目次

臨床試験一覧表（表 1）..... 9
1. 申請する適応症に関する比較対照試験報告書..... 11
1.1 PA0008 試験［活動性乾癬性関節炎を有する外国人被験者を対象にビメキズマブの有効性及び安全性を評価する第 IIb 相、多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間、用量設定試験］（5.3.5.1.1：評価資料）..... 11
1.2 PA0010 試験［活動性乾癬性関節炎を有する被験者を対象にビメキズマブの有効性及び安全性を評価する第 III 相、多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照及び実薬参照試験］［5.3.5.1.2（Week 24 CSR）及び 5.3.5.1.8（Final CSR）：評価資料］..... 85
1.3 PA0011 試験［活動性乾癬性関節炎を有する被験者を対象にビメキズマブの有効性及び安全性を評価する第 III 相、多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験］（5.3.5.1.3：評価資料）..... 219
2. 非対照試験報告書..... 273
2.1 PA0009 試験［乾癬性関節炎を有する外国人被験者を対象にビメキズマブの長期投与における安全性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］（5.3.5.2.1：参考資料）..... 273
2.2 PA0012 試験［活動性乾癬性関節炎を有する被験者を対象に、ビメキズマブの長期安全性、忍容性及び有効性を評価する多施設共同、非盲検試験（日本人集団解析結果）］（5.3.5.2.2：評価資料）..... 308
2.3 DV0004 試験［活動性乾癬性関節炎を有する外国人被験者を対象に、ビメキズマブ注射液の自己皮下注射用製剤（安全機能付シリンジ又はオートインジェクター）を安全かつ効果的に使用できるかを評価する多施設共同、非盲検、無作為化試験（PA0012 試験のサブスタディ）］（5.3.5.2.3：参考資料）..... 335

略語及び名称一覧表

略語（略称）	内容	
ACR	American College of Rheumatology	米国リウマチ学会
ADAb	anti-drug (bimekizumab) antibody	抗 BKZ 抗体
ADE	adverse device effect	機器による有害作用
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
AMS	Active Medication Set	実薬投与解析対象集団
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATS	Active Treatment-Blind Set	実薬投与盲検解析対象集団
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
BLQ	below the lower limit of quantification	定量限界下限値未満
BMI	body mass index	体格指数
BP	blood pressure	血圧
BSA	body surface area	体表面積
CASPAR	Classification Criteria for Psoriatic Arthritis	乾癬性関節炎の分類基準
CCP	cyclic citrullinated peptide	環状シトルリン化ペプチド
CD	cluster of differentiation	表面抗原分類
cDBRS	Corrected Dose-blind Responder Set	修正用量盲検期間レスポンダー解析対象集団
cDMARD	conventional disease-modifying antirheumatic drug	従来型疾患修飾性抗リウマチ薬
cESS	Corrected Escape Study Participant Set	修正 Escape 投与解析対象集団
CFS	COVID-19-Free Set	新型コロナウイルス感染症フリー解析対象集団
CI	confidence interval	信頼区間
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences	国際医学団体協議会
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	—
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
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CV	coefficient of variation	変動係数
DAPSA	Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis	乾癬性関節炎の疾患活動性指標

略語（略称）	内容	
DAS28	Disease Activity Score-28 joint count	28 関節疾患活動性スコア
DBRS	Dose-blind Responder Set	用量盲検期間レスポンダー解析対象集団
DBS	Dose-blind Set	用量盲検期間解析対象集団
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
EQ-5D-3L	European Quality of Life 5 dimensions, 3 levels	EuroQol Group が開発した QOL を評価するための質問票
ES	Enrolled Set	登録解析対象集団
ESS	Escape Study Participant Set	Escape 投与解析対象集団
ET(V)	Early Termination (Visit)	早期中止 (来院)
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials	—
EV	Entry Visit	組入れ来院
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy	慢性疾患療法の機能評価
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FAS-a	bimekizumab-AI-1mL Full Analysis Set	BKZ-AI-1mL の最大の解析対象集団
FAS-s	bimekizumab-SS-1mL Full Analysis Set	BKZ-SS-1mL の最大の解析対象集団
FDG	fluorodeoxyglucose	フルオロデオキシグルコース
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-Anxiety	不安のスクリーニング尺度
HADS-D	Hospital Anxiety and Depression Scale-Depression	うつのスクリーニング尺度
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire-Disability Index	健康評価質問票を用いた機能障害指数
HAV Ab	hepatitis A virus antibody	A 型肝炎ウイルス抗体
HBcAb	anti-hepatitis B core antibody	B 型肝炎コア抗体
HBsAb	anti-hepatitis B surface antibody	B 型肝炎表面抗体
HBsAg	hepatitis B surface antigen	B 型肝炎表面抗原
HBV-DNA	hepatitis B virus deoxyribonucleic acid	B 型肝炎ウイルス-デオキシリボ核酸
HCV Ab	hepatitis C virus antibody	C 型肝炎ウイルス抗体
HDL	high density lipoprotein	高比重リポ蛋白
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HLA-B27	human leukocyte antigen B27	ヒト白血球抗原-B27
HLT	high level term	高位語
hs-CRP	high-sensitivity C-reactive protein	高感度 C 反応性蛋白
IBD	inflammatory bowel disease	炎症性腸疾患

略語（略称）	内容	
ICF	Informed Consent Form	同意説明文書
IGA	Investigator's Global Assessment	医師による全般的評価
IgM	immunoglobulin M	免疫グロブリン M
IGRA	interferon-gamma release assay	インターフェロン-γ 遊離検査
IL	interleukin	インターロイキン
IMP	investigational medicinal product	治験薬
IRT	interactive response technology	双方向自動応答技術
IXRS	Interactive Voice or Web Response System	双方向音声/ウェブ応答システム
LD	loading dose	負荷用量
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LDI	Leeds Dactylitis Index	—
LDL	low density lipoprotein	低比重リポ蛋白
LEI	Leeds Enthesitis Index	—
LLOQ	lower limit of quantification	定量限界下限値
LOCF	last observation carried forward	—
LS	least squares	最小二乗
LTBI	latent tuberculosis infection	潜在性結核感染
MACE	major adverse cardiovascular event	重大な心血管系事象
MASES	Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Index	—
MCMC	Markov Chain Monte Carlo	マルコフ連鎖モンテカルロ
MCS	mental component summary	精神的側面サマリー
MDA	Minimal Disease Activity	最小疾患活動性
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	医薬品規制調和国際会議国際医薬用語集
MI	multiple imputation	多重代入
mNAPSI	modified Nail Psoriasis Severity Index	修正爪乾癬重症度指数
MRI	magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
MTX	methotrexate	メトトレキサート
NAb	neutralizing (anti-BKZ) antibody	(抗 BKZ) 中和抗体
NA／NAV	not applicable／not available	該当せず
NI	negative immunodepletion	確認アッセイで陰性
NRI	non-responder imputation	—
NS	negative screen	スクリーニングアッセイで陰性
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
OC	observed case	欠測値の補完を行わないデータ
PASDAS	Psoriatic Arthritis Disease Activity Score	乾癬性関節炎の疾患活動性スコア
PASI	Psoriasis Area and Severity Index	乾癬面積・重症度指標
PBO	placebo	プラセボ

略語（略称）	内容	
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PCS	Physical Component Summary	身体的側面サマリー
PD	pharmacodynamics	薬力学
PD-PPS	Pharmacodynamics Per-Protocol Set	治験実施計画書に適合した薬力学解析対象集団
PET	positron-emission tomography	陽電子放出断層撮影
PFS	prefilled syringe	プレフィルドシリンジ
PGA-Arthritis	Patient's Global Assessment of Arthritis	患者による関節炎の全般的評価
PGADA	Patient's Global Assessment of Disease Activity	患者による疾患活動性の全般的評価
PGA-PsA	Patient's Global Assessment of Psoriatic Arthritis	患者による乾癬性関節炎の全般的評価
PhGA-Arthritis	Physician's Global Assessment of Arthritis	医師による関節炎の全般的評価
PhGADA	Physician's Global Assessment of Disease Activity	医師による疾患活動性の全般的評価
PhGA-PsA	Physician's Global Assessment of Psoriatic Arthritis	医師による乾癬性関節炎の全般的評価
PHQ-9	Patient Health Questionnaire 9	こころとからだの質問票
PI	positive immunodepletion	確認アッセイで陽性
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PK-PPS	Pharmacokinetic Per-Protocol Set	治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団
PK-PPS-a	bimekizumab-AI-1mL Pharmacokinetic Per-Protocol Set	BKZ-AI-1mL の治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団
PK-PPS-s	bimekizumab-SS-1mL Pharmacokinetic Per-Protocol Set	BKZ-SS-1mL の治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PR	—	心電図上の P 波と R 波の間の時間
PS	positive screen	スクリーニングアッセイで陽性
PsA	psoriatic arthritis	乾癬性関節炎
PsAID-9	Psoriatic Arthritis Impact of Disease-9	—
PsAID-12	Psoriatic Arthritis Impact of Disease-12	—
PsAQoL	Psoriatic Arthritis Quality of Life	乾癬性関節炎 QOL
PsARC	Psoriatic Arthritis Response Criteria	乾癬性関節炎の効果判定基準
PSO	psoriasis	乾癬
PT	preferred term	基本語
PtAAP	Patient's Assessment of Arthritis Pain	患者による関節炎の疼痛評価
Q2W	every 2 weeks	2 週間隔
Q4W	every 4 weeks	4 週間隔
QOL	quality of life	生活の質
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

略語（略称）	内容	
QTcB	QT interval corrected for heart rate using the Bazett method	Bazett 法を用いて心拍数で補正した 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
RAS	Radiographic Set	X 線解析対象集団
RNA	ribonucleic acid	リボ核酸
RR	—	心電図上の R 波と R 波の間の時間
RS	Randomized Set	無作為化解析対象集団
SD	standard deviation	標準偏差
sDMARD	synthetic disease-modifying antirheumatic drug	合成疾患修飾性抗リウマチ薬
SE	standard error	標準誤差
SF-36	Short Form 36-item Health Survey	簡易型 36 項目健康調査票
SFU	Safety Follow-up	安全性追跡調査
SIAQ	Self-injection Assessment Questionnaire	自己注射評価質問票
SJC	swollen joint count	腫脹関節数
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
SPARCC	Spondyloarthritis Research Consortium of Canada	カナダ脊椎関節炎研究協議会
SS	Safety Set	安全性解析対象集団
SS	safety syringe	安全機能付シリンジ
SS-a	bimekizumab-AI-1mL Safety Set	BKZ-AI-1mL の安全性解析対象集団
SS-s	bimekizumab-SS-1mL Safety Set	BKZ-SS-1mL の安全性解析対象集団
TB	tuberculosis	結核
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与後に発現した有害事象
TJC	tender joint count	圧痛関節数
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
VAS	visual analog scale	視覚的アナログ尺度
vdHmTSS	van der Heijde modified Total Sharp Score	van der Heijde 修正総シャープスコア
VLDA	Very Low Disease Activity	超低疾患活動性
WPAI-SHP	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire - Specific Health Problem	仕事の生産性及び活動障害に関する質問票 (特定の健康問題)

用語の定義

用語	定義
ACR20/50/70 改善率	以下の項目において、ベースラインと比較してそれぞれ 20%以上、50%以上及び 70%以上改善した被験者の割合 · 68 関節に基づく圧痛関節数（PA0008／PA0009 試験では 78 関節） · 66 関節に基づく腫脹関節数（PA0008／PA0009 試験では 76 関節） · 以下に示す残りの ACR コンポーネント 5 項目のうち 3 項目 – 患者による疾患活動性の全般的評価（PGADA） – 医師による疾患活動性の全般的評価（PhGADA） – 患者による関節炎の疼痛評価（PtAAP） – 健康評価質問票を用いた機能障害指数（HAQ-DI）による身体機能評価 – 高感度 C 反応性蛋白（hs-CRP）による急性期反応の評価
病変 BSA	体表面積（BSA）に対する乾癬の病変面積の割合
PASI75/90/100 改善率	PASI スコアがベースラインからそれぞれ 75%以上、90%以上及び 100%改善した被験者の割合
IGA 改善率	医師による全般的評価（IGA）スコアがベースラインから 2 段階以上改善し、0（消失）又は 1（ほぼ消失）となった被験者の割合
MDA 達成率	以下に示す疾患活動状態 7 項目のうち、5 項目以上達成した被験者の割合 · 圧痛関節数が 1 以下 · 腫脹関節数が 1 以下 · PASI スコアが 1 以下又は BSA が 3%以下 · 患者の疼痛に関する評価で視覚的アナログ尺度（VAS）が 15 以下 · 患者による乾癬性関節炎の全般的評価で VAS が 20 以下 · HAQ-DI が 0.5 以下 · 圧痛のある付着部が 1 以下
VLDA 達成率	上記の疾患活動状態 7 項目すべてを達成した被験者の割合
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）

臨床試験一覧表を表 1 に示した。

表 1　臨床試験一覧表

試験の種類 試験番号/実施国	CTD No.	試験の目的	試験デザイン 及び対照の種類	対象被験者	治験薬： 投与方法・投与経路	被験者数	投与期間	試験の進行状況 /添付資料
申請する適応症に関する比較対照試験報告書								
PA0008 (評価資料)/ チェコ、ドイツ、ハンガリー、ポーランド、ロシア、米国	5.3.5.1.1	BKZ の有効性、安全性、忍容性、PK、PD 及び免疫原性の評価	第 IIb 相、無作為化、二重盲検、PBO 対照、並行群間、用量設定	PsA 全身治療の対象となる活動性 PsA 患者	BKZ、PBO： 二重盲検期間 (12 週間) ・BKZ 16mg を Q4W で皮下投与 ・BKZ 160mg を Q4W で皮下投与 ・BKZ 320mg を Q4W で皮下投与 ・BKZ 320mg をベースラインに負荷投与、以降は 160mg を Q4W で皮下投与 ・PBO を Q4W で皮下投与 用量盲検期間 (36 週間) ・二重盲検期間に BKZ 160mg Q4W 投与、BKZ 320mg Q4W 投与又は BKZ 320mg を負荷投与後 160mg Q4W 投与を受けた被験者は、同用量で投与を継続 ・二重盲検期間に PBO 投与を受けた被験者は、BKZ 160mg Q4W 投与又は BKZ 320mg Q4W 投与に 1：1 の割合で再無作為化 ・二重盲検期間に BKZ 16mg Q4W 投与を受けた被験者は、BKZ 160mg Q4W 投与又は BKZ 320mg Q4W 投与に 1：1 の割合で再無作為化	206 例 無作為化例数： 二重盲検期間 BKZ 16mg 群 41 例 BKZ 160mg 群 41 例 BKZ 320mg 群 41 例 BKZ 160mg w/LD 群 41 例 PBO 群 42 例 用量盲検期間 BKZ 160mg/160mg 群 40 例 BKZ 320mg/320mg 群 41 例 BKZ 160mg w/LD/160mg 群 37 例 PBO/BKZ 160mg 群 20 例 PBO/BKZ 320mg 群 20 例 BKZ 16mg/160mg 群 22 例 BKZ 16mg/320mg 群 19 例	48 週	完了/ 総括報告書
PA0010 (評価資料)/ オーストラリア、ベルギー、カナダ、チェコ、フランス、ドイツ、ハンガリー、イタリア、日本、ポーランド、ロシア、スペイン、英国、米国	5.3.5.1.2 (Week 24 CSR) 5.3.5.1.8 (Final CSR)	BKZ の有効性及び安全性の評価に加え、BKZ の有効性をアダリムマブと比較	第 III 相、無作為化、二重盲検、PBO 対照、実薬参照	bDMARD による治療経験のない活動性 PsA 患者	BKZ、PBO、アダリムマブ： 二重盲検投与期間 (16 週間) ・BKZ 160mg を Q4W で皮下投与 ・PBO を皮下投与 ・アダリムマブ 40mg/0.8mL 又は 40mg/0.4mL (試験実施地域の承認用量による)を Q2W で皮下投与 実薬投与盲検期間 (36 週間) ・BKZ 160mg を Q4W で皮下投与 ・アダリムマブ 40mg/0.8mL 又は 40mg/0.4mL (試験実施地域の承認用量による)を Q2W で皮下投与	852 例 無作為化例数： 二重盲検投与期間 BKZ 160mg Q4W 群 431 例 PBO 群 281 例 アダリムマブ群 140 例 実薬投与盲検期間 BKZ 160mg Q4W 群 414 例 PBO/BKZ 160mg Q4W 群 271 例 アダリムマブ群 136 例	52 週	完了/ Week 24 中間報告書及び総括報告書

試験の種類 試験番号/実施国	CTD No.	試験の目的	試験デザイン 及び対照の種類	対象被験者	治験薬： 投与方法・投与経路	被験者数	投与期間	試験の進行状況 /添付資料
PA0011 (評価資料)/ オーストラリア、カナダ、チェコ、ドイツ、ハンガリー、イタリア、日本、ポーランド、ロシア、英国、米国	5.3.5.1.3	BKZ の有効性及び安全性の評価	第 III 相、無作為化、二重盲検、PBO 対照	PsA 又は乾癬のいずれかに対する 1～2 剤の TNFα 阻害薬を用いた治療で効果不十分(承認用量で 3 ヵ月以上治療を行った後の効果が不十分)又は不耐容の活動性 PsA 患者	BKZ、PBO： ・BKZ 160mg を Q4W で皮下投与 ・PBO を Q4W で皮下投与	400 例 無作為化例数： BKZ 160mg Q4W 群 267 例 PBO 群 133 例	16 週	完了/ 総括報告書
非対照試験報告書								
PA0009 (参考資料)/ チェコ、ドイツ、ハンガリー、ポーランド、ロシア、米国	5.3.5.2.1	BKZ の長期安全性、忍容性及び有効性の評価	第 IIb 相、非盲検、継続投与	PA0008 試験を完了した PsA を有する被験者	BKZ： ・BKZ 160mg を Q4W で皮下投与	183 例 BKZ を 1 回以上投与した例数	104 週	完了/ 総括報告書
PA0012 (評価資料)/ オーストラリア、ベルギー、カナダ、チェコ、フランス、ドイツ、ハンガリー、イタリア、日本、ポーランド、ロシア、スペイン、英国、米国	5.3.5.2.2	BKZ の長期安全性、忍容性及び有効性の評価	第 III 相、非盲検、継続投与	PA0010 試験又は PA0011 試験を完了した PsA を有する被験者	BKZ： ・BKZ 160mg を Q4W で皮下投与	1034 例	最長 140 週	進行中/ 日本人被験者を対象とした中間報告書 更新時の Pool SP2 に含めた安全性データ (データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日)
DV0004 (参考資料)/ チェコ、ドイツ、ハンガリー、ポーランド、ロシア、米国	5.3.5.2.3	BKZ の自己注射製剤 (SS-1mL 又は AI-1mL)の安全かつ効果的な使用の評価	第 III 相、非盲検、2 群(BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL)[a]、無作為化、非対照 (PA0012 試験のサブスタディ)	活動性 PsA 患者	BKZ： ・BKZ 160mg を Q4W で皮下投与	214 例 無作為化例数： BKZ-AI-1mL 107 例 BKZ-SS-1mL 107 例	4 週	完了/ 総括報告書

AI：オートインジェクター、BKZ：ビメキズマブ、LD：負荷用量、PBO：プラセボ、PsA：乾癬性関節炎、SS：安全機能付シリンジ

a The BKZ-SS-1mL consisted of the naked PFS (primary packaging containing bimekizumab drug product for all Phase 3 studies) and a customized Safe'n'Sound® safety syringe for sc bimekizumab administration. The BKZ-AI-1mL consisted of the naked PFS (primary packaging containing bimekizumab drug product used for all Phase 3 studies and in the BKZ-SS-1mL) and a customized auto-injector.

1. 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

1.1 PA0008 試験［活動性乾癬性関節炎を有する外国人被験者を対象にビメキズマブの有効性及び安全性を評価する第 IIb 相、多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間、用量設定試験］（5.3.5.1.1：評価資料）

1.1.1 試験方法

試験方法の概略を表 1.1-1 に、観察・検査実施スケジュールを表 1.1-2 に示した。

表 1.1-1　試験方法の概略：PA0008 試験

項目	内容
標題	活動性乾癬性関節炎を有する外国人被験者を対象に、ビメキズマブの有効性及び安全性を評価する第 IIb 相、多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間、用量設定試験
開発の相	第 IIb 相
目的	主要目的： ・ 活動性乾癬性関節炎を有する外国人被験者を対象に、ビメキズマブ（BKZ）を 4 週間隔（Q4W）で 12 週間皮下投与した時の有効性に基づく用量反応性を評価する 副次目的： ・ BKZ の各用量群の有効性をプラセボ（PBO）と比較する ・ ベースライン時に皮膚病変及び爪病変を有する被験者を対象に皮膚及び爪乾癬を評価する ・ BKZ の安全性及び忍容性を評価する ・ BKZ の PK を評価する ・ BKZ の PD を評価する ・ BKZ の免疫原性を評価する ・ 有効性及び安全性に関連すると考えられる BKZ の曝露-反応関係を評価する その他の目的： ・ 被験者の報告による QOL への影響を評価する ・ BKZ の体軸病変への影響を評価する ・ BKZ の指趾炎及び付着部炎への影響を評価する ・ バイオマーカー解析により、疾患生物学、疾患進行、及び治療への反応に関連する生物学的経路に対する BKZ の影響を評価し、被験者検体のゲノム解析及び関連する解析、並びに被験者の層別解析の可能性に関する評価を可能にする
試験デザイン	多施設共同、二重盲検、無作為化、PBO 対照、並行群間、用量設定
試験方法	試験デザインの概要を図 1.1-1 に示す。 本試験は、スクリーニング期間（4 週間）、二重盲検期間（12 週間）、用量盲検期間（36 週間）及び安全性追跡調査来院（治験薬最終投与 20 週後）で構成された。 スクリーニング期間 試験期間中に使用が許可されていない薬剤をウォッシュアウトした。

項目	内容
試験方法 (続き)	二重盲検期間（12 週間） 適格と判断された被験者は、盲検下で以下のいずれかの群に 1：1：1：1：1 の割合で無作為に割り付けられ［地理的地域及び過去の腫瘍壊死因子（TNF）阻害薬への曝露の有無で層別化］、治験薬の投与を受けた。TNF 阻害薬の使用経験のある被験者の組入れは、全体集団の約 30%を上限とすることとした（実際の組入れは全体集団の 18.9%）。 · PBO 群：PBO を Q4W で皮下投与 · BKZ 16mg 群：BKZ 16mg を Q4W で皮下投与 · BKZ 160mg 群：BKZ 160mg を Q4W で皮下投与 · BKZ 320mg 群：BKZ 320mg を Q4W で皮下投与 · BKZ 160mg w/負荷用量（LD）群：BKZ 320mg を負荷投与後、Week 4 に 160mg 皮下投与を開始し、その後 Q4W で皮下投与 二重盲検期間の来院は、Week 1、2、4、8 及び 12 とした。すべての被験者が二重盲検期間を完了又は試験中止した時点で中間解析を実施した。 用量盲検期間（36 週間） 12 週間の二重盲検期間の後、被験者は用量盲検期間に移行した。Week 12 来院時に、被験者は以下のように BKZ 投与に割り付けられた。 · 二重盲検期間に PBO 群又は BKZ 16mg 群であった被験者は、BKZ 160mg Q4W 投与又は BKZ 320mg Q4W 投与に 1：1 の割合で再無作為化された · 二重盲検期間に BKZ 160mg 群又は BKZ 160mg w/LD 群であった被験者は、BKZ 160mg Q4W 投与を継続した · 二重盲検期間に BKZ 320mg 群であった被験者は、BKZ 320mg Q4W 投与を継続した 試験を完了し継続試験に移行しなかったすべての被験者、又は試験を早期中止した（治験薬の投与中止を含む）すべての被験者は、治験薬の最終投与 20 週後に安全性追跡調査来院を実施することとした。
対象	外国人活動性乾癬性関節炎患者
被験者数	計画例数：200 例 登録解析対象集団（ES）：308 例 無作為化解析対象集団（RS）：206 例（BKZ 16mg 群 41 例、BKZ 160mg 群 41 例、BKZ 160mg w/LD 群 41 例、BKZ 320mg 群 41 例、PBO 群 42 例） 安全性解析対象集団（SS）：206 例 最大の解析対象集団（FAS）：206 例 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：196 例 治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団（PK-PPS）：206 例 治験実施計画書に適合した薬力学解析対象集団（PD-PPS）：206 例 用量盲検期間解析対象集団（DBS）：199 例 Escape 投与解析対象集団（ESS）：37 例 用量盲検期間レスポンダー解析対象集団（DBRS）：162 例 修正 Escape 投与解析対象集団（cESS）：4 例 修正用量盲検期間レスポンダー解析対象集団（cDBRS）：195 例

項目	内容
主な選択/除外基準	選択基準： 1)　18 歳以上の男性及び女性 2)　スクリーニング前に乾癬性関節炎の分類基準（CASPAR）による分類で、成人で発症した乾癬性関節炎と診断されてから 6 ヵ月以上経過しており、ベースラインに活動性乾癬性関節炎と判断された者（ベースラインの圧痛関節数 3/78 以上、腫脹関節数 3/76 以上） 3)　活動性の乾癬病変を有するかつ／又は乾癬の既往歴を有する者 除外基準： 1)　乾癬性紅皮症、滴状乾癬、膿疱性乾癬又は薬剤性乾癬を有する者 2)　乾癬又は乾癬性関節炎以外の炎症性症状と診断された者 3)　慢性若しくは再発性感染症の既往歴を有する者、又はベースライン来院前 6 ヵ月以内に重篤若しくは生命を脅かす感染症（帯状疱疹を含む）に罹患した者 4)　リンパ増殖性疾患を有する者、免疫抑制状態の者又は悪性腫瘍の既往歴を有する者 5)　ベースラインの電子版コロンビア自殺評価スケール（eC-SSRS）並びに不安及びうつのスクリーニング尺度（HADS）で重大なコントロール不良の神経精神系疾患、自殺念慮又は自殺行為が認められる者
治験薬、投与量及び投与方法	被験薬：ビメキズマブ バッチ番号[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] 対照薬：プラセボ バッチ番号[redacted]、[redacted]、[redacted] 投与量及び投与方法： 治験薬は割付けに従って、1 回につき 2 本（盲検性を保つため、注射の本数はすべての被験者で同一。BKZ 用量が 1 本分の場合は、PBO を 1 本追加）を実施医療機関の医療従事者により側腹壁又は大腿上部の外側に Q4W で皮下投与された。 投与間隔は、二重盲検期間では 25 日以上 31 日以内とし、用量盲検期間では 24 日以上 32 日以内とした。
試験期間	最長試験期間 68 週間 · スクリーニング期間：4 週間 · 二重盲検期間：12 週間 · 用量盲検期間：36 週間 · 安全性追跡調査来院：治験薬最終投与 20 週後に実施

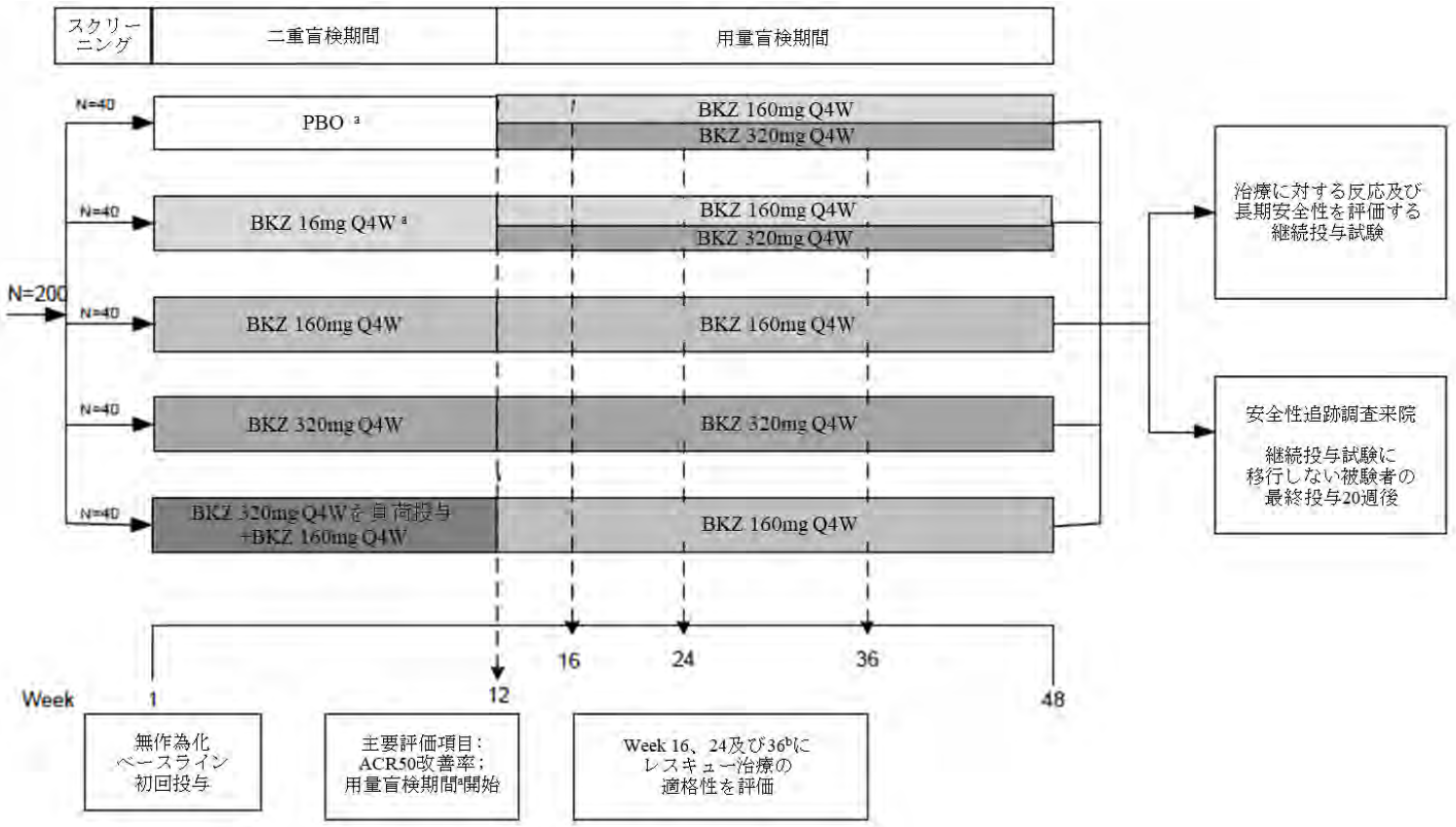
項目		内容
評価項目	有効性	主要評価項目： · Week 12 の ACR50 改善率 副次評価項目： · Week 12 の ACR20 改善率 · Week 12 の ACR70 改善率 · Week 12 の PASI90 改善率［ベースライン（Day 1）に体表面積（BSA）に対する乾癬の病変面積の割合（以下、病変 BSA）が 3%以上の乾癬を有する被験者のみ］ · Week 12 の PASI75 改善率［ベースライン（Day 1）に病変 BSA が 3%以上の乾癬を有する被験者のみ］ その他の評価項目： · ACR20 及び ACR50 改善に達するまでの時間 · PASI100 改善率［ベースライン（Day 1）に病変 BSA が 3%以上の乾癬を有する被験者のみ］ · ACR20、ACR50 及び ACR70 改善率 · ACR50 及び PASI90 の複合改善率［ベースライン（Day 1）に病変 BSA が 3%以上の乾癬を有する被験者のみ］ · 最小疾患活動性（MDA）及び補正 MDA · 高感度 C 反応性蛋白（hs-CRP）を用いた 28 関節疾患活動性スコア（DAS28）［DAS28（CRP）］のベースラインからの変化 · 個々の被験者の全 ACR スコアコンポーネント［腫脹関節数、圧痛関節数、健康評価質問票を用いた機能障害指数（HAQ-DI）、患者による関節炎の疼痛評価（PtAAP）、医師による疾患活動性の全般的評価（PhGADA）、患者による疾患活動性の全般的評価（PGADA）、hs-CRP］のベースラインからの変化 · Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index（BASDAI）のベースラインからの変化 · 修正爪乾癬重症度指数（mNAPSI）のベースラインからの変化［ベースラインに爪病変を有する被験者（mNAPSI>0）のみ］ · Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Index（MASES）のベースラインからの変化［ベースラインに付着部炎を有する被験者（MASES>0）のみ］ · Leeds Dactylitis Index（LDI）のベースラインからの変化［ベースラインに指趾炎を有する被験者（LDI>0）のみ］ · Psoriatic Arthritis Impact of Disease-9（PsAID-9）のベースラインからの変化 · 乾癬性関節炎 QOL（PsAQoL）のベースラインからの変化 · 簡易型 36 項目健康調査票（SF-36）の身体的側面サマリー（PCS）スコア及び精神的側面サマリー（MCS）スコアのベースラインからの変化 · 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）のスコアのベースラインからの変化 · HADS-A 及び HADS-D スコアが 8 未満（正常）となった被験者の割合
	薬物動態	血漿中 BKZ 濃度
	薬力学	インターロイキン（IL）-17A/F シグナル経路及び乾癬性関節炎病態に関連するサイトカイン濃度［IL-17A、IL-23、IL-6 及び TNFα を含むが、これに限らない］

項目		内容
評価項目(続き)	免疫原性	抗 BKZ 抗体（治験薬投与前及び投与後） その他の免疫原性評価項目には、血清中補体濃度、主要な免疫細胞［表面抗原分類（CD）3、CD19、CD4、CD8 及び CD69 を含むが、これに限らない］のフローサイトメトリー（蛍光活性化セルソーティングを使用）、並びにサイトカイン及び他の探索的マーカーが含まれる。
	安全性	· 有害事象及び重篤な有害事象の発現頻度 · 有害事象による試験中止 · バイタルサイン（血圧及び脈拍数）並びに体重のベースラインからの変化 · 12 誘導心電図（RR 間隔、PR 間隔、QRS 間隔及び QT 間隔、並びに QTcB 及び QTcF）のベースラインからの変化 · 臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）のベースラインからの変化
統計解析方法		解析対象集団の定義： ES：同意を取得したすべての被験者 RS：無作為に割り付けられたすべての被験者 SS：RS のうち、治験薬を 1 回以上投与された被験者 FAS：RS のうち、治験薬を 1 回以上投与され、ベースラインの主要有効性評価項目の有効なデータを有する被験者 PPS：FAS のうち、主要有効性評価項目に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱がない被験者（治験実施計画書からの重大な逸脱があった被験者を事前に定義し、データの盲検解除前にデータ評価会議で評価） PK-PPS：FAS のうち、PK 評価項目に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱がない被験者（データベース固定前にデータクリーニング会議で確認） PD-PPS：RS のうち、治験薬を 1 回以上投与され、治験薬投与後の PD データを 1 回以上有し、その評価時点に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱がない被験者 DBS：用量盲検期間に移行し、用量盲検期間に治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者 ESS：DBS のうち、Week 16、24 又は 36 に腫脹関節数及び圧痛関節数におけるベースラインからの 10%以上の改善を達成しなかった被験者 DBRS：DBS のうち、Week 16、24 及び 36 に腫脹関節数及び圧痛関節数におけるベースラインからの 10%以上の改善を達成した被験者 cESS：先に誤って定義された ESS の修正バージョン。Week 16、24 又は 36 のいずれかの時点で腫脹関節数及び圧痛関節数における 10%以上の改善が認められず、レスキュー治療を受けた被験者 cDBRS：先に誤って定義された DBRS の修正バージョン。Week 16、24 及び 36 に腫脹関節数又は圧痛関節数における 10%以上の改善が認められた被験者（Week 16、24 又は 36 に腫脹関節数及び圧痛関節数における 10%以上の改善が認められず、レスキュー治療を受けずに試験を中止した被験者も含む）

項目	内容
統計解析方法 (続き)	解析方法： カテゴリカル変数は、各カテゴリーの被験者数及びその割合について頻度表を用いて来院時別に要約した。連続変数は、被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値を含み、記述統計量を用いて来院時別に要約した。 ベースライン値は、特に記載のない限り治験薬の初回投与（Visit 2）前に入手した直近の有効な測定値と定義した。 有効性： 主要評価項目及び副次評価項目は、FAS を対象に解析した。その他の評価項目は、FAS、DBS、DBRS、ESS、cDBRS 及び cESS を対象に解析した。 <u>主要評価項目：</u> 主要解析は、Week 12 の治療と ACR50 改善率の用量反応関係とし、Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）のノンパラメトリック手法の相関統計量及び対応する p 値を持つ修正リジットスコア法を用いた順序カテゴリーにより用量反応関係を評価した。解析には、地理的地域及び過去の TNF 阻害薬への曝露の有無を層別因子として含めた。過去の TNF 阻害薬への曝露の有無は、有効性への影響が考えられたため層別因子とした。用量と ACR50 改善率との相関は、両側有意水準 0.05 で評価した。欠測値の補完には non-responder imputation（NRI）法を用いた。 副次解析は、ロジスティック回帰モデルを用いて Week 12 の ACR50 改善率に対する各 BKZ 用量の効果を PBO と比較することで評価した。このモデルでは、投与群、地理的地域及び過去の TNF 阻害薬への曝露の有無を固定効果とした。PBO に対する各 BKZ 用量の比較は、両側有意水準 0.05 で評価した。各 BKZ 用量について、PBO に対するオッズ比、95%信頼区間及び対応する p 値を算出した。欠測値の補完には NRI 法を用いた。 主要解析で用量反応性に統計学的有意差が認められた場合にのみ、BKZ 及び PBO の対比較による統計学的有意差を評価することとした。用量反応性が実証された場合には、固定順序法を用いて高用量から低用量の順に各 BKZ 用量を検定することで多重性を考慮し、各 BKZ 用量と PBO とを対比較した。有意水準 0.05 で用量反応性に有意差が認められなかった場合、その後の対比較も有意差なしと判断した。 <u>副次評価項目：</u> 副次評価項目である ACR20 改善率及び ACR70 改善率並びに PASI75 改善率及び PASI90 改善率は、主要評価項目の副次解析と同じ解析方法を用いて、対比較により治療効果を解析した。欠測値の補完には NRI 法を用いた。 <u>その他の評価項目：</u> 2 値変数は来院時別に頻度表を用いて要約した。連続変数は来院時別に記述統計量を用いて要約した。欠測値の補完は、2 値変数には NRI 法、カテゴリカル／連続変数には多重代入（MI）法を用いた。

項目	内容
統計解析方法 (続き)	薬物動態： PK 評価項目は、PK-PPS を対象に解析した。また、DBS の部分集団（DBS と PK-PPS の両方の解析対象集団に含まれる被験者）を対象とした解析も行った。血漿中 BKZ 濃度は各来院時の投与群別に要約した。 薬力学： バイオマーカーのデータは、PD-PPS を対象に解析した。また、DBS の部分集団（DBS と PD-PPS の両方の解析対象集団に含まれる被験者）を対象とした解析も行った。バイオマーカーのデータは各来院時の投与群別に要約した。 免疫原性： 免疫原性は、PK-PPS を対象に解析した。 抗 BKZ 抗体が特定のカットポイントより高値であった被験者の例数及び割合を要約した。 安全性： 安全性評価項目は、SS を対象に要約した。 治験薬の初回投与日から最終投与後 140 日までに発現した有害事象を、治験薬投与後に発現した有害事象と定義した。 有害事象の要約は、有害事象発現時に受けていた治療に基づき要約しており、全期間の要約は BKZ 160mg+BKZ 160mg w/LD 群、BKZ 320mg 群及び全 BKZ 群のみ示した。そのため、PBO 投与を受けている間（すなわち Week 12 より前）に発現した有害事象は全期間の要約には含まれず、BKZ 16mg 投与を受けている間（すなわち Week 12 より前）に発現した有害事象は全期間の要約では全 BKZ 群にのみ含まれる。
治験責任医師	41 名
治験実施医療機関	41 医療機関（欧州及び北米）
公表文献	なし
治験実施期間	2016 年 10 月～2018 年 7 月

図 1.1-1　試験デザインの概要



BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ、SJC：腫脹関節数、TJC：圧痛関節数

a After 12 weeks of double-blind treatment, study participants randomized to placebo and bimekizumab 16mg dose were re-randomized 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 (PA0008 CSR Section 3.1.3).

b Study participants were evaluated for inadequate response to treatment at Weeks 16 and 24, and were assessed at Week 36. Study participants who did not show an improvement in TJC/SJC as defined in PA0008 CSR Section 3.1.4 were eligible to receive rescue therapy.

PA0008 CSR Figure 3-1

表 1.1-2　観察・検査実施スケジュール

	スクリーニング (14～28 日)	ベースライン (Day 1、初回投与)	二重盲検期間					用量盲検期間										
来院 [a]	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16		
Week (初回投与後)			1	2	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	早期中止	SFU [b]
実施項目																		
文書同意取得	X																	
人口統計学的データ	X																	
乾癬性関節炎の既往歴	X																	
重要な既往歴及び合併症	X	X [c]																
選択/除外基準の確認	X	X																
過去に使用した薬剤	X																	
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
有害事象		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
e-C-SSRS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
HADS	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PsAQOL		X			X	X	X	X		X			X			X	X	X
BASDAI		X	X	X	X	X	X	X		X			X			X	X	X
HAQ-DI		X		X	X	X	X	X	X	X			X			X	X	X
SF-36		X			X		X	X		X			X			X	X	X
PGADA		X	X	X	X	X	X	X	X	X			X			X	X	X
PtAAP		X	X	X	X	X	X	X	X	X			X			X	X	X
PsAID-9		X			X	X	X	X		X			X			X	X	X
結核質問票	X	X					X			X			X			X	X	X
身長	X																	
バイタルサイン (脈拍数、体温、血圧) [d]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
体重	X	X					X			X			X			X	X	X
身体所見 [e]	X						X			X						X	X	X
腫脹関節数及び圧痛関節数	X	X		X	X	X	X	X	X	X			X			X	X	X
病変 BSA (BSA 手掌法)		X					X			X						X	X	X
PASI [f]		X		X	X	X	X			X			X			X	X	X
mNAPSI		X					X			X			X			X	X	
MASES		X			X	X	X	X		X			X			X	X	X
LDI		X			X	X	X	X		X			X			X	X	X

表 1.1-2　観察・検査実施スケジュール（続き）

	スクリーニング (14～28 日)	ベースライン (Day 1、初回投与)	二重盲検期間					用量盲検期間										
来院 [a]	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16		
Week (初回投与後)			1	2	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	早期中止	SFU [b]
実施項目																		
PhGADA		X		X	X	X	X	X	X	X			X			X	X	X
12 誘導心電図	X						X									X	X	X
血液学的検査/血液生化学検査/尿検査	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
hs-CRP [g]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			X			X	X	X
CRP [g]		X			X		X			X								
妊娠検査 [h]	X	X														X	X	X
B 型及び C 型肝炎検査	X																	
HIV 検査	X																	
リウマトイド因子、抗環状シトルリン化ペプチド抗体	X																	
血漿中 BKZ 濃度測定用採血 [i]		X	X	X	X	X	X	X	X	X			X			X	X	X
抗 BKZ 抗体測定 [i]		X			X	X	X	X	X	X			X			X	X	X
サイトカイン、補体、バイオマーカー解析用採血 [i]		X	X		X		X			X						X	X	
ゲノム、プロテオミクス及びメタボロミクス解析用採血 [i,j]		X	X		X		X			X						X	X	
フローサイトメトリー用採血 [i](検査を実施する施設のみ)		X	X		X		X			X						X	X	
遺伝子/エピジェネティクス解析用採血 [i,j]		X	X				X			X								
IGRA 結核検査 [k]	X														X		X	X
レスキュー治療要否の評価 [l]								X		X			X					
胸部 X 線検査 [m]	X																	
手及び足の X 線検査 [n]	X																	

表 1.1-2　観察・検査実施スケジュール（続き）

	スクリーニング (14～28 日)	ベースライン (Day 1、初回投与)	二重盲検期間					用量盲検期間										
来院 [a]	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16		
Week (初回投与後)			1	2	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	早期中止	SFU [b]
実施項目																		
IXRS 入力 [o]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
治験薬投与 (BKZ 又は PBO) [p, q]		X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			

BKZ：ビメキズマブ、BP：血圧、hs-CRP：高感度 C 反応性蛋白、IMP：治験薬、PBO：プラセボ、SFU：安全性追跡調査、TB：結核

a Visit windows of ±3 days from the first dose at all visits through Week 12 and ±4 days for all visits after Week 12 except for the SFU Visit. The SFU Visit window was -3 and +7 days from the last dose.

b The SFU Visit occurred 20 weeks after the last dose for all study participants who completed the study and did not enter the extension study or who discontinued early, including those withdrawn from IMP.

c Ensured there were no significant changes in medical history that excluded the study participant based on the exclusion criteria.

d At Baseline/Day 1, pulse and BP were collected prior to IMP administration and then at 30 minutes and 1 hour after dosing. At all other visits, pulse and BP were collected prior to IMP administration and once after dosing. All other procedures were done prior to dosing.

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

f The PASI was assessed in all study participants with Baseline/Day 1 BSA affected by psoriasis ≥3% as determined by the BSA palm method (PA0008 CSR Section 4.6.9).

g High sensitivity-CRP was assessed at Screening, Baseline, and all other study visits as marked with an X. C-reactive protein was assessed at Baseline, Week 4, Week 12, and Week 24 only. After Screening, the hs-CRP and CRP data were not sent to the Investigator to protect the blinded nature of the treatment assignments.

h A serum pregnancy test was performed at Screening for all women of childbearing potential. This recommendation also applied to women of childbearing potential with infrequent or irregular menstrual cycles and women during menopause. Natural menopause was recognized to have occurred after 12 consecutive months of amenorrhea, for which there was no other obvious pathological or physiological cause (International Menopause Society, 2015). A urine pregnancy test was also required at the Baseline, Week 48, Early Termination, and SFU Visits. A urine pregnancy test was also performed at any study visit where there had been a delay in menses. This recommendation also applied to women of childbearing potential with infrequent or irregular menstrual cycles. Pregnancy test results must have been negative prior to administering IMP.

i At dosing visits, all blood samples were taken prior to dosing. Blood samples for bimekizumab and anti-drug antibody detection were processed as per instructions in the laboratory manual.

j A separate ICF was required for study participants who provided samples for genetic testing. The ICF was signed prior to collecting samples.

k It was recommended that QuantiFERON-TB Gold test be performed.

l At Weeks 16, 24, and 36, study participants were evaluated for inadequate response to treatment. Study participants who did not show an improvement in TJC/SJC as defined in PA0008 CSR Section 3.1.4 were eligible to receive rescue therapy.

m If a study participant had a recent radiograph of the chest within 3 months prior to the Screening Visit, it may have been used as the Screening chest x-ray.

n Hand and foot x-rays were not required if the study participant had hand and/or foot x-rays (only hand OR foot was required) that were no more than 2 years prior from the date of Screening, and were available for submission within the Screening Period to the central radiology reader and whose reading was consistent with CASPAR Criteria #5 showing ill-defined ossification near the joint margin (but excluding osteophyte formation). For those study participants without prior x-rays that met this criterion and those whose submitted films were not read with changes consistent with CASPAR, hand and foot x-rays may have been done during the Screening Period.

o The IXRS was used to register the study participant at Screening, randomize the study participant at Baseline/Day 1, re-randomize the study participant at Week 12 (study participants in the placebo or bimekizumab 16mg treatment groups), and to register all visits.

p The minimum time between doses during the Double-blind Period should have been no less than 25 days and no more than 31 days and during the Dose-blind Period should have been no less than 24 days and no more than 32 days.

q At Week 12, the Dose-blind Period dosing started, as detailed in PA0008 CSR Section 3.1.3.

PA0008 CSR Table 3-5

1.1.2 被験者の構成

1.1.2.1 被験者の内訳

二重盲検期間及び全期間の被験者の内訳（RS）を表 1.1-3 に示した。

試験参加の文書同意が得られた 308 例についてスクリーニング検査を実施し、102 例がスクリーニング脱落（主な脱落理由は「参加不適格」）となった（PA0008 CSR Table 1.1）。この 102 例を除く 206 例が無作為に割り付けられた［BKZ 用量群（16mg、160mg、160mg w/LD 及び 320mg）各 41 例、PBO 群 42 例］。無作為化された 206 例のうち、203 例（98.5%）が二重盲検期間を完了した。各投与群で二重盲検期間を完了した被験者の割合は 95.1%～100%と大きく、全 BKZ 用量群及び PBO 群で同程度であった。二重盲検期間に試験を中止した被験者は 3 例（1.5%）で、報告された中止理由は、有害事象 2 例（1.0%）及びその他 1 例（0.5%）であった。

無作為化された 206 例のうち、189 例（91.7%）が試験を完了した。各投与群で試験を完了した被験者の割合は 82.9%～97.6%と大きく、全 BKZ 用量群及び PBO 群で同程度であった。全期間で試験を中止した被験者は 16 例（7.8%）で、中止理由は、有害事象 9 例（4.4%）、有害事象に起因しない同意撤回 5 例（2.4%）及びその他 2 例（1.0%）であった。なお、BKZ 160mg 群の 1 例は二重盲検期間及び用量盲検期間を完了したが、安全性追跡調査来院前に同意を撤回した。そのため、当該被験者は試験の完了例にも中止例にも含めなかった。

治験薬の投与を開始した 206 例（100%）のうち、二重盲検期間の治験薬の投与を 199 例（96.6%）が完了し、7 例（3.4%）が中止した。全期間では、治験薬の投与を 186 例（90.3%）が完了し、16 例（7.8%）が中止した。不耐容又は効果不十分のため治験薬の投与を中止した被験者はいなかった（PA0008 CSR Table 1.3.3）。なお、Visit 15（Week 44）に 4 例が有害事象のため治験薬の投与を中断しており、この 4 例は治験薬投与の完了例にも中止例にも含めなかった（いずれの被験者も試験は完了）。

本試験を完了した 189 例のうち、184 例が継続試験（PA0009 試験）に移行した（PA0008 CSR Listing 1.2）。

表 1.1-3　二重盲検期間及び全期間の被験者の内訳−RS

	PBO 群 N=42 n (%)	BKZ 16mg 群 N=41 n (%)	BKZ 160mg 群 N=41 n (%)	BKZ 160mg w/LD 群 N=41 n (%)	BKZ 320mg 群 N=41 n (%)	全被験者 N=206 n (%)
二重盲検期間						
二重盲検期間開始例	42 (100)	41 (100)	41 (100)	41 (100)	41 (100)	206 (100)
二重盲検期間完了例	42 (100)	41 (100)	40 (97.6)	39 (95.1)	41 (100)	203 (98.5)
二重盲検期間中止例	0	0	1 (2.4)	2 (4.9)	0	3 (1.5)
試験中止理由						
有害事象	0	0	1 (2.4)	1 (2.4)	0	2 (1.0)
その他	0	0	0	1 (2.4)	0	1 (0.5)
全期間						
試験開始例	42 (100)	41 (100)	41 (100)	41 (100)	41 (100)	206 (100)
試験完了例	38 (90.5)	40 (97.6)	38 (92.7)	34 (82.9)	39 (95.1)	189 (91.7)
試験中止例	4 (9.5)	1 (2.4)	2 (4.9)	7 (17.1)	2 (4.9)	16 (7.8)
試験中止理由						
有害事象	2 (4.8)	0	2 (4.9)	4 (9.8)	1 (2.4)	9 (4.4)
同意撤回	2 (4.8)	1 (2.4)	0	2 (4.9)	0	5 (2.4)
(有害事象に起因しない)						
その他	0	0	0	1 (2.4)	1 (2.4)	2 (1.0)

BKZ：ビメキズマブ、LD：負荷用量、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団

Note: Completed study was defined as completed the 12-week Double-blind Period and the 36-week Dose-blind Period including the Safety Follow-up Visit.

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

Note: Study Participant [redacted] (in the BKZ 160mg group) completed the Double-blind and Dose-blind Periods but withdrew consent before the Safety Follow-up visit, therefore the study participant was not presented as completed nor as discontinued.

PA0008 CSR Table 1.3.1、Listing 1.2

用量盲検期間の被験者の内訳（DBS）を表 1.1-4 に示した。

199 例が用量盲検期間に移行した。用量盲検期間では、二重盲検期間に PBO 投与を受けていた被験者のうち、20 例が BKZ 160mg 投与（PBO-BKZ 160mg 群）に、20 例が BKZ 320mg 投与（PBO-BKZ 320mg 群）に再無作為化された。二重盲検期間に BKZ 16mg 投与を受けていた被験者のうち、22 例が BKZ 160mg 投与（BKZ 16mg-BKZ 160mg 群）に、19 例が BKZ 320mg 投与（BKZ 16mg-BKZ 320mg 群）に再無作為化された。二重盲検期間に BKZ 160mg w/LD 投与を受けていた 37 例は、BKZ 160mg 投与を継続した（BKZ 160mg w/LD-BKZ 160mg 群）。二重盲検期間に BKZ 160mg 投与を受けていた 40 例は、BKZ 160mg 投与を継続した（BKZ 160mg-BKZ 160mg 群）。二重盲検期間に BKZ 320mg 投与を受けていた 41 例は、BKZ 320mg 投与を継続した（BKZ 320mg-BKZ 320mg 群）。199 例のうち、190 例（95.5%）が用量盲検期間を完了した。各投与群で用量盲検期間を完了した被験者の割合は 90.0%～100%と大きく、同程度であった。用量盲検期間に試験を中止した被験者は 9 例（4.5%）で、中止理由は、有害事象に起因しない同意撤回 5 例（2.5%）、有害事象 3 例（1.5%）及びその他 1 例（0.5%）であった。

用量盲検期間に移行した 199 例（100%）のうち、治験薬の投与を 186 例（93.5%）が完了し、9 例（4.5%）が中止した。不耐容又は効果不十分のため治験薬の投与を中止した被験者はいなかった（PA0008 CSR Table 1.3.4）。ただし、上述のとおり、Visit 15（Week 44）に 4 例が有害事象のため治験薬の投与を中断しており、この 4 例は治験薬投与の完了例にも中止例にも含めなかった（いずれの被験者も試験は完了）。

表 1.1-4 用量盲検期間の被験者の内訳−DBS

	PBO-BKZ160mg 群 N=20 n (%)	PBO-BKZ 320mg 群 N=20 n (%)	BKZ 16mg-BKZ 160mg 群 N=22 n (%)	BKZ 16mg-BKZ 320mg 群 N=19 n (%)	BKZ 160mg w/LD-BKZ 160mg 群 N=37 n (%)	BKZ 160mg-BKZ 160mg 群 N=40 n (%)	BKZ 320mg-BKZ 320mg 群 N=41 n (%)	全被験者 N=199 n (%)
用量盲検期間								
用量盲検期間開始例	20 (100)	20 (100)	22 (100)	19 (100)	37 (100)	40 (100)	41 (100)	199 (100)
用量盲検期間完了例	20 (100)	18 (90.0)	22 (100)	18 (94.7)	34 (91.9)	39 (97.5)	39 (95.1)	190 (95.5)
用量盲検期間中止例	0	2 (10.0)	0	1 (5.3)	3 (8.1)	1 (2.5)	2 (4.9)	9 (4.5)
試験中止理由								
有害事象	0	0	0	0	1 (2.7)	1 (2.5)	1 (2.4)	3 (1.5)
同意撤回	0	2 (10.0)	0	1 (5.3)	2 (5.4)	0	0	5 (2.5)
(有害事象に起因しない)								
その他	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)

BKZ：ビメキズマブ、DBS：用量盲検期間解析対象集団、LD：負荷用量、PBO：プラセボ

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

PA0008 CSR Table 1.3.2

1.1.3 被験者背景

1.1.3.1 人口統計学的特性

本試験の人口統計学的特性（FAS）を表 1.1-5 に示した。

人口統計学的特性は各投与群でおおむね均衡していた。全被験者の平均年齢は 49.29 歳（範囲：23.0～78.0 歳）であり、ほとんどの被験者（89.8%）が 18～65 歳未満の年齢カテゴリーに該当した。全被験者のほとんどが白人（97.1%）、非ヒスパニック又は非ラテン系（99.0%）であった。男女の被験者の割合は、BKZ 160mg w/LD 群で男性 34.1%及び女性 65.9%と女性の割合が大きかった以外は、ほとんどの投与群でほぼ同程度であり、全被験者では男性 51.0%及び女性 49.0%であった。全被験者の体重の平均値は 85.68kg、BMI の平均値は 29.59kg/m^2 であった。投与群別の BMI 30kg/m^2 以上のカテゴリーに該当する被験者の割合の範囲は 34.1%～50.0%であった。地理的地域は、欧州に該当する被験者が圧倒的に多く（80.6%）、ほとんどの被験者が東欧諸国（ポーランド 52.4%、チェコ 12.6%、ロシア 6.3%、ハンガリー1.5%）からの参加者であった。

表 1.1-5　人口統計学的特性−FAS

		PBO 群 N=42	BKZ 16mg 群 N=41	BKZ 160mg 群 N=41	BKZ 160mg w/LD 群 N=41	BKZ 320mg 群 N=41	全被験者 N=206
年齢 (歳)	平均値 (標準偏差)	49.02 (12.07)	49.98 (13.56)	48.00 (11.65)	49.05 (12.99)	50.39 (12.08)	49.29 (12.39)
	中央値	48.50	52.00	49.00	48.00	50.00	49.00
	最小値，最大値	23.0, 70.0	24.0, 78.0	25.0, 65.0	23.0, 76.0	29.0, 72.0	23.0, 78.0
年齢カテゴリー [a]、n (%)	18〜65 歳未満	38 (90.5)	35 (85.4)	40 (97.6)	36 (87.8)	36 (87.8)	185 (89.8)
	65〜85 歳未満	4 (9.5)	6 (14.6)	1 (2.4)	5 (12.2)	5 (12.2)	21 (10.2)
	85 歳以上	0	0	0	0	0	0
年齢カテゴリー [b]、n (%)	18 歳以下	0	0	0	0	0	0
	19〜65 歳未満	38 (90.5)	35 (85.4)	40 (97.6)	36 (87.8)	36 (87.8)	185 (89.8)
	65 歳以上	4 (9.5)	6 (14.6)	1 (2.4)	5 (12.2)	5 (12.2)	21 (10.2)
年齢グループ、n (%)	18〜45 歳未満	16 (38.1)	18 (43.9)	13 (31.7)	16 (39.0)	15 (36.6)	78 (37.9)
	45〜65 歳未満	22 (52.4)	17 (41.5)	27 (65.9)	20 (48.8)	21 (51.2)	107 (51.9)
	65 歳以上	4 (9.5)	6 (14.6)	1 (2.4)	5 (12.2)	5 (12.2)	21 (10.2)
性別、n (%)	男性	24 (57.1)	24 (58.5)	20 (48.8)	14 (34.1)	23 (56.1)	105 (51.0)
	女性	18 (42.9)	17 (41.5)	21 (51.2)	27 (65.9)	18 (43.9)	101 (49.0)
民族、n (%)	ヒスパニック又はラテン系	0	1 (2.4)	0	0	1 (2.4)	2 (1.0)
	非ヒスパニック又は非ラテン系	42 (100)	40 (97.6)	40 (100)	41 (100)	40 (97.6)	204 (99.0)
人種、n (%)	アジア人	1 (2.4)	0	0	0	0	1 (0.5)
	黒人	1 (2.4)	1 (2.4)	2 (4.9)	1 (2.4)	0	5 (2.4)
	白人	40 (95.2)	40 (97.6)	39 (95.1)	40 (97.6)	41 (100)	200 (97.1)
体重 (kg)	平均値 (標準偏差)	88.20 (20.13)	88.76 (15.26)	83.08 (17.53)	81.48 (19.47)	86.82 (19.62)	85.68 (18.54)
	中央値	88.60	87.10	82.00	82.90	85.00	85.70
	最小値，最大値	57.0, 140.9	51.0, 117.3	48.0, 140.0	51.4, 135.0	54.5, 150.8	48.0, 150.8
身長 (cm)	平均値 (標準偏差)	170.19 (9.34)	172.60 (10.75)	169.79 (11.76)	168.09 (8.41)	170.0 (10.05)	170.13 (10.13)
	中央値	172.00	174.00	167.50	169.00	170.00	170.00
	最小値，最大値	152.4, 194.0	149.0, 197.0	150.0, 195.0	147.0, 185.0	147.0, 192.0	147.0, 197.0
BMI (kg/m^2)	平均値 (標準偏差)	30.42 (6.60)	29.89 (5.26)	28.75 (5.04)	28.81 (6.55)	30.06 (6.58)	29.59 (6.03)
	中央値	30.00	29.22	28.29	28.44	28.93	28.95
	最小値，最大値	18.4, 50.9	19.7, 41.7	20.7, 44.7	19.0, 48.1	19.9, 54.1	18.4, 54.1

表 1.1-5　人口統計学的特性−FAS（続き）

		PBO 群 N=42	BKZ 16mg 群 N=41	BKZ 160mg 群 N=41	BKZ 160mg w/LD 群 N=41	BKZ 320mg 群 N=41	全被験者 N=206
BMI カテゴリー、n (%)	25kg/m^2 未満	8 (19.0)	7 (17.1)	12 (29.3)	12 (29.3)	9 (22.0)	48 (23.3)
	25～30 kg/m^2 未満	13 (31.0)	17 (41.5)	15 (36.6)	13 (31.7)	14 (34.1)	72 (35.0)
	30kg/m^2 以上	21 (50.0)	17 (41.5)	14 (34.1)	16 (39.0)	18 (43.9)	86 (41.7)
地理的地域、n (%)	欧州	33 (78.6)	33 (80.5)	33 (80.5)	33 (80.5)	34 (82.9)	166 (80.6)
	北米	9 (21.4)	8 (19.5)	8 (19.5)	8 (19.5)	7 (17.1)	40 (19.4)
国、n (%)	チェコ	4 (9.5)	3 (7.3)	8 (19.5)	8 (19.5)	3 (7.3)	26 (12.6)
	ドイツ	3 (7.1)	3 (7.3)	2 (4.9)	2 (4.9)	6 (14.6)	16 (7.8)
	ハンガリー	0	2 (4.9)	0	1 (2.4)	0	3 (1.5)
	ポーランド	23 (54.8)	22 (53.7)	21 (51.2)	19 (46.3)	23 (56.1)	108 (52.4)
	ロシア	3 (7.1)	3 (7.3)	2 (4.9)	3 (7.3)	2 (4.9)	13 (6.3)
	米国	9 (21.4)	8 (19.5)	8 (19.5)	8 (19.5)	7 (17.1)	40 (19.4)

BKZ：ビメキズマブ、EudraCT：European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials、FAS：最大の解析対象集団、LD：負荷用量、PBO：プラセボ
a EudraCT age categories.
b clinicaltrials.gov age categories.
Note: Study participants were allocated to the treatment group at Baseline.
PA0008 CSR Table 2.1.2

1.1.3.2 疾患特性

本試験の乾癬性関節炎の既往歴及びベースラインの疾患特性（FAS）を表 1.1-6 に示した。

乾癬性関節炎に関する特性及びベースラインの疾患特性は各投与群でおおむね均衡していた。全被験者の乾癬性関節炎の初回診断からの期間の平均値は 7.14 年（範囲：0.0～50.3 年）であった。多くの被験者は、乾癬性関節炎サブタイプの対称性多関節炎型（68.0%）を有していた。

全被験者のうち、過去に抗 TNF 阻害剤の使用経験がある被験者は 18.9%であった。多くの被験者がベースラインに 1 種類の非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）の併用（62.1%）及び／又は合成疾患修飾性抗リウマチ薬（sDMARD）の併用［67.0%、主にメトトレキサート（MTX）を使用（63.6%）］をしていた。

全被験者の圧痛関節数及び腫脹関節数スコア（いずれも高いほど重症度が高いことを示す）の平均値は、それぞれ 21.65（範囲：3.0～71.0）及び 11.52（範囲：2.0～53.0）であった。全被験者の圧痛関節数及び腫脹関節数スコアの中央値は、それぞれ 17.00 及び 9.00 であった。圧痛関節数スコアの平均値及び中央値は、BKZ 320mg 群で他の投与群と比較して高かった（平均値 25.39、中央値 19.00）。全被験者の hs-CRP の平均値は 11.770mg/L であった。多くの被験者がベースラインに病変 BSA が 3%以上（66.5%）であった。ベースラインに爪乾癬を有していた被験者の割合は 75.2%、指趾炎を有していた被験者の割合は 28.6%、付着部炎を有していた被験者の割合は 51.9%であり、投与群間でいくらかばらつきがあった。特に、ベースラインに指趾炎を有していた被験者の割合は、BKZ 16mg 群（12.2%）で他の投与群（26.8%～39.0%）と比較して小さかった。

全体的にベースラインの疾患特性は、中等度～重度の活動性乾癬性関節炎を有する患者集団の特性を反映していた。

表 1.1-6　乾癬性関節炎の既往歴及びベースラインの疾患特性–FAS

	PBO 群 N=42	BKZ 16mg 群 N=41	BKZ 160mg 群 N=41	BKZ 160mg w/LD 群 N=41	BKZ 320mg 群 N=41	全被験者 N=206
乾癬性関節炎の初回診断からの期間 (年)						
平均値 (標準偏差)	6.71 (7.00)	7.01 (8.80)	7.09 (9.88)	7.94 (8.08)	6.97 (7.15)	7.14 (8.17)
中央値	3.17	4.53	5.11	4.66	4.25	4.20
最小値，最大値	0.0, 26.5	0.2, 44.2	0.1, 50.3	0.0, 34.4	0.1, 31.2	0.0, 50.3
乾癬性関節炎の初回診断からの期間、n (%)						
2 年未満	13 (31.0)	11 (26.8)	11 (26.8)	12 (29.3)	9 (22.0)	56 (27.2)
2 年以上	29 (69.0)	30 (73.2)	30 (73.2)	29 (70.7)	32 (78.0)	150 (72.8)
乾癬性関節炎の初回診断時の年齢 (歳)						
平均値 (標準偏差)	42.90 (12.99)	42.94 (13.31)	41.44 (12.74)	41.67 (12.72)	43.97 (11.73)	42.59 (12.62)
中央値	42.43	42.92	42.61	42.55	45.45	42.64
最小値，最大値	13.6, 67.9	18.2, 73.7	15.7, 62.5	22.3, 72.7	24.7, 70.1	13.6, 73.7
乾癬性関節炎サブタイプ、n (%)						
対称性多関節炎型	31 (73.8)	28 (68.3)	23 (56.1)	28 (68.3)	30 (73.2)	140 (68.0)
非対称性少関節炎型	8 (19.0)	8 (19.5)	15 (36.6)	8 (19.5)	10 (24.4)	49 (23.8)
遠位関節炎型	3 (7.1)	2 (4.9)	3 (7.3)	5 (12.2)	1 (2.4)	14 (6.8)
脊椎炎型	0	3 (7.3)	0	0	0	3 (1.5)
圧痛関節数						
平均値 (標準偏差)	21.67 (13.92)	21.46 (14.17)	20.85 (14.95)	18.85 (12.72)	25.39 (18.50)	21.65 (14.98)
中央値	17.50	17.00	16.00	14.00	19.00	17.00
最小値，最大値	3.0, 52.0	4.0, 57.0	5.0, 64.0	7.0, 71.0	4.0, 70.0	3.0, 71.0
腫脹関節数						
平均値 (標準偏差)	11.86 (8.24)	12.12 (8.44)	12.12 (9.89)	9.37 (5.15)	12.12 (9.35)	11.52 (8.37)
中央値	9.50	9.00	9.00	8.00	9.00	9.00
最小値，最大値	3.0, 45.0	4.0, 42.0	3.0, 43.0	2.0, 28.0	3.0, 53.0	2.0, 53.0
hs-CRP (mg/L)						
平均値 (標準偏差)	10.716 (16.608)	11.916 (17.459)	13.615 (20.446)	10.109 (13.491)	12.521 (15.572)	11.770 (16.752)
中央値	3.400	5.940	7.570	5.220	6.810	5.870
最小値，最大値	0.12, 73.70	0.12, 85.21	0.32, 99.86	0.19, 68.50	0.51, 59.02	0.12, 99.86
CASPAR 基準達成（スコア 3 以上）の有無、n (%)						
はい	42 (100)	41 (100)	41 (100)	41 (100)	40 (97.6)	205 (99.5)
いいえ	0	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)

表 1.1-6　乾癬性関節炎の既往歴及びベースラインの疾患特性−FAS（続き）

	PBO 群 N=42	BKZ 16mg 群 N=41	BKZ 160mg 群 N=41	BKZ 160mg w/LD 群 N=41	BKZ 320mg 群 N=41	全被験者 N=206
リウマトイド因子、n (%)						
陽性	0	1 (2.4)	0	0	0	1 (0.5)
陰性	42 (100)	40 (97.6)	41 (100)	41 (100)	40 (97.6)	204 (99.0)
不明	0	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)
抗 CCP 抗体、n (%)						
陽性	0	0	0	0	0	0
陰性	41 (97.6)	39 (95.1)	41 (100)	41 (100)	40 (97.6)	202 (98.0)
不明	1 (2.4)	2 (4.9)	0	0	1 (2.4)	4 (1.9)
病変 BSA、n (%)						
3%未満	13 (31.0)	12 (29.3)	13 (31.7)	15 (36.6)	14 (34.1)	67 (32.5)
3%以上 10%未満	20 (47.6)	14 (34.1)	16 (39.0)	17 (41.5)	11 (26.8)	78 (37.9)
10%以上	8 (19.0)	15 (36.6)	12 (29.3)	9 (22.0)	15 (36.6)	59 (28.6)
不明	1 (2.4)	0	0	0	1 (2.4)	2 (1.0)
爪乾癬の有無、n (%)						
あり	35 (83.3)	29 (70.7)	35 (85.4)	27 (65.9)	29 (70.7)	155 (75.2)
なし	7 (16.7)	12 (29.3)	6 (14.6)	14 (34.1)	12 (29.3)	51 (24.8)
指趾炎の有無、n (%)						
あり	13 (31.0)	5 (12.2)	11 (26.8)	16 (39.0)	14 (34.1)	59 (28.6)
なし	29 (69.0)	36 (87.8)	30 (73.2)	25 (61.0)	27 (65.9)	147 (71.4)
付着部炎の有無、n (%)						
あり	20 (47.6)	19 (46.3)	23 (56.1)	22 (53.7)	23 (56.1)	107 (51.9)
なし	21 (50.0)	22 (53.7)	18 (43.9)	19 (46.3)	18 (43.9)	98 (47.6)
不明	1 (2.4)	0	0	0	0	1 (0.5)
過去の抗 TNF 阻害剤の使用						
n (%)	9 (21.4)	7 (17.1)	8 (19.5)	7 (17.1)	8 (19.5)	39 (18.9)
過去の NSAID の使用						
n (%)	9 (21.4)	13 (31.7)	14 (34.1)	8 (19.5)	16 (39.0)	60 (29.1)
NSAID の併用、n (%)						
0	18 (42.9)	14 (34.1)	10 (24.4)	16 (39.0)	15 (36.6)	73 (35.4)
1	24 (57.1)	25 (61.0)	31 (75.6)	23 (56.1)	25 (61.0)	128 (62.1)
2	0	1 (2.4)	0	2 (4.9)	1 (2.4)	4 (1.9)
3 以上	0	1 (2.4)	0	0	0	1 (0.5)

表 1.1-6 乾癬性関節炎の既往歴及びベースラインの疾患特性–FAS（続き）

	PBO 群 N=42	BKZ 16mg 群 N=41	BKZ 160mg 群 N=41	BKZ 160mg w/LD 群 N=41	BKZ 320mg 群 N=41	全被験者 N=206
sDMARD の併用、n (%)						
あり	28 (66.7)	24 (58.5)	30 (73.2)	28 (68.3)	28 (68.3)	138 (67.0)
MTX	27 (64.3)	21 (51.2)	29 (70.7)	28 (68.3)	26 (63.4)	131 (63.6)
Sulfasalazine	0	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)
ヒドロキシクロロキン	0	0	0	0	0	0
なし	14 (33.3)	17 (41.5)	11 (26.8)	13 (31.7)	13 (31.7)	68 (33.0)

BKZ：ビメキズマブ、FAS：最大の解析対象集団、hs-CRP：高感度 C 反応性蛋白、LD：負荷用量、PBO：プラセボ、SJC：腫脹関節数、TJC：圧痛関節数
Note: SJC and TJC were based on 76/78 joint counts.
Note: Study participants were allocated to the treatment group at Baseline.
PA0008 CSR Table 2.3、Table 2.5.2

1.1.4　有効性

1.1.4.1　主要評価項目（Week 12 の ACR50 改善率）

1.1.4.1.1　主要解析

CMH 検定による Week 12 の ACR50 改善率の用量反応性（FAS-NRI）を表 1.1-7 に示した。

CMH 検定に含めた BKZ 用量間で、Week 12 の ACR50 改善率に統計学的に有意な用量反応性が認められた（p=0.031）。Week 12 の ACR50 改善率は、BKZ 16mg 群で 26.8%及び BKZ 160mg 群で 41.5%であり、160mg までの BKZ 用量で線形の用量反応性が認められた。PBO 群では Week 12 の ACR50 改善率は 7.1%であった。

表 1.1-7　CMH 検定による Week 12 の ACR50 改善率の用量反応性−FAS（NRI）

	PBO 群 N=42	BKZ 16mg 群 N=41	BKZ 160mg 群 N=41	BKZ 320mg 群 N=41	相関 統計量 [a]	p 値 [a]
ACR50 レスポンダー、n (%)	3 (7.1)	11 (26.8)	17 (41.5)	10 (24.4)	4.6	0.031

BKZ：ビメキズマブ、CMH：Cochran-Mantel-Haenszel、FAS：最大の解析対象集団、IMP：治験薬、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ
Note: Percentages were based on the number of study participants in the FAS.
Note: Study participants with missing data or who discontinued IMP prior to Week 12 were counted as nonresponders.
a Correlation statistic and p-value were calculated using a Cochran-Mantel-Haenszel test (test for nonzero correlation statistic) based on modified ridit scores and including geographic region and prior TNF inhibitor exposure as stratification factors.
PA0008 CSR Table 5.1.1

1.1.4.1.2　副次解析

ロジスティック回帰分析による Week 12 の ACR50 改善率の対比較（FAS-NRI）を表 1.1-8 に示した。

検討した BKZ 用量の中で最も高用量の 320mg 群では、Week 12 の ACR50 改善率は 24.4%であり、PBO 群（7.1%）と比較して臨床的に意義のある差が認められたが、統計学的に有意な差ではなかった。固定順序法を用いた BKZ 320mg 群と PBO 群の対比較で有意差が認められなかったため、以降の BKZ 用量群と PBO 群の対比較の p 値は名目上の p 値であったが、BKZ 16mg 群（26.8%）、BKZ 160mg 群（41.5%）及び BKZ 160mg w/LD 群（46.3%）では、Week 12 の ACR50 改善率に PBO 群（7.1%）と比較して有意な差が認められた（いずれの対比較も名目上の p≤0.032）。

BKZ 160mg w/LD 群では、Week 12 の ACR50 改善率に BKZ 160mg 群と比較して臨床的に意義のある差は認められなかった（p=0.692）。

表 1.1-8　ロジスティック回帰分析による Week 12 の ACR50 改善率の対比較−FAS（NRI）

	PBO 群 N=42	BKZ 16mg 群 N=41	BKZ 160mg 群 N=41	BKZ 160mg w/LD 群 N=41	BKZ 320mg 群 N=41
ACR50 レスポンダー、n (%)	3 (7.1)	11 (26.8)	17 (41.5)	19 (46.3)	10 (24.4)
PBO 群に対するオッズ比 [a]	—	4.2	8.1	9.7	3.7
95%信頼区間 [a]	—	1.13, 15.23	2.28, 28.74	2.73, 34.26	1.00, 13.68
p 値 [a]	—	0.032	0.001	<0.001	0.051
BKZ 160mg 群に対するオッズ比 [a]	—	—	—	1.2	—
95%信頼区間 [a]	—	—	—	0.49, 2.89	—
p 値 [a]	—	—	—	0.692	—

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、FAS：最大の解析対象集団、IMP：治験薬、LD：負荷用量、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ

Note: The pairwise testing of each bimekizumab dose versus placebo accounted for multiplicity by using a fixed sequence testing procedure with each bimekizumab dose being tested sequentially from the highest dose to the lowest dose. If the sequential testing failed to reach significance at a significance level of alpha=0.05, then the pairwise testing continued and the comparison was seen as nonsignificant; the p-values were then displayed as nominal p-values.

Note: Percentages were based on the number of study participants in the FAS.

Note: Study participants with missing data or who discontinued IMP prior to Week 12 were counted as nonresponders.

a For differences in relation to placebo or BKZ 160mg: odds ratio, CI, and p-value were derived from a logistic regression model including fixed effects for treatment, geographic region, and prior TNF inhibitor exposure.

PA0008 CSR Table 5.1.2

1.1.4.1.3　補助解析及び感度分析

すべての補助解析及び感度分析で主要解析及び副次解析と同様の結果が得られ、主要解析及び副次解析の結果が支持及び確認された。

1.1.4.2　副次評価項目

1.1.4.2.1　Week 12 の ACR20 及び ACR70 改善率

ロジスティック回帰分析による Week 12 の ACR20 改善率の対比較（FAS-NRI）では、PBO 群（19.0%）と比較して BKZ 16mg 群（53.7%）、BKZ 160mg 群（73.2%）、BKZ 160mg w/LD 群（61.0%）及び BKZ 320mg 群（51.2%）で高く、臨床的に意義のある差が認められた（いずれの対比較も p≤0.004）（PA0008 CSR Table 5.5.1）。

Week 12 の ACR70 改善率は、PBO 群（4.8%）と比較して BKZ 16mg 群（12.2%）、BKZ 160mg 群（19.5%）、BKZ 160mg w/LD 群（31.7%）及び BKZ 320mg 群（14.6%）で高く、BKZ 160mg w/LD 群では PBO 群に対する統計学的に有意な差が認められた（p=0.006）（PA0008 CSR Table 5.5.1）。

1.1.4.2.2　Week 12 の PASI75 及び PASI90 改善率

病変 BSA が 3%以上の FAS の部分集団を対象とした、ロジスティック回帰分析による Week 12 の PASI75 及び PASI90 改善率の対比較（FAS-NRI）を表 1.1-9 に示した。

Week 12 の PASI75 改善率の対比較では、PBO 群（7.1%）と比較して BKZ 16mg 群（44.8%）、BKZ 160mg 群（64.3%）、BKZ 160mg w/LD 群（76.9%）及び BKZ 320mg 群（73.1%）で高く、臨床的に意義のある差が認められた（いずれの対比較も p≤0.005）。

Week 12 の PASI90 改善率は、PBO 群（7.1%）と比較して BKZ 16mg 群（20.7%）、BKZ 160mg 群（46.4%）、BKZ 160mg w/LD 群（53.8%）及び BKZ 320mg 群（53.8%）で高く、BKZ の 3 つの

高用量群（160mg、160mg w/LD 及び 320mg）で PBO に対する統計学的に有意な差が認められた（p≤0.002）。

表 1.1-9　ロジスティック回帰分析による Week 12 の PASI75 及び PASI90 改善率の対比較 −FAS*（NRI）

	PBO 群 N=28	BKZ 16mg 群 N=29	BKZ 160mg 群 N=28	BKZ 160mg w/LD 群 N=26	BKZ 320mg 群 N=26
PASI75 レスポンダー、n (%)	2 (7.1)	13 (44.8)	18 (64.3)	20 (76.9)	19 (73.1)
PBO 群に対するオッズ比 [a]	—	8.8	21.6	34.7	27.1
95%信頼区間 [a]	—	1.94, 39.77	4.59, 101.62	6.95, 173.28	5.61, 131.13
p 値 [a]	—	0.005	<0.001	<0.001	<0.001
PASI90 レスポンダー、n (%)	2 (7.1)	6 (20.7)	13 (46.4)	14 (53.8)	14 (53.8)
PBO 群に対するオッズ比 [a]	—	2.9	11.2	12.9	12.1
95%信頼区間 [a]	—	0.59, 14.27	2.41, 52.26	2.77, 60.45	2.61, 56.16
p 値 [a]	—	0.187	0.002	0.001	0.001

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、FAS：最大の解析対象集団、IMP：治験薬、LD：負荷用量、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ

Note: * indicates that a subset from the FAS was used. The subset contained study participants with psoriasis involving at least 3% of body surface area at Visit 2 (Day 1, Baseline).

Note: No sequential testing procedure was used for the secondary efficacy variables. The p-values were displayed as nominal p-values.

Note: Study participants with missing data or who discontinued IMP prior to Week 12 were counted as nonresponders.

a For differences in relation to placebo: odds ratio, CI, and p-value were derived from a logistic regression model including fixed effects for treatment, geographic region, and prior TNF inhibitor exposure.

PA0008 CSR Table 5.5.2

1.1.4.3　その他の評価項目

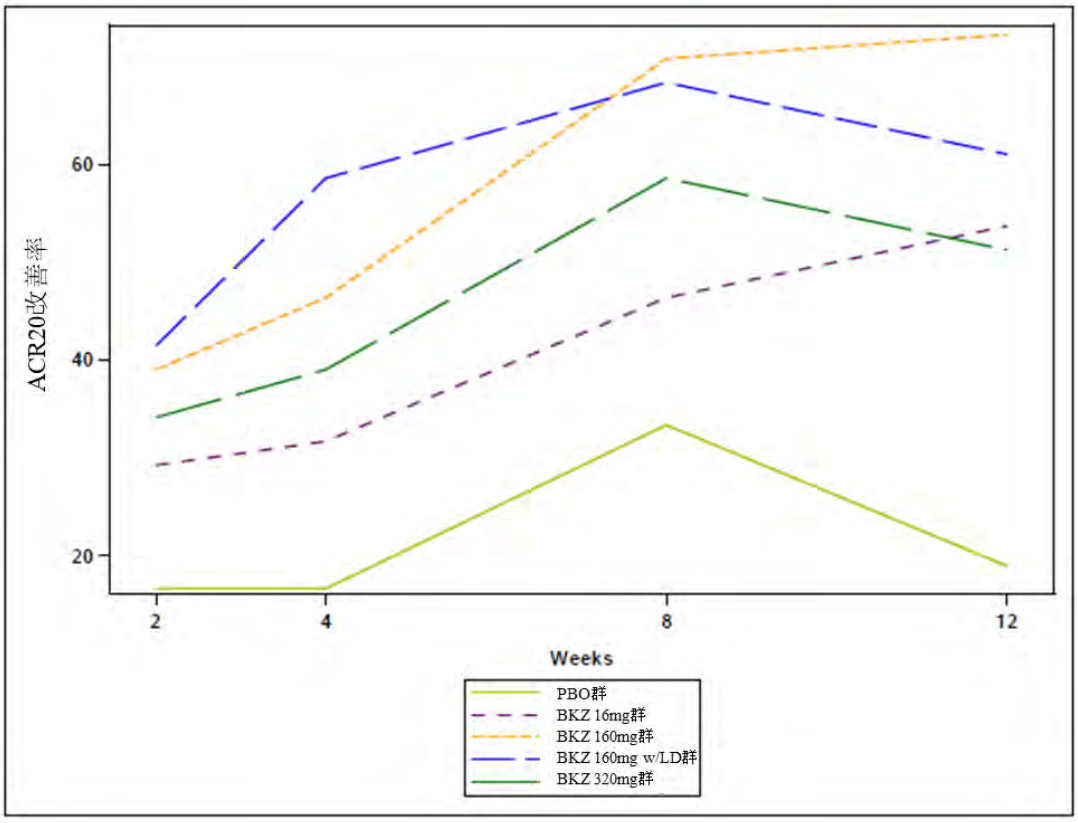
1.1.4.3.1　ACR 改善率の経時的推移

1.1.4.3.1.1　ACR20 改善率

ACR20 改善率の推移（FAS-NRI）を図 1.1-2 に示した。

二重盲検期間の ACR20 改善率は、BKZ 用量群で経時的に速やかかつ一貫して上昇した。Week 12（試験開始時に PBO 群に割り付けられた被験者が BKZ 投与に再割り付けされる時点）までのすべての来院時点で、PBO 群と比較して、いずれの BKZ 用量群でも高い改善率が認められた。Week 2 の ACR20 改善率は、PBO 群で 16.7%であったのに対し、BKZ 用量群では 29.3%～41.5%の範囲であった。BKZ 160mg w/LD 群及び BKZ 320mg 群では、ベースラインに同用量（320mg）を投与したにも関わらず、投与開始早期の Week 2 及び 4 の改善率に差が認められた（それぞれ Week 2 に 41.5%及び 34.1%、Week 4 に 58.5%及び 39.0%）。Week 12 の ACR20 改善率は、PBO 群で 19.0%であったのに対し、BKZ 用量群で 51.2%～73.2%の範囲であった。Week 12 の BKZ 用量群と PBO 群の ACR20 改善率の差は臨床的に意義のあるものであった（PA0008 CSR Table 5.6.2.1）。

図 1.1-2　ACR20 改善率の推移−FAS（NRI）

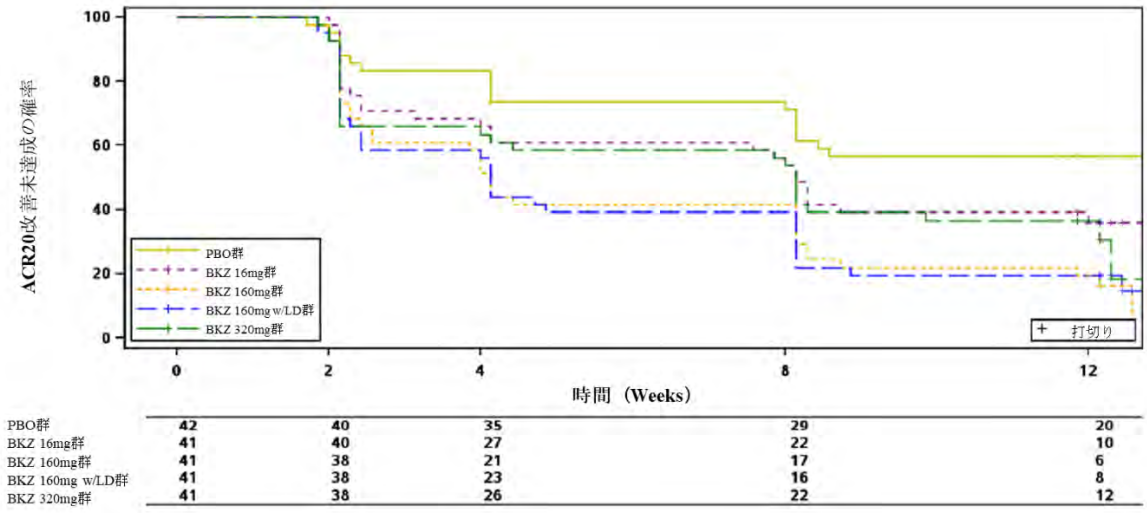


BKZ：ビメキズマブ、FAS：最大の解析対象集団、IMP：治験薬、LD：負荷用量、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ
Note: Study participants were allocated to the treatment group at Baseline.
Note: Study participants with missing data or who discontinued IMP were counted as nonresponders.
PA0008 CSR Figure 1.3

ACR20 改善に達するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線（FAS）を図 1.1-3 に示した。

二重盲検期間の ACR20 改善に達するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線で、PBO 群と比較して BKZ の 3 つの高用量群に臨床的に意義のある差が認められた（p≤0.004）。BKZ 用量群の ACR20 改善に達するまでの時間の中央値は 4.14～8.14 週であった。PBO 群では ACR20 改善を達成した被験者が少なかったため、ACR20 改善に達するまでの時間の中央値は算出不能であった（PA0008 CSR Table 5.6.2.7）。

図 1.1-3　ACR20 改善に達するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線−FAS



BKZ：ビメキズマブ、FAS：最大の解析対象集団、LD：負荷用量、PBO：プラセボ
Note: The number represents the number of study participants at risk at the respective time point.
PA0008 CSR Figure 1.4

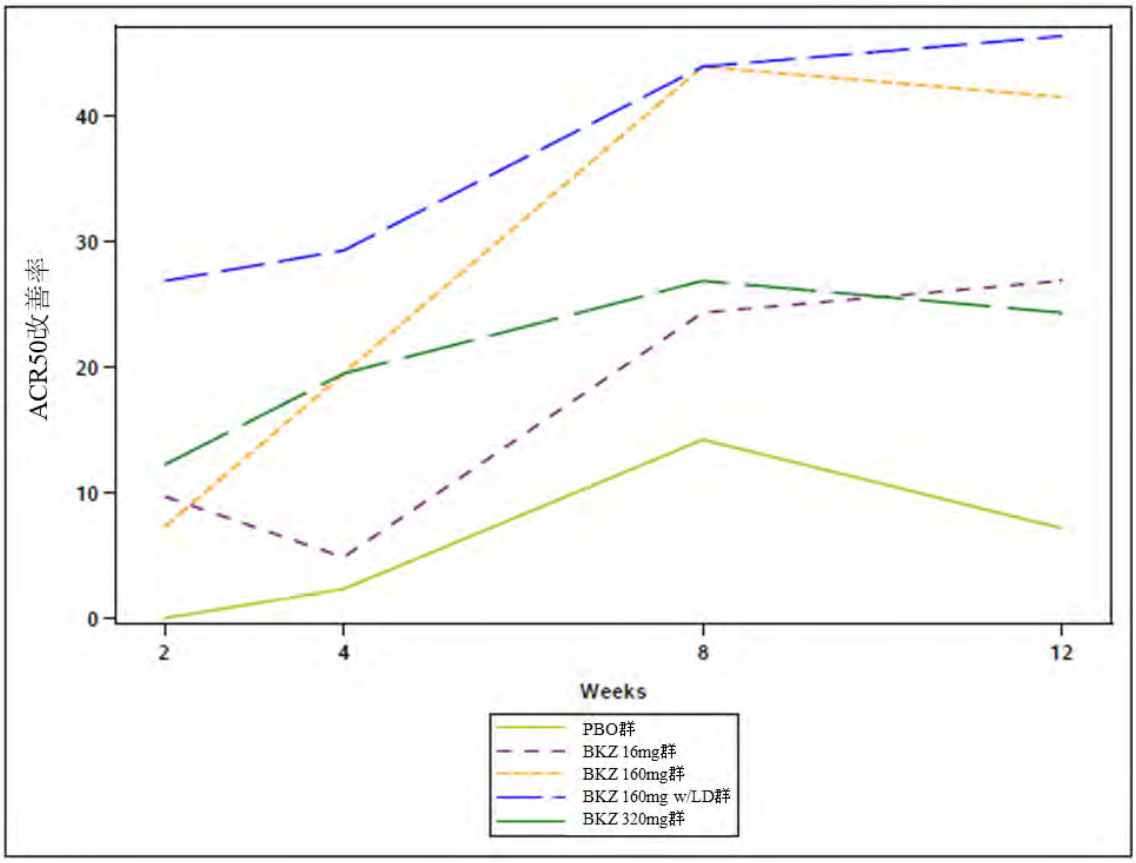
用量盲検期間の ACR20 改善率（DBS-NRI）は、Week 16 に BKZ の 3 つの高用量群（試験開始時に BKZ 160mg 群、BKZ 160mg w/LD 群又は BKZ 320mg 群に割り付けられた被験者）でほぼ最高値に達し（範囲：75.0%～81.1%）、Week 48（用量盲検期間の投与終了時）まで高い改善率が維持された（Week 48 の範囲：70.0%～75.6%）。試験開始時に PBO 群又は BKZ 16mg 群に割り付けられた被験者では、Week 12 に BKZ 160mg 又は BKZ 320mg 投与に再割り付けされた後、ACR20 改善率が速やかに BKZ の 3 つの高用量群に近い値まで上昇し（Week 16 の範囲：68.2%～75.0%）、Week 48 まで高い改善率が維持された（範囲：65.0%～89.5%）（PA0008 CSR Table 5.6.2.2）。

1.1.4.3.1.2　ACR50 改善率

ACR50 改善率の推移（FAS-NRI）を図 1.1-4 に示した。

二重盲検期間の ACR50 改善率は、BKZ 用量群で経時的に速やかかつ一貫して上昇した。Week 12 までのすべての来院時点で、PBO 群と比較して、いずれの BKZ 用量群でも高い改善率が認められた。Week 2 の ACR50 改善率は、PBO 群で 0%であったのに対し、BKZ 用量群では 7.3%～26.8%の範囲であった。BKZ 160mg 群及び BKZ 160mg w/LD 群では、投与開始早期の Week 2 及び 4 の改善率に差が認められ（それぞれ Week 2 に 7.3%及び 26.8%、Week 4 に 19.5%及び 29.3%）、BKZ 160mg w/LD 群で初回に高用量（320mg）を投与したことによる高い有効性の早期発現が示唆されたが、Week 8 の ACR50 改善率はいずれも 43.9%であった。また、BKZ 160mg w/LD 群及び BKZ 320mg 群では、ベースラインに同用量（320mg）を投与したにも関わらず、投与開始早期の Week 2 及び 4 の改善率に差が認められた（それぞれ Week 2 に 26.8%及び 12.2%、Week 4 に 29.3%及び 19.5%）。Week 12 の ACR50 改善率は、PBO 群で 7.1%であったのに対し、BKZ 用量群で 24.4%～46.3%の範囲であった。Week 12 の BKZ 用量群と PBO 群の ACR50 改善率の差は臨床的に意義のあるものであった（PA0008 CSR Table 5.6.1.1）。

図 1.1-4　ACR50 改善率の推移−FAS（NRI）

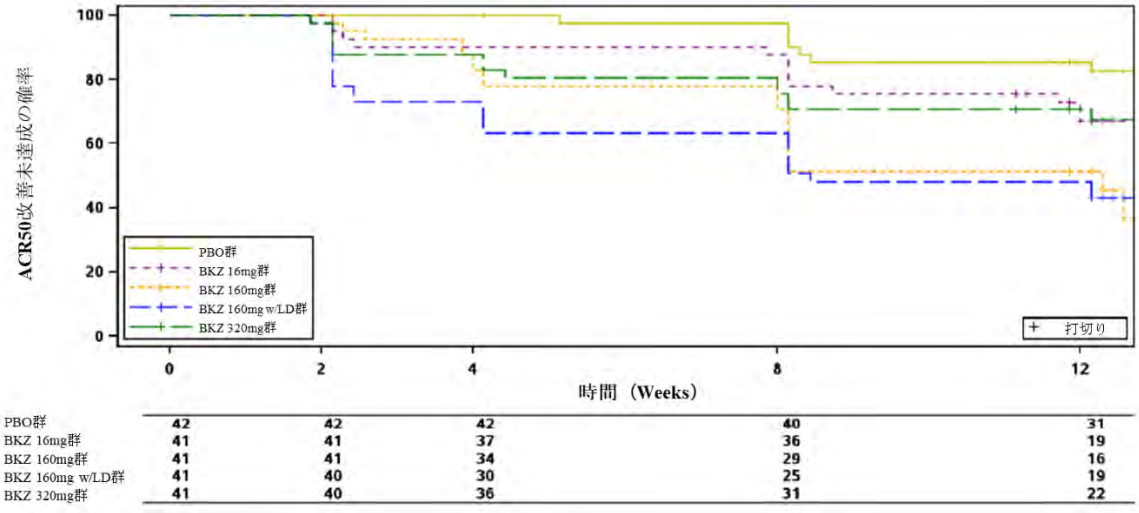


BKZ：ビメキズマブ、FAS：最大の解析対象集団、IMP：治験薬、LD：負荷用量、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ
Note: Study participants were allocated to the treatment group at Baseline.
Note: Study participants with missing data or who discontinued IMP were counted as nonresponders.
PA0008 CSR Figure 1.1

ACR50 改善に達するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線（FAS）を図 1.1-5 に示した。

二重盲検期間の ACR50 改善に達するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線で、PBO 群と比較して BKZ 160mg 群及び BKZ 160mg w/LD 群に臨床的に意義のある差が認められた（いずれも $p<0.001$）。ACR50 改善に達するまでの時間の中央値は BKZ 160mg w/LD 群で最も短く［8.43 週（95%信頼区間：4.14～算出不能）］、BKZ 16mg 群、BKZ 160mg 群及び BKZ 320mg 群で同程度であった［範囲：12.29（95%信頼区間：8.14～算出不能）～13.57（95%信頼区間：12.00～13.57）週］。PBO 群では ACR50 改善を達成した被験者が少なかったため、ACR50 改善に達するまでの時間の中央値は算出不能であった（PA0008 CSR Table 5.6.1.7）。

図 1.1-5　ACR50 改善に達するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線−FAS



BKZ：ビメキズマブ、FAS：最大の解析対象集団、LD：負荷用量、PBO：プラセボ
Note: The number represents the number of study participants at risk at the respective time point.
PA0008 CSR Figure 1.2

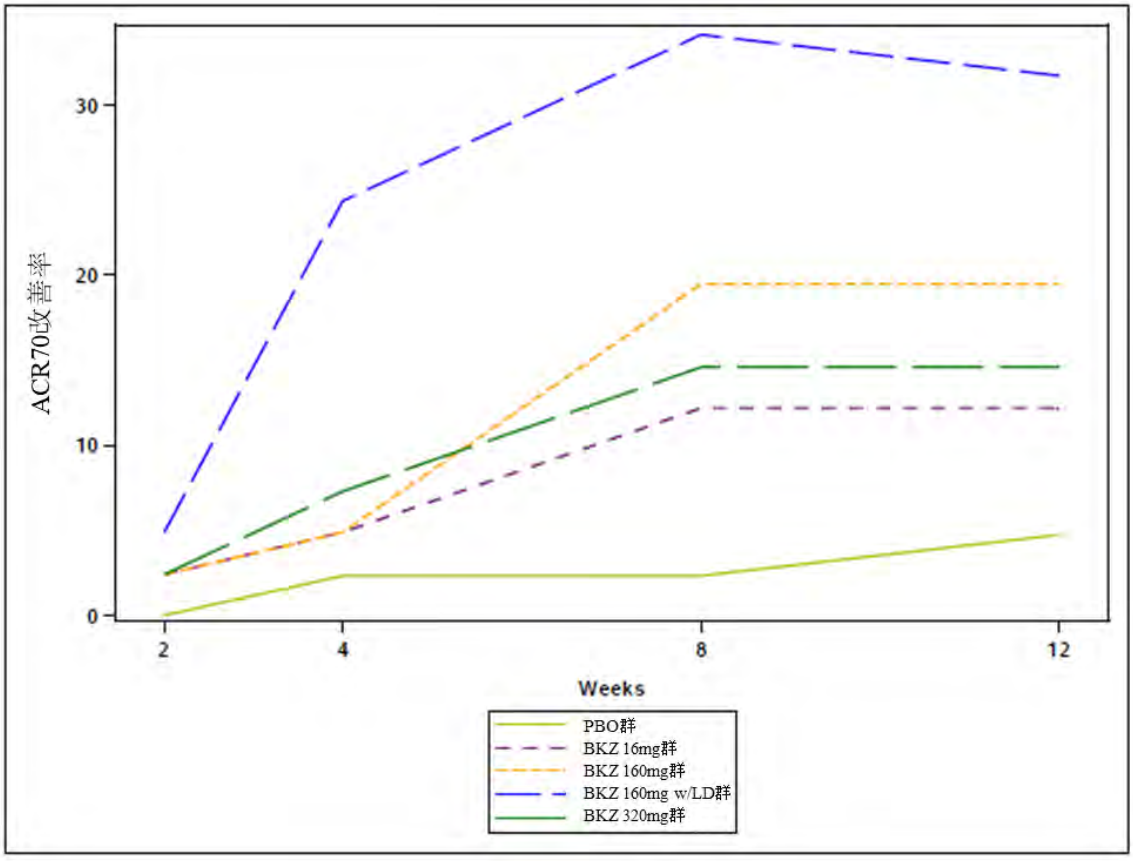
用量盲検期間の ACR50 改善率（DBS-NRI）は、Week 20 までに BKZ の 3 つの高用量群でほぼ最高値に達し（範囲：46.3%～60.0%）、Week 48 まで高い改善率が維持された（範囲：55.0%～63.4%）。試験開始時に PBO 群又は BKZ 16mg 群に割り付けられた被験者では、Week 12 に BKZ 160mg 又は BKZ 320mg 投与に再割り付けされた後、ACR50 改善率が速やか［4 週間以内（すなわち Week 16）］に BKZ の 3 つの高用量群に近い値まで上昇し、Week 48 まで高い改善率が維持された（範囲：40.0%～84.2%）（PA0008 CSR Table 5.6.1.2）。

1.1.4.3.1.3　ACR70 改善率

ACR70 改善率の推移（FAS-NRI）を図 1.1-6 に示した。

二重盲検期間の ACR70 改善率は、BKZ 用量群で経時的におおむね上昇した。Week 12 までのすべての来院時点で、PBO 群と比較して、いずれの BKZ 用量群でも高い改善率が認められた。ACR70 改善達成の閾値はより厳しいため、Week 2 に ACR70 改善を達成した被験者は少なかった（いずれの投与群も達成した被験者の割合は 5%未満）。Week 4 の ACR70 改善率は、PBO 群で 2.4%であったのに対し、BKZ 用量群では 4.9%～24.4%の範囲であった。ACR50 改善率と同様に、BKZ 160mg 群及び BKZ 160mg w/LD 群では、投与開始早期の Week 4 の改善率に差が認められ（それぞれ 4.9%及び 24.4%）、その差は Week 12 まで継続し（それぞれ 19.5%及び 31.7%）、BKZ 160mg w/LD 群で初回に高用量（320mg）を投与したことによる高い有効性の早期発現が示唆されたが、Week 16 の ACR70 改善率は同程度であった（それぞれ 34.1%及び 36.6%）。また、BKZ 160mg w/LD 群及び BKZ 320mg 群では、ベースラインに同用量（320mg）を投与したにも関わらず、投与開始早期の Week 4 の改善率に差が認められた（それぞれ 24.4%及び 7.3%）。BKZ 320mg 群では、Week 12 までの ACR70 改善率に緩やかな上昇が認められ、それは BKZ 16mg 群の改善率と同程度であった。Week 12 の ACR70 改善率は、PBO 群で 4.8%であったのに対し、BKZ 用量群で 12.2%～31.7%の範囲であった（PA0008 CSR Table 5.6.3.1）。

図 1.1-6　ACR70 改善率の推移−FAS（NRI）



BKZ：ビメキズマブ、FAS：最大の解析対象集団、IMP：治験薬、LD：負荷用量、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ
Note: Study participants were allocated to the treatment group at Baseline.
Note: Study participants with missing data or who discontinued IMP were counted as nonresponders.
PA0008 CSR Figure 1.5

用量盲検期間の ACR70 改善率（DBS-NRI）は、Week 24 までに BKZ の 3 つの高用量群でほぼ最高値に達し（範囲：26.8%～40.5%）、Week 48 まで維持された（範囲：39.0%～45.9%）。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は、Week 12 に BKZ 160mg 又は BKZ 320mg 投与に再割り付けされた後、ACR70 改善率が速やか［4 週間以内（すなわち Week 16）］に BKZ の 3 つの高用量群に近い値まで上昇し、Week 48 までおおむね維持された（範囲：27.3%～52.6%）（PA0008 CSR Table 5.6.3.2）。

1.1.4.3.2　PASI 改善率の経時的推移

1.1.4.3.2.1　PASI75 改善率

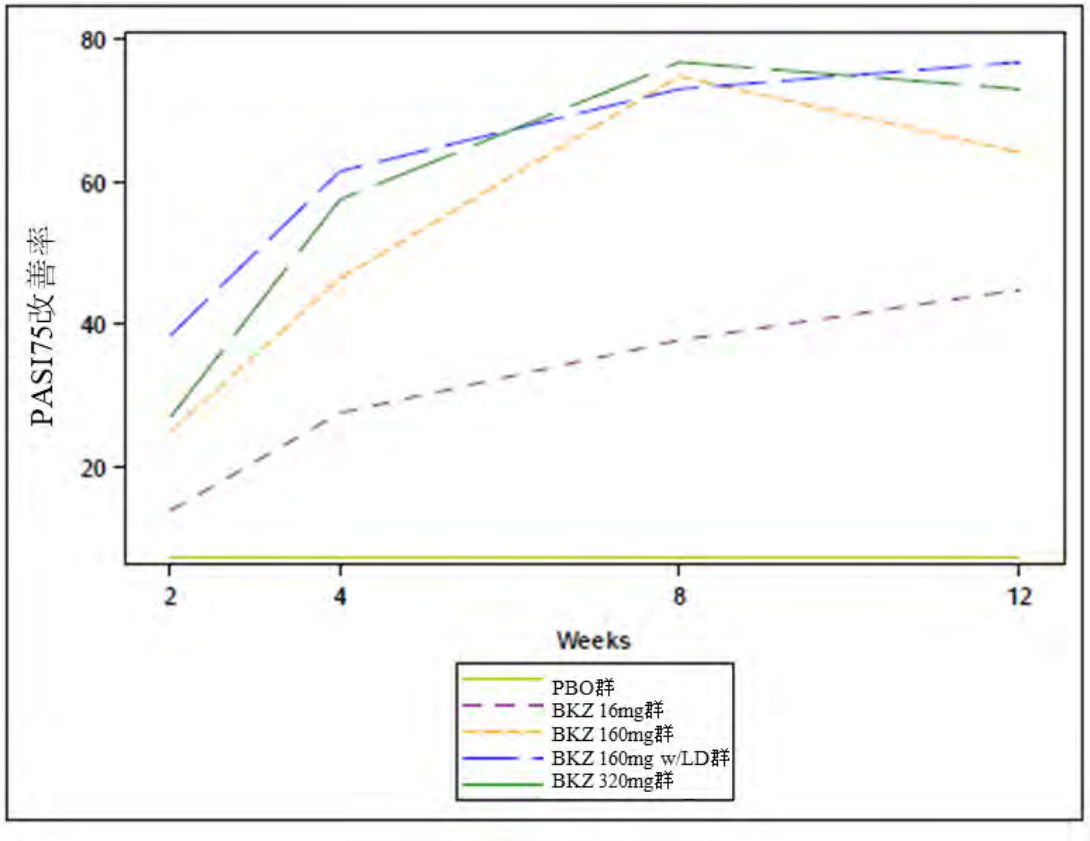
PASI75 改善率の推移（FAS-NRI）を図 1.1-7 に示した。

各解析対象集団のベースラインに病変 BSA が 3%以上の部分集団を対象に解析した。

二重盲検期間の PASI75 改善率は、BKZ 用量群で経時的に速やかかつ一貫して上昇した。Week 12 までのすべての来院時点で、PBO 群と比較して、いずれの BKZ 用量群でも高い改善率が認められた。Week 2 の PASI75 改善率は、PBO 群で 7.1%であったのに対し、BKZ 用量群では 13.8%～38.5%の範囲であった。BKZ 160mg 群及び BKZ 160mg w/LD 群では、投与開始早期の Week 2 及び

4 の改善率に差が認められ（それぞれ Week 2 に 25.0%及び 38.5%、Week 4 に 46.4%及び 61.5%）、BKZ 160mg w/LD 群で初回に高用量（320mg）を投与したことによる早期での有効性の発現が示唆されたが、Week 8 の PASI75 改善率はそれぞれ 75.0%及び 73.1%で同程度であった。Week 12 の PASI75 改善率は、PBO 群で 7.1%であったのに対し、BKZ 用量群で 44.8%～76.9%の範囲であった。Week 12 の BKZ 用量群と PBO 群の PASI75 改善率の差は臨床的に意義のあるものであった（PA0008 CSR Table 5.6.4.1）。

図 1.1-7　PASI75 改善率の推移–FAS*（NRI）



BKZ：ビメキズマブ、FAS：最大の解析対象集団、IMP：治験薬、LD：負荷用量、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ
Note: * indicates that a subset from the FAS was used. The subset contained study participants with psoriasis involving at least 3% of body surface area at Visit 2 (Day 1, Baseline).
Note: Study participants were allocated to the treatment group at Baseline.
Note: Study participants with missing data or who discontinued IMP were counted as nonresponders.
PA0008 CSR Figure 1.6

用量盲検期間の PASI75 改善率（DBS-NRI）は、Week 8 までに BKZ の 3 つの高用量群でほぼ最高値に達し（範囲：74.1%～78.3%）、Week 48 まで高い改善率が維持された（範囲：77.8%～91.3%）。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は、Week 12 に BKZ 160mg 又は BKZ 320mg 投与に再割り付けされた後、PASI75 改善率が Week 24 までに BKZ の 3 つの高用量群に近い値まで上昇し（範囲：85.7%～93.3%）、Week 48 まで高い改善率が維持された（範囲：80.0%～100%）（PA0008 CSR Table 5.6.4.2）。

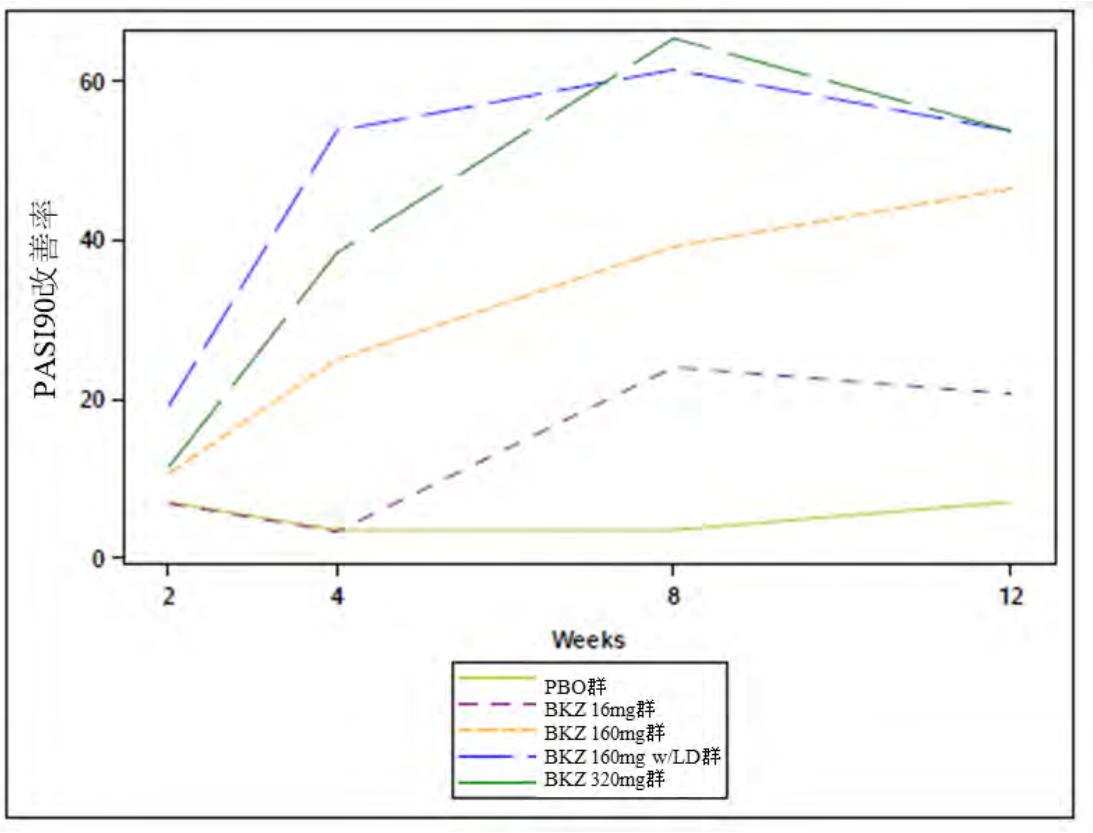
1.1.4.3.2.2　PASI90 改善率

PASI90 改善率の推移（FAS-NRI）を図 1.1-8 に示した。

各解析対象集団のベースラインに病変 BSA が 3%以上の部分集団を対象に解析をした。

二重盲検期間の PASI90 改善率は、BKZ 用量群で経時的におおむね上昇した。BKZ の 3 つの高用量群では Week 12 までのすべての来院時点で、PBO 群と比較して高い改善率が認められ、BKZ 16mg 群では Week 8 から PBO 群との差が認められた。BKZ 160mg 群及び BKZ 160mg w/LD 群では、投与開始早期の Week 2、4 及び 8 の改善率に差が認められ（それぞれ Week 2 に 10.7%及び 19.2%、Week 4 に 25.0%及び 53.8%、Week 8 に 39.3%及び 61.5%）、BKZ 160mg w/LD 群で初回に高用量（320mg）を投与したことによる高い有効性の早期発現が示唆されたが、Week 12 の PASI90 改善率はそれぞれ 46.4%及び 53.8%で同程度であった。また、BKZ 160mg w/LD 群及び BKZ 320mg 群では、ベースラインに同用量（320mg）を投与したにも関わらず、投与開始早期の Week 2 及び 4 の改善率に差が認められた（それぞれ Week 2 に 19.2%及び 11.5%、Week 4 に 53.8%及び 38.5%）。Week 12 の PASI90 改善率は、PBO 群で 7.1%であったのに対し、BKZ 用量群で 20.7%～53.8%の範囲であった。Week 12 の BKZ 用量群と PBO 群の PASI90 改善率の差は臨床的に意義のあるものであった（PA0008 CSR Table 5.6.5.1）。

図 1.1-8　PASI90 改善率の推移–FAS*（NRI）



BKZ：ビメキズマブ、FAS：最大の解析対象集団、IMP：治験薬、LD：負荷用量、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ
Note: * indicates that a subset from the FAS was used. The subset contained study participants with psoriasis involving at least 3% of body surface area at Visit 2 (Day 1, Baseline).
Note: Study participants were allocated to the treatment group at Baseline.
Note: Study participants with missing data or who discontinued IMP were counted as nonresponders.
PA0008 CSR Figure 1.7

用量盲検期間の PASI90 改善率（DBS-NRI）は、Week 24 までに BKZ の 3 つの高用量群でほぼ最高値に達し（範囲：66.7%～78.3%）、Week 48 まで高い改善率が維持された（範囲：69.6%～84.6%）。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は、Week 12 に BKZ 160mg 又は BKZ 320mg 投与に再割り付けされた後、PASI90 改善率が Week 24 までに BKZ の 3 つの高用量群に近い値まで上昇し（範囲：45.5%～78.6%）、Week 48 まで更に上昇又は高い改善率が維持された（範囲：71.4%～100%）（PA0008 CSR Table 5.6.5.2）。

1.1.4.3.2.3 PASI100 改善率

各解析対象集団のベースラインに病変 BSA が 3%以上の部分集団を対象に解析をした。

二重盲検期間の PASI100 改善率（FAS-NRI）は、BKZ 用量群で経時的におおむね上昇した。BKZ の 3 つの高用量群では Week 4 から PBO 群と比較して高い改善率が認められ、Week 12 まで上昇し続けた。BKZ 16mg 群では Week 8 から PBO 群との差が認められた。Week 12 の PASI100 改善率は、PBO 群で 7.1%であったのに対し、BKZ 用量群で 17.2%～50.0%の範囲であった。Week 12 の BKZ の 3 つの高用量群と PBO 群の PASI100 改善率の差は臨床的に意義のあるものであった（PA0008 CSR Table 5.6.6.1）。

用量盲検期間の PASI100 改善率（DBS-NRI）は、Week 24 までに BKZ の 3 つの高用量群でほぼ最高値に達し（範囲：57.7%～73.9%）、Week 48 まで高い改善率が維持された（範囲：60.9%～73.1%）。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は、Week 12 に BKZ 160mg 又は BKZ 320mg 投与に再割り付けされた後、PASI100 改善率が Week 24 までに BKZ の 3 つの高用量群に近い値まで上昇し（範囲：36.4%～71.4%）、Week 48 まで更に上昇又は高い改善率が維持された（範囲：53.3%～80.0%）（PA0008 CSR Table 5.6.6.2）。

1.1.4.3.3 ACR50 及び PASI90 の複合改善率

各解析対象集団のベースラインに病変 BSA が 3%以上の部分集団を対象に解析をした。

二重盲検期間の ACR50 及び PASI90 の複合改善率（FAS-NRI）は、BKZ 用量群で経時的におおむね上昇した。いずれの BKZ 用量群でも、Week 4 から PBO 群と比較して高い改善率が認められ、Week 12 までのすべての来院時点で高い改善率が認められた。Week 4 の ACR50 及び PASI90 の複合改善率は、PBO 群で 0%であったのに対し、BKZ 用量群では 3.4%～23.1%の範囲であった。BKZ 160mg 群及び BKZ 160mg w/LD 群では、投与開始早期の Week 2、4 及び 8 の改善率に差が認められ（それぞれ Week 2 に 0%及び 11.5%、Week 4 に 3.6%及び 23.1%、Week 8 に 17.9%及び 46.2%）、BKZ 160mg w/LD 群で初回に高用量（320mg）を投与したことによる高い有効性の早期発現が示唆されたが、Week 12 の改善率はそれぞれ 28.6%及び 38.5%で同程度であった。また、BKZ 160mg w/LD 群及び BKZ 320mg 群では、ベースラインに同用量（320mg）を投与したにも関わらず、投与開始早期の Week 2、4 及び 8 の改善率に差が認められたが（それぞれ Week 2 に 11.5%及び 0%、Week 4 に 23.1%及び 7.7%、Week 8 に 46.2%及び 23.1%）、Week 24 の改善率はそれぞれ 50.0%及び 46.2%で同程度であった。Week 12 の ACR50 及び PASI90 の複合改善率は、PBO 群で 3.6%であったのに対し、BKZ 用量群で 7.7%～38.5%の範囲であった。Week 12 の BKZ 用量群と PBO 群の ACR50 及び PASI90 の複合改善率の差は BKZ 160mg 群（28.6%）及び BKZ 160mg w/LD 群（38.5%）で臨床的に意義のあるものであった（PA0008 CSR Table 5.6.7.1）。

用量盲検期間の ACR50 及び PASI90 の複合改善率（DBS-NRI）は、Week 24 までに BKZ の 3 つの高用量群でほぼ最高値に達し（範囲：46.2%～56.5%）、Week 48 まで維持された（範囲：47.8%～57.7%）。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は、Week 12 に BKZ 160mg 又は BKZ 320mg 投与に再割り付けされた後、改善率が Week 24 までに BKZ の 3 つの高用量群に近い値まで上昇し（範囲：9.1%～50.0%）、Week 48 まで上昇又は維持された（範囲：35.7%～66.7%）（PA0008 CSR Table 5.6.7.2）。

1.1.4.3.4　MDA

二重盲検期間の MDA を達成した被験者の割合（FAS）は、PBO 群と比較して BKZ 160mg w/LD 群で最も大きく、次いで BKZ 160mg 群で大きかったが、Week 12 での割合は BKZ 160mg 群で 46.3%、BKZ 160mg w/LD 群で 41.5%と同程度であった（PBO 群 14.3%）（PA0008 CSR Table 5.6.8.1）。

用量盲検期間の MDA を達成した被験者の割合（DBS）は、Week 24 までに BKZ の 3 つの高用量群でほぼ最高値に達し（範囲：36.6%～59.5%）、Week 48 まで維持された（範囲：46.3%～60.0%）。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は、Week 12 に BKZ 160mg 又は BKZ 320mg 投与に再割り付けされた後、MDA を達成した被験者の割合が Week 24 までに BKZ の 3 つの高用量群に近い値まで上昇し（範囲：30.0%～63.2%）、Week 48 まで更に上昇又は維持された（範囲：40.0%～78.9%）（PA0008 CSR Table 5.6.8.2）。

補正 MDA を達成した被験者の割合（FAS 及び DBS）でも、試験期間を通じて同様の傾向が認められた（PA0008 CSR Table 5.6.9.1 及び Table 5.6.9.2）。

1.1.4.3.5　DAS28（CRP）

ベースラインの DAS28（CRP）スコアの平均値（FAS-MI）は、いずれの投与群も同程度であった。二重盲検期間の Week 12 までのすべての来院時点で、すべての投与群に DAS28（CRP）スコアの平均値のベースラインからの減少（すなわち改善）がおおむね認められた。Week 2 から PBO 群と比較して BKZ 用量群で大きな減少が認められ、その減少は Week 12 まで継続した。Week 12 の DAS28（CRP）スコアのベースラインからの平均変化量（標準偏差）は、BKZ 16mg 群［−1.19（1.28）］と比較して、BKZ の 3 つの高用量群で減少が大きく［範囲：−1.68（1.23）～−1.89（1.16）］、BKZ 用量群と PBO 群［−0.40（0.99）］のベースラインからの平均変化量の差は、臨床的に意義のあるものであった（PA0008 CSR Table 5.6.10.1）。

用量盲検期間の DAS28（CRP）スコアのベースラインからの減少［ベースラインからの平均変化量（標準偏差）（DBS-MI）］は、Week 20 までに BKZ の 3 つの高用量群でほぼ最高値に達し［範囲：−2.07（1.20）～−2.24（0.90）］、Week 48 まで維持された［範囲：−2.02（1.28）～−2.26（1.27）］。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は、Week 12 に BKZ 160mg 又は BKZ 320mg 投与に再割り付けされた後、DAS28（CRP）スコアが速やか［4 週間以内（すなわち Week 16）］に減少し、ベースラインからの変化量が BKZ の 3 つの高用量群に近い値になり、Week 48 まで更に改善又は維持された［Week 48 の範囲：−1.92（1.54）～−2.93（1.13）］（PA0008 CSR Table 5.6.10.2）。

1.1.4.3.6 ACR コンポーネントの経時的変化

ACR コンポーネントは腫脹関節数、圧痛関節数、HAQ-DI、PtAAP、PhGADA、PGADA 及び hs-CRP の 7 項目で構成される。BKZ の 3 つの高用量群では、最初の測定時点（項目によって Week 1 又は 2）から Week 12 まで、PBO 群と比較して個々の ACR コンポーネントのベースラインからの大きな改善が一貫して認められ、Week 48 まで改善又は維持された。試験開始時に PBO 群又は BKZ 16mg 群に割り付けられた被験者では、Week 12 に BKZ 160mg 又は BKZ 320mg 投与に再割り付けされた後、ACR コンポーネントのベースラインからの改善が認められ、Week 48 までに改善は BKZ の 3 つの高用量群と同程度となった（PA0008 CSR Section 8.3.6）。

1.1.4.3.7 BASDAI

ベースラインの BASDAI スコアの平均値（FAS-MI）は、いずれの投与群も同程度であった。二重盲検期間の Week 12 までのすべての来院時点で、すべての投与群に BASDAI スコアの平均値のベースラインからの減少（すなわち改善）がおおむね認められた。BASDAI スコアのベースラインからの減少［平均変化量（標準偏差）］は、Week 1 までに PBO 群と比較して BKZ 用量群で大きく［BKZ 用量群の範囲：−0.79（1.55）～−1.34（1.61）、PBO 群：−0.44（1.42）］、減少は Week 12 まで継続した［BKZ 用量群の範囲：−1.28（1.92）～−2.47（2.22）、PBO 群：−0.26（2.04）］（PA0008 CSR Table 5.6.19.1）。

用量盲検期間の BASDAI スコアのベースラインからの減少［ベースラインからの平均変化量（標準偏差）（DBS-MI）］は、Week 16 までに BKZ の 3 つの高用量群でほぼ最高値に達し［範囲：−2.01（2.17）～−2.78（2.32）］、Week 48 まで維持された［範囲：−2.30（2.43）～−2.84（2.28）］。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は、Week 12 に BKZ 160mg 又は BKZ 320mg 投与に再割り付けされた後、BASDAI スコアが速やかに減少し、ベースラインからの変化量が BKZ の 3 つの高用量群に近い値になり［Week 16 の範囲：−1.37（2.29）～−2.41（1.98）］、Week 48 まで更に改善又は維持された［範囲：−1.81（2.00）～−3.22（2.09）］（PA0008 CSR Table 5.6.19.2）。

1.1.4.3.8 mNAPSI

各解析対象集団のベースラインに爪病変を有していた部分集団（mNAPSI>0）を対象に解析した。

ベースラインの mNAPSI スコアの平均値（FAS-MI）は、いずれの投与群も同程度であった。二重盲検期間の Week 12 までに、すべての投与群で mNAPSI スコアの平均値（標準偏差）のベースラインからの減少（すなわち改善）が認められた［BKZ 用量群の範囲：−1.3（1.0）～−2.2（1.9）、PBO 群：−1.4（1.3）］（PA0008 CSR Table 5.6.20.1）。

用量盲検期間の mNAPSI スコアのベースラインからの減少［ベースラインからの平均変化量（標準偏差）（DBS-MI）］は、Week 24 までに BKZ の 3 つの高用量群でほぼ最高値に達し［範囲：−1.4（1.2）～−2.6（2.1）］、Week 48 まで維持された［範囲：−1.6（1.1）～−2.7（1.9）］。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は、Week 12 に BKZ 160mg 又は BKZ 320mg 投与に再割り付けされた後、mNAPSI スコアのベースラインからの減少は、Week 24 に BKZ の 3 つの高用量群に近い値になり［範囲：−1.2（1.2）～−2.9（2.0）］、Week 48 まで維持された［範囲：−1.6（0.9）～−3.2（2.0）］（PA0008 CSR Table 5.6.20.2）。

1.1.4.3.9 MASES

各解析対象集団のベースラインに付着部炎を有していた部分集団（MASES>0）を対象に解析した。

ベースラインの MASES スコアの平均値（FAS-MI）は、いずれの投与群も同程度であった。二重盲検期間の Week 12 までに、すべての投与群で MASES スコアの平均値（標準偏差）のベースラインからの減少（すなわち改善）が認められた［BKZ 用量群の範囲：−1.0（3.8）～−3.1（2.8）、PBO 群−0.4（3.5）］（PA0008 CSR Table 5.6.21.1）。

用量盲検期間の MASES スコアのベースラインからの減少［ベースラインからの平均変化量（標準偏差）（DBS-MI）］は、Week 12 までに BKZ の 3 つの高用量群でほぼ最高値に達し［範囲：−1.0（3.8）～−3.3（2.8）］、Week 48 までおおむね維持された［範囲：−2.4（2.2）～−3.5（3.0）］。解析対象となった被験者数は各投与群で 20～23 例と少なく、結果には若干ばらつきが認められた。試験開始時に PBO 群又は BKZ 16mg 群に割り付けられた被験者では、Week 12 に BKZ 160mg 又は BKZ 320mg 投与に再割り付けされた後、MASES スコアのベースラインからの減少は、Week 16 までに（PBO-BKZ 160mg 群では Week 24）BKZ の 3 つの高用量群に近い値になり、Week 48 までおおむね維持された［範囲：−0.4（5.4）～−4.5（3.7）］。また、解析対象となった被験者数は各投与群で 9～10 例と少なく、結果には若干ばらつきが認められた（PA0008 CSR Table 5.6.21.2）。

1.1.4.3.10 LDI

各解析対象集団のベースラインに指趾炎を有していた部分集団（LDI>0）を対象に解析した。

各投与群のベースラインの LDI スコアの平均値（標準偏差）（FAS-MI）の範囲は 38.32（38.38）～65.09（98.32）であり、中央値の範囲は 16.67～33.33 であった。二重盲検期間の Week 8 までに BKZ 16mg 群、BKZ 160mg w/LD 群及び BKZ 320mg 群で、LDI スコアの平均値のベースラインからの減少（すなわち改善）が認められ［範囲：−30.20（31.25）～−46.95（46.68）］、Week 12 にその減少は PBO 群と比較して大きかった［BKZ 用量群の範囲：−27.67（31.59）～−58.54（62.63）、PBO 群：−20.86（59.88）］。これらの BKZ 用量群の LDI スコアの中央値の減少は Week 8 及び 12 で同程度であり（Week 8 の範囲：−16.67～−28.24、Week 12 の範囲：−16.18～−29.17）、PBO 群（Week 8 に−12.50、Week 12 に−10.00）と比較して大きかった。BKZ 160mg 群では、Week 12 の LDI スコアの平均値のベースラインからの減少は−9.18（129.80）であった。LDI スコアの中央値のベースラインからの減少は Week 4 に−20.00、Week 8 に−22.41 及び Week 12 に−23.73 であり全体的な改善が示された。この減少は Week 24 に−26.98 及び Week 48 に−26.15 となり、Week 48 までおおむね維持された。一部の投与群（特に BKZ 160mg 群）では、被験者数が少なく、特定の評価時点でばらつきが大きかった（PA0008 CSR Table 5.6.22.1）。

用量盲検期間の LDI スコアのベースラインからの減少［ベースラインからの平均変化量（標準偏差）（DBS-MI）］は、3 つの BKZ 高用量群のうち BKZ 160mg w/LD 群及び BKZ 320mg 群で Week 24 までにほぼ最高値に達し［それぞれ−63.33（59.38）及び−38.32（38.38）］、Week 48 までおおむね維持された［それぞれ−59.36（54.28）及び−37.49（39.00）］。BKZ 160mg 群では、ベースラインからの平均変化量は Week 36［−42.08（50.98）］に最も大きくなった。解析対象となった被験者数が少なかったため、結果には若干ばらつきが認められた。試験開始時に PBO 群又は BKZ 16mg 群に割り付けられた被験者では、Week 12 に BKZ 160mg 又は BKZ 320mg 投与に再割り付けされた後、LDI スコアのベースラインからの減少は、速やかに BKZ の 3 つの高用量群に近い値に

なり［Week 16 の範囲：−42.88（27.97）～−79.48（90.86）］、Week 48 までおおむね維持された［範囲：−42.88（27.97）～−76.27（91.77）］。また、解析対象となった被験者数は各投与群で 4～7 例と少なく、結果には若干ばらつきが認められた（PA0008 CSR Table 5.6.22.2）。

1.1.4.3.11 患者報告アウトカム

1.1.4.3.11.1 PsAID-9

ベースラインに PsAID が 3 以下の被験者の割合（FAS-MI）は、いずれの投与群も同程度であった（範囲：14.6%～29.3%）。二重盲検期間の PsAID が 3 以下の被験者の割合は、すべての投与群で Week 4 までに増加し（BKZ 用量群の範囲：46.3%～70.7%、PBO 群 31.0%）、その割合は Week 12 までのすべての来院時点で BKZ 用量群で PBO 群よりも大きかった（PA0008 CSR Table 5.6.24.1）。

用量盲検期間の PsAID が 3 以下の被験者の割合（DBS-MI）は、Week 16 までに BKZ の 3 つの高用量群でほぼ最高値に達し（範囲：61.0%～77.5%）、Week 48 まで維持された（範囲：67.5%～81.1%）。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は、Week 12 に BKZ 160mg 又は BKZ 320mg 投与に再割り付けされた後、PsAID が 3 以下の被験者の割合が速やかに BKZ の 3 つの高用量群に近い値まで増加し（Week 16 の範囲：45.0%～65.0%）、Week 48 まで更に増加又は維持された（範囲：60.0%～81.8%）。BKZ の 3 つの高用量群では、試験開始時に BKZ 160mg w/LD 群に割り付けられた被験者で最も早く改善が認められ（Week 4 に 67.6%）、Week 48 では PsAID が 3 以下の被験者の割合が最も高かった（81.1%）（PA0008 CSR Table 5.6.24.2）。

1.1.4.3.11.2 PsAQoL

ベースラインの PsAQoL スコアの平均値（FAS-MI）は、いずれの投与群も同程度であった。二重盲検期間の Week 12 までに、BKZ の 3 つの高用量群で PsAQoL スコアの平均値（標準偏差）のベースラインからの減少（すなわち改善）が認められた［範囲：−1.4（3.3）～−2.3（4.2）］。一方で BKZ 16mg 群［−0.2（4.1）］及び PBO 群［−0.1（3.6）］の減少は小さかった（PA0008 CSR Table 5.6.25.1）。

用量盲検期間の PsAQoL スコアのベースラインからの減少［ベースラインからの平均変化量（標準偏差）（DBS-MI）］は、Week 12 までに BKZ の 3 つの高用量群でほぼ最高値に達し［範囲：−1.7（3.2）～−2.3（4.2）］、Week 48 まで維持された［範囲：−1.8（4.0）～−3.5（4.2）］。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は、Week 12 に BKZ 160mg 又は BKZ 320mg 投与に再割り付けされた後、Week 16 までに PsAQoL スコアのベースラインからの減少が認められ、Week 24 までにベースラインからの平均変化量が BKZ の 3 つの高用量群に近い値になり［範囲：−0.9（2.8）～−2.7（4.6）］、Week 48 まで維持された［範囲：−0.9（2.6）～−3.0（4.8）］。試験開始時に BKZ 160mg w/LD 群又は BKZ 320mg 群に割り付けられた被験者で、Week 48 の PsAQoL スコアのベースラインからの減少が最も大きかった［それぞれ−3.5（4.2）及び−3.4（5.2）］（PA0008 CSR Table 5.6.25.2）。

1.1.4.3.11.3 SF-36

ベースラインの SF-36 の PCS スコア及び MCS スコアの平均値（FAS-MI）は、いずれの投与群も同程度であった。二重盲検期間に、いずれの投与群でも MCS スコアの平均値にベースラインからの意味のある変化は認められなかった。Week 12 までに、PCS スコアの平均値（標準偏差）のベースラインからの上昇（すなわち改善）が BKZ 用量群で認められた［範囲：5.72（7.83）～7.63（8.93）］。一方で PBO 群［2.71（8.36）］の変化は小さかった（PA0008 CSR Table 5.6.26.1、Table 5.6.27.1）。

用量盲検期間の PCS スコアのベースラインからの平均変化量（DBS-MI）は、Week 16 までに BKZ の 3 つの高用量群でほぼ最高値に達し［範囲：7.19（8.11）～8.43（8.80）］、Week 48 まで維持された［範囲：8.44（8.91）～9.73（9.23）］。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は、Week 12 に BKZ 160mg 又は BKZ 320mg 投与に再割り付けされた後、PCS スコアのベースラインからの平均変化量が速やかに BKZ の 3 つの高用量群に近い値になり［Week 16 の範囲：4.39（7.42）～8.58（6.88）］、Week 48 まで更に改善又は維持された［範囲：5.90（8.51）～12.33（8.45）］。いずれの投与群でも、ベースラインの MCS スコアの平均値が Week 48 まで維持された（PA0008 CSR Table 5.6.26.2、Table 5.6.27.2）。

1.1.4.3.11.4 HADS

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（FAS-MI）は高く、いずれの投与群も同程度であった（範囲：87.8%～97.6%）。二重盲検期間の 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%）（PA0008 CSR Table 5.6.30.1）。

用量盲検期間の HADS-A 及び HADS-D スコアが 8 未満の被験者の割合（DBS-MI）は BKZ の 3 つの高用量群で高く、Week 48 まで維持された（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 まで高い値で維持された（範囲：85.0%～95.0%）（PA0008 CSR Table 5.6.30.2）。

1.1.4.4 部分集団解析

1.1.4.4.1 部分集団の ACR 改善率

部分集団別の Week 12 の ACR50 改善率（FAS-NRI）を表 1.1-10 に示した。

年齢別、性別、地理的地域別、BASDAI スコア別、抗 BKZ 抗体の発現状況別、病変 BSA の割合別、hs-CRP 値別、乾癬性関節炎の罹病期間別及び体重別の部分集団に一貫した差は認められず、Week 12 の ACR50 改善率は、PBO 群と比較しておおむね BKZ 用量群で高かった。

特筆すべきこととして、TNF 阻害薬の使用経験のない部分集団では、最も高い ACR50 改善率が認められたのは BKZ 160mg w/LD 群で 52.9%であった。TNF 阻害薬の使用経験のある部分集団では、最も高い ACR50 改善率が認められたのは BKZ 160mg 群で 37.5%であったが、TNF 阻害薬の使用経験がある被験者は各投与群 10 例未満と数が少なく、治療効果に関して結論を導くのは困難であった。

表 1.1-10　部分集団別の Week 12 の ACR50 改善率−FAS（NRI）

	PBO 群	BKZ 16mg 群	BKZ 160mg 群	BKZ 160mg w/LD 群	BKZ 320mg 群
年齢					
45 歳未満、N	16	18	13	16	15
n (%)	0	5 (27.8)	7 (53.8)	7 (43.8)	6 (40.0)
45 以上 65 歳未満、N	22	17	27	20	21
n (%)	3 (13.6)	4 (23.5)	10 (37.0)	11 (55.0)	3 (14.3)
65 歳以上、N	4	6	1	5	5
n (%)	0	2 (33.3)	0	1 (20.0)	1 (20.0)
性別					
男性、N	24	24	20	14	23
n (%)	1 (4.2)	8 (33.3)	11 (55.0)	7 (50.0)	9 (39.1)
女性、N	18	17	21	27	18
n (%)	2 (11.1)	3 (17.6)	6 (28.6)	12 (44.4)	1 (5.6)
地理的地域					
欧州、N	33	33	33	33	34
n (%)	2 (6.1)	10 (30.3)	15 (45.5)	16 (48.5)	9 (26.5)
北米、N	9	8	8	8	7
n (%)	1 (11.1)	1 (12.5)	2 (25.0)	3 (37.5)	1 (14.3)
BASDAI スコア					
4 未満 (軽度)、N	10	14	11	10	9
n (%)	2 (20.0)	4 (28.6)	4 (36.4)	3 (30.0)	3 (33.3)
4～7 以下 (中等度)、N	25	19	22	24	23
n (%)	0	6 (31.6)	9 (40.9)	15 (62.5)	5 (21.7)
7 超～10 以下 (重度)、N	7	8	8	7	9
n (%)	1 (14.3)	1 (12.5)	4 (50.0)	1 (14.3)	2 (22.2)
TNF 阻害薬の使用経験					
あり、N	9	7	8	7	8
n (%)	1 (11.1)	0	3 (37.5)	1 (14.3)	2 (25.0)
なし、N	33	34	33	34	33
n (%)	2 (6.1)	11 (32.4)	14 (42.4)	18 (52.9)	8 (24.2)
抗 BKZ 抗体発現状況					
陽性、N	1	12	2	1	3
n (%)	0	3 (25.0)	1 (50.0)	0	0
陰性、N	41	29	39	40	38
n (%)	3 (7.3)	8 (27.6)	16 (41.0)	19 (47.5)	10 (26.3)
病変 BSA の割合					
3%未満、N	13	12	13	15	14
n (%)	2 (15.4)	3 (25.0)	6 (46.2)	6 (40.0)	4 (28.6)
3%以上 10%未満、N	20	14	16	17	11
n (%)	1 (5.0)	4 (28.6)	7 (43.8)	8 (47.1)	2 (18.2)
10%以上、N	8	15	12	9	15
n (%)	0	4 (26.7)	4 (33.3)	5 (55.6)	4 (26.7)
hs-CRP 値					
基準値上限以下、N	18	12	14	16	10
n (%)	1 (5.6)	4 (33.3)	3 (21.4)	8 (50.0)	1 (10.0)
基準値上限超、N	24	29	27	25	31
n (%)	2 (8.3)	7 (24.1)	14 (51.9)	11 (44.0)	9 (29.0)
乾癬性関節炎の罹病期間					
2 年未満、N	13	11	11	12	9
n (%)	1 (7.7)	1 (9.1)	5 (45.5)	4 (33.3)	1 (11.1)
2 年以上、N	29	30	30	29	32
n (%)	2 (6.9)	10 (33.3)	12 (40.0)	15 (51.7)	9 (28.1)

表 1.1-10　部分集団別の Week 12 の ACR50 改善率−FAS（NRI）（続き）

	PBO 群	BKZ 16mg 群	BKZ 160mg 群	BKZ 160mg w/LD 群	BKZ 320mg 群
体重					
100kg 未満、N	31	31	35	35	32
n (%)	2 (6.5)	11 (35.5)	14 (40.0)	17 (48.6)	10 (31.3)
100kg 以上、N	11	10	6	6	9
n (%)	1 (9.1)	0	3 (50.0)	2 (33.3)	0

BKZ：ビメキズマブ、FAS：最大の解析対象集団、hs-CRP：高感度 C 反応性蛋白、IMP：治験薬、LD：負荷用量、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ
Note: N displays the number of study participants in the subgroup based on the FAS. Percentages were based on each N.
Note: Study participants with missing data or who discontinued IMP prior to Week 12 were counted as nonresponders.
Note: Study participants were allocated to the treatment group at Baseline.
PA0008 CSR Table 5.7.1

1.1.4.4.2　部分集団の PASI 改善率

部分集団別の Week 12 の PASI90 改善率（FAS-NRI）を表 1.1-11 に示した。

PASI 改善率はベースラインに病変 BSA が 3%以上であった被験者のみを対象に評価した。年齢別、性別、地理的地域別、BASDAI スコア別、抗 BKZ 抗体の発現状況別、病変 BSA の割合別、hs-CRP 値別、乾癬性関節炎の罹病期間別及び体重別の部分集団に一貫した差は認められず、Week 12 の PASI90 改善率は、PBO 群と比較しておおむね BKZ 用量群で高かった。

特筆すべきこととして、TNF 阻害薬の使用経験のない部分集団では、最も高い PASI90 改善率が認められたのは BKZ 160mg w/LD 群及び BKZ 320mg 群で 59.1%であった。TNF 阻害薬の使用経験のある部分集団では、最も高い PASI90 改善率が認められたのは BKZ 160mg 群で 50.0%であったが、TNF 阻害薬の使用経験がある被験者は各投与群 10 例未満と数が少なく、治療効果に関して結論を導くのは困難であった。

表 1.1-11　部分集団別の Week 12 の PASI90 改善率−FAS*（NRI）

	PBO 群	BKZ 16mg 群	BKZ 160mg 群	BKZ 160mg w/LD 群	BKZ 320mg 群
年齢					
45 歳未満、N	15	12	11	11	12
n (%)	0	4 (33.3)	6 (54.5)	5 (45.5)	7 (58.3)
45 以上 65 歳未満、N	10	15	16	12	12
n (%)	2 (20.0)	2 (13.3)	7 (43.8)	8 (66.7)	6 (50.0)
65 歳以上、N	3	2	1	3	2
n (%)	0	0	0	1 (33.3)	1 (50.0)
性別					
男性、N	17	17	14	10	15
n (%)	0	4 (23.5)	7 (50.0)	3 (30.0)	7 (46.7)
女性、N	11	12	14	16	11
n (%)	2 (18.2)	2 (16.7)	6 (42.9)	11 (68.8)	7 (63.6)
地理的地域					
欧州、N	24	25	21	21	23
n (%)	2 (8.3)	5 (20.0)	10 (47.6)	14 (66.7)	13 (56.5)
北米、N	4	4	7	5	3
n (%)	0	1 (25.0)	3 (42.9)	0	1 (33.3)

表 1.1-11　部分集団別の Week 12 の PASI90 改善率−FAS*（NRI）（続き）

	PBO 群	BKZ 16mg 群	BKZ 160mg 群	BKZ 160mg w/LD 群	BKZ 320mg 群
BASDAI スコア					
4 未満 (軽度)、N	6	8	7	7	7
n (%)	0	3 (37.5)	3 (42.9)	3 (42.9)	4 (57.1)
4～7 以下 (中等度)、N	17	14	15	15	13
n (%)	0	2 (14.3)	8 (53.3)	11 (73.3)	8 (61.5)
7 超～10 以下 (重度)、N	5	7	6	4	6
n (%)	2 (40.0)	1 (14.3)	2 (33.3)	0	2 (33.3)
TNF 阻害薬の使用経験					
あり、N	6	6	8	4	4
n (%)	0	0	4 (50.0)	1 (25.0)	1 (25.0)
なし、N	22	23	20	22	22
n (%)	2 (9.1)	6 (26.1)	9 (45.0)	13 (59.1)	13 (59.1)
抗 BKZ 抗体発現状況					
陽性、N	1	10	2	0	3
n (%)	0	2 (20.0)	0	0	2 (66.7)
陰性、N	27	19	26	26	23
n (%)	2 (7.4)	4 (21.1)	13 (50.0)	14 (53.8)	12 (52.2)
病変 BSA の割合					
3%未満、N	0	0	0	0	0
n (%)	0	0	0	0	0
3%以上 10%未満、N	20	14	16	17	11
n (%)	2 (10.0)	5 (35.7)	10 (62.5)	9 (52.9)	5 (45.5)
10%以上、N	8	15	12	9	15
n (%)	0	1 (6.7)	3 (25.0)	5 (55.6)	9 (60.0)
hs-CRP 値					
基準値上限以下、N	12	9	10	11	7
n (%)	1 (8.3)	3 (33.3)	5 (50.0)	7 (63.6)	3 (42.9)
基準値上限超、N	16	20	18	15	19
n (%)	1 (6.3)	3 (15.0)	8 (44.4)	7 (46.7)	11 (57.9)
乾癬性関節炎の罹病期間					
2 年未満、N	6	8	6	7	7
n (%)	1 (16.7)	2 (25.0)	2 (33.3)	1 (14.3)	3 (42.9)
2 年以上、N	22	21	22	19	19
n (%)	1 (4.5)	4 (19.0)	11 (50.0)	13 (68.4)	11 (57.9)
体重					
100kg 未満、N	22	23	24	22	19
n (%)	2 (9.1)	5 (21.7)	12 (50.0)	12 (54.5)	11 (57.9)
100kg 以上、N	6	6	4	4	7
n (%)	0	1 (16.7)	1 (25.0)	2 (50.0)	3 (42.9)

BKZ：ビメキズマブ、FAS：最大の解析対象集団、hs-CRP：高感度 C 反応性蛋白、IMP：治験薬、LD：負荷用量、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ

Note: * indicates that a subset from the FAS was used. The subset contained study participants with psoriasis involving at least 3% of body surface area at Visit 2 (Day 1, Baseline).

