目次

臨床的安全性（要旨） 8
1. 医薬品への曝露 17
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 17
1.1.1 製剤及び適応症 18
1.1.2 試験対象集団 18
1.1.3 非臨床開発プログラム 18
1.1.4 臨床薬理 18
1.1.5 臨床的安全性の評価 19
1.1.5.1 有害事象 19
1.1.5.2 臨床検査データ 20
1.1.5.3 心電図データ 20
1.1.5.4 バイタルサイン 21
1.1.5.5 自殺及びうつの評価 21
1.1.5.6 妊娠検査 21
1.1.5.7 曝露状況 21
1.1.5.8 治験薬の曝露期間及びリスク曝露期間 21
1.1.6 臨床試験の概要 22
1.1.6.1 乾癬性関節炎を有する被験者を対象とした第 I 相臨床試験 23
1.1.6.2 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 23
1.1.6.3 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 24
1.1.6.4 他の適応症を対象とした第 II 相及び第 III 相臨床試験の補助的データ 28
1.1.7 安全性データ 28
1.1.7.1 安全性データの併合及び解析方法 28
1.1.7.2 他の適応症を対象とした試験の補助的データ（併合解析に含まれない試験を含む） 29
1.1.7.3 日本人被験者を対象とした安全性サブ併合解析対象集団 29
1.1.8 薬物動態及び免疫原性の評価 30
1.2 乾癬性関節炎を対象とする臨床開発プログラムの全般的な曝露状況 30
1.2.1 Pool SP1 30
1.2.2 Pool SP2 31
1.2.3 実薬参照群 33
1.2.4 被験者の内訳 33
1.2.4.1 Pool SP1 33
1.2.4.2 Pool SP2 34
1.3 人口統計学的特性及びその他の特性 36
1.3.1 選択・除外基準 36
1.3.2 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性 36
1.3.2.1 Pool SP1 37
1.3.2.2 Pool SP2 37
1.3.3 既往歴及び合併症 38
1.3.4 併用薬 39
1.3.4.1 Pool SP1 39

1.3.4.2 Pool SP2 39
1.3.4.3 COVID-19 ワクチン接種 42
2. 有害事象 42
2.1 有害事象の解析 42
2.1.1 有害事象の概要 43
2.1.1.1 Pool SP1 43
2.1.1.2 Pool SP2 44
2.1.1.3 COVID-19 世界的流行の時期別の有害事象の概要 46
2.1.2 比較的よくみられる有害事象 47
2.1.2.1 Pool SP1 47
2.1.2.2 Pool SP2 48
2.1.3 曝露期間別の有害事象 51
2.1.4 重症度別の有害事象 51
2.1.5 治験薬と関連ありと判断された有害事象 52
2.1.6 副作用 52
2.1.7 死亡 53
2.1.8 重篤な有害事象 54
2.1.8.1 Pool SP1 54
2.1.8.2 Pool SP2 55
2.1.9 その他の重要な有害事象 58
2.1.9.1 試験中止に至った有害事象 58
2.1.9.2 その他の注目すべき有害事象 60
2.1.10 器官別又は症候群別有害事象の解析 94
2.1.10.1 Pool SP1 及び Pool SP2 94
2.1.10.2 COVID-19 感染症 95
2.1.11 血漿中 BKZ 濃度トラフ値の四分位別の有害事象 96
2.1.12 抗 BKZ 抗体及び中和抗体の発現状況別の有害事象 96
2.1.13 その他の有害事象の解析 97
2.2 個別有害事象の文章による説明 97
2.3 機器による有害作用の解析 98
3. 臨床検査値の評価 98
3.1 血液学的検査 99
3.1.1 個々の被験者の血液学的検査値の変動 99
3.1.2 顕著な異常値 99
3.1.2.1 Pool SP1 99
3.1.2.2 Pool SP2 100
3.2 血液生化学検査 102
3.2.1 個々の被験者の血液生化学検査値の変動 102
3.2.2 顕著な異常値（肝機能検査値を除く） 102
3.2.2.1 Pool SP1 102
3.2.2.2 Pool SP2 103
4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 105
4.1 バイタルサイン 105
4.1.1 血圧の経時的変動 105

4.1.2 個々の被験者のバイタルサインの変動 105
4.1.3 血圧の顕著な異常 105
4.2 身体検査所見 108
4.3 心電図 108
4.3.1 心電図所見の経時的変動 108
4.3.2 QTcF 延長 108
4.3.3 心電図所見に関連する有害事象 111
4.4 自殺傾向及びうつ病の評価 111
4.4.1 自殺傾向の評価（eC-SSRS） 112
4.4.1.1 Pool SP1 112
4.4.1.2 Pool SP2 112
4.4.2 うつ病の評価 113
4.4.2.1 第 II 相臨床試験のうつの評価（HADS） 113
4.4.2.2 第 III 相臨床試験のうつ病の評価（PHQ-9） 114
5. 特別な患者集団及び状況下における安全性 115
5.1 内因性要因 115
5.1.1 年齢 115
5.1.2 性別 116
5.1.3 人種 117
5.1.4 体重及び BMI 117
5.2 外因性要因 118
5.2.1 地理的地域 119
5.2.2 ベースラインの cDMARD 119
5.3 薬物相互作用 120
5.4 妊娠及び授乳時の使用 120
5.5 過量投与 121
5.6 薬物乱用 121
5.7 治療離脱及びリバウンド 122
5.7.1 治療離脱 122
5.7.2 リバウンド 122
5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 122
5.9 日本人集団の安全性 122
5.9.1 曝露状況 122
5.9.2 被験者の内訳 123
5.9.3 人口統計学的特性及びベースライン特性 123
5.9.3.1 Pool SP1j 123
5.9.3.2 Pool SP2j 123
5.9.4 既往歴及び合併症 124
5.9.5 併用薬 124
5.9.5.1 Pool SP1j 124
5.9.5.2 Pool SP2j 125
5.9.6 有害事象 126
5.9.6.1 有害事象の概要 126
5.9.6.2 比較的よくみられる有害事象 128

5.9.6.3 重症度別の有害事象 130
5.9.6.4 治験薬と関連ありと判断された有害事象 130
5.9.6.5 死亡 130
5.9.6.6 重篤な有害事象 131
5.9.6.7 試験中止に至った有害事象 131
5.9.6.8 その他の注目すべき有害事象 132
5.9.7 臨床検査値の評価 135
5.9.8 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 135
5.9.9 自己注射における安全性の結果 135
6. 市販後データ 136
7. 付録 136
7.1 個別有害事象の経過の詳細の参照先 136
7.2 元資料 137
7.3 各項に含まれない要約表 138

表

表 1-1 乾癬性関節炎を有する被験者を対象とした臨床試験の有害事象の概要（Pool SP1 及び Pool SP2） 13
表 1-2 乾癬性関節炎を有する被験者を対象とした臨床試験の有害事象の概要 （Pool SP2、承認申請時及び更新時） 16
表 1-3 安全性併合解析の概要 29
表 1-4 導入期間の治験薬の曝露期間及びリスク曝露期間（Pool SP1） 31
表 1-5 導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間の治験薬の曝露期間及びリスク曝露期間（Pool SP2、承認申請時及び更新時） 32
表 1-6 導入期間の被験者の内訳及び中止理由（Pool SP1） 33
表 1-7 データカットオフ時点の被験者の内訳及び中止理由（Pool SP2、承認申請時及び更新時） 35
表 1-8 PT 別でいずれかの投与群の被験者の 5%以上が使用していた併用薬（Pool SP1） 39
表 1-9 PT 別でいずれかの投与群の被験者の 5%以上が使用していた併用薬（Pool SP2、承認申請時及び更新時） 41
表 2-1 導入期間の有害事象の概要（Pool SP1） 43
表 2-2 導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間の有害事象の概要（Pool SP2、承認申請時及び更新時） 45
表 2-3 導入期間にいずれかの投与群で発現率が 2%以上の PT 別の有害事象発現率（Pool SP1） 48
表 2-4 導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間にいずれかの投与群で発現率が 2%以上の PT 別の有害事象発現率（Pool SP2、承認申請時及び更新時） 49
表 2-5 副作用の頻度 52
表 2-6 乾癬性関節炎を有する被験者に発現した死亡に至った有害事象一覧 54
表 2-7 導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間に全 BKZ 群で 3 例以上に認められた PT 別の重篤な有害事象発現率（Pool SP2、承認申請時及び更新時） 56
表 2-8 導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間に全 BKZ 群で 2 例以上に認められた PT 別の試験中止に至った有害事象発現率（Pool SP2、承認申請時及び更新時） 59

表 2-9 導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間の重篤な感染症の HLT 別有害事象発現率（Pool SP2、承認申請時及び更新時） 63
表 2-10 導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間の発現率が 2%以上の真菌感染症の PT 別有害事象発現率（Pool SP2、承認申請時及び更新時） 68
表 2-11 導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間の重大な心血管系事象、広範囲の重大な心血管系事象及びその他の心血管系事象の有害事象発現率（Pool SP2、承認申請時及び更新時） 74
表 2-12 導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間の判定委員会の判定を受けた胃腸関連の有害事象発現率（Pool SP2、承認申請時及び更新時） 82
表 2-13 導入期間の治験薬投与後に発現した肝機能検査値の顕著な異常（Pool SP1） 89
表 2-14 導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間の治験薬投与後に発現した肝機能検査値の顕著な異常（Pool SP2、承認申請時及び更新時） 92
表 2-15 SOC 別の有害事象発現率（Pool SP1 及び Pool SP2） 94
表 3-1 導入期間の血液学的検査値の顕著な異常（Pool SP1） 100
表 3-2 導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間の血液学的検査値の顕著な異常（Pool SP2、承認申請時及び更新時） 101
表 3-3 導入期間の肝機能検査値を除く血液生化学検査値の顕著な異常（Pool SP1） 103
表 3-4 導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間の肝機能検査値を除く血液生化学検査値の顕著な異常（Pool SP2、承認申請時及び更新時） 104
表 4-1 導入期間の収縮期血圧及び拡張期血圧の顕著な異常（Pool SP1） 106
表 4-2 導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間の収縮期血圧及び拡張期血圧の顕著な異常（Pool SP2、承認申請時及び更新時） 107
表 4-3 導入期間の QTcF のベースライン後の外れ値（Pool SP1） 108
表 4-4 導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間の QTcF のベースライン後の外れ値（Pool SP2、承認申請時及び更新時） 110
表 5-1 導入期間の有害事象の概要（Pool SP1j） 126
表 5-2 導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間の有害事象の概要（Pool SP2j、承認申請時及び更新時） 127
表 5-3 導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間に 2 例以上に認められた PT 別の有害事象発現率（Pool SP2j、承認申請時及び更新時） 128
表 5-4 注目すべき有害事象の概要（Pool SP1j 及び Pool SP2j） 132
表 7-1 個別有害事象の経過の詳細（承認申請時） 136
表 7-2 個別有害事象の経過の詳細（安全性更新データ） 137

図

図 1-1 試験デザインの概要−PA0008 試験 23
図 1-2 試験デザインの概要−PA0009 試験 24
図 1-3 試験デザインの概要−PA0010 試験 25
図 1-4 試験デザインの概要−PA0011 試験 26
図 1-5 試験デザインの概要−PA0012 試験 27
図 1-6 試験デザインの概要−DV0004 試験 27

略語及び名称一覧表

略語（略称）	内容	
ADR	adverse drug reaction	副作用
AI	auto-injector	オートインジェクター
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AS	ankylosing spondylitis	強直性脊椎炎
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
axSpA	axial spondyloarthritis	体軸性脊椎関節炎
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
CAD	carcinogenicity assessment document	—
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
COVID-19	Coronavirus Disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CV-CAC	Cardiovascular Clinical Event Adjudication Committee	心血管系事象判定委員会
DBL	database lock	データベースロック
EAIR	exposure adjusted incidence rate	曝露期間で補正した 100 人年あたりの有害事象発現率
eC-SSRS	electronic Columbia Suicide Severity Rating Scale	電子版コロンビア自殺評価スケール
EDC	electronic data capture	—
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GGT	gamma-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale	不安及びうつのスクリーニング尺度
HADS-A	Hospital Anxiety and Depression Scale for anxiety	不安のスクリーニング尺度
HADS-D	Hospital Anxiety and Depression Scale for depression	うつのスクリーニング尺度
HLGT	High Level Group Term	高位グループ語
HLT	high level term	高位語
IBD	inflammatory bowel disease	炎症性腸疾患
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IL	interleukin	インターロイキン
ISAP	Integrated Statistical Analysis Plan	統合解析計画書
ISI	Integrated Summary of Immunogenicity	免疫原性に関する統合概要

略語（略称）	内容	
ISS	Integrated Summary of Safety	安全性に関する統合概要
MACE	major adverse cardiovascular event	重大な心血管系事象
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MTX	methotrexate	メトトレキサート
NA	not applicable	該当せず
nr-axSpA	nonradiographic axSpA	X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎
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
PHQ-9	Patient Health Questionnaire 9	こころとからだの質問票
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PR	—	心電図上の P 波と R 波の間の時間
PsA	psoriatic arthritis	乾癬性関節炎
PSO	psoriasis	乾癬
PSUR	Periodic Safety Update Report	定期的安全性最新報告
PT	preferred term	基本語
QRS	—	心電図上の Q 波と S 波の間の時間
QT	—	心電図上の Q 波と T 波の間の時間
QTc	QT interval corrected	補正した QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate using the Fridericia method	Fridericia 法を用いて心拍数で補正した QT 間隔
Q4W	every 4 weeks	4 週間隔
RR	—	心電図上の R 波と R 波の間の時間
SFU	Safety Follow-up	安全性追跡調査
SOC	system organ class	器官別大分類
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
SS	safety syringe	安全機能付シリンジ
(TE)AE	(treatment-emergent) adverse event	(治験薬投与後に発現した)有害事象
TEMA	treatment-emergent markedly abnormal	治験薬投与後に発現した顕著な異常
Th	T helper	T ヘルパー
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
ULN	upper limit of normal	基準範囲上限値
WHO-DD	World Health Organization Drug Dictionary	—

臨床的安全性（要旨）

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 に関わる臨床的安全性の概要であり、axSpA に関わる概要については、M2.7.4-axSpA として別途取り纏めた。

本邦での承認申請に必要な臨床データは、PsA を対象としたビメキズマブ（BKZ）のグローバル臨床開発プログラムにて、PsA を有する日本人被験者も含め集積した。

PsA における安全性に関する統合概要（ISS-PsA）及び本概要に示した BKZ の安全性併合解析は、申請時データカットオフ日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）までの併合データに基づくものである。

PsA を対象とした第 II 相／第 III 相臨床試験の最も包括的な安全性併合解析対象集団である Pool SP2 のデータを更新し、BKZ の安全性の追加情報として本概要に含めた。更新データは、PA0010 試験の長期安全性データ（52 週間の治療期間及び安全性追跡調査期間のデータ）、PA0011 試験の安全性追跡調査期間までの安全性データ、並びに PA0012 試験の更新データカットオフ日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）までの安全性データから成る［詳細は、安全性更新データ（要旨）を参照］。

日本人被験者から成るサブ併合解析対象集団（Pool SP2j）の安全性の結果、及び PA0012 試験（データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に組み入れられた日本人被験者の BKZ の自己注射による安全性の結果に関する追加情報も含めた。安全性データの更新に伴い、Pool SP2j に含まれるデータも Pool SP2 のデータと同様に更新した。

個々の試験の結果は M2.7.6-PsA 及び個々の CSR に示した。

本概要では、PsA 患者を対象とした BKZ の臨床開発プログラムで得られた安全性データを示す。第 III 相臨床試験のデータカットオフについては 1.1.6.3 項に示し、併合解析 Pool SP1、Pool SP2 及び Pool S3 に基づく ISS-PsA については 1.1.7.1 項で検討する。

上記のデータからは、PsA 患者に対する BKZ 治療の良好な忍容性が示され、その安全性プロファイルは尋常性乾癬患者で示された結果と一致しており、新たな安全性シグナルは認められなかった。

曝露状況及び解析対象集団

PsA を対象とした臨床開発プログラムでは、合計 1401 例の PsA を有する成人被験者に BKZ が投与された。この BKZ の曝露状況は、医薬品規制調和国際会議（ICH）E1 ガイドラインに規定される要件どおり、PsA に対する BKZ の安全性プロファイルを評価するために十分であった。

BKZ の安全性評価には、主に 2 つの併合解析対象集団を用いた。

- Pool SP1：主要な安全性併合解析対象集団であり、PsA を有する被験者を対象とした 2 つの第 III 相臨床試験を併合して、Week 16 までの BKZ 160mg 4 週間隔（Q4W）投与とプラセボ（PBO）の投与を比較した。
- Pool SP2：PsA を有する被験者を対象とした 2 つの第 II 相臨床試験及び 3 つの第 III 相臨床試験（うち、2 試験が進行中）を併合して、非盲検期間を含む長期継続投与時の BKZ 160mg Q4W の安全性を要約した。

BKZ を投与された被験者数は、主要な安全性併合解析対象集団である Pool SP1 全体で 698 例、より包括的な併合解析対象集団である Pool SP2 全体で 1401 例であり、総リスク曝露期間はそれぞれ 218.7 人年及び 2217.5 人年であった。

Pool S3 は BKZ による副作用の検出の裏付けを目的とした併合解析対象集団であり、BKZ の各疾患適応症の臨床開発プログラムに含まれる第 III 相 PBO 対照臨床試験（リウマチ性疾患の PsA を対象とした PA0010 試験及び PA0011 試験並びに axSpA を対象とした AS0010 試験及び AS0011 試験、皮膚科疾患の尋常性乾癬を対象とした PS0009 試験及び PS0013 試験）の Week 16（導入期間）までのデータを併合した。

PsA を対象とした臨床開発プログラム全体で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同様であり、生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（bDMARD）による治療対象となる活動性 PsA 患者集団の特性を反映していた。

BKZ の最初の承認取得（2021 年 8 月 20 日）以降、直近の定期的安全性最新報告（PSUR）のデータロック日までの市販後の BKZ 曝露量（臨床試験を除く）については、最新の PSUR に示した。PSUR では、6 ヵ月おきにデータを収集し解析する。調査対象期間中、有効性又は安全性、若しくはその両方に関連する知見は認められず、既承認の中等度～重度の尋常性乾癬の適応症での BKZ のベネフィット・リスクバランスは変わらず良好であった。

有害事象の概要

全体の安全性データは、BKZ の作用機序及び試験対象集団から想定されるものであった。Pool SP1 及び Pool SP2 から得られた安全性データの比較では、BKZ の曝露期間の延長に伴う有害事象発現リスクの上昇は認められなかった。PsA を対象とした第 III 相臨床開発プログラムで検討した投与方法（BKZ 160mg を Q4W で投与）は忍容性が良好であり、すべての試験を通じて有害事象のために試験を中止した被験者の割合は小さかった。Pool SP1 及び Pool SP2 の有害事象の概要及び注目すべき有害事象を表 1-1 に示した。

- Pool SP1 及び Pool SP2 共に、BKZ を投与した被験者でよくみられた有害事象は、鼻咽頭炎及び上気道感染であった。
- 16 週間の PBO 対照導入期間では、有害事象発現率は PBO 群（44.3%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（52.3%）で高かった。BKZ 160mg Q4W 群で有害事象発現率が高かった理由は、主に器官別大分類（SOC）「感染症および寄生虫症」によるものであり、特に MedDRA 高位語（HLT）の「上気道感染」及び「カンジダ感染」に該当する有害事象が多くみられた。高度の有害事象発現率は全体的に低く、BKZ 160mg Q4W 群及び PBO 群で同程度であった。治験薬と関連ありと判断された有害事象発現率は BKZ 160mg Q4W 群で高く、主に HLT「カンジダ感染」に該当する有害事象によるものであった。
- PsA を対象とした臨床開発プログラムを通じて、BKZ を投与した 3 例の死亡が報告された［基本語（PT）：外傷性ショック、急性心筋梗塞及び突然死］。死因に特定の傾向は認められず、いずれの事象も治験薬と関連なしと判断された。
- 16 週間の PBO 対照導入期間では、重篤な有害事象発現率が低く、BKZ 160mg Q4W 群（1.7%）及び PBO 群（0.7%）で同程度であった。Pool SP2 では全 BKZ 群（Pool SP2 に含めたいずれかの試験で、いずれかの BKZ 投与を受けたすべての被験者を含む）の重篤な有害事象発現率は 9.1%であり、長期投与に伴い曝露期間で補正した場合も発現率の上昇は認めら

れなかった。よくみられた重篤な有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」、「胃腸障害」、「筋骨格系および結合組織障害」及び「傷害、中毒および処置合併症」であった。

- Pool SP1 及び Pool SP2 共に試験中止に至った有害事象発現率は全体的に低く、長期投与に伴い曝露期間で補正した場合も発現率の上昇は認められなかった。PBO 対照導入期間の試験中止に至った有害事象発現率は、BKZ 160mg Q4W 群（1.4%）及び PBO 群（0.7%）で同程度であった。試験中止に至った有害事象は複数の SOC に渡っており、明らかな傾向は認められなかった。Pool SP2 では、全 BKZ 群の試験中止に至った有害事象発現率は低かった（4.8%、曝露期間で補正した発現率は 3.1/100 人年）。全 BKZ 群で最もよくみられた試験中止に至った有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」1.5%であり、次いで「胃腸障害」0.9%及び「皮膚および皮下組織障害」0.7%であった。
- 年齢、性別、体重及び人種の部分集団別に有害事象を解析した結果、安全性プロファイルは全体集団とおおむね一致していた。
- PsA を対象とした臨床開発プログラムでは、すべての試験で抗 BKZ 抗体の発現をモニタリングした。全体的に、抗 BKZ 抗体及び中和抗体は、PsA に対する BKZ の安全性プロファイルに臨床的に重要な影響を及ぼさなかった。
- Pool S3 の解析結果から、副作用と考えられる新たな有害事象は特定されず、尋常性乾癬のデータに基づく現在の企業中核データシートの情報が引き続き有効とされた。

注目すべき有害事象

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

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

感染症

感染症は、PsA を対象とした臨床開発プログラムで最もよくみられた有害事象であった。発現したほとんどの感染症は非重篤で、重症度は軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止には至らなかった。曝露期間で補正した場合も、長期投与に伴う感染症のリスクの上昇は認められなかった。

- 重篤な感染症：Pool SP2 の重篤な感染症の発現率は全体的に低かった（全 BKZ 群で 1.9%、曝露期間で補正した発現率は 1.2/100 人年）。Pool SP1 の PBO 群で重篤な感染症は認められなかった。

  感染症の種類及び発現率は、PsA 患者集団で想定される重篤な感染症のリスクとおおむね一致した。発現した事象のほとんどは皮膚（蜂巣炎、膿瘍）、耳及び消化管感染に関連していた。ほとんどの事象は試験中止に至らず、データカットオフ時点で重篤な感染症の転帰は 2 件（Pool SP1 の気管支炎及び Pool SP2 の感染性滑液包炎が各 1 件）を除き、いずれも回復であった。

  重篤な感染症の発現率は、PA0010 試験の実薬参照群の結果（アダリムマブ群で 1.4%、1.44/100 人年）と同程度であった。

- 日和見感染症（結核を含む）：発現したすべての日和見感染症は、日和見性疾患に分類される限局性の粘膜皮膚真菌症であった。これらの日和見感染症は、真菌感染症に対する粘膜防御において近年明らかになったインターロイキン（IL）-17 の役割に基づき、BKZ の作用機序から想定されるものであった。

  BKZ を投与した被験者で活動性結核の報告はなかった。

- 真菌感染症：BKZ の作用機序と合致して、真菌感染症（主に口腔カンジダ症）の発現率は PBO 群及び実薬参照群（アダリムマブ）と比較して BKZ 160mg Q4W 群で高かった。発現したすべての真菌感染症は限局性粘膜皮膚真菌症であり、全身性の真菌感染症は認められなかった。概して、真菌感染症は経口又は局所の抗真菌薬治療後に消失し、治験薬の投与中断を必要としなかった。ほとんどの真菌感染症は非重篤で、重症度は軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止には至らなかった。

悪性腫瘍

PsA を対象とした臨床開発プログラムでは、悪性腫瘍の発現率は低かった（Pool SP2 の全 BKZ 群で 1.0%、曝露期間で補正した発現率は 0.6/100 人年）。発現した悪性腫瘍の種類に全体的な傾向は認められず、PsA 患者集団で想定される発現率と比較して悪性腫瘍のリスク上昇を示唆する傾向はみられなかった。治験薬と関連ありと判断された悪性腫瘍はなかった。

重大な心血管系事象

心血管系疾患及びそのリスク因子と PsA との間に既知の関連があることから、UCB は独立した外部の心血管系事象判定委員会による判定を含む心血管系事象の綿密な調査を実施した。

Pool SP1 では、BKZ 160mg Q4W 群及び PBO 群共に重大な心血管系事象と判定された有害事象は認められなかった。Pool SP2 では、全 BKZ 群の 9 例（0.6%、曝露期間で補正した発現率は 0.4/100 人年）に重大な心血管系事象と判定された有害事象が認められた。

全体として、PsA 患者集団で想定される重大な心血管系事象の発現率と報告された発現率（0.6%、0.4/100 人年）は一致していた。このリスクには経時的な変化が認められず、非致死性の事象により試験中止に至った被験者は認められなかった。重大な心血管系事象と判定されたすべての有害事象は、複数の心血管系リスク因子（高血圧、高脂血症、著しい喫煙歴、BMI 高値等）を有する被験者に発現した。ほとんどの重大な心血管系事象は治験薬と関連なしと判断された。データカットオフ後に治験実施医療機関が有害事象の報告名を変更したため、追加で 1 件（虚血性脳卒中）が重大な心血管系事象と判定された。

PA0010 試験の実薬参照群（アダリムマブ）では、重大な心血管系事象は認められなかった。

好中球減少症

作用機序から予測されるとおり、BKZ 投与後に好中球減少症が認められた。好中球減少症に該当する有害事象発現率は低く（2.4%、曝露期間で補正した発現率は 1.5/100 人年）、発現した好中球減少症のほとんどは、重症度が軽度又は中等度で、一過性であり、BKZ 投与を継続中に多くの事象が軽快した。治験薬投与後に発現した顕著な好中球数低値（1.0×10^9/L 未満）は、BKZ を投与した 30 例（2.1%）に認められた。BKZ 投与で発現した顕著な好中球数低値は、いずれも重篤な感染症に関連するものではなかった。

自殺念慮及び自殺行為

UCB は自殺傾向に関する綿密なプロスペクティブ調査を実施した。調査では、発現した事象が自殺念慮及び自殺行為の基準に該当するかを判定するため、独立した外部の神経精神系事象判定委員会が神経精神系事象に該当する有害事象（すべての死亡を含む）及び自殺評価スケールの顕著な異常スコアを判定した。BKZ 投与下で自殺念慮及び自殺行為と判定された有害事象発現率は非常に低く、PsA 患者集団で想定される自殺念慮及び自殺行為のリスクと比較して発現率が上昇するエビデンスは認められなかった。PsA を対象とした臨床開発プログラムでは、BKZ を投与した被験者で自殺既遂は認められなかった。Pool SP2 の全 BKZ 群では、自殺念慮及び自殺行為と判定された有害事象が 1 件（自殺行為）認められた。

PsA を対象とした臨床試験では、SOC の「精神障害」で特定された有害事象の種類、又は質問票を介した継続中の神経精神系事象のモニタリングのデータに特定の傾向は認められなかった。

炎症性腸疾患

PsA と炎症性腸疾患との既知の関連を考慮し、UCB は独立した外部の炎症性腸疾患判定委員会を設置して消化管事象の綿密な調査を実施した。炎症性腸疾患判定委員会は、盲検下で炎症性腸疾患に該当する可能性のある有害事象を評価した。全体的に BKZ を投与した被験者で炎症性腸疾患のリスク上昇は認められなかった。Pool SP2 の全 BKZ 群では、3 例（0.2%）が「definite IBD」、4 例（0.3%）が「probable IBD」と判定された。「definite IBD」又は「probable IBD」と判定された 7 例のうち、1 例のみが有害事象により治験薬の投与を中止した。残りの 6 例はいずれも治験薬の投与を継続し、その後は再燃することなく個々の試験を完了した。合計 14 例が試験組入れ時に炎症性腸疾患の既往歴又は合併症を有していた。そのうち、1 例のみが試験期間中に「definite IBD」と判定された事象を発現した。

過敏症

過敏症反応はすべてのモノクローナル抗体の注射製剤で潜在的なリスクであり、アナフィラキシー反応、一般的な過敏症及び注射部位反応に関連する事象を詳しくモニタリングした。

- 急性アナフィラキシー反応の報告はなかった。
- 16 週間の PBO 対照導入期間に、過敏症反応について包括的に調査した結果、過敏症反応に該当する有害事象発現率は PBO 群（1.7%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（3.6%）で高く、HLT「皮膚炎および湿疹」に該当する PT が最もよくみられた。これらの事象の多くは非重篤で、重症度は軽度又は中等度であり、試験中止には至らなかった。
- Pool SP2 の全 BKZ 群では注射部位反応に該当する有害事象発現率は低く（2.3%）、他の投与群と同程度であった。重症度はいずれも軽度又は中等度であり、試験中止には至らなかった。

肝臓系事象及び肝機能検査値上昇

IL-17 阻害が肝毒性を引き起こすことは想定されないが、UCB は独立した外部の肝臓系事象判定委員会を設置した。肝臓系事象判定委員会はすべてのトランスアミナーゼの顕著な上昇（ALT 又は AST が基準範囲上限値の 5 倍超）を盲検下でレビューし、BKZ との関連性を評価した。

Pool SP1 では肝障害に関連する有害事象発現率は低く、16 週間の PBO 対照導入期間では BKZ 160mg Q4W 及び PBO 群で同程度であった。曝露期間で補正した肝障害の有害事象発現率は、Pool SP1 の BKZ 160mg Q4W 群（13.1/100 人年）と比較して、Pool SP2 の第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群で

は 6.3/100 人年であり、経時的なリスクの上昇は認められなかった。これら 3 つの投与群で発現した肝臓系の有害事象のほとんどは、肝機能検査値異常の報告であった。

BKZ 投与後に認められた肝機能検査値上昇の多くは、重症度が軽度又は中等度で、一過性であった。単発で高度かつ重篤な肝酵素上昇が発現した被験者には、いずれも交絡因子又は他の要因が認められた。BKZ を投与した被験者のうち 1 例が Hy's Law の基準に該当したが、他の要因（アルコールの過剰摂取）が考えられたため、Hy's Law の基準に該当する症例とはみなされなかった。

Pool SP2 では全 BKZ 群の 16 例（1.1%）に基準範囲上限値 5 倍超の ALT 又は AST が 1 回以上認められた。このうち 11 例はメトトレキサート（MTX）を投与中であった。いずれも他の要因又は 1 つ以上の強い交絡因子が認められるか、BKZ との関連を示唆する時間経過又は傾向が認められなかった。ほぼ全例（15/16 例）が無症候性であり、1 例のみに疲労及び手湿疹の症状が報告され、後に脂肪性肝炎による肝腫大と診断された。

肝臓系事象判定委員会により治験薬投与後に発現した肝酵素の顕著な上昇（ALT 又は AST が基準範囲上限値の 5 倍超）と判定された 16 例のうち、12 例は治験薬と「おそらく関連なし」、4 例は「関連あるかもしれない」と判断された。BKZ 投与と「確実に関連あり」、「関連がある可能性が高い」、又は「おそらく関連あり」と判断された被験者はいなかった。また、BKZ 投与後の肝機能検査値上昇に何らかの傾向は認められなかった。

肝臓系事象及び肝機能検査値の顕著な異常について包括的に評価した結果、肝毒性及び高度の薬物性肝障害の可能性は認められなかった。

安全性に関連する他の観察項目

血液学的検査、血液生化学検査、バイタルサイン及び心電図検査の結果、安全性に関するシグナル及び懸念等は認められなかった。

結論

PsA を対象とした臨床開発プログラムで得られた安全性データは、BKZ の作用機序及び試験対象集団から想定されるものであった。PsA を有する被験者への BKZ 160mg Q4W 投与は忍容性が良好であり、その安全性プロファイルは尋常性乾癬患者を対象に実施した第 III 相臨床試験で得られた結果と一致していた。

表 1-1　乾癬性関節炎を有する被験者を対象とした臨床試験の有害事象の概要（Pool SP1 及び Pool SP2）

	Pool SP1[a]				Pool SP2[b]	
	PBO 群 N=413 100 人年=1.28		BKZ 160mg Q4W 群 N=698 100 人年=2.19		全 BKZ 群 N=1401 100 人年=22.18	
パラメータ	n (%)	EAIR	n (%)	EAIR	n (%)	EAIR
すべての有害事象	183 (44.3)	198.0	365 (52.3)	245.9	1081 (77.2)	143.5
すべての重篤な有害事象	3 (0.7)	2.3	12 (1.7)	5.5	127 (9.1)	6.0
すべての試験中止に至った有害事象	3 (0.7)	2.3	10 (1.4)	4.6	67 (4.8)	3.1
死亡	0	NA	0	NA	3 (0.2)	0.1
注目すべき有害事象						
重篤な感染症	0	NA	3 (0.4)	1.4	26 (1.9)	1.2
真菌感染症 (HLGT)	4 (1.0)	3.1	32 (4.6)	15.0	199 (14.2)	10.0
カンジダ感染 (HLT)	2 (0.5)	1.6	18 (2.6)	8.3	118 (8.4)	5.6
真菌感染 NEC (HLT)	2 (0.5)	1.6	13 (1.9)	6.0	86 (6.1)	4.1

パラメータ	Pool SP1[a]				Pool SP2[b]	
	PBO 群 N=413 100 人年=1.28		BKZ 160mg Q4W 群 N=698 100 人年=2.19		全 BKZ 群 N=1401 100 人年=22.18	
	n (%)	EAIR	n (%)	EAIR	n (%)	EAIR
白癬感染 (HLT)	0	NA	1 (0.1)	0.5	5 (0.4)	0.2
日和見感染症	0	NA	0	NA	17 (1.2)	0.8
悪性腫瘍 (SMQ)	2 (0.5)	1.6	1 (0.1)	0.5	14 (1.0)	0.6
重大な心血管系事象[c]	0	NA	0	NA	9 (0.6)	0.4
顕著な異常 (好中球数低値)	1 (0.2)	NA	5 (0.7)	NA	30 (2.1)	NA
神経精神系事象 (自殺念慮及び自殺行為)	0	NA	0	NA	1 (<0.1)	0.0
炎症性腸疾患 (definite and probable)	0	NA	0	NA	7 (0.5)	0.3
過敏症反応 (SMQ)	7 (1.7)	5.5	25 (3.6)	11.7	132 (9.4)	6.4
アナフィラキシー反応	0	NA	0	NA	0	NA
注射部位反応 (HLT)	3 (0.7)	2.3	8 (1.1)	3.7	32 (2.3)	1.5
肝臓系事象[d]	11 (2.7)	8.7	28 (4.0)	13.1	130 (9.3)	6.3
肝機能検査 (HLT)	11 (2.7)	8.7	22 (3.2)	10.2	103 (7.4)	4.9
基準範囲上限値 5 倍超の ALT 又は AST	0	NA	4 (0.6)	NA	16 (1.1)	NA

BKZ：ビメキズマブ、EAIR：曝露期間で補正した 100 人年あたりの有害事象発現率、NA：該当せず、OLE：非盲検継続投与
PBO：プラセボ、PsA：乾癬性関節炎

a Pool SP1: data to assess safety of bimekizumab vs placebo through Week 16 in Phase 3 placebo-controlled studies (PA0010, PA0011)

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

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

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

Data sources: ISS Table 5.1.1, ISS Table 5.1.2, ISS Table 5.1.3, ISS Table 5.1.4.1, ISS Table 5.1.5, ISS Table 5.1.9.1.1, ISS Table 5.1.9.1.2, ISS Table 5.1.9.1.3, ISS Table 5.1.9.2.1, ISS Table 5.1.9.3.1, ISS Table 5.1.9.5.1, ISS Table 5.1.9.6.2, ISS Table 5.1.9.7.1.1, ISS Table 5.1.9.7.2.1, ISS Table 5.1.9.7.3.1, ISS Table 5.1.9.8, ISS Table 5.2.1, ISS Table 5.2.2, ISS Table 5.2.3, ISS Table 5.2.4.1, ISS Table 5.2.5, ISS Table 5.2.9.1.1, ISS Table 5.2.9.1.2, ISS Table 5.2.9.1.3, ISS Table 5.2.9.2.1, ISS Table 5.2.9.3.1, ISS Table 5.2.9.5.1, ISS Table 5.2.9.6.2, ISS Table 5.2.9.7.1.1, ISS Table 5.2.9.7.2.1, ISS Table 5.2.9.7.3.1, ISS Table 5.2.9.8, ISS Table 6.1.3.1, ISS Table 6.1.4.1, ISS Table 6.2.3.1, ISS Table 6.2.4.1,

安全性更新データ（要旨）

安全性更新データは、主に PsA を対象とした第 II 相／第 III 相臨床試験の最も包括的な安全性併合解析対象集団である Pool SP2 のデータを更新したものである。この更新データは、申請時データカットオフ時点で継続中であった PA0010 試験（52 週間の第 III 相臨床試験）の長期安全性データを含む。PA0010 試験は現在完了しており、Pool SP2 の更新に安全性追跡調査期間完了までのすべてのデータ（データベースロック：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）を含めた。また、完了した第 III 相臨床試験である PA0011 試験のすべての安全性追跡調査データ（データベースロック：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）並びに PA0010 試験及び PA0011 試験の非盲検継続投与試験である PA0012 試験のデータカットオフ時点（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、PA0010 試験で最後に組み入れられた被験者が Week 52 を完了した時点）のすべての安全性データも含めた。安全性の概要を更新するため、Pool SP2 の更新では、これらのデータと第 II 相臨床試験である PA0008 試験及び PA0009 試験から得たデータを組み合わせた。

BKZ に対する評価を実施中の他の適応症（尋常性乾癬、体軸性脊椎関節炎及び化膿性汗腺炎）を対象とした進行中の臨床開発プログラムのデータは含んでいない。申請時データカットオフ日から安全性データ更新時までの間に、これらの他の適応症で完了した試験はなかった。

死亡、中止に至った有害事象、重篤な有害事象、注目すべき有害事象及び妊娠に関して、申請時データカットオフ以降、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（PA0012 試験）及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（PA0010 試験）までに新規に発現又は情報が更新された事象が報告されたすべての被験者の経過の詳細を示した。

安全性更新データカットオフ時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で、総リスク曝露期間は第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群で 2094.4 人年、第 II 相／第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群で 2590.8 人年及び全 BKZ 群で 2664.0 人年であった（申請時データカットオフ時点の総リスク曝露期間は、それぞれ 1647.9 人年、2144.4 人年及び 2217.5 人年）。

第 II 相及び第 III 相臨床試験で BKZ の曝露期間が 12 ヵ月以上となった被験者は合計 1143 例であった（申請時データカットオフ時点では 986 例）。Pool SP2 の有害事象の概要及び注目すべき有害事象（承認申請時及び更新時）を表 1-2 に示した。

主な安全性の結論を以下に要約する。

- 更新時の BKZ の安全性プロファイルは、承認申請時に提出したデータと一致していた。新たな安全性に関する懸念は認められなかった
- 更新時の曝露期間で補正した有害事象発現率は、承認申請時のデータと同程度であり、BKZ の曝露期間の延長に伴う有害事象発現リスクの上昇は示唆されなかった
- 更新時の曝露期間で補正した試験中止に至った有害事象発現率は、承認申請時のデータと同程度であり、BKZ の良好な忍容性が引き続き示された
- 新たな死亡の報告はなかった
- 承認申請時のデータで認められた重篤な有害事象の傾向に変化はみられず、重篤な有害事象発現リスクの経時的な上昇は認められなかった
- 重篤な感染症発現リスクの上昇は認められなかった。新たに蜂巣炎、腎盂腎炎、急性腎盂腎炎及びコロナウイルス感染の発現が報告された
- 真菌感染症発現リスクの上昇は認められなかった。新たに発現した事象のほとんどは重症度が軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止に至ったものはなかった。全身性の真菌感染症の報告はなかった
- 承認申請時のデータと同様に、新たに報告された日和見感染症は限局性の粘膜皮膚真菌症であった。活動性結核の報告はなかった
- 新たに 6 件の悪性腫瘍が報告された。発現した悪性腫瘍の種類に特定の傾向は認められなかった。全体的に悪性腫瘍発現リスクの経時的な上昇を示唆する傾向は認められなかった
- 新たに重大な心血管系事象と判定された有害事象（虚血性脳卒中）が 1 件報告された。重大な心血管系事象発現リスクの経時的な上昇は認められなかった
- 好中球減少症発現リスクの経時的な上昇は認められなかった。治験薬投与後に発現した好中球数の顕著な異常は、いずれも一過性のものであった
- 新たに自殺念慮及び自殺行為に関連する事象が 1 件報告された
- 新たに「definite IBD」又は「probable IBD」と判定された事象の報告はなかった
- 承認申請時のデータと同様に、更新時にもアナフィラキシーの報告はなかった。過敏症及び注射部位反応発現リスクの経時的な上昇は認められなかった
- 肝臓系事象及び肝機能検査値上昇発現リスクの経時的な上昇は認められなかった。新たに Hy’s Law の基準に該当した被験者は認められず、重篤な肝臓系事象の報告はなかった。新たに基準範囲上限値 5 倍超の ALT 又は AST 上昇が 4 件認められた。4 件はいずれも基準範囲

上限値 5 倍超の AST 上昇であり、このうち 3 件は AST 上昇が認められたのと同じ来院日に基準範囲上限値 5 倍未満の ALT 上昇も認められた

- 全体的に、更新時の治験薬投与後に発現した血液学的検査及び血液生化学検査の顕著な異常値に、承認申請時のデータと比較して臨床的に意味のある違いは認められなかった。血液学的検査及び血液生化学検査の顕著な異常値の発現率は低かった
- PK、抗 BKZ 抗体及び中和抗体の評価で、承認申請時に示した結論と異なる新たな変化は認められなかった

結論として、PsA を対象とした臨床開発プログラムで得られた安全性データは、BKZ の作用機序及び試験対象集団から想定されるものであった。PsA を有する被験者への BKZ 160mg Q4W 投与は忍容性が良好であり、その安全性プロファイルは尋常性乾癬患者を対象に実施した第 III 相臨床試験で得られた結果と一致していた。

表 1-2 乾癬性関節炎を有する被験者を対象とした臨床試験の有害事象の概要（Pool SP2、承認申請時及び更新時）

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

パラメータ	申請時データ [a]		更新時データ [b]	
	Pool SP2 [c]		Pool SP2 [c]	
	全 BKZ 群 N=1401 100 人年=22.18		全 BKZ 群 N=1413 100 人年=26.64	
	n (%)	EAIR	n (%)	EAIR

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

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

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

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

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

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

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

日本人集団に関する結論

PsA を有する日本人集団における安全性データは、第 II 相／第 III 相臨床試験の PsA を有する全体集団で認められた安全性プロファイルと一致しており、新たな安全性シグナルは認められなかった。日本人集団の安全性の結果については 5.9 項に示した。日本人集団での BKZ の忍容性は、長期投与した場合も含め良好であった。

BKZ を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、想定外の安全性に関する懸念又はシグナルは認められなかった。

これまでに集積したすべての安全性データ（安全性更新データを含む）、及び検討した被験者集団間で BKZ の安全性プロファイルが同様であったことから、日本人集団における BKZ の安全性プロファイルは、BKZ の既知の安全性プロファイルと一致していると考えられた。

1. 医薬品への曝露

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

BKZ は、活動性 PsA 成人患者に対する治療薬として開発されている。本概要では、安全性の併合解析に重点を置いて BKZ の全体的な安全性プロファイルの解析結果を示し、活動性 PsA に対する治療薬としての BKZ の使用について確認する。詳細な安全性の解析結果（すべての図表や一覧を含む）は、ISS-PsA に示した。

本邦での承認申請にあたり、PA0012 試験に組み入れられた PsA を有する日本人集団の自己注射に関する結果を本概要に示した。自己注射に関する結果の詳細については、PA0012 Japan Self-administration CSR 及び M2.7.6-PsA に示した。

BKZ の臨床開発プログラムとして実施した臨床試験の概要を、以下の各項及び M5.2（臨床試験一覧表）に示した。

安全性更新データには、データカットオフ時点までに入手した PA0012 試験のすべての安全性データに加え、完了した第 II 相／第 III 相臨床試験（PA0008 試験、PA0009 試験、PA0010 試験及び PA0011 試験）から得たすべての安全性データを含めた。

1.1.1 製剤及び適応症

BKZ は、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（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 はセクキヌマブ及びイキセキズマブ（選択的抗 IL-17A モノクローナル抗体）、又はブロダルマブ（抗 IL-17 受容体 A モノクローナル抗体）といった他の IL-17 標的薬とは異なる薬剤として位置づけられる。IL-17A を標的とする抗体薬では、乾癬、PsA 及び AS に対する有効性が示されているが、これまでのところ、IL-17A 及び IL-17F の両方の活性を選択的かつ強力に阻害する抗体薬は承認されていない。しかし、ヒトの *in vitro* モデルで示されたように、BKZ による IL-17A 及び IL-17F 両方の中和は 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 は欧州連合を含む様々な国／地域で、中等度～重度の尋常性乾癬の治療薬として製造販売承認を取得しており、本邦では尋常性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症の治療薬として承認されている。現在、その他の国／地域でも、中等度～重度の尋常性乾癬を適応症とする承認審査が行われている。UCB は PsA を有する成人患者に対する治療薬として BKZ を開発中であり、これと並行して、炎症性疾患である axSpA 及び化膿性汗腺炎を対象とした臨床開発プログラムも進行中である。また、小児の尋常性乾癬を対象とした臨床開発プログラムも進行中である。

1.1.2 試験対象集団

BKZ の第 II 相及び第 III 相臨床開発プログラムの試験対象集団は、PsA を有する成人被験者から成る。PsA を対象とした第 III 相臨床試験は、PsA を有する 2 つの患者集団［bDMARD の治療歴がない被験者（PA0010 試験）及び 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）の被験者（PA0011 試験）］から BKZ の安全性及び有効性に関する十分なエビデンスを得る目的でデザインされた。

PA0010 試験、PA0011 試験及び PA0012 試験には PsA を有する日本人被験者が組み入れられた。PA0012 試験は PA0010 試験及び PA0011 試験の非盲検継続投与試験である。

1.1.3 非臨床開発プログラム

非臨床開発プログラムの結果は、尋常性乾癬を適応症とした医薬品製造販売承認申請の一環として提出した。尋常性乾癬を適応症とした初回承認申請時に提出した Carcinogenicity Assessment Document（CAD）については、乾癬、PsA 及び AS を対象とした IL-17 経路を標的とする抗体薬の使用に関する最新の文献情報に基づき更新した（M4.2.3.4.3 項に添付）。

1.1.4 臨床薬理

PsA を有する被験者を対象とした BKZ の臨床薬理プロファイルは、尋常性乾癬の臨床開発プログラムで認められた結果と一致していた。PsA、axSpA 及び尋常性乾癬患者の BKZ の PK データを

用いた母集団 PK モデルでは、各疾患適応症の間で PK パラメータに臨床的に重要な差は認められなかった。BKZ を静脈内又は皮下に単回又は反復投与した時の PK には線形性が認められ、用量依存的な曝露量が示された。

すべての臨床試験で抗 BKZ 抗体の発現状況を評価し、第 III 相臨床試験では中和抗体の発現状況を評価した。BKZ の安全性に対して、抗 BKZ 抗体及び中和抗体による臨床的に意味のある影響は認められなかった（2.1.12 項）。

PA0011 試験（安全性追跡調査期間を含む）、PA0010 試験（Week 24 以降の結果を含む）及び PA0012 試験（安全性更新データカットオフまでを含む）から入手した PK、抗 BKZ 抗体及び中和抗体データの評価で、承認申請時に示した結論と異なる新たな変化は認められなかった（2.1.11 項及び 2.1.12 項）。抗 BKZ 抗体及び中和抗体の更新データは ISI Update に示した。

1.1.5 臨床的安全性の評価

すべての臨床試験で有害事象（2 項）、臨床検査値（3 項）、バイタルサイン（4.1 項）、心電図検査（4.3 項）、質問票を介した自殺傾向及びうつ病の評価（4.4 項）を含む安全性の評価を行った。

すべての評価は各治験実施計画書に規定した来院時に行い、詳細は以下の ISS-PsA の各項［Section 4.6（有害事象）、Section 4.7（臨床検査値）、Section 4.8（心電図）、Section 4.9（バイタルサイン及び身体測定）、Section 4.10（自殺傾向）、Section 4.11（うつ）］に示した。なお、身体所見及び体重は主に ISS-PsA Section 8.2 で検討した。

1.1.5.1 有害事象

被験者の曝露期間で補正した治験薬投与後に発現した有害事象、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象並びに他の安全性評価項目（有害事象の重症度及び頻度）を解析した。各治験実施計画書に規定した来院時に有害事象を収集した。治験薬投与後に発現した有害事象は、治験薬の初回投与日から最終投与後 140 日まで（安全性追跡調査期間 20 週間を含む）に発現した有害事象と定義した。

有害事象は MedDRA に基づき用語をコーディング（SOC、HLT、PT）した。BKZ の臨床開発プログラム全体を通して、有害事象名のコーディングには臨床試験間で異なる MedDRA バージョンが用いられた。併合解析のため、併合解析に含めた臨床試験のすべての有害事象は MedDRA バージョン 19.0 を用いてコーディングした。治験薬投与後に発現した有害事象、よくみられる有害事象及び治験薬と関連ありと判断された有害事象の詳細及び定義については ISS-PsA Section 4.6.1 及び PsA における Safety Update 統合解析計画書（Safety Update ISAP-PsA）Section 4.5.4.1 に示した。

曝露期間で補正したリスク曝露期間（日数）は、PsA における統合解析計画書（ISAP-PsA Section 4.4.2.2）及び Safety Update ISAP-PsA Section 4.5.4.1.4 に示したとおり算出した。これらの定義を曝露期間で補正した有害事象のすべての要約に用いた。

また、治験薬投与後に発現した有害事象について部分集団別［年齢、性別、人種、体重、BMI、地理的地域及びベースラインの従来型疾患修飾性抗リウマチ薬（cDMARD）］（ISS-PsA Section 4.6.1.10）、BKZ の曝露期間別（ISS-PsA Section 4.6.1.8）、血漿中 BKZ 濃度トラフ値別（ISS-PsA Section 4.6.1.11）、抗 BKZ 抗体の発現状況別（ISS-PsA Section 4.6.1.12）及び中和抗体の発現状況

別（ISS-PsA Section 4.6.1.13）に要約した。同様に、安全性更新データでも、治験薬投与後に発現した有害事象について部分集団別（年齢、性別、人種、体重、BMI、地理的地域及びベースラインの cDMARD）（Safety Update ISAP-PsA Section 4.5.4.1.5）、BKZ の曝露期間別（Safety Update ISAP-PsA Section 4.5.4.1.7）、血漿中 BKZ 濃度トラフ値別（Safety Update ISAP-PsA Section 4.5.4.1.5.1）、抗 BKZ 抗体の発現状況別（Safety Update ISAP-PsA Section 4.5.4.1.5.2）及び中和抗体の発現状況別（Safety Update ISAP-PsA Section 4.5.4.1.5.3）に要約した。

注目すべき有害事象としてあらかじめ選定した有害事象については、BKZ の臨床開発プログラムにおけるすべての臨床試験で解析し、併合解析では重点的に解析を実施した。注目すべき有害事象には、感染症（重篤な感染症、日和見感染症、真菌感染症及び結核）、悪性腫瘍、判定された重大な心血管系事象、好中球減少症、判定された自殺念慮及び自殺行為、判定された炎症性腸疾患、過敏症（アナフィラキシー、他の過敏症反応及び注射部位反応を含む）、肝臓系事象／肝機能検査値上昇を含めた。なお、注目すべき有害事象の基準に該当した有害事象は、治験責任医師による治験薬との関連の有無の判断に関わらず、すべて解析に含めた。注目すべき有害事象の定義及び選定については ISS-PsA Section 4.6.1.9 及び Safety Update ISAP-PsA Section 4.5.4.1.9 に示した。

盲検下で実施したすべての第 II 相及び第 III 相臨床試験におけるデータモニタリング委員会、並びに盲検下及び非盲検下で実施したすべての第 II 相及び第 III 相臨床試験における心血管系事象判定委員会、神経精神系事象判定委員会及び炎症性腸疾患判定委員会等、外部の独立した委員会が定期的に安全性データのレビュー及びモニタリングを行った。データモニタリング委員会、心血管系事象判定委員会、神経精神系事象判定委員会及び炎症性腸疾患判定委員会等の綱領は各試験の CSR に含めた。

IL-17 阻害が肝毒性を引き起こすことは想定されないが、独立した外部の肝臓系事象判定委員会を設置し、すべてのトランスアミナーゼ上昇（ALT 又は AST が基準範囲上限値の 5 倍超）を盲検下でレビューし、BKZ との関連性を評価した。判定のための事象選択の基準及び判定手順の詳細は、肝臓系事象判定委員会の綱領に示した。

1.1.5.2 臨床検査データ

すべての臨床試験で、各治験実施計画書に規定した来院時に臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）及び妊娠検査に用いるための血液検体及び尿検体を採取した。多施設共同試験の各治験実施医療機関ではおおむね検体の分析に中央臨床検査を用いた。詳細は ISS-PsA Section 3.2 及び Section 4.7 に示した。更新データに関する詳細は Safety Update ISAP-PsA Section 4.5.5 に示した。血液学的検査及び血液生化学検査の結果は、それぞれ 3.1 項及び 3.2 項で検討したが、尿検査の併合解析は実施しなかった。

1.1.5.3 心電図データ

PsA を有する被験者を対象とした臨床試験では、12 誘導心電図検査を様々な評価時点で実施した。第 III 相臨床試験では、すべての心電図検査は各地域の治験実施医療機関で行われ、中央で判読された。QTc の外れ値の定義は ISS-PsA Section 4.8.2 に示した。更新データに関する詳細は Safety Update ISAP-PsA Section 4.5.6 に示した。

1.1.5.4 バイタルサイン

収縮期血圧及び拡張期血圧は、治験実施計画書に規定した時点の採血前及び投与前（該当する場合）に座位にて測定した。血圧の顕著な異常の定義は ISS-PsA Section 4.9 に示した。更新データに関する詳細は Safety Update ISAP-PsA Section 4.5.7 に示した。

1.1.5.5 自殺及びうつの評価

自殺念慮及び自殺行為について、すべての臨床試験で電子版コロンビア自殺評価スケール（eC-SSRS）を用いて評価した。質問票は被験者による自己入力式で、訓練を受けた治験スタッフが評価した。eC-SSRS は自殺念慮及び自殺行為の評価を実施したすべての来院時に用いられた。詳細は ISS-PsA Section 3.5.1.3 及び Section 4.10 に示した。更新データに関する詳細は Safety Update ISAP-PsA Section 4.5.8 に示した。

うつの発現については、第 II 相臨床試験で不安及びうつのスクリーニング尺度（HADS）を用いて評価した。第 III 相臨床試験では、規制当局からのフィードバックに基づき、うつのスクリーニング、診断、モニタリング及び重症度測定のための多目的な評価方法である、こころとからだの質問票（PHQ-9）を用いて評価した。詳細はそれぞれ ISS-PsA Section 3.5.1 及び Section 4.11 に示した。更新データに関する詳細は Safety Update ISAP-PsA Section 4.5.9 に示した。

1.1.5.6 妊娠検査

妊娠の可能性があるすべての女性被験者に対して、避妊の有無に関わらず、スクリーニング時に血清検査及び各治験実施計画書に規定した他の来院時に血清又は尿検査による妊娠検査を実施した（ISS-PsA Section 3.2.1）。妊娠は、完了している臨床試験については各 CSR に示し、実施中の臨床試験については安全性データベースからのカットオフデータに含めた。

1.1.5.7 曝露状況

各臨床試験での曝露状況を表 1-4 に示した。詳細は ISS-PsA Section 4.5 に示した。更新データに関する詳細は Safety Update ISAP-PsA Section 4.5.3.1.1 に示した。

1.1.5.8 治験薬の曝露期間及びリスク曝露期間

Pool SP1、Pool SP2 及び Pool S3 の曝露期間及びリスク曝露期間の定義は ISS-PsA Section 4.5.1 に示した。

曝露期間別（4 ヵ月間隔）に要約する際のカテゴリーは、第 III 相臨床試験における導入期間［16 週間（4 ヵ月）］と同じ解析間隔を繰り返すこととした（詳細は ISS-PsA Section 4.5.2）。

更新データに関しては、Safety Update ISAP-PsA Section 4.5.3.1.1.1 及び Section 4.5.3.1.1.2 に示したとおりに、曝露期間及びリスク曝露期間の解析結果を要約した。

1.1.6 臨床試験の概要

本概要に示した Pool SP1 及び Pool SP2 のデータは、PsA 患者を対象に実施した BKZ の臨床試験データを元資料とした。すべての安全性併合解析について、詳細を 1.1.7 項に示した。すべての臨床試験の投与に関する情報は ISS-PsA Section 2.2 及び Section 2.3 に示した。

PsA を有する成人被験者における BKZ の安全性の裏付けに使用された試験を以下に示す。

PsA を有する被験者を対象とした試験

- 第 I 相試験（完了：PA0007 試験）
- 第 II 相試験（完了：PA0008 試験）及び非盲検継続投与試験（完了：PA0009 試験）
- 第 III 相 PBO 対照試験（完了：PA0010 試験及び PA0011 試験）
- PA0010 試験及び PA0011 試験を完了した被験者を対象とした実施中の第 III 相非盲検継続投与試験（PA0012 試験）
- 自己注射用製剤を用いた PA0012 試験のサブスタディ（完了：DV0004 試験）

その他の適応症を対象とした試験（詳細は、ISS-PsA Section 4.2 を参照）

- AS を有する被験者を対象とした第 IIb 相 PBO 対照試験（完了：AS0008 試験）
- AS を有する被験者を対象とした第 IIa 相試験（完了：AS0013 試験）
- 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 PBO 及び実薬対照試験（完了：PS0009 試験）
- 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 PBO 対照試験（完了：PS0013 試験）
- AS0008 試験を完了した AS を有する適格な被験者を対象とした第 II 相非盲検継続投与試験（実施中：AS0009 試験）
- nr-axSpA を有する被験者を対象とした第 III 相 PBO 対照試験（完了：AS0010 試験）及び AS を有する被験者を対象とした第 III 相 PBO 対照試験（完了：AS0011 試験）
- 実施中の第 III 相試験
  - 尋常性乾癬を有する被験者（PS0014 試験及び PS0015 試験）及び尋常性乾癬を有する韓国人被験者（PS0032 試験）を対象とした試験
  - AS0010 試験又は AS0011 試験のいずれかを完了した nr-axSpA 又は AS を有する被験者を対象とした非盲検継続投与試験（AS0014 試験）
  - 化膿性汗腺炎を有する被験者を対象とした PBO 対照試験（HS0003 試験及び HS0004 試験）並びに HS0003 試験及び HS0004 試験を完了した被験者を対象とした非盲検試験（HS0005 試験）

更新データは、申請時データカットオフ時点で継続中であった PA0010 試験（52 週間の第 III 相臨床試験）の長期安全性データを含む。PA0010 試験は現在完了しており、更新に安全性追跡調査期間完了までのすべてのデータ（データベースロック：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）を含めた。また、完了した第 III 相臨床試験である PA0011 試験のすべての安全性追跡調査データ（データベースロック：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び PA0010 試験及び PA0011 試験の非盲検継続投与試験である PA0012 試

験のデータカットオフ時点（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）のすべての安全性データも含めた。安全性の概要を更新するため、これらの第 III 相臨床試験データと第 II 相臨床試験である PA0008 試験及び PA0009 試験から得たデータを組み合わせた。安全性併合解析対象集団である Pool SP2 については詳細を 1.1.7.1 項に示した。

1.1.6.1 乾癬性関節炎を有する被験者を対象とした第 I 相臨床試験

PsA を有する被験者を対象とした第 I 相臨床試験として、1 試験（PA0007 試験）実施しており、当該試験の CSR は尋常性乾癬を適応症とした初回承認申請資料に含めた。試験デザインは ISS-PsA Section 2.1.1.1 に示した。

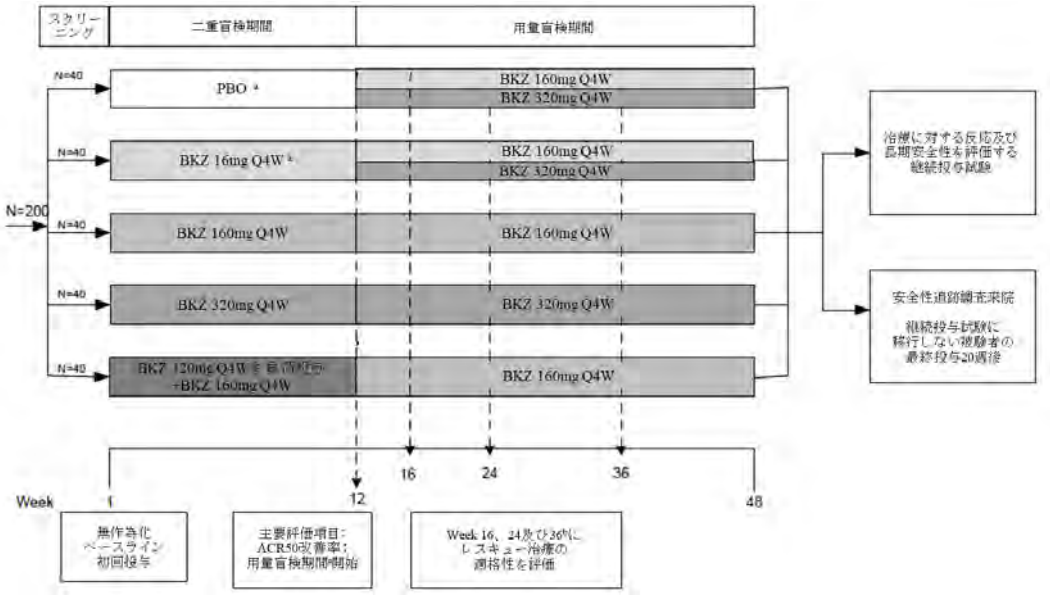
1.1.6.2 乾癬性関節炎を有する被験者を対象とした第 II 相臨床試験

PsA を有する被験者を対象とした第 II 相臨床開発プログラムには、完了した第 II 相臨床試験が 2 試験（PA0008 試験及び PA0009 試験）含まれた。

試験デザインの詳細は ISS-PsA Section 2.2.1 に示した。試験デザインの概要を図 1-1（PA0008 試験）及び図 1-2（PA0009 試験）に示した。

PA0008 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 相臨床開発プログラムにおける用量選択及び臨床指標を導くためのものであった。

図 1-1 試験デザインの概要–PA0008 試験



BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ

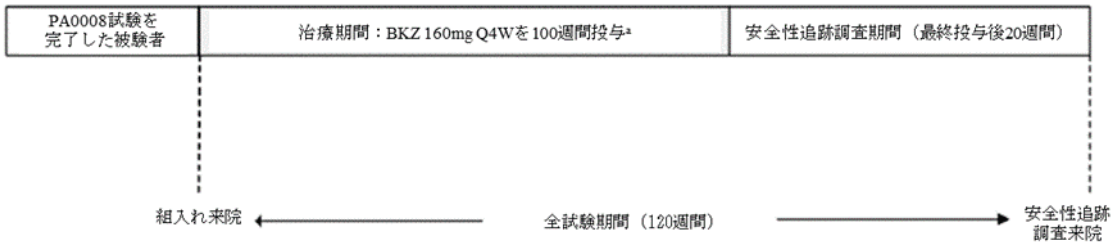
a After 12 weeks of double-blind treatment, study participants randomized to placebo and bimekizumab 16mg dose were rerandomized to receive either bimekizumab 160mg or bimekizumab 320mg. Study participants randomized to bimekizumab 160mg or bimekizumab 320mg continued to receive their originally randomized dose and study participants randomized to the bimekizumab 320mg (loading dose) +160mg treatment arm continued 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 do not show an improvement in tender and swollen joint counts (as defined in the protocol) were eligible to receive rescue therapy.

Data source: PA0008 CSR Figure 3-1

PA0009 試験は、PA0008 試験を完了した PsA を有する被験者を対象に BKZ の長期安全性、忍容性及び有効性を評価する多施設共同、非盲検継続投与試験であった。

図 1-2 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 be 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.
Data source: PA0009 CSR Figure 3-1

1.1.6.3 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 PBO 対照試験

PA0010 試験及び PA0011 試験は、PsA を有する被験者を対象に、それぞれ 52 週間及び 16 週間に渡って 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、並行群間、PBO 対照試験であった。PA0010 試験には、実薬参照群（アダリムマブ）も含まれた。

PA0010 試験及び PA0011 試験共に 16 週間の PBO 対照二重盲検期間が設けられた。これらの試験では、PsA の分類基準に基づく活動性 PsA の診断を有し、圧痛関節数が 3 関節以上及び腫脹関節数が 3 関節以上の成人患者を参加適格とした。両試験の選択基準は、1）PsA 又は乾癬のいずれかに対し 1～2 剤の TNFα 阻害薬を用いた治療で効果不十分又は不耐容であった者（PA0011 試験のみ）、2）bDMARD の治療歴がない者（PA0010 試験のみ）の 2 点を除き同一であった。また、両試験で使用した治験薬の用量、剤型及び Week 0～16 までの投与スケジュールは同一であった。

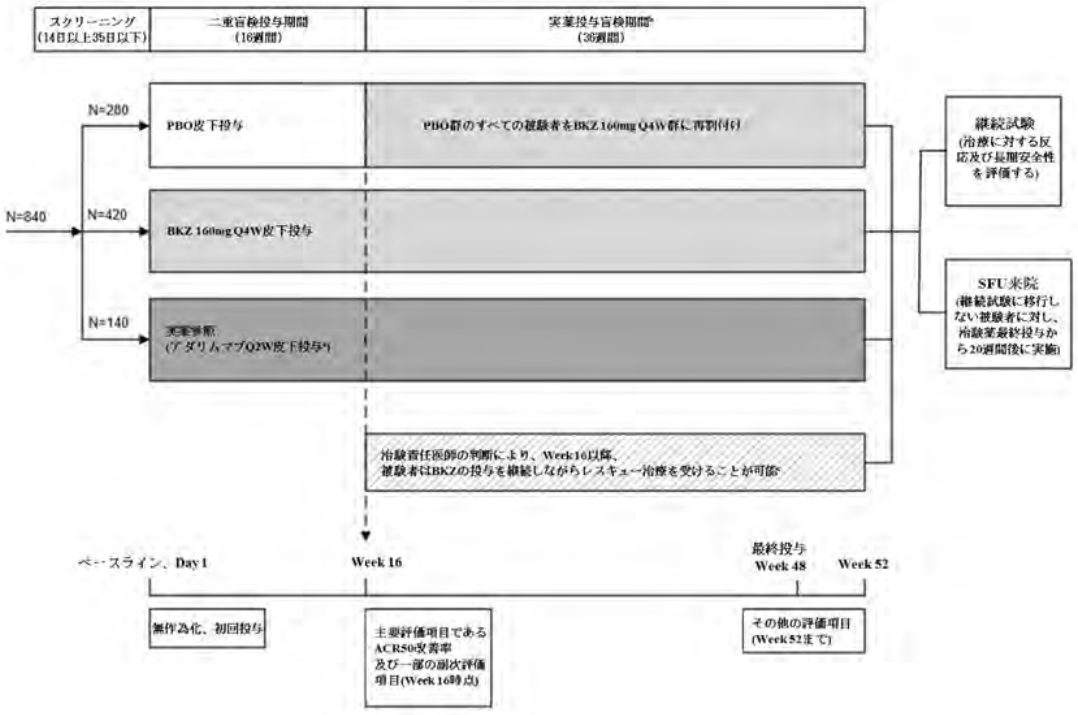
PA0010 試験では、最後に組み入れられた被験者が Week 24 を完了した時点で中間解析を実施した。この Week 24 の中間解析に基づき Week 24 中間報告書を作成し、承認申請用データとして提示した。この中間解析には、Week 24 データカットオフ（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）までに得られたすべての安全性データが含まれた。Week 24 カットオフ時点で、PA0010 試験の 75%の被験者が Week 52 に到達していた。また、すべての被験者が試験完了後に最終解析を実施し、最終報告書を作成し、承認審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構へ提出した。最終報告書には Week 52 までのすべての有効性及び安全性データ、並びに安全性追跡調査期間のすべてのデータが含まれる。

PA0011 試験の投与期間（Week 0～16）は PBO 対照であった。PA0011 試験では、最後に組み入れられた被験者が Week 16 を完了した時点で中間解析を実施した。承認申請用の Week 16 中間解析には、データカットオフ（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）時点で安全性追跡調査期間に参加中又は完了した被験者から得られたデータを含む Week 16 までのすべての安全性データが含まれた。Week 16 中

間解析のデータベースロック時点で安全性追跡調査期間に参加中の被験者は 3 例のみであった。安全性追跡調査期間のデータを含むすべてのデータは、PA0011 試験の最終報告書に含めた。

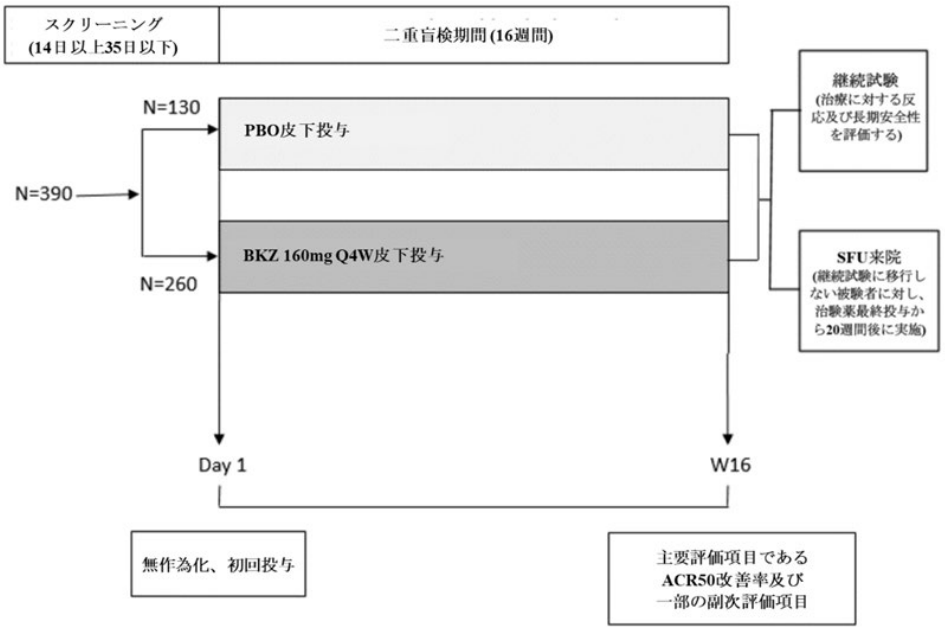
PA0010 試験及び PA0011 試験の試験デザインに関する詳細は、PA0010 Week 24 CSR Section 3 及び PA0011 CSR Section 3 にそれぞれ示した。試験デザインの概要を図 1-3（PA0010 試験）及び図 1-4（PA0011 試験）に示した。

図 1-3　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
a Adalimumab dosing is presented in the PA0010 Week 24 CSR Section 3.6.
b After 16 weeks of double-blind treatment, study participants will enter the Active Treatment-Blind Period. All study participants randomized to placebo will be reallocated to receive bimekizumab 160mg Q4W. Study participants randomized to bimekizumab 160mg Q4W will continue to receive their originally randomized dose. Study participants randomized to active-reference (adalimumab) will continue with their active treatment.
c Permitted rescue therapy was defined in the protocol.
Data source: PA0010 Week 24 CSR Figure 3-1

図 1-4 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
Data source: PA0011 CSR Figure 3-1

第 III 相非盲検継続投与試験

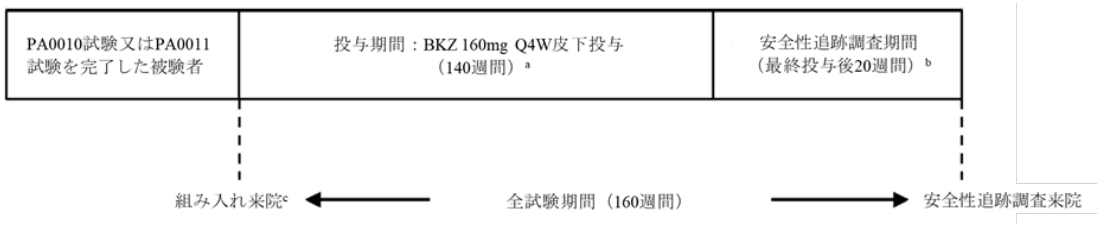
PA0012 試験は、先行する第 III 相臨床試験（PA0010 試験及び PA0011 試験）のいずれか 1 試験を完了した PsA を有する被験者を対象に BKZ の長期安全性、忍容性及び有効性を評価する実施中の第 III 相多施設共同、非盲検継続投与試験であった。

本試験で被験者は、先行試験の BKZ 用量である BKZ 160mg Q4W 投与を受けた。本試験により、PsA を有する試験対象集団における BKZ の長期安全性、忍容性及び有効性の継続データを収集することが可能となる。

データカットオフ日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）までに得られた PA0012 試験のデータを含めた。

試験デザインに関する詳細は PA0012 Japan Self-administration CSR に示した。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–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 will attend study visits at the study site every 4 weeks 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 every 4 weeks 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.
Data source: PA0012 Japan Self-administration CSR Figure 3-1

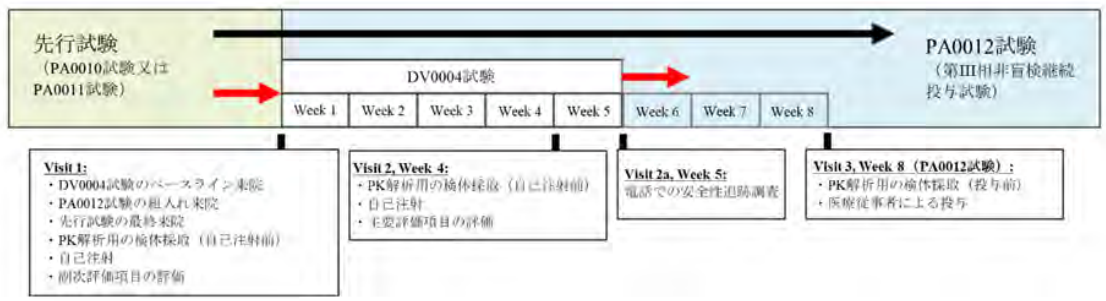
本邦での承認申請にあたり、日本人被験者の自己注射のデータを示すため、PA0012 試験に組み入れられた日本人被験者のデータの中間報告書（PA0012 Japan Self-administration CSR、データカットオフ日 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）を作成した。なお、本報告書作成後に治験実施計画書が改訂され、本邦における治療期間が 192 週間（約 3.7 年）に延長された（PA0012 Protocol Amendment 2.2）。

自己注射用製剤を用いた PA0012 試験のサブスタディ

DV0004 試験は、完了した第 III 相、多施設共同、非盲検、無作為化試験（欧州及び北米での PA0012 試験のサブスタディ）であった。DV0004 試験では、PsA を有する成人被験者を対象に、BKZ 注射液の自己皮下注射用製剤［安全機能付シリンジ 1mL（SS-1mL）又はオートインジェクター1mL（AI-1mL）］を安全かつ効果的に使用できるかを評価した。本試験は本邦では実施しなかった。

試験デザインに関する詳細は DV0004 CSR Section 3 に示した。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–DV0004 試験



SFU：安全性追跡調査
Note: The DV0004 substudy ends after the Week 5 SFU phone call. The Week 8 pre-injection PK sample is collected in PA0012.
Data source: DV0004 CSR Figure 3-3

1.1.6.4 他の適応症を対象とした第 II 相及び第 III 相臨床試験の補助的データ

PsA 以外の適応症を対象とした BKZ の第 II 相及び第 III 相臨床開発プログラムの概要は ISS-PsA Section 2.3 に示した。承認申請に用いた他の適応症を対象とした試験の安全性データの概要は、1.1.7.2 項及び ISS-PsA Table 4-2 に示した。

1.1.7 安全性データ

1.1.7.1 安全性データの併合及び解析方法

本項では、選択した部分集団における安全性を検討すると共に、併合した被験者集団を用いてより高い精度で BKZ の安全性を要約するために実施した安全性併合解析で、第 II 相及び第 III 相臨床試験をどのように併合したかを示し、その概要を表 1-3 に示した。解析及び併合の詳細はそれぞれ ISAP-PsA Section 4.5 及び Section 3.1.2 に示した。

本概要では、以下のとおり、PsA を有する被験者の併合解析対象集団のデータに重点を置いて安全性を評価した。

- Pool SP1：主要な安全性併合解析対象集団であり、PsA を有する被験者集団を対象に Week 16 までの BKZ の安全性を PBO と比較し要約するために設定した
- Pool SP2：非盲検期間を含む長期継続投与時の BKZ の安全性を要約するために設定した。この併合解析対象集団を用いることで、PsA を有する被験者集団における BKZ 160mg Q4W 投与時の安全性データの包括的概要を提示した

更に、補助的な安全性併合解析対象集団である Pool S3 が、PsA、axSpA 及び尋常性乾癬を対象とした第 III 相 PBO 対照臨床試験データから、疾患適応症横断的に Week 16 までの BKZ の安全性を PBO と比較し要約するために設定された。Pool S3 は主に、Pool SP1 と併せてすべての適応症のデータを検討することで、新たに特定される BKZ の副作用の有無についての情報を得ることが主な用途であり、Pool S3 に基づく要約は、選択された項目のみの補助的な要約となる。

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

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

表 1-3　安全性併合解析の概要

併合解析対象集団	併合した臨床試験	併合した投与群	併合した試験期間	併合解析の目的
SP1/ ISS-PsA Section 4.1.1	PA0010 試験 [a] PA0011 試験	・ PBO 群 ・ BKZ 160mg Q4W 群	導入期間 (Week 0～16)	主要な安全性併合解析対象集団であり、PsA を有する被験者集団を対象に Week 16 までの BKZ の安全性を PBO と比較し要約する
SP2/ ISS-PsA Section 4.1.2	PA0008 試験 PA0009 試験 PA0010 試験 [b] PA0011 試験 PA0012 試験	・ 第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 [c] ・ 第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 [c] ・ 全 BKZ 群 [d]	導入期間 維持期間 非盲検継続投与期間	PsA を有する被験者集団を対象に BKZ の安全性について最も包括的な概要を提示する
S3/ ISS-PsA Section 4.1.3	AS0010 試験 AS0011 試験 PA0010 試験 PA0011 試験 PS0009 試験 PS0013 試験	リウマチ性疾患領域 [e] ・ PBO 群 ・ BKZ 160mg Q4W 群 皮膚科疾患領域 [f] ・ PBO 群 ・ BKZ 320mg Q4W 群 全体 ・ PBO 群 ・ 全 BKZ 群	導入期間 (Week 0～16)	BKZ 臨床開発プログラムの第 III 相 PBO 対照臨床試験におけるリウマチ性疾患領域（PsA 及び axSpA）及び皮膚科疾患領域（尋常性乾癬）の Week 16 までの BKZ の安全性を PBO と比較し要約する

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

1.1.7.2　他の適応症を対象とした試験の補助的データ（併合解析に含まれない試験を含む）

他の適応症を対象とした試験の安全性データの概要は ISS-PsA Table 4-2 に示した。尋常性乾癬及び axSpA を対象とした完了している試験の安全性データは、ISS-PsA Table 12-3 に示した。承認申請時点で実施中の他の適応症を対象とした盲検試験及び非盲検継続投与試験については、安全性データベース（カットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）から入手した未知で重篤な副作用の疑いを M5.3.5.3 項（SUSAR Listing）に一覧として示した。また、表 1-3 に記述したように、尋常性乾癬及び axSpA を対象とした第 III 相 PBO 対照試験は、PsA を対象とした第 III 相 PBO 対照試験と共に Pool S3 に併合した。

1.1.7.3　日本人被験者を対象とした安全性サブ併合解析対象集団

本邦での承認申請を裏付ける日本人被験者の安全性を検討するため、本項に詳細を示したように、PA0010 試験、PA0011 試験及び PA0012 試験から入手した日本人被験者の安全性データを併合した。PA0008 試験及び PA0009 試験には日本人被験者は含まれなかった。

- Pool SP1j：Pool SP1 の安全性サブ併合解析対象集団であり、PsA を有する日本人集団を対象に Week 16 までの BKZ の安全性を PBO と比較し要約するために設定した
- Pool SP2j：Pool SP2 の安全性サブ併合解析対象集団であり、PsA を有する日本人集団を対象に BKZ の長期安全性を要約するために設定した

安全性更新データでは、Pool SP2j の要約を更新することで、BKZ 投与を受けたすべての PsA を有する日本人被験者における長期投与及び安全性データを示した。導入期間のみを併合した Pool SP1j については、申請時データカットオフ時点ですべて完了しているため、安全性更新データでは取り上げなかった。

日本人被験者を対象とした安全性サブ併合解析対象集団の結果は 5.9 項に示した。

1.1.8 薬物動態及び免疫原性の評価

PK 及び免疫原性の評価の詳細は M2.7.2-PsA 1.3 項及び免疫原性に関する統合概要（ISI Section 6）に示した。

1.2 乾癬性関節炎を対象とする臨床開発プログラムの全般的な曝露状況

PsA を対象とした臨床開発プログラムにおける全般的な曝露状況は、ICH E1 ガイドラインの要件を満たし、BKZ のベネフィット及びリスクの綿密な評価のために十分なデータであった。

Pool SP1 及び Pool SP2 について曝露状況を要約した（併合に関する詳細は 1.1.7 項）。

1.2.1 Pool SP1

導入期間の治験薬の曝露期間及びリスク曝露期間（Pool SP1）を表 1-4 に示した。

Pool SP1 では、導入期間の治験薬の曝露期間（中央値）は BKZ 160mg Q4W 群及び PBO 群共に 112.0 日であった。PA0010 試験及び PA0011 試験では、被験者を BKZ 160mg Q4W 群及び PBO 群にそれぞれ 3：2 及び 2：1 の割合で無作為化したことから予測されたとおり、総リスク曝露期間は PBO 群（128.5 人年）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（218.7 人年）で高かった。

表 1-4 導入期間の治験薬の曝露期間及びリスク曝露期間（Pool SP1）

	PBO 群 N=413	BKZ 160mg Q4W 群 N=698
曝露期間 (日)		
n	413	698
平均値 (標準偏差)	109.1 (13.94)	110.4 (9.68)
中央値	112.0	112.0
最小値, 最大値	14, 121	26, 133
総リスク曝露期間 (人年)	128.5	218.7

BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ
Data source: ISS Table 4.1.1

1.2.2 Pool SP2

導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間の治験薬の曝露期間及びリスク曝露期間（Pool SP2）を表 1-5 に示した。

Pool SP2 全体での導入期間、維持期間及び非盲検継続投与期間を通した治験薬曝露量は予測されたとおりであり、安全性評価のために十分な曝露量であった。

治験薬の曝露期間（中央値）は、第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群、第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群及び全 BKZ 群で、それぞれ 505.0 日、602.0 日及び 607.0 日（以下同順）であった。データカットオフ時点で治験薬の曝露期間が 12 ヵ月以上となった被験者は、それぞれ 811 例、986 例及び 990 例であった。また、総リスク曝露期間はそれぞれ 1647.9 人年、2144.4 人年及び 2217.5 人年であった。

安全性更新データの要約

安全性更新データでは、承認申請時から新たに 12 例（先行試験でアダリムマブ群に割り付けられ、PA0012 試験に移行した被験者）を Pool SP2 に含めた。全 BKZ 群（1413 例）の総リスク曝露期間は 2664.0 人年であった［申請時データカットオフ時点の全 BKZ 群（1401 例）の総リスク曝露期間は 2217.5 人年］。

表 1-5 導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間の治験薬の曝露期間及びリスク曝露期間（Pool SP2、承認申請時及び更新時）

	申請時データ [a]			更新時データ [b]		
	第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=1197	第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=1395	全 BKZ 群 N=1401	第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=1209	第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=1407	全 BKZ 群 N=1413
曝露期間 (日)						
n	1197	1395	1401	1209	1407	1413
平均値 (標準偏差)	490.7 (247.56)	535.8 (275.45)	552.2 (295.34)	618.3 (272.30)	645.0 (281.04)	660.8 (294.52)
中央値	505.0	602.0	607.0	617.0	721.0	727.0
最小値, 最大値	1, 955	1, 1092	1, 1107	12, 1087	12, 1092	12, 1107
曝露期間 (月)、n (%)						
>0	1197 (100)	1395 (100)	1401 (100)	1209 (100)	1407 (100)	1413 (100)
≥4	1094 (91.4)	1285 (92.1)	1289 (92.0)	1152 (95.3)	1343 (95.5)	1347 (95.3)
≥8	933 (77.9)	1117 (80.1)	1124 (80.2)	1085 (89.7)	1269 (90.2)	1276 (90.3)
≥12	811 (67.8)	986 (70.7)	990 (70.7)	968 (80.1)	1143 (81.2)	1147 (81.2)
≥16	619 (51.7)	790 (56.6)	793 (56.6)	812 (67.2)	983 (69.9)	986 (69.8)
≥20	537 (44.9)	702 (50.3)	707 (50.5)	647 (53.5)	812 (57.7)	817 (57.8)
≥24	294 (24.6)	457 (32.8)	462 (33.0)	541 (44.7)	704 (50.0)	709 (50.2)
≥36	0	2 (0.1)	5 (0.4)	1 (<0.1)	3 (0.2)	6 (0.4)
総リスク曝露期間 (人年)	1647.9	2144.4	2217.5	2094.4	2590.8	2664.0

BKZ：ビメキズマブ、DBL：データベースロック、SFU：安全性追跡調査

Note: For duration of exposure, 1 month is defined as 30 days.

Note: Treatment groups are defined as follows:

- Phase 3 BKZ 160mg Q4W treatment group includes data from all study participants while treated with bimekizumab 160mg Q4W during PA0010, PA0011, and PA0012
- Phase 2/3 BKZ 160mg Q4W treatment group includes data from all study participants while treated with bimekizumab 160mg Q4W during the Phase 2 and Phase 3 studies PA0008, PA0009, PA0010, PA0011, and PA0012 (including study participants in PA0008 with a bimekizumab 320mg loading dose at Baseline)
- The BKZ Total treatment group includes data from all study participants while treated with any bimekizumab regimen during PA0008, PA0009, PA0010, PA0011, and PA0012 (including the limited exposures to bimekizumab 16mg Q4W and 320mg Q4W in Phase 2 PA0008).

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

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

Data source: ISS Table 4.2.1.1, Safety Update Table 4.2.1.1

1.2.3 実薬参照群

PA0010 試験には実薬参照群（アダリムマブ）が設けられ、二重盲検投与期間と実薬投与盲検期間を合わせたアダリムマブ群の被験者数は 140 例であった。アダリムマブ群での治験薬の曝露期間（中央値）は 363.0 日であり、総リスク曝露期間は 130.7 人年であった（PA0010 Week 24 CSR Table 11-3）。

安全性更新データの要約

PA0010 試験の安全性追跡調査期間データベースロック時点（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で、アダリムマブ群の治験薬の曝露期間（中央値）は 364.0 日であり、総リスク曝露期間は 136.8 人年であったアダリムマブ群の安全性データは PA0010 Final CSR に示し、安全性更新データでは取り上げなかった。

1.2.4 被験者の内訳

併合解析では、試験の中止理由として有害事象、効果不十分、追跡不能、同意撤回、治験実施計画書からの逸脱及びその他を含めた。Pool SP1 及び Pool SP2 の被験者の内訳を要約した。被験者の内訳の要約及び解析方法の詳細は ISS-PsA Section 4.3 に示した。

Pool SP1 及び Pool SP2 で試験を中止した被験者の割合は小さかった。Pool SP1 で最も多かった中止理由は同意撤回であり、Pool SP2 で最も多かった中止理由は有害事象であった。

1.2.4.1 Pool SP1

導入期間の被験者の内訳及び中止理由（Pool SP1）を表 1-6 に示した。

BKZ 160mg Q4W 群で試験を中止した被験者の割合は小さく（2.9%）、PBO 群（4.1%）でも同程度であった。主な中止理由は同意撤回［BKZ 160mg Q4W 群で 1.0%、PBO 群で 1.9%（以下同順）］、有害事象（それぞれ 1.4%及び 0.5%）及び効果不十分（それぞれ 0.1%及び 1.0%）であった。上記以外の理由で試験を中止した被験者の割合は両投与群共にいずれも小さく、同程度であった（ISS-PsA Table 1.1）。

表 1-6 導入期間の被験者の内訳及び中止理由（Pool SP1）

	PBO 群 N=413 n (%)	BKZ 160mg Q4W 群 N=698 n (%)	全被験者 N=1111 n (%)
導入期間開始例	413 (100)	698 (100)	1111 (100)
導入期間完了例	396 (95.9)	678 (97.1)	1074 (96.4)
導入期間中止例	17 (4.1)	20 (2.9)	37 (3.3)
中止理由			
有害事象	2 (0.5)	10 (1.4)	12 (1.1)
効果不十分	4 (1.0)	1 (0.1)	5 (0.5)
治験実施計画書からの逸脱	0	0	0
追跡不能	2 (0.5)	0	2 (0.2)
同意撤回	8 (1.9)	7 (1.0)	15 (1.4)
その他	1 (0.2)	2 (0.3)	3 (0.3)

BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ
Note: Details related to “Other” reasons for study discontinuation are provided in ISS Listing 1.1.
Data source: ISS Table 1.1

1.2.4.2 Pool SP2

データカットオフ時点の被験者の内訳及び中止理由（Pool SP2）を表 1-7 に示した。

Pool SP2 の被験者の内訳は、被験者が参加した最後の試験に基づいている。つまり、先行試験と継続投与試験の両方（例えば、PA0010 試験と PA0012 試験）に参加した被験者の場合、継続投与試験での内訳を要約し、先行試験のみに参加した被験者の場合、先行試験での内訳を要約した。そのため、「データカットオフ時点の完了例」の被験者数が少ないのは、PA0010 試験を継続中（維持期間中）、若しくは PA0010 試験又は PA0011 試験を完了後に第 III 相継続投与試験（PA0012 試験）を継続中の被験者の割合が大きいことを示している。

第 II 相臨床試験の PA0008 試験及び PA0009 試験は、データカットオフ時点でいずれも完了していた。そのため、試験を完了した被験者の割合は、第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群（1.6%）と比較して第 II 相／第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群及び全 BKZ 群（いずれも 13.3%）で大きかった。

全 BKZ 群で試験を中止した被験者の割合は 11.1%であった。最も多く認められた中止理由は有害事象（4.6%）であり、次いで同意撤回（3.8%）及び効果不十分（1.4%）であった（ISS-PsA Table 1.2.1）。

安全性更新データの要約

Pool SP2 の被験者の内訳を要約した。更新データの被験者の内訳の解析に関する詳細は Safety Update ISAP-PsA Section 4.1 に示した。

更新データでは、Pool SP2 の被験者の内訳は被験者が参加した最後の試験に基づいており、この方法は承認申請時に用いた方法と同じである。更新データの試験継続例は、いずれも PA0012 試験に参加している被験者であった。

第 II 相臨床試験の PA0008 試験及び PA0009 試験は、データカットオフ時点でいずれも完了していた。そのため、試験を完了した被験者の割合は、第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群（1.6%）と比較して第 II 相／第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群（13.1%）及び全 BKZ 群（13.2%）で大きかった。

更新データでは、Pool SP2 の試験を中止した被験者の割合は承認申請時に認められた割合と同程度であった。最も多く認められた中止理由は有害事象（5.4%）であり、次いで同意撤回（4.5%）及び効果不十分（1.8%）であった。

表 1-7 データカットオフ時点の被験者の内訳及び中止理由（Pool SP2、承認申請時及び更新時）

	申請時データ [a]			更新時データ [b]		
	第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=1197 n (%)	第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=1395 n (%)	全 BKZ 群 N=1401 n (%)	第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=1209 n (%)	第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=1407 n (%)	全 BKZ 群 N=1413 n (%)
BKZ 投与例	1197 (100)	1395 (100)	1401 (100)	1209 (100)	1407 (100)	1413 (100)
データカットオフ時点の継続例	1059 (88.5)	1059 (75.9)	1059 (75.6)	1028 (85.0)	1028 (73.1)	1028 (72.8)
データカットオフ時点の完了例	19 (1.6)	185 (13.3)	186 (13.3)	19 (1.6)	185 (13.1)	186 (13.2)
データカットオフ時点の中止例	119 (9.9)	151 (10.8)	156 (11.1)	162 (13.4)	194 (13.8)	199 (14.1)
中止理由						
有害事象	49 (4.1)	64 (4.6)	65 (4.6)	61 (5.0)	76 (5.4)	77 (5.4)
効果不十分	18 (1.5)	20 (1.4)	20 (1.4)	24 (2.0)	26 (1.8)	26 (1.8)
治験実施計画書からの逸脱	0	0	0	0	0	0
追跡不能	8 (0.7)	9 (0.6)	9 (0.6)	8 (0.7)	9 (0.6)	9 (0.6)
同意撤回	38 (3.2)	50 (3.6)	53 (3.8)	48 (4.0)	60 (4.3)	63 (4.5)
その他	6 (0.5)	8 (0.6)	9 (0.6)	21 (1.7)	23 (1.6)	24 (1.7)

BKZ：ビメキズマブ、DBL：データベースロック、SFU：安全性追跡調査

Note: Treatment groups are defined as follows:

- Phase 3 BKZ 160mg Q4W treatment group includes data from all study participants while treated with bimekizumab 160mg Q4W during PA0010, PA0011, and PA0012
- Phase 2/3 BKZ 160mg Q4W treatment group includes data from all study participants while treated with bimekizumab 160mg Q4W during the Phase 2 and Phase 3 studies PA0008, PA0009, PA0010, PA0011, and PA0012 (including study participants in PA0008 with a bimekizumab 320mg loading dose at Baseline)
- The BKZ Total treatment group includes data from all study participants while treated with any bimekizumab regimen during PA0008, PA0009, PA0010, PA0011, and PA0012 (including the limited exposures to bimekizumab 16mg Q4W and 320mg Q4W in Phase 2 PA0008).

Note: If a study participant was in a feeder and a corresponding extension study, then disposition in the extension study is summarized. If a study participant was only in the feeder study as of the data cut-off, then disposition in the feeder study is summarized.

Note: Details related to “Other” reasons for study discontinuation are provided in ISS Listing 1.2 and Safety Update Listing 1.2.

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

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

Data source: ISS Table 1.2.1, Safety Update Table 1.2.1

1.3 人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1 選択・除外基準

PsA を対象とした臨床開発プログラムにおける選択・除外基準は、本承認申請の対象である活動性 PsA 患者集団の特性を反映しており、試験間でほぼ一致していた。臨床開発段階において留意されるように（海外規制当局からの助言とも一致）、第 II 相臨床試験の一部の除外基準及び中止基準は第 III 相臨床試験のものと比較してより厳しく設定された。これは、肝機能検査値上昇及び潜在的薬物性肝障害に関連する基準にも適用された。詳細は各試験の治験実施計画書に示した。

第 III 相臨床試験である PA0010 試験及び PA0011 試験の選択基準は、1）PsA 又は乾癬のいずれかに対し 1～2 剤の TNFα 阻害薬を用いた治療で効果不十分又は不耐容であった者（PA0011 試験のみ）、2）bDMARD の治療歴がない者でアダリムマブ投与を受けることができる者（PA0010 試験のみ）の 2 点を除き同一であった。

除外基準は、実臨床における活動性 PsA 患者集団の特性を反映した被験者を組み入れるために設定し、特に以下の基準を適用した。

- 症状の安定している心血管系疾患を有する者は除外しなかった。ただし、直近の過去 6 ヵ月間に心筋梗塞又は脳卒中が発現していた場合は除外とした
- 他の IL-17 阻害薬における対応に基づき及び試験中の要観察を避けるため、活動性の炎症性腸疾患を有する者は除外した。炎症性腸疾患の既往歴を有する者は、スクリーニング又はベースライン時に活動性の症候性疾患が発現していない限り組入れ可能とした
- 第 III 相臨床試験で、自殺傾向の既往歴を有する者は除外しなかった。ただし、過去 5 年間に自殺企図又は過去 1 ヵ月間に積極的な自殺念慮が発現していた場合は、盲検下の対照試験の組入れ対象として一般的に適格ではないと考えられるため除外とした
- 潜在性結核を有する者は、試験開始前に予防治療を開始すれば組入れ可能とした

1.3.2 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

Pool SP1 及び Pool SP2 の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を投与群別に示した。データの検討及び併合解析の詳細は ISS-PsA Section 4.4 に示した。

全体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同様であり、bDMARD による治療対象となる活動性 PsA 患者集団の特性を反映していた。すべての臨床試験で選択・除外基準が同様であったことから、Pool SP1 及び Pool SP2 の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性に明らかな違いは認められなかった。

ベースラインに報告された PT 別の関節外症状の既往歴又は合併症の罹患率は投与群間で同程度であった。Pool SP1 では、指趾炎の罹患率が BKZ 160mg Q4W 群（43.6%）と比較して PBO 群（47.2%）でわずかに高く、Pool SP2 の全 BKZ 群では 45.5%であった。炎症性腸疾患の既往歴又は合併症を有していた被験者数は Pool SP1 で 12 例、Pool SP2 で 14 例と報告され、その罹患率は Pool SP1 及び Pool SP2 共に投与群間で同程度であった。

1.3.2.1 Pool SP1

全被験者の年齢の平均値は 49.3 歳（範囲 20～85 歳）で、40～65 歳未満の被験者の割合は 64.1%であった。半数以上の被験者が女性（53.4%）、ほとんどの被験者が白人（95.7%）であった。体重及び BMI の平均値は、それぞれ 85.32kg 及び 29.50kg/m^2 であった。体重及び BMI の平均値と中央値は投与群間でおおむね同程度であった。各投与群で、地理的地域別の組み入れられた被験者の割合は同程度であった（地理的地域は無作為化の層別因子）。被験者が最も多く組み入れられた地域は東欧（62.6%）であり、次いで北米（17.6%）であった（ISS-PsA Table 2.1）。

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

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

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性の要約表は ISS-PsA Section 5.3.1.1 に示した。

1.3.2.2 Pool SP2

Pool SP2 のベースラインの疾患特性は、bDMARD による治療対象となる活動性 PsA 患者集団の特性を反映していた（ISS-PsA Table 2.2）。

Pool SP2 の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、概して Pool SP1 のものと同様であった。

半数以上の被験者（58.9%）がベースラインに NSAID を使用していた。過去に抗 TNF 治療経験がある被験者は合計 426 例（30.4%）であった。ベースラインに経口副腎皮質ステロイドを使用していた被験者の割合は 15.4%であった。同様に、MTX の使用は 55.2%、その他の cDMARD の使用は 9.3%であった。全被験者の 35.5%はいずれの cDMARD も併用していなかった。過去に 1 剤以上の cDMARD 使用経験がある被験者が多く（62.4%）、cDMARD 使用経験が全くない被験者の割合は 25.8%、2 剤以上の cDMARD 使用経験がある被験者の割合は 11.8%であった。

安全性更新データの要約

更新データでは、Pool SP2 の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は承認申請時の結果と同様であった（ISS-PsA Table 2.2 及び Safety Update-PsA Table 2.2）。

半数以上の被験者（59.0%）がベースラインに NSAID を使用していた。過去に抗 TNF 治療経験がある被験者は合計 426 例（30.1%）であった。ベースラインに経口副腎皮質ステロイドを使用していた被験者の割合は 15.5%であった。同様に、MTX の使用（単独又はその他の cDMARD との併用）は 55.2%、その他の cDMARD の使用（MTX の併用なし）は 9.3%であった。全被験者の 35.5%はいずれの cDMARD も併用していなかった。過去に 1 剤以上の cDMARD 使用経験がある被

験者が多く（62.3%）、cDMARD 使用経験が全くない被験者の割合は 25.7%、2 剤以上の cDMARD 使用経験がある被験者の割合は 12.0%であった。

1.3.3 既往歴及び合併症

Pool SP1 では、ほとんどの被験者（BKZ 160mg Q4W 群で 88.4%、PBO 群で 88.1%）でベースラインに既往歴又は合併症が認められた。全被験者でベースラインに多く報告された SOC 別の既往歴／合併症は、「代謝および栄養障害」54.3%、「血管障害」41.9%及び「筋骨格系および結合組織障害」38.0%であった。ベースラインの SOC 別の既往歴／合併症の罹患率は投与群間でおおむね同程度であったが、以下の SOC では差が認められた（ISS-PsA Table 3.1.1）。

- 「血液およびリンパ系障害」の罹患率は、BKZ 160mg Q4W 群（4.9%）と比較して PBO 群（7.5%）でわずかに高かった。
- 「代謝および栄養障害」及び「精神障害」の罹患率は、BKZ 160mg Q4W 群（それぞれ 55.7%及び 18.2%）と比較して PBO 群（それぞれ 51.8%及び 15.0%）でわずかに低かった。

全被験者でベースラインに多く報告された PT 別の既往歴／合併症は、高血圧（37.9%）、肥満（35.9%）、変形性関節症（14.2%）であった。ベースラインの PT 別の既往歴／合併症の罹患率は投与群間でおおむね同程度であった。

Pool SP1 で報告された関節外症状の既往歴／合併症の要約は、ISS-PsA Table 3.1.2 に示した。Pool SP1 では、ベースラインの PT 別の関節外症状の既往歴／合併症の罹患率は投与群間でおおむね同程度であった。指趾炎の罹患率は BKZ 160mg Q4W 群（43.6%）と比較して PBO 群（47.2%）でわずかに高かった。全被験者のうち 12 例が炎症性腸疾患の既往歴／合併症を有しており、投与群間の罹患率は同程度であった（BKZ 160mg Q4W 群で 1.0%、PBO 群で 1.2%）。

Pool SP2 では、ほとんどの被験者（全 BKZ 群で 89.6%）でベースラインに既往歴又は合併症が認められた（ISS-PsA Table 3.2.1）。全 BKZ 群でベースラインに多く報告された SOC 別の既往歴／合併症は、「代謝および栄養障害」52.3%、「血管障害」42.1%及び「筋骨格系および結合組織障害」38.8%であった。

全 BKZ 群でベースラインに多く報告された PT 別の既往歴／合併症は、高血圧（38.1%）、肥満（32.1%）及び変形性関節症（14.2%）であった。

Pool SP2 で報告された関節外症状の既往歴／合併症の要約は、ISS-PsA Table 3.2.2 に示した。既往歴／合併症として報告された指趾炎の罹患率は全 BKZ 群で 45.5%であった。全被験者のうち 14 例（1.0%）が炎症性腸疾患の既往歴／合併症を有していたが、このうち 1 例（被験者番号 [redacted]）は、実際には炎症性腸疾患の既往歴／合併症を有していなかった。当該被験者の炎症性腸疾患は、本来であれば治験薬投与後に発現した有害事象としてのみ報告されるべきところを、誤って「既往歴」も有すると報告されたものであり、この誤りはデータカットオフ後に特定された。

安全性更新データの要約

更新データでは、Pool SP2 で報告された関節外症状の既往歴／合併症は承認申請時と同様であり、PsA 患者集団で想定される結果と一致していた（ISS-PsA Table 3.2.2 及び Safety Update-PsA Table 3.2.2）。既往歴／合併症として報告された指趾炎の罹患率は全 BKZ 群で 45.7%であった。全被験者のうち 13 例（0.9%）が炎症性腸疾患の既往歴／合併症を有していた。

1.3.4 併用薬

1.3.4.1 Pool SP1

Pool SP1 では、ほとんどの被験者（BKZ 160mg Q4W 群で 98.3%、PBO 群で 97.6%）が併用薬を使用していた（ISS-PsA Section 5.3.4.1）。併用薬の使用状況は、投与群間でおおむね同様であった。

試験中に多く使用された併用薬は、葉酸（BKZ 160mg Q4W 群で 53.9%、PBO 群で 52.8%、以下同順）及び MTX［47.3%及び 45.0%（メトトレキサートナトリウムとして 6.2%及び 7.0%）］であった（ISS-PsA Table 3.3.1）。

PT 別で Pool SP1 のいずれかの投与群の被験者の 5%以上が使用していた PsA に対する併用薬（cDMARD、NSAID 及びステロイド）を表 1-8 に示した。

表 1-8 PT 別でいずれかの投与群の被験者の 5%以上が使用していた併用薬（Pool SP1）

WHO-DD (2021 年 3 月) 解剖学的メイングループ (レベル 1) 薬理学的サブグループ (レベル 3) 基本語 (PT)	PBO 群 N=413 n (%)	BKZ 160mg Q4W 群 N=698 n (%)
すべての併用薬	403 (97.6)	686 (98.3)
Antineoplastic and immunomodulating agents	240 (58.1)	417 (59.7)
Immunosuppressants	238 (57.6)	415 (59.5)
Methotrexate	186 (45.0)	330 (47.3)
Methotrexate sodium	29 (7.0)	43 (6.2)
Musculo-skeletal system	277 (67.1)	451 (64.6)
Anti-inflammatory and antirheumatic products, non-steroids	263 (63.7)	427 (61.2)
Meloxicam	51 (12.3)	73 (10.5)
Ibuprofen	31 (7.5)	55 (7.9)
Diclofenac sodium	25 (6.1)	51 (7.3)
Etoricoxib	30 (7.3)	46 (6.6)
Nimesulide	30 (7.3)	45 (6.4)
Sulfasalazine	23 (5.6)	40 (5.7)
Celecoxib	31 (7.5)	39 (5.6)
Nervous system	131 (31.7)	209 (29.9)
Other analgesics and antipyretics	77 (18.6)	112 (16.0)
Paracetamol	41 (9.9)	63 (9.0)
Systemic hormonal preparations, excl. sex hormones and insulins	104 (25.2)	154 (22.1)
Corticosteroids for systemic use, plain	71 (17.2)	102 (14.6)
Methylprednisolone	37 (9.0)	56 (8.0)

BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ、WHO-DD：World Health Organization Drug Dictionary
Note: Concomitant medications are medications taken at least 1 day in common with the study medication dosing period.
Note: n=number of study participants reporting at least 1 concomitant medication within Anatomical Main Group/Pharmacological subgroup/PT
Data source: ISS Table 3.3.1

1.3.4.2 Pool SP2

Pool SP2 の全 BKZ 群では、ほとんどの被験者（98.8%）が併用薬を使用していた（ISS-PsA Table 3.3.2）。併用薬の使用状況は、投与群間でおおむね同様であった。

Pool SP2 で報告された併用薬は Pool SP1 の結果と同様であった。いくつかの追加併用薬［ナイスタチン、不特定のビタミン D、フルコナゾール、アモキシシリン、アジスロマイシン、トジナメラン、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）ワクチンメッセンジャーリボ核酸（mRNA）及びジクロフェナク］は Pool SP1 と比較して 5%以上多く報告されたが、Pool SP2 では曝露期間が長くなることから想定されたことであった。

PT 別で Pool SP2 のいずれかの投与群の被験者の 5%以上が使用していた PsA に対する併用薬（cDMARD、NSAID 及びステロイド等）を表 1-9 に示した。

安全性更新データの要約

更新データでは、Pool SP2 の併用薬は承認申請時と同様であった（表 1-9）。

表 1-9 PT 別でいずれかの投与群の被験者の 5%以上が使用していた併用薬（Pool SP2、承認申請時及び更新時）

WHO-DD (2021 年 3 月) 解剖学的メイングループ (レベル 1) 薬理学的サブグループ (レベル 3) 基本語 (PT)	申請時データ [a]			更新時データ [b]		
	第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=1197 n (%)	第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=1395 n (%)	全 BKZ 群 N=1401 n (%)	第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=1209 n (%)	第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=1407 n (%)	全 BKZ 群 N=1413 n (%)
すべての併用薬	1181 (98.7)	1378 (98.8)	1384 (98.8)	1197 (99.0)	1394 (99.1)	1400 (99.1)
Antineoplastic and immunomodulating agents	728 (60.8)	863 (61.9)	867 (61.9)	744 (61.5)	879 (62.5)	883 (62.5)
Immunosuppressants	724 (60.5)	859 (61.6)	863 (61.6)	738 (61.0)	873 (62.0)	877 (62.1)
Methotrexate	573 (47.9)	672 (48.2)	674 (48.1)	581 (48.1)	680 (48.3)	682 (48.3)
Methotrexate sodium	78 (6.5)	106 (7.6)	108 (7.7)	80 (6.6)	108 (7.7)	110 (7.8)
Leflunomide	61 (5.1)	67 (4.8)	67 (4.8)	61 (5.0)	67 (4.8)	67 (4.7)
Musculo-skeletal system	832 (69.5)	983 (70.5)	986 (70.4)	860 (71.1)	1011 (71.9)	1014 (71.8)
Anti-inflammatory and antirheumatic products, non-steroids	787 (65.7)	931 (66.7)	934 (66.7)	814 (67.3)	958 (68.1)	961 (68.0)
Meloxicam	142 (11.9)	174 (12.5)	174 (12.4)	146 (12.1)	178 (12.7)	178 (12.6)
Ibuprofen	127 (10.6)	147 (10.5)	148 (10.6)	148 (12.2)	168 (11.9)	169 (12.0)
Diclofenac sodium	85 (7.1)	116 (8.3)	116 (8.3)	87 (7.2)	118 (8.4)	118 (8.4)
Nimesulide	84 (7.0)	98 (7.0)	98 (7.0)	84 (6.9)	98 (7.0)	98 (6.9)
Etoricoxib	91 (7.6)	95 (6.8)	95 (6.8)	94 (7.8)	98 (7.0)	98 (6.9)
Celecoxib	82 (6.9)	91 (6.5)	92 (6.6)	84 (6.9)	93 (6.6)	94 (6.7)
Sulfasalazine	75 (6.3)	75 (5.4)	75 (5.4)	76 (6.3)	76 (5.4)	76 (5.4)
Diclofenac	56 (4.7)	71 (5.1)	71 (5.1)	62 (5.1)	77 (5.5)	77 (5.4)
Naproxen	56 (4.7)	68 (4.9)	68 (4.9)	59 (4.9)	71 (5.0)	71 (5.0)
Nervous system	473 (39.5)	562 (40.3)	564 (40.3)	520 (43.0)	609 (43.3)	611 (43.2)
Other analgesics and antipyretics	303 (25.3)	356 (25.5)	358 (25.6)	349 (28.9)	402 (28.6)	404 (28.6)
Paracetamol	191 (16.0)	217 (15.6)	218 (15.6)	226 (18.7)	252 (17.9)	253 (17.9)
Systemic hormonal preparations, excl. sex hormones and insulins	330 (27.6)	389 (27.9)	390 (27.8)	356 (29.4)	415 (29.5)	416 (29.4)
Corticosteroids for systemic use, plain	237 (19.8)	283 (20.3)	284 (20.3)	266 (22.0)	312 (22.2)	313 (22.2)
Methylprednisolone	114 (9.5)	140 (10.0)	140 (10.0)	120 (9.9)	146 (10.4)	146 (10.3)

BKZ：ビメキズマブ、DBL：データベースロック、SFU：安全性追跡調査、WHO-DD：World Health Organization Drug Dictionary

Note: Concomitant medications are medications taken at least 1 day in common with the study drug dosing period.

Note: n=number of study participants reporting at least 1 concomitant medication within Anatomical Main Group/Pharmacological subgroup/PT

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

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

Data source: ISS Table 3.3.2, Safety Update Table 3.3.2

1.3.4.3 COVID-19 ワクチン接種

PsA を対象とした試験を実施中に、COVID-19 に対するワクチン接種が可能となった。COVID-19 ワクチン接種率は Pool SP1 と比較して Pool SP2 で高かった。この結果は、これらの試験を実施中に COVID-19 ワクチンの流通量が増えたことを反映している。COVID-19 ワクチンに関する詳細は ISS-PsA Section 5.3.4.3 に示した。

安全性更新データの要約

安全性更新データカットオフ時点で、Pool SP2 の全 BKZ 群の 497 例（35.2%）が、いずれかの種類の COVID-19 ワクチン接種を受けていた。接種したワクチンの種類別の結果は Safety Update-PsA Table 3.3.2.1 に示した。

2. 有害事象

2.1 有害事象の解析

PsA を対象とした臨床開発プログラムでは、安全性を十分に解析するため、併合解析及び併合しなかった試験の安全性データを検討した。併合解析の詳細は 1.1.7.1 項に示した。併合しなかった試験のうち ISS で安全性解析を実施した試験の概要は ISS-PsA Section 4.2 に示した。

本項は、有害事象を SOC、HLT 及び PT 別に評価するため以下の各項で構成される：有害事象の概要（2.1.1 項）、比較的よくみられる有害事象（2.1.2 項）、曝露期間別の有害事象（2.1.3 項）、重症度別の有害事象（2.1.4 項）、治験薬と関連ありと判断された有害事象（2.1.5 項）、副作用（2.1.6 項）、死亡（2.1.7 項）、重篤な有害事象（2.1.8 項）、試験中止に至った有害事象を含むその他の重要な有害事象（2.1.9 項）、その他の注目すべき有害事象（2.1.9.2 項）、器官別又は症候群別有害事象の解析（2.1.10 項）、血漿中 BKZ 濃度トラフ値の四分位別の有害事象（2.1.11 項）、抗 BKZ 抗体及び中和抗体の発現状況別の有害事象（2.1.12 項）、他の適応症を対象とした完了している試験の補助データを用いたその他の有害事象の解析（2.1.13 項）。

本概要で検討した有害事象の併合解析について表 1-3 に示した。安全性の併合解析では、主に、16 週間の PBO 対照安全性併合解析対象集団（Pool SP1）及び PsA を有する被験者集団を対象とした最も包括的な安全性併合解析対象集団（Pool SP2）の 2 つの併合解析対象集団を用いて有害事象を評価した。補助的な安全性併合解析対象集団である Pool S3 の解析結果は、2.1.6 項（副作用）に及び 2.1.13 項（有害事象のその他の解析）に示した。

治験薬投与後に発現した有害事象は、治験薬の初回投与日から最終投与後 140 日まで（安全性追跡調査期間 20 週間を含む）に発現した有害事象と定義した。

なお、Pool SP1 の治験薬の曝露期間は BKZ 160mg Q4W 群と PBO 群で同じ（最長 16 週間）であるため、本文中では Pool SP1 での曝露期間で補正した発現率は検討せず、Pool SP2 のすべての要約表及び Pool SP1 の一部の要約表でのみ示した。曝露期間で補正した発現例数及び発現件数のすべての結果は、参照先の ISS-PsA の要約表に示した。本概要及び ISS-PsA で詳細に検討しなかった図表及び一覧は、ISS-PsA Section 12.3 に示した。

安全性更新データの有害事象に関する項では、Pool SP2 に含まれた臨床試験で BKZ 投与を受けた被験者から入手したデータに注目する。PA0010 試験でアダリムマブ投与を受けた被験者から入手したデータに認められた変化は最小限であり、これらの被験者に関する最終データ及び結論は PA0010 Final CSR に示した。

2.1.1 有害事象の概要

PsA を有する成人被験者に BKZ を投与した時の忍容性は良好であり、その安全性プロファイルは尋常性乾癬を対象とした第 III 相臨床試験で得られた結果と一致していた。継続投与においても安全性プロファイルは変わらず維持された。Pool SP1 及び Pool SP2 では、試験中止に至った有害事象、高度の有害事象及び重篤な有害事象の発現率は低かった。発現した有害事象のほとんどは重症度が軽度又は中等度であった。全体として、Pool SP1 及び Pool SP2 の安全性データの比較からは、BKZ の曝露期間の延長に伴う有害事象発現リスクの上昇は認められなかった。

2.1.1.1 Pool SP1

導入期間の有害事象の概要（Pool SP1）を表 2-1 に示した。

Pool SP1 では、有害事象発現率は、PBO 群（44.3%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（52.3%）で高かった。重篤な有害事象発現率は全体的に低く、BKZ 160mg Q4W 群（1.7%）及び PBO 群（0.7%）で同程度であった。同様に、試験中止に至った有害事象発現率も全体的に低く、BKZ 160mg Q4W 群（1.4%）及び PBO 群（0.7%）で同程度であった。高度の有害事象発現率も全体的に低く、BKZ 160mg Q4W 群で 1.3%、PBO 群で 0%であった。治験薬と関連ありと判断された有害事象発現率は、PBO 群（9.4%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（19.5%）で高かった。

Pool SP1 では死亡の報告はなかった。

表 2-1 導入期間の有害事象の概要（Pool SP1）

	PBO 群 N=413 100 人年=1.28 n (%) [#] EAIR (95% CI)	BKZ 160mg Q4W 群 N=698 100 人年=2.19 n (%) [#] EAIR (95% CI)
すべての有害事象	183 (44.3) [353] 198.0 (170.4, 228.9)	365 (52.3) [801] 245.9 (221.3, 272.5)
重篤な有害事象	3 (0.7) [3] 2.3 (0.5, 6.9)	12 (1.7) [13] 5.5 (2.9, 9.7)
試験中止に至った有害事象	3 (0.7) [3] 2.3 (0.5, 6.9)	10 (1.4) [14] 4.6 (2.2, 8.5)
治験薬の投与中止に至った有害事象	3 (0.7) [3] 2.3 (0.5, 6.9)	10 (1.4) [14] 4.6 (2.2, 8.5)
治験薬と関連ありと判断された有害事象	39 (9.4) [47] 32.2 (22.9, 44.0)	136 (19.5) [221] 70.1 (58.8, 82.9)
高度の有害事象	0	9 (1.3) [10] 4.1 (1.9, 7.9)
すべての死亡 (死亡に至った有害事象)	0	0
死亡 (死亡に至った治験薬投与後に発現した有害事象)	0	0

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、EAIR：曝露期間で補正した 100 人年あたりの有害事象発現率、PBO：プラセボ、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
Note: n=number of study participants reporting at least 1 TEAE in that category.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE in that category.
Note: EAIR=incidence of new cases per 100 participant-years and associated 95% CI.
Data sources: ISS Table 5.1.1, ISS Table 5.1.2, ISS Table 5.1.3, ISS Table 5.1.4.1, ISS Table 5.1.4.2, ISS Table 5.1.5, ISS Table 5.1.6, ISS Table 5.1.7

2.1.1.2 Pool SP2

導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間の有害事象の概要（Pool SP2）を表 2-2 に示した。

Pool SP1 と Pool SP2 の安全性データを比較した結果、すべての有害事象、重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象、治験薬と関連ありと判断された有害事象及び高度の有害事象に、曝露期間の延長に伴う発現率の上昇は認められなかった（ISS-PsA Table 5.1.2 及び Table 5.2.2）。

Pool SP2 では、全 BKZ 群のほとんどの被験者（77.2%、曝露期間で補正した発現率 143.5/100 人年）で有害事象が報告された（ISS-PsA Table 5.2.1 及び Table 5.2.2）。重篤な有害事象（9.1%、6.0/100 人年、ISS-PsA Table 5.2.3）、試験中止に至った有害事象（4.8%、3.1/100 人年、ISS-PsA Table 5.2.4.1）及び高度の有害事象（6.0%、3.9/100 人年、ISS-PsA Table 5.2.6）の発現率は全体的に低かった。治験薬と関連ありと判断された有害事象発現率は 34.0%（29.6/100 人年）で、約 3 分の 1 の被験者に認められた（ISS-PsA Table 5.2.7）。Pool SP2 では全 BKZ 群で死亡が 3 例報告された（ISS-PsA Table 5.2.5）。

安全性更新データの要約

更新データでは、Pool SP2 の有害事象発現率は承認申請時のデータと比較して高かった（表 2-2）。この結果は曝露期間が長くなることから想定されたことであった。有害事象カテゴリー別の曝露期間で補正した発現率は、承認申請時と更新時で同程度であり、BKZ の曝露期間の延長に伴う発現率の上昇は示唆されなかった。

表 2-2 導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間の有害事象の概要（Pool SP2、承認申請時及び更新時）

	申請時データ [a]			更新時データ [b]		
	第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=1197 100 人年=16.48 n (%) [#] EAIR (95% CI)	第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=1395 100 人年=21.44 n (%) [#] EAIR (95% CI)	全 BKZ 群 N=1401 100 人年=22.18 n (%) [#] EAIR (95% CI)	第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=1209 100 人年=20.94 n (%) [#] EAIR (95% CI)	第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=1407 100 人年=25.91 n (%) [#] EAIR (95% CI)	全 BKZ 群 N=1413 100 人年=26.64 n (%) [#] EAIR (95% CI)
すべての有害事象	896 (74.9) [3868] 147.2 (137.7, 157.2)	1067 (76.5) [4722] 141.3 (133.0, 150.1)	1081 (77.2) [4940] 143.5 (135.1, 152.3)	999 (82.6) [4825] 144.4 (135.6, 153.6)	1170 (83.2) [5679] 139.6 (131.7, 147.8)	1184 (83.8) [5897] 141.5 (133.6, 149.8)
重篤な有害事象	105 (8.8) [149] 6.7 (5.5, 8.1)	127 (9.1) [175] 6.2 (5.2, 7.4)	127 (9.1) [175] 6.0 (5.0, 7.2)	126 (10.4) [174] 6.4 (5.3, 7.6)	148 (10.5) [200] 6.1 (5.1, 7.1)	148 (10.5) [200] 5.9 (5.0, 6.9)
試験中止に至った有害事象	51 (4.3) [66] 3.1 (2.3, 4.1)	66 (4.7) [81] 3.1 (2.4, 4.0)	67 (4.8) [82] 3.1 (2.4, 3.9)	64 (5.3) [79] 3.1 (2.4, 3.9)	79 (5.6) [94] 3.1 (2.4, 3.8)	80 (5.7) [95] 3.0 (2.4, 3.8)
治験薬の投与中止に至った有害事象	50 (4.2) [61] 3.1 (2.3, 4.0)	65 (4.7) [77] 3.1 (2.4, 3.9)	67 (4.8) [80] 3.1 (2.4, 3.9)	67 (5.5) [75] 3.2 (2.5, 4.1)	82 (5.8) [91] 3.2 (2.5, 4.0)	84 (5.9) [94] 3.2 (2.5, 3.9)
治験薬と関連ありと判断された有害事象	380 (31.7) [927] 30.5 (27.5, 33.7)	459 (32.9) [1172] 28.9 (26.3, 31.6)	477 (34.0) [1233] 29.6 (27.0, 32.4)	425 (35.2) [1099] 27.5 (25.0, 30.3)	504 (35.8) [1344] 26.7 (24.4, 29.1)	522 (36.9) [1405] 27.3 (25.0, 29.8)
高度の有害事象	70 (5.8) [86] 4.4 (3.4, 5.5)	82 (5.9) [101] 3.9 (3.1, 4.9)	84 (6.0) [105] 3.9 (3.1, 4.8)	78 (6.5) [100] 3.8 (3.0, 4.8)	90 (6.4) [115] 3.6 (2.9, 4.4)	92 (6.5) [119] 3.6 (2.9, 4.4)
すべての死亡 (死亡に至った有害事象) [c]	3 (0.3) [3] 0.2 (0.0, 0.5)	3 (0.2) [3] 0.1 (0.0, 0.4)	3 (0.2) [3] 0.1 (0.0, 0.4)	3 (0.2) [3] 0.1 (0.0, 0.4)	3 (0.2) [3] 0.1 (0.0, 0.3)	3 (0.2) [3] 0.1 (0.0, 0.3)
死亡 (死亡に至った治験薬投与後に発現した有害事象)	3 (0.3) [3] 0.2 (0.0, 0.5)	3 (0.2) [3] 0.1 (0.0, 0.4)	3 (0.2) [3] 0.1 (0.0, 0.4)	3 (0.2) [3] 0.1 (0.0, 0.4)	3 (0.2) [3] 0.1 (0.0, 0.3)	3 (0.2) [3] 0.1 (0.0, 0.3)

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、DBL：データベースロック、EAIR：曝露期間で補正した 100 人年あたりの有害事象発現率、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 in that category.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE in that category.
Note: EAIR=incidence of new cases per 100 participant-years and associated 95% CI.
Note: Treatment groups are defined as follows:

- Phase 3 BKZ 160mg Q4W treatment group includes data from all study participants while treated with bimekizumab 160mg Q4W during PA0010, PA0011, and PA0012
- Phase 2/3 BKZ 160mg Q4W treatment group includes data from all study participants while treated with bimekizumab 160mg Q4W during the Phase 2 and Phase 3 studies PA0008, PA0009, PA0010, PA0011, and PA0012 (including study participants in PA0008 with a bimekizumab 160mg loading dose at Baseline)
- The BKZ Total treatment group includes data from all study participants while treated with any bimekizumab regimen during PA0008, PA0009, PA0010, PA0011, and PA0012 (including the limited exposures to bimekizumab 16mg Q4W and 160mg Q4W in Phase 2 PA0008).

a The original submission is based on the following data cut-off date: [redacted].
b The Safety Update is based on the following data cut-off dates: PA0010 [redacted] (SFU Period DBL), PA0011 [redacted] (SFU Period DBL), and PA0012 [redacted] (last Week 52 Visit of PA0010).
c Note that EAIRs from the “All deaths (AEs leading to death)” line were not calculated and were replicated from the “Deaths (TEAEs leading to death)” row.
Data sources: ISS Table 5.2.1, ISS Table 5.2.2, ISS Table 5.2.3, ISS Table 5.2.4.1, ISS Table 5.2.4.2, ISS Table 5.2.5, ISS Table 5.2.6, ISS Table 5.2.7, Safety Update Table 5.2.1, Safety Update Table 5.2.2, Safety Update Table 5.2.3, Safety Update Table 5.2.4.1, Safety Update Table 5.2.4.2, Safety Update Table 5.2.5, Safety Update Table 5.2.6, Safety Update Table 5.2.7

2.1.1.3 COVID-19 世界的流行の時期別の有害事象の概要

報告された安全性プロファイルへの COVID-19 世界的流行による影響を評価するため、COVID-19 世界的流行［2020 年 3 月 11 日を流行開始日とし、終息宣言の公式発表（現時点で未確定）までと定義］の時期別に有害事象を解析した。

世界的流行前と流行中で治験薬の曝露量に差があることを考慮して、比較は曝露期間で補正した発現率を用いて行った。

Pool SP1 の BKZ 160mg Q4W 群では、有害事象発現率は COVID-19 世界的流行中（曝露期間で補正した発現率 219.4/100 人年）と比較して流行前（274.3/100 人年）で高かった（ISS-PsA Table 5.1.19.1）。PBO 群では、流行前（189.5/100 人年）と比較して流行中（217.1/100 人年）で高かった。

Pool SP2 では、有害事象発現率は COVID-19 世界的流行中（曝露期間で補正した発現率 121.2/100 人年）と比較して流行前（193.1/100 人年）で高かった（ISS-PsA Table 5.2.22.1）。

Pool SP1 及び Pool SP2 共に、SOC 別の有害事象発現率で最も明らかな差がみられたのは「感染症および寄生虫症」であり、HLT 別の有害事象発現率で最も差が認められたのは「上気道感染」であった。この結果は、隔離、マスク着用、ソーシャルディスタンス及びその他の世界的流行軽減措置による影響を反映していると考えられる。

- Pool SP1 では、SOC「感染症および寄生虫症」の発現率は、COVID-19 世界的流行前（BKZ 160mg Q4W 群 129.9/100 人年、PBO 群 80.9/100 人年、以下同順）と比較して流行中（73.4/100 人年、45.7/100 人年）で低かった（ISS-PsA Table 5.1.19.1）。
  - HLT 別の有害事象発現率で最も差が大きかったのは「上気道感染」であり、BKZ 160mg Q4W 群では、流行前の発現率が 73.5/100 人年であったのに対し、流行中は 27.2/100 人年であった。
  - SOC「感染症および寄生虫症」に該当する PT のほとんどは、BKZ 160mg Q4W 群及び PBO 群共に、有害事象発現率及び曝露期間で補正した発現率のいずれも流行前と比較して流行中で低い傾向がみられた。
- Pool SP2 の全 BKZ 群では、SOC「感染症および寄生虫症」の発現率は、COVID-19 世界的流行前（86.7/100 人年）と比較して流行中（49.9/100 人年）で低かった（ISS-PsA Table 5.2.22.1）。
  - HLT 別の有害事象発現率で最も差が大きかったのは「上気道感染」であり、全 BKZ 群では、流行前の発現率が 41.0/100 人年であったのに対し、流行中は 15.4/100 人年であった。
  - SOC「感染症および寄生虫症」に該当する PT のほとんどは、有害事象発現率及び曝露期間で補正した発現率のいずれも流行前と比較して流行中で低い傾向がみられた。

安全性更新データの要約

更新データでは、Pool SP2 の COVID-19 世界的流行の時期別の有害事象発現率は承認申請時に認められた発現率と同程度であった。更新データの有害事象発現率は COVID-19 世界的流行中（曝露期間で補正した発現率 125.0/100 人年）と比較して流行前（272.8/100 人年）で高かった（Safety Update-PsA Table 5.2.22.1）。

SOC 別の有害事象発現率で最も明らかな差がみられたのは「感染症および寄生虫症」であり、HLT 別の有害事象発現率で最も差が認められたのは「上気道感染」であった。

- Pool SP2 の第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群では、SOC「感染症および寄生虫症」の発現率は、COVID-19 世界的流行前（129.8/100 人年）と比較して流行中（53.5/100 人年）で低かった（Safety Update-PsA Table 5.2.22.1）。
  - HLT 別の有害事象発現率で最も差が大きかったのは「上気道感染」であり、第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群では、流行前の発現率が 67.7/100 人年であったのに対し、流行中は 16.2/100 人年であった。
  - SOC「感染症および寄生虫症」に該当する PT のほとんどは、有害事象発現率及び曝露期間で補正した発現率のいずれも流行前と比較して流行中で低い傾向がみられた。

COVID-19 感染症に関する更なる検討は 2.1.10.2 項に示した。

2.1.2 比較的よくみられる有害事象

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

Pool SP1 及び Pool SP2 の比較的よくみられる有害事象を要約し、以下の各項で検討した。

2.1.2.1 Pool SP1

導入期間にいずれかの投与群で発現率が 2%以上の PT 別の有害事象発現率（Pool SP1）を表 2-3 に示した。

治験薬投与後に発現した有害事象のうち、最もよくみられた SOC は、BKZ 160mg Q4W 群及び PBO 群共に「感染症および寄生虫症」であり、発現率は BKZ 160mg Q4W 群で 27.1%、PBO 群で 17.7%であった（ISS-PsA Table 5.1.2）。

BKZ 160mg Q4W 群では、PT 別で最もよくみられた有害事象は鼻咽頭炎（7.2%）であり、次いで上気道感染（3.9%）、頭痛（3.6%）、下痢（2.7%）及び口腔カンジダ症（2.3%）であった。PT 別の比較的よくみられる有害事象（いずれかの投与群で発現率 2%以上と定義）のうち、鼻咽頭炎及び口腔カンジダ症は PBO 群（鼻咽頭炎 3.4 %及び口腔カンジダ症 0%）と比較して、BKZ 160mg Q4W 群（7.2%及び 2.3%）で発現率が高かったが、それ以外の有害事象発現率は投与群間で同程度であった（ISS-PsA Table 5.1.2 及び Table 5.1.8.1）。

表 2-3　導入期間にいずれかの投与群で発現率が 2%以上の PT 別の有害事象発現率（Pool SP1）

SOC PT	PBO 群 N=413 100 人年=1.28 n (%) [#]	BKZ 160mg Q4W 群 N=698 100 人年=2.19 n (%) [#]
すべての有害事象	183 (44.3) [353]	365 (52.3) [801]
胃腸障害	24 (5.8) [31]	76 (10.9) [101]
下痢	8 (1.9) [9]	19 (2.7) [20]
感染症および寄生虫症	73 (17.7) [89]	189 (27.1) [267]
口腔カンジダ症	0	16 (2.3) [19]
鼻咽頭炎	14 (3.4) [15]	50 (7.2) [55]
上気道感染	20 (4.8) [20]	27 (3.9) [30]
尿路感染	7 (1.7) [8]	14 (2.0) [15]
筋骨格系および結合組織障害	40 (9.7) [50]	39 (5.6) [51]
関節痛	9 (2.2) [10]	8 (1.1) [8]
乾癬性関節症	9 (2.2) [9]	4 (0.6) [4]
神経系障害	15 (3.6) [16]	32 (4.6) [38]
頭痛	7 (1.7) [7]	25 (3.6) [27]
血管障害	16 (3.9) [17]	18 (2.6) [19]
高血圧	14 (3.4) [15]	15 (2.1) [16]

BKZ：ビメキズマブ、EAIR：曝露期間で補正した 100 人年あたりの有害事象発現率、PBO：プラセボ、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: n=number of study participants reporting at least 1 TEAE within SOC/PT.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.
Note: Only TEAEs occurring at or above the reporting threshold of 2% of study participants in any treatment group are included.
Data sources: ISS Table 5.1.2, ISS Table 5.1.8.1

2.1.2.2　Pool SP2

導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間にいずれかの投与群で発現率が 2%以上の PT 別の有害事象発現率（Pool SP2）を表 2-4 に示した。

導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間（Pool SP2）に全 BKZ 群で報告された有害事象発現率は 77.2%（曝露期間で補正した発現率 143.5/100 人年）であった。全 BKZ 群で最もよくみられた SOC は「感染症および寄生虫症」52.5%であり、次いで「胃腸障害」20.8%、「筋骨格系および結合組織障害」17.8%及び「皮膚および皮下組織障害」16.8%であった。PT 別で最もよくみられた有害事象は鼻咽頭炎（11.4%）であり、次いで上気道感染（8.9%）、コロナウイルス感染（7.1%）、口腔カンジダ症及び尿路感染（いずれも 6.7%）であった（ISS-PsA Table 5.2.2 及び Table 5.2.8.1）。

安全性更新データの要約

更新データでは、SOC 別の有害事象に承認申請時に認められたのと同じ傾向がみられた（表 2-4）。導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間（Pool SP2）に全 BKZ 群で報告された有害事象発現率は 83.8%（曝露期間で補正した発現率 141.5/100 人年）であった。全 BKZ 群で最もよくみられた SOC は「感染症および寄生虫症」60.4%であり、次いで「胃腸障害」22.9%、「筋骨格系および結合組織障害」20.7%及び「皮膚および皮下組織障害」19.5%であった。PT 別で最もよくみられた有害事象はコロナウイルス感染（14.2%）であり、次いで鼻咽頭炎（13.4%）、上気道感染（10.0%）、尿路感染（7.9%）及び口腔カンジダ症（7.5%）であった（Safety Update-PsA Table 5.2.2 及び Table 5.2.8.1）。比較的よくみられる有害事象の曝露期間で補正した発現率は、承認申請時と比較しておおむね低く、BKZ の曝露期間の延長に伴う発現率の上昇は示唆されなかった。

表 2-4 導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間にいずれかの投与群で発現率が 2%以上の PT 別の有害事象発現率（Pool SP2、承認申請時及び更新時）

SOC PT	申請時データ [a]			更新時データ [b]		
	第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=1197 100 人年=16.48 n (%) [#]	第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=1395 100 人年=21.44 n (%) [#]	全 BKZ 群 N=1401 100 人年=22.18 n (%) [#]	第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=1209 100 人年=20.94 n (%) [#]	第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=1407 100 人年=25.91 n (%) [#]	全 BKZ 群 N=1413 100 人年=26.64 n (%) [#]
すべての有害事象	896 (74.9) [3868]	1067 (76.5) [4722]	1081 (77.2) [4940]	999 (82.6) [4825]	1170 (83.2) [5679]	1184 (83.8) [5897]
血液およびリンパ系障害	64 (5.3) [98]	82 (5.9) [123]	86 (6.1) [128]	72 (6.0) [111]	90 (6.4) [136]	94 (6.7) [141]
好中球減少症	22 (1.8) [27]	27 (1.9) [33]	28 (2.0) [34]	24 (2.0) [32]	29 (2.1) [38]	30 (2.1) [39]
胃腸障害	242 (20.2) [384]	281 (20.1) [456]	291 (20.8) [472]	275 (22.7) [445]	314 (22.3) [517]	324 (22.9) [533]
下痢	63 (5.3) [71]	67 (4.8) [76]	70 (5.0) [79]	71 (5.9) [81]	75 (5.3) [86]	78 (5.5) [89]
悪心	33 (2.8) [36]	35 (2.5) [38]	35 (2.5) [38]	39 (3.2) [42]	41 (2.9) [44]	41 (2.9) [44]
口内炎	22 (1.8) [23]	30 (2.2) [35]	32 (2.3) [38]	23 (1.9) [24]	31 (2.2) [36]	33 (2.3) [39]
一般・全身障害および投与部位の状態	112 (9.4) [186]	122 (8.7) [196]	129 (9.2) [204]	121 (10.0) [204]	131 (9.3) [214]	138 (9.8) [222]
疲労	25 (2.1) [27]	27 (1.9) [29]	28 (2.0) [31]	27 (2.2) [29]	29 (2.1) [31]	30 (2.1) [33]
感染症および寄生虫症	588 (49.1) [1277]	718 (51.5) [1651]	735 (52.5) [1746]	707 (58.5) [1665]	837 (59.5) [2039]	854 (60.4) [2134]
口腔カンジダ症	75 (6.3) [118]	91 (6.5) [154]	94 (6.7) [158]	87 (7.2) [140]	103 (7.3) [176]	106 (7.5) [180]
結膜炎	23 (1.9) [25]	31 (2.2) [34]	33 (2.4) [36]	30 (2.5) [35]	38 (2.7) [44]	40 (2.8) [46]
口腔真菌感染	24 (2.0) [33]	35 (2.5) [49]	38 (2.7) [52]	25 (2.1) [34]	36 (2.6) [50]	39 (2.8) [53]
気管支炎	31 (2.6) [34]	48 (3.4) [57]	50 (3.6) [60]	37 (3.1) [40]	54 (3.8) [63]	56 (4.0) [66]
鼻咽頭炎	123 (10.3) [155]	151 (10.8) [194]	160 (11.4) [208]	152 (12.6) [196]	180 (12.8) [235]	189 (13.4) [249]
上気道感染	90 (7.5) [108]	119 (8.5) [149]	124 (8.9) [160]	107 (8.9) [135]	136 (9.7) [176]	141 (10.0) [187]
咽頭炎	39 (3.3) [54]	52 (3.7) [69]	56 (4.0) [76]	49 (4.1) [65]	62 (4.4) [80]	66 (4.7) [87]
副鼻腔炎	42 (3.5) [52]	57 (4.1) [69]	59 (4.2) [75]	48 (4.0) [59]	63 (4.5) [76]	65 (4.6) [82]
扁桃炎	13 (1.1) [15]	25 (1.8) [27]	27 (1.9) [29]	18 (1.5) [22]	30 (2.1) [34]	32 (2.3) [36]
鼻炎	19 (1.6) [19]	24 (1.7) [24]	26 (1.9) [26]	23 (1.9) [23]	28 (2.0) [28]	30 (2.1) [30]
尿路感染	84 (7.0) [116]	93 (6.7) [129]	94 (6.7) [130]	101 (8.4) [142]	110 (7.8) [155]	111 (7.9) [156]
コロナウイルス感染	100 (8.4) [104]	100 (7.2) [104]	100 (7.1) [104]	201 (16.6) [214]	201 (14.3) [214]	201 (14.2) [214]
臨床検査	160 (13.4) [283]	187 (13.4) [345]	196 (14.0) [364]	198 (16.4) [361]	225 (16.0) [423]	234 (16.6) [442]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	29 (2.4) [34]	40 (2.9) [49]	42 (3.0) [52]	34 (2.8) [41]	45 (3.2) [56]	47 (3.3) [59]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	22 (1.8) [23]	31 (2.2 [34]	32 (2.3) [37]	32 (2.6) [35]	41 (2.9) [46]	42 (3.0) [49]
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	24 (2.0) [30]	31 (2.2) [40]	32 (2.3) [42]	28 (2.3) [34]	35 (2.5) [44]	36 (2.5) [46]
代謝および栄養障害	92 (7.7) [120]	109 (7.8) [143]	111 (7.9) [145]	117 (9.7) [152]	134 (9.5) [175]	136 (9.6) [177]

SOC PT	申請時データ [a] 第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=1197 100 人年=16.48 n (%) [#]	申請時データ [a] 第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=1395 100 人年=21.44 n (%) [#]	申請時データ [a] 全 BKZ 群 N=1401 100 人年=22.18 n (%) [#]	更新時データ [b] 第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=1209 100 人年=20.94 n (%) [#]	更新時データ [b] 第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=1407 100 人年=25.91 n (%) [#]	更新時データ [b] 全 BKZ 群 N=1413 100 人年=26.64 n (%) [#]
高コレステロール血症	17 (1.4) [17]	23 (1.6) [23]	25 (1.8) [25]	28 (2.3) [28]	34 (2.4) [34]	36 (2.5) [36]
筋骨格系および結合組織障害	200 (16.7) [334]	244 (17.5) [400]	249 (17.8) [413]	243 (20.1) [422]	287 (20.4) [488]	292 (20.7) [501]
関節痛	34 (2.8) [45]	38 (2.7) [52]	40 (2.9) [54]	42 (3.5) [57]	46 (3.3) [64]	48 (3.4) [66]
背部痛	44 (3.7) [52]	46 (3.3) [54]	48 (3.4) [56]	53 (4.4) [62]	55 (3.9) [64]	57 (4.0) [66]
乾癬性関節症	33 (2.8) [39]	47 (3.4) [54]	49 (3.5) [57]	40 (3.3) [48]	54 (3.8) [63]	56 (4.0) [66]
神経系障害	124 (10.4) [164]	145 (10.4) [187]	146 (10.6) [194]	144 (11.9) [192]	165 (11.7) [215]	169 (12.0) [222]
頭痛	55 (4.6) [64]	59 (4.2) [68]	60 (4.3) [69]	68 (5.6) [80]	72 (5.1) [84]	73 (5.2) [85]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	84 (7.0) [105]	94 (6.7) [116]	101 (7.2) [125]	111 (9.2) [139]	121 (8.6) [150]	128 (9.1) [159]
咳嗽	12 (1.0) [13]	16 (1.1) [17]	18 (1.3) [19]	25 (2.1) [26]	29 (2.1) [30]	31 (2.2) [32]
皮膚および皮下組織障害	177 (14.8) [262]	228 (16.3) [338]	235 (16.8) [348]	217 (17.9) [327]	268 (19.0) [403]	275 (19.5) [413]
乾癬	23 (1.9) [27]	38 (2.7) [44]	39 (2.8) [46]	35 (2.9) [41]	50 (3.6) [58]	51 (3.6) [60]
発疹	21 (1.8) [23]	27 (1.9) [29]	28 (2.0) [30]	26 (2.2) [29]	32 (2.3) [35]	33 (2.3) [36]
血管障害	62 (5.2) [71]	72 (5.2) [83]	75 (5.4) [86]	81 (6.7) [94]	91 (6.5) [106]	94 (6.7) [109]
高血圧	43 (3.6) [47]	48 (3.4) [53]	50 (3.6) [55]	56 (4.6) [61]	61 (4.3) [67]	63 (4.5) [69]

BKZ：ビメキズマブ、DBL：データベースロック、SFU：安全性追跡調査、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象

事象名：MedDRA ver. 19.0

Note: n=number of study participants reporting at least 1 TEAE within SOC/PT.

Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.

Note: Only TEAEs occurring at or above the reporting threshold of 2% of study participants in any treatment group are included.

Note: Treatment groups are defined as follows:

- Phase 3 BKZ 160mg Q4W treatment group includes data from all study participants while treated with bimekizumab 160mg Q4W during PA0010, PA0011, and PA0012
- Phase 2/3 BKZ 160mg Q4W treatment group includes data from all study participants while treated with bimekizumab 160mg Q4W during the Phase 2 and Phase 3 studies PA0008, PA0009, PA0010, PA0011, and PA0012 (including study participants in PA0008 with a bimekizumab 320mg loading dose at Baseline)
- The BKZ Total treatment group includes data from all study participants while treated with any bimekizumab regimen during PA0008, PA0009, PA0010, PA0011, and PA0012 (including the limited exposures to bimekizumab 16mg Q4W and 320mg Q4W in Phase 2 PA0008).

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

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

Data sources: ISS Table 5.2.2, ISS Table 5.2.8.1, Safety Update Table 5.2.2, Safety Update Table 5.2.8.1

2.1.3 曝露期間別の有害事象

有害事象及び重篤な有害事象の発現までの期間を曝露期間別（0 超～16 週、16 超～32 週、32 超～48 週）に要約した。試験期間を通じた 16 週間ごとの有害事象又は重篤な有害事象の発現リスクに、BKZ の曝露期間の延長に伴う上昇は認められず、有害事象又は重篤な有害事象の発現傾向はいずれの曝露期間カテゴリーでも同様であった（ISS-PsA Section 6.3）。

安全性更新データの要約

更新データでは、有害事象及び重篤な有害事象の発現までの期間は承認申請時の結果と同様であった。試験期間を通じた 16 週間ごとの有害事象又は重篤な有害事象の発現リスクに、BKZ の曝露期間の延長に伴う上昇は認められず、有害事象又は重篤な有害事象の発現傾向はいずれの曝露期間カテゴリーでも同様であった（Safety Update-PsA Table 5.2.12.2 及び Table 5.2.13.2）。

2.1.4 重症度別の有害事象

導入期間（Pool SP1）及び導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間（Pool SP2）に発現が認められた有害事象のほとんどは、重症度が軽度又は中等度であった。BKZ の曝露期間の延長に伴う高度の有害事象のリスク上昇は認められなかった。

- 導入期間（Pool SP1）の高度の有害事象発現率は全体的に低く、BKZ 160mg Q4W 群で 1.3%（曝露期間で補正した発現率 4.1/100 人年）及び PBO 群で 0%であった（ISS-PsA Table 5.1.6）。2 例以上（発現率 0.1%超）に認められた PT 別の高度の有害事象はなかった。BKZ 160mg Q4W 群で報告された高度の有害事象は、好中球減少症、口内炎、気管支炎、肺炎、四肢損傷、背部痛、中毒性脳症、頭痛、腎臓痛及びそう痒症であった。試験中止に至った高度の有害事象はなかった。
- 導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間（Pool SP2）の高度の有害事象発現率は、全 BKZ 群で 6.0%（曝露期間で補正した発現率 3.9/100 人年）であった（ISS-PsA Table 5.2.6）。全 BKZ 群で最も多く報告された SOC は「感染症および寄生虫症」1.1%であった。全 BKZ 群で 2 例以上に報告された PT 別の高度の有害事象は合計 10 件であり、内訳はコロナウイルス感染（0.2%、2.1.10.2 項参照）、変形性関節症（0.2%）、急性心筋梗塞及び虚血性脳卒中（いずれも 0.1%、2.1.9.2.3 項参照）、並びに好中球減少症、帯状疱疹、肺炎、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び関節痛（いずれも 0.1%）であった（ISS-PsA Table 5.2.6）。試験中止に至った高度の有害事象は合計 12 件であった。

曝露期間で補正した高度の有害事象発現率は、Pool SP2 の第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群（4.4/100 人年）及び Pool SP1 の BKZ 160mg Q4W 群（4.1/100 人年）で同程度であった（ISS-PsA Table 5.1.6 及び Table 5.2.6）。

安全性更新データの要約

更新データでは、導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間（Pool SP2）に発現が認められた有害事象のほとんどは、重症度が軽度又は中等度であり、承認申請時と同様の傾向が認められた。
BKZ の曝露期間の延長に伴う高度の有害事象のリスク上昇は認められなかった。

更新データでは、高度の有害事象発現率は Pool SP2 の全 BKZ 群で 6.5%（曝露期間で補正した発現率 3.6/100 人年）であった［申請時データカットオフ時点の全 BKZ 群の高度の有害事象発現率は 6.0%（3.9/100 人年）］（ISS-PsA Table 5.2.6、Safety Update-PsA Table 5.2.6）。

2.1.5　治験薬と関連ありと判断された有害事象

導入期間（Pool SP1）の治験薬と関連ありと判断された有害事象発現率は、PBO 群（9.4%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（19.5%）で高かった。最も多く報告された治験薬と関連ありと判断された有害事象は口腔カンジダ症であり、BKZ 160mg Q4W 群（2.0%）のみで報告された。

導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間（Pool SP2）では、全 BKZ 群の約 3 分の 1（34.0%）に治験薬と関連ありと判断された有害事象が 1 件以上認められた。全 BKZ 群で最も多く報告された治験薬と関連ありと判断された有害事象は口腔カンジダ症（5.4%）であった。

発現率が 1%以上の治験薬と関連ありと判断された有害事象の要約表は、ISS-PsA Section 6.6.1 Table 6-9（Pool SP1）及び Section 6.6.2 Table 6-10（Pool SP2）に示した。

安全性更新データの要約

更新データでは、治験薬と関連ありと判断された有害事象発現率に承認申請時と同様の傾向が認められ、Pool SP2 の全 BKZ 群で 36.9%（曝露期間で補正した発現率 27.3/100 人年）であった［申請時データカットオフ時点の全 BKZ 群の治験薬と関連ありと判断された有害事象発現率は 34.0%（29.6/100 人年）］（ISS-PsA Table 5.2.7 及び Safety Update-PsA Table 5.2.7）。更新データでは、Pool SP2 の全 BKZ 群の約 3 分の 1（36.9%）に治験薬と関連ありと判断された有害事象が 1 件以上認められた。全 BKZ 群で最も多く報告された治験薬と関連ありと判断された有害事象は口腔カンジダ症（6.1%）であった（Safety Update-PsA Table 5.2.7）。

2.1.6　副作用

BKZ の既知の副作用として特定されている事象を表 2-5 に示した。

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

安全性レビューの結果、尋常性乾癬を対象とした臨床開発プログラムで特定された副作用と比較して、新たに副作用として追加が検討される有害事象は認められなかった（ISS-PsA Section 6.7）。

表 2-5　副作用の頻度

SOC PT/HLT/HLGT	頻度カテゴリー[a]
感染症および寄生虫症	
上気道感染[b]	Very common
口腔カンジダ症	Common
白癬感染[c]	Common
耳部感染[d]	Common
単純ヘルペス感染[e]	Common
中咽頭カンジダ症	Common

SOC PT/HLT/HLGT	頻度カテゴリー[a]
胃腸炎	Common
毛包炎	Common
結膜炎 [f]	Uncommon
血液およびリンパ系障害	
好中球減少症 [g]	Uncommon
神経系障害	
頭痛	Common
皮膚および皮下組織障害	
皮膚炎および湿疹 [h]	Common
ざ瘡	Common
一般・全身障害および投与部位の状態	
注射部位反応 [i]	Common
疲労	Common

ADR：副作用
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: This table represents the Company's assessment on ADRs. Differences may be observed in individual Country labels.
a ADR frequencies for bimekizumab from clinical studies (described in Section 2.0) are listed based on the following convention: very common (≥1/10), common (≥1/100 to <1/10), uncommon (≥1/1,000 to <1/100).
b Includes: nasopharyngitis, upper respiratory tract infection, pharyngitis, rhinitis, sinusitis, tonsillitis, laryngitis, peritonsillar abscess.
c Includes: Tinea infection, body tinea, tinea pedis, tinea cruris, tinea versicolour.
d Includes: Ear infection, otitis externa, otitis media, otitis media acute.
e Includes: Group Term "Herpes simplex infections" includes: oral herpes, herpes simplex.
f Includes: conjunctivitis, conjunctivitis bacterial, conjunctivitis viral.
g Includes: Neutropenia, neutrophil count decreased.
h Includes: Eczema, dermatitis contact, dyshidrotic eczema, intertrigo, dermatitis, dermatitis allergic, hand dermatitis, seborrhoeic dermatitis.
i Group Term "Injection site reactions" includes: Injection site erythema, injection site reaction, injection site oedema, injection site pain, and injection site swelling. Excludes: Injection site bruising.
Data Sources: ISS Table 6-13

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

2.1.7 死亡

PsA を有する被験者に発現した死亡に至った有害事象一覧を表 2-6 に示した。

PsA を対象とした臨床開発プログラムでは、BKZ を投与した 3 例の死亡が報告された。いずれの死亡も治験薬と関連なしと判断された。死亡したすべての被験者の経過の詳細は、参照先を表 7-1 に示した。

すべての死亡に至った有害事象は、心血管系事象判定委員会及び神経精神系事象判定委員会が判定した。

更新データで新たな死亡は報告されなかった。

表 2-6　乾癬性関節炎を有する被験者に発現した死亡に至った有害事象一覧

臨床試験[a]	被験者番号[b] 年齢/性別/人種/体重	死亡時の投与	初回投与からの日数/初回 BKZ 投与からの日数/直近の BKZ 投与からの日数	PT/医師記載用語	含められた併合解析対象集団	コメント
PA0010	[redacted] 5[redacted]/男性 アジア人/6[redacted].2	BKZ 160mg Q4W	285/173/5	外傷性ショック/外傷性ショック	SP2	[redacted]事故による高度の外傷性ショック
PA0012	[redacted] 4[redacted]/女性 白人/9[redacted].3	BKZ 160mg Q4W	632/269/22	急性心筋梗塞/急性貫壁性心筋梗塞	SP2	被験者は肥満及び高血圧の既往歴を有しており、試験組入れ時のコレステロール値が高値であった。また、狭心症の家族歴を有していた。被験者は高度の急性貫壁性心筋梗塞のため[redacted]死亡した。
PA0012	[redacted] 5[redacted]/男性 白人/10[redacted]	BKZ 160mg Q4W	181/69/13	突然死/突然死	SP2	被験者は高血圧、大動脈弁閉鎖不全症、上行大動脈拡張の既往歴及び喫煙歴を有していた。被験者は[redacted]突然死した。死亡当日の症状の報告はなかった。

BKZ：ビメキズマブ
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: data from narratives for information in the comment column.
a Note that this column indicates the study when the death occurred.
b Note that the participant ID is carried forward from feeder to extension studies.
Data sources: ISS Listing 2.1.4; ISS Listing 2.2.4, Safety Update Listing 2.2.4

2.1.8　重篤な有害事象

Pool SP1 及び Pool SP2 の重篤な有害事象発現率を要約し、以下の各項で検討した。なお、2.1.7 項に記載した死亡に至った重篤な有害事象も本項に含めた。重篤な有害事象が報告されたすべての被験者の経過の詳細は、参照先を表 7-1 及び表 7-2 に示した。

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

2.1.8.1　Pool SP1

導入期間（Pool SP1）の重篤な有害事象発現率は低く、BKZ 160mg Q4W 群（1.7%）及び PBO 群（0.7%）で同程度であった（ISS-PsA Section 6.9.1）。

2 例以上に報告された PT 別の重篤な有害事象は、BKZ 160mg Q4W 群では肺炎及び関節損傷（いずれも 0.3%、曝露期間で補正した発現率 0.9/100 人年）であり、PBO 群では認められなかった（ISS-PsA Table 5.1.3）。その他の PT 別の重篤な有害事象は、いずれの投与群でも 1 例のみの報告であった。

導入期間（Pool SP1）の重篤な有害事象について重み付け解析をした時の発現率は ISS-PsA Table 5.1.13 に示した。BKZ 160mg Q4W 群と PBO 群の間の重み付けした重篤な有害事象のリスク差は、1.03（95%信頼区間：−0.20～2.26）であった。また、個々の PT の信頼区間はいずれも 0 を含み、BKZ 160mg Q4W 群と PBO 群の重篤な有害事象の発現率に差があることを示唆するデータは示されなかった。

2.1.8.2 Pool SP2

導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間に全 BKZ 群で 3 例以上に認められた PT 別の重篤な有害事象発現率（Pool SP2）を表 2-7 に示した。

導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間（Pool SP2）の重篤な有害事象発現率は全 BKZ 群で 9.1%であった（ISS-PsA Table 5.2.3）。曝露期間で補正した重篤な有害事象発現率に、BKZ の曝露期間の延長に伴う明らかな上昇は認められなかった（Pool SP1 の BKZ 160mg Q4W 群で 5.5/100 人年、Pool SP2 の全 BKZ 群で 6.0/100 人年）。

全 BKZ 群で発現した重篤な有害事象で、多く報告された SOC は「感染症および寄生虫症」1.9%、「胃腸障害」及び「筋骨格系および結合組織障害」いずれも 1.1%、「傷害、中毒および処置合併症」1.0%であった。全 BKZ 群で最も多く報告された PT 別の重篤な有害事象は、コロナウイルス感染が 6 例（0.4%、曝露期間で補正した発現率 0.3/100 人年）であり、次いで胆石症及び変形性関節症が各 5 例（0.4%、0.2/100 人年）であった。COVID-19 感染症に関する詳細は 2.1.10.2 項に示した。

急性心筋梗塞が 2 例（0.1%、曝露期間で補正した発現率 0.1/100 人年）に報告された。また、心筋梗塞及び心筋虚血が各 1 例（0.1%未満、0.0/100 人年）に報告された（2.1.9.2.3 項）。薬物性肝障害は 2 例（0.1%、0.1/100 人年）に報告された（2.1.9.2.8 項）。

安全性更新データの要約

Pool SP2 の重篤な有害事象の発現率を要約した。

申請時データカットオフ以降、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（PA0012 試験）及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（PA0010 試験）までに新規に発現又は情報が更新された重篤な有害事象が報告されたすべての被験者の経過の詳細の参照先を表 7-2 に示した。

更新データでは、承認申請時のデータで認められた重篤な有害事象の傾向に変化はみられなかった（表 2-7）。重篤な有害事象発現率は Pool SP2 の全 BKZ 群で 10.5%であった。曝露期間で補正した重篤な有害事象発現率に、BKZ の曝露期間の延長に伴う明らかな上昇は認められなかった（申請時データカットオフ時点で 6.0/100 人年、更新時で 5.9/100 人年）（ISS-PsA Table 5.2.3 及び Safety Update-PsA Table 5.2.3）。

全 BKZ 群で発現した重篤な有害事象で、多く報告された SOC は「感染症および寄生虫症」2.1%、「筋骨格系および結合組織障害」1.3%、「傷害、中毒および処置合併症」1.2%であった。全 BKZ 群で最も多く報告された PT 別の重篤な有害事象は、胆石症が 8 例（0.6%、曝露期間で補正した発現率 0.3/100 人年）であり、次いでコロナウイルス感染が 7 例（0.5%、0.3/100 人年）及び変形性関節症が 5 例（0.4%、0.2/100 人年）であった。COVID-19 感染症に関する詳細は 2.1.10.2 項に示した。

表 2-7　導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間に全 BKZ 群で 3 例以上に認められた PT 別の重篤な有害事象発現率（Pool SP2、承認申請時及び更新時）

SOC PT	申請時データ [a]			更新時データ [b]		
	第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=1197 100 人年=16.48 n (%) [#] EAIR (95% CI)	第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=1395 100 人年=21.44 n (%) [#] EAIR (95% CI)	全 BKZ 群 N=1401 100 人年=22.18 n (%) [#] EAIR (95% CI)	第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=1209 100 人年=20.94 n (%) [#] EAIR (95% CI)	第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=1407 100 人年=25.91 n (%) [#] EAIR (95% CI)	全 BKZ 群 N=1413 100 人年=26.64 n (%) [#] EAIR (95% CI)
すべての重篤な有害事象	105 (8.8) [149] 6.7 (5.5, 8.1)	127 (9.1) [175] 6.2 (5.2, 7.4)	127 (9.1) [175] 6.0 (5.0, 7.2)	126 (10.4) [174] 6.4 (5.3, 7.6)	148 (10.5) [200] 6.1 (5.1, 7.1)	148 (10.5) [200] 5.9 (5.0, 6.9)
肝胆道系障害	5 (0.4) [6] 0.3 (0.1, 0.7)	8 (0.6) [9] 0.4 (0.2, 0.7)	8 (0.6) [9] 0.4 (0.2, 0.7)	8 (0.7) [9] 0.4 (0.2, 0.8)	11 (0.8) [12] 0.4 (0.2, 0.8)	11 (0.8) [12] 0.4 (0.2, 0.7)
胆石症	3 (0.3) [4] 0.2 (0.0, 0.5)	5 (0.4) [6] 0.2 (0.1, 0.5)	5 (0.4) [6] 0.2 (0.1, 0.5)	6 (0.5) [7] 0.3 (0.1, 0.6)	8 (0.6) [9] 0.3 (0.1, 0.6)	8 (0.6) [9] 0.3 (0.1, 0.6)
感染症および寄生虫症	22 (1.8) [24] 1.3 (0.8, 2.0)	26 (1.9) [28] 1.2 (0.8, 1.8)	26 (1.9) [28] 1.2 (0.8, 1.7)	26 (2.2) [28] 1.3 (0.8, 1.8)	30 (2.1) [32] 1.2 (0.8, 1.7)	30 (2.1) [32] 1.1 (0.8, 1.6)
肺炎	3 (0.3) [3] 0.2 (0.0, 0.5)	3 (0.2) [3] 0.1 (0.0, 0.4)	3 (0.2) [3] 0.1 (0.0, 0.4)	3 (0.2) [3] 0.1 (0.0, 0.4)	3 (0.2) [3] 0.1 (0.0, 0.3)	3 (0.2) [3] 0.1 (0.0, 0.3)
コロナウイルス感染	6 (0.5) [7] 0.4 (0.1, 0.8)	6 (0.4) [7] 0.3 (0.1, 0.6)	6 (0.4) [7] 0.3 (0.1, 0.6)	7 (0.6) [8] 0.3 (0.1, 0.7)	7 (0.5) [8] 0.3 (0.1, 0.6)	7 (0.5) [8] 0.3 (0.1, 0.5)
蜂巣炎	1 (<0.1) [1] 0.1 (0.0, 0.3)	2 (0.1) [2] 0.1 (0.0, 0.3)	2 (0.1) [2] 0.1 (0.0, 0.3)	2 (0.2) [2] 0.1 (0.0, 0.3)	3 (0.2) [3] 0.1 (0.0, 0.3)	3 (0.2) [3] 0.1 (0.0, 0.3)
傷害、中毒および処置合併症	12 (1.0) [15] 0.7 (0.4, 1.3)	14 (1.0) [17] 0.7 (0.4, 1.1)	14 (1.0) [17] 0.6 (0.3, 1.1)	15 (1.2) [18] 0.7 (0.4, 1.2)	17 (1.2) [20] 0.7 (0.4, 1.1)	17 (1.2) [20] 0.6 (0.4, 1.0)
半月板損傷	2 (0.2) [2] 0.1 (0.0, 0.4)	3 (0.2) [3] 0.1 (0.0, 0.4)	3 (0.2) [3] 0.1 (0.0, 0.4)	3 (0.2) [3] 0.1 (0.0, 0.4)	4 (0.3) [4] 0.2 (0.0, 0.4)	4 (0.3) [4] 0.2 (0.0, 0.4)
筋骨格系および結合組織障害	12 (1.0) [15] 0.7 (0.4, 1.3)	16 (1.1) [19] 0.8 (0.4, 1.2)	16 (1.1) [19] 0.7 (0.4, 1.2)	15 (1.2) [18] 0.7 (0.4, 1.2)	19 (1.4) [22] 0.7 (0.4, 1.2)	19 (1.3) [22] 0.7 (0.4, 1.1)
足変形	1 (<0.1) [1] 0.1 (0.0, 0.3)	3 (0.2) [3] 0.1 (0.0, 0.4)	3 (0.2) [3] 0.1 (0.0, 0.4)	1 (<0.1) [1] 0.0 (0.0, 0.3)	3 (0.2) [3] 0.1 (0.0, 0.3)	3 (0.2) [3] 0.1 (0.0, 0.3)
変形性関節症	4 (0.3) [6] 0.2 (0.1, 0.6)	5 (0.4) [7] 0.2 (0.1, 0.5)	5 (0.4) [7] 0.2 (0.1, 0.5)	4 (0.3) [6] 0.2 (0.1, 0.5)	5 (0.4) [7] 0.2 (0.1, 0.5)	5 (0.4) [7] 0.2 (0.1, 0.4)
神経系障害	9 (0.8) [10] 0.5 (0.3, 1.0)	10 (0.7) [11] 0.5 (0.2, 0.9)	10 (0.7) [11] 0.5 (0.2, 0.8)	9 (0.7) [10] 0.4 (0.2, 0.8)	10 (0.7) [11] 0.4 (0.2, 0.7)	10 (0.7) [11] 0.4 (0.2, 0.7)
虚血性脳卒中	3 (0.3) [3] 0.2 (0.0, 0.5)	3 (0.2) [3] 0.1 (0.0, 0.4)	3 (0.2) [3] 0.1 (0.0, 0.4)	3 (0.2) [3] 0.1 (0.0, 0.4)	3 (0.2) [3] 0.1 (0.0, 0.3)	3 (0.2) [3] 0.1 (0.0, 0.3)

	申請時データ [a]			更新時データ [b]		
	第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=1197 100 人年=16.48	第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=1395 100 人年=21.44	全 BKZ 群 N=1401 100 人年=22.18	第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=1209 100 人年=20.94	第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=1407 100 人年=25.91	全 BKZ 群 N=1413 100 人年=26.64
SOC PT	n (%) [#] EAIR (95% CI)	n (%) [#] EAIR (95% CI)	n (%) [#] EAIR (95% CI)	n (%) [#] EAIR (95% CI)	n (%) [#] EAIR (95% CI)	n (%) [#] EAIR (95% CI)

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、DBL：データベースロック、EAIR：曝露期間で補正した 100 人年あたりの有害事象発現率、SFU：安全性追跡調査、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象

事象名：MedDRA ver. 19.0

Note: n=number of study participants reporting at least 1 TEAE within SOC/PT.

Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.

Note: EAIR=incidence of new cases per 100 participant-years and associated 95% CI.

Note: Treatment groups are defined as follows:

- Phase 3 BKZ 160mg Q4W treatment group includes data from all study participants while treated with bimekizumab 160mg Q4W during PA0010, PA0011, and PA0012
- Phase 2/3 BKZ 160mg Q4W treatment group includes data from all study participants while treated with bimekizumab 160mg Q4W during the Phase 2 and Phase 3 studies PA0008, PA0009, PA0010, PA0011, and PA0012 (including study participants in PA0008 with a bimekizumab 320mg loading dose at Baseline)
- The BKZ Total treatment group includes data from all study participants while treated with any bimekizumab regimen during PA0008, PA0009, PA0010, PA0011, and PA0012 (including the limited exposures to bimekizumab 16mg Q4W and 320mg Q4W in Phase 2 PA0008).

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

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

Data source: ISS Table 5.2.3, Safety Update Table 5.2.3

2.1.9 その他の重要な有害事象

2.1.9.1 試験中止に至った有害事象

Pool SP1 及び Pool SP2 の試験中止に至った有害事象発現率を要約し、以下の各項で検討した。試験中止に至った有害事象が報告されたすべての被験者の経過の詳細は、参照先を表 7-1 に示した。

Pool SP1 及び Pool SP2 共に試験中止に至った有害事象発現率は全体的に低く、PsA を有する被験者集団において BKZ は許容可能な安全性プロファイルを有することが示された。

2.1.9.1.1 Pool SP1

導入期間（Pool SP1）の試験中止に至った有害事象発現率は全体的に低く、BKZ 160mg Q4W 群（1.4%）及び PBO 群（0.7%）で同程度であった。試験中止に至った有害事象に明らかな傾向は認められなかった。

2.1.9.1.2 Pool SP2

導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間に全 BKZ 群で 2 例以上に認められた PT 別の試験中止に至った有害事象発現率（Pool SP2）を表 2-8 に示した。

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

安全性更新データの要約

申請時データカットオフ以降、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（PA0012 試験）及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（PA0010 試験）までに新規に発現又は情報が更新された試験中止に至った有害事象が報告されたすべての被験者の経過の詳細の参照先を表 7-2 に示した。

更新データでは、承認申請時のデータで認められた試験中止に至った有害事象の傾向に変化はみられず、同様であった（表 2-8）。導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間（Pool SP2）での試験中止に至った有害事象発現率は全 BKZ 群で 5.7%であった。曝露期間で補正した試験中止に至った有害事象発現率は承認申請時と更新時で同程度であり、試験中止に至った有害事象発現リスクの経時的な上昇は示唆されなかった（申請時データカットオフ時点で 3.1/100 人年、更新時で 3.0/100 人年）（ISS-PsA Table 5.2.4.1 及び Safety Update-PsA Table 5.2.4.1）。

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

表 2-8 導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間に全 BKZ 群で 2 例以上に認められた PT 別の試験中止に至った有害事象発現率（Pool SP2、承認申請時及び更新時）

PT	申請時データ [a] 第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=1197 100 人年=16.48 n (%) [#]	申請時データ [a] 第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=1395 100 人年=21.44 n (%) [#]	申請時データ [a] 全 BKZ 群 N=1401 100 人年=22.18 n (%) [#]	更新時データ [b] 第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=1209 100 人年=20.94 n (%) [#]	更新時データ [b] 第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=1407 100 人年=25.91 n (%) [#]	更新時データ [b] 全 BKZ 群 N=1413 100 人年=26.64 n (%) [#]
すべての試験中止に至った有害事象	51 (4.3) [66]	66 (4.7) [81]	67 (4.8) [82]	64 (5.3) [79]	79 (5.6) [94]	80 (5.7) [95]
口腔カンジダ症	6 (0.5) [6]	6 (0.4) [6]	6 (0.4) [6]	7 (0.6) [7]	7 (0.5) [7]	7 (0.5) [7]
腹痛	2 (0.2) [2]	2 (0.1) [2]	2 (0.1) [2]	2 (0.2) [2]	2 (0.1) [2]	2 (0.1) [2]
アフタ性潰瘍	1 (<0.1) [1]	2 (0.1) [2]	2 (0.1) [2]	1 (<0.1) [1]	2 (0.1) [2]	2 (0.1) [2]
口内炎	2 (0.2) [2]	2 (0.1) [2]	2 (0.1) [2]	2 (0.2) [2]	2 (0.1) [2]	2 (0.1) [2]
舌変色	2 (0.2) [2]	2 (0.1) [2]	2 (0.1) [2]	2 (0.2) [2]	2 (0.1) [2]	2 (0.1) [2]
薬物性肝障害	1 (<0.1) [1]	2 (0.1) [2]	2 (0.1) [2]	1 (<0.1) [1]	2 (0.1) [2]	2 (0.1) [2]
蜂巣炎	1 (<0.1) [1]	2 (0.1) [2]	2 (0.1) [2]	1 (<0.1) [1]	2 (0.1) [2]	2 (0.1) [2]
口腔真菌感染	0	2 (0.1) [2]	2 (0.1) [2]	0	2 (0.1) [2]	2 (0.1) [2]
肝酵素上昇	1 (<0.1) [1]	1 (<0.1) [1]	2 (0.1) [2]	1 (<0.1) [1]	1 (<0.1) [1]	2 (0.1) [2]
精神医学的評価異常	2 (0.2) [2]	2 (0.1) [2]	2 (0.1) [2]	2 (0.2) [2]	2 (0.1) [2]	2 (0.1) [2]
乾癬性関節症	2 (0.2) [2]	2 (0.1) [2]	2 (0.1) [2]	1 (<0.1) [1]	1 (<0.1) [1]	1 (<0.1) [1]
皮膚亀裂	2 (0.2) [2]	2 (0.1) [2]	2 (0.1) [2]	2 (0.2) [2]	2 (0.1) [2]	2 (0.1) [2]
アトピー性皮膚炎	2 (0.2) [2]	2 (0.1) [2]	2 (0.1) [2]	2 (0.2) [2]	2 (0.1) [2]	2 (0.1) [2]
乾癬	1 (<0.1) [1]	2 (0.1) [2]	2 (0.1) [2]	3 (0.2) [3]	4 (0.3) [4]	4 (0.3) [4]

BKZ：ビメキズマブ、DBL：データベースロック、SFU：安全性追跡調査、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象

事象名：MedDRA ver. 19.0

Note: n=number of study participants reporting at least 1 TEAE within the PT.

Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.

Note: Treatment groups are defined as follows:

- Phase 3 BKZ 160mg Q4W treatment group includes data from all study participants while treated with bimekizumab 160mg Q4W during PA0010, PA0011, and PA0012
- Phase 2/3 BKZ 160mg Q4W treatment group includes data from all study participants while treated with bimekizumab 160mg Q4W during the Phase 2 and Phase 3 studies PA0008, PA0009, PA0010, PA0011, and PA0012 (including study participants in PA0008 with a bimekizumab 320mg loading dose at Baseline)
- The BKZ total treatment group includes data from all study participants while treated with any bimekizumab regimen during PA0008, PA0009, PA0010, PA0011, and PA0012 (including the limited exposures to bimekizumab 16mg Q4W and 320mg Q4W in Phase 2 PA0008).

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

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

Data source: ISS Table 5.2.4.1, Safety Update Table 5.2.4.1

2.1.9.2 その他の注目すべき有害事象

UCB は注目すべき有害事象を選定し、事前に治験実施計画書に規定した。注目すべき有害事象は、非臨床試験の結果から得られた所見及び利用可能であった BKZ の臨床データ、免疫調節性モノクローナル抗体に一般的に関係する潜在的リスク、類似の作用機序を有する他の薬物で得られた所見、並びに治療を受ける患者集団に対して注目すべき事象であることを踏まえ選定した。その他の注目すべき有害事象の調査方法は ISS-PsA Section 4.6.1.9 に示した。

Pool SP1 及び Pool SP2 に重点を置いて、各注目すべき有害事象の解析結果を 2.1.9.2.1 項（感染症）、2.1.9.2.2 項（悪性腫瘍）、2.1.9.2.3 項（重大な心血管系事象）、2.1.9.2.4 項（好中球減少症）、2.1.9.2.5 項（自殺念慮及び自殺行為）、2.1.9.2.6 項（炎症性腸疾患）、2.1.9.2.7 項（アナフィラキシー反応、他の過敏症反応及び注射部位反応）、2.1.9.2.8 項（肝臓系事象及び肝機能検査値上昇）に示した。

2.1.9.2.1 感染症

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

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

BKZ で特に注目すべき有害事象として事前に定義した感染症は、重篤な感染症（2.1.9.2.1.1 項）、日和見感染症（結核を含む、2.1.9.2.1.2 項）及び真菌感染症（2.1.9.2.1.3 項）であった。

2.1.9.2.1.1 重篤な感染症

背景

Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry には 4315 例の PsA 患者が登録され、100 人年あたりの重篤な感染症の発現率は 2.0/100 人年であった。また、レトロスペクティブ研究では、100 人年あたりの重篤な感染症の発現率は 2.6/100 人年（95%信頼区間：1.9～3.7）であった。この研究では、年齢が重篤な感染症のリスク上昇に関与する交絡因子であると報告している（García Porrúa et al, 2021）。乾癬又は PsA 患者を対象としたコホート研究では、傾向スコアを補正した場合、抗 TNF-α（ハザード比 0.89、95%信頼区間：0.48～1.66）又は抗 IL-12/23（ハザード比 1.12、95%信頼区間：0.62～2.03）のいずれと比較しても、抗 IL-17 による重篤な感染症のリスク上昇を示すデータは認められないと推定された。ただし、IL-12/23 阻害薬による感染症リスクは TNF-α よりも低かった（ハザード比 0.59、95%信頼区間：0.39～0.90）（Li et al, 2020）。

重篤な感染症の有害事象が報告されたすべての被験者の経過の詳細は、参照先を 7.1 項に示した。

結果の要約

PsA を対象とした臨床開発プログラムでは、尋常性乾癬を対象とした第 III 相臨床開発プログラムでの観察結果と一致して、感染症が最も発現率の高い有害事象であった（ISS-PsA Table 5.1.2 及び Table 5.2.2）。発現した感染症の有害事象のほとんどは非重篤で、重症度は軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止には至らなかった。

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

Pool SP1

導入期間（Pool SP1）の重篤な感染症に該当する有害事象発現率は全体的に低く、BKZ 160mg Q4W 群で 0.4%であった。重篤な感染症は 3 例に 3 件［肺炎 2 例（0.3%）及び気管支炎 1 例（0.1%）］報告された。肺炎の転帰はいずれも回復であり、気管支炎の転帰は軽快であった（ISS-PsA Table 5.1.18.1.1）。PBO 群では重篤な感染症の有害事象は認められなかった（ISS-PsA Table 5.1.9.1.1）。

Pool SP2

導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間の重篤な感染症の HLT 別有害事象発現率（Pool SP2）を表 2-9 に示した。

導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間（Pool SP2）での重篤な感染症に該当する有害事象発現率は全体的に低かった（全 BKZ 群で 1.9%、曝露期間で補正した発現率 1.2/100 人年）。全 BKZ 群で報告された HLT 別の重篤な感染症に該当する有害事象のほとんどは 1 例のみの報告であった。HLT 別で 2 例以上に報告された重篤な感染症を以下に示す（ISS-PsA Table 5.2.9.1.1）。

- ウイルス感染 NEC［6 例（0.4%）］：コロナウイルス感染（0.4%）
- 細菌感染 NEC［3 例（0.2%）］：蜂巣炎（0.1%）及び壊疽（0.1%未満）
- 耳部感染［2 例（0.1%）］：急性中耳炎及び慢性中耳炎（いずれも 0.1%未満）
- 下気道および肺感染［4 例（0.3%）］：肺炎（0.2%）及び気管支炎（0.1%未満）
- 上気道感染［3 例（0.2%）］：上気道感染（0.1%）及び慢性副鼻腔炎（0.1%未満）
- 尿路感染［4 例（0.3%）］：尿路感染（0.1%）、膀胱炎及び腎嚢胞感染（いずれも 0.1%未満）

全 BKZ 群で重篤な感染症に該当する有害事象が報告された 26 例では、治験薬に対して以下の措置がとられた（ISS-PsA Listing 2.2.2）。

- 5 例［蜂巣炎（2 例）、E 型肝炎、急性中耳炎、術後創感染（各 1 例）］が治験薬の投与を中止した。蜂巣炎、E 型肝炎及び急性中耳炎の転帰は回復であり、術後創感染の転帰は後遺症（日常生活活動及び意識が発現前と同じ水準まで回復しない）を伴う回復であった
- 15 例が治験薬の投与を中断し、そのうち、コロナウイルス感染（5 例）、肺炎及び上気道感染（各 2 例）、慢性中耳炎、慢性副鼻腔炎、腎嚢胞感染、壊疽及び中咽頭カンジダ症（各 1 例）が発現した 14 例は治験薬の投与を再開したが、重篤な感染症の再発はなかった
- 6 例は治験薬の投与を変更することなく継続し、更なる重篤な感染症の報告はなかった

8 例に認められた重篤な感染症に該当する有害事象は、治験薬と関連ありと判断された（ISS-PsA Table 5.2.14.1.2）。10 例に認められた重篤な感染症に該当する有害事象は、重症度が高度であった（ISS-PsA Table 5.2.14.1.2）。感染性滑液包炎を発現した 1 例を除き、重篤な感染症に該当する有害事象の転帰は、いずれも回復であった（ISS-PsA Listing 2.2.2）。

Pool SP2 では、治験薬最終投与から 140 日以降に 2 件の重篤な感染症が追加で報告されたが、治験薬投与後に発現した有害事象の定義（ISS-PsA Section 4.6.1.1）に基づき、有害事象の集計には含まれなかった。重篤な有害事象として、糖尿病性壊疽が治験薬最終投与から約 1 年後に報告され、敗血症性ショックが治験薬最終投与から約 5 ヵ月後に報告された（ISS-PsA Listing 2.2.8）。

PA0010 試験の実薬参照群（アダリムマブ）では、重篤な感染症に該当する有害事象発現率は 1.4%（曝露期間で補正した発現率 1.44/100 人年）であり、BKZ 160mg Q4W 群と同程度であった（PA0010 Week 24 CSR Section 11.6.3.1.1）。

安全性更新データの要約

更新データでは、感染症が最もよくみられた有害事象であり、承認申請時のデータと一致していた（表 2-9）。

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

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

表 2-9 導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間の重篤な感染症の HLT 別有害事象発現率（Pool SP2、承認申請時及び更新時）

	申請時データ [a]			更新時データ [b]		
HLT	第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=1197 100 人年=16.48 n (%) [#] EAIR (95% CI)	第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=1395 100 人年=21.44 n (%) [#] EAIR (95% CI)	全 BKZ 群 N=1401 100 人年=22.18 n (%) [#] EAIR (95% CI)	第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=1209 100 人年=20.94 n (%) [#] EAIR (95% CI)	第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=1407 100 人年=25.91 n (%) [#] EAIR (95% CI)	全 BKZ 群 N=1413 100 人年=26.64 n (%) [#] EAIR (95% CI)
すべての重篤な感染症	22 (1.8) [24] 1.3 (0.8, 2.0)	26 (1.9) [28] 1.2 (0.8, 1.8)	26 (1.9) [28] 1.2 (0.8, 1.7)	26 (2.2) [28] 1.3 (0.8, 1.8)	30 (2.1) [32] 1.2 (0.8, 1.7)	30 (2.1) [32] 1.1 (0.8, 1.6)
腹部および消化管感染	1 (<0.1) [1] 0.1 (0.0, 0.3)	1 (<0.1) [1] 0.0 (0.0, 0.3)	1 (<0.1) [1] 0.0 (0.0, 0.3)	1 (<0.1) [1] 0.0 (0.0, 0.3)	1 (<0.1) [1] 0.0 (0.0, 0.2)	1 (<0.1) [1] 0.0 (0.0, 0.2)
細菌感染 NEC	2 (0.2) [2] 0.1 (0.0, 0.4)	3 (0.2) [3] 0.1 (0.0, 0.4)	3 (0.2) [3] 0.1 (0.0, 0.4)	3 (0.2) [3] 0.1 (0.0, 0.4)	4 (0.3) [4] 0.2 (0.0, 0.4)	4 (0.3) [4] 0.2 (0.0, 0.4)
骨および関節感染	1 (<0.1) [1] 0.1 (0.0, 0.3)	1 (<0.1) [1] 0.0 (0.0, 0.3)	1 (<0.1) [1] 0.0 (0.0, 0.3)	1 (<0.1) [1] 0.0 (0.0, 0.3)	1 (<0.1) [1] 0.0 (0.0, 0.2)	1 (<0.1) [1] 0.0 (0.0, 0.2)
カンジダ感染	1 (<0.1) [1] 0.1 (0.0, 0.3)	1 (<0.1) [1] 0.0 (0.0, 0.3)	1 (<0.1) [1] 0.0 (0.0, 0.3)	1 (<0.1) [1] 0.0 (0.0, 0.3)	1 (<0.1) [1] 0.0 (0.0, 0.2)	1 (<0.1) [1] 0.0 (0.0, 0.2)
耳部感染	1 (<0.1) [1] 0.1 (0.0, 0.3)	2 (0.1) [2] 0.1 (0.0, 0.3)	2 (0.1) [2] 0.1 (0.0, 0.3)	1 (<0.1) [1] 0.0 (0.0, 0.3)	2 (0.1) [2] 0.1 (0.0, 0.3)	2 (0.1) [2] 0.1 (0.0, 0.3)
肝炎ウイルス感染	0	1 (<0.1) [1] 0.0 (0.0, 0.3)	1 (<0.1) [1] 0.0 (0.0, 0.3)	0	1 (<0.1) [1] 0.0 (0.0, 0.2)	1 (<0.1) [1] 0.0 (0.0, 0.2)
感染 NEC	1 (<0.1) [1] 0.1 (0.0, 0.3)	1 (<0.1) [1] 0.0 (0.0, 0.3)	1 (<0.1) [1] 0.0 (0.0, 0.3)	1 (<0.1) [1] 0.0 (0.0, 0.3)	1 (<0.1) [1] 0.0 (0.0, 0.2)	1 (<0.1) [1] 0.0 (0.0, 0.2)
下気道および肺感染	4 (0.3) [4] 0.2 (0.1, 0.6)	4 (0.3) [4] 0.2 (0.1, 0.5)	4 (0.3) [4] 0.2 (0.0, 0.5)	4 (0.3) [4] 0.2 (0.1, 0.5)	4 (0.3) [4] 0.2 (0.0, 0.4)	4 (0.3) [4] 0.2 (0.0, 0.4)
上気道感染	2 (0.2) [2] 0.1 (0.0, 0.4)	3 (0.2) [3] 0.1 (0.0, 0.4)	3 (0.2) [3] 0.1 (0.0, 0.4)	2 (0.2) [2] 0.1 (0.0, 0.3)	3 (0.2) [3] 0.1 (0.0, 0.3)	3 (0.2) [3] 0.1 (0.0, 0.3)
尿路感染	4 (0.3) [4] 0.2 (0.1, 0.6)	4 (0.3) [4] 0.2 (0.1, 0.5)	4 (0.3) [4] 0.2 (0.0, 0.5)	6 (0.5) [6] 0.3 (0.1, 0.6)	6 (0.4) [6] 0.2 (0.1, 0.5)	6 (0.4) [6] 0.2 (0.1, 0.5)
ウイルス感染 NEC	6 (0.5) [7] 0.4 (0.1, 0.8)	6 (0.4) [7] 0.3 (0.1, 0.6)	6 (0.4) [7] 0.3 (0.1, 0.6)	7 (0.6) [8] 0.3 (0.1, 0.7)	7 (0.5) [8] 0.3 (0.1, 0.6)	7 (0.5) [8] 0.3 (0.1, 0.5)

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、DBL：データベースロック、EAIR：曝露期間で補正した 100 人年あたりの有害事象発現率、SFU：安全性追跡調査、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象

事象名：MedDRA ver. 19.0

Note: n=number of study participants reporting at least 1 TEAE within the HLT.

Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.

Note: EAIR=incidence of new cases per 100 participant-years and associated 95% CI.

Note: Treatment groups are defined as follows:

- Phase 3 BKZ 160mg Q4W treatment group includes data from all study participants while treated with bimekizumab 160mg Q4W during PA0010, PA0011, and PA0012
- Phase 2/3 BKZ 160mg Q4W treatment group includes data from all study participants while treated with bimekizumab 160mg Q4W during the Phase 2 and Phase 3 studies PA0008, PA0009, PA0010, PA0011, and PA0012 (including study participants in PA0008 with a bimekizumab 320mg loading dose at Baseline)

	申請時データ [a]			更新時データ [b]		
	第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=1197 100 人年=16.48 n (%) [#]	第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=1395 100 人年=21.44 n (%) [#]	 全 BKZ 群 N=1401 100 人年=22.18 n (%) [#]	第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=1209 100 人年=20.94 n (%) [#]	第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=1407 100 人年=25.91 n (%) [#]	 全 BKZ 群 N=1413 100 人年=26.64 n (%) [#]
HLT	EAIR (95% CI)	EAIR (95% CI)	EAIR (95% CI)	EAIR (95% CI)	EAIR (95% CI)	EAIR (95% CI)

- The BKZ Total treatment group includes data from all study participants while treated with any bimekizumab regimen during PA0008, PA0009, PA0010, PA0011, and PA0012 (including the limited exposures to bimekizumab 16mg Q4W and 320mg Q4W in Phase 2 PA0008).

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

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

Data source: ISS Table 5.2.9.1.1, Safety Update Table 5.2.9.1.1

2.1.9.2.1.2 日和見感染症（結核を含む）

日和見感染症

BKZ 投与下で発現したすべての日和見感染症は、ISAP-PsA Section 6 Appendix 4 に要約した日和見性疾患に分類される限局性の粘膜皮膚真菌症であった。

中咽頭カンジダ症、食道カンジダ症、消化器カンジダ症及び真菌性咽頭炎を日和見感染症に分類した。これらの粘膜皮膚感染症は BKZ の作用機序から想定されるものであった。全身性の真菌感染症の報告はなかった。発現した日和見感染症はすべて真菌感染症であり、他の日和見感染症の報告はなかったため、これらの詳細はすべて 2.1.9.2.1.3 項に示した。

安全性更新データの要約

更新データでは、承認申請時と同様の結果が認められ、BKZ 投与下で発現したすべての日和見感染症は、Safety Update ISAP-PsA Section 6 Appendix 4 に要約した日和見性疾患に分類される限局性の粘膜皮膚真菌症であった。

全身性の真菌感染症の報告はなかった。真菌感染症の詳細はすべて 2.1.9.2.1.3 項に示した。

結核

文献レビューの結果、マイコバクテリア感染に対する免疫応答において IL-17 の関与は限定的であった（Li et al, 2012; Torrado and Cooper, 2010; Curtis et al, 2009）。これまでの BKZ の尋常性乾癬を対象とした臨床開発プログラムでは、BKZ を投与した被験者で活動性結核は報告されなかった。

PsA を対象とした臨床開発プログラムでは、活動性結核は報告されなかった。潜伏結核を有する被験者は、試験開始前に予防治療を開始すれば登録可能であった。PsA を対象とした臨床開発プログラムでは、ベースラインで潜伏結核と診断された又は試験中にインターフェロン-γ 遊離検査で陽性と判定された被験者において、結核の再活性化は認められなかった（ISS-PsA Listing 2.1.5.1.2 及び Listing 2.2.5.1.2）。

安全性更新データの要約

更新データでは、PsA を対象とした臨床開発プログラムでベースラインに潜伏結核と診断された又は試験中にインターフェロン-γ 遊離検査で陽性と判定された被験者において、引き続き結核の再活性化は認められなかった。また、活動性結核を発現した被験者もいなかった（Safety Update-PsA Listing 2.2.5.1.2）。

2.1.9.2.1.3 真菌感染症

背景

カンジダ種に対する宿主防御に IL-17 経路の関与が認められており、IL-23/Th17 経路でヒトサイトカイン又は受容体が欠乏した場合に粘膜皮膚カンジダ感染のリスクが高まることが確認されている（Blauvelt et al, 2015）。

合計 306 例の PsA 患者（32.4%）及び乾癬患者（67.6%）から成る、セクキヌマブ投与患者を対象とした本邦のリアルワールドエビデンス研究では、ベースラインで 2.0%の患者が真菌感染症に罹患しており、試験調査期間中に 2.9%の患者で口腔カンジダ症が発現した（Fujita et al, 2021）。セクキヌマブ又はウステキヌマブ投与患者（PsA 又は乾癬）での 1000 人日あたりのカンジダ症の

発現率は、それぞれ 0.04（95%信頼区間：0.02～0.07）及び 0.02（95%信頼区間：0.01～0.03）であった（Srinivas et al, 2020）。ウステキヌマブを参照としたセクキヌマブ投与患者でのカンジダ症の発現率の比は、2.41（95%信頼区間：1.11～5.05）であった。また、ウステキヌマブを参照としたセクキヌマブ投与患者でのカンジダ症の粗ハザード比は 1.55（95%信頼区間：0.74～3.25）であり、調整ハザード比は 1.80（95%信頼区間：0.84～3.84）であった。

真菌感染症は、MedDRA 高位グループ語（HLGT）の「真菌感染症」を用いて特定した。重篤又は試験中止に至った真菌感染症の有害事象が報告されたすべての被験者の経過の詳細は、参照先を 7.1 項に示した。

結果の要約

IL-17 阻害薬で想定されたように、主に口腔カンジダ感染症の発現により真菌感染症の発現率は PBO 群と比較して BKZ 群で高かった。

PsA を対象とした臨床開発プログラムでは、全身性のカンジダ感染は認められなかった。

発現した真菌感染症の有害事象のほとんどは非重篤、限局性、重症度は軽度又は中等度であり、経口又は局所の抗真菌薬に反応があり、試験中止には至らなかった。

Pool SP1

導入期間（Pool SP1）の真菌感染症の有害事象発現率は、PBO 群（1.0%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（4.6%）でわずかに高かった。HLT 別の真菌感染症に該当する有害事象は、「カンジダ感染」（BKZ 160mg Q4W 群 2.6%、PBO 群 0.5%、以下同順）及び「真菌感染 NEC」（1.9%、0.5%）であった。発現率が 1%以上であった PT 別の真菌感染症に該当する有害事象は、BKZ 160mg Q4W 群で認められた口腔カンジダ症（2.3%）のみであり、PBO 群では報告されなかった（ISS-PsA Table 5.1.9.1.2）。Pool SP1 では、全身性、重篤、又は高度の真菌感染症は認められなかった（ISS-PsA Listing 2.1.5.1.1）。

Pool SP2

導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間の発現率が 2%以上の真菌感染症の PT 別有害事象発現率（Pool SP2）を表 2-10 に示した。

導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間（Pool SP2）では、全 BKZ 群（高用量の BKZ 投与被験者を含む）の真菌感染症に該当する有害事象発現率は 14.2%（曝露期間で補正した発現率 10.0/100 人年）であった（ISS-PsA Table 5.2.9.1.2）。全 BKZ 群で発現率が 2%以上であった PT 別の真菌感染症に該当する有害事象は、口腔カンジダ症（6.7%）及び口腔真菌感染（2.7%）であった。14 例（1.0%）の被験者で白癬感染が報告された（ISS-PsA Table 5.2.9.1.2）。全 BKZ 群で報告された 330 件の真菌感染症のうち、データカットオフ時点で 295 件の転帰は回復であった（ISS-PsA Listing 2.2.5.1.1）。

全 BKZ 群で真菌感染症に該当する有害事象が報告された 199 例のうち、12 例が真菌感染症［口腔カンジダ症（7 例）、口腔真菌感染（2 例）、皮膚カンジダ、真菌性舌感染及び真菌性消化管感染（各 1 例）］のために治験薬の投与を中止した（ISS-PsA Listing 2.2.5.1.1、Table 5.2.4.2、Table 5.2.3 及び Table 5.2.14.1.3）。1 例の被験者に重篤な真菌感染症（中咽頭カンジダ症）が発現し、治験薬の投与を中断した。転帰は回復であり、本被験者は試験を継続した。2 例に高度の真菌感染症（口腔カンジダ症及び真菌性中耳炎）が発現した。真菌感染症に該当する有害事象のほとんどは、治験薬と関連ありと判断された（ISS-PsA Table 5.2.14.1.3）。

PA0010 試験では、BKZ 160mg Q4W 群と比較して、実薬参照群（アダリムマブ）の真菌感染症に該当する有害事象発現率は低かった（1.4%、曝露期間で補正した発現率 1.49/100 人年）（PA0010 Week 24 CSR Section 11.6.3.1.3）。

安全性更新データの要約

承認申請時と同様に、更新データの真菌感染症は、MedDRA HLGT の「真菌感染症」を用いて特定した。重篤又は試験中止に至った真菌感染症の有害事象が報告されたすべての被験者の経過の詳細は、参照先を 7.1 項に示した。

全体的に、更新データでは承認申請時と同様の結果が認められた（表 2-10）。

導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間（Pool SP2）では、全 BKZ 群（高用量の BKZ 投与被験者を含む）の真菌感染症に該当する有害事象発現率は 15.7%であった。曝露期間で補正した発現率に、承認申請時のデータと比較して上昇は認められず、BKZ の曝露期間の延長に伴う発現リスクの上昇は示唆されなかった（全 BKZ 群で承認申請時に 10.0/100 人年、更新時に 9.4/100 人年）（ISS-PsA Table 5.2.9.1.2 及び Safety Update-PsA Table 5.2.9.1.2）。全 BKZ 群で発現率が 2%以上であった PT 別の真菌感染症に該当する有害事象は、口腔カンジダ症（7.5%）及び口腔真菌感染（2.8%）であった。

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

表 2-10 導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間の発現率が 2%以上の真菌感染症の PT 別有害事象発現率（Pool SP2、承認申請時及び更新時）

	申請時データ [a]			更新時データ [b]		
HLT PT	第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=1197 100 人年=16.48 n (%) [#] EAIR (95% CI)	第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=1395 100 人年=21.44 n (%) [#] EAIR (95% CI)	全 BKZ 群 N=1401 100 人年=22.18 n (%) [#] EAIR (95% CI)	第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=1209 100 人年=20.94 n (%) [#] EAIR (95% CI)	第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=1407 100 人年=25.91 n (%) [#] EAIR (95% CI)	全 BKZ 群 N=1413 100 人年=26.64 n (%) [#] EAIR (95% CI)
すべての真菌感染症	151 (12.6) [241] 10.0 (8.5, 11.8)	191 (13.7) [318] 9.9 (8.5, 11.4)	199 (14.2) [330] 10.0 (8.7, 11.5)	174 (14.4) [285] 9.2 (7.9, 10.7)	214 (15.2) [362] 9.2 (8.0, 10.5)	222 (15.7) [374] 9.4 (8.2, 10.7)
カンジダ感染	94 (7.9) [149] 6.0 (4.9, 7.4)	114 (8.2) [191] 5.6 (4.6, 6.8)	118 (8.4) [197] 5.6 (4.7, 6.8)	111 (9.2) [179] 5.6 (4.6, 6.8)	131 (9.3) [221] 5.4 (4.5, 6.4)	135 (9.6) [227] 5.4 (4.5, 6.4)
口腔カンジダ症	75 (6.3) [118] 4.7 (3.7, 5.9)	91 (6.5) [154] 4.4 (3.6, 5.4)	94 (6.7) [158] 4.4 (3.6, 5.4)	87 (7.2) [140] 4.4 (3.5, 5.4)	103 (7.3) [176] 4.2 (3.4, 5.1)	106 (7.5) [180] 4.2 (3.4, 5.1)
真菌感染 NEC	60 (5.0) [78] 3.8 (2.9, 4.9)	82 (5.9) [112] 4.0 (3.2, 5.0)	86 (6.1) [117] 4.1 (3.3, 5.0)	67 (5.5) [89] 3.3 (2.6, 4.2)	89 (6.3) [123] 3.6 (2.9, 4.4)	93 (6.6) [128] 3.7 (3.0, 4.5)
口腔真菌感染	24 (2.0) [33] 1.5 (0.9, 2.2)	35 (2.5) [49] 1.7 (1.2, 2.3)	38 (2.7) [52] 1.8 (1.2, 2.4)	25 (2.1) [34] 1.2 (0.8, 1.8)	36 (2.6) [50] 1.4 (1.0, 2.0)	39 (2.8) [53] 1.5 (1.1, 2.0)

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、DBL：データベースロック、EAIR：曝露期間で補正した 100 人年あたりの有害事象発現率、SFU：安全性追跡調査、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象

事象名：MedDRA ver. 19.0

Note: n=number of study participants reporting at least 1 TEAE within the HLT.

Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.

Note: EAIR=incidence of new cases per 100 participant-years and associated 95% CI.

Note: Treatment groups are defined as follows:

- Phase 3 BKZ 160mg Q4W treatment group includes data from all study participants while treated with bimekizumab 160mg Q4W during PA0010, PA0011, and PA0012
- Phase 2/3 BKZ 160mg Q4W treatment group includes data from all study participants while treated with bimekizumab 160mg Q4W during the Phase 2 and Phase 3 studies PA0008, PA0009, PA0010, PA0011, and PA0012 (including study participants in PA0008 with a bimekizumab 320mg loading dose at Baseline)
- The BKZ Total treatment group includes data from all study participants while treated with any bimekizumab regimen during PA0008, PA0009, PA0010, PA0011, and PA0012 (including the limited exposures to bimekizumab 16mg Q4W and 320mg Q4W in Phase 2 PA0008).

