目次

臨床試験一覧表（表 1）..... 10
1. 健康被験者における薬物動態及び初期忍容性試験報告書..... 13
1.1 UP0067 試験［中国人健康被験者を対象にビメキズマブを単回皮下投与した時の薬物動態、安全性及び忍容性を評価する第 I 相、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験］（5.3.3.1.1：参考資料）..... 13
2. 申請する適応症に関する比較対照試験報告書..... 27
2.1 AS0008 試験［活動性強直性脊椎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］（5.3.5.1.4：評価資料）..... 27
2.2 AS0010 試験［X 線基準を満たさない活動性体軸性脊椎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］［5.3.5.1.5（Week 24 CSR）及び 5.3.5.1.9（Final CSR）：評価資料］..... 99
2.3 AS0011 試験［活動性強直性脊椎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］［5.3.5.1.6（Week 24 CSR）及び 5.3.5.1.10（Final CSR）：評価資料］..... 174
2.4 AS0013 試験［活動性強直性脊椎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セルトリズマブ ペゴルと比較し評価する第 IIa 相、多施設共同、医師／被験者盲検、無作為化、並行群間試験］（5.3.5.1.7：参考資料）..... 270
3. 非対照試験報告書..... 306
3.1 AS0009 試験［強直性脊椎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］（5.3.5.2.5：参考資料）..... 306
3.2 AS0014 試験［活動性体軸性脊椎関節炎（強直性脊椎炎及び X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）を有する被験者を対象に、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、非盲検継続投与試験（日本人集団解析結果）］（5.3.5.2.6：評価資料）..... 342

略語及び名称一覧表

略語（略称）	内容	
ACP	above the cut point	カットポイントより高値
ADAb	anti-drug (bimekizumab) antibody	抗 BKZ 抗体
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALQ	above the upper limit of quantification	定量限界上限値超
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
AS	ankylosing spondylitis	強直性脊椎炎
AS0010 FS	—	AS0010 試験から移行した被験者集団
AS0011 FS	—	AS0011 試験から移行した被験者集団
ASAS	Assessment of SpondyloArthritis International Society	国際脊椎関節炎評価学会
ASAS-PR	Assessment of SpondyloArthritis International Society partial remission	—
ASDAS	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score	強直性脊椎炎疾患活動性スコア
ASDAS-CII	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score-clinically important improvement	—
ASDAS-CRP	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score-C-reactive protein	—
ASDAS-HD	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score-high disease activity	—
ASDAS-ID	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score Inactive Disease	—
ASDAS-MD	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score-Moderate disease activity	—
ASDAS-MI	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score major improvement	—
ASDAS-vHD	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score-very high disease activity	—
ASQoL	Ankylosing Spondylitis Quality of Life	—
ASspiMRI-a	Ankylosing Spondylitis spine Magnetic Resonance Imaging-activity	—
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the plasma concentration time curve from time zero to infinity	0 から無限大時間までの血漿中濃度時間曲線下面積
$AUC_{(0-14)}$	area under the plasma concentration time curve over the first 14 days	0 から治験薬投与後 14 日目までの血漿中濃度時間曲線下面積
$AUC_{(0-t)}$	area under the plasma concentration time curve from time zero to the last measurable concentration	0 から最終濃度測定可能時間までの血漿中濃度時間曲線下面積

略語（略称）	内容	
AUC_{extr}%	area under the plasma concentration time curve extrapolated from the time of last quantifiable concentration to infinity in percentage (%) of the AUC	最終濃度測定可能時間から無限大時間まで外挿した血漿中濃度時間曲線下面積の AUC に対するパーセンテージ
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index	—
BASFI	Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index	—
BASMI	Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index	—
BKZ	bimekizumab	ビメキズマブ
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
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
cESS	Corrected Escape Study Participant Set	修正 Escape 投与解析対象集団
CFB	change from baseline	ベースラインからの変化量
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
CL/F	apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	—
COVID-19	Coronavirus Disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CP	confirmed positive	陽性判定
CRF	Case Report Form	症例報告書
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
csDMARD	conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug	従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬
CSR	clinical study report	治験総括報告書
C-SSRS	Columbia Suicide Severity Rating Scale	コロンビア自殺評価スケール
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
CZP	certolizumab pegol	セルトリズマブ ペゴル
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
DMARD	disease-modifying antirheumatic drug	疾患修飾性抗リウマチ薬
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

略語（略称）	内容	
ECG	electrocardiogram	心電図
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	スクリーニング対象集団（第 I 相のみ）／登録解析対象集団
ESS	Escape Study participant Set	Escape 投与解析対象集団
ET	Early Termination	早期中止
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
FS	feeder study(-ies)	先行試験
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
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
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
ICF	Informed Consent Form	同意説明文書
IE	intercurrent event	中間事象
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
INR	international normalized ratio	国際標準比
IRT	interactive response technology	双方向自動応答技術
ISS	Immunogenicity Safety Set	安全性及び免疫原性解析対象集団
IXRS	Interactive Voice or Web Response System	双方向音声/ウェブ応答システム
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素

略語（略称）	内容	
LLOQ	lower limit of quantification	定量限界下限値
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	—
MCS	mental component score	精神的側面サマリースコア
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
MOS	Medical Outcomes Study	—
MRI	magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
MS	Maintenance Set	維持期間解析対象集団
MTX	methotrexate	メトトレキサート
NA／NAV	not applicable／not available	該当せず
nr-axSpA	nonradiographic axial spondyloarthritis	X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎
NRI	non-responder imputation	—
NRS	Numeric Rating Scale	点数スケール
NSAID	nonsteroidal anti-inflammatory drug	非ステロイド性抗炎症薬
Nsub	number of study participants with nonmissing data available at the visit	当該来院時に測定された被験者数
OC	observed case	欠測値の補完を行わないデータ
OMERACT	Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials	—
PBO	placebo	プラセボ
PCS	physical component score	身体的側面サマリースコア
PD	pharmacodynamics	薬力学
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
PET-PPS	PET Per-Protocol Set	治験実施計画書に適合した PET 検査解析対象集団
PGADA	Patient's Global Assessment of Disease Activity	患者による疾患活動性の全般的評価
PhGADA	Physician's Global Assessment of Disease Activity	医師による疾患活動性の全般的評価
PHQ-9	Patient Health Questionnaire 9	こころとからだの質問票
PK	pharmacokinetics	薬物動態
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
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
PT	preferred term	基本語
Q2W	every 2 weeks	2 週間隔

略語（略称）	内容	
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
QTc	QT interval corrected	補正した QT 間隔
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
r-axSpA	radiographic axial spondyloarthritis	X 線基準を満たす体軸性脊椎関節炎
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
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SA	self-administration	自己注射
SAP	Statistical Analysis Plan	統計解析計画書
sc	subcutaneous	皮下投与
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
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
SUV_{auc}	standardized uptake value corrected for individual integrated whole blood activity concentration	血漿中放射能濃度の時間曲線下面積で補正した標準取込み率
$t_{1/2}$	terminal elimination half-life	終末相の半減期
TB	tuberculosis	結核
(TE)AE	(treatment-emergent) adverse event	(治験薬投与後に発現した) 有害事象
t_{max}	time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
ULN	upper limit of normal	基準範囲上限値
V_z/F	apparent volume of distribution	見かけの終末相の分布容積
WD	withdrawal	試験中止
WHO	World Health Organization	世界保健機関
WPAI-SHP	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire - Specific Health Problem	仕事の生産性及び活動障害に関する質問票（特定の健康問題）

用語の定義

用語	内容
ASDAS	以下の数式で算出した各評価項目のスコアを合算して算出されるスコア · 0.121 × 全般の脊椎痛［Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index（BASDAI）の質問 2］ · 0.058 × 朝のこわばりの持続時間（BASDAI の質問 6） · 0.110 × 患者による疾患活動性の全般的評価（PGADA） · 0.073 × 末梢の疼痛及び腫脹（BASDAI の質問 3） · 0.579 × {高感度 C 反応性蛋白 (hs-CRP) (mg/L) + 1 の自然対数}
BASMI	脊椎の可動性を評価するために、以下に示す 5 項目の実測値を点数化し、点数の平均値を算出して得られるスコア · 頚椎旋回 · 耳珠-壁距離 · 腰椎側屈 · 改訂 Schober 試験 · 内顆間距離
BASDAI	以下に示す 6 つの質問（過去 1 週間の疲労、脊椎及び末梢関節の疼痛、腫脹、付着部炎並びに朝のこわばりの状態についての質問）に対する点数スケール（NRS）を用い、算出されるスコア 1. 疲労はどの程度でしたか？ 2. 首・腰・背中・臀部の全体的な痛みはどの程度でしたか？ 3. 関節（首・背中・腰以外）の痛みや腫れはどの程度でしたか？ 4. 触れたり抑えたりすると痛む部位の不快さはどの程度でしたか？ 5. 朝のこわばり（指・四肢・腰背部などどこでも）の強さはどの程度でしたか？ 6. 朝のこわばりは起床後どのくらい続きましたか？ スコアの算出には以下の数式を用いる $BASDAI = \frac{Q1 + Q2 + Q3 + Q4 + (\frac{Q5 + Q6}{2})}{5}$
ASDAS-CII	強直性脊椎炎疾患活動性スコア（ASDAS）がベースラインから 1.1 以上減少（改善）
ASDAS-MI	ASDAS がベースラインから 2.0 以上減少（改善）
ASDAS-ID	ASDAS が 1.3 未満
ASDAS-MD	ASDAS が 1.3 以上 2.1 未満
ASDAS-HD	ASDAS が 2.1 以上 3.5 以下
ASDAS-vHD	ASDAS が 3.5 超
ASAS20	以下に示す 4 項目のうち 3 項目以上で 20%以上の改善、かつ 0～10 の NRS で 1 単位以上の絶対的改善を認め、残りの 1 項目で 20%以上の相対的悪化かつ 1 単位以上の絶対的悪化が認められない · PGADA · 疼痛評価（NRS に基づく全般の脊椎痛スコア） · 身体機能［Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index（BASFI）スコア］ · 炎症［BASDAI の質問 5 及び 6（朝のこわばりの強さ及び持続時間に関する質問）の平均値］
ASAS40	ASAS20 で示した 4 項目のうち 3 項目以上で 40%以上の改善、かつ 0～10 の NRS で 2 単位以上の絶対的改善を認め、残りの 1 項目で悪化が認められない

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

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
健康被験者における薬物動態及び初期忍容性試験報告書								
UP0067 (参考資料)/ 中国	5.3.3.1.1	BKZ の PK、安全性及び忍容性の評価	第 I 相、無作為化、二重盲検、PBO 対照、単回投与	中国人健康被験者	BKZ、PBO： ・BKZ 160mg 又は 320mg を皮下投与 ・PBO を皮下投与	36 例 無作為化例数： BKZ 160mg 群 7 例 BKZ 320mg 群 12 例 PBO 群 17 例	単回投与	完了/ 総括報告書
申請する適応症に関する比較対照試験報告書								
AS0008 (評価資料)/ ブルガリア、カナダ、チェコ、ドイツ、ハンガリー、ポーランド、ロシア、スペイン、ウクライナ、米国	5.3.5.1.4	BKZ の有効性、PK、PD 及び安全性の評価	第 IIb 相、無作為化、二重盲検、PBO 対照、並行群間、用量設定	活動性 AS 患者	BKZ、PBO： 二重盲検期間 (12 週間) ・BKZ 16mg を Q4W で皮下投与 ・BKZ 64mg 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 ・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 投与又は BKZ 320mg 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 BKZ 16mg Q4W 投与、BKZ 64mg Q4W 投与又は 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	303 例 無作為化例数： 二重盲検期間 BKZ 16mg 群 61 例 BKZ 64mg 群 61 例 BKZ 160mg 群 60 例 BKZ 320mg 群 61 例 PBO 群 60 例 用量盲検期間 BKZ 160mg/160mg 群 58 例 BKZ 320mg/320mg 群 61 例 BKZ 16mg/160mg 群 31 例 BZK 16mg/320mg 群 27 例 BKZ 64mg/160mg 群 34 例 BKZ 64mg/320mg 群 25 例 PBO/BKZ 160mg 群 24 例 PBO/BKZ 320mg 群 36 例	48 週	完了/ 総括報告書
AS0010 (評価資料)/ ベルギー、ブルガリア、中国、チェコ、フランス、ドイツ、ハンガリー、日本、オランダ、ポーランド、スペイン、トルコ、英国、米国	5.3.5.1.5 (Week 24 CSR) 5.3.5.1.9 (Final CSR)	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	活動性 nr-axSpA 患者	BKZ、PBO： 二重盲検期間 (16 週間) ・BKZ 160mg を Q4W で皮下投与 ・PBO を Q4W で皮下投与 維持期間 (36 週間) ・BKZ 160mg を Q4W で皮下投与	254 例 無作為化例数： 二重盲検期間 BKZ 160mg 群 128 例 PBO 群 126 例 維持期間 BKZ 160mg 群 126 例 PBO/BKZ 160mg 群 116 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
AS0011 (評価資料)/ ベルギー、ブルガリア、中国、チェコ、フランス、ドイツ、ハンガリー、日本、オランダ、ポーランド、スペイン、トルコ、英国、米国	5.3.5.1.6 (Week 24 CSR) 5.3.5.1.10 (Final CSR)	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	活動性 AS 患者	BKZ、PBO： 二重盲検期間 (16 週間) ・BKZ 160mg を Q4W で皮下投与 ・PBO を Q4W で皮下投与 維持期間 (36 週間) ・BKZ 160mg を Q4W で皮下投与	332 例 無作為化例数： 二重盲検期間 BKZ 160mg 群 221 例 PBO 群 111 例 維持期間 BKZ 160mg 群 210 例 PBO/BKZ 160mg 群 109 例	52 週	完了/ Week 24 中間報告書及び総括報告書
AS0013 (参考資料)/ オーストラリア、チェコ、ドイツ、ギリシャ、モルドバ、オランダ、ポーランド、ロシア、米国	5.3.5.1.7	BKZ 及び CZP の有効性及び安全性の評価	第 IIa 相、無作為化、医師/被験者盲検、並行群間	活動性 AS 患者	BKZ、CZP： 治療期間 (12 週間) ・Week 0～10 に BKZ 160mg を Q2W で皮下投与し、Week 0、2 及び 4 に PBO を皮下投与 ・Week 0、2 及び 4 に CZP 400mg を Q2W で皮下投与 (負荷用量)し、Week 6～10 に CZP 200mg を Q2W で皮下投与 治療継続期間 (36 週間) ・治療期間に BKZ の投与を受けた被験者には、BKZ 320mg を Q4W で皮下投与 ・治療期間に CZP の投与を受けた被験者には、CZP 400mg を Q4W で皮下投与	76 例 無作為化例数： 治療期間 BKZ 群 51 例 CZP 群 25 例 治療継続期間 BKZ 群 49 例 CZP 群 24 例	48 週	完了/ 総括報告書
非対照試験報告書								
AS0009 (参考資料)/ ブルガリア、カナダ、チェコ、ドイツ、ハンガリー、ポーランド、ロシア、スペイン、ウクライナ、米国	5.3.5.2.5	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	AS0008 試験を完了した活動性 AS を有する被験者	BKZ： ・BKZ 160mg を Q4W で皮下投与	256 例 登録例数 255 例 BKZ を 1 回以上投与した例数	208 週	進行中/ Week 104 中間報告書 更新時の Pool SA2 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)

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
AS0014 (評価資料)/ ベルギー、ブルガリア、中国、チェコ、フランス、ドイツ、ハンガリー、日本、オランダ、ポーランド、スペイン、トルコ、英国、米国	5.3.5.2.6	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	AS0010 試験を完了した活動性 nr-axSpA を有する被験者又は AS0011 試験を完了した活動性 AS を有する被験者	BKZ： ・BKZ 160mg を Q4W で皮下投与	351 例	112 週まで	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 SA2 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)

AS：強直性脊椎炎、BKZ：ビメキズマブ、CZP：セルトリズマブ ペゴル、nr-axSpA：X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、PBO：プラセボ

1. 健康被験者における薬物動態及び初期忍容性試験報告書

1.1 UP0067 試験［中国人健康被験者を対象にビメキズマブを単回皮下投与した時の薬物動態、安全性及び忍容性を評価する第 I 相、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験］（5.3.3.1.1：参考資料）