Note: Study participants with missing data or who discontinued IMP prior to Week 12 were counted as nonresponders.

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

Note: N displays the number of study participants in the subgroup based on the FAS*.

PA0008 CSR Table 5.7.2

1.1.5　薬物動態

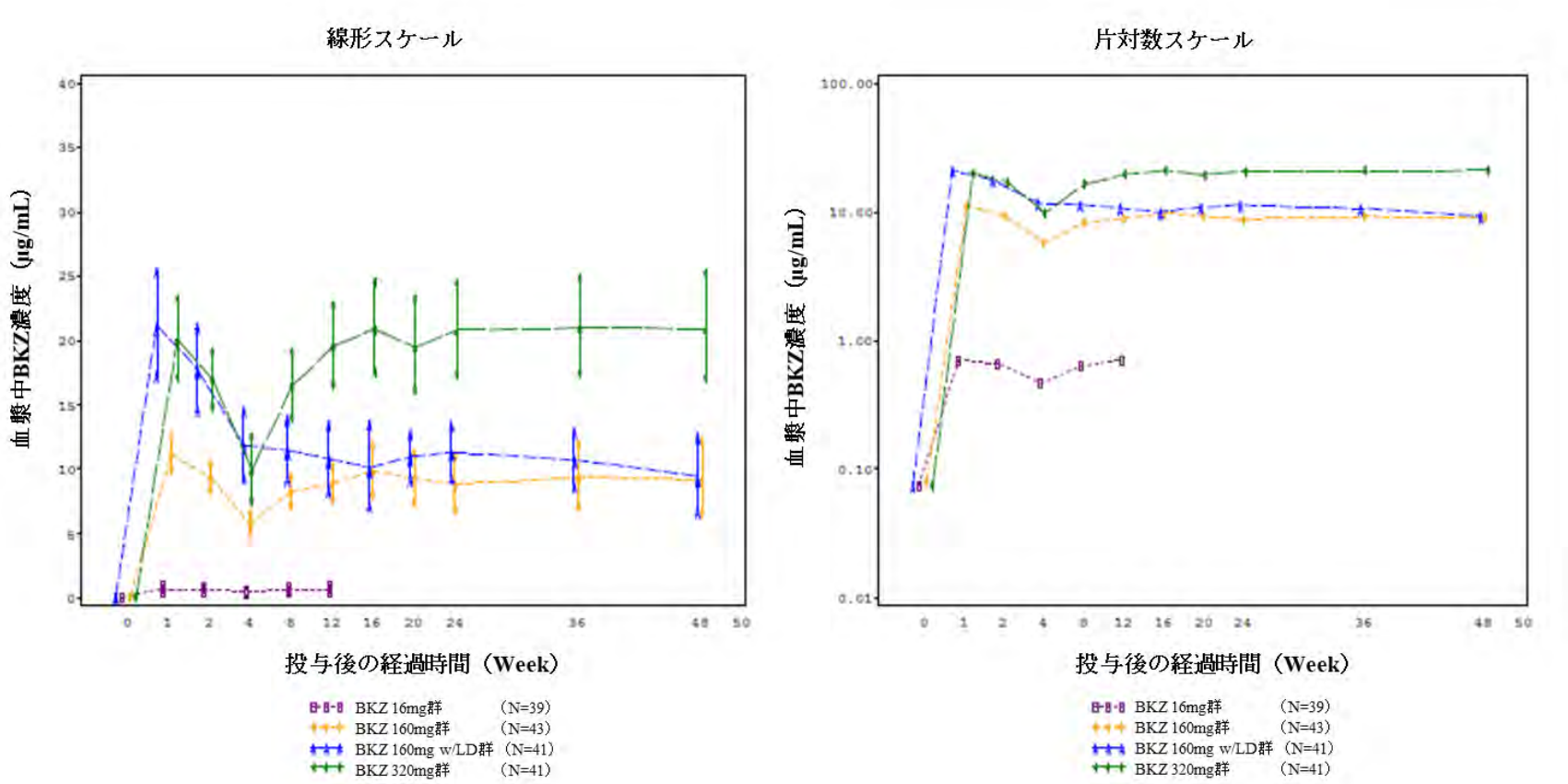
全期間の幾何平均血漿中 BKZ 濃度時間推移（PK-PPS 及び DBS）を図 1.1-9 及び図 1.1-10 に示した。

二重盲検期間の幾何平均血漿中 BKZ 濃度は用量依存的に上昇した。BKZ 320mg 群及び BKZ 160mg w/LD 群の血漿中 BKZ 濃度は Week 4 まで同程度であり、Week 4 以降は試験を通じて、BKZ 160mg w/LD 群の血漿中 BKZ 濃度は BKZ 160mg 群の血漿中 BKZ 濃度とより近い値となった。Week 12 の幾何平均血漿中 BKZ 濃度（幾何変動係数）は、BKZ 16mg 群で 0.707μg/mL

（138.8%）、BKZ 160mg 群で 8.492μg/mL（56.6%）、BKZ 160mg w/LD 群で 10.68μg/mL（83.2%）、BKZ320mg 群で 19.44μg/mL（53.2%）であった。BKZ の 3 つの高用量群（これらの投与群では Week 12 以降も同用量を継続投与）では、血漿中 BKZ 濃度が Week 16～20 に定常状態に達した。Week 20～48 の幾何平均血漿中 BKZ 濃度（幾何変動係数）の範囲は、BKZ 160mg 群で 8.154μg/mL（128.4%）～9.221μg/mL（95.5%）、BKZ 160mg w/LD 群で 9.249μg/mL（109.3%）～11.17μg/mL（54.6%）、BKZ320mg 群で 19.16μg/mL（90.8%）～20.83μg/mL（57.6%）であった（PA0008 CSR Table 6.1.1）。

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、幾何平均血漿中 BKZ 濃度は速やかに上昇し、試験開始時に BKZ 160mg 群（及び BKZ 160mg w/LD 群）又は BKZ 320mg 群に割り付けられた被験者と Week 48 までそれぞれ同程度であった（PA0008 CSR Table 6.1.2）。

図 1.1-9　全期間の幾何平均血漿中 BKZ 濃度時間推移−PK-PPS



幾何平均値±95%信頼区間

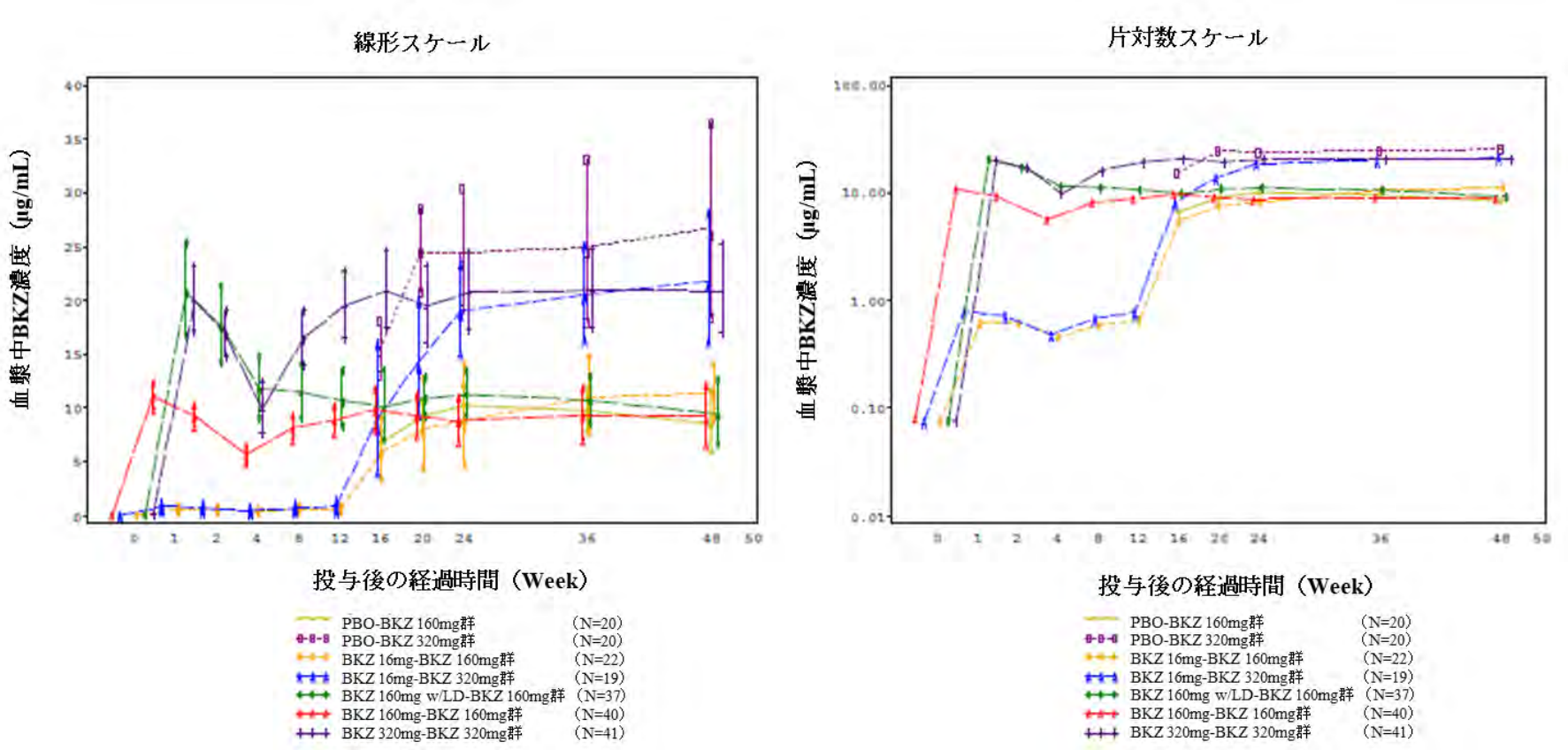
BKZ：ビメキズマブ、LD：負荷用量、PK-PPS：治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団

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

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

PA0008 CSR Figure 2.1

図 1.1-10　全期間の幾何平均血漿中 BKZ 濃度時間推移−DBS*



幾何平均値±95%信頼区間

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

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

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

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

PA0008 CSR Figure 2.2

1.1.6　薬力学

サイトカイン及びケモカインについて解析したところ、血中濃度に統計学的に有意な用量依存的な反応が認められたバイオマーカーは IL-17A のみであった。BKZ 投与を受けた被験者では、試験を通じて用量依存的な IL-17A 値の上昇が認められ、この結果は BKZ の作用機序から予想されるものと一致していた。投与期間に CXC 型ケモカインであるリガンド 10 に統計学的に有意な上昇（薬剤誘発性の変化）が認められたが、この変化は用量比例的ではなかった。治療による IL-6 の減少傾向が認められたが、評価時点に入手できたデータの数が少なかったため、結果の解釈には注意が必要である。本試験で解析されたその他のサイトカイン及びケモカインに顕著な変化は認められなかった。本試験で解析した T 細胞、B 細胞又は NK 細胞マーカーに、試験を通じて又は投与群間で認められた効果はなかった（PA0008 CSR Table 6.2.1、Table 6.2.2）。

1.1.7　免疫原性

抗 BKZ 抗体の発現状況（PK-PPS）を表 1.1-12 に示した。

試験全体で最も高い抗 BKZ 抗体陽性率が認められたのは、最も低用量の BKZ 16mg 群（11 例、28.2%）であった。BKZ 16mg 群では、Week 12 まで抗 BKZ 抗体陽性率の一貫した上昇が認められた。

BKZ の 3 つの高用量群では、Week 48 までのいずれかの評価時点で抗 BKZ 抗体陽性が確認された被験者の割合は、BKZ 160mg 群で 25.6%（11 例）、BKZ 160mg w/LD 群及び BKZ 320mg 群でそれぞれ 9.8%（各 4 例）であった。

表 1.1-12　抗 BKZ 抗体の発現状況−PK-PPS

評価時点	抗 BKZ 抗体発現状況	PBO 群 N=42 n (%)	BKZ 16mg 群 N=39 n (%)	BKZ 160mg 群 N=43 n (%)	BKZ 160mg w/LD 群 N=41 n (%)	BKZ 320mg 群 N=41 n (%)
全期間 [a]	抗体陽性	1 (2.4)	11 (28.2)	11 (25.6)	4 (9.8)	4 (9.8)
	抗体陰性	41 (97.6)	28 (71.8)	32 (74.4)	37 (90.2)	37 (90.2)
	合計	42 (100)	39 (100)	43 (100)	41 (100)	41 (100)
ベースライン (Day 1) [b]	抗体陽性	0	0	3 (7.0)	1 (2.4)	4 (9.8)
	抗体陰性	42 (100)	39 (100)	40 (93.0)	40 (97.6)	37 (90.2)
	合計	42 (100)	39 (100)	43 (100)	41 (100)	41 (100)
Week 4 [b]	抗体陽性	0	4 (10.3)	1 (2.3)	1 (2.4)	2 (4.9)
	抗体陰性	41 (97.6)	35 (89.7)	41 (95.3)	40 (97.6)	39 (95.1)
	合計	41 (97.6)	39 (100)	42 (97.7)	41 (100)	41 (100)
Week 8 [b]	抗体陽性	1 (2.4)	5 (12.8)	3 (7.0)	0	3 (7.3)
	抗体陰性	40 (95.2)	34 (87.2)	40 (93.0)	39 (95.1)	38 (92.7)
	合計	41 (97.6)	39 (100)	43 (100)	39 (95.1)	41 (100)
Week 12 [b]	抗体陽性	0	8 (20.5)	1 (2.3)	1 (2.4)	2 (4.9)
	抗体陰性	42 (100)	31 (79.5)	42 (97.7)	38 (92.7)	39 (95.1)
	合計	42 (100)	39 (100)	43 (100)	39 (95.1)	41 (100)
Week 16 [b]	抗体陽性	—	—	0	1 (2.4)	0
	抗体陰性	—	—	42 (97.7)	37 (90.2)	41 (100)
	合計	—	—	42 (97.7)	38 (92.7)	41 (100)
Week 20 [b]	抗体陽性	—	—	1 (2.3)	0	1 (2.4)
	抗体陰性	—	—	41 (95.3)	37 (90.2)	39 (95.1)
	合計	—	—	42 (97.7)	37 (90.2)	40 (97.6)

表 1.1-12　抗 BKZ 抗体の発現状況−PK-PPS（続き）

評価時点	抗 BKZ 抗体発現状況	PBO 群 N=42 n (%)	BKZ 16mg 群 N=39 n (%)	BKZ 160mg 群 N=43 n (%)	BKZ 160mg w/LD 群 N=41 n (%)	BKZ 320mg 群 N=41 n (%)
Week 24 [b]	抗体陽性	—	—	3 (7.0)	0	0
	抗体陰性	—	—	38 (88.4)	36 (87.8)	40 (97.6)
	合計	—	—	41 (95.3)	36 (87.8)	40 (97.6)
Week 36 [b]	抗体陽性	—	—	0	0	0
	抗体陰性	—	—	41 (95.3)	34 (82.9)	39 (95.1)
	合計	—	—	41 (95.3)	34 (82.9)	39 (95.1)
Week 48 [b]	抗体陽性	—	—	6 (14.0)	2 (4.9)	1 (2.4)
	抗体陰性	—	—	35 (81.4)	32 (78.0)	39 (95.1)
	合計	—	—	41 (95.3)	34 (82.9)	40 (97.6)

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

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

a Overall ADAb+ is defined as having ADAb+ at any time in the treatment period. If there were ADAb+ at Baseline/pretreatment and there was a 4-fold increase in titre at least at 1 visit during the treatment period, then the study participant had also an overall ADAb+ status. ADAb- is defined with ADAb at any time in the treatment period. The treatment period did not include Baseline/pretreatment samples. For Placebo and BKZ 16mg study participants at Baseline, the treatment period was limited to the Double-blind Period while for the other study participants no limitation was applied. Overall ADAb+ might also include ADAb positivity occurring at an unscheduled visit.

b ADAb+: Titre was above cut point and confirmed positive; ADAb-: Titre was either below cut point or above cut point and not confirmed positive.

PA0008 CSR Table 6.3.1

1.1.8　安全性

試験方法の概略（表 1.1-1）の統計解析方法でも記載したとおり、有害事象の要約は、有害事象発現時に受けていた治療に基づき要約しており、全期間の要約は BKZ 160mg+BKZ 160mg w/LD 群、BKZ 320mg 群及び全 BKZ 群のみ示した。

また、試験開始時に PBO 群に割り付けられた 2 例が Week 12 より前に試験を中止しており、BKZ 投与を受けていないため全期間の要約には含めなかった（そのため、全 BKZ 群の N 数は 206 例ではなく 204 例）。

更に、試験開始時に BKZ 16mg 群に割り付けられた 2 例が、初回投与時に誤って BKZ 160mg の投与を受け、Week 12 に BKZ 320mg 投与に再割り付けされた。SS において、この 2 例は Week 12 までは BKZ 160mg 群に、Week 12 以降は BKZ 320mg 群に含めた。そのため、全期間の有害事象の要約では BKZ 160mg+BKZ 160mg w/LD 群と BKZ 320mg 群の両方に含めたが、全期間の曝露状況の要約では BKZ 320mg 群にのみ含めた。

1.1.8.1　曝露状況

二重盲検期間の治験薬の曝露状況（SS）を表 1.1-13 に、全期間の治験薬の曝露状況（SS）を表 1.1-14 に示した。

二重盲検期間の治験薬曝露期間の平均値（標準偏差）は、いずれの投与群も同程度であった［82.0（9.6）～83.9（1.2）日］。予想されたとおり、BKZ の総投与量の平均値は用量比例的に上昇した。総リスク曝露期間は BKZ 16mg で 9.09 人年、BKZ 160mg 群で 10.28 人年、BKZ 160mg w/LD 群で 9.74 人年及び BKZ 320mg 群で 9.58 人年であり、PBO 群では 9.78 人年であった。

全期間の治験薬曝露期間の平均値（標準偏差）は、いずれの投与群も同程度であった［BKZ 160mg+BKZ 160mg w/LD 群 289.5（66.9）日及び BKZ 320mg 群 287.5（58.1）日］。予想されたとおり、BKZ の総投与量の平均値は BKZ 160mg+BKZ 160mg w/LD 群と比較して BKZ 320mg 群で高かった。総リスク曝露期間は BKZ 160mg+BKZ 160mg w/LD 群で 103.51 人年及び BKZ 320mg 群で 64.19 人年であった。

表 1.1-13　二重盲検期間の治験薬の曝露状況−SS

	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
総投与量 (mg)					
n	42	39	43	41	41
平均値 (標準偏差)	0.0 (0.0)	48.0 (0.0)	462.9 (65.3)	628.3 (55.3)	960.0 (0.0)
最小値，最大値	0, 0	48, 48	192, 480	320, 640	960, 960
治験薬の曝露期間 (日)					
n	42	39	43	41	41
平均値 (標準偏差)	82.9 (8.8)	83.7 (1.9)	83.9 (1.2)	82.0 (9.6)	83.6 (1.7)
最小値，最大値	28, 89	77, 88	82, 88	28, 89	78, 90
総曝露期間 (人年)	9.53	8.93	9.87	9.20	9.39
リスク曝露期間 (日)					
n	42	39	43	41	41
平均値 (標準偏差)	85.1 (10.5)	85.1 (2.9)	87.3 (11.9)	86.8 (12.3)	85.4 (2.7)
最小値，最大値	29, 120	78, 95	82, 162	33, 131	78, 96
総リスク曝露期間 (人年)	9.78	9.09	10.28	9.74	9.58

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
Note: The derivation of duration of exposure and time at risk was described in SAP Section 10.1.
PA0008 CSR Table 4.2.1

表 1.1-14　全期間の治験薬の曝露状況−SS

	BKZ 160mg+ BKZ 160mg w/LD 群 N=124	BKZ 320mg 群 N=80	全 BKZ 群 N=204
総投与量 (mg)			
n	124	80	204
平均値 (標準偏差)	1672.4 (401.9)	3248.0 (658.2)	2301.3 (927.0)
最小値，最大値	320, 2080	960, 3840	320, 3840
治験薬の曝露期間 (日)			
n	124	80	204
平均値 (標準偏差)	289.5 (66.9)	287.5 (58.1)	305.6 (62.2)
最小値，最大値	28, 366	80, 367	28, 367
総曝露期間 (人年)	98.27	62.97	170.69
リスク曝露期間 (日)			
n	124	80	204
平均値 (標準偏差)	304.9 (50.0)	293.1 (54.2)	317.2 (47.9)
最小値，最大値	140, 449	84, 368	84, 449
総リスク曝露期間 (人年)	103.51	64.19	177.15

BKZ：ビメキズマブ、LD：負荷用量、SS：安全性解析対象集団
Note: The derivation of duration of exposure and time at risk was described in SAP Section 10.1.
Note: At Week 12, placebo and BKZ 16mg study participants were re-randomized to either BKZ 160mg or BKZ 320mg. Study participants randomized to BKZ 160mg with 320mg loading dose at Baseline were not rerandomized at Week 12 and remained on BKZ 160mg treatment. Study participants randomized to BKZ 160mg and BKZ 320mg at Baseline were not re-randomized at Week 12 and remained on their original treatment.
Note: The BKZ 160mg + BKZ 160mg w/LD and BKZ 320mg columns included assessments from the time study participants started to receive these doses. The All BKZ column included assessments while study participants received any BKZ dose (including BKZ 16mg).
Note: Study Participants [redacted] and [redacted] are presented per their planned treatment. Study participants received BKZ 160mg instead of BKZ 16mg on Visit 2.
PA0008 CSR Table 4.2.2

1.1.8.2 有害事象

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

治験薬との因果関係は、治験責任医師が「関連なし（Not related）」又は「関連あり（Related）」の 2 段階で評価した。

すべての有害事象の発現例数については、M2.7.4.7 項に示した。

1.1.8.2.1 有害事象発現例数の概要

二重盲検期間の有害事象発現例数の概要（SS）を表 1.1-15 に示した。

二重盲検期間の有害事象発現率は、各 BKZ 用量群でおおむね同程度（範囲：33.3%～48.8%）であり、PBO 群（57.1%）と比較して低かった。

二重盲検期間に重篤な有害事象が 4 例［BKZ 160mg 群で 1 例（2.3%）、BKZ 160mg w/LD 群で 2 例（4.9%）及び PBO 群で 1 例（2.4%）］に認められた。モニタリングすべき有害事象は、PBO 群では 1 例（2.4%）に認められたのに対し、BKZ 用量群では 15 例（範囲：4.9%～17.1%）に認められた。試験中止に至った有害事象は、BKZ 用量群の 4 例［BKZ 160mg 群で 1 例（2.3%）及び BKZ 160mg w/LD 群で 3 例（7.3%）］及び PBO 群の 2 例（4.8%）に認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた被験者は、試験中止に至った有害事象が認められた被験者と同一であり、これらの被験者は治験薬の用量変更（治験薬の投与中断又は投与中止）を必要とする有害事象を有していた。治験薬と関連ありと判断された有害事象は、BKZ 用量群の 25 例［BKZ 16mg 群で 3 例（7.7%）、BKZ 160mg 群で 6 例（14.0%）、BKZ 160mg w/LD 群で 8 例（19.5%）及び BKZ 320mg 群で 8 例（19.5%）］及び PBO 群の 4 例（9.5%）に認められた。高度の有害事象は、BKZ 160mg 群の 1 例（2.3%）及び PBO 群の 1 例（2.4%）に認められた。死亡の報告はなかった。関節外徴候（ぶどう膜炎又は炎症性腸疾患）は認められなかった。

二重盲検期間の各 BKZ 用量群間の比較では、上述の有害事象の発現率に明らかな用量関係性は認められなかった。

表 1.1-15　二重盲検期間の有害事象発現例数の概要–SS

	PBO 群 N=42 n (%)	BKZ 16mg 群 N=39 n (%)	BKZ 160mg 群 N=43 n (%)	BKZ 160mgw/LD 群 N=41 n (%)	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)
重篤な有害事象	1 (2.4)	0	1 (2.3)	2 (4.9)	0
モニタリングすべき有害事象	1 (2.4)	0	6 (14.0)	7 (17.1)	2 (4.9)
試験中止に至った有害事象 [a]	2 (4.8)	0	1 (2.3)	3 (7.3)	0
治験薬の投与中止に至った有害事象 [a]	2 (4.8)	0	1 (2.3)	3 (7.3)	0
治験薬の用量変更を必要とする有害事象 [a]	2 (4.8)	0	1 (2.3)	3 (7.3)	0
治験薬と関連ありと判断された有害事象	4 (9.5)	3 (7.7)	6 (14.0)	8 (19.5)	8 (19.5)
高度の有害事象	1 (2.4)	0	1 (2.3)	0	0
すべての死亡 (死亡に至った有害事象)	0	0	0	0	0
死亡 (治験薬投与後に発現した死亡に至った有害事象)	0	0	0	0	0

BKZ：ビメキズマブ、IMP：治験薬、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

Note: n=number of study participants who reported at least 1 TEAE in the category.

a “Dose change” referred to either a temporary disruption or permanent withdrawal of IMP. Therefore, study participants who had permanent withdrawal of IMP due to TEAEs were a subset of those with TEAEs requiring a dose change. Study participants who discontinued the study due to TEAEs were a subset of the study participants who had permanent withdrawal of IMP due to TEAEs.

PA0008 CSR Table 7.2.1

全期間の有害事象発現例数の概要（SS）を表 1.1-16 に示した。

全期間で 151 例（74.0%）に有害事象が認められ、発現率は BKZ 160mg+BKZ160mg w/LD 群（74.6%）と BKZ 320mg 群（71.3%）で同程度であった。

全期間に重篤な有害事象が BKZ 160mg+BKZ160mg w/LD 群の 8 例（6.3%）に認められたが、BKZ 320mg 群では認められなかった。その他の有害事象カテゴリーでは、いずれも両投与群で発現率は同程度であった。モニタリングすべき有害事象は全 BKZ 群で 52 例（25.5%）に認められた。治験薬の用量変更（治験薬の投与中断又は投与中止）を必要とする有害事象は、全 BKZ 群で 25 例（12.3%）に認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象は全 BKZ 群で 8 例（3.9%）に認められ、このうち 7 例（3.4%）が試験中止に至った。治験薬と関連ありと判断された有害事象は全 BKZ 群で 72 例（35.3%）に認められ、高度の有害事象は全 BKZ 群で 7 例（3.4%）に認められた。死亡の報告はなかった。関節外徴候（ぶどう膜炎又は炎症性腸疾患）は認められなかった。

全期間の BKZ 160mg+BKZ160mg w/LD 群及び BKZ 320mg 群間の比較では、上述の有害事象の発現率に明らかな用量関係性は認められなかった。

表 1.1-16　全期間の有害事象発現例数の概要–SS

	BKZ 160mg+ BKZ 160mg w/LD 群 N=126 n (%)	BKZ 320mg 群 N=80 n (%)	全 BKZ 群 N=204 n (%)
すべての有害事象	94 (74.6)	57 (71.3)	151 (74.0)
重篤な有害事象	8 (6.3)	0	8 (3.9)
モニタリングすべき有害事象	34 (27.0)	18 (22.5)	52 (25.5)
試験中止に至った有害事象 [a]	6 (4.8)	1 (1.3)	7 (3.4)
治験薬の投与中止に至った有害事象 [a]	6 (4.8)	2 (2.5)	8 (3.9)
治験薬の用量変更を必要とする有害事象 [a]	18 (14.3)	7 (8.8)	25 (12.3)
治験薬と関連ありと判断された有害事象	43 (34.1)	29 (36.3)	72 (35.3)
高度の有害事象	5 (4.0)	2 (2.5)	7 (3.4)
すべての死亡 (死亡に至った有害事象)	0	0	0
死亡 (治験薬投与後に発現した死亡に至った有害事象)	0	0	0

BKZ：ビメキズマブ、IMP：治験薬、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
Note: n=number of study participants who reported at least 1 TEAE in the category.
Note: Study participants were summarized according to treatment received at TEAE onset.
Note: At Week 12, placebo and BKZ 16mg study participants were re-randomized to either BKZ 160mg or BKZ 320mg. Study participants randomized to BKZ 160mg with 320mg loading dose at Baseline were not re-randomized at Week 12 and remained on BKZ 160mg treatment. Study participants randomized to BKZ 160mg and BKZ 320mg at Baseline were not re-randomized at Week 12 and remained on their original treatment.
a "Dose change" referred to either a temporary disruption or permanent withdrawal of IMP. Therefore, study participants who had permanent withdrawal of IMP due to TEAEs were a subset of those with TEAEs requiring a dose change. Study participants who discontinued the study due to TEAEs were a subset of the study participants who had permanent withdrawal of IMP due to TEAEs.
PA0008 CSR Table 7.2.2

1.1.8.2.2　比較的よくみられる有害事象

二重盲検期間に認められた有害事象のうち PT 別の発現率がいずれかの投与群で 3%以上の有害事象（SS）を表 1.1-17 に示した。

二重盲検期間に発現が認められた有害事象で最もよくみられた器官別大分類（SOC）は「感染症および寄生虫症」で、BKZ 16mg 群で 17.9%、BKZ 160mg 群で 23.3%、BKZ 160mg w/LD 群で 19.5%、及び BKZ 320mg 群で 24.4%であり、PBO 群（7.1%）と比較して発現率が高かった。PBO 群で最もよくみられた基本語（PT）は、高血圧 4 例（9.5%）であり、次いで乾癬性関節症 3 例

（7.1%）であった。BKZ 用量群ではこれらの有害事象が認められたのは、それぞれ 1 例（BKZ 320mg 群）及び 2 例（BKZ 16mg 群）であった。BKZ 用量群で最もよくみられた PT は、鼻咽頭炎 6 例［BKZ 16mg 群で 3 例（7.7%）、BKZ 160mg 群で 1 例（2.3%）、BKZ 160mg w/LD 群で 1 例（2.4%）及び BKZ 320mg 群で 1 例（2.4%）］であり、PBO 群では鼻咽頭炎は認められなかった。鼻咽頭炎以外でいずれかの BKZ 用量群で PBO 群と比較して発現率が 5%以上高かった有害事象は、耳感染、気道感染、不眠症及び口腔咽頭痛であった。その他にいずれかの BKZ 用量群で PBO 群と比較して発現率が 5%以上高かった有害事象は認められず、投与群間で同程度であった。

二重盲検期間の各 BKZ 用量群間の比較では、上述の有害事象の発現率に明らかな用量関係性は認められなかった。

表 1.1-17　二重盲検期間の有害事象（いずれかの投与群で発現率 3%以上）–SS

SOC PT	PBO 群 N=42 n (%)	BKZ 16mg 群 N=39 n (%)	BKZ 160mg 群 N=43 n (%)	BKZ 160mg w/LD 群 N=41 n (%)	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
心臓障害	2 (4.8)	0	0	0	0
心房細動	2 (4.8)	0	0	0	0
胃腸障害	2 (4.8)	1 (2.6)	2 (4.7)	2 (4.9)	4 (9.8)
口内炎	0	0	0	2 (4.9)	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)
耳感染	0	2 (5.1)	1 (2.3)	0	0
気道感染	0	2 (5.1)	2 (4.7)	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)
副鼻腔炎	0	0	0	1 (2.4)	2 (4.9)
尿路感染	0	0	2 (4.7)	0	0
臨床検査	3 (7.1)	1 (2.6)	5 (11.6)	3 (7.3)	4 (9.8)
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
血圧上昇	0	1 (2.6)	0	0	2 (4.9)
筋骨格系および結合組織障害	5 (11.9)	3 (7.7)	0	0	2 (4.9)
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)
頭痛	2 (4.8)	0	0	1 (2.4)	0
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)
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)
口腔咽頭痛	0	2 (5.1)	0	0	0
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 study participants reporting at least one TEAE within the SOC/PT.
PA0008 CSR Table 7.3.1

全期間に認められた有害事象のうち PT 別の発現率がいずれかの投与群で 3%以上の有害事象（SS）を表 1.1-18 に示した。

全期間に全 BKZ 群で発現が認められた有害事象で最もよくみられた SOC は「感染症および寄生虫症」（55.9%）であり、次いで「皮膚および皮下組織障害」（15.2%）及び「胃腸障害」（14.7%）であった。SOC 別の有害事象発現率は、「皮膚および皮下組織障害」では BKZ 320mg 群（10.0%）と比較して BKZ 160mg+BKZ 160mg w/LD 群（17.5%）で高く、「一般・全身障害および投与部位の状態」では BKZ 160mg+BKZ 160mg w/LD 群（3.2%）と比較して BKZ 320mg 群（8.8%）で高かった。その他の SOC では発現率に 5%以上の差は認められず、両投与群で同程度であった。

全期間に全 BKZ 群で発現が認められた有害事象で最もよくみられた PT は鼻咽頭炎（12.3%）であり、次いで上気道感染（10.3%）、気道感染（5.9%）及び咽頭炎（5.4%）であった。その他の PT の発現率はいずれも 5%未満であった。

全期間の BKZ 160mg+BKZ 160mg w/LD 群及び BKZ 320mg 群の比較では、上述の有害事象の発現率に明らかな用量関係性は認められなかった。

表 1.1-18　全期間の有害事象（いずれかの投与群で発現率 3%以上）–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 (%)	EAIR (95%信頼区間)	n (%)	EAIR (95%信頼区間)	n (%)	EAIR (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)
リンパ球減少症	4 (3.2)	3.95 (1.08, 10.12)	0	0	4 (2.0)	2.29 (0.62, 5.87)
心臓障害	1 (0.8)	0.96 (0.02, 5.36)	0	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)
内分泌障害	2 (1.6)	1.94 (0.24, 7.01)	0	0	2 (1.0)	1.14 (0.14, 4.10)
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)
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)
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)
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)
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)
免疫系障害	3 (2.4)	2.91 (0.60, 8.52)	0	0	3 (1.5)	1.70 (0.35, 4.98)
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)
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)
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)
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)
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)
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)
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)
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)
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)
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)
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)
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)
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)
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)

表 1.1-18　全期間の有害事象（いずれかの投与群で発現率 3%以上）–SS（続き）

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 (%)	EAIR (95%信頼区間)	n (%)	EAIR (95%信頼区間)	n (%)	EAIR (95%信頼区間)
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)
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)
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)
不眠症	0	0	3 (3.8)	4.83 (1.00, 14.10)	5 (2.5)	2.88 (0.94, 6.72)
腎および尿路障害	2 (1.6)	1.93 (0.23, 6.97)	0	0	2 (1.0)	1.13 (0.14, 4.08)
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)
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)
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)
外科および内科処置	0	0	1 (1.3)	1.57 (0.04, 8.77)	1 (0.5)	0.57 (0.01, 3.16)
血管障害	0	0	3 (3.8)	4.78 (0.99, 13.98)	3 (1.5)	1.71 (0.35, 4.99)

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、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: Study participants were summarized according to treatment received at TEAE onset.

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

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

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.

PA0008 CSR Table 7.3.2、Table 4.2.2

1.1.8.2.3 重症度別の有害事象

二重盲検期間に認められた有害事象のほとんどは重症度が軽度又は中等度であった。高度の有害事象（SS）は BKZ 160mg 群の 1 例（2.3%）及び PBO 群の 1 例（2.4%）に認められた。BKZ 160mg 群の 1 例に認められた高度の有害事象は薬物性肝障害であり、PBO 群の 1 例に認められた高度の有害事象は心房細動及び上室性頻脈であった。BKZ 16mg 群、BKZ 160mg w/LD 群及び BKZ 320mg 群では高度の有害事象は認められなかった（PA0008 CSR Table 7.19.1）。

全期間に認められた有害事象のほとんどは重症度が軽度又は中等度であった。高度の有害事象（SS）は全 BKZ 群の 7 例（3.4%）に認められた［BKZ 160mg+BKZ 160mg w/LD 群で 5 例（4.0%）及び BKZ 320mg 群で 2 例（2.5%）］。BKZ 160mg+BKZ 160mg w/LD 群で認められた高度の有害事象は、甲状腺腫、薬物性肝障害、慢性中耳炎、変形性関節症及び表皮内悪性黒色腫（各 1 例、0.8%）であり、BKZ 320mg 群で認められた高度の有害事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、肝酵素上昇及び高血圧（各 1 例、1.3%）であった（PA0008 CSR Table 7.19.2）。

1.1.8.2.4 治験薬と関連ありと判断された有害事象

二重盲検期間に認められた治験薬と関連ありと判断された有害事象（SS）の発現率が最も高かったのは、BKZ 160mg w/LD 群及び BKZ 320mg 群（各 8 例、19.5%）であり、BKZ 160mg 群（6 例、14.0%）との間には発現率に 5%以上の差があった。また、BKZ 160mg 群と BKZ 16mg 群（3 例、7.7%）及び PBO 群（4 例、9.5%）の間には発現率に 4.5%以上の差があった。しかし、これらの発現率の差は、被験者数が少なかったため臨床的に重要な差ではなかった。いずれかの投与群で 3 例以上に認められた治験薬と関連ありと判断された有害事象はなかった。最もよくみられた治験薬と関連ありと判断された有害事象は、口腔咽頭痛（BKZ 16mg 群の 2 例、5.1%）及び口内炎（BKZ 160mg w/LD 群の 2 例、4.9%）であった（PA0008 CSR Table 7.20.1）。

全期間に治験薬と関連ありと判断された有害事象（SS）が全 BKZ 群で 72 例（35.3%）に認められ、投与群別の発現率は BKZ 160mg+BKZ 160mg w/LD 群 34.1%及び BKZ 320mg 群 36.3%であった。全 BKZ 群で最もよくみられた治験薬と関連ありと判断された有害事象は、口腔カンジダ症（8 例、3.9%）、次いで鼻咽頭炎及び口内炎（各 7 例、3.4%）並びに口腔真菌感染、気道感染及び副鼻腔炎（各 6 例、2.9%）であった。SOC 及び PT 別の治験薬と関連ありと判断された有害事象発現率に両投与群で 5%以上の差は認められず、同程度であった（PA0008 CSR Table 7.20.2）。

1.1.8.2.5 抗 BKZ 抗体の発現状況別のよくみられた有害事象

全期間で抗 BKZ 抗体陽性であった被験者 37 例のうち 13 例（35.1%）で初回陽性判定前に 33 件、初回陽性判定日又は判定後に 35 件の有害事象が認められた。

2 件の薬物過敏症が抗 BKZ 抗体陰性の 2 例（1.2%）に認められた。抗 BKZ 抗体陽性の被験者では過敏症反応は認められなかった（PA0008 CSR Table 7.18）。抗 BKZ 抗体陽性の 1 例（被験者番号[redacted]）に治験薬の初回投与日に注射部位腫脹が認められた。当該被験者は Week 4 まで抗 BKZ 抗体陰性であったが Week 8 及び 12 に陽性判定を受けた。Week 12 来院時点で注射部位腫脹の転帰は回復であった。本事象は治験薬と関連ありと判断されたが、投与に関する変更や試験中止には至らず、重症度は軽度、非重篤であった（PA0008 CSR Listing 1.4、Listing 5.4、Listing 7.2）。

1.1.8.2.6 死亡

本試験では死亡の報告はなかった。

1.1.8.2.7 重篤な有害事象

全期間の治験薬投与開始後に認められた重篤な有害事象一覧（SS）を表 1.1-19 に示した。重篤な有害事象の詳細は 1.1.10.1 項に示した。

二重盲検期間に重篤な有害事象が 4 例［BKZ 160mg 群で 1 例（2.3%）、BKZ 160mg w/LD 群で 2 例（4.9%）及び PBO 群で 1 例（2.4%）］に認められた（表 1.1-15）。BKZ 16mg 群及び BKZ 320mg 群では重篤な有害事象は認められなかった。2 例以上に認められた重篤な有害事象はなかった。BKZ 160mg 群の 1 例に認められた薬物性肝障害が治験薬と関連ありと判断されたが、その他に治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象はなかった。BKZ 160mg w/LD 群で認められた蜂巣炎及び E 型肝炎（各 1 例）並びに前述の BKZ 160mg 群で認められた薬物性肝障害（1 例）は試験中止に至った重篤な有害事象であった。いずれの重篤な有害事象も転帰は回復であった。

全期間に重篤な有害事象が全 BKZ 群で 8 例（3.9%）に認められた（表 1.1-16）。8 例とも BKZ 160mg+BKZ 160mg w/LD 群であり、BKZ 320mg 群では重篤な有害事象は認められなかった。2 例以上に認められた重篤な有害事象はなかった。治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象は、二重盲検期間に 1 例に認められた薬物性肝障害の他に、慢性中耳炎 1 例及び表皮内悪性黒色腫 1 例であった。その他に治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象はなかった（PA0008 CSR Table 7.21.2）。二重盲検期間に認められた薬物性肝障害、蜂巣炎及び E 型肝炎（各 1 例）の他に試験中止に至った重篤な有害事象は認められず、いずれの重篤な有害事象も転帰は回復であった。

表 1.1-19　全期間の重篤な有害事象一覧–SS

被験者番号	性別[a]/年齢 (歳)/人種[b]/体重 (kg)	投与群	基本語	発現時期 (日)	重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
二重盲検期間								
[redacted]	F/6[redacted]/W/6[redacted].5	PBO 群	心房細動	19	中等度	変更なし	回復	関連なし
[redacted]	F/5[redacted]/W/6[redacted].0	BKZ 160mg 群	薬物性肝障害	57	高度	投与中止	回復	関連あり
[redacted]	M/6[redacted]/W/10[redacted].3	BKZ 160mg w/LD 群	蜂巣炎	+20	中等度	投与中止	回復	関連なし
[redacted]	F/3[redacted]/W/7[redacted].0	BKZ 160mg w/LD 群	E 型肝炎	31	中等度	投与中止	回復	関連なし
用量盲検期間								
[redacted]	M/5[redacted]/W/10[redacted].3	BKZ160mg-BKZ160mg 群	甲状腺腫	92	高度	投与中断	回復	関連なし
[redacted]	F/5[redacted]/W/8[redacted].4	BKZ160mg-BKZ160mg 群	慢性中耳炎	208	高度	投与中断	回復	関連あり
[redacted]	F/6[redacted]/W/8[redacted].0	PBO-BKZ 160mg 群	変形性関節症	+1	高度	NA	回復	関連なし
[redacted]	M/7[redacted]/W/8[redacted].1	BKZ 160mg w/LD-BKZ160mg 群	表皮内悪性黒色腫	273	高度	変更なし	回復	関連あり
[redacted]	F/6[redacted]/W/9[redacted].0	PBO-BKZ 160mg 群	手根管症候群	249	中等度	変更なし	回復	関連なし

BKZ：ビメキズマブ、LD：負荷用量、NA：該当せず、PBO：プラセボ、SS：安全性解析対象集団

事象名：MedDRA ver. 19.0

Note: Relative Day: numbers with no prefix are days after first dose +1, '+' prefixed numbers are days after last dose.

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 M：男性、F：女性

b W：白人

PA0008 CSR Listing 7.2

1.1.8.2.8 試験中止又は治験薬の投与中止に至った有害事象

二重盲検期間に試験中止又は治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率（SS）を表 1.1-20 に示した。

二重盲検期間に BKZ 160mg 群の 1 例（2.3%）、BKZ 160mg w/LD 群の 3 例（7.3%）及び PBO 群の 2 例（4.8%）に中止に至った有害事象が認められた。BKZ 160mg w/LD 群で認められた蜂巣炎及び E 型肝炎（各 1 例）並びに BKZ 160mg 群で認められた薬物性肝障害（1 例）は中止に至った重篤な有害事象であった。BKZ 160mg w/LD 群の 1 例に認められた粘膜乾燥及び前述の薬物性肝障害は治験薬と関連ありと判断された。その他に治験薬と関連ありと判断された中止に至った有害事象はなかった。重篤な有害事象の 3 例の転帰はいずれも回復であったが、その他の中止に至った有害事象の転帰は未回復又は不明であった（PA0008 CSR Listing 7.2）。

潜伏結核のため中止に至った PBO 群の 1 例は、誤って結核検査（QuantiFERON-TB Gold）を実施せずに組み入れられたため、スクリーニング時に結核陰性であることの確認がされていなかった。後に結核検査を実施し、結核陽性であることが確認されたため中止に至った。

表 1.1-20　二重盲検期間の試験中止又は治験薬の投与中止に至った有害事象–SS

SOC PT	PBO 群 N=42 n (%)	BKZ 16mg 群 N=39 n (%)	BKZ 160mg 群 N=43 n (%)	BKZ 160mg w/LD 群 N=41 n (%)	BKZ 320mg 群 N=41 n (%)
中止に至ったすべての有害事象	2 (4.8)	0	1 (2.3)	3 (7.3)	0
心臓障害	1 (2.4)	0	0	0	0
心房細動	1 (2.4)	0	0	0	0
上室性頻脈	1 (2.4)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	1 (2.4)	0
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)	0	0	2 (4.9)	0
蜂巣炎	0	0	0	1 (2.4)	0
E 型肝炎	0	0	0	1 (2.4)	0
潜伏結核	1 (2.4)	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 study participants reporting at least one TEAE within the SOC/PT.
PA0008 CSR Table 7.6.1

全期間に治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率（SS）を表 1.1-21 に示した。

全期間で全 BKZ 群の 8 例（3.9%）に中止に至った有害事象が認められた。Week 12 以降に発現した中止に至った有害事象は、四肢膿瘍、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、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（各 1 例）であった。いずれも非重篤で、四肢膿瘍、肝酵素上昇及び自殺念慮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（PA0008 CSR Listing 7.2）。

表 1.1-21　全期間の治験薬の投与中止に至った有害事象–SS

SOC PT	BKZ 160mg+ BKZ 160mg w/LD 群 N=126 n (%)	BKZ 320mg 群 N=80 n (%)	全 BKZ 群 N=204 n (%)
すべての有害事象	6 (4.8)	2 (2.5)	8 (3.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.8)	0	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	3 (2.4)	0	3 (1.5)
蜂巣炎	1 (0.8)	0	1 (0.5)
E 型肝炎	1 (0.8)	0	1 (0.5)
四肢膿瘍	1 (0.8)	0	1 (0.5)
臨床検査	0	2 (2.5)	2 (1.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	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	0	1 (1.3)	1 (0.5)
肝酵素上昇	0	1 (1.3)	1 (0.5)
精神障害	1 (0.8)	0	1 (0.5)
自殺念慮	1 (0.8)	0	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: Study participants were summarized according to treatment received at TEAE onset.
Note: n=number of study participants reporting at least one TEAE within the SOC/PT.
Note: At Week 12, placebo and BKZ 16mg study participants were re-randomized to either BKZ 160mg or BKZ 320mg. Study participants randomized to BKZ 160mg with 320mg loading dose at Baseline were not rerandomized at Week 12 and remained on BKZ 160mg treatment. Study participants randomized to BKZ 160mg and BKZ 320mg at Baseline were not re-randomized at Week 12 and remained on their original treatment.
PA0008 CSR Table 7.6.2

1.1.8.2.9　モニタリングすべき有害事象

1.1.8.2.9.1　重篤な感染症

全期間で 3 例に 3 件の重篤な感染症が認められた。このうち、2 例に認められた 2 件の重篤な感染症は二重盲検期間に発現した。この 2 件の重篤な感染症は、蜂巣炎（1 例）及び E 型肝炎（1 例）であり、いずれも BKZ 160mg w/LD 群の被験者に発現した。いずれの事象も重症度は中等度、治験薬と関連なしと判断され、転帰は回復であったが、試験中止に至った。E 型肝炎は、当該被験者が治験実施計画書に規定された肝酵素上昇に基づく中止基準に該当したため、潜在的薬物誘発性肝障害の検査で診断された（PA0008 CSR Table 7.4.1、Listing 7.2）。

用量盲検期間に BKZ 160mg-BKZ 160mg 群の 1 例に重篤な慢性中耳炎が認められた。本事象の重症度は高度、治験薬と関連ありと判断され、転帰は回復であり、試験中止には至らなかった（PA0008 CSR Table 7.4.2、Listing 7.2）。

1.1.8.2.9.2 真菌感染症

二重盲検期間に BKZ 160mg 群、BKZ 160mg w/LD 群及び BKZ 320mg 群の各 2 例、合計 6 例に 6 件の真菌感染症が認められた。PBO 群では真菌感染症は認められなかった。いずれの真菌感染症も限局性及び表在性感染であり、重症度は軽度又は中等度で非重篤であった。試験中止に至った事象はなかった。6 件の真菌感染症のうち 2 件（真菌性舌感染及び口腔真菌感染）の転帰は未回復であったが、残りの転帰は回復であった（PA0008 CSR Table 7.8.1、Listing 7.3）。

全期間では全 BKZ 群の 27 例（13.2%）に 37 件の真菌感染症が認められた（二重盲検期間に発現した 6 件を含む）。真菌感染症は BKZ の作用機序に一致するものであり、その他の IL-17 阻害薬でもみられる。全期間で最もよくみられた真菌感染症の有害事象は口腔カンジダ症であり、全 BKZ 群で 10 例（4.9%）に認められた。いずれの真菌感染症の有害事象も発現率は BKZ 160mg+BKZ 160mg w/LD 群及び BKZ 320mg 群で同程度であった（発現率の差 2.5%以下）。いずれの真菌感染症も重症度は軽度又は中等度で非重篤であった。試験中止に至った事象はなかった。37 件の真菌感染症のうち 6 件（真菌性舌感染及び口腔真菌感染が各 2 件、外陰腟真菌感染及び真菌性食道炎が各 1 件）の転帰は未回復であったが、残りの転帰は回復又は軽快であった（PA0008 CSR Table 7.8.2、Listing 7.3）。

1.1.8.2.9.3 日和見感染症（結核を含む）

二重盲検期間に日和見感染は認められなかった（PA0008 CSR Table 7.9.1）。

全期間では全 BKZ 群の 2 例（1.0%）に 3 件の日和見感染が認められた。日和見感染の発現率は BKZ 160mg+BKZ 160mg w/LD 群（1 例、0.8%）及び BKZ 320mg 群（1 例、1.3%）で同程度であった。いずれの事象も重症度は中等度で非重篤であった。試験中止に至った事象はなかった。3 件の日和見感染のうち 1 件（真菌性食道炎）の転帰は未回復であったが、残りの転帰は回復であった。活動性結核の報告はなかった（PA0008 CSR Table 7.9.2、Listing 7.4）。

1.1.8.2.9.4 悪性腫瘍（リンパ腫を含む）

二重盲検期間に悪性腫瘍、詳細不明の腫瘍及び悪性新生物は認められなかった（PA0008 CSR Table 7.10.1、Table 7.11.1）。

全期間では BKZ 160mg+BKZ 160mg w/LD 群の 1 例（0.8%）に 1 件の悪性腫瘍（表皮内悪性黒色腫）が認められた。本事象の重症度は高度で重篤、治験薬と関連ありと判断された。試験中止又は治験薬の投与中止には至らず、転帰は回復であった（PA0008 CSR Table 7.10.2、Table 7.11.2、Listing 7.5、Listing 7.6）。

1.1.8.2.9.5 重大な心血管系事象

試験を通じて重大な心血管系事象は認められなかった（PA0008 CSR Table 7.12.1、Table 7.12.2）。

1.1.8.2.9.6 好中球減少症

二重盲検期間に好中球減少症は認められなかった（PA0008 CSR Table 7.13.1）。

全期間では BKZ 320mg 群の 1 例（1.3%）に 1 件の好中球減少症が認められた。本事象の重症度は軽度で非重篤であった。試験中止又は治験薬の投与中止には至らなかった。転帰は未回復であった（PA0008 CSR Table 7.13.2、Listing 7.8）。

1.1.8.2.9.7 神経精神系事象

二重盲検期間に神経精神系事象は認められなかった（PA0008 CSR Table 7.14.1）。

全期間では全 BKZ 群の 5 例（2.5%）に 5 件の神経精神系事象が認められた。神経精神系事象の発現率は BKZ 160mg+BKZ 160mg w/LD 群（3 例、2.4%）及び BKZ 320mg 群（2 例、2.5%）で同程度であった。いずれの事象も重症度は軽度又は中等度で非重篤であった。BKZ 160mg+BKZ 160mg w/LD 群の 1 例に発現した自殺念慮は、治験実施計画書で規定した自殺念慮に関する eC-SSRS に基づく中止基準に該当し試験中止に至ったが、本事象の転帰は回復であった。また、BKZ 320mg 群の 1 例に発現したうつ病は、治験薬の投与中断に至ったが試験中止には至らなかった。本事象の転帰は未回復であった。これら以外の神経精神系事象は、試験中止又は治験薬の投与中止には至らず、転帰は回復であった（PA0008 CSR Table 7.14.2、Listing 7.9）。

1.1.8.2.9.8 炎症性腸疾患

試験を通じて炎症性腸疾患は認められなかった（PA0008 CSR Table 7.15.1、Table 7.15.2）。

1.1.8.2.9.9 過敏症及びアナフィラキシー反応

二重盲検期間に過敏症及びアナフィラキシー反応は認められなかった（PA0008 CSR Table 7.16.1）。

全期間では BKZ 160mg+BKZ 160mg w/LD 群の 2 例（1.6%）に 2 件の過敏症又はアナフィラキシー反応が認められた。いずれの事象も MedDRA PT は薬物過敏症であったが、医師記載用語は「アモキシシリンアレルギー」及び「pyridium に対するアレルギー」であった。いずれの事象も非重篤、治験薬との関連なしと判断され、試験中止又は治験薬の投与中止には至らなかった。重症度は「アモキシシリンアレルギー」の重症度は中等度、転帰は未回復であり、「pyridium に対するアレルギー」の重症度は軽度、転帰は回復であった（PA0008 CSR Table 7.16.2、Listing 7.11）。

1.1.8.2.9.10 肝臓系事象

二重盲検期間に BKZ 160mg 群 5 例、BKZ 160mg w/LD 群 3 例、BKZ 320mg 群 1 例、PBO 群 1 例の合計 10 例に 13 件の肝臓系事象が認められた。認められた事象はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 4 件、肝酵素上昇 3 件、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 2 件、高トランスアミナーゼ血症、薬物性肝障害、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が各 1 件であった。薬物性肝障害を除き、いずれの肝臓系事象も重症度は軽度又は中等度で非重篤であった。BKZ 160mg 群の 1 例に認められた薬物性肝障害は、重症度が高度で重篤な有害事象であり、試験中止に至った。BKZ 320mg 群の 1 例に認められた肝酵素上昇は、重症度は中等度で非重篤な有害事象であったが、用量盲検期間に悪化が認められ試験中止に至った。いずれの事象も転帰は回復であった（PA0008 CSR Table 7.17.1、Listing 7.12）。

全期間では全 BKZ 群の 18 例（8.8%）に 33 件の肝臓系事象が認められた。肝臓系事象の発現率は BKZ 160mg+BKZ 160mg w/LD 群（12 例、9.5%）及び BKZ 320mg 群（6 例、7.5%）で同程度であった。全期間で最もよくみられた肝臓系事象の有害事象はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加であり、全 BKZ 群で 9 例（4.4%）に 10 件認められた。次いでよくみられたのはアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（6 例、2.9%）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（5 例、2.5%）及び肝酵素上昇（3 例、1.5%）であった。ほとんどの肝臓系事象は重症度が軽度又は中等度であった。BKZ 320 群の 1 例に認められた肝酵素上昇（二重盲検期間に認められた肝酵素上昇の悪化）、BKZ 320mg 群の 1 例に認められた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、前述の薬物性肝障害の重症度は高度であった。また、前述の薬物性肝障害を除き、すべての肝臓系事象は非重篤であった。試験中止又は治験薬の投与中止に至った事象は少なく、高度の肝酵素上昇及び薬物性肝障害が認められた各 1 例が試験を中止した。高度の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 1 例は治験薬の投与は中止したが、試験中止には至らなかった。多くの肝臓系事象の転帰は回復又は軽快であった（PA0008 CSR Table 7.17.2、Listing 7.12）。

（1） 潜在的薬剤誘発性肝障害

AST、ALT 及びビリルビンの上昇に明らかな用量関係性は認められなかった。AST 又は ALT の上昇が認められた被験者のほとんどがメトトレキサートの併用又は抗結核薬の併用を行っており、測定値の上昇はほとんどが一過性のもので、BKZ 治療の間に回復した。これらの被験者で肝疾患の臨床徴候又は症状の発現が認められることはなかった。

また、試験を通じて Hy’s Law の基準（ALP が基準範囲上限値の 2 倍未満で、ALT 又は AST が基準範囲上限値の 3 倍以上かつ総ビリルビンが基準範囲上限値の 2 倍以上）に該当する被験者はいなかった（PA0008 CSR Table 8.3.1、Table 8.3.2）。

1.1.8.2.10 臨床検査値

（1） 血液学的検査

試験を通じて血液学的検査で臨床的に重要な変化は認められなかった（PA0008 CSR Table 8.1.1、Table 8.1.2）。

二重盲検期間では、血液学的検査のほとんどの項目で、ベースラインに基準範囲内であった検査値がベースライン後に基準範囲外へ変動した被験者の割合は、BKZ 用量群と PBO 群でおおむね同程度（割合の差 10%未満）であった。BKZ 用量群では、個々の血液学的検査項目の変動に多少のばらつきが認められたが、一貫した傾向はなかった。全期間でも、新規又は想定外の安全性に関する懸念を示す血液学的検査値の異常は認められなかった。個々の血液学的検査項目の変動にばらつきが認められたが、各投与群の被験者数が比較的少なかったため結果の解釈には注意が必要である（PA0008 CSR Table 8.1.3.1、Table 8.1.3.2、Table 8.1.4.1、Table 8.1.4.2）。

全期間で血液学的検査値の異常に関連した有害事象が少数の被験者に認められたが、重篤なもの及び試験中止に至ったものはなかった（PA0008 CSR Table 7.3.1、Table 7.3.2、Listing 7.2）。

（2） 血液生化学検査

試験を通じて血液生化学検査で臨床的に重要な変化は認められなかった（PA0008 CSR Table 8.2.1、Table 8.2.2）。

二重盲検期間では、血液生化学検査のほとんどの項目で、ベースラインに基準範囲内であった検査値がベースライン後に基準範囲外へ変動した被験者の割合は、BKZ 用量群と PBO 群でおおむね同程度（割合の差 10%未満）であった。BKZ 用量群では、個々の血液生化学検査項目の変動に多少のばらつきが認められたが、一貫した傾向はなかった。全期間でも、新規又は想定外の安全性に関する懸念を示す血液生化学検査値の異常は認められなかった。個々の血液生化学検査項目の変動に投与群間で多少のばらつきが認められたが、各投与群の被験者数が比較的少なかったため結果の解釈には注意が必要である（PA0008 CSR Table 8.2.3.1、Table 8.2.3.2、Table 8.2.4.1、Table 8.2.4.2）。

全期間で肝機能検査値に関する顕著な異常が少数の被験者に認められた。Hy's Law の基準に該当した被験者はいなかった（PA0008 CSR Table 8.2.6、Table 8.2.7、Table 8.3.1、Table 8.3.2）。

全期間で血液生化学検査値の異常に関連した有害事象が少数の被験者に認められたが、重篤なもの及び試験中止に至ったものはなかった（PA0008 CSR Table 7.3.1、Table 7.3.2、Listing 7.2）。

1.1.8.2.11 バイタルサイン

試験を通じてバイタルサインで臨床的に重要な変化は認められなかった（PA0008 CSR Table 9.1.1、Table 9.1.2、Table 9.2.1、Table 9.2.2）。

全期間でバイタルサインに関連する有害事象が少数の被験者に認められたが、重篤なものはなく、BKZ 320mg 群の 1 例に認められた高度の高血圧以外は、重症度は軽度又は中等度であった（PA0008 CSR Table 7.3.1、Table 7.3.2、Listing 7.2）。

1.1.8.2.12 12 誘導心電図

試験を通じて心電図検査で臨床的に重要な変化は認められなかった（PA0008 CSR Table 9.4.1、Table 9.4.2）。

全期間で 1 例の被験者に Week 48 に第一度房室ブロックが認められた。本事象の重症度は軽度、非重篤、治験薬との関連なしと判断され、試験中止又は治験薬の投与中止には至らなかった。本事象の転帰は未回復であった（PA0008 CSR Table 9.4.2、Listing 7.2）。

1.1.8.2.13 自殺評価

試験を通じて、eC-SSRS を用いた自殺評価で、少数の被験者が自殺念慮若しくは自殺念慮／自殺行為を報告したが、自殺行為又は自殺意図を伴わない自傷行為を報告した被験者はいなかった（PA0008 CSR Table 9.5.1、Table 9.5.2）。

用量盲検期間に 1 例（BKZ 160mg w/LD-BKZ 160mg 群）が自殺念慮のため試験を中止した。本事象は非重篤、重症度は中等度であり、治験薬と関連ありと判断され、転帰は「回復」であった（PA0008 CSR Listing 7.2）。

1.1.9 結論

本試験では、主要目的（活動性乾癬性関節炎を有する被験者を対象に、BKZ を 12 週間 Q4W で皮下投与した時の有効性に基づく用量反応性の評価）を達成した。

- Week 12 の ACR50 改善率において用量反応性が確認された（p=0.031）。
- 有効性のすべての補助的解析及び感度分析で主要解析と一致する結果が得られた。

12 週間にわたる二重盲検期間で、BKZ 投与を受けた被験者は主要評価項目及びその他の疾患活動性評価において、一貫した改善を達成した。

- Week 12 の ACR50 改善率を用いた対比較で、予想に反して BKZ 320mg 群で反応が低く、副次目的を達成できなかった。しかし、BKZ 16mg 群、BKZ 160mg 群及び BKZ 160mg w/LD 群では、Week 12 の ACR50 改善率に PBO 群と比較して意義のある改善が認められた（名目上の p≤0.032）。
- 過去に TNF 阻害薬の使用経験のない被験者（全体集団の 81.1%）では、Week 12 の ACR50 改善率が PBO 群（6.1%）と比較して BKZ 用量群（範囲：24.2%～52.9%）で高かった。
- 4 つのすべての副次評価項目で、主要評価項目と一致する結果が得られた。

48 週間の試験期間を通じて BKZ 160mg、BKZ 160mg w/LD 及び BKZ 320mg の投与を受けた被験者では、疾患活動性、乾癬性関節炎の徴候及び症状、並びに乾癬性関節炎に特化した患者報告アウトカムによる複数の評価で改善が達成及び維持された。

- 試験開始時に PBO 群又は BKZ 16mg 群に割り付けられた被験者では、Week 12 に BKZ 160mg 又は BKZ 320mg 投与に再割り付けされた後、疾患活動性、乾癬性関節炎の徴候及び症状、並びに乾癬性関節炎に特化した患者報告アウトカムにおいて速やかな改善が認められ、Week 48 には試験開始時に BKZ 160mg、BKZ 160mg w/LD 及び BKZ 320mg 投与に割り付けられた被験者と同程度となった。

活動性乾癬性関節炎を有する成人被験者に BKZ を反復投与した時、線形の薬物動態が認められ、初回投与後 16～20 週間で血漿中 BKZ 濃度が定常状態に達した。

二重盲検期間に抗 BKZ 抗体陽性であった被験者の割合は、最も低い BKZ 用量である 16mg 群で最も高く、BKZ の 3 つの高用量群では試験を通じていずれの評価時点でも割合は小さかった。

活動性乾癬性関節炎を有する被験者を対象に、検討した用量範囲（16mg～320mg）で BKZ を Q4W で投与した場合、良好な忍容性が認められた。想定外の安全性シグナルに関する懸念は認められなかった。

本試験の結果から、活動性乾癬性関節炎を有する被験者における BKZ のベネフィット・リスクプロファイルは全体的に良好なものだと考えられた。

1.1.10　重篤な有害事象の詳細

1.1.10.1　その他の重篤な有害事象の詳細

（1）　BKZ 160mg w/LD-BKZ 160mg 群

【被験者番号：[redacted]（実施国：米国、人種：白人）、投与群：BKZ 160mg w/LD-BKZ 160mg 群、有害事象名：表皮内悪性黒色腫】

被験者番号：[redacted]	性別：男性	年齢：7[redacted] 歳	初回診断：2016 年 11 月
既往歴		合併症	
精管切除、鼻中隔弯曲、鼻中隔手術、関節鏡検査（右膝）、靭帯断裂、右肘関節靭帯整復、結腸内視鏡検査、心房細動アブレーション、非定型心房粗動アブレーション、心筋症、うっ血性心不全		季節性アレルギー、副鼻腔炎に伴う頭痛、不眠症、胃食道逆流性疾患、高血圧、心房細動、心房粗動、リンパ球減少症、医薬品副作用（オメプラゾール）、鼻出血、いびき、睡眠時無呼吸症候群、乾癬、滑膜炎	
有害事象名（基本語）	発現までの日数	発現時の投与	持続期間
表皮内悪性黒色腫（表皮内悪性黒色腫）	273 日	BKZ 160mg	23 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
高度	変更なし	回復	関連あり
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
リンパ球減少症、疲労、副鼻腔炎、関節痛（2 回）、表皮内悪性黒色腫（重篤）、咳嗽、斑		calcium citrate、colecalciferol、diphenhydramine、flecainide、fluticasone propionate、irbesartan、paracetamol、ranitidine、rivaroxaban	

処置及び経過

20[redacted] 年 7 月 12 日	本試験に参加。
20[redacted] 年 8 月 2 日	BKZ 160mg w/LD 群に無作為割り付けされ、二重盲検期間の初回投与を受けた。
20[redacted] 年 10 月 25 日	Week 12 に BKZ 160mg 群に再割り付けされ、用量盲検期間の初回投与を受けた。
翌年　5 月 1 日	重篤な有害事象として表皮内悪性黒色腫が発現した。 皮膚科医により被験者の左後方肩関節に不規則で多色の斑が認められた。異型メラノサイトの進行の可能性を除外するため経過を観察した。同日、背部の薄片生検が行われた。病理報告では、皮膚の構成成分に主として母斑細胞の特徴が認められ、既存の異型母斑の一部として考えられた。被験者は表皮内悪性黒色腫と診断され、その後一次治療として切除術が行われた。被験者には家族歴があり、母親が 7[redacted] 歳の時に卵巣癌を発現し、8[redacted] 歳の時に癌切除術の合併症の脳卒中により死亡した。父親は 6[redacted] 歳の時に膵癌と診断され、7[redacted] 歳の時に心臓発作により死亡した。被験者は喫煙及びアルコール摂取の習慣があった。悪性腫瘍のリスク因子として、タバコ使用、アルコール症、広範囲に及ぶ日光曝露（子供の頃に水膨れになったり、2013 年頃までシャツや日焼け止めなしで外仕事するなど複数回の日焼け）、免疫抑制剤の使用経験があった。 表皮内悪性黒色腫の発現と同日、非重篤な有害事象として斑の発現が認められた。同日中に斑は消失し、治験薬と関連なしと報告された。
翌年　5 月 6 日	病理組織学的検査の結果、高度異型黒子様複合母斑内に発現した表皮内黒色腫が示唆された。病理学的に左後方肩関節に黒色腫の残留は認められなかった。切除した検体の縁ははっきりしていた。全体的な所見としては、左後方肩関節の切除検体は、1.9cm の淡い褐色の楕円形で、0.7cm の淡い褐色のうろこ状の小結節を伴っていた。併用薬として acetaminophen 及び amoxicillin が投与された。
翌年　5 月 23 日	表皮内悪性黒色腫による治験薬の用量変更はなかった。本事象は消失した。
翌 年　6 月 6 日	治験薬最終投与。
翌 年　7 月 2 日	最終来院。 被験者は本試験を完了した。

（2） BKZ 160mg-BKZ 160mg 群

【被験者番号：[redacted]（実施国：ドイツ、人種：白人）、投与群：BKZ 160mg-BKZ 160mg 群、有害事象名：慢性中耳炎】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：5[redacted] 歳	初回診断：2015 年 11 月
既往歴		合併症	
—		高血圧、高尿酸血症、変形性関節症、ビタミン D 欠乏、椎間板突出、閉経後、脂肪肝	
有害事象名（基本語）	発現までの日数	発現時の投与	持続期間
左耳の慢性耳炎（慢性中耳炎）	208 日	BKZ 160mg	3 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
高度	投与中断	回復	関連あり
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
耳漏、片耳難聴、薬物過敏症、外耳道膿瘍、中耳炎（2 回）、慢性中耳炎（1 回目、非重篤）、慢性中耳炎（2 回目、重篤）、気道感染、処置による疼痛、肝酵素上昇、アレルギー性皮膚炎（2 回）、膿疱性乾癬		colecalciferol、dexapolyspectran、fexofenadine hydrochloride、folic acid、methotrexate、naphazoline、Naprix A、prednisolone、ibuprofen、metamizole sodium	

処置及び経過

年月日不明	被験者は左中耳腔の根治的修復術の既往歴があった。
20[redacted] 年 5 月 22 日	本試験に参加。
20[redacted] 年 6 月 9 日	BKZ 160mg 群に無作為割り付けされ、二重盲検期間の初回投与を受けた。
20[redacted] 年 9 月 4 日	Week 12 に用量盲検期間の初回投与（BKZ 160mg の継続投与）を受けた。
20[redacted] 年 9 月 23 日	非重篤な有害事象として左耳の中耳炎が発現した。治療薬として cefuroxime sodium が投与された。被験者の状態は左耳の慢性外耳炎及び中耳炎と診断された。
20[redacted] 年 9 月 29 日	非重篤な有害事象として外耳道膿瘍（左外耳道の膿疱）が発現した。治療薬として amoxicillin 及び clavulanic acid が投与された。
20[redacted] 年 10 月 23 日	左耳の中耳炎及び外耳道膿瘍の転帰は「回復」であり、治験薬と関連ありと判断された。コンピュータ断層撮影画像で外耳炎が確認された。
20[redacted] 年 10 月 24 日	非重篤な有害事象として左耳の慢性中耳炎（1 回目）が発現した。治療薬として dexapolyspectran が投与された。被験者の状態は左側の乳様突起炎と診断された。治療薬として抗生物質が投与されたが改善は認められなかった。本事象の原因菌は不明であった。
20[redacted] 年 11 月 17 日	非重篤な有害事象として右耳の中耳炎（膿瘍あり、詳細不明）が発現した。治療薬として clindamycin が投与された。
20[redacted] 年 11 月 27 日	右耳の中耳炎の転帰は「回復」であり、治験薬と関連ありと判断された。
20[redacted] 年 11 月 29 日	非重篤な有害事象として片耳難聴（右耳難聴）が発現した。治療薬として prednisolone sodium が投与された。
20[redacted] 年 12 月 6 日	片耳難聴の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
翌年　1 月 1 日	慢性中耳炎（1 回目）の転帰は「回復」であり、治験薬と関連ありと判断された。
翌年　1 月 2 日	重篤な有害事象として左耳の慢性中耳炎（2 回目）が発現した。同日、非重篤の左耳の耳漏及び処置による疼痛が発現した。 乳突洞削開術が行われ、合併症はなかった。外耳道膿瘍の治療薬として amoxicillin、外耳炎の治療薬として cefuroxime、術後疼痛の治療薬として ibuprofen 及び metamizole sodium が投与された。
翌年　1 月 4 日	被験者は退院した。慢性中耳炎（2 回目）は消失した。
翌年　3 月 5 日	耳漏及び処置による疼痛の転帰は「回復」であり、耳漏は治験薬と関連あり、処置による疼痛は治験薬と関連なしと判断された。
翌年　3 月 22 日	慢性中耳炎のため 20[redacted] 年 9 月 4 日以降中断していた治験薬の投与を再開した。
翌年　4 月 11 日	治験薬最終投与。
翌年　5 月 16 日	最終来院。 被験者は本試験を完了した。

【被験者番号：[redacted]（実施国：ポーランド、人種：白人）、投与群：BKZ 160mg-BKZ 160mg 群、有害事象名：甲状腺腫】

被験者番号：[redacted]	性別：男性	年齢：5[redacted] 歳	初回診断：2017 年 1 月
既往歴		合併症	
右足人さし指の手術、硝子体出血		静脈瘤、脂肪肝、肝嚢胞、高血圧、変形性脊椎症	
有害事象名（基本語）	発現までの日数	発現時の投与	持続期間
多結節性甲状腺腫（甲状腺腫）	92 日	BKZ 160mg	148 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
高度	投与中断	回復	関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
甲状腺腫（重篤）		celecoxib、folic acid、methotrexate sodium、methylprednisolone、omeprazole	

処置及び経過

年月日不明	被験者には、何らかの甲状腺陰性症状又は甲状腺肥大の既往はなかった。
前年　11 月 (日付不明)	背部痛のため、被験者は神経内科を受診した。
20[redacted] 年 3 月 16 日	本試験に参加。
20[redacted] 年 4 月 11 日	BKZ 160mg 群に無作為割り付けされ、二重盲検期間の初回投与を受けた。
20[redacted] 年 7 月 4 日	Week 12 に用量盲検期間の初回投与（BKZ 160mg の継続投与）を受けた。
20[redacted] 年 7 月 11 日	重篤な有害事象として甲状腺腫が発現した。 核磁気共鳴画像法により、骨棘と脊椎の石灰化、肋横関節の進行性変性変化、頸椎椎間板（C5/C6）変性症、及び 41mm 大の甲状腺結節が示され、多結節性甲状腺腫と診断された。組織病理学的検査では、左甲状腺葉の濾胞性腺腫と 2 つの好酸性腺腫、及び右甲状腺葉に 1 つの小さな好酸性腺腫が認められた。悪性甲状腺腫瘍の可能性は除外された。
20[redacted] 年 8 月 1 日	甲状腺の超音波検査では、36×35×48mm 及び 12×12×5mm 大の甲状腺結節はほとんど認められなかった。甲状腺結節は非対称で、リンパ節は正常であった。超音波検査では、縦隔に向かって拡大した左甲状腺葉が認められた。
20[redacted] 年 8 月 (日付不明)	超音波ガイド下生検が実施された。
20[redacted] 年 9 月 23 日	生検の結果は、重要性が不明の異型（カテゴリー3）であった。
20[redacted] 年 9 月 27 日	再生検が実施された。
20[redacted] 年 10 月 23 日	被験者は入院した。臨床検査結果は、血中甲状腺刺激ホルモンが 1.160mIU/L（基準範囲：0.27～4.20mIU/L）、遊離チロキシンが 15.2pmol/L（基準範囲：12～22pmol/L）、及び遊離トリヨードチロニン 5.24pmol/L（基準範囲：3.90～6.80pmol/L）であった。
20[redacted] 年 10 月 25 日	甲状腺除去術及び生検が実施された。
20[redacted] 年 10 月 26 日	臨床検査結果は、血中カルシウムが 8.3mg/dL（基準範囲：8.8～10.6mg/dL）及び血中リンが 2.9mg/dL（基準範囲：2.5～7.5mg/dL）であった。治療薬として levothyroxine sodium 及び calcium carbonate が投与された。
20[redacted] 年 10 月 27 日	被験者は退院した。
20[redacted] 年 10 月 30 日	治験薬投与。その後、治験薬投与を中断した。
20[redacted] 年 12 月 5 日	多結節性甲状腺腫が消失した。
20[redacted] 年 12 月 19 日	治験薬投与を再開した。
翌年　2 月 13 日	治験薬最終投与。
翌年　3 月 15 日	最終来院。 被験者は本試験を完了した。

（3）　PBO-BKZ 160mg 群

【被験者番号：[redacted]（実施国：ポーランド、人種：白人）、投与群：PBO-BKZ 160mg 群、有害事象名：変形性関節症】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：6[redacted] 歳	初回診断：2015 年 11 月
既往歴		合併症	
胆石症、腹腔鏡下胆嚢摘出術		乾癬、閉経後、変形性脊椎症、甲状腺機能低下症、甲状腺腫	

有害事象名（基本語）	発現までの日数	発現時の投与	持続期間
左爪先の硬化：左中足趾節関節の変形性関節症（変形性関節症）	310 日	BKZ 160mg	3 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
高度	該当せず	回復	関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
倦怠感、血中コレステロール増加、変形性関節症（1 回目、非重篤）、変形性関節症（2 回目、重篤）、アレルギー性鼻炎、高血圧		folic acid、levothyroxine sodium、methotrexate sodium、ramipril	

処置及び経過	
年月日不明	被験者には、左第三指の外傷及び変形性関節症の既往はなかった。
20[redacted] 年 3 月 20 日	本試験に参加。
20[redacted] 年 4 月 11 日	PBO 群に無作為割り付けされ、二重盲検期間の初回投与を受けた。
20[redacted] 年 7 月 6 日	Week 12 に用量盲検期間の初回投与（BKZ 160mg）を受けた。
20[redacted] 年 11 月 28 日	非重篤な有害事象として左中足趾節関節の変形性関節症（1 回目）が発現した。本事象の転帰は「未回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
翌 年　2 月 13 日	治験薬最終投与。
翌 年　2 月 14 日	重篤な有害事象として変形性関節症（2 回目）が発現した。 被験者は左爪先の硬化を認めた。治療薬として infusion fluids、irrigating solutions、hesperidin、ascorbic acid、tramadol hydrochloride、paracetamol、methylprednisolone、及び extract from *Ruscus aculeatus*（maxi 3 vena の成分）、並びに予防と鎮痛のために鎮痛剤を投与した。術前の経過では、合併症は認められなかった。
翌 年　2 月 15 日	被験者は入院し、変形性関節症が認められた左中足趾節関節の矯正術が実施された。術後治療薬として抗生物質及び dalteparin sodium が投与された。
翌 年　2 月 16 日	変形性関節症（2 回目）は消失した。
翌 年　3 月 13 日	最終来院。 被験者は本試験を完了した。

【被験者番号：[redacted]（実施国：ポーランド、人種：白人）、投与群：PBO-BKZ 160mg 群、有害事象名：手根管症候群】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：6[redacted] 歳	初回診断：2015 年 11 月
既往歴		合併症	
帝王切開、冠動脈造影		乾癬、狭心症、高血圧、脂質代謝障害、肥満、静脈瘤、椎間板障害（頚椎椎間板症）、椎間板障害（腰椎椎間板変性症）、変形性脊椎症、閉経	
有害事象名（基本語）	発現までの日数	発現時の投与	持続期間
右側手根管症候群（手根管症候群）	249 日	BKZ 160mg	2 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
中等度	変更なし	回復	関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
消化不良、胃炎、口腔内潰瘍形成、無力症、疲労、口腔真菌感染、気管支炎、鼻咽頭炎、咽頭炎、関節痛（両手首疼痛、左足首疼痛及び両中手指節間関節 2-3 疼痛）、関節腫脹、手根管症候群（非重篤）、手根管症候群（重篤）、紅斑		acetylsalicylic acid、atorvastatin calcium、folic acid、methotrexate sodium、naproxen、omeprazole、ramipril、verapamil hydrochloride	

処置及び経過	
20[redacted] 年 3 月 10 日	本試験に参加。
20[redacted] 年 3 月 24 日	PBO 群に無作為割り付けされ、二重盲検期間の初回投与を受けた。
20[redacted] 年 6 月 19 日	Week 12 に用量盲検期間の初回投与（BKZ 160mg）を受けた。
20[redacted] 年 6 月 20 日	非重篤な有害事象として手根管症候群（1 回目）が発現した。 被験者は、手根管症候群と診断された。治験責任医師は、同日より被験者が手根管症候群の症状を呈していることを確認した。
20[redacted] 年 11 月 6 日	治験薬投与中断。

20[redacted] 年 11 月 27 日	重篤な有害事象として手根管症候群（2 回目）が発現した（1 回目からの症状継続）。 被験者は、予定されていた手術のため入院した。
20[redacted] 年 11 月 28 日	横靭帯開放術を実施し、被験者は良好な状態で退院した。 手根管症候群（1 回目及び 2 回目）は消失した。
翌年　1 月 3 日	治験薬投与再開。治験薬最終投与。
翌年　2 月 26 日	最終来院。 被験者は本試験を完了した。

【被験者番号：[redacted]（実施国：ロシア、人種：白人）、投与群：PBO-BKZ 160mg 群、有害事象名：心房細動】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：6[redacted] 歳	初回診断：2005 年 7 月
既往歴		合併症	
—		高血圧、閉経、慢性腎盂腎炎、尿路結石	
有害事象名（基本語）	発現までの日数	発現時の投与	持続期間
発作性心房細動（心房細動）	19 日	PBO	2 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
中等度	変更なし	回復	関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
リンパ節炎、心房細動（重篤）、甲状腺腫、甲状腺腫瘤		atorvastatin calcium、metoprolol succinate、valsartan	

処置及び経過

20[redacted] 年 5 月 29 日	本試験に参加。
20[redacted] 年 6 月 26 日	PBO 群に無作為割り付けされ、二重盲検期間の初回投与を受けた。
20[redacted] 年 7 月 14 日	重篤な有害事象として心房細動が発現した。
20[redacted] 年 7 月 15 日	被験者は入院した。心房細動は消失した。
20[redacted] 年 7 月 17 日	心電図検査の結果は洞調律（60p/m）で正常な再分極過程が認められた。
20[redacted] 年 7 月 18 日	検査の結果、白血球数は 7.53×10^{9}/L、好塩基球数は 2、好中球数は 56、好酸球数は 2 及び 1、リンパ球数は 29、単球数は 9、赤血球沈降速度は 30mm/h、ALT は 9.8u/L、AST は 14.5u/L、血中クレアチニンは 75.1mmol/L、血中ビリルビンは 10.6mmol/L、血中ブドウ糖は 5.39mmol/L、総蛋白は 71.8g/L、血中フィブリノゲンは 5300mg/L、プロトロンビンは 73、血中コレステロールは 4.83mmol/L、ヘモグロビンは 132g/L、赤血球数は 4.57×10^{12}/L であった（一部単位の報告なし、基準範囲の報告なし）。
20[redacted] 年 7 月 20 日	24 時間の心電図モニタリングが実施され、第一度房室ブロックの無呼吸／低呼吸エピソードが認められた。
20[redacted] 年 7 月 24 日	甲状腺の超音波スキャンの結果、甲状腺右葉の結節形成及び反応表面性リンパ節炎における中等度のびまん性変化の徴候が認められた。その後、同日に被験者は退院した。心房細動の治療として Sotahexal 及び Eliquis、動脈性高血圧症の治療として enalapril が投与された。心室性不整脈のグレード評価でグレード 1 の心室性期外収縮が認められた。被験者は律動障害の評価を受けた。健康な人では一般的ではない上室性期外収縮が記録された。心室性期外収縮は基準範囲内であった。被験者は虚血性変化の評価を受けた。虚血性変化を示唆する確証は認められなかった。24 時間のモニタリング中に、補正した QT 間隔の 450ms 以上の延長が 10 時間 53 分（観察時間の 89%）にわたり認められた。被験者は RR 変動の評価を受けた。心拍変動は保たれ、高周波帯領域及び低周波帯領域の比は均衡していた。昼夜間に一過性の第一度房室ブロックが合計 11 時間 22 分にわたり記録された。被験者は夜間睡眠時（総睡眠時間の 73%にあたる 7 時間 11 分 50 秒が解析可能であった）に rheopneumogramm による呼吸障害の評価を受けた。その結果、無呼吸／低呼吸エピソードの特徴が認められた［10～51 秒間の無呼吸エピソード 83 回（総時間 26 分 36 秒、解析した睡眠時間の 6%）及び 10～63 秒間の低呼吸エピソード 34 回（総時間 15 分 43 秒、解析した睡眠時間の 4%）］。無呼吸／低呼吸の総時間は 42 分 19 秒（解析した睡眠時間の 10%）であった。無呼吸低呼吸指数は 16 であり、重症度が中等度の閉塞性睡眠時無呼吸スコアに相当した。
20[redacted] 年 9 月 19 日	Week 12 に用量盲検期間の初回投与（BKZ 160mg）を受けた。
翌年　5 月 3 日	治験薬最終投与。
翌年　6 月 13 日	最終来院。 被験者は本試験を完了した。

（4） BKZ 160mg w/LD 群

【被験者番号：[redacted]（実施国：ポーランド、人種：白人）、投与群：BKZ 160mg w/LD 群、有害事象名：蜂巣炎】

被験者番号：[redacted]	性別：男性	年齢：6[redacted] 歳	初回診断：2015 年 3 月
既往歴		合併症	
上部消化管出血、胃潰瘍、ヘリコバクター感染、左アキレス腱断裂手術		高血圧、乾癬、貧血、胃炎、高尿酸血症、ビタミン D 欠乏	
有害事象名（基本語）	発現までの日数	発現時の投与	持続期間
左アキレス腱の蜂巣炎（蜂巣炎）	77 日	BKZ 160mg	59 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
中等度	投与中止	回復	関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
蜂巣炎（重篤）、良性前立腺肥大症、皮膚剥脱		amlodipine besilate with indapamide、colecalciferol、diclofenac sodium、folic acid、methotrexate、methylprednisolone、pantoprazole sodium sesquihydrate	

処置及び経過

20[redacted] 年 2 月 6 日	左アキレス腱断裂手術が実施された。
20[redacted] 年 3 月 21 日	本試験に参加。
20[redacted] 年 4 月 6 日	BKZ 160mg w/LD 群に無作為割り付けされ、二重盲検期間の初回投与を受けた。
20[redacted] 年 6 月 1 日	治験薬最終投与。
20[redacted] 年 6 月 19 日	被験者は、左アキレス腱に疼痛及び腫脹を認めた。
20[redacted] 年 6 月 21 日	重篤な有害事象として蜂巣炎が発現した。 被験者は、左アキレス腱の蜂巣炎のため入院した。臨床検査結果は、CRP が 379.14mg/L（基準範囲：0～5mg/L）であった。左足首関節の X 線検査では、気泡による反応性軟組織の拡大が示された。踵骨に金属ネジが確認された。治療薬として、amoxicillin with clavulanate potassium、gentamicin、及び nadroparin calcium が投与された。
20[redacted] 年 7 月 5 日	非重篤な有害事象として左アキレス腱の皮膚剥脱が発現した。創傷の外科的洗浄が実施された。
20[redacted] 年 7 月 14 日	被験者は退院した。
20[redacted] 年 8 月 3 日	被験者は、選択的植皮術のため再入院した。
20[redacted] 年 8 月 7 日	選択的植皮術が実施された。
20[redacted] 年 8 月 18 日	被験者は良好な状態で退院し、蜂巣炎は消失した。 皮膚剥脱の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
20[redacted] 年 10 月 19 日	被験者は蜂巣炎のため本試験を中止した。最終来院。

【被験者番号：[redacted]（実施国：ポーランド、人種：白人）、投与群：BKZ 160mg w/LD 群、有害事象名：E 型肝炎】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：3[redacted] 歳	初回診断：2015 年 5 月
既往歴		合併症	
外傷後の左膝関節の関節鏡検査		乾癬	
有害事象名（基本語）	発現までの日数	発現時の投与	持続期間
E 型肝炎（E 型肝炎）	31 日	BKZ 160mg	14 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
中等度	投与中止	回復	関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
E 型肝炎（重篤）		diclofenac sodium、drospirenone with ethinylestradiol、folic acid、methotrexate、omeprazole	

処置及び経過

年月日不明	被験者に E 型肝炎のリスク因子はなかった。
20[redacted] 年 3 月 23 日	本試験に参加。
20[redacted] 年 4 月 11 日	BKZ 160mg w/LD 群に無作為割り付けされ、二重盲検期間の初回投与を受けた。

20■ 年 5 月 11 日	重篤な有害事象として E 型肝炎が発現した。 試験来院日の臨床検査で、ALT 及び AST 増加が認められた。患者の状態は E 型肝炎と診断された。 治験薬最終投与。
20■ 年 5 月 13 日	被験者は治験実施医療機関から連絡を受けたが、体調は良好であり、肝損傷の徴候及び症状は認められなかった。肝酵素増加の最も可能性のある要因として MTX の投与が中止された。
20■ 年 5 月 16 日	免疫グロブリン M 検査の結果は陽性であり、E 型肝炎と確定診断された。治療薬として ornithine aspartate が投与された。
20■ 年 5 月 24 日	臨床検査の結果、B 型肝炎コア抗体、C 型肝炎抗体、B 型肝炎表面抗原は陰性であった。肝酵素増加は E 型肝炎によるものと判断された。

一部の臨床検査結果を下表に示した。

日付	ALT (0-33U/L)	AST (14-34U/L)	GGT (0-37U/L)	ALP (42-98U/L)	ビリルビン (5.1-20.5µmol/L)	LDH (120-246U/L)
11 May 20■	907	345	118	168	10.2	283
15 May 20■	471	120	105	NAV	NAV	NAV
16 May 20■	376	80	NAV	NAV	NAV	NAV
24 May 20■	69	26	64	98	6.6	163
10 Jul 20■	20	19	NAV	49	12.9	172

NAV：該当せず
CIOMS# 2017019961

	E 型肝炎のため治験薬の投与を中止した。E 型肝炎は消失した。
20■ 年 9 月 28 日	被験者は E 型肝炎のため本試験を中止した。追跡調査来院。

（5） BKZ 160mg 群

【被験者番号：■■■■■（実施国：ポーランド、人種：白人）、投与群：BKZ 160mg 群、有害事象名：薬物性肝障害】

被験者番号：■■■■■	性別：女性	年齢：5■ 歳	初回診断：2013 年 9 月
既往歴		合併症	
子宮平滑筋腫による子宮摘出、左膝の放射線滑膜切除術		高血圧、閉経、胆石症、ビタミン D 欠乏	
有害事象名（基本語）	発現までの日数	発現時の投与	持続期間
薬物性肝障害（薬物性肝障害）	57 日	BKZ 160mg	85 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
高度	投与中止	回復	関連あり
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
薬物性肝障害（重篤）、口腔カンジダ症、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加		colecalciferol、folic acid、indapamide、methotrexate sodium、nebivolol hydrochloride、nimesulide、omeprazole	

処置及び経過

年月日不明	被験者は、上肢の紅斑性病変を報告した。
20■ 年 3 月 8 日	本試験に参加。
20■ 年 4 月 5 日	BKZ 160mg 群に無作為割り付けされ、二重盲検期間の初回投与を受けた。
20■ 年 5 月 31 日	重篤な有害事象として薬物性肝障害が発現した。来院時に、最初の肝酵素値上昇が認められた。被験者には、発熱、下痢、嘔吐、黄疸、又は上腹部痛の症状はなかった。 治験薬最終投与。
20■ 年 6 月 2 日	Methotrexate 及び Nimesil の投与を中止した。
20■ 年 6 月 5 日	B 型肝炎表面抗原（HBsAg）及び C 型肝炎ウイルス抗体（HCV Ab）検査結果は、いずれも陰性であった。
20■ 年 6 月 8 日	A 型肝炎ウイルス抗体（HAV Ab）、B 型肝炎コア抗体（HBcAb）、免疫グロブリン M（IgM）、及び E 型肝炎の検査結果は、いずれも陰性であった。腹部の超音波検査の結果は正常で、病理所見は認められなかった。薬剤誘発性肝障害を確認するため、血液検体を採取した。被験者は、体調は良好であると報告した。

20■ 年 6 月 12 日　薬剤誘発性肝障害を確認するための血液検査を実施した。
同日、口腔真菌感染が認められ、培養検体を採取した。HBsAg、HAV Ab、IgM、HBcAb、及び E 型肝炎の検査結果はいずれも陰性であった。

20■ 年 6 月 19 日　培養検査の結果、口腔カンジダ症（非重篤）であることが確認された。

20■ 年 6 月 21 日　薬剤誘発性肝障害の再検査のため、血液検体を採取した。身体検査では、口腔内に真菌病変は認められなかった。

20■ 年 6 月 29 日　薬剤誘発性肝障害を確認するための血液再検査結果は、基準範囲内であった。

20■ 年 7 月 5 日　口腔カンジダ症は消失した。

20■ 年 7 月 17 日　E 型肝炎及び IgM の検査結果は、いずれも陰性であった。

20■ 年 7 月 26 日　被験者は、血中肝酵素値のモニタリングのために来院した。被験者は、直近の来院（20■ 年 7 月 12 日）以降、体調は良好であると報告した。GGT 値は依然として高かった。methotrexate 及び nimesulide の治験薬との併用が AST、ALT、及び GGT 増加の原因と考えられた。

年月日不明　被験者は、直近の来院（20■ 年 8 月 9 日）以降、体調は良好であると報告した。胃腸専門医により、潜在的薬剤誘発性肝障害と判断された。

20■ 年 8 月 23 日　HBsAg 及び HCV Ab の検査結果は、いずれも陰性であった。肝保護のため Heparegen、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加の治療薬として vitamin B complex、並びに治療薬として fluconazole、nystatin、及び timonacicum が投与された。薬剤誘発性肝障害は消失した。

一部の臨床検査結果を下表に示した。

日付/来院	ALT (0-33U/L)	AST (14-34U/L)	ALP (42-98U/L)	GGT (0-37U/L)	総ビリルビン (5.1-20.5µmol/L)	クレアチニン (44-97µmol/L)
08 Mar 20■ / Screening	25	22	91	62	5.8	66
05 Apr 20■ /Visit 2	30	24	86	46	7.9	58
19 Apr 20■ /Visit 4	37	30	81	34	5.8	57
04 May 20■ /Visit 5	38	29	85	46	9	58
31 May 20■ /Visit 6	394	180	319	705	12.4	61
05 Jun 20■ / Unscheduled	363	124	361	893	9.1	57
21 Jun 20■ / Unscheduled	36	27	147	286	6.4	58
28 Jun 20■ / Unscheduled	32	25	121	193	4.7	51
12 Jul 20■ / Unscheduled	26	23	83	95	9.7	55
26 Jul 20■ / Unscheduled	43	34	93	99	11.8	56
09 Aug 20■ / Unscheduled	44	36	96	105	9.7	55
13 Sep 20■ /Visit 7	37	33	86	67	6.7	57
18 Oct 20■ / Safety Follow-Up	30	27	83	35	5.6	66

PA0008 CSR Listing 8.3

20■ 年 10 月 18 日　被験者は薬物性肝障害のため本試験を中止した。追跡調査来院。

1.2 PA0010 試験［活動性乾癬性関節炎を有する被験者を対象にビメキズマブの有効性及び安全性を評価する第 III 相、多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照及び実薬参照試験］［5.3.5.1.2（Week 24 CSR）及び 5.3.5.1.8（Final CSR）：評価資料］

1.2.1 試験方法

試験方法の概略を表 1.2-1 に、観察・検査実施スケジュールを表 1.2-2 に示した。

本文書は、申請時に Week 24 中間報告書（Week 24 CSR）の内容を示し、承認審査中に提出した最終報告書（Final CSR）に基づき、更新を行った。

表 1.2-1　試験方法の概略：PA0010 試験

項目	内容
標題	活動性乾癬性関節炎を有する被験者を対象に、ビメキズマブの有効性及び安全性を評価する第 III 相、多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照及び実薬参照試験
開発の相	第 III 相
目的	主要目的： ・ 活動性乾癬性関節炎を有する被験者を対象に、ビメキズマブ（BKZ）を 4 週間隔（Q4W）で 16 週間皮下投与した時の有効性（ACR50 改善率を指標とする）をプラセボ（PBO）と比較し、検討する 副次目的： ・ BKZ の有効性を PBO と比較し、評価する ・ BKZ の安全性及び忍容性を評価する ・ BKZ の患者報告 QOL への影響を評価する ・ BKZ の乾癬の皮膚病変への影響を評価する（ベースラインに乾癬の皮膚病変を有する被験者が対象） ・ BKZ の機能改善への影響を評価する ・ BKZ の手及び足の X 線画像所見上の変化への影響を評価する ・ BKZ の関節外の疾患徴候（指趾炎及び付着部炎）への影響を評価する その他の目的： ・ アダリムマブを基準に BKZ の有効性を記述的に評価する ・ BKZ の免疫原性を評価する ・ BKZ の体軸病変への影響を評価する ・ 治療効果の持続性を評価する ・ 乾癬の爪病変を評価する（ベースラインに乾癬の爪病変を有する被験者が対象） ・ BKZ の曝露-反応関係を探索する ・ 遺伝子及び蛋白質発現に対する BKZ の影響を評価し、ゲノムバイオマーカー、遺伝子バイオマーカー及びプロテオミクスバイオマーカーと、疾患生物学、薬物療法、炎症反応及び免疫反応との関係を探索する（バイオマーカーサブスタディへの参加に同意した被験者が対象） ・ BKZ の社会生活及び労働生産性への影響を評価する
試験デザイン	多施設共同、二重盲検、無作為化、PBO 対照及び実薬参照

項目	内容
試験方法	試験デザインの概要を図 1.2-1 に示す。 本試験は、スクリーニング期間（14 日以上 35 日以下）、治療期間（52 週間）及び安全性追跡調査期間（治験薬最終投与後 20 週間）で構成された。治療期間は、二重盲検投与期間（16 週間）及び実薬投与盲検期間（36 週間）で構成された。 本試験への参加が適格と判断された被験者は、ベースライン来院時（Visit 2、Day 1）に以下の 3 つの投与群のいずれかに 3：2：1 の割合で無作為に割り付けられ［地理的地域及び骨びらん（0 又は 1 以上）で層別化］、盲検下で治療期間の投与を開始した。 · BKZ 160mg Q4W 群：治療期間を通して BKZ 160mg を Q4W で皮下投与 · PBO 群：二重盲検投与期間に PBO を投与し、実薬投与盲検期間に BKZ 160mg Q4W に再割付け · アダリムマブ 40mg Q2W 群：治療期間を通してアダリムマブ 40mg を 2 週間隔（Q2W）で皮下投与 実薬投与盲検期間完了後、適格と判断された被験者は非盲検の継続試験（PA0012 試験）への参加を可とした。PA0012 試験に参加する被験者は、本試験の安全性追跡調査来院は実施しなかった。
対象	生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（bDMARD）による治療経験のない活動性乾癬性関節炎患者
被験者数	計画例数：約 840 例（BKZ 160mg Q4W 群 420 例、PBO 群 280 例、アダリムマブ 40mg Q2W 群 140 例） 登録解析対象集団（ES）：1163 例 無作為化解析対象集団（RS）：852 例（BKZ 160mg Q4W 群 431 例、PBO 群 281 例、アダリムマブ 40mg Q2W 群 140 例） 安全性解析対象集団（SS）：852 例 最大の解析対象集団（FAS）：845 例 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：807 例 実薬投与盲検解析対象集団（ATS）：821 例 実薬投与解析対象集団（AMS）：842 例 X 線解析対象集団（RAS）：824 例 治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団（PK-PPS）：696 例 COVID-19 フリー解析対象集団（CFS）：825 例
主な選択基準	1) 年齢 18 歳以上の男性又は女性 2) 乾癬性関節炎の分類基準（CASPAR）に基づく活動性乾癬性関節炎の診断を有し、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、bDMARD による治療経験のない患者 なお、本試験ではスクリーニング時に hs-CRP 上昇（hs-CRP 6mg/L 以上）又は 1 ヵ所以上の骨びらん、若しくはその両方が認められる被験者を全体の 45%以上登録することとした。

項目		内容
治験薬、投与量及び投与方法		被験薬：ビメキズマブ バッチ番号[redacted] 参照薬：アダリムマブ バッチ番号[redacted] 対照薬：プラセボ バッチ番号[redacted] 投与量及び投与方法： 治験薬は Day 1 の割付けに従って、各来院時に 1 回、実施医療機関の医療従事者により側腹壁又は大腿上部の外側に盲検下で皮下投与された。 アダリムマブの投与スケジュールは Q2W であることから、盲検性を保つため、BKZ 160mg Q4W 群では PBO を Week 2 以降 Q4W で投与し、PBO 群では Week 16 まで PBO を Q2W で投与し、Week 16 に BKZ 160mg Q4W に再割付け後は、BKZ 160mg Q4W 群と同様に PBO を Q4W で投与した。
試験期間		最長試験期間 73 週間 · スクリーニング期間（14～35 日間） · 治療期間：52 週間 · 二重盲検投与期間：16 週間 · 実薬投与盲検期間：36 週間 · 安全性追跡調査来院：治験薬最終投与 20 週後に実施（PA0012 試験に移行しない被験者のみ）
評価項目	有効性	主要評価項目： · Week 16 の ACR50 改善率 副次評価項目： · Week 16 の HAQ-DI のベースラインからの変化 · Week 4 及び 16 の PASI90 改善率［ベースラインに体表面積（BSA）に対する乾癬の病変面積の割合（以下、病変 BSA）が 3%以上の乾癬を有する被験者が対象］ · Week 16 の簡易型 36 項目健康調査票（SF-36）の身体的側面サマリー（PCS）スコアのベースラインからの変化 · Week 16 の最小疾患活動性（MDA）達成率

項目		内容
評価項目(続き)	有効性(続き)	· Week 16 の van der Heijde 修正総シャープスコア（vdHmTSS）のベースラインからの変化（ベースラインに hs-CRP 上昇又は 1 ヵ所以上の骨びらん、若しくはその両方が認められる被験者が対象） · Week 16 の Leeds Enthesitis Index（LEI）に基づく付着部炎が消失した被験者の割合（PA0010 試験及び PA0011 試験の併合集団でベースラインに付着部炎を有する被験者が対象） · Week 16 の Leeds Dactylitis Index（LDI）に基づく指趾炎が消失した被験者の割合（PA0010 試験及び PA0011 試験の併合集団でベースラインに指趾炎を有する被験者が対象） · Week 16 の vdHmTSS のベースラインからの変化 · Week 16 の ACR20 改善率 · Week 16 の ACR70 改善率 · Week 4 及び 16 に IGA スコアが 0（消失）又は 1（ほぼ消失）、かつベースラインから 2 段階以上改善した被験者の割合（ベースラインに病変 BSA が 3%以上の乾癬を有し、IGA スコアが 2 以上の被験者が対象） · Week 16 の PtAAP のベースラインからの変化 · Week 16 のカナダ脊椎関節炎研究協議会（SPARCC）指数に基づく付着部炎が消失した被験者の割合（ベースラインに付着部炎を有する被験者が対象） · Week 16 の Psoriatic Arthritis Impact of Disease-12（PsAID-12）総スコアのベースラインからの変化 その他の評価項目： · ベースラインから ACR20、ACR50 及び ACR70 改善を達成するまでの時間 · ACR20、ACR50 及び ACR70 改善率 · PASI75、PASI90 及び PASI100 改善率（ベースラインに病変 BSA が 3%以上の乾癬を有する被験者が対象） · ACR50 及び PASI90 の複合改善率（ベースラインに病変 BSA が 3%以上の乾癬を有する被験者が対象） · ACR50 及び PASI100 の複合改善率（ベースラインに病変 BSA が 3%以上の乾癬を有する被験者が対象） · 乾癬性関節炎の効果判定基準（PsARC）の改善を達成した被験者の割合 · 乾癬性関節炎の疾患活動性スコア（PASDAS）の分類 · PASDAS のベースラインからの変化 · Week 16 に ACR50 を達成した被験者の割合及び Week 52 に奏効が維持されていた被験者の割合 · MDA 達成率 · 超低疾患活動性（VLDA）達成率 · IGA スコアが 0（消失）又は 1（ほぼ消失）、かつベースラインから 2 段階以上改善した被験者の割合（ベースラインに病変 BSA が 3%以上の乾癬を有し、IGA スコアが 2 以上の被験者が対象） · 乾癬性関節炎の疾患活動性指標（DAPSA）スコアの分類 · DAPSA スコアのベースラインからの変化 · C 反応性蛋白（CRP）を用いた 28 関節疾患活動性スコアのベースラインからの変化

項目		内容
評価項目(続き)	有効性(続き)	・ すべての各 ACR スコアコンポーネント［腫脹関節数、圧痛関節数、HAQ-DI、PtAAP、医師による乾癬性関節炎の全般的評価（PhGA-PsA）、患者による乾癬性関節炎の全般的評価（PGA-PsA）、hs-CRP］のベースラインからの変化 ・ vdHmTSS 総スコア、並びに骨びらん及び関節裂隙狭小化（サブスコア）のベースラインからの変化（ベースラインに hs-CRP 上昇又は 1 ヵ所以上の骨びらん、若しくはその両方が認められる被験者が対象） ・ vdHmTSS 総スコア、並びに骨びらん及び関節裂隙狭小化（サブスコア）のベースラインからの変化（全体集団） ・ X 線上で関節構造の破壊進行が認められない（vdHmTSS のベースラインからの変化が 0.5 以下）被験者の割合 ・ LDI に基づく指趾炎が消失した被験者の割合（PA0010 試験及び PA0011 試験の併合集団、並びに PA0010 試験単独でベースラインに指趾炎を有する被験者が対象） ・ LEI に基づく付着部炎が消失した被験者の割合（PA0010 試験及び PA0011 試験の併合集団、並びに PA0010 試験単独でベースラインに付着部炎を有する被験者が対象） ・ SPARCC 指数に基づく付着部炎が消失した被験者の割合（PA0010 試験及び PA0011 試験の併合集団、並びに PA0010 試験単独でベースラインに付着部炎を有する被験者が対象） ・ HAQ-DI がベースラインから 0.35 以上減少した被験者の割合（ベースラインの HAQ-DI が 0.35 以上の被験者が対象） ・ Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index（BASDAI）のベースラインからの変化［ベースラインに体軸病変（BASDAI スコアが 4 以上）を有する被験者が対象］ ・ 修正爪乾癬重症度指数（mNAPSI）スコアのベースラインからの変化［ベースラインに乾癬の爪病変（mNAPSI スコアが 0 超）を有する被験者が対象］ ・ LEI のベースラインからの変化（PA0010 試験及び PA0011 試験の併合集団、並びに PA0010 試験単独でベースラインに付着部炎を有する被験者が対象） ・ SPARCC 指数のベースラインからの変化（PA0010 試験及び PA0011 試験の併合集団、並びに PA0010 試験単独でベースラインに付着部炎を有する被験者が対象） ・ LDI のベースラインからの変化（PA0010 試験及び PA0011 試験の併合集団、並びに PA0010 試験単独でベースラインに指趾炎を有する被験者が対象） ・ PsAID-12 総スコア及び各ドメインのスコアのベースラインからの変化 ・ PsAID-12 総スコア 4 以下を達成した被験者の割合 ・ PsAID-12 レスポンダー（PsAID-12 総スコアがベースラインから 3 以上減少）の割合（ベースラインの PsAID-12 総スコアが 3 以上の被験者が対象） ・ 乾癬性関節炎 QOL（PsAQoL）総スコアのベースラインからの変化 ・ SF-36 の PCS スコア及び精神的側面サマリースコア並びに 8 つのドメイン［身体機能、日常役割機能（身体）、体の痛み、全般的健康感、活力、社会生活機能、日常役割機能（精神）及び心の健康］のベースラインからの変化 ・ 慢性疾患療法の機能評価（FACIT）-疲労サブスケールのスコアのベースラインからの変化

項目		内容
評価項目(続き)	有効性(続き)	· FACIT-疲労サブスケールのレスポンダー［FACIT-疲労サブスケールのスコアで臨床的に重要な最小の差（スコアの 4 以上の増加）が認められた被験者］の割合（ベースラインの FACIT-疲労サブスケールのスコアが 48 以下の被験者が対象） · 仕事の生産性及び活動障害に関する質問票（特定の健康問題）（WPAI-SHP：第 2.0 版）に基づく乾癬性関節炎スコアのベースラインからの変化 · EuroQol Group が開発した QOL を評価するための質問票（EQ-5D-3L）に対する回答 · EQ-5D-3L の VAS スコアのベースラインからの変化 · 医師による関節炎の全般的評価（PhGA-Arthritis）スコアのベースラインからの変化 · 患者による関節炎の全般的評価（PGA-Arthritis）スコアのベースラインからの変化
	薬物動態	血漿中 BKZ 濃度
	免疫原性	抗 BKZ 抗体及び中和抗体（治験薬投与前及び投与後）
	安全性	主な評価項目： · 治験薬投与後に発現した有害事象の発現率 · 治験薬投与後に発現した重篤な有害事象の発現率 · 治験薬の投与中止に至った有害事象 その他の評価項目： · バイタルサイン（血圧、体温及び脈拍数）のベースラインからの変化 · 標準 12 誘導心電図の所見 · 臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）のベースラインからの変化 · こころとからだの質問票（PHQ-9）のベースラインからの変化 なお、スクリーニング来院時の身体検査以降に臨床的に重要な変化と判断された身体検査所見は有害事象として記録した。
統計解析方法		解析対象集団の定義： ES：同意を取得したすべての被験者 RS：ES のうち、無作為化されたすべての被験者 SS：RS のうち、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者 FAS：RS のうち、治験薬を 1 回以上投与され、ベースラインに主要有効性評価項目のすべてのコンポーネントについて有効なデータを有するすべての被験者 AMS：実薬（BKZ 又はアダリムマブ）を 1 回以上投与されたすべての被験者 ATS：実薬投与盲検期間中（Week 16 以降）に実薬（BKZ 又はアダリムマブ）を 1 回以上投与されたすべての被験者 PPS：RS のうち、治験薬を 1 回以上投与され、主要有効性評価項目に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱がないすべての被験者（治験実施計画書からの重大な逸脱は事前に定義し、重大な逸脱が認められた被験者はデータの盲検解除前にデータ評価会議で評価。FAS からの除外は治験実施計画書からの重大な逸脱とみなし、PPS からも除外する） PK-PPS：RS のうち、BKZ を 1 回以上投与され、定量可能な投与後の血漿中濃度データを 1 つ以上有し、血漿中濃度に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱がなかったすべての被験者

統計解析方法 (続き)

RAS：RS のうち、治験薬を 1 回以上投与され、スクリーニング時に手及び足の有効な X 線画像を有するすべての被験者

CFS：RS のうち、主要有効性評価項目の評価時点（Week 16）までに COVID-19 の影響を受けなかったすべての被験者

解析方法：

カテゴリカル変数は、各カテゴリーの被験者数及びその割合を要約した。割合を算出する場合の母数は各解析対象集団の被験者数とした。

連続変数は、利用可能な測定値を有する被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値を含む記述統計量を算出した。

ベースライン値は、特に記載のない限り、治験薬初回投与日（Visit 2）を含む初回投与前に入手した直近の測定値と定義した。

有効性：

主要評価項目及び一部の副次評価項目の解析は、多重性を考慮し、両側有意水準 0.05 で、固定順序法を用いてファミリーワイズの第 1 種の過誤をコントロールした。

検定は H_1 から開始し、両側有意水準 0.05 で仮説が棄却された場合にのみ、同じ α 値で次の順の検定を継続した。検定順序を下表に示した。

BKZ 160mg Q4W 群	
H_1	PBO 群に対する ACR50 改善率の優越性
H_2	PBO 群に対する HAQ-DI のベースラインからの変化の優越性
H_3	PBO 群に対する PASI90 改善率の優越性
H_4	PBO 群に対する SF-36 PCS スコアのベースラインからの変化の優越性
H_5	PBO 群に対する MDA の優越性
H_6	PBO 群に対する vdHmTSS*のベースラインからの変化の優越性 hs-CRP 上昇（hs-CRP 6mg/L 以上）又は 1 ヵ所以上の骨びらん、若しくはその両方が認められる被験者が対象
H_7	PBO 群に対する付着部炎が消失した被験者の割合の優越性 PA0010 試験及び PA0011 試験の Week 16 併合データに基づく
H_8	PBO 群に対する指趾炎が消失した被験者の割合の優越性 PA0010 試験及び PA0011 試験の Week 16 併合データに基づく
H_9	PBO 群に対する vdHmTSS**のベースラインからの変化の優越性

BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ

* It was planned to enroll a minimum of 45% of study participants who were positive for elevated hs-CRP (hs-CRP ≥6mg/L) and/or who had at least 1 bone erosion at Screening.

** Based on the overall population

PA0010 Week 24 CSR Table 6-2

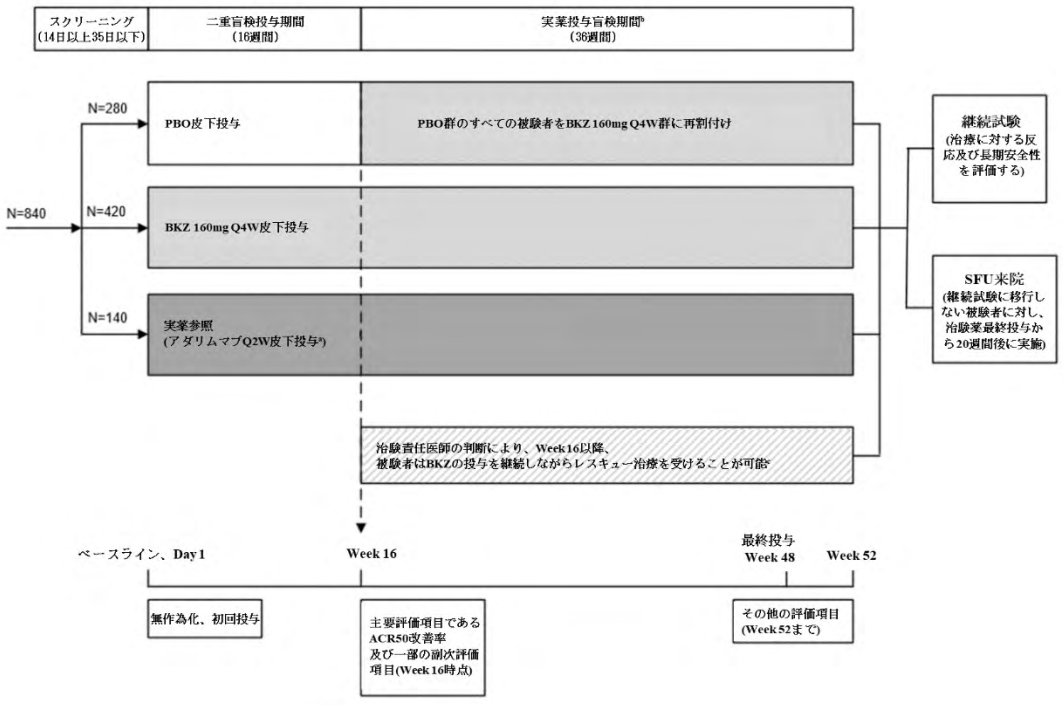
主要評価項目：

主要評価項目は Week 16 の ACR50 改善率であり、主要解析は RS を対象に複合 estimand を検討した。複合 estimand は、ACR50 改善率のベースラインからの臨床的に意義のある改善及び早期治療中止がないことの組み合わせとした。先行する中間事象が認められない Week 16 の欠測データ及び中間事象後のすべてのデータはノンレスポンダーとして補完した。この補完法は、従来の non-responder imputation（NRI）法と類似していた。ロジスティック回帰モデルを用いて Week 16 の ACR50 改善率への治療効果を評価した。このモデルには固定効果として治療を含めた。無作為化層別変数（ベースラインの骨びらん及び地理的地域）を含めることが適切であるかどうかを Pearson 検定、逸脱度検定及び Hosmer-Lemeshow 適合度検定で評価した。

項目	内容
統計解析方法 (続き)	副次評価項目： 副次評価項目は RS を対象に投与群別に解析した（vdHmTSS については RAS を対象に解析）。副次評価項目のうち二値変数（複合及び非複合は問わず）は、主要評価項目の主要解析で定義したのと同じ複合 estimand を用いた。主要評価項目の主要解析と同じ NRI 法を用いた欠測データの補完及び解析モデルが検討され、解析結果も同様に示した。PA0010 試験及び PA0011 試験の併合データの解析は、モデルの共変量として地理的地域及び試験 ID を検討した。副次評価項目のうち連続変数は、治療、地理的地域及びベースラインの骨びらんを固定効果、ベースライン値を共変量とした共分散分析（ANCOVA）に基づき解析した。欠測データ及び治療中止による欠測ではないデータについては、マルコフ連鎖モンテカルロ（MCMC）に基づく多重代入（MI）法を用いて間欠的な欠測データを補完した後、単調な欠測データを単調回帰法で補完した。 単調な欠測データは対照群である PBO 群のデータに基づいた MI 法を用いて補完した。 その他の評価項目： 二重盲検投与期間の ACR20/50/70 改善を達成するまでの時間を投与群別に解析した。ACR20/50/70 改善を達成するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線を投与群別に示した。二値変数は、主要評価項目及び副次評価項目と同様、NRI 法に基づいた解析を行った（複合 estimand）。解析モデルは、治療及びベースラインの骨びらんを固定効果、地理的地域を層別変数としたロジスティック回帰モデルを用いた。連続変数は MI-MCMC／単調回帰法を用いてベースラインからの変化に関するモデルの補完をした（hypothetical estimand）。解析モデルは、治療、地理的地域及びベースラインの骨びらんを固定効果、ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルを用いた。 薬物動態： PK 評価項目は、PK-PPS を対象に解析した。 PK 解析は BKZ の投与を受けた被験者のみを対象とし、PBO 群のベースライン値は Week 16 の治験薬投与前の測定値とした。 各規定来院時の血漿中 BKZ 濃度を投与群別（BKZ 160mg Q4W 群及び PBO/BKZ 160mg Q4W 群）に要約した。 免疫原性： 免疫原性は、SS を対象に解析した。 抗 BKZ 抗体は段階的アッセイ（スクリーニング、確認及び抗体価測定）を用いて評価した。抗 BKZ 抗体の解析は BKZ の投与を受けた被験者のみを対象とし、PBO 群の被験者については、ベースライン来院時及び Week 16（PBO から BKZ 160mg Q4W に切替え）時に検体を解析し、Week 16 の検体をベースライン値として扱った。抗 BKZ 抗体の解析結果は投与群別（BKZ 160mg Q4W 群及び PBO/BKZ 160mg Q4W 群）に要約した。 中和抗体はインターロイキン（IL）-17AA 及び IL-17FF 特異性アッセイを用いて評価した。中和抗体の解析結果は、各中和抗体アッセイ若しくはその両方に対して、陽性又は陰性を要約した。

項目	内容
統計解析方法 (続き)	安全性： 安全性評価項目は、SS を対象に解析した。 本試験の治験薬の初回投与日から最終投与後 140 日までに発現した有害事象を、治験薬投与後に発現した有害事象と定義した。 すべての有害事象について、投与群別、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に要約した。要約には有害事象発現例数及びその割合を含めた。
治験責任医師	135 名
治験実施医療機関	135 医療機関（オーストラリア、ベルギー、カナダ、チェコ、フランス、ドイツ、ハンガリー、イタリア、日本、ポーランド、ロシア、スペイン、英国、米国）
公表文献	なし
治験実施期間	2019 年 5 月～2022 年 7 月

図 1.2-1 試験デザインの概要



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 PA0010 Week 24 CSR Table 3-2.
b After 16 weeks of double-blind treatment, study participants entered the Active Treatment-Blind Period. All study participants randomized to placebo were reallocated to receive bimekizumab 160mg Q4W. Study participants randomized to bimekizumab 160mg Q4W continued to receive their originally randomized dose. Study participants randomized to active-reference (adalimumab) continued with their active treatment.
c Permitted rescue therapy is defined in PA0010 Week 24 CSR Section 3.6.7.
PA0010 Week 24 CSR Figure 3-1

表 1.2-2　観察・検査実施スケジュール

Visit [a]/ Week / 実施項目	スクリーニング (V1)	ベースライン (Day 1) (初回投与) (V2)	二重盲検投与期間 (初回投与後)								実薬投与盲検期間 (初回投与後)																	ETV	SFU [b]
			3/ 2	4/ 4	5/ 6	6/ 8	7/ 10	8/ 12	9/ 14	10/ 16	11/ 18	12/ 20	13/ 22	14/ 24	15/ 26	16/ 28	17/ 30	18/ 32	19/ 34	20/ 36	21/ 38	22/ 40	23/ 42	24/ 44	25/ 46	26/ 48	27/ 50	28/ 52		
文書同意取得	X																												
選択/除外基準の確認	X	X																											
人口統計学的データ [c]	X																												
乾癬性関節炎の既往歴	X																												
重要な既往歴及び合併症	X	X [d]																											
過去に使用した薬剤	X																												
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PHQ-9	X	X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X	X
eC-SSRS	X	X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X	X
身長 [e]		X																											
体重 [e]		X						X						X						X								X	X
バイタルサイン [f]	X	X	X	X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X	X
12 誘導心電図 (中央判読)	X									X																		X	X
血液学的検査/血液生化学検査 [g]	X	X	X	X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X	X
hs-CRP [h]	X	X	X	X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X	X
妊娠検査 [i]	X	X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X	X
尿検査	X	X								X				X				X				X				X		X	X
尿中薬物スクリーニング	X																												
B 型及び C 型肝炎検査	X																												
HIV 検査	X																												
HLA-B27		X																											
リウマトイド因子、抗環状シトルリン化ペプチド抗体	X																												
血漿中 BKZ 濃度測定用採血 [j]		X	X	X		X		X		X		X		X						X								X	X

表 1.2-2　観察・検査実施スケジュール（続き）

Visit [a]/ Week / 実施項目	スクリーニング (V1)	ベースライン (Day 1) (初回投与) (V2)	二重盲検投与期間 (初回投与後)								実薬投与盲検期間 (初回投与後)																	ETV	SFU [b]
			3/ 2	4/ 4	5/ 6	6/ 8	7/ 10	8/ 12	9/ 14	10/ 16	11/ 18	12/ 20	13/ 22	14/ 24	15/ 26	16/ 28	17/ 30	18/ 32	19/ 34	20/ 36	21/ 38	22/ 40	23/ 42	24/ 44	25/ 46	26/ 48	27/ 50	28/ 52		
抗 BKZ 抗体測定 [j]		X		X		X		X		X		X		X						X								X	X
探索的バイオマーカー解析用血清及び血漿検体 [j]		X								X																			
探索的バイオマーカー解析用 RNA 検体 [j]		X								X																			
遺伝子/エピジェネティクス解析用採血 [j]		X								X																			
IGRA 結核検査	X																								X				
結核質問票	X	X						X						X						X							X	X	X
身体検査 [k]	X	X						X		X				X						X							X	X	X
病変 BSA [l]	X	X	X	X		X		X		X		X		X						X							X	X	X
PASI [m]	X	X	X	X		X		X		X		X		X						X							X	X	X
IGA [m]	X	X	X	X		X		X		X		X		X						X							X	X	X
腫脹関節数及び圧痛関節数	X	X	X	X		X		X		X		X		X		X		X		X		X					X	X	X
HAQ-DI		X	X	X		X		X		X		X		X		X		X		X				X			X	X	X
PtAAP		X	X	X		X		X		X		X		X		X		X		X				X			X	X	X
PhGA-PsA		X	X	X		X		X		X		X		X		X		X		X				X			X	X	X
PhGA-Arthritis		X	X	X		X		X		X		X		X		X		X		X				X			X	X	X
PGA-PsA		X	X	X		X		X		X		X		X		X		X		X				X			X	X	X
PGA-Arthritis		X	X	X		X		X		X		X		X		X		X		X				X			X	X	X
BASDAI		X		X		X		X		X				X						X							X	X	X
mNAPSI [n]		X		X		X		X		X				X						X							X	X	
LEI		X		X		X		X		X		X		X						X							X	X	X
SPARCC		X		X		X		X		X		X		X						X							X	X	X
LDI [o]		X		X		X		X		X		X		X						X							X	X	X
PsAQoL		X		X						X				X						X							X	X	X
PsAID-12		X		X						X				X						X							X	X	

表 1.2-2　観察・検査実施スケジュール（続き）

Visit [a]/ Week / 実施項目	スクリーニング (V1)	ベースライン (Day 1) (初回投与) (V2)	二重盲検投与期間 (初回投与後)								実薬投与盲検期間 (初回投与後)																	ETV	SFU [b]
			3/ 2	4/ 4	5/ 6	6/ 8	7/ 10	8/ 12	9/ 14	10/ 16	11/ 18	12/ 20	13/ 22	14/ 24	15/ 26	16/ 28	17/ 30	18/ 32	19/ 34	20/ 36	21/ 38	22/ 40	23/ 42	24/ 44	25/ 46	26/ 48	27/ 50	28/ 52		
FACIT-疲労サブスケール		X		X						X				X						X							X	X	
SF-36		X		X						X				X						X							X	X	X
EQ-5D-3L		X		X						X				X						X							X	X	
WPAI-SHP		X								X				X													X	X	
胸部 X 線検査 [p]	X																												
手及び足の X 線検査 [q]	X									X																	X	X	
有害事象 [r]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
IXRS [s]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
治験薬投与 [t,u]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			

BP：血圧、BKZ：ビメキズマブ、ETV：早期中止来院、hs-CRP：高感度 C 反応性蛋白、IMP：治験薬、PSO：乾癬、SFU：安全性追跡調査、TB：結核

a Visit windows of ±2 days were allowed for all visits up to Week 16 and ±3 days were allowed for all visits after Week 16. The time between study treatment doses was ≥12 days and ≤16 days or ≥11 days and ≤17 days, respectively. The SFU Visit occurred no more than 3 days prior to the scheduled visit date and within 7 days after the scheduled visit date (-3 days/+7 days).

b The SFU Visit occurred 20 weeks after the final dose of IMP for all study participants who completed the study and did not enter the extension study or who discontinued early, including those withdrawn from IMP.

c A complete history of lifestyle (alcohol, drug, and nicotine consumption at the time of Screening) and infections (fungal skin infections within 12 months prior to Screening).

d Confirm there were no significant changes in medical history that excluded the study participant based on the exclusion criteria.

e The Investigator or designee measured the height of the study participant with shoes removed in meters and the weight of the study participant in kilograms.

f Collect vital signs (pulse, BP, and temperature) prior to IMP administration and then at approximately 30 minutes after administration and 1 hour after administration at Baseline and Week 16 only. At all other applicable visits, vital signs were collected once prior to IMP administration. All other procedures were done prior to dosing.

g Biochemistry testing included triglycerides, cholesterol, HDL cholesterol, and LDL cholesterol at Baseline, Weeks 12 and 24, and at the ETV.

h After Baseline, the hs-CRP data was not sent to the Investigator to protect the blinded nature of the treatment assignments.

i Pregnancy testing consisted of serum testing at Screening for all women of childbearing potential. A urine pregnancy test was conducted at all other visits.

j At dosing visits, all blood samples were taken prior to dosing. Blood samples for bimekizumab and anti-bimekizumab antibody detection were processed as per instructions in the laboratory manual.

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

l Any study participant with PSO lesions at Baseline had a BSA-PSO assessment (Section 4.2.8.1) at each scheduled visit.

m Only study participants with a BSA of ≥3% at Baseline were required to have the PASI and IGA assessed at selected visits post Baseline (Day 1).

n Only for study participants who had nail PSO at Baseline.

o Circumference measured in millimeters.

p If a study participant had a radiograph of the chest within 3 months prior to the Screening Visit, it may be used as the Screening chest x-ray.

q The x-ray at Screening was for CASPAR classification (for inclusion) and served as the Baseline x-ray for assessment of the degree of joint damage, which was assessed using the vdHmTSS (van der Heijde et al, 2005).

r Adverse events were collected beginning at the signing of the Informed Consent form.

s The IXRS was used to register study participants at Screening, to randomize eligible study participants to treatment groups at Baseline (Day 1), to reallocate study participants (at Week 16) in the placebo group, and to register visits.

t Bimekizumab study participants were administered bimekizumab at Baseline, Week 4, and Q4W thereafter. The study participants also received dummy treatments at Week 2, and Q4W thereafter, in order to preserve the blind. Adalimumab study participants were administered adalimumab at Baseline, Week 2, and Q2W thereafter. Placebo was administered at Baseline, Week 2, and Q2W thereafter to preserve blinding and correspond to the dosing schedule for adalimumab. For details of bimekizumab and adalimumab doses, see PA0010 Week 24 CSR Table 3-2.

u At Week 16 after all assessments were complete, the Active Treatment-Blind Period dosing started as detailed in Section 3.2.2.2, at which point no study participants were in the placebo group, but were still administered placebo to maintain the blind.