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

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

Data source: ISS Table 5.2.9.1.2, Safety Update Table 5.2.9.1.2

2.1.9.2.2 悪性腫瘍

背景

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

観察コホート研究のシステマティックレビュー及びメタアナリシスの結果から、PsA 患者集団におけるあらゆる種類の癌の有病率は 5.74%（95%信頼区間：3.64～8.28）で 1000 人年あたりの発現率は 6.44（95%信頼区間：4.80～8.32）と報告され、部位固有の癌の有病率はリンパ腫の 0.19%（95%信頼区間：0.09～0.31）からケラチノサイト癌の 3.59%（95%信頼区間：1.67～6.21）までの範囲であった。解析対象となった試験からは、PsA と癌全体との間に強い関連は認められなかった（相対リスク 1.02、95%信頼区間：0.97～1.08）。PsA は乳癌のリスク上昇に大きく関連していた。その他の癌種については、解析対象の試験数が少なすぎるか、関連が認められないかのいずれかであった（Vaengebjerg et al, 2020）。プロスペクティブ研究では、PsA 患者で最もよくみられた悪性腫瘍は皮膚癌（30/1413 例）であり、次いで乳癌（21/1413 例）及び血液がん（20/1413 例）であった。一般集団と比較した乾癬疾患を有する患者での悪性腫瘍の標準化した発現率の比は 0.83（95%信頼区間：0.68～1.00）であった。皮膚癌は、一般集団よりも乾癬疾患を有する患者で発現率が高い唯一の部位固有癌であった（標準化した発現率の比 3.37、95%信頼区間 1.84～5.66）。

Pool SP1 及び Pool SP2 共に、悪性腫瘍を最も包括的にレビューするため、MedDRA 標準検索式（SMQ）の「悪性または詳細不明の腫瘍」及び「悪性腫瘍」を用いて悪性腫瘍の可能性のあるすべての有害事象を検索した。

要約表には以下の 2 つの全体発現率の列が含まれた。

1. 「すべての悪性腫瘍」の列には、コーディングされた HLT に関わらず、（要約表により適切な SMQ を用いて）要約表に該当するすべての有害事象の発現率を記載した
2. 「非黒色腫皮膚癌を除くすべての悪性腫瘍」の列には、HLT の「悪性および詳細不明の皮膚新生物（黒色腫を除く）」にコーディングされた有害事象を除いて、要約表に該当する有害事象の発現率を記載した

悪性腫瘍の有害事象が報告されたすべての被験者の経過の詳細は、参照先を 7.1 項に示した。

結果の要約

PsA を対象とした臨床開発プログラムでは、BKZ 群で認められた悪性腫瘍の種類及び発現率に、PsA 患者集団で想定される発現率と比較して悪性腫瘍のリスク上昇が示唆されるような全体的な傾向は認められなかった。悪性腫瘍の有害事象はすべての投与群で認められ、全 BKZ 群での発現率は低く（1.0%）、BKZ を投与した被験者で認められた悪性腫瘍の種類及び発現率に傾向は認められなかった。BKZ を投与した被験者に認められた悪性腫瘍のうち、転帰が死亡の有害事象はなかった。

<u>Pool SP1</u>

導入期間（Pool SP1）の悪性腫瘍に該当する有害事象発現率は、BKZ 160mg Q4W 群で低く（0.1%、曝露期間で補正した発現率 0.5/100 人年）、PBO 群（0.5%、1.6/100 人年）と比較して同

程度であった（ISS-PsA Table 5.1.9.2.1）。BKZ 160mg Q4W 群の 1 例に発現した重篤な有害事象の基底細胞癌は、重症度が軽度で治験薬の投与中止には至らず、治験薬と関連なしと判断され、転帰は回復であった。PBO 群の 1 例に発現した基底細胞癌は非重篤であり、重症度は軽度で治験薬の投与中止には至らず、治験薬と関連なしと判断され、転帰は未回復であった。PBO 群の 1 例に発現した乳癌第 1 期は非重篤であり、重症度は中等度で試験中止に至った。治験薬と関連なしと判断され、転帰は回復であった（ISS-PsA Listing 2.1.5.2.1 及び Table 5.1.18.2.1）。

Pool SP2

導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間（Pool SP2）では、全 BKZ 群の悪性腫瘍に該当する有害事象発現率は低く（1.0%、曝露期間で補正した発現率 0.6/100 人年）、同様に非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍に該当する有害事象発現率も低かった（0.7%、0.5/100 人年）（ISS-PsA Table 5.2.9.2.1）。基底細胞癌を除き、全 BKZ 群ではいずれの悪性腫瘍に該当する有害事象も 1 例のみの発現であった（0.1%未満、0.0/100 人年）。基底細胞癌は 4 例（0.3%、0.2/100 人年）に発現した（ISS-PsA Table 5.2.9.2.1）。

全 BKZ 群で報告された悪性腫瘍の種類に傾向は認められなかった（ISS-PsA Listing 2.2.5.2.1）。ほとんどの悪性腫瘍（78.6%）は試験期間中に消失し（ISS-PsA Table 5.2.17.2.2）、被験者は治験薬の投与を継続した。全体で、12 例に 14 件の悪性腫瘍が報告された（ISS-PsA Listing 2.2.5.2.1）。

- 死亡に至った被験者はいなかった
- 2 例は治験薬と関連ありと判断された：表皮内悪性黒色腫及び慢性リンパ性白血病第 0 期
- 9 例は重篤と報告された：表皮内悪性黒色腫、慢性リンパ性白血病第 0 期、結腸癌、基底細胞癌、乳癌、卵巣新生物、子宮癌、乳頭様甲状腺癌（1 例に 2 件、2 回入院したため）及び子宮内膜癌第 1 期
- 4 例は試験の中止に至った：慢性リンパ性白血病第 0 期、結腸癌、乳癌及び子宮癌

PA0010 試験の実薬参照群（アダリムマブ）では、悪性腫瘍は認められなかった（PA0010 Week 24 CSR Section 11.6.3.2）。

安全性更新データの要約

全体的に、更新データでは承認申請時と同様の結果が認められた。

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

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

2.1.9.2.3 重大な心血管系事象

背景

PsA 患者で最も多い合併症は高血圧、心血管系疾患、代謝症候群、肥満、高脂血症及び糖尿病であると報告されている（Gupta et al, 2021; Bavière et al, 2020）。

デンマークのコホート研究では、PsA 患者での心筋梗塞の 1000 人年あたりの発現率は 4.07（95%信頼区間：3.49～4.76）であり、初回発現の発現率は 3.40（95%信頼区間：2.86～4.04）であると報告している（Egeberg et al, 2017）。メタアナリシスの結果から、PsA 患者では脳血管発作の相対リスク（年齢と性別で調整した試験に基づく）が著明に上昇することが報告された（相対リスク 1.33、95%信頼区間：1.22～1.45）（Liu et al, 2021）。コホート研究の結果から、尋常性乾癬患者と比較して PsA 患者では重大な複合心血管疾患、複合心血管リスク因子及び心血管死の発現率が高いことが報告され、PsA 患者及び尋常性乾癬患者（以下同順）で、重大な複合心血管疾患の発現率はそれぞれ 9.96（118 例）及び 7.36（1001 例）（p<0.0001）、複合心血管リスク因子の保有率はそれぞれ 31.94（603 例）及び 24.32（3307 例）（p<0.0001）、心血管死の発現率はそれぞれ 1.22（23 例）及び 0.71（97 例）（p=0.0191）であった。脳血管発作［0.9（17 例）及び 0.64（77 例）、p=0.194］及び心筋梗塞［0.85（16 例）及び 0.86（117 例）、p=0.9539］では、PsA と尋常性乾癬の間で顕著な差は認められなかった（Oh et al, 2017）。

尋常性乾癬を対象とした臨床開発プログラムでは、中等度～重度の尋常性乾癬患者集団で想定される発現率と比較して、BKZ 投与による重大な心血管系事象のリスク上昇は認められなかった。

心血管系疾患及びそのリスク因子と PsA との間に既知の関連があることから、UCB は心血管系事象の綿密な調査を実施し、心血管系の有害事象を判定するために独立した心血管系事象判定委員会を設置した。心血管系事象判定委員会に対しては、治験薬投与割付けに関して盲検性が維持された。心血管系事象の特定及び判定に関する詳細は ISS-PsA Section 6.11.3 に示した。

重大な心血管系事象及び心血管系事象判定委員会により判定された広範囲の重大な心血管系事象が報告されたすべての被験者の経過の詳細は、参照先を 7.1 項に示した。

結果の要約

PsA を対象とした臨床開発プログラムでは、心血管リスク因子の保有率が高い PsA 患者集団で想定される発現率又は尋常性乾癬を対象とした第 III 相臨床試験での重大な心血管系事象の発現率と比較して、BKZ 投与による重大な心血管系事象のリスクの上昇は認められなかった。

重大な心血管系事象と判定された有害事象のほとんどは、複数の心血管系リスク因子を有する高リスクの被験者で報告され、治験薬と関連ありと判断された事象はなかった。死亡に至った 2 例（急性心筋梗塞及び突然死）を除き、いずれの被験者も重大な心血管系事象から回復後に治験薬の投与を再開した。

PsA の潜在的な背景リスクを上回る、BKZ 投与による重大な心血管系事象のリスク上昇は認められなかった。

Pool SP1

導入期間（Pool SP1）では、BKZ 160mg Q4W 群及び PBO 群共に心血管系事象判定委員会により重大な心血管系事象と判定された有害事象はなかった（ISS-PsA Table 5.1.9.3.1 及び Listing 2.1.5.3.1）。BKZ 160mg Q4W 群での広範囲の重大な心血管系事象の発現率は 0.1%［1 例、重篤な

有害事象（うっ血性心不全）］であり、PBO 群では報告されなかった（ISS-PsA Table 5.1.9.3.3 及び Listing 2.1.5.3.2）。その他の心血管系事象の発現率は、BKZ 160mg Q4W 群（0.6%）及び PBO 群（0.7%）で同程度であった（ISS-PsA Table 5.1.9.3.2）。これらの事象の多くは、データカットオフ時点の転帰が回復であった（ISS-PsA Listing 2.1.5.3.2）。

Pool SP2

導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間の重大な心血管系事象、広範囲の重大な心血管系事象及びその他の心血管系事象の有害事象発現率（Pool SP2）を表 2-11 に示し、その詳細を以下に示す。

- 重大な心血管系事象は 9 例（0.6%、曝露期間で補正した発現率 0.4/100 人年）で報告され、内訳は虚血性脳卒中及び急性心筋梗塞（いずれも 0.1%、0.1/100 人年）であった。その他の重大な心血管系事象の有害事象発現率はいずれも 0.1%未満であった（ISS-PsA Table 5.2.9.3.1）。
- 9 例に報告された重大な心血管系事象は、いずれも重篤な有害事象で、高度の有害事象が 8 例に認められた。1 例に発現した重大な心血管系事象が治験薬と関連ありと判断された［PA0010 試験で、虚血性脳卒中 1 件が治験薬と関連ありと判断され、継続投与試験（PA0012 試験）で、同一被験者に先天性心房中隔欠損症が報告された。ベースラインの高脂血症と心房中隔欠損症の既往歴がリスク因子であると考えられた］（ISS-PsA Table 5.2.14.2.1）。2 例が重大な心血管系事象（急性心筋梗塞及び突然死）により死亡に至った（ISS-PsA Listing 2.2.5.3.1）。全 BKZ 群で認められた重大な心血管事象のほとんどは、転帰が回復であった。重大な心血管系事象の発現までの期間に傾向は認められなかった。
- 1 例（被験者番号[redacted]）に発現した有害事象（医師記載用語：脳卒中）が、データ入力ミスのため治験実施医療機関により虚血性脳卒中に変更され、データカットオフ後に追加で重大な心血管系事象と判定された（詳細は ISS-PsA Section 6.11.3 参照）。
- 広範囲の重大な心血管系事象が全 BKZ 群の 13 例で報告された。いずれも重篤な有害事象で、高度の有害事象が 9 例に認められた（ISS-PsA Table 5.2.14.2.2）。全 BKZ 群で認められた広範囲の重大な心血管系事象のほとんどは、転帰が回復であった（ISS-PsA Listing 2.2.5.3.1）。

PA0010 試験の実薬参照群（アダリムマブ）では、重大な心血管系事象及び広範囲の重大な心血管系事象は認められなかった（PA0010 Week 24 CSR Section 11.6.3.3）。ただし、PA0010 試験では被験者を BKZ 群とアダリムマブ群に 3：1 の割合で割り付けたことから、総リスク曝露期間はアダリムマブ群（43.4 人年）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（134.2 人年）で長かった。

重大な心血管系事象と判定された個々の被験者の詳細は ISS-PsA Table 6-19 に示し、完全な情報は被験者ごとの経過の詳細に含めた。

重大な心血管系事象及びその他の心血管系事象をレビューした結果、BKZ 投与によるリスク上昇は認められなかった。

安全性更新データの要約

全体的に、更新データでは承認申請時と同様の結果が認められた（表 2-11）。PsA を対象とした臨床開発プログラムでは、心血管リスク因子の保有率が高い PsA 患者集団で想定される発現率

又は尋常性乾癬を対象とした第 III 相臨床試験での重大な心血管系事象の発現率と比較して、BKZ 投与による重大な心血管系事象のリスクの上昇は認められなかった。

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

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

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

承認申請時と同様に、更新データでも重大な心血管系事象及びその他の心血管系事象をレビューした結果、BKZ 投与によるリスク上昇は示唆されなかった。

表 2-11 導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間の重大な心血管系事象、広範囲の重大な心血管系事象及びその他の心血管系事象の有害事象発現率（Pool SP2、承認申請時及び更新時）

心血管系事象のカテゴリー 事象の種類	申請時データ [a] 第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=1197 100 人年=16.48 n (%) [#] EAIR (95% CI)	申請時データ [a] 第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=1395 100 人年=21.44 n (%) [#] EAIR (95% CI)	申請時データ [a] 全 BKZ 群 N=1401 100 人年=22.18 n (%) [#] EAIR (95% CI)	更新時データ [b] 第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=1209 100 人年=20.94 n (%) [#] EAIR (95% CI)	更新時データ [b] 第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=1407 100 人年=25.91 n (%) [#] EAIR (95% CI)	更新時データ [b] 全 BKZ 群 N=1413 100 人年=26.64 n (%) [#] EAIR (95% CI)
重大な心血管系事象	9 (0.8) [9] 0.5 (0.3, 1.0)	9 (0.6) [9] 0.4 (0.2, 0.8)	9 (0.6) [9] 0.4 (0.2, 0.8)	10 (0.8) [11] 0.5 (0.2, 0.9)	10 (0.7) [11] 0.4 (0.2, 0.7)	10 (0.7) [11] 0.4 (0.2, 0.7)
広範囲の重大な心血管系事象	13 (1.1) [13] 0.8 (0.4, 1.4)	13 (0.9) [13] 0.6 (0.3, 1.0)	13 (0.9) [13] 0.6 (0.3, 1.0)	15 (1.2) [17] 0.7 (0.4, 1.2)	15 (1.1) [17] 0.6 (0.3, 1.0)	15 (1.1) [17] 0.6 (0.3, 0.9)
その他の心血管系事象の有害事象	37 (3.1) [48] 2.3 (1.6, 3.1)	40 (2.9) [51] 1.9 (1.4, 2.6)	43 (3.1) [55] 2.0 (1.4, 2.7)	42 (3.5) [57] 2.0 (1.5, 2.8)	45 (3.2) [60] 1.8 (1.3, 2.4)	48 (3.4) [64] 1.8 (1.4, 2.4)
事象の種類：						
非致死性心筋梗塞	2 (0.2) [2] 0.1 (0.0, 0.4)	2 (0.1) [2] 0.1 (0.0, 0.3)	2 (0.1) [2] 0.1 (0.0, 0.3)	2 (0.2) [2] 0.1 (0.0, 0.3)	2 (0.1) [2] 0.1 (0.0, 0.3)	2 (0.1) [2] 0.1 (0.0, 0.3)
非致死性脳血管発作（出血性）	1 (<0.1) [1] 0.1 (0.0, 0.3)	1 (<0.1) [1] 0.0 (0.0, 0.3)	1 (<0.1) [1] 0.0 (0.0, 0.3)	1 (<0.1) [1] 0.0 (0.0, 0.3)	1 (<0.1) [1] 0.0 (0.0, 0.2)	1 (<0.1) [1] 0.0 (0.0, 0.2)
非致死性脳血管発作（虚血性）	4 (0.3) [4] 0.2 (0.1, 0.6)	4 (0.3) [4] 0.2 (0.1, 0.5)	4 (0.3) [4] 0.2 (0.0, 0.5)	5 (0.4) [6] 0.2 (0.1, 0.6)	5 (0.4) [6] 0.2 (0.1, 0.5)	5 (0.4) [6] 0.2 (0.1, 0.4)
心不全による入院	1 (<0.1) [1] 0.1 (0.0, 0.3)	1 (<0.1) [1] 0.0 (0.0, 0.3)	1 (<0.1) [1] 0.0 (0.0, 0.3)	2 (0.2) [3] 0.1 (0.0, 0.3)	2 (0.1) [3] 0.1 (0.0, 0.3)	2 (0.1) [3] 0.1 (0.0, 0.3)
冠動脈血管再生術 (経皮的冠動脈インターベンション、冠動脈バイパス術等)	3 (0.3) [3] 0.2 (0.0, 0.5)	3 (0.2) [3] 0.1 (0.0, 0.4)	3 (0.2) [3] 0.1 (0.0, 0.4)	3 (0.2) [3] 0.1 (0.0, 0.4)	3 (0.2) [3] 0.1 (0.0, 0.3)	3 (0.2) [3] 0.1 (0.0, 0.3)
虚血に関連しない不整脈	4 (0.3) [9] 0.2 (0.1, 0.6)	4 (0.3) [9] 0.2 (0.1, 0.5)	4 (0.3) [9] 0.2 (0.0, 0.5)	4 (0.3) [9] 0.2 (0.1, 0.5)	4 (0.3) [9] 0.2 (0.0, 0.4)	4 (0.3) [9] 0.2 (0.0, 0.4)
末梢動脈事象	2 (0.2) [2] 0.1 (0.0, 0.4)	2 (0.1) [2] 0.1 (0.0, 0.3)	2 (0.1) [2] 0.1 (0.0, 0.3)	2 (0.2) [2] 0.1 (0.0, 0.3)	2 (0.1) [2] 0.1 (0.0, 0.3)	2 (0.1) [2] 0.1 (0.0, 0.3)
静脈血栓塞栓事象：肺塞栓症	1 (<0.1) [1] 0.1 (0.0, 0.3)	1 (<0.1) [1] 0.0 (0.0, 0.3)	1 (<0.1) [1] 0.0 (0.0, 0.3)	3 (0.2) [3] 0.1 (0.0, 0.4)	3 (0.2) [3] 0.1 (0.0, 0.3)	3 (0.2) [3] 0.1 (0.0, 0.3)
静脈血栓塞栓事象：深部静脈血栓症	4 (0.3) [4] 0.2 (0.1, 0.6)	5 (0.4) [5] 0.2 (0.1, 0.5)	5 (0.4) [5] 0.2 (0.1, 0.5)	4 (0.3) [4] 0.2 (0.1, 0.5)	5 (0.4) [5] 0.2 (0.1, 0.5)	5 (0.4) [5] 0.2 (0.1, 0.4)
その他の心血管系事象	2 (0.2) [2] 0.1 (0.0, 0.4)	2 (0.1) [2] 0.1 (0.0, 0.3)	2 (0.1) [2] 0.1 (0.0, 0.3)	2 (0.2) [2] 0.1 (0.0, 0.3)	2 (0.1) [2] 0.1 (0.0, 0.3)	2 (0.1) [2] 0.1 (0.0, 0.3)
心突然死	2 (0.2) [2] 0.1 (0.0, 0.4)	2 (0.1) [2] 0.1 (0.0, 0.3)	2 (0.1) [2] 0.1 (0.0, 0.3)	2 (0.2) [2] 0.1 (0.0, 0.3)	2 (0.1) [2] 0.1 (0.0, 0.3)	2 (0.1) [2] 0.1 (0.0, 0.3)
非心血管系死亡	1 (<0.1) [1] 0.1 (0.0, 0.3)	1 (<0.1) [1] 0.0 (0.0, 0.3)	1 (<0.1) [1] 0.0 (0.0, 0.3)	1 (<0.1) [1] 0.0 (0.0, 0.3)	1 (<0.1) [1] 0.0 (0.0, 0.2)	1 (<0.1) [1] 0.0 (0.0, 0.2)

心血管系事象のカテゴリー 事象の種類	申請時データ [a] 第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=1197 100 人年=16.48 n (%) [#] EAIR (95% CI)	申請時データ [a] 第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=1395 100 人年=21.44 n (%) [#] EAIR (95% CI)	申請時データ [a] 全 BKZ 群 N=1401 100 人年=22.18 n (%) [#] EAIR (95% CI)	更新時データ [b] 第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=1209 100 人年=20.94 n (%) [#] EAIR (95% CI)	更新時データ [b] 第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=1407 100 人年=25.91 n (%) [#] EAIR (95% CI)	更新時データ [b] 全 BKZ 群 N=1413 100 人年=26.64 n (%) [#] EAIR (95% CI)
非心血管系事象	14 (1.2) [16] 0.9 (0.5, 1.4)	16 (1.1) [18] 0.8 (0.4, 1.2)	19 (1.4) [22] 0.9 (0.5, 1.3)	17 (1.4) [19] 0.8 (0.5, 1.3)	19 (1.4) [21] 0.7 (0.4, 1.2)	22 (1.6) [25] 0.8 (0.5, 1.3)
心血管系事象として判定/分類するための情報不十分	2 (0.2) [3] 0.1 (0.0, 0.4)	6 (0.4) [7] 0.3 (0.1, 0.6)	9 (0.6) [10] 0.4 (0.2, 0.8)	2 (0.2) [3] 0.1 (0.0, 0.3)	6 (0.4) [7] 0.2 (0.1, 0.5)	9 (0.6) [10] 0.3 (0.2, 0.6)

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、DBL：データベースロック、EAIR：曝露期間で補正した 100 人年あたりの有害事象発現率、SFU：安全性追跡調査、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象

事象名：MedDRA ver. 19.0

Note: n=number of study participants reporting at least one TEAE within a PT.

Note: EAIR=Incidence of new cases per 100 study participant-years.

Note: Treatment groups are defined as follows:

- Phase 3 BKZ 160mg Q4W treatment group includes data from all study participants while treated with bimekizumab 160mg Q4W during PA0010, PA0011, and PA0012
- Phase 2/3 BKZ 160mg Q4W treatment group includes data from all study participants while treated with bimekizumab 160mg Q4W during the Phase 2 and Phase 3 studies PA0008, PA0009, PA0010, PA0011, and PA0012 (including study participants in PA0008 with a bimekizumab 320mg loading dose at Baseline)
- The BKZ Total treatment group includes data from all study participants while treated with any bimekizumab regimen during PA0008, PA0009, PA0010, PA0011, and PA0012 (including the limited exposures to bimekizumab 16mg Q4W and 320mg Q4W in Phase 2 PA0008).

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

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

Data sources: ISS Table 5.2.9.3.1, ISS Table 5.2.9.3.2, ISS Table 5.2.9.3.3, Safety Update Table 5.2.9.3.1, Safety Update Table 5.2.9.3.2, Safety Update Table 5.2.9.3.3

2.1.9.2.4 好中球減少症

背景

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

IL-17 阻害薬の作用機序から想定されるように、好中球減少症の症例はこれまでの BKZ の尋常性乾癬を対象とした臨床開発プログラムでも観察された。発現した事象のほとんどは、重症度が軽度又は中等度であり、一過性であった。治験薬投与後に単発で顕著な好中球数低値（好中球数 1.0×10^9/L 未満）が認められたが、重篤な感染症に関連しているものはなかった。

好中球減少症が示唆される有害事象を特定するために用いた MedDRA の PT は、自己免疫性好中球減少症、杆状核好中球数減少、周期性好中球減少症、発熱性好中球減少症、特発性好中球減少症、好中球減少症、好中球減少性感染、好中球減少性敗血症及び好中球数減少であった。治験薬投与後に発現した顕著な好中球数低値は、好中球数が 1.0×10^9/L 未満と定義した。顕著な異常値は、有害事象共通用語規準（CTCAE）バージョン 4.03 に基づき、重症度がグレード 3 以上の測定値と定義した（ISS-PsA Section 4.7.1）。

治験実施計画書に規定した中止基準を満たす好中球減少症の有害事象が報告されたすべての被験者の経過の詳細は、参照先を 7.1 項に示した。

結果の要約

IL-17 阻害薬の作用機序から、好中球減少症の発現は予想されるものであった。発現した好中球減少症に該当する有害事象のほとんどは重症度が軽度又は中等度であり、転帰は BKZ の投与継続中に回復となり、治験薬の投与中止には至らなかった。高度の異常は単発で認められたものであり、重篤な感染症に関連するものではなかった。BKZ の投与前又は投与期間中の臨床検査モニタリングは必要としなかった。

Pool SP1

導入期間（Pool SP1）では、好中球減少症に該当する有害事象発現率はいずれの投与群でも低く、BKZ 160mg Q4W 群で 1.3%、PBO 群で 0.2%であった。PT 別の好中球減少症に該当する有害事象は、好中球減少症（1.1%）及び好中球数減少（0.1%）であった（ISS-PsA Table 5.1.9.4）。重篤な好中球減少症の有害事象は報告されなかった。1 件の好中球減少症は高度の有害事象であり、治験薬と関連ありと判断され、治験薬の投与中断に至った。データカットオフ時点の転帰は回復であった。4 件の好中球減少症は重症度が軽度又は中等度であり、治験薬と関連ありと判断された（ISS-PsA Listing 2.1.5.4）。好中球減少症に該当する有害事象のほとんど（90.0%）は、データカットオフ時点の転帰が回復であった（ISS-PsA Table 5.1.18.4）。

Pool SP1 では、BKZ 160mg Q4W 群の 5 例（0.7%）及び PBO 群の 1 例（0.2%）に治験薬投与後に発現した顕著な好中球数低値（1.0×10^9/L 未満）が認められた（ISS-PsA Table 6.1.3.1）。BKZ 160mg Q4W 群の 5 例すべてに CTCAE グレード 3 の異常値が認められ、その後、正常値に回復した（ISS-PsA Listing 3.1.1 及び Figure 2.1.1）。CTCAE グレード 4 の好中球数低値は認められなかった（ISS-PsA Figure 2.1.1）。

Pool SP2

導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間（Pool SP2）では、全 BKZ 群の好中球減少症に該当する有害事象発現率は低かった（2.4%、曝露期間で補正した発現率 1.5/100 人年）（ISS-PsA Table 5.2.9.4）。好中球減少症に該当する有害事象は、ほとんどが一過性で重篤な感染症に関連するものはなかった。重篤な事象はなく、重症度は 2 件の高度の有害事象（PT：好中球減少症）を除き、軽度又は中等度であった。2 件の高度の有害事象（PT：好中球減少症）のうち、1 件は治験実施計画書に規定した中止基準（絶対好中球数が 1.0×10^3/μL 未満）に該当したため試験中止に至り、もう 1 件の転帰は回復であった（ISS-PsA Listing 2.2.5.4）。全 BKZ 群に発現した好中球減少症に該当する有害事象のほとんどは、治験薬と関連ありと判断された（ISS-PsA Listing 2.2.5.4）。好中球減少症に該当する有害事象の 84.6%は、データカットオフ時点の転帰が回復であった（ISS-PsA Table 5.2.17.4）。また、好中球減少症に該当する事象のいくつかは、偽性好中球減少症の可能性があった（詳細は ISS-PsA Section 7.2.1 参照）。

Pool SP2 では、全 BKZ 群の 30 例（2.1%）に治験薬投与後に発現した顕著な好中球数低値（1.0×10^9/L 未満）が認められた（ISS-PsA Table 6.2.3.1）。好中球数低値が認められた 30 例中 23 例で CTCAE グレード 3 又は 4 の異常値が認められたが、一過性であり、データカットオフ時点には回復していた（ISS-PsA Figure 2.2.1 及び Listing 3.2.1）。この 23 例は、データカットオフ時点で試験完了又は継続中であった。30 例中 6 例は、データカットオフ前の最終来院時に顕著な好中球数低値が認められたため、データカットオフ時点の転帰は未回復であったが、いずれも試験継続中であった（ISS-PsA Figure 2.2.1 及び Listing 3.2.1）。30 例中 1 例は、試験を通じて好中球数が低値であった。治験薬投与後に発現した好中球数の顕著な異常で重篤な感染症に関連するものはなかった。

Pool SP2 では、CTCAE グレード 3 又はグレード 4 の好中球数低値が認められてから 30 日以内に、SOC「感染症および寄生虫症」にコーディングされる有害事象が報告され、PT 別の内訳は鼻咽頭炎（4 件）、上気道感染（合計 3 件、うち 2 件は同一被験者に発現）、喉頭炎、口腔ヘルペス及び肺炎（各 1 件）であった（ISS-PsA Listing 2.2.7）。これらの有害事象は、いずれも重篤ではなかった。

安全性更新データの要約

全体的に、更新データでは承認申請時と同様の結果が認められた。

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

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

PA0010 試験の実薬参照群（アダリムマブ）では、好中球減少症に該当する有害事象発現率は BKZ 160mg Q4W 群と同様に低かった（1.4%、曝露期間で補正した発現率 1.47/100 人年）（PA0010 Final CSR Section 11.6.4.4）。

2.1.9.2.5 自殺念慮及び自殺行為

背景

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

尋常性乾癬を対象とした臨床開発プログラムでは、BKZ を投与した被験者で自殺既遂及び自殺企図は報告されなかった。BKZ 投与下での自殺念慮及び自殺行為と判定された有害事象発現率は非常に低く、尋常性乾癬患者集団で想定される発現率と比較して発現率の上昇は認められなかった。SOC の「精神障害」に分類された有害事象、又は臨床試験で継続中の質問票を介した神経精神系事象のモニタリングから、事象の種類に特定の傾向は認められなかった。

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

コンピュータプログラムで特定されたすべての有害事象（すべての死亡を含む）及びモニタリングスケールにおける中止基準に該当する異常スコアを、独立した神経精神系事象判定委員長のレビューに送り、必要に応じて更に神経精神系事象判定委員会で判定した。なお、神経精神系事象／異常スコアの特定及び判定に関する詳細は神経精神系事象判定委員会の綱領に示した（CSR の付録参照）。神経精神系事象判定委員会では、自殺念慮及び自殺行為の基準に該当する事象を判定した。

神経精神系事象判定委員会による判定が必要な自殺念慮及び自殺行為の有害事象が報告されたすべての被験者の経過の詳細は、参照先を 7.1 項に示した。

結果の要約

PsA を対象とした臨床開発プログラムでは、BKZ を投与した被験者で自殺又は自殺行為のリスク上昇は認められなかった。BKZ 投与下での自殺念慮及び自殺行為と判定された有害事象（自殺念慮）の発現率は非常に低く（0.1%未満）、PsA 患者集団で想定される発現率と一致していた。

<u>Pool SP1</u>

Pool SP1 では、神経精神系事象判定委員会により自殺念慮及び自殺行為と判定された有害事象はなかった（ISS-PsA Table 5.1.9.5.1 及び Listing 2.1.5.5.1）。

<u>Pool SP2</u>

Pool SP2 では、全 BKZ 群で自殺念慮及び自殺行為と判定された有害事象発現率は低かった（0.1%未満、曝露期間で補正した発現率 0.0/100 人年）。全 BKZ 群では、神経精神系事象判定委員会により 1 件の有害事象が自殺念慮及び自殺行為と判定された（ISS-PsA Table 5.2.9.5.2）。BKZ を投与した被験者で報告された本事象（自殺行為）は重篤で、重症度は中等度、治験薬と関連なしと判断され、データカットオフ時点の転帰は回復であり、試験中止に至った（ISS-PsA Listing

2.2.5.5.1）。本被験者にはうつ病と不安の既往歴があり、事象発現前には抗うつ薬／抗不安薬の服薬不遵守があったと報告された。

安全性更新データの要約

全体的に、更新データでは承認申請時と同様の結果が認められた。

Pool SP2 では、全 BKZ 群で自殺念慮及び自殺行為と判定された有害事象発現率は低く（0.1%、曝露期間で補正した発現率 0.1/100 人年）、承認申請時と同程度であった（0.1%未満、0.0/100 人年）（ISS-PsA Table 5.2.9.5.2 及び Safety Update-PsA Table 5.2.9.5.2）。全 BKZ 群では、神経精神系事象判定委員会により新たに 1 件の有害事象が自殺念慮及び自殺行為と判定された（Safety Update-PsA Table 5.2.9.5.2）。BKZ を投与した被験者で報告された本事象（精神医学的評価異常）の重症度は高度であり、治験薬と関連なしと判断され、更新データカットオフ時点の転帰は未回復であり、試験中止に至った（Safety Update-PsA Listing 2.2.5.5.1）。本被験者には不安と薬の服薬不遵守に伴ううつ病の既往歴があったと報告された。

PsA を対象とした臨床開発プログラムでは、自殺既遂は報告されなかった。

PA0010 試験の実薬参照群（アダリムマブ）では、自殺念慮及び自殺行為は認められなかった（PA0010 Final CSR Section 11.6.3.5）。

2.1.9.2.6 炎症性腸疾患

背景

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

コホート研究では、炎症性腸疾患の 10,000 人年あたりの発現率は、一般集団では 4.58（95%信頼区間：3.55～5.81）であるのに対して PsA 患者では 7.68（95%信頼区間：5.18～10.96）であった。クローン病の 10,000 人年あたりの発現率は、一般集団では 1.71（95%信頼区間：1.11～2.52）であるのに対して PsA 患者では 4.09（95%信頼区間：2.34～6.65）であった。一般集団及び乾癬患者コホートでのクローン病の調整した相対リスクは、それぞれ 2.96（95%信頼区間：1.46～6.00）及び 3.60（95%信頼区間：1.83～7.10）であり、潰瘍性大腸炎ではそれぞれ 1.30（95%信頼区間：0.66～2.56）及び 0.98（95%信頼区間：0.50～1.92）であった。調整後のモデルでは、index date の定義に喫煙状況、BMI 及び乾癬の重症度を含めた（Charlton et al, 2018）。メタアナリシスでは、年齢、性別、公表年、地理又はバイアススコアに関係なく研究間の不均一性は高いものの、炎症性腸疾患のプールした有病率は 3.3%（95%信頼区間：1.5～7.1、I2 = 97%）、潰瘍性大腸炎では 0.9%（95%信頼区間：0.6～1.5、I2 = 91%）及びクローン病では 1.1%（95%信頼区間：0.6～1.9、I2 = 95%）であった（Pittam et al, 2020）。

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

炎症性腸疾患判定委員会により「definite IBD」又は「probable IBD」と判定された有害事象が報告されたすべての被験者の経過の詳細は、参照先を 7.1 項に示した。

結果の要約

全体的に、BKZ を投与した被験者で炎症性腸疾患の発現率の上昇は認められず、PsA 患者集団で想定される発現率を超えなかった。PsA を対象とした臨床開発プログラムでは、3 例で「definite IBD」と判定された有害事象が報告され、そのうち 1 例には炎症性腸疾患の既往歴があった。

Pool SP1

Pool SP1 では、BKZ 160mg Q4W 群及び PBO 群共に炎症性腸疾患と判定された有害事象は報告されなかった（ISS-PsA Table 5.1.9.6.1、Table 5.1.18.6 及び Listing 2.1.5.6.1）。

Pool SP2

導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間の判定委員会の判定を受けた胃腸関連の有害事象発現率（Pool SP2）を表 2-12 に示した。

Pool SP2 では、「definite IBD」又は「probable IBD」と判定された有害事象が全 BKZ 群の 7 例（0.5%、曝露期間で補正した発現率 0.3/100 人年）に報告された（ISS-PsA Table 5.2.9.6.2）。7 例のうちの大半は、主に喫煙、アルコール摂取／乱用、肥満、及び併用薬の使用（NSAID、MTX、経口避妊薬等）からなる炎症性腸疾患のリスク因子を有していた。

炎症性腸疾患の既往歴又は合併症を有していた 14 例のうち、1 例（被験者番号[redacted]）のみに試験期間中に「definite IBD」又は「probable IBD」と判定された有害事象（潰瘍性大腸炎）が発現した。「definite IBD」又は「probable IBD」と判定された残りの 6 例［潰瘍性大腸炎、クローン病、顕微鏡的大腸炎（各 1 例）、鑑別不能な炎症性腸疾患（3 例）］は、新規発症／de novo の炎症性腸疾患であった。

炎症性腸疾患が認められた 7 例のうち 1 例（被験者番号[redacted]）のみが本事象のために治験薬の投与を中止した。残りの 6 例では治験薬の投与が継続され、いずれの被験者もその後は再燃することなく個々の試験を完了した。

1 例を除き、すべての事象の転帰は回復であった。1 例（被験者番号[redacted]）の炎症性腸疾患は、報告時の転帰が未回復であった。

「definite IBD」と判定された有害事象が 3 例（0.2%、曝露期間で補正した発現率 0.1/100 人年）で報告された（ISS-PsA Table 5.2.9.6.2）。3 例に報告された 4 件の有害事象は、潰瘍性大腸炎、小腸炎、炎症性腸疾患及び顕微鏡的大腸炎であった。潰瘍性大腸炎の重症度は軽度であり、治験薬と関連ありと判断され、データカットオフ時点の転帰は回復であった。その他の有害事象（小腸炎を除く）は、重症度が軽度又は中等度で、治験薬と関連なしと判断された。小腸炎の重症度は高度で治験薬と関連なしと判断された（ISS-PsA Listing 2.2.5.6.1）。

「probable IBD」と判定された有害事象が 4 例（0.3%、曝露期間で補正した発現率 0.2/100 人年）で報告された（ISS-PsA Table 5.2.9.6.2）。有害事象の内訳は下痢（3 例）及び大腸炎（1 例）であった。重症度はいずれも軽度又は中等度で、試験の中止には至らず、データカットオフ時点の転帰は回復であった。また、下痢の 1 件を除き、治験薬と関連なしと判断された（ISS-PsA Listing 2.2.5.6.1）。

全 BKZ 群で「definite IBD」又は「probable IBD」と判定された有害事象の発現率は 0.5%（曝露期間で補正した発現率 0.3/100 人年）であった。「definite IBD」と判定された胃腸関連の有害事象で最も多くみられた事象の種類は潰瘍性大腸炎（0.1%）であった。

「possible IBD」と判定された有害事象が 10 例（0.7%、曝露期間で補正した発現率 0.5/100 人年）で報告された（ISS-PsA Table 5.2.9.6.2）。有害事象の内訳は、下痢（7 例）、痔瘻、小腸炎、大腸炎及び腹痛（各 1 例）であった。3 例（0.2%）には炎症性腸疾患に一致しない症状が認められ、1 例（0.1%未満）は事象の判定に十分なデータが揃っていなかった。

ベースラインの炎症性腸疾患の既往歴の有無別の炎症性腸疾患の有害事象発現率を ISS-PsA Table 5.2.9.6.1 に示した。Pool SP2 では、ベースラインに炎症性腸疾患の既往歴を有していた全 BKZ 群の 14 例のうち、2 例（14.3%、曝露期間で補正した発現率 8.6/100 人年）に「definite IBD」、「probable IBD」又は「possible IBD」と判定された有害事象が発現した。なお、2 例中 1 例（被験者番号 [redacted]）では炎症性腸疾患が誤って既往歴と治験薬投与後に発現した有害事象の両方で報告された。当該被験者の炎症性腸疾患は、本来であれば治験薬投与後に発現した有害事象としてのみ報告されるべきところを、誤って「既往歴」も有すると報告されたものであり、この誤りはデータカットオフ後に特定された。ベースラインに炎症性腸疾患の既往歴のない全 BKZ 群の 1387 例のうち、14 例（1.0%、0.6/100 人年）に「definite IBD」、「probable IBD」又は「possible IBD」と判定された有害事象が発現した（ISS-PsA Table 5.2.9.6.1）。

「definite IBD」又は「probable IBD」と判定された有害事象が報告された個々の被験者の詳細は、ISS-PsA Table 6-21 に示した。

安全性更新データの要約

全体的に、更新データでは承認申請時と同様の結果が認められた（表 2-12）。

更新データでは、新たに「definite IBD」又は「probable IBD」と判定された有害事象は報告されず、BKZ の曝露期間の延長に伴う発現リスクの上昇は認められなかった（Safety Update-PsA Table 5.2.9.6.2）。

表 2-12 導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間の判定委員会の判定を受けた胃腸関連の有害事象発現率（Pool SP2、承認申請時及び更新時）

	申請時データ [a]			更新時データ [b]		
カテゴリー 事象の種類	第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=1197 100 人年=16.48 n (%) [#] EAIR (95% CI)	第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=1395 100 人年=21.44 n (%) [#] EAIR (95% CI)	全 BKZ 群 N=1401 100 人年=22.18 n (%) [#] EAIR (95% CI)	第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=1209 100 人年=20.94 n (%) [#] EAIR (95% CI)	第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=1407 100 人年=25.91 n (%) [#] EAIR (95% CI)	全 BKZ 群 N=1413 100 人年=26.64 n (%) [#] EAIR (95% CI)
判定委員会の判定を受けたすべての有害事象	18 (1.5) [20] 1.1 (0.7, 1.7)	20 (1.4) [24] 0.9 (0.6, 1.5)	20 (1.4) [24] 0.9 (0.6, 1.4)	22 (1.8) [24] 1.1 (0.7, 1.6)	24 (1.7) [28] 0.9 (0.6, 1.4)	24 (1.7) [28] 0.9 (0.6, 1.4)
definite IBD 又は probable IBD と判定されたすべての有害事象	6 (0.5) [7] 0.4 (0.1, 0.8)	7 (0.5) [8] 0.3 (0.1, 0.7)	7 (0.5) [8] 0.3 (0.1, 0.7)	6 (0.5) [7] 0.3 (0.1, 0.6)	7 (0.5) [8] 0.3 (0.1, 0.6)	7 (0.5) [8] 0.3 (0.1, 0.5)
definite IBD と判定されたすべての有害事象	2 (0.2) [3] 0.1 (0.0, 0.4)	3 (0.2) [4] 0.1 (0.0, 0.4)	3 (0.2) [4] 0.1 (0.0, 0.4)	2 (0.2) [3] 0.1 (0.0, 0.3)	3 (0.2) [4] 0.1 (0.0, 0.3)	3 (0.2) [4] 0.1 (0.0, 0.3)
事象の種類：						
definite IBD – 潰瘍性大腸炎	2 (0.2) [3] 0.1 (0.0, 0.4)	2 (0.1) [3] 0.1 (0.0, 0.3)	2 (0.1) [3] 0.1 (0.0, 0.3)	2 (0.2) [3] 0.1 (0.0, 0.3)	2 (0.1) [3] 0.1 (0.0, 0.3)	2 (0.1) [3] 0.1 (0.0, 0.3)
definite IBD – 顕微鏡的大腸炎	0	1 (<0.1) [1] 0.0 (0.0, 0.3)	1 (<0.1) [1] 0.0 (0.0, 0.3)	0	1 (<0.1) [1] 0.0 (0.0, 0.2)	1 (<0.1) [1] 0.0 (0.0, 0.2)
probable IBD – クローン病	1 (<0.1) [1] 0.1 (0.0, 0.3)	1 (<0.1) [1] 0.0 (0.0, 0.3)	1 (<0.1) [1] 0.0 (0.0, 0.3)	1 (<0.1) [1] 0.0 (0.0, 0.3)	1 (<0.1) [1] 0.0 (0.0, 0.2)	1 (<0.1) [1] 0.0 (0.0, 0.2)
probable IBD – 更なる分類不可能	3 (0.3) [3] 0.2 (0.0, 0.5)	3 (0.2) [3] 0.1 (0.0, 0.4)	3 (0.2) [3] 0.1 (0.0, 0.4)	3 (0.2) [3] 0.1 (0.0, 0.4)	3 (0.2) [3] 0.1 (0.0, 0.3)	3 (0.2) [3] 0.1 (0.0, 0.3)

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、DBL：データベースロック、EAIR：曝露期間で補正した 100 人年あたりの有害事象発現率、IBD：炎症性腸疾患、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 one TEAE within a PT.

Note: EAIR=Incidence of new cases per 100 study participant-years.

Note: Treatment groups are defined as follows:

- Phase 3 BKZ 160mg Q4W treatment group includes data from all study participants while treated with bimekizumab 160mg Q4W during PA0010, PA0011, and PA0012
- Phase 2/3 BKZ 160mg Q4W treatment group includes data from all study participants while treated with bimekizumab 160mg Q4W during the Phase 2 and Phase 3 studies PA0008, PA0009, PA0010, PA0011, and PA0012 (including study participants in PA0008 with a bimekizumab 320mg loading dose at Baseline)
- The BKZ Total treatment group includes data from all study participants while treated with any bimekizumab regimen during PA0008, PA0009, PA0010, PA0011, and PA0012 (including the limited exposures to bimekizumab 16mg Q4W and 320mg Q4W in Phase 2 PA0008).

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

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

Data source: ISS Table 5.2.9.6.2, Safety Update Table 5.2.9.6.2

2.1.9.2.7 過敏症

背景

免疫原性は、抗薬物抗体の形成、特に中和抗体の形成が特徴であり、薬物の PK、有効性及び／又は安全性に影響を及ぼし、潜在的に過敏症反応の原因となる可能性がある（Picard and Galvao, 2017）。

BKZ はヒト化抗体で抗原結合ドメインが同一であり、その標的が溶解性の性質であることから、免疫原性リスクは低いと考えられる。免疫原性リスクは低いものの、BKZ はモノクローナル抗体として過敏症反応を引き起こす可能性がある。

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

- MedDRA のアナフィラキシーアルゴリズムに基づく急性アナフィラキシー事象（ISAP-PsA Appendix 1 参照）
- SMQ「過敏症（狭域）」を用いたその他の過敏症反応
- HLT の「投与部位反応 NEC」及び「注射部位反応」のレビューによる注射部位反応

各調査結果は以下の各項に詳細を記載した。

重篤な過敏症に該当する有害事象又は試験中止に至った過敏症に該当する有害事象が報告されたすべての被験者の経過の詳細は、参照先を 7.1 項に示した。

結果の要約

現時点までに、BKZ の臨床開発プログラムでは BKZ 投与に伴うアナフィラキシー又は重篤な過敏症は報告されていない。PBO 群と比較して BKZ 群では過敏症反応の発現率が高かったが、主に HLT の「皮膚炎および湿疹」に分類される事象による影響であった。有害事象のほとんどは非重篤、重症度は軽度又は中等度であり、試験中止には至らなかった。

2.1.9.2.7.1 アナフィラキシー反応

PsA を対象とした臨床開発プログラムでは、Pool SP1 及び Pool SP2（承認申請時及び更新時）共にアナフィラキシー反応は報告されなかった。皮膚過敏症事象が認められたが、そのほとんどは重症度が軽度又は中等度であった。

2.1.9.2.7.2 他の過敏症反応

Pool SP1

Pool SP1 では、SMQ「過敏症（狭域）」を用いて特定された潜在的な過敏症反応の PT のほとんどは、HLT の「皮膚炎および湿疹」（SOC の「皮膚および皮下組織障害」）に分類された。最も多くみられた PT 別の有害事象は、湿疹（0.6%）、皮膚炎（0.4%）、アレルギー性皮膚炎（0.3%）であった（ISS-PsA Table 5.1.9.7.1.1）。

導入期間（Pool SP1）に BKZ 160mg Q4W 群で特定された潜在的な過敏症反応のうち、重篤と判断された事象はなかった（ISS-PsA Table 5.1.9.7.1.2）。治験薬と関連ありと判断された有害事象は 12 例で報告され、内訳は皮膚炎及び歯肉腫脹（各 2 例）、注射部位発疹、中毒性皮疹、蕁麻疹、

発疹、顔面腫脹、斑状皮疹、アレルギー性皮膚炎及びざ瘡様皮膚炎（各 1 例）であった。BKZ 160mg Q4W 群の 1 例は中毒性皮疹のために試験を中止した。中毒性皮疹の重症度は中等度であり、治験薬と関連ありと判断され、抗ヒスタミン薬による治療後に回復した（ISS-PsA Listing 2.1.5.7.1）。潜在的な過敏症反応のほとんど（75.9%）は、本解析の時点で転帰が回復であった（ISS-PsA Table 5.1.18.7.1）。

Pool SP2

導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間（Pool SP2）では、全 BKZ 群の過敏症［SMQ の過敏症（狭域）を用いて特定された潜在的な過敏症反応の PT］の発現率は 9.4%（曝露期間で補正した発現率 6.4/100 人年）であった。多く報告された過敏症反応の PT は、HLT の「皮膚炎および湿疹」（SOC の「皮膚および皮下組織障害」）に分類される事象であり、全 BKZ 群の 4.4%で報告された。PT 別で最も多く報告された過敏症反応に該当する有害事象は湿疹（1.4%）であり、次いでアレルギー性皮膚炎（1.3%）、皮膚炎及び接触性皮膚炎（いずれも 0.7%）であった（ISS-PsA Table 5.2.9.7.1.1）。過敏症の用語（ISS-PsA Table 5.2.16.2）から、いくつかの有害事象は BKZ 以外の要因（他の医薬品に対する過敏症又は他の刺激物による接触性皮膚炎等）により説明可能であった。

全 BKZ 群では 132 例で潜在的な過敏症反応が認められ、そのうち重篤な有害事象は 1 例、試験中止に至った有害事象は 5 例、治験薬と関連ありと判断された有害事象は 31 例、及び高度の有害事象は 1 例で報告された（ISS-PsA Table 5.2.14.3.1）。過敏症反応のほとんど（79.4%）は、転帰が回復であった（ISS-PsA Table 5.2.17.7.1）。

全 BKZ 群で重篤な有害事象として報告された潜在的な過敏症反応［PT：皮膚炎、1 例（0.1%未満）］の重症度は中等度であり、治験薬と関連なしと判断され、試験中止には至らなかった（ISS-PsA Listing 2.2.5.7.1）。

医師記載用語を含む過敏症の用語から、過敏症の有害事象の多くは BKZ 投与とは異なる要因により説明可能であった（ISS-PsA Table 5.2.16.2）。

安全性更新データの要約

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

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

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

PA0010 試験では、BKZ 160mg Q4W 群と比較して、実薬参照群（アダリムマブ）の過敏症反応に該当する有害事象発現率（5.0%、曝露期間で補正した発現率 5.30/100 人年）はわずかに低かった（PA0010 Final CSR Section 11.6.4.7.2）。

2.1.9.2.7.3 注射部位反応

注射部位反応の発現率は低く、尋常性乾癬を対象とした臨床開発プログラムでの結果と一致していた。発現した事象の重症度は軽度又は中等度であり、非重篤で、試験中止には至らなかった。

Pool SP1

導入期間（Pool SP1）では、BKZ 160mg Q4W 群で注射部位反応として報告された PT 別の有害事象は、注射部位反応（0.6%）、注射部位紅斑（0.3%）、注射部位内出血及び注射部位疼痛（いずれも 0.1%）であった。HLT 別の注射部位反応の発現率は低く、BKZ 160mg Q4W 群で 1.1%、PBO 群で 0.7%であった（ISS-PsA Table 5.1.9.7.3.1）。

Pool SP2

導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間（Pool SP2）では、全 BKZ 群の注射部位反応の発現率は全体的に低かった（2.3%）。全 BKZ 群で多くみられた PT 別の注射部位反応は、注射部位紅斑（1.1%）及び注射部位反応（0.6%）であった。注射部位紅斑以外に発現率が 1%以上の PT 別の注射部位反応は認められなかった（ISS-PsA Table 5.2.9.7.3.1）。

PA0010 試験の実薬参照群（アダリムマブ）では、注射部位反応の発現率は 9.3%であった（PA0010 Week 24 CSR Section 11.6.3.7.3）。

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

PA0012 試験のサブスタディ（DV0004 試験）で認められた注射部位反応については、ISS-PsA Section 6.11.7.3.1 に要約した。報告された注射部位反応の件数は全体的に少なく、いずれも機器と関連なしと判断され、重篤、高度又は試験中止に至った事象は報告されなかった。

安全性更新データの要約

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

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

2.1.9.2.8 肝臓系事象及び肝機能検査値上昇

背景

BKZ はモノクローナル抗体であり、内因性免疫グロブリンと同様に、異化経路を介して低分子ペプチド及びアミノ酸に分解される。モノクローナル抗体であるため、BKZ は肝代謝又は毒性代謝物の産生を介して肝障害を誘発することは想定されない。カニクイザルを用いた BKZ の非臨床毒性試験（初回承認申請資料 M2.7.4.1.1.3）では肝毒性の徴候は報告されなかった。IL-17 及び Th-17 細胞の増加が肝臓での局所的炎症反応を形成し、様々な種類の肝疾患及び肝損傷に関与しているものの（Hammerich et al, 2011）、IL-17A 阻害が直接的に肝毒性に関与している病態生理学的メカニズムは特定されておらず、IL-17F 阻害の肝機能に及ぼす作用は不明である。

全身治療を受けている PsA 患者集団での肝異常の 10,000 人年あたりの発現率は 18.41 と報告されている。一方、軽度又は中等度の肝疾患の 1000 人年あたりの発現率は、それぞれ 2.39（95%信頼区間：1.95～2.91）及び 0.51（95%信頼区間：0.32～0.77）と報告されている（Ogdie et al, 2018; Gelfand et al, 2021）。

血清トランスアミナーゼ若しくは ALP 上昇、又は肝異常のいずれかを有する PsA 患者 1601 例を対象とした縦断的コホート研究から、PsA 患者コホートでの肝異常の有病率は 32%、1000 人年あたりの発現率は 39 であり、一般的な原因は薬物性（MTX 及びレフルノミド）及び脂肪肝疾患であることが示された（Pakchotanon et al, 2020）。

尋常性乾癬を対象とした臨床開発プログラムで肝機能に関して包括的に評価した結果、高度の薬物性肝障害を含む肝毒性の可能性は示されなかった。

PsA を対象とした BKZ の第 III 相臨床試験では、スクリーニング時に ALT、AST 若しくは ALP が基準範囲上限値の 3 倍以上、又は総ビリルビンが基準範囲上限値を超えていた被験者は試験対象集団から除外した。ただし、肝機能検査値が基準範囲上限値の 3 倍未満であった被験者は選択基準に適格とし、最初の測定で基準を満たさなかった場合は再スクリーニング可能とした。試験に登録後、以下の潜在的薬物性肝障害の基準に該当した被験者は、速やかに治験薬の投与を中止することとした（ALT 若しくは AST が基準範囲上限値の 8 倍以上、又は ALT 若しくは AST が基準範囲上限値の 3 倍以上、かつ総ビリルビンが基準範囲上限値の 2 倍以上）。更に、トランスアミナーゼが基準範囲上限値の 3 倍以上で、治験薬投与と時間的な関連がある肝炎又は過敏症症状が認められた被験者も速やかに治験薬の投与を中止することとした。肝臓系症状に薬物に関連しない原因が確認された場合は、治験薬の投与が任意で再開可能であった。除外基準及び中止基準に関する詳細は、各試験の治験実施計画書に示した。

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

また、Pool SP1 及び Pool SP2 の肝機能検査値の顕著な上昇について、それぞれ BKZ 群と PBO 群又は実薬参照群で比較した。Hy's Law の基準（ALP が基準範囲上限値の 2 倍未満で、ALT 又は AST が基準範囲上限値の 3 倍以上かつ総ビリルビンが基準範囲上限値の 2 倍以上）に該当するすべての肝機能検査値上昇に加え、AST 及び／又は ALT が基準範囲上限値の 5 倍超の上昇並びにそれらの臨床検査値に関連する重篤な有害事象について、以下の各項で検討した。

重篤性の基準、Hy's Law の基準、又は治験実施計画書に規定した肝機能検査値上昇（Hy's Law の基準に該当する場合を含む）に関する中止基準に該当する肝機能検査値変動／肝酵素上昇が報告されたすべての被験者の経過の詳細は、参照先を 7.1 項に示した。

結果の要約

PsA を対象とした臨床開発プログラムで報告された肝酵素値上昇のほとんどは、重症度が軽度又は中等度で、一過性であり、BKZ の投与中止を必要としなかった。基準範囲上限値の 5 倍超の肝機能検査値上昇が単発で複数認められたが、いくつかの事象には明らかな他の要因があり、また BKZ 以外の要因による可能性を疑わせる発現傾向又は交絡因子が認められたことから、BKZ 投与の影響によるものであるかは明らかではなかった。PA0010 試験のアダリムマブ群でも、基準範囲上限値の 5 倍超のトランスアミナーゼ上昇は同程度の頻度で認められた。BKZ を投与した被験者のうち 1 例の臨床検査値が Hy's Law の基準に該当したが、他の要因（アルコールの過剰摂取）が考えられたため、Hy's Law の基準に該当する症例とはみなされなかった。

肝臓系事象

Pool SP1

導入期間（Pool SP1）では、肝臓系の有害事象発現率は BKZ 160mg Q4W 群（4.0%）及び PBO 群（2.7%）で同程度であった。BKZ 160mg Q4W 群の 2 例以上で報告された肝臓系の有害事象は γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び肝機能検査値上昇（いずれも 0.9%）、脂肪肝及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（いずれも 0.7%）、血中ビリルビン増加及び肝酵素上昇（いずれも 0.6%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（0.4%）並びにトランスアミナーゼ上昇（0.3%）であった。PBO 群で報告された肝臓系の有害事象は、いずれも 1 例のみで認められた（ISS-PsA Table 5.1.9.8）。

Pool SP1 で報告された肝臓系の有害事象のうち、重篤又は重症度が高度と判断された事象はなかった（ISS-PsA Listing 2.1.5.8）。BKZ 160mg Q4W 群の 4 例は、それぞれ薬物性肝障害、血中ビリルビン増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び肝酵素上昇のために試験を中止した。BKZ 160mg Q4W 群で報告された肝臓系の有害事象のほとんどは、報告時の転帰が回復であった。

BKZ 160mg Q4W 群の 1 例で潜在的 Hy's Law の基準（ALP が基準範囲上限値の 2 倍未満で、ALT 又は AST が基準範囲上限値の 3 倍以上かつ総ビリルビンが基準範囲上限値の 2 倍以上）に該当する臨床検査値が認められた（ISS-PsA Table 6.1.4.2）。本被験者は、肝酵素上昇が認められた日に BKZ 投与を受けていたが、肝酵素検査値は数日以内に基準範囲上限値付近まで戻った。この一過性の肝酵素上昇は、事象発現前に報告された被験者によるアルコール乱用が原因であると考えられ、治験薬と関連なしと判断された。また、被験者にはリスクとなる他の交絡因子（肥満等）があり、MTX の併用投与も受けていた。事象発現中に本被験者には肝毒性の徴候は認められなかった。本事象の後、被験者は脂肪肝の診断を受けた。本被験者は、治験実施計画書で規定した中止基準に該当したため治験薬の投与を中止したが、他の要因があったため Hy's Law に該当する症例ではないと考えられた。

Pool SP2

導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間（Pool SP2）では、全 BKZ 群の肝臓系の有害事象発現率は 9.3%（曝露期間で補正した発現率 6.3/100 人年）であった（ISS-PsA Table 5.2.9.8）。Pool SP1 の BKZ 160mg Q4W 群（13.1/100 人年）と比較して、Pool SP2 の第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群での発現率は 6.3/100 人年であり、経時的なリスク上昇は認められなかった。全 BKZ 群で多くみられ

た PT 別の肝臓系の有害事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（3.0%）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（いずれも 2.3%）であった。

肝臓系の有害事象は 35 例（2.5%）で報告された（ISS-PsA Table 5.2.14.4.1）。2 例で重篤な肝臓系の有害事象（いずれも薬物性肝障害）が報告された（ISS-PsA Table 5.2.14.4.1 及び Listing 2.2.5.8）。

5 例が 6 件の肝臓系の有害事象のために試験を中止した。事象の内訳は、肝酵素上昇及び薬物性肝障害［各 2 例（0.1%）］、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び血中ビリルビン増加［各 1 例（0.1%未満）］であった（ISS-PsA Table 5.2.4.1、Table 5.2.14.4.1 及び Listing 2.2.5.8）。

肝臓系の有害事象の多く（63.9%）は、データカットオフの時点で転帰が回復であった（ISS-PsA Table 5.2.17.8）。

1 例で潜在的な Hy's Law の基準に該当する臨床検査値が認められた。上記の Pool SP1 と同様に、本被験者は交絡因子／他の要因を有していた。

全 BKZ 群の 2 例（被験者番号[redacted]及び[redacted]）では、1 回以上の来院時に薬物性肝障害の基準に該当する臨床検査値が認められ、薬物性肝障害の症例報告書に記載された治験責任医師の評価に基づき、肝炎又は過敏症と関連する可能性のある症状が 1 つ以上報告された（ISS-PsA Table 6.2.4.2 及び Table 6-26）。

PA0010 試験の実薬参照群（アダリムマブ）では、肝臓系の有害事象発現率は 9.3%（曝露期間で補正した発現率 10.2/100 人年）であった（PA0010 Week 24 CSR Section 11.6.3.8）。

安全性更新データの要約

全体的に、更新データでは承認申請時と同様の結果が認められた。

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

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

肝機能検査値の顕著な異常

Pool SP1

導入期間の治験薬投与後に発現した肝機能検査値の顕著な異常（Pool SP1）を表 2-13 に示した。

導入期間（Pool SP1）では、いずれの投与群も肝機能検査値異常の発現率は低かった。肝機能検査パラメータのほとんどで傾向は認められず、個々の検査パラメータで異常値を認めた被験者はわずかであった。潜在的な Hy's Law の症例に関する詳細については ISS-PsA Section 6.11.8.1 に示した。

- PBO 群では肝機能検査値が基準範囲上限値の 3 倍超となった被験者はいなかったが、BKZ を投与した被験者の 1.3%では AST 又は ALT が基準範囲上限値の 3 倍超に増加した。これらのデータを解釈する際には、サンプルサイズが比較的小さかったことと追跡期間に加えて、PBO 群と BKZ 160mg Q4W 群の間で曝露期間に偏りがあることを考慮する必要がある。

- BKZ 160mg Q4W 群の 4 例（0.6%）では、基準範囲上限値の 5 倍超の ALT 上昇又は AST 上昇が 1 件以上認められた。
- 基準範囲上限値の 5 倍超の ALT 上昇又は AST 上昇が認められた被験者のほとんどは交絡因子を有していた（ISS-PsA Table 6-26）。

表 2-13　導入期間の治験薬投与後に発現した肝機能検査値の顕著な異常（Pool SP1）

	PBO 群 N=413 n/Nsub (%)	BKZ 160mg Q4W 群 N=698 n/Nsub (%)
AST		
基準範囲上限値の 3 倍超	0/411	5/698 (0.7)
基準範囲上限値の 5 倍超	0/411	3/698 (0.4)
基準範囲上限値の 8 倍超	0/411	1/698 (0.1)
基準範囲上限値の 10 倍超	0/411	0/698
基準範囲上限値の 20 倍超	0/411	0/698
ALT		
基準範囲上限値の 3 倍超	0/411	7/698 (1.0)
基準範囲上限値の 5 倍超	0/411	1/698 (0.1)
基準範囲上限値の 8 倍超	0/411	0/698
基準範囲上限値の 10 倍超	0/411	0/698
基準範囲上限値の 20 倍超	0/411	0/698
AST 又は ALT		
基準範囲上限値の 3 倍超	0/411	9/698 (1.3)
基準範囲上限値の 5 倍超	0/411	4/698 (0.6)
基準範囲上限値の 8 倍超	0/411	1/698 (0.1)
基準範囲上限値の 10 倍超	0/411	0/698
基準範囲上限値の 20 倍超	0/411	0/698
総ビリルビン		
基準範囲上限値の 1.5 倍超	4/411 (1.0)	11/698 (1.6)
基準範囲上限値の 2 倍超	0/411	1/698 (0.1)
ALP		
基準範囲上限値の 1.5 倍超	2/411 (0.5)	1/698 (0.1)
基準範囲上限値の 2 倍超	0/411	0/698

BKZ：ビメキズマブ、Nsub：当該来院時に測定された被験者数、PBO：プラセボ、TEMA：治験薬投与後に発現した顕著な異常

Note: n=number of study participants meeting each criterion at any time through Week 16; Nsub=number of study participants with available data post Baseline. Percentages are based on Nsub.

Note: Study participants are summarized according to the treatment randomized/assigned to receive at start of the period during which the TEMA laboratory value occurred.

Note: this table may include local laboratory data.

Data source: ISS Table 6.1.4.1

Pool SP2

導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間の治験薬投与後に発現した肝機能検査値の顕著な異常（Pool SP2）を表 2-14 に示した。

導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間（Pool SP2）では、すべての投与群で肝機能検査値異常の発現率は低かった。

全 BKZ 群の 16 例（1.1%）では、基準範囲上限値の 5 倍超の ALT 又は AST 上昇が 1 件以上認められた。基準範囲上限値の 5 倍超の ALT 又は AST 上昇が認められた被験者のほとんどが交絡因子を有しており、そのうち 11 例は MTX の投与を受けていた（ISS-PsA Table 6-26）。基準範囲上限

値の 5 倍超の ALT 上昇又は AST 上昇が認められた 16 例中 5 例は、肝酵素上昇のために試験を中止した（ISS-PsA Table 6-26）。

16 例中 10 例では肝機能検査値上昇に複数のピーク又は持続が認められたが、各被験者とも他の要因（E 型肝炎又はアルコール乱用による肝機能検査値上昇）、併用薬の使用（MTX、メロキシカム、ジクロフェナク、バルサルタン等）を含むリスク因子、及び／又は背景にある医学的状態（胆石症、脂肪肝、脂肪肝疾患、肥満等）により肝機能検査値が上昇した可能性が考えられた。

残りの 6 例で認められた肝機能検査値上昇はいずれも単発のスパイクであり、6 例中 3 例（被験者番号[redacted]、[redacted]、[redacted]）ではアルコール摂取後（1 例）又は運動後（クレアチンホスホキナーゼ増加と関連、2 例）にトランスアミナーゼ上昇が発現していた。その他の 3 例（被験者番号[redacted]、[redacted]、[redacted]）では、それぞれ BKZ 投与開始から 1 年後、約 1.5 年後及び 3 年後に単発のスパイクとして発現した AST 上昇及び ALT 上昇（ALP、ビリルビン及び GGT は基準範囲内）であり、いずれも BKZ 投与と時間的な関連はないものと考えられた。上記 6 例の肝機能検査値は、いずれもその後の検査来院時には基準範囲内に戻っていた。

いずれも他の要因又は 1 つ以上の強い交絡因子が認められるか、BKZ との関連を示唆する時間経過又は傾向が認められない症例であった。ほぼ全例（15/16 例）が無症候性であり、1 例のみで疲労及び手湿疹の症状が報告され、後に脂肪性肝炎による肝腫大と診断された。1 例（被験者番号[redacted]）の臨床検査値が Hy’s Law の基準に該当したが、検査前の過剰なアルコール摂取に起因する肝機能検査値上昇であると考えられたため、Hy’s Law の基準に該当する症例とはみなされなかった。BKZ 投与と直接の因果関係が考えられる症例はなく、肝機能検査値上昇と BKZ 投与との間に何らかの傾向は認められなかった。

IL-17 阻害が肝毒性を引き起こすことは想定されないが、PsA 及び axSpA を対象とした臨床開発プログラムで得られたすべてのデータを対象に、独立した外部の肝臓系事象判定委員会が、盲検下ですべての治験薬投与後に発現したトランスアミナーゼの顕著な上昇（ALT 又は AST が基準範囲上限値の 5 倍超）をレビューし、BKZ との関連性を評価した。この肝臓系事象判定委員会によるレビューでは、因果関係評価にカテゴリカル尺度の尤度（薬物性肝障害ネットワークスコアリングシステム；Fontana et al, 2009）を採用した詳細かつ標準化された評価手法を用いた。レビューの結果、いずれの臨床開発プログラムでも現在までに BKZ による重大な肝安全性に関わる懸念は認められなかった。PsA を対象とした臨床開発プログラムでは、独立した外部の肝臓系事象判定委員会により、盲検下で 16 例の治験薬投与後に発現した肝酵素の顕著な上昇（ALT 又は AST が基準範囲上限値の 5 倍超）が特定された。16 例中 12 例は治験薬と「おそらく関連なし」と判断されたが、4 例は「関連あるかもしれない」と判断された（ISS-PsA Table 6.2.4.3 及び Listing 3.2.5）。PsA を対象とした臨床開発プログラムを通して、治験薬と「確実に関連あり」、「関連がある可能性が高い」又は「おそらく関連あり」と判断された治験薬投与後に発現した肝酵素の顕著な上昇は認められなかった。

安全性更新データの要約

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

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

全 BKZ 群の 20 例（1.4%）で基準範囲上限値の 5 倍超の ALT 又は AST 上昇が 1 件以上認められた。全 BKZ 群で認められた ALT 又は AST の CTCAE グレード 3 以上に該当する異常は、ほとん

どが一過性のものであった（Safety Update-PsA Listing 3.2.1）。申請時データカットオフ以降、新たに 4 例に基準範囲上限値の 5 倍超の AST 上昇が認められた。基準範囲上限値の 5 倍超の ALT 上昇は新たに認められなかった。いずれの被験者も、肝機能検査値異常は一過性であり、数日以内にピーク値からの減少が認められた。いずれの検査値異常にも BKZ 以外に可能性の高い要因があった。これら 4 例は独立した外部の肝臓系事象判定委員会により盲検下でレビューされ、2 例は明らかな他の要因があり［肥満の悪化に伴う進行性の脂肪性肝疾患（被験者番号[redacted]）及び筋損傷を示唆するクレアチンキナーゼ増加（被験者番号[redacted]）］、1 例は矛盾する事象の経過［アルコール摂取を示唆する治験薬の投与中止後も回復しない肝機能検査値（被験者番号[redacted]）］がみられたことから、治験薬と「おそらく関連なし」と判断された。1 例（被験者番号[redacted]）は明らかな他の要因がなかったため、治験薬と「関連あるかもしれない」と判断されたが、検査値異常発現までの期間が長いこと、及び AST 優位の AST/ALT 比を考慮すると、治験薬による急性薬物性肝障害の可能性は低いと考えられる。

表 2-14 導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間の治験薬投与後に発現した肝機能検査値の顕著な異常（Pool SP2、承認申請時及び更新時）

	申請時データ[a]			更新時データ[b]		
	第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=1197 n/Nsub (%)	第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=1395 n/Nsub (%)	全 BKZ 群 N=1401 n/Nsub (%)	第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=1209 n/Nsub (%)	第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=1407 n/Nsub (%)	全 BKZ 群 N=1413 n/Nsub (%)
AST						
基準範囲上限値の 3 倍超	32/1195 (2.7)	39/1392 (2.8)	40/1399 (2.9)	40/1208 (3.3)	47/1405 (3.3)	48/1412 (3.4)
基準範囲上限値の 5 倍超	7/1195 (0.6)	11/1392 (0.8	12/1399 (0.9)	11/1208 (0.9)	15/1405 (1.1)	16/1412 (1.1)
基準範囲上限値の 8 倍超	4/1195 (0.3)	6/1392 (0.4)	7/1399 (0.5)	6/1208 (0.5)	8/1405 (0.6)	9/1412 (0.6)
基準範囲上限値の 10 倍超	3/1195 (0.3)	5/1392 (0.4)	6/1399 (0.4)	5/1208 (0.4)	7/1405 (0.5)	8/1412 (0.6)
基準範囲上限値の 20 倍超	1/1195 (<0.1)	1/1392 (<0.1)	1/1399 (<0.1)	1/1208 (<0.1)	1/1405 (<0.1)	1/1412 (<0.1)
ALT						
基準範囲上限値の 3 倍超	27/1195 (2.3)	36/1392 (2.6)	38/1399 (2.7)	29/1208 (2.4)	38/1405 (2.7)	40/1412 (2.8)
基準範囲上限値の 5 倍超	5/1195 (0.4)	8/1392 (0.6)	10/1399 (0.7)	5/1208 (0.4)	8/1405 (0.6)	10/1412 (0.7)
基準範囲上限値の 8 倍超	1/1195 (<0.1)	4/1392 (0.3)	4/1399 (0.3)	1/1208 (<0.1)	4/1405 (0.3)	4/1412 (0.3)
基準範囲上限値の 10 倍超	0/1195	2/1392 (0.1)	2/1399 (0.1)	0/1208	2/1405 (0.1)	2/1412 (0.1)
基準範囲上限値の 20 倍超	0/1195	1/1392 (<0.1)	1/1399 (<0.1)	0/1208	1/1405 (<0.1)	1/1412 (<0.1)
AST 又は ALT						
基準範囲上限値の 3 倍超	41/1195 (3.4)	51/1392 (3.7)	53/1399 (3.8)	49/1208 (4.1)	59/1405 (4.2)	61/1412 (4.3)
基準範囲上限値の 5 倍超	10/1195 (0.8)	14/1392 (1.0)	16/1399 (1.1)	14/1208 (1.2)	18/1405 (1.3)	20/1412 (1.4)
基準範囲上限値の 8 倍超	5/1195 (0.4)	9/1392 (0.6)	10/1399 (0.7)	7/1208 (0.6)	11/1405 (0.8)	12/1412 (0.8)
基準範囲上限値の 10 倍超	3/1195 (0.3)	6/1392 (0.4)	7/1399 (0.5)	5/1208 (0.4)	8/1405 (0.6)	9/1412 (0.6)
基準範囲上限値の 20 倍超	1/1195 (<0.1)	2/1392 (0.1)	2/1399 (0.1)	1/1208 (<0.1)	2/1405 (0.1)	2/1412 (0.1)
総ビリルビン						
基準範囲上限値の 1.5 倍超	41/1195 (3.4)	47/1392 (3.4)	48/1399 (3.4)	46/1208 (3.8)	52/1405 (3.7)	53/1412 (3.8)
基準範囲上限値の 2 倍超	5/1195 (0.4)	6/1392 (0.4)	6/1399 (0.4)	8/1208 (0.7)	9/1405 (0.6)	9/1412 (0.6)
ALP						
基準範囲上限値の 1.5 倍超	2/1195 (0.2)	4/1392 (0.3)	6/1399 (0.4)	3/1208 (0.2)	5/1405 (0.4)	7/1412 (0.5)
基準範囲上限値の 2 倍超	1/1195 (<0.1)	2/1392 (0.1)	3/1399 (0.2)	2/1208 (0.2)	3/1405 (0.2)	4/1412 (0.3)

	申請時データ [a]			更新時データ [b]		
	第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=1197 n/Nsub (%)	第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=1395 n/Nsub (%)	全 BKZ 群 N=1401 n/Nsub (%)	第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=1209 n/Nsub (%)	第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=1407 n/Nsub (%)	全 BKZ 群 N=1413 n/Nsub (%)

BKZ：ビメキズマブ、DBL：データベースロック、Nsub：当該来院時に測定された被験者数、SFU：安全性追跡調査、TEMA：治験薬投与後に発現した顕著な異常

Note: n=number of study participants meeting each criterion at any time through Week 16; Nsub=number of study participants with available data post Baseline. Percentages are based on Nsub.

Note: Study participants are summarized according to the treatment randomized/assigned to receive at start of the period during which the TEMA laboratory value occurred.

Note: This table may include local laboratory data.

Note: Treatment groups are defined as follows:

- Phase 3 BKZ 160mg Q4W treatment group includes data from all study participants while treated with bimekizumab 160mg Q4W during PA0010, PA0011, and PA0012
- Phase 2/3 BKZ 160mg Q4W treatment group includes data from all study participants while treated with bimekizumab 160mg Q4W during the Phase 2 and Phase 3 studies PA0008, PA0009, PA0010, PA0011, and PA0012 (including study participants in PA0008 with a bimekizumab 320mg loading dose at Baseline)
- The BKZ Total treatment group includes data from all study participants while treated with any bimekizumab regimen during PA0008, PA0009, PA0010, PA0011, and PA0012 (including the limited exposures to bimekizumab 16mg Q4W and 320mg Q4W in Phase 2 PA0008).

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

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

Data source: ISS Table 6.2.4.1, Safety Update Table 6.2.4.1

2.1.10 器官別又は症候群別有害事象の解析

2.1.10.1 Pool SP1 及び Pool SP2

SOC 別の有害事象発現率（Pool SP1 及び Pool SP2）を表 2-15 に示した。

導入期間（Pool SP1）では、有害事象発現率は PBO 群（44.3%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（52.3%）で高かった（2.1.1.1 項）。投与群間の有害事象発現率の差は、主に SOC「感染症および寄生虫症」、「胃腸障害」、「筋骨格系および結合組織障害」及び「皮膚および皮下組織障害」によるものであった。

導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間（Pool SP2）での有害事象発現率は、第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群で 74.9%（曝露期間で補正した発現率 147.2/100 人年）、全 BKZ 群で 77.2%（143.5/100 人年、ISS-PsA Table 5.2.2）であった。

Pool SP2 での SOC 別の有害事象の発現傾向は Pool SP1 の結果と同様であり、曝露期間で補正した有害事象発現率に、曝露期間の延長に伴う上昇は全体的に認められなかった。曝露期間で補正した有害事象発現率は、Pool SP1 の BKZ 160mg Q4W 群と比較して、Pool SP2 の第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群で低く、Pool SP2 及び Pool SP1 の SOC 別の有害事象発現率は「胃腸障害」でそれぞれ 17.2/100 人年及び 37.0/100 人年、「一般・全身障害および投与部位の状態」でそれぞれ 7.2/100 人年及び 14.5/100 人年、「感染症および寄生虫症」でそれぞれ 58.1/100 人年及び 100.7/100 人年、「臨床検査」でそれぞれ 10.7/100 人年及び 18.9/100 人年、「筋骨格系および結合組織障害」でそれぞれ 13.6/100 人年及び 18.5/100 人年、「神経系障害」でそれぞれ 8.1/100 人年及び 15.0/100 人年、「皮膚および皮下組織障害」でそれぞれ 12.0/100 人年及び 24.4/100 人年であった。Pool SP2 でのその他の SOC の曝露期間で補正した有害事象発現率は、同程度又は低かった（ISS-PsA Table 5.2.2）。

表 2-15 SOC 別の有害事象発現率（Pool SP1 及び Pool SP2）

	Pool SP1		Pool SP2	
SOC	PBO 群 N=413 100 人年=1.28 n (%) [#]	BKZ 160mg Q4W 群 N=698 100 人年=2.19 n (%) [#]	第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=1395 100 人年=16.48 n (%) [#]	全 BKZ 群 N=1401 100 人年=22.18 n (%) [#]
すべての有害事象	183 (44.3) [353]	365 (52.3) [801]	896 (74.9) [3868]	1081 (77.2) [4940]
血液およびリンパ系障害	5 (1.2) [5]	20 (2.9) [24]	64 (5.3) [98]	82 (6.1) [128]
心臓障害	4 (1.0) [4]	9 (1.3) [9]	27 (2.3) [49]	30 (2.1) [53]
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.2) [1]	3 (0.4) [3]	6 (0.5) [6]	6 (0.4) [6]
耳および迷路障害	1 (0.2) [1]	2 (0.3) [2]	18 (1.5) [20]	24 (1.7) [27]
内分泌障害	1 (0.2) [1]	0	15 (1.3) [19]	18 (1.3) [22]
眼障害	0	7 (1.0) [8]	30 (2.5) [42]	40 (2.9) [56]
胃腸障害	24 (5.8) [31]	76 (10.9) [101]	242 (20.2) [384]	291 (20.8) [472]
一般・全身障害および投与部位の状態	14 (3.4) [19]	31 (4.4) [34]	112 (9.4) [186]	129 (9.2) [204]
肝胆道系障害	0	9 (1.3) [11]	42 (3.5) [49]	50 (3.6) [59]
免疫系障害	1 (0.2) [1]	3 (0.4) [3]	17 (1.4) [18]	22 (1.6) [23]
感染症および寄生虫症	73 (17.7) [89]	189 (27.1) [267]	588 (49.1) [1277]	735 (52.5) [1746]
傷害、中毒および処置合併症	14 (3.4) [16]	22 (3.2) [30]	125 (10.4) [174]	154 (11.0) [218]
臨床検査	25 (6.1) [38]	40 (5.7) [55]	160 (13.4) [283]	196 (14.0) [364]
代謝および栄養障害	13 (3.1) [15]	20 (2.9) [23]	92 (7.7) [120]	111 (7.9) [145]
筋骨格系および結合組織障害	40 (9.7) [50]	39 (5.6) [51]	200 (16.7) [334]	249 (17.8) [413]

SOC	Pool SP1		Pool SP2	
	PBO 群 N=413 100 人年=1.28 n (%) [#]	BKZ 160mg Q4W 群 N=698 100 人年=2.19 n (%) [#]	第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=1395 100 人年=16.48 n (%) [#]	全 BKZ 群 N=1401 100 人年=22.18 n (%) [#]
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	5 (1.2) [6]	6 (0.9) [6]	36 (3.0) [39]	41 (2.9) [45]
神経系障害	15 (3.6) [16]	32 (4.6) [38]	124 (10.4) [164]	149 (10.6) [194]
妊娠、産褥および周産期の状態	0	1 (0.1) [1]	1 (<0.1) [2]	2 (0.1) [3]
精神障害	6 (1.5) [6]	11 (1.6) [13]	34 (2.8) [42]	46 (3.3) [58]
腎および尿路障害	6 (1.5) [7]	8 (1.1) [8]	45 (3.8) [58]	53 (3.8) [69]
生殖系および乳房障害	1 (0.2) [1]	4 (0.6) [5]	33 (2.8) [40]	42 (3.0) [49]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	13 (3.1) [14]	21 (3.0) [23]	84 (7.0) [105]	101 (7.2) [125]
皮膚および皮下組織障害	12 (2.9) [14]	51 (7.3) [67]	177 (14.8) [262]	235 (16.8) [348]
社会環境	-	-	1 (<0.1) [1]	1 (<0.1) [1]
外科および内科処置	-	-	6 (0.5) [7]	7 (0.5) [8]
血管障害	16 (3.9) [17]	18 (2.6) [19]	62 (5.2) [71]	75 (5.4) [86]

BKZ：ビメキズマブ、EAIR：曝露期間で補正した 100 人年あたりの有害事象発現率、PBO：プラセボ、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: n=number of study participants reporting at least 1 TEAE within a SOC/HLT.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.
Data source: ISS Table 5.1.2, ISS Table 5.2.2

安全性更新データの要約

全体的に、更新データでは承認申請時と同様の結果が認められた。

更新データでは、導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間（Pool SP2）の有害事象発現率は、第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群で 82.6%（曝露期間で補正した発現率 144.4/100 人年）、全 BKZ 群で 83.8%（141.5/100 人年）であった（Safety Update-PsA Table 5.2.2）。

SOC 別の有害事象の発現傾向は承認申請時と更新時で同様であり、曝露期間で補正した発現率はおおむね低く、安定していた。

Pool SP2 の SOC 別の有害事象発現率は、ISS-PsA Table 5.2.2（承認申請時）及び Safety Update-PsA Table 5.2.2（更新時）に示した。

2.1.10.2 COVID-19 感染症

Pool SP1 では、コロナウイルス感染（PT）の発現率は、PBO 群（1.5%、曝露期間で補正した発現率 4.7/100 人年）と BKZ 160mg Q4W 群（0.7%、2.3/100 人年）で同程度であった（ISS-PsA Table 5.1.9.10）。

Pool SP2 の全 BKZ 群では、コロナウイルス感染（PT）の発現率は 7.5%（曝露期間で補正した発現率 4.9/100 人年）であった（ISS-PsA Table 5.2.9.10）。臨床試験の実施期間に渡って COVID-19 感染症の有病率が上昇していたことを反映して、Pool SP2 の第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群でのコロナウイルス感染（PT）の発現率は 8.4%（6.4/100 人年）と高かった。

Pool SP1 では、重篤なコロナウイルス感染（PT）は報告されなかった（ISS-PsA Table 5.1.3）。Pool SP2 の全 BKZ 群で重篤なコロナウイルス感染（PT）の発現率は 0.4%（曝露期間で補正した発

現率 0.3/100 人年）であった（ISS-PsA Table 5.2.3）。報告された重篤な有害事象のうち、治験薬と関連ありと判断されたものはなかった。

コロナウイルス感染（PT）で特定した重篤な有害事象に加えて、COVID を含む用語のマニュアルレビューにより、COVID-19 に関連する重篤な有害事象が更に 2 件特定された。Pool SP1 では、1 例で重篤な有害事象である肺炎（医師記載用語：COVID 肺炎の診断）が報告された。本被験者は Pool SP2 にも含まれた。Pool SP2 では、1 例に重篤な有害事象（医師記載用語：高度の COVID-19 感染症の急性呼吸器症候群による急性呼吸不全）が報告され、当該事象はデータカットオフ時点で未コーディングであった。これらの重篤な有害事象による死亡の報告はなく、いずれも治験薬と関連なしと判断された。データカットオフ時点で 1 例の転帰は回復、もう 1 例の転帰は軽快であった。

コロナウイルス感染の PT 又は COVID-19 に関連するが別の PT でコーディングされた重篤な有害事象が報告された 8 例の被験者は、いずれもワクチン接種を受けていなかった。

COVID-19 感染症のために試験を中止した被験者はいなかった。

Pool SP1 及び Pool SP2 でのコロナウイルス感染（PT）の発現率の要約表は ISS-PsA Section 6.12.3 に示した。

安全性更新データの要約

更新データでは、Pool SP2 の全 BKZ 群でコロナウイルス感染（PT）の発現率は 14.2%（曝露期間で補正した発現率 8.0/100 人年）であった（Safety Update-PsA Table 5.2.9.10）。

申請時データカットオフ以降、新たに 1 例に重篤なコロナウイルス感染（PT）が報告された。当該事象は治験薬と関連なしと判断され、試験中止には至らず、転帰は回復であった（Safety Update-PsA Listing 2.2.2）。本被験者は肥満（BMI が 31.4kg/m^2）及び高血圧の既往歴を有し、COVID-19 ワクチン接種を受けていなかった。Pool SP2 の全 BKZ 群で重篤なコロナウイルス感染（PT）の発現率は 0.5%（0.3/100 人年）であった（Safety Update-PsA Table 5.2.3）。

更新時の Pool SP2 の COVID-19 に該当する有害事象発現率は、Safety Update-PsA Table 5.2.9.10 に示した。

2.1.11 血漿中 BKZ 濃度トラフ値の四分位別の有害事象

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

Week 52 の血漿中 BKZ 濃度トラフ値の四分位別の更新データは、承認申請時に認められた結果と一致していた（M2.7.2-PsA 2.2.6 項）。

2.1.12 抗 BKZ 抗体及び中和抗体の発現状況別の有害事象

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

抗 BKZ 抗体及び中和抗体の結果並びにそれらの BKZ の安全性プロファイルに及ぼす影響は ISI Section 6.3.2.1.4 で検討した。抗 BKZ 抗体及び中和抗体の更新データ並びにそれらの BKZ の安全性プロファイルに及ぼす影響については ISI Update Section 6.3.2.1.4 で検討した。

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

2.1.13 その他の有害事象の解析

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

Pool S3［Pool S3 全体及び Pool S3 内の治療領域別（リウマチ性疾患又は皮膚科疾患）］で認められた安全性所見は、有害事象、重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象、高度の有害事象及び重み付けした発現率の観点から、PsA を対象とした臨床開発プログラムで得られた結果とおおむね一致していた。観察された差異は、患者背景にある併存症又は使用する併用薬が異なることにより説明可能であった。

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

2.2 個別有害事象の文章による説明

本概要では、以下の有害事象に関して個別に経過の詳細を記載した。

- 死亡、試験中止に至った有害事象、重篤な有害事象及び妊娠
- 注目すべき有害事象として事前に特定した有害事象
  - 重篤な感染症
  - 好中球減少症（治験実施計画書の中止基準に該当する事象）
  - アナフィラキシー及び重篤な過敏症
  - 自殺念慮及び自殺行為（神経精神系事象判定委員会により判定された事象）
  - 重篤かつ重大な心血管系事象（心血管系事象判定委員会により判定された事象）
  - 肝機能検査値変動／肝酵素上昇（Hy’s Law の基準に該当するあらゆる事象を含む）
    - ALT 又は AST が基準範囲上限値の 8 倍超
    - 基準範囲上限値の 5～8 倍が持続

- Hy's Law の基準に該当する症例

– 悪性腫瘍

– 炎症性腸疾患（炎症性腸疾患判定委員会により「definite」又は「probable」と判定された事象）

本概要に記載した個々の有害事象の経過の詳細は、参照先を表 7-1 に示した。

死亡、中止に至った有害事象、重篤な有害事象、注目すべき有害事象、妊娠に関して、申請時データカットオフ以降、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（PA0012 試験）及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（PA0010 試験）までに新規に発現又は情報が更新された有害事象が報告されたすべての被験者の経過の詳細の参照先を表 7-2 に示した。

2.3 機器による有害作用の解析

BKZ の PsA を対象とした臨床開発プログラムには、欧州及び北米で進行中の非盲検継続投与試験である PA0012 試験のサブスタディとして、自己注射に関する試験（DV0004 試験）が 1 試験含まれた。試験デザインの要約は、ISS-PsA Section 2.2.3.1.1 に示した。本サブスタディの結果の詳細は、DV0004 CSR に示した。

機器による有害作用は、機器と関連ありと判断された有害事象であり、以下の基準の 1 つ以上に該当する場合とした。

- 機器の使用説明書、配備、移植、搬入、操作又はあらゆる不具合における機能不全又は不備により発現した有害事象
- 機器の誤使用又は意図的な不正使用により発現した有害事象。機器と関連なしと判断された有害事象は、PA0012 試験内で報告した

DV0004 試験の結果：

- 評価可能であったすべての被験者が、自己注射方法のトレーニングを受けた後、DV0004 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
- BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL で自己注射した時の注射部位疼痛の程度は低いことが示された
- 本サブスタディでは、機器による有害作用は認められなかった

なお、自己注射後も BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL の構造的及び機械的（機能的）な品質は維持され、いずれの機器も目的どおりに機能した（DV0004 CSR 参照）。

3. 臨床検査値の評価

すべての臨床試験で、血液学的検査及び血液生化学検査の評価に含めたパラメータ並びに対応する評価時点を、各試験の治験実施計画書に規定した。

血液学的検査及び血液生化学検査結果の併合解析では、Pool SP1 については各検査の測定値及び経時的な変化量の記述統計量を、Pool SP1 及び Pool SP2 については CTCAE グレードに基づくベー

スライン後の最大値／最小値への推移表を示した。また、Pool SP1 及び Pool SP2 共に顕著な異常値を解析した。ベースライン値の定義を ISAP-PsA Section 4.5.5.1 に示した。

CTCAE バージョン 4.03 に基づき、重症度がグレード 3 以上の測定値を顕著な異常値と定義した。年齢 17 歳以上について、グレード 3 をカットポイントに用いた顕著な異常値の定義を ISS の要約表［ISS-PsA Section 4.7.1 Table 4-4（血液生化学検査の顕著な異常値）、ISS-PsA Section 4.7.1 Table 4-5（血液学的検査の顕著な異常値）］に示した。

血液学的検査又は血液生化学検査で顕著な異常値（CTCAE バージョン 4.03 でグレード 3 以上）が 1 つ以上認められた被験者を一覧に含め、ISS-PsA Listing 3.1.1（Pool SP1）及び ISS-PsA Listing 3.2.1（Pool SP2）に示した。基準範囲は ISS-PsA Listing 3.2.3 に示した。尿検査又は尿中薬物スクリーニング検査の併合解析は行わなかった。被験者別の尿検査結果の一覧は各 CSR（M5 項）に示した。

肝臓系事象及び肝機能検査値上昇に関連する血液生化学検査値の異常は 2.1.9.2.8 項に要約して検討し、好中球減少症に関連する血液学的検査値の異常は 2.1.9.2.4 項で検討した。

3.1 血液学的検査

Pool SP1 では、血液学的検査値（白血球数を含む）の変化量の平均値及び中央値はおおむね小さく、臨床的に重要とは判断されなかった（ISS-PsA Table 6.1.1.1）。

3.1.1 個々の被験者の血液学的検査値の変動

Pool SP1 では、ベースラインに基準範囲内であった検査値のベースライン後の基準範囲外への変動は、概して CTCAE グレード 1 及び 2 への変動であり、臨床的に重要とは判断されなかった（ISS-PsA Table 6.1.2.1）。

Pool SP2 の結果は Pool SP1 と同様であり、ベースラインに基準範囲内であった検査値のベースライン後の基準範囲外への変動は、ほとんどが CTCAE グレード 1 及び 2 への変動であり、臨床的に重要とは判断されなかった（ISS-PsA Table 6.2.2.1）。

安全性更新データの要約

更新データでは承認申請時と同様の結果が認められ、ベースラインに基準範囲内であった検査値のベースライン後の基準範囲外への変動は、ほとんどが CTCAE グレード 1 及び 2 への変動であり、臨床的に重要とは判断されなかった（Safety Update-PsA Table 6.2.2.1）。

3.1.2 顕著な異常値

有害事象として報告された血液学的検査値の異常は ISS-PsA Section 7.3.1.1.1（Pool SP1）及び ISS-PsA Section 7.3.1.2.1（Pool SP2）に示した。好中球減少症に関連する血液学的検査値の異常については 2.1.9.2.4 項で詳細に検討した。

3.1.2.1 Pool SP1

導入期間の血液学的検査値の顕著な異常（Pool SP1）を表 3-1 に示した。

導入期間（Pool SP1）では、治験薬投与後に血液学的検査値の顕著な異常が認められた被験者の割合は小さく、BKZ 160mg Q4W 群（1.3%）及び PBO 群（0.2%）で同程度であった。最も多く認められた血液学的検査値の顕著な異常は好中球数低値（1.0×10^9/L 未満）であり、その発現率は投与群間で同程度であった。血液学的検査値の顕著な異常としてリンパ球数低値が報告された被験者数は、PBO 群では 0 例であったのに対して、BKZ 160mg Q4W 群では 4 例（0.6%）であった。BKZ 160mg Q4W 群の 4 例中 2 例は、ベースラインからリンパ球数低値が認められた。治験薬投与後に顕著なリンパ球数低値が報告された 4 例のうち、感染症の併発が認められた被験者はおらず、いずれも治験薬の投与中断に至ることなく回復した。

表 3-1　導入期間の血液学的検査値の顕著な異常（Pool SP1）

	PBO 群 N=413 n/Nsub (%)	BKZ 160mg Q4W 群 N=698 n/Nsub (%)
すべての血液学的検査値の顕著な異常	1/411 (0.2)	9/698 (1.3)
ヘモグロビン低値 (80g/L 未満)	0/411	0/698
ヘモグロビン高値 (基準範囲上限値を 40g/L 超上回る)	0/411	0/698
リンパ球数低値 (0.5×10^9/L 未満)	0/411	4/698 (0.6)
リンパ球数高値 (20×10^9/L 超)	0/411	0/698
好中球数低値 (1.0×10^9/L 未満)	1/411 (0.2)	5/698 (0.7)
血小板低値 (50×10^9/L 未満)	0/411	0/698
白血球数低値 (2.0×10^9/L 未満)	0/411	0/698
白血球数高値 (100×10^9/L 超)	0/411	0/698

BKZ：ビメキズマブ、Nsub：当該来院時に測定された被験者数、PBO：プラセボ
Note: n=number of study participants meeting the abnormality criterion at any time.
Note: Nsub=number of study participants with available data at any time.
Note: Percentages are based on Nsub.
Data source: ISS Table 6.1.3.1

3.1.2.2　Pool SP2

導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間の血液学的検査値の顕著な異常（Pool SP2）を表 3-2 に示した。

導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間（Pool SP2）では、治験薬投与後に血液学的検査値の顕著な異常が認められた被験者の割合は小さく、全 BKZ 群で 2.6%であった。最も多く認められた血液学的検査値の顕著な異常は好中球数低値であり、全 BKZ 群で 30 例（2.1%）に認められた。CTCAE グレード 3 又は 4 の好中球数低値に、重篤な感染症との関連性が認められるものはなく、ほとんどは一過性のものであった。全体的に、曝露期間及び評価の頻度を考慮すると、異常値の明らかな経時的増加は認められなかった。

安全性更新データの要約

全体的に、更新データでは承認申請時と同様の結果が認められた（表 3-2）。導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間（Pool SP2）では、治験薬投与後に血液学的検査値の顕著な異常が認められた被験者の割合は小さく、全 BKZ 群で 3.0%であった。最も多く認められた血液学的検査値の顕著な異常は好中球数低値であり、全 BKZ 群で 36 例（2.5%）に認められた。CTCAE グレード 3 又は 4 の好中球数低値に、重篤な感染症との関連性が認められるものはなく、ほとんどは一過性のものであった。全体的に、曝露期間及び評価の頻度を考慮すると、異常値の明らかな経時的増加は認められなかった。

表 3-2 導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間の血液学的検査値の顕著な異常（Pool SP2、承認申請時及び更新時）

	申請時データ[a]			更新時データ[b]		
	第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=1197 n/Nsub (%)	第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=1395 n/Nsub (%)	全 BKZ 群 N=1401 n/Nsub (%)	第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=1209 n/Nsub (%)	第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=1407 n/Nsub (%)	全 BKZ 群 N=1413 n/Nsub (%)
すべての血液学的検査値の顕著な異常	30/1195 (2.5)	36/1392 (2.6)	36/1399 (2.6)	37/1208 (3.1)	43/1405 (3.1)	43/1412 (3.0)
ヘモグロビン低値 (80g/L 未満)	1/1195 (<0.1)	2/1392 (0.1)	2/1399 (0.1)	1/1208 (<0.1)	2/1405 (0.1)	2/1412 (0.1)
ヘモグロビン高値 (基準範囲上限値を 40g/L 超上回る)	0/1195	0/1392	0/1399	0/1208	0/1405	0/1412
リンパ球数低値 (0.5×10^9/L 未満)	4/1195 (0.3)	4/1392 (0.3)	4/1399 (0.3)	4/1208 (0.3)	4/1405 (0.3)	4/1412 (0.3)
リンパ球数高値 (20×10^9/L 超)	0/1195	0/1392	0/1399	0/1208	0/1405	0/1412
好中球数低値 (1×10^9/L 未満)	25/1195 (2.1)	30/1392 (2.2)	30/1399 (2.1)	31/1208 (2.6)	36/1405 (2.6)	36/1412 (2.5)
血小板低値 (50×10^9/L 未満)	1/1195 (<0.1)	1/1392 (<0.1)	1/1399 (<0.1)	1/1208 (<0.1)	1/1405 (<0.1)	1/1412 (<0.1)
白血球数低値 (2.0×10^9/L 未満)	1/1195 (<0.1)	1/1392 (<0.1)	1/1399 (<0.1)	2/1208 (0.2)	2/1405 (0.1)	2/1412 (0.1)
白血球数高値 (100×10^9/L 超)	0/1195	0/1392	0/1399	0/1208	0/1405	0/1412

BKZ：ビメキズマブ、DBL：データベースロック、Nsub：当該来院時に測定された被験者数、SFU：安全性追跡調査、TEMA：治験薬投与後に発現した顕著な異常

Note: Study participants are summarized according to the treatment received during which the TEMA laboratory value occurred.

Note: n=number of study participants meeting the abnormality criterion at any time.

Note: Nsub=number of study participants with available data post Baseline.

Note: Percentages are based on Nsub.

Note: Neutrophils low and white blood cell low may include pseudoneutropenia or pseudoleukopenia cases due to shipment/lab processing issues at the central laboratory.

Note: Treatment groups are defined as follows:

- Phase 3 BKZ 160mg Q4W treatment group includes data from all study participants while treated with bimekizumab 160mg Q4W during PA0010, PA0011, and PA0012
- Phase 2/3 BKZ 160mg Q4W treatment group includes data from all study participants while treated with bimekizumab 160mg Q4W during the Phase 2 and Phase 3 studies PA0008, PA0009, PA0010, PA0011, and PA0012 (including study participants in PA0008 with a bimekizumab 320mg loading dose at Baseline)
- The BKZ Total treatment group includes data from all study participants while treated with any bimekizumab regimen during PA0008, PA0009, PA0010, PA0011, and PA0012 (including the limited exposures to bimekizumab 16mg Q4W and 320mg Q4W in Phase 2 PA0008).

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

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

Data source: ISS Table 6.2.3.1, Safety Update Table 6.2.3.1

3.2 血液生化学検査

Pool SP1 では、血液生化学検査値の変化量の平均値及び中央値はおおむね小さく、臨床的に重要とは判断されなかった（ISS-PsA Table 6.1.1.2）。

Pool SP2 の結果は Pool SP1 と同様であり、ベースラインに基準範囲内であった検査値のベースライン後の基準範囲外への変動は、ほとんどが CTCAE グレード 1 及び 2 への変動であり、臨床的に重要とは判断されなかった（ISS-PsA Table 6.2.2.2）。

肝臓系事象及び肝機能検査値上昇に関連する血液生化学検査値の異常については 2.1.9.2.8 項で要約及び検討した。

3.2.1 個々の被験者の血液生化学検査値の変動

Pool SP1 では、いずれの血液生化学検査項目でも、ベースラインに基準範囲内であった検査値がベースライン後に基準範囲外へ変動した被験者の割合は、BKZ 160mg Q4W 群と PBO 群でおおむね同程度であり、これらの変動は臨床的に重要とは判断されなかった（ISS-PsA Table 6.1.2.2）。

Pool SP2 の結果は Pool SP1 と同様であり、ベースラインに基準範囲内であった検査値のベースライン後の基準範囲外への変動は、ほとんどが臨床的に重要とは判断されなかった（ISS-PsA Table 6.2.2.2）。

安全性更新データの要約

更新データでは承認申請時と同様の結果が認められ、ベースラインに基準範囲内であった検査値のベースライン後の基準範囲外への変動は、ほとんどが臨床的に重要とは判断されなかった（Safety Update-PsA Table 6.2.2.2）。

3.2.2 顕著な異常値（肝機能検査値を除く）

有害事象として報告された血液生化学検査値の異常は ISS-PsA Section 7.3.2.1.1（Pool SP1）及び ISS-PsA Section 7.3.2.2.1（Pool SP2）に示した。肝機能検査値に関連する血液生化学検査値の異常については 2.1.9.2.8 項で詳細に検討した。

3.2.2.1 Pool SP1

導入期間の肝機能検査値を除く血液生化学検査値の顕著な異常（Pool SP1）を表 3-3 に示した。

導入期間（Pool SP1）では、治験薬投与後に血液生化学検査値の顕著な異常が認められた被験者の割合は小さく、BKZ 160mg Q4W 群（2.6%）及び PBO 群（2.2%）で同程度であった。最も多く認められた血液生化学検査値の顕著な異常は、グルコース高値（BKZ 160mg Q4W 群 1.9%、PBO 群 1.5%）であった。グルコース高値を除いて、治験薬投与後に血液生化学検査値の顕著な異常が認められた被験者の割合は小さかった（1.0%未満）。

表 3-3　導入期間の肝機能検査値を除く血液生化学検査値の顕著な異常（Pool SP1）

	PBO 群 N=413 n/Nsub (%)	BKZ 160mg Q4W 群 N=698 n/Nsub (%)
すべての血液生化学検査値の顕著な異常	9/411 (2.2)	18/698 (2.6)
クレアチニン高値 (基準範囲上限値の 3 倍超)	0/411	0/698
カルシウム低値 (1.75mmol/L 未満)	0/411	0/698
カルシウム高値 (3.1mmol/L 超)	0/411	0/698
グルコース低値 (1.7mmol/L 未満)	1/411 (0.2)	0/698
グルコース高値 (13.9mmol/L 超)	6/411 (1.5)	13/698 (1.9)
カリウム低値 (3.0mmol/L 未満)	0/411	4/698 (0.6)
カリウム高値 (6.0mmol/L 超)	0/411	0/698
マグネシウム低値 (0.4mmol/L 未満)	0/411	0/698
マグネシウム高値 (1.23mmol/L 超)	1/411 (0.2)	0/698
ナトリウム低値 (130mmol/L 未満)	1/411 (0.2)	1/698 (0.1)
ナトリウム高値 (155mmol/L 超)	0/411	0/698
総コレステロール高値 (10.34mmol/L 超)	1/411 (0.2)	0/698

BKZ：ビメキズマブ、Nsub：当該来院時に測定された被験者数、PBO：プラセボ
Note: n=number of study participants meeting the abnormality criterion at any time.
Note: Nsub=number of study participants with available data at post Baseline.
Note: Percentages are based on Nsub.
Data source: ISS Table 6.1.3.2

3.2.2.2　Pool SP2

導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間の肝機能検査値を除く血液生化学検査値の顕著な異常（Pool SP2）を表 3-4 に示した。

導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間（Pool SP2）では、治験薬投与後に血液生化学検査値の顕著な異常が認められた被験者の割合は、全 BKZ 群で 3.9%であった。最も多く認められた血液生化学検査値の顕著な異常はグルコース高値であり、全 BKZ 群の 36 例（2.6%）で報告された。その他の血液生化学検査値の顕著な異常が認められた被験者の割合は、いずれも 0.5%未満であった。

安全性更新データの要約

更新データでは承認申請時と同様の結果が認められた（表 3-4）。導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間（Pool SP2）では、治験薬投与後に血液生化学検査値の顕著な異常が認められた被験者の割合は、全 BKZ 群で 4.3%であった。最も多く認められた血液生化学検査値の顕著な異常はグルコース高値であり、全 BKZ 群の 38 例（2.7%）で報告された。その他の血液生化学検査値の顕著な異常が認められた被験者の割合は、いずれも 0.5%未満であった。

表 3-4 導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間の肝機能検査値を除く血液生化学検査値の顕著な異常（Pool SP2、承認申請時及び更新時）

	申請時データ [a]			更新時データ [b]		
	第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=1197 n/Nsub (%)	第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=1395 n/Nsub (%)	全 BKZ 群 N=1401 n/Nsub (%)	第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=1209 n/Nsub (%)	第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=1407 n/Nsub (%)	全 BKZ 群 N=1413 n/Nsub (%)
すべての血液生化学検査値の顕著な異常	51/1195 (4.3)	55/1392 (4.0)	55/1399 (3.9)	57/1208 (4.7)	61/1405 (4.3)	61/1412 (4.3)
クレアチニン高値 (基準範囲上限値又はベースライン値の 3 倍超)	2/1195 (0.2)	2/1392 (0.1)	2/1399 (0.1)	3/1208 (0.2)	3/1405 (0.2)	3/1412 (0.2)
グルコース低値 (2.2mmol/L 未満)	0/1195	0/1392	0/1399	0/1208	0/1405	0/1412
グルコース高値 (13.9mmol/L 超)	35/1195 (2.9)	36/1392 (2.6)	36/1399 (2.6)	37/1208 (3.1)	38/1405 (2.7)	38/1412 (2.7)
カルシウム低値 (1.75mmol/L 未満)	1/1195 (<0.1)	1/1392 (<0.1)	1/1399 (<0.1)	1/1208 (<0.1)	1/1405 (<0.1)	1/1412 (<0.1)
カルシウム高値 (3.1mmol/L 超)	0/1195	0/1392	0/1399	0/1208	0/1405	0/1412
マグネシウム低値 (0.4mmol/L 未満)	1/1195 (<0.1)	1/1392 (<0.1)	1/1399 (<0.1)	2/1208 (0.2)	2/1405 (0.1)	2/1412 (0.1)
マグネシウム高値 (1.23mmol/L 超)	1/1195 (<0.1)	3/1392 (0.2)	3/1399 (0.2)	1/1208 (<0.1)	3/1405 (0.2)	3/1412 (0.2)
カリウム低値 (3.0mmol/L 未満)	4/1195 (0.3)	4/1392 (0.3)	4/1399 (0.3)	4/1208 (0.3)	4/1405 (0.3)	4/1412 (0.3)
カリウム高値 (6.0mmol/L 超)	5/1195 (0.4)	5/1392 (0.4)	5/1399 (0.4)	5/1208 (0.4)	5/1405 (0.4)	5/1412 (0.4)
ナトリウム低値 (130mmol/L 未満)	3/1195 (0.3)	4/1392 (0.3)	4/1399 (0.3)	4/1208 (0.3)	5/1405 (0.4)	5/1412 (0.4)
ナトリウム高値 (155mmol/L 超)	0/1195	0/1392	0/1399	1/1208 (<0.1)	1/1405 (<0.1)	1/1412 (<0.1)
総コレステロール高値 (10.34mmol/L 超)	3/1195 (0.3)	3/1392 (0.2)	3/1399 (0.2)	3/1208 (0.2)	3/1405 (0.2)	3/1412 (0.2)

BKZ：ビメキズマブ、DBL：データベースロック、Nsub：当該来院時に測定された被験者数、SFU：安全性追跡調査、TEMA：治験薬投与後に発現した顕著な異常

Note: n=number of study participants meeting the abnormality criterion at any time.

Note: Nsub=number of study participants with available data at post Baseline.

Note: Percentages are based on Nsub.

Note: Study participants are summarized according to the treatment they were randomized/assigned to receive at the start of the period in which the TEMA laboratory value occurred. Table may include local lab data.

Note: Treatment groups are defined as follows:

- Phase 3 BKZ 160mg Q4W treatment group includes data from all study participants while treated with bimekizumab 160mg Q4W during PA0010, PA0011, and PA0012
- Phase 2/3 BKZ 160mg Q4W treatment group includes data from all study participants while treated with bimekizumab 160mg Q4W during the Phase 2 and Phase 3 studies PA0008, PA0009, PA0010, PA0011, and PA0012 (including study participants in PA0008 with a bimekizumab 320mg loading dose at Baseline)
- The BKZ Total treatment group includes data from all study participants while treated with any bimekizumab regimen during PA0008, PA0009, PA0010, PA0011, and PA0012 (including the limited exposures to bimekizumab 16mg Q4W and 320mg Q4W in Phase 2 PA0008).

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

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

Data source: ISS Table 6.2.3.2, Safety Update Table 6.2.3.2

4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

4.1 バイタルサイン

すべての臨床試験で脈拍数、体温及び血圧を測定し、各試験の CSR に要約した。

概して、収縮期血圧及び拡張期血圧に臨床的に重要な変動は認められず、Pool SP1 のほとんどの被験者で正常値であり、BKZ 160mg Q4W 群及び PBO 群の間に差は認められなかった。Pool SP1 及び Pool SP2 共にバイタルサインの顕著な異常が認められた被験者の割合は小さく、いずれの投与群でも同程度であった。全体的に、曝露期間及び評価の頻度を考慮すると、異常値の経時的な増加は認められなかった。

血圧の顕著な異常の併合解析結果を以下に要約する。

4.1.1 血圧の経時的変動

Pool SP1 では、両投与群共に収縮期血圧及び拡張期血圧に臨床的に重要な変動は認められなかった。導入期間中、いずれの来院時でもベースラインからの収縮期血圧及び拡張期血圧の変動は小さく、BKZ 160mg Q4W 群と PBO 群で同程度であった（ISS-PsA Table 8.1.1）。

4.1.2 個々の被験者のバイタルサインの変動

Pool SP1 の BKZ 160mg Q4W 群では、ベースラインに基準範囲内又は高値であった血圧がベースライン後に最大でステージ 2 に変動した被験者の割合は小さく（5.0%未満）、PBO 群との比較でも重要な偏りは認められなかった（ISS-PsA Table 8.1.4）。ベースラインに基準範囲内又は高値であった血圧がベースライン後に最大で高血圧クリーゼのカテゴリーに変動した被験者はいなかった。

4.1.3 血圧の顕著な異常

導入期間の収縮期血圧及び拡張期血圧の顕著な異常（Pool SP1）を表 4-1 に、導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間の収縮期血圧及び拡張期血圧の顕著な異常（Pool SP2）を表 4-2 に示した。

収縮期血圧の顕著な異常は 180mmHg 超又は 90mmHg 未満（20mmHg 以上の変動）と定義し、拡張期血圧の顕著な異常は 105mmHg 超又は 50mmHg 未満（15mmHg 以上の変動）と定義した。

Pool SP1 及び Pool SP2 共に、BKZ を投与した被験者で、ベースライン後に収縮期血圧又は拡張期血圧の顕著な異常が認められた割合は小さく（Pool SP1 で 1%未満、Pool SP2 で 2%未満）、投与群間で同程度であった。

表 4-1　導入期間の収縮期血圧及び拡張期血圧の顕著な異常（Pool SP1）

	評価項目 評価基準	PBO 群 N=413 n/Nsub (%)	BKZ 160mg Q4W 群 N=698 n/Nsub (%)
ベースライン後の収縮期血圧 (Week 16 まで)	収縮期血圧 (mmHg)		
	180mmHg 超 (かつ 20mmHg 以上の上昇)	2/413 (0.5)	2/698 (0.3)
	90mmHg 未満 (かつ 20mmHg 以上の低下)	0/413	4/698 (0.6)
ベースライン後の拡張期血圧 (Week 16 まで)	拡張期血圧 (mmHg)		
	105mmHg 超 (かつ 15mmHg 以上の上昇)	3/413 (0.7)	4/698 (0.6)
	50mmHg 未満 (かつ 15mmHg 以上の低下)	1/413 (0.2)	0/698

BKZ：ビメキズマブ、Nsub：当該来院時に測定された被験者数、PBO：プラセボ
Note: n=number of study participants with a vital sign measurement meeting the criterion for that variable at any post-Baseline visit.
Note: Nsub=number of study participants with a non-missing measurement for that variable at any post-Baseline visit.
Note: Percentages are based on Nsub.
Data source: ISS Table 8.1.3

安全性更新データの要約

更新データでは承認申請時と同様の結果が認められた（表 4-2）。Pool SP2 の全 BKZ 群では、ベースライン後に収縮期血圧又は拡張期血圧の顕著な異常が認められた割合は小さかった（2.1%以下）。

表 4-2 導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間の収縮期血圧及び拡張期血圧の顕著な異常（Pool SP2、承認申請時及び更新時）

		申請時データ [a]			更新時データ [b]		
	評価項目 評価基準	第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=1197 n/Nsub (%)	第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=1395 n/Nsub (%)	全 BKZ 群 N=1401 n/Nsub (%)	第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=1209 n/Nsub (%)	第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=1407 n/Nsub (%)	全 BKZ 群 N=1413 n/Nsub (%)
ベースライン後の収縮期血圧	収縮期血圧 (mmHg)						
	180mmHg 超 (かつ 20mmHg 以上の上昇)	6/1197 (0.5)	8/1395 (0.6)	10/1401 (0.7)	8/1209 (0.7)	10/1407 (0.7)	12/1413 (0.8)
	90mmHg 未満 (かつ 20mmHg 以上の低下)	9/1197 (0.8)	12/1395 (0.9)	13/1401 (0.9)	11/1209 (0.9)	14/1407 (1.0)	15/1413 (1.1)
ベースライン後の拡張期血圧	拡張期血圧 (mmHg)						
	105mmHg 超 (かつ 15mmHg 以上の上昇)	19/1197 (1.6)	21/1395 (1.5)	23/1401 (1.6)	25/1209 (2.1)	27/1407 (1.9)	29/1413 (2.1)
	50mmHg 未満 (かつ 15mmHg 以上の低下)	7/1197 (0.6)	7/1395 (0.5)	8/1401 (0.6)	9/1209 (0.7)	9/1407 (0.6)	10/1413 (0.7)

BKZ：ビメキズマブ、DBL：データベースロック、Nsub：当該来院時に測定された被験者数、SFU：安全性追跡調査

Note: n=number of study participants with a vital sign measurement meeting the criterion for that variable at any post-Baseline visit.
Note: Nsub=number of study participants with a non-missing measurement for that variable at any post-Baseline visit.
Note: Percentages are based on Nsub.
Note: Treatment groups are defined as follows:

- Phase 3 BKZ 160mg Q4W treatment group includes data from all study participants while treated with bimekizumab 160mg Q4W during PA0010, PA0011, and PA0012
- Phase 2/3 BKZ 160mg Q4W treatment group includes data from all study participants while treated with bimekizumab 160mg Q4W during the Phase 2 and Phase 3 studies PA0008, PA0009, PA0010, PA0011, and PA0012 (including study participants in PA0008 with a bimekizumab 320mg loading dose at Baseline)
- The BKZ Total treatment group includes data from all study participants while treated with any bimekizumab regimen during PA0008, PA0009, PA0010, PA0011, and PA0012 (including the limited exposures to bimekizumab 16mg Q4W and 320mg Q4W in Phase 2 PA0008).

a The original submission is based on the following data cut-off date: [redacted] 20[redacted].
b The Safety Update is based on the following data cut-off dates: PA0010 [redacted] 20[redacted] (SFU Period DBL), PA0011 [redacted] 20[redacted] (SFU Period DBL), and PA0012 [redacted] 20[redacted] (last Week 52 Visit of PA0010).
Data source: ISS Table 8.2.1, Safety Update Table 8.2.1

4.2 身体検査所見

ISS-PsA Section 8.2 に示したように、体重の経時的推移を含む身体検査所見から安全性に関わる懸念は認められなかった。

4.3 心電図

治験実施計画書の規定に従い、QTcF、RR、PR、QRS 及び QT 間隔の各変数を含む標準 12 誘導心電図検査を実施した。第 III 相臨床試験では、すべての心電図を心臓専門医が中央判定した。

Pool SP1 及び Pool SP2 の心電図所見及びそれに関連する有害事象を以下に要約し、検討した（ベースライン後の心電図の外れ値のみ）。Pool SP2 では、SMQ「トルサード ド ポアント／QT 延長（広域）」で検索した有害事象についても以下の項で要約及び検討した。

4.3.1 心電図所見の経時的変動

Pool SP1 のいずれの投与群でも、12 誘導心電図の結果に注目すべき傾向は認められなかった（ISS-PsA Table 7.1.1）。

4.3.2 QTcF 延長

導入期間の QTcF のベースライン後の外れ値（Pool SP1）を表 4-3 に、導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間の QTcF のベースライン後の外れ値（Pool SP2）を表 4-4 に示した。

導入期間（Pool SP1）では、いずれの投与群でも 12 誘導心電図の結果に注目すべき傾向は認められなかった。QTcF が 500ms 超の被験者はいなかった。

導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間（Pool SP2）でも Pool SP1 と同様に、12 誘導心電図の結果に注目すべき傾向は認められなかった。1 例で QTcF が 500ms 超となったが、関連する心臓系の有害事象は認められなかった。全体的に、曝露期間及び評価の頻度を考慮すると、異常所見の経時的な増加は認められなかった。Pool SP2 では心電図評価の回数が増えたことを考慮すると、得られた結果は Pool SP1 の結果と同様と考えられた。

表 4-3 導入期間の QTcF のベースライン後の外れ値（Pool SP1）

	外れ値の基準	PBO 群 N=413 n/Nsub (%)	BKZ 160mg Q4W 群 N=698 n/Nsub (%)
ベースライン後の QTcF	450ms 超	5/374 (1.3)	23/640 (3.6)
	480ms 超	1/374 (0.3)	1/640 (0.2)
	500ms 超	0/374	0/640
	ベースラインから 30ms 超の延長	15/372 (4.0)	28/637 (4.4)
	ベースラインから 60ms 超の延長	0/372	1/637 (0.2)
	ベースラインから 90ms 超の延長	0/372	0/637
	450ms 超かつベースラインから 30ms 超の延長	3/372 (0.8)	8/637 (1.3)
	500ms 超かつベースラインから 60ms 超の延長	0/372	0/637

BKZ：ビメキズマブ、Nsub：当該来院時に測定された被験者数、PBO：プラセボ
Note: n=number of study participants with a measurement meeting the criterion for that variable at any post-Baseline visit.
Note: Nsub=number of study participants with a non-missing measurement for that variable at any post-Baseline visit.
Note: Percentages are based on Nsub.
Data source: ISS Table 7.1.2

安全性更新データの要約

更新データでは、Pool SP2 の 12 誘導心電図の結果は承認申請時と同様であり、注目すべき傾向は認められなかった（表 4-4）。

表 4-4 導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間の QTcF のベースライン後の外れ値（Pool SP2、承認申請時及び更新時）

		申請時データ [a]			更新時データ [b]		
	外れ値の基準	第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=1197 n/Nsub (%)	第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=1395 n/Nsub (%)	全 BKZ 群 N=1401 n/Nsub (%)	第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=1209 n/Nsub (%)	第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=1407 n/Nsub (%)	全 BKZ 群 N=1413 n/Nsub (%)
ベースライン後の QTcF	450ms 超	36/999 (3.6)	50/1194 (4.2)	50/1199 (4.2)	43/1110 (3.9)	57/1305 (4.4)	57/1310 (4.4)
	480ms 超	2/999 (0.2)	3/1194 (0.3)	3/1199 (0.3)	3/1110 (0.3)	4/1305 (0.3)	4/1310 (0.3)
	500ms 超	0/999	1/1194 (<0.1)	1/1199 (<0.1)	0/1110	1/1305 (<0.1)	1/1310 (<0.1)
	ベースラインから 30ms 超の延長	56/992 (5.6)	83/1165 (7.1)	83/1170 (7.1)	71/1107 (6.4)	98/1280 (7.7)	98/1285 (7.6)
	ベースラインから 60ms 超の延長	1/992 (0.1)	7/1165 (0.6)	7/1170 (0.6)	1/1107 (<0.1)	7/1280 (0.5)	7/1285 (0.5)
	ベースラインから 90ms 超の延長	0/992	4/1165 (0.3)	4/1170 (0.3)	0/1107	4/1280 (0.3)	4/1285 (0.3)
	450ms 超かつベースラインから 30ms 超の延長	10/992 (1.0)	18/1165 (1.5)	18/1170 (1.5)	14/1107 (1.3)	22/1280 (1.7)	22/1285 (1.7)
	500ms 超かつベースラインから 60ms 超の延長	0/992	1/1165 (<0.1)	1/1170 (<0.1)	0/1107	1/1280 (<0.1)	1/1285 (<0.1)

BKZ：ビメキズマブ、DBL：データベースロック、Nsub：当該来院時に測定された被験者数、SFU：安全性追跡調査

Note: n=number of study participants with a measurement meeting the criterion for that variable at any post-Baseline visit.
Note: Nsub=number of study participants with a non-missing measurement for that variable at any post-Baseline visit.
Note: Percentages are based on Nsub.
Note: Treatment groups are defined as follows:

- Phase 3 BKZ 160mg Q4W treatment group includes data from all study participants while treated with bimekizumab 160mg Q4W during PA0010, PA0011, and PA0012
- Phase 2/3 BKZ 160mg Q4W treatment group includes data from all study participants while treated with bimekizumab 160mg Q4W during the Phase 2 and Phase 3 studies PA0008, PA0009, PA0010, PA0011, and PA0012 (including study participants in PA0008 with a bimekizumab 320mg loading dose at Baseline)
- The BKZ Total treatment group includes data from all study participants while treated with any bimekizumab regimen during PA0008, PA0009, PA0010, PA0011, and PA0012 (including the limited exposures to bimekizumab 16mg Q4W and 320mg Q4W in Phase 2 PA0008).

a The original submission is based on the following data cut-off date: [redacted] 20[redacted].
b The Safety Update is based on the following data cut-off dates: PA0010 [redacted] 20[redacted] (SFU Period DBL), PA0011 [redacted] 20[redacted] (SFU Period DBL), and PA0012 [redacted] 20[redacted] (last Week 52 Visit of PA0010).
Data source: ISS Table 7.2.1, Safety Update Table 7.2.1

4.3.3 心電図所見に関連する有害事象

Pool SP2 を対象に、SMQ「トルサード ド ポアント／QT 延長（広域）」にコーディングされる事象をコンピュータプログラムにより特定し（ISS-PsA Table 5.2.9.3.4）、心電図所見に関連する有害事象を解析した。

導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間（Pool SP2）では、1 例に SMQ「トルサード ド ポアント／QT 延長（広域）」に該当する事象の発現が認められた（ISS-PsA Table 5.2.9.3.4）。本事象の PT は突然死であり、重篤、重症度は高度、治験薬と関連なしと判断された（ISS-PsA Listing 2.2.1）。

安全性更新データの要約

承認申請時と同様に、Pool SP2 を対象に、SMQ「トルサード ド ポアント／QT 延長（広域）」にコーディングされる事象をコンピュータプログラムにより特定し（Safety Update-PsA Table 5.2.9.3.4）、心電図所見に関連する有害事象を解析した。

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

4.4 自殺傾向及びうつ病の評価

PsA 患者集団における自殺傾向及びうつ病のリスクに関する背景情報については 2.1.9.2.5 項に示した。

PsA を対象とした臨床開発プログラムにおいて、米国食品医薬品局（FDA）の推奨に沿ったバリデーションされた方法を用いて神経精神系事象を前向きに監視するため、被験者を積極的にスクリーニング及びモニタリングするための質問票を使用した。

- 自殺傾向は、すべての臨床試験で eC-SSRS を用いて評価した（詳細は ISS-PsA Section 3.5.1.3 参照）
- うつ／不安は、第 II 相臨床試験で HADS を用いて評価した。第 III 相臨床試験では、FDA からのフィードバックに従い、うつ病のモニタリングに PHQ-9 を用いた

eC-SSRS 及び HADS 又は PHQ-9 のスコアに基づき事前に規定した基準に該当した被験者はメンタルヘルスの評価を受けることとし、異常スコアが認められた場合は神経精神系事象判定委員会で評価された（神経精神系事象判定委員会で判定された自殺念慮及び自殺行為の有害事象については 2.1.9.2.5 項で検討した）。積極的な自殺念慮［eC-SSRS の質問 5（項目：Specific plan and intent）に対する肯定的回答（「はい」と回答）］、あらゆる自殺行為又は高度の重大なうつ病の発現（PHQ-9 スコアが 20 以上）は、第 III 相臨床試験の中止基準であった。第 II 相臨床試験に適用したものも含め、eC-SSRS 及び HADS 又は PHQ-9 のスコアに基づく除外基準及び中止基準の更なる詳細は、各試験の治験実施計画書に示した。

第 II 相及び第 III 相臨床試験の各試験で用いたデータの収集方法が異なるため、データを併合せずに第 II 相臨床試験の結果は試験別に検討し、第 III 相臨床試験のデータを併合解析した（Pool SP1 及び Pool SP2）。

自殺念慮及び自殺行為又はうつ病（神経精神系事象判定委員会による判定が必要な事象）が認められたすべての被験者について、経過の詳細を記載した。承認申請時の神経精神系事象の経過の詳細は、参照先を表 7-1 に示した。

申請時データカットオフ以降、新規に発現又は情報が更新された神経精神系事象判定委員会により自殺念慮及び自殺行為と判定された有害事象が報告された被験者について、経過の詳細を記載し、その参照先を表 7-2 に示した。

4.4.1 自殺傾向の評価（eC-SSRS）

自殺傾向のモニタリングに用いた質問票から安全性に関わる懸念は認められなかった。PsA を対象とした臨床開発プログラムでは、BKZ 投与下での自殺及び自殺行為のリスク増加は認められなかった。BKZ 投与下で自殺念慮又は自殺行為と判定された事象（自殺念慮）の発現率はかなり低く（0.1%未満）、PsA 患者で想定される発現率と一致していた。

安全性更新データの要約

更新データでは、Pool SP2 の全 BKZ 群の自殺念慮及び自殺行為と判定された有害事象発現率は 0.1%（曝露期間で補正した発現率 0.1/100 人年）と低く、承認申請時（0.1%未満、0.0/100 人年）と同程度であった（2.1.9.2.5 項）。

4.4.1.1 Pool SP1

導入期間（Pool SP1）での、PsA を有する被験者を対象とした eC-SSRS 評価に基づく結果の要約を ISS-PsA Table 9.1 に示した。

導入期間（Pool SP1）では、自殺念慮に対する質問に肯定的回答をした被験者の割合は小さかった。肯定的回答はいずれも質問 1 に対するものであった［BKZ 160mg Q4W 群 2 例（0.3%）、PBO 群 3 例（0.7%）］（ISS-PsA Table 9.1）。

4.4.1.2 Pool SP2

第 II 相及び第 III 相臨床試験で、eC-SSRS のデータの収集方法が異なるため、第 II 相臨床試験で得られた結果は第 III 相臨床試験のデータと併合しなかった。

4.4.1.2.1 第 II 相臨床試験

第 II 相臨床試験の PA0008 試験では、スクリーニング、ベースライン又は二重盲検期間に eC-SSRS に基づく自殺行為又は自殺意図のない自傷行為は報告されなかった（PA0008 CSR Section 11.9.5）。

PA0008 試験では、1 例が自殺念慮の有害事象のため用量盲検期間（Week 12 以降）に試験を中止した。本被験者は、他にてんかん、甲状腺機能低下症、複数回の[redacted]、変形性関節症及び肝性脳症の既往歴を有していた。本被験者は、eC-SSRS 質問票の回答に基づき自殺念慮を有することが特定され、治験実施計画書に規定された中止基準に該当したため試験を中止した。治験責任医師によると、本被験者は[redacted]等の社会的なプレッシャーに直面しており、それらが自殺念慮に起因する可能性があるとのことであった。当時、本被験者は治験責任医師に対して気分がとても落

ち込み、自殺を考えることがあると繰り返し訴えていた。また、本被験者は本事象のためにメディカルヘルスケア専門家に紹介された。本被験者の経過の詳細は、CSR（PA0008 CSR Section 11.9.5）に示した。

非盲検継続投与試験（PA0009 試験）では、eC-SSRS に基づく自殺念慮、自殺行為又は自殺意図のない自傷行為は報告されなかった（PA0009 CSR Section 8.11.2）。

4.4.1.2.2 第 III 相臨床試験

Pool SP2 に含まれた第 III 相臨床試験では、導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間に自殺念慮に対する質問に肯定的回答をした被験者の割合は小さかった。第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群では、肯定的回答はいずれも質問 1［8 例（0.7%）］又は質問 2［2 例（0.2%）］に対するものであった（ISS-PsA Table 9.2）。

安全性更新データの要約

Pool SP2 の更新データでは、承認申請時と同様の結果が認められた。Pool SP2 に含まれた第 III 相臨床試験では、導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間に自殺念慮に対する質問に肯定的回答をした被験者の割合は小さいままであった（1.2%）。第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群では、肯定的回答はいずれも質問 1［12 例（1.0%）］又は質問 2［2 例（0.2%）］に対するものであった（Safety Update-PsA Table 9.2）。

4.4.2 うつ病の評価

BKZ 投与後にうつ病の発現又は悪化は認められなかった。

4.4.2.1 第 II 相臨床試験のうつの評価（HADS）

第 II 相臨床試験では HADS を用いた。不安及びうつに対する HADS スコアの範囲はそれぞれ 0～21 であり、スコアが高いほど症状が重いことを示した。スコアは 8 未満が正常、8～10 が軽度、11～14 が中等度、15 以上が重度と判定された（Langley et al, 2010）。

第 II 相臨床試験の PA0008 試験及び PA0009 試験（PA0008 試験の非盲検継続投与試験）では、不安のスクリーニング尺度（HADS-A）及びうつのスクリーニング尺度（HADS-D）を用いた。各試験の HADS 尺度のデータは各 CSR に示した（PA0008 CSR Section 8.3.11.4 及び PA0009 CSR Section 9.2.8.3）。

PA0008 試験では、ベースラインに HADS-A 及び HADS-D スコアが 8 未満の被験者の割合は高く、いずれの投与群も同程度であった（範囲：87.8%～97.6%）。Week 12 まで、すべての投与群でこの高い割合が維持された（範囲：80.5%～97.6%）。BKZ の 3 つの高用量群では、HADS-A 及び HADS-D スコアが 8 未満の被験者の割合は、投与終了時まで高いまま維持された（Week 48 の範囲：92.7%～100%）。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、HADS-A 及び HADS-D スコアが 8 未満の被験者の割合は、同様に Week 48 まで高いまま維持された（範囲：85.0%～95.0%）。

非盲検継続投与試験の PA0009 試験では、PA0008 試験のベースラインでの HADS-A 及び HADS-D スコアが 8 未満の被験者の割合（92.35%）が、本試験の Week 104（92.1%）までの来院を通して高いまま維持された。

4.4.2.2 第 III 相臨床試験のうつ病の評価（PHQ-9）

概して、Week 16 又は 24 まで BKZ の投与を受けた被験者において、PHQ-9 スコアによる評価でうつ病の発現又は悪化は認められなかった。

Pool SP1 のベースラインの PHQ-9 スコアの平均値は低く、BKZ 160mg Q4W 群（2.1 ポイント）及び PBO 群（2.0 ポイント）で同程度であった（ISS-PsA Table 10.1.2）。Week 16 の PHQ-9 スコアのベースラインからの平均変化量は低いままであり、BKZ 160mg Q4W 群で−0.3 ポイント及び PBO 群で 0.4 ポイントであった。PHQ-9 スコアが 15 ポイント以上又は 20 ポイント以上であった被験者の割合は共に小さく、BKZ 160mg Q4W 群でそれぞれ 1.6%及び 0.1%、PBO 群でそれぞれ 2.4%及び 0.5%と投与群間で同程度であった。治験実施計画書で規定された基準に基づき、PHQ-9 スコアが 20 ポイント以上であった 3 例が試験を中止した。この 3 例の詳細は PA0010 Week 24 CSR Section 11.10.3 に示した。重篤と判断された神経精神系事象は認められず、試験中止に至った精神学的評価異常の有害事象が BKZ 160mg Q4W 群及び PBO 群の各 1 例で報告された（ISS-PsA Table 5.1.4.1）。BKZ 160mg Q4W 群で報告された有害事象は、重症度が軽度、治験薬と関連なしと判断され、転帰は回復であった（ISS-PsA Listing 2.1.3）。PBO 群で報告された有害事象は、重症度が軽度で、治験薬と関連ありと判断され、転帰は不明であった。

第 II 相臨床試験では PHQ-9 データを収集しなかったため、Pool SP2 を用いた PHQ-9 の解析には第 III 相試験（PA0010 試験、PA0011 試験、PA0012 試験）の導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間に得られたデータのみ含まれた。Pool SP2 の第 III 相臨床試験の BKZ 160mg Q4W 群では、ベースラインの PHQ-9 スコアの平均値が低く（2.1 ポイント）、PHQ-9 スコアのベースラインからの平均変化量は安全性追跡調査期間を通して低かった（−0.8 ポイント以下）（ISS-PsA Table 10.2.2）。PHQ-9 スコアが 15 ポイント以上又は 20 ポイント以上であった被験者の割合は共に小さかった。

Pool SP2 の全 BKZ 群では、3 例に重篤な神経精神系事象［不安、統合失調症及び自殺行為が各 1 例（0.1%未満）］が発現した（ISS-PsA Table 5.2.3）。重篤な有害事象で治験薬と関連ありと判断された事象は認められず、いずれも転帰は回復であった。不安の重症度は中等度で、治験薬の投与中止には至らなかった（ISS-PsA Listing 2.2.2）。統合失調症の重症度は高度で、治験薬の投与中断に至った。自殺行為の重症度は中等度で、治験薬の投与中止に至った。

経時的な PHQ-9 の結果は、各試験（PA0010 試験及び PA0011 試験）の CSR で検討した。

安全性更新データの要約

Pool SP2 の更新データでは、承認申請時と同様の結果が認められた。

申請時データカットオフ以降、新たに重篤な神経精神系事象は報告されなかった（Safety Update-PsA Table 5.2.3）。

PHQ-9 スコアが 15 ポイント以上又は 20 ポイント以上であった被験者の割合は小さかった（Safety Update-PsA Table 10.2.1）。PHQ-9 スコア 20 ポイント以上の被験者が新たに 1 例認められ、自殺念慮（遂行の意思なし）と判定された。臨床的に重要とは判断されなかった（Safety Update-PsA Table 5.2.9.5.2）。

5. 特別な患者集団及び状況下における安全性

内因性要因の安全性解析には、年齢、性別、人種、体重及び BMI 別の有害事象の評価を含めた。外因性要因には、地理的地域及びベースラインの cDMARD 別の有害事象評価を含めた。内因性要因及び外因性要因に関する詳細な概要及び利用可能な元資料の表を ISS-PsA Section 9 Table 9-1 に示した。

日本人集団における BKZ 投与の安全性解析は、PA0010 試験、PA0011 試験及び PA0012 試験から入手した安全性の併合データに基づき、結果を 5.9 項に示した。

5.1 内因性要因

5 つの内因性要因（年齢、性別、人種、体重及び BMI）に関する部分集団解析を実施し、これらの内因性要因が PsA を有する被験者における BKZ の安全性プロファイルに及ぼす影響を評価した。部分集団に関する詳細（被験者の内訳及び中止理由、並びに治験薬の曝露期間及び曝露量を含む）は ISS-PsA Section 9.1 に示し、本概要では治験薬投与後に発現した有害事象の部分集団解析に重点を置いて検討した。

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

更新データでは治験薬投与後に発現した有害事象の部分集団解析に注目する。全体的に、更新データの有害事象のプロファイルは各部分集団間で一貫しており、承認申請時と同様の結果が認められた。いずれの部分集団解析からも新たな安全性に関わる傾向は認められなかった。

5.1.1 年齢

年齢別（40 歳未満、40～65 歳未満及び 65 歳以上）に内因性要因を解析した結果の詳細は、ISS-PsA Section 9.1.1.1（被験者の内訳及び中止理由）及び ISS-PsA Section 9.1.1.2（治験薬の曝露期間及び曝露量）に示した。

各年齢別の被験者の割合は、Pool SP1 及び Pool SP2 で同程度であり、40 歳未満はそれぞれ 23.9%及び 23.8%、40～65 歳未満はそれぞれ 64.1%及び 64.2%、65 歳以上はそれぞれ 12.1%及び 12.1%であった（ISS-PsA Table 2.1 及び Table 2.2）。

Pool SP1 の BKZ 160mg Q4W 群では、有害事象発現率が 40 歳未満（49.1%）及び 65 歳以上（46.5%）と比較して 40～65 歳未満（54.6%）で高かった。一方、PBO 群では、40 歳未満（40.6%）及び 40～65 歳未満（44.6%）と比較して 65 歳以上（50.0%）で高かった（ISS-PsA Table 5.1.11.1.1）。最も多く報告された有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」であり、いずれの年齢カテゴリーでも PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で有害事象発現率が 5%以上高かった。概して、感染症の発現率はいずれの年齢カテゴリーでも同程度であったが、BKZ 160mg Q4W 群では HLT「カンジダ感染」の発現率が 65 歳以上（8.1%）で高かった（40 歳未満 0.6%、40～65 歳未満 2.3%）。同様に、PT 別では口腔カンジダ症の発現率が 65 歳以上（7.0%）で高かった（40 歳未満 0%、40～65 歳未満 2.3%）（ISS-PsA Table 5.1.11.1.1）。なお、年齢別の被験者数に偏りがあるため、結果の解釈には注意が必要である。

Pool SP2 での BKZ の安全性プロファイルは、65 歳以上と 40 歳未満及び 40～65 歳未満でおおむね同様であった。年齢別の部分集団解析では、各年齢カテゴリーで有害事象発現率は同程度であった（ISS-PsA Table 5.2.11.1.1）。最も多く報告された有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」であり、いずれの年齢カテゴリーでも発現率は同程度であった。HLT「カンジダ感染」に分類される口腔カンジダ症（PT）の発現率は、65 歳以上で 10.1%であり、40～65 歳未満（7.2%）と比較してわずかに高く、40 歳未満（3.6%）と比較して高かった（ISS-PsA Table 5.2.11.1.1）。

40 歳未満、40～65 歳未満及び 65 歳以上の間で SOC 別の有害事象発現率に注目すべき差（SOC 別で 5%超）が認められた事象を以下に示す。

- SOC「胃腸障害」及び「血管障害」の有害事象発現率は、65 歳以上と比較して、40 歳未満及び 40～65 歳未満で低かった。年齢別（40 歳未満、40～65 歳未満及び 65 歳以上）の発現率は、「胃腸障害」がそれぞれ 18.0%、20.7%及び 26.6%、「血管障害」がそれぞれ 2.4%、5.8%及び 8.9%であった。
- SOC「筋骨格系および結合組織障害」及び「皮膚および皮下組織障害」の有害事象発現率は、40～65 歳未満及び 65 歳以上と比較して、40 歳未満で低かった。年齢別（40 歳未満、40～65 歳未満及び 65 歳以上）の発現率は、「筋骨格系および結合組織障害」でそれぞれ 11.7%、19.6%及び 20.1%、「皮膚および皮下組織障害」でそれぞれ 11.4%、18.4%及び 18.9%であった。

年齢別の被験者数に偏りがあるため、結果の解釈には注意が必要である。

安全性更新データの要約

Pool SP2 の更新データでは、承認申請時と同様の結果が認められた。Pool SP2 での BKZ の安全性プロファイルは、65 歳以上と 40 歳未満及び 40～65 歳未満でおおむね同様であった。年齢別の部分集団解析では、各年齢カテゴリーで有害事象発現率は同程度であり、認められた差は各年齢カテゴリーで想定される背景の差であった（Safety Update-PsA Table 5.2.11.1.1）。

年齢別の被験者数に偏りがあるため、結果の解釈には注意が必要である。

5.1.2 性別

性別に内因性要因を解析した結果の詳細は ISS-PsA Section 9.1.2.1（被験者の内訳及び中止理由）及び ISS-PsA Section 9.1.2.2（治験薬の曝露期間及び曝露量）に示した。

Pool SP1 では、男性が 518 例（46.6%）、女性が 593 例（53.4%）であった（ISS-PsA Table 2.1）。投与群に関わらず有害事象発現率は男性と比較して女性で高く、BKZ 160mg Q4W 群では男性が 49.2%、女性が 55.0%、PBO 群では男性が 35.3%、女性が 51.8%であった。BKZ 160mg Q4W 群で多く報告された SOC 別の有害事象で、男性と比較して女性で有害事象発現率が 5%以上高かったのは、「感染症および寄生虫症」であった（ISS-PsA Table 5.1.11.2）。

Pool SP2 では、男性が 666 例（47.5%）、女性が 735 例（52.5%）であった（ISS-PsA Table 2.2）。Pool SP2 の全 BKZ 群でも、同じ傾向が認められ、有害事象発現率は男性（71.9%）と比較して女性（77.4%）で高かった。全 BKZ 群で多く報告された SOC 別の有害事象で、男性と比較して女性で有害事象発現率が 5%以上高かった事象を以下に示す（ISS-PsA Table 5.2.11.2）。

- 「感染症および寄生虫症」（女性 56.3%、男性 48.2%、以下同順）
  - HLT 別の有害事象発現率に差が認められた事象は以下のとおり。

上気道感染（28.4%及び 24.8%）

尿路感染（13.6%及び 2.4%）

カンジダ感染（9.7%及び 7.1%）

真菌感染 NEC（7.3%及び 4.8%）

- 「筋骨格系および結合組織障害」（20.5%及び 14.7%）

男女間の有害事象発現率に上記のような偏りが認められた具体的な理由は十分に明らかにできなかった。なお、様々な試験の結果から、概して副作用は男性と比較して女性でより多く報告されることが示唆された（Camargo et al, 2006; Pouyanne et al, 2000; Tran et al, 1998; Martin et al, 1998）。

安全性更新データの要約

Pool SP2 の更新データでは、承認申請時と同様の結果が認められた。

Pool SP2 では、男性が 675 例（47.8%）、女性が 738 例（52.2%）であった（Safety Update-PsA Table 2.2）。Pool SP2 の全 BKZ 群でも同じ傾向が認められ、有害事象発現率は男性（81.0%）と比較して女性（86.3%）で高かった。新たに全 BKZ 群で多く報告された SOC 別の有害事象で、男性と比較して女性で有害事象発現率が 5%以上高かったのは、「感染症および寄生虫症」であった（女性 65.2%、男性 55.3%）（Safety Update-PsA Table 5.2.11.2）。

5.1.3 人種

Pool SP2 では、白人が 1341 例（95.7%）、黒人が 7 例（0.5%）、アジア人が 41 例（2.9%）、その他の人種が 12 例（0.9%）であった（ISS-PsA Table 2.2）。これらのデータから分かるように、黒人、アジア人及びその他の人種の被験者数が少なかったため、人種別の部分集団では安全性に関して意味のある解釈はできなかった。被験者の内訳及び中止理由、治験薬の曝露期間及び曝露量、並びに有害事象の人種別の詳細は ISS-PsA Section 9.1.3 に示した。

安全性更新データの要約

Pool SP2 の更新データでは、承認申請時と同様の結果が認められた（Safety Update-PsA Table 5.2.11.3）。

5.1.4 体重及び BMI

Pool SP2 では、体重 100kg 以下が 1132 例（80.8%）、体重 100kg 超が 269 例（19.2%）であった（ISS-PsA Table 2.2）。

Pool SP2 の全 BKZ 群では、すべての有害事象及び重篤な有害事象の発現率は、体重 100kg 以下（それぞれ 76.1%及び 8.5%）と比較して、体重 100kg 超（それぞれ 81.8%及び 11.5%）で高かった（ISS-PsA Table 5.2.11.5.2）。試験中止に至った有害事象、治験薬と関連ありと判断された有害事象及び高度の有害事象の発現率は、いずれの体重別カテゴリーでも同程度であった。PsA を対象とした臨床開発プログラムで報告された 3 例の死亡のうち、2 例は体重 100kg 以下の被験者であり、1 例は体重 100kg 超の被験者であった（ISS-PsA Table 5.2.11.5.2）。

体重 100kg 以下と比較して、体重 100kg 超で 2.5%以上発現率が高かった SOC を以下に示す（ISS-PsA Table 5.2.11.5.1）。

- 「肝胆道系障害」（体重 100kg 超 5.6%、体重 100kg 以下 3.1%、以下同順）
- 「臨床検査」（16.4%及び 13.4%）
- 「代謝および栄養障害」（13.0%及び 6.7%）
  - HLT「真性糖尿病（亜型を含む）」（5.6%及び 0.8%）
- 「筋骨格系および結合組織障害」（21.6%及び 16.9%）
- 「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（9.7%及び 6.6%）
- 「皮膚および皮下組織障害」（19.0%及び 16.3%）

SOC「心臓障害」の有害事象発現率は、体重 100kg 超で 3.9%、体重 100kg 以下で 1.9%であった。報告された有害事象の多くは BKZ と関連なしと判断され、過体重の合併によるものと想定された。

PT 別では、体重と口腔カンジダ症の発現率の間に逆相関が認められ、口腔カンジダ症の発現率は体重 100kg 超（4.8%）と比較して体重 100kg 以下（7.2%）で高かった（ISS-PsA Table 5.2.11.5.1）。HLT「カンジダ感染」の発現率は、体重 100kg 以下で 8.9%、体重 100kg 超で 6.3%であった。PT 別では、上気道感染の発現率が、体重 100kg 以下（8.0%）と比較して体重 100kg 超（12.3%）で高かった（ISS-PsA Table 5.2.11.5.1）。HLT「上気道感染」の発現率は、体重 100kg 以下で 25.8%、体重 100kg 超で 30.5%であった。

Pool SP2 では、BMI カテゴリー別で 25kg/m^2 未満が 353 例（25.2%）、25kg/m^2 以上 30kg/m^2 未満が 465 例（33.2%）、30kg/m^2 以上 35kg/m^2 未満が 366 例（26.1%）及び 35kg/m^2 以上が 217 例（15.5%）であった（ISS-PsA Table 2.2）。

BMI カテゴリー別では、体重カテゴリー別と同様の傾向が認められ、すべての有害事象、重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象及び高度の有害事象の発現率は、最も高い BMI カテゴリーでわずかに高かった（ISS-PsA Table 5.2.11.6.2）。BMI カテゴリー35kg/m^2 以上で、低い BMI カテゴリー（25kg/m^2 未満、25kg/m^2 以上 30kg/m^2 未満及び 30kg/m^2 以上 35kg/m^2 未満）と比較して多く報告された有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」、「傷害、中毒および処置合併症」、「代謝および栄養障害」、「筋骨格系および結合組織障害」、「神経系障害」、「精神障害」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」及び「血管障害」であった（ISS-PsA Table 5.2.11.6.1）。SOC「心臓障害」の有害事象発現率は、25kg/m^2 未満で 2.0%、25kg/m^2 以上 30kg/m^2 未満で 1.1%、30kg/m^2 以上 35kg/m^2 未満で 2.2%であった。SOC「血液およびリンパ系障害」の有害事象発現率は、BMI カテゴリー25kg/m^2 未満で、高い BMI カテゴリー（25kg/m^2 以上 30kg/m^2 未満、30kg/m^2 以上 35kg/m^2 未満及び 35kg/m^2 以上）と比較して高かった（ISS-PsA Table 5.2.11.6.1）。

安全性更新データの要約

Pool SP2 の更新データでは、承認申請時と同様の結果が認められた（Safety Update-PsA Table 5.2.11.5.1、Table 5.2.11.5.2、Table 5.2.11.6.1 及び Table 5.2.11.6.2）。

5.2 外因性要因

2 つの外因性要因（地理的地域及びベースラインの cDMARD）に関する部分集団解析を実施し、これらの外因性要因が PsA を有する被験者における BKZ の安全性プロファイルに及ぼす影響を評価した。部分集団解析の詳細（被験者の内訳及び中止理由、並びに治験薬の曝露期間及び曝露

量を含む）は ISS-PsA Section 9.2 に示し、本概要では治験薬投与後に発現した有害事象の部分集団解析に重点を置いた。

5.2.1 地理的地域

地理的地域別（北米、西欧、東欧及びアジア）に外因性要因を解析した結果の詳細は ISS-PsA Section 9.2.1.1（被験者の内訳及び中止理由）及び ISS-PsA Section 9.2.1.2（治験薬の曝露期間及び曝露量）に示した。

Pool SP1 の BKZ 160mg Q4W 群では、有害事象発現率は、東欧（45.4%）がその他の地域（北米 56.7%、西欧 65.9%、アジア 75.9%）と比較して低かった（ISS-PsA Table 5.1.11.4）。PBO 群でも同様の傾向が認められた。特定の有害事象に関する傾向は認められなかった。

Pool SP2 の全 BKZ 群では、有害事象発現率は、アジア（88.3%）がその他の地域（東欧 74.9%、北米 79.1%、西欧 80.6%）と比較して高かった。SOC「感染症および寄生虫症」の有害事象発現率は、いずれの地理的地域でも同程度であった（範囲：49.4%～54.4%）（ISS-PsA Table 5.2.11.4）。

安全性更新データの要約

Pool SP2 の更新データでは、承認申請時と同様の結果が認められた。

Pool SP2 の全 BKZ 群では、有害事象発現率は、アジア 93.9%、東欧 81.0%、北米 85.8%、西欧 90.3%であった。SOC「感染症および寄生虫症」の有害事象発現率は、いずれの地理的地域でも同程度であった（範囲：55.6%～64.2%）（Safety Update-PsA Table 5.2.11.4）。

5.2.2 ベースラインの cDMARD

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

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

Pool SP1 の PBO 群では、MTX を使用していた被験者（42.7%）及び MTX／その他の cDMARD 共に使用していなかった被験者（44.3%）と比較して、その他の cDMARD を使用していた被験者（52.4%）で有害事象発現率が高かった。BKZ 160mg Q4W 群では逆相関が認められ、MTX を使用していた被験者（53.6%）及び MTX／その他の cDMARD 共に使用していなかった被験者（53.1%）と比較して、その他の cDMARD を使用していた被験者（42.0%）で有害事象発現率が低かった。BKZ 160mg Q4W 群では、SOC「感染症および寄生虫症」の有害事象発現率は、いずれのベースラインの cDMARD カテゴリーでも同程度であった（範囲：26.7%～27.5%）。特定の有害事象に関する傾向は認められなかった。

Pool SP2 の全 BKZ 群では、有害事象発現率が MTX／その他の cDMARD 共に使用していなかった被験者（73.5%）と比較して、MTX を使用していた被験者及びその他の cDMARD を使用していた被験者（いずれも 79.2%）で高かった（ISS-PsA Table 5.2.11.7）。SOC 別の有害事象発現率は、いずれのベースラインの cDMARD カテゴリーでもおおむね同程度であった。

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

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

安全性更新データの要約

Pool SP2 の全 BKZ 群では、有害事象発現率が MTX／その他の cDMARD 共に使用していなかった被験者（82.4%）と比較して、MTX を使用していた被験者（84.5%）及びその他の cDMARD を使用していた被験者（84.8%）で高かった（Safety Update-PsA Table 5.2.11.7）。

Pool SP2 では、各 cDMARD のカテゴリー間で有害事象発現率に明らかな差はなかった（Safety Update-PsA Table 5.2.11.7）。

5.3 薬物相互作用

BKZ との薬物相互作用を評価する特定の試験は実施していない。BKZ の作用機序並びに他の IL-17 及び IL-23 抗体を用いて実施された薬物相互作用試験の結果を踏まえると、シトクロム P450 で代謝される併用薬が曝露量に及ぼす影響は最小限と予測された（初回承認申請資料 M2.7.2.3.5.1）。

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

5.4 妊娠及び授乳時の使用

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

妊娠中又は授乳中の女性を対象に BKZ の安全性を評価する目的でデザインされた臨床試験はないため、妊婦での BKZ の使用に関するデータは限定的である。予防手段として、妊娠中の BKZ の使用は避けることが望ましい。

臨床データのカットオフ時点（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の UCB Global Safety Database から、Pool SP2 に含まれた臨床試験に参加した被験者で妊娠中の BKZ 曝露が 1 例報告された。PA0010 試験では、男性被験者のパートナーの妊娠が 1 例報告され、この男性被験者は BKZ 投与を受けていた。妊娠期間中の曝露は報告されなかった。この妊娠は避妊の失敗（殺精子剤、コンドーム）によるものであった。治験責任医師は、被験者のパートナーが妊娠期間中にその他の薬物治療を受けていなかったことを確認した。出生前診断は行われなかった。妊娠 4[redacted] 週と[redacted] 日目、被験者のパートナーは女児を出産した（正常出産、経膣分娩）。出生時の体重は[redacted]g、身長は[redacted]cm であった。出生

後、母親は授乳しなかった。治験責任医師は、妊娠は避妊の失敗によるものであり、妊娠前の父親経由の曝露は治験薬の投与と関連ないと判断した。

PA0011 試験では、1 例の女性被験者に BKZ 最終投与から 140 日超経過後に重篤な感染症が発現した（ISS-PsA Section 4.6.1.1 に示した治験薬投与後の定義に基づき、本事象は治験薬投与後に発現した有害事象には含まれなかった）。本被験者に、BKZ 初回投与後 116 日目、直近の投与から 22 日目に予定外妊娠（非重篤な有害事象）が認められた。治験責任医師によると、この妊娠は避妊の失敗によるものであった。本被験者に、最終投与後 152 日目に重篤な有害事象の腎結石症（重症度：高度）が発現した。本被験者の状態に急激な悪化がみられ、本被験者は凝固障害及び部分的な胎盤剥離のために緊急帝王切開を受けた。本被験者は女児の早生児（体重[redacted]g、身長[redacted]cm）を出産した。出生児には発育障害がみられ、発育遅延又は先天奇形はなかったが生存できなかった。

受胎時の BKZ 曝露と関連ありと考えるのが妥当な先天異常及び母体合併症は報告されなかった。

BKZ がヒトの母乳に分泌されるのか、経口摂取後に全身に吸収されるのかは不明である。授乳による発育及び健康へのベネフィットは、母親における BKZ の臨床的必要性と、授乳を受けた乳児における BKZ 又は母親の臨床状況に由来する潜在的な副作用も考慮に入れて検討する必要がある。

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

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

安全性更新データの要約

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

更新データでの経過の詳細の参照先を表 7-2 に示した。

5.5 過量投与

本臨床開発プログラムでは、これまでに企図的及び偶発的過量投与は報告されていない。治験実施計画書で規定されたすべての用量に関する情報は ISS-PsA Section 2 に示した。臨床試験では、単回投与で最大 640mg の BKZ が静脈内投与（尋常性乾癬患者を対象とした UP0008 試験）及び皮下投与（中等度～重度の化膿性汗腺炎患者を対象とした HS0001 試験）されたが、用量制限毒性は認められなかった。

5.6 薬物乱用

臨床試験では、BKZ の乱用及び依存性の可能性について評価していない。

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

5.7 治療離脱及びリバウンド

5.7.1 治療離脱

PsA を対象とした臨床試験では、BKZ の治療離脱による影響について評価していない。尋常性乾癬を対象とした臨床試験では、投与中止後に治療離脱による明らかな影響は認められなかった。

5.7.2 リバウンド

PsA を対象とした臨床試験では、BKZ のリバウンドの可能性について評価していない。

5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

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

5.9 日本人集団の安全性

日本人被験者は第 III 相臨床試験にのみ含まれたため、Pool SP2j では第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群、第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群及び全 BKZ 群の結果は同一であった。このため、本項では Pool SP2j の結果は全 BKZ 群のみ提示した。

安全性更新データの要約

更新データカットオフ時点（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で、申請時データカットオフ以降、新たに日本人被験者 1 例が Pool SP2j に含められた（承認申請時 34 例、更新時 35 例）。追加された 1 例は、PA0010 試験でアダリムマブ投与を受け、非盲検継続投与試験である PA0012 試験で BKZ 投与を開始した。

5.9.1 曝露状況

Pool SP1j では、導入期間の治験薬の曝露期間（中央値）は BKZ 160mg Q4W 群及び PBO 群共に 112.0 日であった。PA0010 試験及び PA0011 試験では、被験者を BKZ 160mg Q4W 群及び PBO 群にそれぞれ 3：2 及び 2：1 の割合で無作為化したことから予測されたとおり、総リスク曝露期間は PBO 群（2.8 人年）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（6.8 人年）で高かった（ISS-PsA Table 4.1.1j）。

Pool SP2j では、治験薬の曝露期間（中央値）は 300.0 日であった。データカットオフ時点で治験薬の曝露期間が 12 ヵ月以上となった被験者は 15 例（44.1%）であった。総リスク曝露期間は 35.9 人年であった（ISS-PsA Table 4.2.1.1j）。

安全性更新データの要約

Pool SP2j の更新データでは、治験薬の曝露期間（中央値）は 477.0 日であった。更新データカットオフ時点で治験薬の曝露期間が 12 ヵ月以上となった被験者は 26 例（74.3%）であった。総リスク曝露期間は 48.3 人年であった（Safety Update-PsA Table 4.2.1.1j）。

5.9.2 被験者の内訳

Pool SP1j では、BKZ 160mg Q4W 群 21 例（95.5%）及び PBO 群 9 例（100%）が導入期間を完了した。BKZ 160mg Q4W 群の 1 例（4.5%）が有害事象のため試験を中止した（ISS-PsA Table 1.1j）。

Pool SP2j では、データカットオフ時点で 30 例（88.2%）が試験を継続中であった。4 例（11.8%）が試験を中止し、中止理由は有害事象 3 例（8.8%）及び同意撤回 1 例（2.9%）であった（ISS-PsA Table 1.2.1j）。

安全性更新データの要約

Pool SP2j では、更新データカットオフ時点で試験を継続中であった被験者数は、承認申請時と同じ 30 例（85.7%）であった。申請時データカットオフ以降、新たに 1 例が試験を中止し、承認申請時の 4 例と合わせて合計 5 例（14.3%）が試験を中止した。中止理由は有害事象 4 例（11.4%）及び同意撤回 1 例（2.9%）であった（Safety Update-PsA Table 1.2.1j）。

5.9.3 人口統計学的特性及びベースライン特性

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

5.9.3.1 Pool SP1j

Pool SP1j の人口統計学的特性及びベースライン特性は ISS-PsA Table 2.1j に示した。

全被験者の年齢の平均値は 53.5 歳（範囲 32～78 歳）で、40～65 歳未満の被験者の割合は 74.2%であった。約半数の被験者が男性（51.6%）、すべての被験者がアジア人（100%）であった。体重及び BMI の平均値は、それぞれ 69.25kg 及び 25.63kg/m^2 であった。体重及び BMI の平均値と中央値は投与群間でおおむね同程度であった。Pool SP1j の体重及び BMI の平均値は Pool SP1（85.32kg 及び 29.50kg/m^2）と比較して低かった。

PsA の初回診断からの平均期間は 3.9 年（範囲：0.2～27.7 年）であり、初回診断時の平均年齢は 49.63 歳（範囲：23.1～78.1 歳）であった。多くの被験者（51.6%）は、PsA のサブタイプの対称性多関節炎型を有していた。

約半数の被験者（51.6%）がベースラインに NSAID を使用していた。過去に抗 TNF 治療経験がある被験者は合計 12 例（38.7%）であった。ベースラインに経口副腎皮質ステロイドを使用していた被験者の割合は 12.9%であった。同様に、MTX の使用は 54.8%、その他の cDMARD の使用は 12.9%であった。全被験者の 32.3%は MTX もその他の cDMARD も使用していなかった。過去に 1 剤の cDMARD 使用経験がある被験者が多く（64.5%）、2 剤以上の cDMARD 使用経験がある被験者の割合は 22.6%、cDMARD 使用経験がない被験者の割合は 12.9%であった。

5.9.3.2 Pool SP2j

Pool SP2j の人口統計学的特性及びベースライン特性は ISS-PsA Table 2.2j 及び Safety Update-PsA Table 2.2j に示した。

全体的に、Pool SP2j の人口統計学的特性及びベースライン特性は Pool SP1j と同様であった。

5.9.4 既往歴及び合併症

Pool SP1j では、全被験者（100%）でベースラインに既往歴又は合併症が認められた。全被験者でベースラインに多く報告された SOC 別の既往歴／合併症は、「代謝および栄養障害」54.8%、「血管障害」及び「感染症および寄生虫症」いずれも 32.3%、並びに「筋骨格系および結合組織障害」29.0%であった（ISS-PsA Table 3.1.1j）。

全被験者でベースラインに多く報告された PT 別の既往歴／合併症は、高血圧（32.3%）、脂質異常症（22.6%）、肥満（19.4%）、糖尿病及び高尿酸血症（いずれも 16.1%）であった。ベースラインの PT 別の既往歴／合併症の罹患率は投与群間でおおむね同程度であった。

Pool SP1j で報告された関節外症状の既往歴／合併症の要約は、ISS-PsA Table 3.1.2j に示した。Pool SP1j では、ベースラインの PT 別の関節外症状の既往歴／合併症の罹患率は投与群間でおおむね同程度であった。指趾炎の罹患率は BKZ 160mg Q4W 群（68.2%）と比較して PBO 群（77.8%）でわずかに高かった。炎症性腸疾患の既往歴／合併症を有していた被験者はいなかった。

Pool SP2j では、ほとんどの被験者（全 BKZ 群で 94.1%）でベースラインに既往歴又は合併症が認められた（ISS-PsA Table 3.2.1j）。全 BKZ 群でベースラインに多く報告された SOC 別の既往歴／合併症は、「代謝および栄養障害」52.9%、「血管障害」32.4%、「筋骨格系および結合組織障害」及び「感染症および寄生虫症」いずれも 29.4%であった。

全 BKZ 群でベースラインに多く報告された PT 別の既往歴／合併症は、高血圧（32.4%）、脂質異常症（20.6%）、肥満（17.6%）、糖尿病及び高尿酸血症（いずれも 14.7%）であった。

Pool SP2j で報告された関節外症状の既往歴／合併症の要約は、ISS-PsA Table 3.2.2j に示した。既往歴／合併症として報告された指趾炎の罹患率は全 BKZ 群で 70.6%であった。炎症性腸疾患の既往歴／合併症を有していた被験者はいなかった。

安全性更新データの要約

Pool SP2j の更新データでは、既往歴に関して承認申請時と同様の結果が認められた（ISS-PsA Table 3.2.1j 及び Safety Update-PsA Table 3.2.1j）。

Pool SP2j で報告された関節外症状の既往歴／合併症の更新データは、Safety Update-PsA Table 3.2.2j に示した。既往歴／合併症として報告された指趾炎の罹患率は全 BKZ 群で 71.4%であった。炎症性腸疾患の既往歴／合併症を有していた被験者は承認申請時と変わらずいなかった。

5.9.5 併用薬

5.9.5.1 Pool SP1j

Pool SP1j では、全被験者が併用薬を使用していた（ISS-PsA Table 3.3.1j）。併用薬の使用状況は、投与群間でおおむね同様であった。

試験中に多く使用された併用薬は、MTX（BKZ 160mg Q4W 群 59.1%及び PBO 群 66.7%、以下同順）及び葉酸（54.5%及び 66.7%）であった（ISS-PsA Table 3.3.1j）。

BKZ 160mg Q4W 群及び PBO 群の被験者が使用していた PsA に対する併用薬は以下のとおりであった。

- 免疫抑制剤
  - MTX：59.1%及び 66.7%
  - アプレミラスト：13.6%及び 11.1%
- NSAID 及び非ステロイド性抗リウマチ薬
  - ロキソプロフェンナトリウム：31.8%及び 11.1%
  - セレコキシブ：27.3%及び 22.2%
  - サラゾスルファピリジン：9.1%及び 22.2%
- その他の鎮痛薬及び解熱薬
  - Paracetamol：22.7%及び 22.2%
- 副腎皮質ステロイド（単剤）の全身投与
  - プレドニゾロン：13.6%及び 0%

5.9.5.2 Pool SP2j

Pool SP2j では、全被験者が併用薬を使用していた。試験中に多く使用された併用薬は、MTX 及び葉酸（いずれも 55.9%）であった（ISS-PsA Table 3.3.2j）。

全 BKZ 群の被験者が使用していた PsA に対する併用薬は以下のとおりであった。

- 免疫抑制剤
  - MTX：55.9%
  - アプレミラスト：11.8%
- NSAID 及び非ステロイド性抗リウマチ薬
  - セレコキシブ：29.4%
  - ロキソプロフェンナトリウム：20.6%
  - サラゾスルファピリジン：11.8%
- その他の鎮痛薬及び解熱薬
  - Paracetamol：26.5%
- 副腎皮質ステロイド（単剤）の全身投与
  - プレドニゾロン：11.8%

安全性更新データの要約

Pool SP2j の更新データでは、併用薬に関して承認申請時と同様の結果が認められた（Safety Update-PsA Table 3.3.2j）。

5.9.6 有害事象

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

更新データでは、承認申請時と同様の結果が認められ、継続投与において BKZ の安全性プロファイルは変わらず維持された。

5.9.6.1 有害事象の概要

5.9.6.1.1 Pool SP1j

導入期間の有害事象の概要（Pool SP1j）を表 5-1 に示した。

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

表 5-1 導入期間の有害事象の概要（Pool SP1j）

	PBO 群 N=9 100 人年=0.03 n (%) [#] EAIR (95% CI)	BKZ 160mg Q4W 群 N=22 100 人年=0.07 n (%) [#] EAIR (95% CI)
すべての有害事象	6 (66.7) [9] 401.4 (147.3, 873.6)	16 (72.7) [38] 399.2 (228.2, 648.2)
重篤な有害事象	1 (11.1) [1] 39.0 (1.0, 217.2)	2 (9.1) [2] 30.8 (3.7, 111.1)
試験中止に至った有害事象	0	1 (4.5) [1] 15.1 (0.4, 84.2)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	1 (4.5) [1] 15.1 (0.4, 84.2)
治験薬と関連ありと判断された有害事象	0	6 (27.3) [9] 103.0 (37.8, 224.2)
高度の有害事象	0	0
すべての死亡 (死亡に至った有害事象)	0	0
死亡 (死亡に至った治験薬投与後に発現した有害事象)	0	0

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、EAIR：曝露期間で補正した 100 人年あたりの有害事象発現率、PBO：プラセボ、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
Note: n=number of study participants reporting at least 1 TEAE in that category.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE in that category.
Note: EAIR=incidence of new cases per 100 participant-years and associated 95% CI.
Data sources: ISS Table 5.1.1j, ISS Table 5.1.2j, ISS Table 5.1.3j, ISS Table 5.1.4.1j, ISS Table 5.1.4.2j, ISS Table 5.1.5j, ISS Table 5.1.6j, ISS Table 5.1.7j

5.9.6.1.2 Pool SP2j

導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間の有害事象の概要（Pool SP2j）を表 5-2 に示した。

Pool SP1j と Pool SP2j の安全性データを比較した結果、すべての有害事象、重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象、治験薬と関連ありと判断された有害事象及び高度の有害事象に、曝露期間の延長に伴う発現率の上昇は認められなかった（ISS-PsA Table 5.1.2j 及び Table 5.2.2j）。

Pool SP2j では、全 BKZ 群のほとんどの被験者（85.3%）で有害事象が報告された。重篤な有害事象発現率は 17.6%、試験中止に至った有害事象発現率は 11.8%及び高度の有害事象発現率は 11.8%であった。全 BKZ 群の約 3 分の 1 の被験者（29.4%）に治験薬と関連ありと判断された有害事象が認められた。Pool SP2j では全 BKZ 群で死亡が 1 例報告された。

安全性更新データの要約

更新データでは、有害事象の発現率及び有害事象カテゴリー別の曝露期間で補正した発現率に、承認申請時と同様の結果が認められた（表 5-2）。申請時データカットオフ以降、新たに報告された死亡、重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象及び高度の有害事象はなかった。

表 5-2 導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間の有害事象の概要（Pool SP2j、承認申請時及び更新時）

	申請時データ	更新時データ [a]
	全 BKZ 群 N=34 100 人年=0.36 n (%) [#] EAIR (95% CI)	全 BKZ 群 N=35 100 人年=0.48 n (%) [#] EAIR (95% CI)
すべての有害事象	29 (85.3) [132] 276.6 (185.2, 397.2)	32 (91.4) [169] 273.3 (187.0, 385.9)
重篤な有害事象	6 (17.6) [10] 18.2 (16.7, 39.6)	6 (17.1) [10] 13.4 (4.9, 29.2)
試験中止に至った有害事象	4 (11.8) [5] 11.4 (3.1, 29.1)	4 (11.4) [5] 8.4 (2.3, 21.5)
治験薬の投与中止に至った有害事象	4 (11.8) [4] 11.4 (3.1, 29.1)	4 (11.4) [4] 8.4 (2.3, 21.5)
治験薬と関連ありと判断された有害事象	10 (29.4) [21] 37.2 (17.9, 68.5)	11 (31.4) [26] 30.1 (15.0, 53.8)
高度の有害事象	4 (11.8) [5] 11.7 (3.2, 29.8)	4 (11.4) [5] 8.7 (2.4, 22.1)
すべての死亡 (死亡に至った有害事象)[b]	1 (2.9) [1] 2.8 (0.1, 15.5)	1 (2.9) [1] 2.1 (0.1, 11.5)
死亡 (死亡に至った治験薬投与後に発現した有害事象)	1 (2.9) [1] 2.8 (0.1, 15.5)	1 (2.9) [1] 2.1 (0.1, 11.5)

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、DBL：データベースロック、EAIR：曝露期間で補正した 100 人年あたりの有害事象発現率、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 in that category.

Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE in that category.

Note: EAIR=incidence of new cases per 100 participant-years and associated 95% CI.

Note: Treatment groups are defined as follows:

The BKZ Total treatment group includes data from all study participants while treated with any bimekizumab regimen during PA0008, PA0009, PA0010, PA0011, and PA0012 (including the limited exposures to bimekizumab 16mg Q4W and 160mg Q4W in Phase 2 PA0008). No Japanese participants were enrolled in PA0008 and PA0009.

a 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), PA0012 [redacted] 20[redacted] (last Week 52 Visit of PA0010).

b Note that EAIRs from the "All deaths (AEs leading to death)" line were not calculated and were replicated from the "Deaths (TEAEs leading to death)" row.

Data sources: ISS Table 5.2.1j, ISS Table 5.2.2j, ISS Table 5.2.3j, ISS Table 5.2.4.1j, ISS Table 5.2.4.2j, ISS Table 5.2.5j, ISS Table 5.2.6j, ISS Table 5.2.7j, Safety Update Table 5.2.1j, Safety Update Table 5.2.2j, Safety Update Table 5.2.3j, Safety Update Table 5.2.4.1j, Safety Update Table 5.2.4.2j, Safety Update Table 5.2.5j, Safety Update Table 5.2.6j, Safety Update Table 5.2.7j

5.9.6.2　比較的よくみられる有害事象

5.9.6.2.1　Pool SP1j

治験薬投与後に発現した有害事象のうち、最もよくみられた SOC は、BKZ 160mg Q4W 群及び PBO 群共に「皮膚および皮下組織障害」であり、発現率は BKZ 160mg Q4W 群で 27.3%、PBO 群で 22.2%であった（ISS-PsA Table 5.1.2j）。

BKZ 160mg Q4W 群では、PT 別で最もよくみられた有害事象は頭痛（3 例、13.6%）であり、次いで口内炎、肝機能検査値上昇及び湿疹（各 2 例、9.1%）であった。PBO 群ではこれらの有害事象が認められた被験者はいなかった。いずれの投与群でも、この他に 2 例以上に認められた有害事象はなかった。

5.9.6.2.2　Pool SP2j

導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間に 2 例以上に認められた PT 別の有害事象発現率（Pool SP2j）を表 5-3 に示した。

全 BKZ 群で治験薬投与後に発現した有害事象のうち、最もよくみられた SOC は「筋骨格系および結合組織障害」38.2%であり、次いで「皮膚および皮下組織障害」32.4%、「感染症および寄生虫症」29.4%及び「胃腸障害」26.5%であった（ISS-PsA Table 5.2.2j）。PT 別で最もよくみられた有害事象は発熱（14.7%）であり、次いで頭痛及び湿疹（いずれも 11.8%）、口内炎及び背部痛（いずれも 8.8%）であった。

安全性更新データの要約

更新データでは、承認申請時と同様に、Pool SP2j の全 BKZ 群で治験薬投与後に発現した有害事象のうち、最もよくみられた SOC は「筋骨格系および結合組織障害」40.0%であり、次いで「皮膚および皮下組織障害」45.7%、「感染症および寄生虫症」37.1%及び「胃腸障害」34.3%であった。PT 別で最もよくみられた有害事象は湿疹（20.0%）であり、次いで発熱及び背部痛（いずれも 14.3%）、頭痛及び口内炎（いずれも 11.4%）であった（表 5-3）。

表 5-3　導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間に 2 例以上に認められた PT 別の有害事象発現率（Pool SP2j、承認申請時及び更新時）

	申請時データ	更新時データ [a]
SOC PT	全 BKZ 群 N=34 100 人年=0.36 n (%) [#] EAIR (95% CI)	全 BKZ 群 N=35 100 人年=0.48 n (%) [#] EAIR (95% CI)
すべての有害事象	29 (85.3) [132] 276.6 (185.2, 397.2)	32 (91.4) [169] 273.3 (187.0, 385.9)
眼障害	4 (11.8) [8] 11.8 (3.2, 30.3)	6 (17.1) [10] 13.4 (4.9, 29.2)
白内障	2 (5.9) [5] 5.7 (0.7, 20.7)	3 (8.6) [6] 6.4 (1.3, 18.8)
胃腸障害	9 (26.5) [15] 31.4 (14.3, 59.5)	12 (34.3) [18] 32.8 (16.9, 57.2)
歯周病	1 (2.9) [1] 2.9 (0.1, 16.0)	2 (5.7) [2] 4.3 (0.5, 15.5)
口内炎	3 (8.8) [3] 8.7 (1.8, 25.5)	4 (11.4) [4] 8.8 (2.4, 22.6)

SOC PT	申請時データ 全 BKZ 群 N=34 100 人年=0.36 n (%) [#] EAIR (95% CI)	更新時データ [a] 全 BKZ 群 N=35 100 人年=0.48 n (%) [#] EAIR (95% CI)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (20.6) [13] 23.4 (9.4, 48.2)	7 (20.0) [14] 17.9 (7.2, 36.9)
発熱	5 (14.7) [7] 16.0 (5.2, 37.4)	5 (14.3) [8] 12.1 (3.9, 28.2)
肝胆道系障害	4 (11.8) [5] 11.9 (3.2, 30.5)	5 (14.3) [6] 11.2 (3.6, 26.2)
肝機能異常	1 (2.9) [1] 2.8 (0.1, 15.6)	2 (5.7) [2] 4.2 (0.5, 15.2)
感染症および寄生虫症	10 (29.4) [16] 34.9 (16.7, 64.2)	13 (37.1) [24] 35.6 (19.0, 60.9)
外耳炎	2 (5.9) [2] 5.8 (0.7, 20.9)	2 (5.7) [3] 4.3 (0.5, 15.7)
足部白癬	2 (5.9) [2] 5.9 (0.7, 21.5)	2 (5.7) [2] 4.4 (0.5, 15.9)
鼻咽頭炎	1 (2.9) [1] 2.8 (0.1, 15.8)	3 (8.6) [3] 6.4 (1.3, 18.8)
傷害、中毒および処置合併症	7 (20.6) [14] 22.1 (8.9, 45.6)	10 (28.6) [18] 24.5 (11.7, 45.0)
靭帯捻挫	2 (5.9) [2] 5.8 (0.7, 20.9)	2 (5.7) [2] 4.3 (0.5, 15.5)
臨床検査	7 (20.6) [8] 23.2 (9.3, 47.8)	6 (17.1) [9] 14.4 (5.3, 31.4)
肝機能検査値上昇	2 (5.9) [2] 5.9 (0.7, 21.4)	2 (5.7) [2] 4.4 (0.5, 15.8)
代謝および栄養障害	2 (5.9) [3] 5.7 (0.7, 20.6)	3 (8.6) [4] 6.4 (1.3, 18.8)
脂質異常症	1 (2.9) [1] 2.8 (0.1, 15.6)	2 (5.7) [2] 4.2 (0.5, 15.2)
筋骨格系および結合組織障害	13 (38.2) [18] 46.5 (24.7, 79.5)	14 (40.0) [21] 39.6 (21.6, 66.4)
背部痛	3 (8.8) [3] 9.0 (1.9, 26.3)	5 (14.3) [5] 11.3 (3.7, 26.3)
乾癬性関節症	2 (5.9) [2] 5.7 (0.7, 20.4)	2 (5.7) [2] 4.2 (0.5, 15.3)
神経系障害	6 (17.6) [7] 18.9 (6.9, 41.1)	7 (20.0) [7] 16.7 (6.7, 34.5)
頭痛	4 (11.8) [4] 12.3 (3.4, 31.5)	4 (11.4) [4] 9.1 (2.5, 23.2)
浮動性めまい	2 (5.9) [2] 5.7 (0.7, 20.6)	2 (5.7) [2] 4.3 (0.5, 15.6)
皮膚および皮下組織障害	11 (32.4) [17] 43.5 (21.7, 77.9)	16 (45.7) [24] 49.4 (28.2, 80.2)
湿疹	4 (11.8) [4] 12.2 (3.3, 31.3)	7 (20.0) [8] 16.5 (6.6, 33.9)
乾癬	2 (5.9) [2] 5.7 (0.7, 20.6)	2 (5.7) [2] 4.2 (0.5, 15.3)

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、DBL：データベースロック、EAIR：曝露期間で補正した 100 人年あたりの有害事象発現率、SFU：安全性追跡調査、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象

事象名：MedDRA ver. 19.0

Note: n=number of study participants reporting at least 1 TEAE within SOC/PT.

Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.

Note: Only TEAEs occurring in ≥2 study participants are included.

Note: Treatment groups are defined as follows:

- The BKZ Total treatment group includes data from all study participants while treated with any bimekizumab regimen during PA0008, PA0009, PA0010, PA0011, and PA0012 (including the limited exposures to bimekizumab 16mg Q4W and 320mg Q4W in Phase 2 PA0008). No Japanese participants were enrolled in PA0008 and PA0009.

a 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), PA0012 [redacted] 20[redacted] (last Week 52 Visit of PA0010).

Data source: ISS Table 5.2.2j, Safety Update Table 5.2.2j

5.9.6.3 重症度別の有害事象

導入期間（Pool SP1j）に高度の有害事象は認められなかった（ISS-PsA Table 5.1.6j）。

導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間（Pool SP2j）に認められた有害事象のほとんどは、重症度が軽度又は中等度であった（ISS-PsA Table 5.2.6j）。Pool SP2j では全 BKZ 群の 4 例（11.8%、曝露期間で補正した発現率 11.7/100 人年）に 5 件の高度の有害事象が認められた。全 BKZ 群で認められた高度の有害事象は、術後創感染、脳挫傷、外傷性ショック、悪性腹水及び脳出血（各 1 例、2.9%）であった。外傷性ショック、悪性腹水及び脳出血は試験中止に至った。術後創感染のみが治験薬と関連ありと判断された。

安全性更新データの要約

更新データカットオフ時点で、申請時データカットオフ以降、新たに報告された高度の有害事象はなかった。承認申請時に高度の有害事象として報告された悪性腹水が、再発胃癌に再コーディングされた（Safety Update-PsA Table 5.2.6j）。

5.9.6.4 治験薬と関連ありと判断された有害事象

5.9.6.4.1 Pool SP1j

導入期間（Pool SP1j）に BKZ 160mg Q4W 群の 6 例（27.3%）に 9 件の治験薬と関連ありと判断された有害事象が認められた。PBO 群では治験薬と関連ありと判断された有害事象は認められなかった（ISS-PsA Table 5.1.7j）。BKZ 160mg Q4W 群で認められた治験薬と関連ありと判断された有害事象は下痢、口内炎、発熱、薬物性肝障害、足部白癬、鼻咽頭炎、口腔咽頭痛及び爪乾癬（各 1 例、4.5%）であった。

5.9.6.4.2 Pool SP2j

導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間（Pool SP2j）に全 BKZ 群の 10 例（29.4%）に治験薬と関連ありと判断された有害事象が 1 件以上認められた（ISS-PsA Table 5.2.7j）。全 BKZ 群で最も多く報告された治験薬と関連ありと判断された有害事象は発熱（2 例、5.9%）であった。発熱以外の治験薬と関連ありと判断された有害事象（下痢、口内炎、注射部位発疹、注射部位硬結、薬物性肝障害、術後創感染、足部白癬、鼻咽頭炎、尿道炎、好中球数減少、口腔咽頭痛、湿疹、爪乾癬及び末梢動脈閉塞性疾患）はいずれも 1 例（2.9%）のみの発現であった。

安全性更新データの要約

更新データカットオフ時点で、Pool SP2j の全 BKZ 群の 11 例（31.4%）に治験薬と関連ありと判断された有害事象が 1 件以上認められた（Safety Update-PsA Table 5.2.7j）。全 BKZ 群で最も多く報告された治験薬と関連ありと判断された有害事象は発熱、湿疹及び咽頭炎（各 2 例、5.7%）であった。その他の治験薬と関連ありと判断された有害事象（下痢、口内炎、注射部位発疹、注射部位硬結、薬物性肝障害、外耳炎、術後創感染、気管支炎、足部白癬、鼻咽頭炎、尿道炎、口腔咽頭痛、爪乾癬及び末梢動脈閉塞性疾患）はいずれも 1 例（2.9%）のみの発現であった。

5.9.6.5 死亡

PsA を対象とした臨床開発プログラムでは、BKZ を投与した日本人被験者 1 例の死亡［外傷性ショック（[redacted]事故に起因）］が報告された（表 2-6 及び ISS-PsA Table 5.2.5j）。当該事象は治

験薬と関連なしと判断された（ISS-PsA Listing 2.2.4j）。被験者の経過の詳細は、参照先を表 7-1 に示した。

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

5.9.6.6 重篤な有害事象

5.9.6.6.1 Pool SP1j

導入期間（Pool SP1j）の重篤な有害事象発現率は BKZ 160mg Q4W 群（9.1%）及び PBO 群（11.1%）で同程度であった（ISS-PsA Table 5.1.3j）。

発現した PT 別の重篤な有害事象は、BKZ 160mg Q4W 群で腸閉塞及び薬物性肝障害、並びに PBO 群で IgA 腎症であり、いずれの投与群でも 1 例のみの報告であった（ISS-PsA Table 5.1.3j、Listing 2.1.2j）。薬物性肝障害は治験薬と関連ありと判断された（ISS-PsA Listing 2.1.2j）。

被験者の経過の詳細は、参照先を表 7-1 に示した。

5.9.6.6.2 Pool SP2j

導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間（Pool SP2j）の重篤な有害事象発現率は全 BKZ 群で 17.6%であった。曝露期間で補正した重篤な有害事象発現率に、BKZ の曝露期間の延長に伴う明らかな上昇は認められなかった（Pool SP1j の BKZ 160mg Q4W 群で 30.8/100 人年、Pool SP2j の全 BKZ 群で 18.2/100 人年）（ISS-PsA Table 5.1.3j、Table 5.2.3j）。

全 BKZ 群で発現した重篤な有害事象で、最も多く報告された SOC は「傷害、中毒および処置合併症」5.9%であった。発現した重篤な有害事象は、白内障、腸閉塞、薬物性肝障害、術後創感染、脳挫傷、外傷性ショック、悪性腹水、脳出血及び末梢動脈閉塞性疾患であり、いずれも 1 例（2.9%）のみの報告であった。このうち、薬物性肝障害、末梢動脈閉塞性疾患及び術後創感染の 3 件が治験薬と関連ありと判断された（ISS-PsA Listing 2.2.2j）。

安全性更新データの要約

更新データでは、重篤な有害事象に関して承認申請時と同様の結果が認められた。重篤な有害事象発現率は Pool SP2j の全 BKZ 群で 17.1%であり、曝露期間で補正した重篤な有害事象発現率に、BKZ の曝露期間の延長に伴う明らかな上昇は認められなかった（13.4/100 人年）（Safety Update-PsA Table 5.2.3j）。

被験者の経過の詳細は、参照先を 7.1 項に示した。

5.9.6.7 試験中止に至った有害事象

Pool SP1j 及び Pool SP2j の試験中止に至った有害事象発現率を要約し、以下の項で検討した。試験中止に至った有害事象が報告されたすべての被験者の経過の詳細は、参照先を 7.1 項に示した。

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

5.9.6.7.1 Pool SP1j

導入期間（Pool SP1j）に BKZ 160mg Q4W 群の 1 例（4.5%）に試験中止に至った有害事象（薬物性肝障害）が認められた（ISS-PsA Table 5.1.4.1j）。PBO 群では試験中止に至った有害事象は認められなかった。

5.9.6.7.2 Pool SP2j

導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間（Pool SP2j）では全 BKZ 群の 4 例（11.8%）に試験中止に至った有害事象が認められた。発現した試験中止に至った有害事象は、薬物性肝障害、術後創感染、外傷性ショック、悪性腹水及び脳出血であり、いずれも 1 例（2.9%）のみの報告であった（ISS-PsA Table 5.2.4.1j）。薬物性肝障害及び術後創感染は治験薬と関連ありと判断された。

安全性更新データの要約

更新データカットオフ時点で、申請時データカットオフ以降、新たに報告された試験中止に至った有害事象はなかった。重症度別の有害事象の項で記載したとおり、承認申請時に報告された悪性腹水が、再発胃癌に再コーディングされた（Safety Update-PsA Table 5.2.4.1j）。

5.9.6.8 その他の注目すべき有害事象

注目すべき有害事象の選定及び特定については 2.1.9.2 項で検討した。

PsA を対象とした臨床開発プログラムの日本人集団で認められた注目すべき有害事象の概要を表 5-4 に示した。全体集団で認められた注目すべき有害事象の概要については 2.1.9.2 項に示した。

表 5-4 注目すべき有害事象の概要（Pool SP1j 及び Pool SP2j）

	申請時データ			更新時データ [a]
	Pool SP1j		Pool SP2j	Pool SP2j
	PBO 群 N=9 100 人年=0.03 n (%) EAIR (95% CI)	BKZ 160mg Q4W 群 N=22 100 人年=0.07 n (%) [#] EAIR (95% CI)	全 BKZ 群 N=34 100 人年=0.36 n (%) [#] EAIR (95% CI)	全 BKZ 群 N=35 100 人年=0.48 n (%) [#] EAIR (95% CI)
重篤な感染症 [b]	0	0	1 (2.9) [1] 2.8 (0.1, 15.7)	1 (2.9) [1] 2.1 (0.1, 11.6)
日和見感染症 (結核を含む) [c]	0	0	0	0
真菌感染症 [d]	0	1 (4.5) [1] 15.1 (0.4, 84.1)	3 (8.8) [3] 9.0 (1.9, 26.3)	3 (8.6) [3] 6.7 (1.4, 19.4)
悪性腫瘍 [e]	0	0	0	1 (2.9) [1] 2.1 (0.1, 11.6)
重大な心血管系事象 [f]	0	0	1 (2.9) [1] 2.8 (0.1, 15.7)	1 (2.9) [1] 2.1 (0.1, 11.6)
好中球減少症 [g]	0	0	1 (2.9) [1] 2.9 (0.1, 15.9)	0
自殺念慮及び自殺行為 [h]	0	0	0	0
炎症性腸疾患	0	0	0	0
アナフィラキシー反応 [i]	0	0	0	0
過敏症反応 [j]	1 (11.1) [1] 36.9 (0.9, 205.8)	5 (22.7) [5] 86.1 (28.0, 200.9)	8 (23.5) [11] 28.1 (12.1, 55.4)	12 (34.3) [16] 32.7 (16.9, 57.1)
重篤な過敏症反応	0	0	0	0
投与部位反応及び注射部位反応 [k]	0	0	1 (2.9) [3] 2.9 (0.1, 16.2)	1 (2.9) [3] 2.2 (0.1, 12.0)

	申請時データ			更新時データ [a]
	Pool SP1j		Pool SP2j	Pool SP2j
	PBO 群 N=9 100 人年=0.03 n (%) EAIR (95% CI)	BKZ 160mg Q4W 群 N=22 100 人年=0.07 n (%) [#] EAIR (95% CI)	全 BKZ 群 N=34 100 人年=0.36 n (%) [#] EAIR (95% CI)	全 BKZ 群 N=35 100 人年=0.48 n (%) [#] EAIR (95% CI)
肝臓系事象 [l]	1 (11.1) [1] 39.1 (1.0, 218.1)	2 (9.1) [4] 31.5 (3.8, 113.9)	8 (23.5) [11] 26.2 (11.3, 51.7)	8 (22.9) [11] 19.9 (8.6, 39.1)

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、DBL：データベースロック、EAIR：曝露期間で補正した 100 人年あたりの有害事象発現率、PBO：プラセボ、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 a SOC/HLT.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.
Note: EAIR=incidence of new cases per 100 participant-years and associated 95% CI.
Note: Treatment groups are defined as follows:
• The placebo and BKZ 160mg Q4W treatment groups include data from study participants exposed to either placebo or bimekizumab during the initial treatment period of PA0010 and PA0011.
• The BKZ Total treatment group includes data from all study participants while treated with any bimekizumab regimen during PA0010, PA0011, and PA0012. Japanese study participates were enrolled in Phase 3 only and were treated with bimekizumab 160mg Q4W only; therefore, the BKZ total treatment group, Phase 3 BKZ 160mg Q4Wgroup, Phase 2/3 160mg Q4Wgroup have identical summary statistics.
a 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), PA0012 [redacted] 20[redacted] (last Week 52 Visit of PA0010).
b Included all serious TEAEs that coded to the SOC “Infections and infestations.”
c Included events identified using UCB-defined search criteria which were adjudicated as opportunistic infections. All opportunistic infections were localized mucocutaneous fungal infections and were categorized as opportunistic per convention.
d Included all TEAEs which code to the HLGT of “Fungal infectious disorders”.
e Included events in the SMQ “Malignant or unspecified tumours (SMQ)”.
f Includes events adjudicated as MACE by an external Cardiovascular Clinical Event Adjudication Committee.
g Included events based on UCB-defined search criteria for neutropenia.
h Included events adjudicated by the Neuropsychiatric Adjudication Committee to have been SIB.
i Anaphylactic reactions are identified using the algorithmic approach specified in the MedDRA SMQ users guide.
j Hypersensitivity reactions are identified using the SMQ "Hypersensitivity".
k Administration and Injection Site Reactions are identified using the HLTs "Administration site reactions NEC" and "Injection Site Reactions".
l Includes events in the SMQ "Drug related hepatic disorders - comprehensive search (SMQ)", excluding the following two sub-SMQs: "Liver neoplasms, benign (incl cysts and polyps) (SMQ)" and "Liver neoplasms, malignant and unspecified (SMQ)".
Data sources: ISS Table 5.1.9.1.1j, ISS Table 5.1.9.1.2j, ISS Table 5.1.9.1.3j, ISS Table 5.1.9.2.1j, ISS Table 5.1.9.2.2j, ISS Table 5.1.9.3.1j, ISS Table 5.1.9.3.2j, ISS Table 5.1.9.3.3j, ISS Table 5.1.9.4j, ISS Table 5.1.9.5.1j, ISS Table 5.1.9.5.2j, ISS Table 5.1.9.6.1j, ISS Table 5.1.9.6.2j, ISS Table 5.1.9.7.1.1j, ISS Table 5.1.9.7.1.2j, ISS Table 5.1.9.7.2.1j, ISS Table 5.1.9.7.3.1j, ISS Table 5.1.9.8j, ISS Table 5.2.9.1.1j, ISS Table 5.2.9.1.2j, ISS Table 5.2.9.1.3j, ISS Table 5.2.9.2.1j, ISS Table 5.2.9.2.2j, ISS Table 5.2.9.3.1j, ISS Table 5.2.9.3.2j, ISS Table 5.2.9.3.3j, ISS Table 5.2.9.4j, ISS Table 5.2.9.5.1j, ISS Table 5.2.9.5.2j, ISS Table 5.2.9.6.1j, ISS Table 5.2.9.6.2j, ISS Table 5.2.9.7.1.1j, ISS Table 5.2.9.7.1.2j, ISS Table 5.2.9.7.2.1j, ISS Table 5.2.9.7.3.1j, ISS Table 5.2.9.8j, Safety Update Table 5.2.9.1.1j, Safety Update Table 5.2.9.1.2j, Safety Update Table 5.2.9.1.3j, Safety Update Table 5.2.9.2.1j, Safety Update Table 5.2.9.3.1j, Safety Update Table 5.2.9.4j, Safety Update Table 5.2.9.5.1j, Safety Update Table 5.2.9.6.2j, Safety Update Table 5.2.9.7.1.1j, Safety Update Table 5.2.9.7.1.2j, Safety Update Table 5.2.9.7.2.1j, Safety Update Table 5.2.9.7.3.1j, Safety Update Table 5.2.9.8j

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

- 導入期間（Pool SP1j）では、潜在的な過敏症反応が PBO 群（11.1%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（22.7%）で多く認められた。導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間（Pool SP2j）では、全 BKZ 群で 8 例（23.5%）に過敏症反応に該当する有害事象が認められ、その多くは SOC「皮膚および皮下組織障害」に分類される事象（全 11 件のうち 7 例に報告された 8 件が該当）であり、主に HLT「皮膚炎および湿疹」であった（ISS-PsA Table 5.2.9.7.1.1j）。PT 別で最も多く認められた過敏症反応に該当する有害事象は湿疹（4 例、11.8%）であった。重篤又は高度の過敏症反応は認められず、いずれも試験中止には至らなかった。

安全性更新データの要約

Pool SP2j の更新データでは、全 BKZ 群で 12 例（34.3%）に過敏症反応に該当する有害事象が認められた。承認申請時と同様に、最も多く報告された SOC は「皮膚および皮下組織障害」に分類される事象（10 例に報告された 12 件が該当）であり、主に HLT「皮膚炎および

湿疹」であった。PT 別で最も多く認められた過敏症反応に該当する有害事象は湿疹（7 例、20.0%）であった（Safety Update-PsA Table 5.2.9.7.1.1j）。重篤又は高度の過敏症反応は認められず、いずれも試験中止には至らなかった（Safety Update-PsA Listing 2.2.2j 及び Listing 2.2.3j）。

- 導入期間（Pool SP1j）では、肝臓系事象に該当する有害事象発現率は BKZ 160mg Q4W 群（9.1%）及び PBO 群（11.1%）で同程度であった。導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間（Pool SP2j）では、全 BKZ 群で 8 例（23.5%）に肝臓系事象に該当する有害事象が認められ、主に HLT「肝機能検査」に該当する事象（全 11 件のうち 4 例に報告された 5 件が該当）であった（ISS-PsA Table 5.2.9.8j）。SMQ で定義した肝臓系事象に該当する有害事象では、1 件の試験中止に至った重篤な有害事象（薬物性肝障害）を除き、重篤又は高度の肝臓系事象は認められず、いずれも試験中止に至らなかった（ISS-PsA Listing 2.2.2j）。当該被験者はベースライン時から肝機能検査値上昇が認められ、試験を通じて高いままであった。肝腫大を伴う脂肪肝及び肥満の既往歴があり、過去に MTX 及びセルトラリンを使用していた。2 例の日本人被験者に基準範囲上限値の 5 倍超の ALT 又は AST 上昇が認められた。詳細については ISS-PsA Table 6-26 に示した。

  安全性更新データの要約

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

- 導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間（Pool SP2j）では、真菌感染症に該当する有害事象が全 BKZ 群の 3 例（8.8%）に認められた。報告された真菌感染症に該当する有害事象は HLT「白癬感染」に分類される事象であり、PT 別で最も多く認められたのは足部白癬（2 例、5.9%）であった（ISS-PsA Table 5.2.9.1.2j）。全身性、重篤又は高度の真菌感染症は認められず、いずれも試験中止には至らなかった（ISS-PsA Listing 2.2.1j）。

  安全性更新データの要約

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

- 導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間（Pool SP2j）では、重篤な感染症、重大な心血管系事象、好中球減少症、並びに投与部位反応及び注射部位反応に該当する有害事象発現率は低かった（各 1 例、2.9%）。重篤な感染症（術後創感染）及び重大な心血管系事象（脳出血）は同一被験者に認められた。いずれの有害事象も試験中止に至り、重症度は高度で、データカットオフ時点の転帰は後遺症を伴う回復であった。術後創感染は治験薬と関連あり、脳出血は治験薬と関連なしと判断された。好中球減少症、並びに投与部位反応及び注射部位反応に該当する有害事象の重症度は軽度又は中等度であり、転帰は回復で、治験薬と関連ありと判断され、いずれも試験中止に至らなかった（ISS-PsA Listing 2.2.1j）。

  安全性更新データの要約

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

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

  安全性更新データの要約

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

5.9.7 臨床検査値の評価

第 III 相臨床試験の日本人集団では、血液学的検査値及び血液生化学検査値（白血球数を含む）の変化量の平均値及び中央値はおおむね小さく、安全性への影響は臨床的に重要とは判断されなかった（PA0010 Week 24 CSR Table 12.1.1.J、PA0010 Week 24 CSR Table 12.2.1.J、PA0010 Final CSR Table 12.1.1.J、PA0010 Final CSR Table 12.2.1.J、PA0011 CSR Table 12.1.1.J、PA0011 CSR Table 12.2.1.J）。肝機能検査異常については 5.9.6.8 項に示した。

5.9.8 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

第 III 相臨床試験の日本人集団では、収縮期血圧及び拡張期血圧に臨床的に重要な変動は認められなかった（PA0010 Week 24 CSR Table 13.1.J、PA0010 Final CSR Table 13.1.J、PA0011 CSR Table 13.1.J）。第 III 相臨床試験の日本人集団では、12 誘導心電図の結果に注目すべき傾向は認められなかった（PA0010 Week 24 CSR Table 14.1.J、PA0010 Final CSR Table 14.1.J、PA0011 CSR Table 14.1.J）。

5.9.9 自己注射における安全性の結果

PA0012 試験に組み入れられた日本人被験者を対象に、データカットオフ日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）までに入手した安全性及び有効性データを投与方法別（自己投与又は非自己投与）に解析した。PA0012 試験ではすべての被験者が BKZ 160mg を Q4W で皮下投与した。PA0012 試験では Week 12 完了後（すなわち Week 16 以降）、被験者は BKZ の自己注射が選択可能であった。

試験を開始した日本人被験者 28 例のうち、12 例が Week 16 以降に BKZ を自己注射した。自己注射をした被験者で 2 例以上に認められた有害事象はなかった。自己注射しなかった被験者で 2 例以上に認められた有害事象は発熱及び白内障（各 2 例、7.1%）であった。その他の有害事象はいずれも 1 例（3.6%）のみの発現であった（PA0012 Japan Self-administration CSR Table 9.1.2.1J）。

自己注射をした被験者では注射部位反応は認められなかった。自己注射しなかった被験者 1 例（3.6%）に 2 件の注射部位発疹が認められた。

PsA を有する日本人被験者に BKZ 160mg Q4W を投与した時の忍容性は良好であった。全体的に、BKZ の安全性プロファイルは、過去の PsA を対象とした試験及び BKZ のその他の適応症で認められた結果と同様であった。自己注射をした被験者及び自己注射しなかった被験者共に、新たな若しくは想定外の安全性に関する懸念又は徴候は認められなかった。安全性の結果に関する詳細は M2.7.6-PsA に示した。

6. 市販後データ

BKZ は 2021 年 8 月 20 日に欧州で最初に承認され、複数の国で承認されている。PSUR では、6 ヵ月おきに承認された国の数及び市販後の BKZ 曝露量（臨床試験を除く）に関するデータを収集して解析を行い、最新の PSUR に情報を提示している。有効性又は安全性、若しくはその両方に関連する知見は認められず、既承認の中等度～重度の尋常性乾癬の適応症での BKZ のベネフィット・リスクバランスは変わらず良好であった。

7. 付録

7.1 個別有害事象の経過の詳細の参照先

投与（PBO 又は実薬）に関わらず、本承認申請資料に含まれる個別有害事象の経過の詳細を表 7-1 に示した。

表 7-1 個別有害事象の経過の詳細（承認申請時）

経過の詳細のカテゴリー	提示した場所
PsA を対象とした臨床試験における死亡、中止に至った有害事象 、重篤な有害事象、その他の注目すべき有害事象及び妊娠に関する個別有害事象の経過の詳細は各 CSR[a] [最終 CSR (PA0009 試験及び PA0011 試験)又は Interim CSR (PA0010 試験は Week 24 CSR)] に含まれている	PA0009 Narrative TOC PA0010 Week 24 CSR Narrative TOC PA0011 Narrative TOC
実施中の非盲検継続投与試験である PA0012 試験における、ISS データカットオフ時点の死亡、中止に至った有害事象、重篤な有害事象、その他の注目すべき有害事象及び妊娠[a]に関する個別有害事象の経過の詳細	PA0012 Narrative TOC (承認申請時)
尋常性乾癬を適応症とした初回承認申請時に提出した PsA を対象とした臨床試験である PA0007 試験及び PA0008 試験の個別有害事象の経過の詳細 (最終 CSR に基づき作成)	PSO submission PA0007 Narrative TOC (included in the PSO marketing application) PA0008 Narrative TOC

CV-CAC：心血管系事象判定委員会、PsA：乾癬性関節炎、PSO：乾癬、ULN：基準範囲上限値

a For events that were pre-specified as other safety topics of interest, or based upon regulatory request, clinical safety narratives are provided for the following:

- Serious infections
- Neutropenia (for events meeting protocol withdrawal criteria)
- Anaphylaxis and serious hypersensitivity
- Suicidal ideation and behavior (for events adjudicated by the Neuropsychiatric Adjudication Committee)
- Serious MACE (as adjudicated by the CV-CAC)
- Liver function test changes/enzyme elevations (including any Hy's Law cases):
  - all study participants with ALT or AST >8xULN
  - all study participants with persistent 5-8xULN
  - any cases meeting Hy's Law
- Malignancies
- Inflammatory bowel diseases (as adjudicated by the IBD Adjudication Committee to be definite or probable)

安全性更新データの要約

投与（PBO 又は実薬）に関わらず、本承認申請資料に含まれる、申請時データカットオフ以降に新規に発現又は情報が更新された個別有害事象の経過の詳細を表 7-2 に示した。

表 7-2　個別有害事象の経過の詳細（安全性更新データ）

経過の詳細のカテゴリー	提示した場所
新規に発現又は情報が更新された個別有害事象の経過の詳細	PA0012 Narrative TOC (更新時)
	PA0010 Final CSR Narrative TOC

Note: PA0011 CSR was complete for the original submission and all narratives are included in the CSR. PA0011 study participants who entered into the open-label extension study PA0012 and have a narrative update during PA0012 are included in the PA0012 Narrative TOC.