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：UP0067 試験

項目	内容
標題	中国人健康被験者を対象にビメキズマブを単回皮下投与した時の薬物動態、安全性及び忍容性を評価する第 I 相、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験
開発の相	第 I 相
目的	主要目的： ・ 中国人健康被験者にビメキズマブ（BKZ）を単回皮下投与した時の PK を評価する 副次目的： ・ 中国人健康被験者に BKZ を単回皮下投与した時の安全性及び忍容性を評価する
試験デザイン	単施設、二重盲検、無作為化、プラセボ（PBO）対照、単回投与
試験方法	試験デザインの概要を下表に示す。 スクリーニング期間 / 入院日 / 投与期間 [a]（入院） / 通院来院日 [b] / 安全性追跡調査又は試験中止来院 [b] Day −21～−2 / Day −1 / Day 1～3 / Day 5（治験薬投与 96 時間後）、7、14、21、28、42、56、70、84 及び 112 / Day 140 BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ a Day 1 に治験薬（BKZ 160、320mg 又は PBO）を皮下投与 b Day 21、28 及び 42 来院の許容期間は±1 日、Day 56、70、84、112 及び安全性追跡調査来院の許容期間は±2 日とした UP0067 CSR Table 3-1 本試験は、スクリーニング期間（Day −21～−2）、入院投与期間（Day −1～3）、通院期間（Day 4～112）及び安全性追跡調査来院（Day 140）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、Day −1 にすべての検査が終了した後、Day 1 の投与前までに、以下のように BKZ（160mg 又は 320mg）又は PBO のいずれかに盲検下で割り付けられ、皮下投与を受けた。 ・ BKZ 160mg 又は対応する PBO ・ BKZ 320mg 又は対応する PBO
対象	中国人健康被験者

項目	内容
被験者数	計画例数：36 例［各コホート 18 例（BKZ 投与 12 例、PBO 投与 6 例）］ 無作為化解析対象集団（RS）：36 例（BKZ 160mg 群 7 例、BKZ 320mg 群 12 例、PBO 群 17 例） 安全性解析対象集団（SS）：34 例（BKZ 160mg 群 7 例、BKZ 320mg 群 11 例、PBO 群 16 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）：18 例（BKZ 160mg 群 7 例、BKZ 320mg 群 11 例）
主な選択/除外基準	選択基準 1) スクリーニング時の年齢が 18 歳以上 45 歳以下の中国人男性又は女性 2) BMI が 19～24kg/m^2 かつ体重が男性の場合 50kg 以上、女性の場合 45kg 以上の者 3) スクリーニング期間の既往歴（あらゆる慢性又は急性疾患を含む）、身体検査、バイタルサイン、12 誘導心電図及び臨床検査に基づき、治験責任医師により身体的及び精神的に健康であると判断された者 除外基準 1) いずれかの BKZ 添加剤（グリシン、ポリソルベート 80、酢酸ナトリウム三水和物及び酢酸）に対する過敏症を有する者 2) 心疾患又は脳血管疾患を有する者 3) 結核、B 型肝炎、C 型肝炎、ヒト免疫不全ウイルス又は梅毒を有する者 4) スクリーニング来院及び Day −1 の血液検査で以下に該当する者 ・ ヘモグロビン値：女性の場合 11g/dL（6.8mmol/L）未満、男性の場合 13g/dL（8.1mmol/L）未満 ・ 絶対好中球数：1.5×10^9/L（1500/μL）未満
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（BKZ 160mg、320mg 又は PBO）は、Day 1 に割付けに従って、側腹壁及び大腿上部の外側に単回皮下投与された。
試験期間	最長試験期間 161 日間 ・ スクリーニング期間：Day −21～−2 ・ 入院投与期間：Day −1～3（Day −1 に入院、Day 1 に治験薬を投与） ・ 通院期間：Day 4～112［来院日は Day 5（治験薬投与 96 時間後）、Day 7、14、21、28、42、56、70、84 及び 112（Day 21、28 及び 42 来院の許容期間は±1 日、Day 56、70、84 及び 112 来院の許容期間は±2 日）］ ・ 安全性追跡調査来院：Day 140（許容期間は±2 日）

項目		内容
評価項目	薬物動態	血漿中 BKZ 濃度 血漿中濃度データからノンコンパートメント法を用いて主要 PK パラメータとして AUC、$AUC_{(0-14)}$、$AUC_{(0-t)}$、C_{max}、t_{max}、CL/F、$t_{1/2}$、V_z/F を算出した。
	安全性	· 治験薬投与後に発現した有害事象及び重篤な有害事象 · バイタルサイン · 12 誘導心電図 · 臨床検査値［血液学的検査（凝固能検査を含む）、血液生化学検査、尿検査］
統計解析方法		解析対象集団の定義： スクリーニング対象集団（ES）：同意を取得した被験者（スクリーニング脱落を含む） RS：無作為に割り付けられた被験者 SS：治験薬を 1 回以上投与された被験者 PK-PPS：SS のうち、PK に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱がなく、PK 評価項目を評価するのに十分な血漿中濃度データを有する被験者 解析方法： PK は PK-PPS を対象に解析した。 連続変数は、特に記載のない限り、被験者数、平均値、中央値、標準偏差、最小値及び最大値を用いて要約した。PK-PPS の各被験者について、血漿中 BKZ 濃度データから PK パラメータ（主要 PK パラメータは AUC、$AUC_{(0-14)}$、$AUC_{(0-t)}$、C_{max}、t_{max}、CL/F、$t_{1/2}$ 及び V_z/F）を算出した。 安全性及び免疫原性は SS を対象に解析した。 治験薬投与後に発現した有害事象は、投与群別、器官別大分類（SOC）別及び基本語（PT）別に被験者数及びその割合を要約した。 抗 BKZ 抗体の発現状況は被験者数及びその割合を投与群別及び評価時点別に要約した。 特に記載のない限り、欠測値の補完は行わなかった。
治験責任医師		1 名
治験実施医療機関		1 医療機関（中国）
公表文献		なし
治験実施期間		2020 年 12 月～2021 年 6 月

表 1.1-2　観察・検査実施スケジュール

実施項目	スクリーニング期間	入院投与期間 [a]				通院来院日										SFU/WD 来院 [b]
	Day −21～−2	Day −1	Day 1		Day 1～3	Day 5	Day 7	Day 14	Day 21 (±1 日)	Day 28 (±1 日)	Day 42 (±1 日)	Day 56 (±2 日)	Day 70 (±2 日)	Day 84 (±2 日)	Day 112 (±2 日)	Day 140 (±2 日)
			投与前	0 h	投与後											
外来/入院	外来	入院				外来										
文書同意取得	X															
人口統計学的特性	X															
ライフスタイル [c]	X															
既往歴/手術歴	X															
選択/除外基準	X	X	X													
併用薬	X															
併用医療処置	X															
有害事象	X															
結核質問票	X													X		X
IGRA 結核検査	X															X
バイタルサイン [d]	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
身体検査 [e]	X	X	X		X		X	X		X		X		X		X
12 誘導心電図 [f]	X	X	X		X		X	X		X		X		X		X
血液学的検査 [g]	X	X			X		X	X		X		X		X		X
血液生化学検査	X	X			X		X	X		X		X		X		X
尿検査	X	X			X		X	X		X		X		X		X
妊娠検査 [h]	X	X													X	X
尿中薬物スクリーニング及び呼気中アルコール検査	X	X														
血清学	X															
PK [i]			X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
抗 BKZ 抗体 [j]			X					X		X		X		X	X	X
割付け		X [k]														
被験者識別カード			X [l]													
治験薬投与				X [m]												

BKZ：ビメキズマブ、BP：血圧、ECG：心電図、IMP：治験薬、SAE：重篤な有害事象、SFU：安全性追跡調査、WD：試験中止

Note: At the Investigator's discretion, an Unscheduled Visit may have been completed at any time during the study, prior to the SFU Visit, if deemed necessary for the study participant's safety and well-being. The assessments conducted during an Unscheduled Visit were the same as the SFU Visit, or alternatively, based on the Investigator's judgement.

a Study participants were admitted to the clinic on D -1 and discharged on D3, at the Investigator's discretion.

b Study participants who discontinued early may have been replaced. The replacement participant received the same treatment and the same dose that was assigned to the participant who dropped out. Any study participant who received IMP must have attended a WD Visit. Study participants who withdrew between enrollment and first dose were followed up only for SAEs, or at the discretion of the Investigator.

c Lifestyle included a history of alcohol, tobacco, caffeinated beverage, and illicit drug use.

d Vital signs measurements (systolic and diastolic BP, pulse rate, respiratory rate, and body temperature [axillary]) were taken prior to blood sampling, where applicable. Study participants were sitting for 5min before and during vital signs assessments.
e Where applicable, physical examinations were performed prior to blood sampling. No physical examination was performed at the 5-hour PK sampling time. Height was measured only at Screening.
f A 12-lead ECG was recorded prior to blood sampling, where applicable. All ECG recordings were taken with the study participant resting in the supine position for at least 10min.
g Hematology included coagulation and hemostasis.
h Female study participants of childbearing potential must have had a negative serum pregnancy test at the Screening Visit and a negative urine pregnancy test prior to first dose of the IMP. Urine pregnancy tests were performed at any other study visit where a pregnancy test is required.
i The PK sampling time points were as follows: predose; 5h (±15min), 24h (±30min), 48h (±30min), and 96h (during the scheduled day) postdose; and on D7 and D14 (during the scheduled day), D21 (±1 day), D28 (±1 day), D42 (±1 day), D56 (±2 days), D70 (±2 days), D84 (±2 days), D112 (±2 days), and D140 (±2 days). All PK samples were to be drawn from study participants after vital signs have been measured.
j Anti-BKZ antibodies were quantified using the PK samples that were collected predose and on D14, D28, D56, D84, D112, and D140.
k Randomization was performed in the period from D -1 after completion of all assessments to D1 prior to dosing.
l The study subject card was given to the study participant following IMP administration.
m Bimekizumab was administered as an sc injection.
UP0067 CSR Table 3-2

1.1.2　被験者の構成

1.1.2.1　被験者の内訳

試験参加の文書同意が得られた 119 例についてスクリーニング検査を実施した。このうち、36 例（BKZ 160mg 群 7 例、BKZ 320mg 群 12 例、PBO 群 17 例）が無作為に割り付けられた。スクリーニング脱落の主な理由は参加不適格（76 例、63.9%）であり、その他の理由は被験者による同意撤回（7 例、5.9%）であった（UP0067 CSR Table 1.1、Table 1.2）。

無作為化された 36 例のうち 34 例が治験薬の単回投与を受けた。本試験では被験者の無作為化が事前に定めた通りには実施されず各投与群への被験者の割付けに不均衡が生じた。この問題が発覚した時点で、34 例は盲検下で無作為に割り付けられた治験薬の投与を既に受けており、治験薬の投与を受けていなかった BKZ 320mg 群及び PBO 群の各 1 例は試験を中止した。治験薬の投与を受けた 34 例はいずれも試験を完了した。有害事象により試験を中止した被験者はいなかった（UP0067 CSR Table 1.3、Table1.4）。

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（SS）を表 1.1-3 に示した。

全被験者の平均年齢は 29.5 歳（範囲：19～42 歳）であり、投与群別では BKZ 160mg 群で 32.4 歳（範囲：19～42 歳）、BKZ 320mg 群で 27.3 歳（範囲：21～38 歳）及び PBO 群で 29.7 歳（範囲：19～42 歳）と同程度であった。

全被験者の平均体重は 62.71kg（範囲：50.6～79.2kg）、平均身長は 169.44cm（範囲：154.0～183.0cm）及び平均 BMI は 21.79kg/m^2（範囲：19.4～23.9kg/m^2）であった。

全被験者が、実施国は中国、人種はアジア人、民族は非ヒスパニック又は非ラテン系であり、年齢は 65 歳未満であった。

全被験者の性別は、男性が 26 例（76.5%）及び女性が 8 例（23.5%）であり、投与群別では BKZ 160mg 群で男性 6 例及び女性 1 例、BKZ 320mg 群で男性 8 例及び女性 3 例、並びに PBO 群で男性 12 例及び女性 4 例と同程度であった。

被験者の人口統計学的特性は、いずれの投与群でも同様であった。

表 1.1-3　人口統計学的特性–SS

	PBO 群 N=16 n (%)	BKZ 160mg 群 N=7 n (%)	BKZ 320mg 群 N=11 n (%)	全被験者 N=34 n (%)
年齢 (歳)				
平均値 (標準偏差) 中央値 最小値，最大値	29.7 (7.3) 29.5 19, 42	32.4 (8.5) 32.0 19, 42	27.3 (5.4) 25.0 21, 38	29.5 (7.0) 29.0 19, 42
年齢カテゴリー[a]、n (%)				
18～65 歳未満	16 (100)	7 (100)	11 (100)	34 (100)
性別、n (%)				
男性 女性	12 (75.0) 4 (25.0)	6 (85.7) 1 (14.3)	8 (72.7) 3 (27.3)	26 (76.5) 8 (23.5)

表 1.1-3 人口統計学的特性–SS（続き）

	PBO 群 N=16 n (%)	BKZ 160mg 群 N=7 n (%)	BKZ 320mg 群 N=11 n (%)	全被験者 N=34 n (%)
体重 (kg)				
平均値 (標準偏差)	60.68 (6.96)	63.86 (6.09)	64.94 (9.96)	62.71 (7.92)
中央値	59.65	63.00	64.40	61.55
最小値，最大値	51.9, 74.0	55.9, 73.0	50.6, 79.2	50.6, 79.2
身長 (cm)				
平均値 (標準偏差)	167.88 (7.06)	170.43 (7.59)	171.09 (9.06)	169.44 (7.77)
中央値	169.50	171.00	170.00	171.00
最小値，最大値	155.0, 176.0	154.0, 176.0	159.0, 183.0	154.0, 183.0
BMI (kg/m^2)				
平均値 (標準偏差)	21.50 (1.55)	21.99 (1.63)	22.07 (1.77)	21.79 (1.61)
中央値	21.30	22.10	22.70	21.65
最小値，最大値	19.5, 23.9	19.7, 23.6	19.4, 23.9	19.4, 23.9
実施国、n (%)				
中国	16 (100)	7 (100)	11 (100)	34 (100)
人種、n (%)				
アジア人	16 (100)	7 (100)	11 (100)	34 (100)
民族、n (%)				
非ヒスパニック又は非ラテン系	16 (100)	7 (100)	11 (100)	34 (100)

BKZ：ビメキズマブ、EudraCT：European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials、PBO：プラセボ、SS：安全性解析対象集団
a EudraCT age categories.
Note: PBO refers to the placebo study participants pooled across dose levels.
Note: Total is all dose levels pooled with PBO.
UP0067 CSR Table 2.1

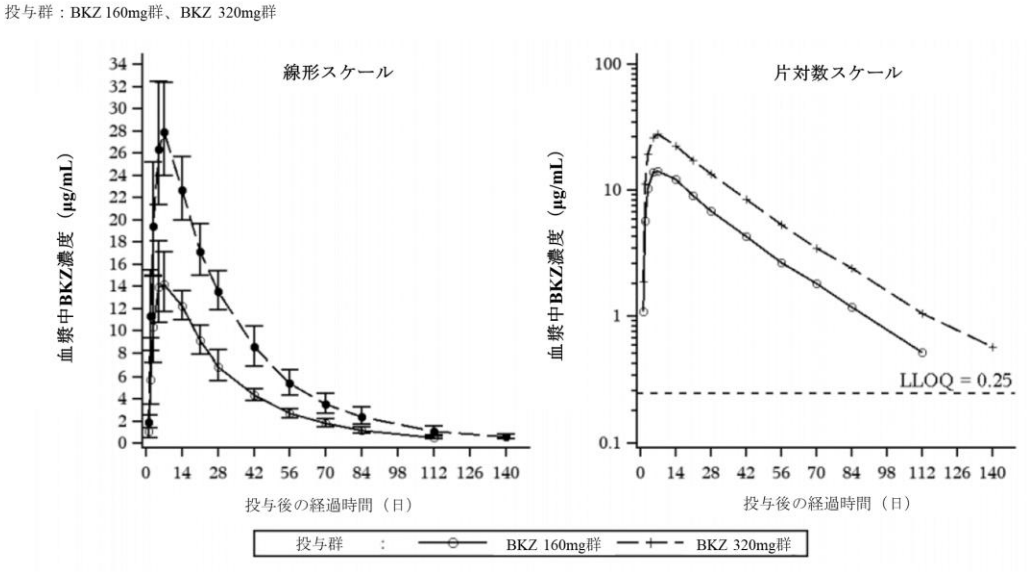
1.1.4 薬物動態

1.1.4.1 血漿中 BKZ 濃度

血漿中 BKZ 濃度の幾何平均値の時間推移（PK-PPS）を図 1.1-1 に示した。

血漿中 BKZ 濃度の幾何平均値の時間推移には、BKZ の用量増加（160mg から 320mg）に伴う濃度上昇が認められた。BKZ 2 用量（160mg 及び 320mg）の血漿中 BKZ 濃度推移には線形の消失相が認められた。