PA0010 Week 24 CSR Table 3-5

1.2.2　被験者の構成

1.2.2.1　被験者の内訳

二重盲検投与期間の被験者の内訳（RS）を表 1.2-3 に示した。

合計 852 例（BKZ 160mg Q4W 群 431 例、アダリムマブ群 140 例、PBO 群 281 例）が無作為化され二重盲検投与期間を開始した。二重盲検投与期間を完了した被験者の割合は高く、投与群別の割合は BKZ 160mg Q4W 群 96.1%、アダリムマブ群 97.1%、PBO 群 96.4%と同程度であった。二重盲検投与期間に試験を中止した被験者の割合は低く、投与群間で同程度であった。

主な中止理由は有害事象 12 例（1.4%）及び被験者による同意撤回 11 例（1.3%）であり、投与群別の割合は同程度であった。効果不十分のため試験を中止した被験者は BKZ 160mg Q4W 群及びアダリムマブ群にはおらず、PBO 群では 2 例（0.7%）が該当した。

表 1.2-3　二重盲検投与期間の被験者の内訳−RS

	PBO 群 N=281 n (%)	BKZ 160mg Q4W 群 N=431 n (%)	アダリムマブ群 N=140 n (%)	全被験者 N=852 n (%)
二重盲検投与期間開始例	281 (100)	431 (100)	140 (100)	852 (100)
二重盲検投与期間完了例	271 (96.4)	414 (96.1)	136 (97.1)	821 (96.4)
二重盲検投与期間中止例	10 (3.6)	16 (3.7)	3 (2.1)	29 (3.4)
試験中止理由				
有害事象	2 (0.7)	8 (1.9)	2 (1.4)	12 (1.4)
効果不十分	2 (0.7)	0	0	2 (0.2)
治験実施計画書からの逸脱	0	0	0	0
追跡不能	2 (0.7)	0	0	2 (0.2)
被験者による同意撤回	4 (1.4)	6 (1.4)	1 (0.7)	11 (1.3)
その他	0	2 (0.5)	0	2 (0.2)
安全性追跡調査完了例	3 (30.0)	11 (68.8)	1 (33.3)	15 (51.7)
安全性追跡調査未完了例	7 (70.0)	5 (31.3)	2 (66.7)	14 (48.3)

BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団
Note: Started Double-Blind Treatment Period was defined as being randomized.
Note: A study participant was said to have completed the Double-Blind Treatment Period if she/he had completed the last scheduled study visit of that period. Study participants who withdrew from the study medication but returned for all scheduled visits up to Week 16 visit were considered as completed the Double-Blind Treatment Period not on randomized treatment.
Note: The % of study participants completing/not completing Safety Follow-Up is calculated on the number of study participants discontinuing the Double-Blind Treatment Period.
PA0010 Final CSR Table 1.4.1

実薬投与盲検期間の被験者の内訳（ATS）を表 1.2-4 に示した。

合計 821 例（BKZ 160mg Q4W 群 414 例、アダリムマブ群 136 例、PBO/BKZ 160mg Q4W 群 271 例）が二重盲検投与期間を完了し、実薬投与盲検期間を開始した。

実薬投与盲検期間を完了した被験者の割合は、BKZ 160mg Q4W 群 92.5%、アダリムマブ群 90.4%、PBO/BKZ 160mg Q4W 群 94.1%と同程度であった。実薬投与盲検期間に試験を中止した被験者の割合は低く、投与群間で同程度であった。

主な中止理由は有害事象 19 例（2.3%）及び被験者による同意撤回 15 例（1.8%）であり、投与群別の割合は同程度であった。

761 例が試験を完了し、754 例（91.8%）が非盲検継続試験である PA0012 試験に移行した。

表 1.2-4　実薬投与盲検期間の被験者の内訳−ATS

	PBO/BKZ 160mg Q4W 群 N=271 n (%)	BKZ 160mg Q4W 群 N=414 n (%)	アダリムマブ群 N=136 n (%)	全被験者 N=821 n (%)
実薬投与盲検期間開始例	271 (100)	414 (100)	136 (100)	821 (100)
実薬投与盲検期間完了例	255 (94.1)	383 (92.5)	123 (90.4)	761 (92.7)
実薬投与盲検期間中止例	14 (5.2)	27 (6.5)	11 (8.1)	52 (6.3)
試験中止理由				
有害事象	6 (2.2)	9 (2.2)	4 (2.9)	19 (2.3)
効果不十分	1 (0.4)	6 (1.4)	4 (2.9)	11 (1.3)
治験実施計画書からの逸脱	0	0	0	0
追跡不能	1 (0.4)	3 (0.7)	0	4 (0.5)
被験者による同意撤回	4 (1.5)	9 (2.2)	2 (1.5)	15 (1.8)
その他	2 (0.7)	0	1 (0.7)	3 (0.4)
PA0012 試験移行例	254 (93.7)	379 (91.5)	121 (89.0)	754 (91.8)
PA0012 試験非移行例	17 (6.3)	35 (8.5)	15 (11.0)	67 (8.2)
安全性追跡調査完了例	5 (29.4)	15 (42.9)	10 (66.7)	30 (44.8)
安全性追跡調査未完了例	12 (70.6)	20 (57.1)	5 (33.3)	37 (55.2)

ATS：実薬投与盲検解析対象集団、BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ

Note: Study participants were summarized according to randomized treatment at Baseline in the Double-Blind Treatment Period. Placebo study participants switched to BKZ 160mg Q4W at/after Week 16.

Note: Started Active Treatment-Blind Period was defined as having received Active Treatment at Week 16.

Note: A study participant was said to have completed the Active Treatment-Blind Period if she/he had completed the last scheduled study visit of that period, not including the Safety Follow-up visits. Study participants who withdrew from the study medication but returned for all scheduled visits up to Week 52 were considered as having completed the Active Treatment-Blind Period not on randomized treatment.

Note: The % of study participants completing/not completing safety follow-Up is calculated on the number of study participants who did not enter the extension study

PA0010 Final CSR Table 1.4.2

1.2.3　新型コロナウイルス感染症の来院への影響

本試験への COVID-19 の影響はわずかであった。COVID-19 のため、設定された来院が未実施、又は来院が許容期間を超えた被験者は、いずれの規定来院も 4 例（0.5%）以下であった（PA0010 Final CSR Table 1.6）。

COVID-19 のため、Week 18 より前に治験薬の投与中止又は未投与となった被験者は認められなかった。2 例が治験薬の投与を中止した［Week 20 に BKZ 160mg Q4W 群の 1 例（0.2%）及び Week 28 に PBO/BKZ 160mg Q4W 群の 1 例（0.4%）が投与中止］。いずれも投与中止理由は感染以外の COVID-19 による一般情勢のためであった。治験薬の未投与となった被験者は、いずれの来院時期においても 6 例（0.7%）以下であった。COVID-19 の世界的流行前に組み入れられた被験者が多く（631 例）、流行中に組み入れられた被験者は 221 例であった。投与群間で組み入れの差による傾向は認められなかった（PA0010 Final CSR Table 1.6、Table 1.7、Listing 1.6）。

Week 52 までの有効性評価への COVID-19 の影響はわずかであった。COVID-19 による有効性評価への影響が認められたのは PBO 群の 1 例のみ（Week 4 に複数の評価項目で欠測）であった（PA0010 Final CSR Table 1.8、Listing 1.7）。

1.2.4　被験者背景

1.2.4.1　人口統計学的特性

人口統計学的特性（RS）を表 1.2-5 に示した。

人口統計学的特性は、性別でわずかに不均衡が認められた以外は全体的に投与群間で均衡していた。全被験者の平均年齢は 48.7 歳（範囲：20～84 歳）であった。半数をわずかに上回る被験者が女性（53.2%）であり、ほとんどの被験者が白人（95.4%）及び非ヒスパニック又は非ラテン系（98.4%）であった。全被験者の体重の平均値は 84.63kg、BMI の平均値は 29.20kg/m^2 であった。各地域で組み入れられた被験者の割合は投与群間で同程度であった（地理的地域は無作為化の層別因子）。

実薬投与盲検期間に移行した被験者の人口統計学的特性は、二重盲検投与期間の人口統計学的特性と同様であった（PA0010 Final CSR Table 3.1.3）。

人口統計学的特性への COVID-19 の影響はなかった。東欧では被験者の組入れが早かったため、東欧で組み入れられた被験者の割合が COVID-19 の世界的流行中より流行前で高かったこと以外は、COVID-19 の世界的流行前に組み入れられた被験者の人口統計学的特性は、流行中に組み入れられた被験者の人口統計学的特性とおおむね同様であった（PA0010 Final CSR Table 3.1.4）。

表 1.2-5　人口統計学的特性−RS

		PBO 群 N=281	BKZ 160mg Q4W 群 N=431	アダリムマブ群 N=140	全被験者 N=852
年齢 (歳)	平均値 (標準偏差) 中央値 最小値，最大値	48.7 (11.7) 50.0 22, 77	48.5 (12.6) 48.0 20, 81	49.0 (12.8) 49.0 20, 84	48.7 (12.3) 49.0 20, 84
年齢カテゴリー、n (%) [a]	18～65 歳未満 65～85 歳未満 85 歳以上	255 (90.7) 26 (9.3) 0	386 (89.6) 45 (10.4) 0	122 (87.1) 18 (12.9) 0	763 (89.6) 89 (10.4) 0
年齢カテゴリー、n (%) [b]	18 歳以下 19～65 歳未満 65 歳以上	0 255 (90.7) 26 (9.3)	0 386 (89.6) 45 (10.4)	0 122 (87.1) 18 (12.9)	0 763 (89.6) 89 (10.4)
年齢グループ、n (%)	18～45 歳未満 45～65 歳未満 65 歳以上	106 (37.7) 149 (53.0) 26 (9.3)	158 (36.7) 228 (52.9) 45 (10.4)	52 (37.1) 70 (50.0) 18 (12.9)	316 (37.1) 447 (52.5) 89 (10.4)
性別、n (%)	男性 女性	127 (45.2) 154 (54.8)	201 (46.6) 230 (53.4)	71 (50.7) 69 (49.3)	399 (46.8) 453 (53.2)
民族、n (%)	ヒスパニック又はラテン系 非ヒスパニック又は非ラテン系 不明	5 (1.8) 276 (98.2) 0	4 (0.9) 426 (98.8) 1 (0.2)	2 (1.4) 136 (97.1) 2 (1.4)	11 (1.3) 838 (98.4) 3 (0.4)
人種、n (%)	アメリカ先住民/アラスカ先住民 アジア人 黒人 ハワイ先住民/その他太平洋諸島系住民 白人 その他/混血 不明	0 7 (2.5) 0 0 270 (96.1) 4 (1.4) 0	1 (0.2) 17 (3.9) 1 (0.2) 0 410 (95.1) 1 (0.2) 1 (0.2)	0 4 (2.9) 1 (0.7) 0 133 (95.0) 0 2 (1.4)	1 (0.1) 28 (3.3) 2 (0.2) 0 813 (95.4) 5 (0.6) 3 (0.4)

表 1.2-5　人口統計学的特性–RS（続き）

		PBO 群 N=281	BKZ 160mg Q4W 群 N=431	アダリムマブ群 N=140	全被験者 N=852
体重 (kg)	平均値 (標準偏差)	85.24 (18.76)	84.77 (20.31)	82.94 (19.71)	84.63 (19.70)
	中央値	83.50	81.70	80.00	82.15
	最小値，最大値	47.6, 160.0	40.0, 166.5	47.0, 138.5	40.0, 166.5
体重カテゴリー、n (%)	100kg 以下	224 (79.7)	356 (82.6)	112 (80.0)	692 (81.2)
	100kg 超	57 (20.3)	75 (17.4)	28 (20.0)	160 (18.8)
身長 (cm)	平均値 (標準偏差)	169.71 (9.69)	170.33 (9.67)	170.48 (9.42)	170.15 (9.63)
	中央値	170.00	170.00	170.00	170.00
	最小値，最大値	144.0, 193.0	131.0, 196.0	148.0, 193.0	131.0, 196.0
BMI (kg/m^2)	平均値 (標準偏差)	29.58 (6.07)	29.22 (6.78)	28.41 (5.93)	29.20 (6.42)
	中央値	29.10	28.10	27.75	28.40
	最小値，最大値	18.6, 54.0	16.3, 76.8	17.8, 46.7	16.3, 76.8
BMI カテゴリー、n (%) [c]	$25kg/m^2$ 未満	75 (26.7)	116 (26.9)	42 (30.0)	233 (27.3)
	$25〜30kg/m^2$ 未満	87 (31.0)	150 (34.8)	45 (32.1)	282 (33.1)
	$30〜35kg/m^2$ 未満	75 (26.7)	95 (22.0)	35 (25.0)	205 (24.1)
	$35kg/m^2$ 以上	44 (15.7)	70 (16.2)	18 (12.9)	132 (15.5)
地理的地域、n (%)	北米	33 (11.7)	54 (12.5)	16 (11.4)	103 (12.1)
	西欧	41 (14.6)	66 (15.3)	20 (14.3)	127 (14.9)
	東欧	179 (63.7)	266 (61.7)	89 (63.6)	534 (62.7)
	アジア	28 (10.0)	45 (10.4)	15 (10.7)	88 (10.3)
国、n (%)	オーストラリア	23 (8.2)	31 (7.2)	11 (7.9)	65 (7.6)
	ベルギー	1 (0.4)	2 (0.5)	3 (2.1)	6 (0.7)
	カナダ	4 (1.4)	5 (1.2)	2 (1.4)	11 (1.3)
	チェコ	46 (16.4)	53 (12.3)	16 (11.4)	115 (13.5)
	フランス	0	1 (0.2)	2 (1.4)	3 (0.4)
	ドイツ	25 (8.9)	39 (9.0)	12 (8.6)	76 (8.9)
	ハンガリー	9 (3.2)	14 (3.2)	7 (5.0)	30 (3.5)
	イタリア	1 (0.4)	4 (0.9)	0	5 (0.6)
	日本	5 (1.8)	14 (3.2)	4 (2.9)	23 (2.7)
	ポーランド	88 (31.3)	141 (32.7)	47 (33.6)	276 (32.4)
	ロシア	36 (12.8)	58 (13.5)	19 (13.6)	113 (13.3)
	スペイン	14 (5.0)	18 (4.2)	3 (2.1)	35 (4.1)
	英国	0	2 (0.5)	0	2 (0.2)
	米国	29 (10.3)	49 (11.4)	14 (10.0)	92 (10.8)

BKZ：ビメキズマブ、EudraCT：European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団
a EudraCT age categories.
b clinicaltrials.gov age categories.
c BMI was derived based on the height and weight variables collected at Visit 2 (Baseline).
PA0010 Week 24 CSR Table 3.1.2

1.2.4.2　疾患特性

乾癬性関節炎及び乾癬の既往歴並びにベースラインの疾患特性（RS）を表 1.2-6 に示した。

全体的に本試験のベースラインの疾患特性は、活動性乾癬性関節炎を有する患者集団の特性を反映していた。全被験者の乾癬性関節炎の初回診断からの期間の平均値は 5.87 年（範囲：0.0〜49.8 年）であった。多くの被験者は、乾癬性関節炎サブタイプの対称性多関節炎型（61.5%）を有していた。乾癬性関節炎に関する特性及びベースラインの疾患特性は、投与群間でおおむね均衡していた。

全被験者の乾癬の初回診断からの期間の平均値は 15.11 年（範囲：0.0〜57.0 年）であった。PASI スコアの平均値は 8.14 であり、病変 BSA が 3%以上の被験者の割合は 49.9%であった。全被

験者のうち、爪乾癬を有していた被験者の割合は 55.8%、指趾炎を有していた被験者の割合は 11.7%、SPARCC 及び LEI に基づいた付着部炎を有していた被験者の割合は、それぞれ 35.2%及び 29.2%であった。

全被験者のうち、ベースラインに 1 ヵ所以上の骨びらんが認められた被験者の割合は 77.0%、ベースラインに 1 ヵ所以上の骨びらん又は hs-CRP が 6mg/L 以上、若しくはその両方が認められた被験者は 84.2%であった。実際の骨びらんの数に基づく 1 ヵ所以上の骨びらんが認められた被験者数は、投与群間で同程度であった。

全被験者のうち、過去に 1 種類以上の従来型疾患修飾性抗リウマチ薬（cDMARD）の使用経験があった被験者の割合は 78.4%であった。多くの被験者がベースライン時に非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）の使用（58.7%）及び／又は cDMARD の使用［69.7%、主にメトトレキサート（MTX）を使用（58.3%）］をしていた。

全被験者の圧痛関節数及び腫脹関節数スコア（いずれも高いほど重症度が高いことを示す）の平均値は、それぞれ 17.01（範囲：3.0～68.0）及び 9.24（範囲：3.0～56.0）であった。全被験者の圧痛関節数及び腫脹関節数スコアの中央値は、それぞれ 14.00 及び 7.00 であった。全被験者の hs-CRP の幾何平均値は 3.778mg/L であった。

投与群別の結果では、ベースラインに乾癬性関節炎サブタイプの対称性多関節炎型を有していた被験者の割合は、アダリムマブ群（51.4%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（62.9%）及び PBO 群（64.4%）で数値的に高かった。一方で、乾癬性関節炎サブタイプの非対称性少関節炎型を有していた被験者の割合は、アダリムマブ群（37.9%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（27.4%）及び PBO 群（27.0%）で数値的に低かった。

ベースラインの HAQ-DI の平均値は、BKZ 160mg Q4W 群（0.8189）と比較して PBO 群（0.8906）及びアダリムマブ群（0.8589）で数値的に高かった。

SPARCC 及び LEI に基づいた付着部炎を有していた被験者の割合は、PBO 群（32.0%及び 24.9%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（38.5%及び 33.2%）並びにアダリムマブ群（31.4%及び 25.7%）で数値的に高かった。

実薬投与盲検期間に移行した被験者のベースラインの疾患特性は、二重盲検投与期間のベースラインの疾患特性と同様であった（PA0010 Final CSR Table 3.2.3、Table 3.3.3、Table 4.3）。

COVID-19 の世界的流行前と流行中で、ベースラインの疾患特性に若干のばらつきが認められた（付着部炎を有していた被験者の割合が流行前と比較して流行中で高かった）。COVID-19 の世界的流行前と流行中で、主要有効性評価項目のコンポーネントのベースライン値に臨床的に意義のある差は認められなかった（PA0010 Final CSR Table 3.3.4、Table 3.2.4）。

表 1.2-6　乾癬性関節炎及び乾癬の既往歴並びにベースラインの疾患特性−RS

	PBO 群 N=281	BKZ 160mg Q4W 群 N=431	アダリムマブ群 N=140	全被験者 N=852
乾癬性関節炎の初回診断からの期間 (年)				
n	279	423	139	841
平均値 (標準偏差)	5.60 (6.51)	5.96 (7.30)	6.14 (6.77)	5.87 (6.95)
中央値	3.30	3.70	3.60	3.60
最小値，最大値	0.4, 43.2	0.0[a], 49.8	0.4, 39.2	0.0, 49.8
乾癬性関節炎の初回診断からの期間、n (%)				
1 年未満	60 (21.4)	87 (20.2)	27 (19.3)	174 (20.4)
1～2 年未満	43 (15.3)	66 (15.3)	20 (14.3)	129 (15.1)
2 年以上	176 (62.6)	270 (62.6)	92 (65.7)	538 (63.1)
不明	2 (0.7)	8 (1.9)	1 (0.7)	11 (1.3)
乾癬性関節炎の初回診断時の年齢 (歳)				
n	279	423	139	841
平均値 (標準偏差)	43.55 (11.88)	43.28 (13.34)	43.47 (12.63)	43.40 (12.74)
中央値	43.00	43.50	43.60	43.40
最小値，最大値	16.9, 74.9	8.8, 76.9	16.9, 78.4	8.8, 78.4
乾癬性関節炎サブタイプ、n (%)				
対称性多関節炎型	181 (64.4)	271 (62.9)	72 (51.4)	524 (61.5)
非対称性少関節炎型	76 (27.0)	118 (27.4)	53 (37.9)	247 (29.0)
遠位関節炎型	12 (4.3)	17 (3.9)	9 (6.4)	38 (4.5)
脊椎炎型	10 (3.6)	15 (3.5)	4 (2.9)	29 (3.4)
ムチランス型関節炎	1 (0.4)	8 (1.9)	2 (1.4)	11 (1.3)
不明	1 (0.4)	2 (0.5)	0	3 (0.4)
乾癬の初回診断からの期間 (年)				
n	277	430	139	846
平均値 (標準偏差)	15.39 (13.04)	14.93 (13.39)	15.14 (12.54)	15.11 (13.12)
中央値	11.10	10.75	12.00	11.10
最小値，最大値	0.0, 51.9	0.0, 57.0	0.1, 52.0	0.0, 57.0
ベースラインに 1 ヵ所以上の骨びらん、n (%) [b]				
あり	210 (74.7)	341 (79.1)	105 (75.0)	656 (77.0)
なし	59 (21.0)	79 (18.3)	30 (21.4)	168 (19.7)
不明	12 (4.3)	11 (2.6)	5 (3.6)	28 (3.3)
ベースラインに 1 ヵ所以上の骨びらん又は hs-CRP が 6mg/L 以上、若しくはその両方、n (%) [b]				
あり	236 (84.0)	365 (84.7)	116 (82.9)	717 (84.2)
なし	45 (16.0)	66 (15.3)	24 (17.1)	135 (15.8)
病変 BSA、n (%)				
3%未満	141 (50.2)	214 (49.7)	72 (51.4)	427 (50.1)
3%～10%以下	92 (32.7)	144 (33.4)	42 (30.0)	278 (32.6)
10%超	48 (17.1)	73 (16.9)	26 (18.6)	147 (17.3)
PASI スコア [c]				
n	140	217	68	425
平均値 (標準偏差)	7.89 (5.64)	8.16 (6.84)	8.55 (7.60)	8.14 (6.59)
中央値	6.45	6.00	5.70	6.00
最小値，最大値	1.2, 33.6	0.3, 46.0	1.2, 35.0	0.3, 46.0
PASI スコアカテゴリー、n (%)[c]				
10 未満	102 (36.3)	160 (37.1)	50 (35.7)	312 (36.6)
10～20	34 (12.1)	44 (10.2)	13 (9.3)	91 (10.7)
20 超	4 (1.4)	13 (3.0)	5 (3.6)	22 (2.6)
BASDAI スコアカテゴリー、n (%)				
4 未満	68 (24.2)	119 (27.6)	33 (23.6)	220 (25.8)
4 以上	213 (75.8)	311 (72.2)	107 (76.4)	631 (74.1)
不明	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)

表 1.2-6　乾癬性関節炎及び乾癬の既往歴並びにベースラインの疾患特性−RS（続き）

	PBO 群 N=281	BKZ 160mg Q4W 群 N=431	アダリムマブ群 N=140	全被験者 N=852
リウマトイド因子、n (%)				
陽性	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
陰性	280 (99.6)	430 (99.8)	140 (100)	850 (99.8)
不明	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
圧痛関節数 [d]				
平均値 (標準偏差)	17.08 (12.51)	16.79 (11.75)	17.52 (13.08)	17.01 (12.22)
中央値	13.00	14.00	13.00	14.00
最小値，最大値	3.0, 64.0	3.0, 66.0	4.0, 68.0	3.0, 68.0
腫脹関節数 [d]				
平均値 (標準偏差)	9.46 (7.26)	8.96 (6.18)	9.65 (7.10)	9.24 (6.70)
中央値	7.00	7.00	7.00	7.00
最小値，最大値	3.0, 56.0	3.0, 48.0	3.0, 48.0	3.0, 56.0
hs-CRP (mg/L) [d]				
幾何平均値 (変動係数%)	4.359 (2.6)	3.715 (2.4)	2.989 (2.1)	3.778 (2.4)
中央値	4.650	3.630	2.870	3.855
最小値，最大値	0.15, 204.12	0.11, 90.08	0.15, 80.43	0.11, 204.12
hs-CRP カテゴリー, n (%) [d]				
6mg/L 未満	160 (56.9)	273 (63.3)	96 (68.6)	529 (62.1)
6mg/L 以上	121 (43.1)	158 (36.7)	44 (31.4)	323 (37.9)
PGA-PsA スコア [d]				
n	281	430	140	851
平均値 (標準偏差)	58.6 (23.5)	54.4 (23.4)	57.1 (21.8)	56.2 (23.2)
中央値	64.0	60.0	60.0	60.0
最小値，最大値	0, 100	0,100	0, 100	0, 100
PhGA-PsA スコア [d]				
n	280	426	139	845
平均値 (標準偏差)	57.2 (15.1)	57.2 (16.3)	57.3 (17.5)	57.2 (16.1)
中央値	59.0	59.0	59.0	59.0
最小値，最大値	12, 88	7, 96	14, 100	7, 100
PtAAP スコア [d]				
n	281	430	140	851
平均値 (標準偏差)	56.8 (23.2)	53.6 (24.3)	56.7 (23.9)	55.2 (23.9)
中央値	61.0	60.0	61.0	61.0
最小値，最大値	2, 100	0, 100	0, 100	0, 100
HAQ-DI スコア [d]				
n	281	430	140	851
平均値 (標準偏差)	0.8906 (0.6074)	0.8189 (0.5850)	0.8589 (0.5395)	0.8491 (0.5856)
中央値	0.8750	0.8750	0.7500	0.8750
最小値，最大値	0, 2.500	0, 2.625	0, 2.125	0, 2.625
抗環状シトルリン化ペプチド抗体、n (%)				
陽性	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
陰性	280 (99.6)	431 (100)	140 (100)	851 (99.9)
爪乾癬の有無、n (%)				
あり	156 (55.5)	244 (56.6)	75 (53.6)	475 (55.8)
なし	125 (44.5)	180 (41.8)	65 (46.4)	370 (43.4)
不明	0	7 (1.6)	0	7 (0.8)
指趾炎の有無、n (%)				
あり	33 (11.7)	56 (13.0)	11 (7.9)	100 (11.7)
なし	248 (88.3)	368 (85.4)	128 (91.4)	744 (87.3)
不明	0	7 (1.6)	1 (0.7)	8 (0.9)

表 1.2-6　乾癬性関節炎及び乾癬の既往歴並びにベースラインの疾患特性–RS（続き）

	PBO 群 N=281	BKZ 160mg Q4W 群 N=431	アダリムマブ群 N=140	全被験者 N=852
付着部炎の有無 (SPARCC に基づく)、 n (%)				
あり	90 (32.0)	166 (38.5)	44 (31.4)	300 (35.2)
なし	191 (68.0)	259 (60.1)	95 (67.9)	545 (64.0)
不明	0	6 (1.4)	1 (0.7)	7 (0.8)
付着部炎の有無 (LEI に基づく)、n (%)				
あり	70 (24.9)	143 (33.2)	36 (25.7)	249 (29.2)
なし	211 (75.1)	282 (65.4)	103 (73.6)	596 (70.0)
不明	0	6 (1.4)	1 (0.7)	7 (0.8)
ベースラインの NSAID の使用、n (%)				
あり	166 (59.1)	255 (59.2)	79 (56.4)	500 (58.7)
なし	115 (40.9)	176 (40.8)	61 (43.6)	352 (41.3)
過去の cDMARD の使用、n (%) [e]				
あり	117 (41.6)	196 (45.5)	56 (40.0)	369 (43.3)
なし	164 (58.4)	235 (54.5)	84 (60.0)	483 (56.7)
過去に使用した cDMARD、n (%) [f]				
0	60 (21.4)	92 (21.3)	32 (22.9)	184 (21.6)
1	185 (65.8)	270 (62.6)	90 (64.3)	545 (64.0)
2 以上	36 (12.8)	69 (16.0)	18 (12.9)	123 (14.4)
ベースラインの cDMARD の使用、n (%)				
あり	194 (69.0)	301 (69.8)	99 (70.7)	594 (69.7)
なし	87 (31.0)	130 (30.2)	41 (29.3)	258 (30.3)
ベースラインの MTX の使用、n (%)				
あり	163 (58.0)	252 (58.5)	82 (58.6)	497 (58.3)
なし	118 (42.0)	179 (41.5)	58 (41.4)	355 (41.7)
ベースラインの経口副腎皮質ステロイドの使用、n (%)				
あり	61 (21.7)	80 (18.6)	29 (20.7)	170 (20.0)
なし	220 (78.3)	351 (81.4)	111 (79.3)	682 (80.0)
HLA-B27、n (%)				
陽性	57 (20.3)	70 (16.2)	22 (15.7)	149 (17.5)
陰性	211 (75.1)	350 (81.2)	117 (83.6)	678 (79.6)
不明	13 (4.6)	11 (2.6)	1 (0.7)	25 (2.9)

BKZ：ビメキズマブ、hs-CRP：高感度 C 反応性蛋白、PBO：プラセボ、PsA：乾癬性関節炎、PSO：乾癬、RS：無作為化解析対象集団、SJC：腫脹関節数、TJC：圧痛関節数

Note: Prior medications were medications that started prior to the start date of study medication.

Note: Medications taken at Baseline were medications taken on the start date of study medication.

a The study participant with a 0.0 year duration of PsA had PsA for up to a month before randomization. The data was imputed to the last day of the month, which changed the duration to 0.0.

b Study participants were categorized in the stratum in which they actually belonged. Actual stratum was used for analysis.

c For study participants with PSO involving at least 3% of BSA at Baseline.

d Baseline refers to last measurement up to and including the day of first drug intake, which generally corresponded to Visit 2, Day 1 value, except for TJC/SJC and hs-CRP where the Baseline value could be the most recent value (ie: value at Screening) if the value at Visit 2 was missing.

e Past cDMARDs were defined as those medications that were started and stopped before Baseline.

f Prior cDMARDs were defined as those medications that were ongoing or stopped before Baseline.

PA0010 Final CSR Table 4.2、Table 3.3.2、Table 3.2.2

1.2.5　有効性

固定順序検定に基づく主要評価項目及び副次評価項目の解析結果を表 1.2-7 に示した。

主要評価項目（Week 16 の ACR50 改善率）及びすべての順位付けされた副次評価項目に関して、BKZ 160mg を Q4W で投与した時に PBO に対して統計学的に有意かつ臨床的に意義のある優越性が示された。

表 1.2-7　固定順序検定に基づく主要評価項目及び副次評価項目の解析結果−RS*

検定順序	評価時点	点推定値	95%信頼区間	p 値	有意差 [a]	評価項目タイプ
主要評価項目						
#1: ACR50 改善率	Week 16	7.082	4.583, 10.943	<0.001	あり	二値評価項目
副次評価項目						
#2: HAQ-DI のベースラインからの変化	Week 16	−0.187	−0.249, −0.125	<0.001	あり	連続評価項目
#3: PASI90 改善率 [b]	Week 16	63.039	22.211, 178.918	<0.001	あり	二値評価項目
#4: SF-36 の PCS スコアのベースラインからの変化	Week 16	4.337	3.229, 5.444	<0.001	あり	連続評価項目
#5: MDA 達成率	Week 16	5.447	3.668, 8.088	<0.001	あり	二値評価項目
#6: vdHmTSS*のベースラインからの変化 [c]	Week 16	−0.327	−0.524, −0.130	0.001	あり	連続評価項目
#7: 付着部炎が消失した被験者の割合 (併合データ) [d]	Week 16	1.904	1.180, 3.074	0.008	あり	二値評価項目
#8: 指趾炎が消失した被験者の割合 (併合データ) [e]	Week 16	3.437	1.559, 7.574	0.002	あり	二値評価項目
#9: vdHmTSS*のベースラインからの変化 [f]	Week 16	−0.281	−0.452, −0.111	0.001	あり	連続評価項目

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、hs-CRP：高感度 C 反応性蛋白、MI：多重代入、NRI：non-responder imputation、PSO：乾癬、RS：無作為化解析対象集団

Note: Each endpoint was evaluated based on the respective composite estimand approach for binary and continuous endpoints.

Note: Point estimate/p-values/CIs based on:

- For binary variables (NRI): p-value obtained from logistic regression with treatment, bone erosion at Baseline (except endpoints #7 and #8), study (for endpoints #7 and #8) and region as factor / point estimates and CIs obtained from adjusted odds ratios.
- For continuous variables (Reference-Based MI): p-value obtained from ANCOVA with treatment, bone erosion at Baseline, region as fixed effects and the Baseline value as covariate / point estimates and CIs obtained from the difference in least-squares means from the ANCOVA.

a All tests were performed at a 2-sided alpha level of 0.05. Once an endpoint was not significant, all subsequent endpoints show “No” even if p<0.05.

b On study participants with at least 3% BSA with PSO.

c On study participants hs-CRP≥6mg/L and/or bone erosion at Baseline.

d On study participants with LEI>0 at Baseline, on PA0010 and PA0011 pooled randomized sets.

e On study participants with LDI>0 at Baseline, on PA0010 and PA0011 pooled randomized sets.

f Based on the overall population.

*Radiographic Set for the vdHmTSS change from Baseline.

PA0010 Week 24 CSR Table 8.1.1

1.2.5.1　主要評価項目

1.2.5.1.1　Week 16 の ACR50 改善率

ロジスティック回帰分析による Week 16 の ACR50 改善率（RS-NRI）を表 1.2-8 に示した。

主要評価項目（Week 16 の ACR50 改善率）に関して、PBO 群（10.0%）に対する BKZ 160mg Q4W 群（43.9%）の優越性が認められた。投与群間の差は統計学的に有意かつ臨床的に意義のある差であった（PBO 群に対するオッズ比 7.082、p<0.001）。

Week 16 の ACR50 改善率は、BKZ 160mg Q4W 群（43.9%）及びアダリムマブ群（45.7%）で同程度であった。

感度分析及び補助解析で主要解析と同様の結果が確認された。主要評価項目の結果への COVID-19 の影響は最小限であった（PA0010 Week24 CSR Figure 1.1.2）。

表 1.2-8　ロジスティック回帰分析による Week 16 の ACR50 改善率–RS（NRI）

	PBO 群 N=281	BKZ 160mg Q4W 群 N=431	アダリムマブ群 N=140
ACR50 改善率、n (%)	28 (10.0)	189 (43.9)	64 (45.7)
調整した改善率 (%)[a] 95%信頼区間	8.5 5.7, 12.5	39.7 33.9, 45.9	41.8 33.1, 50.9
PBO 群に対する差 95%信頼区間	— —	31.226 25.174, 37.278	— —
PBO 群に対するオッズ比[b] 95%信頼区間 p 値	— — —	7.082 4.583, 10.943 <0.001	— — —

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団
Note: Study participants who had missing ACR50 data at Week 16 or who discontinued study treatment before Week 16 regardless of whether they had data or not were considered as nonresponders.
Note: In the n (%) row, n represents the number of responder cases at Week 16, and percentages were calculated by treatment group on the number of study participants in the referenced population.
a Adjusted responder rates and CIs by treatment group, difference of adjusted response rates and CI were calculated using a logistic regression model with factors for treatment, bone erosion at Baseline, and region.
b Odds ratio, CI and p-value were calculated using the same logistic regression model.
PA0010 Week 24 CSR Table 8.1.2

1.2.5.2　副次評価項目

1.2.5.2.1　順位付けされた副次評価項目

1.2.5.2.1.1　Week 16 の HAQ-DI のベースラインからの変化

ANCOVA による Week 16 の HAQ-DI のベースラインからの変化（RS-Reference-Based MI）を表 1.2-9 に示す。

Week 16 の HAQ-DI のベースラインからの減少（すなわち改善）の平均値は、PBO 群（−0.0881）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−0.2567）で大きく、投与群間の差は統計学的に有意であった（p<0.001）。

RS を対象に MI を用いて実施した感度分析の結果は、Reference-Based MI を用いて実施した主要解析の結果と同様であった。MI を用いた Week 16 の HAQ-DI のベースラインからの減少の平均値は BKZ 160mg Q4W 群（−0.2587）及びアダリムマブ群（−0.3281）でおおむね同程度であった（PA0010 Final CSR Table 8.2.1.2、Table 8.4.21.1）。

表 1.2-9　ANCOVA による Week 16 の HAQ-DI のベースラインからの変化 −RS（Reference-Based MI）

	PBO 群 N=281	BKZ 160mg Q4W 群 N=431
n	281	431
平均値 (標準誤差)	−0.0881 (0.0273)	−0.2567 (0.0208)
中央値 (最小値, 最大値)	0 (−1.625, 1.625)	−0.1312 (−2.125, 1.063)
最小二乗平均値 (標準誤差)[a]	−0.068 (0.030)	−0.255 (0.026)
PBO 群に対する差	—	−0.187
95%信頼区間	—	−0.249, −0.125
p 値	—	<0.001

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、LS：最小二乗、MI：多重代入、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団
Note: The estimand targets the treatment difference in a hypothetical strategy where intercurrent event (study medication discontinuation) did not occur such that outcomes for study participants without an intercurrent event were as observed and outcomes for study participants with an intercurrent event were treated as though they had completed treatment through Week 16 but on Placebo.
Note: Missing data and non-missing data preceded by a study treatment discontinuation were imputed using MI based on Markov Chain Monte Carlo (for intermittent missing data) followed by monotone regression (for monotone missing data). Monotone missing data were imputed using a referenced-based MI, in which the MI model was based on data from the Placebo group.
a LS Means, SE, Difference in LS Means, CI and p-value for the comparison of bimekizumab vs. placebo were calculated using ANCOVA with treatment, bone erosion at Baseline, and region as fixed effects, and Baseline value as covariate.
PA0010 Final CSR Table 8.2.1.1

1.2.5.2.1.2　Week 16 の PASI90 改善率（ベースラインに病変 BSA が 3%以上の乾癬を有する被験者のみ対象）

ロジスティック回帰分析による Week 16 の PASI90 改善率（RS-NRI）を表 1.2-10 に示した。

ベースラインに病変 BSA が 3%以上の乾癬を有する被験者のみを対象に Week 16 の PASI90 改善率を評価した。Week 16 の PASI90 改善率は、PBO 群（2.9%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（61.3%）で高く、投与群間の差は統計学的に有意かつ臨床的に意義のある差であった（p<0.001）。

Week 16 の PASI90 改善率は、アダリムマブ群（41.2%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（61.3%）で数値的に高く、投与群間の差は臨床的に意義のある差であった。

表 1.2-10　ロジスティック回帰分析による Week 16 の PASI90 改善率−RS（NRI）

	PBO 群 N=140	BKZ 160mg Q4W 群 N=217	アダリムマブ群 N=68
PASI90 改善率、n (%)	4 (2.9)	133 (61.3)	28 (41.2)
調整した改善率 (%)[a]	2.2	58.7	36.5
95%信頼区間	0.8, 6.0	48.7, 67.9	24.7, 50.3
PBO 群に対する差	—	56.453	—
95%信頼区間	—	48.588, 64.317	—
PBO 群に対するオッズ比[b]	—	63.039	—
95%信頼区間	—	22.211, 178.918	—
p 値	—	<0.001	—

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団
Note: Study participants who had missing PASI90 data at Week 16 or who discontinued study treatment before Week 16 regardless of whether they had data or not were considered as nonresponders.
Note: In the n (%) row, n represents the number of responder cases at Week 16, and percentages were calculated by treatment group on the number of study participants in the referenced population.
a Adjusted responder rates and CIs by treatment group, difference of adjusted response rates and CI were calculated using a logistic regression model with factors for treatment, bone erosion at Baseline, and region.
b Odds ratio, CI and p-value were calculated using the same logistic regression model.
PA0010 Week 24 CSR Table 8.2.2.1

1.2.5.2.1.3　Week 16 の SF-36 の PCS スコアのベースラインからの変化

ANCOVA による Week 16 の SF-36 の PCS スコアのベースラインからの変化（RS-Reference-Based MI）を表 1.2-11 に示す。

Week 16 の SF-36 の PCS スコアのベースラインからの増加（すなわち改善）の平均値は、PBO 群（2.326）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（6.219）で大きく、投与群間の差は統計学的に有意（p<0.001）かつ臨床的に意義のある差（2 ポイント超）[1)]であった。

RS を対象に MI を用いて実施した感度分析の結果は、Reference-Based MI を用いて実施した主要解析の結果と同様であった。MI を用いた Week 16 の SF-36 の PCS スコアのベースラインからの増加の平均値は BKZ 160mg Q4W 群（6.322）及びアダリムマブ群（6.776）で同程度であった（PA0010 Final CSR Table 8.2.3.2、Table 8.4.30.1）。

表 1.2-11　ANCOVA による Week 16 の SF-36 の PCS スコアのベースラインからの変化 −RS（Reference-Based MI）

	PBO 群 N=281	BKZ 160mg Q4W 群 N=431
n	281	431
平均値 (標準誤差)	2.326 (0.478)	6.219 (0.402)
中央値 (最小値, 最大値)	2.012 (−20.70, 28.46)	5.257 (−23.63, 31.88)
最小二乗平均値 (標準誤差)[a]	1.946 (0.531)	6.282 (0.464)
PBO 群に対する差	—	4.337
95%信頼区間	—	3.229, 5.444
p 値	—	<0.001

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、LS：最小二乗、MI：多重代入、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団
Note: The estimand targets the treatment difference in a hypothetical strategy where intercurrent event (study medication discontinuation) did not occur such that outcomes for study participants without an intercurrent event were as observed and outcomes for study participants with an intercurrent event were treated as though they had completed treatment through Week 16 but on Placebo.
Note: Missing data and non-missing data preceded by a study treatment discontinuation were imputed using MI based on Markov Chain Monte Carlo (for intermittent missing data) followed by monotone regression (for monotone missing data). Monotone missing data were imputed using a referenced-based MI, in which the MI model was based on data from the Placebo group.
Note: The scoring software Optum's PRO CoRE (version 1.4) was used to impute partial missing data.
a LS Means, SE, Difference in LS Means, CI and p-value for the comparison of bimekizumab vs. placebo were calculated using ANCOVA with treatment, bone erosion at Baseline, and region as fixed effects, and Baseline value as covariate.
PA0010 Week 24 CSR Table 8.2.3.1

1.2.5.2.1.4　Week 16 の MDA 達成率

ロジスティック回帰分析による Week 16 の MDA 達成率（RS-NRI）を表 1.2-12 に示した。

Week 16 の MDA 達成率は、PBO 群（13.2%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（45.0%）で高く、投与群間の差は統計学的に有意かつ臨床的に意義のある差であった（p<0.001）。

Week 16 の MDA 達成率は、BKZ 160mg Q4W 群（45.0%）及びアダリムマブ群（45.0%）で同様であった。

[1)] Maruish ME, editor. User's manual for the SF-36v2 Health Survey. 3rd ed. Lincoln, RI: QualityMetric Incorporated; 2011.

表 1.2-12　ロジスティック回帰分析による Week 16 の MDA 達成率−RS（NRI）

	PBO 群 N=281	BKZ 160mg Q4W 群 N=431	アダリムマブ群 N=140
MDA 達成率、n (%)	37 (13.2)	194 (45.0)	63 (45.0)
調整した達成率 (%)[a] 95%信頼区間	12.3 8.7, 17.1	43.3 37.4, 49.4	43.2 34.5, 52.3
PBO 群に対する差 95%信頼区間	— —	31.013 24.502, 37.524	— —
PBO 群に対するオッズ比[b] 95%信頼区間 p 値	— — —	5.447 3.668, 8.088 <0.001	— — —

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団
Note: Study participants who had missing MDA data at Week 16 or who discontinued study treatment before Week 16 regardless of whether they had data or not were considered as nonresponders.
Note: In the n (%) row, n represents the number of responder cases at Week 16, and percentages were calculated by treatment group on the number of study participants in the referenced population.
a Adjusted responder rates and CIs by treatment group, difference of adjusted response rates and CI were calculated using a logistic regression model with factors for treatment, bone erosion at Baseline, and region.
b Odds ratio, CI and p-value were calculated using the same logistic regression model.
PA0010 Week 24 CSR Table 8.2.4.1

1.2.5.2.1.5　Week 16 の vdHmTSS のベースラインからの変化（hs-CRP 上昇又は 1 ヵ所以上の骨びらん、若しくはその両方が認められる被験者のみ対象）

ANCOVA による Week 16 の vdHmTSS のベースラインからの変化（RAS-Reference-Based MI）を表 1.2-13 に示す。

RAS のうちベースラインに hs-CRP 上昇又は 1 ヵ所以上の骨びらん、若しくはその両方が認められる被験者のみを対象に Week 16 の vdHmTSS のベースラインからの変化を評価した。Week 16 の vdHmTSS のベースラインからの変化の平均値は、PBO 群（0.36）で悪化が認められたのに対し、BKZ 160mg Q4W 群（0.04）では最小限であり、投与群間の差は統計学的に有意（p=0.001）であった。以上のことから BKZ 投与による関節構造の破壊抑制が示された。

RAS を対象に MI を用いて実施した感度分析の結果は、Reference-Based MI を用いて実施した主要解析の結果と同様であった。MI を用いた Week 16 の vdHmTSS のベースラインからの変化の平均値は BKZ 160mg Q4W 群（0.01）及びアダリムマブ群（−0.05）でおおむね同程度であった（PA0010 Final CSR Table 8.2.5.2、Table 8.4.34.3）。

表 1.2-13　ANCOVA による Week 16 の vdHmTSS のベースラインからの変化−RAS（Reference-Based MI）

	PBO 群 N=227	BKZ 160mg Q4W 群 N=361
n	227	361
平均値 (標準誤差)	0.36 (0.10)	0.04 (0.05)
中央値 (最小値, 最大値)	0 (−4.5, 10.0)	0 (−5.5, 4.0)
最小二乗平均値 (標準誤差)[a]	0.344 (0.121)	0.017 (0.112)
PBO 群に対する差	—	−0.327
95%信頼区間	—	−0.524, −0.130
p 値	—	0.001

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、LS：最小二乗、MI：多重代入、PBO：プラセボ、RAS：X 線解析対象集団
Note: The estimand targets the treatment difference in a hypothetical strategy where intercurrent event (study medication discontinuation) did not occur such that outcomes for study participants without an intercurrent event were as observed and outcomes for study participants with an intercurrent event were treated as though they had completed treatment through Week 16 but on Placebo.
Note: Missing data and non-missing data preceded by a study treatment discontinuation were imputed using MI based on Markov Chain Monte Carlo (for intermittent missing data) followed by monotone regression (for monotone missing data). Monotone missing data were imputed using a referenced-based MI, in which the MI model was based on data from the Placebo group.
a LS Means, SE, Difference in LS Means, CI and p-value for the comparison of bimekizumab vs. placebo were calculated using ANCOVA with treatment, bone erosion at Baseline, and region as fixed effects, and Baseline value as covariate.
PA0010 Week 24 CSR Table 8.2.5.1

1.2.5.2.1.6　Week 16 の LEI に基づく付着部炎が消失した被験者の割合（ベースラインに付着部炎を有する被験者のみ対象）

ロジスティック回帰分析による Week 16 の LEI に基づく付着部炎が消失した被験者の割合（RS-NRI）を表 1.2-14 に示した。

PA0010 試験及び PA0011 試験の併合集団でベースラインに付着部炎を有する被験者のみを対象に Week 16 の付着部炎が消失した被験者の割合を評価した。Week 16 に付着部炎が消失した被験者の割合は、PBO 群（34.9%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（49.8%）で高く、投与群間の差は統計学的に有意かつ臨床的に意義のある差であった（p=0.008）。

PA0010 試験の単独集団でベースラインに付着部炎を有する被験者のみを対象に Week 16 の付着部炎が消失した被験者の割合を評価した結果、PA0010 試験及び PA0011 試験の併合集団の結果と同様の傾向が認められた。Week 16 の付着部炎が消失した被験者の割合は、PBO 群（41.4%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（50.3%）で数値的に高く、BKZ 160mg Q4W 群（50.3%）及びアダリムマブ群（50.0%）で同程度であった。

表 1.2-14　ロジスティック回帰分析による Week 16 の LEI に基づく付着部炎が消失した被験者の割合−RS（NRI）

	PBO 群	BKZ 160mg Q4W 群	アダリムマブ群
PA0010/PA0011 試験併合データ (副次)、N	106	249	—
n (%)	37 (34.9)	124 (49.8)	—
調整した達成率 (%)[a]	30.0	45.0	—
95%信頼区間	21.6, 40.0	37.9, 52.2	—
PBO 群に対する差	—	14.944	—
95%信頼区間	—	4.038, 25.851	—
PBO 群に対するオッズ比[b]	—	1.904	—
95%信頼区間	—	1.180, 3.074	—
p 値	—	0.008	—

表 1.2-14　ロジスティック回帰分析による Week 16 の LEI に基づく付着部炎が消失した被験者の割合−RS（NRI）（続き）

	PBO 群	BKZ 160mg Q4W 群	アダリムマブ群
PA0010 試験単独データ (補助)、N	70	143	36
n (%)	29 (41.4)	72 (50.3)	18 (50.0)
調整した達成率 (%)[a]	34.5	41.9	42.4
95%信頼区間	23.5, 47.5	32.3, 52.1	26.3, 60.3
PBO 群に対する差	—	7.365	—
95%信頼区間	—	−6.525, 21.254	—
PBO 群に対するオッズ比[b]	—	1.367	—
95%信頼区間	—	0.756, 2.472	—
名目上の p 値	—	0.301	—

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団
Note: The adalimumab treatment group was only evaluated in PA0010 and was not included in the pooling.
Note: Study participants who had missing LEI data at Week 16 or who discontinued study treatment before Week 16 regardless of whether they had data or not were considered as not achieving an enthesitis-free state.
Note: In the n (%) row, n represents the number of responder cases at Week 16, and percentages were calculated by treatment group on the number of study participants in the referenced population.
a Adjusted responder rates and CIs by treatment group, difference of adjusted response rates and CI were calculated using a logistic regression model with factors for treatment, study ID, and region.
b Odds ratio, CI and p-value were calculated using the same logistic regression model.
PA0010 Week 24 CSR Table 8.2.7.1、Table 8.2.7.5

1.2.5.2.1.7　Week 16 の LDI に基づく指趾炎が消失した被験者の割合（ベースラインに指趾炎を有する被験者のみ対象）

ロジスティック回帰分析による Week 16 の LDI に基づく指趾炎が消失した被験者の割合（RS-NRI）を表 1.2-15 に示した。

PA0010 試験及び PA0011 試験の併合集団でベースラインに指趾炎を有する被験者のみを対象に Week 16 の指趾炎が消失した被験者の割合を評価した。Week 16 に指趾炎が消失した被験者の割合は、PBO 群（51.1%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（75.6%）で高く、投与群間の差は統計学的に有意かつ臨床的に意義のある差であった（p=0.002）。

PA0010 試験の単独集団でベースラインに指趾炎を有する被験者のみを対象に Week 16 の指趾炎が消失した被験者の割合を評価した結果、PA0010 試験及び PA0011 試験の併合集団の結果と同様の傾向が認められた。Week 16 の指趾炎が消失した被験者の割合は、PBO 群（54.5%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（78.6%）で高く、投与群間の差は臨床的に意義のある差であった（名目上の p=0.010）。また、BKZ 160mg Q4W 群（78.6%）及びアダリムマブ群（81.8%）では同程度であった。

表 1.2-15　ロジスティック回帰分析による Week 16 の LDI に基づく指趾炎が消失した被験者の割合−RS（NRI）

	PBO 群	BKZ 160mg Q4W 群	アダリムマブ群
PA0010/PA0011 試験併合データ (副次)、N	47	90	—
n (%)	24 (51.1)	68 (75.6)	—
調整した達成率 (%)[a]	41.5	71.0	—
95%信頼区間	26.5, 58.4	59.0, 80.6	—
PBO 群に対する差	—	29.406	—
95%信頼区間	—	11.683, 47.129	—
PBO 群に対するオッズ比[b]	—	3.437	—
95%信頼区間	—	1.559, 7.574	—
p 値	—	0.002	—

表 1.2-15　ロジスティック回帰分析による Week 16 の LDI に基づく指趾炎が消失した被験者の割合−RS（NRI）（続き）

	PBO 群	BKZ 160mg Q4W 群	アダリムマブ群
PA0010 試験単独データ (補助)、N	33	56	11
n (%)	18 (54.5)	44 (78.6)	9 (81.8)
調整した達成率 (%)[a]	56.8	83.5	80.0
95%信頼区間	33.1, 77.8	64.1, 93.5	41.3, 95.8
PBO 群に対する差	—	26.690	—
95%信頼区間	—	7.539, 45.841	—
PBO 群に対するオッズ比[b]	—	3.849	—
95%信頼区間	—	1.382, 10.725	—
名目上の p 値	—	0.010	—

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団
Note: The adalimumab treatment group was only evaluated in PA0010 and was not included in the pooling.
Note: Study participants who had missing LDI data at Week 16 or who discontinued study treatment before Week 16 regardless of whether they had data or not were considered as not achieving a dactylitis-free state.
Note: In the n (%) row, n represents the number of responder cases at Week 16, and percentages were calculated by treatment group on the number of study participants in the referenced population.
a Adjusted responder rates and CIs by treatment group, difference of adjusted response rates and CI were calculated using a logistic regression model with factors for treatment, study ID, and region.
b Odds ratio, CI and p-value were calculated using the same logistic regression model.
PA0010 Week 24 CSR Table 8.2.6.1、Table 8.2.6.5

1.2.5.2.1.8　Week 16 の vdHmTSS のベースラインからの変化（全被験者）

ANCOVA による Week 16 の vdHmTSS のベースラインからの変化（RAS-Reference-Based MI）を表 1.2-16 に示す。

RAS の全被験者を対象に Week 16 の vdHmTSS のベースラインからの変化を評価した。Week 16 の vdHmTSS のベースラインからの変化の平均値は、PBO 群（0.32）で悪化が認められたのに対し、BKZ 160mg Q4W 群（0.04）では最小限であり、投与群間の差は統計学的に有意（p=0.001）であった。このことから BKZ 投与による関節構造の破壊抑制が示された。BKZ 160mg Q4W による治療の 4 ヵ月後に悪化を示すエビデンスは認められなかった。

RAS を対象に MI を用いて実施した感度分析の結果は、Reference-Based MI を用いて実施した主要解析の結果と同様であった。MI を用いた Week 16 の vdHmTSS のベースラインからの変化の平均値は BKZ 160mg Q4W 群（0.01）及びアダリムマブ群（−0.03）で同程度であった（PA0010 Week 24 CSR Table 8.2.8.2、Table 8.4.34.1）。

表 1.2-16　ANCOVA による Week 16 の vdHmTSS のベースラインからの変化−RAS（Reference-Based MI）

	PBO 群 N=269	BKZ 160mg Q4W 群 N=420
n	269	420
平均値 (標準誤差)	0.32 (0.09)	0.04 (0.04)
中央値 (最小値, 最大値)	0 (−4.5, 10.0)	0 (−5.5, 4.0)
最小二乗平均値 (標準誤差)[a]	0.312 (0.082)	0.031 (0.070)
PBO 群に対する差	—	−0.281
95%信頼区間	—	−0.452, −0.111
p 値	—	0.001

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、LS：最小二乗、MI：多重代入、PBO：プラセボ、RAS：X 線解析対象集団
Note: The estimand targets the treatment difference in a hypothetical strategy where intercurrent event (study medication discontinuation) did not occur such that outcomes for study participants without an intercurrent event were as observed and outcomes for study participants with an intercurrent event were treated as though they had completed treatment through Week 16 but on Placebo.
Note: Missing data and non-missing data preceded by a study treatment discontinuation were imputed using MI based on Markov Chain Monte Carlo (for intermittent missing data) followed by monotone regression (for monotone missing data). Monotone missing data were imputed using a referenced-based MI, in which the MI model was based on data from the Placebo group.
a LS Means, SE, Difference in LS Means, CI and p-value for the comparison of bimekizumab vs. placebo were calculated using ANCOVA with treatment, bone erosion at Baseline, and region as fixed effects, and Baseline value as covariate.
PA0010 Week 24 CSR Table 8.2.8.1

1.2.5.2.2　その他の副次評価項目

1.2.5.2.2.1　Week 4 の PASI90 改善率（ベースラインに病変 BSA が 3%以上の乾癬を有する被験者のみ対象）

ロジスティック回帰分析による Week 4 の PASI90 改善率（RS-NRI）を表 1.2-17 に示した。

ベースラインに病変 BSA が 3%以上の乾癬を有する被験者のみを対象に Week 4 の PASI90 改善率を評価した。投与開始早期の Week 4 の PASI90 改善率は、PBO 群（4.3%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（19.8%）で高く、投与群間の差は臨床的に意義のある差であった（名目上の $p<0.001$）。

Week 4 の PASI90 改善率は、アダリムマブ群（7.4%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（19.8%）で数値的に高く、投与群間の差は臨床的に意義のある差であった。

表 1.2-17　ロジスティック回帰分析による Week 4 の PASI90 改善率−RS（NRI）

	PBO 群 N=140	BKZ 160mg Q4W 群 N=217	アダリムマブ群 N=68
PASI90 改善率、n (%)	6 (4.3)	43 (19.8)	5 (7.4)
調整した改善率 (%)[a]	3.5	17.9	6.4
95%信頼区間	1.4, 8.4	11.4, 26.9	2.5, 15.5
PBO 群に対する差	—	14.381	—
95%信頼区間	—	8.016, 20.746	—
PBO 群に対するオッズ比[b]	—	5.991	—
95%信頼区間	—	2.455, 14.619	—
名目上の p 値	—	<0.001	—

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団
Note: Study participants who had missing PASI90 data at Week 4 or who discontinued study treatment before Week 4 regardless of whether they had data or not were considered as nonresponders.
Note: In the n (%) row, n represents the number of responder cases at Week 4, and percentages were calculated by treatment group on the number of study participants in the referenced population.
a Adjusted responder rates and CIs by treatment group, difference of adjusted response rates and CI were calculated using a logistic regression model with factors for treatment, bone erosion at Baseline, and region.
b Odds ratio, CI and p-value were calculated using the same logistic regression model.
PA0010 Week 24 CSR Table 8.3.1.1

1.2.5.2.2.2　Week 16 の ACR20 改善率

ロジスティック回帰分析による Week 16 の ACR20 改善率（RS-NRI）を表 1.2-18 に示した。

Week 16 の ACR20 改善率は、PBO 群（23.8%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（62.2%）で高く、投与群間の差は臨床的に意義のある差であった（名目上の p<0.001）。

Week 16 の ACR20 改善率は、BKZ 160mg Q4W 群（62.2%）及びアダリムマブ群（68.6%）で同程度であった。

表 1.2-18　ロジスティック回帰分析による Week 16 の ACR20 改善率−RS（NRI）

	PBO 群 N=281	BKZ 160mg Q4W 群 N=431	アダリムマブ群 N=140
ACR20 改善率、n (%)	67 (23.8)	268 (62.2)	96 (68.6)
調整した改善率 (%)[a] 95%信頼区間	20.0 15.3, 25.6	57.2 51.2, 63.1	64.1 54.9, 72.4
PBO 群に対する差 95%信頼区間	— —	37.226 30.490, 43.963	— —
PBO 群に対するオッズ比[b] 95%信頼区間 名目上の p 値	— — —	5.351 3.813, 7.510 <0.001	— — —

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団
Note: Study participants who had missing ACR20 data at Week 16 or who discontinued study treatment before Week 16 regardless of whether they had data or not were considered as nonresponders.
Note: In the n (%) row, n represents the number of responder cases at Week 16, and percentages were calculated by treatment group on the number of study participants in the referenced population.
a Adjusted responder rates and CIs by treatment group, difference of adjusted response rates and CI were calculated using a logistic regression model with factors for treatment, bone erosion at Baseline, and region.
b Odds ratio, CI and p-value were calculated using the same logistic regression model.
PA0010 Week 24 CSR Table 8.3.2.1

1.2.5.2.2.3　Week 16 の ACR70 改善率

ロジスティック回帰分析による Week 16 の ACR70 改善率（RS-NRI）を表 1.2-19 に示した。

Week 16 の ACR70 改善率は、PBO 群（4.3%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（24.4%）で高く、投与群間の差は臨床的に意義のある差であった（名目上の p<0.001）。

Week 16 の ACR70 改善率は、BKZ 160mg Q4W 群（24.4%）及びアダリムマブ群（27.9%）で同程度であった。

表 1.2-19　ロジスティック回帰分析による Week 16 の ACR70 改善率−RS（NRI）

	PBO 群 N=281	BKZ 160mg Q4W 群 N=431	アダリムマブ群 N=140
ACR70 改善率、n (%)	12 (4.3)	105 (24.4)	39 (27.9)
調整した改善率 (%) [a] 95%信頼区間	4.0 2.2, 7.2	23.3 18.5, 28.9	26.6 19.3, 35.5
PBO 群に対する差 95%信頼区間	— —	19.258 14.053, 24.462	— —
PBO 群に対するオッズ比 [b] 95%信頼区間 名目上の p 値	— — —	7.240 3.898, 13.448 <0.001	— — —

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団
Note: Study participants who had missing ACR70 data at Week 16 or who discontinued study treatment before Week 16 regardless of whether they had data or not were considered as nonresponders.
Note: In the n (%) row, n represents the number of responder cases at Week 16, and percentages were calculated by treatment group on the number of study participants in the referenced population.
a Adjusted responder rates and CIs by treatment group, difference of adjusted response rates and CI were calculated using a logistic regression model with factors for treatment, bone erosion at Baseline, and region.
b Odds ratio, CI and p-value were calculated using the same logistic regression model.
PA0010 Week 24 CSR Table 8.3.3.1

1.2.5.2.2.4　Week 4 及び 16 の IGA 改善率（ベースラインに病変 BSA が 3%以上の乾癬を有し、IGA スコアが 2 以上の被験者のみ対象）

ロジスティック回帰分析による Week 4 及び 16 の IGA 改善率（RS-NRI）を表 1.2-20 に示した。

IGA 改善は IGA スコアが 0（消失）又は 1（ほぼ消失）、かつベースラインから 2 段階以上の改善と定義した。

ベースラインに病変 BSA が 3%以上の乾癬を有し、IGA スコアが 2 以上の被験者のみを対象に Week 4 及び 16 の IGA 改善率を評価した。投与開始早期の Week 4 及び Week 16 の IGA 改善率は、PBO 群（Week 4 及び 16 共に 3.9%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（Week 4 に 28.9%及び Week 16 に 50.5%）で高く、投与群間の差は臨床的に意義のある差であった（いずれも名目上の p<0.001）。

投与開始早期の Week 4 及び Week 16 の IGA 改善率は、アダリムマブ群（Week 4 に 11.3%及び Week 16 に 33.9%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（Week 4 に 28.9%及び Week 16 に 50.5%）で数値的に高く、投与群間の差は臨床的に意義のある差であった。

表 1.2-20　ロジスティック回帰分析による Week 4 及び 16 の IGA 改善率−RS（NRI）

	PBO 群 N=129	BKZ 160mg Q4W 群 N=204	アダリムマブ群 N=62
ベースラインに病変 BSA が 3%以上の乾癬を有し、IGA スコアが 2 以上の被験者			
Week 4			
n (%)	5 (3.9)	59 (28.9)	7 (11.3)
調整した改善率 (%) [a] 95%信頼区間	4.0 1.6, 9.7	30.1 21.7, 40.1	11.5 5.3, 23.3
PBO 群に対する差 95%信頼区間	— —	26.132 17.484, 34.780	— —
PBO 群に対するオッズ比 [b] 95%信頼区間 名目上の p 値	— — —	10.459 4.053, 26.991 <0.001	— — —

表 1.2-20　ロジスティック回帰分析による Week 4 及び 16 の IGA 改善率−RS（NRI）（続き）

	PBO 群 N=129	BKZ 160mg Q4W 群 N=204	アダリムマブ群 N=62
Week 16			
n (%)	5 (3.9)	103 (50.5)	21 (33.9)
調整した改善率 (%)[a]	3.5	49.5	31.6
95%信頼区間	1.4, 8.6	39.4, 59.7	20.1, 45.9
PBO 群に対する差	—	46.041	—
95%信頼区間	—	37.070, 55.012	—
PBO 群に対するオッズ比[b]	—	27.095	—
95%信頼区間	—	10.565, 69.488	—
名目上の p 値	—	<0.001	—

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団
Note: IGA responders are study participants with a score of 0 or 1 and at least a 2-grade reduction from Baseline.
Note: Study participants who had missing IGA data at the given week or who discontinued study treatment before the given week regardless of whether they had data or not were considered as nonresponders.
Note: In the n (%) row, n represents the number of responder cases at the given week, and percentages were calculated by treatment group on the number of study participants in the referenced population.
a Adjusted responder rates and CIs by treatment group, difference of adjusted response rates and CI were calculated using a logistic regression model with factors for treatment, bone erosion at Baseline, and region.
b Odds ratio, CI, and p-value were calculated using the same logistic regression model.
PA0010 Week 24 CSR Table 8.3.4.1

1.2.5.2.2.5　Week 16 の PtAAP のベースラインからの変化

ANCOVA による Week 16 の PtAAP のベースラインからの変化（RS-MI）を表 1.2-21 に示す。

Week 16 の PtAAP のベースラインからの減少（すなわち改善）の平均値は、PBO 群（−6.3）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−23.6）で大きかった（名目上の p<0.001）。

Week 16 の PtAAP のベースラインからの減少の平均値は、BKZ 160mg Q4W 群（−23.6）及びアダリムマブ群（−25.7）で同程度であった。

表 1.2-21　ANCOVA による Week 16 の PtAAP のベースラインからの変化−RS（MI）

	PBO 群 N=281	BKZ 160mg Q4W 群 N=431	アダリムマブ群 N=140
n	281	431	140
ベースラインの平均値 (標準誤差)	56.8 (1.4)	53.7 (1.2)	56.7 (2.0)
Week 16、ベースラインからの変化			
平均値 (標準誤差)	−6.3 (1.5)	−23.6 (1.3)	−25.7 (2.5)
中央値 (最小値, 最大値)	−4.8 (−78, 59)	−20.3 (−90, 65)	−20.7 (−92, 53)
最小二乗平均値 (標準誤差)	−4.627 (1.666)	−23.760 (1.443)	−24.074 (2.185)
PBO 群に対する差[a]	—	−19.132	—
95%信頼区間	—	−22.727, −15.538	—
名目上の p 値	—	<0.001	—

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、LS：最小二乗、MI：多重代入、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団
Note: The estimand targets the treatment difference in a hypothetical strategy where intercurrent event (study medication discontinuation due to adverse event or lack of efficacy) did not occur such that outcomes for study participants without an intercurrent event were as observed and outcomes for study participants with an intercurrent event were treated as though they had completed randomized study treatment through Week 16.
Note: Missing data and non-missing data preceded by a study treatment discontinuation were imputed using MI based on Markov Chain Monte Carlo (for intermittent missing data) followed by monotone regression (for monotone missing data).
a LS Means, SE, Difference in LS Means, CI and p-value for the comparison of bimekizumab vs. placebo were calculated using ANCOVA with treatment, bone erosion at Baseline, and region as fixed effects, and Baseline value as covariate.
PA0010 Final CSR Table 8.3.5.1、Table 8.4.22.1

1.2.5.2.2.6　Week 16 の SPARCC 指数に基づく付着部炎が消失した被験者の割合（ベースラインに付着部炎を有する被験者のみ対象）

ロジスティック回帰分析による Week 16 の SPARCC 指数に基づく付着部炎が消失した被験者の割合（RS-NRI）を表 1.2-22 に示した。

ベースラインに SPARCC 指数が 0 超の被験者のみを対象に Week 16 の付着部炎が消失した被験者の割合を評価した。Week 16 に付着部炎が消失した被験者の割合は、PBO 群（35.6%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（50.0%）で高く、投与群間の差は臨床的に意義のある差であった（名目上の p=0.043）。

Week 16 に付着部炎が消失した被験者の割合は、BKZ 160mg Q4W 群（50.0%）及びアダリムマブ群（52.3%）で同程度であった。

表 1.2-22　ロジスティック回帰分析による Week 16 の SPARCC 指数に基づく付着部炎が消失した被験者の割合–RS（NRI）

	PBO 群 N=90	BKZ 160mg Q4W 群 N=166	アダリムマブ群 N=44
n (%)	32 (35.6)	83 (50.0)	23 (52.3)
調整した達成率 (%) [a] 95%信頼区間	28.9 19.9, 40.0	41.6 32.7, 51.1	44.8 29.9, 60.7
PBO 群に対する差 95%信頼区間	— —	12.688 0.557, 24.818	— —
PBO 群に対するオッズ比 [b] 95%信頼区間 名目上の p 値	— — —	1.751 1.018, 3.013 0.043	— — —

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団
Note: Study participants who had missing SPARCC data at Week 16 or who discontinued study treatment before Week 16 regardless of whether they had data or not were considered as not achieving enthesitis free-state.
Note: In the n (%) row, n represents the number of responder cases at Week 16, and percentages were calculated by treatment group on the number of study participants in the referenced population.
a Adjusted responder rates and CIs by treatment group, difference of adjusted response rates and CI were calculated using a logistic regression model with factors for treatment, bone erosion at Baseline, and region.
b Odds ratio, CI and p-value were calculated using the same logistic regression model.
PA0010 Week 24 CSR Table 8.3.7.1

1.2.5.2.2.7　Week 16 の PsAID-12 総スコアのベースラインからの変化

ANCOVA による Week 16 の PsAID-12 総スコアのベースラインからの変化（RS-MI）を表 1.2-23 に示す。

Week 16 の PsAID-12 総スコアのベースラインからの減少（すなわち改善）の平均値は、PBO 群（−0.53）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−1.83）で大きかった（名目上の p<0.001）。

Week 16 の PsAID-12 総スコアのベースラインからの減少の平均値は、BKZ 160mg Q4W 群（−1.83）及びアダリムマブ群（−2.14）でおおむね同程度であった。

表 1.2-23　ANCOVA による Week 16 の PsAID-12 総スコアのベースラインからの変化 −RS（MI）

	PBO 群 N=281	BKZ 160mg Q4W 群 N=431	アダリムマブ群 N=140
n	281	431	140
ベースラインの平均値 (標準誤差)	4.11 (0.11)	3.95 (0.09)	4.32 (0.15)
Week 16、ベースラインからの変化			
平均値 (標準誤差) 中央値 (最小値, 最大値) 最小二乗平均値 (標準誤差)	−0.53 (0.10) −0.43 (−5.6, 6.1) −0.408 (0.114)	−1.83 (0.09) −1.57 (−7.5, 4.1) −1.781 (0.098)	−2.14 (0.16) −2.09 (−7.2, 1.8) −1.916 (0.149)
PBO 群に対する差[a] 95%信頼区間 名目上の p 値	— — —	−1.373 −1.617, −1.128 <0.001	— — —

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、LS：最小二乗、MI：多重代入、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団
Note: The estimand targets the treatment difference in a hypothetical strategy where intercurrent event (study medication discontinuation) did not occur such that outcomes for study participants without an intercurrent event were as observed and outcomes for study participants with an intercurrent event were treated as though they had completed treatment through Week 16.
Note: Missing data and non-missing data preceded by a study treatment discontinuation were imputed using MI based on Markov Chain Monte Carlo (for intermittent missing data) followed by monotone regression (for monotone missing data).
a LS Means, SE, Difference in LS Means, CI and p-value for the comparison of bimekizumab vs. placebo were calculated using ANCOVA with treatment, bone erosion at Baseline, and region as fixed effects, and Baseline value as covariate.
PA0010 Final CSR Table 8.3.6.1、Table 8.4.28.1

1.2.5.3　その他の評価項目

疾患の徴候、症状及び乾癬性関節炎の重症度の指標［ACR 改善率（ACR20、ACR50 及び ACR70）、MDA 達成率及び VLDA 達成率、PASDAS スコア分類、DAPSA スコア分類及び PsARC 改善率］、全般的な乾癬領域及び疾患重症度の指標［PASI 改善率（PASI75、PASI90 及び PASI100）及び IGA 改善率］並びに身体機能の指標（HAQ-DI 及び SF-36 の PCS スコア）である様々な有効性評価項目において、Week 16 まで PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で臨床的に意義のある改善が認められ、Week 52 まで更に改善又は改善が維持された。

指趾炎が消失した被験者の割合及び付着部炎が消失した被験者の割合は、BKZ 160mg Q4W 群で Week 52 まで維持された。

全被験者及びベースラインに hs-CRP 上昇又は 1 ヵ所以上の骨びらん、若しくはその両方が認められる被験者を対象に評価した vdHmTSS の骨びらんサブスコアのベースラインからの変化の平均値は、Week 16 に PBO 群で悪化が認められたのに対し、BKZ 160mg Q4W 群では最小限であった。このことから BKZ 投与による関節構造の破壊抑制が示され、この効果は Week 52 まで維持された。

Week 16 に PBO 投与から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた被験者では、Week 16 の切替え後早期に上述のその他の有効性評価項目において改善が認められた。

1.2.5.4　部分集団解析

Week 16 の ACR50 改善率、PASI90 改善率及び HAQ-DI について、以下の部分集団で部分集団解析を行った。

- 年齢（45 歳未満、45 歳以上）
- 性別（男性、女性）
- 罹病期間（1 年未満、1 年以上）

- 地理的地域（北米、西欧、東欧、アジア）
- 人種（白人、その他）
- ベースラインの体重（100kg 以下、100kg 超）
- ベースラインに 1 ヵ所以上の骨びらん（あり、なし）
- ベースラインの hs-CRP（6mg/L 未満、6mg/L 以上）
- ベースラインに 1 ヵ所以上の骨びらん又は hs-CRP が 6mg/L 以上、若しくはその両方（あり、なし）
- 過去に使用した cDMARD（なし、1 種類、2 種類以上）
- cDMARD の併用の有無（あり、なし）
- MTX の併用の有無（あり、なし）
- MTX の併用及びベースラインのその他の cDMARD の使用状況（MTX の併用あり、MTX の併用なしでベースラインのその他の cDMARD の使用あり、MTX の併用なしでベースラインのその他の cDMARD の使用なし）
- ベースラインの病変 BSA（3%未満、3%以上 10%以下、10%超）
- ベースラインの BASDAI（4 未満、4 以上）
- 抗 BKZ 抗体発現状況（陽性、陰性）（BKZ 160mg Q4W 群のみ）
- ヒト白血球抗原-B27（HLA-B27）発現状況（陽性、陰性）

Week 16 の ACR50 改善率、PASI90 改善率及び HAQ-DI について、すべての部分集団で PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で、おおむね臨床的に意義があると考えられる改善が認められた。これらの 3 つの評価項目に関して、BKZ 160mg Q4W 群では 45 歳以上の集団と比較して 45 歳未満の集団で、女性の集団と比較して男性の集団で大きな改善が認められたが、PBO 群では同様の差は認められなかった。

1.2.6　薬物動態

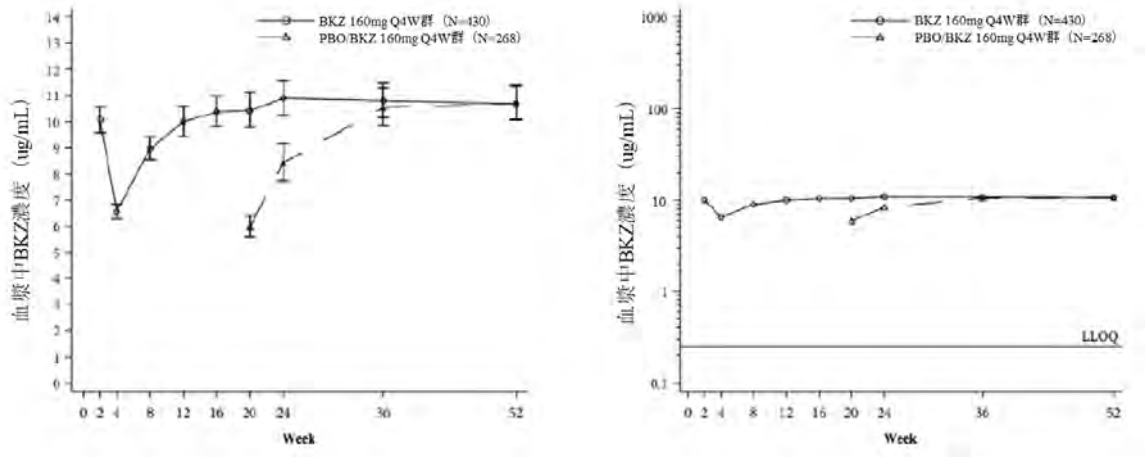
幾何平均血漿中 BKZ 濃度時間推移（PK-PPS）を図 1.2-2 に示した。

血漿中 BKZ 濃度は線形の PK と一致し、Week 16 までに血漿中 BKZ 濃度トラフ値は定常状態に達した。各評価時点の血漿中 BKZ 濃度は予想された濃度範囲内であった。

BKZ 160mg Q4W 群では、Week 16 及び 52 の血漿中 BKZ 濃度トラフ値の幾何平均値（幾何変動係数）は 10.372μg/mL（61.4%）及び 10.688μg/mL（59.2%）であった。Week 4～16 の間に血漿中 BKZ 濃度トラフ値の幾何平均値に 1.58 倍の蓄積が認められた。この結果は、反復投与により予想される BKZ 濃度の蓄積と一致していた（PA0010 Final CSR Table 9.1.1.1）。

PBO/BKZ 160mg Q4W 群では、BKZ 投与に切替え後の血漿中 BKZ 濃度に、ベースラインに BKZ 160mg Q4W 群に割り付けられた被験者と同様の傾向が認められた。Week 20（BKZ 投与開始 4 週間後）の血漿中 BKZ 濃度トラフ値の幾何平均値（幾何変動係数）は 5.988μg/mL（63.3%）であった。Week 52（BKZ 投与開始 36 週間後）の血漿中 BKZ 濃度トラフ値の幾何平均値（幾何変動係数）は 10.713μg/mL（52.7%）であった（PA0010 Final CSR Table 9.1.1.1）。

図 1.2-2　幾何平均血漿中 BKZ 濃度時間推移−PK-PPS



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

1.2.7　免疫原性

1.2.7.1　発現状況

1.2.7.1.1　抗 BKZ 抗体

抗 BKZ 抗体の発現状況（SS）を表 1.2-24 に示した。

BKZ 160mg Q4W 群 431 例のうち、Week 16 までに 118 例（27.4%）、Week 52 までに 201 例（46.6%）に 1 回以上の評価時点で抗 BKZ 抗体陽性が確認された［安全性追跡調査期間を含む全期間では 203 例（47.1%）］。ベースラインに抗 BKZ 抗体陽性が確認された被験者の割合は低く、抗 BKZ 抗体陽性が確認された被験者の多くは BKZ 投与開始後に陽性が確認された（安全性追跡調査来院までに BKZ 160mg Q4W 群でサブカテゴリーの投与後陽性に該当した被験者の割合は 43.9%）。

BKZ 160mg Q4W 群で治験薬投与後に抗体価がベースラインの 2.07 倍以上となった被験者の割合は低く、安全性追跡調査来院までの評価時点を通して抗体価上昇の明確な傾向はなかった。

表 1.2-24　抗 BKZ 抗体の発現状況−SS

評価時点	抗 BKZ 抗体発現状況	PBO/BKZ 160mg Q4W 群 N=271 n (%)	BKZ 160mg Q4W 群 N=431 n (%)
Week 16 までの全期間 [a]	抗体陽性	—	118 (27.4)
	抗体陰性	—	302 (70.1)
	合計	—	420 (97.4)
Week 16 までの全期間 (有効性サブグループ解析) [b]	抗体陽性	—	55 (12.8)
	抗体陰性	—	365 (84.7)
	合計	—	420 (97.4)

表 1.2-24　抗 BKZ 抗体の発現状況–SS（続き）

評価時点	抗 BKZ 抗体発現状況	PBO/BKZ 160mg Q4W 群 N=271 n (%)	BKZ 160mg Q4W 群 N=431 n (%)
Week 52 までの全期間 [a]	抗体陽性	113 (41.7)	201 (46.6)
	抗体陰性	148 (54.6)	203 (47.1)
	合計	261 (96.3)	404 (93.7)
	欠測	—	27 (6.3)
Week 52 までの全期間 (有効性サブグループ解析) [b]	抗体陽性	46 (17.0)	122 (28.3)
	抗体陰性	215 (79.3)	282 (65.4)
	合計	261 (96.3)	404 (93.7)
	欠測	—	27 (6.3)
安全性追跡調査を含む全期間 [a]	抗体陽性	113 (41.7)	203 (47.1)
	抗体陰性	148 (54.6)	202 (46.9)
	合計	261 (96.3)	405 (94.0)
	欠測	—	26 (6.0)
安全性追跡調査を含む全期間 (有効性サブグループ解析) [b]	抗体陽性	47 (17.3)	122 (28.3)
	抗体陰性	214 (79.0)	283 (65.7)
	合計	261 (96.3)	405 (94.0)
	欠測	—	26 (6.0)
サブカテゴリー別抗 BKZ 抗体発現状況 [c]			
1. 投与前陰性/投与後の全評価時点で陰性		148 (54.6)	202 (46.9)
2. 投与前陰性/投与後のいずれかの評価時点で陽性		105 (38.7)	187 (43.4)
3. 投与前陽性/投与後の全評価時点で陰性		3 (1.1)	2 (0.5)
4. 投与前陽性/投与後のいずれかの評価時点で陽性 (抗体価がベースラインの 2.07 倍未満)		3 (1.1)	11 (2.6)
5. 投与前陽性/投与後のいずれかの評価時点で陽性 (抗体価がベースラインの 2.07 倍以上)		2 (0.7)	2 (0.5)
6. 投与前陽性/投与後欠測又は陰性		0	1 (0.2)
7. 投与後陽性合計 (カテゴリー2 及び 5)		107 (39.5)	189 (43.9)
8. 投与前陽性合計 (カテゴリー3～6)		8 (3.0)	16 (3.7)
9. 欠測		10 (3.7)	26 (6.0)

ADAb：抗 BKZ 抗体、BKZ：ビメキズマブ、NI：確認アッセイで陰性、NS：スクリーニングアッセイで陰性、PBO：プラセボ、PI：確認アッセイで陽性、PS：スクリーニングアッセイで陽性、SS：安全性解析対象集団

Note: Samples that were either NS or PS and NI were defined as ADAb negative. Sample values that were PS and PI were defined as ADAb positive. Sample values that were either NS or PS and NI and where the BKZ concentration exceeded the validated ADAb assay drug tolerance limit (200µg/mL) were defined as inconclusive. All inconclusive samples were grouped with the missing category in the table.

Note: n=number of study participants meeting the criterion at any time during the treatment period of interest.

Note: Percentages were based on total N per group.

Note: Summaries of overall ADAb rates and ADAb subcategories were based on all assessments during the treatment period of interest including those at unscheduled visits, counting a study participant only once.

a For the overall status: Overall Positive: at least 1 positive sample at any time in the treatment period. Overall negative: all the samples negative or only 1 missing/inconclusive sample with all other samples as negative. Overall missing: more than one missing or inconclusive samples for ADAb assessment and all other ADAb samples were negative during the treatment period.

b Anti-bimekizumab antibody positive: at least 2 ADAb positive samples during the treatment period. ADAb negative: all samples as ADAb negative, only 1 positive or missing sample, and the rest were negative during the treatment period. Overall missing: study participants who didn't fulfill these criteria.

c Number of study participants meeting the criterion while on treatment up to SFU.

PA0010 Final CSR Table 9.2.1.1、Table 9.2.3

1.2.7.1.2　抗 BKZ 中和抗体

来院及びカテゴリー別の抗 BKZ 中和抗体発現状況（SS）を表 1.2-25 に示した。

BKZ 160mg Q4W 群 431 例のうち、Week 16 までに 35 例（8.1%）、Week 52 までに 77 例（17.9%）に 1 回以上の評価時点で中和抗体陽性が確認された［安全性追跡調査期間を含む全期間では Week 52 の結果と同じ］。多くが IL-17AA 及び IL-17FF の両方に対する中和抗体陽性であった。Week 52 までに抗 BKZ 抗体陽性が確認された BKZ 160mg Q4W 群の 201 例のうち、77 例（38.3%）が中和抗体陽性であった（PA0010 Final CSR Table 9.3.1、Table 9.3.2）。

表 1.2-25　来院及びカテゴリー別の抗 BKZ 中和抗体発現状況−SS

	期間	中和抗体カテゴリー	BKZ 160mg Q4W 群 N=431 n (%)
抗 BKZ 抗体	Week 16 までの全期間	陽性	118 (27.4)
中和抗体	Week 16 までの全期間	中和抗体陽性	35 (8.1)
		抗 BKZ 抗体陽性/IL-17AA に対する中和抗体陽性	4 (0.9)
		抗 BKZ 抗体陽性/IL-17FF に対する中和抗体陽性	4 (0.9)
		抗 BKZ 抗体陽性/IL-17AA 及び IL-17FF 両方に対する中和抗体陽性	27 (6.3)
		抗 BKZ 抗体陽性/中和抗体陰性	81 (18.8)
		欠測	13 (3.0)
抗 BKZ 抗体	Week 52 までの全期間	陽性	201 (46.6)
中和抗体	Week 52 までの全期間	中和抗体陽性	77 (17.9)
		抗 BKZ 抗体陽性/IL-17AA に対する中和抗体陽性	8 (1.9)
		抗 BKZ 抗体陽性/IL-17FF に対する中和抗体陽性	8 (1.9)
		抗 BKZ 抗体陽性/IL-17AA 及び IL-17FF 両方に対する中和抗体陽性	61 (14.2)
		抗 BKZ 抗体陽性/中和抗体陰性	112 (26.0)
		欠測	39 (9.0)

ADAb：抗 BKZ 抗体、BKZ：ビメキズマブ、NAb：抗 BKZ 中和抗体、SS：安全性解析対象集団

Note: N=number of study participants in the SS.

Note: Percentages were calculated relative to the number of study participants in the SS for the study arm. Neutralizing anti-BKZ antibody results derived from samples with drug concentrations > the drug tolerance limits of the NAb assays (100µg/mL) were labeled 'inconclusive'. All inconclusive samples were regarded as missing. Numbers in each ADAb/NAb subgroup were based on data from Baseline up to the visit of interest.

Note: NAb positive: 1 or more NAb positive samples for IL-17AA, IL-17FF or both. ADAb+/NAb+ for IL-17AA: 1 or more NAb positive samples for IL-17AA; no positive samples for IL-17FF. ADAb+/NAb+ for IL-17FF: 1 or more NAb positive samples for IL-17FF; no positive samples for IL-17AA. ADAb+/NAb+ for both IL-17AA and IL-17FF: 1 or more NAb positive samples for both IL-17AA and IL-17FF. ADAb+/NAb-: ADAb+ study participants who were NAb- for all ADAb+ samples or with only 1 missing NAb sample and all other evaluated ADAb+ samples were NAb-. NAb Missing: more than 1 relevant NAb samples were missing/inconclusive, and other available NAb samples were negative.

PA0010 Final CSR Table 9.3.1

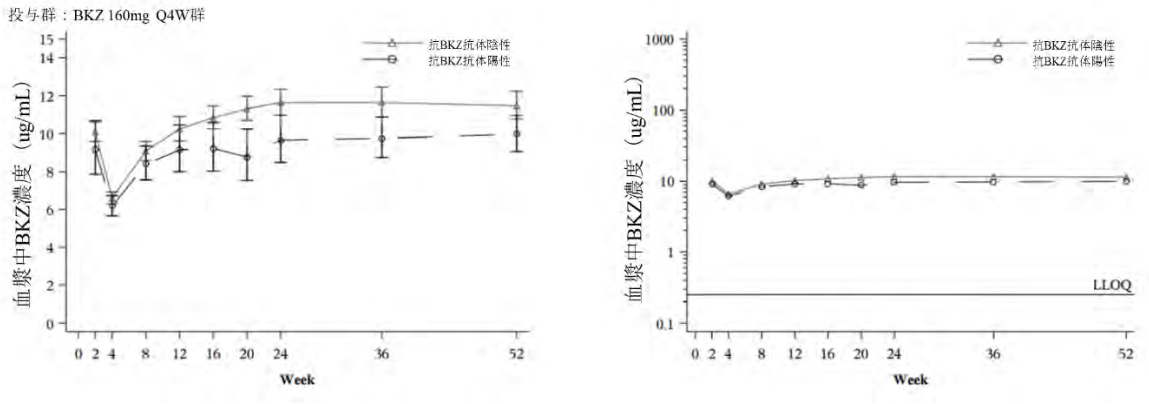
1.2.7.2　血漿中 BKZ 濃度への影響

1.2.7.2.1　抗 BKZ 抗体

抗 BKZ 抗体発現状況別の血漿中 BKZ 濃度時間推移（PK-PSS）を図 1.2-3 に示した。

抗 BKZ 抗体陽性の被験者では、抗体陰性の被験者と比較して血漿中 BKZ 濃度がわずかに低下した。

図 1.2-3　抗 BKZ 抗体発現状況別の血漿中 BKZ 濃度時間推移−PK-PPS



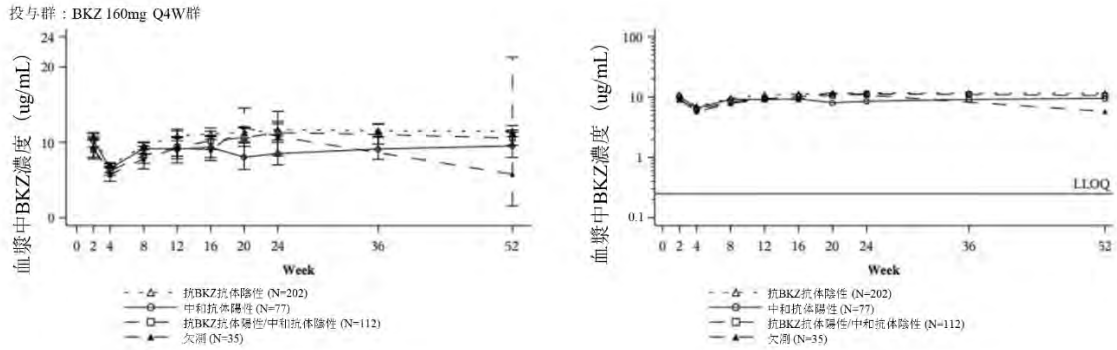
幾何平均値±95%信頼区間
ADAb：抗 BKZ 抗体、BKZ：ビメキズマブ、BLQ：定量限界下限値未満、CI：信頼区間、LLOQ：定量限界下限値、PK-PPS：治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団
Note: Values BLQ were replaced by the value of LLOQ/2=0.125µg/mL in the calculations of geometric mean and CIs.
Note: Geometric mean was only calculated if at least two-thirds of the concentrations were quantified at the respective time point and n≥3.
Note: The ADAb status (positive or negative or missing) was considered in a cumulative manner at each time point; a study participant was counted positive from the first visit at which the study participant achieved a positive ADAb sample result to the end of the treatment period. If a study participant had only negative ADAb samples or only 1 missing/inconclusive sample with negative ADAb samples up to that time point, the study participant was classified as negative. Otherwise, the study participant was classified in the missing ADAb category.
PA0010 Final CSR Figure 3.2

1.2.7.2.2　抗 BKZ 中和抗体

抗 BKZ 中和抗体発現状況別の血漿中 BKZ 濃度時間推移（PK-PSS）を図 1.2-4 に示した。

抗 BKZ 中和抗体陽性の被験者では、抗 BKZ 抗体陰性の被験者と比較して血漿中 BKZ 濃度が低かった。

図 1.2-4　抗 BKZ 中和抗体発現状況別の血漿中 BKZ 濃度時間推移−PK-PPS



幾何平均値±95%信頼区間
ADAb：抗 BKZ 抗体、BKZ：ビメキズマブ、BLQ：定量限界下限値未満、CI：信頼区間、LLOQ：定量限界下限値、NAb：抗 BKZ 中和抗体、PK-PPS：治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団
Note: Values BLQ were replaced by the value of LLOQ/2=0.125µg/mL in the calculations of geometric mean and CIs.
Note: Geometric mean was only calculated if at least two-thirds of the concentrations were quantified at the respective timepoint and n ≥3.
Note: The ADAb/NAb status was defined as: ADAb negative: all samples were negative or only 1 missing/inconclusive sample with all other samples as negative ADAb. ADAb positive/NAb negative: ADAb positive study participants who were NAb negative for all available ADAb positive samples or with only 1 missing NAb sample and all other evaluated ADAb positive samples as NAb negative. NAb positive: 1 or more positive samples (IL-17AA positive, IL-17FF positive, or both) at Baseline or post-Baseline. Missing: more than 1 relevant NAb samples were missing and other available NAb samples were negative (eg missing or insufficient sample left for NAb testing).
Note: ADAb/NAb subgroups were derived based on data from Baseline up to Week 52.
Note: The left plot is based on linear scale and the right plot is based on semilogarithmic scale.
PA0010 Final CSR Figure 3.3.2

1.2.7.3　有効性への影響

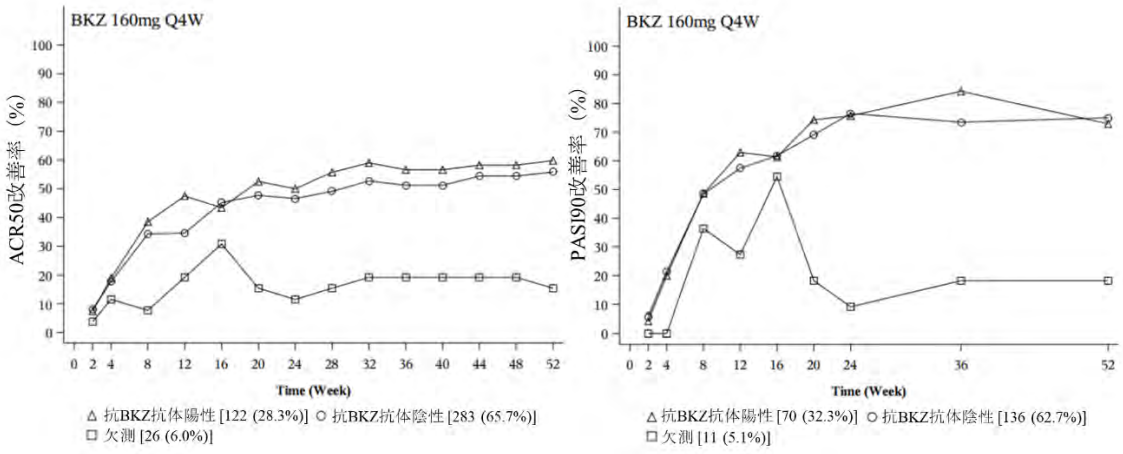
1.2.7.3.1　抗 BKZ 抗体

安全性追跡調査来院までの抗 BKZ 抗体発現状況別の ACR50 改善率及び PASI90 改善率の時間経過（SS）を図 1.2-5 に示した。

BKZ 160mg Q4W 群の ACR20 改善率及び ACR50 改善率は、Week 16 では抗 BKZ 抗体陰性の被験者（ACR20 改善率 64.9%、ACR50 改善率 45.8%）と比較して、抗 BKZ 抗体陽性の被験者（ACR20 改善率 49.1%、ACR50 改善率 32.7%）で数値的に低かったが、Week 52 では抗 BKZ 抗体陰性の被験者（ACR20 改善率 74.1%、ACR50 改善率 56.0%）と抗 BKZ 抗体陽性の被験者（ACR20 改善率 76.2%、ACR50 改善率 59.8%）で同程度であった。PASI90 改善率は、Week 52 までの間、抗 BKZ 抗体の発現状況による影響は認められなかった（PA0010 Final CSR Table 9.1.3.1）。

概して、Week 52 までの期間を通じて、抗 BKZ 抗体陽性の被験者と抗 BKZ 抗体陰性の被験者の間で、ACR50 改善率及び PASI90 改善率の傾向は同様であった。

図 1.2-5　安全性追跡調査来院までの抗 BKZ 抗体発現状況別の ACR50 改善率及び PASI90 改善率の時間経過−SS



ADAb：抗 BKZ 抗体、BKZ：ビメキズマブ、PSO：乾癬、SS：安全性解析対象集団
Note: Anti-BKZ antibody positive: study participants having at least 2 ADAb positive samples during the treatment period.
Note: Anti-BKZ antibody negative: all samples as ADAb negative or only 1 positive or missing sample and the rest were negative during the treatment period.
Note: Anti-BKZ antibody Missing: study participants who didn't fulfill these criteria.
Note: The SS for PASI90 included all study participants with PSO involving at least 3% BSA at Baseline.
PA0010 Final CSR Figure 9.4.3、Figure 9.6.3

1.2.7.3.2　抗 BKZ 中和抗体

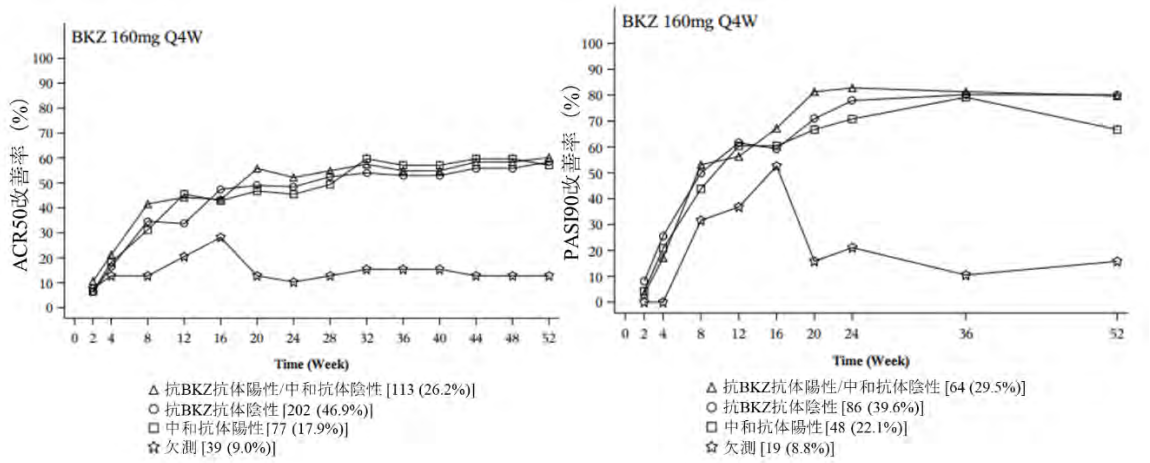
安全性追跡調査来院までの抗 BKZ 中和抗体発現状況別の ACR50 改善率及び PASI90 改善率の時間経過（SS）を図 1.2-6 に示した。

BKZ 160mg Q4W 群の ACR20 改善率及び ACR50 改善率は、Week 16 では抗 BKZ 抗体陰性の被験者（ACR20 改善率 66.6%、ACR50 改善率 46.4%）と比較して、抗 BKZ 中和抗体陽性の被験者（ACR20 改善率 40.0%、ACR50 改善率 31.4%）で数値的に低かったが、Week 52 では抗 BKZ 抗体陰性の被験者（ACR20 改善率 75.4%、ACR50 改善率 58.1%）と抗 BKZ 中和抗体陽性の被験者

（ACR20 改善率 72.7%、ACR50 改善率 57.1%）で同程度であった（PA0010 Final CSR Table 9.1.3.2）。

概して、Week 52 までの期間を通じて、抗 BKZ 中和抗体陽性の被験者と抗 BKZ 抗体陰性の被験者の間で、ACR50 改善率の傾向は同様であった。

図 1.2-6　安全性追跡調査来院までの抗 BKZ 中和抗体発現状況別の ACR50 改善率及び PASI90 改善率の時間経過−SS



ADAb：抗 BKZ 抗体、BKZ：ビメキズマブ、NAb：抗 BKZ 中和抗体、SFU：安全性追跡調査、SS：安全性解析対象集団
Note: The ADAb/NAb status was defined as: ADAb negative : all samples were negative or only 1 missing/inconclusive sample with all other samples as negative ADAb. ADAb positive/NAb negative: ADAb positive study participants who were NAb negative for all available ADAb positive samples or with only 1 missing NAb sample and all other evaluated ADAb positive samples as NAb negative. NAb positive: 1 or more positive samples (IL-17AA positive, IL-17FF positive, or both) at Baseline or post-Baseline. Missing: more than 1 relevant NAb samples were missing and other available NAb samples were negative (eg missing or insufficient sample left for NAb testing).
Note: Anti-BKZ antibody/NAb data from Baseline up to SFU were used to derive NAb status.
Note: If ≥95% of study participants were included in the nonmissing groups, the missing group was not displayed in the figure.
PA0010 Final CSR Figure 9.4.6、Figure 9.6.6

1.2.8　安全性

1.2.8.1　曝露状況

二重盲検投与期間の治験薬の曝露状況（SS）を表 1.2-26 に示した。

二重盲検投与期間の治験薬曝露期間の中央値は、いずれの投与群も 112.0 日であった。二重盲検投与期間の無作為割付け時の各投与群の例数の割合から予測されたとおり、総曝露期間及び総リスク曝露期間は、PBO 群及びアダリムマブ群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で長かった。

実薬投与盲検期間の治験薬曝露期間の中央値（ATS）は、いずれの投与群も 252.0 日であった（PA0010 Final CSR Table 10.1.2）。

表 1.2-26　二重盲検投与期間の治験薬の曝露状況−SS

	PBO 群 N=281	BKZ 160mg Q4W 群 N=431	アダリムマブ群 N=140
治験薬の曝露期間 (日)、n 　平均値 (標準偏差) 　中央値 　最小値，最大値	281 108.9 (14.2) 112.0 14, 121	431 110.2 (10.3) 112.0 26, 125	140 110.1 (11.1) 112.0 14, 128
総曝露期間 (人年)	83.8	130.1	42.2
総リスク曝露期間 (人年)	87.3	134.2	43.4

BKZ：ビメキズマブ、IMP：治験薬、PBO：プラセボ、SS：安全性解析対象集団
Note: Total IMP duration was a subset of total time at risk excluding non-treated periods.
PA0010 Final CSR Table 10.1.1

全期間［二重盲検投与期間+実薬投与盲検期間（安全性追跡調査期間を含む）］の治験薬の曝露状況（AMS）を表 1.2-27 に示した。

全期間の治験薬曝露期間（プラセボ投与期間を除く）の中央値は、BKZ 160mg Q4W 群で 364.0 日、PBO/BKZ 160mg Q4W 群で 252.0 日、アダリムマブ群で 364.0 日であった。全 BKZ 160mg Q4W 群には、PBO 投与から BKZ 投与に切り替えた被験者（PBO/BKZ 160mg Q4W 群）及び開始時から BKZ を継続投与した被験者（BKZ 160mg Q4W 群）を含めた。無作為割付け時の各投与群の割合及び被験者数から予測されたとおり、総曝露期間及び総リスク曝露期間は、PBO 群及びアダリムマブ群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で長かった。

表 1.2-27　全期間の治験薬の曝露状況−AMS

	PBO/BKZ 160mg Q4W 群 N=271	BKZ 160mg Q4W 群 N=431	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=702	アダリムマブ群 N=140
治験薬の曝露期間 (日)、n 　平均値 (標準偏差) 　中央値 　最小値，最大値	271 243.5 (32.0) 252.0 25, 274	431 341.2 (69.7) 364.0 26, 400	702 303.5 (75.1) 362.0 25, 400	140 340.4 (68.4) 364.0 1, 371
総曝露期間 (人年)	180.7	402.6	583.3	130.5
総リスク曝露期間 (人年)	186.2	417.1	603.4	136.8

AMS：実薬投与解析対象集団、BKZ：ビメキズマブ、IMP：治験薬、PBO：プラセボ
Note: Total IMP duration was a subset of total time at risk excluding non-treated periods.
Note: The “Placebo/BKZ 160mg Q4W” and the “BKZ 160mg Q4W total” columns only included IMP administrations that happened during BKZ treatment periods.
PA0010 Final CSR Table 10.1.3

全体的に COVID-19 による治験薬曝露期間への影響は認められなかった。COVID-19 の世界的流行中の治験薬曝露期間の中央値は 239.0 日であり、COVID-19 の世界的流行前（147.0 日）と比較して長かった。COVID-19 の世界的流行前及び流行中のリスク曝露期間は、それぞれ 226.6 人年及び 600.8 人年であった（PA0010 Final CSR Table 10.1.4）。

1.2.8.2　有害事象

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

治験薬との因果関係は、治験責任医師が「関連なし（Not related）」又は「関連あり（Related）」の 2 段階で評価した。

すべての有害事象の発現例数については、M2.7.4.7 項に示した。

1.2.8.2.1　有害事象発現例数の概要

二重盲検投与期間の有害事象発現例数の概要（SS）を表 1.2-28 に示した。

二重盲検投与期間の有害事象発現率は、PBO 群（49.5%、139/281 例）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（59.6%、257/431 例）で高かった。アダリムマブ群の有害事象発現率は 59.3%（83/140 例）であった。重篤な有害事象の発現率はいずれの投与群も低く、BKZ 160mg Q4W 群 1.9%（8 例）、PBO 群 1.1%（3 例）及びアダリムマブ群 1.4%（2 例）であった。試験中止に至った有害事象の発現率はいずれの投与群も低く、BKZ 160mg Q4W 群 1.9%（8 例）、PBO 群 1.1%（3 例）及びアダリムマブ群 2.1%（3 例）であった。いずれの投与群でも二重盲検投与期間に死亡の報告はなかった。

表 1.2-28　二重盲検投与期間の有害事象発現例数の概要–SS

	PBO 群 N=281 n (%)	BKZ 160mg Q4W 群 N=431 n (%)	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)
重篤な有害事象	3 (1.1)	8 (1.9)	2 (1.4)
注目すべき有害事象	23 (8.2)	64 (14.8)	20 (14.3)
試験中止に至った有害事象	3 (1.1)	8 (1.9)	3 (2.1)
治験薬の投与中止に至った有害事象	3 (1.1)	8 (1.9)	3 (2.1)
治験薬と関連ありと判断された有害事象	35 (12.5)	100 (23.2)	34 (24.3)
高度の有害事象	0	4 (0.9)	3 (2.1)
すべての死亡 (死亡に至った有害事象)	0	0	0
死亡 (治験薬投与後に発現した死亡に至った有害事象)	0	0	0
COVID-19 関連の有害事象	0	0	0

BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
Note: n=number of study participants who reported at least 1 TEAE in the category.
PA0010 Final CSR Table 11.1.1.1

全期間の有害事象発現例数の概要（AMS）を表 1.2-29 に示した。

全期間の有害事象発現率は、全 BKZ 160mg Q4W 群 79.1%（555/702 例）及びアダリムマブ群 80.7%（113/140 例）であった。重篤な有害事象の発現率は、全 BKZ 160mg Q4W 群 6.6%（46 例）及びアダリムマブ群 7.1%（10 例）であった。試験中止に至った有害事象の発現率はいずれの投与群も低く、全 BKZ 160mg Q4W 群 3.0%（21 例）及びアダリムマブ群 5.0%（7 例）であった。全 BKZ 160mg Q4W 群の 1 例（0.1%）に、実薬投与盲検期間に死亡に至った治験薬投与後に発現した有害事象（外傷性ショック）が認められた。アダリムマブ群では死亡の報告はなかった。

表 1.2-29　全期間の有害事象発現例数の概要−AMS

	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=702 n (%)	アダリムマブ群 N=140 n (%)
すべての有害事象	555 (79.1)	113 (80.7)
重篤な有害事象	46 (6.6)	10 (7.1)
注目すべき有害事象	217 (30.9)	43 (30.7)
試験中止に至った有害事象	21 (3.0)	7 (5.0)
治験薬の投与中止に至った有害事象	24 (3.4)	8 (5.7)
治験薬と関連ありと判断された有害事象	224 (31.9)	54 (38.6)
高度の有害事象	23 (3.3)	9 (6.4)
すべての死亡 (死亡に至った有害事象)	1 (0.1)	0
死亡 (治験薬投与後に発現した死亡に至った有害事象)	1 (0.1)	0
COVID-19 関連の有害事象	21 (3.0)	6 (4.3)

AMS：実薬投与解析対象集団、BKZ：ビメキズマブ、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
Note: n=number of study participants who reported at least 1 TEAE in the category.
Note: BKZ 160mg Q4W Total group also included participants who switched from placebo to BKZ (only events after switch).
PA0010 Final CSR Table 11.1.1.3

1.2.8.2.2　比較的よくみられる有害事象

二重盲検投与期間に認められた有害事象のうち PT 別の発現率がいずれかの投与群で 5%以上の有害事象（SS）を表 1.2-30 に示した。

二重盲検投与期間の曝露期間で補正した 100 人年あたりの有害事象発現率は、BKZ 160mg Q4W 群 303.52/100 人年、PBO 群 236.06/100 人年及びアダリムマブ群 297.42/100 人年であった。

二重盲検投与期間に認められた有害事象で最もよくみられた SOC は「感染症および寄生虫症」であり、発現率は PBO 群（19.9%、56 例）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（30.4%、131 例）で高かった。アダリムマブ群の発現率は 25.0%（35 例）であった。

いずれかの投与群で発現率 5%以上のよくみられた PT のうち、鼻咽頭炎の発現率は PBO 群（4.6%、13 例）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（9.3%、40 例）で高かった。上気道感染の発現率は、BKZ 160mg Q4W 群（5.1%、22 例）及び PBO 群（6.4%、18 例）で同程度であった。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加の発現率も、BKZ 160mg Q4W 群（0.7%、3 例）及び PBO 群（0.7%、2 例）で同程度であった。アダリムマブ群では、鼻咽頭炎及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加の発現率が 5.0%（各 7 例）並びに上気道感染の発現率が 2.1%（3 例）であった。

表 1.2-30　二重盲検投与期間の有害事象（いずれかの投与群で発現率 5%以上）−SS

	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
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	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)
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)
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)

表 1.2-30　二重盲検投与期間の有害事象（いずれかの投与群で発現率 5%以上）–SS（続き）

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)		
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)
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)

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 who reported at least 1 TEAE in the SOC/PT.
Note: Incidence=Incidence of new cases per 100 participant-years, and associated 95% CI.
Note: Event Rate=Event rate per 100 participant-years.
PA0010 Final CSR Table 11.1.2.1

全期間に認められた有害事象のうち PT 別の発現率がいずれかの投与群で 5%以上の有害事象（AMS）を表 1.2-31 に示した。

全期間の曝露期間で補正した 100 人年あたりの有害事象発現率は、全 BKZ 160mg Q4W 群 222.48/100 人年及びアダリムマブ群 209.38/100 人年であった。

全期間に認められた有害事象で最もよくみられた SOC は「感染症および寄生虫症」であり、発現率は全 BKZ 160mg Q4W 群 48.6%（341 例）及びアダリムマブ群 42.1%（59 例）であった。

いずれかの投与群で発現率 5%以上のよくみられた PT のうち、最もよくみられた PT は鼻咽頭炎［全 BKZ 160mg Q4W 群 84 例（12.0%）及びアダリムマブ群 12 例（8.6%）、以下同順］であり、次いで上気道感染［50 例（7.1%）及び 8 例（5.7%）］及び尿路感染［43 例（6.1%）及び 5 例（3.6%）］であった。

表 1.2-31　全期間の有害事象（いずれかの投与群で発現率 5%以上）–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)
胃腸障害	136 (19.4) 25.74 (21.60, 30.45)	19 (13.6) 15.11 (9.10, 23.60)
下痢	36 (5.1) 6.17 (4.32, 8.55)	7 (5.0) 5.28 (2.12, 10.87)
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)
注射部位紅斑	6 (0.9) 1.00 (0.37, 2.17)	7 (5.0) 5.30 (2.13, 10.92)
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)
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)
尿路感染	43 (6.1) 7.33 (5.31, 9.88)	5 (3.6) 3.73 (1.21, 8.71)
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)

表 1.2-31　全期間の有害事象（いずれかの投与群で発現率 5%以上）−AMS（続き）

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)	
臨床検査	92 (13.1) 16.44 (13.25, 20.16)	25 (17.9) 20.54 (13.29, 30.32)
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)
神経系障害	79 (11.3) 14.07 (11.14, 17.53)	20 (14.3) 16.07 (9.81, 24.81)
頭痛	41 (5.8) 7.10 (5.09, 9.63)	6 (4.3) 4.51 (1.66, 9.82)
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	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 study participants who reported at least 1 TEAE in the SOC/PT.
Note: Incidence=Incidence of new cases per 100 participant-years, and associated 95% CI.
Note: Event Rate=Event rate per 100 participant-years.
Note: BKZ 160mg Q4W Total group also included participants who switched from placebo to BKZ (only events after switch).
PA0010 Final CSR Table 11.1.2.3

1.2.8.2.3　重症度別の有害事象

二重盲検投与期間に認められた有害事象（SS）のほとんどは、いずれの投与群でも重症度が軽度又は中等度であった。高度の有害事象の発現率は全体的に低く、合計 7 例［BKZ 160mg Q4W 群 4 例（0.9%）及びアダリムマブ群 3 例（2.1%）］に認められた。BKZ 160mg Q4W 群で認められた高度の有害事象は好中球減少症、口内炎、肺炎及び四肢損傷であり、アダリムマブ群で認められた高度の有害事象は血小板減少症、内軟骨腫症及び帯状疱疹であった。2 例以上に認められた高度の有害事象はなかった（PA0010 Week 24 CSR Table 11.1.5.1）。

BKZ 160mg Q4W 群で認められた四肢損傷以外の高度の有害事象は、いずれも治験薬と関連ありと判断された。アダリムマブ群で認められた高度の有害事象は、いずれも治験薬と関連なしと判断された。BKZ 160mg Q4W 群及びアダリムマブ群で認められたいずれの高度の有害事象も転帰は回復であり、試験中止に至ったものはなかった（PA0010 Week 24 CSR Listing 7.2.1、Listing 7.5）。

全期間に認められた有害事象（AMS）のほとんどは、いずれの投与群でも重症度が軽度又は中等度であった。高度の有害事象の発現率は全体的に低く、合計 32 例［全 BKZ 160mg Q4W 群 23 例（3.3%）及びアダリムマブ群 9 例（6.4%）］に認められた。いずれの投与群でも 2 例以上に認められた高度の有害事象はなかった（PA0010 Final CSR Table 11.1.5.3）。

ほとんどの高度の有害事象が治験薬と関連なしと判断され、転帰は軽快又は回復であり、試験中止に至らなかった（PA0010 Final CSR Listing 7.2.1、Listing 7.5）。

1.2.8.2.4 治験薬と関連ありと判断された有害事象

二重盲検投与期間に認められた治験薬と関連ありと判断された有害事象（SS）の発現率は、PBO 群（12.5%、35 例）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（23.2%、100 例）で高かった。アダリムマブ群の発現率は 24.3%（34 例）であった。二重盲検投与期間に認められた治験薬と関連ありと判断された有害事象のうち、最もよくみられた PT は、上気道感染［BKZ 160mg Q4W 群 9 例（2.1%）、PBO 群 7 例（2.5%）及びアダリムマブ群 0 例、以下同順］であり、次いで鼻咽頭炎［9 例（2.1%）、4 例（1.4%）及び 4 例（2.9%）］及び口腔カンジダ症［8 例（1.9%）、0 例、0 例］であった（PA0010 Final CSR Table 11.1.7.1）。

全期間に認められた治験薬と関連ありと判断された有害事象（AMS）の発現率は、全 BKZ 160mg Q4W 群 31.9%（224 例）及びアダリムマブ群 38.6%（54 例）であった。全期間に認められた治験薬と関連ありと判断された有害事象のうち、全 BKZ 160mg Q4W 群で最もよくみられた PT は口腔カンジダ症（29 例、4.1%）であり、次いで鼻咽頭炎（22 例、3.1%）及び上気道感染（21 例、3.0%）であった。アダリムマブ群で最もよくみられた PT は注射部位紅斑（7 例、5.0%）であり、次いでアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（6 例、4.3%）及び鼻咽頭炎（5 例、3.6%）であった（PA0010 Final CSR Table 11.1.7.3）。

1.2.8.2.5 死亡

本試験では、実薬投与盲検期間に PBO/BKZ 160mg Q4W 群の 1 例（0.4%）に死亡が報告された。当該被験者は 5[redacted] 歳の日本人男性であり、死亡に至った有害事象として[redacted]事故による外傷性ショックが発現した。本事象は治験薬と関連なしと判断された（PA0010 Final CSR Listing 7.3）。死亡に至った有害事象の詳細は 1.2.10 項に示した。

1.2.8.2.6 重篤な有害事象

二重盲検投与期間に認められた重篤な有害事象（SS）を表 1.2-32 に示した。重篤な有害事象の詳細は 1.2.10 項に示した。

二重盲検投与期間の重篤な有害事象の発現率は低く、BKZ 160mg Q4W 群（1.9%、8 例）及び PBO 群（1.1%、3 例）で同程度であった。アダリムマブ群では 1.4%（2 例）であった。曝露期間で補正した 100 人年あたりの重篤な有害事象発現率は、BKZ 160mg Q4W 群 6.03/100 人年、PBO 群 3.47/100 人年及びアダリムマブ群 4.64/100 人年であった。

二重盲検投与期間に認められた重篤な有害事象のうち 2 例以上に認められた PT はなく、ほとんどが治験薬と関連なし、転帰は回復で、試験中止に至らなかった。治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象が BKZ 160mg Q4W 群の 2 例（0.5%）に認められた［薬物性肝障害及び肺炎（各 1 例）］。いずれも転帰は回復であったが、薬物性肝障害は試験中止に至った。BKZ 160mg Q4W 群の 1 例（0.2%）に認められた薬物性肝障害以外で試験中止に至った重篤な有害事象は、PBO 群の 1 例（0.4%）に認められた乳癌第 1 期であった（PA0010 Week 24 CSR Listing 7.4、Listing 7.5）。

表 1.2-32　二重盲検投与期間の重篤な有害事象–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)		
すべての重篤な有害事象	3 (1.1) 3.47 (0.71, 10.13)	8 (1.9) 6.03 (2.60, 11.88)	2 (1.4) 4.64 (0.56, 16.75)
心臓障害	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
胃腸障害	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
便秘	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
肝胆道系障害	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
薬物性肝障害	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
感染症および寄生虫症	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	1 (0.7) 2.31 (0.06, 12.88)
帯状疱疹	0	0	1 (0.7) 2.31 (0.06, 12.88)
肺炎	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.40)	2 (0.5) 1.50 (0.18, 5.41)	0
関節損傷	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
半月板損傷	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.17)	0
足関節部骨折	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.40)	0	0
四肢損傷	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
臨床検査	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
血中ビリルビン増加	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	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 (0.4) 1.15 (0.03, 6.40)	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.15)	1 (0.7) 2.31 (0.06, 12.87)
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)
基底細胞癌	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.15)	0
腎および尿路障害	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.40)	0	0
IgA 腎症	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.40)	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 study participants who reported at least 1 serious TEAE in the SOC/PT.
Note: Incidence=Incidence of new cases per 100 participant-years, and associated 95% CI.
PA0010 Final CSR Table 11.1.12.1

全期間に認められた重篤な有害事象（AMS）を表 1.2-33 に示した。重篤な有害事象の詳細は 1.2.10 項に示した。

全期間の重篤な有害事象の発現率は低く、全 BKZ 160mg Q4W 群 6.6%（46 例）及びアダリムマブ群 7.1%（10 例）であった。曝露期間で補正した 100 人年あたりの重篤な有害事象発現率は、全 BKZ 160mg Q4W 群 7.86/100 人年及びアダリムマブ群 7.54/100 人年であった。

全期間に認められた重篤な有害事象のうち、全 BKZ 160mg Q4W 群で最もよくみられた PT は心房細動、胆石症及び変形性関節症（各 2 例、0.3%）であった。アダリムマブ群で最もよくみられた PT は椎間板突出（2 例、1.4%）であった。これらの重篤な有害事象のほとんどが、治験薬と関連なし、転帰は回復で、試験中止に至らなかった（PA0010 Final CSR Listing 7.4）。ほとんどの重篤な有害事象は 1 例のみの報告で、報告された有害事象の種類に傾向は認められなかった。

治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象が全 BKZ 160mg Q4W 群の 5 例（0.7%）及びアダリムマブ群の 2 例（1.4%）に認められた。全 BKZ 160mg Q4W 群で認められた治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象は、薬物性肝障害、肺炎、上気道感染、慢性リンパ性白血病第 0 期及び虚血性脳卒中（各 1 例、0.1%）であった。アダリムマブ群で認められた治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象は、非アルコール性脂肪性肝炎及び中耳炎（各 1 例、0.7%）であった。全 BKZ 160mg Q4W 群で認められたほとんどの治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象の転帰は回復であった。薬物性肝障害及び慢性リンパ性白血病第 0 期は試験中止に至った。アダリムマブ群で認められた治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象の転帰は回復であった。非アルコール性脂肪性肝炎は試験中止に至った（PA0010 Final CSR Table 11.1.13.3、Listing 7.4、Listing 7.5）。

表 1.2-33　全期間の重篤な有害事象−AMS

	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
SOC PT	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)	
すべての重篤な有害事象	46 (6.6) 7.86 (5.75, 10.48)	10 (7.1) 7.54 (3.62, 13.87)
心臓障害	6 (0.9) 1.00 (0.37, 2.17)	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
心筋梗塞	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
心筋虚血	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
心房細動	2 (0.3) 0.33 (0.04, 1.20)	0
内分泌障害	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.08)
副甲状腺機能亢進症	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
甲状腺腫	0	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.08)
胃腸障害	4 (0.6) 0.66 (0.18, 1.70)	0
便秘	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
小腸炎	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0

表 1.2-33　全期間の重篤な有害事象−AMS（続き）

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)	
直腸出血	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
直腸炎	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
胸痛	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
肝胆道系障害	3 (0.4) 0.50 (0.10, 1.46)	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.08)
胆石症	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)
感染症および寄生虫症	6 (0.9) 1.00 (0.37, 2.17)	2 (1.4) 1.48 (0.18, 5.34)
蜂巣炎	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
壊疽	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
中耳炎	0	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.09)
帯状疱疹	0	1 (0.7) 0.74 (0.02, 4.10)
肺炎	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
異型肺炎	0	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.09)
上気道感染	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
膀胱炎	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
尿路感染	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
傷害、中毒および処置合併症	7 (1.0) 1.17 (0.47, 2.40)	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.07)
関節損傷	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
半月板損傷	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
脳挫傷	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
多発骨折	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
股関節部骨折	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
橈骨骨折	0	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.07)
交通事故	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
恥骨骨折	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
四肢損傷	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
肋骨骨折	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0

表 1.2-33　全期間の重篤な有害事象−AMS（続き）

	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
SOC PT	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)	
臨床検査	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	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
血中ビリルビン増加	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
筋骨格系および結合組織障害	5 (0.7) 0.83 (0.27, 1.94)	4 (2.9) 2.96 (0.81, 7.58)
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, 0.92)	0
軟骨疾患	0	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.09)
足変形	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
椎間板突出	0	2 (1.4) 1.47 (0.18, 5.31)
背部痛	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
変形性関節症	2 (0.3) 0.33 (0.04, 1.20)	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）	5 (0.7) 0.83 (0.27, 1.94)	1 (0.7) 0.74 (0.02, 4.10)
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
慢性リンパ性白血病第 0 期	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
基底細胞癌	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
乳頭様甲状腺癌	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
神経系障害	3 (0.4) 0.50 (0.10, 1.45)	0
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
精神障害	2 (0.3) 0.33 (0.04, 1.20)	0
不安	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
生殖系および乳房障害	4 (0.6) 0.66 (0.18, 1.70)	0
子宮頚管ポリープ	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
腟脱	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
子宮出血	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0

表 1.2-33　全期間の重篤な有害事象−AMS（続き）

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)	
子宮の炎症	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.08)
喘息	0	1 (0.7) 0.73 (0.02, 4.08)
胸水	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
気胸	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
血管障害	2 (0.3) 0.33 (0.04, 1.20)	0
深部静脈血栓症	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	0
高血圧	1 (0.1) 0.17 (0.00, 0.92)	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 study participants who reported at least 1 serious TEAE in the SOC/PT.
Note: Incidence=Incidence of new cases per 100 participant-years, and associated 95% CI.
Note: BKZ 160mg Q4W Total group also included participants who switched from placebo to BKZ (only events after switch).
PA0010 Final CSR Table 11.1.12.3

1.2.8.2.7　試験中止に至った有害事象

二重盲検投与期間の試験中止に至った有害事象（SS）を表 1.2-34 に示した。

二重盲検投与期間の試験中止に至った有害事象の発現率は低く、BKZ 160mg Q4W 群（1.9%、8 例）及び PBO 群（1.1%、3 例）で同程度であった。アダリムマブ群では 2.1%（3 例）であった。いずれの投与群でも 2 例以上に認められた PT はなかった。

試験中止に至った有害事象のうち、BKZ 160mg Q4W 群で治験薬と関連ありと判断された有害事象は口腔内潰瘍形成、舌変色、薬物性肝障害、口腔カンジダ症及び中毒性皮疹であった。BKZ 160mg Q4W 群で認められた試験中止に至った有害事象のほとんどが転帰は回復であった。PBO 群で治験薬と関連ありと判断された有害事象は精神医学的評価異常であった。本事象の転帰は最終報告時点で不明であった。その他の PBO 群で認められた試験中止に至った有害事象は、いずれも転帰は回復であった。アダリムマブ群で治験薬と関連ありと判断された有害事象は疲労、乾癬性関節症及び膿疱性乾癬であった。アダリムマブ群で認められた試験中止に至った有害事象は、膿疱性乾癬以外はいずれも転帰は回復であった（PA0010 Week 24 CSR Listing 7.5）。

BKZ 160mg Q4W 群の 1 例が Hy's Law の基準（ALP が基準範囲上限値の 2 倍未満で、ALT 又は AST が基準範囲上限値の 3 倍以上かつ総ビリルビンが基準範囲上限値の 2 倍以上）に該当し試験を中止した。

表 1.2-34　二重盲検投与期間の試験中止に至った有害事象–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)		
試験中止に至ったすべての有害事象	3 (1.1) 3.46 (0.71, 10.11)	8 (1.9) 6.01 (2.60, 11.85)	3 (2.1) 7.00 (1.44, 20.46)
血液およびリンパ系障害	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
白血球減少症	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
胃腸障害	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
口腔内潰瘍形成	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
舌変色	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	0	0	1 (0.7) 2.32 (0.06, 12.93)
疲労	0	0	1 (0.7) 2.32 (0.06, 12.93)
肝胆道系障害	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
薬物性肝障害	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
感染症および寄生虫症	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.15)	0
口腔カンジダ症	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.15)	0
臨床検査	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.39)	2 (0.5) 1.49 (0.18, 5.40)	0
血中ビリルビン増加	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
肝酵素上昇	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
精神医学的評価異常	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.39)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (0.7) 2.31 (0.06, 12.88)
乾癬性関節症	0	0	1 (0.7) 2.31 (0.06, 12.88)
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 (0.4) 1.15 (0.03, 6.40)	0	0
乳癌第 1 期	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.40)	0	0
精神障害	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.39)	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
不安	1 (0.4) 1.15 (0.03, 6.39)	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
皮膚および皮下組織障害	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	1 (0.7) 2.31 (0.06, 12.86)
中毒性皮疹	0	1 (0.2) 0.75 (0.02, 4.16)	0
膿疱性乾癬	0	0	1 (0.7) 2.31 (0.06, 12.86)

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 who reported at least 1 TEAE in the SOC/PT.
Note: Incidence=Incidence of new cases per 100 participant-years, and associated 95% CI.
PA0010 Final CSR Table 11.1.10.1

全期間の試験中止に至った有害事象の発現率は低く、全 BKZ 160mg Q4W 群 3.0%（21 例）及びアダリムマブ群 5.0%（7 例）であった。2 例以上に認められた PT は、皮膚亀裂及びアトピー性皮膚炎［いずれも全 BKZ 160mg Q4W 群、2 例（0.3%）］であった。アダリムマブ群では 2 例以上に認められた PT はなかった（PA0010 Final CSR Table 11.1.10.3）。

ほとんどの試験中止に至った有害事象は 1 例のみの報告で 、報告された有害事象の種類に傾向は認められなかった。

1.2.8.2.8　新型コロナウイルス感染症の有害事象への影響

COVID-19 の世界的流行前と流行中に発現した有害事象の発現率は、流行中（555/843 例、65.8%）と比較して流行前（363/625 例、58.1%）でわずかに低かった。COVID-19 の世界的流行前も流行中も、最もよくみられた有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」であった。PT 別で比較した流行前及び流行中に発現した有害事象の種類に違いは認められなかった（PA0010 Final CSR Table 11.1.2.4）。

全期間で全 BKZ 160mg Q4W 群の 21 例（3.0%）及びアダリムマブ群の 6 例（4.3%）に COVID-19 関連の有害事象が認められた。いずれの COVID-19 関連の有害事象も転帰は回復であり、試験中止に至ったものはなかった（表 1.2-29、PA0010 Final CSR Listing 7.2.2）。

COVID-19 の世界的流行前と流行中に発現した重篤な有害事象の発現率は、流行前（15/625 例、2.4%）と比較して流行中（45/843 例、5.3%）でわずかに高かった。この結果は、ほとんどの被験者が流行中に試験に組み入れられたことから予測された結果であった（PA0010 Final CSR Table 11.1.12.4）。

COVID-19 の世界的流行前と流行中に発現した試験中止に至った有害事象の発現率は、流行前（13/625 例、2.1%）及び流行中（22/843 例、2.6%）で同程度であった（PA0010 Final CSR Table 11.1.11.4）。

流行前と流行中の有害事象発現率が同程度であったこと、流行前と流行中で有害事象の種類に特に傾向はみられなかったことから、結論として COVID-19 の世界的流行による有害事象発現率への影響はなかったと考えられる。

1.2.8.2.9　抗 BKZ 抗体の発現状況別の有害事象

評価期間を通して常に抗 BKZ 抗体陰性であった被験者のうち、有害事象が認められたのは 281/350 例（80.3%、曝露期間で補正した 100 人年あたりの発現率は 224.90/100 人年）であった。評価期間に抗 BKZ 抗体陽性であった被験者のうち、初回陽性判定前に有害事象が認められたのは 154/296 例（52.0%、曝露期間で補正した 100 人年あたりの発現率は 229.31/100 人年）であり、初回陽性判定日又は判定後に有害事象が認められたのは 175/316 例（55.4%、曝露期間で補正した 100 人年あたりの発現率は 231.23/100 人年）であった（PA0010 Final CSR Table 11.1.9.1）。

MedDRA 高位語「注射部位反応」に該当する有害事象の発現率は、初回陽性判定前に抗 BKZ 抗体陽性であった被験者（1.4%、4 例）、初回陽性判定日又は判定後に抗 BKZ 抗体陽性であった被験者（0.9%、3 例）及び常に抗 BKZ 抗体陰性であった被験者（2.0%、7 例）で低かった。評価期間のいずれかの時点で抗 BKZ 抗体陽性であった被験者にも、常に抗 BKZ 抗体陰性であった被験者にも、アナフィラキシー性又は重篤な過敏症は認められなかった。抗 BKZ 抗体陽性と過敏症又

は注射部位反応の発現率に明確な傾向又は関連性は認められなかった（PA0010 Final CSR Table 11.1.9.1）。

1.2.8.2.10 抗 BKZ 中和抗体の発現状況別の有害事象

抗 BKZ 中和抗体陽性と有害事象発現率で評価した安全性に明確な傾向は認められなかった。BKZ 160mg Q4W 投与を受けた被験者の有害事象発現率は、中和抗体陽性であった被験者［95/117 例（81.2%）、曝露期間で補正した 100 人年あたりの発現率は 233.43/100 人年］と中和抗体陰性であった被験者［142/186 例（76.3%）、曝露期間で補正した 100 人年あたりの発現率は 197.57/100 人年］及び抗 BKZ 抗体陰性であった被験者［281/350 例（80.3%）、曝露期間で補正した 100 人年あたりの発現率は 224.90/100 人年］で同程度であった（PA0010 Final CSR Table 11.1.9.2）。

MedDRA 高位語「注射部位反応」に該当する有害事象の発現率は、中和抗体陽性であった被験者（3.4%、4 例）、中和抗体陰性であった被験者（1.6%、3 例）及び抗 BKZ 抗体陰性であった被験者（2.0%、7 例）で低かった。中和抗体陽性であった被験者に、アナフィラキシー性又は重篤な過敏症は認められなかった。抗 BKZ 中和抗体陽性と過敏症又は注射部位反応の発現率に明確な傾向又は関連性は認められなかった（PA0010 Final CSR Table 11.1.9.2）。

1.2.8.2.11 その他の注目すべき有害事象

1.2.8.2.11.1 重篤な感染症

全期間の重篤な感染症に該当する有害事象の発現率は低く、全 BKZ 160mg Q4W 群 0.9%（6 例）及びアダリムマブ群 1.4%（2 例）であった（PA0010 Final CSR Table 11.1.12.3）。全 BKZ 160mg Q4W 群で認められた重篤な感染症に該当する有害事象（PT）は、尿路感染、膀胱炎、肺炎、壊疽、上気道感染及び蜂巣炎（各 1 例）であった。認められた重篤な感染症は、重症度が中等度又は高度であり、多くは治験薬と関連なしと判断された。蜂巣炎を除き、いずれの重篤な感染症も転帰は軽快又は回復で、試験中止に至ったものはなかった。蜂巣炎は重症度が中等度、治験薬と関連なしと判断され、試験中止に至った。アダリムマブ群で認められた重篤な感染症に該当する有害事象（PT）は、帯状疱疹及び異型肺炎（同一被験者に発現）並びに中耳炎（各 1 例）であった（PA0010 Final CSR Listing 7.6）。

1.2.8.2.11.2 日和見感染症（結核を含む）

全期間の日和見感染症に該当する有害事象の発現率は低く、全 BKZ 160mg Q4W 群 1.3%（9 例）及びアダリムマブ群 0.7%（1 例）であった。全 BKZ 160mg Q4W 群で認められた日和見感染症に該当する有害事象（PT）は食道カンジダ症が 4 例（0.6%）、中咽頭カンジダ症が 2 例（0.3%）、真菌性食道炎、真菌性喉頭炎及び真菌性上気道感染が各 1 例（0.1%）であった。アダリムマブ群で認められた日和見感染症に該当する有害事象（PT）は帯状疱疹が 1 例（0.7%）であった。認められた日和見感染症の多くは治験薬と関連ありと判断され、転帰はいずれも回復で、試験中止に至ったものはなかった（PA0010 Final CSR Table 11.2.2.3、Listing 7.6）。

全体を通じて、活動性結核は認められなかった。アダリムマブ群の 1 例（0.7%）に潜伏結核が認められた（PA0010 Final CSR Table 11.1.2.3）。

1.2.8.2.11.3 真菌感染症

全期間の真菌感染症に該当する有害事象の発現率は全 BKZ 160mg Q4W 群で 11.7%（82 例）と高かった。アダリムマブ群の発現率は 1.4%（2 例）であった。全 BKZ 160mg Q4W 群で最もよくみられた真菌感染症に該当する有害事象（PT）は、口腔カンジダ症（38 例、5.4%）であり、次いで皮膚真菌感染及び口腔真菌感染（各 10 例、1.4%）であった。アダリムマブ群では 2 例以上に認められた真菌感染症に該当する有害事象はなかった（PA0010 Final CSR Table 11.2.1.3）。

全 BKZ 160mg Q4W 群で認められた真菌感染症に該当する有害事象は、いずれも皮膚粘膜性であり、最も多くみられた部位は口腔であった。認められた真菌感染症の多くは、非重篤、重症度は軽度又は中等度、治験薬と関連ありと判断され、転帰は回復であった。口腔カンジダ症が認められた 1 例及び真菌性舌感染が認められた 1 例が試験中止に至った（PA0010 Final CSR Table 11.2.1.3、Listing 7.5、Listing 7.6）。

1.2.8.2.11.4 悪性腫瘍（詳細不明の腫瘍を含む）及び悪性新生物

全期間の悪性腫瘍に該当する有害事象の発現率は低く、全 BKZ 160mg Q4W 群 1.0%（7 例）であった。アダリムマブ群では全体を通じて悪性腫瘍に該当する有害事象は認められなかった。全 BKZ 160mg Q4W 群で最もよくみられた悪性腫瘍に該当する有害事象（PT）は、基底細胞癌（3 例、0.4%）であり、いずれも重症度は軽度又は中等度、転帰は回復であり、試験中止に至ったものはなかった。その他に全 BKZ 160mg Q4W 群で認められた悪性腫瘍に該当する有害事象（PT）は、結腸癌、慢性リンパ性白血病第 0 期、扁平上皮癌及び乳頭様甲状腺癌が各 1 例であった。結腸癌及び慢性リンパ性白血病第 0 期を除き、転帰は回復で試験中止には至らなかった。結腸癌及び慢性リンパ性白血病第 0 期は、重篤、重症度は高度であり、治験薬との関連は結腸癌はなし、慢性リンパ性白血病第 0 期はありと判断され、いずれも試験中止に至った（PA0010 Final CSR Table 11.2.4.3、Listing 7.5、Listing 7.6）。

1.2.8.2.11.5 重大な心血管系事象

全期間の重大な心血管系事象に該当する有害事象の発現率は低く、全 BKZ 160mg Q4W 群 0.6%（4 例）であった。アダリムマブ群では全体を通じて重大な心血管系事象に該当する有害事象は認められなかった。全 BKZ 160mg Q4W 群で認められた重大な心血管系事象に該当する有害事象（PT）は、心筋梗塞、脳血管発作、虚血性脳卒中及び血栓性脳梗塞（各 1 例、0.1%）であった。虚血性脳卒中を除き、いずれの重大な心血管系事象も重症度は高度で、治験薬と関連なしと判断された（虚血性脳卒中の重症度は中等度、治験薬と関連あり）。虚血性脳卒中を含め、重大な心血管系事象が認められたいずれの被験者も、複数の既存心血管リスク因子を有していた。虚血性脳卒中が認められた被験者は、後に心房中隔欠損症が虚血性脳卒中の原因となった可能性があると診断され、虚血性脳卒中は治験薬と関連なしと判断された（PA0010 Final CSR Table 11.2.5.3、Lisitng 7.6）。

1.2.8.2.11.6 好中球減少症

全期間の好中球減少症に該当する有害事象の発現率は低く、全 BKZ 160mg Q4W 群 1.6%（11 例）及びアダリムマブ群 1.4%（2 例）であった（PT は全 BKZ 160mg Q4W 群の 1 例に報告された好中球数減少以外は、いずれも好中球減少症）。全 BKZ 160mg Q4W 群で認められた好中球減少症

に該当する有害事象は、いずれも非重篤で試験中止に至ったものはなく、ほとんどが治験薬と関連ありと判断された（PA0010 Final CSR Table 11.2.6.3、Listing 7.6）。

試験期間中に有害事象共通用語規準（CTCAE）グレード 3 又は 4 に該当した事象は 8 例であった（PA0010 Final CSR Table 12.1.2）。このうち 2 例は、検体輸送時の温度管理の問題に関連し、検体の完全性が損なわれたことによる「偽好中球減少症」と考えられた。

1.2.8.2.11.7 自殺念慮及び自殺行為

全体を通じて、自殺念慮及び自殺行為と判定された神経精神系事象は認められなかった（PA0010 Final CSR Table 11.2.7.3）。

自殺評価については 1.2.8.2.15 項、PHQ-9 については 1.2.8.2.16 項に示した。

1.2.8.2.11.8 炎症性腸疾患

全期間に炎症性腸疾患判定委員会により炎症性腸疾患に該当すると判断された有害事象が全 BKZ 160mg Q4W 群の 10 例（1.4%）に認められた。2 例（0.3%）に発現した 3 件の事象（潰瘍性大腸炎、小腸炎及び炎症性腸疾患）が「definite IBD」と判定された。これら 2 例のうち潰瘍性大腸炎を発現した 1 例は、ベースラインに炎症性腸疾患の既往歴を有しており事象の再燃と報告された。小腸炎及び炎症性腸疾患を発現した 1 例は、新規に炎症性腸疾患の診断を受けた。別の 2 例（0.3%）に発現した 2 件の下痢が「probable IBD」と判定された。炎症性腸疾患判定委員会により炎症性腸疾患に該当すると判断された有害事象はアダリムマブ群では認められなかった（PA0010 Final CSR Table 11.2.8.6）。

1.2.8.2.11.9 過敏症（アナフィラキシー反応を含む）

全体を通じて、アナフィラキシー反応に該当する有害事象は認められなかった（PA0010 Final CSR Table 11.2.9.3、Listing 7.6）。