7.2　元資料

本承認申請資料に含まれる ISS のすべての図表及び一覧の確認のため、ISS を参照先に設定した。本承認申請資料には含まれるが、本概要及び ISS のいずれにおいても検討しなかった ISS の図表及び一覧は ISS-PsA Section 12.3 Table 12-4 に示した。

7.3　各項に含まれない要約表

本剤の承認申請に際し、以下の表を添付する。

目次

(1) すべての有害事象
表 7.3-1　Week 12 までのすべての有害事象［PA0008 試験（SS）］.....139
表 7.3-2　全期間のすべての有害事象［PA0008 試験（SS）］.....143
表 7.3-3　二重盲検投与期間のすべての有害事象［PA0010 試験（SS）］.....156
表 7.3-4　日本人集団の二重盲検投与期間のすべての有害事象［PA0010 試験（SS）］.....168
表 7.3-5　全期間のすべての有害事象［PA0010 試験（AMS）］.....169
表 7.3-6　日本人集団の全期間のすべての有害事象［PA0010 試験（AMS）］.....191
表 7.3-7　すべての有害事象［PA0011 試験（SS）］.....193
表 7.3-8　日本人集団のすべての有害事象［PA0011 試験（SS）］.....199
表 7.3-9　日本人集団のすべての有害事象［PA0012 試験（SS）］.....200
(2) 重症度別の有害事象
表 7.3-10　Week 12 までの重症度別の有害事象［PA0008 試験（SS）］.....203
表 7.3-11　全期間の重症度別の有害事象［PA0008 試験（SS）］.....217
表 7.3-12　二重盲検投与期間の重症度別の有害事象［PA0010 試験（SS）］.....243
表 7.3-13　日本人集団の二重盲検投与期間の重症度別の有害事象［PA0010 試験（SS）］.....284
表 7.3-14　全期間の重症度別の有害事象［PA0010 試験（AMS）］.....289
表 7.3-15　日本人集団の全期間の重症度別の有害事象［PA0010 試験（AMS）］.....334
表 7.3-16　重症度別の有害事象［PA0011 試験（SS）］.....340
表 7.3-17　日本人集団の重症度別の有害事象［PA0011 試験（SS）］.....352
表 7.3-18　日本人集団の重症度別の有害事象［PA0012 試験（SS）］.....355
(3) 治験薬と関連ありと判断された有害事象
表 7.3-19　Week 12 までの治験薬と関連ありと判断された有害事象［PA0008 試験（SS）］.....362
表 7.3-20　全期間の治験薬と関連ありと判断された有害事象［PA0008 試験（SS）］.....364
表 7.3-21　二重盲検投与期間の治験薬と関連ありと判断された有害事象［PA0010 試験（SS）］.....366
表 7.3-22　日本人集団の二重盲検投与期間の治験薬と関連ありと判断された有害事象［PA0010 試験（SS）］.....368
表 7.3-23　全期間の治験薬と関連ありと判断された有害事象［PA0010 試験（AMS）］.....369
表 7.3-24　日本人集団の全期間の治験薬と関連ありと判断された有害事象［PA0010 試験（AMS）］.....372
表 7.3-25　治験薬と関連ありと判断された有害事象［PA0011 試験（SS）］.....373
表 7.3-26　日本人集団の治験薬と関連ありと判断された有害事象［PA0011 試験（SS）］.....374
表 7.3-27　日本人集団の治験薬と関連ありと判断された有害事象［PA0012 試験（SS）］.....374

（1） すべての有害事象

表 7.3-1 Week 12 までのすべての有害事象［PA0008 試験（SS）］

SOC PT	PBO 群 N=42	BKZ 16mg 群 N=39	BKZ 160mg 群 N=43	BKZ 160mg w/LD 群 N=41	BKZ 320mg 群 N=41
	n (%)				
すべての有害事象	24 (57.1)	13 (33.3)	19 (44.2)	16 (39.0)	20 (48.8)
血液およびリンパ系障害	2 (4.8)	0	2 (4.7)	1 (2.4)	0
リンパ球減少症	1 (2.4)	0	2 (4.7)	1 (2.4)	0
リンパ節炎	1 (2.4)	0	0	0	0
心臓障害	2 (4.8)	0	0	0	0
心房細動	2 (4.8)	0	0	0	0
洞性頻脈	1 (2.4)	0	0	0	0
上室性頻脈	1 (2.4)	0	0	0	0
内分泌障害	1 (2.4)	0	0	0	0
甲状腺腫	1 (2.4)	0	0	0	0
甲状腺腫瘤	1 (2.4)	0	0	0	0
眼障害	0	1 (2.6)	1 (2.3)	0	0
流涙増加	0	0	1 (2.3)	0	0
眼出血	0	1 (2.6)	0	0	0
眼そう痒症	0	0	1 (2.3)	0	0
胃腸障害	2 (4.8)	1 (2.6)	2 (4.7)	2 (4.9)	4 (9.8)
直腸ポリープ	0	0	0	0	1 (2.4)
下痢	1 (2.4)	1 (2.6)	1 (2.3)	0	1 (2.4)
腸憩室	0	0	0	0	1 (2.4)
消化不良	0	0	0	0	1 (2.4)
腹痛	1 (2.4)	0	0	0	1 (2.4)
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	1 (2.4)
悪心	0	0	1 (2.3)	0	0
口内炎	0	0	0	2 (4.9)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (7.1)	1 (2.6)	0	2 (4.9)	2 (4.9)
無力症	1 (2.4)	0	0	0	0
疲労	1 (2.4)	1 (2.6)	0	1 (2.4)	0
倦怠感	1 (2.4)	0	0	0	0
注射部位内出血	1 (2.4)	0	0	0	0
注射部位紅斑	0	0	0	0	1 (2.4)

SOC PT	PBO 群 N=42	BKZ 16mg 群 N=39	BKZ 160mg 群 N=43	BKZ 160mg w/LD 群 N=41	BKZ 320mg 群 N=41
	n (%)				
注射部位腫脹	0	0	0	0	1 (2.4)
粘膜乾燥	0	0	0	1 (2.4)	0
肝胆道系障害	0	0	2 (4.7)	0	0
高トランスアミナーゼ血症	0	0	1 (2.3)	0	0
薬物性肝障害	0	0	1 (2.3)	0	0
感染症および寄生虫症	3 (7.1)	7 (17.9)	10 (23.3)	8 (19.5)	10 (24.4)
蜂巣炎	0	0	0	1 (2.4)	0
口腔カンジダ症	0	0	1 (2.3)	1 (2.4)	0
皮膚カンジダ	0	0	0	1 (2.4)	0
耳感染	0	2 (5.1)	1 (2.3)	0	0
膣感染	1 (2.4)	0	0	1 (2.4)	0
口腔真菌感染	0	0	0	0	1 (2.4)
真菌性舌感染	0	0	1 (2.3)	0	0
E 型肝炎	0	0	0	1 (2.4)	0
単純ヘルペス	0	0	0	0	1 (2.4)
口腔ヘルペス	0	1 (2.6)	0	0	0
気道感染	0	2 (5.1)	2 (4.7)	0	0
インフルエンザ	0	0	0	0	1 (2.4)
気管支炎	1 (2.4)	0	1 (2.3)	0	1 (2.4)
皮下組織膿瘍	0	0	0	1 (2.4)	0
足部白癬	0	0	0	0	1 (2.4)
潜伏結核	1 (2.4)	0	0	0	0
鼻咽頭炎	0	3 (7.7)	1 (2.3)	1 (2.4)	1 (2.4)
咽頭炎	0	0	0	0	2 (4.9)
鼻炎	0	0	0	1 (2.4)	0
副鼻腔炎	0	0	0	1 (2.4)	2 (4.9)
扁桃炎	0	0	0	1 (2.4)	1 (2.4)
上気道感染	0	1 (2.6)	0	1 (2.4)	1 (2.4)
尿路感染	0	0	2 (4.7)	0	0
ウイルス感染	0	0	1 (2.3)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (2.4)	3 (7.7)	2 (4.7)	1 (2.4)	0
関節損傷	0	1 (2.6)	0	0	0
足関節部骨折	0	0	1 (2.3)	0	0
上顆炎	1 (2.4)	0	0	0	0
靭帯捻挫	0	0	0	1 (2.4)	0

SOC PT	PBO 群 N=42	BKZ 16mg 群 N=39	BKZ 160mg 群 N=43	BKZ 160mg w/LD 群 N=41	BKZ 320mg 群 N=41
	n (%)				
肉離れ	0	1 (2.6)	0	0	0
節足動物刺傷	0	1 (2.6)	1 (2.3)	0	0
臨床検査	3 (7.1)	1 (2.6)	5 (11.6)	3 (7.3)	4 (9.8)
血中コレステロール増加	1 (2.4)	0	1 (2.3)	1 (2.4)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (4.7)	2 (4.9)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (2.3)	1 (2.4)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (2.3)	0	0
肝酵素上昇	1 (2.4)	0	1 (2.3)	0	1 (2.4)
肝機能検査値上昇	0	0	0	1 (2.4)	0
神経心理学的検査異常	0	0	0	0	1 (2.4)
血中クレアチニン増加	1 (2.4)	0	0	0	0
血中尿素増加	1 (2.4)	0	0	0	0
血圧上昇	0	1 (2.6)	0	0	2 (4.9)
リンパ球数減少	0	0	1 (2.3)	0	0
代謝および栄養障害	0	1 (2.6)	2 (4.7)	0	0
高尿酸血症	0	0	1 (2.3)	0	0
高コレステロール血症	0	1 (2.6)	1 (2.3)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	5 (11.9)	3 (7.7)	0	0	2 (4.9)
交感神経性後頚部症候群	1 (2.4)	0	0	0	0
椎間板突出	0	0	0	0	1 (2.4)
関節痛	0	0	0	0	1 (2.4)
筋痙縮	1 (2.4)	1 (2.6)	0	0	0
乾癬性関節症	3 (7.1)	2 (5.1)	0	0	0
神経系障害	2 (4.8)	0	0	2 (4.9)	3 (7.3)
失神	1 (2.4)	0	0	0	0
頭痛	2 (4.8)	0	0	1 (2.4)	0
片頭痛	0	0	0	0	1 (2.4)
手根管症候群	0	0	0	0	1 (2.4)
浮動性めまい	0	0	0	1 (2.4)	0
末梢性ニューロパチー	0	0	0	0	1 (2.4)
精神障害	1 (2.4)	2 (5.1)	0	0	2 (4.9)
不眠症	0	2 (5.1)	0	0	2 (4.9)
パニック発作	1 (2.4)	0	0	0	0
腎および尿路障害	1 (2.4)	0	0	0	0
腎嚢胞	1 (2.4)	0	0	0	0

SOC PT	PBO 群 N=42	BKZ 16mg 群 N=39	BKZ 160mg 群 N=43	BKZ 160mg w/LD 群 N=41	BKZ 320mg 群 N=41
	n (%)				
生殖系および乳房障害	1 (2.4)	0	0	1 (2.4)	1 (2.4)
月経障害	0	0	0	0	1 (2.4)
無月経	1 (2.4)	0	0	0	0
卵巣嚢胞	1 (2.4)	0	0	0	0
良性前立腺肥大症	0	0	0	1 (2.4)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (7.1)	2 (5.1)	0	1 (2.4)	2 (4.9)
咳嗽	1 (2.4)	0	0	1 (2.4)	0
鼻閉	0	0	0	0	1 (2.4)
アレルギー性鼻炎	1 (2.4)	0	0	0	0
口腔咽頭痛	0	2 (5.1)	0	0	0
鼻漏	1 (2.4)	0	0	0	1 (2.4)
皮膚および皮下組織障害	1 (2.4)	1 (2.6)	3 (7.0)	1 (2.4)	2 (4.9)
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	1 (2.4)
接触性皮膚炎	0	0	1 (2.3)	0	0
湿疹	0	0	1 (2.3)	0	0
皮膚剥脱	0	0	0	1 (2.4)	0
全身性そう痒症	0	1 (2.6)	0	0	0
乾癬	1 (2.4)	0	1 (2.3)	0	0
膿疱性乾癬	0	0	1 (2.3)	0	0
発疹	0	0	0	0	1 (2.4)
血管障害	4 (9.5)	0	0	0	1 (2.4)
高血圧	4 (9.5)	0	0	0	1 (2.4)

BKZ：ビメキズマブ、LD：負荷用量、PBO：プラセボ、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: n=number of subjects reporting at least one TEAE within System Organ Class/Preferred Term.
Note: At Week 12, Placebo and BKZ 16mg subjects were re-randomized to either BKZ 160mg or BKZ 320mg. Subjects randomized to BKZ 160mg with 320mg loading dose at Baseline were not randomized and remained on BKZ 160mg treatment. Subjects randomized to BKZ 160mg and BKZ 320mg at Baseline were not rerandomized at Week 12 and remained on their original treatment.
Data source: PA0008 CSR Table 7.3.1

表 7.3-2　全期間のすべての有害事象［PA0008 試験（SS）］

SOC PT	BKZ 160mg+BKZ 160mg w/LD 群 N=126 人年あたりのリスク曝露期間=103.51[a]	BKZ 320mg 群 N=80 人年あたりのリスク曝露期間=64.19	全 BKZ 群 N=204 人年あたりのリスク曝露期間=177.15
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)		
すべての有害事象	94 (74.6) 177.59 (143.51, 217.33)	57 (71.3) 165.89 (125.64, 214.93)	151 (74.0) 166.78 (141.24, 195.60)
血液およびリンパ系障害	7 (5.6) 6.96 (2.80, 14.33)	4 (5.0) 6.40 (1.74, 16.38)	11 (5.4) 6.39 (3.19, 11.43)
好酸球増加症	0	1 (1.3) 1.57 (0.04, 8.72)	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.15)
白血球減少症	1 (0.8) 0.97 (0.02, 5.38)	2 (2.5) 3.15 (0.38, 11.38)	3 (1.5) 1.70 (0.35, 4.98)
リンパ球減少症	4 (3.2) 3.95 (1.08, 10.12)	0	4 (2.0) 2.29 (0.62, 5.87)
リンパ節症	1 (0.8) 0.96 (0.02, 5.36)	1 (1.3) 1.57 (0.04, 8.77)	2 (1.0) 1.13 (0.14, 4.09)
好中球減少症	0	1 (1.3) 1.56 (0.04, 8.69)	1 (0.5) 0.56 (0.01, 3.15)
血小板減少症	1 (0.8) 0.96 (0.02, 5.37)	0	1 (0.5) 0.56 (0.01, 3.15)
心臓障害	1 (0.8) 0.96 (0.02, 5.36)	0	1 (0.5) 0.56 (0.01, 3.15)
第一度房室ブロック	1 (0.8) 0.96 (0.02, 5.36)	0	1 (0.5) 0.56 (0.01, 3.15)
耳および迷路障害	2 (1.6) 1.94 (0.24, 7.01)	1 (1.3) 1.56 (0.04, 8.69)	3 (1.5) 1.70 (0.35, 4.98)
耳漏	1 (0.8) 0.97 (0.02, 5.38)	0	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.15)
片耳難聴	1 (0.8) 0.97 (0.02, 5.38)	0	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.15)
耳鳴	1 (0.8) 0.97 (0.02, 5.38)	0	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.15)
回転性めまい	0	1 (1.3) 1.56 (0.04, 8.69)	1 (0.5) 0.56 (0.01, 3.15)
内分泌障害	2 (1.6) 1.94 (0.24, 7.01)	0	2 (1.0) 1.14 (0.14, 4.10)
甲状腺腫	1 (0.8) 0.97 (0.02, 5.39)	0	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.16)
甲状腺機能低下症	1 (0.8) 0.96 (0.02, 5.37)	0	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.15)

SOC PT	BKZ 160mg+BKZ 160mg w/LD 群 N=126 人年あたりのリスク曝露期間=103.51[a] n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)	BKZ 320mg 群 N=80 人年あたりのリスク曝露期間=64.19 n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)	全 BKZ 群 N=204 人年あたりのリスク曝露期間=177.15 n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)
眼障害	3 (2.4) 2.93 (0.61, 8.57)	2 (2.5) 3.15 (0.38, 11.37)	5 (2.5) 2.87 (0.93, 6.70)
流涙増加	1 (0.8) 0.97 (0.02, 5.40)	0	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.16)
眼瞼湿疹	0	1 (1.3) 1.57 (0.04, 8.74)	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.15)
眼出血	1 (0.8) 0.96 (0.02, 5.38)	0	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.16)
眼そう痒症	1 (0.8) 0.97 (0.02, 5.40)	0	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.16)
眼充血	1 (0.8) 0.97 (0.02, 5.39)	0	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.15)
視力障害	0	1 (1.3) 1.56 (0.04, 8.71)	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.15)
胃腸障害	19 (15.1) 20.36 (12.26, 31.79)	10 (12.5) 17.25 (8.27, 31.73)	30 (14.7) 18.80 (12.69, 26.84)
大腸ポリープ	1 (0.8) 0.96 (0.02, 5.36)	0	1 (0.5) 0.56 (0.01, 3.15)
直腸ポリープ	0	1 (1.3) 1.58 (0.04, 8.79)	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.16)
歯痛	1 (0.8) 0.96 (0.02, 5.36)	0	1 (0.5) 0.56 (0.01, 3.15)
裂孔ヘルニア	0	1 (1.3) 1.57 (0.04, 8.74)	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.15)
下痢	2 (1.6) 1.95 (0.24, 7.04)	2 (2.5) 3.18 (0.38, 11.47)	5 (2.5) 2.88 (0.93, 6.71)
腸憩室	0	1 (1.3) 1.58 (0.04, 8.79)	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.16)
消化不良	2 (1.6) 1.95 (0.24, 7.04)	1 (1.3) 1.58 (0.04, 8.80)	3 (1.5) 1.72 (0.35, 5.01)
胃潰瘍	0	1 (1.3) 1.56 (0.04, 8.68)	1 (0.5) 0.56 (0.01, 3.15)
びらん性胃炎	0	1 (1.3) 1.57 (0.04, 8.75)	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.15)
胃炎	1 (0.8) 0.97 (0.02, 5.38)	0	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.15)
出血性胃炎	0	1 (1.3) 1.57 (0.04, 8.74)	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.15)

SOC PT	BKZ 160mg+BKZ 160mg w/LD 群 N=126 人年あたりのリスク曝露期間=103.51[a] n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)	BKZ 320mg 群 N=80 人年あたりのリスク曝露期間=64.19	全 BKZ 群 N=204 人年あたりのリスク曝露期間=177.15
腹痛	2 (1.6) 1.94 (0.23, 7.01)	1 (1.3) 1.58 (0.04, 8.80)	3 (1.5) 1.71 (0.35, 5.00)
上腹部痛	1 (0.8) 0.97 (0.02, 5.39)	0	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.16)
胃食道逆流性疾患	2 (1.6) 1.95 (0.24, 7.03)	1 (1.3) 1.58 (0.04, 8.81)	3 (1.5) 1.71 (0.35, 5.01)
嚥下障害	1 (0.8) 0.96 (0.02, 5.37)	1 (1.3) 1.57 (0.04, 8.77)	2 (1.0) 1.13 (0.14, 4.10)
歯肉出血	1 (0.8) 0.96 (0.02, 5.36)	0	1 (0.5) 0.56 (0.01, 3.15)
悪心	1 (0.8) 0.97 (0.02, 5.41)	0	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.16)
嘔吐	1 (0.8) 0.97 (0.02, 5.39)	0	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.16)
口腔内被膜	1 (0.8) 0.97 (0.02, 5.38)	0	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.15)
アフタ性潰瘍	2 (1.6) 1.94 (0.23, 7.01)	0	2 (1.0) 1.13 (0.14, 4.10)
口腔内潰瘍形成	2 (1.6) 1.93 (0.23, 6.99)	0	2 (1.0) 1.13 (0.14, 4.09)
口内炎	6 (4.8) 6.02 (2.21, 13.09)	2 (2.5) 3.18 (0.38, 11.48)	8 (3.9) 4.66 (2.01, 9.18)
舌変色	1 (0.8) 0.96 (0.02, 5.36)	0	1 (0.5) 0.56 (0.01, 3.15)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (3.2) 3.89 (1.06, 9.97)	7 (8.8) 11.59 (4.66, 23.87)	11 (5.4) 6.39 (3.19, 11.44)
疲労	2 (1.6) 1.94 (0.23, 7.00)	1 (1.3) 1.57 (0.04, 8.77)	3 (1.5) 1.71 (0.35, 4.99)
倦怠感	0	1 (1.3) 1.56 (0.04, 8.70)	1 (0.5) 0.56 (0.01, 3.15)
注射部位紅斑	0	1 (1.3) 1.58 (0.04, 8.79)	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.16)
注射部位反応	0	1 (1.3) 1.58 (0.04, 8.78)	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.16)
注射部位腫脹	0	1 (1.3) 1.58 (0.04, 8.80)	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.16)
粘膜乾燥	1 (0.8) 0.97 (0.02, 5.38)	0	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.15)

SOC PT	BKZ 160mg+BKZ 160mg w/LD 群 N=126 人年あたりのリスク曝露期間=103.51[a]	BKZ 320mg 群 N=80 人年あたりのリスク曝露期間=64.19	全 BKZ 群 N=204 人年あたりのリスク曝露期間=177.15
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)		
末梢性浮腫	1 (0.8) 0.96 (0.02, 5.36)	0	1 (0.5) 0.56 (0.01, 3.15)
胸痛	0	1 (1.3) 1.56 (0.04, 8.71)	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.15)
薬物不耐性	0	1 (1.3) 1.57 (0.04, 8.73)	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.15)
肝胆道系障害	2 (1.6) 1.95 (0.24, 7.04)	1 (1.3) 1.56 (0.04, 8.72)	3 (1.5) 1.71 (0.35, 4.99)
高トランスアミナーゼ血症	1 (0.8) 0.97 (0.02, 5.41)	0	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.16)
薬物性肝障害	1 (0.8) 0.97 (0.02, 5.38)	0	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.15)
脂肪肝	0	1 (1.3) 1.56 (0.04, 8.72)	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.15)
免疫系障害	3 (2.4) 2.91 (0.60, 8.52)	0	3 (1.5) 1.70 (0.35, 4.98)
薬物過敏症	2 (1.6) 1.94 (0.23, 6.99)	0	2 (1.0) 1.13 (0.14, 4.09)
季節性アレルギー	1 (0.8) 0.97 (0.02, 5.38)	0	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.15)
感染症および寄生虫症	71 (56.3) 99.86 (77.99, 125.96)	42 (52.5) 93.23 (67.19, 126.02)	114 (55.9) 93.88 (77.44, 112.78)
胃腸炎	1 (0.8) 0.97 (0.02, 5.39)	2 (2.5) 3.13 (0.38, 11.32)	3 (1.5) 1.70 (0.35, 4.98)
細菌性鼻炎	0	1 (1.3) 1.56 (0.04, 8.71)	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.15)
蜂巣炎	1 (0.8) 0.96 (0.02, 5.38)	0	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.15)
細菌性結膜炎	0	1 (1.3) 1.57 (0.04, 8.77)	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.16)
カンジダ感染	0	2 (2.5) 3.18 (0.38, 11.47)	2 (1.0) 1.14 (0.14, 4.11)
性器カンジダ症	1 (0.8) 0.97 (0.02, 5.38)	0	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.15)
口腔カンジダ症	6 (4.8) 5.97 (2.19, 13.00)	4 (5.0) 6.39 (1.74, 16.35)	10 (4.9) 5.81 (2.79, 10.69)
中咽頭カンジダ症	1 (0.8) 0.97 (0.02, 5.38)	0	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.15)

SOC PT	BKZ 160mg+BKZ 160mg w/LD 群 N=126 人年あたりのリスク曝露期間=103.51[a] n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)	BKZ 320mg 群 N=80 人年あたりのリスク曝露期間=64.19	全 BKZ 群 N=204 人年あたりのリスク曝露期間=177.15
皮膚カンジダ	1 (0.8) 0.97 (0.02, 5.40)	0	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.16)
口角口唇炎	1 (0.8) 0.97 (0.02, 5.39)	0	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.15)
歯感染	1 (0.8) 0.97 (0.02, 5.39)	0	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.16)
外耳道膿瘍	1 (0.8) 0.97 (0.02, 5.39)	0	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.16)
耳感染	1 (0.8) 0.97 (0.02, 5.40)	0	3 (1.5) 1.72 (0.35, 5.02)
外耳炎	1 (0.8) 0.97 (0.02, 5.38)	1 (1.3) 1.57 (0.04, 8.73)	2 (1.0) 1.13 (0.14, 4.10)
中耳炎	1 (0.8) 0.97 (0.02, 5.39)	0	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.16)
急性中耳炎	0	1 (1.3) 1.57 (0.04, 8.74)	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.15)
慢性中耳炎	1 (0.8) 0.97 (0.02, 5.39)	0	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.16)
結膜炎	2 (1.6) 1.94 (0.23, 6.99)	2 (2.5) 3.15 (0.38, 11.37)	4 (2.0) 2.27 (0.62, 5.82)
腟感染	1 (0.8) 0.97 (0.02, 5.40)	0	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.16)
真菌性食道炎	1 (0.8) 0.97 (0.02, 5.39)	1 (1.3) 1.56 (0.04, 8.68)	2 (1.0) 1.13 (0.14, 4.09)
皮膚真菌感染	0	1 (1.3) 1.57 (0.04, 8.72)	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.15)
口腔真菌感染	3 (2.4) 2.90 (0.60, 8.47)	3 (3.8) 4.74 (0.98, 13.86)	6 (2.9) 3.41 (1.25, 7.43)
真菌性舌感染	3 (2.4) 2.92 (0.60, 8.54)	0	3 (1.5) 1.71 (0.35, 4.99)
外陰腟真菌感染	2 (1.6) 1.94 (0.24, 7.02)	0	2 (1.0) 1.14 (0.14, 4.10)
E 型肝炎	1 (0.8) 0.97 (0.02, 5.38)	0	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.15)
単純ヘルペス	1 (0.8) 0.97 (0.02, 5.38)	1 (1.3) 1.58 (0.04, 8.80)	2 (1.0) 1.14 (0.14, 4.11)
帯状疱疹	0	1 (1.3) 1.56 (0.04, 8.71)	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.15)

SOC PT	BKZ 160mg+BKZ 160mg w/LD 群 N=126 人年あたりのリスク曝露期間=103.51[a] n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)	BKZ 320mg 群 N=80 人年あたりのリスク曝露期間=64.19	全 BKZ 群 N=204 人年あたりのリスク曝露期間=177.15
口腔ヘルペス	1 (0.8) 0.97 (0.02, 5.39)	0	2 (1.0) 1.14 (0.14, 4.11)
四肢膿瘍	1 (0.8) 0.96 (0.02, 5.38)	0	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.15)
気道感染	8 (6.3) 7.97 (3.44, 15.70)	2 (2.5) 3.15 (0.38, 11.38)	12 (5.9) 7.01 (3.62, 12.25)
インフルエンザ	2 (1.6) 1.93 (0.23, 6.97)	3 (3.8) 4.74 (0.98, 13.86)	5 (2.5) 2.84 (0.92, 6.63)
気管支炎	7 (5.6) 6.89 (2.77, 14.20)	3 (3.8) 4.78 (0.99, 13.97)	10 (4.9) 5.77 (2.77, 10.61)
下気道感染	0	1 (1.3) 1.57 (0.04, 8.73)	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.15)
淋疾	1 (0.8) 0.97 (0.02, 5.39)	0	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.15)
毛包炎	2 (1.6) 1.93 (0.23, 6.97)	1 (1.3) 1.57 (0.04, 8.73)	3 (1.5) 1.70 (0.35, 4.97)
膿痂疹	1 (0.8) 0.96 (0.02, 5.37)	0	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.15)
膿疱性皮疹	1 (0.8) 0.97 (0.02, 5.38)	0	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.15)
皮下組織膿瘍	2 (1.6) 1.94 (0.24, 7.02)	1 (1.3) 1.56 (0.04, 8.69)	3 (1.5) 1.70 (0.35, 4.98)
せつ	1 (0.8) 0.97 (0.02, 5.39)	0	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.16)
丹毒	1 (0.8) 0.96 (0.02, 5.36)	0	1 (0.5) 0.56 (0.01, 3.15)
レンサ球菌性咽頭炎	0	1 (1.3) 1.57 (0.04, 8.74)	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.15)
足部白癬	0	1 (1.3) 1.58 (0.04, 8.79)	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.16)
潜伏結核	1 (0.8) 0.96 (0.02, 5.37)	3 (3.8) 4.69 (0.97, 13.71)	4 (2.0) 2.26 (0.62, 5.80)
急性副鼻腔炎	1 (0.8) 0.96 (0.02, 5.38)	0	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.15)
喉頭炎	3 (2.4) 2.90 (0.60, 8.49)	0	3 (1.5) 1.70 (0.35, 4.97)
鼻咽頭炎	12 (9.5) 12.02 (6.21, 20.99)	11 (13.8) 18.39 (9.18, 32.90)	25 (12.3) 15.04 (9.73, 22.20)

SOC PT	BKZ 160mg+BKZ 160mg w/LD 群 N=126 人年あたりのリスク曝露期間=103.51[a] n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)	BKZ 320mg 群 N=80 人年あたりのリスク曝露期間=64.19	全 BKZ 群 N=204 人年あたりのリスク曝露期間=177.15
咽頭炎	4 (3.2) 3.93 (1.07, 10.07)	7 (8.8) 11.55 (4.64, 23.80)	11 (5.4) 6.43 (3.21, 11.51)
咽頭扁桃炎	1 (0.8) 0.97 (0.02, 5.38)	0	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.15)
鼻炎	5 (4.0) 4.90 (1.59, 11.44)	2 (2.5) 3.14 (0.38, 11.36)	7 (3.4) 4.01 (1.61, 8.26)
副鼻腔炎	6 (4.8) 5.93 (2.18, 12.91)	4 (5.0) 6.47 (1.76, 16.57)	10 (4.9) 5.82 (2.79, 10.70)
扁桃炎	6 (4.8) 5.89 (2.16, 12.82)	2 (2.5) 3.17 (0.38, 11.45)	8 (3.9) 4.60 (1.99, 9.06)
上気道感染	12 (9.5) 12.02 (6.21, 21.00)	8 (10.0) 13.16 (5.68, 25.93)	21 (10.3) 12.44 (7.70, 19.02)
膀胱炎	1 (0.8) 0.97 (0.02, 5.38)	0	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.15)
尿路感染	4 (3.2) 3.93 (1.07, 10.06)	1 (1.3) 1.57 (0.04, 8.74)	5 (2.5) 2.87 (0.93, 6.69)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (1.3) 1.56 (0.04, 8.71)	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.15)
ウイルス性消化管感染	0	1 (1.3) 1.57 (0.04, 8.76)	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.16)
ウイルス性気道感染	1 (0.8) 0.96 (0.02, 5.36)	0	1 (0.5) 0.56 (0.01, 3.15)
ウイルス感染	1 (0.8) 0.97 (0.02, 5.40)	0	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.16)
ウイルス性咽頭炎	0	1 (1.3) 1.57 (0.04, 8.73)	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.15)
ウイルス性上気道感染	0	2 (2.5) 3.12 (0.38, 11.29)	2 (1.0) 1.13 (0.14, 4.08)
傷害、中毒および処置合併症	8 (6.3) 7.95 (3.43, 15.66)	6 (7.5) 9.58 (3.52, 20.85)	17 (8.3) 10.02 (5.83, 16.04)
関節損傷	0	0	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.16)
関節脱臼	0	2 (2.5) 3.12 (0.38, 11.27)	2 (1.0) 1.13 (0.14, 4.09)
足関節部骨折	1 (0.8) 0.97 (0.02, 5.39)	0	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.16)
足骨折	1 (0.8) 0.97 (0.02, 5.38)	0	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.15)

SOC PT	BKZ 160mg+BKZ 160mg w/LD 群 N=126 人年あたりのリスク曝露期間=103.51[a] n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)	BKZ 320mg 群 N=80 人年あたりのリスク曝露期間=64.19	全 BKZ 群 N=204 人年あたりのリスク曝露期間=177.15
靭帯捻挫	1 (0.8) 0.97 (0.02, 5.38)	2 (2.5) 3.15 (0.38, 11.38)	3 (1.5) 1.71 (0.35, 4.98)
筋損傷	1 (0.8) 0.96 (0.02, 5.37)	0	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.15)
肉離れ	0	0	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.16)
節足動物刺傷	1 (0.8) 0.97 (0.02, 5.39)	0	2 (1.0) 1.14 (0.14, 4.11)
転倒	1 (0.8) 0.97 (0.02, 5.38)	1 (1.3) 1.57 (0.04, 8.75)	2 (1.0) 1.13 (0.14, 4.10)
処置による疼痛	1 (0.8) 0.97 (0.02, 5.38)	0	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.15)
四肢損傷	1 (0.8) 0.97 (0.02, 5.39)	0	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.15)
歯牙破折	0	1 (1.3) 1.57 (0.04, 8.75)	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.15)
挫傷	1 (0.8) 0.96 (0.02, 5.36)	0	1 (0.5) 0.56 (0.01, 3.15)
裂傷	0	1 (1.3) 1.56 (0.04, 8.71)	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.15)
顔面骨骨折	1 (0.8) 0.96 (0.02, 5.36)	0	1 (0.5) 0.56 (0.01, 3.15)
臨床検査	13 (10.3) 13.52 (7.20, 23.12)	10 (12.5) 16.93 (8.12, 31.14)	24 (11.8) 14.70 (9.42, 21.87)
血中コレステロール増加	3 (2.4) 2.95 (0.61, 8.61)	1 (1.3) 1.57 (0.04, 8.76)	4 (2.0) 2.29 (0.62, 5.87)
心電図 ST 部分下降	0	1 (1.3) 1.57 (0.04, 8.72)	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.15)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (4.8) 6.00 (2.20, 13.06)	3 (3.8) 4.73 (0.98, 13.83)	9 (4.4) 5.22 (2.39, 9.91)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (3.2) 3.95 (1.08, 10.10)	2 (2.5) 3.14 (0.38, 11.34)	6 (2.9) 3.45 (1.26, 7.50)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (2.4) 2.91 (0.60, 8.51)	2 (2.5) 3.16 (0.38, 11.42)	5 (2.5) 2.85 (0.93, 6.66)
肝酵素上昇	2 (1.6) 1.94 (0.24, 7.01)	1 (1.3) 1.57 (0.04, 8.76)	3 (1.5) 1.71 (0.35, 4.99)
肝機能検査値上昇	1 (0.8) 0.97 (0.02, 5.40)	0	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.16)

SOC PT	BKZ 160mg+BKZ 160mg w/LD 群 N=126 人年あたりのリスク曝露期間=103.51[a] n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)	BKZ 320mg 群 N=80 人年あたりのリスク曝露期間=64.19 n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)	全 BKZ 群 N=204 人年あたりのリスク曝露期間=177.15 n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)
神経心理学的検査異常	0	1 (1.3) 1.58 (0.04, 8.78)	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.16)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.8) 0.97 (0.02, 5.39)	0	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.16)
血圧上昇	0	2 (2.5) 3.21 (0.39, 11.58)	3 (1.5) 1.72 (0.35, 5.03)
好酸球数増加	1 (0.8) 0.96 (0.02, 5.37)	1 (1.3) 1.56 (0.04, 8.71)	2 (1.0) 1.13 (0.14, 4.09)
リンパ球数減少	1 (0.8) 0.97 (0.02, 5.40)	0	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.16)
白血球数減少	1 (0.8) 0.96 (0.02, 5.37)	0	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.15)
代謝および栄養障害	4 (3.2) 3.94 (1.07, 10.08)	1 (1.3) 1.57 (0.04, 8.72)	6 (2.9) 3.46 (1.27, 7.52)
高尿酸血症	2 (1.6) 1.95 (0.24, 7.03)	0	2 (1.0) 1.14 (0.14, 4.11)
高コレステロール血症	2 (1.6) 1.94 (0.24, 7.03)	1 (1.3) 1.57 (0.04, 8.72)	4 (2.0) 2.29 (0.62, 5.86)
筋骨格系および結合組織障害	12 (9.5) 12.02 (6.21, 21.00)	9 (11.3) 14.98 (6.85, 28.45)	23 (11.3) 13.80 (8.75, 20.70)
脊椎痛	1 (0.8) 0.96 (0.02, 5.38)	0	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.15)
滑液包炎	0	2 (2.5) 3.17 (0.38, 11.45)	2 (1.0) 1.14 (0.14, 4.10)
骨端症	1 (0.8) 0.97 (0.02, 5.38)	0	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.15)
椎間板変性症	1 (0.8) 0.97 (0.02, 5.39)	0	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.16)
椎間板突出	0	1 (1.3) 1.58 (0.04, 8.80)	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.16)
関節痛	3 (2.4) 2.91 (0.60, 8.50)	2 (2.5) 3.17 (0.38, 11.46)	5 (2.5) 2.86 (0.93, 6.66)
関節腫脹	2 (1.6) 1.94 (0.23, 7.00)	0	2 (1.0) 1.13 (0.14, 4.10)
筋痙縮	0	1 (1.3) 1.57 (0.04, 8.72)	2 (1.0) 1.14 (0.14, 4.11)
背部痛	2 (1.6) 1.93 (0.23, 6.99)	2 (2.5) 3.14 (0.38, 11.33)	4 (2.0) 2.27 (0.62, 5.82)

SOC PT	BKZ 160mg+BKZ 160mg w/LD 群 N=126 人年あたりのリスク曝露期間=103.51[a] n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)	BKZ 320mg 群 N=80 人年あたりのリスク曝露期間=64.19	全 BKZ 群 N=204 人年あたりのリスク曝露期間=177.15
頚部痛	0	1 (1.3) 1.56 (0.04, 8.70)	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.15)
変形性関節症	1 (0.8) 0.96 (0.02, 5.37)	0	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.15)
乾癬性関節症	2 (1.6) 1.94 (0.23, 7.00)	1 (1.3) 1.56 (0.04, 8.71)	5 (2.5) 2.87 (0.93, 6.69)
腱鞘炎	1 (0.8) 0.96 (0.02, 5.37)	0	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.15)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (1.6) 1.94 (0.23, 6.99)	1 (1.3) 1.56 (0.04, 8.70)	3 (1.5) 1.70 (0.35, 4.97)
前立腺腺腫	0	1 (1.3) 1.56 (0.04, 8.70)	1 (0.5) 0.56 (0.01, 3.15)
表皮内悪性黒色腫	1 (0.8) 0.96 (0.02, 5.37)	0	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.15)
脂肪腫	1 (0.8) 0.97 (0.02, 5.38)	0	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.15)
子宮平滑筋腫	1 (0.8) 0.97 (0.02, 5.38)	0	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.15)
神経系障害	9 (7.1) 9.12 (4.17, 17.31)	5 (6.3) 8.16 (2.65, 19.03)	14 (6.9) 8.29 (4.53, 13.90)
頚髄神経根障害	1 (0.8) 0.97 (0.02, 5.39)	0	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.16)
頭痛	3 (2.4) 2.94 (0.61, 8.60)	1 (1.3) 1.57 (0.04, 8.75)	4 (2.0) 2.29 (0.62, 5.87)
片頭痛	1 (0.8) 0.97 (0.02, 5.38)	1 (1.3) 1.58 (0.04, 8.79)	2 (1.0) 1.14 (0.14, 4.11)
手根管症候群	1 (0.8) 0.97 (0.02, 5.39)	1 (1.3) 1.58 (0.04, 8.78)	2 (1.0) 1.14 (0.14, 4.11)
浮動性めまい	1 (0.8) 0.97 (0.02, 5.41)	0	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.16)
嗅覚減退	0	1 (1.3) 1.56 (0.04, 8.68)	1 (0.5) 0.56 (0.01, 3.15)
末梢性ニューロパチー	0	1 (1.3) 1.58 (0.04, 8.78)	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.16)
てんかん	1 (0.8) 0.97 (0.02, 5.38)	0	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.15)
味覚異常	1 (0.8) 0.96 (0.02, 5.37)	0	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.15)

SOC PT	BKZ 160mg+BKZ 160mg w/LD 群 N=126 人年あたりのリスク曝露期間=103.51[a] n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)	BKZ 320mg 群 N=80 人年あたりのリスク曝露期間=64.19 n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)	全 BKZ 群 N=204 人年あたりのリスク曝露期間=177.15 n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)
精神障害	4 (3.2) 3.92 (1.07, 10.03)	5 (6.3) 8.15 (2.65, 19.03)	11 (5.4) 6.44 (3.21, 11.52)
不安	1 (0.8) 0.97 (0.02, 5.38)	1 (1.3) 1.57 (0.04, 8.72)	2 (1.0) 1.13 (0.14, 4.09)
うつ病	1 (0.8) 0.97 (0.02, 5.39)	1 (1.3) 1.56 (0.04, 8.71)	2 (1.0) 1.13 (0.14, 4.10)
不眠症	0	3 (3.8) 4.83 (1.00, 14.10)	5 (2.5) 2.88 (0.94, 6.72)
抑うつ気分	1 (0.8) 0.97 (0.02, 5.39)	0	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.16)
無感情	0	1 (1.3) 1.57 (0.04, 8.77)	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.16)
自殺念慮	1 (0.8) 0.96 (0.02, 5.38)	0	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.15)
腎および尿路障害	2 (1.6) 1.93 (0.23, 6.97)	0	2 (1.0) 1.13 (0.14, 4.08)
非感染性膀胱炎	1 (0.8) 0.96 (0.02, 5.37)	0	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.15)
尿道狭窄	1 (0.8) 0.96 (0.02, 5.36)	0	1 (0.5) 0.56 (0.01, 3.15)
生殖系および乳房障害	2 (1.6) 1.94 (0.23, 6.99)	1 (1.3) 1.58 (0.04, 8.78)	3 (1.5) 1.71 (0.35, 4.99)
月経障害	0	1 (1.3) 1.58 (0.04, 8.78)	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.16)
前立腺炎	1 (0.8) 0.97 (0.02, 5.39)	0	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.16)
良性前立腺肥大症	1 (0.8) 0.96 (0.02, 5.36)	0	1 (0.5) 0.56 (0.01, 3.15)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.6) 1.95 (0.24, 7.04)	5 (6.3) 8.09 (2.63, 18.87)	9 (4.4) 5.24 (2.40, 9.96)
咳嗽	2 (1.6) 1.95 (0.24, 7.04)	2 (2.5) 3.12 (0.38, 11.27)	4 (2.0) 2.28 (0.62, 5.84)
鼻閉	0	1 (1.3) 1.58 (0.04, 8.81)	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.16)
口腔咽頭痛	0	1 (1.3) 1.57 (0.04, 8.74)	3 (1.5) 1.71 (0.35, 5.01)
鼻漏	0	1 (1.3) 1.58 (0.04, 8.80)	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.16)

SOC PT	BKZ 160mg+BKZ 160mg w/LD 群 N=126 人年あたりのリスク曝露期間=103.51[a] n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)	BKZ 320mg 群 N=80 人年あたりのリスク曝露期間=64.19	全 BKZ 群 N=204 人年あたりのリスク曝露期間=177.15
上気道の炎症	0	1 (1.3) 1.56 (0.04, 8.69)	1 (0.5) 0.56 (0.01, 3.15)
皮膚および皮下組織障害	22 (17.5) 22.78 (14.28, 34.49)	8 (10.0) 13.09 (5.65, 25.80)	31 (15.2) 18.78 (12.76, 26.66)
ざ瘡	0	1 (1.3) 1.56 (0.04, 8.69)	1 (0.5) 0.56 (0.01, 3.15)
脱毛症	0	1 (1.3) 1.57 (0.04, 8.74)	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.15)
顔面腫脹	1 (0.8) 0.96 (0.02, 5.36)	0	1 (0.5) 0.56 (0.01, 3.15)
斑	1 (0.8) 0.96 (0.02, 5.37)	0	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.15)
皮膚炎	1 (0.8) 0.97 (0.02, 5.39)	0	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.15)
アレルギー性皮膚炎	3 (2.4) 2.91 (0.60, 8.50)	2 (2.5) 3.15 (0.38, 11.39)	5 (2.5) 2.85 (0.92, 6.65)
接触性皮膚炎	1 (0.8) 0.96 (0.02, 5.37)	0	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.16)
湿疹	2 (1.6) 1.93 (0.23, 6.98)	0	2 (1.0) 1.14 (0.14, 4.11)
神経皮膚炎	1 (0.8) 0.96 (0.02, 5.37)	0	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.15)
紅斑	2 (1.6) 1.93 (0.23, 6.99)	0	2 (1.0) 1.13 (0.14, 4.09)
紅斑性皮疹	1 (0.8) 0.97 (0.02, 5.39)	0	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.16)
皮膚剥脱	2 (1.6) 1.94 (0.23, 6.99)	0	2 (1.0) 1.13 (0.14, 4.09)
爪変色	2 (1.6) 1.93 (0.23, 6.98)	0	2 (1.0) 1.13 (0.14, 4.09)
そう痒症	1 (0.8) 0.96 (0.02, 5.36)	0	1 (0.5) 0.56 (0.01, 3.15)
全身性そう痒症	0	0	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.16)
そう痒性皮疹	1 (0.8) 0.97 (0.02, 5.38)	0	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.15)
乾癬	2 (1.6) 1.93 (0.23, 6.98)	2 (2.5) 3.13 (0.38, 11.32)	4 (2.0) 2.27 (0.62, 5.81)

SOC PT	BKZ 160mg+BKZ 160mg w/LD 群 N=126 人年あたりのリスク曝露期間=103.51[a] n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)	BKZ 320mg 群 N=80 人年あたりのリスク曝露期間=64.19 n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)	全 BKZ 群 N=204 人年あたりのリスク曝露期間=177.15 n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)
膿疱性乾癬	1 (0.8) 0.97 (0.02, 5.40)	0	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.16)
発疹	3 (2.4) 2.91 (0.60, 8.51)	1 (1.3) 1.58 (0.04, 8.79)	4 (2.0) 2.28 (0.62, 5.84)
丘疹性皮疹	0	1 (1.3) 1.57 (0.04, 8.76)	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.16)
外科および内科処置	0	1 (1.3) 1.57 (0.04, 8.77)	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.16)
抜歯	0	1 (1.3) 1.57 (0.04, 8.77)	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.16)
血管障害	0	3 (3.8) 4.78 (0.99, 13.98)	3 (1.5) 1.71 (0.35, 4.99)
静脈瘤	0	1 (1.3) 1.56 (0.04, 8.71)	1 (0.5) 0.57 (0.01, 3.15)
高血圧	0	2 (2.5) 3.18 (0.38, 11.48)	2 (1.0) 1.14 (0.14, 4.11)

BKZ：ビメキズマブ、LD：負荷用量、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象

事象名：MedDRA ver. 19.0

Note: Subjects are summarized according to treatment received at TEAE onset.

Note: n=number of subjects reporting at least one TEAE within System Organ Class/Preferred Term.

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

a Values for participant-years at risk were included in PA0008 CSR Table 4.2.2. Because 2 participants (Study Participants [redacted] and [redacted]) were included in the BKZ 160mg + BKZ 160mg w/LD group in this TEAE summary but not in the extent of exposure summary (PA0008 CSR Table 4.2.2), this value for participant-years at risk is slightly lower than the actual value for the 126 participants included here.

Data source: PA0008 CSR Table 7.3.2、Table 4.2.2

表 7.3-3 二重盲検投与期間のすべての有害事象［PA0010 試験（SS）］

SOC PT	PBO 群 N=281 100 人年=0.87	BKZ 160mg Q4W 群 N=431 100 人年=1.34	アダリムマブ群 N=140 100 人年=0.43
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)		
すべての有害事象	139 (49.5) 236.06 (198.45, 278.73)	257 (59.6) 303.52 (267.54, 342.99)	83 (59.3) 297.42 (236.89, 368.69)
血液およびリンパ系障害	4 (1.4) 4.63 (1.26, 11.86)	17 (3.9) 12.89 (7.51, 20.64)	4 (2.9) 9.37 (2.55, 23.99)
鉄欠乏性貧血	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.40)	0	0
白血球減少症	0	7 (1.6) 5.25 (2.11, 10.81)	2 (1.4) 4.67 (0.57, 16.87)
リンパ球減少症	3 (1.1) 3.46 (0.71, 10.13)	4 (0.9) 2.99 (0.82, 7.67)	3 (2.1) 6.98 (1.44, 20.39)
リンパ節症	0	2 (0.5) 1.49 (0.18, 5.39)	0
好中球減少症	0	5 (1.2) 3.75 (1.22, 8.76)	1 (0.7) 2.32 (0.06, 12.92)
血小板減少症	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	1 (0.7) 2.31 (0.06, 12.90)
心臓障害	2 (0.7) 2.30 (0.28, 8.29)	7 (1.6) 5.23 (2.10, 10.78)	0
第一度房室ブロック	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.15)	0
左脚ブロック	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.15)	0
右脚ブロック	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.15)	0
うっ血性心不全	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.15)	0
心筋虚血	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.38)	0	0
頻脈	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.39)	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
心房細動	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.15)	0
洞性徐脈	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.15)	0
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.40)	3 (0.7) 2.25 (0.46, 6.57)	1 (0.7) 2.32 (0.06, 12.92)
ジルベール症候群	0	0	1 (0.7) 2.32 (0.06, 12.92)
5 型高脂血症	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.40)	3 (0.7) 2.25 (0.46, 6.57)	0
耳および迷路障害	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.40)	0	0
耳垢栓塞	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.40)	0	0
内分泌障害	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.40)	0	1 (0.7) 2.32 (0.06, 12.91)
甲状腺腫	0	0	1 (0.7) 2.32 (0.06, 12.91)
甲状腺機能亢進症	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.40)	0	0
眼障害	0	3 (0.7) 2.24 (0.46, 6.56)	0
白内障	0	2 (0.5) 1.49 (0.18, 5.40)	0
眼瞼炎	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
胃腸障害	21 (7.5) 25.17 (15.58, 38.48)	57 (13.2) 45.77 (34.66, 59.30)	9 (6.4) 21.50 (9.83, 40.81)
齲歯	2 (0.7) 2.30 (0.28, 8.31)	3 (0.7) 2.24 (0.46, 6.55)	1 (0.7) 2.31 (0.06, 12.85)

SOC PT	PBO 群 N=281 100 人年=0.87	BKZ 160mg Q4W 群 N=431 100 人年=1.34	アダリムマブ群 N=140 100 人年=0.43
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)		
歯周病	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.39)	0	0
歯痛	0	2 (0.5) 1.49 (0.18, 5.39)	0
裂孔ヘルニア	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
下痢	7 (2.5) 8.14 (3.27, 16.77)	16 (3.7) 12.21 (6.98, 19.82)	5 (3.6) 11.76 (3.82, 27.45)
消化不良	3 (1.1) 3.47 (0.72, 10.13)	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	1 (0.7) 2.31 (0.06, 12.89)
嚢塊	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
腹部膨満	0	0	1 (0.7) 2.32 (0.06, 12.92)
鼓腸	0	0	1 (0.7) 2.31 (0.06, 12.89)
胃炎	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.38)	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
腹痛	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.39)	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
下腹部痛	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.39)	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
上腹部痛	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
胃食道逆流性疾患	0	4 (0.9) 2.99 (0.81, 7.66)	0
便秘	0	2 (0.5) 1.50 (0.18, 5.40)	1 (0.7) 2.31 (0.06, 12.88)
胃腸障害	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.15)	0
腹部不快感	0	2 (0.5) 1.49 (0.18, 5.40)	0
嚥下障害	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
食道痙攣	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
悪心	7 (2.5) 8.09 (3.25, 16.68)	8 (1.9) 6.04 (2.61, 11.89)	1 (0.7) 2.31 (0.06, 12.85)
嘔吐	3 (1.1) 3.46 (0.71, 10.12)	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
吐き戻し	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
口内乾燥	0	3 (0.7) 2.25 (0.46, 6.57)	0
口唇症	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
嚥下痛	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
歯肉腫脹	0	2 (0.5) 1.49 (0.18, 5.40)	0
膵管拡張	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
膵脂肪変性	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.15)	0
唾液腺結石	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
口腔内潰瘍形成	0	4 (0.9) 2.99 (0.81, 7.66)	0
口内炎	0	3 (0.7) 2.25 (0.46, 6.56)	0
アフタ性潰瘍	0	2 (0.5) 1.49 (0.18, 5.39)	0

SOC PT	PBO 群 N=281 100 人年=0.87	BKZ 160mg Q4W 群 N=431 100 人年=1.34	アダリムマブ群 N=140 100 人年=0.43
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)		
口腔粘膜びらん	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
舌炎	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.15)	0
舌変色	0	2 (0.5) 1.49 (0.18, 5.40)	0
舌痛	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (4.6) 15.30 (8.14, 26.16)	23 (5.3) 17.64 (11.18, 26.47)	9 (6.4) 21.58 (9.87, 40.96)
疲労	5 (1.8) 5.78 (1.88, 13.50)	7 (1.6) 5.26 (2.11, 10.84)	1 (0.7) 2.32 (0.06, 12.93)
無力症	2 (0.7) 2.30 (0.28, 8.30)	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	2 (1.4) 4.63 (0.56, 16.72)
不活発	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
発熱	2 (0.7) 2.30 (0.28, 8.31)	4 (0.9) 2.99 (0.82, 7.67)	0
悪寒	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.39)	0	0
注射部位反応	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.40)	2 (0.5) 1.49 (0.18, 5.39)	2 (1.4) 4.66 (0.56, 16.82)
注射部位内出血	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.39)	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
注射部位紅斑	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	4 (2.9) 9.37 (2.55, 24.00)
注射部位疼痛	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
注射部位発疹	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.40)	0	0
注射部位出血	0	0	1 (0.7) 2.31 (0.06, 12.87)
注射部位浮腫	0	0	1 (0.7) 2.31 (0.06, 12.87)
注射部位そう痒感	0	0	1 (0.7) 2.31 (0.06, 12.87)
粘膜乾燥	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
末梢性浮腫	3 (1.1) 3.45 (0.71, 10.08)	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
胸痛	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.15)	0
顔面痛	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
非心臓性胸痛	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
ワクチン接種部位疼痛	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.39)	0	0
肝胆道系障害	0	9 (2.1) 6.79 (3.10, 12.88)	1 (0.7) 2.31 (0.06, 12.85)
胆石症	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
高トランスアミナーゼ血症	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
肝硬変	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
脂肪肝	0	5 (1.2) 3.74 (1.22, 8.73)	1 (0.7) 2.31 (0.06, 12.85)
薬物性肝障害	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0

SOC PT	PBO 群 N=281 100 人年=0.87	BKZ 160mg Q4W 群 N=431 100 人年=1.34	アダリムマブ群 N=140 100 人年=0.43
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)		
非アルコール性脂肪肝	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
免疫系障害	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.40)	3 (0.7) 2.24 (0.46, 6.56)	1 (0.7) 2.31 (0.06, 12.88)
食物アレルギー	0	0	1 (0.7) 2.31 (0.06, 12.88)
季節性アレルギー	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.40)	3 (0.7) 2.24 (0.46, 6.56)	0
感染症および寄生虫症	56 (19.9) 72.13 (54.49, 93.67)	131 (30.4) 116.02 (97.01, 137.68)	35 (25.0) 91.61 (63.81, 127.40)
胃腸炎	0	5 (1.2) 3.75 (1.22, 8.75)	2 (1.4) 4.64 (0.56, 16.78)
消化管感染	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.40)	0	1 (0.7) 2.31 (0.06, 12.89)
蜂巣炎	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
骨髄炎	0	0	1 (0.7) 2.31 (0.06, 12.86)
遊走性紅斑	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.40)	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
ライム病	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
乳房膿瘍	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
口腔カンジダ症	0	9 (2.1) 6.76 (3.09, 12.83)	0
外陰部腟カンジダ症	2 (0.7) 2.30 (0.28, 8.30)	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
皮膚カンジダ	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
口腔感染	0	2 (0.5) 1.49 (0.18, 5.40)	0
歯膿瘍	0	2 (0.5) 1.49 (0.18, 5.40)	0
歯感染	0	2 (0.5) 1.49 (0.18, 5.40)	1 (0.7) 2.31 (0.06, 12.86)
歯肉炎	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	1 (0.7) 2.31 (0.06, 12.84)
唾液腺炎	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.39)	0	0
外耳炎	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.39)	3 (0.7) 2.24 (0.46, 6.55)	0
耳感染	2 (0.7) 2.30 (0.28, 8.32)	2 (0.5) 1.49 (0.18, 5.39)	0
中耳炎	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.39)	2 (0.5) 1.49 (0.18, 5.39)	0
麦粒腫	2 (0.7) 2.30 (0.28, 8.32)	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
結膜炎	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.40)	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.15)	1 (0.7) 2.32 (0.06, 12.90)
腟感染	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.15)	0
皮膚真菌感染	0	3 (0.7) 2.24 (0.46, 6.56)	0
真菌性舌感染	0	3 (0.7) 2.25 (0.46, 6.56)	0
口腔真菌感染	0	2 (0.5) 1.49 (0.18, 5.39)	0
爪真菌症	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
外陰腟真菌感染	2 (0.7) 2.30 (0.28, 8.31)	0	0

SOC PT	PBO 群 N=281 100 人年=0.87	BKZ 160mg Q4W 群 N=431 100 人年=1.34	アダリムマブ群 N=140 100 人年=0.43
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)		
口腔ヘルペス	3 (1.1) 3.45 (0.71, 10.09)	5 (1.2) 3.74 (1.21, 8.72)	3 (2.1) 7.03 (1.45, 20.53)
単純ヘルペス	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
帯状疱疹	0	0	2 (1.4) 4.66 (0.56, 16.82)
気道感染	0	2 (0.5) 1.49 (0.18, 5.39)	1 (0.7) 2.30 (0.06, 12.84)
インフルエンザ	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.40)	0	0
気管支炎	0	6 (1.4) 4.49 (1.65, 9.78)	2 (1.4) 4.64 (0.56, 16.78)
肺炎	0	2 (0.5) 1.49 (0.18, 5.39)	0
皮下組織膿瘍	0	3 (0.7) 2.24 (0.46, 6.55)	0
爪囲炎	0	2 (0.5) 1.49 (0.18, 5.40)	0
毛包炎	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.15)	0
せつ	0	2 (0.5) 1.49 (0.18, 5.40)	0
ブドウ球菌皮膚感染	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
癜風	0	0	1 (0.7) 2.32 (0.06, 12.92)
鼻咽頭炎	13 (4.6) 15.21 (8.10, 26.01)	40 (9.3) 31.44 (22.46, 42.82)	7 (5.0) 16.40 (6.59, 33.79)
上気道感染	18 (6.4) 21.33 (12.64, 33.72)	22 (5.1) 16.80 (10.53, 25.43)	3 (2.1) 6.97 (1.44, 20.36)
咽頭炎	4 (1.4) 4.62 (1.26, 11.83)	11 (2.6) 8.30 (4.14, 14.85)	2 (1.4) 4.65 (0.56, 16.79)
鼻炎	2 (0.7) 2.29 (0.28, 8.28)	7 (1.6) 5.27 (2.12, 10.86)	2 (1.4) 4.65 (0.56, 16.80)
副鼻腔炎	2 (0.7) 2.30 (0.28, 8.32)	4 (0.9) 2.99 (0.82, 7.67)	2 (1.4) 4.65 (0.56, 16.81)
扁桃炎	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.39)	3 (0.7) 2.25 (0.46, 6.56)	1 (0.7) 2.31 (0.06, 12.86)
喉頭炎	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.38)	2 (0.5) 1.49 (0.18, 5.39)	0
急性副鼻腔炎	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	1 (0.7) 2.31 (0.06, 12.89)
慢性副鼻腔炎	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
副鼻腔気管支炎	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.39)	0	0
尿路感染	4 (1.4) 4.63 (1.26, 11.85)	9 (2.1) 6.76 (3.09, 12.84)	3 (2.1) 6.91 (1.43, 20.20)
膀胱炎	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	1 (0.7) 2.31 (0.06, 12.84)
慢性腎盂腎炎	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
ウイルス性上気道感染	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.39)	4 (0.9) 3.00 (0.82, 7.68)	2 (1.4) 4.64 (0.56, 16.75)
ウイルス性気道感染	2 (0.7) 2.30 (0.28, 8.29)	2 (0.5) 1.49 (0.18, 5.39)	1 (0.7) 2.33 (0.06, 12.96)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
ウイルス感染	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.15)	0
傷害、中毒および処置合併症	12 (4.3) 14.10 (7.29, 24.63)	14 (3.2) 10.64 (5.81, 17.84)	5 (3.6) 11.85 (3.85, 27.65)

SOC PT	PBO 群 N=281 100 人年=0.87	BKZ 160mg Q4W 群 N=431 100 人年=1.34	アダリムマブ群 N=140 100 人年=0.43
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)		
関節損傷	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.40)	2 (0.5) 1.49 (0.18, 5.40)	3 (2.1) 7.03 (1.45, 20.54)
半月板損傷	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.17)	0
滑膜断裂	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.39)	0	0
凍瘡	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.40)	0	0
眼外傷	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.40)	0	0
足関節部骨折	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.40)	0	1 (0.7) 2.32 (0.06, 12.91)
靭帯捻挫	2 (0.7) 2.30 (0.28, 8.30)	2 (0.5) 1.50 (0.18, 5.41)	0
肉離れ	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.40)	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
筋断裂	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.39)	0	0
骨挫傷	0	2 (0.5) 1.50 (0.18, 5.40)	0
創傷	0	2 (0.5) 1.49 (0.18, 5.39)	0
転倒	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.40)	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
節足動物咬傷	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
交通事故	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
動物咬傷	0	0	1 (0.7) 2.32 (0.06, 12.91)
処置による疼痛	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
四肢損傷	0	2 (0.5) 1.50 (0.18, 5.40)	1 (0.7) 2.31 (0.06, 12.90)
皮膚損傷	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
挫傷	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.38)	0	1 (0.7) 2.31 (0.06, 12.85)
裂傷	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.40)	0	0
引っかき傷	0	0	1 (0.7) 2.32 (0.06, 12.92)
脊椎骨折	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
熱傷	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.39)	0	0
臨床検査	17 (6.0) 20.31 (11.83, 32.51)	28 (6.5) 21.75 (14.45, 31.43)	13 (9.3) 31.48 (16.76, 53.83)
細菌検査陽性	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.40)	0	0
血中ブドウ糖増加	0	2 (0.5) 1.50 (0.18, 5.41)	0
高比重リポ蛋白減少	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	1 (0.7) 2.31 (0.06, 12.86)
血中コレステロール増加	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.39)	0	1 (0.7) 2.31 (0.06, 12.86)
低比重リポ蛋白増加	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.40)	0	0
心電図 T 波逆転	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.38)	0	0
脂質増加	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0

SOC PT	PBO 群 N=281 100 人年=0.87	BKZ 160mg Q4W 群 N=431 100 人年=1.34	アダリムマブ群 N=140 100 人年=0.43
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)		
肝機能検査値上昇	0	4 (0.9) 3.00 (0.82, 7.68)	1 (0.7) 2.32 (0.06, 12.90)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (1.1) 3.46 (0.71, 10.12)	3 (0.7) 2.24 (0.46, 6.54)	0
肝酵素上昇	3 (1.1) 3.46 (0.71, 10.11)	3 (0.7) 2.24 (0.46, 6.55)	2 (1.4) 4.63 (0.56, 16.73)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.7) 2.30 (0.28, 8.32)	3 (0.7) 2.24 (0.46, 6.55)	7 (5.0) 16.63 (6.68, 34.26)
血中ビリルビン増加	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.40)	3 (0.7) 2.24 (0.46, 6.56)	0
トランスアミナーゼ上昇	0	2 (0.5) 1.50 (0.18, 5.41)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.7) 2.30 (0.28, 8.32)	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.15)	4 (2.9) 9.42 (2.57, 24.11)
血中カリウム増加	0	2 (0.5) 1.49 (0.18, 5.39)	0
血中クロール減少	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
血中カリウム減少	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
体温上昇	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
体重増加	0	0	2 (1.4) 4.65 (0.56, 16.78)
C-反応性蛋白増加	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.40)	0	0
精神医学的評価異常	3 (1.1) 3.46 (0.71, 10.11)	2 (0.5) 1.49 (0.18, 5.39)	0
甲状腺生検異常	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.39)	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	1 (0.7) 2.30 (0.06, 12.84)
血中トリグリセリド増加	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.39)	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
尿中亜硝酸塩陽性	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
尿検査異常	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
尿中白血球エステラーゼ陽性	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
尿中結晶陽性	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.40)	0	0
尿中白血球陽性	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.40)	0	0
血圧上昇	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
ヒト乳頭腫ウイルス検査陽性	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
好塩基球数増加	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.40)	0	0
リンパ球数増加	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.39)	0	0
好中球数減少	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.39)	0	0
代謝および栄養障害	10 (3.6) 11.70 (5.61, 21.52)	15 (3.5) 11.41 (6.38, 18.81)	6 (4.3) 14.30 (5.25, 31.13)
2 型糖尿病	2 (0.7) 2.30 (0.28, 8.30)	0	0
糖尿病	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.40)	0	0

SOC PT	PBO 群 N=281 100 人年=0.87	BKZ 160mg Q4W 群 N=431 100 人年=1.34	アダリムマブ群 N=140 100 人年=0.43
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)		
高コレステロール血症	4 (1.4) 4.61 (1.26, 11.80)	5 (1.2) 3.76 (1.22, 8.77)	1 (0.7) 2.31 (0.06, 12.86)
高トリグリセリド血症	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.39)	2 (0.5) 1.49 (0.18, 5.39)	0
ビタミン D 欠乏	0	2 (0.5) 1.49 (0.18, 5.40)	0
高血糖	2 (0.7) 2.30 (0.28, 8.31)	5 (1.2) 3.75 (1.22, 8.75)	0
耐糖能障害	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
高脂血症	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.40)	2 (0.5) 1.49 (0.18, 5.39)	4 (2.9) 9.45 (2.57, 24.19)
脂質異常症	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.39)	0	0
高リパーゼ血症	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
低カリウム血症	0	0	1 (0.7) 2.32 (0.06, 12.93)
筋骨格系および結合組織障害	32 (11.4) 39.25 (26.85, 55.41)	32 (7.4) 25.05 (17.13, 35.36)	7 (5.0) 16.59 (6.67, 34.18)
関節炎	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
骨壊死	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.17)	0
脊椎痛	2 (0.7) 2.30 (0.28, 8.31)	0	0
骨痛	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.40)	0	0
滑液包炎	0	2 (0.5) 1.50 (0.18, 5.40)	1 (0.7) 2.32 (0.06, 12.91)
後天性鉤爪趾	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
足変形	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
椎間板突出	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.39)	2 (0.5) 1.49 (0.18, 5.40)	0
椎間板変性症	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.15)	0
顎関節症候群	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	1 (0.7) 2.31 (0.06, 12.90)
軟骨軟化症	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.39)	0	0
関節痛	8 (2.8) 9.30 (4.01, 18.32)	6 (1.4) 4.51 (1.66, 9.83)	1 (0.7) 2.31 (0.06, 12.86)
関節腫脹	2 (0.7) 2.30 (0.28, 8.30)	0	0
骨粗鬆症	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
筋肉痛	2 (0.7) 2.29 (0.28, 8.29)	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
筋痙縮	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.40)	2 (0.5) 1.50 (0.18, 5.41)	0
指炎	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
足底筋膜炎	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.40)	0	0
背部痛	2 (0.7) 2.31 (0.28, 8.34)	5 (1.2) 3.74 (1.21, 8.73)	1 (0.7) 2.31 (0.06, 12.88)
筋骨格痛	0	2 (0.5) 1.49 (0.18, 5.39)	1 (0.7) 2.31 (0.06, 12.86)
四肢痛	0	2 (0.5) 1.49 (0.18, 5.39)	1 (0.7) 2.32 (0.06, 12.92)

SOC PT	PBO 群 N=281 100 人年=0.87	BKZ 160mg Q4W 群 N=431 100 人年=1.34	アダリムマブ群 N=140 100 人年=0.43
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)		
頚部痛	2 (0.7) 2.30 (0.28, 8.30)	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
筋骨格系胸痛	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.38)	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
筋骨格硬直	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.39)	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
変形性脊椎症	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.39)	2 (0.5) 1.50 (0.18, 5.41)	0
乾癬性関節症	7 (2.5) 8.13 (3.27, 16.75)	4 (0.9) 2.99 (0.82, 7.66)	1 (0.7) 2.31 (0.06, 12.88)
軟部組織障害	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
鼠径部痛	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.40)	0	0
滑液嚢腫	2 (0.7) 2.30 (0.28, 8.30)	0	0
滑膜炎	2 (0.7) 2.30 (0.28, 8.30)	0	0
腱鞘炎	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.39)	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
腱炎	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
弾発指	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
腱付着部症	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.39)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4 (1.4) 4.61 (1.26, 11.80)	7 (1.6) 5.26 (2.11, 10.83)	2 (1.4) 4.64 (0.56, 16.75)
乳房の良性新生物	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.39)	0	0
乳癌第 1 期	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.40)	0	0
内軟骨腫症	0	0	1 (0.7) 2.31 (0.06, 12.87)
線維腫	0	2 (0.5) 1.49 (0.18, 5.40)	0
皮膚乳頭腫	0	2 (0.5) 1.49 (0.18, 5.40)	0
メラノサイト性母斑	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.38)	0	0
脂漏性角化症	0	0	1 (0.7) 2.31 (0.06, 12.89)
基底細胞癌	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.15)	0
脂肪腫	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.39)	0	0
子宮平滑筋腫	0	2 (0.5) 1.49 (0.18, 5.40)	0
神経系障害	14 (5.0) 16.56 (9.05, 27.78)	24 (5.6) 18.55 (11.89, 27.60)	9 (6.4) 21.59 (9.87, 40.98)
運動障害	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
頭痛	7 (2.5) 8.15 (3.28, 16.80)	19 (4.4) 14.54 (8.75, 22.71)	2 (1.4) 4.66 (0.56, 16.83)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.39)	0	0
坐骨神経痛	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.39)	0	1 (0.7) 2.31 (0.06, 12.86)
片頭痛	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.40)	2 (0.5) 1.49 (0.18, 5.40)	0

SOC PT	PBO 群 N=281 100 人年=0.87	BKZ 160mg Q4W 群 N=431 100 人年=1.34	アダリムマブ群 N=140 100 人年=0.43
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)		
手根管症候群	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.40)	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
浮動性めまい	3 (1.1) 3.46 (0.71, 10.10)	3 (0.7) 2.25 (0.46, 6.58)	3 (2.1) 7.00 (1.44, 20.45)
頭部不快感	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.38)	0	0
錯感覚	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	1 (0.7) 2.31 (0.06, 12.88)
味覚異常	0	0	1 (0.7) 2.31 (0.06, 12.87)
ヘルペス後神経痛	0	0	1 (0.7) 2.32 (0.06, 12.92)
睡眠の質低下	0	0	1 (0.7) 2.32 (0.06, 12.93)
製品の問題	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.40)	0	0
医療機器のゆるみ	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.40)	0	0
精神障害	6 (2.1) 6.96 (2.55, 15.15)	8 (1.9) 6.03 (2.60, 11.89)	3 (2.1) 6.97 (1.44, 20.37)
適応障害	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
不安	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.39)	2 (0.5) 1.49 (0.18, 5.40)	1 (0.7) 2.31 (0.06, 12.87)
うつ病	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.39)	0	0
不眠症	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	2 (1.4) 4.63 (0.56, 16.74)
易刺激性	0	2 (0.5) 1.50 (0.18, 5.40)	0
情動障害	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.40)	0	0
抑うつ気分	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.39)	0	0
感情障害	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
異常な夢	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
リビドー減退	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
睡眠障害	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.40)	0	0
心的外傷後ストレス障害	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.40)	0	0
アルコール乱用	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
腎および尿路障害	4 (1.4) 4.61 (1.26, 11.80)	6 (1.4) 4.51 (1.66, 9.82)	0
排尿困難	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.39)	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
IgA 腎症	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.40)	0	0
腎結石症	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.38)	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
腎嚢胞	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
水腎症	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
血尿	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.39)	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.15)	0
尿路結石	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.38)	0	0

SOC PT	PBO 群 N=281 100 人年=0.87	BKZ 160mg Q4W 群 N=431 100 人年=1.34	アダリムマブ群 N=140 100 人年=0.43
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)		
腎仙痛	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
生殖系および乳房障害	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.40)	4 (0.9) 2.99 (0.82, 7.66)	1 (0.7) 2.31 (0.06, 12.85)
乳房嚢胞	0	0	1 (0.7) 2.31 (0.06, 12.85)
乳房障害	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
子宮頚部上皮異形成	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.15)	0
卵巣嚢胞	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
腟の炎症	0	2 (0.5) 1.49 (0.18, 5.40)	0
腟出血	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.40)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (3.9) 12.87 (6.42, 23.02)	15 (3.5) 11.37 (6.36, 18.75)	2 (1.4) 4.63 (0.56, 16.72)
呼吸困難	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
喘息	2 (0.7) 2.30 (0.28, 8.32)	0	0
慢性閉塞性肺疾患	2 (0.7) 2.29 (0.28, 8.28)	0	0
咳嗽	4 (1.4) 4.62 (1.26, 11.83)	4 (0.9) 2.99 (0.81, 7.65)	1 (0.7) 2.31 (0.06, 12.85)
アレルギー性鼻炎	0	2 (0.5) 1.50 (0.18, 5.40)	0
副鼻腔うっ血	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
呼吸障害	0	0	1 (0.7) 2.31 (0.06, 12.88)
口腔咽頭痛	0	7 (1.6) 5.26 (2.12, 10.85)	0
慢性的咳払い	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
カタル	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.39)	0	0
発声障害	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.39)	0	0
口腔咽頭不快感	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.40)	0	0
皮膚および皮下組織障害	9 (3.2) 10.48 (4.79, 19.89)	38 (8.8) 29.91 (21.16, 41.05)	12 (8.6) 29.24 (15.11, 51.08)
ざ瘡様皮膚炎	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.15)	0
脱毛症	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.39)	3 (0.7) 2.25 (0.46, 6.56)	2 (1.4) 4.65 (0.56, 16.79)
顔面腫脹	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.40)	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.15)	0
多汗症	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
汗腺障害	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
皮膚乾燥	0	6 (1.4) 4.52 (1.66, 9.83)	2 (1.4) 4.66 (0.56, 16.83)
皮膚変色	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
皮膚亀裂	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
湿疹	0	3 (0.7) 2.25 (0.46, 6.57)	0

SOC PT	PBO 群 N=281 100 人年=0.87	BKZ 160mg Q4W 群 N=431 100 人年=1.34	アダリムマブ群 N=140 100 人年=0.43
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)		
皮膚炎	0	2 (0.5) 1.50 (0.18, 5.41)	0
脂漏性皮膚炎	0	2 (0.5) 1.49 (0.18, 5.40)	0
アレルギー性皮膚炎	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.40)	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
接触性皮膚炎	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.40)	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.15)	0
アトピー性皮膚炎	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
中毒性皮疹	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
紅斑	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	2 (1.4) 4.65 (0.56, 16.79)
爪変色	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
爪破損	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
そう痒症	0	5 (1.2) 3.75 (1.22, 8.74)	1 (0.7) 2.32 (0.06, 12.91)
そう痒性皮疹	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
全身性そう痒症	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.38)	0	0
乾癬	2 (0.7) 2.30 (0.28, 8.29)	3 (0.7) 2.25 (0.46, 6.57)	1 (0.7) 2.31 (0.06, 12.89)
爪乾癬	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.15)	0
膿疱性乾癬	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	1 (0.7) 2.31 (0.06, 12.86)
慢性色素性紫斑	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.40)	0	0
発疹	2 (0.7) 2.29 (0.28, 8.29)	3 (0.7) 2.25 (0.46, 6.57)	2 (1.4) 4.66 (0.56, 16.84)
斑状皮疹	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
酒さ	0	2 (0.5) 1.50 (0.18, 5.41)	0
頭部粃糠疹	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
皮膚嚢腫	0	0	1 (0.7) 2.31 (0.06, 12.88)
蕁麻疹	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	1 (0.7) 2.32 (0.06, 12.90)
血管障害	13 (4.6) 15.32 (8.16, 26.20)	13 (3.0) 9.86 (5.25, 16.86)	5 (3.6) 11.82 (3.84, 27.57)
血管障害	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.40)	0	0
ほてり	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
末梢動脈閉塞性疾患	0	0	1 (0.7) 2.32 (0.06, 12.93)
血栓性静脈瘤	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.39)	0	0
高血圧	11 (3.9) 12.91 (6.44, 23.10)	12 (2.8) 9.08 (4.69, 15.87)	4 (2.9) 9.38 (2.56, 24.03)

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、PBO：プラセボ、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: n=number of subjects reporting at least one TEAE within System Organ Class/Preferred Term.
Note: Incidence=Incidence of new cases per 100 subject-years, and associated 95% CI.
Data source: PA0010 Final CSR Table 11.1.2.1

表 7.3-4 日本人集団の二重盲検投与期間のすべての有害事象［PA0010 試験（SS）］

SOC PT	PBO 群 N=5 100 人年=0.02	BKZ 160mg Q4W 群 N=14 100 人年=0.04	アダリムマブ群 N=4 100 人年=0.01
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)		
すべての有害事象	4 (80.0) 596.33 (162.48, 1526.83)	8 (57.1) 274.11 (118.34, 540.10)	2 (50.0) 206.94 (25.06, 747.54)
血液およびリンパ系障害	1 (20.0) 78.21 (1.98, 435.77)	0	0
鉄欠乏性貧血	1 (20.0) 78.21 (1.98, 435.77)	0	0
胃腸障害	1 (20.0) 69.84 (1.77, 389.11)	1 (7.1) 24.48 (0.62, 136.40)	1 (25.0) 83.77 (2.12, 466.75)
齲歯	1 (20.0) 69.84 (1.77, 389.11)	0	1 (25.0) 83.77 (2.12, 466.75)
歯周病	1 (20.0) 69.84 (1.77, 389.11)	0	0
口内炎	0	1 (7.1) 24.48 (0.62, 136.40)	0
肝胆道系障害	0	1 (7.1) 24.35 (0.62, 135.67)	0
薬物性肝障害	0	1 (7.1) 24.35 (0.62, 135.67)	0
感染症および寄生虫症	0	2 (14.3) 51.08 (6.19, 184.53)	0
鼻咽頭炎	0	1 (7.1) 23.89 (0.60, 133.10)	0
咽頭炎	0	1 (7.1) 24.61 (0.62, 137.13)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	2 (14.3) 48.73 (5.90, 176.04)	0
創傷	0	1 (7.1) 23.09 (0.58, 128.64)	0
皮膚損傷	0	1 (7.1) 24.35 (0.62, 135.67)	0
臨床検査	1 (20.0) 75.94 (1.92, 423.09)	2 (14.3) 50.10 (6.07, 180.99)	1 (25.0) 99.80 (2.53, 556.02)
肝機能検査値上昇	0	2 (14.3) 50.10 (6.07, 180.99)	0
肝酵素上昇	1 (20.0) 75.94 (1.92, 423.09)	0	1 (25.0) 99.80 (2.53, 556.02)
代謝および栄養障害	1 (20.0) 78.55 (1.99, 437.64)	0	0
高脂血症	1 (20.0) 78.55 (1.99, 437.64)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (7.1) 23.53 (0.60, 131.12)	0
乾癬性関節症	0	1 (7.1) 23.53 (0.60, 131.12)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (7.1) 24.83 (0.63, 138.34)	0
線維腫	0	1 (7.1) 24.83 (0.63, 138.34)	0
神経系障害	0	1 (7.1) 24.42 (0.62, 136.03)	0
頭痛	0	1 (7.1) 24.42 (0.62, 136.03)	0
腎および尿路障害	1 (20.0) 75.31 (1.91, 419.60)	1 (7.1) 23.75 (0.60, 132.32)	0
排尿困難	0	1 (7.1) 23.75 (0.60, 132.32)	0
IgA 腎症	1 (20.0) 75.31 (1.91, 419.60)	0	0

SOC PT	PBO 群 N=5 100 人年=0.02	BKZ 160mg Q4W 群 N=14 100 人年=0.04	アダリムマブ群 N=4 100 人年=0.01
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (7.1) 23.72 (0.60, 132.15)	0
口腔咽頭痛	0	1 (7.1) 23.72 (0.60, 132.15)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (20.0) 68.02 (1.72, 378.97)	3 (21.4) 75.05 (15.48, 219.33)	0
アトピー性皮膚炎	0	1 (7.1) 23.67 (0.60, 131.89)	0
湿疹	0	1 (7.1) 24.35 (0.62, 135.67)	0
そう痒症	0	1 (7.1) 23.07 (0.58, 128.56)	0
爪乾癬	0	1 (7.1) 23.07 (0.58, 128.56)	0
発疹	1 (20.0) 68.02 (1.72, 378.97)	0	0

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、PBO：プラセボ、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: n=number of subjects reporting at least one TEAE within System Organ Class/Preferred Term.
Note: Incidence=Incidence of new cases per 100 subject-years, and associated 95% CI.
Data source: PA0010 Final CSR Table 11.1.2.1.J

表 7.3-5 全期間のすべての有害事象［PA0010 試験（AMS）］

SOC PT	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=702 100 人年=6.03	アダリムマブ群 N=140 100 人年=1.37
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)	
すべての有害事象	555 (79.1) 222.48 (204.35, 241.78)	113 (80.7) 209.38 (172.56, 251.73)
血液およびリンパ系障害	38 (5.4) 6.53 (4.62, 8.97)	5 (3.6) 3.75 (1.22, 8.74)
貧血	3 (0.4) 0.50 (0.10, 1.46)	0
小球性貧血	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
単球増加症	0	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.08)
白血球減少症	14 (2.0) 2.35 (1.29, 3.94)	3 (2.1) 2.22 (0.46, 6.49)
リンパ球減少症	9 (1.3) 1.50 (0.69, 2.86)	3 (2.1) 2.23 (0.46, 6.53)
リンパ節症	6 (0.9) 1.00 (0.37, 2.17)	0
好中球減少症	10 (1.4) 1.67 (0.80, 3.08)	2 (1.4) 1.47 (0.18, 5.32)
血小板減少症	3 (0.4) 0.50 (0.10, 1.46)	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.09)
心臓障害	16 (2.3) 2.69 (1.54, 4.37)	0
大動脈弁閉鎖不全症	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
右脚ブロック	2 (0.3) 0.33 (0.04, 1.20)	0
第一度房室ブロック	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
左脚ブロック	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0

SOC PT	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=702 100 人年=6.03	アダリムマブ群 N=140 100 人年=1.37
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)	
動悸	2 (0.3) 0.33 (0.04, 1.20)	0
冠動脈狭窄	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
うっ血性心不全	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
心筋虚血	2 (0.3) 0.33 (0.04, 1.20)	0
心筋梗塞	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
僧帽弁閉鎖不全症	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
僧帽弁硬化症	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
拡張機能障害	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
頻脈	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
心房細動	3 (0.4) 0.50 (0.10, 1.46)	0
洞性徐脈	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
三尖弁閉鎖不全症	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
先天性、家族性および遺伝性障害	3 (0.4) 0.50 (0.10, 1.46)	3 (2.1) 2.22 (0.46, 6.48)
ジルベール症候群	0	2 (1.4) 1.47 (0.18, 5.32)
5 型高脂血症	3 (0.4) 0.50 (0.10, 1.46)	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.09)
耳および迷路障害	12 (1.7) 2.01 (1.04, 3.51)	3 (2.1) 2.22 (0.46, 6.50)
耳痛	2 (0.3) 0.33 (0.04, 1.20)	0
耳不快感	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
耳管機能障害	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
耳垢栓塞	0	1 (0.7) 0.74 (0.02, 4.10)
外耳の炎症	2 (0.3) 0.33 (0.04, 1.20)	0
聴力低下	0	1 (0.7) 0.74 (0.02, 4.10)
耳鳴	3 (0.4) 0.50 (0.10, 1.46)	0
回転性めまい	2 (0.3) 0.33 (0.04, 1.20)	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.08)
中耳の炎症	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
内分泌障害	4 (0.6) 0.67 (0.18, 1.70)	2 (1.4) 1.47 (0.18, 5.33)
副腎血腫	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
エストロゲン欠乏症	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
副甲状腺機能亢進症	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
甲状腺腫	0	2 (1.4) 1.47 (0.18, 5.33)

SOC PT	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=702 100 人年=6.03	アダリムマブ群 N=140 100 人年=1.37
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)	
甲状腺機能低下症	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
眼障害	18 (2.6) 3.02 (1.79, 4.77)	3 (2.1) 2.22 (0.46, 6.48)
白内障	6 (0.9) 1.00 (0.37, 2.18)	0
結膜出血	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
虹彩毛様体炎	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.07)
眼乾燥	2 (0.3) 0.33 (0.04, 1.20)	0
眼瞼炎	4 (0.6) 0.66 (0.18, 1.70)	0
眼瞼浮腫	2 (0.3) 0.33 (0.04, 1.20)	0
眼瞼湿疹	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
霰粒腫	0	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.09)
眼痛	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
眼の炎症	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
上強膜炎	2 (0.3) 0.33 (0.04, 1.20)	0
霧視	0	1 (0.7) 0.74 (0.02, 4.10)
胃腸障害	136 (19.4) 25.74 (21.60, 30.45)	19 (13.6) 15.11 (9.10, 23.60)
大腸ポリープ	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
潰瘍性大腸炎	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
炎症性腸疾患	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
齲歯	4 (0.6) 0.67 (0.18, 1.71)	1 (0.7) 0.74 (0.02, 4.10)
歯周病	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
歯痛	2 (0.3) 0.33 (0.04, 1.20)	0
歯の知覚過敏	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
裂孔ヘルニア	2 (0.3) 0.33 (0.04, 1.20)	0
下痢	36 (5.1) 6.17 (4.32, 8.55)	7 (5.0) 5.28 (2.12, 10.87)
憩室	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
腸憩室	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
十二指腸潰瘍	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
消化不良	5 (0.7) 0.83 (0.27, 1.94)	2 (1.4) 1.48 (0.18, 5.34)
糞塊	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
軟便	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0

SOC PT	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=702 100 人年=6.03	アダリムマブ群 N=140 100 人年=1.37
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)	
腹部膨満	0	1 (0.7) 0.74 (0.02, 4.10)
鼓腸	0	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.09)
びらん性胃炎	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
胃炎	4 (0.6) 0.67 (0.18, 1.70)	0
上腹部痛	5 (0.7) 0.83 (0.27, 1.94)	0
腹痛	4 (0.6) 0.67 (0.18, 1.70)	2 (1.4) 1.47 (0.18, 5.31)
下腹部痛	3 (0.4) 0.50 (0.10, 1.46)	0
胃食道逆流性疾患	8 (1.1) 1.33 (0.58, 2.62)	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.07)
便秘	4 (0.6) 0.67 (0.18, 1.70)	1 (0.7) 0.74 (0.02, 4.11)
胃腸障害	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
小腸炎	2 (0.3) 0.33 (0.04, 1.20)	0
腹部不快感	4 (0.6) 0.67 (0.18, 1.70)	0
嚥下障害	4 (0.6) 0.66 (0.18, 1.70)	0
食道痙攣	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
非感染性歯肉炎	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
痔核	4 (0.6) 0.67 (0.18, 1.70)	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.08)
直腸出血	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
悪心	24 (3.4) 4.06 (2.60, 6.04)	6 (4.3) 4.48 (1.64, 9.75)
嘔吐	8 (1.1) 1.33 (0.58, 2.63)	2 (1.4) 1.47 (0.18, 5.31)
吐き戻し	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
メレナ	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
口内乾燥	3 (0.4) 0.50 (0.10, 1.46)	0
口唇症	2 (0.3) 0.33 (0.04, 1.20)	0
口唇炎	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
口腔内白斑症	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
口腔障害	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
嚥下痛	2 (0.3) 0.33 (0.04, 1.20)	0
歯肉腫脹	2 (0.3) 0.33 (0.04, 1.20)	0
膵管拡張	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
膵脂肪変性	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0

SOC PT	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=702 100 人年=6.03	アダリムマブ群 N=140 100 人年=1.37
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)	
直腸炎	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
唾液腺結石	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
口腔内潰瘍形成	7 (1.0) 1.17 (0.47, 2.40)	0
口内炎	7 (1.0) 1.17 (0.47, 2.41)	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.07)
アフタ性潰瘍	5 (0.7) 0.83 (0.27, 1.94)	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.08)
口腔粘膜びらん	2 (0.3) 0.33 (0.04, 1.20)	0
舌炎	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
舌潰瘍	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
舌変色	8 (1.1) 1.34 (0.58, 2.63)	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.09)
舌痛	3 (0.4) 0.50 (0.10, 1.46)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	66 (9.4) 11.64 (9.00, 14.80)	21 (15.0) 16.96 (10.50, 25.92)
疲労	16 (2.3) 2.69 (1.54, 4.37)	2 (1.4) 1.47 (0.18, 5.31)
無力症	5 (0.7) 0.83 (0.27, 1.94)	2 (1.4) 1.48 (0.18, 5.34)
不活発	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
発熱	12 (1.7) 2.01 (1.04, 3.51)	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.08)
末梢腫脹	3 (0.4) 0.50 (0.10, 1.46)	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.08)
インフルエンザ様疾患	2 (0.3) 0.33 (0.04, 1.20)	0
埋込み部位炎症	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
軟部組織の炎症	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
注射部位紅斑	6 (0.9) 1.00 (0.37, 2.17)	7 (5.0) 5.30 (2.13, 10.92)
注射部位反応	4 (0.6) 0.67 (0.18, 1.70)	4 (2.9) 2.99 (0.82, 7.66)
注射部位硬結	2 (0.3) 0.33 (0.04, 1.20)	0
注射部位疼痛	2 (0.3) 0.33 (0.04, 1.20)	0
注射部位内出血	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.09)
注射部位血腫	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
注射部位出血	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	1 (0.7) 0.74 (0.02, 4.10)
注射部位そう痒感	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	3 (2.1) 2.22 (0.46, 6.48)
注射部位熱感	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
注射部位浮腫	0	1 (0.7) 0.74 (0.02, 4.10)
嚢胞	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.09)

SOC PT	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=702 100 人年=6.03	アダリムマブ群 N=140 100 人年=1.37
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)	
粘膜乾燥	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
末梢性浮腫	3 (0.4) 0.50 (0.10, 1.46)	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.09)
重力性浮腫	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
胸痛	4 (0.6) 0.67 (0.18, 1.71)	1 (0.7) 0.74 (0.02, 4.10)
非心臓性胸痛	3 (0.4) 0.50 (0.10, 1.46)	0
疼痛	2 (0.3) 0.33 (0.04, 1.20)	0
顔面痛	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
薬物不耐性	0	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.08)
石灰沈着症	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
ワクチン接種部位疼痛	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.09)
肝胆道系障害	24 (3.4) 4.06 (2.60, 6.05)	3 (2.1) 2.21 (0.46, 6.46)
胆石症	6 (0.9) 1.00 (0.37, 2.18)	0
高ビリルビン血症	2 (0.3) 0.33 (0.04, 1.20)	0
胆嚢腫大	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
肝障害	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.08)
高トランスアミナーゼ血症	2 (0.3) 0.33 (0.04, 1.20)	0
肝機能異常	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
肝硬変	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
肝腫大	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
脂肪肝	9 (1.3) 1.50 (0.69, 2.85)	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.08)
非アルコール性脂肪肝	2 (0.3) 0.33 (0.04, 1.20)	0
薬物性肝障害	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
非アルコール性脂肪性肝炎	0	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.08)
免疫系障害	13 (1.9) 2.18 (1.16, 3.72)	2 (1.4) 1.47 (0.18, 5.33)
節足動物咬傷アレルギー	3 (0.4) 0.50 (0.10, 1.45)	0
過敏症	2 (0.3) 0.33 (0.04, 1.20)	0
刺し傷アレルギー	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
食物アレルギー	2 (0.3) 0.33 (0.04, 1.20)	1 (0.7) 0.74 (0.02, 4.10)
季節性アレルギー	6 (0.9) 1.00 (0.37, 2.18)	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.08)
感染症および寄生虫症	341 (48.6) 83.13 (74.54, 92.44)	59 (42.1) 58.82 (44.78, 75.87)

SOC PT	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=702 100 人年=6.03	アダリムマブ群 N=140 100 人年=1.37
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)	
胃腸炎	12 (1.7) 2.01 (1.04, 3.51)	2 (1.4) 1.48 (0.18, 5.33)
肛門膿瘍	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
憩室炎	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
感染性腸炎	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
消化管感染	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	1 (0.7) 0.74 (0.02, 4.10)
蜂巣炎	5 (0.7) 0.83 (0.27, 1.94)	0
無症候性細菌尿	2 (0.3) 0.33 (0.04, 1.20)	0
細菌性関節炎	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
細菌性膣症	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
細菌尿	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
細菌性結膜炎	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
壊疽	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
顎膿瘍	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
骨髄炎	0	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.09)
遊走性紅斑	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
ライム病	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
乳房膿瘍	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
ノロウイルス性胃腸炎	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
口腔カンジダ症	38 (5.4) 6.48 (4.58, 8.89)	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.09)
外陰部腟カンジダ症	8 (1.1) 1.33 (0.58, 2.63)	0
食道カンジダ症	4 (0.6) 0.67 (0.18, 1.70)	0
皮膚カンジダ	3 (0.4) 0.50 (0.10, 1.46)	0
中咽頭カンジダ症	2 (0.3) 0.33 (0.04, 1.20)	0
口角口唇炎	3 (0.4) 0.50 (0.10, 1.46)	0
歯髄炎	3 (0.4) 0.50 (0.10, 1.46)	2 (1.4) 1.47 (0.18, 5.31)
歯膿瘍	3 (0.4) 0.50 (0.10, 1.46)	0
歯肉炎	2 (0.3) 0.33 (0.04, 1.20)	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.09)
口腔感染	2 (0.3) 0.33 (0.04, 1.20)	0
歯感染	2 (0.3) 0.33 (0.04, 1.20)	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.09)
耳感染	9 (1.3) 1.50 (0.69, 2.85)	0

SOC PT	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=702 100 人年=6.03	アダリムマブ群 N=140 100 人年=1.37
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)	
中耳炎	7 (1.0) 1.17 (0.47, 2.40)	3 (2.1) 2.21 (0.46, 6.46)
外耳炎	5 (0.7) 0.83 (0.27, 1.95)	0
迷路炎	0	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.08)
ダニ皮膚炎	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
毛嚢虫症	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
結膜炎	11 (1.6) 1.83 (0.91, 3.28)	1 (0.7) 0.74 (0.02, 4.10)
眼感染	2 (0.3) 0.33 (0.04, 1.20)	0
麦粒腫	2 (0.3) 0.33 (0.04, 1.20)	0
眼瞼膿瘍	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
腟感染	3 (0.4) 0.50 (0.10, 1.46)	0
皮膚真菌感染	10 (1.4) 1.67 (0.80, 3.07)	0
口腔真菌感染	10 (1.4) 1.67 (0.80, 3.07)	0
外陰腟真菌感染	7 (1.0) 1.17 (0.47, 2.40)	0
真菌性舌感染	3 (0.4) 0.50 (0.10, 1.46)	0
真菌性食道炎	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
真菌性喉頭炎	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
爪真菌症	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
真菌性上気道感染	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
ヘモフィルス感染	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
口腔ヘルペス	9 (1.3) 1.50 (0.69, 2.86)	6 (4.3) 4.54 (1.67, 9.89)
単純ヘルペス	5 (0.7) 0.83 (0.27, 1.94)	2 (1.4) 1.47 (0.18, 5.29)
帯状疱疹	2 (0.3) 0.33 (0.04, 1.20)	3 (2.1) 2.23 (0.46, 6.52)
陰部ヘルペス	0	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.07)
気道感染	7 (1.0) 1.16 (0.47, 2.40)	3 (2.1) 2.21 (0.46, 6.47)
限局性感染	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
咬傷感染	0	1 (0.7) 0.74 (0.02, 4.10)
インフルエンザ	4 (0.6) 0.66 (0.18, 1.70)	0
気管支炎	17 (2.4) 2.86 (1.67, 4.58)	3 (2.1) 2.23 (0.46, 6.51)
肺炎	2 (0.3) 0.33 (0.04, 1.20)	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.08)
膿性痰	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0

SOC PT	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=702 100 人年=6.03	アダリムマブ群 N=140 100 人年=1.37
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)	
異型肺炎	0	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.09)
乳頭腫ウイルス感染	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
サルモネラ菌性胃腸炎	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
毛包炎	5 (0.7) 0.83 (0.27, 1.94)	0
皮下組織膿瘍	4 (0.6) 0.67 (0.18, 1.70)	0
膿痂疹	3 (0.4) 0.50 (0.10, 1.46)	2 (1.4) 1.47 (0.18, 5.32)
爪囲炎	2 (0.3) 0.33 (0.04, 1.20)	0
膿疱性皮疹	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
皮膚感染	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.09)
せつ	5 (0.7) 0.83 (0.27, 1.94)	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.09)
ブドウ球菌皮膚感染	2 (0.3) 0.33 (0.04, 1.20)	0
丹毒	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
癜風	3 (0.4) 0.50 (0.10, 1.46)	1 (0.7) 0.74 (0.02, 4.10)
足部白癬	2 (0.3) 0.33 (0.04, 1.20)	0
体部白癬	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
白癬感染	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
潜伏結核	0	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.08)
鼻咽頭炎	84 (12.0) 15.22 (12.14, 18.84)	12 (8.6) 9.35 (4.83, 16.34)
上気道感染	50 (7.1) 8.73 (6.48, 11.51)	8 (5.7) 6.09 (2.63, 11.99)
咽頭炎	32 (4.6) 5.46 (3.73, 7.70)	3 (2.1) 2.23 (0.46, 6.52)
副鼻腔炎	17 (2.4) 2.86 (1.66, 4.57)	3 (2.1) 2.22 (0.46, 6.49)
鼻炎	10 (1.4) 1.67 (0.80, 3.08)	2 (1.4) 1.48 (0.18, 5.35)
扁桃炎	8 (1.1) 1.34 (0.58, 2.63)	2 (1.4) 1.47 (0.18, 5.32)
喉頭炎	4 (0.6) 0.67 (0.18, 1.71)	0
急性副鼻腔炎	3 (0.4) 0.50 (0.10, 1.46)	1 (0.7) 0.74 (0.02, 4.10)
慢性副鼻腔炎	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
咽頭扁桃炎	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
副鼻腔気管支炎	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
尿路感染	43 (6.1) 7.33 (5.31, 9.88)	5 (3.6) 3.73 (1.21, 8.71)
膀胱炎	11 (1.6) 1.84 (0.92, 3.29)	3 (2.1) 2.21 (0.46, 6.46)

SOC PT	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=702 100 人年=6.03	アダリムマブ群 N=140 100 人年=1.37
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)	
慢性腎盂腎炎	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
コロナウイルス感染	20 (2.8) 3.34 (2.04, 5.16)	4 (2.9) 2.94 (0.80, 7.52)
ウイルス性上気道感染	7 (1.0) 1.17 (0.47, 2.41)	2 (1.4) 1.48 (0.18, 5.34)
ウイルス性気道感染	6 (0.9) 1.00 (0.37, 2.17)	2 (1.4) 1.47 (0.18, 5.32)
ウイルス性胃腸炎	2 (0.3) 0.33 (0.04, 1.20)	0
ウイルス感染	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
ウイルス性咽頭炎	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
傷害、中毒および処置合併症	76 (10.8) 13.30 (10.48, 16.64)	18 (12.9) 14.22 (8.43, 22.48)
関節損傷	7 (1.0) 1.17 (0.47, 2.41)	4 (2.9) 3.00 (0.82, 7.67)
半月板損傷	2 (0.3) 0.33 (0.04, 1.20)	0
脳挫傷	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
胸部損傷	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
多発骨折	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
ストレス骨折	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
関節脱臼	0	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.09)
足骨折	2 (0.3) 0.33 (0.04, 1.20)	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.08)
手骨折	2 (0.3) 0.33 (0.04, 1.20)	0
鎖骨骨折	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
股関節部骨折	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
上腕骨骨折	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
足関節部骨折	0	3 (2.1) 2.22 (0.46, 6.47)
橈骨骨折	0	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.07)
靭帯捻挫	7 (1.0) 1.16 (0.47, 2.40)	0
肉離れ	5 (0.7) 0.83 (0.27, 1.94)	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.08)
上顆炎	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.09)
外傷後頚部症候群	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
靭帯損傷	0	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.09)
節足動物咬傷	7 (1.0) 1.16 (0.47, 2.40)	0
転倒	6 (0.9) 1.00 (0.37, 2.17)	0
交通事故	6 (0.9) 1.00 (0.37, 2.18)	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.07)

SOC PT	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=702 100 人年=6.03	アダリムマブ群 N=140 100 人年=1.37
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)	
創傷	3 (0.4) 0.50 (0.10, 1.46)	0
骨挫傷	2 (0.3) 0.33 (0.04, 1.20)	0
体内異物	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
外傷性ショック	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
動物咬傷	0	1 (0.7) 0.74 (0.02, 4.10)
処置による疼痛	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
恥骨骨折	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
四肢損傷	6 (0.9) 1.00 (0.37, 2.18)	1 (0.7) 0.74 (0.02, 4.10)
歯牙破折	2 (0.3) 0.33 (0.04, 1.20)	0
顔面損傷	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
歯肉損傷	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
頭部損傷	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.08)
口唇損傷	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
挫傷	9 (1.3) 1.50 (0.69, 2.85)	2 (1.4) 1.47 (0.18, 5.32)
裂傷	8 (1.1) 1.33 (0.58, 2.63)	2 (1.4) 1.48 (0.18, 5.33)
擦過傷	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
爪損傷	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
皮膚擦過傷	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
皮膚損傷	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
皮膚創傷	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
引っかき傷	0	1 (0.7) 0.74 (0.02, 4.10)
脊椎骨折	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
熱傷	2 (0.3) 0.33 (0.04, 1.20)	2 (1.4) 1.48 (0.18, 5.34)
肋骨骨折	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	2 (1.4) 1.47 (0.18, 5.31)
胸骨骨折	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
臨床検査	92 (13.1) 16.44 (13.25, 20.16)	25 (17.9) 20.54 (13.29, 30.32)
細菌検査陽性	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
血中乳酸増加	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
血中ブドウ糖増加	7 (1.0) 1.17 (0.47, 2.41)	0
心雑音	2 (0.3) 0.33 (0.04, 1.20)	0

SOC PT	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=702 100 人年=6.03	アダリムマブ群 N=140 100 人年=1.37
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)	
高比重リポ蛋白減少	2 (0.3) 0.33 (0.04, 1.20)	1 (0.7) 0.74 (0.02, 4.10)
血中コレステロール増加	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	1 (0.7) 0.74 (0.02, 4.10)
低比重リポ蛋白増加	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
フィブリン D ダイマー増加	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
脂質増加	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	16 (2.3) 2.68 (1.53, 4.35)	11 (7.9) 8.49 (4.24, 15.19)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	14 (2.0) 2.34 (1.28, 3.92)	7 (5.0) 5.27 (2.12, 10.85)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	11 (1.6) 1.84 (0.92, 3.29)	2 (1.4) 1.47 (0.18, 5.30)
肝酵素上昇	10 (1.4) 1.67 (0.80, 3.07)	6 (4.3) 4.48 (1.65, 9.76)
血中ビリルビン増加	7 (1.0) 1.17 (0.47, 2.40)	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.09)
肝機能検査値上昇	6 (0.9) 1.00 (0.37, 2.18)	1 (0.7) 0.74 (0.02, 4.10)
トランスアミナーゼ上昇	5 (0.7) 0.83 (0.27, 1.94)	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.08)
血中尿酸増加	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
血中カリウム増加	3 (0.4) 0.50 (0.10, 1.46)	0
血中カリウム減少	2 (0.3) 0.33 (0.04, 1.20)	0
血中クロール減少	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.09)
血中マグネシウム減少	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
血清フェリチン減少	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
結核菌群検査陽性	3 (0.4) 0.50 (0.10, 1.45)	0
結核菌検査偽陽性	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
眼圧上昇	2 (0.3) 0.33 (0.04, 1.20)	0
体重減少	3 (0.4) 0.50 (0.10, 1.46)	0
体温上昇	2 (0.3) 0.33 (0.04, 1.20)	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.09)
呼吸音異常	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
体重増加	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	2 (1.4) 1.48 (0.18, 5.34)
呼吸数増加	0	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.09)
血小板数減少	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
精神医学的評価異常	3 (0.4) 0.50 (0.10, 1.46)	0
平均赤血球容積増加	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.09)
ヘモグロビン減少	0	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.08)

SOC PT	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=702 100 人年=6.03	アダリムマブ群 N=140 100 人年=1.37
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)	
赤血球数減少	0	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.08)
血中クレアチニン増加	4 (0.6) 0.66 (0.18, 1.70)	0
血中尿素増加	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.09)
血中トリグリセリド増加	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
尿中亜硝酸塩陽性	3 (0.4) 0.50 (0.10, 1.46)	0
尿中白血球エステラーゼ陽性	3 (0.4) 0.50 (0.10, 1.46)	0
尿中アルブミン陽性	2 (0.3) 0.33 (0.04, 1.20)	0
尿中血陽性	2 (0.3) 0.33 (0.04, 1.20)	0
尿中白血球陽性	2 (0.3) 0.33 (0.04, 1.20)	0
尿検査異常	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
尿 pH 上昇	0	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.08)
血圧上昇	2 (0.3) 0.33 (0.04, 1.20)	0
コロナウイルス検査陽性	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	2 (1.4) 1.47 (0.18, 5.30)
ヒト乳頭腫ウイルス検査陽性	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
ビタミン D 減少	2 (0.3) 0.33 (0.04, 1.20)	0
リンパ球数増加	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
単球数減少	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.09)
好中球数減少	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
白血球数減少	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
リンパ球数減少	0	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.09)
好中球数増加	0	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.09)
代謝および栄養障害	48 (6.8) 8.27 (6.10, 10.97)	12 (8.6) 9.36 (4.83, 16.34)
食欲減退	2 (0.3) 0.33 (0.04, 1.20)	0
2 型糖尿病	6 (0.9) 1.00 (0.37, 2.17)	0
糖尿病	4 (0.6) 0.66 (0.18, 1.70)	0
コントロール不良の糖尿病	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
高尿酸血症	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0

SOC PT	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=702 100 人年=6.03	アダリムマブ群 N=140 100 人年=1.37
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)	
高コレステロール血症	7 (1.0) 1.17 (0.47, 2.41)	3 (2.1) 2.23 (0.46, 6.50)
高トリグリセリド血症	2 (0.3) 0.33 (0.04, 1.20)	0
ビタミン D 欠乏	4 (0.6) 0.66 (0.18, 1.70)	0
高血糖	8 (1.1) 1.34 (0.58, 2.64)	2 (1.4) 1.47 (0.18, 5.31)
耐糖能障害	3 (0.4) 0.50 (0.10, 1.46)	0
高脂血症	5 (0.7) 0.83 (0.27, 1.94)	5 (3.6) 3.78 (1.23, 8.82)
低血糖	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
高リパーゼ血症	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
高カリウム血症	5 (0.7) 0.83 (0.27, 1.94)	0
低カリウム血症	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	2 (1.4) 1.48 (0.18, 5.34)
低ナトリウム血症	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
脱水	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.08)
筋骨格系および結合組織障害	121 (17.2) 22.35 (18.54, 26.70)	27 (19.3) 21.84 (14.39, 31.77)
関節炎	3 (0.4) 0.50 (0.10, 1.46)	0
出血性関節症	0	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.08)
骨壊死	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.93)	0
骨膜炎	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
脊椎痛	2 (0.3) 0.33 (0.04, 1.20)	0
骨腫脹	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
尾骨痛	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
中足骨痛	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.09)
顎痛	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
滑液包炎	5 (0.7) 0.83 (0.27, 1.94)	1 (0.7) 0.74 (0.02, 4.10)
滑液包血腫	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
軟骨疾患	2 (0.3) 0.33 (0.04, 1.20)	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.09)
半月板変性	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
シェーグレン症候群	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
足変形	2 (0.3) 0.33 (0.04, 1.20)	0
後天性鉤爪趾	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
椎間板突出	4 (0.6) 0.67 (0.18, 1.70)	2 (1.4) 1.47 (0.18, 5.31)

SOC PT	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=702 100 人年=6.03	アダリムマブ群 N=140 100 人年=1.37
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)	
椎間板変性症	2 (0.3) 0.33 (0.04, 1.20)	0
顎関節症候群	2 (0.3) 0.33 (0.04, 1.20)	1 (0.7) 0.74 (0.02, 4.10)
肩回旋筋腱板症候群	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
椎間孔狭窄	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
関節痛	25 (3.6) 4.22 (2.73, 6.23)	4 (2.9) 2.96 (0.81, 7.57)
関節腫脹	2 (0.3) 0.33 (0.04, 1.20)	0
関節滲出液	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.08)
骨粗鬆症	2 (0.3) 0.33 (0.04, 1.20)	0
筋肉痛	4 (0.6) 0.67 (0.18, 1.70)	0
線維筋痛	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
肋間筋肉痛	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
筋痙縮	7 (1.0) 1.17 (0.47, 2.41)	2 (1.4) 1.47 (0.18, 5.31)
筋萎縮	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
筋緊張	0	2 (1.4) 1.47 (0.18, 5.31)
指炎	2 (0.3) 0.33 (0.04, 1.20)	0
背部痛	29 (4.1) 4.90 (3.28, 7.03)	6 (4.3) 4.49 (1.65, 9.77)
四肢痛	9 (1.3) 1.50 (0.69, 2.85)	3 (2.1) 2.21 (0.46, 6.45)
筋骨格痛	7 (1.0) 1.17 (0.47, 2.40)	2 (1.4) 1.48 (0.18, 5.34)
頚部痛	2 (0.3) 0.33 (0.04, 1.20)	0
側腹部痛	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
筋骨格系胸痛	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
筋骨格硬直	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
変形性関節症	10 (1.4) 1.67 (0.80, 3.07)	0
変形性脊椎症	3 (0.4) 0.50 (0.10, 1.46)	0
乾癬性関節症	17 (2.4) 2.86 (1.66, 4.57)	5 (3.6) 3.72 (1.21, 8.69)
頚部腫瘤	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
軟部組織障害	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
脊椎炎	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
滑液嚢腫	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
滑膜炎	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0

SOC PT	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=702 100 人年=6.03	アダリムマブ群 N=140 100 人年=1.37
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)	
狭窄性腱鞘炎	0	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.08)
腱炎	5 (0.7) 0.83 (0.27, 1.94)	0
腱鞘炎	3 (0.4) 0.50 (0.10, 1.46)	0
弾発指	2 (0.3) 0.33 (0.04, 1.20)	0
腱痛	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	20 (2.8) 3.37 (2.06, 5.21)	5 (3.6) 3.72 (1.21, 8.69)
骨血管腫	0	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.08)
内軟骨腫症	0	1 (0.7) 0.74 (0.02, 4.10)
結腸癌	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
良性副甲状腺腫瘍	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
肝臓血管腫	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
慢性リンパ性白血病第 0 期	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
口腔乳頭腫	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
線維腫	2 (0.3) 0.33 (0.04, 1.20)	0
扁平上皮癌	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
眼瞼腫瘍	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
皮膚乳頭腫	3 (0.4) 0.50 (0.10, 1.46)	0
肛門性器疣贅	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
脂漏性角化症	0	1 (0.7) 0.74 (0.02, 4.11)
基底細胞癌	3 (0.4) 0.50 (0.10, 1.46)	0
皮膚の新生物	0	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.08)
乳頭様甲状腺癌	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
子宮平滑筋腫	4 (0.6) 0.67 (0.18, 1.70)	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.08)
神経系障害	79 (11.3) 14.07 (11.14, 17.53)	20 (14.3) 16.07 (9.81, 24.81)
脳血管発作	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
虚血性脳卒中	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
血栓性脳梗塞	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
頚腕症候群	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.09)
嗜眠	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.09)
運動障害	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0

SOC PT	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=702 100 人年=6.03	アダリムマブ群 N=140 100 人年=1.37
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)	
頭痛	41 (5.8) 7.10 (5.09, 9.63)	6 (4.3) 4.51 (1.66, 9.82)
緊張性頭痛	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
外傷後頭痛	0	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.08)
坐骨神経痛	4 (0.6) 0.66 (0.18, 1.70)	3 (2.1) 2.21 (0.46, 6.47)
腰髄神経根障害	2 (0.3) 0.33 (0.04, 1.20)	0
片頭痛	4 (0.6) 0.67 (0.18, 1.71)	0
手根管症候群	6 (0.9) 1.00 (0.37, 2.18)	0
足根管症候群	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
神経周囲嚢胞	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
視野欠損	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
浮動性めまい	10 (1.4) 1.67 (0.80, 3.08)	5 (3.6) 3.75 (1.22, 8.75)
体位性めまい	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
無嗅覚	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
錯感覚	2 (0.3) 0.33 (0.04, 1.20)	1 (0.7) 0.74 (0.02, 4.10)
味覚異常	2 (0.3) 0.33 (0.04, 1.20)	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.09)
味覚消失	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
複合性局所疼痛症候群	0	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.09)
ヘルペス後神経痛	0	1 (0.7) 0.74 (0.02, 4.10)
睡眠の質低下	0	1 (0.7) 0.74 (0.02, 4.10)
失声症	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
振戦	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
三叉神経痛	0	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.09)
妊娠、産褥および周産期の状態	0	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.09)
避妊中の妊娠	0	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.09)
精神障害	24 (3.4) 4.06 (2.60, 6.05)	7 (5.0) 5.26 (2.11, 10.84)
適応障害	2 (0.3) 0.33 (0.04, 1.20)	0
不安	7 (1.0) 1.17 (0.47, 2.40)	2 (1.4) 1.47 (0.18, 5.32)
ストレス	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
うつ病	2 (0.3) 0.33 (0.04, 1.20)	0
不眠症	4 (0.6) 0.67 (0.18, 1.70)	4 (2.9) 2.98 (0.81, 7.62)

SOC PT	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=702 100 人年=6.03	アダリムマブ群 N=140 100 人年=1.37
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)	
短時間睡眠	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
易刺激性	2 (0.3) 0.33 (0.04, 1.20)	0
抑うつ気分	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.08)
感情障害	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
異常な夢	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
統合失調症	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
リビドー減退	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
睡眠障害	3 (0.4) 0.50 (0.10, 1.46)	0
身体疾患による睡眠障害、不眠症型	0	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.08)
アルコール乱用	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
腎および尿路障害	23 (3.3) 3.88 (2.46, 5.82)	0
排尿困難	4 (0.6) 0.67 (0.18, 1.71)	0
頻尿	3 (0.4) 0.50 (0.10, 1.46)	0
尿路の炎症	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
尿細管間質性腎炎	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
急性腎障害	2 (0.3) 0.33 (0.04, 1.20)	0
慢性腎臓病	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
腎結石症	2 (0.3) 0.33 (0.04, 1.20)	0
腎嚢胞	2 (0.3) 0.33 (0.04, 1.20)	0
水腎症	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
血尿	2 (0.3) 0.33 (0.04, 1.20)	0
糖尿	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
白血球尿	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
尿路結石	2 (0.3) 0.33 (0.04, 1.20)	0
尿管結石症	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
腎仙痛	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
腎臓痛	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
生殖系および乳房障害	22 (3.1) 3.71 (2.33, 5.62)	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.08)
乳房嚢胞	0	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.08)
乳房障害	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0

SOC PT	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=702 100 人年=6.03	アダリムマブ群 N=140 100 人年=1.37
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)	
子宮頚部上皮異形成	2 (0.3) 0.33 (0.04, 1.20)	0
子宮頚管ポリープ	2 (0.3) 0.33 (0.04, 1.20)	0
閉経期症状	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
月経遅延	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
月経過多	2 (0.3) 0.33 (0.04, 1.20)	0
卵巣嚢胞	3 (0.4) 0.50 (0.10, 1.46)	0
骨盤脱	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
腟脱	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
良性前立腺肥大症	2 (0.3) 0.33 (0.04, 1.20)	0
前立腺症	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
精索の炎症	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
腺筋症	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
子宮出血	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
子宮の炎症	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
腟の炎症	2 (0.3) 0.33 (0.04, 1.20)	0
腟出血	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
外陰腟そう痒症	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	50 (7.1) 8.64 (6.41, 11.39)	9 (6.4) 6.78 (3.10, 12.86)
呼吸困難	4 (0.6) 0.66 (0.18, 1.70)	3 (2.1) 2.22 (0.46, 6.48)
睡眠時無呼吸症候群	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
喘息	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	2 (1.4) 1.47 (0.18, 5.29)
気管支反応性亢進	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
咳嗽	15 (2.1) 2.51 (1.41, 4.15)	1 (0.7) 0.74 (0.02, 4.10)
湿性咳嗽	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
声帯肥厚	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
上気道性喘鳴	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
アレルギー性鼻炎	3 (0.4) 0.50 (0.10, 1.46)	0
鼻閉	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
鼻出血	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
鼻粘膜潰瘍	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0

SOC PT	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=702 100 人年=6.03	アダリムマブ群 N=140 100 人年=1.37
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)	
副鼻腔うっ血	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
肺気腫	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
扁桃の炎症	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
胸水	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
気胸	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
呼吸障害	0	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.09)
口腔咽頭痛	15 (2.1) 2.52 (1.41, 4.16)	2 (1.4) 1.47 (0.18, 5.31)
鼻漏	3 (0.4) 0.50 (0.10, 1.46)	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.09)
上気道の炎症	2 (0.3) 0.33 (0.04, 1.20)	0
カタル	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
慢性的咳払い	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
発声障害	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
皮膚および皮下組織障害	109 (15.5) 20.00 (16.43, 24.13)	22 (15.7) 17.90 (11.21, 27.09)
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
ざ瘡	0	2 (1.4) 1.47 (0.18, 5.31)
脱毛症	15 (2.1) 2.52 (1.41, 4.16)	2 (1.4) 1.48 (0.18, 5.33)
アンドロゲン性脱毛症	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
血管浮腫	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
顔面腫脹	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.08)
多汗症	2 (0.3) 0.33 (0.04, 1.20)	0
汗疹	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
汗腺障害	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
皮膚乾燥	8 (1.1) 1.34 (0.58, 2.64)	2 (1.4) 1.48 (0.18, 5.33)
皮膚亀裂	5 (0.7) 0.83 (0.27, 1.94)	0
皮膚変色	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
皮膚障害	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
皮膚病変	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
皮膚反応	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
湿疹	12 (1.7) 2.01 (1.04, 3.50)	0
アレルギー性皮膚炎	5 (0.7) 0.83 (0.27, 1.94)	0

SOC PT	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=702 100 人年=6.03	アダリムマブ群 N=140 100 人年=1.37
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)	
アトピー性皮膚炎	4 (0.6) 0.66 (0.18, 1.70)	0
皮膚炎	3 (0.4) 0.50 (0.10, 1.46)	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.09)
接触性皮膚炎	3 (0.4) 0.50 (0.10, 1.46)	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.09)
脂漏性皮膚炎	3 (0.4) 0.50 (0.10, 1.46)	0
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
間擦疹	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
うっ滞性皮膚炎	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
痒疹	0	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.08)
中毒性皮疹	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
紅斑	3 (0.4) 0.50 (0.10, 1.46)	2 (1.4) 1.48 (0.18, 5.35)
紅斑性皮疹	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
過角化	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
掌蹠角皮症	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
嵌入爪	3 (0.4) 0.50 (0.10, 1.46)	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.09)
爪変色	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
爪破損	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
そう痒症	13 (1.9) 2.19 (1.16, 3.74)	2 (1.4) 1.47 (0.18, 5.33)
そう痒性皮疹	7 (1.0) 1.17 (0.47, 2.40)	0
全身性そう痒症	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
乾癬	9 (1.3) 1.50 (0.69, 2.86)	4 (2.9) 2.98 (0.81, 7.64)
膿疱性乾癬	3 (0.4) 0.50 (0.10, 1.46)	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.08)
爪乾癬	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
滴状乾癬	0	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.09)
点状出血	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
発疹	10 (1.4) 1.67 (0.80, 3.07)	3 (2.1) 2.23 (0.46, 6.52)
斑状丘疹状皮疹	2 (0.3) 0.33 (0.04, 1.20)	0
斑状皮疹	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
酒さ	2 (0.3) 0.33 (0.04, 1.20)	0
頭部粃糠疹	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
脂腺過形成	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0

SOC PT	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=702 100 人年=6.03	アダリムマブ群 N=140 100 人年=1.37
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)	
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
皮膚潰瘍	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
皮膚嚢腫	0	1 (0.7) 0.74 (0.02, 4.10)
光線角化症	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
皮膚浮腫	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
皮膚血管炎	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
蕁麻疹	4 (0.6) 0.67 (0.18, 1.70)	1 (0.7) 0.74 (0.02, 4.10)
外科および内科処置	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.07)
智歯抜歯	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
歯科インプラント埋込み	0	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.07)
血管障害	38 (5.4) 6.52 (4.62, 8.96)	11 (7.9) 8.44 (4.21, 15.10)
高血圧クリーゼ	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
大動脈狭窄	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
血腫	2 (0.3) 0.33 (0.04, 1.20)	0
血栓症	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
末梢静脈疾患	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
血管拡張	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
深部静脈血栓症	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
血栓性静脈炎	0	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.08)
表在性血栓性静脈炎	0	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.09)
ほてり	2 (0.3) 0.33 (0.04, 1.20)	0
末梢冷感	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
末梢動脈閉塞性疾患	0	1 (0.7) 0.74 (0.02, 4.10)
高血圧	29 (4.1) 4.94 (3.31, 7.10)	9 (6.4) 6.83 (3.12, 12.97)

AMS：実薬投与解析対象集団、BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: n=number of subjects reporting at least one TEAE within System Organ Class/Preferred Term.
Note: Incidence=Incidence of new cases per 100 subject-years, and associated 95% CI.
Note: BKZ 160mg Q4W Total group also includes subjects that switched from Placebo to BKZ (only events after switch).
Data source: PA0010 Final CSR Table 11.1.2.3

表 7.3-6 日本人集団の全期間のすべての有害事象［PA0010 試験（AMS）］

SOC PT	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=19 100 人年=0.17	アダリムマブ群 N=4 100 人年=0.04
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)	
すべての有害事象	16 (84.2) 229.18 (130.99, 372.17)	3 (75.0) 142.12 (29.31, 415.34)
胃腸障害	4 (21.1) 27.33 (7.45, 69.97)	1 (25.0) 30.62 (0.78, 170.58)
齲歯	0	1 (25.0) 30.62 (0.78, 170.58)
歯周病	1 (5.3) 6.10 (0.15, 34.00)	0
軟便	1 (5.3) 6.22 (0.16, 34.64)	0
腹部不快感	1 (5.3) 6.16 (0.16, 34.29)	0
悪心	1 (5.3) 6.14 (0.16, 34.24)	0
嘔吐	1 (5.3) 5.99 (0.15, 33.38)	0
口内炎	1 (5.3) 6.33 (0.16, 35.29)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (21.1) 27.19 (7.41, 69.62)	0
疲労	1 (5.3) 6.22 (0.16, 34.67)	0
発熱	2 (10.5) 12.72 (1.54, 45.95)	0
埋込み部位炎症	1 (5.3) 6.10 (0.15, 34.00)	0
注射部位硬結	1 (5.3) 6.09 (0.15, 33.92)	0
肝胆道系障害	2 (10.5) 12.74 (1.54, 46.02)	0
薬物性肝障害	1 (5.3) 6.12 (0.15, 34.08)	0
脂肪肝	1 (5.3) 6.22 (0.16, 34.64)	0
免疫系障害	1 (5.3) 6.17 (0.16, 34.35)	0
季節性アレルギー	1 (5.3) 6.17 (0.16, 34.35)	0
感染症および寄生虫症	5 (26.3) 37.10 (12.05, 86.57)	0
外耳炎	1 (5.3) 6.23 (0.16, 34.73)	0
ダニ皮膚炎	1 (5.3) 6.02 (0.15, 33.56)	0
毛包炎	1 (5.3) 5.99 (0.15, 33.38)	0
足部白癬	1 (5.3) 6.20 (0.16, 34.56)	0
咽頭炎	2 (10.5) 12.70 (1.54, 45.87)	0
鼻咽頭炎	1 (5.3) 6.30 (0.16, 35.09)	0
傷害、中毒および処置合併症	5 (26.3) 34.77 (11.29, 81.13)	0
脳挫傷	1 (5.3) 5.99 (0.15, 33.38)	0
靭帯捻挫	2 (10.5) 12.07 (1.46, 43.61)	0

SOC PT	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=19 100 人年=0.17	アダリムマブ群 N=4 100 人年=0.04
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)	
外傷性ショック	1 (5.3) 5.98 (0.15, 33.30)	0
創傷	1 (5.3) 6.24 (0.16, 34.75)	0
四肢損傷	1 (5.3) 6.21 (0.16, 34.62)	0
挫傷	1 (5.3) 6.16 (0.16, 34.34)	0
皮膚損傷	1 (5.3) 6.12 (0.15, 34.08)	0
胸骨骨折	1 (5.3) 5.99 (0.15, 33.38)	0
臨床検査	5 (26.3) 33.66 (10.93, 78.55)	1 (25.0) 32.50 (0.82, 181.05)
肝機能検査値上昇	2 (10.5) 12.87 (1.56, 46.47)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.3) 6.12 (0.15, 34.08)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.3) 6.12 (0.15, 34.08)	0
肝酵素上昇	0	1 (25.0) 32.50 (0.82, 181.05)
結核菌検査偽陽性	1 (5.3) 6.00 (0.15, 33.45)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (5.3) 6.06 (0.15, 33.76)	0
筋骨格系および結合組織障害	6 (31.6) 39.87 (14.63, 86.77)	1 (25.0) 26.58 (0.67, 148.11)
顎関節症候群	1 (5.3) 6.07 (0.15, 33.79)	0
背部痛	2 (10.5) 12.48 (1.51, 45.09)	1 (25.0) 26.58 (0.67, 148.11)
筋骨格痛	1 (5.3) 6.14 (0.16, 34.21)	0
四肢痛	0	1 (25.0) 26.54 (0.67, 147.90)
乾癬性関節症	1 (5.3) 6.06 (0.15, 33.78)	0
腱炎	1 (5.3) 5.99 (0.15, 33.37)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (5.3) 6.36 (0.16, 35.42)	0
線維腫	1 (5.3) 6.36 (0.16, 35.42)	0
神経系障害	3 (15.8) 19.96 (4.12, 58.33)	0
頭痛	2 (10.5) 12.91 (1.56, 46.64)	0
浮動性めまい	1 (5.3) 6.14 (0.16, 34.24)	0
腎および尿路障害	1 (5.3) 6.28 (0.16, 35.00)	0
排尿困難	1 (5.3) 6.28 (0.16, 35.00)	0
生殖系および乳房障害	1 (5.3) 6.20 (0.16, 34.55)	0
骨盤脱	1 (5.3) 6.20 (0.16, 34.55)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (15.8) 19.76 (4.08, 57.75)	0

SOC PT	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=19 100 人年=0.17	アダリムマブ群 N=4 100 人年=0.04
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)	
咳嗽	1 (5.3) 6.16 (0.16, 34.31)	0
アレルギー性鼻炎	1 (5.3) 6.06 (0.15, 33.76)	0
口腔咽頭痛	1 (5.3) 6.29 (0.16, 35.03)	0
皮膚および皮下組織障害	8 (42.1) 60.50 (26.12, 119.20)	1 (25.0) 29.57 (0.75, 164.78)
湿疹	5 (26.3) 33.01 (10.72, 77.04)	0
アトピー性皮膚炎	1 (5.3) 6.28 (0.16, 34.98)	0
接触性皮膚炎	1 (5.3) 6.13 (0.16, 34.16)	0
皮脂欠乏性湿疹	1 (5.3) 6.13 (0.16, 34.16)	0
嵌入爪	0	1 (25.0) 29.57 (0.75, 164.78)
そう痒症	1 (5.3) 6.24 (0.16, 34.74)	0
爪乾癬	1 (5.3) 6.24 (0.16, 34.74)	0
血管障害	1 (5.3) 6.05 (0.15, 33.70)	0
高血圧	1 (5.3) 6.05 (0.15, 33.70)	0

AMS：実薬投与解析対象集団、BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: n=number of subjects reporting at least one TEAE within System Organ Class/Preferred Term.
Note: Incidence=Incidence of new cases per 100 subject-years, and associated 95% CI.
Note: BKZ 160mg Q4W Total group also includes subjects that switched from Placebo to BKZ (only events after switch).
Data source: PA0010 Final CSR Table 11.1.2.3.J

表 7.3-7　すべての有害事象［PA0011 試験（SS）］

SOC PT	PBO 群 N=132 100 人年=0.42	BKZ 160mg Q4W 群 N=267 100 人年=0.87
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)	
すべての有害事象	44 (33.3) 127.31 (92.50, 170.90)	108 (40.4) 167.22 (137.17, 201.89)
血液およびリンパ系障害	1 (0.8) 2.36 (0.06, 13.16)	4 (1.5) 4.65 (1.27, 11.92)
リンパ球減少症	1 (0.8) 2.36 (0.06, 13.16)	0
リンパ節症	0	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.42)
好中球減少症	0	3 (1.1) 3.48 (0.72, 10.17)
心臓障害	2 (1.5) 4.73 (0.57, 17.10)	2 (0.7) 2.31 (0.28, 8.36)
動悸	1 (0.8) 2.37 (0.06, 13.18)	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.42)
徐脈	0	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.42)
頻脈	1 (0.8) 2.35 (0.06, 13.11)	0
耳および迷路障害	0	2 (0.7) 2.30 (0.28, 8.31)

SOC PT	PBO 群 N=132 100 人年=0.42	BKZ 160mg Q4W 群 N=267 100 人年=0.87
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)	
耳痛	0	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.41)
回転性めまい	0	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.40)
眼障害	0	4 (1.5) 4.63 (1.26, 11.87)
白内障	0	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.40)
角膜炎	0	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.40)
眼脂	0	1 (0.4) 1.16 (0.03, 6.44)
眼そう痒症	0	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.41)
胃腸障害	3 (2.3) 7.18 (1.48, 20.98)	19 (7.1) 22.91 (13.79, 35.77)
歯の障害	0	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.41)
下痢	1 (0.8) 2.35 (0.06, 13.12)	3 (1.1) 3.47 (0.72, 10.14)
消化不良	0	2 (0.7) 2.31 (0.28, 8.33)
上腹部痛	0	2 (0.7) 2.31 (0.28, 8.34)
胃食道逆流性疾患	1 (0.8) 2.36 (0.06, 13.15)	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.42)
腸閉塞	0	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.41)
悪心	1 (0.8) 2.38 (0.06, 13.29)	4 (1.5) 4.64 (1.26, 11.87)
嘔吐	1 (0.8) 2.38 (0.06, 13.29)	0
口腔内痛	0	2 (0.7) 2.31 (0.28, 8.33)
口内炎	0	5 (1.9) 5.80 (1.88, 13.54)
舌苔	0	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.43)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.8) 2.36 (0.06, 13.16)	8 (3.0) 9.38 (4.05, 18.48)
疲労	1 (0.8) 2.36 (0.06, 13.16)	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.41)
無力症	0	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.41)
倦怠感	0	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.41)
高熱	0	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.42)
発熱	0	2 (0.7) 2.31 (0.28, 8.33)
熱感	0	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.41)
注射部位反応	0	2 (0.7) 2.30 (0.28, 8.32)
注射部位紅斑	0	1 (0.4) 1.16 (0.03, 6.44)
感染症および寄生虫症	18 (13.6) 45.01 (26.68, 71.13)	58 (21.7) 76.30 (57.94, 98.64)
口腔カンジダ症	0	7 (2.6) 8.17 (3.28, 16.83)

SOC PT	PBO 群 N=132 100 人年=0.42	BKZ 160mg Q4W 群 N=267 100 人年=0.87
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)	
口腔感染	0	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.41)
歯周炎	0	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.42)
耳感染	0	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.41)
中耳炎	1 (0.8) 2.36 (0.06, 13.17)	0
結膜炎	0	2 (0.7) 2.32 (0.28, 8.38)
麦粒腫	0	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.42)
外陰腟真菌感染	0	2 (0.7) 2.30 (0.28, 8.33)
皮膚真菌感染	0	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.41)
真菌性舌感染	0	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.41)
ヘルペス性皮膚炎	0	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.41)
帯状疱疹	0	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.42)
医療機器関連感染	0	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.41)
注射部位膿瘍	1 (0.8) 2.37 (0.06, 13.18)	0
気道感染	1 (0.8) 2.36 (0.06, 13.17)	0
インフルエンザ	0	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.42)
気管支炎	1 (0.8) 2.37 (0.06, 13.21)	5 (1.9) 5.79 (1.88, 13.51)
肺炎	0	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.42)
毛包炎	0	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.41)
せつ	0	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.40)
レンサ球菌性咽頭炎	0	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.42)
足部白癬	0	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.41)
潜伏結核	1 (0.8) 2.36 (0.06, 13.14)	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.41)
鼻咽頭炎	1 (0.8) 2.37 (0.06, 13.19)	10 (3.7) 11.81 (5.66, 21.72)
上気道感染	2 (1.5) 4.72 (0.57, 17.03)	6 (2.2) 6.97 (2.56, 15.18)
副鼻腔炎	0	4 (1.5) 4.63 (1.26, 11.85)
鼻炎	0	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.43)
尿路感染	3 (2.3) 7.15 (1.47, 20.88)	5 (1.9) 5.80 (1.88, 13.53)
膀胱炎	1 (0.8) 2.36 (0.06, 13.14)	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.40)
コロナウイルス感染	6 (4.5) 14.38 (5.28, 31.29)	5 (1.9) 5.78 (1.88, 13.50)
ウイルス性上気道感染	0	2 (0.7) 2.32 (0.28, 8.37)

SOC PT	PBO 群 N=132 100 人年=0.42	BKZ 160mg Q4W 群 N=267 100 人年=0.87
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)	
ウイルス性気道感染	1 (0.8) 2.35 (0.06, 13.12)	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.5) 4.74 (0.57, 17.13)	8 (3.0) 9.34 (4.03, 18.41)
関節損傷	0	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.42)
関節脱臼	0	2 (0.7) 2.31 (0.28, 8.33)
靭帯断裂	0	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.41)
腱断裂	0	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.41)
転倒	0	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.42)
背部損傷	0	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.41)
四肢損傷	0	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.41)
皮膚擦過傷	0	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.42)
瘢痕	1 (0.8) 2.36 (0.06, 13.14)	0
熱傷	1 (0.8) 2.37 (0.06, 13.19)	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.42)
臨床検査	8 (6.1) 19.39 (8.37, 38.21)	13 (4.9) 15.24 (8.11, 26.05)
血中ブドウ糖増加	1 (0.8) 2.36 (0.06, 13.14)	0
血中コレステロール増加	0	2 (0.7) 2.30 (0.28, 8.30)
低比重リポ蛋白増加	0	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.40)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.8) 2.35 (0.06, 13.11)	3 (1.1) 3.47 (0.72, 10.15)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8) 2.37 (0.06, 13.21)	2 (0.7) 2.31 (0.28, 8.35)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (0.7) 2.31 (0.28, 8.35)
肝酵素上昇	0	2 (0.7) 2.31 (0.28, 8.33)
肝機能検査値上昇	0	2 (0.7) 2.30 (0.28, 8.32)
血中ビリルビン増加	0	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.41)
結核菌群検査陽性	2 (1.5) 4.72 (0.57, 17.05)	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.41)
精神医学的評価異常	1 (0.8) 2.36 (0.06, 13.14)	0
血中クレアチニン増加	2 (1.5) 4.75 (0.58, 17.17)	0
血中尿素増加	1 (0.8) 2.37 (0.06, 13.21)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.41)
好塩基球数増加	0	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.41)
リンパ球数減少	0	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.41)
好中球数減少	0	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.40)

SOC PT	PBO 群 N=132 100 人年=0.42	BKZ 160mg Q4W 群 N=267 100 人年=0.87
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)	
代謝および栄養障害	3 (2.3) 7.18 (1.48, 20.99)	5 (1.9) 5.84 (1.90, 13.62)
糖尿病	1 (0.8) 2.37 (0.06, 13.20)	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.41)
高コレステロール血症	0	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.42)
高トリグリセリド血症	0	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.42)
肥満	0	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.42)
低血糖	1 (0.8) 2.36 (0.06, 13.16)	0
脂質異常症	0	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.42)
低ナトリウム血症	1 (0.8) 2.37 (0.06, 13.21)	0
筋骨格系および結合組織障害	8 (6.1) 19.52 (8.43, 38.46)	8 (3.0) 9.35 (4.04, 18.42)
関節炎	1 (0.8) 2.37 (0.06, 13.18)	0
関節痛	1 (0.8) 2.36 (0.06, 13.16)	2 (0.7) 2.31 (0.28, 8.33)
背部痛	2 (1.5) 4.75 (0.58, 17.17)	3 (1.1) 3.47 (0.72, 10.13)
頚部痛	1 (0.8) 2.37 (0.06, 13.21)	0
筋骨格硬直	0	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.42)
変形性脊椎症	0	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.41)
乾癬性関節症	2 (1.5) 4.75 (0.57, 17.14)	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.41)
側弯症	0	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.41)
腱炎	1 (0.8) 2.36 (0.06, 13.14)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.8) 2.35 (0.06, 13.11)	0
脂漏性角化症	1 (0.8) 2.35 (0.06, 13.11)	0
基底細胞癌	1 (0.8) 2.35 (0.06, 13.11)	0
神経系障害	1 (0.8) 2.39 (0.06, 13.29)	7 (2.6) 8.14 (3.27, 16.77)
中毒性脳症	0	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.41)
頭痛	0	5 (1.9) 5.79 (1.88, 13.52)
浮動性めまい	0	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.41)
味覚異常	1 (0.8) 2.39 (0.06, 13.29)	0
妊娠、産褥および周産期の状態	0	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.43)
妊娠糖尿病	0	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.43)
予定外妊娠	0	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.42)
精神障害	0	3 (1.1) 3.46 (0.71, 10.11)

SOC PT	PBO 群 N=132 100 人年=0.42	BKZ 160mg Q4W 群 N=267 100 人年=0.87
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)	
不安	0	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.41)
うつ病	0	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.41)
不眠症	0	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.41)
腎および尿路障害	2 (1.5) 4.72 (0.57, 17.05)	2 (0.7) 2.31 (0.28, 8.34)
腎嚢胞	1 (0.8) 2.36 (0.06, 13.15)	0
アルブミン尿	0	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.42)
糖尿	1 (0.8) 2.35 (0.06, 13.11)	0
腎臓痛	0	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.41)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.5) 4.74 (0.57, 17.13)	6 (2.2) 6.99 (2.56, 15.21)
アレルギー性咳嗽	1 (0.8) 2.36 (0.06, 13.15)	0
鼻閉	0	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.40)
鼻出血	1 (0.8) 2.36 (0.06, 13.17)	2 (0.7) 2.31 (0.28, 8.34)
口腔咽頭痛	0	2 (0.7) 2.31 (0.28, 8.35)
鼻部不快感	0	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.41)
上気道うっ血	0	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.41)
皮膚および皮下組織障害	3 (2.3) 7.15 (1.48, 20.91)	13 (4.9) 15.42 (8.21, 26.36)
ざ瘡様皮膚炎	0	1 (0.4) 1.16 (0.03, 6.44)
顔面腫脹	0	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.41)
多汗症	0	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.41)
寝汗	0	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.42)
水疱	0	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.40)
皮膚乾燥	1 (0.8) 2.35 (0.06, 13.11)	1 (0.4) 1.16 (0.03, 6.44)
皮膚障害	0	1 (0.4) 1.16 (0.03, 6.44)
皮膚炎	0	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.42)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.42)
湿疹	0	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.42)
手皮膚炎	0	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.41)
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.8) 2.36 (0.06, 13.16)	0
過角化	1 (0.8) 2.36 (0.06, 13.17)	0
そう痒症	0	2 (0.7) 2.31 (0.28, 8.34)

SOC PT	PBO 群 N=132 100 人年=0.42	BKZ 160mg Q4W 群 N=267 100 人年=0.87
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)	
乾癬	1 (0.8) 2.37 (0.06, 13.18)	3 (1.1) 3.46 (0.71, 10.10)
発疹	0	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.41)
脂腺障害	0	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.42)
血管障害	3 (2.3) 7.13 (1.47, 20.85)	5 (1.9) 5.77 (1.87, 13.47)
静脈瘤	0	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.41)
高血圧	3 (2.3) 7.13 (1.47, 20.85)	3 (1.1) 3.46 (0.71, 10.10)
低血圧	0	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.41)

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、PBO：プラセボ、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: n=number of subjects reporting at least one TEAE within System Organ Class/Preferred Term.
Note: Incidence=Incidence of new cases per 100 subject-years, and associated 95% CI.
Data source: PA0011 CSR Table 11.1.2.1

表 7.3-8　日本人集団のすべての有害事象［PA0011 試験（SS）］

SOC PT	PBO 群 N=4 100 人年=0.01	BKZ 160mg Q4W 群 N=8 100 人年=0.02
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)	
すべての有害事象	2 (50.0) 242.69 (29.39, 876.68)	7 (87.5) 626.65 (251.95, 1291.15)
耳および迷路障害	0	1 (12.5) 41.32 (1.05, 230.21)
回転性めまい	0	1 (12.5) 41.32 (1.05, 230.21)
眼障害	0	2 (25.0) 87.59 (10.61, 316.40)
白内障	0	1 (12.5) 40.86 (1.03, 227.63)
眼そう痒症	0	1 (12.5) 43.48 (1.10, 242.27)
胃腸障害	0	3 (37.5) 155.65 (32.10, 454.86)
下痢	0	1 (12.5) 43.64 (1.10, 243.14)
腸閉塞	0	1 (12.5) 42.52 (1.08, 236.91)
口内炎	0	1 (12.5) 45.20 (1.14, 251.86)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (12.5) 43.28 (1.10, 241.12)
発熱	0	1 (12.5) 43.28 (1.10, 241.12)
感染症および寄生虫症	0	2 (25.0) 98.72 (11.95, 356.60)
結膜炎	0	1 (12.5) 45.49 (1.15, 253.43)
足部白癬	0	1 (12.5) 43.64 (1.10, 243.14)
傷害、中毒および処置合併症	1 (25.0) 100.07 (2.53, 557.55)	0

SOC PT	PBO 群 N=4 100 人年=0.01	BKZ 160mg Q4W 群 N=8 100 人年=0.02
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)	
熱傷	1 (25.0) 100.07 (2.53, 557.55)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (25.0) 96.75 (11.72, 349.51)
筋骨格硬直	0	1 (12.5) 45.04 (1.14, 250.93)
変形性脊椎症	0	1 (12.5) 43.28 (1.10, 241.12)
側弯症	0	1 (12.5) 43.28 (1.10, 241.12)
神経系障害	0	1 (12.5) 41.60 (1.05, 231.78)
頭痛	0	1 (12.5) 41.60 (1.05, 231.78)
皮膚および皮下組織障害	1 (25.0) 94.14 (2.38, 524.50)	3 (37.5) 165.77 (34.19, 484.45)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (12.5) 45.77 (1.16, 255.02)
湿疹	0	1 (12.5) 44.71 (1.13, 249.09)
過角化	1 (25.0) 94.14 (2.38, 524.50)	0
乾癬	0	1 (12.5) 41.89 (1.06, 233.38)
発疹	0	1 (12.5) 43.17 (1.09, 240.55)
脂腺障害	0	1 (12.5) 44.76 (1.13, 249.39)

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、PBO：プラセボ、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: n=number of subjects reporting at least one TEAE within System Organ Class/Preferred Term.
Note: Incidence=Incidence of new cases per 100 subject-years, and associated 95% CI.
Data source: PA0011 CSR Table 11.1.2.1.J

表 7.3-9 日本人集団のすべての有害事象［PA0012 試験（SS）］

SOC PT	非自己投与期間 N=28 100 人年=0.12	自己投与期間 N=12 100 人年=0.08	全体 N=28 100 人年=0.19
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)		
すべての有害事象	16 (57.1) 212.12 (121.25, 344.48)	4 (33.3) 70.78 (19.29, 181.24)	17 (60.7) 170.58 (99.37, 273.12)
眼障害	2 (7.1) 17.09 (2.07, 61.74)	1 (8.3) 14.58 (0.37, 81.21)	3 (10.7) 16.65 (3.43, 48.65)
白内障	2 (7.1) 17.09 (2.07, 61.74)	0	2 (7.1) 10.70 (1.30, 38.65)
眼乾燥	0	1 (8.3) 14.58 (0.37, 81.21)	1 (3.6) 5.32 (0.13, 29.64)
黄斑浮腫	1 (3.6) 8.47 (0.21, 47.22)	0	1 (3.6) 5.21 (0.13, 29.06)
胃腸障害	5 (17.9) 47.19 (15.32, 110.13)	0	5 (17.9) 30.46 (9.89, 71.08)
下痢	1 (3.6) 8.49 (0.21, 47.30)	0	1 (3.6) 5.56 (0.14, 30.98)
消化不良	1 (3.6) 8.85 (0.22, 49.29)	0	1 (3.6) 5.31 (0.13, 29.58)
腹部膨満	1 (3.6) 8.53 (0.22, 47.50)	0	1 (3.6) 5.19 (0.13, 28.93)

SOC PT	非自己投与期間 N=28 100 人年=0.12	自己投与期間 N=12 100 人年=0.08	全体 N=28 100 人年=0.19
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)		
胃炎	1 (3.6) 8.53 (0.22, 47.50)	0	1 (3.6) 5.30 (0.13, 29.52)
腹水	1 (3.6) 8.41 (0.21, 46.86)	0	1 (3.6) 5.15 (0.13, 28.69)
口内炎	1 (3.6) 8.47 (0.21, 47.21)	0	1 (3.6) 5.17 (0.13, 28.82)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (10.7) 27.82 (5.74, 81.30)	1 (8.3) 14.26 (0.36, 79.43)	4 (14.3) 25.35 (6.91, 64.90)
発熱	2 (7.1) 17.81 (2.16, 64.35)	1 (8.3) 14.26 (0.36, 79.43)	3 (10.7) 17.73 (3.66, 51.82)
注射部位発疹	1 (3.6) 8.65 (0.22, 48.21)	0	1 (3.6) 5.44 (0.14, 30.29)
末梢性浮腫	1 (3.6) 8.84 (0.22, 49.23)	0	1 (3.6) 5.31 (0.13, 29.56)
肝胆道系障害	1 (3.6) 8.53 (0.22, 47.54)	1 (8.3) 13.84 (0.35, 77.11)	2 (7.1) 10.56 (1.28, 38.13)
肝障害	0	1 (8.3) 13.84 (0.35, 77.11)	1 (3.6) 5.22 (0.13, 29.08)
肝機能異常	1 (3.6) 8.53 (0.22, 47.54)	0	1 (3.6) 5.19 (0.13, 28.94)
感染症および寄生虫症	3 (10.7) 26.91 (5.55, 78.64)	0	3 (10.7) 16.92 (3.49, 49.44)
外耳炎	1 (3.6) 8.54 (0.22, 47.58)	0	1 (3.6) 5.43 (0.14, 30.26)
術後創感染	1 (3.6) 8.60 (0.22, 47.93)	0	1 (3.6) 5.22 (0.13, 29.08)
肺炎	1 (3.6) 8.39 (0.21, 46.76)	0	1 (3.6) 5.14 (0.13, 28.65)
股部白癬	1 (3.6) 8.60 (0.22, 47.89)	0	1 (3.6) 5.22 (0.13, 29.07)
鼻炎	1 (3.6) 8.55 (0.22, 47.63)	0	1 (3.6) 5.23 (0.13, 29.15)
副鼻腔炎	1 (3.6) 8.53 (0.22, 47.51)	0	1 (3.6) 5.22 (0.13, 29.11)
扁桃炎	1 (3.6) 8.45 (0.21, 47.10)	0	1 (3.6) 5.20 (0.13, 28.95)
尿道炎	1 (3.6) 8.56 (0.22, 47.67)	0	1 (3.6) 5.24 (0.13, 29.17)
傷害、中毒および処置合併症	1 (3.6) 8.67 (0.22, 48.28)	1 (8.3) 13.87 (0.35, 77.26)	2 (7.1) 10.67 (1.29, 38.53)
節足動物咬傷	1 (3.6) 8.67 (0.22, 48.28)	0	1 (3.6) 5.24 (0.13, 29.21)
肋骨骨折	0	1 (8.3) 13.87 (0.35, 77.26)	1 (3.6) 5.22 (0.13, 29.10)
臨床検査	2 (7.1) 17.42 (2.11, 62.93)	0	2 (7.1) 11.01 (1.33, 39.77)
肝酵素上昇	1 (3.6) 8.66 (0.22, 48.22)	0	1 (3.6) 5.24 (0.13, 29.19)
好中球数減少	1 (3.6) 8.43 (0.21, 46.97)	0	1 (3.6) 5.39 (0.14, 30.03)
代謝および栄養障害	2 (7.1) 17.75 (2.15, 64.11)	0	2 (7.1) 10.73 (1.30, 38.75)
糖尿病	1 (3.6) 8.82 (0.22, 49.12)	0	1 (3.6) 5.30 (0.13, 29.52)
脂質異常症	1 (3.6) 8.43 (0.21, 46.97)	0	1 (3.6) 5.20 (0.13, 28.96)
脱水	1 (3.6) 8.63 (0.22, 48.08)	0	1 (3.6) 5.23 (0.13, 29.14)
筋骨格系および結合組織障害	5 (17.9) 46.65 (15.15, 108.86)	2 (16.7) 28.84 (3.49, 104.18)	6 (21.4) 36.01 (13.21, 78.38)

SOC PT	非自己投与期間 N=28 100 人年=0.12	自己投与期間 N=12 100 人年=0.08	全体 N=28 100 人年=0.19
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)		
顎骨の外骨腫	1 (3.6) 8.47 (0.21, 47.21)	0	1 (3.6) 5.28 (0.13, 29.40)
指変形	1 (3.6) 8.51 (0.22, 47.39)	1 (8.3) 13.68 (0.35, 76.25)	1 (3.6) 5.42 (0.14, 30.18)
関節痛	0	1 (8.3) 13.68 (0.35, 76.25)	1 (3.6) 5.20 (0.13, 28.95)
筋肉痛	0	1 (8.3) 13.97 (0.35, 77.82)	1 (3.6) 5.24 (0.13, 29.18)
背部痛	1 (3.6) 8.55 (0.22, 47.66)	0	1 (3.6) 5.20 (0.13, 28.99)
四肢痛	1 (3.6) 8.67 (0.22, 48.33)	0	1 (3.6) 5.25 (0.13, 29.23)
乾癬性関節症	1 (3.6) 8.56 (0.22, 47.67)	0	1 (3.6) 5.20 (0.13, 28.99)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (3.6) 8.39 (0.21, 46.77)	0	1 (3.6) 5.14 (0.13, 28.65)
悪性腹水	1 (3.6) 8.39 (0.21, 46.77)	0	1 (3.6) 5.14 (0.13, 28.65)
神経系障害	2 (7.1) 17.85 (2.16, 64.49)	0	2 (7.1) 10.68 (1.29, 38.56)
脳出血	1 (3.6) 8.62 (0.22, 48.02)	0	1 (3.6) 5.23 (0.13, 29.12)
浮動性めまい	1 (3.6) 8.67 (0.22, 48.29)	0	1 (3.6) 5.24 (0.13, 29.22)
皮膚および皮下組織障害	1 (3.6) 8.82 (0.22, 49.12)	2 (16.7) 30.02 (3.64, 108.46)	3 (10.7) 16.66 (3.44, 48.70)
湿疹	1 (3.6) 8.64 (0.22, 48.14)	0	1 (3.6) 5.23 (0.13, 29.16)
脂漏性皮膚炎	0	1 (8.3) 14.58 (0.37, 81.21)	1 (3.6) 5.32 (0.13, 29.64)
乾癬	0	1 (8.3) 13.64 (0.35, 75.99)	1 (3.6) 5.19 (0.13, 28.92)
紫斑	1 (3.6) 8.82 (0.22, 49.12)	0	1 (3.6) 5.30 (0.13, 29.52)
血管障害	1 (3.6) 8.41 (0.21, 46.88)	0	1 (3.6) 5.19 (0.13, 28.93)
末梢動脈閉塞性疾患	1 (3.6) 8.41 (0.21, 46.88)	0	1 (3.6) 5.19 (0.13, 28.93)

CI：信頼区間、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: n=number of subjects reporting at least one TEAE within System Organ Class/ Preferred Term.
Note: Incidence=Incidence of new cases per 100 subject-years, and associated 95% CI.
Note: Based on subject-years at risk in PA0012 only.
Note: TEAEs which occur prior to first self-administration visit are included in then 'Non self-administration' column. TEAEs which occur after first self-administration are included in the 'Self-administration' column.
Note: All subjects are included in the non-self-administration column N as subjects should not self-administer until Week 12. N represents the number of subjects included in the categories at any point.
Data source: PA0012 Japan Self-administration CSR Table 9.1.2.1.J

（2） 重症度別の有害事象

表 7.3-10　Week 12 までの重症度別の有害事象［PA0008 試験（SS）］

SOC PT	重症度	PBO 群 N=42	BKZ 16mg 群 N=39	BKZ 160mg 群 N=43	BKZ 160mg w/LD 群 N=41	BKZ 320mg 群 N=41
		n (%)				
すべての有害事象		24 (57.1)	13 (33.3)	19 (44.2)	16 (39.0)	20 (48.8)
	軽度	14 (33.3)	5 (12.8)	11 (25.6)	7 (17.1)	9 (22.0)
	中等度	9 (21.4)	8 (20.5)	7 (16.3)	9 (22.0)	11 (26.8)
	高度	1 (2.4)	0	1 (2.3)	0	0
血液およびリンパ系障害		2 (4.8)	0	2 (4.7)	1 (2.4)	0
	軽度	1 (2.4)	0	2 (4.7)	1 (2.4)	0
	中等度	1 (2.4)	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
リンパ球減少症		1 (2.4)	0	2 (4.7)	1 (2.4)	0
	軽度	0	0	2 (4.7)	1 (2.4)	0
	中等度	1 (2.4)	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
リンパ節炎		1 (2.4)	0	0	0	0
	軽度	1 (2.4)	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
心臓障害		2 (4.8)	0	0	0	0
	軽度	0	0	0	0	0
	中等度	1 (2.4)	0	0	0	0
	高度	1 (2.4)	0	0	0	0
心房細動		2 (4.8)	0	0	0	0
	軽度	0	0	0	0	0
	中等度	1 (2.4)	0	0	0	0
	高度	1 (2.4)	0	0	0	0
洞性頻脈		1 (2.4)	0	0	0	0
	軽度	0	0	0	0	0
	中等度	1 (2.4)	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
上室性頻脈		1 (2.4)	0	0	0	0
	軽度	0	0	0	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=42	BKZ 16mg 群 N=39	BKZ 160mg 群 N=43	BKZ 160mg w/LD 群 N=41	BKZ 320mg 群 N=41
		n (%)				
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	1 (2.4)	0	0	0	0
内分泌障害		1 (2.4)	0	0	0	0
	軽度	1 (2.4)	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
甲状腺腫		1 (2.4)	0	0	0	0
	軽度	1 (2.4)	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
甲状腺腫瘤		1 (2.4)	0	0	0	0
	軽度	1 (2.4)	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
眼障害		0	1 (2.6)	1 (2.3)	0	0
	軽度	0	1 (2.6)	1 (2.3)	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
流涙増加		0	0	1 (2.3)	0	0
	軽度	0	0	1 (2.3)	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
眼出血		0	1 (2.6)	0	0	0
	軽度	0	1 (2.6)	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
眼そう痒症		0	0	1 (2.3)	0	0
	軽度	0	0	1 (2.3)	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
胃腸障害		2 (4.8)	1 (2.6)	2 (4.7)	2 (4.9)	4 (9.8)
	軽度	2 (4.8)	1 (2.6)	2 (4.7)	1 (2.4)	3 (7.3)
	中等度	0	0	0	1 (2.4)	1 (2.4)
	高度	0	0	0	0	0
直腸ポリープ		0	0	0	0	1 (2.4)
	軽度	0	0	0	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=42	BKZ 16mg 群 N=39	BKZ 160mg 群 N=43	BKZ 160mg w/LD 群 N=41	BKZ 320mg 群 N=41
		n (%)				
	中等度	0	0	0	0	1 (2.4)
	高度	0	0	0	0	0
下痢		1 (2.4)	1 (2.6)	1 (2.3)	0	1 (2.4)
	軽度	1 (2.4)	1 (2.6)	1 (2.3)	0	1 (2.4)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
腸憩室		0	0	0	0	1 (2.4)
	軽度	0	0	0	0	1 (2.4)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
消化不良		0	0	0	0	1 (2.4)
	軽度	0	0	0	0	1 (2.4)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
腹痛		1 (2.4)	0	0	0	1 (2.4)
	軽度	1 (2.4)	0	0	0	1 (2.4)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患		0	0	0	0	1 (2.4)
	軽度	0	0	0	0	1 (2.4)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
悪心		0	0	1 (2.3)	0	0
	軽度	0	0	1 (2.3)	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
口内炎		0	0	0	2 (4.9)	0
	軽度	0	0	0	1 (2.4)	0
	中等度	0	0	0	1 (2.4)	0
	高度	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態		3 (7.1)	1 (2.6)	0	2 (4.9)	2 (4.9)
	軽度	2 (4.8)	1 (2.6)	0	1 (2.4)	2 (4.9)
	中等度	1 (2.4)	0	0	1 (2.4)	0
	高度	0	0	0	0	0
無力症		1 (2.4)	0	0	0	0
	軽度	0	0	0	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=42	BKZ 16mg 群 N=39	BKZ 160mg 群 N=43	BKZ 160mg w/LD 群 N=41	BKZ 320mg 群 N=41
		n (%)				
	中等度	1 (2.4)	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
疲労		1 (2.4)	1 (2.6)	0	1 (2.4)	0
	軽度	0	1 (2.6)	0	1 (2.4)	0
	中等度	1 (2.4)	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
倦怠感		1 (2.4)	0	0	0	0
	軽度	1 (2.4)	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
注射部位内出血		1 (2.4)	0	0	0	0
	軽度	1 (2.4)	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
注射部位紅斑		0	0	0	0	1 (2.4)
	軽度	0	0	0	0	1 (2.4)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
注射部位腫脹		0	0	0	0	1 (2.4)
	軽度	0	0	0	0	1 (2.4)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
粘膜乾燥		0	0	0	1 (2.4)	0
	軽度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	1 (2.4)	0
	高度	0	0	0	0	0
肝胆道系障害		0	0	2 (4.7)	0	0
	軽度	0	0	1 (2.3)	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	1 (2.3)	0	0
高トランスアミナーゼ血症		0	0	1 (2.3)	0	0
	軽度	0	0	1 (2.3)	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
薬物性肝障害		0	0	1 (2.3)	0	0
	軽度	0	0	0	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=42	BKZ 16mg 群 N=39	BKZ 160mg 群 N=43	BKZ 160mg w/LD 群 N=41	BKZ 320mg 群 N=41
		n (%)				
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	1 (2.3)	0	0
感染症および寄生虫症		3 (7.1)	7 (17.9)	10 (23.3)	8 (19.5)	10 (24.4)
	軽度	1 (2.4)	4 (10.3)	6 (14.0)	3 (7.3)	4 (9.8)
	中等度	2 (4.8)	3 (7.7)	4 (9.3)	5 (12.2)	6 (14.6)
	高度	0	0	0	0	0
蜂巣炎		0	0	0	1 (2.4)	0
	軽度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	1 (2.4)	0
	高度	0	0	0	0	0
口腔カンジダ症		0	0	1 (2.3)	1 (2.4)	0
	軽度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	1 (2.3)	1 (2.4)	0
	高度	0	0	0	0	0
皮膚カンジダ		0	0	0	1 (2.4)	0
	軽度	0	0	0	1 (2.4)	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
耳感染		0	2 (5.1)	1 (2.3)	0	0
	軽度	0	1 (2.6)	0	0	0
	中等度	0	1 (2.6)	1 (2.3)	0	0
	高度	0	0	0	0	0
腟感染		1 (2.4)	0	0	1 (2.4)	0
	軽度	0	0	0	1 (2.4)	0
	中等度	1 (2.4)	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
口腔真菌感染		0	0	0	0	1 (2.4)
	軽度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	1 (2.4)
	高度	0	0	0	0	0
真菌性舌感染		0	0	1 (2.3)	0	0
	軽度	0	0	1 (2.3)	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
E 型肝炎		0	0	0	1 (2.4)	0
	軽度	0	0	0	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=42	BKZ 16mg 群 N=39	BKZ 160mg 群 N=43	BKZ 160mg w/LD 群 N=41	BKZ 320mg 群 N=41
		n (%)				
	中等度	0	0	0	1 (2.4)	0
	高度	0	0	0	0	0
単純ヘルペス		0	0	0	0	1 (2.4)
	軽度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	1 (2.4)
	高度	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス		0	1 (2.6)	0	0	0
	軽度	0	1 (2.6)	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
気道感染		0	2 (5.1)	2 (4.7)	0	0
	軽度	0	1 (2.6)	1 (2.3)	0	0
	中等度	0	1 (2.6)	1 (2.3)	0	0
	高度	0	0	0	0	0
インフルエンザ		0	0	0	0	1 (2.4)
	軽度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	1 (2.4)
	高度	0	0	0	0	0
気管支炎		1 (2.4)	0	1 (2.3)	0	1 (2.4)
	軽度	0	0	0	0	0
	中等度	1 (2.4)	0	1 (2.3)	0	1 (2.4)
	高度	0	0	0	0	0
皮下組織膿瘍		0	0	0	1 (2.4)	0
	軽度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	1 (2.4)	0
	高度	0	0	0	0	0
足部白癬		0	0	0	0	1 (2.4)
	軽度	0	0	0	0	1 (2.4)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
潜伏結核		1 (2.4)	0	0	0	0
	軽度	1 (2.4)	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
鼻咽頭炎		0	3 (7.7)	1 (2.3)	1 (2.4)	1 (2.4)
	軽度	0	2 (5.1)	1 (2.3)	1 (2.4)	1 (2.4)

SOC PT	重症度	PBO 群 N=42	BKZ 16mg 群 N=39	BKZ 160mg 群 N=43	BKZ 160mg w/LD 群 N=41	BKZ 320mg 群 N=41
		n (%)				
	中等度	0	1 (2.6)	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
咽頭炎		0	0	0	0	2 (4.9)
	軽度	0	0	0	0	1 (2.4)
	中等度	0	0	0	0	1 (2.4)
	高度	0	0	0	0	0
鼻炎		0	0	0	1 (2.4)	0
	軽度	0	0	0	1 (2.4)	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
副鼻腔炎		0	0	0	1 (2.4)	2 (4.9)
	軽度	0	0	0	1 (2.4)	1 (2.4)
	中等度	0	0	0	0	1 (2.4)
	高度	0	0	0	0	0
扁桃炎		0	0	0	1 (2.4)	1 (2.4)
	軽度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	1 (2.4)	1 (2.4)
	高度	0	0	0	0	0
上気道感染		0	1 (2.6)	0	1 (2.4)	1 (2.4)
	軽度	0	1 (2.6)	0	0	1 (2.4)
	中等度	0	0	0	1 (2.4)	0
	高度	0	0	0	0	0
尿路感染		0	0	2 (4.7)	0	0
	軽度	0	0	2 (4.7)	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
ウイルス感染		0	0	1 (2.3)	0	0
	軽度	0	0	1 (2.3)	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症		1 (2.4)	3 (7.7)	2 (4.7)	1 (2.4)	0
	軽度	1 (2.4)	2 (5.1)	1 (2.3)	1 (2.4)	0
	中等度	0	1 (2.6)	1 (2.3)	0	0
	高度	0	0	0	0	0
関節損傷		0	1 (2.6)	0	0	0
	軽度	0	1 (2.6)	0	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=42	BKZ 16mg 群 N=39	BKZ 160mg 群 N=43	BKZ 160mg w/LD 群 N=41	BKZ 320mg 群 N=41
		n (%)				
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
足関節部骨折		0	0	1 (2.3)	0	0
	軽度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	1 (2.3)	0	0
	高度	0	0	0	0	0
上顆炎		1 (2.4)	0	0	0	0
	軽度	1 (2.4)	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
靭帯捻挫		0	0	0	1 (2.4)	0
	軽度	0	0	0	1 (2.4)	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
肉離れ		0	1 (2.6)	0	0	0
	軽度	0	1 (2.6)	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
節足動物刺傷		0	1 (2.6)	1 (2.3)	0	0
	軽度	0	0	1 (2.3)	0	0
	中等度	0	1 (2.6)	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
臨床検査		3 (7.1)	1 (2.6)	5 (11.6)	3 (7.3)	4 (9.8)
	軽度	2 (4.8)	1 (2.6)	3 (7.0)	2 (4.9)	2 (4.9)
	中等度	1 (2.4)	0	2 (4.7)	1 (2.4)	2 (4.9)
	高度	0	0	0	0	0
血中コレステロール増加		1 (2.4)	0	1 (2.3)	1 (2.4)	0
	軽度	1 (2.4)	0	1 (2.3)	0	0
	中等度	0	0	0	1 (2.4)	0
	高度	0	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加		0	0	2 (4.7)	2 (4.9)	0
	軽度	0	0	2 (4.7)	1 (2.4)	0
	中等度	0	0	0	1 (2.4)	0
	高度	0	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		0	0	1 (2.3)	1 (2.4)	0
	軽度	0	0	1 (2.3)	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=42	BKZ 16mg 群 N=39	BKZ 160mg 群 N=43	BKZ 160mg w/LD 群 N=41	BKZ 320mg 群 N=41
		n (%)				
	中等度	0	0	0	1 (2.4)	0
	高度	0	0	0	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加		0	0	1 (2.3)	0	0
	軽度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	1 (2.3)	0	0
	高度	0	0	0	0	0
肝酵素上昇		1 (2.4)	0	1 (2.3)	0	1 (2.4)
	軽度	0	0	0	0	0
	中等度	1 (2.4)	0	1 (2.3)	0	1 (2.4)
	高度	0	0	0	0	0
肝機能検査値上昇		0	0	0	1 (2.4)	0
	軽度	0	0	0	1 (2.4)	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
神経心理学的検査異常		0	0	0	0	1 (2.4)
	軽度	0	0	0	0	1 (2.4)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
血中クレアチニン増加		1 (2.4)	0	0	0	0
	軽度	1 (2.4)	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
血中尿素増加		1 (2.4)	0	0	0	0
	軽度	1 (2.4)	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
血圧上昇		0	1 (2.6)	0	0	2 (4.9)
	軽度	0	1 (2.6)	0	0	1 (2.4)
	中等度	0	0	0	0	1 (2.4)
	高度	0	0	0	0	0
リンパ球数減少		0	0	1 (2.3)	0	0
	軽度	0	0	1 (2.3)	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害		0	1 (2.6)	2 (4.7)	0	0
	軽度	0	0	2 (4.7)	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=42	BKZ 16mg 群 N=39	BKZ 160mg 群 N=43	BKZ 160mg w/LD 群 N=41	BKZ 320mg 群 N=41
		n (%)				
	中等度	0	1 (2.6)	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
高尿酸血症		0	0	1 (2.3)	0	0
	軽度	0	0	1 (2.3)	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
高コレステロール血症		0	1 (2.6)	1 (2.3)	0	0
	軽度	0	0	1 (2.3)	0	0
	中等度	0	1 (2.6)	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害		5 (11.9)	3 (7.7)	0	0	2 (4.9)
	軽度	3 (7.1)	0	0	0	1 (2.4)
	中等度	2 (4.8)	3 (7.7)	0	0	1 (2.4)
	高度	0	0	0	0	0
交感神経性後頚部症候群		1 (2.4)	0	0	0	0
	軽度	1 (2.4)	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
椎間板突出		0	0	0	0	1 (2.4)
	軽度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	1 (2.4)
	高度	0	0	0	0	0
関節痛		0	0	0	0	1 (2.4)
	軽度	0	0	0	0	1 (2.4)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
筋痙縮		1 (2.4)	1 (2.6)	0	0	0
	軽度	0	0	0	0	0
	中等度	1 (2.4)	1 (2.6)	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
乾癬性関節症		3 (7.1)	2 (5.1)	0	0	0
	軽度	2 (4.8)	0	0	0	0
	中等度	1 (2.4)	2 (5.1)	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
神経系障害		2 (4.8)	0	0	2 (4.9)	3 (7.3)
	軽度	2 (4.8)	0	0	2 (4.9)	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=42	BKZ 16mg 群 N=39	BKZ 160mg 群 N=43	BKZ 160mg w/LD 群 N=41	BKZ 320mg 群 N=41
		n (%)				
	中等度	0	0	0	0	3 (7.3)
	高度	0	0	0	0	0
失神		1 (2.4)	0	0	0	0
	軽度	1 (2.4)	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
頭痛		2 (4.8)	0	0	1 (2.4)	0
	軽度	2 (4.8)	0	0	1 (2.4)	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
片頭痛		0	0	0	0	1 (2.4)
	軽度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	1 (2.4)
	高度	0	0	0	0	0
手根管症候群		0	0	0	0	1 (2.4)
	軽度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	1 (2.4)
	高度	0	0	0	0	0
浮動性めまい		0	0	0	1 (2.4)	0
	軽度	0	0	0	1 (2.4)	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
末梢性ニューロパチー		0	0	0	0	1 (2.4)
	軽度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	1 (2.4)
	高度	0	0	0	0	0
精神障害		1 (2.4)	2 (5.1)	0	0	2 (4.9)
	軽度	0	2 (5.1)	0	0	0
	中等度	1 (2.4)	0	0	0	2 (4.9)
	高度	0	0	0	0	0
不眠症		0	2 (5.1)	0	0	2 (4.9)
	軽度	0	2 (5.1)	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	2 (4.9)
	高度	0	0	0	0	0
パニック発作		1 (2.4)	0	0	0	0
	軽度	0	0	0	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=42	BKZ 16mg 群 N=39	BKZ 160mg 群 N=43	BKZ 160mg w/LD 群 N=41	BKZ 320mg 群 N=41
		n (%)				
	中等度	1 (2.4)	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
腎および尿路障害		1 (2.4)	0	0	0	0
	軽度	1 (2.4)	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
腎嚢胞		1 (2.4)	0	0	0	0
	軽度	1 (2.4)	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害		1 (2.4)	0	0	1 (2.4)	1 (2.4)
	軽度	1 (2.4)	0	0	1 (2.4)	1 (2.4)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
月経障害		0	0	0	0	1 (2.4)
	軽度	0	0	0	0	1 (2.4)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
無月経		1 (2.4)	0	0	0	0
	軽度	1 (2.4)	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
卵巣嚢胞		1 (2.4)	0	0	0	0
	軽度	1 (2.4)	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
良性前立腺肥大症		0	0	0	1 (2.4)	0
	軽度	0	0	0	1 (2.4)	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		3 (7.1)	2 (5.1)	0	1 (2.4)	2 (4.9)
	軽度	2 (4.8)	2 (5.1)	0	0	1 (2.4)
	中等度	1 (2.4)	0	0	1 (2.4)	1 (2.4)
	高度	0	0	0	0	0
咳嗽		1 (2.4)	0	0	1 (2.4)	0
	軽度	0	0	0	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=42	BKZ 16mg 群 N=39	BKZ 160mg 群 N=43	BKZ 160mg w/LD 群 N=41	BKZ 320mg 群 N=41
		n (%)				
	中等度	1 (2.4)	0	0	1 (2.4)	0
	高度	0	0	0	0	0
鼻閉		0	0	0	0	1 (2.4)
	軽度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	1 (2.4)
	高度	0	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎		1 (2.4)	0	0	0	0
	軽度	1 (2.4)	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛		0	2 (5.1)	0	0	0
	軽度	0	2 (5.1)	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
鼻漏		1 (2.4)	0	0	0	1 (2.4)
	軽度	1 (2.4)	0	0	0	1 (2.4)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害		1 (2.4)	1 (2.6)	3 (7.0)	1 (2.4)	2 (4.9)
	軽度	0	1 (2.6)	0	0	1 (2.4)
	中等度	1 (2.4)	0	3 (7.0)	1 (2.4)	1 (2.4)
	高度	0	0	0	0	0
アレルギー性皮膚炎		0	0	0	0	1 (2.4)
	軽度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	1 (2.4)
	高度	0	0	0	0	0
接触性皮膚炎		0	0	1 (2.3)	0	0
	軽度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	1 (2.3)	0	0
	高度	0	0	0	0	0
湿疹		0	0	1 (2.3)	0	0
	軽度	0	0	1 (2.3)	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
皮膚剥脱		0	0	0	1 (2.4)	0
	軽度	0	0	0	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=42	BKZ 16mg 群 N=39	BKZ 160mg 群 N=43	BKZ 160mg w/LD 群 N=41	BKZ 320mg 群 N=41
		n (%)				
	中等度	0	0	0	1 (2.4)	0
	高度	0	0	0	0	0
全身性そう痒症		0	1 (2.6)	0	0	0
	軽度	0	1 (2.6)	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
乾癬		1 (2.4)	0	1 (2.3)	0	0
	軽度	0	0	0	0	0
	中等度	1 (2.4)	0	1 (2.3)	0	0
	高度	0	0	0	0	0
膿疱性乾癬		0	0	1 (2.3)	0	0
	軽度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	1 (2.3)	0	0
	高度	0	0	0	0	0
発疹		0	0	0	0	1 (2.4)
	軽度	0	0	0	0	1 (2.4)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
血管障害		4 (9.5)	0	0	0	1 (2.4)
	軽度	3 (7.1)	0	0	0	1 (2.4)
	中等度	1 (2.4)	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
高血圧		4 (9.5)	0	0	0	1 (2.4)
	軽度	3 (7.1)	0	0	0	1 (2.4)
	中等度	1 (2.4)	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0

BKZ：ビメキズマブ、LD：負荷用量、PBO：プラセボ、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: n=number of subjects reporting at least one TEAE within System Organ Class/Preferred Term.
Note: Each subject is counted once within each System Organ Class and Preferred Term according to the maximum intensity for all TEAEs within that System Organ Class or Preferred Term.
Note: At Week 12, Placebo and BKZ 16mg subjects were re-randomized to either BKZ 160mg or BKZ 320mg. Subjects randomized to BKZ 160mg with 320mg loading dose at Baseline were not randomized and remained on BKZ 160mg treatment. Subjects randomized to BKZ 160mg and BKZ 320mg at Baseline were not rerandomized at Week 12 and remained on their original treatment.
Data source: PA0008 CSR Table 7.19.1

表 7.3-11 全期間の重症度別の有害事象［PA0008 試験（SS）］

SOC PT	重症度	BKZ 160mg+BKZ 160mg w/LD 群 N=126	BKZ 320mg 群 N=80	全 BKZ 群 N=204
		n (%)		
すべての有害事象		94 (74.6)	57 (71.3)	151 (74.0)
	軽度	33 (26.2)	19 (23.8)	51 (25.0)
	中等度	56 (44.4)	36 (45.0)	93 (45.6)
	高度	5 (4.0)	2 (2.5)	7 (3.4)
血液およびリンパ系障害		7 (5.6)	4 (5.0)	11 (5.4)
	軽度	6 (4.8)	3 (3.8)	9 (4.4)
	中等度	1 (0.8)	1 (1.3)	2 (1.0)
	高度	0	0	0
好酸球増加症		0	1 (1.3)	1 (0.5)
	軽度	0	1 (1.3)	1 (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
白血球減少症		1 (0.8)	2 (2.5)	3 (1.5)
	軽度	1 (0.8)	1 (1.3)	2 (1.0)
	中等度	0	1 (1.3)	1 (0.5)
	高度	0	0	0
リンパ球減少症		4 (3.2)	0	4 (2.0)
	軽度	4 (3.2)	0	4 (2.0)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
リンパ節症		1 (0.8)	1 (1.3)	2 (1.0)
	軽度	0	1 (1.3)	1 (0.5)
	中等度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	高度	0	0	0
好中球減少症		0	1 (1.3)	1 (0.5)
	軽度	0	1 (1.3)	1 (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
血小板減少症		1 (0.8)	0	1 (0.5)
	軽度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
心臓障害		1 (0.8)	0	1 (0.5)
	軽度	1 (0.8)	0	1 (0.5)

SOC PT	重症度	BKZ 160mg+BKZ 160mg w/LD 群 N=126	BKZ 320mg 群 N=80	全 BKZ 群 N=204
		n (%)		
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
第一度房室ブロック		1 (0.8)	0	1 (0.5)
	軽度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
耳および迷路障害		2 (1.6)	1 (1.3)	3 (1.5)
	軽度	2 (1.6)	1 (1.3)	3 (1.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
耳漏		1 (0.8)	0	1 (0.5)
	軽度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
片耳難聴		1 (0.8)	0	1 (0.5)
	軽度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
耳鳴		1 (0.8)	0	1 (0.5)
	軽度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
回転性めまい		0	1 (1.3)	1 (0.5)
	軽度	0	1 (1.3)	1 (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
内分泌障害		2 (1.6)	0	2 (1.0)
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	高度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
甲状腺腫		1 (0.8)	0	1 (0.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	0	0
	高度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
甲状腺機能低下症		1 (0.8)	0	1 (0.5)
	軽度	0	0	0

SOC PT	重症度	BKZ 160mg+BKZ 160mg w/LD 群 N=126	BKZ 320mg 群 N=80	全 BKZ 群 N=204
		n (%)		
	中等度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	高度	0	0	0
眼障害		3 (2.4)	2 (2.5)	5 (2.5)
	軽度	3 (2.4)	2 (2.5)	5 (2.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
流涙増加		1 (0.8)	0	1 (0.5)
	軽度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
眼瞼湿疹		0	1 (1.3)	1 (0.5)
	軽度	0	1 (1.3)	1 (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
眼出血		1 (0.8)	0	1 (0.5)
	軽度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
眼そう痒症		1 (0.8)	0	1 (0.5)
	軽度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
眼充血		1 (0.8)	0	1 (0.5)
	軽度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
視力障害		0	1 (1.3)	1 (0.5)
	軽度	0	1 (1.3)	1 (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
胃腸障害		19 (15.1)	10 (12.5)	30 (14.7)
	軽度	12 (9.5)	4 (5.0)	17 (8.3)
	中等度	7 (5.6)	6 (7.5)	13 (6.4)
	高度	0	0	0
大腸ポリープ		1 (0.8)	0	1 (0.5)
	軽度	1 (0.8)	0	1 (0.5)

SOC PT	重症度	BKZ 160mg+BKZ 160mg w/LD 群 N=126	BKZ 320mg 群 N=80	全 BKZ 群 N=204
		n (%)		
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
直腸ポリープ		0	1 (1.3)	1 (0.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (1.3)	1 (0.5)
	高度	0	0	0
歯痛		1 (0.8)	0	1 (0.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	高度	0	0	0
裂孔ヘルニア		0	1 (1.3)	1 (0.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (1.3)	1 (0.5)
	高度	0	0	0
下痢		2 (1.6)	2 (2.5)	5 (2.5)
	軽度	2 (1.6)	2 (2.5)	5 (2.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
腸憩室		0	1 (1.3)	1 (0.5)
	軽度	0	1 (1.3)	1 (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
消化不良		2 (1.6)	1 (1.3)	3 (1.5)
	軽度	2 (1.6)	1 (1.3)	3 (1.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
胃潰瘍		0	1 (1.3)	1 (0.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (1.3)	1 (0.5)
	高度	0	0	0
びらん性胃炎		0	1 (1.3)	1 (0.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (1.3)	1 (0.5)
	高度	0	0	0
胃炎		1 (0.8)	0	1 (0.5)
	軽度	0	0	0

SOC PT	重症度	BKZ 160mg+BKZ 160mg w/LD 群 N=126	BKZ 320mg 群 N=80	全 BKZ 群 N=204
		n (%)		
	中等度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	高度	0	0	0
出血性胃炎		0	1 (1.3)	1 (0.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (1.3)	1 (0.5)
	高度	0	0	0
腹痛		2 (1.6)	1 (1.3)	3 (1.5)
	軽度	1 (0.8)	1 (1.3)	2 (1.0)
	中等度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	高度	0	0	0
上腹部痛		1 (0.8)	0	1 (0.5)
	軽度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
胃食道逆流性疾患		2 (1.6)	1 (1.3)	3 (1.5)
	軽度	1 (0.8)	1 (1.3)	2 (1.0)
	中等度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	高度	0	0	0
嚥下障害		1 (0.8)	1 (1.3)	2 (1.0)
	軽度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	中等度	0	1 (1.3)	1 (0.5)
	高度	0	0	0
歯肉出血		1 (0.8)	0	1 (0.5)
	軽度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
悪心		1 (0.8)	0	1 (0.5)
	軽度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
嘔吐		1 (0.8)	0	1 (0.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	高度	0	0	0
口腔内被膜		1 (0.8)	0	1 (0.5)
	軽度	0	0	0

SOC PT	重症度	BKZ 160mg+BKZ 160mg w/LD 群 N=126	BKZ 320mg 群 N=80	全 BKZ 群 N=204
		n (%)		
	中等度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	高度	0	0	0
アフタ性潰瘍		2 (1.6)	0	2 (1.0)
	軽度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	中等度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	高度	0	0	0
口腔内潰瘍形成		2 (1.6)	0	2 (1.0)
	軽度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	中等度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	高度	0	0	0
口内炎		6 (4.8)	2 (2.5)	8 (3.9)
	軽度	4 (3.2)	0	4 (2.0)
	中等度	2 (1.6)	2 (2.5)	4 (2.0)
	高度	0	0	0
舌変色		1 (0.8)	0	1 (0.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	高度	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態		4 (3.2)	7 (8.8)	11 (5.4)
	軽度	3 (2.4)	4 (5.0)	7 (3.4)
	中等度	1 (0.8)	3 (3.8)	4 (2.0)
	高度	0	0	0
疲労		2 (1.6)	1 (1.3)	3 (1.5)
	軽度	2 (1.6)	1 (1.3)	3 (1.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
倦怠感		0	1 (1.3)	1 (0.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (1.3)	1 (0.5)
	高度	0	0	0
注射部位紅斑		0	1 (1.3)	1 (0.5)
	軽度	0	1 (1.3)	1 (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
注射部位反応		0	1 (1.3)	1 (0.5)
	軽度	0	1 (1.3)	1 (0.5)

SOC PT	重症度	BKZ 160mg+BKZ 160mg w/LD 群 N=126	BKZ 320mg 群 N=80	全 BKZ 群 N=204
		n (%)		
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
注射部位腫脹		0	1 (1.3)	1 (0.5)
	軽度	0	1 (1.3)	1 (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
粘膜乾燥		1 (0.8)	0	1 (0.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	高度	0	0	0
末梢性浮腫		1 (0.8)	0	1 (0.5)
	軽度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
胸痛		0	1 (1.3)	1 (0.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (1.3)	1 (0.5)
	高度	0	0	0
薬物不耐性		0	1 (1.3)	1 (0.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (1.3)	1 (0.5)
	高度	0	0	0
肝胆道系障害		2 (1.6)	1 (1.3)	3 (1.5)
	軽度	1 (0.8)	1 (1.3)	2 (1.0)
	中等度	0	0	0
	高度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
高トランスアミナーゼ血症		1 (0.8)	0	1 (0.5)
	軽度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
薬物性肝障害		1 (0.8)	0	1 (0.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	0	0
	高度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
脂肪肝		0	1 (1.3)	1 (0.5)
	軽度	0	1 (1.3)	1 (0.5)

SOC PT	重症度	BKZ 160mg+BKZ 160mg w/LD 群 N=126	BKZ 320mg 群 N=80	全 BKZ 群 N=204
		n (%)		
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
免疫系障害		3 (2.4)	0	3 (1.5)
	軽度	2 (1.6)	0	2 (1.0)
	中等度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	高度	0	0	0
薬物過敏症		2 (1.6)	0	2 (1.0)
	軽度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	中等度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	高度	0	0	0
季節性アレルギー		1 (0.8)	0	1 (0.5)
	軽度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
感染症および寄生虫症		71 (56.3)	42 (52.5)	114 (55.9)
	軽度	27 (21.4)	17 (21.3)	44 (21.6)
	中等度	43 (34.1)	25 (31.3)	69 (33.8)
	高度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
胃腸炎		1 (0.8)	2 (2.5)	3 (1.5)
	軽度	1 (0.8)	1 (1.3)	2 (1.0)
	中等度	0	1 (1.3)	1 (0.5)
	高度	0	0	0
細菌性鼻炎		0	1 (1.3)	1 (0.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (1.3)	1 (0.5)
	高度	0	0	0
蜂巣炎		1 (0.8)	0	1 (0.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	高度	0	0	0
細菌性結膜炎		0	1 (1.3)	1 (0.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (1.3)	1 (0.5)
	高度	0	0	0
カンジダ感染		0	2 (2.5)	2 (1.0)
	軽度	0	1 (1.3)	1 (0.5)

SOC PT	重症度	BKZ 160mg+BKZ 160mg w/LD 群 N=126	BKZ 320mg 群 N=80	全 BKZ 群 N=204
		n (%)		
	中等度	0	1 (1.3)	1 (0.5)
	高度	0	0	0
性器カンジダ症		1 (0.8)	0	1 (0.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	高度	0	0	0
口腔カンジダ症		6 (4.8)	4 (5.0)	10 (4.9)
	軽度	0	3 (3.8)	3 (1.5)
	中等度	6 (4.8)	1 (1.3)	7 (3.4)
	高度	0	0	0
中咽頭カンジダ症		1 (0.8)	0	1 (0.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	高度	0	0	0
皮膚カンジダ		1 (0.8)	0	1 (0.5)
	軽度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
口角口唇炎		1 (0.8)	0	1 (0.5)
	軽度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
歯感染		1 (0.8)	0	1 (0.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	高度	0	0	0
外耳道膿瘍		1 (0.8)	0	1 (0.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	高度	0	0	0
耳感染		1 (0.8)	0	3 (1.5)
	軽度	0	0	1 (0.5)
	中等度	1 (0.8)	0	2 (1.0)
	高度	0	0	0
外耳炎		1 (0.8)	1 (1.3)	2 (1.0)
	軽度	0	1 (1.3)	1 (0.5)

SOC PT	重症度	BKZ 160mg+BKZ 160mg w/LD 群 N=126	BKZ 320mg 群 N=80	全 BKZ 群 N=204
		n (%)		
	中等度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	高度	0	0	0
中耳炎		1 (0.8)	0	1 (0.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	高度	0	0	0
急性中耳炎		0	1 (1.3)	1 (0.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (1.3)	1 (0.5)
	高度	0	0	0
慢性中耳炎		1 (0.8)	0	1 (0.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	0	0
	高度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
結膜炎		2 (1.6)	2 (2.5)	4 (2.0)
	軽度	1 (0.8)	1 (1.3)	2 (1.0)
	中等度	1 (0.8)	1 (1.3)	2 (1.0)
	高度	0	0	0
腟感染		1 (0.8)	0	1 (0.5)
	軽度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
真菌性食道炎		1 (0.8)	1 (1.3)	2 (1.0)
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (0.8)	1 (1.3)	2 (1.0)
	高度	0	0	0
皮膚真菌感染		0	1 (1.3)	1 (0.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (1.3)	1 (0.5)
	高度	0	0	0
口腔真菌感染		3 (2.4)	3 (3.8)	6 (2.9)
	軽度	1 (0.8)	1 (1.3)	2 (1.0)
	中等度	2 (1.6)	2 (2.5)	4 (2.0)
	高度	0	0	0
真菌性舌感染		3 (2.4)	0	3 (1.5)
	軽度	3 (2.4)	0	3 (1.5)

SOC PT	重症度	BKZ 160mg+BKZ 160mg w/LD 群 N=126	BKZ 320mg 群 N=80	全 BKZ 群 N=204
		n (%)		
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
外陰膣真菌感染		2 (1.6)	0	2 (1.0)
	軽度	2 (1.6)	0	2 (1.0)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
E 型肝炎		1 (0.8)	0	1 (0.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	高度	0	0	0
単純ヘルペス		1 (0.8)	1 (1.3)	2 (1.0)
	軽度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	中等度	0	1 (1.3)	1 (0.5)
	高度	0	0	0
帯状疱疹		0	1 (1.3)	1 (0.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (1.3)	1 (0.5)
	高度	0	0	0
口腔ヘルペス		1 (0.8)	0	2 (1.0)
	軽度	1 (0.8)	0	2 (1.0)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
四肢膿瘍		1 (0.8)	0	1 (0.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	高度	0	0	0
気道感染		8 (6.3)	2 (2.5)	12 (5.9)
	軽度	5 (4.0)	0	6 (2.9)
	中等度	3 (2.4)	2 (2.5)	6 (2.9)
	高度	0	0	0
インフルエンザ		2 (1.6)	3 (3.8)	5 (2.5)
	軽度	1 (0.8)	1 (1.3)	2 (1.0)
	中等度	1 (0.8)	2 (2.5)	3 (1.5)
	高度	0	0	0
気管支炎		7 (5.6)	3 (3.8)	10 (4.9)
	軽度	0	1 (1.3)	1 (0.5)

SOC PT	重症度	BKZ 160mg+BKZ 160mg w/LD 群 N=126	BKZ 320mg 群 N=80	全 BKZ 群 N=204
		n (%)		
	中等度	7 (5.6)	2 (2.5)	9 (4.4)
	高度	0	0	0
下気道感染		0	1 (1.3)	1 (0.5)
	軽度	0	1 (1.3)	1 (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
淋疾		1 (0.8)	0	1 (0.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	高度	0	0	0
毛包炎		2 (1.6)	1 (1.3)	3 (1.5)
	軽度	1 (0.8)	1 (1.3)	2 (1.0)
	中等度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	高度	0	0	0
膿痂疹		1 (0.8)	0	1 (0.5)
	軽度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
膿疱性皮疹		1 (0.8)	0	1 (0.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	高度	0	0	0
皮下組織膿瘍		2 (1.6)	1 (1.3)	3 (1.5)
	軽度	1 (0.8)	1 (1.3)	2 (1.0)
	中等度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	高度	0	0	0
せつ		1 (0.8)	0	1 (0.5)
	軽度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
丹毒		1 (0.8)	0	1 (0.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	高度	0	0	0
レンサ球菌性咽頭炎		0	1 (1.3)	1 (0.5)
	軽度	0	1 (1.3)	1 (0.5)

SOC PT	重症度	BKZ 160mg+BKZ 160mg w/LD 群 N=126	BKZ 320mg 群 N=80	全 BKZ 群 N=204
		n (%)		
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
足部白癬		0	1 (1.3)	1 (0.5)
	軽度	0	1 (1.3)	1 (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
潜伏結核		1 (0.8)	3 (3.8)	4 (2.0)
	軽度	1 (0.8)	2 (2.5)	3 (1.5)
	中等度	0	1 (1.3)	1 (0.5)
	高度	0	0	0
急性副鼻腔炎		1 (0.8)	0	1 (0.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	高度	0	0	0
喉頭炎		3 (2.4)	0	3 (1.5)
	軽度	2 (1.6)	0	2 (1.0)
	中等度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	高度	0	0	0
鼻咽頭炎		12 (9.5)	11 (13.8)	25 (12.3)
	軽度	9 (7.1)	9 (11.3)	19 (9.3)
	中等度	3 (2.4)	2 (2.5)	6 (2.9)
	高度	0	0	0
咽頭炎		4 (3.2)	7 (8.8)	11 (5.4)
	軽度	4 (3.2)	2 (2.5)	6 (2.9)
	中等度	0	5 (6.3)	5 (2.5)
	高度	0	0	0
咽頭扁桃炎		1 (0.8)	0	1 (0.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	高度	0	0	0
鼻炎		5 (4.0)	2 (2.5)	7 (3.4)
	軽度	5 (4.0)	2 (2.5)	7 (3.4)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
副鼻腔炎		6 (4.8)	4 (5.0)	10 (4.9)
	軽度	3 (2.4)	2 (2.5)	5 (2.5)

SOC PT	重症度	BKZ 160mg+BKZ 160mg w/LD 群 N=126	BKZ 320mg 群 N=80	全 BKZ 群 N=204
		n (%)		
	中等度	3 (2.4)	2 (2.5)	5 (2.5)
	高度	0	0	0
扁桃炎		6 (4.8)	2 (2.5)	8 (3.9)
	軽度	0	1 (1.3)	1 (0.5)
	中等度	6 (4.8)	1 (1.3)	7 (3.4)
	高度	0	0	0
上気道感染		12 (9.5)	8 (10.0)	21 (10.3)
	軽度	4 (3.2)	3 (3.8)	8 (3.9)
	中等度	8 (6.3)	5 (6.3)	13 (6.4)
	高度	0	0	0
膀胱炎		1 (0.8)	0	1 (0.5)
	軽度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
尿路感染		4 (3.2)	1 (1.3)	5 (2.5)
	軽度	2 (1.6)	0	2 (1.0)
	中等度	2 (1.6)	1 (1.3)	3 (1.5)
	高度	0	0	0
ウイルス性胃腸炎		0	1 (1.3)	1 (0.5)
	軽度	0	1 (1.3)	1 (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
ウイルス性消化管感染		0	1 (1.3)	1 (0.5)
	軽度	0	1 (1.3)	1 (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
ウイルス性気道感染		1 (0.8)	0	1 (0.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	高度	0	0	0
ウイルス感染		1 (0.8)	0	1 (0.5)
	軽度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
ウイルス性咽頭炎		0	1 (1.3)	1 (0.5)
	軽度	0	1 (1.3)	1 (0.5)

SOC PT	重症度	BKZ 160mg+BKZ 160mg w/LD 群 N=126	BKZ 320mg 群 N=80	全 BKZ 群 N=204
		n (%)		
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
ウイルス性上気道感染		0	2 (2.5)	2 (1.0)
	軽度	0	1 (1.3)	1 (0.5)
	中等度	0	1 (1.3)	1 (0.5)
	高度	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症		8 (6.3)	6 (7.5)	17 (8.3)
	軽度	0	3 (3.8)	5 (2.5)
	中等度	8 (6.3)	3 (3.8)	12 (5.9)
	高度	0	0	0
関節損傷		0	0	1 (0.5)
	軽度	0	0	1 (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
関節脱臼		0	2 (2.5)	2 (1.0)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	2 (2.5)	2 (1.0)
	高度	0	0	0
足関節部骨折		1 (0.8)	0	1 (0.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	高度	0	0	0
足骨折		1 (0.8)	0	1 (0.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	高度	0	0	0
靭帯捻挫		1 (0.8)	2 (2.5)	3 (1.5)
	軽度	1 (0.8)	2 (2.5)	3 (1.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
筋損傷		1 (0.8)	0	1 (0.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	高度	0	0	0
肉離れ		0	0	1 (0.5)
	軽度	0	0	1 (0.5)

SOC PT	重症度	BKZ 160mg+BKZ 160mg w/LD 群 N=126	BKZ 320mg 群 N=80	全 BKZ 群 N=204
		n (%)		
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
節足動物刺傷		1 (0.8)	0	2 (1.0)
	軽度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	中等度	0	0	1 (0.5)
	高度	0	0	0
転倒		1 (0.8)	1 (1.3)	2 (1.0)
	軽度	0	1 (1.3)	1 (0.5)
	中等度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	高度	0	0	0
処置による疼痛		1 (0.8)	0	1 (0.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	高度	0	0	0
四肢損傷		1 (0.8)	0	1 (0.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	高度	0	0	0
歯牙破折		0	1 (1.3)	1 (0.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (1.3)	1 (0.5)
	高度	0	0	0
挫傷		1 (0.8)	0	1 (0.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	高度	0	0	0
裂傷		0	1 (1.3)	1 (0.5)
	軽度	0	1 (1.3)	1 (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
顔面骨骨折		1 (0.8)	0	1 (0.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	高度	0	0	0
臨床検査		13 (10.3)	10 (12.5)	24 (11.8)
	軽度	9 (7.1)	6 (7.5)	16 (7.8)

SOC PT	重症度	BKZ 160mg+BKZ 160mg w/LD 群 N=126	BKZ 320mg 群 N=80	全 BKZ 群 N=204
		n (%)		
	中等度	4 (3.2)	2 (2.5)	6 (2.9)
	高度	0	2 (2.5)	2 (1.0)
血中コレステロール増加		3 (2.4)	1 (1.3)	4 (2.0)
	軽度	2 (1.6)	1 (1.3)	3 (1.5)
	中等度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	高度	0	0	0
心電図 ST 部分下降		0	1 (1.3)	1 (0.5)
	軽度	0	1 (1.3)	1 (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加		6 (4.8)	3 (3.8)	9 (4.4)
	軽度	5 (4.0)	1 (1.3)	6 (2.9)
	中等度	1 (0.8)	1 (1.3)	2 (1.0)
	高度	0	1 (1.3)	1 (0.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		4 (3.2)	2 (2.5)	6 (2.9)
	軽度	3 (2.4)	1 (1.3)	4 (2.0)
	中等度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	高度	0	1 (1.3)	1 (0.5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加		3 (2.4)	2 (2.5)	5 (2.5)
	軽度	1 (0.8)	2 (2.5)	3 (1.5)
	中等度	2 (1.6)	0	2 (1.0)
	高度	0	0	0
肝酵素上昇		2 (1.6)	1 (1.3)	3 (1.5)
	軽度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	中等度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	高度	0	1 (1.3)	1 (0.5)
肝機能検査値上昇		1 (0.8)	0	1 (0.5)
	軽度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
神経心理学的検査異常		0	1 (1.3)	1 (0.5)
	軽度	0	1 (1.3)	1 (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加		1 (0.8)	0	1 (0.5)
	軽度	1 (0.8)	0	1 (0.5)

SOC PT	重症度	BKZ 160mg+BKZ 160mg w/LD 群 N=126	BKZ 320mg 群 N=80	全 BKZ 群 N=204
		n (%)		
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
血圧上昇		0	2 (2.5)	3 (1.5)
	軽度	0	1 (1.3)	2 (1.0)
	中等度	0	1 (1.3)	1 (0.5)
	高度	0	0	0
好酸球数増加		1 (0.8)	1 (1.3)	2 (1.0)
	軽度	0	1 (1.3)	1 (0.5)
	中等度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	高度	0	0	0
リンパ球数減少		1 (0.8)	0	1 (0.5)
	軽度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
白血球数減少		1 (0.8)	0	1 (0.5)
	軽度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
代謝および栄養障害		4 (3.2)	1 (1.3)	6 (2.9)
	軽度	4 (3.2)	0	4 (2.0)
	中等度	0	1 (1.3)	2 (1.0)
	高度	0	0	0
高尿酸血症		2 (1.6)	0	2 (1.0)
	軽度	2 (1.6)	0	2 (1.0)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
高コレステロール血症		2 (1.6)	1 (1.3)	4 (2.0)
	軽度	2 (1.6)	0	2 (1.0)
	中等度	0	1 (1.3)	2 (1.0)
	高度	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害		12 (9.5)	9 (11.3)	23 (11.3)
	軽度	2 (1.6)	4 (5.0)	6 (2.9)
	中等度	9 (7.1)	5 (6.3)	16 (7.8)
	高度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
脊椎痛		1 (0.8)	0	1 (0.5)
	軽度	0	0	0

SOC PT	重症度	BKZ 160mg+BKZ 160mg w/LD 群 N=126	BKZ 320mg 群 N=80	全 BKZ 群 N=204
		n (%)		
	中等度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	高度	0	0	0
滑液包炎		0	2 (2.5)	2 (1.0)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	2 (2.5)	2 (1.0)
	高度	0	0	0
骨端症		1 (0.8)	0	1 (0.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	高度	0	0	0
椎間板変性症		1 (0.8)	0	1 (0.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	高度	0	0	0
椎間板突出		0	1 (1.3)	1 (0.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (1.3)	1 (0.5)
	高度	0	0	0
関節痛		3 (2.4)	2 (2.5)	5 (2.5)
	軽度	1 (0.8)	2 (2.5)	3 (1.5)
	中等度	2 (1.6)	0	2 (1.0)
	高度	0	0	0
関節腫脹		2 (1.6)	0	2 (1.0)
	軽度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	中等度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	高度	0	0	0
筋痙縮		0	1 (1.3)	2 (1.0)
	軽度	0	1 (1.3)	1 (0.5)
	中等度	0	0	1 (0.5)
	高度	0	0	0
背部痛		2 (1.6)	2 (2.5)	4 (2.0)
	軽度	0	1 (1.3)	1 (0.5)
	中等度	2 (1.6)	1 (1.3)	3 (1.5)
	高度	0	0	0
頚部痛		0	1 (1.3)	1 (0.5)
	軽度	0	0	0

SOC PT	重症度	BKZ 160mg+BKZ 160mg w/LD 群 N=126	BKZ 320mg 群 N=80	全 BKZ 群 N=204
		n (%)		
	中等度	0	1 (1.3)	1 (0.5)
	高度	0	0	0
変形性関節症		1 (0.8)	0	1 (0.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	0	0
	高度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
乾癬性関節症		2 (1.6)	1 (1.3)	5 (2.5)
	軽度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	中等度	1 (0.8)	1 (1.3)	4 (2.0)
	高度	0	0	0
腱鞘炎		1 (0.8)	0	1 (0.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	高度	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		2 (1.6)	1 (1.3)	3 (1.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (0.8)	1 (1.3)	2 (1.0)
	高度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
前立腺腺腫		0	1 (1.3)	1 (0.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (1.3)	1 (0.5)
	高度	0	0	0
表皮内悪性黒色腫		1 (0.8)	0	1 (0.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	0	0
	高度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
脂肪腫		1 (0.8)	0	1 (0.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	高度	0	0	0
子宮平滑筋腫		1 (0.8)	0	1 (0.5)
	軽度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
神経系障害		9 (7.1)	5 (6.3)	14 (6.9)
	軽度	6 (4.8)	2 (2.5)	8 (3.9)

SOC PT	重症度	BKZ 160mg+BKZ 160mg w/LD 群 N=126	BKZ 320mg 群 N=80	全 BKZ 群 N=204
		n (%)		
	中等度	3 (2.4)	3 (3.8)	6 (2.9)
	高度	0	0	0
頚髄神経根障害		1 (0.8)	0	1 (0.5)
	軽度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
頭痛		3 (2.4)	1 (1.3)	4 (2.0)
	軽度	3 (2.4)	1 (1.3)	4 (2.0)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
片頭痛		1 (0.8)	1 (1.3)	2 (1.0)
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (0.8)	1 (1.3)	2 (1.0)
	高度	0	0	0
手根管症候群		1 (0.8)	1 (1.3)	2 (1.0)
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (0.8)	1 (1.3)	2 (1.0)
	高度	0	0	0
浮動性めまい		1 (0.8)	0	1 (0.5)
	軽度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
嗅覚減退		0	1 (1.3)	1 (0.5)
	軽度	0	1 (1.3)	1 (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
末梢性ニューロパチー		0	1 (1.3)	1 (0.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (1.3)	1 (0.5)
	高度	0	0	0
てんかん		1 (0.8)	0	1 (0.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	高度	0	0	0
味覚異常		1 (0.8)	0	1 (0.5)
	軽度	1 (0.8)	0	1 (0.5)

SOC PT	重症度	BKZ 160mg+BKZ 160mg w/LD 群 N=126	BKZ 320mg 群 N=80	全 BKZ 群 N=204
		n (%)		
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
精神障害		4 (3.2)	5 (6.3)	11 (5.4)
	軽度	2 (1.6)	0	4 (2.0)
	中等度	2 (1.6)	5 (6.3)	7 (3.4)
	高度	0	0	0
不安		1 (0.8)	1 (1.3)	2 (1.0)
	軽度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	中等度	0	1 (1.3)	1 (0.5)
	高度	0	0	0
うつ病		1 (0.8)	1 (1.3)	2 (1.0)
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (0.8)	1 (1.3)	2 (1.0)
	高度	0	0	0
不眠症		0	3 (3.8)	5 (2.5)
	軽度	0	0	2 (1.0)
	中等度	0	3 (3.8)	3 (1.5)
	高度	0	0	0
抑うつ気分		1 (0.8)	0	1 (0.5)
	軽度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
無感情		0	1 (1.3)	1 (0.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (1.3)	1 (0.5)
	高度	0	0	0
自殺念慮		1 (0.8)	0	1 (0.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	高度	0	0	0
腎および尿路障害		2 (1.6)	0	2 (1.0)
	軽度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	中等度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	高度	0	0	0
非感染性膀胱炎		1 (0.8)	0	1 (0.5)
	軽度	1 (0.8)	0	1 (0.5)

SOC PT	重症度	BKZ 160mg+BKZ 160mg w/LD 群 N=126	BKZ 320mg 群 N=80	全 BKZ 群 N=204
		n (%)		
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
尿道狭窄		1 (0.8)	0	1 (0.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	高度	0	0	0
生殖系および乳房障害		2 (1.6)	1 (1.3)	3 (1.5)
	軽度	1 (0.8)	1 (1.3)	2 (1.0)
	中等度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	高度	0	0	0
月経障害		0	1 (1.3)	1 (0.5)
	軽度	0	1 (1.3)	1 (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
前立腺炎		1 (0.8)	0	1 (0.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	高度	0	0	0
良性前立腺肥大症		1 (0.8)	0	1 (0.5)
	軽度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		2 (1.6)	5 (6.3)	9 (4.4)
	軽度	1 (0.8)	3 (3.8)	6 (2.9)
	中等度	1 (0.8)	2 (2.5)	3 (1.5)
	高度	0	0	0
咳嗽		2 (1.6)	2 (2.5)	4 (2.0)
	軽度	1 (0.8)	2 (2.5)	3 (1.5)
	中等度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	高度	0	0	0
鼻閉		0	1 (1.3)	1 (0.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (1.3)	1 (0.5)
	高度	0	0	0
口腔咽頭痛		0	1 (1.3)	3 (1.5)
	軽度	0	1 (1.3)	3 (1.5)

SOC PT	重症度	BKZ 160mg+BKZ 160mg w/LD 群 N=126	BKZ 320mg 群 N=80	全 BKZ 群 N=204
		n (%)		
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
鼻漏		0	1 (1.3)	1 (0.5)
	軽度	0	1 (1.3)	1 (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
上気道の炎症		0	1 (1.3)	1 (0.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (1.3)	1 (0.5)
	高度	0	0	0
皮膚および皮下組織障害		22 (17.5)	8 (10.0)	31 (15.2)
	軽度	13 (10.3)	5 (6.3)	19 (9.3)
	中等度	9 (7.1)	3 (3.8)	12 (5.9)
	高度	0	0	0
ざ瘡		0	1 (1.3)	1 (0.5)
	軽度	0	1 (1.3)	1 (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
脱毛症		0	1 (1.3)	1 (0.5)
	軽度	0	1 (1.3)	1 (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
顔面腫脹		1 (0.8)	0	1 (0.5)
	軽度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
斑		1 (0.8)	0	1 (0.5)
	軽度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
皮膚炎		1 (0.8)	0	1 (0.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	高度	0	0	0
アレルギー性皮膚炎		3 (2.4)	2 (2.5)	5 (2.5)
	軽度	1 (0.8)	0	1 (0.5)

SOC PT	重症度	BKZ 160mg+BKZ 160mg w/LD 群 N=126	BKZ 320mg 群 N=80	全 BKZ 群 N=204
		n (%)		
	中等度	2 (1.6)	2 (2.5)	4 (2.0)
	高度	0	0	0
接触性皮膚炎		1 (0.8)	0	1 (0.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	高度	0	0	0
湿疹		2 (1.6)	0	2 (1.0)
	軽度	2 (1.6)	0	2 (1.0)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
神経皮膚炎		1 (0.8)	0	1 (0.5)
	軽度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
紅斑		2 (1.6)	0	2 (1.0)
	軽度	2 (1.6)	0	2 (1.0)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
紅斑性皮疹		1 (0.8)	0	1 (0.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	高度	0	0	0
皮膚剥脱		2 (1.6)	0	2 (1.0)
	軽度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	中等度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	高度	0	0	0
爪変色		2 (1.6)	0	2 (1.0)
	軽度	2 (1.6)	0	2 (1.0)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
そう痒症		1 (0.8)	0	1 (0.5)
	軽度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
全身性そう痒症		0	0	1 (0.5)
	軽度	0	0	1 (0.5)

SOC PT	重症度	BKZ 160mg+BKZ 160mg w/LD 群 N=126	BKZ 320mg 群 N=80	全 BKZ 群 N=204
		n (%)		
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
そう痒性皮疹		1 (0.8)	0	1 (0.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	高度	0	0	0
乾癬		2 (1.6)	2 (2.5)	4 (2.0)
	軽度	1 (0.8)	2 (2.5)	3 (1.5)
	中等度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	高度	0	0	0
膿疱性乾癬		1 (0.8)	0	1 (0.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	高度	0	0	0
発疹		3 (2.4)	1 (1.3)	4 (2.0)
	軽度	2 (1.6)	1 (1.3)	3 (1.5)
	中等度	1 (0.8)	0	1 (0.5)
	高度	0	0	0
丘疹性皮疹		0	1 (1.3)	1 (0.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (1.3)	1 (0.5)
	高度	0	0	0
外科および内科処置		0	1 (1.3)	1 (0.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (1.3)	1 (0.5)
	高度	0	0	0
抜歯		0	1 (1.3)	1 (0.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (1.3)	1 (0.5)
	高度	0	0	0
血管障害		0	3 (3.8)	3 (1.5)
	軽度	0	2 (2.5)	2 (1.0)
	中等度	0	0	0
	高度	0	1 (1.3)	1 (0.5)
静脈瘤		0	1 (1.3)	1 (0.5)
	軽度	0	1 (1.3)	1 (0.5)