図 1.1-1　血漿中 BKZ 濃度の幾何平均値の時間推移−PK-PPS



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

1.1.4.2　BKZ の薬物動態パラメータ

BKZ の薬物動態パラメータ（PK-PPS）を表 1.1-4 に示した。

BKZ 用量の増加（160mg から 320mg）に伴い AUC が増加し、用量比例性が認められた。AUC の幾何平均値は BKZ 160mg 群で 511.7day*μg/mL、BKZ 320mg 群で 998.5day*μg/mL であった。同様の傾向が $AUC_{(0\text{-}t)}$及び $AUC_{(0\text{-}14)}$でも認められた。AUC_{extr}%の幾何平均値は BKZ 160mg 群で 3.022%（範囲：2.04%～4.75%）、BKZ 320mg 群で 2.143%（範囲：1.10%～5.99%）であり、PK 検体採取時期は BKZ の消失相を十分にカバーしていた（UP0067 CSR Table 4.1.1）。

AUC と同様に、BKZ 用量の増加（160mg から 320mg）に伴い C_{max} が増加し、用量比例性が認められた。C_{max} の幾何平均値は BKZ 160mg 群で 14.97μg/mL、BKZ 320mg で 28.52μg/mL であった。t_{max} の中央値は BKZ 160mg 群及び BKZ 320mg 群共に約 6 日と同程度であった。

$t_{1/2}$、V_z/F 及び CL/F の幾何平均値は BKZ 160mg 群でそれぞれ 21.88 日、9.869L 及び 0.3127L/日、BKZ 320mg 群でそれぞれ 23.37 日、10.81L 及び 0.3205L/日といずれも同程度であった。

表 1.1-4　BKZ の薬物動態パラメータ−PK-PPS

パラメータ (単位)	統計量	BKZ 160mg 群 N=7	BKZ 320mg 群 N=11
AUC (day*μg/mL)	幾何平均値 幾何変動係数 (%)	511.7 13.9	998.5 23.7
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (day*μg/mL)	幾何平均値 幾何変動係数 (%)	495.7 14.6	974.1 23.6

表 1.1-4　BKZ の薬物動態パラメータ−PK-PPS（続き）

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

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

1.1.5　免疫原性

1.1.5.1　抗 BKZ 抗体

抗 BKZ 抗体の発現状況（SS）を表 1.1-5 に示した。

全期間の抗 BKZ 抗体陽性率は、BKZ 160mg 群で 71.4%、BKZ 320mg 群で 81.8%であった。全 BKZ 群のうち 5 例（27.8%）が Day 1 投与前に抗 BKZ 抗体陽性と判定された。Day 84 に抗 BKZ 抗体陽性と判定された BKZ 320mg 群の 1 例を除き、抗 BKZ 抗体陽性と判定された被験者は、いずれも抗体価が定量限界下限値（LLOQ）（0.25μg/mL）、又は LLOQ 以上だが著しく高い値ではなかった（UP0067 CSR Figure 1.1.3）。

表 1.1-5　抗 BKZ 抗体の発現状況−SS

評価時点	抗 BKZ 抗体 発現状況	BKZ 160mg 群 N=7 n/Nsub (%)	BKZ 320mg 群 N=11 n/Nsub (%)	全 BKZ 群 N=18 n/Nsub (%)
Day 1 (投与前)	抗体陽性 抗体陰性 欠測	3/7 (42.9) 4/7 (57.1) 0	2/11 (18.2) 9/11 (81.8) 0	5/18 (27.8) 13/18 (72.2) 0
Day 14	抗体陽性 抗体陰性 欠測	3/7 (42.9) 4/7 (57.1) 0	4/11 (36.4) 7/11 (63.6) 0	7/18 (38.9) 11/18 (61.1) 0
Day 28	抗体陽性 抗体陰性 欠測	5/7 (71.4) 2/7 (28.6) 0	7/11 (63.6) 4/11 (36.4) 0	12/18 (66.7) 6/18 (33.3) 0
Day 56	抗体陽性 抗体陰性 欠測	4/7 (57.1) 3/7 (42.9) 0	5/11 (45.5) 6/11 (54.5) 0	9/18 (50.0) 9/18 (50.0) 0

表 1.1-5　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 群 N=7 n/Nsub (%)	BKZ 320mg 群 N=11 n/Nsub (%)	全 BKZ 群 N=18 n/Nsub (%)
Day 84	抗体陽性 抗体陰性 欠測	3/7 (42.9) 4/7 (57.1) 0	7/11 (63.6) 4/11 (36.4) 0	10/18 (55.6) 8/18 (44.4) 0
Day 112	抗体陽性 抗体陰性 欠測	3/7 (42.9) 4/7 (57.1) 0	4/11 (36.4) 7/11 (63.6) 0	7/18 (38.9) 11/18 (61.1) 0
Day 140 (SFU)	抗体陽性 抗体陰性 欠測	3/7 (42.9) 4/7 (57.1) 0	4/11 (36.4) 7/11 (63.6) 0	7/18 (38.9) 11/18 (61.1) 0
全期間	抗体陽性 抗体陰性 欠測	5/7 (71.4) 2/7 (28.6) 0	9/11 (81.8) 2/11 (18.2) 0	14/18 (77.8) 4/18 (22.2) 0

ACP：カットポイントより高値、ADAb：抗 BKZ 抗体、BKZ：ビメキズマブ、CP：陽性判定、Nsub：当該来院時に測定された被験者数、SFU：安全性追跡調査、SS：安全性解析対象集団
Note: A study participant is classified as overall positive if at least one post-Baseline measurement is ACP and CP (this includes participants who have negative results at Baseline). A study participant is classified as overall negative if at all post-Baseline visits the ADAb status is negative (this includes participants who have positive [ACP and CP] results at Baseline).
Note: Nsub=number of participants with nonmissing measurement at the visit.
Note: Percentages based on Nsub.
UP0067 CSR Table 4.2

1.1.5.2　抗 BKZ 抗体の薬物動態への影響

抗 BKZ 抗体陽性と判定された被験者の血漿中 BKZ 濃度時間推移は、BKZ 160mg 群及び BKZ 320mg 群共に BKZ 投与を受けた全被験者の結果（図 1.1-1）と同様であり、抗 BKZ 抗体発現状況による BKZ 単回投与後の薬物動態への影響はみられなかった（UP0067 CSR Figure 1.1.2）。

1.1.6　安全性

1.1.6.1　曝露状況

無作為に割り付けられた 36 例のうち、SS に含められた 34 例すべてが、Day 1 に治験薬（BKZ 160mg、320mg 又は PBO）の単回皮下投与を受けた（UP0067 CSR Listing 5.1）。

1.1.6.2　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。

1.1.6.2.1　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 1.1-6 に示した。

本試験では、有害事象が全 BKZ 群の 15 例（83.3%）及び PBO 群の 13 例（81.3%）に認められた。有害事象が認められた全 BKZ 群の 15 例のうち、4 例（57.1%）は BKZ 160mg 群、11 例（100%）は BKZ 320mg 群であった。

治験薬と関連ありと判断された有害事象が全 BKZ 群の 11 例（61.1%）に認められた。PBO 群では治験薬と関連ありと判断された有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、高度の有害事象及び注目すべき有害事象は認められず、死亡の報告もなかった。

本試験では新型コロナウイルス感染症による影響は認められなかった（UP0067 CSR Table 1.6、Listing 3.2）。

表 1.1-6　有害事象発現例数の概要–SS

	PBO 群 N=16 n (%)	BKZ 160mg 群 N=7 n (%)	BKZ 320mg 群 N=11 n (%)	全 BKZ 群 N=18 n (%)
すべての有害事象	13 (81.3)	4 (57.1)	11 (100)	15 (83.3)
重篤な有害事象	0	0	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0	0	0
治験薬と関連ありと判断された有害事象	0	2 (28.6)	9 (81.8)	11 (61.1)
高度の有害事象	0	0	0	0
注目すべき有害事象	0	0	0	0
すべての死亡 (死亡に至った有害事象)	0	0	0	0
死亡 (死亡に至った治験薬投与後に発現した有害事象)	0	0	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 reporting at least one TEAE in that category.
Note: All Deaths is based on all study participants screened and refers to all deaths occurring in the study.
Note: PBO refers to the placebo study participants pooled across dose levels. BKZ Total is all BKZ dose levels pooled.
UP0067 CSR Table 5.1

1.1.6.2.2　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（SS）を SOC 及び PT 別に表 1.1-7 に示した。

全 BKZ 群で最もよくみられた SOC は「臨床検査」であり、次いで「一般・全身障害および投与部位の状態」であった。最もよくみられた PT は、注射部位紅斑（8 例、44.4%）であり、次いで好中球数減少、尿円柱陽性、血中ビリルビン増加、尿中蛋白陽性及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（各 2 例、11.1%）であった。

BKZ 320mg 群では、注射部位紅斑が 7 例（63.6%）に認められ、その他の投与群と比較して発現率が高かった［BKZ 160mg 群 1 例（14.3%）、PBO 群 0 例］。いずれの注射部位紅斑も治験薬と関連ありと判断され、転帰は回復であった（UP0067 CSR Table 5.6、Listing 6.2）。

PBO 群で最もよくみられた SOC は「臨床検査」であった。最もよくみられた PT は尿中白血球陽性（6 例、37.5%）であり、次いで尿中蛋白陽性（2 例、12.5%）であった。

表 1.1-7　SOC 及び PT 別の有害事象–SS

SOC PT	PBO 群 N=16 n (%)	BKZ 160mg 群 N=7 n (%)	BKZ 320mg 群 N=11 n (%)	全 BKZ 群 N=18 n (%)
すべての有害事象	13 (81.3)	4 (57.1)	11 (100)	15 (83.3)
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (9.1)	1 (5.6)
貧血	0	0	1 (9.1)	1 (5.6)
心臓障害	1 (6.3)	0	1 (9.1)	1 (5.6)
右脚ブロック	0	0	1 (9.1)	1 (5.6)
洞性頻脈	1 (6.3)	0	0	0
眼障害	0	0	1 (9.1)	1 (5.6)
眼瞼そう痒症	0	0	1 (9.1)	1 (5.6)
胃腸障害	0	1 (14.3)	0	1 (5.6)
腹痛	0	1 (14.3)	0	1 (5.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (14.3)	7 (63.6)	8 (44.4)
注射部位紅斑	0	1 (14.3)	7 (63.6)	8 (44.4)
注射部位疼痛	0	0	1 (9.1)	1 (5.6)
注射部位丘疹	0	1 (14.3)	0	1 (5.6)
感染症および寄生虫症	1 (6.3)	0	2 (18.2)	2 (11.1)
扁桃炎	0	0	1 (9.1)	1 (5.6)
上気道感染	1 (6.3)	0	1 (9.1)	1 (5.6)
臨床検査	12 (75.0)	2 (28.6)	7 (63.6)	9 (50.0)
好中球数減少	0	1 (14.3)	1 (9.1)	2 (11.1)
尿円柱陽性	0	0	2 (18.2)	2 (11.1)
尿中白血球陽性	6 (37.5)	0	1 (9.1)	1 (5.6)
血中ビリルビン増加	0	0	2 (18.2)	2 (11.1)
尿中ブドウ糖陽性	0	0	1 (9.1)	1 (5.6)
尿中蛋白陽性	2 (12.5)	1 (14.3)	1 (9.1)	2 (11.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (6.3)	0	2 (18.2)	2 (11.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	1 (9.1)	1 (5.6)
血圧上昇	1 (6.3)	0	1 (9.1)	1 (5.6)
血中トリグリセリド増加	0	0	1 (9.1)	1 (5.6)
尿中赤血球陽性	0	1 (14.3)	0	1 (5.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (6.3)	0	0	0
心拍数増加	1 (6.3)	0	0	0
好中球数増加	1 (6.3)	0	0	0
代謝および栄養障害	1 (6.3)	0	0	0
高血糖	1 (6.3)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (9.1)	1 (5.6)
四肢痛	0	0	1 (9.1)	1 (5.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (6.3)	0	0	0
鼻閉	1 (6.3)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (6.3)	0	0	0
発疹	1 (6.3)	0	0	0

BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: n=number of study participants reporting at least one TEAE within the SOC or PT.
Note: PBO refers to the placebo study participants pooled across dose levels.
Note: BKZ Total refers to all BKZ dose levels pooled.
UP0067 CSR Table 5.2

1.1.6.2.3　重症度別の有害事象

本試験では高度の有害事象は認められなかった。全 BKZ 群では、軽度の有害事象が 14 例（77.8%）及び中等度の有害事象（扁桃炎）が 1 例（5.6%）認められた。PBO 群では、軽度の有害

事象が 13 例（81.3%）認められ、中等度の有害事象は認められなかった（UP0067 CSR Table 5.7）。

1.1.6.2.4　治験薬と関連ありと判断された有害事象

治験薬と関連ありと判断された有害事象（SS）を表 1.1-8 に示した。

治験薬と関連ありと判断された有害事象は、全 BKZ 群で 11 例（61.1%）に認められた。PBO 群では治験薬と関連ありと判断された有害事象は認められなかった。

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、注射部位紅斑（8 例、44.4%）であり、次いで好中球数減少（2 例、11.1%）であった。この他に 2 例以上に認められた治験薬と関連ありと判断された有害事象はなかった。

表 1.1-8　治験薬と関連ありと判断された有害事象–SS

SOC PT	PBO 群 N=16 n (%)	BKZ 160mg 群 N=7 n (%)	BKZ 320mg 群 N=11 n (%)	全 BKZ 群 N=18 n (%)
治験薬と関連ありと判断されたすべての有害事象	0	2 (28.6)	9 (81.8)	11 (61.1)
眼障害	0	0	1 (9.1)	1 (5.6)
眼瞼そう痒症	0	0	1 (9.1)	1 (5.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (14.3)	7 (63.6)	8 (44.4)
注射部位紅斑	0	1 (14.3)	7 (63.6)	8 (44.4)
注射部位疼痛	0	0	1 (9.1)	1 (5.6)
注射部位丘疹	0	1 (14.3)	0	1 (5.6)
臨床検査	0	1 (14.3)	3 (27.3)	4 (22.2)
好中球数減少	0	1 (14.3)	1 (9.1)	2 (11.1)
尿中ブドウ糖陽性	0	0	1 (9.1)	1 (5.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	1 (9.1)	1 (5.6)

BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: n=number of study participants reporting at least one TEAE within System Organ Class/Preferred Term.
Note: A study participant may be counted more than once according to the relationship of the TEAEs.
Note: PBO refers to all the placebo study participants pooled across dose levels. BKZ Total is all BKZ dose levels pooled.
UP0067 CSR Table 5.6

1.1.6.2.5　死亡

本試験では死亡の報告はなかった（UP0067 CSR Table 5.9）。

1.1.6.2.6　重篤な有害事象

本試験では重篤な有害事象の報告はなかった（UP0067 CSR Table 5.3）。

1.1.6.2.7　治験薬の投与中止に至った有害事象

本試験では治験薬の投与中止に至った有害事象の報告はなかった（UP0067 CSR Table 5.5）。

1.1.6.2.8 その他の注目すべき有害事象

本試験ではその他の注目すべき有害事象の報告はなかった（UP0067 CSR Table 5.10）。

1.1.6.2.9 その他の安全性評価項目（臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図）

臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図に関して、臨床的に重要な経時変化は認められなかった（UP0067 CSR Section 10.9、Section 10.10）。

1.1.7 結論

中国人健康被験者を対象に BKZ を 160～320mg の用量範囲で皮下投与した時の AUC 及び C_{max} は用量比例的であった。体重で標準化した AUC 及び C_{max} からも用量比例性を確認できた。

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

抗 BKZ 抗体発現状況による BKZ 160mg 又は 320mg 単回皮下投与後の PK への影響はみられなかった。

中国人健康被験者を対象に BKZ 160mg 又は 320mg を単回皮下投与した時の忍容性はおおむね良好であった。投与群間で安全性所見に重大な違いは認められなかった。