全期間に MedDRA 標準検索式（SMQ）の「過敏症（SMQ）」に該当する過敏症反応が全 BKZ 160mg Q4W 群の 59 例（8.4%）に 76 件、アダリムマブ群の 7 例（5.0%）に 9 件認められた。医学的レビューにより、これらの事象の多くは SOC「皮膚および皮下組織障害」に関連していたことが明らかになった。これらの事象のうち、最もよくみられた有害事象（高位語）は、全 BKZ 160mg Q4W 群及びアダリムマブ群共に「皮膚炎および湿疹」であり、全 BKZ 160mg Q4W 群で 24 例（3.4%）及びアダリムマブ群で 2 例（1.4%）であった。最もよくみられた有害事象（PT）は、全 BKZ 160mg Q4W 群では湿疹（12 例、1.7%）、アダリムマブ群では接触性皮膚炎及び皮膚炎（各 1 例、0.7%）であった（PA0010 Final CSR Table 11.2.9.6）。

全期間に認められた過敏症反応の多くは、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。全 BKZ 160mg Q4W 群で認められた 2 件のアトピー性皮膚炎は、重症度は中等度で、治験薬と関連ありと判断され、試験中止に至った（PA0010 Final CSR Listing 7.5、Listing 7.6）。

全体を通じて、重篤な過敏症反応は認められなかった（PA0010 Final CSR Table 11.2.9.9）。

全期間に注射部位反応に該当する有害事象が全 BKZ 160mg Q4W 群の 15 例（2.1%）及びアダリムマブ群の 13 例（9.3%）に認められた。最もよくみられた注射部位反応に該当する有害事象（PT）は、全 BKZ 160mg Q4W 群及びアダリムマブ群共に注射部位紅斑であり、全 BKZ 160mg

Q4W 群で 6 例（0.9%）及びアダリムマブ群で 7 例（5.0%）であった。認められた注射部位反応に重篤なものはなく、重症度が高度のもの、試験中止に至ったものはなかった（PA0010 Final CSR Table 11.2.9.12、Listing 7.5）。

1.2.8.2.11.10 肝臓系事象及び潜在的薬剤誘発性肝障害

全期間に肝臓系事象に該当する有害事象が全 BKZ 160mg Q4W 群の 63 例（9.0%）及びアダリムマブ群の 22 例（15.7%）に認められた。最もよくみられた有害事象（PT）は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［全 BKZ 160mg Q4W 群 16 例（2.3%）及びアダリムマブ群 11 例（7.9%）、以下同順］であり、次いでアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［14 例（2.0%）及び 7 例（5.0%）］、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加［11 例（1.6%）及び 2 例（1.4%）］であった。これらの事象が認められた全 BKZ 160mg Q4W 群の被験者のうち 6 例に、基準範囲上限値の 5 倍超の ALT 又は AST 増加が認められた（PA0010 Final CSR Table 11.2.10.3、Table 12.4.1.3）。

肝酵素上昇が認められた被験者の多くは交絡リスク因子（MTX の併用）を有していた。これらの上昇は一過性のものであり、ほとんどは試験期間中に軽快又は回復し、試験中止に至ったものはなかった（PA0010 Final CSR Listing 2.6.2、Listing 8.1.2）。

全 BKZ 160mg Q4W 群で認められた肝臓系事象に該当する有害事象のうち、薬物性肝障害、血中ビリルビン増加及び肝酵素上昇（各 1 例）が試験中止に至った。これらの事象はいずれも重症度は中等度で、転帰は軽快又は回復であり、薬物性肝障害を除き治験薬と関連なしと判断された。アダリムマブ群で認められた肝臓系事象に該当する有害事象のうち、非アルコール性脂肪性肝炎（1 例）が試験中止に至った。本事象の重症度は高度で、治験薬と関連ありと判断され、転帰は回復であった（PA0010 Final CSR Listing 7.6）。

1.2.8.2.12 臨床検査値

（1） 血液学的検査

全体を通じて、血液学的検査項目のベースラインからの平均値及び中央値の変化は、いずれの投与群もおおむね小さく、臨床的に重要なものではなかった（PA0010 Final CSR Table 12.1.1）。

全体を通じて、各血液学的検査項目でいずれの投与群もベースラインからベースライン後に検査値の顕著な変動は認められなかったが、少数の被験者に CTCAE グレード 3 又は 4 への変動（ベースライン時は 0～2）が認められた（PA0010 Final CSR Table 12.1.3）。

全体を通じて、血液学的検査値に関する顕著な異常の発現率（AMS）は、いずれの投与群も低かった。全 BKZ 160mg Q4W 群で認められた血液学的検査値に関する顕著な異常は、好中球数低値が 6 例（0.9%）、リンパ球数低値が 3 例（0.4%）及び血小板数低値が 1 例（0.1%）であった。アダリムマブ群で認められた血液学的検査値に関する顕著な異常は、血小板数低値が 2 例（1.4%）、好中球数低値及び白血球数低値が各 1 例（0.7%）であった（PA0010 Final CSR Table 12.1.4.3）。

全体を通じて、血液学的検査に関連する有害事象発現率（AMS）は低く、投与群間でおおむね同程度であった（PA0010 Final CSR Table 11.1.2.3）。

（2） 血液生化学検査

全体を通じて、血液生化学検査項目のベースラインからの平均値及び中央値の変化は、いずれの投与群もおおむね小さく、臨床的に重要なものではなかった（PA0010 Final CSR Table 12.2.1）。

全体を通じて、各血液生化学検査項目でいずれの投与群もベースラインからベースライン後に検査値の顕著な変動は認められなかったが、少数の被験者に CTCAE グレード 3 への変動（ベースライン時は 0～2）が認められた。アダリムマブ群では CTCAE グレード 3 への変動は認められなかった。また、CTCAE グレード 4 への変動はいずれの投与群でも認められなかった（PA0010 Final CSR Table 12.2.3）。

全体を通じて、血液生化学検査値に関する顕著な異常の発現率（AMS）は、いずれの投与群も低かった。全 BKZ 160mg Q4W 群で多く認められた血液生化学検査値に関する顕著な異常は、グルコース高値が 19 例（2.7%）及びトリグリセリド高値が 15 例（2.1%）であり、その他に 4 例以上に認められた異常はなかった。アダリムマブ群で認められた血液生化学検査値に関する顕著な異常は、グルコース高値が 2 例（1.4%）及びトリグリセリド高値が 3 例（2.2%）であった（PA0010 Final CSR Table 12.2.4.3）。

全 BKZ 160mg Q4W 群及びアダリムマブ群の各 1 例が Hy’s Law の基準に該当した（PA0010 Final CSR Table 12.4.2.3）。いずれの被験者も肝酵素上昇の交絡リスク因子（アルコール乱用、MTX の併用及び脂肪肝）を有していた。

肝機能検査値に関する顕著な異常のうち、基準範囲上限値の 5 倍超の AST 又は ALT 高値が全 BKZ 160mg Q4W 群の 6 例（0.9%）及びアダリムマブ群の 3 例（2.2%）に認められた（PA0010 Final CSR Table 12.4.1.3）。この全 BKZ 160mg Q4W 群の 6 例中 5 例は、いずれも肝酵素上昇を引き起こす可能性のある交絡リスク因子（過去及び現在の既往及び／又は併用薬）を有していた。全 BKZ 160mg Q4W 群の 2 例（0.3%）及びアダリムマブ群の 1 例（0.7%）が肝酵素上昇により試験を中止した。

全体を通じて、血液生化学検査に関連する有害事象発現率（AMS）は低く、投与群間でおおむね同程度であった（PA0010 Final CSR Table 11.1.2.3）。

1.2.8.2.13 バイタルサイン

全体を通じて、バイタルサイン検査項目に臨床的に重要な変化は認められなかった（PA0010 Final CSR Table 13.1）。

全体を通じて、バイタルサイン検査値に関する顕著な異常の発現率（AMS）は低く、いずれの投与群にも明確な傾向は認められなかった。少数の被験者に収縮期血圧及び拡張期血圧の顕著な異常が認められた（PA0010 Final CSR Table 13.2.3）。

全体を通じて、バイタルサインに関連する有害事象発現率（AMS）は低く、投与群間でおおむね同程度であった（PA0010 Final CSR Table 11.1.2.3）。

1.2.8.2.14 12 誘導心電図

全体を通じて、心電図検査項目のベースラインからの平均値及び中央値の変化は、いずれの投与群もおおむね小さく、臨床的に重要なものではなかった（PA0010 Final CSR Table 14.1、Table 14.2）。

全体を通じて、いずれの投与群も 12 誘導心電図の所見に明確な傾向は認められず、ほとんどの被験者の心電図所見は、正常又は臨床的に重要でない異常であった（PA0010 Final CSR Table 14.3）。

全体を通じて、心電図検査に関連する有害事象発現率（AMS）は低く、投与群間でおおむね同程度であった（PA0010 Final CSR Table 11.1.2.3）。

1.2.8.2.15 自殺評価

電子版コロンビア自殺評価スケールを用いて評価した全期間の自殺念慮及び自殺行為の発現率は、いずれの投与群も低かった。アダリムマブ群の 1 例（0.7%）に自殺行為（中断）が認められた（PA0010 Final CSR Table 15）。

全体を通じて、神経精神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が認められた被験者はいなかった（PA0010 Final CSR Table 11.2.7.3）。

1.2.8.2.16 PHQ-9

ベースラインの PHQ-9 スコアの平均値は、BKZ 160mg Q4W 群で 2.1 及びアダリムマブ群で 1.9 であった。BKZ 160mg Q4W 群及びアダリムマブ群共に、Week 16 に PHQ-9 スコアの臨床的に重要なベースラインからの変化は認められなかった（PA0010 Week 24 CSR Table 17.1）。

全体を通じて、全 BKZ 160mg Q4W 群の 2 例に精神医学的評価異常（PHQ-9 スコアの上昇）が認められ、神経精神判定委員会の判定を受けた。いずれも非重篤で重症度は軽度であり、1 例は治験薬と関連あり、1 例は治験薬と関連なしと判断された。いずれも治験実施計画書で規定された中止基準（PHQ-9 スコアが 20 以上）に該当したため、治験薬の投与及び試験を中止し、心理カウンセラーを紹介した。いずれの被験者も PHQ-9 スコア上昇の交絡リスク因子を有していた（PA0010 Final CSR Listing 7.9）。

上記の 2 例以外に、二重盲検投与期間に BKZ 160mg Q4W 投与を受けた被験者 1 例が PHQ-9 スコア上昇のため試験を中止した（データ入力ミスのため、有害事象として一覧に含まれていない）。本被験者は不安、うつ病及びアルコール乱用の既往歴を有し、慢性疼痛の治療薬として麻薬（Bupropion）を使用していた。被験者は心理カウンセラーの評価を受け、「うつ病は回復傾向」であると報告された。被験者は、これまでの生活や試験参加中における自殺念慮や自殺行為のいずれも報告しなかった。アルコール乱用の再発と PHQ-9 スコアの上昇のため、治験責任医師は本被験者の試験中止を決定した。

1.2.9 結論

bDMARD による治療経験のない活動性乾癬性関節炎を有する被験者を対象に、BKZ 160mg を Q4W で皮下投与したところ、乾癬、指趾炎、付着部炎及び関節構造の破壊抑制を含むすべての疾患ドメインにおいて、臨床的に意義のあるかつ統計学的に有意な反応が認められた。

- 本試験では、主要目的及びすべての順位付けされた副次目的が達成され、乾癬性関節炎の疾患活動性の徴候及び症状に対し、BKZ 160mg Q4W 投与時の臨床的有効性が示された。主要評価項目では、BKZ 160mg を投与した結果、Week 16 の ACR50 改善率に PBO と比較して臨床的に意義のある改善かつ統計学的優越性が認められた。

- BKZ 投与後、Week 16 の乾癬の皮膚病変（PASI90 改善）、身体機能（SF-36 の PCS スコア）及び最小疾患活動性（MDA 達成）に PBO と比較して統計学的に有意及び臨床的に意義のある改善が認められた。Week 16 の HAQ-DI のベースラインからの改善の平均値は PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で統計学的に有意に大きかった。
- 投与開始早期の Week 16 までに BKZ 投与により関節構造の破壊抑制が認められた（高リスク集団及び全体集団を対象に手及び足の X 線画像の vdHmTSS スコアにより評価）。
- PA0010 試験及び PA0011 試験の併合集団（ベースラインに付着部炎又は指趾炎を有する被験者が対象）では、16 週間の BKZ 投与後に末梢性の疾患徴候の改善（LEI に基づく付着部炎が消失した被験者の割合及び LDI に基づく指趾炎が消失した被験者の割合）が認められた。
- BKZ 投与後、以下に示す医師又は患者による評価に基づく評価項目で、PBO と比較して顕著な改善が速やか［ほとんどの場合、投与後最初の評価時点（Week 2 又は 4）まで］に認められ、Week 52 まで持続した。
  - ACR 改善（ACR20、ACR50 及び ACR70）、MDA 達成及び VLDA 達成、PtAAP、PASDAS、DAPSA 並びに PsARC 改善で評価した疾患活動の徴候及び症状
  - PASI 改善（PASI75、PASI90 及び PASI100）及び IGA 改善で評価した全般的な乾癬領域及び疾患重症度
  - HAQ-DI 改善及び SF-36 の PCS スコアで評価した身体機能
- 16 週間の BKZ 投与後、疲労（FACIT-疲労サブスケールのスコア）、健康関連 QOL（PsAID-12 改善）並びに社会生活及び労働生産性（EQ-5D-3L 及び WPAI-SHP）を含むその他の患者報告アウトカムで改善が認められた。
- 16 週間 BKZ 160mg を Q4W で投与した後、被験者には Week 52 まで効果の改善又は持続が認められた。Week 16 に PBO 投与から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた被験者では、いずれの有効性評価項目でも切替え後早期（次の評価時点）に改善が認められた。
- 活動性乾癬性関節炎を有する成人患者に BKZ 160mg Q4W を投与した時の忍容性は良好であった。重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象及び高度の有害事象の発現率は全体的に低かった。
- 本試験で評価した注目すべき安全性項目のプロファイルは、過去の試験の結果と一致しており、BKZ の作用機序から予測されたものであった。
  - BKZ 160mg Q4W 群の真菌感染症の発現率は高かった。真菌感染症の発現は BKZ の作用機序と一致するものであり、いずれも局所及び皮膚粘膜性で、最も多くみられた部位は口腔であった。認められた真菌感染症の多くは、軽度又は中等度で、試験中止に至らなかった。
  - BKZ 160mg Q4W 群及びアダリムマブ群の各 1 例が Hy's Law の基準に該当した（BKZ 160mg Q4W 群の 1 例は二重盲検投与期間、アダリムマブ群の 1 例は実薬投与盲検期間に基準に該当）。いずれも肝酵素上昇の交絡リスク因子を有しており、治験薬の投与を中止した。
- 血漿中 BKZ 濃度は線形の PK と一致し、Week 16 までに血漿中 BKZ 濃度トラフ値は定常状態に達した。

・　全体を通じて、抗 BKZ 抗体又は抗 BKZ 中和抗体発現状況による Week 52 までの有効性（ACR20 改善率及び ACR50 改善率、並びに PASI90 改善率）及び安全性（有害事象発現率）への明らかな影響は認められなかった。

本試験では、活動性乾癬性関節炎を有する被験者を対象に BKZ の有効性及び安全性を評価した結果、BKZ 160mg を Q4W で 52 週間投与した時の良好なベネフィット・リスクバランスが示された。

1.2.10　重篤な有害事象の詳細

1.2.10.1　死亡及び死亡に至った有害事象の詳細

（1）　PBO/BKZ 160mg Q4W 群

【被験者番号：[redacted]（実施国：日本、人種：アジア人）、投与群：PBO/BKZ 160mg Q4W 群、有害事象名：外傷性ショック】

被験者番号：[redacted]	性別：男性	年齢：5[redacted] 歳	初回診断：2007 年 6 月
既往歴		合併症	
乾癬、指炎		便秘、高血圧、高尿酸血症	
有害事象名（基本語）	発現までの日数[a]	発現時の投与	持続期間
外傷性ショック（外傷性ショック）	174 日	BKZ 160mg Q4W	1 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
高度	投与中止	死亡	関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
齲歯、歯周病、発疹、靭帯捻挫、外傷性ショック（重篤、死亡）、高血圧		methotrexate、febuxostat、white soft paraffin、magnesium oxide、Sennoside A and B、amlodipine	

a BKZ 初回投与からの日数

処置及び経過

20[redacted] 年 8 月 20 日	本試験に参加。過去 6 ヵ月以内の飲酒歴（7 単位/週）があり、元喫煙者（喫煙歴 10 年間）であった。
20[redacted] 年 9 月 24 日	PBO 群に無作為化され、二重盲検投与期間の初回投与を受けた。
翌年　1 月 14 日	Week 16 に BKZ 160mg Q4W 群に再割り付けされ、実薬投与盲検期間の初回投与を受けた。
翌年　5 月 20 日	非重篤な有害事象として靭帯捻挫が発現した。
翌年　6 月 16 日	靭帯捻挫の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
翌年　6 月 30 日	治験薬最終投与。最終来院。
翌年　7 月 5 日	重篤な有害事象として外傷性ショックが発現した。 被験者は[redacted]事故による高度の外傷性ショックにより死亡した。剖検は行われず、その他の情報は入手できなかった。 外傷性ショックの転帰は「死亡」であり、治験薬と関連なしと判断された。 被験者は[redacted]事故の外傷性ショックによる死亡のため、本試験を中止した。

1.2.10.2　その他の重篤な有害事象の詳細

（1） BKZ 160mg Q4W 群

【被験者番号：[redacted]（実施国：日本、人種：アジア人）、投与群：BKZ 160mg Q4W 群、有害事象名：脳挫傷】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：5[redacted]歳	初回診断：2018 年 8 月
既往歴		合併症	
乾癬、腱炎、指炎		胆石症、脂質異常症	
有害事象名（基本語）	発現までの日数	発現時の投与	持続期間
脳挫傷（脳挫傷）	350 日	BKZ 160mg Q4W	継続中
重症度	治験薬の処置	転帰 [a]	治験薬との因果関係
高度	投与中断	軽快	関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
創傷、アトピー性皮膚炎、嘔吐、脳挫傷（重篤、非重篤）、靭帯捻挫、胸骨骨折、顎関節症候群、接触性皮膚炎		loxoprofen、vonoprazan、folic acid、methotrexate、diphenhydramine、betamethasone、hydrocortisone、prednisolone	
a CIOMS に基づくデータ			
処置及び経過			
20[redacted]年 10 月 10 日	本試験に参加。過去 6 ヵ月以内の飲酒歴はなく、非喫煙者であった。		
20[redacted]年 10 月 31 日	BKZ 160mg Q4W 群に無作為化され、二重盲検投与期間の初回投与を受けた。		
翌年　2 月 18 日	Week 16 に実薬投与盲検期間の初回投与（BKZ 160mg Q4W の継続投与）を受けた。		
翌年　10 月 1 日	治験薬最終投与。		
翌年　10 月 14 日	重篤な有害事象として脳挫傷、非重篤な有害事象として嘔吐、靭帯捻挫（頚部捻挫）及び胸骨骨折が発現した。 被験者は自動車事故に遭い、高度の脳挫傷のため入院した。入院中、被験者の意識はあった。脳挫傷、頚部捻挫及び胸骨骨折の治療薬として paracetamol 及び tramadol の併用がされた。		
翌年　10 月 15 日	嘔吐の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。		
翌年　10 月 16 日	被験者は退院した。退院時、脳挫傷の転帰は「軽快」で重症度は軽度であった。		
翌年　10 月 17 日	重篤な脳挫傷の重症度は軽度となり、非重篤な有害事象として報告された。		
翌年　10 月 19 日	非重篤な脳挫傷は消失した。治験薬と関連なしと判断された。		
翌年　10 月 29 日	最終来院。 被験者は試験を完了し、継続試験である PA0012 試験に移行した。 本報告時点で、靭帯捻挫及び胸骨骨折の転帰は「未回復」であり、これらの事象は治験薬と関連なしと判断された。		

【被験者番号：[redacted]（実施国：日本、人種：アジア人）、投与群：BKZ 160mg Q4W 群、有害事象名：薬物性肝障害】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：4[redacted]歳	初回診断：2018 年 9 月
既往歴		合併症	
うつ病、虫垂切除術を伴う急性虫垂炎、帝王切開		皮膚乳頭腫、パニック障害、不眠症、腺筋症、腱炎、指炎	
有害事象名（基本語）	発現までの日数	発現時の投与	持続期間
薬物性肝障害（薬物性肝障害）	45 日	BKZ 160mg Q4W	15 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
中等度	投与中止	回復	関連あり
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
薬物性肝障害（非重篤、重篤）、皮膚損傷、肝機能検査値上昇、乾癬性関節症、湿疹		white soft paraffin、sertraline、lansoprazole、betamethasone、heparinoid、combination of cysteine, lycine, glycyrrhizic acid, and ammonium salt	
処置及び経過			
20[redacted]年 8 月 3 日	本試験に参加。過去 6 ヵ月以内の飲酒歴（2 単位/週）があり、元喫煙者（喫煙歴 20 年間）であった。		
20[redacted]年 9 月 7 日	BKZ 160mg Q4W 群に無作為化され、二重盲検投与期間の初回投与を受けた。		

20[redacted] 年 10 月 5 日　非重篤な有害事象として湿疹及び皮膚損傷が発現した。湿疹の治療薬として heparinoid、betamethasone、clobetasol 及び fludroxycortide、皮膚損傷の治療薬として methylprednisolone が投与された。
非重篤な有害事象として薬物性肝障害（薬物性肝機能悪化）が発現した。本事象の重症度は中等度で、治験薬と関連ありと判断された。methotrexate 及び folic acid の投与が一時中断された。同日、被験者は治験薬の最終投与を受けた。

20[redacted] 年 10 月 12 日　皮膚損傷は消失した。治験薬と関連なしと判断された。

20[redacted] 年 10 月 21 日　非重篤の薬物性肝障害が重篤となった。
被験者の状態が悪化し、悪心（起床時及び就寝前）及び全身疲労の症状が認められた。潜在的薬剤誘発性肝障害の検査が実施され、被験者は潜在的薬剤誘発性肝障害に該当（ALT/AST が基準範囲上限値の 3 倍超に加え肝症状あり）すると判断され、治験薬の投与が中止された。

臨床検査結果を下表に示した。

Date/ Visit	Study Day[a]	ALT (7-23 U/L)	AST (5-34 U/L)	ALP (40-150 U/L)	GGT (9-36 U/L)	Bilirubin (0-20.5 mg/L)	LDH (125-220 U/L)	Platelets (150 to 400x10^9/L)
03 Aug 20[redacted] / Visit 1	Day 0	78	68	89	191	9.7	262	289
07 Sep 20[redacted] / Visit 2	Day 35	104	103	96	233	8.3	286	288
23 Sep 20[redacted] / Visit 3	Day 51	112	82	84	205	11.9	265	258
05 Oct 20[redacted] / Visit 4	Day 63	140	134	90	221	7.1	324	326
21 Oct 20[redacted] / Visit 5	Day 79	198	223	93	228	9.8	375	299
23 Oct 20[redacted] / Unscheduled Visit 5, Week 6.2	Day 81	163	115	84	209	7.1	269	287
28 Oct 20[redacted] / Unscheduled Visit 5, Week 6.3	Day 86	139	130	86	197	8.2	300	NAV
29 Oct 20[redacted] / Unscheduled Visit 5, Week 6.4	Day 87	127	100	86	195	9.6	271	NAV
04 Nov 20[redacted] / Visit 6	Day 93	110	96	86	184	4.2	281	348
14 Dec 20[redacted] / Visit 9	Day 133	82	62	82	135	5.4	232	333
22 Feb 翌年 / Safety Follow-Up	Day 203	217	166	78	102	7.9	332	325

NAV：該当せず
a The study day is calculated from the date of informed consent.
PA0010 Week 24 CSR Listing 1.2、Listing 8.1.1、Listing 8.1.2

また、E 型肝炎、A 型肝炎及び B 型肝炎検査、並びに尿中薬物スクリーニング検査（opiates、marijuana 及び benzodiazepines）の結果は陰性であった。ウイルス検査及び自己抗体検査の結果も陰性であった。被験者は gliclazide による治療、並びに lipotropics with cysteine、glycine、glycyrrhizic acid 及び ammonium salt による liver therapy を受けた。

臨床検査値を下表に示した。

Date/ Visit	Study day[a]	Test	Result	Normal range
21 Oct 20[redacted] /Visit 5	Day 79	Cytomegalovirus antibody	82.5AU/mL	29.9AU/mL or less: not detected; 30-34.9AU/mL: indeterminate repeat testing in 10-14 days might be helpful; 35AU/mL or greater: detected
		Epstein-Barr viraemia	<10U/mL	35.9U/mL or less: not detected; 36-43.9U/mL: indeterminate, repeat testing in 10-14 days might be helpful; 44U/mL or greater: detected
		Total protein	7.8g/dL	6.6-8.1
		Albumin	4.6g/dL	4.1-5.1
		Antinuclear antibodies	1:32 titer	<1:4 negative

a The study day is calculated from the date of informed consent.
PA0010 Week 24 CSR Listing 1.2

20[redacted] 年 10 月 23 日	腹部超音波検査の所見は、肝損傷の疑い、肝腫大を伴う脂肪肝、占拠性病変なし及び脾腫であった。胃腸科医によると、被験者は脂肪肝を有しており治験薬により数値が上がった可能性があるとのことであり、そのため、治験薬との因果関係は否定できなかった。被験者は 1 年間で 10kg 体重増加していたため、体重を落とすよう指示された。胃腸科医は、薬物性肝障害の要因として methotrexate 又は sertraline の寄与が疑われるとした。
20[redacted] 年 11 月 4 日	臨床検査値は試験開始前の値と同程度まで回復し、疲労及び悪心の症状は治まった。 重篤な薬物性肝障害は消失した。
20[redacted] 年 11 月 16 日	非重篤な有害事象として肝機能検査値上昇が発現した。治療薬として ursodeoxycholic acid が投与された。
20[redacted] 年 12 月 14 日	被験者は薬物性肝障害のため試験を中止した。薬物性肝障害は治験薬及び methotrexate と関連ありと判断された。被験者の肝毒性は非アルコール性脂肪性肝炎及び薬物性肝障害によるものであった。サイトメガロウイルス感染及び自己免疫性肝炎は、臨床経過から考えても可能性は低かった。
翌年　2 月 22 日	最終来院（安全性追跡調査）。 臨床検査で肝酵素上昇が認められ、治療薬として cysteine、lycine、glycyrrhizic acid 及び ammonium salt が併用投与された。 被験者は継続試験である PA0012 試験には参加しなかった。 本報告時点で、湿疹及び肝機能検査値上昇の転帰は「未回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。

【被験者番号：[redacted]（実施国：ロシア、人種：白人）、投与群：BKZ 160mg Q4W 群、有害事象名：子宮頚管ポリープ】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：5[redacted] 歳	初回診断：2007 年
既往歴		合併症	
乾癬		高血圧	
有害事象名（基本語）	発現までの日数	発現時の投与	持続期間
子宮頚部のポリープ（子宮頚管ポリープ）	213 日	BKZ 160mg Q4W	15 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
中等度	投与中断	回復	関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
慢性腎盂腎炎、子宮頚管ポリープ（重篤）		folic acid、captopril、methotrexate	

処置及び経過

20[redacted] 年 2 月 12 日	本試験に参加。過去 6 ヵ月以内の飲酒歴はなく、非喫煙者であった。
20[redacted] 年 3 月 16 日	BKZ 160mg Q4W 群に無作為化され、二重盲検投与期間の初回投与を受けた。
20[redacted] 年 7 月 13 日	Week 16 に実薬投与盲検期間の初回投与（BKZ 160mg Q4W の継続投与）を受けた。
年月日不明	被験者は疼痛及び腟分泌物の症状が認められ、婦人科医により子宮頚部のポリープと診断された。
20[redacted] 年 10 月 14 日	重篤な有害事象として子宮頚管ポリープが発現した。 被験者は入院し、子宮頚部のポリープを切除した。治療薬として amoxicillin with clavunate 及び metronidazole が投与された。 本事象のため治験薬の投与を中断した（直近の BKZ 投与は 20[redacted] 年 10 月 1 日）。
20[redacted] 年 10 月 28 日	子宮頚管ポリープは消失した。
20[redacted] 年 10 月 29 日	治験薬の投与を再開した。
20[redacted] 年 11 月 25 日	治験薬最終投与。
20[redacted] 年 12 月 26 日	最終来院（早期中止来院）。 被験者は同意撤回のため試験を中止し、継続試験である PA0012 試験には参加しなかった。

【被験者番号：[redacted]（実施国：ロシア、人種：白人）、投与群：BKZ 160mg Q4W 群、有害事象名：多発骨折】

被験者番号：[redacted]	性別：男性	年齢：4[redacted]歳	初回診断：2013 年
既往歴		合併症	
乾癬		肥満、高血圧	
有害事象名（基本語）	発現までの日数	発現時の投与	持続期間
多発骨折（多発骨折）	148 日	BKZ 160mg Q4W	継続中
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
高度	投与中断	軽快	関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
多発骨折（重篤）		folic acid、methotrexate、perindopril、acetylsalicylic acid	

処置及び経過

20[redacted]年 12 月 3 日	本試験に参加。過去 6 ヵ月以内の飲酒歴はなく、非喫煙者であった。
20[redacted]年 12 月 28 日	BKZ 160mg Q4W 群に無作為化され、二重盲検投与期間の初回投与を受けた。
翌年　4 月 29 日	Week 16 に実薬投与盲検期間の初回投与（BKZ 160mg Q4W の継続投与）を受けた。 治験薬最終投与。
翌年　5 月 24 日	重篤な有害事象として多発骨折が発現した。 被験者は激しい自動車事故に遭い、腕及び足の多発骨折により入院した。治験責任医師は被験者が死亡するかもしれないと思ったが、公式な情報はなかった。
翌年　5 月 25 日	最終来院。 治験実施医療機関は被験者と連絡がとれず、追跡不能と判断された。継続試験である PA0012 試験には参加しなかった。 本報告時点で、多発骨折の転帰は「軽快」であった。

【被験者番号：[redacted]（実施国：オーストラリア、人種：白人）、投与群：BKZ 160mg Q4W 群、有害事象名：肺炎】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：3[redacted]歳	初回診断：2019 年 2 月
既往歴		合併症	
乾癬、妊娠糖尿病、帝王切開		片頭痛、肥満	
有害事象名（基本語）	発現までの日数	発現時の投与	持続期間
大葉性肺炎（肺炎）	54 日	BKZ 160mg Q4W	17 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
高度	投与中断	回復	関連あり
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
外耳炎、肺炎（重篤）、軟部組織障害、悪心、蜂巣炎、外陰部腟カンジダ症（2 回）、鼻咽頭炎、四肢痛、頭痛、視野欠損、糖尿（2 回）、口腔咽頭痛		codeine with paracetamol、diclofenac、ethinylestradiol with levonorgestrel	

処置及び経過

20[redacted]年 1 月 8 日	本試験に参加。過去 6 ヵ月以内の飲酒歴（3 単位/週）があり、非喫煙者であった。
20[redacted]年 1 月 17 日	BKZ 160mg Q4W 群に無作為化され、二重盲検投与期間の初回投与を受けた。
20[redacted]年 3 月 10 日	重篤な有害事象として肺炎が発現した。 発熱、悪寒及び発汗を含む呼吸器症状が認められ、被験者は入院した。胸部 X 線検査の結果、左前頭方向撮影法で右肺門及び右肺中間帯にかけて、軽度及び斑状陰影を伴う無気肺が認められた。呼吸器のポリメラーゼ連鎖反応（PCR）検査でウイルス感染症は陰性であり、5 日後の血液培養検査でも変化はなかった。被験者の状態は大葉性肺炎と診断され、大葉性肺炎の治療薬として ceftriaxone、azithromycin、ipratropium、salbutamol、sodium chloride、paracetamol、doxycycline 及び amoxicillin が投与された。また、深部静脈血栓症の予防として enoxaparin、大葉性肺炎に関連する筋肉痛の治療薬として ibuprofen が投与された。
20[redacted]年 3 月 12 日	肺炎のため治験薬の投与を一時的に中断した。
20[redacted]年 3 月 13 日	被験者は退院した。
20[redacted]年 3 月 20 日	治験薬の投与を再開した。
20[redacted]年 3 月 26 日	肺炎は消失した。
20[redacted]年 5 月 8 日	Week 16 に実薬投与盲検期間の初回投与（BKZ 160mg Q4W の継続投与）を受けた。
20[redacted]年 12 月 21 日	治験薬最終投与。

翌年　1月13日	最終来院。 被験者は試験を完了し、継続試験であるPA0012試験に移行した。

【被験者番号：[redacted]（実施国：オーストラリア、人種：白人）、投与群：BKZ 160mg Q4W群、有害事象名：基底細胞癌、冠動脈狭窄】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：7[redacted]歳	初回診断：1973年
既往歴		合併症	
乾癬、悪性封入嚢胞性黒色腫及びポリープ切除術、封入嚢胞性黒色腫（局在性）及びポリープ、黒色腫切除術、腎仙痛、子宮摘出、左卵管卵巣摘除術、良性乳房嚢胞、良性乳房嚢胞切除術、尿失禁手術、前後膣壁形成術、封入嚢胞性基底細胞癌（鼻）及びポリープ、皮膚基底細胞癌切除術（鼻）、閉経、胃食道逆流性疾患、封入嚢胞性有棘細胞癌切除術（背中）、封入嚢胞性有棘細胞癌（背中）及びポリープ切除術、皮膚有棘細胞癌切除術（背中）、膣メッシュ除去術		視力障害、痛風、鉄欠乏、腹圧性尿失禁、高コレステロール血症、高血圧、2型糖尿病、尿路感染、変形性関節症、足骨折、デュプイトラン拘縮、腸憩室	
有害事象名（基本語）	発現までの日数	発現時の投与	持続期間
多結節性の基底細胞癌（基底細胞癌） 右冠動脈狭窄（冠動脈狭窄）	基底細胞癌：98日 冠動脈狭窄：326日	基底細胞癌：BKZ 160mg Q4W 冠動脈狭窄：BKZ 160mg Q4W	基底細胞癌：94日 冠動脈狭窄：2日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
基底細胞癌：軽度 冠動脈狭窄：高度	基底細胞癌：変更なし 冠動脈狭窄：変更なし	基底細胞癌：回復 冠動脈狭窄：回復	基底細胞癌：関連なし 冠動脈狭窄：関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
季節性アレルギー、皮膚カンジダ、尿路感染、基底細胞癌（重篤）、そう痒症、冠動脈狭窄（重篤）、心筋虚血、僧帽弁硬化症、耳痛、下痢（2回）、ワクチン接種部位疼痛、上気道感染、裂傷、心雑音、血清フェリチン減少、筋痙縮		基底細胞癌：ketoprofen、amlodipine、ezetimibe、metformin、simvastatin、telmisartan、colecalciferol、estriol、paracetamol、mirabegron、allopurinol、esomeprazole、ferrous sulphate exsicatted with folic acid、fexofenadine 冠動脈狭窄：ketoprofen、amlodipine、ezetimibe、metformin、simvastatin、telmisartan、colecalciferol、estriol、paracetamol、mirabegron、allopurinol、esomeprazole、ferrous sulphate exsicatted with folic acid、combination of citric acid, sodium bicarbonate, sodium citrate, tartaric acid、budesonide	

処置及び経過	
20[redacted]年6月30日	本試験に参加。過去6ヵ月以内の飲酒歴はなく、元喫煙者（喫煙歴30年間）であった。
20[redacted]年7月27日	BKZ 160mg Q4W群に無作為化され、二重盲検投与期間の初回投与を受けた。
20[redacted]年11月17日	Week 16に実薬投与盲検期間の初回投与（BKZ 160mg Q4Wの継続投与）を受けた。
20[redacted]年11月（日付不明）	重篤な有害事象として基底細胞癌（軽度の多結節性の基底細胞癌）が発現した。 被験者は外観変化を伴う皮膚病変を有していた（約1年間）。
翌年　2月2日	胸部中央上部の皮膚病変の切除及び生検が行われた。病理学検査の結果、切除した組織に深部まで広がる多結節性の基底細胞癌が認められ、1つの外科剥離面にリンパ管又は神経周囲浸潤はなかった。 基底細胞癌は消失した。
翌年　4月8日	非重篤な有害事象として心雑音が発現した。
翌年　4月16日	非重篤な有害事象として僧帽弁硬化症が発現した。
翌年　5月20日	冠動脈カルシウムスキャンで総カルシウムスコアは1535（基準範囲の報告なし）であった。報告によると、スコア401以上は広範囲のアテローム動脈硬化性プラークを示唆し、1つ以上の重大な冠動脈狭窄のある可能性が高いことを示す。

翌年 6月17日　重篤な有害事象として冠動脈狭窄が発現した。
被験者は左心室の冠血管造影のため入院し、右冠動脈入口部に90%の狭窄が認められた。冠動脈狭窄に加え、被験者の症状は高度の虚血性心疾患と診断された。同日、被験者は経皮的冠動脈インターベンションを受け、左心室後右冠動脈にステントが挿入された。右冠動脈狭窄及び虚血性心疾患の治療としてacetylsalicylic acid及びclopidogrelを用いた抗血小板薬2剤併用療法が行われた。その他に右冠動脈狭窄の治療薬としてmidazolam、heparin、glyceryl trinitrate、verapamil及びparacetamolも投与された。被験者は心臓リハビリプログラムに参加することを勧められた。

翌年 6月18日　冠動脈狭窄は消失し、被験者は退院した。

一部のバイタルサイン及び心電図検査の結果を下表に示した。

Date/ Visit	Study Day[a]	Blood pressure (mmHg)	Pulse rate (bpm)
30 Jun 20[redacted] / Visit 1	Day 0	122/78	90
27 Jul 20[redacted] / Visit 2, pre-dose	Day 27	132/84	83
27 Jul 20[redacted] / Visit 2, 30 minutes post-dose	Day 27	111/72	91
27 Jul 20[redacted] / Visit 2, 1 hour post-dose	Day 27	119/74	86
20 Oct 20[redacted] / Visit 8	Day112	116/72	82
17 Nov 20[redacted] / Visit 10, pre-dose	Day 140	123/78	76
17 Nov 20[redacted] / Visit 10, 30 minutes post-dose	Day 140	128/78	78
17 Nov 20[redacted] / Visit 10, 1 hour post-dose	Day 140	125/75	75
18 Dec 20[redacted] / Visit 12	Day 171	145/93	81
13 Jan 翌年 / Visit 14	Day 197	148/79	84
01 Jun 翌年 / Visit 24	Day 336	135/93	84
29 Jun 翌年 / Visit 26	Day 364	132/88	84
29 Jul 翌年 / Visit 28	Day 394	151/93	77

a The study day is calculated form the date of informed consent.
PA0010 Week 24 CSR Listing 1.2、Listing 9.1

Date/ Visit	Study Day[a]	Heart rate (bpm)	RR (ms)	PR (ms)	QRS (ms)	QT (ms)	QTcB (ms)	QTcF (ms)
30 Jun 20[redacted] / Visit 2	Day 0	82	732	165	74	372	437	414
17 Nov 20[redacted] / Visit 10	Day 140	76	795	161	80	380	426	410
29 Jul 翌年 / Visit 28	Day 394	72	836	170	70	363	397	385

a The study day is calculated form the date of informed consent.
PA0010 Week 24 CSR Listing 1.2、Listing 9.4

翌年 6月29日　治験薬最終投与。
翌年 7月29日　最終来院。
被験者は試験を完了し、継続試験であるPA0012試験に移行した。
本報告時点で心雑音及び僧帽弁硬化症の転帰は「未回復」で、治験薬と関連なしと判断された。

【被験者番号：[redacted]（実施国：チェコ、人種：白人）、投与群：BKZ 160mg Q4W 群、有害事象名：胆石症】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：4[redacted] 歳	初回診断：2000 年
既往歴		合併症	
乾癬、虫垂切除、自然流産、掻爬術、指炎		背部痛、爪ジストロフィー、真菌アレルギー、肥満、高血圧	
有害事象名（基本語）	発現までの日数	発現時の投与	持続期間
胆嚢結石症による胆嚢切除のための入院（胆石症）	266 日	BKZ 160mg Q4W	4 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
軽度	変更なし	回復	関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
高血圧、胆石症（非重篤、重篤）、丹毒（2 回）、卵巣嚢胞		levonorgestrel、methotrexate、folic acid、candesartan	

処置及び経過	
20[redacted] 年 9 月 18 日	本試験に参加。過去 6 ヵ月以内の飲酒歴はなく、非喫煙者であった。
20[redacted] 年 10 月 11 日	BKZ 160mg Q4W 群に無作為化され、二重盲検投与期間の初回投与を受けた。
翌年　1 月 30 日	Week 16 に実薬投与盲検期間の初回投与（BKZ 160mg Q4W の継続投与）を受けた。
翌年　5 月 4 日	非重篤な有害事象として胆石症（胆嚢結石症）が発現した。 重症度は軽度であり、治験薬と関連なしと判断された。
翌年　7 月 2 日	胆石症が重篤となり、被験者は入院した。
翌年　7 月 2 日	神経遮断のため atracurium が投与され、胆嚢切除術が行われた。
翌年　7 月 5 日	胆石症は消失した。
翌年　9 月 10 日	治験薬最終投与。
翌年　10 月 8 日	最終来院。 被験者は試験を完了し、継続試験である PA0012 試験に移行した。

【被験者番号：[redacted]（実施国：チェコ、人種：白人）、投与群：BKZ 160mg Q4W 群、有害事象名：アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：4[redacted] 歳	初回診断：2019 年 2 月
既往歴		合併症	
左手首の腱の手術、足首関節の手術、乾癬		喘息、甲状腺機能低下症、高血圧、肥満	
有害事象名（基本語）	発現までの日数	発現時の投与	持続期間
ALT 増加（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加） 総ビリルビン増加（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：89 日 血中ビリルビン増加：89 日	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加：BKZ 160mg Q4W 血中ビリルビン増加：BKZ 160mg Q4W	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加：20 日 血中ビリルビン増加：11 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加：中等度 血中ビリルビン増加：中等度	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加：投与中止 血中ビリルビン増加：投与中止	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加：回復 血中ビリルビン増加：回復	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加：関連なし 血中ビリルビン増加：関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
脂肪肝、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（重篤）、血中ビリルビン増加（重篤）、アルコール乱用		levothyroxine、amlodipine with Ramipril、medroxyprogesterone、folic acid、methotrexate	

処置及び経過	
20[redacted] 年 9 月 9 日	本試験に参加。過去 6 ヵ月以内の飲酒歴（2 単位/週）があり、喫煙者（喫煙歴 22 年間、1 箱/日）であった。
20[redacted] 年 10 月 7 日	BKZ 160mg Q4W 群に無作為化され、二重盲検投与期間の初回投与を受けた。
20[redacted] 年 12 月 24 日	非重篤な有害事象としてアルコール乱用が発現した。
翌年　1 月 1 日	アルコール乱用は消失した。

翌年 1月3日　治験薬最終投与。
重篤な有害事象として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が発現した。アルコール乱用が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のリスク因子として特定された。同日の ALT 値は 283U/L 及び血中ビリルビン値は 41μmol/L であった。被験者の ALT 増加、基準範囲上限値の 2 倍の総ビリルビン値を伴う AST 増加、顕著に高い GGT は、潜在的薬剤誘発性肝障害のリスク上昇を示唆していた。治験責任医師によると、ALT 及び総ビリルビンの増加のため、被験者は治験実施計画書で規定された潜在的 Hy's Law の基準及び薬剤誘発性肝障害の中止基準に該当し、試験中止が求められた。休暇期間中のアルコール消費が Week 12 の肝酵素上昇に起因する可能性が示された。潜在的薬剤誘発性肝障害の検査と肝臓専門医の診察が予定された。

翌年 1月7日　被験者は絶対的な禁酒の重要性について説明を受け、MTX の投与が中断された。

翌年 1月13日　1月3日に非重篤な有害事象として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が認められたため、超音波検査が実施され、非重篤な有害事象として軽度の脂肪肝（病変なし）が認められた。肝硬変の予防として ursodeoxycholic acid が投与された。脂肪肝は治験薬と関連なしと判断された。
血中ビリルビン増加は消失した。

翌年 1月15日　被験者は胃腸科医の診察を受けた。胃腸科医はアルコール乱用が脂肪肝の毒性・栄養学的病因と結論付けた。被験者は徹底した禁酒の重要性について再教育を受けた。同日、肝硬変の予防として ursodeoxycholic acid、消化性潰瘍の予防として esomeprazole の投与を開始した。直近の試験来院時（どの来院時点かは不明）に、被験者には肝臓や過敏症の症状は認められなかった。
臨床検査の結果を下表に示した。

Date/ Visit	Study Day[a]	ALT (0-55 U/L)	AST (5-34 U/L)	ALP (40-150 U/L)	GGT (9-36 U/L)	Total Bilirubin (≤1.2mg/dL)	Bilirubin (0-20.5 μmol/L)	LDH (125-220 U/L)
09 Sep 20[redacted] / Visit 1	Day 0	36	27	69	317	NAV	7.6	196
07 Oct 20[redacted] / Visit 2	Day 28	34	27	64	263	NAV	2.9	201
02 Dec 20[redacted] / Visit 6	Day 84	29	18	71	334 HGr	0.29	5	186
03 Jan 翌年 / Visit 8	Day 116	283 HGr	NAV	121	1200 HGr	2.4	41	NAV
13 Jan 翌年 / Visit 9	Day 126	77	58	70	847 HGr	0.75	12.9	NAV
15 Jan 翌年 / Unscheduled Visit	Day 128	56	34	63	647	0.58	10	197
22 Jan 翌年 / Visit 10	Day 135	28	23	76	435 HGr	0.48	8.2	177
18 May 翌年 / Safety Follow-up	Day 252	62	36	55	657 HGr	NAV	15.4	189

HGr：顕著な異常（高値）、NAV：該当せず
a The study day is calculated from the date of informed consent.
PA0010 Final CSR Listing 1.2, Listing 8.1.2

翌年 1月22日　アラニンアミノトランスフェラーゼ増加は消失した。
被験者はアルコール乱用、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のため試験を中止した。

翌年 5月18日　最終来院（安全性追跡調査来院）。
本報告時点で脂肪肝の転帰は「軽快」であった。

【被験者番号：[redacted]（実施国：チェコ、人種：白人）、投与群：BKZ 160mg Q4W 群、有害事象名：血栓性脳梗塞】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：4[redacted] 歳	初回診断：2018 年 8 月
既往歴		合併症	
虫垂切除、乾癬、小腸炎（リンパ球性）		うつ病、過眠症、聴力低下、疲労、メニエール病、胃炎（非びらん性）、グルテン過敏症（非セリアック性グルテン不耐症）、低血糖（食後）、失神寸前の状態、甲状腺腫瘤（甲状腺の小結節）、白衣高血圧、肥満	

有害事象名（基本語）	発現までの日数	発現時の投与	持続期間
大脳動脈の血栓症による脳梗塞（血栓性脳梗塞）	322 日	BKZ 160mg Q4W	20 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
高度	投与中断	回復	関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
嚥下障害、尿路感染、血栓性脳梗塞（重篤）		ethinylestradiol with gestodene、folic acid、methotrexate	

処置及び経過

20[redacted] 年 10 月 9 日	本試験に参加。心血管系のリスク因子として、肥満（BMI が 34.2kg/m^2）、高血圧、過去 6 ヵ月以内の飲酒歴（2 単位/週）があり、元喫煙者（喫煙歴 5 年間）であった。
20[redacted] 年 11 月 11 日	BKZ 160mg Q4W 群に無作為化され、二重盲検投与期間の初回投与を受けた。
翌年　3 月 2 日	Week 16 に実薬投与盲検期間の初回投与（BKZ 160mg Q4W の継続投与）を受けた。
翌年　9 月 14 日	治験薬最終投与。
翌年　9 月 27 日	重篤な有害事象として血栓性脳梗塞、非重篤な有害事象として嚥下障害が発現した。突然の頭痛、回転性めまい及び顔の左半分の錯感覚が認められ、被験者は救急車で病院に搬送された。神経学的所見で傾眠、左側中枢性麻痺（第 7 脳神経）及び左半身麻痺（特に左下肢）が認められた。同日に実施した初回の脳のコンピュータ断層撮影（CT）画像では、急性の変化はなく正常であり、血液検査も正常であった。入院中、静脈内血栓溶解剤（詳細不明）が投与された（総投与量 86.4mg）。
翌年　9 月 28 日	コントロール CT 画像の結果は正常であった。
翌年　9 月 29 日	脳の核磁気共鳴画像法（MRI）画像（造影剤あり）及び磁気共鳴血管画像で脊髄の延長上にある左天幕領域及び C4 領域の左小脳半球に新しい虚血が認められた。合計サイズは 21x12x17mm であった。継続中の生物学的治療が、進行性多巣性白質脳症の自己免疫性要因と考えられた。そのため、dexamethasone の投与が暫定的に導入された。被験者の状態は、脳動脈の血栓症に起因する脳梗塞と診断された。 脳梗塞の治療薬として metamizole 及び paracetamol、高血圧の治療薬として perindopril、消化性潰瘍の予防として pantoprazole、嘔吐の予防として metoclopramide、thiethylperazine 及び ondansetron、血栓症の予防として nadroparin 及び alteplase、便秘の予防として bisacodyl、低カリウム血症及び低カルシウム血症の予防として potassium chloride、下痢の予防として *Enterococcus faecalis*、*Escherichia coli*、*Lactobacillus acidophilus* 及び *Lactobacillus helveticus*、人工栄養として Nutriflex Peri、経腸栄養として Nutrison low energy、浮腫の予防として furosemide、不眠症の予防として diazepam、低マグネシウム血症の予防として magnesium sulphate、高血圧の治療薬として captopril、高脂血症の予防として atorvastatin、血栓症の予防として acetylsalicylic acid 及び glycine、低カリウム血症の予防として kalium chloratum が投与された。被験者の状態は徐々に改善した。入院中、熱はなく心肺の代償性が認められた。 別の病院の専門医の診察で、被験者に新たな虚血を示唆する贅沢灌流は認められなかった。進行性多巣性白質脳症を除外するため腰椎穿刺が行われた。脳脊髄液から病因は認められなかった。リハビリの継続により嚥下機能は改善し、徐々に濃い液体を嚥下できるようになった。神経学的所見で、嚥下の改善、不明瞭な左側性化、左眼瞼下垂及び 3 輪型歩行補助器を用いた歩行が認められた。

翌年　10月16日　血栓性脳梗塞及び嚥下障害は消失し、被験者は退院した。

被験者のバイタルサイン及び心電図検査の結果を下表に示した。

Date/ Visit	Study Day[a]	Blood pressure (mmHg)	Pulse rate (bpm)
09 Oct 20[redacted] / Visit 1, Screening	Day 0	126/77	72
11 Nov 20[redacted] / Visit 2, Baseline	Day 33	123/75 (pre dose), 125/75 (30 minutes post-dose), 122/74 (1 hour post-dose)	70 (pre dose), 69 (30 minutes post-dose), 69 (1 hour post-dose)
25 Nov 20[redacted] / Visit 3	Day 47	125/76	70
09 Dec 20[redacted] / Visit 4	Day 61	121/75	69
06 Jan 翌年 /Visit 6	Day 89	127/78	72
03 Feb 翌年 / Visit 8	Day 117	120/73	69
02 Mar 翌年 / Visit 10	Day 145	122/74 (pre dose), 124/75 (30 minutes post-dose), 121/73 (1 hour post-dose)	68 (pre dose), 70 (30 minutes post-dose), 69 (1 hour post-dose)
27 Mar 翌年 / Visit 12	Day 170	120/76	72
27 Apr 翌年 / Visit 14	Day 201	124/74	71
25 May 翌年 / Visit 16	Day 229	119/75	69
23 Jun 翌年 / Visit 18	Day 258	121/76	68
20 Jul 翌年 / Visit 20	Day 285	124/78	72
17 Aug 翌年 / Visit 22	Day 313	126/79	72
14 Sep 翌年 / Visit 24	Day 341	120/77	69
21 Oct 翌年 / Visit 26	Day 378	125/74	68
11 Nov 翌年 / Visit 28	Day 399	121/76	70

a The study day is calculated from the date of informed consent.
PA0010 Week 24 CSR Listing 1.2、Listing 9.1

Date/ Visit	Study Day[a]	Heart rate (bpm)	RR (ms)	PR (ms)	QRS (ms)	QT (ms)	QTcB (ms)	QTcF (ms)
09 Oct 20[redacted] / Visit 2, Screening	Day 0	72	833	159	84	363	397	385
02 Mar 翌年 / Visit 10	Day 145	74	810	172	97	383	426	411
11 Nov 翌年 / Visit 28	Day 399	73	826	156	75	355	391	379

a The study day is calculated from the date of informed consent.
PA0010 Week 24 CSR Listing 1.2、Listing 9.4

翌年　11月11日　最終来院。
被験者は試験を完了し、継続試験である PA0012 試験に移行した。

【被験者番号：[redacted]（実施国：チェコ、人種：白人）、投与群：BKZ 160mg Q4W 群、有害事象名：壊疽】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：5[redacted] 歳	初回診断：2010 年
既往歴		合併症	
半月板損傷（右膝の内側半月板損傷）、半月板切除術（右膝）、乾癬、汎血球減少症、帯状疱疹		高血圧、慢性疾患の貧血、多発ニューロパチー、肝病変、子宮平滑筋腫、手根管症候群、2 型糖尿病	
有害事象名（基本語）	発現までの日数	発現時の投与	持続期間
口腔基部の壊疽（壊疽）	330 日	BKZ 160mg Q4W	継続中
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
高度	投与中断	軽快	関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
脊椎骨折、骨粗鬆症、血小板減少症、壊疽（重篤）		amlodipine、bisoprolol、omeprazole、tiaprofenic acid、insulins and analogues、linagliptin、metformin、cyanocobalamin、ferrous sulfate with folic acid、alfacalcidol、teriparatide、potassium	

処置及び経過

20[redacted] 年 10 月 17 日	本試験に参加。過去 6 ヵ月以内の飲酒歴はなく、非喫煙者であった。
20[redacted] 年 11 月 18 日	BKZ 160mg Q4W 群に無作為化され、二重盲検投与期間の初回投与を受けた。
翌年　3月9日	Week 16 に実薬投与盲検期間の初回投与（BKZ 160mg Q4W の継続投与）を受けた。
翌年　9月22日	治験薬最終投与。

翌年　10月8日	高度の口腔内壊疽の進行が認められた。先の来院（翌年　10月6日に実施）を含む過去の来院時に被験者から口腔症状の訴えはなかった。
翌年　10月12日	疼痛及び頤下の腫れが認められ、被験者の状態は重篤な壊疽（口腔基部の壊疽）と診断された。
翌年　10月16日	口腔基部及び舌根部の壊疽の進行のため被験者は入院した。同日、予防的気管切開術を全身麻酔下で実施した。軟部組織のデブリードマン、下顎骨歯槽突起の処置及び10本のぐらぐらの歯の抜歯を行った。突起部の病因は不明であった。組織学検査の結果、化膿性滲出液／グラム陽性菌及びグラム陰性菌混合の炎症性細胞浸潤を伴う壊死組織が認められた。真菌性微生物又は腫瘍の徴候は認められなかった。これらの所見から修復変化を伴う壊疽と結論付けられた。経皮内視鏡的胃瘻造設術が行われた。
翌年　10月19日	治験薬の投与が一時的に中断された。
翌年　10月26日	気管切開カニュラが抜去された。治療薬としてbisoprolol、metamizole、paracetamol、amoxicillin、clavulanic acid、piperacillin、tazobactam、metronidazole、metoclopramide、ambroxol、fentanyl、ursodeoxycholic acid、furosemide、diazepam、bromazepam、diphenoxylate、vitamin B6、magnesium、citalopram及びperindoprilが投与された。
翌年　11月11日	大きく改善した状態で被験者は退院した。
翌年　11月19日	最終来院。 被験者は試験を完了し、継続試験であるPA0012試験に移行した。 本報告時点で壊疽の転帰は「軽快」であった。

【被験者番号：[redacted]（実施国：チェコ、人種：白人）、投与群：BKZ 160mg Q4W群、有害事象名：子宮の炎症】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：5[redacted]歳	初回診断：2020年1月
既往歴		合併症	
子宮頚部の細胞異形成、子宮頚部円錐切除、乳房の美容整形術、甲状腺腫瘤、ダニ媒介ウイルス脳炎		神経根障害（S1）	
有害事象名（基本語）	発現までの日数	発現時の投与	持続期間
急性子宮炎（子宮の炎症）	291日	BKZ 160mg Q4W	13日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
中等度	変更なし	回復	関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
コロナウイルス感染、子宮の炎症（重篤）		cholecalciferol、indometacin、methylprednisolone	

処置及び経過	
20[redacted]年3月4日	本試験に参加。過去6ヵ月以内の飲酒歴はなく、喫煙者（喫煙歴31年間、0.5箱/日）であった。
20[redacted]年3月29日	BKZ 160mg Q4W群に無作為化され、二重盲検投与期間の初回投与を受けた。
20[redacted]年7月19日	Week 16に実薬投与盲検期間の初回投与（BKZ 160mg Q4Wの継続投与）を受けた。
翌年　1月13日	重篤な有害事象として子宮の炎症が発現した。 同日より膣分泌物が認められた。
翌年　1月18日	下腹部痛が認められた。
翌年　1月20日	婦人科健診の後に経膣超音波検査を実施し、被験者の症状は子宮の炎症と診断された。 同日、被験者は入院した。入院時の白血球数は12.9×10^9/Lであった（基準範囲の報告なし）。
翌年　1月21日	臨床検査の結果、白血球数は11.4×10^9/L、CRPは108.3mg/Lであった（基準範囲の報告なし）。
翌年　1月23日	CRPは62.8mg/Lであった。子宮の炎症の治療薬としてmetronidazole、amoxicillin、clavulanic acid、indomethacin、metamizol、nifuratel及びnystatinが投与された。
翌年　1月25日	子宮の炎症は消失した。
翌年　1月31日	経膣超音波検査を実施した（結果の報告なし）。
翌年　3月7日	治験薬最終投与。
翌年　3月28日	最終来院。 被験者は試験を完了し、継続試験であるPA0012試験に移行した。

【被験者番号：[redacted]（実施国：チェコ、人種：白人）、投与群：BKZ 160mg Q4W 群、有害事象名：副甲状腺機能亢進症、良性副甲状腺腫瘍】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：5[redacted] 歳	初回診断：2016 年
既往歴		合併症	
扁桃炎、腱断裂、右アキレス腱断裂に対する手術、卵管切除、不妊手術、右アキレス腱断裂に対する再手術、上顆炎、右テニス肘に対する手術、腱炎、左テニス肘に対する手術、急性膵炎、手根管症候群、右手根管に対する手術、靭帯断裂、右足首靭帯断裂に対する腹腔鏡下手術、閉経、乾癬		penicillin 薬物アレルギー、椎間板障害、肥満、乳房嚢胞、甲状腺機能低下症、甲状腺嚢腫、高コレステロール血症、喘息、胆石症、腎嚢胞、高カルシウム血症、潜伏結核	
有害事象名（基本語）	発現までの日数	発現時の投与	持続期間
副甲状腺機能亢進症（副甲状腺機能亢進症） 良性副甲状腺腺腫（良性副甲状腺腫瘍）	副甲状腺機能亢進症：166 日 良性副甲状腺腫瘍：169 日	副甲状腺機能亢進症：BKZ 160mg Q4W 良性副甲状腺腫瘍：BKZ 160mg Q4W	副甲状腺機能亢進症：5 日 良性副甲状腺腫瘍：1 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
副甲状腺機能亢進症：高度 良性副甲状腺腫瘍：中等度	副甲状腺機能亢進症：投与中断 良性副甲状腺腫瘍：投与中断	副甲状腺機能亢進症：回復 良性副甲状腺腫瘍：回復	副甲状腺機能亢進症：関連なし 良性副甲状腺腫瘍：関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
副甲状腺機能亢進症（重篤）、口腔ヘルペス、良性副甲状腺腫瘍（重篤）、喘息（2 回）		rosuvastatin、salbutamol、celecoxib、levothyroxine、cholecalciferol、beclometasone with formoterol、nadroparin	

処置及び経過

20[redacted] 年 11 月 14 日	本試験に参加。被験者は 2009 年から内分泌科医のもと甲状腺機能低下症の治療を受けていた。過去 6 ヵ月以内の飲酒歴はなく、非喫煙者であった。
20[redacted] 年 12 月 9 日	副甲状腺シンチグラフィを行った。
20[redacted] 年 12 月 16 日	BKZ 160mg Q4W 群に無作為化され、二重盲検投与期間の初回投与を受けた。
翌 年　4 月 6 日	Week 16 に実薬投与盲検期間の初回投与（BKZ 160mg Q4W の継続投与）を受けた。
翌 年　4 月 27 日	再度、副甲状腺シンチグラフィ及び副甲状腺生検が行われ、高度の原発性副甲状腺機能亢進症及び左副甲状腺腺腫が認められた。手術が推奨された。
翌 年　5 月 29 日	重篤な有害事象として副甲状腺機能亢進症が発現した。 被験者は予定していた副甲状腺機能亢進症の手術のため入院した。
翌 年　6 月 1 日	重篤な有害事象として良性副甲状腺腫瘍が発現した。 手術前の COVID-19 検査の結果は陰性であった。同日、生検を実施し、副甲状腺は切除された（合併症なし）。 良性副甲状腺腫瘍は消失した。
翌 年　6 月 2 日	副甲状腺機能亢進症は消失し、被験者は退院した。 常用薬の変更はなかった。副甲状腺の組織学検査の結果、良性の腺腫が認められ、更なる処置の必要はなかった。治験責任医師によると、被験者には試験組入れ前に長期にわたる血中カルシウム高値の既往歴があったが、翌 年　4 月 27 日まで高カルシウム血症の根本的原因となった原発性副甲状腺機能亢進症の診断は確定されなかった。被験者は試験前から副甲状腺機能亢進症を有していた可能性が高い。 副甲状腺機能亢進症及び良性副甲状腺腫瘍のため治験薬の投与が一時的に中断された（直近の BKZ 投与は 翌 年　5 月 4 日）。
翌 年　6 月 29 日	治験薬の投与を再開した。
翌 年　11 月 16 日	治験薬最終投与。
翌 年　12 月 14 日	最終来院。 被験者は試験を完了し、継続試験である PA0012 試験に移行した。

【被験者番号：[redacted]（実施国：ドイツ、人種：白人）、投与群：BKZ 160mg Q4W 群、有害事象名：半月板損傷】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：4[redacted]歳	初回診断：2020 年 5 月
既往歴		合併症	
良性腺腫、乾癬、椎間板突出、滑液嚢腫、鼻中隔形成術、鼻甲介切除、左乳房形成術、右手首関節のガングリオンに対する手術		片頭痛、変形性関節症（母指 CM 関節症及び STT 関節症）、ビタミン D 欠乏、骨嚢腫（左月状骨の嚢腫）	
有害事象名（基本語）	発現までの日数	発現時の投与	持続期間
右内側半月板後角の断裂（半月板損傷）	20 日	BKZ 160mg Q4W	2 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
中等度	投与中断	回復	関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
半月板損傷（重篤）、靭帯捻挫		naratriptan、estradiol、nomegestrol、colecalciferol	

処置及び経過	
20[redacted]年 12 月 4 日	本試験に参加。過去 6 ヵ月以内の飲酒歴（1 単位/週）があり、元喫煙者（喫煙歴 10 年間）であった。
翌年　1 月 6 日	BKZ 160mg Q4W 群に無作為化され、二重盲検投与期間の初回投与を受けた。
翌年　1 月 15 日	非重篤な有害事象として靭帯捻挫（右膝の捻挫）が発現した。治験薬と関連なしと判断された。
翌年　1 月 20 日	治験薬の投与が一時的に中断された（直近の BKZ 投与は 翌年　1 月 6 日）。
翌年　1 月 25 日	重篤な有害事象として半月板損傷（右内側半月板後角の断裂）が発現した。 被験者は入院し、右内側半月板後角の断裂による右膝半月板切除術を行った。この手術は本試験組入れ前に予定していたものではなかった。手術による合併症はなかった。半月板切除術のため metamizole が、血栓症予防のため dalteparin が投与された。
翌年　1 月 26 日	半月板損傷は消失し、被験者は退院した。
翌年　2 月 3 日	治験薬の投与を再開した。
翌年　6 月 24 日	実薬投与盲検期間の初回投与（BKZ 160mg Q4W の継続投与）を受けた。
翌年　10 月 13 日	治験薬最終投与。
翌年　1 月 6 日	最終来院。 被験者は試験を完了し、継続試験である PA0012 試験に移行した。

【被験者番号：[redacted]（実施国：ドイツ、人種：白人）、投与群：BKZ 160mg Q4W 群、有害事象名：背部痛】

被験者番号：[redacted]	性別：男性	年齢：5[redacted]歳	初回診断：2020 年 9 月
既往歴		合併症	
乾癬、外傷により骨折した右橈骨の手術		肥満、軟骨疾患、足変形（左足の外反母趾）、高コレステロール血症、高血圧、半月板損傷、変形性関節症（両膝の変形性関節症）、睡眠障害、良性前立腺肥大症、ビタミン D 欠乏	
有害事象名（基本語）	発現までの日数	発現時の投与	持続期間
腰痛症の悪化（背部痛）	280 日	BKZ 160mg Q4W	5 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
中等度	投与中断	回復	関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
疼痛、背部痛（1 回目、非重篤）、背部痛（2 回目、重篤）		prednisolone、amlodipine、candesartan、pantoprazole、colecalciferol、methotrexate、folic acid、dutasteride、tamsulosin、amitriptyline、dalteparin	

処置及び経過	
20[redacted]年 3 月 16 日	本試験に参加。過去 6 ヵ月以内の飲酒歴はなく、非喫煙者であった。
20[redacted]年 4 月 12 日	BKZ 160mg Q4W 群に無作為化され、二重盲検投与期間の初回投与を受けた。
20[redacted]年 8 月 2 日	実薬投与盲検期間の初回投与（BKZ 160mg Q4W の継続投与）を受けた。
20[redacted]年 8 月 14 日	非重篤な有害事象として背部痛（1 回目、軽度の腰痛症）が発現した。 治療薬として etoricoxib が投与された。治験薬との関連はなしと判断された。

翌年　1月16日	非重篤な背部痛が重篤に悪化した［背部痛（2回目、腰痛症の中等度の悪化）］。 腰痛症の悪化のため治験薬の投与を中断した（直近のBKZ投与は20[redacted]年12月23日）。
翌年　1月17日	腰痛症の悪化のため被験者は入院し、手術を受けた（L3-S1領域の椎間関節両側の内視鏡手術及び脊髄神経内側枝の凝固法を伴う脊髄神経後枝の減圧術）。術後の合併症はなかった。神経学的検査で局所神経障害は認められなかった。
翌年　1月20日	被験者は退院した。 背部痛（2回目）は消失した。
翌年　1月21日	治験薬の投与を再開した。
翌年　3月16日	治験薬最終投与。
翌年　4月8日	最終来院。 被験者は試験を完了し、継続試験であるPA0012試験に移行した。

【被験者番号：[redacted]（実施国：ポーランド、人種：白人）、投与群：BKZ 160mg Q4W群、有害事象名：小腸炎】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：4[redacted]歳	初回診断：2016年
既往歴		合併症	
乾癬、帝王切開、胆嚢切除、指炎、腱炎、左膝関節の滑膜切除		高血圧、ラクトース不耐性、鼻炎、高コレステロール血症、アレルギー性鼻炎、2型糖尿病、肥満	
有害事象名（基本語）	発現までの日数	発現時の投与	持続期間
病因が明らかでない小腸炎（小腸炎）	354日	BKZ 160mg Q4W	8日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
高度	該当せず	回復	関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
炎症性腸疾患、小腸炎（重篤）		folic acid、methotrexate、rosuvastatin、indapamide、valsartan、verapamil、fenofibrate、gliclazide	

処置及び経過

20[redacted]年8月28日	本試験に参加。過去6ヵ月以内の飲酒歴はなく、非喫煙者であった。
20[redacted]年10月1日	BKZ 160mg Q4W群に無作為化され、二重盲検投与期間の初回投与を受けた。
翌年　1月21日	Week 16に実薬投与盲検期間の初回投与（BKZ 160mg Q4Wの継続投与）を受けた。
翌年　9月2日	治験薬最終投与。
翌年　9月18日	重篤な有害事象として小腸炎が発現した。 数日間持続する発熱（39.5℃）、下痢及び腹痛の症状があり、被験者は入院した。身体検査で腹部は柔らかく、主に上胃部と左側に触ると痛みがあった。病理学的障害及び腹膜徴候は認められなかった。臨床検査の結果、CRP増加（114.45mg/L）が認められた。同日の腹部CT画像で、横壁及びS状結腸にわずかな壁肥厚（最大で約8mm）及び腸間膜脈管に明らかな膨張が認められ、これは非特異性の炎症性腸疾患に一致し、画像は高度の小腸炎（原因不明）に該当した。胸部X線検査で、無気肺の線状陰影／左肺野下部の癒着（臨床的に重要でない）が認められた。尿検査の結果、細菌及び無晶性尿酸塩（高倍率視野）が認められた。治療薬としてmesalazine、rifaximin及びmetronidazoleが投与された。全身状態は改善し、腹痛、下痢及び発熱は消失した。

翌年　9月25日　小腸炎は消失し、被験者は良好な状態で退院した。

臨床検査結果を下表に示した。

Date	Study Day[a]	Test	Result	Unit	Normal range
18 Sep 翌年	Day 387	Alanine aminotransferase	25	U/L	≤31
		Aspartate aminotransferase	33	U/L	≤32
		Blood glucose	112	mg/dL	70-99
		C-reactive protein	114.45	mg/L	≤5
		Hematocrit	36.6	%	37-47
		Hemoglobin	12.2	g/dL	12-16
		Lymphocyte count	13.7	%	20-45
		Monocyte count	17.3	%	4-12
		White blood cell count	5.78	G/L	4.5-11
19 Sep 翌年	Day 388	C-reactive protein	86.17	mg/L	≤5
		Hematocrit	34.9	%	37-47
		Hemoglobin	11.7	g/dL	12-16
		Lymphocyte count	18.4	%	20-45
		Monocyte count	25.6	%	4-12
		White blood cell count	3.32	G/L	4.5-11
23 Sep 翌年	Day 392	C-reactive protein	8.65	mg/L	≤5
		Hematocrit	34.2	%	37-47
		Hemoglobin	11.4	g/dL	12-16
		Lymphocyte count	23.8	%	20-45
		Monocyte count	10.7	%	4-12
		White blood cell count	4.5	G/L	4.5-11

a The study day is calculated from the date of informed consent.
PA0010 Week 24 CSR Listing 1.2

翌年　9月26日　非重篤な有害事象として炎症性腸疾患が発現した。
先に報告された重篤な小腸炎が、その後の胃腸科医の診断で炎症性腸疾患として別々に報告された。治療薬として mesalazine、metronidazole 及び rifaximin が投与された。

翌年　10月20日　大腸内視鏡検査を実施し、大腸の左半分に非特異性の炎症性異常及び直腸管の痔核が認められた。

翌年　10月26日　病理組織学検査で、回腸粘膜に病理学的異常は認められず、大腸粘膜の腺構造は正常、複数領域の粘膜に異常はなく、その他の異常は認められなかった。

翌々年 2月24日　最終来院。
被験者は試験を完了した。継続試験である PA0012 試験には参加しなかった。
本報告時点で炎症性腸疾患の転帰は「未回復」であった。
小腸炎は結腸炎症のため独立判定委員会の判定を受け、「definite IBD-ulcerative colitis」と判定された。

【被験者番号：[redacted]（実施国：ポーランド、人種：白人）、投与群：BKZ 160mg Q4W 群、有害事象名：骨壊死】

被験者番号：[redacted]	性別：男性	年齢：3[redacted]歳	初回診断：2018年
既往歴		合併症	
虫垂切除、指炎、乾癬		高血圧、腹部ヘルニア、脂質代謝障害、変形性関節症、ビタミン D 欠乏、脂肪肝、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	
有害事象名（基本語）	発現までの日数	発現時の投与	持続期間
右脚の大腿骨骨頭上部の虚血性骨壊死（骨壊死）	349日	BKZ 160mg Q4W	29日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
中等度	投与中断	回復	関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
骨壊死（2回、非重篤）、骨壊死（重篤）		candesartan with hydrochlorothiazide、folic acid、methotrexate、cholecalciferol、diclofenac、enoxaparin	

処置及び経過

20[redacted]年8月1日　本試験に参加。過去6ヵ月以内の飲酒歴はなく、非喫煙者であった。

20[redacted]年8月22日　BKZ 160mg Q4W 群に無作為化され、二重盲検投与期間の初回投与を受けた。

20[redacted]年8月25日　非重篤な有害事象として骨壊死（1回目、両脚の大腿骨骨頭上部の虚血性骨壊死）が発現した。同日、股関節の MRI 検査を実施した（結果の報告なし）。

翌年　1月13日	左寛骨からの自家骨移植を行った。 骨壊死（1回目）は治験薬と関連なしと判断された。
翌年　1月14日	自家骨移植術の治療薬として clindamycin 及び enoxaparin が投与された。
翌年　2月10日	実薬投与盲検期間の初回投与（BKZ 160mg Q4W の継続投与）を受けた。
翌年　7月20日	治験薬最終投与。
翌年　8月4日	重篤な骨壊死（右脚の大腿骨骨頭上部の虚血性骨壊死）による右股関節の人工関節置換術のため入院した。同日、非重篤な有害事象として骨壊死（2回目、左脚の大腿骨骨頭上部の虚血性骨壊死）が発現した。重症度は中等度であった。
翌年　8月5日	右股関節の人工関節置換術は成功し、治療薬として electrolytes、tramadol、enoxaparin、paracetamol、metamizole 及び tranexamic acid が投与された。
翌年　8月12日	治療薬として paracetamol with tramadol が投与され、被験者は良好な状態で退院した。 同日から 翌年　9月1日まで被験者はリハビリを受けた。
翌年　9月1日	重篤な骨壊死は消失した。
翌年　10月13日	最終来院。 被験者は試験を完了した。継続試験である PA0012 試験に移行した。 本報告時点で骨壊死（2回目）の転帰は「軽快」であった。 治験責任医師の確認によると、変形性関節症のためスクリーニング前に左股関節の人工関節置換術が予定されていたが、右股関節については手術は予定されていなかった。

【被験者番号：[redacted]（実施国：チェコ、人種：白人）、投与群：BKZ 160mg Q4W 群、有害事象名：心筋虚血】

被験者番号：[redacted]	性別：男性	年齢：5[redacted]歳	初回診断：2014年
既往歴		合併症	
乾癬、ライム病、指炎、右膝蓋前滑液包切除術		手根管症候群、脊椎痛、高血圧、変形性関節症（両脚の変形性膝関節症）、変形性関節症（両脚の変形性股関節症）、高コレステロール血症	
有害事象名（基本語）	発現までの日数	発現時の投与	持続期間
慢性虚血性心疾患（心筋虚血）	319日	BKZ 160mg Q4W	継続中
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
軽度	変更なし	軽快	関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
大動脈弁閉鎖不全症、心筋虚血（重篤）、皮膚乾燥、大動脈狭窄		nebivolol、rilmenidine、telmisartan、leflunomide、spironolactone、lercanidipine、nimesulide	

処置及び経過	
20[redacted]年8月8日	本試験に参加。心血管系のリスク因子として、高血圧、高コレステロール血症、過去6ヵ月以内の飲酒歴（3単位/週）があった。非喫煙者であった。
20[redacted]年8月30日	BKZ 160mg Q4W 群に無作為化され、二重盲検投与期間の初回投与を受けた。
20[redacted]年12月19日	Week 16 に実薬投与盲検期間の初回投与（BKZ 160mg Q4W の継続投与）を受けた。
翌年　5月29日	被験者に息詰まり及び胸痛が認められた。循環器専用救急車内で実施した心エコー検査で軽度の僧帽弁逆流、大動脈弁逆流症及び左心室拡張を伴う大動脈弁狭窄が認められた。被験者には、これらの事象の発現より前に心疾患の既往歴はなかった。
翌年　7月13日	重篤な有害事象として心筋虚血が発現した。 被験者は軽度の慢性虚血性心疾患のため入院した。心カテーテル検査で、回旋枝から分岐する左前下行枝及び右冠動脈に 40%～50%の変化が認められた。慢性虚血性心疾患の治療薬として pregabalin、疼痛の治療薬として nimesulide 及び meloxicam、血栓症の予防として acetylsalicylic acid with glycine、胃潰瘍の予防として omeprazole、高コレステロール血症の治療薬として atorvastatin が投与された。

バイタルサイン及び心電図検査の結果を下表に示した。

Date/ Visit	Study Day[a]	Blood pressure (mmHg)	Pulse rate (bpm)
08 Aug 20[redacted] / Visit 1, Screening	Day 0	149/92	91
30 Aug 20[redacted] / Visit 2, Baseline	Day 22	148/90 (Pre-dose) 138/75 (30 minutes post-dose) 153/79 (1 hour post-dose)	68 (Pre-dose) 66 (30 minutes post-dose) 63 (1 hour post-dose)
13 Sep 20[redacted] / Visit 3, Week 2	Day 36	164/81	59
27 Sep 20[redacted] / Visit 4, Week 4	Day 50	162/87	64
23 Oct 20[redacted] / Visit 6, Week 8	Day 76	165/90	65
21 Nov 20[redacted] / Visit 8, Week 12	Day 105	168/85	71
19 Dec 20[redacted] / Visit 10, Week 16	Day 133	170/92 (Pre-dose) 160/88 (30 minutes post-dose) 162/90 (1 hour post-dose)	77 (Pre-dose) 67 (30 minutes post-dose) 66 (1 hour post-dose)
16 Jan 翌年 / Visit 12, Week 20	Day 161	165/95	70
14 Feb 翌年 / Visit 14, Week 24	Day 190	159/84	75
13 Mar 翌年 / Visit 16, Week 28	Day 218	158/82	67
09 Apr 翌年 / Visit 18, Week 32	Day 245	161/79	71
07 May 翌年 / Visit 20, Week 36	Day 273	163/91	75
04 Jun 翌年 / Visit 22, Week 40	Day 301	168/87	71
02 Jul 翌年 / Visit 26, Week 48	Day 329	164/88	71
30 Jul 翌年 / Visit 26, Week 48	Day 357	168/89	73
26 Aug 翌年 / Visit 28, Week 52	Day 384	149/82	73

a The study day is calculated from the date of informed consent.
PA0010 Week 24 CSR Listing 1.2、Listing 9.1

Date/ Visit	Study Day[a]	Heart rate (bpm)	RR (ms)	PR (ms)	QRS (ms)	QT (ms)	QTcB (ms)	QTcF (ms)
08 Aug 20[redacted] / Visit 1, Screening	Day 0	59	1017	151	92	398	395	396
19 Dec 20[redacted] / Visit 10, Week 16	Day 133	64	941	165	95	375	386	382
26 Aug 翌年 / Visit 28, Week 52	Day 384	72	828	163	88	349	383	371

a The study day is calculated from the date of informed consent.
PA0010 Week 24 CSR Listing 1.2、Listing 9.4

翌 年　7 月 30 日　治験薬最終投与。
翌 年　8 月 26 日　最終来院。
被験者は試験を完了した。継続試験である PA0012 試験に移行した。
本報告時点で心筋虚血、大動脈弁逆流症及び大動脈弁狭窄の転帰は「軽快」であった。

【被験者番号：[redacted]（実施国：チェコ、人種：白人）、投与群：BKZ 160mg Q4W 群、有害事象名：変形性関節症】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：5[redacted] 歳	初回診断：1997 年
既往歴		合併症	
乾癬、上顆炎（両側テニス肘）、扁桃周囲膿瘍		肥満、季節性アレルギー（花粉アレルギー）、腎嚢胞、脊椎痛、僧帽弁閉鎖不全症、高血圧、変形性関節症（グレード I 及び II の仙腸関節症）、変形性関節症（グレード II の両側変形性股関節症及びグレード III の両側変形性膝関節症）、静脈瘤、喘息、消化不良	

有害事象名（基本語）	発現までの日数	発現時の投与	持続期間
変形性膝関節症代償不全（変形性関節症）	238 日	BKZ 160mg Q4W	3 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
軽度	変更なし	回復	関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
アフタ性潰瘍、口腔内潰瘍形成、胃腸炎、鼻咽頭炎、高血圧、齲歯、変形性関節症（重篤）		hydrochlorothiazide with telmisartan、chondroitin、diclofenac、meloxicam、beclometasone with formoterol、ivabradine、leflunomide、amlodipine、diosmin with hesperidin、telmisartan、bilastine	

処置及び経過	
20[redacted] 年 9 月 26 日	本試験に参加。過去 6 ヵ月以内の飲酒歴はなく、非喫煙者であった。
20[redacted] 年 10 月 11 日	BKZ 160mg Q4W 群に無作為化され、二重盲検投与期間の初回投与を受けた。
翌年　1 月 30 日	Week 16 に実薬投与盲検期間の初回投与（BKZ 160mg Q4W の継続投与）を受けた。
翌年　6 月 4 日	膝痛が発現し、被験者は入院した。被験者の状態は、重篤な変形性関節症（軽度の変形性膝関節症代償不全）と診断された。
翌年　6 月 5 日	関節鏡検査が行われた。入院に関する詳細は報告されなかった。治験責任医師によると、被験者の膝痛は関節鏡下修復術の必要を示すものであった。
翌年　6 月 6 日	変形性関節症は消失した。
翌年　9 月 10 日	治験薬最終投与。
翌年　10 月 8 日	最終来院。 被験者は試験を完了した。継続試験である PA0012 試験に移行した。

【被験者番号：[redacted]（実施国：ドイツ、人種：白人）、投与群：BKZ 160mg Q4W 群、有害事象名：四肢損傷、関節損傷】

被験者番号：[redacted]	性別：男性	年齢：3[redacted] 歳	初回診断：2006 年
既往歴		合併症	
乾癬、皮膚の生検組織採取、腱炎		坐骨神経痛、疼痛（慢性疼痛性障害）、腱痛	
有害事象名（基本語）	発現までの日数	発現時の投与	持続期間
右下肢の剥離損傷（四肢損傷） 不安定な左膝関節損傷の悪化（関節損傷）	四肢損傷：3 日 関節損傷：12 日	四肢損傷：BKZ 160mg Q4W 関節損傷：BKZ 160mg Q4W	四肢損傷：136 日 関節損傷：4 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
四肢損傷：高度 関節損傷：中等度	四肢損傷：投与中断 関節損傷：変更なし	四肢損傷：回復 関節損傷：回復（後遺症あり）	四肢損傷：関連なし 関節損傷：関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
インフルエンザ様疾患、歯感染（2 回）、皮膚真菌感染、関節損傷（非重篤、重篤）、交通事故、処置による疼痛、四肢損傷（重篤）、肝機能検査値上昇、高コレステロール血症、咳嗽、口内炎、関節痛		四肢損傷：amitriptyline、pregabalin、vitamin D、folic acid、methotrexate 関節損傷：amitriptyline、pregabalin、vitamin D、nadroparin、paracetamol	

処置及び経過	
20[redacted] 年 7 月 20 日	本試験に参加。過去 6 ヵ月以内の飲酒歴（3 単位/週）があり、電子タバコ喫煙者（過去の紙タバコ喫煙歴は 23 年間）であった。
20[redacted] 年 8 月 7 日	BKZ 160mg Q4W 群に無作為化され、二重盲検投与期間の初回投与を受けた。
20[redacted] 年 8 月 9 日	重篤な有害事象として四肢損傷（右下肢の剥離損傷）が発現した。 被験者は[redacted]事故に遭い、右下肢に高度の剥離損傷を負った。被験者は入院し、外科的処置を受けた。右足首の CT 画像で軽微な骨関連損傷が認められた。被験者には不安定な左膝関節損傷（中等度）も認められ、血栓症予防として ampicillin with sulbactam、fraxiparine 及び nadroparin が投与された。左膝の X 線画像で骨折は認められなかった。処置による疼痛が発現したため、metamizole、paracetamol 及び oxycodone が投与された。同日、治験薬の投与が一時的に中断された。
20[redacted] 年 8 月 10 日	左膝の MRI 画像で、前十字靭帯断裂、内側及び外側靭帯の損傷並びに外側大腿高平部の亀裂骨折を伴う複合損傷が認められた。治験責任医師は、右下肢の剥離損傷が治り次第、この複合損傷の外科的処置が必要であるとし、左脚は固定装置で固定された。

20[redacted] 年 8 月 18 日	関節損傷が悪化して重篤となり、被験者は入院した。被験者は関節鏡下で前十字靭帯修復手術、直視下で腓骨神経の外科的減圧術、膝窩筋腱の再固定、同側の薄筋腱による後端の増強及び腸脛靭帯の再固定を行った。疼痛の治療薬として metamizole 及び oxycodone が投与された。
20[redacted] 年 8 月 21 日	関節損傷は合併症もなく治り［転帰は「回復（後遺症あり）」で後遺症の詳細は不明］、被験者は退院した。
20[redacted] 年 8 月 24 日	同日から被験者は理学療法を受け、左膝に 20kg の負荷をかけることができた。
20[redacted] 年 9 月 1 日	抜糸がされた。損傷に対する更なる治療又は手術の予定はなかった。
20[redacted] 年 9 月 7 日	処置による疼痛は消失した。
20[redacted] 年 9 月 17 日	治験薬の投与を再開した。
20[redacted] 年 11 月 26 日	Week 16 に実薬投与盲検期間の初回投与（BKZ 160mg Q4W の継続投与）を受けた。
20[redacted] 年 12 月 22 日	四肢損傷は消失した。
翌年　7 月 7 日	治験薬最終投与。
翌年　8 月 5 日	最終来院。 被験者は試験を完了した。継続試験である PA0012 試験に移行した。

【被験者番号：[redacted]（実施国：ポーランド、人種：白人）、投与群：BKZ 160mg Q4W 群、有害事象名：統合失調症】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：5[redacted] 歳	初回診断：1999 年
既往歴		合併症	
乾癬、指炎、右股関節の人工関節置換術		統合失調症、骨粗鬆症、変形性関節症、高血圧	
有害事象名（基本語）	発現までの日数	発現時の投与	持続期間
統合失調症の悪化（統合失調症）	155 日	BKZ 160mg Q4W	31 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
高度	投与中断	回復	関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
乳房膿瘍、無症候性細菌尿、統合失調症（重篤）		ibandronic acid、colecalciferol、celecoxib、folic acid、perindopril、calcium with colecalciferol、pantoprazole、methotrexate、methylprednisolone	

処置及び経過

20[redacted] 年 8 月 28 日	本試験に参加。過去 6 ヵ月以内の飲酒歴はなく、非喫煙者であった。
20[redacted] 年 9 月 30 日	BKZ 160mg Q4W 群に無作為化され、二重盲検投与期間の初回投与を受けた。
翌年　1 月 20 日	Week 16 に実薬投与盲検期間の初回投与（BKZ 160mg Q4W の継続投与）を受けた。
翌年　3 月 2 日	重篤な有害事象として統合失調症が発現した。 治験責任医師によると、スクリーニング来院及び後続の来院時に、被験者がリウマチ専門医やその他の医師に統合失調症の既往歴について報告したことはなかった。 被験者は、父親の死に起因する高度の統合失調症の悪化のため入院した。治療薬として risperidone、haloperidol 及び diazepam が投与された。 統合失調症の悪化のため治験薬の投与を中断した（直近の BKZ 投与は 翌年　2 月 17 日）。
翌年　4 月 1 日	統合失調症は消失した。
翌年　6 月 8 日	治験薬の投与を再開した。
翌年　8 月 31 日	治験薬最終投与。
翌年　9 月 29 日	最終来院。 被験者は試験を完了した。継続試験である PA0012 試験に移行した。

【被験者番号：[redacted]（実施国：ポーランド、人種：白人）、投与群：BKZ 160mg Q4W 群、有害事象名：変形性関節症】

被験者番号：[redacted]	性別：男性	年齢：6[redacted] 歳	初回診断：2009 年 7 月
既往歴		合併症	
右鼠径ヘルニアの手術、虫垂切除、乾癬、甲状腺摘除、腱炎、脊椎の手術、臍ヘルニアの手術		狭心症、胃食道逆流性疾患、高コレステロール血症、高血圧、肥満、2 型糖尿病、変形性脊椎症、睡眠時無呼吸症候群、痔核、変形性関節症、高尿酸血症	

有害事象名（基本語）	発現までの日数	発現時の投与	持続期間
左肩の変性疾患の増強（変形性関節症）	157 日	BKZ 160mg Q4W	継続中
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
中等度	変更なし	未回復	関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
歯肉腫脹、変形性関節症（重篤）		amlodipine with indapamide and perindopril erbumine、rosuvastatin、pantoprazole、folic acid、naproxen、metformin、methotrexate、allopurinol、torasemide	

処置及び経過	
20[redacted] 年 7 月 24 日	本試験に参加。過去 6 ヵ月以内の飲酒歴（2 単位/週）があり、非喫煙者であった。
20[redacted] 年 8 月 21 日	BKZ 160mg Q4W 群に無作為化され、二重盲検投与期間の初回投与を受けた。
20[redacted] 年 12 月 11 日	Week 16 に実薬投与盲検期間の初回投与（BKZ 160mg Q4W の継続投与）を受けた。
翌年 1 月 24 日	重篤な有害事象として変形性関節症（左肩の変性疾患の増強）が発現した。 左肩の関節症のため、被験者は予定どおりに入院した。左肩の疼痛及び可動性の消失の症状が認められた。中等度の左肩の変性疾患の増強のため、左肩の人工関節置換術が行われた。
翌年 1 月 25 日	治療薬として paracetamol 及び tramadol が投与された。
翌年 6 月 19 日	左肩の断層写真画像検査が行われた（結果の報告なし）。
翌年 7 月 22 日	治験薬最終投与。
翌年 8 月 19 日	最終来院。
翌年 10 月 21 日	被験者は退院した。 被験者は試験を完了した。継続試験である PA0012 試験に移行した。 本報告時点で変形性関節症の転帰は「未回復」であった。

【被験者番号：[redacted]（実施国：ポーランド、人種：白人）、投与群：BKZ 160mg Q4W 群、有害事象名：心筋梗塞】

被験者番号：[redacted]	性別：男性	年齢：6[redacted] 歳	初回診断：1975 年
既往歴		合併症	
腱炎、交通事故、動脈硬化症、ニコチン依存、手首関節骨折		膵炎、痛風、大動脈瘤、肺挫傷、脊椎圧迫骨折、胸骨骨折、腹部ヘルニア、貧血、喘息、基底細胞癌、白内障、緑内障、聴力低下、高血圧、橈骨骨折、変形性脊椎症、ステロイド療法	
有害事象名（基本語）	発現までの日数	発現時の投与	持続期間
急性心臓発作（心筋梗塞）	160 日	BKZ 160mg Q4W	3 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
高度	変更なし	回復（後遺症あり）	関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
易刺激性、心筋梗塞（重篤）、骨腫脹、中足骨痛		fumarate、folic acid、acetylsalicylic acid、methotrexate、methylprednisolone、amlodipine、montelukast、diclofenac、rosuvastatin、benzoyl peroxide、terfenadine	

処置及び経過	
20[redacted] 年 8 月 26 日	本試験に参加。心血管系のリスク因子として、大動脈瘤、動脈硬化症、高血圧、過去 6 ヵ月以内の飲酒歴があり、喫煙者（喫煙歴 46 年間、1 箱/日）であった。
20[redacted] 年 9 月 2 日	胸部 X 線検査で異常が認められた（臨床的に重要ではない異常）。
20[redacted] 年 9 月 26 日	BKZ 160mg Q4W 群に無作為化され、二重盲検投与期間の初回投与を受けた。 被験者は数年にわたり rosuvastatin を服用していたにも関わらず、ベースラインにトリグリセリド値の上昇（1.88mmol/L、基準範囲：0～1.69mmol/L）が認められた。
翌年 1 月 15 日	Week 16 に実薬投与盲検期間の初回投与（BKZ 160mg Q4W の継続投与）を受けた。
翌年 3 月 3 日	重篤な有害事象として心筋梗塞が発現した。 胸痛が認められ、被験者は心臓科を受診した。心電図検査及び心エコー検査で急性心臓発作（心筋梗塞）と確定診断された。治療薬として bisoprolol、atorvastatin、ramipril、amlodipine 及び acetylsalicylic acid が投与された。rosuvastatin の用量が 10mg/日に変更され、今後の治療のため心臓外来クリニックを紹介された。ステント留置のため冠動脈造影検査が実施されたが、被験者の状態が良くなく、成功しなかった。

翌年 3月5日　被験者は退院した。治験責任医師によると、被験者が心筋梗塞を発現したのは初めてであり、治験薬又は併用薬と関連はないとされた。心筋梗塞の転帰は「回復（後遺症あり）」であった（後遺症の詳細は不明）。

一部のバイタルサイン及び心電図検査の結果を下表に示した。

Date/ Visit	Study Day[a]	Blood pressure (mmHg)	Pulse rate (bpm)
26 Aug 20[redacted] / Visit 1	Day 0	158/84	71
26 Sep 20[redacted] / Visit 2	Day 31	145/73 (pre-dose)	68 (pre-dose)
		134/74 (30 minutes post-dose)	73 (30 minutes post-dose)
		149/73 (1 hour post-dose)	73 (1 hour post-dose)
23 Oct 20[redacted] / Visit 4	Day 58	144/83	66
15 Jan 翌年 / Visit 10	Day 142	152/87 (pre-dose)	85 (pre-dose)
		150/86 (30 minutes post-dose)	84 (30 minutes post-dose)
		149/87 (1 hour post-dose)	82 (1 hour post-dose)
29 Jun 翌年 / Visit 22	Day 308	150/81	94
30 Jul 翌年 / Visit 24	Day 339	154/83	87
29 Sep 翌年 / Visit 28	Day 400	153/90	93

a The study day is calculated from the date of informed consent.
PA0010 Week 24 CSR Listing 1.2、Listing 1.5、Listing 9.1

Date/ Visit	Study Day[a]	Heart rate (bpm)	RR (ms)	PR (ms)	QRS (ms)	QT (ms)	QTcB (ms)	QTcF (ms)
26 Aug 20[redacted] / Visit 1	Day 0	61	983	140	126	403	406	405
15 Jan 翌年 / Visit 10	Day 142	76	793	144	120	403	453	436
29 Sep 翌年 / Visit 28	Day 400	86	697	140	125	380	455	429

a The study day is calculated from the date of informed consent.
PA0010 Week 24 CSR Listing 1.2、Listing 1.5、Listing 9.4

翌年 8月26日　治験薬最終投与。
翌年 9月29日　最終来院。
被験者は試験を完了した。継続試験である PA0012 試験に移行した。

【被験者番号：[redacted]（実施国：ポーランド、人種：白人）、投与群：BKZ 160mg Q4W 群、有害事象名：虚血性脳卒中】

被験者番号：[redacted]	性別：男性	年齢：4[redacted] 歳	初回診断：2019 年 1 月
既往歴		合併症	
乾癬、指炎		変形性関節症（手関節の変形性関節症）、先天性心房中隔欠損症、高脂血症	
有害事象名（基本語）	発現までの日数	発現時の投与	持続期間
虚血性脳卒中（虚血性脳卒中）	219 日	BKZ 160mg Q4W	8 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
中等度	投与中断	回復	関連あり
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
鼻咽頭炎、高脂血症、虚血性脳卒中（重篤）		cholecalciferol、folic acid、methotrexate	

処置及び経過

20[redacted] 年8月27日　本試験に参加。心血管系のリスク因子として、高脂血症、先天性心房中隔欠損症、過去 6 ヵ月以内の飲酒歴（2 単位/週、アルコール依存なし）があった。多飲、糖尿病、高血圧、その他の心疾患又は脳卒中エピソードの既往歴はなかった。非喫煙者であった。
20[redacted] 年9月26日　BKZ 160mg Q4W 群に無作為化され、二重盲検投与期間の初回投与を受けた。
翌年 1月15日　Week 16 に実薬投与盲検期間の初回投与（BKZ 160mg Q4W の継続投与）を受けた。
翌年 3月5日　経頭蓋の超音波検査の結果は正常であった。
翌年 5月1日　重篤な有害事象として虚血性脳卒中が発現した。
右半身の麻痺及び会話障害が認められ、虚血性脳卒中のため入院した。頭部の CT 検査の結果は、脳深部構造の低密度の変化（最も可能性が高いのは血管周囲腔の自然拡大及びスリット状の右側脳室の後角）以外は正常であった。頚動脈の CT 画像は正常であった。治療薬として recombinant plasminogen activator（alteplase）の投与を開始した。

翌年 5月2日　頭部のCT画像の結果は正常であり、被験者の状態は軽度の高脂血症（非重篤のリスク因子）と診断された。高脂血症は非重篤の有害事象として報告され、治験薬と関連なしと判断された。
翌年 5月4日　ホルター心電図の結果は正常であった。
翌年 5月5日　頚部及び頭部動脈の超音波検査、並びに心電図検査の結果は正常だった。
翌年 5月6日　ホルター心電図及び右股関節のX線画像の結果は正常だった。
翌年 5月7日　脳のMRI画像で脳卒中後の徴候とみられる異常が認められた。治験薬の投与が一時的に中断された（直近のBKZ投与は翌年 4月9日）。
翌年 5月8日　被験者は虚血性脳卒中から回復し、良好な状態で退院した。
翌年 5月9日　同日から高脂血症の治療薬としてatorvastatin、虚血性脳卒中の治療薬としてacetylsalicylic acidが投与された。
翌年 5月12日　被験者は治験薬の投与をスキップした。高脂血症の転帰は「軽快」であった。
翌年 6月2日　治験薬の投与を再開した。
翌年 8月27日　治験薬最終投与。
翌年 9月24日　被験者は継続試験であるPA0012試験に移行した。虚血性脳卒中の追跡調査中の心エコー検査で、先天性心房中隔欠損症と診断された所見が認められた。心臓欠陥による症状の悪化は認められなかった。
翌年 9月29日　最終来院。被験者は試験を完了した。
翌年 11月19日　治験薬の投与が一時的に中断された。
翌年 11月20日　中等度の心房中隔に対する閉鎖術のため入院した。治験責任医師によると、手術はPA0012試験組入れ後に予定されたものであった。
翌年 12月23日　治験薬の投与を再開した。
治験責任医師によると、虚血性脳卒中はベースラインに認められた高脂血症及び心房中隔欠損症の既往歴に起因する可能性が高いとした。

バイタルサイン及び心電図検査の結果を下表に示した。

Date/ Visit	Study Day[a]	Blood pressure (mmHg)	Pulse rate (bpm)
27 Aug 20[redacted] / Visit 1	Day 0	119/74	76
26 Sep 20[redacted] / Visit 2	Day 30	117/64 (pre-dose) 112/74 (30 minutes post-dose) 116/78 (1 hour post-dose)	76 (pre-dose) 71 (30 minutes post-dose) 74 (1 hour post-dose)
09 Oct 20[redacted] / Visit 3	Day 43	116/73	72
23 Oct 20[redacted] / Visit 4	Day 57	103/70	56
20 Nov 20[redacted] / Visit 6	Day 85	117/74	76
19 Dec 20[redacted] / Visit 8	Day 114	112/70	70
15 Jan 翌年 / Visit 10	Day 141	115/78 (pre-dose) 119/80 (30 minutes post-dose) 116/79 (1 hour post-dose)	58 (pre-dose) 59 (30 minutes post-dose) 60 (1 hour post-dose)
11 Feb 翌年 / Visit 12	Day 168	124/84	60
12 Mar 翌年 / Visit 14	Day 198	118/81	52
09 Apr 翌年 / Visit 16	Day 226	112/69	69
12 May 翌年 / Visit 18	Day 229	126/82	54
02 Jun 翌年 / Visit 20	Day 280	110/76	74
08 Jul 翌年 / Visit 22	Day 316	125/82	55
04 Aug 翌年 / Visit 24	Day 343	109/77	52
27 Aug 翌年 / Visit 26	Day 366	112/60	69
24 Sep 翌年 / Visit 28	Day 394	124/81	57

a The study day is calculated from the date of informed consent.
PA0010 Week 24 CSR Listing 1.2、Listing 9.1

Date/ Visit	Study Day[a]	Heart rate (bpm)	RR (ms)	PR (ms)	QRS (ms)	QT (ms)	QTcB (ms)	QTcF (ms)
27 Aug 20[redacted] / Visit 2	Day 0	55	1098	179	101	405	387	393
15 Jan 翌年 / Visit 10	Day 141	56	1077	173	105	407	392	397
24 Sep 翌年 / Visit 28	Day 394	50	1191	178	105	418	383	394

a The study day is calculated from the date of informed consent.
PA0010 Week 24 CSR Listing 1.2、Listing 9.4

【被験者番号：[redacted]（実施国：ポーランド、人種：白人）、投与群：BKZ 160mg Q4W 群、有害事象名：上気道感染】

被験者番号：[redacted]	性別：男性	年齢：5[redacted] 歳	初回診断：2018 年 1 月
既往歴		合併症	
乾癬、指炎、右膝の関節鏡検査、白内障、右眼白内障手術		高血圧、肥満、2 型糖尿病	
有害事象名（基本語）	発現までの日数	発現時の投与	持続期間
上気道感染（上気道感染）	150 日	BKZ 160mg Q4W	4 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
中等度	投与中断	回復	関連あり
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
白内障、血中ビリルビン増加（2 回）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（2 回）、上気道感染（重篤）、血中ブドウ糖増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血圧上昇		ramipril、torasemide、methylprednisolone、calcium carbonate with cholecalciferol、metformin、tramadol、folic acid、diclofenac、dexlansoprazole、timonacic	

処置及び経過

20[redacted] 年 9 月 24 日	本試験に参加。過去 6 ヵ月以内の飲酒歴（3 単位/週）があり、非喫煙者であった。
20[redacted] 年 10 月 29 日	BKZ 160mg Q4W 群に無作為化され、二重盲検投与期間の初回投与を受けた。
翌年　2 月 18 日	Week 16 に実薬投与盲検期間の初回投与（BKZ 160mg Q4W の継続投与）を受けた。
翌年　3 月 26 日	重篤な有害事象として上気道感染が発現した。 被験者は中等度の上気道感染のため入院した。被験者は 2 日間咳と熱っぽい症状がありCOVID-19 の疑いがあった。インフルエンザ検査の結果は陰性であった。臨床検査の結果は、白血球数が 9.54g/L（基準範囲：4～10g/L）、赤血球数が $5.28x10^{12}$/L（基準範囲：4.5～$6.1x10^{12}$/L）、ヘマトクリットが 47.4%（基準範囲：43%～54%）、ヘモグロビンが 16.2g/dL（基準範囲：14～18g/dL）、平均赤血球ヘモグロビン濃度が 34.2g/dL（基準範囲：31～36g/dL）、CRP が 0.66mg/dL（基準範囲：0～0.5mg/dL）、脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメントが 67pg/mL（基準範囲：0～100pg/mL）、プロカルシトニンが 0.070ng/mL（基準範囲：0～0.5ng/mL）、国際標準比が 11（基準範囲 9.4～12.5sec）、甲状腺刺激ホルモンが 0.216uIU/mL（基準範囲：0.27～4.2uIU/mL）、グルコースが 6.4mmol/L（基準範囲：4.1～6.1mmol/L）、クレアチニンが 77µmol/L（基準範囲：62～106µmol/L）、ナトリウムが 144mmol/L（基準範囲：133～145mmol/L）、カリウムが 4.63mmol/L（基準範囲：3.5～5.3mmol/L）、平均赤血球容積が 89.8fL（範囲：80～97fL）、尿 pH が 5.0gravity（基準範囲：5～8gravity）及び形態試料中リンゴ酸デヒドロゲナーゼが 30.8pg（基準範囲：27～34pg）であった。
翌年　3 月 27 日	コロナウイルス咽頭スワブ検査の結果は陰性であった。上気道感染の治療薬として levodropropizine、diclofenac 及び fenoterol with ipratropium が投与された。また、健康的な食事療法と共に dextromethorphan、bromhexine、ramipril、methylprednisolone、metformin、torasemide 及び oseltamivir を用いた対症療法を受けた。
翌年　3 月 29 日	全体的に被験者の状態の改善は顕著で、症状は消失し、被験者は良好な状態で退院した。医師は被験者に健康的な食生活を心がけること、翌年　4 月 8 日まで自主隔離すること、1 日 2 回検温すること、衛生的ルールを守ること、過去に使用していた慢性疾患の薬（fenoterol inhalation、levodropropizine 及び diclofenac 等）を服用することを推奨した。
翌年　9 月 29 日	治験薬最終投与。
翌年　11 月 2 日	最終来院。 被験者は試験を完了した。継続試験である PA0012 試験に移行した。

【被験者番号：[redacted]（実施国：米国、人種：アメリカ先住民／アラスカ先住民）、投与群：BKZ 160mg Q4W 群、有害事象名：胸痛、高血圧】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：6[redacted] 歳	初回診断：2019 年 3 月
既往歴		合併症	
尿失禁、子宮脱、膀胱スリング術、子宮摘出、右脛からの良性腫瘍細胞摘出術（1 つ）、胆石症、胆嚢切除、関節損傷（左足首の損傷）、四肢損傷（左脚の損傷）、左足首及び左足部の修復、椎間板突出（腰背部の椎間板ヘルニア）、椎間板ヘルニア修復、滑液包炎、頚部痛、頚部（C6 及び C7）の手術、乾癬、腱炎、抗核抗体増加、頭痛、筋肉痛、ビタミン D 欠乏、無力症、眼部熱性熱傷、ディスフェミア、記憶障害		肥満、背部痛（腰痛）、片頭痛、脂肪性肝炎、糖尿病、過敏性腸症候群、不安、うつ病、線維筋痛、高血圧、変形性関節症、回転性めまい（間欠性のめまい）、胃食道逆流性疾患、末梢性ニューロパチー、レイノー現象、脱毛症、横隔膜ヘルニア、嚥下障害、甲状腺機能低下症、肥満細胞性腸炎	
有害事象名（基本語）	発現までの日数	発現時の投与	持続期間
胸痛（胸痛） コントロールされていない高血圧（高血圧）	胸痛：130 日 高血圧：130 日	胸痛：BKZ 160mg Q4W 高血圧：BKZ 160mg Q4W	胸痛：2 日 高血圧：2 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
胸痛：中等度 高血圧：中等度	胸痛：変更なし 高血圧：変更なし	胸痛：回復 高血圧：回復	胸痛：関連なし 高血圧：関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
便秘、胸痛（重篤）、胃腸炎、上気道感染、尿路感染、節足動物咬傷、椎間板変性症（3 回）、紅斑性皮疹、高血圧（重篤）		cyclobenzaprine、meclozine、sumatriptan、omeprazole、citalopram、losartan、metformin、gabapentin、diazepam、trazodone、levothyroxine、folic acid、methotrexate	

処置及び経過

20[redacted] 年 10 月 3 日	本試験に参加。被験者には脳卒中、糖尿病、甲状腺障害、癌、コレステロール高値、アルコール乱用、高血圧の家族歴（父）があった。過去 6 ヵ月以内の飲酒歴及び違法薬物（benzodiazepines）の使用歴はなく、喫煙者（喫煙歴 15 年間、1 箱/日）であった。
20[redacted] 年 10 月 23 日	BKZ 160mg Q4W 群に無作為化され、二重盲検投与期間の初回投与を受けた。
翌年　2 月 12 日	Week 16 に実薬投与盲検期間の初回投与（BKZ 160mg Q4W の継続投与）を受けた。
翌年　2 月 26 日	被験者に頭痛が認められ、血圧は 160/110mmHg であった。
翌年　2 月 29 日	重篤な有害事象として胸痛及び高血圧が発現した。 被験者の状態は改善せず、血圧は 200/117mmHg であった。浮動性めまい、悪心、頭痛及びコントロールされていない高血圧が認められ、精密検査のため救急救命室に紹介された。血圧上昇時に被験者には胸痛が認められ、圧迫感又は重苦しさを訴えた。同日、観察及び心臓科受診のため被験者は入院した。身体検査で被験者に急迫症状はなく意識ははっきりしている状態で、通常の協調運動反応が認められた。心拍数及び心調律は正常で、末梢潅流に異常はなく、心雑音及び浮腫は認められなかった。12:21 の平均動脈圧は 126mmHg であった。13:30 及び 14:35 の平均動脈圧は 110mmHg であり、15:00 に 87mmHg となった。胸部 X 線検査で胸水又は気胸は認められず、心臓縦隔の輪郭は基準範囲内であった。臨床検査の結果（基準範囲の報告なし）は、トロポニン I が 0.012ng/mL 未満、血中グルコース高値（141mg/dL）、血小板数が 383/nL、ヘモグロビンが 13.3g/dL、酸素飽和度が 100%、ナトリウムが 143mmol/L、カリウムが 3.2mmol/L であった。心電図検査の結果は、虚血性変化のない正常洞調律が認められた。治療薬として acetylsalicylic acid、atorvastatin、heparin、nebivolol、hydrocodone、paracetamol、acetaminophen、docusate、levothyroxine、loperamide、morphine、nitroglycerin、ondansetron、pantoprazole、sodium chloride、aminophylline、atropine、metoprolol、regadenoson 及び potassium が投与された。
翌年　3 月 1 日	核医学心筋単一光子放射断層撮影画像／核医学心筋ストレス検査の結果、ストレス誘発性の心筋虚血の徴候は認められなかった（正常）。経胸壁心エコー検査の結果、駆出率が 55%～60%、正常な左心室収縮機能、スペクトルドプラ法による左室流入血流速波形は左室弛緩障害（正常範囲内）を示唆するものであった。同日、心臓科医の診察で心原性のない胸痛が認められた。被験者は退院した。治験責任医師によると、退院以降、被験者に胸痛は認められなかったが、高血圧の治療薬の調整が必要であるとした。

一部のバイタルサイン及び心電図検査の結果を下表に示した。

Date/ Visit	Study Day[a]	Blood pressure (mmHg)	Pulse rate (bpm)
03 Oct 20[redacted] / Visit 1, Screening	Day 0	120/84	93
23 Oct 20[redacted] / Visit 2, Baseline	Day 20	111/82 (pre dose), 94/70 (30 minutes post dose), 101/75 (1hour post dose)	82 (pre dose), 94 (30 minutes post dose), 103 (1hour post dose)
12 Feb 翌年 / Visit 10	Day 132	118/80 (pre dose), 102/74 (30 minutes post dose), 106/67 (1hour post dose)	98 (pre dose), 96 (30 minutes post dose), 97 (1hour post dose)
26 Feb 翌年 / Visit 11	Day 146	160/110	NAV
29 Feb 翌年 / Unscheduled Visit	Day 149	182/98 (at 12:21) 149/91 (at 13:30) 148/91 (at 14:35) 108/76 (at 15:00)	108 (at 12:21) 97 (at 13:30) 96 (at 14:35) 97 (at 15:00)
11 Mar 翌年 / Visit 12	Day 160	130/82	75
05 May 翌年 / Visit 16	Day 215	120/81	80
01 Jul 翌年 / Visit 20	Day 272	110/82	92
26 Aug 翌年 / Visit 24	Day 328	126/82	85
29 Sep 翌年 / Visit 26	Day 362	136/82	79
27 Oct 翌年 / Visit 28	Day 390	108/77	85

NAV：該当せず
a The study day is calculated from the date of informed consent.
PA0010 Week 24 CSR Listing 1.2、Listing 9.1

Date/ Visit	Study Day[a]	Heart rate (bpm)	RR (ms)	PR (ms)	QRS (ms)	QT (ms)	QTcB (ms)	QTcF (ms)
03 Oct 20[redacted] / Visit 2, Baseline	Day 0	89	673	133	84	367	447	418
12 Feb 翌年 / Visit 10	Day 132	87	691	154	88	381	458	431
27 Oct 翌年 / Visit 28	Day 390	77	783	147	87	377	427	409

a The study day is calculated from the date of informed consent.
PA0010 Week 24 CSR Listing 1.2、Listing 9.1

翌年　9月29日　治験薬最終投与。
翌年　10月27日　最終来院。
被験者は試験を完了した。継続試験である PA0012 試験に移行した。

【被験者番号：[redacted]（実施国：米国、人種：白人）、投与群：BKZ 160mg Q4W 群、有害事象名：胸水（2回）、気胸、股関節部骨折、恥骨骨折、肋骨骨折】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：5[redacted]歳	初回診断：2017年4月
既往歴		合併症	
虫垂切除、指炎、乾癬、子宮摘出		ゴム過敏症、肥満、甲状腺機能低下症、高脂血症、うつ病、腎結石症、高血圧	
有害事象名（基本語）	発現までの日数	発現時の投与	持続期間
左胸水（胸水） 左気胸（気胸） 右側仙骨股関節部骨折（股関節部骨折） 両側恥骨骨折（恥骨骨折） 複数の左肋骨骨折（肋骨骨折） 左胸水（胸水）	胸水（1回目）：137日 気胸：137日 股関節部骨折：137日 恥骨骨折：137日 肋骨骨折：137日 胸水（2回目）：165日	胸水（1回目）：BKZ 160mg Q4W 気胸：BKZ 160mg Q4W 股関節部骨折：BKZ 160mg Q4W 恥骨骨折：BKZ 160mg Q4W 肋骨骨折：BKZ 160mg Q4W 胸水（2回目）：BKZ 160mg Q4W	胸水（1回目）：28日 気胸：29日 股関節部骨折：61日 恥骨骨折：61日 肋骨骨折：61日 胸水（2回目）：7日

重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
胸水（1 回目）：軽度 気胸：軽度 股関節部骨折：中等度 恥骨骨折：中等度 肋骨骨折：中等度 胸水（2 回目）：高度	胸水（1 回目）：投与中断 気胸：投与中断 股関節部骨折：投与中断 恥骨骨折：投与中断 肋骨骨折：投与中断 胸水（2 回目）：投与中断	胸水（1 回目）：回復 気胸：回復 股関節部骨折：回復 恥骨骨折：回復 肋骨骨折：回復 胸水（2 回目）：回復	胸水（1 回目）：関連なし 気胸：関連なし 股関節部骨折：関連なし 恥骨骨折：関連なし 肋骨骨折：関連なし 胸水（2 回目）：関連なし

被験者に発現したすべての有害事象	併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）
血尿、胸膜線維症、上気道感染、副腎血腫、尿路感染、股関節部骨折（重篤）、恥骨骨折（重篤）、肋骨骨折（重篤）、胸水（重篤、2 回）、気胸	simvastatin、vitamins、levothyroxine、*Curcuma longa* rhizome、fluoxetine、losartan

処置及び経過

20[redacted] 年 11 月 13 日	本試験に参加。過去 6 ヵ月以内の飲酒歴はなく、元喫煙者（喫煙歴 20 年間、電子タバコ使用）であった。
20[redacted] 年 12 月 3 日	BKZ 160mg Q4W 群に無作為化され、二重盲検投与期間の初回投与を受けた。
翌年　3 月 24 日	Week 16 に実薬投与盲検期間の初回投与（BKZ 160mg Q4W の継続投与）を受けた。
翌年　4 月 17 日	重篤な有害事象として股関節部骨折、恥骨骨折、肋骨骨折、軽度の胸水及び気胸、非重篤な有害事象として副腎血腫が発現した。 被験者は自動車事故に巻き込まれ、かなりの衝撃を負った。同日、被験者は入院し、胸部 X 線検査でわずかな左胸水、複数の左肋骨骨折及び小さな左気胸が認められた。また、被験者は中等度の右側仙骨股関節部骨折及び中等度の両側恥骨骨折を負った。手術の必要はなく、疼痛コントロールのため末梢神経ブロックが投与された。被験者は経過観察中であり、特定の治療は受けなかった。
翌年　4 月 21 日	被験者は退院した。被験者の状態は自宅療養で軽快し、短期間で仕事復帰した。複数の左肋骨骨折の治療薬として hydromorphone、lidocaine、oxycodone 及び methocarbomol、右側仙骨股関節部骨折の治療薬として roxicodone 及び lidoderm patch、便秘の予防として sennosides、血栓症の予防として levofloxacin、悪心の予防として ondansetron が投与された。治験薬の投与は一時的に中断された。
翌年　5 月 14 日	胸水（1 回目）は消失した。
翌年　5 月 15 日	重篤な胸水の重症度が軽度から高度となった。 被験者は息切れの症状が強まり、胸部 X 線検査の結果、多量の左胸水（重症度：高度）が認められた。同日、被験者は入院し、左胸腔穿刺が行われ 1500cc のえび茶色の液体が排液された。 気胸は消失した。
翌年　5 月 16 日	3 日間の組織プラスミノーゲン活性化因子の投与に加え、左胸腔チューブが挿入された。 左胸水の治療薬として dornase alfa、enoxaprin、methocarbamol、oxycodone、alteplase、ropivacaine 及び paracetamol が投与された。
翌年　5 月 21 日	胸水（2 回目）は消失した。 胸腔チューブの抜管後、被験者は退院した。治験薬の投与が再び一時的に中断された。
翌年　6 月 16 日	副腎血腫は消失した。治験薬と関連なしと判断された。 治験薬の投与を再開した。 股関節部骨折、恥骨骨折及び肋骨骨折は消失した。
翌年　11 月 3 日	治験薬最終投与。
翌年　12 月 1 日	最終来院。 被験者は試験を完了した。継続試験である PA0012 試験に移行した。

【被験者番号：[redacted]（実施国：米国、人種：白人）、投与群：BKZ 160mg Q4W 群、有害事象名：うっ血性心不全】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：6[redacted] 歳	初回診断：2019 年 7 月

既往歴	合併症
扁桃摘出、帝王切開、子宮摘出、胃バイパス、胆石症、胆嚢切除、副甲状腺機能亢進症、副甲状腺摘出、腱炎、指炎	不安、うつ病、甲状腺機能低下症、肥満、高血圧、胃食道逆流性疾患

有害事象名（基本語）	発現までの日数	発現時の投与	持続期間
うっ血性心不全（うっ血性心不全）	93 日	BKZ 160mg Q4W	6 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
中等度	変更なし	回復	関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
うっ血性心不全（重篤）		lamotrigine、sertraline、levothyroxine、alprazolam、losartan、hydrochlorothiazide、metoprolol、folic acid、diflunisal、methotrexate、prednisone、omeprazole	

処置及び経過

20[redacted] 年 12 月 9 日　本試験に参加。心血管系のリスク因子として、高血圧、肥満、BMI が 35.8kg/m^2 があった。過去 6 ヵ月以内の飲酒歴はなく、非喫煙者であった。

翌年　1 月 6 日　BKZ 160mg Q4W 群に無作為化され、二重盲検投与期間の初回投与を受けた。

翌年　4 月 8 日　重篤な有害事象としてうっ血性心不全が発現した。
うっ血性心不全のため被験者は入院し、治療薬として furosemide が投与された。

バイタルサイン及び心電図検査の結果を下表に示した。

Date/ Visit	Study Day[a]	Blood pressure (mmHg)	Pulse rate (bpm)
09 Dec 20[redacted] / Visit 1, Screening	Day 0	136/82	62
06 Jan 翌年 / Visit 2, Baseline	Day 28	135/83 (Pre-dose) 135/85 (30 minutes post-dose) 136/85 (1 hour post-dose)	63 (Pre-dose) 62 (30 minutes post-dose) 62 (1 hour post-dose)
19 Jan 翌年 / Visit 3, Week 2	Day 41	129/78	66
03 Feb 翌年 / Visit 4, Week 4	Day 56	134/83	62
04 Mar 翌年 Visit 6, Week 8	Day 85	114/66	64
31 Mar 翌年 Visit 8, Week 12	Day 112	123/75	68
28 Apr 翌年 / Visit 10, Week 16	Day 140	134/84 (Pre-dose) 134/82 (30 minutes post-dose) 134/84 (1 hour post-dose)	62 (Pre-dose) 62 (30 minutes post-dose) 62 (1 hour post-dose)
26 May 翌年 / Visit 12, Week 20	Day 168	134/84	63
25 Jun 翌年 / Visit 14, Week 24	Day 198	125/73	63
21 Jul 翌年 / Visit 16, Week 28	Day 224	111/67	63
19 Aug 翌年 / Visit 18, Week 32	Day 253	121/69	62
15 Sep 翌年 / Visit 20, Week 36	Day 280	122/72	62
15 Oct 翌年 / Visit 22, Week 40	Day 310	123/76	67
11 Nov 翌年 / Visit 24, Week 44	Day 337	131/77	63
09 Dec 翌年 / Visit 26, Week 48	Day 365	134/73	63
13 Jan 翌々年 / Visit 28. Week 52	Day 400	119/71	63

a The study day is calculated from the date of informed consent.
PA0010 Week 24 CSR Listing 1.2、Listing 9.1

Date/ Visit	Study Day[a]	Heart rate (bpm)	RR (ms)	PR (ms)	QRS (ms)	QT (ms)	QTcB (ms)	QTcF (ms)
06 Jan 翌年 / Visit 2, Baseline	Day 28	59	1015	149	83	452	449	450
28 Apr 翌年 / Visit 10, Week 16	Day 140	53	1132	145	91	449	422	431
13 Jan 翌々年 / Visit 28, Week 52	Day 400	59	1013	157	83	429	426	427

a The study day is calculated from the date of informed consent.
PA0010 Week 24 CSR Listing 1.2、Listing1.5、Listing 9.4

翌年　4 月 13 日　うっ血性心不全は消失した。

翌年　4 月 28 日　Week 16 に実薬投与盲検期間の初回投与（BKZ 160mg Q4W の継続投与）を受けた。

翌年　12月9日	治験薬最終投与。
翌々年 1月13日	最終来院。 被験者は試験を完了した。継続試験である PA0012 試験に移行した。

【被験者番号：[redacted]（実施国：米国、人種：白人）、投与群：BKZ 160mg Q4W 群、有害事象名：蜂巣炎】

被験者番号：[redacted]	性別：男性	年齢：6[redacted]歳	初回診断：2018年9月
既往歴		合併症	
虫垂炎、虫垂切除、椎間板突出（S1及びL4～L5領域の椎間板ヘルニア）、顕微鏡下椎間板切除（S1及びL4～L5領域）、乾癬		肥満、高血圧、良性前立腺肥大症、変形性脊椎症（胸椎の軽度のびまん性変性変化）、高尿酸血症、高コレステロール血症、両側性難聴、睡眠時無呼吸症候群、2型糖尿病、関節炎（両手の遠位部の関節炎による微小変化）、骨減少症、仙腸骨炎（両側）、脊椎すべり症（L5及びS1領域のグレード1の脊椎すべり症）	
有害事象名（基本語）	発現までの日数	発現時の投与	持続期間
右脚の蜂巣炎（蜂巣炎）	132日	BKZ 160mg Q4W	10日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
中等度	投与中止	回復	関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
鼻咽頭炎、乾癬、下痢、蜂巣炎（重篤）、血中乳酸増加、フィブリンDダイマー増加、低カリウム血症、脱水、急性腎障害、肺気腫		acetylsalicylic acid、hydrochlorothiazide with lisinopril、tamsulosin、lisinopril、celecoxib、rosuvastatin、metformin、hydroxyzine、hydrocortisone、ketoconazole	

処置及び経過

20[redacted]年9月25日	本試験に参加。過去6ヵ月以内の飲酒歴はなく、元喫煙者（喫煙歴40年間）であった。
20[redacted]年10月9日	BKZ 160mg Q4W 群に無作為化され、二重盲検投与期間の初回投与を受けた。
20[redacted]年10月23日	非重篤な有害事象として乾癬の悪化が発現した。 治療薬として hydroxyzine、ketoconazole 及び hydrocortisone が投与された。治験薬と関連なしと判断された。
翌年　1月29日	Week 16 に実薬投与盲検期間の初回投与（BKZ 160mg Q4W の継続投与）を受けた。 治験薬最終投与。
翌年　2月17日	重篤な有害事象として蜂巣炎（右脚の蜂巣炎）、非重篤な有害事象として下痢、脱水、肺気腫、フィブリンDダイマー増加及び低カリウム血症が発現した。 被験者は入院した。血沈検査の結果は45mm/hr（基準範囲：0～20mm/hr）であった。下肢静脈のデュプレックス超音波検査の結果、右下肢の深部静脈血栓症は陰性であった。 下痢及び肺気腫の重症度は中等度と判断された。 脱水、フィブリンDダイマー増加及び低カリウム血症の重症度は軽度と判断された。いずれも治験薬と関連なしと判断された。下痢の治療薬として loperamide、肺気腫の治療薬として ipratropium with salbutamol、脱水の治療薬として sodium chloride and calcium chloride with potassium chloride 及び sodium lactate、低カリウム血症の治療薬として potassium chloride が投与された。
翌年　2月18日	非重篤な有害事象として血中乳酸増加が発現した。微生物学又は血液培養検査の結果、5日間変化は認められなかった。被験者の白血球数は正常であった。
翌年　2月19日	血中乳酸増加は消失した。 右脚の蜂巣炎の治療薬として piperacillin with tazobactam、hydromorphone、vancomycin、ketorolac 及び cefazolin が投与された。治験責任医師によると、直近に被験者の脚に外傷は認められなかった。蜂巣炎のため治験薬の投与は中止された。
翌年　2月20日	下痢は消失した。
翌年　2月23日	脱水は消失した。
翌年　2月26日	蜂巣炎は消失し、被験者は退院した。 治験責任医師によると、乾癬の悪化は蜂巣炎の原因ではなかった。
翌年　2月27日	最終来院。 被験者は蜂巣炎のため試験を中止した。 本報告時点で乾癬の悪化、肺気腫、フィブリンDダイマー増加及び低カリウム血症の転帰は「未回復」であった。

【被験者番号：[redacted]（実施国：米国、人種：白人）、投与群：BKZ 160mg Q4W 群、有害事象名：便秘】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：5[redacted] 歳	初回診断：2017 年 11 月
既往歴		合併症	
虫垂炎、虫垂切除、ウイルス性髄膜炎、子宮部分摘出術（子宮）、膀胱損傷、膀胱修復、胆嚢炎、胆嚢切除、子宮摘出（子宮頚部、卵巣）、扁平上皮癌、癌手術、腹部癒着、腸閉塞、乾癬、腱炎		頭痛、不安、うつ病、胃食道逆流性疾患、不眠症、関節痛、無力症、疲労、頚部痛、疼痛、子宮平滑筋腫、卵巣障害、外陰腟乾燥、白内障、便秘、夜間頻尿、高血圧、上腹部痛、眼乾燥、口内乾燥、嚥下障害、眼痛、眼そう痒症、鼻乾燥、変形性関節症、骨粗鬆症	
有害事象名（基本語）	発現までの日数	発現時の投与	持続期間
便秘の悪化（便秘）	18 日	BKZ 160mg Q4W	4 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
中等度	変更なし	回復	関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
白血球減少症、糞塊、便秘（重篤）、悪心、膵管拡張、口腔カンジダ症、トランスアミナーゼ上昇、高リパーゼ血症、線維筋痛、水腎症、酒さ		trazodone、bupropion、ibuprofen、buprenorphine with naloxone、vilazodone、doxycycline	

処置及び経過

20[redacted] 年 12 月 10 日	本試験に参加。過去 6 ヵ月以内の飲酒歴（2 単位/週）及び違法薬物（opiate）の使用歴があり、非喫煙者であった。
翌 年　1 月 7 日	BKZ 160mg Q4W 群に無作為化され、二重盲検投与期間の初回投与を受けた。
翌 年　1 月 24 日	重篤な有害事象として便秘の悪化が発現した。被験者には 2016 年から継続する便秘の既往歴があった。 高度の腹痛、糞塊、悪心が認められ、被験者は救急救命室に入院した。被験者の状態は便秘の悪化と診断された。CT 検査画像で S 状結腸及び直腸の便のつまりを伴う腹部膨満が認められた。治療薬として *Plantago ovata*、isphaghula、magnesium citrate、Ringer's lactate、*Senna alexandrina* 及び lubiprostone が投与された。便秘治療後、腹痛は治まった。また、悪心の治療薬として pantoprazole、ondansetron 及び metoclopramide、不安の治療薬として lorazepam が投与された。治験責任医師によると、併用薬の直近の増量はなかった。
翌 年　1 月 27 日	便秘、悪心及び糞塊は消失し、被験者は退院した。 治験責任医師は便秘の悪化は治験薬と関連なしと判断し、buprenorphine と関連があると判断した（便秘のリスク因子）。
翌 年　3 月 3 日	治験薬最終投与。
翌 年　7 月 21 日	最終来院（安全性追跡調査）。 被験者はその他の理由（PHQ-9 スコアの上昇）のため試験を中止した。

PHQ-9 スコアの結果を下表に示した。

Date/ Visit	Study Day[a]	PHQ-9 Total Score	
		Observed Result	Change from Baseline
10 Dec 20[redacted] / Visit 1, Screening	Day 0	0	N/A
07 Jan 翌年 / Visit 2, Baseline	Day 28	8	N/A
04 Feb 翌年 / Visit 4	Day 56	16	8
03 Mar 翌年 / Visit 6	Day 84	2	−6
01 Apr 翌年 / Visit 8	Day 113	0	−8
21 Jul 翌年 / Safety Follow-Up	Day 224	1	−7

N/A：該当せず
a The study day is calculated from the date of informed consent.
PA0010 Week 24 CSR Listing 1.2、Listing 1.5、Listing 9.8.2

【被験者番号：[redacted]（実施国：米国、人種：白人）、投与群：BKZ 160mg Q4W 群、有害事象名：心房細動】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：7[redacted]歳	初回診断：2016 年 10 月
既往歴		合併症	
胆嚢切除、両側乳房インプラント、女性不妊手術、虫垂切除、子宮摘出、減圧後の右手手術、腰椎椎間板手術、右膝半月板断裂の修復、乾癬、指炎、腱炎		高血圧、緊張性膀胱、高脂血症、甲状腺機能低下症、心房細動、胃潰瘍、胃食道逆流性疾患、線維筋痛、変形性関節症（左足首及び左足部の変形性関節症）、神経痛（両脚の神経痛）、手根管症候群、不安、変形性関節症（両手指の変形性関節症）、背部痛（乾癬性関節炎による背部痛）	
有害事象名（基本語）	発現までの日数	発現時の投与	持続期間
心房細動（心房細動）	175 日	BKZ 160mg Q4W	1 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
中等度	変更なし	回復	関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
心房細動（重篤）、気管支炎、呼吸困難		diltiazem、oxybutynin、flecainide、hyoscyamine、levothyroxine、gabapentin、clonazepam、atorvastatin、folic acid、methotrexate、Preser Vision Aredsz (ascorbic acid,betacarotene,cupric oxide,tocopheryl acetate and zinc oxide)、apixaban	

処置及び経過	
20[redacted] 年 6 月 16 日	本試験に参加。心血管系のリスク因子として、BMI が 30.3kg/m^2、高血圧、高脂血症及び心房細動があった。過去 6 ヵ月以内の飲酒歴はなく、非喫煙者であった。
20[redacted] 年 7 月 14 日	BKZ 160mg Q4W 群に無作為化され、二重盲検投与期間の初回投与を受けた。
20[redacted] 年 11 月 5 日	Week 16 に実薬投与盲検期間の初回投与（BKZ 160mg Q4W の継続投与）を受けた。
翌年　1 月 4 日	重篤な有害事象として心房細動が発現した。 中等度の心房細動のため被験者は入院し、ペースメーカー留置術が行われた。ペースメーカー留置術の前に clopidogrel 及び aspirin が投与された。治験責任医師によると、この入院は事前に計画された入院ではなかった。 同日、心房細動は消失した。

バイタルサイン及び心電図検査の結果を下表に示した。

Date/ Visit	Study Day[a]	Blood pressure (mmHg)	Pulse rate (bpm)
16 Jun 20[redacted] / Visit 1, Screening	Day 0	140/79	56
14 Jul 20[redacted] / Visit 2, Baseline	Day 28	Pre-dose:134/75 30-minutes post dose: 131/72 1-hour post dose: 134/74	Pre-dose: 62 30-minutes post dose: 61 1-hour post dose: 60
28 Jul 20[redacted] / Visit 3, Week 2	Day 42	130/71	60
11 Aug 20[redacted] / Visit 4, Week 4	Day 56	128/76	51
08 Sep 20[redacted] / Visit 6, Week 8	Day 84	130/68	59
07 Oct 20[redacted] / Visit 8, Week 12	Day 113	134/73	51
05 Nov 20[redacted] / Visit 10, Week 16	Day 142	Pre-dose:132/74 30-minutes post dose: 134/76 1-hour post dose: 131/72	Pre-dose: 52 30-minutes post dose: 54 1-hour post dose: 51
07 Dec 20[redacted] / Visit 12, Week 20	Day 174	131/80	62
12 Jan 翌年 / Visit 14, Week 24	Day 210	128/78	64
02 Feb 翌年 / Visit 16, Week 28	Day 231	122/78	69
03 Mar 翌年 / Visit 18, Week 32	Day 260	110/67	68
31 Mar 翌年 / Visit 20, Week 36	Day 288	120/80	68
09 Jun 翌年 / Visit 24, Week 44	Day 358	120/71	68
21 Jul 翌年 / Visit 26, Week 48	Day 400	119/70	67
18 Aug 翌年 / Visit 28, Week 52	Day 428	118/70	66

a The study day is calculated from the date of informed consent.
PA0010 Week 24 CSR Listing 9.1、Listing 1.2

Date/ Visit	Study Day[a]	Heart rate (bpm)	RR (ms)	PR (ms)	QRS (ms)	QT (ms)	QTcB (ms)	QTcF (ms)
16 Jun 20[redacted] / Baseline	Day 0	65	919	173	105	423	441	435
05 Nov 20[redacted] / Visit 10, Week 16	Day 142	53	1138	213	94	392	368	376
18 Aug 翌年 / Visit 28, Week 52	Day 428	70	857	397	96	392	424	413

a The study day is calculated from the date of informed consent.
PA0010 Week 24 CSR Listing 9.4、Listing 1.2

翌年　7月21日　治験薬最終投与。
翌年　8月18日　最終来院。
被験者は試験を完了した。継続試験である PA0012 試験に移行した。

（2） PBO/BKZ 160mg Q4W 群

【被験者番号：[redacted]（実施国：ロシア、人種：白人）、投与群：PBO/BKZ 160mg Q4W 群、有害事象名：直腸炎】

被験者番号：[redacted]	性別：男性	年齢：3[redacted] 歳	初回診断：2017 年 7 月
既往歴		合併症	
乾癬		—	
有害事象名（基本語）	発現までの日数[a]	発現時の投与	持続期間
急性皮下直腸傍結合組織炎（直腸炎）	258 日	BKZ 160mg Q4W	11 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
中等度	該当せず	回復	関連なし

被験者に発現したすべての有害事象	併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、直腸炎（重篤）、血中ブドウ糖増加	nimesulide

a BKZ 初回投与からの日数	
処置及び経過	
20[redacted]年 1 月 14 日	本試験に参加。過去 6 ヵ月以内の飲酒歴はなく、非喫煙者であった。
20[redacted]年 2 月 3 日	PBO 群に無作為化され、二重盲検投与期間の初回投与を受けた。
20[redacted]年 5 月 25 日	Week 16 に BKZ 160mg Q4W 群に再割付けされ実薬投与盲検期間の初回投与を受けた。
翌年　1 月 4 日	治験薬最終投与。
翌年　2 月 6 日	重篤な有害事象として直腸炎が発現した。 腰背部の疼痛、腫脹及び皮膚の紅斑が認められた。同日、背部の中等度のせつのため被験者は入院した。被験者の症状は、急性皮下直腸傍結合組織炎と診断された。膿瘍に対する切開及びドレナージが行われた。抗生物質は処方されず、培養検査は行われなかった。
翌年　2 月 16 日	直腸炎は消失した。
翌年　2 月 25 日	最終来院。 被験者は試験を完了した。継続試験である PA0012 試験に移行した。

【被験者番号：[redacted]（実施国：日本、人種：アジア人）、投与群：PBO/BKZ 160mg Q4W 群、有害事象名：IgA 腎症】

被験者番号：[redacted]	性別：男性	年齢：4[redacted]歳	初回診断：2019 年 7 月
既往歴		合併症	
椎間板突出、坐骨神経痛、腱炎、指炎		血尿、蛋白尿	
有害事象名（基本語）	発現までの日数	発現時の投与	持続期間
IgA 腎症（IgA 腎症）	33 日	PBO	継続中
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
軽度	変更なし	未回復	関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
IgA 腎症（重篤）		loxoprofen、rebamipide、mucopolysaccharide polysulfuric acid ester	

処置及び経過	
20[redacted]年 1 月 16 日	本試験に参加。過去 6 ヵ月以内の飲酒歴（1 単位/週）があり、喫煙者（喫煙歴 20 年間、1 箱/日）であった。
20[redacted]年 2 月 6 日	PBO 群に無作為化され、二重盲検投与期間の初回投与を受けた。
20[redacted]年 3 月 9 日	重篤な有害事象として IgA 腎症が発現した。 被験者の状態は軽度の IgA 腎症の疑いがあり、入院した。

20[redacted] 年 3 月 10 日　腎生検が行われた。治療薬として carbazochrome、fosfomycin、tranexamic acid、lidocaine、hydroxyzine 及び paracetamol が投与された。IgA 腎症に対する特定の治療は受けなかった。