SOC PT	重症度	BKZ 160mg+BKZ 160mg w/LD 群 N=126	BKZ 320mg 群 N=80	全 BKZ 群 N=204
		n (%)		
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
高血圧		0	2 (2.5)	2 (1.0)
	軽度	0	1 (1.3)	1 (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	1 (1.3)	1 (0.5)

BKZ：ビメキズマブ、LD：負荷用量、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: Subjects are summarized according to treatment received at TEAE onset.
Note: n=number of subjects reporting at least one TEAE within System Organ Class/Preferred Term.
Note: Each subject is counted once within each System Organ Class and Preferred Term according to the maximum intensity for all TEAEs within that System Organ Class or Preferred Term.
Note: At Week 12, Placebo and BKZ 16mg subjects were re-randomized to either BKZ 160mg or BKZ 320mg. Subjects randomized to BKZ 160mg with 320mg loading dose at Baseline were not randomized and remained on BKZ 160mg treatment. Subjects randomized to BKZ 160mg and BKZ 320mg at Baseline were not rerandomized at Week 12 and remained on their original treatment.
Data source: PA0008 CSR Table 7.19.2

表 7.3-12　二重盲検投与期間の重症度別の有害事象［PA0010 試験（SS）］

SOC PT	重症度	PBO 群 N=281	BKZ 160mg Q4W 群 N=431	アダリムマブ群 N=140
		n (%)		
すべての有害事象		139 (49.5)	257 (59.6)	83 (59.3)
	軽度	83 (29.5)	156 (36.2)	48 (34.3)
	中等度	56 (19.9)	97 (22.5)	32 (22.9)
	高度	0	4 (0.9)	3 (2.1)
血液およびリンパ系障害		4 (1.4)	17 (3.9)	4 (2.9)
	軽度	3 (1.1)	15 (3.5)	2 (1.4)
	中等度	1 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.7)
	高度	0	1 (0.2)	1 (0.7)
鉄欠乏性貧血		1 (0.4)	0	0
	軽度	1 (0.4)	0	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
白血球減少症		0	7 (1.6)	2 (1.4)
	軽度	0	7 (1.6)	1 (0.7)
	中等度	0	0	1 (0.7)
	高度	0	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=281	BKZ 160mg Q4W 群 N=431	アダリムマブ群 N=140
		n (%)		
リンパ球減少症		3 (1.1)	4 (0.9)	3 (2.1)
	軽度	2 (0.7)	4 (0.9)	2 (1.4)
	中等度	1 (0.4)	0	1 (0.7)
	高度	0	0	0
リンパ節症		0	2 (0.5)	0
	軽度	0	2 (0.5)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
好中球減少症		0	5 (1.2)	1 (0.7)
	軽度	0	3 (0.7)	1 (0.7)
	中等度	0	1 (0.2)	0
	高度	0	1 (0.2)	0
血小板減少症		0	1 (0.2)	1 (0.7)
	軽度	0	1 (0.2)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	1 (0.7)
心臓障害		2 (0.7)	7 (1.6)	0
	軽度	2 (0.7)	6 (1.4)	0
	中等度	0	1 (0.2)	0
	高度	0	0	0
第一度房室ブロック		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	1 (0.2)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
左脚ブロック		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	1 (0.2)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
右脚ブロック		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	1 (0.2)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
うっ血性心不全		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (0.2)	0
	高度	0	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=281	BKZ 160mg Q4W 群 N=431	アダリムマブ群 N=140
		n (%)		
心筋虚血		1 (0.4)	0	0
	軽度	1 (0.4)	0	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
頻脈		1 (0.4)	1 (0.2)	0
	軽度	1 (0.4)	1 (0.2)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
心房細動		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	1 (0.2)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
洞性徐脈		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	1 (0.2)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害		1 (0.4)	3 (0.7)	1 (0.7)
	軽度	1 (0.4)	3 (0.7)	0
	中等度	0	0	1 (0.7)
	高度	0	0	0
ジルベール症候群		0	0	1 (0.7)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	0	1 (0.7)
	高度	0	0	0
5 型高脂血症		1 (0.4)	3 (0.7)	0
	軽度	1 (0.4)	3 (0.7)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
耳および迷路障害		1 (0.4)	0	0
	軽度	1 (0.4)	0	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
耳垢栓塞		1 (0.4)	0	0
	軽度	1 (0.4)	0	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=281	BKZ 160mg Q4W 群 N=431	アダリムマブ群 N=140
		n (%)		
内分泌障害		1 (0.4)	0	1 (0.7)
	軽度	0	0	1 (0.7)
	中等度	1 (0.4)	0	0
	高度	0	0	0
甲状腺腫		0	0	1 (0.7)
	軽度	0	0	1 (0.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
甲状腺機能亢進症		1 (0.4)	0	0
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (0.4)	0	0
	高度	0	0	0
眼障害		0	3 (0.7)	0
	軽度	0	2 (0.5)	0
	中等度	0	1 (0.2)	0
	高度	0	0	0
白内障		0	2 (0.5)	0
	軽度	0	1 (0.2)	0
	中等度	0	1 (0.2)	0
	高度	0	0	0
眼瞼炎		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	1 (0.2)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
胃腸障害		21 (7.5)	57 (13.2)	9 (6.4)
	軽度	17 (6.0)	44 (10.2)	7 (5.0)
	中等度	4 (1.4)	12 (2.8)	2 (1.4)
	高度	0	1 (0.2)	0
齲歯		2 (0.7)	3 (0.7)	1 (0.7)
	軽度	2 (0.7)	3 (0.7)	1 (0.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
歯周病		1 (0.4)	0	0
	軽度	1 (0.4)	0	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=281	BKZ 160mg Q4W 群 N=431	アダリムマブ群 N=140
		n (%)		
歯痛		0	2 (0.5)	0
	軽度	0	1 (0.2)	0
	中等度	0	1 (0.2)	0
	高度	0	0	0
裂孔ヘルニア		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	1 (0.2)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
下痢		7 (2.5)	16 (3.7)	5 (3.6)
	軽度	7 (2.5)	12 (2.8)	3 (2.1)
	中等度	0	4 (0.9)	2 (1.4)
	高度	0	0	0
消化不良		3 (1.1)	1 (0.2)	1 (0.7)
	軽度	2 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.7)
	中等度	1 (0.4)	0	0
	高度	0	0	0
糞塊		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	1 (0.2)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
腹部膨満		0	0	1 (0.7)
	軽度	0	0	1 (0.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
鼓腸		0	0	1 (0.7)
	軽度	0	0	1 (0.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
胃炎		1 (0.4)	1 (0.2)	0
	軽度	1 (0.4)	1 (0.2)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
腹痛		1 (0.4)	1 (0.2)	0
	軽度	0	1 (0.2)	0
	中等度	1 (0.4)	0	0
	高度	0	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=281	BKZ 160mg Q4W 群 N=431	アダリムマブ群 N=140
		n (%)		
下腹部痛		1 (0.4)	1 (0.2)	0
	軽度	1 (0.4)	1 (0.2)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
上腹部痛		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (0.2)	0
	高度	0	0	0
胃食道逆流性疾患		0	4 (0.9)	0
	軽度	0	2 (0.5)	0
	中等度	0	2 (0.5)	0
	高度	0	0	0
便秘		0	2 (0.5)	1 (0.7)
	軽度	0	1 (0.2)	1 (0.7)
	中等度	0	1 (0.2)	0
	高度	0	0	0
胃腸障害		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	1 (0.2)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
腹部不快感		0	2 (0.5)	0
	軽度	0	2 (0.5)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
嚥下障害		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	1 (0.2)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
食道痙攣		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (0.2)	0
	高度	0	0	0
悪心		7 (2.5)	8 (1.9)	1 (0.7)
	軽度	5 (1.8)	7 (1.6)	1 (0.7)
	中等度	2 (0.7)	1 (0.2)	0
	高度	0	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=281	BKZ 160mg Q4W 群 N=431	アダリムマブ群 N=140
		n (%)		
嘔吐		3 (1.1)	1 (0.2)	0
	軽度	2 (0.7)	1 (0.2)	0
	中等度	1 (0.4)	0	0
	高度	0	0	0
吐き戻し		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	1 (0.2)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
口内乾燥		0	3 (0.7)	0
	軽度	0	3 (0.7)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
口唇症		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	1 (0.2)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
嚥下痛		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	1 (0.2)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
歯肉腫脹		0	2 (0.5)	0
	軽度	0	1 (0.2)	0
	中等度	0	1 (0.2)	0
	高度	0	0	0
膵管拡張		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	1 (0.2)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
膵脂肪変性		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	1 (0.2)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
唾液腺結石		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	1 (0.2)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=281	BKZ 160mg Q4W 群 N=431	アダリムマブ群 N=140
		n (%)		
口腔内潰瘍形成		0	4 (0.9)	0
	軽度	0	2 (0.5)	0
	中等度	0	2 (0.5)	0
	高度	0	0	0
口内炎		0	3 (0.7)	0
	軽度	0	2 (0.5)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	1 (0.2)	0
アフタ性潰瘍		0	2 (0.5)	0
	軽度	0	2 (0.5)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
口腔粘膜びらん		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	1 (0.2)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
舌炎		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	1 (0.2)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
舌変色		0	2 (0.5)	0
	軽度	0	2 (0.5)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
舌痛		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	1 (0.2)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態		13 (4.6)	23 (5.3)	9 (6.4)
	軽度	7 (2.5)	20 (4.6)	8 (5.7)
	中等度	6 (2.1)	3 (0.7)	1 (0.7)
	高度	0	0	0
疲労		5 (1.8)	7 (1.6)	1 (0.7)
	軽度	3 (1.1)	6 (1.4)	1 (0.7)
	中等度	2 (0.7)	1 (0.2)	0
	高度	0	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=281	BKZ 160mg Q4W 群 N=431	アダリムマブ群 N=140
		n (%)		
無力症		2 (0.7)	1 (0.2)	2 (1.4)
	軽度	1 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.7)
	中等度	1 (0.4)	0	1 (0.7)
	高度	0	0	0
不活発		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	1 (0.2)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
発熱		2 (0.7)	4 (0.9)	0
	軽度	0	2 (0.5)	0
	中等度	2 (0.7)	2 (0.5)	0
	高度	0	0	0
悪寒		1 (0.4)	0	0
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (0.4)	0	0
	高度	0	0	0
注射部位反応		1 (0.4)	2 (0.5)	2 (1.4)
	軽度	1 (0.4)	2 (0.5)	2 (1.4)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
注射部位内出血		1 (0.4)	1 (0.2)	0
	軽度	1 (0.4)	1 (0.2)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
注射部位紅斑		0	1 (0.2)	4 (2.9)
	軽度	0	1 (0.2)	4 (2.9)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
注射部位疼痛		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	1 (0.2)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
注射部位発疹		1 (0.4)	0	0
	軽度	1 (0.4)	0	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=281	BKZ 160mg Q4W 群 N=431	アダリムマブ群 N=140
		n (%)		
注射部位出血		0	0	1 (0.7)
	軽度	0	0	1 (0.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
注射部位浮腫		0	0	1 (0.7)
	軽度	0	0	1 (0.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
注射部位そう痒感		0	0	1 (0.7)
	軽度	0	0	1 (0.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
粘膜乾燥		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	1 (0.2)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
末梢性浮腫		3 (1.1)	1 (0.2)	0
	軽度	1 (0.4)	1 (0.2)	0
	中等度	2 (0.7)	0	0
	高度	0	0	0
胸痛		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	1 (0.2)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
顔面痛		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	1 (0.2)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
非心臓性胸痛		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	1 (0.2)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
ワクチン接種部位疼痛		1 (0.4)	0	0
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (0.4)	0	0
	高度	0	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=281	BKZ 160mg Q4W 群 N=431	アダリムマブ群 N=140
		n (%)		
肝胆道系障害		0	9 (2.1)	1 (0.7)
	軽度	0	7 (1.6)	1 (0.7)
	中等度	0	2 (0.5)	0
	高度	0	0	0
胆石症		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	1 (0.2)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
高トランスアミナーゼ血症		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (0.2)	0
	高度	0	0	0
肝硬変		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	1 (0.2)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
脂肪肝		0	5 (1.2)	1 (0.7)
	軽度	0	5 (1.2)	1 (0.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
薬物性肝障害		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (0.2)	0
	高度	0	0	0
非アルコール性脂肪肝		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	1 (0.2)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
免疫系障害		1 (0.4)	3 (0.7)	1 (0.7)
	軽度	0	3 (0.7)	0
	中等度	1 (0.4)	0	1 (0.7)
	高度	0	0	0
食物アレルギー		0	0	1 (0.7)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	0	1 (0.7)
	高度	0	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=281	BKZ 160mg Q4W 群 N=431	アダリムマブ群 N=140
		n (%)		
季節性アレルギー		1 (0.4)	3 (0.7)	0
	軽度	0	3 (0.7)	0
	中等度	1 (0.4)	0	0
	高度	0	0	0
感染症および寄生虫症		56 (19.9)	131 (30.4)	35 (25.0)
	軽度	39 (13.9)	72 (16.7)	20 (14.3)
	中等度	17 (6.0)	58 (13.5)	14 (10.0)
	高度	0	1 (0.2)	1 (0.7)
胃腸炎		0	5 (1.2)	2 (1.4)
	軽度	0	3 (0.7)	1 (0.7)
	中等度	0	2 (0.5)	1 (0.7)
	高度	0	0	0
消化管感染		1 (0.4)	0	1 (0.7)
	軽度	0	0	1 (0.7)
	中等度	1 (0.4)	0	0
	高度	0	0	0
蜂巣炎		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (0.2)	0
	高度	0	0	0
骨髄炎		0	0	1 (0.7)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	0	1 (0.7)
	高度	0	0	0
遊走性紅斑		1 (0.4)	1 (0.2)	0
	軽度	0	1 (0.2)	0
	中等度	1 (0.4)	0	0
	高度	0	0	0
ライム病		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (0.2)	0
	高度	0	0	0
乳房膿瘍		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (0.2)	0
	高度	0	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=281	BKZ 160mg Q4W 群 N=431	アダリムマブ群 N=140
		n (%)		
口腔カンジダ症		0	9 (2.1)	0
	軽度	0	3 (0.7)	0
	中等度	0	6 (1.4)	0
	高度	0	0	0
外陰部腟カンジダ症		2 (0.7)	1 (0.2)	0
	軽度	2 (0.7)	0	0
	中等度	0	1 (0.2)	0
	高度	0	0	0
皮膚カンジダ		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	1 (0.2)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
口腔感染		0	2 (0.5)	0
	軽度	0	0	0
	中等度	0	2 (0.5)	0
	高度	0	0	0
歯膿瘍		0	2 (0.5)	0
	軽度	0	1 (0.2)	0
	中等度	0	1 (0.2)	0
	高度	0	0	0
歯感染		0	2 (0.5)	1 (0.7)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	2 (0.5)	1 (0.7)
	高度	0	0	0
歯肉炎		0	1 (0.2)	1 (0.7)
	軽度	0	1 (0.2)	1 (0.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
唾液腺炎		1 (0.4)	0	0
	軽度	1 (0.4)	0	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
外耳炎		1 (0.4)	3 (0.7)	0
	軽度	0	2 (0.5)	0
	中等度	1 (0.4)	1 (0.2)	0
	高度	0	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=281	BKZ 160mg Q4W 群 N=431	アダリムマブ群 N=140
		n (%)		
耳感染		2 (0.7)	2 (0.5)	0
	軽度	1 (0.4)	0	0
	中等度	1 (0.4)	2 (0.5)	0
	高度	0	0	0
中耳炎		1 (0.4)	2 (0.5)	0
	軽度	1 (0.4)	1 (0.2)	0
	中等度	0	1 (0.2)	0
	高度	0	0	0
麦粒腫		2 (0.7)	1 (0.2)	0
	軽度	2 (0.7)	0	0
	中等度	0	1 (0.2)	0
	高度	0	0	0
結膜炎		1 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.7)
	軽度	1 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
腟感染		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (0.2)	0
	高度	0	0	0
皮膚真菌感染		0	3 (0.7)	0
	軽度	0	3 (0.7)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
真菌性舌感染		0	3 (0.7)	0
	軽度	0	3 (0.7)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
口腔真菌感染		0	2 (0.5)	0
	軽度	0	1 (0.2)	0
	中等度	0	1 (0.2)	0
	高度	0	0	0
爪真菌症		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	1 (0.2)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=281	BKZ 160mg Q4W 群 N=431	アダリムマブ群 N=140
		n (%)		
外陰腟真菌感染		2 (0.7)	0	0
	軽度	2 (0.7)	0	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
口腔ヘルペス		3 (1.1)	5 (1.2)	3 (2.1)
	軽度	2 (0.7)	3 (0.7)	1 (0.7)
	中等度	1 (0.4)	2 (0.5)	2 (1.4)
	高度	0	0	0
単純ヘルペス		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	1 (0.2)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
帯状疱疹		0	0	2 (1.4)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	0	1 (0.7)
	高度	0	0	1 (0.7)
気道感染		0	2 (0.5)	1 (0.7)
	軽度	0	2 (0.5)	1 (0.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
インフルエンザ		1 (0.4)	0	0
	軽度	1 (0.4)	0	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
気管支炎		0	6 (1.4)	2 (1.4)
	軽度	0	1 (0.2)	0
	中等度	0	5 (1.2)	2 (1.4)
	高度	0	0	0
肺炎		0	2 (0.5)	0
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (0.2)	0
	高度	0	1 (0.2)	0
皮下組織膿瘍		0	3 (0.7)	0
	軽度	0	2 (0.5)	0
	中等度	0	1 (0.2)	0
	高度	0	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=281	BKZ 160mg Q4W 群 N=431	アダリムマブ群 N=140
		n (%)		
爪囲炎		0	2 (0.5)	0
	軽度	0	1 (0.2)	0
	中等度	0	1 (0.2)	0
	高度	0	0	0
毛包炎		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	1 (0.2)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
せつ		0	2 (0.5)	0
	軽度	0	0	0
	中等度	0	2 (0.5)	0
	高度	0	0	0
ブドウ球菌皮膚感染		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	1 (0.2)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
癜風		0	0	1 (0.7)
	軽度	0	0	1 (0.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
鼻咽頭炎		13 (4.6)	40 (9.3)	7 (5.0)
	軽度	12 (4.3)	33 (7.7)	7 (5.0)
	中等度	1 (0.4)	7 (1.6)	0
	高度	0	0	0
上気道感染		18 (6.4)	22 (5.1)	3 (2.1)
	軽度	13 (4.6)	10 (2.3)	2 (1.4)
	中等度	5 (1.8)	12 (2.8)	1 (0.7)
	高度	0	0	0
咽頭炎		4 (1.4)	11 (2.6)	2 (1.4)
	軽度	2 (0.7)	6 (1.4)	1 (0.7)
	中等度	2 (0.7)	5 (1.2)	1 (0.7)
	高度	0	0	0
鼻炎		2 (0.7)	7 (1.6)	2 (1.4)
	軽度	2 (0.7)	6 (1.4)	2 (1.4)
	中等度	0	1 (0.2)	0
	高度	0	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=281	BKZ 160mg Q4W 群 N=431	アダリムマブ群 N=140
		n (%)		
副鼻腔炎		2 (0.7)	4 (0.9)	2 (1.4)
	軽度	2 (0.7)	1 (0.2)	0
	中等度	0	3 (0.7)	2 (1.4)
	高度	0	0	0
扁桃炎		1 (0.4)	3 (0.7)	1 (0.7)
	軽度	1 (0.4)	2 (0.5)	0
	中等度	0	1 (0.2)	1 (0.7)
	高度	0	0	0
喉頭炎		1 (0.4)	2 (0.5)	0
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (0.4)	2 (0.5)	0
	高度	0	0	0
急性副鼻腔炎		0	1 (0.2)	1 (0.7)
	軽度	0	0	1 (0.7)
	中等度	0	1 (0.2)	0
	高度	0	0	0
慢性副鼻腔炎		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	1 (0.2)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
副鼻腔気管支炎		1 (0.4)	0	0
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (0.4)	0	0
	高度	0	0	0
尿路感染		4 (1.4)	9 (2.1)	3 (2.1)
	軽度	1 (0.4)	4 (0.9)	2 (1.4)
	中等度	3 (1.1)	5 (1.2)	1 (0.7)
	高度	0	0	0
膀胱炎		0	1 (0.2)	1 (0.7)
	軽度	0	1 (0.2)	1 (0.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
慢性腎盂腎炎		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	1 (0.2)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=281	BKZ 160mg Q4W 群 N=431	アダリムマブ群 N=140
		n (%)		
ウイルス性上気道感染		1 (0.4)	4 (0.9)	2 (1.4)
	軽度	0	4 (0.9)	1 (0.7)
	中等度	1 (0.4)	0	1 (0.7)
	高度	0	0	0
ウイルス性気道感染		2 (0.7)	2 (0.5)	1 (0.7)
	軽度	2 (0.7)	1 (0.2)	0
	中等度	0	1 (0.2)	1 (0.7)
	高度	0	0	0
ウイルス性胃腸炎		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	1 (0.2)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
ウイルス感染		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	1 (0.2)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症		12 (4.3)	14 (3.2)	5 (3.6)
	軽度	8 (2.8)	9 (2.1)	3 (2.1)
	中等度	4 (1.4)	4 (0.9)	2 (1.4)
	高度	0	1 (0.2)	0
関節損傷		1 (0.4)	2 (0.5)	3 (2.1)
	軽度	0	1 (0.2)	3 (2.1)
	中等度	1 (0.4)	1 (0.2)	0
	高度	0	0	0
半月板損傷		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (0.2)	0
	高度	0	0	0
滑膜断裂		1 (0.4)	0	0
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (0.4)	0	0
	高度	0	0	0
凍瘡		1 (0.4)	0	0
	軽度	1 (0.4)	0	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=281	BKZ 160mg Q4W 群 N=431	アダリムマブ群 N=140
		n (%)		
眼外傷		1 (0.4)	0	0
	軽度	1 (0.4)	0	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
足関節部骨折		1 (0.4)	0	1 (0.7)
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (0.4)	0	1 (0.7)
	高度	0	0	0
靭帯捻挫		2 (0.7)	2 (0.5)	0
	軽度	2 (0.7)	1 (0.2)	0
	中等度	0	1 (0.2)	0
	高度	0	0	0
肉離れ		1 (0.4)	1 (0.2)	0
	軽度	1 (0.4)	1 (0.2)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
筋断裂		1 (0.4)	0	0
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (0.4)	0	0
	高度	0	0	0
骨挫傷		0	2 (0.5)	0
	軽度	0	2 (0.5)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
創傷		0	2 (0.5)	0
	軽度	0	1 (0.2)	0
	中等度	0	1 (0.2)	0
	高度	0	0	0
転倒		1 (0.4)	1 (0.2)	0
	軽度	1 (0.4)	0	0
	中等度	0	1 (0.2)	0
	高度	0	0	0
節足動物咬傷		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	1 (0.2)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=281	BKZ 160mg Q4W 群 N=431	アダリムマブ群 N=140
		n (%)		
交通事故		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (0.2)	0
	高度	0	0	0
動物咬傷		0	0	1 (0.7)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	0	1 (0.7)
	高度	0	0	0
処置による疼痛		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (0.2)	0
	高度	0	0	0
四肢損傷		0	2 (0.5)	1 (0.7)
	軽度	0	1 (0.2)	1 (0.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	1 (0.2)	0
皮膚損傷		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	1 (0.2)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
挫傷		1 (0.4)	0	1 (0.7)
	軽度	1 (0.4)	0	1 (0.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
裂傷		1 (0.4)	0	0
	軽度	1 (0.4)	0	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
引っかき傷		0	0	1 (0.7)
	軽度	0	0	1 (0.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
脊椎骨折		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (0.2)	0
	高度	0	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=281	BKZ 160mg Q4W 群 N=431	アダリムマブ群 N=140
		n (%)		
熱傷		1 (0.4)	0	0
	軽度	1 (0.4)	0	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
臨床検査		17 (6.0)	28 (6.5)	13 (9.3)
	軽度	13 (4.6)	22 (5.1)	8 (5.7)
	中等度	4 (1.4)	6 (1.4)	5 (3.6)
	高度	0	0	0
細菌検査陽性		1 (0.4)	0	0
	軽度	1 (0.4)	0	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
血中ブドウ糖増加		0	2 (0.5)	0
	軽度	0	2 (0.5)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
高比重リポ蛋白減少		0	1 (0.2)	1 (0.7)
	軽度	0	1 (0.2)	1 (0.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
血中コレステロール増加		1 (0.4)	0	1 (0.7)
	軽度	1 (0.4)	0	1 (0.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
低比重リポ蛋白増加		1 (0.4)	0	0
	軽度	1 (0.4)	0	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
心電図 T 波逆転		1 (0.4)	0	0
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (0.4)	0	0
	高度	0	0	0
脂質増加		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	1 (0.2)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=281	BKZ 160mg Q4W 群 N=431	アダリムマブ群 N=140
		n (%)		
肝機能検査値上昇		0	4 (0.9)	1 (0.7)
	軽度	0	3 (0.7)	1 (0.7)
	中等度	0	1 (0.2)	0
	高度	0	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加		3 (1.1)	3 (0.7)	0
	軽度	3 (1.1)	3 (0.7)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
肝酵素上昇		3 (1.1)	3 (0.7)	2 (1.4)
	軽度	1 (0.4)	2 (0.5)	0
	中等度	2 (0.7)	1 (0.2)	2 (1.4)
	高度	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加		2 (0.7)	3 (0.7)	7 (5.0)
	軽度	1 (0.4)	2 (0.5)	4 (2.9)
	中等度	1 (0.4)	1 (0.2)	3 (2.1)
	高度	0	0	0
血中ビリルビン増加		1 (0.4)	3 (0.7)	0
	軽度	1 (0.4)	1 (0.2)	0
	中等度	0	2 (0.5)	0
	高度	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇		0	2 (0.5)	0
	軽度	0	1 (0.2)	0
	中等度	0	1 (0.2)	0
	高度	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		2 (0.7)	1 (0.2)	4 (2.9)
	軽度	2 (0.7)	1 (0.2)	3 (2.1)
	中等度	0	0	1 (0.7)
	高度	0	0	0
血中カリウム増加		0	2 (0.5)	0
	軽度	0	2 (0.5)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
血中クロール減少		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	1 (0.2)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=281	BKZ 160mg Q4W 群 N=431	アダリムマブ群 N=140
		n (%)		
血中カリウム減少		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	1 (0.2)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
体温上昇		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	1 (0.2)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
体重増加		0	0	2 (1.4)
	軽度	0	0	2 (1.4)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
C-反応性蛋白増加		1 (0.4)	0	0
	軽度	1 (0.4)	0	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
精神医学的評価異常		3 (1.1)	2 (0.5)	0
	軽度	3 (1.1)	2 (0.5)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
甲状腺生検異常		1 (0.4)	0	0
	軽度	1 (0.4)	0	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加		0	0	1 (0.7)
	軽度	0	0	1 (0.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
血中トリグリセリド増加		1 (0.4)	1 (0.2)	0
	軽度	1 (0.4)	1 (0.2)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
尿中亜硝酸塩陽性		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (0.2)	0
	高度	0	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=281	BKZ 160mg Q4W 群 N=431	アダリムマブ群 N=140
		n (%)		
尿検査異常		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	1 (0.2)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
尿中白血球エステラーゼ陽性		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (0.2)	0
	高度	0	0	0
尿中結晶陽性		1 (0.4)	0	0
	軽度	1 (0.4)	0	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
尿中白血球陽性		1 (0.4)	0	0
	軽度	1 (0.4)	0	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
血圧上昇		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	1 (0.2)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
ヒト乳頭腫ウイルス検査陽性		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	1 (0.2)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
好塩基球数増加		1 (0.4)	0	0
	軽度	1 (0.4)	0	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
リンパ球数増加		1 (0.4)	0	0
	軽度	1 (0.4)	0	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
好中球数減少		1 (0.4)	0	0
	軽度	1 (0.4)	0	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=281	BKZ 160mg Q4W 群 N=431	アダリムマブ群 N=140
		n (%)		
代謝および栄養障害		10 (3.6)	15 (3.5)	6 (4.3)
	軽度	7 (2.5)	12 (2.8)	6 (4.3)
	中等度	3 (1.1)	3 (0.7)	0
	高度	0	0	0
2 型糖尿病		2 (0.7)	0	0
	軽度	0	0	0
	中等度	2 (0.7)	0	0
	高度	0	0	0
糖尿病		1 (0.4)	0	0
	軽度	1 (0.4)	0	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
高コレステロール血症		4 (1.4)	5 (1.2)	1 (0.7)
	軽度	4 (1.4)	2 (0.5)	1 (0.7)
	中等度	0	3 (0.7)	0
	高度	0	0	0
高トリグリセリド血症		1 (0.4)	2 (0.5)	0
	軽度	0	2 (0.5)	0
	中等度	1 (0.4)	0	0
	高度	0	0	0
ビタミン D 欠乏		0	2 (0.5)	0
	軽度	0	2 (0.5)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
高血糖		2 (0.7)	5 (1.2)	0
	軽度	2 (0.7)	5 (1.2)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
耐糖能障害		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	1 (0.2)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
高脂血症		1 (0.4)	2 (0.5)	4 (2.9)
	軽度	1 (0.4)	2 (0.5)	4 (2.9)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=281	BKZ 160mg Q4W 群 N=431	アダリムマブ群 N=140
		n (%)		
脂質異常症		1 (0.4)	0	0
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (0.4)	0	0
	高度	0	0	0
高リパーゼ血症		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	1 (0.2)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
低カリウム血症		0	0	1 (0.7)
	軽度	0	0	1 (0.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害		32 (11.4)	32 (7.4)	7 (5.0)
	軽度	19 (6.8)	16 (3.7)	3 (2.1)
	中等度	13 (4.6)	16 (3.7)	4 (2.9)
	高度	0	0	0
関節炎		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (0.2)	0
	高度	0	0	0
骨壊死		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (0.2)	0
	高度	0	0	0
脊椎痛		2 (0.7)	0	0
	軽度	1 (0.4)	0	0
	中等度	1 (0.4)	0	0
	高度	0	0	0
骨痛		1 (0.4)	0	0
	軽度	1 (0.4)	0	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
滑液包炎		0	2 (0.5)	1 (0.7)
	軽度	0	0	1 (0.7)
	中等度	0	2 (0.5)	0
	高度	0	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=281	BKZ 160mg Q4W 群 N=431	アダリムマブ群 N=140
		n (%)		
後天性鉤爪趾		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (0.2)	0
	高度	0	0	0
足変形		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (0.2)	0
	高度	0	0	0
椎間板突出		1 (0.4)	2 (0.5)	0
	軽度	0	1 (0.2)	0
	中等度	1 (0.4)	1 (0.2)	0
	高度	0	0	0
椎間板変性症		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (0.2)	0
	高度	0	0	0
顎関節症候群		0	1 (0.2)	1 (0.7)
	軽度	0	1 (0.2)	1 (0.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
軟骨軟化症		1 (0.4)	0	0
	軽度	1 (0.4)	0	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
関節痛		8 (2.8)	6 (1.4)	1 (0.7)
	軽度	5 (1.8)	3 (0.7)	0
	中等度	3 (1.1)	3 (0.7)	1 (0.7)
	高度	0	0	0
関節腫脹		2 (0.7)	0	0
	軽度	2 (0.7)	0	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
骨粗鬆症		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (0.2)	0
	高度	0	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=281	BKZ 160mg Q4W 群 N=431	アダリムマブ群 N=140
		n (%)		
筋肉痛		2 (0.7)	1 (0.2)	0
	軽度	1 (0.4)	1 (0.2)	0
	中等度	1 (0.4)	0	0
	高度	0	0	0
筋痙縮		1 (0.4)	2 (0.5)	0
	軽度	0	2 (0.5)	0
	中等度	1 (0.4)	0	0
	高度	0	0	0
指炎		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	1 (0.2)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
足底筋膜炎		1 (0.4)	0	0
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (0.4)	0	0
	高度	0	0	0
背部痛		2 (0.7)	5 (1.2)	1 (0.7)
	軽度	1 (0.4)	2 (0.5)	0
	中等度	1 (0.4)	3 (0.7)	1 (0.7)
	高度	0	0	0
筋骨格痛		0	2 (0.5)	1 (0.7)
	軽度	0	1 (0.2)	0
	中等度	0	1 (0.2)	1 (0.7)
	高度	0	0	0
四肢痛		0	2 (0.5)	1 (0.7)
	軽度	0	2 (0.5)	1 (0.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
頚部痛		2 (0.7)	1 (0.2)	0
	軽度	2 (0.7)	0	0
	中等度	0	1 (0.2)	0
	高度	0	0	0
筋骨格系胸痛		1 (0.4)	1 (0.2)	0
	軽度	1 (0.4)	1 (0.2)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=281	BKZ 160mg Q4W 群 N=431	アダリムマブ群 N=140
		n (%)		
筋骨格硬直		1 (0.4)	1 (0.2)	0
	軽度	1 (0.4)	1 (0.2)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
変形性脊椎症		1 (0.4)	2 (0.5)	0
	軽度	0	1 (0.2)	0
	中等度	1 (0.4)	1 (0.2)	0
	高度	0	0	0
乾癬性関節症		7 (2.5)	4 (0.9)	1 (0.7)
	軽度	5 (1.8)	2 (0.5)	0
	中等度	2 (0.7)	2 (0.5)	1 (0.7)
	高度	0	0	0
軟部組織障害		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	1 (0.2)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
鼡径部痛		1 (0.4)	0	0
	軽度	1 (0.4)	0	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
滑液嚢腫		2 (0.7)	0	0
	軽度	2 (0.7)	0	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
滑膜炎		2 (0.7)	0	0
	軽度	1 (0.4)	0	0
	中等度	1 (0.4)	0	0
	高度	0	0	0
腱鞘炎		1 (0.4)	1 (0.2)	0
	軽度	0	1 (0.2)	0
	中等度	1 (0.4)	0	0
	高度	0	0	0
腱炎		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	1 (0.2)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=281	BKZ 160mg Q4W 群 N=431	アダリムマブ群 N=140
		n (%)		
弾発指		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	1 (0.2)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
腱付着部症		1 (0.4)	0	0
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (0.4)	0	0
	高度	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		4 (1.4)	7 (1.6)	2 (1.4)
	軽度	3 (1.1)	6 (1.4)	1 (0.7)
	中等度	1 (0.4)	1 (0.2)	0
	高度	0	0	1 (0.7)
乳房の良性新生物		1 (0.4)	0	0
	軽度	1 (0.4)	0	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
乳癌第 1 期		1 (0.4)	0	0
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (0.4)	0	0
	高度	0	0	0
内軟骨腫症		0	0	1 (0.7)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	1 (0.7)
線維腫		0	2 (0.5)	0
	軽度	0	2 (0.5)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
皮膚乳頭腫		0	2 (0.5)	0
	軽度	0	1 (0.2)	0
	中等度	0	1 (0.2)	0
	高度	0	0	0
メラノサイト性母斑		1 (0.4)	0	0
	軽度	1 (0.4)	0	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=281	BKZ 160mg Q4W 群 N=431	アダリムマブ群 N=140
		n (%)		
脂漏性角化症		0	0	1 (0.7)
	軽度	0	0	1 (0.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
基底細胞癌		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	1 (0.2)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
脂肪腫		1 (0.4)	0	0
	軽度	1 (0.4)	0	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
子宮平滑筋腫		0	2 (0.5)	0
	軽度	0	2 (0.5)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
神経系障害		14 (5.0)	24 (5.6)	9 (6.4)
	軽度	9 (3.2)	16 (3.7)	7 (5.0)
	中等度	5 (1.8)	8 (1.9)	2 (1.4)
	高度	0	0	0
運動障害		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (0.2)	0
	高度	0	0	0
頭痛		7 (2.5)	19 (4.4)	2 (1.4)
	軽度	5 (1.8)	13 (3.0)	2 (1.4)
	中等度	2 (0.7)	6 (1.4)	0
	高度	0	0	0
副鼻腔炎に伴う頭痛		1 (0.4)	0	0
	軽度	1 (0.4)	0	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
坐骨神経痛		1 (0.4)	0	1 (0.7)
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (0.4)	0	1 (0.7)
	高度	0	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=281	BKZ 160mg Q4W 群 N=431	アダリムマブ群 N=140
		n (%)		
片頭痛		1 (0.4)	2 (0.5)	0
	軽度	0	2 (0.5)	0
	中等度	1 (0.4)	0	0
	高度	0	0	0
手根管症候群		1 (0.4)	1 (0.2)	0
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (0.4)	1 (0.2)	0
	高度	0	0	0
浮動性めまい		3 (1.1)	3 (0.7)	3 (2.1)
	軽度	3 (1.1)	2 (0.5)	3 (2.1)
	中等度	0	1 (0.2)	0
	高度	0	0	0
頭部不快感		1 (0.4)	0	0
	軽度	1 (0.4)	0	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
錯感覚		0	1 (0.2)	1 (0.7)
	軽度	0	1 (0.2)	1 (0.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
味覚異常		0	0	1 (0.7)
	軽度	0	0	1 (0.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
ヘルペス後神経痛		0	0	1 (0.7)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	0	1 (0.7)
	高度	0	0	0
睡眠の質低下		0	0	1 (0.7)
	軽度	0	0	1 (0.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
製品の問題		1 (0.4)	0	0
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (0.4)	0	0
	高度	0	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=281	BKZ 160mg Q4W 群 N=431	アダリムマブ群 N=140
		n (%)		
医療機器のゆるみ		1 (0.4)	0	0
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (0.4)	0	0
	高度	0	0	0
精神障害		6 (2.1)	8 (1.9)	3 (2.1)
	軽度	2 (0.7)	6 (1.4)	3 (2.1)
	中等度	4 (1.4)	2 (0.5)	0
	高度	0	0	0
適応障害		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	1 (0.2)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
不安		1 (0.4)	2 (0.5)	1 (0.7)
	軽度	0	1 (0.2)	1 (0.7)
	中等度	1 (0.4)	1 (0.2)	0
	高度	0	0	0
うつ病		1 (0.4)	0	0
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (0.4)	0	0
	高度	0	0	0
不眠症		0	1 (0.2)	2 (1.4)
	軽度	0	1 (0.2)	2 (1.4)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
易刺激性		0	2 (0.5)	0
	軽度	0	2 (0.5)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
情動障害		1 (0.4)	0	0
	軽度	1 (0.4)	0	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
抑うつ気分		1 (0.4)	0	0
	軽度	1 (0.4)	0	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=281	BKZ 160mg Q4W 群 N=431	アダリムマブ群 N=140
		n (%)		
感情障害		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	1 (0.2)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
異常な夢		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	1 (0.2)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
リビドー減退		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	1 (0.2)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
睡眠障害		1 (0.4)	0	0
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (0.4)	0	0
	高度	0	0	0
心的外傷後ストレス障害		1 (0.4)	0	0
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (0.4)	0	0
	高度	0	0	0
アルコール乱用		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (0.2)	0
	高度	0	0	0
腎および尿路障害		4 (1.4)	6 (1.4)	0
	軽度	4 (1.4)	5 (1.2)	0
	中等度	0	1 (0.2)	0
	高度	0	0	0
排尿困難		1 (0.4)	1 (0.2)	0
	軽度	1 (0.4)	1 (0.2)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
IgA 腎症		1 (0.4)	0	0
	軽度	1 (0.4)	0	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=281	BKZ 160mg Q4W 群 N=431	アダリムマブ群 N=140
		n (%)		
腎結石症		1 (0.4)	1 (0.2)	0
	軽度	1 (0.4)	1 (0.2)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
腎嚢胞		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	1 (0.2)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
水腎症		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	1 (0.2)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
血尿		1 (0.4)	1 (0.2)	0
	軽度	1 (0.4)	1 (0.2)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
尿路結石		1 (0.4)	0	0
	軽度	1 (0.4)	0	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
腎仙痛		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (0.2)	0
	高度	0	0	0
生殖系および乳房障害		1 (0.4)	4 (0.9)	1 (0.7)
	軽度	1 (0.4)	3 (0.7)	1 (0.7)
	中等度	0	1 (0.2)	0
	高度	0	0	0
乳房嚢胞		0	0	1 (0.7)
	軽度	0	0	1 (0.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
乳房障害		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	1 (0.2)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=281	BKZ 160mg Q4W 群 N=431	アダリムマブ群 N=140
		n (%)		
子宮頚部上皮異形成		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (0.2)	0
	高度	0	0	0
卵巣嚢胞		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	1 (0.2)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
腟の炎症		0	2 (0.5)	0
	軽度	0	2 (0.5)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
腟出血		1 (0.4)	0	0
	軽度	1 (0.4)	0	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		11 (3.9)	15 (3.5)	2 (1.4)
	軽度	8 (2.8)	12 (2.8)	2 (1.4)
	中等度	3 (1.1)	3 (0.7)	0
	高度	0	0	0
呼吸困難		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (0.2)	0
	高度	0	0	0
喘息		2 (0.7)	0	0
	軽度	1 (0.4)	0	0
	中等度	1 (0.4)	0	0
	高度	0	0	0
慢性閉塞性肺疾患		2 (0.7)	0	0
	軽度	1 (0.4)	0	0
	中等度	1 (0.4)	0	0
	高度	0	0	0
咳嗽		4 (1.4)	4 (0.9)	1 (0.7)
	軽度	4 (1.4)	3 (0.7)	1 (0.7)
	中等度	0	1 (0.2)	0
	高度	0	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=281	BKZ 160mg Q4W 群 N=431	アダリムマブ群 N=140
		n (%)		
アレルギー性鼻炎		0	2 (0.5)	0
	軽度	0	1 (0.2)	0
	中等度	0	1 (0.2)	0
	高度	0	0	0
副鼻腔うっ血		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	1 (0.2)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
呼吸障害		0	0	1 (0.7)
	軽度	0	0	1 (0.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
口腔咽頭痛		0	7 (1.6)	0
	軽度	0	7 (1.6)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
慢性的咳払い		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	1 (0.2)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
カタル		1 (0.4)	0	0
	軽度	1 (0.4)	0	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
発声障害		1 (0.4)	0	0
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (0.4)	0	0
	高度	0	0	0
口腔咽頭不快感		1 (0.4)	0	0
	軽度	1 (0.4)	0	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
皮膚および皮下組織障害		9 (3.2)	38 (8.8)	12 (8.6)
	軽度	5 (1.8)	25 (5.8)	10 (7.1)
	中等度	4 (1.4)	13 (3.0)	2 (1.4)
	高度	0	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=281	BKZ 160mg Q4W 群 N=431	アダリムマブ群 N=140
		n (%)		
ざ瘡様皮膚炎		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	1 (0.2)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
脱毛症		1 (0.4)	3 (0.7)	2 (1.4)
	軽度	1 (0.4)	3 (0.7)	2 (1.4)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
顔面腫脹		1 (0.4)	1 (0.2)	0
	軽度	1 (0.4)	0	0
	中等度	0	1 (0.2)	0
	高度	0	0	0
多汗症		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	1 (0.2)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
汗腺障害		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	1 (0.2)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
皮膚乾燥		0	6 (1.4)	2 (1.4)
	軽度	0	5 (1.2)	2 (1.4)
	中等度	0	1 (0.2)	0
	高度	0	0	0
皮膚変色		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	1 (0.2)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
皮膚亀裂		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	1 (0.2)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
湿疹		0	3 (0.7)	0
	軽度	0	2 (0.5)	0
	中等度	0	1 (0.2)	0
	高度	0	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=281	BKZ 160mg Q4W 群 N=431	アダリムマブ群 N=140
		n (%)		
皮膚炎		0	2 (0.5)	0
	軽度	0	1 (0.2)	0
	中等度	0	1 (0.2)	0
	高度	0	0	0
脂漏性皮膚炎		0	2 (0.5)	0
	軽度	0	1 (0.2)	0
	中等度	0	1 (0.2)	0
	高度	0	0	0
アレルギー性皮膚炎		1 (0.4)	1 (0.2)	0
	軽度	0	1 (0.2)	0
	中等度	1 (0.4)	0	0
	高度	0	0	0
接触性皮膚炎		1 (0.4)	1 (0.2)	0
	軽度	1 (0.4)	0	0
	中等度	0	1 (0.2)	0
	高度	0	0	0
アトピー性皮膚炎		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	1 (0.2)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
中毒性皮疹		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (0.2)	0
	高度	0	0	0
紅斑		0	1 (0.2)	2 (1.4)
	軽度	0	1 (0.2)	2 (1.4)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
爪変色		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	1 (0.2)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
爪破損		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	1 (0.2)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=281	BKZ 160mg Q4W 群 N=431	アダリムマブ群 N=140
		n (%)		
そう痒症		0	5 (1.2)	1 (0.7)
	軽度	0	3 (0.7)	1 (0.7)
	中等度	0	2 (0.5)	0
	高度	0	0	0
そう痒性皮疹		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	1 (0.2)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
全身性そう痒症		1 (0.4)	0	0
	軽度	1 (0.4)	0	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
乾癬		2 (0.7)	3 (0.7)	1 (0.7)
	軽度	1 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.7)
	中等度	1 (0.4)	2 (0.5)	0
	高度	0	0	0
爪乾癬		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	1 (0.2)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
膿疱性乾癬		0	1 (0.2)	1 (0.7)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (0.2)	1 (0.7)
	高度	0	0	0
慢性色素性紫斑		1 (0.4)	0	0
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (0.4)	0	0
	高度	0	0	0
発疹		2 (0.7)	3 (0.7)	2 (1.4)
	軽度	1 (0.4)	3 (0.7)	2 (1.4)
	中等度	1 (0.4)	0	0
	高度	0	0	0
斑状皮疹		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	1 (0.2)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=281	BKZ 160mg Q4W 群 N=431	アダリムマブ群 N=140
		n (%)		
酒さ		0	2 (0.5)	0
	軽度	0	2 (0.5)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
頭部粃糠疹		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (0.2)	0
	高度	0	0	0
皮膚嚢腫		0	0	1 (0.7)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	0	1 (0.7)
	高度	0	0	0
蕁麻疹		0	1 (0.2)	1 (0.7)
	軽度	0	1 (0.2)	1 (0.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
血管障害		13 (4.6)	13 (3.0)	5 (3.6)
	軽度	9 (3.2)	12 (2.8)	1 (0.7)
	中等度	4 (1.4)	1 (0.2)	4 (2.9)
	高度	0	0	0
血管障害		1 (0.4)	0	0
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (0.4)	0	0
	高度	0	0	0
ほてり		0	1 (0.2)	0
	軽度	0	1 (0.2)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
末梢動脈閉塞性疾患		0	0	1 (0.7)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	0	1 (0.7)
	高度	0	0	0
血栓性静脈瘤		1 (0.4)	0	0
	軽度	1 (0.4)	0	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=281	BKZ 160mg Q4W 群 N=431	アダリムマブ群 N=140
		n (%)		
高血圧		11 (3.9)	12 (2.8)	4 (2.9)
	軽度	8 (2.8)	11 (2.6)	1 (0.7)
	中等度	3 (1.1)	1 (0.2)	3 (2.1)
	高度	0	0	0

BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: n=number of subjects reporting at least one TEAE within System Organ Class/Preferred Term.
Note: Each subject is counted once within each System Organ Class and Preferred Term according to the maximum intensity for all TEAEs within that System Organ Class or Preferred Term.
Note: Missing intensity is considered as "severe".
Data source: PA0010 Final CSR Table 11.1.5.1

表 7.3-13　日本人集団の二重盲検投与期間の重症度別の有害事象［PA0010 試験（SS）］

SOC PT	重症度	PBO 群 N=5	BKZ 160mg Q4W 群 N=14	アダリムマブ群 N=4
		n (%)		
すべての有害事象		4 (80.0)	8 (57.1)	2 (50.0)
	軽度	4 (80.0)	6 (42.9)	1 (25.0)
	中等度	0	2 (14.3)	1 (25.0)
	高度	0	0	0
血液およびリンパ系障害		1 (20.0)	0	0
	軽度	1 (20.0)	0	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
鉄欠乏性貧血		1 (20.0)	0	0
	軽度	1 (20.0)	0	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
胃腸障害		1 (20.0)	1 (7.1)	1 (25.0)
	軽度	1 (20.0)	1 (7.1)	1 (25.0)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
齲歯		1 (20.0)	0	1 (25.0)
	軽度	1 (20.0)	0	1 (25.0)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=5	BKZ 160mg Q4W 群 N=14	アダリムマブ群 N=4
		n (%)		
歯周病		1 (20.0)	0	0
	軽度	1 (20.0)	0	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
口内炎		0	1 (7.1)	0
	軽度	0	1 (7.1)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
肝胆道系障害		0	1 (7.1)	0
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (7.1)	0
	高度	0	0	0
薬物性肝障害		0	1 (7.1)	0
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (7.1)	0
	高度	0	0	0
感染症および寄生虫症		0	2 (14.3)	0
	軽度	0	2 (14.3)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
鼻咽頭炎		0	1 (7.1)	0
	軽度	0	1 (7.1)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
咽頭炎		0	1 (7.1)	0
	軽度	0	1 (7.1)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症		0	2 (14.3)	0
	軽度	0	2 (14.3)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
創傷		0	1 (7.1)	0
	軽度	0	1 (7.1)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=5	BKZ 160mg Q4W 群 N=14	アダリムマブ群 N=4
		n (%)		
皮膚損傷		0	1 (7.1)	0
	軽度	0	1 (7.1)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
臨床検査		1 (20.0)	2 (14.3)	1 (25.0)
	軽度	1 (20.0)	1 (7.1)	0
	中等度	0	1 (7.1)	1 (25.0)
	高度	0	0	0
肝機能検査値上昇		0	2 (14.3)	0
	軽度	0	1 (7.1)	0
	中等度	0	1 (7.1)	0
	高度	0	0	0
肝酵素上昇		1 (20.0)	0	1 (25.0)
	軽度	1 (20.0)	0	0
	中等度	0	0	1 (25.0)
	高度	0	0	0
代謝および栄養障害		1 (20.0)	0	0
	軽度	1 (20.0)	0	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
高脂血症		1 (20.0)	0	0
	軽度	1 (20.0)	0	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害		0	1 (7.1)	0
	軽度	0	1 (7.1)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
乾癬性関節症		0	1 (7.1)	0
	軽度	0	1 (7.1)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		0	1 (7.1)	0
	軽度	0	1 (7.1)	0
	中等度	0	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=5	BKZ 160mg Q4W 群 N=14	アダリムマブ群 N=4
		n (%)		
	高度	0	0	0
線維腫		0	1 (7.1)	0
	軽度	0	1 (7.1)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
神経系障害		0	1 (7.1)	0
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (7.1)	0
	高度	0	0	0
頭痛		0	1 (7.1)	0
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (7.1)	0
	高度	0	0	0
腎および尿路障害		1 (20.0)	1 (7.1)	0
	軽度	1 (20.0)	1 (7.1)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
排尿困難		0	1 (7.1)	0
	軽度	0	1 (7.1)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
IgA 腎症		1 (20.0)	0	0
	軽度	1 (20.0)	0	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		0	1 (7.1)	0
	軽度	0	1 (7.1)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
口腔咽頭痛		0	1 (7.1)	0
	軽度	0	1 (7.1)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
皮膚および皮下組織障害		1 (20.0)	3 (21.4)	0
	軽度	1 (20.0)	2 (14.3)	0
	中等度	0	1 (7.1)	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=5	BKZ 160mg Q4W 群 N=14	アダリムマブ群 N=4
		n (%)		
	高度	0	0	0
アトピー性皮膚炎		0	1 (7.1)	0
	軽度	0	1 (7.1)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
湿疹		0	1 (7.1)	0
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (7.1)	0
	高度	0	0	0
そう痒症		0	1 (7.1)	0
	軽度	0	1 (7.1)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
爪乾癬		0	1 (7.1)	0
	軽度	0	1 (7.1)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
発疹		1 (20.0)	0	0
	軽度	1 (20.0)	0	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0

BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: n=number of subjects reporting at least one TEAE within System Organ Class/Preferred Term.
Note: Each subject is counted once within each System Organ Class and Preferred Term according to the maximum intensity for all TEAEs within that System Organ Class or Preferred Term.
Note: Missing intensity is considered as "severe".
Data source: PA0010 Final CSR Table 11.1.5.1.J

表 7.3-14　全期間の重症度別の有害事象［PA0010 試験（AMS）］

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=702	アダリムマブ群 N=140
		n (%)	
すべての有害事象		555 (79.1)	113 (80.7)
	軽度	245 (34.9)	44 (31.4)
	中等度	287 (40.9)	60 (42.9)
	高度	23 (3.3)	9 (6.4)
血液およびリンパ系障害		38 (5.4)	5 (3.6)
	軽度	29 (4.1)	3 (2.1)
	中等度	8 (1.1)	1 (0.7)
	高度	1 (0.1)	1 (0.7)
貧血		3 (0.4)	0
	軽度	2 (0.3)	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
小球性貧血		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
単球増加症		0	1 (0.7)
	軽度	0	1 (0.7)
	中等度	0	0
	高度	0	0
白血球減少症		14 (2.0)	3 (2.1)
	軽度	11 (1.6)	2 (1.4)
	中等度	3 (0.4)	1 (0.7)
	高度	0	0
リンパ球減少症		9 (1.3)	3 (2.1)
	軽度	9 (1.3)	2 (1.4)
	中等度	0	1 (0.7)
	高度	0	0
リンパ節症		6 (0.9)	0
	軽度	5 (0.7)	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
好中球減少症		10 (1.4)	2 (1.4)
	軽度	7 (1.0)	2 (1.4)
	中等度	2 (0.3)	0
	高度	1 (0.1)	0
血小板減少症		3 (0.4)	1 (0.7)
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	2 (0.3)	0
	高度	0	1 (0.7)
心臓障害		16 (2.3)	0
	軽度	10 (1.4)	0
	中等度	4 (0.6)	0
	高度	2 (0.3)	0
大動脈弁閉鎖不全症		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
右脚ブロック		2 (0.3)	0
	軽度	2 (0.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
第一度房室ブロック		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=702	アダリムマブ群 N=140
		n (%)	
	高度	0	0
左脚ブロック		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
動悸		2 (0.3)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
冠動脈狭窄		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	0	0
	高度	1 (0.1)	0
うっ血性心不全		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
心筋虚血		2 (0.3)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	1 (0.1)	0
心筋梗塞		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	0	0
	高度	1 (0.1)	0
僧帽弁閉鎖不全症		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
僧帽弁硬化症		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
拡張機能障害		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
頻脈		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
心房細動		3 (0.4)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	2 (0.3)	0
	高度	0	0
洞性徐脈		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
三尖弁閉鎖不全症		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害		3 (0.4)	3 (2.1)
	軽度	3 (0.4)	2 (1.4)
	中等度	0	1 (0.7)
	高度	0	0

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=702	アダリムマブ群 N=140
		n (%)	
ジルベール症候群		0	2 (1.4)
	軽度	0	1 (0.7)
	中等度	0	1 (0.7)
	高度	0	0
5 型高脂血症		3 (0.4)	1 (0.7)
	軽度	3 (0.4)	1 (0.7)
	中等度	0	0
	高度	0	0
耳および迷路障害		12 (1.7)	3 (2.1)
	軽度	10 (1.4)	1 (0.7)
	中等度	2 (0.3)	2 (1.4)
	高度	0	0
耳痛		2 (0.3)	0
	軽度	2 (0.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
耳不快感		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
耳管機能障害		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
耳垢栓塞		0	1 (0.7)
	軽度	0	1 (0.7)
	中等度	0	0
	高度	0	0
外耳の炎症		2 (0.3)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
聴力低下		0	1 (0.7)
	軽度	0	0
	中等度	0	1 (0.7)
	高度	0	0
耳鳴		3 (0.4)	0
	軽度	3 (0.4)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
回転性めまい		2 (0.3)	1 (0.7)
	軽度	2 (0.3)	0
	中等度	0	1 (0.7)
	高度	0	0
中耳の炎症		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
内分泌障害		4 (0.6)	2 (1.4)
	軽度	1 (0.1)	1 (0.7)
	中等度	2 (0.3)	1 (0.7)
	高度	1 (0.1)	0
副腎血腫		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=702	アダリムマブ群 N=140
		n (%)	
エストロゲン欠乏症		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
副甲状腺機能亢進症		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	0	0
	高度	1 (0.1)	0
甲状腺腫		0	2 (1.4)
	軽度	0	1 (0.7)
	中等度	0	1 (0.7)
	高度	0	0
甲状腺機能低下症		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
眼障害		18 (2.6)	3 (2.1)
	軽度	11 (1.6)	1 (0.7)
	中等度	7 (1.0)	2 (1.4)
	高度	0	0
白内障		6 (0.9)	0
	軽度	3 (0.4)	0
	中等度	3 (0.4)	0
	高度	0	0
結膜出血		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
虹彩毛様体炎		1 (0.1)	1 (0.7)
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	1 (0.7)
	高度	0	0
眼乾燥		2 (0.3)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
眼瞼炎		4 (0.6)	0
	軽度	4 (0.6)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
眼瞼浮腫		2 (0.3)	0
	軽度	2 (0.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
眼瞼湿疹		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
霰粒腫		0	1 (0.7)
	軽度	0	1 (0.7)
	中等度	0	0
	高度	0	0
眼痛		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=702 n (%)	アダリムマブ群 N=140
眼の炎症		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
上強膜炎		2 (0.3)	0
	軽度	0	0
	中等度	2 (0.3)	0
	高度	0	0
霧視		0	1 (0.7)
	軽度	0	0
	中等度	0	1 (0.7)
	高度	0	0
胃腸障害		136 (19.4)	19 (13.6)
	軽度	87 (12.4)	13 (9.3)
	中等度	46 (6.6)	6 (4.3)
	高度	3 (0.4)	0
大腸ポリープ		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
潰瘍性大腸炎		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
炎症性腸疾患		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
齲歯		4 (0.6)	1 (0.7)
	軽度	3 (0.4)	1 (0.7)
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
歯周病		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
歯痛		2 (0.3)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
歯の知覚過敏		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
裂孔ヘルニア		2 (0.3)	0
	軽度	2 (0.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
下痢		36 (5.1)	7 (5.0)
	軽度	26 (3.7)	4 (2.9)
	中等度	10 (1.4)	3 (2.1)
	高度	0	0
憩室		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=702	アダリムマブ群 N=140
		n (%)	
腸憩室		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
十二指腸潰瘍		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
消化不良		5 (0.7)	2 (1.4)
	軽度	4 (0.6)	2 (1.4)
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
糞塊		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
軟便		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
腹部膨満		0	1 (0.7)
	軽度	0	1 (0.7)
	中等度	0	0
	高度	0	0
鼓腸		0	1 (0.7)
	軽度	0	1 (0.7)
	中等度	0	0
	高度	0	0
びらん性胃炎		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
胃炎		4 (0.6)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	3 (0.4)	0
	高度	0	0
上腹部痛		5 (0.7)	0
	軽度	3 (0.4)	0
	中等度	2 (0.3)	0
	高度	0	0
腹痛		4 (0.6)	2 (1.4)
	軽度	2 (0.3)	1 (0.7)
	中等度	2 (0.3)	1 (0.7)
	高度	0	0
下腹部痛		3 (0.4)	0
	軽度	2 (0.3)	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
胃食道逆流性疾患		8 (1.1)	1 (0.7)
	軽度	5 (0.7)	1 (0.7)
	中等度	3 (0.4)	0
	高度	0	0
便秘		4 (0.6)	1 (0.7)
	軽度	1 (0.1)	1 (0.7)
	中等度	3 (0.4)	0
	高度	0	0

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=702	アダリムマブ群 N=140
		n (%)	
胃腸障害		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
小腸炎		2 (0.3)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	1 (0.1)	0
腹部不快感		4 (0.6)	0
	軽度	4 (0.6)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
嚥下障害		4 (0.6)	0
	軽度	3 (0.4)	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
食道痙攣		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
非感染性歯肉炎		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
痔核		4 (0.6)	1 (0.7)
	軽度	3 (0.4)	1 (0.7)
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
直腸出血		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	0	0
	高度	1 (0.1)	0
悪心		24 (3.4)	6 (4.3)
	軽度	21 (3.0)	3 (2.1)
	中等度	3 (0.4)	3 (2.1)
	高度	0	0
嘔吐		8 (1.1)	2 (1.4)
	軽度	6 (0.9)	2 (1.4)
	中等度	2 (0.3)	0
	高度	0	0
吐き戻し		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
メレナ		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
口内乾燥		3 (0.4)	0
	軽度	3 (0.4)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
口唇症		2 (0.3)	0
	軽度	2 (0.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=702	アダリムマブ群 N=140
		n (%)	
口唇炎		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
口腔内白斑症		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
口腔障害		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
嚥下痛		2 (0.3)	0
	軽度	2 (0.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
歯肉腫脹		2 (0.3)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
膵管拡張		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
膵脂肪変性		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
直腸炎		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
唾液腺結石		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
口腔内潰瘍形成		7 (1.0)	0
	軽度	5 (0.7)	0
	中等度	2 (0.3)	0
	高度	0	0
口内炎		7 (1.0)	1 (0.7)
	軽度	4 (0.6)	1 (0.7)
	中等度	2 (0.3)	0
	高度	1 (0.1)	0
アフタ性潰瘍		5 (0.7)	1 (0.7)
	軽度	3 (0.4)	1 (0.7)
	中等度	2 (0.3)	0
	高度	0	0
口腔粘膜びらん		2 (0.3)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
舌炎		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=702	アダリムマブ群 N=140
		n (%)	
舌潰瘍		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
舌変色		8 (1.1)	1 (0.7)
	軽度	5 (0.7)	1 (0.7)
	中等度	3 (0.4)	0
	高度	0	0
舌痛		3 (0.4)	0
	軽度	3 (0.4)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態		66 (9.4)	21 (15.0)
	軽度	53 (7.5)	17 (12.1)
	中等度	13 (1.9)	4 (2.9)
	高度	0	0
疲労		16 (2.3)	2 (1.4)
	軽度	15 (2.1)	2 (1.4)
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
無力症		5 (0.7)	2 (1.4)
	軽度	5 (0.7)	1 (0.7)
	中等度	0	1 (0.7)
	高度	0	0
不活発		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
発熱		12 (1.7)	1 (0.7)
	軽度	9 (1.3)	1 (0.7)
	中等度	3 (0.4)	0
	高度	0	0
末梢腫脹		3 (0.4)	1 (0.7)
	軽度	1 (0.1)	1 (0.7)
	中等度	2 (0.3)	0
	高度	0	0
インフルエンザ様疾患		2 (0.3)	0
	軽度	2 (0.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
埋込み部位炎症		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
軟部組織の炎症		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
注射部位紅斑		6 (0.9)	7 (5.0)
	軽度	4 (0.6)	6 (4.3)
	中等度	2 (0.3)	1 (0.7)
	高度	0	0
注射部位反応		4 (0.6)	4 (2.9)
	軽度	4 (0.6)	4 (2.9)
	中等度	0	0
	高度	0	0

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=702	アダリムマブ群 N=140
		n (%)	
注射部位硬結		2 (0.3)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
注射部位疼痛		2 (0.3)	0
	軽度	2 (0.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
注射部位内出血		1 (0.1)	1 (0.7)
	軽度	1 (0.1)	1 (0.7)
	中等度	0	0
	高度	0	0
注射部位血腫		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
注射部位出血		1 (0.1)	1 (0.7)
	軽度	1 (0.1)	1 (0.7)
	中等度	0	0
	高度	0	0
注射部位そう痒感		1 (0.1)	3 (2.1)
	軽度	1 (0.1)	2 (1.4)
	中等度	0	1 (0.7)
	高度	0	0
注射部位熱感		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
注射部位浮腫		0	1 (0.7)
	軽度	0	1 (0.7)
	中等度	0	0
	高度	0	0
嚢胞		1 (0.1)	1 (0.7)
	軽度	1 (0.1)	1 (0.7)
	中等度	0	0
	高度	0	0
粘膜乾燥		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
末梢性浮腫		3 (0.4)	1 (0.7)
	軽度	2 (0.3)	0
	中等度	1 (0.1)	1 (0.7)
	高度	0	0
重力性浮腫		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
胸痛		4 (0.6)	1 (0.7)
	軽度	3 (0.4)	1 (0.7)
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
非心臓性胸痛		3 (0.4)	0
	軽度	2 (0.3)	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=702 n (%)	アダリムマブ群 N=140 n (%)
疼痛		2 (0.3)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
顔面痛		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
薬物不耐性		0	1 (0.7)
	軽度	0	0
	中等度	0	1 (0.7)
	高度	0	0
石灰沈着症		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
ワクチン接種部位疼痛		1 (0.1)	1 (0.7)
	軽度	1 (0.1)	1 (0.7)
	中等度	0	0
	高度	0	0
肝胆道系障害		24 (3.4)	3 (2.1)
	軽度	19 (2.7)	2 (1.4)
	中等度	4 (0.6)	0
	高度	1 (0.1)	1 (0.7)
胆石症		6 (0.9)	0
	軽度	3 (0.4)	0
	中等度	2 (0.3)	0
	高度	1 (0.1)	0
高ビリルビン血症		2 (0.3)	0
	軽度	2 (0.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
胆嚢腫大		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
肝障害		1 (0.1)	1 (0.7)
	軽度	1 (0.1)	1 (0.7)
	中等度	0	0
	高度	0	0
高トランスアミナーゼ血症		2 (0.3)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
肝機能異常		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
肝硬変		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
肝腫大		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=702	アダリムマブ群 N=140
		n (%)	
脂肪肝		9 (1.3)	1 (0.7)
	軽度	9 (1.3)	1 (0.7)
	中等度	0	0
	高度	0	0
非アルコール性脂肪肝		2 (0.3)	0
	軽度	2 (0.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
薬物性肝障害		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
非アルコール性脂肪性肝炎		0	1 (0.7)
	軽度	0	0
	中等度	0	0
	高度	0	1 (0.7)
免疫系障害		13 (1.9)	2 (1.4)
	軽度	7 (1.0)	1 (0.7)
	中等度	6 (0.9)	1 (0.7)
	高度	0	0
節足動物咬傷アレルギー		3 (0.4)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	2 (0.3)	0
	高度	0	0
過敏症		2 (0.3)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
刺し傷アレルギー		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
食物アレルギー		2 (0.3)	1 (0.7)
	軽度	0	0
	中等度	2 (0.3)	1 (0.7)
	高度	0	0
季節性アレルギー		6 (0.9)	1 (0.7)
	軽度	5 (0.7)	1 (0.7)
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
感染症および寄生虫症		341 (48.6)	59 (42.1)
	軽度	184 (26.2)	26 (18.6)
	中等度	154 (21.9)	32 (22.9)
	高度	3 (0.4)	1 (0.7)
胃腸炎		12 (1.7)	2 (1.4)
	軽度	6 (0.9)	1 (0.7)
	中等度	6 (0.9)	1 (0.7)
	高度	0	0
肛門膿瘍		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
憩室炎		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=702	アダリムマブ群 N=140
		n (%)	
感染性腸炎		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
消化管感染		1 (0.1)	1 (0.7)
	軽度	0	1 (0.7)
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
蜂巣炎		5 (0.7)	0
	軽度	2 (0.3)	0
	中等度	3 (0.4)	0
	高度	0	0
無症候性細菌尿		2 (0.3)	0
	軽度	2 (0.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
細菌性関節炎		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
細菌性膣症		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
細菌尿		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
細菌性結膜炎		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
壊疽		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	0	0
	高度	1 (0.1)	0
顎膿瘍		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
骨髄炎		0	1 (0.7)
	軽度	0	0
	中等度	0	1 (0.7)
	高度	0	0
遊走性紅斑		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
ライム病		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
乳房膿瘍		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=702	アダリムマブ群 N=140
		n (%)	
ノロウイルス性胃腸炎		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
口腔カンジダ症		38 (5.4)	1 (0.7)
	軽度	21 (3.0)	1 (0.7)
	中等度	17 (2.4)	0
	高度	0	0
外陰部腟カンジダ症		8 (1.1)	0
	軽度	5 (0.7)	0
	中等度	3 (0.4)	0
	高度	0	0
食道カンジダ症		4 (0.6)	0
	軽度	2 (0.3)	0
	中等度	2 (0.3)	0
	高度	0	0
皮膚カンジダ		3 (0.4)	0
	軽度	2 (0.3)	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
中咽頭カンジダ症		2 (0.3)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
口角口唇炎		3 (0.4)	0
	軽度	2 (0.3)	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
歯髄炎		3 (0.4)	2 (1.4)
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	2 (0.3)	2 (1.4)
	高度	0	0
歯膿瘍		3 (0.4)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	2 (0.3)	0
	高度	0	0
歯肉炎		2 (0.3)	1 (0.7)
	軽度	2 (0.3)	1 (0.7)
	中等度	0	0
	高度	0	0
口腔感染		2 (0.3)	0
	軽度	0	0
	中等度	2 (0.3)	0
	高度	0	0
歯感染		2 (0.3)	1 (0.7)
	軽度	0	0
	中等度	2 (0.3)	1 (0.7)
	高度	0	0
耳感染		9 (1.3)	0
	軽度	4 (0.6)	0
	中等度	5 (0.7)	0
	高度	0	0
中耳炎		7 (1.0)	3 (2.1)
	軽度	4 (0.6)	1 (0.7)
	中等度	3 (0.4)	2 (1.4)
	高度	0	0

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=702	アダリムマブ群 N=140
		n (%)	
外耳炎		5 (0.7)	0
	軽度	2 (0.3)	0
	中等度	3 (0.4)	0
	高度	0	0
迷路炎		0	1 (0.7)
	軽度	0	0
	中等度	0	1 (0.7)
	高度	0	0
ダニ皮膚炎		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
毛嚢虫症		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
結膜炎		11 (1.6)	1 (0.7)
	軽度	9 (1.3)	1 (0.7)
	中等度	2 (0.3)	0
	高度	0	0
眼感染		2 (0.3)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
麦粒腫		2 (0.3)	0
	軽度	0	0
	中等度	2 (0.3)	0
	高度	0	0
眼瞼膿瘍		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
腟感染		3 (0.4)	0
	軽度	2 (0.3)	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
皮膚真菌感染		10 (1.4)	0
	軽度	9 (1.3)	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
口腔真菌感染		10 (1.4)	0
	軽度	3 (0.4)	0
	中等度	7 (1.0)	0
	高度	0	0
外陰腟真菌感染		7 (1.0)	0
	軽度	7 (1.0)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
真菌性舌感染		3 (0.4)	0
	軽度	2 (0.3)	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
真菌性食道炎		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=702	アダリムマブ群 N=140
		n (%)	
真菌性喉頭炎		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
爪真菌症		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
真菌性上気道感染		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
ヘモフィルス感染		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
口腔ヘルペス		9 (1.3)	6 (4.3)
	軽度	7 (1.0)	3 (2.1)
	中等度	2 (0.3)	3 (2.1)
	高度	0	0
単純ヘルペス		5 (0.7)	2 (1.4)
	軽度	5 (0.7)	1 (0.7)
	中等度	0	1 (0.7)
	高度	0	0
帯状疱疹		2 (0.3)	3 (2.1)
	軽度	0	1 (0.7)
	中等度	2 (0.3)	1 (0.7)
	高度	0	1 (0.7)
陰部ヘルペス		0	1 (0.7)
	軽度	0	1 (0.7)
	中等度	0	0
	高度	0	0
気道感染		7 (1.0)	3 (2.1)
	軽度	4 (0.6)	3 (2.1)
	中等度	3 (0.4)	0
	高度	0	0
限局性感染		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
咬傷感染		0	1 (0.7)
	軽度	0	1 (0.7)
	中等度	0	0
	高度	0	0
インフルエンザ		4 (0.6)	0
	軽度	3 (0.4)	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
気管支炎		17 (2.4)	3 (2.1)
	軽度	5 (0.7)	1 (0.7)
	中等度	12 (1.7)	2 (1.4)
	高度	0	0
肺炎		2 (0.3)	1 (0.7)
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	1 (0.7)
	高度	1 (0.1)	0

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=702	アダリムマブ群 N=140
		n (%)	
膿性痰		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
異型肺炎		0	1 (0.7)
	軽度	0	0
	中等度	0	1 (0.7)
	高度	0	0
乳頭腫ウイルス感染		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
サルモネラ菌性胃腸炎		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
毛包炎		5 (0.7)	0
	軽度	3 (0.4)	0
	中等度	2 (0.3)	0
	高度	0	0
皮下組織膿瘍		4 (0.6)	0
	軽度	3 (0.4)	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
膿痂疹		3 (0.4)	2 (1.4)
	軽度	3 (0.4)	1 (0.7)
	中等度	0	1 (0.7)
	高度	0	0
爪囲炎		2 (0.3)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
膿疱性皮疹		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
皮膚感染		1 (0.1)	1 (0.7)
	軽度	1 (0.1)	1 (0.7)
	中等度	0	0
	高度	0	0
せつ		5 (0.7)	1 (0.7)
	軽度	1 (0.1)	1 (0.7)
	中等度	4 (0.6)	0
	高度	0	0
ブドウ球菌皮膚感染		2 (0.3)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
丹毒		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
癜風		3 (0.4)	1 (0.7)
	軽度	3 (0.4)	1 (0.7)
	中等度	0	0
	高度	0	0

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=702	アダリムマブ群 N=140
		n (%)	
足部白癬		2 (0.3)	0
	軽度	2 (0.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
体部白癬		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
白癬感染		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
潜伏結核		0	1 (0.7)
	軽度	0	0
	中等度	0	1 (0.7)
	高度	0	0
鼻咽頭炎		84 (12.0)	12 (8.6)
	軽度	71 (10.1)	10 (7.1)
	中等度	13 (1.9)	2 (1.4)
	高度	0	0
上気道感染		50 (7.1)	8 (5.7)
	軽度	30 (4.3)	3 (2.1)
	中等度	20 (2.8)	5 (3.6)
	高度	0	0
咽頭炎		32 (4.6)	3 (2.1)
	軽度	18 (2.6)	1 (0.7)
	中等度	14 (2.0)	2 (1.4)
	高度	0	0
副鼻腔炎		17 (2.4)	3 (2.1)
	軽度	5 (0.7)	0
	中等度	12 (1.7)	3 (2.1)
	高度	0	0
鼻炎		10 (1.4)	2 (1.4)
	軽度	9 (1.3)	2 (1.4)
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
扁桃炎		8 (1.1)	2 (1.4)
	軽度	4 (0.6)	0
	中等度	4 (0.6)	2 (1.4)
	高度	0	0
喉頭炎		4 (0.6)	0
	軽度	0	0
	中等度	4 (0.6)	0
	高度	0	0
急性副鼻腔炎		3 (0.4)	1 (0.7)
	軽度	2 (0.3)	1 (0.7)
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
慢性副鼻腔炎		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
咽頭扁桃炎		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=702	アダリムマブ群 N=140
		n (%)	
副鼻腔気管支炎		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
尿路感染		43 (6.1)	5 (3.6)
	軽度	27 (3.8)	2 (1.4)
	中等度	16 (2.3)	3 (2.1)
	高度	0	0
膀胱炎		11 (1.6)	3 (2.1)
	軽度	6 (0.9)	2 (1.4)
	中等度	4 (0.6)	1 (0.7)
	高度	1 (0.1)	0
慢性腎盂腎炎		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
コロナウイルス感染		20 (2.8)	4 (2.9)
	軽度	10 (1.4)	2 (1.4)
	中等度	10 (1.4)	2 (1.4)
	高度	0	0
ウイルス性上気道感染		7 (1.0)	2 (1.4)
	軽度	7 (1.0)	1 (0.7)
	中等度	0	1 (0.7)
	高度	0	0
ウイルス性気道感染		6 (0.9)	2 (1.4)
	軽度	4 (0.6)	1 (0.7)
	中等度	2 (0.3)	1 (0.7)
	高度	0	0
ウイルス性胃腸炎		2 (0.3)	0
	軽度	2 (0.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
ウイルス感染		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
ウイルス性咽頭炎		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
傷害、中毒および処置合併症		76 (10.8)	18 (12.9)
	軽度	49 (7.0)	9 (6.4)
	中等度	23 (3.3)	8 (5.7)
	高度	4 (0.6)	1 (0.7)
関節損傷		7 (1.0)	4 (2.9)
	軽度	5 (0.7)	4 (2.9)
	中等度	2 (0.3)	0
	高度	0	0
半月板損傷		2 (0.3)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
脳挫傷		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	0	0
	高度	1 (0.1)	0

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=702 n (%)	アダリムマブ群 N=140
胸部損傷		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
多発骨折		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	0	0
	高度	1 (0.1)	0
ストレス骨折		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
関節脱臼		0	1 (0.7)
	軽度	0	0
	中等度	0	1 (0.7)
	高度	0	0
足骨折		2 (0.3)	1 (0.7)
	軽度	0	1 (0.7)
	中等度	2 (0.3)	0
	高度	0	0
手骨折		2 (0.3)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
鎖骨骨折		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
股関節部骨折		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
上腕骨骨折		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
足関節部骨折		0	3 (2.1)
	軽度	0	0
	中等度	0	2 (1.4)
	高度	0	1 (0.7)
橈骨骨折		0	1 (0.7)
	軽度	0	0
	中等度	0	1 (0.7)
	高度	0	0
靭帯捻挫		7 (1.0)	0
	軽度	4 (0.6)	0
	中等度	3 (0.4)	0
	高度	0	0
肉離れ		5 (0.7)	1 (0.7)
	軽度	4 (0.6)	1 (0.7)
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
上顆炎		1 (0.1)	1 (0.7)
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	1 (0.7)
	高度	0	0

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=702	アダリムマブ群 N=140
		n (%)	
外傷後頚部症候群		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
靭帯損傷		0	1 (0.7)
	軽度	0	0
	中等度	0	1 (0.7)
	高度	0	0
節足動物咬傷		7 (1.0)	0
	軽度	4 (0.6)	0
	中等度	3 (0.4)	0
	高度	0	0
転倒		6 (0.9)	0
	軽度	5 (0.7)	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
交通事故		6 (0.9)	1 (0.7)
	軽度	4 (0.6)	0
	中等度	2 (0.3)	1 (0.7)
	高度	0	0
創傷		3 (0.4)	0
	軽度	2 (0.3)	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
骨挫傷		2 (0.3)	0
	軽度	2 (0.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
体内異物		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
外傷性ショック		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	0	0
	高度	1 (0.1)	0
動物咬傷		0	1 (0.7)
	軽度	0	0
	中等度	0	1 (0.7)
	高度	0	0
処置による疼痛		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
恥骨骨折		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
四肢損傷		6 (0.9)	1 (0.7)
	軽度	5 (0.7)	1 (0.7)
	中等度	0	0
	高度	1 (0.1)	0
歯牙破折		2 (0.3)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=702	アダリムマブ群 N=140
		n (%)	
顔面損傷		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
歯肉損傷		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
頭部損傷		1 (0.1)	1 (0.7)
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	1 (0.7)
	高度	0	0
口唇損傷		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
挫傷		9 (1.3)	2 (1.4)
	軽度	8 (1.1)	2 (1.4)
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
裂傷		8 (1.1)	2 (1.4)
	軽度	7 (1.0)	2 (1.4)
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
擦過傷		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
爪損傷		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
皮膚擦過傷		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
皮膚損傷		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
皮膚創傷		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
引っかき傷		0	1 (0.7)
	軽度	0	1 (0.7)
	中等度	0	0
	高度	0	0
脊椎骨折		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
熱傷		2 (0.3)	2 (1.4)
	軽度	1 (0.1)	2 (1.4)
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=702	アダリムマブ群 N=140
		n (%)	
肋骨骨折		1 (0.1)	2 (1.4)
	軽度	0	2 (1.4)
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
胸骨骨折		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
臨床検査		92 (13.1)	25 (17.9)
	軽度	73 (10.4)	17 (12.1)
	中等度	18 (2.6)	8 (5.7)
	高度	1 (0.1)	0
細菌検査陽性		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
血中乳酸増加		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
血中ブドウ糖増加		7 (1.0)	0
	軽度	6 (0.9)	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
心雑音		2 (0.3)	0
	軽度	2 (0.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
高比重リポ蛋白減少		2 (0.3)	1 (0.7)
	軽度	2 (0.3)	1 (0.7)
	中等度	0	0
	高度	0	0
血中コレステロール増加		1 (0.1)	1 (0.7)
	軽度	1 (0.1)	1 (0.7)
	中等度	0	0
	高度	0	0
低比重リポ蛋白増加		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
フィブリン D ダイマー増加		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
脂質増加		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加		16 (2.3)	11 (7.9)
	軽度	12 (1.7)	7 (5.0)
	中等度	4 (0.6)	4 (2.9)
	高度	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		14 (2.0)	7 (5.0)
	軽度	10 (1.4)	5 (3.6)
	中等度	4 (0.6)	2 (1.4)
	高度	0	0

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=702	アダリムマブ群 N=140
		n (%)	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加		11 (1.6)	2 (1.4)
	軽度	8 (1.1)	1 (0.7)
	中等度	2 (0.3)	1 (0.7)
	高度	1 (0.1)	0
肝酵素上昇		10 (1.4)	6 (4.3)
	軽度	6 (0.9)	2 (1.4)
	中等度	4 (0.6)	4 (2.9)
	高度	0	0
血中ビリルビン増加		7 (1.0)	1 (0.7)
	軽度	3 (0.4)	1 (0.7)
	中等度	4 (0.6)	0
	高度	0	0
肝機能検査値上昇		6 (0.9)	1 (0.7)
	軽度	5 (0.7)	1 (0.7)
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
トランスアミナーゼ上昇		5 (0.7)	1 (0.7)
	軽度	3 (0.4)	1 (0.7)
	中等度	2 (0.3)	0
	高度	0	0
血中尿酸増加		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
血中カリウム増加		3 (0.4)	0
	軽度	3 (0.4)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
血中カリウム減少		2 (0.3)	0
	軽度	2 (0.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
血中クロール減少		1 (0.1)	1 (0.7)
	軽度	1 (0.1)	1 (0.7)
	中等度	0	0
	高度	0	0
血中マグネシウム減少		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
血清フェリチン減少		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
結核菌群検査陽性		3 (0.4)	0
	軽度	2 (0.3)	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
結核菌検査偽陽性		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
眼圧上昇		2 (0.3)	0
	軽度	2 (0.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=702	アダリムマブ群 N=140
		n (%)	
体重減少		3 (0.4)	0
	軽度	3 (0.4)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
体温上昇		2 (0.3)	1 (0.7)
	軽度	2 (0.3)	1 (0.7)
	中等度	0	0
	高度	0	0
呼吸音異常		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
体重増加		1 (0.1)	2 (1.4)
	軽度	1 (0.1)	2 (1.4)
	中等度	0	0
	高度	0	0
呼吸数増加		0	1 (0.7)
	軽度	0	1 (0.7)
	中等度	0	0
	高度	0	0
血小板数減少		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
精神医学的評価異常		3 (0.4)	0
	軽度	3 (0.4)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
平均赤血球容積増加		1 (0.1)	1 (0.7)
	軽度	1 (0.1)	1 (0.7)
	中等度	0	0
	高度	0	0
ヘモグロビン減少		0	1 (0.7)
	軽度	0	1 (0.7)
	中等度	0	0
	高度	0	0
赤血球数減少		0	1 (0.7)
	軽度	0	1 (0.7)
	中等度	0	0
	高度	0	0
血中クレアチニン増加		4 (0.6)	0
	軽度	4 (0.6)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
血中尿素増加		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=702	アダリムマブ群 N=140
		n (%)	
血中乳酸脱水素酵素増加		0	1 (0.7)
	軽度	0	1 (0.7)
	中等度	0	0
	高度	0	0
血中トリグリセリド増加		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
尿中亜硝酸塩陽性		3 (0.4)	0
	軽度	0	0
	中等度	3 (0.4)	0
	高度	0	0
尿中白血球エステラーゼ陽性		3 (0.4)	0
	軽度	0	0
	中等度	3 (0.4)	0
	高度	0	0
尿中アルブミン陽性		2 (0.3)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
尿中血陽性		2 (0.3)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
尿中白血球陽性		2 (0.3)	0
	軽度	0	0
	中等度	2 (0.3)	0
	高度	0	0
尿検査異常		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
尿 pH 上昇		0	1 (0.7)
	軽度	0	1 (0.7)
	中等度	0	0
	高度	0	0
血圧上昇		2 (0.3)	0
	軽度	2 (0.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
コロナウイルス検査陽性		1 (0.1)	2 (1.4)
	軽度	1 (0.1)	2 (1.4)
	中等度	0	0
	高度	0	0
ヒト乳頭腫ウイルス検査陽性		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
ビタミン D 減少		2 (0.3)	0
	軽度	2 (0.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
リンパ球数増加		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=702	アダリムマブ群 N=140
		n (%)	
単球数減少		1 (0.1)	1 (0.7)
	軽度	1 (0.1)	1 (0.7)
	中等度	0	0
	高度	0	0
好中球数減少		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
白血球数減少		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
リンパ球数減少		0	1 (0.7)
	軽度	0	1 (0.7)
	中等度	0	0
	高度	0	0
好中球数増加		0	1 (0.7)
	軽度	0	1 (0.7)
	中等度	0	0
	高度	0	0
代謝および栄養障害		48 (6.8)	12 (8.6)
	軽度	35 (5.0)	10 (7.1)
	中等度	13 (1.9)	2 (1.4)
	高度	0	0
食欲減退		2 (0.3)	0
	軽度	2 (0.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
2 型糖尿病		6 (0.9)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	5 (0.7)	0
	高度	0	0
糖尿病		4 (0.6)	0
	軽度	4 (0.6)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
コントロール不良の糖尿病		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
高尿酸血症		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
高コレステロール血症		7 (1.0)	3 (2.1)
	軽度	3 (0.4)	3 (2.1)
	中等度	4 (0.6)	0
	高度	0	0
高トリグリセリド血症		2 (0.3)	0
	軽度	2 (0.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
ビタミン D 欠乏		4 (0.6)	0
	軽度	3 (0.4)	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=702 n (%)	アダリムマブ群 N=140
高血糖		8 (1.1)	2 (1.4)
	軽度	7 (1.0)	1 (0.7)
	中等度	1 (0.1)	1 (0.7)
	高度	0	0
耐糖能障害		3 (0.4)	0
	軽度	3 (0.4)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
高脂血症		5 (0.7)	5 (3.6)
	軽度	5 (0.7)	5 (3.6)
	中等度	0	0
	高度	0	0
低血糖		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
高リパーゼ血症		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
高カリウム血症		5 (0.7)	0
	軽度	5 (0.7)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
低カリウム血症		1 (0.1)	2 (1.4)
	軽度	1 (0.1)	1 (0.7)
	中等度	0	1 (0.7)
	高度	0	0
低ナトリウム血症		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
脱水		1 (0.1)	1 (0.7)
	軽度	1 (0.1)	1 (0.7)
	中等度	0	0
	高度	0	0
筋骨格系および結合組織障害		121 (17.2)	27 (19.3)
	軽度	59 (8.4)	13 (9.3)
	中等度	60 (8.5)	12 (8.6)
	高度	2 (0.3)	2 (1.4)
関節炎		3 (0.4)	0
	軽度	0	0
	中等度	3 (0.4)	0
	高度	0	0
出血性関節症		0	1 (0.7)
	軽度	0	0
	中等度	0	0
	高度	0	1 (0.7)
骨壊死		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
骨膜炎		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=702 n (%)	アダリムマブ群 N=140
脊椎痛		2 (0.3)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
骨腫脹		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
尾骨痛		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
中足骨痛		1 (0.1)	1 (0.7)
	軽度	1 (0.1)	1 (0.7)
	中等度	0	0
	高度	0	0
顎痛		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
滑液包炎		5 (0.7)	1 (0.7)
	軽度	0	1 (0.7)
	中等度	5 (0.7)	0
	高度	0	0
滑液包血腫		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
軟骨疾患		2 (0.3)	1 (0.7)
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	1 (0.1)	1 (0.7)
	高度	0	0
半月板変性		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
シェーグレン症候群		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
足変形		2 (0.3)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	1 (0.1)	0
後天性鉤爪趾		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
椎間板突出		4 (0.6)	2 (1.4)
	軽度	2 (0.3)	0
	中等度	2 (0.3)	1 (0.7)
	高度	0	1 (0.7)
椎間板変性症		2 (0.3)	0
	軽度	0	0
	中等度	2 (0.3)	0
	高度	0	0

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=702	アダリムマブ群 N=140
		n (%)	
顎関節症候群		2 (0.3)	1 (0.7)
	軽度	2 (0.3)	1 (0.7)
	中等度	0	0
	高度	0	0
肩回旋筋腱板症候群		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
椎間孔狭窄		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
関節痛		25 (3.6)	4 (2.9)
	軽度	10 (1.4)	1 (0.7)
	中等度	14 (2.0)	3 (2.1)
	高度	1 (0.1)	0
関節腫脹		2 (0.3)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	1 (0.1)	0
関節滲出液		1 (0.1)	1 (0.7)
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	1 (0.7)
	高度	0	0
骨粗鬆症		2 (0.3)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
筋肉痛		4 (0.6)	0
	軽度	3 (0.4)	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
線維筋痛		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
肋間筋肉痛		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
筋痙縮		7 (1.0)	2 (1.4)
	軽度	7 (1.0)	1 (0.7)
	中等度	0	1 (0.7)
	高度	0	0
筋萎縮		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
筋緊張		0	2 (1.4)
	軽度	0	1 (0.7)
	中等度	0	1 (0.7)
	高度	0	0
指炎		2 (0.3)	0
	軽度	2 (0.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=702	アダリムマブ群 N=140
		n (%)	
背部痛		29 (4.1)	6 (4.3)
	軽度	15 (2.1)	4 (2.9)
	中等度	14 (2.0)	2 (1.4)
	高度	0	0
四肢痛		9 (1.3)	3 (2.1)
	軽度	7 (1.0)	3 (2.1)
	中等度	2 (0.3)	0
	高度	0	0
筋骨格痛		7 (1.0)	2 (1.4)
	軽度	5 (0.7)	1 (0.7)
	中等度	2 (0.3)	1 (0.7)
	高度	0	0
頚部痛		2 (0.3)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
側腹部痛		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
筋骨格系胸痛		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
筋骨格硬直		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
変形性関節症		10 (1.4)	0
	軽度	3 (0.4)	0
	中等度	7 (1.0)	0
	高度	0	0
変形性脊椎症		3 (0.4)	0
	軽度	2 (0.3)	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
乾癬性関節症		17 (2.4)	5 (3.6)
	軽度	7 (1.0)	2 (1.4)
	中等度	10 (1.4)	3 (2.1)
	高度	0	0
頚部腫瘤		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
軟部組織障害		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
脊椎炎		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
滑液嚢腫		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=702 n (%)	アダリムマブ群 N=140
滑膜炎		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
狭窄性腱鞘炎		0	1 (0.7)
	軽度	0	0
	中等度	0	1 (0.7)
	高度	0	0
腱炎		5 (0.7)	0
	軽度	4 (0.6)	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
腱鞘炎		3 (0.4)	0
	軽度	3 (0.4)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
弾発指		2 (0.3)	0
	軽度	2 (0.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
腱痛		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物 （嚢胞およびポリープを含む）		20 (2.8)	5 (3.6)
	軽度	10 (1.4)	4 (2.9)
	中等度	8 (1.1)	0
	高度	2 (0.3)	1 (0.7)
骨血管腫		0	1 (0.7)
	軽度	0	1 (0.7)
	中等度	0	0
	高度	0	0
内軟骨腫症		0	1 (0.7)
	軽度	0	0
	中等度	0	0
	高度	0	1 (0.7)
結腸癌		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	0	0
	高度	1 (0.1)	0
良性副甲状腺腫瘍		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
肝臓血管腫		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
慢性リンパ性白血病第 0 期		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	0	0
	高度	1 (0.1)	0
口腔乳頭腫		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=702 n (%)	アダリムマブ群 N=140
線維腫		2 (0.3)	0
	軽度	2 (0.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
扁平上皮癌		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
眼瞼腫瘍		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
皮膚乳頭腫		3 (0.4)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	2 (0.3)	0
	高度	0	0
肛門性器疣贅		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
脂漏性角化症		0	1 (0.7)
	軽度	0	1 (0.7)
	中等度	0	0
	高度	0	0
基底細胞癌		3 (0.4)	0
	軽度	2 (0.3)	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
皮膚の新生物		0	1 (0.7)
	軽度	0	1 (0.7)
	中等度	0	0
	高度	0	0
乳頭様甲状腺癌		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
子宮平滑筋腫		4 (0.6)	1 (0.7)
	軽度	3 (0.4)	1 (0.7)
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
神経系障害		79 (11.3)	20 (14.3)
	軽度	58 (8.3)	12 (8.6)
	中等度	19 (2.7)	8 (5.7)
	高度	2 (0.3)	0
脳血管発作		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	0	0
	高度	1 (0.1)	0
虚血性脳卒中		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
血栓性脳梗塞		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	0	0
	高度	1 (0.1)	0

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=702	アダリムマブ群 N=140
		n (%)	
頚腕症候群		1 (0.1)	1 (0.7)
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	1 (0.7)
	高度	0	0
嗜眠		1 (0.1)	1 (0.7)
	軽度	1 (0.1)	1 (0.7)
	中等度	0	0
	高度	0	0
運動障害		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
頭痛		41 (5.8)	6 (4.3)
	軽度	33 (4.7)	3 (2.1)
	中等度	8 (1.1)	3 (2.1)
	高度	0	0
緊張性頭痛		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
外傷後頭痛		0	1 (0.7)
	軽度	0	1 (0.7)
	中等度	0	0
	高度	0	0
坐骨神経痛		4 (0.6)	3 (2.1)
	軽度	2 (0.3)	1 (0.7)
	中等度	2 (0.3)	2 (1.4)
	高度	0	0
腰髄神経根障害		2 (0.3)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
片頭痛		4 (0.6)	0
	軽度	2 (0.3)	0
	中等度	2 (0.3)	0
	高度	0	0
手根管症候群		6 (0.9)	0
	軽度	4 (0.6)	0
	中等度	2 (0.3)	0
	高度	0	0
足根管症候群		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
神経周囲嚢胞		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
視野欠損		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
浮動性めまい		10 (1.4)	5 (3.6)
	軽度	8 (1.1)	4 (2.9)
	中等度	2 (0.3)	1 (0.7)
	高度	0	0

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=702 n (%)	アダリムマブ群 N=140
体位性めまい		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
無嗅覚		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
錯感覚		2 (0.3)	1 (0.7)
	軽度	2 (0.3)	1 (0.7)
	中等度	0	0
	高度	0	0
味覚異常		2 (0.3)	1 (0.7)
	軽度	1 (0.1)	1 (0.7)
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
味覚消失		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
複合性局所疼痛症候群		0	1 (0.7)
	軽度	0	0
	中等度	0	1 (0.7)
	高度	0	0
ヘルペス後神経痛		0	1 (0.7)
	軽度	0	0
	中等度	0	1 (0.7)
	高度	0	0
睡眠の質低下		0	1 (0.7)
	軽度	0	1 (0.7)
	中等度	0	0
	高度	0	0
失声症		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
振戦		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
三叉神経痛		0	1 (0.7)
	軽度	0	1 (0.7)
	中等度	0	0
	高度	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態		0	1 (0.7)
	軽度	0	0
	中等度	0	0
	高度	0	1 (0.7)
避妊中の妊娠		0	1 (0.7)
	軽度	0	0
	中等度	0	0
	高度	0	1 (0.7)
精神障害		24 (3.4)	7 (5.0)
	軽度	15 (2.1)	6 (4.3)
	中等度	8 (1.1)	1 (0.7)
	高度	1 (0.1)	0

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=702 n (%)	アダリムマブ群 N=140
適応障害		2 (0.3)	0
	軽度	2 (0.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
不安		7 (1.0)	2 (1.4)
	軽度	3 (0.4)	2 (1.4)
	中等度	4 (0.6)	0
	高度	0	0
ストレス		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
うつ病		2 (0.3)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
不眠症		4 (0.6)	4 (2.9)
	軽度	4 (0.6)	3 (2.1)
	中等度	0	1 (0.7)
	高度	0	0
短時間睡眠		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
易刺激性		2 (0.3)	0
	軽度	2 (0.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
抑うつ気分		1 (0.1)	1 (0.7)
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	1 (0.7)
	高度	0	0
感情障害		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
異常な夢		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
統合失調症		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	0	0
	高度	1 (0.1)	0
リビドー減退		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
睡眠障害		3 (0.4)	0
	軽度	2 (0.3)	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
身体疾患による睡眠障害、不眠症型		0	1 (0.7)
	軽度	0	1 (0.7)
	中等度	0	0
	高度	0	0

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=702	アダリムマブ群 N=140
		n (%)	
アルコール乱用		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
腎および尿路障害		23 (3.3)	0
	軽度	16 (2.3)	0
	中等度	7 (1.0)	0
	高度	0	0
排尿困難		4 (0.6)	0
	軽度	4 (0.6)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
頻尿		3 (0.4)	0
	軽度	2 (0.3)	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
尿路の炎症		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
尿細管間質性腎炎		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
急性腎障害		2 (0.3)	0
	軽度	0	0
	中等度	2 (0.3)	0
	高度	0	0
慢性腎臓病		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
腎結石症		2 (0.3)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
腎嚢胞		2 (0.3)	0
	軽度	2 (0.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
水腎症		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
血尿		2 (0.3)	0
	軽度	2 (0.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
糖尿		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
白血球尿		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=702 n (%)	アダリムマブ群 N=140 n (%)
尿路結石		2 (0.3)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
尿管結石症		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
腎仙痛		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
腎臓痛		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
生殖系および乳房障害		22 (3.1)	1 (0.7)
	軽度	14 (2.0)	1 (0.7)
	中等度	8 (1.1)	0
	高度	0	0
乳房嚢胞		0	1 (0.7)
	軽度	0	1 (0.7)
	中等度	0	0
	高度	0	0
乳房障害		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
子宮頚部上皮異形成		2 (0.3)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
子宮頚管ポリープ		2 (0.3)	0
	軽度	0	0
	中等度	2 (0.3)	0
	高度	0	0
閉経期症状		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
月経遅延		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
月経過多		2 (0.3)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
卵巣嚢胞		3 (0.4)	0
	軽度	3 (0.4)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
骨盤脱		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=702 n (%)	アダリムマブ群 N=140
腟脱		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
良性前立腺肥大症		2 (0.3)	0
	軽度	2 (0.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
前立腺症		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
精索の炎症		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
腺筋症		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
子宮出血		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
子宮の炎症		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
腟の炎症		2 (0.3)	0
	軽度	2 (0.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
腟出血		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
外陰腟そう痒症		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		50 (7.1)	9 (6.4)
	軽度	34 (4.8)	5 (3.6)
	中等度	15 (2.1)	3 (2.1)
	高度	1 (0.1)	1 (0.7)
呼吸困難		4 (0.6)	3 (2.1)
	軽度	2 (0.3)	2 (1.4)
	中等度	2 (0.3)	1 (0.7)
	高度	0	0
睡眠時無呼吸症候群		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
喘息		1 (0.1)	2 (1.4)
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	1 (0.7)
	高度	0	1 (0.7)

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=702	アダリムマブ群 N=140
		n (%)	
気管支反応性亢進		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
咳嗽		15 (2.1)	1 (0.7)
	軽度	12 (1.7)	1 (0.7)
	中等度	3 (0.4)	0
	高度	0	0
湿性咳嗽		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
声帯肥厚		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
上気道性喘鳴		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
アレルギー性鼻炎		3 (0.4)	0
	軽度	2 (0.3)	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
鼻閉		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
鼻出血		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
鼻粘膜潰瘍		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
副鼻腔うっ血		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
肺気腫		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
扁桃の炎症		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
胸水		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	0	0
	高度	1 (0.1)	0
気胸		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=702 n (%)	アダリムマブ群 N=140
呼吸障害		0	1 (0.7)
	軽度	0	1 (0.7)
	中等度	0	0
	高度	0	0
口腔咽頭痛		15 (2.1)	2 (1.4)
	軽度	14 (2.0)	1 (0.7)
	中等度	1 (0.1)	1 (0.7)
	高度	0	0
鼻漏		3 (0.4)	1 (0.7)
	軽度	3 (0.4)	1 (0.7)
	中等度	0	0
	高度	0	0
上気道の炎症		2 (0.3)	0
	軽度	0	0
	中等度	2 (0.3)	0
	高度	0	0
カタル		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
慢性的咳払い		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
発声障害		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
皮膚および皮下組織障害		109 (15.5)	22 (15.7)
	軽度	72 (10.3)	16 (11.4)
	中等度	36 (5.1)	6 (4.3)
	高度	1 (0.1)	0
ざ瘡様皮膚炎		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
ざ瘡		0	2 (1.4)
	軽度	0	2 (1.4)
	中等度	0	0
	高度	0	0
脱毛症		15 (2.1)	2 (1.4)
	軽度	13 (1.9)	2 (1.4)
	中等度	2 (0.3)	0
	高度	0	0
アンドロゲン性脱毛症		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
血管浮腫		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
顔面腫脹		1 (0.1)	1 (0.7)
	軽度	0	1 (0.7)
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=702	アダリムマブ群 N=140
		n (%)	
多汗症		2 (0.3)	0
	軽度	2 (0.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
汗疹		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
汗腺障害		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
皮膚乾燥		8 (1.1)	2 (1.4)
	軽度	7 (1.0)	2 (1.4)
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
皮膚亀裂		5 (0.7)	0
	軽度	2 (0.3)	0
	中等度	3 (0.4)	0
	高度	0	0
皮膚変色		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
皮膚障害		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
皮膚病変		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
皮膚反応		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
湿疹		12 (1.7)	0
	軽度	8 (1.1)	0
	中等度	4 (0.6)	0
	高度	0	0
アレルギー性皮膚炎		5 (0.7)	0
	軽度	4 (0.6)	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
アトピー性皮膚炎		4 (0.6)	0
	軽度	2 (0.3)	0
	中等度	2 (0.3)	0
	高度	0	0
皮膚炎		3 (0.4)	1 (0.7)
	軽度	2 (0.3)	1 (0.7)
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
接触性皮膚炎		3 (0.4)	1 (0.7)
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	2 (0.3)	1 (0.7)
	高度	0	0

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=702 n (%)	アダリムマブ群 N=140 n (%)
脂漏性皮膚炎		3 (0.4)	0
	軽度	2 (0.3)	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
皮脂欠乏性湿疹		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
間擦疹		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
うっ滞性皮膚炎		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
痒疹		0	1 (0.7)
	軽度	0	0
	中等度	0	1 (0.7)
	高度	0	0
中毒性皮疹		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
紅斑		3 (0.4)	2 (1.4)
	軽度	3 (0.4)	2 (1.4)
	中等度	0	0
	高度	0	0
紅斑性皮疹		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
過角化		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
掌蹠角皮症		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
嵌入爪		3 (0.4)	1 (0.7)
	軽度	3 (0.4)	1 (0.7)
	中等度	0	0
	高度	0	0
爪変色		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
爪破損		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
そう痒症		13 (1.9)	2 (1.4)
	軽度	10 (1.4)	2 (1.4)
	中等度	3 (0.4)	0
	高度	0	0

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=702	アダリムマブ群 N=140
		n (%)	
そう痒性皮疹		7 (1.0)	0
	軽度	4 (0.6)	0
	中等度	3 (0.4)	0
	高度	0	0
全身性そう痒症		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
乾癬		9 (1.3)	4 (2.9)
	軽度	4 (0.6)	4 (2.9)
	中等度	4 (0.6)	0
	高度	1 (0.1)	0
膿疱性乾癬		3 (0.4)	1 (0.7)
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	2 (0.3)	1 (0.7)
	高度	0	0
爪乾癬		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
滴状乾癬		0	1 (0.7)
	軽度	0	0
	中等度	0	1 (0.7)
	高度	0	0
点状出血		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
発疹		10 (1.4)	3 (2.1)
	軽度	9 (1.3)	2 (1.4)
	中等度	1 (0.1)	1 (0.7)
	高度	0	0
斑状丘疹状皮疹		2 (0.3)	0
	軽度	2 (0.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
斑状皮疹		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
酒さ		2 (0.3)	0
	軽度	2 (0.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
頭部粃糠疹		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
脂腺過形成		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=702 n (%)	アダリムマブ群 N=140 n (%)
皮膚潰瘍		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
皮膚嚢腫		0	1 (0.7)
	軽度	0	0
	中等度	0	1 (0.7)
	高度	0	0
光線角化症		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
皮膚浮腫		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
皮膚血管炎		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
蕁麻疹		4 (0.6)	1 (0.7)
	軽度	3 (0.4)	1 (0.7)
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
外科および内科処置		1 (0.1)	1 (0.7)
	軽度	1 (0.1)	1 (0.7)
	中等度	0	0
	高度	0	0
智歯抜歯		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
歯科インプラント埋込み		0	1 (0.7)
	軽度	0	1 (0.7)
	中等度	0	0
	高度	0	0
血管障害		38 (5.4)	11 (7.9)
	軽度	24 (3.4)	4 (2.9)
	中等度	14 (2.0)	7 (5.0)
	高度	0	0
高血圧クリーゼ		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
大動脈狭窄		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
血腫		2 (0.3)	0
	軽度	2 (0.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
血栓症		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=702	アダリムマブ群 N=140
		n (%)	
末梢静脈疾患		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
血管拡張		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
深部静脈血栓症		1 (0.1)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.1)	0
	高度	0	0
血栓性静脈炎		0	1 (0.7)
	軽度	0	0
	中等度	0	1 (0.7)
	高度	0	0
表在性血栓性静脈炎		0	1 (0.7)
	軽度	0	0
	中等度	0	1 (0.7)
	高度	0	0
ほてり		2 (0.3)	0
	軽度	2 (0.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
末梢冷感		1 (0.1)	0
	軽度	1 (0.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
末梢動脈閉塞性疾患		0	1 (0.7)
	軽度	0	0
	中等度	0	1 (0.7)
	高度	0	0
高血圧		29 (4.1)	9 (6.4)
	軽度	19 (2.7)	4 (2.9)
	中等度	10 (1.4)	5 (3.6)
	高度	0	0

AMS：実薬投与解析対象集団、BKZ：ビメキズマブ、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: n=number of subjects reporting at least one TEAE within System Organ Class/Preferred Term.
Note: Each subject is counted once within each System Organ Class and Preferred Term according to the maximum intensity for all TEAEs within that System Organ Class or Preferred Term.
Note: BKZ 160mg Q4W Total group also includes subjects that switched from Placebo to BKZ (only events after switch).
Note: Missing intensity is considered as "severe".
Data source: PA0010 Final CSR Table 11.1.5.3

表 7.3-15　日本人集団の全期間の重症度別の有害事象［PA0010 試験（AMS）］

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=19	アダリムマブ群 N=4
		n (%)	
すべての有害事象		16 (84.2)	3 (75.0)
	軽度	7 (36.8)	2 (50.0)
	中等度	7 (36.8)	1 (25.0)
	高度	2 (10.5)	0
胃腸障害		4 (21.1)	1 (25.0)
	軽度	4 (21.1)	1 (25.0)
	中等度	0	0
	高度	0	0

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=19	アダリムマブ群 N=4
		n (%)	
齲歯		0	1 (25.0)
	軽度	0	1 (25.0)
	中等度	0	0
	高度	0	0
歯周病		1 (5.3)	0
	軽度	1 (5.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
軟便		1 (5.3)	0
	軽度	1 (5.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
腹部不快感		1 (5.3)	0
	軽度	1 (5.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
悪心		1 (5.3)	0
	軽度	1 (5.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
嘔吐		1 (5.3)	0
	軽度	1 (5.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
口内炎		1 (5.3)	0
	軽度	1 (5.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態		4 (21.1)	0
	軽度	4 (21.1)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
疲労		1 (5.3)	0
	軽度	1 (5.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
発熱		2 (10.5)	0
	軽度	2 (10.5)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
埋込み部位炎症		1 (5.3)	0
	軽度	1 (5.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
注射部位硬結		1 (5.3)	0
	軽度	1 (5.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
肝胆道系障害		2 (10.5)	0
	軽度	1 (5.3)	0
	中等度	1 (5.3)	0
	高度	0	0
薬物性肝障害		1 (5.3)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (5.3)	0
	高度	0	0

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=19	アダリムマブ群 N=4
		n (%)	
脂肪肝		1 (5.3)	0
	軽度	1 (5.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
免疫系障害		1 (5.3)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (5.3)	0
	高度	0	0
季節性アレルギー		1 (5.3)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (5.3)	0
	高度	0	0
感染症および寄生虫症		5 (26.3)	0
	軽度	3 (15.8)	0
	中等度	2 (10.5)	0
	高度	0	0
外耳炎		1 (5.3)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (5.3)	0
	高度	0	0
ダニ皮膚炎		1 (5.3)	0
	軽度	1 (5.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
毛包炎		1 (5.3)	0
	軽度	1 (5.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
足部白癬		1 (5.3)	0
	軽度	1 (5.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
咽頭炎		2 (10.5)	0
	軽度	1 (5.3)	0
	中等度	1 (5.3)	0
	高度	0	0
鼻咽頭炎		1 (5.3)	0
	軽度	1 (5.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
傷害、中毒および処置合併症		5 (26.3)	0
	軽度	3 (15.8)	0
	中等度	0	0
	高度	2 (10.5)	0
脳挫傷		1 (5.3)	0
	軽度	0	0
	中等度	0	0
	高度	1 (5.3)	0
靭帯捻挫		2 (10.5)	0
	軽度	2 (10.5)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
外傷性ショック		1 (5.3)	0
	軽度	0	0
	中等度	0	0
	高度	1 (5.3)	0

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=19	アダリムマブ群 N=4
		n (%)	
創傷		1 (5.3)	0
	軽度	1 (5.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
四肢損傷		1 (5.3)	0
	軽度	1 (5.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
挫傷		1 (5.3)	0
	軽度	1 (5.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
皮膚損傷		1 (5.3)	0
	軽度	1 (5.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
胸骨骨折		1 (5.3)	0
	軽度	1 (5.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
臨床検査		5 (26.3)	1 (25.0)
	軽度	4 (21.1)	0
	中等度	1 (5.3)	1 (25.0)
	高度	0	0
肝機能検査値上昇		2 (10.5)	0
	軽度	1 (5.3)	0
	中等度	1 (5.3)	0
	高度	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加		1 (5.3)	0
	軽度	1 (5.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		1 (5.3)	0
	軽度	1 (5.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
肝酵素上昇		0	1 (25.0)
	軽度	0	0
	中等度	0	1 (25.0)
	高度	0	0
結核菌検査偽陽性		1 (5.3)	0
	軽度	1 (5.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加		1 (5.3)	0
	軽度	1 (5.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
筋骨格系および結合組織障害		6 (31.6)	1 (25.0)
	軽度	5 (26.3)	1 (25.0)
	中等度	1 (5.3)	0
	高度	0	0
顎関節症候群		1 (5.3)	0
	軽度	1 (5.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=19	アダリムマブ群 N=4
		n (%)	
背部痛		2 (10.5)	1 (25.0)
	軽度	2 (10.5)	1 (25.0)
	中等度	0	0
	高度	0	0
筋骨格痛		1 (5.3)	0
	軽度	1 (5.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
四肢痛		0	1 (25.0)
	軽度	0	1 (25.0)
	中等度	0	0
	高度	0	0
乾癬性関節症		1 (5.3)	0
	軽度	1 (5.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
腱炎		1 (5.3)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (5.3)	0
	高度	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		1 (5.3)	0
	軽度	1 (5.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
線維腫		1 (5.3)	0
	軽度	1 (5.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
神経系障害		3 (15.8)	0
	軽度	2 (10.5)	0
	中等度	1 (5.3)	0
	高度	0	0
頭痛		2 (10.5)	0
	軽度	1 (5.3)	0
	中等度	1 (5.3)	0
	高度	0	0
浮動性めまい		1 (5.3)	0
	軽度	1 (5.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
腎および尿路障害		1 (5.3)	0
	軽度	1 (5.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
排尿困難		1 (5.3)	0
	軽度	1 (5.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
生殖系および乳房障害		1 (5.3)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (5.3)	0
	高度	0	0

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=19	アダリムマブ群 N=4
		n (%)	
骨盤脱		1 (5.3)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (5.3)	0
	高度	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		3 (15.8)	0
	軽度	3 (15.8)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
咳嗽		1 (5.3)	0
	軽度	1 (5.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
アレルギー性鼻炎		1 (5.3)	0
	軽度	1 (5.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
口腔咽頭痛		1 (5.3)	0
	軽度	1 (5.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
皮膚および皮下組織障害		8 (42.1)	1 (25.0)
	軽度	5 (26.3)	1 (25.0)
	中等度	3 (15.8)	0
	高度	0	0
湿疹		5 (26.3)	0
	軽度	3 (15.8)	0
	中等度	2 (10.5)	0
	高度	0	0
アトピー性皮膚炎		1 (5.3)	0
	軽度	1 (5.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
接触性皮膚炎		1 (5.3)	0
	軽度	1 (5.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
皮脂欠乏性湿疹		1 (5.3)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (5.3)	0
	高度	0	0
嵌入爪		0	1 (25.0)
	軽度	0	1 (25.0)
	中等度	0	0
	高度	0	0
そう痒症		1 (5.3)	0
	軽度	1 (5.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
爪乾癬		1 (5.3)	0
	軽度	1 (5.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
血管障害		1 (5.3)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (5.3)	0
	高度	0	0

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=19 n (%)	アダリムマブ群 N=4 n (%)
高血圧		1 (5.3)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (5.3)	0
	高度	0	0

AMS：実薬投与解析対象集団、BKZ：ビメキズマブ、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: n=number of subjects reporting at least one TEAE within System Organ Class/Preferred Term.
Note: Each subject is counted once within each System Organ Class and Preferred Term according to the maximum intensity for all TEAEs within that System Organ Class or Preferred Term.
Note: BKZ 160mg Q4W Total group also includes subjects that switched from Placebo to BKZ (only events after switch).
Note: Missing intensity is considered as "severe".
Data source: PA0010 Final CSR Table 11.1.5.3.J

表 7.3-16　重症度別の有害事象［PA0011 試験（SS）］

SOC PT	重症度	PBO 群 N=132 n (%)	BKZ 160mg Q4W 群 N=267 n (%)
すべての有害事象		44 (33.3)	108 (40.4)
	軽度	27 (20.5)	69 (25.8)
	中等度	17 (12.9)	34 (12.7)
	高度	0	5 (1.9)
血液およびリンパ系障害		1 (0.8)	4 (1.5)
	軽度	1 (0.8)	1 (0.4)
	中等度	0	3 (1.1)
	高度	0	0
リンパ球減少症		1 (0.8)	0
	軽度	1 (0.8)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
リンパ節症		0	1 (0.4)
	軽度	0	0
	中等度	0	1 (0.4)
	高度	0	0
好中球減少症		0	3 (1.1)
	軽度	0	1 (0.4)
	中等度	0	2 (0.7)
	高度	0	0
心臓障害		2 (1.5)	2 (0.7)
	軽度	2 (1.5)	2 (0.7)
	中等度	0	0
	高度	0	0
動悸		1 (0.8)	1 (0.4)
	軽度	1 (0.8)	1 (0.4)
	中等度	0	0
	高度	0	0
徐脈		0	1 (0.4)
	軽度	0	1 (0.4)
	中等度	0	0
	高度	0	0
頻脈		1 (0.8)	0
	軽度	1 (0.8)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
耳および迷路障害		0	2 (0.7)
	軽度	0	2 (0.7)
	中等度	0	0
	高度	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=132	BKZ 160mg Q4W 群 N=267
		n (%)	
耳痛		0	1 (0.4)
	軽度	0	1 (0.4)
	中等度	0	0
	高度	0	0
回転性めまい		0	1 (0.4)
	軽度	0	1 (0.4)
	中等度	0	0
	高度	0	0
眼障害		0	4 (1.5)
	軽度	0	4 (1.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
白内障		0	1 (0.4)
	軽度	0	1 (0.4)
	中等度	0	0
	高度	0	0
角膜炎		0	1 (0.4)
	軽度	0	1 (0.4)
	中等度	0	0
	高度	0	0
眼脂		0	1 (0.4)
	軽度	0	1 (0.4)
	中等度	0	0
	高度	0	0
眼そう痒症		0	1 (0.4)
	軽度	0	1 (0.4)
	中等度	0	0
	高度	0	0
胃腸障害		3 (2.3)	19 (7.1)
	軽度	1 (0.8)	12 (4.5)
	中等度	2 (1.5)	7 (2.6)
	高度	0	0
歯の障害		0	1 (0.4)
	軽度	0	0
	中等度	0	1 (0.4)
	高度	0	0
下痢		1 (0.8)	3 (1.1)
	軽度	1 (0.8)	2 (0.7)
	中等度	0	1 (0.4)
	高度	0	0
消化不良		0	2 (0.7)
	軽度	0	2 (0.7)
	中等度	0	0
	高度	0	0
上腹部痛		0	2 (0.7)
	軽度	0	0
	中等度	0	2 (0.7)
	高度	0	0
胃食道逆流性疾患		1 (0.8)	1 (0.4)
	軽度	0	1 (0.4)
	中等度	1 (0.8)	0
	高度	0	0
腸閉塞		0	1 (0.4)
	軽度	0	0
	中等度	0	1 (0.4)
	高度	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=132	BKZ 160mg Q4W 群 N=267
		n (%)	
悪心		1 (0.8)	4 (1.5)
	軽度	0	4 (1.5)
	中等度	1 (0.8)	0
	高度	0	0
嘔吐		1 (0.8)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.8)	0
	高度	0	0
口腔内痛		0	2 (0.7)
	軽度	0	2 (0.7)
	中等度	0	0
	高度	0	0
口内炎		0	5 (1.9)
	軽度	0	3 (1.1)
	中等度	0	2 (0.7)
	高度	0	0
舌苔		0	1 (0.4)
	軽度	0	0
	中等度	0	1 (0.4)
	高度	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態		1 (0.8)	8 (3.0)
	軽度	0	8 (3.0)
	中等度	1 (0.8)	0
	高度	0	0
疲労		1 (0.8)	1 (0.4)
	軽度	0	1 (0.4)
	中等度	1 (0.8)	0
	高度	0	0
無力症		0	1 (0.4)
	軽度	0	1 (0.4)
	中等度	0	0
	高度	0	0
倦怠感		0	1 (0.4)
	軽度	0	1 (0.4)
	中等度	0	0
	高度	0	0
高熱		0	1 (0.4)
	軽度	0	1 (0.4)
	中等度	0	0
	高度	0	0
発熱		0	2 (0.7)
	軽度	0	2 (0.7)
	中等度	0	0
	高度	0	0
熱感		0	1 (0.4)
	軽度	0	1 (0.4)
	中等度	0	0
	高度	0	0
注射部位反応		0	2 (0.7)
	軽度	0	2 (0.7)
	中等度	0	0
	高度	0	0
注射部位紅斑		0	1 (0.4)
	軽度	0	1 (0.4)
	中等度	0	0
	高度	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=132	BKZ 160mg Q4W 群 N=267
		n (%)	
感染症および寄生虫症		18 (13.6)	58 (21.7)
	軽度	14 (10.6)	39 (14.6)
	中等度	4 (3.0)	18 (6.7)
	高度	0	1 (0.4)
口腔カンジダ症		0	7 (2.6)
	軽度	0	6 (2.2)
	中等度	0	1 (0.4)
	高度	0	0
口腔感染		0	1 (0.4)
	軽度	0	1 (0.4)
	中等度	0	0
	高度	0	0
歯周炎		0	1 (0.4)
	軽度	0	1 (0.4)
	中等度	0	0
	高度	0	0
耳感染		0	1 (0.4)
	軽度	0	1 (0.4)
	中等度	0	0
	高度	0	0
中耳炎		1 (0.8)	0
	軽度	1 (0.8)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
結膜炎		0	2 (0.7)
	軽度	0	2 (0.7)
	中等度	0	0
	高度	0	0
麦粒腫		0	1 (0.4)
	軽度	0	1 (0.4)
	中等度	0	0
	高度	0	0
外陰膣真菌感染		0	2 (0.7)
	軽度	0	2 (0.7)
	中等度	0	0
	高度	0	0
皮膚真菌感染		0	1 (0.4)
	軽度	0	1 (0.4)
	中等度	0	0
	高度	0	0
真菌性舌感染		0	1 (0.4)
	軽度	0	0
	中等度	0	1 (0.4)
	高度	0	0
ヘルペス性皮膚炎		0	1 (0.4)
	軽度	0	1 (0.4)
	中等度	0	0
	高度	0	0
帯状疱疹		0	1 (0.4)
	軽度	0	1 (0.4)
	中等度	0	0
	高度	0	0
医療機器関連感染		0	1 (0.4)
	軽度	0	1 (0.4)
	中等度	0	0
	高度	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=132	BKZ 160mg Q4W 群 N=267
		n (%)	
注射部位膿瘍		1 (0.8)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.8)	0
	高度	0	0
気道感染		1 (0.8)	0
	軽度	1 (0.8)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
インフルエンザ		0	1 (0.4)
	軽度	0	0
	中等度	0	1 (0.4)
	高度	0	0
気管支炎		1 (0.8)	5 (1.9)
	軽度	1 (0.8)	4 (1.5)
	中等度	0	0
	高度	0	1 (0.4)
肺炎		0	1 (0.4)
	軽度	0	0
	中等度	0	1 (0.4)
	高度	0	0
毛包炎		0	1 (0.4)
	軽度	0	1 (0.4)
	中等度	0	0
	高度	0	0
せつ		0	1 (0.4)
	軽度	0	1 (0.4)
	中等度	0	0
	高度	0	0
レンサ球菌性咽頭炎		0	1 (0.4)
	軽度	0	0
	中等度	0	1 (0.4)
	高度	0	0
足部白癬		0	1 (0.4)
	軽度	0	1 (0.4)
	中等度	0	0
	高度	0	0
潜伏結核		1 (0.8)	1 (0.4)
	軽度	1 (0.8)	1 (0.4)
	中等度	0	0
	高度	0	0
鼻咽頭炎		1 (0.8)	10 (3.7)
	軽度	0	7 (2.6)
	中等度	1 (0.8)	3 (1.1)
	高度	0	0
上気道感染		2 (1.5)	6 (2.2)
	軽度	2 (1.5)	1 (0.4)
	中等度	0	5 (1.9)
	高度	0	0
副鼻腔炎		0	4 (1.5)
	軽度	0	2 (0.7)
	中等度	0	2 (0.7)
	高度	0	0
鼻炎		0	1 (0.4)
	軽度	0	1 (0.4)
	中等度	0	0
	高度	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=132	BKZ 160mg Q4W 群 N=267
		n (%)	
尿路感染		3 (2.3)	5 (1.9)
	軽度	3 (2.3)	2 (0.7)
	中等度	0	3 (1.1)
	高度	0	0
膀胱炎		1 (0.8)	1 (0.4)
	軽度	1 (0.8)	1 (0.4)
	中等度	0	0
	高度	0	0
コロナウイルス感染		6 (4.5)	5 (1.9)
	軽度	3 (2.3)	3 (1.1)
	中等度	3 (2.3)	2 (0.7)
	高度	0	0
ウイルス性上気道感染		0	2 (0.7)
	軽度	0	2 (0.7)
	中等度	0	0
	高度	0	0
ウイルス性気道感染		1 (0.8)	0
	軽度	1 (0.8)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
傷害、中毒および処置合併症		2 (1.5)	8 (3.0)
	軽度	2 (1.5)	3 (1.1)
	中等度	0	5 (1.9)
	高度	0	0
関節損傷		0	1 (0.4)
	軽度	0	0
	中等度	0	1 (0.4)
	高度	0	0
関節脱臼		0	2 (0.7)
	軽度	0	0
	中等度	0	2 (0.7)
	高度	0	0
靭帯断裂		0	1 (0.4)
	軽度	0	0
	中等度	0	1 (0.4)
	高度	0	0
腱断裂		0	1 (0.4)
	軽度	0	0
	中等度	0	1 (0.4)
	高度	0	0
転倒		0	1 (0.4)
	軽度	0	1 (0.4)
	中等度	0	0
	高度	0	0
背部損傷		0	1 (0.4)
	軽度	0	1 (0.4)
	中等度	0	0
	高度	0	0
四肢損傷		0	1 (0.4)
	軽度	0	1 (0.4)
	中等度	0	0
	高度	0	0
皮膚擦過傷		0	1 (0.4)
	軽度	0	1 (0.4)
	中等度	0	0
	高度	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=132 n (%)	BKZ 160mg Q4W 群 N=267
瘢痕		1 (0.8)	0
	軽度	1 (0.8)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
熱傷		1 (0.8)	1 (0.4)
	軽度	1 (0.8)	1 (0.4)
	中等度	0	0
	高度	0	0
臨床検査		8 (6.1)	13 (4.9)
	軽度	5 (3.8)	11 (4.1)
	中等度	3 (2.3)	2 (0.7)
	高度	0	0
血中ブドウ糖増加		1 (0.8)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.8)	0
	高度	0	0
血中コレステロール増加		0	2 (0.7)
	軽度	0	2 (0.7)
	中等度	0	0
	高度	0	0
低比重リポ蛋白増加		0	1 (0.4)
	軽度	0	1 (0.4)
	中等度	0	0
	高度	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加		1 (0.8)	3 (1.1)
	軽度	1 (0.8)	2 (0.7)
	中等度	0	1 (0.4)
	高度	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加		1 (0.8)	2 (0.7)
	軽度	1 (0.8)	1 (0.4)
	中等度	0	1 (0.4)
	高度	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		0	2 (0.7)
	軽度	0	0
	中等度	0	2 (0.7)
	高度	0	0
肝酵素上昇		0	2 (0.7)
	軽度	0	2 (0.7)
	中等度	0	0
	高度	0	0
肝機能検査値上昇		0	2 (0.7)
	軽度	0	2 (0.7)
	中等度	0	0
	高度	0	0
血中ビリルビン増加		0	1 (0.4)
	軽度	0	1 (0.4)
	中等度	0	0
	高度	0	0
結核菌群検査陽性		2 (1.5)	1 (0.4)
	軽度	1 (0.8)	1 (0.4)
	中等度	1 (0.8)	0
	高度	0	0
精神医学的評価異常		1 (0.8)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.8)	0
	高度	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=132	BKZ 160mg Q4W 群 N=267
		n (%)	
血中クレアチニン増加		2 (1.5)	0
	軽度	1 (0.8)	0
	中等度	1 (0.8)	0
	高度	0	0
血中尿素増加		1 (0.8)	0
	軽度	1 (0.8)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加		0	1 (0.4)
	軽度	0	0
	中等度	0	1 (0.4)
	高度	0	0
好塩基球数増加		0	1 (0.4)
	軽度	0	1 (0.4)
	中等度	0	0
	高度	0	0
リンパ球数減少		0	1 (0.4)
	軽度	0	1 (0.4)
	中等度	0	0
	高度	0	0
好中球数減少		0	1 (0.4)
	軽度	0	1 (0.4)
	中等度	0	0
	高度	0	0
代謝および栄養障害		3 (2.3)	5 (1.9)
	軽度	1 (0.8)	5 (1.9)
	中等度	2 (1.5)	0
	高度	0	0
糖尿病		1 (0.8)	1 (0.4)
	軽度	1 (0.8)	1 (0.4)
	中等度	0	0
	高度	0	0
高コレステロール血症		0	1 (0.4)
	軽度	0	1 (0.4)
	中等度	0	0
	高度	0	0
高トリグリセリド血症		0	1 (0.4)
	軽度	0	1 (0.4)
	中等度	0	0
	高度	0	0
肥満		0	1 (0.4)
	軽度	0	1 (0.4)
	中等度	0	0
	高度	0	0
低血糖		1 (0.8)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.8)	0
	高度	0	0
脂質異常症		0	1 (0.4)
	軽度	0	1 (0.4)
	中等度	0	0
	高度	0	0
低ナトリウム血症		1 (0.8)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.8)	0
	高度	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=132	BKZ 160mg Q4W 群 N=267
		n (%)	
筋骨格系および結合組織障害		8 (6.1)	8 (3.0)
	軽度	4 (3.0)	5 (1.9)
	中等度	4 (3.0)	2 (0.7)
	高度	0	1 (0.4)
関節炎		1 (0.8)	0
	軽度	1 (0.8)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
関節痛		1 (0.8)	2 (0.7)
	軽度	0	2 (0.7)
	中等度	1 (0.8)	0
	高度	0	0
背部痛		2 (1.5)	3 (1.1)
	軽度	1 (0.8)	1 (0.4)
	中等度	1 (0.8)	1 (0.4)
	高度	0	1 (0.4)
頚部痛		1 (0.8)	0
	軽度	1 (0.8)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
筋骨格硬直		0	1 (0.4)
	軽度	0	1 (0.4)
	中等度	0	0
	高度	0	0
変形性脊椎症		0	1 (0.4)
	軽度	0	1 (0.4)
	中等度	0	0
	高度	0	0
乾癬性関節症		2 (1.5)	1 (0.4)
	軽度	0	0
	中等度	2 (1.5)	1 (0.4)
	高度	0	0
側弯症		0	1 (0.4)
	軽度	0	1 (0.4)
	中等度	0	0
	高度	0	0
腱炎		1 (0.8)	0
	軽度	1 (0.8)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		1 (0.8)	0
	軽度	1 (0.8)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
脂漏性角化症		1 (0.8)	0
	軽度	1 (0.8)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
基底細胞癌		1 (0.8)	0
	軽度	1 (0.8)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
神経系障害		1 (0.8)	7 (2.6)
	軽度	0	5 (1.9)
	中等度	1 (0.8)	0
	高度	0	2 (0.7)

SOC PT	重症度	PBO 群 N=132	BKZ 160mg Q4W 群 N=267
		n (%)	
中毒性脳症		0	1 (0.4)
	軽度	0	0
	中等度	0	0
	高度	0	1 (0.4)
頭痛		0	5 (1.9)
	軽度	0	4 (1.5)
	中等度	0	0
	高度	0	1 (0.4)
浮動性めまい		0	1 (0.4)
	軽度	0	1 (0.4)
	中等度	0	0
	高度	0	0
味覚異常		1 (0.8)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.8)	0
	高度	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態		0	1 (0.4)
	軽度	0	0
	中等度	0	1 (0.4)
	高度	0	0
妊娠糖尿病		0	1 (0.4)
	軽度	0	1 (0.4)
	中等度	0	0
	高度	0	0
予定外妊娠		0	1 (0.4)
	軽度	0	0
	中等度	0	1 (0.4)
	高度	0	0
精神障害		0	3 (1.1)
	軽度	0	3 (1.1)
	中等度	0	0
	高度	0	0
不安		0	1 (0.4)
	軽度	0	1 (0.4)
	中等度	0	0
	高度	0	0
うつ病		0	1 (0.4)
	軽度	0	1 (0.4)
	中等度	0	0
	高度	0	0
不眠症		0	1 (0.4)
	軽度	0	1 (0.4)
	中等度	0	0
	高度	0	0
腎および尿路障害		2 (1.5)	2 (0.7)
	軽度	2 (1.5)	1 (0.4)
	中等度	0	0
	高度	0	1 (0.4)
腎嚢胞		1 (0.8)	0
	軽度	1 (0.8)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
アルブミン尿		0	1 (0.4)
	軽度	0	1 (0.4)
	中等度	0	0
	高度	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=132	BKZ 160mg Q4W 群 N=267
		n (%)	
糖尿		1 (0.8)	0
	軽度	1 (0.8)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
腎臓痛		0	1 (0.4)
	軽度	0	0
	中等度	0	0
	高度	0	1 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		2 (1.5)	6 (2.2)
	軽度	2 (1.5)	5 (1.9)
	中等度	0	1 (0.4)
	高度	0	0
アレルギー性咳嗽		1 (0.8)	0
	軽度	1 (0.8)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
鼻閉		0	1 (0.4)
	軽度	0	1 (0.4)
	中等度	0	0
	高度	0	0
鼻出血		1 (0.8)	2 (0.7)
	軽度	1 (0.8)	2 (0.7)
	中等度	0	0
	高度	0	0
口腔咽頭痛		0	2 (0.7)
	軽度	0	1 (0.4)
	中等度	0	1 (0.4)
	高度	0	0
鼻部不快感		0	1 (0.4)
	軽度	0	1 (0.4)
	中等度	0	0
	高度	0	0
上気道うっ血		0	1 (0.4)
	軽度	0	1 (0.4)
	中等度	0	0
	高度	0	0
皮膚および皮下組織障害		3 (2.3)	13 (4.9)
	軽度	3 (2.3)	11 (4.1)
	中等度	0	1 (0.4)
	高度	0	1 (0.4)
ざ瘡様皮膚炎		0	1 (0.4)
	軽度	0	1 (0.4)
	中等度	0	0
	高度	0	0
顔面腫脹		0	1 (0.4)
	軽度	0	1 (0.4)
	中等度	0	0
	高度	0	0
多汗症		0	1 (0.4)
	軽度	0	0
	中等度	0	1 (0.4)
	高度	0	0
寝汗		0	1 (0.4)
	軽度	0	1 (0.4)
	中等度	0	0
	高度	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=132	BKZ 160mg Q4W 群 N=267
		n (%)	
水疱		0	1 (0.4)
	軽度	0	1 (0.4)
	中等度	0	0
	高度	0	0
皮膚乾燥		1 (0.8)	1 (0.4)
	軽度	1 (0.8)	1 (0.4)
	中等度	0	0
	高度	0	0
皮膚障害		0	1 (0.4)
	軽度	0	1 (0.4)
	中等度	0	0
	高度	0	0
皮膚炎		0	1 (0.4)
	軽度	0	1 (0.4)
	中等度	0	0
	高度	0	0
アレルギー性皮膚炎		0	1 (0.4)
	軽度	0	1 (0.4)
	中等度	0	0
	高度	0	0
湿疹		0	1 (0.4)
	軽度	0	1 (0.4)
	中等度	0	0
	高度	0	0
手皮膚炎		0	1 (0.4)
	軽度	0	1 (0.4)
	中等度	0	0
	高度	0	0
皮脂欠乏性湿疹		1 (0.8)	0
	軽度	1 (0.8)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
過角化		1 (0.8)	0
	軽度	1 (0.8)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
そう痒症		0	2 (0.7)
	軽度	0	1 (0.4)
	中等度	0	0
	高度	0	1 (0.4)
乾癬		1 (0.8)	3 (1.1)
	軽度	1 (0.8)	2 (0.7)
	中等度	0	1 (0.4)
	高度	0	0
発疹		0	1 (0.4)
	軽度	0	1 (0.4)
	中等度	0	0
	高度	0	0
脂腺障害		0	1 (0.4)
	軽度	0	1 (0.4)
	中等度	0	0
	高度	0	0
血管障害		3 (2.3)	5 (1.9)
	軽度	1 (0.8)	3 (1.1)
	中等度	2 (1.5)	2 (0.7)
	高度	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=132 n (%)	BKZ 160mg Q4W 群 N=267 n (%)
静脈瘤		0	1 (0.4)
	軽度	0	1 (0.4)
	中等度	0	0
	高度	0	0
高血圧		3 (2.3)	3 (1.1)
	軽度	1 (0.8)	2 (0.7)
	中等度	2 (1.5)	1 (0.4)
	高度	0	0
低血圧		0	1 (0.4)
	軽度	0	0
	中等度	0	1 (0.4)
	高度	0	0

BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: n=number of subjects reporting at least one TEAE within System Organ Class/Preferred Term.
Note: Each subject is counted once within each System Organ Class and Preferred Term according to the maximum intensity for all TEAEs within that System Organ Class or Preferred Term.
Note: Missing intensity is considered as severe.
Data source: PA0011 CSR Table 11.1.5

表 7.3-17　日本人集団の重症度別の有害事象［PA0011 試験（SS）］

SOC PT	重症度	PBO 群 N=4 n (%)	BKZ 160mg Q4W 群 N=8 n (%)
すべての有害事象		2 (50.0)	7 (87.5)
	軽度	2 (50.0)	6 (75.0)
	中等度	0	1 (12.5)
	高度	0	0
耳および迷路障害		0	1 (12.5)
	軽度	0	1 (12.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
回転性めまい		0	1 (12.5)
	軽度	0	1 (12.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
眼障害		0	2 (25.0)
	軽度	0	2 (25.0)
	中等度	0	0
	高度	0	0
白内障		0	1 (12.5)
	軽度	0	1 (12.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
眼そう痒症		0	1 (12.5)
	軽度	0	1 (12.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
胃腸障害		0	3 (37.5)
	軽度	0	2 (25.0)
	中等度	0	1 (12.5)
	高度	0	0
下痢		0	1 (12.5)
	軽度	0	1 (12.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=4	BKZ 160mg Q4W 群 N=8
		n (%)	
腸閉塞		0	1 (12.5)
	軽度	0	0
	中等度	0	1 (12.5)
	高度	0	0
口内炎		0	1 (12.5)
	軽度	0	1 (12.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態		0	1 (12.5)
	軽度	0	1 (12.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
発熱		0	1 (12.5)
	軽度	0	1 (12.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
感染症および寄生虫症		0	2 (25.0)
	軽度	0	2 (25.0)
	中等度	0	0
	高度	0	0
結膜炎		0	1 (12.5)
	軽度	0	1 (12.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
足部白癬		0	1 (12.5)
	軽度	0	1 (12.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
傷害、中毒および処置合併症		1 (25.0)	0
	軽度	1 (25.0)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
熱傷		1 (25.0)	0
	軽度	1 (25.0)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
筋骨格系および結合組織障害		0	2 (25.0)
	軽度	0	2 (25.0)
	中等度	0	0
	高度	0	0
筋骨格硬直		0	1 (12.5)
	軽度	0	1 (12.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
変形性脊椎症		0	1 (12.5)
	軽度	0	1 (12.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
側弯症		0	1 (12.5)
	軽度	0	1 (12.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
神経系障害		0	1 (12.5)
	軽度	0	1 (12.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=4	BKZ 160mg Q4W 群 N=8
		n (%)	
頭痛		0	1 (12.5)
	軽度	0	1 (12.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
皮膚および皮下組織障害		1 (25.0)	3 (37.5)
	軽度	1 (25.0)	3 (37.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
アレルギー性皮膚炎		0	1 (12.5)
	軽度	0	1 (12.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
湿疹		0	1 (12.5)
	軽度	0	1 (12.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
過角化		1 (25.0)	0
	軽度	1 (25.0)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
乾癬		0	1 (12.5)
	軽度	0	1 (12.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
発疹		0	1 (12.5)
	軽度	0	1 (12.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
脂腺障害		0	1 (12.5)
	軽度	0	1 (12.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0

BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: n=number of subjects reporting at least one TEAE within System Organ Class/Preferred Term.
Note: Each subject is counted once within each System Organ Class and Preferred Term according to the maximum intensity for all TEAEs within that System Organ Class or Preferred Term.
Note: Missing intensity is considered as severe.
Data source: PA0011 CSR Table 11.1.5.J

表 7.3-18　日本人集団の重症度別の有害事象［PA0012 試験（SS）］

SOC PT	重症度	非自己投与期間 N=28	自己投与期間 N=12	全体 N=28
		n (%)		
すべての有害事象		16 (57.1)	4 (33.3)	17 (60.7)
	軽度	11 (39.3)	4 (33.3)	12 (42.9)
	中等度	3 (10.7)	0	3 (10.7)
	高度	2 (7.1)	0	2 (7.1)
眼障害		2 (7.1)	1 (8.3)	3 (10.7)
	軽度	2 (7.1)	1 (8.3)	3 (10.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
白内障		2 (7.1)	0	2 (7.1)
	軽度	2 (7.1)	0	2 (7.1)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
眼乾燥		0	1 (8.3)	1 (3.6)
	軽度	0	1 (8.3)	1 (3.6)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
黄斑浮腫		1 (3.6)	0	1 (3.6)
	軽度	1 (3.6)	0	1 (3.6)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
胃腸障害		5 (17.9)	0	5 (17.9)
	軽度	4 (14.3)	0	4 (14.3)
	中等度	1 (3.6)	0	1 (3.6)
	高度	0	0	0
下痢		1 (3.6)	0	1 (3.6)
	軽度	1 (3.6)	0	1 (3.6)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
消化不良		1 (3.6)	0	1 (3.6)
	軽度	1 (3.6)	0	1 (3.6)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0

SOC PT	重症度	非自己投与期間 N=28	自己投与期間 N=12	全体 N=28
		n (%)		
腹部膨満		1 (3.6)	0	1 (3.6)
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (3.6)	0	1 (3.6)
	高度	0	0	0
胃炎		1 (3.6)	0	1 (3.6)
	軽度	1 (3.6)	0	1 (3.6)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
腹水		1 (3.6)	0	1 (3.6)
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (3.6)	0	1 (3.6)
	高度	0	0	0
口内炎		1 (3.6)	0	1 (3.6)
	軽度	1 (3.6)	0	1 (3.6)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態		3 (10.7)	1 (8.3)	4 (14.3)
	軽度	2 (7.1)	1 (8.3)	3 (10.7)
	中等度	1 (3.6)	0	1 (3.6)
	高度	0	0	0
発熱		2 (7.1)	1 (8.3)	3 (10.7)
	軽度	1 (3.6)	1 (8.3)	2 (7.1)
	中等度	1 (3.6)	0	1 (3.6)
	高度	0	0	0
注射部位発疹		1 (3.6)	0	1 (3.6)
	軽度	1 (3.6)	0	1 (3.6)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
末梢性浮腫		1 (3.6)	0	1 (3.6)
	軽度	1 (3.6)	0	1 (3.6)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
肝胆道系障害		1 (3.6)	1 (8.3)	2 (7.1)
	軽度	1 (3.6)	1 (8.3)	2 (7.1)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0

SOC PT	重症度	非自己投与期間 N=28	自己投与期間 N=12	全体 N=28
		n (%)		
肝障害		0	1 (8.3)	1 (3.6)
	軽度	0	1 (8.3)	1 (3.6)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
肝機能異常		1 (3.6)	0	1 (3.6)
	軽度	1 (3.6)	0	1 (3.6)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
感染症および寄生虫症		3 (10.7)	0	3 (10.7)
	軽度	2 (7.1)	0	2 (7.1)
	中等度	0	0	0
	高度	1 (3.6)	0	1 (3.6)
外耳炎		1 (3.6)	0	1 (3.6)
	軽度	1 (3.6)	0	1 (3.6)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
術後創感染		1 (3.6)	0	1 (3.6)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	0	0
	高度	1 (3.6)	0	1 (3.6)
肺炎		1 (3.6)	0	1 (3.6)
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (3.6)	0	1 (3.6)
	高度	0	0	0
股部白癬		1 (3.6)	0	1 (3.6)
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (3.6)	0	1 (3.6)
	高度	0	0	0
鼻炎		1 (3.6)	0	1 (3.6)
	軽度	1 (3.6)	0	1 (3.6)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
副鼻腔炎		1 (3.6)	0	1 (3.6)
	軽度	1 (3.6)	0	1 (3.6)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0

SOC PT	重症度	非自己投与期間 N=28	自己投与期間 N=12	全体 N=28
		n (%)		
扁桃炎		1 (3.6)	0	1 (3.6)
	軽度	1 (3.6)	0	1 (3.6)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
尿道炎		1 (3.6)	0	1 (3.6)
	軽度	1 (3.6)	0	1 (3.6)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症		1 (3.6)	1 (8.3)	2 (7.1)
	軽度	1 (3.6)	1 (8.3)	2 (7.1)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
節足動物咬傷		1 (3.6)	0	1 (3.6)
	軽度	1 (3.6)	0	1 (3.6)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
肋骨骨折		0	1 (8.3)	1 (3.6)
	軽度	0	1 (8.3)	1 (3.6)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
臨床検査		2 (7.1)	0	2 (7.1)
	軽度	1 (3.6)	0	1 (3.6)
	中等度	1 (3.6)	0	1 (3.6)
	高度	0	0	0
肝酵素上昇		1 (3.6)	0	1 (3.6)
	軽度	1 (3.6)	0	1 (3.6)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
好中球数減少		1 (3.6)	0	1 (3.6)
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (3.6)	0	1 (3.6)
	高度	0	0	0
代謝および栄養障害		2 (7.1)	0	2 (7.1)
	軽度	2 (7.1)	0	2 (7.1)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0

SOC PT	重症度	非自己投与期間 N=28	自己投与期間 N=12	全体 N=28
		n (%)		
糖尿病		1 (3.6)	0	1 (3.6)
	軽度	1 (3.6)	0	1 (3.6)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
脂質異常症		1 (3.6)	0	1 (3.6)
	軽度	1 (3.6)	0	1 (3.6)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
脱水		1 (3.6)	0	1 (3.6)
	軽度	1 (3.6)	0	1 (3.6)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害		5 (17.9)	2 (16.7)	6 (21.4)
	軽度	3 (10.7)	2 (16.7)	4 (14.3)
	中等度	2 (7.1)	0	2 (7.1)
	高度	0	0	0
顎骨の外骨腫		1 (3.6)	0	1 (3.6)
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (3.6)	0	1 (3.6)
	高度	0	0	0
指変形		1 (3.6)	1 (8.3)	1 (3.6)
	軽度	1 (3.6)	1 (8.3)	1 (3.6)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
関節痛		0	1 (8.3)	1 (3.6)
	軽度	0	1 (8.3)	1 (3.6)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
筋肉痛		0	1 (8.3)	1 (3.6)
	軽度	0	1 (8.3)	1 (3.6)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
背部痛		1 (3.6)	0	1 (3.6)
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (3.6)	0	1 (3.6)
	高度	0	0	0

SOC PT	重症度	非自己投与期間 N=28	自己投与期間 N=12	全体 N=28
		n (%)		
四肢痛		1 (3.6)	0	1 (3.6)
	軽度	1 (3.6)	0	1 (3.6)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
乾癬性関節症		1 (3.6)	0	1 (3.6)
	軽度	1 (3.6)	0	1 (3.6)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		1 (3.6)	0	1 (3.6)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	0	0
	高度	1 (3.6)	0	1 (3.6)
悪性腹水		1 (3.6)	0	1 (3.6)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	0	0
	高度	1 (3.6)	0	1 (3.6)
神経系障害		2 (7.1)	0	2 (7.1)
	軽度	1 (3.6)	0	1 (3.6)
	中等度	0	0	0
	高度	1 (3.6)	0	1 (3.6)
脳出血		1 (3.6)	0	1 (3.6)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	0	0
	高度	1 (3.6)	0	1 (3.6)
浮動性めまい		1 (3.6)	0	1 (3.6)
	軽度	1 (3.6)	0	1 (3.6)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
皮膚および皮下組織障害		1 (3.6)	2 (16.7)	3 (10.7)
	軽度	1 (3.6)	2 (16.7)	3 (10.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
湿疹		1 (3.6)	0	1 (3.6)
	軽度	1 (3.6)	0	1 (3.6)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0

SOC PT	重症度	非自己投与期間 N=28	自己投与期間 N=12	全体 N=28
		n (%)		
脂漏性皮膚炎		0	1 (8.3)	1 (3.6)
	軽度	0	1 (8.3)	1 (3.6)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
乾癬		0	1 (8.3)	1 (3.6)
	軽度	0	1 (8.3)	1 (3.6)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
紫斑		1 (3.6)	0	1 (3.6)
	軽度	1 (3.6)	0	1 (3.6)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
血管障害		1 (3.6)	0	1 (3.6)
	軽度	1 (3.6)	0	1 (3.6)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
末梢動脈閉塞性疾患		1 (3.6)	0	1 (3.6)
	軽度	1 (3.6)	0	1 (3.6)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0

SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: n=number of subjects reporting at least one TEAE within System Organ Class/ Preferred Term.
Note: Each subject is counted once within each System Organ Class and Preferred Term according to the maximum intensity for all TEAEs within that System Organ Class or Preferred Term.
Note: TEAEs which occur prior to first self-administration visit are included in then 'Non self-administration' column. TEAEs which occur after first self-administration are included in the 'Self-administration' column.
Note: All subjects are included in the non-self-administration column N as subjects should not self-administer until Week 12. N represents the number of subjects included in the categories at any point.
Data source: PA0012 Japan Self-administration CSR Table 9.1.10.J

（3） 治験薬と関連ありと判断された有害事象

表 7.3-19　Week 12 までの治験薬と関連ありと判断された有害事象［PA0008 試験（SS）］

SOC PT	PBO 群 N=42	BKZ 16mg 群 N=39	BKZ 160mg 群 N=43	BKZ 160mg w/LD 群 N=41	BKZ 320mg 群 N=41
	n (%)				
治験薬と関連ありと判断されたすべての有害事象	4 (9.5)	3 (7.7)	6 (14.0)	8 (19.5)	8 (19.5)
血液およびリンパ系障害	1 (2.4)	0	1 (2.3)	1 (2.4)	0
リンパ球減少症	1 (2.4)	0	1 (2.3)	1 (2.4)	0
眼障害	0	1 (2.6)	0	0	0
眼出血	0	1 (2.6)	0	0	0
胃腸障害	0	0	1 (2.3)	2 (4.9)	1 (2.4)
消化不良	0	0	0	0	1 (2.4)
悪心	0	0	1 (2.3)	0	0
口内炎	0	0	0	2 (4.9)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.4)	0	0	2 (4.9)	2 (4.9)
疲労	0	0	0	1 (2.4)	0
注射部位内出血	1 (2.4)	0	0	0	0
注射部位紅斑	0	0	0	0	1 (2.4)
注射部位腫脹	0	0	0	0	1 (2.4)
粘膜乾燥	0	0	0	1 (2.4)	0
肝胆道系障害	0	0	1 (2.3)	0	0
薬物性肝障害	0	0	1 (2.3)	0	0
感染症および寄生虫症	1 (2.4)	3 (7.7)	3 (7.0)	3 (7.3)	5 (12.2)
口腔カンジダ症	0	0	1 (2.3)	1 (2.4)	0
耳感染	0	1 (2.6)	0	0	0
腟感染	1 (2.4)	0	0	1 (2.4)	0
口腔真菌感染	0	0	0	0	1 (2.4)
単純ヘルペス	0	0	0	0	1 (2.4)
気道感染	0	1 (2.6)	1 (2.3)	0	0
インフルエンザ	0	0	0	0	1 (2.4)
気管支炎	0	0	1 (2.3)	0	0
足部白癬	0	0	0	0	1 (2.4)
鼻咽頭炎	0	1 (2.6)	0	0	0
鼻炎	0	0	0	1 (2.4)	0
副鼻腔炎	0	0	0	1 (2.4)	0

SOC PT	PBO 群 N=42	BKZ 16mg 群 N=39	BKZ 160mg 群 N=43	BKZ 160mg w/LD 群 N=41	BKZ 320mg 群 N=41
	n (%)				
扁桃炎	0	0	0	1 (2.4)	1 (2.4)
上気道感染	0	0	0	0	1 (2.4)
臨床検査	0	0	3 (7.0)	2 (4.9)	0
血中コレステロール増加	0	0	0	1 (2.4)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (2.3)	1 (2.4)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (2.3)	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (2.3)	0	0
肝酵素上昇	0	0	1 (2.3)	0	0
神経系障害	1 (2.4)	0	0	1 (2.4)	0
頭痛	1 (2.4)	0	0	1 (2.4)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (5.1)	0	0	0
口腔咽頭痛	0	2 (5.1)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (2.3)	0	0
膿疱性乾癬	0	0	1 (2.3)	0	0

BKZ：ビメキズマブ、LD：負荷用量、PBO：プラセボ、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象

事象名：MedDRA ver. 19.0

Note: n=number of subjects reporting at least one TEAE within System Organ Class/Preferred Term.

Note: Each subject is counted once within each System Organ Class and Preferred Term according to the maximum relationship for all TEAEs within that System Organ Class or Preferred Term.

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

Data source: PA0008 CSR Table 7.20.1

表 7.3-20 全期間の治験薬と関連ありと判断された有害事象［PA0008 試験（SS）］

SOC PT	BKZ 160mg+BKZ 160mg w/LD 群 N=126	BKZ 320mg 群 N=80	全 BKZ 群 N=204
	n (%)		
治験薬と関連ありと判断されたすべての有害事象	43 (34.1)	29 (36.3)	72 (35.3)
血液およびリンパ系障害	4 (3.2)	1 (1.3)	5 (2.5)
白血球減少症	0	1 (1.3)	1 (0.5)
リンパ球減少症	3 (2.4)	0	3 (1.5)
好中球減少症	0	1 (1.3)	1 (0.5)
血小板減少症	1 (0.8)	0	1 (0.5)
耳および迷路障害	1 (0.8)	0	1 (0.5)
耳漏	1 (0.8)	0	1 (0.5)
眼障害	0	1 (1.3)	2 (1.0)
眼瞼湿疹	0	1 (1.3)	1 (0.5)
眼出血	0	0	1 (0.5)
胃腸障害	9 (7.1)	4 (5.0)	13 (6.4)
下痢	1 (0.8)	1 (1.3)	2 (1.0)
消化不良	0	1 (1.3)	1 (0.5)
胃潰瘍	0	1 (1.3)	1 (0.5)
上腹部痛	1 (0.8)	0	1 (0.5)
悪心	1 (0.8)	0	1 (0.5)
嘔吐	1 (0.8)	0	1 (0.5)
口内炎	6 (4.8)	1 (1.3)	7 (3.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.6)	4 (5.0)	6 (2.9)
疲労	1 (0.8)	0	1 (0.5)
倦怠感	0	1 (1.3)	1 (0.5)
注射部位紅斑	0	1 (1.3)	1 (0.5)
注射部位反応	0	1 (1.3)	1 (0.5)
注射部位腫脹	0	1 (1.3)	1 (0.5)
粘膜乾燥	1 (0.8)	0	1 (0.5)
肝胆道系障害	1 (0.8)	0	1 (0.5)
薬物性肝障害	1 (0.8)	0	1 (0.5)
感染症および寄生虫症	28 (22.2)	19 (23.8)	48 (23.5)
胃腸炎	1 (0.8)	1 (1.3)	2 (1.0)
細菌性結膜炎	0	1 (1.3)	1 (0.5)
カンジダ感染	0	1 (1.3)	1 (0.5)
性器カンジダ症	1 (0.8)	0	1 (0.5)
口腔カンジダ症	6 (4.8)	2 (2.5)	8 (3.9)
中咽頭カンジダ症	1 (0.8)	0	1 (0.5)
外耳道膿瘍	1 (0.8)	0	1 (0.5)
耳感染	0	0	1 (0.5)
外耳炎	0	1 (1.3)	1 (0.5)
中耳炎	1 (0.8)	0	1 (0.5)
慢性中耳炎	1 (0.8)	0	1 (0.5)
結膜炎	1 (0.8)	0	1 (0.5)
腟感染	1 (0.8)	0	1 (0.5)
真菌性食道炎	1 (0.8)	1 (1.3)	2 (1.0)
皮膚真菌感染	0	1 (1.3)	1 (0.5)
口腔真菌感染	3 (2.4)	3 (3.8)	6 (2.9)
真菌性舌感染	1 (0.8)	0	1 (0.5)
外陰腟真菌感染	2 (1.6)	0	2 (1.0)
単純ヘルペス	1 (0.8)	1 (1.3)	2 (1.0)
四肢膿瘍	1 (0.8)	0	1 (0.5)
気道感染	3 (2.4)	2 (2.5)	6 (2.9)
インフルエンザ	1 (0.8)	2 (2.5)	3 (1.5)
気管支炎	2 (1.6)	0	2 (1.0)
毛包炎	0	1 (1.3)	1 (0.5)

SOC PT	BKZ 160mg+BKZ 160mg w/LD 群 N=126	BKZ 320mg 群 N=80	全 BKZ 群 N=204
	n (%)		
足部白癬	0	1 (1.3)	1 (0.5)
潜伏結核	0	2 (2.5)	2 (1.0)
喉頭炎	1 (0.8)	0	1 (0.5)
鼻咽頭炎	4 (3.2)	3 (3.8)	7 (3.4)
咽頭炎	1 (0.8)	3 (3.8)	4 (2.0)
鼻炎	4 (3.2)	0	4 (2.0)
副鼻腔炎	5 (4.0)	1 (1.3)	6 (2.9)
扁桃炎	1 (0.8)	1 (1.3)	2 (1.0)
上気道感染	2 (1.6)	2 (2.5)	4 (2.0)
膀胱炎	1 (0.8)	0	1 (0.5)
尿路感染	1 (0.8)	0	1 (0.5)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (1.3)	1 (0.5)
ウイルス性上気道感染	0	1 (1.3)	1 (0.5)
臨床検査	8 (6.3)	2 (2.5)	10 (4.9)
血中コレステロール増加	1 (0.8)	0	1 (0.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (4.0)	0	5 (2.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (2.4)	0	3 (1.5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (1.6)	0	2 (1.0)
肝酵素上昇	1 (0.8)	1 (1.3)	2 (1.0)
好酸球数増加	0	1 (1.3)	1 (0.5)
代謝および栄養障害	1 (0.8)	1 (1.3)	2 (1.0)
高コレステロール血症	1 (0.8)	1 (1.3)	2 (1.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.8)	0	1 (0.5)
関節痛	1 (0.8)	0	1 (0.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.8)	0	1 (0.5)
表皮内悪性黒色腫	1 (0.8)	0	1 (0.5)
神経系障害	1 (0.8)	1 (1.3)	2 (1.0)
頭痛	1 (0.8)	1 (1.3)	2 (1.0)
精神障害	1 (0.8)	1 (1.3)	2 (1.0)
うつ病	0	1 (1.3)	1 (0.5)
自殺念慮	1 (0.8)	0	1 (0.5)
腎および尿路障害	1 (0.8)	0	1 (0.5)
非感染性膀胱炎	1 (0.8)	0	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.8)	0	3 (1.5)
咳嗽	1 (0.8)	0	1 (0.5)
口腔咽頭痛	0	0	2 (1.0)
皮膚および皮下組織障害	5 (4.0)	2 (2.5)	7 (3.4)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.8)	1 (1.3)	2 (1.0)
爪変色	1 (0.8)	0	1 (0.5)
そう痒症	1 (0.8)	0	1 (0.5)
そう痒性皮疹	1 (0.8)	0	1 (0.5)
乾癬	1 (0.8)	0	1 (0.5)
膿疱性乾癬	1 (0.8)	0	1 (0.5)
丘疹性皮疹	0	1 (1.3)	1 (0.5)

BKZ：ビメキズマブ、LD：負荷用量、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象

事象名：MedDRA ver. 19.0

Note: Subjects are summarized according to treatment received at TEAE onset.

Note: n=number of subjects reporting at least one TEAE within System Organ Class/Preferred Term.

Note: Each subject is counted once within each System Organ Class and Preferred Term according to the maximum relationship for all TEAEs within that System Organ Class or Preferred Term.

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

Data source: PA0008 CSR Table 7.20.2

表 7.3-21 二重盲検投与期間の治験薬と関連ありと判断された有害事象［PA0010 試験（SS）］

SOC PT	PBO 群 N=281	BKZ 160mg Q4W 群 N=431	アダリムマブ群 N=140
	n (%)		
治験薬と関連ありと判断されたすべての有害事象	35 (12.5)	100 (23.2)	34 (24.3)
血液およびリンパ系障害	2 (0.7)	11 (2.6)	1 (0.7)
リンパ球減少症	2 (0.7)	4 (0.9)	1 (0.7)
白血球減少症	0	4 (0.9)	1 (0.7)
好中球減少症	0	4 (0.9)	1 (0.7)
血小板減少症	0	1 (0.2)	0
心臓障害	1 (0.4)	1 (0.2)	0
頻脈	1 (0.4)	0	0
心房細動	0	1 (0.2)	0
胃腸障害	3 (1.1)	16 (3.7)	2 (1.4)
齲歯	0	1 (0.2)	0
下痢	2 (0.7)	3 (0.7)	1 (0.7)
消化不良	0	1 (0.2)	0
腹部膨満	0	0	1 (0.7)
悪心	1 (0.4)	3 (0.7)	0
吐き戻し	0	1 (0.2)	0
口内乾燥	0	1 (0.2)	0
口唇症	0	1 (0.2)	0
嚥下痛	0	1 (0.2)	0
歯肉腫脹	0	2 (0.5)	0
口腔内潰瘍形成	0	2 (0.5)	0
アフタ性潰瘍	0	1 (0.2)	0
口内炎	0	1 (0.2)	0
舌変色	0	1 (0.2)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (1.1)	9 (2.1)	8 (5.7)
無力症	0	1 (0.2)	1 (0.7)
疲労	0	1 (0.2)	1 (0.7)
不活発	0	1 (0.2)	0
発熱	0	2 (0.5)	0
注射部位反応	1 (0.4)	2 (0.5)	2 (1.4)
注射部位紅斑	0	1 (0.2)	4 (2.9)
注射部位疼痛	0	1 (0.2)	0
注射部位内出血	1 (0.4)	0	0
注射部位発疹	1 (0.4)	0	0
注射部位浮腫	0	0	1 (0.7)
注射部位そう痒感	0	0	1 (0.7)
肝胆道系障害	0	1 (0.2)	0
薬物性肝障害	0	1 (0.2)	0
感染症および寄生虫症	16 (5.7)	51 (11.8)	16 (11.4)
胃腸炎	0	0	1 (0.7)
骨髄炎	0	0	1 (0.7)
乳房膿瘍	0	1 (0.2)	0
口腔カンジダ症	0	8 (1.9)	0
外陰部腟カンジダ症	1 (0.4)	1 (0.2)	0
口腔感染	0	1 (0.2)	0
歯膿瘍	0	1 (0.2)	0
歯感染	0	1 (0.2)	1 (0.7)
唾液腺炎	1 (0.4)	0	0
耳感染	1 (0.4)	1 (0.2)	0
外耳炎	0	1 (0.2)	0
結膜炎	1 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.7)
麦粒腫	1 (0.4)	0	0
真菌性舌感染	0	3 (0.7)	0

SOC PT	PBO 群 N=281	BKZ 160mg Q4W 群 N=431	アダリムマブ群 N=140
	n (%)		
皮膚真菌感染	0	2 (0.5)	0
口腔真菌感染	0	2 (0.5)	0
爪真菌症	0	1 (0.2)	0
口腔ヘルペス	0	2 (0.5)	2 (1.4)
単純ヘルペス	0	1 (0.2)	0
気道感染	0	0	1 (0.7)
肺炎	0	2 (0.5)	0
気管支炎	0	1 (0.2)	0
皮下組織膿瘍	0	1 (0.2)	0
せつ	0	1 (0.2)	0
ブドウ球菌皮膚感染	0	1 (0.2)	0
上気道感染	7 (2.5)	9 (2.1)	0
鼻咽頭炎	4 (1.4)	9 (2.1)	4 (2.9)
咽頭炎	1 (0.4)	3 (0.7)	2 (1.4)
鼻炎	0	3 (0.7)	1 (0.7)
慢性副鼻腔炎	0	1 (0.2)	0
喉頭炎	0	1 (0.2)	0
副鼻腔炎	0	1 (0.2)	2 (1.4)
扁桃炎	0	1 (0.2)	0
尿路感染	0	2 (0.5)	1 (0.7)
膀胱炎	0	0	1 (0.7)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (0.2)	0
創傷	0	1 (0.2)	0
臨床検査	5 (1.8)	4 (0.9)	7 (5.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (0.5)	4 (2.9)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	1 (0.2)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.2)	1 (0.7)
血中ビリルビン増加	1 (0.4)	0	0
肝酵素上昇	1 (0.4)	0	1 (0.7)
肝機能検査値上昇	0	0	1 (0.7)
体温上昇	0	1 (0.2)	0
体重増加	0	0	1 (0.7)
精神医学的評価異常	2 (0.7)	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	1 (0.7)
血圧上昇	0	1 (0.2)	0
代謝および栄養障害	2 (0.7)	2 (0.5)	0
高コレステロール血症	1 (0.4)	2 (0.5)	0
高血糖	1 (0.4)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.4)	3 (0.7)	1 (0.7)
骨痛	1 (0.4)	0	0
滑液包炎	0	1 (0.2)	0
関節痛	0	1 (0.2)	0
筋肉痛	0	1 (0.2)	0
筋骨格硬直	0	1 (0.2)	0
乾癬性関節症	0	0	1 (0.7)
神経系障害	2 (0.7)	6 (1.4)	0
頭痛	1 (0.4)	5 (1.2)	0
浮動性めまい	1 (0.4)	2 (0.5)	0
精神障害	0	1 (0.2)	0
異常な夢	0	1 (0.2)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.4)	4 (0.9)	0
咳嗽	1 (0.4)	1 (0.2)	0
副鼻腔うっ血	0	1 (0.2)	0
口腔咽頭痛	0	2 (0.5)	0

SOC PT	PBO 群 N=281	BKZ 160mg Q4W 群 N=431	アダリムマブ群 N=140
	n (%)		
皮膚および皮下組織障害	1 (0.4)	18 (4.2)	5 (3.6)
脱毛症	0	3 (0.7)	1 (0.7)
顔面腫脹	0	1 (0.2)	0
多汗症	0	1 (0.2)	0
汗腺障害	0	1 (0.2)	0
皮膚乾燥	0	3 (0.7)	0
皮膚亀裂	0	1 (0.2)	0
皮膚炎	0	1 (0.2)	0
アレルギー性皮膚炎	0	1 (0.2)	0
脂漏性皮膚炎	0	1 (0.2)	0
中毒性皮疹	0	1 (0.2)	0
紅斑	0	0	1 (0.7)
爪変色	0	1 (0.2)	0
爪破損	0	1 (0.2)	0
そう痒症	0	2 (0.5)	1 (0.7)
全身性そう痒症	1 (0.4)	0	0
爪乾癬	0	1 (0.2)	0
膿疱性乾癬	0	1 (0.2)	1 (0.7)
乾癬	0	0	1 (0.7)
発疹	0	1 (0.2)	0
斑状皮疹	0	1 (0.2)	0
酒さ	0	1 (0.2)	0
蕁麻疹	0	1 (0.2)	0

BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: n=number of subjects reporting at least one TEAE within System Organ Class/Preferred Term.
Note: Missing relationship is considered as "related".
Data source: PA0010 Final CSR Table 11.1.7.1

表 7.3-22　日本人集団の二重盲検投与期間の治験薬と関連ありと判断された有害事象
［PA0010 試験（SS）］

SOC PT	PBO 群 N=5	BKZ 160mg Q4W 群 N=14	アダリムマブ群 N=4
	n (%)		
治験薬と関連ありと判断されたすべての有害事象	0	3 (21.4)	0
肝胆道系障害	0	1 (7.1)	0
薬物性肝障害	0	1 (7.1)	0
感染症および寄生虫症	0	1 (7.1)	0
鼻咽頭炎	0	1 (7.1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (7.1)	0
口腔咽頭痛	0	1 (7.1)	0
皮膚および皮下組織障害	0	1 (7.1)	0
爪乾癬	0	1 (7.1)	0

BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: n=number of subjects reporting at least one TEAE within System Organ Class/Preferred Term.
Note: Missing relationship is considered as "related".
Data source: PA0010 Final CSR Table 11.1.7.1.J

表 7.3-23 全期間の治験薬と関連ありと判断された有害事象［PA0010 試験（AMS）］

SOC PT	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=702	アダリムマブ群 N=140
	n (%)	
治験薬と関連ありと判断されたすべての有害事象	224 (31.9)	54 (38.6)
血液およびリンパ系障害	21 (3.0)	2 (1.4)
白血球減少症	8 (1.1)	2 (1.4)
リンパ球減少症	8 (1.1)	1 (0.7)
リンパ節症	1 (0.1)	0
好中球減少症	8 (1.1)	2 (1.4)
血小板減少症	2 (0.3)	0
心臓障害	2 (0.3)	0
動悸	1 (0.1)	0
心房細動	1 (0.1)	0
耳および迷路障害	2 (0.3)	0
外耳の炎症	1 (0.1)	0
中耳の炎症	1 (0.1)	0
眼障害	5 (0.7)	0
眼乾燥	2 (0.3)	0
眼瞼炎	2 (0.3)	0
眼瞼湿疹	1 (0.1)	0
胃腸障害	36 (5.1)	3 (2.1)
潰瘍性大腸炎	1 (0.1)	0
齲歯	1 (0.1)	0
歯の知覚過敏	1 (0.1)	0
下痢	7 (1.0)	1 (0.7)
消化不良	1 (0.1)	0
腹部膨満	0	1 (0.7)
小腸炎	1 (0.1)	0
嚥下障害	1 (0.1)	0
悪心	5 (0.7)	0
吐き戻し	1 (0.1)	0
口内乾燥	1 (0.1)	0
口唇症	1 (0.1)	0
嚥下痛	2 (0.3)	0
歯肉腫脹	2 (0.3)	0
アフタ性潰瘍	3 (0.4)	1 (0.7)
口腔内潰瘍形成	3 (0.4)	0
口内炎	2 (0.3)	0
口腔粘膜びらん	1 (0.1)	0
舌変色	6 (0.9)	0
舌痛	1 (0.1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	20 (2.8)	13 (9.3)
疲労	2 (0.3)	1 (0.7)
無力症	1 (0.1)	1 (0.7)
不活発	1 (0.1)	0
発熱	4 (0.6)	0
注射部位紅斑	5 (0.7)	7 (5.0)
注射部位反応	4 (0.6)	4 (2.9)
注射部位硬結	2 (0.3)	0
注射部位疼痛	2 (0.3)	0
注射部位熱感	1 (0.1)	0
注射部位浮腫	0	1 (0.7)
注射部位そう痒感	0	3 (2.1)
疼痛	1 (0.1)	0
肝胆道系障害	2 (0.3)	1 (0.7)
高ビリルビン血症	1 (0.1)	0
薬物性肝障害	1 (0.1)	0

SOC PT	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=702	アダリムマブ群 N=140
	n (%)	
非アルコール性脂肪性肝炎	0	1 (0.7)
感染症および寄生虫症	137 (19.5)	26 (18.6)
胃腸炎	0	1 (0.7)
細菌性関節炎	1 (0.1)	0
細菌性膣症	1 (0.1)	0
細菌性結膜炎	1 (0.1)	0
骨髄炎	0	1 (0.7)
乳房膿瘍	1 (0.1)	0
口腔カンジダ症	29 (4.1)	1 (0.7)
食道カンジダ症	3 (0.4)	0
外陰部膣カンジダ症	3 (0.4)	0
中咽頭カンジダ症	2 (0.3)	0
皮膚カンジダ	1 (0.1)	0
口角口唇炎	1 (0.1)	0
歯肉炎	1 (0.1)	0
口腔感染	1 (0.1)	0
歯髄炎	1 (0.1)	1 (0.7)
歯膿瘍	1 (0.1)	0
歯感染	1 (0.1)	1 (0.7)
耳感染	3 (0.4)	0
外耳炎	2 (0.3)	0
迷路炎	0	1 (0.7)
中耳炎	0	3 (2.1)
結膜炎	2 (0.3)	1 (0.7)
眼感染	2 (0.3)	0
麦粒腫	1 (0.1)	0
膣感染	1 (0.1)	0
口腔真菌感染	10 (1.4)	0
皮膚真菌感染	6 (0.9)	0
真菌性舌感染	3 (0.4)	0
真菌性食道炎	1 (0.1)	0
爪真菌症	1 (0.1)	0
ヘモフィルス感染	1 (0.1)	0
口腔ヘルペス	5 (0.7)	3 (2.1)
単純ヘルペス	3 (0.4)	1 (0.7)
帯状疱疹	2 (0.3)	0
気道感染	1 (0.1)	2 (1.4)
咬傷感染	0	1 (0.7)
インフルエンザ	2 (0.3)	0
気管支炎	4 (0.6)	0
肺炎	2 (0.3)	0
膿痂疹	2 (0.3)	1 (0.7)
皮下組織膿瘍	2 (0.3)	0
毛包炎	1 (0.1)	0
せつ	2 (0.3)	0
ブドウ球菌皮膚感染	2 (0.3)	0
体部白癬	1 (0.1)	0
白癬感染	1 (0.1)	0
鼻咽頭炎	22 (3.1)	5 (3.6)
上気道感染	21 (3.0)	1 (0.7)
咽頭炎	7 (1.0)	2 (1.4)
鼻炎	5 (0.7)	1 (0.7)
副鼻腔炎	4 (0.6)	2 (1.4)
扁桃炎	2 (0.3)	1 (0.7)
慢性副鼻腔炎	1 (0.1)	0
喉頭炎	1 (0.1)	0
尿路感染	13 (1.9)	1 (0.7)

SOC PT	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=702	アダリムマブ群 N=140
	n (%)	
膀胱炎	2 (0.3)	1 (0.7)
コロナウイルス感染	0	1 (0.7)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.1)	0
創傷	1 (0.1)	0
臨床検査	14 (2.0)	11 (7.9)
血中ブドウ糖増加	1 (0.1)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (0.9)	6 (4.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (0.7)	2 (1.4)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (0.4)	0
血中ビリルビン増加	2 (0.3)	0
肝酵素上昇	1 (0.1)	4 (2.9)
肝機能検査値上昇	1 (0.1)	1 (0.7)
結核菌群検査陽性	1 (0.1)	0
体温上昇	1 (0.1)	0
体重増加	0	1 (0.7)
血中クレアチニン増加	1 (0.1)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (0.7)
血圧上昇	1 (0.1)	0
リンパ球数増加	1 (0.1)	0
好中球数減少	1 (0.1)	0
白血球数減少	1 (0.1)	0
リンパ球数減少	0	1 (0.7)
代謝および栄養障害	5 (0.7)	2 (1.4)
高コレステロール血症	2 (0.3)	0
高血糖	2 (0.3)	1 (0.7)
高脂血症	1 (0.1)	1 (0.7)
筋骨格系および結合組織障害	11 (1.6)	1 (0.7)
関節炎	1 (0.1)	0
滑液包炎	1 (0.1)	0
シェーグレン症候群	1 (0.1)	0
関節痛	2 (0.3)	0
筋肉痛	1 (0.1)	0
筋痙縮	1 (0.1)	0
四肢痛	1 (0.1)	0
筋骨格硬直	1 (0.1)	0
変形性関節症	1 (0.1)	0
乾癬性関節症	2 (0.3)	1 (0.7)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.1)	0
慢性リンパ性白血病第 0 期	1 (0.1)	0
神経系障害	16 (2.3)	2 (1.4)
虚血性脳卒中	1 (0.1)	0
頭痛	8 (1.1)	1 (0.7)
手根管症候群	1 (0.1)	0
浮動性めまい	4 (0.6)	1 (0.7)
無嗅覚	1 (0.1)	0
味覚異常	2 (0.3)	0
味覚消失	1 (0.1)	0
精神障害	1 (0.1)	0
異常な夢	1 (0.1)	0
腎および尿路障害	2 (0.3)	0
排尿困難	2 (0.3)	0
生殖系および乳房障害	1 (0.1)	0
子宮頚部上皮異形成	1 (0.1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	13 (1.9)	2 (1.4)

SOC PT	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=702	アダリムマブ群 N=140
	n (%)	
呼吸困難	1 (0.1)	0
咳嗽	4 (0.6)	0
湿性咳嗽	1 (0.1)	0
鼻閉	1 (0.1)	0
鼻出血	1 (0.1)	0
副鼻腔うっ血	1 (0.1)	0
口腔咽頭痛	5 (0.7)	2 (1.4)
皮膚および皮下組織障害	40 (5.7)	9 (6.4)
脱毛症	6 (0.9)	1 (0.7)
アンドロゲン性脱毛症	1 (0.1)	0
血管浮腫	1 (0.1)	0
顔面腫脹	1 (0.1)	0
多汗症	2 (0.3)	0
汗腺障害	1 (0.1)	0
皮膚乾燥	4 (0.6)	0
皮膚亀裂	4 (0.6)	0
皮膚障害	1 (0.1)	0
アトピー性皮膚炎	3 (0.4)	0
湿疹	3 (0.4)	0
アレルギー性皮膚炎	2 (0.3)	0
脂漏性皮膚炎	2 (0.3)	0
皮膚炎	1 (0.1)	0
中毒性皮疹	1 (0.1)	0
紅斑	1 (0.1)	1 (0.7)
掌蹠角皮症	1 (0.1)	0
爪変色	1 (0.1)	0
爪破損	1 (0.1)	0
そう痒症	4 (0.6)	2 (1.4)
そう痒性皮疹	3 (0.4)	0
膿疱性乾癬	2 (0.3)	1 (0.7)
爪乾癬	1 (0.1)	0
滴状乾癬	0	1 (0.7)
乾癬	0	2 (1.4)
発疹	2 (0.3)	1 (0.7)
斑状丘疹状皮疹	2 (0.3)	0
斑状皮疹	1 (0.1)	0
酒さ	1 (0.1)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (0.1)	0
皮膚浮腫	1 (0.1)	0
蕁麻疹	1 (0.1)	0
血管障害	4 (0.6)	0
高血圧	4 (0.6)	0

AMS：実薬投与解析対象集団、BKZ：ビメキズマブ、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: n=number of subjects reporting at least one TEAE within System Organ Class/Preferred Term.
Note: BKZ 160mg Q4W Total group also includes subjects that switched from Placebo to BKZ (only events after switch).
Note: Missing relationship is considered as "related".
Data source: PA0010 Final CSR Table 11.1.7.3

表 7.3-24 日本人集団の全期間の治験薬と関連ありと判断された有害事象［PA0010 試験（AMS）］

SOC PT	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=19	アダリムマブ群 N=4
	n (%)	
治験薬と関連ありと判断されたすべての有害事象	5 (26.3)	0

SOC PT	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=19	アダリムマブ群 N=4
	n (%)	
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (5.3)	0
発熱	1 (5.3)	0
注射部位硬結	1 (5.3)	0
肝胆道系障害	1 (5.3)	0
薬物性肝障害	1 (5.3)	0
感染症および寄生虫症	2 (10.5)	0
外耳炎	1 (5.3)	0
鼻咽頭炎	1 (5.3)	0
咽頭炎	1 (5.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (5.3)	0
口腔咽頭痛	1 (5.3)	0
皮膚および皮下組織障害	3 (15.8)	0
湿疹	2 (10.5)	0
爪乾癬	1 (5.3)	0

AMS：実薬投与解析対象集団、BKZ：ビメキズマブ、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: n=number of subjects reporting at least one TEAE within System Organ Class/Preferred Term.
Note: BKZ 160mg Q4W Total group also includes subjects that switched from Placebo to BKZ (only events after switch).
Note: Missing relationship is considered as "related".
Data source: PA0010 Final CSR Table 11.1.7.3.J

表 7.3-25 治験薬と関連ありと判断された有害事象［PA0011 試験（SS）］

SOC PT	PBO 群 N=132	BKZ 160mg Q4W 群 N=267
	n (%)	
治験薬と関連ありと判断されたすべての有害事象	4 (3.0)	35 (13.1)
血液およびリンパ系障害	0	2 (0.7)
リンパ節症	0	1 (0.4)
好中球減少症	0	1 (0.4)
眼障害	0	2 (0.7)
角膜炎	0	1 (0.4)
眼脂	0	1 (0.4)
胃腸障害	0	8 (3.0)
下痢	0	1 (0.4)
悪心	0	2 (0.7)
口腔内痛	0	2 (0.7)
口内炎	0	2 (0.7)
舌苔	0	1 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.8)	5 (1.9)
倦怠感	0	1 (0.4)
疲労	1 (0.8)	0
発熱	0	1 (0.4)
熱感	0	1 (0.4)
注射部位反応	0	2 (0.7)
注射部位紅斑	0	1 (0.4)
感染症および寄生虫症	3 (2.3)	19 (7.1)
口腔カンジダ症	0	6 (2.2)
歯周炎	0	1 (0.4)
真菌性舌感染	0	1 (0.4)
外陰膣真菌感染	0	1 (0.4)
ヘルペス性皮膚炎	0	1 (0.4)
帯状疱疹	0	1 (0.4)
医療機器関連感染	0	1 (0.4)
気管支炎	0	2 (0.7)
足部白癬	0	1 (0.4)

SOC PT	PBO 群 N=132	BKZ 160mg Q4W 群 N=267
	n (%)	
上気道感染	0	2 (0.7)
鼻咽頭炎	0	1 (0.4)
鼻炎	0	1 (0.4)
膀胱炎	1 (0.8)	1 (0.4)
尿路感染	2 (1.5)	0
臨床検査	0	3 (1.1)
血中コレステロール増加	0	1 (0.4)
血中ビリルビン増加	0	1 (0.4)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.4)
肝機能検査値上昇	0	1 (0.4)
好塩基球数増加	0	1 (0.4)
リンパ球数減少	0	1 (0.4)
神経系障害	0	2 (0.7)
頭痛	0	1 (0.4)
浮動性めまい	0	1 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.8)	2 (0.7)
鼻出血	1 (0.8)	0
口腔咽頭痛	0	2 (0.7)
皮膚および皮下組織障害	0	3 (1.1)
ざ瘡様皮膚炎	0	1 (0.4)
皮膚乾燥	0	1 (0.4)
皮膚障害	0	1 (0.4)
皮膚炎	0	1 (0.4)
そう痒症	0	1 (0.4)

BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: n=number of subjects reporting at least one TEAE within System Organ Class/Preferred Term.
Data source: PA0011 CSR Table 11.1.7

表 7.3-26　日本人集団の治験薬と関連ありと判断された有害事象［PA0011 試験（SS）］

SOC PT	PBO 群 N=4	BKZ 160mg Q4W 群 N=8
	n (%)	
治験薬と関連ありと判断されたすべての有害事象	0	3 (37.5)
胃腸障害	0	2 (25.0)
下痢	0	1 (12.5)
口内炎	0	1 (12.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (12.5)
発熱	0	1 (12.5)
感染症および寄生虫症	0	1 (12.5)
足部白癬	0	1 (12.5)

BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: n=number of subjects reporting at least one TEAE within System Organ Class/Preferred Term.
Data source: PA0011 CSR Table 11.1.7.J

表 7.3-27　日本人集団の治験薬と関連ありと判断された有害事象［PA0012 試験（SS）］

SOC PT	非自己投与期間 N=28	自己投与期間 N=12	全体 N=28
	n (%)		
治験薬と関連ありと判断されたすべての有害事象	6 (21.4)	0	6 (21.4)
胃腸障害	1 (3.6)	0	1 (3.6)
下痢	1 (3.6)	0	1 (3.6)

SOC PT	非自己投与期間 N=28	自己投与期間 N=12	全体 N=28
	n (%)		
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (7.1)	0	2 (7.1)
発熱	1 (3.6)	0	1 (3.6)
注射部位発疹	1 (3.6)	0	1 (3.6)
感染症および寄生虫症	2 (7.1)	0	2 (7.1)
術後創感染	1 (3.6)	0	1 (3.6)
尿道炎	1 (3.6)	0	1 (3.6)
臨床検査	1 (3.6)	0	1 (3.6)
好中球数減少	1 (3.6)	0	1 (3.6)
血管障害	1 (3.6)	0	1 (3.6)
末梢動脈閉塞性疾患	1 (3.6)	0	1 (3.6)

SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: n=number of subjects reporting at least one TEAE within System Organ Class/ Preferred Term.
Note: Related TEAEs which occur prior to first self-administration visit are included in the "Non self-administration" column. Related TEAEs which occur after first self-administration are included in the "Self-administration" column.
Data source: PA0012 Japan Self-administration CSR Table 9.1.17.J

目次

臨床的安全性（要旨） 9
1. 医薬品への曝露 19
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 19
1.1.1 製剤及び適応症 20
1.1.2 試験対象集団 20
1.1.3 非臨床開発プログラム 21
1.1.4 臨床薬理 21
1.1.5 臨床安全性の評価 21
1.1.5.1 有害事象 21
1.1.5.2 臨床検査データ 22
1.1.5.3 心電図検査データ 23
1.1.5.4 バイタルサイン 23
1.1.5.5 自殺傾向及びうつの評価 23
1.1.5.6 妊娠検査 23
1.1.5.7 曝露状況 23
1.1.5.8 曝露期間及びリスク曝露期間の解析 24
1.1.6 臨床試験の概要 24
1.1.6.1 強直性脊椎炎を有する被験者を対象とした第 II 相臨床試験 25
1.1.6.2 体軸性脊椎関節炎を有する被験者を対象とした第 III 相臨床試験（X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎又は強直性脊椎炎） 25
1.1.6.3 その他の適応症を対象とした第 II 相及び第 III 相臨床試験の補助的データ 27
1.1.7 安全性データ 27
1.1.7.1 安全性データの併合及び解析方法 27
1.1.7.2 他の適応症を対象とした試験の補助的データ（併合解析に含まれない試験を含む） 28
1.1.7.3 日本人被験者を対象とした安全性サブ併合解析対象集団 29
1.1.8 薬物動態及び免疫原性の評価 29
1.2 体軸性脊椎関節炎を対象とする臨床開発プログラムの全般的な曝露状況 29
1.2.1 Pool SA1 30
1.2.2 Pool SA2 30
1.2.3 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集団及び強直性脊椎炎を有する被験者集団 33
1.2.4 被験者の内訳 33
1.2.4.1 Pool SA1 33
1.2.4.2 Pool SA2 34
1.3 人口統計学的特性及びその他の特性 36
1.3.1 選択・除外基準 36
1.3.2 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性 36
1.3.2.1 Pool SA1 36
1.3.2.2 Pool SA2 39
1.3.3 既往歴及び合併症 39
1.3.3.1 Pool SA1 40

1.3.3.2 Pool SA2 40
1.3.4 併用薬 41
1.3.4.1 Pool SA1 41
1.3.4.2 Pool SA2 42
2. 有害事象 44
2.1 有害事象の解析 44
2.1.1 有害事象の概要 44
2.1.1.1 Pool SA1 44
2.1.1.2 Pool SA2 45
2.1.1.3 COVID-19 世界的流行の時期別の有害事象の概要 48
2.1.2 比較的よくみられる有害事象 48
2.1.2.1 Pool SA1 49
2.1.2.2 Pool SA2 50
2.1.3 曝露期間別の有害事象 56
2.1.4 重症度別の有害事象 56
2.1.5 治験薬と関連ありと判断された有害事象 56
2.1.6 副作用 57
2.1.7 死亡 58
2.1.8 重篤な有害事象 59
2.1.8.1 Pool SA1 60
2.1.8.2 Pool SA2 60
2.1.9 その他の重要な有害事象 63
2.1.9.1 試験中止に至った有害事象 63
2.1.9.2 その他の注目すべき有害事象 67
2.1.10 器官別又は症候群別有害事象の解析 104
2.1.10.1 Pool SA1 及び Pool SA2 104
2.1.10.2 COVID-19 104
2.1.10.3 関節外徴候：ぶどう膜炎 105
2.1.11 血漿中 BKZ 濃度トラフ値の四分位別の有害事象 107
2.1.12 抗 BKZ 抗体及び中和抗体の発現状況別の有害事象 107
2.1.13 その他の有害事象の解析 108
2.1.13.1 Pool S3 に含めた試験の有害事象 108
2.1.13.2 体軸性脊椎関節炎患者集団別の有害事象：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 108
2.2 個別有害事象の文章による説明 109
2.3 機器による有害作用の解析 110
3. 臨床検査値の評価 110
3.1 血液学的検査 110
3.1.1 個々の被験者の血液学的検査値の変動 111
3.1.2 顕著な異常値 111
3.2 血液生化学検査 114
3.2.1 個々の被験者の血液生化学検査値の変動 114
3.2.2 顕著な異常値（肝機能検査値を除く） 114
4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 117

4.1 バイタルサイン....117
4.1.1 血圧の経時的変動及び個々の被験者のバイタルサインの変動....117
4.1.2 血圧の顕著な異常....117
4.2 身体検査所見....120
4.3 心電図....120
4.3.1 心電図所見の経時的変動....120
4.3.2 QTcF 延長....120
4.3.3 心電図所見に関連する有害事象....123
4.3.3.1 プログラム識別による SMQ「トルサード ド ポアント／QT 延長（広域）」....123
4.4 自殺傾向及びうつ病の評価....123
4.4.1 自殺傾向の評価（eC-SSRS）....124
4.4.1.1 第 II 相臨床試験....124
4.4.1.2 第 III 相臨床試験....124
4.4.2 第 II 相臨床試験のうつの評価（HADS）....125
4.4.3 第 III 相臨床試験のうつ病の評価（PHQ-9）....125
5. 特別な患者集団及び状況下における安全性....126
5.1 内因性要因....127
5.1.1 年齢....127
5.1.2 性別....130
5.1.3 人種....131
5.1.4 体重及び BMI....131
5.2 外因性要因....133
5.2.1 地理的地域....133
5.2.2 ベースラインの csDMARD の種類....134
5.3 薬物相互作用....135
5.4 妊娠及び授乳時の使用....135
5.5 過量投与....136
5.6 薬物乱用....136
5.7 治療離脱及びリバウンド....136
5.7.1 治療離脱....136
5.7.2 リバウンド....136
5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害....136
5.9 日本人集団の安全性....136
5.9.1 曝露状況....137
5.9.2 被験者の内訳....137
5.9.3 人口統計学的特性及びベースライン特性....138
5.9.3.1 Pool SA1J....138
5.9.3.2 Pool SA2J....138
5.9.4 既往歴及び合併症....138
5.9.4.1 Pool SA1J....138
5.9.4.2 Pool SA2J....138
5.9.5 併用薬....139
5.9.5.1 Pool SA1J....139
5.9.5.2 Pool SA2J....139

5.9.6 有害事象 140
5.9.6.1 有害事象の概要 140
5.9.6.2 比較的よくみられる有害事象 142
5.9.6.3 重症度別の有害事象 144
5.9.6.4 治験薬と関連ありと判断された有害事象 144
5.9.6.5 死亡 145
5.9.6.6 重篤な有害事象 145
5.9.6.7 試験中止に至った有害事象 145
5.9.6.8 その他の注目すべき有害事象 146
5.9.7 臨床検査値の結果 149
5.9.8 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 149
5.9.9 自己注射における安全性の結果 149
6. 市販後データ 150
7. 付録 151
7.1 個別有害事象の経過の詳細の参照先 151
7.2 元資料 152
7.3 各項に含まれない要約表 153

表

表 1-1 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有害事象の概要（Pool SA1及び Pool SA2） 15
表 1-2 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有害事象の概要（Pool SA2、承認申請時及び更新時） 18
表 1-3 安全性併合解析の概要 28
表 1-4 導入期間の治験薬の曝露期間及びリスク曝露期間（Pool SA1） 30
表 1-5 導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間の治験薬の曝露期間及びリスク曝露期間（Pool SA2、承認申請時及び更新時） 32
表 1-6 導入期間の被験者の内訳及び中止理由（Pool SA1） 33
表 1-7 データカットオフ時点の被験者の内訳及び中止理由（Pool SA2、承認申請時及び更新時） 35
表 1-8 人口統計学的特性（Pool SA1） 37
表 1-9 ベースラインの疾患特性（Pool SA1） 38
表 1-10 いずれかの投与群で被験者の 5%以上が使用していた axSpA に対する PT 別の主な併用薬（Pool SA1） 41
表 1-11 全 BKZ 群の 5%以上が使用していた axSpA に対する PT 別の主な併用薬（Pool SA2、承認申請時及び更新時） 43
表 2-1 導入期間の有害事象の概要（Pool SA1） 45
表 2-2 導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間の有害事象の概要（Pool SA2、承認申請時及び更新時） 47
表 2-3 導入期間にいずれかの投与群で発現率 2%以上の PT 別の有害事象発現率（Pool SA1） 49
表 2-4 導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間にいずれかの投与群で発現率が 2%以上の PT 別の有害事象発現率（Pool SA2、承認申請時及び更新時） 52
表 2-5 副作用の頻度 58

表 2-6 体軸性脊椎関節炎を有する被験者に発現した死亡に至った有害事象一覧..... 59
表 2-7 導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間に全 BKZ 群で 3 例以上に認められた PT 別の重篤な有害事象発現率（Pool SA2、承認申請時及び更新時）..... 61
表 2-8 導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間に全 BKZ 群で 2 例以上に認められた PT 別の試験中止に至った有害事象発現率（Pool SA2、承認申請時及び更新時）..... 65
表 2-9 導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間の HLT 別の重篤な感染症に該当する有害事象発現率（Pool SA2、承認申請時及び更新時）..... 70
表 2-10 導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間にいずれかの投与群で発現率が 1%以上の PT 別の真菌感染症に該当する有害事象発現率（Pool SA2、承認申請時及び更新時）..... 75
表 2-11 重大な心血管系事象、広範囲の重大な心血管系事象及びその他の心血管系事象の有害事象発現率（Pool SA2、承認申請時及び更新時）..... 81
表 2-12 導入期間（Pool SA1）及び導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間（Pool SA2、承認申請時及び更新時）の「definite IBD」又は「probable IBD」と判定された有害事象発現率..... 90
表 2-13 申請時データカットオフ後に「definite IBD」又は「probable IBD」と判定された有害事象が認められた被験者の詳細..... 91
表 2-14 導入期間の治験薬投与後に発現した肝機能検査値の上昇及び顕著な異常（Pool SA1）..... 96
表 2-15 導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間の治験薬投与後に発現した肝機能検査値の上昇及び顕著な異常（Pool SA2、承認申請時及び更新時）..... 99
表 2-16 申請時データカットオフ後に肝機能検査値の上昇（ALT 又は AST の基準範囲上限値の 5 倍超の上昇）が認められた被験者の詳細.....101
表 2-17 導入期間のすべてのぶどう膜炎の発現率（ベースライン時のぶどう膜炎の既往歴で層別化）（Pool SA1）.....106
表 3-1 血液学的検査値の顕著な異常（Pool SA2、承認申請時及び更新時）.....113
表 3-2 肝機能検査値を除く血液生化学検査値の顕著な異常（Pool SA2、承認申請時及び更新時）.....116
表 4-1 収縮期血圧及び拡張期血圧の顕著な異常（Pool SA1）.....118
表 4-2 収縮期血圧及び拡張期血圧の顕著な異常（Pool SA2、承認申請時及び更新時）.....119
表 4-3 QTcF のベースライン後の外れ値（Pool SA1）.....121
表 4-4 QTcF のベースライン後の外れ値（Pool SA2、承認申請時及び更新時）.....122
表 5-1 年齢別で発現率の差が 5%以上であった SOC 別の有害事象（Pool SA2、承認申請時及び更新時）.....129
表 5-2 導入期間の有害事象の概要（Pool SA1J）.....141
表 5-3 導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間の有害事象の概要（Pool SA2J、承認申請時及び更新時）.....142
表 5-4 導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間に 2 例以上に認められた PT 別の有害事象発現率（Pool SA2J、承認申請時及び更新時）.....143
表 5-5 注目すべき有害事象の概要（Pool SA1J 及び Pool SA2J、承認申請時及び更新時）.....146
表 5-6 投与方法別の有害事象発現率（SS）.....150
表 7-1 個別有害事象の経過の詳細（承認申請時）.....151
表 7-2 個別有害事象の経過の詳細（安全性更新データ）.....151

略語及び名称一覧表

略語（略称）	内容	
ADR	adverse drug reaction	副作用
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AS	ankylosing spondylitis	強直性脊椎炎
ASAS	Assessment of SpondyloArthritis International Society	国際脊椎関節炎評価学会
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
axSpA	axial spondyloarthritis	体軸性脊椎関節炎
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index	—
bDMARD	biologic disease-modifying antirheumatic drug	生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬
BKZ	bimekizumab	ビメキズマブ
BMI	body mass index	体格指数
CAD	carcinogenicity assessment document	—
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 antirheumatic drug	従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CV-CAC	Cardiovascular Event Adjudication Committee	心血管系事象判定委員会
EAIR	exposure adjusted incidence rate	曝露期間で補正した 100 人年あたりの有害事象発現率
eCRF	electronic case report form	電子症例報告書
eC-SSRS	electronic Columbia Suicide Severity Rating Scale	電子版コロンビア自殺評価スケール
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GGT	gamma-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale	不安及びうつのスクリーニング尺度
HADS-A	Hospital Anxiety and Depression Scale for anxiety	不安のスクリーニング尺度
HADS-D	Hospital Anxiety and Depression Scale for depression	うつのスクリーニング尺度
HLA-B27	human leukocyte antigen B27	ヒト白血球抗原-B27
HLGT	High Level Group Term	高位グループ用語
HLT	high level term	高位語
IBD	inflammatory bowel disease	炎症性腸疾患
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IL	interleukin	インターロイキン

略語（略称）	内容	
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
LFT	liver function test	肝機能検査値
MACE	major adverse cardiovascular event	重大な心血管系事象
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MRI	magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
MTX	methotrexate	メトトレキサート
NA	not applicable	該当せず
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
Nsub	number of study participants with nonmissing data available at the visit	当該来院時に測定された被験者数
PBO	placebo	プラセボ
PHQ-9	Patient Health Questionnaire 9	こころとからだの質問票
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PR	—	心電図上の P 波と R 波の間の時間
PsA	psoriatic arthritis	乾癬性関節炎
PSUR	Periodic Safety Update Report	定期的安全性最新報告
PT	preferred term	基本語
Q4W	every 4 weeks	4 週間隔
QRS	—	心電図上の Q 波と S 波の間の時間
QT	—	心電図上の Q 波と T 波の間の時間
QTc	QT interval corrected	補正した QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate using the Fridericia method	Fridericia 法を用いて心拍数で補正した QT 間隔
RR	—	心電図上の R 波と R 波の間の時間
SIB	suicidal ideation and behavior	自殺念慮及び自殺行為
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
SA	self-administration	自己注射
SS	Safety Set	安全性解析対象集団
(TE)AE	(treatment-emergent) adverse event	(治験薬投与後に発現した)有害事象
TEMA	treatment-emergent markedly abnormal	治験薬投与後に発現した顕著な異常
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
ULN	upper limit of normal	基準範囲上限値
WHO-DD	World Health Organization Drug Dictionary	—

用語の定義

用語	内容
BASDAI	以下に示す 6 つの質問（過去 1 週間の疲労、脊椎及び末梢関節の疼痛、腫脹、付着部炎並びに朝のこわばりの状態についての質問）に対する点数スケール（NRS）スコアを用い、算出されるスコア 1. 疲労はどの程度でしたか？ 2. 首・腰・背中・臀部の全体的な痛みはどの程度でしたか？ 3. 関節（首・背中・腰以外）の痛みや腫れはどの程度でしたか？ 4. 触れたり抑えたりすると痛む部位の不快さはどの程度でしたか？ 5. 朝のこわばり（指・四肢・腰背部などどこでも）の強さはどの程度でしたか？ 6. 朝のこわばりは起床後どのくらい続きましたか？ スコアの算出には以下の数式を用いる $BASDAI = \frac{Q1 + Q2 + Q3 + Q4 + (\frac{Q5 + Q6}{2})}{5}$
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）

臨床的安全性（要旨）

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 に関わる臨床的安全性の概要であり、PsA に関わる概要については、M2.7.4-PsA として別途取り纏めた。

本邦での承認申請に必要な臨床データは、axSpA を対象としたビメキズマブ（BKZ）のグローバル臨床開発プログラムにて、axSpA を有する日本人被験者も含め集積した。

axSpA における安全性に関する統合概要（ISS-axSpA）及び本概要に示した BKZ の安全性併合解析は、申請時データカットオフ日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）までの併合データに基づくものである。

本概要には安全性更新データに関する追加情報も含めた。安全性更新データ（データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）には、データカットオフ時点までに入手した主要な第 III 相臨床試験（AS0010 試験及び AS0011 試験）、第 III 相非盲検継続投与試験（AS0014 試験）及び実施中の第 II 相非盲検継続投与試験（AS0009 試験）のすべての安全性データを含めた。また、日本人被験者から成るサブ併合解析対象集団の安全性の結果、及び AS0014 試験（AS0010 試験及び AS0011 試験の非盲検継続投与試験）の日本人被験者の自己注射に関する安全性データも含めた。

本概要に示した併合データは、nr-axSpA 及び AS を有する被験者の臨床試験のデータから構成される（1.1.7 項）。nr-axSpA 及び AS を有する被験者を対象とした臨床試験の安全性の結果は、各臨床試験の概要（M2.7.6-axSpA）及び CSR に記載した。

本概要では、axSpA 患者を対象とした BKZ の臨床開発プログラムで得られた安全性データを示す。これらのデータからは、axSpA 患者に対する BKZ 治療の良好な忍容性が示され、その安全性プロファイルは尋常性乾癬患者で示された結果と一致しており、新たな安全性シグナルは認められなかった。

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

axSpA を対象とした BKZ の安全性併合解析は、主に Pool SA1 併合解析対象集団のデータに基づき要約した。Pool SA1 は nr-axSpA 及び AS の併合した被験者集団を対象に二重盲検投与期間の Week 16 までの BKZ の安全性を要約するために設定し、第 III 相プラセボ（PBO）対照臨床試験（AS0010 試験及び AS0011 試験）の Week 16 までの導入期間で 1 回以上の治験薬投与［BKZ 160mg を 4 週間隔（Q4W）又は PBO］を受けた被験者で構成された。

axSpA に対する BKZ の安全性及び曝露に関するより完全なデータを提示するため、2 つの第 II 相臨床試験（AS0008 試験及び AS0013 試験、完了）、AS0008 試験を完了した被験者を対象とした第 IIb 相非盲検継続投与試験（AS0009 試験、進行中）及び AS0010 試験又は AS0011 試験を完了した被験者を対象とした第 III 相非盲検継続投与試験（AS0014 試験、進行中）についても安全性解析を検討した。Pool SA2 併合解析対象集団では、AS0010 試験、AS0011 試験、AS0008 試験及び AS0013 試験から得られたデータと共に、データカットオフ日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）時点で AS0009 試験及び AS0014 試験のデータベースに含められたすべての安全性データを用いて併合し、要約した。

補助的な安全性併合解析対象集団である Pool S3 は、第 III 相 PBO 対照臨床試験（axSpA では AS0010 試験及び AS0011 試験、PsA では PA0010 試験及び PA0011 試験、尋常性乾癬では PS0009 試験及び PS0013 試験）の疾患適応症横断的に Week 16 までの PBO と比較した BKZ の安全性を要約するため設定した。Pool S3 は主に、Pool SA1 と併せてすべての疾患適応症のデータを横断的に検討することで、新たに特定された BKZ による副作用の情報を得るために用いられ、Pool S3 データに基づく要約は、補助的にごく一部のみ作成された。要約は治療領域別（リウマチ領域及び皮膚領域）及び全体の結果を示した。

曝露状況及び解析対象集団

axSpA を対象とした BKZ の臨床開発プログラムでは、合計 928 例の axSpA を有する被験者に BKZ が投与された。この BKZ の曝露状況は、本承認申請（尋常性乾癬を適応症とした初回承認申請に続く適応拡大申請）で、BKZ の安全性プロファイルを評価するために十分であった。

Pool SA1 は合計 586 例で構成された。このうち、349 例［nr-axSpA を有する被験者 128 例（AS0010 試験）、AS を有する被験者 221 例（AS0011 試験）］が BKZ 投与を、237 例［nr-axSpA を有する被験者 126 例（AS0010 試験）、AS を有する被験者 111 例（AS0011 試験）］が PBO 投与を受けた。総リスク曝露期間は BKZ 投与で 108.6 人年、PBO 投与で 73.0 人年であった。

Pool SA2 は合計 928 例で構成された。第 III 相臨床試験から含められた被験者は 574 例（nr-axSpA を有する被験者 244 例、AS を有する被験者 330 例）で、このうち 351 例はデータカットオフ時点で非盲検継続投与試験の AS0014 試験に参加していた。第 II 相臨床試験から含められた被験者は AS を有する被験者 354 例（303 例は AS0008 試験から含められた被験者で、このうち 255 例はデータカットオフ時点で非盲検継続投与試験の AS0009 試験に参加しており、残りの 51 例は AS0013 試験から含められた）であった。Pool SA2 全体［すなわち、全 BKZ 群（Pool SA2 に含めたいずれかの試験で、いずれかの BKZ 投与を受けたすべての被験者を含む）］のうち、588 例が 12 ヵ月以上 BKZ の投与を受け、総リスク曝露期間は 1907.5 人年であった。

第 II 相臨床試験（AS0008 試験、AS0009 試験及び AS0013 試験）は、いずれも AS を有する被験者を対象に実施した。第 III 相臨床試験は、AS0011 試験は AS を有する被験者を対象に、AS0010 試験は nr-axSpA を有する被験者を対象に、AS0014 試験は AS を有する被験者及び nr-axSpA を有する被験者の両方を対象に実施した。第 III 相臨床試験の BKZ の総曝露期間は、nr-axSpA を有する被験者で 284.3 人年、AS を有する被験者で 441.4 人年であり、総リスク曝露期間はそれぞれ 292.6 人年及び 454.3 人年であった。

axSpA を対象とした臨床開発プログラム全体で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同様であり、生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（bDMARD）による治療対象となる axSpA 患者集団の特性を反映していた。

BKZ の最初の承認取得（2021 年 8 月 20 日）以降、直近の定期的安全性最新報告（PSUR）のデータロック日までの市販後の BKZ 曝露量（臨床試験を除く）については、最新の PSUR に示した。PSUR では、6 ヵ月おきにデータを収集し解析する。調査対象期間中、有効性又は安全性、若しくはその両方に関連する知見は認められず、既承認の中等度～重度の尋常性乾癬の適応症での BKZ のベネフィット・リスクバランスは変わらず良好であった。

有害事象の概要

有害事象の概要（Pool SA1 及び Pool SA2）を表 1-1 に示した。

全体の安全性データは、BKZ の作用機序及び試験対象集団から想定されるものであった。Pool SA1 及び Pool SA2 から得られた安全性データの比較では、BKZ の曝露期間の延長に伴う有害事象発現リスクの上昇は認められなかった。axSpA を対象とした臨床開発プログラムの第 III 相臨床試験で検討した用法・用量（BKZ 160mg Q4W）の忍容性は良好であり、すべての試験を通じて試験を中止した被験者の割合は小さかった。

- Pool SA1 及び Pool SA2 共に、BKZ を投与した被験者で認められた、発現率が高かった有害事象は鼻咽頭炎、上気道感染及び口腔カンジダ症であった。
- 16 週間の PBO 対照導入期間では、有害事象発現率は PBO 群（50.2%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（57.3%）で高かった。BKZ 160mg Q4W 群で有害事象発現率が高かった理由は、主に器官別大分類（SOC）「感染症および寄生虫症」（BKZ 160mg Q4W 群 30.4%、PBO 群 23.6%）によるものであり、特に MedDRA 高位グループ用語（HLGT）「真菌感染症」に該当する有害事象（BKZ 160mg Q4W 群 6.3%、PBO 群 0%）が多くみられた。その中でも主に MedDRA 高位語（HLT）「カンジダ感染」に該当する有害事象（BKZ 160mg Q4W 群 4.3%、PBO 群 0%）によるところが大きかった。
- 治験薬と関連ありと判断された有害事象発現率は PBO 群（15.6%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（27.8%）で高く、この発現率の差は主に HLT「カンジダ感染」に該当する有害事象（BKZ 160mg Q4W 群 4.0%、PBO 群 0%）によるものであった。
- axSpA を対象とした臨床開発プログラムでは、COVID-19 の世界的流行による BKZ の安全性プロファイルへの影響は全体的に認められなかった。COVID-19 世界的流行の時期別（世界的流行前と流行中の比較）の有害事象の解析で、最も顕著な差が認められたのは Pool SA1 及び Pool SA2 共に SOC「感染症および寄生虫症」であり、最も重要な影響が認められたのは HLT「上気道感染」に該当する有害事象であった。HLT「上気道感染」に該当する有害事象発現率は世界的流行前と比較して流行中で低くなった。この結果は、隔離、マスク着用、ソーシャル・ディスタンス及びその他の世界的流行軽減措置による影響を反映している。BKZ を投与した被験者で PBO を投与した被験者と比較して COVID-19 発現のリスクが高まる傾向は認められなかった。COVID-19 関連の有害事象に起因する試験中止又は死亡は認められず、データカットオフ時点で多くの被験者の転帰は回復であった。
- axSpA を対象とした臨床開発プログラムを通じて、BKZ を投与した 2 例の死亡が報告された。いずれも第 II 相臨床試験での発現であった。1 例は複数の心血管系リスク因子を有する被験者で心停止により死亡した。1 例は交通事故により死亡した。いずれも治験薬と関連なしと判断された。
- 16 週間の PBO 対照導入期間では、重篤な有害事象発現率は低く、BKZ 160mg Q4W 群（1.1%）及び PBO 群（0.8%）で同程度であった。Pool SA2 では全 BKZ 群の重篤な有害事象発現率は 10.8%であった。多く報告された重篤な有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」3.0%、「傷害、中毒および処置合併症」1.5%及び「胃腸障害」1.4%であった。
- Pool SA1 及び Pool SA2 共に試験中止に至った有害事象発現率は全体的に低く、長期投与に伴い曝露期間で補正した有害事象発現率にも上昇は認められなかった。PBO 対照導入期間の試験中止に至った有害事象発現率は、BKZ 160mg Q4W 群（2.3%）及び PBO 群（2.1%）で同程度であった。試験中止に至った有害事象は様々な SOC に渡っており、明らかな傾向は認められなかった。Pool SA2 では、全 BKZ 群の試験中止に至った有害事象発現率は全体的に低かった（6.9%、曝露期間で補正した発現率 3.4/100 人年）。全 BKZ 群で多く報告された試

験中止に至った有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」1.8%、「胃腸障害」1.7%及び「臨床検査」1.1%であった。

- 年齢、性別、体重及び人種の部分集団別に有害事象を解析した結果、安全性プロファイルは全体集団とおおむね一致していた。
- axSpA を対象とした BKZ の臨床開発プログラムでは、すべての試験で抗 BKZ 抗体及び中和抗体の発現をモニタリングした。全体的に、axSpA を対象とした BKZ の安全性プロファイルに抗 BKZ 抗体及び中和抗体による臨床的に重要な影響は認められなかった。
- Pool S3 及び Pool SA1 の有害事象のメディカルレビューで、既存の副作用の頻度カテゴリーに対して変更又は新たな追加を必要とする副作用は認められなかった。

注目すべき有害事象

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

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

感染症

axSpA を対象とした BKZ の臨床開発プログラムでは、感染症に該当する有害事象は最も発現率の高かった有害事象であり、この結果は尋常性乾癬を対象とした臨床開発プログラムの主要な臨床試験の結果と一致していた。感染症に該当する有害事象はほとんどが非重篤で、重症度は軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止には至らなかった。axSpA を対象とした臨床開発プログラムで発現率の高かった感染症に該当する有害事象は、鼻咽頭炎、上気道感染及び口腔カンジダ症であった。曝露期間で補正した場合も、継続投与に伴う感染症に該当する有害事象発現率の上昇は認められなかった。

- 重篤な感染症：導入期間の重篤な感染症に該当する有害事象発現率は、BKZ 160mg Q4W 群（0.3%、曝露期間で補正した発現率 0.9/100 人年）及び PBO 群（0.4%、1.4/100 人年）で同程度であった。Pool SA2 の重篤な感染症に該当する有害事象発現率は全体的に低く（全 BKZ 群で 3.0%、1.5/100 人年）、発現した感染症の種類に特定の傾向は認められなかった。基本語（PT）別の重篤な感染症に該当する有害事象はおおむね 1 例のみの発現であり、2 例以上に認められた重篤な感染症に該当する有害事象は、肺炎（0.4%）、コロナウイルス感染及び丹毒（いずれも 0.3%）、虫垂炎、蜂巣炎、毛巣嚢胞及び尿路感染（いずれも 0.2%）であった。曝露期間で補正した場合も、継続投与に伴う重篤な感染症に該当する有害事象発現率は同程度であった。重篤な感染症に該当する有害事象により試験中止に至ったのは 3 例のみであった（直腸周囲膿瘍、蜂巣炎及び肺炎）。
- 日和見感染症（結核を含む）：BKZ 投与下で重篤又は高度の日和見感染症に該当する有害事象は認められず、全身性のものはなかった。帯状疱疹 1 件（重症度が中等度で、試験中止に至った）を除くすべての日和見感染症に該当する有害事象は、日和見性疾患に分類される限局性の粘膜皮膚真菌症であった。また、いずれの日和見感染症に該当する有害事象も転帰は回復であった。axSpA を対象とした臨床開発プログラムでは、活動性結核を発現した被験者はいなかった。

- 真菌感染症：インターロイキン（IL）-17 阻害薬の作用機序から予測されるように、真菌感染症に該当する有害事象発現率は PBO 群（0%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（6.3%、曝露期間で補正した発現率 20.8/100 人年）で高く、主に口腔カンジダ症によるものであった。axSpA を対象とした臨床開発プログラムでは、全身性又は浸潤性の真菌感染症に該当する有害事象は認められず、すべての真菌感染症に該当する有害事象は限局性であった。真菌感染症に該当する有害事象はほとんどが非重篤で、重症度は軽度又は中等度であり、試験中止には至らなかった。

悪性腫瘍

炎症誘発性を有する IL-17 は、悪性腫瘍に対し、おそらく放出元の細胞種依存的に促進的にも抑制的にも関与し得る可能性がある。このため、免疫調整剤は発癌可能性を有するという理論上のリスクがある。その他の IL-17 阻害薬と同様に、axSpA 患者で想定されるリスクと比較して、BKZ 投与により悪性腫瘍のリスクが上昇するというエビデンスはない。Pool SA2 の導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間の悪性腫瘍に該当する有害事象発現率は低く（全 BKZ 群で 0.6%、曝露期間で補正した発現率 0.3/100 人年）、悪性腫瘍の種類の傾向や BKZ を投与した被験者で悪性腫瘍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。axSpA を対象とした臨床開発プログラムでは、死亡に至った悪性腫瘍に該当する有害事象又は治験薬と関連ありと判断された悪性腫瘍に該当する有害事象はなかった。

重大な心血管系事象

心血管系疾患及びそのリスク因子と axSpA との間に既知の関連があることから、UCB は心血管系事象の綿密な調査を実施し、心血管系の有害事象を判定するために独立した心血管系事象判定委員会を設置した。心血管系事象判定委員会に対しては、治験薬投与割付けに関して盲検性を維持した。

axSpA を対象とした臨床開発プログラムでは、axSpA 患者集団で想定される重大な心血管系事象のリスク又は尋常性乾癬を有する被験者を対象とした第 III 相臨床試験の発現率と比較して、BKZ 投与により重大な心血管系事象のリスクが上昇するというエビデンスはなかった。Pool SA2 では、重大な心血管系事象と判定された有害事象発現率は全体的に低く、全 BKZ 群で 4 例（0.4%、曝露期間で補正した発現率 0.2/100 人年）に発現した。重大な心血管系事象と判定された有害事象は、心停止、脳血管発作、急性心筋梗塞及び冠動脈狭窄（いずれも 0.1%、0.1/100 人年）であった。いずれの重大な心血管系事象と判定された有害事象もアテローム性動脈硬化症（冠動脈疾患等）の既往又は複数の心血管系リスク因子（高血圧、高脂血症、著しい喫煙歴及び BMI 高値）のいずれか若しくはその両方を有する被験者に発現した。BKZ に関連すると判断された重大な心血管系事象と判定された有害事象はなかった。死亡に至った 1 件の心停止を除き、重大な心血管事象の消失後に治験薬の投与を再開した。

好中球減少症

BKZ の作用機序から予測され、IL-17 抗体薬の特性に共通するとおり、好中球減少症に該当する有害事象及び臨床検査値で好中球数低値が認められた。Pool SA1 及び Pool SA2 共に好中球減少症に該当する有害事象発現率は低かった（Pool SA1 の BKZ 160mg Q4W 群で 0.6%、Pool SA2 の全 BKZ 群で 1.1%）。ほとんどの好中球減少症に該当する有害事象は、重症度が軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止に至ったものはなかった。発現した好中球減少症に該当する有害事象の 85.7%は BKZ 投与を継続中に消失した。単発で治験薬投与後に発現した顕著な好中球数低値

（1.0×10^9/L 未満）が 11 例（1.2%）に認められ、いずれも重篤な感染症に該当する有害事象ではなかった。この 11 例のうち 2 例は調査により「偽好中球減少症」であることが確認された。

2021 年 1 月～3 月の間に多数の好中球数減少が認められたが、これは検体輸送時の温度管理の問題に関連していることが疑われた（すなわち、偽好中球減少症）。

自殺念慮及び自殺行為

自殺念慮及びうつと慢性免疫炎症性疾患との既知の関連を考慮し、UCB は自殺傾向に関する前向きの調査を実施した。調査では、すべての BKZ を用いた臨床試験について、独立した外部の神経精神系事象判定委員会が神経精神系事象に該当する有害事象（すべての死亡を含む）及び自殺評価スケールの顕著な異常スコアを判定した。

axSpA を対象とした臨床開発プログラムでは、BKZ 投与下で自殺念慮又は自殺行為のリスク上昇は認められなかった。BKZ 投与下で自殺念慮及び自殺行為と判定された有害事象発現率は非常に低く（Pool SA2 の全 BKZ 群で 0.3%、曝露期間で補正した発現率 0.2/100 人年）、axSpA 患者で想定される自殺念慮及び自殺行為のリスクと一致した。axSpA を対象とした臨床開発プログラムで、BKZ を投与した被験者で自殺既遂は認められなかった。

炎症性腸疾患

axSpA と炎症性腸疾患との既知の関連を考慮し、炎症性腸疾患に該当する有害事象を評価するため UCB は独立した外部の炎症性腸疾患判定委員会を設置した。炎症性腸疾患判定委員会に対しては、治験薬投与割付けに関して盲検性を維持した。

炎症性腸疾患は、axSpA の関節外徴候として内因的に関連している。BKZ を投与した被験者の炎症性腸疾患に該当する有害事象発現率に、axSpA 患者で想定されるリスクを超える上昇は認められなかった（Pool SA2 の全 BKZ 群で 1.6%、曝露期間で補正した発現率 0.8/100 人年）。Pool SA2 では全 BKZ 群の 15 例に probable IBD 又は definite IBD と判定された有害事象が認められた。全 BKZ 群でベースラインに炎症性腸疾患の既往が報告された 17 例のうち、3 例のみが再発（definite IBD）を確認された。probable IBD 又は definite IBD と判定された有害事象が認められた 15 例のうち、7 例に重篤な炎症性腸疾患に該当する事象が認められ、4 例が炎症性腸疾患に該当する有害事象のため治験薬の投与を中止した。

過敏症

モノクローナル抗体が有する過敏症の潜在的リスクとして、アナフィラキシー反応、一般的な過敏症及び注射部位反応に関連する事象を詳しくモニタリングした。

- 現時点までに、BKZ の臨床開発プログラムでは BKZ 投与に伴う急性アナフィラキシー反応は報告されていない。
- Pool SA1 では、過敏症反応に該当する有害事象発現率は PBO 群（2.1%、曝露期間で補正した発現率 6.9/100 人年）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（6.0%、19.9/100 人年）で高く、発疹（2.3%）、皮膚炎、湿疹及び手皮膚炎（いずれも 0.6%）が多く認められた。Pool SA2 では、過敏症反応に該当する有害事象発現率は全 BKZ 群で 13.5%（7.2/100 人年）であった。発現した過敏症に該当する有害事象はいずれも非重篤であり、ほとんどが重症度は軽度～中等度で、治験薬の投与中止に至らず、転帰は回復又は軽快であった。これらの事象の多く（概して BKZ に起因すると考えられる HLT「皮膚炎および湿疹」に該当する有害事象を除く）は、その他の要因によって説明可能であった。Pool SA2 では、導入期間+維持期間+非盲

検継続投与期間の投与部位及び注射部位反応に該当する有害事象発現率は全体的に低かった（全 BKZ 群で 2.8%）。PT 別で最もよくみられた注射部位反応に該当する有害事象は、注射部位疼痛（1.5%）であった。発現した注射部位反応に該当する有害事象はいずれも非重篤で、重症度は軽度又は中等度であり、ほとんどは試験中止に至らなかった。

肝臓系事象及び肝機能検査値上昇

肝機能の包括的評価には、MedDRA 標準検索式（SMQ）「薬剤に関連する肝障害」［サブ SMQ「良性肝新生物（嚢胞およびポリープを含む）」及び「悪性および詳細不明の肝新生物」を除く］を用いた肝臓系の有害事象の検索、肝機能検査値上昇の評価、及びすべての基準範囲上限値 5 倍超の ALT 又は AST 上昇の独立した外部の肝臓系事象判定委員会による盲検下レビューが含まれた。

発現したほとんどの肝臓系の有害事象は、重症度が軽度～中等度であり、治験薬の投与中止を必要としなかった。

Pool SA1 では、導入期間の基準範囲上限値 3 倍超の ALT 又は AST 上昇の発現率は低く（2%未満）、BKZ 160mg Q4W 群（1.4%）及び PBO 群（1.3%）で同程度であった。Pool SA2 では、単発の基準範囲上限値 5 倍超の肝機能検査値上昇が認められた（全 BKZ 群で 1.5%）。全 BKZ 群で認められた有害事象共通用語規準（CTCAE）グレード 3 以上の ALT 又は AST 所見は一過性であり、これらの事象には明らかな他の原因又は事象を引き起こす可能性がより高い別の交絡因子が認められた。いずれの症例も後遺症又は臨床的に重要な肝毒性の徴候及び症状を伴わなかった。axSpA を対象とした臨床開発プログラムでは、肝臓系事象判定委員会により BKZ と確実に関連がある又は関連がある可能性が高いと判定された基準範囲上限値 5 倍超の ALT 又は AST は認められなかった。包括的評価の結果、肝毒性又は高度の薬物性肝障害の可能性は認められなかった。

1 例の臨床検査値が Hy's Law の基準（ALP が基準範囲上限値の 2 倍未満で、ALT 又は AST が基準範囲上限値の 3 倍以上かつ総ビリルビンが基準範囲上限値の 2 倍以上）に該当したが、明らかな他の原因（A 型ウイルス性肝炎感染）が認められたため、Hy's Law の基準に該当する症例として扱わなかった。

安全性に関連する他の観察項目

- AS 患者集団と nr-axSpA 患者集団間で安全性プロファイルはおおむね同様であった。
- 血液学的検査、血液生化学検査、バイタルサイン及び心電図検査の結果、安全性シグナルは認められなかった。

結論

axSpA を対象とした臨床開発プログラムで得られた安全性データは、BKZ の作用機序及び試験対象集団から想定されるものであった。axSpA を有する被験者の BKZ の忍容性は良好であり、安全性プロファイルは尋常性乾癬及び PsA を対象とした第 III 相臨床試験の結果と一致していた。

表 1-1　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有害事象の概要（Pool SA1 及び Pool SA2）

	Pool SA1[a]				Pool SA2[b]	
パラメータ	PBO 群 N=237 100 人年=0.73		BKZ 160mg Q4W 群 N=349 100 人年=1.09		全 BKZ 群 N=928 100 人年=19.07	
有害事象の概要	n (%)	EAIR	n (%)	EAIR	n (%)	EAIR
すべての有害事象	119 (50.2)	237.5	200 (57.3)	304.2	794 (85.6)	155.6

パラメータ	Pool SA1[a] PBO 群 N=237 100 人年=0.73		Pool SA1[a] BKZ 160mg Q4W 群 N=349 100 人年=1.09		Pool SA2[b] 全 BKZ 群 N=928 100 人年=19.07	
すべての重篤な有害事象	2 (0.8)	2.8	4 (1.1)	3.7	100 (10.8)	5.6
すべての治験薬の投与中止に至った有害事象	5 (2.1)	6.9	8 (2.3)	7.4	64 (6.9)	3.4
死亡	0	0	0	0	2 (0.2)	0.1
注目すべき有害事象						
重篤な感染症	1 (0.4)	1.4	1 (0.3)	0.9	28 (3.0)	1.5
真菌感染症 (HLGT)	0	NA	22 (6.3)	20.8	173 (18.6)	10.7
カンジダ感染 (HLT)	0	NA	15 (4.3)	14.1	90 (9.7)	5.1
真菌感染 NEC (HLT)	0	NA	9 (2.6)	8.4	84 (9.1)	4.8
白癬感染 (HLT)	0	NA	1 (0.3)	0.9	17 (1.8)	0.9
日和見感染症	0	NA	1 (0.3)	0.9	10 (1.1)	0.5
悪性腫瘍 (SMQ)	0	NA	0	NA	6 (0.6)	0.3
重大な心血管系事象[c]	0	NA	0	NA	4 (0.4)	0.2
顕著な異常 (好中球数低値)	1 (0.4)	NA	0	NA	11 (1.2)	NA
神経精神系事象 (自殺念慮及び自殺行為)	0	NA	0	NA	3 (0.3)	0.2
炎症性腸疾患 (definite and probable)	1 (0.4)	1.4	2 (0.6)	1.8	15 (1.6)	0.8
過敏症反応 (SMQ)	5 (2.1)	6.9	21 (6.0)	19.9	125 (13.5)	7.2
アナフィラキシー反応	0	NA	0	NA	0	NA
注射部位反応 (HLT)[d]	4 (1.7)	5.5	12 (3.4)	11.4	26 (2.8)	1.4
肝臓系事象[e]	7 (3.0)	9.7	17 (4.9)	16.2	115 (12.4)	6.7
肝機能検査 (HLT)	6 (2.5)	8.3	15 (4.3)	14.2	95 (10.2)	5.4
基準範囲上限値 5 倍超の ALT 又は AST	1 (0.4)	NA	3(0.9)	NA	14 (1.5)	NA

axSpA：体軸性脊椎関節炎、BKZ：ビメキズマブ、EAIR：曝露期間で補正した 100 人年あたりの有害事象発現率、NA：該当せず、PBO：プラセボ

a Pool SA1: data to assess safety of bimekizumab vs placebo through Week 16 in Phase 3 placebo-controlled studies (AS0010, AS0011)

b Pool SA2: data from all blinded axSpA studies and their respective open-label extension studies (AS0008, AS0009, AS0010, AS0011, AS0013, AS0014) for investigation of long-term exposure and safety data in all bimekizumab-treated study participants with active axSpA.