2. 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

2.1 AS0008 試験［活動性強直性脊椎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］（5.3.5.1.4：評価資料）

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：AS0008 試験

項目	内容
標題	活動性強直性脊椎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： ・ 活動性強直性脊椎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 12 週間皮下投与した時の有効性に基づき、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）と比較し、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、BKZ の曝露-反応関係を評価する その他の目的： ・ 疾患活動性を評価する ・ 患者報告 QOL（身体機能、疲労、睡眠及び疼痛）への影響を評価する ・ 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、疾患進行及び治療に対する反応に関連する生物学的経路に対する BKZ 投与の影響を評価し、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 ・ 脊椎及び仙腸関節の炎症の変化への BKZ の影響を、核磁気共鳴画像法（MRI）により被験者の部分集団に対して評価する
試験デザイン	多施設共同、二重盲検、無作為化、PBO 対照、並行群間、用量設定
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、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期間（治験薬最終投与後 20 週間）で構成された。 <u>スクリーニング期間</u> 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投与群に 1：1：1：1：1 の割合で無作為に割り付けられ［地域及び過去の腫瘍壊死因子（TNF）阻害薬への曝露で層別化］、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。 · PBO 群：PBO を Q4W で皮下投与 · BKZ 16mg 群：BKZ 16mg を Q4W で皮下投与 · BKZ 64mg 群：BKZ 64mg 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 二重盲検期間の来院は、Week 1、2、4、8 及び 12 とした。 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、BKZ 16mg 群又は BKZ 64mg 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 · 二重盲検期間に BKZ 160mg 群であった被験者は、BKZ 160mg Q4W 投与を継続 · 二重盲検期間に BKZ 320mg 群であった被験者は、BKZ 320mg Q4W 投与を継続 試験を完了し継続試験に移行しないすべての被験者、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	外国人活動性強直性脊椎炎患者
被験者数	計画例数：285 例 登録解析対象集団（ES）：601 例 無作為化解析対象集団（RS）：303 例（PBO 群 60 例、BKZ 16mg 群 61 例、BKZ 64mg 群 61 例、BKZ 160mg 群 60 例、BKZ 320mg 群 61 例） 安全性解析対象集団（SS）：303 例 最大の解析対象集団（FAS）：303 例 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：283 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）：303 例 治験実施計画書に適合した薬力学解析対象集団（PD-PPS）：303 例 用量盲検期間解析対象集団（DBS）：296 例 Escape 投与解析対象集団（ESS）：88 例 用量盲検期間レスポンダー解析対象集団（DBRS）：208 例 修正 Escape 投与解析対象集団（cESS）：6 例 修正用量盲検期間レスポンダー解析対象集団（cDBRS）：290 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) 強直性脊椎炎の改訂ニューヨーク基準を満たす放射線学的証拠（X 線検査結果）の記録から、活動性強直性脊椎炎と診断されてから 3 ヵ月以上経過しており、発症年齢が 45 歳未満である患者 3) 中等度から重度の活動性強直性脊椎炎を有する患者［ベースラインの BASDAI 総スコアが 4 以上かつ脊椎痛スコア（BASDAI の質問 2 の 0～10 の NRS）が 4 以上］ 4) 非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）の治療を受けて効果不十分、NSAID を用いた治療に対する不耐性の既往がある、又は NSAID を用いた治療が禁忌である者 除外基準： 1) 脊椎の完全強直を有する患者、又はその他の炎症性関節炎（関節リウマチ、サルコイドーシス、全身性エリテマトーデス若しくは反応性関節炎）の診断を有する患者 2) 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 3) リンパ増殖性疾患を有する患者、免疫抑制状態の者又は悪性腫瘍の既往歴を有する者 4) 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]、[redacted] 対照薬：プラセボ バッチ番号[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び[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皮下投与された。
試験期間	最長試験期間 68 週間 · スクリーニング期間：最大 4 週間 · 二重盲検期間：12 週間 · 用量盲検期間：36 週間 · 安全性追跡調査期間：継続投与試験に参加しなかった被験者、又は試験を早期中止（治験薬投与中止を含む）した被験者に、治験薬最終投与 20 週間後に実施

項目		内容
評価項目	有効性	主要評価項目： · Week 12 の ASAS40 改善率 副次評価項目： · Week 12 の Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score-C-reactive protein（ASDAS-CRP）のベースラインからの変化量 · Week 12 の ASAS20 改善率 · Week 12 の ASAS5/6 改善率 · Week 12 の BASDAI スコアのベースラインからの変化量 · Week 12 の BASFI スコアのベースラインからの変化量 その他の評価項目： · ASAS40 改善率 · ASAS40 改善に達するまでの時間 · ASDAS-CRP のベースラインからの変化量 · ASDAS-CRP に基づく ASDAS 疾患活動性分類（疾患活動性なし、低疾患活動性、高疾患活動性及び超高疾患活動性） · ASAS20 改善率 · ASAS20 改善に達するまでの時間 · ASAS5/6 改善率 · Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score major improvement（ASDAS-MI） · ASAS-PR 改善率 · BASDAI スコアのベースラインからの変化量 · BASFI スコアのベースラインからの変化量 · Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index（BASMI）スコアのベースラインからの変化量 · Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Index（MASES）のベースラインからの変化量 · 医師による疾患活動性の全般的評価（PhGADA）のベースラインからの変化量 · PGADA のベースラインからの変化量 · NRS に基づく全般及び夜間の脊椎痛スコアのベースラインからの変化量 · BASDAI の朝のこわばりに関する質問 5 及び 6 の平均スコアのベースラインからの変化量 · 簡易型 36 項目健康調査票（SF-36）の身体的側面サマリースコア（PCS）及び精神的側面サマリースコア（MCS）のベースラインからの変化量 · 睡眠の質のベースラインからの変化量［12 項目からなる Medical Outcomes Study（MOS）睡眠尺度］ · Ankylosing Spondylitis Quality of Life（ASQoL）スコアのベースラインからの変化量 · 活動性強直性脊椎炎患者の脊椎炎症を評価するカナダ脊椎関節炎研究協議会（SPARCC）MRI 指数のベースラインからの変化量 · Ankylosing Spondylitis spine MRI- activity（ASspiMRI-a）（Berlin 改訂）スコアのベースラインからの変化量

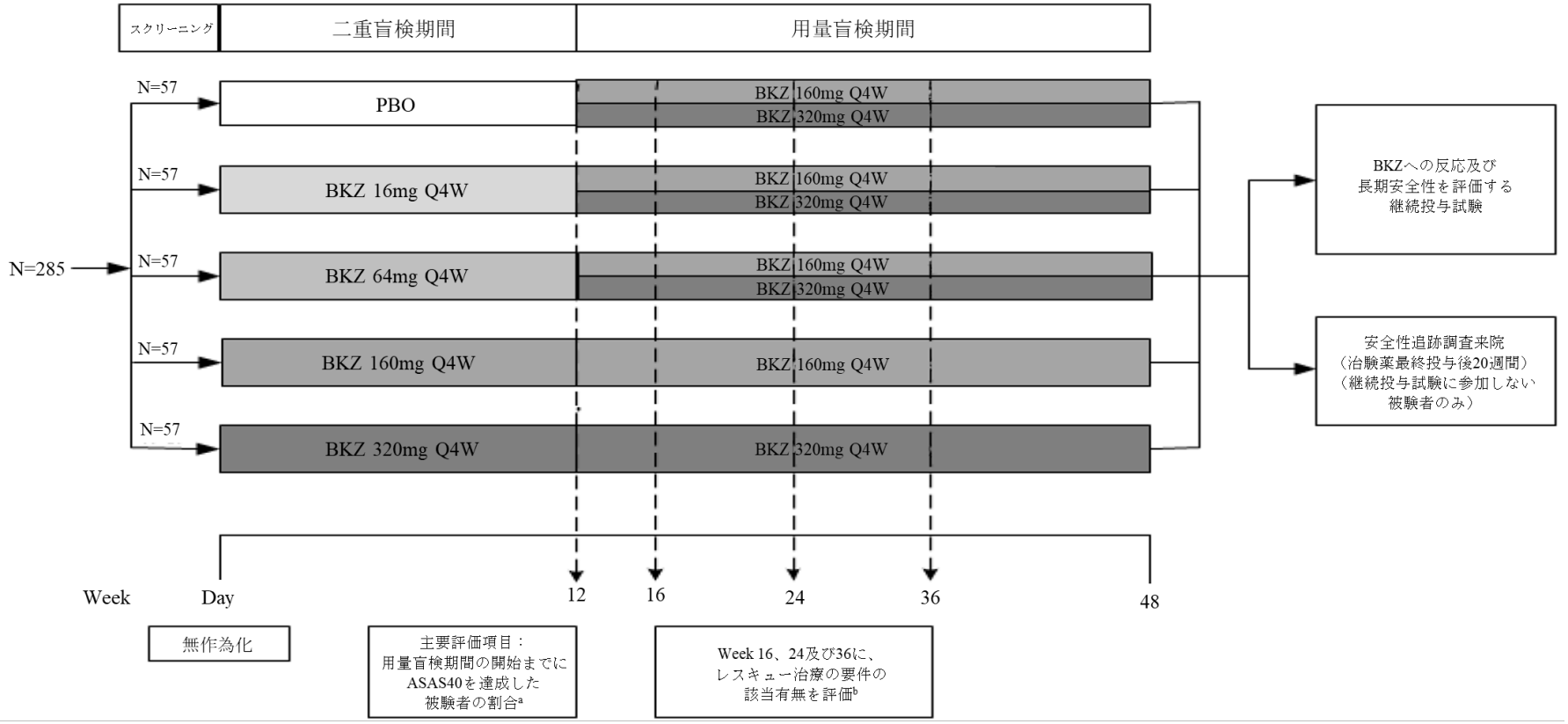
項目		内容
評価項目(続き)	有効性(続き)	· 不安のスクリーニング尺度（HADS-A）スコア及びうつのスクリーニング尺度（HADS-D）スコアのベースラインからの変化量 · HADS-A スコア及び HADS-D スコアが 8 未満の被験者（標準スコアの被験者）の割合
	薬物動態	· 血漿中 BKZ 濃度
	薬力学	· インターロイキン（IL）-17A/F シグナル経路及び強直性脊椎炎病態に関連するサイトカインの濃度（IL-17A、IL-17F、IL-23、IL-6 及び TNFα を含むが、これに限らない）
	免疫原性	· 抗 BKZ 抗体（治験薬投与前及び投与後） · 血清中補体濃度 · 主要な免疫細胞群［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分析（蛍光活性化細胞選別法を使用） · サイトカイン及びその他の探索的マーカー
	安全性	副次評価項目： · 有害事象及び重篤な有害事象の頻度 · 有害事象による試験中止 その他の評価項目： · 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、血液生化学検査及び尿検査）のベースラインからの変化

項目	内容
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 測定値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 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（Week 12 を含む）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、レスキュー治療を受ける要件に合致し、かつ Week 16、24 又は 36 のいずれかの時点で、PGADA 並びに全般及び夜間の脊椎痛スコアがベースラインから 10%以上改善しなかった被験者 DBRS：DBS のうち、Week 16、24 及び 36 で PGADA 並びに全般及び夜間の脊椎痛スコアがベースラインから 10%以上改善した被験者 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、PGADA 並びに全般及び夜間の脊椎痛スコアがベースラインから 10%以上改善せず、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 又は 36 のいずれかの時点で、PGADA 並びに全般及び夜間の脊椎痛スコアがベースラインから 10%以上改善した被験者（ESS のうち、試験を中止した場合も含めて、レスキュー治療を受けなかった被験者は cDBRS とした） 解析方法： 実測データ及び派生データは、記述統計量［特に記載のない限り、観察数（n）、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値］又は頻度［被験者数（N）及び割合］を用いて記述した。ベースライン後の特定の来院日に複数回の評価を行う場合は、最初の非欠測値を記述統計量又は頻度の算出に用いた。記述統計量は試験結果の概要を示すために提示した。カテゴリカル変数は、被験者数及びその割合をカテゴリー別に示した。 カテゴリカル変数には来院別の頻度表を、連続変数には来院別の記述統計量を用いてそれぞれ要約した。ASAS20 及び ASAS40 改善に達するまでの時間は、要約し、プロット図で示した。

項目	内容
統計解析方法 (続き)	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。 主要評価項目： 主要解析は、Week 12 の ASAS40 改善率について、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、有効性へ影響が考えられたため、層別因子とした。用量と ASAS40 改善率との相関は、両側有意水準 0.05 で評価した。 副次解析は、ロジスティック回帰モデルを用いて Week 12 の ASAS40 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。 いずれの解析も、欠測値の補完には non-responder imputation（NRI）法を用いた。具体的には、欠測値を有する被験者又は Week 12 より前に治験薬の二重盲検投与を中止した被験者は非レスポンダーとして集計した。 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、その後の対比較にも有意差はなしと判断した。 副次評価項目： すべてのカテゴリカル変数（ASAS20 及び ASAS5/6 改善率等）は、主要評価項目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。すべての連続変数（ASDAS-CRP、BASDAI スコア及び BASFI スコア等）は、投与群、地理的地域及び過去の TNF 阻害薬への曝露を固定効果とし、ベースライン値を共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて、対比較により治療効果を解析した。すべてのカテゴリカル変数は、実際の投与に従った欠測値の補完を行わないデータ（OC）及び NRI 法により欠測値を補完したデータを用いて解析し、すべての連続変数は多重代入（MI）法を用いて解析した。 その他の評価項目： すべてのカテゴリカル変数は、来院時別の頻度表により示した。すべての連続変数は、来院時別に記述統計量に要約した。すべての有効性変数は、2 値変数の場合は NRI 法、連続変数の場合は MI を用いて処理し、OC を用いて解析した。

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： 免疫原性データは 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。また、二重盲検期間並びに全試験期間（ベースライン及び治験薬投与前を除く）で、最初に抗 BKZ 抗体陽性が認められた時点を投与群別に要約した。 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。
治験責任医師	74 名
治験実施医療機関	74 医療機関（欧州及び北米）
公表文献	なし
治験実施期間	2016 年 4 月～2018 年 8 月

図 2.1-1　試験デザインの概要



BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ

a After 12 weeks of double-blind treatment, study participants randomized to placebo, bimekizumab 16mg Q4W, or bimekizumab 64mg Q4W doses were rerandomized 1:1 to receive either bimekizumab 160mg Q4W or bimekizumab 320mg Q4W. Study participants randomized to bimekizumab 160mg Q4W or 320mg Q4W continued to receive their originally randomized dose (AS0008 CSR Section 3.1.3)

b At Weeks 16, 24, and 36 of the Dose-blind Period, study participants were evaluated for their response to treatment to determine eligibility for rescue therapy. Study participants with <10% improvement from Baseline in both PGADA and total and nocturnal spinal pain (ASAS domain response criteria) were eligible for rescue therapy. Rescue therapy was at the Investigator's discretion as outlined in AS0008 CSR Section 3.1.4.

AS0008 CSR Figure 3-1

表 2.1-2 観察・検査実施スケジュール

	スクリーニング (最長 28 日間)	ベースライン (Day 1、初回投与)	二重盲検期間				用量盲検期間				早期中止				安全性追跡調査 [b]			
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)[a]			1	2	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48		
実施項目																		
文書同意取得	X																	
被験者背景	X																	
強直性脊椎炎の既往歴	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																
前治療薬	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
eC-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
ASQoL		X			X	X	X	X		X			X			X	X	X
BASDAI		X	X	X	X	X	X	X		X			X			X	X	X
BASFI		X	X	X	X	X	X	X		X			X			X	X	X
SF-36		X			X		X	X		X			X			X	X	X
MOS 睡眠尺度 (12 項目)		X			X		X	X		X			X			X	X	X
PGADA		X	X	X	X	X	X	X		X			X			X	X	X
全般及び夜間の脊椎痛 (NRS に基づく)		X	X	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 (血圧、脈拍及び体温) [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
身体検査 [e]	X						X			X						X	X	X
MASES		X			X		X									X	X	
BASMI		X			X	X	X	X		X			X			X	X	X
PhGADA		X			X	X	X	X		X			X			X	X	X
心電図 [f]	X						X									X	X	X
血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	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）

	スクリーニング (最長 28 日間)	ベースライン (Day 1、初回投与)	二重盲検期間				用量盲検期間				早期中止				安全性追跡調査 [b]			
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)[a]			1	2	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48		
実施項目																		
血中 CRP 測定用採血 [g]		X			X		X			X						X	X	X
血中 hs-CRP 測定用採血 [g]		X	X	X	X	X	X	X		X			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																	
HLA-B27 測定用採血		X																
血漿中 BKZ 濃度測定用採血 [g]		X	X	X	X	X	X	X	X	X			X			X	X	X
抗 BKZ 抗体測定 [g]		X			X	X	X	X	X	X			X			X	X	X
サイトカイン、補体及びバイオマーカー解析用採血 [g]		X	X		X		X			X						X	X	
ゲノム及びプロテオミクス/メタボロミクス解析用採血 [g, i]		X	X		X		X			X						X	X	
遺伝子/エピジェネティクス解析用採血 [g, i]		X	X				X			X								
フローサイトメトリー用採血 (本検査を実施する施設のみ) [g]		X	X		X		X			X						X	X	
IGRA 結核検査 [j]	X														X		X	X
レスキュー治療薬の評価 [k]								X		X			X					
胸部 X 線検査 [l]	X																	
仙腸関節 X 線検査	X[m]																	
脊椎及び仙腸関節の MRI[n]		X					X									X		
IXRS [o]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	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）

	スクリーニング (最長 28 日間)	ベースライン (Day 1、初回投与)	二重盲検期間				用量盲検期間				早期中止				安全性追跡調査 [b]			
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)[a]			1	2	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48		
実施項目																		
治験薬投与 (BKZ 又は PBO) [p, q]	X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				X

ADAb：抗 BKZ 抗体、AS：強直性脊椎炎、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、OMERACT：Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trial、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 period. The SFU Visit window was -3 and +7 days from 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 and Week 12, 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 Electrocardiograms were performed at the study site and read locally.

g At dosing visits, all blood samples were taken prior to dosing. Blood samples for bimekizumab and ADAb detection were processed as per instructions in the laboratory manual. Both CRP and hs-CRP were tested. After Screening, both hs-CRP and CRP data were not to be 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 [IMS], 2015). A urine pregnancy test was also required at the Baseline, Week 48, ET, and at 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 A separate ICF was required for study participants who provided samples for genetic testing. The ICF must have been signed prior to collecting samples.

j It was recommended that a Quantiferon TB GOLD test was performed.

k At Weeks 16, 24, and 36 of the Dose-blind Period, study participants were evaluated for their response to treatment to determine eligibility for rescue therapy. Study participants with <10% improvement from Baseline in both PGADA and total and nocturnal spinal pain (ASAS domain response criteria) were eligible for rescue therapy. Rescue therapy was at the Investigator's discretion as outlined in AS0008 CSR Section 3.1.4.

l 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.

m If study participants had a previous x-ray documenting AS, meeting eligibility criteria, they were eligible for study entry after reconfirming their eligibility by central reading. If no x-ray was available, 1 must be performed at Screening. If the previous x-ray was more than 1 year old and central read criteria for randomization were not met, another x-ray may have been performed if permitted by local guidelines.

n An MRI of the spine and sacroiliac joints was performed in a substudy with approximately 20 study participants per treatment arm at Baseline. A central reader assessed Baseline MRIs to identify MRI-positive study participants as per the ASAS-OMERACT criteria. An MRI at Week 12 and Week 48 was performed for those study participants who were MRI-positive at Baseline. The Baseline MRI was performed after confirmation of eligibility based on Screening assessments for the study and before the first bimekizumab injection. Magnetic resonance imaging at Week 12 and Week 48 should have been performed as close to the Week 12/Week 48 Visit as possible. For logistical reasons, it may not have been possible to schedule the MRIs at the actual visit date and an additional visit for the MRI may have been required.

o The IXRS was used to register study participants at Screening, randomize study participants at Baseline/Day 1, rerandomize study participants at Week 12 (study participants in the placebo, bimekizumab 16mg, and bimekizumab 64mg treatment groups), and to register all visits.