臨床検査の結果を下表に示した。

Date/ Visit	Study Day[a]	Calcium (2.1-2.55 mmol/L)	Chloride (98-107 mmol/L)	Creatinine (64-104 µmol/L)	C-reactive protein high sensitivity (0-5mg/L)	Urea nitrogen (3.2-7.4 mmol/L)	Urine erythrocytes[b] (/HPF)	Urine protein[b] (mg/dL)
16 Jan 20[redacted] / Visit 1, Screening	Day 0	2.22	104	101	24.69	6	8-15	30
06 Feb 20[redacted] / Visit 2, Baseline	Day 21	2.3	106	95.8	19.7	5.2	8-15	Trace
20 Feb 20[redacted] / Visit 3	Day 35	2.24	104	102.5	15.88	4.7	NAV	NAV
05 Mar 20[redacted] / Visit 4	Day 49	2.33	102	99.3	11.91	5.6	NAV	NAV
03 Apr 20[redacted] / Visit 6	Day 78	2.34	102	114	15.78	5.8	NAV	NAV
01 May 20[redacted] / Visit 8	Day 106	2.36	101	93.2	26.07	6.6	NAV	NAV
28 May 20[redacted] / Visit 10	Day 133	2.28	101	98.9	12.41	4.2	16-25	30
25 Jun 20[redacted] / Visit 12	Day 161	2.35	103	94.3	0.53	5.6	NAV	NAV
20 Jul 20[redacted] / Visit 14	Day 186	2.33	104	88.6	0.41	4.4	NAV	Neg
20 Aug 20[redacted] / Visit 16	Day 217	2.33	102	95	0.89	5.8	NAV	NAV
17 Sep 20[redacted] / Visit 18	Day 245	2.34	102	95.2	0.67	5.4	1-3	Neg
12 Oct 20[redacted] / Visit 20	Day 270	2.34	103	91.2	0.96	4.4	NAV	NAV
12 Nov 20[redacted] / Visit 22	Day 301	2.31	101	106.1	NAV	6.1	1-3	Neg
09 Dec 20[redacted] / Visit 24	Day 328	2.39	101	99.1	0.8	6.9	NAV	NAV
07 Jan 翌年 / Visit 26	Day 357	2.39	104	98.4	NAV	4.9	1-3	Neg
05 Feb 翌年 / Visit 28	Day 386	2.19	103	88.3	0.76	5	1-3	Neg

NAV：該当せず、Neg：陰性
a The study day is calculated from the date of informed consent.
b Normal ranges not reported.
PA0010 Week 24 CSR Listing 1.2、Listing 8.1.2、Listing 8.3

20[redacted] 年 5 月 28 日　Week 16 に BKZ 160mg Q4W 群に再割付けされ実薬投与盲検期間の初回投与を受けた。
翌年　1 月 7 日　治験薬最終投与。
翌年　2 月 5 日　最終来院。
被験者は試験を完了した。継続試験である PA0012 試験に移行した。
本報告時点で IgA 腎症の転帰は「未回復」であった。

【被験者番号：[redacted]（実施国：オーストラリア、人種：白人）、投与群：PBO/BKZ 160mg Q4W 群、有害事象名：慢性リンパ性白血病第 0 期】

被験者番号：[redacted]	性別：男性	年齢：6[redacted] 歳	初回診断：2017 年 6 月
既往歴		合併症	
乾癬、隆起性皮膚線維肉腫、皮膚線維肉腫の外科的切除、迷路炎、頭位性回転性めまい、腱炎、網膜剥離、右網膜剥離の外科的修復、上背部の日光黒子切除、症候性関節炎、親知らずの抜歯、虫垂切除		レイノー現象、難聴、頭痛、高血圧、動悸、心室性期外収縮、高コレステロール血症、両股関節の軟骨石灰化症、変形性関節症（両膝の変形性関節症）、滑液包炎、正色素性正球性貧血、筋骨格痛、心雑音	
有害事象名（基本語）	発現までの日数[a]	発現時の投与	持続期間
第 0 期の慢性リンパ性白血病（慢性リンパ性白血病第 0 期）	239 日	BKZ 160mg Q4W	継続中
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
高度	投与中止	未回復	関連あり
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
筋断裂（2 回）、胸痛、中咽頭カンジダ症、皮下組織膿瘍、上気道感染、裂傷、呼吸音異常、慢性リンパ性白血病第 0 期（重篤）、頻尿		atorvastatin、amlodipine with perindopril arginine、fish oil、glucosamine、magnesium、celecoxib、paracetamol、fluconazole、nystatin、acetylsalicylic acid	

a BKZ 初回投与からの日数

処置及び経過

20[redacted] 年 2 月 10 日	本試験に参加。過去 6 ヵ月以内の飲酒歴（1983 年以来、7 単位/週）があり、非喫煙者であった。被験者には悪性腫瘍の家族歴（叔父及び叔母）、虚血性心疾患の家族歴（母親及び母方の家系）及び炎症性関節炎の家族歴（母親及び父親）があった。
20[redacted] 年 2 月 24 日	PBO 群に無作為化され、二重盲検投与期間の初回投与を受けた。
20[redacted] 年 6 月 15 日	Week 16 に BKZ 160mg Q4W 群に再割付けされ実薬投与盲検期間の初回投与を受けた。
年月日不明	20[redacted] 年クリスマス頃、口腔内痛が認められた。様々なスワブ検査及び臨床検査の結果、特定の真菌感染又はウイルス感染の血清学的エビデンスは何も認められなかった。
翌年　1 月 28 日	治験薬最終投与。
翌年　2 月 8 日	重篤な有害事象として慢性リンパ性白血病第 0 期、非重篤な有害事象として呼吸音異常（右中間領域呼吸侵入時の呼吸音減弱）が発現した。呼吸音異常は治験薬と関連なしと判断された。 被験者にリンパ節症（初期症状）が認められた。持続性の口腔カンジダ症、右臀部の膿瘍及び右胸部中間領域の呼吸侵入減少の症状があった。陽電子放出断層撮影（PET）検査で、リンパ節の腫脹又はフルオロデオキシグルコース（FDG）が集積したリンパ節は認められなかった。肝臓、脾臓又はリンパ節腫大のエビデンスはなかった。皮膚線維肉腫切除後、20 年前に胸腔内壁に留置したメッシュ領域に、FDG 集積増加が孤発的にみられる部分があった（中央右側の胸壁の手術痕付近に 4cm の軟部組織腫瘤）。心血管系検査、呼吸器系検査及び神経学的検査、並びに腹部の検査で特に注目すべき結果は認められなかった。 表面抗原分類（CD）8 陽性 T リンパ球数は 0.18×10^9/L（基準範囲：0.21～1.2×10^9/L）、CD4/CD8 比は 5.14（基準範囲：0.8～4）であった。形質芽球の表面マーカー検査で、B 細胞非ホジキンリンパ腫に一致するモノクローナル B 細胞百分率が認められた。被験者の総リンパ球数は全く正常で 1.61×10^9/L（基準範囲：0.8～4×10^9/L）あったが、モノクローナル B 細胞百分率は 0.46%と低かった。胸部 X 線検査の結果は正常であった。同日、被験者の状態は高度の慢性リンパ性白血病第 0 期と診断され、現発部位は血液及び骨髄であった。被験者には過去の放射線曝露、職業又は偶発的な放射性化学物質への曝露又は吸入、広範な日光曝露又は人工的な日焼け等のリスク因子はなかった。被験者はウイルス感染症とは診断されず、過去にもそのように診断されたことはなかった。治験薬投与開始後、過去の悪性腫瘍の再発はなかった。
翌年　2 月 15 日	治験薬の投与を中止した。
翌年　2 月 26 日	FDG PET/CT 検査で、右上腹壁前側面に通常とは異なる軟部組織の肥厚領域（11×63×39mm）及び炎症過程を示唆する標準取込値が最大 4.6 の中等度の FDG 異常集積が認められた。軟部組織の悪性腫瘍又はリンパ腫の可能性は除外できなかった。
翌年　3 月 2 日	右上腹壁の穿刺吸引でまばらな扁平上皮細胞が認められたが、この結果から特定の診断には至らなかった。超音波検査でメッシュの周りに 50mm の腫瘤が認められ、これはメッシュ留置に対する肉芽腫性反応と考えられた。
翌年　3 月 11 日	最終来院。

翌年 3月17日	腫瘍医により確定診断がされた。初期のリンパ節症は消失した。被験者は半年に1回腫瘍医による経過観察を受けることを提案され、次回の経過観察は翌年8月に予定された。治療の必要はなしとされた。 被験者は慢性リンパ性白血病第0期のため試験を中止し、継続試験であるPA0012試験には参加しなかった。 本報告時点で慢性リンパ性白血病第0期及び呼吸音異常の転帰は「未回復」であった。

【被験者番号：[redacted]（実施国：オーストラリア、人種：不明）、投与群：PBO/BKZ 160mg Q4W 群、有害事象名：乳頭様甲状腺癌（2回）】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：5[redacted]歳	初回診断：2018年
既往歴		合併症	
異所性妊娠、左卵管卵巣摘出術、開腹胆嚢切除、子宮内膜癌、腹式子宮摘除、良性下垂体腫瘍、乾癬、感染性瘻孔（腹部手術の傷の感染性瘻孔）、経皮的右腎切石術、膀胱鏡検査、抽石術、尿管鏡検査、腱炎、指炎、胃食道逆流性疾患		湿疹（耳の湿疹）、喘息、肥満、高脂血症、高血圧、2型糖尿病、背部痛（腰背部痛）、甲状腺腫（多結節性甲状腺腫）、ビタミンD欠乏、アルブミン尿	
有害事象名（基本語）	発現までの日数[a]	発現時の投与	持続期間
甲状腺左葉癌（乳頭様甲状腺癌） 甲状腺右葉濾胞型乳頭癌（乳頭様甲状腺癌）	乳頭様甲状腺癌（1回目）：84日 乳頭様甲状腺癌（2回目）：210日	乳頭様甲状腺癌（1回目）：BKZ 160mg Q4W 乳頭様甲状腺癌（2回目）：BKZ 160mg Q4W	乳頭様甲状腺癌（1回目）：2日 乳頭様甲状腺癌（2回目）：2日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
乳頭様甲状腺癌（1回目）：中等度 乳頭様甲状腺癌（2回目）：中等度	乳頭様甲状腺癌（1回目）：投与中断 乳頭様甲状腺癌（2回目）：投与中断	乳頭様甲状腺癌（1回目）：回復 乳頭様甲状腺癌（2回目）：回復	乳頭様甲状腺癌（1回目）：関連なし 乳頭様甲状腺癌（2回目）：関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
甲状腺生検異常、乾癬性関節症、乳房の良性新生物、乳頭様甲状腺癌（2回、重篤）、声帯肥厚		salbutamol、empagliflozin with metformin、fish oil、folic acid、magnesium、other vitamin products combinations（aminobenzoic acid、*Arctium lappa* root、ascorbic acid、biotin、choline、copper、cyanocobalamin、cysteine、glutathione、inositol、manganese、methylsulfonylmethane、pyridoxine、retinol、riboflavin、thiamine、tocopheryl、zinc oxide	
a BKZ初回投与からの日数			
処置及び経過			

20[redacted]年7月30日	本試験に参加。過去6ヵ月以内の飲酒歴はなく、非喫煙者であった。被験者には乾癬性関節炎の家族歴があった。既知の甲状腺癌の家族歴はなかった。異所性妊娠の妊娠歴があった。 スクリーニング時、被験者は甲状腺専門医の診察を提案された。
20[redacted]年8月10日	甲状腺の超音波検査が行われ、検査結果に基づき、穿刺吸引が推奨された。
20[redacted]年8月20日	PBO群に無作為化され、二重盲検投与期間の初回投与を受けた。
20[redacted]年10月19日	超音波検査及び穿刺吸引の結果、意義不明の異形成（ベセスダ分類3）が認められた。
20[redacted]年11月3日	軽度の良性の右乳房腫瘤が認められた。
20[redacted]年12月8日	Week 16にBKZ 160mg Q4W群に再割付けされ実薬投与盲検期間の初回投与を受けた。
翌年 2月16日	治験薬の投与が一時的に中断された。
翌年 3月1日	重篤な有害事象として甲状腺左葉癌（乳頭様甲状腺癌、1回目）が発現した。 被験者は入院し、左側甲状腺摘除が行われた。病理学検査の結果、中等度の甲状腺左葉癌が確認された。甲状腺摘除のためpropofol、rocuronium、metaraminol、fentanyl、neostigmine及びondansetron、甲状腺摘除後のためparacetamol、oxycodone、insulin、metformin、potassium及びfentanylが投与された。
翌年 3月2日	乳頭様甲状腺癌（1回目）は消失した。
翌年 3月18日	治験薬の投与を再開した。外科医は被験者に甲状腺全摘除の実施を提案した。

翌年　7月5日	重篤な有害事象として甲状腺右葉濾胞型乳頭癌（乳頭様甲状腺癌、2回目）が発現した。甲状腺全摘除を実施した。右側甲状腺全摘除のため remifentanil、levothyroxine、rocuronium、cefazolin、midazolam、parecoxib、ondansetron、fentanyl、insulin、metaraminol 及び propofol、右側甲状腺全摘除後のため paracetamol、fentanyl 及び oxycodone が投与された。治験責任医師によると、甲状腺の臨床検査結果は基準範囲内であった。
翌年　7月6日	乳頭様甲状腺癌（2回目）は消失した。
翌年　7月20日	治験薬の投与を再開した（投与中断の詳細は不明）。治験薬最終投与。
翌年　8月18日	最終連絡。 甲状腺摘除後、放射性ヨウ素療法を受けた。 被験者は試験を完了し、継続試験である PA0012 試験に移行した。

【被験者番号：[redacted]（実施国：オーストラリア、人種：不明）、投与群：PBO/BKZ 160mg Q4W 群、有害事象名：交通事故】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：4[redacted]歳	初回診断：2017年
既往歴		合併症	
乾癬、卵巣嚢胞、腎結石症、膀胱内視鏡下尿管ステント留置術、膀胱内視鏡下尿管ステント抜去、帯状疱疹、指炎、腱炎、線維筋痛、関節リウマチ		過体重、嚥下障害	
有害事象名（基本語）	発現までの日数[a]	発現時の投与	持続期間
自動車事故（交通事故）	169日	BKZ 160mg Q4W	2日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
軽度	変更なし	回復	関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
関節痛、咳嗽、上腹部痛、悪心、非アルコール性脂肪肝、外傷後頚部症候群、転倒、交通事故（重篤）、挫傷（2回）、側腹部痛、乾癬性関節症（2回）、排尿困難、頻尿		paracetamol、codeine with paracetamol、diazepam、sulfasalazine、tramadol、meloxicam、ethinylestradiol with levonorgestrel、liraglutide	
a BKZ 初回投与からの日数			
処置及び経過			
20[redacted]年8月11日	本試験に参加。過去6ヵ月以内の飲酒歴（1単位/週）及び違法薬物（benzodiazepines 及び opiate）の使用歴があり、元喫煙者（喫煙歴12年間）であった。被験者には乾癬性関節炎の家族歴があった。		
20[redacted]年9月1日	PBO 群に無作為化され、二重盲検投与期間の初回投与を受けた。		
20[redacted]年12月21日	Week 16 に BKZ 160mg Q4W 群に再割付けされ実薬投与盲検期間の初回投与を受けた。		
翌年　6月7日	重篤な有害事象として交通事故が発現した。 被験者は自動車事故に遭い、多数の外傷（外傷レベル II）を負い入院（13時39分）した。検査の結果、血行動態的に安定していたが、頚部、胸部及び上腹部領域に全身疼痛（局所的損傷なし）が認められた。また、脊椎全体の痛み及び圧痛も認められた。 同日に実施された脳、頚椎、胸部、腹部及び骨盤の CT 検査で、急性の頭蓋内、胸腔内、骨盤の病理学的異常はなく、頭蓋内出血、脊椎骨折、肋骨骨折、胸骨骨折及び骨盤骨折はなかった。被験者は経過観察のため一晩入院し、理学療法／作業療法による治療を受けた。頚部及び右膝／右足首の痛みは継続し、痛みのため可動域は限られていた。動かすことができるように、被験者は頚部のケア及び動作について学んだ。治療薬として paracetamol、tramadol、iohexol、oxycodone、ibuprofen 及び fentanyl が投与された。		
翌年　6月8日	被験者は退院した。治験責任医師によると、自動車事故後の入院は経過観察のためであった。交通事故は他の運転手の過失によるものであり、医学的原因はなかった。		
翌年　7月1日	治験薬最終投与。		
翌年　9月27日	最終来院。 被験者は試験を完了し、継続試験である PA0012 試験に移行した。		

【被験者番号：[redacted]（実施国：オーストラリア、人種：白人）、投与群：PBO/BKZ 160mg Q4W 群、有害事象名：膣脱】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：5[redacted]歳	初回診断：2019 年 10 月
既往歴		合併症	
乾癬、子宮内膜癌、子宮摘出、変形性脊椎症、腰椎固定、腸管脱、腸重積症（直腸）、直腸瘤、指炎、腹腔鏡下腹壁メッシュ固定、膀胱脱		背部痛、胃食道逆流性疾患、肥満	
有害事象名（基本語）	発現までの日数[a]	発現時の投与	持続期間
膣脱（膣脱）	9 日	BKZ 160mg Q4W	3 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
中等度	変更なし	回復	関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
足底筋膜炎、睡眠障害、変形性関節症、腱炎、膣脱（重篤）		pregabalin、esomeprazole、oxycodone、methenamine、leflunomide、amitriptyline、celecoxib、magnesium、multivitamin	

a BKZ 初回投与からの日数

処置及び経過

20[redacted]年 6 月 24 日	本試験に参加。過去 6 ヵ月以内の飲酒歴（2 単位/週）があり、元喫煙者（喫煙歴 15 年間）であった。
20[redacted]年 7 月 17 日	PBO 群に無作為化され、二重盲検投与期間の初回投与を受けた。
20[redacted]年 8 月 25 日	被験者は膣脱悪化のため膣前壁修復術を受けることを推奨された（膣脱の初回診断は 2017 年）。同日、膀胱鏡検査が行われた（結果の報告なし）。
20[redacted]年 11 月 4 日	Week 16 に BKZ 160mg Q4W 群に再割付けされ実薬投与盲検期間の初回投与を受けた。
20[redacted]年 11 月 12 日	膣脱が重篤となり被験者は入院した。 同日、上皮移植を伴う膣前壁修復術を受けた。治療薬として paracetamol、cefalexin 及び macrogol が投与された。被験者に慢性咳嗽の既往歴はなく、閉経に達していた。
20[redacted]年 11 月 14 日	膣脱は消失し、被験者は退院した。
翌年　6 月 22 日	治験薬最終投与。
翌年　7 月 15 日	最終来院。 被験者は試験を完了し、継続試験である PA0012 試験に移行した。

【被験者番号：[redacted]（実施国：チェコ、人種：白人）、投与群：PBO/BKZ 160mg Q4W 群、有害事象名：尿路感染】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：6[redacted]歳	初回診断：2007 年
既往歴		合併症	
乾癬、臍ヘルニア、指炎、子宮摘出、ライム病、左外反母趾、右外反母趾、静脈血栓症、三叉神経炎、丹毒		鼻炎、尿路感染（再発性尿路感染）、肥満、高血圧、手根管症候群、甲状腺機能低下症、末梢静脈疾患、高コレステロール血症	
有害事象名（基本語）	発現までの日数[a]	発現時の投与	持続期間
尿路感染（尿路感染）	154 日	BKZ 160mg Q4W	6 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
中等度	変更なし	回復	関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
尿路感染（1 回目、非重篤）、尿路感染（2 回目、重篤）、脱毛症		betaxolol、calcium、levothyroxine、methylprednisolone、folic acid、potassium chloride、ezetimibe、diosmin with hesperidin、aceclofenac、methotrexate、candesartan	

a BKZ 初回投与からの日数

処置及び経過

20[redacted]年 9 月 17 日	本試験に参加。過去 6 ヵ月以内の飲酒歴（3 単位/週）があり、非喫煙者であった。
20[redacted]年 10 月 8 日	PBO 群に無作為化され、二重盲検投与期間の初回投与を受けた。
翌年　1 月 27 日	Week 16 に BKZ 160mg Q4W 群に再割付けされ実薬投与盲検期間の初回投与を受けた。
翌年　5 月 20 日	非重篤な有害事象として尿路感染（1 回目）が発現した。 治療薬として sulfamethoxazole 及び trimethoprim が投与された。
翌年　5 月 30 日	尿路感染（1 回目）は消失した。治験薬と関連なしと判断された。

翌年　6月28日	重篤な有害事象として尿路感染（2回目）が発現した。 中等度の尿路感染のため被験者は入院した。治療薬として nitrofurantoin、D-mannose、hyaluronate 及び sulfamethoxazole with trimethoprim が投与された。
翌年　7月3日	尿路感染（2回目）は消失した。
翌年　9月7日	治験薬最終投与。
翌年　10月5日	最終来院。 被験者は試験を完了し、継続試験である PA0012 試験に移行した。

【被験者番号：[redacted]（実施国：ポーランド、人種：白人）、投与群：PBO/BKZ 160mg Q4W 群、有害事象名：心房細動（2回）】

被験者番号：[redacted]	性別：男性	年齢：5[redacted]歳	初回診断：2017年
既往歴		合併症	
虫垂炎手術、乾癬、指炎		良性前立腺肥大症、心房細動（発作性心房細動）、肥満	
有害事象名（基本語）	発現までの日数[a]	発現時の投与	持続期間
持続性心房細動（心房細動） 発作性心房細動（心房細動）	心房細動（1回目）：87日 心房細動（2回目）：215日	心房細動（1回目）：BKZ 160mg Q4W 心房細動（2回目）：BKZ 160mg Q4W	心房細動（1回目）：2日 心房細動（2回目）：4日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
心房細動（1回目）：中等度 心房細動（2回目）：中等度	心房細動（1回目）：変更なし 心房細動（2回目）：変更なし	心房細動（1回目）：回復 心房細動（2回目）：回復	心房細動（1回目）：関連なし 心房細動（2回目）：関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
リンパ球減少症（2回）、僧帽弁閉鎖不全症、心房細動（2回、重篤）、三尖弁閉鎖不全症、血中ブドウ糖増加、高コレステロール血症、高血圧		心房細動（1回目）：tamsulosin、metoprolol、rivaroxaban、folic acid、methotrexate、methylprednisolone、meloxicam、captopril 心房細動（2回目）：tamsulosin、metoprolol、rivaroxaban、folic acid、methotrexate、methylprednisolone、meloxicam、perindopril	

a BKZ 初回投与からの日数

処置及び経過

20[redacted]年9月3日	本試験に参加。心血管系のリスク因子として、BMI が 31.2kg/m^2、心房細動（発作性心房細動）及び肥満があった。過去6ヵ月以内の飲酒歴（2単位/週）があり、元喫煙者（喫煙歴5年間）であった。同日に実施した心電図検査で異常が認められたが、臨床的に重要なものではなかった。
20[redacted]年10月1日	PBO 群に無作為化され、二重盲検投与期間の初回投与を受けた。
翌年　1月20日	Week 16 に BKZ 160mg Q4W 群に再割付けされ実薬投与盲検期間の初回投与を受けた。
翌年　4月15日	重篤な有害事象として持続性心房細動（心房細動、1回目）が発現した。 心電図検査及び心エコー検査で異常が認められ、臨床的に重要と判断され、心房細動であることが分かった。胸部X線検査で異常が認められたが重要なものではなかった。同日、被験者は入院し、待機的な電気的除細動を行った（合併症なし）。 非重篤な有害事象として高コレステロール血症、高血圧、僧帽弁閉鎖不全症及び三尖弁閉鎖不全症が発現した。高コレステロール血症の重症度は軽度であり、総コレステロール値は 191.14mg/dL（基準範囲：115～190mg/dL）であった。高血圧、僧帽弁閉鎖不全症及び三尖弁閉鎖不全症の重症度は中等度であった。いずれの事象も治験薬と関連なしと判断された。高血圧の治療薬として captopril 及び perindopril、高コレステロール血症の治療薬として rosuvastatin が投与された。
翌年　4月16日	心房細動（1回目）は消失し、被験者は退院した。

翌年 8月21日　重篤な有害事象として発作性心房細動（心房細動、2回目）が発現した。
被験者は入院した。同日実施した臨床検査の結果は、血中コレステロール値が211mg/dL（基準範囲：115～190mg/dL）、低比重リポ蛋白が157mg/dL（基準範囲：0～135mg/dL）、高比重リポ蛋白が34mg/dL（基準範囲：34～70mg/dL）であった。心電図検査で心房細動が認められ、臨床的に重要と判断された。同日、再度実施した心電図検査でも心房細動が認められたが臨床的に重要なものではなかった。待機的な電気的除細動を行った（合併症なし）。治療薬としてsodium chloride及びmagnesium sulfateが投与された。

翌年 8月24日　心房細動（2回目）は消失し、被験者は退院した。

バイタルサイン及び心電図検査の結果を下表に示した。

Date/ Visit	Study Day[a]	Blood pressure (mmHg)	Pulse rate (bpm)
03 Sep 20[redacted] / Visit 1, Screening	Day 0	134/96	69
01 Oct 20[redacted] / Visit 2, Baseline	Day 28	Pre-dose:140/90 30-minutes post dose: 124/89 1-hour post dose: 115/90	Pre-dose: 83 30-minutes post dose: 74 1-hour post dose: 72
15 Oct 20[redacted] / Visit 3, Week 2	Day 42	122/74	73
28 Oct 20[redacted] / Visit 4, Week 4	Day 55	111/85	74
25 Nov 20[redacted] / Visit 6, Week 8	Day 83	118/84	67
23 Dec 20[redacted] / Visit 8, Week 12	Day 111	129/85	80
20 Jan 翌年 / Visit 10, Week 16	Day 139	Pre-dose:108/79 30-minutes post dose: 128/96 1-hour post dose: 120/82	Pre-dose: 89 30-minutes post dose: 81 1-hour post dose: 76
17 Feb 翌年 / Visit 12, Week 20	Day 167	130/97	79
16 Mar 翌年 / Visit 14, Week 24	Day 195	131/94	83
14 Apr 翌年 / Visit 16, Week 28	Day 224	132/92	77
11 May 翌年 / Visit 18, Week 32	Day 251	125/73	65
08 Jun 翌年 / Visit 20, Week 36	Day 279	132/88	69
06 Jul 翌年 / Visit 22, Week 40	Day 307	116/73	59
03 Aug 翌年 / Visit 24, Week 44	Day 335	113/72	68
31 Aug 翌年 / Visit 26, Week 48	Day 363	122/76	56
28 Sep 翌年 / Visit 28, Week 52	Day 391	113/76	54

a The study day is calculated from the date of informed consent.
PA0010 Week 24 CSR Listing 1.2、Listing 9.1

Date/ Visit	Study Day[a]	Heart rate (bpm)	RR (ms)	PR (ms)	QRS (ms)	QT (ms)	QTcB (ms)	QTcF (ms)	Findings
03 Sep 20[redacted] / Visit 2, Baseline	Day 0	74	815	NAV	107	386	428	413	NAV
20 Jan 翌年 / Visit 10, Week 16	Day 139	81	737	NAV	101	389	457	433	NAV
28 Sep 翌年 / Visit 28, Week 52	Day 391	43	1406	154	100	427	360	381	NAV

NAV：該当せず
a The study day is calculated from the date of informed consent.
PA0010 Week 24 CSR Listing 1.2、Listing 9.4

翌年 8月31日　治験薬最終投与。
翌年 9月28日　最終来院。
被験者は試験を完了し、継続試験であるPA0012試験に移行した。
本報告時点で高コレステロール血症、高血圧、僧帽弁閉鎖不全症及び三尖弁閉鎖不全症の転帰は「未回復」であった。

【被験者番号：[redacted]（実施国：チェコ、人種：白人）、投与群：PBO/BKZ 160mg Q4W 群、有害事象名：子宮出血】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：5[redacted]歳	初回診断：2013 年 10 月
既往歴		合併症	
流産、足変形、外反母趾手術、肋骨骨折、第 4 肋骨骨折の手術、手首関節骨折、右手首関節骨折の手術、尿路感染、指炎、子宮嚢胞、高コレステロール血症、脛骨骨折、脛骨骨折の手術、腱炎、甲状腺摘除、CA72-4 上昇		腫瘍マーカー上昇、貧血、骨減少症、閉経、甲状腺腫	
有害事象名（基本語）	発現までの日数 a	発現時の投与	持続期間
異常な出血を伴う子宮筋腫（子宮出血）	247 日	BKZ 160mg Q4W	2 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
軽度	変更なし	回復	関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
悪心、子宮平滑筋腫、子宮出血（重篤）		colecalciferol、omeprazole、calcium carbonate、levothyroxine、methotrexate、folic acid、diclofenac	
a BKZ 初回投与からの日数			
処置及び経過			
20[redacted]年 9 月 24 日	本試験に参加。過去 6 ヵ月以内の飲酒歴はなく、非喫煙者であった。被験者には乾癬性関節炎の家族歴があった。		
20[redacted]年 10 月 24 日	PBO 群に無作為化され、二重盲検投与期間の初回投与を受けた。		
翌年　2 月 13 日	Week 16 に BKZ 160mg Q4W 群に再割付けされ実薬投与盲検期間の初回投与を受けた。		
翌年　9 月 22 日	非重篤な有害事象として子宮平滑筋腫（子宮筋腫）が発現した。治験薬と関連なしと判断された。婦人科超音波検査を行い、被験者の状態は異常な出血を伴う子宮筋腫と診断された。		
翌年　9 月 24 日	治験薬最終投与。		
翌年　10 月 12 日	婦人科検査を行った（結果の報告なし）。		
翌年　10 月 16 日	重篤な有害事象として子宮出血（異常な出血を伴う子宮筋腫）が発現した。 ヒステロスコピーを行うため被験者は入院した。ポリープの組織学検査で良性の平滑筋腫が認められた。ヒステロスコピーのため paracetamol、tramadol、metoclopramide 及び metamizole が投与された。		
年月日不明	被験者は退院した。		
翌年　10 月 17 日	子宮出血は消失した。 被験者は継続試験である PA0012 試験に移行した。		
翌年　10 月 22 日	最終来院。 同日から PA0012 試験の投与（BKZ の継続投与）を開始した。 被験者は試験を完了した。		

【被験者番号：[redacted]（実施国：チェコ、人種：白人）、投与群：PBO/BKZ 160mg Q4W 群、有害事象名：足変形】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：5[redacted]歳	初回診断：2010 年 12 月
既往歴		合併症	
乾癬、帝王切開、虫垂切除、胃形成術、指炎、腎盂腎炎、腱炎		自己免疫性甲状腺炎、閉経	
有害事象名（基本語）	発現までの日数 a	発現時の投与	持続期間
左足の外反母趾の悪化（足変形）	198 日	BKZ 160mg Q4W	2 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
高度	投与中断	回復	関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
足変形（1 回目、非重篤）、足変形（2 回目、重篤）、手根管症候群		omeprazole、colecalciferol、levothyroxine	
a BKZ 初回投与からの日数			

処置及び経過	
20[redacted] 年 11 月 5 日	本試験に参加。過去 6 ヵ月以内の飲酒歴（2 単位/週）があり、元喫煙者（喫煙歴 26 年 5 ヵ月間）であった。
20[redacted] 年 12 月 2 日	PBO 群に無作為化され、二重盲検投与期間の初回投与を受けた。
翌年　3 月 23 日	Week 16 に BKZ 160mg Q4W 群に再割付けされ実薬投与盲検期間の初回投与を受けた。
翌年　6 月 5 日	神経学的検査で軽度の右手根管症候群が認められた。
翌年　6 月 9 日	内視鏡下手根管減圧術が行われた。
翌年　6 月 29 日	右手根管症候群は消失した。
翌年　7 月 30 日	非重篤の有害事象として両足の外反母趾（足変形、1 回目）が発現した。 X 線検査で確定診断がされ、治療薬が投与された（詳細不明）。治験薬と関連なしと判断された。
翌年　10 月 6 日	重篤な有害事象として左足の外反母趾の悪化（足変形、2 回目）が発現した。 被験者は入院し手術（左第 1 中足指関節固定術）を受けた。治療薬として nadroparin、cefuroxime 及び ibuprofen が投与された。
翌年　10 月 7 日	足変形（2 回目）は消失した。
翌年　10 月 19 日	治験薬の投与が一時的に中断された。
翌年　11 月 3 日	治験薬最終投与。
翌年　11 月 30 日	最終来院。 被験者は試験を完了し、継続試験である PA0012 試験に移行した。 本報告時点で両足の外反母趾（足変形、1 回目）の転帰は「未回復」であった（手術は左足のみ実施）。

【被験者番号：[redacted]（実施国：ハンガリー、人種：白人）、投与群：PBO/BKZ 160mg Q4W 群、有害事象名：深部静脈血栓症、結腸癌】

被験者番号：[redacted]	性別：男性	年齢：7[redacted] 歳	初回診断：2008 年 5 月
既往歴		合併症	
貧血、胆石症		高血圧	
有害事象名（基本語）	発現までの日数[a]	発現時の投与	持続期間
左下肢の深部静脈血栓症（深部静脈血栓症） 盲管の悪性腫瘍（結腸癌）	深部静脈血栓症：140 日 結腸癌：229 日	深部静脈血栓症：BKZ 160mg Q4W 結腸癌：BKZ 160mg Q4W	深部静脈血栓症：8 日 結腸癌：40 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
深部静脈血栓症：中等度 結腸癌：高度	深部静脈血栓症：変更なし 結腸癌：投与中止	深部静脈血栓症：回復 結腸癌：回復	深部静脈血栓症：関連なし 結腸癌：関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
貧血、憩室、末梢性浮腫、憩室炎、四肢痛、結腸癌（1 回目、非重篤）、結腸癌（2 回目、重篤）、過形成、深部静脈血栓症（重篤）		深部静脈血栓症：felodipine with metoprolol、folic acid、meloxicam、methotrexate 結腸癌：felodipine with metoprolol、folic acid、meloxicam、methotrexate、pantoprazole、ferrous with folic acid、finasteride with tamsulosin、dabigatran	
a BKZ 初回投与からの日数			
処置及び経過			
20[redacted] 年 7 月 10 日	本試験に参加。過去 6 ヵ月以内の飲酒歴はなく、非喫煙者であった。		
20[redacted] 年 8 月 1 日	PBO 群に無作為化され、二重盲検投与期間の初回投与を受けた。		
20[redacted] 年 11 月 21 日	Week 16 に BKZ 160mg Q4W 群に再割付けされ実薬投与盲検期間の初回投与を受けた。		
翌年　3 月 3 日	被験者の状態は中等度の憩室と診断された。		
翌年　4 月 1 日	非重篤な有害事象として中等度の末梢性浮腫（左脚の浮腫）及び中等度の四肢痛（下腿痛）が発現した。いずれも治験薬と関連なしと判断された。		

翌年　4月8日	重篤な有害事象として深部静脈血栓症が発現した。 1週間にわたる左脚の痛みのため、被験者は外来クリニックを受診した。当初、被験者はふくらはぎ下部に痛みを感じていたが、その後、左脚全体に腫れが認められた。左下肢全体に肥大が認められた（特に遠位部）。ふくらはぎ領域に締めつけ感があり、腫れは大腿部まで広がった。発熱、変色、胸痛、呼吸困難又は消化の問題は認められなかった。被験者は過去に脚の腫れが認められたことはなかったが、両脚にしびれ感及びピリピリ感が認められたことがあった。同日の血圧は150/70mmHg、心拍数は90bpm、酸素飽和度は96%であった。臨床検査結果は、血小板数が216g/L、国際標準比が1.03、活性化部分トロンボプラスチン時間が22.2秒、トロンビン時間が16秒、及びD ダイマーが3.7mg/L（高値）であった。超音波検査では、総大腿部の手前の左静脈の3分の1と表層部の虚脱、及びそれに続く自由内腔と自由静脈循環が認められ、吸引はよくできるが遠位圧迫に反応しなかった。大腿表在静脈の中央3分の1から深部静脈の内腔までは低エコーの血栓で満たされていた。その他の深部静脈の静脈炎及び血栓性静脈炎、並びに顕著な下肢の腫脹が認められた。被験者の状態は中等度の左下肢深部静脈血栓症と診断され、入院した。治療薬としてdabigatran及びenaxoparin（低分子のヘパリン）が投与され、安静状態に置かれた。浮腫は消失し、下肢症状の回復は順調であった。
翌年　4月14日	前立腺の良性の過形成（軽度）が認められ、治療薬としてfinasteride with tamsulosinが投与された。治験責任医師によると、被験者は前立腺の良性の過形成から回復した（日付不明）。
翌年　4月15日	臨床検査の結果は、ヘモグロビンが108g/L（基準範囲：140～180g/L）、ヘマトクリットが38.2%（基準範囲：41%～53%）、CRPが13.2mg/L（基準範囲：0～6.7mg/L）、 鉄が5.1µmol/L（基準範囲：10～22µmol/L）、血中鉄が5.1/L（基準範囲の報告なし）及び血小板が343g/L（基準範囲の報告なし）であった。腹部の超音波検査で結腸壁肥厚（5cm×6.5mm）が認められ、腫瘍の徴候はなかった。同日、貧血の治療薬としてferrous sulfate with folic acidが投与され、良好な全身状態で退院した。被験者は自宅で弾性包帯又はストッキングを身につけることを推奨され、退院時にmetoprolol with felodipine、pantoprazole、dabigatran及びferrous sulfate with folic acidの投与を受けていた。退院時、被験者は後天性腎嚢胞の診断も受けた。 深部静脈血栓症は消失した。
翌年　4月22日	非重篤の有害事象として結腸癌（悪性の結腸腫瘍の疑い）が発現した。 治験薬の投与が一時的に中断された（直近のBKZ投与は翌年　4月8日）。 貧血及び血便が認められた。腹部CT検査で炎症又は上行結腸の腫瘍が認められた。
翌年　5月5日	大腸内視鏡検査で軽度の憩室炎が認められた。検査で盲腸の概観は提供されず、何らかの基礎疾患の可能性の懸念があった。憩室炎の治療薬としてciprofloxacinが投与された。
翌年　6月4日	治験薬の投与を再開した。
翌年　6月30日	治験薬最終投与。
翌年　7月6日	憩室炎は消失した。 非重篤な結腸癌（悪性の結腸腫瘍の疑い）の重症度が中等度から高度となった［重篤な結腸癌（盲腸の悪性腫瘍）］。 盲腸領域に特定した大腸内視鏡検査が再度行われ、被験者の状態は盲腸の悪性腫瘍（5×4cm）と診断された。
翌年　8月13日	被験者は入院し、右側の半結腸切除が行われた。術後入院中、血液及び血漿の投与がされた。術後の放射線治療又は化学療法は受けなかった。
翌年　8月14日	結腸癌は消失した。
翌年　8月22日	被験者は退院した。退院後も放射線治療又は化学療法は受けなかった。
翌年　11月12日	最終来院（安全性追跡調査来院）。 被験者は重篤な有害事象（結腸癌）のため試験を中止し、継続試験であるPA0012試験には参加しなかった。

【被験者番号：[redacted]（実施国：ポーランド、人種：白人）、投与群：PBO/BKZ 160mg Q4W 群、有害事象名：胆石症】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：6[redacted] 歳	初回診断：1977 年
既往歴		合併症	
乾癬		肥満、高血圧、甲状腺機能低下症、高コレステロール血症	
有害事象名（基本語）	発現までの日数 a	発現時の投与	持続期間
胆石症の悪化（胆石症）	39 日	BKZ 160mg Q4W	6 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
高度	投与中断	回復	関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
胆石症（非重篤）、腎嚢胞、腹痛、十二指腸潰瘍、胃炎、嘔吐、胆石症（重篤）、胆嚢腫大、口腔カンジダ症、真菌性食道炎、尿路感染、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（2 回）、血中アルカリホスファターゼ増加		amlodipine、hydrochlorothiazide with losartan、levothyroxine、folic acid、methotrexate、etoricoxib、omeprazole	

a BKZ 初回投与からの日数

処置及び経過

20[redacted] 年 8 月 7 日	本試験に参加。過去 6 ヵ月以内の飲酒歴（1 単位/週）があり、喫煙者（喫煙歴 32 年間、1 箱/日）であった。
20[redacted] 年 9 月 9 日	非重篤な有害事象として胆石症及び腎嚢胞が発現した。 腹部超音波検査を実施した（結果の報告なし）。胆石症及び腎嚢胞の重症度は軽度で、治験薬と関連なしと判断された。
20[redacted] 年 9 月 11 日	PBO 群に無作為化され、二重盲検投与期間の初回投与を受けた。
20[redacted] 年 12 月（日付不明）	腹痛が認められるようになった。
翌年　1 月 2 日	Week 16 に BKZ 160mg Q4W 群に再割付けされ実薬投与盲検期間の初回投与を受けた。
翌年　1 月 14 日	嘔吐が認められた（1 月 17 日まで）。腹痛の治療薬として omeprazole 及び idocaine が投与された。
翌年　1 月 17 日	腹痛は消失した。被験者は嘔吐のため救急救命室を受診し、腹部の超音波検査を行った（結果の報告なし）。胆嚢腫大が認められた。
翌年　1 月 21 日	胃内視鏡検査が行われた。被験者の状態は食道真菌症、十二指腸潰瘍及び胃炎と診断され、濃厚な胆汁でいっぱいになった胆嚢腫大が認められた。
翌年　1 月 27 日	食道真菌症は消失した。
翌年　1 月 29 日	ALT、AST、GGT、ALP 及びビリルビンの増加が認められた。
翌年　1 月 31 日	治療薬として timonacic が投与された（2 月 8 日まで）。治験責任医師によると、被験者は肝酵素増加の治療薬としてその他の投与は受けなかった。
翌年　2 月 9 日	非重篤な胆石症が重篤に悪化した。 被験者は腹痛の増悪、嘔吐、黄疸及び肝臓領域の痛みのため入院した。
翌年　2 月 10 日	腹部の超音波再検査で、胆管に最大 9mm（膵臓の上部周辺は最大 7mm）の中等度の拡張が認められた。目に見える限局性病変や内腔の明らかな変化はなく、胆嚢は薄壁性で明らかに目に見える沈着はなく、肝臓は通常のエコー輝度で肥大は認められず、肝内胆管にわずかな拡張が認められた。継続する急性炎症の結果としてプロカルシトニン値の上昇が認められ、病院の診断は胆道の炎症を伴う胆管の胆石症であった。

臨床検査の結果を下表に示した。

Date	Study Day[a]	Test	Result	Unit	Normal range
21 Jan 翌年	Day 167	Alanine aminotransferase	55	U/L	0-33
		Aspartate aminotransferase	22	U/L	0-32
		Alkaline phosphatase	231	U/L	35-105
		Blood bilirubin	1.2	mg/dL	0-1.2
		C-reactive protein	9	NAV	NAV
		Gamma-glutamyltransferase	336	U/L	0-40
29 Jan 翌年	Day 175	Alanine aminotransferase	33	U/L	0-33
		Aspartate aminotransferase	32	U/L	0-32
10 Feb 翌年	Day 187	Alanine aminotransferase	510	U/L	0-33
		Aspartate aminotransferase	913	U/L	0-32
		Blood alkaline phosphatase	677	U/L	35-105
		Blood bilirubin	5.5	mg/dL	0-1.2
		Blood creatinine	1.8	mg/dL	0.51-0.95
		Gamma-glutamyltransferase	842	U/L	0-40
		Procalcitonin	10000	mg/mL	0-2
		White blood cell count	10.9	$10^3\mu/L$	4.4-9.7
11 Feb 翌年	Day 188	Blood alkaline phosphatase	479	U/L	35-105
		Blood bilirubin	5.4	mg/dL	0-1.2
		Gamma-glutamyltransferase	643	U/L	0-40
		White blood cell count	6.6	$10^3\mu/L$	4.4-9.7

NAV：該当せず
a The study day is calculated from the date of informed consent.
PA0010 Week 24 CSR Listing 1.2

翌年 2月13日　内視鏡的逆行性胆道膵管造影検査で、胆膵管膨大部は正常で、胆管に拡張は認められず、最終的な診断は胆石症の悪化であった。同日、内視鏡下括約筋切開で胆管の沈着は認められなかった。metamizole、drotaverine、ciprofloxacin、metronidazole、enoxaparin、omeprazole、tramadol、diclofenac及びpantoprazoleが投与された。

翌年 2月14日　被験者は胆嚢腫大及び胆石症の悪化から回復し、退院した。
肝酵素及び腎機能パラメータの値は基準範囲内に戻った。入院中、臨床的改善が認められたため、プロカルシトニンの再検査は行わなかった。

翌年 2月26日　ALT、AST、GGT、ALP及びビリルビンの値は基準範囲内に戻った。
治験薬の投与が一時的に中断された（翌年 1月2日～翌年 5月6日まで）。将来的に同様のエピソードが現れることを避けるため予防的胆嚢切除術が予定された。

翌年 8月12日　治験薬最終投与。

翌年 9月16日　被験者は腹腔鏡下胆嚢切除術のため再度入院した。同日、腹部超音波検査が再度行われ、胆嚢ポリープ（最大6mm）及び右腎嚢胞が認められた。

翌年 9月17日　腹腔鏡下胆嚢切除術が行われ、enoxaparin、metamizole、paracetamol、oxycodone、cefazolin、drotaverine及びomeprazoleが投与された。

翌年 9月19日　被験者は退院した。

翌年 10月2日　最終来院。
被験者は試験を完了し、継続試験であるPA0012試験に移行した。
本報告時点で腎嚢胞の転帰は「未回復」であった。

【被験者番号：[redacted]（実施国：ポーランド、人種：白人）、投与群：PBO/BKZ 160mg Q4W 群、有害事象名：膀胱炎】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：7[redacted] 歳	初回診断：2010 年 1 月
既往歴		合併症	
乾癬、胆嚢切除、左脚静脈瘤の手術、指炎、腱炎		憩室、甲状腺機能低下症、椎間板障害（脊椎の多層性椎間板症）、高血圧	
有害事象名（基本語）	発現までの日数 a	発現時の投与	持続期間
急性膀胱炎（膀胱炎）	128 日	BKZ 160mg Q4W	42 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
高度	該当せず	回復	関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
高コレステロール血症、腹痛（2 回）、便秘、メレナ、無症候性細菌尿、膀胱炎（重篤）、尿路感染、体内異物、血中カリウム減少（2 回）、低ナトリウム血症、子宮平滑筋腫、神経周囲嚢胞、ストレス、頻尿		levothyroxine、folic acid、indapamide、potassium chloride	

a BKZ 初回投与からの日数

処置及び経過

20[redacted] 年 8 月 28 日	本試験に参加。過去 6 ヵ月以内の飲酒歴はなく、喫煙者（喫煙歴 55 年間、1 箱/日）であった。
20[redacted] 年 10 月 1 日	PBO 群に無作為化され、二重盲検投与期間の初回投与を受けた。
翌年　1 月 21 日	Week 16 に BKZ 160mg Q4W 群に再割付けされ実薬投与盲検期間の初回投与を受けた。
翌年　5 月 12 日	治験薬最終投与。
翌年　5 月 27 日	重篤な有害事象として膀胱炎、非重篤な有害事象として腹痛、便秘、メレナ、尿路感染が発現した。いずれの事象も治験薬と関連なしと判断された。
翌年　5 月 28 日	被験者は救急救命室に数時間入院した。
翌年　5 月 29 日	夕方、高度の腹痛のため被験者は入院した。入院中、被験者の状態は尿路感染を伴う急性膀胱炎と診断された。排尿時に灼熱感があり、入院中に発熱や悪寒の症状は認められなかった。同日、腹部の CT 検査で結腸に異常な円周性肥厚が認められた。便秘及びメレナは消失した。
翌年　5 月 30 日	精神科医の診察で適応障害及びストレス反応が認められた。
翌年　6 月（日付不明）	中等度の排尿障害（排尿量及び頻度）が認められた。また、尿の勢いの弱さ、非努力性の排尿、頻尿が認められた。
翌年　6 月 2 日	結腸内視鏡検査で憩室症及び結腸メラノーシスが認められた。
翌年　6 月 3 日	胸部 X 線検査で右肺に微細粒状間質陰影が認められた。 急性膀胱炎のため尿検査を行った。尿比重は 1.02g/L、尿 pH は 5、尿中ケトン体は 15mg/dL、尿中白血球は 25cells/uL 及び尿中赤血球は 50cells/uL であった。尿の色は琥珀色で、尿中グルコースは基準範囲内、尿中ビリルビンは陰性、ウロビリノーゲンは正常、尿蛋白は陰性及び尿中亜硝酸塩は陽性であった。白血球は 2～4、赤血球（均一）は 3～5、赤血球（変形）は 3～5 であり（いずれも基準範囲及び単位の報告なし）、尿中に少数の細菌及び粘液が認められた。
翌年　6 月 4 日	婦人科超音波検査で石灰化した子宮筋腫が認められた。尿路感染の治療薬として metronidazole、ciprofloxacin 及び levofloxacin、適応障害の治療薬として hydroxyzinum 及び estazolam、腹痛及び急性膀胱炎の治療薬として paracetamol with tramadol、腹痛の治療薬として drotaverine、metamizole 及び ketoprofen、低カリウムの治療薬として Kalipoz prolongatum、胃炎の予防として pantoprazole、高血圧の治療薬として torsemide が投与された。入院中に尿の再検査は行わなかった。同日、被験者は退院した。
翌年　7 月 7 日	膀胱炎及び尿路感染は消失した。
翌年　8 月 31 日	排尿障害は消失した。
翌年　9 月 1 日	腹痛は消失した。
翌年　10 月 12 日	被験者は軽度の無症候性細菌尿を発現した。
翌年　10 月 23 日	最終来院。 被験者は試験を完了し、継続試験である PA0012 試験に移行した。

【被験者番号：[redacted]（実施国：ポーランド、人種：白人）、投与群：PBO/BKZ 160mg Q4W 群、有害事象名：足関節部骨折】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：6[redacted]歳	初回診断：2008 年
既往歴		合併症	
乾癬、甲状腺摘除、左眼白内障手術、右眼先天性白内障手術、炎症性腸疾患、椎間板切除術（L4～L5 領域）、胃炎、乾癬性の爪ジストロフィー		処置後甲状腺機能低下症、椎間板障害、高血圧、神経症、大腸炎、肝臓血管腫、乳房形成異常	
有害事象名（基本語）	発現までの日数	発現時の投与	持続期間
右足首内側の骨折及び左脛の距腿関節脱臼を伴う三果骨折（足関節部骨折）	17 日	PBO	205 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
中等度	変更なし	回復	関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
足関節部骨折（重篤）、骨粗鬆症、乾癬性関節症（2 回）、脱毛症		levothyroxine、folic acid、amlodipine、pantoprazole、pregabalin、trazodone、escitalopram、mesalazine、methotrexate、Lactobacillus plantarum、betamethasone with calcipotriol、nimesulide	
処置及び経過			
20[redacted]年 8 月 28 日	本試験に参加。過去 6 ヵ月以内の飲酒歴（1 単位/週）があり、元喫煙者（喫煙歴 10 年間）であった。		
20[redacted]年 10 月 1 日	PBO 群に無作為化され、二重盲検投与期間の初回投与を受けた。		
20[redacted]年 10 月 17 日	重篤な有害事象として足関節部骨折が発現した。 被験者はつまずいて転倒し、右足首内側の骨折及び左脛の距腿関節脱臼を伴う三果骨折を負い、入院した。同日、被験者は左足首脱臼の整復を受けた。		
20[redacted]年 10 月 18 日	骨接合を伴う骨折固定術を受けた。治療薬として paracetamol、enoxaparin、metamizole、ascorbic acid with hesperidin、methyl chalcone 及び Ruscus aculeatus が投与された。		
20[redacted]年 11 月（日付不明）	抜糸を行った。		
翌年　1 月 21 日	Week 16 に BKZ 160mg Q4W 群に再割付けされ実薬投与盲検期間の初回投与を受けた。		
翌年　5 月 8 日	脚関節部骨折は消失した。		
翌年　9 月 2 日	治験薬最終投与。		
翌年　10 月 1 日	最終来院。 被験者は試験を完了し、継続試験である PA0012 試験に移行した。		

【被験者番号：[redacted]（実施国：米国、人種：白人）、投与群：PBO/BKZ 160mg Q4W 群、有害事象名：不安】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：2[redacted]歳	初回診断：2018 年
既往歴		合併症	
喘息、帝王切開、乾癬、腱炎、湿疹、ビタミン D 欠乏		注意欠陥多動性障害（ADHD）、双極性障害、関節炎、線維筋痛、肥満、不安、うつ病	
有害事象名（基本語）	発現までの日数[a]	発現時の投与	持続期間
不安の悪化（不安）	36 日	BKZ 160mg Q4W	3 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
中等度	変更なし	回復	関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
薬物スクリーニング陽性、細菌検査陽性、C 反応性蛋白増加、尿中結晶陽性、好塩基球数増加、血中ブドウ糖増加、高比重リポ蛋白減少、低比重リポ蛋白増加、平均赤血球容積増加、単球数減少、振戦、不安（重篤）、智歯抜歯		cyclobenzaprine、gabapentin、sulfasalazine、diclofenac、aripiprazole、lisdexamfetamine mesilate、oxcarbazepine、chlorhexidine	
a BKZ 初回投与からの日数			

処置及び経過

前々年 （月日不明）	ADHD の治療薬として lisdexamfetamine 50mg/日、双極性障害の治療薬として aripiprazole 5mg/日が投与された。
20[redacted] 年 9 月 9 日	本試験に参加。被験者は両腋窩及び左ふくらはぎの側面に乾癬病変を有していた。過去 6 ヵ月以内の飲酒歴はなく、非喫煙者であった。
20[redacted] 年 10 月 8 日	PBO 群に無作為化され、二重盲検投与期間の初回投与を受けた。
20[redacted] 年 10 月 22 日	lisdexamfetamine の用量が 50mg/日から 60mg/日に、aripiprazole の用量が 5mg/日から 20mg/日に増量された。疲労、もの忘れ及び不安が認められ、被験者は lisdexamfetamine 及び aripiprazole の投与を 1 週間中止した。被験者はほとんど働くことができず、ただベッドに横たわって、ぼんやりと天井を眺めている状態で、代償不全の状態に至った。
翌年 1 月 27 日	Week 16 に BKZ 160mg Q4W 群に再割付けされ実薬投与盲検期間の初回投与を受けた。
翌年 2 月 24 日	C-SSRS は陰性で PHQ-9 スコアは 12 であった。
翌年 3 月 2 日	重篤な有害事象として不安の悪化が発現した。 被験者は妄想症の増加に加え、聴覚性言語幻覚を伴う精神病のため入院した。被験者は数週間にわたる投薬不遵守による代償不全の状態であった。うつ病、快感消失、解離、幻覚の増悪がみられ、高度の妄想症があった。lisdexamfetamine 及び aripiprazole along with hydroxyzine の投与が再開された。calcium carbonate、milk of magnesia、benzocaine、paracetamol、ibuprofen、olanzapine、dexamethasone 及び octinoxate with oxybenzone も入院中に投与された。入院中、被験者は感情、同一視及び表現を中心としたグループセラピーにも参加したが、セッションへの参加は最小限であった。
翌年 3 月 4 日	気分が改善し、被験者は退院した。医療記録によると、被験者の一次診断は服薬不遵守であり、二次診断は大うつ病性障害、エピソードの再発及び高度の不安障害であった。. 不安は消失した。
翌年 3 月 23 日	C-SSRS は陰性であり、PHQ-9 スコアは 4 であった。治験責任医師によると、被験者に自殺念慮は認められなかった。被験者の職場環境はストレスが多く、[redacted]問題があり、気が遠くなるような時間を[redacted]に費やしていた。被験者には幼少期に、[redacted]によるトラウマがあり、人や新しい物事に恐れや妄想を持ち育った。被験者は毎日の薬の服用をよく忘れることがあった。医師が被験者を診察し、被験者の不安は改善し気分もよく、治験薬を投与させることを決定した。治験責任医師によると、不安は治験薬と関連はないが、lisdexamfetamine 及び aripiprazole と関連があると判断した。

PHQ-9 スコアを下表に示した。

Date/ Visit	Study Day[a]	PHQ-9 Total Score	
		Observed Result	Change from Baseline
09 Sep 20[redacted] /Visit 1, Screening	Day 0	14	N/A
08 Oct 20[redacted] /Visit 2, Baseline	Day 29	3	N/A
04 Nov 20[redacted] /Visit 4	Day 56	9	6
02 Dec 20[redacted] /Visit 6	Day 84	9	6
30 Dec 20[redacted] /Visit 8	Day 112	8	5
27 Jan 翌年 /Visit 10	Day 140	11	8
24 Feb 翌年 /Visit 12	Day 168	12	9
23 Mar 翌年 /Visit 14	Day 196	4	1
20 Apr 翌年 /Visit 16	Day 224	6	3
18 May 翌年 /Visit 18	Day 252	8	5
15 Jun 翌年 /Visit 20	Day 280	10	7
13 Jul 翌年 /Visit 22	Day 308	8	5
11 Aug 翌年 /Visit 24	Day 337	6	3
10 Sep 翌年 /Visit 26	Day 367	12	9
05 Oct 翌年 /Visit 28	Day 392	8	5

N/A：該当せず
a The study day is calculated from the date of informed consent.
PA0010 Week 24 CSR Listing 1.2、Listing 1.5、Listing 9.8.2

翌年 9 月 10 日	治験薬最終投与。
翌年 10 月 5 日	最終来院。 被験者は試験を完了し、継続試験である PA0012 試験に移行した。

【被験者番号：[redacted]（実施国：米国、人種：白人）、投与群：PBO/BKZ 160mg Q4W 群、有害事象名：脳血管発作】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：7[redacted]歳	初回診断：2000 年
既往歴		合併症	
虫垂切除、甲状腺摘除、扁桃摘出、卵管結紮、卵管結紮リバース、子宮摘出、両側手根管の手術、乾癬、大動脈弁閉鎖不全、大動脈狭窄、慢性拡張期心不全、僧帽弁石灰化		甲状腺機能低下症、高脂血症、高血圧、完全房室ブロック（完全心ブロックのためペースメーカー留置）、痛風	
有害事象名（基本語）	発現までの日数[a]	発現時の投与	持続期間
脳卒中（脳血管発作）	189 日	BKZ 160mg Q4W	不明
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
高度	投与中止	不明	関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
脳血管発作（重篤）		levothyroxine、losartan、lovastatin、amlodipine、methotrexate、allopurinol	

a BKZ 初回投与からの日数

処置及び経過

20[redacted] 年 10 月 19 日　本試験に参加。心血管系のリスク因子として、高血圧、高脂血症、完全房室ブロック、大動脈弁閉鎖不全、高度の大動脈弁狭窄、慢性拡張期心不全及び僧帽弁石灰化があった。過去 6 ヵ月以内の飲酒歴はなく、非喫煙者であった。

20[redacted] 年 11 月 19 日　PBO 群に無作為化され、二重盲検投与期間の初回投与を受けた。

翌年　3 月 10 日　Week 16 に BKZ 160mg Q4W 群に再割付けされ実薬投与盲検期間の初回投与を受けた。

翌年　8 月 23 日　治験薬最終投与。

翌年　9 月 14 日　重篤な有害事象として脳血管発作が発現した。
朝に被験者は入院し、予定されていた経カテーテル的大動脈弁置換術を受けた。手術後、麻酔から覚めた被験者は生気のない表情であった。そのため、頭部及び頚部／脳の CT 検査（造血剤なし）を行い、生命を脅かす急性の無菌性脳右半球卒中が認められた（出血なし）。CT 灌流画像検査で約 7cc の虚血ペナンブラが認められた。治験責任医師によると、被験者に組織プラスミノーゲン活性化因子の投与はされず、事象発現の正確な時期は不明であった。治療介入の決定はされなかった。

翌年　9 月 19 日　被験者は退院した。

一部のバイタルサインの結果を下表に示した。

Date/ Visit	Study Day[a]	Blood pressure (mmHg)	Pulse rate (bpm)
19 Oct 20[redacted] / Visit 1, Screening	Day 0	132/82	84
19 Nov 20[redacted] / Visit 2, Baseline	Day 31	164/98 (pre dose), 163/96 (30 min post dose), 164/96 (1hr post dose)	85 (pre dose), 85 (30 min post dose), 84 (1hr post dose)
10 Mar 翌年 / Visit 10	Day 142	163/96 (pre dose), 164/96 (30 minutes post dose), 142/75 (1 hour post dose)	84 (pre dose), 84 (30 minutes post dose), 85 (1 hour post dose)
30 Jun 翌年 / Visit 18	Day 254	123/83	82
27 Jul 翌年 / Visit 20	Day 281	114/70	88
23 Aug 翌年 / Visit 22	Day 308	140/86	84

a The study day is calculated from the date of informed consent.
PA0010 Week 24 CSR Listing 1.2、Listing 9.1

脳血管発作のため治験薬の投与を中止した。

翌年　11 月 8 日　最終来院。
被験者は脳血管発作のため試験を中止した。
本報告時点で脳血管発作の転帰は「不明」であった。

【被験者番号：[redacted]（実施国：米国、人種：白人）、投与群：PBO/BKZ 160mg Q4W 群、有害事象名：直腸出血】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：7[redacted]歳	初回診断：2011 年
既往歴		合併症	
乾癬、両側卵管結紮、腎奇形（左腎奇形）、腎摘除、左腎の部分切除、胆嚢炎、胆嚢切除、手根管症候群、両側手根管減圧術、人工右膝関節全置換、腹痛、大動脈弁狭窄、バレット食道、食欲減退、深部静脈血栓症、薬物過敏症（sulpha 及び antibiotics に対するアレルギー）、脂質異常症、疲労、高ナトリウム血症、高脂血症、僧帽弁閉鎖不全症、体重減少		頭痛、うつ病、季節性アレルギー、不眠症、関節痛、心雑音、胃食道逆流性疾患、閉経後、椎間板突出（L4 及び L5 領域の椎間板ヘルニア）、高血圧、憩室炎、緊張性膀胱、貧血、黄斑変性、血中コレステロール増加、膵機能不全、心房細動、椎間板変性症、神経痛（両足神経痛）、脊椎関節障害、痔核	
有害事象名（基本語）	発現までの日数[a]	発現時の投与	持続期間
直腸出血（直腸出血）	88 日	BKZ 160mg Q4W	4 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
高度	変更なし	回復	関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
眼乾燥、下痢、直腸出血（重篤）、眼感染、肝酵素上昇、関節痛、関節腫脹		hydroxyzine、losartan、metoprolol、omeprazole、oxybutynin、rosuvastatin、apixaban、hydrocodone、paracetamol、vitamins、gabapentin、tramadol、amitriptyline	

a BKZ 初回投与からの日数

処置及び経過

20[redacted] 年 7 月 29 日	本試験に参加。被験者には胃腸系疾患の家族歴はなかった。過去 6 ヵ月以内の飲酒歴はなく、元喫煙者（喫煙歴 30 年間）であった。
20[redacted] 年 8 月 26 日	PBO 群に無作為化され、二重盲検投与期間の初回投与を受けた。
20[redacted] 年 12 月 17 日	Week 16 に BKZ 160mg Q4W 群に再割付けされ実薬投与盲検期間の初回投与を受けた。
翌年　3 月 13 日	重篤な有害事象として直腸出血が発現した。 無痛性の血便、高度の直腸出血（えび茶色、多量、自然発生）、腹部膨満、疲労及び意識朦朧の症状があり、被験者は入院した。入院の前日、被験者は便意で起き、痛みのない血便のエピソードが認められた。一晩で 10 回の血便（明るい赤色）、及び慢性的な背部痛があった。腹痛、悪心、嘔吐、浮動性めまい、頭痛、前失神発作及び直近に罹患した病気はなかった。直腸出血に関連する体重減少、下痢、息切れ、胸痛、発熱、吐血及び意識消失はなかった。被験者の身体的及び全身的検査は正常であった。入院してからも 3～4 回の血便（明るい赤色）が認められた。apixaban の投与は一時的に中断された。被験者は抗生物質療法、アルコール摂取及び薬物乱用／非ステロイド抗炎症薬の使用は否定した。同日実施した臨床検査の結果は、ヘモグロビンが 8.3（基準範囲及び単位の報告なし）、血小板数が 195×10^3/L（基準範囲：150～400×10^3/L）、ナトリウムが 142mmol/L（基準範囲：134～144mmol/L）、カリウムが 4.1mmol/L（基準範囲：3.5～5.1mmol/L）、 国際標準比が 1.21（基準範囲：0.8～1.30）及びプロトロンビン時間が 14.3 秒であった。心電図検査の結果は正常であり、洞調律が認められた。腹部／骨盤の CT 検査の結果、ナットクラッカー症候群とおそらく関連があると思われる骨盤内うっ血症候群の可能性が認められた。 被験者の状態は血便排泄（主要な問題）及び急性の出血後正色素性貧血（現在の問題）と診断された。治験責任医師によると、血便のエピソードはいずれも無痛性で、内痔核に対する憩室の出血の可能性があるとのことであった。その他の診断として動静脈奇形があった。
翌年　3 月 14 日	朝に痛みを伴わない 2 回の血便（明るい赤色）があった。消化管検査の結果、腹部全体で正常な腸音であった。腹部は柔らかく、膨張や圧痛はなかった。明確な腫瘤、反跳圧痛、明らかな脱腸、肝腫大及び脾腫大も認められなかった。腹痛、下痢、便秘、早期満腹及び吐血も認められなかった。臨床検査の結果は、ヘモグロビンが 7.6、血小板数が 151×10^3/L、ナトリウムが 145mmol/L、カリウムが 3.7mmol/L であった。
翌年　3 月 15 日	食道胃十二指腸内視鏡検査／大腸内視鏡検査の結果、食道、胃及び十二指腸の粘膜の状態は正常で、S 状結腸憩室症、内痔核が認められ、結腸及び回腸末端部の粘膜の状態は正常であった。治療薬として pantoprazole が投与された。また、immunoglobulin transfusion（詳細不明）による治療も行った。ヘモグロビンは 7 未満に下がった（基準範囲及び単位の報告なし）。

翌年 3月16日	直腸出血は消失した。 血圧は125/74、脈拍数は83であった。同日、被験者は退院した。 治験責任医師によると、憩室性疾患の既往により消化管血管性病変の鑑別診断が困難であったことが消化管出血の一因であるとされた。過去の大腸内視鏡検査で憩室及び肛門直腸の疾患は認められておらず、癌の可能性は低かったが、CT検査で膵炎及び十二指腸の肥厚の可能性が懸念される変化が認められ、バレッド食道既往が疑われた。
翌年 4月25日	非重篤な有害事象として下痢が発現した。
翌年 4月26日	下痢は消失した。治験薬と関連なしと判断された。
翌年 7月28日	治験薬最終投与。
翌年 8月31日	最終来院。 被験者は試験を完了し、継続試験であるPA0012試験に移行した。

【被験者番号：[redacted]（実施国：米国、人種：白人）、投与群：PBO/BKZ 160mg Q4W群、有害事象名：乳癌第1期】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：6[redacted]歳	初回診断：2015年10月
既往歴		合併症	
扁桃摘出、帝王切開、豊胸術、人工乳房移植（両胸）、手根管症候群、子宮全摘出、右膝関節鏡検査、右肩関節鏡検査、甲状腺摘除、両側尺骨神経除圧、腱炎、乾癬、指炎、両側腱膜瘤及び神経腫切除、足変形（両側）、神経腫（両側）、白内障（両眼）、白内障除去、結腸内視鏡検査		1型糖尿病、うつ病、末梢性ニューロパチー、不安、変形性関節症、胃排出不全、疲労（慢性疲労）、甲状腺機能低下症、肥満、脂質異常症、胃食道逆流性疾患、ビタミンD欠乏、椎間板変性症（椎間板変性疾患）、変形性脊椎症（胸部脊椎症）	
有害事象名（基本語）	発現までの日数	発現時の投与	持続期間
左胸外側上部の病期IAの悪性腫瘍（乳癌第1期）	15日	PBO	52日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
中等度	投与中止	回復	関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
乳癌第1期（重篤）		insulin、venlafaxine、metoprolol、magnesium、metoclopramide、Vaccinium macrocarpon、hydrocodone with paracetamol、ramipril、alprazolam、atorvastatin、fish oil、lamotrigine、Curcuma longa rhizome、acetylsalicylic acid、ranitidine、ubidecarenone、folic acid、methotrexate、vitamin D、Silybum marianum	

処置及び経過	
20[redacted]年7月28日	本試験に参加。過去6ヵ月以内の飲酒歴（1単位/週）及び違法薬物（benzodiazepines及びopiates）の使用歴があり、非喫煙者であった。
20[redacted]年8月25日	PBO群に無作為化され、二重盲検投与期間の初回投与を受けた。治験薬最終投与。
20[redacted]年9月8日	重篤な有害事象として乳癌第1期が発現した。 左胸外側上部の病期IAの悪性腫瘍が認められ、被験者は入院した。事象診断前に被験者が投与された治験薬は1回のみであった。その他の情報は入手できなかった。
20[redacted]年10月29日	乳癌第1期は消失した。
20[redacted]年12月16日	最終来院。 被験者は乳癌第1期のため試験を中止した。

(3) アダリムマブ群

【被験者番号：[redacted]（実施国：オーストラリア、人種：白人）、投与群：アダリムマブ群、有害事象名：出血性関節症】

被験者番号：[redacted]	性別：男性	年齢：6[redacted]歳	初回診断：2009 年 12 月
既往歴		合併症	
乾癬、帯状疱疹、膵炎、手根管症候群、右手根管手術、左手根管手術、両肘の体外衝撃波治療、狭窄性腱鞘炎（右手第 3 指及び第 4 指の狭窄性腱鞘炎手術）、右手第 3 指及び第 4 指の狭窄性腱鞘炎手術、冠動脈形成、家族性危険因子		変形性関節症、高血圧、遺伝性運動感覚ニューロパチー、心的外傷後ストレス障害、[redacted]、脂肪肝、上顆炎、季節性アレルギー、冠動脈疾患、期外収縮	
有害事象名（基本語）	発現までの日数	発現時の投与	持続期間
出血性関節症（出血性関節症）	269 日	アダリムマブ 40mg Q2W	7 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
高度	変更なし	回復	関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
関節損傷、蕁麻疹（2 回）、疲労、挫傷、出血性関節症（重篤）、頭痛（2 回）		celecoxib、folic acid、methotrexate、acetylsalicylic acid、ezetimibe、clopidogrel、fexofenadine、Curcuma longa rhizome、magnesium、paracetamol	

処置及び経過

20[redacted]年 6 月 24 日	本試験に参加。過去 6 ヵ月以内の飲酒歴（1 単位/週）があり、元喫煙者（喫煙歴 25 年間）であった。
20[redacted]年 7 月 23 日	アダリムマブ群に無作為化され、二重盲検投与期間の初回投与を受けた。
20[redacted]年 11 月 11 日	Week 16 に実薬投与盲検期間の初回投与（アダリムマブの継続投与）を受けた。
翌年　4 月 14 日	右膝の高度の変形性関節症が認められた。 同日、被験者は右膝蓋大腿の置換術を受けた。治療薬として cefazolin、lorazepam、sodium chloride、paracetamol、tranexamic acid 及び enoxaprin が投与された。
翌年　4 月 16 日	右膝の変形性関節症は消失した。
翌年　4 月 17 日	重篤な有害事象として出血性関節症が発現した。 被験者は入院した。治療薬として docusate with Sennoside A and B、lactulose、paracetamol 及び paracetamol with codeine が投与された。
翌年　4 月 23 日	出血性関節症は消失した。
翌年　7 月 6 日	治験薬最終投与。
翌年　7 月 20 日	最終来院。 被験者は試験を完了し、継続試験である PA0012 試験に移行した。

【被験者番号：[redacted]（実施国：ドイツ、人種：白人）、投与群：アダリムマブ群、有害事象名：内軟骨腫症】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：4[redacted]歳	初回診断：2019 年 3 月
既往歴		合併症	
扁桃炎、扁桃摘出、副鼻腔炎、副鼻腔の手術、右膝の関節鏡検査、半月板損傷、甲状腺の良性新生物、右肩の関節鏡検査、肩回旋筋腱板症候群、腱障害、乾癬		片頭痛、薬物過敏症（penicillin に対するアレルギー）、ニッケルに対するアレルギー、季節性アレルギー、椎間板障害、関節障害、軟骨疾患、ビタミン D 欠乏、内軟骨腫症（左第 4 指の基節骨の内軟骨腫）	
有害事象名（基本語）	発現までの日数	発現時の投与	持続期間
左第 4 指の内軟骨腫（内軟骨腫症）	72 日	アダリムマブ 40mg Q2W	5 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
高度	投与中断	回復	関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
内軟骨腫症（1 回目、非重篤）、口腔ヘルペス、内軟骨腫症（2 回目、重篤）、気道感染、筋骨格痛、複合性局所疼痛症候群、身体疾患による睡眠障害、不眠症型		dimenhydrinate、sumatriptan、levonorgestrel、cholecalciferol、leflunomide、topiramate	

処置及び経過	
20[redacted] 年 9 月 11 日	本試験に参加。過去 6 ヵ月以内の飲酒歴（2 単位/週）があり、元喫煙者（喫煙歴 2 年間）であった。 非重篤な有害事象として中等度の内軟骨腫症が発現した。治験薬と関連なしと判断された。同日、右手及び左手の X 線検査で、左手の第 4 指の基節骨に、関節障害はなく大きなわずかに拡張が認められる septate-blistered 病変（1.3cm）が認められた（安定性を脅かす内軟骨腫）。その他の骨構造は正常であった。この所見は骨嚢胞及び軟骨性腫瘍と一致した。同日に行った左右の脚の X 線検査の結果及び関節構造に、特に注目すべき所見は認められなかった。
20[redacted] 年 9 月 25 日	アダリムマブ群に無作為化され、二重盲検投与期間の初回投与を受けた。
20[redacted] 年 12 月 5 日	内軟骨腫症は重篤となり、被験者は高度の第 4 指の内軟骨腫のため入院した。 入院中、左手の第 4 指の周りの皮膚及び軟部組織に刺激性の状態は認められなかった。機能障害はなかった。被験者は間欠性の凍結療法及び血管収縮薬の投与を受け、固定化された。同日、手術が行われ（合併症なし）、同側の遠位橈骨から海綿骨を用いて欠損部位の補填がされた。pantoprazole が投与された。手術中、内軟骨腫切除後に第 4 指の X 線撮影が行われた（結果の報告なし）。最終的に遠位橈骨から海綿骨を採取した後にも X 線撮影が行われた（結果の報告なし）。内軟骨腫症の治療薬として ibuprofen が投与された。内在筋優位肢位で第 4 指及び第 5 指を含めた前腕背側の副木がされた。手術後、定期的な傷の確認が行われた。創傷部位に腫脹及び分泌物が認められたが、保存治療下でこれらの所見は徐々に消失した。
20[redacted] 年 12 月 9 日	内軟骨腫症は消失し、被験者は退院した。被験者は定期的に傷の確認を受けることを勧められた。挿入された皮膚縫合材料は術後 12～14 日以内に取り除かれ、その後 4 週間固定される予定である。
20[redacted] 年 12 月 18 日	治験薬の投与を再開した。
翌年　1 月 15 日	Week 16 に実薬投与盲検期間の初回投与（アダリムマブの継続投与）を受けた。
翌年　9 月 11 日	治験薬最終投与。
翌年　9 月 24 日	最終来院。 被験者は試験を完了し、継続試験である PA0012 試験に移行した。

【被験者番号：[redacted]（実施国：ドイツ、人種：白人）、投与群：アダリムマブ群、有害事象名：軟骨疾患】

被験者番号：[redacted]	性別：男性	年齢：4[redacted] 歳	初回診断：2016 年
既往歴		合併症	
鼡径ヘルニア（右鼡径ヘルニア）、右鼡径ヘルニア手術、肝炎、乾癬、顔面骨骨折（鼻骨折）、鼻骨折の手術、水疱（手の水疱）、右顎の手術、変形性関節症		悪心、ビタミン D 欠乏	
有害事象名（基本語）	発現までの日数	発現時の投与	持続期間
左膝の関節半月板症（軟骨疾患）	148 日	アダリムマブ 40mg Q2W	26 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
中等度	投与中断	回復	関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
肝酵素上昇、軟骨疾患（重篤）、乾癬性関節症（2 回）、鼻炎		folic acid、colecalciferol、methotrexate、prednisolone、pantoprazole	

処置及び経過	
20[redacted] 年 1 月 13 日	本試験に参加。過去 6 ヵ月以内の飲酒歴（1 単位/週）があり、元喫煙者（喫煙歴 17 年間）であった。試験組入れ前、被験者に左膝の関節半月板症の既往歴はなかった。
20[redacted] 年 2 月 11 日	アダリムマブ群に無作為化され、二重盲検投与期間の初回投与を受けた。
20[redacted] 年 6 月 2 日	Week 16 に実薬投与盲検期間の初回投与（アダリムマブの継続投与）を受けた。
年月日不明	被験者に膝関節滲出液及び疼痛が認められた。
20[redacted] 年 7 月 7 日	重篤な有害事象として軟骨疾患が発現した。 MRI 検査を行い、被験者の状態は左膝の関節半月板症（中等度）と診断された。
20[redacted] 年 7 月 14 日	治験薬の投与が一時的に中断された。
20[redacted] 年 7 月 30 日	予定された手術のため被験者は入院した。同日、左膝の関節鏡検査が行われた（合併症なし）。血栓症の予防のため enaxoparin、術後疼痛の治療のため metamizole 及び ibuprofen が投与された。

20[redacted] 年 8 月 1 日	軟骨疾患は消失し、被験者は退院した。治験責任医師によると、軟骨疾患の病因は半月板嚢腫であった。
20[redacted] 年 8 月 11 日	治験薬の投与を再開した。
翌年　1 月 26 日	治験薬最終投与。
翌年　2 月 9 日	最終来院。 被験者は試験を完了し、継続試験である PA0012 試験に移行した。

【被験者番号：[redacted]（実施国：ドイツ、人種：白人）、投与群：アダリムマブ群、有害事象名：喘息】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：2[redacted] 歳	初回診断：2016 年 12 月
既往歴		合併症	
乾癬、半月板損傷、手首関節骨折、[redacted]、靭帯断裂、腱炎		薬物過敏症（penicillin に対するアレルギー）、喘息、動物アレルギー（動物の毛に対するアレルギー）、家塵アレルギー（ダニアレルギー）、季節性アレルギー（花粉症）、ビタミン D 欠乏、第 V 因子ライデン変異（凝固第 V 因子ライデン変異障害）、精神障害、心的外傷後ストレス障害、慢性胃炎、薬物過敏症（ibuprofen に対するアレルギー）	
有害事象名（基本語）	発現までの日数	発現時の投与	持続期間
喘息発作（喘息）	315 日	アダリムマブ 40mg Q2W	2 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
高度	変更なし	回復	関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
骨髄炎、歯感染、鼻咽頭炎、関節損傷、四肢損傷、挫傷、引っかき傷、歯髄炎、足関節部骨折、関節滲出液、喘息（重篤）、血栓性静脈炎		fenoterol、metamizole、metoclopramide、omeprazole、tilidine、desogestrel、desloratadine、colecalciferol、apixaban	

処置及び経過

20[redacted] 年 7 月 8 日	本試験に参加。被験者には乾癬性関節炎の家族歴があった。過去 6 ヵ月以内の飲酒歴（1 単位/週）があり、喫煙者（喫煙歴 7 年間、1 箱/日）であった。
20[redacted] 年 7 月 29 日	アダリムマブ群に無作為化され、二重盲検投与期間の初回投与を受けた。
20[redacted] 年 12 月 16 日	Week 16 に実薬投与盲検期間の初回投与（アダリムマブの継続投与）を受けた。
翌年　6 月 8 日	重篤な有害事象として喘息が発現した。 早朝（3:00）に被験者は高度の喘息発作を発現し入院した。診断的処置が行われたが臨床的に重要な異常は認められなかった。フィブリン D ダイマーは 0.50mg/L（基準範囲：0～0.5mg/L）であった。喘息の治療薬として salmeterol 及び salbutamol と共に fluticasone が併用された。
翌年　6 月 9 日	喘息は消失し、被験者は退院した。
翌年　7 月 14 日	治験薬最終投与。
翌年　7 月 28 日	最終来院。 被験者は試験を完了し、継続試験である PA0012 試験に移行した。

【被験者番号：[redacted]（実施国：ドイツ、人種：白人）、投与群：アダリムマブ群、有害事象名：椎間板突出、非アルコール性脂肪性肝炎】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：4[redacted] 歳	初回診断：2016 年 6 月
既往歴		合併症	
肝硬変、扁桃炎、扁桃摘出、虫垂炎、虫垂切除、外骨腫（右膝の外骨腫）、不安、バセドウ病（グレーブス病）、卵巣嚢胞、卵巣嚢胞切除、胆石症、Y-ドレナージ設置を伴う胆嚢摘出、術後の Y-ドレナージ胆管留置、脂肪腫（右臀部の脂肪腫）、右臀部の脂肪腫の手術、椎間板突出（L5～S1 領域の椎間板ヘルニア）、乾癬、腱炎		非アルコール性脂肪性肝炎、薬物性肝障害（methotrexate 摂取後の肝障害）、肥満、うつ病、睡眠時無呼吸症候群（夜間の呼吸装置使用時の睡眠時無呼吸）、自己免疫性甲状腺炎（橋本病）、甲状腺機能低下症、糖尿病、薬物過敏症（cefuroxime に対するアレルギー）、ビタミン D 欠乏、疲労（methotrexate 摂取後の疲労）、悪心（methotrexate 摂取後の悪心）、子宮平滑筋腫	

有害事象名（基本語）	発現までの日数	発現時の投与	持続期間
腰椎 4/5 の椎間板ヘルニア（椎間板突出） 非アルコール性脂肪性肝炎の悪化（非アルコール性脂肪性肝炎）	椎間板突出：138 日 非アルコール性脂肪性肝炎：188 日	椎間板突出：アダリムマブ 40mg Q2W 非アルコール性脂肪性肝炎：アダリムマブ 40mg Q2W	椎間板突出：5 日 非アルコール性脂肪性肝炎：8 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
椎間板突出：中等度 非アルコール性脂肪性肝炎：高度	椎間板突出：投与中断 非アルコール性脂肪性肝炎：投与中止	椎間板突出：回復 非アルコール性脂肪性肝炎：回復	椎間板突出：関連なし 非アルコール性脂肪性肝炎：関連あり
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
副鼻腔炎、悪心、薬物不耐性、非アルコール性脂肪性肝炎（1 回目、非重篤）、非アルコール性脂肪性肝炎（2 回目、重篤）、椎間板突出（重篤）、筋緊張、頚腕症候群		椎間板突出：levothyroxine、metformin、cholecalciferol、paroxetine、empagliflozin、folic acid、methotrexate、caffeine and paracetamol with propyphenazone、dipyrone、morphine、pantoprazole、methocarbamol、certoparin 非アルコール性脂肪性肝炎：levothyroxine、metformin、cholecalciferol、paroxetine、empagliflozin、folic acid、methotrexate、caffeine and paracetamol with propyphenazone、dipyrone、morphine、pantoprazole、insulin	

処置及び経過

20[redacted] 年 12 月 9 日	本試験に参加。肝臓の既往歴として肝硬変、合併症として非アルコール性脂肪性肝炎及び薬物性肝障害（methotrexate 摂取による肝障害）があった。被験者には penicillin に対するアレルギー、乾癬性関節炎の家族歴があり、肝疾患の既知の家族歴（娘の[redacted]のみ）はなかった。2019 年の[redacted]後、6 ヵ月間の飲酒歴があったが、その前 20 年間は飲酒歴はなく、現在は時々飲酒する程度であった。元喫煙者（喫煙歴 15 年間）であった。
翌年　1 月 6 日	アダリムマブ群に無作為化され、二重盲検投与期間の初回投与を受けた。
翌年　4 月 28 日	Week 16 に実薬投与盲検期間の初回投与（アダリムマブの継続投与）を受けた。
翌年　5 月 7 日	非重篤な有害事象として筋緊張（背部の筋緊張）が発現した。治療薬として methocarbamol が投与された。
翌年　5 月 19 日	筋緊張は消失した。治験薬と関連なしと判断された。 被験者は椎間板ヘルニアを有しており、固定薬の tilidine、novalgin 及び ibuprofen に加え、入院による鎮痛療法で morphine 及び piritramide が投与された。
翌年　5 月 20 日	坐骨神経痛を伴う中等度の腰痛が認められ、強い痛み及び不快感もあり、1 週間で悪化した。
翌年　5 月 23 日	重篤な有害事象として椎間板突出（L4/5 領域の椎間板ヘルニア）が発現した。治療薬として metamizole、tilidine 及び ibuprofen が投与された。また鎮痛薬として morphine 及び piritramide も投与された。被験者は診断検査のため入院した。予防として certoparin が投与された。
翌年　5 月 25 日	腰椎の X 線検査で腰椎に骨ばった神経根の緊張が認められた。
翌年　5 月 26 日	腰椎の MRI 検査で L4/5 及び S1 領域に椎間板ヘルニアが認められた。
翌年　5 月（日付不明）	被験者は神経根痛の治療を受けた。
翌年　5 月 27 日	椎間板突出は消失し、被験者は良好な状態で退院した。
翌年　6 月 9 日	治験薬の投与を再開した（直近のアダリムマブ投与は 翌年　5 月 12 日）。
翌年　6 月 10 日	悪心及び腹痛が認められた。悪心は methotrexate に関連するものであったと報告された。
翌年　6 月 19 日	頚椎症候群の疑いが認められた。
翌年　6 月 23 日	非重篤な有害事象として既存の非アルコール性脂肪性肝炎の悪化が発現した（重症度は中等度）。ALT が基準範囲上限値の 3 倍超、AST が基準範囲上限値の 2 倍超で総ビリルビンは正常であった。同日の ALT は 186U/L、AST は 75U/L 及び総ビリルビンは 0.32mg/dL であった。本事象は治験薬と関連ありと判断された。 治験薬最終投与。
翌年　7 月 5 日	被験者のビリルビン値は正常であり、肝炎の臨床徴候は認められなかった。
翌年　7 月 7 日	腹部の超音波画像検査が行われた（結果の報告なし）。 ALT は基準範囲上限値の 20 倍超及び AST は基準範囲上限値の 40 倍超であったがビリルビンは基準範囲上限値の 2 倍未満であった。

年月日不明	肝臓の超音波検査で、局所病変や血管構築の所見がない均一な組織、胆管（総胆管）に5.2mmのエコー反応を伴う肝胆道系の肝内セグメントVの拡張、及び壁厚の肥厚が認められた。門脈前に15.3mm大のリンパ節腫脹を認めた。超音波ガイド下肝穿刺により、組織学的に、重度の炎症活性と、肝実質の約30%を占める混濁した肝実質崩壊を伴う急性肝炎の像が示され、線維化の証拠はなく薬物性肝障害と一致した。そのため、Week 26（翌年　7月7日）の投与は見送られた。
翌年　7月12日	非重篤の非アルコール性脂肪性肝炎が重篤に悪化（重症度は高度）し、非重篤な有害事象として薬物不耐性（metamizole不耐性）が発現した。被験者は椎間板ヘルニアの治療薬としてmetamizoleの投与を受けていた。 被験者は肝疾患症候群の悪化及び選択的肝生検のため入院した。上腹部痛及び悪心も認められた。嘔吐及び発熱はなかった。便検査で特に注目すべき結果は認められず、特に出血の徴候はなかった。尿はとても濃い色であった。約2週間、著しい疲労と間欠性のかゆみがあった。検査の結果、被験者は意識及び見当識があり、栄養状態は体重過多であった。ところどころ皮膚や強膜の黄疸が認められ、末梢性浮腫はなかった。心臓及び肺の検査結果は正常であった。腹部は柔らかく、抵抗や圧痛はなく、腸音があった。腎床部は清明で、脊椎は打診時に痛みはなく、四肢はいずれも自在に動かすことができた。直近の数週間で被験者の体重が5kg減った。 組織学検査／肝生検で急性肝炎及び非アルコール性脂肪性肝炎の悪化が認められた。直接ビリルビン値は3.8mg/dL（基準範囲：0～0.3mg/dL）及びCRPは24mg/dL（基準範囲：0～5mg/dL）であった。急性肝炎の他、硬変の減少（おそらく重要な体重減少後）がみられた。その他の診断としては、薬物性肝障害、肝硬変後の状態（おそらく非アルコール性脂肪肝疾患に伴う）、胆嚢摘出術後の胆管穿孔、胆管消化管吻合術形成があった。7日間のステロイドショック療法が開始され、その後、投与量が減量された。これによりトランスアミナーゼ及びビリルビン値の減少が認められた。肝炎治療中に被験者にその他の徴候や合併症はなく、特に脳症の症状も認められなかった。非アルコール性脂肪性肝炎の悪化の治療薬としてprednisone、prednisolone及びphytomenadione、乾癬性関節炎の治療薬としてtramadolが投与された。phytomenadioneの投与中、凝固パラメータは安定していた。
翌年　7月19日	CRPは4mg/dL未満であった。非アルコール性脂肪性肝炎は消失し、被験者は良好な状態で退院した。
翌年　7月21日	被験者はALTが基準範囲上限値の10倍超かつ総ビリルビンが基準範囲上限値の2倍で、潜在的なHy's lawの基準に該当した。
翌年　8月4日	被験者は非アルコール性脂肪性肝炎のため試験を中止した。 治験責任医師によると、リスク因子としては、肝疾患の既往、ibuprofen、tilidine、levothyroxine及びmetamizole等の薬物の不正使用、胆汁性肝硬変又はその他の自己免疫疾患、うっ血性心不全、ウィルソン病又はα1アンチトリプシン欠損症、虚血性肝炎を示唆する既往（直近の大手術、多量失血又は低潅流）、毒性化学物質への曝露、直近の旅行、アレルギー及び過去の薬物性肝障害が含まれる。被験者には肝臓、胆道、膵臓の既往及びその他の腹部悪性腫瘍の既往等のリスク因子はなかった。被験者は非アルコール性脂肪性肝炎及びmethotrexateによる肝障害の既往歴を有しており、直近のトランスアミナーゼ上昇は既存の症状の悪化によるものであり、最も可能性が高いのは背部痛及び抗嘔吐薬であった。酵素上昇の理由は線維症のない薬物性肝障害として記された。 最終来院。

臨床検査の結果を下表に示した。

Date/ Visit	Study Day[a]	ALT (0-55 U/L)	AST (5-34 U/L)	ALP (40-150 U/L)	GGT (12-64 U/L)	Bilirubin (0-20.5 µmol/L)	Total Bilirubin (0.3-1.2 mg/dL)	LDH (125-220 U/L)	Platelets (150-400x10⁹ /L)
09 Dec 20[redacted] / Visit 1	Day 0	68	41	110	90	10.5	NAV	224	345
06 Jan 翌年 / Visit 2	Day 28	60	41	114	79	11.2	0.65	221	336
20 Jan 翌年 / Visit 3	Day 42	66	46	115	70	6	NAV	234	330
03 Feb 翌年 / Visit 4	Day 56	73	49	107	69	6.9	NAV	234	316
03 Mar 翌年 / Visit 6	Day 84	97	64	79	61	11.9	NAV	235	338
22 Mar 翌年 / Unscheduled Visit 7	Day 103	86	43	87	65	6.9	NAV	196	NAV
31 Mar 翌年 / Visit 8	Day 112	73	48	93	66	6.1	NAV	239	352
28 Apr 翌年 / Visit 10	Day 140	68	34	97	67	5.9	NAV	241	399
09 Jun 翌年 / Visit 13	Day 182	41	27	103	134	4.6	NAV	215	321
23 Jun 翌年 / Visit 14	Day 196	186	75	98	172	5.5	0.32	283	253
30 Jun 翌年 / Unscheduled Visit 14	Day 203	428 HGr	225 HGr	112	172	7.9	0.46	390	NAV
07 Jul 翌年 / Visit 15	Day 210	1695 HGr	1756 HGr	220	603 HGr	36.9	2.16	1142	302
16 Jul 翌年 / Unknown Visit	Day 219	1679	1148	283	707	NAV	7	552	NAV
19 Jul 翌年 / Unknown Visit	Day 222	949	375	229	793	NAV	4.3	NAV	NAV
21 Jul 翌年 / Visit 16	Day 224	822 HGr	276 HGr	242	958 HGr	66.8 HGr	4.4	279	NAV
21 Jul 翌年 / Visit 16	Day 224	855 HGr	282 HGr	256	962 HGr	75.2 HGr	NAV	284	323
04 Aug 翌年 / Visit 17	Day 238	125	66	118	410 HGr	25	NAV	209	212

HGr：顕著な異常（高値）、NAV：該当せず
a The study day is calculated from the date of informed consent.
PA0010 Week 24 CSR Listing 1.2、Listing 8.1.2

被験者は高度の非アルコール性脂肪性肝炎及び薬物不耐性のため試験を中止し、継続試験である PA0012 試験には参加しなかった。
本報告時点で薬物不耐性の転帰は「未回復」であった。

【被験者番号：[redacted]（実施国：ポーランド、人種：白人）、投与群：アダリムマブ群、有害事象名：椎間板突出】

被験者番号：[redacted]	性別：男性	年齢：3[redacted] 歳	初回診断：2017 年 4 月
既往歴		合併症	
乾癬、指炎		肥満、末梢関節炎、脂質代謝障害	
有害事象名（基本語）	発現までの日数	発現時の投与	持続期間
L4～L5 領域の突出（椎間板突出）	266 日	アダリムマブ 40mg Q2W	2 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
高度	変更なし	回復	関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
口腔ヘルペス（4 回）、鼻咽頭炎、椎間板突出（1 回目、非重篤）、椎間板突出（2 回目、重篤）、坐骨神経痛		folic acid、methotrexate、diclofenac	

処置及び経過	
20[redacted] 年 8 月 20 日	本試験に参加。過去 6 ヵ月以内の飲酒歴はなく、非喫煙者であった。
20[redacted] 年 9 月 5 日	アダリムマブ群に無作為化され、二重盲検投与期間の初回投与を受けた。
20[redacted] 年 12 月 27 日	Week 16 に実薬投与盲検期間の初回投与（アダリムマブの継続投与）を受けた。
翌年　5 月 25 日	非重篤な有害事象として椎間板突出（L4～L5 領域の突出）が発現した。治験薬と関連なしと判断された。
翌年　5 月 27 日	椎間板突出（L4～L5 領域の突出）は重篤となり、被験者は入院した。 被験者は内視鏡下椎間板切除術を受けた。臨床検査及び尿検査を行った（結果の報告なし）。治療薬として nadroparin、paracetamol、dexamethasone、cefazolin、ketoprofen、pantoprazole、propofol、rocuronium、metamizole、RFN（成分不明）及び omeprazole が投与された。
翌年　5 月 28 日	椎間板突出は消失し、被験者は退院した。治験責任医師は被験者に椎間板突出の既往歴はなく、その他のリスク因子も認められなかったことを確認した。
翌年　8 月 20 日	治験薬最終投与。
翌年　9 月 22 日	最終来院。 被験者は試験を完了し、継続試験である PA0012 試験に移行した。

【被験者番号：[redacted]（実施国：チェコ、人種：白人）、投与群：アダリムマブ群、有害事象名：帯状疱疹、異型肺炎】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：7[redacted] 歳	初回診断：2017 年 6 月
既往歴		合併症	
乾癬、胆石症、胆嚢切除、左眼の白内障、指炎、右下肢の伸筋腱の過長、右下肢の付け根の切除、左側近位指節間関節及び遠位指節間関節の術後状態		腎結石症、高コレステロール血症、慢性胃炎、外傷性失明、回転性めまい、高血圧、白内障、骨端症、聴力低下、静脈瘤	
有害事象名（基本語）	発現までの日数	発現時の投与	持続期間
帯状疱疹（帯状疱疹） 両側性異型肺炎（異型肺炎）	帯状疱疹：72 日 異型肺炎：199 日	帯状疱疹：アダリムマブ 40mg Q2W 異型肺炎：アダリムマブ 40mg Q2W	帯状疱疹：68 日 異型肺炎：10 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
帯状疱疹：高度 異型肺炎：中等度	帯状疱疹：投与中断 異型肺炎：変更なし	帯状疱疹：回復 異型肺炎：回復	帯状疱疹：関連なし 異型肺炎：関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
帯状疱疹（重篤）、異型肺炎（重篤）、低カリウム血症、脱水、表在性血栓性静脈炎、高血圧		帯状疱疹：latanoprost with timolol、betaxolol、atenolol、folic acid、diosmin with hesperidin、methylprednisolone、methotrexate、losartan 異型肺炎：latanoprost with timolol、betaxolol、atenolol、folic acid、diosmin with hesperidin、methylprednisolone、methotrexate、losartan、warfarin	

処置及び経過	
20[redacted] 年 8 月 5 日	本試験に参加。過去 6 ヵ月以内の飲酒歴（3 単位/週）があり、非喫煙者であった。
20[redacted] 年 8 月 30 日	アダリムマブ群に無作為化され、二重盲検投与期間の初回投与を受けた。
20[redacted] 年 11 月 9 日	重篤な有害事象として帯状疱疹が発現した。 右胸に高度の帯状疱疹による疼痛が認められ、痛みは胸の下まで広がった。
20[redacted] 年 11 月 13 日	被験者は 20[redacted] 年 11 月 20 日まで入院した。帯状疱疹の治療薬として acyclovir、nimesulide、gabapentin、fusidic acid、clotrimazole、zinc oxide 及び diclofenac が投与された。被験者は回復に向かった。
20[redacted] 年 11 月 25 日	被験者は気分がすぐれず、治験薬の投与を受けたくないとのことから、治験薬の投与が一時的に中断された。
20[redacted] 年 12 月 5 日	治験薬の投与を再開した。
翌年　1 月 2 日	Week 16 に実薬投与盲検期間の初回投与（アダリムマブの継続投与）を受けた。
翌年　1 月 15 日	帯状疱疹は消失した。

翌年 3月15日	重篤な有害事象として異型肺炎が発現した。 回転性めまい、呼吸困難、咳嗽及び高血圧クリーゼ（240/120、基準範囲及び単位の報告なし）の臨床症状が認められた。胸部聴診で右側上部に両側性基底の浸潤が認められた。被験者は両側性異型肺炎のため入院した。治験責任医師によると、X線検査の所見で炎症性パラメータの上昇はなく、その後、異型肺炎と考えられた。同日のカリウム値は3.2（基準範囲及び単位の報告なし）で、被験者の状態は非重篤の低カリウム血症と診断された。心電図検査の結果は正常であった。心臓及び肺のX線検査で両側性の炎症変化（右側のparahillous及び左側の基底領域）が認められた。被験者の生化学検査、血液学的検査及び凝固検査の結果は正常だった。インフルエンザA型及びB型の検査結果は陰性だった。臨床検査の結果はCRPが4及び白血球数が6.1だった（いずれも基準範囲及び単位の報告なし）。PCR検査の結果、COVID-19感染症は陰性だった。
翌年 3月16日	尿検査の結果は正常であった。
翌年 3月23日	下肢静脈のドプラ検査で中等度の表在性静脈血栓症が認められ、心臓及び肺のX線検査の結果は正常であった。入院中、肺炎の治療薬としてclarithromycin、潰瘍性疾患の予防としてpantoprazole、抗生物質摂取のための予防としてprobiotics/Biopron Forte、低カリウム血症の治療薬としてpotassium chloride、表在性静脈血栓症の治療薬としてnadroparinが投与された。点滴、酸素及び吸入療法も行われた。また、静脈のコントロール超音波検査の所見に基づき、延長された抗凝固治療を受けた。
翌年 3月24日	異型肺炎は消失し、被験者は退院した。本事象による治験薬投与の中断はなかったが、Week 30の投与が数日遅れたため、翌年 3月26日の代わりに翌年 4月2日に治験薬の投与を受けた。
翌年 8月13日	治験薬最終投与。
翌年 8月27日	最終来院。 被験者は試験を完了し、継続試験であるPA0012試験に移行した。

【被験者番号：[redacted]（実施国：ドイツ、人種：白人）、投与群：アダリムマブ群、有害事象名：橈骨骨折】

被験者番号：[redacted]	性別：男性	年齢：4[redacted]歳	初回診断：2020年6月
既往歴		合併症	
乾癬		肥満	
有害事象名（基本語）	発現までの日数	発現時の投与	持続期間
角度固定プレートを用いた左橈骨遠位端骨折の整復術（橈骨骨折）	386日	アダリムマブ 40mg Q2W	3日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
中等度	該当せず	回復	関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
滑液包炎、注射部位反応、ワクチン接種部位疼痛、コロナウイルス感染、左橈骨骨折（1回目、非重篤）、左橈骨骨折（2回目、重篤）、右橈骨骨折、交通事故、筋緊張、骨血管腫、高血圧		candesartan、ibuprofen	

処置及び経過	
20[redacted]年2月23日	本試験に参加。飲酒歴（1単位/週）があり、喫煙者（喫煙歴20年間）であった。
20[redacted]年3月25日	アダリムマブ群に無作為化され、二重盲検投与期間の初回投与を受けた。
20[redacted]年7月12日	Week 16に実薬投与盲検期間の初回投与（アダリムマブの継続投与）を受けた。
翌年 3月10日	治験薬最終投与。
翌年 4月11日	被験者は自転車事故（非重篤な有害事象：交通事故）に遭い、自転車から転倒しハンドルバーの上に落ちた。非重篤な有害事象として中等度の左橈骨遠位端骨折及び中等度の右橈骨小頭骨折が発現した。
翌年 4月14日	被験者は入院し、角度固定プレートを用いた左橈骨遠位端骨折の整復術（重篤な有害事象として報告）を受けた。 橈骨骨折の治療薬としてmetamizole、combination of naloxone with tilidine及びnaloxoneが投与された。 左橈骨遠位端骨折の整復術は治験薬最終投与後に行われたため、治験薬の処置について該当はなかった。
翌年 4月15日	左手首のX線検査で、正しい位置に整復されていることが確認された。
翌年 4月16日	被験者の状態は回復し、既に抜糸で訪れた外傷外科への外来通院が予定された。

翌年　4月20日	最終来院。 被験者は試験を完了し、継続試験であるPA0012試験に移行した。 本報告時点で左橈骨遠位端骨折及び中等度の右橈骨小頭骨折の転帰は「未回復」であり、いずれも治験薬と関連なしと判断された。

【被験者番号：[redacted]（実施国：ポーランド、人種：白人）、投与群：アダリムマブ群、有害事象名：甲状腺腫】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：5[redacted]歳	初回診断：2004年11月
既往歴		合併症	
乾癬、腱炎、指炎		肥満、高血圧、糖尿病、変形性脊椎症、腎嚢胞（右腎の嚢胞）	
有害事象名（基本語）	発現までの日数	発現時の投与	持続期間
甲状腺の結節性甲状腺腫（甲状腺腫）	282日	アダリムマブ 40mg Q2W	73日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
中等度	投与中断	回復	関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、子宮平滑筋腫、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2回）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、甲状腺腫（重篤）、高コレステロール血症		methotrexate	

処置及び経過	
20[redacted]年9月11日	本試験に参加。過去6ヵ月以内の飲酒歴はなく、非喫煙者であった。
20[redacted]年10月14日	アダリムマブ群に無作為化され、二重盲検投与期間の初回投与を受けた。
翌年　2月3日	Week 16に実薬投与盲検期間の初回投与（アダリムマブの継続投与）を受けた。
翌年　7月21日	重篤な有害事象として甲状腺腫が発現した。 甲状腺の超音波検査を行い、結節性甲状腺腫（甲状腺左葉に2つの小瘤）が認められた。治験責任医師によると、超音波検査は予防的診断処置として行ったものであり、超音波検査をしなければならないような徴候、症状及び臨床検査値結果の異常は認められなかった。甲状腺左葉の外科的切除のため被験者は入院した。
翌年　9月15日	治験薬の投与を再開した（再開前の直近のアダリムマブ投与は翌年　7月21日）。 治験薬最終投与。
翌年　9月21日	胸部X線検査の結果は正常であった。
翌年　9月22日	甲状腺左葉の外科的切除を行った。生検が行われ、切除された甲状腺の葉は病理組織学的検査に回された。
翌年　9月30日	病理組織学的検査の結果、濾胞性腺腫が認められ、悪性新生物の徴候を示す変化は認められなかった。甲状腺刺激ホルモン、遊離トリヨードチロニン及び遊離サイロキシンのような臨床検査は入院中も入院前も行わなかった。手術以外の治療は行われなかった。 治験責任医師によると、組入れ後に診断がされたため手術は試験開始前に予定されたものではなく、術後の合併症はなかった。
翌年　10月1日	抜糸がされ治療は完了した。 甲状腺腫は消失した。
翌年　10月9日	最終来院。 被験者は試験を完了し、継続試験であるPA0012試験に移行した。

【被験者番号：[redacted]（実施国：ポーランド、人種：白人）、投与群：アダリムマブ群、有害事象名：中耳炎】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：6[redacted]歳	初回診断：2004年
既往歴		合併症	
甲状腺腫、甲状腺腫の手術、子宮平滑筋腫、乳房腫瘤（右胸の軽度の結節）、子宮摘出、卵巣嚢胞、嚢胞切除、指炎、腱炎、乾癬		—	
有害事象名（基本語）	発現までの日数	発現時の投与	持続期間
中耳炎（中耳炎）	147日	アダリムマブ 40mg Q2W	17日

重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
中等度	投与中断	回復	関連あり
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
中耳炎（重篤）		folic acid、methylprednisolone、methotrexate	
処置及び経過			
20[redacted] 年 8 月 12 日	本試験に参加。被験者には乾癬の家族歴があった。過去 6 ヵ月以内の飲酒歴はなく、非喫煙者であった。		
20[redacted] 年 9 月 6 日	アダリムマブ群に無作為化され、二重盲検投与期間の初回投与を受けた。		
20[redacted] 年 12 月 27 日	Week 16 に実薬投与盲検期間の初回投与（アダリムマブの継続投与）を受けた。		
翌年　1 月 30 日	重篤な有害事象として中耳炎が発現した。 右耳に疼痛が認められた。		
翌年　2 月 1 日	診察で被験者の状態は中耳炎と診断され、入院した。同日に実施した頭部の X 線検査の結果は正常であった。感冒やインフルエンザ等、直近で罹患した感染症はなかった。治療薬として clindamycin、triamcinolone、multi electrolyte fluid、dexketoprofen、ciprofloxacin with fluocinolone 及び ceftriaxone が投与された。		
翌年　2 月 5 日	被験者は安定した状態で退院した。		
翌年　2 月 6 日	治験薬の投与が一時的に中断された（直近のアダリムマブ投与は 翌年　1 月 23 日）。		
翌年　2 月 15 日	中耳炎は消失した。		
翌年　2 月 19 日	治験薬の投与を再開した。		
翌年　8 月 21 日	治験薬最終投与。		
翌年　9 月 2 日	最終来院。 被験者は試験を完了し、継続試験である PA0012 試験に移行した。		

1.2.11　日本人集団での結果

本試験は日本も参加した国際共同試験であり、日本人集団での試験成績を以下に要約した。

（1）　被験者の内訳

全体集団及び日本人集団の被験者の内訳を表 1.2-35（二重盲検投与期間、RS）及び表 1.2-36（実薬投与盲検期間、ATS）に示した。

本試験の無作為化被験者 852 例のうち、23 例（BKZ 160mg Q4W 群 14/431 例、アダリムマブ群 4/140 例、PBO 群 5/281 例）が日本人であった。二重盲検投与期間に BKZ 160mg Q4W 群の 1 例が有害事象のため試験を中止した。無作為化された日本人 23 例のうち 22 例が実薬投与盲検期間に移行した。実薬投与盲検期間に PBO/BKZ 160mg Q4W 群の 1 例が有害事象のため試験を中止した（PA0010 Final CSR Table 1.4.1.J、Table 1.4.2.J）。

表 1.2-35　全体集団及び日本人集団の被験者の内訳（二重盲検投与期間）−RS

	PBO 群	BKZ 160mg Q4W 群	アダリムマブ群	全被験者
	n (%)			
全体集団	N=281	N=431	N=140	N=852
二重盲検投与期間開始例	281 (100)	431 (100)	140 (100)	852 (100)
二重盲検投与期間完了例	271 (96.4)	414 (96.1)	136 (97.1)	821 (96.4)
二重盲検投与期間中止例	10 (3.6)	16 (3.7)	3 (2.1)	29 (3.4)
日本人集団	N=5	N=14	N=4	N=23
二重盲検投与期間開始例	5 (100)	14 (100)	4 (100)	23 (100)
二重盲検投与期間完了例	5 (100)	13 (92.9)	4 (100)	22 (95.7)
二重盲検投与期間中止例	0	1 (7.1)	0	1 (4.3)

BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団

Note: Started Double-Blind Treatment Period is defined as being randomized.

Note: A subject is said to have completed the Double-Blind Treatment Period if she/he had completed the last scheduled study visit of that period. Subjects who withdrew from the study medication but returned for all scheduled visits up to Week 16 visit are considered as completed the Double-Blind Treatment Period not on randomized treatment.

Note: The % of study participants completing/not completing Safety Follow-Up is calculated on the number of study participants discontinuing the Double-Blind Treatment Period.

PA0010 Week 24 CSR Table 1.4.1、Table 1.4.1.J

表 1.2-36　全体集団及び日本人集団の被験者の内訳（実薬投与盲検期間）−ATS

	PBO/BKZ 160mg Q4W 群	BKZ 160mg Q4W 群	アダリムマブ群	全被験者
	n (%)			
全体集団	N=271	N=414	N=136	N=821
実薬投与盲検期間開始例	271 (100)	414 (100)	136 (100)	821 (100)
実薬投与盲検期間完了例	255 (94.1)	383 (92.5)	123 (90.4)	761 (92.7)
実薬投与盲検期間中止例	14 (5.2)	27 (6.5)	11 (8.1)	52 (6.3)
PA0012 試験移行例	254 (93.7)	379 (91.5)	121 (89.0)	754 (91.8)
PA0012 試験非移行例	17 (6.3)	35 (8.5)	15 (11.0)	67 (8.2)
日本人集団	N=5	N=13	N=4	N=22
実薬投与盲検期間開始例	5 (100)	13 (100)	4 (100)	22 (100)
実薬投与盲検期間完了例	4 (80.0)	13 (100)	4 (100)	21 (95.5)
実薬投与盲検期間中止例	1 (20.0)	0	0	1 (4.5)
PA0012 試験移行例	4 (80.0)	13 (100)	4 (100)	21 (95.5)
PA0012 試験非移行例	1 (20.0)	0	0	1 (4.5)

ATS：実薬投与盲検解析対象集団、BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ

Note: Subjects are summarized according to randomized treatment at Baseline in the Double-Blind Treatment Period. Placebo subjects switched to BKZ 160mg Q4W at/after Week 16.

Note: Started Active Treatment-Blind Period is defined as having received Active Treatment at Week 16.

Note: A subject is said to have completed the Active Treatment-Blind Period if she/he had completed the last scheduled study visit of that period, not including the Safety Follow-up visits. Subjects who withdrew from the study medication but returned for all scheduled visits up to Week 52 are considered as having completed the Active Treatment-Blind Period not on randomized treatment.

Note: The % of subjects completing/not completing safety follow up is calculated on the number of subjects who did not enter the extension study.

PA0010 Final CSR Table 1.4.2、Table 1.4.2.J

(2) 被験者背景

全体集団及び日本人集団の主な被験者背景（RS）を表 1.2-37 に示した。

全体集団と日本人集団の違いは以下のとおりであった。

- 男性被験者の割合は全体集団（46.8%）と比較して日本人集団（60.9%、14/23 例）でわずかに高く、特にアダリムマブ群では日本人 4 例中 3 例が男性であった。
- 体重及び BMI の平均値は全体集団（84.63kg 及び 29.20kg/m^2）と比較して日本人集団（70.80kg 及び 24.97kg/m^2）で低かった。体重 100kg 以下の被験者の割合は全体集団では 81.2%であったのに対し、日本人集団では 95.7%であった。
- 圧痛関節数の平均値は全体集団（17.01）と比較して日本人集団（13.83）で低かった。日本人集団の投与群別の比較では、PBO 群（8.80）及びアダリムマブ群（9.00）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（17.00）で高かった。

表 1.2-37　全体集団及び日本人集団の主な被験者背景−RS

	PBO 群	BKZ 160mg Q4W 群	アダリムマブ群	全被験者
全体集団	N=281	N=431	N=140	N=852
年齢 (歳)、平均値 (標準偏差)	48.7 (11.7)	48.5 (12.6)	49.0 (12.8)	48.7 (12.3)
性別 (男性)、n (%)	127 (45.2)	201 (46.6)	71 (50.7)	399 (46.8)
体重 (kg)、平均値 (標準偏差)	85.24 (18.76)	84.77 (20.31)	82.94 (19.71)	84.63 (19.70)
体重カテゴリー (100kg 以下)、n (%)	224 (79.7)	356 (82.6)	112 (80.0)	692 (81.2)
BMI (kg/m^2)、平均値 (標準偏差)	29.58 (6.07)	29.22 (6.78)	28.41 (5.93)	29.20 (6.42)
乾癬性関節炎の初回診断からの期間 [a] (年)、平均値 (標準偏差)	5.60 (6.51)	5.96 (7.30)	6.14 (6.77)	5.87 (6.95)
乾癬の初回診断からの期間 [b] (年)、平均値 (標準偏差)	15.39 (13.04)	14.93 (13.39)	15.14 (12.54)	15.11 (13.12)
ベースラインに 1 ヵ所以上の骨びらん (あり)、n (%) [c]	210 (74.7)	341 (79.1)	105 (75.0)	656 (77.0)
ベースラインに 1 ヵ所以上の骨びらん又は hs-CRP が 6mg/L 以上、若しくはその両方 (あり)、n (%) [c]	236 (84.0)	365 (84.7)	116 (82.9)	717 (84.2)
病変 BSA (3%未満)、n (%)	141 (50.2)	214 (49.7)	72 (51.4)	427 (50.1)
PASI スコア [d]、平均値 (標準偏差)	7.89 (5.64)	8.16 (6.84)	8.55 (7.60)	8.14 (6.59)
圧痛関節数 [e]、平均値 (標準偏差)	17.08 (12.51)	16.79 (11.75)	17.52 (13.08)	17.01 (12.22)
腫脹関節数 [e]、平均値 (標準偏差)	9.46 (7.26)	8.96 (6.18)	9.65 (7.10)	9.24 (6.70)
hs-CRP カテゴリー [e] (6mg/L 以上)、n (%)	121 (43.1)	158 (36.7)	44 (31.4)	323 (37.9)
PGA-PsA スコア [e, f]、平均値 (標準偏差)	58.6 (23.5)	54.4 (23.4)	57.1 (21.8)	56.2 (23.2)
PhGA-PsA スコア [e, g]、平均値 (標準偏差)	57.2 (15.1)	57.2 (16.3)	57.3 (17.5)	57.2 (16.1)
PtAAP スコア [e, f]、平均値 (標準偏差)	56.8 (23.2)	53.6 (24.3)	56.7 (23.9)	55.2 (23.9)
HAQ-DI スコア [e, f]、平均値 (標準偏差)	0.8906 (0.6074)	0.8189 (0.5850)	0.8589 (0.5395)	0.8491 (0.5856)
日本人集団	N=5	N=14	N=4	N=23
年齢 (歳)、平均値 (標準偏差)	47.8 (2.9)	49.7 (10.3)	46.3 (6.7)	48.7 (8.5)
性別 (男性)、n (%)	3 (60.0)	8 (57.1)	3 (75.0)	14 (60.9)
体重 (kg)、平均値 (標準偏差)	73.34 (20.63)	71.52 (12.70)	65.13 (14.95)	70.80 (14.52)
体重カテゴリー (100kg 以下)、n (%)	4 (80.0)	14 (100)	4 (100)	22 (95.7)
BMI (kg/m^2)、平均値 (標準偏差)	24.56 (4.91)	25.78 (4.57)	22.68 (4.25)	24.97 (4.54)
乾癬性関節炎の初回診断からの期間 [a] (年)、平均値 (標準偏差)	3.96 (4.86)	1.46 (1.70)	3.00 (2.44)	2.31 (2.86)
乾癬の初回診断からの期間 (年)、平均値 (標準偏差)	18.78 (17.31)	8.11 (8.85)	11.58 (13.59)	11.03 (12.04)
ベースラインに 1 ヵ所以上の骨びらん (あり)、n (%) [c]	5 (100)	13 (92.9)	4 (100)	22 (95.7)
ベースラインに 1 ヵ所以上の骨びらん又は hs-CRP が 6mg/L 以上、若しくはその両方 (あり)、n (%) [c]	5 (100)	13 (92.9)	4 (100)	22 (95.7)
病変 BSA (3%未満)、n (%)	1 (20.0)	7 (50.0)	1 (25.0)	9 (39.1)
PASI スコア [d]、平均値 (標準偏差)	5.25 (1.19)	8.27 (9.92)	15.03 (16.82)	8.86 (10.11)

表 1.2-37　全体集団及び日本人集団の主な被験者背景−RS（続き）

	PBO 群	BKZ 160mg Q4W 群	アダリムマブ群	全被験者
圧痛関節数[e]、平均値 (標準偏差)	8.80 (5.76)	17.00 (11.45)	9.00 (1.41)	13.83 (10.01)
腫脹関節数[e]、平均値 (標準偏差)	4.40 (0.55)	8.47 (7.12)	8.00 (4.08)	7.50 (5.93)
hs-CRP カテゴリー[e] (6mg/L 以上)、n (%)	1 (20.0)	3 (21.4)	2 (50.0)	6 (26.1)
PGA-PsA スコア[e]、平均値 (標準偏差)	58.8 (22.2)	58.0 (18.2)	58.8 (32.8)	58.3 (20.8)
PhGA-PsA スコア[e]、平均値 (標準偏差)	57.4 (20.7)	47.6 (23.3)	73.5 (20.1)	54.3 (23.5)
PtAAP スコア[e]、平均値 (標準偏差)	59.0 (16.6)	53.9 (22.3)	41.3 (19.3)	52.8 (20.7)
HAQ-DI スコア[e]、平均値 (標準偏差)	0.4500 (0.5420)	0.7411 (0.3684)	0.3750 (0.2500)	0.6141 (0.4110)

BKZ：ビメキズマブ、hs-CRP：高感度 C 反応性蛋白、PBO：プラセボ、PSO：乾癬、RS：無作為化解析対象集団、SJC：腫脹関節数、TJC：圧痛関節数

a For overall population, Placebo group: n=279, BKZ 160mg Q4W group: n=423, Adalimumab group: n=139, All subjects: n=841. For Japanese population, Placebo group: n=5, BKZ 160mg Q4W group: n=13, Adalimumab group: n=4, All subjects: n=22.

b Placebo group: n=277, BKZ 160mg Q4W group: n=430, Adalimumab group: n=138, All subjects: n=845.

c Study participants were categorized in the stratum in which they actually belonged. Actual stratum was used for analysis.

d For study participants with PSO involving at least 3% of BSA at Baseline. For overall population, Placebo group: n=140, BKZ 160mg Q4W group: n=217, Adalimumab group: n=68, All subjects: n=425. For Japanese population, Placebo group: n=4, BKZ 160mg Q4W group: n=7, Adalimumab group: n=3, All subjects: n=14.

e Baseline refers to last measurement up to and including the day of first drug intake, which generally corresponded to Visit 2, Day 1 value, except for TJC/SJC and hs-CRP where the Baseline value could be the most recent value (ie: value at Screening) if the value at Visit 2 was missing.

f Placebo group: n=281, BKZ 160mg Q4W group: n=430, Adalimumab group: n=140, All subjects: n=851

g Placebo group: n=280, BKZ 160mg Q4W group: n=426, Adalimumab group: n=139, All subjects: n=845

PA0010 Final CSR Table 3.1.2、Table 3.1.2.J、Table 3.2.2、Table 3.2.2.J、Table 3.3.2、Table 3.3.2.J、Table 4.2、Table 4.2.J

（3） 有効性

日本人被験者数は 23/852 例と少なかったが、日本人集団の有効性の結果はおおむね全体集団の結果と同様の傾向が認められた。

1） 主要評価指標

i) ACR50 改善率

主要評価項目である Week 16 の ACR50 改善率の主要解析（RS-NRI）では、BKZ 160mg Q4W 群の 7 例（50.0%）が ACR50 改善を達成したのに対し、PBO 群では 0 例及びアダリムマブ群では 3 例（75.0%）であった。PBO 群が 0 例であったため統計学的比較はできなかった。16 週間の BKZ 投与後の ACR50 改善率は Week 52（50.0%）まで維持された。Week 16 に PBO 投与から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた被験者では、ACR50 改善率が、Week 16 の 0%から Week 52 に 40.0%まで上昇した（PA0010 Final CSR Table 8.1.2.J、Table 8.4.2.1.J）。

2） 副次評価指標及びその他の評価指標

特定の有効性評価項目について、以下に結果を要約した。

i) HAQ-DI のベースラインからの変化

RS を対象に Reference-Based MI を用いて実施した解析では、Week 16 の HAQ-DI のベースラインからの減少（すなわち改善）の平均値は、PBO 群（−0.1500）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−0.4339）で大きかった。欠測値の補完を行わないデータ（OC）を用いて実施した解析の結果は Reference-Based MI を用いて実施した解析の結果と同様であり、アダリムマブ群の HAQ-DI のベースラインからの減少の平均値は−0.2813 であった。MI を用いて実施した解析で HAQ-DI のベースラインからの減少の平均値は、一貫して PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で大きく、投与開始早期の Week 2 に BKZ 160mg Q4W 群で−0.2054 及び PBO 群で−0.0250 であり、この減少は Week 16 まで継続した（BKZ 160mg Q4W 群で−0.4391 及び PBO 群で−0.1500）。Week 16 以降、BKZ 160mg Q4W 群で認められた HAQ-DI のベースラインからの減少の平均値は Week 52（−0.3421）まで維持された。Week 16 に PBO 投与から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた被験者では、HAQ-DI のベースラインからの減少の平均値が、Week 16 の−0.1500 から Week 52 に−0.3480 まで大きくなった（PA0010 Final CSR Table 8.2.1.1.J、Table 8.2.1.3.J、Table 8.4.21.1.J）。

ii) PASI90 改善率

RS を対象に NRI を用いて実施した解析で、BKZ 160mg Q4W 群の 7 例中 4 例（57.1%）が Week 16 に PASI90 改善を達成したのに対し、PBO 群は 0 例及びアダリムマブ群は 3 例中 2 例（66.7%）であった。Week 16 以降、BKZ 160mg Q4W 群の PASI90 改善率は Week 52（85.7%）まで維持された。Week 16 に PBO 投与から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた被験者では、PASI90 改善率が、Week 16 の 0%から Week 52 に 50.0%まで上昇した（PA0010 Final CSR Table 8.2.2.1.J、Table 8.4.8.1.J）。

iii) SF-36 の PCS スコア

RS を対象に Reference-Based MI を用いて実施した解析では、Week 16 の SF-36 の PCS スコアのベースラインからの増加（すなわち改善）の平均値は、PBO 群（0.688）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（6.285）で大きかった。OC を用いて実施した解析の結果は Reference-Based MI を用いて実施した解析の結果と同様であり、アダリムマブ群の SF-36 の PCS スコアのベースラインからの増加の平均値は 7.943 であった。MI を用いて実施した解析で SF-36 の PCS スコアのベースラインからの増加の平均値は、PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で大きく、投与開始早期の Week 4 に BKZ 160mg Q4W 群で 3.909 及び PBO 群で−1.932 であり、この差は臨床的に意義のある（2 ポイント超の差）ものであった。BKZ 160mg Q4W 群の SF-36 の PCS スコアの平均値は Week 4～16 まで増加し、いずれの評価時点でも PBO 群と比較して増加は大きかった。Week 16 以降、BKZ 160mg Q4W 群で認められた SF-36 の PCS スコアのベースラインからの増加の平均値は Week 52（5.830）まで維持された。Week 16 に PBO 投与から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた被験者では、SF-36 の PCS スコアのベースラインからの増加の平均値が、Week 16 の 0.688 から Week 52 に 2.779 まで大きくなった（PA0010 Final CSR Table 8.2.3.1.J、Table 8.2.3.3.J、Table 8.4.30.1.J）。

iv) MDA 達成率

RS を対象に NRI を用いて実施した解析で、BKZ 160mg Q4W 群の 14 例中 7 例（50.0%）が Week 16 に MDA を達成したのに対し、PBO 群は 0 例及びアダリムマブ群は 4 例中 3 例（75.0%）であった。Week 16 以降、BKZ 160mg Q4W 群の MDA 達成率は Week 52（50.0%）まで維持された。Week 16 に PBO 投与から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた被験者では、MDA 達成率が、Week 16 の 0%から Week 52 に 60.0%まで上昇した（PA0010 Final CSR Table 8.2.4.1.J、Table 8.4.12.J）。

v) その他の評価指標

Week 16 の ACR20 改善率は、RS を対象に NRI を用いて実施した解析で、BKZ 160mg Q4W 群の 14 例中 8 例（57.1%）が ACR20 改善を達成したのに対し、PBO 群は 0 例及びアダリムマブ群は 4 例中 3 例（75.0%）であった。Week 16 以降、BKZ 160mg Q4W 群の ACR20 改善率は Week 52（64.3%）まで維持された。Week 16 に PBO 投与から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた被験者では、ACR20 改善率が、Week 16 の 0%から Week 52 に 60.0%まで上昇した（PA0010 Final CSR Table 8.3.2.1.J、Table 8.4.4.J）。

Week 16 の ACR70 改善率は、RS を対象に NRI を用いて実施した解析で、BKZ 160mg Q4W 群の 14 例中 5 例（35.7%）が ACR70 改善を達成したのに対し、PBO 群は 0 例及びアダリムマブ群は 4 例中 2 例（50.0%）であった。Week 16 以降、BKZ 160mg Q4W 群の ACR70 改善率は Week 52（42.9%）まで維持された。Week 16 に PBO 投与から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた被験者では、ACR70 改善率が、Week 16 の 0%から Week 52 に 20.0%まで上昇した（PA0010 Final CSR Table 8.3.3.1.J、Table 8.4.6.J）。

ACR50 改善率、PASI90 改善率、MDA 達成率、ACR20 改善率及び ACR70 改善率、並びに HAQ-DI 及び SF-36 の PCS スコアは、最初の評価時点から Week 52 までを通して、BKZ 160mg Q4W 群とアダリムマブ群でおおむね同程度であった。

Week 16 の vdHmTSS のベースラインからの変化を、RAS のうちベースラインに hs-CRP 上昇又は 1 ヵ所以上の骨びらん、若しくはその両方が認められる被験者のみを対象に評価した結果、全体集団と日本人集団で違いが認められた。Reference-based MI を用いて実施した解析で、全体集団では、Week 16 の vdHmTSS の平均値にベースラインからの悪化は BKZ 160mg Q4W 群で認められなかったが、日本人集団では、Week 16 の vdHmTSS の平均値にベースラインからの悪化が BKZ 160mg Q4W 群（0.34、n=14）で認められ、PBO 群（0.30、n=5）と同程度であった。RAS を対象に MI を用いて実施した日本人集団の解析では、Week 52 の vdHmTSS のベースラインからの変化の平均値は、BKZ 160mg Q4W 群（n=14）で 0.31、PBO/BKZ 160mg Q4W 群（n=5）で−0.25 及びアダリムマブ群（n=4）で−1.88 であった。いずれの投与群も被験者数が少なかったため、これらのデータの解釈には注意が必要である（PA0010 Final CSR Table 8.2.8.1.J、Table 8.4.34.1.J）。

Week 16 の付着部炎が消失した被験者の割合又は指趾炎が消失した被験者の割合及び LDI 又は LEI の平均値のベースラインからの変化を、PA0010 試験及び PA0011 試験の併合集団で、ベースラインに付着部炎又は指趾炎を有する被験者のみを対象に評価した結果、全体集団と日本人集団でその傾向は一致していた（PA0010 Final CSR Table 8.2.6.1.J、Table 8.2.7.1.J、Table 8.4.23.3.J、Table 8.4.23.1.J、Table 8.4.25.1.J、Table 8.4.25.3.J）。

（4） 薬物動態

全体集団及び日本人集団の血漿中 BKZ 濃度（PK-PPS）を表 1.2-38 に示した。

BKZ 160mg を Q4W で投与した後の日本人集団の血漿中 BKZ 濃度は、おおむね全体集団の結果と同様であった。日本人集団の被験者数が少なかったため、全体集団との比較の解釈には注意が必要である。

表 1.2-38　全体集団及び日本人集団の血漿中 BKZ 濃度−PK-PPS

Visit	全体集団 N=430	日本人集団 N=14
Week 16、n	407	13
幾何平均値 (幾何変動係数)	10.372 (61.4)	9.020 (50.9)
95%信頼区間	9.816, 10.960	6.749, 12.057
Week 52、n	364	13
幾何平均値 (幾何変動係数)	10.688 (59.2)	9.146 (55.9)
95%信頼区間	10.101, 11.310	6.675, 12.532

BKZ：ビメキズマブ、BLQ：定量限界下限値未満、LLOQ：定量限界下限値、PK-PPS：治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団

Note: Values BLQ are replaced by the value of LLOQ/2(=0.125µg/mL) in the calculations of means and coefficients of variation. Means and coefficients of variation were calculated if at least two-thirds of the concentrations were quantified at the respective timepoint and n≥3.