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

d Administration and Injection Site Reactions are identified using the HLTs "Administration site reactions NEC" and "Injection Site Reactions".

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

Data sources: ISS Table 5.1.1, ISS Table 5.1.2, ISS Table 5.1.3, ISS Table 5.1.4.1, ISS Table 5.1.5, ISS Table 5.1.9.1.1, ISS Table 5.1.9.1.2, ISS Table 5.1.9.1.3, ISS Table 5.1.9.2.1, ISS Table 5.1.9.3.1, ISS Table 5.1.9.5.1, ISS Table 5.1.9.6.2, ISS Table 5.1.9.7.1.1, ISS Table 5.1.9.7.2.1, ISS Table 5.1.9.7.3.1, ISS Table 5.1.9.8, ISS Table 5.2.1, ISS Table 5.2.2, ISS Table 5.2.3, ISS Table 5.2.4.1, ISS Table 5.2.5, ISS Table 5.2.9.1.1, ISS Table 5.2.9.1.2, ISS Table 5.2.9.1.3, ISS Table 5.2.9.2.1, ISS Table 5.2.9.3.1, ISS Table 5.2.9.5.1, ISS Table 5.2.9.6.2, ISS Table 5.2.9.7.1.1, ISS Table 5.2.9.7.2.1, ISS Table 5.2.9.7.3.1, ISS Table 5.2.9.8, ISS Table 6.1.3.1, ISS Table 6.1.4.1, ISS Table 6.2.3.1, ISS Table 6.2.4.1

安全性の更新（要旨）

安全性更新データは、主に axSpA を対象とした第 II 相／第 III 相臨床試験の最も包括的な安全性併合解析対象集団である Pool SA2 のデータを更新したものである。この更新データは、申請時データカットオフ時点で継続中であった AS0010 試験及び AS0011 試験（いずれも 52 週間の第 III 相臨床試験）の長期安全性データを含む。また、安全性更新データカットオフ時点（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）までに入手した AS0009 試験及び AS0014 試験（いずれも非盲検継続投与試験）のすべての安全性データも含む。安全性の概要を更新するため、Pool SA2 の更新では、これらのデータと完了した第 II 相臨床試験である AS0008 試験及び AS0013 試験から得たデータ（承認申請時に提出）を組み合わせた。

死亡、中止に至った有害事象、重篤な有害事象、注目すべき有害事象及び妊娠に関して、申請時データカットオフ以降、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までに新規に発現又は情報が更新された事象について、すべての被験者の経過の詳細を示した。

安全性更新データカットオフ時点（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で、総リスク曝露期間は第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群で 1002.6 人年、第 II 相／第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群で 2034.4 人年、及び全 BKZ 群で 2241.1 人年であった（申請時データカットオフ時点の総リスク曝露期間は、それぞれ 746.8 人年、1700.7 人年及び 1907.5 人年）。

BKZ の曝露期間が 12 ヵ月以上となった被験者は合計 715 例であった（申請時データカットオフ時点では 588 例）。Pool SA2 の有害事象の概要（承認申請時及び更新時）を表 1-2 に示した。

主な安全性の結論を以下に要約する。

- 更新時の BKZ の安全性プロファイルは、承認申請時に提出したデータと一致していた。新たな安全性シグナルは認められなかった
- 更新時の曝露期間で補正した有害事象発現率は、承認申請時のデータと比較して同程度又は低く、BKZ の曝露期間の延長に伴う有害事象発現リスクの上昇は示唆されなかった
- 更新時の曝露期間で補正した試験中止に至った有害事象発現率に上昇は認められず、BKZ の良好な忍容性が引き続き示された
- 申請時データカットオフ以降、新たに 1 件の死亡（心肺停止に起因）が報告された。治験薬と関連なしと判断された
- 承認申請時のデータで認められた重篤な有害事象の傾向に変化はみられず、重篤な有害事象発現リスクの経時的な上昇は認められなかった
- 重篤な感染症発現リスクの上昇は認められなかった。申請時データカットオフ以降、新たに虫垂炎、直腸周囲膿瘍及び憩室炎の発現が報告された
- 真菌感染症発現リスクの上昇は認められなかった。申請時データカットオフ以降、新たに発現した事象のほとんどは重症度が軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止に至ったものはなかった。新たに発現した重篤な真菌感染症及び全身性の真菌感染症の報告はなかった
- ヘルペス性食道炎 1 件を除き、新たに報告された日和見感染症はいずれも限局性の粘膜皮膚真菌症であった。活動性結核の報告はなかった
- 新たな悪性腫瘍の報告はなかった。全体的に悪性腫瘍発現リスクの経時的な上昇は示唆されなかった
- 新たに重大な心血管系事象と判定された有害事象が 1 例から 3 件（心肺停止、心室細動及び呼吸困難）報告された。本被験者には重大な心血管系リスク因子があった。重大な心血管系事象発現リスクの経時的な上昇は認められなかった
- 好中球減少症発現リスクの経時的な上昇は認められなかった。治験薬投与後に発現した好中球数の顕著な異常は、いずれも一過性であり、重篤な感染症に関連するものはなかった
- 新たな自殺念慮及び自殺行為に関連する事象の報告はなかった
- 新たに「definite IBD」又は「probable IBD」と判定された事象が 2 例から報告された。このうち 1 例からは「definite IBD」と判定された潰瘍性大腸炎、1 例からは「probable IBD」と判定されたクローン病が報告された。いずれの被験者にも炎症性腸疾患の既往歴はなかった。炎症性腸疾患発現リスクの経時的な上昇は認められなかった
- 承認申請時と同様に、更新時にもアナフィラキシーの報告はなかった。過敏症及び注射部位反応発現リスクの経時的な上昇は認められなかった

- 肝臓系事象及び肝機能検査値上昇発現リスクの経時的な上昇は認められなかった。Hy's Law の基準に該当した被験者は認められず、新たな重篤な肝臓系事象の報告はなかった
- 全体的に、更新時の治験薬投与後に発現した血液学的検査及び血液生化学検査の顕著な異常値の発現率に、承認申請時のデータと比較して臨床的に意味のある違いは認められなかった。血液学的検査及び血液生化学検査の顕著な異常値の発現率は低かった
- PK、抗 BKZ 抗体及び中和抗体の評価で、承認申請時に示した結論と異なる新たな変化は認められなかった

結論として、axSpA を有する被験者で認められた BKZ の安全性プロファイルは、承認申請時に提出された安全性データと一致した。BKZ の曝露期間の延長に伴う新たな安全性シグナルは認められなかった。以上のことから、UCB は BKZ のベネフィット・リスクバランスは変わらず良好であり、承認申請時と同様であると考えられた。

表 1-2 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有害事象の概要（Pool SA2、承認申請時及び更新時）

	申請時データ [a]		更新時データ [b]	
	Pool SA2 [c]		Pool SA2 [c]	
パラメータ	全 BKZ 群 N=928 100 人年=19.07		全 BKZ 群 N=928 100 人年=22.41	
有害事象の概要	n (%)	EAIR	n (%)	EAIR
すべての有害事象	794 (85.6)	155.6	826 (89.0)	149.7
すべての重篤な有害事象	100 (10.8)	5.6	109 (11.7)	5.2
すべての治験薬の投与中止に至った有害事象	64 (6.9)	3.4	71 (7.7)	3.2
死亡	2 (0.2)	0.1	3 (0.3)	0.1
注目すべき有害事象				
重篤な感染症	28 (3.0)	1.5	31 (3.3)	1.4
真菌感染症 (HLGT)	173 (18.6)	10.7	188 (20.3)	9.9
カンジダ感染 (HLT)	90 (9.7)	5.1	97 (10.5)	4.7
真菌感染 NEC (HLT)	84 (9.1)	4.8	89 (9.6)	4.3
白癬感染 (HLT)	17 (1.8)	0.9	22 (2.4)	0.5
日和見感染症	10 (1.1)	0.5	12 (1.3)	0.5
悪性腫瘍 (SMQ)	6 (0.6)	0.3	6 (0.6)	0.3
重大な心血管系事象 [d]	4 (0.4)	0.2	5 (0.5)	0.2
顕著な異常 (好中球数低値)	11 (1.2)	NA	14 (1.5)	NA
神経精神系事象 (自殺念慮及び自殺行為)	3 (0.3)	0.2	3 (0.3)	0.1
炎症性腸疾患 (definite and probable)	15 (1.6)	0.8	17 (1.8)	0.8
過敏症反応 (SMQ)	125 (13.5)	7.2	145 (15.6)	7.2
アナフィラキシー反応	0	NA	0	NA
注射部位反応 (HLT) [e]	26 (2.8)	1.4	26 (2.8)	1.2
肝臓系事象 [f]	115 (12.4)	6.7	126 (13.6)	6.3
肝機能検査 (HLT)	95 (10.2)	5.4	100 (10.8)	4.9
基準範囲上限値 5 倍超の ALT 又は AST	14 (1.5)	NA	17 (1.8)	NA

パラメータ	申請時データ [a] Pool SA2 [c] 全 BKZ 群 N=928 100 人年=19.07	更新時データ [b] Pool SA2 [c] 全 BKZ 群 N=928 100 人年=22.41

axSpA：体軸性脊椎関節炎、BKZ：ビメキズマブ、EAIR：曝露期間で補正した 100 人年あたりの有害事象発現率、NA：該当せず

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

b The Safety Update is based on the following data cut-off date: [redacted] 20[redacted].

c Pool SA2: data from all blinded axSpA studies and their respective open-label extension studies (AS0008, AS0009, AS0010, AS0011, AS0013, AS0014) for investigation of long-term exposure and safety data in all bimekizumab-treated study participants with active axSpA.

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

e Administration and Injection Site Reactions are identified using the HLTs "Administration site reactions NEC" and "Injection Site Reactions".

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

Data sources: ISS Table 5.2.1, ISS Table 5.2.2, ISS Table 5.2.3, ISS Table 5.2.4.1, ISS Table 5.2.4.2, ISS Table 5.2.5, ISS Table 5.2.9.1.1, ISS Table 5.2.9.1.2, ISS Table 5.2.9.2.2, ISS Table 5.2.9.1.3, ISS Table 5.2.9.2.1, ISS Table 5.2.9.3.1, ISS Table 5.2.9.5.1, ISS Table 5.2.9.6.2, ISS Table 5.2.9.7.1.1, ISS Table 5.2.9.7.2.1, ISS Table 5.2.9.7.3.1, ISS Table 5.2.9.8, ISS Table 6.1.3.1, ISS Table 6.1.4.1, ISS Table 6.2.3.1, ISS Table 6.2.4.1, Safety Update Table 5.2.1, Safety Update Table 5.2.2, Safety Update Table 5.2.3, Safety Update Table 5.2.4.1, Safety Update Table 5.2.4.2, Safety Update Table 5.2.5, Safety Update Table 5.2.9.1.1, Safety Update Table 5.2.9.1.2, Safety Update Table 5.2.9.1.3, Safety Update Table 5.2.9.2.1, Safety Update Table 5.2.9.2.2, Safety Update Table 5.2.9.3.1, Safety Update Table 5.2.9.5.1, Safety Update Table 5.2.9.6.2, Safety Update Table 5.2.9.7.1.1, Safety Update Table 5.2.9.7.2.1, Safety Update Table 5.2.9.7.3.1, Safety Update Table 5.2.9.8, Safety Update Table 6.1.3.1, Safety Update Table 6.1.4.1, Safety Update Table 6.2.3.1, Safety Update Table 6.2.4.1

日本人集団に関連する結論

axSpA を有する日本人被験者における安全性データは、第 II 相／第 III 相臨床試験の axSpA を有する全体集団で認められた安全性プロファイルと一致しており、新たな安全性シグナルは認められなかった。日本人集団の安全性の結果については 5.9 項に示した。日本人集団での BKZ の忍容性は、長期投与した場合も含め良好であった。

BKZ を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、新たな、又は想定外の安全性に関する懸念又はシグナルは認められなかった。

これまでに集積したすべての安全性データ（安全性更新データを含む）、及び BKZ の安全性プロファイルが検討した被験者集団間で同様であったことから、日本人集団における BKZ の安全性プロファイルは、BKZ の既知の安全性プロファイルと一致していることが示された。

1. 医薬品への曝露

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

BKZ は、axSpA 成人患者に対する治療薬として開発されている。本概要では、安全性の併合解析に重点を置いて BKZ の全体的な安全性プロファイルの解析結果を示し、活動性の axSpA に対する治療薬としての BKZ の使用について確認する。申請時データカットオフ日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）時点の詳細な安全性の解析結果（すべての図表や一覧を含む）は、ISS-axSpA に示した。

BKZ の臨床開発プログラムとして実施した臨床試験の概要を、以下の各項及び M5.2（臨床試験一覧表）に示した。

安全性更新データには、完了した又は実施中の第 II 相／第 III 相臨床試験（AS0008 試験、AS0009 試験、AS0010 試験、AS0011 試験、AS0013 試験及び AS0014 試験）のデータカットオフ日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）時点のすべての安全性データを含めた。更なる詳細については 1.1.6 項に示した。

本邦での承認申請にあたり、AS0014 試験に組み入れられた axSpA を有する日本人集団の自己注射に関する結果を本概要に示した。自己注射に関する結果の詳細については、AS0014 Week 16 Japan CSR 及び M2.7.6-axSpA に示した。

1.1.1 製剤及び適応症

BKZ は、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（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。ヒトの *in vitro* モデルで示されたように、BKZ による IL-17A 及び IL-17F 両方の中和は 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（Glatt et al, 2018; Shah et al, 2020）。尋常性乾癬を有する被験者を対象とした第 III 相臨床試験では、BKZ による IL-17A 及び IL-17F 両方の阻害が IL-17A の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。

本概要では、活動性の axSpA の治療における BKZ の安全性の解析に重点を置いた。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。axSpA は、主に体軸（仙腸関節及び脊椎）に関連する以下の疾患から構成される。

- 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

これと並行して、炎症性疾患である 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進行中である。また、小児の尋常性乾癬を対象とした臨床開発プログラムも進行中である。

1.1.2 試験対象集団

BKZ の第 II 相及び第 III 相臨床開発プログラムの試験対象集団は、axSpA を有する成人被験者から成る。第 II 相臨床試験には AS を有する被験者が含まれる。第 III 相臨床試験には nr-axSpA 患者（AS0010 試験及び非盲検継続投与試験の AS0014 試験）又は AS 患者（AS0011 試験及び非盲検継続投与試験の AS0014 試験）における有効性及び安全性プロファイルを提示するため明確に定義された患者集団を含めた。nr-axSpA 及び AS に関して別々に解析することで、各患者集団の安全性プロファイルに特化した評価を行った。

第 II 相臨床試験の AS0008 試験、AS0009 試験及び AS0013 試験は本邦で実施されなかった。日本人被験者は第 III 相臨床開発プログラムに組み入れた。

1.1.3 非臨床開発プログラム

非臨床開発プログラムの結果は、尋常性乾癬を適応症とした医薬品製造販売承認申請の一環として提出した。尋常性乾癬を適応症とした初回承認申請時に提出した Carcinogenicity Assessment Document（CAD）については、乾癬、PsA 及び AS を対象とした IL-17 経路を標的とする抗体薬の使用に関する最新の文献情報に基づき更新した（M4.2.3.4.3 項に添付）。当該報告書では、両リウマチ性疾患適応症（PsA 及び axSpA）について、同一評価で網羅している。

1.1.4 臨床薬理

axSpA を有する被験者を対象に評価した BKZ の臨床薬理プロファイルは、尋常性乾癬及び PsA を対象とした臨床開発プログラムで認められた結果と一致していた。axSpA、PsA 及び尋常性乾癬患者の BKZ の PK データを用いた母集団 PK モデルでは、各疾患適応症の間で PK パラメータに臨床的に重要な差は認められなかった。BKZ を反復皮下投与した時の PK には線形性が認められ、予測される用量依存的な曝露量が示された。Q4W で反復投与した時、血漿中 BKZ 濃度は Week 16 までに定常状態に達し、Week 52 まで維持された。

すべての臨床試験で抗 BKZ 抗体の発現状況を評価し、第 III 相臨床試験では中和抗体の発現状況を評価した。axSpA を有する被験者における BKZ の安全性に対して、抗 BKZ 抗体及び中和抗体による臨床的に意味のある影響は認められなかった。

健康被験者及び axSpA を有する被験者を対象とした薬理学プロファイルは、免疫原性に関する統合概要（ISI）及び M2.7.2-axSpA に示した。

安全性更新データカットオフ（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）時点の PK、抗 BKZ 抗体及び中和抗体データの評価で、承認申請時に示した結論と異なる新たな変化は認められなかった（2.1.11 項、2.1.12 項）。抗 BKZ 抗体及び中和抗体の更新データの結果は ISI Update に示した。BKZ の曝露-安全性解析の更新データについては M2.7.2-axSpA 2.2.6 項に示した。

1.1.5 臨床安全性の評価

すべての臨床試験で有害事象（2 項）、臨床検査値（3 項）、バイタルサイン（4.1 項）、心電図検査（4.3 項）、質問票を介した自殺傾向及びうつ病の評価（4.4 項）を含む安全性の評価を行った。

すべての評価は各治験実施計画書に規定した来院時に行い、詳細は以下の ISS-axSpA の各項目［ISS-axSpA Section 4.6（有害事象）、Section 4.7（臨床検査値）、Section 4.8（心電図）、Section 4.9（バイタルサイン及び身体測定）、Section 4.10（自殺傾向）、Section 4.11（うつ）］に示した。なお、身体所見及び体重は主に ISS-axSpA Section 8.2 で検討した。

1.1.5.1 有害事象

被験者の曝露期間で補正した治験薬投与後に発現した有害事象、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象並びに他の安全性評価項目（有害事象の重症度及び頻度）を解析した。各治験実施計画書に規定した来院時に有害事象を収集した。治験薬投与後に発現した有害事象は、治験薬の初回投与日から最終投与後 140 日まで（安全性追跡調査期間 20 週間を含む）に発現した有害事象と定義した。

有害事象は MedDRA に基づき用語をコーディング（SOC、HLT、PT）した。併合解析のため、併合解析に含めた臨床試験のすべての有害事象は MedDRA バージョン 19.0 を用いてコーディングした。治験薬投与後に発現した有害事象、よくみられる有害事象及び治験薬と関連ありと判断された有害事象の詳細及び定義については ISS-axSpA Section 4.6.1 及び axSpA における Safety Update 統合解析計画書（Safety Update ISAP-axSpA）Section 4.4.4 に示した。

曝露期間で補正したリスク曝露期間（日数）は、axSpA における統合解析計画書（ISAP-axSpA Section 4.5.3）及び Safety Update ISAP-axSpA Section 4.4.3 に示したとおり算出した。これらの定義を曝露期間で補正した有害事象のすべての要約に用いた。

また、治験薬投与後に発現した有害事象について部分集団別［年齢、性別、人種、体重、BMI、地理的地域及びベースラインの従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬（csDMARD）］（ISS-axSpA Section 4.6.2、Safety Update ISAP-axSpA Section 4.4.4.1.5）、BKZ の曝露期間別（ISS-axSpA Section 4.6.1.7、Safety Update ISAP-axSpA Section 4.4.3.1.1.1）、血漿中 BKZ 濃度トラフ値別（ISS-axSpA Section 4.6.1.10.1、Safety Update ISAP-axSpA Section 4.4.4.1.5.1）、抗 BKZ 抗体の発現状況別（ISS-axSpA Section 4.6.1.10.2、Safety Update ISAP-axSpA Section 4.4.4.1.5.2）、中和抗体の発現状況別（ISS-axSpA Section 4.6.1.10.3、Safety Update ISAP-axSpA Section 4.4.4.1.5.3）及び COVID-19 世界的流行の時期別（ISS-axSpA Section 4.6.1.11.2、Safety Update ISAP-axSpA Section 4.4.4.1.10）に要約した。

注目すべき有害事象としてあらかじめ選定した有害事象については、BKZ の臨床開発プログラムにおけるすべての臨床試験で解析し、併合解析で重点的に解析を実施した。注目すべき有害事象には、感染症（重篤な感染症、日和見感染症、真菌感染症及び結核）、悪性腫瘍、判定された重大な心血管系事象、好中球減少症、判定された自殺念慮及び自殺行為、判定された炎症性腸疾患、過敏症（アナフィラキシーを含む）及び判定された注射部位反応、肝臓系事象／肝機能検査値上昇を含めた。なお、注目すべき有害事象の基準に該当した有害事象は、治験責任医師による治験薬との関連の有無の判断に関わらず、すべて解析に含めた。注目すべき有害事象の定義及び選定については ISS-axSpA Section 4.6.1.9 及び Safety Update ISAP-axSpA Section 4.4.4.1.9 に示した。

axSpA を対象とした臨床開発プログラムの安全性データは、外部の独立した委員会が定期的にレビュー及びモニタリングを行った。この外部の独立した委員会には、盲検下で実施したすべての第 II 相及び第 III 相臨床試験におけるデータモニタリング委員会、並びにすべての第 II 相及び第 III 相臨床試験における心血管系事象判定委員会及び神経精神系事象判定委員会等が含められた。独立した炎症性腸疾患判定委員会は、第 III 相臨床試験で発現した炎症性腸疾患に該当する可能性のある事象を評価及び分類した。炎症性腸疾患判定委員会は第 II 相臨床試験開始時にはなかったが、AS0008 試験、AS0009 試験及び AS0013 試験実施中に設置され、その結果は併合解析データセットに含められた。独立した外部の肝臓系事象判定委員会が、すべてのトランスアミナーゼ上昇の顕著な異常（基準範囲上限値 5 倍超の ALT 又は AST）をレビューした。判定のための事象選択の基準及び判定手順の詳細は、各事象判定委員会の綱領に示した。

1.1.5.2 臨床検査データ

すべての臨床試験で、各治験実施計画書に規定した来院時に臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）及び妊娠検査に用いるための血液検体及び尿検体を採取した。多施設共同試験の各治験実施医療機関ではおおむね検体の分析に中央臨床検査を用いた。詳細は ISS-axSpA Section 3.2、ISS-axSpA Section 4.7 及び Safety Update ISAP-axSpA Section 4.4.5 に示した。血液学的

検査及び血液生化学検査の結果は、それぞれ 3.1 項及び 3.2 項で検討したが、尿検査の併合解析は実施しなかった。

1.1.5.3 心電図検査データ

axSpA を有する被験者を対象とした臨床試験では、12 誘導心電図検査を様々な評価時点で実施した。第 III 相臨床試験では、すべての心電図検査が各地域の治験実施医療機関で行われ、中央で判読された。QTc の外れ値の定義は ISS-axSpA Section 4.8.2 及び Safety Update ISAP-axSpA Section 4.4.6 に示した。

1.1.5.4 バイタルサイン

収縮期血圧及び拡張期血圧は、すべての来院時の採血前及び投与前（該当する場合）に座位にて測定した。血圧の顕著な異常の定義は ISS-axSpA Section 4.9 及び Safety Update ISAP-axSpA Section 4.4.7 に示した。

1.1.5.5 自殺傾向及びうつの評価

自殺念慮及び自殺行為について、すべての臨床試験で電子版コロンビア自殺評価スケール（eC-SSRS）を用いて評価した。質問票は被験者による自己入力式で、訓練を受けた治験スタッフが評価した。eC-SSRS は自殺念慮及び自殺行為の評価を実施したすべての来院時に用いられた。詳細は ISS-axSpA Section 3.5.1.3、ISS-axSpA Section 4.10 及び Safety Update ISAP-axSpA Section 4.4.8 に示した。

うつの発現については、第 II 相臨床試験で不安及びうつのスクリーニング尺度（HADS）を用いて評価した。第 III 相臨床試験では、規制当局からのフィードバックに基づき、うつのスクリーニング、診断、モニタリング及び重症度測定のための多目的な評価方法である、こころとからだの質問票（PHQ-9）を用いて評価した。詳細は ISS-axSpA Section 3.5.1、ISS-axSpA Section 4.11 及び Safety Update ISAP-axSpA Section 4.4.9 に示した。

1.1.5.6 妊娠検査

妊娠の可能性があるすべての女性被験者に対して、避妊の有無に関わらず、スクリーニング時に血清検査及び各治験実施計画書に規定した他の来院時に血清又は尿検査による妊娠検査を実施した。妊娠は、完了している臨床試験については各 CSR に示し、実施中の臨床試験については安全性データベースからのカットオフデータに含めた。

1.1.5.7 曝露状況

各臨床試験での曝露状況を表 1-4 及び表 1-5 に示した。詳細は ISS-axSpA Section 4.5 に示した。

更新データに関しては、Safety Update ISAP-axSpA Section 4.4.3 に示したとおりに、曝露状況を要約した。

1.1.5.8 曝露期間及びリスク曝露期間の解析

Pool SA1、Pool SA2 及び Pool S3 の曝露期間及びリスク曝露期間の定義は ISS-axSpA Section 4.5.1 に示した。

曝露期間別（4 ヵ月間隔）に要約する際のカテゴリーは、第 III 相臨床試験における導入期間［16 週間（4 ヵ月）］と同じ解析間隔を繰り返すこととした（詳細は ISS-axSpA Section 4.5.2）。

更新データに関しては、Safety Update ISAP-axSpA Section 4.4.3.1.1.1 及び Section 4.4.3.1.1.2 に示したとおりに、曝露期間及びリスク曝露期間の解析結果を要約した。

1.1.6 臨床試験の概要

本概要に示した Pool SA1 及び Pool SA2 のデータは、axSpA を有する被験者を対象に実施した BKZ の臨床試験データを元資料とした。すべての安全性併合解析について、詳細を 1.1.7 項に示した。すべての臨床試験の投与に関する情報は ISS-axSpA Section 2.2 及び ISS-axSpA Section 2.3 に示した。

体軸性脊椎関節炎を有する被験者を対象とした試験

axSpA を対象とした臨床開発プログラムは以下の臨床試験で構成された。

- AS を有する被験者を対象とした第 IIa 相試験（完了：AS0013 試験）
- AS を有する被験者を対象とした第 IIb 相 PBO 対照試験（完了：AS0008 試験）
- AS を有する被験者を対象とした第 IIb 相非盲検継続投与試験（実施中：AS0009 試験）
- nr-axSpA を有する被験者を対象とした第 III 相二重盲検 PBO 対照試験（完了：AS0010 試験）
- AS を有する被験者を対象とした第 III 相二重盲検 PBO 対照試験（完了：AS0011 試験）
- AS0010 試験及び AS0011 試験を完了した被験者を対象とした非盲検継続投与試験（実施中：AS0014 試験）

その他の適応症を対象とした試験

- PsA を有する被験者を対象とした第 IIb 相試験（完了：PA0008 試験）及びその非盲検継続投与試験（完了：PA0009 試験）
- PsA を有する被験者を対象とした第 III 相 PBO 対照試験（完了：PA0011 試験）
- PsA を有する被験者を対象とした第 III 相試験
  - PBO 対照及び実薬（アダリムマブ）参照試験（完了：PA0010 試験）
  - PA0010 試験及び PA0011 試験を完了した被験者を対象とした非盲検継続投与試験（実施中：PA0012 試験）
- 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 PBO 及び実薬対照試験（完了：PS0009 試験）
- 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 PBO 対照試験（完了：PS0013 試験）

- 尋常性乾癬を有する被験者（実施中：PS0014 試験及び PS0015 試験）及び尋常性乾癬を有する韓国人被験者（完了：PS0032 試験）を対象とした試験
- 化膿性汗腺炎を有する被験者を対象とした PBO 対照試験（HS0003 試験及び HS0004 試験）及び HS0003 試験及び HS0004 試験を完了した被験者を対象とした非盲検継続投与試験（HS0005 試験）

更新データは、AS0010 試験及び AS0011 試験（いずれも 52 週間の第 III 相臨床試験）の長期安全性データを含む。いずれの臨床試験もデータカットオフ日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）時点で実施中であり、すべての被験者が 52 週間の治療期間を完了し、一部の被験者が安全性追跡調査期間を継続していた。更新データには、データカットオフ日までに入手した AS0010 試験及び AS0011 試験のすべてのデータに加え、実施中の非盲検継続投与試験である AS0009 試験及び AS0014 試験のデータカットオフ時点のすべてのデータを含めた。安全性の概要を更新するため、これらの第 III 相臨床試験データと、完了した第 II 相臨床試験である AS0008 試験及び AS0013 試験から得たデータを組み合わせた。安全性併合解析対象集団である Pool SA2 については詳細を 1.1.7.1 項に示した。

1.1.6.1 強直性脊椎炎を有する被験者を対象とした第 II 相臨床試験

axSpA を適応症とする BKZ の臨床開発プログラムには、AS を有する被験者を対象とした完了した第 II 相臨床試験が 2 試験［AS0013 試験（第 IIa 相）及び AS0008 試験（第 IIb 相）］及び AS0008 試験を完了した被験者を対象とした実施中の第 IIb 相臨床試験が 1 試験（AS0009 試験）含まれた。

- AS0013 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 ペゴルと比較し評価する、第 IIa 相、多施設共同、医師／被験者盲検、無作為化、並行群間試験であった。
- AS0008 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 及び薬力学を評価する、第 IIb 相、多施設共同、二重盲検、無作為化、PBO 対照、並行群間、用量設定試験であり、第 III 相臨床開発プログラムにおける用量選択及び臨床指標を導くためのものであった。
- AS0009 試験は、AS0008 試験を完了した AS を有する外国人被験者を対象に、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。AS0009 試験では投与開始 2 年後に中間解析を実施した。

試験デザインの詳細は ISS-axSpA Section 2.2.1 及び Section 2.2.2 に示した。

1.1.6.2 体軸性脊椎関節炎を有する被験者を対象とした第 III 相臨床試験（X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎又は強直性脊椎炎）

第 III 相 PBO 対照試験

AS0010 試験及び AS0011 試験は、axSpA（nr-axSpA 又は AS）を有する被験者を対象に、BKZ の有効性及び安全性を評価する第 III 相、多施設共同、二重盲検、無作為化、PBO 対照、並行群間試験であった。投与期間は 16 週間の PBO 対照二重盲検期間及び 36 週間の維持期間で構成された。

AS0010 試験では、以下の条件を満たす成人被験者を参加適格とした。

- ASAS 基準［家族歴及び非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）に対する良好な反応性は含まない］に該当する成人で発症した nr-axSpA を有する者
- スクリーニングの 3 ヵ月以上前から炎症性背部痛を有する者
- 活動性 axSpA の発症年齢が 45 歳未満である者
- スクリーニング及びベースライン時に Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index（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 以上で定義される活動性疾患を有する者
- ASAS/Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials 基準に該当する仙腸関節炎がスクリーニング時の核磁気共鳴画像法（MRI）で認められる、及び／又はスクリーニング時に基準範囲上限値 1.2 倍以上の CRP 上昇（0.6mg/dL 以上又は 6.0mg/L 以上）が認められ、MRI 所見を説明できる別の診断（PsA、広汎性特発性骨増殖症、変形性関節症、硬化性腸骨炎等）又は CRP 上昇を説明できる別の診断（感染症等）がないことから、客観的に炎症を有すると判断される者。MRI 所見が認められない場合は、基準範囲上限値 1.2 倍以上の CRP 上昇（0.6mg/dL 以上又は 6.0mg/L 以上）が認められ、スクリーニング時にヒト白血球抗原-B27（HLA-B27）陽性である者

AS0011 試験では、以下の条件を満たす成人被験者を参加適格とした。

- X 線による所見の記録（中央読影に基づく）、3 ヵ月以上の症状の持続及び発症年齢 45 歳未満等の改訂 NY 基準（1984）により、AS を有すると診断された者
- ベースライン時に 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 以上で定義される中等度～重度の活動性疾患を有する者

申請時データカットオフ（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）時点で、AS0010 試験及び AS0011 試験の 16 週間の二重盲検期間は完了していた。AS0010 試験及び AS0011 試験の申請時データカットオフ時点で、36 週間の維持期間を実施中であった。

試験デザインに関する詳細は AS0010 Week 24 CSR Section 3 及び AS0011 Week 24 CSR Section 3 に記載した。AS0010 試験及び AS0011 試験の試験デザインは、それぞれ ISS-axSpA Section 2.2.3.1 及び ISS-axSpA Section 2.2.3.2 に示した。

すべての被験者が試験を完了後に最終解析を実施し、最終報告書を作成し、安全性更新データと共に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へ提出した。最終報告書には、Week 52 までのすべての有効性及び安全性データ、並びに安全性追跡調査期間のすべてのデータが含まれる。

第 III 相非盲検継続投与試験

AS0014 試験は、先行する第 III 相臨床試験（AS0010 試験及び AS0011 試験）のいずれか 1 試験を完了した本試験に参加適格の axSpA を有する被験者を対象に、BKZ の長期安全性、忍容性及び有効性を評価する実施中の第 III 相、多施設共同、非盲検継続投与試験であった。本試験で被験者は、先行試験の BKZ 用量である BKZ 160mg Q4W 投与を受けた。本試験により、axSpA を有する試験対象集団における BKZ の長期安全性、忍容性及び有効性の継続データを収集することが可能となる。

BKZ の安全性及び曝露の包括的な併合データを提示するため、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に AS0014 試験の中間データをカットオフした。データカットオフ時点で AS0014 試験のデータベースに含められたすべての安全性データを用いて併合し、要約した。

試験デザインに関する詳細は AS0014 Week 16 Japan CSR Section 3 に記載した。試験デザインは ISS-axSpA Section 2.2.4.1 に示した。

安全性更新データのデータカットオフ日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）時点で、AS0014 試験に組み入れられた日本人被験者は 21 例であった（Safety Update-axSpA Table 4.2.2.1j）。AS0014 試験に組み入れられた日本人被験者の結果は 5.9.9 項に示した。

本邦における AS0014 試験の Week 16 中間報告書は、AS0010 試験及び AS0011 試験における BKZ の有効性及び安全性の結果を補完すると共に、1 年間の BKZ 投与及び日本人被験者の自己注射を評価するため、すべての日本人被験者が AS0014 試験の Week 16 来院完了後に作成した。AS0014 Week 16 Japan CSR は M5 項に示した。

1.1.6.3 その他の適応症を対象とした第 II 相及び第 III 相臨床試験の補助的データ

axSpA 以外の適応症を対象とした BKZ の第 II 相及び第 III 相臨床開発プログラムの概要は ISS-axSpA Section 2.3 に示した。本承認申請に用いた他の適応症を対象とした試験の安全性データの概要は 1.1.7.2 項及び ISS-axSpA Table 4-2 に示した。

1.1.7 安全性データ

1.1.7.1 安全性データの併合及び解析方法

本項では、選択した部分集団における安全性を検討すると共に、併合した被験者集団を用いてより高い精度で BKZ の安全性を要約するために実施した安全性併合解析で、第 II 相及び第 III 相臨床試験をどのように併合したかを示し、その概要を表 1-3 に示した。解析及び併合の詳細はそれぞれ ISAP-axSpA Section 4.5 及び ISAP-axSpA Section 3.1.2 に示した。

本概要では、以下のとおり、axSpA を有する被験者の併合解析対象集団のデータに重点を置いて安全性を評価した。

- Pool SA1：主要な安全性併合解析集団であり、nr-axSpA 及び AS の併合した被験者集団を対象に Week 16 までの BKZ の安全性を PBO と比較し要約するために設定した。Pool SA1 は第 III 相 PBO 対照臨床試験（AS0010 試験及び AS0011 試験）の Week 16 までの導入期間で 1 回以上の治験薬投与（BKZ 160mg Q4W 又は PBO）を受けた被験者で構成された。
- Pool SA2：追加の安全性併合解析集団であり、第 II 相臨床試験（AS0008 試験、AS0009 試験及び AS0013 試験）及び第 III 相臨床試験（AS0010 試験、AS0011 試験及び AS0014 試験）で BKZ を投与した被験者で構成された。Pool SA2 では、BKZ の安全性について最も包括的に概観し、axSpA を対象とした第 II 相及び第 III 相臨床試験の導入期間、維持期間及び非盲検継続投与期間を併合した最長の曝露期間における安全性を検討する。

第 III 相臨床試験には nr-axSpA 患者又は AS 患者（AS0010 試験及び AS0011 試験、並びにその非盲検継続投与試験である AS0014 試験）における有効性及び安全性プロファイルを提示するため明確に定義された患者集団を含めた。nr-axSpA 及び AS に関して別々に解析することで、各患者集団の安全性プロファイルに特化した評価を行った。

更に、補助的な安全性併合解析対象集団である Pool S3 が、axSpA、PsA 及び尋常性乾癬を対象とした第 III 相 PBO 対照臨床試験データから、適応症横断的に Week 16 までの BKZ の安全性を PBO と比較し要約するために設定された。Pool S3 の主な用途は、新たに特定される BKZ の副作用の有無についての情報を得ることであり、Pool S3 に基づく要約は、選択された項目のみの補助的な要約となる。

安全性更新データでは、axSpA を対象とした臨床試験の最も包括的な安全性併合解析対象集団である Pool SA2（表 1-3）の要約を更新し、BKZ 投与を受けたすべての axSpA を有する被験者における長期投与及び安全性データを示した。安全性更新データには、安全性更新データカットオフ時点までに入手した第 III 相臨床試験（AS0010 試験及び AS0011 試験、並びに非盲検継続投与試験の AS0014 試験）及び第 II 相継続投与試験（AS0009 試験）のすべてのデータを含めた。Pool SA2 のデータは、これらの更新した第 III 相臨床試験のデータと第 II 相臨床試験（AS0008 試験、AS0009 試験及び AS0013 試験）のデータを組み合わせている。

導入期間のみを併合した Pool SA1 及び Pool S3 については、申請時データカットオフ時点ですべて完了しているため、安全性更新データでは取り上げなかった。

表 1-3　安全性併合解析の概要

併合解析対象集団	併合した臨床試験	併合した投与群	併合した試験期間	併合解析の目的
SA1 ISS-axSpA Section 4.1.1	AS0010 試験 AS0011 試験	・ PBO 群 ・ BKZ 160mg Q4W 群	導入期間 (Week 0～16)	主要な安全性併合解析集団であり、nr-axSpA 及び AS の併合した被験者集団を対象に Week 16 までの BKZ の安全性を PBO と比較し要約する
SA2 ISS-axSpA Section 4.1.2	AS0008 試験 AS0009 試験 AS0010 試験 AS0011 試験 AS0013 試験 AS0014 試験	・ 第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 ・ 第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 ・ 全 BKZ 群 [a]	導入期間 維持期間 非盲検継続投与期間	nr-axSpA 及び AS の併合した被験者集団を対象に BKZ の安全性について最も包括的に概観する
S3 ISS-axSpA Section 4.1.3	AS0010 試験 AS0011 試験 PA0010 試験 PA0011 試験 PS0009 試験 PS0013 試験	リウマチ領域 [b] ・ PBO 群 ・ BKZ 160mg Q4W 群 皮膚領域 [c] ・ PBO 群 ・ BKZ 320mg Q4W 群 全体 ・ PBO 群 ・ 全 BKZ 群	導入期間 (Week 0～16)	BKZ 臨床開発プログラムの第 III 相 PBO 対照臨床試験におけるリウマチ領域（PsA 及び axSpA）及び皮膚領域（尋常性乾癬）の Week 16 までの BKZ の安全性を PBO と比較し要約する。Pool S3 は副作用一覧更新のため用いる

AS：強直性脊椎炎、axSpA：体軸性脊椎関節炎、BKZ：ビメキズマブ、nr-axSpA：X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、PBO：プラセボ、PsA：乾癬性関節炎
a Study participant exposure to other bimekizumab treatment groups was only displayed in the BKZ Total column
b Rheumatology included studies AS0010, AS0011, PA0010, and PA0011
c Dermatology included studies PS0009 and PS0013

1.1.7.2　他の適応症を対象とした試験の補助的データ（併合解析に含まれない試験を含む）

尋常性乾癬を対象とした第 III 相臨床試験（PS0008 試験、PS0009 試験及び PS0013 試験）の CSR は初回承認申請資料 M5.5.3.5 に含めた。

本承認申請時点で実施中の他の適応症を対象とした盲検試験及び非盲検継続投与試験については、安全性データベース（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）から入手した未知で重篤な副作用の疑いを M5.3 項（SUSAR Listing）に一覧として示した。

また、表 1-3 に記述したように、Week 16 までの PBO と比較した BKZ の安全性プロファイルの解釈を裏付けるため、PsA 及び尋常性乾癬を対象とした第 III 相 PBO 対照臨床試験は、axSpA を対象とした第 III 相 PBO 対照臨床試験と共に Pool S3 に併合した。

axSpA 以外の適応症を対象とした試験の安全性データの概要は ISS-axSpA Table 4-2 に示した。

1.1.7.3 日本人被験者を対象とした安全性サブ併合解析対象集団

本邦での承認申請を裏付ける日本人被験者の安全性を検討するため、AS0010 試験、AS0011 試験及び AS0014 試験から入手した安全性データを併合した。AS0008 試験、AS0009 試験及び AS0013 試験には日本人被験者は含まれなかった。

- Pool SA1J：Pool SA1 の安全性サブ併合解析対象集団であり、nr-axSpA 及び AS を有する日本人集団を対象に Week 16 までの BKZ の安全性を PBO と比較し要約するために設定した
- Pool SA2J：Pool SA2 の安全性サブ併合解析対象集団であり、nr-axSpA 及び AS を有する日本人集団を対象に BKZ の長期安全性を要約するために設定した

Pool SA1J 及び Pool SA2J の結果については 5.9 項に示した。

1.1.8 薬物動態及び免疫原性の評価

PK 及び免疫原性の評価の詳細は M2.7.2-axSpA 及び ISI に示した。

Pool SA2 の安全性更新データに基づく PK の更新データは、2.1.11 項並びに M2.7.2-axSpA 2.2.6 項の表 2-6 及び表 2-7（血漿中 BKZ 濃度トラフ値別の有害事象）に示した。

抗 BKZ 抗体及び中和抗体の更新データ並びにそれらの BKZ の安全性プロファイルに及ぼす影響については 2.1.12 項及び ISI Update Section 6.3.2.2.4 に示した。

1.2 体軸性脊椎関節炎を対象とする臨床開発プログラムの全般的な曝露状況

axSpA を対象とした臨床開発プログラムにおける全般的な曝露状況は、ICH E1 ガイドライン（1994 年 10 月）の要件を満たし、BKZ のベネフィット及びリスクの綿密な評価のために十分なデータであった（ISS-axSpA Section 5.1）。

Pool SA1 及び Pool SA2 について曝露状況を要約した（併合に関する詳細は 1.1.7 項）。主要な安全性併合解析対象集団である Pool SA1 は、第 III 相 PBO 対照臨床試験（AS0010 試験及び AS0011 試験）の二重盲検データの併合で構成された。Pool SA1 には、BKZ 160mg Q4W 又は PBO 投与を受けた被験者が含まれた。追加の安全性併合解析対象集団である Pool SA2 は、第 II 相及び第 III 相臨床試験（AS0008 試験、AS0009 試験、AS0010 試験、AS0011 試験、AS0013 試験及び AS0014 試験）で、いずれかの BKZ 用量で投与を受けたすべての被験者のデータで構成された。Pool SA2 では、BKZ の安全性について最も包括的に概観し、axSpA を対象とした第 II 相及び第 III 相臨床試験の導入期間、維持期間及び非盲検継続投与期間を併合した最長の曝露期間における安全性を検討する。

Pool SA1 を用いた 16 週間の導入期間の曝露状況及び Pool SA2 を用いた導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間の曝露状況は想定どおりの結果であり、両併合解析対象集団において安全性を評価するのに十分であった。

1.2.1 Pool SA1

Pool SA1 では、349 例が BKZ 160mg Q4W 投与を受け、このうち 128 例が nr-axSpA を有する被験者であり、221 例が AS を有する被験者であった。237 例が PBO 投与を受け、このうち 126 例が nr-axSpA を有する被験者であり、111 例が AS を有する被験者であった（AS0010 Week 24 CSR Table 7-17、AS0011 Week 24 CSR Table 7-17）。

導入期間の治験薬の曝露期間及びリスク曝露期間（Pool SA1）を表 1-4 に示した。

導入期間の治験薬の曝露期間（中央値）は BKZ 160mg Q4W 群及び PBO 群共に 112.0 日であり、導入期間が 16 週間で計画されたことを反映していた。AS0010 試験及び AS0011 試験では、被験者を BKZ 160mg Q4W 群及び PBO 群に、それぞれ 1：1 及び 2：1 の割合で割り付けたことから、総リスク曝露期間は PBO 群（73.0 人年）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（108.6 人年）で高かった。

表 1-4 導入期間の治験薬の曝露期間及びリスク曝露期間（Pool SA1）

	PBO 群 N=237	BKZ 160mg Q4W 群 N=349
曝露期間 (日)		
n	237	349
平均値 (標準偏差)	109.2 (12.88)	109.4 (12.00)
中央値	112.0	112.0
最小値, 最大値	28, 133	28, 122
総リスク曝露期間 (人年)	73.0	108.6

BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ
Data source: ISS Table 4.1.1

1.2.2 Pool SA2

Pool SA2 は 928 例で構成され、第 III 相臨床試験から含められた被験者は 574 例（244 例が nr-axSpA を有する被験者、330 例が AS を有する被験者）であり、このうち 351 例はデータカットオフ時点で非盲検継続投与試験である AS0014 試験に移行していた。第 II 相臨床試験から含められた被験者は 354 例［303 例が AS0008 試験から含められた被験者（このうち 255 例がデータカットオフ時点で非盲検継続投与試験である AS0009 試験に移行）、51 例が AS0013 試験から含められた被験者］であった（ISS-axSpA Table 4.2.2.1）。

導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間の治験薬の曝露期間及びリスク曝露期間（Pool SA2）を表 1-5 に示した。

全体的に、Pool SA2 の導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間の治験薬の曝露期間は予想されたとおりであり、安全性を評価するのに十分であった。

Pool SA2 では、12 ヵ月以上 BKZ の投与を受けた被験者の数は、第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群、第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群及び全 BKZ 群で、それぞれ 335 例、576 例及び 588 例であった（以下同順）。治験薬の曝露期間（中央値）は、それぞれ 478.0 日、626.0 日及び 617.0 日であっ

た。総リスク曝露期間は、それぞれ 746.8 人年、1700.7 人年及び 1907.5 人年であった（ISS-axSpA Table 4.2.1.1）。

安全性更新データの要約

安全性更新データに新たな被験者は含まれなかった。BKZ の曝露期間が 12 ヵ月以上であった被験者数は、承認申請時の第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 335 例、第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 576 例及び全 BKZ 群 588 例と比較して、更新時はそれぞれ 462 例、703 例及び 715 例であった。総リスク曝露期間は、承認申請時の第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 746.8 人年、第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 1700.7 人年及び全 BKZ 群 1907.5 人年と比較して、更新時はそれぞれ 1002.6 人年、2034.4 人年及び 2241.1 人年であった（表 1-5）。

表 1-5　導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間の治験薬の曝露期間及びリスク曝露期間（Pool SA2、承認申請時及び更新時）

	申請時データ [a]			更新時データ [b]		
	第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=574	第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=848	全 BKZ 群 N=928	第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=574	第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=848	全 BKZ 群 N=928
曝露期間 (日)						
n	574	848	928	574	848	928
平均値 (標準偏差)	461.8 (236.68)	717.0 (503.03)	727.2 (554.04)	617.1 (275.31)	850.8 (508.47)	849.4 (565.58)
中央値	478.0	626.0	617.0	644.5	813.0	785.0
最小値, 最大値	28, 894	17, 1770	5, 1800	28, 1065	17, 1828	5, 1842
曝露期間 (月)						
>0	574 (100)	848 (100)	928 (100)	574 (100)	848 (100)	928 (100)
≥4	534 (93.0)	796 (93.9)	871 (93.9)	553 (96.3)	815 (96.1)	890 (95.9)
≥8	443 (77.2)	692 (81.6)	764 (82.3)	524 (91.3)	773 (91.2)	845 (91.1)
≥12	335 (58.4)	576 (67.9)	588 (63.4)	462 (80.5)	703 (82.9)	715 (77.0)
≥16	286 (49.8)	520 (61.3)	528 (56.9)	348 (60.6)	582 (68.6)	590 (63.6)
≥20	246 (42.9)	477 (56.3)	483 (52.0)	295 (51.4)	526 (62.0)	532 (57.3)
≥24	117 (20.4)	342 (40.3)	349 (37.6)	263 (45.8)	488 (57.5)	495 (53.3)
≥36	0	216 (25.5)	220 (23.7)	0	216 (25.5)	220 (23.7)
≥48	0	112 (13.2)	213 (23.0)	0	207 (24.4)	213 (23.0)
≥60	0	0	1 (0.1)	0	5 (0.6)	24 (2.6)
総曝露期間 (人年)	725.7	1664.7	1847.5	969.7	1975.2	2158.1
総リスク曝露期間 (人年)	746.8	1700.7	1907.5	1002.6	2034.4	2241.1

BKZ：ビメキズマブ

Note: Total study medication duration is a subset of total time at risk excluding non-treated periods.

Note: Treatment groups are defined as follows:

- Phase 3 BKZ 160mg Q4W treatment group includes data from all study participants while treated with bimekizumab 160mg Q4W during AS0010, AS0011, and AS0014.
- Phase 2/3 BKZ 160mg Q4W treatment group includes data from all study participants while treated with bimekizumab 160mg Q4W during the Phase 2 and Phase 3 studies AS0008, AS0013, AS0009, AS0010, AS0011, and AS0014.
- The BKZ Total treatment group includes data from all study participants while treated with any bimekizumab regimen during AS0008, AS0013, AS0009, AS0010, AS0011, and AS0014.

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

b The Safety Update is based on the following data cut-off date: [redacted] 20[redacted].

Data source: ISS Table 4.2.1.1, Safety Update Table 4.2.1.1

1.2.3 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集団及び強直性脊椎炎を有する被験者集団

第 II 相臨床試験（AS0008 試験、AS0009 試験及び AS0013 試験）は、いずれも AS を有する被験者を対象に実施した。一方で、第 III 相臨床試験は、AS0010 試験及び AS0014 試験では nr-axSpA を有する被験者、AS0011 試験及び AS0014 試験では AS を有する被験者を対象に実施した。

第 III 相臨床試験の治験薬の総曝露期間は、nr-axSpA を有する被験者で 284.3 人年及び AS を有する被験者で 441.4 人年であった（以下同順）。総リスク曝露期間は、それぞれ 292.6 人年及び 454.3 人年であった（ISS-axSpA Table 4.2.5）。総曝露期間及び総リスク曝露期間は AS を有する被験者で高く、この結果は、nr-axSpA を有する被験者（244 例）と比較して、AS を有する被験者（684 例）が多かったことを反映していた。

安全性更新データの要約

更新データでは、第 III 相臨床試験の治験薬の総曝露期間は承認申請時と比較して高く、nr-axSpA を有する被験者で 384.2 人年及び AS を有する被験者で 585.5 人年であった。予測されたとおり、更新データでは第 III 相臨床試験の治験薬の総リスク曝露期間は承認申請時と比較して高く、nr-axSpA を有する被験者で 397.6 人年及び AS を有する被験者で 605.0 人年であった（ISS-axSpA Table 4.2.5、Safety Update-axSpA Table 4.2.5）。

1.2.4 被験者の内訳

併合解析では、試験の中止理由として有害事象、効果不十分、追跡不能、同意撤回、治験実施計画書からの逸脱及びその他を含めた。Pool SA1 及び Pool SA2 の被験者の内訳を要約した。Pool SA1 及び Pool SA2 で試験を中止した被験者の割合は小さく、主な中止理由は同様であった。最も多かった中止理由はいずれの併合解析対象集団のいずれの投与群でも同意撤回及び有害事象であった（ISS-axSpA Section 5.2）。

1.2.4.1 Pool SA1

導入期間の被験者の内訳及び中止理由（Pool SA1）を表 1-6 に示した。

Pool SA1 では、349 例が BKZ 160mg Q4W 投与を、237 例が PBO 投与を受けた。全体で、導入期間を完了した被験者の割合は大きく（96.6%）、投与群別では、BKZ 160mg Q4W 群（97.1%）及び PBO 群（95.8%）で同程度であった。試験を中止した被験者の割合は小さく、主な中止理由は、いずれの投与群も同意撤回（BKZ 160mg Q4W 群 0.9%、PBO 群 2.1%）及び有害事象（BKZ 160mg Q4W 群 1.1%、PBO 群 1.3%）であった。これら以外の中止理由で試験を中止した被験者の割合は、いずれの投与群でも小さく、同程度であった（ISS-axSpA Table 1.1）。

表 1-6 導入期間の被験者の内訳及び中止理由（Pool SA1）

	PBO 群 N=237 n (%)	BKZ 160mg Q4W 群 N=349 n (%)	全被験者 N=586 n (%)
導入期間開始例	237 (100)	349 (100)	586 (100)
導入期間完了例	227 (95.8)	339 (97.1)	566 (96.6)
導入期間中止例	10 (4.2)	10 (2.9)	20 (3.4)
中止理由			

	PBO 群 N=237 n (%)	BKZ 160mg Q4W 群 N=349 n (%)	全被験者 N=586 n (%)
有害事象	3 (1.3)	4 (1.1)	7 (1.2)
効果不十分	1 (0.4)	1 (0.3)	2 (0.3)
治験実施計画書からの逸脱	0	0	0
追跡不能	0	0	0
同意撤回	5 (2.1)	3 (0.9)	8 (1.4)
その他	1 (0.4)	2 (0.6)	3 (0.5)

BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ
Note: Details related to “Other” reasons for study discontinuation are provided in ISS Listing 1.1.
Data source: ISS Table 1.1

1.2.4.2 Pool SA2

データカットオフ時点の被験者の内訳及び中止理由（Pool SA2）を表 1-7 に示した。

Pool SA2 の被験者の内訳は、被験者が参加した最後の試験に基づいている。すなわち、先行試験と継続試験の両方（例えば、AS0010 試験と AS0014 試験）に参加した被験者の場合、継続試験での内訳を要約し、先行試験のみに参加した被験者の場合、先行試験での内訳を要約した。

第 II 相臨床試験の AS0008 試験及び AS0013 試験は、データカットオフ時点でいずれも完了していた。

Pool SA2 では、全 BKZ 群に BKZ の投与を 1 回以上受けた 928 例が含まれた。ほとんどの被験者が本承認申請のためのデータカットオフ時点で試験を継続していた。試験を中止した被験者の割合は 16.5%であった（ISS-axSpA Table 1.2.1）。最も多かった中止理由は有害事象（6.9%）であり、次いで同意撤回（6.0%）であった（ISS-axSpA Table 1.2.1）。

安全性更新データの要約

更新データでは、全 BKZ 群の試験を中止した被験者の割合（19.0%）は承認申請時に認められた割合（16.5%）と同程度であった（表 1-7）。更新データで最も多く認められた中止理由は有害事象（7.8%）、次いで同意撤回（7.4%）であり、承認申請時の結果と同様であった。試験を継続していた全 BKZ 群の被験者の割合は、承認申請時に 75.8%であったのに対し更新データカットオフ時点では 50.1%であった。試験を完了した全 BKZ 群の被験者の割合は、承認申請時に 7.8%であったのに対し更新時は 30.9%であった。

表 1-7 データカットオフ時点の被験者の内訳及び中止理由（Pool SA2、承認申請時及び更新時）

	申請時データ [a]			更新時データ [b]		
	第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=574 n (%)	第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=848 n (%)	全 BKZ 群 N=928 n (%)	第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=574 n (%)	第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=848 n (%)	全 BKZ 群 N=928 n (%)
BKZ 投与例	574 (100)	848 (100)	928 (100)	574 (100)	848 (100)	928 (100)
データカットオフ時点の継続例	493 (85.9)	703 (82.9)	703 (75.8)	460 (80.1)	465 (54.8)	465 (50.1)
データカットオフ時点の完了例	16 (2.8)	19 (2.2)	72 (7.8)	35 (6.1)	234 (27.6)	287 (30.9)
データカットオフ時点の中止例	65 (11.3)	126 (14.9)	153 (16.5)	79 (13.8)	149 (17.6)	176 (19.0)
中止理由						
有害事象	23 (4.0)	46 (5.4)	64 (6.9)	26 (4.5)	54 (6.4)	72 (7.8)
効果不十分	8 (1.4)	12 (1.4)	12 (1.3)	8 (1.4)	12 (1.4)	12 (1.3)
治験実施計画書からの逸脱	0	0	0	0	0	0
追跡不能	3 (0.5)	8 (0.9)	11 (1.2)	4 (0.7)	9 (1.1)	12 (1.3)
同意撤回	28 (4.9)	53 (6.3)	56 (6.0)	38 (6.6)	66 (7.8)	69 (7.4)
その他	3 (0.5)	7 (0.8)	10 (1.1)	3 (0.5)	8 (0.9)	11 (1.2)

BKZ：ビメキズマブ

Note: Treatment groups are defined as follows:

- Phase 3 BKZ 160mg Q4W treatment group includes data from all study participants while treated with bimekizumab 160mg Q4W during AS0010, AS0011, and AS0014.
- Phase 2/3 BKZ 160mg Q4W treatment group includes data from all study participants while treated with bimekizumab 160mg Q4W during the Phase 2 and Phase 3 studies AS0008, AS0013, AS0009, AS0010, AS0011, and AS0014.
- The BKZ Total treatment group includes data from all study participants while treated with any bimekizumab regimen during AS0008, AS0013, AS0009, AS0010, AS0011, and AS0014.

Note: If a study participant was in a feeder and a corresponding extension study, then disposition in the extension study is summarized. If a study participant was in only the feeder study as of the data cut, then disposition in the feeder study is summarized.

Note: Details related to “Other” reasons for study discontinuation are provided in ISS Listing 1.2.

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

b The Safety Update is based on the following data cut-off date: [redacted] 20[redacted].

Data source: ISS Table 1.2.1, Safety Update Table 1.2.1

1.3 人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1 選択・除外基準

axSpA を対象とした臨床開発プログラムにおける選択・除外基準は、本承認申請の対象である axSpA 患者集団の特性を反映しており、試験間でほぼ一致していた。臨床開発段階において留意されるように（海外規制当局からの助言とも一致）、第 II 相臨床試験の一部の除外基準及び中止基準は、第 III 相臨床試験のものと比較してより厳しく設定された。これは肝機能検査値上昇及び潜在的薬物性肝障害に関連する基準にも適応された。詳細は各試験の治験実施計画書に示した。

AS0010 試験及び AS0011 試験の選択基準は、ASAS 基準に該当する nr-axSpA を有する被験者又は改訂 NY 基準（1984）を満たす AS を有する被験者を組み入れることで、適切な患者集団を含めることを目的とし、それと共に NSAID で効果不十分であること、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 以上で定義される活動性疾患が認められることとした。

1.3.2 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

Pool SA1 及び Pool SA2 の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を投与群別に示した。データの検討及び併合解析の詳細は ISS-axSpA Section 4.4 及び Safety Update ISAP-axSpA Section 4.2 に示した。

Pool SA1 全体の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は BKZ 160mg Q4W 群及び PBO 群で均衡しており、bDMARD の治療対象となる、標準治療を受けているにも関わらず活動性の axSpA を有する患者集団の特性を反映していた［詳細は axSpA における有効性に関する統合概要（ISE-axSpA Section 5.1.2.1、Section 5.1.2.2）］。すべての臨床試験で選択・除外基準が同様であったことから、Pool SA1 及び Pool SA2 の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性に明らかな違いは認められなかった（ISS-axSpA Section 5.3）。

ベースラインに報告された合併症は、中等度～重度の疾患活動性を有し、疾患の末梢及び関節外徴候による更なる負担が示される可能性のある axSpA の被験者集団の特性と一致していた。

Pool SA1 では、何らかの併用薬を使用していた被験者の割合は BKZ 160mg Q4W 群（95.1%）及び PBO 群（94.1%）で同程度であった。同様に、免疫抑制剤又は NSAID 及び非ステロイド性抗リウマチ薬を使用していた被験者の割合は BKZ 160mg Q4W 群（免疫抑制剤 6.6%、NSAID 及び非ステロイド性抗リウマチ薬 81.7%）及び PBO 群（免疫抑制剤 7.6%、NSAID 及び非ステロイド性抗リウマチ薬 78.1%）で同程度であった。

axSpA を対象とした試験を実施中に、COVID-19 に対するワクチン接種が可能となった。Pool SA2 では、1 回以上の COVID-19 ワクチンを接種した被験者は全 BKZ 群で 34.7%であった。COVID-19 ワクチン接種率は Pool SA1 と比較して Pool SA2 で高く、この結果はこれらの試験を実施中に COVID-19 ワクチンの流通量が増えたことを反映している。

1.3.2.1 Pool SA1

人口統計学的特性（Pool SA1）を表 1-8 に、ベースラインの疾患特性（Pool SA1）を表 1-9 に示した。

全被験者の平均年齢は 39.5 歳（範囲 18～79 歳）で、多くの被験者（68.3%）が 45 歳未満であった。試験参加同意取得時点で 18 歳以下の被験者はいなかった。65～85 歳未満の被験者の割合は小さく（2.9%）、85 歳以上の被験者はいなかった。女性被験者（35.5%）と比較して男性被験者（64.5%）が多く、この結果は、nr-axSpA の有病率は男性と女性で同程度であるのに対し AS の有病率は女性よりも男性で高く、AS を対象とした AS0011 試験の被験者が AS0010 試験の被験者と比較して多く含まれていたことと一致していた。更に、男女比の差は BKZ 160mg Q4W 群及び PBO 群間でも認められ、男性被験者は BKZ 160mg Q4W 群で 66.8%及び PBO 群で 61.2%であり、女性被験者は BKZ 160mg Q4W 群で 33.2%及び PBO 群で 38.8%であった。この結果は、AS0011 試験では被験者を BKZ 160mg Q4W 群及び PBO 群に 2：1 の割合で割り付けたため、PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で被験者の割合が大きくなったことと一致していた。このように、Pool SA1 では、AS0011 試験から含められた BKZ を投与した男性被験者が最も多かった（ISS-axSpA Table 2.1）。

ほとんどの被験者（82.9%）が白人であった。体重の中央値及び BMI の中央値は投与群間で同程度であった。各投与群で、地理的地域別の組入れられた被験者の割合は同程度であった（地理的地域は無作為化の層別因子）。被験者が最も多く組み入れられた地域は東欧（52.4%）であり、次いで西欧（27.8%）であった（ISS-axSpA Table 2.1）。

axSpA の初回発症時の平均年齢は 29.02 歳であり、その後平均 6～7 年で初回診断がつき、初回診断時の平均年齢は 35.38 歳であった。この結果は、axSpA が診断までに長い期間を要することを示している。平均して、試験組入れ時の初回発症からの期間は 11.54 年、初回診断からの期間は 5.18 年であった。

ほとんどの被験者（82.1%）が HLA-B27 陽性であった。HLA-B27 陽性の被験者の割合は BKZ 160mg Q4W 群（84.2%）及び PBO 群（78.9%）で差が認められた。この結果は AS0011 試験では被験者を BKZ 160mg Q4W 群及び PBO 群に 2：1 の割合で割り付けたため、PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で被験者の割合が大きくなったこと、nr-axSpA よりも AS で HLA-B27 陽性率が高かったことと一致していた。

ほとんどの被験者（86.2%）は試験組入れ前に腫瘍壊死因子（TNF）阻害薬による治療を受けていなかった。ベースラインに多くの被験者は、副腎皮質ステロイドの併用なし（92.5%）、鎮痛薬／オピオイドの併用なし（85.2%）又は csDMARD の併用なし（78.2%）であった。最も多く使用された csDMARD はサラゾスルファピリジン（14.7%）であった。

表 1-8　人口統計学的特性（Pool SA1）

		PBO 群 N=237	BKZ 160mg Q4W 群 N=349	全被験者 N=586
年齢 (歳)	n	237	349	586
	平均値	38.8	40.0	39.5
	標準偏差	12.1	11.8	11.9
	中央値	38.0	39.0	39.0
	最小値	18	19	18
	最大値	75	79	79
性別				
男性	n (%)	145 (61.2)	233 (66.8)	378 (64.5)
女性	n (%)	92 (38.8)	116 (33.2)	208 (35.5)
体重 (kg)	n	237	349	586
	平均値	81.50	80.06	80.64
	標準偏差	17.88	18.76	18.41

		PBO 群 N=237	BKZ 160mg Q4W 群 N=349	全被験者 N=586
	中央値	80.50	78.20	79.20
	最小値	41.2	37.0	37.0
	最大値	130.3	159.0	159.0
身長 (cm)	n	237	349	586
	平均値	172.46	172.26	172.34
	標準偏差	10.81	9.59	10.09
	中央値	173.00	172.00	172.55
	最小値	135.0	140.1	135.0
	最大値	204.0	198.0	204.0
BMI (kg/m^2)	n	237	349	586
	平均値	27.38	26.91	27.10
	標準偏差	5.65	5.85	5.77
	中央値	26.33	26.18	26.27
	最小値	17.3	15.2	15.2
	最大値	45.7	56.0	56.0
人種グループ 2				
白人	n (%)	200 (84.4)	286 (81.9)	486 (82.9)
黒人	n (%)	2 (0.8)	2 (0.6)	4 (0.7)
アジア人	n (%)	33 (13.9)	52 (14.9)	85 (14.5)
その他	n (%)	2 (0.8)	9 (2.6)	11 (1.9)
地理的地域				
アジア	n (%)	34 (14.3)	55 (15.8)	89 (15.2)
東欧	n (%)	126 (53.2)	181 (51.9)	307 (52.4)
北米	n (%)	12 (5.1)	15 (4.3)	27 (4.6)
西欧	n (%)	65 (27.4)	98 (28.1)	163 (27.8)

BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ
Note: No study participants were younger than 18 years at date of informed consent.
Data source: ISS Table 2.1

表 1-9　ベースラインの疾患特性（Pool SA1）

		PBO 群 N=237	BKZ 160mg Q4W 群 N=349	全被験者 N=586
axSpA の初回診断からの期間 (年)	平均値	4.56	5.60	5.18
	標準偏差	6.21	7.72	7.16
	中央値	1.95	2.22	2.12
axSpA の初回発症からの期間 (年)	平均値	10.34	12.35	11.54
	標準偏差	8.89	10.52	9.94
	中央値	7.71	9.71	8.82
axSpA の初回診断時の年齢 (歳)	平均値	35.31	35.42	35.38
	標準偏差	11.46	10.80	11.06
	中央値	33.53	34.60	34.24
axSpA の初回発症時の年齢 (歳)	平均値	29.54	28.67	29.02
	標準偏差	8.53	8.40	8.46
	中央値	28.58	28.00	28.00
HLA-B27				
陽性	n (%)	187 (78.9)	294 (84.2)	481 (82.1)
陰性	n (%)	50 (21.1)	55 (15.8)	105 (17.9)
過去の TNF 阻害薬の使用				
あり	n (%)	34 (14.3)	47 (13.5)	81 (13.8)
なし	n (%)	203 (85.7)	302 (86.5)	505 (86.2)
csDMARD の併用 [a]				
あり	n (%)	51 (21.5)	77 (22.1)	128 (21.8)
なし	n (%)	186 (78.5)	272 (77.9)	458 (78.2)
副腎皮質ステロイドの併用 [a, b]				
あり	n (%)	22 (9.3)	22 (6.3)	44 (7.5)

		PBO 群 N=237	BKZ 160mg Q4W 群 N=349	全被験者 N=586
なし	n (%)	215 (90.7)	327 (93.7)	542 (92.5)
鎮痛薬/オピオイドの併用 [a]				
あり	n (%)	37 (15.6)	50 (14.3)	87 (14.8)
なし	n (%)	200 (84.4)	299 (85.7)	499 (85.2)

axSpA：体軸性脊椎関節炎、BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ
Note: No study participants were younger than 18 years at date of informed consent.
a Baseline: concomitant medications ongoing at baseline.
b Only oral forms were considered.
Data source: ISS Table 2.1

1.3.2.2 Pool SA2

Pool SA1 と Pool SA2 で人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は同様であった（ISS-axSpA Table 2.1、ISS-axSpA Table 2.2）。

Pool SA2 の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、各投与群間でわずかに差が認められたものの、おおむね一致していた（ISS-axSpA Table 2.2）。人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性に投与群間で 5%超の差があったものを以下に示す。

- 東欧で組み入れられた被験者の割合は、第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群（52.4%）と比較して第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群（64.0%）で大きかった。
- 第 III 相臨床試験は治験実施医療機関にアジアを含んでいたため、アジア人被験者の割合は、第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群（9.9%）と比較して第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群（14.6%）で大きく、白人被験者の割合は、第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群（88.0%）と比較して第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群（82.9%）で小さかった。
- 女性被験者の割合は第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群（28.5%）と比較して第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群（35.2%）で大きく、この結果は、第 III 相臨床試験である AS0010 試験は nr-axSpA を有する被験者を対象としており（一方で第 II 相臨床試験はすべて AS を有する被験者を対象としていた）、nr-axSpA の有病率は男女で同程度であるのに対し、AS の有病率は女性と比較して男性で高いことによるものである。

全体的に、Pool SA2 のベースラインの疾患特性は、生物学的製剤による治療対象となる axSpA 患者集団の特性を反映していた。

安全性更新データの要約

予測されたとおり、更新データでは、Pool SA2 の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は承認申請時の結果と同様であった（ISS-axSpA Table 2.2、Safety Update-axSpA Table 2.2）。

1.3.3 既往歴及び合併症

ベースラインに報告された合併症は、中等度～重度の疾患活動性を有し、疾患の末梢及び関節外徴候による更なる負担が示される可能性のある患者集団の特性と一致していた（ISS-axSpA Section 5.3.2）。

1.3.3.1 Pool SA1

Pool SA1 では、ほとんどの被験者（BKZ 160mg Q4W 群で 93.7%、PBO 群で 91.1%）でベースラインに既往歴又は合併症が認められた（ISS-axSpA Table 3.1.1）。

- 全被験者でベースラインに多く報告された SOC 別の既往歴／合併症は「筋骨格系および結合組織障害」64.5%、「感染症および寄生虫症」29.7%、「代謝および栄養障害」28.5%、「胃腸障害」26.1%、「血管障害」23.4%、「眼障害」22.4%、「皮膚および皮下組織障害」17.2%、「傷害、中毒および処置合併症」16.4%、「免疫系障害」14.7%であった。ベースラインの SOC 別の既往歴／合併症の罹患率は BKZ 160mg Q4W 群と PBO 群でおおむね同程度であった（ISS-axSpA Table 3.1.1）。
- 全被験者でベースラインに 5%以上報告された PT 別の既往歴／合併症は、腱炎（27.5%）、関節炎（22.4%）、高血圧（20.5%）、末梢関節炎（15.7%）、ぶどう膜炎（12.3%）、ビタミン D 欠乏（8.2%）、季節性アレルギー（7.5%）、乾癬（7.0%）、変形性関節症（6.8%）、胃食道逆流性疾患（6.7%）、指炎（6.5%）、潜伏結核（6.3%）、高コレステロール血症（6.0%）、喘息（5.8%）、肥満（5.6%）、うつ病（5.5%）及び薬物過敏症（5.1%）であった（ISS-axSpA Table 3.1.1）。
- 全被験者のうち 4 例（BKZ 160mg Q4W 群及び PBO 群共に各 2 例）にコロナウイルス感染（0.7%）の既往歴が報告された。BKZ 160mg Q4W 群の 1 例にコロナウイルス検査陽性（0.2%）の既往歴が報告された（ISS-axSpA Table 3.1.1）。
- 事前に定義した既往歴／合併症のうち、全被験者でベースラインに多く報告された axSpA の末梢及び関節外徴候は、末梢関節炎（38.6%）、腱炎（29.2%）及びぶどう膜炎（16.6%）であった。これらの事前に定義した既往歴／合併症のベースラインの SOC 別の罹患率は BKZ 160mg Q4W 群及び PBO 群でおおむね同程度であったが、ぶどう膜炎のみ投与群間でわずかな差が認められた（BKZ 160mg Q4W 群 14.9%、PBO 群 19.0%）（ISS-axSpA Table 3.1.2）。

1.3.3.2 Pool SA2

Pool SA2 では、ほとんどの被験者（全 BKZ 群で 89.5%）でベースラインに既往歴又は合併症が認められた（ISS-axSpA Table 3.2.1）。

- 全 BKZ 群でベースラインに多く報告された SOC 別の既往歴／合併症は「筋骨格系および結合組織障害」54.6%、「胃腸障害」27.0%、「感染症および寄生虫症」26.5%、「代謝および栄養障害」26.7%、「血管障害」25.6%、「眼障害」20.0%、「傷害、中毒および処置合併症」15.5%、「免疫系障害」14.0%及び「皮膚および皮下組織障害」13.6%であった（ISS-axSpA Table 3.2.1）。
- 全 BKZ 群でベースラインに 5%以上報告された PT 別の既往歴／合併症は、高血圧（22.4%）、腱炎（17.7%）、関節炎（14.5%）、ぶどう膜炎（9.8%）、末梢関節炎（9.8%）、ビタミン D 欠乏（8.2%）、季節性アレルギー（6.5%）、乾癬（5.3%）、変形性関節症（7.5%）、背部痛（6.3%）、肥満（6.0%）、高コレステロール血症（5.8%）、喘息（5.4%）、薬物過敏症（5.3%）及び胃食道逆流性疾患（5.0%）であった（ISS-axSpA Table 3.2.1）。

- 事前に定義した既往歴／合併症のうち、全 BKZ 群でベースラインに多く報告された axSpA の末梢及び関節外徴候は、末梢関節炎（31.4%）、腱炎（18.1%）及びぶどう膜炎（14.5%）であった。

安全性更新データの要約

- 更新データでは、Pool SA2 の被験者に認められた既往歴又は合併症は承認申請時と同様であり、axSpA 患者集団から予測されるものと一致していた（ISS-axSpA Table 3.2.1、Safety Update-axSpA Table 3.2.1）。

1.3.4 併用薬

併用薬の要約は ISS-axSpA Section 5.3.4 に示した。

1.3.4.1 Pool SA1

いずれかの投与群で被験者の 5%以上が使用していた axSpA に対する PT 別の主な併用薬（csDMARD、NSAID 及びステロイド）（Pool SA1）を表 1-10 に示した。

第 III 相臨床試験で何らかの併用薬を使用していた被験者の割合は、BKZ 160mg Q4W 群（95.1%）及び PBO 群（94.1%）で同程度であった。免疫抑制剤を使用していた被験者の割合は、BKZ 160mg Q4W 群（6.6%）及び PBO 群（7.6%）で同程度であった。同様に、NSAID 及び非ステロイド性抗リウマチ薬を使用していた被験者の割合は、BKZ 160mg Q4W 群（81.7%）及び PBO 群（78.1%）で同程度であった（ISS-axSpA Table 3.3.1）。

表 1-10 いずれかの投与群で被験者の 5%以上が使用していた axSpA に対する PT 別の主な併用薬（Pool SA1）

WHO-DD (2021 年 3 月) 解剖学的メイングループ (レベル 1) 薬理学的サブグループ (レベル 3) 基本語 (PT)	PBO 群 N=237 n (%)	BKZ 160mg Q4W 群 N=349 n (%)
すべての併用薬	223 (94.1)	332 (95.1)
Antineoplastic and immunomodulating agents	18 (7.6)	23 (6.6)
Immunosuppressants	18 (7.6)	23 (6.6)
Methotrexate	12 (5.1)	21 (6.0)
Musculo-skeletal system	189 (79.7)	291 (83.4)
Intestinal antiinflammatory agents	1 (0.4)	4 (1.1)
Sulfasalazine	0	3 (0.9)
Antiinflammatory and antirheumatic products, non-steroids	185 (78.1)	285 (81.7)
Meloxicam	29 (12.2)	51 (14.6)
Sulfasalazine	34 (14.3)	51 (14.6)
Etoricoxib	38 (16.0)	47 (13.5)
Celecoxib	18 (7.6)	33 (9.5)
Diclofenac sodium	20 (8.4)	32 (9.2)
Diclofenac	12 (5.1)	23 (6.6)
Naproxen	12 (5.1)	21 (6.0)
Ibuprofen	14 (5.9)	17 (4.9)
Aceclofenac	17 (7.2)	10 (2.9)
Nervous system	52 (21.9)	80 (22.9)
Other analgesic and antipyretics	22 (9.3)	28 (8.0)
Paracetamol	13 (5.5)	9 (2.6)
Systemic hormonal preparations, excl. sex hormones and insulins	36 (15.2)	37 (10.6)
Corticosteroids for systemic use, plain	25 (10.5)	26 (7.4)

WHO-DD (2021 年 3 月) 解剖学的メイングループ (レベル 1) 薬理学的サブグループ (レベル 3) 基本語 (PT)	PBO 群 N=237 n (%)	BKZ 160mg Q4W 群 N=349 n (%)
Methylprednisolone	14 (5.9)	14 (4.0)

BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ、WHO-DD：World Health Organization Drug Dictionary
Note: Concomitant medications are medications taken at least 1 day in common with the study medication dosing period.
Note: n=number of study participants reporting at least 1 concomitant medication within Anatomical Main Group/Pharmacological subgroup/PT
Data source: ISS Table 3.3.1

1.3.4.2 Pool SA2

全 BKZ 群の 5%以上が使用していた axSpA に対する PT 別の主な併用薬（csDMARD、NSAID 及びステロイド）（Pool SA2）を表 1-11 に示した。

Pool SA2 の全 BKZ 群では、何らかの併用薬を使用していた被験者の割合は 97.1%であり、Pool SA1 の割合と同程度であった。使用していた併用薬（PT 別）は Pool SA1 と同様であったが、トジナメラン及び paracetamol を使用していた被験者の割合は、Pool SA1 の BKZ 160mg Q4W 群（3.4%及び 2.6%）と比較して Pool SA2 の全 BKZ 群（25.2%及び 18.0%）で大きかった。いくつかの追加併用薬（ナイスタチン、パントプラゾール、フルコナゾール、amoxicillin trihydrate、アジスロマイシン、葉酸、etoricoxib、ジクロフェナク、ニメスリド）が Pool SA2 では被験者の 5%以上が使用していたとして報告されたが、Pool SA1 では報告されなかった。この結果は Pool SA2 で曝露期間が長くなることから想定されたことであった（ISS-axSpA Table 3.3.2）。

axSpA を対象とした試験を実施中に、COVID-19 に対するワクチン接種が可能となった。Pool SA1 では、COVID-19 ワクチン接種率は BKZ 160mg Q4W 群で 7.4%、PBO 群で 8.9%であった（ISS-axSpA Table 3.3.1.1）。Pool SA2 ではワクチン接種率が上昇し、全 BKZ 群で 34.7%であった（ISS-axSpA Table 3.3.2.1）。この結果はこれらの試験を実施中に COVID-19 ワクチンの可用性が高まったことを反映している。COVID-19 ワクチンに関する詳細は ISS-axSpA Section 5.3.4.3 に示した。

安全性更新データの要約

更新データでは、併用薬の使用は承認申請時と同様であり、axSpA 患者集団から予測されるものと一致していた（表 1-11）。全 BKZ 群の COVID-19 ワクチン接種を受けた被験者の割合は 38.9%であり、承認申請時の割合（34.7%）と同程度であった（ISS-axSpA Table 3.3.2.1、Safety Update-axSpA Table 3.3.2.1）。

表 1-11　全 BKZ 群の 5%以上が使用していた axSpA に対する PT 別の主な併用薬（Pool SA2、承認申請時及び更新時）

WHO-DD (2021 年 3 月) 解剖学的メイングループ (レベル 1) 薬理学的サブグループ (レベル 3) 基本語 (PT)	申請時データ [a]			更新時データ [b]		
	第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=574 n (%)	第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=848 n (%)	全 BKZ 群 N=928 n (%)	第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=574 n (%)	第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=848 n (%)	全 BKZ 群 N=928 n (%)
すべての併用薬	552 (96.2)	826 (97.4)	901 (97.1)	555 (96.7)	829 (97.8)	904 (97.4)
Antineoplastic and immunomodulating agents	47 (8.2)	73 (8.6)	78 (8.4)	47 (8.2)	76 (9.0)	81 (8.7)
Immunosuppressants	46 (8.0)	71 (8.4)	76 (8.2)	46 (8.0)	74 (8.7)	79 (8.5)
Methotrexate	36 (6.3)	57 (6.7)	62 (6.7)	36 (6.3)	58 (6.8)	63 (6.8)
Musculo-skeletal system	484 (84.3)	741 (87.4)	798 (86.0)	488 (85.0)	745 (87.9)	802 (86.4)
Antiinflammatory and antirheumatic products, non-steroids	476 (82.9)	730 (86.1)	787 (84.8)	479 (83.4)	733 (86.4)	790 (85.1)
Meloxicam	81 (14.1)	150 (17.7)	168 (18.1)	80 (13.9)	149 (17.6)	167 (18.0)
Sulfasalazine	87 (15.2)	135 (15.9)	139 (15.0)	89 (15.5)	137 (16.2)	141 (15.2)
Celecoxib	54 (9.4)	69 (8.1)	72 (7.8)	56 (9.8)	71 (8.4)	74 (8.0)
Etoricoxib	90 (15.7)	102 (12.0)	104 (11.2)	92 (16.0)	105 (12.4)	107 (11.5)
Diclofenac sodium	60 (10.5)	96 (11.3)	107 (11.5)	63 (11.0)	99 (11.7)	110 (11.9)
Ibuprofen	49 (8.5)	80 (9.4)	87 (9.4)	59 (10.3)	90 (10.6)	97 (10.5)
Diclofenac	36 (6.3)	60 (7.1)	65 (7.0)	38 (6.6)	63 (7.4)	68 (7.3)
Naproxen	39 (6.8)	58 (6.8)	60 (6.5)	39 (6.8)	58 (6.8)	60 (6.5)
Nimesulide	24 (4.2)	55 (6.5)	57 (6.1)	24 (4.2)	55 (6.5)	57 (6.1)
Aceclofenac	30 (5.2)	39 (4.6)	40 (4.3)	31 (5.4)	40 (4.7)	41 (4.4)
Nervous system	212 (36.9)	336 (39.6)	359 (38.7)	247 (43.0)	377 (44.5)	400 (43.1)
Opioids	67 (11.7)	97 (11.4)	108 (11.6)	74 (12.9)	105 (12.4)	116 (12.5)
Paracetamol; tramadol hydrochloride	27 (4.7)	39 (4.6)	45 (4.8)	30 (5.2)	42 (5.0)	48 (5.2)
Other analgesics and antipyretics	135 (23.5)	231 (27.2)	246 (26.5)	173 (30.1)	275 (32.4)	290 (31.3)
Paracetamol	93 (16.2)	158 (18.6)	167 (18.0)	115 (20.0)	187 (22.1)	196 (21.1)
Systemic hormonal preparation, excl. sex hormones and insulins	94 (16.4)	154 (18.2)	163 (17.6)	103 (17.9)	165 (19.5)	174 (18.8)
Corticosteroids for systemic use, plain	76 (13.2)	127 (15.0)	131 (14.1)	85 (14.8)	138 (16.3)	142 (15.3)
Methylprednisolone	34 (5.9)	56 (6.6)	57 (6.1)	36 (6.3)	59 (7.0)	60 (6.5)

BKZ：ビメキズマブ、WHO-DD：World Health Organization Drug Dictionary
Note: Concomitant medications are medications taken at least 1 day in common with the study medication dosing period.
Note: n=number of study participants reporting at least 1 concomitant medication within Anatomical Main Group/Pharmacological subgroup/PT
a The original submission is based on the following data cut-off date: [redacted].
b The Safety Update is based on the following data cut-off date: [redacted].
Data source: ISS Table 3.3.2, Safety Update Table 3.3.2

2. 有害事象

第 II 相臨床試験は AS を有する被験者を対象に実施した。第 III 相臨床試験には、nr-axSpA 患者（AS0010 試験及び非盲検継続投与試験の AS0014 試験）又は AS 患者（AS0011 試験及び非盲検継続投与試験の AS0014 試験）における有効性及び安全性プロファイルを提示するため両患者集団を含めた。

nr-axSpA 及び AS を有する被験者から得た安全性データを併合し、安全性併合解析を実施した。この 2 つの患者集団を併合することで、被験者数を増やし、nr-axSpA と AS が同じ疾患スペクトラムに属することを考慮した医学的に重要な検討が可能となった。特定の要約に関しては、nr-axSpA と AS の各患者集団別でも示した。

2.1 有害事象の解析

axSpA を対象とした BKZ の臨床開発プログラムでは、安全性を十分に解析するため、併合解析及び個々の試験の安全性データを検討した。併合解析の詳細を 1.1.7.1 項に示した。併合しなかった試験のうち ISS-axSpA で安全性解析を実施した試験の概要は ISS-axSpA Section 4.2 に示した。

本項は、有害事象を SOC、HLT 及び PT 別に評価するため以下の各項で構成される；有害事象の概要（2.1.1 項）、比較的よくみられる有害事象（2.1.2 項）、曝露期間別の有害事象（2.1.3 項）、重症度別の有害事象（2.1.4 項）、治験薬と関連ありと判断された有害事象（2.1.5 項）、副作用（2.1.6 項）、死亡（2.1.7 項）、重篤な有害事象（2.1.8 項）、試験中止に至った有害事象（2.1.9.1 項）、その他の注目すべき有害事象（2.1.9.2 項）、器官別又は症候群別有害事象の解析（2.1.10 項）、血漿中 BKZ 濃度トラフ値の四分位別の有害事象（2.1.11 項）、抗 BKZ 抗体及び中和抗体の発現状況別の有害事象（2.1.12 項）、その他の有害事象の解析（2.1.13 項）。

本概要で検討した有害事象の併合解析について表 1-3 に示した。安全性の併合解析では、主に、16 週間の PBO 対照安全性併合解析対象集団（Pool SA1）及び axSpA を有する被験者集団における BKZ の安全性について最も包括的に概観する安全性併合解析対象集団（Pool SA2）の 2 つの併合解析対象集団を用いて有害事象を評価した。補助的な安全性併合解析対象集団である Pool S3 の解析結果を 2.1.6 項（副作用）及び 2.1.13 項（その他の有害事象の解析）に示した。

安全性更新データの有害事象の併合解析では、axSpA を対象とした臨床開発プログラムにおいて最も包括的であり、BKZ を投与したすべての被験者を含む Pool SA2 を用いて評価した。

2.1.1 有害事象の概要

全体の安全性データは、BKZ の作用機序及び試験対象集団から想定されるものであった（ISS-axSpA Section 2.1.1）。axSpA を有する被験者に BKZ 160mg Q4W を投与した時の忍容性は良好であり、Pool SA1 及び Pool SA2 では試験中止に至った有害事象の発現率は低かった。尋常性乾癬を有する被験者の結果と一致する BKZ の安全性プロファイルが認められ、新たな安全性に関わる懸念又はシグナルは認められなかった。継続投与においても安全性プロファイルは変わらず維持され、試験を中止した被験者の割合は小さかった。

2.1.1.1 Pool SA1

導入期間の有害事象の概要（Pool SA1）を表 2-1 に示した。

導入期間の有害事象発現率は PBO 群（50.2%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（57.3%）で高かった（ISS-axSpA Table 5.1.1）。重篤な有害事象発現率は全体的に低く、BKZ 160mg Q4W 群（1.1%）と PBO 群（0.8%）で同程度であった。同様に、試験中止に至った有害事象発現率も全体的に低く、BKZ 160mg Q4W 群（2.3%）と PBO 群（2.1%）で同程度であった。高度の有害事象発現率は全体的に低く、BKZ 160mg Q4W 群（0.9%）及び PBO 群（0.4%）で同程度であった。治験薬と関連ありと判断された有害事象発現率は PBO 群（15.6%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（27.8%）で高かった。

Pool SA1 では死亡の報告はなかった。

表 2-1　導入期間の有害事象の概要（Pool SA1）

	PBO 群 N=237 100 人年=0.73 n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)	BKZ 160mg Q4W 群 N=349 100 人年=1.09 n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)
すべての有害事象	119 (50.2) [268] 237.5 (196.8, 284.2)	200 (57.3) [510] 304.2 (263.5, 349.4)
重篤な有害事象	2 (0.8) [3] 2.8 (0.3, 9.9)	4 (1.1) [4] 3.7 (1.0, 9.5)
試験中止に至った有害事象	5 (2.1) [5] 6.9 (2.2, 16.1)	8 (2.3) [8] 7.4 (3.2, 14.6)
治験薬の投与中止に至った有害事象	5 (2.1) [5] 6.9 (2.2, 16.1)	9 (2.6) [9] 8.4 (3.8, 15.9)
治験薬と関連ありと判断された有害事象	37 (15.6) [81] 56.5 (39.8, 77.9)	97 (27.8) [214] 109.5 (88.8, 133.6)
高度の有害事象	1 (0.4) [1] 1.4 (0.0, 7.6)	3 (0.9) [4] 2.8 (0.6, 8.1)
すべての死亡 (死亡に至った有害事象)	0	0

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、EAIR：曝露期間で補正した 100 人年あたりの有害事象発現率、PBO：プラセボ、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
Note: n=number of study participants reporting at least 1 TEAE in that category.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE in that category.
Note: EAIR=incidence of new cases per 100 participant-years and associated 95% CI.
Data sources: ISS Table 5.1.1, ISS Table 5.1.2, ISS Table 5.1.3, ISS Table 5.1.4.1, ISS Table 5.1.4.2, ISS Table 5.1.5, ISS Table 5.1.6, ISS Table 5.1.7

2.1.1.2　Pool SA2

導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間の有害事象の概要（Pool SA2）を表 2-2 に示した。

Pool SA1 と Pool SA2 の安全性データを比較した結果、すべての有害事象、試験中止に至った有害事象及び治験薬と関連ありと判断された有害事象の曝露期間で補正した発現率に、曝露期間の延長に伴う上昇は認められなかった。Pool SA2 の第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群と Pool SA1 の BKZ 160mg Q4W 群の曝露期間で補正した発現率を比較した結果、曝露期間の延長に伴い、重篤な有害事象及び高度の有害事象の発現率にわずかな上昇が認められた。

導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間では、全 BKZ 群のほとんどの被験者（85.6%、曝露期間で補正した発現率 155.6/100 人年）が有害事象を発現した（ISS-axSpA Table 5.2.1、ISS-axSpA Table 5.2.2）。重篤な有害事象（5.6/100 人年、ISS-axSpA Table 5.2.3）、試験中止に至った有害事象（3.4/100 人年、ISS-axSpA Table 5.2.4.1）、高度の有害事象（3.6/100 人年、ISS-axSpA Table 5.2.6）の発現率は全体的に低かった。約半数の被験者（45.4%、33.7/100 人年、ISS-axSpA

Table 5.2.7）が治験薬と関連ありと判断された有害事象を発現した。Pool SA2 では 2 例の死亡が報告され、いずれも第 II 相臨床試験での発現であった（ISS-axSpA Table 5.2.5）。

安全性更新データの要約

更新データでは、有害事象発現率は承認申請時と比較して高く（表 2-2）、この結果は全 BKZ 群の曝露期間の延長及びそれに伴う総リスク曝露期間の上昇（承認申請時に 1907.5 人年であったのに対し更新データでは 2241.1 人年、表 1-5）から想定されたことであった。

有害事象カテゴリー別の曝露期間で補正した発現率は、承認申請時と比較して更新時で同程度又は低く、BKZ の曝露期間の延長に伴う発現リスクの上昇は示唆されなかった。

表 2-2 導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間の有害事象の概要（Pool SA2、承認申請時及び更新時）

	申請時データ [a]			更新時データ [b]		
	第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=574 100 人年=7.47 n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)	第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=848 100 人年=17.01 n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)	全 BKZ 群 N=928 100 人年=19.07 n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)	第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=574 100 人年=10.03 n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)	第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=848 100 人年=20.34 n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)	全 BKZ 群 N=928 100 人年=22.41 n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)
すべての有害事象	465 (81.0) [2100] 166.8 (152.0, 182.7)	720 (84.9) [3528] 142.4 (132.1, 153.1)	794 (85.6) [4168] 155.6 (145.0, 166.8)	495 (86.2) [2750] 155.7 (142.2, 170.0)	752 (88.7) [4287] 136.9 (127.3, 147.0)	826 (89.0) [4927] 149.7 (139.7, 160.3)
重篤な有害事象	39 (6.8) [42] 5.4 (3.9, 7.4)	88 (10.4) [104] 5.5 (4.4, 6.8)	100 (10.8) [125] 5.6 (4.6, 6.8)	47 (8.2) [52] 4.9 (3.6, 6.5)	97 (11.4) [117] 5.1 (4.1, 6.2)	109 (11.7) [138] 5.2 (4.3, 6.3)
試験中止に至った有害事象	23 (4.0) [23] 3.1 (2.0, 4.7)	47 (5.5) [50] 2.8 (2.0, 3.7)	64 (6.9) [69] 3.4 (2.6, 4.3)	26 (4.5) [26] 2.6 (1.7, 3.8)	54 (6.4) [57] 2.7 (2.0, 3.5)	71 (7.7) [76] 3.2 (2.5, 4.0)
治験薬の投与中止に至った有害事象	27 (4.7) [27] 3.7 (2.4, 5.3)	52 (6.1) [58] 3.1 (2.3, 4.0)	69 (7.4) [77] 3.7 (2.8, 4.6)	30 (5.2) [30] 3.0 (2.0, 4.3)	59 (7.0) [65] 2.9 (2.2, 3.8)	76 (8.2) [84] 3.4 (2.7, 4.3)
治験薬と関連ありと判断された有害事象	239 (41.6) [702] 43.8 (38.5, 49.8)	365 (43.0) [1039] 31.1 (28.0, 34.5)	421 (45.4) [1235] 33.7 (30.5, 37.0)	265 (46.2) [906] 38.4 (33.9, 43.3)	393 (46.3) [1253] 28.9 (26.1, 31.9)	450 (48.5) [1449] 31.4 (28.6, 34.4)
高度の有害事象	29 (5.1) [35] 4.0 (2.7, 5.7)	59 (7.0) [76] 3.6 (2.7, 4.6)	66 (7.1) [88] 3.6 (2.8, 4.6)	34 (5.9) [44] 3.5 (2.4, 4.9)	66 (7.8) [91] 3.4 (2.6, 4.3)	73 (7.9) [103] 3.4 (2.7, 4.3)
すべての死亡 (死亡に至った有害事象) [c]	0	2 (0.2) [2] 0.1 (0.0, 0.4)	2 (0.2) [2] 0.1 (0.0, 0.4)	0	3 (0.4) [3] 0.1 (0.0, 0.4)	3 (0.3) [3] 0.1 (0.0, 0.4)
死亡 (死亡に至った治験薬投与後に発現した有害事象)	0	2 (0.2) [2] 0.1 (0.0, 0.4)	2 (0.2) [2] 0.1 (0.0, 0.4)	0	3 (0.4) [3] 0.1 (0.0, 0.4)	3 (0.3) [3] 0.1 (0.0, 0.4)

AE：有害事象、BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、EAIR：曝露期間で補正した 100 人年あたりの有害事象発現率、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象

Note: n=number of study participants reporting at least 1 TEAE in that category.

Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE in that category.

Note: EAIR=incidence of new cases per 100 participant-years and associated 95% CI.

Note: Treatment groups are defined as follows:

- Phase 3 BKZ 160mg Q4W treatment group includes data from all study participants while treated with bimekizumab 160mg Q4W during AS0010, AS0011, and AS0014
- Phase 2/3 BKZ 160mg Q4W treatment group includes data from all study participants while treated with bimekizumab 160mg Q4W during the Phase 2 and Phase 3 studies AS0008, AS0013, AS0009, AS0010, AS0011, and AS0014.
- The BKZ Total treatment group includes data from all study participants while treated with any bimekizumab regimen during AS0008, AS0013, AS0009, AS0010, AS0011, and AS0014.

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

b The Safety Update is based on the following data cut-off date: [redacted] 20[redacted].

c Note that EAIRs from the “All deaths (AEs leading to death)” line were not calculated and were replicated from the “Deaths (TEAEs leading to death)” row.

Data sources: ISS Table 5.2.1, ISS Table 5.2.2, ISS Table 5.2.3, ISS Table 5.2.4.1, ISS Table 5.2.4.2, ISS Table 5.2.5, ISS Table 5.2.6, ISS Table 5.2.7, Safety Update Table 5.2.1, Safety Update Table 5.2.2, Safety Update Table 5.2.3, Safety Update Table 5.2.4.1, Safety Update Table 5.2.4.2, Safety Update Table 5.2.5, Safety Update Table 5.2.6, Safety Update Table 5.2.7

2.1.1.3 COVID-19 世界的流行の時期別の有害事象の概要

COVID-19 世界的流行の報告された有害事象への影響の可能性を評価するため、COVID-19 世界的流行［2020 年 3 月 11 日を流行開始日とし、終息宣言の公式発表（現時点で未確定）までと定義］の時期別に有害事象を解析した。世界的流行前と流行中で治験薬の曝露量に差があることを考慮して、曝露期間で補正した発現率を用いて比較した。

全体的に、COVID-19 世界的流行は axSpA を対象とした臨床開発プログラムの BKZ の安全性プロファイルに重要な影響を及ぼさなかった。

導入期間（Pool SA1）に、SOC 別の有害事象発現率で最も顕著な差が認められたのは「感染症および寄生虫症」であった。SOC「感染症および寄生虫症」の発現率は、PBO 群では世界的流行中（曝露期間で補正した発現率 90.0/100 人年）と流行前（92.0/100 人年）で同程度であったのに対し、BKZ 160mg Q4W 群では流行前（137.3/100 人年）と比較して流行中（105.9/100 人年）で低くなった（ISS-axSpA Table 5.1.19.1）。SOC「感染症および寄生虫症」に該当する PT の発現率は、いずれの投与群でも流行前と比較して流行中で低くなる傾向が認められた。

導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間（Pool SA2）では、全 BKZ 群の有害事象発現率は世界的流行中（曝露期間で補正した発現率 115.5/100 人年）と比較して流行前（167.4/100 人年）で高かった（ISS-axSpA Table 5.2.22.1）。全 BKZ 群では、SOC「感染症および寄生虫症」の発現率は、流行前（69.1/100 人年）と比較して流行中（48.2/100 人年）で低かった（ISS-axSpA Table 5.2.22.1）。SOC「感染症および寄生虫症」に該当する PT のほとんどが流行前と比較して流行中で発現率が低くなったが、一部の PT は明確な結論を導くには報告数が少なかった。HLT「上気道感染」で重要な影響が認められ、流行前の発現率は 32.4/100 人年であったのに対し、流行中の発現率は 17.6/100 人年であった。

この結果は、隔離、マスク着用、ソーシャル・ディスタンス及びその他の世界的流行軽減措置による影響を反映していると考えられる。

安全性更新データの要約

更新データでは、COVID-19 世界的流行中の全 BKZ 群の曝露期間で補正した発現率（すべての有害事象、SOC「感染症および寄生虫症」及び HLT「上気道感染」）は、それぞれ 112.3、49.0 及び 17.9/100 人年であり、承認申請時（それぞれ 115.5、48.2 及び 17.6/100 人年）と同程度であった（ISS-axSpA Table 5.2.22.1、Safety Update-axSpA Table 5.2.22.1）。

全体的に、COVID-19 世界的流行中の有害事象の曝露期間で補正した発現率は、承認申請時及び更新時で同程度であり、承認申請時の結論に変更はなかった。

COVID-19 の更なる検討を 2.1.10.2 項に示した。

2.1.2 比較的よくみられる有害事象

治験薬投与後に発現した有害事象のうち、いずれかの投与群で発現率が 2%以上の有害事象を比較的よくみられる有害事象として扱った。Pool SA1 及び Pool SA2 の比較的よくみられる有害事象を要約した（ISS-axSpA Section 6.2）。全体の安全性データは、BKZ の作用機序及び試験対象集団から想定されるものであった。

BKZ を投与した被験者で多くみられた有害事象は、鼻咽頭炎、上気道感染及び口腔カンジダ症であった。

BKZ 160mg Q4W 群では曝露期間で補正した発現率に、曝露期間の延長に伴う上昇は認められなかった。

2.1.2.1 Pool SA1

導入期間にいずれかの投与群で発現率が 2%以上の PT 別の有害事象発現率（Pool SA1）を表 2-3 に示した。

導入期間に最も多く報告された SOC は、BKZ 160mg Q4W 群及び PBO 群共に「感染症および寄生虫症」であり、発現率は BKZ 160mg Q4W 群で 30.4%、PBO 群で 23.6%であった（ISS-axSpA Table 5.1.2）。この発現率の差は、特に HLGT「真菌感染症」に該当する有害事象（BKZ 160mg Q4W 群 6.3%、PBO 群 0%）によるものであり、その中でも HLT「カンジダ感染」に該当する有害事象（BKZ 160mg Q4W 群 4.3%、PBO 群 0%）によるところが大きかった（ISS-axSpA Table 5.1.9.1.2）。

PT 別の比較的よくみられる有害事象（いずれかの投与群で発現率が 2%以上）のうち、鼻咽頭炎の発現率は PBO 群（4.2%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（8.3%）で高かった。同様に、口腔カンジダ症の発現率も PBO 群（0%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（3.7%）で高かった。ぶどう膜炎及び上気道感染の発現率は PBO 群（それぞれ 3.4%及び 6.8%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（それぞれ 0.6%及び 4.3%）で低かった（ISS-axSpA Table 5.1.2、ISS-axSpA Table 5.1.8.1）。

表 2-3 導入期間にいずれかの投与群で発現率 2%以上の PT 別の有害事象発現率（Pool SA1）

SOC PT	PBO 群 N=237 100 人年=0.73 n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)	BKZ 160mg Q4W 群 N=349 100 人年=1.09 n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)
発現率 2%以上のすべての有害事象	44 (18.6) [64]	92 (26.4) [132]
胃腸障害	27 (11.4) [33] 39.4 (26.0, 57.4)	42 (12.0) [56] 42.0 (30.3, 56.8)
下痢	3 (1.3) [3] 4.1 (0.9, 12.1)	10 (2.9) [11] 9.4 (4.5, 17.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (4.2) [15] 14.1 (6.8, 26.0)	22 (6.3) [36] 21.3 (13.4, 32.3)
注射部位疼痛	3 (1.3) [4] 4.1 (0.9, 12.1)	8 (2.3) [14] 7.5 (3.2, 14.8)
感染症および寄生虫症	56 (23.6) [78] 89.1 (67.3, 115.7)	106 (30.4) [163] 119.4 (97.7, 144.4)
口腔カンジダ症	0	13 (3.7) [15] 12.2 (6.5, 20.8)
鼻咽頭炎	10 (4.2) [10] 14.0 (6.7, 25.8)	29 (8.3) [33] 28.1 (18.8, 40.3)
上気道感染	16 (6.8) [19] 22.9 (13.1, 37.1)	15 (4.3) [15] 14.2 (7.9, 23.4)
咽頭炎	1 (0.4) [1] 1.4 (0.0, 7.7)	9 (2.6) [11] 8.4 (3.8, 15.9)
鼻炎	6 (2.5) [6] 8.3 (3.1, 18.1)	4 (1.1) [5] 3.7 (1.0, 9.5)
神経系障害	10 (4.2) [13] 14.2 (6.8, 26.1)	27 (7.7) [36] 26.4 (17.4, 38.3)
頭痛	7 (3.0) [10] 9.8 (3.9, 20.2)	12 (3.4) [15] 11.4 (5.9, 19.9)

SOC PT	PBO 群 N=237 100 人年=0.73 n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)	BKZ 160mg Q4W 群 N=349 100 人年=1.09 n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)
皮膚および皮下組織障害	13 (5.5) [18] 18.3 (9.7, 31.2)	34 (9.7) [42] 33.0 (22.9, 46.2)
発疹	1 (0.4) [1] 1.4 (0.0, 7.6)	8 (2.3) [10] 7.4 (3.2, 14.7)
眼障害	15 (6.3) [20] 21.2 (11.8, 34.9)	8 (2.3) [9] 7.5 (3.2, 14.7)
ぶどう膜炎	8 (3.4) [10] 11.1 (4.8, 22.0)	2 (0.6) [3] 1.8 (0.2, 6.7)

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、EAIR：曝露期間で補正した 100 人年あたりの有害事象発現率、PBO：プラセボ、
TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: n=number of study participants reporting at least 1 TEAE within SOC/PT.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.
Note: Only TEAEs occurring above the reporting threshold of 2% of study participants in any treatment group are included.
Note: EAIR=incidence of new cases per 100 participant-years and associated 95% CI.
Data source: ISS Table 5.1.2, ISS Table 5.1.8.1

2.1.2.2 Pool SA2

導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間にいずれかの投与群で発現率が 2%以上の PT 別の有害事象発現率（Pool SA2）を表 2-4 に示した。

導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間に全 BKZ 群で報告された有害事象発現率は 85.6%（曝露期間で補正した発現率 155.6/100 人年）であった。全 BKZ 群で多く報告された SOC は「感染症および寄生虫症」60.7%、「胃腸障害」24.9%、「皮膚および皮下組織障害」23.3%及び「筋骨格系および結合組織障害」22.4%であった。PT 別で多く報告された有害事象は鼻咽頭炎（14.8%）、上気道感染（9.4%）、口腔カンジダ症（8.1%）及びコロナウイルス感染（7.5%）であった（ISS-axSpA Table 5.2.2）。

Pool SA1 の BKZ 160mg Q4W 群の有害事象発現率（曝露期間で補正した発現率 304.2/100 人年）と比較して、Pool SA2 の第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群の有害事象発現率（166.8/100 人年）に、BKZ の曝露期間の延長に伴う上昇は認められなかった（ISS-axSpA Table 5.1.2、ISS-axSpA Table 5.2.2）。

axSpA を対象とした臨床試験は COVID-19 世界的流行中に実施した。Pool SA1 と比較して、COVID-19 世界的流行中のより長い期間及びより多くの被験者を含む Pool SA2 では、より多くのコロナウイルス感染が報告され、曝露期間で補正した発現率は Pool SA1 の BKZ 160mg Q4W 群で 1.9/100 人年、Pool SA2 の第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群で 7.0/100 人年であった（ISS-axSpA Table 5.1.2、ISS-axSpA Table 5.2.2）。

安全性更新データの要約

更新データでは、Pool SA2 でよくみられる SOC 及び PT 別の有害事象の傾向は、承認申請時の傾向と同様であった（表 2-4）。

- 全 BKZ 群で多く報告された SOC は「感染症および寄生虫症」67.1%、「胃腸障害」28.4%及び「皮膚および皮下組織障害」25.9%であった。

- 全 BKZ 群で多く報告された PT は鼻咽頭炎（18.0%）、コロナウイルス感染（14.3%）、上気道感染（11.4%）及び口腔カンジダ症（8.7%）であった。口腔カンジダ症については 2.1.9.2.1.3 項で検討した。

更新データでは、新たに 8 件の有害事象（PT：上腹部痛、胃食道逆流性疾患、脂肪肝、口腔ヘルペス、コロナウイルス検査陽性、筋骨格痛、ざ瘡及びそう痒症）が、よくみられる有害事象の基準（いずれかの投与群で発現率 2%以上）に該当した。これらの PT は、承認申請時にはいずれも発現率 2%未満であった。これらの PT の曝露期間で補正した発現率は、承認申請時と比較して更新時で同程度又は低く、BKZ の曝露期間の延長に伴う発現リスクの上昇は示唆されなかった。

表 2-4 導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間にいずれかの投与群で発現率が 2%以上の PT 別の有害事象発現率（Pool SA2、承認申請時及び更新時）

	申請時データ [a]			更新時データ [b]		
SOC PT	第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=574 100 人年=7.47 n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)	第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=848 100 人年=17.01 n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)	全 BKZ 群 N=928 100 人年=19.07 n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)	第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=574 100 人年=10.03 n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)	第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=848 100 人年=20.34 n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)	全 BKZ 群 N=928 100 人年=22.41 n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)
すべての有害事象	465 (81.0) [2100] 166.8 (152.0, 182.7)	720 (84.9) [3528] 142.4 (132.1, 153.1)	794 (85.6) [4168] 155.6 (145.0, 166.8)	495 (86.2) [2750] 155.7 (142.2, 170.0)	752 (88.7) [4287] 136.9 (127.3, 147.0)	826 (89.0) [4927] 149.7 (139.7, 160.3)
胃腸障害	122 (21.3) [199] 19.0 (15.7, 22.6)	203 (23.9) [325] 14.4 (12.4, 16.5)	231 (24.9) [377] 14.8 (13.0, 16.9)	148 (25.8) [247] 17.6 (14.9, 20.7)	236 (27.8) [385] 14.2 (12.4, 16.1)	264 (28.4) [437] 14.6 (12.9, 16.5)
下痢	29 (5.1) [35] 4.0 (2.7, 5.8)	40 (4.7) [49] 2.4 (1.7, 3.3)	43 (4.6) [52] 2.3 (1.7, 3.1)	36 (6.3) [42] 3.7 (2.6, 5.2)	48 (5.7) [57] 2.4 (1.8, 3.2)	51 (5.5) [60] 2.4 (1.8, 3.1)
消化不良	10 (1.7) [10] 1.4 (0.7, 2.5)	19 (2.2) [19] 1.1 (0.7, 1.8)	19 (2.0) [19] 1.0 (0.6, 1.6)	12 (2.1) [12] 1.2 (0.6, 2.1)	21 (2.5) [21] 1.1 (0.7, 1.6)	21 (2.3) [21] 1.0 (0.6, 1.5)
腹痛	14 (2.4) [14] 1.9 (1.0, 3.2)	16 (1.9) [16] 0.9 (0.5, 1.5)	18 (1.9) [18] 1.0 (0.6, 1.5)	18 (3.1) [19] 1.8 (1.1, 2.9)	20 (2.4) [21] 1.0 (0.6, 1.5)	22 (2.4) [23] 1.0 (0.6, 1.5)
上腹部痛	10 (1.7) [10] 1.3 (0.6, 2.5)	14 (1.7) [14] 0.8 (0.5, 1.4)	15 (1.6) [15] 0.8 (0.4, 1.3)	14 (2.4) [15] 1.4 (0.8, 2.4)	18 (2.1) [19] 0.9 (0.5, 1.4)	19 (2.0) [20] 0.9 (0.5, 1.3)
胃食道逆流性疾患	11 (1.9) [11] 1.5 (0.7, 2.7)	15 (1.8) [16] 0.9 (0.5, 1.5)	15 (1.6) [16] 0.8 (0.4, 1.3)	14 (2.4) [14] 1.4 (0.8, 2.4)	19 (2.2) [20] 0.9 (0.6, 1.5)	19 (2.0) [20] 0.9 (0.5, 1.3)
悪心	13 (2.3) [14] 1.8 (0.9, 3.0)	16 (1.9) [17] 1.0 (0.5, 1.5)	18 (1.9) [20] 1.0 (0.6, 1.5)	17 (3.0) [18] 1.7 (1.0, 2.8)	20 (2.4) [21] 1.0 (0.6, 1.5)	22 (2.4) [24] 1.0 (0.6, 1.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	58 (10.1) [101] 8.3 (6.3, 10.7)	72 (8.5) [116] 4.5 (3.5, 5.6)	89 (9.6) [140] 5.0 (4.0, 6.2)	70 (12.2) [123] 7.6 (5.9, 9.6)	86 (10.1) [142] 4.5 (3.6, 5.5)	103 (11.1) [166] 5.0 (4.1, 6.0)
疲労	14 (2.4) [18] 1.9 (1.0, 3.2)	18 (2.1) [22] 1.1 (0.6, 1.7)	21 (2.3) [25] 1.1 (0.7, 1.7)	15 (2.6) [19] 1.5 (0.9, 2.5)	20 (2.4) [24] 1.0 (0.6, 1.5)	23 (2.5) [27] 1.0 (0.7, 1.6)
注射部位疼痛	13 (2.3) [28] 1.8 (0.9, 3.0)	13 (1.5) [28] 0.8 (0.4, 1.3)	14 (1.5) [29] 0.7 (0.4, 1.2)	13 (2.3) [32] 1.3 (0.7, 2.2)	13 (1.5) [32] 0.6 (0.3, 1.1)	14 (1.5) [33] 0.6 (0.3, 1.1)
肝胆道系障害	13 (2.3) [18] 1.8 (0.9, 3.0)	31 (3.7) [42] 1.9 (1.3, 2.7)	36 (3.9) [48] 2.0 (1.4, 2.7)	22 (3.8) [30] 2.3 (1.4, 3.4)	41 (4.8) [55] 2.1 (1.5, 2.8)	46 (5.0) [61] 2.1 (1.6, 2.8)
脂肪肝	7 (1.2) [7] 0.9 (0.4, 2.0)	14 (1.7) [14] 0.8 (0.5, 1.4)	15 (1.6) [15] 0.8 (0.4, 1.3)	9 (1.6) [11] 0.9 (0.4, 1.7)	18 (2.1) [20] 0.9 (0.5, 1.4)	19 (2.0) [21] 0.9 (0.5, 1.3)
感染症および寄生虫症	312 (54.4) [693] 68.3 (61.0, 76.4)	493 (58.1) [1246] 53.7 (49.0, 58.6)	563 (60.7) [1476] 58.6 (53.9, 63.7)	369 (64.3) [933] 66.1 (59.5, 73.2)	558 (65.8) [1535] 53.4 (49.1, 58.1)	623 (67.1) [1765] 57.6 (53.1, 62.3)
胃腸炎	13 (2.3) [15] 1.8 (0.9, 3.0)	20 (2.4) [23] 1.2 (0.7, 1.8)	23 (2.5) [26] 1.2 (0.8, 1.8)	16 (2.8) [19] 1.6 (0.9, 2.6)	23 (2.7) [27] 1.1 (0.7, 1.7)	26 (2.8) [30] 1.2 (0.8, 1.7)

SOC PT	申請時データ [a] 第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=574 100 人年=7.47 n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)	申請時データ [a] 第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=848 100 人年=17.01 n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)	申請時データ [a] 全 BKZ 群 N=928 100 人年=19.07 n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)	更新時データ [b] 第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=574 100 人年=10.03 n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)	更新時データ [b] 第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=848 100 人年=20.34 n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)	更新時データ [b] 全 BKZ 群 N=928 100 人年=22.41 n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)
結膜炎	13 (2.3) [15] 1.8 (0.9, 3.0)	27 (3.2) [32] 1.6 (1.1, 2.4)	33 (3.6) [40] 1.8 (1.2, 2.5)	19 (3.3) [22] 1.9 (1.2, 3.0)	33 (3.9) [39] 1.7 (1.1, 2.3)	39 (4.2) [47] 1.8 (1.3, 2.5)
口腔真菌感染	9 (1.6) [10] 1.2 (0.6, 2.3)	25 (2.9) [42] 1.5 (1.0, 2.2)	30 (3.2) [53] 1.6 (1.1, 2.3)	11 (1.9) [13] 1.1 (0.6, 2.0)	28 (3.3) [47] 1.4 (0.9, 2.1)	33 (3.6) [58] 1.5 (1.1, 2.1)
皮膚真菌感染	13 (2.3) [17] 1.8 (0.9, 3.0)	21 (2.5) [26] 1.3 (0.8, 1.9)	29 (3.1) [34] 1.6 (1.0, 2.2)	13 (2.3) [18] 1.3 (0.7, 2.3)	20 (2.4) [26] 1.0 (0.6, 1.5)	28 (3.0) [34] 1.3 (0.8, 1.8)
口腔ヘルペス	5 (0.9) [11] 0.7 (0.2, 1.6)	14 (1.7) [21] 0.8 (0.5, 1.4)	16 (1.7) [25] 0.9 (0.5, 1.4)	8 (1.4) [15] 0.8 (0.3, 1.6)	17 (2.0) [25] 0.8 (0.5, 1.4)	19 (2.0) [29] 0.9 (0.5, 1.3)
気道感染	4 (0.7) [4] 0.5 (0.1, 1.4)	15 (1.8) [19] 0.9 (0.5, 1.5)	22 (2.4) [26] 1.2 (0.7, 1.8)	7 (1.2) [7] 0.7 (0.3, 1.4)	19 (2.2) [23] 1.0 (0.6, 1.5)	26 (2.8) [30] 1.2 (0.8, 1.7)
気管支炎	11 (1.9) [13] 1.5 (0.7, 2.7)	35 (4.1) [39] 2.1 (1.5, 3.0)	51 (5.5) [55] 2.8 (2.1, 3.7)	14 (2.4) [16] 1.4 (0.8, 2.4)	39 (4.6) [43] 2.0 (1.4, 2.7)	55 (5.9) [59] 2.6 (2.0, 3.4)
口腔カンジダ症	45 (7.8) [62] 6.3 (4.6, 8.5)	64 (7.5) [91] 4.0 (3.1, 5.1)	75 (8.1) [110] 4.2 (3.3, 5.2)	50 (8.7) [75] 5.3 (3.9, 7.0)	70 (8.3) [106] 3.7 (2.9, 4.6)	81 (8.7) [125] 3.9 (3.1, 4.8)
鼻咽頭炎	64 (11.1) [85] 9.4 (7.2, 12.0)	116 (13.7) [162] 7.7 (6.4, 9.3)	137 (14.8) [199] 8.3 (7.0, 9.8)	92 (16.0) [126] 10.3 (8.3, 12.6)	146 (17.2) [208] 8.2 (6.9, 9.6)	167 (18.0) [245] 8.7 (7.4, 10.1)
上気道感染	44 (7.7) [49] 6.3 (4.6, 8.4)	75 (8.8) [100] 4.8 (3.8, 6.0)	87 (9.4) [115] 5.0 (4.0, 6.2)	59 (10.3) [70] 6.3 (4.8, 8.2)	94 (11.1) [125] 5.0 (4.1, 6.1)	106 (11.4) [140] 5.2 (4.3, 6.3)
咽頭炎	23 (4.0) [27] 3.2 (2.0, 4.8)	49 (5.8) [62] 3.0 (2.3, 4.0)	60 (6.5) [74] 3.3 (2.6, 4.3)	32 (5.6) [36] 3.3 (2.3, 4.7)	57 (6.7) [70] 3.0 (2.2, 3.8)	68 (7.3) [82] 3.2 (2.5, 4.1)
扁桃炎	17 (3.0) [19] 2.3 (1.4, 3.7)	36 (4.2) [44] 2.2 (1.5, 3.0)	39 (4.2) [49] 2.1 (1.5, 2.9)	18 (3.1) [20] 1.8 (1.1, 2.9)	37 (4.4) [45] 1.9 (1.3, 2.6)	40 (4.3) [50] 1.9 (1.3, 2.5)
鼻炎	17 (3.0) [18] 2.3 (1.3, 3.7)	32 (3.8) [36] 1.9 (1.3, 2.7)	41 (4.4) [45] 2.2 (1.6, 3.0)	23 (4.0) [24] 2.3 (1.5, 3.5)	38 (4.5) [42] 1.9 (1.4, 2.6)	47 (5.1) [51] 2.2 (1.6, 2.9)
副鼻腔炎	15 (2.6) [19] 2.0 (1.1, 3.4)	30 (3.5) [36] 1.8 (1.2, 2.6)	31 (3.3) [37] 1.7 (1.1, 2.4)	19 (3.3) [24] 1.9 (1.2, 3.0)	36 (4.2) [44] 1.8 (1.3, 2.5)	37 (4.0) [45] 1.7 (1.2, 2.3)
尿路感染	21 (3.7) [29] 2.9 (1.8, 4.4)	28 (3.3) [37] 1.7 (1.1, 2.4)	29 (3.1) [39] 1.6 (1.0, 2.2)	23 (4.0) [35] 2.4 (1.5, 3.5)	32 (3.8) [45] 1.6 (1.1, 2.3)	33 (3.6) [47] 1.5 (1.0, 2.1)
コロナウイルス感染	50 (8.7) [51] 7.0 (5.2, 9.2)	70 (8.3) [72] 4.2 (3.3, 5.3)	70 (7.5) [72] 3.8 (2.9, 4.8)	97 (16.9) [103] 10.3 (8.4, 12.6)	133 (15.7) [141] 6.8 (5.7, 8.1)	133 (14.3) [141] 6.2 (5.2, 7.3)
臨床検査	78 (13.6) [131] 11.2 (8.9, 14.0)	130 (15.3) [244] 8.5 (7.1, 10.1)	158 (17.0) [311] 9.5 (8.1, 11.1)	106 (18.5) [185] 11.6 (9.5, 14.1)	165 (19.5) [311] 9.1 (7.8, 10.7)	192 (20.7) [378] 10.0 (8.6, 11.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	10 (1.7) [12] 1.4 (0.6, 2.5)	29 (3.4) [43] 1.8 (1.2, 2.5)	36 (3.9) [59] 2.0 (1.4, 2.7)	9 (1.6) [14] 0.9 (0.4, 1.7)	29 (3.4) [46] 1.5 (1.0, 2.1)	36 (3.9) [62] 1.7 (1.2, 2.3)

SOC PT	申請時データ [a] 第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=574 100 人年=7.47 n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)	申請時データ [a] 第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=848 100 人年=17.01 n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)	申請時データ [a] 全 BKZ 群 N=928 100 人年=19.07 n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)	更新時データ [b] 第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=574 100 人年=10.03 n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)	更新時データ [b] 第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=848 100 人年=20.34 n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)	更新時データ [b] 全 BKZ 群 N=928 100 人年=22.41 n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	18 (3.1) [21] 2.4 (1.4, 3.9)	32 (3.8) [40] 1.9 (1.3, 2.7)	37 (4.0) [51] 2.0 (1.4, 2.7)	17 (3.0) [24] 1.7 (1.0, 2.8)	32 (3.8) [45] 1.6 (1.1, 2.3)	37 (4.0) [56] 1.7 (1.2, 2.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	7 (1.2) [10] 0.9 (0.4, 1.9)	20 (2.4) [29] 1.2 (0.7, 1.9)	30 (3.2) [44] 1.6 (1.1, 2.3)	9 (1.6) [11] 0.9 (0.4, 1.7)	22 (2.6) [31] 1.1 (0.7, 1.7)	32 (3.4) [46] 1.5 (1.0, 2.1)
コロナウイルス検査陽性	2 (0.3) [2] 0.3 (0.0, 1.0)	2 (0.2) [2] 0.1 (0.0, 0.4)	2 (0.2) [2] 0.1 (0.0, 0.4)	14 (2.4) [16] 1.4 (0.8, 2.4)	17 (2.0) [19] 0.8 (0.5, 1.3)	17 (1.8) [19] 0.8 (0.4, 1.2)
代謝および栄養障害	31 (5.4) [37] 4.3 (2.9, 6.1)	62 (7.3) [83] 3.9 (3.0, 4.9)	74 (8.0) [109] 4.2 (3.3, 5.2)	51 (8.9) [61] 5.3 (4.0, 7.0)	84 (9.9) [111] 4.4 (3.5, 5.4)	96 (10.3) [137] 4.6 (3.7, 5.6)
高コレステロール血症	12 (2.1) [13] 1.6 (0.8, 2.8)	31 (3.7) [35] 1.9 (1.3, 2.7)	37 (4.0) [46] 2.0 (1.4, 2.8)	17 (3.0) [20] 1.7 (1.0, 2.8)	36 (4.2) [42] 1.8 (1.3, 2.5)	42 (4.5) [53] 2.0 (1.4, 2.6)
筋骨格系および結合組織障害	118 (20.6) [201] 18.1 (15.0, 21.7)	179 (21.1) [313] 12.3 (10.5, 14.2)	208 (22.4) [360] 12.9 (11.2, 14.8)	137 (23.9) [253] 16.2 (13.6, 19.1)	200 (23.6) [370] 11.7 (10.1, 13.4)	228 (24.6) [417] 12.2 (10.7, 13.9)
関節痛	28 (4.9) [31] 3.8 (2.5, 5.5)	45 (5.3) [51] 2.7 (2.0, 3.7)	50 (5.4) [60] 2.7 (2.0, 3.6)	30 (5.2) [39] 3.1 (2.1, 4.4)	47 (5.5) [59] 2.4 (1.8, 3.2)	52 (5.6) [68] 2.4 (1.8, 3.2)
背部痛	23 (4.0) [26] 3.1 (2.0, 4.7)	28 (3.3) [31] 1.7 (1.1, 2.4)	31 (3.3) [36] 1.7 (1.1, 2.4)	30 (5.2) [34] 3.1 (2.1, 4.4)	35 (4.1) [39] 1.8 (1.2, 2.4)	38 (4.1) [44] 1.7 (1.2, 2.4)
筋骨格痛	8 (1.4) [9] 1.1 (0.5, 2.1)	15 (1.8) [18] 0.9 (0.5, 1.5)	18 (1.9) [21] 1.0 (0.6, 1.5)	10 (1.7) [11] 1.0 (0.5, 1.9)	17 (2.0) [20] 0.9 (0.5, 1.4)	20 (2.2) [23] 0.9 (0.6, 1.4)
強直性脊椎炎	12 (2.1) [14] 1.6 (0.8, 2.8)	25 (2.9) [30] 1.5 (1.0, 2.2)	29 (3.1) [34] 1.6 (1.0, 2.2)	13 (2.3) [16] 1.3 (0.7, 2.3)	26 (3.1) [32] 1.3 (0.9, 1.9)	30 (3.2) [36] 1.4 (0.9, 2.0)
神経系障害	70 (12.2) [105] 10.3 (8.0, 13.0)	112 (13.2) [159] 7.3 (6.0, 8.7)	130 (14.0) [190] 7.7 (6.4, 9.1)	89 (15.5) [131] 9.9 (8.0, 12.2)	132 (15.6) [186] 7.2 (6.1, 8.6)	150 (16.2) [217] 7.6 (6.4, 8.9)
頭痛	33 (5.7) [45] 4.6 (3.2, 6.5)	51 (6.0) [67] 3.1 (2.3, 4.1)	58 (6.3) [80] 3.2 (2.4, 4.1)	38 (6.6) [51] 4.0 (2.8, 5.4)	56 (6.6) [73] 2.9 (2.2, 3.7)	63 (6.8) [86] 3.0 (2.3, 3.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	54 (9.4) [76] 7.6 (5.7, 10.0)	82 (9.7) [108] 5.1 (4.1, 6.3)	97 (10.5) [127] 5.4 (4.4, 6.6)	63 (11.0) [91] 6.7 (5.2, 8.6)	94 (11.1) [128] 4.9 (4.0, 6.0)	109 (11.7) [147] 5.2 (4.3, 6.3)
咳嗽	13 (2.3) [14] 1.8 (0.9, 3.0)	17 (2.0) [18] 1.0 (0.6, 1.6)	20 (2.2) [21] 1.1 (0.6, 1.6)	14 (2.4) [16] 1.4 (0.8, 2.4)	19 (2.2) [21] 0.9 (0.6, 1.5)	22 (2.4) [24] 1.0 (0.6, 1.5)
口腔咽頭痛	14 (2.4) [17] 1.9 (1.0, 3.2)	22 (2.6) [25] 1.3 (0.8, 2.0)	28 (3.0) [31] 1.5 (1.0, 2.2)	16 (2.8) [19] 1.6 (0.9, 2.6)	25 (2.9) [28] 1.2 (0.8, 1.8)	31 (3.3) [34] 1.4 (1.0, 2.0)
皮膚および皮下組織障害	119 (20.7) [194] 18.5 (15.3, 22.2)	185 (21.8) [292] 12.9 (11.1, 14.9)	216 (23.3) [337] 13.7 (11.9, 15.7)	141 (24.6) [246] 16.8 (14.2, 19.8)	209 (24.6) [349] 12.4 (10.7, 14.2)	240 (25.9) [394] 13.1 (11.5, 14.9)

SOC PT	申請時データ [a] 第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=574 100 人年=7.47 n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)	申請時データ [a] 第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=848 100 人年=17.01 n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)	申請時データ [a] 全 BKZ 群 N=928 100 人年=19.07 n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)	更新時データ [b] 第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=574 100 人年=10.03 n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)	更新時データ [b] 第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=848 100 人年=20.34 n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)	更新時データ [b] 全 BKZ 群 N=928 100 人年=22.41 n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)
ざ瘡	9 (1.6) [9] 1.2 (0.6, 2.3)	12 (1.4) [14] 0.7 (0.4, 1.2)	13 (1.4) [15] 0.7 (0.4, 1.2)	12 (2.1) [13] 1.2 (0.6, 2.1)	15 (1.8) [18] 0.7 (0.4, 1.2)	16 (1.7) [19] 0.7 (0.4, 1.2)
湿疹	13 (2.3) [18] 1.8 (0.9, 3.0)	22 (2.6) [29] 1.3 (0.8, 2.0)	29 (3.1) [39] 1.6 (1.0, 2.2)	20 (3.5) [32] 2.0 (1.2, 3.1)	30 (3.5) [44] 1.5 (1.0, 2.2)	37 (4.0) [54] 1.7 (1.2, 2.3)
そう痒症	11 (1.9) [12] 1.5 (0.7, 2.7)	14 (1.7) [15] 0.8 (0.5, 1.4)	16 (1.7) [17] 0.9 (0.5, 1.4)	14 (2.4) [15] 1.4 (0.8, 2.4)	17 (2.0) [19] 0.8 (0.5, 1.4)	19 (2.0) [21] 0.9 (0.5, 1.3)
乾癬	10 (1.7) [11] 1.4 (0.6, 2.5)	20 (2.4) [24] 1.2 (0.7, 1.9)	20 (2.2) [24] 1.1 (0.7, 1.6)	14 (2.4) [16] 1.4 (0.8, 2.4)	26 (3.1) [33] 1.3 (0.9, 1.9)	26 (2.8) [33] 1.2 (0.8, 1.7)
発疹	20 (3.5) [24] 2.7 (1.7, 4.2)	29 (3.4) [33] 1.7 (1.2, 2.5)	31 (3.3) [37] 1.7 (1.1, 2.4)	21 (3.7) [25] 2.1 (1.3, 3.3)	30 (3.5) [34] 1.5 (1.0, 2.2)	32 (3.4) [38] 1.5 (1.0, 2.1)
血管障害	33 (5.7) [35] 4.6 (3.1, 6.4)	57 (6.7) [66] 3.5 (2.7, 4.6)	68 (7.3) [78] 3.8 (2.9, 4.8)	40 (7.0) [44] 4.2 (3.0, 5.7)	65 (7.7) [76] 3.4 (2.6, 4.3)	76 (8.2) [88] 3.6 (2.8, 4.5)
高血圧	24 (4.2) [25] 3.3 (2.1, 4.9)	41 (4.8) [45] 2.5 (1.8, 3.4)	48 (5.2) [53] 2.6 (1.9, 3.5)	28 (4.9) [31] 2.9 (1.9, 4.2)	45 (5.3) [51] 2.3 (1.7, 3.1)	52 (5.6) [59] 2.4 (1.8, 3.2)

AE：有害事象、BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、EAIR：曝露期間で補正した 100 人年あたりの有害事象発現率、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象

事象名：MedDRA ver. 19.0

Note: n=number of study participants reporting at least 1 TEAE within SOC/PT.

Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.

Note: Only TEAEs occurring above the reporting threshold of 2% of study participants in any treatment group are included.

Note: EAIR=incidence of new cases per 100 participant-years and associated 95% CI.

Note: Treatment groups are defined as follows:

- Phase 3 BKZ 160mg Q4W treatment group includes data from all study participants while treated with bimekizumab 160mg Q4W during AS0010, AS0011, and AS0014
- Phase 2/3 BKZ 160mg Q4W treatment group includes data from all study participants while treated with bimekizumab 160mg Q4W during the Phase 2 and Phase 3 studies AS0008, AS0013, AS0009, AS0010, AS0011, and AS0014
- The BKZ Total treatment group includes data from all study participants while treated with any bimekizumab regimen during AS0008, AS0013, AS0009, AS0010, AS0011, and AS0014.

Note: Uncoded AEs (1 case each): Confirmed COVID-19 infection with symptoms fever, cough, fatigue, Tongue mycosis, Oral mycosis, weight gain, chronic heart failure, venous insufficiency of the lower leg, fungal infection of the tongue, toenail fungus, Crohn's disease, AV block first degree. See ISS Listing 2.2.9.

Note: No uncoded AEs reported in the Safety Update (Safety Update Listing 2.2.9).

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

b The Safety Update is based on the following data cut-off date: [redacted] 20[redacted].

Data source: ISS Table 5.2.2, ISS Table 5.2.8.1, Safety Update Table 5.2.2, Safety Update Table 5.2.8.1

2.1.3 曝露期間別の有害事象

有害事象発現までの期間を曝露期間別（0 超～16 週、16 超～32 週、32 超～48 週）に要約した。試験期間を通じた 16 週間ごとの有害事象発現率に、BKZ の曝露期間の延長に伴う上昇は認められず、有害事象及び重篤な有害事象の発現傾向はいずれの曝露期間カテゴリーでも同様であった（ISS-axSpA Section 6.3）。

安全性更新データの要約

更新データでは、有害事象及び重篤な有害事象の発現までの期間は承認申請時の結果と同様であった。試験期間を通じた 16 週間ごとの有害事象及び重篤な有害事象発現リスクに、BKZ の曝露期間の延長に伴う上昇は認められず、有害事象及び重篤な有害事象の発現傾向はいずれの曝露期間カテゴリーでも同様であった（Safety Update-axSpA Table 5.2.12.2、Safety Update-axSpA Table 5.2.13.2）。

2.1.4 重症度別の有害事象

導入期間（Pool SA1）及び導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間（Pool SA2）共に、高度の有害事象発現率（Pool SA1 の BKZ 160mg Q4W 群で 0.9%、PBO 群で 0.4%、Pool SA2 の全 BKZ 群で 7.1%）は全体的に低かった（ISS-axSpA Table 5.1.6、ISS-axSpA Table 5.2.6）。

Pool SA1 の BKZ 160mg Q4W 群の高度の有害事象発現率［曝露期間で補正した発現率 2.8/100 人年（95%信頼区間：0.6～8.1）］と比較して、Pool SA2 の第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群の高度の有害事象発現率［4.0/100 人年（95%信頼区間：2.7～5.7）］に、BKZ の曝露期間の延長に伴う数値的なわずかな上昇（信頼区間の重なりあり）が認められた（ISS-axSpA Table 5.1.6、ISS-axSpA Table 5.2.6）。

詳細については ISS-axSpA Section 6.4.1（Pool SA1）及び ISS-axSpA Section 6.4.2（Pool SA2）に示した。

安全性更新データの要約

更新データでは、Pool SA2 の有害事象の多くは重症度が軽度又は中等度であり、承認申請時と同様の傾向が認められた。

更新データでは、全 BKZ 群の曝露期間で補正した高度の有害事象発現率（3.4/100 人年）は、承認申請時（3.6/100 人年）と比較してわずかに低く（表 2-2）、BKZ の曝露期間の延長に伴う発現リスクの上昇は示唆されなかった。

2.1.5 治験薬と関連ありと判断された有害事象

Pool SA1 及び Pool SA2 の治験薬と関連ありと判断された有害事象を要約し、ISS-axSpA Section 6.6 で検討した。

導入期間（Pool SA1）の治験薬と関連ありと判断された有害事象発現率は、PBO 群（15.6%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（27.8%）で高かった。この発現率の差は主に HLT「カンジダ感染」に該当する有害事象（BKZ 160mg Q4W 群 4.0%、PBO 群 0%）によるものであった。BKZ 160mg Q4W 群で発現した治験薬と関連ありと判断された有害事象で、多く報告された SOC は「感染症および寄生虫症」であり、PBO 群と比較して発現率が高かった（BKZ 160mg Q4W 群 14.0%、PBO 群

8.9%）。PT 別で最も多く報告された治験薬と関連ありと判断された有害事象は口腔カンジダ症であり、BKZ 160mg Q4W 群（3.4%）のみで報告された（ISS-axSpA Table 5.1.7）。

導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間（Pool SA2）の治験薬と関連ありと判断された有害事象発現率は、全 BKZ 群で 45.4%（曝露期間で補正した発現率 33.7/100 人年）であり、多く報告された SOC は「感染症および寄生虫症」（28.1%、17.1/100 人年）であった。PT 別で最も多く報告された治験薬と関連ありと判断された有害事象は口腔カンジダ症（6.8%）であり、次いで鼻咽頭炎（4.0%）、上気道感染（2.5%）、口腔真菌感染（2.4%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（いずれも 2.3%）、並びに皮膚真菌感染（2.2%）であった（ISS-axSpA Table 5.2.7）。

曝露期間で補正した治験薬と関連ありと判断された有害事象発現率は、Pool SA1 の BKZ 160mg Q4W 群（109.5/100 人年）と比較して、Pool SA2 の第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群（43.8/100 人年）で低く、BKZ の曝露期間の延長に伴う上昇は認められなかった（ISS-axSpA Table 5.1.7、ISS-axSpA Table 5.2.7）。

安全性更新データの要約

更新データでは、治験薬と関連ありと判断された有害事象に承認申請時と同様の傾向が認められた。

治験薬と関連ありと判断された有害事象発現率は全 BKZ 群で 48.5%であった。曝露期間で補正した治験薬と関連ありと判断された有害事象発現率は、承認申請時（33.7/100 人年）と更新時（31.4/100 人年）で同程度であり、発現リスクの経時的な上昇は示唆されなかった（ISS-axSpA Table 5.2.7、Safety Update-axSpA Table 5.2.7）。

全 BKZ 群で発現した治験薬と関連ありと判断された有害事象で、多く報告された SOC は「感染症および寄生虫症」であり、更新データでは 31.3%（曝露期間で補正した発現率 16.5/100 人年）、承認申請時では 28.1%（17.1/100 人年）に認められた。PT 別で最も多く報告された治験薬と関連ありと判断された有害事象は口腔カンジダ症であり、更新データでは 7.3%（3.2/100 人年）、承認申請時では 6.8%（3.5/100 人年）に認められた。更新データでは、治験薬と関連ありと判断された口腔カンジダ症の曝露期間で補正した発現率（3.2/100 人年）は承認申請時（3.5/100 人年）と比較して低かった（ISS-axSpA Table 5.2.7、Safety Update-axSpA Table 5.2.7）。

2.1.6 副作用

副作用の頻度を表 2-5 に示した。

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

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

表 2-5　副作用の頻度

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

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

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

2.1.7　死亡

axSpA を有する被験者に発現した死亡に至った有害事象一覧を表 2-6 に示した。

axSpA を対象とした臨床開発プログラムでは、申請時データカットオフ時点で BKZ を投与した 2 例の死亡が報告された。いずれも第 II 相臨床試験での発現であった。死亡した被験者の経過の詳細については、参照先を表 7-1 に示した。なお、すべての死亡に至った有害事象は、心血管系事象判定委員会及び神経精神系事象判定委員会が判定した。

安全性更新データの要約

更新データでは、承認申請時と比較して BKZ 投与に伴う死亡率が上昇したことを示すエビデンスは認められなかった。

新たに 1 例で死亡に至った有害事象（PT：心肺停止）が認められた。本被験者は 5[redacted] 歳の男性で、重大な心血管系リスク因子があった。本事象は第 II 相臨床開発プログラムで認められた（表

2-6、詳細は 2.1.9.2.3 項）。死亡した被験者の経過の詳細については、参照先を表 7-2 に示した。なお、すべての死亡に至った有害事象は、心血管系事象判定委員会及び神経精神系事象判定委員会が判定した。

表 2-6　体軸性脊椎関節炎を有する被験者に発現した死亡に至った有害事象一覧

臨床試験 [a]	被験者番号 [b] 年齢/性別/人種/体重	死亡時の投与	初回投与からの日数/初回 BKZ 投与からの日数/直近の BKZ 投与からの日数	PT/医師記載用語	含められた併合解析対象集団	コメント
AS0008	AS0008-[redacted] 4[redacted]/男性/白人/10[redacted].2kg	BKZ 160mg Q4W	10/10/10	心停止/心突然死	SA2	二重盲検期間に死亡に至った有害事象を発現した。被験者には突然死の家族歴があり、高血圧及び肥満を含む合併症並びに喫煙歴があった。被験者は AS0008 試験のベースライン時点で喫煙者であり平均 1 日 20 本、年間 27 箱を喫煙していた。本事象は治験薬と関連なしと判断された。
AS0009	AS0009-[redacted] 2[redacted]/男性/白人/5[redacted].6kg	BKZ 160mg Q4W	967/967/17	交通事故/自動車事故	SA2	被験者は AS0008 試験終了時に BKZ 320mg 群であった。AS0009 試験の初回投与後、被験者は交通事故に遭い死亡した。本事象は治験薬と関連なしと判断された。
AS0009	AS0009-[redacted] 5[redacted]/男性/白人/12[redacted].9kg	BKZ 160mg Q4W	1618/1534/29	心肺停止/急性劇症心肺塞栓症	SA2 (Safety Update)	AS0009 試験で、死亡に至った有害事象として心肺停止（心室細動及び呼吸困難を伴う）が発現した。被験者には重大な心血管系リスク因子（高血圧、糖尿病、冠動脈性心疾患、左脚ブロック及び死亡の 3 ヵ月前に消失した不安定狭心症）があった。本事象は治験薬と関連なしと判断され、重大な心血管系事象と判定された。

BKZ：ビメキズマブ
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: Relative Day=numbers with no prefix are days after first dose +1, "-" prefixed numbers are days before first dose, "+" prefixed numbers are days after last dose.
a Note that this column indicates the study when the death occurred.
b Note that the participant ID is carried forward from feeder to extension studies.
Data sources: ISS Listing 2.1.4, ISS Listing 2.2.4, Safety Update Listing 2.2.4

2.1.8　　重篤な有害事象

Pool SA1 及び Pool SA2 の重篤な有害事象の要約は ISS-axSpA Section 6.9 に示した。重篤な有害事象が報告されたすべての被験者の経過の詳細については、参照先を表 7-1 に示した。

Pool SA1 及び Pool SA2 の重篤な有害事象発現率から、中等度～重度の axSpA を有する被験者集団において BKZ は許容可能な安全性プロファイルを示した。

申請時データカットオフ以降、新規に発現又は情報が更新された重篤な有害事象が報告されたすべての被験者の経過の詳細については、参照先を表 7-2 に示した。

2.1.8.1 Pool SA1

導入期間（Pool SA1）の重篤な有害事象発現率は低く、BKZ 160mg Q4W 群（1.1%）及び PBO 群（0.8%）で同程度であった（ISS-axSpA Section 6.9.1）。2 例以上に発現した PT 別の重篤な有害事象は、いずれの投与群でも報告されなかった。BKZ 160mg Q4W 群で報告された重篤な有害事象は、甲状腺腫、潰瘍性大腸炎、クローン病及び A 型肝炎であった。PBO 群で報告された重篤な有害事象は、ウイルス感染及びうつ病であった（ISS-axSpA Table 5.1.3）。

2.1.8.2 Pool SA2

導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間に全 BKZ 群で 3 例以上に認められた PT 別の重篤な有害事象発現率（Pool SA2）を表 2-7 に示した。

導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間（Pool SA2）の重篤な有害事象発現率は、全 BKZ 群で 10.8%（曝露期間で補正した発現率 5.6/100 人年）であった（ISS-axSpA Table 5.2.3）。

全 BKZ 群で発現した重篤な有害事象で、多く報告された SOC は「感染症および寄生虫症」3.0%、「傷害、中毒および処置合併症」1.5%及び「胃腸障害」1.4%であった。PT 別で多く報告された重篤な有害事象は、肺炎及び変形性関節症が各 4 例（0.4%）、潰瘍性大腸炎、クローン病、丹毒、コロナウイルス感染及び失神が各 3 例（0.3%）に報告された（ISS-axSpA Table 5.2.3）。COVID-19 の更なる検討を 2.1.10.2 項に示した。

Pool SA1 の BKZ 160mg Q4W 群の重篤な有害事象発現率［曝露期間で補正した発現率 3.7/100 人年（95%信頼区間：1.0～9.5）］と比較して、Pool SA2 の第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群の重篤な有害事象発現率［5.4/100 人年（95%信頼区間：3.9～7.4）］に、BKZ の曝露期間の延長に伴う数値的なわずかな上昇（信頼区間の重なりあり）が認められた（ISS-axSpA Table 5.1.3、ISS-axSpA Table 5.2.3）。

安全性更新データの要約

更新データでは、承認申請時に認められた重篤な有害事象の傾向に変化はみられなかった（表 2-7）。

重篤な有害事象発現率は全 BKZ 群で 11.7%であった。曝露期間で補正した重篤な有害事象発現率は、承認申請時（5.6/100 人年）と比較して更新時（5.2/100 人年）で低く、重篤な有害事象発現リスクの経時的な上昇は示唆されなかった。

全 BKZ 群で発現した重篤な有害事象で、多く報告された SOC は「感染症および寄生虫症」3.3%、「傷害、中毒および処置合併症」1.5%及び「胃腸障害」1.3%であった（Safety Update-axSpA Table 5.2.3）。

表 2-7　導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間に全 BKZ 群で 3 例以上に認められた PT 別の重篤な有害事象発現率（Pool SA2、承認申請時及び更新時）

SOC PT	申請時データ [a]			更新時データ [b]		
	第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=574 100 人年=7.47 n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)	第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=848 100 人年=17.01 n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)	全 BKZ 群 N=928 100 人年=19.07 n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)	第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=574 100 人年=10.03 n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)	第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=848 100 人年=20.34 n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)	全 BKZ 群 N=928 100 人年=22.41 n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)
すべての重篤な有害事象	39 (6.8) [42] 5.4 (3.9, 7.4)	88 (10.4) [104] 5.5 (4.4, 6.8)	100 (10.8) [125] 5.6 (4.6, 6.8)	47 (8.2) [52] 4.9 (3.6, 6.5)	97 (11.4) [117] 5.1 (4.1, 6.2)	109 (11.7) [138] 5.2 (4.3, 6.3)
胃腸障害	5 (0.9) [6] 0.7 (0.2, 1.6)	10 (1.2) [11] 0.6 (0.3, 1.1)	13 (1.4) [15] 0.7 (0.4, 1.2)	4 (0.7) [5] 0.4 (0.1, 1.0)	9 (1.1) [10] 0.4 (0.2, 0.8)	12 (1.3) [14] 0.5 (0.3, 0.9)
潰瘍性大腸炎	1 (0.2) [1] 0.1 (0.0, 0.7)	3 (0.4) [3] 0.2 (0.0, 0.5)	3 (0.3) [3] 0.2 (0.0, 0.5)	1 (0.2) [1] 0.1 (0.0, 0.6)	3 (0.4) [3] 0.1 (0.0, 0.4)	3 (0.3) [3] 0.1 (0.0, 0.4)
クローン病	1 (0.2) [1] 0.1 (0.0, 0.7)	2 (0.2) [2] 0.1 (0.0, 0.4)	3 (0.3) [3] 0.2 (0.0, 0.5)	1 (0.2) [1] 0.1 (0.0, 0.6)	2 (0.2) [2] 0.1 (0.0, 0.4)	3 (0.3) [3] 0.1 (0.0, 0.4)
肝胆道系障害	1 (0.2) [1] 0.1 (0.0, 0.7)	3 (0.4) [3] 0.2 (0.0, 0.5)	3 (0.3) [3] 0.2 (0.0, 0.5)	3 (0.5) [3] 0.3 (0.1, 0.9)	5 (0.6) [5] 0.2 (0.1, 0.6)	5 (0.5) [5] 0.2 (0.1, 0.5)
胆石症	1 (0.2) [1] 0.1 (0.0, 0.7)	2 (0.2) [2] 0.1 (0.0, 0.4)	2 (0.2) [2] 0.1 (0.0, 0.4)	2 (0.3) [2] 0.2 (0.0, 0.7)	3 (0.4) [3] 0.1 (0.0, 0.4)	3 (0.3) [3] 0.1 (0.0, 0.4)
感染症および寄生虫症	11 (1.9) [12] 1.5 (0.7, 2.7)	26 (3.1) [30] 1.6 (1.0, 2.3)	28 (3.0) [34] 1.5 (1.0, 2.2)	13 (2.3) [13] 1.3 (0.7, 2.2)	29 (3.4) [32] 1.5 (1.0, 2.1)	31 (3.3) [36] 1.4 (1.0, 2.0)
虫垂炎	2 (0.3) [2] 0.3 (0.0, 1.0)	2 (0.2) [2] 0.1 (0.0, 0.4)	2 (0.2) [2] 0.1 (0.0, 0.4)	3 (0.5) [3] 0.3 (0.1, 0.9)	3 (0.4) [3] 0.1 (0.0, 0.4)	3 (0.3) [3] 0.1 (0.0, 0.4)
肺炎	0	3 (0.4) [3] 0.2 (0.0, 0.5)	4 (0.4) [5] 0.2 (0.1, 0.5)	0	3 (0.4) [3] 0.1 (0.0, 0.4)	4 (0.4) [5] 0.2 (0.0, 0.5)
丹毒	2 (0.3) [2] 0.3 (0.0, 1.0)	3 (0.4) [4] 0.2 (0.0, 0.5)	3 (0.3) [4] 0.2 (0.0, 0.5)	2 (0.3) [2] 0.2 (0.0, 0.7)	3 (0.4) [4] 0.1 (0.0, 0.4)	3 (0.3) [4] 0.1 (0.0, 0.4)
コロナウイルス感染	0	3 (0.4) [3] 0.2 (0.0, 0.5)	3 (0.3) [3] 0.2 (0.0, 0.5)	0	3 (0.4) [3] 0.1 (0.0, 0.4)	3 (0.3) [3] 0.1 (0.0, 0.4)
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.3) [2] 0.3 (0.0, 1.0)	7 (0.8) [8] 0.4 (0.2, 0.9)	8 (0.9) [9] 0.4 (0.2, 0.8)	5 (0.9) [5] 0.5 (0.2, 1.2)	10 (1.2) [12] 0.5 (0.2, 0.9)	11 (1.2) [13] 0.5 (0.2, 0.9)
滑液包炎	1 (0.2) [1] 0.1 (0.0, 0.7)	2 (0.2) [2] 0.1 (0.0, 0.4)	2 (0.2) [2] 0.1 (0.0, 0.4)	2 (0.3) [2] 0.2 (0.0, 0.7)	3 (0.4) [3] 0.1 (0.0, 0.4)	3 (0.3) [3] 0.1 (0.0, 0.4)
変形性関節症	1 (0.2) [1] 0.1 (0.0, 0.7)	3 (0.4) [3] 0.2 (0.0, 0.5)	4 (0.4) [4] 0.2 (0.1, 0.5)	2 (0.3) [2] 0.2 (0.0, 0.7)	4 (0.5) [4] 0.2 (0.1, 0.5)	5 (0.5) [5] 0.2 (0.1, 0.5)
神経系障害	4 (0.7) [4] 0.5 (0.1, 1.4)	6 (0.7) [6] 0.4 (0.1, 0.8)	7 (0.8) [7] 0.4 (0.1, 0.8)	7 (1.2) [7] 0.7 (0.3, 1.5)	9 (1.1) [9] 0.4 (0.2, 0.8)	10 (1.1) [10] 0.4 (0.2, 0.8)
失神	3 (0.5) [3] 0.4 (0.1, 1.2)	3 (0.4) [3] 0.2 (0.0, 0.5)	3 (0.3) [3] 0.2 (0.0, 0.5)	4 (0.7) [4] 0.4 (0.1, 1.0)	4 (0.5) [4] 0.2 (0.1, 0.5)	4 (0.4) [4] 0.2 (0.0, 0.5)

	申請時データ [a]			更新時データ [b]		
	第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=574 100 人年=7.47	第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=848 100 人年=17.01	全 BKZ 群 N=928 100 人年=19.07	第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=574 100 人年=10.03	第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=848 100 人年=20.34	全 BKZ 群 N=928 100 人年=22.41
SOC PT	n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)	n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)	n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)	n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)	n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)	n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、EAIR：曝露期間で補正した 100 人年あたりの有害事象発現率、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: n=number of study participants reporting at least 1 TEAE within SOC/PT.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.
Note: EAIR=incidence of new cases per 100 participant-years and associated 95% CI.
Note: Treatment groups are defined as follows:

- Phase 3 BKZ 160mg Q4W treatment group includes data from all study participants while treated with bimekizumab 160mg Q4W during AS0010, AS0011, and AS0014
- Phase 2/3 BKZ 160mg Q4W treatment group includes data from all study participants while treated with bimekizumab 160mg Q4W during the Phase 2 and Phase 3 studies AS0008, AS0013, AS0009, AS0010, AS0011, and AS0014
- The BKZ Total treatment group includes data from all study participants while treated with any bimekizumab regimen during AS0008, AS0013, AS0009, AS0010, AS0011, and AS0014.

a The original submission is based on the following data cut-off date: [redacted] 20[redacted].
b The Safety Update is based on the following data cut-off date: [redacted] 20[redacted].
Data source: ISS Table 5.2.3, Safety Update Table 5.2.3

導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間（Pool SA2）のすべての重篤な有害事象の被験者ごとの一覧は ISS-axSpA Listing 2.2.2 に示した。

2.1.9 その他の重要な有害事象

2.1.9.1 試験中止に至った有害事象

Pool SA1 及び Pool SA2 の試験中止に至った有害事象の要約は ISS-axSpA Section 6.10 に示した。試験中止に至った有害事象が報告されたすべての被験者の経過の詳細については、参照先を表 7-1 に示した。

試験中止に至った有害事象発現率は Pool SA1 及び Pool SA2 共に低く、中等度～重度の axSpA を有する被験者集団において BKZ のおおむね良好な忍容性が示された。

申請時データカットオフ以降、新規に発現又は情報が更新された試験中止に至った有害事象が報告されたすべての被験者の経過の詳細については、参照先を表 7-2 に示した。

2.1.9.1.1 Pool SA1

導入期間（Pool SA1）の試験中止に至った有害事象発現率は低く、BKZ 160mg Q4W 群（2.3%）及び PBO 群（2.1%）で同程度であった。SOC 別の試験中止に至った有害事象に明確な傾向は認められなかった。2 例以上に発現した PT 別の試験中止に至った有害事象は、ぶどう膜炎［PBO 群 2 例（0.8%）］及び精神医学的評価異常［BKZ 160mg Q4W 群 3 例（0.9%）、PBO 群 2 例（0.8%）］であった（ISS-axSpA Table 5.1.4.1）。精神医学的評価異常に該当する有害事象は、治験実施計画書で中止基準に規定されているため試験中止に至ったが、これらの事象はうつ病の臨床症状を伴わなかった。その他の試験中止に至った有害事象は、いずれも 1 例のみの報告であり、BKZ 160mg Q4W 群ではリンパ組織過形成[注 1)]、クローン病、口腔カンジダ症、浮動性めまい及び発疹が、PBO 群では潰瘍性大腸炎が報告された（ISS-axSpA Table 5.1.4.1）。

2.1.9.1.2 Pool SA2

導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間に全 BKZ 群で 2 例以上に認められた PT 別の試験中止に至った有害事象発現率（Pool SA2）を表 2-8 に示した。

導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間（Pool SA2）の試験中止に至った有害事象発現率は、全 BKZ 群で 6.9%（曝露期間で補正した発現率 3.4/100 人年）であり、ほとんどの事象は単発での発現であった（ISS-axSpA Table 5.2.4.1）。全 BKZ 群で発現した試験中止に至った有害事象で、多く報告された SOC は「感染症および寄生虫症」1.8%、「胃腸障害」1.7%及び「臨床検査」1.1%であった。PT 別で 2 例以上に報告された試験中止に至った有害事象は、アフタ性潰瘍、口腔カンジダ症及び精神医学的評価異常が各 5 例（0.5%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 3 例

注1) Lymphoid tissue hyperplasia was an AE related to gastrointestinal disorders and not related to lymphoid blood cells; the AE was diagnosed and reported as “intestinal nodular lymphoid hyperplasia”; however, as per the agreed MedDRA coding dictionary 19.0, no alternative coding was available for this AE Reported Term and the AE was then coded within Blood and lymphatic system disorders.

（0.3%）、クローン病、舌痛、舌苔、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、肝酵素上昇及び自殺念慮が各 2 例（0.2%）であった。

Pool SA1 の BKZ 160mg Q4W 群の試験中止に至った有害事象発現率（曝露期間で補正した発現率 7.4/100 人年）と比較して、Pool SA2 の第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群の試験中止に至った有害事象発現率（3.1/100 人年）に、BKZ の曝露期間の延長に伴う上昇は認められなかった（ISS-axSpA Table 5.1.4.1、ISS-axSpA Table 5.2.4.1）。

安全性更新データの要約

更新データでは、承認申請時に認められた試験中止に至った有害事象の傾向に変化はみられなかった（表 2-8）。

試験中止に至った有害事象発現率は全 BKZ 群で 7.7%であった。曝露期間で補正した試験中止に至った有害事象発現率は、承認申請時（3.4/100 人年）と比較して更新時（3.2/100 人年）で低く、試験中止に至った有害事象発現リスクの経時的な上昇は示唆されなかった。

全 BKZ 群で発現した試験中止に至った有害事象で、多く報告された SOC は「感染症および寄生虫症」2.3%、「胃腸障害」1.6%及び「臨床検査」1.2%であった（Safety Update-axSpA Table 5.2.4.1）。

更新データでは、新たに 6 つの試験中止に至った有害事象［潜伏結核（2 件）、心肺停止、皮膚感染、精神医学的評価異常、不安及びアレルギー性皮膚炎（各 1 件）］が認められた。また、1 件の PT がアフタ性潰瘍から口腔カンジダ症に更新された。

試験中止に至った 2 件の潜伏結核は、AS0009 試験の Visit 19/Week 192 で報告された。本被験者は、試験終了の直前に試験を早期中止し、活動性結核の所見は認められなかった（Safety Update-axSpA Table 2.2.1）。

表 2-8　導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間に全 BKZ 群で 2 例以上に認められた PT 別の試験中止に至った有害事象発現率（Pool SA2、承認申請時及び更新時）

SOC PT	申請時データ [a]			更新時データ [b]		
	第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=574 100 人年=7.47 n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)	第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=848 100 人年=17.01 n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)	全 BKZ 群 N=928 100 人年=19.07 n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)	第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=574 100 人年=10.03 n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)	第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=848 100 人年=20.34 n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)	全 BKZ 群 N=928 100 人年=22.41 n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)
すべての試験中止に至った有害事象	23 (4.0) [23] 3.1 (2.0, 4.7)	47 (5.5) [50] 2.8 (2.0, 3.7)	64 (6.9) [69] 3.4 (2.6, 4.3)	26 (4.5) [26] 2.6 (1.7, 3.8)	54 (6.4) [57] 2.7 (2.0, 3.5)	71 (7.7) [76] 3.2 (2.5, 4.0)
胃腸障害	3 (0.5) [3] 0.4 (0.1, 1.2)	10 (1.2) [10] 0.6 (0.3, 1.1)	16 (1.7) [16] 0.8 (0.5, 1.4)	2 (0.3) [2] 0.2 (0.0, 0.7)	9 (1.1) [9] 0.4 (0.2, 0.8)	15 (1.6) [15] 0.7 (0.4, 1.1)
クローン病	2 (0.3) [2] 0.3 (0.0, 1.0)	2 (0.2) [2] 0.1 (0.0, 0.4)	2 (0.2) [2] 0.1 (0.0, 0.4)	2 (0.3) [2] 0.2 (0.0, 0.7)	2 (0.2) [2] 0.1 (0.0, 0.4)	2 (0.2) [2] 0.1 (0.0, 0.3)
アフタ性潰瘍	1 (0.2) [1] 0.1 (0.0, 0.7)	3 (0.4) [3] 0.2 (0.0, 0.5)	5 (0.5) [5] 0.3 (0.1, 0.6)	0	2 (0.2) [2] 0.1 (0.0, 0.4)	4 (0.4) [4] 0.2 (0.0, 0.5)
舌痛	0	0	2 (0.2) [2] 0.1 (0.0, 0.4)	0	0	2 (0.2) [2] 0.1 (0.0, 0.3)
舌苔	0	2 (0.2) [2] 0.1 (0.0, 0.4)	2 (0.2) [2] 0.1 (0.0, 0.4)	0	2 (0.2) [2] 0.1 (0.0, 0.4)	2 (0.2) [2] 0.1 (0.0, 0.3)
感染症および寄生虫症	6 (1.0) [6] 0.8 (0.3, 1.7)	12 (1.4) [12] 0.7 (0.4, 1.2)	17 (1.8) [17] 0.9 (0.5, 1.4)	8 (1.4) [8] 0.8 (0.3, 1.6)	16 (1.9) [16] 0.8 (0.5, 1.3)	21 (2.3) [21] 0.9 (0.6, 1.4)
口腔カンジダ症	4 (0.7) [4] 0.5 (0.1, 1.4)	4 (0.5) [4] 0.2 (0.1, 0.6)	5 (0.5) [5] 0.3 (0.1, 0.6)	5 (0.9) [5] 0.5 (0.2, 1.2)	5 (0.6) [5] 0.2 (0.1, 0.6)	6 (0.6) [6] 0.3 (0.1, 0.6)
潜伏結核	0	0	0	0	2 (0.2) [2] 0.1 (0.0, 0.4)	2 (0.2) [2] 0.1 (0.0, 0.3)
臨床検査	5 (0.9) [5] 0.7 (0.2, 1.6)	8 (0.9) [9] 0.5 (0.2, 0.9)	10 (1.1) [12] 0.5 (0.3, 1.0)	6 (1.0) [6] 0.6 (0.2, 1.3)	9 (1.1) [10] 0.4 (0.2, 0.8)	11 (1.2) [13] 0.5 (0.2, 0.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (0.2) [2] 0.1 (0.0, 0.4)	3 (0.3) [3] 0.2 (0.0, 0.5)	0	2 (0.2) [2] 0.1 (0.0, 0.4)	3 (0.3) [3] 0.1 (0.0, 0.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.1) [1] 0.1 (0.0, 0.3)	2 (0.2) [2] 0.1 (0.0, 0.4)	0	1 (0.1) [1] 0.0 (0.0, 0.3)	2 (0.2) [2] 0.1 (0.0, 0.3)
肝酵素上昇	0	1 (0.1) [1] 0.1 (0.0, 0.3)	2 (0.2) [2] 0.1 (0.0, 0.4)	0	1 (0.1) [1] 0.0 (0.0, 0.3)	2 (0.2) [2] 0.1 (0.0, 0.3)
精神医学的評価異常	5 (0.9) [5] 0.7 (0.2, 1.6)	5 (0.6) [5] 0.3 (0.1, 0.7)	5 (0.5) [5] 0.3 (0.1, 0.6)	6 (1.0) [6] 0.6 (0.2, 1.3)	6 (0.7) [6] 0.3 (0.1, 0.6)	6 (0.6) [6] 0.3 (0.1, 0.6)
精神障害	1 (0.2) [1] 0.1 (0.0, 0.7)	2 (0.2) [2] 0.1 (0.0, 0.4)	2 (0.2) [2] 0.1 (0.0, 0.4)	2 (0.3) [2] 0.2 (0.0, 0.7)	3 (0.4) [3] 0.1 (0.0, 0.4)	4 (0.4) [4] 0.2 (0.0, 0.5)

SOC PT	申請時データ [a]			更新時データ [b]		
	第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=574 100 人年=7.47 n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)	第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=848 100 人年=17.01 n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)	全 BKZ 群 N=928 100 人年=19.07 n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)	第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=574 100 人年=10.03 n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)	第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=848 100 人年=20.34 n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)	全 BKZ 群 N=928 100 人年=22.41 n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)
自殺念慮	1 (0.2) [1] 0.1 (0.0, 0.7)	2 (0.2) [2] 0.1 (0.0, 0.4)	2 (0.2) [2] 0.1 (0.0, 0.4)	1 (0.2) [1] 0.1 (0.0, 0.6)	2 (0.2) [2] 0.1 (0.0, 0.4)	2 (0.2) [2] 0.1 (0.0, 0.3)
皮膚および皮下組織障害	2 (0.3) [2] 0.3 (0.0, 1.0)	6 (0.7) [6] 0.4 (0.1, 0.8)	8 (0.9) [8] 0.4 (0.2, 0.8)	2 (0.3) [2] 0.2 (0.0, 0.7)	7 (0.8) [7] 0.3 (0.1, 0.7)	9 (1.0) [9] 0.4 (0.2, 0.8)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.2) [1] 0.1 (0.0, 0.7)	1 (0.1) [1] 0.1 (0.0, 0.3)	1 (0.1) [1] 0.1 (0.0, 0.3)	1 (0.2) [1] 0.1 (0.0, 0.6)	2 (0.2) [2] 0.1 (0.0, 0.4)	2 (0.2) [2] 0.1 (0.0, 0.3)

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、EAIR：曝露期間で補正した 100 人年あたりの有害事象発現率、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: n=number of study participants reporting at least 1 TEAE within SOC/PT.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.
Note: EAIR=incidence of new cases per 100 participant-years and associated 95% CI.
Note: Treatment groups are defined as follows:

- Phase 3 BKZ 160mg Q4W treatment group includes data from all study participants while treated with bimekizumab 160mg Q4W during AS0010, AS0011, and AS0014
- Phase 2/3 BKZ 160mg Q4W treatment group includes data from all study participants while treated with bimekizumab 160mg Q4W during the Phase 2 and Phase 3 studies AS0008, AS0013, AS0009, AS0010, AS0011, and AS0014
- The BKZ Total treatment group includes data from all study participants while treated with any bimekizumab regimen during AS0008, AS0013, AS0009, AS0010, AS0011, and AS0014

a The original submission is based on the following data cut-off date: [redacted].
b The Safety Update is based on the following data cut-off date: [redacted].
Data source: ISS Table 5.2.4.1, Safety Update Table 5.2.4.1

2.1.9.2 その他の注目すべき有害事象

UCB は注目すべき有害事象を選定し、事前に治験実施計画書に規定した。注目すべき有害事象は、非臨床試験の結果から得られた所見及び利用可能であった BKZ の臨床データ、免疫調節性モノクローナル抗体に一般的に関係する潜在的リスク、類似の作用機序を有する他の薬物で得られた所見、治療を受ける患者集団に対して注目すべき事象であることを踏まえ選定した。注目すべき有害事象の調査方法は ISS-axSpA Section 4.6.1.9 に示した。

Pool SA1 及び Pool SA2 に重点を置いて、各注目すべき有害事象の解析結果を 2.1.9.2.1 項（感染症）、2.1.9.2.2 項（悪性腫瘍）、2.1.9.2.3 項（重大な心血管系事象）、2.1.9.2.4 項（好中球減少症）、2.1.9.2.5 項（自殺念慮及び自殺行為）、2.1.9.2.6 項（炎症性腸疾患）、2.1.9.2.7 項（過敏症）、2.1.9.2.8 項（肝臓系事象及び肝機能検査値上昇）に示した。

以下の項では、axSpA 患者で想定されるリスク、及び既知の注目すべき有害事象に関連する生物学的作用機序を含む追加情報を示した。BKZ を投与した異なる被験者集団での追加情報を提示するため、尋常性乾癬に対する臨床開発プログラムの主要な臨床試験で得られた結果の概要も示した。

安全性更新データは Pool SA2 に重点を置いて、各注目すべき有害事象の解析結果を 2.1.9.2.1 項（感染症）、2.1.9.2.2 項（悪性腫瘍）、2.1.9.2.3 項（重大な心血管系事象）、2.1.9.2.4 項（好中球減少症）、2.1.9.2.5 項（自殺念慮及び自殺行為）、2.1.9.2.6 項（炎症性腸疾患）、2.1.9.2.7 項（過敏症）、2.1.9.2.8 項（肝臓系事象及び肝機能検査値上昇）に示した。

2.1.9.2.1 感染症

あらゆる免疫調節性生物学的製剤は感染症の潜在的リスクと関連している。IL-17A 及び IL-17F は、様々な病原体に対する粘膜表皮免疫の保護に関与しており、IL-17 の阻害により曝露期間中の感染症、特にカンジダ種に対する感受性を増加させる可能性がある（Blauvelt et al, 2015; Ishigame et al, 2009）。axSpA を対象とした BKZ の臨床開発プログラムの結果は、尋常性乾癬を対象とした臨床開発プログラムの主要な臨床試験の結果と一致しており、感染症に該当する有害事象は最も発現率の高い有害事象であった。発現した感染症に該当する有害事象はほとんどが非重篤で、重症度は軽度～中等度であり、治験薬の投与中止には至らなかった（ISS-axSpA Table 5.2.14.1.1）。

axSpA を対象とした臨床開発プログラムで、多く報告された感染症に該当する有害事象は鼻咽頭炎、上気道感染及び口腔カンジダ症であった（ISS-axSpA Table 5.2.2）。Pool SA1 の BKZ 160mg Q4W 群の感染症に該当する有害事象発現率（曝露期間で補正した発現率 119.4/100 人年）と比較して、Pool SA2 の第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群の感染症に該当する有害事象発現率（68.3/100 人年）に、BKZ の曝露期間の延長に伴う上昇は認められなかった（ISS-axSpA Table 5.1.2、ISS-axSpA Table 5.2.2）。

BKZ で特に注目すべき有害事象として事前に定義した感染症に該当する有害事象は、重篤な感染症（2.1.9.2.1.1 項）、日和見感染症（結核を含む）（2.1.9.2.1.2 項）及び真菌感染症（2.1.9.2.1.3 項）であった。

2.1.9.2.1.1 重篤な感染症

背景

axSpA を含むリウマチ性疾患を有する患者では、加齢、併用薬（ステロイド剤の継続使用等）、時間依存的な疾患活動性、合併症（糖尿病や慢性肺疾患等）及び bDMARD による総治療期間は、重篤な感染症発現リスクに関連している可能性がある（Celkys et al, 2020）。25 の無作為化臨床試験から入手したデータを含むメタアナリシスの結果から、生物学的製剤による治療を受けた AS 患者及び nr-axSpA 患者で、対照群（オッズ比：1.42、95%信頼区間：0.58～3.47）と比較して重篤な感染症のリスクは数値的に上昇することが示された。ただし、この差は統計学的に有意な差ではなかった（AS 患者の p=0.29、nr-axSpA 患者の p=0.89）（Wang et al, 2018）。

尋常性乾癬を対象とした臨床開発プログラムの主要な臨床試験では、BKZ を投与した被験者の重篤な感染症に該当する有害事象発現率は低く（曝露期間で補正した発現率 1.4/100 人年）、尋常性乾癬の被験者集団から想定された結果であった。発現したほとんどの事象が皮膚（蜂巣炎、膿瘍）、耳感染及び消化管に関連していた。

重篤な感染症は SOC「感染症および寄生虫症」に該当する重篤な有害事象と定義した。

重篤な感染症に該当する有害事象が報告されたすべての被験者の経過の詳細は、参照先を表 7-1 に示した。

結果の要約

導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間の HLT 別の重篤な感染症に該当する有害事象発現率（Pool SA2）を表 2-9 に示した。

axSpA を対象とした臨床開発プログラムでは、重篤な感染症に該当する有害事象発現率は全体的に低く、BKZ の曝露期間の延長に伴う上昇は認められなかった。いくつかの重篤な感染症に該当する有害事象は試験中止に至った。感染症の種類に特定の傾向は認められなかった（ISS-axSpA Section 6.11.1.1）。

Pool SA1 の重篤な感染症に該当する有害事象発現率は、BKZ 160mg Q4W 群（0.3%、曝露期間で補正した発現率 0.9/100 人年）及び PBO 群（0.4%、1.4/100 人年）で同程度であった。

Pool SA2 の重篤な感染症に該当する有害事象発現率は低く、全 BKZ 群で 3.0%（曝露期間で補正した発現率 1.5/100 人年）であった。Pool SA2 の第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群（1.5/100 人年）及び Pool SA1 の BKZ 160mg Q4W 群（0.9/100 人年）で、曝露期間で補正した重篤な感染症に該当する有害事象発現率は同程度であった。

Pool SA2 の全 BKZ 群では、PT 別の重篤な感染症に該当する有害事象は、肺炎、コロナウイルス感染、丹毒、虫垂炎、蜂巣炎、毛巣嚢胞及び尿路感染を除き、おおむね 1 例のみの発現であった。HLT 別（PT も記載）で 2 例以上に報告された重篤な感染症に該当する有害事象を以下に示した（ISS-axSpA Table 5.2.9.1.1）。

- 腹部および消化管感染（3 例、0.3%）：虫垂炎（2 例、0.2%）及び直腸周囲膿瘍（1 例、0.1%）
- 細菌感染 NEC（4 例、0.4%）：蜂巣炎（2 例、0.2%）、細菌性胃腸炎及び細菌性扁桃炎（各 1 例、0.1%）
- 感染 NEC（3 例、0.3%）：四肢膿瘍、蓄膿及び処置後感染（各 1 例、0.1%）

- 下気道および肺感染（7 例、0.8%）：肺炎（4 例、0.4%）、気管支炎、感染性胸水及び下気道感染（各 1 例、0.1%）
- 皮膚組織および軟部組織感染（2 例、0.2%）：毛巣嚢胞（2 例、0.2%）
- レンサ球菌感染（3 例、0.3%）：丹毒（3 例、0.3%）
- 尿路感染（2 例、0.2 %）：尿路感染（2 例、0.2%）
- ウイルス感染 NEC（3 例、0.3%）：コロナウイルス感染（3 例、0.3%）

全 BKZ 群で報告された重篤な感染症に該当する有害事象のほとんど（34 件中 27 例）は、データカットオフ時点の転帰は回復であった（ISS-axSpA Section 6.11.1.1）。

全 BKZ 群で重篤な感染症に該当する有害事象が認められた 28 例のうち、治験薬と関連ありと判断された事象が報告されたのは 9 例、高度の事象が報告されたのは 9 例であった。3 例が重篤な感染症に該当する有害事象（直腸周囲膿瘍、蜂巣炎及び肺炎）のため治験薬の投与を中止した。

安全性更新データの要約

更新データは承認申請時のデータと一致し、BKZ を投与された被験者に重篤な感染症リスクの経時的な上昇は認められなかった（表 2-9）。

重篤な感染症に該当する有害事象発現率は、全 BKZ 群で 3.3%であった。曝露期間で補正した重篤な感染症発現率は、承認申請時（1.5/100 人年）と更新時（1.4/100 人年）で同程度であった。

更新データでは、新たに 3 件の重篤な感染症（虫垂炎、直腸周囲膿瘍及び憩室炎）が報告された。このうち 2 件（虫垂炎及び直腸周囲膿瘍）は重症度が高度であり、1 件（憩室炎）は治験薬と関連ありと判断された。いずれの事象も転帰は回復であった（Safety Update-axSpA Table 5.2.9.1.1、Safety Update-axSpA Listing 2.2.2）。

表 2-9　導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間の HLT 別の重篤な感染症に該当する有害事象発現率（Pool SA2、承認申請時及び更新時）

	申請時データ [a]			更新時データ [b]		
HLT	第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=574 100 人年=7.47 n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)	第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=848 100 人年=17.01 n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)	全 BKZ 群 N=928 100 人年=19.07 n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)	第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=574 100 人年=10.03 n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)	第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=848 100 人年=20.34 n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)	全 BKZ 群 N=928 100 人年=22.41 n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)
すべての重篤な感染症	11 (1.9) [12] 1.5 (0.7, 2.7)	26 (3.1) [30] 1.6 (1.0, 2.3)	28 (3.0) [34] 1.5 (1.0, 2.2)	13 (2.3) [13] 1.3 (0.7, 2.2)	29 (3.4) [32] 1.5 (1.0, 2.1)	31 (3.3) [36] 1.4 (1.0, 2.0)
腹部および消化管感染	2 (0.3) [2] 0.3 (0.0, 1.0)	3 (0.4) [3] 0.2 (0.0, 0.5)	3 (0.3) [3] 0.2 (0.0, 0.5)	4 (0.7) [4] 0.4 (0.1, 1.0)	6 (0.7) [6] 0.3 (0.1, 0.6)	6 (0.6) [6] 0.3 (0.1, 0.6)
細菌感染 NEC	3 (0.5) [3] 0.4 (0.1, 1.2)	4 (0.5) [4] 0.2 (0.1, 0.6)	4 (0.4) [4] 0.2 (0.1, 0.5)	3 (0.5) [3] 0.3 (0.1, 0.9)	4 (0.5) [4] 0.2 (0.1, 0.5)	4 (0.4) [4] 0.2 (0.0, 0.5)
骨および関節感染	0	0	1 (0.1) [1] 0.1 (0.0, 0.3)	0	0	1 (0.1) [1] 0.1 (0.0, 0.2)
耳部感染	1 (0.2) [1] 0.1 (0.0, 0.7)	1 (0.1) [1] 0.1 (0.0, 0.3)	1 (0.1) [1] 0.1 (0.0, 0.3)	1 (0.2) [1] 0.1 (0.0, 0.6)	1 (0.1) [1] 0.0 (0.0, 0.3)	1 (0.1) [1] 0.0 (0.0, 0.2)
真菌感染 NEC	1 (0.2) [1] 0.1 (0.0, 0.7)	1 (0.1) [1] 0.1 (0.0, 0.3)	1 (0.1) [1] 0.1 (0.0, 0.3)	0	0	0
肝炎ウイルス感染	1 (0.2) [1] 0.1 (0.0, 0.7)	1 (0.1) [1] 0.1 (0.0, 0.3)	1 (0.1) [1] 0.1 (0.0, 0.3)	1 (0.2) [1] 0.1 (0.0, 0.6)	1 (0.1) [1] 0.0 (0.0, 0.3)	1 (0.1) [1] 0.0 (0.0, 0.2)
感染 NEC	0	3 (0.4) [3] 0.2 (0.0, 0.5)	3 (0.3) [3] 0.2 (0.0, 0.5)	0	3 (0.4) [3] 0.1 (0.0, 0.4)	3 (0.3) [3] 0.1 (0.0, 0.4)
下気道および肺感染	1 (0.2) [1] 0.1 (0.0, 0.7)	5 (0.6) [5] 0.3 (0.1, 0.7)	7 (0.8) [8] 0.4 (0.1, 0.8)	1 (0.2) [1] 0.1 (0.0, 0.6)	5 (0.6) [5] 0.2 (0.1, 0.6)	7 (0.8) [8] 0.3 (0.1, 0.6)
皮膚組織および軟部組織感染	1 (0.2) [1] 0.1 (0.0, 0.7)	2 (0.2) [2] 0.1 (0.0, 0.4)	2 (0.2) [2] 0.1 (0.0, 0.4)	1 (0.2) [1] 0.1 (0.0, 0.6)	2 (0.2) [2] 0.1 (0.0, 0.4)	2 (0.2) [2] 0.1 (0.0, 0.3)
レンサ球菌感染	2 (0.3) [2] 0.3 (0.0, 1.0)	3 (0.4) [4] 0.2 (0.0, 0.5)	3 (0.3) [4] 0.2 (0.0, 0.5)	2 (0.3) [2] 0.2 (0.0, 0.7)	3 (0.4) [4] 0.1 (0.0, 0.4)	3 (0.3) [4] 0.1 (0.0, 0.4)
上気道感染	0	1 (0.1) [1] 0.1 (0.0, 0.3)	1 (0.1) [1] 0.1 (0.0, 0.3)	0	1 (0.1) [1] 0.1 (0.0, 0.3)	1 (0.1) [1] 0.0 (0.0, 0.2)
尿路感染	0	2 (0.2) [2] 0.1 (0.0, 0.4)	2 (0.2) [2] 0.1 (0.0, 0.4)	0	2 (0.2) [2] 0.1 (0.0, 0.4)	2 (0.2) [2] 0.1 (0.0, 0.3)
ウイルス感染 NEC	0	3 (0.4) [3] 0.2 (0.0, 0.5)	3 (0.3) [3] 0.2 (0.0, 0.5)	0	3 (0.4) [3] 0.1 (0.0, 0.4)	3 (0.3) [3] 0.1 (0.0, 0.4)

	申請時データ [a]			更新時データ [b]		
	第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=574 100 人年=7.47 n (%) [#]	第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=848 100 人年=17.01 n (%) [#]	 全 BKZ 群 N=928 100 人年=19.07 n (%) [#]	第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=574 100 人年=10.03 n (%) [#]	第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=848 100 人年=20.34 n (%) [#]	 全 BKZ 群 N=928 100 人年=22.41 n (%) [#]
HLT	EAIR (95%信頼区間)	EAIR (95%信頼区間)	EAIR (95%信頼区間)	EAIR (95%信頼区間)	EAIR (95%信頼区間)	EAIR (95%信頼区間)

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、EAIR：曝露期間で補正した 100 人年あたりの有害事象発現率、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象

事象名：MedDRA ver. 19.0

Note: n=number of study participants reporting at least 1 TEAE within the HLT.

Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.

Note: EAIR=incidence of new cases per 100 participant-years and associated 95% CI.

Note: Treatment groups are defined as follows:

- Phase 3 BKZ 160mg Q4W treatment group includes data from all study participants while treated with bimekizumab 160mg Q4W during AS0010, AS0011, and AS0014
- Phase 2/3 BKZ 160mg Q4W treatment group includes data from all study participants while treated with bimekizumab 160mg Q4W during the Phase 2 and Phase 3 studies AS0008, AS0013, AS0009, AS0010, AS0011, and AS0014
- The BKZ Total treatment group includes data from all study participants while treated with any bimekizumab regimen during AS0008, AS0013, AS0009, AS0010, AS0011, and AS0014.

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

b The Safety Update is based on the following data cut-off date: [redacted] 20[redacted].