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

q At Week 12, the Dose-blind Period dosing started, as detailed in AS0008 CSR Section 3.1.3.

AS0008 CSR Table 3-4

2.1.2 被験者の構成

2.1.2.1 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 2.1-3 に示した。

試験参加の文書同意が得られた 601 例についてスクリーニング検査を実施し、298 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（AS0008 CSR Table 1.1）。この 298 例を除く 303 例が無作為に割り付けられ（BKZ 16mg 群 61 例、BKZ 64mg 群 61 例、BKZ 160mg 群 60 例、BKZ 320mg 群 61 例及び PBO 群 60 例）、試験を開始した。無作為化された 303 例のうち、297 例（98.0%）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 96.7%～100%と大きく、全 BKZ 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 6 例（2.0%）で、報告された中止理由は、有害事象 2 例（0.7%）、同意撤回 2 例（0.7%）、追跡不能及びその他が各 1 例（0.3%）であった。

二重盲検期間では、治験薬投与を開始した 303 例のうち、296 例（97.7%）が治験薬の投与を完了し、BKZ 用量群の 7 例（2.3%）が治験薬の投与を中止した（中止理由：その他）。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（AS0008 CSR Table 1.3.3）。

表 2.1-3　二重盲検期間及び試験全体の被験者の内訳−RS

	PBO 群 N=60 n (%)	BKZ 16mg 群 N=61 n (%)	BKZ 64mg 群 N=61 n (%)	BKZ 160mg 群 N=60 n (%)	BKZ 320mg 群 N=61 n (%)	全被験者 N=303 n (%)
二重盲検期間						
二重盲検期間開始例	60 (100)	61 (100)	61 (100)	60 (100)	61 (100)	303 (100)
二重盲検期間完了例	60 (100)	59 (96.7)	59 (96.7)	58 (96.7)	61 (100)	297 (98.0)
二重盲検期間中止例	0	2 (3.3)	2 (3.3)	2 (3.3)	0	6 (2.0)
試験中止理由						
有害事象	0	0	1 (1.6)	1 (1.7)	0	2 (0.7)
追跡不能	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.3)
同意撤回	0	0	1 (1.6)	1 (1.7)	0	2 (0.7)
(有害事象に起因しない)						
その他	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.3)
全試験期間						
試験開始例	60 (100)	61 (100)	61 (100)	60 (100)	61 (100)	303 (100)
試験完了例	51 (85.0)	50 (82.0)	54 (88.5)	56 (93.3)	54 (88.5)	265 (87.5)
試験中止例	9 (15.0)	11 (18.0)	7 (11.5)	4 (6.7)	7 (11.5)	38 (12.5)
試験中止理由						
有害事象	4 (6.7)	5 (8.2)	4 (6.6)	2 (3.3)	6 (9.8)	21 (6.9)
効果不十分	0	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	2 (0.7)
追跡不能	1 (1.7)	2 (3.3)	0	1 (1.7)	0	4 (1.3)
同意撤回	3 (5.0)	2 (3.3)	2 (3.3)	1 (1.7)	0	8 (2.6)
(有害事象に起因しない)						
その他	1 (1.7)	1 (1.6)	0	0	1 (1.6)	3 (1.0)

BKZ：ビメキズマブ、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, BKZ 16mg, and BKZ 64mg study participants were rerandomized to either BKZ 160mg or BKZ 320mg. Study participants randomized to BKZ 160mg and BKZ 320mg at Baseline were not rerandomized at Week 12 and remained on their original treatment.

AS0008 CSR Table 1.3.1

用量盲検期間の被験者の内訳（DBS）を表 2.1-4 に示した。

二重盲検期間の治験薬の投与を完了した 296 例が、以下の内訳で用量盲検期間を開始した。

- 二重盲検期間に PBO 群であった被験者：24 例が BKZ 160mg 投与（PBO-BKZ 160mg 群）に、36 例が BKZ 320mg 投与（PBO-BKZ 320mg 群）に再割付け
- 二重盲検期間に BKZ 16mg 群であった被験者：31 例が BKZ 160mg 投与（BKZ 16mg-BKZ 160mg 群）に、27 例が BKZ 320mg 投与（BKZ 16mg-BKZ 320mg 群）に再割付け
- 二重盲検期間に BKZ 64mg 群であった被験者：34 例が BKZ 160mg 投与（BKZ 64mg-BKZ 160mg 群）に、25 例が BKZ 320mg 投与（BKZ 64mg-BKZ 320mg 群）に再割付け
- 二重盲検期間に BKZ 160mg 群であった 58 例：BKZ 160mg 投与を継続（BKZ 160mg-BKZ-160mg 群）
- 二重盲検期間に BKZ 320mg 群であった 61 例：BKZ 320mg 投与を継続（BKZ 320mg-BKZ 320mg 群）

296 例のうち 265 例（89.5%）が用量盲検期間を完了した。再割り付けされなかった被験者では、BKZ 160mg-BKZ 160mg 群の 56 例（96.6%）、BKZ 320mg-BKZ 320mg 群の 54 例（88.5%）が用量盲検期間を完了した。再割り付けされた被験者では、BKZ 64mg-BKZ 320mg 群の 24 例（96.0%）が用量盲検期間を完了した。その他の投与群でも 83.3%以上（範囲：83.3%～88.9%）が用量盲検期間を完了し、その割合は投与群間で同程度であった。

用量盲検期間に試験を中止した被験者は全体で 31 例（10.5%）であり、報告された主な中止理由は、有害事象 18 例（6.1%）、有害事象に起因しない同意撤回 6 例（2.0%）及び追跡不能 3 例（1.0%）であった。

用量盲検期間に治験薬の投与を開始した 296 例のうち、262 例（88.5%）が治験薬の投与を完了し、30 例（10.1%）が治験薬の投与を中止した（主な中止理由：その他）。不耐容のため治験薬の投与を中止した被験者はいなかったが、2 例（0.7%）が効果不十分のため治験薬の投与を中止した（AS0008 CSR Table 1.3.4）。

表 2.1-4　用量盲検期間の被験者の内訳−DBS

	PBO-BKZ 160mg 群 N=24 n (%)	PBO-BKZ 320mg 群 N=36 n (%)	BKZ 16mg-BKZ 160mg 群 N=31 n (%)	BKZ 16mg-BKZ 320mg 群 N=27 n (%)	BKZ 64mg-BKZ 160mg 群 N=34 n (%)	BKZ 64mg-BKZ 320mg 群 N=25 n (%)	BKZ 160mg-BKZ 160mg 群 N=58 n (%)	BKZ 320mg-BKZ 320mg 群 N=61 n (%)	全被験者 N=296 n (%)
用量盲検期間									
用量盲検期間開始例	24 (100)	36 (100)	31 (100)	27 (100)	34 (100)	25 (100)	58 (100)	61 (100)	296 (100)
用量盲検期間完了例	20 (83.3)	31 (86.1)	26 (83.9)	24 (88.9)	30 (88.2)	24 (96.0)	56 (96.6)	54 (88.5)	265 (89.5)
用量盲検期間中止例	4 (16.7)	5 (13.9)	5 (16.1)	3 (11.1)	4 (11.8)	1 (4.0)	2 (3.4)	7 (11.5)	31 (10.5)
試験中止理由									
有害事象	1 (4.2)	3 (8.3)	2 (6.5)	2 (7.4)	2 (5.9)	1 (4.0)	1 (1.7)	6 (9.8)	18 (6.1)
効果不十分	0	0	1 (3.2)	0	1 (2.9)	0	0	0	2 (0.7)
追跡不能	1 (4.2)	0	0	1 (3.7)	0	0	1 (1.7)	0	3 (1.0)
同意撤回	1 (4.2)	2 (5.6)	2 (6.5)	0	1 (2.9)	0	0	0	6 (2.0)
(有害事象に起因しない)									
その他	1 (4.2)	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	2 (0.7)

BKZ：ビメキズマブ、DBS：用量盲検期間解析対象集団、PBO：プラセボ

Note: Completed Dose-blind Period was defined as completed the 12-week Double-blind Period and the 36-week Dose-blind Period, including the Safety Follow-up Visit. For study participants who enrolled in the Extension Study, a Safety Follow-up Visit was not required.

Note: For the complete and Double-blind study, the study participants were allocated to the randomized treatment group at Baseline. For the Dose-blind Period, study participants were allocated to the treatment group after rerandomization at Visit 7 (Week 12).

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

AS0008 CSR Table 1.3.2

2.1.3 被験者背景

2.1.3.1 人口統計学的特性

本試験の人口統計学的特性（FAS）を表 2.1-5 に示した。

人口統計学的特性（年齢、性別、体重、人種、民族及び地理的地域）は各投与群でおおむね同様であり、均衡していた。全被験者の平均年齢は 42.16 歳（範囲：21.0～75.0 歳）であり、ほとんどの被験者（96.0%）が 18 歳～65 歳未満の年齢カテゴリーに該当した。また、被験者の多くが男性（84.5%）、白人（98.3%）、非ヒスパニック又は非ラテン系（99.3%）であった。全被験者の体重の平均値は 80.32kg 及び BMI の平均値は 26.87kg/m^2 であった。地理的地域は、東欧に該当する被験者が圧倒的に多く（88.1%）、全被験者の約 3 分の 2 がポーランド（100 例、33.0%）又はチェコ（96 例、31.7%）であった。

全被験者の約半数（50.2%）が飲酒の習慣があり、34.0%が喫煙者であった（AS0008 CSR Table 2.2）。

表 2.1-5　人口統計学的特性−FAS

		PBO 群 N=60	BKZ 16mg 群 N=61	BKZ 64mg 群 N=61	BKZ 160mg 群 N=60	BKZ 320mg 群 N=61	全被験者 N=303
年齢 (歳)	平均値 (標準偏差) 中央値 最小値, 最大値	39.65 (10.30) 40.00 21.0, 57.0	43.31 (12.59) 41.00 23.0, 70.0	40.41 (10.93) 40.00 22.0, 67.0	42.38 (13.11) 39.00 21.0, 75.0	45.02 (11.39) 46.00 21.0, 69.0	42.16 (11.80) 41.00 21.0, 75.0
年齢カテゴリー[a]、n (%)	18～65 歳未満 65～85 歳未満 85 歳以上	60 (100) 0 0	56 (91.8) 5 (8.2) 0	59 (96.7) 2 (3.3) 0	56 (93.3) 4 (6.7) 0	60 (98.4) 1 (1.6) 0	291 (96.0) 12 (4.0) 0
年齢カテゴリー[b]、n (%)	18 歳以下 19 歳～65 歳未満 65 歳以上	0 60 (100) 0	0 56 (91.8) 5 (8.2)	0 59 (96.7) 2 (3.3)	0 56 (93.3) 4 (6.7)	0 60 (98.4) 1 (1.6)	0 291 (96.0) 12 (4.0)
性別、n (%)	男性 女性	49 (81.7) 11 (18.3)	53 (86.9) 8 (13.1)	52 (85.2) 9 (14.8)	52 (86.7) 8 (13.3)	50 (82.0) 11 (18.0)	256 (84.5) 47 (15.5)
人種、n (%)	アメリカ先住民/アラスカ先住民 白人 その他/混血	0 60 (100) 0	0 58 (95.1) 3 (4.9)	1 (1.6) 60 (98.4) 0	0 59 (98.3) 1 (1.7)	0 61 (100) 0	1 (0.3) 298 (98.3) 4 (1.3)
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 60 (100)	0 61 (100)	2 (3.3) 59 (96.7)	0 60 (100)	0 61 (100)	2 (0.7) 301 (99.3)
体重 (kg)	平均値 (標準偏差) 中央値 最小値, 最大値	78.29 (15.57) 76.20 49.1, 124.9	80.82 (15.89) 77.80 45.0, 120.0	80.24 (17.63) 78.90 50.0, 140.2	79.20 (17.38) 76.95 51.6, 153.0	82.99 (16.34) 83.00 50.2, 122.0	80.32 (16.55) 78.50 45.0, 153.0
身長 (cm)	平均値 (標準偏差) 中央値 最小値, 最大値	172.35 (7.86) 172.00 153.0, 193.0	172.32 (8.39) 173.00 154.0, 188.0	172.66 (9.09) 173.50 151.0, 193.0	172.49 (9.82) 172.00 147.0, 192.0	174.18 (9.89) 175.00 152.0, 191.0	172.80 (9.01) 173.00 147.0, 193.0
BMI カテゴリー (kg/m^2)	平均値 (標準偏差) 中央値 最小値, 最大値	26.34 (4.83) 26.15 16.7, 40.0	27.16 (4.84) 25.87 18.3, 44.2	26.84 (5.23) 25.98 16.5, 44.2	26.62 (5.25) 26.41 17.2, 42.8	27.35 (5.00) 27.92 19.6, 41.2	26.87 (5.01) 26.26 16.5, 44.2
BMI、n (%)	$25kg/m^2$ 未満 $25～30kg/m^2$ 未満 $30kg/m^2$ 以上	23 (38.3) 27 (45.0) 10 (16.7)	22 (36.1) 24 (39.3) 15 (24.6)	25 (41.0) 24 (39.3) 12 (19.7)	24 (40.0) 23 (38.3) 13 (21.7)	20 (32.8) 23 (37.7) 18 (29.5)	114 (37.6) 121 (39.9) 68 (22.4)
地域、n (%)	北アメリカ 東欧 西欧	2 (3.3) 54 (90.0) 4 (6.7)	3 (4.9) 52 (85.2) 6 (9.8)	3 (4.9) 50 (82.0) 8 (13.1)	3 (5.0) 55 (91.7) 2 (3.3)	3 (4.9) 56 (91.8) 2 (3.3)	14 (4.6) 267 (88.1) 22 (7.3)

表 2.1-5 人口統計学的特性−FAS（続き）

		PBO 群 N=60	BKZ 16mg 群 N=61	BKZ 64mg 群 N=61	BKZ 160mg 群 N=60	BKZ 320mg 群 N=61	全被験者 N=303
国、n (%)	ブルガリア	2 (3.3)	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (3.3)	3 (4.9)	9 (3.0)
	カナダ	0	0	0	1 (1.7)	1 (1.6)	2 (0.7)
	チェコ	25 (41.7)	22 (36.1)	17 (27.9)	14 (23.3)	18 (29.5)	96 (31.7)
	ドイツ	2 (3.3)	5 (8.2)	3 (4.9)	1 (1.7)	2 (3.3)	13 (4.3)
	ハンガリー	1 (1.7)	3 (4.9)	1 (1.6)	1 (1.7)	1 (1.6)	7 (2.3)
	ポーランド	18 (30.0)	18 (29.5)	24 (39.3)	20 (33.3)	20 (32.8)	100 (33.0)
	ロシア	4 (6.7)	5 (8.2)	2 (3.3)	14 (23.3)	9 (14.8)	34 (11.2)
	スペイン	2 (3.3)	1 (1.6)	5 (8.2)	1 (1.7)	0	9 (3.0)
	ウクライナ	4 (6.7)	3 (4.9)	5 (8.2)	4 (6.7)	5 (8.2)	21 (6.9)
	米国	2 (3.3)	3 (4.9)	3 (4.9)	2 (3.3)	2 (3.3)	12 (4.0)