PA0010 Final CSR Table 9.1.1.1、Table 9.1.1.1.J

（5） 免疫原性

日本人集団の被験者数が少なかったため、全体集団との比較の解釈には注意が必要である。

Week 16 までに日本人集団の BKZ 160mg Q4W 群の 14 例のうち 5 例（35.7%）に 1 回以上の来院時点で抗 BKZ 抗体陽性が確認された。Week 52 まででは、14 例のうち 6 例（42.9%）に 1 回以上の来院時点で抗 BKZ 抗体陽性が確認された。安全性追跡調査を含めた解析の結果は、Week 52 までの結果と一致した（PA0010 Final CSR Table 9.2.1.1.J）。

Week 16 までに日本人集団の BKZ 160mg Q4W 群の 14 例のうち 4 例（28.6%）に 1 回以上の来院時点で抗 BKZ 中和抗体陽性が確認された。Week 52 まででは、14 例のうち 5 例（35.7%）に 1 回以上の来院時点で抗 BKZ 中和抗体陽性が確認された。安全性追跡調査を含めた解析の結果は、Week 52 までの結果と一致した（PA0010 Final CSR Table 9.3.1.J）。

（6） 安全性

日本人集団の安全性プロファイル（治験薬投与後に発現した有害事象の発現率、よくみられる有害事象、有害事象の重症度、重篤な有害事象、試験中止又は治験薬の投与中止に至った有害事象、その他の重要な有害事象、臨床検査評価及びその他の安全性の観察を含む）は全体集団の結果と一致していた。

全体集団及び日本人集団の二重盲検投与期間の有害事象発現例数の概要（SS）を表 1.2-39 に示した。

日本人集団では、二重盲検投与期間に BKZ 160mg Q4W 群の 8/14 例（57.1%）、PBO 群の 4/5 例（80.0%）及びアダリムマブ群の 2/4 例（50.0%）に有害事象が認められた。重篤な有害事象が BKZ 160mg Q4W 群の 1 例（7.1%）及び PBO 群の 1 例（20.0%）に認められた（それぞれ、薬物性肝障害及び IgA 腎症）。アダリムマブ群では重篤な有害事象は認められなかった。試験中止に至った有害事象は BKZ 160mg Q4W 群の 1 例（7.1%）のみに認められた（薬物性肝障害）。薬物性肝障害が発現した BKZ 160mg Q4W 群の 1 例は、ベースライン時に MTX を使用しており、ベースラインの肝機能検査値が高かった。二重盲検投与期間では、いずれの投与群でも死亡に至った有害事象は認められなかった（PA0010 Final CSR Table 11.1.10.1.J、Table 11.1.12.1.J、Listing 2.3.2、Listing 8.1.2）。重篤な有害事象の詳細は 1.2.10 項に示した。

表 1.2-39　全体集団及び日本人集団の二重盲検投与期間の有害事象発現例数の概要−SS

	PBO 群 n (%)	BKZ 160mg Q4W 群 n (%)	アダリムマブ群 n (%)
全体集団	N=281	N=431	N=140
すべての有害事象	139 (49.5)	257 (59.6)	83 (59.3)
重篤な有害事象	3 (1.1)	8 (1.9)	2 (1.4)
注目すべき有害事象	23 (8.2)	64 (14.8)	20 (14.3)
試験中止に至った有害事象	3 (1.1)	8 (1.9)	3 (2.1)
治験薬の投与中止に至った有害事象	3 (1.1)	8 (1.9)	3 (2.1)
治験薬と関連ありと判断された有害事象	35 (12.5)	100 (23.2)	34 (24.3)
高度の有害事象	0	4 (0.9)	3 (2.1)
すべての死亡 (死亡に至った有害事象)	0	0	0
死亡 (治験薬投与後に発現した死亡に至った有害事象)	0	0	0
COVID-19 関連の有害事象	0	0	0
日本人集団	N=5	N=14	N=4
すべての有害事象	4 (80.0)	8 (57.1)	2 (50.0)
重篤な有害事象	1 (20.0)	1 (7.1)	0
注目すべき有害事象	2 (40.0)	3 (21.4)	1 (25.0)
試験中止に至った有害事象	0	1 (7.1)	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	1 (7.1)	0
治験薬と関連ありと判断された有害事象	0	3 (21.4)	0
高度の有害事象	0	0	0
すべての死亡 (死亡に至った有害事象)	0	0	0

表 1.2-39　全体集団及び日本人集団の二重盲検投与期間の有害事象発現例数の概要−SS（続き）

	PBO 群 n (%)	BKZ 160mg Q4W 群 n (%)	アダリムマブ群 n (%)
死亡 (治験薬投与後に発現した死亡に至った有害事象)	0	0	0
COVID-19 関連の有害事象	0	0	0

BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
Note: n=number of study participants who reported at least 1 TEAE in the category.
PA0010 Final CSR Table 11.1.1.1、Table 11.1.1.1.J

全体集団及び日本人集団の全期間の有害事象発現例数の概要（AMS）を表 1.2-40 に示した。

日本人集団では、全期間に全 BKZ 160mg Q4W 群の 16/19 例（84.2%）及びアダリムマブ群の 3/4 例（75.0%）に有害事象が認められた。重篤な有害事象が全 BKZ 160mg Q4W 群の 3 例（15.8%）に認められた（薬物性肝障害、外傷性ショック及び脳挫傷）。アダリムマブ群では重篤な有害事象は認められなかった。全 BKZ 160mg Q4W 群の 2 例（10.5%）に試験中止に至った有害事象が認められた（薬物性肝障害及び外傷性ショック）。外傷性ショックが発現した全 BKZ 160mg Q4W 群の 1 例（5.3%）が死亡した（治験薬との関連なし）。アダリムマブ群では、全体を通じて試験中止に至った有害事象及び死亡に至った有害事象は認められなかった（PA0010 Week 24 CSR Table 11.1.10.3.J、Table 11.1.12.3.J、Listing 7.3）。重篤な有害事象の詳細は 1.2.10 項に示した。

表 1.2-40　全体集団及び日本人集団の全期間の有害事象発現例数の概要−AMS

	全 BKZ 160mg Q4W 群 n (%)	アダリムマブ群 n (%)
全体集団	N=702	N=140
すべての有害事象	555 (79.1)	113 (80.7)
重篤な有害事象	46 (6.6)	10 (7.1)
注目すべき有害事象	217 (30.9)	43 (30.7)
試験中止に至った有害事象	21 (3.0)	7 (5.0)
治験薬の投与中止に至った有害事象	24 (3.4)	8 (5.7)
治験薬と関連ありと判断された有害事象	224 (31.9)	54 (38.6)
高度の有害事象	23 (3.3)	9 (6.4)
すべての死亡 (死亡に至った有害事象)	1 (0.1)	0
死亡 (死亡に至った治験薬投与後に発現した有害事象)	1 (0.1)	0
COVID-19 関連の有害事象	21 (3.0)	6 (4.3)
日本人集団	N=19	N=4
すべての有害事象	16 (84.2)	3 (75.0)
重篤な有害事象	3 (15.8)	0
注目すべき有害事象	10 (52.6)	1 (25.0)
試験中止に至った有害事象	2 (10.5)	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	2 (10.5)	0
治験薬と関連ありと判断された有害事象	5 (26.3)	0
高度の有害事象	2 (10.5)	0
すべての死亡 (死亡に至った有害事象)	1 (5.3)	0
死亡 (死亡に至った治験薬投与後に発現した有害事象)	1 (5.3)	0
COVID-19 関連の有害事象	0	0

AMS：実薬投与解析対象集団、BKZ：ビメキズマブ、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
Note: n=number of study participants who reported at least 1 TEAE in the category.
Note: BKZ 160mg Q4W Total group also included participants who switched from placebo to BKZ (only events after switch).
PA0010 Final CSR Table 11.1.1.3、Table 11.1.1.3.J

（7） まとめ

本試験における日本人集団の被験者の内訳及び被験者背景は、全体集団と大きく異なるものではなかった。有効性、PK、免疫原性及び安全性の結果について、日本人集団の被験者数は少なかったものの、日本人集団と全体集団でおおむね同様の傾向が認められた。

1.3 PA0011 試験［活動性乾癬性関節炎を有する被験者を対象にビメキズマブの有効性及び安全性を評価する第 III 相、多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験］（5.3.5.1.3：評価資料）

1.3.1 試験方法

試験方法の概略を表 1.3-1 に、観察・検査実施スケジュールを表 1.3-2 に示した。

表 1.3-1　試験方法の概略：PA0011 試験

項目	内容
標題	活動性乾癬性関節炎を有する被験者を対象にビメキズマブの有効性及び安全性を評価する第 III 相、多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験
開発の相	第 III 相
目的	主要目的： ・ 活動性乾癬性関節炎を有する被験者を対象に、ビメキズマブ（BKZ）を 4 週間隔（Q4W）で 16 週間皮下投与した時の有効性（ACR50 改善率を指標とする）をプラセボ（PBO）と比較し、検討する 副次目的： ・ BKZ の有効性を PBO と比較し、評価する ・ BKZ の安全性及び忍容性を評価する ・ BKZ の患者報告 QOL への影響を評価する ・ BKZ の乾癬の皮膚病変への影響を評価する（ベースラインに乾癬の皮膚病変を有する被験者が対象） ・ BKZ の機能改善への影響を評価する その他の目的： ・ BKZ の免疫原性を評価する ・ BKZ の関節外の疾患徴候（指趾炎及び付着部炎）への影響を評価する ・ 乾癬の爪病変を評価する（ベースラインに乾癬の爪病変を有する被験者が対象） ・ BKZ の曝露-反応関係を探索する ・ BKZ の体軸病変への影響を評価する ・ 遺伝子及び蛋白質発現に対する BKZ の影響を評価し、ゲノムバイオマーカー、遺伝子バイオマーカー及びプロテオミクスバイオマーカーと、疾患生物学、薬物療法、炎症反応及び免疫反応との関係を探索する（バイオマーカーサブスタディへの参加に同意した被験者が対象） ・ BKZ の社会生活及び労働生産性への影響を評価する
試験デザイン	多施設共同、二重盲検、無作為化、PBO 対照

項目	内容
試験方法	試験デザインの概要を図 1.3-1 に示す。 本試験は、スクリーニング期間（14 日以上 35 日以下）、二重盲検期間（16 週間）及び安全性追跡調査期間（治験薬最終投与後 20 週間）で構成された。 本試験への参加が適格と判断された被験者は、ベースライン来院時（Visit 2、Day 1）に以下のいずれかの投与群に 2：1 の割合で無作為に割り付けられ［地理的地域及び過去の腫瘍壊死因子（TNF）α 阻害薬による治療経験（過去の 1～2 剤の TNFα 阻害薬使用で効果不十分又は TNFα 阻害薬不耐容）で層別化］、二重盲検期間の投与を開始した。 · BKZ 160mg Q4W 群：BKZ 160mg を Q4W で皮下投与 · PBO 群：PBO を Q4W で皮下投与 Week 16 来院完了後、適格と判断された被験者は非盲検継続投与試験（PA0012 試験）への参加を可とした。PA0012 試験に参加しない被験者は、治験薬投与期間完了後、20 週間の安全性追跡調査期間に移行した。
対象	1～2 剤の TNFα 阻害薬を用いた治療で効果不十分又は不耐容の活動性乾癬性関節炎患者
被験者数	計画例数：約 390 例（BKZ 160mg Q4W 群 260 例、PBO 群 130 例） 登録解析対象集団（ES）：556 例 無作為化解析対象集団（RS）：400 例（BKZ 160mg Q4W 群 267 例、PBO 群 133 例） 安全性解析対象集団（SS）：399 例 最大の解析対象集団（FAS）：399 例 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：380 例 治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団（PK-PPS）：266 例 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）フリー解析対象集団：374 例
主な選択基準	1) 年齢 18 歳以上の男性又は女性 2) 乾癬性関節炎の分類基準（CASPAR）に基づく活動性乾癬性関節炎の診断を有し、圧痛関節数が 3 関節以上及び腫脹関節数が 3 関節以上の患者 3) 乾癬性関節炎又は乾癬のいずれかに対する 1～2 剤の TNFα 阻害薬を用いた治療で効果不十分（承認用量で 3 ヵ月以上治療を行った後の効果が不十分）又は不耐容であった患者
治験薬、投与量及び投与方法	被験薬：ビメキズマブ バッチ番号[redacted] 対照薬：プラセボ バッチ番号[redacted] 投与量及び投与方法： 治験薬は Day 1 の割付けに従って、実施医療機関の医療従事者により側腹壁、大腿又は上腕の外側に皮下投与された。
試験期間	最長試験期間 37 週間 · スクリーニング期間（14～35 日間） · 二重盲検期間：16 週間 · 安全性追跡調査来院：治験薬最終投与 20 週後に実施（PA0012 試験に移行しない被験者のみ）

項目		内容
評価項目	有効性	主要評価項目： · Week 16 の ACR50 改善率 副次評価項目： · Week 16 の HAQ-DI のベースラインからの変化 · Week 4 及び 16 の PASI90 改善率［ベースラインに体表面積（BSA）に対する乾癬の病変面積の割合（以下、病変 BSA）が 3%以上の乾癬を有する被験者が対象］ · Week 16 の簡易型 36 項目健康調査票（SF-36）の身体的側面サマリー（PCS）スコアのベースラインからの変化 · Week 16 の最小疾患活動性（MDA）達成率 · Week 16 の ACR20 改善率 · Week 16 の ACR70 改善率 · Week 4 及び 16 に医師による全般的評価（IGA）スコアが 0（消失）又は 1（ほぼ消失）、かつベースラインから 2 段階以上改善した被験者の割合（ベースラインに病変 BSA が 3%以上の乾癬を有し、IGA スコアが 2 以上の被験者が対象） · Week 16 の PtAAP のベースラインからの変化 · Week 16 の Psoriatic Arthritis Impact of Disease-12（PsAID-12）総スコアのベースラインからの変化 その他の評価項目： · ベースラインから ACR20、ACR50 及び ACR70 改善を達成するまでの時間 · ACR20、ACR50 及び ACR70 改善率 · PASI75、PASI90 及び PASI100 改善率（ベースラインに病変 BSA が 3%以上の乾癬を有する被験者が対象） · ACR50 及び PASI90 の複合改善率（ベースラインに病変 BSA が 3%以上の乾癬を有する被験者が対象） · ACR50 及び PASI100 の複合改善率（ベースラインに病変 BSA が 3%以上の乾癬を有する被験者が対象） · 乾癬性関節炎の効果判定基準（PsARC）の改善を達成した被験者の割合 · 乾癬性関節炎の疾患活動性スコア（PASDAS）の分類 · PASDAS のベースラインからの変化 · Week 16 に ACR50 を達成した被験者の割合及び Week 52 に奏効が維持されていた被験者の割合 · MDA 達成率 · 超低疾患活動性（VLDA）達成率 · IGA スコアが 0（消失）又は 1（ほぼ消失）、かつベースラインから 2 段階以上改善した被験者の割合（ベースラインに病変 BSA が 3%以上の乾癬を有し、IGA スコアが 2 以上の被験者が対象） · 乾癬性関節炎の疾患活動性指標（DAPSA）スコアの分類 · DAPSA スコアのベースラインからの変化 · CRP を用いた 28 関節疾患活動性スコアのベースラインからの変化 · すべての各 ACR コアコンポーネント［腫脹関節数、圧痛関節数、HAQ-DI、PtAAP、医師による乾癬性関節炎の全般的評価（PhGA-PsA）、患者による乾癬性関節炎の全般的評価（PGA-PsA）、hs-CRP］のベースラインからの変化

項目		内容
評価項目(続き)	有効性(続き)	· Leeds Enthesitis Index（LEI）に基づく付着部炎が消失した被験者の割合（ベースラインに付着部炎を有する被験者が対象） · LEI のベースラインからの変化（ベースラインに付着部炎を有する被験者が対象） · カナダ脊椎関節炎研究協議会（SPARCC）指数に基づく付着部炎が消失した被験者の割合（ベースラインに付着部炎を有する被験者が対象） · SPARCC 指数のベースラインからの変化（ベースラインに付着部炎を有する被験者が対象） · Leeds Dactylitis Index（LDI）に基づく指趾炎が消失した被験者の割合（ベースラインに指趾炎を有する被験者が対象） · LDI のベースラインからの変化（ベースラインに指趾炎を有する被験者が対象） · HAQ-DI がベースラインから 0.35 以上減少した被験者の割合（ベースラインの HAQ-DI が 0.35 以上の被験者が対象） · Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index（BASDAI）のベースラインからの変化［ベースラインに体軸病変（BASDAI スコアが 4 以上）を有する被験者が対象］ · 修正爪乾癬重症度指数（mNAPSI）スコアのベースラインからの変化［ベースラインに乾癬の爪病変（mNAPSI スコアが 0 超）を有する被験者が対象］ · PsAID-12 総スコアのベースラインからの変化 · PsAID-12 の各ドメインのスコアのベースラインからの変化 · PsAID-12 総スコア 4 以下を達成した被験者の割合 · PsAID-12 レスポンダー（PsAID-12 総スコアがベースラインから 3 以上減少）の割合（ベースラインの PsAID-12 総スコアが 3 以上の被験者が対象） · 乾癬性関節炎 QoL（PsAQoL）総スコアのベースラインからの変化 · SF-36 の PCS スコア及び精神的側面サマリースコア並びに 8 つのドメイン［身体機能、日常役割機能（身体）、体の痛み、全般的健康感、活力、社会生活機能、日常役割機能（精神）及び心の健康］のスコアのベースラインからの変化 · 慢性疾患療法の機能評価（FACIT）-疲労サブスケールのスコアのベースラインからの変化 · FACIT-疲労サブスケールのレスポンダー［FACIT-疲労サブスケールのスコアで臨床的に重要な最小の差（スコアの 4 以上の増加）が認められた被験者］の割合（ベースラインの FACIT-疲労サブスケールのスコアが 48 以下の被験者が対象） · 仕事の生産性及び活動障害に関する質問票（特定の健康問題）（WPAI-SHP：第 2.0 版）に基づく乾癬性関節炎スコアのベースラインからの変化 · EuroQol Group が開発した QOL を評価するための質問票（EQ-5D-3L）に対する回答 · EQ-5D-3L の VAS スコアのベースラインからの変化 · 医師による関節炎の全般的評価（PhGA-Arthritis）スコアのベースラインからの変化 · 患者による関節炎の全般的評価（PGA-Arthritis）スコアのベースラインからの変化
	薬物動態	血漿中 BKZ 濃度
	免疫原性	· 抗 BKZ 抗体発現状況 · 薬物抗体アッセイによる治験薬投与後の抗体発現状況 · 抗 BKZ 中和抗体発現状況

項目		内容
評価項目 (続き)	安全性	主な評価項目： · 治験薬投与後に発現した有害事象の発現率 · 治験薬投与後に発現した重篤な有害事象の発現率 · 治験薬の投与中止に至った有害事象 その他の評価項目： · バイタルサイン（血圧、体温及び脈拍数）のベースラインからの変化 · 標準 12 誘導心電図の所見 · 臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）のベースラインからの変化 · こころとからだの質問票（PHQ-9）のベースラインからの変化
統計解析方法		解析対象集団の定義： ES：同意を取得したすべての被験者 RS：ES のうち、無作為化されたすべての被験者 SS：RS のうち、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者 FAS：RS のうち、治験薬を 1 回以上投与され、ベースラインに主要有効性評価項目のすべてのコンポーネントについて有効なデータを有するすべての被験者 PPS：RS のうち、治験薬を 1 回以上投与され、主要有効性評価項目に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱又は併用禁止薬に関連する治験実施計画書からの逸脱（投薬頻度／用量の減量をした被験者を含む）がないすべての被験者（治験実施計画書からの逸脱は事前に定義し、逸脱が認められた被験者はデータの盲検解除前にデータ評価会議で評価。FAS からの除外は治験実施計画書からの重大な逸脱とみなし、PPS からも除外する） PK-PPS：RS のうち、BKZ を 1 回以上投与され、定量可能な投与後の血漿中濃度データを 1 つ以上有し、血漿中濃度に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱がなかったすべての被験者 COVID-19 フリー解析対象集団：RS のうち、主要有効性評価項目の評価時点までに COVID-19 の影響を受けなかったすべての被験者 解析方法： カテゴリカル変数は、各カテゴリーの被験者数及びその割合を要約した。割合を算出する場合の母数は各解析対象集団の被験者数とした。 連続変数は、利用可能な測定値を有する被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値を含む記述統計量を算出した。 ベースライン値は、特に記載のない限り、治験薬初回投与日（Visit 2）を含む初回投与前に入手した直近の測定値と定義した。

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>統計解析方法 (続き)</td><td>
有効性：
主要評価項目及び一部の副次評価項目の解析には、固定順序法を用いた。検定順序は多重性を考慮し、両側有意水準 0.05 でファミリーワイズの第 1 種の過誤をコントロールした。
検定は H_1 から開始し、両側有意水準 0.05 で仮説が棄却された場合にのみ、同じ α 値で次の順の検定を継続した。検定順序を下表に示した。

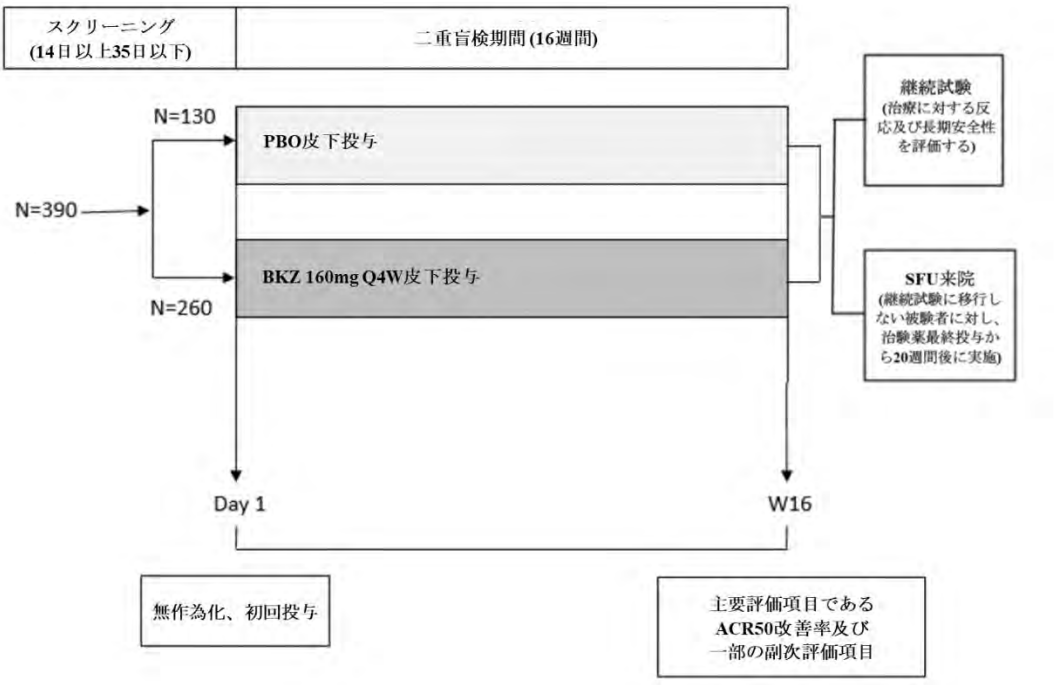
<table>
<tr><td colspan="2">BKZ 160mg Q4W 群</td></tr>
<tr><td>H_1</td><td>PBO 群に対する ACR50 改善率の優越性</td></tr>
<tr><td>H_2</td><td>PBO 群に対する HAQ-DI のベースラインからの変化の優越性</td></tr>
<tr><td>H_3</td><td>PBO 群に対する PASI90 改善率の優越性
ベースラインに病変 BSA が 3%以上の乾癬を有する被験者が対象</td></tr>
<tr><td>H_4</td><td>PBO 群に対する SF-36 の PCS スコアのベースラインからの変化の優越性</td></tr>
<tr><td>H_5</td><td>PBO 群に対する MDA の優越性</td></tr>
</table>
BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ
PA0011 CSR Table 6-2

<u>主要評価項目：</u>
主要評価項目は Week 16 の ACR50 改善率であり、主要解析は RS を対象に複合 estimand を検討した。複合 estimand は、ACR50 コンポーネントのベースラインからの臨床的に意義のある改善（Week 16 の ACR50 改善率で評価）及び Week 16 より前に早期治療中止がないことの組み合わせとした。先行する中間事象が認められない Week 16 の欠測データ及び中間事象後のすべてのデータはノンレスポンダーとして補完した。この補完法は、従来の non-responder imputation（NRI）法と類似していた。ロジスティック回帰モデルを用いて Week 16 の ACR50 改善率への治療効果を評価した。このモデルには固定効果として治療を、層別因子として TNFα 阻害薬による治療経験及び地理的地域を含めた。無作為化層別変数を含めることの適切性を Pearson 検定、逸脱度検定及び Hosmer-Lemeshow 適合度検定で評価した。

<u>副次評価項目：</u>
副次評価項目は RS を対象に解析した。副次評価項目のうち二値変数（複合及び非複合）は、主要評価項目の主要解析で定義したのと同じ複合 estimand を用いた。主要評価項目の主要解析と同じ NRI 法を用いた欠測データの補完及び解析モデルが検討され、解析結果も同様に示した。副次評価項目のうち連続変数は、事前に定義した hypothetical estimand を用いて評価した。
すべての副次評価項目の補助解析は、二値変数には修正複合 estimand［マルコフ連鎖モンテカルロ（MCMC）に基づく多重代入（MI）／単調回帰法］、連続変数には hypothetical estimand（MI-MCMC／単調回帰法）を用い、欠測値の補完を行わないデータも用いた。
</td></tr>
</table>

項目	内容
統計解析方法 (続き)	その他の評価項目： ACR20/50/70 改善を達成するまでの時間をそれぞれ算出し、Kaplan-Meier 法の積極限法を用いて投与群別に示した。ACR20/50/70 改善を達成するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線を投与群別に示した。二値変数は、主要評価項目及び副次評価項目と同様、NRI 法に基づいた解析を行った（複合 estimand）。中間事象として、あらかじめ規定した投与不遵守が認められた被験者は、ノンレスポンダーとして補完した。また、すべての欠測データもノンレスポンダーとして補完した（NRI 法）。カテゴリカル変数は、ノンレスポンダーとして補完する代わりに最も悪いカテゴリーで補完した。 連続変数は MI-MCMC／単調回帰法を用いてベースラインからの変化に関するモデルの補完をした（hypothetical estimand）。解析モデルは、治療、地理的地域及び TNFα 阻害薬による治療経験を固定効果、ベースライン値を共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルを用いた。レスポンダー変数は、NRI 法に基づいた解析を行った（複合 estimand）。解析モデルは、治療及びベースラインの TNFα 阻害薬による治療経験を固定効果、地理的地域を層別変数としたロジスティック回帰モデルを用いた。 薬物動態： PK 評価項目は PK-PPS を対象に解析した。 PK 解析は BKZ の投与を受けた被験者のみを対象とした。 BKZ 160mg Q4W 群の各規定来院時の血漿中濃度を要約した。 免疫原性： 免疫原性は SS を対象に解析した。 抗 BKZ 抗体は段階的アッセイ（スクリーニング、確認及び抗体価測定）を用いて評価した。抗 BKZ 抗体の解析は BKZ の投与を受けた被験者のみを対象とし、PBO 群の被験者については、ベースライン時及び Week 16 時の検体のみを解析した。BKZ 160mg Q4W 群の各規定来院時の抗 BKZ 抗体発現率を要約した。 中和抗体はインターロイキン（IL）-17AA 及び IL-17FF 特異性アッセイを用いて評価した。 安全性： 安全性評価項目は SS を対象に解析した。 本試験の治験薬の初回投与日から最終投与後 140 日までに発現した有害事象を、治験薬投与後に発現した有害事象と定義した。 すべての有害事象について、投与群別、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に要約した。要約には有害事象発現例数及びその割合を含めた。
治験責任医師	92 名
治験実施医療機関	92 医療機関（オーストラリア、カナダ、チェコ、ドイツ、ハンガリー、イタリア、日本、ポーランド、ロシア、英国、米国）
公表文献	なし
治験実施期間	2019 年 3 月～2022 年 2 月

図 1.3-1 試験デザインの概要



BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ、SFU：安全性追跡調査
PA0011 CSR Figure 3-1

表 1.3-2　観察・検査実施スケジュール

Visit [a]/ Week 実施項目	スクリーニング (V1)	ベースライン (Day 1) (初回投与) (V2)	二重盲検期間 (初回投与後) 3/(4)	4/(8)	5/(12)	6/(16)	ET	SFU [b]
文書同意取得	X							
選択/除外基準の確認	X	X						
人口統計学的データ [c]	X							
乾癬性関節炎の既往歴	X							
重要な既往歴及び合併症	X	X [d]						
過去に使用した薬剤	X							
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X
PHQ-9	X	X	X	X	X	X	X	X
eC-SSRS	X	X	X	X	X	X	X	X
身長 [e]		X						
体重 [e]		X				X	X	X
バイタルサイン [f]	X	X	X	X	X	X	X	X
心電図 (中央判読)	X					X	X	X
血液学的検査/血液生化学検査 [g]	X	X	X	X	X	X	X	X
hs-CRP [h]	X	X	X	X	X	X	X	X
尿検査	X	X	X	X	X	X	X	X
妊娠検査 [i]	X	X	X	X	X	X	X	X
尿中薬物スクリーニング	X							
B 型及び C 型肝炎検査	X							
HIV 検査	X							
HLA-B27		X						
リウマトイド因子、抗環状シトルリン化ペプチド抗体	X							
血漿中 BKZ 濃度測定用採血 [j]		X	X	X	X	X	X	X
抗 BKZ 抗体測定 [j]		X	X	X	X	X	X	X
探索的バイオマーカー解析用血清及び血漿検体 [j]		X				X		
探索的バイオマーカー解析用 RNA 検体 [j]		X				X		
遺伝子/エピジェネティクス解析用採血 [j]		X				X		
IGRA 結核検査	X				X			
結核質問票	X	X			X	X	X	X
身体検査 [k]	X	X				X	X	X
病変 BSA [l]	X	X	X	X	X	X	X	X
PASI [m]	X	X	X	X	X	X	X	X
IGA [m]	X	X	X	X	X	X	X	X

表 1.3-2　観察・検査実施スケジュール（続き）

Visit [a]/ Week 実施項目	スクリーニング (V1)	ベースライン (Day 1) (初回投与) (V2)	二重盲検期間 (初回投与後) 3/(4)	4/(8)	5/(12)	6/(16)	ET	SFU [b]
腫脹関節数及び圧痛関節数	X	X	X	X	X	X	X	X
HAQ-DI		X	X	X	X	X	X	X
PtAAP		X	X	X	X	X	X	X
PhGA-PsA		X	X	X	X	X	X	X
PhGA-Arthritis		X	X	X	X	X	X	X
PGA-PsA		X	X	X	X	X	X	X
PGA-Arthritis		X	X	X	X	X	X	X
BASDAI		X	X	X	X	X	X	X
mNAPSI [n]		X	X	X	X	X	X	
LEI		X	X	X	X	X	X	X
SPARCC		X	X	X	X	X	X	X
LDI [o]		X	X	X	X	X	X	X
PsAQoL		X	X		X	X	X	X
PsAID-12		X	X		X	X	X	
FACIT-疲労サブスケール		X	X		X	X	X	
SF-36		X	X		X	X	X	X
EQ-5D-3L		X	X		X	X	X	
WPAI-SHP		X			X	X	X	
胸部 X 線検査 [p]	X							
手及び足の X 線検査 [q]	X							
有害事象 [r]	X	X	X	X	X	X	X	X
IXRS [s]	X	X	X	X	X	X	X	X
治験薬投与 [t]		X	X	X	X			

BP：血圧、BKZ：ビメキズマブ、ET：早期中止、hs-CRP：高感度 C 反応性蛋白、IMP：治験薬、PSO：乾癬、SFU：安全性追跡調査、TB：結核

a Visit windows of ±3 days from the first dose at all visits through Week 16. The time between IMP doses should have been ≥21 days and ≤35 days during the Double-Blind Treatment Period. For the SFU Visit, the visit occurred no more than 3 days prior to the scheduled visit date and within 7 days after the scheduled visit date (-3 days/+7 days).

b Safety Follow-Up Visit occurred 20 weeks after the final dose of IMP for all study participants who completed the 16-week Double-Blind Treatment Period and did not enter the open-label extension study or who discontinued early, including those withdrawn from IMP.

c A complete history of lifestyle (alcohol, drug, and nicotine consumption at the time of screening) and infections (fungal skin infections within 12 months prior to Screening).

d Confirm there were no significant changes in medical history that would have excluded the study participant based on the exclusion criteria.

e The Investigator or designee measured the height of the study participant with shoes removed in meters and the weight of the study participant in kilograms.

f Collected vital signs (pulse rate, BP, and temperature) prior to IMP administration and then approximately at 30 minutes after administration and 1 hour after administration at Baseline. At all other applicable visits, vital signs were collected once prior to IMP administration. All other procedures were done prior to dosing.

g Biochemistry testing included triglycerides, cholesterol, HDL cholesterol, and LDL cholesterol at Baseline, Week 16, and at the ET.

h After Screening, the hs-CRP data were not sent to the Investigator to protect the blinded nature of the treatment assignments.

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

j At dosing visits, all blood samples were taken prior to dosing. Blood samples for bimekizumab and anti-bimekizumab antibody detection were processed as per instructions in the laboratory manual.

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

l Any study participant with PSO lesions at Baseline had a BSA-PSO assessment (PA0011 CSR Section 4.2.8.1) at each scheduled visit.
m Only study participants with a BSA of ≥3% at Baseline were required to have the PASI and IGA assessed at visits post Baseline (Day 1).
n Only for study participants who had nail PSO at Baseline.
o Circumference measured in millimeters. The LDI assessment of dactylitis was obtained for all study participants at all visits after the Screening Visit.
p If a study participant had a radiograph of the chest within 3 months prior to the Screening Visit, it may have been used as the Screening chest x-ray.
q The x-ray at Screening was used for CASPAR classification (for inclusion).
r Adverse events were to be collected beginning at the signing of the Informed Consent form.
s The IXRS was used to register study participants at Screening, to randomize eligible study participants to treatment groups at Day 1 (Baseline), and to register visits.
t For the full details of bimekizumab and placebo dosing, see PA0011 CSR Section 3.6.2.
PA0011 CSR Table 3-3

1.3.2　被験者の構成

1.3.2.1　被験者の内訳

二重盲検期間の被験者の内訳（RS）を表 1.3-3 に示した。

合計 400 例（BKZ 160mg Q4W 群 267 例、PBO 群 133 例）が無作為化され二重盲検期間を開始した。全被験者のうち 388 例（97.0%）が二重盲検期間を完了し、378 例（94.5%）が非盲検継続投与試験である PA0012 試験に移行した。PA0012 試験に移行しなかった 22 例のうち、6 例が安全性追跡調査期間を完了した。

全体的に試験を完了した被験者の割合は高く、BKZ 160mg Q4W 群で 98.5%及び PBO 群で 94.0%と投与群間で同程度であった。

主な中止理由は被験者による同意撤回 5 例（1.3%）及び効果不十分 3 例（0.8%）であり、同意撤回により試験を中止した被験者の割合は、PBO 群（3.0%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（0.4%）で数値的に低かった。BKZ 160mg Q4W 群の 2 例（0.7%）が有害事象のため試験を中止した。PBO 群では有害事象のため試験を中止した被験者はいなかった。

表 1.3-3　二重盲検期間の被験者の内訳−RS

	PBO 群 N=133 n (%)	BKZ 160mg Q4W 群 N=267 n (%)	全被験者 N=400 n (%)
二重盲検期間開始例	133 (100)	267 (100)	400 (100)
二重盲検期間完了例	125 (94.0)	263 (98.5)	388 (97.0)
二重盲検期間中止例	8 (6.0)	4 (1.5)	12 (3.0)
試験中止理由			
有害事象	0	2 (0.7)	2 (0.5)
効果不十分	2 (1.5)	1 (0.4)	3 (0.8)
追跡不能	1 (0.8)	0	1 (0.3)
被験者による同意撤回	4 (3.0)	1 (0.4)	5 (1.3)
その他	1 (0.8)	0	1 (0.3)
PA0012 試験移行例	122 (91.7)	256 (95.9)	378 (94.5)
PA0012 試験非移行例	11 (8.3)	11 (4.1)	22 (5.5)
安全性追跡調査完了例、n/N (%)	3/11 (27.3)	3/11 (27.3)	6/22 (27.3)
安全性追跡調査未完了例、n/N (%)	8/11 (72.7)	8/11 (72.7)	16/22 (72.7)

BKZ：ビメキズマブ、IMP：治験薬、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団、SFU：安全性追跡調査
Note: Started study was defined as being randomized.
Note: A study participant was said to have completed the study if she/he had completed the last scheduled study visit of that period (ie, the Week 16 Visit), not including the SFU Visit. Study participants who withdrew from the IMP but returned for all scheduled visits up to Week 16 visit were considered as completed the study not on randomized treatment.
PA0011 CSR Table 1.4

1.3.3　新型コロナウイルス感染症の来院への影響

本試験への COVID-19 の影響はわずかであった。COVID-19 のため、設定された来院が未実施となった被験者は、Week 4、8 及び 12 で各 1 例（0.3%）であった。来院が許容期間を超えた被験者は、Week 8 で 1 例（0.3%）、Week 12 で 3 例（0.8%）及び Week 16 で 14 例（3.5%）であった（PA0011 CSR Table 1.6）。

PBO 群の 1 例が、感染以外の COVID-19 による一般情勢のため治験薬の投与を中止した（PA0011 CSR Listing 1.4）。多くの被験者（234 例）が COVID-19 の世界的流行中に組み入れられた。世界的流行前に組み入れられた被験者は 166 例であった。投与群間で組入れ時期の差による傾向は認められなかった（PA0011 CSR Table 1.7）。

Week 16 までの有効性評価への COVID-19 の影響はわずかであった。COVID-19 による有効性評価への影響が認められたのは BKZ 160mg Q4W 群の 1 例のみ（Week 16 に複数の評価項目で欠測）であった（PA0011 CSR Table 1.8、Listing 1.7）。

1.3.4　被験者背景

1.3.4.1　人口統計学的特性

人口統計学的特性（RS）を表 1.3-4 に示した。

人口統計学的特性は、性別、体重及び BMI でわずかに不均衡が認められた以外は全体的に投与群間で均衡していた。全被験者の平均年齢は 50.52 歳（範囲：20.0～85.0 歳）であった。半数をわずかに上回る被験者が女性（52.5%）であり、ほとんどの被験者が白人（96.0%）であり、非ヒスパニック又は非ラテン系（99.0%）であった。全被験者の体重の平均値は 85.99kg、BMI の平均値は 29.76kg/m^2 であった。各地域で組み入れられた被験者の割合は投与群間で同程度であった（地理的地域は無作為化の層別因子）。

人口統計学的特性への COVID-19 の影響はなかった。COVID-19 の世界的流行中より流行前で女性被験者の割合が高かったこと（流行前 55.0%及び流行中 50.6%、以下同順）、BMI が 35kg/m^2 以上の被験者の割合が高かったこと（22.5%及び 11.3%）、北米で組み入れられた被験者の割合が高かったこと（35.0%及び 21.8%）以外は、COVID-19 の世界的流行前に組み入れられた被験者の人口統計学的特性は、流行中に組み入れられた被験者の人口統計学的特性とおおむね同様であった（PA0011 CSR Table 3.1.3）。

表 1.3-4　人口統計学的特性–RS

		PBO 群 N=133	BKZ 160mg Q4W 群 N=267	全被験者 N=400
年齢 (歳)	平均値 (標準偏差) 中央値 最小値，最大値	51.30 (12.876) 51.00 25.0, 85.0	50.13 (12.382) 50.00 20.0, 78.0	50.52 (12.545) 51.00 20.0, 85.0
年齢カテゴリー、 n (%) [a]	18～65 歳未満 65～85 歳未満 85 歳以上	111 (83.5) 21 (15.8) 1 (0.8)	226 (84.6) 41 (15.4) 0	337 (84.3) 62 (15.5) 1 (0.3)
年齢カテゴリー、 n (%) [b]	18 歳以下 19～65 歳未満 65 歳以上	0 111 (83.5) 22 (16.5)	0 226 (84.6) 41 (15.4)	0 337 (84.3) 63 (15.8)
年齢グループ、 n (%)	18～45 歳未満 45～65 歳未満 65 歳以上	47 (35.3) 64 (48.1) 22 (16.5)	93 (34.8) 133 (49.8) 41 (15.4)	140 (35.0) 197 (49.3) 63 (15.8)
性別、n (%)	男性 女性	60 (45.1) 73 (54.9)	130 (48.7) 137 (51.3)	190 (47.5) 210 (52.5)
体重 (kg)	平均値 (標準偏差) 中央値 最小値，最大値	83.08 (17.948) 82.20 49.5, 139.7	87.44 (19.935) 86.40 40.6, 169.7	85.99 (19.384) 85.00 40.6, 169.7
体重カテゴリー、 n (%)	100kg 以下 100kg 超	110 (82.7) 23 (17.3)	207 (77.5) 60 (22.5)	317 (79.3) 83 (20.8)
身長 (cm)	平均値 (標準偏差) 中央値 最小値，最大値	168.98 (10.085) 170.00 137.4, 198.0	170.33 (9.599) 170.00 144.0, 196.0	169.88 (9.772) 170.00 137.4, 198.0

表 1.3-4　人口統計学的特性–RS（続き）

		PBO 群 N=133	BKZ 160mg Q4W 群 N=267	全被験者 N=400
BMI (kg/m^2) [c]	平均値 (標準偏差)	29.03 (5.434)	30.12 (6.478)	29.76 (6.165)
	中央値	28.60	29.70	29.20
	最小値，最大値	16.5, 46.8	17.8, 59.7	16.5, 59.7
BMI カテゴリー、n (%) [c]	25kg/m^2 未満	27 (20.3)	56 (21.0)	83 (20.8)
	25～30kg/m^2 未満	51 (38.3)	82 (30.7)	133 (33.3)
	30～35kg/m^2 未満	39 (29.3)	81 (30.3)	120 (30.0)
	35kg/m^2 以上	16 (12.0)	48 (18.0)	64 (16.0)
人種、n (%)	アメリカ先住民/アラスカ先住民	0	0	0
	アジア人	4 (3.0)	9 (3.4)	13 (3.3)
	黒人	0	0	0
	ハワイ先住民/その他太平洋諸島系住民	0	0	0
	白人	128 (96.2)	256 (95.9)	384 (96.0)
	その他/混血	1 (0.8)	2 (0.7)	3 (0.8)
民族、n (%)	ヒスパニック又はラテン系	3 (2.3)	1 (0.4)	4 (1.0)
	非ヒスパニック又は非ラテン系	130 (97.7)	266 (99.6)	396 (99.0)
地理的地域、n (%)	アジア	4 (3.0)	9 (3.4)	13 (3.3)
	東欧	84 (63.2)	166 (62.2)	250 (62.5)
	北米	36 (27.1)	73 (27.3)	109 (27.3)
	西欧	9 (6.8)	19 (7.1)	28 (7.0)
国、n (%)	オーストラリア	0	1 (0.4)	1 (0.3)
	カナダ	3 (2.3)	6 (2.2)	9 (2.3)
	チェコ	8 (6.0)	19 (7.1)	27 (6.8)
	ドイツ	9 (6.8)	13 (4.9)	22 (5.5)
	ハンガリー	1 (0.8)	7 (2.6)	8 (2.0)
	イタリア	0	4 (1.5)	4 (1.0)
	日本	4 (3.0)	8 (3.0)	12 (3.0)
	ポーランド	41 (30.8)	72 (27.0)	113 (28.3)
	ロシア	34 (25.6)	68 (25.5)	102 (25.5)
	英国	0	2 (0.7)	2 (0.5)
	米国	33 (24.8)	67 (25.1)	100 (25.0)

BKZ：ビメキズマブ、EudraCT：European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団
a EudraCT age categories.
b clinicaltrials.gov age categories.
c BMI was derived based on the height and weight variables collected at Visit 2 (Baseline).
PA0011 CSR Table 3.1.2

1.3.4.2　疾患特性

乾癬性関節炎及び乾癬の既往歴並びにベースラインの疾患特性（RS）を表 1.3-5 に示した。

全体的に本試験のベースラインの疾患特性は、活動性乾癬性関節炎を有する患者集団の特性を反映していた。全被験者の乾癬性関節炎の初回診断からの期間の平均値は 9.50 年（範囲：0.4～56.0 年）であった。多くの被験者は、乾癬性関節炎サブタイプの対称性多関節炎型（63.5%）を有していた。乾癬性関節炎に関する特性及びベースラインの疾患特性は、投与群間でおおむね均衡していた。

全被験者の乾癬の初回診断からの期間の平均値は 17.41 年（範囲：0.0～58.5 年）であった。PASI スコアの平均値は 9.58 であり、病変 BSA が 3%以上の被験者の割合は 66.0%であった。全被

験者のうち、爪乾癬を有していた被験者の割合は 60.5%、指趾炎を有していた被験者の割合は 12.0%、SPARCC 及び LEI に基づいた付着部炎を有していた被験者の割合は、それぞれ 43.3%及び 35.5%であった。

多くの被験者が 1 剤の TNFα 阻害薬で効果不十分（76.5%）であり、残りの被験者は 2 剤の TNFα 阻害薬で効果不十分（11.3%）又は TNFα 阻害薬不耐容（12.3%）であった。

全被験者のうち、過去に 1 種類以上の従来型疾患修飾性抗リウマチ薬（cDMARD）の使用経験があった被験者の割合は 63.0%であった。多くの被験者がベースライン時に非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）の使用（55.8%）及び／又は cDMARD の使用［50.5%、主にメトトレキサート（MTX）を使用（42.5%）］をしていた。

全被験者の圧痛関節数及び腫脹関節数スコア（いずれも高いほど重症度が高いことを示す）の平均値は、それぞれ 18.69（範囲：3.0～67.0）及び 9.87（範囲：3.0～56.0）であった。全被験者の圧痛関節数及び腫脹関節数スコアの中央値は、それぞれ 15.00 及び 7.00 であった。全被験者の hs-CRP の幾何平均値は 4.803mg/L であった。

投与群別の結果で、明らかな差が認められたベースラインの疾患特性を以下に示す。

- ベースラインに病変 BSA が 10%超であった被験者の割合は、PBO 群（18.8%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（25.1%）で数値的に高かった。ベースラインに PASI スコアが 10 未満であった被験者の割合は、PBO 群（50.4%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（41.9%）で数値的に低かった。
- SPARCC 及び LEI に基づいた付着部炎を有していた被験者の割合は、PBO 群（38.3%及び 27.1%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（45.7%及び 39.7%）で数値的に高かった。
- ベースラインに NSAID を使用していた被験者の割合は、PBO 群（60.2%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（53.6%）で数値的に低かった。ベースラインに MTX を使用していた被験者の割合は、PBO 群（38.3%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（44.6%）で数値的に高かった。

COVID-19 の世界的流行前と流行中で、ベースラインの疾患特性に若干のばらつきが認められた（付着部炎を有していた被験者の割合が流行前と比較して流行中で数値的に高かった）。COVID-19 の世界的流行前と流行中で、主要有効性評価項目のコンポーネントのベースライン値に臨床的に意義のある差は認められなかった（PA0011 CSR Table 3.2.3、Table 3.3.3）。

表 1.3-5　乾癬性関節炎及び乾癬の既往歴並びにベースラインの疾患特性−RS

	PBO 群 N=133	BKZ 160mg Q4W 群 N=267	全被験者 N=400
乾癬性関節炎の初回診断からの期間 (年)			
n	132	266	398
平均値 (標準偏差)	9.22 (8.126)	9.64 (9.877)	9.50 (9.324)
中央値	7.50	6.55	6.80
最小値，最大値	0.5, 40.2	0.4, 56.0	0.4, 56.0
乾癬性関節炎の初回診断からの期間、n (%)			
1 年未満	12 (9.0)	16 (6.0)	28 (7.0)
1～2 年未満	10 (7.5)	29 (10.9)	39 (9.8)
2 年以上	110 (82.7)	221 (82.8)	331 (82.8)
不明	1 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.5)

表 1.3-5 乾癬性関節炎及び乾癬の既往歴並びにベースラインの疾患特性–RS（続き）

	PBO 群 N=133	BKZ 160mg Q4W 群 N=267	全被験者 N=400
乾癬性関節炎の初回診断時の年齢 (歳)			
n	132	266	398
平均値 (標準偏差)	42.42 (13.331)	40.88 (13.233)	41.39 (13.269)
中央値	43.60	40.35	40.90
最小値，最大値	13.9, 75.4	7.4, 78.1	7.4, 78.1
乾癬性関節炎サブタイプ、n (%)			
対称性多関節炎型	86 (64.7)	168 (62.9)	254 (63.5)
非対称性少関節炎型	32 (24.1)	62 (23.2)	94 (23.5)
遠位関節炎型	7 (5.3)	13 (4.9)	20 (5.0)
脊椎炎型	7 (5.3)	15 (5.6)	22 (5.5)
ムチランス型関節炎	0	8 (3.0)	8 (2.0)
不明	1 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.5)
乾癬の初回診断からの期間 (年)			
n	133	266	399
平均値 (標準偏差)	17.89 (11.815)	17.17 (13.380)	17.41 (12.869)
中央値	16.10	14.50	14.70
最小値，最大値	0.4, 48.5	0.0, 58.5	0.0, 58.5
不明	0	1	1
TNFα 阻害薬による治療経験 [a]			
1 剤の TNFα 阻害薬で効果不十分	103 (77.4)	203 (76.0)	306 (76.5)
2 剤の TNFα 阻害薬で効果不十分	15 (11.3)	30 (11.2)	45 (11.3)
TNFα 阻害薬不耐容	15 (11.3)	34 (12.7)	49 (12.3)
病変 BSA、n (%)			
3%未満	45 (33.8)	91 (34.1)	136 (34.0)
3%～10%以下	63 (47.4)	109 (40.8)	172 (43.0)
10%超	25 (18.8)	67 (25.1)	92 (23.0)
PASI スコア [b]			
n	88	176	264
平均値 (標準偏差)	8.46 (6.590)	10.15 (9.077)	9.58 (8.357)
中央値	6.50	7.15	7.05
最小値，最大値	0.9, 36.0	0.4, 49.0	0.4, 49.0
PASI スコアカテゴリー、n (%) [b]			
10 未満	67 (50.4)	112 (41.9)	179 (44.8)
10～20	16 (12.0)	52 (19.5)	68 (17.0)
20 超	5 (3.8)	12 (4.5)	17 (4.3)
BASDAI スコアカテゴリー、n (%)			
4 未満	37 (27.8)	63 (23.6)	100 (25.0)
4 以上	96 (72.2)	204 (76.4)	300 (75.0)
リウマトイド因子、n (%)			
陽性	0	0	0
陰性	133 (100)	267 (100)	400 (100)
圧痛関節数			
平均値 (標準偏差)	19.28 (14.23)	18.40 (13.55)	18.69 (13.77)
中央値	15.22	15.00	15.00
最小値，最大値	3.0, 65.0	3.0, 67.0	3.0, 67.0
腫脹関節数			
平均値 (標準偏差)	10.26 (8.16)	9.67 (7.52)	9.87 (7.73)
中央値	7.07	7.00	7.00
最小値，最大値	3.0, 56.0	3.0, 45.0	3.0, 56.0
hs-CRP (mg/L)			
幾何平均値 (変動係数%)	4.835 (2.3)	4.787 (3.0)	4.803 (2.8)
中央値	4.610	4.950	4.900
最小値，最大値	0.12, 104.37	0.05, 126.66	0.05, 126.66

表 1.3-5 乾癬性関節炎及び乾癬の既往歴並びにベースラインの疾患特性–RS（続き）

	PBO 群 N=133	BKZ 160mg Q4W 群 N=267	全被験者 N=400
hs-CRP カテゴリー, n (%)			
6mg/L 未満	74 (55.6)	149 (55.8)	223 (55.8)
6mg/L 以上	59 (44.4)	118 (44.2)	177 (44.3)
PGA-PsA スコア			
平均値 (標準偏差)	63.0 (22.0)	60.5 (22.5)	61.4 (22.3)
中央値	67.0	65.0	66.5
最小値，最大値	9, 100	0, 100	0, 100
PhGA-PsA スコア			
n	132	267	399
平均値 (標準偏差)	57.7 (18.8)	59.3 (17.2)	58.7 (17.7)
中央値	59.0	60.0	60.0
最小値，最大値	4, 100	10, 92	4, 100
PtAAP スコア			
平均値 (標準偏差)	61.7 (24.6)	58.3 (24.2)	59.5 (24.3)
中央値	66.0	66.0	66.0
最小値，最大値	1, 100	0, 100	0, 100
HAQ-DI スコア			
平均値 (標準偏差)	1.0385 (0.6873)	0.9713 (0.5875)	0.9936 (0.6224)
中央値	1.0000	1.0000	1.0000
最小値，最大値	0, 2.750	0, 2.375	0, 2.750
抗環状シトルリン化ペプチド抗体、n (%)			
陽性	1 (0.8)	0	1 (0.3)
陰性	131 (98.5)	267 (100)	398 (99.5)
不明	1 (0.8)	0	1 (0.3)
爪乾癬の有無、n (%)			
あり	83 (62.4)	159 (59.6)	242 (60.5)
なし	49 (36.8)	108 (40.4)	157 (39.3)
不明	1 (0.8)	0	1 (0.3)
指趾炎の有無、n (%)			
あり	14 (10.5)	34 (12.7)	48 (12.0)
なし	118 (88.7)	233 (87.3)	351 (87.8)
不明	1 (0.8)	0	1 (0.3)
付着部炎の有無 (SPARCC に基づく)、 n (%)			
あり	51 (38.3)	122 (45.7)	173 (43.3)
なし	81 (60.9)	145 (54.3)	226 (56.5)
不明	1 (0.8)	0	1 (0.3)
付着部炎の有無 (LEI に基づく)、n (%)			
あり	36 (27.1)	106 (39.7)	142 (35.5)
なし	96 (72.2)	161 (60.3)	257 (64.3)
不明	1 (0.8)	0	1 (0.3)
ベースラインの NSAID の使用、n (%)			
あり	80 (60.2)	143 (53.6)	223 (55.8)
なし	53 (39.8)	124 (46.4)	177 (44.3)
過去に使用した cDMARD、n (%)			
0	50 (37.6)	98 (36.7)	148 (37.0)
1	68 (51.1)	150 (56.2)	218 (54.5)
2 以上	15 (11.3)	19 (7.1)	34 (8.5)
ベースラインの cDMARD の使用、n (%)			
あり	63 (47.4)	139 (52.1)	202 (50.5)
なし	70 (52.6)	128 (47.9)	198 (49.5)
ベースラインの MTX の使用、n (%)			
あり	51 (38.3)	119 (44.6)	170 (42.5)
なし	82 (61.7)	148 (55.4)	230 (57.5)

表 1.3-5　乾癬性関節炎及び乾癬の既往歴並びにベースラインの疾患特性–RS（続き）

	PBO 群 N=133	BKZ 160mg Q4W 群 N=267	全被験者 N=400
ベースラインの経口副腎皮質ステロイドの使用、n (%)			
あり	21 (15.8)	38 (14.2)	59 (14.8)
なし	112 (84.2)	229 (85.8)	341 (85.3)
HLA-B27、n (%)			
陽性	21 (15.8)	55 (20.6)	76 (19.0)
陰性	106 (79.7)	206 (77.2)	312 (78.0)
不明	6 (4.5)	6 (2.2)	12 (3.0)

BKZ：ビメキズマブ、hs-CRP：高感度 C 反応性蛋白、IMP：治験薬、PBO：プラセボ、PSO：乾癬、RS：無作為化解析対象集団、SJC：腫脹関節数、TJC：圧痛関節数

Note: Prior medications were medications that started prior to the start date of IMP.

Note: Medications taken at Baseline were medications taken on the start date of IMP.

Note: Baseline referred to last measurement up to and including the day of first drug intake, which generally corresponded to Visit 2, Day 1 value, except for TJC/SJC and hs-CRP where the Baseline value could have been the most recent value (ie: value at Screening) if the value at Visit 2 was missing.

a Study participants were categorized in the stratum in which they actually belonged.

b For study participants with PSO involving at least 3% of BSA at Baseline.

PA0011 CSR Table 3.2.2、Table 3.3.2、Table 4.2

1.3.5　有効性

固定順序検定に基づく主要評価項目及び副次評価項目の解析結果を表 1.3-6 に示した。

主要評価項目（Week 16 の ACR50 改善率）及びすべての順位付けされた副次評価項目に関して、BKZ 160mg を Q4W で投与した時に PBO に対して臨床的に意義のあるかつ統計学的に有意な改善が示された。

表 1.3-6 固定順序検定に基づく主要評価項目及び副次評価項目の解析結果–RS

検定順序	評価時点	点推定値	95%信頼区間	p 値	有意差 [a]	評価項目タイプ
主要評価項目						
#1: ACR50 改善率	Week 16	11.139	5.402, 22.969	<0.001	あり	二値評価項目
副次評価項目						
#2: HAQ-DI のベースラインからの変化	Week 16	−0.326	−0.420, −0.233	<0.001	あり	連続評価項目
#3: PASI90 改善率 [b]	Week 16	30.237	12.365, 73.940	<0.001	あり	二値評価項目
#4: SF-36 の PCS スコアのベースラインからの変化	Week 16	6.037	4.386, 7.688	<0.001	あり	連続評価項目
#5: MDA 達成率	Week 16	13.089	6.119, 27.999	<0.001	あり	二値評価項目

CI：信頼区間、PSO：乾癬、RS：無作為化解析対象集団

Note: Each endpoint was evaluated based on the respective composite estimand approach for binary and continuous endpoints.

Note: Point estimate/p-values/CIs were based on:

- For binary variables (nonresponder imputation): p-value was obtained from logistic regression with treatment, prior TNFα inhibitor exposure, and region as factors / point estimates and CIs obtained from the difference of adjusted odds ratios.
- For continuous variables (reference-based multiple imputation): p-value was obtained from ANCOVA with treatment, prior TNFα inhibitor exposure, region as fixed effect, and the Baseline values as covariates / CIs obtained from the difference in least-square means from the ANCOVA.

a All tests were performed at a 2-sided alpha level of 0.05. Once an endpoint was not statistically significant, all subsequent endpoints showed “No” even if the p-value was <0.05.

b Assessed on study participants with at least 3% BSA with PSO.

PA0011 CSR Table 8.1.1

1.3.5.1 主要評価項目

1.3.5.1.1 Week 16 の ACR50 改善率

ロジスティック回帰分析による Week 16 の ACR50 改善率（RS-NRI）を表 1.3-7 に示した。

主要評価項目（Week 16 の ACR50 改善率）に関して、PBO 群（6.8%）に対する BKZ 160mg Q4W 群（43.4%）の優越性が認められた。投与群間の差は臨床的に意義のあるかつ統計学的に有意な差であった（PBO 群に対するオッズ比 11.139、p<0.001）。

すべての補助解析で主要解析と同様の結果が確認された。主要評価項目の結果への COVID-19 の影響は最小限であった（PA0011 CSR Figure 1.1.2）。

表 1.3-7　ロジスティック回帰分析による Week 16 の ACR50 改善率–RS（NRI）

	PBO 群 N=133	BKZ 160mg Q4W 群 N=267
ACR50 改善率、n (%)	9 (6.8)	116 (43.4)
調整した改善率 (%)[a] 95%信頼区間	4.3 2.0, 8.9	33.3 24.8, 43.1
PBO 群に対する差 95%信頼区間	— —	29.028 21.874, 36.183
PBO 群に対するオッズ比[b] 95%信頼区間 p 値	— — —	11.139 5.402, 22.969 <0.001

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、IMP：治験薬、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団

Note: Study participants who had missing ACR50 data at Week 16 or who discontinued IMP before Week 16 regardless of whether they had data or not were considered as nonresponders.

Note: In the n (%) row, n represents the number of responder cases at Week 16, and percentages were calculated by treatment group on the number of study participants in the referenced population.

a Adjusted responder rates, CIs by treatment group, difference of adjusted response rates, and CI were calculated using a logistic regression model with factors for treatment, prior TNFα inhibitor exposure at Baseline, and region.

b Odds ratio, CI, and p-value were calculated using the same logistic regression model.

PA0011 CSR Table 8.1.2

1.3.5.2 副次評価項目

1.3.5.2.1 順位付けされた副次評価項目

1.3.5.2.1.1 Week 16 の HAQ-DI のベースラインからの変化

ANCOVA による Week 16 の HAQ-DI のベースラインからの変化（RS-Reference-Based MI）を表 1.3-8 に示した。

Week 16 の HAQ-DI のベースラインからの減少（すなわち改善）の平均値は、PBO 群（−0.0701）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−0.3751）で大きく、投与群間の差は統計学的に有意（p<0.001）かつ臨床的に意義のある差（閾値である 0.35 をほぼ達成）であった。

RS を対象に MI を用いて実施した補助解析の結果は、Reference-Based MI を用いて実施した主要解析の結果と同様であった（PA0011 CSR Table 8.2.1.2、Table 8.4.21.1）。

表 1.3-8　ANCOVA による Week 16 の HAQ-DI のベースラインからの変化−RS（Reference-Based MI）

	PBO 群 N=133	BKZ 160mg Q4W 群 N=267
n	133	267
平均値 (標準誤差)	−0.0701 (0.0432)	−0.3751 (0.0286)
中央値 (最小値, 最大値)	0 (−1.520, 1.525)	−0.2521 (−2.250, 0.750)
最小二乗平均値 (標準誤差)[a]	0.017 (0.050)	−0.310 (0.038)
PBO 群に対する差	—	−0.326
95%信頼区間	—	−0.420, −0.233
p 値	—	<0.001

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、IMP：治験薬、LS：最小二乗、MI：多重代入、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団

Note: The estimand targeted the treatment difference in a hypothetical strategy where an intercurrent event (IMP discontinuation) did not occur, such that outcomes for study participants without an intercurrent event were as observed and outcomes for study participants with an intercurrent event were treated as though they had completed treatment through Week 16, but on Placebo.

Note: Missing data and non-missing data preceded by an IMP discontinuation were imputed using MI based on Markov chain Monte Carlo (for intermittent missing data) followed by monotone regression (for monotone missing data). Monotone missing data were imputed using a referenced-based MI, in which the MI model was based on data from the placebo group.

a Least-squares means, SE, difference in LS means, CI, and p-value for the comparison of bimekizumab versus placebo were calculated using ANCOVA with treatment, prior TNFα inhibitor exposure, and region as fixed effects and Baseline value as a covariate.

PA0011 CSR Table 8.2.1.1

1.3.5.2.1.2　Week 16 の PASI90 改善率（ベースラインに病変 BSA が 3%以上の乾癬を有する被験者のみ対象）

ロジスティック回帰分析による Week 16 の PASI90 改善率（RS-NRI）を表 1.3-9 に示した。

ベースラインに病変 BSA が 3%以上の乾癬を有する被験者のみを対象に Week 16 の PASI90 改善率を評価した。Week 16 の PASI90 改善率は、PBO 群（6.8%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（68.8%）で高く、投与群間の差は統計学的に有意かつ臨床的に意義のある差であった（p<0.001）。

表 1.3-9　ロジスティック回帰分析による Week 16 の PASI90 改善率−RS（NRI）

	PBO 群 N=88	BKZ 160mg Q4W 群 N=176
PASI90 改善率、n (%)	6 (6.8)	121 (68.8)
調整した改善率 (%)[a]	5.3	62.9
95%信頼区間	2.1, 12.8	49.5, 74.6
PBO 群に対する差	—	57.596
95%信頼区間	—	47.567, 67.626
PBO 群に対するオッズ比[b]	—	30.237
95%信頼区間	—	12.365, 73.940
p 値	—	<0.001

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、IMP：治験薬、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団

Note: Study participants who had missing PASI90 data at Week 16 or who discontinued IMP before or at Week 16 regardless of whether they had data or not were considered as nonresponders.

Note: In the n (%) row, n represents the number of responder cases at Week 16, and percentages were calculated by treatment group on the number of study participants in the referenced population.

a Adjusted responder rates and CIs by treatment group, difference of adjusted response rates, and CI were calculated using a logistic regression model with factors for treatment, prior TNFα exposure at Baseline, and region.

b Odds ratio, CI and p-value were calculated using the same logistic regression model.

PA0011 CSR Table 8.2.2.1

1.3.5.2.1.3　Week 16 の SF-36 の PCS スコアのベースラインからの変化

ANCOVA による Week 16 の SF-36 の PCS スコアのベースラインからの変化（RS-Reference-Based MI）を表 1.3-10 に示した。

Week 16 の SF-36 の PCS スコアのベースラインからの増加（すなわち改善）の平均値は、PBO 群（1.413）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（7.258）で大きく、投与群間の差は統計学的に有意（p<0.001）かつ臨床的に意義のある差（2 ポイント超）[1)]であった。

RS を対象に MI を用いて実施した補助解析の結果は、Reference-Based MI を用いて実施した主要解析の結果と同様であった（PA0011 CSR Table 8.2.3.2、Table 8.4.30.1）。

表 1.3-10　ANCOVA による Week 16 の SF-36 の PCS スコアのベースラインからの変化 −RS（Reference-Based MI）

	PBO 群 N=133	BKZ 160mg Q4W 群 N=267
n	133	267
平均値 (標準誤差)	1.413 (0.714)	7.258 (0.531)
中央値 (最小値, 最大値)	1.226 (−25.53, 33.43)	6.830 (−13.13, 36.15)
最小二乗平均値 (標準誤差)[a]	0.134 (0.876)	6.171 (0.675)
PBO 群に対する差	—	6.037
95%信頼区間	—	4.386, 7.688
p 値	—	<0.001

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、IMP：治験薬、LS：最小二乗、MI：多重代入、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団

Note: The estimand targeted the treatment difference in a hypothetical strategy where intercurrent event (IMP discontinuation) did not occur, such that outcomes for study participants without an intercurrent event were as observed and outcomes for study participants with an intercurrent event were treated as though they had completed treatment through Week 16, but on placebo.

Note: Missing data and non-missing data preceded by an IMP discontinuation were imputed using MI based on Markov chain Monte Carlo (for intermittent missing data), followed by monotone regression (for monotone missing data). Monotone missing data were imputed using a referenced-based MI, in which the MI model was based on data from the placebo group.

Note: The scoring software Optum's PRO CoRE (version 1.4) was used to impute partial missing data.

a Least-squares means, SE, difference in LS means, CI, and p-value for the comparison of bimekizumab versus placebo were calculated using ANCOVA, with treatment and prior TNFα inhibitor exposure at Baseline as fixed effects, and Baseline value as a covariate.

PA0011 CSR Table 8.2.3.1

1.3.5.2.1.4　Week 16 の MDA 達成率

ロジスティック回帰分析による Week 16 の MDA 達成率（RS-NRI）を表 1.3-11 に示した。

Week 16 の MDA 達成率は、PBO 群（6.0%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（44.2%）で高く、投与群間の差は統計学的に有意かつ臨床的に意義のある差であった（p<0.001）。

[1)] Maruish ME, editor. User's manual for the SF-36v2 Health Survey. 3rd ed. Lincoln, RI: QualityMetric Incorporated; 2011.

表 1.3-11　ロジスティック回帰分析による Week 16 の MDA 達成率−RS（NRI）

	PBO 群 N=133	BKZ 160mg Q4W 群 N=267
MDA 達成率、n (%)	8 (6.0)	118 (44.2)
調整した達成率 (%) [a] 95%信頼区間	4.6 2.1, 9.7	38.8 29.6, 48.8
PBO 群に対する差 95%信頼区間	— —	34.172 26.129, 42.214
PBO 群に対するオッズ比 [b] 95%信頼区間 p 値	— — —	13.089 6.119, 27.999 <0.001

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、IMP：治験薬、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団

Note: Study participants who had missing MDA data at Week 16 or who discontinued IMP before Week 16 regardless of whether they had data or not were considered as nonresponders.

Note: In the n (%) row, n represents the number of responder cases at Week 16, and percentages were calculated by treatment group on the number of study participants in the referenced population.

a Adjusted responder rates, CIs by treatment group, difference of adjusted response rates, and CI were calculated using a logistic regression model with factors for treatment, prior TNFα inhibitor exposure at Baseline, and region.

b Odds ratio, CI, and p-value were calculated using the same logistic regression model.

PA0011 CSR Table 8.2.4.1

1.3.5.2.2　その他の副次評価項目

1.3.5.2.2.1　Week 16 の ACR20 改善率

ロジスティック回帰分析による Week 16 の ACR20 改善率（RS-NRI）を表 1.3-12 に示した。

Week 16 の ACR20 改善率は、PBO 群（15.8%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（67.0%）で高く、投与群間の差は臨床的に意義のある差であった（名目上の p<0.001）。

表 1.3-12　ロジスティック回帰分析による Week 16 の ACR20 改善率−RS（NRI）

	PBO 群 N=133	BKZ 160mg Q4W 群 N=267
ACR20 改善率、n (%)	21 (15.8)	179 (67.0)
調整した改善率 (%) [a] 95%信頼区間	14.4 8.8, 22.8	67.2 57.9, 75.3
PBO 群に対する差 95%信頼区間	— —	52.770 43.639, 61.902
PBO 群に対するオッズ比 [b] 95%信頼区間 名目上の p 値	— — —	12.151 7.010, 21.061 <0.001

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、IMP：治験薬、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団

Note: Study participants who had missing ACR20 data at Week 16 or who discontinued IMP before Week 16 regardless of whether they had data or not were considered as nonresponders.

Note: In the n (%) row, n represents the number of responder cases at Week 16, and percentages were calculated by treatment group on the number of study participants in the referenced population.

a Adjusted responder rates, CIs by treatment group, difference of adjusted response rates, and CI were calculated using a logistic regression model with factors for treatment, prior TNFα inhibitor exposure at Baseline, and region.

b Odds ratio, CI, and p-value were calculated using the same logistic regression model.

PA0011 CSR Table 8.3.2.1

1.3.5.2.2.2　Week 16 の ACR70 改善率

ロジスティック回帰分析による Week 16 の ACR70 改善率（RS-NRI）を表 1.3-13 に示した。

Week 16 の ACR70 改善率は、PBO 群（0.8%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（26.6%）で高く、投与群間の差は臨床的に意義のある差であった（名目上の p<0.001）。

表 1.3-13　ロジスティック回帰分析による Week 16 の ACR70 改善率−RS（NRI）

	PBO 群 N=133	BKZ 160mg Q4W 群 N=267
ACR70 改善率、n (%)	1 (0.8)	71 (26.6)
調整した改善率 (%) [a] 95%信頼区間	0.4 0.1, 3.1	17.6 11.1, 26.9
PBO 群に対する差 95%信頼区間	— —	17.195 12.166, 22.224
PBO 群に対するオッズ比 [b] 95%信頼区間 名目上の p 値	— — —	50.640 6.932, 369.958 <0.001

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、IMP：治験薬、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団

Note: Study participants who had missing ACR70 data at Week 16 or who discontinued IMP before Week 16 regardless of whether they had data or not were considered as nonresponders.

Note: In the n (%) row, n represents the number of responder cases at Week 16, and percentages were calculated by treatment group on the number of study participants in the referenced population.

a Adjusted responder rates, CIs by treatment group, difference of adjusted response rates, and CI were calculated using a logistic regression model with factors for treatment, prior TNFα inhibitor exposure at Baseline, and region.

b Odds ratio, CI, and p-value were calculated using the same logistic regression model.

PA0011 CSR Table 8.3.3.1

1.3.5.2.2.3　Week 4 及び 16 の IGA 改善率（ベースラインに病変 BSA が 3%以上の乾癬を有し、IGA スコアが 2 以上の被験者のみ対象）

ロジスティック回帰分析による Week 4 及び 16 の IGA 改善率（RS-NRI）を表 1.3-14 に示した。

IGA 改善は IGA スコアが 0（消失）又は 1（ほぼ消失）、かつベースラインから 2 段階以上の改善と定義した。

ベースラインに病変 BSA が 3%以上の乾癬を有し、IGA スコアが 2 以上の被験者のみを対象に Week 4 及び 16 の IGA 改善率を評価した。投与開始早期の Week 4 及び Week 16 の IGA 改善率は、PBO 群（Week 4 に 1.2%及び Week 16 に 3.7%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（Week 4 に 30.7%及び Week 16 に 60.7%）で高く、投与群間の差は臨床的に意義のある差であった（いずれも名目上の p<0.001）。

表 1.3-14　ロジスティック回帰分析による Week 4 及び 16 の IGA 改善率−RS（NRI）

	PBO 群 N=82	BKZ 160mg Q4W 群 N=163
ベースラインに病変 BSA が 3%以上の乾癬を有し、IGA スコアが 2 以上の被験者		
Week 4		
n (%)	1 (1.2)	50 (30.7)
調整した改善率 (%) [a] 95%信頼区間	1.0 0.1, 7.4	26.7 16.1, 40.9
PBO 群に対する差 95%信頼区間	— —	25.693 16.458, 34.927
PBO 群に対するオッズ比 [b] 95%信頼区間 名目上の p 値	— — —	35.212 4.756, 260.713 <0.001

表 1.3-14　ロジスティック回帰分析による Week 4 及び 16 の IGA 改善率−RS（NRI）（続き）

	PBO 群 N=82	BKZ 160mg Q4W 群 N=163
Week 16		
n (%)	3 (3.7)	99 (60.7)
調整した改善率 (%)[a]	3.9	62.1
95%信頼区間	1.2, 12.0	48.3, 74.2
PBO 群に対する差	—	58.236
95%信頼区間	—	46.680, 69.792
PBO 群に対するオッズ比[b]	—	40.851
95%信頼区間	—	12.311, 135.555
名目上の p 値	—	<0.001

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、IMP：治験薬、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団

Note: Investigator's Global Assessment responders were study participants with a score of 0 or 1 and at least a 2-grade reduction from Baseline.

Note: Study participants who had missing IGA data at the given week or who discontinued IMP at or before the given week, regardless of whether they had data or not, were considered as nonresponders.

Note: In the n (%) row, n represents the number of responder cases at the given week, and percentages were calculated by treatment group on the number of study participants in the referenced population.

a Adjusted responder rates and CIs by treatment group, difference of adjusted response rates, and CI were calculated using a logistic regression model with factors for treatment, prior TNFα inhibitor exposure at Baseline and region.

b Odds ratio, CI, and p-value were calculated using the same logistic regression model.

PA0011 CSR Table 8.3.4.1

1.3.5.2.2.4　Week 16 の PtAAP のベースラインからの変化

ANCOVA による Week 16 の PtAAP のベースラインからの変化（RS-MI）を表 1.3-15 に示した。

Week 16 の PtAAP のベースラインからの減少（すなわち改善）の平均値は、PBO 群（−4.5）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−27.7）で大きく、投与群間の差は臨床的に意義のある差であった（名目上の p<0.001）。

表 1.3-15　ANCOVA による Week 16 の PtAAP のベースラインからの変化−RS（MI）

	PBO 群 N=133	BKZ 160mg Q4W 群 N=267
n	133	267
ベースラインの平均値 (標準誤差)	61.7 (2.1)	58.3 (1.5)
Week 16、ベースラインからの変化		
平均値 (標準誤差)	−4.5 (2.1)	−27.7 (1.7)
中央値 (最小値, 最大値)	−1.3 (−80, 71)	−23.2 (−97, 44)
最小二乗平均値 (標準誤差)[a]	−1.613 (2.559)	−26.567 (2.050)
PBO 群に対する差	—	−24.954
95%信頼区間	—	−29.915, −19.993
名目上の p 値	—	<0.001

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、IMP：治験薬、LS：最小二乗、MI：多重代入、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団

Note: The estimand targets the treatment difference in a hypothetical strategy where intercurrent event (IMP discontinuation due to adverse event or lack of efficacy) did not occur such that outcomes for study participants without an intercurrent event were as observed and outcomes for study participants with an intercurrent event were treated as though they had completed randomized IMP through Week 16.

Note: Missing data and non-missing data preceded by an IMP discontinuation were imputed using MI based on Markov chain Monte Carlo (for intermittent missing data) followed by monotone regression (for monotone missing data).

a LS means, SE, difference in LS means, CI, and p-value for the comparison of bimekizumab versus placebo were calculated using ANCOVA with treatment, prior TNFα inhibitor exposure at Baseline, and region as fixed effects and Baseline value as a covariate.

PA0011 CSR Table 8.3.5.1、Table 8.4.22.1

1.3.5.2.2.5　Week 16 の PsAID-12 総スコアのベースラインからの変化

ANCOVA による Week 16 の PsAID-12 総スコアのベースラインからの変化（RS-Reference-Based MI）を表 1.3-16 に示した。

Week 16 の PsAID-12 総スコアのベースラインからの減少（すなわち改善）の平均値は、PBO 群（−0.32）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−2.24）で大きかった（名目上の p<0.001）。

表 1.3-16　ANCOVA による Week 16 の PsAID-12 総スコアのベースラインからの変化 −RS（Reference-Based MI）

	PBO 群 N=133	BKZ 160mg Q4W 群 N=267
n	133	267
平均値 (標準誤差)	−0.32 (0.16)	−2.24 (0.13)
中央値 (最小値, 最大値)	−0.50 (−4.8, 5.7)	−2.05 (−9.3, 4.7)
最小二乗平均値 (標準誤差)[a]	−0.005 (0.186)	−1.905 (0.147)
PBO 群に対する差	—	−1.899
95%信頼区間	—	−2.257, −1.541
名目上の p 値	—	<0.001

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、IMP：治験薬、LS：最小二乗、MI：多重代入、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団

Note: The estimand targets the treatment difference in a hypothetical strategy where intercurrent event (IMP discontinuation) did not occur such that outcomes for study participants without an intercurrent event were as observed and outcomes for study participants with an intercurrent event were treated as though they had completed treatment through Week 16.

Note: Missing data and non-missing data preceded by an IMP discontinuation were imputed using MI based on Markov chain Monte Carlo (for intermittent missing data) followed by monotone regression (for monotone missing data).

a LS means, SE, difference in LS means, CI, and p-value for the comparison of bimekizumab versus placebo were calculated using ANCOVA with treatment, prior TNFα inhibitor exposure at Baseline, and region as fixed effects and Baseline value as a covariate.

PA0011 CSR Table 8.3.6.1

1.3.5.3　その他の評価項目

疾患の徴候、症状及び乾癬性関節炎の重症度の指標［ACR 改善率（ACR20、ACR50 及び ACR70）、MDA 達成率及び VLDA 達成率、並びに PtAAP］、全般的な乾癬領域及び疾患重症度の指標［PASI 改善率（PASI75、PASI90 及び PASI100）及び IGA 改善率］並びに身体機能の指標（HAQ-DI 及び SF-36 の PCS スコア）である様々な有効性評価項目において、Week 16 まで PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で臨床的に意義のある改善が認められた。

- ベースラインに病変 BSA が 3%以上の乾癬を有する被験者では、投与開始早期の Week 4 に、ACR50 及び PASI90 複合改善率、並びに ACR50 及び PASI100 複合改善率が PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で数値的に高かった。また、いずれの複合評価項目も、Week 16 に PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で臨床的に意義のある差が認められた（PA0011 CSR Table 8.4.11.1、Table 8.4.11.2）。
- LEI 及び SPARCC に基づく付着部炎が消失した被験者の割合は、BKZ 160mg Q4W 群で Week 16 まで増加し、いずれの評価時点でも PBO 群と比較して数値的に高く、Week 16 に臨床的に意義のある結果が認められた（PA0011 CSR Table 8.4.23.6、Table 8.4.24.3）。
- LDI に基づく指趾炎が消失した被験者の割合は、BKZ 160mg Q4W 群で Week 16 まで増加し、いずれの評価時点でも PBO 群と比較して数値的に高かった（PA0011 CSR Table 8.4.25.6）。

1.3.5.4 部分集団解析

Week 16 の ACR50 改善率、PASI90 改善率及び HAQ-DI について、以下の部分集団で部分集団解析を行った。

- 年齢（45 歳未満、45 歳以上）
- 性別（男性、女性）
- 罹病期間（1 年未満、1 年以上）
- 地理的地域（アジア、西欧、北米、東欧）
- 人種
- ベースラインの体重（100kg 以下、100kg 超）
- ベースラインの hs-CRP（6mg/L 未満、6mg/L 以上）
- TNFα 阻害薬による治療経験（1 剤の TNFα 阻害薬で効果不十分、2 剤の TNFα 阻害薬で効果不十分、TNFα 阻害薬不耐容）
- 過去に使用した cDMARD（なし、1 種類、2 種類以上）
- cDMARD の併用の有無（あり、なし）
- MTX の併用の有無（あり、なし）
- MTX の併用及びベースラインのその他の cDMARD の使用状況（MTX の併用あり、MTX の併用なしでベースラインのその他の cDMARD の使用あり、MTX の併用なしでベースラインのその他の cDMARD の使用なし）
- ベースラインの病変 BSA（3%未満、3%以上 10%以下、10%超）
- ベースラインの BASDAI（4 未満、4 以上）
- 抗 BKZ 抗体発現状況（陽性、陰性）
- ヒト白血球抗原-B27（HLA-B27）発現状況（陽性、陰性）

Week 16 の ACR50 改善率、PASI90 改善率及び HAQ-DI について、すべての部分集団で、PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で改善が認められた（PA0011 CSR Figure 1.1.3、Figure 2.1.2、Table 8.4.21.4）。

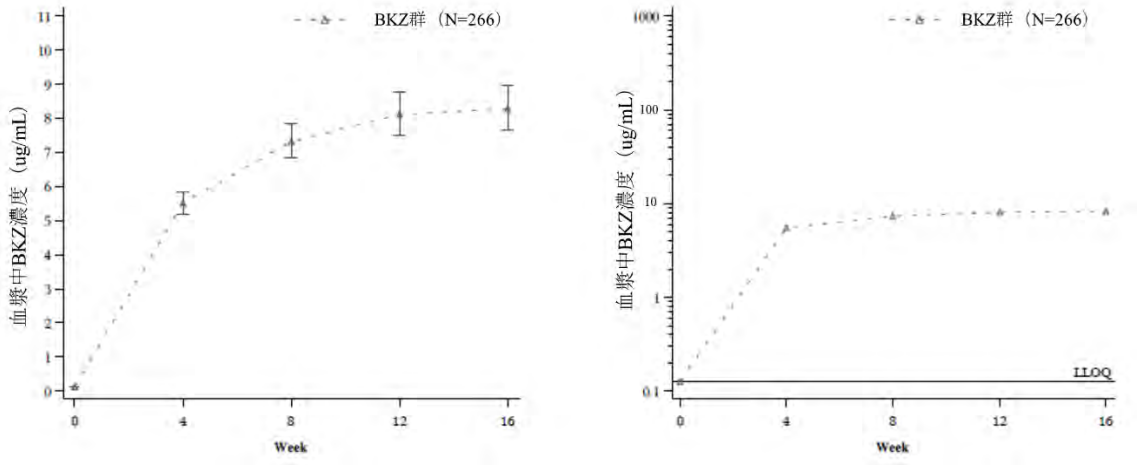
1.3.6 薬物動態

幾何平均血漿中 BKZ 濃度時間推移（PK-PPS）を図 1.3-2 に示した。

BKZ 160mg を Q4W で投与した時の幾何平均血漿中 BKZ 濃度は、経時的に上昇し Week 16 までに定常状態に達した。各評価時点の血漿中 BKZ 濃度は予想された濃度範囲内であった。

BKZ 160mg Q4W 群では、血漿中 BKZ 濃度トラフ値の幾何平均値（幾何変動係数）は Week 4 に 5.517μg/mL（51.3%）、Week 12 に 8.114μg/mL（72.2%）及び Week 16 に 8.284μg/mL（70.8%）であった。Week 4～16 の間に血漿中 BKZ 濃度トラフ値の幾何平均値に 1.50 倍の蓄積が認められた。この結果は、反復投与により予想される BKZ 濃度の蓄積と一致していた（PA0011 CSR Table 9.1.1.1）。

図 1.3-2　幾何平均血漿中 BKZ 濃度時間推移−PK-PPS



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

1.3.7　免疫原性

1.3.7.1　発現状況

1.3.7.1.1　抗 BKZ 抗体

抗 BKZ 抗体発現状況（SS）を表 1.3-17 に、サブカテゴリー別の抗 BKZ 抗体発現状況（SS）を表 1.3-18 に示した。

Week 16 までに BKZ 160mg Q4W 群 267 例のうち 100 例（37.5%）で抗 BKZ 抗体陽性が確認された。BKZ 160mg Q4W 群で、ベースライン来院時に抗 BKZ 抗体陽性が確認された被験者の割合は低く（4.5%）、Week 16 まで割合の増加が認められた。

安全性追跡調査期間までのサブカテゴリー別の抗 BKZ 抗体発現状況の解析では、Week 16 までにサブカテゴリー「投与後陽性合計」で最も多く抗 BKZ 抗体陽性が報告された（34.1%）。

BKZ 160mg を Q4W で投与後に抗 BKZ 抗体価が上昇した被験者の割合は低く（0.7%）、安全性追跡調査までの来院を通じて、抗体価の上昇を示す顕著な傾向は認められなかった。

表 1.3-17　抗 BKZ 抗体の発現状況−SS

評価時点	抗 BKZ 抗体発現状況	BKZ 160mg Q4W 群 N=267 n (%)
Week 16 までの全期間 [a]	抗体陽性	100 (37.5)
	抗体陰性	162 (60.7)
	合計	262 (98.1)
Week 16 までの全期間 (有効性サブグループ解析) [b]	抗体陽性	52 (19.5)
	抗体陰性	210 (78.7)
	合計	262 (98.1)

表 1.3-17　抗 BKZ 抗体の発現状況–SS（続き）

評価時点	抗 BKZ 抗体発現状況	BKZ 160mg Q4W 群 N=267 n (%)
安全性追跡調査を含む全期間 [c]	抗体陽性	101 (37.8)
	抗体陰性	161 (60.3)
	合計	262 (98.1)
安全性追跡調査を含む全期間 (有効性サブグループ解析) [c]	抗体陽性	52 (19.5)
	抗体陰性	210 (78.7)
	合計	262 (98.1)

ADAb：抗 BKZ 抗体、BKZ：ビメキズマブ、NI：確認アッセイで陰性、NS：スクリーニングアッセイで陰性、PI：確認アッセイで陽性、PS：スクリーニングアッセイで陽性、SFU：安全性追跡調査、SS：安全性解析対象集団

Note: Samples that were either NS or PS and NI were defined as ADAb negative. Sample values that were PS and PI were defined as ADAb positive. Sample values that were either NS or PS and NI and where the BKZ concentration exceeded the validated ADAb assay drug tolerance limit (200µg/mL) were defined as inconclusive. All inconclusive samples were regarded as missing.

Note: the missing group was not displayed in the table if ≥95% of study participants were included in the nonmissing ADAb groups.

a For the overall status: Overall positive: at least 1 positive sample at any time in the treatment period. Overall negative: all the samples negative or only 1 missing/inconclusive sample with negative ADAb samples during the treatment period of interest. Overall missing: missing more than 1 visit for ADAb assessment or having more than 1 inconclusive sample and all other available ADAb samples were negative during the treatment period of interest.

b ADAb positive: at least 2 ADAb positive samples during the treatment period. Overall negative: all samples as ADAb negative, only 1 positive or missing sample, and the rest were negative during the treatment period. Overall missing: study participants who did not fulfill these criteria.

c Definition is the same as for Overall in footnotes 'a' and 'b', with the exception that the SFU Visit was included.

PA0011 CSR Table 9.2.1.1

表 1.3-18　サブカテゴリー別の抗 BKZ 抗体発現状況–SS

サブカテゴリー別抗 BKZ 抗体発現状況	BKZ 160mg Q4W 群 N=267 n (%)
1. 投与前陰性/投与後の全評価時点で陰性	161 (60.3)
2. 投与前陰性/投与後のいずれかの評価時点で陽性	89 (33.3)
3. 投与前陽性/投与後の全評価時点で陰性	0
4. 投与前陽性/投与後のいずれかの評価時点で陽性 (抗体価がベースラインの 2.07 倍未満)	10 (3.7)
5. 投与前陽性/投与後のいずれかの評価時点で陽性 (抗体価がベースラインの 2.07 倍以上)	2 (0.7)
6. 投与前陽性/投与後欠測又は陰性	0
7. 投与後陽性合計 (カテゴリー2 及び 5)	91 (34.1)
8. 投与前陽性合計 (カテゴリー3～6)	12 (4.5)
9. 欠測	5 (1.9)

BKZ：ビメキズマブ、IMP：治験薬、SFU：安全性追跡調査、SS：安全性解析対象集団

Note: n=number of study participants that met the criterion for each category.

Note: Percentages were based on total N per group.

Note: Included all post-Baseline assessments including those at unscheduled visits but excluded any that occurred more than 140 days after the last administration of IMP, counting a study participant only once.

Note: Categories were derived based on data up to the SFU Visit.

PA0011 CSR Table 9.2.3

1.3.7.1.2　抗 BKZ 中和抗体

Week 16 までの来院及びカテゴリー別の抗 BKZ 中和抗体発現状況（SS）を表 1.3-19 に示した。

Week 16 までに BKZ 160mg Q4W 群 267 例のうち 37 例（13.9%）（抗 BKZ 抗体陽性が確認された 100 例のうち 37.0%）で中和抗体陽性が確認され、多くが IL-17AA 及び IL-17FF の両方に対する中和抗体陽性であった（PA0011 CSR Table 9.3.2）。

表 1.3-19　Week 16 までの来院及びカテゴリー別の抗 BKZ 中和抗体発現状況−SS

	期間	中和抗体カテゴリー	BKZ 160mg Q4W 群 N=267 n (%)
抗 BKZ 抗体	Week 16 までの全期間	陽性	100 (37.5)
中和抗体	Week 16 までの全期間	中和抗体陽性	37 (13.9)
		抗 BKZ 抗体陽性/IL-17AA に対する中和抗体陽性	3 (1.1)
		抗 BKZ 抗体陽性/IL-17FF に対する中和抗体陽性	3 (1.1)
		抗 BKZ 抗体陽性/IL-17AA 及び IL-17FF 両方に対する中和抗体陽性	31 (11.6)
		抗 BKZ 抗体陽性/中和抗体陰性	62 (23.2)
		欠測	6 (2.2)

ADAb：抗 BKZ 抗体、BKZ：ビメキズマブ、NAb：抗 BKZ 中和抗体、SS：安全性解析対象集団
Note: N=number of study participants in the SS.
Note: Percentages were calculated relative to the number of study participants in the SS for the study arm. NAb results derived from samples with drug concentrations > the drug tolerance limits of the NAb assays (100µg/mL) were labeled 'inconclusive'. All inconclusive samples were regarded as missing. Numbers in each ADAb/NAb subgroup were based on data from Baseline up to the visit of interest.
Note: NAb positive: 1 or more NAb positive samples for IL-17AA, IL-17FF or both. ADAb+/NAb+ for IL-17AA: 1 or more NAb positive samples for IL-17AA; no positive samples for IL-17FF. ADAb+/NAb+ for IL-17FF: 1 or more NAb positive samples for IL-17FF; no positive samples for IL-17AA. ADAb+/NAb+ for both IL-17AA and IL-17FF: 1 or more NAb positive samples for both IL-17AA and IL-17FF. ADAb+/NAb-: ADAb+ study participants who were NAb- for all ADAb+ samples or with only 1 missing NAb sample and all other evaluated ADAb+ samples were NAb-. NAb Missing: more than 1 relevant NAb samples were missing/inconclusive, and other available NAb samples were negative.
PA0011 CSR Table 9.3.1

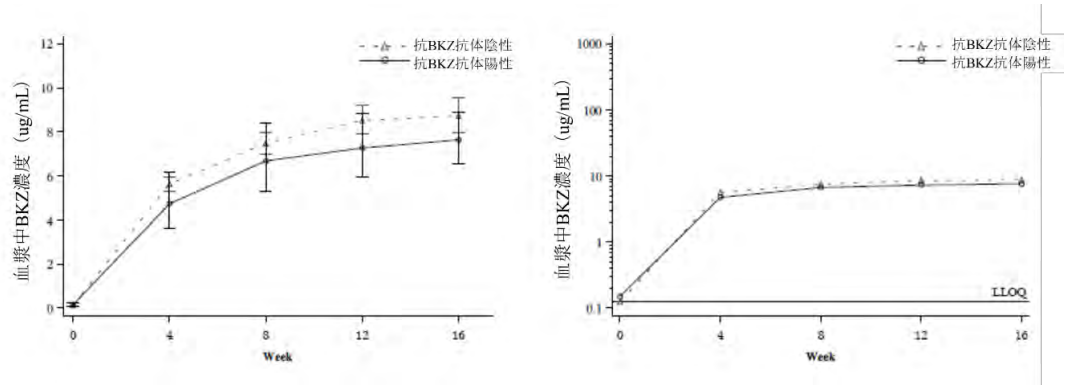
1.3.7.2　血漿中 BKZ 濃度への影響

1.3.7.2.1　抗 BKZ 抗体

抗 BKZ 抗体発現状況別の血漿中 BKZ 濃度時間推移（PK-PPS）を図 1.3-3 に示した。

抗 BKZ 抗体陽性の被験者では、抗体陰性の被験者と比較して血漿中 BKZ 濃度がわずかに低かったが、信頼区間は重なっていた。

図 1.3-3　抗 BKZ 抗体発現状況別の血漿中 BKZ 濃度時間推移−PK-PPS



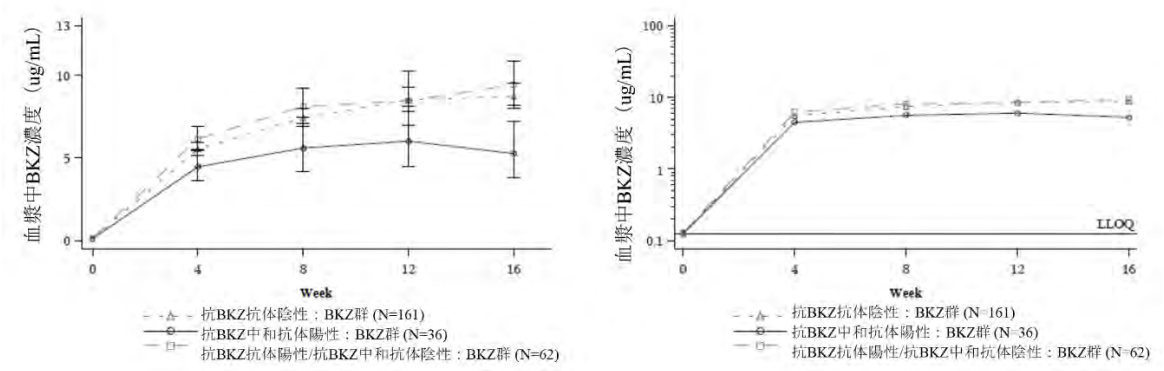
幾何平均値±95%信頼区間
ADAb：抗 BKZ 抗体、BKZ：ビメキズマブ、BLQ：定量限界下限値未満、CI：信頼区間、LLOQ：定量限界下限値、PK-PPS：治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団
Note: Values BLQ were replaced by the value of LLOQ/2=0.125µg/mL in the calculations of geometric mean and CIs.
Note: Geometric mean was only calculated if at least two-thirds of the concentrations were quantified at the respective time point and n ≥3.
Note: The ADAb status (positive or negative or missing) was considered in a cumulative manner at each time point; a study participant was counted positive from the first visit at which the study participant achieved a positive ADAb sample result to the end of the treatment period. If a study participant had only negative ADAb samples or only 1 missing/inconclusive sample with negative ADAb samples up to that time point, the study participant was classified as negative. Otherwise, the study participant was classified in the missing ADAb category.
Note: The left plot was based on linear scale and the right plot was based on semi-logarithmic scale.
PA0011 CSR Figure 3.2

1.3.7.2.2　抗 BKZ 中和抗体

抗 BKZ 中和抗体発現状況別の血漿中 BKZ 濃度時間推移（PK-PPS）を図 1.3-4 に示した。

抗 BKZ 中和抗体陽性の被験者では、中和抗体陰性の被験者と比較して血漿中 BKZ 濃度がわずかに低かった。

図 1.3-4　抗 BKZ 中和抗体発現状況別の血漿中 BKZ 濃度時間推移−PK-PPS



幾何平均値±95%信頼区間
ADAb：抗 BKZ 抗体、BKZ：ビメキズマブ、BLQ 定量限界下限値未満、CI：信頼区間、LLOQ：定量限界下限値、NAb：抗 BKZ 中和抗体、PK-PPS：治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団
Note: Values BLQ were replaced by the value of LLOQ/2=0.125µg/mL in the calculations of geometric mean and CIs.
Note: Geometric mean was only calculated if at least two-thirds of the concentrations were quantified at the respective time point and n ≥3.
Note: The ADAb/NAb status was defined as: ADAb negative : all samples were negative or only 1 missing/inconclusive sample with all other samples as negative ADAb. ADAb positive/NAb negative: ADAb positive study participants who were NAb negative for all available ADAb positive samples or with only 1 missing NAb sample and all other evaluated ADAb positive samples as NAb negative. NAb positive: 1 or more positive samples (IL-17AA positive, IL-17FF positive, or both) at Baseline or post-Baseline. Missing: more than 1 relevant NAb samples were missing and other available NAb samples were negative (eg missing or insufficient sample left for NAb testing).
Note: ADAb/NAb subgroups were derived based on data from Baseline up to Week 16.
Note: The left plot is based on linear scale and the right plot is based on semi-logarithmic scale.
PA0011 CSR Figure 3.3

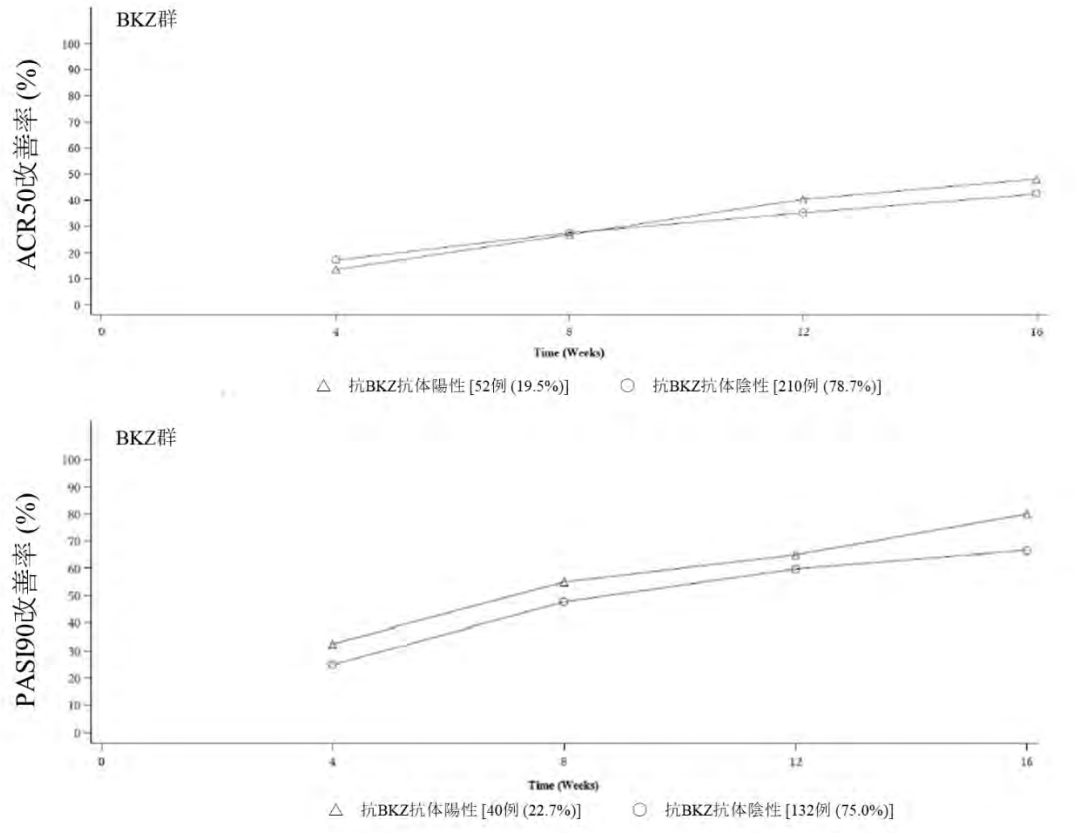
1.3.7.3　有効性への影響

1.3.7.3.1　抗 BKZ 抗体

抗 BKZ 抗体発現状況別の NRI に基づく ACR50 改善率及び PASI90 改善率の時間経過（SS）を図 1.3-5 に示した。

抗 BKZ 抗体発現状況による Week 16 までの有効性（ACR50 改善率及び PASI90 改善率）への明らかな影響は認められなかった。

図 1.3-5　抗 BKZ 抗体発現状況別の NRI に基づく ACR50 改善率及び PASI90 改善率の時間経過−SS



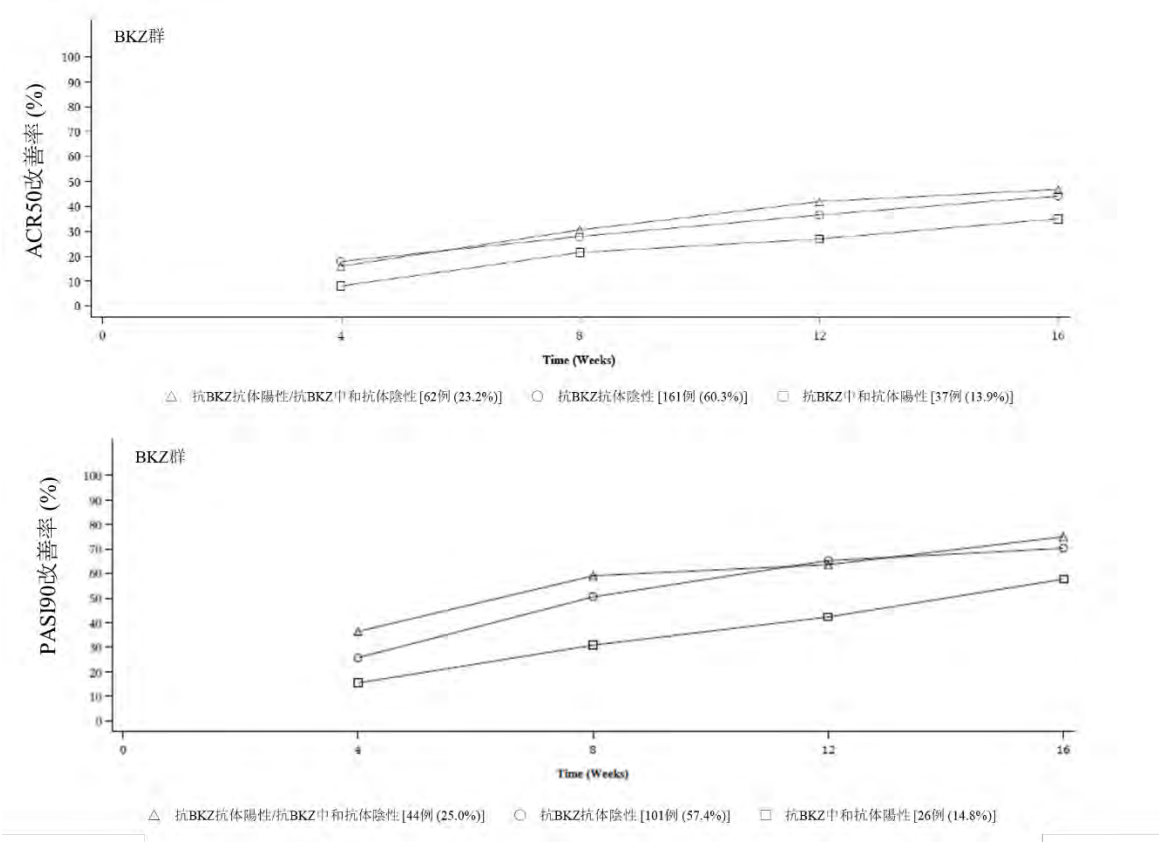
ADAb：抗 BKZ 抗体、BKZ：ビメキズマブ、NRI：non-responder imputation、PSO：乾癬、SFU：安全性追跡調査、SS：安全性解析対象集団
Note: ADAb positive: study participants having at least 2 ADAb positive samples during the study.
Note: ADAb negative: study participants with all samples as ADAb negative, only 1 positive or missing sample and the rest were negative during the study.
Note: ADAb missing: study participants who didn't fulfill the criteria for 1 of the 2 groups listed above.
Note: ADAb data from Baseline up to SFU was used to derive ADAb status.
Note: The SS for PASI90 included all study participants with PSO involving at least 3% BSA at Baseline.
PA0011 CSR Figure 9.4.1、Figure 9.6.1

1.3.7.3.2　抗 BKZ 中和抗体

抗 BKZ 中和抗体発現状況別の NRI に基づく ACR50 改善率及び PASI90 改善率の時間経過（SS）を図 1.3-6 に示した。

Week 16 の ACR50 改善率及び PASI90 改善率は、抗 BKZ 抗体陰性の被験者と比較して、中和抗体陽性の被験者で数値的に低かった。ただし、中和抗体陽性の被験者数は少なかったため、抗 BKZ 中和抗体発現状況の有効性への影響についての解釈には注意が必要である。

図 1.3-6　抗 BKZ 中和抗体発現状況別の NRI に基づく ACR50 改善率及び PASI90 改善率の時間経過−SS



ADAb：抗 BKZ 抗体、BKZ：ビメキズマブ、NAb：抗 BKZ 中和抗体、NRI：non-responder imputation、PSO：乾癬、SFU：安全性追跡調査、SS：安全性解析対象集団

Note: The ADAb/NAb status was defined as: ADAb negative: all samples were negative or only 1 missing/inconclusive sample with all other samples as negative ADAb. ADAb positive/NAb negative: ADAb positive study participants who were NAb negative for all available ADAb positive samples or with only 1 missing NAb sample and all other evaluated ADAb positive samples as NAb negative. NAb positive: 1 or more positive samples (IL-17AA positive, IL-17FF positive, or both) at Baseline or post-Baseline. Missing: more than 1 relevant NAb samples were missing and other available NAb samples were negative (eg missing or insufficient sample left for NAb testing).

Note: ADAb/NAb subgroup were derived based on data from Baseline up to SFU.

Note: The SS for PASI90 included all study participants with PSO involving at least 3% BSA at Baseline.

PA0011 CSR Figure 9.4.2、Figure 9.6.2

1.3.8　安全性

1.3.8.1　曝露状況

治験薬の曝露状況（SS）を表 1.3-20 に示した。

治験薬曝露期間の中央値は、いずれの投与群も 112.0 日であった。二重盲検期間の無作為割付け時の各投与群の例数の割合から予測されたとおり、総曝露期間及び総リスク曝露期間は、PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で長かった。

表 1.3-20　治験薬の曝露状況−SS

	PBO 群 N=132	BKZ 160mg Q4W 群 N=267
治験薬の曝露期間 (日)、n 　平均値 (標準偏差) 　中央値 　最小値，最大値	132 109.2 (14.6) 112.0 28, 121	267 110.7 (8.7) 112.0 55, 133
総曝露期間 (人年)	39.5	81.0
総リスク曝露期間 (人年)	42.5	87.1

BKZ：ビメキズマブ、IMP：治験薬、PBO：プラセボ、SS：安全性解析対象集団
Note: Total IMP duration was a subset of total time at risk excluding nontreated periods.
PA0011 CSR Table 10.1.1

全体的に COVID-19 による治験薬曝露期間への影響は認められなかった。COVID-19 の世界的流行中の治験薬曝露期間の中央値は 112.0 日であり、COVID-19 の世界的流行前（110.0 日）と同程度であった。COVID-19 の世界的流行前及び流行中のリスク曝露期間は、それぞれ 38.7 人年及び 89.5 人年であった（PA0011 CSR Table 10.1.2）。

1.3.8.2　有害事象

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

治験薬との因果関係は、治験責任医師が「関連なし（Not related）」又は「関連あり（Related）」の 2 段階で評価した。

すべての有害事象の発現例数については、M2.7.4.7 項に示した。

1.3.8.2.1　有害事象発現例数の概要

有害事象発現例数の概要（SS）を表 1.3-21 に示した。

本試験の有害事象発現率は、PBO 群（33.3%、44/132 例）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（40.4%、108/267 例）で高かった。BKZ 160mg Q4W 群では、重篤な有害事象の発現率 1.9%（5 例 5 件）、試験中止に至った有害事象の発現率 0.7%（2 例 2 件）、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率 0.7%（2 例 2 件）及び高度の有害事象の発現率 1.9%（5 例 6 件）と低かった。PBO 群では、重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び高度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有害事象の発現率は、PBO 群（3.0%、4/132 例）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（13.1%、35/267 例）で高かった。いずれの投与群でも死亡の報告はなかった。

表 1.3-21　有害事象発現例数の概要−SS

	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)
重篤な有害事象	0	5 (1.9)
注目すべき有害事象	2 (1.5)	23 (8.6)
試験中止に至った有害事象	0	2 (0.7)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	2 (0.7)
治験薬と関連ありと判断された有害事象	4 (3.0)	35 (13.1)
高度の有害事象	0	5 (1.9)
すべての死亡 (死亡に至った有害事象)	0	0
死亡 (治験薬投与後に発現した死亡に至った有害事象)	0	0
COVID-19 関連の有害事象	6 (4.5)	5 (1.9)

BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
Note: n=number of study participants who reported at least 1 TEAE in that category.
PA0011 CSR Table 11.1.1

1.3.8.2.2　比較的よくみられる有害事象

本試験で認められた有害事象のうち PT 別の発現率がいずれかの投与群で 2%以上の有害事象（SS）を表 1.3-22 に示した。

本試験の曝露期間で補正した 100 人年あたりの有害事象発現率は、BKZ 160mg Q4W 群 167.22/100 人年、PBO 群 127.31/100 人年であった。

本試験で認められた有害事象で最もよくみられた SOC は「感染症および寄生虫症」であり、発現率は PBO 群（13.6%、18 例）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（21.7%、58 例）で高かった。

本試験で認められた有害事象でよくみられた PT のうち、PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で発現率が数値的に高かったのは、鼻咽頭炎［BKZ 160mg Q4W 群 3.7%（10 例）及び PBO 群 0.8%（1 例）、以下同順］、口腔カンジダ症［2.6%（7 例）及び 0%］及び上気道感染［2.2%（6 例）及び 1.5%（2 例）］であった。コロナウイルス感染は、BKZ 160mg Q4W 群（1.9%、5 例）と比較して PBO 群（4.5%、6 例）で発現率が数値的に高く、PBO 群で最もよくみられた PT であった。

表 1.3-22　本試験で認められた有害事象（いずれかの投与群で発現率 2%以上）−SS

	PBO 群 N=132 100 人年=0.42	BKZ 160mg Q4W 群 N=267 100 人年=0.87
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	44 (33.3) 127.31 (92.50, 170.90)	108 (40.4) 167.22 (137.17, 201.89)
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)
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)
尿路感染	3 (2.3) 7.15 (1.47, 20.88)	5 (1.9) 5.80 (1.88, 13.53)
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)

表 1.3-22　本試験で認められた有害事象（いずれかの投与群で発現率 2%以上）–SS（続き）

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)	
血管障害	3 (2.3) 7.13 (1.47, 20.85)	5 (1.9) 5.77 (1.87, 13.47)
高血圧	3 (2.3) 7.13 (1.47, 20.85)	3 (1.1) 3.46 (0.71, 10.10)

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 who reported at least 1 TEAE in the SOC/PT.
Note: Incidence=Incidence of new cases per 100 participant-years and associated 95% CI.
PA0011 CSR Table 11.1.2.1

1.3.8.2.3　重症度別の有害事象

本試験で認められた有害事象（SS）のほとんどは、いずれの投与群でも重症度が軽度又は中等度であった。高度の有害事象の発現率は全体的に低く、BKZ 160mg Q4W 群の 5 例（1.9%）に認められた。2 例以上に認められた高度の有害事象はなかった。BKZ 160mg Q4W 群で認められた高度の有害事象は、気管支炎、そう痒症、頭痛、腎臓痛、背部痛及び中毒性脳症であった（PA0011 CSR Table 11.1.5）。

同一被験者に背部痛と腎臓痛が発現し、いずれも非重篤であり、転帰は回復であった。本試験で認められた高度の有害事象はいずれも治験薬と関連なしと判断され、そのほとんどは転帰が軽快又は回復であった。試験中止に至った高度の有害事象はなかった（PA0011 CSR Listing 7.2.1、Listing 7.5）。

1.3.8.2.4　治験薬と関連ありと判断された有害事象

本試験で認められた治験薬と関連ありと判断された有害事象（SS）の発現率は、PBO 群（3.0%、4 例）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（13.1%、35 例）で高かった。

本試験で認められた治験薬と関連ありと判断された有害事象のうち、最もよくみられた PT は口腔カンジダ症であり、発現率は PBO 群（0%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（2.2%、6 例）で数値的に高かった（PA0011 CSR Table 11.1.7）。

1.3.8.2.5　死亡

本試験では死亡の報告はなかった（PA0011 CSR Table 11.1.14）。

1.3.8.2.6　重篤な有害事象

本試験で認められた重篤な有害事象の一覧（SS）を表 1.3-23 に示した。重篤な有害事象の詳細は 1.3.10 項に示した。

本試験で認められた重篤な有害事象の発現率は全体的に低く、BKZ 160mg Q4W 群でのみ認められた。曝露期間で補正した 100 人年あたりの重篤な有害事象発現率は、BKZ 160mg Q4W 群 5.80/100 人年であった。

BKZ 160mg Q4W 群の 5 例（1.9%）に 5 件の重篤な有害事象（腸閉塞、気管支炎、肺炎、関節損傷及び中毒性脳症、各 1 件）が認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象はなかった（PA0011 CSR Table 11.1.12.1）。

いずれの重篤な有害事象も治験薬と関連なしと判断され、転帰は軽快又は回復であった。試験中止に至った重篤な有害事象はなかった。1 例に認められた肺炎（重症度は中等度）が治験薬の投与中断に至った。

表 1.3-23　重篤な有害事象の一覧–SS

被験者番号	性別[a]/年齢 (歳)/人種[b]/体重 (kg)	投与群	基本語	発現時期 (日)	重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
[redacted]	F/4[redacted]/W/7[redacted].1	BKZ 160mg Q4W 群	肺炎	30	中等度	投与中断	回復	関連なし
[redacted]	M/5[redacted]/A/5[redacted].1	BKZ 160mg Q4W 群	腸閉塞	72	中等度	変更なし	回復	関連なし
[redacted]	M/6[redacted]/W/9[redacted].3	BKZ 160mg Q4W 群	気管支炎	64	高度	変更なし	軽快	関連なし
[redacted]	M/4[redacted]/W/8[redacted].5	BKZ 160mg Q4W 群	関節損傷	46	中等度	変更なし	回復	関連なし
[redacted]	F/7[redacted]/W/9[redacted]	BKZ 160mg Q4W 群	中毒性脳症	60	高度	変更なし	回復	関連なし

BKZ：ビメキズマブ、SS：安全性解析対象集団
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: Relative Day: numbers with no prefix are days after the first dose of study drug administration +1,'-' prefixed numbers are days before the first dose of study drug administration,'+' prefixed are days after the last dose of study drug administration.
Note: Pre-treatment adverse events are those with a start date before the first dose of study medication.
Note: Post-treatment adverse events are those which start more than 140 days after the last dose of study medication.
a M：男性、F：女性
b W：白人、A：アジア人
PA0011 CSR Listing 7.4

1.3.8.2.7　試験中止又は治験薬の投与中止に至った有害事象

本試験では BKZ 160mg Q4W 群の 2 例（0.7%）に 2 件の試験中止に至った有害事象（口内炎及び口腔カンジダ症、各 1 件）が認められた。いずれの事象も重症度は中等度で、転帰は回復であった。口腔カンジダ症は治験薬と関連あり、口内炎は治験薬と関連なしと判断された（PA0011 CSR Table 11.1.10、Listing 7.5）。

1.3.8.2.8　新型コロナウイルス感染症の有害事象への影響

COVID-19 の世界的流行前と流行中に発現した有害事象の発現率は、流行前（52/160 例、32.5%）と流行中（105/315 例、33.3%）で同程度であった。COVID-19 の世界的流行前も流行中も、最もよくみられた有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」であった。PT 別で比較した流行前及び流行中に発現した有害事象の種類に違いは認められなかった（PA0011 CSR Table 11.1.2.2）。

本試験では BKZ 160mg Q4W 群の 5 例（1.9%）及び PBO 群の 6 例（4.5%）に COVID-19 関連の有害事象が認められた（表 1.3-21）。

COVID-19 の世界的流行前と流行中に発現した重篤な有害事象の発現率は、流行前（2/160 例、1.3%）と流行中（3/315 例、1.0%）で同程度であった。2 例以上に認められた重篤な有害事象はなかった（PA0011 CSR Table 11.1.12.2）。

COVID-19 関連の有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。本試験で認められたCOVID-19 関連の有害事象は、いずれも重症度は軽度又は中等度で、治験薬と関連なしと判断され、転帰は回復であった。COVID-19 の世界的流行中に治験薬の投与中止に至った有害事象はなかったが、流行前で 2/160 例（1.3%）に 2 件の治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた（PA0011 CSR Table 11.1.11.2、Listing 7.2.2）。

流行前と流行中の有害事象発現率が同程度であったこと、流行前と流行中で有害事象の種類に特に傾向はみられなかったことから、結論として COVID-19 の世界的流行による有害事象発現率への影響はなかったと考えられる。

1.3.8.2.9 抗 BKZ 抗体の発現状況別の有害事象

評価期間を通じて常に抗 BKZ 抗体陰性であった被験者のうち、有害事象が認められたのは 57/161 例（35.4%、曝露期間で補正した 100 人年あたりの発現率は 140.17/100 人年）であった。評価期間に抗 BKZ 抗体陽性であった被験者のうち、初回陽性判定前に有害事象が認められたのは 28/91 例（30.8%、曝露期間で補正した 100 人年あたりの発現率は 202.15/100 人年）であり、初回陽性判定日又は判定後に有害事象が認められたのは 25/101 例（24.8%、曝露期間で補正した 100 人年あたりの発現率は 233.66/100 人年）であった（PA0011 CSR Section 11.6.1）。

抗 BKZ 抗体陽性と過敏症又は注射部位反応の発現率に明確な傾向又は関連性は認められなかった。評価期間に抗 BKZ 抗体陽性であった被験者に過敏症は認められなかった。注射部位反応の発現率は、評価期間に抗 BKZ 抗体陽性であった被験者と抗 BKZ 抗体陰性であった被験者とで同程度であった。評価期間のいずれかの時点で抗 BKZ 抗体陽性であった被験者にも、常に抗 BKZ 抗体陰性であった被験者にも、アナフィラキシー性又は重篤な過敏症は認められなかった（PA0011 CSR Table 11.1.9.1）。

1.3.8.2.10 抗 BKZ 中和抗体の発現状況別の有害事象

有害事象発現率は、評価期間に抗 BKZ 抗体陰性であった被験者［57/161 例（35.4%、曝露期間で補正した 100 人年あたりの発現率は 140.17/100 人年）］と比較して、中和抗体陽性であった被験者［17/37 例（45.9%、曝露期間で補正した 100 人年あたりの発現率は 199.65/100 人年）］でわずかに高かった（PA0011 CSR Section 11.6.2）。

抗 BKZ 中和抗体陽性と過敏症又は注射部位反応の発現率に明確な傾向又は関連性は認められなかった。評価期間に抗 BKZ 中和抗体陽性であった被験者に過敏症、アナフィラキシー性又は重篤な過敏症は認められなかった。注射部位反応の発現率は低く、抗 BKZ 中和抗体陰性であった被験者で 1.2%（2 例）であった（PA0011 CSR Table 11.1.9.2）。

1.3.8.2.11 その他の注目すべき有害事象

1.3.8.2.11.1 重篤な感染症

本試験の重篤な感染症に該当する有害事象の発現率は全体的に低く、BKZ 160mg Q4W 群のみで認められた（2 例、0.7%）。認められた重篤な感染症に該当する有害事象は、気管支炎（医師記載名：急性痙縮性気管支炎）及び肺炎（医師記載名：COVID-19 肺炎）が各 1 例であった。気管支炎の重症度は高度で、試験中止には至らず、治験薬と関連なしと判断され、転帰は軽快であった。肺

炎の重症度は中等度で、治験薬の投与中断に至り、治験薬と関連なしと判断され、転帰は回復であった（PA0011 CSR Table 11.1.12.1、Listing 7.6）。

1.3.8.2.11.2 日和見感染症（結核を含む）

本試験では、日和見感染に該当する有害事象及び活動性結核は認められなかった（PA0011 CSR Table 11.2.2）。

1.3.8.2.11.3 真菌感染症

本試験では、真菌感染症に該当する有害事象は BKZ 160mg Q4W 群のみで認められた（12 例、4.5%）。認められた真菌感染症に該当する有害事象（高位語）は、カンジダ感染が 7 例（2.6%）、真菌感染 NEC が 4 例（1.5%）及び白癬感染が 1 例（0.4%）であった。最もよくみられた真菌感染症に該当する有害事象（PT）は、口腔カンジダ症（7 例、2.6%）であった（PA0011 CSR Table 11.2.1）。

BKZ 160mg Q4W 群で認められた真菌感染症に該当する有害事象は、いずれも皮膚粘膜性であり、最も多くみられた部位は口腔であった。認められた真菌感染症の多くは、重症度は軽度又は中等度、非重篤で、試験中止に至らず、治験薬と関連ありと判断され、転帰は軽快又は回復であった。口腔カンジダ症が認められた 1 例が試験中止に至った。本事象は非重篤、重症度は中等度、治験薬と関連ありと判断され、転帰は回復であった（PA0011 CSR Table 11.2.1、Listing 7.6）。

1.3.8.2.11.4 悪性腫瘍（詳細不明の腫瘍を含む）及び悪性新生物

本試験では、PBO 群の 1 例（0.8%）に悪性腫瘍に該当する有害事象（基底細胞癌）が認められた。本事象は非重篤、重症度は軽度で、試験中止には至らず、治験薬と関連なしと判断され、転帰は未回復であった（PA0011 CSR Table 11.2.3、Listing 7.6）。

1.3.8.2.11.5 重大な心血管系事象

本試験では、11 例に認められた 12 件の有害事象について心血管事象判定委員会によるレビューを行った。レビューされた事象は、高血圧（6 例）、動悸（2 例）、頻脈、HELLP 症候群、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び徐脈（各 1 例）であった。重大な心血管系事象に該当すると判断された事象（MACE 又は extended MACE）はなかった（PA0011 CSR Table 11.2.5.2、Table 11.2.5.3、Listing 7.10）。

1.3.8.2.11.6 好中球減少症

本試験では、BKZ 160mg Q4W 群の 4 例（1.5%）に 4 件の好中球減少症に該当する有害事象（好中球減少症 3 件及び好中球数減少 1 件）が認められた。いずれの好中球減少症に該当する有害事象も、非重篤、重症度は軽度～中等度、試験中止には至らず、ほとんどは転帰が回復であった。1 件の好中球減少症が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。残りの好中球減少症は治験薬と関連なしと判断された（PA0011 CSR Table 11.2.6、Listing 7.6）。

本試験で 3 例に認められた Grade 3 の好中球減少症のうち 2 件が、2021 年 1 月～3 月に発生した検体輸送時の温度管理の問題に関連したものであり、検体の完全性が損なわれたことによる「偽好中球減少症」が原因であると考えられた。

1.3.8.2.11.7 自殺念慮及び自殺行為

本試験では、自殺念慮及び自殺行為と判定された神経精神系事象は認められなかった（PA0011 CSR Table 11.2.7.1）。

自殺評価については 1.3.8.2.15 項、PHQ-9 については 1.3.8.2.16 項に示した。

1.3.8.2.11.8 炎症性腸疾患

BKZ 160mg Q4W 群の 1 例（0.4%）に認められた 1 件の有害事象（下痢）について炎症性腸疾患判定委員会によるレビューを行ったが、判定するのに十分な情報がなかった。本試験では、炎症性腸疾患に該当すると判断された事象（definite IBD、probable IBD 又は possible IBD を含む）はなかった（PA0011 CSR Table 11.2.8.1、Table 11.2.8.2）。

1.3.8.2.11.9 過敏症（アナフィラキシー反応を含む）

本試験では、アナフィラキシー反応に該当する有害事象は認められなかった（PA0011 CSR Table 11.2.9.1、Listing 7.6）。

本試験では、MedDRA 標準検索式（SMQ）の「過敏症（SMQ）」に該当する過敏症反応が BKZ 160mg Q4W 群の 7 例（2.6%）及び PBO 群の 1 例（0.8%）に認められた。BKZ 160mg Q4W 群で認められた過敏症反応に該当する有害事象（PT）は、ざ瘡様皮膚炎、顔面腫脹、皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、湿疹、手皮膚炎及び発疹（各 1 例、0.4%）であった。PBO 群で認められた過敏症反応に該当する有害事象（PT）は、アレルギー性咳嗽（1 例、0.8%）であった。いずれの過敏症反応に該当する有害事象も、非重篤、重症度は軽度、試験中止には至らず、ほとんどが転帰は回復であり、治験薬と関連なしと判断された。BKZ 160mg Q4W 群で認められた皮膚炎及びざ瘡様皮膚炎は治験薬と関連ありと判断された。ざ瘡様皮膚炎は治験薬の投与中断に至った（PA0011 CSR Table 11.2.9.2、Listing 7.6）。

本試験では、重篤な過敏症反応は認められなかった（PA0011 CSR Table 11.2.9.4）。

本試験では、注射部位反応に該当する有害事象が BKZ 160mg Q4W 群の 3 例（1.1%）に認められた。認められた注射部位反応に該当する有害事象（PT）は、注射部位紅斑（1 例、0.4%）及び注射部位反応（2 例、0.7%）であった。認められた注射部位反応に該当する有害事象に、重篤なもの、重症度が高度のもの、試験中止に至ったものはなかった。いずれの事象も転帰は回復であり、治験薬と関連ありと判断された（PA0011 CSR Table 11.2.9.6、Listing 7.6）。

1.3.8.2.11.10 肝臓系事象及び潜在的薬剤誘発性肝障害

本試験では、肝臓系事象に該当する有害事象が BKZ 160mg Q4W 群の 8 例（3.0%）及び PBO 群の 2 例（1.5%）に認められた。BKZ 160mg Q4W 群で最もよくみられた肝臓系事象に該当する有害事象（PT）は、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（3 例、1.1%）であり、次いでアラニンアミ

ノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、肝酵素上昇及び肝機能検査値上昇（各 2 例、0.7%）であった。その他の肝臓系事象に該当する有害事象は、血中ビリルビン増加（1 例、0.4%）のみであった（PA0011 CSR Table 11.2.9.5）。

肝臓系事象に該当する有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。認められた肝臓系事象に該当する有害事象はいずれも、非重篤、重症度は軽度～中等度であった。ほとんどの事象が治験薬と関連なしと判断され、治験薬の用量に変更はなく、転帰は軽快又は回復であった。BKZ 160mg Q4W 群の 2 例に認められた 3 件の肝臓系事象に該当する有害事象（1 例に血中ビリルビン増加及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、1 例に肝機能検査値上昇が発現）が治験薬と関連ありと判断された。これらの事象は非重篤、重症度は軽度で、試験中止には至らなかった。肝機能検査値上昇は治験薬の投与中断に至り、中断後、本事象は消失した（PA0011 CSR Listing 5.1、Listing 7.6）。

Hy's Law の基準（ALP が基準範囲上限値の 2 倍未満で、ALT 又は AST が基準範囲上限値の 3 倍以上かつ総ビリルビンが基準範囲上限値の 2 倍以上）に該当した被験者はいなかった（PA0011 CSR Table 12.4.2）。

1.3.8.2.12 臨床検査値

（1） 血液学的検査

試験を通じて、血液学的検査項目のベースラインからの平均値及び中央値の変化は、いずれの投与群もおおむね小さく、臨床的に重要なものではなかった（PA0011 CSR Table 12.1.1）。

試験を通じて、いずれの血液学的検査項目でもベースラインからベースライン後に検査値の顕著な変動は認められなかった。認められた血液学的検査項目の変動は、ほとんどが有害事象共通用語規準（CTCAE）グレード 1 又は 2 への変動であり、臨床的に重要なものではなかった。少数の被験者に CTCAE グレード 3 への変動（いずれもベースライン時は 0）が認められた（PA0011 CSR Table 12.1.2、Table 12.1.3）。

試験を通じて、血液学的検査値に関する顕著な異常の発現率（SS）は、いずれの投与群も低かった。BKZ 160mg Q4W 群では 3 例（1.1%）に血液学的検査値に関する顕著な異常としてリンパ球数低値（1 例、0.4%）及び好中球数低値（2 例、0.7%）が認められた（いずれも CTCAE グレード 3）。PBO 群では 1 例（0.8%）に血液学的検査値に関する顕著な異常として好中球数低値が認められた（CTCAE グレード 3）（PA0011 CSR Table 12.1.4）。

試験を通じて、血液学的検査に関連する有害事象発現率（SS）はいずれの投与群も低かった（PA0011 CSR Table 11.1.2.1）。

（2） 血液生化学検査

試験を通じて、血液生化学検査項目及び肝機能検査項目のベースラインからの平均値及び中央値の変化は、いずれの投与群もおおむね小さく、臨床的に重要なものではなかった（PA0011 CSR Table 12.2.1）。

試験を通じて、いずれの血液生化学検査項目でもベースラインからベースライン後に検査値の顕著な変動は認められなかった。いずれの投与群でも、血液生化学検査項目で CTCAE グレード 3 又は 4 への変動が認められた被験者はいなかった。ベースラインに CTCAE グレード 3 に該当する

カリウム低値が認められた BKZ 160mg Q4W 群の 1 例（0.4%）は、試験を通じてグレード 3 のままであった。PBO 群では血液生化学検査項目で CTCAE グレード 2 超に該当する被験者はいなかった（PA0011 CSR Table 12.2.3、Listing 8.1.2）。

試験を通じて、血液生化学検査値に関する顕著な異常の発現率（SS）は、いずれの投与群も低かった。個々の血液生化学検査項目で検査値の異常が少数の被験者に認められたが、ほとんどの血液生化学検査項目で明確な傾向は認められなかった（PA0011 CSR Table 12.2.4）。

Hy's Law の基準に該当した被験者はいなかった（PA0011 CSR Table 12.4.2）。

肝機能検査値に関する顕著な異常の発現率（SS）は、基準範囲上限値の 1 倍超のビリルビン高値（BKZ 160mg Q4W 群 7.1%及び PBO 群 6.8%）を除き、各群 5.0%未満と低かった（PA0011 CSR Table 12.4.1）。

基準範囲上限値の 3 倍超の AST 又は ALT 高値が認められた被験者 4 例は、いずれも BKZ 160mg Q4W 群であり、肝酵素上昇に関連すると考えられる交絡因子を有していた。このうち 2 例は、肥満の既往歴を有し MTX の併用も受けていた。残りの 2 例は、肥満の既往歴を有しているか MTX の併用を受けていた。2 例に認められた基準範囲上限値の 3 倍以上の ALT 高値は、孤発性の上昇であり、治験薬の投与中断をせずに 2～3 週間以内で基準範囲上限値の 2 倍未満に低下した。このうち 1 例は、試験を通じて（スクリーニング及びベースラインを含む）GGT 高値も認められた。孤発性の AST 高値が認められたその他の 2 例は、治験薬の投与中断をせずに 2～3 週間以内で回復した。また、これらの被験者とは別にスクリーニングに基準範囲上限の 3 倍の AST 高値が認められた被験者がいた。当該被験者はベースラインに治験薬投与を受けたが、2 週間以内に基準範囲内に回復した（PA0011 CSR Table 12.4.1、Listing 2.5.2、Listing 2.6.2、Listing 8.1.2）。

いずれの投与群でも、基準範囲上限値 10 倍超の AST 高値、基準範囲上限値 5 倍超の ALT 高値、基準範囲上限値 10 倍超の AST 高値又は ALT 高値、基準範囲上限値 2 倍超の ALP 高値に該当する肝機能検査値に関する顕著な異常が認められた被験者はいなかった（PA0011 CSR Table 12.4.1）。

試験を通じて、血液生化学検査に関連する有害事象発現率（SS）はいずれの投与群も低かった（PA0011 CSR Table 11.1.2.1）。

1.3.8.2.13 バイタルサイン

試験を通じて、バイタルサイン検査項目に臨床的に重要な変化は認められなかった（PA0011 CSR Table 13.1）。

試験を通じて、バイタルサイン検査値に関する顕著な異常の発現率（SS）は低く、いずれの投与群にも明確な傾向は認められなかった。少数の被験者に収縮期血圧及び拡張期血圧の顕著な異常が認められた（PA0011 CSR Table 13.2）。

試験を通じて、バイタルサインに関連する有害事象発現率（SS）はいずれの投与群も低かった。最もよくみられたバイタルサインに関連する有害事象は、いずれの投与群も高血圧［BKZ 160mg Q4W 群 3 例（1.1%）及び PBO 群 3 例（2.3%）］であった。バイタルサインに関連する有害事象を有する被験者のほとんどが、合併症として高血圧を有していた（PA0011 CSR Table 11.1.2.1、Listing 2.5.2）。

1.3.8.2.14 12 誘導心電図

試験を通じて、心電図検査項目のベースラインからの平均値及び中央値の変化は、いずれの投与群もおおむね小さく、臨床的に重要なものではなかった（PA0011 CSR Table 14.1、Table 14.2）。

試験を通じて、いずれの投与群も 12 誘導心電図の所見に明確な傾向は認められず、ほとんどの被験者の心電図所見は、正常又は臨床的に重要でない異常であった（PA0011 CSR Table 14.3）。

試験を通じて、心電図検査に関連する有害事象発現率（SS）はいずれの投与群も低かった。本試験で認められた心電図検査に関連する有害事象は、BKZ 160mg Q4W 群では動悸及び徐脈（各 1 例、0.4%）、PBO 群では動悸及び頻脈（各 1 例、0.8%）であった（PA0011 CSR Table 11.1.2.1）。

1.3.8.2.15 自殺評価

試験を通じて、電子版コロンビア自殺評価スケール（eC-SSRS）を用いて評価した自殺念慮及び自殺行為の発現率は、BKZ 160mg Q4W 群 0.7%及び PBO 群 0.8%といずれの投与群も低かった。自殺念慮が認められた被験者（eC-SSRS の質問 4 又は 5 に「はい」と回答）はいなかった。BKZ 160mg Q4W 群で 3 例以上に認められた eC-SSRS 項目はなかった（PA0011 CSR Table 15）。

神経精神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が認められた被験者はいなかった（PA0011 CSR Table 11.2.7.1）。

1.3.8.2.16 PHQ-9

ベースラインの PHQ-9 スコアの平均値は、BKZ 160mg Q4W 群で 2.0 及び PBO 群で 1.7 であった。BKZ 160mg Q4W 群及び PBO 群共に、Week 16 に PHQ-9 スコアの臨床的に重要なベースラインからの変化は認められなかった（PA0011 CSR Table 17.1）。

試験を通じて、神経精神判定委員会によりレビューされた有害事象が認められた被験者はいなかった。ほとんどの被験者は PHQ-9 重症度スコアが軽微又は軽度であったが、少数の被験者は中等度又は中等度～重度であった（PA0011 CSR Table 11.2.7.2、Table 17.2）。

1.3.9 結論

活動性乾癬性関節炎を有する被験者を対象に、BKZ 160mg を Q4W で皮下投与したところ、徴候及び症状、低疾患活動性、並びに乾癬、指趾炎、付着部炎、身体機能及び健康関連 QOL を含むすべての疾患ドメインにおいて、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある反応が認められた。

- 本試験では、主要目的及びすべての順位付けされた副次目的が達成され、乾癬性関節炎の疾患活動性の徴候及び症状に対し、BKZ 160mg Q4W 投与時の臨床的有効性が示された。主要評価項目では、BKZ を投与した結果、Week 16 の ACR50 改善率に PBO と比較して臨床的に意義のある改善かつ統計学的優越性が認められた。
- BKZ 投与後、Week 16 の乾癬の皮膚病変（PASI90 改善による評価でほぼ消失）、身体機能（SF-36 の PCS スコア）及び低疾患活動性達成（MDA 達成）に PBO と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善が認められた。Week 16 の HAQ-DI のベースラインからの改善の平均値は PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で統計学的に有意に大きかった。

- BKZ 投与後、以下に示す医師又は患者による評価に基づく評価項目で、PBO と比較して顕著な改善が速やか［ほとんどの場合、投与後最初の評価時点（Week 4）まで］に認められ、Week 16 まで持続した。
  - ACR 改善（ACR20、ACR50 及び ACR70）、MDA 達成及び VLDA 達成、PtAAP、PASDAS、DAPSA 並びに PsARC 改善で評価した疾患活動の徴候及び症状
  - PASI 改善（PASI75、PASI90 及び PASI100）及び IGA 改善で評価した全般的な乾癬領域及び疾患重症度
  - HAQ-DI 改善及び SF-36 の PCS スコアで評価した身体機能
- 16 週間の BKZ 投与後、疲労（FACIT-疲労サブスケールのスコア）、健康関連 QOL（PsAID-12 改善）並びに社会生活及び労働生産性（EQ-5D-3L 及び WPAI-SHP）を含むその他の患者報告アウトカムで改善が認められた。
- 活動性乾癬性関節炎を有する成人患者に BKZ 160mg Q4W を投与した時の忍容性は良好であった。重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象及び高度の有害事象の発現率は全体的に低かった。有害事象のため治験薬の投与を中止した被験者は 2 例のみであった。
- 本試験で評価した注目すべき安全性項目のプロファイルは、過去の試験の結果と一致しており、BKZ の作用機序から予測されたものであった。
  - BKZ 160mg Q4W 群の真菌感染症の発現率は PBO 群と比較して高かった。真菌感染症の発現は BKZ の作用機序と一致するものであり、いずれも局所及び皮膚粘膜性で、最も多くみられた部位は口腔であった。認められた真菌感染症の多くは、軽度又は中等度で、試験中止に至らなかった。
- 血漿中 BKZ 濃度は反復投与により上昇し、Week 16 までに定常状態に達した。
- 試験を通じて、抗 BKZ 抗体又は抗 BKZ 中和抗体の発現状況による BKZ 投与を受けた被験者の有効性（ACR50 改善率及び PASI90 改善率）及び安全性（有害事象発現率）への明らかな影響は認められなかった。
- 試験を通じて、抗 BKZ 抗体発現状況による BKZ 投与を受けた被験者の有効性（ACR50 改善率及び PASI90 改善率）及び安全性（有害事象発現率）への臨床的に重要な影響は認められなかった。
- 抗 BKZ 中和抗体陽性の被験者数は少なかったため、抗 BKZ 中和抗体発現状況の BKZ 投与を受けた被験者の有効性及び安全性への影響についての解釈には注意が必要である。

本試験では、活動性乾癬性関節炎を有する被験者を対象に BKZ の有効性及び安全性を評価した結果、BKZ 160mg を Q4W で投与した時の良好なベネフィット・リスクバランスが示された。

1.3.10　重篤な有害事象の詳細

1.3.10.1　その他の重篤な有害事象の詳細

（1） BKZ 160mg Q4W 群

【被験者番号：[redacted]（実施国：ロシア、人種：白人）、投与群：BKZ 160mg Q4W 群、有害事象名：肺炎】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：4[redacted] 歳	初回診断：2016 年 8 月
既往歴		合併症	
帝王切開、乾癬		慢性胃炎、頚部の骨端症、尿路結石	
有害事象名（基本語）	発現までの日数	発現時の投与	持続期間
COVID-19 肺炎（肺炎）	30 日	BKZ 160mg Q4W	24 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
中等度	投与中断	回復	関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
肺炎（重篤）、コロナウイルス感染、静脈瘤		drospirenone and ethinylestradiol with calcium levomefolate、diacerein、methylprednisolone、sulfasalazine、acetylcysteine、ambroxol	

処置及び経過

20[redacted] 年 7 月 27 日	本試験に参加。過去 6 ヵ月以内の飲酒歴はなく、非喫煙者であった。
20[redacted] 年 8 月 27 日	BKZ 160mg Q4W 群に無作為化され、初回投与を受けた。
20[redacted] 年 9 月 18 日	急性呼吸器ウイルス感染の症状があり、非重篤な有害事象としてコロナウイルス感染（COVID-19 による気管気管支炎）が発現した。被験者は外来で治療を受けたが、症状は悪化した。
20[redacted] 年 9 月 21 日	鼻汁塗抹の PCR 検査の結果、陽性であった。治療薬として acetylcysteine、ambroxol、ciprofloxacin、umifenovir 及び azithromycin が投与された。コロナウイルス感染は治験薬と関連なしと判断された。
20[redacted] 年 9 月 25 日	コロナウイルス感染は悪化し、重篤な有害事象として肺炎（COVID-19 肺炎）が発現した。 被験者は中等度の COVID-19 肺炎のため入院した。胸部 X 線検査の結果、肺の両側性変化（in the form of excessive interstitial filling）が認められた。心電図の結果、洞性頻脈が認められた。心拍数は 89bpm であり、心臓の電気軸の位置は正常であった。不完全右脚ブロックが認められ、左心室前側の心筋にジストロフィーを示唆する変化が認められた。
20[redacted] 年 9 月 26 日	フィブリノゲン 7.0g/L、乳酸脱水素酵素 677U/L（いずれも基準範囲の報告なし）、D ダイマー陽性であった。
20[redacted] 年 9 月 29 日	胸部 X 線検査が実施された（結果の報告なし）。
20[redacted] 年 9 月 30 日	フィブリノゲン 6.5g/L、D ダイマー陽性であった。血液学的検査及び尿検査の結果、異常な所見は認められなかった。免疫蛍光検査法及び酵素結合免疫吸着検査法の結果、免疫グロブリン M 陽性及び免疫グロブリン G 陰性であり、被験者は COVID-19 と確定診断された。また、被験者の状態は市中感染性の異型両側性多区域肺炎と診断された。
20[redacted] 年 10 月 7 日	国際標準比 1.0、フィブリン 6.0g/L、活性化部分トロンボプラスチン時間 33 秒（いずれも基準範囲の報告なし）、D ダイマー陽性であった。
20[redacted] 年 10 月 8 日	胸部 X 線検査の結果、病巣性又は浸潤性の変化は認められなかった。肺門及び横隔膜は明瞭であり、肺動脈洞の塞栓はなく、縦隔内の臓器の位置は正常であった。
20[redacted] 年 10 月 9 日	CRP 陰性、乳酸脱水素酵素 785U/L（基準範囲の報告なし）であった。
20[redacted] 年 10 月 12 日	フィブリノゲン 9.0g/L、CRP 陰性、乳酸脱水素酵素 1507U/L 及びクレアチンホスホキナーゼ 5IU/L（いずれも基準範囲の報告なし）であった。血液学的検査及び尿検査の結果、異常な所見は認められなかった。
20[redacted] 年 10 月 15 日	胸部コンピュータ断層撮影（CT）スキャンの結果、両側性肺炎の徴候は認められなかった（CT-1）。両肺に肺野限局性すりガラス陰影（肺実質の 1%、肺の直径の 9%）が認められ、圧縮領域近傍の実質内の血管像に含気化及び変形のわずかな進行が認められた。気管支樹に顕著な変形は認められなかった。両胸膜に肥厚は認められなかった。胸腔内及び腋窩のリンパ節に肥大及び石灰化は認められなかった。胸膜腔に液体は認められなかった。縦隔の偏位又は肥厚は認められなかった。治療薬として ceftriaxone、levofloxacin、paracetamol、metoclopramide、nadroparin、clarithromycin、dabigatran、chloropyramine、acetylcysteine、enoxaparin 及び ambroxol が投与された。

20[redacted] 年 10 月 18 日	被験者の状態は改善しつつあった。被験者は退院し、一般開業医の経過観察を受けるように助言された。 肺炎（COVID 肺炎）は消失した。本事象による治験薬の処置は投与中断と報告された（直近の BKZ 投与は 20[redacted] 年 8 月 27 日）。
20[redacted] 年 11 月 17 日	治験薬の投与を再開した。 治験薬最終投与。
20[redacted] 年 12 月 17 日	最終来院（Week 16）。 被験者は試験を完了し、継続試験である PA0012 試験に移行した。

【被験者番号：[redacted]（実施国：日本、人種：アジア人）、投与群：BKZ 160mg Q4W 群、有害事象名：腸閉塞】

被験者番号：[redacted]	性別：男性	年齢：5[redacted] 歳	初回診断：2001 年
既往歴		合併症	
乾癬、指炎、腱炎、胃癌、胃癌の手術		—	
有害事象名（基本語）	発現までの日数	発現時の投与	持続期間
腸閉塞（腸閉塞）	72 日	BKZ 160mg Q4W	14 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
中等度	変更なし	回復	関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
腸閉塞（重篤）		—	
処置及び経過			
20[redacted] 年 1 月 18 日	本試験に参加。過去 6 ヵ月以内の飲酒歴はなく、喫煙者（喫煙歴 35 年間、0.25 箱/日）であった。		
20[redacted] 年 2 月 15 日	BKZ 160mg Q4W 群に無作為化され、初回投与を受けた。		
20[redacted] 年 4 月 27 日	重篤な有害事象として腸閉塞が発現した。 被験者は中等度の腸閉塞のため入院し、腸閉塞の緊急手術を受けた。感染予防のため cefmetazole、気管支拡張のため ephedrine、術後疼痛及び発熱の予防のため paracetamol、麻酔からの回復のため sugammadex が投与された。手術後、被験者は静脈点滴を受けた。		
20[redacted] 年 4 月 28 日	胃炎予防のため famotidine、下背部痛予防のため ketoprofen が投与された。		
20[redacted] 年 4 月 30 日	胃ドレナージのため fentanyl が投与された。		
20[redacted] 年 5 月 6 日	被験者は退院した。		
20[redacted] 年 5 月 10 日	治験薬最終投与。 腸閉塞は消失した。本事象による治験薬の処置の変更はなかった。		
20[redacted] 年 6 月 7 日	最終来院（Week 16）。 被験者は試験を完了し、継続試験である PA0012 試験に移行した。		