Data source: ISS Table 5.2.9.1.1, Safety Update Table 5.2.9.1.1

2.1.9.2.1.2 日和見感染症（結核を含む）

日和見感染症

背景

尋常性乾癬を対象としたBKZの臨床開発プログラムの主要な臨床試験では、ISAP-axSpA Section 6 Appendix 4に要約した日和見性疾患に分類される、限局性の粘膜皮膚真菌症以外の全身性の真菌感染症及び日和見感染症に該当する有害事象は認められなかった。これらの限局性の粘膜皮膚真菌症は、BKZの作用機序から想定されるものであり、2.1.9.2.1項に示したように、粘膜表皮免疫におけるIL-17A及びIL-17Fの作用によるものであると考えられる。

結果の要約

axSpAを対象とした臨床開発プログラムのPool SA2では、1件の帯状疱疹を除き、すべての日和見感染症に該当する有害事象が限局性の粘膜皮膚真菌症と判断された。帯状疱疹（医師記載用語：顔右側の帯状疱疹）の重症度は中等度で、試験中止に至った。BKZを投与した被験者に全身性の日和見感染症に該当する有害事象は報告されなかった（ISS-axSpA Section 6.11.1.2）。

Pool SA2の全BKZ群で認められた日和見感染症に該当する有害事象発現率は全体的に低かった（1.1%、曝露期間で補正した発現率0.5/100人年）（ISS-axSpA Table 6-21）。Pool SA2の全BKZ群で発現が認められたPT別の日和見感染症に該当する有害事象は、中咽頭カンジダ症（0.6%）、食道カンジダ症、真菌性食道炎、真菌性口腔咽頭炎及び帯状疱疹（いずれも0.1%）であった。この他にAS0014試験の1例（被験者番号 AS0014-[redacted]）に真菌性食道炎が認められた。本事象は日和見感染症に該当する有害事象のUCB評価の最終データカットオフ後に報告された。そのため、本事象は日和見感染症の基準に該当したが、ISS-axSpA Listing 2.2.5.1.2には含まれていない。発現が認められた日和見感染症に該当する有害事象に重篤又は高度の事象はなく、2例のみが日和見感染症に該当する有害事象（帯状疱疹及び食道カンジダ症）のため試験を中止した。全BKZ群で報告された日和見感染症に該当する有害事象の転帰は、すべて回復であった（ISS-axSpA Section 6.11.1.2）。

安全性更新データの要約

更新データでは、1件のヘルペス性食道炎を除き、新たな日和見感染症に該当する有害事象はいずれも限局性の粘膜皮膚真菌症と判断された。限局性の日和見感染症に該当する有害事象発現率は全BKZ群で1.3%であった。曝露期間で補正した日和見感染症発現率は、承認申請時及び更新時共に0.5/100人年であった（Safety Update-axSpA Table 5.2.9.1.3、ISS-axSpA Table 5.2.9.1.3）。

承認申請時に真菌性食道炎（被験者番号 AS0014-[redacted]）と記録された有害事象は、食道カンジダ症に更新された。本事象は重症度が高度であり、治験薬と関連ありと判断され、転帰は回復であった。新たな日和見感染症に該当する有害事象として、1件のヘルペス性食道炎が報告された。本事象は非重篤で、治験薬と関連ありと判断され、治験薬の投与を中止することなく消失した（Safety Update-axSpA Listing 2.2.5.1.2）。

全身性の真菌感染症の報告はなかった。真菌感染症の詳細はすべて2.1.9.2.1.3項に示した。

結核

背景

文献レビューの結果、マイコバクテリア感染に対する免疫応答において IL-17 の関与は限定的であった（Li et al, 2012; Torrado and Cooper, 2010; Curtis et al, 2009）。尋常性乾癬を対象とした BKZ の臨床開発プログラムの主要な臨床試験では、BKZ を投与した被験者で活動性結核の報告はなかった。

潜伏結核を有する被験者は、試験開始前に予防治療を開始すれば登録可能であった。

結果の要約

Pool SA1 及び Pool SA2 で活動性結核を発現した被験者はいなかった（ISS-axSpA Section 6.11.1.2）。結核及びそのリスク因子の評価及び管理、並びにインターフェロン-γ 遊離検査における陽転化に関する詳細は、各 CSR に示した。

安全性更新データの要約

更新データでは、活動性結核を発現した被験者は認められなかった（Safety Update-axSpA Listing 2.2.5.1.2）。

2.1.9.2.1.3 真菌感染症

背景

カンジダ種に対する宿主防御に IL-17 経路の関与が認められており、IL-23/Th17 経路でヒトサイトカイン又は受容体が欠乏した場合に粘膜皮膚カンジダ感染のリスクが高まることが確認されている（Blauvelt et al, 2015）。口腔カンジダ症と違い、外陰腟真菌感染は既知の IL-17 阻害による粘膜バリア保護への影響に関連しないと考えられており、IL-17 阻害の既知の作用ではない、膣内細菌叢の乱れによる可能性が高いと考えられている（Davidson et al, 2021）。尋常性乾癬を対象とした臨床開発プログラムでは、BKZ の作用機序に合致して、BKZ を投与した被験者で真菌感染症に該当する有害事象が認められた。主に口腔カンジダ症であり、全身性又は侵襲性の真菌感染症に該当する有害事象は認められなかった。

真菌感染症に該当する有害事象は、HLGT の「真菌感染症」を用いて特定した。重篤又は試験中止に至った真菌感染症に該当する有害事象が報告されたすべての被験者の経過の詳細は、参照先を表 7-1 に示した。

結果の要約

導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間にいずれかの投与群で発現率が 1%以上の PT 別の真菌感染症に該当する有害事象発現率（Pool SA2）を表 2-10 に示した。

axSpA を対象とした臨床開発プログラムでは、IL-17 阻害薬の特性から予想されたとおり、真菌感染症に該当する有害事象発現率は PBO を投与した被験者と比較して BKZ を投与した被験者で高く、この発現率の差は主に口腔カンジダ症によるものであった。全身性又は侵襲性の真菌感染症に該当する有害事象は認められず、いずれの事象も限局性であった。発現が認められた真菌感染症に該当する有害事象はほとんどが非重篤で、重症度は軽度又は中等度であり、試験中止に至った事象はほとんどなかった（ISS-axSpA Section 6.11.1.3）。

Pool SA1 の真菌感染症に該当する有害事象発現率は、BKZ 160mg Q4W 群で 6.3%（曝露期間で補正した発現率 20.8/100 人年）であり、PBO 群では真菌感染症に該当する有害事象は認められなかった。

Pool SA2 の真菌感染症に該当する有害事象発現率は、全 BKZ 群で 18.6%（曝露期間で補正した発現率 10.7/100 人年）であった。全 BKZ 群で発現率が 2%以上であった PT 別の真菌感染症に該当する有害事象は、口腔カンジダ症、口腔真菌感染及び皮膚真菌感染であった。

全 BKZ 群で真菌感染症に該当する有害事象の発現が認められた 173 例のうち、8 例（0.9%）が試験を中止した（口腔カンジダ症が 5 例、食道カンジダ症、真菌感染及び頭部白癬が各 1 例）。173 例のうち 1 例（被験者番号 AS0014-[redacted]）に重篤な有害事象（真菌性食道炎）が認められた。本被験者に発現した真菌性食道炎はデータカットオフ後に重篤から非重篤にグレードが下げられた。また、1 例に高度の有害事象（口腔カンジダ症）が認められ、135 例は治験薬と関連ありと判断された。全 BKZ 群で発現が認められた真菌感染症に該当する有害事象のほとんど（86.4%）はデータカットオフ時点の転帰は回復であった（ISS-axSpA Section 6.11.1.3）。

安全性更新データの要約

承認申請時と同様に、更新データの真菌感染症は、MedDRA HLGT の「真菌感染症」を用いて特定した。重篤又は試験中止に至った真菌感染症の有害事象が報告されたすべての被験者の経過の詳細は、参照先を表 7-2 に示した。

全体的に、更新データでは承認申請時と同様の結果が認められた（表 2-10）。

全 BKZ 群の真菌感染症に該当する有害事象発現率は 20.3%であった。曝露期間で補正した真菌感染症に該当する有害事象発現率は、承認申請時（10.7/100 人年）と比較して更新時（9.9/100 人年）で低く、BKZ の曝露期間の延長に伴う真菌感染症に該当する有害事象発現リスクの上昇は示唆されなかった。

新たに報告された真菌感染症に該当する有害事象に、重篤な有害事象はなかった。また、1 件の新たな事象（食道カンジダ症）が高度であったことを除き、いずれの事象も重症度が軽度又は中等度であった（Safety Update-axSpA Table 5.2.14.1.3、Listing 2.2.5.1.1、詳細は 2.1.9.2.1.2 項参照）。1 件のアフタ性潰瘍が、口腔カンジダ症に更新された。本事象は試験中止に至った（ISS-axSpA Table 5.2.4.1、Safety Update-axSpA Table 5.2.4.1）。

全 BKZ 群で発現率が 2%以上であった PT 別の真菌感染症に該当する有害事象は、口腔カンジダ症、口腔真菌感染、皮膚真菌感染及び白癬感染であった。

表 2-10　導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間にいずれかの投与群で発現率が 1%以上の PT 別の真菌感染症に該当する有害事象発現率（Pool SA2、承認申請時及び更新時）

HLT PT	申請時データ [a]			更新時データ [b]		
	第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=574 100 人年=7.47 n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)	第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=848 100 人年=17.01 n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)	全 BKZ 群 N=928 100 人年=19.07 n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)	第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=574 100 人年=10.03 n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)	第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=848 100 人年=20.34 n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)	全 BKZ 群 N=928 100 人年=22.41 n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)
すべての真菌感染症	90 (15.7) [142] 13.5 (10.9, 16.6)	146 (17.2) [242] 10.0 (8.4, 11.7)	173 (18.6) [295] 10.7 (9.1, 12.4)	104 (18.1) [173] 11.8 (9.7, 14.3)	161 (19.0) [279] 9.2 (7.9, 10.8)	188 (20.3) [332] 9.9 (8.5, 11.4)
カンジダ感染	55 (9.6) [77] 7.9 (5.9, 10.2)	78 (9.2) [114] 4.9 (3.9, 6.1)	90 (9.7) [134] 5.1 (4.1, 6.2)	61 (10.6) [97] 6.6 (5.0, 8.4)	85 (10.0) [136] 4.5 (3.6, 5.6)	97 (10.5) [156] 4.7 (3.8, 5.7)
口腔カンジダ症	45 (7.8) [62] 6.3 (4.6, 8.5)	64 (7.5) [91] 4.0 (3.1, 5.1)	75 (8.1) [110] 4.2 (3.3, 5.2)	50 (8.7) [75] 5.3 (3.9, 7.0)	70 (8.3) [106] 3.7 (2.9, 4.6)	81 (8.7) [125] 3.9 (3.1, 4.8)
中咽頭カンジダ症	5 (0.9) [6] 0.7 (0.2, 1.6)	6 (0.7) [7] 0.4 (0.1, 0.8)	6 (0.6) [7] 0.3 (0.1, 0.7)	6 (1.0) [9] 0.6 (0.2, 1.3)	7 (0.8) [10] 0.3 (0.1, 0.7)	7 (0.8) [10] 0.3 (0.1, 0.6)
真菌感染 NEC	37 (6.4) [55] 5.2 (3.7, 7.2)	70 (8.3) [113] 4.4 (3.5, 5.6)	84 (9.1) [142] 4.8 (3.8, 5.9)	42 (7.3) [61] 4.4 (3.2, 6.0)	75 (8.8) [123] 4.0 (3.1, 5.0)	89 (9.6) [152] 4.3 (3.5, 5.3)
口腔真菌感染	9 (1.6) [10] 1.2 (0.6, 2.3)	25 (2.9) [42] 1.5 (1.0, 2.2)	30 (3.2) [53] 1.6 (1.1, 2.3)	11 (1.9) [13] 1.1 (0.6, 2.0)	28 (3.3) [47] 1.4 (0.9, 2.1)	33 (3.6) [58] 1.5 (1.1, 2.1)
皮膚真菌感染	13 (2.3) [17] 1.8 (0.9, 3.0)	21 (2.5) [26] 1.3 (0.8, 1.9)	29 (3.1) [34] 1.6 (1.0, 2.2)	13 (2.3) [18] 1.3 (0.7, 2.3)	20 (2.4) [26] 1.0 (0.6, 1.5)	28 (3.0) [34] 1.3 (0.8, 1.8)
真菌性舌感染	1 (0.2) [2] 0.1 (0.0, 0.7)	6 (0.7) [10] 0.4 (0.1, 0.8)	8 (0.9) [16] 0.4 (0.2, 0.8)	3 (0.5) [4] 0.3 (0.1, 0.9)	8 (0.9) [14] 0.4 (0.2, 0.8)	10 (1.1) [20] 0.5 (0.2, 0.8)
外陰膣真菌感染	9 (1.6) [15] 1.2 (0.6, 2.3)	9 (1.1) [15] 0.5 (0.2, 1.0)	10 (1.1) [16] 0.5 (0.3, 1.0)	10 (1.7) [16] 1.0 (0.5, 1.9)	10 (1.2) [16] 0.5 (0.2, 0.9)	11 (1.2) [17] 0.5 (0.2, 0.9)
爪真菌症	4 (0.7) [4] 0.5 (0.1, 1.4)	10 (1.2) [10] 0.6 (0.3, 1.1)	10 (1.1) [10] 0.5 (0.3, 1.0)	4 (0.7) [4] 0.4 (0.1, 1.0)	11 (1.3) [11] 0.5 (0.3, 1.0)	11 (1.2) [11] 0.5 (0.2, 0.9)
白癬感染	9 (1.6) [10] 1.2 (0.6, 2.3)	13 (1.5) [15] 0.8 (0.4, 1.3)	17 (1.8) [19] 0.9 (0.5, 1.4)	14 (2.4) [15] 1.4 (0.8, 2.4)	18 (2.1) [20] 0.9 (0.5, 1.4)	22 (2.4) [24] 1.0 (0.6, 1.5)
足部白癬	3 (0.5) [4] 0.4 (0.1, 1.2)	6 (0.7) [8] 0.4 (0.1, 0.8)	9 (1.0) [11] 0.5 (0.2, 0.9)	6 (1.0) [7] 0.6 (0.2, 1.3)	9 (1.1) [11] 0.4 (0.2, 0.8)	12 (1.3) [14] 0.5 (0.3, 0.9)

	申請時データ [a]			更新時データ [b]		
	第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=574 100 人年=7.47	第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=848 100 人年=17.01	 全 BKZ 群 N=928 100 人年=19.07	第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=574 100 人年=10.03	第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=848 100 人年=20.34	 全 BKZ 群 N=928 100 人年=22.41
HLT PT	n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)	n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)	n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)	n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)	n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)	n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、EAIR：曝露期間で補正した 100 人年あたりの有害事象発現率、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象

事象名：MedDRA ver. 19.0

Note: n=number of study participants reporting at least 1 TEAE within the High Level Term/Preferred Term.

Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.

Note: EAIR=incidence of new cases per 100 participant-years and associated 95% CI.

Note: Treatment groups are defined as follows:

- Phase 3 BKZ 160mg Q4W treatment group includes data from all study participants while treated with bimekizumab 160mg Q4W during AS0010, AS0011, and AS0014
- Phase 2/3 BKZ 160mg Q4W treatment group includes data from all study participants while treated with bimekizumab 160mg Q4W during the Phase 2 and Phase 3 studies AS0008, AS0013, AS0009, AS0010, AS0011, and AS0014
- The BKZ Total treatment group includes data from all study participants while treated with any bimekizumab regimen during AS0008, AS0013, AS0009, AS0010, AS0011, and AS0014.

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

b The Safety Update is based on the following data cut-off date: [redacted] 20[redacted].

Data source: ISS Table 5.2.9.1.2, Safety Update Table 5.2.9.1.2

2.1.9.2.2 悪性腫瘍

背景

複数の臨床試験で、AS に伴う悪性腫瘍のリスクが評価されている。公開されているメタアナリシスのデータでは、悪性腫瘍の全体的なリスクは AS に伴い 14%（併合リスク比：1.14、95%信頼区間：1.03～1.25）上昇することが示された。AS 患者では、消化器系の悪性腫瘍（併合リスク比：1.20、95%信頼区間：1.01～1.42）、多発性骨髄腫（併合リスク比：1.92、95%信頼区間：1.37～3.69）及びリンパ腫（併合リスク比：1.32、95%信頼区間：1.11～1.57）について、対照群と比較して明らかなリスクの上昇が認められた（Deng et al, 2016）。22 ヵ国を対象とした臨床研究では、脊椎関節障害を有する患者のいずれかの種類の癌の全体的な有病率は 3.0%（95%信頼区間：2.46～3.52）と推定された（Moltó et al, 2016）。

炎症誘発性を有する IL-17 は、悪性腫瘍に対し、おそらく放出元の細胞種依存的に促進的にも抑制的にも関与し得る可能性がある。いくつかの研究で、IL-17 は腫瘍縮小に至る抗癌細胞傷害性 T 細胞及びナチュラルキラー反応を促進することが示されている。一方で、IL-17 は血管形成の促進、骨髄由来免疫抑制細胞及び好中球の動員並びにアポトーシスの阻害によって、早期腫瘍形成、腫瘍増殖、転移及び化学療法抵抗性に関与していると考えられている（Murugaiyan and Saha, 2009; Zou and Restifo, 2010; Yang et al, 2014; Fabre et al, 2016）。

尋常性乾癬の申請時に提出した CAD については、乾癬、PsA 及び AS を対象とした IL-17 経路を標的とする抗体薬の使用に関する最新の文献情報に基づき更新した。いずれのリウマチ性疾患の適応症（axSpA 及び PsA）の発がん性も同じ評価で網羅されることから、CAD は M4.2.3.4.3 項に添付した。

尋常性乾癬を対象とした BKZ の臨床開発プログラムの主要な臨床試験では、報告された悪性腫瘍に該当する有害事象の種類に全体的傾向は認められなかった。また、尋常性乾癬患者集団で想定される発現率と比較して、BKZ を投与した被験者では悪性腫瘍に該当する有害事象の発現リスク上昇を示すような発現率の上昇は認められなかった。

Pool SA1 及び Pool SA2 共に、悪性腫瘍を最も包括的にレビューするため、SMQ の「悪性および詳細不明の腫瘍」及び「悪性腫瘍」を用いて悪性腫瘍の可能性のあるすべての有害事象を検索した。

要約表には以下の 2 つの全体発現率の列が含まれた。

1. 「すべての悪性腫瘍」の列には、コーディングされた HLT に関わらず、（要約表によって適切な SMQ を用いて）要約表に該当するすべての有害事象の発現率を記載した。
2. 「非黒色腫皮膚癌を除くすべての悪性腫瘍」の列には、HLT の「悪性および詳細不明の皮膚新生物（黒色腫を除く）」にコーディングされた有害事象を除いて、要約表に該当する有害事象の発現率を記載した。

悪性腫瘍に該当する有害事象が報告されたすべての被験者の経過の詳細について、参照先を表 7-1 に示した。

結果の要約

axSpA を対象とした臨床開発プログラムでは、他の IL-17 阻害薬と同様、axSpA 患者集団で想定される発現率と比較して、BKZ 投与による悪性腫瘍に該当する有害事象のリスク上昇は認められなかった。BKZ を投与した被験者の悪性腫瘍に該当する有害事象発現率は低く、事象の種類に傾

向は認められず、発現率の上昇も認められなかった。axSpA を対象とした臨床開発プログラムでは、BKZ 投与下で死亡に至った悪性腫瘍に該当する有害事象はなく、治験薬と関連ありと判断された悪性腫瘍に該当する有害事象もなかった（ISS-axSpA Section 6.11.2）。

Pool SA1 では、悪性腫瘍に該当する有害事象は認められなかった。Pool SA2 では、全体的に悪性腫瘍に該当する有害事象発現率は低く、全 BKZ 群の 6 例（0.6%、曝露期間で補正した発現率 0.3/100 人年）に認められた。非黒色腫皮膚癌を除いた悪性腫瘍に該当する有害事象発現率も低く、全 BKZ 群の 5 例（0.5%、0.3/100 人年）に認められた。PT 別の悪性腫瘍に該当する有害事象［乳癌、腎明細胞癌、肺の悪性新生物、表在拡大型黒色腫第 1 期、基底細胞癌及び精巣（純粋）セミノーマ］は、いずれも 1 件のみ認められ、発現率はいずれも 0.1%（0.1/100 人年）であった（ISS-axSpA Section 6.11.2）。

安全性更新データの要約

更新データでは、新たな悪性腫瘍に該当する有害事象の報告はなかった（ISS-axSpA Table 5.2.9.2.1、Safety Update-axSpA Table 5.2.9.2.1）。

2.1.9.2.3 重大な心血管系事象

背景

被験者集団を対象とした臨床試験を用いた最近のメタアナリシスから、脊椎関節炎（AS、PsA 及び分類不能脊椎関節炎を含む）患者では、一般的な集団と比較して、心筋梗塞（リスク比：1.52、95%信頼区間：1.29～1.80）及び脳血管発作（リスク比：1.21、95%信頼区間：1.0～1.47）のリスクが顕著に高いことが示されている（Kim and Choi, 2021）。

Bengtsson らの文献で、標準化した脳血管発作事象の発現率（1000 人年あたりの発現リスク）が、一般的な集団の 4.7 と比較して AS 患者集団では 5.4 であることが報告された（Bengtsson et al, 2017）。また、年齢及び性別で補正したハザード比は、一般的な集団のコホートと比較して AS 患者集団（1.25、95%信頼区間：1.06～1.48）及び PsA 患者集団（1.34、95%信頼区間：1.22～1.48）で顕著に増加することが報告された。

炎症（CRP 濃度で評価）は、アテロームの成長の決定因子として認識されている。アテロームの成長は、古くから知られる心血管系事象のリスク因子である喫煙、高血圧、肥満、糖尿病及び脂質異常症と共に、axSpA に伴うアテローム性動脈硬化症の促進に寄与する（Toussirot, 2021）。

尋常性乾癬を対象とした臨床開発プログラムの主要な臨床試験では、中等度～重度の尋常性乾癬患者集団で想定される発現率と比較して、BKZ 投与による重大な心血管系事象のリスク上昇は認められなかった。

心血管系疾患及びそのリスク因子と axSpA との間に既知の関連があることから、UCB は心血管系事象の綿密な調査を実施し、心血管系の有害事象を判定するために独立した心血管系事象判定委員会を設置した。心血管系事象判定委員会に対しては、治験薬投与割付けに関して盲検性を維持した。判定方法を以下に簡潔に示し、事象の特定及び判定に関する詳細については心血管系事象判定委員会の綱領に示した（CSR の付録参照）。

- 死亡例を含む、幅広い用語を検索する事前計画に従って特定されたすべての有害事象を、心血管系事象判定委員長のレビューに送り、必要に応じて更に心血管系事象判定委員会で判定した。

- 心血管系事象判定委員会は、判定したすべての事象を事前に規定した 24 の事象型のいずれかに分類した（詳細については心血管系事象判定委員会の綱領参照）。
- 心血管系事象判定委員会では、重大な心血管系事象（心血管系の死亡、非致死性の心筋梗塞又は脳血管発作と定義）の基準に合致する事象の判定も実施した。
- UCB は、広範囲の重大な心血管系事象を、すべての重大な心血管系事象に加えた。すなわち、緊急血行再建術を伴う不安定狭心症のための入院、心不全のための入院、冠動脈血管再生術［経皮的冠動脈インターベンション、冠動脈バイパス術又は緊急血行再建術（脳虚血又は未処置の梗塞の症状によるもの）］を、重大な心血管系事象と定義した。

心血管系事象判定委員会で判定された重大な心血管系事象及び広範囲の重大な心血管系事象の有害事象が報告されたすべての被験者の経過の詳細について、参照先を表 7-1 に示した。

結果の要約

重大な心血管系事象、広範囲の重大な心血管系事象及びその他の心血管系事象の有害事象発現率（Pool SA2）を表 2-11 に示した。

axSpA を対象とした臨床開発プログラムでは、axSpA 患者集団で想定される重大な心血管系事象の発現率又は尋常性乾癬を対象とした第 III 相臨床試験での重大な心血管系事象の発現率と比較して、BKZ 投与による重大な心血管系事象のリスク上昇は認められなかった。重大な心血管系事象と判定された有害事象は、いずれも複数の心血管系リスク因子を有する高リスクの被験者に認められ、BKZ と関連ありと判断された事象はなかった。死亡に至った心停止が発現した 1 例を除き、いずれの被験者も重大な心血管系事象の消失後に治験薬の投与を再開した。

Pool SA1 では、BKZ 160mg Q4W 群及び PBO 群共に、重大な心血管系事象及び広範囲の重大な心血管系事象と判定された有害事象は認められなかった（ISS-axSpA Section 6.11.3）。

Pool SA2 では、重大な心血管系事象と判定された有害事象発現率は全体的に低く、全 BKZ 群で 4 例（0.4%、曝露期間で補正した発現率 0.2/100 人年）に認められた。重大な心血管系事象と判定された有害事象は、心停止、脳血管発作、急性心筋梗塞及び冠動脈狭窄（いずれも 0.1%、0.1/100 人年）であった。4 例に発現した重大な心血管系事象と判定された有害事象は、いずれも重篤であり、3 件は高度であった。治験薬と関連ありと判断された事象はなかった。1 例に、死亡に至った重大な心血管系事象（心停止）が発現した。その他の 3 件の重大な心血管系事象は、いずれも試験中止又は治験薬の投与中止に至らなかった。重大な心血管系事象と判定された有害事象のうち、死亡に至った心停止を除くすべての事象（75%）の転帰は回復と報告された（ISS-axSpA Section 6.11.3）。

重大な心血管系事象と判定されたすべての有害事象は、アテローム性動脈硬化症（冠動脈疾患等）の既往歴又は複数の心血管系リスク因子（高血圧、高脂血症、著しい喫煙歴及び BMI 高値等）のいずれか若しくはその両方を有する被験者に発現した。重大な心血管系事象と判定された個々の被験者の詳細を ISS-axSpA Table 6-24 に示し、完全な情報は被験者ごとの経過の詳細に含めた。

Pool SA1 及び Pool SA2 の結果について、重大な心血管系事象のカテゴリー別（広範囲の重大な心血管系事象及びその他の心血管系事象）に、以降の各項に示した。

安全性更新データの要約

全体的に、更新データでは承認申請時と同様の結果が認められ（表 2-11）、axSpA を対象とした臨床開発プログラムでは、axSpA 患者集団で想定される発現率と比較して、BKZ 投与により重大な心血管系事象のリスクが上昇するエビデンスは認められなかった。

全 BKZ 群の重大な心血管系事象と判定された有害事象発現率は 0.5%であった。曝露期間で補正した重大な心血管系事象と判定された有害事象発現率は、承認申請時及び更新時共に 0.2/100 人年であった。

更新データでは、心血管系リスク因子のある新たな 1 例に 3 件の重大な心血管系事象（心突然死）と判定された有害事象（心肺停止、心室細動及び呼吸困難）が認められた。いずれの事象も発現率は 0.1%、曝露期間で補正した発現率は 0.0/100 人年であった（Safety Update-axSpA Table 5.2.9.3.1、詳細は表 2-6 参照）。心肺停止は重篤で、重症度は高度であり、治験薬と関連なしと判断され、死亡に至った。併発した心室細動及び呼吸困難の重症度は高度であり、治験薬と関連なしと判断された（Safety Update-axSpA Listing 2.2.5.3.1）。

承認申請時と同様に、更新データでも重大な心血管系事象及びその他の心血管系事象をレビューした結果、BKZ 投与によるリスク上昇は示唆されなかった。

表 2-11　重大な心血管系事象、広範囲の重大な心血管系事象及びその他の心血管系事象の有害事象発現率（Pool SA2、承認申請時及び更新時）

心血管系事象のカテゴリー 事象の種類	申請時データ [a]			更新時データ [b]		
	第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=574 100 人年=7.47 n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)	第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=848 100 人年=17.01 n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)	全 BKZ 群 N=928 100 人年=19.07 n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)	第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=574 100 人年=10.03 n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)	第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=848 100 人年=20.34 n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)	全 BKZ 群 N=928 100 人年=22.41 n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)
重大な心血管系事象 [c]	0	3 (0.4) [3] 0.2 (0.0, 0.5)	4 (0.4) [4] 0.2 (0.1, 0.5)	0	4 (0.5) [6] 0.2 (0.1, 0.5)	5 (0.5) [7] 0.2 (0.1, 0.5)
広範囲の重大な心血管系事象 [d]	0	6 (0.7) [6] 0.4 (0.1, 0.8)	7 (0.8) [7] 0.4 (0.1, 0.8)	0	7 (0.8) [10] 0.3 (0.1, 0.7)	8 (0.9) [11] 0.4 (0.2, 0.7)
その他の心血管系事象の有害事象	12 (2.1) [18] 1.6 (0.8, 2.8)	29 (3.4) [45] 1.7 (1.2, 2.5)	37 (4.0) [55] 2.0 (1.4, 2.7)	14 (2.4) [21] 1.4 (0.8, 2.4)	31 (3.7) [54] 1.6 (1.1, 2.2)	39 (4.2) [64] 1.8 (1.3, 2.4)
非致死性心筋梗塞	0	1 (0.1) [1] 0.1 (0.0, 0.3)	2 (0.2) [2] 0.1 (0.0, 0.4)	0	1 (0.1) [1] 0.0 (0.0, 0.3)	2 (0.2) [2] 0.1 (0.0, 0.3)
非致死性脳血管発作（虚血性）	0	1 (0.1) [1] 0.1 (0.0, 0.3)	1 (0.1) [1] 0.1 (0.0, 0.3)	0	1 (0.1) [1] 0.0 (0.0, 0.3)	1 (0.1) [1] 0.0 (0.0, 0.2)
緊急血行再建術を伴う不安定狭心症のための入院又は救急処置	0	1 (0.1) [1] 0.1 (0.0, 0.3)	1 (0.1) [1] 0.1 (0.0, 0.3)	0	1 (0.1) [1] 0.0 (0.0, 0.3)	1 (0.1) [1] 0.0 (0.0, 0.2)
緊急血行再建術を伴わない不安定狭心症のための入院又は救急処置	0	2 (0.2) [3] 0.1 (0.0, 0.4)	2 (0.2) [3] 0.1 (0.0, 0.4)	0	2 (0.2) [3] 0.1 (0.0, 0.4)	2 (0.2) [3] 0.1 (0.0, 0.3)
心不全のための入院	0	1 (0.1) [1] 0.1 (0.0, 0.3)	1 (0.1) [1] 0.1 (0.0, 0.3)	0	1 (0.1) [2] 0.0 (0.0, 0.3)	1 (0.1) [2] 0.0 (0.0, 0.2)
冠動脈血管再生術 (経皮的冠動脈インターベンション、冠動脈バイパス術等)	0	1 (0.1) [1] 0.1 (0.0, 0.3)	1 (0.1) [1] 0.1 (0.0, 0.3)	0	1 (0.1) [1] 0.1 (0.0, 0.3)	1 (0.1) [1] 0.1 (0.0, 0.2)
虚血に関連しない不整脈	2 (0.3) [2] 0.3 (0.0, 1.0)	6 (0.7) [6] 0.4 (0.1, 0.8)	6 (0.6) [6] 0.3 (0.1, 0.7)	3 (0.5) [3] 0.3 (0.1, 0.9)	7 (0.8) [7] 0.3 (0.1, 0.7)	7 (0.8) [7] 0.3 (0.1, 0.6)
末梢動脈事象	0	1 (0.1) [1] 0.1 (0.0, 0.3)	1 (0.1) [1] 0.1 (0.0, 0.3)	0	1 (0.1) [2] 0.0 (0.0, 0.3)	1 (0.1) [2] 0.0 (0.0, 0.2)
静脈血栓塞栓事象：深部静脈血栓症	0	0	0	1 (0.2) [1] 0.1 (0.0, 0.6)	1 (0.1) [1] 0.0 (0.0, 0.3)	1 (0.1) [1] 0.0 (0.0, 0.2)

心血管系事象のカテゴリー 事象の種類	申請時データ [a] 第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=574 100 人年=7.47 n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)	申請時データ [a] 第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=848 100 人年=17.01 n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)	申請時データ [a] 全 BKZ 群 N=928 100 人年=19.07 n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)	更新時データ [b] 第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=574 100 人年=10.03 n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)	更新時データ [b] 第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=848 100 人年=20.34 n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)	更新時データ [b] 全 BKZ 群 N=928 100 人年=22.41 n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)
静脈血栓塞栓事象：肺塞栓症及び深部静脈血栓症	1 (0.2) [2] 0.1 (0.0, 0.7)	1 (0.1) [2] 0.1 (0.0, 0.3)	1 (0.1) [2] 0.1 (0.0, 0.3)	1 (0.2) [2] 0.1 (0.0, 0.6)	1 (0.1) [2] 0.0 (0.0, 0.3)	1 (0.1) [2] 0.0 (0.0, 0.2)
その他の心血管系事象	4 (0.7) [5] 0.5 (0.1, 1.4)	5 (0.6) [6] 0.3 (0.1, 0.7)	7 (0.8) [8] 0.4 (0.1, 0.8)	5 (0.9) [6] 0.5 (0.2, 1.2)	6 (0.7) [7] 0.3 (0.1, 0.6)	8 (0.9) [9] 0.4 (0.2, 0.7)
心突然死	0	1 (0.1) [1] 0.1 (0.0, 0.3)	1 (0.1) [1] 0.1 (0.0, 0.3)	0	2 (0.2) [4] 0.1 (0.0, 0.4)	2 (0.2) [4] 0.1 (0.0, 0.3)
非心血管系死亡	0	1 (0.1) [1] 0.1 (0.0, 0.3)	1 (0.1) [1] 0.1 (0.0, 0.3)	0	1 (0.1) [1] 0.1 (0.0, 0.3)	1 (0.1) [1] 0.1 (0.0, 0.2)
非心血管系事象	8 (1.4) [9] 1.1 (0.5, 2.1)	16 (1.9) [20] 1.0 (0.5, 1.5)	22 (2.4) [27] 1.2 (0.7, 1.8)	8 (1.4) [9] 0.8 (0.3, 1.6)	17 (2.0) [21] 0.8 (0.5, 1.4)	23 (2.5) [28] 1.0 (0.7, 1.6)
心血管系事象として判定/分類するための情報不十分	0	10 (1.2) [13] 0.6 (0.3, 1.1)	25 (2.7) [30] 1.4 (0.9, 2.0)	0	10 (1.2) [13] 0.5 (0.2, 0.9)	25 (2.7) [30] 1.2 (0.8, 1.7)

BKZ：ビメキズマブ、EAIR：曝露期間で補正した 100 人年あたりの有害事象発現率、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象

Note: n=number of participants reporting at least 1 TEAE within a PT.

Note: EAIR=Incidence of new cases per 100 participant-years.

Note: Treatment groups are defined as follows:

- Phase 3 BKZ 160mg Q4W treatment group includes data from all study participants while treated with bimekizumab 160mg Q4W during AS0010, AS0011, and AS0014
- Phase 2/3 BKZ 160mg Q4W treatment group includes data from all study participants while treated with bimekizumab 160mg Q4W during the Phase 2 and Phase 3 studies AS0008, AS0013, AS0009, AS0010, AS0011, and AS0014
- The BKZ Total treatment group includes data from all study participants while treated with any bimekizumab regimen during AS0008, AS0013, AS0009, AS0010, AS0011, and AS0014.

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

b The Safety Update is based on the following data cut-off date: [redacted].

c The PTs for adjudicated MACE TEAEs were coronary artery stenosis, acute myocardial infarction, cardiac arrest, cardio-respiratory arrest, ventricular fibrillation, cerebrovascular accident, and dyspnoea.

d The PTs for adjudicated extended MACE TEAEs were arteriosclerosis coronary artery, coronary artery stenosis, cardiac failure, cardiac failure chronic, acute myocardial infarction, angina pectoris, cardiac arrest, cardio-respiratory arrest, ventricular fibrillation, cerebrovascular accident, and dyspnoea.

Data sources: ISS Table 5.2.9.3.1, ISS Table 5.2.9.3.2, ISS Table 5.2.9.3.3, Safety Update Table 5.2.9.3.1, Safety Update Table 5.2.9.3.2, Safety Update Table 5.2.9.3.3

広範囲の重大な心血管系事象

Pool SA2 の全 BKZ 群の 7 例（0.8%、曝露期間で補正した発現率 0.4/100 人年）に広範囲の重大な心血管系事象が発現した。前述の重大な心血管系事象と判定された有害事象に加え、冠動脈硬化症、狭心症及び心不全が認められた。全 BKZ 群の広範囲の重大な心血管系事象の多くは、転帰が回復と報告された（ISS-axSpA Section 6.11.3）。

安全性更新データの要約

更新データでは、全 BKZ 群の広範囲の重大な心血管系事象発現率は 0.9%（8 例）であった。曝露期間で補正した広範囲の重大な心血管系事象発現率は、承認申請時及び更新時共に 0.4/100 人年であった。

前述の重大な心血管系事象と判定された有害事象に加え、広範囲の重大な心血管系事象として 1 件の慢性心不全が認められた。本事象の転帰は未回復であった（Safety Update-axSpA Table 5.2.9.3.3、Listing 2.2.5.3.3）。

その他の心血管系事象

Pool SA2 の全 BKZ 群のその他の心血管系事象の発現率は 4.0%（曝露期間で補正した発現率 2.0/100 人年）であった。8 例に認められた失神の事象が判定対象に選ばれたが、いずれの事象も重大な心血管系事象又は広範囲の重大な心血管系事象と判定されなかった。当該事象については 4.3.3 項で検討した。

安全性更新データの要約

更新データでは、全 BKZ 群のその他の心血管系事象発現率は 4.2%（39 例）であった。曝露期間で補正したその他の心血管系事象発現率は、承認申請時（2.0/100 人年）と更新時（1.8/100 人年）で同程度であった。

心電図所見及び心電図検査に関連する有害事象を 4.3 項に示した。承認申請時及び更新時共に、心電図検査値のベースラインからの平均変化量はおおむね小さく、投与群間で同程度であった。

2.1.9.2.4 好中球減少症

背景

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

IL-17 阻害薬の作用機序から想定されるように、好中球減少症の症例はこれまでの尋常性乾癬を対象とした BKZ の臨床開発プログラムでも認められた。好中球減少症に該当する有害事象の発現率は低く（曝露期間で補正した発現率 1.2/100 人年）、多くの事象は重症度が軽度～中等度であり、BKZ 投与の継続下で一過性のものであった。中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者集団では、より高度な異常が単発で認められたが、重篤な感染症に関連したものはなかった。

治験薬投与後に発現した顕著な好中球数低値（1.0×10^9/L 未満）は、BKZ を投与した 1784 例中 16 例に認められ、その発現率は PBO 群及び実薬対照群と同程度であった。

好中球減少症と考えられる有害事象を特定するために用いた MedDRA の PT は、自己免疫性好中球減少症、杆状核好中球数減少、周期性好中球減少症、発熱性好中球減少症、特発性好中球減少症、好中球減少症、好中球減少性感染、好中球減少性敗血症、好中球数減少であった。治験薬投与後に発現した好中球の顕著な異常値は、CTCAE バージョン 4.03 に基づき、重症度がグレード 3 以上の測定値（好中球数 1.0×10^9/L 未満に相当）と定義した（ISS-axSpA Section 4.7.1）。

治験実施計画書に規定した中止基準に該当する好中球減少症に該当する有害事象が報告されたすべての被験者の経過の詳細については、参照先を表 7-1 に示した。

結果の要約

axSpA を対象とした臨床開発プログラムで認められた好中球減少症に該当する有害事象及び好中球数低値は、BKZ の作用機序から想定されるものであり、IL-17 阻害薬の同種薬の結果と一致した。好中球減少症に該当する有害事象の多くは、重症度が軽度～中等度であり、試験中止に至ったものはなかった。高度の好中球減少症に該当する有害事象が単発で認められたが、重篤な感染症に関連したものはなかった（ISS-axSpA Section 6.11.4）。

2021 年 1 月～3 月にかけて、多数の好中球数減少が認められた。これらの事象は進行中の複数の臨床試験でも同時期に多数認められ、過去の BKZ の安全性データと一致する事象ではなかったため、中央検査機関（ICON）による原因の調査が行われた。同時期に好中球数低値が認められた検体の多くは、少数の国（ロシア及びポーランド等）から送られ、ダブリンのハブ機能を有する中央検査機関で処理された。データから、好中球数低値は 2021 年 2 月中に最も多かったことが示され、この期間、これらの地域では気温が非常に低かった。また、好中球数低値が認められた被験者は数日以内（最長でも 3 週間以内）に再検査を行い、結果は正常であった。このため、検出された好中球減少症は検体の品質の問題（輸送中の検体が低温下に置かれたこと）に起因する「偽好中球減少症」であり、実際の好中球減少症ではない可能性が高いと考えられた。

検体の品質に影響が及ぶ温度の下限値及び低温への放置期間について、正確な情報は不明である。好中球数低値の多くは CTCAE グレード 3 又は 4 に該当し、治験薬投与後に発現した顕著な異常であった。偽好中球減少症の疑いが認められたすべての被験者のうち、3 例は検査により偽好中球減少症であることが確定したが（ICON Report）、その他の被験者についても、偽好中球減少症が好中球数低値の根本的な原因である可能性が高いと考えられた。偽好中球減少症が確定した 3 例のうち、2 例（被験者番号 AS0011-[redacted] 及び AS0008-[redacted]）には治験薬投与後に発現した顕著な好中球数低値（1.0×10^9/L 未満、CTCAE グレード 3 以上）が認められた。臨床検査で偽好中球減少症が確定した症例は、いずれも有害事象として報告されなかった。

安全性更新データの要約

承認申請時と同様に、更新データで認められた好中球数低値の一部は偽好中球減少症の疑いに起因した。新たに 3 例で治験薬投与後に発現した顕著な好中球数低値が認められたが、調査報告から、輸送及び温度の状況に関連する可能性が確認された。このため、好中球数低値は偽好中球減少症に起因する可能性が高いと判断された（ICON Report）。3 例（被験者番号 AS0008-[redacted]、AS0008-[redacted] 及び AS0010-[redacted]）にはいずれも治験薬投与後に発現した顕著な好中球数低値（1.0×10^9/L 未満、CTCAE グレード 3 以上）が認められ、1 例（被験者番号 AS0008-[redacted]）には有害事象として好中球減少症が認められた。いずれの好中球数低値も、重篤な感染症との関連性（グレード 3 又は 4 の好中球減少症の前後 30 日以内に発現）が認められるものはなかった（Safety Update-axSpA Listing 2.2.7）。

好中球減少症に該当する有害事象

好中球減少症に該当する有害事象発現率は Pool SA1 及び Pool SA2 共に低く、Pool SA1 の BKZ 160mg Q4 群で 0.6%、Pool SA2 の全 BKZ 群で 1.1%であった（ISS-axSpA Section 6.11.4.1）。

Pool SA1 で認められた好中球減少症に該当する有害事象は、好中球減少症（0.6%、曝露期間で補正した発現率 1.8/100 人年）及び好中球数減少（0.3%、0.9/100 人年）であった。重篤及び高度の好中球減少症に該当する有害事象はなく、試験中止に至った事象もなかった。いずれの好中球減少症に該当する有害事象も転帰は回復と報告された。PBO 群には、好中球減少症に該当する有害事象は認められなかった。

Pool SA2 で認められた好中球減少症に該当する有害事象は、好中球減少症（0.9%、曝露期間で補正した発現率 0.4/100 人年）及び好中球数減少（0.3%、0.2/100 人年）であった。重篤な好中球減少症に該当する有害事象はなく、多くは重症度が軽度又は中等度であったが、1 件が高度と判断された。試験中止に至った好中球減少症に該当する有害事象はなかった。好中球減少症に該当する有害事象が認められた 10 例のうち、8 例は治験薬と関連ありと判断された。好中球減少症に該当する有害事象の 85.7%の転帰は回復と報告され、多くは BKZ 投与の継続下で消失した（ISS-axSpA Listing 2.2.5.4）。

安全性更新データの要約

全体的に、更新データでは承認申請時と同様の結果が認められ、BKZ の曝露期間の延長に伴う好中球減少症に該当する有害事象発現リスクの上昇は示唆されなかった。

全 BKZ 群の好中球減少症に該当する有害事象発現率は低く、1.3%であった。曝露期間で補正した好中球減少症に該当する有害事象発現率は、承認申請時及び更新時共に 0.5/100 人年であった（ISS-axSpA Table 5.2.9.4、Safety Update-axSpA Table 5.2.9.4）。

新たに 2 例から好中球減少症に該当する有害事象（2 件）が報告された。いずれの事象も非重篤で、重症度は軽度又は中等度であり、治験薬と関連ありと判断され、転帰は回復であった（Safety Update-axSpA Listing 2.2.5.4、Figure 2.2.1）。2 例のうち 1 例（被験者番号 AS0008-[redacted]）には CTCAE グレード 4 に該当する好中球値が認められ、偽好中球減少症に起因する可能性が高いと考えられ、重篤な感染症との関連性（グレード 3 又は 4 の好中球減少症の前後 30 日以内に発現）が認められるものはなかった（Safety Update-axSpA Listing 2.2.7）。

治験薬投与後に発現した顕著な好中球数異常値

好中球数減少を示唆する臨床検査結果の多くは、CTCAE グレード 1 又は 2 であった。CTCAE グレード 3 又は 4 の好中球数減少（治験薬投与後に発現した顕著な異常）の多くは一過性であり、重篤な感染症に関連（グレード 3 又は 4 の好中球減少症の前後 30 日以内に発現）するものはなかった（ISS-axSpA Section 6.11.4、ISS-axSpA Section 6.11.4.1）。

Pool SA1 では、BKZ 160mg Q4W 群に治験薬投与後に発現した顕著な好中球数低値（1.0×10^9/L 未満）が認められた被験者はいなかった。PBO 群の 1 例（0.4%）に、治験薬投与後に発現した顕著な好中球数低値が認められた（ISS-axSpA Section 6.11.4.2）。

Pool SA2 では、全 BKZ 群の 11 例（1.2%）に治験薬投与後に発現した顕著な好中球数低値（1.0×10^9/L 未満）が認められた。11 例中 2 例は、ICON による調査から偽好中球減少症であることが確定した。9 例にはグレード 3 の好中球値が認められたが、いずれも一過性であり、転帰は回

復であった。2 例にはグレード 4 の好中球値が認められたが、可逆的であり、その後の来院時に正常値となった（ISS-axSpA Section 6.11.4.2）。

安全性更新データの要約

更新データでは承認申請時と同様の結果が認められた。全 BKZ 群の治験薬投与後に発現した顕著な好中球数低値（1.0×10^9/L 未満）の被験者は、承認申請時（11 例、1.2%）と更新時（14 例、1.5%）で同程度であった（ISS-axSpA Table 6.2.3.1、Safety Update-axSpA Table 6.2.3.1）。治験薬投与後に発現した顕著な好中球数低値が認められた 3 例のうち、2 例にはグレード 3 の好中球値、1 例にはグレード 4 の好中球値が認められた。ICON の調査から、いずれの好中球数低値についても最も可能性の高い原因として偽好中球減少症が特定された。その後の来院で、いずれの好中球値も基準範囲内に戻り、重篤な感染症との関連性（グレード 3 又は 4 の好中球減少症の前後 30 日以内に発現）が認められるものはなかった。いずれの被験者も試験を中止しなかった（Safety Update-axSpA Listing 1.2、Listing 3.2.1、Listing 3.2.4、Figure 2.2.1）。

2.1.9.2.5 自殺念慮及び自殺行為

背景

axSpA に関するデータは非常に限られているものの、axSpA でのうつ病及び自殺傾向の発現率（Sheahan et al, 2017; Zhao et al, 2018）は、うつ病及び自殺傾向の併発が多いことで知られる尋常性乾癬での発現率（Egeberg et al, 2016; Dalgard et al, 2015; Dowlatshahi et al, 2014; Kurd et al, 2010）と同程度である。

中国での臨床研究では、axSpA 患者の 2.5%に過去の自殺企図が報告されている。一方、トルコでの臨床研究では、AS 患者の 9.6%に過去 1 年間で自殺念慮が認められたが、自殺企図の計画は認められなかった（Sheahan et al, 2017）。axSpA 患者集団では、うつ病が発現するオッズが対照群と比較して 80%超高いことが示されている。

関連性のある文献の体系的なメタアナリシス（Zhao et al, 2018）では、axSpA（AS 及び nr-axSpA）患者の併合集団で、軽度の抑うつ症状のプールした有病率は 38%、中等度及び重度のうつ（HADS が 11 以上と定義）のプールした有病率は 15%と推定された。

Th-17 細胞及び IL-17A はグリアの活性化及び神経炎症に関与しており、脳内炎症部位に存在して悪影響を及ぼす（Cipollini et al, 2019; Ye et al, 2019）。多くのエビデンスから、炎症が自殺行為に関係していることが示唆されている。前帯状皮質でのミクログリアの活性化は、中等度～重度の大うつ病の間に増大することが確認された（Holmes et al, 2018）。更に、炎症性サイトカインが環境及び遺伝因子の両方のメディエーターとして関与し、うつ病を発現する一因となる可能性がある（Felger and Lotrich, 2013）。IgG1（すなわち BKZ も含まれる）を含む Ig の血液脳関門の通過は最低限であると予測され、炎症状態下で増加する可能性があるが、慢性炎症を低下させることによる効果は理論上有益と考えられる。

尋常性乾癬を対象とした BKZ の臨床開発プログラムの主要な臨床試験では、BKZ を投与した被験者で自殺既遂又は自殺企図は報告されなかった。BKZ 投与下での自殺念慮及び自殺行為と判定された有害事象発現率は非常に低く、一般の尋常性乾癬患者集団で想定される発現率と比較して、発現率の上昇は認められなかった。SOC の「精神障害」に分類された有害事象、又は臨床試験で継続中の質問票を介した神経精神系事象のモニタリングから、事象の種類に特定の傾向は認められなかった。

コンピュータプログラムで特定されたすべての有害事象（すべての死亡を含む）及びモニタリングスケールにおける中止基準に該当する異常スコアを、独立した神経精神系事象判定委員長のレビューに送り、必要に応じて更に神経精神系事象判定委員会で判定した。なお、神経精神系事象／異常スコアの特定及び判定に関する詳細については、神経精神系事象判定委員会の綱領に示した（CSR の付録参照）。神経精神系事象判定委員会では、自殺念慮及び自殺行為の基準に該当する事象を判定した。

神経精神系事象判定委員会により、自殺念慮又は自殺行為と判定された有害事象が発現したすべての被験者の経過の詳細について、参照先を表 7-1 に示した。

結果の要約

axSpA を対象とした臨床開発プログラムでは、BKZ を投与した被験者で自殺念慮又は自殺行為のリスク上昇は認められなかった。BKZ 投与下での自殺念慮及び自殺行為と判定された有害事象発現率は非常に低く、一般の axSpA 患者集団で観察された発現率と一致していた。axSpA を対象とした臨床開発プログラムでは、BKZ を投与した被験者に自殺既遂は認められなかった（ISS-axSpA Table 5.2.9.5.2）。更に、SOC「精神障害」に該当する全体的な有害事象、又は臨床試験で継続中のバリデーションされた質問票（4.4 項）を介した神経精神系事象のモニタリングに、特定の傾向は認められなかった。

Pool SA1 では、神経精神系事象判定委員会によって自殺念慮又は自殺行為と判定された有害事象はなかった（ISS-axSpA Section 6.11.5）。

Pool SA2 の全 BKZ 群では、自殺念慮又は自殺行為と判定された有害事象発現率（0.3%、曝露期間で補正した発現率 0.2/100 人年）は低かった。全 BKZ 群の 3 例に自殺念慮又は自殺行為と判定された有害事象が発現し、このうち 2 例（0.2%）では自殺念慮、1 例（0.1%）では故意の自傷行為が発現した。いずれの有害事象も重篤かつ高度であった（ISS-axSpA Section 6.11.5）。

1 件の自殺念慮は試験中止に至った有害事象であり、治験薬と関連ありと判断された。その他の 2 件は、治験薬と関連なしと判断された。3 件のうち 2 件（いずれも自殺念慮、66.7%）の有害事象の転帰は回復と報告された。いずれの自殺念慮又は自殺行為と判定された有害事象にも、交絡因子（不安及びうつ病の既往歴、自殺企図の家族歴、疾患に関連する疼痛、不眠症、並びにストレスを生じる様々な個人的及び社会経済的状況の同時発生等）が認められた。

試験中止に至り、治験薬と関連ありと判断された自殺念慮は、うつ病の既往歴と共に大麻及びアルコールの乱用歴のある被験者に発現した（被験者番号 AS0011-[redacted]、AS0011 Week 24 CSR Section 11.6.4.5）。本事象には多数の交絡因子（COVID-19 の世界的流行の進行及びそれに伴う旅行の制限、仕事の問題、個人的及び金銭的な問題、疾患に関連する疼痛、不眠症、並びに治験薬と関連ありと判断された有害事象で、被験者のパートナーとの関係に影響を及ぼした陰部ヘルペス及び口腔カンジダ症等）が認められた。本事象は抗うつ薬による治療後に消失した。

安全性更新データの要約

更新データでは、新たな自殺念慮又は自殺行為と判定された有害事象はなかった。自殺念慮又は自殺行為と判定された有害事象発現率及び曝露期間で補正した発現率は、それぞれ 0.3%及び 0.1/100 人年であり、低く維持された（Safety Update-axSpA Table 5.2.9.5.1）。

axSpA を対象とした臨床開発プログラムでは、BKZ を投与した被験者に自殺既遂は認められなかった（Safety Update-axSpA Table 5.2.9.5.2）。

2.1.9.2.6 炎症性腸疾患

背景

炎症性腸疾患は、axSpA の関節外徴候として、当該疾患と本質的に関連している。axSpA と炎症性腸疾患の併発はよく確認され、疫学調査から両疾患の強い関連性が一貫して示されている。axSpA に伴う炎症性腸疾患のリスクは、喫煙、感染、遺伝的素因、過去の TNF 阻害薬による治療不成功及び高用量の NSAID 等の環境リスク因子により上昇する（Schreiber et al, 2019）。IBM MarketScan Research Database のデータを用いた調査では、炎症性腸疾患の有病率は AS 患者で 6.05%、一般の集団で 0.60%であることが示された（Hudesman et al, 2020）。

AS 患者集団の炎症性腸疾患の発現率（100 人年あたり）について報告した調査の数は限られている。Walsh et al（2018a, b）は、US Truven MarketScan commercial insurance claims 及びメディケアのデータベースを用い、2013 年（暦年）中に入院で 1 件以上又は外来診療で 2 件以上の AS に対する医療費請求を行った患者の関節外徴候及び併存疾患の発現率を示した 2 件の論文を公表した。経過観察期間中に新たに認められた併存疾患の発現率は、炎症性腸疾患 1.69/100 人年、クローン病 0.99/100 人年及び潰瘍性大腸炎 1.05/100 人年であった（Walsh et al, 2018b）。Walsh et al（2018a）による次の解析では、コホートの選択を 2008 年 1 月～2015 年 6 月に拡大し、AS 患者を経過観察期間の TNF 阻害剤への曝露で層別化した。TNF 阻害剤の使用がなかった患者のクローン病及び潰瘍性大腸炎の発現率は、それぞれ 0.3/100 人年及び 0.5/100 人年であった（Walsh et al, 2018a）。炎症性腸疾患の再燃に関しては、TNF 阻害剤を対象とした臨床試験で、PBO を投与された AS 患者集団での炎症性腸疾患の再燃率が 1.3/100 人年（95%信頼区間：0.2～4.8）であることが示されている（Gao et al, 2012）。また、TNFα 阻害剤を投与された AS 患者での炎症性腸疾患の再燃率／新規発現率を推定するため、9 件の臨床試験を用いたメタアナリシスが実施された（Braun et al, 2007）。その結果、PBO を投与された被験者では、クローン病及び潰瘍性大腸炎の再燃率／新規発現率が、いずれも 0.7/100 人年（95%信頼区間：0～3.7）であることが示された。

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

全体的に、尋常性乾癬を対象とした臨床開発プログラムでは、BKZ 投与による炎症性腸疾患のリスク上昇は認められなかった。

axSpA と炎症性腸疾患との既知の関連を考慮し、UCB は独立した外部の炎症性腸疾患判定委員会を設置して消化管事象の綿密な調査を実施した。炎症性腸疾患判定委員会は、盲検下で炎症性腸疾患に該当する可能性のある有害事象を評価した。入手された情報に基づき、炎症性腸疾患に該当する有害事象を「definite」、「probable」又は「possible」のいずれかに更に分類した。また、「炎症性腸疾患に一致しない」又は「事象の判定に十分なデータがない」と判定される場合もあった。炎症性腸疾患判定委員会の判定方法の詳細については、M5 項に含まれる綱領から参照可能である。

炎症性腸疾患判定委員会で「probable IBD」又は「definite IBD」と判定された有害事象が認められた被験者の経過の詳細について、参照先を表 7-1 に示した。

結果の要約

導入期間（Pool SA1）及び導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間（Pool SA2）の「definite IBD」又は「probable IBD」と判定された有害事象発現率を表 2-12 に示した。

axSpA を対象とした臨床開発プログラムでは、BKZ を投与した被験者の炎症性腸疾患に該当する有害事象発現率について、axSpA 患者集団で想定される発現率（上述）を超える上昇は認められなかった。

Pool SA1 の BKZ 160mg Q4W 群では、2 例（0.6%、曝露期間で補正した発現率 1.8/100 人年）に「definite IBD」又は「probable IBD」と判定された有害事象が認められた。このうち 1 例には「definite IBD」と判定されたクローン病が発現し、1 例には「probable IBD」と判定された潰瘍性大腸炎が発現した。いずれの事象も発現率は 0.3%（0.9/100 人年）であった。PBO 群では、1 例（0.4%、1.4/100 人年）に「definite IBD」と判定された潰瘍性大腸炎が発現し、「probable IBD」と判定された有害事象が発現した被験者はいなかった（ISS-axSpA Section 6.11.6）。

Pool SA2 では、全 BKZ 群の 15 例（1.6%、曝露期間で補正した発現率 0.8/100 人年）に「definite IBD」又は「probable IBD」と判定された有害事象が認められた。このうち 9 例（1.0%、0.5/100 人年）には「definite IBD」、7 例（0.8%、0.4/100 人年）には「probable IBD」と判定された有害事象が認められた。最もよくみられた「definite IBD」と判定された有害事象は、クローン病及び潰瘍性大腸炎（いずれも 0.4%、0.2/100 人年）であった。最もよくみられた「probable IBD」と判定された有害事象は、クローン病及び更なる分類が不可能な炎症性腸疾患（いずれも 0.3%、0.2/100 人年）であった。曝露期間で調整した場合、Pool SA2 の第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群の「definite IBD」及び「probable IBD」と判定された有害事象の発現率に、Pool SA1 の BKZ 160mg Q4W 群と比較して上昇は認められなかった（ISS-axSpA Section 6.11.6）。

「definite IBD」又は「probable IBD」と判定された有害事象が認められた全 BKZ 群の 15 例のうち、7 例に重篤な炎症性腸疾患に該当する有害事象、4 例に試験中止に至った炎症性腸疾患に該当する有害事象、5 例に治験薬と関連ありと判断された炎症性腸疾患に該当する有害事象、3 例に高度の炎症性腸疾患に該当する有害事象が認められた。炎症性腸疾患に該当する有害事象の多くの転帰は回復と報告された（ISS-axSpA Section 6.11.6）。

「definite IBD」又は「probable IBD」と判定された有害事象が報告された個々の被験者の詳細は、ISS-axSpA Table 6-26 に示した。「definite IBD」又は「probable IBD」と判定された有害事象が認められた 15 例のうち、12 例からはベースライン時に炎症性腸疾患の症状又は既往歴の報告がなかった。ベースライン時に炎症性腸疾患の既往歴の記録があった全 BKZ 群の 17 例のうち（ISS-axSpA Table 3.2.2）、3 例のみで炎症性腸疾患に該当する有害事象の再発（definite IBD）が確認された。「definite IBD」又は「probable IBD」と判定された有害事象が発現した 15 例には、いずれも炎症性腸疾患のリスク因子［多くの場合、喫煙、アルコール又は併用薬（NSAID 等）の摂取／乱用］が認められた。

安全性更新データの要約

申請時データカットオフ後に「definite IBD」又は「probable IBD」と判定された有害事象が認められた被験者の詳細を表 2-13 に示した。

全体的に、更新データでは承認申請時と同様の結果が認められた（表 2-12）。

全 BKZ 群の「definite IBD」又は「probable IBD」と判定された有害事象発現率は 1.8%であった。曝露期間で補正した「definite IBD」又は「probable IBD」と判定された有害事象発現率は、承

認申請時及び更新時共に 0.8/100 人年であり、BKZ の曝露期間の延長に伴う発現リスクの上昇は示唆されなかった。

新たに 2 例で「definite IBD」又は「probable IBD」と判定された有害事象が認められた。このうち 1 例には大腸炎及び下痢（各 1 件）が認められ、いずれも「probable IBD – クローン病」と判定された。残りの 1 例には潰瘍性大腸炎（1 件）が認められ、「definite IBD – 潰瘍性大腸炎」と判定された（Safety Update-axSpA Listing 2.2.5.6.1）。いずれの被験者にも炎症性腸疾患の既往歴はなく、炎症性腸疾患のリスク因子［喫煙、併用薬（NSAID 等）及びベースラインで HLA-B27 陽性］があった。

表 2-12　導入期間（Pool SA1）及び導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間（Pool SA2、承認申請時及び更新時）の「definite IBD」又は「probable IBD」と判定された有害事象発現率

	申請時データ [a]			更新時データ [b]
	SA1		SA2	SA2
炎症性腸疾患のカテゴリー 事象の種類	PBO 群 N=237 100 人年=0.73 n (%) [#] EAIR (95%CI)	BKZ 160mg Q4W 群 N=349 100 人年=1.09 n (%) [#] EAIR (95%CI)	全 BKZ 群 N=928 100 人年=19.07 n (%) [#] EAIR (95%CI)	全 BKZ 群 N=928 100 人年=22.41 n (%) [#] EAIR (95%CI)
definite IBD 又は probable IBD と判定されたすべての炎症性腸疾患の有害事象	1 (0.4) [1] 1.4 (0.0, 7.6)	2 (0.6) [2] 1.8 (0.2, 6.7)	15 (1.6) [25] 0.8 (0.4, 1.3)	17 (1.8) [29] 0.8 (0.4, 1.2)
definite IBD – クローン病	0	1 (0.3) [1] 0.9 (0.0, 5.1)	4 (0.4) [6] 0.2 (0.1, 0.5)	4 (0.4) [6] 0.2 (0.0, 0.5)
definite IBD – 潰瘍性大腸炎	1 (0.4) [1] 1.4 (0.0, 7.6)	0	4 (0.4) [7] 0.2 (0.1, 0.5)	5 (0.5) [8] 0.2 (0.1, 0.5)
definite IBD – 分類不可能	0	0	2 (0.2) [4] 0.1 (0.0, 0.4)	2 (0.2) [4] 0.1 (0.0, 0.3)
probable IBD – クローン病	0	0	3 (0.3) [4] 0.2 (0.0, 0.5)	4 (0.4) [7] 0.2 (0.0, 0.5)
probable IBD – 潰瘍性大腸炎	0	1 (0.3) [1] 0.9 (0.0, 5.1)	1 (0.1) [1] 0.1 (0.0, 0.3)	1 (0.1) [1] 0.0 (0.0, 0.2)
probable IBD – 更なる分類不可能	0	0	3 (0.3) [3] 0.2 (0.0, 0.5)	3 (0.3) [3] 0.1 (0.0, 0.4)

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、EAIR：曝露期間で補正した 100 人年あたりの有害事象発現率、PBO：プラセボ、
TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.
Note: EAIR=incidence of new cases per 100 participant-years and associated 95% CI.
Note: Treatment groups are defined as follows:
The Placebo and BKZ 160mg Q4W treatment groups include data from study participants exposed to either placebo or bimekizumab during the initial treatment period of AS0010 and AS0011.
The BKZ Total treatment group includes data from all study participants while treated with any bimekizumab regimen during AS0008, AS0013, AS0009, AS0010, AS0011, and AS0014.
a The original submission is based on the following data cut-off date: [redacted] 20[redacted].
b The Safety Update is based on the following data cut-off date: [redacted] 20[redacted].
Data sources: ISS Table 5.1.9.6.2, ISS Table 5.2.9.6.2, Safety Update Table 5.2.9.6.2

表 2-13 申請時データカットオフ後に「definite IBD」又は「probable IBD」と判定された有害事象が認められた被験者の詳細

臨床試験[a]	被験者番号[b] 性別/体重	炎症性腸疾患発現時の投与	初回投与からの日数/初回 BKZ 投与からの日数/直近の BKZ 投与からの日数	PT/医師記載用語	炎症性腸疾患の既往歴	炎症性腸疾患のリスク因子
definite IBD – 潰瘍性大腸炎						
AS0010	AS0010-[redacted]/男性/3[redacted]kg	BKZ 160mg Q4W	264/152/12	潰瘍性大腸炎/潰瘍性大腸炎	なし	喫煙者、ベースラインで HLA-B27 陽性
probable IBD – クローン病						
AS0010	AS0010-[redacted]/女性/3[redacted]	BKZ 160mg Q4W	250/140/21	大腸炎/NSAID 起因性大腸炎の悪化	なし	NSAID 起因性大腸炎の既往歴、ベースラインで HLA-B27 陽性
		BKZ 160mg Q4W	170/60/4	下痢/下痢	なし	

BKZ：ビメキズマブ
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: data on file for information in the comment column.
a Note that this column indicates the study when the IBD occurred.
b Note that the participant ID is carried forward from feeder to extension studies.
Data sources: Safety Update Listing 2.2.5.6.1, AS0010 Final CSR Listing 7.13.1

2.1.9.2.7 過敏症

背景

モノクローナル抗体は蛋白質であることから、臨床試験では免疫原性の検討及び評価が必要である（Picard and Galvao, 2017）。免疫原性の特徴は、抗薬物抗体の形成、特に中和抗体の形成にあり、薬物の PK、有効性及び安全性に影響を及ぼし、潜在的に過敏症反応の原因となる可能性がある。

尋常性乾癬を対象とした臨床開発プログラムの主要な臨床試験では、BKZ に関連するアナフィラキシー反応は認められなかった。過敏症反応に該当する有害事象発現率には PBO 群と BKZ 群で不均衡が認められ、これは HLT の「皮膚炎および湿疹」に関連する事象（おおむね BKZ と関連ありと判断された）に起因した。全体的に、尋常性乾癬を対象とした臨床開発プログラムでは、抗 BKZ 抗体及び中和抗体の発現は BKZ の安全性プロファイルに臨床的に重要な影響を及ぼさなかった。また、注射部位反応に該当する有害事象発現率は低く、3.1%であった。

BKZ 投与による過敏症反応の発現について検討するため、以下の項目に関して Pool SA1 及び Pool SA2 の検索を実施した。

- MedDRA のアナフィラキシーアルゴリズムに基づく急性アナフィラキシー事象（ISAP-axSpA Appendix 1 参照）
- SMQ「過敏症（狭域）」を用いたその他の過敏症反応
- HLT の「投与部位反応 NEC」及び「注射部位反応」を用いた投与部位及び注射部位反応

各検索結果について、以下の各項に詳細を記載した。

重篤な過敏症に該当する有害事象又は試験中止に至った過敏症に該当する有害事象が報告されたすべての被験者の経過の詳細について、参照先を表 7-1 に示した。

抗 BKZ 抗体及び中和抗体が BKZ の安全性プロファイルに及ぼす影響については ISI Section 6.3.2.2.4 に示した。全体的に、抗 BKZ 抗体及び中和抗体は、axSpA を対象とした BKZ の安全性プロファイルに臨床的に重要な影響を及ぼさなかった。

抗 BKZ 抗体及び中和抗体の更新データ並びにそれらの BKZ の安全性プロファイルに及ぼす影響については ISI Update Section 6.3.2.2.4 に示した。

2.1.9.2.7.1 アナフィラキシー反応

承認申請時及び更新時共に、BKZ 投与に伴う急性アナフィラキシー反応は報告されていない（ISS-axSpA Section 6.11.7.1）。

2.1.9.2.7.2 他の過敏症反応

SMQ「過敏症（狭域）」を用いて、潜在的な過敏症反応を特定した。この方法で特定された事象は、治験薬と直接的に関連する過敏症反応を必ずしも示唆しない。axSpA を対象とした臨床開発プログラムの Pool SA1 及び Pool SA2 共に、MedDRA SMQ「過敏症（狭域）」を用いて特定した潜在的な過敏症反応（PT）の多くは、HLT の「皮膚炎および湿疹」及び「発疹および皮疹 NEC」（SOC の「皮膚および皮下組織障害」）に分類された。

上記の SMQ で特定された過敏症反応に該当する有害事象は、PBO を投与された被験者と比較して BKZ を投与した被験者でよくみられた。BKZ 投与に伴う過敏症反応に該当する有害事象発現率の上昇は、湿疹、皮膚炎及び発疹に関連する事象に起因した。過敏症反応に該当する有害事象はいずれも非重篤であり、多くは重症度が軽度から中等度で、試験中止に至らなかった（ISS-axSpA Section 6.11.7.2）。

Pool SA1 では、過敏症反応に該当する有害事象発現率は PBO 群（2.1%、曝露期間で補正した発現率 6.9/100 人年）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（6.0%、19.9/100 人年）で高かった。SOC の「皮膚および皮下組織障害」に分類される過敏症反応に該当する有害事象発現率が最も高く、BKZ 160mg Q4W 群 4.9%及び PBO 群 1.7%であった。このうち最も多くみられた PT 別の過敏症反応に該当する有害事象は発疹（2.3%）であり、次いで皮膚炎、湿疹及び手皮膚炎（いずれも 0.6%）であった。多くの過敏症反応に該当する有害事象（92.3%）の転帰は回復と報告された（ISS-axSpA Section 6.11.7.2）。

Pool SA2 では、全 BKZ 群の過敏症反応に該当する有害事象発現率は 13.5%（曝露期間で補正した発現率 7.2/100 人年）であった。全 BKZ 群で報告された多くの過敏症反応に該当する有害事象（12.1%）が SOC の「皮膚および皮下組織障害」に分類された。最も多くみられた PT 別の過敏症反応に該当する有害事象は、発疹（3.3%）であり、次いで湿疹（3.1%）及び皮膚炎（1.6%）であった。多くの過敏症反応に該当する有害事象の転帰は回復又は軽快と報告された。全 BKZ 群で過敏症反応に該当する有害事象が認められた 125 例のうち、重篤な事象が発現した被験者はなく、1 例に高度、5 例に試験中止に至った事象が認められ、41 例に治験薬と関連ありと判断された事象が認められた（ISS-axSpA Section 6.11.7.2）。

過敏症の用語から、多くの有害事象（概して BKZ に起因すると考えられる HLT「皮膚炎および湿疹」に該当する有害事象を除く）は、過敏症以外のその他の原因［局在性アレルギー反応及び季節性アレルギー（アレルギー性結膜炎等）、非薬剤性の接触性アレルギー反応（絆創膏、洗濯洗剤／溶剤又は毒オークに対するアレルギー反応等）並びに軽度の皮膚感染（膿疱性皮疹等）等］によって説明可能であることが示唆された（ISS-axSpA Table 5.2.16.2）。

安全性更新データの要約

全体的に、更新データでは承認申請時と同様の結果が認められた。

全 BKZ 群の過敏症反応に該当する有害事象発現率は 15.6%であった。曝露期間で補正した過敏症反応に該当する有害事象発現率は、承認申請時及び更新時共に 7.2/100 人年であり、BKZ の曝露期間の延長に伴う発現リスクの上昇は示唆されなかった（ISS-axSpA Table 5.2.9.7.1.1、Safety Update-axSpA Table 5.2.9.7.1.1）。

全 BKZ 群では、SOC の「皮膚および皮下組織障害」に分類される過敏症反応に該当する有害事象発現率が最も高く、更新時 13.7%（曝露期間で補正した発現率 6.2/100 人年）及び承認申請時 12.1%（6.4/100 人年）であった。

全 BKZ 群で多くみられた PT 別の過敏症反応に該当する有害事象は湿疹（4.0%、曝露期間で補正した発現率 1.7/100 人年）、発疹（3.4%、1.5/100 人年）及び皮膚炎（1.6%、0.8/100 人年）であり、いずれも承認申請時の発現率［湿疹（3.1%、1.6/100 人年）、発疹（3.3%、1.7/100 人年）及び皮膚炎（1.6%、0.7/100 人年）］と同程度であった。

承認申請時と同様に、更新データでは重篤な過敏症反応に該当する有害事象は認められなかった（Safety Update-axSpA Table 5.2.9.7.1.2）。

過敏症の用語（Safety Update-axSpA Table 5.2.16.2）から、多くの有害事象（概して BKZ に起因すると考えられる HLT「皮膚炎および湿疹」に該当する有害事象を除く）は、過敏症以外のその他の原因［局在性アレルギー反応及び季節性アレルギー（アレルギー性結膜炎等）、非薬剤性の接触性アレルギー反応（絆創膏、洗濯洗剤／溶剤又は毒オークに対するアレルギー反応等）並びに軽度の皮膚感染（膿疱性皮疹等）等］によって説明可能であることが示唆された。

2.1.9.2.7.3 注射部位反応

axSpA を対象とした臨床開発プログラムでは、導入期間（Pool SA1）の HLT「投与部位反応 NEC」及び「注射部位反応」に分類される有害事象発現率は低く、BKZ 160mg Q4W 群 3.4%（曝露期間で補正した発現率 11.4/100 人年）及び PBO 群 1.7%（5.5/100 人年）であった。BKZ 160mg Q4W 群の 2 例以上に認められた PT 別の注射部位反応に該当する有害事象は、注射部位疼痛（2.3%）及び注射部位紅斑（0.2%）であった。

導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間（Pool SA2）の投与部位及び注射部位反応に該当する有害事象発現率は全体的に低く、全 BKZ 群で 2.8%（曝露期間で補正した発現率 1.4/100 人年）であった。最もよくみられた PT 別の注射部位反応に該当する有害事象は注射部位疼痛（1.5%）であった。その他の PT 別の注射部位反応に該当する有害事象発現率は、いずれも 1%未満であった。注射部位反応に該当する有害事象はいずれも非重篤であり、重症度が軽度又は中等度であった。1 例にのみ、試験中止に至った注射部位反応に該当する有害事象が認められた（ISS-axSpA Section 6.11.7.3）。

安全性更新データの要約

全体的に、更新データでは承認申請時と同様の結果が認められた。

全 BKZ 群の投与部位及び注射部位反応に該当する有害事象発現率は 2.9%であった。曝露期間で補正した投与部位及び注射部位反応に該当する有害事象発現率は、承認申請時（1.4/100 人年）と更新時（1.2/100 人年）で同程度あり、BKZ の曝露期間の延長に伴う発現リスクの上昇は示唆されなかった（ISS-axSpA Table 5.2.9.7.3.1、Safety Update-axSpA Table 5.2.9.7.3.1）。最もよくみられた PT 別の投与部位及び注射部位反応に該当する有害事象は注射部位疼痛であり、その発現率は承認申請時 1.5%（曝露期間で補正した発現率 0.7/100 人年）、更新時 1.5%（0.6/100 人年）であった。その他の PT 別の投与部位及び注射部位反応に該当する有害事象発現率はいずれも 1%未満であり、いずれの事象も非重篤であった。

2.1.9.2.8 肝臓系事象及び肝機能検査値上昇

背景

axSpA 患者では、性別（男性）、脂肪肝疾患及び高脂血症が、生物学的製剤の投与下での肝酵素上昇のそれぞれ独立したリスク因子であった（Choi et al, 2020）。axSpA 患者 119,427 例を対象としたメタアナリシスでは、年齢、疾患の重症度、試験期間及びその他の特性について不均一性が高いものの（I^2：99%）、肝疾患の有病率は 2.9%（95%信頼区間：0.7～6.4）であった（Zhao et al, 2020）。

IL-17 及び Th-17 細胞の増加が肝臓での局所的炎症反応を形成し、様々な種類の肝疾患及び肝損傷に関与しているものの（Hammerich et al, 2011）、IL-17A 阻害が直接的に肝毒性に関与している病態生理学的メカニズムは特定されていない。

IL-17F 阻害の肝機能に及ぼす作用は不明である。カニクイザルを用いた BKZ の非臨床毒性試験では、BKZ による肝胆道系の安全性上の懸念は認められなかった。

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

axSpA を対象とした BKZ の第 III 相臨床試験では、スクリーニング時に ALT、AST 若しくは ALP が基準範囲上限値の 3 倍以上、又は総ビリルビンが基準範囲上限値を超えていた被験者を試験対象集団から除外した。第 II 相臨床試験（全 BKZ 群に含まれる）では、第 III 相臨床試験と比較して、より厳格な肝機能検査値上昇に関する除外基準及び中止基準を治験実施計画書に規定し、適用した。

Pool SA1 及び Pool SA2 を対象に、MedDRA の SMQ「薬剤に関連する肝障害」［サブ SMQ の「良性肝新生物（嚢胞およびポリープを含む）」及び「悪性および詳細不明の肝新生物」を除く］を用いて肝臓系の有害事象を包括的にレビューした。

IL-17 の阻害によって肝毒性が起こることは想定されなかったが、axSpA 及び PsA を対象とした臨床開発プログラムで得られたデータを対象に、独立した外部の肝臓系事象判定委員会が盲検下ですべての治験薬投与後に発現した顕著な異常に該当するトランスアミナーゼ上昇（ALT 又は AST が基準範囲上限値の 5 倍超）をレビューし、BKZ との潜在的な関連性を評価した。この肝臓系事象判定委員会によるレビューでは、因果関係評価にカテゴリカル尺度の尤度（薬物性肝障害ネットワークスコアリングシステム；Fontana et al, 2009）を採用した詳細かつ標準化された評価方法を用

いた。レビューの結果、いずれの臨床開発プログラムでも現在までに BKZ による重要な肝安全性に関わる懸念は認められなかった。

また、Pool SA1 で認められた肝機能検査値上昇（基準範囲上限値の 3 倍超）及び顕著な上昇（基準範囲上限値の 5 倍超）について、BKZ と PBO で比較した。Hy's Law の基準に該当する肝機能検査値上昇が認められた症例については、ALT 又は AST の基準範囲上限値の 5 倍超の上昇及びこれに対応する有害事象が認められた症例と共に、以下で更に詳細に検討した。

肝臓系の有害事象が発現し、治験実施計画書に規定した肝機能検査値上昇に関する中止基準に該当したすべての被験者（潜在的な Hy's Law の症例を含む）の経過について、参照先を表 7-1 に示した。

申請時データカットオフ以降、新規に発現した肝機能検査値の変化［AST 又は ALT の基準範囲上限値の 8 倍超の上昇、及び基準範囲上限値の 5～8 倍の上昇の持続（規定外来院を含め、連続した 2 回以上の来院で認められた場合）を含む］及び Hy's Law の基準への該当が報告されたすべての被験者の経過の詳細については、参照先を表 7-2 に示した。

結果の要約

導入期間の治験薬投与後に発現した肝機能検査値の上昇及び顕著な異常（Pool SA1）を表 2-14 に示した。

報告された肝臓系の有害事象の多くは、重症度が軽度から中等度であり、BKZ の投与中止を必要としなかった。基準範囲上限値の 5 倍を超える肝酵素値上昇が単発で複数認められたが、多くは原因として基礎疾患が疑われるか、明らかな他の原因があった。1 例（被験者番号 AS0011-[redacted]）が Hy's Law の基準に該当したが、明らかな他の診断（A 型ウイルス性肝炎感染）があったため、Hy's Law の基準に該当する症例とはみなされなかった（ISS-axSpA Section 6.11.8.1、ISS-axSpA Section 6.11.8.2）。

Pool SA1 では、肝臓系の有害事象発現率は BKZ 160mg Q4W 群 4.9%、PBO 群 3.0%であった。BKZ 160mg Q4W 群の 2 例以上で報告された肝臓系の有害事象は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（1.7%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びトランスアミナーゼ上昇（いずれも 1.4%）、脂肪肝（1.1%）並びに肝機能検査値上昇（0.6%）であった（ISS-axSpA Section 6.11.8.1）。

Pool SA1 の導入期間では、ALT 又は AST の基準範囲上限値の 3 倍超の上昇の発現率は低く（2%未満）、投与群間で同程度であった。BKZ 160mg Q4W 群では、5 例（1.4%）に ALT 又は AST に基準範囲上限値の 3 倍超の上昇が認められ、3 例（0.9%）には基準範囲上限値の 5 倍超、2 例（0.6%）には基準範囲上限値の 8 倍超の上昇が認められた。PBO 群では、3 例（1.3%）に ALT 又は AST に基準範囲上限値の 3 倍超の上昇が認められ、基準範囲上限値の 5 倍超及び 8 倍超の上昇が各 1 例（0.4%）に認められた。2 例（BKZ 160mg Q4W 群及び PBO 群各 1 例）に、ALT 又は AST の基準範囲上限値の 20 倍超の上昇が認められた。当該被験者は以前のカテゴリーに含まれ、BKZ 160mg Q4W 群の被験者については以下に示した（ISS-axSpA Section 6.11.8.2.1）。

表 2-14 導入期間の治験薬投与後に発現した肝機能検査値の上昇及び顕著な異常（Pool SA1）

	PBO 群 N=237 n/Nsub (%)	BKZ 160mg Q4W 群 N=349 n/Nsub (%)
AST		
基準範囲上限値の 3 倍超	2/236 (0.8)	5/349 (1.4)
基準範囲上限値の 5 倍超	1/236 (0.4)	2/349 (0.6)
基準範囲上限値の 8 倍超	1/236 (0.4)	2/349 (0.6)
基準範囲上限値の 10 倍超	1/236 (0.4)	2/349 (0.6)
基準範囲上限値の 20 倍超	0/236	1/349 (0.3)
ALT		
基準範囲上限値の 3 倍超	3/236 (1.3)	3/349 (0.9)
基準範囲上限値の 5 倍超	1/236 (0.4)	2/349 (0.6)
基準範囲上限値の 8 倍超	1/236 (0.4)	1/349 (0.3)
基準範囲上限値の 10 倍超	1/236 (0.4)	1/349 (0.3)
基準範囲上限値の 20 倍超	1/236 (0.4)	0/349
AST 又は ALT		
基準範囲上限値の 3 倍超	3/236 (1.3)	5/349 (1.4)
基準範囲上限値の 5 倍超	1/236 (0.4)	3/349 (0.9)
基準範囲上限値の 8 倍超	1/236 (0.4)	2/349 (0.6)
基準範囲上限値の 10 倍超	1/236 (0.4)	2/349 (0.6)
基準範囲上限値の 20 倍超	1/236 (0.4)	1/349 (0.3)
総ビリルビン		
基準範囲上限値の 1.5 倍超	1/236 (0.4)	3/349 (0.9)
基準範囲上限値の 2 倍超	0/236	2/349 (0.6)
ALP		
基準範囲上限値の 1.5 倍超	0/236	1/349 (0.3)
基準範囲上限値の 2 倍超	0/236	0/349

BKZ：ビメキズマブ、Nsub：当該来院時に測定された被験者数、PBO：プラセボ
Note: n=number of study participants meeting each criterion.
Note: Nsub=number of study participants with available data post Baseline.
Note: Percentages are based on Nsub.
Data source: ISS Table 6.1.4.1

導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間の治験薬投与後に発現した肝機能検査値の上昇及び顕著な異常（Pool SA2）を表 2-15 に示した。

Pool SA2 では、全 BKZ 群の肝臓系の有害事象発現率は 12.4%（曝露期間で補正した発現率 6.7/100 人年）であった。曝露期間で補正すると、Pool SA2 の第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群の肝臓系の有害事象発現率（7.2/100 人年）に Pool SA1 の BKZ 160mg Q4W 群（16.2/100 人年）と比較して上昇は認められなかった。全 BKZ 群で最もよくみられた PT 別の肝臓系の有害事象はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（4.0%）であり、次いでアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（3.9%）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（3.2%）、肝酵素上昇及び脂肪肝（いずれも 1.6%）並びに血中ビリルビン増加（1.1%）であった。全 BKZ 群の 1%以上で報告されたその他の PT 別の肝臓系の有害事象はなかった。全 BKZ 群で肝臓系の有害事象が認められた 115 例のうち、1 例に重篤な肝毒性、5 例（7 件）に試験中止に至った有害事象（治験実施計画書で規定された潜在的薬物性肝障害に伴う中止基準に該当した事象を含む）、52 例（128 件）に治験薬と関連ありと判断された有害事象、2 例（2 件）に高度の有害事象（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加）が認められた（ISS-axSpA Section 6.11.8.1）。

1 例（被験者番号 AS0008-[redacted]）に認められた重篤な肝毒性は、基礎疾患である非アルコール性脂肪性肝疾患の進行に起因する可能性が最も高いと考えられた。

Pool SA2 の全 BKZ 群では、45 例（4.9%）に ALT 又は AST に基準範囲上限値の 3 倍超の上昇が認められ、14 例（1.5%）には基準範囲上限値の 5 倍超、6 例（0.6%）には基準範囲上限値の 8 倍超の上昇が認められた。全体的に、全 BKZ 群に認められた CTCAE グレード 3 以上の ALT 又は AST の上昇は一過性であった（ISS-axSpA Section 6.11.8.2.2）。

A 型肝炎の確定診断を有する Pool SA2 の 1 例（以前のカテゴリー及び Pool SA1 にも含まれる）に、AST の基準範囲上限値の 20 倍超の上昇が認められた。BKZ 160mg Q4W 群の被験者に Hy's Law の基準（ALP が基準範囲上限値の 2 倍未満で、ALT 又は AST が基準範囲上限値の 3 倍以上かつ総ビリルビンが基準範囲上限値の 2 倍以上）に該当する臨床検査値が認められたが、明らかな他の診断（A 型肝炎）があったため、Hy's Law の基準に該当する症例とはみなされなかった。その他に、潜在的な Hy's Law の症例は報告されなかった（ISS-axSpA Section 6.11.8.2.2）。薬物性の重篤な肝毒性の評価については、プロット図を ISS-axSpA Figure 6-3（Pool SA1）及び ISS-axSpA Figure 6-4（Pool SA2）に示した。

BKZ を投与され、ALT 及び AST の基準範囲上限値の 5 倍超の上昇が認められた被験者の特性（原因として疑われる基礎疾患及び他の原因を含む）を ISS-axSpA Table 6-31 に示した。これらの事象には、いずれも明らかな他の原因又は事象を引き起こす可能性がより高い別の交絡因子が認められた。

治験薬投与後に発現した顕著な異常に該当する肝酵素の上昇（ALT 又は AST が基準範囲上限値の 5 倍超）が認められた 14 例は、すべて独立した肝臓系事象判定委員会により盲検下で判定された。その結果、11 例が治験薬と関連なしと判定され、2 例が関連あるかもしれない、1 例がおそらく関連ありと判定された。いずれの症例も後遺症又は臨床的に重要な肝毒性の徴候及び症状を伴わなかった。axSpA を対象とした臨床開発プログラムでは、BKZ と確実に関連あり又は関連する可能性が高いと判定された肝酵素の上昇（治験薬投与後に発現した顕著な異常に該当）は認められなかった（ISS-axSpA Table 6.2.4.3、ISS-axSpA Listing 3.2.5）。

安全性更新データの要約

申請時データカットオフ後に肝機能検査値の上昇（ALT 又は AST の基準範囲上限値の 5 倍超の上昇）が認められた被験者の詳細を表 2-16 に示した。

肝臓系の有害事象に関して、全体的に更新データでは承認申請時と同様の結果が認められた。

全 BKZ 群の肝臓系の有害事象発現率は 13.6%であった。曝露期間で補正した肝臓系の有害事象発現率は、承認申請時（6.7/100 人年）と更新時（6.3/100 人年）で同程度あり、BKZ の曝露期間の延長に伴う発現リスクの上昇は示唆されなかった（ISS-axSpA Table 5.2.9.8、Safety Update-axSpA Table 5.2.9.8）。

新たに 2 例で肝臓系の有害事象が 2 件（γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、各 1 件）認められた。いずれの事象も重症度が高度であり、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加は治験薬と関連ありと判断された。新たに認められた肝臓系の有害事象で、重篤及び試験中止に至った有害事象はなかった（Safety Update-axSpA Listing 2.2.5.8）。

承認申請時と同様に、更新データの肝機能検査値の異常の発現率は全体的に低かった。全 BKZ 群では、52 例（5.6%）に ALT 又は AST の基準範囲上限値の 3 倍超の上昇が認められ、17 例（1.8%）には基準範囲上限値の 5 倍超、7 例（0.8%）には基準範囲上限値の 8 倍超の上昇が認めら

れた。全体的に、全 BKZ 群に認められた CTCAE グレード 3 以上の ALT 又は AST の上昇は一過性であった（Safety Update-axSpA Listing 3.2.1）。

申請時データカットオフ日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）以降、新たに 3 例が肝臓系事象判定委員会による判定基準に該当した。

表 2-15　導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間の治験薬投与後に発現した肝機能検査値の上昇及び顕著な異常（Pool SA2、承認申請時及び更新時）

	申請時データ [a]			更新時データ [b]		
	第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=574 n/Nsub (%)	第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=848 n/Nsub (%)	全 BKZ 群 N=928 n/Nsub (%)	第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=574 n/Nsub (%)	第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=848 n/Nsub (%)	全 BKZ 群 N=928 n/Nsub (%)
AST						
基準範囲上限値の 3 倍超	18/574 (3.1)	31/847 (3.7)	36/927 (3.9)	22/574 (3.8)	37/847 (4.4)	42/927 (4.5)
基準範囲上限値の 5 倍超	6/574 (1.0)	10/847 (1.2)	12/927 (1.3)	8/574 (1.4)	13/847 (1.5)	15/927 (1.6)
基準範囲上限値の 8 倍超	3/574 (0.5)	5/847 (0.6)	5/927 (0.5)	4/574 (0.7)	6/847 (0.7)	6/927 (0.6)
基準範囲上限値の 10 倍超	2/574 (0.3)	3/847 (0.4)	3/927 (0.3)	2/574 (0.3)	3/847 (0.4)	3/927 (0.3)
基準範囲上限値の 20 倍超	1/574 (0.2)	1/847 (0.1)	1/927 (0.1)	1/574 (0.2)	1/847 (0.1)	1/927 (0.1)
ALT						
基準範囲上限値の 3 倍超	9/574 (1.6)	16/847 (1.9)	24/927 (2.6)	10/574 (1.7)	18/847 (2.1)	26/927 (2.8)
基準範囲上限値の 5 倍超	3/574 (0.5)	6/847 (0.7)	6/927 (0.6)	3/574 (0.5)	6/847 (0.7)	6/927 (0.6)
基準範囲上限値の 8 倍超	1/574 (0.2)	2/847 (0.2)	2/927 (0.2)	1/574 (0.2)	2/847 (0.2)	2/927 (0.2)
基準範囲上限値の 10 倍超	1/574 (0.2)	1/847 (0.1)	1/927 (0.1)	1/574 (0.2)	1/847 (0.1)	1/927 (0.1)
基準範囲上限値の 20 倍超	0	0	0	0	0	0
AST 又は ALT						
基準範囲上限値の 3 倍超	20/574 (3.5)	36/847 (4.3)	45/927 (4.9)	25/574 (4.4)	43/847 (5.1)	52/927 (5.6)
基準範囲上限値の 5 倍超	7/574 (1.2)	12/847 (1.4)	14/927 (1.5)	9/574 (1.6)	15/847 (1.8)	17/927 (1.8)
基準範囲上限値の 8 倍超	3/574 (0.5)	6/847 (0.7)	6/927 (0.6)	4/574 (0.7)	7/847 (0.8)	7/927 (0.8)
基準範囲上限値の 10 倍超	2/574 (0.3)	3/847 (0.4)	3/927 (0.3)	2/574 (0.3)	3/847 (0.4)	3/927 (0.3)
基準範囲上限値の 20 倍超	1/574 (0.2)	1/847 (0.1)	1/927 (0.1)	1/574 (0.2)	1/847 (0.1)	1/927 (0.1)
総ビリルビン						
基準範囲上限値の 1.5 倍超	22/574 (3.8)	39/847 (4.6)	42/927 (4.5)	25/574 (4.4)	43/847 (5.1)	46/927 (5.0)
基準範囲上限値の 2 倍超	4/574 (0.7)	7/847 (0.8)	7/927 (0.8)	5/574 (0.9)	8/847 (0.9)	8/927 (0.9)
ALP						
基準範囲上限値の 1.5 倍超	2/574 (0.3)	2/847 (0.2)	5/927 (0.5)	2/574 (0.3)	3/847 (0.4)	5/927 (0.5)
基準範囲上限値の 2 倍超	0/574	0/847	1/927 (0.1)	0/574	0/847	1/927 (0.1)

	申請時データ [a]			更新時データ [b]		
	第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=574 n/Nsub (%)	第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=848 n/Nsub (%)	全 BKZ 群 N=928 n/Nsub (%)	第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=574 n/Nsub (%)	第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=848 n/Nsub (%)	全 BKZ 群 N=928 n/Nsub (%)

BKZ：ビメキズマブ、Nsub：当該来院時に測定された被験者数

Note: n=number of study participants meeting each criterion.

Note: Nsub=number of study participants with available data post Baseline.

Note: Percentages are based on Nsub.

Note: Treatment groups are defined as follows:

- Phase 3 BKZ 160mg Q4W treatment group includes data from all study participants while treated with bimekizumab 160mg Q4W during AS0010, AS0011, and AS0014
- Phase 2/3 BKZ 160mg Q4W treatment group includes data from all study participants while treated with bimekizumab 160mg Q4W during the Phase 2 and Phase 3 studies AS0008, AS0013, AS0009, AS0010, AS0011, and AS0014
- The BKZ Total treatment group includes data from all study participants while treated with any bimekizumab regimen during AS0008, AS0013, AS0009, AS0010, AS0011, and AS0014.

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

b The Safety Update is based on the following data cut-off date: [redacted] 20[redacted].

Data sources: ISS Table 6.2.4.1, Safety Update Table 6.2.4.1

表 2-16　申請時データカットオフ後に肝機能検査値の上昇（ALT 又は AST の基準範囲上限値の 5 倍超の上昇）が認められた被験者の詳細

被験者番号 年齢/性別/BMI/ 実施国	肝臓系の有害事象 (初回 BKZ 投与からの日数)	関連する既往歴/併用薬/ベースラインの肝機能検査値	肝機能検査値の最高値	発現時の投与/関連する事象の詳細/BKZ の処置/転帰（消失までの日数）	治験薬との関連性/肝臓系事象判定委員会の全体的評価/重症度/発現パターン/Hy's law[a]	コメント
AS0009-[redacted] 3[redacted]/男性/ 21.2kg/m^2/ ロシア	肝臓系の有害事象の報告なし	アルコール摂取なし (既往歴)/ ニメスリド及びフェニレフリン塩酸塩/基準範囲内	Day +26: AST 234 (基準範囲上限値の 6 倍) ALT 127 (基準範囲上限値の 2.3 倍) 総ビリルビン 5.6 (基準範囲内) ALP 58 (基準範囲内) GGT 31 (基準範囲内)	BKZ 160mg Q4W/該当せず/変更なし/再検査で消失 (20 日)	該当せず/おそらく関連なし/グレード 3/肝細胞性/Hy's Law に該当せず	本被験者は 3[redacted] 歳の男性であり、Week 208 までの肝機能検査結果は基準範囲内であった。Week 208 では ALT と比較して AST の検査値が高かった (ALP 及びビリルビンは基準範囲内) 。初回 BKZ 投与から検査値の上昇まで非常に長い時間が経過していることから、BKZ と関連する可能性は極めて低いと評価された。次の来院時に消失した。

被験者番号 年齢/性別/BMI/ 実施国	肝臓系の有害事象 (初回 BKZ 投与からの日数)	関連する既往歴/併用薬/ベースラインの肝機能検査値	肝機能検査値の最高値	発現時の投与/関連する事象の詳細/BKZ の処置/転帰（消失までの日数）	治験薬との関連性/肝臓系事象判定委員会の全体的評価/重症度/発現パターン/Hy's law[a]	コメント
AS0014-[redacted] 2[redacted]/男性/ 27.1kg/m^2/ ポーランド	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (226、253 及び 259 日) アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (253 日)	アルコール摂取なし (既往歴)/ Phospholipids、MTX、NSAID、プロトンポンプ阻害薬/AS0014 試験の組入れ来院時に AST 及び ALT 上昇	Day 254: AST 295 (基準範囲上限値の 8.7 倍) ALT 151 (基準範囲上限値の 2.8 倍) 総ビリルビン 12.3 (基準範囲内) ALP 63 (基準範囲内) GGT 11 (基準範囲内)	BKZ 160mg Q4W/AST 及び ALT 上昇は併用薬 (MTX 及びジクロフェナク) に起因し、その後短期間で基準範囲の境界に戻った/アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加のため投与中断/消失 (6 日)	関連なし/おそらく関連なし/中等度/肝細胞性/Hy's Law に該当せず	本被験者は 2[redacted] 歳の男性であり、アルコールを摂取していなかった。治験薬投与開始から 254 日目の AS0014 試験の組入れ来院時 (先行試験である AS0010 試験の最終来院時) に高度のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び中等度のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が発現した。6 日後、確認のために再度臨床検査を実施し、AST が速やかに基準範囲の境界に戻ったことが示された (軽度の有害事象であるアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加として報告) 。本事象に交絡する併用薬として MTX、NSAID 及びプロトンポンプ阻害薬があり、事象発現前の本若年男性被験者の肝酵素 (トランスアミナーゼ) プロファイルはグレード 2 の上昇 (先行試験中の[redacted]激しい運動に起因) であった。本事象は治験薬と関連なしと判断され、その後基準範囲内となった。初回 BKZ 投与から事象の発現まで長い時間が経過していること、肝機能検査値が速やかに基準範囲の境界に戻ったこと、交絡する併用薬、及び本事象の発現前に[redacted]激しい運動に起因する同様の状況があったことを考慮すると、治験責任医師と同様、本事象は BKZ とおそらく関連なしと考えられる。

被験者番号 年齢/性別/BMI/ 実施国	肝臓系の有害事象 (初回 BKZ 投与からの日数)	関連する既往歴/併用薬/ベースラインの肝機能検査値	肝機能検査値の最高値	発現時の投与/関連する事象の詳細/BKZ の処置/転帰（消失までの日数）	治験薬との関連性/肝臓系事象判定委員会の全体的評価/重症度/発現パターン/Hy's law[a]	コメント
AS0011-[redacted] 4[redacted]/男性 /32.7kg/m^2 中国	トランスアミナーゼ上昇 (スポーツ活動に起因) (255 日)	非アルコール性脂肪肝及び高脂血症/Bifendate 及びアトルバスタチンカルシウム/基準範囲内	Day 255: AST 217 (基準範囲上限値の 6.4 倍) ALT 63 (基準範囲上限値の 1.1 倍) 総ビリルビン 9.5 (基準範囲内) ALP 56 (基準範囲内) GGT 15 (基準範囲内)	BKZ 160mg Q4W/激しい運動に関連し、その後速やかに基準範囲内に戻った/変更なし/消失 (20 日間)	関連なし/おそらく関連なし/軽度/肝細胞性/Hy's Law に該当せず	本被験者は 4[redacted] 歳の肥満男性であり、ベースラインの肝機能検査値は基準範囲内であった。Week 36 の AST が基準範囲上限値の 6.4 倍、ALT が基準範囲上限値の 1.1 倍であり、ALP、GGT、ビリルビン及び乳酸脱水素酵素は基準範囲内であった。治験薬投与を継続したが、トランスアミナーゼは基準範囲内に戻り、その後も基準範囲内のまま持続した。生薬の服用 (使用理由については不明) があった。治験薬投与継続下で改善したこと、及びトランスアミナーゼ上昇の傾向 (ALT と比較して AST の検査値が高かったことから、トランスアミナーゼ上昇が筋肉に由来し、激しい運動に起因する可能性が治験薬以外の要因として示唆される) を考慮すると、本事象は BKZ とおそらく関連なしと考えられる。

BKZ：ビメキズマブ、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象

事象名：MedDRA ver. 19.0

a The CTCAE grade represents the highest ALT or AST value. When multiple hepatic TEAEs occurred, Investigator's causality and severity are described for the event with highest severity.

Data sources: Safety Update Figure 2.2.3.1, Safety Update Listing 2.2.5.8, Safety Update Listing 3.2.2, Safety Update Listing 3.2.5, AS0009 Week 104 CSR Listing 2.1, AS0010 Final CSR Listing 2.1, AS0011 Final CSR Listing 2.1, AS0009 Week 104 CSR Listing 2.3, AS0010 Final CSR Listing 2.3, AS0011 Final CSR Listing 2.5, AS0010 Final CSR Listing 2.7.2, AS0011 Final CSR Listing 2.7.2, AS0009 Week 104 CSR Listing 2.8, AS0010 Final CSR Listing 2.9.2, AS0011 Final CSR Listing 2.9.2

2.1.10 器官別又は症候群別有害事象の解析

2.1.10.1 Pool SA1 及び Pool SA2

導入期間（Pool SA1）では、有害事象発現率は PBO 群（50.2%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（57.3%）で高かった（ISS-axSpA Section 6.1.1）。投与群間の有害事象発現率の差は、主に最もよくみられた SOC である「感染症および寄生虫症」によるものであった（ISS-axSpA Section 6.12.1）。

PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で発現率が 5%以上高かった SOC は「感染症および寄生虫症」（BKZ 160mg Q4W 群 30.4%及び PBO 群 23.6%、以下同順）であった。PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で発現率が 2.5%以上～5%未満の差で高かった SOC は、「皮膚および皮下組織障害」（9.7%及び 5.5%）、「臨床検査」（9.2%及び 4.6%）、「筋骨格系および結合組織障害」（8.0%及び 5.5%）及び「神経系障害」（7.7%及び 4.2%）であった（ISS-axSpA Section 6.12.1）。

PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で発現率が 2.5%以上～5%未満の差で低かった SOC は「眼障害」（BKZ 160mg Q4W 群 2.3%及び PBO 群 6.3%）であった。

BKZ 160mg Q4W 群と PBO 群で、発現率に 1%以上～2.5%未満の数値上の不均衡が認められた SOC は、「心臓障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」及び「血管障害」であった。その他のすべての SOC の発現率は、全体的に投与群間で同程度であった。

Pool SA2 では、SOC 別の有害事象の傾向は Pool SA1 と同様であり、曝露期間で補正した 100 人年あたりの有害事象発現率に、曝露期間に伴う上昇はおおむね認められなかった（ISS-axSpA Section 6.12.2）。

Pool SA1 及び Pool SA2 のすべての SOC の概要は、ISS-axSpA Table 6-32 に示した。

安全性更新データの要約

全体的に、更新データでは承認申請時と同様の結果が認められた。全 BKZ 群の有害事象発現率は 89.0%であった。曝露期間で補正した有害事象発現率は、承認申請時（155.6/100 人年）と比較して更新時（149.7/100 人年）で低く、BKZ の曝露期間の延長に伴う発現リスクの上昇は示唆されなかった（Safety Update-axSpA Table 5.2.2）。

SOC 別の有害事象の発現傾向は承認申請時と更新時で同様であり、曝露期間で補正した発現率はおおむね低く、安定していた。

Pool SA2 の SOC 別の有害事象発現率は、ISS-axSpA Table 5.2.2（承認申請時）及び Safety Update-axSpA Table 5.2.2（更新時）に示した。

2.1.10.2 COVID-19

MedDRA バージョン 19.0 には、COVID-19 を特定する用語が含まれていない。このため、症候性 COVID-19 が確定又は疑われる場合は PT「コロナウイルス感染」にコーディングし、無症候性 COVID-19 が確定した場合は PT「コロナウイルス検査陽性」にコーディングした。

BKZ を投与した被験者の COVID-19 の発現リスクは、PBO を投与された被験者と比較して高くないと考えられた。COVID-19 関連の有害事象に起因する試験中止又は死亡は認められず、データカットオフ時点で多くの被験者の転帰は回復であった。

Pool SA1

Pool SA1 では、BKZ 160mg Q4W 群の 2 例（0.6%）及び PBO 群の 4 例（1.7%）で COVID-19 関連の有害事象が認められ、曝露期間で補正した有害事象発現率はそれぞれ 1.9/100 人年及び 5.5/100 人年であった。いずれの投与群の事象も、PT はコロナウイルス感染であった（ISS-axSpA Section 6.12.3）。

Pool SA2

Pool SA2 では、全 BKZ 群の 72 例（7.8%）に COVID-19 関連の有害事象が認められ、曝露期間で補正した有害事象発現率は 3.9/100 人年であった。コロナウイルス感染（PT）の発現率は Pool SA1（0.6%）と比較して Pool SA2（7.8%）で高く、axSpA を対象とした臨床試験の時間経過に伴い、COVID-19 の有病率が上昇したことが反映されていると考えられた（ISS-axSpA Section 6.12.3）。

全 BKZ 群の全被験者のうち、3 例（0.3%）に重篤な COVID-19 関連の有害事象（いずれも PT はコロナウイルス感染）が認められ、このうち 1 例の重篤なコロナウイルス感染は重症度が高度であった。試験中止に至った COVID-19 関連の有害事象は認められなかった。治験薬と関連ありと判断された COVID-19 関連の有害事象は 3 例（0.3%）に認められた。多くの COVID-19 関連の有害事象の転帰は回復と報告された。

COVID を含む用語のマニュアルレビューから、COVID-19 に起因するその他の重篤な有害事象はなかったことが確認された。

安全性更新データの要約

更新データでは、COVID-19 関連の有害事象の発現率は全 BKZ 群で 16.2%であった。曝露期間で補正した COVID-19 関連の有害事象発現率は、承認申請時（3.9/100 人年）と比較して更新時（7.0/100 人年）で高かった。コロナウイルス感染（PT）の曝露期間で補正した発現率も、承認申請時（3.8/100 人年）と比較して更新時（6.2/100 人年）で高く、axSpA を対象とした臨床試験の時間経過に伴い、COVID-19 の有病率が上昇したことが反映されていると考えられた（ISS-axSpA Table 5.2.9.10、Safety Update-axSpA Table 5.2.9.10）。

新たに 3 例で治験薬と関連ありと判断された COVID-19 関連の有害事象が認められた。重篤、高度及び試験中止に至った新たな COVID-19 関連の有害事象の発現はなかった（ISS-axSpA Table 5.2.14.6、Safety Update-axSpA Table 5.2.14.6）。

2.1.10.3 関節外徴候：ぶどう膜炎

前部ぶどう膜炎は、axSpA に関連する重要な要素であると共に、当該疾患で最もよくみられる関節外徴候であり、axSpA 患者の約 40%に認められる（Braun and Sieper, 2007）。ぶどう膜の炎症の併発による健康への負荷は大きく、羞明、疼痛及び視機能障害を伴い、健康関連 QOL を低下させる。前部ぶどう膜炎は、axSpA の罹病期間中のどの時点でも発現する可能性があり、有病率は罹病期間に伴い上昇する。ぶどう膜炎の既往歴及び試験期間中の発現は、電子症例報告書の関節外徴候専用のページで報告された。また、試験期間中に発現したすべてのぶどう膜炎は、有害事象として報告された。ぶどう膜炎の診断の既往を有する被験者については臨床試験への組入れを可としたが、ベースライン来院前 6 週間以内に急性前部ぶどう膜炎が発現した被験者については、組入れを不可とした。

PT の「自己免疫性ぶどう膜炎」「虹彩毛様体炎」「虹彩炎」及び「ぶどう膜炎」にコーディングされる有害事象について、全体の発現率と共に、被験者のぶどう膜炎の既往歴で層別化した発現率を示した（ISS-axSpA Section 4.6.2）。既往歴については、電子症例報告書のベースラインのページに記録された関節外徴候の評価に関する情報を用いて決定した。

Pool SA1

導入期間のすべてのぶどう膜炎の発現率（Pool SA1）を、ベースライン時のぶどう膜炎の既往歴で層別化し、表 2-17 に示した。PT 別のぶどう膜炎の発現率については ISS-axSpA Table 6-34 に示し、被験者別の概要については ISS-axSpA Table 6-35 に示した。

Pool SA1 では、BKZ 160mg Q4W 群及び PBO 群のすべてのぶどう膜炎の発現率は、それぞれ 0.6%及び 4.6%であり、曝露期間で補正したすべてのぶどう膜炎の発現率はそれぞれ 1.8/100 人年及び 15.4/100 人年であった。

全被験者のうち、97 例（16.6%）がぶどう膜炎の既往歴を有し、投与群別では BKZ 160mg Q4W 群は 52 例（14.9%）、PBO 群は 45 例（19.0%）であった。ぶどう膜炎の既往歴を有する被験者のうち、曝露期間で補正したすべてのぶどう膜炎の発現率は、BKZ 160mg Q4W 群 6.2/100 人年及び PBO 群 70.4/100 人年であった。ぶどう膜炎の既往歴を有さない被験者では、曝露期間で補正したすべてのぶどう膜炎の発現率は、BKZ 160mg Q4W 群 1.1/100 人年及び PBO 群 3.4/100 人年であった。多くのぶどう膜炎の転帰は回復と報告された（ISS-axSpA Section 6.12.4）。

Pool SA1 全体では、ぶどう膜炎はすべて非重篤であり、重症度は軽度又は中等度であった。PBO 群の 2 例に、試験中止に至ったぶどう膜炎が認められた。

表 2-17　導入期間のすべてのぶどう膜炎の発現率（ベースライン時のぶどう膜炎の既往歴で層別化）（Pool SA1）

ぶどう膜炎の既往歴	PBO 群 N=237 [a] 100 人年=0.73 [a] n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)	BKZ 160mg Q4W 群 N=349 [a] 100 人年=1.09 [a] n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)
すべてのぶどう膜炎	11 (4.6) [13] 15.4 (7.7, 27.5)	2 (0.6) [3] 1.8 (0.2, 6.7)
ぶどう膜炎の既往歴：あり		
すべてのぶどう膜炎	9 (20.0) [11] 70.4 (32.2, 133.7)[b]	1 (1.9) [1] 6.2 (0.2, 34.8)[c]
ぶどう膜炎の既往歴：なし		
すべてのぶどう膜炎	2 (1.0) [2] 3.4 (0.4, 12.3)[d]	1 (0.3) [2] 1.1 (0.0, 6.0)[e]

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、EAIR：曝露期間で補正した 100 人年あたりの有害事象発現率、PBO：プラセボ、
TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: n=number of study participants reporting at least 1 TEAE within PT.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.
Note: EAIR=Exposure adjusted event rate per 100 study participant-years and associated 95% CI.
Note: Included events defined by the following PTs: “Autoimmune uveitis,” “Iridocyclitis,” “Iritis,” and “Uveitis.”
Note: Medical history of uveitis was determined using information captured on the extraarticular assessment at Baseline page of the eCRF.
a value for uveitis overall
b N=47; 100 study participant-years=0.14
c N=52; 100 study participant-years=0.16
d N=192; 100 study participant-years=0.59
e N=297; 100 study participant-years=0.92
Data source: ISS Table 5.1.9.9

Pool SA2

Pool SA2 全体の、曝露期間で補正したすべてのぶどう膜炎の発現率は、全 BKZ 群で 1.2/100 人年であった（ISS-axSpA Table 6-36）。

全被験者のうち、135 例（14.5%）がぶどう膜炎の既往歴を有した（ISS-axSpA Table 3.2.2）。ぶどう膜炎の既往歴を有する被験者における、曝露期間で補正したすべてのぶどう膜炎の発現率は、全 BKZ 群で 4.7/100 人年であった。ぶどう膜炎の既往歴を有さない被験者（742 例）では、曝露期間で補正したすべてのぶどう膜炎の発現率は、全 BKZ 群で 0.5/100 人年であった（ISS-axSpA Table 6-36）。

全 BKZ 群でぶどう膜炎が発現した 22 例のうち、1 例（0.1%）に試験中止に至った有害事象（虹彩毛様体炎）、1 例（0.1%）に重篤な有害事象［ぶどう膜炎（PT）］、3 例（0.3%）に治験薬と関連ありと判断されたぶどう膜炎が認められた。高度のぶどう膜炎は認められず、多くの転帰は回復と報告された（ISS-axSpA Section 6.12.4）。

安全性更新データの要約

更新データの結果は承認申請時に認められた結果と一致した。すべてのぶどう膜炎の発現率は全 BKZ 群で 2.9%であった。曝露期間で補正したすべてのぶどう膜炎発現率は、承認申請時及び更新時共に 1.2/100 人年であった（ISS-axSpA Table 5.2.9.9、Safety Update-axSpA Table 5.2.9.9）。

全被験者のうち、135 例（14.5%）がぶどう膜炎の既往歴を有した（Safety Update-axSpA Table 3.2.2）。ぶどう膜炎の既往歴を有する被験者における、曝露期間で補正したすべてのぶどう膜炎発現率は全 BKZ 群で 4.6/100 人年であり、承認申請時の 4.7/100 人年と同程度であった。ぶどう膜炎の既往歴を有さない被験者（742 例）における、曝露期間で補正したすべてのぶどう膜炎発現率は全 BKZ 群で 0.6/100 人年であり、承認申請時の 0.5/100 人年と同程度であった。全 BKZ 群のぶどう膜炎の既往歴を有する被験者及び有さない被験者のいずれにも、BKZ の曝露期間の延長に伴う発現リスクの上昇は示唆されなかった（Safety Update-axSpA Table 5.2.9.9）。

新たに全 BKZ 群の 5 例でぶどう膜炎が認められた。いずれの事象も非重篤であり、高度ではなく、治験薬と関連なしと判断され、試験中止に至らなかった（ISS-axSpA Table 5.2.14.7、Safety Update-axSpA Table 5.2.14.7）。

2.1.11 血漿中 BKZ 濃度トラフ値の四分位別の有害事象

第 III 相臨床試験（AS0010 試験及び AS0011 試験）の導入期間及び維持期間を通じて、Week 24 の血漿中 BKZ 濃度トラフ値の四分位別の有害事象（HLT の「カンジダ感染」にコーディングされた有害事象を含む）の発現率を解析した結果、血漿中 BKZ 濃度の上昇に伴う発現率の上昇は認められなかった（M2.7.2-axSpA 2.2.6 項）。

更新データでは、Week 52 の血漿中 BKZ 濃度トラフ値の四分位別の有害事象発現率は、承認申請時に認められた結果と一致した（M2.7.2-axSpA 2.2.6 項）。

2.1.12 抗 BKZ 抗体及び中和抗体の発現状況別の有害事象

抗 BKZ 抗体及び中和抗体の発現状況別に、Pool SA2（AS0010 試験及び AS0011 試験の被験者のみ）の有害事象、過敏症反応、アナフィラキシー反応、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象を要約した。

抗 BKZ 抗体及び中和抗体が BKZ の安全性プロファイルに及ぼす影響は、ISI Section 6.3.2.2.4 に示した。

抗 BKZ 抗体及び中和抗体の更新データ並びにそれらの BKZ の安全性プロファイルに及ぼす影響については ISI Update Section 6.3.2.2.4 に示した。

全体的に、抗 BKZ 抗体及び中和抗体は、axSpA を有する被験者に BKZ を投与した時の安全性プロファイルに臨床的に重要な影響を及ぼさなかった。

2.1.13 その他の有害事象の解析

2.1.13.1 Pool S3 に含めた試験の有害事象

補助的な安全性併合解析対象集団である Pool S3 は、BKZ との関連が否定できない有害事象を副作用として特定するために設定した。Pool S3 では、リウマチ領域（axSpA 及び PsA）及び皮膚領域（尋常性乾癬）を対象とした第 III 相 PBO 対照臨床試験の疾患適応症横断的に、Week 16 までの PBO と比較した BKZ の安全性を要約した。Pool S3 は、axSpA を有する被験者を対象とした AS0010 試験及び AS0011 試験、PsA を有する被験者を対象とした PA0010 試験及び PA0011 試験並びに尋常性乾癬を有する被験者を対象とした PS0009 試験及び PS0013 試験（いずれも第 III 相 PBO 対照試験）の併合データから構成された。Pool S3 全体のデータ及び治療領域（リウマチ領域及び皮膚領域）別のデータの要約を示した。Pool S3 の詳細な記載を 1.1.7 項に示した。

Pool S3 の安全性解析（全体及び治療領域別の解析）の結果、すべての有害事象、重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象及び高度の有害事象の全体的な発現率は、axSpA を対象とした臨床開発プログラムで認められた発現率とおおむね一致した。認められた差については、合併する基礎疾患又は併用薬の違いから説明可能であると考えられた（ISS-axSpA Section 6.16.1）。

axSpA の臨床開発プログラムに含まれる、完了した第 I 相及び第 II 相臨床試験［健康被験者を対象とした UP0067 試験（ISS-axSpA Section 2.1）並びに axSpA を有する被験者を対象とした AS0008 試験及び AS0013 試験（ISS-axSpA Section 2.2）］の安全性の結果の要約は ISS-axSpA Table 12-1 及び ISS-axSpA Table 12-2 に示した。すべての安全性の結果は個別の CSR に示した。

2.1.13.2 体軸性脊椎関節炎患者集団別の有害事象：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

安全性の包括的な概要を示すため、個別の CSR に加え、AS 患者集団又は nr-axSpA 患者集団別の有害事象を示した（ISS-axSpA Section 4.6.2、ISS-axSpA Section 4.1.2）。いずれの第 III 相臨床試験も同程度の治療期間を有し、nr-axSpA 集団は第 III 相臨床試験のみに含まれたため、本項では第 III 相臨床試験の BKZ 160mg Q4W 群に焦点を置いた。患者集団間の曝露期間の不均衡を説明するため、比較的よくみられる有害事象については曝露期間で補正した 100 人年あたりの有害事象発現率を示した。

Pool SA2 では、第 III 相臨床試験の BKZ 160mg Q4W 群の患者集団（AS 又は nr-axSpA）に含まれる多くの被験者で有害事象が認められた（ISS-axSpA Table 6-39）。有害事象のすべてのカテゴリー（重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象及び高度の有害事象を含む）について、nr-axSpA 集団と比較して AS 集団で、有害事象発現率が数値上 1%以上高かった。また、AS 集団の 100 人年あたりの曝露期間（4.54/100 人年）は、nr-axSpA 集団（2.93/100 人年）と比較して長かった（ISS-axSpA Table 5.2.11.11.2）。曝露期間で補正すると、すべての有害事象の 100 人年あたりの

発現率は、AS 集団及び nr-axSpA 集団で同程度（それぞれ 166.5/100 人年及び 167.4/100 人年）であった（ISS-axSpA Table 6-40）。AS 集団及び nr-axSpA 集団で、有害事象発現率に部分的な差が認められたものの、多くみられた有害事象の種類は全体的に同様であった（ISS-axSpA Table 5.2.11.11.2、ISS-axSpA Table 5.2.11.11.3）。

安全性更新データの要約

更新データの結果は承認申請時に認められた結果と一致した。第 III 相臨床試験の BKZ 160mg Q4W 群の患者集団（AS 又は nr-axSpA）に含まれる多くの被験者で有害事象が認められ、有害事象発現率はそれぞれ 85.7%及び 86.7%であった（Safety Update-axSpA Table 5.2.11.11.2）。有害事象の多くのカテゴリー（重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象を含む）について、引き続き nr-axSpA 集団と比較して AS 集団で有害事象発現率が数値上 1%以上高く、100 人年あたりの曝露期間も nr-axSpA 集団（3.98/100 人年）と比較して AS 集団（6.05/100 人年）で長かった。一方で、高度の有害事象発現率については、更新データでは AS 集団（5.8%）と nr-axSpA 集団（6.1%）で同程度であった（Safety Update-axSpA Table 5.2.11.11.1）。曝露期間で補正すると、すべての有害事象の 100 人年あたりの発現率は、AS 集団及び nr-axSpA 集団で同程度（それぞれ 152.0/100 人年及び 160.9/100 人年）であった。AS 集団及び nr-axSpA 集団で、有害事象発現率に部分的な差が認められたものの、全体的に多くみられた有害事象の種類は変わらず同様であった（Safety Update-axSpA Table 5.2.11.11.3）。

2.2 個別有害事象の文章による説明

本承認申請資料では、以下の有害事象に関して個別に経過の詳細を記載した。

- 死亡、試験中止に至った有害事象、重篤な有害事象及び妊娠
- その他の注目すべき有害事象として事前に特定した有害事象
  - 重篤な感染症
  - 治験実施計画書の中止基準［グレード 3（1.0×10^9/L 未満）以上の好中球減少症が連続する 2 回の来院で発現］に該当する好中球減少症
  - アナフィラキシー及び重篤な過敏症
  - 自殺念慮及び自殺行為（神経精神系事象判定委員会により自殺念慮及び自殺行為と判定された事象）
  - 重大な心血管系事象（心血管系事象判定委員会により判定された事象）
  - 肝機能検査値変動／肝酵素上昇（以下の治験実施計画書の中止基準に規定された肝機能検査値上昇に該当する事象で、Hy’s Law の基準に該当するすべての事象を含む）
    - ALT 又は AST が基準範囲上限値の 8 倍以上
    - ALT 又は AST が基準範囲上限値の 5～8 倍で持続
    - Hy's Law（ALP が基準範囲上限値の 2 倍未満で、ALT 又は AST が基準範囲上限値の 3 倍以上かつ総ビリルビンが基準範囲上限値の 2 倍以上）
  - 悪性腫瘍
    - 悪性および詳細不明の腫瘍（SMQ）

- 悪性腫瘍（SMQ）
- 炎症性腸疾患（炎症性腸疾患判定委員会で「definite」又は「probable」と判定された事象）

有害事象の経過の詳細については、本承認申請資料内の参照先を表 7-1 に示した。

非盲検継続投与試験である AS0009 試験及び AS0014 試験の有害事象の経過の詳細では、有害事象発現時の試験番号を被験者番号の前に示した。一方、ISS-axSpA の一覧では、先行試験の試験番号を被験者番号の前に示した。例えば、AS0014 試験で有害事象を発現した被験者番号[redacted]について、ISS-axSpA の一覧では AS0010-[redacted]、有害事象の経過の詳細では 0014-[redacted]と記載した。

死亡、治験薬の投与中止に至った有害事象、重篤な有害事象、注目すべき有害事象及び妊娠に関して、申請時データカットオフ以降、新規に発現又は情報が更新された有害事象が報告されたすべての被験者の経過の詳細の参照先を表 7-2 に示した。

2.3 機器による有害作用の解析

機器による有害作用の解析の概要を M2.7.4-PsA 2.3 項及び ISS-PsA Section 6.18 に示した。

3. 臨床検査値の評価

すべての臨床試験で、血液学的検査及び血液生化学検査の評価に含めたパラメータ並びに対応する評価時点を、各試験の治験実施計画書に規定した。

血液学的検査及び血液生化学検査結果の併合解析では、Pool SA1 については各検査の測定値及び経時的な変化量の記述統計量を、Pool SA1 及び Pool SA2 については CTCAE グレードに基づくベースライン後の最大値／最小値への推移表を示した。また、Pool SA1 及び Pool SA2 共に顕著な異常値を解析した。ベースライン値の定義は ISAP-axSpA Section 4.5.5.1 に示した。

CTCAE バージョン 4.03 に基づき、重症度がグレード 3 以上の測定値を顕著な異常値と定義した。年齢 17 歳以上について、グレード 3 をカットポイントに用いた顕著な異常値の定義は、ISS-axSpA の要約表［ISS-axSpA Section 4.7.1 Table 4-4（血液生化学検査の顕著な異常値）、ISS-axSpA Section 4.7.1 Table 4-5（血液学的検査の顕著な異常値）］に示した。

血液学的検査又は血液生化学検査で顕著な異常値（CTCAE バージョン 4.03 でグレード 3 以上）が 1 つ以上認められた被験者を一覧に含め、ISS-axSpA Listing 3.1.1（Pool SA1）及び ISS-axSpA Listing 3.2.1（Pool SA2）に示した。基準範囲は ISS-axSpA Listing 3.2.3 に示した。尿検査又は尿中薬物スクリーニング検査の併合解析は行わなかった。被験者別の尿検査データの一覧は各 CSR（M5 項）に示した。

肝臓系事象及び肝機能検査値に関連する血液生化学検査の異常値は 2.1.9.2.8 項に要約して検討し、好中球減少症に関連する血液学的検査の異常値は 2.1.9.2.4 項で検討した。

3.1 血液学的検査

Pool SA1 では、血液学的検査値（白血球数を含む）の変化量の平均値及び中央値はおおむね小さく、安全性への影響に関して臨床的に重要とは判断されなかった（ISS-axSpA Table 6.1.1.1）。

BKZ 160mg Q4W 群では、PBO 群と比較してヘモグロビンのベースラインからの変化量の平均値がわずかに高く、血小板数のベースラインからの変化量の平均値がわずかに低かったが、これらの差は BKZ の抗炎症効果を反映している可能性が高いと判断された。

3.1.1 個々の被験者の血液学的検査値の変動

Pool SA1 では、いずれかの血液学的検査項目で、ベースラインに基準範囲内であった検査値がベースライン後に基準範囲外へ変動した被験者の割合は、BKZ 160mg Q4W 群と PBO 群でおおむね同程度であった。検査値の変動の多くが CTCAE グレード 1 及び 2 への変動であり、臨床的に重要とは判断されなかった（ISS-axSpA Table 6.1.2.1）。

Pool SA2 の結果は Pool SA1 と同様であり、ベースラインに基準範囲内であった検査値がベースライン後に基準範囲外へ変動した被験者では、多くが CTCAE グレード 1 及び 2 への変動であり、臨床的に重要とは判断されなかった（ISS-axSpA Table 6.2.2.1）。

安全性更新データの要約

更新データでは承認申請時の Pool SA2 と同様の結果が認められた。ベースラインに基準範囲内であった検査値がベースライン後に基準範囲外へ変動した被験者では、多くが CTCAE グレード 1 及び 2 への変動であり、臨床的に重要とは判断されなかった（Safety Update-axSpA Table 6.2.2.1）。

3.1.2 顕著な異常値

Pool SA1 では、治験薬投与後に血液学的検査値の顕著な異常が認められた被験者の割合は小さく、BKZ 160mg Q4W 群では認められず、PBO 群の 1 例に好中球数低値（1×10^9/L 未満）が認められた（ISS-axSpA Table 6.1.3.1）。好中球減少症については 2.1.9.2.4 項で検討した。

血液学的検査値の顕著な異常（Pool SA2）を表 3-1 に示した。

Pool SA2 では、治験薬投与後に血液学的検査値の顕著な異常が認められた被験者の割合は小さく、全 BKZ 群で 2.0%であった。最も多く認められた血液学的検査値の顕著な異常は好中球数低値（1×10^9/L 未満）であり、全 BKZ 群の 11 例（1.2%）に認められた。11 例中 2 例の好中球数低値は、検体の品質の問題（輸送中の検体が低温下に置かれたこと）に起因する偽好中球減少症であり、実際の好中球減少症ではないことが確認された（2.1.9.2.4 項）。グレード 3 又は 4 の好中球数低値に、重篤な感染症との関連性（グレード 3 又は 4 の好中球減少症の前後 30 日以内に発現）が認められるものはなかった。

全体的に、曝露期間及び評価の頻度を考慮すると、異常値の経時的な増加は認められなかった。

安全性更新データの要約

全体的に、更新データでは承認申請時の Pool SA2 と同様の結果が認められた。全 BKZ 群の治験薬投与後に血液学的検査値の顕著な異常が認められた被験者の割合は小さく、承認申請時で 2.0%、更新データで 2.5%であった。承認申請時と同様、最も多く認められた血液学的検査値の顕著な異常は好中球数低値（1×10^9/L 未満）であり、全 BKZ 群の 14 例（1.5%）に認められた。更新データで新たに 3 例（被験者番号 AS0008-[redacted]、AS0008-[redacted] 及び AS0010-[redacted]）で認められた好中球数低値（1×10^9/L 未満）については、調査報告から、輸送及び温度に

関する状況に関連する可能性が確認されたため、偽好中球減少症と判断された（詳細は 2.1.9.2.4 項参照）。グレード 3 又は 4 の好中球数低値に、重篤な感染症との関連性（グレード 3 又は 4 の好中球減少症の前後 30 日以内に発現）が認められるものはなかった（Safety Update-axSpA Listing 2.2.7）。

全体的に、曝露期間及び評価の頻度を考慮すると、異常値の経時的な増加は認められなかった。

表 3-1 血液学的検査値の顕著な異常（Pool SA2、承認申請時及び更新時）

	申請時データ [a]			更新時データ [b]		
	第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=574 n/Nsub (%)	第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=848 n/Nsub (%)	全 BKZ 群 N=928 n/Nsub (%)	第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=574 n/Nsub (%)	第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=848 n/Nsub (%)	全 BKZ 群 N=928 n/Nsub (%)
すべての血液学的検査値の顕著な異常	6/574 (1.0)	17/847 (2.0)	19/927 (2.0)	7/574 (1.2)	21/847 (2.5)	23/927 (2.5)
ヘモグロビン低値 (8.0g/dL 未満)	0/574	2/847 (0.2)	2/927 (0.2)	0/574	2/847 (0.2)	2/927 (0.2)
ヘモグロビン高値 (基準範囲上限値を 4.0g/dL 超上回る)	0/574	0/847	0/927	0/574	0/847	0/927
リンパ球数低値 (0.5×10^9/L 未満)	2/574 (0.3)	4/847 (0.5)	4/927 (0.4)	2/574 (0.3)	5/847 (0.6)	5/927 (0.5)
リンパ球数高値 (20×10^9/L 超)	0/574	0/847	0/927	0/574	0/847	0/927
好中球数低値 (1×10^9/L 未満)	4/574 (0.7)	10/847 (1.2)	11/927 (1.2)	5/574 (0.9)	13/847 (1.5)	14/927 (1.5)
血小板低値 (50×10^9/L 未満)	0/574	1/847 (0.1)	2/927 (0.2)	0/574	1/847 (0.1)	2/927 (0.2)
白血球数低値 (2.0×10^9/L 未満)	1/574 (0.2)	1/847 (0.1)	1/927 (0.1)	2/574 (0.3)	2/847 (0.2)	2/927 (0.2)
白血球数高値 (100×10^9/L 超)	0/574	0/847	0/927	0/574	0/847	0/927

BKZ：ビメキズマブ、Nsub：当該来院時に測定された被験者数、TEMA：治験薬投与後に発現した顕著な異常

Note: Study participants are summarized according to the treatment randomized/assigned to receive at the start of the phase during which the TEMA laboratory value occurred.
Note: n=number of study participants meeting the abnormality criterion at any time.
Note: Nsub=number of study participants with available data at any time.
Note: Percentages are based on Nsub.
Note: Neutrophils low may include pseudoneutropenia cases due to exposure to cold temperatures during shipment/laboratory processing issues at central laboratory.
Note: Treatment groups are defined as follows:

- Phase 3 BKZ 160mg Q4W treatment group includes data from all study participants while treated with bimekizumab 160mg Q4W during AS0010, AS0011, and AS0014.
- Phase 2/3 BKZ 160mg Q4W treatment group includes data from all study participants while treated with bimekizumab 160mg Q4W during the Phase 2 and Phase 3 studies AS0008, AS0013, AS0009, AS0010, AS0011, and AS0014.
- The BKZ Total treatment group includes data from all study participants while treated with any bimekizumab regimen during AS0008, AS0013, AS0009, AS0010, AS0011, and AS0014.

a The original submission is based on the following data cut-off date: [redacted] 20[redacted].
b The Safety Update is based on the following data cut-off date: [redacted] 20[redacted].
Data source: ISS Table 6.2.3.1, Safety Update Table 6.2.3.1

有害事象として報告された血液学的検査値の異常は ISS-axSpA Section 7.3.1.1.1（Pool SA1）及び ISS-axSpA Section 7.3.1.2.1（Pool SA2）に示した。

好中球減少症に関連する血液学的検査値の異常については 2.1.9.2.4 項で詳細に検討した。

3.2 血液生化学検査

Pool SA1 では、血液生化学検査値の変化量の平均値及び中央値はおおむね小さく、臨床的に重要とは判断されなかった（ISS-axSpA Table 6.1.1.2）。

肝臓系事象及び肝機能検査値の上昇に関連する血液生化学検査値の異常については 2.1.9.2.8 項で要約及び検討した。

3.2.1 個々の被験者の血液生化学検査値の変動

Pool SA1 では、いずれかの血液生化学検査項目について、ベースラインに基準範囲内であった検査値がベースライン後に基準範囲外へ変動した被験者の割合は、BKZ 160mg Q4W 群と PBO 群でおおむね同程度であった。検査値の変動は臨床的に重要とは判断されなかった（ISS-axSpA Table 6.1.2.2）。

Pool SA2 の結果は Pool SA1 と同様であった。いずれかの血液生化学検査項目について、ベースラインに基準範囲内であった検査値がベースライン後に基準範囲外へ変動した被験者の割合は、臨床的に重要とは判断されなかった（ISS-axSpA Table 6.2.2.2）。

安全性更新データの要約

更新データでは承認申請時の Pool SA2 と同様の結果が認められた。ベースラインに基準範囲内であった検査値がベースライン後に基準範囲外へ変動した被験者の割合は、臨床的に重要とは判断されなかった（Safety Update-axSpA Table 6.2.2.2）。

3.2.2 顕著な異常値（肝機能検査値を除く）

Pool SA1 では、治験薬投与後に血液生化学検査値の顕著な異常が認められた被験者の割合は小さく、BKZ 160mg Q4W 群（0.9%）及び PBO 群（0.4%）で同程度であった（ISS-axSpA Table 6.1.3.2）。BKZ 160mg Q4W 群の 2 例（0.6%）及び PBO 群の 1 例（0.4%）に、治験薬投与後の血液生化学検査値の顕著な異常としてグルコース高値（13.9mmol/L 超）が認められた。BKZ 160mg Q4W 群の 1 例（0.3%）に、治験薬投与後の血液生化学検査値の顕著な異常としてカリウム高値（6.0mmol/L 超）が認められた。

血液生化学検査値（肝機能検査値を除く）の顕著な異常（Pool SA2）を表 3-2 に示した。

Pool SA2 では、全 BKZ 群の 25 例（2.7%）に治験薬投与後の血液生化学検査値の顕著な異常が認められた。全 BKZ 群で最も多く認められた治験薬投与後の血液生化学検査値の顕著な異常は、グルコース高値（1.2%）であった。被験者は、臨床検査用検体の採取前に絶食する必要がなかったため、グルコース高値は非絶食状態を反映した可能性があった。その他の治験薬投与後の血液生化学検査値の顕著な異常が認められた被験者の割合は小さかった（1%未満）。

安全性更新データの要約

更新データでは承認申請時の Pool SA2 と同様の結果が認められた。全 BKZ 群の治験薬投与後に血液生化学検査値の顕著な異常が認められた被験者は、承認申請時の 25 例（2.7%）と比較して更新時では 28 例（3.0%）であった。承認申請時と同様、最も多く認められた血液生化学検査値の顕著な異常はグルコース高値であり、全 BKZ 群の 1.4%に認められた。被験者は、臨床検査用検体の採取前に絶食する必要がなかったため、グルコース高値は非絶食状態を反映した可能性があった。その他の治験薬投与後の血液生化学検査値の顕著な異常が認められた被験者の割合は小さかった（1%未満）。

表 3-2 肝機能検査値を除く血液生化学検査値の顕著な異常（Pool SA2、承認申請時及び更新時）

	申請時データ [a]			更新時データ [b]		
	第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=574 n/Nsub (%)	第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=848 n/Nsub (%)	全 BKZ 群 N=928 n/Nsub (%)	第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=574 n/Nsub (%)	第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=848 n/Nsub (%)	全 BKZ 群 N=928 n/Nsub (%)
すべての血液生化学検査値の顕著な異常	10/574 (1.7)	18/847 (2.1)	25/927 (2.7)	12/574 (2.1)	21/847 (2.5)	28/927 (3.0)
クレアチニン高値 (基準範囲上限値の 3 倍超又はベースライン値の 3 倍超)	0/574	0/847	0/927	0/574	0/847	0/927
グルコース低値 (2.2mmol/L 未満)	0/574	0/847	0/927	0/574	0/847	0/927
グルコース高値 (13.9mmol/L 超)	5/574 (0.9)	7/847 (0.8)	11/927 (1.2)	6/574 (1.0)	9/847 (1.1)	13/927 (1.4)
カルシウム低値 (1.75mmol/L 未満)	0/574	0/847	0/927	0/574	0/847	0/927
カルシウム高値 (3.1mmol/L 超)	0/574	0/847	0/927	0/574	0/847	0/927
マグネシウム低値 (0.4mmol/L 未満)	0/574	0/847	0/927	0/574	0/847	0/927
マグネシウム高値 (1.23mmol/L 超)	1/574 (0.2)	2/847 (0.2)	2/927 (0.2)	1/574 (0.2)	2/847 (0.2)	2/927 (0.2)
カリウム低値 (3.0mmol/L 未満)	0/574	1/847 (0.1)	1/927 (0.1)	0/574	1/847 (0.1)	1/927 (0.1)
カリウム高値 (6.0mmol/L 超)	4/574 (0.7)	7/847 (0.8)	7/927 (0.8)	5/574 (0.9)	8/847 (0.9)	8/927 (0.9)
ナトリウム低値 (130mmol/L 未満)	0/574	1/847 (0.1)	3/927 (0.3)	1/574 (0.2)	2/847 (0.2)	4/927 (0.4)
ナトリウム高値 (155mmol/L 超)	0/574	0/847	0/927	0/574	0/847	0/927
総コレステロール高値 (10.34mmol/L 超)	0/574	0/847	1/927 (0.1)	0/574	0/847	1/927 (0.1)

BKZ：ビメキズマブ、Nsub：当該来院時に測定された被験者数、TEMA：治験薬投与後に発現した顕著な異常

Note: Study participants are summarized according to the treatment randomized/assigned to receive at the start of the phase during which the TEMA laboratory value occurred.
Note: n=number of study participants meeting the abnormality criterion at any time.
Note: Nsub=number of study participants with available data at any time.
Note: Percentages are based on Nsub.
Note: Treatment groups are defined as follows:

- Phase 3 BKZ 160mg Q4W treatment group includes data from all study participants while treated with bimekizumab 160mg Q4W during AS0010, AS0011, and AS0014
- Phase 2/3 BKZ 160mg Q4W treatment group includes data from all study participants while treated with bimekizumab 160mg Q4W during the Phase 2 and Phase 3 studies AS0008, AS0013, AS0009, AS0010, AS0011, and AS0014
- The BKZ Total treatment group includes data from all study participants while treated with any bimekizumab regimen during AS0008, AS0013, AS0009, AS0010, AS0011, and AS0014.

a The original submission is based on the following data cut-off date: [redacted].
b The Safety Update is based on the following data cut-off date: [redacted].
Data source: ISS Table 6.2.3.2, Safety Update Table 6.2.3.2

肝機能検査値に関連する血液生化学検査値の異常については 2.1.9.2.8 項で詳細に検討した。

4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

4.1 バイタルサイン

すべての臨床試験で脈拍数、体温及び血圧を測定し、各試験の CSR に要約した。血圧の顕著な異常の併合解析結果を以下に要約した。概して、収縮期血圧及び拡張期血圧に臨床的に重要な変動は認められず、Pool SA1 のほとんどの被験者で正常値であり、BKZ 160mg Q4W 群及び PBO 群の間に差は認められなかった。Pool SA2 の全 BKZ 群では、血圧の顕著な異常が認められた被験者は非常に少なかった（2%以下）。

安全性更新データの要約

更新データでは、全 BKZ 群の血圧の顕著な異常が認められた被験者は非常に少なかった（2.3%以下）。

4.1.1 血圧の経時的変動及び個々の被験者のバイタルサインの変動

Pool SA1 のいずれの投与群でも収縮期血圧及び拡張期血圧に臨床的に重要な変動は認められなかった（ISS-axSpA Table 8.1.1）。BKZ 160mg Q4W 群では、ベースラインに基準範囲内又は高値であった血圧がベースライン後に基準範囲外の高値（顕著な異常値ではないが、血圧上昇のステージ 1 又は 2 に該当）へ変動した被験者の割合は小さかった（11%未満）。ベースラインの血圧が基準範囲内又は高値であった被験者で、ベースライン後に血圧の顕著な異常値が認められた被験者はいなかった（ISS-axSpA Table 8.1.4）。詳細は ISS-axSpA Section 8.1.2 に示した。

4.1.2 血圧の顕著な異常

収縮期血圧の顕著な異常は 180mmHg 超又は 90mmHg 未満（かつ 20mmHg 以上の変動）と定義し、拡張期血圧の顕著な異常は 105mmHg 超又は 50mmHg 未満（かつ 15mmHg 以上の変動）と定義した。

収縮期血圧及び拡張期血圧の顕著な異常を、それぞれ表 4-1（Pool SA1）及び表 4-2（Pool SA2）に示した。

Pool SA1 の BKZ 160mg Q4W 群では、ベースライン後に収縮期血圧又は拡張期血圧の顕著な異常が認められた被験者の割合は小さく（2%未満）、PBO 群と同程度であった。Pool SA2 の全 BKZ 群でも、ベースライン後に収縮期血圧又は拡張期血圧の顕著な異常が認められた被験者の割合は小さいままであった（2%以下）。axSpA 患者集団の特性から想定されたとおり、約 22%の被験者が高血圧の既往歴を有していた（ISS-axSpA Table 3.2.1）。

安全性更新データの要約

全体的に、更新データでは承認申請時の Pool SA2 と同様の結果が認められた。全 BKZ 群でベースライン後に収縮期血圧又は拡張期血圧の顕著な異常が認められた被験者の割合は小さかった（2.3%以下）。axSpA 患者集団の特性から想定されたとおり、約 22%の被験者が高血圧の既往歴を有していた（Safety Update-axSpA Table 3.2.1）。

表 4-1 収縮期血圧及び拡張期血圧の顕著な異常（Pool SA1）

	評価項目 評価基準	PBO 群 (N=237) n/Nsub (%)	BKZ 160mg Q4W 群 (N=349) n/Nsub (%)
ベースライン後の収縮期血圧 (Week 16 まで)	収縮期血圧 (mmHg)		
	180mmHg 超 (かつ 20mmHg 以上の上昇)	1/237 (0.4)	1/349 (0.3)
	90mmHg 未満 (かつ 20mmHg 以上の低下)	2/237 (0.8)	1/349 (0.3)
ベースライン後の拡張期血圧 (Week 16 まで)	拡張期血圧 (mmHg)		
	105mmHg 超 (かつ 15mmHg 以上の上昇)	2/237 (0.8)	4/349 (1.1)
	50mmHg 未満 (かつ 15mmHg 以上の低下)	0/237	1/349 (0.3)

BKZ：ビメキズマブ、Nsub：当該来院時に測定された被験者数、PBO：プラセボ
Note: n=number of study participants with a vital sign measurement meeting the criterion for that variable at any post-Baseline visit.
Note: Nsub=number of study participants with a nonmissing measurement for that variable at any post-Baseline visit.
Note: Percentages are based on Nsub.
Data source: ISS Table 8.1.3

表 4-2 収縮期血圧及び拡張期血圧の顕著な異常（Pool SA2、承認申請時及び更新時）

		申請時データ [a]			更新時データ [b]		
	評価項目 評価基準	第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=574 n/Nsub (%)	第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=848 n/Nsub (%)	全 BKZ 群 N=928 n/Nsub (%)	第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=574 n/Nsub (%)	第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 N=848 n/Nsub (%)	全 BKZ 群 N=928 n/Nsub (%)
ベースライン後の収縮期血圧	収縮期血圧 (mmHg)						
	180mmHg 超 (かつ 20mmHg 以上の上昇)	3/574 (0.5)	4/848 (0.5)	5/928 (0.5)	3/574 (0.5)	5/848 (0.6)	6/928 (0.6)
	90mmHg 未満 (かつ 20mmHg 以上の低下)	3/574 (0.5)	5/848 (0.6)	5/928 (0.5)	4/574 (0.7)	6/848 (0.7)	6/928 (0.6)
ベースライン後の拡張期血圧	拡張期血圧 (mmHg)						
	105mmHg 超 (かつ 15mmHg 以上の上昇)	11/574 (1.9)	17/848 (2.0)	19/928 (2.0)	13/574 (2.3)	19/848 (2.2)	21/928 (2.3)
	50mmHg 未満 (かつ 15mmHg 以上の低下)	6/574 (1.0)	8/848 (0.9)	9/928 (1.0)	6/574 (1.0)	8/848 (0.9)	9/928 (1.0)

BKZ：ビメキズマブ、Nsub：当該来院時に測定された被験者数
Note: n=number of study participants with a vital sign measurement meeting the criterion for that variable at any post-Baseline visit.
Note: Nsub=number of study participants with a nonmissing measurement for that variable at any post-Baseline visit.
Note: Percentages are based on Nsub.
a The original submission is based on the following data cut-off date: [redacted].
b The Safety Update is based on the following data cut-off date: [redacted].
Data source: ISS Table 8.2.1, Safety Update Table 8.2.1

4.2 身体検査所見

ISS-axSpA Section 8.2 に示したように、体重の推移を含む身体検査所見から安全性に関わる懸念は認められなかった。

4.3 心電図

治験実施計画書の規定に従い、QTcF、RR、PR、QRS 及び QT 間隔の各変数を含む標準 12 誘導心電図検査を実施した。第 III 相臨床試験では、各施設で測定したすべての心電図を中央判定した。第 II 相臨床試験では、治験責任医師又は代理者が心電図検査を行い、各施設で心電図を判定した。

Pool SA1 及び Pool SA2 の心電図所見及びそれに関連する有害事象を以下に要約し、検討した（Pool SA2 はベースライン後の心電図の外れ値のみ）。Pool SA2 では、SMQ「トルサード ド ポアント／QT 延長（広域）」で検索した有害事象についても以下の項で要約及び検討した。

4.3.1 心電図所見の経時的変動

Pool SA1 のいずれの投与群でも、12 誘導心電図の結果に注目すべき傾向は認められなかった（ISS-axSpA Table 7.1.1）。

4.3.2 QTcF 延長

QTcF のベースライン後の外れ値を、それぞれ表 4-3（Pool SA1）及び表 4-4（Pool SA2）に示した。

導入期間（Pool SA1）では、ベースライン後に QTcF の外れ値が認められた被験者の割合は小さかった。いずれの投与群でも QTcF 延長の傾向は認められず、QTcF が 500ms 超の被験者は認められなかった。

導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間（Pool SA2）でも Pool SA1 と同様に、ベースライン後に QTcF の外れ値が認められた被験者の割合は小さく、12 誘導心電図の結果に臨床的に重要な傾向は認められなかった。

4 例の QTcF に 500ms 超かつベースラインから 60ms 超の延長（詳細は ISS-axSpA Section 8.3.2.1.2 に示す）が認められた。いずれも単発かつ一過性のものであり、これらの所見に関連する有害事象は報告されなかった（ISS-axSpA Listing 2.2.1）。また、これらの事象によって試験を中止した被験者はいなかった（ISS-axSpA Listing 2.2.3）。

全体的に、曝露期間及び評価の頻度を考慮すると、異常所見の経時的な増加は認められなかった。

安全性更新データの要約

全体的に、更新データでは承認申請時の Pool SA2 と同様の結果が認められた。ベースライン後に QTcF の外れ値が認められた被験者の割合は小さく、12 誘導心電図の結果に臨床的に重要な傾向は認められなかった。新たに QTcF が 500ms 超の被験者は認められなかった。

表 4-3 QTcF のベースライン後の外れ値（Pool SA1）

	外れ値の基準	PBO 群 N=237 n/Nsub (%)	BKZ 160mg Q4W 群 N=349 n/Nsub (%)
ベースライン後の QTcF	450ms 超	1/219 (0.5)	4/337 (1.2)
	480ms 超	0/219	1/337 (0.3)
	500ms 超	0/219	0/337
	ベースラインから 30ms 超の延長	6/218 (2.8)	12/337 (3.6)
	ベースラインから 60ms 超の延長	0/218	0/337
	ベースラインから 90ms 超の延長	0/218	0/337
	450ms 超かつベースラインから 30ms 超の延長	0/218	2/337 (0.6)
	500ms 超かつベースラインから 60ms 超の延長	0/218	0/337

BKZ：ビメキズマブ、Nsub：当該来院時に測定された被験者数、PBO：プラセボ
Note: n=number of study participants with a measurement meeting the criterion for that variable at any post-Baseline visit through Week 16.
Note: Nsub=number of study participants with a nonmissing measurement for that variable at any post-Baseline visit through Week 16.
Note: Percentages are based on Nsub.
Data source: ISS Table 7.1.2

表 4-4　QTcF のベースライン後の外れ値（Pool SA2、承認申請時及び更新時）

		申請時データ [a]			更新時データ [b]		
	外れ値の基準	第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 (N=574) n/Nsub (%)	第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 (N=848) n/Nsub (%)	全 BKZ 群 (N=928) n/Nsub (%)	第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 (N=574) n/Nsub (%)	第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 (N=848) n/Nsub (%)	全 BKZ 群 (N=928) n/Nsub (%)
ベースライン後の QTcF	450ms 超	6/558 (1.1)	28/830 (3.4)	37/904 (4.1)	8/562 (1.4)	31/834 (3.7)	40/908 (4.4)
	480ms 超	1/558 (0.2)	8/830 (1.0)	9/904 (1.0)	1/562 (0.2)	8/834 (1.0)	9/908 (1.0)
	500ms 超	0/558	4/830 (0.5)	4/904 (0.4)	0/562	4/834 (0.5)	4/908 (0.4)
	ベースラインから 30ms 超の延長	41/557 (7.4)	103/818 (12.6)	121/891 (13.6)	43/561 (7.7)	110/822 (13.4)	128/895 (14.3)
	ベースラインから 60ms 超の延長	1/557 (0.2)	26/818 (3.2)	29/891 (3.3)	1/561 (0.2)	26/822 (3.2)	29/895 (3.2)
	ベースラインから 90ms 超の延長	0/557	8/818 (1.0)	9/891 (1.0)	0/561	8/822 (1.0)	9/895 (1.0)
	450ms 超かつベースラインから 30ms 超の延長	3/557 (0.5)	20/818 (2.4)	23/891 (2.6)	3/561 (0.5)	20/822 (2.4)	23/895 (2.6)
	500ms 超かつベースラインから 60ms 超の延長	0/557	4/818 (0.5)	4/891 (0.4)	0/561	4/822 (0.5)	4/895 (0.4)

BKZ：ビメキズマブ、Nsub：当該来院時に測定された被験者数

Note: n=number of study participants with a measurement meeting the criterion for that variable at any post-Baseline visit.
Note: Nsub=number of study participants with a nonmissing measurement for that variable at any post-Baseline visit.
Note: Percentages are based on Nsub.
Note: Treatment groups are defined as follows:

- Phase 3 BKZ 160mg Q4W treatment group includes data from all study participants while treated with bimekizumab 160mg Q4W during AS0010, AS0011, and AS0014
- Phase 2/3 BKZ 160mg Q4W treatment group includes data from all study participants while treated with bimekizumab 160mg Q4W during the Phase 2 and Phase 3 studies AS0008, AS0013, AS0009, AS0010, AS0011, and AS0014
- The BKZ Total treatment group includes data from all study participants while treated with any bimekizumab regimen during AS0008, AS0013, AS0009, AS0010, AS0011, and AS0014.

a The original submission is based on the following data cut-off date: [redacted].
b The Safety Update is based on the following data cut-off date: [redacted].
Data source: ISS Table 7.2.1, Safety Update Table 7.2.1

4.3.3 心電図所見に関連する有害事象

Pool SA2 を対象に、SMQ「トルサード ド ポアント／QT 延長（広域）」にコーディングされる事象をコンピュータプログラムにより特定し、心電図所見に関連する有害事象を解析した。

4.3.3.1 プログラム識別による SMQ「トルサード ド ポアント／QT 延長（広域）」

Pool SA2 では、合計 11 例に計 12 件（重篤 4 件、非重篤 8 件）が特定され、PT 別の内訳は失神（8 例）、心停止、心室細動及び意識消失（各 1 例）であった（ISS-axSpA Table 5.2.9.3.4）。

特定されたすべての事象（12 件）が治験薬と関連なしと判断され、11 件の転帰は回復であり、残りの 1 件（心停止）の転帰は死亡であった（被験者番号 AS0008-[redacted]、詳細は 2.1.7 項）。4 件［失神（2 件）、心停止及び心室細動（各 1 件）］を除き、ほとんどの事象の重症度は軽度又は中等度であった。心停止によって死亡した 1 例を除き、有害事象によって試験を中止した被験者はいなかった。失神が発現した 1 例で治験薬の投与が中断されたが、その他の事象では治験薬投与の変更はなかった。異常な心電図所見に関連する失神事象は認められなかった（2.1.9.2.3 項）。

安全性更新データの要約

全体的に、更新データでは承認申請時の Pool SA2 と同様の結果が認められ、心電図の結果に関連する PT 別の有害事象発現率は引き続き低かった。

申請時データカットオフ以降、失神が 8 件から 9 件に増加し、心肺停止及び心室細動（各 1 件）が新たに報告された（Safety Update-axSpA Table 5.2.9.3.4）。新たに認められた失神は重篤で、重症度が軽度であり、治験薬と関連ありと判断され、治験薬投与を中止することなく消失した（Safety Update-axSpA Listing 2.2.1）。心肺停止は重篤で、重症度が高度であり、治験薬と関連なしと判断され、死亡に至った（被験者番号 AS0009-[redacted]、詳細は 2.1.7 項参照）。心室細動は非重篤で、重症度が高度であり、治験薬と関連なしと判断され、転帰は不明であった。

4.4 自殺傾向及びうつ病の評価

axSpA 患者集団における自殺傾向及びうつ病のリスクについては 2.1.9.2.5 項に示した。

axSpA を対象とした臨床開発プログラムにおいて、米国食品医薬品局（FDA）の推奨に沿ったバリデーションされた方法を用いて神経精神系事象を前向きに監視するため、被験者を積極的にスクリーニング及びモニタリングするための質問票を使用した。

- 自殺傾向は、すべての臨床試験で eC-SSRS を用いて評価した（詳細は ISS-axSpA Section 3.5.1.3 参照）。
- うつ／不安は、第 II 相臨床試験で HADS を用いて評価した。第 III 相臨床試験では、FDA からのフィードバックに従い、うつ病のモニタリングに PHQ-9 を用いた。

eC-SSRS 及び HADS 又は PHQ-9 のスコアに基づき事前に規定した基準に該当した被験者はメンタルヘルスの評価を受けることとし、異常スコアが認められた場合は神経精神系事象判定委員会で評価された（神経精神系事象判定委員会で判定された自殺念慮及び自殺行為の有害事象については 2.1.9.2.5 項で検討した）。積極的な自殺念慮［eC-SSRS の質問 5（項目：Specific plan and intent）に対する肯定的回答（「はい」と回答）］、あらゆる自殺行為又は高度の大うつ病の発現（PHQ-9 スコアが 20 以上）は、第 III 相臨床試験の中止基準であった。第 II 相臨床試験に適用したものも

含め、eC-SSRS 及び HADS 又は PHQ-9 のスコアに基づく除外基準及び中止基準の更なる詳細は、各試験の治験実施計画書に示した。

第 II 相及び第 III 相臨床試験の各試験で用いたデータの収集方法が異なるため、データを併合せずに第 II 相臨床試験の結果は試験別に検討し、第 III 相臨床試験のデータを併合解析した（Pool SA1 及び Pool SA2）。

自殺念慮及び自殺行為（神経精神系事象判定委員会による判定が必要な事象）が認められたすべての被験者について、経過の詳細を記載した。神経精神系事象の経過の詳細は、参照先を表 7-1 に示した。

申請時データカットオフ以降、新規に発現又は情報が更新された自殺念慮及び自殺行為（神経精神系事象判定委員会で判定された事象）が認められたすべての被験者について、経過の詳細を記載した。神経精神系事象の経過の詳細は、参照先を表 7-2 に示した。

4.4.1 自殺傾向の評価（eC-SSRS）

自殺傾向のモニタリングに用いた質問票から安全性に関わる懸念は認められなかった。axSpA を対象とした臨床開発プログラムでは、BKZ 投与下での自殺念慮又は自殺行為のリスク増加は認められなかった。BKZ 投与下で自殺念慮又は自殺行為と判定された事象の発現率はかなり低く（0.3%、2.1.9.2.5 項）、axSpA 患者で想定される発現率と一致していた。

安全性更新データの要約

更新データでは、BKZ 投与下での自殺念慮又は自殺行為のリスク増加は認められなかった。BKZ 投与下で自殺念慮又は自殺行為と判定された事象の発現率は、引き続きかなり低く（0.3%、2.1.9.2.5 項）、axSpA 患者で想定される発現率と一致していた。

4.4.1.1 第 II 相臨床試験

第 II 相臨床試験の AS0008 試験では、12 週間の二重盲検期間に eC-SSRS に基づく自殺念慮が 3 例に報告されたが、36 週間の用量盲検期間には eC-SSRS に基づく自殺念慮は報告されなかった（AS0008 CSR Section 11.9.5）。

第 II 相臨床試験の AS0013 試験では、治療期間に eC-SSRS に基づく自殺念慮、自殺行為又は自殺意図のない自傷行為は BKZ 群で報告されなかった（AS0013 CSR Section 11.9.6）。

非盲検継続投与試験の AS0009 試験では、Week 108（データベースカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）までに eC-SSRS に基づく自殺念慮が 3 例（1.2%）に報告された。3 例中 1 例の被験者には、2 件の有害事象（自殺念慮）が報告され、いずれも転帰は回復であった（AS0009 CSR Section 8.11.2）。

eC-SSRS に基づく中止基準に該当し、試験を中止した被験者はいなかった（AS0008 CSR Section 11.9.5、AS0009 CSR Section 8.11.2、AS0013 CSR Section 11.9.6）。

4.4.1.2 第 III 相臨床試験

導入期間（Pool SA1）では、自殺念慮／自殺行為に対する質問に肯定的回答をした被験者はいなかった（ISS-axSpA Table 9.1）。

第 II 相及び第 III 相臨床試験で、eC-SSRS のデータ収集方法が異なるため、Pool SA2 には第 III 相臨床試験で得られた eC-SSRS の結果のみ併合した。

Pool SA2 の第 III 相臨床試験では、自殺念慮／自殺行為に対する質問に肯定的回答をした被験者の割合は小さかった。全 BKZ 群の 1 例（0.2%）が自殺念慮又は自殺行為の質問（eC-SSRS：質問 1、2、3、4、5、7 及び 8）に肯定的回答をし、自殺念慮又は自殺行為と判定された事象が認められ、2.1.9.2.5 項で検討した（ISS-axSpA Table 9.2）。この自殺念慮及び自殺行為の事象には複数の因子が交絡していた（詳細は 2.1.9.2.5 項に示す）。

自殺傾向のモニタリングに用いた質問票から、安全性に関わる懸念は認められなかった。

安全性更新データの要約

更新データの結果は承認申請時に認められた結果と一致し、ベースライン後に肯定的回答をした被験者の割合は、引き続き小さかった（ISS-axSpA Table 9.2、Safety Update-axSpA Table 9.2）。第 III 相臨床試験の全 BKZ 群で、自殺念慮又は自殺行為の質問（eC-SSRS：質問 2 及び 4）に肯定的回答をした被験者が新たに 1 例認められたが、誤った回答であり、被験者による回答の完了及び提出直後のデータ入力エラーであると判断された。本被験者では、自殺念慮又は自殺行為と判定された事象は報告されなかった（Safety Update-axSpA Listing 2.2.5.5.1）。

自殺傾向のモニタリングに用いた質問票から、安全性に関わる懸念は認められなかった。

4.4.2 第 II 相臨床試験のうつの評価（HADS）

第 II 相臨床試験では HADS を用いた。不安及びうつに対する HADS スコアの範囲はそれぞれ 0～21 であり、スコアが高いほど症状が重いことを示した。スコアは 8 未満が正常、8～10 が軽度、11～14 が中等度、15 以上が重度と判定された（Langley et al, 2010）。

第 II 相臨床試験の AS0013 試験、AS0008 試験及び PS0009 試験（PS0008 試験の非盲検継続投与試験）では、不安のスクリーニング尺度（HADS-A）及びうつのスクリーニング尺度（HADS-D）を用いた。各試験の HADS データは各 CSR に示した（AS0008 CSR Section 8.3.13、AS0009 CSR Section 9.2.12、AS0013 CSR Section 8.3.12）。

HADS により評価した、うつ及び不安の発現又は悪化は認められなかった。

4.4.3 第 III 相臨床試験のうつ病の評価（PHQ-9）

第 III 相臨床試験（AS0010 試験及び AS0011 試験）とその非盲検継続投与試験（AS0014 試験）では、うつ病の評価に PHQ-9 を用いた。PHQ-9 スコアの概要は ISS-axSpA Section 8.4.2.1 に示した。

Pool SA1 のベースラインの PHQ-9 スコアの平均値は低く、BKZ 160mg Q4W 群（2.9 ポイント）及び PBO 群（2.8 ポイント）で同程度であり、うつ病はなし又はごくわずかであった。Week 16 の PHQ-9 スコアのベースラインからの平均変化量はいずれの投与群も低いままであり、BKZ 160mg Q4W 群で−0.6 ポイント及び PBO 群で 0.0 ポイントであった（ISS-axSpA Table 10.1.2）。

Pool SA2 では、ベースライン後のいずれかの評価時点で PHQ-9 スコアが 15 ポイント以上（中等度～高度の大うつ病）であった被験者の割合は小さかった（3.3%）。ベースライン後の PHQ-9 スコアが 20 ポイント以上（高度の大うつ病）であった被験者が 5 例（0.9%）認められ、いずれも治

験実施計画書で規定された基準に基づき、試験中止に至った精神学的評価異常の有害事象（関連のある有害事象として、うつ病の報告はなし）としても捉えられた（ISS-axSpA Table 10.2.1）。この 5 例の有害事象はいずれも神経精神系事象判定委員会によるレビューを受け、自殺傾向なしと判定された。5 例のいずれの被験者にも精神系既往歴は認められなかった。5 例に認められた 5 件の有害事象は、いずれも BKZ と関連なしと判断された（ISS-axSpA Listing 2.2.5.5.2）。

経時的な PHQ-9 の結果は、各試験の CSR（AS0010 Week 24 CSR Section 11.10.2、AS0011 Week 24 CSR Section 11.10.2)で検討した。

概して、Week 24 又は 16 まで BKZ の投与を受けた被験者において、PHQ-9 による評価でうつ病の発現又は悪化は認められなかった。うつ病のモニタリングに用いた質問票から安全性に関わる懸念は認められなかった。

安全性更新データの要約

全体的に、更新データでは承認申請時と同様の結果が認められた。ベースライン後のいずれかの評価時点で PHQ-9 スコアが 15 ポイント以上（中等度～高度の大うつ病）であった被験者の割合は小さく、承認申請時で 3.3%、更新データで 3.8%であった（ISS-axSpA Table 10.2.1、Safety Update-axSpA Table 10.2.1）。

新たに 1 例で、ベースライン後に PHQ-9 スコア 20 ポイント以上が認められた。本件は精神学的評価異常の有害事象（関連のある有害事象として、うつ病の報告はなし）としても捉えられた。本事象は非重篤で、重症度が中等度であり、治験薬と関連なしと判断され、転帰は回復であった。本事象は治験実施計画書で規定された基準に基づき、試験中止に至った（Safety Update-axSpA Listing 2.2.5.5.2）。本事象は神経精神系事象判定委員会によるレビューを受け、自殺に該当しないその他の事象と判定された。

経時的な PHQ-9 の結果は、各試験の CSR（AS0010 Final CSR Section 11.10.2、AS0011 Final CSR Section 11.10.2）で検討した。

概して、Week 52 まで BKZ の投与を受けた被験者において、PHQ-9 による評価でうつ病の発現又は悪化は認められなかった。うつ病のモニタリングに用いた質問票から安全性に関わる懸念は認められなかった。

5. 特別な患者集団及び状況下における安全性

内因性要因の安全性解析には、年齢、性別、人種、体重及び BMI 別の有害事象の評価を含めた。外因性要因には、地理的地域及びベースラインの csDMARD 別の有害事象の評価を含めた。内因性及び外因性要因に関する詳細な概要及び利用可能な元資料の表は ISS-axSpA Section 9 Table 9-1 に示した。

日本人被験者における BKZ 投与の安全性解析は、AS0010 試験、AS0011 試験及び AS0014 試験から入手した安全性の併合データに基づき、結果を 5.9 項に示した。

安全性更新データの要約

全体的に、Pool SA2 の更新データの内因性及び外因性要因について認められた有害事象のプロファイルは、承認申請時に認められたものと一致した。内因性及び外因性要因に関する利用可能な元資料の表の概要は 7.2 項に示した。

5.1 内因性要因

5 つの内因性要因（年齢、性別、人種、体重及び BMI）に関する部分集団解析を実施し、これらの内因性要因が axSpA を有する被験者における BKZ の安全性プロファイルに及ぼす影響を評価した。部分集団に関する詳細（被験者の内訳、中止理由、治験薬の曝露期間及び曝露量を含む）は ISS-axSpA Section 9.1 に示し、本概要では治験薬投与後に発現した有害事象の部分集団解析に重点を置いて検討した。

全体的に、治験薬投与後に発現した有害事象のプロファイルは各内因性要因の部分集団間で一貫していた。いずれの部分集団解析からも安全性に関わる傾向は認められなかった。

安全性更新データの要約

更新データでは治験薬投与後に発現した有害事象の部分集団解析に注目する。全体的に、Pool SA2 の更新データの有害事象のプロファイルは各部分集団間で一貫しており、承認申請時と同様の結果が認められた。いずれの部分集団解析からも新たな安全性に関わる傾向は認められなかった。

5.1.1 年齢

年齢別（40 歳未満、40～65 歳未満、65 歳以上）に内因性要因を解析した結果の詳細は ISS-axSpA Section 9.1.1.1（被験者の内訳及び中止理由）及び ISS-axSpA Section 9.1.1.2（治験薬の曝露期間及び曝露量）に示した。

Pool SA1 では、BKZ 160mg Q4W 群のほとんどの被験者が 65 歳未満であった（40 歳未満 51.0%、40～65 歳未満 45.6%及び 65 歳以上 3.4%）。Pool SA2 では、全 BKZ 群のほとんどの被験者が 65 歳未満であった（40 歳未満 50.9%、40～65 歳未満 45.6%及び 65 歳以上 3.6%）（ISS-axSpA Table 2.1、ISS-axSpA Table 2.2）。

Pool SA1 の BKZ 160mg Q4W 群では、有害事象発現率が 40 歳未満（54.5%）及び 40～65 歳未満（59.7%）と比較して 65 歳以上（66.7%）で高く、PBO 群でも同様の傾向が認められた（40 歳未満で 52.3%、40～65 歳未満で 47.0%及び 65 歳以上で 60.0%）。BKZ 160mg Q4W 群で年齢別の有害事象発現率の差が最も大きかった（5%以上の差）SOC は「傷害、中毒および処置合併症」であり、その主な理由は HLT の「筋、腱および靭帯損傷」によるものであった（40 歳未満 0%、40～65 歳未満 0.6%、65 歳以上 16.7%）。SOC「筋骨格系および結合組織障害」及び「神経系障害」でも、BKZ 160mg Q4W 群の有害事象発現率は 40 歳未満及び 40～65 歳未満と比較して 65 歳以上で高かった（5%以上）。年齢別の被験者数に偏りがあるため結果の解釈には注意が必要である（ISS-axSpA Table 5.1.11.1.1）。

年齢別で発現率の差が 5%以上であった SOC 別の有害事象（Pool SA2）を表 5-1 に示した。

Pool SA2 の年齢別の有害事象発現状況（ISS-axSpA Table 5.2.11.1.1）は、Pool SA2 全体（ISS-axSpA Table 5.2.2）で認められた傾向と合致した。SOC 別の有害事象発現率を年齢別に比較した結果、40 歳未満及び 40～65 歳未満と 65 歳以上で発現率の差（5%以上）が最も大きかった SOC は「筋骨格系および結合組織障害」（40 歳未満 18.8%、40～65 歳未満 21.3%、65 歳以上 41.2%）であり、次いで「神経系障害」（40 歳未満 10.6%、40～65 歳未満 17.0%、65 歳以上 24.2%）及び「血管障害」（40 歳未満 4.2%、40～65 歳未満 9.7%、65 歳以上 21.2%）であった。「筋骨格系および結合組織障害」のうち発現率の差が 5%以上の HLT は「関節関連徴候および症状」、「筋骨格系および結合組織の疼痛および不快感」及び「脊椎関節症」であり（ISS-axSpA

Table 5.2.11.1.1）、これらの HLT に該当する事象は高齢者での有病率が高いことから、このような差は予測されたとおりであった。年齢別の発現率の差が 5%以上の HLT 別の有害事象の詳細は、ISS-axSpA Section 9.1.1.3 に示した。

安全性更新データの要約

Pool SA2 の更新データでは、年齢別の有害事象について承認申請時と同様の結果が認められた（表 5-1）。

承認申請時及び更新時共に、全 BKZ 群の被験者のほとんどが 65 歳未満（40 歳未満：50.9%、40～65 歳未満：45.6%及び 65 歳以上：3.6%）であった（Safety Update-axSpA Table 2.2）。

全体的に、年齢別の有害事象は Pool SA2 全体で認められた傾向と一致した。40 歳未満及び 40～65 歳未満と 65 歳以上で発現率の差（5%以上）が大きかった SOC は「筋骨格系および結合組織障害」（40 歳未満 22.9%、40～65 歳未満 24.3%、65 歳以上 51.5%）、「血管障害」（40 歳未満 4.9%、40～65 歳未満 10.9%、65 歳以上 21.2%）及び「傷害、中毒および処置合併症」（40 歳未満 13.8%、40～65 歳未満 13.0%、65 歳以上 33.3%）であった。「筋骨格系および結合組織障害」のうち発現率の差が 5%以上の HLT は「関節関連徴候および症状」（40 歳未満 5.7%、40～65 歳未満 6.6%及び 65 歳以上 15.2%）及び「筋骨格系および結合組織の疼痛および不快感」（40 歳未満 8.1%、40～65 歳未満 6.9%及び 65 歳以上 21.2%）であった。これらの HLT に該当する事象は高齢者での有病率が高いことから、このような差は予測されたとおりであった（Safety Update-axSpA Table 5.2.2、Table 5.2.11.1.1）。

表 5-1　年齢別で発現率の差が 5%以上であった SOC 別の有害事象（Pool SA2、承認申請時及び更新時）

	申請時データ [a]			更新時データ [b]		
	全 BKZ 群			全 BKZ 群		
SOC	40 歳未満 N=472 n (%) [#]	40～65 歳未満 N=423 n (%) [#]	65 歳以上 N=33 n (%) [#]	40 歳未満 N=472 n (%) [#]	40～65 歳未満 N=423 n (%) [#]	65 歳以上 N=33 n (%) [#]
すべての有害事象	387 (82.0) [1991]	377 (89.1) [1992]	30 (90.9) [185]	405 (85.8) [2415]	390 (92.2) [2304]	31 (93.9) [208]
心臓障害	7 (1.5) [8]	24 (5.7) [34]	4 (12.1) [8]	8 (1.7) [10]	28 (6.6) [42]	4 (12.1) [8]
眼障害	34 (7.2) [44]	38 (9.0) [49]	5 (15.2) [7]	41 (8.7) [55]	44 (10.4) [58]	6 (18.2) [8]
胃腸障害	106 (22.5) [170]	113 (26.7) [185]	12 (36.4) [22]	121 (25.6) [204]	131 (31.0) [211]	12 (36.4) [22]
肝胆道系障害	17 (3.6) [24]	16 (3.8) [20]	3 (9.1) [4]	25 (5.3) [35]	17 (4.0) [21]	4 (12.1) [5]
感染症および寄生虫症	277 (58.7) [756]	264 (62.4) [675]	22 (66.7) [45]	313 (66.3) [931]	288 (68.1) [789]	22 (66.7) [45]
傷害、中毒および処置合併症	53 (11.2) [70]	52 (12.3) [72]	8 (24.2) [10]	65 (13.8) [86]	55 (13.0) [80]	11 (33.3) [16]
臨床検査	90 (19.1) [199]	63 (14.9) [106]	5 (15.2) [6]	109 (23.1) [245]	78 (18.4) [121]	5 (15.2) [12]
代謝および栄養障害	26 (5.5) [35]	43 (10.2) [67]	5 (15.2) [7]	34 (7.2) [47]	55 (13.0) [81]	7 (21.2) [9]
筋骨格系および結合組織障害	99 (21.0) [152]	94 (22.2) [176]	15 (45.5) [32]	108 (22.9) [178]	103 (24.3) [203]	17 (51.5) [36]
神経系障害	50 (10.6) [76]	72 (17.0) [103]	8 (24.2) [11]	58 (12.3) [86]	84 (19.9) [119]	8 (24.2) [12]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	47 (10.0) [64]	44 (10.4) [57]	6 (18.2) [6]	55 (11.7) [77]	48 (11.3) [64]	6 (18.2) [6]
血管障害	20 (4.2) [20]	41 (9.7) [51]	7 (21.2) [7]	23 (4.9) [24]	46 (10.9) [57]	7 (21.2) [7]

BKZ：ビメキズマブ、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象

事象名：MedDRA ver. 19.0

Note: n=number of study participants reporting at least 1 TEAE within SOC.

Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.

Note: The BKZ Total treatment group includes data from all study participants while treated with any bimekizumab regimen during AS0008, AS0013, AS0009, AS0010, AS0011, and AS0014.

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

b The Safety Update is based on the following data cut-off date: [redacted] 20[redacted].

Data source: ISS Table 5.2.11.1.1, Safety Update Table 5.2.11.1.1

45 歳未満及び 45 歳以上の年齢カテゴリーでも全 BKZ 群の被験者を評価した。全体的に有害事象発現率は 45 歳未満と比較して 45 歳以上で高かった（ISS-axSpA Table 5.2.11.1.2）。

5.1.2 性別

性別に内因性要因を解析した結果の詳細は ISS-axSpA Section 9.1.2.1（被験者の内訳及び中止理由）及び ISS-axSpA Section 9.1.2.2（治験薬の曝露期間及び曝露量）に示した。

Pool SA1 では、BKZ 160mg Q4W 群及び PBO 群共に、有害事象発現率は男性と比較して女性で高かった（BKZ 160mg Q4W 群の男性 54.1%及び女性 63.8%、PBO 群の男性 44.1%及び女性 59.8%）。BKZ 160mg Q4W 群で有害事象発現率に性別で注目すべき差（2.5%以上～5%以上）が認められた SOC は「感染症および寄生虫症」、「神経系障害」及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」であった。SOC の「感染症および寄生虫症」での有害事象発現率の差（2.5%以上）の主な理由は HLT の「上気道感染」、「真菌感染 NEC」、「カンジダ感染」及び「尿路感染」によるものであった（ISS-axSpA Table 5.1.11.2）。

Pool SA2 でも、有害事象発現率は男性（85.7%、曝露期間で補正した発現率 147.4/100 人年）と比較して女性（85.2%、182.4/100 人年）で高かった。この結果は最も多く報告された SOC「感染症および寄生虫症」の発現率（男性で 59.1%、52.2/100 人年、女性で 64.8%、82.7/100 人年）からも明らかであった（ISS-axSpA Table 5.2.11.2）。SOC「神経系障害」でも男性（12.5%、6.3/100 人年）と比較して女性（18.0%、12.4/100 人年）で 5%以上発現率が高かった。男性と比較して女性で顕著に発現率の高い（5%以上）有害事象は、SOC「感染症および寄生虫症」の HLT「カンジダ感染」（男性で 8.0%、3.9/100 人年、女性で 14.1%、9.2/100 人年）、「尿路感染」（男性で 1.9%、0.9/100 人年、女性で 10.2%、6.5/100 人年）であり、やや発現率の高い（2.5%以上～5%未満）有害事象は「真菌感染 NEC」、「上気道感染」及び「ウイルス感染 NEC」であった。有害事象発現率が男性と比較して女性で高いという知見は、文献（Martin et al, 1998）に記されている既知の有害事象における性差の報告とも一致している。

安全性更新データの要約

Pool SA2 の更新データでは、性別の有害事象について承認申請時と同様の結果が認められた。

承認申請時及び更新時共に、全 BKZ 群の被験者の多くは男性（72.4%）であった（Safety Update-axSpA Table 2.2）。

曝露期間で補正した発現率に基づくと、全 BKZ 群の有害事象発現率は男性（88.5%、曝露期間で補正した発現率 141.2/100 人年）と比較して女性（90.2%、177.1/100 人年）で高かった。承認申請時と同様、この結果は最も多く報告された SOC「感染症および寄生虫症」の発現率からも明らかであった。SOC「神経系障害」及び「眼障害」でも、男性（14.0%、6.2/100 人年及び 7.9%、3.3/100 人年及び）と比較して女性（21.9%、12.5/100 人年及び 14.8%、7.8/100 人年）で 5%以上発現率が高かった。男性と比較して女性で発現率の高い有害事象は、SOC「感染症および寄生虫症」の HLT「カンジダ感染」（男性で 8.8%、3.7/100 人年、女性で 14.8%、8.0/100 人年）、「尿路感染」（男性で 2.1%、0.8/100 人年、女性で 11.7%、6.2/100 人年）、「真菌感染 NEC」（男性で 8.0%、3.4/100 人年、女性で 13.7%、7.3/100 人年）及び「上気道感染」（男性で 36.8%、20.9/100 人年、女性で 42.6%、29.9/100 人年）であり、やや発現率の高い（2.5%以上～5%未満）有害事象は「ウイルス感染 NEC」（男性で 16.4%、6.9/100 人年、女性で 20.7%、10.7/100 人年）であった（Safety Update-axSpA Table 5.2.11.2.1）。

5.1.3 人種

人種別（白人、黒人、その他の人種）に内因性要因を解析した結果の詳細は ISS-axSpA Section 9.1.3.1（被験者の内訳及び中止理由）及び ISS-axSpA Section 9.1.3.2（治験薬の曝露期間及び曝露量）に示した。

Pool SA1 では、BKZ 160mg Q4W 群のほとんどが白人（81.9%）であり、黒人が 0.6%、アジア人が 14.9%、その他の人種が 2.6%であった（ISS-axSpA Table 2.1）。BKZ 160mg Q4W 群の有害事象発現率は、白人 53.5%、黒人 100%及びアジア人 73.1%であった（ISS-axSpA Table 5.1.11.3）。

Pool SA2 の全 BKZ 群では、白人は 88.9%、黒人は 0.3%、アジア人は 9.1%、その他の人種は 1.7%であった（ISS-axSpA Table 2.2）。黒人の被験者数が 3 例と少なかったため、黒人、白人及びアジア人被験者間の比較は実施されなかった。白人とアジア人の比較で有害事象発現率に注目すべき差（5%以上）が認められた SOC は「感染症および寄生虫症」（白人 62.2%、アジア人 44.0%、以下同順）、「眼障害」（7.8%、13.1%）、「臨床検査」（15.6%、31.0%）、「筋骨格系および結合組織障害」（23.5%、8.3%）、「神経系障害」（14.5%、7.1%）及び「血管障害」（8.2%、0%）であった。白人とアジア人で発現率の差が 5%以上の SOC「感染症および寄生虫症」の有害事象は HLT「カンジダ感染」（10.5%、2.4%）、「真菌感染 NEC」（10.1%、0%）、「下気道および肺感染」（7.4%、0%）、「上気道感染」（34.9%、21.4%）及び「ウイルス感染 NEC」（11.5%、1.2%）であった（ISS-axSpA Table 5.2.11.3）。

安全性更新データの要約

Pool SA2 の更新データでは、人種別の有害事象について承認申請時と同様の結果が認められた。

全 BKZ 群では、白人は 88.9%、黒人は 0.3%、アジア人は 9.1%、その他の人種は 1.7%であった（Safety Update-axSpA Table 2.2）。黒人の被験者数が 3 例と少なかったため、黒人、白人及びアジア人被験者間の比較は実施されなかった。BKZ を投与された白人とアジア人の比較で有害事象発現率に注目すべき差（5%以上）が認められた SOC は「感染症および寄生虫症」（白人 67.9%、アジア人 58.3%、以下同順）、「血液およびリンパ系障害」（5.7%、11.9%）「眼障害」（9.1%、16.7%）、「臨床検査」（18.4%、42.9%）、「筋骨格系および結合組織障害」（25.5%、13.1%）、「神経系障害」（16.6%、10.7%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（10.9%、19.0%）、「皮膚および皮下組織障害」（25.0%、31.0%）及び「血管障害」（9.1%、1.2%）であった。白人とアジア人で発現率の差が 5%以上の SOC「感染症および寄生虫症」の有害事象は HLT「腹部および消化管感染」（2.7%、9.5%）、「カンジダ感染」（11.4%、2.4%）、「真菌感染 NEC」（10.7%、0%）、「下気道および肺感染」（8.1%、1.2%）、「白癬感染」（1.9%、7.1%）、「上気道感染」（39.2%、31.0%）、「尿路感染」（5.3%、0%）及び「ウイルス感染 NEC」（19.2%、6.0%）であった（Safety Update-axSpA Table 5.2.11.3）。

5.1.4 体重及び BMI

体重別の有害事象の解析は、Pool SA1 及び Pool SA2 を対象として 70kg 未満、70～95kg 未満、95kg 以上の体重カテゴリーを用いて実施した。

Pool SA1 の BKZ 160mg Q4W 群では、体重 70kg 未満が 113 例（32.4%）、70～95kg 未満が 158 例（45.3%）及び 95kg 以上が 78 例（22.3%）であった（ISS-axSpA Table 2.1）。

Pool SA1 の BKZ 160mg Q4W 群では、有害事象発現率は 70kg 未満の被験者（59.3%）及び 95kg 以上の被験者（59.0%）と比較して 70～95kg 未満の被験者（55.1%）でわずかに低い又は低かった（ISS-axSpA Table 5.1.11.5.1）。

Pool SA2 の全 BKZ 群では、体重 70kg 未満が 273 例（29.4%）、70～95kg 未満が 456 例（49.1%）及び 95kg 以上が 199 例（21.4%）であった（ISS-axSpA Table 2.2）。

Pool SA2 の全 BKZ 群では、有害事象発現率は 70kg 未満の被験者及び 70～95kg 未満の被験者と比較して 95kg 以上の被験者で高く、特に発現率が高かった 5 つの SOC は「傷害、中毒および処置合併症」（70kg 未満 11.4%、70～95kg 未満 10.7%及び 95kg 以上 16.6%、以下同順）、「代謝および栄養障害」（7.3%、6.8%及び 11.6%）、「筋骨格系および結合組織障害」（19.0%、21.7%及び 28.6%）、「血管障害」（4.8%、6.6%及び 12.6%）、「心臓障害」（2.2%、3.7%及び 6.0%）であった（ISS-axSpA Table 5.2.11.5.1）。これらの有害事象発現率の差は HLT「筋骨格系および結合組織の疼痛および不快感」及び「血管性高血圧障害 NEC」で最も顕著（5%以上）であった（4.0%、4.6%及び 9.5%）。体重が重い被験者では、SOC「感染症および寄生虫症」により、重篤な有害事象及び高度の有害事象が多い傾向が認められたが、明確なパターンは認められなかった。体重が軽い被験者では、HLT「カンジダ感染」により、治験薬と関連ありと判断された有害事象が多い傾向が認められた（ISS-axSpA Table 5.2.11.5.1、ISS-axSpA Table 5.2.11.5.2）。全体的に、体重が重い被験者で認められた結果は、BKZ 投与によるものではなく、過体重に関連するリスク因子であると判断された。

BMI 別の有害事象の解析は、Pool SA1 及び Pool SA2 を対象として 25kg/m^2 未満、25～30kg/m^2 未満、30kg/m^2 以上の BMI カテゴリーを用いて実施した。

Pool SA1 の BKZ 160mg Q4W 群では、BMI カテゴリー25kg/m^2 未満が 151 例（43.3%）、25～30kg/m^2 未満が 108 例（30.9%）及び 30kg/m^2 以上が 90 例（25.8%）であった（ISS-axSpA Table 2.1）。

Pool SA1 の BKZ 160mg Q4W 群では、有害事象発現率は 25kg/m^2 未満の被験者（56.3%）及び 25～30kg/m^2 未満の被験者（53.7%）と比較して 30kg/m^2 以上の被験者（63.3%）で高かった（ISS-axSpA Table 5.1.11.6.1）。

Pool SA2 の全 BKZ 群では、BMI カテゴリー25kg/m^2 未満が 372 例（40.1%）、25～30kg/m^2 未満が 321 例（34.6%）及び 30kg/m^2 以上が 235 例（25.3%）であった（ISS-axSpA Table 2.2）。

Pool SA2 の全 BKZ 群では、体重と同様の傾向が BMI についても認められ、有害事象発現率は低い BMI カテゴリーの集団と比較して高い BMI カテゴリーの集団でわずかに高かった。

安全性更新データの要約

Pool SA2 の更新データでは、体重別の有害事象について承認申請時と同様の結果が認められた。

全 BKZ 群では、承認申請時及び更新時共に体重 70kg 未満が 273 例（29.4%）、70～95kg 未満が 456 例（49.1%）及び 95kg 以上が 199 例（21.4%）であった（Safety Update-axSpA Table 2.2）。

申請時データカットオフ以降、体重が軽い被験者（70kg 未満及び 70～95kg 未満）で有害事象の発現例数が数値上わずかに増加したため、更新データでは、全 BKZ 群のいずれの体重カテゴリーでも全体的な有害事象発現率は同程度であった［承認申請時の全 BKZ 群では、体重が軽い被験者（70kg 未満及び 70～95kg 未満）と比較して体重が重い被験者（95kg 以上）で有害事象発現率が高

かった（ISS-axSpA Table 5.2.11.5.1、Safety Update-axSpA Table 5.2.11.5.1）］。しかし、SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」（70kg 未満 8.8%、70～95kg 未満 10.1%及び 95kg 以上 16.6%、以下同順）、「傷害、中毒および処置合併症」（14.3%、12.1%及び 18.6%）、「筋骨格系および結合組織障害」（22.0%、23.5%及び 30.7%）、「神経系障害」（16.1%、14.0%及び 21.1%）及び「血管障害」（5.1%、7.9%及び 13.1%）の 5 つの SOC では、体重が軽い被験者（70kg 未満及び 70～95kg 未満）と比較して体重が重い被験者（95kg 以上）で有害事象発現率が高かった。これらの有害事象発現率の差は HLT「血管性高血圧障害 NEC」で最も顕著（5%以上）であった（4.0%、5.3%及び 10.1%）。承認申請時と同様、体重が重い被験者では重篤な有害事象及び高度の有害事象が多く、体重が軽い被験者では治験薬と関連ありと判断された有害事象が多い傾向が認められた（Safety Update-axSpA Table 5.2.11.5.1、Safety Update-axSpA Table 5.2.11.5.2）。全体的に、体重が重い被験者で認められた結果は、BKZ 投与によるものではなく、過体重に関連するリスク因子であると判断された。

Pool SA2 の更新データでは、BMI 別の有害事象について承認申請時と同様の結果が認められた。

全 BKZ 群では、承認申請時及び更新時共に BMI カテゴリー25kg/m^2 未満が 372 例（40.1%）、25～30kg/m^2 未満が 321 例（34.6%）及び 30kg/m^2 以上が 235 例（25.3%）であった（Safety Update-axSpA Table 2.2）。

BMI 別の有害事象には、体重別の有害事象とおおむね同様の傾向が認められた。全 BKZ 群のいずれの BMI カテゴリーでも、有害事象発現率は同程度であった（Safety Update-axSpA Table 5.2.11.6.1、Safety Update-axSpA Table 5.2.11.6.2）。

5.2 外因性要因

2 つの外因性要因（地理的地域及びベースラインの csDMARD）に関する部分集団解析を実施し、これらの外因性要因が axSpA を有する被験者における BKZ の安全性プロファイルに及ぼす影響を評価した。部分集団解析の詳細（被験者の内訳、中止理由、治験薬の曝露期間及び曝露量を含む）は ISS-axSpA Section 9.2 に示し、本概要では治験薬投与後に発現した有害事象の部分集団解析に重点を置いて検討した。更新データでは治験薬投与後に発現した有害事象の部分集団解析に注目する。

5.2.1 地理的地域

地理的地域別（北米、西欧、東欧、アジア）に外因性要因を解析した結果の詳細は ISS-axSpA Section 9.2.1.1（被験者の内訳及び中止理由）及び ISS-axSpA Section 9.2.1.2（治験薬の曝露期間及び曝露量）に示した。

BKZ を投与した被験者のほとんどが東欧（Pool SA1 の BKZ 160mg Q4W 群で 51.9%、Pool SA2 の全 BKZ 群で 65.7%、以下同順）又は西欧（28.1%、20.5%）で組み入れられた（ISS-axSpA Table 2.1、ISS-axSpA Table 2.2）。

Pool SA1 の BKZ 160mg Q4W 群では、有害事象発現率は、東欧以外の地域（北米、西欧、アジアで 50%～67.7%）と比較して東欧（38.1%）で低かった（ISS-axSpA Table 5.1.11.4）。この傾向は SOC「胃腸障害」及び「皮膚および皮下組織障害」でも認められ、東欧以外の地域（胃腸障害

13.3%～17.3%、皮膚および皮下組織障害 13.3%～20.0%、以下同順）と比較して東欧（8.3%、5.5%）で発現率が低かった（ISS-axSpA Table 5.1.11.4）。

Pool SA2 の全 BKZ 群では、有害事象発現率は、アジア（86.4%）及び東欧（83.6%）と比較して北米（77.5%）で最も低く西欧（93.2%）で最も高かった。最も多く報告された SOC は「感染症および寄生虫症」で、アジア（43.2%）及び北米（45.0%）と比較して東欧（61.0%）及び西欧（71.1%）で発現率が高く、その差は HLT「上気道感染」（アジア 19.3%、北米 25.0%、東欧 37.0%、西欧 31.6%）で特に顕著であった（ISS-axSpA Table 5.2.11.4）。

安全性更新データの要約

Pool SA2 の更新データでは、地理的地域別（北米、西欧、東欧、アジア）の有害事象について承認申請時と同様の結果が認められた。

全 BKZ 群では、承認申請時及び更新時共に多くの被験者が東欧（65.7%）又は西欧（20.5%）で組み入れられた（Safety Update-axSpA Table 2.2）。

有害事象発現率は、アジア（90.9%）及び東欧（87.0%）と比較して北米（80.0%）で最も低く西欧（96.3%）で最も高かった。最も多く報告された SOC は「感染症および寄生虫症」で、アジア（58.0%）及び北米（52.5%）と比較して東欧（66.2%）及び西欧（77.4%）で発現率が高かった。HLT「上気道感染」の発現率は、西欧（34.2%）、北米（30.0%）及びアジア（30.7%）と比較して東欧（41.3%）で高かった（Safety Update-axSpA Table 5.2.11.4）。

5.2.2 ベースラインの csDMARD の種類

csDMARD カテゴリー別に治験薬投与後に発現した有害事象を要約した。

Pool SA1 の BKZ 160mg Q4W 群では、349 例中 77 例（22.1%）がベースラインに csDMARD を使用していた（ISS-axSpA Table 2.1）。BKZ 160mg Q4W 群の有害事象発現率は、ベースラインに csDMARD を使用していなかった被験者（55.9%）と比較してベースラインに csDMARD を使用していた被験者（62.3%）で高かった（ISS-axSpA Table 5.1.11.7）。この傾向は SOC「血液およびリンパ系障害」及び「傷害、中毒および処置合併症」でも認められ、ベースラインに csDMARD を使用していなかった被験者（血液およびリンパ系障害 1.5%、傷害、中毒および処置合併症 1.5%、以下同順）と比較してベースラインに csDMARD を使用していた被験者（7.8%、9.1%）で発現率が高かった。

Pool SA2 の全 BKZ 群では、928 例中 209 例（22.5%）がベースラインに csDMARD を使用していた（ISS-axSpA Table 2.2）。全 BKZ 群の有害事象発現率は、ベースラインに csDMARD を使用していなかった被験者（86.9%）と比較してベースラインに csDMARD を使用していた被験者（80.9%）で低かった（ISS-axSpA Table 5.2.11.7）。

全 BKZ 群では、最も多く報告された SOC は「感染症および寄生虫症」で、ベースラインに csDMARD を使用していなかった被験者（62.7%）と比較してベースラインに csDMARD を使用していた被験者（53.6%）で発現率が低かった。SOC「感染症および寄生虫症」のうち、有害事象発現率の差が最も大きかった（5%以上）のは、HLT「上気道感染」（ベースラインの csDMARD 使用あり 28.2%、使用なし 35.3%、以下同順）であり、次いで「カンジダ感染」（5.3%、11.0%）であった。全 BKZ 群での csDMARD の使用状況に偏りがあるため結果の解釈には注意が必要である。

安全性更新データの要約

Pool SA2 の更新データでは、csDMARD カテゴリー別の有害事象について承認申請時と同様の結果が認められた。

全 BKZ 群の 928 例中 208 例（22.4%）がベースラインに csDMARD を使用していた（Safety Update-axSpA Table 2.2）。有害事象発現率は、ベースラインに csDMARD を使用していなかった被験者（89.9%）と比較してベースラインに csDMARD を使用していた被験者（86.1%）でわずかに低かった（Safety Update-axSpA Table 5.2.11.7）。

全 BKZ 群で最も多く報告された SOC は「感染症および寄生虫症」で、ベースラインに csDMARD を使用していなかった被験者（68.3%）と比較してベースラインに csDMARD を使用していた被験者（63.0%）で発現率が低かった。SOC「感染症および寄生虫症」のうち、有害事象発現率の差が大きかった（5%以上）のは、HLT「上気道感染」（ベースラインの csDMARD 使用あり 34.1%、使用なし 39.6%、以下同順）及び「カンジダ感染」（5.8%、11.8%）であった。全 BKZ 群での csDMARD の使用状況に偏りがあるため結果の解釈には注意が必要である。

5.3 薬物相互作用

BKZ との薬物相互作用を評価する特定の試験は実施していない。BKZ の作用機序並びに他の IL-17 及び IL-23 阻害薬を用いて実施された薬物相互作用試験の結果を踏まえると、シトクロム P450 で代謝される併用薬の曝露量への影響は最小限と予測された（初回承認申請資料 M2.7.2.3.5.1）。

最終的に、BKZ の見かけのクリアランスがメトトレキサート（MTX）、csDMARD の併用投与又は過去の生物学的製剤の治療経験による影響を受けないことが母集団 PK 解析データによって示された。

5.4 妊娠及び授乳時の使用

妊娠可能な女性被験者は、極めて有効な避妊法を実施することとし、妊娠した場合は事前に規定した中止基準に従い治験薬の投与が中止されたため、妊婦での BKZ の使用に関するデータは限定的である。臨床データカットオフ時点（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の UCB Global Safety Database から、Pool SA2 に含まれた臨床試験に参加した被験者で妊娠中の BKZ 曝露は報告されなかった。

BKZ がヒトの母乳に分泌されるのか、経口摂取後に全身に吸収されるのかは不明である。授乳による発育及び健康へのベネフィットは、母親における BKZ の臨床的必要性と、授乳を受けた乳児における BKZ 又は母親の臨床状況に由来する潜在的な副作用も考慮に入れて検討する必要がある。

臨床試験参加中に妊娠したすべての被験者が治験実施計画書に事前に規定された中止基準に従い試験を中止したため、授乳に関する臨床データはない。妊娠中又は授乳中の女性を対象に BKZ の安全性を評価する目的でデザインされた臨床試験はないため、妊婦での BKZ の使用に関するデータは限定的である。予防手段として、妊娠中の BKZ の使用は避けることが望ましい。

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

安全性更新データの要約

更新データカットオフ時点（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の UCB Global Safety Database から、Pool SA2 に含まれた臨床試験に参加した 1 例に妊娠中の BKZ 曝露が認められた。本被験者の妊娠は承認申請時に報告されていた。妊娠はバリア型避妊の失敗に起因し（治験薬に起因しない）、正期産に至った。出生した女児は健康であり（アプガースコア 10）、先天異常又は妊娠合併症はなかった。

本被験者の経過の詳細については、参照先を表 7-2 に示した。

5.5 過量投与

臨床開発プログラムでは、これまでに企図的及び偶発的過量投与は報告されていない。臨床試験では、単回投与で 640mg の BKZ が静脈内投与又は皮下投与、続いて 320mg を 2 週間隔で 5 回皮下投与されたが、用量制限毒性は認められなかった。治験実施計画書で規定されたすべての用量に関する情報は ISS-axSpA Section 2 に示した。

5.6 薬物乱用

臨床試験では、BKZ の乱用及び依存性の可能性について評価していない。

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

5.7 治療離脱及びリバウンド

5.7.1 治療離脱

axSpA を対象とした臨床試験では、BKZ の治療離脱による影響について評価していない。尋常性乾癬を対象とした臨床試験では、投与中止後に治療離脱による明らかな影響は認められなかった。

5.7.2 リバウンド

axSpA を対象とした臨床試験では、BKZ のリバウンドの可能性について評価していない。

5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

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

5.9 日本人集団の安全性

日本人被験者は第 III 相臨床試験にのみ含まれたため、Pool SA2J では第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群、第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群及び全 BKZ 群の結果は同一であった。このため、本項では、Pool SA2J の結果は全 BKZ 群のみ提示した。

安全性更新データの要約

更新データカットオフ時点（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で、申請時データカットオフ（N=23）以降に Pool SA2J に新たに追加された日本人被験者はなかった。

5.9.1 曝露状況

Pool SA1J では、日本人被験者の導入期間の治験薬の曝露期間（中央値）は BKZ 160mg Q4W 群及び PBO 群共に 112.0 日であり（ISS-axSpA Table 4.1.1j）、導入期間が 16 週間で計画されたことを反映していた。

Pool SA2J では、申請時データカットオフ日時点の治験薬の曝露期間（中央値）は 287.0 日であった。BKZ を 12 ヵ月以上投与した被験者は 9 例であった（ISS-axSpA Table 4.2.1.1j）。

安全性更新データの要約

Pool SA2J の更新データでは、治験薬の曝露期間（中央値）は 477.0 日であった（Safety Update-axSpA Table 4.2.1.1j）。更新データカットオフ時点で試験を継続していたすべての日本人被験者（21 例）で、治験薬の曝露期間が 12 ヵ月以上となった。総リスク曝露期間は 33.8 人年であった（Safety Update-axSpA Table 1.2.1j、Table 4.2.1.1j）。試験を中止した 2 例の BKZ 投与期間はいずれも 1 年未満であった（Safety Update-axSpA Listing 2.2.3j）。

5.9.2 被験者の内訳

合計 24 例（PBO 群 9 例、BKZ 160mg Q4W 群 15 例）の日本人被験者が組み入れられ、導入期間を開始し、Pool SA1J に含まれた（ISS-axSpA Table 1.1j）。

AS0010 試験の PBO 群の 1 例（被験者番号 AS0010-[redacted]）が、導入期間完了後、維持期間開始前に発現した精神医学的評価異常（治験実施計画書の規定する中止基準に該当）のため試験を中止した。このため、当該被験者には BKZ を投与しておらず、Pool SA2J に含めなかった（AS0010 Week24 CSR Section 11.11.2）。

導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間では、BKZ 160mg Q4W 群の 2 例（いずれも AS0011 試験）が臨床データカットオフ時点で試験を中止した（ISS-axSpA Table 1.2.1j）。1 例（被験者番号：AS0011-[redacted]）は精神医学的評価異常（PHQ-9 スコアの上昇）のため導入期間に試験を中止し、1 例（被験者番号 AS0011-[redacted]）は軽度かつ非重篤で、治験薬と関連ありと判断された口腔カンジダ症のため維持期間に試験を中止した（ISS-axSpA Listing 2.2.1j）。

試験中止に至った有害事象については、5.9.6.7 項で検討した。

安全性更新データの要約

更新データカットオフ時点で試験を継続していた被験者数は 21 例（91.3%）であり、承認申請時と同じであった。申請時データカットオフ以降、新たに試験を中止した被験者はなかった（Safety Update-axSpA Table 1.2.1j）。

5.9.3 人口統計学的特性及びベースライン特性

全体的に、人口統計学的特性及びベースライン特性は投与群間で均衡しており、bDMARD の治療対象となる axSpA 患者集団の特性を反映していた。

5.9.3.1 Pool SA1J

Pool SA1J の日本人被験者全体の平均年齢は 44.2 歳（PBO 群 42.9 歳、BKZ 160mg Q4W 群 44.9 歳）であった。多くの被験者が 18～65 歳未満（40 歳未満 10 例、40～65 歳未満 12 例及び 65 歳以上 2 例）であった。男性は 13 例、女性は 11 例であった（ISS-axSpA Table 2.1j）。体重及び BMI の平均値は、それぞれ 66.75kg 及び 24.95kg/m^2 であった。axSpA の初回発症時の平均年齢は 29.68 歳、初回診断時の平均年齢は 41.74 歳であった。平均して、試験組入れ時の初回発症からの期間は 15.57 年、初回診断からの期間は 3.50 年であった。HLA-B27 陽性被験者は 41.7%、陰性被験者は 58.3%であった。多くの被験者（83.3%）は試験組入れ前に TNF 阻害薬による治療を受けていなかった。ベースラインに多くの被験者は、副腎皮質ステロイドの併用なし（95.8%）、鎮痛薬／オピオイドの併用なし（79.2%）又は csDMARD の併用なし（70.8%）であった。使用されていた csDMARD はサラゾスルファピリジン（16.7%）及び MTX（12.5%）であった。

5.9.3.2 Pool SA2J

Pool SA2J の人口統計学的特性及びベースライン特性は、Pool SA1J と同様であった（ISS-axSpA Table 2.2j、Safety Update-axSpA Table 2.2j）。

5.9.4 既往歴及び合併症

5.9.4.1 Pool SA1J

Pool SA1J では、すべての被験者でベースラインに既往歴又は合併症が認められた（ISS-axSpA Table 3.1.1j）。全被験者でベースラインに多く報告された SOC 別の既往歴／合併症は「筋骨格系および結合組織障害」75.0%、「皮膚および皮下組織障害」41.7%、「血管障害」33.3%、「胃腸障害」25.0%、「代謝および栄養障害」及び「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」いずれも 20.8%、並びに「眼障害」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」及び「感染症および寄生虫症」いずれも 16.7%であった。ベースラインの SOC 別の既往歴／合併症の罹患率は BKZ 160mg Q4W 群と PBO 群で同程度であった。

全被験者でベースラインに 5%以上報告された PT 別の既往歴／合併症は、関節炎（45.8%）、腱炎（41.7%）、指炎（33.3%）、高血圧（29.2%）、末梢関節炎（20.8%）、アトピー性皮膚炎及び湿疹（いずれも 16.7%）、脂質異常症（12.5%）並びにぶどう膜炎、眼乾燥、脂肪肝、季節性アレルギー、虫垂炎、副鼻腔炎、不安障害及びアレルギー性鼻炎（いずれも 8.3%）であった（ISS-axSpA Table 3.1.1j）。

5.9.4.2 Pool SA2J

Pool SA2J の既往歴又は合併症は、Pool SA1J と同様であった（ISS-axSpA Table 3.2.1j）。

安全性更新データの要約

更新データでは、既往歴又は合併症に関して承認申請時と同様の結果が認められた（Safety Update-axSpA Table 3.2.1j、ISS-axSpA Table 3.2.1j）。

5.9.5 併用薬

5.9.5.1 Pool SA1J

すべての日本人被験者が併用薬（NSAID 及び非ステロイド性抗リウマチ薬）を使用していた（ISS-axSpA Table 3.3.1j）。

BKZ 160mg Q4W 群及び PBO 群の被験者が使用していた axSpA に対する併用薬（csDMARD、NSAID 及びステロイド）は以下のとおりであった。

- 免疫抑制剤
  - MTX：3 例（20.0%）及び 0 例
- 筋骨格系
  - サラゾスルファピリジン：1 例（6.7%）及び 0 例
- NSAID 及び非ステロイド性抗リウマチ薬
  - セレコキシブ：6 例（40.0%）及び 3 例（33.3%）
  - ロキソプロフェンナトリウム：4 例（26.7%）及び 3 例（33.3%）
  - ジクロフェナクナトリウム：3 例（20.0%）及び 1 例（11.1%）
  - サラゾスルファピリジン：2 例（13.3%）及び 1 例（11.1%）
  - ケトプロフェン：1 例（6.7%）及び 0 例
  - ロキソプロフェン：1 例（6.7%）及び 0 例
  - ナプロキセン：1 例（6.7%）及び 0 例
  - ジクロフェナク：0 例及び 1 例（11.1%）
- その他の鎮痛薬及び解熱薬
  - Paracetamol：1 例（6.7%）及び 2 例（22.2%）
- 副腎皮質ステロイドの全身投与（単独投与）
  - プレドニゾロン：0 例及び 1 例（11.1%）

5.9.5.2 Pool SA2J

Pool SA2J の併用薬の使用状況は、Pool SA1J と同様であった（ISS-axSpA Table 3.3.2j）。

全 BKZ 群で被験者が使用していた axSpA に対する併用薬を以下に示した。

- 免疫抑制剤
  - MTX：3 例（13.0%）
- 筋骨格系
  - サラゾスルファピリジン：3 例（13.0%）
- NSAID 及び非ステロイド性抗リウマチ薬
  - セレコキシブ：10 例（43.5%）