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、PBO：プラセボ
a EudraCT age categories
b clinicaltrials.gov age categories
AS0008 CSR Table 2.1.2

2.1.3.2 疾患特性

強直性脊椎炎の既往歴及びベースラインの疾患特性（FAS）を表 2.1-6 に示した。

強直性脊椎炎に関する特性及びベースラインの疾患特性は、各投与群で均衡していた。強直性脊椎炎の初回診断からの期間の平均値は 7.88 年（範囲：0～37.3 年）であり、初回診断時の年齢の平均値は 34.79 歳であった。強直性脊椎炎の症状の初回発現からの期間の平均値は 14.57 年（範囲：0.2～47.2 年）であった。ほとんどの被験者（89.1%）は、強直性脊椎炎に関連する遺伝マーカーであるヒト白血球抗原-B27（HLA-B27）が陽性であった。

過去に TNF 阻害薬の使用経験のある被験者の割合は 11.2%であった。多くの被験者がベースラインに 1 種類の NSAID を使用し（87.1%）、合成疾患修飾性抗リウマチ薬（sDMARD）は使用していなかった（73.9%）。副腎皮質ステロイド薬を使用していた被験者の割合は 8.6%であった。

疾患活動性及び強直性脊椎炎に関連する症状は、0 から 10 のスコア（10 が最も重度の状態）で評価した。BASDAI 総スコアの平均値は 6.52（範囲：1.3～10.0）、PGADA の平均値は 7.0 であった。BASDAI の脊椎痛スコア（質問 2）の平均値は 7.5、脊椎痛の総スコアの平均値は 7.1 であった。BASFI スコアの平均値は 5.79 であった。hs-CRP 及び CRP の中央値は、それぞれ 12.075mg/L 及び 18.000mg/L であった。注意すべき点として、BASDAI 総スコアが選択基準の規定する最小値に達していないにも関わらず、無作為化された被験者が各 BKZ 用量群に 1 例以上認められ、これらの被験者は治験実施計画書からの逸脱例として扱った。

全体として、ベースラインの疾患特性は中等度～重度の活動性強直性脊椎炎を有する患者集団の特性を反映していた。

表 2.1-6 強直性脊椎炎の既往歴及びベースラインの疾患特性−FAS

	PBO 群 N=60	BKZ 16mg 群 N=61	BKZ 64mg 群 N=61	BKZ 160mg 群 N=60	BKZ 320mg 群 N=61	全被験者 N=303
強直性脊椎炎の初回診断からの期間 (年)						
平均値 (標準偏差)	6.56 (7.23)	8.02 (9.43)	7.26 (7.80)	8.77 (9.23)	8.76 (8.81)	7.88 (8.53)
中央値	4.10	3.91	4.39	5.27	5.98	4.62
最小値，最大値	0.1, 35.5	0.0, 34.4	0.0, 26.4	0.1, 37.3	0.0, 36.4	0.0, 37.3
強直性脊椎炎の症状の初回発現からの期間 (年)						
平均値 (標準偏差)	14.06 (8.44)	16.20 (10.62)	12.43 (8.30)	14.84 (10.26)	15.31 (10.55)	14.57 (9.71)
中央値	13.26	14.38	10.28	11.99	14.26	12.27
最小値，最大値	0.4, 40.1	1.2, 47.2	1.1, 35.3	0.5, 40.4	0.2, 39.2	0.2, 47.2
強直性脊椎炎の初回診断の年齢 (年)						
平均値 (標準偏差)	33.65 (10.41)	35.82 (10.67)	33.65 (9.04)	34.06 (10.81)	36.75 (11.01)	34.79 (10.42)
中央値	33.11	33.61	33.65	32.36	34.81	33.61
最小値，最大値	18.1, 57.1	20.6, 69.6	16.1, 60.8	16.6, 74.3	18.5, 69.3	16.1, 74.3
X 線検査基準[a]及び 1 つ以上の臨床基準[b]に該当した被験者、n (%)						
X 線検査基準	60 (100)	61 (100)	61 (100)	60 (100)	61 (100)	303 (100)
臨床基準 a	60 (100)	61 (100)	61 (100)	60 (100)	61 (100)	303 (100)
臨床基準 b	57 (95.0)	55 (90.2)	58 (95.1)	56 (93.3)	56 (91.8)	282 (93.1)
臨床基準 c	47 (78.3)	45 (73.8)	48 (78.7)	49 (81.7)	49 (80.3)	238 (78.5)
BASDAI 総スコア						
平均値 (標準偏差)	6.51 (1.43)	6.68 (1.42)	6.65 (1.27)	6.25 (1.32)	6.50 (1.57)	6.52 (1.40)
中央値	6.10	6.90	6.70	6.30	6.40	6.60
最小値，最大値	4.2, 10.0	3.3, 10.0	3.3, 9.6	1.4, 8.4	1.3, 9.6	1.3, 10.0
BASDAI の脊椎痛スコア						
平均値 (標準偏差)	7.4 (1.6)	7.7 (1.2)	7.7 (1.2)	7.1 (1.6)	7.5 (1.5)	7.5 (1.4)
中央値	8.0	8.0	8.0	7.0	8.0	8.0
最小値，最大値	4, 10	5, 10	5, 10	2, 10	3, 10	2, 10
PGADA						
平均値 (標準偏差)	7.0 (1.7)	7.1 (1.5)	7.3 (1.6)	6.5 (1.8)	7.1 (1.9)	7.0 (1.7)
中央値	7.0	7.0	8.0	7.0	7.0	7.0
最小値，最大値	3, 10	2, 10	1, 10	1, 10	2, 10	1, 10
脊椎痛スコア						
平均値 (標準偏差)	7.0 (1.7)	7.2 (1.9)	7.4 (1.6)	6.6 (2.0)	7.3 (1.5)	7.1 (1.7)
中央値	7.0	8.0	8.0	7.0	8.0	7.0
最小値，最大値	4, 10	0, 10	2, 10	0, 10	3, 10	0, 10

表 2.1-6　強直性脊椎炎の既往歴及びベースラインの疾患特性–FAS（続き）

	PBO 群 N=60	BKZ 16mg 群 N=61	BKZ 64mg 群 N=61	BKZ 160mg 群 N=60	BKZ 320mg 群 N=61	全被験者 N=303
BASFI スコア						
平均値 (標準偏差)	5.58 (2.03)	5.92 (1.73)	5.96 (1.82)	5.59 (2.19)	5.89 (1.98)	5.79 (1.95)
中央値	5.90	6.00	6.40	5.60	6.00	5.90
最小値，最大値	0.4, 9.8	2.1, 9.0	1.4, 9.6	0.5, 9.5	1.2, 9.7	0.4, 9.8
hs-CRP (mg/L)						
n	60	61	59	60	60	300
平均値 (標準偏差)	17.635 (24.631)	15.170 (17.713)	23.471 (21.557)	20.524 (19.324)	18.447 (20.560)	19.022 (20.922)
中央値	9.170	10.250	16.860	16.930	10.450	12.075
最小値，最大値	0.30, 130.06	0.60, 114.19	0.64, 93.33	0.80, 92.65	0.44, 99.29	0.30, 130.06
CRP (mg/L)						
n	39	48	49	46	45	227
平均値 (標準偏差)	24.294 (23.514)	18.499 (16.462)	26.315 (18.520)	24.539 (16.138)	22.601 (18.859)	23.219 (18.727)
中央値	15.640	14.430	22.170	23.560	16.110	18.000
最小値，最大値	4.10, 114.79	4.70, 99.46	4.62, 87.00	4.66, 77.44	4.50, 86.78	4.10, 114.79
HLA-B27、n (%)						
陽性	57 (95.0)	51 (83.6)	56 (91.8)	52 (86.7)	54 (88.5)	270 (89.1)
陰性	2 (3.3)	10 (16.4)	5 (8.2)	5 (8.3)	5 (8.2)	27 (8.9)
欠測	1 (1.7)	0	0	3 (5.0)	2 (3.3)	6 (2.0)

表 2.1-6　強直性脊椎炎の既往歴及びベースラインの疾患特性–FAS（続き）

	PBO 群 N=60	BKZ 16mg 群 N=61	BKZ 64mg 群 N=61	BKZ 160mg 群 N=60	BKZ 320mg 群 N=61	全被験者 N=303
過去の TNF 阻害薬使用						
n (%)	7 (11.7)	8 (13.1)	7 (11.5)	7 (11.7)	5 (8.2)	34 (11.2)
NSAID の併用[c]、n (%)						
あり	51 (85.0)	53 (86.9)	50 (82.0)	54 (90.0)	56 (91.8)	264 (87.1)
なし	7 (11.7)	5 (8.2)	10 (16.4)	5 (8.3)	4 (6.6)	31 (10.2)
sDMARD の併用、n (%)						
あり	13 (21.7)	9 (14.8)	18 (29.5)	18 (30.0)	21 (34.4)	79 (26.1)
MTX	3 (5.0)	2 (3.3)	8 (13.1)	5 (8.3)	9 (14.8)	27 (8.9)
Sulfasalazine	11 (18.3)	7 (11.5)	12 (19.7)	14 (23.3)	12 (19.7)	56 (18.5)
ヒドロキシクロロキン	1 (1.7)	0	0	0	1 (1.6)	2 (0.7)
なし	47 (78.3)	52 (85.2)	43 (70.5)	42 (70.0)	40 (65.6)	224 (73.9)
ステロイド薬の併用						
n (%)	5 (8.3)	5 (8.2)	4 (6.6)	7 (11.7)	5 (8.2)	26 (8.6)

BKZ：ビメキズマブ、hs-CRP：高感度 C 反応性蛋白、FAS：最大の解析対象集団、PBO：プラセボ

Note: Total spinal pain is derived from question 1 of the total and nocturnal spinal pain questionnaire.

a Radiologic Criterion: Study participants had sacroiliitis grade ≥2 bilaterally or sacroiliitis grade 3 to 4 unilaterally on x-ray. X-rays were read centrally by 2 independent readers, with adjudication for nonagreement.

b Clinical Criterion a) Study participant had low back pain and stiffness for more than 3 months, which improved with exercise but was not relieved by rest; b) Study participant had limitation of motion of the lumbar spine in both the sagittal and frontal planes; c) Study participant had limitation of chest expansion relative to normal values corrected for age and sex.

c Current NSAID therapy at Baseline as reported by the study participant: No=0; Yes=1 NSAID.

AS0008 CSR Table 2.3, Table 2.4.2

2.1.4　有効性

2.1.4.1　主要評価項目（Week 12 の ASAS40 改善率）

2.1.4.1.1　主要解析

CMH 検定による Week 12 の ASAS40 改善率の用量反応性（FAS-NRI）を表 2.1-7 に示した。

CMH 検定に含めた BKZ 用量間で、Week 12 の ASAS40 改善率に統計学的に有意な用量反応性が認められた（p<0.001）。Week 12 の ASAS40 改善率は、PBO 群の 13.3%に対し、BKZ 用量群では 29.5%（BKZ 16mg 群）～46.7%（BKZ 160mg 群）の範囲であり、160mg までの BKZ 用量で線形の用量反応性が認められた。

表 2.1-7　CMH 検定による Week 12 の ASAS40 改善率の用量反応性−FAS（NRI）

	PBO 群 N=60	BKZ 16mg 群 N=61	BKZ 64mg 群 N=61	BKZ 160mg 群 N=60	BKZ 320mg 群 N=61	相関統計量 [a]	p 値 [a]
ASAS40 レスポンダー、n (%)	8 (13.3)	18 (29.5)	26 (42.6)	28 (46.7)	28 (45.9)	17.9	<0.001

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 at Week 12 or who discontinued IMP prior to Week 12 were counted as nonresponders.
a Statistic and p-value were calculated using a Cochran-Mantel-Haenszel test (correlation statistic) based on modified ridit scores and including geographic region and prior TNF inhibitor exposure as stratification factors.
AS0008 CSR Table 5.1.1

2.1.4.1.2　副次解析

ロジスティック回帰分析による Week 12 の ASAS40 改善率の対比較（FAS-NRI）を表 2.1-8 に示した。

Week 12 の ASAS40 改善率は、PBO 群（13.3%）と比較して、すべての BKZ 用量群で統計学的に有意に高かった（p≤0.040）。

表 2.1-8　ロジスティクス回帰分析による Week 12 の ASAS40 改善率の対比較−FAS（NRI）

	PBO 群 N=60	BKZ 16mg 群 N=61	BKZ 64mg 群 N=61	BKZ 160mg 群 N=60	BKZ 320mg 群 N=61
ASAS40 レスポンダー、n (%)	8 (13.3)	18 (29.5)	26 (42.6)	28 (46.7)	28 (45.9)
PBO 群に対するオッズ比 [a]	—	2.6	4.5	5.5	5.3
95%信頼区間 [a]	—	1.04, 6.48	1.83, 10.86	2.27, 13.48	2.19, 12.92
p 値 [a]	—	0.040	0.001	<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、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.
Note: Percentages were based on the number of study participants in the FAS.
Note: Study participants with missing data at Week 12 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.
AS0008 CSR Table 5.1.2

2.1.4.1.3　主要評価項目の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。

2.1.4.2　副次評価項目

2.1.4.2.1　Week 12 の ASAS20 及び ASAS5/6 改善率

ロジスティック回帰分析による Week 12 の ASAS20 及び ASAS5/6 改善率の用量反応性（FAS-NRI）を表 2.1-9 に示した。

Week 12 の ASAS20 改善率は、PBO 群（28.3%）と比較して BKZ 64mg 群（62.3%）、BKZ 160mg 群（58.3%）及び BKZ 320mg 群（72.1%）で統計学的に有意に高かった（名目上の p≤0.001）。BKZ 16mg 群では、Week 12 の ASAS20 改善率は 41.0%と低かった（名目上の p=0.163）。

Week 12 の ASAS5/6 改善率は、PBO 群（6.7%）と比較して BKZ 16mg 群（29.5%）、BKZ 64mg 群（49.2%）、BKZ 160mg 群（53.3%）及び BKZ 320mg 群（54.1%）で統計学的に有意に高かった（名目上の p≤0.003）。

表 2.1-9　ロジスティクス回帰分析による Week 12 の ASAS20 及び ASAS5/6 改善率の対比較−FAS（NRI）

	PBO 群 N=60	BKZ 16mg 群 N=61	BKZ 64mg 群 N=61	BKZ 160mg 群 N=60	BKZ 320mg 群 N=61
ASAS20 改善率					
レスポンダー、n (%)	17 (28.3)	25 (41.0)	38 (62.3)	35 (58.3)	44 (72.1)
PBO 群に対するオッズ比 [a]	—	1.7	3.9	3.5	6.5
95%信頼区間 [a]	—	0.80, 3.67	1.84, 8.48	1.66, 7.61	2.92, 14.28
p 値 [a]	—	0.163	<0.001	0.001	<0.001
ASAS5/6 改善率					
レスポンダー、n (%)	4 (6.7)	18 (29.5)	30 (49.2)	32 (53.3)	33 (54.1)
PBO 群に対するオッズ比 [a]	—	5.3	11.9	14.3	14.9
95%信頼区間 [a]	—	1.74, 15.96	4.03, 35.38	4.81, 42.46	5.02, 44.27
p 値 [a]	—	0.003	<0.001	<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、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.

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

Note: Study participants with missing data at Week 12 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.