【被験者番号：[redacted]（実施国：チェコ、人種：白人）、投与群：BKZ 160mg Q4W 群、有害事象名：気管支炎】

被験者番号：[redacted]	性別：男性	年齢：6[redacted] 歳	初回診断：2008 年
既往歴		合併症	
リウマチ熱、右膝の手術、腰椎の手術、手根管の手術、上気道感染、痔の手術、手首関節骨折（右手首の骨折）、右手首骨折の手術		乾癬、肥満、爪ジストロフィー、頚腕症候群、高尿酸血症、脊椎痛、難聴、高血圧、薬物過敏症（抗生物質に対するアレルギー）、薬物不耐性（methotrexate に対する不耐性）、肝病変、末梢性虚血（下肢の虚血性疾患）、耐糖能障害、高コレステロール血症	
有害事象名（基本語）	発現までの日数	発現時の投与	持続期間
急性痙縮性気管支炎（気管支炎）	64 日	BKZ 160mg Q4W	継続中
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
高度	変更なし	軽快	関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
気管支炎（重篤）		allopurinol、algeldrate with magnesium hydroxide、acetylsalicylic acid with glycine、telmisartan、ezetimibe	

処置及び経過	
20[redacted] 年 9 月 19 日	本試験に参加。過去 6 ヵ月以内の飲酒歴（5 単位/週）があり、元喫煙者（喫煙歴 50 年間）であった。
20[redacted] 年 10 月 16 日	BKZ 160mg Q4W 群に無作為化され、初回投与を受けた。
20[redacted] 年 12 月 18 日	重篤な有害事象として高度の気管支炎（急性痙縮性気管支炎）が発現した。
翌年　1 月 1 日	うっ血、呼吸困難の増強及び胸痛のため、被験者は入院した。呼吸及び咳嗽時、灰黄色の痰が認められた。臨床検査（詳細不明）の結果、炎症パラメータの値は低く、ウイルス感染を示唆するものではなかった。胸部 X 線検査で異常は認められなかった。治療薬として aminophylline、amoxicillin with clavulanic acid、fenoterol with ipratropium、glyceryl trinitrate、prednisone、salbutamol 及び theophylline が投与され、酸素療法、吸入薬及び粘液溶解薬による治療が行われた。これらの治療により、被験者の呼吸困難及び一般状態は顕著に改善した。
翌 年　1 月 3 日	被験者は退院した。治験責任医師は、臨床検査（詳細不明）で病原菌が認められなかったことを確認した。 気管支炎による治験薬の処置の変更はなかった。
翌 年　1 月 7 日	治験薬最終投与。
翌 年　2 月 4 日	最終来院（Week 16）。 被験者は試験を完了し、継続試験である PA0012 試験に移行した。 本報告時点で、気管支炎の転帰は軽快であった。

【被験者番号：[redacted]（実施国：ポーランド、人種：白人）、投与群：BKZ 160mg Q4W 群、有害事象名：関節損傷】

被験者番号：[redacted]	性別：男性	年齢：4[redacted] 歳	初回診断：2005 年
既往歴		合併症	
左膝の関節鏡検査、乾癬、左膝関節の関節鏡検査、指炎		[redacted]	
有害事象名（基本語）	発現までの日数	発現時の投与	持続期間
右肩の損傷（関節損傷）	46 日	BKZ 160mg Q4W	5 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
中等度	変更なし	回復	関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
関節損傷（非重篤、重篤）		methylprednisolone、sulfasalazine	

処置及び経過	
20[redacted] 年 7 月 15 日	本試験に参加。過去 6 ヵ月以内の飲酒歴があり、非喫煙者であった。
20[redacted] 年 8 月 24 日	BKZ 160mg Q4W 群に無作為化され、初回投与を受けた。
20[redacted] 年 8 月 29 日	非重篤な有害事象として中等度の関節損傷（右肩の損傷）が発現した。治験薬と関連なしと判断された。 被験者は右肩を損傷した。被験者の状態は右肩関節の外傷性不安定症と診断された。手術のため整形外科に入院した。
20[redacted] 年 10 月 7 日	sodium chloride の投与を開始した。
20[redacted] 年 10 月 8 日	関節損傷は重篤な有害事象となった。 右肩関節の関節鏡検査が実施された。検査は問題なく行われた。治療薬として paracetamol、cefuroxime、sodium chloride 及び ibuprofen が投与された。
年月日不明	被験者は良好な状態で退院し、リハビリテーション施設を紹介された。治験責任医師によると、関節損傷は治験薬と関連なしと判断され、外傷に起因すると考えられた。
20[redacted] 年 10 月 12 日	sodium chloride の投与を終了した。 関節損傷は消失した。本事象による治験薬の処置の変更はなかった。
20[redacted] 年 11 月 18 日	治験薬最終投与。
20[redacted] 年 12 月 16 日	最終来院（Week 16）。 被験者は試験を完了し、継続試験である PA0012 試験に移行した。

【被験者番号：[redacted]（実施国：米国、人種：白人）、投与群：BKZ 160mg Q4W 群、有害事象名：中毒性脳症】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：7[redacted] 歳	初回診断：2008 年 4 月
既往歴		合併症	
子宮内膜症、子宮摘出、乾癬、胆嚢炎、胆嚢切除、高脂血症		頭痛、片頭痛、不眠症、高血圧、不安、うつ病、関節痛、血中コレステロール増加、咳嗽、胃食道逆流性疾患、甲状腺機能低下症、脂質異常症、変形性関節症、椎間板変性症、肥満、大動脈硬化症、本態性振戦、ラクトース不耐性、呼吸困難、回転性めまい、鼻炎	
有害事象名（基本語）	発現までの日数	発現時の投与	持続期間
多剤併用による中毒性脳症（中毒性脳症）	60 日	BKZ 160mg Q4W	3 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
高度	変更なし	回復	関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
口腔カンジダ症、中毒性脳症（重篤）		levothyroxine、simvastatin、omeprazole、bupropion、citalopram、clonidine、folic acid、hydrocodone、methotrexate、triamcinolone、paracetamol、gabapentin、cholecalciferol、losartan、biotin、salbutamol、fluticasone、baclofen	

処置及び経過

20[redacted] 年 12 月 11 日	本試験に参加。過去 6 ヵ月以内の飲酒歴はなく、違法薬物（opiate）の使用歴があり、元喫煙者（喫煙歴 30 年間）であった。
翌年　1 月 9 日	BKZ 160mg Q4W 群に無作為化され、初回投与を受けた。
翌年　3 月 8 日	重篤な有害事象として中毒性脳症が発現した。 被験者に意識レベルの低下が認められた。治験責任医師によると、被験者は症状の発現前に baclofen、gabapentin 及び hydrocodone が投与されていた。高度の中毒性脳症のため、被験者は入院した。血圧 163/60mmHg、心拍数 73bpm、呼吸数 16 回/分及び酸素飽和度 96%であった。頭部 CT スキャンの結果、頭蓋内に急性の異常は認められなかった。胸部 X 線検査の結果、左肺基底部に陰影が認められ、浸潤及び小さな左胸水の可能性が懸念された。血中甲状腺刺激ホルモン低値（0.296）であった。尿検査の結果は陰性であった。尿中薬物スクリーニングの結果、opiate 陽性であり、薬歴（hydrocodone）と一致していた。 入院中、gabapentin は減量され、baclofen は中止された。melatonin が投与された。意識レベルの低下の症状は消退した。被験者の意識は清明であり、場所及び時間を認識することができた。事象の再発防止のため、被験者は gabapentin 及び hydrocodone の投与間隔を 4 時間とすることを助言された。
翌年　3 月 9 日	臨床検査の結果、血中ナトリウム 142、血中カリウム 4、及び血中塩化物 110（いずれも単位及び基準範囲の報告なし）であった。acetaminophen、Ringer's lactate（calcium chloride、potassium chloride 及び sodium lactate を配合）、pantoprazole、heparin、ondansetron、macrogol 及び hydralazine が投与された。
翌年　3 月 10 日	被験者は回復し、安定した状態で退院した。治験責任医師によると、本事象は治験薬との関連はなく、baclofen、gabapentin 及び hydrocodone に因るものと考えられ、baclofen に起因する過剰な鎮静により入院に至ったと考えられた。また、治験責任医師は、被験者に熱はなく、酸素吸入を必要とせず、白血球増加症及び咳嗽の発現はなく、プロカルシトニンは基準範囲内であったため、中毒性脳症は肺炎の二次的な事象とは考えられないとした。 中毒性脳症は消失した。本事象による治験薬の処置の変更はなかった。
翌年　4 月 6 日	治験薬最終投与。
翌年　4 月 29 日	最終来院（Week 16）。 被験者は試験を完了し、継続試験である PA0012 試験に移行した。

1.3.11　日本人集団での結果

本試験は日本も参加した国際共同試験であり、日本人集団での試験成績を以下に要約した。

（1） 被験者の内訳

全体集団及び日本人集団の被験者の内訳（RS）を表 1.3-24 に示した。

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

表 1.3-24　全体集団及び日本人集団の被験者の内訳−RS

	PBO 群	BKZ 160mg Q4W 群	全被験者
	n (%)		
全体集団	N=133	N=267	N=400
二重盲検期間開始例	133 (100)	267 (100)	400 (100)
二重盲検期間完了例	125 (94.0)	263 (98.5)	388 (97.0)
二重盲検期間中止例	8 (6.0)	4 (1.5)	12 (3.0)
PA0012 試験移行例	122 (91.7)	256 (95.9)	378 (94.5)
日本人集団	N=4	N=8	N=12
二重盲検期間開始例	4 (100)	8 (100)	12 (100)
二重盲検期間完了例	4 (100)	8 (100)	12 (100)
二重盲検期間中止例	0	0	0
PA0012 試験移行例	4 (100)	8 (100)	12 (100)

BKZ：ビメキズマブ、IMP：治験薬、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団、SFU：安全性追跡調査
Note: Started study was defined as being randomized.
Note: A study participant was said to have completed the study if she/he had completed the last scheduled study visit of that period (ie, the Week 16 Visit), not including the SFU Visit. Study participants who withdrew from the IMP but returned for all scheduled visits up to Week 16 visit were considered as completed the study not on randomized treatment.
PA0011 CSR Table 1.4、Table 1.4.J

（2） 被験者背景

全体集団及び日本人集団の主な被験者背景（RS）を表 1.3-25 に示した。

全体集団と日本人集団の人口統計学的特性の主な違いは以下のとおりであった。

- 平均年齢は、全体集団（50.52 歳）と比較して日本人集団（60.42 歳）で高かった。
- 男性被験者の割合は、全体集団（47.5%）と比較して日本人集団（41.7%、5/12 例）で数値的に低かった。
- 体重 100kg 以下の被験者の割合は、全体集団では 79.3%であったのに対し、日本人集団では 100%であった。
- 体重及び BMI の平均値は、全体集団（85.99kg 及び 29.76kg/m^2）と比較して日本人集団（64.88kg 及び 25.91kg/m^2）で低かった。
- 身長の平均値は、全体集団（169.88cm）と比較して日本人集団（157.98cm）で低かった。

全体的に、主要有効性評価項目のコンポーネントのベースライン値をみる限り、日本人集団の疾患重症度はわずかに低かった。全体集団と日本人集団のベースラインの疾患特性の主な違いは以下のとおりであった。

- 圧痛関節数の平均値は、全体集団（18.69）と比較して日本人集団（15.51）で数値的に低かった。日本人集団の投与群別の結果では、PBO 群（21.52）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（12.51）で低かった。

・ HAQ-DI スコアの平均値は、全体集団（0.9936）と比較して日本人集団（0.5729）で数値的に低かった。日本人集団の投与群別の結果では、PBO 群（1.2188）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（0.2500）で低かった。

表 1.3-25　全体集団及び日本人集団の主な被験者背景−RS

	PBO 群	BKZ 160mg Q4W 群	全被験者
全体集団	N=133	N=267	N=400
年齢 (歳)、平均値 (標準偏差)	51.30 (12.876)	50.13 (12.382)	50.52 (12.545)
性別 (男性)、n (%)	60 (45.1)	130 (48.7)	190 (47.5)
体重 (kg)、平均値 (標準偏差)	83.08 (17.948)	87.44 (19.935)	85.99 (19.384)
体重カテゴリー (100kg 以下)、n (%)	110 (82.7)	207 (77.5)	317 (79.3)
身長 (cm)、平均値 (標準偏差)	168.98 (10.085)	170.33 (9.599)	169.88 (9.772)
BMI (kg/m^2) [a]、平均値 (標準偏差)	29.03 (5.434)	30.12 (6.478)	29.76 (6.165)
乾癬性関節炎の初回診断からの期間 (年) [b]、平均値 (標準偏差)	9.22 (8.126)	9.64 (9.877)	9.50 (9.324)
乾癬の初回診断からの期間 (年) [c]、平均値 (標準偏差)	17.89 (11.815)	17.17 (13.380)	17.41 (12.869)
病変 BSA (3%未満)、n (%)	45 (33.8)	91 (34.1)	136 (34.0)
PASI スコア [d]、平均値 (標準偏差)	8.46 (6.590)	10.15 (9.077)	9.58 (8.357)
圧痛関節数、平均値 (標準偏差)	19.28 (14.23)	18.40 (13.55)	18.69 (13.77)
腫脹関節数、平均値 (標準偏差)	10.26 (8.16)	9.67 (7.52)	9.87 (7.73)
hs-CRP カテゴリー (6mg/L 以上)、n (%)	59 (44.4)	118 (44.2)	177 (44.3)
PGA-PsA スコア、平均値 (標準偏差)	63.0 (22.0)	60.5 (22.5)	61.4 (22.3)
PhGA-PsA スコア [e]、平均値 (標準偏差)	57.7 (18.8)	59.3 (17.2)	58.7 (17.7)
PtAAP スコア、平均値 (標準偏差)	61.7 (24.6)	58.3 (24.2)	59.5 (24.3)
HAQ-DI スコア、平均値 (標準偏差)	1.0385 (0.6873)	0.9713 (0.5875)	0.9936 (0.6224)
日本人集団	N=4	N=8	N=12
年齢 (歳)、平均値 (標準偏差)	56.50 (11.504)	62.38 (9.753)	60.42 (10.247)
性別 (男性)、n (%)	1 (25.0)	4 (50.0)	5 (41.7)
体重 (kg)、平均値 (標準偏差)	59.15 (6.324)	67.75 (17.142)	64.88 (14.691)
体重カテゴリー (100kg 以下)、n (%)	4 (100)	8 (100)	12 (100)
身長 (cm)、平均値 (標準偏差)	153.40 (11.808)	160.26 (11.849)	157.98 (11.781)
BMI (kg/m^2) [a]、平均値 (標準偏差)	25.43 (4.332)	26.15 (5.019)	25.91 (4.613)
乾癬性関節炎の初回診断からの期間 (年)、平均値 (標準偏差)	9.68 (12.243)	4.94 (6.114)	6.52 (8.373)
乾癬の初回診断からの期間 (年)、平均値 (標準偏差)	24.85 (13.789)	14.13 (19.413)	17.70 (17.877)
病変 BSA (3%未満)、n (%)	2 (50.0)	5 (62.5)	7 (58.3)
PASI スコア [d]、平均値 (標準偏差)	5.15 (0.919)	10.60 (6.681)	8.42 (5.607)
圧痛関節数、平均値 (標準偏差)	21.52 (26.63)	12.51 (13.46)	15.51 (18.12)
腫脹関節数、平均値 (標準偏差)	12.77 (16.93)	9.88 (11.39)	10.85 (12.76)
hs-CRP カテゴリー (6mg/L 以上)、n (%)	1 (25.0)	5 (62.5)	6 (50.0)
PGA-PsA スコア、平均値 (標準偏差)	47.8 (27.0)	49.3 (28.2)	48.8 (26.6)
PhGA-PsA スコア、平均値 (標準偏差)	45.5 (17.8)	54.0 (14.8)	51.2 (15.6)
PtAAP スコア、平均値 (標準偏差)	38.0 (38.5)	32.8 (23.0)	34.5 (27.3)
HAQ-DI スコア、平均値 (標準偏差)	1.2188 (0.9263)	0.2500 (0.2988)	0.5729 (0.7200)

BKZ：ビメキズマブ、hs-CRP：高感度 C 反応性蛋白、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団、SJC：腫脹関節数、TJC：圧痛関節数

Note: Baseline refers to last measurement up to and including the day of first drug intake, which will generally correspond to Visit 2, Day 1 value, except for TJC/SJC and hs-CRP where the Baseline value can be the most recent value (ie, value at Screening) if the value at Visit 2 is missing.

a BMI is derived based on the height and weight variables collected at Visit 2 (Baseline).

b Placebo group: n=132, BKZ 160mg Q4W group: n=266, All subjects: n=398

c Placebo group: n=133, BKZ 160mg Q4W group: n=266, All subjects: n=399

d For study participants with PSO involving at least 3% of BSA at Baseline. For overall population, Placebo group: n=88, BKZ 160mg Q4W group: n=176, All subjects: n=264. For Japanese population, Placebo group: n=2, BKZ 160mg Q4W group: n=3, All subjects: n=5.

e Placebo group: n=132, BKZ 160mg Q4W group: n=267, All subjects: n=399

PA0011 CSR Table 3.1.2、Table 3.1.2.J、Table 3.2.2、Table 3.2.2.J、Table 3.3.2、Table 3.3.2.J、Table 4.2、Table 4.2.J

（3） 有効性

日本人被験者数は 12/400 例と少なかったが、日本人集団の有効性の結果はおおむね全体集団の結果と同様の傾向が認められた。日本人集団の被験者数が少なかったため、全体集団との比較の解釈には注意が必要である。

1） 主要評価指標

i) ACR50 改善率

主要評価項目である Week 16 の ACR50 改善率の主要解析（RS-NRI）では、BKZ 160mg Q4W 群の 2 例（25.0%）及び PBO 群の 1 例（25.0%）が ACR50 改善を達成した。ACR50 改善率は、Week 8 及び 12 では PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で大きな改善が認められたが、Week 16 では BKZ 160mg Q4W 群及び PBO 群で同じであった。BKZ 160mg Q4W 群では、個々のコンポーネントの解析のほとんど（HAQ-DI のベースラインからの変化を除く）で、PBO 群と比較して改善が認められた（PA0011 CSR Table 8.1.2.J、Table 8.4.2.J）。

2） 副次評価指標及びその他の評価指標

特定の有効性評価項目について、以下に結果を要約した。

i) HAQ-DI のベースラインからの変化

RS を対象に Reference-Based MI を用いて実施した解析では、Week 16 の HAQ-DI のベースラインからの減少（すなわち改善）の平均値は、BKZ 160mg Q4W 群で−0.0156 及び PBO 群で−0.0938 であった（PA0011 CSR Table 8.2.1.1.J）。

ii) PASI90 改善率

RS を対象に NRI を用いて実施した Week 16 の PASI90 改善率の解析では、ベースラインに病変 BSA が 3%以上の乾癬を有する被験者を対象としたため、いずれの投与群も被験者数が非常に少なく、結果の解釈には注意が必要である。BKZ 160mg Q4W 群の 3 例中 2 例（66.7%）が Week 16 に PASI90 改善を達成したのに対し、PBO 群は 2 例中 0 例（0%）であった（PA0011 CSR Table 8.2.2.1.J）。

iii) SF-36 の PCS スコアのベースラインからの変化

RS を対象に Reference-Based MI を用いて実施した解析では、日本人集団の Week 16 の SF-36 の PCS スコアのベースラインからの増加（すなわち改善）の平均値は、全体集団の BKZ 160mg Q4W 群と比較すると改善は小さかったが、BKZ 160mg Q4W 群で 1.304 であった。PBO 群ではベースラインからの減少（すなわち悪化）が認められ、Week 16 の SF-36 の PCS スコアのベースラインからの変化の平均値は−1.720 であった（PA0011 CSR Table 8.2.3.1.J）。

iv) MDA 達成率

RS を対象に NRI を用いて実施した解析では、BKZ 160mg Q4W 群の 8 例中 5 例（62.5%）が Week 16 に MDA を達成したのに対し、PBO 群は 4 例中 1 例（25.0%）であった（PA0011 CSR Table 8.2.4.1.J）。

v) その他の評価指標

Week 16 の ACR20 改善率は、RS を対象に NRI を用いて実施した解析で、BKZ 160mg Q4W 群の 8 例中 6 例（75.0%）が ACR20 改善を達成したのに対し、PBO 群は 4 例中 1 例（25.0%）であった（PA0011 CSR Table 8.3.2.1.J）。

Week 16 の ACR70 改善率は、RS を対象に NRI を用いて実施した解析で、BKZ 160mg Q4W 群の 8 例中 1 例（12.5%）が ACR70 改善を達成したのに対し、PBO 群は 4 例中 0 例（0%）であった（PA0011 CSR Table 8.3.3.1.J）。

（4） 薬物動態

全体集団及び日本人集団の血漿中 BKZ 濃度（PK-PPS）を表 1.3-26 に示した。

BKZ 160mg を Q4W で投与した後の日本人集団の血漿中 BKZ 濃度は、全体集団の結果とおおむね同様であった。日本人集団の被験者数が少なかったため、全体集団との比較の解釈には注意が必要である。

表 1.3-26　全体集団及び日本人集団の血漿中 BKZ 濃度−PK-PPS

Visit	全体集団 N=266	日本人集団 N=8
Week 12、n	251	8
幾何平均値 (幾何変動係数)	8.114 (72.2)	7.729 (60.9)
95%信頼区間	7.486, 8.794	4.834, 12.357
Week 16、n	247	8
幾何平均値 (幾何変動係数)	8.284 (70.8)	8.223 (62.8)
95%信頼区間	7.648, 8.972	5.077, 13.319

BKZ：ビメキズマブ、BLQ：定量限界下限値未満、LLOQ：定量限界下限値、PK-PPS：治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団

Note: Values BLQ were replaced by the value of LLOQ/2(=0.125μg/mL) in the calculations of means and coefficients of variation. Means and coefficients of variation were only calculated if at least two-thirds of the concentrations were quantified at the respective timepoint and n≥3.

PA0011 CSR Table 9.1.1.1、Table 9.1.1.1.J

（5） 免疫原性

日本人集団の被験者数が少なかったため、全体集団との比較の解釈には注意が必要である。

Week 16 までに日本人集団の BKZ 160mg Q4W 群の 8 例中 2 例（25.0%）に 1 回以上の評価時点で抗 BKZ 抗体陽性が確認された。安全性追跡調査を含めた解析の結果は、Week 16 までの結果と一致した（PA0011 CSR Table 9.2.1.2.J）。

Week 16 までに日本人集団の BKZ 160mg Q4W 群の 8 例中 1 例（12.5%）に 1 回以上の評価時点で抗 BKZ 中和抗体陽性が確認された。安全性追跡調査を含めた解析の結果は、Week 16 までの結果と一致した（PA0011 CSR Table 9.3.1.J）。

（6） 安全性

日本人集団の安全性プロファイル（治験薬投与後に発現した有害事象の発現率、よくみられる有害事象、有害事象の重症度、重篤な有害事象、試験中止又は治験薬の投与中止に至った有害事象、その他の重要な有害事象、臨床検査評価及びその他の安全性の観察を含む）は全体集団の結果と一致していた。

全体集団及び日本人集団の有害事象発現例数の概要（SS）を表 1.3-27 に示した。

本試験では、日本人集団で BKZ 160mg Q4W 群の 7/8 例（87.5%）及び PBO 群の 2/4 例（50.0%）に有害事象が認められた。

BKZ 160mg Q4W 群では、1 例（12.5%）に重篤な有害事象（腸閉塞）が認められた。重症度は中等度で、試験中止には至らず、治験薬と関連なしと判断され、転帰は回復であった（PA0011 CSR Listing 7.4）。重篤な有害事象の詳細は 1.3.10 項に示した。

BKZ 160mg Q4W 群の 3 例（37.5%）に 4 件の注目すべき有害事象（1 例に足部白癬及び発疹、1 例に湿疹、1 例にアレルギー性皮膚炎）が発現した。いずれの事象も重症度は軽度で、試験中止には至らなかった。足部白癬以外は治験薬と関連なしと判断された。転帰は、足部白癬及び発疹は未回復であり、湿疹は軽快、アレルギー性皮膚炎は回復であった（PA0011 CSR Listing 7.6）。

BKZ 160mg Q4W 群の 3 例（37.5%）に 4 件の治験薬と関連ありと判断された有害事象（1 例に下痢及び発熱、1 例に足部白癬、1 例に口内炎）が発現した。いずれの事象も重症度は軽度で、試験中止には至らず、転帰は足部白癬を除き回復であった。発熱が認められた 1 例は治験薬の投与を中断した（PA0011 CSR Listing 7.2.1）。

PBO 群では、重篤な有害事象、注目すべき有害事象及び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。また、BKZ 160mg Q4W 群及び PBO 群共に、試験中止に至った有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、高度の有害事象、死亡に至った有害事象、COVID-19 関連の有害事象は認められなかった。

表 1.3-27　全体集団及び日本人集団の有害事象発現例数の概要−SS

	PBO 群 n (%)	BKZ 160mg Q4W 群 n (%)
全体集団	N=132	N=267
すべての有害事象	44 (33.3)	108 (40.4)
重篤な有害事象	0	5 (1.9)
注目すべき有害事象	2 (1.5)	23 (8.6)
試験中止に至った有害事象	0	2 (0.7)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	2 (0.7)
治験薬と関連ありと判断された有害事象	4 (3.0)	35 (13.1)
高度の有害事象	0	5 (1.9)
すべての死亡 (死亡に至った有害事象)	0	0
死亡 (治験薬投与後に発現した死亡に至った有害事象)	0	0
COVID-19 関連の有害事象	6 (4.5)	5 (1.9)

表 1.3-27　全体集団及び日本人集団の有害事象発現例数の概要–SS（続き）

	PBO 群 n (%)	BKZ 160mg Q4W 群 n (%)
日本人集団	N=4	N=8
すべての有害事象	2 (50.0)	7 (87.5)
重篤な有害事象	0	1 (12.5)
注目すべき有害事象	0	3 (37.5)
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	0	3 (37.5)
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 (治験薬投与後に発現した死亡に至った有害事象)	0	0
COVID-19 関連の有害事象	0	0

BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
Note: n=number of study participants who reported at least 1 TEAE in the category.
PA0011 CSR Table 11.1.1、Table 11.1.1.J

（7） まとめ

本試験における日本人集団の被験者の内訳及び被験者背景は、全体集団と大きく異なるものではなかった。有効性、PK、免疫原性及び安全性の結果について、日本人集団の被験者数は少なかったものの、日本人集団と全体集団でおおむね同様の傾向が認められた。

2. 非対照試験報告書

2.1 PA0009 試験［乾癬性関節炎を有する外国人被験者を対象にビメキズマブの長期投与における安全性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］（5.3.5.2.1：参考資料）

2.1.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.1-1 に、観察・検査実施スケジュールを表 2.1-2 に示した。

表 2.1-1　試験方法の概略：PA0009 試験

項目	内容
標題	乾癬性関節炎を有する外国人被験者を対象に、ビメキズマブの長期投与における安全性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
開発の相	第 IIb 相
目的	主要目的： · 乾癬性関節炎を有する外国人被験者を対象に、ビメキズマブ（BKZ）を 100 週（約 2 年）まで長期投与した時の安全性及び忍容性を評価する 副次目的： · BKZ を長期投与した時の有効性を評価する その他の目的： · 指趾炎及び付着部炎への影響を評価する · 患者報告 QOL への影響を評価する · 血漿中 BKZ 濃度を評価する · BKZ の免疫原性を評価する
試験デザイン	多施設共同、非盲検、継続投与
試験方法	試験デザインの概要を図 2.1-1 に示す。 本試験は PA0008 試験を完了した被験者を対象とし、本試験に移行するすべての適格被験者は、PA0008 試験の Week 48 に、PA0008 試験の最終評価とは別に本試験の組入れ評価を受けた後、非盲検下で本試験の BKZ 初回投与を受けた。 本試験では、PA0008 試験の用法・用量に関わらず、BKZ 160mg を 4 週間隔（Q4W）で皮下投与した。治療に対する反応が認められない被験者は、治験責任医師の判断で治療及び試験を中止可能とした。 試験完了又は早期中止した後、被験者は治験薬最終投与 20 週後に安全性追跡調査来院を実施することとした。
対象	外国人乾癬性関節炎患者
被験者数	計画例数：200 例 登録解析対象集団（ES）：184 例 安全性解析対象集団（SS）：183 例 最大の解析対象集団（FAS）：181 例 安全性解析対象部分集団 1（SS Sub-population 1）：159 例 安全性解析対象部分集団 2（SS Sub-population 2）：24 例

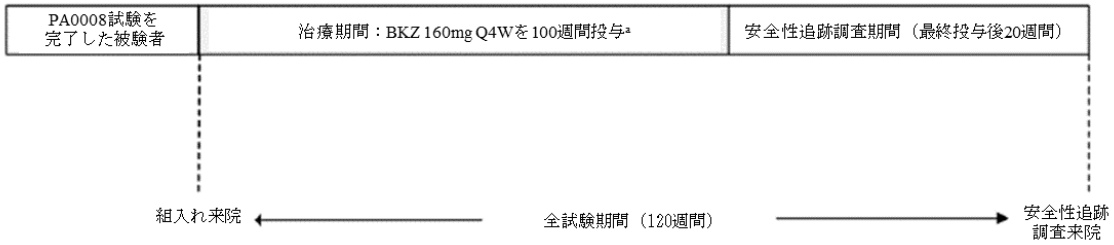
項目		内容
主な選択/除外基準		選択基準： 1) 本試験への参加による治療ベネフィットが期待できると治験責任医師が判断した者 2) いずれの中止基準にも該当せずに PA0008 試験を完了した者 3) 女性被験者の場合、閉経後又は永続的不妊処置を受けている者。妊娠可能な場合は、治験薬の最終投与 20 週後まで有効性の高い避妊法を使用する意思があり、PA0008 試験の最終来院時の妊娠検査で陰性である者 4) 男性被験者の場合、治験薬の最終投与 20 週後まで、妊娠可能な女性パートナーとの性交渉時にコンドームを使用する意思がある者 除外基準： 1) 試験期間中若しくは治験薬最終投与後 20 週以内に、妊娠を計画している女性被験者又はパートナーが妊娠を計画している男性被験者 2) 医学的に重要な活動性感染症（感冒以外）が疑われる徴候若しくは症状が認められる者、又は本試験への組入れ前 2 週間以内に抗生物質の全身投与が必要な感染症に罹患した者（該当する場合は、本試験組入れ前にメディカルモニターと協議） 3) PA0008 試験でいずれかの中止基準に該当した者、又は PA0008 試験から継続する重篤な有害事象を有する者若しくは PA0008 試験で入院を含む重篤な感染症を発現した者（該当する場合は、本試験組入れ前にメディカルモニターと協議）
治験薬、投与量及び投与方法		被験薬：ビメキズマブ バッチ番号[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] 投与量及び投与方法： すべての被験者が非盲検下で BKZ 160mg を Q4W で皮下投与された。 投与間隔は 21 日以上 35 日以内とした。
試験期間		最長試験期間 120 週間 · 治療期間：100 週間 · 安全性追跡調査来院：治験薬最終投与 20 週後に実施
評価項目	安全性	主要評価項目： · 治験薬投与後に発現した有害事象及び重篤な有害事象の発現頻度 副次評価項目： · 治験薬投与後に発現した有害事象による中止 その他の評価項目： · 臨床検査値［血液学的検査及び高感度 C 反応性蛋白（hs-CRP）を除く血液生化学検査］の本試験のベースラインからの変化 · バイタルサイン（脈拍数、体温及び血圧）及び体重の PA0008 試験のベースラインからの変化

項目		内容
評価項目(続き)	有効性	副次評価項目： · Week 48 の ACR20、ACR50 及び ACR70 改善率 · Week 48 の Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Index（MASES）の PA0008 試験のベースラインからの変化（PA0008 試験のベースラインに MASES>0 の被験者のみ） · Week 48 の Leeds Dactylitis Index（LDI）の PA0008 試験のベースラインからの変化（PA0008 試験のベースラインに LDI>0 の被験者のみ） · Week 48 の PASI75 及び PASI90 改善率［PA0008 試験のベースラインに体表面積（BSA）に対する乾癬の病変面積の割合（以下、病変 BSA）が 3%以上の被験者のみ］ その他の評価項目： · ACR20、ACR50 及び ACR70 改善率 · PASI75、PASI90 及び PASI100 改善率（PA0008 試験のベースラインに病変 BSA が 3%以上の被験者のみ） · 病変 BSA（PA0008 試験のベースラインに病変 BSA が 3%以上の被験者のみ） · 最小疾患活動性（MDA） · C 反応性蛋白（CRP）を用いた 28 関節疾患活動性スコア（DAS28）［DAS28（CRP）］の PA0008 試験のベースラインからの変化 · MASES の PA0008 試験のベースラインからの変化（PA0008 試験のベースラインに MASES>0 の被験者のみ） · LDI の PA0008 試験のベースラインからの変化（PA0008 試験のベースラインに LDI>0 の被験者のみ） · Psoriatic Arthritis Impact of Disease-9（PsAID-9）の PA0008 試験のベースラインからの変化 · 簡易型 36 項目健康調査票（SF-36）の PA0008 試験のベースラインからの変化 · 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）のスコアの PA0008 試験のベースラインからの変化 · HADS-A 及び HADS-D スコアが 8 未満（正常）となった被験者の割合
	薬物動態	血漿中 BKZ 濃度
	免疫原性	抗 BKZ 抗体
統計解析方法		解析対象集団の定義： ES：同意を取得したすべての被験者 SS：ES のうち、本試験で治験薬を 1 回以上投与された被験者 FAS：ES のうち、本試験で治験薬を 1 回以上投与され、1 つ以上の有効性評価項目で本試験組入れ来院後の有効なデータを有する被験者 SS 部分集団 1：SS のうち、本試験でレスキュー薬の併用がなかった被験者 SS 部分集団 2：SS のうち、本試験でレスキュー薬の併用があった被験者 解析方法： カテゴリカル変数は、各カテゴリーの被験者数及びその割合を要約した。割合を算出する場合の母数は各解析対象集団の被験者数とした。

項目	内容
統計解析方法 (続き)	欠測値の補完を行わないデータ（OC）の要約は、欠測値のある被験者を「欠測」のカテゴリーに含めてカウントし、一覧の最終行に要約した。割合はすべて小数第一位まで示した。被験者数が 0 の場合、割合は算出しなかった。割合が 100%の場合、小数点以下は提示しなかった。連続変数は、利用可能な測定値を有する被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値を含む記述統計量を算出した。 ベースライン値には、特に記載のない限り、PA0008 試験のベースライン値を用いて変化量を算出した。本試験では臨床検査機関が PA0008 試験から変更となったため、CRP を除く臨床検査値については、本試験のベースライン値（本試験の組入れ来院後から Week 12 より前に測定された最初の測定値と定義）を用いて、変化量を算出した。なお、CRP については、臨床検査機関が互いに分析の較正を行ったため、PA0008 試験のベースライン値から変化量を算出した。 安全性： 安全性評価項目は、SS を対象に解析した。主要な安全性解析については、SS 部分集団 1 及び 2 も対象とした。 本試験の治験薬の初回投与日から最終投与後 140 日までに発現した有害事象を、治験薬投与後に発現した有害事象と定義した。なお、PA0008 試験終了時に継続していた事象で、PA0008 試験の最終投与後 140 日以内の場合は、治験薬投与後に発現した有害事象として扱った。 すべての有害事象について、PA0008 試験終了時の用量群及び全被験者別、器官別大分類（SOC）別、並びに基本語（PT）別に要約した。要約には、有害事象発現例数及びその割合、曝露期間で補正した 100 人年あたりの有害事象発現例数及びその 95%信頼区間、並びに曝露期間で補正した 100 人年あたりの有害事象発現件数を含めた。臨床検査値（CRP を除く）の本試験のベースラインからの変化について、評価時点並びに PA0008 試験終了時の用量群及び全被験者別に記述統計量を算出した。バイタルサイン及び心電図の PA0008 試験のベースラインからの変化について、評価時点並びに PA0008 試験終了時の用量群及び全被験者別に記述統計量を算出した。 有効性： 有効性評価項目は、FAS を対象に解析した。 ACR20 改善等のレスポンダー評価項目は、PA0008 試験のベースラインと比較して判定し、各来院時の被験者数及びその割合を用いて PA0008 試験終了時の用量群及び全被験者別に要約した。ACR20、ACR50 及び ACR70 改善率、並びに PASI75、PASI90 及び PASI100 改善率の維持について評価した。改善率の維持の要約は、PA0008 試験の Week 12 に特定の評価項目で改善を達成した被験者を対象とした。改善率は、PA0008 試験のベースラインと比較して判定し、PA0008 試験のベースライン後の各来院時の被験者数及びその割合を用いて PA0008 試験及び PA0009 試験の治療シーケンス別に要約した。すべての連続変数について、測定値及び PA0008 試験のベースラインからの変化量を、来院、PA0008 試験終了時の用量群及び全被験者別に記述統計量を用いて要約した。

項目	内容
統計解析方法 (続き)	以下の方法による欠測値の補完は、本試験のデータベースのデータのみを用いた（本試験の組入れ来院時のデータとして扱った、PA0008 試験の Week 48 来院時のデータを含む）。本試験の FAS のみを対象とした解析は non-responder imputation（NRI）法及び多重代入（MI）法を用いて実施した。本試験のすべての来院（組入れ来院を含む）に関しては、副次評価項目／その他の評価項目の二値変数（ACR20、ACR50、ACR70、PASI75、PASI90、PASI100 及び MDA）の欠測値、又は推定できない値の補完には NRI 法を用いた。各来院時に欠測があった被験者又は試験を中止した被験者は非レスポンダーとして扱った（ベースライン値が欠測の被験者も含む）。 副次評価項目／その他の評価項目の連続変数の欠測値の補完には MI 法を用いた。ベースラインからの変化量ではない測定値の欠測には、OC に基づく欠測値の条件付き分布から算出したベイズ推定値から、妥当な推定値を補完した。MI 法はランダムな欠測のように欠測メカニズムが無視できることを前提としている。 薬物動態： PK 評価項目は、SS を対象に解析した。 本試験の各規程来院時の血漿中 BKZ 濃度を、PA0008 試験終了時の用量群及び全被験者別に要約した。 免疫原性： 免疫原性は、SS を対象に解析した。 抗 BKZ 抗体が特定のカットポイントより高値であった被験者の例数及び割合を要約した。
治験責任医師	37 名
治験実施医療機関	37 医療機関（欧州及び北米）
公表文献	なし
治験実施期間	2017 年 11 月～2020 年 10 月

図 2.1-1 試験デザインの概要



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) as described in PA0009 CSR Table 3-4.
Note: Additionally, as described in (PA0009 CSR Section 3.1.1 and Section 3.5.5.1), other treatments may have been used in addition to bimekizumab per Investigator discretion. Study participants not responding to treatment may have been withdrawn from the study at the discretion of the Investigator.
a Study participants received their final dose of IMP on Week 100 and the SFU Visit was conducted 20 weeks after the last dose of IMP.
PA0009 CSR Figure 3-1

表 2.1-2 観察・検査実施スケジュール

	治療期間																			SFU
Week [a]	組入れ	4	12	16	24	28	36	40	48	52	60	64	72	76	84	88	96	100	104	
	来院 [b]	8		20		32		44		56		68		80		92			早期中止	
来院 [a]	1	2/3	4	H [c]	5	H [c]	6	H [c]	7	H [c]	8	H [c]	9	H [c]	10	H [c]	11	12	13	
実施項目																				
文書同意取得	X [d]																			
選択/除外基準の確認	X [e]																			
併用薬	X [f]	X	X		X		X		X		X		X		X		X	X	X	X
有害事象	X [f]	X	X		X		X		X		X		X		X		X	X	X	X
eC-SSRS	X [e, f]	X	X		X		X		X		X		X		X		X	X	X	X
HADS	X [e, f]		X		X		X		X		X		X		X		X	X	X	
HAQ-DI	X [e, f]		X		X		X		X		X		X		X		X	X	X	
SF-36	X [e, f]		X		X		X		X		X		X		X		X	X	X	
PGADA	X [e, f]		X		X		X		X		X		X		X		X	X	X	
PtAAP	X [e, f]		X		X		X		X		X		X		X		X	X	X	
PsAID-9	X [e, f]		X		X		X		X		X		X		X		X	X	X	
結核質問票	X [e, f]		X		X		X		X		X		X		X		X	X	X	X
バイタルサイン (脈拍数、体温、血圧) [g]	X [e]	X	X		X		X		X		X		X		X		X	X	X	X
体重	X [e, f]		X		X		X		X		X		X		X		X	X	X	X
身体所見 [h]	X [e, f]								X								X		X	X
腫脹関節数及び圧痛関節数	X [e, f]		X		X		X		X		X		X		X		X	X	X	
病変 BSA (BSA 手掌法)	X [e, f]		X		X		X		X		X		X		X		X	X	X	
PASI [i]	X [e, f]		X		X		X		X		X		X		X		X	X	X	
MASES	X [e, f]		X		X		X		X				X				X		X	
LDI	X [e, f]		X		X		X		X		X		X		X		X	X	X	
PhGADA	X [e, f]		X		X		X		X		X		X		X		X	X	X	
12 誘導心電図	X [e, f]								X								X		X	
血液学的検査/血液生化学検査/尿検査 [j, k]	X [e, f]		X		X		X		X		X		X		X		X	X	X	X
CRP 測定用採血 [k]	X [e, f]		X		X		X		X		X		X		X		X	X	X	X
血漿中 BKZ 濃度測定用採血 [k]	X [e, f]		X		X		X		X				X				X		X	X

表 2.1-2　観察・検査実施スケジュール（続き）

	治療期間																			SFU
Week [a]	組入れ	4	12	16	24	28	36	40	48	52	60	64	72	76	84	88	96	100	104	
	来院 [b]	8		20		32		44		56		68		80		92			早期中止	
来院 [a]	1	2/3	4	H [c]	5	H [c]	6	H [c]	7	H [c]	8	H [c]	9	H [c]	10	H [c]	11	12	13	
実施項目																				
抗 BKZ 抗体測定用採血 [k]	X [e, f]		X		X		X		X				X				X		X	X
IGRA 結核検査 [l]	X [e]								X								X			X
IXRS	X	X	X		X		X		X		X		X		X		X	X	X	X
治験薬投与 (BKZ)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		

BKZ：ビメキズマブ、BP：血圧、H：自宅、PSO：乾癬、SFU：安全性追跡調査、TB：結核

Note: The SFU Visit occurred 20 weeks after the final dose of study medication.

a Visit windows were ±7 days from the scheduled visit day (relative to the first dose) with a minimum of 21 days and a maximum of 35 days in between doses at all visits except the SFU Visit. For the SFU Visit (20 weeks after the final dose), the visit was to occur no more than 3 days prior to the scheduled visit date and within 7 days after the scheduled visit date (-3 days/+7 days).

b PA0009 entry occurred at the end of the lead-study PA0008. At Week 48 of PA0008, all study participants continuing into PA0009 underwent the final PA0008 study assessments and any nonoverlapping PA0009 entry assessments before receiving their first open-label dose of bimekizumab.

c From the Entry Visit onwards, self-administration training was provided to the study participant/caregivers/appropriate designee by the study nurse. At Week 8 and Week 12, the study participant/caregiver/appropriate designee performed administrations under the supervision of the site staff to ensure that study medication was being properly and safely injected.

d Ensured that a separate Informed Consent form was completed by the study participant for PA0009 prior to study entry.

e Was to be performed prior to the first dose of open-label bimekizumab.

f Assessment was performed at Week 48 of the lead-in study PA0008 and was used as the PA0009 entry value.

g At PA0009 study entry, collection of pulse and BP was prior to drug administration and then at 30 minutes and 1 hour after dosing. At all other visits, collection of pulse and BP was prior to drug administration and once after dosing.

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

i If the BSA affected by PSO was ≥3% at Baseline of PA0008, the PASI was determined.

j If there had been a delay in menses, a urine pregnancy test was performed.

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

l It was recommended that the QuantiFERON TB Test be performed. This assessment was performed at study entry, unless an IGRA negative result was available from less than 6 weeks prior to the first dose of open-label bimekizumab.

PA0009 CSR Table 3-4

2.1.2　被験者の構成

2.1.2.1　被験者の内訳

PA0009 試験の被験者の内訳（SS）を PA0008 試験終了時の BKZ 用量群別に表 2.1-3 に示した。

PA0008 試験に参加していた合計 184 例から試験参加の文書同意が得られ、本試験に組み入れられた（PA0009 CSR Table 1.1.1）。本試験に組み入れられた被験者のうち 1 例が、本試験の治験薬初回投与前に QuantiFERON 結核検査陽性及び真菌性舌感染の有害事象のため試験を中止した。そのため当該被験者は本試験の SS に含まれなかった（PA0009 CSR Listing 1.2、Listing 1.3、Listing 7.2）。

BKZ の投与を開始した 183 例のうち、161 例（88.0%）が試験を完了し、22 例（12.0%）が試験を中止した。報告された中止理由は、有害事象及び有害事象に起因しない同意撤回が各 9 例（4.9%）、効果不十分が 2 例（1.1%）、追跡不能及びその他が各 1 例（0.5%）であった。

表 2.1-3　PA0008 試験終了時の BKZ 用量群別の PA0009 試験の被験者の内訳−SS

	PA0008 試験終了時の BKZ 用量群		
	BKZ 160mg 群 [a] N=109 n (%)	BKZ 320 群 [a] N=74 n (%)	本試験の全被験者 [a] N=183 n (%)
本試験開始例	109 (100)	74 (100)	183 (100)
本試験完了例	97 (89.0)	64 (86.5)	161 (88.0)
本試験中止例	12 (11.0)	10 (13.5)	22 (12.0)
中止理由			
有害事象	6 (5.5)	3 (4.1)	9 (4.9)
効果不十分	0	2 (2.7)	2 (1.1)
追跡不能	1 (0.9)	0	1 (0.5)
同意撤回 (有害事象に起因しない)	4 (3.7)	5 (6.8)	9 (4.9)
その他	1 (0.9)	0	1 (0.5)

BKZ：ビメキズマブ、SS：安全性解析対象集団
Note: Completed study was defined as attending Visit 13 (Week 104). Data were reported as collected on the eCRF for study termination.
Note: Summary is by actual treatment group at completion of PA0008; all study participants received bimekizumab 160mg Q4W in PA0009.
a Bimekizumab was given Q4W.
PA0009 CSR Table 1.2.1

2.1.3　新型コロナウイルス感染症の来院への影響

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の来院への影響が Week 96 及び Week 100 に各 1 件（0.5%）報告され、Week 104 に 18 件（9.8%）及び安全性追跡調査来院に 6 件（3.3%）と報告数が増えた。その他に非来院時のイベントとして 2 件（1.1%）の COVID-19 による影響が報告された（PA0009 CSR Table 1.5.1）。

COVID-19 の影響があった来院のうち、18 来院は治験実施計画書で規定された許容期間を超える来院、7 来院は電話確認による実施であった。また 2 例の被験者が試験の参加を辞退し、2 例に実施されなかった来院があった（PA0009 CSR Listing 1.5）。COVID-19 の影響が報告された国はポーランド、チェコ、ロシア及び米国であり、ドイツ及びハンガリーでは報告はなかった（PA0009 CSR Table 1.5.2）。COVID-19 の世界的流行により遠隔で実施した有効性評価はなかった。COVID-19 の影響により病変 BSA、HADS、HAQ-DI、LDI、MASES、PASI、PGADA、PsAID-9、PhGADA、PtAAP、SF-36 並びに腫脹関節数及び圧痛関節数の評価が欠測となった被験者は Week 96 に 1 例及び Week 104 に 4 例であった。hs-CRP の評価が欠測となった被験者は Week 96 に 1 例、Week 104 に 5 例及び安全性追跡調査来院に 4 例であった（PA0009 CSR Table 1.6）。

2.1.4　被験者背景

2.1.4.1　人口統計学的特性

本試験に組み入れられた被験者の PA0008 試験の人口統計学的特性（SS）を PA0008 試験終了時の BKZ 用量群別に表 2.1-4 に示した。

本試験に組み入れられた全被験者の PA0008 試験同意取得時の平均年齢は 49.0 歳（範囲：23～78 歳）であり、ほとんどの被験者（90.2%）が 18～65 歳未満の年齢カテゴリーに該当した。全被験者のほとんどが白人（97.8%）、非ヒスパニック又は非ラテン系（98.9%）であった。男女の被験者の割合は男性 52.5%及び女性 47.5%でほぼ同程度であった。全被験者の体重の平均値は 86.24kg、BMI の平均値は 29.81kg/m^2 であった。BMI 30kg/m^2 以上のカテゴリーに該当する被験者の割合は 42.1%であった。地理的地域は、欧州に該当する被験者が多かった（80.9%）。PA0008 試験終了時の BKZ 用量群別では、BKZ 320mg 群で女性（40.5%）と比較して男性（59.5%）の割合がわずかに大きかったが、BKZ 160mg 群と BKZ 320mg 群の人口統計学的特性はおおむね均衡していた。

表 2.1-4　PA0008 試験終了時の BKZ 用量群別の PA0008 試験の人口統計学的特性−SS

		PA0008 試験終了時の BKZ 用量群		
		BKZ 160mg 群 [a] N=109 n (%)	BKZ 320mg 群 [a] N=74 n (%)	本試験の全被験者 [a] N=183 n (%)
年齢 (歳)	平均値 (標準偏差) 中央値 最小値，最大値	50.4 (12.2) 50.0 25, 78	47.0 (12.1) 44.5 23, 72	49.0 (12.2) 49.0 23, 78
年齢カテゴリー [b]、n (%)	18～65 歳未満 65～85 歳未満 85 歳以上	97 (89.0) 12 (11.0) 0	68 (91.9) 6 (8.1) 0	165 (90.2) 18 (9.8) 0
年齢カテゴリー [c]、n (%)	18 歳以下 19～65 歳未満 65 歳以上	0 97 (89.0) 12 (11.0)	0 68 (91.9) 6 (8.1)	0 165 (90.2) 18 (9.8)
性別、n (%)	男性 女性	52 (47.7) 57 (52.3)	44 (59.5) 30 (40.5)	96 (52.5) 87 (47.5)
人種、n (%)	黒人 白人	3 (2.8) 106 (97.2)	1 (1.4) 73 (98.6)	4 (2.2) 179 (97.8)
民族、n (%)	ヒスパニック又はラテン系 非ヒスパニック又は非ラテン系	0 109 (100)	2 (2.7) 72 (97.3)	2 (1.1) 181 (98.9)
体重 (kg)	平均値 (標準偏差) 中央値 最小値，最大値	84.14 (18.55) 83.00 51.0, 140.0	89.33 (18.81) 88.10 54.5, 150.8	86.24 (18.78) 85.90 51.0, 150.8
BMI (kg/m^2)	平均値 (標準偏差) 中央値 最小値，最大値	29.42 (6.06) 28.89 19.0, 50.9	30.39 (6.26) 29.14 19.9, 54.1	29.81 (6.14) 28.97 19.0, 54.1
BMI カテゴリー、n (%)	25kg/m^2 未満 25～30kg/m^2 未満 30kg/m^2 以上	28 (25.7) 39 (35.8) 42 (38.5)	14 (18.9) 25 (33.8) 35 (47.3)	42 (23.0) 64 (35.0) 77 (42.1)

表 2.1-4　PA0008 試験終了時の BKZ 用量群別の PA0008 試験の人口統計学的特性–SS（続き）

		PA0008 試験終了時の BKZ 用量群		
		BKZ 160mg 群 [a] N=109 n (%)	BKZ 320mg 群 [a] N=74 n (%)	本試験の全被験者 [a] N=183 n (%)
国、n (%)	チェコ	17 (15.6)	7 (9.5)	24 (13.1)
	ドイツ	8 (7.3)	6 (8.1)	14 (7.7)
	ハンガリー	1 (0.9)	2 (2.7)	3 (1.6)
	ポーランド	53 (48.6)	41 (55.4)	94 (51.4)
	ロシア	8 (7.3)	5 (6.8)	13 (7.1)
	米国	22 (20.2)	13 (17.6)	35 (19.1)
地理的地域、n (%)	欧州	87 (79.8)	61 (82.4)	148 (80.9)
	北米	22 (20.2)	13 (17.6)	35 (19.1)

BKZ：ビメキズマブ、EudraCT：European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials、SS：安全性解析対象集団
Note: Age was at time of informed consent in PA0008.
Note: Summary was by actual treatment group at completion of PA0008; all study participants received bimekizumab 160mg Q4W in PA0009.
a Bimekizumab was given Q4W.
b EudraCT age categories.
c clinicaltrials.gov age categories.
PA0009 CSR Table 2.1

2.1.4.2　疾患特性

本試験に組み入れられた被験者の PA0008 試験の乾癬性関節炎の既往歴及びベースラインの疾患特性（SS）を PA0008 試験終了時の BKZ 用量群別に表 2.1-5 に示した。

全体的に PA0008 試験において得られた疾患特性は、活動性乾癬性関節炎を有する患者集団の特性を反映していた。PA0008 試験のベースライン時に評価された乾癬性関節炎に関するその他のベースラインの特性は、PA0008 試験終了時のいずれの BKZ 用量群でもおおむね均衡していた。

PA0008 試験のベースライン時の全被験者の乾癬性関節炎の初回診断からの期間の平均値は 7.02 年（範囲：0.0～50.3 年）であった。多くの被験者は、乾癬性関節炎サブタイプの対称性多関節炎型（68.9%）を有していた。

全被験者のうち、PA0008 試験のベースライン時に TNF 阻害薬の使用経験があった被験者の割合は 19.1%であった。多くの被験者が PA0008 試験のベースライン時に 1 種類の非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）の併用（62.8%）及び／又は合成疾患修飾性抗リウマチ薬（sDMARD）の併用［66.1%、主にメトトレキサート（MTX）を使用（62.3%）］をしていた。

PA0008 試験のベースライン時の全被験者の圧痛関節数及び腫脹関節数スコア（いずれも高いほど重症度が高いことを示す）の平均値は、それぞれ 21.5（範囲：3～70）及び 11.5（範囲：2～53）であった。全被験者の圧痛関節数及び腫脹関節数スコアの中央値は、それぞれ 17.0 及び 9.0 であった。全被験者の hs-CRP の平均値は 12.233mg/L であった。多くの被験者が PA0008 試験のベースライン時に病変 BSA が 3%以上（66.7%）及び／又は爪乾癬（76.0%）を有していた。PA0008 試験のベースラインに指趾炎を有していた被験者の割合は 27.3%、付着部炎を有していた被験者の割合は 52.5%であった。ほとんどの被験者がリウマトイド因子陰性（98.9%）及び抗 CCP 抗体陰性（98.4%）であった。

表 2.1-5 PA0008 試験終了時の BKZ 用量群別の PA0008 試験の乾癬性関節炎の既往歴及びベースラインの疾患特性−SS

	PA0008 試験終了時の BKZ 用量群		
	BKZ 160mg 群 [a] N=109 n (%)	BKZ 320mg 群 [a] N=74 n (%)	本試験の全被験者 [a] N=183 n (%)
組入れ時の乾癬性関節炎の初回診断からの期間 (年)			
平均値 (標準偏差)	7.52 (8.71)	6.27 (6.54)	7.02 (7.91)
中央値	4.53	4.18	4.20
最小値，最大値	0.0, 50.3	0.1, 31.2	0.0, 50.3
組入れ時の乾癬性関節炎の初回診断からの期間、n (%)			
2 年未満	27 (24.8)	21 (28.4)	48 (26.2)
2 年以上	82 (75.2)	53 (71.6)	135 (73.8)
乾癬性関節炎の初回診断時の年齢 (歳)			
平均値 (標準偏差)	43.0 (12.6)	40.4 (11.9)	41.9 (12.4)
中央値	44.0	37.0	42.0
最小値，最大値	15, 73	18, 70	15, 73
乾癬性関節炎サブタイプ、n (%)			
対称性多関節炎型	73 (67.0)	53 (71.6)	126 (68.9)
非対称性少関節炎型	26 (23.9)	17 (23.0)	43 (23.5)
遠位関節炎型	8 (7.3)	3 (4.1)	11 (6.0)
脊椎炎型	2 (1.8)	1 (1.4)	3 (1.6)
圧痛関節数			
n	109	74	183
平均値 (標準偏差)	20.3 (14.1)	23.4 (15.9)	21.5 (14.9)
中央値	16.0	19.0	17.0
最小値，最大値	4, 64	3, 70	3, 70
腫脹関節数			
n	109	74	183
平均値 (標準偏差)	10.9 (7.7)	12.5 (9.4)	11.5 (8.5)
中央値	9.0	9.0	9.0
最小値，最大値	2, 43	3, 53	2, 53
hs-CRP (mg/L)			
n	109	74	183
平均値 (標準偏差)	11.474 (16.852)	13.351 (18.120)	12.233 (17.351)
中央値	6.390	5.925	5.940
最小値，最大値	0.12, 99.86	0.27, 85.21	0.12, 99.86
リウマトイド因子、n (%)			
陽性	1 (0.9)	0	1 (0.5)
陰性	108 (99.1)	73 (98.6)	181 (98.9)
欠測	0	1 (1.4)	1 (0.5)
抗 CCP 抗体、n (%)			
陽性	0	0	0
陰性	108 (99.1)	72 (97.3)	180 (98.4)
欠測	1 (0.9)	2 (2.7)	3 (1.6)
病変 BSA、n (%)			
3%未満	40 (36.7)	19 (25.7)	59 (32.2)
3%以上 10%未満	38 (34.9)	29 (39.2)	67 (36.6)
10%以上	31 (28.4)	24 (32.4)	55 (30.1)
欠測	0	2 (2.7)	2 (1.1)
爪乾癬の有無、n (%)			
あり	85 (78.0)	54 (73.0)	139 (76.0)
なし	24 (22.0)	20 (27.0)	44 (24.0)

表 2.1-5　PA0008 試験終了時の BKZ 用量群別の PA0008 試験の乾癬性関節炎の既往歴及びベースラインの疾患特性–SS（続き）

	PA0008 試験終了時の BKZ 用量群		
	BKZ 160mg 群 [a] N=109 n (%)	BKZ 320mg 群 [a] N=74 n (%)	本試験の全被験者 [a] N=183 n (%)
指趾炎の有無、n (%)			
あり	28 (25.7)	22 (29.7)	50 (27.3)
なし	81 (74.3)	52 (70.3)	133 (72.7)
付着部炎の有無、n (%)			
あり	57 (52.3)	39 (52.7)	96 (52.5)
なし	51 (46.8)	35 (47.3)	86 (47.0)
欠測	1 (0.9)	0	1 (0.5)
過去の TNF 阻害薬の使用			
n (%)	21 (19.3)	14 (18.9)	35 (19.1)
過去の NSAID の使用			
n (%)	29 (26.6)	23 (31.1)	52 (28.4)
NSAID の併用、n (%)			
あり	71 (65.1)	49 (66.2)	120 (65.6)
1	68 (62.4)	47 (63.5)	115 (62.8)
2	2 (1.8)	2 (2.7)	4 (2.2)
3 以上	1 (0.9)	0	1 (0.5)
なし	38 (34.9)	25 (33.8)	63 (34.4)
sDMARD の併用、n (%)			
あり	69 (63.3)	52 (70.3)	121 (66.1)
MTX	64 (58.7)	50 (67.6)	114 (62.3)
Sulfasalazine	0	1 (1.4)	1 (0.5)
ヒドロキシクロロキン	0	0	0
その他	5 (4.6)	1 (1.4)	6 (3.3)
なし	40 (36.7)	22 (29.7)	62 (33.9)

BKZ：ビメキズマブ、hs-CRP：高感度 C 反応性蛋白、SJC：腫脹関節数、SS：安全性解析対象集団、TJC：圧痛関節数
Note: SJC and TJC were based on 78/76 joint counts.
Note: Past anti-TNF and past NSAID therapy were medications that were discontinued prior to PA0008 study entry.
Note: Current NSAID therapy and current synthetic DMARD therapy were medications that were ongoing at the start date of study medication in PA0008, or that started on the start date of study medication in PA0008.
Note: Summary was by actual treatment group at completion of PA0008; all study participants received bimekizumab 160mg Q4W in PA0009.
a Bimekizumab was given Q4W.
PA0009 CSR Table 2.2、Table 2.3.1

PA0009 試験組入れ来院時の乾癬性関節炎の既往歴及びベースラインの疾患特性（SS）を PA0008 試験終了時の BKZ 用量群別に表 2.1-6 に示した。

本試験組入れ来院時のベースラインの疾患特性は、いくつかの乾癬性関節炎の疾患重症度評価で PA0008 試験のベースラインから低下が認められた項目を除き、全体的に、活動性乾癬性関節炎を有する患者集団の特性を引き続き反映していた。本試験組入れ来院時では、PA0008 試験のベースラインと比較して 1 種類の NSAID の併用及び／又は sDMARD の併用をしていた被験者は少なく、圧痛関節数及び腫脹関節数スコア並びに hs-CRP 値の平均値は低く、病変 BSA の減少もみられた。

PA0008 試験のベースラインと同様に、本試験組入れ来院時に評価された乾癬性関節炎に関する特性及びその他のベースラインの特性は、PA0008 試験終了時のいずれの BKZ 用量群でも引き続き均衡していた。

本試験組入れ時の全被験者の乾癬性関節炎の初回診断からの期間の平均値は 8.00 年（範囲：1.0～51.3 年）であった。多くの被験者が本試験のベースラインに 1 種類の NSAID の併用（58.5%）及び／又は sDMARD の併用［62.8%、主に MTX を使用（58.5%）］をしていた。

本試験組入れ来院時の全被験者の圧痛関節数及び腫脹関節数スコアの平均値は、それぞれ 4.9（範囲：0～52）及び 1.7（範囲：0～29）であった。全被験者の圧痛関節数及び腫脹関節数スコアの中央値は、それぞれ 1.0 及び 0.0 であった。全被験者の hs-CRP の平均値は 4.198mg/L であった。ほとんどの被験者が本試験のベースラインに病変 BSA が 3%未満（92.3%）であった。これらの結果は、すべての被験者が PA0008 試験で BKZ 投与を受けていたことから予想されたとおりであり、改善が認められた評価項目は PA0008 試験期間中にみられた有効性を反映していた。

表 2.1-6　PA0008 試験終了時の BKZ 用量群別の PA0009 試験組入れ来院時の乾癬性関節炎の既往歴及びベースラインの疾患特性–SS

	PA0008 試験終了時の BKZ 用量群		
	BKZ 160mg 群 [a] N=109 n (%)	BKZ 320mg 群 [a] N=74 n (%)	本試験の全被験者 [a] N=183 n (%)
組入れ時の乾癬性関節炎の初回診断からの期間 (年)			
平均値 (標準偏差)	8.51 (8.71)	7.26 (6.54)	8.00 (7.91)
中央値	5.50	5.15	5.17
最小値，最大値	1.0, 51.3	1.1, 32.1	1.0, 51.3
組入れ時の乾癬性関節炎の初回診断からの期間、n (%)			
2 年未満	16 (14.7)	15 (20.3)	31 (16.9)
2 年以上	93 (85.3)	59 (79.7)	152 (83.1)
圧痛関節数			
n	108	74	182
平均値 (標準偏差)	4.6 (8.8)	5.2 (9.4)	4.9 (9.0)
中央値	1.0	2.0	1.0
最小値，最大値	0, 43	0, 52	0, 52
腫脹関節数			
n	108	74	182
平均値 (標準偏差)	1.7 (4.3)	1.5 (3.8)	1.7 (4.1)
中央値	0.0	0.0	0.0
最小値，最大値	0, 29	0, 25	0, 29
hs-CRP (mg/L)			
n	109	74	183
平均値 (標準偏差)	4.085 (5.081)	4.364 (5.555)	4.198 (5.265)
中央値	2.220	2.615	2.460
最小値，最大値	0.08, 31.30	0.23, 37.96	0.08, 37.96
病変 BSA、n (%)			
3%未満	101 (92.7)	68 (91.9)	169 (92.3)
3%以上 10%未満	5 (4.6)	5 (6.8)	10 (5.5)
10%以上	2 (1.8)	1 (1.4)	3 (1.6)
不明	1 (0.9)	0	1 (0.5)
NSAID の併用、n (%)			
あり	68 (62.4)	42 (56.8)	110 (60.1)
1	67 (61.5)	40 (54.1)	107 (58.5)
2	1 (0.9)	2 (2.7)	3 (1.6)
3 以上	0	0	0
なし	41 (37.6)	32 (43.2)	73 (39.9)

表 2.1-6　PA0008 試験終了時の BKZ 用量群別の PA0009 試験組入れ来院時の乾癬性関節炎の既往歴及びベースラインの疾患特性–SS（続き）

	PA0008 試験終了時の BKZ 用量群		
	BKZ 160mg 群 [a] N=109 n (%)	BKZ 320mg 群 [a] N=74 n (%)	本試験の全被験者 [a] N=183 n (%)
sDMARD の併用、n (%)			
あり	64 (58.7)	51 (68.9)	115 (62.8)
MTX	58 (53.2)	49 (66.2)	107 (58.5)
Sulfasalazine	2 (1.8)	1 (1.4)	3 (1.6)
ヒドロキシクロロキン	0	0	0
その他	6 (5.5)	1 (1.4)	7 (3.8)
なし	45 (41.3)	23 (31.1)	68 (37.2)

BKZ：ビメキズマブ、EV：組入れ来院、hs-CRP：高感度 C 反応性蛋白、SJC：腫脹関節数、SS：安全性解析対象集団、TJC：圧痛関節数
Note: SJC and TJC were based on 78/76 joint counts.
Note: Current NSAID therapy and current synthetic DMARD therapy are medications that were ongoing at PA0009 EV, or that started on the start date of the PA0009 EV. This did not include medications that were stopped on the date of the PA0009 EV.
Note: Summary was by actual treatment group at completion of PA0008; all study participants received bimekizumab 160mg Q4W in PA0009.
a Bimekizumab was given Q4W.
PA0009 CSR Table 2.2、Table 2.3.2

2.1.5　安全性

2.1.5.1　曝露状況

本試験の治験薬の曝露状況（SS）を表 2.1-7 に示した。

本試験の治験薬曝露期間の平均値（標準偏差）は 678.7（158.4）日であり、中央値は 728.0（範囲：28.0～771.0）日であった。総リスク曝露期間は 392.7 年であった。

表 2.1-7　PA0009 試験の治験薬の曝露状況–SS

	本試験の全被験者 [a] N=183
治験薬の曝露期間 (日)	
平均値 (標準偏差)	678.7 (158.4)
中央値	728.0
最小値，最大値	28.0, 771.0
リスク曝露期間 (日)	
平均値 (標準偏差)	783.8 (168.8)
中央値	841.0
最小値，最大値	1.0, 856.0
総リスク曝露期間 (年)	392.7

SS：安全性解析対象集団
Note: Duration of exposure=end date of study medication–start date of study medication in PA0009+28 days. For study participants who died, duration of exposure=date of death–start date of study medication in PA0009+1.
Note: Time at risk=minimum of: ([end date of study medication–start date of study medication in PA0009 +140 days]+1) and (date of last clinical contact – start date of study medication in PA0009+1). For study participants who died, time at risk=date of death–start date of study medication in PA0009 + 1.
Note: Total time at risk (years) was calculated as the total time at risk in days/365.25.
a Bimekizumab was given Q4W.
PA0009 CSR Table 4.2.1

PA0008 試験及び本試験の全治験薬投与期間についてみると、BKZ 曝露期間の平均値は BKZ 320mg のグループ（300.1 日）と比較して BKZ 160mg／BKZ 160mg LD のグループ（863.4 日）で長かった。これは本試験では全被験者が BKZ 160mg 投与を受けたためである。PA0008 試験及び

本試験の総リスク曝露期間は全体で 554.3 年であり、BKZ 160mg／BKZ 160mg LD のグループで 485.2 年、BKZ 320mg のグループで 60.8 年であった（PA0009 CSR Table 4.2.2）。

2.1.5.2　有害事象

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

治験薬との因果関係は、治験責任医師が「関連なし（Not related）」又は「関連あり（Related）」の 2 段階で評価した。

2.1.5.2.1　有害事象発現例数の概要

本試験の有害事象発現例数の概要（SS）を表 2.1-8 に示した。

本試験では有害事象が 148 例（80.9%）に認められた。重篤な有害事象は 14 例（7.7%）に認められた。試験中止に至った有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象が各 9 例（4.9%）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 61 例（33.3%）に認められた。高度の有害事象は 8 例（4.4%）に認められた。死亡の報告はなかった。

表 2.1-8　PA0009 試験の有害事象発現例数の概要–SS

	本試験の全被験者 [a] N=183 n (%)
すべての有害事象	148 (80.9)
重篤な有害事象	14 (7.7)
試験中止に至った有害事象	9 (4.9)
治験薬の投与中止に至った有害事象	9 (4.9)
治験薬と関連ありと判断された有害事象	61 (33.3)
高度の有害事象	8 (4.4)
すべての死亡 (死亡に至った有害事象)	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

SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
Note: n=number of study participants reporting at least 1 TEAE in that category.
Note: All deaths were based on all study participants enrolled in PA0009 and referred to all deaths occurring on study in PA0009.
Note: TEAEs were those events with onset date on or after the first administration of study medication in PA0009 and on or before 140 days after the final study medication administration.
a Bimekizumab was given Q4W.
PA0009 CSR Table 7.1.1

2.1.5.2.2　比較的よくみられる有害事象

本試験で認められた有害事象のうち PT 別の発現率が 3%以上の有害事象（SS）を表 2.1-9 に示した。

本試験で発現が認められた有害事象で最もよくみられた器官別大分類（SOC）は「感染症および寄生虫症」で、次いで「皮膚および皮下組織障害」及び「筋骨格系および結合組織障害」であった。

本試験で発現が認められた有害事象で最もよくみられた基本語（PT）は、上気道感染 20 例（10.9%）であり、次いで鼻咽頭炎 19 例（10.4%）、乾癬 14 例（7.7%）、口腔カンジダ症 13 例（7.1%）、乾癬性関節症 12 例（6.6%）、気管支炎 11 例（6.0%）、咽頭炎及び副鼻腔炎各 10 例（5.5%）であった。その他に発現率 5%超の有害事象はなかった。治験薬投与後に発現した有害事

象として報告された乾癬のほとんどは、過去の症状の悪化によるものであった（PA0009 CSR Listing 7.1）。

表 2.1-9　発現率 3%以上の有害事象−SS

SOC PT	本試験の全被験者 [a] N=183 100 人年＝3.9	
	n (%)	EAIR (95%信頼区間)
すべての有害事象	148 (80.9)	94.3 (79.7, 110.8)
感染症および寄生虫症	101 (55.2)	41.4 (33.7, 50.3)
上気道感染	20 (10.9)	5.5 (3.3, 8.5)
鼻咽頭炎	19 (10.4)	5.2 (3.1, 8.1)
口腔カンジダ症	13 (7.1)	3.5 (1.9, 6.0)
気管支炎	11 (6.0)	2.9 (1.5, 5.2)
咽頭炎	10 (5.5)	2.7 (1.3, 4.9)
副鼻腔炎	10 (5.5)	2.6 (1.3, 4.8)
口腔真菌感染	9 (4.9)	2.4 (1.1, 4.5)
胃腸炎	6 (3.3)	1.5 (0.6, 3.4)
扁桃炎	6 (3.3)	1.6 (0.6, 3.4)
尿路感染	6 (3.3)	1.6 (0.6, 3.4)
結膜炎	6 (3.3)	1.6 (0.6, 3.4)
皮膚および皮下組織障害	35 (19.1)	10.1 (7.1, 14.1)
乾癬	14 (7.7)	3.7 (2.0, 6.2)
筋骨格系および結合組織障害	35 (19.1)	9.9 (6.9, 13.8)
乾癬性関節症 [b]	12 (6.6)	3.1 (1.6, 5.5)
臨床検査	18 (9.8)	4.9 (2.9, 7.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (3.3)	1.6 (0.6, 3.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (3.3)	1.6 (0.6, 3.4)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	6 (3.3)	1.6 (0.6, 3.4)

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、PsA：乾癬性関節炎、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 1 TEAE within SOC/PT.
Note: Incidence=Incidence of new cases per 100 study participant-years, and associated 95% CI.
Note: TEAEs were those events with onset date on or after the first administration of study medication in PA0009 and on or before 140 days after the final study medication administration.
a Bimekizumab was given Q4W.
b For psoriatic arthropathy, which indicated a PsA flare, the incidence and event rate in PA0009 by treatment group at the conclusion of PA0008 was as follows: for bimekizumab 160mg Q4W, 5 study participants (4.6%) reported 6 occurrences of psoriatic arthropathy, Incidence (95% CI) was 2.2 (0.7, 5.1); for bimekizumab 320mg Q4W, 7 study participants (9.5%) reported 7 occurrences of psoriatic arthropathy, Incidence (95% CI) was 4.5 (1.8, 9.3).
PA0009 CSR Table 7.2.1

2.1.5.2.3　重症度別の有害事象

本試験で認められた有害事象のほとんどは重症度が軽度（16.9%）又は中等度（59.6%）であった。高度の有害事象が 8 例（4.4%）に認められた（PA0009 CSR Table 7.9）。

高度の有害事象は、1 件を除き、いずれも治験薬と関連なしと判断された。1 件認められた治験薬と関連ありと判断された高度の有害事象は、アレルギー性皮膚炎（医師記載用語：アレルギー性皮疹）であり、本事象は治験薬の投与中止及び試験中止に至った唯一の高度の有害事象であった（PA0009 CSR Listing 7.2）。

高度の有害事象のうち 4 件（鼡径ヘルニア、臍ヘルニア、腎結石症及び痔瘻）が重篤な有害事象と判断され、いずれの事象も入院に至った有害事象であった。鼡径ヘルニア及び臍ヘルニアは同時期に同一被験者により報告され、これらの有害事象により当該被験者は治験薬投与を中断した。

腎結石症及び痔瘻は別々の被験者により報告され、腎結石症を発現した被験者は治験薬投与を中断し、痔瘻を発現した被験者は治験薬投与に変更はなかった（PA0009 CSR Listing 7.3、Listing 7.19）。

帯状疱疹及びヘルペス後神経痛の 2 件を除き、高度の有害事象の転帰は回復であった（PA0009 CSR Listing 7.2）。

2.1.5.2.4 治験薬と関連ありと判断された有害事象

本試験では治験薬と関連ありと判断された有害事象が 61 例（33.3%）に認められた。最もよくみられた治験薬と関連ありと判断された有害事象は、口腔カンジダ症が 8 例（4.4%）であり、次いで口腔真菌感染が 7 例（3.8%）、上気道感染及び好中球減少症が各 5 例（2.7%）、口腔ヘルペス、気道感染、気管支炎、鼻咽頭炎及び副鼻腔炎が各 4 例（2.2%）であった。その他に発現率 2%超の治験薬と関連ありと判断された有害事象はなかった（PA0009 CSR Table 7.8.1）。

治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象が 1 件認められた。本事象は慢性副鼻腔炎であり、重症度は中等度で治験薬の投与中断に至った。本事象の転帰は回復であった（PA0009 CSR Table 7.8.2、Listing 7.7）。

2.1.5.2.5 抗 BKZ 抗体の発現状況別のよくみられた有害事象

PA0008 試験及び本試験期間に抗 BKZ 抗体陽性であった被験者のうち、初回陽性判定前に有害事象が認められたのは 28/53 例（52.8%）であり、初回陽性判定日又は判定後に有害事象が認められたのは 42/56 例（75.0%）であった。抗 BKZ 抗体陽性の被験者で最もよくみられた有害事象は、上気道感染［初回陽性判定前に 4 例（7.5%）4 件に発現、初回陽性判定日又は判定後に 6 例（10.7%）8 件に発現］及び鼻咽頭炎［初回陽性判定前に 6 例（11.3%）7 件に発現、初回陽性判定日又は判定後に 3 例（5.4%）3 件に発現］であった（PA0009 CSR Table 7.13）。

PA0008 試験及び本試験期間に、薬物過敏症が初回陽性判定前に 1 例（1.9%）に 1 件、初回陽性判定後に 1 例（1.8%）に 1 件、常に抗 BKZ 抗体陰性であった 1 例（0.9%）に 1 件認められた。19 例に 23 件報告された過敏症反応のうち 6 件は、試験期間のいずれかの時点で抗 BKZ 抗体陽性であった 4 例に認められた。MedDRA 高位語「注射部位反応」に該当する有害事象 3 件が初回陽性判定前に 3 例（5.7%）に認められた。常に抗 BKZ 抗体陰性であった被験者では MedDRA 高位語「注射部位反応」に該当する有害事象は認められなかった。試験期間のいずれかの時点で抗 BKZ 抗体陽性であった被験者にも、常に抗 BKZ 抗体陰性であった被験者にも、アナフィラキシー反応は認められなかった（PA0009 CSR Table 7.13、Listing 7.16）。

抗 BKZ 抗体の発現状況と本試験で認められた有害事象の発現率に明確な関連性は認められなかった。

2.1.5.2.6 死亡

本試験では死亡の報告はなかった。

2.1.5.2.7　重篤な有害事象

本試験で認められた重篤な有害事象一覧（SS）を表 2.1-10 に示した。

本試験では重篤な有害事象が 14 例（7.7%）に 18 件認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、胆石症及び足変形（各 2 例、1.1%）のみであった（PA0009 CSR Table 7.3.1）。

1 例に認められた慢性副鼻腔炎を除き、すべての重篤な有害事象が治験薬と関連なしと判断された。1 例に試験中止に至った重篤な有害事象（避妊中の妊娠）が認められた。本事象の転帰は不明であった。

表 2.1-10　重篤な有害事象一覧–SS

被験者番号	性別[a]/年齢 (歳)/人種[b]/体重 (kg)	PA0008 試験終了時の投与群	基本語	発現時期 (日)	重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
[redacted]	F/4[redacted]/W/12[redacted]	BKZ 160mg	胆石症	312	中等度	投与中断	回復	関連なし
[redacted]	M/4[redacted]/W/8[redacted]	BKZ 160mg	半月板損傷	151	中等度	変更なし	回復	関連なし
[redacted]	F/6[redacted]/W/6[redacted]	BKZ 160mg	腎結石症	23	高度	投与中断	回復	関連なし
[redacted]	F/6[redacted]/W/11[redacted].2	BKZ 160mg	足変形	505	中等度	変更なし	回復 (後遺症あり)	関連なし
[redacted]	M/2[redacted]/W/11[redacted].5	BKZ 160mg	靭帯断裂	329	中等度	変更なし	回復	関連なし
[redacted]	M/4[redacted]/W/11[redacted].4	BKZ 320mg	鼠径ヘルニア	105	高度	投与中断	回復	関連なし
			臍ヘルニア	105	高度	投与中断	回復	関連なし
[redacted]	M/2[redacted]/W/7[redacted].8	BKZ 320mg	慢性副鼻腔炎	—	中等度	投与中断	回復	関連あり
			鼻中隔弯曲	—	中等度	投与中断	回復	関連なし
			鼻甲介肥大	—	中等度	投与中断	回復	関連なし
[redacted]	M/3[redacted]/W/7[redacted].2	BKZ 160mg	痔瘻	288	高度	変更なし	回復	関連なし
[redacted]	F/4[redacted]/W/10[redacted]	BKZ 320mg	避妊中の妊娠	+34	軽度	投与中止	不明	関連なし
[redacted]	F/6[redacted]/W/6[redacted]	BKZ 320mg	胆石症	66	中等度	投与中断	回復	関連なし
			足変形	132	中等度	変更なし	回復	関連なし
[redacted]	F/4[redacted]/W/6[redacted]	BKZ 160mg	卵巣嚢胞	185	中等度	変更なし	回復	関連なし
[redacted]	M/4[redacted]/W/8[redacted]	BKZ 320mg	皮膚嚢腫	529	中等度	変更なし	回復	関連なし
[redacted]	F/5[redacted]/W/8[redacted]	BKZ 160mg	子宮ポリープ	69	中等度	投与中断	回復	関連なし
[redacted]	F/3[redacted]/W/7[redacted].9	BKZ 160mg	骨端症	576	中等度	変更なし	回復	関連なし

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: TEAEs with onset before 11 March 2020 are classified as prior to pandemic; TEAEs with onset on or after 11 March 2020 are classified as during pandemic.
Note: Relative Day: numbers with no prefix are days after first dose +1, '+' prefixed numbers are days after last dose in PA0009, '--'=missing.
Note: TEAEs are those events with onset date on or after the first administration of study medication in PA0008 (TEAE in PA0008 and PA0009 flag only) or on or after the first administration of study medication in PA0009 (TEAE in PA0009 flag only) and on or before 140 days after the final study medication administration in each study respectively.
Note: Period reflects the TEAE status relative to the start of treatment in PA0008.
a M：男性、F：女性
b W：白人
PA0009 CSR Listing 7.3

2.1.5.2.8　試験中止又は治験薬の投与中止に至った有害事象

本試験で試験中止又は治験薬の投与中止に至った有害事象（SS）を表 2.1-11 に示した。

本試験では試験中止に至った有害事象が 9 例（4.9%）に認められた。口腔真菌感染（2 例、1.1%）を除き、2 例以上に認められた試験中止に至った有害事象はなかった。

試験中止に至った重篤な有害事象（避妊中の妊娠）が 1 例に認められた。本事象は安全性追跡調査期間に発現し、治験薬と関連なしと判断された。本事象の転帰は不明であった（PA0009 CSR Listing 7.4）。

表 2.1-11　試験中止又は治験薬の投与中止に至った有害事象–SS

SOC PT	本試験の全被験者 [a] N=183 n (%)
中止に至ったすべての有害事象	9 (4.9)
眼障害	1 (0.5)
白内障	1 (0.5)
胃腸障害	2 (1.1)
口の錯感覚	1 (0.5)
アフタ性潰瘍	1 (0.5)
感染症および寄生虫症	3 (1.6)
口腔真菌感染	2 (1.1)
蜂巣炎	1 (0.5)
毛包炎	1 (0.5)
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (0.5)
避妊中の妊娠	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	2 (1.1)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.5)
乾癬	1 (0.5)

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 1 TEAE within SOC/PT.
Note: TEAEs were those events with onset date on or after the first administration of study medication in PA0009 and on or before 140 days after the final study medication administration.
a Bimekizumab was given Q4W.
PA0009 CSR Table 7.5.1

2.1.5.2.9　　新型コロナウイルス感染症の有害事象への影響

COVID-19 の世界的流行発生時点（2020 年 3 月 11 日）で、161 例が安全性追跡調査来院又は中止来院を完了していなかった。世界的流行前と流行中に発現した有害事象の発現率は、流行中（25/161 例、15.5%）と比較して流行前（146/183 例、79.8%）で高かった（PA0009 CSR Table 7.2.4）。

COVID-19 の世界的流行中に、重篤な有害事象又は試験中止若しくは治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった（PA0009 CSR Table 7.3.4、Table 7.5.2）。

COVID-19 の世界的流行前も流行中も、最もよくみられた有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」であった。PT 別で比較した流行前に発現した有害事象及び流行中に発現した有害事象に違いは認められなかった。流行中に 2 例以上に認められた有害事象は、乾癬性関節症（4 例、2.5%）及び乾癬（2 例、1.2%）のみであった（PA0009 CSR Table 7.2.4）。

治療期間を完了又は流行中に継続した試験来院が少ない被験者が多かったこと、流行中の有害事象発現率が流行前より低かったこと、流行中の有害事象の種類に特に傾向はみられなかったことから、結論として COVID-19 の世界的流行による有害事象発現率への影響はなかったと考えられる。

2.1.5.2.10　　その他の注目すべき有害事象

2.1.5.2.10.1　　重篤な感染症

1 例（0.5%）に 1 件の重篤な感染症が認められた。認められた重篤な感染症は慢性副鼻腔炎であり、本事象は重篤、重症度は中等度、治験薬と関連ありと判断された。本事象の転帰は回復であった（PA0009 CSR Table 7.14、Listing 7.7）。

2.1.5.2.10.2 真菌感染症

32 例（17.5%）に 52 件の真菌感染症として分類された有害事象が認められた。最もよくみられた真菌感染症の有害事象（PT）は口腔カンジダ症（13 例、7.1%）であり、次いで口腔真菌感染（9 例、4.9%）及び真菌性舌感染（4 例、2.2%）であった。その他に発現率 2%超の真菌感染症の有害事象はなかった。すべての真菌感染症の有害事象が非重篤、重症度は軽度～中等度であり、転帰は回復又は軽快であった。多くの真菌感染症の有害事象は治験薬と関連ありと判断されたが、事象の発現により試験中止又は治験薬の投与中止に至ったものはほとんどなく、多くは治験薬の処置に変更はなかった（PA0009 CSR Table 7.15、Listing 7.8）。

2 例に試験中止に至った真菌感染症の有害事象（いずれも口腔真菌感染）が認められた。1 例に認められた試験中止に至った口腔真菌感染は、非重篤、重症度は中等度で、治験薬と関連ありと判断された。併用薬による治療を行い、本事象は発現から 156 日後に消失した。当該被験者は本事象発現の約 3 ヵ月前にも非重篤の口腔真菌感染（重症度は中等度、治験薬と関連あり、治験薬の用量変更なし）を発現していた。もう 1 例に認められた試験中止に至った口腔真菌感染は、非重篤、重症度は軽度で、治験薬と関連ありと判断された。併用薬による治療を行い、本事象は発現から 15 日後に消失した。当該被験者は本事象発現の約 5 ヵ月前にも非重篤の口腔真菌感染（重症度は中等度、治験薬と関連あり、治験薬の投与中断）を発現していた（PA0009 CSR Listing 7.2、Listing 7.8）。

2.1.5.2.10.3 日和見感染症（結核を含む）

1 例（0.5%）に 2 件の日和見感染症が認められた。認められた日和見感染症は真菌性食道炎及び真菌性咽頭炎であり、いずれの事象も非重篤、重症度は中等度、治験薬と関連なしと判断され、治験薬の投与中止又は試験中止には至らなかった。いずれの事象も併用薬による治療を行い、発現から 37 日後に消失した（PA0009 CSR Table 7.16、Listing 2.8、Listing 7.9）。

2.1.5.2.10.4 悪性腫瘍（詳細不明の腫瘍を含む）及び悪性新生物

試験を通じて悪性腫瘍（詳細不明の腫瘍を含む）及び悪性新生物は認められなかった（PA0009 CSR Table 7.17、Table 7.18）。

2.1.5.2.10.5 重大な心血管系事象

4 例（2.2%）に発現した 4 件の事象（深部静脈血栓症、高血圧、末梢性浮腫及び末梢動脈閉塞性疾患）が心血管系事象判定委員会による判定を受けた。重大な心血管系事象と判定された事象はなかった（PA0009 CSR Table 7.19.1、Table 7.19.2、Table 7.19.3）。

2.1.5.2.10.6 好中球減少症

6 例（3.3%）に 7 件の好中球減少症の有害事象［PT：好中球減少症（6 件）及び好中球数減少（1 件）］が認められた。いずれの事象も非重篤、重症度は軽度～中等度であり、試験中止に至ったものはなく、治験薬の処置に変更はなかった。これらの事象は、有害事象共通用語規準（CTCAE）グレード 1～3 に該当する低値であった。ほとんどの事象が治験薬と関連ありと判断され、転帰は回復であった（PA0009 CSR Table 7.20、Listing 7.13、Listing 8.1.1）。

2.1.5.2.10.7 自殺念慮及び自殺行為

試験を通じて自殺念慮及び自殺行為と判定された神経精神系事象は認められなかった（PA0009 CSR Table 7.21）。

2.1.5.2.10.8 炎症性腸疾患

2 例（1.1%）に発現した 3 件の事象［顕微鏡的大腸炎及び痔瘻（2 件）］が炎症性腸疾患判定委員会による判定を受けた（PA0009 CSR Table 7.22.7）。顕微鏡的大腸炎を発現した 1 例は、炎症性腸疾患判定委員会により「adjudicated definite IBD - microscopic colitis TEAE」と判定された。当該被験者は PA0008 試験スクリーニング時に炎症性腸疾患の既往歴はなかった。本事象は非重篤、重症度は中等度であり、治験薬と関連なしと判断され、転帰は回復であった。本事象により治験薬の投与は中断されたが、試験中止には至らなかった（PA0009 CSR Table 7.22.1、Table 7.22.2、Listing 7.15.2）。痔瘻を発現した 1 例は、炎症性腸疾患判定委員会により「adjudicated Possible IBD - Crohn's disease TEAE」と判定された。当該被験者は PA0008 試験スクリーニング時に炎症性腸疾患の既往歴はなかった。1 回目の痔瘻は非重篤、重症度は中等度であり、治験薬と関連なしと判断され、転帰は回復であった。本事象による治験薬の処置の変更はなく、試験中止には至らなかった。1 回目の痔瘻の発現の約 2 ヵ月後、当該被験者は 2 回目の痔瘻を発現した（医師記載用語は痔瘻の悪化）。2 回目の痔瘻は重篤、重症度は高度であり、治験薬と関連なしと判断された。本事象による治験薬の処置の変更はなく、試験中止には至らなかった。本事象は手術と併用薬による治療を行い消失した（PA0009 CSR Table 7.22.5、Table 7.22.6、Listing 7.15.2）。

2.1.5.2.10.9 過敏症（アナフィラキシー反応を含む）

19 例（10.4%）に 23 件の過敏症反応の有害事象が認められた。最もよくみられた過敏症反応の有害事象（PT）はアレルギー性皮膚炎（4 例、2.2%）であり、次いで湿疹及び発疹（各 3 例、1.6%）、アトピー性皮膚炎（2 例、1.1%）であった。その他に 2 例以上に発現した過敏症反応の有害事象はなかった。1 例に発現した非重篤のアレルギー性皮膚炎が治験薬の投与中止及び試験中止に至った。本事象の重症度は高度であり、治験薬と関連ありと判断され、転帰は回復であった。その他の過敏症反応の有害事象は、いずれも非重篤、重症度は軽度～中等度であり、試験中止には至らなかった。これらの事象のほとんどが、転帰は回復であり、治験薬の処置に変更はなかった（PA0009 CSR Table 7.23.2、Listing 7.16）。

試験を通じてアナフィラキシー反応の有害事象は認められなかった（PA0009 CSR Table 7.24.2、Listing 7.17）。

2.1.5.2.10.10 肝臓系事象及び潜在的薬剤誘発性肝障害

14 例（7.7%）に 32 件の肝臓系事象として分類された有害事象が認められた。最もよくみられた肝臓系事象の有害事象（PT）はγ-グルタミル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アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各 6 例、3.3%）であった。その他に発現率 2%超の肝臓系事象の有害事象はなかった。肝臓系事象の有害事象により試験を中止した被験者はおらず、いずれの肝臓系事象の有害事象も非重篤、重症度は軽度～中等度であった。ほとんどの肝臓系事象の有害事象は、治験薬と関連なしと判断され、治験薬の処置に変更はなく、転帰は回復であった（PA0009 CSR Table 7.25、Listing 7.18）。

3 例に 4 件の潜在的薬剤誘発性肝障害の基準に該当する肝臓系事象の有害事象が認められたが、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）に該当する被験者はいなかった（PA0009 CSR Listing 9.5）。

2.1.5.2.11 臨床検査値

（1） 血液学的検査

血液学的検査では、各検査項目の PA0009 試験のベースラインからの平均値及び中央値の変化はおおむね小さく、臨床的に重要なものではなかった（PA0009 CSR Table 8.1.1）。

血液学的検査のいずれの検査項目でも、ベースラインからベースライン後に検査値の顕著な変動は認められなかったが、1 例のヘモグロビン値に CTCAE グレード 3 への変動（ベースライン時はグレード 1）、4 例の好中球数に CTCAE グレード 3 への変動（ベースライン時は 2 例がグレード 0、1 例がグレード 1、1 例がグレード 2）が認められた（PA0009 CSR Table 8.1.5）。

血液学的検査値に関する顕著な異常が少数の被験者に認められた［ヘモグロビン低値（1 例）及び好中球数低値（4 例）］。いずれの異常値も一過性のものであり、ほとんどが有害事象に関連したものであった（PA0009 CSR Table 8.1.2、Listing 7.2、Lisitng 8.1.2）。

（2） 血液生化学検査

血液生化学検査では、各検査項目の PA0009 試験のベースラインからの平均値及び中央値の変化はおおむね小さく、臨床的に重要なものではなかった（PA0008 CSR Table 8.2.1）。

血液生化学検査のほとんどの検査項目で、ベースラインからベースライン後に検査値の顕著な変動は認められなかったが、2 例のマグネシウム値に CTCAE グレード 3 への変動（ベースライン時はグレード 0）が認められた（PA0009 CSR Table 8.2.5）。

血液生化学検査値に関する顕著な異常が少数の被験者に認められた［マグネシウム高値（2 例）、グルコース高値（1 例）、ナトリウム低値（1 例）、肝酵素高値（4 例）］。マグネシウム高値及びグルコース高値は有害事象に関連したものではなかったが、ナトリウム低値及び肝酵素高値は有害事象に関連したものであった（PA0009 CSR Table 8.2.3、Listing 7.2、Lisitng 8.2.2）。

肝機能検査値に関する顕著な異常が少数の被験者に認められた。基準値上限の 3 倍超の AST 又は ALT 高値が 4 例に認められた。このうち 2 例は基準値上限の 8 倍超の AST 又は ALT 高値であり、1 例は基準値上限の 10 倍超の AST 又は ALT 高値であった。この 4 例のうち 2 例は MTX を併用していた。基準値上限の 1.5 倍超のビリルビン高値が 6 例に認められた。このうち 1 例は基準値上限の 2 倍超のビリルビン高値であった。この 6 例のうち 5 例は MTX を併用していた。Hy's Law の基準に該当した被験者はいなかった（PA0009 CSR Table 8.3、Listing 2.8）。

2.1.5.2.12 バイタルサイン

バイタルサインでは、各検査項目の PA0008 試験のベースラインからの平均値及び中央値の変化はおおむね小さく、臨床的に重要なものではなかった（PA0009 CSR Table 9.1.1）。

バイタルサインのいずれの検査項目でも、ベースラインからベースライン後に検査値の顕著な変動は認められなかった。バイタルサインに関する顕著な異常が少数の被験者に認められた。2 例に収縮期血圧 180mmHg 超かつ 20mmHg 以上の上昇、1 例に収縮期血圧 90mmHg 未満かつ 20mmHg 以上の低下、1 例に拡張期血圧 105mmHg 超かつ 15mmHg の上昇（複数回）が認められた（PA0009 CSR Table 9.1.2）。

2.1.5.2.13 12 誘導心電図

心電図検査では、各検査項目の PA0008 試験のベースラインからの平均値及び中央値の変化はおおむね小さく、臨床的に重要なものではなかった（PA0009 CSR Table 9.2.1）。

本試験では 1 例に組入れ来院時にグレード 1 の房室ブロックの所見、1 例に Week 48 及び 96 に完全右脚ブロックの所見が認められた（PA0009 CSR Table 9.2.2、Listing 9.2.2）。

2 例の QTcB がベースライン後に 500ms 超に、1 例の QTcF がベースライン後に 500ms 超になった（PA0009 CSR Table 9.2.3、Listing 9.2.1）。

2.1.5.2.14 自殺評価

本試験で eC-SSRS を用いた自殺評価で、自殺念慮、自殺行為、及び自殺意図を伴わない自傷行為を報告した被験者はいなかった（PA0009 CSR Table 9.3）。

2.1.6 有効性

2.1.6.1 副次評価項目

2.1.6.1.1 ACR 改善率

2.1.6.1.1.1 Week 48 の ACR20 改善率

PA0008 試験のベースラインと比較した PA0009 試験の Week 48 の ACR20 改善率（FAS-NRI 及び OC）を表 2.1-12 に示した。

Week 48 に ACR20 改善を達成した被験者の割合（FAS-NRI）は 79.0%であった。

感度分析として解析した Week 48 に ACR20 改善を達成した被験者の割合（FAS-OC）は 84.6%であり、NRI を用いた解析結果を支持するものであった。

表 2.1-12　PA0008 試験のベースラインと比較した PA0009 試験の Week 48 の ACR20 改善率 −FAS（NRI 及び OC）

本試験の来院 (Week)	PA0008 試験終了時の BKZ 用量群		本試験の全被験者 [a] N=181
	BKZ 160mg 群 [a] N=108	BKZ 320mg 群 [a] N=73	
Visit 7 (Week 48)			
n (%) NRI	80 (74.1)	63 (86.3)	143 (79.0)
n/Nsub (%) OC	80/100 (80.0)	63/69 (91.3)	143/169 (84.6)

BKZ：ビメキズマブ、FAS：最大の解析対象集団、NRI：non-responder imputation、Nsub：当該来院時に測定された被験者数、OC：欠測値の補完を行わないデータ
Note: In the n (%) row, study participants for whom ACR could not be derived due to missing data were counted as nonresponders as this row corresponds to the NRI analysis.
Note: In the n/Nsub (%) row, Nsub represented the number of study participants with a nonmissing measurement at PA0009 Week 48, and percentages were calculated accordingly. This was the OC sensitivity analysis.
Note: Summary was by planned treatment group at completion of PA0008; all study participants received bimekizumab 160mg Q4W in PA0009.
a Bimekizumab was given Q4W.
PA0009 CSR Table 5.1.1.1

2.1.6.1.1.2　Week 48 の ACR50 改善率

PA0008 試験のベースラインと比較した PA0009 試験の Week 48 の ACR50 改善率（FAS-NRI 及び OC）を表 2.1-13 に示した。

Week 48 に ACR50 改善を達成した被験者の割合（FAS-NRI）は 64.6%であった。

感度分析として解析した Week 48 に ACR50 改善を達成した被験者の割合（FAS-OC）は 69.2%であり、NRI を用いた解析結果を支持するものであった。

表 2.1-13　PA0008 試験のベースラインと比較した PA0009 試験の Week 48 の ACR50 改善率 −FAS（NRI 及び OC）

本試験の来院 (Week)	PA0008 試験終了時の BKZ 用量群		本試験の全被験者 [a] N=181
	BKZ 160mg 群 [a] N=108	BKZ 320mg 群 [a] N=73	
Visit 7 (Week 48)			
n (%) NRI	64 (59.3)	53 (72.6)	117 (64.6)
n/Nsub (%) OC	64/100 (64.0)	53/69 (76.8)	117/169 (69.2)

BKZ：ビメキズマブ、FAS：最大の解析対象集団、NRI：non-responder imputation、Nsub：当該来院時に測定された被験者数、OC：欠測値の補完を行わないデータ
Note: In the n (%) row, study participants for whom ACR could not be derived due to missing data were counted as nonresponders as this row corresponds to the NRI analysis.
Note: In the n/Nsub (%) row, Nsub represented the number of study participants with a nonmissing measurement at PA0009 Week 48, and percentages were calculated accordingly. This was the OC sensitivity analysis.
Note: Summary was by planned treatment group at completion of PA0008; all study participants received bimekizumab 160mg Q4W in PA0009.
a Bimekizumab was given Q4W.
PA0009 CSR Table 5.1.1.2

2.1.6.1.1.3　Week 48 の ACR70 改善率

PA0008 試験のベースラインと比較した PA0009 試験の Week 48 の ACR70 改善率（FAS-NRI 及び OC）を表 2.1-14 に示した。

Week 48 に ACR70 改善を達成した被験者の割合（FAS-NRI）は 47.5%であった。

感度分析として解析した Week 48 に ACR70 改善を達成した被験者の割合（FAS-OC）は 50.9%であり、NRI を用いた解析結果を支持するものであった。

表 2.1-14　PA0008 試験のベースラインと比較した PA0009 試験の Week 48 の ACR70 改善率−FAS（NRI 及び OC）

本試験の来院 (Week)	PA0008 試験終了時の BKZ 用量群		本試験の全被験者 [a] N=181
	BKZ 160mg 群 [a] N=108	BKZ 320mg 群 [a] N=73	
Visit 7 (Week 48)			
n (%) NRI	49 (45.4)	37 (50.7)	86 (47.5)
n/Nsub (%) OC	49/100 (49.0)	37/69 (53.6)	86/169 (50.9)

BKZ：ビメキズマブ、FAS：最大の解析対象集団、NRI：non-responder imputation、Nsub：当該来院時に測定された被験者数、OC：欠測値の補完を行わないデータ
Note: In the n (%) row, study participants for whom ACR could not be derived due to missing data were counted as nonresponders as this row corresponds to the NRI analysis.
Note: In the n/Nsub (%) row, Nsub represented the number of study participants with a nonmissing measurement at PA0009 Week 48, and percentages were calculated accordingly. This was the OC sensitivity analysis.
Note: Summary was by planned treatment group at completion of PA0008; all study participants received bimekizumab 160mg Q4W in PA0009.
a Bimekizumab was given Q4W.
PA0009 CSR Table 5.1.1.3

2.1.6.1.2　Week 48 の MASES の PA0008 試験のベースラインからの変化

PA0009 試験の Week 48 の MASES 測定値及び PA0008 試験のベースラインからの変化量（FAS-MI）を表 2.1-15 に示した。PA0008 試験のベースラインに MASES>0 の被験者を対象に解析した。

PA0008 試験のベースラインの MASES の平均値は 3.87 であり、本試験の Week 48 の PA0008 試験のベースラインからの平均変化量（標準誤差）は−2.99（0.33）であった。

表 2.1-15　PA0009 試験の Week 48 の MASES 測定値及び PA0008 試験のベースラインからの変化量−FAS（MI）

	PA0008 試験終了時の BKZ 用量群		本試験の全被験者 [a] N=181
	BKZ 160mg 群 [a] N=108	BKZ 320mg 群 [a] N=73	
PA0008 試験のベースライン			
n	57	38	95
平均値	3.69	4.13	3.87
本試験の Visit 7 (Week 48) 測定値			
平均値 (標準誤差)	0.97 (0.32)	0.72 (0.35)	0.87 (0.24)
本試験の Visit 7 (Week 48) PA0008 試験のベースラインからの変化量			
平均値 (標準誤差)	−2.72 (0.41)	−3.41 (0.55)	−2.99 (0.33)

BKZ：ビメキズマブ、FAS：最大の解析対象集団、MI：多重代入
Note: Enthesitis at PA0008 Baseline was defined as MASES>0.
Note: Missing values were replaced by 1 of a set of plausible values, where each value is a Bayesian draw from the conditional distribution of the missing data given the observed data. This was performed 100 times and summaries of the resulting datasets combined for reporting.
Note: Summary was by planned treatment group at completion of PA0008; all study participants received bimekizumab 160mg Q4W in PA0009.
a Bimekizumab was given Q4W.
PA0009 CSR Table 5.1.3

2.1.6.1.3　Week 48 の LDI の PA0008 試験のベースラインからの変化

PA0008 試験のベースラインに LDI>0 の被験者を対象としたが、本試験で指趾炎を有していた被験者は少なく十分なデータが集まらなかったため、MI を用いた解析は実施しなかった（PA0009 CSR Table 5.1.4）。LDI の PA0008 試験のベースラインからの経時的変化については 2.1.6.2.7 項に示した。

2.1.6.1.4 PASI 改善率

2.1.6.1.4.1 Week 48 の PASI75 改善率

PA0008 試験のベースラインに病変 BSA が 3%以上の被験者（120 例）を対象に解析した。

Week 48 に PASI75 改善を達成した被験者の割合（FAS-NRI）は 5.0%（6 例）であった。Week 48 の PASI データを得られた 13 例のうち、PASI75 改善を達成した被験者の割合（FAS-OC）は 46.2%（6 例）であった（PA0009 CSR Table 5.1.2.1）。

2.1.6.1.4.2 Week 48 の PASI90 改善率

PA0008 試験のベースラインに病変 BSA が 3%以上の被験者（120 例）を対象に解析した。

Week 48 に PASI90 改善を達成した被験者の割合（FAS-NRI）は 4.2%（5 例）であった。Week 48 の PASI データを得られた 13 例のうち、PASI90 改善を達成した被験者の割合（FAS-OC）は 38.5%（5 例）であった（PA0009 CSR Table 5.1.2.2）。

2.1.6.2 その他の評価項目

2.1.6.2.1 ACR 改善率

2.1.6.2.1.1 ACR20 改善率

ACR20 改善率（FAS-NRI）は、PA0008 試験終了時（本試験の組入れ来院時）に 80.1%と高く、Week 48 に 79.0%、Week 104 に 72.9%と本試験の来院を通じて改善率が維持された（PA0009 CSR Table 5.2.1.1）。

ACR20 改善率（FAS-OC）は、組入れ来院時に 80.1%、Week 48 に 84.6%、Week 104 に 84.1%、ACR20 改善率（FAS-MI）は、組入れ来院時に 80.1%、Week 48 に 84.1%、Week 104 に 83.5%であり、OC 及び MI を用いた解析結果は、NRI を用いた解析結果を支持するものであった（PA0009 CSR Table 5.2.1.1、Table 5.3.1.1）。

PA0008 試験では、Week 12 に ACR20 改善を達成した被験者［プラセボ（PBO）及び BKZ 16mg 投与を受けていた被験者を含む］の割合は 54.7%であった。PA0008 試験の Week 12 に ACR20 改善を達成した被験者の本試験における ACR20 改善率（FAS-NRI）は、組入れ来院時に 93.9%、Week 48 に 86.9%、Week 104 に 80.8%であり、本試験の Week 104 までの来院を通じて改善率が維持された（PA0009 CSR Table 5.2.17.1）。

2.1.6.2.1.2 ACR50 改善率

ACR50 改善率（FAS-NRI）は、PA0008 試験終了時（本試験の組入れ来院時）に全被験者の約 3 分の 2 にあたる 63.5%であり、Week 48 に 64.6%、Week 104 に 60.2%と本試験の来院を通じて改善率が維持された（PA0009 CSR Table 5.2.1.2）。

ACR50 改善率（FAS-OC）は、組入れ来院時に 63.5%、Week 48 に 69.2%、Week 104 に 69.4%、ACR50 改善率（FAS-MI）は、組入れ来院時に 63.5%、Week 48 に 67.9%、Week 104 に 67.0%であり、OC 及び MI を用いた解析結果は、NRI を用いた解析結果を支持するものであった（PA0009 CSR Table 5.2.1.2、Table 5.3.1.2）。

PA0008 試験では、Week 12 に ACR50 改善を達成した被験者（PBO 及び BKZ 16mg 投与を受けていた被験者を含む）の割合は 31.5%であった。これらの被験者の本試験における ACR50 改善率（FAS-NRI）は、組入れ来院時に 94.7%、Week 48 に 87.7%、Week 104 に 80.7%であり、本試験の Week 104 までの来院を通じて改善率が維持された（PA0009 CSR Table 5.2.17.2）。

2.1.6.2.1.3 ACR70 改善率

ACR70 改善率（FAS-NRI）は、PA0008 試験終了時（本試験の組入れ来院時）に全被験者の約半分にあたる 45.3%であり、Week 48 に 47.5%、Week 104 に 44.8%と本試験の来院を通じて改善率が維持された（PA0009 CSR Table 5.2.1.3）。

ACR70 改善率（FAS-OC）は、組入れ来院時に 45.3%、Week 48 に 50.9%、Week 104 に 51.6%、ACR70 改善率（FAS-MI）は、組入れ来院時に 45.3%、Week 48 に 49.1%、Week 104 に 49.0%であり、OC 及び MI を用いた解析結果は、NRI を用いた解析結果を支持するものであった（PA0009 CSR Table 5.2.1.3、Table 5.3.1.3）。

PA0008 試験では、Week 12 に ACR70 改善を達成した被験者（PBO 及び BKZ 16mg 投与を受けていた被験者を含む）の割合は 18.2%であった。これらの被験者の本試験における ACR70 改善率（FAS-NRI）は、組入れ来院時に 90.9%、Week 48 に 78.8%、Week 104 に 66.7%であり、本試験の Week 104 までの来院を通じて改善率が維持された（PA0009 CSR Table 5.2.17.3）。

2.1.6.2.1.4 ACR コンポーネントの経時的変化

ACR コンポーネントは腫脹関節数、圧痛関節数、HAQ-DI、PtAAP、PhGADA、PGADA 及び hs-CRP の 7 項目で構成される。PA0008 試験で達成された ACR コンポーネントの改善は本試験でも維持され、ACR コンポーネントの一貫した改善が認められた。PA0008 試験で BKZ 320mg Q4W 投与を受けていた被験者において、本試験で BKZ 160mg Q4W 投与に用量が下がったことで有効性の低下や消失が認められることはなかった（PA0009 CSR Section 9.2.1.4）。

2.1.6.2.2 PASI 改善率

PASI 改善率は PA0008 試験のベースラインに病変 BSA が 3%以上の被験者を対象に解析した。

治験実施計画書初版の評価スケジュールに誤りがあったため、一部の被験者／来院に PASI データの欠測があった。そのため PASI 改善率の解析では以下の 2 種類の補足的解析も実施した。

- OC データに基づく last observation carried forward（LOCF）を用いた解析：PASI データと病変 BSA の両方がそろっている直近の来院（規定外の来院／再評価を含む）と比較して、いずれかの中間評価時点又は現評価時点で病変 BSA に悪化がみられない場合は、PASI スコアが欠測しているすべての来院について、OC データに基づく LOCF を用いて PASI 改善を補完する
- 病変 BSA を用いた解析：PASI スコアが欠測しているすべての来院について、当該来院時の病変 BSA が 0%である場合は被験者を PASI レスポンダーとして扱う

これらの 2 種類の補助的解析は FAS を対象とし、本試験のデータにのみ適用した。

2.1.6.2.2.1 PASI75 改善率

PASI75 改善率（FAS-NRI）は、PA0008 試験終了時（本試験の組入れ来院時）に 88.3%と高く、本試験のベースライン後の来院では、Week 24 に 76.7%、Week 104 に 79.2%であった（PA0009 CSR Table 5.2.2.1）。

PASI75 改善率（FAS-OC）は、組入れ来院時に 88.3%、Week 24 に 92.0%、Week 104 に 88.8%であり、OC を用いた解析結果は NRI を用いた解析結果を支持するものであった。MI を用いた解析は、被験者が少なく十分なデータが集まらなかったため、実施しなかった（PA0009 CSR Table 5.2.2.1、Table 5.3.2.1）。

OC データに基づく LOCF を用いた解析では、PA0008 試験終了時（本試験の組入れ来院時）の PASI75 改善率は 88.3%と高く、Week 48 に 90.0%、Week 104 に 88.8%であり、本試験の Week 104 までの来院を通じて改善率が維持された（PA0009 CSR Table 5.2.19.1）。

病変 BSA を用いた解析では、LOCF を用いた解析と同様の結果が得られた。PA0008 試験終了時（本試験の組入れ来院時）の PASI75 改善率は 88.3%と高く、Week 48 に 92.5%、Week 104 に 88.8%であり、本試験の Week 104 までの来院を通じて改善率が維持された（PA0009 CSR Table 5.2.20.1）。

PA0008 試験では、Week 12 に PASI75 改善を達成した被験者（PBO 及び BKZ 16mg 投与を受けていた被験者を含む）の割合は 57.5%であった。PA0008 試験の Week 12 に PASI75 改善を達成した被験者の本試験における PASI75 改善率（FAS-NRI）は、組入れ来院時に 97.1%と高く、Week 24 に 78.3%、Week 104 に 84.1%と改善率が維持された（PA0009 CSR Table 5.2.18.1）。

2.1.6.2.2.2 PASI90 改善率

PASI90 改善率（FAS-NRI）は、PA0008 試験終了時（本試験の組入れ来院時）に 80.0%と高く、本試験のベースライン後の来院では、Week 24 に 70.8%、Week 104 に 73.3%であった（PA0009 CSR Table 5.2.2.2）。

PASI90 改善率（FAS-OC）は、組入れ来院時に 80.0%、Week 24 に 85.0%、Week 104 に 82.2%であり、OC を用いた解析結果は NRI を用いた解析結果を支持するものであった。MI を用いた解析は、被験者が少なく十分なデータが集まらなかったため、実施しなかった（PA0009 CSR Table 5.2.2.2、Table 5.3.2.2）。

OC データに基づく LOCF を用いた解析では、PA0008 試験終了時（本試験の組入れ来院時）の PASI90 改善率は 80.0%と高く、Week 48 に 80.0%、Week 104 に 82.2%であり、本試験の Week 104 までの来院を通じて改善率が維持された（PA0009 CSR Table 5.2.19.2）。

病変 BSA を用いた解析では、LOCF を用いた解析と同様の結果が得られた。PA0008 試験終了時（本試験の組入れ来院時）の PASI90 改善率は 80.0%と高く、Week 48 に 91.4%、Week 104 に 82.2%であり、本試験の Week 104 までの来院を通じて改善率が維持された（PA0009 CSR Table 5.2.20.2）。

PA0008 試験では、Week 12 に PASI90 改善を達成した被験者（PBO 及び BKZ 16mg 投与を受けていた被験者を含む）の割合は 38.3%であった。PA0008 試験の Week 12 に PASI90 改善を達成した被験者の本試験における PASI90 改善率（FAS-NRI）は、組入れ来院時に 95.7%と高く、Week 24 に 76.1%、Week 104 に 84.8%と改善率が維持された（PA0009 CSR Table 5.2.18.2）。

2.1.6.2.2.3 PASI100 改善率

PASI100 改善率（FAS-NRI）は、PA0008 試験終了時（本試験の組入れ来院時）に 70.8%と高く、本試験のベースライン後の来院では、Week 24 に 66.7%、Week 104 に 65.8%であった（PA0009 CSR Table 5.2.2.3）。

PASI100 改善率（FAS-OC）は、組入れ来院時に 70.8%、Week 24 に 80.0%、Week 104 に 73.8%であり、OC を用いた解析結果は NRI を用いた解析結果を支持するものであった。MI を用いた解析は、被験者数が少なく十分なデータが集まらなかったため、実施しなかった（PA0009 CSR Table 5.2.2.3、Table 5.3.2.3）。

OC データに基づく LOCF を用いた解析では、PA0008 試験終了時（本試験の組入れ来院時）の PASI100 改善率は 70.8%と高く、Week 48 に 74.0%、Week 104 に 73.8%であり、本試験の Week 104 までの来院を通じて改善率が維持された（PA0009 CSR Table 5.2.19.3）。

病変 BSA を用いた解析では、LOCF を用いた解析と同様の結果が得られた。PA0008 試験終了時（本試験の組入れ来院時）の PASI100 改善率は 70.8%と高く、Week 48 に 87.1%、Week 104 に 73.8%であり、本試験の Week 104 までの来院を通じて改善率が維持された（PA0009 CSR Table 5.2.20.3）。

PA0008 試験では、Week 12 に PASI100 改善を達成した被験者（PBO 及び BKZ 16mg 投与を受けていた被験者を含む）の割合は 31.7%であった。PA0008 試験の Week 12 に PASI100 改善を達成した被験者の本試験における PASI100 改善率（FAS-NRI）は、組入れ来院時に 92.1%と高く、Week 24 に 73.7%、Week 104 に 71.1%と改善率が維持された（PA0009 CSR Table 5.2.18.3）。

2.1.6.2.3 病変 BSA

PA0008 試験のベースラインに病変 BSA が 3%以上の被験者を対象に解析した。

PA0008 試験のベースラインに病変 BSA が 3%以上であった 120 例のうち、本試験の組入れ来院時に病変 BSA が 0%であった被験者の割合（FAS-OC）は 69.2%であった。本試験では、全体的に経時的な病変 BSA の減少が認められた。病変 BSA が 0%であった被験者の割合は、Week 48 に 70.4%、Week 104 に 72.6%であり、本試験を通じてわずかに上昇した（PA0009 CSR Table 5.2.21）。

2.1.6.2.4 MDA

本試験の MDA を達成した被験者の割合（FAS-NRI）は、組入れ来院時に 55.8%、Week 48 に 57.5%、Week 104 に 58.6%であり、PA0008 試験で認められた MDA を達成した被験者の割合の上昇は本試験でも維持された（PA0009 CSR Table 5.2.3）。

本試験の MDA を達成した被験者の割合（FAS-OC）は、組入れ来院時に 56.1%、Week 48 に 61.9%、Week 104 に 67.5%であり、OC を用いた解析結果は NRI を用いた解析結果を支持するものであった（PA0009 CSR Table 5.2.3）。

2.1.6.2.5 DAS28（CRP）

PA0008 試験のベースラインの DAS28（CRP）スコアの平均値（標準誤差）は 4.733（0.080）であった。本試験の DAS28（CRP）スコアの PA0008 試験のベースラインからの平均変化量（標準誤差）（FAS-MI）は、組入れ来院時に−2.285（0.094）、Week 48 に−2.424（0.100）、Week 104 に−2.539（0.099）であり、PA0008 試験で認められた DAS28（CRP）スコアの改善は本試験でも維持された（PA0009 CSR Table 5.2.4）。

2.1.6.2.6 MASES

PA0008 試験のベースラインに MASES>0 の被験者（95 例）を対象に解析した。

PA0008 試験のベースラインの MASES スコアの平均値（標準誤差）は 3.87（0.31）であった。本試験の MASES スコアの PA0008 試験のベースラインからの平均変化量（標準誤差）（FAS-MI）は、組入れ来院時に−2.61（0.33）、Week 48 に−2.99（0.33）、Week 104 に−3.05（0.30）であり、PA0008 試験で認められた MASES スコアの改善は本試験でも維持された（PA0009 CSR Table 5.2.6）。

2.1.6.2.7 LDI

PA0008 試験のベースラインに LDI>0 の被験者（50 例）を対象に解析した。

PA0008 試験のベースラインの LDI スコアの平均値（標準偏差）は 56.83（66.37）であった。本試験の LDI スコアの PA0008 試験のベースラインからの平均変化量（標準偏差）（FAS-OC）は、組入れ来院時に−47.23（78.17）、Week 48 に−54.31（67.09）、Week 104 に−60.69（71.48）であり、PA0008 試験で認められた LDI スコアの改善は本試験でも維持された（PA0009 CSR Table 5.3.4）。

2.1.6.2.8 患者報告アウトカム

2.1.6.2.8.1 PsAID-9

PA0008 試験のベースラインの PsAID-9 スコアの平均値（標準誤差）は 4.648（0.145）であった。本試験の PsAID-9 スコアの PA0008 試験のベースラインからの平均変化量（標準誤差）（FAS-MI）は、組入れ来院時に−2.598（0.160）、Week 48 に−2.751（0.157）、Week 104 に−2.691（0.165）であり、PA0008 試験で認められた PsAID-9 スコアの改善は本試験でも維持された（PA0009 CSR Table 5.2.8）。

2.1.6.2.8.2 SF-36

PA0008 試験のベースラインの SF-36 の精神的側面サマリー（MCS）スコアの平均値（標準誤差）は 55.950（0.624）と高く、良好な精神健康状態であることが示された。本試験の SF-36 の MCS スコアの PA0008 試験のベースラインからの平均変化量（標準誤差）（FAS-MI）は、組入れ来院時に 1.692（0.629）、Week 48 に 0.967（0.668）、Week 104 に 0.945（0.636）であり、PA0008 試験のベースラインから SF-36 の MCS スコアに大きな変化はなかった（PA0009 CSR Table 5.2.9.1）。

PA0008 試験のベースラインの SF-36 の身体的側面サマリー（PCS）スコアの平均値（標準誤差）は 36.515（0.665）であった。本試験の SF-36 の PCS スコアの PA0008 試験のベースラインからの平均変化量（標準誤差）（FAS-MI）は、組入れ来院時に 9.450（0.674）、Week 48 に 9.600（0.747）、Week 104 に 9.501（0.760）であり、PA0008 試験で認められた SF-36 の PCS スコアの改善は本試験でも維持された（PA0009 CSR Table 5.2.9.2）。

2.1.6.2.8.3 HADS-A 及び HADS-D

PA0008 試験のベースラインの HADS-A 及び HADS-D スコアが 8 未満（正常）の被験者の割合（FAS-MI）は 92.3%と大きく、本試験の組入れ来院時に 94.5%、Week 48 に 92.3%、Week 104 に 92.1%であり、本試験の Week 104 までの来院を通じてこの大きい割合が維持された（PA0009 CSR Table 5.2.10.3）。

2.1.6.3 部分集団解析

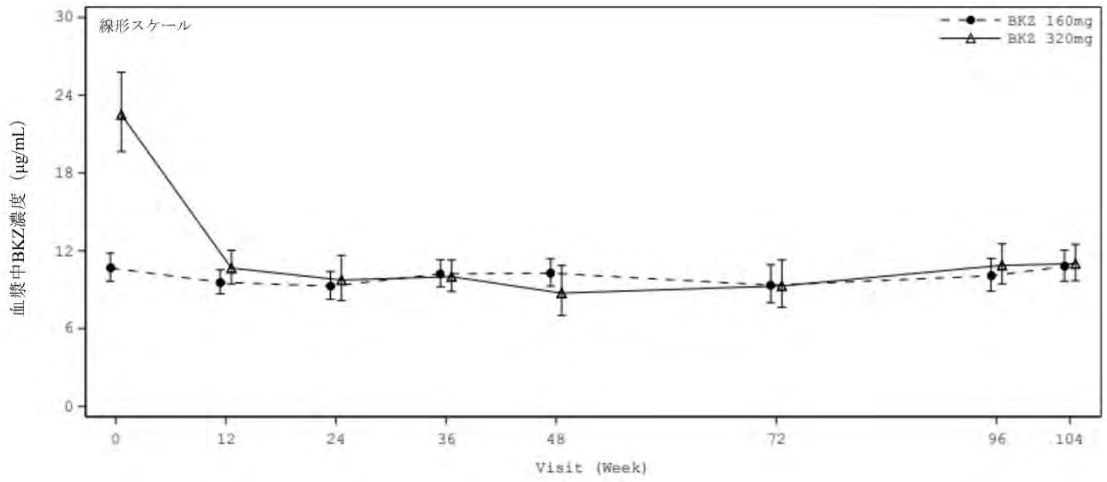
多くの部分集団カテゴリーで被験者数が少なかったため、明確な結論を導くことはできなかった。

2.1.7 薬物動態

本試験の幾何平均血漿中 BKZ 濃度時間推移（SS）を図 2.1-2 に示した。

PA0008 試験終了時に BKZ 160mg Q4W の投与を受けていた被験者の本試験の組入れ来院時の幾何平均血漿中 BKZ 濃度（幾何変動係数）は 10.67µg/mL（55.5%）であった。以降の来院時でも比較的一貫しており、定常状態に達したことが示唆された。PA0008 試験終了時に BKZ 320mg Q4W の投与を受けていた被験者の本試験の組入れ来院時の幾何平均血漿中 BKZ 濃度（幾何変動係数）は 22.50µg/mL（62.9%）であり、PA0008 試験終了時に BKZ 160mg Q4W の投与を受けていた被験者と比較して約 2 倍高かった。その後、Week 12 に 10.66µg/mL（55.5%）に低下し、定常状態に達した。

図 2.1-2　PA0008 試験終了時の用量群別の PA0009 試験の幾何平均血漿中 BKZ 濃度時間推移−SS



幾何平均値±95%信頼区間
BKZ：ビメキズマブ、BLQ：定量限界下限値未満、LLOQ：定量限界下限値、SS：安全性解析対象集団
Note: Values BLQ are replaced by the value of LLOQ/2=0.125ug/mL in the calculations of geometric mean and confidence intervals.
Note: Geometric mean was only calculated if at least 2/3 of the concentrations were quantified at the respective time point.
Note: Figure is by actual treatment group at completion of PA0008; all study participants received bimekizumab 160mg Q4W in PA0009.
PA0009 CSR Figure 6.1.1

2.1.8　免疫原性

PA0008 試験終了時の用量群別の PA0008 試験及び PA0009 試験の抗 BKZ 抗体の発現状況（SS）を表 2.1-16 に示した。

PA0008 試験及び本試験の治療期間の 1 回以上の評価時点で抗体陽性が確認された被験者を抗 BKZ 抗体陽性とみなした。

PA0008 試験終了時の用量群別の PA0008 試験及び本試験の全期間（安全性追跡調査来院を除く）の抗 BKZ 抗体陽性率は、BKZ 160mg 群 22.9%（25 例）及び BKZ 320mg 群 32.4%（24 例）であった。

抗 BKZ 抗体発現状況による ACR50 改善率への影響は認められなかった（PA0009 CSR Figure 6.4.2）。

表 2.1-16　PA0008 試験終了時の用量群別の PA0008 試験及び PA0009 試験の抗 BKZ 抗体の発現状況−SS

		PA0008 試験終了時の BKZ 用量群	
	抗 BKZ 抗体発現状況	BKZ 160mg 群 [a] N=109 n (%)	BKZ 320mg 群 [a] N=74 n (%)
全期間 [b]	抗体陽性	25 (22.9)	24 (32.4)
	抗体陰性	81 (74.3)	46 (62.2)
	合計	106 (97.2)	70 (94.6)
安全性追跡調査来院を含む全期間 [c]	抗体陽性	28 (25.7)	30 (40.5)
	抗体陰性	75 (68.8)	40 (54.1)
	合計	103 (94.5)	70 (94.6)

ADAb：抗 BKZ 抗体、BKZ：ビメキズマブ、SFU：安全性追跡調査、SS：安全性解析対象集団
Note: ADAb+ was defined as a result above the cut point and confirmed positive; ADAb- was defined as a result either below the cut point or above the cut point and not confirmed positive.
Note: Summary was by actual treatment group at completion of PA0008; all study participants received bimekizumab 160mg Q4W in PA0009.
a Bimekizumab was given Q4W.
b Overall ADAb+ was defined as having at least 1 result above the cut point and confirmed positive at any time in the PA0008 and PA0009 Treatment Periods. Overall ADAb- was defined as all results either below the cut point or above the cut point and not confirmed positive during the PA0008 and PA0009 Treatment Periods. The Treatment Period did not include PA0008 Baseline/pretreatment samples.
c Definition as in footnote b, with the inclusion of the SFU Visit.
PA0009 CSR Table 6.2.2

2.1.9　結論

- 活動性乾癬性関節炎を有する被験者を対象に、長期間にわたり BKZ 160mg を Q4W で皮下投与（本試験のみで約 2 年間、PA0008 試験と合わせて約 3 年間）したところ、良好な忍容性が認められた。非盲検下で約 2 年間行われた本試験を通じて、乾癬性関節炎の再燃が認められた被験者は非常に少なく、PA0008 試験から本試験に移行した際に用量が減量された被験者（PA0008 試験終了時の用量が BKZ 320mg Q4W であった被験者）で乾癬性関節炎の再発が多くみられることもなかった。安全性シグナルに関する新たな又は想定外の懸念は認められなかった。
- 約 2 年間行われた本試験を通じて、PA0008 試験で達成された有効性の改善が維持された。有効性評価項目である ACR 及び PASI コンポーネント並びに患者報告アウトカムに一貫した改善が認められた。PA0008 試験から本試験に移行した際に用量が減量された被験者（PA0008 試験終了時の用量が BKZ 320mg Q4W であった被験者）で有効性の低下又は消失が認められることはなかった。
- 本試験の組入れ来院時の幾何平均血漿中 BKZ 濃度は、PA0008 試験終了時に BKZ 160mg Q4W の投与を受けていた被験者と比較して BKZ 320mg Q4W の投与を受けていた被験者で高かった。PA0008 試験終了時に BKZ 320mg Q4W の投与を受けていた被験者では、本試験の血漿中 BKZ 濃度は Week 12 に定常状態に達した。BKZ 160mg Q4W の投与を受けていた被験者では、本試験の組入れ来院時点で血漿中 BKZ 濃度が定常状態に達していた。
- 抗 BKZ 抗体陽性率は、PA0008 試験終了時に BKZ 160mg Q4W の投与を受けていた被験者で 22.9%、BKZ 320mg Q4W の投与を受けていた被験者で 32.4%であった。抗 BKZ 抗体陽性の被験者で血漿中 BKZ 濃度の低下が若干認められたが、抗 BKZ 抗体発現状況による BKZ の有効性（ACR50 改善率で評価）及び安全性（有害事象の発現率又は過敏症反応との明確な関連性はなし）への影響は認められなかった。

・ 本試験の結果から、活動性乾癬性関節炎を有する被験者における BKZ のベネフィット・リスクプロファイルは全体的に良好なものだと考えられた。

2.2　PA0012 試験［活動性乾癬性関節炎を有する被験者を対象に、ビメキズマブの長期安全性、忍容性及び有効性を評価する多施設共同、非盲検試験（日本人集団解析結果）］（5.3.5.2.2：評価資料）

2.2.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.2-1 に、観察・検査実施スケジュールを表 2.2-2（組入れ来院から Week 52 まで）及び表 2.2-3（Week 56 から安全性追跡調査来院まで）に示した。

本試験は継続中の試験であり、本文書には組み入れられた日本人被験者のデータカットオフ日（20■ 年■ 月■ 日）までに入手したすべての安全性データ並びに Week 24 までの有効性データの解析結果（自己投与及び非自己投与）を要約した。

表 2.2-1　試験方法の概略：PA0012 試験

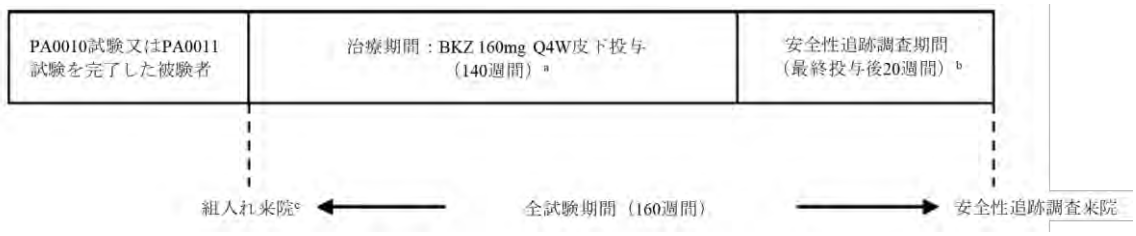
項目	内容
標題	活動性乾癬性関節炎を有する被験者を対象に、ビメキズマブの長期安全性、忍容性及び有効性を評価する多施設共同、非盲検試験
開発の相	第 III 相
目的	主要目的： ・　乾癬性関節炎を有する被験者を対象に、ビメキズマブ（BKZ）を 140 週間（約 2.7 年）皮下投与した時の長期安全性及び忍容性を評価する 副次目的： ・　乾癬性関節炎を有する被験者を対象に、BKZ の長期有効性を評価する 本文書では、乾癬性関節炎を有する日本人被験者を対象に、BKZ の自己注射による安全性及び有効性への影響を評価することとした。
試験デザイン	多施設共同、非盲検
試験方法	試験デザインの概要を図 2.2-1 に示す。 本試験は継続中の試験であり、先行試験（PA0010 試験又は PA0011 試験）を完了した被験者が参加可能であった。PA0010 試験の Week 52 又は PA0011 の Week 16 に、本試験への継続参加が適格と判断された被験者は、先行試験の最終来院時評価及び本試験の組入れ来院時評価（先行試験の最終来院時評価と重複しない項目のみ）を完了後、非盲検下で本試験の BKZ 初回投与を受けた。 本試験は非盲検試験のため無作為化は行わず、先行試験の BKZ 群で用いたのと同用量の BKZ 160mg を 4 週間隔（Q4W）で皮下投与した。 本試験は全体で約 1045 例の組入れを計画している。各被験者の試験期間は 140 週間（約 2.7 年）の非盲検投与期間を含む、最長 160 週間と予定された。投与期間の最初の 12 週間が完了後、被験者は以降の BKZ 投与を、自己注射（治験実施医療機関でトレーニング可能な場合）とするか、又は Q4W で来院し投与を受けるか選択可能とした。
対象	乾癬性関節炎患者（本文書では日本人被験者のみ）
被験者数	試験全体の計画例数：約 1045 例 日本人集団の登録解析対象集団（ES）：28 例（自己投与 12 例：非自己投与 16 例） 日本人集団の安全性解析対象集団（SS）：28 例 日本人集団の最大の解析対象集団（FAS）：28 例

項目		内容
主な選択基準		1)　本試験への参加による治療ベネフィットが期待できると治験責任医師が判断した者 2)　いずれの中止基準にも該当せずに PA0010 試験又は PA0011 試験を完了した者 3)　本試験の選択基準を満たし、除外基準に該当しない者
治験薬、投与量及び投与方法		被験薬：ビメキズマブ バッチ番号[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] 投与量及び投与方法： すべての被験者が BKZ 160mg の皮下投与を Q4W で受けた。Q4W の投与間隔は 21 日以上 35 日以下とした。最初の 12 週間は、治験実施医療機関の医療従事者により治験薬（160mg 用量の皮下注射 1 本）が投与された。治験責任医師（又は代理人）により定められたトレーニングを受けた被験者（又は適切な代理人）は、自宅での治験薬の自己注射を可とした。その場合、被験者（又は適切な代理人）は各来院時に、自宅で Q4W で自己注射するのに必要な数の治験薬（プレフィルドシリンジ）を受け取った。自己注射ができない被験者又は自己注射をしないことに決めた被験者は、治験薬投与のための治験実施医療機関への来院を継続した。自宅で自己注射をする場合、被験者（又は適切な代理人）は治験薬の投与日、投与部位及び投与時間を記録した。
試験期間		最長試験期間 160 週間 · 非盲検投与期間：140 週間（約 2.7 年） · 安全性追跡調査来院：治験薬最終投与 20 週間
評価項目	安全性	主要評価項目： · 治験薬投与後に発現した有害事象の発現率 · 治験薬投与後に発現した重篤な有害事象の発現率 副次評価項目： · 治験薬投与後に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象
	有効性	· Week 24 の ACR20 改善率（先行試験のベースライン値を使用） · Week 24 の ACR50 改善率（先行試験のベースライン値を使用） · Week 24 の ACR70 改善率（先行試験のベースライン値を使用） · Week 24 の PASI75 改善率（先行試験のベースライン値を使用） · Week 24 の PASI90 改善率（先行試験のベースライン値を使用） · Week 24 の PASI100 改善率（先行試験のベースライン値を使用） · Week 24 に医師による全般的評価（IGA）スコアが 0（消失）又は 1（ほぼ消失）、かつ先行試験のベースラインから 2 段階以上改善した被験者の割合 · すべての各 ACR コアコンポーネント［腫脹関節数、圧痛関節数、HAQ-DI、PtAAP、医師による乾癬性関節炎の全般的評価（PhGA-PsA）、患者による乾癬性関節炎の全般的評価（PGA-PsA）、hs-CRP］の先行試験のベースラインからの変化
	薬物動態/薬力学	中間報告書では薬物動態及び薬力学を評価しなかった。

項目	内容
統計解析方法	本文書は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日でカットオフした中間報告書のデータに基づき、本試験に組み入れられた乾癬性関節炎を有する日本人被験者のデータカットオフまでに入手した BKZ のすべての安全性データ及び Week 24 までの有効性データ（自己投与及び非自己投与）が含まれる。 解析対象集団の定義： ES：本試験の同意を取得したすべての被験者 SS：本試験に組み入れられた被験者のうち、1 回以上治験薬の投与をした被験者 FAS：本試験に組み入れられた被験者のうち、1 回以上治験薬の投与をし、本試験の組入れ来院時に有効性評価項目であるすべての ACR コンポーネントについて有効なデータを有するすべての被験者 解析方法： 安全性： 安全性評価項目は、SS を対象に解析した。 安全性結果の要約では、本試験に組み入れられた被験者に組入れ来院時に継続していた有害事象、及び本試験で発現した有害事象を示した。本文書では、BKZ の自己注射が安全性に影響を及ぼすかどうかを確認するための安全性解析に重きを置き、安全性の主要及び副次評価項目は投与方法別に解析した。Week 16 以降、被験者は BKZ 自己注射（すなわち Week 16 から開始）を選ぶことが可能であり、投与方法別の安全性は、治験薬投与後に発現した有害事象が初回自己注射前（すなわち非自己投与期間）に発現したか、初回自己注射後（すなわち自己投与期間）に発現したかに基づき解析した。 本試験の治験薬の初回投与日から最終投与後 140 日まで（20 週間の安全性追跡調査期間を含む）に発現した有害事象を、治験薬投与後に発現した有害事象と定義した。治験薬投与後に発現した有害事象であるかどうか判断ができない場合（日付の記録が部分的な場合）は、治験薬投与後に発現した有害事象として扱った。 有害事象の転帰日が不明の場合は、当該事象の持続期間を算出しなかった。重症度が不明の場合は、高度の有害事象として扱った。治験薬との因果関係が不明の場合は、治験薬と関連ありとして扱った。 本試験の組入れ来院（先行試験の最終来院）と同日に発現した有害事象は、先行試験で発現した有害事象として扱った。例外として、本試験の組入れ来院時に BKZ 初回投与を受けた被験者に以下に該当する有害事象が発現した場合、本試験で発現した有害事象として扱った。 ・　アナフィラキシーの基準を満たす急性の事象 ・　過敏症反応の基準を満たす事象 ・　MedDRA 高位語（HLT）「投与部位反応 NEC」に該当する事象 ・　HLT「注射部位反応」に該当する事象 有害事象は、発現例数を発現率及び発現件数と共に示した。発現件数には、各被験者で複数回発現した有害事象のすべての件数を含めたが、発現例数では各被験者を 1 回のみカウントした。

項目	内容
統計解析方法 (続き)	有効性： 有効性評価項目は、FAS を対象に解析した。 有効性は被験者が自己注射を開始したかどうかに基づき、投与方法別に解析した。したがって、有効性の結果は「自己投与（すなわち、本試験のいずれかの時点で自己注射をした被験者）」及び「非自己投与（すなわち、本試験のいずれの時点でも自己注射をしなかった被験者）」で示した。 レスポンダー変数（ACR20 改善率等）は先行試験のベースラインからの変化を算出し、記述的に要約した。日本人被験者の割合は投与方法別（自己投与又は非自己投与、及び全被験者）に来院ごとの要約を示した。 日本人被験者のすべての連続変数の先行試験のベースラインからの変化は、投与方法別（自己投与又は非自己投与、及び全被験者）に来院ごとの要約を記述的に示した。
治験責任医師	14 名（日本のみ）
治験実施医療機関	14 医療機関（日本のみ）
公表文献	なし
治験実施期間	2020 年 2 月～20[redacted] 年[redacted] 月（中間報告書のデータカットオフ日に基づく）

図 2.2-1　試験デザインの概要



BKZ：ビメキズマブ、SFU：安全性追跡調査

a During the Treatment Period, study participants are required attend study visits at the study site every 4 weeks for the first 12 weeks 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 select to 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 are conducted at these interim visits).