- ロキソプロフェンナトリウム：8 例（34.8%）
- ジクロフェナクナトリウム：4 例（17.4%）
- サラゾスルファピリジン：3 例（13.0%）
- *Cinnamomum Cassia* 樹皮、*Cnidium Officinale* 根茎、*Glycyrrhiza* spp.根、*Nuphar Japonica* 根茎、*Quercus* spp.樹皮、*Rheum* spp.根茎、*Syzygium Aromaticum* 花芽：1 例（4.3%）
- ケトプロフェン：1 例（4.3%）
- ロキソプロフェン：1 例（4.3%）
- Loxoprofen sodium dihydrate：1 例（4.3%）
- ナプロキセン：1 例（4.3%）

- その他の鎮痛薬及び解熱薬
  - Paracetamol：8 例（34.8%）
- 副腎皮質ステロイドの全身投与（単独投与）
  - プレドニゾロン：1 例（4.3%）

安全性更新データの要約

更新データでは、併用薬に関して承認申請時と同様の結果が認められた（Safety Update-axSpA Table 3.3.2j）。

5.9.6 有害事象

axSpA を有する日本人被験者での BKZ の忍容性は良好であり、安全性プロファイルは axSpA を有する全体集団で認められたものとおおむね一致した。Pool SA1J 及び Pool SA2J 共に、試験中止に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現率は低く、高度の有害事象は認められなかった。いずれの有害事象も重症度は軽度又は中等度であった。継続投与に伴う安全性プロファイルの変化は認められなかった。

安全性更新データの要約

更新データでは、承認申請時と同様の結果が認められ、継続投与において BKZ の安全性プロファイルは変わらず維持された。

5.9.6.1 有害事象の概要

5.9.6.1.1 Pool SA1J

導入期間の有害事象の概要（Pool SA1J）を表 5-2 に示した。

日本人集団の導入期間の有害事象発現率は、いずれの投与群も 66.7%であった（ISS-axSpA Table 5.1.1j）。PBO 群の 1 例に試験中止に至った有害事象、1 例に治験薬と関連ありと判断された有害事象が認められた。BKZ 160mg Q4W 群の 2 例に試験中止に至った有害事象、4 例に治験薬と関連ありと判断された有害事象が認められた。

重篤な有害事象及び高度の有害事象は認められなかった。導入期間の日本人被験者に死亡は認められなかった。

表 5-2 導入期間の有害事象の概要（Pool SA1J）

	PBO 群 N=9 100 人年=0.03 n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)	BKZ 160mg Q4W 群 N=15 100 人年=0.04 n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)
すべての有害事象	6 (66.7) [9] 310.4 (113.9, 675.6)	10 (66.7) [26] 339.5 (162.8, 624.3)
重篤な有害事象	0	0
試験中止に至った有害事象	1 (11.1) [1] 35.9 (0.9, 199.9)	2 (13.3) [2] 45.4 (5.5, 164.1)
治験薬の投与中止に至った有害事象	1 (11.1) [1] 35.9 (0.9, 199.9)	2 (13.3) [2] 45.4 (5.5, 164.1)
治験薬と関連ありと判断された有害事象	1 (11.1) [1] 39.7 (1.0, 221.4)	4 (26.7) [9] 105.3 (28.7, 269.5)
高度の有害事象	0	0
すべての死亡 (死亡に至った有害事象)	0	0
死亡 (死亡に至った治験薬投与後に発現した有害事象)	0	0

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、EAIR：曝露期間で補正した 100 人年あたりの有害事象発現率、PBO：プラセボ、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
Note: n=number of study participants reporting at least 1 TEAE in that category.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE in that category.
Note: EAIR=incidence of new cases per 100 participant-years and associated 95% CI.
Data sources: ISS Table 5.1.1j, ISS Table 5.1.2j, ISS Table 5.1.3j, ISS Table 5.1.4.1j, ISS Table 5.1.4.2j, ISS Table 5.1.5j, ISS Table 5.1.6j, ISS Table 5.1.7j

5.9.6.1.2 Pool SA2J

導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間の有害事象の概要（Pool SA2J）を表 5-3 に示した。

全体的に、導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間（Pool SA2J）では、導入期間（Pool SA1J、表 5-2）と比較して有害事象の曝露期間で補正した発現率に上昇は認められなかった。

日本人集団の導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間の有害事象発現率は 82.6%であった（ISS-axSpA Table 5.2.1j）。1 例に重篤な有害事象、2 例に試験中止に至った有害事象、9 例に治験薬と関連ありと判断された有害事象が認められた。

安全性更新データの要約

更新データでは、新たに 3 例に有害事象が認められた（表 5-3）。3 例の有害事象はいずれも非重篤で、試験中止に至らなかった。3 例には治験薬と関連ありと判断された有害事象が認められた。

表 5-3 導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間の有害事象の概要（Pool SA2J、承認申請時及び更新時）

	申請時データ	更新時データ [a]
	全 BKZ 群 N=23 100 人年=0.23 n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)	全 BKZ 群 N=23 100 人年=0.34 n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)
すべての有害事象	19 (82.6) [72] 260.6 (156.9, 407.0)	22 (95.7) [103] 294.0 (184.3, 445.1)
重篤な有害事象	1 (4.3) [1] 4.4 (0.1, 24.5)	1 (4.3) [1] 3.0 (0.1, 16.8)
試験中止に至った有害事象	2 (8.7) [2] 8.9 (1.1, 32.2)	2 (8.7) [2] 6.0 (0.7, 21.6)
治験薬の投与中止に至った有害事象	2 (8.7) [2] 8.9 (1.1, 32.2)	2 (8.7) [2] 6.0 (0.7, 21.6)
治験薬と関連ありと判断された有害事象	9 (39.1) [21] 52.1 (23.8, 98.8)	12 (52.2) [25] 51.4 (26.6, 89.8)
高度の有害事象	0	0
すべての死亡 (死亡に至った有害事象)	0	0
死亡 (死亡に至った治験薬投与後に発現した有害事象)	0	0

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、EAIR：曝露期間で補正した 100 人年あたりの有害事象発現率、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
Note: n=number of study participants reporting at least 1 TEAE in that category.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE in that category.
Note: EAIR=incidence of new cases per 100 participant-years and associated 95% CI.
a The Safety Update is based on the following data cut-off date: [redacted] 20[redacted].
Data sources: ISS Table 5.2.1j, ISS Table 5.2.2j, ISS Table 5.2.3j, ISS Table 5.2.4.1j, ISS Table 5.2.4.2j, ISS Table 5.2.5j, ISS Table 5.2.6j, ISS Table 5.2.7j, Safety Update Table 5.2.1j, Safety Update Table 5.2.2j, Safety Update Table 5.2.3j, Safety Update Table 5.2.4.1j, Safety Update Table 5.2.4.2j, Safety Update Table 5.2.5j, Safety Update Table 5.2.6j, Safety Update Table 5.2.7j

5.9.6.2 比較的よくみられる有害事象

5.9.6.2.1 Pool SA1J

導入期間に多く報告された SOC は「感染症および寄生虫症」及び「皮膚および皮下組織障害」であり、いずれも PBO 群の 1 例（11.1%）及び BKZ 160mg Q4W 群の 3 例（20.0%）に認められた（ISS-axSpA Table 5.1.2j）。

いずれかの投与群で 2 例以上に認められた PT 別の有害事象は、発疹［PBO 群 0 例、BKZ 160mg Q4W 群 2 例（13.3%）］のみであった。その他のすべての PT 別の有害事象は、いずれかの投与群で 1 例のみに認められた。

5.9.6.2.2 Pool SA2J

導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間に 2 例以上に認められた PT 別の有害事象発現率（Pool SA2J）を表 5-4 に示した。

導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間に多く報告された SOC は「皮膚および皮下組織障害」及び「感染症および寄生虫症」いずれも 47.8%、「傷害、中毒および処置合併症」26.1%並びに「眼障害」及び「胃腸障害」いずれも 26.1%であった。

Pool SA2J の 2 例以上に認められた PT 別の有害事象は発疹（3 例、13.0%）並びに胃食道逆流性疾患、ざ瘡、汗疹、毛包炎、爪囲炎、鼻咽頭炎及び口腔カンジダ症（いずれも 2 例、8.7%）であった（ISS-axSpA Table 5.2.2j）。

安全性更新データの要約

更新データでは、新たに 2 例以上に認められた PT 別の有害事象は胃腸炎及び筋痙縮（いずれも 2 例、8.7%）であった。申請時データカットオフ以降、新たに 1 例（合計 2 例、8.7%）で下痢、帯状疱疹、白癬感染、背部痛及び接触性皮膚炎が認められ、新たに 2 例（合計 3 例、13.0%）でコロナウイルス感染が認められた（表 5-4）。

表 5-4　導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間に 2 例以上に認められた PT 別の有害事象発現率（Pool SA2J、承認申請時及び更新時）

SOC PT	申請時データ 全 BKZ 群 N=23 100 人年=0.23 n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)	更新時データ [a] 全 BKZ 群 N=23 100 人年=0.34 n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)
すべての有害事象	19 (82.6) [72] 260.6 (156.9, 407.0)	22 (95.7) [103] 294.0 (184.3, 445.1)
胃腸障害	6 (26.1) [8] 29.1 (10.7, 63.4)	8 (34.8) [10] 28.2 (12.2, 55.6)
下痢	1 (4.3) [1] 4.5 (0.1, 24.9)	2 (8.7) [2] 6.2 (0.7, 22.3)
胃食道逆流性疾患	2 (8.7) [2] 9.0 (1.1, 32.6)	2 (8.7) [2] 6.2 (0.7, 22.2)
感染症および寄生虫症	11 (47.8) [18] 76.1 (38.0, 136.2)	14 (60.9) [28] 73.7 (40.3, 123.7)
胃腸炎	0	2 (8.7) [2] 6.1 (0.7, 22.1)
口腔カンジダ症	2 (8.7) [3] 9.4 (1.1, 34.1)	2 (8.7) [3] 6.3 (0.8, 22.9)
帯状疱疹	1 (4.3) [1] 4.4 (0.1, 24.7)	2 (8.7) [2] 6.1 (0.7, 22.0)
毛包炎	2 (8.7) [2] 9.5 (1.2, 34.5)	2 (8.7) [2] 6.5 (0.8, 23.4)
爪囲炎	2 (8.7) [2] 9.8 (1.2, 35.6)	2 (8.7) [2] 6.6 (0.8, 23.9)
白癬感染	1 (4.3) [1] 4.7 (0.1, 26.0)	2 (8.7) [2] 6.3 (0.8, 22.8)
鼻咽頭炎	2 (8.7) [2] 9.2 (1.1, 33.1)	2 (8.7) [2] 6.3 (0.8, 22.8)
コロナウイルス感染	1 (4.3) [1] 4.4 (0.1, 24.7)	3 (13.0) [3] 9.3 (1.9, 27.3)
筋骨格系および結合組織障害	3 (13.0) [4] 14.1 (2.9, 41.2)	4 (17.4) [7] 13.2 (3.6, 33.8)
筋痙縮	0	2 (8.7) [2] 6.0 (0.7, 21.5)
背部痛	1 (4.3) [1] 4.5 (0.1, 25.1)	2 (8.7) [2] 6.2 (0.8, 22.4)
皮膚および皮下組織障害	11 (47.8) [13] 77.8 (38.9, 139.3)	12 (52.2) [17] 61.1 (31.6, 106.7)
ざ瘡	2 (8.7) [2] 9.2 (1.1, 33.2)	2 (8.7) [2] 6.3 (0.8, 22.9)
汗疹	2 (8.7) [2] 9.6 (1.2, 34.8)	2 (8.7) [2] 6.5 (0.8, 23.5)
接触性皮膚炎	1 (4.3) [1] 4.5 (0.1, 24.9)	2 (8.7) [2] 6.1 (0.7, 22.1)
発疹	3 (13.0) [4] 14.7 (3.0, 42.9)	3 (13.0) [4] 10.0 (2.1, 29.2)

	申請時データ	更新時データ [a]
SOC PT	全 BKZ 群 N=23 100 人年=0.23 n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)	全 BKZ 群 N=23 100 人年=0.34 n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、EAIR：曝露期間で補正した 100 人年あたりの有害事象発現率、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: n=number of study participants reporting at least 1 TEAE within SOC/PT.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.
Note: Only TEAEs occurring in ≥2 study participants are included.
Note: EAIR=incidence of new cases per 100 participant-years and associated 95% CI.
a The Safety Update is based on the following data cut-off date: [redacted] 20[redacted].
Data source: ISS Table 5.2.2j, Safety Update Table 5.2.2j

5.9.6.3 重症度別の有害事象

日本人集団では高度の有害事象は認められなかった。

安全性更新データの要約

更新データカットオフ時点で、日本人集団で新たに報告された高度の有害事象はなかった（Safety Update-axSpA Table 5.2.6j）。

5.9.6.4 治験薬と関連ありと判断された有害事象

5.9.6.4.1 Pool SA1j

導入期間（Pool SA1J）に認められた治験薬と関連ありと判断された有害事象は、PBO 群の 1 例（11.1%）1 件に対し、BKZ 160mg Q4W 群では 4 例（26.7%）9 件であった。BKZ 160mg Q4W 群で認められた PT 別の治験薬と関連ありと判断された有害事象は霰粒腫、注射部位紅斑、口腔カンジダ症、喉頭痛及び発疹であり、いずれも 1 例（6.7%）に認められた（ISS-axSpA Table 5.1.7j）。発疹及び口腔カンジダ症は同一被験者に発現した（ISS-axSpA Listing 2.1.1j）。PBO 群で認められた PT 別の治験薬と関連ありと判断された有害事象は白血球数減少であった。

5.9.6.4.2 Pool SA2j

導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間（Pool SA2J）では、9 例（39.1%）に 21 件の治験薬と関連ありと判断された有害事象が認められた。PT 別の治験薬と関連ありと判断された有害事象はメニエール病、霰粒腫、歯肉炎、虫垂炎、爪囲炎、足部白癬、喉頭痛、ざ瘡、注射に伴う反応、全身性皮疹、口腔カンジダ症、投与部位疼痛、発疹及び注射部位紅斑であり、いずれも 1 例（4.3%）に発現した（ISS-axSpA Table 5.2.7j）。4 例には複数の治験薬と関連ありと判断された有害事象が発現した（ISS-axSpA Listing 2.2.1j）。

安全性更新データの要約

更新データカットオフ時点で、新たに全 BKZ 群の 3 例（合計 12 例、52.2%）に、治験薬と関連ありと判断された有害事象が 1 件以上認められた。いずれの治験薬と関連ありと判断された有害事象（リンパ節炎、メニエール病、霰粒腫、投与部位疼痛、注射部位紅斑、虫垂炎、口腔カンジダ症、歯肉炎、帯状疱疹、爪囲炎、白癬感染、足部白癬、ウイルス性腸炎、注射に伴う反応、喉頭

痛、ざ瘡、発疹及び全身性皮疹）も 1 例（4.3%）に認められた（Safety Update-axSpA Table 5.2.7j）。

5.9.6.5 死亡

日本人集団では死亡は認められなかった。

安全性更新データの要約

更新データカットオフ時点で、日本人集団で新たに報告された死亡はなかった（Safety Update-axSpA Listing 2.2.4j）。

5.9.6.6 重篤な有害事象

BKZ 160mg Q4W 群（AS0010 試験）の 1 例に重篤な有害事象が認められた。当該被験者（被験者番号 AS0010-[redacted]）は 4[redacted] 歳の女性であり、維持期間に重篤な有害事象として虫垂炎が発現した（ISS-axSpA Table 5.2.3j）。本事象は試験中止に至らず、重症度は中等度であり、治験薬と関連ありと判断された。臨床データカットオフ日時点の転帰は未回復と報告された（ISS-axSpA Listing 2.2.1j）。

安全性更新データの要約

更新データカットオフ時点で、日本人集団で新たに報告された重篤な有害事象はなかった（Safety Update-axSpA Table 5.2.3j）。承認申請時に 1 例（被験者番号 AS0010-[redacted]）に認められた前述の重篤な有害事象（虫垂炎）の転帰は回復となった（Safety Update-axSpA Listing 2.2.1j、Listing 2.2.2j）。

重篤な有害事象の経過の詳細については、参照先を表 7-1 に示した。

5.9.6.7 試験中止に至った有害事象

5.9.6.7.1 Pool SA1J

導入期間では、PBO 群の 1 例（11.1%）及び BKZ 160mg Q4W 群の 2 例（13.3%）に試験中止に至った有害事象が認められた（ISS-axSpA Table 5.1.4.1j、Listing 2.1.3j）。

- BKZ 160mg Q4W 群（AS0011 試験）の 1 例（被験者番号 AS0011-[redacted]）は、精神医学的評価異常（PHQ-9 スコア上昇）のため、治験実施計画書の規定する中止基準に従い試験を中止した。本事象の重症度は軽度で、非重篤であり、治験薬と関連なしと判断され、うつ病の臨床症状を伴わなかった。当該被験者は導入期間を完了しなかった
- BKZ 160mg Q4W 群（AS0011 試験）の 1 例（被験者番号 AS0011-[redacted]）は、口腔カンジダ症のため試験を中止した。本事象の重症度は軽度で、非重篤であり、治験薬と関連ありと判断された
- PBO 群（AS0010 試験）の 1 例（被験者番号 AS0010-[redacted]）は、精神医学的評価異常（PHQ-9 スコア上昇）のため、治験実施計画書の規定する中止基準に従い試験を中止した。本事象の重症度は軽度で、非重篤であり、治験薬と関連なしと判断され、うつ病の臨床症状を伴わなかった。本事象は導入期間完了後、維持期間開始前に発現したため、Pool SA2J に含めなかった（AS0010 Week24 CSR Section 11.11.2）。

5.9.6.7.2 Pool SA2J

導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間では、BKZ 160mg Q4W 群の 2 例（被験者番号 AS0011-[redacted] 及び AS0011-[redacted]）に試験中止に至った有害事象が認められた（ISS-axSpA Table 5.2.4.1j、Listing 2.2.3j）。2 例共に、導入期間に試験中止に至った有害事象が発現した（5.9.6.7.1 項）。

安全性更新データの要約

更新データカットオフ時点で、日本人集団で新たに報告された試験中止に至った有害事象はなかった（Safety Update-axSpA Table 5.2.4.1j、Listing 2.2.3j）。

5.9.6.8 その他の注目すべき有害事象

注目すべき有害事象の選定及び特定については、2.1.9.2 項で検討した。

axSpA を対象とした臨床開発プログラムの日本人集団で認められたすべての注目すべき有害事象の概要を表 5-5 に示し、詳細を以下に示した。すべての注目すべき有害事象について、曝露期間で補正した 100 人年あたりの発現率は承認申請時と比較して更新時で低く、BKZ の曝露期間の延長に伴う発現リスクの上昇は認められなかった。

全体集団で認められたすべての注目すべき有害事象の概要については、2.1.9.2 項に示した。

表 5-5 注目すべき有害事象の概要（Pool SA1J 及び Pool SA2J、承認申請時及び更新時）

	申請時データ			更新時データ [a]
	Pool SA1J		Pool SA2J	Pool SA2J
注目すべき有害事象	PBO 群 N=9 100 人年=0.03 n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)	BKZ 160mg Q4W 群 N=15 100 人年=0.04 n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)	全 BKZ 群 N=23 100 人年=0.23 n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)	全 BKZ 群 N=23 100 人年=0.34 n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)
重篤な感染症 [b]	0	0	1 (4.3) [1] 4.4 (0.1, 24.5)	1 (4.3) [1] 3.0 (0.1, 16.8)
日和見感染症 (結核を含む) [c]	0	0	0	0
真菌感染症 [d]	0	1 (6.7) [2] 23.4 (0.6, 130.5)	3 (13.0) [5] 14.7 (3.0, 43.0)	4 (17.4) [6] 13.3 (3.6, 34.0)
悪性腫瘍 [e]	0	0	0	0
重大な心血管系事象 [f]	0	0	0	0
好中球減少症 [g]	0	0	0	0
自殺念慮及び自殺行為 [h]	0	0	0	0
炎症性腸疾患	0	0	0	0
アナフィラキシー反応 [i]	0	0	0	0
過敏症反応 [j]	1 (11.1) [1] 39.6 (1.0, 220.5)	3 (20.0) [4] 72.6 (15.0, 212.2)	6 (26.1) [9] 34.1 (12.5, 74.2)	7 (30.4) [11] 27.2 (10.9, 56.1)
重篤な過敏症反応	0	0	0	0
投与部位反応及び注射部位反応 [k]	0	1 (6.7) [3] 23.8 (0.6, 132.8)	2 (8.7) [7] 9.4 (1.1, 34.1)	2 (8.7) [7] 6.4 (0.8, 23.2)
肝臓系事象 [l]	0	0	0	1 (4.3) [2] 3.1 (0.1, 17.1)

	申請時データ			更新時データ [a]
	Pool SA1J		Pool SA2J	Pool SA2J
注目すべき有害事象	PBO 群 N=9 100 人年=0.03 n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)	BKZ 160mg Q4W 群 N=15 100 人年=0.04 n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)	全 BKZ 群 N=23 100 人年=0.23 n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)	全 BKZ 群 N=23 100 人年=0.34 n (%) [#] EAIR (95%信頼区間)

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、CV-CAC：心血管系事象判定委員会、EAIR：曝露期間で補正した 100 人年あたりの有害事象発現率、PBO：プラセボ、SIB：自殺念慮及び自殺行為、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 search parameters of the safety topic of interest.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.
Note: EAIR=incidence of new cases per 100 participant-years and associated 95% CI.
Note: Treatment groups are defined as follows:

- The placebo and BKZ 160mg Q4W treatment groups include data from study participants exposed to either placebo or bimekizumab during the Initial Treatment Period of AS0010 and AS0011.
- The BKZ Total treatment group includes data from all study participants while treated with any bimekizumab regimen during AS0010, AS0011, and AS0014. Japanese study participants were enrolled in Phase 3 only and were treated with bimekizumab 160mg Q4W only; therefore, the BKZ Total treatment group, Phase 3 BKZ 160mg Q4W group, and Phase 2/3 BKZ 160mg Q4W group have identical summary statistics.

a. The Safety Update is based on the following data cut-off date: [redacted] 20[redacted].
b. Included all serious TEAEs that coded to the SOC “Infections and infestations.”
c. Included events identified using UCB-defined search criteria which were adjudicated as opportunistic infections. All opportunistic infections were localized mucocutaneous fungal infections and were categorized as opportunistic per convention.
d. Included all TEAEs which code to the HLGT of “Fungal infectious disorders.”
e. Included events in the SMQ “Malignant or unspecified tumours (SMQ).”
f. Included events adjudicated as MACE by an external CV-CAC.
g. Included events based on UCB-defined search criteria for neutropenia.
h. Included events adjudicated by the Neuropsychiatric Adjudication Committee to have been SIB.
i. Anaphylactic reactions are identified using the algorithmic approach specified in the MedDRA SMQ users guide.
j. Hypersensitivity reactions are identified using the SMQ "Hypersensitivity.”
k. Administration and Injection Site Reactions are identified using the HLTs "Administration site reactions NEC" and "Injection Site Reactions.”
l. Included events in the SMQ "Drug related hepatic disorders - comprehensive search (SMQ)," excluding the following 2 sub-SMQs: "Liver neoplasms, benign (incl cysts and polyps) (SMQ)" and "Liver neoplasms, malignant and unspecified (SMQ).”
Data sources: ISS Table 5.1.9.1.1j, ISS Table 5.1.9.1.2j, ISS Table 5.1.9.1.3j, ISS Table 5.1.9.2.1j, ISS Table 5.1.9.3.1j, ISS Table 5.1.9.4j, ISS Table 5.1.9.5.1j, ISS Table 5.1.9.6.1j, ISS Table 5.1.9.7.2.1j, ISS Table 5.1.9.7.1.1j, ISS Table 5.1.9.7.1.2j, ISS Table 5.1.9.7.3.1j, ISS Table 5.1.9.8j, ISS Table 5.2.9.1.1j, ISS Table 5.2.9.1.2j, ISS Table 5.2.9.1.3j, ISS Table 5.2.9.2.1j, ISS Table 5.2.9.3.1j, ISS Table 5.2.9.4j, ISS Table 5.2.9.5.1j, ISS Table 5.2.9.6.1j, ISS Table 5.2.9.7.2.1j, ISS Table 5.2.9.7.1.1j, ISS Table 5.2.9.7.1.2j, ISS Table 5.2.9.7.3.1j, ISS Table 5.2.9.8j, Safety Update Table 5.2.9.1.1j, Safety Update Table 5.2.9.1.2j, Safety Update Table 5.2.9.1.3j, Safety Update Table 5.2.9.2.1j, Safety Update Table 5.2.9.3.1j, Safety Update Table 5.2.9.4j, Safety Update Table 5.2.9.5.1j, Safety Update Table 5.2.9.6.2j, Safety Update Table 5.2.9.7.1.1j, Safety Update Table 5.2.9.7.1.2j, Safety Update Table 5.2.9.7.2.1j, Safety Update Table 5.2.9.7.3.1j. Safety Update Table 5.2.9.8j

全体的に、その他の注目すべき有害事象の安全性プロファイルは BKZ の作用機序及び試験対象集団から想定されるものであった。その他の注目すべき有害事象発現率は、過敏症反応及び真菌感染症を除き、低かった。

- SMQ「過敏症（狭域）」を用いて、潜在的な過敏症反応を特定した（2.1.9.2.7 項）。この方法で特定された事象は、治験薬と直接的に関連する過敏症反応を必ずしも示唆しない。導入期間（Pool SA1J）では、BKZ 160mg Q4W 群の 3 例（20.0%）及び PBO 群の 1 例（11.1%）に過敏症反応に該当する有害事象が認められた。導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間（Pool SA2J）では、6 例（26.1%）に過敏症反応に該当する有害事象が認められた。このうち多くは SOC「皮膚および皮下組織障害」（6 例、9 件中 7 件）に該当し、主に HLT「発疹および皮疹 NEC」に該当した（ISS-axSpA Table 5.2.9.7.1.1j）。最も多くみられた PT 別の過敏症反応に該当する有害事象は発疹（3 例、13.0%）であった。重篤又は高度の過敏症反応に該当する有害事象は認められず、試験中止に至った事象も認められなかった。アナフィラキシー反応の報告はなかった。

安全性更新データの要約

全 BKZ 群の 7 例（30.4%）に 11 件の過敏症反応に該当する有害事象が認められた（表 5-

5）。承認申請時と同様、多くは SOC「皮膚および皮下組織障害」（7 例、11 件中 9 件）に該当し、主に HLT「発疹および皮疹 NEC」に該当した（Safety Update-axSpA Table 5.2.9.7.1.1j）。申請時データカットオフ以降、新たに Pool SA2j の 1 例に接触性皮膚炎［合計 2 例（各 1 件）、8.7%］が認められた。また、承認申請時に発疹が認められた 1 例（4.3%）に、新たに蕁麻疹が認められた。重篤、重症度が高度又は試験中止に至った過敏症反応に該当する有害事象はなかった（Safety Update-axSpA Listing 2.2.2j、Listing 2.2.3j）。アナフィラキシー反応の報告はなかった。

- 導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間（Pool SA2J）では、3 例（13.0%）に真菌感染症に該当する有害事象が認められた。真菌感染症に該当する有害事象は、HLT「カンジダ感染」及び「白癬感染」に該当した（いずれも 2 例、8.7%）（ISS-axSpA Table 5.2.9.1.2j）。最も多くみられた PT 別の真菌感染症に該当する有害事象は口腔カンジダ症（2 例、8.7%）であった。真菌感染症に該当する有害事象は限局性の粘膜皮膚真菌症であり、多くが口腔内に発現した。全身性の真菌感染症に該当する有害事象は認められず、重篤又は高度の真菌感染症に該当する有害事象も認められなかった（ISS-axSpA Listing 2.2.1j）。BKZ 160mg Q4W 群の 1 例が口腔カンジダ症のため試験を中止した。本事象は治験薬と関連ありと判断され、転帰は回復と報告された。

  安全性更新データの要約

  真菌感染症に該当する有害事象は 4 例（17.4%）に認められた（表 5-5）。申請時データカットオフ以降、新たに Pool SA2j の 1 例に白癬感染［合計 2 例（各 1 件）、8.7%］が認められた。本事象は非重篤で、重症度が軽度であった（Safety Update-axSpA Table 5.2.9.1.2j、Listing 2.2.1j）。

- 導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間（Pool SA2J）の重篤な感染症に該当する有害事象発現率は低かった（1 例、4.3%）。重篤な感染症に該当する有害事象である虫垂炎は、試験中止に至らず、重症度は中等度で、治験薬と関連ありと判断された。データカットオフ時点の転帰は未回復と報告された（ISS-axSpA Listing 2.2.1j）。

  安全性更新データの要約

  重篤な感染症に該当する有害事象発現率に、承認申請時からの変化はなかった（表 5-5）。更新データカットオフ時点で、承認申請時に認められた重篤な感染症に該当する有害事象である虫垂炎の転帰は回復であった（Safety Update-axSpA Listing 2.2.2j）。

- 投与部位反応及び注射部位反応に該当する有害事象は 2 例（8.7%）に認められた。このうち 1 例には 2 件の投与部位疼痛が認められ、1 例には 5 件の注射部位紅斑が認められた。いずれの投与部位反応及び注射部位反応に該当する有害事象も、重症度は軽度で、転帰は回復と報告され、治験薬と関連ありと判断された。試験中止に至った事象はなかった（ISS-axSpA Listing 2.2.1j）。

  安全性更新データの要約

  投与部位反応及び注射部位反応に該当する有害事象を発現した被験者数は、承認申請時と更新時で同じであった（表 5-5）。

- 日和見感染症、活動性結核、悪性腫瘍、重大な心血管系事象、好中球減少症、自殺念慮及び自殺行為、炎症性腸疾患、並びに肝臓系事象に該当する有害事象は認められなかった。

  安全性更新データの要約

  更新データでは、引き続き日和見感染症、活動性結核、悪性腫瘍、重大な心血管系事象、好

中球減少症、自殺念慮及び自殺行為並びに炎症性腸疾患に該当する有害事象は認められなかった（表 5-5）。1 例（4.3%）に脂肪肝（PT）が認められた。本事象は BKZ 160mg Q4W 投与開始から 35 日後に発現し、重症度が軽度から中等度となり持続した。非重篤で、治験薬と関連なしと判断され、治験薬投与及び試験中止に至らなかった。更新データカットオフ時点の転帰は未回復であった（Safety Update-axSpA Table 5.2.9.8j、Safety Update-axSpA Listing 2.2.1j）。

詳細については M2.7.6-axSpA に示した。

5.9.7 臨床検査値の結果

血液学的検査値及び血液生化学検査値（白血球数を含む）の平均値及び中央値の変動はおおむね小さく、変動が第 III 相臨床試験の日本人集団の安全性に及ぼす影響について、臨床的に重要であるとは考えられなかった（AS0010 Week 24 CSR Table 12.1.1.J、Table 13.1.1.J、AS0010 Final CSR Table 12.1.1.J、Table 13.1.1.J、AS0011 Week 24 CSR Table 12.1.1.J、Table 13.1.1.J、AS0011 Final CSR Table 12.1.1.J、Table 13.1.1.J）。治験薬投与後に発現した肝機能検査値の顕著な異常は認められなかった（AS0010 Final CSR Table 14.1.1.J、AS0011 Final CSR Table 14.1.1.J）。

5.9.8 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

第 III 相臨床試験の日本人集団では、収縮期血圧及び拡張期血圧に臨床的に重要な変動は認められなかった（AS0010 Week 24 CSR Table 15.2.1.J、AS0011 Week 24 CSR Table 15.2.1.J、AS0010 Final CSR Table 15.2.1.J、AS0011 Final CSR Table 15.2.1.J）。治験薬投与後に発現したバイタルサインの顕著な異常は認められなかった（AS0010 Final CSR Table 15.2.1.J、AS0011 Final CSR Table 15.2.1.J）。12 誘導心電図の結果に明らかな傾向は認められなかった（AS0010 Week 24 CSR Table 16.1.J、AS0010 Final CSR Table 16.1.J、AS0011 Week 24 CSR Table 16.1.J、AS0011 Final CSR Table 16.1.J）。

5.9.9 自己注射における安全性の結果

AS0014 試験に組み入れられた日本人被験者を対象に、データカットオフ日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）までに入手した安全性及び有効性データを投与方法別（自己投与又は非自己投与）に解析した。AS0014 試験ではすべての被験者が BKZ 160mg を Q4W で皮下投与した。AS0014 試験では Week 16 完了後（すなわち Week 20 以降）、被験者は BKZ の自己注射が選択可能であった。

投与方法別の有害事象発現率（SS）を表 5-6 に示した。

試験を開始した日本人被験者 21 例のうち、11 例が Week 16 以降に BKZ を自己注射した（AS0014 Week 16 Japan CSR Table 9.1.2.J）。

自己注射をした日本人被験者及び自己注射をしなかった日本人被験者の間に、有害事象、重篤な有害事象、治験薬と関連ありと判断された有害事象及び高度の有害事象発現率に意味のある違いは認められず、自己注射が有害事象発現率の上昇のリスク因子であることは示唆されなかった。

表 5-6 投与方法別の有害事象発現率（SS）

	非自己投与期間 (初回自己注射前) N=21 n (%) [#]	自己投与期間 (初回自己投与後) N=11 n (%) [#]
すべての有害事象	18 (85.7) [47]	4 (36.4) [7]
重篤な有害事象	1 (4.8) [1]	0
注目すべき有害事象	2 (9.5) [4]	1 (9.1) [1]
試験中止に至った有害事象	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0
治験薬と関連ありと判断された有害事象	3 (14.3) [4]	1 (9.1) [1]
高度の有害事象	1 (4.8) [2]	0
すべての死亡 (死亡に至った有害事象)	0	0
死亡 (死亡に至った治験薬投与後に発現した有害事象)	0	0

SA：自己注射、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
Note: For the "No SA/prior to first SA" group, N refers to the number of study participants in the SS who either had an SA or did not have an SA.
Note: For the "On or after first SA" group, N refers to the number of study participants in the SS who had an SA.
Note: n=number of study participants who reported ≥1 TEAE in that category.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE in that category.
Note: TEAEs with a start date prior to first SA and TEAEs for study participants with no SA are included in the "No SA/prior to first SA" column. TEAEs with a start date on or after the first self-administration date are included in the "On or after first SA" column.
Data source: AS0014 Week 16 Japan CSR Table 10.1.1.2.J

自己注射をした被験者の 2 例以上に認められた有害事象はなかった。自己注射をしなかった被験者の 2 例以上に認められた PT 別の有害事象は下痢及び筋痙縮（いずれも 21 例中 2 例、9.5%）であった。その他のすべての有害事象（PT）は 1 例（4.8%）のみに認められた（AS0014 Week 16 Japan CSR Table 10.1.2.2.J）。

日本人被験者に注射部位反応は認められなかった（AS0014 Week 16 Japan CSR Table 10.2.10.3.J）。

自己注射をした被験者及び自己注射をしなかった被験者共に、新たな若しくは想定外の安全性に関する懸念又は徴候は認められなかった。安全性の結果に関する詳細は M2.7.6-axSpA に示した。

6. 市販後データ

BKZ は 2021 年 8 月 20 日に欧州で最初に承認され、複数の国で承認されている。

PSUR では、6 ヵ月おきに承認された国の数及び市販後の BKZ 曝露量（臨床試験を除く）に関するデータを収集して解析を行い、最新の PSUR に情報を提示している。

有効性又は安全性、若しくはその両方に関連する知見は認められず、既承認の中等度～重度の尋常性乾癬の適応症での BKZ のベネフィット・リスクバランスは変わらず良好であった。

7. 付録

7.1 個別有害事象の経過の詳細の参照先

投与（PBO 又は実薬）に関わらず、本承認申請資料に含まれる個別有害事象の経過の概要を表 7-1 及び表 7-2 に示した。

表 7-1 個別有害事象の経過の詳細（承認申請時）

経過の詳細のカテゴリー	参照先
axSpA を対象とした臨床試験における死亡、中止に至った有害事象、重篤な有害事象、その他の注目すべき有害事象及び妊娠に関する個別有害事象の経過の詳細は各 CSR[a] [最終 CSR 又は Interim CSR (AS0010 試験及び AS0011 試験は Week 24 CSR)] に含まれている	AS0010 Week 24 CSR Narrative TOC AS0011 Week 24 CSR Narrative TOC AS0013 Narrative TOC
実施中の非盲検継続投与試験である AS0009 試験及び AS0014 試験における、ISS-axSpA データカットオフ時点の死亡、中止に至った有害事象、重篤な有害事象、その他の注目すべき有害事象及び妊娠[a]に関する個別有害事象の経過の詳細	AS0009 Narrative TOC (承認申請時) AS0014 Narrative TOC (承認申請時)
尋常性乾癬を適応症とした初回承認申請時に提出した axSpA を対象とした臨床試験の個別有害事象の経過の詳細 (最終 CSR に基づき作成)	AS0008 Narrative TOC

AE：有害事象、axSpA：体軸性脊椎関節炎、CV-CAC：心血管系事象判定委員会、LFT：肝機能検査値、SIB：自殺念慮及び自殺行為、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象、ULN：基準範囲上限値

a For events that were pre-specified as other safety topics of interest, or based upon regulatory request, clinical safety narratives are provided for the following:

- Deaths, premature termination AEs, serious TEAEs, and pregnancies
- Serious infections
- Neutropenia (for events meeting protocol withdrawal criteria (ie, Grade 3 and above [<1.0x10^9/L] at 2 consecutive visits)
- Anaphylaxis and serious hypersensitivity
- Suicidal ideation and behavior (for events adjudicated as SIB by the Neuropsychiatric Adjudication Committee)
- MACE (as adjudicated by the CV-CAC)
- Liver function test (LFT) changes/enzyme elevations (for events meeting the following protocol-defined withdrawal criteria for LFT elevations, including any Hy's Law cases):
  - ALT or AST ≥8xULN
  - ALT or AST persistent 5 to 8xULN
  - Hy's Law (defined as AST and/or ALT >3xULN; total bilirubin >2xULN and ALP <2xULN)
- Malignancies
  - Malignant or unspecified tumours (SMQ)
  - Malignant tumours (SMQ)
- IBD (as adjudicated by the IBD adjudication committee to be probable or definite IBD)

安全性更新データの要約

投与（PBO 又は実薬）に関わらず、本承認申請資料に含まれる、申請時データカットオフ以降に新規に発現又は情報が更新された個別有害事象の経過の詳細を表 7-2 に示した。

表 7-2 個別有害事象の経過の詳細（安全性更新データ）

経過の詳細のカテゴリー	参照先
申請時データカットオフ以降、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までに新規に発現又は情報が更新された個別有害事象の経過の詳細	AS0009 Narrative TOC (更新時) AS0014 Narrative TOC (更新時)
Safety Update-axSpA と共に提出する、axSpA を対象とした臨床試験の最終 CSR［データベースロック日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（AS0011 試験）及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（AS0010 試験）］に含まれる個別有害事象の経過の詳細	AS0010 Final CSR Narrative TOC AS0011 Final CSR Narrative TOC

axSpA：体軸性脊椎関節炎

非盲検継続投与試験の AS0009 試験及び AS0014 試験中に経過の詳細の作成基準に該当する有害事象を発現したすべての被験者は、経過の詳細に用いた被験者番号を有するが、ISS-axSpA の一覧での被験者番号は先行試験で割り付けられた番号を継続していた。例えば、AS0010-[redacted]（ISS-axSpA の一覧での被験者番号）は非盲検継続投与試験の AS0014 試験で有害事象を発現し、経過の詳細に用いた被験者番号は AS0014-[redacted] である。

7.2 元資料

本承認申請資料に含まれる ISS-axSpA のすべての図表及び一覧の確認のため、ISS-axSpA を参照先に設定した。本承認申請資料には含まれるが、本概要及び ISS-axSpA のいずれにおいても検討しなかった安全性に関する統合概要の図表及び一覧は ISS-axSpA Section 12.3 Table 12-4 に示した。

本承認申請資料には含まれるが、本概要で検討しなかった安全性更新データの図表及び一覧は Safety Update-axSpA Attachment 1 に示した。

7.3　各項に含まれない要約表

本剤の承認申請に際し、以下の表を添付する。

目次

(1) すべての有害事象

表 7.3-1　Week 12 までのすべての有害事象［AS0008 試験（SS）］.....155
表 7.3-2　全期間のすべての有害事象［AS0008 試験（SS）］.....160
表 7.3-3　二重盲検期間のすべての有害事象［AS0010 試験（SS）］.....178
表 7.3-4　日本人集団の二重盲検期間のすべての有害事象［AS0010 試験（SS）］.....184
表 7.3-5　全期間のすべての有害事象［AS0010 試験（SS）］.....185
表 7.3-6　日本人集団の全期間のすべての有害事象［AS0010 試験（SS）］.....196
表 7.3-7　二重盲検期間のすべての有害事象［AS0011 試験（SS）］.....198
表 7.3-8　日本人集団の二重盲検期間のすべての有害事象［AS0011 試験（SS）］.....206
表 7.3-9　全期間のすべての有害事象［AS0011 試験（SS）］.....207
表 7.3-10　日本人集団の全期間のすべての有害事象［AS0011 試験（SS）］.....220
表 7.3-11　日本人集団の全期間のすべての有害事象［AS0014 試験（SS）］.....221

(2) 重症度別の有害事象

表 7.3-12　Week 12 までの重症度別の有害事象［AS0008 試験（SS）］.....224
表 7.3-13　全期間の重症度別の有害事象［AS0008 試験（SS）］.....241
表 7.3-14　二重盲検期間の重症度別の有害事象［AS0010 試験（SS）］.....277
表 7.3-15　日本人集団の二重盲検期間の重症度別の有害事象［AS0010 試験（SS）］.....291
表 7.3-16　全期間の重症度別の有害事象［AS0010 試験（SS）］.....293
表 7.3-17　日本人集団の全期間の重症度別の有害事象［AS0010 試験（SS）］.....315
表 7.3-18　二重盲検期間の重症度別の有害事象［AS0011 試験（SS）］.....319
表 7.3-19　日本人集団の二重盲検期間の重症度別の有害事象［AS0011 試験（SS）］.....336
表 7.3-20　全期間の重症度別の有害事象［AS0011 試験（SS）］.....337
表 7.3-21　日本人集団の全期間の重症度別の有害事象［AS0011 試験（SS）］.....366
表 7.3-22　日本人集団の全期間の重症度別の有害事象［AS0014 試験（SS）］.....369

(3) 治験薬と関連ありと判断された有害事象

表 7.3-23　Week 12 までの治験薬と関連ありと判断された有害事象［AS0008 試験（SS）］.....375
表 7.3-24　全期間の治験薬と関連ありと判断された有害事象［AS0008 試験（SS）］.....377
表 7.3-25　二重盲検期間の治験薬と関連ありと判断された有害事象［AS0010 試験（SS）］.....381
表 7.3-26　日本人集団の二重盲検期間の治験薬と関連ありと判断された有害事象［AS0010 試験（SS）］.....382
表 7.3-27　全期間の治験薬と関連ありと判断された有害事象［AS0010 試験（SS）］.....383
表 7.3-28　日本人集団の全期間の治験薬と関連ありと判断された有害事象［AS0010 試験（SS）］.....385
表 7.3-29　二重盲検期間の治験薬と関連ありと判断された有害事象［AS0011 試験（SS）］.....385
表 7.3-30　日本人集団の二重盲検期間の治験薬と関連ありと判断された有害事象［AS0011 試験（SS）］.....388
表 7.3-31　全期間の治験薬と関連ありと判断された有害事象［AS0011 試験（SS）］.....388

表 7.3-32　日本人集団の全期間の治験薬と関連ありと判断された有害事象［AS0011 試験（SS）］.....392
表 7.3-33　日本人集団の全期間の治験薬と関連ありと判断された有害事象［AS0014 試験（SS）］.....393

（1） すべての有害事象

表 7.3-1 Week 12 までのすべての有害事象［AS0008 試験（SS）］

SOC PT	PBO 群 N=60	BKZ 16mg 群 N=61	BKZ 64mg 群 N=58	BKZ 160mg 群 N=63	BKZ 320mg 群 N=61
	n (%)				
すべての有害事象	26 (43.3)	26 (42.6)	17 (29.3)	20 (31.7)	29 (47.5)
血液およびリンパ系障害	0	1 (1.6)	1 (1.7)	1 (1.6)	0
貧血	0	1 (1.6)	1 (1.7)	0	0
血小板減少症	0	0	0	1 (1.6)	0
心臓障害	0	1 (1.6)	0	1 (1.6)	0
上室性不整脈	0	1 (1.6)	0	0	0
心停止	0	0	0	1 (1.6)	0
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (1.7)	0	0	0	0
皮質異形成	1 (1.7)	0	0	0	0
眼障害	1 (1.7)	1 (1.6)	0	0	2 (3.3)
眼瞼痙攣	0	0	0	0	1 (1.6)
ぶどう膜炎	1 (1.7)	0	0	0	0
眼瞼湿疹	0	1 (1.6)	0	0	0
眼瞼浮腫	0	0	0	0	1 (1.6)
胃腸障害	3 (5.0)	3 (4.9)	1 (1.7)	6 (9.5)	4 (6.6)
潰瘍性大腸炎	0	1 (1.6)	0	0	0
下痢	0	1 (1.6)	0	1 (1.6)	1 (1.6)
消化不良	1 (1.7)	0	0	1 (1.6)	0
腹痛	1 (1.7)	0	0	0	0
下腹部痛	0	0	0	1 (1.6)	0
上腹部痛	1 (1.7)	0	0	1 (1.6)	0
小腸炎	0	1 (1.6)	0	0	0
痔核	0	0	1 (1.7)	0	0
腸出血	0	0	1 (1.7)	0	0
悪心	0	0	0	1 (1.6)	0
嘔吐	1 (1.7)	0	1 (1.7)	0	0
食道炎	0	0	1 (1.7)	0	0
アフタ性潰瘍	0	0	0	0	1 (1.6)
口腔粘膜びらん	0	0	0	0	1 (1.6)
口内炎	0	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)

SOC PT	PBO 群 N=60	BKZ 16mg 群 N=61	BKZ 64mg 群 N=58	BKZ 160mg 群 N=63	BKZ 320mg 群 N=61
	n (%)				
舌痛	0	0	0	0	1 (1.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.7)	2 (3.3)	2 (3.4)	2 (3.2)	5 (8.2)
無力症	0	1 (1.6)	1 (1.7)	0	0
疲労	1 (1.7)	1 (1.6)	0	1 (1.6)	0
発熱	0	0	1 (1.7)	1 (1.6)	0
末梢腫脹	0	1 (1.6)	0	0	0
注射部位紅斑	0	0	0	0	1 (1.6)
注射部位疼痛	0	0	0	0	1 (1.6)
注射部位腫脹	0	0	0	0	1 (1.6)
粘膜充血	0	0	0	0	1 (1.6)
末梢性浮腫	0	0	0	0	1 (1.6)
胸痛	0	0	0	0	1 (1.6)
肝胆道系障害	0	1 (1.6)	1 (1.7)	1 (1.6)	0
肝機能異常	0	1 (1.6)	0	0	0
肝腫大	0	0	0	1 (1.6)	0
脂肪肝	0	0	1 (1.7)	0	0
感染症および寄生虫症	8 (13.3)	6 (9.8)	8 (13.8)	8 (12.7)	9 (14.8)
胃腸炎	0	1 (1.6)	0	1 (1.6)	0
口腔カンジダ症	0	0	0	0	3 (4.9)
歯膿瘍	0	0	1 (1.7)	0	0
歯感染	1 (1.7)	0	0	0	0
外耳炎	0	0	0	0	1 (1.6)
結膜炎	0	0	0	0	1 (1.6)
麦粒腫	0	1 (1.6)	0	0	0
皮膚真菌感染	0	1 (1.6)	1 (1.7)	0	0
口腔真菌感染	0	0	0	0	1 (1.6)
真菌性舌感染	0	0	1 (1.7)	0	0
帯状疱疹	0	1 (1.6)	0	0	0
口腔ヘルペス	0	0	1 (1.7)	0	0
術後創感染	1 (1.7)	0	0	0	0
気道感染	0	1 (1.6)	0	0	0
インフルエンザ	1 (1.7)	0	0	0	0
気管支炎	1 (1.7)	0	2 (3.4)	0	0
ロタウイルス感染	0	0	0	1 (1.6)	0
毛巣嚢胞	1 (1.7)	0	0	0	0
丹毒	1 (1.7)	0	0	0	0

SOC PT	PBO 群 N=60	BKZ 16mg 群 N=61	BKZ 64mg 群 N=58	BKZ 160mg 群 N=63	BKZ 320mg 群 N=61
	n (%)				
足部白癬	0	0	0	1 (1.6)	0
鼻咽頭炎	0	2 (3.3)	1 (1.7)	3 (4.8)	0
咽頭炎	0	0	0	2 (3.2)	1 (1.6)
鼻炎	0	0	1 (1.7)	0	0
副鼻腔炎	0	0	0	1 (1.6)	0
扁桃炎	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.6)
上気道感染	1 (1.7)	0	1 (1.7)	0	1 (1.6)
ウイルス性結膜炎	1 (1.7)	0	0	0	0
ウイルス性咽頭炎	0	0	0	0	1 (1.6)
傷害、中毒および処置合併症	3 (5.0)	2 (3.3)	1 (1.7)	1 (1.6)	0
足骨折	0	0	1 (1.7)	0	0
靭帯捻挫	2 (3.3)	0	0	1 (1.6)	0
処置によるめまい	1 (1.7)	0	0	0	0
損傷	1 (1.7)	0	0	0	0
挫傷	0	1 (1.6)	0	0	0
裂傷	0	1 (1.6)	0	0	0
臨床検査	2 (3.3)	6 (9.8)	3 (5.2)	0	4 (6.6)
血中ブドウ糖増加	0	1 (1.6)	0	0	0
血中コレステロール増加	0	0	1 (1.7)	0	0
心拍数不整	0	0	0	0	1 (1.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.6)	1 (1.7)	0	1 (1.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (1.7)	0	1 (1.6)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.7)	2 (3.3)	2 (3.4)	0	0
肝酵素上昇	1 (1.7)	2 (3.3)	1 (1.7)	0	0
尿中シュウ酸塩増加	0	0	0	0	1 (1.6)
血圧上昇	1 (1.7)	0	0	0	1 (1.6)
代謝および栄養障害	0	2 (3.3)	0	2 (3.2)	3 (4.9)
食欲亢進	0	0	0	1 (1.6)	0
高コレステロール血症	0	1 (1.6)	0	1 (1.6)	2 (3.3)
高カリウム血症	0	0	0	0	2 (3.3)
低カリウム血症	0	1 (1.6)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (3.3)	1 (1.6)	2 (3.4)	2 (3.2)	6 (9.8)
関節炎	0	0	1 (1.7)	0	0
骨炎	0	0	0	0	1 (1.6)
脊椎痛	0	1 (1.6)	0	1 (1.6)	0
骨端症	1 (1.7)	0	0	0	0

SOC PT	PBO 群 N=60	BKZ 16mg 群 N=61	BKZ 64mg 群 N=58	BKZ 160mg 群 N=63	BKZ 320mg 群 N=61
	n (%)				
関節痛	0	0	1 (1.7)	0	1 (1.6)
筋肉痛	1 (1.7)	0	0	0	0
筋攣縮	0	0	0	0	1 (1.6)
背部痛	0	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)
筋骨格痛	0	0	0	1 (1.6)	2 (3.3)
四肢痛	0	0	0	1 (1.6)	0
運動性低下	0	0	0	0	1 (1.6)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	1 (1.7)	1 (1.6)	0
大腸腺腫	0	0	1 (1.7)	0	0
皮膚乳頭腫	0	0	0	1 (1.6)	0
神経系障害	5 (8.3)	4 (6.6)	2 (3.4)	1 (1.6)	6 (9.8)
失神	0	1 (1.6)	0	0	2 (3.3)
頭痛	3 (5.0)	2 (3.3)	1 (1.7)	1 (1.6)	3 (4.9)
片頭痛	0	0	0	0	1 (1.6)
浮動性めまい	0	0	1 (1.7)	0	1 (1.6)
感覚鈍麻	0	0	0	0	1 (1.6)
不全単麻痺	1 (1.7)	0	0	0	0
末梢性ニューロパチー	1 (1.7)	0	0	0	0
味覚異常	0	1 (1.6)	0	0	0
精神障害	4 (6.7)	1 (1.6)	0	0	1 (1.6)
うつ病	2 (3.3)	1 (1.6)	0	0	0
睡眠障害	2 (3.3)	0	0	0	1 (1.6)
腎および尿路障害	0	1 (1.6)	1 (1.7)	0	0
腎結石症	0	1 (1.6)	0	0	0
腎仙痛	0	1 (1.6)	1 (1.7)	0	0
生殖系および乳房障害	0	1 (1.6)	0	0	0
女性化乳房	0	1 (1.6)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (5.0)	0	1 (1.7)	1 (1.6)	2 (3.3)
喘息	1 (1.7)	0	0	0	0
誤嚥性肺炎	0	0	0	1 (1.6)	0
鼻甲介肥大	1 (1.7)	0	0	0	0
発声障害	0	0	0	0	1 (1.6)
口腔咽頭痛	0	0	0	0	2 (3.3)
鼻漏	0	0	1 (1.7)	0	0
上気道の炎症	1 (1.7)	0	0	0	0

SOC PT	PBO 群 N=60	BKZ 16mg 群 N=61	BKZ 64mg 群 N=58	BKZ 160mg 群 N=63	BKZ 320mg 群 N=61
	n (%)				
皮膚および皮下組織障害	1 (1.7)	8 (13.1)	0	1 (1.6)	5 (8.2)
多汗症	0	1 (1.6)	0	0	0
寝汗	0	0	0	1 (1.6)	0
アトピー性皮膚炎	0	0	0	0	1 (1.6)
湿疹	0	3 (4.9)	0	0	2 (3.3)
脂漏性皮膚炎	0	0	0	0	1 (1.6)
紅斑	0	1 (1.6)	0	0	0
皮膚剥脱	0	0	0	0	1 (1.6)
扁平苔癬	0	1 (1.6)	0	0	0
膿疱性乾癬	0	1 (1.6)	0	0	0
発疹	1 (1.7)	1 (1.6)	0	0	0
血管障害	2 (3.3)	2 (3.3)	0	1 (1.6)	4 (6.6)
高血圧	2 (3.3)	2 (3.3)	0	1 (1.6)	4 (6.6)

BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: n=number of subjects reporting at least one TEAE within System Organ Class/Preferred Term.
Note: At Week 12, Placebo, BKZ 16mg and BKZ 64mg subjects were re-randomized to either BKZ 160mg or BKZ 320mg. Subjects randomized to BKZ 160mg and BKZ 320mg at Baseline were not rerandomized at Week 12 and remained on their original treatment.
Data source: AS0008 CSR Table 7.3.1

表 7.3-2　全期間のすべての有害事象［AS0008 試験（SS）］

SOC PT	BKZ 160mg 群 N=149 人年あたりのリスク曝露期間=114.21	BKZ 320mg 群 N=150 人年あたりのリスク曝露期間=119.62	全 BKZ 群 N=303 人年あたりのリスク曝露期間=261.33
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)		
すべての有害事象	103 (69.1) 168.73 (137.73, 204.64)	122 (81.3) 221.14 (183.65, 264.05)	235 (77.6) 186.19 (163.14, 211.58)
血液およびリンパ系障害	6 (4.0) 5.38 (1.97, 11.71)	3 (2.0) 2.54 (0.52, 7.42)	11 (3.6) 4.29 (2.14, 7.68)
貧血	2 (1.3) 1.77 (0.21, 6.38)	0	4 (1.3) 1.54 (0.42, 3.95)
単球増加症	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.88)	0	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.13)
白血球減少症	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.90)	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.69)	2 (0.7) 0.77 (0.09, 2.78)
リンパ球減少症	0	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.68)	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.14)
好中球減少症	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.89)	0	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.13)
脾腫	0	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.68)	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.14)
血小板減少症	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.91)	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.67)	2 (0.7) 0.77 (0.09, 2.78)
心臓障害	4 (2.7) 3.51 (0.96, 8.99)	4 (2.7) 3.37 (0.92, 8.63)	9 (3.0) 3.47 (1.59, 6.59)
右脚ブロック	0	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.67)	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.13)
動悸	0	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.69)	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.14)
急性心筋梗塞	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.88)	0	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.13)
心筋虚血	0	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.67)	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.13)
左室機能不全	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.88)	0	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.13)
徐脈	0	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.67)	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.13)

SOC PT	BKZ 160mg 群 N=149 人年あたりのリスク曝露期間=114.21	BKZ 320mg 群 N=150 人年あたりのリスク曝露期間=119.62	全 BKZ 群 N=303 人年あたりのリスク曝露期間=261.33
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)		
上室性不整脈	0	0	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.14)
洞性徐脈	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.88)	0	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.13)
心停止	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.88)	0	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.13)
心室細動	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.88)	0	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.13)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.69)	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.14)
先天性心臓疾患	0	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.69)	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.14)
耳および迷路障害	3 (2.0) 2.66 (0.55, 7.78)	5 (3.3) 4.26 (1.38, 9.94)	8 (2.6) 3.10 (1.34, 6.12)
耳垢栓塞	0	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.68)	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.13)
耳垢分泌過多	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.91)	0	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.14)
外耳の炎症	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.89)	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.68)	2 (0.7) 0.77 (0.09, 2.77)
聴力低下	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.91)	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.67)	2 (0.7) 0.77 (0.09, 2.77)
内耳障害	0	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.68)	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.13)
回転性めまい	0	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.69)	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.14)
中耳障害	0	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.69)	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.14)
中耳滲出液	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.91)	0	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.14)
鼓膜穿孔	0	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.68)	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.13)
内分泌障害	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.90)	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.67)	2 (0.7) 0.77 (0.09, 2.77)

SOC PT	BKZ 160mg 群 N=149 人年あたりのリスク曝露期間=114.21	BKZ 320mg 群 N=150 人年あたりのリスク曝露期間=119.62	全 BKZ 群 N=303 人年あたりのリスク曝露期間=261.33
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)		
甲状腺腫瘤	0	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.67)	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.13)
甲状腺機能低下症	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.90)	0	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.14)
眼障害	3 (2.0) 2.65 (0.55, 7.75)	6 (4.0) 5.14 (1.88, 11.18)	10 (3.3) 3.89 (1.87, 7.16)
眼瞼痙攣	0	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.70)	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.14)
ぶどう膜炎	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.89)	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.67)	2 (0.7) 0.77 (0.09, 2.77)
眼瞼炎	0	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.69)	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.14)
眼瞼湿疹	0	0	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.14)
眼瞼浮腫	0	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.69)	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.14)
視力低下	0	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.68)	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.13)
近視	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.89)	0	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.13)
上強膜炎	0	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.68)	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.13)
視力障害	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.90)	0	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.14)
胃腸障害	29 (19.5) 28.64 (19.18, 41.14)	23 (15.3) 21.16 (13.41, 31.75)	56 (18.5) 23.86 (18.03, 30.99)
急性膵炎	0	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.69)	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.14)
裂肛	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.90)	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.69)	2 (0.7) 0.77 (0.09, 2.78)
大腸ポリープ	0	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.68)	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.13)
潰瘍性大腸炎	0	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.69)	2 (0.7) 0.77 (0.09, 2.78)

SOC PT	BKZ 160mg 群 N=149 人年あたりのリスク曝露期間=114.21	BKZ 320mg 群 N=150 人年あたりのリスク曝露期間=119.62	全 BKZ 群 N=303 人年あたりのリスク曝露期間=261.33
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)		
クローン病	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.89)	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.67)	2 (0.7) 0.77 (0.09, 2.77)
齲歯	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.88)	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.67)	2 (0.7) 0.77 (0.09, 2.77)
転位歯	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.89)	0	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.14)
歯痛	2 (1.3) 1.76 (0.21, 6.36)	0	2 (0.7) 0.77 (0.09, 2.77)
下痢	2 (1.3) 1.77 (0.21, 6.40)	2 (1.3) 1.69 (0.21, 6.12)	5 (1.7) 1.94 (0.63, 4.52)
消化不良	2 (1.3) 1.77 (0.21, 6.41)	0	2 (0.7) 0.77 (0.09, 2.78)
胃炎	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.90)	0	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.14)
腹痛	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.90)	2 (1.3) 1.68 (0.20, 6.08)	3 (1.0) 1.15 (0.24, 3.37)
下腹部痛	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.89)	0	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.13)
上腹部痛	2 (1.3) 1.77 (0.21, 6.38)	0	2 (0.7) 0.77 (0.09, 2.78)
便秘	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.90)	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.67)	2 (0.7) 0.77 (0.09, 2.77)
胃食道逆流性疾患	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.89)	0	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.13)
胃排出不全	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.90)	0	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.14)
小腸炎	0	0	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.14)
食道不快感	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.89)	0	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.13)
痔核	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.88)	0	2 (0.7) 0.77 (0.09, 2.77)
腸出血	0	0	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.13)

SOC PT	BKZ 160mg 群 N=149 人年あたりのリスク曝露期間=114.21	BKZ 320mg 群 N=150 人年あたりのリスク曝露期間=119.62	全 BKZ 群 N=303 人年あたりのリスク曝露期間=261.33
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)		
悪心	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.92)	3 (2.0) 2.53 (0.52, 7.39)	4 (1.3) 1.54 (0.42, 3.95)
嘔吐	0	0	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.13)
血便排泄	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.90)	0	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.14)
食道炎	0	0	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.13)
口内乾燥	0	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.69)	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.14)
口腔内痛	2 (1.3) 1.76 (0.21, 6.37)	0	2 (0.7) 0.77 (0.09, 2.77)
口の錯感覚	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.89)	0	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.13)
口腔内不快感	0	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.69)	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.14)
アフタ性潰瘍	3 (2.0) 2.65 (0.55, 7.76)	4 (2.7) 3.40 (0.93, 8.71)	7 (2.3) 2.71 (1.09, 5.58)
口腔粘膜びらん	0	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.71)	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.14)
口内炎	2 (1.3) 1.78 (0.22, 6.42)	3 (2.0) 2.54 (0.52, 7.42)	5 (1.7) 1.93 (0.63, 4.51)
舌炎	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.90)	2 (1.3) 1.69 (0.20, 6.09)	3 (1.0) 1.15 (0.24, 3.37)
ひだ舌	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.90)	0	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.14)
舌潰瘍	0	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.68)	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.14)
舌痛	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.89)	3 (2.0) 2.55 (0.53, 7.46)	4 (1.3) 1.54 (0.42, 3.95)
舌苔	4 (2.7) 3.54 (0.96, 9.05)	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.69)	5 (1.7) 1.93 (0.63, 4.49)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (3.4) 4.50 (1.46, 10.49)	12 (8.0) 10.66 (5.51, 18.62)	21 (6.9) 8.47 (5.25, 12.95)

SOC PT	BKZ 160mg 群 N=149 人年あたりのリスク曝露期間=114.21	BKZ 320mg 群 N=150 人年あたりのリスク曝露期間=119.62	全 BKZ 群 N=303 人年あたりのリスク曝露期間=261.33
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)		
無力症	0	0	2 (0.7) 0.77 (0.09, 2.78)
疲労	3 (2.0) 2.67 (0.55, 7.81)	2 (1.3) 1.69 (0.20, 6.09)	6 (2.0) 2.33 (0.85, 5.07)
発熱	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.91)	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.67)	3 (1.0) 1.16 (0.24, 3.38)
末梢腫脹	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.89)	2 (1.3) 1.69 (0.20, 6.11)	4 (1.3) 1.54 (0.42, 3.95)
治癒不良	0	2 (1.3) 1.68 (0.20, 6.08)	2 (0.7) 0.77 (0.09, 2.77)
注射部位紅斑	0	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.70)	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.14)
注射部位疼痛	0	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.70)	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.14)
注射部位反応	0	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.69)	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.14)
注射部位腫脹	0	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.70)	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.14)
粘膜充血	0	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.70)	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.14)
末梢性浮腫	0	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.70)	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.14)
胸痛	0	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.70)	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.14)
肝胆道系障害	5 (3.4) 4.48 (1.45, 10.45)	2 (1.3) 1.69 (0.20, 6.11)	9 (3.0) 3.52 (1.61, 6.67)
胆石症	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.90)	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.69)	2 (0.7) 0.77 (0.09, 2.78)
高ビリルビン血症	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.90)	0	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.14)
過形成性胆嚢症	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.88)	0	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.13)
肝機能異常	0	0	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.14)

SOC PT	BKZ 160mg 群 N=149 人年あたりのリスク曝露期間=114.21	BKZ 320mg 群 N=150 人年あたりのリスク曝露期間=119.62	全 BKZ 群 N=303 人年あたりのリスク曝露期間=261.33
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)		
高トランスアミナーゼ血症	0	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.69)	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.14)
肝腫大	2 (1.3) 1.77 (0.21, 6.38)	0	2 (0.7) 0.77 (0.09, 2.77)
脂肪肝	3 (2.0) 2.65 (0.55, 7.76)	0	4 (1.3) 1.54 (0.42, 3.95)
非アルコール性脂肪肝	0	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.68)	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.14)
免疫系障害	0	2 (1.3) 1.69 (0.20, 6.10)	2 (0.7) 0.77 (0.09, 2.77)
節足動物咬傷アレルギー	0	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.69)	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.14)
化学物質アレルギー	0	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.68)	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.13)
感染症および寄生虫症	71 (47.7) 86.53 (67.58, 109.14)	82 (54.7) 98.48 (78.32, 122.23)	158 (52.1) 84.70 (72.00, 98.98)
胃腸炎	2 (1.3) 1.77 (0.21, 6.40)	0	3 (1.0) 1.16 (0.24, 3.39)
感染性滑液包炎	0	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.68)	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.14)
ライム病	0	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.68)	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.13)
口腔カンジダ症	8 (5.4) 7.21 (3.11, 14.20)	8 (5.3) 6.98 (3.02, 13.76)	16 (5.3) 6.32 (3.61, 10.26)
皮膚カンジダ	0	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.67)	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.13)
外陰部腟カンジダ症	2 (1.3) 1.77 (0.21, 6.38)	0	2 (0.7) 0.77 (0.09, 2.78)
クラミジア感染	0	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.69)	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.14)
口角口唇炎	0	3 (2.0) 2.54 (0.52, 7.41)	3 (1.0) 1.15 (0.24, 3.37)
歯肉膿瘍	0	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.68)	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.13)

SOC PT	BKZ 160mg 群 N=149 人年あたりのリスク曝露期間=114.21	BKZ 320mg 群 N=150 人年あたりのリスク曝露期間=119.62	全 BKZ 群 N=303 人年あたりのリスク曝露期間=261.33
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)		
歯肉炎	2 (1.3) 1.77 (0.21, 6.39)	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.68)	3 (1.0) 1.15 (0.24, 3.37)
口腔感染	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.90)	0	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.14)
歯髄炎	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.88)	3 (2.0) 2.54 (0.52, 7.42)	4 (1.3) 1.54 (0.42, 3.94)
歯膿瘍	0	0	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.14)
耳感染	0	3 (2.0) 2.54 (0.52, 7.43)	3 (1.0) 1.15 (0.24, 3.37)
外耳炎	0	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.70)	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.14)
結膜炎	3 (2.0) 2.66 (0.55, 7.77)	7 (4.7) 6.00 (2.41, 12.36)	10 (3.3) 3.89 (1.86, 7.15)
麦粒腫	2 (1.3) 1.77 (0.21, 6.38)	2 (1.3) 1.68 (0.20, 6.08)	4 (1.3) 1.54 (0.42, 3.95)
腟感染	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.89)	0	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.13)
真菌性耳感染	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.88)	0	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.13)
皮膚真菌感染	0	5 (3.3) 4.24 (1.38, 9.89)	7 (2.3) 2.71 (1.09, 5.57)
口腔真菌感染	8 (5.4) 7.16 (3.09, 14.10)	6 (4.0) 5.12 (1.88, 11.14)	14 (4.6) 5.45 (2.98, 9.15)
真菌性舌感染	0	3 (2.0) 2.54 (0.52, 7.41)	3 (1.0) 1.15 (0.24, 3.37)
外陰腟真菌感染	0	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.68)	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.13)
ヘリコバクター性胃炎	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.90)	0	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.14)
単純ヘルペス	0	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.68)	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.14)
帯状疱疹	0	0	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.13)

SOC PT	BKZ 160mg 群 N=149 人年あたりのリスク曝露期間=114.21	BKZ 320mg 群 N=150 人年あたりのリスク曝露期間=119.62	全 BKZ 群 N=303 人年あたりのリスク曝露期間=261.33
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)		
口腔ヘルペス	3 (2.0) 2.67 (0.55, 7.81)	2 (1.3) 1.68 (0.20, 6.09)	6 (2.0) 2.33 (0.85, 5.06)
四肢膿瘍	2 (1.3) 1.76 (0.21, 6.35)	0	2 (0.7) 0.77 (0.09, 2.77)
気道感染	4 (2.7) 3.56 (0.97, 9.12)	6 (4.0) 5.09 (1.87, 11.09)	11 (3.6) 4.27 (2.13, 7.65)
インフルエンザ	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.89)	0	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.13)
気管支炎	4 (2.7) 3.55 (0.97, 9.08)	12 (8.0) 10.41 (5.38, 18.18)	18 (5.9) 7.08 (4.20, 11.19)
肺炎	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.89)	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.67)	2 (0.7) 0.77 (0.09, 2.77)
ロタウイルス感染	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.91)	0	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.14)
毛包炎	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.90)	0	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.14)
感染性皮膚嚢腫	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.90)	0	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.14)
毛巣嚢胞	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.90)	0	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.14)
皮下組織膿瘍	0	2 (1.3) 1.69 (0.20, 6.09)	2 (0.7) 0.77 (0.09, 2.77)
丹毒	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.89)	0	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.13)
レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.90)	0	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.14)
レンサ球菌性扁桃炎	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.89)	0	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.13)
足部白癬	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.91)	2 (1.3) 1.68 (0.20, 6.07)	3 (1.0) 1.15 (0.24, 3.37)
潜伏結核	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.88)	2 (1.3) 1.68 (0.20, 6.07)	3 (1.0) 1.15 (0.24, 3.36)
急性副鼻腔炎	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.88)	0	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.13)

SOC PT	BKZ 160mg 群 N=149 人年あたりのリスク曝露期間=114.21	BKZ 320mg 群 N=150 人年あたりのリスク曝露期間=119.62	全 BKZ 群 N=303 人年あたりのリスク曝露期間=261.33
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)		
鼻咽頭炎	13 (8.7) 12.03 (6.41, 20.58)	19 (12.7) 16.63 (10.02, 25.98)	34 (11.2) 13.70 (9.49, 19.15)
咽頭炎	11 (7.4) 10.02 (5.00, 17.92)	7 (4.7) 6.07 (2.44, 12.51)	18 (5.9) 7.12 (4.22, 11.25)
鼻炎	7 (4.7) 6.26 (2.52, 12.89)	6 (4.0) 5.13 (1.88, 11.17)	14 (4.6) 5.47 (2.99, 9.19)
副鼻腔炎	3 (2.0) 2.66 (0.55, 7.77)	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.68)	4 (1.3) 1.54 (0.42, 3.95)
扁桃炎	4 (2.7) 3.56 (0.97, 9.12)	3 (2.0) 2.54 (0.52, 7.41)	8 (2.6) 3.11 (1.34, 6.12)
気管炎	0	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.69)	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.14)
上気道感染	5 (3.4) 4.45 (1.44, 10.38)	11 (7.3) 9.54 (4.76, 17.06)	17 (5.6) 6.67 (3.89, 10.68)
膀胱炎	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.89)	0	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.13)
尿路感染	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.89)	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.67)	2 (0.7) 0.77 (0.09, 2.77)
ウイルス性気道感染	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.89)	3 (2.0) 2.53 (0.52, 7.38)	4 (1.3) 1.54 (0.42, 3.93)
ウイルス感染	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.89)	0	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.13)
ウイルス性咽頭炎	0	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.70)	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.14)
ウイルス性鼻炎	0	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.69)	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.14)
ウイルス性上気道感染	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.89)	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.68)	2 (0.7) 0.77 (0.09, 2.77)
傷害、中毒および処置合併症	7 (4.7) 6.31 (2.54, 13.01)	4 (2.7) 3.40 (0.93, 8.70)	14 (4.6) 5.50 (3.01, 9.23)
滑膜断裂	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.90)	0	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.14)
眼内異物	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.90)	0	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.14)

SOC PT	BKZ 160mg 群 N=149 人年あたりのリスク曝露期間=114.21	BKZ 320mg 群 N=150 人年あたりのリスク曝露期間=119.62	全 BKZ 群 N=303 人年あたりのリスク曝露期間=261.33
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)		
足骨折	0	0	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.14)
靭帯捻挫	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.92)	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.69)	2 (0.7) 0.77 (0.09, 2.78)
創傷	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.89)	0	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.13)
術後創合併症	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.90)	0	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.14)
処置による疼痛	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.88)	0	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.13)
四肢損傷	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.89)	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.69)	2 (0.7) 0.77 (0.09, 2.77)
挫傷	0	0	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.13)
裂傷	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.90)	2 (1.3) 1.68 (0.20, 6.09)	4 (1.3) 1.54 (0.42, 3.95)
臨床検査	14 (9.4) 13.00 (7.11, 21.81)	19 (12.7) 17.03 (10.26, 26.60)	41 (13.5) 17.09 (12.26, 23.18)
血中ブドウ糖増加	0	0	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.14)
血中コレステロール増加	2 (1.3) 1.77 (0.21, 6.39)	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.69)	4 (1.3) 1.55 (0.42, 3.96)
心拍数不整	0	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.70)	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.14)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (3.4) 4.50 (1.46, 10.51)	6 (4.0) 5.11 (1.88, 11.13)	13 (4.3) 5.11 (2.72, 8.74)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (2.0) 2.66 (0.55, 7.78)	5 (3.3) 4.26 (1.38, 9.94)	9 (3.0) 3.50 (1.60, 6.65)
血中ビリルビン増加	2 (1.3) 1.77 (0.21, 6.38)	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.68)	3 (1.0) 1.15 (0.24, 3.37)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	6 (4.0) 5.40 (1.98, 11.76)	4 (2.7) 3.38 (0.92, 8.65)	13 (4.3) 5.10 (2.72, 8.73)
肝酵素上昇	0	3 (2.0) 2.53 (0.52, 7.40)	6 (2.0) 2.33 (0.85, 5.07)

SOC PT	BKZ 160mg 群 N=149 人年あたりのリスク曝露期間=114.21	BKZ 320mg 群 N=150 人年あたりのリスク曝露期間=119.62	全 BKZ 群 N=303 人年あたりのリスク曝露期間=261.33
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)		
肝機能検査値上昇	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.88)	0	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.13)
結核菌群検査陽性	2 (1.3) 1.76 (0.21, 6.34)	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.67)	3 (1.0) 1.15 (0.24, 3.36)
血小板数減少	0	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.68)	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.13)
神経心理学的検査異常	0	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.68)	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.13)
糸球体濾過率減少	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.89)	0	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.13)
尿中血陽性	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.90)	0	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.14)
尿中シュウ酸塩増加	0	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.70)	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.14)
血圧上昇	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.90)	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.70)	2 (0.7) 0.77 (0.09, 2.78)
B 型肝炎コア抗体陽性	0	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.68)	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.13)
代謝および栄養障害	9 (6.0) 8.22 (3.76, 15.60)	9 (6.0) 7.82 (3.58, 14.85)	18 (5.9) 7.16 (4.24, 11.32)
食欲亢進	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.92)	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.67)	2 (0.7) 0.77 (0.09, 2.78)
2 型糖尿病	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.88)	0	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.13)
高尿酸血症	0	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.67)	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.13)
高コレステロール血症	6 (4.0) 5.40 (1.98, 11.76)	6 (4.0) 5.18 (1.90, 11.27)	12 (4.0) 4.72 (2.44, 8.25)
高カリウム血症	0	2 (1.3) 1.70 (0.21, 6.13)	2 (0.7) 0.77 (0.09, 2.78)
低カリウム血症	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.90)	0	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.14)
筋骨格系および結合組織障害	17 (11.4) 16.07 (9.36, 25.74)	24 (16.0) 22.21 (14.23, 33.05)	43 (14.2) 17.89 (12.95, 24.10)

SOC PT	BKZ 160mg 群 N=149 人年あたりのリスク曝露期間=114.21	BKZ 320mg 群 N=150 人年あたりのリスク曝露期間=119.62	全 BKZ 群 N=303 人年あたりのリスク曝露期間=261.33
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)		
関節炎	2 (1.3) 1.76 (0.21, 6.36)	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.69)	3 (1.0) 1.15 (0.24, 3.37)
骨炎	0	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.69)	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.14)
脊椎痛	5 (3.4) 4.51 (1.46, 10.51)	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.68)	7 (2.3) 2.72 (1.09, 5.60)
シェーグレン症候群	0	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.68)	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.13)
関節痛	2 (1.3) 1.77 (0.21, 6.40)	5 (3.3) 4.29 (1.39, 10.02)	8 (2.6) 3.12 (1.35, 6.15)
関節摩擦音	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.90)	0	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.14)
関節腫脹	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.90)	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.69)	2 (0.7) 0.77 (0.09, 2.77)
骨粗鬆症	0	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.69)	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.14)
筋痙縮	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.90)	0	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.14)
筋攣縮	0	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.70)	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.14)
背部痛	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.92)	2 (1.3) 1.69 (0.20, 6.10)	3 (1.0) 1.16 (0.24, 3.38)
筋骨格系胸痛	0	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.67)	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.13)
筋骨格痛	2 (1.3) 1.77 (0.21, 6.38)	3 (2.0) 2.55 (0.53, 7.46)	5 (1.7) 1.93 (0.63, 4.51)
頚部痛	0	2 (1.3) 1.68 (0.20, 6.08)	2 (0.7) 0.77 (0.09, 2.77)
四肢痛	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.89)	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.67)	2 (0.7) 0.77 (0.09, 2.77)
運動性低下	0	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.70)	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.14)
筋拘縮	0	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.67)	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.13)

SOC PT	BKZ 160mg 群 N=149 人年あたりのリスク曝露期間=114.21	BKZ 320mg 群 N=150 人年あたりのリスク曝露期間=119.62	全 BKZ 群 N=303 人年あたりのリスク曝露期間=261.33
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)		
変形性関節症	0	2 (1.3) 1.68 (0.20, 6.08)	2 (0.7) 0.77 (0.09, 2.77)
変形性脊椎症	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.91)	0	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.14)
強直性脊椎炎	4 (2.7) 3.55 (0.97, 9.10)	0	4 (1.3) 1.54 (0.42, 3.94)
軸性脊椎関節炎	0	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.67)	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.13)
滑膜炎	0	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.69)	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.14)
腱付着部症	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.91)	0	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.14)
腱鞘炎	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.89)	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.69)	2 (0.7) 0.77 (0.09, 2.77)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.91)	3 (2.0) 2.53 (0.52, 7.38)	5 (1.7) 1.93 (0.63, 4.49)
副腎腺腫	0	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.67)	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.13)
真珠腫	0	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.68)	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.14)
大腸腺腫	0	0	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.13)
メラノサイト性母斑	0	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.67)	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.13)
皮膚乳頭腫	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.91)	0	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.14)
神経系障害	10 (6.7) 9.13 (4.38, 16.78)	12 (8.0) 10.70 (5.53, 18.70)	28 (9.2) 11.44 (7.60, 16.53)
失神	0	2 (1.3) 1.70 (0.21, 6.14)	3 (1.0) 1.16 (0.24, 3.39)
頭痛	6 (4.0) 5.43 (1.99, 11.81)	4 (2.7) 3.42 (0.93, 8.77)	13 (4.3) 5.13 (2.73, 8.78)
坐骨神経痛	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.89)	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.67)	2 (0.7) 0.77 (0.09, 2.77)

SOC PT	BKZ 160mg 群 N=149 人年あたりのリスク曝露期間=114.21	BKZ 320mg 群 N=150 人年あたりのリスク曝露期間=119.62	全 BKZ 群 N=303 人年あたりのリスク曝露期間=261.33
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)		
片頭痛	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.88)	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.70)	2 (0.7) 0.77 (0.09, 2.77)
手根管症候群	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.89)	0	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.13)
浮動性めまい	0	4 (2.7) 3.42 (0.93, 8.77)	5 (1.7) 1.94 (0.63, 4.52)
感覚鈍麻	0	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.70)	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.14)
味覚異常	2 (1.3) 1.77 (0.21, 6.39)	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.67)	4 (1.3) 1.54 (0.42, 3.95)
精神障害	0	4 (2.7) 3.40 (0.93, 8.71)	5 (1.7) 1.93 (0.63, 4.51)
不安	0	2 (1.3) 1.68 (0.20, 6.08)	2 (0.7) 0.77 (0.09, 2.77)
うつ病	0	0	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.14)
リビドー減退	0	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.68)	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.13)
睡眠障害	0	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.70)	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.14)
腎および尿路障害	4 (2.7) 3.55 (0.97, 9.08)	2 (1.3) 1.69 (0.20, 6.09)	8 (2.6) 3.10 (1.34, 6.11)
頻尿	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.89)	0	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.14)
尿路の炎症	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.89)	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.67)	2 (0.7) 0.77 (0.09, 2.77)
腎損傷	0	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.69)	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.14)
腎結石症	2 (1.3) 1.76 (0.21, 6.36)	0	3 (1.0) 1.15 (0.24, 3.37)
腎嚢胞	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.88)	0	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.13)
血尿	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.89)	0	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.13)

SOC PT	BKZ 160mg 群 N=149 人年あたりのリスク曝露期間=114.21	BKZ 320mg 群 N=150 人年あたりのリスク曝露期間=119.62	全 BKZ 群 N=303 人年あたりのリスク曝露期間=261.33
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)		
腎仙痛	0	0	2 (0.7) 0.77 (0.09, 2.78)
生殖系および乳房障害	0	0	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.14)
女性化乳房	0	0	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.14)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (6.0) 8.09 (3.70, 15.36)	10 (6.7) 8.74 (4.19, 16.07)	20 (6.6) 7.92 (4.84, 12.23)
睡眠時無呼吸症候群	0	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.68)	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.13)
咳嗽	2 (1.3) 1.76 (0.21, 6.37)	2 (1.3) 1.69 (0.20, 6.11)	4 (1.3) 1.54 (0.42, 3.95)
誤嚥性肺炎	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.88)	0	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.13)
アレルギー性鼻炎	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.89)	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.70)	2 (0.7) 0.77 (0.09, 2.78)
鼻出血	0	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.67)	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.13)
肺石灰化	0	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.67)	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.13)
呼吸障害	0	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.68)	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.13)
カタル	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.88)	0	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.13)
発声障害	0	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.70)	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.14)
口腔咽頭痛	3 (2.0) 2.66 (0.55, 7.76)	4 (2.7) 3.42 (0.93, 8.75)	7 (2.3) 2.72 (1.09, 5.60)
鼻漏	0	0	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.14)
上気道の炎症	2 (1.3) 1.76 (0.21, 6.37)	0	2 (0.7) 0.77 (0.09, 2.77)
皮膚および皮下組織障害	17 (11.4) 15.64 (9.11, 25.05)	22 (14.7) 20.36 (12.76, 30.82)	46 (15.2) 19.21 (14.06, 25.62)

SOC PT	BKZ 160mg 群 N=149 人年あたりのリスク曝露期間=114.21	BKZ 320mg 群 N=150 人年あたりのリスク曝露期間=119.62	全 BKZ 群 N=303 人年あたりのリスク曝露期間=261.33
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)		
ざ瘡	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.90)	0	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.14)
脱毛症	0	2 (1.3) 1.70 (0.21, 6.12)	2 (0.7) 0.77 (0.09, 2.78)
多汗症	3 (2.0) 2.67 (0.55, 7.80)	0	4 (1.3) 1.54 (0.42, 3.95)
寝汗	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.92)	0	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.14)
皮膚障害	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.91)	0	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.14)
皮膚炎	2 (1.3) 1.76 (0.21, 6.35)	2 (1.3) 1.69 (0.20, 6.09)	4 (1.3) 1.54 (0.42, 3.94)
アトピー性皮膚炎	0	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.70)	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.14)
湿疹	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.89)	4 (2.7) 3.42 (0.93, 8.75)	8 (2.6) 3.12 (1.35, 6.15)
手皮膚炎	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.89)	0	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.13)
脂漏性皮膚炎	0	2 (1.3) 1.69 (0.20, 6.10)	2 (0.7) 0.77 (0.09, 2.78)
皮膚刺激	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.88)	0	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.13)
紅斑	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.88)	2 (1.3) 1.68 (0.20, 6.07)	4 (1.3) 1.54 (0.42, 3.94)
皮膚剥脱	0	2 (1.3) 1.69 (0.21, 6.12)	2 (0.7) 0.77 (0.09, 2.78)
扁平苔癬	0	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.68)	2 (0.7) 0.77 (0.09, 2.77)
そう痒症	0	2 (1.3) 1.69 (0.20, 6.09)	2 (0.7) 0.77 (0.09, 2.77)
乾癬様皮膚炎	0	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.69)	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.14)
膿疱性乾癬	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.88)	0	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.14)

SOC PT	BKZ 160mg 群 N=149 人年あたりのリスク曝露期間=114.21	BKZ 320mg 群 N=150 人年あたりのリスク曝露期間=119.62	全 BKZ 群 N=303 人年あたりのリスク曝露期間=261.33
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)		
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.88)	0	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.13)
発疹	3 (2.0) 2.63 (0.54, 7.69)	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.69)	5 (1.7) 1.92 (0.62, 4.49)
全身性皮疹	0	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.68)	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.13)
斑状丘疹状皮疹	0	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.68)	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.14)
酒さ	0	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.69)	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.14)
皮膚潰瘍	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.90)	0	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.14)
外科および内科処置	0	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.70)	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.14)
抜歯	0	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.70)	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.14)
血管障害	5 (3.4) 4.46 (1.45, 10.42)	7 (4.7) 6.09 (2.45, 12.55)	13 (4.3) 5.13 (2.73, 8.78)
大動脈硬化症	0	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.67)	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.13)
リンパ浮腫	1 (0.7) 0.88 (0.02, 4.89)	0	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.13)
潮紅	0	1 (0.7) 0.84 (0.02, 4.67)	1 (0.3) 0.38 (0.01, 2.13)
高血圧	4 (2.7) 3.56 (0.97, 9.12)	5 (3.3) 4.34 (1.41, 10.12)	10 (3.3) 3.94 (1.89, 7.25)

BKZ：ビメキズマブ、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: Subjects are summarized according to treatment received at TEAE onset.
Note: n=number of subjects reporting at least one TEAE within System Organ Class/Preferred Term
Note: At Week 12, Placebo, BKZ 16mg and BKZ 64mg subjects were re-randomized to either BKZ 160mg or BKZ 320mg. Subjects randomized to BKZ 160mg and BKZ 320mg at Baseline were not rerandomized at Week 12 and remained on their original treatment.
Data source: AS0008 CSR Table 4.2.2, Table 7.3.2

表 7.3-3 二重盲検期間のすべての有害事象［AS0010 試験（SS）］

SOC PT	PBO 群 N=126 100 人年=0.38	BKZ 160mg Q4W 群 N=128 100 人年=0.40
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)	
すべての有害事象	71 (56.3) 277.59 (216.8, 350.1)	80 (62.5) 338.00 (268.0, 420.7)
血液およびリンパ系障害	4 (3.2) 10.64 (2.9, 27.2)	4 (3.1) 10.09 (2.7, 25.8)
貧血	3 (2.4) 7.98 (1.6, 23.3)	0
白血球減少症	0	1 (0.8) 2.48 (0.1, 13.8)
リンパ節症	1 (0.8) 2.62 (0.1, 14.6)	0
好中球減少症	0	1 (0.8) 2.49 (0.1, 13.9)
血小板減少症	0	2 (1.6) 5.00 (0.6, 18.1)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	1 (0.8) 2.49 (0.1, 13.8)
魚鱗癬	0	1 (0.8) 2.49 (0.1, 13.8)
耳および迷路障害	0	1 (0.8) 2.49 (0.1, 13.9)
難聴	0	1 (0.8) 2.49 (0.1, 13.9)
鼓膜穿孔	0	1 (0.8) 2.48 (0.1, 13.8)
眼障害	8 (6.3) 21.33 (9.2, 42.0)	3 (2.3) 7.52 (1.6, 22.0)
角膜炎	1 (0.8) 2.63 (0.1, 14.6)	0
虹彩毛様体炎	2 (1.6) 5.26 (0.6, 19.0)	1 (0.8) 2.49 (0.1, 13.9)
ぶどう膜炎	4 (3.2) 10.59 (2.9, 27.1)	1 (0.8) 2.49 (0.1, 13.9)
眼痛	0	1 (0.8) 2.48 (0.1, 13.8)
上強膜炎	1 (0.8) 2.64 (0.1, 14.7)	0
胃腸障害	16 (12.7) 45.09 (25.8, 73.2)	12 (9.4) 31.58 (16.3, 55.2)
潰瘍性大腸炎	1 (0.8) 2.63 (0.1, 14.7)	0
歯痛	1 (0.8) 2.63 (0.1, 14.6)	1 (0.8) 2.48 (0.1, 13.8)
下痢	2 (1.6) 5.29 (0.6, 19.1)	3 (2.3) 7.56 (1.6, 22.1)
憩室	1 (0.8) 2.62 (0.1, 14.6)	0
消化不良	0	2 (1.6) 4.99 (0.6, 18.0)
鼓腸	1 (0.8) 2.65 (0.1, 14.7)	0
胃炎	1 (0.8) 2.64 (0.1, 14.7)	0
腹痛	1 (0.8) 2.64 (0.1, 14.7)	0
上腹部痛	3 (2.4) 8.03 (1.7, 23.5)	0
便秘	0	1 (0.8) 2.49 (0.1, 13.9)
胃障害	0	1 (0.8) 2.48 (0.1, 13.8)

SOC PT	PBO 群 N=126 100 人年=0.38	BKZ 160mg Q4W 群 N=128 100 人年=0.40
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)	
小腸炎	1 (0.8) 2.63 (0.1, 14.6)	0
腹部不快感	0	1 (0.8) 2.50 (0.1, 13.9)
痔核	2 (1.6) 5.29 (0.6, 19.1)	0
悪心	3 (2.4) 7.92 (1.6, 23.1)	2 (1.6) 5.03 (0.6, 18.2)
膵脂肪変性	0	1 (0.8) 2.49 (0.1, 13.9)
腹部癒着	1 (0.8) 2.63 (0.1, 14.7)	0
地図状舌	1 (0.8) 2.64 (0.1, 14.7)	0
舌苔	0	1 (0.8) 2.48 (0.1, 13.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (4.8) 16.22 (6.0, 35.3)	8 (6.3) 20.79 (9.0, 41.0)
疲労	1 (0.8) 2.62 (0.1, 14.6)	3 (2.3) 7.58 (1.6, 22.2)
医療機器関連損傷	0	1 (0.8) 2.48 (0.1, 13.8)
発熱	1 (0.8) 2.63 (0.1, 14.6)	1 (0.8) 2.50 (0.1, 13.9)
注射部位疼痛	2 (1.6) 5.30 (0.6, 19.1)	2 (1.6) 5.02 (0.6, 18.1)
注射部位紅斑	0	1 (0.8) 2.49 (0.1, 13.9)
注射部位発疹	1 (0.8) 2.65 (0.1, 14.7)	0
非心臓性胸痛	2 (1.6) 5.31 (0.6, 19.2)	1 (0.8) 2.48 (0.1, 13.8)
胸部不快感	1 (0.8) 2.62 (0.1, 14.6)	0
肝胆道系障害	0	2 (1.6) 5.02 (0.6, 18.1)
脂肪肝	0	2 (1.6) 5.02 (0.6, 18.1)
免疫系障害	3 (2.4) 7.94 (1.6, 23.2)	0
節足動物咬傷アレルギー	1 (0.8) 2.63 (0.1, 14.6)	0
家塵アレルギー	1 (0.8) 2.64 (0.1, 14.7)	0
季節性アレルギー	1 (0.8) 2.63 (0.1, 14.6)	0
感染症および寄生虫症	31 (24.6) 94.36 (64.1, 133.9)	46 (35.9) 144.79 (106.0, 193.1)
胃腸炎	1 (0.8) 2.64 (0.1, 14.7)	2 (1.6) 4.97 (0.6, 18.0)
アデノウイルス感染	1 (0.8) 2.63 (0.1, 14.6)	0
細菌性副鼻腔炎	0	1 (0.8) 2.49 (0.1, 13.9)
カンピロバクター感染	0	1 (0.8) 2.49 (0.1, 13.9)
口腔カンジダ症	0	4 (3.1) 10.05 (2.7, 25.7)
中咽頭カンジダ症	0	1 (0.8) 2.48 (0.1, 13.8)

SOC PT	PBO 群 N=126 100 人年=0.38	BKZ 160mg Q4W 群 N=128 100 人年=0.40
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)	
外耳炎	0	2 (1.6) 4.98 (0.6, 18.0)
中耳炎	0	2 (1.6) 5.01 (0.6, 18.1)
耳垂感染	0	1 (0.8) 2.49 (0.1, 13.9)
結膜炎	2 (1.6) 5.26 (0.6, 19.0)	2 (1.6) 5.00 (0.6, 18.0)
麦粒腫	1 (0.8) 2.64 (0.1, 14.7)	0
皮膚真菌感染	0	2 (1.6) 4.99 (0.6, 18.0)
口腔真菌感染	0	1 (0.8) 2.48 (0.1, 13.8)
外陰膣真菌感染	0	1 (0.8) 2.49 (0.1, 13.9)
口腔ヘルペス	0	1 (0.8) 2.50 (0.1, 14.0)
気道感染	0	1 (0.8) 2.49 (0.1, 13.9)
咬傷感染	1 (0.8) 2.63 (0.1, 14.6)	0
インフルエンザ	0	1 (0.8) 2.50 (0.1, 13.9)
気管支炎	2 (1.6) 5.30 (0.6, 19.1)	2 (1.6) 4.98 (0.6, 18.0)
爪囲炎	0	2 (1.6) 5.03 (0.6, 18.2)
毛包炎	2 (1.6) 5.33 (0.6, 19.3)	1 (0.8) 2.48 (0.1, 13.8)
皮膚感染	0	1 (0.8) 2.49 (0.1, 13.9)
丹毒	0	1 (0.8) 2.48 (0.1, 13.8)
猩紅熱	0	1 (0.8) 2.49 (0.1, 13.9)
鼻咽頭炎	6 (4.8) 16.28 (6.0, 35.4)	13 (10.2) 34.11 (18.2, 58.3)
上気道感染	10 (7.9) 27.43 (13.2, 50.4)	9 (7.0) 23.07 (10.5, 43.8)
咽頭炎	1 (0.8) 2.64 (0.1, 14.7)	4 (3.1) 10.09 (2.8, 25.8)
扁桃炎	0	3 (2.3) 7.56 (1.6, 22.1)
鼻炎	2 (1.6) 5.31 (0.6, 19.2)	2 (1.6) 4.99 (0.6, 18.0)
副鼻腔炎	1 (0.8) 2.63 (0.1, 14.7)	2 (1.6) 5.00 (0.6, 18.1)
急性副鼻腔炎	1 (0.8) 2.63 (0.1, 14.7)	0
尿路感染	2 (1.6) 5.28 (0.6, 19.1)	3 (2.3) 7.52 (1.6, 22.0)
膀胱炎	0	1 (0.8) 2.48 (0.1, 13.8)
コロナウイルス感染	1 (0.8) 2.64 (0.1, 14.7)	1 (0.8) 2.49 (0.1, 13.9)
傷害、中毒および処置合併症	5 (4.0) 13.35 (4.3, 31.1)	4 (3.1) 10.05 (2.7, 25.7)
半月板損傷	1 (0.8) 2.63 (0.1, 14.6)	0
外傷性難聴	0	1 (0.8) 2.49 (0.1, 13.9)

	PBO 群 N=126 100 人年=0.38	BKZ 160mg Q4W 群 N=128 100 人年=0.40
SOC PT	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)	
処置後下痢	1 (0.8) 2.64 (0.1, 14.7)	0
足骨折	0	1 (0.8) 2.48 (0.1, 13.8)
靭帯捻挫	0	2 (1.6) 5.00 (0.6, 18.1)
動物咬傷	1 (0.8) 2.63 (0.1, 14.6)	0
転倒	1 (0.8) 2.64 (0.1, 14.7)	0
サンバーン	2 (1.6) 5.26 (0.6, 19.0)	0
裂傷	1 (0.8) 2.63 (0.1, 14.7)	0
肋骨骨折	0	1 (0.8) 2.48 (0.1, 13.8)
臨床検査	5 (4.0) 13.20 (4.3, 30.8)	12 (9.4) 31.27 (16.2, 54.6)
トランスアミナーゼ上昇	0	3 (2.3) 7.53 (1.6, 22.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (1.6) 5.01 (0.6, 18.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8) 2.62 (0.1, 14.6)	1 (0.8) 2.50 (0.1, 13.9)
肝機能検査値上昇	1 (0.8) 2.64 (0.1, 14.7)	1 (0.8) 2.48 (0.1, 13.8)
肝酵素上昇	1 (0.8) 2.63 (0.1, 14.7)	0
血中カリウム増加	0	1 (0.8) 2.49 (0.1, 13.9)
血中卵胞刺激ホルモン増加	0	1 (0.8) 2.48 (0.1, 13.8)
精神医学的評価異常	2 (1.6) 5.25 (0.6, 19.0)	1 (0.8) 2.48 (0.1, 13.8)
血中クレアチニン増加	0	1 (0.8) 2.49 (0.1, 13.8)
血中尿素増加	0	1 (0.8) 2.49 (0.1, 13.8)
尿中蛋白陽性	0	1 (0.8) 2.48 (0.1, 13.8)
尿中赤血球陽性	0	1 (0.8) 2.48 (0.1, 13.8)
尿中白血球陽性	0	1 (0.8) 2.48 (0.1, 13.8)
好中球数減少	0	1 (0.8) 2.48 (0.1, 13.8)
白血球数減少	0	1 (0.8) 2.49 (0.1, 13.9)
代謝および栄養障害	4 (3.2) 10.66 (2.9, 27.3)	3 (2.3) 7.46 (1.5, 21.8)
糖尿病	1 (0.8) 2.63 (0.1, 14.6)	0
高尿酸血症	0	1 (0.8) 2.48 (0.1, 13.8)
高コレステロール血症	2 (1.6) 5.29 (0.6, 19.1)	2 (1.6) 4.96 (0.6, 17.9)
脂質異常症	1 (0.8) 2.64 (0.1, 14.7)	0
筋骨格系および結合組織障害	7 (5.6) 18.93 (7.6, 39.0)	16 (12.5) 42.59 (24.3, 69.2)

SOC PT	PBO 群 N=126 100 人年=0.38	BKZ 160mg Q4W 群 N=128 100 人年=0.40
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)	
関節炎	0	1 (0.8) 2.49 (0.1, 13.9)
滑液包炎	1 (0.8) 2.64 (0.1, 14.7)	1 (0.8) 2.48 (0.1, 13.8)
肋軟骨炎	0	1 (0.8) 2.49 (0.1, 13.9)
椎間板障害	1 (0.8) 2.65 (0.1, 14.8)	0
関節痛	2 (1.6) 5.29 (0.6, 19.1)	2 (1.6) 5.00 (0.6, 18.1)
骨減少症	0	1 (0.8) 2.48 (0.1, 13.8)
筋肉痛	0	3 (2.3) 7.56 (1.6, 22.1)
斜頚	0	1 (0.8) 2.49 (0.1, 13.9)
筋骨格痛	0	3 (2.3) 7.52 (1.6, 22.0)
四肢痛	1 (0.8) 2.63 (0.1, 14.6)	2 (1.6) 5.00 (0.6, 18.1)
背部痛	0	1 (0.8) 2.49 (0.1, 13.9)
頚部痛	0	1 (0.8) 2.48 (0.1, 13.8)
筋拘縮	0	1 (0.8) 2.49 (0.1, 13.9)
変形性関節症	0	1 (0.8) 2.49 (0.1, 13.9)
軸性脊椎関節炎	2 (1.6) 5.31 (0.6, 19.2)	0
脊椎関節障害	1 (0.8) 2.63 (0.1, 14.6)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (1.6) 5.28 (0.6, 19.1)	1 (0.8) 2.48 (0.1, 13.8)
良性腺腫	0	1 (0.8) 2.48 (0.1, 13.8)
化膿性肉芽腫	1 (0.8) 2.63 (0.1, 14.7)	0
皮膚乳頭腫	1 (0.8) 2.63 (0.1, 14.7)	0
神経系障害	6 (4.8) 16.37 (6.0, 35.6)	10 (7.8) 26.26 (12.6, 48.3)
頚腕症候群	0	1 (0.8) 2.48 (0.1, 13.8)
頭痛	2 (1.6) 5.31 (0.6, 19.2)	4 (3.1) 10.19 (2.8, 26.1)
坐骨神経痛	1 (0.8) 2.64 (0.1, 14.7)	1 (0.8) 2.49 (0.1, 13.9)
片頭痛	0	1 (0.8) 2.49 (0.1, 13.9)
過眠症	0	1 (0.8) 2.49 (0.1, 13.9)
浮動性めまい	0	1 (0.8) 2.50 (0.1, 13.9)
失神寸前の状態	1 (0.8) 2.64 (0.1, 14.7)	1 (0.8) 2.50 (0.1, 13.9)
感覚鈍麻	0	1 (0.8) 2.49 (0.1, 13.8)
神経根障害	1 (0.8) 2.65 (0.1, 14.7)	0

SOC PT	PBO 群 N=126 100 人年=0.38	BKZ 160mg Q4W 群 N=128 100 人年=0.40
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)	
振戦	1 (0.8) 2.64 (0.1, 14.7)	0
精神障害	3 (2.4) 7.99 (1.6, 23.4)	0
神経症	1 (0.8) 2.63 (0.1, 14.7)	0
うつ病	2 (1.6) 5.31 (0.6, 19.2)	0
腎および尿路障害	3 (2.4) 7.92 (1.6, 23.1)	2 (1.6) 4.99 (0.6, 18.0)
排尿困難	0	1 (0.8) 2.50 (0.1, 13.9)
尿路の炎症	1 (0.8) 2.63 (0.1, 14.7)	0
腎嚢胞	1 (0.8) 2.63 (0.1, 14.7)	0
血尿	0	1 (0.8) 2.48 (0.1, 13.8)
蛋白尿	1 (0.8) 2.62 (0.1, 14.6)	0
生殖系および乳房障害	3 (2.4) 8.04 (1.7, 23.5)	1 (0.8) 2.50 (0.1, 13.9)
亀頭包皮炎	1 (0.8) 2.64 (0.1, 14.7)	0
前立腺炎	1 (0.8) 2.64 (0.1, 14.7)	0
前立腺痛	1 (0.8) 2.65 (0.1, 14.7)	0
外陰膣そう痒症	0	1 (0.8) 2.50 (0.1, 13.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.6) 5.29 (0.6, 19.1)	9 (7.0) 23.08 (10.6, 43.8)
喘息	1 (0.8) 2.63 (0.1, 14.7)	0
咳嗽	0	3 (2.3) 7.54 (1.6, 22.0)
アレルギー性鼻炎	0	1 (0.8) 2.48 (0.1, 13.8)
鼻癒着	0	1 (0.8) 2.48 (0.1, 13.8)
鼻出血	1 (0.8) 2.64 (0.1, 14.7)	0
口腔咽頭痛	0	2 (1.6) 5.01 (0.6, 18.1)
喉頭痛	0	1 (0.8) 2.48 (0.1, 13.8)
口腔咽頭不快感	0	1 (0.8) 2.49 (0.1, 13.9)
皮膚および皮下組織障害	7 (5.6) 18.94 (7.6, 39.0)	10 (7.8) 25.82 (12.4, 47.5)
ざ瘡	0	1 (0.8) 2.50 (0.1, 13.9)
血管浮腫	1 (0.8) 2.64 (0.1, 14.7)	0
多汗症	0	1 (0.8) 2.49 (0.1, 13.9)
汗疹	1 (0.8) 2.65 (0.1, 14.7)	1 (0.8) 2.49 (0.1, 13.9)
皮膚乾燥	2 (1.6) 5.29 (0.6, 19.1)	0
好中球性皮膚症	1 (0.8) 2.64 (0.1, 14.7)	0

SOC PT	PBO 群 N=126 100 人年=0.38	BKZ 160mg Q4W 群 N=128 100 人年=0.40
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)	
異汗性湿疹	0	1 (0.8) 2.48 (0.1, 13.8)
手皮膚炎	0	1 (0.8) 2.48 (0.1, 13.8)
痒疹	0	1 (0.8) 2.48 (0.1, 13.8)
紅斑	0	1 (0.8) 2.48 (0.1, 13.8)
皮膚剥脱	0	1 (0.8) 2.48 (0.1, 13.8)
環状肉芽腫	0	1 (0.8) 2.49 (0.1, 13.9)
そう痒症	0	1 (0.8) 2.49 (0.1, 13.9)
乾癬	0	2 (1.6) 4.96 (0.6, 17.9)
滴状乾癬	1 (0.8) 2.63 (0.1, 14.6)	0
発疹	0	1 (0.8) 2.48 (0.1, 13.8)
蕁麻疹	2 (1.6) 5.28 (0.6, 19.1)	0
血管障害	0	2 (1.6) 5.00 (0.6, 18.1)
高血圧	0	2 (1.6) 5.00 (0.6, 18.1)

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、PBO：プラセボ、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: n=number of study participants reporting at least one TEAE within System Organ Class/Preferred Term.
Note: Incidence=Exposure adjusted incidence rate of new cases per 100 subject-years, and associated 95% CI.
Data source: AS0010 Final CSR Table 11.1.2.2

表 7.3-4　日本人集団の二重盲検期間のすべての有害事象［AS0010 試験（SS）］

SOC PT	PBO 群 N=6 100 人年=0.02	BKZ 160mg Q4W 群 N=6 100 人年=0.02
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)	
すべての有害事象	5 (83.3) 391.90 (127.2, 914.6)	5 (83.3) 422.74 (137.3, 986.5)
眼障害	1 (16.7) 54.60 (1.4, 304.2)	0
角膜炎	1 (16.7) 54.60 (1.4, 304.2)	0
胃腸障害	2 (33.3) 139.67 (16.9, 504.6)	0
胃炎	1 (16.7) 61.70 (1.6, 343.8)	0
腹痛	1 (16.7) 59.98 (1.5, 334.2)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (16.7) 54.92 (1.4, 306.0)	1 (16.7) 60.77 (1.5, 338.6)
発熱	1 (16.7) 54.92 (1.4, 306.0)	0
注射部位紅斑	0	1 (16.7) 60.77 (1.5, 338.6)
感染症および寄生虫症	1 (16.7) 63.63 (1.6, 354.5)	0

SOC PT	PBO 群 N=6 100 人年=0.02 n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)	BKZ 160mg Q4W 群 N=6 100 人年=0.02 n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)
鼻咽頭炎	1 (16.7) 63.63 (1.6, 354.5)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	3 (50.0) 207.14 (42.7, 605.3)
外傷性難聴	0	1 (16.7) 59.49 (1.5, 331.4)
足骨折	0	1 (16.7) 54.19 (1.4, 301.9)
靭帯捻挫	0	1 (16.7) 61.18 (1.5, 340.9)
肋骨骨折	0	1 (16.7) 54.19 (1.4, 301.9)
臨床検査	1 (16.7) 53.87 (1.4, 300.2)	0
精神医学的評価異常	1 (16.7) 53.87 (1.4, 300.2)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (16.7) 61.08 (1.5, 340.3)
関節痛	0	1 (16.7) 60.07 (1.5, 334.7)
背部痛	0	1 (16.7) 61.08 (1.5, 340.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (33.3) 108.06 (13.1, 390.4)
アレルギー性鼻炎	0	1 (16.7) 53.87 (1.4, 300.2)
喉頭痛	0	1 (16.7) 54.03 (1.4, 301.0)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (16.7) 62.87 (1.6, 350.3)
汗疹	0	1 (16.7) 62.87 (1.6, 350.3)

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、PBO：プラセボ、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: n=number of study participants reporting at least one TEAE within System Organ Class/Preferred Term.
Note: Incidence=Exposure adjusted incidence rate of new cases per 100 subject-years, and associated 95% CI.
Data source: AS0010 Final CSR Table 11.1.2.2.J

表 7.3-5　全期間のすべての有害事象［AS0010 試験（SS）］

SOC PT	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=244 100 人年=2.08 n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)
すべての有害事象	183 (75.0) 202.27 (174.0, 233.8)
血液およびリンパ系障害	11 (4.5) 5.45 (2.7, 9.8)
貧血	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
小球性貧血	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
白血球減少症	3 (1.2) 1.45 (0.3, 4.2)
リンパ球減少症	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
リンパ節炎	2 (0.8) 0.96 (0.1, 3.5)

	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=244 100 人年=2.08
SOC PT	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)
好中球減少症	2 (0.8) 0.96 (0.1, 3.5)
血小板減少症	3 (1.2) 1.46 (0.3, 4.3)
心臓障害	4 (1.6) 1.93 (0.5, 5.0)
動悸	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
冠動脈硬化症	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
頻脈	2 (0.8) 0.96 (0.1, 3.5)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
先天性膝変形	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
魚鱗癬	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
耳および迷路障害	6 (2.5) 2.92 (1.1, 6.3)
難聴	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
片耳難聴	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
回転性めまい	2 (0.8) 0.96 (0.1, 3.5)
乗物酔い	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
頭位性回転性めまい	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
鼓膜穿孔	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
眼障害	10 (4.1) 4.92 (2.4, 9.0)
網脈絡膜症	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
アレルギー性結膜炎	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
ぶどう膜炎	2 (0.8) 0.96 (0.1, 3.5)
虹彩毛様体炎	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
虹彩炎	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
眼瞼炎	2 (0.8) 0.97 (0.1, 3.5)
瞼板腺炎	2 (0.8) 0.97 (0.1, 3.5)
眼痛	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
近視	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
上強膜炎	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
胃腸障害	34 (13.9) 17.94 (12.4, 25.1)
大腸炎	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
潰瘍性大腸炎	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
歯痛	2 (0.8) 0.97 (0.1, 3.5)

	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=244 100 人年=2.08
SOC PT	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)
下痢	9 (3.7) 4.40 (2.0, 8.3)
消化不良	3 (1.2) 1.45 (0.3, 4.2)
鼓腸	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
腹痛	7 (2.9) 3.42 (1.4, 7.0)
上腹部痛	2 (0.8) 0.96 (0.1, 3.5)
便秘	2 (0.8) 0.97 (0.1, 3.5)
胃食道逆流性疾患	2 (0.8) 0.96 (0.1, 3.5)
胃障害	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
小腸炎	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
腹部不快感	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
悪心	5 (2.0) 2.43 (0.8, 5.7)
嚥下痛	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
口の錯感覚	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
口腔内被膜	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
膵脂肪変性	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
アフタ性潰瘍	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
口内炎	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
舌炎	3 (1.2) 1.45 (0.3, 4.2)
地図状舌	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
舌苔	2 (0.8) 0.96 (0.1, 3.5)
臍ヘルニア	2 (0.8) 0.96 (0.1, 3.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	25 (10.2) 12.94 (8.4, 19.1)
疲労	9 (3.7) 4.44 (2.0, 8.4)
無力症	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
医療機器関連損傷	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
発熱	3 (1.2) 1.45 (0.3, 4.2)
インフルエンザ様疾患	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
注射部位疼痛	5 (2.0) 2.44 (0.8, 5.7)
注射部位紅斑	2 (0.8) 0.97 (0.1, 3.5)
注射部位そう痒感	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)

	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=244 100 人年=2.08
SOC PT	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)
注射部位発疹	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
末梢性浮腫	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
胸部不快感	2 (0.8) 0.96 (0.1, 3.5)
非心臓性胸痛	2 (0.8) 0.96 (0.1, 3.5)
疼痛	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
ワクチン接種部位反応	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
肝胆道系障害	6 (2.5) 2.93 (1.1, 6.4)
胆石症	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
高ビリルビン血症	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
脂肪肝	4 (1.6) 1.95 (0.5, 5.0)
免疫系障害	3 (1.2) 1.45 (0.3, 4.2)
節足動物刺傷アレルギー	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
季節性アレルギー	2 (0.8) 0.96 (0.1, 3.5)
感染症および寄生虫症	127 (52.0) 93.81 (78.2, 111.6)
胃腸炎	4 (1.6) 1.94 (0.5, 5.0)
虫垂炎	2 (0.8) 0.96 (0.1, 3.5)
細菌性胃腸炎	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
細菌性副鼻腔炎	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
細菌性扁桃炎	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
感染性滑液包炎	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
カンピロバクター感染	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
口腔カンジダ症	18 (7.4) 9.03 (5.4, 14.3)
中咽頭カンジダ症	4 (1.6) 1.94 (0.5, 5.0)
外陰部腟カンジダ症	3 (1.2) 1.44 (0.3, 4.2)
皮膚カンジダ	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
歯肉炎	2 (0.8) 0.96 (0.1, 3.5)
歯感染	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
中耳炎	5 (2.0) 2.44 (0.8, 5.7)
外耳炎	3 (1.2) 1.45 (0.3, 4.2)
耳感染	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
耳垂感染	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)

SOC PT	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=244 100 人年=2.08 n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)
腸球菌感染	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
結膜炎	5 (2.0) 2.43 (0.8, 5.7)
涙小管炎	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
麦粒腫	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
腟感染	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
皮膚真菌感染	4 (1.6) 1.94 (0.5, 5.0)
口腔真菌感染	3 (1.2) 1.45 (0.3, 4.2)
外陰腟真菌感染	3 (1.2) 1.45 (0.3, 4.2)
爪真菌症	2 (0.8) 0.96 (0.1, 3.5)
真菌性口腔咽頭炎	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
真菌性舌感染	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
帯状疱疹	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
口腔ヘルペス	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
気道感染	3 (1.2) 1.45 (0.3, 4.2)
咬傷感染	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
インフルエンザ	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
気管支炎	5 (2.0) 2.44 (0.8, 5.7)
軟部組織感染	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
爪囲炎	4 (1.6) 1.94 (0.5, 5.0)
毛包炎	3 (1.2) 1.45 (0.3, 4.2)
膿疱性皮疹	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
皮膚感染	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
皮下組織膿瘍	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
ブドウ球菌皮膚感染	2 (0.8) 0.96 (0.1, 3.5)
せつ	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
丹毒	2 (0.8) 0.96 (0.1, 3.5)
猩紅熱	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
白癬感染	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
足部白癬	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
潜伏結核	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
鼻咽頭炎	30 (12.3) 15.65 (10.6, 22.3)

	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=244 100 人年=2.08
SOC PT	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)
上気道感染	23 (9.4) 11.84 (7.5, 17.8)
咽頭炎	11 (4.5) 5.43 (2.7, 9.7)
鼻炎	8 (3.3) 3.90 (1.7, 7.7)
扁桃炎	7 (2.9) 3.43 (1.4, 7.1)
副鼻腔炎	6 (2.5) 2.91 (1.1, 6.3)
喉頭炎	2 (0.8) 0.96 (0.1, 3.5)
気管炎	2 (0.8) 0.96 (0.1, 3.5)
尿路感染	7 (2.9) 3.43 (1.4, 7.1)
膀胱炎	4 (1.6) 1.94 (0.5, 5.0)
コロナウイルス感染	17 (7.0) 8.31 (4.8, 13.3)
ウイルス性気管支炎	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
ウイルス性消化管感染	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
ウイルス性尿路感染	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
傷害、中毒および処置合併症	24 (9.8) 12.19 (7.8, 18.1)
関節損傷	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
胸部損傷	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
外傷性難聴	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
処置後下痢	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
足骨折	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
上顆炎	3 (1.2) 1.45 (0.3, 4.2)
靭帯捻挫	2 (0.8) 0.97 (0.1, 3.5)
肉離れ	2 (0.8) 0.96 (0.1, 3.5)
腸脛靭帯症候群	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
筋損傷	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
筋断裂	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
転倒	3 (1.2) 1.45 (0.3, 4.2)
動物咬傷	2 (0.8) 0.96 (0.1, 3.5)
節足動物刺傷	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
軟部組織損傷	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
創傷	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
背部損傷	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)

	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=244 100 人年=2.08
SOC PT	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)
挫傷	3 (1.2) 1.45 (0.3, 4.2)
裂傷	2 (0.8) 0.96 (0.1, 3.5)
瘢痕	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
肋骨骨折	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
臨床検査	28 (11.5) 14.59 (9.7, 21.1)
血中コレステロール異常	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
血中コレステロール増加	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8 (3.3) 3.93 (1.7, 7.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (1.6) 1.94 (0.5, 5.0)
トランスアミナーゼ上昇	3 (1.2) 1.46 (0.3, 4.3)
血中ビリルビン異常	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
血中ビリルビン増加	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
肝機能検査異常	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
肝機能検査値上昇	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
血中カリウム増加	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
結核菌検査偽陽性	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
体重減少	3 (1.2) 1.44 (0.3, 4.2)
血中卵胞刺激ホルモン増加	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
精神医学的評価異常	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
血中クレアチニン増加	2 (0.8) 0.97 (0.1, 3.5)
血中尿素増加	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
血中乳酸脱水素酵素増加	3 (1.2) 1.45 (0.3, 4.2)
尿中結晶陽性	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
尿中蛋白陽性	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
尿中赤血球陽性	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
尿中白血球陽性	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
血圧上昇	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
好中球数減少	2 (0.8) 0.97 (0.1, 3.5)
白血球数減少	2 (0.8) 0.97 (0.1, 3.5)

SOC PT	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=244 100 人年=2.08 n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)
リンパ球数減少	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
代謝および栄養障害	13 (5.3) 6.43 (3.4, 11.0)
低カルシウム血症	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
高尿酸血症	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
高コレステロール血症	3 (1.2) 1.45 (0.3, 4.2)
ビタミン D 欠乏	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
高脂血症	3 (1.2) 1.45 (0.3, 4.2)
鉄欠乏	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
高マグネシウム血症	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
高カリウム血症	2 (0.8) 0.96 (0.1, 3.5)
低ナトリウム血症	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
筋骨格系および結合組織障害	44 (18.0) 23.91 (17.4, 32.1)
関節炎	2 (0.8) 0.96 (0.1, 3.5)
骨腫脹	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
滑液包炎	3 (1.2) 1.45 (0.3, 4.2)
肋軟骨炎	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
椎間板変性症	2 (0.8) 0.96 (0.1, 3.5)
椎間板障害	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
椎間板突出	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
肩回旋筋腱板症候群	2 (0.8) 0.96 (0.1, 3.5)
関節周囲炎	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
関節痛	11 (4.5) 5.39 (2.7, 9.6)
関節硬直	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
関節腫脹	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
骨減少症	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
筋肉痛	4 (1.6) 1.95 (0.5, 5.0)
筋痙縮	2 (0.8) 0.96 (0.1, 3.5)
筋硬化症	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
斜頚	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
背部痛	9 (3.7) 4.40 (2.0, 8.4)
四肢痛	4 (1.6) 1.94 (0.5, 5.0)

	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=244 100 人年=2.08
SOC PT	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)
筋骨格痛	3 (1.2) 1.46 (0.3, 4.3)
頚部痛	2 (0.8) 0.96 (0.1, 3.5)
筋拘縮	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
筋骨格硬直	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
変形性関節症	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
強直性脊椎炎	4 (1.6) 1.93 (0.5, 4.9)
軸性脊椎関節炎	2 (0.8) 0.96 (0.1, 3.5)
滑液嚢腫	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
腱炎	3 (1.2) 1.45 (0.3, 4.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4 (1.6) 1.93 (0.5, 5.0)
大腸腺腫	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
良性腺腫	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
腎明細胞癌	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
甲状腺の良性新生物	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
神経系障害	30 (12.3) 15.68 (10.6, 22.4)
頚腕症候群	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
顔面麻痺	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
頭痛	14 (5.7) 6.98 (3.8, 11.7)
緊張性頭痛	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
坐骨神経痛	3 (1.2) 1.45 (0.3, 4.2)
片頭痛	2 (0.8) 0.96 (0.1, 3.5)
手根管症候群	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
過眠症	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
神経周囲嚢胞	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
浮動性めまい	2 (0.8) 0.96 (0.1, 3.5)
失神寸前の状態	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
灼熱感	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
感覚鈍麻	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
睡眠の質低下	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
精神障害	11 (4.5) 5.38 (2.7, 9.6)

	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=244 100 人年=2.08
SOC PT	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)
抑うつ気分を伴う適応障害	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
感情の平板化	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
不安	4 (1.6) 1.94 (0.5, 5.0)
うつ病	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
不眠症	3 (1.2) 1.45 (0.3, 4.2)
睡眠障害	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
心的外傷後ストレス障害	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
故意の自傷行為	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
腎および尿路障害	7 (2.9) 3.43 (1.4, 7.1)
排尿困難	2 (0.8) 0.96 (0.1, 3.5)
腎結石症	2 (0.8) 0.97 (0.1, 3.5)
腎嚢胞	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
血尿	2 (0.8) 0.97 (0.1, 3.5)
尿管結石症	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
生殖系および乳房障害	3 (1.2) 1.44 (0.3, 4.2)
亀頭包皮炎	2 (0.8) 0.96 (0.1, 3.5)
外陰腟そう痒症	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	22 (9.0) 11.22 (7.0, 17.0)
呼吸困難	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
睡眠時無呼吸症候群	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
喘息	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
咳嗽	3 (1.2) 1.45 (0.3, 4.3)
アレルギー性鼻炎	4 (1.6) 1.94 (0.5, 5.0)
鼻閉	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
鼻出血	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
鼻癒着	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
鼻痂皮	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
鼻粘膜潰瘍	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
肺腫瘤	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
口腔咽頭痛	7 (2.9) 3.43 (1.4, 7.1)
カタル	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)

SOC PT	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=244 100 人年=2.08 n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)
喉頭痛	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
鼻部不快感	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
口腔咽頭不快感	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
鼻漏	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
皮膚および皮下組織障害	38 (15.6) 20.18 (14.3, 27.7)
ざ瘡	5 (2.0) 2.43 (0.8, 5.7)
脱毛症	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
多汗症	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
汗疹	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
水疱	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
皮膚乾燥	2 (0.8) 0.96 (0.1, 3.5)
好中球性皮膚症	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
丘疹	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
湿疹	4 (1.6) 1.93 (0.5, 4.9)
接触性皮膚炎	2 (0.8) 0.96 (0.1, 3.5)
アトピー性皮膚炎	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
異汗性湿疹	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
手皮膚炎	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
間擦疹	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
痒疹	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
紅斑	3 (1.2) 1.45 (0.3, 4.2)
皮膚剥脱	2 (0.8) 0.96 (0.1, 3.5)
環状肉芽腫	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
嵌入爪	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
そう痒症	2 (0.8) 0.96 (0.1, 3.5)
そう痒性皮疹	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
乾癬	5 (2.0) 2.42 (0.8, 5.7)
発疹	4 (1.6) 1.94 (0.5, 5.0)
斑状丘疹状皮疹	2 (0.8) 0.96 (0.1, 3.5)
全身性皮疹	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)

	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=244 100 人年=2.08
SOC PT	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)
皮膚腫瘤	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
皮膚潰瘍	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
社会環境	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
閉経	1 (0.4) 0.48 (0.0, 2.7)
血管障害	5 (2.0) 2.44 (0.8, 5.7)
高血圧	5 (2.0) 2.44 (0.8, 5.7)

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: n=number of study participants reporting at least one TEAE within System Organ Class/Preferred Term.
Note: Incidence=Exposure adjusted incidence rate of new cases per 100 subject-years, and associated 95% CI.
Data source: AS0010 Final CSR Table 11.1.2.1

表 7.3-6　日本人集団の全期間のすべての有害事象［AS0010 試験（SS）］

	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=11 100 人年=0.09
SOC PT	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)
すべての有害事象	9 (81.8) 257.82 (117.9, 489.4)
血液およびリンパ系障害	1 (9.1) 10.97 (0.3, 61.1)
リンパ節炎	1 (9.1) 10.97 (0.3, 61.1)
眼障害	2 (18.2) 22.42 (2.7, 81.0)
網脈絡膜症	1 (9.1) 10.73 (0.3, 59.8)
アレルギー性結膜炎	1 (9.1) 11.02 (0.3, 61.4)
胃腸障害	2 (18.2) 22.30 (2.7, 80.5)
腹痛	1 (9.1) 10.78 (0.3, 60.1)
口内炎	1 (9.1) 10.91 (0.3, 60.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (9.1) 11.67 (0.3, 65.0)
注射部位紅斑	1 (9.1) 11.67 (0.3, 65.0)
肝胆道系障害	1 (9.1) 11.27 (0.3, 62.8)
脂肪肝	1 (9.1) 11.27 (0.3, 62.8)
感染症および寄生虫症	3 (27.3) 37.23 (7.7, 108.8)
虫垂炎	1 (9.1) 11.00 (0.3, 61.3)
口腔カンジダ症	1 (9.1) 10.96 (0.3, 61.1)
軟部組織感染	1 (9.1) 11.10 (0.3, 61.9)

SOC PT	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=11 100 人年=0.09 n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)
毛包炎	1 (9.1) 11.02 (0.3, 61.4)
白癬感染	1 (9.1) 11.32 (0.3, 63.1)
傷害、中毒および処置合併症	3 (27.3) 42.89 (8.8, 125.3)
外傷性難聴	1 (9.1) 11.62 (0.3, 64.7)
足骨折	1 (9.1) 11.40 (0.3, 63.5)
靭帯捻挫	1 (9.1) 11.68 (0.3, 65.1)
肋骨骨折	1 (9.1) 11.40 (0.3, 63.5)
臨床検査	2 (18.2) 22.68 (2.7, 81.9)
体重減少	1 (9.1) 10.56 (0.3, 58.8)
血圧上昇	1 (9.1) 11.34 (0.3, 63.2)
筋骨格系および結合組織障害	1 (9.1) 11.68 (0.3, 65.1)
関節痛	1 (9.1) 11.64 (0.3, 64.9)
背部痛	1 (9.1) 11.68 (0.3, 65.1)
神経系障害	1 (9.1) 11.34 (0.3, 63.2)
頭痛	1 (9.1) 11.34 (0.3, 63.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (18.2) 24.75 (3.0, 89.4)
アレルギー性鼻炎	1 (9.1) 11.40 (0.3, 63.5)
喉頭痛	1 (9.1) 11.40 (0.3, 63.5)
皮膚および皮下組織障害	6 (54.5) 97.18 (35.7, 211.5)
汗疹	1 (9.1) 11.74 (0.3, 65.4)
皮膚乾燥	1 (9.1) 11.20 (0.3, 62.4)
接触性皮膚炎	1 (9.1) 10.94 (0.3, 60.9)
皮脂欠乏性湿疹	1 (9.1) 10.86 (0.3, 60.5)
発疹	1 (9.1) 11.29 (0.3, 62.9)
全身性皮疹	1 (9.1) 11.26 (0.3, 62.8)

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: n=number of study participants reporting at least one TEAE within System Organ Class/Preferred Term.
Note: Incidence=Exposure adjusted incidence rate of new cases per 100 subject-years, and associated 95% CI.
Data source: AS0010 Final CSR Table 11.1.2.1.J

表 7.3-7 二重盲検期間のすべての有害事象［AS0011 試験（SS）］

SOC PT	PBO 群 N=111 100 人年=0.35	BKZ 160mg Q4W 群 N=221 100 人年=0.68
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)	
すべての有害事象	48 (43.2) 196.75 (145.1, 260.9)	120 (54.3) 285.04 (236.3, 340.8)
血液およびリンパ系障害	3 (2.7) 8.79 (1.8, 25.7)	6 (2.7) 8.85 (3.2, 19.3)
鉄欠乏性貧血	0	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
好酸球増加症	1 (0.9) 2.89 (0.1, 16.1)	0
白血球減少症	0	3 (1.4) 4.41 (0.9, 12.9)
リンパ球減少症	1 (0.9) 2.91 (0.1, 16.2)	0
リンパ組織過形成	0	1 (0.5) 1.46 (0.0, 8.2)
好中球減少症	0	1 (0.5) 1.46 (0.0, 8.2)
脾腫	1 (0.9) 2.91 (0.1, 16.2)	0
心臓障害	0	4 (1.8) 5.90 (1.6, 15.1)
動悸	0	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
頻脈	0	2 (0.9) 2.94 (0.4, 10.6)
洞性頻脈	0	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.9) 2.90 (0.1, 16.2)	0
5 型高脂血症	1 (0.9) 2.90 (0.1, 16.2)	0
耳および迷路障害	0	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
回転性めまい	0	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
内分泌障害	0	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
甲状腺腫	0	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
甲状腺障害	0	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
眼障害	7 (6.3) 20.95 (8.4, 43.2)	5 (2.3) 7.41 (2.4, 17.3)
結膜出血	1 (0.9) 2.91 (0.1, 16.2)	0
角膜障害	1 (0.9) 2.90 (0.1, 16.1)	0
高眼圧症	0	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
虹彩毛様体炎	1 (0.9) 2.90 (0.1, 16.1)	0
ぶどう膜炎	4 (3.6) 11.75 (3.2, 30.1)	0
眼瞼炎	0	2 (0.9) 2.93 (0.4, 10.6)
霰粒腫	0	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
眼そう痒症	0	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
網膜分離症	1 (0.9) 2.91 (0.1, 16.2)	0

SOC PT	PBO 群 N=111 100 人年=0.35	BKZ 160mg Q4W 群 N=221 100 人年=0.68
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)	
黄斑浮腫	1 (0.9) 2.90 (0.1, 16.1)	0
胃腸障害	11 (9.9) 33.55 (16.8, 60.0)	29 (13.1) 46.50 (31.1, 66.8)
潰瘍性大腸炎	0	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
クローン病	0	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
歯の障害	1 (0.9) 2.89 (0.1, 16.1)	0
歯痛	0	4 (1.8) 5.91 (1.6, 15.1)
下痢	1 (0.9) 2.90 (0.1, 16.2)	7 (3.2) 10.53 (4.2, 21.7)
消化不良	0	2 (0.9) 2.94 (0.4, 10.6)
腹部膨満	2 (1.8) 5.85 (0.7, 21.1)	0
逆流性胃炎	0	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
上腹部痛	1 (0.9) 2.89 (0.1, 16.1)	3 (1.4) 4.42 (0.9, 12.9)
腹痛	1 (0.9) 2.91 (0.1, 16.2)	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
便秘	1 (0.9) 2.91 (0.1, 16.2)	2 (0.9) 2.95 (0.4, 10.7)
腹部不快感	0	3 (1.4) 4.44 (0.9, 13.0)
消化管運動過剰	0	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
排便回数増加	1 (0.9) 2.91 (0.1, 16.2)	0
歯肉痛	1 (0.9) 2.89 (0.1, 16.1)	0
痔出血	0	1 (0.5) 1.46 (0.0, 8.2)
痔核	1 (0.9) 2.89 (0.1, 16.1)	0
悪心	1 (0.9) 2.91 (0.1, 16.2)	4 (1.8) 5.95 (1.6, 15.2)
嘔吐	0	3 (1.4) 4.44 (0.9, 13.0)
口内乾燥	0	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
口唇乾燥	1 (0.9) 2.91 (0.1, 16.2)	0
膵機能不全	1 (0.9) 2.90 (0.1, 16.2)	0
口腔内潰瘍形成	1 (0.9) 2.90 (0.1, 16.1)	2 (0.9) 2.95 (0.4, 10.7)
口腔粘膜びらん	0	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
地図状舌	0	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (3.6) 11.92 (3.2, 30.5)	15 (6.8) 23.28 (13.0, 38.4)
投与部位疼痛	0	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
無力症	0	2 (0.9) 2.95 (0.4, 10.7)

SOC PT	PBO 群 N=111 100 人年=0.35	BKZ 160mg Q4W 群 N=221 100 人年=0.68
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)	
疲労	1 (0.9) 2.91 (0.1, 16.2)	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
高熱	0	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
発熱	1 (0.9) 2.91 (0.1, 16.2)	0
悪寒	0	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
冷感	0	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
注射部位疼痛	1 (0.9) 2.91 (0.1, 16.2)	6 (2.7) 8.96 (3.3, 19.5)
注射部位紅斑	0	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
注射部位知覚過敏	0	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
注射部位知覚異常	0	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
注射部位蕁麻疹	0	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
粘膜乾燥	1 (0.9) 2.91 (0.1, 16.2)	0
胸部不快感	0	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
肝胆道系障害	2 (1.8) 5.81 (0.7, 21.0)	2 (0.9) 2.95 (0.4, 10.6)
胆石症	0	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
胆嚢障害	0	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
脂肪肝	1 (0.9) 2.89 (0.1, 16.1)	2 (0.9) 2.95 (0.4, 10.6)
アルコール性肝疾患	1 (0.9) 2.91 (0.1, 16.2)	0
免疫系障害	0	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
金属アレルギー	0	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
感染症および寄生虫症	25 (22.5) 83.73 (54.2, 123.6)	62 (28.1) 110.25 (84.5, 141.3)
胃腸炎	1 (0.9) 2.91 (0.1, 16.2)	3 (1.4) 4.44 (0.9, 13.0)
蜂巣炎	0	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
無症候性細菌尿	1 (0.9) 2.90 (0.1, 16.2)	0
口腔カンジダ症	0	10 (4.5) 14.93 (7.2, 27.4)
性器カンジダ症	0	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
口角口唇炎	0	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
歯膿瘍	0	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
口腔感染	1 (0.9) 2.91 (0.1, 16.2)	0
耳感染	0	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
結膜炎	1 (0.9) 2.90 (0.1, 16.2)	2 (0.9) 2.93 (0.4, 10.6)
麦粒腫	1 (0.9) 2.90 (0.1, 16.2)	0

SOC PT	PBO 群 N=111 100 人年=0.35	BKZ 160mg Q4W 群 N=221 100 人年=0.68
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)	
卵巣炎	1 (0.9) 2.90 (0.1, 16.2)	0
外陰膣真菌感染	0	5 (2.3) 7.40 (2.4, 17.3)
A 型肝炎	0	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
口腔ヘルペス	0	3 (1.4) 4.44 (0.9, 13.0)
陰部ヘルペス	0	1 (0.5) 1.46 (0.0, 8.2)
帯状疱疹	1 (0.9) 2.91 (0.1, 16.2)	0
四肢膿瘍	0	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
鼠径部膿瘍	0	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
気管支炎	1 (0.9) 2.91 (0.1, 16.2)	2 (0.9) 2.94 (0.4, 10.6)
毛包炎	0	3 (1.4) 4.43 (0.9, 12.9)
膿疱性皮疹	0	3 (1.4) 4.43 (0.9, 12.9)
爪囲炎	0	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
癜風	0	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
鼻咽頭炎	4 (3.6) 11.68 (3.2, 29.9)	17 (7.7) 26.22 (15.3, 42.0)
上気道感染	8 (7.2) 24.31 (10.5, 47.9)	6 (2.7) 8.97 (3.3, 19.5)
咽頭炎	0	5 (2.3) 7.40 (2.4, 17.3)
鼻炎	4 (3.6) 11.68 (3.2, 29.9)	2 (0.9) 2.93 (0.4, 10.6)
喉頭炎	1 (0.9) 2.90 (0.1, 16.1)	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
副鼻腔炎	2 (1.8) 5.83 (0.7, 21.0)	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
扁桃炎	0	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
尿路感染	2 (1.8) 5.87 (0.7, 21.2)	2 (0.9) 2.94 (0.4, 10.6)
コロナウイルス感染	3 (2.7) 8.81 (1.8, 25.8)	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
ウイルス感染	1 (0.9) 2.90 (0.1, 16.2)	0
ウイルス性上気道感染	1 (0.9) 2.89 (0.1, 16.1)	0
傷害、中毒および処置合併症	4 (3.6) 11.76 (3.2, 30.1)	7 (3.2) 10.41 (4.2, 21.5)
関節損傷	0	1 (0.5) 1.46 (0.0, 8.2)
処置後甲状腺機能低下症	0	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
筋損傷	0	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
上顆炎	1 (0.9) 2.89 (0.1, 16.1)	0
腱断裂	1 (0.9) 2.89 (0.1, 16.1)	0
動物咬傷	0	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)

	PBO 群 N=111 100 人年=0.35	BKZ 160mg Q4W 群 N=221 100 人年=0.68
SOC PT	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)	
刺創	0	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
処置による疼痛	1 (0.9) 2.91 (0.1, 16.2)	0
顔面損傷	0	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
歯牙破折	1 (0.9) 2.91 (0.1, 16.2)	0
皮膚擦過傷	0	2 (0.9) 2.94 (0.4, 10.6)
裂傷	1 (0.9) 2.89 (0.1, 16.1)	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
臨床検査	6 (5.4) 17.91 (6.6, 39.0)	19 (8.6) 29.25 (17.6, 45.7)
血中ブドウ糖増加	0	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
血中コレステロール増加	0	2 (0.9) 2.94 (0.4, 10.6)
便中カルプロテクチン増加	0	1 (0.5) 1.46 (0.0, 8.2)
便潜血陽性	0	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	3 (1.4) 4.43 (0.9, 12.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	3 (1.4) 4.44 (0.9, 13.0)
トランスアミナーゼ上昇	0	2 (0.9) 2.95 (0.4, 10.6)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.9) 2.89 (0.1, 16.1)	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
肝酵素上昇	0	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
肝機能検査異常	0	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
肝機能検査値上昇	1 (0.9) 2.91 (0.1, 16.2)	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
肝酵素異常	1 (0.9) 2.90 (0.1, 16.2)	0
骨密度減少	0	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
体重増加	0	2 (0.9) 2.95 (0.4, 10.6)
体重減少	1 (0.9) 2.90 (0.1, 16.2)	0
血小板数増加	1 (0.9) 2.91 (0.1, 16.2)	0
精神医学的評価異常	0	2 (0.9) 2.93 (0.4, 10.6)
赤血球検査異常	0	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
血圧低下	0	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
白血球数減少	1 (0.9) 2.91 (0.1, 16.2)	0
代謝および栄養障害	3 (2.7) 8.80 (1.8, 25.7)	4 (1.8) 5.93 (1.6, 15.2)

SOC PT	PBO 群 N=111 100 人年=0.35	BKZ 160mg Q4W 群 N=221 100 人年=0.68
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)	
食欲減退	0	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
糖尿病	1 (0.9) 2.90 (0.1, 16.2)	0
2 型糖尿病	1 (0.9) 2.90 (0.1, 16.2)	0
痛風	0	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
高コレステロール血症	1 (0.9) 2.90 (0.1, 16.2)	2 (0.9) 2.95 (0.4, 10.6)
ビタミン D 欠乏	0	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
高血糖	1 (0.9) 2.91 (0.1, 16.2)	0
筋骨格系および結合組織障害	7 (6.3) 20.94 (8.4, 43.1)	14 (6.3) 21.18 (11.6, 35.5)
滑液包炎	0	2 (0.9) 2.94 (0.4, 10.6)
滑液包障害	0	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
椎間板偏位	0	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
関節痛	1 (0.9) 2.91 (0.1, 16.2)	2 (0.9) 2.95 (0.4, 10.6)
骨粗鬆症	1 (0.9) 2.89 (0.1, 16.1)	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
背部痛	0	2 (0.9) 2.93 (0.4, 10.6)
軟骨痛	0	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
筋骨格痛	1 (0.9) 2.90 (0.1, 16.2)	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
四肢痛	1 (0.9) 2.90 (0.1, 16.2)	1 (0.5) 1.46 (0.0, 8.2)
筋骨格硬直	1 (0.9) 2.90 (0.1, 16.1)	0
変形性脊椎症	0	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
強直性脊椎炎	2 (1.8) 5.85 (0.7, 21.1)	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.9) 2.90 (0.1, 16.2)	2 (0.9) 2.94 (0.4, 10.6)
副腎の良性新生物	1 (0.9) 2.90 (0.1, 16.2)	0
大腸腺腫	0	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
甲状腺の良性新生物	0	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
神経系障害	5 (4.5) 15.01 (4.9, 35.0)	18 (8.1) 28.08 (16.6, 44.4)
頚腕症候群	0	1 (0.5) 1.46 (0.0, 8.2)
傾眠	0	3 (1.4) 4.44 (0.9, 13.0)
嗜眠	0	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
頭痛	5 (4.5) 15.01 (4.9, 35.0)	9 (4.1) 13.64 (6.2, 25.9)
手根管症候群	0	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)

SOC PT	PBO 群 N=111 100 人年=0.35	BKZ 160mg Q4W 群 N=221 100 人年=0.68
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)	
浮動性めまい	0	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
失神寸前の状態	0	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
錯感覚	0	3 (1.4) 4.41 (0.9, 12.9)
感覚鈍麻	0	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
味覚異常	0	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
製品の問題	0	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
医療機器のゆるみ	0	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
精神障害	1 (0.9) 2.90 (0.1, 16.2)	3 (1.4) 4.44 (0.9, 13.0)
不安	0	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
うつ病	1 (0.9) 2.90 (0.1, 16.2)	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
解離性健忘	0	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
腎および尿路障害	2 (1.8) 5.81 (0.7, 21.0)	4 (1.8) 5.90 (1.6, 15.1)
排尿困難	0	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
尿路の炎症	1 (0.9) 2.89 (0.1, 16.1)	0
腎症	1 (0.9) 2.91 (0.1, 16.2)	0
腎機能障害	0	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
血尿	0	1 (0.5) 1.46 (0.0, 8.2)
腎仙痛	0	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
生殖系および乳房障害	2 (1.8) 5.85 (0.7, 21.1)	2 (0.9) 2.94 (0.4, 10.6)
非感染性卵巣炎	1 (0.9) 2.91 (0.1, 16.2)	0
不正子宮出血	1 (0.9) 2.90 (0.1, 16.2)	0
陰嚢嚢胞	0	1 (0.5) 1.46 (0.0, 8.2)
子宮の炎症	1 (0.9) 2.91 (0.1, 16.2)	0
腟出血	0	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (4.5) 14.94 (4.9, 34.9)	6 (2.7) 8.93 (3.3, 19.4)
咳嗽	4 (3.6) 11.85 (3.2, 30.3)	1 (0.5) 1.46 (0.0, 8.2)
扁桃肥大	0	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
口腔咽頭痛	0	2 (0.9) 2.95 (0.4, 10.7)
咽喉乾燥	0	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
鼻漏	1 (0.9) 2.91 (0.1, 16.2)	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
発声障害	1 (0.9) 2.90 (0.1, 16.2)	0

SOC PT	PBO 群 N=111 100 人年=0.35	BKZ 160mg Q4W 群 N=221 100 人年=0.68
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)	
皮膚および皮下組織障害	6 (5.4) 17.67 (6.5, 38.5)	23 (10.4) 35.71 (22.6, 53.6)
ざ瘡	0	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
寝汗	0	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
皮膚乾燥	0	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
痂皮	0	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
皮膚炎	0	2 (0.9) 2.93 (0.4, 10.6)
湿疹	1 (0.9) 2.91 (0.1, 16.2)	2 (0.9) 2.95 (0.4, 10.7)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
手皮膚炎	0	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
紅斑	0	2 (0.9) 2.94 (0.4, 10.6)
過角化	1 (0.9) 2.89 (0.1, 16.1)	0
皮膚色素過剰	0	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
皮膚色素減少	0	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
日光皮膚炎	1 (0.9) 2.89 (0.1, 16.1)	0
そう痒症	1 (0.9) 2.90 (0.1, 16.2)	1 (0.5) 1.46 (0.0, 8.2)
そう痒性皮疹	0	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
乾癬	0	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
斑状出血	1 (0.9) 2.90 (0.1, 16.2)	0
発疹	1 (0.9) 2.89 (0.1, 16.1)	6 (2.7) 8.91 (3.3, 19.4)
蕁麻疹	0	1 (0.5) 1.46 (0.0, 8.2)
血管障害	2 (1.8) 5.79 (0.7, 20.9)	5 (2.3) 7.38 (2.4, 17.2)
リンパ浮腫	0	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
末梢静脈疾患	0	1 (0.5) 1.47 (0.0, 8.2)
高血圧	2 (1.8) 5.79 (0.7, 20.9)	3 (1.4) 4.41 (0.9, 12.9)

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、PBO：プラセボ、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver.19.0
Note: n=number of study participants reporting at least one TEAE within System Organ Class/Preferred Term.
Note: Incidence=Exposure adjusted incidence rate of new cases per 100 subject-years, and associated 95% CI.
Data source: AS0011 Final CSR Table 11.1.2.2

表 7.3-8 日本人集団の二重盲検期間のすべての有害事象［AS0011 試験（SS）］

SOC PT	PBO 群 N=3 100 人年=0.01	BKZ 160mg Q4W 群 N=9 100 人年=0.03
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)	
すべての有害事象	1 (33.3) 152.19 (3.9, 847.9)	5 (55.6) 283.58 (92.1, 661.8)
血液およびリンパ系障害	0	1 (11.1) 41.74 (1.1, 232.6)
鉄欠乏性貧血	0	1 (11.1) 41.74 (1.1, 232.6)
眼障害	1 (33.3) 116.69 (3.0, 650.2)	1 (11.1) 43.53 (1.1, 242.6)
ぶどう膜炎	1 (33.3) 116.69 (3.0, 650.2)	0
霰粒腫	0	1 (11.1) 43.53 (1.1, 242.6)
胃腸障害	0	1 (11.1) 42.47 (1.1, 236.6)
嘔吐	0	1 (11.1) 42.47 (1.1, 236.6)
感染症および寄生虫症	0	3 (33.3) 143.99 (29.7, 420.8)
口腔カンジダ症	0	1 (11.1) 41.46 (1.0, 231.0)
爪囲炎	0	1 (11.1) 42.08 (1.1, 234.5)
鼻咽頭炎	0	1 (11.1) 41.79 (1.1, 232.8)
臨床検査	1 (33.3) 152.19 (3.9, 847.9)	1 (11.1) 39.23 (1.0, 218.6)
精神医学的評価異常	0	1 (11.1) 39.23 (1.0, 218.6)
白血球数減少	1 (33.3) 152.19 (3.9, 847.9)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (11.1) 40.90 (1.0, 227.9)
滑液包炎	0	1 (11.1) 40.90 (1.0, 227.9)
腎および尿路障害	0	1 (11.1) 40.45 (1.0, 225.4)
腎機能障害	0	1 (11.1) 40.45 (1.0, 225.4)
皮膚および皮下組織障害	1 (33.3) 149.69 (3.8, 834.0)	2 (22.2) 89.96 (10.9, 325.0)
ざ瘡	0	1 (11.1) 43.02 (1.1, 239.7)
湿疹	1 (33.3) 149.69 (3.8, 834.0)	0
発疹	0	2 (22.2) 87.91 (10.6, 317.5)

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、PBO：プラセボ、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver.19.0
Note: n=number of study participants reporting at least one TEAE within System Organ Class/Preferred Term.
Note: Incidence= Exposure adjusted incidence rate of new cases per 100 subject-years, and associated 95% CI.
Data source: AS0011 Final CSR Table 11.1.2.2.J

表 7.3-9 全期間のすべての有害事象［AS0011 試験（SS）］

	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=330 100 人年=2.91
SOC PT	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)
すべての有害事象	250 (75.8) 202.36 (178.1, 229.1)
血液およびリンパ系障害	14 (4.2) 4.92 (2.7, 8.3)
鉄欠乏性貧血	2 (0.6) 0.69 (0.1, 2.5)
貧血	2 (0.6) 0.69 (0.1, 2.5)
白血球減少症	4 (1.2) 1.39 (0.4, 3.6)
リンパ球減少症	2 (0.6) 0.69 (0.1, 2.5)
リンパ節症	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
リンパ組織過形成	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
好中球減少症	2 (0.6) 0.69 (0.1, 2.5)
血小板減少症	2 (0.6) 0.69 (0.1, 2.5)
心臓障害	10 (3.0) 3.49 (1.7, 6.4)
第一度房室ブロック	2 (0.6) 0.69 (0.1, 2.5)
動悸	3 (0.9) 1.03 (0.2, 3.0)
頻脈	2 (0.6) 0.69 (0.1, 2.5)
徐脈	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
発作性頻脈	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
心房細動	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
洞性徐脈	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
洞結節機能不全	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
洞性頻脈	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
耳および迷路障害	10 (3.0) 3.49 (1.7, 6.4)
耳痛	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
耳介仮性嚢胞	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
耳垢栓塞	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
メニエール病	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
耳鳴	3 (0.9) 1.03 (0.2, 3.0)
回転性めまい	2 (0.6) 0.69 (0.1, 2.5)
鼓膜穿孔	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
内分泌障害	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
甲状腺腫	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)

SOC PT	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=330 100 人年=2.91 n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)
甲状腺障害	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
眼障害	20 (6.1) 7.15 (4.4, 11.0)
結膜出血	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
高眼圧症	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
ぶどう膜炎	5 (1.5) 1.73 (0.6, 4.0)
虹彩毛様体炎	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
虹彩炎	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
眼乾燥	2 (0.6) 0.69 (0.1, 2.5)
眼瞼炎	4 (1.2) 1.38 (0.4, 3.5)
霰粒腫	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
眼瞼紅斑	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
眼の隈	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
眼そう痒症	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
眼充血	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
眼の異常感	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
胃腸障害	76 (23.0) 30.73 (24.2, 38.5)
クローン病	2 (0.6) 0.69 (0.1, 2.5)
潰瘍性大腸炎	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
齲歯	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
歯痛	5 (1.5) 1.74 (0.6, 4.1)
裂孔ヘルニア	2 (0.6) 0.69 (0.1, 2.5)
下痢	18 (5.5) 6.45 (3.8, 10.2)
消化不良	6 (1.8) 2.08 (0.8, 4.5)
腹部膨満	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
びらん性胃炎	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
胃炎	4 (1.2) 1.38 (0.4, 3.5)
慢性胃炎	3 (0.9) 1.03 (0.2, 3.0)
逆流性胃炎	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
腹痛	7 (2.1) 2.44 (1.0, 5.0)
上腹部痛	7 (2.1) 2.43 (1.0, 5.0)
食道痛	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)

SOC PT	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=330 100 人年=2.91 n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)
胃食道逆流性疾患	8 (2.4) 2.78 (1.2, 5.5)
便秘	4 (1.2) 1.38 (0.4, 3.5)
機能性胃腸障害	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
十二指腸炎	2 (0.6) 0.69 (0.1, 2.5)
胃腸毒性	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
腹部不快感	7 (2.1) 2.44 (1.0, 5.0)
消化管運動過剰	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
非感染性歯肉炎	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
歯肉出血	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
痔出血	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
悪心	10 (3.0) 3.49 (1.7, 6.4)
嘔吐	7 (2.1) 2.44 (1.0, 5.0)
麻痺性イレウス	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
食道炎	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
口内乾燥	2 (0.6) 0.69 (0.1, 2.5)
口腔内痛	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
口腔内被膜	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
口の感覚鈍麻	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
口腔内潰瘍形成	4 (1.2) 1.39 (0.4, 3.6)
アフタ性潰瘍	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
口腔粘膜びらん	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
口内炎	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
地図状舌	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
舌苔	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	29 (8.8) 10.70 (7.2, 15.4)
投与部位疼痛	2 (0.6) 0.69 (0.1, 2.5)
無力症	5 (1.5) 1.74 (0.6, 4.1)
疲労	4 (1.2) 1.38 (0.4, 3.5)
倦怠感	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
高熱	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)

	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=330 100 人年=2.91
SOC PT	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)
発熱	4 (1.2) 1.38 (0.4, 3.5)
悪寒	2 (0.6) 0.69 (0.1, 2.5)
冷感	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
異物感	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
インフルエンザ様疾患	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
注射部位疼痛	8 (2.4) 2.81 (1.2, 5.5)
注射部位内出血	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
注射部位紅斑	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
注射部位知覚過敏	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
注射部位知覚異常	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
注射部位蕁麻疹	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
重力性浮腫	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
胸部不快感	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
疼痛	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
肝胆道系障害	13 (3.9) 4.55 (2.4, 7.8)
胆道仙痛	2 (0.6) 0.69 (0.1, 2.5)
胆石症	4 (1.2) 1.38 (0.4, 3.5)
胆嚢炎	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
急性胆嚢炎	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
高ビリルビン血症	2 (0.6) 0.69 (0.1, 2.5)
胆嚢障害	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
肝障害	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
肝機能異常	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
脂肪肝	4 (1.2) 1.38 (0.4, 3.5)
非アルコール性脂肪性肝炎	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
免疫系障害	5 (1.5) 1.73 (0.6, 4.0)
節足動物咬傷アレルギー	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
金属アレルギー	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
植物アレルギー	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
季節性アレルギー	2 (0.6) 0.69 (0.1, 2.5)
感染症および寄生虫症	152 (46.1) 76.48 (64.8, 89.7)

SOC PT	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=330 100 人年=2.91 n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)
胃腸炎	9 (2.7) 3.14 (1.4, 6.0)
憩室炎	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
蜂巣炎	2 (0.6) 0.69 (0.1, 2.5)
細菌性副鼻腔炎	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
遊走性紅斑	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
口腔カンジダ症	20 (6.1) 7.15 (4.4, 11.0)
肛門カンジダ症	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
性器カンジダ症	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
食道カンジダ症	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
中咽頭カンジダ症	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
口角口唇炎	2 (0.6) 0.69 (0.1, 2.5)
歯肉炎	2 (0.6) 0.69 (0.1, 2.5)
口腔感染	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
歯髄炎	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
根管感染	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
歯膿瘍	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
歯感染	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
外耳炎	7 (2.1) 2.43 (1.0, 5.0)
耳感染	3 (0.9) 1.04 (0.2, 3.0)
中耳炎	3 (0.9) 1.04 (0.2, 3.0)
結膜炎	8 (2.4) 2.79 (1.2, 5.5)
麦粒腫	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
卵管卵巣炎	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
外陰腟真菌感染	7 (2.1) 2.44 (1.0, 5.0)
皮膚真菌感染	4 (1.2) 1.38 (0.4, 3.5)
口腔真菌感染	3 (0.9) 1.04 (0.2, 3.0)
爪真菌症	2 (0.6) 0.69 (0.1, 2.5)
真菌性食道炎	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
ヘリコバクター感染	2 (0.6) 0.69 (0.1, 2.5)
A 型肝炎	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
口腔ヘルペス	4 (1.2) 1.39 (0.4, 3.6)

	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=330 100 人年=2.91
SOC PT	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)
陰部ヘルペス	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
四肢膿瘍	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
肛径部膿瘍	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
気道感染	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
インフルエンザ	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
気管支炎	4 (1.2) 1.38 (0.4, 3.5)
肺炎	2 (0.6) 0.69 (0.1, 2.5)
感染性胸水	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
膿疱性皮疹	6 (1.8) 2.08 (0.8, 4.5)
毛包炎	4 (1.2) 1.39 (0.4, 3.6)
爪囲炎	4 (1.2) 1.38 (0.4, 3.5)
皮下組織膿瘍	2 (0.6) 0.69 (0.1, 2.5)
感染性湿疹	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
爪床感染	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
皮膚感染	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
せつ	4 (1.2) 1.38 (0.4, 3.5)
丹毒	2 (0.6) 0.69 (0.1, 2.5)
足部白癬	3 (0.9) 1.03 (0.2, 3.0)
癜風	2 (0.6) 0.69 (0.1, 2.5)
爪の皮膚糸状菌症	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
潜伏結核	2 (0.6) 0.69 (0.1, 2.5)
鼻咽頭炎	30 (9.1) 11.02 (7.4, 15.7)
上気道感染	21 (6.4) 7.51 (4.6, 11.5)
咽頭炎	11 (3.3) 3.86 (1.9, 6.9)
鼻炎	7 (2.1) 2.43 (1.0, 5.0)
副鼻腔炎	7 (2.1) 2.43 (1.0, 5.0)
扁桃炎	5 (1.5) 1.73 (0.6, 4.0)
喉頭炎	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
咽頭扁桃炎	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
尿路感染	3 (0.9) 1.04 (0.2, 3.0)
コロナウイルス感染	7 (2.1) 2.42 (1.0, 5.0)

	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=330 100 人年=2.91
SOC PT	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)
ウイルス性上気道感染	3 (0.9) 1.03 (0.2, 3.0)
ウイルス性消化管感染	2 (0.6) 0.69 (0.1, 2.5)
ウイルス性結膜炎	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
ウイルス性腸炎	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
傷害、中毒および処置合併症	25 (7.6) 8.93 (5.8, 13.2)
軟骨損傷	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
関節損傷	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
半月板損傷	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
処置後甲状腺機能低下症	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
眼内異物	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
足骨折	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
橈骨骨折	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
靭帯捻挫	2 (0.6) 0.69 (0.1, 2.5)
上顆炎	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
筋損傷	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
動物咬傷	3 (0.9) 1.04 (0.2, 3.0)
節足動物咬傷	2 (0.6) 0.69 (0.1, 2.5)
動物による引っかき傷	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
転倒	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
交通事故	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
刺創	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
恥骨骨折	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
腓骨神経損傷	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
肛門損傷	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
顔面損傷	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
裂傷	3 (0.9) 1.03 (0.2, 3.0)
皮膚擦過傷	2 (0.6) 0.69 (0.1, 2.5)
顎の骨折	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
肋骨骨折	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
ワクチン接種合併症	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
臨床検査	48 (14.5) 18.10 (13.3, 24.0)

SOC PT	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=330 100 人年=2.91 n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)
エロモナス検査陽性	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
血中ブドウ糖増加	3 (0.9) 1.04 (0.2, 3.0)
血中コレステロール増加	3 (0.9) 1.04 (0.2, 3.0)
便中カルプロテクチン増加	2 (0.6) 0.69 (0.1, 2.5)
便潜血陽性	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
脈圧上昇	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (1.8) 2.09 (0.8, 4.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (1.5) 1.74 (0.6, 4.1)
血中ビリルビン増加	5 (1.5) 1.74 (0.6, 4.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (1.5) 1.73 (0.6, 4.0)
トランスアミナーゼ上昇	4 (1.2) 1.38 (0.4, 3.5)
肝機能検査値上昇	3 (0.9) 1.04 (0.2, 3.0)
肝酵素上昇	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
肝機能検査異常	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
骨密度減少	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
インターフェロンγ応答測定陽性	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
体重増加	6 (1.8) 2.09 (0.8, 4.6)
体重減少	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
精神医学的評価異常	3 (0.9) 1.03 (0.2, 3.0)
赤血球検査異常	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
赤血球数増加	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
胸部 X 線異常	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (0.6) 0.69 (0.1, 2.5)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
血圧低下	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
拡張期血圧上昇	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
コロナウイルス検査陽性	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
血中葉酸減少	2 (0.6) 0.69 (0.1, 2.5)
リンパ球数減少	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
単球数増加	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)

	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=330 100 人年=2.91
SOC PT	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)
代謝および栄養障害	18 (5.5) 6.36 (3.8, 10.1)
食欲減退	2 (0.6) 0.69 (0.1, 2.5)
2 型糖尿病	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
痛風	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
高コレステロール血症	5 (1.5) 1.73 (0.6, 4.0)
ビタミン D 欠乏	3 (0.9) 1.04 (0.2, 3.0)
異常体重減少	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
高脂血症	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
脂質代謝障害	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
高マグネシウム血症	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
低アルブミン血症	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
ビタミン B12 欠乏	2 (0.6) 0.69 (0.1, 2.5)
筋骨格系および結合組織障害	49 (14.8) 18.46 (13.7, 24.4)
関節炎	2 (0.6) 0.69 (0.1, 2.5)
末梢関節炎	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
滑液包炎	2 (0.6) 0.69 (0.1, 2.5)
滑液包石灰化	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
滑液包障害	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
肋軟骨炎	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
椎間板偏位	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
椎間板突出	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
肩回旋筋腱板症候群	2 (0.6) 0.69 (0.1, 2.5)
関節周囲炎	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
関節痛	12 (3.6) 4.22 (2.2, 7.4)
骨粗鬆症	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
筋肉痛	3 (0.9) 1.03 (0.2, 3.0)
筋痙縮	2 (0.6) 0.69 (0.1, 2.5)
筋硬化症	2 (0.6) 0.69 (0.1, 2.5)
背部痛	7 (2.1) 2.43 (1.0, 5.0)
頚部痛	3 (0.9) 1.03 (0.2, 3.0)
四肢痛	3 (0.9) 1.03 (0.2, 3.0)

	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=330 100 人年=2.91
SOC PT	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)
筋骨格痛	2 (0.6) 0.69 (0.1, 2.5)
軟骨痛	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
筋拘縮	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
変形性関節症	3 (0.9) 1.03 (0.2, 3.0)
変形性脊椎症	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
強直性脊椎炎	7 (2.1) 2.43 (1.0, 5.0)
軸性脊椎関節炎	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
脊椎炎	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
滑液嚢腫	2 (0.6) 0.69 (0.1, 2.5)
腱炎	4 (1.2) 1.38 (0.4, 3.5)
腱痛	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (0.9) 1.04 (0.2, 3.0)
大腸腺腫	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
表在拡大型黒色腫第 1 期	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
甲状腺の良性新生物	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
子宮平滑筋腫	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
神経系障害	36 (10.9) 13.49 (9.4, 18.7)
頚腕症候群	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
失神	4 (1.2) 1.38 (0.4, 3.5)
傾眠	3 (0.9) 1.04 (0.2, 3.0)
嗜眠	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
顔面麻痺	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
頭痛	18 (5.5) 6.45 (3.8, 10.2)
坐骨神経痛	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
片頭痛	2 (0.6) 0.69 (0.1, 2.5)
手根管症候群	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
浮動性めまい	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
失神寸前の状態	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
錯感覚	4 (1.2) 1.39 (0.4, 3.6)
感覚鈍麻	3 (0.9) 1.03 (0.2, 3.0)

SOC PT	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=330 100 人年=2.91 n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)
味覚異常	3 (0.9) 1.04 (0.2, 3.0)
肋間神経痛	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
感覚障害	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
製品の問題	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
医療機器のゆるみ	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
精神障害	8 (2.4) 2.78 (1.2, 5.5)
不安	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
うつ病	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
解離性健忘	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
解離性障害	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
落ち着きのなさ	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
睡眠障害	3 (0.9) 1.03 (0.2, 3.0)
自殺念慮	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
腎および尿路障害	11 (3.3) 3.85 (1.9, 6.9)
排尿困難	4 (1.2) 1.38 (0.4, 3.5)
頻尿	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
尿道痛	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
腎機能障害	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
血尿	3 (0.9) 1.04 (0.2, 3.0)
蛋白尿	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
腎仙痛	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
腎臓痛	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
生殖系および乳房障害	6 (1.8) 2.08 (0.8, 4.5)
線維嚢胞性乳腺疾患	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
非感染性卵巣炎	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
前立腺炎	2 (0.6) 0.69 (0.1, 2.5)
陰嚢嚢胞	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
子宮の炎症	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
腟出血	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	28 (8.5) 10.07 (6.7, 14.6)
睡眠時無呼吸症候群	2 (0.6) 0.69 (0.1, 2.5)

	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=330 100 人年=2.91
SOC PT	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)
呼吸困難	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
咳嗽	7 (2.1) 2.43 (1.0, 5.0)
湿性咳嗽	2 (0.6) 0.69 (0.1, 2.5)
変色痰	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
鼻の炎症	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
アレルギー性鼻炎	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
鼻出血	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
鼻中隔弯曲	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
肺石灰化	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
肺線維症	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
咽頭紅斑	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
扁桃障害	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
扁桃肥大	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
胸水	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
呼吸不全	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
肺腫瘤	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
口腔咽頭痛	7 (2.1) 2.43 (1.0, 5.0)
鼻漏	4 (1.2) 1.38 (0.4, 3.5)
咽喉乾燥	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
皮膚および皮下組織障害	63 (19.1) 24.79 (19.0, 31.7)
ざ瘡	5 (1.5) 1.73 (0.6, 4.0)
多汗症	2 (0.6) 0.69 (0.1, 2.5)
寝汗	2 (0.6) 0.69 (0.1, 2.5)
汗疹	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
皮膚乾燥	3 (0.9) 1.03 (0.2, 3.0)
皮膚亀裂	2 (0.6) 0.69 (0.1, 2.5)
痂皮	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
湿疹	8 (2.4) 2.79 (1.2, 5.5)
皮膚炎	5 (1.5) 1.73 (0.6, 4.0)
アレルギー性皮膚炎	3 (0.9) 1.03 (0.2, 3.0)

SOC PT	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=330 100 人年=2.91 n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)
間擦疹	3 (0.9) 1.03 (0.2, 3.0)
アトピー性皮膚炎	2 (0.6) 0.69 (0.1, 2.5)
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
手皮膚炎	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
神経皮膚炎	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
脂漏性皮膚炎	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
紅斑	4 (1.2) 1.39 (0.4, 3.6)
紅斑性皮疹	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
皮膚剥脱	2 (0.6) 0.69 (0.1, 2.5)
剥脱性発疹	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
皮膚色素過剰	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
皮膚色素減少	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
扁平苔癬	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
そう痒症	8 (2.4) 2.78 (1.2, 5.5)
全身性そう痒症	2 (0.6) 0.69 (0.1, 2.5)
そう痒性皮疹	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
乾癬	5 (1.5) 1.73 (0.6, 4.0)
膿疱性乾癬	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
発疹	11 (3.3) 3.85 (1.9, 6.9)
斑状皮疹	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
丘疹性皮疹	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
頭部粃糠疹	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
皮膚線条	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
蕁麻疹	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
外科および内科処置	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
鼻形成	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
血管障害	18 (5.5) 6.33 (3.7, 10.0)
リンパ浮腫	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
末梢静脈疾患	2 (0.6) 0.69 (0.1, 2.5)
表在性血栓性静脈炎	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
ほてり	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)

	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=330 100 人年=2.91
SOC PT	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)
レイノー現象	1 (0.3) 0.34 (0.0, 1.9)
高血圧	12 (3.6) 4.18 (2.2, 7.3)

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver.19.0
Note: n=number of study participants reporting at least one TEAE within System Organ Class/Preferred Term.
Note: Incidence=Exposure adjusted incidence rate of new cases per 100 subject-years, and associated 95% CI.
Data source: AS0011 Final CSR Table 11.1.2.1

表 7.3-10　日本人集団の全期間のすべての有害事象［AS0011 試験（SS）］

	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=12 100 人年=0.10
SOC PT	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)
すべての有害事象	11 (91.7) 330.95 (165.2, 592.2)
血液およびリンパ系障害	1 (8.3) 10.98 (0.3, 61.2)
鉄欠乏性貧血	1 (8.3) 10.98 (0.3, 61.2)
耳および迷路障害	1 (8.3) 10.80 (0.3, 60.2)
メニエール病	1 (8.3) 10.80 (0.3, 60.2)
眼障害	1 (8.3) 11.16 (0.3, 62.2)
霰粒腫	1 (8.3) 11.16 (0.3, 62.2)
胃腸障害	3 (25.0) 37.35 (7.7, 109.1)
胃食道逆流性疾患	2 (16.7) 22.31 (2.7, 80.6)
十二指腸炎	1 (8.3) 10.36 (0.3, 57.7)
悪心	1 (8.3) 10.60 (0.3, 59.1)
嘔吐	1 (8.3) 11.09 (0.3, 61.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (16.7) 22.57 (2.7, 81.5)
投与部位疼痛	1 (8.3) 10.62 (0.3, 59.2)
倦怠感	1 (8.3) 10.64 (0.3, 59.3)
感染症および寄生虫症	9 (75.0) 173.29 (79.2, 329.0)
胃腸炎	1 (8.3) 10.20 (0.3, 56.8)
口腔カンジダ症	1 (8.3) 10.60 (0.3, 59.1)
歯肉炎	1 (8.3) 10.66 (0.3, 59.4)
外耳炎	1 (8.3) 10.34 (0.3, 57.6)
爪囲炎	2 (16.7) 23.49 (2.8, 84.8)

SOC PT	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=12 100 人年=0.10 n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)
毛包炎	1 (8.3) 10.45 (0.3, 58.2)
足部白癬	1 (8.3) 10.48 (0.3, 58.4)
鼻咽頭炎	1 (8.3) 10.98 (0.3, 61.2)
副鼻腔炎	1 (8.3) 10.30 (0.3, 57.4)
コロナウイルス感染	3 (25.0) 32.49 (6.7, 94.9)
臨床検査	1 (8.3) 10.05 (0.3, 56.0)
精神医学的評価異常	1 (8.3) 10.05 (0.3, 56.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (8.3) 10.92 (0.3, 60.9)
滑液包炎	1 (8.3) 10.92 (0.3, 60.9)
腎および尿路障害	1 (8.3) 10.89 (0.3, 60.7)
腎機能障害	1 (8.3) 10.89 (0.3, 60.7)
皮膚および皮下組織障害	5 (41.7) 72.59 (23.6, 169.4)
ざ瘡	2 (16.7) 23.19 (2.8, 83.8)
汗疹	1 (8.3) 10.74 (0.3, 59.9)
湿疹	1 (8.3) 10.70 (0.3, 59.6)
発疹	2 (16.7) 23.25 (2.8, 84.0)

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver.19.0
Note: n=number of study participants reporting at least one TEAE within System Organ Class/Preferred Term.
Note: Incidence= Exposure adjusted incidence rate of new cases per 100 subject-years, and associated 95% CI.
Data source: AS0011 Final CSR Table 11.1.2.1.J

表 7.3-11　日本人集団の全期間のすべての有害事象［AS0014 試験（SS）］

SOC PT	AS0010 FS 群 N=11 100 人年=0.11 n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)	AS0011 FS 群 N=10 100 人年=0.11	AS0014 Total 群 N=21 100 人年=0.21
すべての有害事象	11 (100) 407.89 (203.6, 729.8)	9 (90.0) 258.63 (118.3, 491.0)	20 (95.2) 323.80 (197.8, 500.1)
血液およびリンパ系障害	1 (9.1) 9.94 (0.3, 55.4)	0	1 (4.8) 4.82 (0.1, 26.9)
脾腫	1 (9.1) 9.94 (0.3, 55.4)	0	1 (4.8) 4.82 (0.1, 26.9)
心臓障害	0	1 (10.0) 9.67 (0.2, 53.9)	1 (4.8) 4.79 (0.1, 26.7)
頻脈	0	1 (10.0) 9.67 (0.2, 53.9)	1 (4.8) 4.79 (0.1, 26.7)
眼障害	3 (27.3) 34.81 (7.2, 101.7)	2 (20.0) 22.76 (2.8, 82.2)	5 (23.8) 28.72 (9.3, 67.0)
角膜障害	1 (9.1) 9.56 (0.2, 53.3)	0	1 (4.8) 4.73 (0.1, 26.4)

SOC PT	AS0010 FS 群 N=11 100 人年=0.11	AS0011 FS 群 N=10 100 人年=0.11	AS0014 Total 群 N=21 100 人年=0.21
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)		
虹彩毛様体炎	0	1 (10.0) 10.25 (0.3, 57.1)	1 (4.8) 4.93 (0.1, 27.4)
ぶどう膜炎	0	1 (10.0) 10.29 (0.3, 57.3)	1 (4.8) 4.93 (0.1, 27.5)
眼瞼湿疹	1 (9.1) 10.99 (0.3, 61.3)	0	1 (4.8) 5.06 (0.1, 28.2)
上強膜炎	1 (9.1) 9.84 (0.2, 54.8)	0	1 (4.8) 4.80 (0.1, 26.7)
胃腸障害	3 (27.3) 32.16 (6.6, 94.0)	2 (20.0) 23.36 (2.8, 84.4)	5 (23.8) 27.95 (9.1, 65.2)
歯周病	1 (9.1) 9.72 (0.2, 54.1)	0	1 (4.8) 4.77 (0.1, 26.6)
下痢	0	2 (20.0) 23.36 (2.8, 84.4)	2 (9.5) 10.47 (1.3, 37.8)
胃炎	1 (9.1) 10.14 (0.3, 56.5)	0	1 (4.8) 4.87 (0.1, 27.1)
口内炎	1 (9.1) 9.73 (0.2, 54.2)	0	1 (4.8) 4.77 (0.1, 26.6)
肝胆道系障害	1 (9.1) 9.75 (0.2, 54.3)	0	1 (4.8) 4.78 (0.1, 26.6)
肝嚢胞	1 (9.1) 9.75 (0.2, 54.3)	0	1 (4.8) 4.78 (0.1, 26.6)
感染症および寄生虫症	5 (45.5) 66.07 (21.5, 154.2)	6 (60.0) 73.49 (27.0, 160.0)	11 (52.4) 69.92 (34.9, 125.1)
胃腸炎	0	2 (20.0) 20.56 (2.5, 74.3)	2 (9.5) 9.86 (1.2, 35.6)
虫垂炎	0	1 (10.0) 9.63 (0.2, 53.7)	1 (4.8) 4.78 (0.1, 26.6)
結膜炎	1 (9.1) 9.97 (0.3, 55.5)	0	1 (4.8) 4.83 (0.1, 26.9)
帯状疱疹	0	2 (20.0) 21.52 (2.6, 77.7)	2 (9.5) 10.08 (1.2, 36.4)
術後創感染	0	1 (10.0) 9.59 (0.2, 53.5)	1 (4.8) 4.77 (0.1, 26.6)
気管支炎	0	1 (10.0) 9.66 (0.2, 53.8)	1 (4.8) 4.78 (0.1, 26.7)
爪囲炎	0	1 (10.0) 9.50 (0.2, 52.9)	1 (4.8) 4.74 (0.1, 26.4)
皮膚感染	1 (9.1) 10.58 (0.3, 59.0)	0	1 (4.8) 4.97 (0.1, 27.7)
白癬感染	0	1 (10.0) 9.86 (0.2, 54.9)	1 (4.8) 4.83 (0.1, 26.9)
鼻咽頭炎	1 (9.1) 10.91 (0.3, 60.8)	0	1 (4.8) 5.04 (0.1, 28.1)
咽頭炎	1 (9.1) 9.73 (0.2, 54.2)	0	1 (4.8) 4.77 (0.1, 26.6)
コロナウイルス感染	1 (9.1) 9.57 (0.2, 53.3)	0	1 (4.8) 4.73 (0.1, 26.4)
ウイルス性腸炎	1 (9.1) 10.17 (0.3, 56.7)	0	1 (4.8) 4.87 (0.1, 27.2)
傷害、中毒および処置合併症	1 (9.1) 11.11 (0.3, 61.9)	2 (20.0) 23.87 (2.9, 86.2)	3 (14.3) 17.26 (3.6, 50.4)
眼内異物	1 (9.1) 9.56 (0.2, 53.3)	0	1 (4.8) 4.73 (0.1, 26.4)
多発骨折	1 (9.1) 11.11 (0.3, 61.9)	0	1 (4.8) 5.08 (0.1, 28.3)
注射に伴う反応	0	1 (10.0) 10.57 (0.3, 58.9)	1 (4.8) 5.00 (0.1, 27.8)
口腔熱傷	0	1 (10.0) 10.41 (0.3, 58.0)	1 (4.8) 4.96 (0.1, 27.7)

SOC PT	AS0010 FS 群 N=11 100 人年=0.11	AS0011 FS 群 N=10 100 人年=0.11	AS0014 Total 群 N=21 100 人年=0.21
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)		
臨床検査	1 (9.1) 10.14 (0.3, 56.5)	1 (10.0) 9.64 (0.2, 53.7)	2 (9.5) 9.88 (1.2, 35.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (10.0) 9.64 (0.2, 53.7)	1 (4.8) 4.78 (0.1, 26.6)
白血球数減少	1 (9.1) 10.14 (0.3, 56.5)	0	1 (4.8) 4.87 (0.1, 27.1)
代謝および栄養障害	1 (9.1) 9.74 (0.2, 54.3)	0	1 (4.8) 4.77 (0.1, 26.6)
脱水	1 (9.1) 9.74 (0.2, 54.3)	0	1 (4.8) 4.77 (0.1, 26.6)
筋骨格系および結合組織障害	2 (18.2) 21.45 (2.6, 77.5)	2 (20.0) 21.79 (2.6, 78.7)	4 (19.0) 21.62 (5.9, 55.4)
筋痙縮	1 (9.1) 9.87 (0.2, 55.0)	1 (10.0) 9.66 (0.2, 53.8)	2 (9.5) 9.76 (1.2, 35.3)
背部痛	1 (9.1) 10.27 (0.3, 57.2)	0	1 (4.8) 4.90 (0.1, 27.3)
頚部痛	0	1 (10.0) 10.52 (0.3, 58.6)	1 (4.8) 4.99 (0.1, 27.8)
神経系障害	1 (9.1) 9.53 (0.2, 53.1)	1 (10.0) 9.58 (0.2, 53.4)	2 (9.5) 9.56 (1.2, 34.5)
頭痛	0	1 (10.0) 9.58 (0.2, 53.4)	1 (4.8) 4.76 (0.1, 26.5)
失神寸前の状態	1 (9.1) 9.53 (0.2, 53.1)	0	1 (4.8) 4.72 (0.1, 26.3)
腎および尿路障害	0	1 (10.0) 10.24 (0.3, 57.1)	1 (4.8) 4.92 (0.1, 27.4)
腎嚢胞	0	1 (10.0) 10.08 (0.3, 56.2)	1 (4.8) 4.88 (0.1, 27.2)
血尿	0	1 (10.0) 10.24 (0.3, 57.1)	1 (4.8) 4.92 (0.1, 27.4)
生殖系および乳房障害	1 (9.1) 9.91 (0.3, 55.2)	0	1 (4.8) 4.81 (0.1, 26.8)
子宮頚管ポリープ	1 (9.1) 9.91 (0.3, 55.2)	0	1 (4.8) 4.81 (0.1, 26.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (18.2) 19.30 (2.3, 69.7)	1 (10.0) 9.93 (0.3, 55.3)	3 (14.3) 14.68 (3.0, 42.9)
口腔咽頭痛	1 (9.1) 9.49 (0.2, 52.9)	0	1 (4.8) 4.71 (0.1, 26.2)
鼻漏	0	1 (10.0) 9.93 (0.3, 55.3)	1 (4.8) 4.85 (0.1, 27.0)
上気道の炎症	1 (9.1) 9.64 (0.2, 53.7)	0	1 (4.8) 4.75 (0.1, 26.5)
皮膚および皮下組織障害	4 (36.4) 47.13 (12.8, 120.7)	1 (10.0) 9.85 (0.2, 54.9)	5 (23.8) 26.83 (8.7, 62.6)
接触性皮膚炎	1 (9.1) 9.86 (0.2, 54.9)	0	1 (4.8) 4.80 (0.1, 26.8)
脂漏性皮膚炎	0	1 (10.0) 9.85 (0.2, 54.9)	1 (4.8) 4.83 (0.1, 26.9)
爪変色	1 (9.1) 10.00 (0.3, 55.7)	0	1 (4.8) 4.83 (0.1, 26.9)
そう痒症	1 (9.1) 9.94 (0.3, 55.4)	0	1 (4.8) 4.82 (0.1, 26.9)
蕁麻疹	1 (9.1) 10.07 (0.3, 56.1)	0	1 (4.8) 4.85 (0.1, 27.0)

CI：信頼区間、FS：先行試験、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver.19.0
Note: n=number of study participants reporting at least one TEAE within System Organ Class/Preferred Term.
Note: Incidence= Exposure adjusted incidence rate of new cases per 100 subject-years, and associated 95% CI.
Data source: AS0014 Week 16 CSR Table 10.1.2.1.J

（2） 重症度別の有害事象

表 7.3-12 Week 12 までの重症度別の有害事象［AS0008 試験（SS）］

SOC PT	重症度	PBO 群 N=60	BKZ 16mg 群 N=61	BKZ 64mg 群 N=58	BKZ 160mg 群 N=63	BKZ 320mg 群 N=61
		n (%)				
すべての有害事象		26 (43.3)	26 (42.6)	17 (29.3)	20 (31.7)	29 (47.5)
	軽度	16 (26.7)	12 (19.7)	13 (22.4)	11 (17.5)	17 (27.9)
	中等度	10 (16.7)	14 (23.0)	3 (5.2)	8 (12.7)	12 (19.7)
	高度	0	0	1 (1.7)	1 (1.6)	0
血液およびリンパ系障害		0	1 (1.6)	1 (1.7)	1 (1.6)	0
	軽度	0	0	0	1 (1.6)	0
	中等度	0	1 (1.6)	0	0	0
	高度	0	0	1 (1.7)	0	0
貧血		0	1 (1.6)	1 (1.7)	0	0
	軽度	0	0	0	0	0
	中等度	0	1 (1.6)	0	0	0
	高度	0	0	1 (1.7)	0	0
血小板減少症		0	0	0	1 (1.6)	0
	軽度	0	0	0	1 (1.6)	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
心臓障害		0	1 (1.6)	0	1 (1.6)	0
	軽度	0	1 (1.6)	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	1 (1.6)	0
上室性不整脈		0	1 (1.6)	0	0	0
	軽度	0	1 (1.6)	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
心停止		0	0	0	1 (1.6)	0
	軽度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	1 (1.6)	0
先天性、家族性および遺伝性障害		1 (1.7)	0	0	0	0
	軽度	1 (1.7)	0	0	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=60	BKZ 16mg 群 N=61	BKZ 64mg 群 N=58	BKZ 160mg 群 N=63	BKZ 320mg 群 N=61
		n (%)				
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
皮質異形成		1 (1.7)	0	0	0	0
	軽度	1 (1.7)	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
眼障害		1 (1.7)	1 (1.6)	0	0	2 (3.3)
	軽度	0	1 (1.6)	0	0	2 (3.3)
	中等度	1 (1.7)	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
眼瞼痙攣		0	0	0	0	1 (1.6)
	軽度	0	0	0	0	1 (1.6)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
ぶどう膜炎		1 (1.7)	0	0	0	0
	軽度	0	0	0	0	0
	中等度	1 (1.7)	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
眼瞼湿疹		0	1 (1.6)	0	0	0
	軽度	0	1 (1.6)	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
眼瞼浮腫		0	0	0	0	1 (1.6)
	軽度	0	0	0	0	1 (1.6)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
胃腸障害		3 (5.0)	3 (4.9)	1 (1.7)	6 (9.5)	4 (6.6)
	軽度	1 (1.7)	1 (1.6)	0	5 (7.9)	1 (1.6)
	中等度	2 (3.3)	2 (3.3)	0	1 (1.6)	3 (4.9)
	高度	0	0	1 (1.7)	0	0
潰瘍性大腸炎		0	1 (1.6)	0	0	0
	軽度	0	0	0	0	0
	中等度	0	1 (1.6)	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
下痢		0	1 (1.6)	0	1 (1.6)	1 (1.6)

SOC PT	重症度	PBO 群 N=60	BKZ 16mg 群 N=61	BKZ 64mg 群 N=58	BKZ 160mg 群 N=63	BKZ 320mg 群 N=61
		n (%)				
	軽度	0	1 (1.6)	0	1 (1.6)	1 (1.6)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
消化不良		1 (1.7)	0	0	1 (1.6)	0
	軽度	1 (1.7)	0	0	1 (1.6)	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
腹痛		1 (1.7)	0	0	0	0
	軽度	0	0	0	0	0
	中等度	1 (1.7)	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
下腹部痛		0	0	0	1 (1.6)	0
	軽度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	1 (1.6)	0
	高度	0	0	0	0	0
上腹部痛		1 (1.7)	0	0	1 (1.6)	0
	軽度	0	0	0	1 (1.6)	0
	中等度	1 (1.7)	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
小腸炎		0	1 (1.6)	0	0	0
	軽度	0	0	0	0	0
	中等度	0	1 (1.6)	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
痔核		0	0	1 (1.7)	0	0
	軽度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	1 (1.7)	0	0
	高度	0	0	0	0	0
腸出血		0	0	1 (1.7)	0	0
	軽度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	1 (1.7)	0	0
悪心		0	0	0	1 (1.6)	0
	軽度	0	0	0	1 (1.6)	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=60	BKZ 16mg 群 N=61	BKZ 64mg 群 N=58	BKZ 160mg 群 N=63	BKZ 320mg 群 N=61
		n (%)				
嘔吐		1 (1.7)	0	1 (1.7)	0	0
	軽度	1 (1.7)	0	1 (1.7)	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
食道炎		0	0	1 (1.7)	0	0
	軽度	0	0	1 (1.7)	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
アフタ性潰瘍		0	0	0	0	1 (1.6)
	軽度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	1 (1.6)
	高度	0	0	0	0	0
口腔粘膜びらん		0	0	0	0	1 (1.6)
	軽度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	1 (1.6)
	高度	0	0	0	0	0
口内炎		0	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)
	軽度	0	0	0	1 (1.6)	0
	中等度	0	0	0	0	1 (1.6)
	高度	0	0	0	0	0
舌痛		0	0	0	0	1 (1.6)
	軽度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	1 (1.6)
	高度	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態		1 (1.7)	2 (3.3)	2 (3.4)	2 (3.2)	5 (8.2)
	軽度	1 (1.7)	2 (3.3)	2 (3.4)	1 (1.6)	3 (4.9)
	中等度	0	0	0	1 (1.6)	2 (3.3)
	高度	0	0	0	0	0
無力症		0	1 (1.6)	1 (1.7)	0	0
	軽度	0	1 (1.6)	1 (1.7)	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
疲労		1 (1.7)	1 (1.6)	0	1 (1.6)	0
	軽度	1 (1.7)	1 (1.6)	0	1 (1.6)	0
	中等度	0	0	0	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=60	BKZ 16mg 群 N=61	BKZ 64mg 群 N=58	BKZ 160mg 群 N=63	BKZ 320mg 群 N=61
		n (%)				
	高度	0	0	0	0	0
発熱		0	0	1 (1.7)	1 (1.6)	0
	軽度	0	0	1 (1.7)	0	0
	中等度	0	0	0	1 (1.6)	0
	高度	0	0	0	0	0
末梢腫脹		0	1 (1.6)	0	0	0
	軽度	0	1 (1.6)	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
注射部位紅斑		0	0	0	0	1 (1.6)
	軽度	0	0	0	0	1 (1.6)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
注射部位疼痛		0	0	0	0	1 (1.6)
	軽度	0	0	0	0	1 (1.6)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
注射部位腫脹		0	0	0	0	1 (1.6)
	軽度	0	0	0	0	1 (1.6)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
粘膜充血		0	0	0	0	1 (1.6)
	軽度	0	0	0	0	1 (1.6)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
末梢性浮腫		0	0	0	0	1 (1.6)
	軽度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	1 (1.6)
	高度	0	0	0	0	0
胸痛		0	0	0	0	1 (1.6)
	軽度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	1 (1.6)
	高度	0	0	0	0	0
肝胆道系障害		0	1 (1.6)	1 (1.7)	1 (1.6)	0
	軽度	0	1 (1.6)	1 (1.7)	1 (1.6)	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=60	BKZ 16mg 群 N=61	BKZ 64mg 群 N=58	BKZ 160mg 群 N=63	BKZ 320mg 群 N=61
		n (%)				
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
肝機能異常		0	1 (1.6)	0	0	0
	軽度	0	1 (1.6)	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
肝腫大		0	0	0	1 (1.6)	0
	軽度	0	0	0	1 (1.6)	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
脂肪肝		0	0	1 (1.7)	0	0
	軽度	0	0	1 (1.7)	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症		8 (13.3)	6 (9.8)	8 (13.8)	8 (12.7)	9 (14.8)
	軽度	4 (6.7)	2 (3.3)	6 (10.3)	4 (6.3)	6 (9.8)
	中等度	4 (6.7)	4 (6.6)	2 (3.4)	4 (6.3)	3 (4.9)
	高度	0	0	0	0	0
胃腸炎		0	1 (1.6)	0	1 (1.6)	0
	軽度	0	0	0	1 (1.6)	0
	中等度	0	1 (1.6)	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
口腔カンジダ症		0	0	0	0	3 (4.9)
	軽度	0	0	0	0	3 (4.9)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
歯膿瘍		0	0	1 (1.7)	0	0
	軽度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	1 (1.7)	0	0
	高度	0	0	0	0	0
歯感染		1 (1.7)	0	0	0	0
	軽度	1 (1.7)	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
外耳炎		0	0	0	0	1 (1.6)

SOC PT	重症度	PBO 群 N=60	BKZ 16mg 群 N=61	BKZ 64mg 群 N=58	BKZ 160mg 群 N=63	BKZ 320mg 群 N=61
		n (%)				
	軽度	0	0	0	0	1 (1.6)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
結膜炎		0	0	0	0	1 (1.6)
	軽度	0	0	0	0	1 (1.6)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
麦粒腫		0	1 (1.6)	0	0	0
	軽度	0	1 (1.6)	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
皮膚真菌感染		0	1 (1.6)	1 (1.7)	0	0
	軽度	0	1 (1.6)	1 (1.7)	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
口腔真菌感染		0	0	0	0	1 (1.6)
	軽度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	1 (1.6)
	高度	0	0	0	0	0
真菌性舌感染		0	0	1 (1.7)	0	0
	軽度	0	0	1 (1.7)	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
帯状疱疹		0	1 (1.6)	0	0	0
	軽度	0	0	0	0	0
	中等度	0	1 (1.6)	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス		0	0	1 (1.7)	0	0
	軽度	0	0	1 (1.7)	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
術後創感染		1 (1.7)	0	0	0	0
	軽度	0	0	0	0	0
	中等度	1 (1.7)	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=60	BKZ 16mg 群 N=61	BKZ 64mg 群 N=58	BKZ 160mg 群 N=63	BKZ 320mg 群 N=61
		n (%)				
気道感染		0	1 (1.6)	0	0	0
	軽度	0	0	0	0	0
	中等度	0	1 (1.6)	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
インフルエンザ		1 (1.7)	0	0	0	0
	軽度	1 (1.7)	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
気管支炎		1 (1.7)	0	2 (3.4)	0	0
	軽度	0	0	1 (1.7)	0	0
	中等度	1 (1.7)	0	1 (1.7)	0	0
	高度	0	0	0	0	0
ロタウイルス感染		0	0	0	1 (1.6)	0
	軽度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	1 (1.6)	0
	高度	0	0	0	0	0
毛巣嚢胞		1 (1.7)	0	0	0	0
	軽度	0	0	0	0	0
	中等度	1 (1.7)	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
丹毒		1 (1.7)	0	0	0	0
	軽度	1 (1.7)	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
足部白癬		0	0	0	1 (1.6)	0
	軽度	0	0	0	1 (1.6)	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
鼻咽頭炎		0	2 (3.3)	1 (1.7)	3 (4.8)	0
	軽度	0	1 (1.6)	1 (1.7)	3 (4.8)	0
	中等度	0	1 (1.6)	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
咽頭炎		0	0	0	2 (3.2)	1 (1.6)
	軽度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	2 (3.2)	1 (1.6)

SOC PT	重症度	PBO 群 N=60	BKZ 16mg 群 N=61	BKZ 64mg 群 N=58	BKZ 160mg 群 N=63	BKZ 320mg 群 N=61
		n (%)				
	高度	0	0	0	0	0
鼻炎		0	0	1 (1.7)	0	0
	軽度	0	0	1 (1.7)	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
副鼻腔炎		0	0	0	1 (1.6)	0
	軽度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	1 (1.6)	0
	高度	0	0	0	0	0
扁桃炎		0	1 (1.6)	0	0	1 (1.6)
	軽度	0	0	0	0	0
	中等度	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.6)
	高度	0	0	0	0	0
上気道感染		1 (1.7)	0	1 (1.7)	0	1 (1.6)
	軽度	0	0	1 (1.7)	0	1 (1.6)
	中等度	1 (1.7)	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
ウイルス性結膜炎		1 (1.7)	0	0	0	0
	軽度	1 (1.7)	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
ウイルス性咽頭炎		0	0	0	0	1 (1.6)
	軽度	0	0	0	0	1 (1.6)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症		3 (5.0)	2 (3.3)	1 (1.7)	1 (1.6)	0
	軽度	2 (3.3)	0	1 (1.7)	0	0
	中等度	1 (1.7)	2 (3.3)	0	1 (1.6)	0
	高度	0	0	0	0	0
足骨折		0	0	1 (1.7)	0	0
	軽度	0	0	1 (1.7)	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
靭帯捻挫		2 (3.3)	0	0	1 (1.6)	0
	軽度	2 (3.3)	0	0	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=60	BKZ 16mg 群 N=61	BKZ 64mg 群 N=58	BKZ 160mg 群 N=63	BKZ 320mg 群 N=61
		n (%)				
	中等度	0	0	0	1 (1.6)	0
	高度	0	0	0	0	0
処置によるめまい		1 (1.7)	0	0	0	0
	軽度	1 (1.7)	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
損傷		1 (1.7)	0	0	0	0
	軽度	0	0	0	0	0
	中等度	1 (1.7)	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
挫傷		0	1 (1.6)	0	0	0
	軽度	0	0	0	0	0
	中等度	0	1 (1.6)	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
裂傷		0	1 (1.6)	0	0	0
	軽度	0	0	0	0	0
	中等度	0	1 (1.6)	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
臨床検査		2 (3.3)	6 (9.8)	3 (5.2)	0	4 (6.6)
	軽度	2 (3.3)	3 (4.9)	2 (3.4)	0	3 (4.9)
	中等度	0	3 (4.9)	1 (1.7)	0	1 (1.6)
	高度	0	0	0	0	0
血中ブドウ糖増加		0	1 (1.6)	0	0	0
	軽度	0	1 (1.6)	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
血中コレステロール増加		0	0	1 (1.7)	0	0
	軽度	0	0	1 (1.7)	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
心拍数不整		0	0	0	0	1 (1.6)
	軽度	0	0	0	0	1 (1.6)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加		0	1 (1.6)	1 (1.7)	0	1 (1.6)

SOC PT	重症度	PBO 群 N=60	BKZ 16mg 群 N=61	BKZ 64mg 群 N=58	BKZ 160mg 群 N=63	BKZ 320mg 群 N=61
		n (%)				
	軽度	0	1 (1.6)	1 (1.7)	0	1 (1.6)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		0	0	1 (1.7)	0	1 (1.6)
	軽度	0	0	1 (1.7)	0	1 (1.6)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加		1 (1.7)	2 (3.3)	2 (3.4)	0	0
	軽度	1 (1.7)	1 (1.6)	1 (1.7)	0	0
	中等度	0	1 (1.6)	1 (1.7)	0	0
	高度	0	0	0	0	0
肝酵素上昇		1 (1.7)	2 (3.3)	1 (1.7)	0	0
	軽度	1 (1.7)	0	1 (1.7)	0	0
	中等度	0	2 (3.3)	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
尿中シュウ酸塩増加		0	0	0	0	1 (1.6)
	軽度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	1 (1.6)
	高度	0	0	0	0	0
血圧上昇		1 (1.7)	0	0	0	1 (1.6)
	軽度	1 (1.7)	0	0	0	1 (1.6)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害		0	2 (3.3)	0	2 (3.2)	3 (4.9)
	軽度	0	2 (3.3)	0	2 (3.2)	3 (4.9)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
食欲亢進		0	0	0	1 (1.6)	0
	軽度	0	0	0	1 (1.6)	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
高コレステロール血症		0	1 (1.6)	0	1 (1.6)	2 (3.3)
	軽度	0	1 (1.6)	0	1 (1.6)	2 (3.3)
	中等度	0	0	0	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=60	BKZ 16mg 群 N=61	BKZ 64mg 群 N=58	BKZ 160mg 群 N=63	BKZ 320mg 群 N=61
		n (%)				
	高度	0	0	0	0	0
高カリウム血症		0	0	0	0	2 (3.3)
	軽度	0	0	0	0	2 (3.3)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
低カリウム血症		0	1 (1.6)	0	0	0
	軽度	0	1 (1.6)	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害		2 (3.3)	1 (1.6)	2 (3.4)	2 (3.2)	6 (9.8)
	軽度	2 (3.3)	0	2 (3.4)	1 (1.6)	3 (4.9)
	中等度	0	1 (1.6)	0	1 (1.6)	3 (4.9)
	高度	0	0	0	0	0
関節炎		0	0	1 (1.7)	0	0
	軽度	0	0	1 (1.7)	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
骨炎		0	0	0	0	1 (1.6)
	軽度	0	0	0	0	1 (1.6)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
脊椎痛		0	1 (1.6)	0	1 (1.6)	0
	軽度	0	0	0	1 (1.6)	0
	中等度	0	1 (1.6)	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
骨端症		1 (1.7)	0	0	0	0
	軽度	1 (1.7)	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
関節痛		0	0	1 (1.7)	0	1 (1.6)
	軽度	0	0	1 (1.7)	0	1 (1.6)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
筋肉痛		1 (1.7)	0	0	0	0
	軽度	1 (1.7)	0	0	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=60	BKZ 16mg 群 N=61	BKZ 64mg 群 N=58	BKZ 160mg 群 N=63	BKZ 320mg 群 N=61
		n (%)				
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
筋攣縮		0	0	0	0	1 (1.6)
	軽度	0	0	0	0	1 (1.6)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
背部痛		0	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)
	軽度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)
	高度	0	0	0	0	0
筋骨格痛		0	0	0	1 (1.6)	2 (3.3)
	軽度	0	0	0	1 (1.6)	0
	中等度	0	0	0	0	2 (3.3)
	高度	0	0	0	0	0
四肢痛		0	0	0	1 (1.6)	0
	軽度	0	0	0	1 (1.6)	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
運動性低下		0	0	0	0	1 (1.6)
	軽度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	1 (1.6)
	高度	0	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		0	0	1 (1.7)	1 (1.6)	0
	軽度	0	0	1 (1.7)	1 (1.6)	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
大腸腺腫		0	0	1 (1.7)	0	0
	軽度	0	0	1 (1.7)	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
皮膚乳頭腫		0	0	0	1 (1.6)	0
	軽度	0	0	0	1 (1.6)	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=60	BKZ 16mg 群 N=61	BKZ 64mg 群 N=58	BKZ 160mg 群 N=63	BKZ 320mg 群 N=61
		n (%)				
神経系障害		5 (8.3)	4 (6.6)	2 (3.4)	1 (1.6)	6 (9.8)
	軽度	3 (5.0)	4 (6.6)	2 (3.4)	1 (1.6)	4 (6.6)
	中等度	2 (3.3)	0	0	0	2 (3.3)
	高度	0	0	0	0	0
失神		0	1 (1.6)	0	0	2 (3.3)
	軽度	0	1 (1.6)	0	0	2 (3.3)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
頭痛		3 (5.0)	2 (3.3)	1 (1.7)	1 (1.6)	3 (4.9)
	軽度	1 (1.7)	2 (3.3)	1 (1.7)	1 (1.6)	1 (1.6)
	中等度	2 (3.3)	0	0	0	2 (3.3)
	高度	0	0	0	0	0
片頭痛		0	0	0	0	1 (1.6)
	軽度	0	0	0	0	1 (1.6)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
浮動性めまい		0	0	1 (1.7)	0	1 (1.6)
	軽度	0	0	1 (1.7)	0	1 (1.6)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
感覚鈍麻		0	0	0	0	1 (1.6)
	軽度	0	0	0	0	1 (1.6)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
不全単麻痺		1 (1.7)	0	0	0	0
	軽度	1 (1.7)	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
末梢性ニューロパチー		1 (1.7)	0	0	0	0
	軽度	1 (1.7)	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
味覚異常		0	1 (1.6)	0	0	0
	軽度	0	1 (1.6)	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=60	BKZ 16mg 群 N=61	BKZ 64mg 群 N=58	BKZ 160mg 群 N=63	BKZ 320mg 群 N=61
		n (%)				
	高度	0	0	0	0	0
精神障害		4 (6.7)	1 (1.6)	0	0	1 (1.6)
	軽度	4 (6.7)	1 (1.6)	0	0	1 (1.6)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
うつ病		2 (3.3)	1 (1.6)	0	0	0
	軽度	2 (3.3)	1 (1.6)	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
睡眠障害		2 (3.3)	0	0	0	1 (1.6)
	軽度	2 (3.3)	0	0	0	1 (1.6)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
腎および尿路障害		0	1 (1.6)	1 (1.7)	0	0
	軽度	0	0	1 (1.7)	0	0
	中等度	0	1 (1.6)	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
腎結石症		0	1 (1.6)	0	0	0
	軽度	0	0	0	0	0
	中等度	0	1 (1.6)	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
腎仙痛		0	1 (1.6)	1 (1.7)	0	0
	軽度	0	0	1 (1.7)	0	0
	中等度	0	1 (1.6)	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害		0	1 (1.6)	0	0	0
	軽度	0	1 (1.6)	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
女性化乳房		0	1 (1.6)	0	0	0
	軽度	0	1 (1.6)	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		3 (5.0)	0	1 (1.7)	1 (1.6)	2 (3.3)
	軽度	2 (3.3)	0	1 (1.7)	0	2 (3.3)

SOC PT	重症度	PBO 群 N=60	BKZ 16mg 群 N=61	BKZ 64mg 群 N=58	BKZ 160mg 群 N=63	BKZ 320mg 群 N=61
		n (%)				
	中等度	1 (1.7)	0	0	0	0
	高度	0	0	0	1 (1.6)	0
喘息		1 (1.7)	0	0	0	0
	軽度	0	0	0	0	0
	中等度	1 (1.7)	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
誤嚥性肺炎		0	0	0	1 (1.6)	0
	軽度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	1 (1.6)	0
鼻甲介肥大		1 (1.7)	0	0	0	0
	軽度	1 (1.7)	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
発声障害		0	0	0	0	1 (1.6)
	軽度	0	0	0	0	1 (1.6)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛		0	0	0	0	2 (3.3)
	軽度	0	0	0	0	2 (3.3)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
鼻漏		0	0	1 (1.7)	0	0
	軽度	0	0	1 (1.7)	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
上気道の炎症		1 (1.7)	0	0	0	0
	軽度	1 (1.7)	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害		1 (1.7)	8 (13.1)	0	1 (1.6)	5 (8.2)
	軽度	1 (1.7)	5 (8.2)	0	1 (1.6)	5 (8.2)
	中等度	0	3 (4.9)	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
多汗症		0	1 (1.6)	0	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=60	BKZ 16mg 群 N=61	BKZ 64mg 群 N=58	BKZ 160mg 群 N=63	BKZ 320mg 群 N=61
		n (%)				
	軽度	0	1 (1.6)	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
寝汗		0	0	0	1 (1.6)	0
	軽度	0	0	0	1 (1.6)	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
アトピー性皮膚炎		0	0	0	0	1 (1.6)
	軽度	0	0	0	0	1 (1.6)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
湿疹		0	3 (4.9)	0	0	2 (3.3)
	軽度	0	2 (3.3)	0	0	2 (3.3)
	中等度	0	1 (1.6)	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
脂漏性皮膚炎		0	0	0	0	1 (1.6)
	軽度	0	0	0	0	1 (1.6)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
紅斑		0	1 (1.6)	0	0	0
	軽度	0	1 (1.6)	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
皮膚剥脱		0	0	0	0	1 (1.6)
	軽度	0	0	0	0	1 (1.6)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
扁平苔癬		0	1 (1.6)	0	0	0
	軽度	0	0	0	0	0
	中等度	0	1 (1.6)	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
膿疱性乾癬		0	1 (1.6)	0	0	0
	軽度	0	1 (1.6)	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=60	BKZ 16mg 群 N=61	BKZ 64mg 群 N=58	BKZ 160mg 群 N=63	BKZ 320mg 群 N=61
		n (%)				
発疹		1 (1.7)	1 (1.6)	0	0	0
	軽度	1 (1.7)	0	0	0	0
	中等度	0	1 (1.6)	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
血管障害		2 (3.3)	2 (3.3)	0	1 (1.6)	4 (6.6)
	軽度	1 (1.7)	0	0	1 (1.6)	3 (4.9)
	中等度	1 (1.7)	2 (3.3)	0	0	1 (1.6)
	高度	0	0	0	0	0
高血圧		2 (3.3)	2 (3.3)	0	1 (1.6)	4 (6.6)
	軽度	1 (1.7)	0	0	1 (1.6)	3 (4.9)
	中等度	1 (1.7)	2 (3.3)	0	0	1 (1.6)
	高度	0	0	0	0	0

BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: n=number of subjects reporting at least one TEAE within System Organ Class/Preferred Term.
Note: Each subject is counted once within each System Organ Class and Preferred Term according to the maximum intensity for all TEAEs within that System Organ Class or Preferred Term.
Note: At Week 12, Placebo, BKZ 16mg and BKZ 64mg subjects were re-randomized to either BKZ 160mg or BKZ 320mg. Subjects randomized to BKZ 160mg and BKZ 320mg at Baseline were not rerandomized at Week 12 and remained on their original treatment.
Data source: AS0008 CSR Table 7.19.1