AS0008 CSR Table 5.5.1

2.1.4.2.2　Week 12 の ASDAS-CRP 及び BASDAI スコアのベースラインからの変化量

ANCOVA による Week 12 の ASDAS-CRP 及び BASDAI スコアのベースラインからの変化量の対比較（FAS-MI）を表 2.1-10 に示した。

Week 12 の ASDAS-CRP のベースラインからの変化量は、PBO 群と比較して BKZ 16mg 群（−0.5）、BKZ 64mg 群（−1.2）、BKZ 160mg 群（−1.0）及び BKZ 320mg 群（−1.1）で有意に減少した（名目上の p<0.001）。

Week 12 の BASDAI スコアのベースラインからの変化量は、PBO 群と比較して BKZ 64mg 群（−1.6）、BKZ 160mg 群（−1.6）及び BKZ 320mg 群（−1.9）で有意に減少した（名目上の p<0.001）。BKZ 16mg 群では、PBO 群と比較した Week 12 の BASDAI スコアのベースラインからの変化量は−0.6（名目上の p=0.094）であり、変化量は BKZ 64mg 群、BKZ 160mg 群及び BKZ 320mg 群と比較して少なかった。

表 2.1-10　ANCOVA による Week 12 の ASDAS-CRP 及び BASDAI スコアのベースラインからの変化量の対比較−FAS（MI）

	PBO 群 N=60	BKZ 16mg 群 N=61	BKZ 64mg 群 N=61	BKZ 160mg 群 N=60	BKZ 320mg 群 N=61
ASDAS-CRP					
最小二乗平均 (標準誤差)	−0.3 (0.17)	−0.8 (0.17)	−1.4 (0.17)	−1.3 (0.17)	−1.4 (0.17)
PBO 群との比較 [a]					
最小二乗平均 (標準誤差)	—	−0.5 (0.16)	−1.2 (0.16)	−1.0 (0.16)	−1.1 (0.16)
95%信頼区間 [a]	—	−0.86, −0.24	−1.47, −0.83	−1.35, −0.72	−1.45, −0.82
p 値 a	—	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
BASDAI スコア					
最小二乗平均 (標準誤差)	−1.0 (0.38)	−1.6 (0.38)	−2.6 (0.38)	−2.6 (0.38)	−2.9 (0.38)
PBO 群との比較 [a]					
最小二乗平均 (標準誤差)	—	−0.6 (0.36)	−1.6 (0.37)	−1.6 (0.37)	−1.9 (0.36)
95%信頼区間 [a]	—	−1.31, 0.10	−2.34, −0.91	−2.35, −0.91	−2.60, −1.18
p 値 [a]	—	0.094	<0.001	<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、LS：最小二乗、MI：多重代入、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.

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

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

a LS mean, SE, CI, and p-value are derived using the ANCOVA model with treatment, geographic region, and prior TNF inhibitor exposure as fixed effects and the Baseline value as covariate.

AS0008 CSR Table 5.5.2

2.1.4.2.3　Week 12 の BASFI スコアのベースラインからの変化量

ANCOVA による Week 12 の BASFI スコアのベースラインからの変化量の対比較（FAS-MI）を表 2.1-11 に示した。

Week 12 の BASFI スコアのベースラインからの変化量は、PBO 群と比較して BKZ 64mg 群（−1.1）、BKZ 160mg 群（−1.1）及び BKZ 320mg 群（−1.5）で有意に減少した（p≤0.003）。BKZ 16mg 群では、PBO 群と比較した Week 12 の BASFI スコアのベースラインからの変化量は−0.6（名目上の p=0.075）であり、変化量は BKZ 64mg 群、BKZ 160mg 群及び BKZ 320mg 群と比較して少なかった。

表 2.1-11　ANCOVA による Week 12 の BASFI スコアのベースラインからの変化量の対比較 −FAS（MI）

	PBO 群 N=60	BKZ 16mg 群 N=61	BKZ 64mg 群 N=61	BKZ 160mg 群 N=60	BKZ 320mg 群 N=61
最小二乗平均 (標準誤差)	−0.7 (0.39)	−1.4 (0.38)	−1.8 (0.38)	−1.9 (0.38)	−2.2 (0.38)
PBO 群との比較 [a]					
最小二乗平均 (標準誤差)	—	−0.6 (0.36)	−1.1 (0.36)	−1.1 (0.36)	−1.5 (0.36)
95%信頼区間 [a]	—	−1.35, 0.07	−1.79, −0.37	−1.84, −0.42	−2.22, −0.81
p 値 [a]	—	0.075	0.003	0.002	<0.001

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、FAS：最大の解析対象集団、MI：多重代入、PBO：プラセボ
Note: Missing data were imputed using MI based on the Markov-Chain Monte Carlo method for the intermittent missing data, followed by monotone regression for the monotone missing data assuming missing at random.
Note: Least squares mean, SE, CI, and p-value were derived using the ANCOVA model with treatment, geographic region, and prior TNF inhibitor exposure as fixed effects and the Baseline value as covariate.
AS0008 CSR Table 5.2.5

2.1.4.3　その他の評価項目

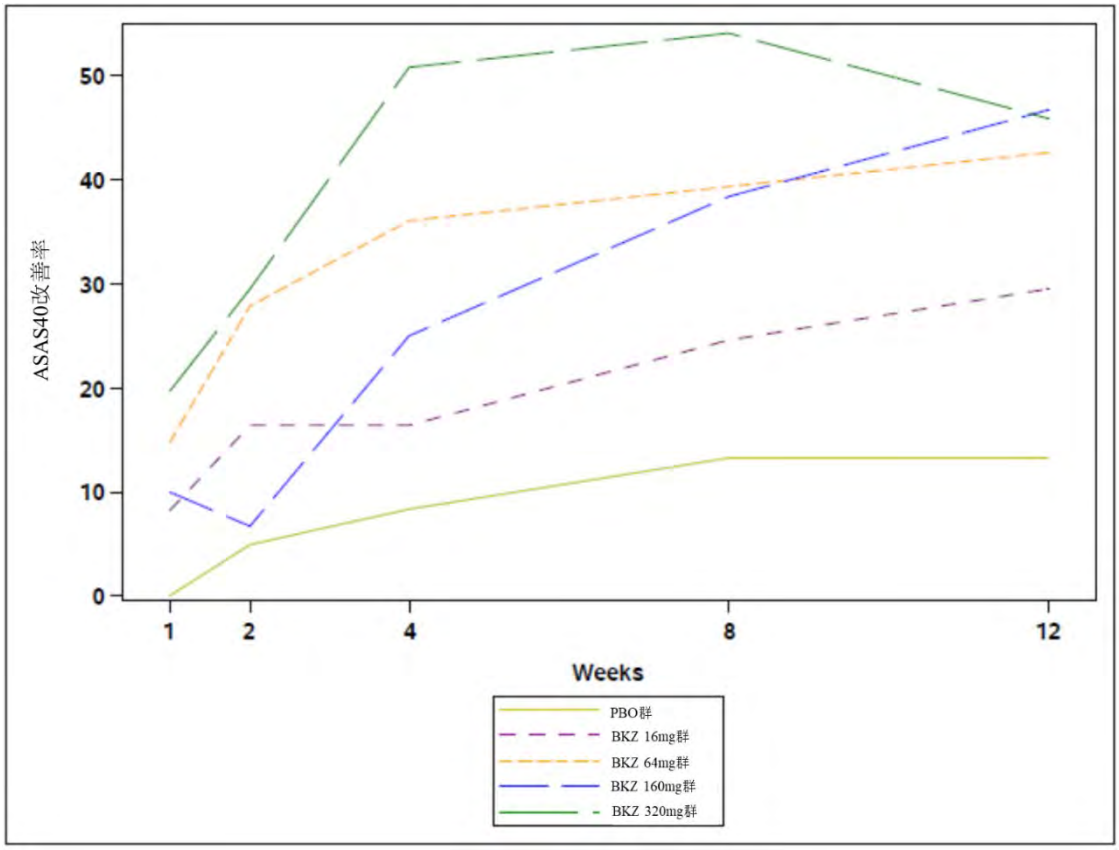
2.1.4.3.1　ASAS 改善率

2.1.4.3.1.1　ASAS40 改善率

ASAS40 改善率の推移（FAS-NRI）を図 2.1-2 に示した。

ASAS40 レスポンダーは BKZ 投与後早期から認められ、Week 1 の ASAS40 改善率は、PBO 群の 0%と比較して BKZ 用量群では 8.2%～19.7%であった。Week 4 の ASAS40 改善率は、PBO 群の 8.3%と比較して BKZ 用量群では、16.4%～50.8%であり、Week 12 では、PBO 群の 13.3%と比較して BKZ 用量群では 29.5%～46.7%であった（AS0008 CSR Table 5.6.1.1）。

図 2.1-2　二重盲検期間の ASAS40 改善率の推移−FAS（NRI）

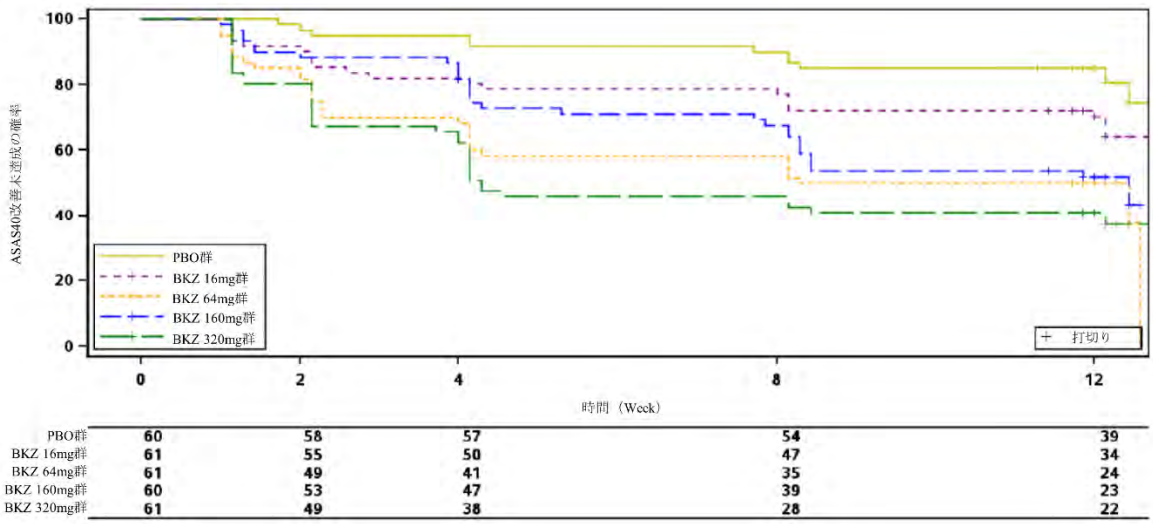


BKZ：ビメキズマブ、FAS：最大の解析対象集団、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ
AS0008 CSR Figure 1.1

ASAS40 改善に達するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線（FAS）を図 2.1-3 に示した。

二重盲検期間の ASAS40 改善に達するまでの時間では、PBO 群と比較して BKZ 64mg 群、BKZ 160mg 群、及び BKZ 320mg 群に有意差が認められた（p<0.001）。BKZ 用量群の ASAS40 改善に達するまでの時間の中央値は 4.29～12.43 週であった。BKZ 16mg 群及び PBO 群では ASAS40 改善を達成した被験者が少なかったため、ASAS40 改善に達するまでの時間の中央値は算出不能であった（AS0008 CSR Table 5.6.1.7）。

図 2.1-3　二重盲検期間の ASAS40 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、IMP：治験薬、PBO：プラセボ
Note: Symbols indicate that the time to response was censored. Study participants who discontinued IMP prior to achieving a response were censored at the date of IMP discontinuation. Study participants who reached the Week 12 Visit without achieving the given response were censored at the date of the Week 12 Visit.
AS0008 CSR Figure 1.2

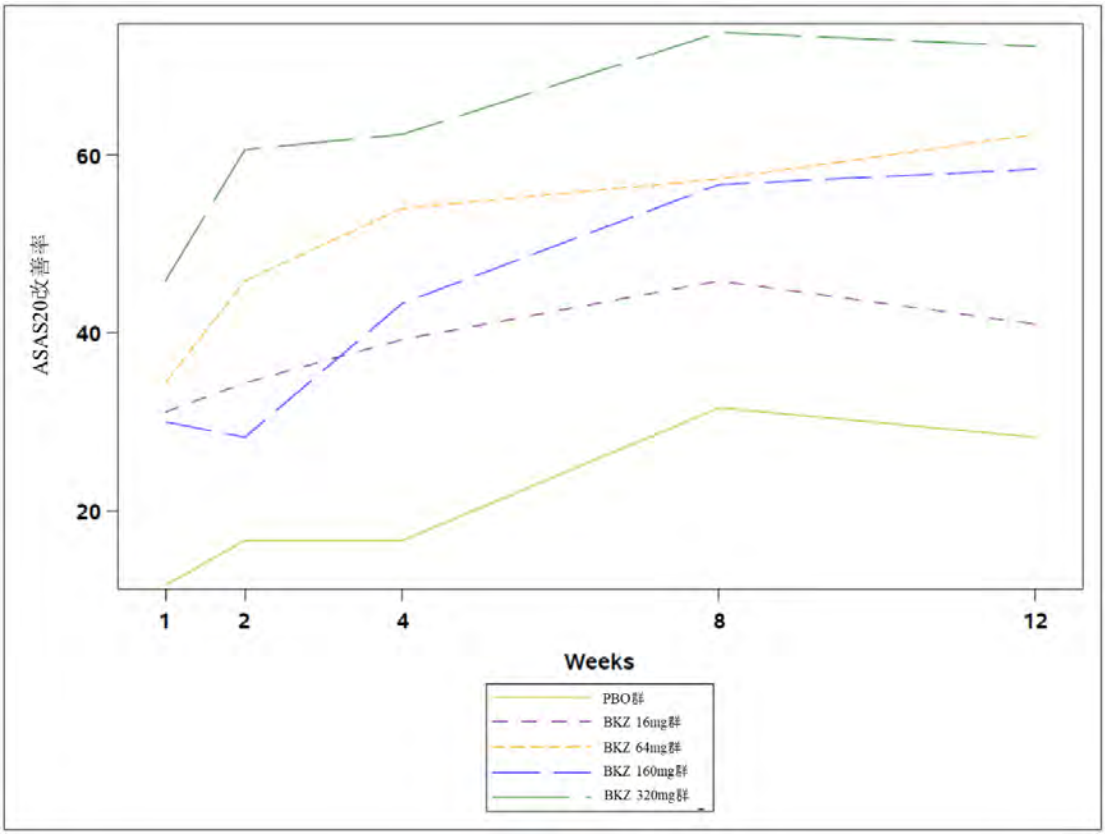
用量盲検期間では、BKZ の 2 つの高用量群（試験開始時に BKZ 160mg 群及び BKZ 320mg 群に割り付けられた被験者）の ASAS40 改善率（DBS-NRI）は、Week 12 に BKZ 160mg 群 48.3%及び BKZ 320mg 群 45.9%（以下同順）であり、Week 48 に 58.6%及び 62.3%に上昇した。試験開始時に PBO 群又は BKZ 64mg 群に割り付けられた被験者では、Week 12 に BKZ 160mg 又は BKZ 320mg 投与に再割り付けされた後、Week 48 には ASAS40 改善率が BKZ の 2 つの高用量群に近い値まで上昇した（範囲：50.0 %～64.0%）。試験開始時に 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 48 には ASAS40 改善率が 35.5%及び 40.7%となった（AS0008 CSR Table 5.6.1.2）。

2.1.4.3.1.2　ASAS20 改善率

ASAS20 改善率の推移（FAS-NRI）を図 2.1-4 に示した。

ASAS20 レスポンダーは BKZ 投与後早期から認められ、Week 1 の ASAS20 改善率は、PBO 群の 11.7%と比較して BKZ 用量群では 30.0%～45.9%であった。Week 4 の ASAS20 改善率は、PBO 群の 16.7%と比較して BKZ 用量群では 39.3%～62.3%であり、Week 12 では、PBO 群の 28.3%と比較して BKZ 用量群では 41.0%～72.1%であった（AS0008 CSR Table 5.6.2.1）。

図 2.1-4　二重盲検期間の ASAS20 改善率の推移−FAS（NRI）

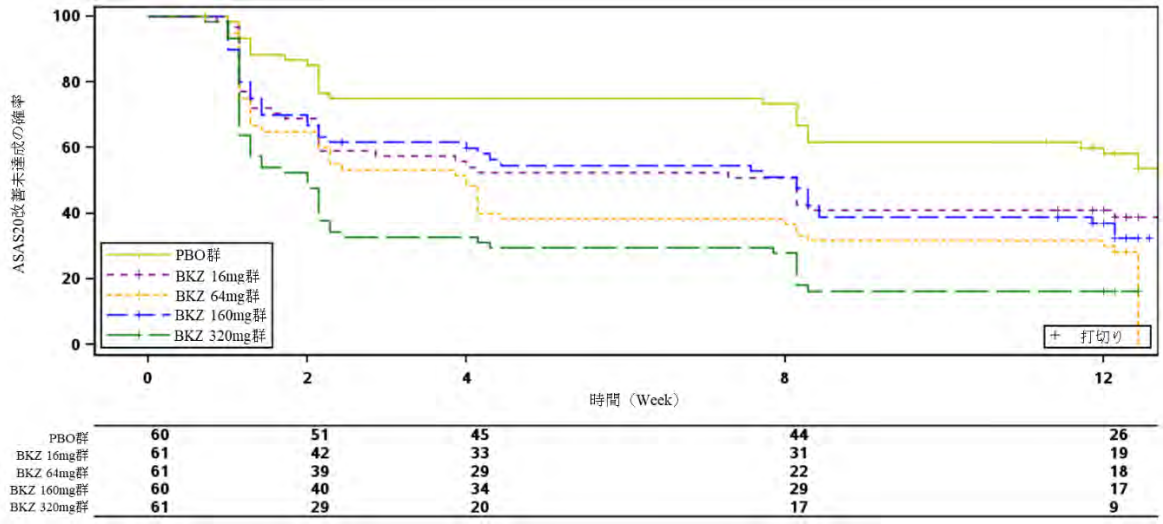


BKZ：ビメキズマブ、FAS：最大の解析対象集団、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ
AS0008 CSR Figure 1.3