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

c Week 52 of PA0010 or Week 16 of PA0011.

PA0012 Japan Self-administration CSR Figure 3-1

表 2.2-2　観察・検査実施スケジュール（組入れ来院から Week 52 まで）

実施項目	治療期間									
Week [a]	EV [b]	4	12	16	24	28	36	40	48	52
		8		20		32		44		
Visit [a, c]	1	2/3	4	H [c]	5	H [c]	6	H [c]	7	8
文書同意取得	X [d]									
選択/除外基準の確認	X [e]									
併用薬	X [f]	X	X		X		X		X	X
PHQ-9	X [e, f]				X					X
eC-SSRS	X [e, f]	X	X		X		X			X
体重	X [e, f]		X		X		X			X
バイタルサイン (脈拍数、体温、血圧) [g]	X [e]	X	X		X		X		X	X
12 誘導心電図 (中央判読)	X [e, f]									X
血液学的検査/血液生化学検査/尿検査/尿妊娠検査 [h,i]	X [e, f]	X	X		X		X			X
hs-CRP 測定用採血 [i]	X [e, f]	X	X		X		X			X
血漿中 BKZ 濃度測定用採血 [i]	X [e, f]	X	X		X					X
抗 BKZ 抗体測定用採血 [i]	X [e, f]	X	X		X					X
B 型肝炎検査 [i, j]	(X) [e]	(X)	(X)		(X)		(X)			(X)
IGRA 結核検査	X [e, k]									X
結核質問票	X [e, f]		X		X		X			X
身体検査 [l]	X [e, f]									X
病変 BSA (BSA 手掌法)	X [e, f]		X		X		X			X
PASI [m]	X [e, f]		X		X		X			X
IGA [m]	X [e, f]		X		X		X			X
圧痛関節数 (68) 及び腫脹関節数 (66)	X [e, f]		X		X		X			X
HAQ-DI	X [e, f]		X		X		X			X
PtAAP	X [e, f]		X		X		X			X
PhGA-PsA	X [e, f]		X		X		X			X
PhGA-Arthritis	X [e, f]		X		X		X			X
PGA-PsA	X [e, f]		X		X		X			X
PGA-Arthritis	X [e, f]		X		X		X			X
BASDAI	X [e, f]		X		X		X			X
mNAPSI [n]	X [e, f]		X		X		X			X
LEI/SPARCC	X [e, f]		X		X		X			X
LDI	X [e, f]		X		X		X			X
PsAID-12	X [e, f]				X					X
FACIT-疲労サブスケール	X [e, f]				X					X
SF-36	X [e, f]				X					X
EQ-5D-3L	X [e, f]				X					X

表 2.2-2　観察・検査実施スケジュール（組入れ来院から Week 52 まで）（続き）

実施項目	治療期間									
Week [a]	EV [b]	4	12	16	24	28	36	40	48	52
		8		20		32		44		
Visit [a, c]	1	2/3	4	H [c]	5	H [c]	6	H [c]	7	8
WPAI-SHP	X [e, f]				X					X
手及び足の X 線検査 [o]	X [e, f]									X
胸部 X 線検査	X [e, f]		X [p]		X		X [p]			X
有害事象	X [f]	X	X		X		X		X	X
IRT	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
自己投与日誌				X		X		X		
治験薬投与 [c]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

BKZ：ビメキズマブ、EV：組入れ来院、H：自宅、HBcAb：B 型肝炎コア抗体、HBsAb：B 型肝炎表面抗体、HBsAg：B 型肝炎表面抗原、HBV-DNA：B 型肝炎ウイルス-デオキシリボ核酸、hs-CRP：高感度 C 反応性蛋白、LTBI：潜在性結核感染、PSO：乾癬、TB：結核

a Visit windows are ±7 days from the scheduled visit day (relative to the first dose) with a minimum of 21 days and a maximum of 35 days in between bimekizumab doses at all visits.

b PA0012 entry occurs at the end of the feeder studies, PA0010 or PA0011. At Week 52 of PA0010 or Week 16 of PA0011, all study participants continuing into PA0012 undergo the final PA0010 or PA0011 study assessments and any nonoverlapping PA0012 entry assessments before receiving their first open-label dose of bimekizumab.

c During the Treatment Period, study participants are required to attend study visits at the study site every 4 weeks for the first 12 weeks 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 select to self-administer bimekizumab (if trained by the site) or return for interim visits Q4W for administration of bimekizumab only (ie, no study assessments are conducted at these interim visits).

d Ensure that a separate ICF was completed by the study participant for PA0012 prior to study entry.

e To be performed prior to the first dose of open-label bimekizumab.

f Assessment performed at Week 52 of PA0010 or Week 16 of PA0011 is used as the PA0012 entry value.

g At PA0012 study entry, collect vital signs prior to drug administration and then at 30min and 1h after bimekizumab dosing. At all other visits, collect vital signs once prior to bimekizumab dosing.

h If there has been a delay in menses, perform a urine pregnancy test.

i All blood samples are to be taken prior to bimekizumab dosing.

j HBV-DNA testing is performed only for study participants who were either HBsAb-positive or HBcAb-positive (and negative for HBsAg and HBV-DNA) at Screening in the feeder studies.

k This assessment only needs to be performed at study entry if an IGRA negative result is not available from less than 6 weeks prior to the first dose of open-label bimekizumab.

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

m If the BSA affected by PSO was ≥3% at Baseline from PA0010 or PA0011, determine the PASI and IGA.

n Only study participants who have nail PSO at Baseline.

o Only study participants entering from PA0010 assessed for hands and feet x-rays.

p Study participants with LTBI need an additional chest x-ray at the Week 12 and Week 36 visits.

PA0012 Japan Self-administration CSR Table 3-4

表 2.2-3 観察・検査実施スケジュール（Week 56 から安全性追跡調査来院まで）

実施項目	治療期間																SFU
Week [a]	56	60	64	72	76	84	88	96	100	108	112	120	124	132	136	140	
			68		80		92		104		116		128			ET	
Visit [a, b]	H [b]	9	H [b]	10	H [b]	11	H [b]	12	H [b]	13	H [b]	14	H [b]	15	H [b]	16	
併用薬		X		X		X		X		X		X		X		X	X
PHQ-9				X				X				X				X	
eC-SSRS		X		X		X		X		X		X		X		X	X
体重		X		X		X		X		X		X		X		X	X
バイタルサイン (脈拍数、体温、血圧) [c]		X		X		X		X		X		X		X		X	X
12 誘導心電図 (中央判読)								X								X	
血液学的検査/血液生化学検査/尿検査/尿妊娠検査 [d, e]		X		X		X		X		X		X		X		X	X
hs-CRP 測定用採血 [e]		X		X		X		X		X		X		X		X	X
血漿中 BKZ 濃度測定用採血 [e]				X				X				X				X	X
抗 BKZ 抗体測定用採血 [e]				X				X				X				X	X
B 型肝炎検査 [f]		(X)		(X)		(X)		(X)		(X)		(X)		(X)		(X)	
IGRA 結核検査								X								X	X
結核質問票		X		X		X		X		X		X		X		X	X
身体検査 [g]										X						X	X
病変 BSA (BSA 手掌法)		X		X		X		X		X		X		X		X	
PASI [h]		X		X		X		X		X		X		X		X	
IGA [h]		X		X		X		X		X		X		X		X	
圧痛関節数 (68) 及び腫脹関節数 (66)		X		X		X		X		X		X		X		X	
HAQ-DI		X		X		X		X		X		X		X		X	
PtAAP		X		X		X		X		X		X		X		X	
PhGA-PsA		X		X		X		X		X		X		X		X	
PhGA-Arthritis		X		X		X		X		X		X		X		X	
PGA-PsA		X		X		X		X		X		X		X		X	
PGA-Arthritis		X		X		X		X		X		X		X		X	
BASDAI		X		X		X		X		X		X		X		X	
mNAPSI [i]		X		X		X		X		X		X		X		X	
LEI/SPARCC		X		X		X		X		X		X		X		X	
LDI		X		X		X		X		X		X		X		X	
PsAID-12				X				X				X				X	
FACIT-疲労サブスケール				X				X				X				X	

表 2.2-3　観察・検査実施スケジュール（Week 56 から安全性追跡調査来院まで）（続き）

実施項目	治療期間																SFU
Week [a]	56	60	64	72	76	84	88	96	100	108	112	120	124	132	136	140	
			68		80		92		104		116		128			ET	
Visit [a, b]	H [b]	9	H [b]	10	H [b]	11	H [b]	12	H [b]	13	H [b]	14	H [b]	15	H [b]	16	
SF-36				X				X				X				X	
EQ-5D-3L				X				X				X				X	
WPAI-SHP				X				X				X				X	
手及び足の X 線検査 [j]								X									
胸部 X 線検査				X [k]				X				X [k]				X	
有害事象		X		X		X		X		X		X		X		X	X
IRT	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
自己投与日誌	X		X		X		X		X		X		X		X		
治験薬投与 [b]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

BKZ：ビメキズマブ、H：自宅、HBcAb：B 型肝炎コア抗体、HBsAb：B 型肝炎表面抗体、HBsAg：B 型肝炎表面抗原、HBV-DNA：B 型肝炎ウイルス-デオキシリボ核酸、hs-CRP：高感度 C 反応性蛋白、LTBI：潜在性結核感染、PSO：乾癬、SFU：安全性追跡調査、TB：結核

a Visit windows are ±7 days from the scheduled visit day (relative to the first dose) with a minimum of 21 days and a maximum of 35 days in between bimekizumab doses at all visits except the SFU Visit. The SFU Visit occurs 20 weeks after the final dose of bimekizumab; the visit should occur no more than 3 days prior to the scheduled visit date and within 7 days after the scheduled visit date (-3 days/+7 days).

b During the Treatment Period, study participants are required to attend study visits at the study site every 4 weeks for the first 12 weeks 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 select to self-administer bimekizumab (if trained by the site) or return for interim visits Q4W for administration of bimekizumab only (ie, no study assessments are conducted at these interim visits).

c Collect vital signs once prior to bimekizumab dosing.

d If there has been a delay in menses, perform a urine pregnancy test.

e All blood samples are to be taken prior to bimekizumab dosing.

f HBV-DNA testing is performed only for study participants who were either HBsAb-positive or HBcAb-positive (and negative for HBsAg and HBV-DNA) at Screening in the feeder studies.

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

h If the BSA affected by PSO was ≥3% at Baseline from PA0010 or PA0011, determine the PASI and IGA.

i Only study participants who have nail PSO at Baseline.

j Only study participants entering from PA0010 assessed for hands and feet x-rays.

k Study participants with LTBI need an additional chest x-ray at the Week 72 and Week 120 visits.

PA0012 Japan Self-administration CSR Table 3-5

2.2.2　被験者の構成

2.2.2.1　被験者の内訳

被験者の内訳（ES）を表 2.2-4 に示した。

データカットオフ時点で日本人被験者 28 例が文書に同意し本試験を開始しており、中間解析の対象となった。自己注射が可能な Week 16 以降、このうち 12 例が BKZ を自己注射し［以降、自己注射した被験者（表中の「自己投与」に該当）］、16 例は BKZ の自己注射をしなかった［以降、自己注射しなかった被験者（表中の「非自己投与」に該当）］。データカットオフ時点で、自己注射した被験者に試験を中止した被験者はいなかった。自己注射しなかった被験者のうち 2 例（7.1%）が試験を中止した。中止理由は有害事象及び同意撤回（各 1 例）であった。いずれの被験者も安全性追跡調査期間に移行し、完了した。

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）による来院への影響がみられた被験者はいなかった（PA0012 Japan Self-administration CSR Table 1.5.1.J）。

表 2.2-4　被験者の内訳−ES

	非自己投与 N=16 n (%)	自己投与 N=12 n (%)	全被験者 N=28 n (%)
本試験開始例	16 (100)	12 (100)	28 (100)
本試験完了例	0	0	0
本試験継続例	14 (87.5)	12 (100)	26 (92.9)
本試験中止例	2 (12.5)[a]	0	2 (7.1)
中止理由			
有害事象	1 (6.3)	0	1 (3.6)
同意撤回	1 (6.3)	0	1 (3.6)
安全性追跡調査移行例	2 (12.5)	0	2 (7.1)
安全性追跡調査完了例	2 (12.5)	0	2 (7.1)

ES：登録解析対象集団

a 当該中止例とは別に、本中間解析ではカウントされなかった 1 例が有害事象（悪性腹水）のため試験を中止（2.2.7.1 項に叙述を記載）

Note: If a study participant self-administered at any visit, his/her data were included in the “Self-administration” column.

Note: Based on a data cutoff date for this Japan Self-administration CSR of [redacted] 20[redacted].

PA0012 Japan Self-administration CSR Table 1.2.1.J

2.2.3　被験者背景

2.2.3.1　人口統計学的特性

本試験の人口統計学的特性（SS）を表 2.2-5 に示した。

全被験者の平均年齢は 54.9 歳（範囲：34～78 歳）であった。被験者の性別の割合は等しかった（男女共に 50%）。体重の平均値は 70.26kg（範囲：41.9～102.9kg）、BMI の平均値は 25.90kg/m^2（範囲：17.7～35.7kg/m^2 であった。ベースラインの人口統計学的特性はいずれの投与方法も均衡していた。

表 2.2-5　人口統計学的特性–SS

		非自己投与 N=16	自己投与 N=12	全被験者 N=28
年齢 (歳)	平均値 (標準偏差) 中央値 最小値, 最大値	54.8 (9.3) 55.5 34, 69	55.2 (11.9) 49.5 44, 78	54.9 (10.3) 52.5 34, 78
年齢カテゴリー (歳) [a]、n (%)	18～65 歳未満 65～85 歳未満 85 歳以上	13 (81.3) 3 (18.8) 0	9 (75.0) 3 (25.0) 0	22 (78.6) 6 (21.4) 0
年齢カテゴリー (歳) [b]、n (%)	18 歳以下 19～65 歳未満 65 歳以上	0 13 (81.3) 3 (18.8)	0 9 (75.0) 3 (25.0)	0 22 (78.6) 6 (21.4)
性別、n (%)	男性 女性	7 (43.8) 9 (56.3)	7 (58.3) 5 (41.7)	14 (50.0) 14 (50.0)
体重 (kg)	平均値 (標準偏差) 中央値 最小値, 最大値	69.44 (15.61) 69.55 50.1, 93.0	71.34 (18.05) 69.70 41.9, 102.9	70.26 (16.40) 69.70 41.9, 102.9
身長 (cm)	平均値 (標準偏差) 中央値 最小値, 最大値	161.89 (12.72) 159.30 137.4, 185.3	167.53 (9.57) 169.25 144.6, 180.7	164.31 (11.63) 164.60 137.4, 185.3
BMI (kg/m^2) [c]	平均値 (標準偏差) 中央値 最小値, 最大値	26.54 (5.26) 28.20 17.7, 35.7	25.04 (4.24) 24.90 19.5, 31.5	25.90 (4.82) 26.20 17.7, 35.7

EudraCT：European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials、SS：安全性解析対象集団
Note: Height was summarized at the time of Feeder Study entry (PA0010 or PA0011 Baseline).
Note: If a study participant self-administered at any visit then their data were included in the “Self-administration” column.
Note: Based on a data cutoff date for this Japan Self-administration CSR of■ ■ 20■.
a EudraCT age categories.
b clinicaltrials.gov age categories.
c BMI was derived from weight at PA0012 Entry Visit and height was derived from Feeder Study Baseline.
PA0012 Japan Self-administration CSR Table 3.1.1.J

2.2.3.2　疾患特性

乾癬性関節炎及び乾癬の既往歴並びにベースラインの疾患特性（SS）を表 2.2-6 に示した。

疾患特性は先行試験のベースライン値を使用した。

全被験者のベースラインの疾患特性は、活動性乾癬性関節炎を有する患者集団の特性を反映していた。本試験組入れ来院時の乾癬性関節炎の初回診断からの期間の平均値は 4.59 年（範囲：0.9～28.1 年）であった。最も多く報告された乾癬性関節炎サブタイプは対称性多関節炎型（46.4%）であった。

本試験組入れ来院時の乾癬の初回診断からの期間の平均値は 15.06 年（範囲：1.6～50.5 年）であり、体表面積（BSA）に対する乾癬の病変面積の割合（以下、病変 BSA）が 3%以上の被験者の割合は 57.1%であった。全被験者のうち、爪乾癬を有していた被験者の割合は 67.9%、指趾炎を有していた被験者の割合は 21.4%、付着部炎を有していた被験者の割合は約 60%［カナダ脊椎関節炎研究協議会（SPARCC）指数に基づく割合は 64.3%、Leeds Enthesitis Index（LEI）に基づく割合は 53.6%］であった。

PA0011 試験で腫瘍壊死因子（TNF）α 阻害薬による治療経験ありと回答した被験者（N=12）のうち、多くの被験者が 1 剤の TNFα 阻害薬で効果不十分（75.0%）であり、残りの被験者は 2 剤の TNFα 阻害薬で効果不十分（8.3%）又は TNFα 阻害薬不耐容（16.7%）であった。

全被験者のうち、過去に非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）の使用経験があった被験者の割合は 57.1%であり、過去に 1 種類以上の従来型疾患修飾性抗リウマチ薬（cDMARD）の使用経験が

あった被験者の割合は 78.6%であった。ベースライン時に NSAID を使用していた被験者の割合は 46.4%であり、ベースライン時に cDMARD を使用していた被験者の割合は 57.1%であった。

全被験者の圧痛関節数及び腫脹関節数スコア（いずれも高いほど重症度が高いことを示す）の平均値は、それぞれ 12.50（範囲：3.0～61.0）及び 9.40（範囲：3.0～38.0）であった。全被験者の圧痛関節数及び腫脹関節数スコアの中央値は、それぞれ 8.00 及び 5.04 であった。全被験者の hs-CRP の幾何平均値は 2.929mg/L であった。

投与方法別の乾癬性関節炎に関連するベースライン疾患特性及びその他のベースライン疾患特性はおおむね均衡していた。投与方法別の結果で、顕著な差が認められたベースラインの疾患特性を以下に示す。いずれの投与方法でも被験者数が少なかったため、これらの差の一部は予想されたものであった。

- 本試験組入れ来院時の乾癬性関節炎の初回診断からの期間の平均値は、自己注射しなかった被験者で 6.24 年（範囲：0.9～28.1 年）、自己注射した被験者で 2.53 年（範囲：1.2～5.8 年）であり、顕著な差が認められた。しかし、この差は自己注射しなかった被験者の外れ値に因るものと考えられる。
- ベースラインに病変 BSA が 3%未満の被験者の割合は、自己注射した被験者（58.3%）と比較して自己注射しなかった被験者（31.3%）で数値的に低かった。これに対し、ベースラインに病変 BSA が 10%超の被験者の割合は、自己注射した被験者（0%）と比較して自己注射しなかった被験者（25.0%）で数値的に高かった。
- SPARCC 及び LEI に基づいた付着部炎を有していた被験者の割合は、自己注射した被験者（33.3%及び 50.0%）と比較して自己注射しなかった被験者（68.8%及び 75.0%）で数値的に高かった。
- 過去に cDMARD の使用経験がなかった被験者の割合は、自己注射した被験者（8.3%）と比較して自己注射しなかった被験者（31.3%）で数値的に高かった。過去に 1 種類及び 2 種類以上の cDMARD の使用経験があった被験者の割合は、自己注射した被験者（66.7%及び 25.0%）と比較して自己注射しなかった被験者（50.0%及び 18.8%）で数値的に低かった。

表 2.2-6　乾癬性関節炎及び乾癬の既往歴並びに先行試験のベースラインの疾患特性–SS

	非自己投与 N=16	自己投与 N=12	全被験者 N=28
本試験組入れ来院時の乾癬性関節炎の初回診断からの期間 (年)			
平均値 (標準偏差)	6.24 (7.66)	2.53 (1.36)	4.59 (5.99)
中央値	2.90	2.20	2.20
最小値，最大値	0.9, 28.1	1.2, 5.8	0.9, 28.1
不明	1	0	1
本試験組入れ来院時の乾癬性関節炎の初回診断からの期間、n (%)			
1 年未満	1 (6.3)	0	1 (3.6)
1～2 年未満	4 (25.0)	4 (33.3)	8 (28.6)
2 年以上	10 (62.5)	8 (66.7)	18 (64.3)
不明	1 (6.3)	0	1 (3.6)
乾癬性関節炎の初回診断時の年齢 (歳)			
平均値 (標準偏差)	48.85 (11.85)	53.79 (12.31)	51.05 (12.08)
中央値	50.80	48.65	49.20
最小値，最大値	23.1, 68.9	40.1, 78.1	23.1, 78.1
不明	1	0	1

表 2.2-6 乾癬性関節炎及び乾癬の既往歴並びに先行試験のベースラインの疾患特性–SS（続き）

	非自己投与 N=16	自己投与 N=12	全被験者 N=28
乾癬性関節炎サブタイプ、n (%)			
対称性多関節炎型	8 (50.0)	5 (41.7)	13 (46.4)
非対称性少関節炎型	2 (12.5)	3 (25.0)	5 (17.9)
遠位関節炎型	2 (12.5)	2 (16.7)	4 (14.3)
脊椎炎型	3 (18.8)	2 (16.7)	5 (17.9)
ムチランス型関節炎	0	0	0
不明	1 (6.3)	0	1 (3.6)
本試験組入れ来院時の乾癬の初回診断からの期間 (年)			
平均値 (標準偏差)	14.05 (15.34)	16.40 (15.13)	15.06 (15.01)
中央値	5.45	10.60	7.40
最小値，最大値	1.6, 40.9	2.2, 50.5	1.6, 50.5
圧痛関節数			
平均値 (標準偏差)	12.01 (13.95)	13.17 (11.08)	12.50 (12.59)
中央値	8.00	8.50	8.00
最小値，最大値	3.0, 61.0	4.0, 42.0	3.0, 61.0
腫脹関節数			
平均値 (標準偏差)	8.51 (8.96)	10.58 (10.88)	9.40 (9.69)
中央値	5.00	6.00	5.04
最小値，最大値	3.0, 38.0	3.0, 36.0	3.0, 38.0
hs-CRP (mg/L)			
幾何平均値 (変動係数%)	3.557 (88.7)	2.260 (116.0)	2.929 (99.5)
中央値	5.655	4.565	5.275
最小値，最大値	0.15, 19.70	0.19, 22.35	0.15, 22.35
hs-CRP カテゴリー、n (%)			
6mg/L 未満	9 (56.3)	7 (58.3)	16 (57.1)
6mg/L 以上	7 (43.8)	5 (41.7)	12 (42.9)
PGA-PsA スコア			
平均値 (標準偏差)	58.4 (25.7)	47.3 (20.5)	53.6 (23.9)
中央値	68.5	55.0	60.0
最小値，最大値	0, 100	10, 74	0, 100
PhGA-PsA スコア			
平均値 (標準偏差)	55.3 (20.5)	54.6 (22.0)	55.0 (20.8)
中央値	57.0	57.5	57.0
最小値，最大値	24, 100	17, 84	17, 100
PtAAP スコア			
平均値 (標準偏差)	48.0 (24.8)	41.9 (27.3)	45.4 (25.6)
中央値	57.5	45.0	57.5
最小値，最大値	3, 77	1, 76	1, 77
HAQ-DI スコア			
平均値 (標準偏差)	0.7578 (0.6166)	0.4583 (0.3168)	0.6295 (0.5243)
中央値	0.6875	0.5000	0.6250
最小値，最大値	0.000, 2.250	0.000, 0.875	0.000, 2.250
BASDAI スコアカテゴリー、n (%)			
4 未満	10 (62.5)	6 (50.0)	16 (57.1)
4 以上	6 (37.5)	6 (50.0)	12 (42.9)
病変 BSA、n (%)			
3%未満	5 (31.3)	7 (58.3)	12 (42.9)
3%～10%以下	7 (43.8)	5 (41.7)	12 (42.9)
10%超	4 (25.0)	0	4 (14.3)
リウマトイド因子、n (%)			
陽性	0	0	0
陰性	16 (100)	12 (100)	28 (100)

表 2.2-6　乾癬性関節炎及び乾癬の既往歴並びに先行試験のベースラインの疾患特性–SS（続き）

	非自己投与 N=16	自己投与 N=12	全被験者 N=28
抗環状シトルリン化ペプチド抗体、n (%)			
陽性	0	0	0
陰性	16 (100)	12 (100)	28 (100)
爪乾癬の有無、n (%)			
あり	10 (62.5)	9 (75.0)	19 (67.9)
なし	6 (37.5)	3 (25.0)	9 (32.1)
指趾炎の有無、n (%)			
あり	3 (18.8)	3 (25.0)	6 (21.4)
なし	13 (81.3)	8 (66.7)	21 (75.0)
不明	0	1 (8.3)	1 (3.6)
付着部炎の有無 (LEI に基づく)、 n (%)			
あり	11 (68.8)	4 (33.3)	15 (53.6)
なし	5 (31.3)	8 (66.7)	13 (46.4)
付着部炎の有無 (SPARCC に基づく)、n (%)			
あり	12 (75.0)	6 (50.0)	18 (64.3)
なし	4 (25.0)	6 (50.0)	10 (35.7)
過去の NSAID の使用、n (%)			
あり	8 (50.0)	8 (66.7)	16 (57.1)
なし	8 (50.0)	4 (33.3)	12 (42.9)
ベースラインの NSAID の使用、n (%)			
あり	5 (31.3)	8 (66.7)	13 (46.4)
なし	8 (50.0)	4 (33.3)	12 (42.9)
不明	3 (18.8)	0	3 (10.7)
過去に使用した cDMARD、n (%)			
0	5 (31.3)	1 (8.3)	6 (21.4)
1	8 (50.0)	8 (66.7)	16 (57.1)
2 以上	3 (18.8)	3 (25.0)	6 (21.4)
ベースラインの cDMARD の使用、n (%)			
あり	6 (37.5)	10 (83.3)	16 (57.1)
なし	7 (43.8)	2 (16.7)	9 (32.1)
不明	3 (18.8)	0	3 (10.7)
HLA-B27、n (%)			
陽性	0	0	0
陰性	16 (100)	12 (100)	28 (100)
ベースラインに 1 ヵ所以上の骨びらん [a]、n (%)			
あり	9 (100)	7 (100)	16 (100)
なし	0	0	0
TNFα 阻害薬による治療経験 [b]、n (%)			
TNFα 阻害薬不耐容	1 (14.3)	1 (20.0)	2 (16.7)
1 剤の TNFα 阻害薬で効果不十分	5 (71.4)	4 (80.0)	9 (75.0)
2 剤の TNFα 阻害薬で効果不十分	1 (14.3)	0	1 (8.3)
先行試験のベースライン時の罹病期間、n (%)			
2 年未満	8 (50.0)	9 (75.0)	17 (60.7)
2 年以上	7 (43.8)	3 (25.0)	10 (35.7)
不明	1 (6.3)	0	1 (3.6)

hs-CRP：高感度 C 反応性蛋白、SS：安全性解析対象集団

Note: If a study participant self-administered at any visit then their data were included in the “Self-administration” column.

Note: Based on a data cutoff date for this Japan Self-administration CSR of [redacted] 20[redacted].

a Only includes study participants in PA0010 Feeder Study based on actual strata. The total numbers of participants used to calculate the percentages for bone erosion at Baseline (≥1) were as follows: Non self-administration (N=9), Self-administration (N=7), and All study participants (N=16) (PA0012 Japan Self-administration CSR Table 1.1.2.J).

b Only includes study participants in PA0011 Feeder Study. The total numbers of participants used to calculate the percentages for prior TNF exposure were as follows: Non self-administration (N=7), Self-administration (N=5), and All study participants (N=12) (PA0012 Japan Self-administration CSR Table 1.1.2.J).

PA0012 Japan Self-administration CSR Table 3.2.1.J、Table 3.3.1.J

2.2.4　安全性

投与方法別の治験薬の曝露状況は、自己注射をした被験者の場合、「自己投与期間」及び「非自己投与期間」の両方を算出した。自己注射をしなかった被験者の場合、「非自己投与期間」のみ算出した。投与方法別の安全性は、自己注射をした被験者の場合、初回自己注射前（すなわち、非自己投与期間）に発現した有害事象は「非自己投与期間」に含め、初回自己注射後（すなわち、自己投与期間）に発現した有害事象は「自己投与期間」に含めた。

2.2.4.1　曝露状況

治験薬の曝露状況（SS）を表 2.2-7 に示した。

全体の治験薬曝露期間の中央値は 196.0 日であった。総曝露期間は 17.8 人年、総リスク曝露期間は 19.5 人年であった。

投与方法別の治験薬曝露期間の中央値は、自己投与期間で 249.0 日、非自己投与期間で 112.0 日であった。総曝露期間は、自己投与期間で 6.8 人年、非自己投与期間で 10.9 人年であった。総リスク曝露期間は、自己投与期間で 7.5 人年、非自己投与期間で 11.9 人年であった。

表 2.2-7　治験薬の曝露状況−SS

	非自己投与期間 [a] N=28	自己投与期間 [b] N=12	全体 N=28
治験薬の曝露期間 (日)			
平均値 (標準偏差)	142.3 (94.7)	208.3 (122.0)	231.6 (146.7)
中央値	112.0	249.0	196.0
最小値，最大値	28, 420	43, 420	28, 532
総曝露期間 (人年)	10.9	6.8	17.8
総リスク曝露期間 (人年)	11.9	7.5	19.5

IMP：治験薬、SS：安全性解析対象集団
Note: Investigational medicinal product duration for the Q4W dosing interval was defined as follows: Date of last dose of bimekizumab in PA0012-date of first dose of bimekizumab in PA0012+28 (see PA0012 Japan Self-administration CSR Section 6.7.1.1.1).
Note: Based on a data cutoff date for this Japan Self-administration CSR of [redacted] 20[redacted].
Note: If a study participant self-administered at any visit, then their IMP duration data were split between the “Non self-administration” and “Self-administration” columns based on when they switched to self-administration.
a All study participants are included in the “Non self-administration” column, as study participants were not given the option to self-administer until after Week 12. For Self-administration participants, IMP duration up to the time the study participant switched to self-administration is included in the “Non self-administration” column. For Non self-administration participants, the full IMP duration is included in the “Non self-administration” column.
b Only IMP duration after the study participant switched to self-administration is included in the “Self-administration” column.
PA0012 Japan Self-administration CSR Table 8.1.1.J

2.2.4.2　有害事象

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

治験薬との因果関係は、治験責任医師が「関連なし（Not related）」又は「関連あり（Related）」の 2 段階で評価した。

すべての有害事象の発現例数については、M2.7.4.7 項に示した。

2.2.4.2.1　有害事象発現例数の概要

有害事象発現例数の概要（SS）を表 2.2-8 に示した。

本試験では、自己投与期間に 4 例（33.3%）及び非自己投与期間に 16 例（57.1%）に有害事象が発現した。自己投与期間では、重篤な有害事象、高度の有害事象、治験薬と関連ありと判断された有害事象及び試験中止又は投与中止に至った有害事象は認められなかった。非自己投与期間では、重篤な有害事象が 3 例（10.7%）、高度の有害事象が 2 例（7.1%）、治験薬と関連ありと判断された有害事象が 6 例（21.4%）及び試験中止又は投与中止に至った有害事象が 2 例（7.1%）に認められた。

全体では 17 例（60.7%）に有害事象が認められた。上述のとおり、重篤な有害事象、高度の有害事象、治験薬と関連ありと判断された有害事象及び試験中止又は投与中止に至った有害事象は、非自己投与期間のみで認められた。死亡に至った有害事象は、いずれの投与方法でも認められなかった。

表 2.2-8　有害事象発現例数の概要–SS

	非自己投与期間 N=28 n (%)	自己投与期間 N=12 n (%)	全体 N=28 n (%)
すべての有害事象	16 (57.1)	4 (33.3)	17 (60.7)
重篤な有害事象	3 (10.7)	0	3 (10.7)
試験中止又は投与中止に至った有害事象	2 (7.1)	0	2 (7.1)
治験薬と関連ありと判断された有害事象	6 (21.4)	0	6 (21.4)
高度の有害事象	2 (7.1)	0	2 (7.1)
すべての死亡 (死亡に至った有害事象)	0	0	0
死亡 (治験薬投与後に発現した死亡に至った有害事象)	0	0	0

IMP：治験薬、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
Note: n=number of study participants who reported at least 1 TEAE in the category.
Note: TEAEs with a missing relationship to IMP were counted as “Related.” TEAEs with a missing intensity were counted as “Severe.”
Note: N represents the number of study participants included in the categories at any point. All study participants were included in the “Non self-administration” column N, as study participants were not given the option to self-administer until after Week 12. All study participants who self-administered at any visit were included in the “Self-administration” column.
Note: For Self-administration participants, TEAEs that occurred prior to the first self-administration visit (ie, in Non self-administration duration) were included in the “Non self-administration” column, and TEAEs that occurred after first self-administration (ie, in Self-administration duration) were included in the “Self-administration” column.
Note: Based on a data cutoff date for this Japan Self-administration CSR of[redacted] 20[redacted].
PA0012 Japan Self-administration CSR Table 9.1.1.1.J

2.2.4.2.2　比較的よくみられる有害事象

本試験で認められた有害事象のうち、いずれかの投与方法で 2 例以上に発現した有害事象（SS）を表 2.2-9 に示した。

曝露期間で補正した 100 人年あたりの有害事象発現率は、自己投与期間で 70.78/100 人年、非自己投与期間で 212.12/100 人年であり、全体では 170.58/100 人年であった。

自己投与期間に 2 例以上に発現した有害事象は認められなかった。非自己投与期間で 2 例以上に発現した有害事象［基本語（PT）］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 例のみの発現であった。

自己投与期間に注射部位反応に該当する有害事象は認められなかった。非自己投与期間では、1 例（3.6%）に注射部位反応に該当する有害事象（MedDRA 高位語「注射部位反応」、PT：注射部位発疹）が認められた（PA0012 Japan Self-administration CSR Table 9.1.2.1.J）。

表 2.2-9　本試験で認められた有害事象（いずれかの投与方法で 2 例以上発現）–SS

	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
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	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)
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)

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 1 TEAE within SOC/PT.
Note: Incidence=Incidence of new cases per 100 participant-years, and associated 95% CI.
Note: Based on participant-years at risk in PA0012 only.
Note: N represents the number of study participants included in the categories at any point. All study participants were included in the “Non self-administration” column N, as study participants were not given the option to self-administer until after Week 12. All study participants who self-administered at any visit were included in the “Self-administration” column.
Note: For Self-administration participants, TEAEs that occurred prior to the first self-administration visit (ie, in Non self-administration duration) were included in the “Non self-administration” column, and TEAEs that occurred after first self-administration (ie, in Self-administration duration) were included in the “Self-administration” column.
Note: Based on a data cutoff date for this Japan Self-administration CSR of [redacted] 20[redacted].
PA0012 Japan Self-administration CSR Table 9.1.2.1.J

2.2.4.2.3　重症度別の有害事象

自己投与期間に高度の有害事象は認められなかった。非自己投与期間では、2 例（7.1%）に 3 件の高度の有害事象（1 例に悪性腹水、1 例に脳出血及び術後創感染）が発現した（PA0012 Japan Self-administration CSR Table 9.1.10.J、Listing 7.2.1.J）。

2.2.4.2.4　治験薬と関連ありと判断された有害事象

自己投与期間に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。非自己投与期間では 6 例（21.4%）に 8 件の治験薬と関連ありと判断された有害事象（下痢、発熱、注射部位発疹［2 件］、術後創感染、尿道炎、好中球数減少及び末梢動脈閉塞性疾患）が認められた。いずれの有害事象も 1 例のみの発現であった（PA0012 Japan Self-administration CSR Table 9.1.17.J）。

2.2.4.2.5　死亡

本試験では死亡の報告はなかった（PA0012 Japan Self-administration CSR 9.1.6.1.J）。

2.2.4.2.6　重篤な有害事象

本試験で認められた重篤な有害事象の一覧（SS）を表 2.2-10 に示した。重篤な有害事象の詳細は 2.2.7 項に示した。

自己投与期間に重篤な有害事象は認められなかった。非自己投与期間では 3 例（10.7%）に 6 件の重篤な有害事象（1 例に悪性腹水、1 例に脳出血及び術後創感染、1 例に末梢動脈閉塞性疾患及び 2 件の白内障）が認められた。

曝露期間で補正した 100 人年あたりの重篤な有害事象発現率は、非自己投与期間で 26.40/100 人年であり、全被験者で 16.01/100 人年であった（PA0012 Japan Self-administration CSR 9.1.3.1.J）。

表 2.2-10　重篤な有害事象の一覧–SS

被験者番号	性別 [a]/年齢 (歳)/人種 [b]/体重 (kg)	発現時の投与	基本語	発現時期 (日)	重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
[redacted]	M/5[redacted]/A/S[redacted].1	非自己投与	悪性腹水	+92	高度	投与中止	未回復	関連なし
[redacted]	M/5[redacted]/A/S[redacted].1	非自己投与	脳出血	+18	高度	投与中断	回復 (後遺症あり)	関連なし
			術後創感染	+26	高度	投与中止	回復 (後遺症あり)	関連あり
[redacted]	M/7[redacted]/A/8[redacted].3	非自己投与	白内障	34	軽度	変更なし	回復	関連なし
			白内障	49	軽度	変更なし	回復	関連なし
			末梢動脈閉塞性疾患	93	軽度	変更なし	軽快	関連あり

SS：安全性解析対象集団
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: Relative Day = visit date - PA0012 first injection date + 1 if visit is on or after first injection date but prior to study medication stop date. Relative day=visit date - PA0012 last dose if visit is after study medication stop date. Relative day=visit date - PA0012 first injection date if visit is prior to first dose.
Note: Relative Day: numbers with no prefix are days after first injection date +1, '-' prefixed numbers are days before first injection date, '+' prefixed numbers are days after last injection date, '--'=Missing.
Note: Post-treatment adverse events are those which start more than 140 days after the last dose of study medication.
a M：男性
b A：アジア人
PA0012 CSR Listing 7.6.1.J

2.2.4.2.7　試験中止に至った有害事象

本試験で認められた試験中止に至った有害事象（SS）を表 2.2-11 に示した。

自己投与期間に試験中止に至った有害事象は認められなかった。非自己投与期間では 2 例（7.1%）に 3 件の試験中止に至った有害事象（1 例に脳出血及び術後創感染、1 例に悪性腹水）が認められた。これらの有害事象はいずれも重篤で高度の有害事象であった。

曝露期間で補正した 100 人年あたりの試験中止に至った有害事象の発現率は、非自己投与期間で 17.27/100 人年であり、全体で 10.47/100 人年であった。

表 2.2-11　本試験で認められた試験中止に至った有害事象–SS

	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
SOC PT	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)		
すべての試験中止に至った有害事象	2 (7.1) 17.27 (2.09, 62.40)	0	2 (7.1) 10.47 (1.27, 37.81)
感染症および寄生虫症	1 (3.6) 8.60 (0.22, 47.93)	0	1 (3.6) 5.22 (0.13, 29.08)
術後創感染	1 (3.6) 8.60 (0.22, 47.93)	0	1 (3.6) 5.22 (0.13, 29.08)
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)

表 2.2-11　本試験で認められた試験中止に至った有害事象–SS（続き）

	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
SOC PT	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)		
神経系障害	1 (3.6) 8.62 (0.22, 48.02)	0	1 (3.6) 5.23 (0.13, 29.12)
脳出血	1 (3.6) 8.62 (0.22, 48.02)	0	1 (3.6) 5.23 (0.13, 29.12)

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 1 TEAE within SOC/PT.
Note: Incidence=Incidence of new cases per 100 participant-years, and associated 95% CI.
Note: Based on participant-years at risk in PA0012 only.
Note: N represents the number of study participants included in the categories at any point. All study participants were included in the "Non self-administration" column N, as study participants were not given the option to self-administer until after Week 12. All study participants who self-administered at any visit were included in the "Self-administration" column.
Note: For Self-administration participants, TEAEs that occurred prior to the first self-administration visit (ie, in Non self-administration duration) were included in the "Non self-administration" column, and TEAEs that occurred after first self-administration (ie, in Self-administration duration) were included in the "Self-administration" column.
Note: Based on a data cutoff date for this Japan Self-administration CSR of [redacted] 20[redacted].
PA0012 Japan Self-administration CSR Table 9.1.5.1.J

2.2.5　有効性

投与方法別の有効性は、被験者が自己注射を開始したかどうかに基づき解析した。したがって、有効性の結果は「自己注射した被験者（すなわち、本試験のいずれかの時点で自己注射をした被験者、表中の「自己投与」に該当）」及び「自己注射しなかった被験者（すなわち、本試験のいずれの時点でも自己注射をしなかった被験者、表中の「非自己投与」に該当）」で示した。

有効性は 3 つの評価時点（組入れ来院時、Week 12 及び 24）について解析した。Week 24 来院は自己注射開始後の最初の評価時点であり、データカットオフ時点で日本人被験者の 60%以上がこの評価時点に到達した。

なお、自己注射をした日本人被験者 12 例のうち、1 例は Week 24 に自己注射を開始した。本文書の有効性の最終評価時点は Week 24 であるため、以下の項に示す当該被験者の有効性結果は、「非自己投与」として集計した。

2.2.5.1　ACR20 改善率

ACR20 改善率［FAS-欠測値の補完を行わないデータ（OC）］を表 2.2-12 に示した。

本試験の ACR20 改善率の算出には先行試験のベースライン値を使用した。

自己注射した被験者の ACR20 改善率は、Week 12（自己注射開始前）に 72.7%、Week 24（自己注射開始後）に 70.0%であった。自己注射しなかった被験者の ACR20 改善率は、Week 12 に 63.6%、Week 24 に 71.4%であった。

全被験者の ACR20 改善率は、Week 12 に 68.2%、Week 24 に 70.6%であった。

表 2.2-12　ACR20 改善率−FAS（OC）

	非自己投与 N=17 n/Nsub (%)	自己投与 N=11 n/Nsub (%)	全被験者 N=28 n/Nsub (%)
PA0012 試験組入れ来院時	10/17 (58.8)	8/11 (72.7)	18/28 (64.3)
Week 12	7/11 (63.6)	8/11 (72.7)	15/22 (68.2)
Week 24	5/7 (71.4)	7/10 (70.0)	12/17 (70.6)

FAS：最大の解析対象集団、IMP：治験薬、Nsub：当該来院時に測定された被験者数、OC：欠測値の補完を行わないデータ、SJC：腫脹関節数、TJC：圧痛関節数

Note: For n/Nsub (%), n represents the number of responders at the visit whose response was observed and who did not prematurely discontinue IMP prior to the visit. Nsub represents the number of study participants with a nonmissing measurement for ACR20 at the visit and who did not prematurely discontinue IMP prior to the visit, and percentages were calculated accordingly.

Note: ACR20 response was defined as an improvement at respective visit of at least 20% from Feeder Study Baseline on SJC and TJC and at least 3 out of the 5 remaining ACR components. Feeder Study Baseline was defined as the last valid measurement before IMP administration in the Feeder Study.

Note: If a study participant self-administered at any visit up to Week 24 then their data were included in the “Self-administration” column.

Note: Efficacy data are presented up to Week 24 only.

Note: Based on a data cutoff date for this Japan Self-administration CSR of■■ 20■.

PA0012 Japan Self-administration CSR Table 6.1.2.1.J

2.2.5.2　ACR50 改善率

ACR50 改善率（FAS-OC）を表 2.2-13 に示した。

本試験の ACR50 改善率の算出には先行試験のベースライン値を使用した。

自己注射した被験者の ACR50 改善率は、Week 12（自己注射開始前）に 72.7%、Week 24（自己注射開始後）に 50.0%であった。自己注射した被験者で Week 12 に ACR50 改善を達成した被験者のうち、3 例が Week 24 に ACR50 改善を達成しなかった。このうち 1 例は Week 24 の有効な圧痛関節数、腫脹関節数及び PhGA-PsA のデータがなく、1 例は Week 24 を除き Week 72 までのすべての評価時点で ACR50 改善を達成した（PA0012 Japan Self-administration CSR Listing 6.1.1.J）。自己注射しなかった被験者の ACR50 改善率は、Week 12 に 54.5%、Week 24 に 71.4%であった。

全被験者の ACR50 改善率は、Week 12 に 63.6%、Week 24 に 58.8%であった。

表 2.2-13　ACR50 改善率−FAS（OC）

	非自己投与 N=17 n/Nsub (%)	自己投与 N=11 n/Nsub (%)	全被験者 N=28 n/Nsub (%)
PA0012 試験組入れ来院時	6/17 (35.3)	5/11 (45.5)	11/28 (39.3)
Week 12	6/11 (54.5)	8/11 (72.7)	14/22 (63.6)
Week 24	5/7 (71.4)	5/10 (50.0)	10/17 (58.8)

FAS：最大の解析対象集団、IMP：治験薬、Nsub：当該来院時に測定された被験者数、OC：欠測値の補完を行わないデータ、SJC：腫脹関節数、TJC：圧痛関節数

Note: For n/Nsub (%), n represents the number of responders at the visit whose response was observed and who did not prematurely discontinue IMP prior to the visit. Nsub represents the number of study participants with a nonmissing measurement for ACR50 at the visit and who did not prematurely discontinue IMP prior to the visit, and percentages were calculated accordingly.

Note: ACR50 response was defined as an improvement at respective visit of at least 50% from Feeder Study Baseline on SJC and TJC and at least 3 out of the 5 remaining ACR components. Feeder Study Baseline was defined as the last valid measurement before IMP administration in the Feeder Study.

Note: If a study participant self-administered at any visit up to Week 24 then their data were included in the “Self-administration” column.

Note: Efficacy data are presented up to Week 24 only.

Note: Based on a data cutoff date for this Japan Self-administration CSR of■■ 20■.

PA0012 Japan Self-administration CSR Table 6.1.3.1.J

2.2.5.3　ACR70 改善率

ACR70 改善率（FAS-OC）を表 2.2-14 に示した。

本試験の ACR70 改善率の算出には先行試験のベースライン値を使用した。

自己注射した被験者の ACR70 改善率は、Week 12（自己注射開始前）に 54.5%、Week 24（自己注射開始後）に 50.0%であった。自己注射しなかった被験者の ACR70 改善率は、Week 12 に 27.3%、Week 24 に 14.3%であった。

全被験者の ACR70 改善率は、Week 12 に 40.9%、Week 24 に 35.3%であった。

表 2.2-14　ACR70 改善率−FAS（OC）

	非自己投与 N=17 n/Nsub (%)	自己投与 N=11 n/Nsub (%)	全被験者 N=28 n/Nsub (%)
PA0012 試験組入れ来院時	3/17 (17.6)	4/11 (36.4)	7/28 (25.0)
Week 12	3/11 (27.3)	6/11 (54.5)	9/22 (40.9)
Week 24	1/7 (14.3)	5/10 (50.0)	6/17 (35.3)

FAS：最大の解析対象集団、IMP：治験薬、Nsub：当該来院時に測定された被験者数、OC：欠測値の補完を行わないデータ、SJC：腫脹関節数、TJC：圧痛関節数

Note: For n/Nsub (%), n represents the number of responders at the visit whose response was observed and who did not prematurely discontinue IMP prior to the visit. Nsub represents the number of study participants with a nonmissing measurement for ACR70 at the visit and who did not prematurely discontinue IMP prior to the visit, and percentages were calculated accordingly.

Note: ACR70 response was defined as an improvement at respective visit of at least 70% from Feeder Study Baseline on SJC and TJC and at least 3 out of the 5 remaining ACR components. Feeder Study Baseline was defined as the last valid measurement before IMP administration in the Feeder Study.

Note: If a study participant self-administered at any visit up to Week 24 then their data were included in the “Self-administration” column.

Note: Efficacy data are presented up to Week 24 only.

Note: Based on a data cutoff date for this Japan Self-administration CSR of■■ 20■.

PA0012 Japan Self-administration CSR Table 6.1.4.J

2.2.5.4　PASI75 改善率

PASI75 改善率（FAS-OC）を表 2.2-15 に示した。

PASI75 改善率の算出には先行試験のベースライン値を使用した。先行試験のベースラインに病変 BSA が 3%以上の乾癬を有していた被験者のみを対象に PASI 改善率の評価をした。

自己注射した被験者の PASI75 改善率は、Week 12（自己注射開始前）に 100%、Week 24（自己注射開始後）に 100%であった。自己注射しなかった被験者の PASI75 改善率は、Week 12 に 100%、Week 24 に 100%であった。

全被験者の PASI75 改善率は、Week 12 に 100%、Week 24 に 100%であった。

表 2.2-15　PASI75 改善率−FAS（OC）

	非自己投与 N=11 n/Nsub (%)	自己投与 N=5 n/Nsub (%)	全被験者 N=16 n/Nsub (%)
PA0012 試験組入れ来院時	8/11 (72.7)	5/5 (100)	13/16 (81.3)
Week 12	6/6 (100)	5/5 (100)	11/11 (100)
Week 24	3/3 (100)	4/4 (100)	7/7 (100)

FAS：最大の解析対象集団、IMP：治験薬、Nsub：当該来院時に測定された被験者数、OC：欠測値の補完を行わないデータ
Note: For n/Nsub (%), n represents the number of responders at the visit whose response was observed and who did not prematurely discontinue IMP prior to the visit. Nsub represents the number of study participants with a nonmissing measurement for PASI75 at the visit and who did not prematurely discontinue IMP prior to the visit, and percentages were calculated accordingly.
Note: PASI75 was defined as an improvement (reduction) of at least 75% in the PASI score compared to Feeder Study Baseline. Feeder Study Baseline was defined as the last valid measurement before IMP administration in the Feeder Study.
Note: If a study participant self-administered at any visit up to Week 24 then their data were included in the “Self-administration” column.
Note: Efficacy data are presented up to Week 24 only.
Note: Based on a data cutoff date for this Japan Self-administration CSR of [redacted] 20[redacted].
PA0012 Japan Self-administration CSR Table 6.2.1.J

2.2.5.5　PASI90 改善率

PASI90 改善率（FAS-OC）を表 2.2-16 に示した。

本試験の PASI90 改善率の算出には先行試験のベースライン値を使用した。先行試験のベースラインに病変 BSA が 3%以上の乾癬を有していた被験者のみを対象に PASI 改善率の評価をした。

自己注射した被験者の PASI90 改善率は、Week 12（自己注射開始前）に 80.0%、Week 24（自己注射開始後）に 100%であった。自己注射しなかった被験者の PASI90 改善率は、Week 12 に 100%、Week 24 に 33.3%であった。

全被験者の PASI90 改善率は、Week 12 に 90.9%、Week 24 に 71.4%であった。

表 2.2-16　PASI90 改善率−FAS（OC）

	非自己投与 N=11 n/Nsub (%)	自己投与 N=5 n/Nsub (%)	全被験者 N=16 n/Nsub (%)
PA0012 試験組入れ来院時	8/11 (72.7)	3/5 (60.0)	11/16 (68.8)
Week 12	6/6 (100)	4/5 (80.0)	10/11 (90.9)
Week 24	1/3 (33.3)	4/4 (100)	5/7 (71.4)

FAS：最大の解析対象集団、IMP：治験薬、Nsub：当該来院時に測定された被験者数、OC：欠測値の補完を行わないデータ
Note: For n/Nsub (%), n represents the number of responders at the visit whose response was observed and who did not prematurely discontinue IMP prior to the visit. Nsub represents the number of study participants with a nonmissing measurement for PASI90 at the visit and who did not prematurely discontinue IMP prior to the visit, and percentages were calculated accordingly.
Note: PASI90 was defined as an improvement (reduction) of at least 90% in the PASI score compared to Feeder Study Baseline. Feeder Study Baseline was defined as the last valid measurement before IMP administration in the Feeder Study.
Note: If a study participant self-administered at any visit up to Week 24 then their data were included in the “Self-administration” column.
Note: Efficacy data are presented up to Week 24 only.
Note: Based on a data cutoff date for this Japan Self-administration CSR of [redacted] 20[redacted].
PA0012 Japan Self-administration CSR Table 6.2.2.J

2.2.5.6　PASI100 改善率

PASI100 改善率（FAS-OC）を表 2.2-17 に示した。

本試験の PASI100 改善率の算出には先行試験のベースライン値を使用した。先行試験のベースラインに病変 BSA が 3%以上の乾癬を有していた被験者のみを対象に PASI 改善率の評価をした。

自己注射した被験者の PASI100 改善率は、Week 12（自己注射開始前）に 80.0%、Week 24（自己注射開始後）に 75.0%であった。自己注射しなかった被験者の PASI100 改善率は、Week 12 に 50.0%、Week 24 に 0%であった。

全被験者の PASI100 改善率は、Week 12 に 63.6%、Week 24 に 42.9%であった。

表 2.2-17　PASI100 改善率−FAS（OC）

	非自己投与 N=11 n/Nsub (%)	自己投与 N=5 n/Nsub (%)	全被験者 N=16 n/Nsub (%)
PA0012 試験組入れ来院時	4/11 (36.4)	3/5 (60.0)	7/16 (43.8)
Week 12	3/6 (50.0)	4/5 (80.0)	7/11 (63.6)
Week 24	0/3	3/4 (75.0)	3/7 (42.9)

FAS：最大の解析対象集団、IMP：治験薬、Nsub：当該来院時に測定された被験者数、OC：欠測値の補完を行わないデータ
Note: For n/Nsub (%), n represents the number of responders at the visit whose response was observed and who did not prematurely discontinue IMP prior to the visit. Nsub represents the number of study participants with a nonmissing measurement for PASI100 at the visit and who did not prematurely discontinue IMP prior to the visit, and percentages were calculated accordingly.
Note: PASI100 was defined as an improvement (reduction) of at least 100% in the PASI score compared to Feeder Study Baseline. Feeder Study Baseline was defined as the last valid measurement before IMP administration in the Feeder Study.
Note: If a study participant self-administered at any visit up to Week 24 then their data were included in the “Self-administration” column.
Note: Efficacy data are presented up to Week 24 only.
Note: Based on a data cutoff date for this Japan Self-administration CSR of[redacted] 20[redacted].
PA0012 Japan Self-administration CSR Table 6.2.3.J

2.2.5.7　IGA 改善率

IGA 改善率（FAS-OC）を表 2.2-18 に示した。

本試験の IGA 改善率の算出には先行試験のベースライン値を使用した。先行試験のベースラインに病変 BSA が 3%以上の乾癬を有し、IGA スコアが 2 以上の被験者のみを対象に IGA 改善率の評価をした。IGA 改善は IGA スコアが 0（消失）又は 1（ほぼ消失）、かつベースラインから 2 段階以上の改善と定義した。

自己注射した被験者の IGA 改善率は、Week 12（自己注射開始前）に 75.0%、Week 24（自己注射開始後）に 100%であった。自己注射しなかった被験者の IGA 改善率は、Week 12 に 75.0%、Week 24 に 66.7%であった。

全被験者の IGA 改善率は、Week 12 に 75.0%、Week 24 に 85.7%であった。

表 2.2-18　IGA 改善率−FAS（OC）

	非自己投与 N=11 n/Nsub (%)	自己投与 N=5 n/Nsub (%)	全被験者 N=16 n/Nsub (%)
PA0012 試験組入れ来院時	6/10 (60.0)	2/4 (50.0)	8/14 (57.1)
Week 12	3/4 (75.0)	3/4 (75.0)	6/8 (75.0)
Week 24	2/3 (66.7)	4/4 (100)	6/7 (85.7)

FAS：最大の解析対象集団、IMP：治験薬、Nsub：当該来院時に測定された被験者数、OC：欠測値の補完を行わないデータ、PSO：乾癬

Note: For n/Nsub (%), n represents the number of responders at the visit whose response was observed and who did not prematurely discontinue IMP prior to the visit. Nsub represents the number of study participants with a nonmissing measurement for IGA at the visit and who did not prematurely discontinue IMP prior to the visit, and percentages were calculated accordingly.

Note: IGA response was defined as IGA score of clear (0) or almost clear (1) with at least a 2-category improvement from Feeder Study Baseline at visit time point.

Note: Only study participants with an IGA of 2 or greater at the Feeder Study Baseline and with PSO involving ≥3% BSA are included.

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

Note: If a study participant self-administered at any visit up to Week 24 then their data were included in the “Self-administration” column.

Note: Efficacy data are presented up to Week 24 only.

Note: Based on a data cutoff date for this Japan Self-administration CSR of■ ■ 20■.

PA0012 Japan Self-administration CSR Table 6.3.1.J

2.2.5.8　各 ACR コンポーネントの先行試験のベースラインからの変化

自己注射した被験者及び自己注射しなかった被験者共に、各 ACR コンポーネント（腫脹関節数、圧痛関節数、PGA-PsA、PhGA-PsA、PtAAP、HAQ-DI 及び hs-CRP）は Week 12～24 までおおむね維持された。

2.2.6　結論

本試験に参加した乾癬性関節炎を有する日本人被験者 28 例から安全性及び有効性データを入手するため、20■ 年■ 月■ 日をデータカットオフ日とした中間解析を実施した。被験者数が少ないため、特に投与方法別（自己投与又は非自己投与）の評価データの解釈には注意が必要であるが以下の結論を得た。

活動性乾癬性関節炎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。本試験の BKZ の安全性プロファイルは、過去の乾癬性関節炎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。自己投与期間又は非自己投与期間に、新たな若しくは想定外の安全性に関する懸念若しくは徴候は認められなかった。

活動性乾癬性関節炎を有する日本人被験者の BKZ の有効性に、投与方法（自己投与又は非自己投与）による影響は認められなかった。

2.2.7　重篤な有害事象の詳細

2.2.7.1　その他の重篤な有害事象の詳細

(1)　非自己投与期間

【被験者番号：[redacted]（実施国：日本、人種：アジア人）、発現時の投与：BKZ 非自己投与、有害事象名：悪性腹水】

被験者番号：[redacted]	性別：男性	年齢：5[redacted] 歳	初回診断：2001 年
既往歴		合併症	
乾癬、指炎、腱炎、胃癌、胃癌の手術		—	
有害事象名（基本語）	発現までの日数[a]	発現時の投与	持続期間
癌性腹膜炎（悪性腹水）	179 日	BKZ 160mg Q4W	継続中
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
高度	投与中止	未回復	関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
腹部膨満、腹水、悪性腹水（重篤）		—	

a 本試験の BKZ 初回投与からの日数

処置及び経過

20[redacted] 年 1 月 18 日	PA0011 試験に参加。過去 6 ヵ月以内の飲酒歴はなく、喫煙者（喫煙歴 35 年間、0.25 箱/日）であった。
20[redacted] 年 2 月 15 日	BKZ 160mg Q4W 群に無作為化され、PA0011 試験の初回投与（BKZ 160mg Q4W）を受けた。
20[redacted] 年 4 月 27 日	被験者は腹痛のため病院を受診した。腸閉塞のため入院し、緊急手術を受けた（詳細については PA0011 試験の重篤な有害事象の詳細を参照）。
20[redacted] 年 5 月 6 日	被験者は退院した。
20[redacted] 年 5 月 10 日	PA0011 試験の治験薬最終投与。被験者は PA0011 試験を完了した。 腸閉塞は消失した。
20[redacted] 年 6 月 7 日	PA0012 試験に移行。PA0012 試験の初回投与（BKZ 160mg Q4W）を受けた。
20[redacted] 年 9 月 6 日	治験薬最終投与。
20[redacted] 年 10 月 1 日	非重篤な有害事象として中等度の腹部膨満が発現した。
20[redacted] 年 11 月 29 日	非重篤な有害事象として腹水が発現した。 被験者は腹水及び体重増加のため病院を受診した。腹部膨満の転帰は「未回復」であった。 腹部膨満及び腹水は治験薬と関連なしと判断された。治験薬の投与を中断した。
20[redacted] 年 12 月 2 日	非重篤な中等度の腹水は、重篤な有害事象（悪性腹水）となった。 精密検査のため、被験者は入院した。
20[redacted] 年 12 月 6 日	癌胎児性抗原は 86.3mg/mL（基準範囲：0～5mg/mL）であった。
20[redacted] 年 12 月 7 日	細胞学的検査で腺癌の細胞学的特徴が認められ、腹水の病理学的検査で腺癌細胞が認められた。被験者の状態は高度の悪性腹水と診断された。治験薬の投与は中止され、被験者は悪性腹水のため試験を中止した。治験責任医師によると、胃癌の再発が強く疑われるとのことであった。
20[redacted] 年 12 月 16 日	最終来院（Week 28）。 本報告時点で、悪性腹水の転帰は「未回復」であった。

【被験者番号：[redacted]（実施国：日本、人種：アジア人）、発現時の投与：BKZ 非自己投与、有害事象名：脳出血、術後創感染】

被験者番号：[redacted]	性別：男性	年齢：5[redacted] 歳	初回診断：1993 年 2 月
既往歴		合併症	
乾癬、滑膜切除、関節固定術（LT 1 IP、LT 2PIP、LT 3PIP 及び 4PIP）、人工指関節置換術（LT 2MP 及び LT 3MP）、関節固定術（RT 1IP、RT 2PIP 及び RT 3PIP）、人工指関節置換術（RT 2MP 及び RT 3MP）、K ワイヤー除去（RT 3 PIP、2 本中 1 本のみ）、K ワイヤー除去（LT 1IP）、指炎、腱炎		骨盤部尿管閉塞	

有害事象名（基本語）	発現までの日数[a]	発現時の投与	持続期間
脳出血（脳出血） 手術部位感染（術後創感染）	脳出血：75 日 術後創感染：83 日	脳出血：BKZ 160mg Q4W 術後創感染：BKZ 160mg Q4W	脳出血：139 日 術後創感染：131 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
脳出血：高度 術後創感染：高度	脳出血：投与中断 術後創感染：投与中止	脳出血：回復（後遺症あり） 術後創感染：回復（後遺症あり）	脳出血：関連なし 術後創感染：関連あり
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
脳出血（重篤）、術後創感染（重篤）、股部白癬、肝機能異常、肺炎		脳出血：paracetamol、betamethasone with calcipotriol、clobetasol、clobetasone 術後創感染：fructose with glycerol、bromhexine、carbocisteine、lansoprazole、mosapride、teprenone、diclofenac、levetiracetam、meropenem、paracetamol	

a 本試験の BKZ 初回投与からの日数

処置及び経過

20[redacted] 年 11 月 18 日	PA0011 試験に参加。過去 6 ヵ月以内の飲酒歴はなく、非喫煙者であった。
20[redacted] 年 12 月 16 日	プラセボ（PBO）群に無作為化され、PA0011 試験の初回投与（PBO）を受けた。
翌 年　3 月 10 日	PA0011 試験の治験薬最終投与。被験者は PA0011 試験を完了した。
翌 年　4 月 7 日	PA0012 試験に移行。PA0012 試験の初回投与（BKZ 160mg Q4W）を受けた。
翌 年　6 月 2 日	治験薬最終投与。
翌 年　6 月 20 日	重篤な有害事象として脳出血が発現した。 意識レベルの急変により被験者は入院した。被験者に不全片麻痺、不全単麻痺及び四肢不全麻痺の急な発現が認められた。コンピュータ断層撮影（CT）検査の結果、高度の脳出血が認められた。 本事象のため治験薬の投与を中断した（直近の BKZ 投与は 翌 年　6 月 2 日）。
翌 年　6 月 21 日	血腫の除去のため開頭手術が実施された。
翌 年　6 月 25 日	被験者にシバリング様の発作が認められ、脳の CT 検査を実施し、浮腫の悪化が確認された。
翌 年　6 月 28 日	重篤な有害事象として術後創感染が発現した。 術後合併症による高度の手術部位感染及び脳炎が認められた。術後部位感染の治療のため入院期間が延長された。被験者は本事象のため試験を中止した。
翌 年　7 月 1 日	頭蓋骨部分切除及び気管切開術が実施された。頭蓋骨部分切除のため calcium chloride が投与された。
翌 年　7 月 14 日	脳幹の圧力を下げるため外減圧術を試みたが、膿瘍の蓄積が著しく、左側頭葉の脳膿瘍切除が行われた。3 検体の病理学検査の結果、組織球浸潤を伴う壊死組織が認められた（壊死のない脳実質、炎症性細胞浸潤及び血管新生が確認された肉芽組織）。炎症性細胞浸潤は Virchow-robin 腔にも検出された。
翌 年　7 月 15 日	スメア検査の結果、多数の炎症性細胞が認められた（細菌は陰性）。白血球及び赤血球の増加が認められた（検査値の報告なし）。顕微鏡検査で *Klebsiella aerogenes* も認められた。膿瘍を示唆する明らかな病理学的所見は認められなかった。メチシリン耐性の *Staphylococcus aureus* 及び真菌感染の検査結果は陰性であった。
翌 年　9 月 8 日	頭蓋形成術が実施された。入院中、propofol、sugammadex、cefotiam、dexamethasone、heparin、phenylephrine、nicardipine、rocuronium、flurbiprofen、desflurane、tranexamic acid、ursodeoxycholic acid、famotidine、cefozopran、diazepam、dexmedetomididne、imidapril、remifentanil、epinephrine with lidocaine、paracetamol、ophthalmic solution、amlodipine、lansoprazole、albumin human、bromohexine、carbocysteine、mannitol、sodium bicarbonate、midazolam、norepinephrine、sevoflurane、furosemide、misapride、diclofenac、levetiracetam、meropenem、loxoprofen、fructose with glycerol fentanyl、carbazochrome 及び ephedrine が投与された。
翌 年　9 月 28 日	手術部位感染及び脳炎は沈静化と判断したため meropenem の投与を中止した。
翌 年　10 月 20 日	最終来院（安全性追跡調査来院）。

翌年　11月5日	被験者は脳出血及び術後創感染から回復（後遺症あり）した。日常生活動作及び意識は事象発現前と同じレベルには戻らなかった。治験責任医師によると、日常生活動作も意識も改善していないが、状態は安定しているため転帰は「回復（後遺症あり）」と考えられるとのことであった。脳出血の治療は完了とすることが決定された。治験責任医師によると、脳出血は治験薬と関連はないと考えられるが、術後創感染は、治験薬（因果関係を否定する根拠がないため）及び血腫除去のための開頭手術と関連ありと考えられるとした。治験責任医師によると、被験者にその他の何らかのリスク因子はなかったとのことであった。

【被験者番号：[redacted]（実施国：日本、人種：アジア人）、発現時の投与：BKZ非自己投与、有害事象名：白内障（2回）、末梢動脈閉塞性疾患】

被験者番号：[redacted]	性別：男性	年齢：7[redacted]歳	初回診断：2018年7月
既往歴		合併症	
乾癬、指炎、腱炎、カテーテル留置、血管内治療、筋骨格硬直（肩こり）		高尿酸血症、末梢動脈閉塞性疾患、高血圧	
有害事象名（基本語）	発現までの日数[a]	発現時の投与	持続期間
右眼の白内障（白内障） 左眼の白内障（白内障） 閉塞性動脈硬化症の悪化（末梢動脈閉塞性疾患）	白内障：34日 白内障：49日 末梢動脈閉塞性疾患：93日	白内障：BKZ 160mg Q4W 白内障：BKZ 160mg Q4W 末梢動脈閉塞性疾患：BKZ 160mg Q4W	白内障：136日 白内障：121日 末梢動脈閉塞性疾患：継続中
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
白内障：軽度 白内障：軽度 末梢動脈閉塞性疾患：軽度	白内障：変更なし 白内障：変更なし 末梢動脈閉塞性疾患：変更なし	白内障：回復 白内障：回復 末梢動脈閉塞性疾患：軽快	白内障：関連なし 白内障：関連なし 末梢動脈閉塞性疾患：関連あり
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
白内障（2回、重篤）、黄斑浮腫、脂質異常症、末梢動脈閉塞性疾患（重篤）		febuxostat、acetylsalicylic acid、amlodipine with telmisartan、famotidine、sulfasalazine、clobetasone、epinastine、ketoconazole	

a 本試験のBKZ初回投与からの日数

処置及び経過	
20[redacted]年2月17日	PA0011試験に参加。過去6ヵ月以内の飲酒歴（5単位/週）があり、元喫煙者（喫煙歴40年間）であった。
20[redacted]年3月17日	BKZ 160mg Q4W群に無作為化され、PA0011試験の初回投与（BKZ 160mg Q4W）を受けた。
20[redacted]年6月9日	PA0011試験の治験薬最終投与。被験者はPA0011試験を完了した。
20[redacted]年7月1日	非重篤な有害事象として軽度の白内障（左眼及び右眼）が発現した。治験薬との関連なしと判断された。
20[redacted]年7月7日	PA0012試験に移行。PA0012試験の初回投与（BKZ 160mg Q4W）を受けた。
20[redacted]年8月9日	白内障手術の入院のため、白内障（右眼）が重篤な有害事象として報告された。
20[redacted]年8月10日	右眼の白内障手術を行った。
20[redacted]年8月11日	被験者は退院した。
20[redacted]年8月24日	白内障（左眼、重篤）のため被験者は再度入院した。
20[redacted]年8月25日	左眼の白内障手術を行った。白内障の治療薬としてgatifloxacin、bromfenac及びbetamethasoneが投与された。
20[redacted]年8月26日	被験者は退院した。
20[redacted]年9月6日	軽度の黄斑浮腫が認められた。
20[redacted]年9月29日	非重篤な有害事象として軽度の脂質異常症が発現した。治験薬との関連なしと判断された。
20[redacted]年10月7日	重篤な有害事象として軽度の閉塞性動脈硬化症の悪化が発現した。 被験者は定期通院で循環器科を受診し、循環器専門医はドップラーエコー検査で浅大腿動脈のステント内再狭窄の可能性が認められると指摘した。3階まで階段を昇った時や平らな地面を数メートル歩いた時には、被験者はいつも左ふくらはぎに疲れを感じた。この症状は安静時には改善した。閉塞性動脈硬化症の悪化の治療薬としてclopidogrel、脂質異常症の治療薬としてrosuvastatinが投与された。
20[redacted]年10月12日	被験者は入院した。

20■ 年 10 月 13 日	被験者はリドカインテープを用いた左浅大腿動脈の血管内治療を受け、lidocaine、heparin 及び iopamidol も投与された。
20■ 年 10 月 15 日	被験者は退院した。
20■ 年 11 月 10 日	白内障手術を受けた病院を受診した。
20■ 年 12 月 22 日	黄斑浮腫、白内障（右眼）及び白内障（左眼）は消失した。
翌 年　1 月 31 日	退院後、フォローアップのため被験者は循環器科を受診した。循環器専門医はわずかに跛行の再発があると判断し、ステント内再狭窄の可能性を示唆した。 本報告時点で脂質異常症の転帰は「未回復」、末梢動脈閉塞性疾患の転帰は「軽快」であった。被験者は本試験を継続中である。

2.3 DV0004 試験［活動性乾癬性関節炎を有する外国人被験者を対象に、ビメキズマブ注射液の自己皮下注射用製剤（安全機能付シリンジ又はオートインジェクター）を安全かつ効果的に使用できるかを評価する多施設共同、非盲検、無作為化試験（PA0012 試験のサブスタディ）］（5.3.5.2.3：参考資料）

2.3.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.3-1 に、観察・検査実施スケジュールを表 2.3-2 に示した。

表 2.3-1　試験方法の概略：DV0004 試験

項目	内容
標題	活動性乾癬性関節炎を有する外国人被験者を対象に、ビメキズマブ注射液の自己皮下注射用製剤（安全機能付シリンジ又はオートインジェクター）を安全かつ効果的に使用できるかを評価する多施設共同、非盲検、無作為化試験（欧州及び北米での PA0012 試験のサブスタディ）
開発の相	第 III 相
目的	主要目的： ・ 乾癬性関節炎を有する被験者を対象に、ビメキズマブ（BKZ）の自己注射用製剤［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）］を用いて、自己注射方法のトレーニング 4 週間後に安全かつ効果的に BKZ を自己注射することが可能であるかを評価する 副次目的： ・ 乾癬性関節炎を有する被験者を対象に、自己注射用製剤（BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL）を用いて、自己注射方法のトレーニング直後に安全かつ効果的に BKZ を自己注射することが可能であるかを評価する その他の目的： ・ 視覚的アナログ尺度（VAS）を用いた注射部位疼痛評価及び自己注射評価質問票（SIAQ）で、被験者の自己注射を評価する ・ 投与方法別［自己注射用製剤（BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL）での自己注射又はプレフィルドシリンジ（PFS）1mL での医療従事者による注射］、投与部位別（腹部又は大腿部）及び BMI 三分位カテゴリー別に、血漿中 BKZ 濃度トラフ値を評価する ・ 投与方法別［自己注射用製剤（BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL）での自己注射又は PFS 1mL での医療従事者による注射］に、BKZ の免疫原性を評価する ・ 自己注射後の BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL の構造的及び機械的品質を評価する ・ 自己注射後の BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL の機能的品質を評価する ・ 自己注射用製剤（BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL）での自己注射の全般的な安全性及び忍容性を評価する
試験デザイン	多施設共同、非盲検、無作為化

項目	内容
試験方法	試験デザインの概要を図 2.3-1 に示す。 本試験は、PA0012 試験のサブスタディであり、欧州及び北米の医療機関が参加した。 PA0012 試験は、乾癬性関節炎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進行中の試験であり、先行試験（PA0010 試験又は PA0011 試験）のいずれかを完了した被験者が参加可能であった。 本試験では、PA0012 試験への参加が適格と判断された被験者のうち、本試験への参加に同意した被験者を適格とした。本試験への参加が適格と判断された被験者は、いずれかの自己注射用製剤（BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL）に 1 : 1 の割合で無作為に割り付けられた。各被験者は本試験のベースライン（PA0012 試験の組入れ来院に相当）に自己注射のトレーニングを受け、使用説明書及びその他のトレーニング資料を受け取った。本試験のベースライン及び Week 4（PA0012 試験の Week 4 に相当）に、被験者は割り付けられた製剤を用いて BKZ を自己注射した。 本試験に参加する被験者も、PA0012 試験のベースラインから Week 4 までのすべての評価を実施した。本試験に参加する被験者のみ、本試験のベースライン及び Week 4 に自己注射用製剤（BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL）を用いて自己注射した。自己注射の評価に加え、本試験に特化した評価（医療従事者による自己注射の安全性及び効果に関する評価、VAS による注射部位疼痛評価、SIAQ の回答及び PK 解析）をベースラインから Week 4 まで実施した。本試験の最終自己注射の 1 週後に電話で安全性追跡調査を実施した。 本試験の Week 5 以降、被験者は PA0012 試験を継続した。本試験終了後の次の来院は、PA0012 試験の Week 8 来院であった。
対象	外国人乾癬性関節炎患者
被験者数	計画例数：約 200 例 登録解析対象集団（ES）：214 例 BKZ-SS-1mL の安全性解析対象集団（SS-s）：107 例 BKZ-SS-1mL の最大の解析対象集団（FAS-s）：107 例 BKZ-SS-1mL の治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団（PK-PPS-s）：89 例 BKZ-AI-1mL の安全性解析対象集団（SS-a）：107 例 BKZ-AI-1mL の最大の解析対象集団（FAS-a）：107 例 BKZ-AI-1mL の治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団（PK-PPS-a）：76 例
主な選択/除外基準	選択基準： 1)　PA0012 試験の選択基準をすべて満たしている者 2)　本試験の治験実施計画書の規定を確実に遵守できる（質問票の理解及び回答、使用説明書に従った治験薬の使用並びに来院スケジュールの遵守が可能である）と治験責任医師が判断する者 3)　自己注射する意思がある者 除外基準： 1)　PA0012 試験の除外基準のいずれかに該当する者

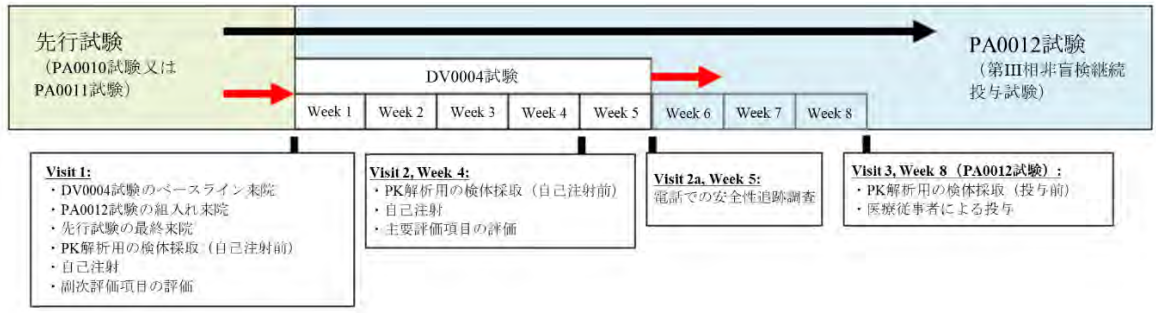
項目		内容
治験薬、投与量及び投与方法		被験薬：ビメキズマブ バッチ番号[redacted] 投与量及び投与方法： 被験者はベースライン及び Week 4 に、割り付けられた自己注射用製剤（BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL）を用いて BKZ 160mg を自己注射した。 BKZ の自己注射後 30 分間、治験実施医療機関で被験者の有害事象発現を観察した。
試験期間		最長試験期間 5 週間 · 治療期間：4 週間 · 安全性追跡調査：最終自己注射から 1 週後 本試験終了後、被験者は PA0012 試験を継続した。
評価項目	自己注射の評価	主要評価項目： · Week 4（自己注射方法のトレーニング 4 週間後）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被験者の割合 副次評価項目： · ベースライン（自己注射方法のトレーニング直後）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被験者の割合 その他の評価項目： · ベースラインの自己注射前の SIAQ（Version 2.0 及び Version 2.1）の回答 · ベースライン及び Week 4 の自己注射後の注射部位疼痛評価（VAS 100mm を使用） · ベースライン及び Week 4 の自己注射後の SIAQ（Version 2.0 及び Version 2.1）の回答 · 自己注射後に構造的及び機械的な問題が確認された BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL の割合 · 自己注射後に機能的な問題が確認された BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL の割合 自己注射が安全かつ効果的であったかどうかは医療従事者が評価した。以下の基準をすべて満たした被験者を、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被験者と定義した。 · BKZ 全用量の自己注射を完了した被験者（BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL のシリンジが空であることを目視で確認） · 自己注射の継続ができなくなるような機器による有害作用（機器による重篤な有害作用又は本試験の中止に至った機器による有害作用）が認められなかった被験者
	有効性	本試験では有効性を評価しなかった。
	薬物動態	以下の区分別の血漿中 BKZ 濃度トラフ値 · 投与方法［自己注射用製剤（BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL）を用いた自己注射及び PFS 1mL を用いた医療従事者による注射］ · 投与部位（腹部又は大腿部） · BMI 三分位カテゴリー ベースライン、Week 4 及び PA0012 試験の Week 8 に血漿中 BKZ 濃度トラフ値を評価した。
	薬力学	本試験では薬力学を評価しなかった。
	免疫原性	ベースライン、Week 4 及び PA0012 試験の Week 8 の抗 BKZ 抗体

項目		内容
評価項目(続き)	安全性	機器による有害作用の発現（その他の安全性及び忍容性評価項目については PA0012 試験の治験実施計画書に従って収集した）
統計解析方法		解析対象集団の定義： ES：本試験の同意を取得したすべての被験者 SS-s：BKZ-SS-1mL で BKZ を 1 回以上自己注射した被験者 SS-a：BKZ-AI-1mL で BKZ を 1 回以上自己注射した被験者 FAS-s：SS-s のうち、自己注射の評価が行われた被験者 FAS-a：SS-a のうち、自己注射の評価が行われた被験者 PK-PPS-s：本試験で、PA0012 試験の先行試験と同じ頻度及び投与量で BKZ-SS-1mL を用いて BKZ を自己注射した被験者のうち、評価可能な PK 評価項目を 1 つ以上有し、PK 評価項目に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱がない被験者 PK-PPS-a：本試験で、PA0012 試験の先行試験と同じ頻度及び投与量で BKZ-AI-1mL を用いて BKZ を自己注射した被験者のうち、評価可能な PK 評価項目を 1 つ以上有し、PK 評価項目に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱がない被験者 解析方法： 本試験結果の概要を記述統計量で要約した。連続変数については、評価可能な被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値で要約した。 カテゴリカル変数については、被験者数及びその割合で要約した。主要評価項目、副次評価項目及びその他の評価項目について、正確二項検定に基づく 90%信頼区間を算出した。特に記載のない限り、各解析対象集団の被験者数を母数として割合を算出した。 血漿中 BKZ 濃度については、幾何平均値、幾何変動係数、幾何平均値の 95%信頼区間、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値で要約した。実測値に基づきすべての PK データを要約し、欠測値を補完しなかった。 ベースライン（Visit 1）の初回自己注射前の直近の測定値を本試験のベースライン値と定義した。ベースライン評価が BKZ の初回自己注射と同日に実施される場合、自己注射前に評価を実施した。 主要評価項目、副次評価項目及びその他の評価項目の統計解析はいずれも記述的であった。推測統計解析は計画しなかった。 自己注射の評価： 自己注射の評価については、いずれの評価項目も FAS-s 及び FAS-a を対象に解析した。 <u>主要評価項目：</u> 安全かつ効果的な自己注射が可能であった被験者数は、Week 4 の「BKZ の全用量の自己注射を完了しましたか」の回答が「はい」であり、かつ「自己注射用の機器の使用に関連する有害事象がありましたか」の回答が「いいえ」であった被験者を集計した。 自己注射未実施の被験者については、いずれの記述統計量にも含めなかった。安全かつ効果的な自己注射が可能であった被験者数及び割合を自己注射用製剤別に集計し、正確二項検定に基づく 90%信頼区間を算出した。 <u>副次評価項目：</u> ベースラインの自己注射について、主要評価項目と同じ方法で解析した。

項目	内容
統計解析方法 (続き)	その他の評価項目： 自己注射用製剤別に集計し、記述統計量で要約した。BKZ 自己注射前及び自己注射後の SIAQ 並びに注射部位疼痛評価については、FAS-s 及び FAS-a の部分集団（ベースライン及び Week 4 に SIAQ の回答及び VAS の実施を、治験実施計画書に従ってすべて適切に完了した被験者集団）を対象に追加解析を実施した。本試験の考察及び結論は、いずれも追加解析の結果に基づくものであった。 薬物動態： PK 評価項目については、PK-PPS-s 及び PK-PPS-a を対象に解析した。 本試験のベースライン及び Week 4、並びに PA0012 試験の Week 8 の注射前に血液検体を採取した。本試験のベースラインの注射前に採取した血液検体から、医療従事者が PFS 1mL を用いて注射（先行試験の一環で実施）した時の血漿中 BKZ 濃度トラフ値を解析した。本試験の Week 4 及び PA0012 試験の Week 8 の注射前に採取した血液検体から、被験者が割り付けられた自己注射用製剤を用いて自己注射した時の血漿中 BKZ 濃度トラフ値を解析した。 PK データを自己注射用製剤別に記述統計量で要約した。投与方法（自己注射又は医療従事者による注射）、投与部位（腹部又は大腿部）、抗 BKZ 抗体の発現状況及び BMI 三分位カテゴリー別に、BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL について PK データを解析した。BMI 三分位カテゴリーについては、本試験のベースラインの BMI の三分位値に基づき定義した。 免疫原性： 免疫原性については、PK-PPS-s 及び PK-PPS-a を対象に解析した。 本試験のベースライン及び Week 4 並びに PA0012 試験の Week 8 の注射前に、血液検体を採取し抗 BKZ 抗体を評価した。検体の採取時点別に抗 BKZ 抗体の発現状況を要約した。抗 BKZ 抗体のアッセイについては、スクリーニング試験、確認試験及び抗体価測定の 3 段階で実施した。 安全性： 安全性評価項目については、SS-s 又は SS-a を対象に解析した。 PA0012 試験及び本試験では、すべての有害事象（重篤な有害事象を含む）を共通のデータベースで報告したが、機器による有害作用、機器による重篤な有害作用及び機器の不具合のみ本試験で要約した。これらのうち、BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL の使用と関連ありと判断された有害事象に限り評価した。自己注射用製剤の使用と関連なしと判断されたすべての有害事象（重篤な有害事象を含む）については、PA0012 試験の CSR に個別に要約した。自己注射での注射部位反応を示唆する有害事象に限り、PA0012 試験と同様に本試験でも一覧で示した。 機器と関連ありと判断された有害事象を、機器による有害作用として集計した。すべての機器による有害作用を一覧で示した。統計解析については実施しなかった。本試験の初回自己注射後から最終自己注射 7 日後までに発現した機器による有害作用を、治験薬投与後に発現した機器による有害作用と定義し、要約した。
治験責任医師	46 名

項目	内容
治験実施医療機関	46 医療機関（欧州及び北米）
公表文献	なし
治験実施期間	2019 年 8 月～2020 年 11 月

図 2.3-1　試験デザインの概要



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

表 2.3-2　観察・検査実施スケジュール

来院 [a]	Visit 1	Visit 2	Visit 2a 電話連絡(SFU)
Week	ベースライン/ 先行試験の最終来院	Week 4	Week 5
DV0004 試験の文書同意取得	X		
選択/除外基準の確認	X		
併用薬	X	X	X
有害事象 [b]	X	X	X
自己注射用製剤の無作為割付け	X		
双方向自動応答技術	X	X	X
VAS 及び SIAQ のトレーニング	X		
自己注射前の SIAQ [c]	X		
自己注射のトレーニング	X		
割り付けられた自己注射用製剤での BKZ 自己注射	X	X	
医療従事者による自己注射の評価	X	X	
注射後の自己注射用製剤の構造的及び機械的品質に対する医療従事者の評価(ひび割れ又は緩み等の確認) [d]	X	X	
VAS での注射部位疼痛評価	X	X	
自己注射後の SIAQ [c]	X	X	
治験薬及び自己注射用製剤の説明	X	X	

AI：オートインジェクター、BKZ：ビメキズマブ、SFU：安全性追跡調査、SS：安全機能付シリンジ
a Visit windows were ±7 days from the scheduled visit day (relative to the first dose) at all visits except Visit 2a (SFU telephone call). The SFU telephone call window was 7 days from the last dose in the DV0004 substudy, ±3 days.
b Adverse events not related to the device presentations were reported in PA0012, and adverse device effects and device deficiencies were reported in DV0004. A single safety database was used for both studies.
c Version 2.0 of the SIAQ was used to assess bimekizumab SS 1mL, while Version 2.1 was used to assess bimekizumab AI 1mL (see Section 4.2.1).
d Device presentations with visual signs of compromised structural or mechanical integrity were to be returned to UCB after use. Used device presentations that functioned as intended (ie, complete dose delivered, no visual signs of compromised structural or mechanical integrity) were to be stored at room temperature in a secured area and could only be destroyed following UCB's instruction.
DV0004 CSR Table 3-1

2.3.2　被験者の構成

2.3.2.1　被験者の内訳

被験者の内訳（ES）を表 2.3-3 に示した。

合計 214 例が本試験を開始した。このうち 107 例が BKZ-SS-1mL に、107 例が BKZ-AI-1mL に無作為に割り付けられた。ほとんどの被験者が試験を完了し、BKZ-SS-1mL では 106 例（99.1%）、BKZ-AI-1mL では 107 例（100%）が試験を完了した。BKZ-SS-1mL の 1 例が Week 4 来院の前に試験を中止した（DV0004 CSR Listing 1.4）。中止理由は同意撤回であった。本試験を中止した場合、PA0012 試験への参加を継続することは可能であったが、当該被験者は PA0012 試験も中止した。有害事象のため試験を中止した被験者はいなかった。

表 2.3-3　被験者の内訳−ES

	BKZ-SS-1mL N=107 n (%)	BKZ-AI-1mL N=107 n (%)	全被験者 N=214 n (%)
本試験開始例	107 (100)	107 (100)	214 (100)
本試験完了例	106 (99.1)	107 (100)	213 (99.5)
本試験中止例	1 (0.9)	0	1 (0.5)
中止理由			
同意撤回	1 (0.9)	0	1 (0.5)

AI：オートインジェクター、BKZ：ビメキズマブ、ES：登録解析対象集団、SS：安全機能付シリンジ
DV0004 CSR Table 1.2

2.3.3　新型コロナウイルス感染症の来院への影響

本試験への新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の世界的流行の影響は大きくなかった。

被験者の多く（152 例）は、COVID-19 の世界的流行中に本試験に組み入れられた。COVID-19 の世界的流行前に本試験に組み入れられた被験者は 62 例であった（DV0004 CSR Table 1.4）。COVID-19 の影響は 3 例（4 件）に認められた（DV0004 CSR Table 1.5a、Table 1.5b、Listing 3.2a、Listing 3.2b）。

BKZ-SS-1mL に割り付けられた被験者のうち、2 例に各 1 件の COVID-19 の影響が認められた。このうち 1 例は PA0012 試験の Week 8 来院を実施せず、1 例は電話で Week 8 来院を実施した（DV0004 CSR Table 1.5a、Listing 3.2a）。いずれも COVID-19 に関連する治験実施計画書からの重大な逸脱ではなかった（DV0004 CSR Listing 3.3a）。

BKZ-AI-1mL に割り付けられた被験者のうち、1 例に 2 件の COVID-19 の影響が認められた。当該被験者は電話で Week 4 来院を実施した。また、Week 4 の BKZ の自己注射を行わなかった（DV0004 CSR Table 1.5b、Listing 3.2b）。いずれも COVID-19 に関連する治験実施計画書からの重大な逸脱であった（DV0004 CSR Listing 3.3b）。

2.3.4　被験者背景

2.3.4.1　人口統計学的特性

本試験の人口統計学的特性（SS-s 及び SS-a）を表 2.3-4 に示した。

SS-s の平均年齢は 48.3 歳（範囲：20～74 歳）であり、SS-a の平均年齢は 51.5 歳（範囲：20～74 歳）であった。被験者の性別の割合は SS-s 及び SS-a で同一であった。体重の平均値は SS-s で 89.73kg、SS-a で 87.94kg であった。BMI の平均値は SS-s で 31.19kg/m^2、SS-a で 30.53kg/m^2 であった。体重が

100kg 超の被験者数は SS-s で 24 例（22.4%）、SS-a で 26 例（24.3%）であり、本試験の患者集団から予想されたとおりであった。本試験は欧州及び北米（チェコ、ドイツ、ハンガリー、ポーランド、ロシア及び米国）の医療機関で実施した。被験者の多くはポーランドからの参加者であった。

SS-s 及び SS-a の人口統計学的特性は、COVID-19 の世界的流行発生前に組み入れられた被験者と発生中に組み入れられた被験者でおおむね同程度であった（DV0004 CSR Table 3.2a、Table 3.2b）。自己注射前後の SIAQ の追加解析に用いた SS-s 及び SS-a の部分集団の人口統計学的特性は、それぞれ、全体集団の人口統計学的特性とおおむね同程度であった（DV0004 CSR Table 3.1a、Table 3.1b）。

表 2.3-4　人口統計学的特性−SS-s 及び SS-a

		BKZ-SS-1mL N=107	BKZ-AI-1mL N=107
年齢 (歳)	平均値 (標準偏差) 中央値 最小値, 最大値	48.3 (13.2) 49.0 20, 74	51.5 (11.9) 54.0 20, 74
年齢カテゴリー (歳) [a]、n (%)	18 歳以下 19～65 歳未満 65 歳以上	0 94 (87.9) 13 (12.1)	0 91 (85.0) 16 (15.0)
性別、n (%)	男性 女性	53 (49.5) 54 (50.5)	53 (49.5) 54 (50.5)
体重 (kg)	平均値 (標準偏差) 中央値 最小値, 最大値	89.73 (20.47) 87.60 47.9, 165.8	87.94 (19.72) 84.40 50.1, 150.0
体重カテゴリー (kg)、n (%)	100kg 以下 100kg 超	83 (77.6) 24 (22.4)	81 (75.7) 26 (24.3)
身長 (cm)	平均値 (標準偏差) 中央値 最小値, 最大値	169.90 (8.39) 170.00 149.0, 185.5	169.67 (10.41) 170.20 142.2, 195.0
BMI (kg/m^2)	平均値 (標準偏差) 中央値 最小値, 最大値	31.19 (7.34) 29.38 18.3, 58.3	30.53 (6.18) 29.45 17.8, 48.4
BMI カテゴリー (kg/m^2)、n (%)	$25kg/m^2$ 未満 $25～30kg/m^2$ 未満 $30kg/m^2$ 以上	18 (16.8) 38 (35.5) 51 (47.7)	21 (19.6) 37 (34.6) 49 (45.8)
BMI 三分位カテゴリー (PK-PPS-s) (kg/m^2) [b]、n (%)	n $26.56kg/m^2$ 以下 26.56 超 $33.56kg/m^2$ 以下 $33.56kg/m^2$ 超	89 29 (32.6) 30 (33.7) 30 (33.7)	— — — —
BMI 三分位カテゴリー (PK-PPS-a) (kg/m^2) [b]、n (%)	N $27.95kg/m^2$ 以下 27.95 超 $32.44kg/m^2$ 以下 $32.44kg/m^2$ 超	— — — —	76 25 (32.9) 26 (34.2) 25 (32.9)
人種、n (%)	白人 その他/混血	106 (99.1) 1 (0.9)	107 (100) 0
民族、n (%)	ヒスパニック又はラテン系 非ヒスパニック又は非ラテン系	1 (0.9) 106 (99.1)	0 107 (100)

表 2.3-4　人口統計学的特性–SS-s 及び SS-a（続き）

		BKZ-SS-1mL N=107	BKZ-AI-1mL N=107
国、n (%)	チェコ	22 (20.6)	15 (14.0)
	ドイツ	—	3 (2.8)
	ハンガリー	1 (0.9)	3 (2.8)
	ポーランド	57 (53.3)	57 (53.3)
	ロシア	4 (3.7)	6 (5.6)
	米国	23 (21.5)	23 (21.5)

AI：オートインジェクター、BKZ：ビメキズマブ、SS：安全機能付シリンジ、PK-PPS-a：BKZ-AI-1mL の治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団、PK-PPS-s：BKZ-SS-1mL の治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団、SS-a：BKZ-AI-1mL の安全性解析対象集団、SS-s：BKZ-SS-1mL の安全性解析対象集団

Note: Age was summarized from the age at the time of feeder study entry. All study participants enrolled in DV0004 were 18 years of age or older at the time point of enrollment. Weight was summarized based on the last visit in feeder study/Baseline Visit DV0004. Height was summarized at feeder study Baseline Visit.

a clinicaltrials.gov age categories.

b Percentages were based on the number of study participants in PK-PPS-s (for BKZ-SS-1mL) or PK-PPS-a (for BKZ-AI-1mL).

DV0004 CSR Table 3.1a、Table 3.1b

2.3.4.2　疾患特性

ベースラインの疾患特性（SS-s 及び SS-a）を表 2.3-5 に示した。

乾癬性関節炎の初回診断からの期間の平均値及び中央値は、SS-s で 8.6 年及び 6.1 年、SS-a で 8.4 年及び 6.4 年であった。

SS-s 及び SS-a の乾癬性関節炎の初回診断からの期間（平均値及び中央値）は、COVID-19 の世界的流行発生前に組み入れられた被験者と発生中に組み入れられた被験者でおおむね同程度であった（DV0004 CSR Table 3.4a、Table 3.4b）。自己注射前後の SIAQ の追加解析に用いた SS-s 及び SS-a の部分集団のベースラインの疾患特性は、それぞれ、全体集団のベースラインの疾患特性とおおむね同程度であった（DV0004 CSR Table 3.3.1a、Table 3.3.1b）。

表 2.3-5　ベースラインの疾患特性–SS-s 及び SS-a

	BKZ-SS-1mL N=107	BKZ-AI-1mL N=107
乾癬性関節炎の初回診断からの期間 (年)		
平均値 (標準偏差)	8.6 (8.9)	8.4 (7.4)
中央値	6.1	6.4
最小値, 最大値	1, 54	1, 40

AI：オートインジェクター、BKZ：ビメキズマブ、SS：安全機能付シリンジ、SS-a：BKZ-AI-1mL の安全性解析対象集団、SS-s：BKZ-SS-1mL の安全性解析対象集団

Note: Duration of disease was calculated from date of onset of PsA to date of DV0004 randomization.

DV0004 CSR Table 3.3a、Table 3.3b

2.3.5　自己注射の評価

2.3.5.1　主要評価項目

Week 4 に安全かつ効果的な BKZ の自己注射が可能であった被験者の割合（FAS-s 及び FAS-a）を表 2.3-6 に示した。

FAS-s（107 例）のうち、評価可能であった 105 例すべてが Week 4 に BKZ-SS-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。Week 4 の評価ができなかった 2 例のうち、1 例は Week 4 より前に本試験を中止し、1 例は Week 4 の自己注射の記録がなかった（DV0004 CSR Listing 1.4、Listing 6.1.1a）。

FAS-a（107 例）のうち、評価可能であった 104 例すべてが Week 4 に BKZ-AI-1mL を用いて安全かつ効果的に BKZ の自己注射することが可能であった。Week 4 の評価ができなかった 3 例のうち、1 例は COVID-19 の影響で自己注射を行わず、2 例は Week 4 の自己注射の記録がなかった（DV0004 CSR Listing 3.2b、Listing 6.1.1b）。

表 2.3-6　Week 4 に安全かつ効果的な BKZ の自己注射が可能であった被験者の割合−FAS-s 及び FAS-a

	BKZ-SS-1mL N=107	BKZ-AI-1mL N=107
Week 4		
n/Nsub (%) 90% CI	105/105 (100) 97.2, 100	104/104 (100) 97.2, 100

ADE：機器による有害作用、AI：オートインジェクター、BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、FAS-a：BKZ-AI-1mL の最大の解析対象集団、FAS-s：BKZ-SS-1mL の最大の解析対象集団、Nsub：当該来院時に測定された被験者数、SS：安全機能付シリンジ

Note: n=number of study participants who had an empty device container after self-injection and who had no ADEs that would preclude continued use of the device for self injection.

Note: In the n/Nsub (%) row, Nsub represents the number of study participants with at least 1 self injection administered at the corresponding visit.

Note: Percentage of study participants at Week 4 corresponds to the primary outcome.

Note: Confidence intervals were calculated by the Exact Binomial method.

DV0004 CSR Table 4.1a、Table 4.1b

2.3.5.2　副次評価項目

ベースラインに安全かつ効果的な BKZ の自己注射が可能であった被験者の割合（FAS-s 及び FAS-a）を表 2.3-7 に示した。

FAS-s（107 例）のうち、評価可能であった 106 例すべてがベースラインに BKZ-SS-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。ベースラインの評価ができなかった 1 例は、医療従事者により BKZ が投与された（DV0004 CSR Listing 6.1.1a）。

FAS-a（107 例）のうち、評価可能であった 106 例すべてがベースラインに 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。ベースラインの評価ができなかった 1 例は、医療従事者により BKZ が投与された（DV0004 CSR Listing 6.1.1b）。

表 2.3-7　ベースラインに安全かつ効果的な BKZ の自己注射が可能であった被験者の割合−FAS-s 及び FAS-a

	BKZ-SS-1mL N=107	BKZ-AI-1mL N=107
ベースライン		
n/Nsub (%) 90% CI	106/106 (100) 97.2, 100	106/106 (100) 97.2, 100

ADE：機器による有害作用、AI：オートインジェクター、BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、FAS-a：BKZ-AI-1mL の最大の解析対象集団、FAS-s：BKZ-SS-1mL の最大の解析対象集団、Nsub：当該来院時に測定された被験者数、SS：安全機能付シリンジ

Note: n=number of study participants who had an empty device container after self-injection and who had no ADEs that would preclude continued use of the device for self injection.

Note: In the n/Nsub (%) row, Nsub represents the number of study participants with at least 1 self injection administered at the corresponding visit.

Note: Percentage of study participants at Baseline corresponds to the secondary outcome.

Note: Confidence intervals were calculated by the Exact Binomial method.

Note: At Baseline, 1 study participant each in the FAS s and FAS a did not self-administer an injection; therefore, these study participants were excluded from results from the Baseline assessment.

DV0004 CSR Table 4.1a、Table 4.1b

2.3.5.3　その他の評価項目

2.3.5.3.1　SIAQ による自己注射評価

SIAQ スコアの範囲は 0 から 10 であり、スコアが高いほど自己注射に対する自信及び満足度が高く、自己注射に対する懸念が少ないことを示す。

2.3.5.3.1.1　ベースラインの自己注射前の SIAQ スコア（部分集団解析）

ベースラインの自己注射前の SIAQ スコア［FAS-s 及び FAS-a（部分集団）］を表 2.3-8 に示した。

FAS-s 及び FAS-a のうち、ベースラインの自己注射前に治験実施計画書に従って SIAQ のすべての質問に回答した被験者からなる部分集団を対象に、ベースラインの自己注射前の SIAQ を評価した。FAS-s 及び FAS-a の部分集団は、それぞれ 46 例及び 63 例で構成された。

いずれの部分集団でも、3 つの下位尺度（自己注射に対する懸念、自信及び満足度）の自己注射前の SIAQ スコアの中央値は 7.5 以上と高かった。FAS-s 及び FAS-a の部分集団の結果は、それぞれ、全体集団の結果と一致した（DV0004 CSR Table 4.3.1a、Table 4.3.1b）。

表 2.3-8　ベースラインの自己注射前の SIAQ スコア−FAS-s 及び FAS-a（部分集団）

	BKZ-SS-1mL [a] N=46	BKZ-AI-1mL [b] N=63
自己注射に対する懸念		
平均値 (標準偏差)	8.44 (1.831)	8.48 (1.943)
中央値	9.17	9.17
最小値, 最大値	2.5, 10.0	2.5, 10.0
自己注射に対する自信		
平均値 (標準偏差)	6.65 (2.808)	7.25 (2.444)
中央値	7.50	7.50
最小値, 最大値	0.0, 10.0	0.0, 10.0
自己注射に対する満足度		
平均値 (標準偏差)	8.48 (2.203)	8.81 (1.546)
中央値	10.00	10.00
最小値, 最大値	0.0, 10.0	5.0, 10.0

AI：オートインジェクター、BKZ：ビメキズマブ、FAS-a：BKZ-AI-1mL の最大の解析対象集団、FAS-s：BKZ-SS-1mL の最大の解析対象集団、SS：安全機能付シリンジ
Note: Subscale scores ranged from 0 to 10; higher scores indicated more confidence, higher satisfaction, and fewer concerns with self-injections.
Note: Calculation of the subscale scores is described in DV0004 CSR Section 6.6.3.1.
Note: All subscale scores were calculated as an average of the individual transformed item scores, individual transformed items were scored between 0 and 10.
Note: Correct administration of the pre injection SIAQ was when the questionnaire was administered prior to self injection, and correct administration of the post injection SIAQ was when the questionnaire was administered following self injection and if the correct post SIAQ version was completed for the device group.
Note: Study participants who did not complete both the pre injection and post injection SIAQ correctly at any visit were excluded from this summary.
a Version 2.0 of the SIAQ was used to assess BKZ-SS-1mL.
b Version 2.1 of the SIAQ was used to assess BKZ-AI-1mL.
DV0004 CSR Table 4.3.2a、Table 4.3.2b

2.3.5.3.1.2　ベースライン及び Week 4 の自己注射後の SIAQ スコア（部分集団解析）

ベースライン及び Week 4 の自己注射後の SIAQ スコア［FAS-s 及び FAS-a（部分集団）］を表 2.3-9 に示した。

FAS-s及びFAS-aのうち、ベースライン又はWeek 4の自己注射後に治験実施計画書に従ってSIAQのすべての質問に回答した被験者からなる部分集団を対象に、ベースライン又はWeek 4の自己注射後のSIAQを評価した。ベースラインの自己注射後のFAS-s及びFAS-aの部分集団は、それぞれ45例及び63例で構成された。Week 4の自己注射後のFAS-s及びFAS-aの部分集団は、それぞれ46例及び63例で構成された。

全体的に、BKZ-SS-1mL又はBKZ-AI-1mLでの自己注射に対する被験者の評価は肯定的であり、満足度は高かった。いずれの部分集団でも、6つの下位尺度（自己注射に対する懸念、自己注射に伴う自意識、自己注射に対する自信、注射部位反応、使いやすさ及び自己注射に対する満足度）のベースライン及びWeek 4の自己注射後のSIAQスコアの中央値は7.5以上と高かった。いずれの下位尺度でも、自己注射後のSIAQスコアの中央値はベースラインとWeek 4で同程度であった。自己注射の前後で共通する3つの下位尺度（自己注射に対する懸念、自信及び満足度）のSIAQスコアの中央値は、ベースラインの自己注射前とベースライン及びWeek 4の自己注射後で同程度であった。FAS-s及びFAS-aの部分集団の結果は、それぞれ、全体集団の結果と一致した（DV0004 CSR Table 4.4.1a、Table 4.4.1b）。

表 2.3-9　ベースライン及び Week 4 の自己注射後の SIAQ スコア−FAS-s 及び FAS-a（部分集団）

	BKZ-SS-1mL [a] N=46	BKZ-AI-1mL [b] N=63
ベースライン、N	45	63
自己注射に対する懸念		
平均値 (標準偏差)	8.69 (1.690)	8.69 (2.056)
中央値	9.17	10.00
最小値, 最大値	2.5, 10.0	0.0, 10.0
自己注射に伴う自意識		
平均値 (標準偏差)	9.33 (1.348)	9.09 (1.509)
中央値	10.00	10.00
最小値, 最大値	5.0, 10.0	5.0, 10.0
自己注射に対する自信		
平均値 (標準偏差)	7.39 (2.446)	7.76 (2.431)
中央値	7.50	7.50
最小値, 最大値	0.0, 10.0	0.0, 10.0
注射部位反応		
平均値 (標準偏差)	9.22 (1.576)	9.50 (0.579)
中央値	9.69	9.69
最小値, 最大値	0.0, 10.0	7.8, 10.0
使いやすさ		
平均値 (標準偏差)	8.44 (1.438)	8.74 (1.906)
中央値	8.00	9.60
最小値, 最大値	4.0, 10.0	0.0, 10.0
自己注射に対する満足度		
平均値 (標準偏差)	7.88 (1.628)	8.53 (1.574)
中央値	8.21	8.57
最小値, 最大値	2.1, 10.0	1.8, 10.0
Week 4、N	46	63
自己注射に対する懸念		
平均値 (標準偏差)	8.57 (1.954)	8.94 (1.661)
中央値	9.17	10.00
最小値, 最大値	2.5, 10.0	5.0, 10.0

表 2.3-9　ベースライン及び Week 4 の自己注射後の SIAQ スコア−FAS-s 及び FAS-a（部分集団）（続き）

	BKZ-SS-1mL [a] N=46	BKZ-AI-1mL [b] N=63
自己注射に伴う自意識		
平均値 (標準偏差)	9.24 (1.479)	9.33 (1.808)
中央値	10.00	10.00
最小値, 最大値	5.0, 10.0	0.0, 10.0
自己注射に対する自信		
平均値 (標準偏差)	7.08 (2.959)	7.92 (2.062)
中央値	7.50	7.50
最小値, 最大値	0.0, 10.0	0.0, 10.0
注射部位反応		
平均値 (標準偏差)	9.31 (0.995)	9.49 (0.798)
中央値	9.69	9.69
最小値, 最大値	6.3, 10.0	5.6, 10.0
使いやすさ		
平均値 (標準偏差)	8.44 (1.811)	9.12 (1.215)
中央値	8.80	9.60
最小値, 最大値	1.6, 10.0	3.6, 10.0
自己注射に対する満足度		
平均値 (標準偏差)	8.01 (1.705)	8.69 (1.482)
中央値	7.86	8.93
最小値, 最大値	1.8, 10.0	1.8, 10.0

AI：オートインジェクター、BKZ：ビメキズマブ、FAS-a：BKZ-AI-1mL の最大の解析対象集団、FAS-s：BKZ-SS-1mL の最大の解析対象集団、SS：安全機能付シリンジ

Note: Subscale scores ranged from 0 to 10; higher scores indicated more confidence, higher satisfaction, and fewer concerns with self-injections.

Note: Calculation of the subscale scores is described in DV0004 CSR Section 6.6.3.2.

Note: Correct administration of the pre-injection SIAQ was when the questionnaire was administered prior to self-injection, and correct administration of the post-injection SIAQ was when the questionnaire was administered following self-injection and if the correct post-SIAQ version was completed for the device group.

Note: Study participants who did not complete both the pre-injection and post-injection SIAQ correctly at any visit were excluded from this summary.

Note: 1 study participant in the FAS-s completed only the pre-injection SIAQ, but not the post-injection SIAQ at Baseline.

a Version 2.0 of the SIAQ was used to assess BKZ-SS-1mL.

b Version 2.1 of the SIAQ was used to assess BKZ-AI-1mL.

DV0004 CSR Table 4.4.2a、Table 4.4.2b

2.3.5.3.2　VAS による注射部位疼痛評価（部分集団解析）

ベースライン及び Week 4 の VAS による注射部位疼痛評価［FAS-s 及び FAS-a（部分集団）］を表 2.3-10 に示した。

VAS では 0（疼痛なし）から 100（最もひどい疼痛）の範囲で疼痛を評価した。

FAS-s 及び FAS-a のうち、治験実施計画書に従ってすべての VAS の評価を適切に完了した被験者からなる部分集団を対象に、注射部位疼痛を評価した。FAS-s 及び FAS-a の部分集団は、それぞれ 62 例及び 57 例で構成された。

ベースライン（初回自己注射時）の VAS スコアの中央値は、FAS-s 及び FAS-a の部分集団でそれぞれ 5.0 及び 6.0 であった。Week 4（2 回目の自己注射時）の VAS スコアの中央値は、FAS-s 及び FAS-a の部分集団でそれぞれ 5.0 及び 4.5 であった。いずれの部分集団でも、Week 4 の VAS スコアのベースラインからの変化量の中央値は 0 であった。FAS-s 及び FAS-a の部分集団の結果は、それぞれ、全体集団の結果と一致した（DV0004 CSR Table 4.5.1a、Table 4.5.1b）。VAS による注射部位疼痛評価から、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。

表 2.3-10　ベースライン及び Week 4 の VAS による注射部位疼痛評価−FAS-s 及び FAS-a（部分集団）

			BKZ-SS-1mL N=62	BKZ-AI-1mL N=57
ベースライン	絶対値	n 平均値 (標準偏差) 中央値 最小値, 最大値	56 9.5 (13.7) 5.0 0, 62	51 14.9 (20.1) 6.0 0, 70
Week 4	絶対値	n 平均値 (標準偏差) 中央値 最小値, 最大値	57 11.0 (14.1) 5.0 0, 79	54 11.4 (17.4) 4.5 0, 75
	ベースラインからの変化量	n 平均値 (標準偏差) 中央値 最小値, 最大値	53 −0.2 (14.2) 0.0 −48, 33	49 −2.1 (18.5) 0.0 −63, 54

AI：オートインジェクター、BKZ：ビメキズマブ、FAS-a：BKZ-AI-1mL の最大の解析対象集団、FAS-s：BKZ-SS-1mL の最大の解析対象集団、SS：安全機能付シリンジ
Note: Higher values indicated more severe pain during injection.
Note: Study participants who completed the VAS before administration of injection at any visit were excluded from the summary.
DV0004 CSR Table 4.5.2a、Table 4.5.2b

2.3.5.3.3　自己注射後の自己注射用製剤の構造的及び機械的品質

BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL のいずれにも、注射後の構造的及び機械的品質（機能性）の問題を示唆する徴候は認められなかった（DV0004 CSR Table 4.6a、Table 4.6b、Table 4.7a、Table 4.7b）。

2.3.5.4　注射機器の不具合

注射機器の不具合の報告はなかった。

2.3.6　薬物動態

2.3.6.1　自己注射後又は医療従事者による注射後の血漿中 BKZ 濃度トラフ値

血漿中 BKZ 濃度トラフ値（PK-PPS-s 及び PK-PPS-a）を表 2.3-11 及び図 2.3-2 に示した。

Week 4 及び Week 8（いずれも BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL での自己注射 4 週後）の血漿中 BKZ 濃度トラフ値は、ベースライン（先行試験の PFS 1mL での医療従事者による最終注射 4 週後）の血漿中 BKZ 濃度トラフ値と比較しておおむね同程度であった。PK-PPS-s の血漿中 BKZ 濃度トラフ値の幾何平均値は、ベースラインで 9.028μg/mL、Week 4 で 9.123μg/mL 及び Week 8 で 9.924μg/mL であった。PK-PPS-a の血漿中 BKZ 濃度トラフ値の幾何平均値は、ベースラインで 9.863μg/mL、Week 4 で 10.376μg/mL 及び Week 8 で 10.889μg/mL であった。自己注射後（Week 4 及び Week 8）及び医療従事者による注射後（ベースライン）の血漿中 BKZ 濃度トラフ値の幾何変動係数の範囲は、PK-PPS-s で 77.5%～87.6%及び PK-PPS-a で 49.9%～56.1%であった。

表 2.3-11　血漿中 BKZ 濃度トラフ値−PK-PPS-s 及び PK-PPS-a

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

AI : オートインジェクター、BKZ : ビメキズマブ、BLQ : 定量限界下限値未満、CV : 変動係数、LLOQ : 定量限界下限値、PK-PPS-a : BKZ-AI-1mL の治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団、PK-PPS-s : BKZ-SS-1mL の治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団、SS : 安全機能付シリンジ

Note: Values BLQ were replaced by the value of LLOQ/2=0.125µg/mL in the calculations of means and CVs.

Note: Means and CVs were only calculated if at least two-thirds of the concentrations were quantified at the respective time point.

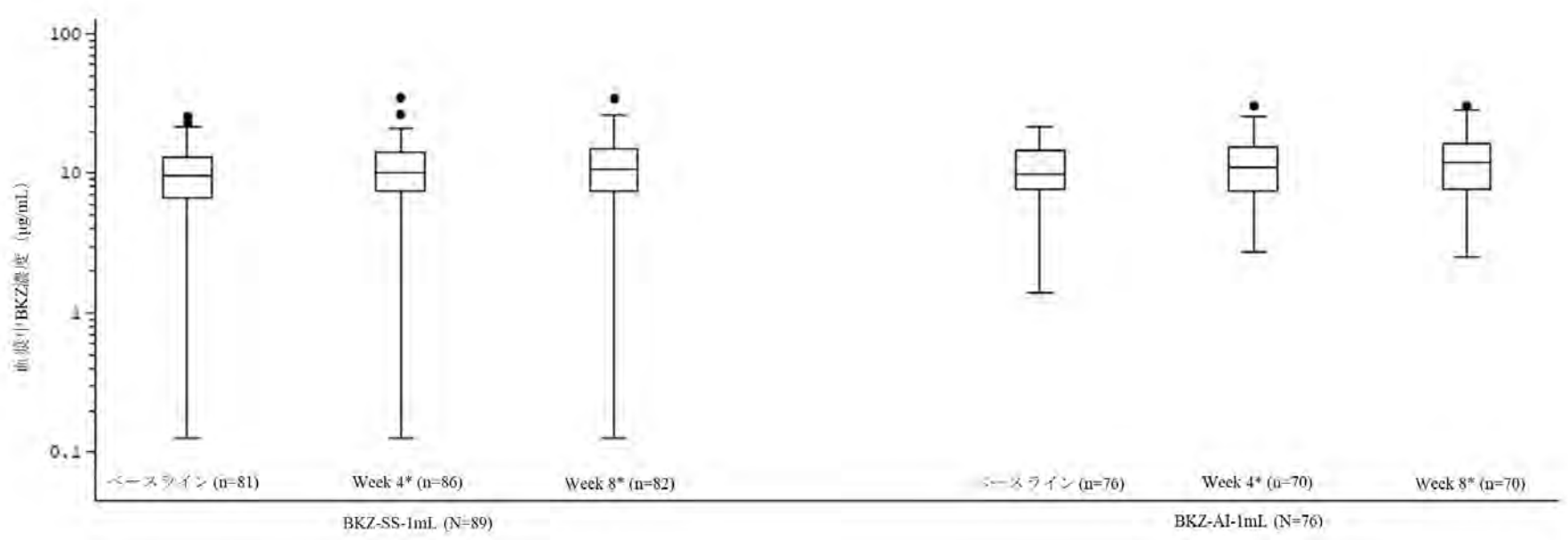
Note: Bimekizumab was administered via self-injection at DV0004 Baseline and Week 4 and administered by study personnel at Week 8.

Note: DV0004 Baseline trough represented the trough-level associated with study personnel administration (from the respective feeder study); Week 4 and Week 8 trough represented the trough-level associated with self-administration (from the DV0004 substudy).

a Pharmacokinetic trough sample reflected self-injection using the assigned device at the previous administration 4 weeks prior.

DV0004 CSR Table 5.1a、Table 5.1b

図 2.3-2　血漿中 BKZ 濃度トラフ値の箱ひげ図−PK-PPS-s 及び PK-PPS-a



AI：オートインジェクター、BKZ：ビメキズマブ、BLQ：定量限界下限値未満、CV：変動係数、LLOQ：定量限界下限値、PK-PPS-a：BKZ-AI-1mL の治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団、PK-PPS-s：BKZ-SS-1mL の治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団、SD：標準偏差、SS：安全機能付シリンジ
Note: Values BLQ were replaced by the value of LLOQ/2=0.125μg/mL in the calculations of means, SDs, and CVs.
Note: Bimekizumab was administered via self-injection at Baseline and Week 4 and administered by study personnel at Week 8.
Note: Values greater or smaller than 1½x interquartile range were displayed as a black circle filled.
[*] Pharmacokinetic trough sample reflected self-injection using the assigned device at the previous administration 4 weeks prior.
DV0004 CSR Figure 3

2.3.6.2　投与部位別の血漿中 BKZ 濃度トラフ値

投与部位別の血漿中 BKZ 濃度トラフ値（PK-PPS-s 及び PK-PPS-a）を表 2.3-12 に示した。

PK-PPS-s 及び PK-PPS-a の血漿中 BKZ 濃度トラフ値は、いずれの投与部位でもおおむね同程度であった。また、その範囲は 3 つの評価時点間で重なっており、自己注射後と医療従事者による注射後とでおおむね同様であった（DV0004 CSR Figure 3）。大腿部を投与部位とした被験者数が少ないため、結果の解釈には注意が必要である。

表 2.3-12　投与部位別の血漿中 BKZ 濃度トラフ値−PK-PPS-s 及び PK-PPS-a

評価時点	投与部位 [a]	統計量	BKZ-SS-1mL N=89	BKZ-AI-1mL N=76
ベースライン [b]	腹部	n	67	58
		幾何平均値	9.437	9.728
		幾何変動係数 (%)	52.0	53.1
	大腿部	n	11	17
		幾何平均値	7.376	10.255
		幾何変動係数 (%)	272.0	41.0
Week 4	腹部	n	75	66
		幾何平均値	8.918	10.099
		幾何変動係数 (%)	93.7	54.0
	大腿部	n	11	4
		幾何平均値	10.654	16.233
		幾何変動係数 (%)	39.6	51.5
Week 8	腹部	n	71	59
		幾何平均値	10.335	11.020
		幾何変動係数 (%)	52.4	58.6
	大腿部	n	11	11
		幾何平均値	7.639	10.213
		幾何変動係数 (%)	257.2	43.5

AI：オートインジェクター、BKZ：ビメキズマブ、BLQ：定量限界下限値未満、CV：変動係数、LLOQ：定量限界下限値、PK-PPS-a：BKZ-AI-1mL の治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団、PK-PPS-s：BKZ-SS-1mL の治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団、SS：安全機能付シリンジ

Note: Values that were BLQ were replaced by the value of LLOQ/2=0.125µg/mL in the calculations of means and CVs.

Note: Means and CVs were only calculated if at least two-thirds of the concentrations were quantified at the respective time point.

a Site of injection at the previous administration 4 weeks prior to the visit.

b At the Baseline Visit, there were 3 missing values in the PK-PPS-s and 1 missing value in the PK-PPS-a (injected at a site other than the abdomen or thigh).

DV0004 CSR Table 5.2a、Table 5.2b、Table 5.3a、Table 5.3b

2.3.6.3　BMI 三分位カテゴリー別の血漿中 BKZ 濃度トラフ値

BMI 三分位カテゴリー別の血漿中 BKZ 濃度トラフ値（PK-PPS-s 及び PK-PPS-a）を表 2.3-13 に示した。

PK-PPS-s 及び PK-PPS-a 共に、予想されたとおり BMI 三分位の最も高いカテゴリーで血漿中 BKZ 濃度トラフ値の幾何平均値が最も低かった。いずれの BMI 三分位カテゴリーでも、血漿中 BKZ 濃度トラフ値の幾何平均値は自己注射後と医療従事者による注射後とでおおむね同程度であった。

表 2.3-13　BMI 三分位カテゴリー別の血漿中 BKZ 濃度トラフ値−PK-PPS-s 及び PK-PPS-a

評価時点	BMI (kg/m^2)	統計量	BKZ-SS-1mL N=89	BKZ-AI-1mL N=76
ベースライン	BMI≤t1	n 幾何平均値 幾何変動係数 (%)	27 12.382 53.6	25 13.714 29.9
	t1<BMI≤t2	n 幾何平均値 幾何変動係数 (%)	28 9.574 33.4	26 9.977 33.7
	BMI>t2	n 幾何平均値 幾何変動係数 (%)	26 6.105 118.8	25 7.008 54.9
Week 4	BMI≤t1	n 幾何平均値 幾何変動係数 (%)	27 12.915 57.0	22 15.387 33.3
	t1<BMI≤t2	n 幾何平均値 幾何変動係数 (%)	30 10.053 32.1	24 9.613 46.5
	BMI>t2	n 幾何平均値 幾何変動係数 (%)	29 5.970 136.6	24 7.805 54.6
Week 8	BMI≤t1	n 幾何平均値 幾何変動係数 (%)	26 14.456 43.9	24 15.169 38.6
	t1<BMI≤t2	n 幾何平均値 幾何変動係数 (%)	30 10.704 31.7	23 10.211 52.3
	BMI>t2	n 幾何平均値 幾何変動係数 (%)	26 6.243 116.8	23 8.216 55.0

AI : オートインジェクター、BKZ : ビメキズマブ、BLQ : 定量限界下限値未満、CV : 変動係数、LLOQ : 定量限界下限値、PK-PPS-a : BKZ-AI-1mL の治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団、PK-PPS-s : BKZ-SS-1mL の治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団、SS : 安全機能付シリンジ
Note: Values that were BLQ were replaced by the value of LLOQ/2=0.125µg/mL in the calculations of means and CVs.
Note: Means and CVs were only calculated if at least two-thirds of the concentrations were quantified at the respective time point.
Note: The BMI tertiles t1 and t2 were derived from the study participant Baseline BMI values of the PK-PPS-s and the PK-PPS-a.
Note: The BMI tertiles for the PK-PPS-s population are t1=26.56kg/m^2 and t2=33.56kg/m^2.
Note: The BMI tertiles for the PK-PPS-a population are t1=27.95kg/m^2 and t2=32.44kg/m^2.
DV0004 CSR Table 5.2a、Table 5.2b、Table 5.3a、Table 5.3b

2.3.7　免疫原性

2.3.7.1　抗 BKZ 抗体の発現状況

抗 BKZ 抗体の発現状況（PK-PPS-s 及び PK-PPS-a）を表 2.3-14 に示した。

本試験のいずれかの評価時点で抗 BKZ 抗体陽性が確認された被験者は、PK-PPS-s 及び PK-PPS-a でそれぞれ 33 例（37.1%）及び 32 例（42.1%）であった。先行試験の発現状況を含めると、いずれかの評価時点で抗 BKZ 抗体陽性が確認された被験者は、PK-PPS-s 及び PK-PPS-a でそれぞれ 38 例（42.7%）及び 39 例（51.3%）であった。PK-PPS-s 及び PK-PPS-a 共に、予想されたとおり先行試験の発現状況を本試験に含めた場合に累積抗 BKZ 抗体陽性率が高くなった。

表 2.3-14　抗 BKZ 抗体の発現状況−PK-PPS-s 及び PK-PPS-a

評価時点	抗 BKZ 抗体発現状況	BKZ-SS-1mL N=89	BKZ-AI-1mL N=76
本試験の全期間 [a]	抗体陽性	33 (37.1)	32 (42.1)
	抗体陰性	56 (62.9)	44 (57.9)
	合計	89 (100)	76 (100)
	欠測	0	0
先行試験及び本試験の全期間 [b]	抗体陽性	38 (42.7)	39 (51.3)
	抗体陰性	51 (57.3)	37 (48.7)
	合計	89 (100)	76 (100)
	欠測	0	0
ベースライン [c]	抗体陽性	22 (25.3)	21 (27.6)
	抗体陰性	65 (74.7)	55 (72.4)
	合計	87 (97.8)	76 (100)
	欠測	2 (2.2)	0
Week 4 [d]	抗体陽性	21 (23.9)	19 (25.7)
	抗体陰性	67 (76.1)	55 (74.3)
	合計	88 (98.9)	74 (97.4)
	欠測	1 (1.1)	2 (2.6)
Week 8 [d]	抗体陽性	22 (25.9)	19 (26.0)
	抗体陰性	63 (74.1)	54 (74.0)
	合計	85 (95.5)	73 (96.1)
	欠測	4 (4.5)	3 (3.9)

ADAb：抗 BKZ 抗体、AI：オートインジェクター、BKZ：ビメキズマブ、PK-PPS-a：BKZ-AI-1mL の治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団、PK-PPS-s：BKZ-SS-1mL の治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団、SS：安全機能付シリンジ

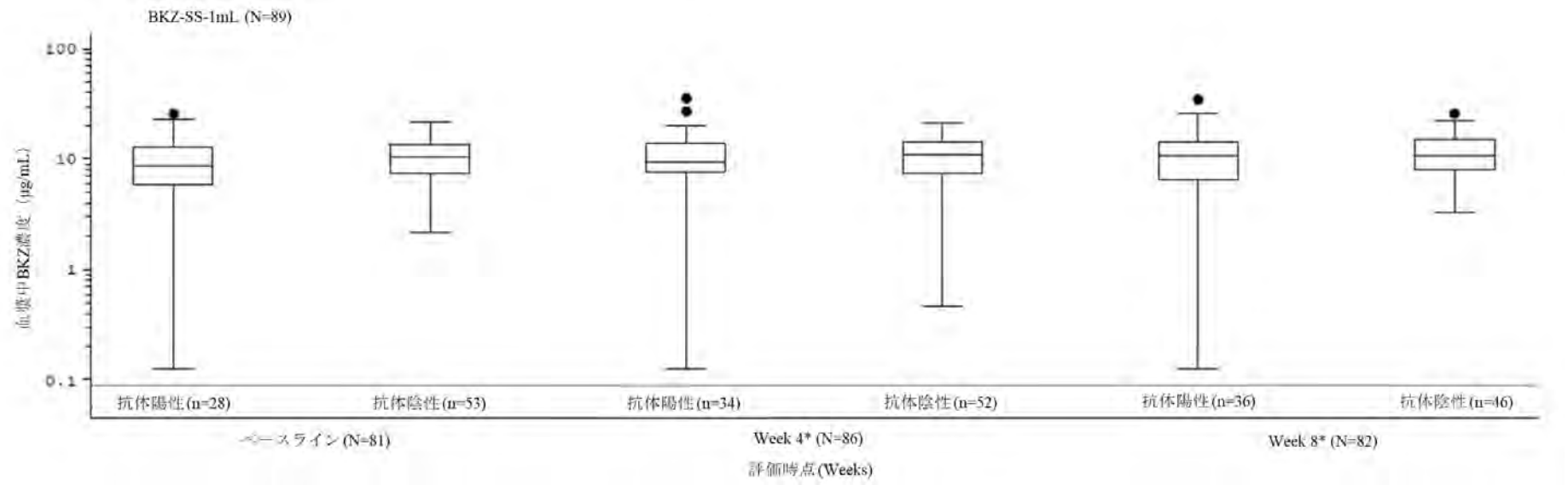
Note: Percentages were calculated out of the number of study participants in the analysis set.
Note: The Total row is the total number of study participants who provided ADAb data (positive or negative).
Note: Samples were excluded from the summary if ADAb sample was collected +/−22 days out of the window.
a The overall ADAb status (DV0004 only) was evaluated only including DV0004 data.
b The overall ADAb status (feeder study+DV0004) was evaluated including data from PA0010, PA0011, and DV0004.
c Anti-bimekizumab antibody status was evaluated at Baseline, reflecting administration by study personnel.
d Anti-bimekizumab antibody status was evaluated at Week 4 and Week 8, reflecting self administration.
DV0004 CSR Table 5.5a、Table 5.5b

2.3.7.2　抗 BKZ 抗体が血漿中 BKZ 濃度トラフ値に与える影響

抗 BKZ 抗体の発現状況（先行試験及び本試験のデータ）別の血漿中 BKZ 濃度の箱ひげ図を図 2.3-3（PK-PPS-s）及び図 2.3-4（PK-PPS-a）に示した。

PK-PPS-s 及び PK-PPS-a 共に、抗 BKZ 抗体の発現状況に関わらず、評価時点別の血漿中 BKZ 濃度トラフ値はおおむね同様であった。いずれの自己注射用製剤（BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL）及び投与方法（自己注射又は医療従事者による注射）にも抗 BKZ 抗体の血漿中 BKZ 濃度トラフ値への影響は認められなかった。これらの結果は、本試験のみの抗 BKZ 抗体の発現状況別に血漿中 BKZ 濃度トラフ値を示した結果と一致した（DV0004 CSR Figure 1a、Figure 1b）。

図 2.3-3　抗 BKZ 抗体の発現状況（先行試験及び本試験のデータ）別の血漿中 BKZ 濃度の箱ひげ図−PK-PPS-s



ADAb：抗 BKZ 抗体、BKZ：ビメキズマブ、BLQ：定量限界下限値未満、CV：変動係数、LLOQ：定量限界下限値、PK-PPS-s：BKZ-SS-1mL の治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団、SD：標準偏差、SS：安全機能付シリンジ

Note: The length of the box represents the interquartile range (the distance between the 25th and 75th percentiles). The horizontal line in the box interior represents the group median. The vertical lines (called whiskers) issuing from the box extend to the group minimum and maximum values.

Note: Values BLQ were replaced by the value of LLOQ/2=0.125µg/mL in the calculations of means, SDs, and CVs.

Note: Anti-bimekizumab antibody status was evaluated on a cumulative basis. If a participant was ADAb positive at any point up to and including the respective visit, they were assigned ADAb positive from that visit onwards. Otherwise, they were assigned ADAb negative.

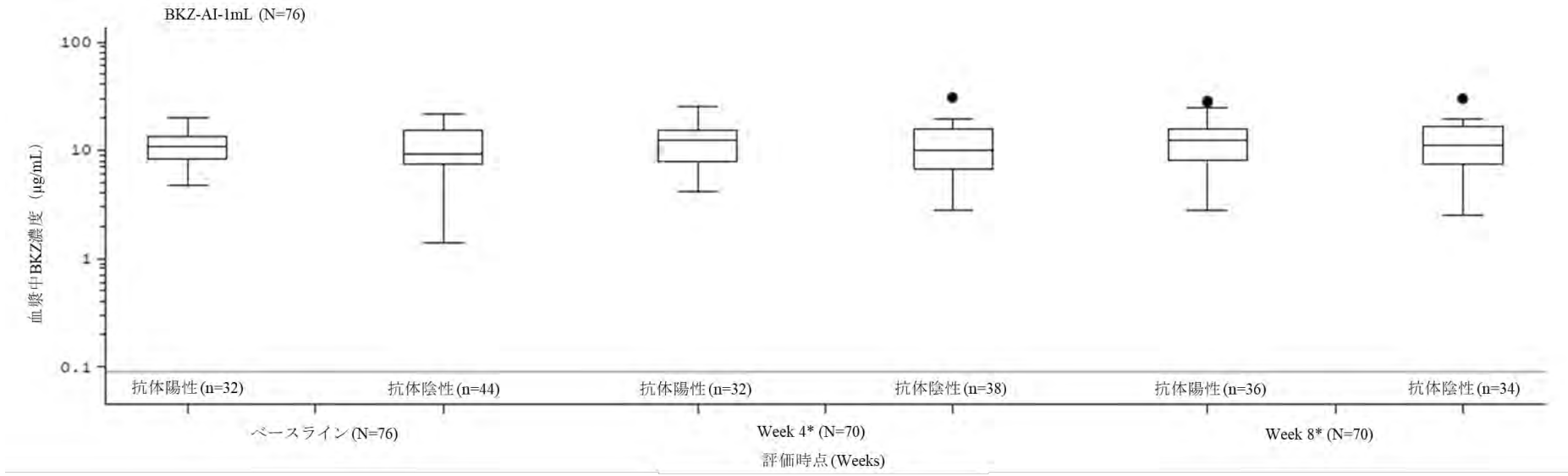
Note: Bimekizumab concentrations at Baseline reflect administration by study personnel, while concentrations at Week 4 and Week 8 reflect self administration.

Note: Values greater or smaller than 1½x interquartile range are displayed as a black circle filled.

[*] Pharmacokinetic trough sample reflected self injection using the assigned device at the previous administration 4 weeks prior.

DV0004 CSR Figure 2a

図 2.3-4　抗 BKZ 抗体の発現状況（先行試験及び本試験のデータ）別の血漿中 BKZ 濃度の箱ひげ図−PK-PPS-a



ADAb：抗 BKZ 抗体、AI：オートインジェクター、BKZ：ビメキズマブ、BLQ：定量限界下限値未満、CV：変動係数、LLOQ：定量限界下限値、PK-PPS-a：BKZ-AI-1mL の治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団、SD：標準偏差

Note: The length of the box represents the interquartile range (the distance between the 25th and 75th percentiles). The horizontal line in the box interior represents the group median. The vertical lines (called whiskers) issuing from the box extend to the group minimum and maximum values.

Note: Values BLQ were replaced by the value of LLOQ/2=0.125µg/mL in the calculations of means, SDs, and CVs.

Note: Anti-bimekizumab antibody status was evaluated on a cumulative basis. If a participant was ADAb positive at any point up to and including the respective visit, they were assigned ADAb positive from that visit onwards. Otherwise, they were assigned ADAb negative.

Note: Bimekizumab concentrations at Baseline reflect administration by study personnel, while concentrations at Week 4 and Week 8 reflect self administration.

Note: Values greater or smaller than 1½x interquartile range are displayed as a black circle filled.

[*] Pharmacokinetic trough sample reflected self injection using the assigned device at the previous administration 4 weeks prior.

DV0004 CSR Figure 2b

2.3.8 安全性

2.3.8.1 機器による有害作用

本試験では機器による有害作用の報告はなかった。いずれの自己注射用製剤（BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL）でも、治験薬投与後に発現した機器による有害作用、機器による重篤な有害作用、本試験の中止に至った機器による有害作用及び死亡の報告はなかった（DV0004 CSR Table 6.1a、Table 6.1b）。全体的に、BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL での BKZ の自己注射の安全性及び忍容性は良好であった。

2.3.8.2 注射部位反応

本試験で、注射部位反応が 2 例に 4 件（BKZ-SS-1mL の 1 例に 3 件及び BKZ-AI-1mL の 1 例に 1 件）報告された。いずれも自己注射用製剤と関連なしと判断され、重症度は軽度と報告された（DV0004 CSR Listing 7.8a、Listing 7.8b）。

2.3.9 結論

- 自己注射方法のトレーニングを受けた評価可能なすべての被験者が、本試験のベースライン及び Week 4 に、BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL を用いて安全かつ効果的に BKZ を自己注射することが可能であった。
- 全体的に、BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL での自己注射に対する被験者の評価は肯定的であった。SIAQ スコアは自己注射前及び自己注射後のいずれでも高かった。
- BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL を用いて自己注射した時の注射部位疼痛の程度は低かった。
- 本試験で評価したいずれの自己注射用製剤も目的どおりに機能し、自己注射後の構造的又は機能的品質の問題を示唆する徴候は認められなかった。
- 全体的に、自己注射用製剤別、投与方法別（自己注射又は医療従事者による注射）、投与部位別（大腿部又は腹部）又は BMI 三分位カテゴリー別の血漿中 BKZ 濃度トラフ値に、臨床的に意味のある差は認められなかった。
- 抗 BKZ 抗体陽性率は、投与方法（自己注射又は医療従事者による注射）間で同程度であった。いずれの自己注射用製剤（BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL）及び投与方法（自己注射又は医療従事者による注射）にも、抗 BKZ 抗体の血漿中 BKZ 濃度トラフ値への影響は認められなかった。
- 本試験では機器による有害作用の報告はなかった。
- BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL を用いた BKZ の自己注射の忍容性は良好であった。本試験の結果から、乾癬性関節炎を有する患者に対して、安全かつ効果的に BKZ を自己注射するための製剤として 2 つの選択肢を提示できることが示された。