表 7.3-13　全期間の重症度別の有害事象［AS0008 試験（SS）］

SOC PT	重症度	BKZ 160mg 群 N=149	BKZ 320mg 群 N=150	全 BKZ 群 N=303
		n (%)		
すべての有害事象		103 (69.1)	122 (81.3)	235 (77.6)
	軽度	41 (27.5)	47 (31.3)	90 (29.7)
	中等度	60 (40.3)	71 (47.3)	138 (45.5)
	高度	2 (1.3)	4 (2.7)	7 (2.3)
血液およびリンパ系障害		6 (4.0)	3 (2.0)	11 (3.6)
	軽度	5 (3.4)	2 (1.3)	7 (2.3)
	中等度	1 (0.7)	1 (0.7)	3 (1.0)
	高度	0	0	1 (0.3)
貧血		2 (1.3)	0	4 (1.3)
	軽度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
	中等度	1 (0.7)	0	2 (0.7)

SOC PT	重症度	BKZ 160mg 群 N=149 n (%)	BKZ 320mg 群 N=150	全 BKZ 群 N=303
	高度	0	0	1 (0.3)
単球増加症		1 (0.7)	0	1 (0.3)
	軽度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
白血球減少症		1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
	軽度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
	中等度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	高度	0	0	0
リンパ球減少症		0	1 (0.7)	1 (0.3)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	高度	0	0	0
好中球減少症		1 (0.7)	0	1 (0.3)
	軽度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
脾腫		0	1 (0.7)	1 (0.3)
	軽度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
血小板減少症		1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
	軽度	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
心臓障害		4 (2.7)	4 (2.7)	9 (3.0)
	軽度	1 (0.7)	3 (2.0)	5 (1.7)
	中等度	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
	高度	2 (1.3)	0	2 (0.7)
右脚ブロック		0	1 (0.7)	1 (0.3)
	軽度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
動悸		0	1 (0.7)	1 (0.3)
	軽度	0	0	0

SOC PT	重症度	BKZ 160mg 群 N=149	BKZ 320mg 群 N=150	全 BKZ 群 N=303
		n (%)		
	中等度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	高度	0	0	0
急性心筋梗塞		1 (0.7)	0	1 (0.3)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	0	0
	高度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
心筋虚血		0	1 (0.7)	1 (0.3)
	軽度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
左室機能不全		1 (0.7)	0	1 (0.3)
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
	高度	0	0	0
徐脈		0	1 (0.7)	1 (0.3)
	軽度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
上室性不整脈		0	0	1 (0.3)
	軽度	0	0	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
洞性徐脈		1 (0.7)	0	1 (0.3)
	軽度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
心停止		1 (0.7)	0	1 (0.3)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	0	0
	高度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
心室細動		1 (0.7)	0	1 (0.3)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	0	0
	高度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
先天性、家族性および遺伝性障害		0	1 (0.7)	1 (0.3)

SOC PT	重症度	BKZ 160mg 群 N=149	BKZ 320mg 群 N=150	全 BKZ 群 N=303
		n (%)		
	軽度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
先天性心臓疾患		0	1 (0.7)	1 (0.3)
	軽度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
耳および迷路障害		3 (2.0)	5 (3.3)	8 (2.6)
	軽度	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (1.0)
	中等度	1 (0.7)	3 (2.0)	4 (1.3)
	高度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
耳垢栓塞		0	1 (0.7)	1 (0.3)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	高度	0	0	0
耳垢分泌過多		1 (0.7)	0	1 (0.3)
	軽度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
外耳の炎症		1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
	高度	0	0	0
聴力低下		1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
	軽度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
	中等度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	高度	0	0	0
内耳障害		0	1 (0.7)	1 (0.3)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
回転性めまい		0	1 (0.7)	1 (0.3)
	軽度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0

SOC PT	重症度	BKZ 160mg 群 N=149	BKZ 320mg 群 N=150	全 BKZ 群 N=303
		n (%)		
中耳障害		0	1 (0.7)	1 (0.3)
	軽度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
中耳滲出液		1 (0.7)	0	1 (0.3)
	軽度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
鼓膜穿孔		0	1 (0.7)	1 (0.3)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	高度	0	0	0
内分泌障害		1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
	軽度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
	中等度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	高度	0	0	0
甲状腺腫瘤		0	1 (0.7)	1 (0.3)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	高度	0	0	0
甲状腺機能低下症		1 (0.7)	0	1 (0.3)
	軽度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
眼障害		3 (2.0)	6 (4.0)	10 (3.3)
	軽度	3 (2.0)	5 (3.3)	9 (3.0)
	中等度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	高度	0	0	0
眼瞼痙攣		0	1 (0.7)	1 (0.3)
	軽度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
ぶどう膜炎		1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
	軽度	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
	中等度	0	0	0

SOC PT	重症度	BKZ 160mg 群 N=149	BKZ 320mg 群 N=150	全 BKZ 群 N=303
		n (%)		
	高度	0	0	0
眼瞼炎		0	1 (0.7)	1 (0.3)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	高度	0	0	0
眼瞼湿疹		0	0	1 (0.3)
	軽度	0	0	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
眼瞼浮腫		0	1 (0.7)	1 (0.3)
	軽度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
視力低下		0	1 (0.7)	1 (0.3)
	軽度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
近視		1 (0.7)	0	1 (0.3)
	軽度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
上強膜炎		0	1 (0.7)	1 (0.3)
	軽度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
視力障害		1 (0.7)	0	1 (0.3)
	軽度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
胃腸障害		29 (19.5)	23 (15.3)	56 (18.5)
	軽度	16 (10.7)	15 (10.0)	32 (10.6)
	中等度	13 (8.7)	8 (5.3)	23 (7.6)
	高度	0	0	1 (0.3)
急性膵炎		0	1 (0.7)	1 (0.3)
	軽度	0	0	0

SOC PT	重症度	BKZ 160mg 群 N=149	BKZ 320mg 群 N=150	全 BKZ 群 N=303
		n (%)		
	中等度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	高度	0	0	0
裂肛		1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
	軽度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	中等度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
	高度	0	0	0
大腸ポリープ		0	1 (0.7)	1 (0.3)
	軽度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
潰瘍性大腸炎		0	1 (0.7)	2 (0.7)
	軽度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	中等度	0	0	1 (0.3)
	高度	0	0	0
クローン病		1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
	軽度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
	中等度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	高度	0	0	0
齲歯		1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
	軽度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	中等度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
	高度	0	0	0
転位歯		1 (0.7)	0	1 (0.3)
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
	高度	0	0	0
歯痛		2 (1.3)	0	2 (0.7)
	軽度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
	中等度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
	高度	0	0	0
下痢		2 (1.3)	2 (1.3)	5 (1.7)
	軽度	2 (1.3)	2 (1.3)	5 (1.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
消化不良		2 (1.3)	0	2 (0.7)

SOC PT	重症度	BKZ 160mg 群 N=149	BKZ 320mg 群 N=150	全 BKZ 群 N=303
		n (%)		
	軽度	2 (1.3)	0	2 (0.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
胃炎		1 (0.7)	0	1 (0.3)
	軽度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
腹痛		1 (0.7)	2 (1.3)	3 (1.0)
	軽度	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
	中等度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	高度	0	0	0
下腹部痛		1 (0.7)	0	1 (0.3)
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
	高度	0	0	0
上腹部痛		2 (1.3)	0	2 (0.7)
	軽度	2 (1.3)	0	2 (0.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
便秘		1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
	高度	0	0	0
胃食道逆流性疾患		1 (0.7)	0	1 (0.3)
	軽度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
胃排出不全		1 (0.7)	0	1 (0.3)
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
	高度	0	0	0
小腸炎		0	0	1 (0.3)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	0	1 (0.3)
	高度	0	0	0

SOC PT	重症度	BKZ 160mg 群 N=149	BKZ 320mg 群 N=150	全 BKZ 群 N=303
		n (%)		
食道不快感		1 (0.7)	0	1 (0.3)
	軽度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
痔核		1 (0.7)	0	2 (0.7)
	軽度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
	中等度	0	0	1 (0.3)
	高度	0	0	0
腸出血		0	0	1 (0.3)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	1 (0.3)
悪心		1 (0.7)	3 (2.0)	4 (1.3)
	軽度	1 (0.7)	2 (1.3)	3 (1.0)
	中等度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	高度	0	0	0
嘔吐		0	0	1 (0.3)
	軽度	0	0	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
血便排泄		1 (0.7)	0	1 (0.3)
	軽度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
食道炎		0	0	1 (0.3)
	軽度	0	0	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
口内乾燥		0	1 (0.7)	1 (0.3)
	軽度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
口腔内痛		2 (1.3)	0	2 (0.7)
	軽度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
	中等度	1 (0.7)	0	1 (0.3)

SOC PT	重症度	BKZ 160mg 群 N=149	BKZ 320mg 群 N=150	全 BKZ 群 N=303
		n (%)		
	高度	0	0	0
口の錯感覚		1 (0.7)	0	1 (0.3)
	軽度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
口腔内不快感		0	1 (0.7)	1 (0.3)
	軽度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
アフタ性潰瘍		3 (2.0)	4 (2.7)	7 (2.3)
	軽度	1 (0.7)	2 (1.3)	3 (1.0)
	中等度	2 (1.3)	2 (1.3)	4 (1.3)
	高度	0	0	0
口腔粘膜びらん		0	1 (0.7)	1 (0.3)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	高度	0	0	0
口内炎		2 (1.3)	3 (2.0)	5 (1.7)
	軽度	2 (1.3)	2 (1.3)	4 (1.3)
	中等度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	高度	0	0	0
舌炎		1 (0.7)	2 (1.3)	3 (1.0)
	軽度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	中等度	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
	高度	0	0	0
ひだ舌		1 (0.7)	0	1 (0.3)
	軽度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
舌潰瘍		0	1 (0.7)	1 (0.3)
	軽度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
舌痛		1 (0.7)	3 (2.0)	4 (1.3)
	軽度	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)

SOC PT	重症度	BKZ 160mg 群 N=149	BKZ 320mg 群 N=150	全 BKZ 群 N=303
		n (%)		
	中等度	0	2 (1.3)	2 (0.7)
	高度	0	0	0
舌苔		4 (2.7)	1 (0.7)	5 (1.7)
	軽度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	中等度	4 (2.7)	0	4 (1.3)
	高度	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態		5 (3.4)	12 (8.0)	21 (6.9)
	軽度	4 (2.7)	8 (5.3)	16 (5.3)
	中等度	1 (0.7)	4 (2.7)	5 (1.7)
	高度	0	0	0
無力症		0	0	2 (0.7)
	軽度	0	0	2 (0.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
疲労		3 (2.0)	2 (1.3)	6 (2.0)
	軽度	3 (2.0)	2 (1.3)	6 (2.0)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
発熱		1 (0.7)	1 (0.7)	3 (1.0)
	軽度	0	1 (0.7)	2 (0.7)
	中等度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
	高度	0	0	0
末梢腫脹		1 (0.7)	2 (1.3)	4 (1.3)
	軽度	1 (0.7)	2 (1.3)	4 (1.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
治癒不良		0	2 (1.3)	2 (0.7)
	軽度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	中等度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	高度	0	0	0
注射部位紅斑		0	1 (0.7)	1 (0.3)
	軽度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
注射部位疼痛		0	1 (0.7)	1 (0.3)

SOC PT	重症度	BKZ 160mg 群 N=149	BKZ 320mg 群 N=150	全 BKZ 群 N=303
		n (%)		
	軽度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
注射部位反応		0	1 (0.7)	1 (0.3)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	高度	0	0	0
注射部位腫脹		0	1 (0.7)	1 (0.3)
	軽度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
粘膜充血		0	1 (0.7)	1 (0.3)
	軽度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
末梢性浮腫		0	1 (0.7)	1 (0.3)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	高度	0	0	0
胸痛		0	1 (0.7)	1 (0.3)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	高度	0	0	0
肝胆道系障害		5 (3.4)	2 (1.3)	9 (3.0)
	軽度	4 (2.7)	1 (0.7)	7 (2.3)
	中等度	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
	高度	0	0	0
胆石症		1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
	軽度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
	中等度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	高度	0	0	0
高ビリルビン血症		1 (0.7)	0	1 (0.3)
	軽度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0

SOC PT	重症度	BKZ 160mg 群 N=149	BKZ 320mg 群 N=150	全 BKZ 群 N=303
		n (%)		
過形成性胆嚢症		1 (0.7)	0	1 (0.3)
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
	高度	0	0	0
肝機能異常		0	0	1 (0.3)
	軽度	0	0	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
高トランスアミナーゼ血症		0	1 (0.7)	1 (0.3)
	軽度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
肝腫大		2 (1.3)	0	2 (0.7)
	軽度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
	中等度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
	高度	0	0	0
脂肪肝		3 (2.0)	0	4 (1.3)
	軽度	2 (1.3)	0	3 (1.0)
	中等度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
	高度	0	0	0
非アルコール性脂肪肝		0	1 (0.7)	1 (0.3)
	軽度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
免疫系障害		0	2 (1.3)	2 (0.7)
	軽度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	中等度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	高度	0	0	0
節足動物咬傷アレルギー		0	1 (0.7)	1 (0.3)
	軽度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
化学物質アレルギー		0	1 (0.7)	1 (0.3)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (0.7)	1 (0.3)

SOC PT	重症度	BKZ 160mg 群 N=149	BKZ 320mg 群 N=150	全 BKZ 群 N=303
		n (%)		
	高度	0	0	0
感染症および寄生虫症		71 (47.7)	82 (54.7)	158 (52.1)
	軽度	32 (21.5)	33 (22.0)	65 (21.5)
	中等度	39 (26.2)	48 (32.0)	92 (30.4)
	高度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
胃腸炎		2 (1.3)	0	3 (1.0)
	軽度	2 (1.3)	0	2 (0.7)
	中等度	0	0	1 (0.3)
	高度	0	0	0
感染性滑液包炎		0	1 (0.7)	1 (0.3)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	高度	0	0	0
ライム病		0	1 (0.7)	1 (0.3)
	軽度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
口腔カンジダ症		8 (5.4)	8 (5.3)	16 (5.3)
	軽度	3 (2.0)	6 (4.0)	9 (3.0)
	中等度	5 (3.4)	2 (1.3)	7 (2.3)
	高度	0	0	0
皮膚カンジダ		0	1 (0.7)	1 (0.3)
	軽度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
外陰部腟カンジダ症		2 (1.3)	0	2 (0.7)
	軽度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
	中等度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
	高度	0	0	0
クラミジア感染		0	1 (0.7)	1 (0.3)
	軽度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
口角口唇炎		0	3 (2.0)	3 (1.0)
	軽度	0	3 (2.0)	3 (1.0)

SOC PT	重症度	BKZ 160mg 群 N=149	BKZ 320mg 群 N=150	全 BKZ 群 N=303
		n (%)		
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
歯肉膿瘍		0	1 (0.7)	1 (0.3)
	軽度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
歯肉炎		2 (1.3)	1 (0.7)	3 (1.0)
	軽度	2 (1.3)	0	2 (0.7)
	中等度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	高度	0	0	0
口腔感染		1 (0.7)	0	1 (0.3)
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
	高度	0	0	0
歯髄炎		1 (0.7)	3 (2.0)	4 (1.3)
	軽度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	中等度	1 (0.7)	2 (1.3)	3 (1.0)
	高度	0	0	0
歯膿瘍		0	0	1 (0.3)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	0	1 (0.3)
	高度	0	0	0
耳感染		0	3 (2.0)	3 (1.0)
	軽度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	中等度	0	2 (1.3)	2 (0.7)
	高度	0	0	0
外耳炎		0	1 (0.7)	1 (0.3)
	軽度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
結膜炎		3 (2.0)	7 (4.7)	10 (3.3)
	軽度	2 (1.3)	4 (2.7)	6 (2.0)
	中等度	1 (0.7)	3 (2.0)	4 (1.3)
	高度	0	0	0
麦粒腫		2 (1.3)	2 (1.3)	4 (1.3)

SOC PT	重症度	BKZ 160mg 群 N=149	BKZ 320mg 群 N=150	全 BKZ 群 N=303
		n (%)		
	軽度	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (1.0)
	中等度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	高度	0	0	0
腟感染		1 (0.7)	0	1 (0.3)
	軽度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
真菌性耳感染		1 (0.7)	0	1 (0.3)
	軽度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
皮膚真菌感染		0	5 (3.3)	7 (2.3)
	軽度	0	3 (2.0)	5 (1.7)
	中等度	0	2 (1.3)	2 (0.7)
	高度	0	0	0
口腔真菌感染		8 (5.4)	6 (4.0)	14 (4.6)
	軽度	6 (4.0)	1 (0.7)	7 (2.3)
	中等度	2 (1.3)	5 (3.3)	7 (2.3)
	高度	0	0	0
真菌性舌感染		0	3 (2.0)	3 (1.0)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	3 (2.0)	3 (1.0)
	高度	0	0	0
外陰腟真菌感染		0	1 (0.7)	1 (0.3)
	軽度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
ヘリコバクター性胃炎		1 (0.7)	0	1 (0.3)
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
	高度	0	0	0
単純ヘルペス		0	1 (0.7)	1 (0.3)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	高度	0	0	0

SOC PT	重症度	BKZ 160mg 群 N=149	BKZ 320mg 群 N=150	全 BKZ 群 N=303
		n (%)		
帯状疱疹		0	0	1 (0.3)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	0	1 (0.3)
	高度	0	0	0
口腔ヘルペス		3 (2.0)	2 (1.3)	6 (2.0)
	軽度	2 (1.3)	2 (1.3)	5 (1.7)
	中等度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
	高度	0	0	0
四肢膿瘍		2 (1.3)	0	2 (0.7)
	軽度	0	0	0
	中等度	2 (1.3)	0	2 (0.7)
	高度	0	0	0
気道感染		4 (2.7)	6 (4.0)	11 (3.6)
	軽度	1 (0.7)	3 (2.0)	4 (1.3)
	中等度	3 (2.0)	3 (2.0)	7 (2.3)
	高度	0	0	0
インフルエンザ		1 (0.7)	0	1 (0.3)
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
	高度	0	0	0
気管支炎		4 (2.7)	12 (8.0)	18 (5.9)
	軽度	1 (0.7)	3 (2.0)	5 (1.7)
	中等度	3 (2.0)	9 (6.0)	13 (4.3)
	高度	0	0	0
肺炎		1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
	高度	0	0	0
ロタウイルス感染		1 (0.7)	0	1 (0.3)
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
	高度	0	0	0
毛包炎		1 (0.7)	0	1 (0.3)
	軽度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
	中等度	0	0	0

SOC PT	重症度	BKZ 160mg 群 N=149	BKZ 320mg 群 N=150	全 BKZ 群 N=303
		n (%)		
	高度	0	0	0
感染性皮膚嚢腫		1 (0.7)	0	1 (0.3)
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
	高度	0	0	0
毛巣嚢胞		1 (0.7)	0	1 (0.3)
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
	高度	0	0	0
皮下組織膿瘍		0	2 (1.3)	2 (0.7)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	2 (1.3)	2 (0.7)
	高度	0	0	0
丹毒		1 (0.7)	0	1 (0.3)
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
	高度	0	0	0
レンサ球菌性咽頭炎		1 (0.7)	0	1 (0.3)
	軽度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
レンサ球菌性扁桃炎		1 (0.7)	0	1 (0.3)
	軽度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
足部白癬		1 (0.7)	2 (1.3)	3 (1.0)
	軽度	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
	中等度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	高度	0	0	0
潜伏結核		1 (0.7)	2 (1.3)	3 (1.0)
	軽度	1 (0.7)	2 (1.3)	3 (1.0)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
急性副鼻腔炎		1 (0.7)	0	1 (0.3)
	軽度	1 (0.7)	0	1 (0.3)

SOC PT	重症度	BKZ 160mg 群 N=149	BKZ 320mg 群 N=150	全 BKZ 群 N=303
		n (%)		
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
鼻咽頭炎		13 (8.7)	19 (12.7)	34 (11.2)
	軽度	7 (4.7)	12 (8.0)	20 (6.6)
	中等度	6 (4.0)	6 (4.0)	13 (4.3)
	高度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
咽頭炎		11 (7.4)	7 (4.7)	18 (5.9)
	軽度	5 (3.4)	4 (2.7)	9 (3.0)
	中等度	6 (4.0)	3 (2.0)	9 (3.0)
	高度	0	0	0
鼻炎		7 (4.7)	6 (4.0)	14 (4.6)
	軽度	7 (4.7)	6 (4.0)	14 (4.6)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
副鼻腔炎		3 (2.0)	1 (0.7)	4 (1.3)
	軽度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	中等度	3 (2.0)	0	3 (1.0)
	高度	0	0	0
扁桃炎		4 (2.7)	3 (2.0)	8 (2.6)
	軽度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
	中等度	3 (2.0)	3 (2.0)	7 (2.3)
	高度	0	0	0
気管炎		0	1 (0.7)	1 (0.3)
	軽度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
上気道感染		5 (3.4)	11 (7.3)	17 (5.6)
	軽度	4 (2.7)	7 (4.7)	12 (4.0)
	中等度	1 (0.7)	4 (2.7)	5 (1.7)
	高度	0	0	0
膀胱炎		1 (0.7)	0	1 (0.3)
	軽度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
尿路感染		1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)

SOC PT	重症度	BKZ 160mg 群 N=149	BKZ 320mg 群 N=150	全 BKZ 群 N=303
		n (%)		
	軽度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
	中等度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	高度	0	0	0
ウイルス性気道感染		1 (0.7)	3 (2.0)	4 (1.3)
	軽度	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
	中等度	0	2 (1.3)	2 (0.7)
	高度	0	0	0
ウイルス感染		1 (0.7)	0	1 (0.3)
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
	高度	0	0	0
ウイルス性咽頭炎		0	1 (0.7)	1 (0.3)
	軽度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
ウイルス性鼻炎		0	1 (0.7)	1 (0.3)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	高度	0	0	0
ウイルス性上気道感染		1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
	軽度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
	中等度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	高度	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症		7 (4.7)	4 (2.7)	14 (4.6)
	軽度	4 (2.7)	0	5 (1.7)
	中等度	3 (2.0)	4 (2.7)	9 (3.0)
	高度	0	0	0
滑膜断裂		1 (0.7)	0	1 (0.3)
	軽度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
眼内異物		1 (0.7)	0	1 (0.3)
	軽度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0

SOC PT	重症度	BKZ 160mg 群 N=149	BKZ 320mg 群 N=150	全 BKZ 群 N=303
		n (%)		
足骨折		0	0	1 (0.3)
	軽度	0	0	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
靭帯捻挫		1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
	高度	0	0	0
創傷		1 (0.7)	0	1 (0.3)
	軽度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
術後創合併症		1 (0.7)	0	1 (0.3)
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
	高度	0	0	0
処置による疼痛		1 (0.7)	0	1 (0.3)
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
	高度	0	0	0
四肢損傷		1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
	軽度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
	中等度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	高度	0	0	0
挫傷		0	0	1 (0.3)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	0	1 (0.3)
	高度	0	0	0
裂傷		1 (0.7)	2 (1.3)	4 (1.3)
	軽度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
	中等度	0	2 (1.3)	3 (1.0)
	高度	0	0	0
臨床検査		14 (9.4)	19 (12.7)	41 (13.5)
	軽度	8 (5.4)	10 (6.7)	23 (7.6)
	中等度	6 (4.0)	8 (5.3)	17 (5.6)

SOC PT	重症度	BKZ 160mg 群 N=149 n (%)	BKZ 320mg 群 N=150	全 BKZ 群 N=303
	高度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
血中ブドウ糖増加		0	0	1 (0.3)
	軽度	0	0	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
血中コレステロール増加		2 (1.3)	1 (0.7)	4 (1.3)
	軽度	1 (0.7)	1 (0.7)	3 (1.0)
	中等度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
	高度	0	0	0
心拍数不整		0	1 (0.7)	1 (0.3)
	軽度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加		5 (3.4)	6 (4.0)	13 (4.3)
	軽度	3 (2.0)	1 (0.7)	6 (2.0)
	中等度	2 (1.3)	4 (2.7)	6 (2.0)
	高度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		3 (2.0)	5 (3.3)	9 (3.0)
	軽度	1 (0.7)	3 (2.0)	5 (1.7)
	中等度	2 (1.3)	2 (1.3)	4 (1.3)
	高度	0	0	0
血中ビリルビン増加		2 (1.3)	1 (0.7)	3 (1.0)
	軽度	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
	中等度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
	高度	0	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加		6 (4.0)	4 (2.7)	13 (4.3)
	軽度	3 (2.0)	2 (1.3)	7 (2.3)
	中等度	3 (2.0)	2 (1.3)	6 (2.0)
	高度	0	0	0
肝酵素上昇		0	3 (2.0)	6 (2.0)
	軽度	0	2 (1.3)	3 (1.0)
	中等度	0	1 (0.7)	3 (1.0)
	高度	0	0	0
肝機能検査値上昇		1 (0.7)	0	1 (0.3)

SOC PT	重症度	BKZ 160mg 群 N=149	BKZ 320mg 群 N=150	全 BKZ 群 N=303
		n (%)		
	軽度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
結核菌群検査陽性		2 (1.3)	1 (0.7)	3 (1.0)
	軽度	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (1.0)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
血小板数減少		0	1 (0.7)	1 (0.3)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	高度	0	0	0
神経心理学的検査異常		0	1 (0.7)	1 (0.3)
	軽度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
糸球体濾過率減少		1 (0.7)	0	1 (0.3)
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
	高度	0	0	0
尿中血陽性		1 (0.7)	0	1 (0.3)
	軽度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
尿中シュウ酸塩増加		0	1 (0.7)	1 (0.3)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	高度	0	0	0
血圧上昇		1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
	軽度	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
B 型肝炎コア抗体陽性		0	1 (0.7)	1 (0.3)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	高度	0	0	0

SOC PT	重症度	BKZ 160mg 群 N=149	BKZ 320mg 群 N=150	全 BKZ 群 N=303
		n (%)		
代謝および栄養障害		9 (6.0)	9 (6.0)	18 (5.9)
	軽度	7 (4.7)	8 (5.3)	15 (5.0)
	中等度	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (1.0)
	高度	0	0	0
食欲亢進		1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
	軽度	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
2 型糖尿病		1 (0.7)	0	1 (0.3)
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
	高度	0	0	0
高尿酸血症		0	1 (0.7)	1 (0.3)
	軽度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
高コレステロール血症		6 (4.0)	6 (4.0)	12 (4.0)
	軽度	5 (3.4)	5 (3.3)	10 (3.3)
	中等度	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
	高度	0	0	0
高カリウム血症		0	2 (1.3)	2 (0.7)
	軽度	0	2 (1.3)	2 (0.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
低カリウム血症		1 (0.7)	0	1 (0.3)
	軽度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害		17 (11.4)	24 (16.0)	43 (14.2)
	軽度	6 (4.0)	12 (8.0)	19 (6.3)
	中等度	11 (7.4)	11 (7.3)	23 (7.6)
	高度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
関節炎		2 (1.3)	1 (0.7)	3 (1.0)
	軽度	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
	中等度	1 (0.7)	0	1 (0.3)

SOC PT	重症度	BKZ 160mg 群 N=149	BKZ 320mg 群 N=150	全 BKZ 群 N=303
		n (%)		
	高度	0	0	0
骨炎		0	1 (0.7)	1 (0.3)
	軽度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
脊椎痛		5 (3.4)	1 (0.7)	7 (2.3)
	軽度	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (1.0)
	中等度	3 (2.0)	0	4 (1.3)
	高度	0	0	0
シェーグレン症候群		0	1 (0.7)	1 (0.3)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	高度	0	0	0
関節痛		2 (1.3)	5 (3.3)	8 (2.6)
	軽度	1 (0.7)	3 (2.0)	5 (1.7)
	中等度	1 (0.7)	2 (1.3)	3 (1.0)
	高度	0	0	0
関節摩擦音		1 (0.7)	0	1 (0.3)
	軽度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
関節腫脹		1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
	軽度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
	中等度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	高度	0	0	0
骨粗鬆症		0	1 (0.7)	1 (0.3)
	軽度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
筋痙縮		1 (0.7)	0	1 (0.3)
	軽度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
筋攣縮		0	1 (0.7)	1 (0.3)
	軽度	0	1 (0.7)	1 (0.3)

SOC PT	重症度	BKZ 160mg 群 N=149	BKZ 320mg 群 N=150	全 BKZ 群 N=303
		n (%)		
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
背部痛		1 (0.7)	2 (1.3)	3 (1.0)
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (0.7)	2 (1.3)	3 (1.0)
	高度	0	0	0
筋骨格系胸痛		0	1 (0.7)	1 (0.3)
	軽度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
筋骨格痛		2 (1.3)	3 (2.0)	5 (1.7)
	軽度	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (1.0)
	中等度	0	2 (1.3)	2 (0.7)
	高度	0	0	0
頚部痛		0	2 (1.3)	2 (0.7)
	軽度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	中等度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	高度	0	0	0
四肢痛		1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
	軽度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
	中等度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	高度	0	0	0
運動性低下		0	1 (0.7)	1 (0.3)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	高度	0	0	0
筋拘縮		0	1 (0.7)	1 (0.3)
	軽度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
変形性関節症		0	2 (1.3)	2 (0.7)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	高度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
変形性脊椎症		1 (0.7)	0	1 (0.3)

SOC PT	重症度	BKZ 160mg 群 N=149	BKZ 320mg 群 N=150	全 BKZ 群 N=303
		n (%)		
	軽度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
強直性脊椎炎		4 (2.7)	0	4 (1.3)
	軽度	0	0	0
	中等度	4 (2.7)	0	4 (1.3)
	高度	0	0	0
軸性脊椎関節炎		0	1 (0.7)	1 (0.3)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	高度	0	0	0
滑膜炎		0	1 (0.7)	1 (0.3)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	高度	0	0	0
腱付着部症		1 (0.7)	0	1 (0.3)
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
	高度	0	0	0
腱鞘炎		1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
	軽度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	中等度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
	高度	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		1 (0.7)	3 (2.0)	5 (1.7)
	軽度	1 (0.7)	0	2 (0.7)
	中等度	0	3 (2.0)	3 (1.0)
	高度	0	0	0
副腎腺腫		0	1 (0.7)	1 (0.3)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	高度	0	0	0
真珠腫		0	1 (0.7)	1 (0.3)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (0.7)	1 (0.3)

SOC PT	重症度	BKZ 160mg 群 N=149 n (%)	BKZ 320mg 群 N=150	全 BKZ 群 N=303
	高度	0	0	0
大腸腺腫		0	0	1 (0.3)
	軽度	0	0	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
メラノサイト性母斑		0	1 (0.7)	1 (0.3)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	高度	0	0	0
皮膚乳頭腫		1 (0.7)	0	1 (0.3)
	軽度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
神経系障害		10 (6.7)	12 (8.0)	28 (9.2)
	軽度	7 (4.7)	5 (3.3)	18 (5.9)
	中等度	3 (2.0)	7 (4.7)	10 (3.3)
	高度	0	0	0
失神		0	2 (1.3)	3 (1.0)
	軽度	0	2 (1.3)	3 (1.0)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
頭痛		6 (4.0)	4 (2.7)	13 (4.3)
	軽度	5 (3.4)	1 (0.7)	9 (3.0)
	中等度	1 (0.7)	3 (2.0)	4 (1.3)
	高度	0	0	0
坐骨神経痛		1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
	軽度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
	中等度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	高度	0	0	0
片頭痛		1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
	軽度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	中等度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
	高度	0	0	0
手根管症候群		1 (0.7)	0	1 (0.3)
	軽度	0	0	0

SOC PT	重症度	BKZ 160mg 群 N=149	BKZ 320mg 群 N=150	全 BKZ 群 N=303
		n (%)		
	中等度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
	高度	0	0	0
浮動性めまい		0	4 (2.7)	5 (1.7)
	軽度	0	2 (1.3)	3 (1.0)
	中等度	0	2 (1.3)	2 (0.7)
	高度	0	0	0
感覚鈍麻		0	1 (0.7)	1 (0.3)
	軽度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
味覚異常		2 (1.3)	1 (0.7)	4 (1.3)
	軽度	2 (1.3)	0	3 (1.0)
	中等度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	高度	0	0	0
精神障害		0	4 (2.7)	5 (1.7)
	軽度	0	3 (2.0)	4 (1.3)
	中等度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	高度	0	0	0
不安		0	2 (1.3)	2 (0.7)
	軽度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	中等度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	高度	0	0	0
うつ病		0	0	1 (0.3)
	軽度	0	0	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
リビドー減退		0	1 (0.7)	1 (0.3)
	軽度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
睡眠障害		0	1 (0.7)	1 (0.3)
	軽度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
腎および尿路障害		4 (2.7)	2 (1.3)	8 (2.6)

SOC PT	重症度	BKZ 160mg 群 N=149 n (%)	BKZ 320mg 群 N=150	全 BKZ 群 N=303
	軽度	2 (1.3)	1 (0.7)	4 (1.3)
	中等度	2 (1.3)	1 (0.7)	4 (1.3)
	高度	0	0	0
頻尿		1 (0.7)	0	1 (0.3)
	軽度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
尿路の炎症		1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
	高度	0	0	0
腎損傷		0	1 (0.7)	1 (0.3)
	軽度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
腎結石症		2 (1.3)	0	3 (1.0)
	軽度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
	中等度	1 (0.7)	0	2 (0.7)
	高度	0	0	0
腎嚢胞		1 (0.7)	0	1 (0.3)
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
	高度	0	0	0
血尿		1 (0.7)	0	1 (0.3)
	軽度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
腎仙痛		0	0	2 (0.7)
	軽度	0	0	1 (0.3)
	中等度	0	0	1 (0.3)
	高度	0	0	0
生殖系および乳房障害		0	0	1 (0.3)
	軽度	0	0	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0

SOC PT	重症度	BKZ 160mg 群 N=149	BKZ 320mg 群 N=150	全 BKZ 群 N=303
		n (%)		
女性化乳房		0	0	1 (0.3)
	軽度	0	0	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		9 (6.0)	10 (6.7)	20 (6.6)
	軽度	7 (4.7)	7 (4.7)	15 (5.0)
	中等度	1 (0.7)	3 (2.0)	4 (1.3)
	高度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
睡眠時無呼吸症候群		0	1 (0.7)	1 (0.3)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	高度	0	0	0
咳嗽		2 (1.3)	2 (1.3)	4 (1.3)
	軽度	2 (1.3)	2 (1.3)	4 (1.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
誤嚥性肺炎		1 (0.7)	0	1 (0.3)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	0	0
	高度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
アレルギー性鼻炎		1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
	軽度	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
鼻出血		0	1 (0.7)	1 (0.3)
	軽度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
肺石灰化		0	1 (0.7)	1 (0.3)
	軽度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
呼吸障害		0	1 (0.7)	1 (0.3)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (0.7)	1 (0.3)

SOC PT	重症度	BKZ 160mg 群 N=149	BKZ 320mg 群 N=150	全 BKZ 群 N=303
		n (%)		
	高度	0	0	0
カタル		1 (0.7)	0	1 (0.3)
	軽度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
発声障害		0	1 (0.7)	1 (0.3)
	軽度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
口腔咽頭痛		3 (2.0)	4 (2.7)	7 (2.3)
	軽度	2 (1.3)	3 (2.0)	5 (1.7)
	中等度	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
	高度	0	0	0
鼻漏		0	0	1 (0.3)
	軽度	0	0	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
上気道の炎症		2 (1.3)	0	2 (0.7)
	軽度	2 (1.3)	0	2 (0.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
皮膚および皮下組織障害		17 (11.4)	22 (14.7)	46 (15.2)
	軽度	14 (9.4)	19 (12.7)	37 (12.2)
	中等度	3 (2.0)	3 (2.0)	9 (3.0)
	高度	0	0	0
ざ瘡		1 (0.7)	0	1 (0.3)
	軽度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
脱毛症		0	2 (1.3)	2 (0.7)
	軽度	0	2 (1.3)	2 (0.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
多汗症		3 (2.0)	0	4 (1.3)
	軽度	3 (2.0)	0	4 (1.3)

SOC PT	重症度	BKZ 160mg 群 N=149	BKZ 320mg 群 N=150	全 BKZ 群 N=303
		n (%)		
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
寝汗		1 (0.7)	0	1 (0.3)
	軽度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
皮膚障害		1 (0.7)	0	1 (0.3)
	軽度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
皮膚炎		2 (1.3)	2 (1.3)	4 (1.3)
	軽度	2 (1.3)	2 (1.3)	4 (1.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
アトピー性皮膚炎		0	1 (0.7)	1 (0.3)
	軽度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
湿疹		1 (0.7)	4 (2.7)	8 (2.6)
	軽度	1 (0.7)	4 (2.7)	7 (2.3)
	中等度	0	0	1 (0.3)
	高度	0	0	0
手皮膚炎		1 (0.7)	0	1 (0.3)
	軽度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
脂漏性皮膚炎		0	2 (1.3)	2 (0.7)
	軽度	0	2 (1.3)	2 (0.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
皮膚刺激		1 (0.7)	0	1 (0.3)
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
	高度	0	0	0
紅斑		1 (0.7)	2 (1.3)	4 (1.3)

SOC PT	重症度	BKZ 160mg 群 N=149	BKZ 320mg 群 N=150	全 BKZ 群 N=303
		n (%)		
	軽度	0	1 (0.7)	2 (0.7)
	中等度	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
	高度	0	0	0
皮膚剥脱		0	2 (1.3)	2 (0.7)
	軽度	0	2 (1.3)	2 (0.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
扁平苔癬		0	1 (0.7)	2 (0.7)
	軽度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	中等度	0	0	1 (0.3)
	高度	0	0	0
そう痒症		0	2 (1.3)	2 (0.7)
	軽度	0	2 (1.3)	2 (0.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
乾癬様皮膚炎		0	1 (0.7)	1 (0.3)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	高度	0	0	0
膿疱性乾癬		1 (0.7)	0	1 (0.3)
	軽度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病		1 (0.7)	0	1 (0.3)
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
	高度	0	0	0
発疹		3 (2.0)	1 (0.7)	5 (1.7)
	軽度	3 (2.0)	1 (0.7)	4 (1.3)
	中等度	0	0	1 (0.3)
	高度	0	0	0
全身性皮疹		0	1 (0.7)	1 (0.3)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	高度	0	0	0

SOC PT	重症度	BKZ 160mg 群 N=149	BKZ 320mg 群 N=150	全 BKZ 群 N=303
		n (%)		
斑状丘疹状皮疹		0	1 (0.7)	1 (0.3)
	軽度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
酒さ		0	1 (0.7)	1 (0.3)
	軽度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
皮膚潰瘍		1 (0.7)	0	1 (0.3)
	軽度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
外科および内科処置		0	1 (0.7)	1 (0.3)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	高度	0	0	0
抜歯		0	1 (0.7)	1 (0.3)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	高度	0	0	0
血管障害		5 (3.4)	7 (4.7)	13 (4.3)
	軽度	4 (2.7)	4 (2.7)	7 (2.3)
	中等度	1 (0.7)	3 (2.0)	6 (2.0)
	高度	0	0	0
大動脈硬化症		0	1 (0.7)	1 (0.3)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	高度	0	0	0
リンパ浮腫		1 (0.7)	0	1 (0.3)
	軽度	1 (0.7)	0	1 (0.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
潮紅		0	1 (0.7)	1 (0.3)
	軽度	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	中等度	0	0	0

SOC PT	重症度	BKZ 160mg 群 N=149	BKZ 320mg 群 N=150	全 BKZ 群 N=303
		n (%)		
高血圧	高度	0	0	0
		4 (2.7)	5 (3.3)	10 (3.3)
	軽度	3 (2.0)	3 (2.0)	5 (1.7)
	中等度	1 (0.7)	2 (1.3)	5 (1.7)
	高度	0	0	0

BKZ：ビメキズマブ、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: Subjects are summarized according to treatment received at TEAE onset.
Note: n=number of subjects reporting at least one TEAE within System Organ Class/Preferred Term.
Note: Each subject is counted once within each System Organ Class and Preferred Term according to the maximum intensity for all TEAEs within that System Organ Class or Preferred Term.
Note: At Week 12, Placebo, BKZ 16mg and BKZ 64mg subjects were re-randomized to either BKZ 160mg or BKZ 320mg. Subjects randomized to BKZ 160mg and BKZ 320mg at Baseline were not rerandomized at Week 12 and remained on their original treatment.
Data source: AS0008 CSR Table 7.19.2

表 7.3-14 二重盲検期間の重症度別の有害事象［AS0010 試験（SS）］

SOC PT	重症度	PBO 群 N=126	BKZ 160mg Q4W 群 N=128
		n (%)	
すべての有害事象		71 (56.3)	80 (62.5)
	軽度	58 (46.0)	68 (53.1)
	中等度	26 (20.6)	35 (27.3)
	高度	1 (0.8)	0
血液およびリンパ系障害		4 (3.2)	4 (3.1)
	軽度	3 (2.4)	4 (3.1)
	中等度	1 (0.8)	0
	高度	0	0
貧血		3 (2.4)	0
	軽度	2 (1.6)	0
	中等度	1 (0.8)	0
	高度	0	0
白血球減少症		0	1 (0.8)
	軽度	0	1 (0.8)
	中等度	0	0
	高度	0	0
リンパ節症		1 (0.8)	0
	軽度	1 (0.8)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
好中球減少症		0	1 (0.8)
	軽度	0	1 (0.8)
	中等度	0	0
	高度	0	0
血小板減少症		0	2 (1.6)
	軽度	0	2 (1.6)
	中等度	0	0
	高度	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害		0	1 (0.8)
	軽度	0	1 (0.8)
	中等度	0	0
	高度	0	0
魚鱗癬		0	1 (0.8)
	軽度	0	1 (0.8)
	中等度	0	0
	高度	0	0
耳および迷路障害		0	1 (0.8)
	軽度	0	0
	中等度	0	1 (0.8)
	高度	0	0
難聴		0	1 (0.8)
	軽度	0	0
	中等度	0	1 (0.8)
	高度	0	0
鼓膜穿孔		0	1 (0.8)
	軽度	0	0
	中等度	0	1 (0.8)
	高度	0	0
眼障害		8 (6.3)	3 (2.3)
	軽度	7 (5.6)	2 (1.6)
	中等度	2 (1.6)	1 (0.8)
	高度	0	0
角膜炎		1 (0.8)	0
	軽度	1 (0.8)	0
	中等度	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=126	BKZ 160mg Q4W 群 N=128
		n (%)	
	高度	0	0
虹彩毛様体炎		2 (1.6)	1 (0.8)
	軽度	1 (0.8)	1 (0.8)
	中等度	1 (0.8)	0
	高度	0	0
ぶどう膜炎		4 (3.2)	1 (0.8)
	軽度	4 (3.2)	0
	中等度	1 (0.8)	1 (0.8)
	高度	0	0
眼痛		0	1 (0.8)
	軽度	0	1 (0.8)
	中等度	0	0
	高度	0	0
上強膜炎		1 (0.8)	0
	軽度	1 (0.8)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
胃腸障害		16 (12.7)	12 (9.4)
	軽度	11 (8.7)	12 (9.4)
	中等度	4 (3.2)	0
	高度	1 (0.8)	0
潰瘍性大腸炎		1 (0.8)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.8)	0
	高度	0	0
歯痛		1 (0.8)	1 (0.8)
	軽度	0	1 (0.8)
	中等度	1 (0.8)	0
	高度	0	0
下痢		2 (1.6)	3 (2.3)
	軽度	2 (1.6)	3 (2.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
憩室		1 (0.8)	0
	軽度	1 (0.8)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
消化不良		0	2 (1.6)
	軽度	0	2 (1.6)
	中等度	0	0
	高度	0	0
鼓腸		1 (0.8)	0
	軽度	1 (0.8)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
胃炎		1 (0.8)	0
	軽度	1 (0.8)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
腹痛		1 (0.8)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.8)	0
	高度	0	0
上腹部痛		3 (2.4)	0
	軽度	3 (2.4)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=126	BKZ 160mg Q4W 群 N=128
		n (%)	
便秘		0	1 (0.8)
	軽度	0	1 (0.8)
	中等度	0	0
	高度	0	0
胃障害		0	1 (0.8)
	軽度	0	1 (0.8)
	中等度	0	0
	高度	0	0
小腸炎		1 (0.8)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.8)	0
	高度	0	0
腹部不快感		0	1 (0.8)
	軽度	0	1 (0.8)
	中等度	0	0
	高度	0	0
痔核		2 (1.6)	0
	軽度	2 (1.6)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
悪心		3 (2.4)	2 (1.6)
	軽度	3 (2.4)	2 (1.6)
	中等度	0	0
	高度	0	0
膵脂肪変性		0	1 (0.8)
	軽度	0	1 (0.8)
	中等度	0	0
	高度	0	0
腹部癒着		1 (0.8)	0
	軽度	0	0
	中等度	0	0
	高度	1 (0.8)	0
地図状舌		1 (0.8)	0
	軽度	1 (0.8)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
舌苔		0	1 (0.8)
	軽度	0	1 (0.8)
	中等度	0	0
	高度	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態		6 (4.8)	8 (6.3)
	軽度	5 (4.0)	7 (5.5)
	中等度	1 (0.8)	2 (1.6)
	高度	0	0
疲労		1 (0.8)	3 (2.3)
	軽度	1 (0.8)	2 (1.6)
	中等度	0	2 (1.6)
	高度	0	0
医療機器関連損傷		0	1 (0.8)
	軽度	0	1 (0.8)
	中等度	0	0
	高度	0	0
発熱		1 (0.8)	1 (0.8)
	軽度	1 (0.8)	1 (0.8)
	中等度	0	0
	高度	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=126	BKZ 160mg Q4W 群 N=128
		n (%)	
注射部位疼痛		2 (1.6)	2 (1.6)
	軽度	2 (1.6)	2 (1.6)
	中等度	0	0
	高度	0	0
注射部位紅斑		0	1 (0.8)
	軽度	0	1 (0.8)
	中等度	0	0
	高度	0	0
注射部位発疹		1 (0.8)	0
	軽度	1 (0.8)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
非心臓性胸痛		2 (1.6)	1 (0.8)
	軽度	1 (0.8)	0
	中等度	1 (0.8)	1 (0.8)
	高度	0	0
胸部不快感		1 (0.8)	0
	軽度	1 (0.8)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
肝胆道系障害		0	2 (1.6)
	軽度	0	2 (1.6)
	中等度	0	0
	高度	0	0
脂肪肝		0	2 (1.6)
	軽度	0	2 (1.6)
	中等度	0	0
	高度	0	0
免疫系障害		3 (2.4)	0
	軽度	1 (0.8)	0
	中等度	2 (1.6)	0
	高度	0	0
節足動物咬傷アレルギー		1 (0.8)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.8)	0
	高度	0	0
家塵アレルギー		1 (0.8)	0
	軽度	1 (0.8)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
季節性アレルギー		1 (0.8)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.8)	0
	高度	0	0
感染症および寄生虫症		31 (24.6)	46 (35.9)
	軽度	23 (18.3)	29 (22.7)
	中等度	8 (6.3)	25 (19.5)
	高度	0	0
胃腸炎		1 (0.8)	2 (1.6)
	軽度	1 (0.8)	1 (0.8)
	中等度	0	2 (1.6)
	高度	0	0
アデノウイルス感染		1 (0.8)	0
	軽度	1 (0.8)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
細菌性副鼻腔炎		0	1 (0.8)

SOC PT	重症度	PBO 群 N=126	BKZ 160mg Q4W 群 N=128
		n (%)	
	軽度	0	0
	中等度	0	1 (0.8)
	高度	0	0
カンピロバクター感染		0	1 (0.8)
	軽度	0	1 (0.8)
	中等度	0	0
	高度	0	0
口腔カンジダ症		0	4 (3.1)
	軽度	0	2 (1.6)
	中等度	0	2 (1.6)
	高度	0	0
中咽頭カンジダ症		0	1 (0.8)
	軽度	0	1 (0.8)
	中等度	0	0
	高度	0	0
外耳炎		0	2 (1.6)
	軽度	0	1 (0.8)
	中等度	0	1 (0.8)
	高度	0	0
中耳炎		0	2 (1.6)
	軽度	0	0
	中等度	0	2 (1.6)
	高度	0	0
耳垂感染		0	1 (0.8)
	軽度	0	1 (0.8)
	中等度	0	0
	高度	0	0
結膜炎		2 (1.6)	2 (1.6)
	軽度	2 (1.6)	1 (0.8)
	中等度	0	1 (0.8)
	高度	0	0
麦粒腫		1 (0.8)	0
	軽度	1 (0.8)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
皮膚真菌感染		0	2 (1.6)
	軽度	0	1 (0.8)
	中等度	0	1 (0.8)
	高度	0	0
口腔真菌感染		0	1 (0.8)
	軽度	0	1 (0.8)
	中等度	0	0
	高度	0	0
外陰腟真菌感染		0	1 (0.8)
	軽度	0	1 (0.8)
	中等度	0	1 (0.8)
	高度	0	0
口腔ヘルペス		0	1 (0.8)
	軽度	0	1 (0.8)
	中等度	0	0
	高度	0	0
気道感染		0	1 (0.8)
	軽度	0	1 (0.8)
	中等度	0	0
	高度	0	0
咬傷感染		1 (0.8)	0
	軽度	1 (0.8)	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=126	BKZ 160mg Q4W 群 N=128
		n (%)	
	中等度	0	0
	高度	0	0
インフルエンザ		0	1 (0.8)
	軽度	0	1 (0.8)
	中等度	0	0
	高度	0	0
気管支炎		2 (1.6)	2 (1.6)
	軽度	1 (0.8)	1 (0.8)
	中等度	1 (0.8)	1 (0.8)
	高度	0	0
爪囲炎		0	2 (1.6)
	軽度	0	2 (1.6)
	中等度	0	0
	高度	0	0
毛包炎		2 (1.6)	1 (0.8)
	軽度	2 (1.6)	1 (0.8)
	中等度	0	0
	高度	0	0
皮膚感染		0	1 (0.8)
	軽度	0	0
	中等度	0	1 (0.8)
	高度	0	0
丹毒		0	1 (0.8)
	軽度	0	0
	中等度	0	1 (0.8)
	高度	0	0
猩紅熱		0	1 (0.8)
	軽度	0	0
	中等度	0	1 (0.8)
	高度	0	0
鼻咽頭炎		6 (4.8)	13 (10.2)
	軽度	3 (2.4)	9 (7.0)
	中等度	3 (2.4)	4 (3.1)
	高度	0	0
上気道感染		10 (7.9)	9 (7.0)
	軽度	7 (5.6)	3 (2.3)
	中等度	3 (2.4)	6 (4.7)
	高度	0	0
咽頭炎		1 (0.8)	4 (3.1)
	軽度	0	2 (1.6)
	中等度	1 (0.8)	2 (1.6)
	高度	0	0
扁桃炎		0	3 (2.3)
	軽度	0	1 (0.8)
	中等度	0	2 (1.6)
	高度	0	0
鼻炎		2 (1.6)	2 (1.6)
	軽度	2 (1.6)	2 (1.6)
	中等度	0	0
	高度	0	0
副鼻腔炎		1 (0.8)	2 (1.6)
	軽度	1 (0.8)	1 (0.8)
	中等度	0	1 (0.8)
	高度	0	0
急性副鼻腔炎		1 (0.8)	0
	軽度	1 (0.8)	0
	中等度	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=126	BKZ 160mg Q4W 群 N=128
		n (%)	
	高度	0	0
尿路感染		2 (1.6)	3 (2.3)
	軽度	2 (1.6)	1 (0.8)
	中等度	0	2 (1.6)
	高度	0	0
膀胱炎		0	1 (0.8)
	軽度	0	1 (0.8)
	中等度	0	0
	高度	0	0
コロナウイルス感染		1 (0.8)	1 (0.8)
	軽度	1 (0.8)	1 (0.8)
	中等度	0	0
	高度	0	0
傷害、中毒および処置合併症		5 (4.0)	4 (3.1)
	軽度	4 (3.2)	2 (1.6)
	中等度	1 (0.8)	2 (1.6)
	高度	0	0
半月板損傷		1 (0.8)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.8)	0
	高度	0	0
外傷性難聴		0	1 (0.8)
	軽度	0	1 (0.8)
	中等度	0	0
	高度	0	0
処置後下痢		1 (0.8)	0
	軽度	1 (0.8)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
足骨折		0	1 (0.8)
	軽度	0	0
	中等度	0	1 (0.8)
	高度	0	0
靭帯捻挫		0	2 (1.6)
	軽度	0	1 (0.8)
	中等度	0	1 (0.8)
	高度	0	0
動物咬傷		1 (0.8)	0
	軽度	1 (0.8)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
転倒		1 (0.8)	0
	軽度	1 (0.8)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
サンバーン		2 (1.6)	0
	軽度	2 (1.6)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
裂傷		1 (0.8)	0
	軽度	1 (0.8)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
肋骨骨折		0	1 (0.8)
	軽度	0	0
	中等度	0	1 (0.8)
	高度	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=126	BKZ 160mg Q4W 群 N=128
		n (%)	
臨床検査		5 (4.0)	12 (9.4)
	軽度	4 (3.2)	11 (8.6)
	中等度	1 (0.8)	1 (0.8)
	高度	0	0
トランスアミナーゼ上昇		0	3 (2.3)
	軽度	0	3 (2.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		0	2 (1.6)
	軽度	0	1 (0.8)
	中等度	0	1 (0.8)
	高度	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加		1 (0.8)	1 (0.8)
	軽度	1 (0.8)	0
	中等度	0	1 (0.8)
	高度	0	0
肝機能検査値上昇		1 (0.8)	1 (0.8)
	軽度	0	1 (0.8)
	中等度	1 (0.8)	0
	高度	0	0
肝酵素上昇		1 (0.8)	0
	軽度	1 (0.8)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
血中カリウム増加		0	1 (0.8)
	軽度	0	1 (0.8)
	中等度	0	0
	高度	0	0
血中卵胞刺激ホルモン増加		0	1 (0.8)
	軽度	0	1 (0.8)
	中等度	0	0
	高度	0	0
精神医学的評価異常		2 (1.6)	1 (0.8)
	軽度	2 (1.6)	1 (0.8)
	中等度	0	0
	高度	0	0
血中クレアチニン増加		0	1 (0.8)
	軽度	0	1 (0.8)
	中等度	0	0
	高度	0	0
血中尿素増加		0	1 (0.8)
	軽度	0	1 (0.8)
	中等度	0	0
	高度	0	0
尿中蛋白陽性		0	1 (0.8)
	軽度	0	1 (0.8)
	中等度	0	0
	高度	0	0
尿中赤血球陽性		0	1 (0.8)
	軽度	0	1 (0.8)
	中等度	0	0
	高度	0	0
尿中白血球陽性		0	1 (0.8)
	軽度	0	1 (0.8)
	中等度	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=126	BKZ 160mg Q4W 群 N=128
		n (%)	
	高度	0	0
好中球数減少		0	1 (0.8)
	軽度	0	1 (0.8)
	中等度	0	0
	高度	0	0
白血球数減少		0	1 (0.8)
	軽度	0	1 (0.8)
	中等度	0	0
	高度	0	0
代謝および栄養障害		4 (3.2)	3 (2.3)
	軽度	4 (3.2)	3 (2.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
糖尿病		1 (0.8)	0
	軽度	1 (0.8)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
高尿酸血症		0	1 (0.8)
	軽度	0	1 (0.8)
	中等度	0	0
	高度	0	0
高コレステロール血症		2 (1.6)	2 (1.6)
	軽度	2 (1.6)	2 (1.6)
	中等度	0	0
	高度	0	0
脂質異常症		1 (0.8)	0
	軽度	1 (0.8)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
筋骨格系および結合組織障害		7 (5.6)	16 (12.5)
	軽度	5 (4.0)	12 (9.4)
	中等度	2 (1.6)	4 (3.1)
	高度	0	0
関節炎		0	1 (0.8)
	軽度	0	1 (0.8)
	中等度	0	0
	高度	0	0
滑液包炎		1 (0.8)	1 (0.8)
	軽度	0	1 (0.8)
	中等度	1 (0.8)	0
	高度	0	0
肋軟骨炎		0	1 (0.8)
	軽度	0	0
	中等度	0	1 (0.8)
	高度	0	0
椎間板障害		1 (0.8)	0
	軽度	1 (0.8)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
関節痛		2 (1.6)	2 (1.6)
	軽度	2 (1.6)	2 (1.6)
	中等度	0	0
	高度	0	0
骨減少症		0	1 (0.8)
	軽度	0	0
	中等度	0	1 (0.8)
	高度	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=126	BKZ 160mg Q4W 群 N=128
		n (%)	
筋肉痛		0	3 (2.3)
	軽度	0	2 (1.6)
	中等度	0	1 (0.8)
	高度	0	0
斜頚		0	1 (0.8)
	軽度	0	1 (0.8)
	中等度	0	0
	高度	0	0
筋骨格痛		0	3 (2.3)
	軽度	0	3 (2.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
四肢痛		1 (0.8)	2 (1.6)
	軽度	1 (0.8)	1 (0.8)
	中等度	0	1 (0.8)
	高度	0	0
背部痛		0	1 (0.8)
	軽度	0	1 (0.8)
	中等度	0	0
	高度	0	0
頚部痛		0	1 (0.8)
	軽度	0	1 (0.8)
	中等度	0	0
	高度	0	0
筋拘縮		0	1 (0.8)
	軽度	0	1 (0.8)
	中等度	0	0
	高度	0	0
変形性関節症		0	1 (0.8)
	軽度	0	1 (0.8)
	中等度	0	0
	高度	0	0
軸性脊椎関節炎		2 (1.6)	0
	軽度	1 (0.8)	0
	中等度	1 (0.8)	0
	高度	0	0
脊椎関節障害		1 (0.8)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.8)	0
	高度	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		2 (1.6)	1 (0.8)
	軽度	1 (0.8)	1 (0.8)
	中等度	1 (0.8)	0
	高度	0	0
良性腺腫		0	1 (0.8)
	軽度	0	1 (0.8)
	中等度	0	0
	高度	0	0
化膿性肉芽腫		1 (0.8)	0
	軽度	1 (0.8)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
皮膚乳頭腫		1 (0.8)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.8)	0
	高度	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=126	BKZ 160mg Q4W 群 N=128
		n (%)	
神経系障害		6 (4.8)	10 (7.8)
	軽度	5 (4.0)	8 (6.3)
	中等度	2 (1.6)	2 (1.6)
	高度	0	0
頚腕症候群		0	1 (0.8)
	軽度	0	0
	中等度	0	1 (0.8)
	高度	0	0
頭痛		2 (1.6)	4 (3.1)
	軽度	2 (1.6)	4 (3.1)
	中等度	1 (0.8)	0
	高度	0	0
坐骨神経痛		1 (0.8)	1 (0.8)
	軽度	1 (0.8)	0
	中等度	0	1 (0.8)
	高度	0	0
片頭痛		0	1 (0.8)
	軽度	0	1 (0.8)
	中等度	0	0
	高度	0	0
過眠症		0	1 (0.8)
	軽度	0	1 (0.8)
	中等度	0	0
	高度	0	0
浮動性めまい		0	1 (0.8)
	軽度	0	1 (0.8)
	中等度	0	0
	高度	0	0
失神寸前の状態		1 (0.8)	1 (0.8)
	軽度	0	1 (0.8)
	中等度	1 (0.8)	0
	高度	0	0
感覚鈍麻		0	1 (0.8)
	軽度	0	1 (0.8)
	中等度	0	0
	高度	0	0
神経根障害		1 (0.8)	0
	軽度	1 (0.8)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
振戦		1 (0.8)	0
	軽度	1 (0.8)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
精神障害		3 (2.4)	0
	軽度	1 (0.8)	0
	中等度	2 (1.6)	0
	高度	0	0
神経症		1 (0.8)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.8)	0
	高度	0	0
うつ病		2 (1.6)	0
	軽度	1 (0.8)	0
	中等度	1 (0.8)	0
	高度	0	0
腎および尿路障害		3 (2.4)	2 (1.6)

SOC PT	重症度	PBO 群 N=126	BKZ 160mg Q4W 群 N=128
		n (%)	
	軽度	3 (2.4)	2 (1.6)
	中等度	0	0
	高度	0	0
排尿困難		0	1 (0.8)
	軽度	0	1 (0.8)
	中等度	0	0
	高度	0	0
尿路の炎症		1 (0.8)	0
	軽度	1 (0.8)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
腎嚢胞		1 (0.8)	0
	軽度	1 (0.8)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
血尿		0	1 (0.8)
	軽度	0	1 (0.8)
	中等度	0	0
	高度	0	0
蛋白尿		1 (0.8)	0
	軽度	1 (0.8)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
生殖系および乳房障害		3 (2.4)	1 (0.8)
	軽度	3 (2.4)	1 (0.8)
	中等度	1 (0.8)	0
	高度	0	0
亀頭包皮炎		1 (0.8)	0
	軽度	1 (0.8)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
前立腺炎		1 (0.8)	0
	軽度	1 (0.8)	0
	中等度	1 (0.8)	0
	高度	0	0
前立腺痛		1 (0.8)	0
	軽度	1 (0.8)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
外陰腟そう痒症		0	1 (0.8)
	軽度	0	1 (0.8)
	中等度	0	0
	高度	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		2 (1.6)	9 (7.0)
	軽度	1 (0.8)	9 (7.0)
	中等度	1 (0.8)	0
	高度	0	0
喘息		1 (0.8)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.8)	0
	高度	0	0
咳嗽		0	3 (2.3)
	軽度	0	3 (2.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
アレルギー性鼻炎		0	1 (0.8)
	軽度	0	1 (0.8)

SOC PT	重症度	PBO 群 N=126	BKZ 160mg Q4W 群 N=128
		n (%)	
	中等度	0	0
	高度	0	0
鼻癒着		0	1 (0.8)
	軽度	0	1 (0.8)
	中等度	0	0
	高度	0	0
鼻出血		1 (0.8)	0
	軽度	1 (0.8)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
口腔咽頭痛		0	2 (1.6)
	軽度	0	2 (1.6)
	中等度	0	0
	高度	0	0
喉頭痛		0	1 (0.8)
	軽度	0	1 (0.8)
	中等度	0	0
	高度	0	0
口腔咽頭不快感		0	1 (0.8)
	軽度	0	1 (0.8)
	中等度	0	0
	高度	0	0
皮膚および皮下組織障害		7 (5.6)	10 (7.8)
	軽度	5 (4.0)	10 (7.8)
	中等度	2 (1.6)	0
	高度	0	0
ざ瘡		0	1 (0.8)
	軽度	0	1 (0.8)
	中等度	0	0
	高度	0	0
血管浮腫		1 (0.8)	0
	軽度	1 (0.8)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
多汗症		0	1 (0.8)
	軽度	0	1 (0.8)
	中等度	0	0
	高度	0	0
汗疹		1 (0.8)	1 (0.8)
	軽度	1 (0.8)	1 (0.8)
	中等度	0	0
	高度	0	0
皮膚乾燥		2 (1.6)	0
	軽度	2 (1.6)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
好中球性皮膚症		1 (0.8)	0
	軽度	1 (0.8)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
異汗性湿疹		0	1 (0.8)
	軽度	0	1 (0.8)
	中等度	0	0
	高度	0	0
手皮膚炎		0	1 (0.8)
	軽度	0	1 (0.8)
	中等度	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=126	BKZ 160mg Q4W 群 N=128
		n (%)	
	高度	0	0
痒疹		0	1 (0.8)
	軽度	0	1 (0.8)
	中等度	0	0
	高度	0	0
紅斑		0	1 (0.8)
	軽度	0	1 (0.8)
	中等度	0	0
	高度	0	0
皮膚剥脱		0	1 (0.8)
	軽度	0	1 (0.8)
	中等度	0	0
	高度	0	0
環状肉芽腫		0	1 (0.8)
	軽度	0	1 (0.8)
	中等度	0	0
	高度	0	0
そう痒症		0	1 (0.8)
	軽度	0	1 (0.8)
	中等度	0	0
	高度	0	0
乾癬		0	2 (1.6)
	軽度	0	2 (1.6)
	中等度	0	0
	高度	0	0
滴状乾癬		1 (0.8)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.8)	0
	高度	0	0
発疹		0	1 (0.8)
	軽度	0	1 (0.8)
	中等度	0	0
	高度	0	0
蕁麻疹		2 (1.6)	0
	軽度	1 (0.8)	0
	中等度	1 (0.8)	0
	高度	0	0
血管障害		0	2 (1.6)
	軽度	0	2 (1.6)
	中等度	0	0
	高度	0	0
高血圧		0	2 (1.6)
	軽度	0	2 (1.6)
	中等度	0	0
	高度	0	0

BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: n=number of study participants reporting at least one TEAE within System Organ Class/Preferred Term.
Note: A study participant may be counted more than once according to the intensity of the TEAEs.
Note: Missing intensity will be considered as severe.
Data source: AS0010 Final CSR Table 11.1.8.2

表 7.3-15 日本人集団の二重盲検期間の重症度別の有害事象［AS0010 試験（SS）］

SOC PT	重症度	PBO 群 N=6	BKZ 160mg Q4W 群 N=6
		n (%)	
すべての有害事象		5 (83.3)	5 (83.3)
	軽度	5 (83.3)	4 (66.7)
	中等度	1 (16.7)	1 (16.7)
	高度	0	0
眼障害		1 (16.7)	0
	軽度	1 (16.7)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
角膜炎		1 (16.7)	0
	軽度	1 (16.7)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
胃腸障害		2 (33.3)	0
	軽度	1 (16.7)	0
	中等度	1 (16.7)	0
	高度	0	0
胃炎		1 (16.7)	0
	軽度	1 (16.7)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
腹痛		1 (16.7)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (16.7)	0
	高度	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態		1 (16.7)	1 (16.7)
	軽度	1 (16.7)	1 (16.7)
	中等度	0	0
	高度	0	0
発熱		1 (16.7)	0
	軽度	1 (16.7)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
注射部位紅斑		0	1 (16.7)
	軽度	0	1 (16.7)
	中等度	0	0
	高度	0	0
感染症および寄生虫症		1 (16.7)	0
	軽度	1 (16.7)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
鼻咽頭炎		1 (16.7)	0
	軽度	1 (16.7)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
傷害、中毒および処置合併症		0	3 (50.0)
	軽度	0	2 (33.3)
	中等度	0	1 (16.7)
	高度	0	0
外傷性難聴		0	1 (16.7)
	軽度	0	1 (16.7)
	中等度	0	0
	高度	0	0
足骨折		0	1 (16.7)
	軽度	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=6	BKZ 160mg Q4W 群 N=6
		n (%)	
	中等度	0	1 (16.7)
	高度	0	0
靭帯捻挫		0	1 (16.7)
	軽度	0	1 (16.7)
	中等度	0	0
	高度	0	0
肋骨骨折		0	1 (16.7)
	軽度	0	0
	中等度	0	1 (16.7)
	高度	0	0
臨床検査		1 (16.7)	0
	軽度	1 (16.7)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
精神医学的評価異常		1 (16.7)	0
	軽度	1 (16.7)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
筋骨格系および結合組織障害		0	1 (16.7)
	軽度	0	1 (16.7)
	中等度	0	0
	高度	0	0
関節痛		0	1 (16.7)
	軽度	0	1 (16.7)
	中等度	0	0
	高度	0	0
背部痛		0	1 (16.7)
	軽度	0	1 (16.7)
	中等度	0	0
	高度	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		0	2 (33.3)
	軽度	0	2 (33.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
アレルギー性鼻炎		0	1 (16.7)
	軽度	0	1 (16.7)
	中等度	0	0
	高度	0	0
喉頭痛		0	1 (16.7)
	軽度	0	1 (16.7)
	中等度	0	0
	高度	0	0
皮膚および皮下組織障害		0	1 (16.7)
	軽度	0	1 (16.7)
	中等度	0	0
	高度	0	0
汗疹		0	1 (16.7)
	軽度	0	1 (16.7)
	中等度	0	0
	高度	0	0

BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: n=number of study participants reporting at least one TEAE within System Organ Class/Preferred Term.
Note: A study participant may be counted more than once according to the intensity of the TEAEs.
Note: Missing intensity will be considered as severe.
Data source: AS0010 Final CSR Table 11.1.8.2.J

表 7.3-16 全期間の重症度別の有害事象［AS0010 試験（SS）］

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=244 n (%)
すべての有害事象		183 (75.0)
	軽度	161 (66.0)
	中等度	83 (34.0)
	高度	8 (3.3)
血液およびリンパ系障害		11 (4.5)
	軽度	10 (4.1)
	中等度	2 (0.8)
	高度	0
貧血		1 (0.4)
	軽度	0
	中等度	1 (0.4)
	高度	0
小球性貧血		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
白血球減少症		3 (1.2)
	軽度	3 (1.2)
	中等度	0
	高度	0
リンパ球減少症		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
リンパ節炎		2 (0.8)
	軽度	2 (0.8)
	中等度	1 (0.4)
	高度	0
好中球減少症		2 (0.8)
	軽度	2 (0.8)
	中等度	0
	高度	0
血小板減少症		3 (1.2)
	軽度	3 (1.2)
	中等度	0
	高度	0
心臓障害		4 (1.6)
	軽度	4 (1.6)
	中等度	0
	高度	0
動悸		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
冠動脈硬化症		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
頻脈		2 (0.8)
	軽度	2 (0.8)
	中等度	0
	高度	0
先天性、家族性および遺伝性障害		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	1 (0.4)

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=244 n (%)
	高度	0
先天性膝変形		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
魚鱗癬		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	1 (0.4)
	高度	0
耳および迷路障害		6 (2.5)
	軽度	3 (1.2)
	中等度	4 (1.6)
	高度	0
難聴		1 (0.4)
	軽度	0
	中等度	1 (0.4)
	高度	0
片耳難聴		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	1 (0.4)
	高度	0
回転性めまい		2 (0.8)
	軽度	0
	中等度	2 (0.8)
	高度	0
乗物酔い		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
頭位性回転性めまい		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
鼓膜穿孔		1 (0.4)
	軽度	0
	中等度	1 (0.4)
	高度	0
眼障害		10 (4.1)
	軽度	9 (3.7)
	中等度	3 (1.2)
	高度	0
網脈絡膜症		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
アレルギー性結膜炎		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
ぶどう膜炎		2 (0.8)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	2 (0.8)
	高度	0
虹彩毛様体炎		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=244 n (%)
虹彩炎		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
眼瞼炎		2 (0.8)
	軽度	2 (0.8)
	中等度	0
	高度	0
瞼板腺炎		2 (0.8)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	1 (0.4)
	高度	0
眼痛		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
近視		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
上強膜炎		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
胃腸障害		34 (13.9)
	軽度	30 (12.3)
	中等度	7 (2.9)
	高度	1 (0.4)
大腸炎		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
潰瘍性大腸炎		1 (0.4)
	軽度	0
	中等度	1 (0.4)
	高度	0
歯痛		2 (0.8)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	1 (0.4)
下痢		9 (3.7)
	軽度	7 (2.9)
	中等度	2 (0.8)
	高度	0
消化不良		3 (1.2)
	軽度	3 (1.2)
	中等度	0
	高度	0
鼓腸		1 (0.4)
	軽度	0
	中等度	1 (0.4)
	高度	0
腹痛		7 (2.9)
	軽度	7 (2.9)
	中等度	0
	高度	0
上腹部痛		2 (0.8)

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=244 n (%)
	軽度	2 (0.8)
	中等度	0
	高度	0
便秘		2 (0.8)
	軽度	2 (0.8)
	中等度	0
	高度	0
胃食道逆流性疾患		2 (0.8)
	軽度	0
	中等度	2 (0.8)
	高度	0
胃障害		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
小腸炎		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
腹部不快感		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
悪心		5 (2.0)
	軽度	5 (2.0)
	中等度	0
	高度	0
嚥下痛		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
口の錯感覚		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
口腔内被膜		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
膵脂肪変性		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
アフタ性潰瘍		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
口内炎		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
舌炎		3 (1.2)
	軽度	3 (1.2)
	中等度	0
	高度	0
地図状舌		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=244 n (%)
	中等度	0
	高度	0
舌苔		2 (0.8)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	1 (0.4)
	高度	0
臍ヘルニア		2 (0.8)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	1 (0.4)
	高度	0
一般・全身障害および投与部位の状態		25 (10.2)
	軽度	21 (8.6)
	中等度	7 (2.9)
	高度	0
疲労		9 (3.7)
	軽度	8 (3.3)
	中等度	3 (1.2)
	高度	0
無力症		1 (0.4)
	軽度	0
	中等度	1 (0.4)
	高度	0
医療機器関連損傷		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
発熱		3 (1.2)
	軽度	2 (0.8)
	中等度	1 (0.4)
	高度	0
インフルエンザ様疾患		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
注射部位疼痛		5 (2.0)
	軽度	5 (2.0)
	中等度	0
	高度	0
注射部位紅斑		2 (0.8)
	軽度	2 (0.8)
	中等度	0
	高度	0
注射部位そう痒感		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
注射部位発疹		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	1 (0.4)
	高度	0
末梢性浮腫		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
胸部不快感		2 (0.8)
	軽度	2 (0.8)

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=244 n (%)
	中等度	0
	高度	0
非心臓性胸痛		2 (0.8)
	軽度	0
	中等度	2 (0.8)
	高度	0
疼痛		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
ワクチン接種部位反応		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
肝胆道系障害		6 (2.5)
	軽度	5 (2.0)
	中等度	1 (0.4)
	高度	0
胆石症		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
高ビリルビン血症		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
脂肪肝		4 (1.6)
	軽度	3 (1.2)
	中等度	1 (0.4)
	高度	0
免疫系障害		3 (1.2)
	軽度	2 (0.8)
	中等度	1 (0.4)
	高度	0
節足動物刺傷アレルギー		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
季節性アレルギー		2 (0.8)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	1 (0.4)
	高度	0
感染症および寄生虫症		127 (52.0)
	軽度	95 (38.9)
	中等度	54 (22.1)
	高度	5 (2.0)
胃腸炎		4 (1.6)
	軽度	2 (0.8)
	中等度	2 (0.8)
	高度	1 (0.4)
虫垂炎		2 (0.8)
	軽度	0
	中等度	1 (0.4)
	高度	1 (0.4)
細菌性胃腸炎		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=244 n (%)
	高度	0
細菌性副鼻腔炎		1 (0.4)
	軽度	0
	中等度	1 (0.4)
	高度	0
細菌性扁桃炎		1 (0.4)
	軽度	0
	中等度	1 (0.4)
	高度	0
感染性滑液包炎		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
カンピロバクター感染		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
口腔カンジダ症		18 (7.4)
	軽度	13 (5.3)
	中等度	6 (2.5)
	高度	1 (0.4)
中咽頭カンジダ症		4 (1.6)
	軽度	4 (1.6)
	中等度	0
	高度	0
外陰部腟カンジダ症		3 (1.2)
	軽度	2 (0.8)
	中等度	1 (0.4)
	高度	0
皮膚カンジダ		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
歯肉炎		2 (0.8)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	1 (0.4)
歯感染		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
中耳炎		5 (2.0)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	4 (1.6)
	高度	0
外耳炎		3 (1.2)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	2 (0.8)
	高度	0
耳感染		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
耳垂感染		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=244 n (%)
腸球菌感染		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
結膜炎		5 (2.0)
	軽度	5 (2.0)
	中等度	1 (0.4)
	高度	0
涙小管炎		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
麦粒腫		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
腟感染		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
皮膚真菌感染		4 (1.6)
	軽度	2 (0.8)
	中等度	2 (0.8)
	高度	0
口腔真菌感染		3 (1.2)
	軽度	3 (1.2)
	中等度	0
	高度	0
外陰腟真菌感染		3 (1.2)
	軽度	2 (0.8)
	中等度	2 (0.8)
	高度	0
爪真菌症		2 (0.8)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	1 (0.4)
	高度	0
真菌性口腔咽頭炎		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
真菌性舌感染		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
帯状疱疹		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
口腔ヘルペス		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
気道感染		3 (1.2)
	軽度	2 (0.8)
	中等度	1 (0.4)
	高度	0
咬傷感染		1 (0.4)

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=244 n (%)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
インフルエンザ		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
気管支炎		5 (2.0)
	軽度	2 (0.8)
	中等度	3 (1.2)
	高度	0
軟部組織感染		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
爪囲炎		4 (1.6)
	軽度	3 (1.2)
	中等度	1 (0.4)
	高度	0
毛包炎		3 (1.2)
	軽度	3 (1.2)
	中等度	0
	高度	0
膿疱性皮疹		1 (0.4)
	軽度	0
	中等度	1 (0.4)
	高度	0
皮膚感染		1 (0.4)
	軽度	0
	中等度	1 (0.4)
	高度	0
皮下組織膿瘍		1 (0.4)
	軽度	0
	中等度	1 (0.4)
	高度	0
ブドウ球菌皮膚感染		2 (0.8)
	軽度	2 (0.8)
	中等度	0
	高度	0
せつ		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
丹毒		2 (0.8)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	2 (0.8)
	高度	1 (0.4)
猩紅熱		1 (0.4)
	軽度	0
	中等度	1 (0.4)
	高度	0
白癬感染		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
足部白癬		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=244 n (%)
	中等度	0
	高度	0
潜伏結核		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
鼻咽頭炎		30 (12.3)
	軽度	23 (9.4)
	中等度	9 (3.7)
	高度	0
上気道感染		23 (9.4)
	軽度	12 (4.9)
	中等度	11 (4.5)
	高度	0
咽頭炎		11 (4.5)
	軽度	6 (2.5)
	中等度	5 (2.0)
	高度	0
鼻炎		8 (3.3)
	軽度	6 (2.5)
	中等度	2 (0.8)
	高度	0
扁桃炎		7 (2.9)
	軽度	5 (2.0)
	中等度	3 (1.2)
	高度	0
副鼻腔炎		6 (2.5)
	軽度	4 (1.6)
	中等度	3 (1.2)
	高度	0
喉頭炎		2 (0.8)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	1 (0.4)
	高度	0
気管炎		2 (0.8)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	1 (0.4)
	高度	0
尿路感染		7 (2.9)
	軽度	4 (1.6)
	中等度	3 (1.2)
	高度	0
膀胱炎		4 (1.6)
	軽度	3 (1.2)
	中等度	1 (0.4)
	高度	0
コロナウイルス感染		17 (7.0)
	軽度	11 (4.5)
	中等度	6 (2.5)
	高度	0
ウイルス性気管支炎		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
ウイルス性消化管感染		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=244 n (%)
	高度	0
ウイルス性尿路感染		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
傷害、中毒および処置合併症		24 (9.8)
	軽度	16 (6.6)
	中等度	8 (3.3)
	高度	0
関節損傷		1 (0.4)
	軽度	0
	中等度	1 (0.4)
	高度	0
胸部損傷		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
外傷性難聴		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
処置後下痢		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
足骨折		1 (0.4)
	軽度	0
	中等度	1 (0.4)
	高度	0
上顆炎		3 (1.2)
	軽度	2 (0.8)
	中等度	1 (0.4)
	高度	0
靭帯捻挫		2 (0.8)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	1 (0.4)
	高度	0
肉離れ		2 (0.8)
	軽度	2 (0.8)
	中等度	0
	高度	0
腸脛靭帯症候群		1 (0.4)
	軽度	0
	中等度	1 (0.4)
	高度	0
筋損傷		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
筋断裂		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
転倒		3 (1.2)
	軽度	3 (1.2)
	中等度	0
	高度	0

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=244 n (%)
動物咬傷		2 (0.8)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	1 (0.4)
	高度	0
節足動物刺傷		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
軟部組織損傷		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
創傷		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
背部損傷		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
挫傷		3 (1.2)
	軽度	2 (0.8)
	中等度	1 (0.4)
	高度	0
裂傷		2 (0.8)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	1 (0.4)
	高度	0
瘢痕		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
肋骨骨折		1 (0.4)
	軽度	0
	中等度	1 (0.4)
	高度	0
臨床検査		28 (11.5)
	軽度	27 (11.1)
	中等度	3 (1.2)
	高度	0
血中コレステロール異常		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
血中コレステロール増加		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		8 (3.3)
	軽度	7 (2.9)
	中等度	3 (1.2)
	高度	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加		4 (1.6)
	軽度	3 (1.2)
	中等度	1 (0.4)

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=244 n (%)
	高度	0
トランスアミナーゼ上昇		3 (1.2)
	軽度	3 (1.2)
	中等度	0
	高度	0
血中ビリルビン異常		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
血中ビリルビン増加		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
肝機能検査異常		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
肝機能検査値上昇		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
血中カリウム増加		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
結核菌検査偽陽性		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
体重減少		3 (1.2)
	軽度	3 (1.2)
	中等度	0
	高度	0
血中卵胞刺激ホルモン増加		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
精神医学的評価異常		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
血中クレアチニン増加		2 (0.8)
	軽度	2 (0.8)
	中等度	0
	高度	0
血中尿素増加		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
血中乳酸脱水素酵素増加		3 (1.2)
	軽度	3 (1.2)
	中等度	0

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=244 n (%)
	高度	0
尿中結晶陽性		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
尿中蛋白陽性		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
尿中赤血球陽性		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
尿中白血球陽性		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
血圧上昇		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
好中球数減少		2 (0.8)
	軽度	2 (0.8)
	中等度	0
	高度	0
白血球数減少		2 (0.8)
	軽度	2 (0.8)
	中等度	0
	高度	0
リンパ球数減少		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
代謝および栄養障害		13 (5.3)
	軽度	7 (2.9)
	中等度	6 (2.5)
	高度	0
低カルシウム血症		1 (0.4)
	軽度	0
	中等度	1 (0.4)
	高度	0
高尿酸血症		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
高コレステロール血症		3 (1.2)
	軽度	2 (0.8)
	中等度	1 (0.4)
	高度	0
ビタミン D 欠乏		1 (0.4)
	軽度	0
	中等度	1 (0.4)
	高度	0
高脂血症		3 (1.2)
	軽度	2 (0.8)
	中等度	1 (0.4)
	高度	0

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=244 n (%)
鉄欠乏		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
高マグネシウム血症		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
高カリウム血症		2 (0.8)
	軽度	0
	中等度	2 (0.8)
	高度	0
低ナトリウム血症		1 (0.4)
	軽度	0
	中等度	1 (0.4)
	高度	0
筋骨格系および結合組織障害		44 (18.0)
	軽度	33 (13.5)
	中等度	13 (5.3)
	高度	2 (0.8)
関節炎		2 (0.8)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	1 (0.4)
	高度	0
骨腫脹		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
滑液包炎		3 (1.2)
	軽度	2 (0.8)
	中等度	2 (0.8)
	高度	0
肋軟骨炎		1 (0.4)
	軽度	0
	中等度	1 (0.4)
	高度	0
椎間板変性症		2 (0.8)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	1 (0.4)
	高度	0
椎間板障害		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
椎間板突出		1 (0.4)
	軽度	0
	中等度	1 (0.4)
	高度	0
肩回旋筋腱板症候群		2 (0.8)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	1 (0.4)
	高度	0
関節周囲炎		1 (0.4)
	軽度	0
	中等度	1 (0.4)
	高度	0
関節痛		11 (4.5)

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=244 n (%)
	軽度	11 (4.5)
	中等度	0
	高度	0
関節硬直		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
関節腫脹		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
骨減少症		1 (0.4)
	軽度	0
	中等度	1 (0.4)
	高度	0
筋肉痛		4 (1.6)
	軽度	3 (1.2)
	中等度	1 (0.4)
	高度	0
筋痙縮		2 (0.8)
	軽度	2 (0.8)
	中等度	0
	高度	0
筋硬化症		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
斜頚		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
背部痛		9 (3.7)
	軽度	5 (2.0)
	中等度	4 (1.6)
	高度	0
四肢痛		4 (1.6)
	軽度	3 (1.2)
	中等度	1 (0.4)
	高度	0
筋骨格痛		3 (1.2)
	軽度	3 (1.2)
	中等度	0
	高度	0
頚部痛		2 (0.8)
	軽度	2 (0.8)
	中等度	0
	高度	0
筋拘縮		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
筋骨格硬直		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
変形性関節症		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=244 n (%)
	中等度	0
	高度	1 (0.4)
強直性脊椎炎		4 (1.6)
	軽度	2 (0.8)
	中等度	1 (0.4)
	高度	1 (0.4)
軸性脊椎関節炎		2 (0.8)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	1 (0.4)
	高度	0
滑液嚢腫		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
腱炎		3 (1.2)
	軽度	2 (0.8)
	中等度	1 (0.4)
	高度	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		4 (1.6)
	軽度	3 (1.2)
	中等度	1 (0.4)
	高度	0
大腸腺腫		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
良性腺腫		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
腎明細胞癌		1 (0.4)
	軽度	0
	中等度	1 (0.4)
	高度	0
甲状腺の良性新生物		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
神経系障害		30 (12.3)
	軽度	25 (10.2)
	中等度	6 (2.5)
	高度	1 (0.4)
頚腕症候群		1 (0.4)
	軽度	0
	中等度	1 (0.4)
	高度	0
顔面麻痺		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
頭痛		14 (5.7)
	軽度	13 (5.3)
	中等度	2 (0.8)
	高度	0
緊張性頭痛		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=244 n (%)
	中等度	0
	高度	0
坐骨神経痛		3 (1.2)
	軽度	2 (0.8)
	中等度	2 (0.8)
	高度	0
片頭痛		2 (0.8)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	1 (0.4)
手根管症候群		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
過眠症		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
神経周囲嚢胞		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
浮動性めまい		2 (0.8)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	1 (0.4)
	高度	0
失神寸前の状態		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
灼熱感		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
感覚鈍麻		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
睡眠の質低下		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
精神障害		11 (4.5)
	軽度	9 (3.7)
	中等度	2 (0.8)
	高度	1 (0.4)
抑うつ気分を伴う適応障害		1 (0.4)
	軽度	0
	中等度	1 (0.4)
	高度	0
感情の平板化		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
不安		4 (1.6)
	軽度	4 (1.6)
	中等度	0

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=244 n (%)
	高度	0
うつ病		1 (0.4)
	軽度	0
	中等度	1 (0.4)
	高度	0
不眠症		3 (1.2)
	軽度	3 (1.2)
	中等度	0
	高度	0
睡眠障害		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
心的外傷後ストレス障害		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
故意の自傷行為		1 (0.4)
	軽度	0
	中等度	0
	高度	1 (0.4)
腎および尿路障害		7 (2.9)
	軽度	6 (2.5)
	中等度	1 (0.4)
	高度	0
排尿困難		2 (0.8)
	軽度	2 (0.8)
	中等度	0
	高度	0
腎結石症		2 (0.8)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	1 (0.4)
	高度	0
腎嚢胞		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
血尿		2 (0.8)
	軽度	2 (0.8)
	中等度	0
	高度	0
尿管結石症		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
生殖系および乳房障害		3 (1.2)
	軽度	3 (1.2)
	中等度	0
	高度	0
亀頭包皮炎		2 (0.8)
	軽度	2 (0.8)
	中等度	0
	高度	0
外陰腟そう痒症		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=244 n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		22 (9.0)
	軽度	20 (8.2)
	中等度	3 (1.2)
	高度	0
呼吸困難		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
睡眠時無呼吸症候群		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
喘息		1 (0.4)
	軽度	0
	中等度	1 (0.4)
	高度	0
咳嗽		3 (1.2)
	軽度	3 (1.2)
	中等度	0
	高度	0
アレルギー性鼻炎		4 (1.6)
	軽度	3 (1.2)
	中等度	1 (0.4)
	高度	0
鼻閉		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
鼻出血		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
鼻癒着		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
鼻痂皮		1 (0.4)
	軽度	0
	中等度	1 (0.4)
	高度	0
鼻粘膜潰瘍		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
肺腫瘤		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
口腔咽頭痛		7 (2.9)
	軽度	6 (2.5)
	中等度	1 (0.4)
	高度	0
カタル		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
喉頭痛		1 (0.4)

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=244 n (%)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
鼻部不快感		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
口腔咽頭不快感		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
鼻漏		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
皮膚および皮下組織障害		38 (15.6)
	軽度	36 (14.8)
	中等度	5 (2.0)
	高度	0
ざ瘡		5 (2.0)
	軽度	5 (2.0)
	中等度	0
	高度	0
脱毛症		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
多汗症		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
汗疹		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
水疱		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
皮膚乾燥		2 (0.8)
	軽度	2 (0.8)
	中等度	0
	高度	0
好中球性皮膚症		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
丘疹		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
湿疹		4 (1.6)
	軽度	2 (0.8)
	中等度	2 (0.8)
	高度	0
接触性皮膚炎		2 (0.8)
	軽度	1 (0.4)

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=244 n (%)
	中等度	1 (0.4)
	高度	0
アトピー性皮膚炎		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
異汗性湿疹		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
皮脂欠乏性湿疹		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
手皮膚炎		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
間擦疹		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	1 (0.4)
	高度	0
痒疹		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
紅斑		3 (1.2)
	軽度	3 (1.2)
	中等度	0
	高度	0
皮膚剥脱		2 (0.8)
	軽度	2 (0.8)
	中等度	0
	高度	0
環状肉芽腫		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
嵌入爪		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
そう痒症		2 (0.8)
	軽度	2 (0.8)
	中等度	0
	高度	0
そう痒性皮疹		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
乾癬		5 (2.0)
	軽度	4 (1.6)
	中等度	1 (0.4)
	高度	0
発疹		4 (1.6)
	軽度	4 (1.6)
	中等度	0

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=244 n (%)
	高度	0
斑状丘疹状皮疹		2 (0.8)
	軽度	2 (0.8)
	中等度	0
	高度	0
全身性皮疹		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
皮膚腫瘤		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
皮膚潰瘍		1 (0.4)
	軽度	1 (0.4)
	中等度	0
	高度	0
社会環境		1 (0.4)
	軽度	0
	中等度	1 (0.4)
	高度	0
閉経		1 (0.4)
	軽度	0
	中等度	1 (0.4)
	高度	0
血管障害		5 (2.0)
	軽度	4 (1.6)
	中等度	1 (0.4)
	高度	0
高血圧		5 (2.0)
	軽度	4 (1.6)
	中等度	1 (0.4)
	高度	0

BKZ：ビメキズマブ、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: n=number of study participants reporting at least one TEAE within System Organ Class/Preferred Term.
Note: A study participant may be counted more than once according to the intensity of the TEAEs.
Note: Missing intensity will be considered as severe.
Data source: AS0010 Final CSR Table 11.1.8.1

表 7.3-17　日本人集団の全期間の重症度別の有害事象［AS0010 試験（SS）］

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=11 n (%)
すべての有害事象		9 (81.8)
	軽度	8 (72.7)
	中等度	3 (27.3)
	高度	0
血液およびリンパ系障害		1 (9.1)
	軽度	1 (9.1)
	中等度	0
	高度	0
リンパ節炎		1 (9.1)
	軽度	1 (9.1)
	中等度	0
	高度	0

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=11 n (%)
眼障害		2 (18.2)
	軽度	2 (18.2)
	中等度	0
	高度	0
網脈絡膜症		1 (9.1)
	軽度	1 (9.1)
	中等度	0
	高度	0
アレルギー性結膜炎		1 (9.1)
	軽度	1 (9.1)
	中等度	0
	高度	0
胃腸障害		2 (18.2)
	軽度	2 (18.2)
	中等度	0
	高度	0
腹痛		1 (9.1)
	軽度	1 (9.1)
	中等度	0
	高度	0
口内炎		1 (9.1)
	軽度	1 (9.1)
	中等度	0
	高度	0
一般・全身障害および投与部位の状態		1 (9.1)
	軽度	1 (9.1)
	中等度	0
	高度	0
注射部位紅斑		1 (9.1)
	軽度	1 (9.1)
	中等度	0
	高度	0
肝胆道系障害		1 (9.1)
	軽度	0
	中等度	1 (9.1)
	高度	0
脂肪肝		1 (9.1)
	軽度	0
	中等度	1 (9.1)
	高度	0
感染症および寄生虫症		3 (27.3)
	軽度	2 (18.2)
	中等度	1 (9.1)
	高度	0
虫垂炎		1 (9.1)
	軽度	0
	中等度	1 (9.1)
	高度	0
口腔カンジダ症		1 (9.1)
	軽度	1 (9.1)
	中等度	0
	高度	0
軟部組織感染		1 (9.1)
	軽度	1 (9.1)
	中等度	0
	高度	0

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=11 n (%)
毛包炎		1 (9.1)
	軽度	1 (9.1)
	中等度	0
	高度	0
白癬感染		1 (9.1)
	軽度	1 (9.1)
	中等度	0
	高度	0
傷害、中毒および処置合併症		3 (27.3)
	軽度	2 (18.2)
	中等度	1 (9.1)
	高度	0
外傷性難聴		1 (9.1)
	軽度	1 (9.1)
	中等度	0
	高度	0
足骨折		1 (9.1)
	軽度	0
	中等度	1 (9.1)
	高度	0
靭帯捻挫		1 (9.1)
	軽度	1 (9.1)
	中等度	0
	高度	0
肋骨骨折		1 (9.1)
	軽度	0
	中等度	1 (9.1)
	高度	0
臨床検査		2 (18.2)
	軽度	2 (18.2)
	中等度	0
	高度	0
体重減少		1 (9.1)
	軽度	1 (9.1)
	中等度	0
	高度	0
血圧上昇		1 (9.1)
	軽度	1 (9.1)
	中等度	0
	高度	0
筋骨格系および結合組織障害		1 (9.1)
	軽度	1 (9.1)
	中等度	0
	高度	0
関節痛		1 (9.1)
	軽度	1 (9.1)
	中等度	0
	高度	0
背部痛		1 (9.1)
	軽度	1 (9.1)
	中等度	0
	高度	0
神経系障害		1 (9.1)
	軽度	1 (9.1)
	中等度	0
	高度	0
頭痛		1 (9.1)

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=11 n (%)
	軽度	1 (9.1)
	中等度	0
	高度	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		2 (18.2)
	軽度	2 (18.2)
	中等度	0
	高度	0
アレルギー性鼻炎		1 (9.1)
	軽度	1 (9.1)
	中等度	0
	高度	0
喉頭痛		1 (9.1)
	軽度	1 (9.1)
	中等度	0
	高度	0
皮膚および皮下組織障害		6 (54.5)
	軽度	6 (54.5)
	中等度	0
	高度	0
汗疹		1 (9.1)
	軽度	1 (9.1)
	中等度	0
	高度	0
皮膚乾燥		1 (9.1)
	軽度	1 (9.1)
	中等度	0
	高度	0
接触性皮膚炎		1 (9.1)
	軽度	1 (9.1)
	中等度	0
	高度	0
皮脂欠乏性湿疹		1 (9.1)
	軽度	1 (9.1)
	中等度	0
	高度	0
発疹		1 (9.1)
	軽度	1 (9.1)
	中等度	0
	高度	0
全身性皮疹		1 (9.1)
	軽度	1 (9.1)
	中等度	0
	高度	0

BKZ：ビメキズマブ、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: n=number of study participants reporting at least one TEAE within System Organ Class/Preferred Term.
Note: A study participant may be counted more than once according to the intensity of the TEAEs.
Note: Missing intensity will be considered as severe.
Data source: AS0010 Final CSR Table 11.1.8.1.J

表 7.3-18　二重盲検期間の重症度別の有害事象［AS0011 試験（SS）］

SOC PT	重症度	PBO 群 N=111	BKZ 160mg Q4W 群 N=221
		n (%)	
すべての有害事象		48 (43.2)	120 (54.3)
	軽度	42 (37.8)	100 (45.2)
	中等度	18 (16.2)	44 (19.9)
	高度	0	4 (1.8)
血液およびリンパ系障害		3 (2.7)	6 (2.7)
	軽度	3 (2.7)	6 (2.7)
	中等度	0	0
	高度	0	0
鉄欠乏性貧血		0	1 (0.5)
	軽度	0	1 (0.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
好酸球増加症		1 (0.9)	0
	軽度	1 (0.9)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
白血球減少症		0	3 (1.4)
	軽度	0	3 (1.4)
	中等度	0	0
	高度	0	0
リンパ球減少症		1 (0.9)	0
	軽度	1 (0.9)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
リンパ組織過形成		0	1 (0.5)
	軽度	0	1 (0.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
好中球減少症		0	1 (0.5)
	軽度	0	1 (0.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
脾腫		1 (0.9)	0
	軽度	1 (0.9)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
心臓障害		0	4 (1.8)
	軽度	0	4 (1.8)
	中等度	0	0
	高度	0	0
動悸		0	1 (0.5)
	軽度	0	1 (0.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
頻脈		0	2 (0.9)
	軽度	0	2 (0.9)
	中等度	0	0
	高度	0	0
洞性頻脈		0	1 (0.5)
	軽度	0	1 (0.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害		1 (0.9)	0
	軽度	1 (0.9)	0
	中等度	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=111	BKZ 160mg Q4W 群 N=221
		n (%)	
	高度	0	0
5 型高脂血症		1 (0.9)	0
	軽度	1 (0.9)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
耳および迷路障害		0	1 (0.5)
	軽度	0	0
	中等度	0	1 (0.5)
	高度	0	0
回転性めまい		0	1 (0.5)
	軽度	0	0
	中等度	0	1 (0.5)
	高度	0	0
内分泌障害		0	1 (0.5)
	軽度	0	1 (0.5)
	中等度	0	1 (0.5)
	高度	0	0
甲状腺腫		0	1 (0.5)
	軽度	0	0
	中等度	0	1 (0.5)
	高度	0	0
甲状腺障害		0	1 (0.5)
	軽度	0	1 (0.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
眼障害		7 (6.3)	5 (2.3)
	軽度	3 (2.7)	5 (2.3)
	中等度	5 (4.5)	0
	高度	0	0
結膜出血		1 (0.9)	0
	軽度	1 (0.9)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
角膜障害		1 (0.9)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.9)	0
	高度	0	0
高眼圧症		0	1 (0.5)
	軽度	0	1 (0.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
虹彩毛様体炎		1 (0.9)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.9)	0
	高度	0	0
ぶどう膜炎		4 (3.6)	0
	軽度	0	0
	中等度	4 (3.6)	0
	高度	0	0
眼瞼炎		0	2 (0.9)
	軽度	0	2 (0.9)
	中等度	0	0
	高度	0	0
霰粒腫		0	1 (0.5)
	軽度	0	1 (0.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=111	BKZ 160mg Q4W 群 N=221
		n (%)	
眼そう痒症		0	1 (0.5)
	軽度	0	1 (0.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
網膜分離症		1 (0.9)	0
	軽度	1 (0.9)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
黄斑浮腫		1 (0.9)	0
	軽度	1 (0.9)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
胃腸障害		11 (9.9)	29 (13.1)
	軽度	9 (8.1)	18 (8.1)
	中等度	2 (1.8)	11 (5.0)
	高度	0	2 (0.9)
潰瘍性大腸炎		0	1 (0.5)
	軽度	0	0
	中等度	0	0
	高度	0	1 (0.5)
クローン病		0	1 (0.5)
	軽度	0	0
	中等度	0	1 (0.5)
	高度	0	0
歯の障害		1 (0.9)	0
	軽度	1 (0.9)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
歯痛		0	4 (1.8)
	軽度	0	0
	中等度	0	3 (1.4)
	高度	0	1 (0.5)
下痢		1 (0.9)	7 (3.2)
	軽度	1 (0.9)	5 (2.3)
	中等度	0	2 (0.9)
	高度	0	0
消化不良		0	2 (0.9)
	軽度	0	2 (0.9)
	中等度	0	0
	高度	0	0
腹部膨満		2 (1.8)	0
	軽度	2 (1.8)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
逆流性胃炎		0	1 (0.5)
	軽度	0	0
	中等度	0	1 (0.5)
	高度	0	0
上腹部痛		1 (0.9)	3 (1.4)
	軽度	0	3 (1.4)
	中等度	1 (0.9)	0
	高度	0	0
腹痛		1 (0.9)	1 (0.5)
	軽度	0	1 (0.5)
	中等度	1 (0.9)	0
	高度	0	0
便秘		1 (0.9)	2 (0.9)

SOC PT	重症度	PBO 群 N=111	BKZ 160mg Q4W 群 N=221
		n (%)	
	軽度	1 (0.9)	2 (0.9)
	中等度	0	0
	高度	0	0
腹部不快感		0	3 (1.4)
	軽度	0	3 (1.4)
	中等度	0	0
	高度	0	0
消化管運動過剰		0	1 (0.5)
	軽度	0	1 (0.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
排便回数増加		1 (0.9)	0
	軽度	1 (0.9)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
歯肉痛		1 (0.9)	0
	軽度	1 (0.9)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
痔出血		0	1 (0.5)
	軽度	0	1 (0.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
痔核		1 (0.9)	0
	軽度	1 (0.9)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
悪心		1 (0.9)	4 (1.8)
	軽度	1 (0.9)	2 (0.9)
	中等度	0	2 (0.9)
	高度	0	0
嘔吐		0	3 (1.4)
	軽度	0	1 (0.5)
	中等度	0	2 (0.9)
	高度	0	0
口内乾燥		0	1 (0.5)
	軽度	0	0
	中等度	0	1 (0.5)
	高度	0	0
口唇乾燥		1 (0.9)	0
	軽度	1 (0.9)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
膵機能不全		1 (0.9)	0
	軽度	1 (0.9)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
口腔内潰瘍形成		1 (0.9)	2 (0.9)
	軽度	1 (0.9)	2 (0.9)
	中等度	0	0
	高度	0	0
口腔粘膜びらん		0	1 (0.5)
	軽度	0	0
	中等度	0	1 (0.5)
	高度	0	0
地図状舌		0	1 (0.5)
	軽度	0	1 (0.5)

SOC PT	重症度	PBO 群 N=111	BKZ 160mg Q4W 群 N=221
		n (%)	
	中等度	0	0
	高度	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態		4 (3.6)	15 (6.8)
	軽度	4 (3.6)	13 (5.9)
	中等度	1 (0.9)	2 (0.9)
	高度	0	0
投与部位疼痛		0	1 (0.5)
	軽度	0	1 (0.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
無力症		0	2 (0.9)
	軽度	0	2 (0.9)
	中等度	0	0
	高度	0	0
疲労		1 (0.9)	1 (0.5)
	軽度	1 (0.9)	0
	中等度	1 (0.9)	1 (0.5)
	高度	0	0
高熱		0	1 (0.5)
	軽度	0	1 (0.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
発熱		1 (0.9)	0
	軽度	1 (0.9)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
悪寒		0	1 (0.5)
	軽度	0	0
	中等度	0	1 (0.5)
	高度	0	0
冷感		0	1 (0.5)
	軽度	0	0
	中等度	0	1 (0.5)
	高度	0	0
注射部位疼痛		1 (0.9)	6 (2.7)
	軽度	1 (0.9)	6 (2.7)
	中等度	0	0
	高度	0	0
注射部位紅斑		0	1 (0.5)
	軽度	0	1 (0.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
注射部位知覚過敏		0	1 (0.5)
	軽度	0	1 (0.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
注射部位知覚異常		0	1 (0.5)
	軽度	0	1 (0.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
注射部位蕁麻疹		0	1 (0.5)
	軽度	0	1 (0.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
粘膜乾燥		1 (0.9)	0
	軽度	1 (0.9)	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=111	BKZ 160mg Q4W 群 N=221
		n (%)	
	中等度	0	0
	高度	0	0
胸部不快感		0	1 (0.5)
	軽度	0	1 (0.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
肝胆道系障害		2 (1.8)	2 (0.9)
	軽度	2 (1.8)	2 (0.9)
	中等度	0	0
	高度	0	1 (0.5)
胆石症		0	1 (0.5)
	軽度	0	0
	中等度	0	0
	高度	0	1 (0.5)
胆嚢障害		0	1 (0.5)
	軽度	0	1 (0.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
脂肪肝		1 (0.9)	2 (0.9)
	軽度	1 (0.9)	2 (0.9)
	中等度	0	0
	高度	0	0
アルコール性肝疾患		1 (0.9)	0
	軽度	1 (0.9)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
免疫系障害		0	1 (0.5)
	軽度	0	1 (0.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
金属アレルギー		0	1 (0.5)
	軽度	0	1 (0.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
感染症および寄生虫症		25 (22.5)	62 (28.1)
	軽度	22 (19.8)	48 (21.7)
	中等度	7 (6.3)	17 (7.7)
	高度	0	0
胃腸炎		1 (0.9)	3 (1.4)
	軽度	1 (0.9)	1 (0.5)
	中等度	0	2 (0.9)
	高度	0	0
蜂巣炎		0	1 (0.5)
	軽度	0	1 (0.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
無症候性細菌尿		1 (0.9)	0
	軽度	1 (0.9)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
口腔カンジダ症		0	10 (4.5)
	軽度	0	5 (2.3)
	中等度	0	5 (2.3)
	高度	0	0
性器カンジダ症		0	1 (0.5)
	軽度	0	1 (0.5)
	中等度	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=111	BKZ 160mg Q4W 群 N=221
		n (%)	
	高度	0	0
口角口唇炎		0	1 (0.5)
	軽度	0	1 (0.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
歯膿瘍		0	1 (0.5)
	軽度	0	0
	中等度	0	1 (0.5)
	高度	0	0
口腔感染		1 (0.9)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.9)	0
	高度	0	0
耳感染		0	1 (0.5)
	軽度	0	1 (0.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
結膜炎		1 (0.9)	2 (0.9)
	軽度	1 (0.9)	2 (0.9)
	中等度	0	0
	高度	0	0
麦粒腫		1 (0.9)	0
	軽度	1 (0.9)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
卵巣炎		1 (0.9)	0
	軽度	1 (0.9)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
外陰膣真菌感染		0	5 (2.3)
	軽度	0	2 (0.9)
	中等度	0	3 (1.4)
	高度	0	0
A 型肝炎		0	1 (0.5)
	軽度	0	0
	中等度	0	1 (0.5)
	高度	0	0
口腔ヘルペス		0	3 (1.4)
	軽度	0	3 (1.4)
	中等度	0	0
	高度	0	0
陰部ヘルペス		0	1 (0.5)
	軽度	0	0
	中等度	0	1 (0.5)
	高度	0	0
帯状疱疹		1 (0.9)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.9)	0
	高度	0	0
四肢膿瘍		0	1 (0.5)
	軽度	0	1 (0.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
鼠径部膿瘍		0	1 (0.5)
	軽度	0	1 (0.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=111	BKZ 160mg Q4W 群 N=221
		n (%)	
気管支炎		1 (0.9)	2 (0.9)
	軽度	1 (0.9)	1 (0.5)
	中等度	1 (0.9)	1 (0.5)
	高度	0	0
毛包炎		0	3 (1.4)
	軽度	0	3 (1.4)
	中等度	0	0
	高度	0	0
膿疱性皮疹		0	3 (1.4)
	軽度	0	2 (0.9)
	中等度	0	1 (0.5)
	高度	0	0
爪囲炎		0	1 (0.5)
	軽度	0	1 (0.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
癜風		0	1 (0.5)
	軽度	0	0
	中等度	0	1 (0.5)
	高度	0	0
鼻咽頭炎		4 (3.6)	17 (7.7)
	軽度	4 (3.6)	16 (7.2)
	中等度	0	1 (0.5)
	高度	0	0
上気道感染		8 (7.2)	6 (2.7)
	軽度	7 (6.3)	5 (2.3)
	中等度	1 (0.9)	1 (0.5)
	高度	0	0
咽頭炎		0	5 (2.3)
	軽度	0	3 (1.4)
	中等度	0	2 (0.9)
	高度	0	0
鼻炎		4 (3.6)	2 (0.9)
	軽度	4 (3.6)	1 (0.5)
	中等度	0	1 (0.5)
	高度	0	0
喉頭炎		1 (0.9)	1 (0.5)
	軽度	1 (0.9)	1 (0.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
副鼻腔炎		2 (1.8)	1 (0.5)
	軽度	2 (1.8)	1 (0.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
扁桃炎		0	1 (0.5)
	軽度	0	1 (0.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
尿路感染		2 (1.8)	2 (0.9)
	軽度	1 (0.9)	1 (0.5)
	中等度	1 (0.9)	1 (0.5)
	高度	0	0
コロナウイルス感染		3 (2.7)	1 (0.5)
	軽度	3 (2.7)	0
	中等度	0	1 (0.5)
	高度	0	0
ウイルス感染		1 (0.9)	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=111	BKZ 160mg Q4W 群 N=221
		n (%)	
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.9)	0
	高度	0	0
ウイルス性上気道感染		1 (0.9)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.9)	0
	高度	0	0
傷害、中毒および処置合併症		4 (3.6)	7 (3.2)
	軽度	4 (3.6)	5 (2.3)
	中等度	0	2 (0.9)
	高度	0	0
関節損傷		0	1 (0.5)
	軽度	0	1 (0.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
処置後甲状腺機能低下症		0	1 (0.5)
	軽度	0	1 (0.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
筋損傷		0	1 (0.5)
	軽度	0	1 (0.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
上顆炎		1 (0.9)	0
	軽度	1 (0.9)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
腱断裂		1 (0.9)	0
	軽度	1 (0.9)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
動物咬傷		0	1 (0.5)
	軽度	0	0
	中等度	0	1 (0.5)
	高度	0	0
刺創		0	1 (0.5)
	軽度	0	0
	中等度	0	1 (0.5)
	高度	0	0
処置による疼痛		1 (0.9)	0
	軽度	1 (0.9)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
顔面損傷		0	1 (0.5)
	軽度	0	1 (0.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
歯牙破折		1 (0.9)	0
	軽度	1 (0.9)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
皮膚擦過傷		0	2 (0.9)
	軽度	0	2 (0.9)
	中等度	0	0
	高度	0	0
裂傷		1 (0.9)	1 (0.5)
	軽度	1 (0.9)	1 (0.5)

SOC PT	重症度	PBO 群 N=111	BKZ 160mg Q4W 群 N=221
		n (%)	
	中等度	0	0
	高度	0	0
臨床検査		6 (5.4)	19 (8.6)
	軽度	4 (3.6)	17 (7.7)
	中等度	2 (1.8)	2 (0.9)
	高度	0	1 (0.5)
血中ブドウ糖増加		0	1 (0.5)
	軽度	0	1 (0.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
血中コレステロール増加		0	2 (0.9)
	軽度	0	2 (0.9)
	中等度	0	0
	高度	0	0
便中カルプロテクチン増加		0	1 (0.5)
	軽度	0	1 (0.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
便潜血陽性		0	1 (0.5)
	軽度	0	1 (0.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加		0	3 (1.4)
	軽度	0	2 (0.9)
	中等度	0	1 (0.5)
	高度	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		0	3 (1.4)
	軽度	0	2 (0.9)
	中等度	0	0
	高度	0	1 (0.5)
トランスアミナーゼ上昇		0	2 (0.9)
	軽度	0	1 (0.5)
	中等度	0	1 (0.5)
	高度	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加		1 (0.9)	1 (0.5)
	軽度	1 (0.9)	1 (0.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
肝酵素上昇		0	1 (0.5)
	軽度	0	1 (0.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
肝機能検査異常		0	1 (0.5)
	軽度	0	1 (0.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
肝機能検査値上昇		1 (0.9)	1 (0.5)
	軽度	0	1 (0.5)
	中等度	1 (0.9)	0
	高度	0	0
肝酵素異常		1 (0.9)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.9)	0
	高度	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=111	BKZ 160mg Q4W 群 N=221
		n (%)	
骨密度減少		0	1 (0.5)
	軽度	0	1 (0.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
体重増加		0	2 (0.9)
	軽度	0	2 (0.9)
	中等度	0	0
	高度	0	0
体重減少		1 (0.9)	0
	軽度	1 (0.9)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
血小板数増加		1 (0.9)	0
	軽度	1 (0.9)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
精神医学的評価異常		0	2 (0.9)
	軽度	0	2 (0.9)
	中等度	0	0
	高度	0	0
赤血球検査異常		0	1 (0.5)
	軽度	0	1 (0.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加		0	1 (0.5)
	軽度	0	0
	中等度	0	0
	高度	0	1 (0.5)
血中乳酸脱水素酵素増加		0	1 (0.5)
	軽度	0	1 (0.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
血圧低下		0	1 (0.5)
	軽度	0	1 (0.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
白血球数減少		1 (0.9)	0
	軽度	1 (0.9)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
代謝および栄養障害		3 (2.7)	4 (1.8)
	軽度	2 (1.8)	4 (1.8)
	中等度	1 (0.9)	0
	高度	0	0
食欲減退		0	1 (0.5)
	軽度	0	1 (0.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
糖尿病		1 (0.9)	0
	軽度	1 (0.9)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
2 型糖尿病		1 (0.9)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.9)	0
	高度	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=111	BKZ 160mg Q4W 群 N=221
		n (%)	
痛風		0	1 (0.5)
	軽度	0	1 (0.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
高コレステロール血症		1 (0.9)	2 (0.9)
	軽度	1 (0.9)	2 (0.9)
	中等度	0	0
	高度	0	0
ビタミン D 欠乏		0	1 (0.5)
	軽度	0	1 (0.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
高血糖		1 (0.9)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.9)	0
	高度	0	0
筋骨格系および結合組織障害		7 (6.3)	14 (6.3)
	軽度	5 (4.5)	12 (5.4)
	中等度	2 (1.8)	2 (0.9)
	高度	0	0
滑液包炎		0	2 (0.9)
	軽度	0	1 (0.5)
	中等度	0	1 (0.5)
	高度	0	0
滑液包障害		0	1 (0.5)
	軽度	0	1 (0.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
椎間板偏位		0	1 (0.5)
	軽度	0	1 (0.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
関節痛		1 (0.9)	2 (0.9)
	軽度	1 (0.9)	2 (0.9)
	中等度	0	0
	高度	0	0
骨粗鬆症		1 (0.9)	1 (0.5)
	軽度	1 (0.9)	1 (0.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
背部痛		0	2 (0.9)
	軽度	0	2 (0.9)
	中等度	0	0
	高度	0	0
軟骨痛		0	1 (0.5)
	軽度	0	1 (0.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
筋骨格痛		1 (0.9)	1 (0.5)
	軽度	1 (0.9)	1 (0.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
四肢痛		1 (0.9)	1 (0.5)
	軽度	1 (0.9)	1 (0.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
筋骨格硬直		1 (0.9)	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=111	BKZ 160mg Q4W 群 N=221
		n (%)	
	軽度	1 (0.9)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
変形性脊椎症		0	1 (0.5)
	軽度	0	1 (0.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
強直性脊椎炎		2 (1.8)	1 (0.5)
	軽度	0	0
	中等度	2 (1.8)	1 (0.5)
	高度	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		1 (0.9)	2 (0.9)
	軽度	1 (0.9)	2 (0.9)
	中等度	0	0
	高度	0	0
副腎の良性新生物		1 (0.9)	0
	軽度	1 (0.9)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
大腸腺腫		0	1 (0.5)
	軽度	0	1 (0.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
甲状腺の良性新生物		0	1 (0.5)
	軽度	0	1 (0.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
神経系障害		5 (4.5)	18 (8.1)
	軽度	5 (4.5)	16 (7.2)
	中等度	0	3 (1.4)
	高度	0	0
頚腕症候群		0	1 (0.5)
	軽度	0	0
	中等度	0	1 (0.5)
	高度	0	0
傾眠		0	3 (1.4)
	軽度	0	3 (1.4)
	中等度	0	0
	高度	0	0
嗜眠		0	1 (0.5)
	軽度	0	1 (0.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
頭痛		5 (4.5)	9 (4.1)
	軽度	5 (4.5)	8 (3.6)
	中等度	0	1 (0.5)
	高度	0	0
手根管症候群		0	1 (0.5)
	軽度	0	1 (0.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
浮動性めまい		0	1 (0.5)
	軽度	0	1 (0.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
失神寸前の状態		0	1 (0.5)

SOC PT	重症度	PBO 群 N=111	BKZ 160mg Q4W 群 N=221
		n (%)	
	軽度	0	1 (0.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
錯感覚		0	3 (1.4)
	軽度	0	2 (0.9)
	中等度	0	1 (0.5)
	高度	0	0
感覚鈍麻		0	1 (0.5)
	軽度	0	1 (0.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
味覚異常		0	1 (0.5)
	軽度	0	1 (0.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
製品の問題		0	1 (0.5)
	軽度	0	0
	中等度	0	1 (0.5)
	高度	0	0
医療機器のゆるみ		0	1 (0.5)
	軽度	0	0
	中等度	0	1 (0.5)
	高度	0	0
精神障害		1 (0.9)	3 (1.4)
	軽度	1 (0.9)	2 (0.9)
	中等度	0	1 (0.5)
	高度	0	0
不安		0	1 (0.5)
	軽度	0	1 (0.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
うつ病		1 (0.9)	1 (0.5)
	軽度	1 (0.9)	0
	中等度	0	1 (0.5)
	高度	0	0
解離性健忘		0	1 (0.5)
	軽度	0	1 (0.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
腎および尿路障害		2 (1.8)	4 (1.8)
	軽度	1 (0.9)	3 (1.4)
	中等度	1 (0.9)	1 (0.5)
	高度	0	0
排尿困難		0	1 (0.5)
	軽度	0	1 (0.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
尿路の炎症		1 (0.9)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.9)	0
	高度	0	0
腎症		1 (0.9)	0
	軽度	1 (0.9)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
腎機能障害		0	1 (0.5)
	軽度	0	1 (0.5)

SOC PT	重症度	PBO 群 N=111	BKZ 160mg Q4W 群 N=221
		n (%)	
	中等度	0	0
	高度	0	0
血尿		0	1 (0.5)
	軽度	0	1 (0.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
腎仙痛		0	1 (0.5)
	軽度	0	0
	中等度	0	1 (0.5)
	高度	0	0
生殖系および乳房障害		2 (1.8)	2 (0.9)
	軽度	2 (1.8)	2 (0.9)
	中等度	0	0
	高度	0	0
非感染性卵巣炎		1 (0.9)	0
	軽度	1 (0.9)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
不正子宮出血		1 (0.9)	0
	軽度	1 (0.9)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
陰嚢嚢胞		0	1 (0.5)
	軽度	0	1 (0.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
子宮の炎症		1 (0.9)	0
	軽度	1 (0.9)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
腟出血		0	1 (0.5)
	軽度	0	1 (0.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		5 (4.5)	6 (2.7)
	軽度	5 (4.5)	6 (2.7)
	中等度	0	0
	高度	0	0
咳嗽		4 (3.6)	1 (0.5)
	軽度	4 (3.6)	1 (0.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
扁桃肥大		0	1 (0.5)
	軽度	0	1 (0.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
口腔咽頭痛		0	2 (0.9)
	軽度	0	2 (0.9)
	中等度	0	0
	高度	0	0
咽喉乾燥		0	1 (0.5)
	軽度	0	1 (0.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
鼻漏		1 (0.9)	1 (0.5)
	軽度	1 (0.9)	1 (0.5)
	中等度	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=111	BKZ 160mg Q4W 群 N=221
		n (%)	
	高度	0	0
発声障害		1 (0.9)	0
	軽度	1 (0.9)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
皮膚および皮下組織障害		6 (5.4)	23 (10.4)
	軽度	6 (5.4)	16 (7.2)
	中等度	0	7 (3.2)
	高度	0	0
ざ瘡		0	1 (0.5)
	軽度	0	1 (0.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
寝汗		0	1 (0.5)
	軽度	0	1 (0.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
皮膚乾燥		0	1 (0.5)
	軽度	0	1 (0.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
痂皮		0	1 (0.5)
	軽度	0	1 (0.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
皮膚炎		0	2 (0.9)
	軽度	0	1 (0.5)
	中等度	0	1 (0.5)
	高度	0	0
湿疹		1 (0.9)	2 (0.9)
	軽度	1 (0.9)	2 (0.9)
	中等度	0	0
	高度	0	0
アレルギー性皮膚炎		0	1 (0.5)
	軽度	0	0
	中等度	0	1 (0.5)
	高度	0	0
手皮膚炎		0	1 (0.5)
	軽度	0	1 (0.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
紅斑		0	2 (0.9)
	軽度	0	2 (0.9)
	中等度	0	0
	高度	0	0
過角化		1 (0.9)	0
	軽度	1 (0.9)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
皮膚色素過剰		0	1 (0.5)
	軽度	0	1 (0.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
皮膚色素減少		0	1 (0.5)
	軽度	0	1 (0.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=111	BKZ 160mg Q4W 群 N=221
		n (%)	
日光皮膚炎		1 (0.9)	0
	軽度	1 (0.9)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
そう痒症		1 (0.9)	1 (0.5)
	軽度	1 (0.9)	1 (0.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
そう痒性皮疹		0	1 (0.5)
	軽度	0	0
	中等度	0	1 (0.5)
	高度	0	0
乾癬		0	1 (0.5)
	軽度	0	0
	中等度	0	1 (0.5)
	高度	0	0
斑状出血		1 (0.9)	0
	軽度	1 (0.9)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
発疹		1 (0.9)	6 (2.7)
	軽度	1 (0.9)	3 (1.4)
	中等度	0	3 (1.4)
	高度	0	0
蕁麻疹		0	1 (0.5)
	軽度	0	1 (0.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
血管障害		2 (1.8)	5 (2.3)
	軽度	2 (1.8)	2 (0.9)
	中等度	0	3 (1.4)
	高度	0	0
リンパ浮腫		0	1 (0.5)
	軽度	0	1 (0.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
末梢静脈疾患		0	1 (0.5)
	軽度	0	0
	中等度	0	1 (0.5)
	高度	0	0
高血圧		2 (1.8)	3 (1.4)
	軽度	2 (1.8)	1 (0.5)
	中等度	0	2 (0.9)
	高度	0	0

BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: n=number of study participants reporting at least one TEAE within System Organ Class/Preferred Term.
Note: A study participant may be counted more than once according to the intensity of the TEAEs.
Note: Missing intensity will be considered as severe.
Data source: AS0011 Final CSR Table 11.1.8.2

表 7.3-19 日本人集団の二重盲検期間の重症度別の有害事象［AS0011 試験（SS）］

SOC PT	重症度	PBO 群 N=3	BKZ 160mg Q4W 群 N=9
		n (%)	
すべての有害事象		1 (33.3)	5 (55.6)
	軽度	1 (33.3)	5 (55.6)
	中等度	1 (33.3)	1 (11.1)
	高度	0	0
血液およびリンパ系障害		0	1 (11.1)
	軽度	0	1 (11.1)
	中等度	0	0
	高度	0	0
鉄欠乏性貧血		0	1 (11.1)
	軽度	0	1 (11.1)
	中等度	0	0
	高度	0	0
眼障害		1 (33.3)	1 (11.1)
	軽度	0	1 (11.1)
	中等度	1 (33.3)	0
	高度	0	0
ぶどう膜炎		1 (33.3)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (33.3)	0
	高度	0	0
霰粒腫		0	1 (11.1)
	軽度	0	1 (11.1)
	中等度	0	0
	高度	0	0
胃腸障害		0	1 (11.1)
	軽度	0	0
	中等度	0	1 (11.1)
	高度	0	0
嘔吐		0	1 (11.1)
	軽度	0	0
	中等度	0	1 (11.1)
	高度	0	0
感染症および寄生虫症		0	3 (33.3)
	軽度	0	3 (33.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
口腔カンジダ症		0	1 (11.1)
	軽度	0	1 (11.1)
	中等度	0	0
	高度	0	0
爪囲炎		0	1 (11.1)
	軽度	0	1 (11.1)
	中等度	0	0
	高度	0	0
鼻咽頭炎		0	1 (11.1)
	軽度	0	1 (11.1)
	中等度	0	0
	高度	0	0
臨床検査		1 (33.3)	1 (11.1)
	軽度	1 (33.3)	1 (11.1)
	中等度	0	0
	高度	0	0
精神医学的評価異常		0	1 (11.1)
	軽度	0	1 (11.1)
	中等度	0	0

SOC PT	重症度	PBO 群 N=3	BKZ 160mg Q4W 群 N=9
		n (%)	
	高度	0	0
白血球数減少		1 (33.3)	0
	軽度	1 (33.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
筋骨格系および結合組織障害		0	1 (11.1)
	軽度	0	1 (11.1)
	中等度	0	0
	高度	0	0
滑液包炎		0	1 (11.1)
	軽度	0	1 (11.1)
	中等度	0	0
	高度	0	0
腎および尿路障害		0	1 (11.1)
	軽度	0	1 (11.1)
	中等度	0	0
	高度	0	0
腎機能障害		0	1 (11.1)
	軽度	0	1 (11.1)
	中等度	0	0
	高度	0	0
皮膚および皮下組織障害		1 (33.3)	2 (22.2)
	軽度	1 (33.3)	2 (22.2)
	中等度	0	0
	高度	0	0
ざ瘡		0	1 (11.1)
	軽度	0	1 (11.1)
	中等度	0	0
	高度	0	0
湿疹		1 (33.3)	0
	軽度	1 (33.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
発疹		0	2 (22.2)
	軽度	0	2 (22.2)
	中等度	0	0
	高度	0	0

BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: n=number of study participants reporting at least one TEAE within System Organ Class/Preferred Term.
Note: A study participant may be counted more than once according to the intensity of the TEAEs.
Note: Missing intensity will be considered as severe.
Data source: AS0011 Final CSR Table 11.1.8.2.J

表 7.3-20 全期間の重症度別の有害事象［AS0011 試験（SS）］

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=330
		n (%)
すべての有害事象		250 (75.8)
	軽度	218 (66.1)
	中等度	111 (33.6)
	高度	14 (4.2)
血液およびリンパ系障害		14 (4.2)
	軽度	12 (3.6)
	中等度	2 (0.6)
	高度	0

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=330 n (%)
鉄欠乏性貧血		2 (0.6)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
貧血		2 (0.6)
	軽度	2 (0.6)
	中等度	0
	高度	0
白血球減少症		4 (1.2)
	軽度	4 (1.2)
	中等度	0
	高度	0
リンパ球減少症		2 (0.6)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
リンパ節症		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
リンパ組織過形成		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
好中球減少症		2 (0.6)
	軽度	2 (0.6)
	中等度	0
	高度	0
血小板減少症		2 (0.6)
	軽度	2 (0.6)
	中等度	0
	高度	0
心臓障害		10 (3.0)
	軽度	8 (2.4)
	中等度	2 (0.6)
	高度	0
第一度房室ブロック		2 (0.6)
	軽度	2 (0.6)
	中等度	0
	高度	0
動悸		3 (0.9)
	軽度	3 (0.9)
	中等度	0
	高度	0
頻脈		2 (0.6)
	軽度	2 (0.6)
	中等度	0
	高度	0
徐脈		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
発作性頻脈		1 (0.3)
	軽度	0
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
心房細動		1 (0.3)

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=330 n (%)
	軽度	0
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
洞性徐脈		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
洞結節機能不全		1 (0.3)
	軽度	0
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
洞性頻脈		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
耳および迷路障害		10 (3.0)
	軽度	7 (2.1)
	中等度	3 (0.9)
	高度	0
耳痛		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
耳介仮性嚢胞		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
耳垢栓塞		1 (0.3)
	軽度	0
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
メニエール病		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
耳鳴		3 (0.9)
	軽度	3 (0.9)
	中等度	0
	高度	0
回転性めまい		2 (0.6)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
鼓膜穿孔		1 (0.3)
	軽度	0
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
内分泌障害		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
甲状腺腫		1 (0.3)
	軽度	0
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
甲状腺障害		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=330 n (%)
	中等度	0
	高度	0
眼障害		20 (6.1)
	軽度	14 (4.2)
	中等度	6 (1.8)
	高度	0
結膜出血		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
高眼圧症		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
ぶどう膜炎		5 (1.5)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	4 (1.2)
	高度	0
虹彩毛様体炎		1 (0.3)
	軽度	0
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
虹彩炎		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
眼乾燥		2 (0.6)
	軽度	2 (0.6)
	中等度	0
	高度	0
眼瞼炎		4 (1.2)
	軽度	4 (1.2)
	中等度	0
	高度	0
霰粒腫		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
眼瞼紅斑		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
眼の隈		1 (0.3)
	軽度	0
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
眼そう痒症		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
眼充血		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
眼の異常感		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=330 n (%)
	高度	0
胃腸障害		76 (23.0)
	軽度	58 (17.6)
	中等度	22 (6.7)
	高度	3 (0.9)
クローン病		2 (0.6)
	軽度	0
	中等度	2 (0.6)
	高度	0
潰瘍性大腸炎		1 (0.3)
	軽度	0
	中等度	0
	高度	1 (0.3)
齲歯		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
歯痛		5 (1.5)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	3 (0.9)
	高度	1 (0.3)
裂孔ヘルニア		2 (0.6)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
下痢		18 (5.5)
	軽度	14 (4.2)
	中等度	4 (1.2)
	高度	1 (0.3)
消化不良		6 (1.8)
	軽度	5 (1.5)
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
腹部膨満		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
びらん性胃炎		1 (0.3)
	軽度	0
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
胃炎		4 (1.2)
	軽度	4 (1.2)
	中等度	0
	高度	0
慢性胃炎		3 (0.9)
	軽度	3 (0.9)
	中等度	0
	高度	0
逆流性胃炎		1 (0.3)
	軽度	0
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
腹痛		7 (2.1)
	軽度	4 (1.2)
	中等度	3 (0.9)
	高度	0

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=330 n (%)
上腹部痛		7 (2.1)
	軽度	7 (2.1)
	中等度	0
	高度	0
食道痛		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
胃食道逆流性疾患		8 (2.4)
	軽度	6 (1.8)
	中等度	2 (0.6)
	高度	0
便秘		4 (1.2)
	軽度	4 (1.2)
	中等度	0
	高度	0
機能性胃腸障害		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
十二指腸炎		2 (0.6)
	軽度	2 (0.6)
	中等度	0
	高度	0
胃腸毒性		1 (0.3)
	軽度	0
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
腹部不快感		7 (2.1)
	軽度	7 (2.1)
	中等度	0
	高度	0
消化管運動過剰		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
非感染性歯肉炎		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
歯肉出血		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
痔出血		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
悪心		10 (3.0)
	軽度	7 (2.1)
	中等度	3 (0.9)
	高度	0
嘔吐		7 (2.1)
	軽度	4 (1.2)
	中等度	3 (0.9)
	高度	0
麻痺性イレウス		1 (0.3)

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=330 n (%)
	軽度	0
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
食道炎		1 (0.3)
	軽度	0
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
口内乾燥		2 (0.6)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
口腔内痛		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
口腔内被膜		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
口の感覚鈍麻		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
口腔内潰瘍形成		4 (1.2)
	軽度	4 (1.2)
	中等度	0
	高度	0
アフタ性潰瘍		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
口腔粘膜びらん		1 (0.3)
	軽度	0
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
口内炎		1 (0.3)
	軽度	0
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
地図状舌		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
舌苔		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
一般・全身障害および投与部位の状態		29 (8.8)
	軽度	25 (7.6)
	中等度	4 (1.2)
	高度	0
投与部位疼痛		2 (0.6)
	軽度	2 (0.6)
	中等度	0
	高度	0
無力症		5 (1.5)

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=330 n (%)
	軽度	4 (1.2)
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
疲労		4 (1.2)
	軽度	3 (0.9)
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
倦怠感		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
高熱		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
発熱		4 (1.2)
	軽度	3 (0.9)
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
悪寒		2 (0.6)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
冷感		1 (0.3)
	軽度	0
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
異物感		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
インフルエンザ様疾患		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
注射部位疼痛		8 (2.4)
	軽度	8 (2.4)
	中等度	0
	高度	0
注射部位内出血		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
注射部位紅斑		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
注射部位知覚過敏		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
注射部位知覚異常		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
注射部位蕁麻疹		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=330 n (%)
	中等度	0
	高度	0
重力性浮腫		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
胸部不快感		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
疼痛		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
肝胆道系障害		13 (3.9)
	軽度	9 (2.7)
	中等度	6 (1.8)
	高度	1 (0.3)
胆道仙痛		2 (0.6)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
胆石症		4 (1.2)
	軽度	2 (0.6)
	中等度	1 (0.3)
	高度	1 (0.3)
胆嚢炎		1 (0.3)
	軽度	0
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
急性胆嚢炎		1 (0.3)
	軽度	0
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
高ビリルビン血症		2 (0.6)
	軽度	2 (0.6)
	中等度	0
	高度	0
胆嚢障害		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
肝障害		1 (0.3)
	軽度	0
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
肝機能異常		1 (0.3)
	軽度	0
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
脂肪肝		4 (1.2)
	軽度	4 (1.2)
	中等度	0
	高度	0
非アルコール性脂肪性肝炎		1 (0.3)
	軽度	0
	中等度	1 (0.3)

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=330 n (%)
	高度	0
免疫系障害		5 (1.5)
	軽度	4 (1.2)
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
節足動物咬傷アレルギー		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
金属アレルギー		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
植物アレルギー		1 (0.3)
	軽度	0
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
季節性アレルギー		2 (0.6)
	軽度	2 (0.6)
	中等度	0
	高度	0
感染症および寄生虫症		152 (46.1)
	軽度	119 (36.1)
	中等度	49 (14.8)
	高度	4 (1.2)
胃腸炎		9 (2.7)
	軽度	6 (1.8)
	中等度	3 (0.9)
	高度	0
憩室炎		1 (0.3)
	軽度	0
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
蜂巣炎		2 (0.6)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	1 (0.3)
細菌性副鼻腔炎		1 (0.3)
	軽度	0
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
遊走性紅斑		1 (0.3)
	軽度	0
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
口腔カンジダ症		20 (6.1)
	軽度	12 (3.6)
	中等度	9 (2.7)
	高度	0
肛門カンジダ症		1 (0.3)
	軽度	0
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
性器カンジダ症		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=330 n (%)
食道カンジダ症		1 (0.3)
	軽度	0
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
中咽頭カンジダ症		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
口角口唇炎		2 (0.6)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
歯肉炎		2 (0.6)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
口腔感染		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
歯髄炎		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
根管感染		1 (0.3)
	軽度	0
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
歯膿瘍		1 (0.3)
	軽度	0
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
歯感染		1 (0.3)
	軽度	0
	中等度	0
	高度	1 (0.3)
外耳炎		7 (2.1)
	軽度	4 (1.2)
	中等度	3 (0.9)
	高度	0
耳感染		3 (0.9)
	軽度	2 (0.6)
	中等度	2 (0.6)
	高度	0
中耳炎		3 (0.9)
	軽度	2 (0.6)
	中等度	2 (0.6)
	高度	0
結膜炎		8 (2.4)
	軽度	8 (2.4)
	中等度	0
	高度	0
麦粒腫		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
卵管卵巣炎		1 (0.3)

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=330 n (%)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
外陰膣真菌感染		7 (2.1)
	軽度	3 (0.9)
	中等度	4 (1.2)
	高度	0
皮膚真菌感染		4 (1.2)
	軽度	3 (0.9)
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
口腔真菌感染		3 (0.9)
	軽度	2 (0.6)
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
爪真菌症		2 (0.6)
	軽度	2 (0.6)
	中等度	0
	高度	0
真菌性食道炎		1 (0.3)
	軽度	0
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
ヘリコバクター感染		2 (0.6)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
A 型肝炎		1 (0.3)
	軽度	0
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
口腔ヘルペス		4 (1.2)
	軽度	4 (1.2)
	中等度	0
	高度	0
陰部ヘルペス		1 (0.3)
	軽度	0
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
四肢膿瘍		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
鼡径部膿瘍		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
気道感染		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
インフルエンザ		1 (0.3)
	軽度	0
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
気管支炎		4 (1.2)
	軽度	2 (0.6)

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=330 n (%)
	中等度	2 (0.6)
	高度	0
肺炎		2 (0.6)
	軽度	0
	中等度	2 (0.6)
	高度	0
感染性胸水		1 (0.3)
	軽度	0
	中等度	0
	高度	1 (0.3)
膿疱性皮疹		6 (1.8)
	軽度	4 (1.2)
	中等度	2 (0.6)
	高度	0
毛包炎		4 (1.2)
	軽度	4 (1.2)
	中等度	0
	高度	0
爪囲炎		4 (1.2)
	軽度	4 (1.2)
	中等度	0
	高度	0
皮下組織膿瘍		2 (0.6)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
感染性湿疹		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
爪床感染		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
皮膚感染		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
せつ		4 (1.2)
	軽度	4 (1.2)
	中等度	0
	高度	0
丹毒		2 (0.6)
	軽度	0
	中等度	1 (0.3)
	高度	1 (0.3)
足部白癬		3 (0.9)
	軽度	3 (0.9)
	中等度	0
	高度	0
癜風		2 (0.6)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
爪の皮膚糸状菌症		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=330 n (%)
	高度	0
潜伏結核		2 (0.6)
	軽度	2 (0.6)
	中等度	0
	高度	0
鼻咽頭炎		30 (9.1)
	軽度	30 (9.1)
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
上気道感染		21 (6.4)
	軽度	17 (5.2)
	中等度	4 (1.2)
	高度	0
咽頭炎		11 (3.3)
	軽度	6 (1.8)
	中等度	5 (1.5)
	高度	0
鼻炎		7 (2.1)
	軽度	5 (1.5)
	中等度	2 (0.6)
	高度	0
副鼻腔炎		7 (2.1)
	軽度	4 (1.2)
	中等度	3 (0.9)
	高度	0
扁桃炎		5 (1.5)
	軽度	2 (0.6)
	中等度	3 (0.9)
	高度	0
喉頭炎		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
咽頭扁桃炎		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
尿路感染		3 (0.9)
	軽度	3 (0.9)
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
コロナウイルス感染		7 (2.1)
	軽度	6 (1.8)
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
ウイルス性上気道感染		3 (0.9)
	軽度	2 (0.6)
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
ウイルス性消化管感染		2 (0.6)
	軽度	2 (0.6)
	中等度	0
	高度	0
ウイルス性結膜炎		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=330 n (%)
ウイルス性腸炎		1 (0.3)
	軽度	0
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
傷害、中毒および処置合併症		25 (7.6)
	軽度	16 (4.8)
	中等度	9 (2.7)
	高度	0
軟骨損傷		1 (0.3)
	軽度	0
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
関節損傷		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
半月板損傷		1 (0.3)
	軽度	0
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
処置後甲状腺機能低下症		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
眼内異物		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
足骨折		1 (0.3)
	軽度	0
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
橈骨骨折		1 (0.3)
	軽度	0
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
靭帯捻挫		2 (0.6)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
上顆炎		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
筋損傷		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
動物咬傷		3 (0.9)
	軽度	2 (0.6)
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
節足動物咬傷		2 (0.6)
	軽度	2 (0.6)
	中等度	0
	高度	0
動物による引っかき傷		1 (0.3)

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=330 n (%)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
転倒		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
交通事故		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
刺創		1 (0.3)
	軽度	0
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
恥骨骨折		1 (0.3)
	軽度	0
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
腓骨神経損傷		1 (0.3)
	軽度	0
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
肛門損傷		1 (0.3)
	軽度	0
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
顔面損傷		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
裂傷		3 (0.9)
	軽度	3 (0.9)
	中等度	0
	高度	0
皮膚擦過傷		2 (0.6)
	軽度	2 (0.6)
	中等度	0
	高度	0
顎の骨折		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
肋骨骨折		1 (0.3)
	軽度	0
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
ワクチン接種合併症		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
臨床検査		48 (14.5)
	軽度	42 (12.7)
	中等度	8 (2.4)
	高度	1 (0.3)
エロモナス検査陽性		1 (0.3)
	軽度	0

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=330 n (%)
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
血中ブドウ糖増加		3 (0.9)
	軽度	3 (0.9)
	中等度	0
	高度	0
血中コレステロール増加		3 (0.9)
	軽度	3 (0.9)
	中等度	0
	高度	0
便中カルプロテクチン増加		2 (0.6)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
便潜血陽性		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
脈圧上昇		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加		6 (1.8)
	軽度	3 (0.9)
	中等度	3 (0.9)
	高度	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		5 (1.5)
	軽度	3 (0.9)
	中等度	1 (0.3)
	高度	1 (0.3)
血中ビリルビン増加		5 (1.5)
	軽度	4 (1.2)
	中等度	2 (0.6)
	高度	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加		5 (1.5)
	軽度	4 (1.2)
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
トランスアミナーゼ上昇		4 (1.2)
	軽度	3 (0.9)
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
肝機能検査値上昇		3 (0.9)
	軽度	3 (0.9)
	中等度	0
	高度	0
肝酵素上昇		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
肝機能検査異常		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=330 n (%)
骨密度減少		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
インターフェロンγ応答測定陽性		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
体重増加		6 (1.8)
	軽度	6 (1.8)
	中等度	0
	高度	0
体重減少		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
精神医学的評価異常		3 (0.9)
	軽度	3 (0.9)
	中等度	0
	高度	0
赤血球検査異常		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
赤血球数増加		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
胸部 X 線異常		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加		2 (0.6)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	1 (0.3)
血中乳酸脱水素酵素増加		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
血圧低下		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
拡張期血圧上昇		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
コロナウイルス検査陽性		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
血中葉酸減少		2 (0.6)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	1 (0.3)
	高度	0

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=330 n (%)
リンパ球数減少		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
単球数増加		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
代謝および栄養障害		18 (5.5)
	軽度	14 (4.2)
	中等度	5 (1.5)
	高度	0
食欲減退		2 (0.6)
	軽度	2 (0.6)
	中等度	0
	高度	0
2 型糖尿病		1 (0.3)
	軽度	0
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
痛風		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
高コレステロール血症		5 (1.5)
	軽度	5 (1.5)
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
ビタミン D 欠乏		3 (0.9)
	軽度	2 (0.6)
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
異常体重減少		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
高脂血症		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
脂質代謝障害		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
高マグネシウム血症		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
低アルブミン血症		1 (0.3)
	軽度	0
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
ビタミン B12 欠乏		2 (0.6)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
筋骨格系および結合組織障害		49 (14.8)

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=330 n (%)
	軽度	38 (11.5)
	中等度	16 (4.8)
	高度	1 (0.3)
関節炎		2 (0.6)
	軽度	2 (0.6)
	中等度	0
	高度	0
末梢関節炎		1 (0.3)
	軽度	0
	中等度	0
	高度	1 (0.3)
滑液包炎		2 (0.6)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
滑液包石灰化		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
滑液包障害		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
肋軟骨炎		1 (0.3)
	軽度	0
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
椎間板偏位		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
椎間板突出		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
肩回旋筋腱板症候群		2 (0.6)
	軽度	0
	中等度	2 (0.6)
	高度	0
関節周囲炎		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
関節痛		12 (3.6)
	軽度	10 (3.0)
	中等度	2 (0.6)
	高度	0
骨粗鬆症		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
筋肉痛		3 (0.9)
	軽度	2 (0.6)
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
筋痙縮		2 (0.6)
	軽度	1 (0.3)

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=330 n (%)
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
筋硬化症		2 (0.6)
	軽度	2 (0.6)
	中等度	0
	高度	0
背部痛		7 (2.1)
	軽度	7 (2.1)
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
頚部痛		3 (0.9)
	軽度	2 (0.6)
	中等度	2 (0.6)
	高度	0
四肢痛		3 (0.9)
	軽度	3 (0.9)
	中等度	0
	高度	0
筋骨格痛		2 (0.6)
	軽度	2 (0.6)
	中等度	0
	高度	0
軟骨痛		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
筋拘縮		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
変形性関節症		3 (0.9)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	2 (0.6)
	高度	0
変形性脊椎症		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
強直性脊椎炎		7 (2.1)
	軽度	4 (1.2)
	中等度	3 (0.9)
	高度	0
軸性脊椎関節炎		1 (0.3)
	軽度	0
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
脊椎炎		1 (0.3)
	軽度	0
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
滑液嚢腫		2 (0.6)
	軽度	2 (0.6)
	中等度	0
	高度	0
腱炎		4 (1.2)
	軽度	3 (0.9)
	中等度	1 (0.3)

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=330 n (%)
	高度	0
腱痛		1 (0.3)
	軽度	0
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		3 (0.9)
	軽度	2 (0.6)
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
大腸腺腫		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
表在拡大型黒色腫第 1 期		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
甲状腺の良性新生物		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
子宮平滑筋腫		1 (0.3)
	軽度	0
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
神経系障害		36 (10.9)
	軽度	28 (8.5)
	中等度	10 (3.0)
	高度	3 (0.9)
頚腕症候群		1 (0.3)
	軽度	0
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
失神		4 (1.2)
	軽度	2 (0.6)
	中等度	0
	高度	2 (0.6)
傾眠		3 (0.9)
	軽度	3 (0.9)
	中等度	0
	高度	0
嗜眠		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
顔面麻痺		1 (0.3)
	軽度	0
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
頭痛		18 (5.5)
	軽度	14 (4.2)
	中等度	3 (0.9)
	高度	1 (0.3)
坐骨神経痛		1 (0.3)
	軽度	0
	中等度	1 (0.3)

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=330 n (%)
	高度	0
片頭痛		2 (0.6)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	2 (0.6)
	高度	0
手根管症候群		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
浮動性めまい		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
失神寸前の状態		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
錯感覚		4 (1.2)
	軽度	3 (0.9)
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
感覚鈍麻		3 (0.9)
	軽度	2 (0.6)
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
味覚異常		3 (0.9)
	軽度	2 (0.6)
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
肋間神経痛		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
感覚障害		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
製品の問題		1 (0.3)
	軽度	0
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
医療機器のゆるみ		1 (0.3)
	軽度	0
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
精神障害		8 (2.4)
	軽度	6 (1.8)
	中等度	1 (0.3)
	高度	1 (0.3)
不安		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
うつ病		1 (0.3)
	軽度	0
	中等度	1 (0.3)
	高度	0

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=330 n (%)
解離性健忘		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
解離性障害		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
落ち着きのなさ		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
睡眠障害		3 (0.9)
	軽度	3 (0.9)
	中等度	0
	高度	0
自殺念慮		1 (0.3)
	軽度	0
	中等度	0
	高度	1 (0.3)
腎および尿路障害		11 (3.3)
	軽度	10 (3.0)
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
排尿困難		4 (1.2)
	軽度	4 (1.2)
	中等度	0
	高度	0
頻尿		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
尿道痛		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
腎機能障害		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
血尿		3 (0.9)
	軽度	3 (0.9)
	中等度	0
	高度	0
蛋白尿		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
腎仙痛		1 (0.3)
	軽度	0
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
腎臓痛		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
生殖系および乳房障害		6 (1.8)

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=330 n (%)
	軽度	5 (1.5)
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
線維嚢胞性乳腺疾患		1 (0.3)
	軽度	0
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
非感染性卵巣炎		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
前立腺炎		2 (0.6)
	軽度	2 (0.6)
	中等度	0
	高度	0
陰嚢嚢胞		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
子宮の炎症		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
腟出血		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		28 (8.5)
	軽度	24 (7.3)
	中等度	5 (1.5)
	高度	0
睡眠時無呼吸症候群		2 (0.6)
	軽度	0
	中等度	2 (0.6)
	高度	0
呼吸困難		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
慢性閉塞性肺疾患		1 (0.3)
	軽度	0
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
咳嗽		7 (2.1)
	軽度	6 (1.8)
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
湿性咳嗽		2 (0.6)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
変色痰		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
鼻の炎症		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=330 n (%)
	中等度	0
	高度	0
アレルギー性鼻炎		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
鼻出血		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
鼻中隔弯曲		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
肺石灰化		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
肺線維症		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
咽頭紅斑		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
扁桃障害		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
扁桃肥大		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
胸水		1 (0.3)
	軽度	0
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
呼吸不全		1 (0.3)
	軽度	0
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
肺腫瘤		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
口腔咽頭痛		7 (2.1)
	軽度	7 (2.1)
	中等度	0
	高度	0
鼻漏		4 (1.2)
	軽度	4 (1.2)
	中等度	0
	高度	0
咽喉乾燥		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=330 n (%)
	高度	0
皮膚および皮下組織障害		63 (19.1)
	軽度	50 (15.2)
	中等度	17 (5.2)
	高度	1 (0.3)
ざ瘡		5 (1.5)
	軽度	5 (1.5)
	中等度	0
	高度	0
多汗症		2 (0.6)
	軽度	2 (0.6)
	中等度	0
	高度	0
寝汗		2 (0.6)
	軽度	2 (0.6)
	中等度	0
	高度	0
汗疹		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
皮膚乾燥		3 (0.9)
	軽度	3 (0.9)
	中等度	0
	高度	0
皮膚亀裂		2 (0.6)
	軽度	2 (0.6)
	中等度	0
	高度	0
痂皮		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
湿疹		8 (2.4)
	軽度	6 (1.8)
	中等度	2 (0.6)
	高度	0
皮膚炎		5 (1.5)
	軽度	4 (1.2)
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
アレルギー性皮膚炎		3 (0.9)
	軽度	0
	中等度	3 (0.9)
	高度	1 (0.3)
間擦疹		3 (0.9)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	2 (0.6)
	高度	0
アトピー性皮膚炎		2 (0.6)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
皮脂欠乏性湿疹		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=330 n (%)
手皮膚炎		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
神経皮膚炎		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
脂漏性皮膚炎		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
紅斑		4 (1.2)
	軽度	3 (0.9)
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
紅斑性皮疹		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
皮膚剥脱		2 (0.6)
	軽度	2 (0.6)
	中等度	0
	高度	0
剥脱性発疹		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
皮膚色素過剰		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
皮膚色素減少		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
扁平苔癬		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
そう痒症		8 (2.4)
	軽度	7 (2.1)
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
全身性そう痒症		2 (0.6)
	軽度	2 (0.6)
	中等度	0
	高度	0
そう痒性皮疹		1 (0.3)
	軽度	0
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
乾癬		5 (1.5)
	軽度	2 (0.6)
	中等度	3 (0.9)
	高度	0
膿疱性乾癬		1 (0.3)

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=330 n (%)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
発疹		11 (3.3)
	軽度	7 (2.1)
	中等度	4 (1.2)
	高度	0
斑状皮疹		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
丘疹性皮疹		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
頭部粃糠疹		1 (0.3)
	軽度	0
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
皮膚線条		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
蕁麻疹		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
外科および内科処置		1 (0.3)
	軽度	0
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
鼻形成		1 (0.3)
	軽度	0
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
血管障害		18 (5.5)
	軽度	11 (3.3)
	中等度	7 (2.1)
	高度	0
リンパ浮腫		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
末梢静脈疾患		2 (0.6)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	1 (0.3)
	高度	0
表在性血栓性静脈炎		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
ほてり		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)
	中等度	0
	高度	0
レイノー現象		1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=330 n (%)
	中等度	0
	高度	0
高血圧		12 (3.6)
	軽度	6 (1.8)
	中等度	6 (1.8)
	高度	0

BKZ：ビメキズマブ、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: n=number of study participants reporting at least one TEAE within System Organ Class/Preferred Term.
Note: A study participant may be counted more than once according to the intensity of the TEAEs.
Note: Missing intensity will be considered as severe.
Data source: AS0011 Final CSR Table 11.1.8.1

表 7.3-21　日本人集団の全期間の重症度別の有害事象［AS0011 試験（SS）］

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=12 n (%)
すべての有害事象		11 (91.7)
	軽度	11 (91.7)
	中等度	1 (8.3)
	高度	0
血液およびリンパ系障害		1 (8.3)
	軽度	1 (8.3)
	中等度	0
	高度	0
鉄欠乏性貧血		1 (8.3)
	軽度	1 (8.3)
	中等度	0
	高度	0
耳および迷路障害		1 (8.3)
	軽度	1 (8.3)
	中等度	0
	高度	0
メニエール病		1 (8.3)
	軽度	1 (8.3)
	中等度	0
	高度	0
眼障害		1 (8.3)
	軽度	1 (8.3)
	中等度	0
	高度	0
霰粒腫		1 (8.3)
	軽度	1 (8.3)
	中等度	0
	高度	0
胃腸障害		3 (25.0)
	軽度	3 (25.0)
	中等度	1 (8.3)
	高度	0
胃食道逆流性疾患		2 (16.7)
	軽度	2 (16.7)
	中等度	0
	高度	0
十二指腸炎		1 (8.3)
	軽度	1 (8.3)
	中等度	0

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=12 n (%)
	高度	0
悪心		1 (8.3)
	軽度	1 (8.3)
	中等度	0
	高度	0
嘔吐		1 (8.3)
	軽度	0
	中等度	1 (8.3)
	高度	0
一般・全身障害および投与部位の状態		2 (16.7)
	軽度	2 (16.7)
	中等度	0
	高度	0
投与部位疼痛		1 (8.3)
	軽度	1 (8.3)
	中等度	0
	高度	0
倦怠感		1 (8.3)
	軽度	1 (8.3)
	中等度	0
	高度	0
感染症および寄生虫症		9 (75.0)
	軽度	9 (75.0)
	中等度	0
	高度	0
胃腸炎		1 (8.3)
	軽度	1 (8.3)
	中等度	0
	高度	0
口腔カンジダ症		1 (8.3)
	軽度	1 (8.3)
	中等度	0
	高度	0
歯肉炎		1 (8.3)
	軽度	1 (8.3)
	中等度	0
	高度	0
外耳炎		1 (8.3)
	軽度	1 (8.3)
	中等度	0
	高度	0
爪囲炎		2 (16.7)
	軽度	2 (16.7)
	中等度	0
	高度	0
毛包炎		1 (8.3)
	軽度	1 (8.3)
	中等度	0
	高度	0
足部白癬		1 (8.3)
	軽度	1 (8.3)
	中等度	0
	高度	0
鼻咽頭炎		1 (8.3)
	軽度	1 (8.3)
	中等度	0
	高度	0

SOC PT	重症度	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=12 n (%)
副鼻腔炎		1 (8.3)
	軽度	1 (8.3)
	中等度	0
	高度	0
コロナウイルス感染		3 (25.0)
	軽度	3 (25.0)
	中等度	0
	高度	0
臨床検査		1 (8.3)
	軽度	1 (8.3)
	中等度	0
	高度	0
精神医学的評価異常		1 (8.3)
	軽度	1 (8.3)
	中等度	0
	高度	0
筋骨格系および結合組織障害		1 (8.3)
	軽度	1 (8.3)
	中等度	0
	高度	0
滑液包炎		1 (8.3)
	軽度	1 (8.3)
	中等度	0
	高度	0
腎および尿路障害		1 (8.3)
	軽度	1 (8.3)
	中等度	0
	高度	0
腎機能障害		1 (8.3)
	軽度	1 (8.3)
	中等度	0
	高度	0
皮膚および皮下組織障害		5 (41.7)
	軽度	5 (41.7)
	中等度	0
	高度	0
ざ瘡		2 (16.7)
	軽度	2 (16.7)
	中等度	0
	高度	0
汗疹		1 (8.3)
	軽度	1 (8.3)
	中等度	0
	高度	0
湿疹		1 (8.3)
	軽度	1 (8.3)
	中等度	0
	高度	0
発疹		2 (16.7)
	軽度	2 (16.7)
	中等度	0
	高度	0

BKZ：ビメキズマブ、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: n=number of study participants reporting at least one TEAE within System Organ Class/Preferred Term.
Note: A study participant may be counted more than once according to the intensity of the TEAEs.
Note: Missing intensity will be considered as severe.
Data source: AS0011 Final CSR Table 11.1.8.1.J

表 7.3-22 日本人集団の全期間の重症度別の有害事象［AS0014 試験（SS）］

SOC PT	重症度	AS0010 FS 群 N=11	AS0011 FS 群 N=10	AS0014 Total 群 N=21
		n (%)		
すべての有害事象		11 (100)	9 (90.0)	20 (95.2)
	軽度	10 (90.9)	7 (70.0)	17 (81.0)
	中等度	1 (9.1)	3 (30.0)	4 (19.0)
	高度	0	1 (10.0)	1 (4.8)
血液およびリンパ系障害		1 (9.1)	0	1 (4.8)
	軽度	1 (9.1)	0	1 (4.8)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
脾腫		1 (9.1)	0	1 (4.8)
	軽度	1 (9.1)	0	1 (4.8)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
心臓障害		0	1 (10.0)	1 (4.8)
	軽度	0	1 (10.0)	1 (4.8)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
頻脈		0	1 (10.0)	1 (4.8)
	軽度	0	1 (10.0)	1 (4.8)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
眼障害		3 (27.3)	2 (20.0)	5 (23.8)
	軽度	3 (27.3)	0	3 (14.3)
	中等度	0	2 (20.0)	2 (9.5)
	高度	0	0	0
角膜障害		1 (9.1)	0	1 (4.8)
	軽度	1 (9.1)	0	1 (4.8)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
虹彩毛様体炎		0	1 (10.0)	1 (4.8)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (10.0)	1 (4.8)
	高度	0	0	0
ぶどう膜炎		0	1 (10.0)	1 (4.8)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (10.0)	1 (4.8)
	高度	0	0	0
眼瞼湿疹		1 (9.1)	0	1 (4.8)
	軽度	1 (9.1)	0	1 (4.8)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
上強膜炎		1 (9.1)	0	1 (4.8)
	軽度	1 (9.1)	0	1 (4.8)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
胃腸障害		3 (27.3)	2 (20.0)	5 (23.8)
	軽度	3 (27.3)	2 (20.0)	5 (23.8)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
歯周病		1 (9.1)	0	1 (4.8)
	軽度	1 (9.1)	0	1 (4.8)

SOC PT	重症度	AS0010 FS 群 N=11	AS0011 FS 群 N=10	AS0014 Total 群 N=21
		n (%)		
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
下痢		0	2 (20.0)	2 (9.5)
	軽度	0	2 (20.0)	2 (9.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
胃炎		1 (9.1)	0	1 (4.8)
	軽度	1 (9.1)	0	1 (4.8)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
口内炎		1 (9.1)	0	1 (4.8)
	軽度	1 (9.1)	0	1 (4.8)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
肝胆道系障害		1 (9.1)	0	1 (4.8)
	軽度	1 (9.1)	0	1 (4.8)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
肝嚢胞		1 (9.1)	0	1 (4.8)
	軽度	1 (9.1)	0	1 (4.8)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
感染症および寄生虫症		5 (45.5)	6 (60.0)	11 (52.4)
	軽度	5 (45.5)	4 (40.0)	9 (42.9)
	中等度	0	2 (20.0)	2 (9.5)
	高度	0	1 (10.0)	1 (4.8)
胃腸炎		0	2 (20.0)	2 (9.5)
	軽度	0	1 (10.0)	1 (4.8)
	中等度	0	1 (10.0)	1 (4.8)
	高度	0	0	0
虫垂炎		0	1 (10.0)	1 (4.8)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	1 (10.0)	1 (4.8)
結膜炎		1 (9.1)	0	1 (4.8)
	軽度	1 (9.1)	0	1 (4.8)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
帯状疱疹		0	2 (20.0)	2 (9.5)
	軽度	0	2 (20.0)	2 (9.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
術後創感染		0	1 (10.0)	1 (4.8)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	1 (10.0)	1 (4.8)
気管支炎		0	1 (10.0)	1 (4.8)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (10.0)	1 (4.8)
	高度	0	0	0
爪囲炎		0	1 (10.0)	1 (4.8)
	軽度	0	1 (10.0)	1 (4.8)

SOC PT	重症度	AS0010 FS 群 N=11	AS0011 FS 群 N=10	AS0014 Total 群 N=21
		n (%)		
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
皮膚感染		1 (9.1)	0	1 (4.8)
	軽度	1 (9.1)	0	1 (4.8)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
白癬感染		0	1 (10.0)	1 (4.8)
	軽度	0	1 (10.0)	1 (4.8)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
鼻咽頭炎		1 (9.1)	0	1 (4.8)
	軽度	1 (9.1)	0	1 (4.8)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
咽頭炎		1 (9.1)	0	1 (4.8)
	軽度	1 (9.1)	0	1 (4.8)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
コロナウイルス感染		1 (9.1)	0	1 (4.8)
	軽度	1 (9.1)	0	1 (4.8)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
ウイルス性腸炎		1 (9.1)	0	1 (4.8)
	軽度	1 (9.1)	0	1 (4.8)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症		1 (9.1)	2 (20.0)	3 (14.3)
	軽度	1 (9.1)	1 (10.0)	2 (9.5)
	中等度	0	1 (10.0)	1 (4.8)
	高度	0	0	0
眼内異物		1 (9.1)	0	1 (4.8)
	軽度	1 (9.1)	0	1 (4.8)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
多発骨折		1 (9.1)	0	1 (4.8)
	軽度	1 (9.1)	0	1 (4.8)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
注射に伴う反応		0	1 (10.0)	1 (4.8)
	軽度	0	1 (10.0)	1 (4.8)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
口腔熱傷		0	1 (10.0)	1 (4.8)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (10.0)	1 (4.8)
	高度	0	0	0
臨床検査		1 (9.1)	1 (10.0)	2 (9.5)
	軽度	0	1 (10.0)	1 (4.8)
	中等度	1 (9.1)	0	1 (4.8)
	高度	0	0	0

SOC PT	重症度	AS0010 FS 群 N=11	AS0011 FS 群 N=10	AS0014 Total 群 N=21
		n (%)		
血中クレアチンホスホキナーゼ増加		0	1 (10.0)	1 (4.8)
	軽度	0	1 (10.0)	1 (4.8)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
白血球数減少		1 (9.1)	0	1 (4.8)
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (9.1)	0	1 (4.8)
	高度	0	0	0
代謝および栄養障害		1 (9.1)	0	1 (4.8)
	軽度	1 (9.1)	0	1 (4.8)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
脱水		1 (9.1)	0	1 (4.8)
	軽度	1 (9.1)	0	1 (4.8)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害		2 (18.2)	2 (20.0)	4 (19.0)
	軽度	2 (18.2)	2 (20.0)	4 (19.0)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
筋痙縮		1 (9.1)	1 (10.0)	2 (9.5)
	軽度	1 (9.1)	1 (10.0)	2 (9.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
背部痛		1 (9.1)	0	1 (4.8)
	軽度	1 (9.1)	0	1 (4.8)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
頚部痛		0	1 (10.0)	1 (4.8)
	軽度	0	1 (10.0)	1 (4.8)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
神経系障害		1 (9.1)	1 (10.0)	2 (9.5)
	軽度	1 (9.1)	1 (10.0)	2 (9.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
頭痛		0	1 (10.0)	1 (4.8)
	軽度	0	1 (10.0)	1 (4.8)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
失神寸前の状態		1 (9.1)	0	1 (4.8)
	軽度	1 (9.1)	0	1 (4.8)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
腎および尿路障害		0	1 (10.0)	1 (4.8)
	軽度	0	1 (10.0)	1 (4.8)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
腎嚢胞		0	1 (10.0)	1 (4.8)
	軽度	0	1 (10.0)	1 (4.8)

SOC PT	重症度	AS0010 FS 群 N=11	AS0011 FS 群 N=10	AS0014 Total 群 N=21
		n (%)		
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
血尿		0	1 (10.0)	1 (4.8)
	軽度	0	1 (10.0)	1 (4.8)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
生殖系および乳房障害		1 (9.1)	0	1 (4.8)
	軽度	1 (9.1)	0	1 (4.8)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
子宮頚管ポリープ		1 (9.1)	0	1 (4.8)
	軽度	1 (9.1)	0	1 (4.8)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		2 (18.2)	1 (10.0)	3 (14.3)
	軽度	2 (18.2)	1 (10.0)	3 (14.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
口腔咽頭痛		1 (9.1)	0	1 (4.8)
	軽度	1 (9.1)	0	1 (4.8)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
鼻漏		0	1 (10.0)	1 (4.8)
	軽度	0	1 (10.0)	1 (4.8)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
上気道の炎症		1 (9.1)	0	1 (4.8)
	軽度	1 (9.1)	0	1 (4.8)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
皮膚および皮下組織障害		4 (36.4)	1 (10.0)	5 (23.8)
	軽度	4 (36.4)	1 (10.0)	5 (23.8)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
接触性皮膚炎		1 (9.1)	0	1 (4.8)
	軽度	1 (9.1)	0	1 (4.8)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
脂漏性皮膚炎		0	1 (10.0)	1 (4.8)
	軽度	0	1 (10.0)	1 (4.8)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
爪変色		1 (9.1)	0	1 (4.8)
	軽度	1 (9.1)	0	1 (4.8)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
そう痒症		1 (9.1)	0	1 (4.8)
	軽度	1 (9.1)	0	1 (4.8)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0

SOC PT	重症度	AS0010 FS 群 N=11	AS0011 FS 群 N=10	AS0014 Total 群 N=21
		n (%)		
蕁麻疹		1 (9.1)	0	1 (4.8)
	軽度	1 (9.1)	0	1 (4.8)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0

FS：先行試験、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: n=number of study participants reporting at least one TEAE within System Organ Class/Preferred Term.
Note: A study participant may be counted more than once according to the intensity of the TEAEs.
Note: Missing intensity will be considered as severe.
Data source: AS0014 Week 16 CSR Table 10.1.8.J

（3） 治験薬と関連ありと判断された有害事象

表 7.3-23 Week 12 までの治験薬と関連ありと判断された有害事象［AS0008 試験（SS）］

SOC PT	PBO 群 N=60	BKZ 16mg 群 N=61	BKZ 64mg 群 N=58	BKZ 160mg 群 N=63	BKZ 320mg 群 N=61
	n (%)				
治験薬と関連ありと判断されたすべての有害事象	6 (10.0)	9 (14.8)	6 (10.3)	7 (11.1)	12 (19.7)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	1 (1.6)	0
血小板減少症	0	0	0	1 (1.6)	0
胃腸障害	0	0	0	2 (3.2)	3 (4.9)
悪心	0	0	0	1 (1.6)	0
アフタ性潰瘍	0	0	0	0	1 (1.6)
口腔粘膜びらん	0	0	0	0	1 (1.6)
口内炎	0	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)
舌痛	0	0	0	0	1 (1.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.7)	0	1 (1.7)	1 (1.6)	2 (3.3)
無力症	0	0	1 (1.7)	0	0
疲労	1 (1.7)	0	0	0	0
発熱	0	0	0	1 (1.6)	0
注射部位紅斑	0	0	0	0	1 (1.6)
末梢性浮腫	0	0	0	0	1 (1.6)
感染症および寄生虫症	3 (5.0)	4 (6.6)	2 (3.4)	3 (4.8)	2 (3.3)
胃腸炎	0	1 (1.6)	0	0	0
歯膿瘍	0	0	1 (1.7)	0	0
皮膚真菌感染	0	1 (1.6)	0	0	0
口腔真菌感染	0	0	0	0	1 (1.6)
術後創感染	1 (1.7)	0	0	0	0
インフルエンザ	1 (1.7)	0	0	0	0
気管支炎	1 (1.7)	0	1 (1.7)	0	0
鼻咽頭炎	0	2 (3.3)	0	1 (1.6)	0
咽頭炎	0	0	0	1 (1.6)	0
副鼻腔炎	0	0	0	1 (1.6)	0
扁桃炎	0	1 (1.6)	0	0	0
ウイルス性咽頭炎	0	0	0	0	1 (1.6)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.7)	0	0	0	0
損傷	1 (1.7)	0	0	0	0

SOC PT	PBO 群 N=60	BKZ 16mg 群 N=61	BKZ 64mg 群 N=58	BKZ 160mg 群 N=63	BKZ 320mg 群 N=61
	n (%)				
臨床検査	0	3 (4.9)	2 (3.4)	0	1 (1.6)
血中コレステロール増加	0	0	1 (1.7)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.6)	1 (1.7)	0	1 (1.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (1.7)	0	1 (1.6)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.6)	2 (3.4)	0	0
肝酵素上昇	0	1 (1.6)	0	0	0
代謝および栄養障害	0	0	0	1 (1.6)	0
食欲亢進	0	0	0	1 (1.6)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.7)	0	0	0	1 (1.6)
骨炎	0	0	0	0	1 (1.6)
筋肉痛	1 (1.7)	0	0	0	0
神経系障害	1 (1.7)	1 (1.6)	1 (1.7)	0	2 (3.3)
頭痛	1 (1.7)	0	1 (1.7)	0	2 (3.3)
片頭痛	0	0	0	0	1 (1.6)
味覚異常	0	1 (1.6)	0	0	0
精神障害	1 (1.7)	0	0	0	0
睡眠障害	1 (1.7)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	3 (4.9)	0	0	2 (3.3)
多汗症	0	1 (1.6)	0	0	0
湿疹	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.6)
脂漏性皮膚炎	0	0	0	0	1 (1.6)
膿疱性乾癬	0	1 (1.6)	0	0	0

BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象

事象名：MedDRA ver. 19.0

Note: n=number of subjects reporting at least one TEAE within System Organ Class/Preferred Term.

Note: Each subject is counted once within each System Organ Class and Preferred Term according to the maximum relationship for all TEAEs within that System Organ Class or Preferred Term.

Note: At Week 12, Placebo, BKZ 16mg and BKZ 64mg subjects were re-randomized to either BKZ 160mg or BKZ 320mg. Subjects randomized to BKZ 160mg and BKZ 320mg at Baseline were not rerandomized at Week 12 and remained on their original treatment.

Data source: AS0008 CSR Table 7.20.1

表 7.3-24　全期間の治験薬と関連ありと判断された有害事象［AS0008 試験（SS）］

SOC PT	BKZ 160mg 群 N=149	BKZ 320mg 群 N=150	全 BKZ 群 N=303
	n (%)		
治験薬と関連ありと判断されたすべての有害事象	48 (32.2)	54 (36.0)	110 (36.3)
血液およびリンパ系障害	3 (2.0)	3 (2.0)	6 (2.0)
貧血	1 (0.7)	0	1 (0.3)
白血球減少症	0	1 (0.7)	1 (0.3)
リンパ球減少症	0	1 (0.7)	1 (0.3)
好中球減少症	1 (0.7)	0	1 (0.3)
脾腫	0	1 (0.7)	1 (0.3)
血小板減少症	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
心臓障害	1 (0.7)	0	1 (0.3)
洞性徐脈	1 (0.7)	0	1 (0.3)
耳および迷路障害	0	1 (0.7)	1 (0.3)
中耳障害	0	1 (0.7)	1 (0.3)
眼障害	0	1 (0.7)	1 (0.3)
眼瞼炎	0	1 (0.7)	1 (0.3)
胃腸障害	11 (7.4)	8 (5.3)	19 (6.3)
クローン病	1 (0.7)	0	1 (0.3)
悪心	1 (0.7)	0	1 (0.3)
口腔内痛	2 (1.3)	0	2 (0.7)
口の錯感覚	1 (0.7)	0	1 (0.3)
口腔内不快感	0	1 (0.7)	1 (0.3)
アフタ性潰瘍	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (1.0)
口腔粘膜びらん	0	1 (0.7)	1 (0.3)
口内炎	1 (0.7)	2 (1.3)	3 (1.0)
舌炎	1 (0.7)	2 (1.3)	3 (1.0)
ひだ舌	1 (0.7)	0	1 (0.3)
舌痛	1 (0.7)	3 (2.0)	4 (1.3)
舌苔	3 (2.0)	0	3 (1.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.7)	5 (3.3)	7 (2.3)
無力症	0	0	1 (0.3)
発熱	1 (0.7)	0	1 (0.3)
治癒不良	0	2 (1.3)	2 (0.7)
注射部位紅斑	0	1 (0.7)	1 (0.3)
注射部位反応	0	1 (0.7)	1 (0.3)
末梢性浮腫	0	1 (0.7)	1 (0.3)

SOC PT	BKZ 160mg 群 N=149	BKZ 320mg 群 N=150	全 BKZ 群 N=303
	n (%)		
感染症および寄生虫症	24 (16.1)	31 (20.7)	58 (19.1)
胃腸炎	0	0	1 (0.3)
口腔カンジダ症	6 (4.0)	5 (3.3)	11 (3.6)
皮膚カンジダ	0	1 (0.7)	1 (0.3)
外陰部腟カンジダ症	1 (0.7)	0	1 (0.3)
口角口唇炎	0	1 (0.7)	1 (0.3)
歯肉膿瘍	0	1 (0.7)	1 (0.3)
歯肉炎	0	1 (0.7)	1 (0.3)
歯膿瘍	0	0	1 (0.3)
耳感染	0	1 (0.7)	1 (0.3)
結膜炎	3 (2.0)	2 (1.3)	5 (1.7)
皮膚真菌感染	0	3 (2.0)	4 (1.3)
口腔真菌感染	6 (4.0)	4 (2.7)	10 (3.3)
真菌性舌感染	0	3 (2.0)	3 (1.0)
単純ヘルペス	0	1 (0.7)	1 (0.3)
口腔ヘルペス	0	1 (0.7)	1 (0.3)
四肢膿瘍	1 (0.7)	0	1 (0.3)
気道感染	1 (0.7)	2 (1.3)	3 (1.0)
気管支炎	1 (0.7)	3 (2.0)	5 (1.7)
肺炎	1 (0.7)	0	1 (0.3)
感染性皮膚嚢腫	1 (0.7)	0	1 (0.3)
皮下組織膿瘍	0	1 (0.7)	1 (0.3)
丹毒	1 (0.7)	0	1 (0.3)
足部白癬	0	1 (0.7)	1 (0.3)
潜伏結核	0	1 (0.7)	1 (0.3)
急性副鼻腔炎	1 (0.7)	0	1 (0.3)
鼻咽頭炎	4 (2.7)	3 (2.0)	8 (2.6)
咽頭炎	3 (2.0)	2 (1.3)	5 (1.7)
鼻炎	0	1 (0.7)	1 (0.3)
副鼻腔炎	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
扁桃炎	0	0	1 (0.3)
気管炎	0	1 (0.7)	1 (0.3)
ウイルス性気道感染	0	1 (0.7)	1 (0.3)
ウイルス性咽頭炎	0	1 (0.7)	1 (0.3)
ウイルス性上気道感染	1 (0.7)	0	1 (0.3)

SOC PT	BKZ 160mg 群 N=149	BKZ 320mg 群 N=150	全 BKZ 群 N=303
	n (%)		
傷害、中毒および処置合併症	3 (2.0)	0	3 (1.0)
創傷	1 (0.7)	0	1 (0.3)
処置による疼痛	1 (0.7)	0	1 (0.3)
裂傷	1 (0.7)	0	1 (0.3)
臨床検査	6 (4.0)	8 (5.3)	18 (5.9)
血中コレステロール増加	1 (0.7)	0	2 (0.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (2.0)	3 (2.0)	8 (2.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.3)	2 (1.3)	5 (1.7)
血中ビリルビン増加	2 (1.3)	0	2 (0.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (2.7)	3 (2.0)	9 (3.0)
肝酵素上昇	0	2 (1.3)	3 (1.0)
結核菌群検査陽性	1 (0.7)	0	1 (0.3)
血小板数減少	0	1 (0.7)	1 (0.3)
代謝および栄養障害	3 (2.0)	3 (2.0)	6 (2.0)
食欲亢進	1 (0.7)	0	1 (0.3)
高コレステロール血症	2 (1.3)	3 (2.0)	5 (1.7)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.7)	2 (1.3)	3 (1.0)
骨炎	0	1 (0.7)	1 (0.3)
頚部痛	0	1 (0.7)	1 (0.3)
腱付着部症	1 (0.7)	0	1 (0.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (0.7)	1 (0.3)
真珠腫	0	1 (0.7)	1 (0.3)
神経系障害	3 (2.0)	4 (2.7)	9 (3.0)
頭痛	1 (0.7)	2 (1.3)	4 (1.3)
片頭痛	0	1 (0.7)	1 (0.3)
浮動性めまい	0	1 (0.7)	1 (0.3)
味覚異常	2 (1.3)	1 (0.7)	4 (1.3)
精神障害	0	1 (0.7)	1 (0.3)
リビドー減退	0	1 (0.7)	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	4 (2.7)	8 (5.3)	14 (4.6)
多汗症	1 (0.7)	0	2 (0.7)
皮膚炎	0	2 (1.3)	2 (0.7)
湿疹	0	1 (0.7)	2 (0.7)
脂漏性皮膚炎	0	1 (0.7)	1 (0.3)

SOC PT	BKZ 160mg 群 N=149	BKZ 320mg 群 N=150	全 BKZ 群 N=303
	n (%)		
紅斑	1 (0.7)	0	1 (0.3)
乾癬様皮膚炎	0	1 (0.7)	1 (0.3)
膿疱性乾癬	1 (0.7)	0	1 (0.3)
発疹	1 (0.7)	0	1 (0.3)
全身性皮疹	0	1 (0.7)	1 (0.3)
斑状丘疹状皮疹	0	1 (0.7)	1 (0.3)
酒さ	0	1 (0.7)	1 (0.3)
血管障害	1 (0.7)	0	1 (0.3)
高血圧	1 (0.7)	0	1 (0.3)

BKZ：ビメキズマブ、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: Subjects are summarized according to treatment received at TEAE onset.
Note: n=number of subjects reporting at least one TEAE within System Organ Class/Preferred Term.
Note: Each subject is counted once within each System Organ Class and Preferred Term according to the maximum relationship for all TEAEs within that System Organ Class or Preferred Term.
Note: At Week 12, Placebo, BKZ 16mg and BKZ 64mg subjects were re-randomized to either BKZ 160mg or BKZ 320mg. Subjects randomized to BKZ 160mg and BKZ 320mg at Baseline were not rerandomized at Week 12 and remained on their original treatment.
Data source: AS0008 CSR Table 7.20.2

表 7.3-25 二重盲検期間の治験薬と関連ありと判断された有害事象［AS0010 試験（SS）］

SOC PT	PBO 群 N=126	BKZ 160mg Q4W 群 N=128
	n (%)	
治験薬と関連ありと判断されたすべての有害事象	17 (13.5)	33 (25.8)
血液およびリンパ系障害	1 (0.8)	2 (1.6)
リンパ節症	1 (0.8)	0
好中球減少症	0	1 (0.8)
血小板減少症	0	1 (0.8)
眼障害	1 (0.8)	1 (0.8)
虹彩毛様体炎	1 (0.8)	0
眼痛	0	1 (0.8)
胃腸障害	3 (2.4)	5 (3.9)
歯痛	1 (0.8)	0
下痢	0	2 (1.6)
鼓腸	1 (0.8)	0
便秘	0	1 (0.8)
腹部不快感	0	1 (0.8)
悪心	1 (0.8)	1 (0.8)
地図状舌	1 (0.8)	0
舌苔	0	1 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.6)	4 (3.1)
疲労	1 (0.8)	1 (0.8)
注射部位疼痛	1 (0.8)	2 (1.6)
注射部位紅斑	0	1 (0.8)
注射部位発疹	1 (0.8)	0
感染症および寄生虫症	11 (8.7)	18 (14.1)
胃腸炎	0	1 (0.8)
アデノウイルス感染	1 (0.8)	0
口腔カンジダ症	0	4 (3.1)
中咽頭カンジダ症	0	1 (0.8)
外耳炎	0	1 (0.8)
耳垂感染	0	1 (0.8)
結膜炎	1 (0.8)	0
皮膚真菌感染	0	2 (1.6)
口腔真菌感染	0	1 (0.8)
気道感染	0	1 (0.8)
気管支炎	2 (1.6)	0
毛包炎	2 (1.6)	1 (0.8)
皮膚感染	0	1 (0.8)
鼻咽頭炎	2 (1.6)	3 (2.3)
上気道感染	2 (1.6)	3 (2.3)
扁桃炎	0	1 (0.8)
鼻炎	1 (0.8)	1 (0.8)
急性副鼻腔炎	1 (0.8)	0
尿路感染	2 (1.6)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.8)	0
処置後下痢	1 (0.8)	0
サンバーン	1 (0.8)	0
臨床検査	1 (0.8)	5 (3.9)
トランスアミナーゼ上昇	0	2 (1.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	0
血中クレアチニン増加	0	1 (0.8)
血中尿素増加	0	1 (0.8)
尿中蛋白陽性	0	1 (0.8)

SOC PT	PBO 群 N=126	BKZ 160mg Q4W 群 N=128
	n (%)	
尿中赤血球陽性	0	1 (0.8)
尿中白血球陽性	0	1 (0.8)
好中球数減少	0	1 (0.8)
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (1.6)
肋軟骨炎	0	1 (0.8)
四肢痛	0	1 (0.8)
神経系障害	1 (0.8)	3 (2.3)
頭痛	1 (0.8)	2 (1.6)
過眠症	0	1 (0.8)
浮動性めまい	0	1 (0.8)
腎および尿路障害	0	2 (1.6)
排尿困難	0	1 (0.8)
血尿	0	1 (0.8)
生殖系および乳房障害	2 (1.6)	1 (0.8)
亀頭包皮炎	1 (0.8)	0
前立腺炎	1 (0.8)	0
外陰腟そう痒症	0	1 (0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.8)	4 (3.1)
喘息	1 (0.8)	0
咳嗽	0	1 (0.8)
口腔咽頭痛	0	2 (1.6)
喉頭痛	0	1 (0.8)
皮膚および皮下組織障害	2 (1.6)	3 (2.3)
多汗症	0	1 (0.8)
皮膚乾燥	2 (1.6)	0
痒疹	0	1 (0.8)
環状肉芽腫	0	1 (0.8)

BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: n=number of study participants reporting at least one TEAE within System Organ Class/Preferred Term.
Note: A study participant may be counted more than once according to the relationship of the TEAEs.
Note: Missing relationship will be considered as related.
Data source: AS0010 Final CSR Table 11.1.7.2

表 7.3-26　日本人集団の二重盲検期間の治験薬と関連ありと判断された有害事象［AS0010 試験（SS）］

SOC PT	PBO 群 N=6	BKZ 160mg Q4W 群 N=6
	n (%)	
治験薬と関連ありと判断されたすべての有害事象	0	2 (33.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (16.7)
注射部位紅斑	0	1 (16.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (16.7)
喉頭痛	0	1 (16.7)

BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: n=number of study participants reporting at least one TEAE within System Organ Class/Preferred Term.
Note: A study participant may be counted more than once according to the relationship of the TEAEs.
Note: Missing relationship will be considered as related.
Data source: AS0010 Final CSR Table 11.1.7.2.J

表 7.3-27　全期間の治験薬と関連ありと判断された有害事象［AS0010 試験（SS）］

SOC PT	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=244 n (%)
治験薬と関連ありと判断されたすべての有害事象	81 (33.2)
血液およびリンパ系障害	5 (2.0)
白血球減少症	1 (0.4)
リンパ球減少症	1 (0.4)
リンパ節炎	1 (0.4)
好中球減少症	2 (0.8)
血小板減少症	2 (0.8)
眼障害	3 (1.2)
虹彩毛様体炎	1 (0.4)
瞼板腺炎	1 (0.4)
眼痛	1 (0.4)
胃腸障害	12 (4.9)
下痢	4 (1.6)
消化不良	1 (0.4)
鼓腸	1 (0.4)
腹痛	4 (1.6)
便秘	2 (0.8)
胃食道逆流性疾患	1 (0.4)
腹部不快感	1 (0.4)
悪心	2 (0.8)
口腔内被膜	1 (0.4)
舌炎	2 (0.8)
舌苔	1 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (4.5)
疲労	3 (1.2)
インフルエンザ様疾患	1 (0.4)
注射部位疼痛	5 (2.0)
注射部位紅斑	2 (0.8)
注射部位発疹	1 (0.4)
末梢性浮腫	1 (0.4)
感染症および寄生虫症	55 (22.5)
胃腸炎	1 (0.4)
虫垂炎	1 (0.4)
細菌性胃腸炎	1 (0.4)
口腔カンジダ症	14 (5.7)
中咽頭カンジダ症	4 (1.6)
外陰部腟カンジダ症	2 (0.8)
中耳炎	2 (0.8)
外耳炎	1 (0.4)
耳垂感染	1 (0.4)
結膜炎	1 (0.4)
皮膚真菌感染	4 (1.6)
口腔真菌感染	2 (0.8)
外陰腟真菌感染	1 (0.4)
爪真菌症	1 (0.4)
真菌性舌感染	1 (0.4)
帯状疱疹	1 (0.4)
気道感染	2 (0.8)
気管支炎	1 (0.4)
爪囲炎	1 (0.4)
毛包炎	2 (0.8)
膿疱性皮疹	1 (0.4)
皮膚感染	1 (0.4)
鼻咽頭炎	9 (3.7)

SOC PT	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=244 n (%)
上気道感染	10 (4.1)
咽頭炎	1 (0.4)
鼻炎	4 (1.6)
扁桃炎	1 (0.4)
喉頭炎	2 (0.8)
気管炎	1 (0.4)
尿路感染	2 (0.8)
膀胱炎	2 (0.8)
コロナウイルス感染	1 (0.4)
傷害、中毒および処置合併症	2 (0.8)
処置後下痢	1 (0.4)
創傷	1 (0.4)
臨床検査	11 (4.5)
血中コレステロール増加	1 (0.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (2.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)
トランスアミナーゼ上昇	2 (0.8)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)
肝機能検査異常	1 (0.4)
血中クレアチニン増加	1 (0.4)
血中尿素増加	1 (0.4)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.4)
尿中結晶陽性	1 (0.4)
尿中蛋白陽性	1 (0.4)
尿中赤血球陽性	1 (0.4)
尿中白血球陽性	1 (0.4)
好中球数減少	2 (0.8)
白血球数減少	1 (0.4)
リンパ球数減少	1 (0.4)
代謝および栄養障害	1 (0.4)
高脂血症	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	4 (1.6)
骨腫脹	1 (0.4)
肋軟骨炎	1 (0.4)
関節痛	1 (0.4)
四肢痛	1 (0.4)
神経系障害	4 (1.6)
頭痛	3 (1.2)
過眠症	1 (0.4)
浮動性めまい	1 (0.4)
精神障害	2 (0.8)
不眠症	1 (0.4)
睡眠障害	1 (0.4)
腎および尿路障害	2 (0.8)
排尿困難	1 (0.4)
血尿	1 (0.4)
生殖系および乳房障害	3 (1.2)
亀頭包皮炎	2 (0.8)
外陰腟そう痒症	1 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (2.5)
咳嗽	1 (0.4)
アレルギー性鼻炎	1 (0.4)
口腔咽頭痛	3 (1.2)
喉頭痛	1 (0.4)
鼻部不快感	1 (0.4)

SOC PT	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=244 n (%)
皮膚および皮下組織障害	12 (4.9)
ざ瘡	2 (0.8)
多汗症	1 (0.4)
水疱	1 (0.4)
湿疹	2 (0.8)
接触性皮膚炎	1 (0.4)
アトピー性皮膚炎	1 (0.4)
痒疹	1 (0.4)
紅斑	1 (0.4)
皮膚剥脱	1 (0.4)
環状肉芽腫	1 (0.4)
そう痒症	1 (0.4)
乾癬	1 (0.4)
全身性皮疹	1 (0.4)

BKZ：ビメキズマブ、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: n=number of study participants reporting at least one TEAE within System Organ Class/Preferred Term.
Note: A study participant may be counted more than once according to the relationship of the TEAEs.
Note: Missing relationship will be considered as related.
Data source: AS0010 Final CSR Table 11.1.7.1

表 7.3-28　日本人集団の全期間の治験薬と関連ありと判断された有害事象［AS0010 試験（SS）］

SOC PT	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=11 n (%)
治験薬と関連ありと判断されたすべての有害事象	3 (27.3)
血液およびリンパ系障害	1 (9.1)
リンパ節炎	1 (9.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (9.1)
注射部位紅斑	1 (9.1)
感染症および寄生虫症	1 (9.1)
虫垂炎	1 (9.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (9.1)
喉頭痛	1 (9.1)
皮膚および皮下組織障害	1 (9.1)
全身性皮疹	1 (9.1)

BKZ：ビメキズマブ、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: n=number of study participants reporting at least one TEAE within System Organ Class/Preferred Term.
Note: A study participant may be counted more than once according to the relationship of the TEAEs.
Note: Missing relationship will be considered as related.
Data source: AS0010 Final CSR Table 11.1.7.1J

表 7.3-29　二重盲検期間の治験薬と関連ありと判断された有害事象［AS0011 試験（SS）］

SOC PT	PBO 群 N=111 n (%)	BKZ 160mg Q4W 群 N=221
治験薬と関連ありと判断されたすべての有害事象	19 (17.1)	66 (29.9)
血液およびリンパ系障害	0	2 (0.9)
白血球減少症	0	1 (0.5)
好中球減少症	0	1 (0.5)
耳および迷路障害	0	1 (0.5)

SOC PT	PBO 群 N=111	BKZ 160mg Q4W 群 N=221
	n (%)	
回転性めまい	0	1 (0.5)
眼障害	1 (0.9)	2 (0.9)
角膜障害	1 (0.9)	0
虹彩毛様体炎	1 (0.9)	0
眼瞼炎	0	1 (0.5)
霰粒腫	0	1 (0.5)
黄斑浮腫	1 (0.9)	0
胃腸障害	2 (1.8)	12 (5.4)
潰瘍性大腸炎	0	1 (0.5)
クローン病	0	1 (0.5)
下痢	0	2 (0.9)
腹部膨満	1 (0.9)	0
上腹部痛	0	1 (0.5)
腹痛	1 (0.9)	0
腹部不快感	0	1 (0.5)
消化管運動過剰	0	1 (0.5)
悪心	0	4 (1.8)
嘔吐	0	1 (0.5)
口内乾燥	0	1 (0.5)
口腔内潰瘍形成	0	1 (0.5)
口腔粘膜びらん	0	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.8)	13 (5.9)
投与部位疼痛	0	1 (0.5)
無力症	0	1 (0.5)
疲労	0	1 (0.5)
発熱	1 (0.9)	0
悪寒	0	1 (0.5)
冷感	0	1 (0.5)
注射部位疼痛	1 (0.9)	6 (2.7)
注射部位紅斑	0	1 (0.5)
注射部位知覚過敏	0	1 (0.5)
注射部位知覚異常	0	1 (0.5)
注射部位蕁麻疹	0	1 (0.5)
感染症および寄生虫症	10 (9.0)	32 (14.5)
胃腸炎	1 (0.9)	0
口腔カンジダ症	0	9 (4.1)
性器カンジダ症	0	1 (0.5)
口角口唇炎	0	1 (0.5)
口腔感染	1 (0.9)	0
結膜炎	0	2 (0.9)
麦粒腫	1 (0.9)	0
外陰腟真菌感染	0	4 (1.8)
口腔ヘルペス	0	3 (1.4)
陰部ヘルペス	0	1 (0.5)
気管支炎	1 (0.9)	0
毛包炎	0	1 (0.5)
膿疱性皮疹	0	1 (0.5)
癜風	0	1 (0.5)
鼻咽頭炎	1 (0.9)	6 (2.7)
上気道感染	6 (5.4)	3 (1.4)
咽頭炎	0	3 (1.4)
鼻炎	1 (0.9)	1 (0.5)
喉頭炎	0	1 (0.5)
扁桃炎	0	1 (0.5)
尿路感染	1 (0.9)	0
ウイルス感染	1 (0.9)	0
臨床検査	3 (2.7)	10 (4.5)

SOC PT	PBO 群 N=111	BKZ 160mg Q4W 群 N=221
	n (%)	
血中ブドウ糖増加	0	1 (0.5)
血中コレステロール増加	0	2 (0.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (0.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (0.9)
トランスアミナーゼ上昇	0	1 (0.5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.5)
肝機能検査異常	0	1 (0.5)
肝酵素異常	1 (0.9)	0
体重増加	0	2 (0.9)
体重減少	1 (0.9)	0
赤血球検査異常	0	1 (0.5)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (0.5)
血圧低下	0	1 (0.5)
白血球数減少	1 (0.9)	0
代謝および栄養障害	0	2 (0.9)
食欲減退	0	1 (0.5)
高コレステロール血症	0	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.9)	3 (1.4)
関節痛	1 (0.9)	1 (0.5)
筋骨格痛	0	1 (0.5)
四肢痛	0	1 (0.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (0.5)
大腸腺腫	0	1 (0.5)
神経系障害	3 (2.7)	11 (5.0)
傾眠	0	1 (0.5)
嗜眠	0	1 (0.5)
頭痛	3 (2.7)	8 (3.6)
錯感覚	0	1 (0.5)
味覚異常	0	1 (0.5)
腎および尿路障害	0	2 (0.9)
排尿困難	0	1 (0.5)
血尿	0	1 (0.5)
生殖系および乳房障害	1 (0.9)	0
不正子宮出血	1 (0.9)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.9)	6 (2.7)
咳嗽	0	1 (0.5)
扁桃肥大	0	1 (0.5)
口腔咽頭痛	0	2 (0.9)
咽喉乾燥	0	1 (0.5)
鼻漏	1 (0.9)	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	3 (2.7)	12 (5.4)
寝汗	0	1 (0.5)
皮膚乾燥	0	1 (0.5)
皮膚炎	0	2 (0.9)
湿疹	0	2 (0.9)
紅斑	0	1 (0.5)
皮膚色素減少	0	1 (0.5)
日光皮膚炎	1 (0.9)	0
そう痒症	1 (0.9)	1 (0.5)
発疹	1 (0.9)	2 (0.9)
蕁麻疹	0	1 (0.5)

BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: n=number of study participants reporting at least one TEAE within System Organ Class/Preferred Term.

SOC PT	PBO 群 N=111	BKZ 160mg Q4W 群 N=221
	n (%)	

Note: A study participant may be counted more than once according to the relationship of the TEAEs.
Note: Missing relationship will be considered as related.
Data source: AS0011 Final CSR Table 11.1.7.2

表 7.3-30 日本人集団の二重盲検期間の治験薬と関連ありと判断された有害事象［AS0011 試験（SS）］

SOC PT	PBO 群 N=3	BKZ 160mg Q4W 群 N=9
	n (%)	
治験薬と関連ありと判断されたすべての有害事象	1 (33.3)	2 (22.2)
眼障害	0	1 (11.1)
霰粒腫	0	1 (11.1)
感染症および寄生虫症	0	1 (11.1)
口腔カンジダ症	0	1 (11.1)
臨床検査	1 (33.3)	0
白血球数減少	1 (33.3)	0
皮膚および皮下組織障害	0	1 (11.1)
発疹	0	1 (11.1)

BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: n=number of study participants reporting at least one TEAE within System Organ Class/Preferred Term.
Note: A study participant may be counted more than once according to the relationship of the TEAEs.
Note: Missing relationship will be considered as related.
Data source: AS0011 Final CSR Table 11.1.7.2.J

表 7.3-31 全期間の治験薬と関連ありと判断された有害事象［AS0011 試験（SS）］

SOC PT	全 BKZ 160mg Q4W 群 N= 330
	n (%)
治験薬と関連ありと判断されたすべての有害事象	135 (40.9)
血液およびリンパ系障害	5 (1.5)
白血球減少症	2 (0.6)
リンパ球減少症	2 (0.6)
好中球減少症	2 (0.6)
血小板減少症	1 (0.3)
心臓障害	2 (0.6)
動悸	1 (0.3)
徐脈	1 (0.3)
耳および迷路障害	5 (1.5)
耳介仮性嚢胞	1 (0.3)
耳垢栓塞	1 (0.3)
メニエール病	1 (0.3)
回転性めまい	1 (0.3)
鼓膜穿孔	1 (0.3)
眼障害	9 (2.7)
ぶどう膜炎	1 (0.3)
眼乾燥	2 (0.6)
眼瞼炎	2 (0.6)
霰粒腫	1 (0.3)
眼瞼紅斑	1 (0.3)
眼の隈	1 (0.3)
眼充血	1 (0.3)
眼の異常感	1 (0.3)

SOC PT	全 BKZ 160mg Q4W 群 N= 330 n (%)
胃腸障害	28 (8.5)
クローン病	2 (0.6)
潰瘍性大腸炎	1 (0.3)
下痢	6 (1.8)
胃炎	1 (0.3)
慢性胃炎	1 (0.3)
腹痛	1 (0.3)
上腹部痛	3 (0.9)
食道痛	1 (0.3)
胃食道逆流性疾患	1 (0.3)
便秘	1 (0.3)
機能性胃腸障害	1 (0.3)
腹部不快感	3 (0.9)
消化管運動過剰	1 (0.3)
非感染性歯肉炎	1 (0.3)
歯肉出血	1 (0.3)
悪心	5 (1.5)
嘔吐	2 (0.6)
口内乾燥	2 (0.6)
口腔内痛	1 (0.3)
口の感覚鈍麻	1 (0.3)
口腔内潰瘍形成	3 (0.9)
口腔粘膜びらん	1 (0.3)
舌苔	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	19 (5.8)
投与部位疼痛	2 (0.6)
無力症	1 (0.3)
疲労	1 (0.3)
発熱	2 (0.6)
悪寒	1 (0.3)
冷感	1 (0.3)
異物感	1 (0.3)
注射部位疼痛	8 (2.4)
注射部位内出血	1 (0.3)
注射部位紅斑	1 (0.3)
注射部位知覚過敏	1 (0.3)
注射部位知覚異常	1 (0.3)
注射部位蕁麻疹	1 (0.3)
肝胆道系障害	3 (0.9)
胆嚢炎	1 (0.3)
急性胆嚢炎	1 (0.3)
肝障害	1 (0.3)
免疫系障害	1 (0.3)
植物アレルギー	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	85 (25.8)
胃腸炎	2 (0.6)
憩室炎	1 (0.3)
蜂巣炎	1 (0.3)
細菌性副鼻腔炎	1 (0.3)
口腔カンジダ症	18 (5.5)
肛門カンジダ症	1 (0.3)
性器カンジダ症	1 (0.3)
食道カンジダ症	1 (0.3)
中咽頭カンジダ症	1 (0.3)
口角口唇炎	2 (0.6)
歯肉炎	1 (0.3)
外耳炎	3 (0.9)

SOC PT	全 BKZ 160mg Q4W 群 N= 330 n (%)
耳感染	1 (0.3)
中耳炎	3 (0.9)
結膜炎	4 (1.2)
外陰腟真菌感染	6 (1.8)
皮膚真菌感染	2 (0.6)
口腔真菌感染	3 (0.9)
真菌性食道炎	1 (0.3)
口腔ヘルペス	4 (1.2)
陰部ヘルペス	1 (0.3)
気道感染	1 (0.3)
インフルエンザ	1 (0.3)
気管支炎	1 (0.3)
肺炎	1 (0.3)
膿疱性皮疹	2 (0.6)
毛包炎	1 (0.3)
爪囲炎	1 (0.3)
皮下組織膿瘍	1 (0.3)
感染性湿疹	1 (0.3)
爪床感染	1 (0.3)
皮膚感染	1 (0.3)
せつ	4 (1.2)
丹毒	2 (0.6)
足部白癬	3 (0.9)
癜風	2 (0.6)
爪の皮膚糸状菌症	1 (0.3)
鼻咽頭炎	12 (3.6)
上気道感染	12 (3.6)
咽頭炎	5 (1.5)
鼻炎	1 (0.3)
副鼻腔炎	2 (0.6)
扁桃炎	2 (0.6)
喉頭炎	1 (0.3)
咽頭扁桃炎	1 (0.3)
尿路感染	1 (0.3)
ウイルス性上気道感染	1 (0.3)
ウイルス性消化管感染	1 (0.3)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.3)
裂傷	1 (0.3)
顎の骨折	1 (0.3)
臨床検査	25 (7.6)
血中ブドウ糖増加	3 (0.9)
血中コレステロール増加	3 (0.9)
便中カルプロテクチン増加	1 (0.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (1.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.9)
血中ビリルビン増加	5 (1.5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (0.9)
トランスアミナーゼ上昇	2 (0.6)
肝機能検査値上昇	1 (0.3)
肝機能検査異常	1 (0.3)
体重増加	4 (1.2)
赤血球検査異常	1 (0.3)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.3)
血圧低下	1 (0.3)
拡張期血圧上昇	1 (0.3)

SOC PT	全 BKZ 160mg Q4W 群 N= 330 n (%)
リンパ球数減少	1 (0.3)
単球数増加	1 (0.3)
代謝および栄養障害	5 (1.5)
食欲減退	1 (0.3)
高コレステロール血症	2 (0.6)
高脂血症	1 (0.3)
高マグネシウム血症	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	7 (2.1)
関節周囲炎	1 (0.3)
関節痛	2 (0.6)
背部痛	1 (0.3)
頚部痛	1 (0.3)
四肢痛	1 (0.3)
筋骨格痛	1 (0.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.3)
大腸腺腫	1 (0.3)
神経系障害	15 (4.5)
失神	1 (0.3)
傾眠	1 (0.3)
嗜眠	1 (0.3)
顔面麻痺	1 (0.3)
頭痛	9 (2.7)
片頭痛	1 (0.3)
錯感覚	1 (0.3)
感覚鈍麻	1 (0.3)
味覚異常	3 (0.9)
精神障害	2 (0.6)
落ち着きのなさ	1 (0.3)
自殺念慮	1 (0.3)
腎および尿路障害	6 (1.8)
排尿困難	4 (1.2)
頻尿	1 (0.3)
血尿	2 (0.6)
生殖系および乳房障害	1 (0.3)
前立腺炎	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	13 (3.9)
咳嗽	1 (0.3)
湿性咳嗽	1 (0.3)
変色痰	1 (0.3)
鼻の炎症	1 (0.3)
アレルギー性鼻炎	1 (0.3)
咽頭紅斑	1 (0.3)
扁桃障害	1 (0.3)
扁桃肥大	1 (0.3)
口腔咽頭痛	5 (1.5)
鼻漏	3 (0.9)
咽喉乾燥	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	37 (11.2)
ざ瘡	3 (0.9)
寝汗	2 (0.6)
皮膚乾燥	2 (0.6)
皮膚亀裂	1 (0.3)
湿疹	6 (1.8)
皮膚炎	4 (1.2)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.3)
間擦疹	2 (0.6)

SOC PT	全 BKZ 160mg Q4W 群 N= 330 n (%)
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.3)
神経皮膚炎	1 (0.3)
紅斑	2 (0.6)
紅斑性皮疹	1 (0.3)
皮膚色素減少	1 (0.3)
そう痒症	7 (2.1)
全身性そう痒症	1 (0.3)
乾癬	2 (0.6)
膿疱性乾癬	1 (0.3)
発疹	5 (1.5)
丘疹性皮疹	1 (0.3)
頭部粃糠疹	1 (0.3)
蕁麻疹	1 (0.3)
血管障害	1 (0.3)
ほてり	1 (0.3)

BKZ：ビメキズマブ、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: n=number of study participants reporting at least one TEAE within System Organ Class/Preferred Term.
Note: A study participant may be counted more than once according to the relationship of the TEAEs.
Note: Missing relationship will be considered as related.
Data source: AS0011 Final CSR Table 11.1.7.1

表 7.3-32　日本人集団の全期間の治験薬と関連ありと判断された有害事象［AS0011 試験（SS）］

SOC PT	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=12 n (%)
治験薬と関連ありと判断されたすべての有害事象	5 (41.7)
耳および迷路障害	1 (8.3)
メニエール病	1 (8.3)
眼障害	1 (8.3)
霰粒腫	1 (8.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (8.3)
投与部位疼痛	1 (8.3)
感染症および寄生虫症	4 (33.3)
口腔カンジダ症	1 (8.3)
歯肉炎	1 (8.3)
爪囲炎	1 (8.3)
足部白癬	1 (8.3)
皮膚および皮下組織障害	2 (16.7)
ざ瘡	1 (8.3)
発疹	1 (8.3)

BKZ：ビメキズマブ、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: n=number of study participants reporting at least one TEAE within System Organ Class/Preferred Term.
Note: A study participant may be counted more than once according to the relationship of the TEAEs.
Note: Missing relationship will be considered as related.
Data source: AS0011 Final CSR Table 11.1.7.1.J

表 7.3-33　日本人集団の全期間の治験薬と関連ありと判断された有害事象［AS0014 試験（SS）］

SOC PT	AS0010 FS 群 N=11	AS0011 FS 群 N=10	AS0014 Total 群 N=21
	n (%)		
治験薬と関連ありと判断されたすべての有害事象	1 (9.1)	3 (30.0)	4 (19.0)
感染症および寄生虫症	1 (9.1)	2 (20.0)	3 (14.3)
帯状疱疹	0	1 (10.0)	1 (4.8)
術後創感染	0	1 (10.0)	1 (4.8)
白癬感染	0	1 (10.0)	1 (4.8)
ウイルス性腸炎	1 (9.1)	0	1 (4.8)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (10.0)	1 (4.8)
注射に伴う反応	0	1 (10.0)	1 (4.8)

FS：先行試験、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: n=number of study participants reporting at least one TEAE leading to death within System Organ Class/Preferred Term.
Data source: AS0014 Week 16 CSR Table 10.1.12.J