ASAS20 改善に達するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線（FAS）を図 2.1-5 に示した。

二重盲検期間の ASAS20 改善に達するまでの時間では、PBO 群と比較して BKZ 用量群に有意差が認められた（p≤ 0.029）。ASAS20 改善に達するまでの時間の中央値は、PBO 群の 13.71 週と比較して、BKZ 用量群では 2.00～8.14 週であった（AS0008 CSR Table 5.6.2.7）。

図 2.1-5　二重盲検期間の ASAS20 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、IMP：治験薬、PBO：プラセボ
Note: Symbols indicate that the time to response was censored. Study participants who discontinued IMP prior to achieving a response were censored at the date of IMP discontinuation. Study participants who reached the Week 12 Visit without achieving the given response were censored at the date of the Week 12 Visit.
AS0008 CSR Figure 1.4

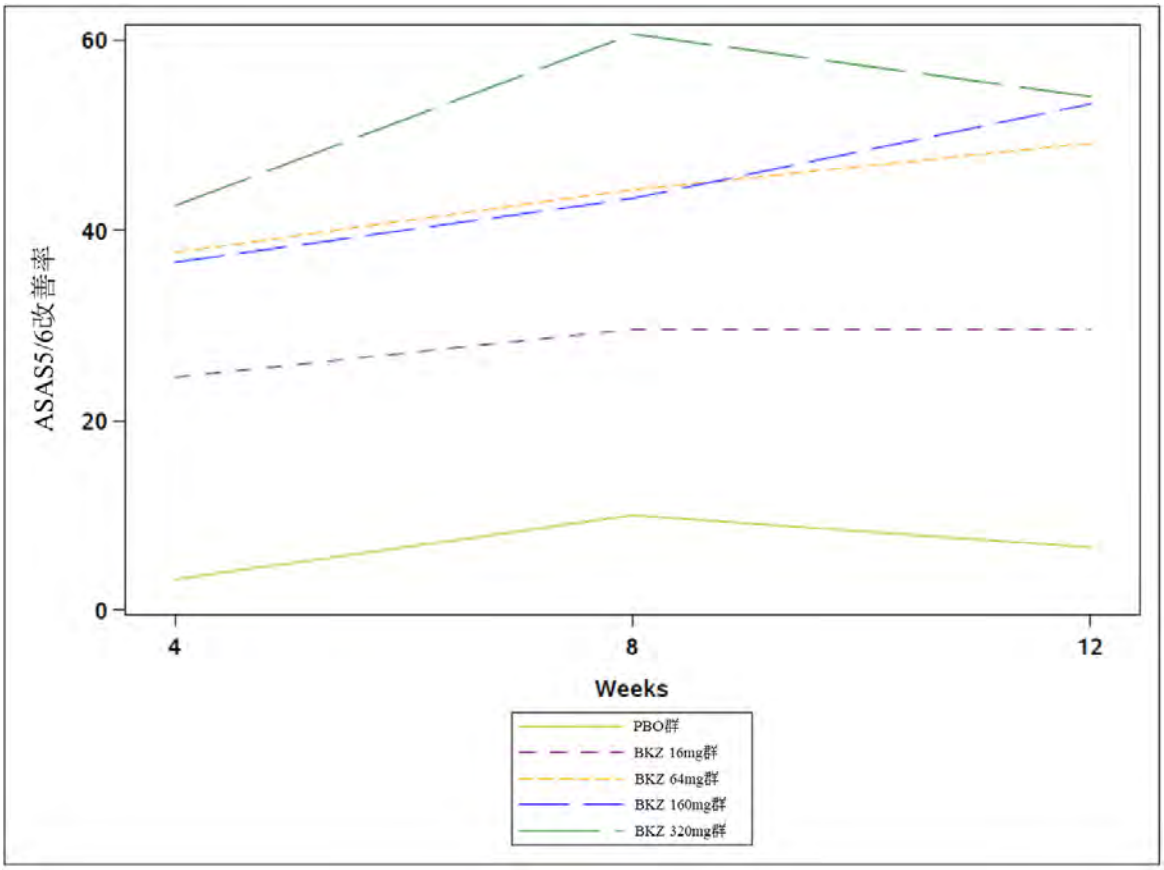
用量盲検期間では、BKZ の 2 つの高用量群の ASAS20 改善率（DBS-NRI）は、Week 12 に BKZ 160mg 群 60.3%及び BKZ 320mg 群 72.1%（以下同順）であり、Week 48 に 77.6%及び 75.4%に上昇した。試験開始時に PBO 群又は BKZ 64mg 群に割り付けられた被験者では、Week 12 に BKZ 160mg 又は BKZ 320mg 投与に再割り付けされた後、Week 48 には ASAS20 改善率の範囲は 61.1%～80.0%となった。試験開始時に BKZ 16mg 群に割り付けられた被験者では、Week 12 に BKZ 160mg 又は BKZ 320mg 投与に再割り付けされた後、Week 48 には ASAS20 改善率が 54.8%及び 51.9%となった（AS0008 CSR Table 5.6.2.2）。

2.1.4.3.1.3　ASAS5/6 改善率

ASAS5/6 改善率の推移（FAS-NRI）を図 2.1-6 に示した。

ASAS5/6 レスポンダーは BKZ 投与後早期の Week 4 から認められ、ASAS5/6 改善率は二重盲検期間を通して増加した。Week 4 の ASAS5/6 改善率は、PBO 群の 3.3%と比較して BKZ 用量群では 24.6%～42.6%であり、Week 12 では、PBO 群の 6.7%と比較して BKZ 用量群では 29.5%～54.1%であった（AS0008 CSR Table 5.6.3.1）。

図 2.1-6　二重盲検期間の ASAS5/6 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、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ
AS0008 CSR Figure 1.5

用量盲検期間では、BKZ の 2 つの高用量群の ASAS5/6 改善率（DBS-NRI）は、Week 12 に BKZ 160mg 群 55.2%及び BKZ 320mg 群 54.1%（以下同順）であり、Week 48 に 63.8%及び 65.6%に上昇した。試験開始時に PBO 群又は BKZ 64mg 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 48 には ASAS5/6 改善率の範囲は 61.8%～80.0%となったが、試験開始時に PBO 群で Week 12 に BKZ 320mg 投与に再割り付けされた被験者の ASAS5/6 改善率は 44.4%であった。試験開始時に 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 48 には ASAS5/6 改善率が 41.9%及び 48.1%となった（AS0008 CSR Table 5.6.3.2）。

2.1.4.3.1.4　ASAS-PR 改善率

BKZ 群の ASAS-PR 改善率は、試験期間を通しておおむね増加した。Week 12 の ASAS-PR 改善率（FAS-NRI）は、PBO 群の 3.3%と比較して BKZ 用量群では 8.2%～23.0%であった（AS0008 CSR Table 5.6.4.1）。

用量盲検期間では、BKZ の 2 つの高用量群の ASAS-PR 改善率（DBS-NRI）は、Week 12 に BKZ 160mg 群 17.2%及び BKZ 320mg 群 23.0%（以下同順）であり、Week 48 に 29.3%及び 34.4%に上昇した。試験開始時に PBO 群、BKZ 16mg 群又は BKZ 64mg 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 48 には ASAS-PR 改善

率の範囲は 20.6%～33.3%となったが、試験開始時に BKZ 16mg 群で Week 12 に BKZ 160mg 投与に再割り付けされた被験者の ASAS-PR 改善率は 12.9%であった（AS0008 CSR Table 5.6.4.2）。

2.1.4.3.2 CRP

2.1.4.3.2.1 hs-CRP

ベースラインの hs-CRP の幾何平均値（変動係数）（FAS-MI）は、BKZ 用量群では 14.559（164.2%）～9.628（134.3%）であった。ベースライン後の最初の測定時点である Week 1 の hs-CRP の幾何平均値（変動係数）は、いずれの BKZ 用量群でもベースラインから同程度減少し［範囲：4.616（137.0%）～3.467（177.1%）］、Week 12 まで持続した［範囲：4.667（174.3%）～3.812（175.3%）］。PBO 群では、Week 12 の hs-CRP の幾何平均値（変動係数）はベースライン［7.926（236.3%）］と比較してわずかに変化した［8.399（248.3%）］（AS0008 CSR Table 5.6.26.1）。

用量盲検期間では、BKZ の 2 つの高用量群の Week 12 の hs-CRP はベースラインと比較して減少した。幾何平均値のベースラインに対する比（変動係数）（DBS-MI）は、BKZ 160mg 群 0.306（135.7%）及び BKZ 320mg 群 0.367（157.3%）であった。Week 48 でも hs-CRP の減少が認められ、幾何平均値のベースラインに対する比（変動係数）は、0.321（200.4%）及び 0.284（174.4%）であった。試験開始時に PBO 群、BKZ 16mg 群又は BKZ 64mg 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 48 の hs-CRP の幾何平均値のベースラインに対する比は、BKZ の 2 つの高用量群とおおむね同程度［幾何平均値（変動係数）の範囲：0.238（217.8%）～0.462（165.7%）］となった（AS0008 CSR Table 5.6.26.2）。

2.1.4.3.2.2 CRP

CRP の幾何平均値及びベースラインに対する比（FAS-MI 及び DBS-MI）は、hs-CRP と同程度であった（AS0008 CSR Table 5.6.27.1、Table 5.6.27.2）。

2.1.4.3.3 ASDAS-CRP

ASDAS-CRP は二重盲検期間を通して、いずれの BKZ 用量群でも一貫して改善した。ASDAS-CRP の Week 12 のベースラインからの変化量（FAS-MI）は、PBO 群の−0.35 と比較して BKZ 用量群では−0.94～−1.67 であった（AS0008 CSR Table 5.6.5.1）。

用量盲検期間では、BKZ の 2 つの高用量群の ASDAS-CRP（DBS-MI）は、Week 12 に BKZ 160mg 群−1.40 及び BKZ 320mg 群−1.52（以下同順）であり、Week 48 に−1.78 及び−2.03 に改善した。試験開始時に PBO 群、BKZ 16mg 群又は BKZ 64mg 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、ASDAS-CRP の Week 48 のベースラインからの変化量は BKZ の 2 つの高用量群とおおむね同程度（範囲：−1.61～−2.04）となった（AS0008 CSR Table 5.6.5.2）。

Week 12 に ASDAS-MI を達成した被験者の割合（FAS-MI）は、PBO 群の 0%に対して、BKZ 用量群では最大で 34.4%であった（AS0008 CSR Table 5.6.7.1）。

用量盲検期間では、BKZ の 2 つの高用量群の ASDAS-MI を達成した被験者の割合（DBS-MI）は、Week 12 に BKZ 160mg 群 25.9%及び BKZ 320mg 群 31.1%（以下同順）であり、Week 48 に

41.4%及び 55.7%に増加した。試験開始時に PBO 群、BKZ 16mg 群又は BKZ 64mg 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 48 に ASDAS-MI を達成した被験者の割合の範囲は 30.6%～58.8%となった（AS0008 CSR Table 5.6.7.2）。

Week 12 に ASDAS-CRP に基づく ASDAS 疾患活動性分類が「疾患活動性なし」であった被験者の割合（FAS-MI）は、PBO 群の 0%に対して、BKZ 用量群では 3.3%～10.0%であった（AS0008 CSR Table 5.6.6.1）。

用量盲検期間では、BKZ の 2 つの高用量群で ASDAS 疾患活動性分類が「疾患活動性なし」であった被験者の割合（DBS-MI）は、Week 12 に BKZ 160mg 群 10.3%及び BKZ 320mg 群 9.8%（以下同順）であり、Week 48 に 25.9%及び 24.6%に増加した。試験開始時に PBO 群、BKZ 16mg 群又は BKZ 64mg 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 48 に ASDAS 疾患活動性分類が「疾患活動性なし」であった被験者の割合の範囲は 9.7%～22.2%となった（AS0008 CSR Table 5.6.6.2）。

ベースラインの ASDAS 疾患活動性分類が「超高疾患活動性」で、ベースライン後に下位のカテゴリーに変化した被験者の割合（FAS-MI）は、PBO 群では Week 1 に 15.0%及び Week 4 に 11.7%であったのに対し、BKZ 用量群ではそれぞれ 45.9%～55.7%及び 37.7%～60.7%であった（AS0008 CSR Table 5.6.6.1）。

用量盲検期間では、BKZ の 2 つの高用量群で ASDAS 疾患活動性分類が「超高疾患活動性」であった被験者の割合（DBS-MI）は、Week 12 に BKZ 160mg 群 15.5%及び BKZ 320mg 群 9.8%（以下同順）であり、Week 48 に 12.1%及び 6.6%となった。試験開始時に PBO 群、BKZ 16mg 群又は BKZ 64mg 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 48 に ASDAS 疾患活動性分類が「超高疾患活動性」であった被験者の割合は BKZ の 2 つの高用量群とおおむね同程度（範囲：4.0%～11.8%）となった（AS0008 CSR Table 5.6.6.2）。

2.1.4.3.4 BASDAI スコア

BASDAI スコアは二重盲検期間を通して、いずれの BKZ 用量群でも一貫して改善した。BASDAI スコアのベースラインからの平均変化量（FAS-MI）は、すべての BKZ 用量群でいずれの評価時点でも PBO 群と比較して大幅に減少した。Week 12 の BASDAI スコアのベースラインからの平均変化量は、PBO 群の−1.00 に対して、BKZ 用量群では−1.71～−2.85 であった（AS0008 CSR Table 5.6.8.1）。

用量盲検期間では、BKZ の 2 つの高用量群の BASDAI スコアのベースラインからの平均変化量（DBS-MI）は、Week 12 に BKZ 160mg 群−2.49 及び BKZ 320mg 群−2.85（以下同順）であり、Week 48 に−3.57 及び−3.89 に減少した。試験開始時に PBO 群、BKZ 16mg 群又は BKZ 64mg 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 48 に BASDAI スコアのベースラインからの平均変化量は BKZ の 2 つの高用量群とおおむね同程度（範囲：−3.06～−3.69）となった（AS0008 CSR Table 5.6.8.2）。

2.1.4.3.5 ASAS コンポーネント

2.1.4.3.5.1 炎症［BASDAI の質問 5 及び 6（朝のこわばりの強さ及び持続時間に関する質問）］

炎症スコアは、朝のこわばりの強さ及び持続時間（BASDAI の質問 5 及び 6）の算術平均により算出した。

炎症スコアは二重盲検期間を通して、いずれの BKZ 用量群でも一貫して改善した。炎症スコアのベースラインからの平均変化量（FAS-MI）は、すべての BKZ 用量群でいずれの評価時点でも PBO 群と比較して大幅に減少した。Week 12 の炎症スコアのベースラインからの平均変化量は、PBO 群の−1.27 に対して、BKZ 用量群では−2.02～−3.40 であった（AS0008 CSR Table 5.6.9.1）。

用量盲検期間では、BKZ の 2 つの高用量群の炎症スコア（DBS-MI）は、Week 12 に BKZ 160mg 群−2.77 及び BKZ 320mg 群−3.40（以下同順）であり、Week 48 に−3.92 及び−4.36 に減少した。試験開始時に PBO 群、BKZ 16mg 群又は BKZ 64mg 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 48 に炎症スコアのベースラインからの平均変化量は BKZ の 2 つの高用量群とおおむね同程度（範囲：−3.23～−4.38）となった（AS0008 CSR Table 5.6.9.2）。

2.1.4.3.5.2 BASFI スコア

BASFI スコアは二重盲検期間を通して、いずれの BKZ 用量群でも一貫して改善した。BASFI スコアのベースラインからの平均変化量（FAS-MI）は、すべての BKZ 用量群でいずれの評価時点でも PBO 群と比較して大幅に減少した。Week 12 の BASFI スコアのベースラインからの平均変化量は、PBO 群の−0.59 に対して、BKZ 用量群では−1.37～−2.16 であった（AS0008 CSR Table 5.6.10.1）。

用量盲検期間では、BKZ の 2 つの高用量群の BASFI スコアのベースラインからの平均変化量（DBS-MI）は、Week 12 に BKZ 160mg 群−1.69 及び BKZ 320mg 群−2.16 であり、Week 48 に−2.49 及び−2.89 に減少した。試験開始時に PBO 群、BKZ 16mg 群又は BKZ 64mg 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 48 に BASFI スコアのベースラインからの平均変化量は BKZ の 2 つの高用量群とおおむね同程度（範囲：−2.31～−2.92）となった（AS0008 CSR Table 5.6.10.2）。

2.1.4.3.5.3 PGADA

PGADA は二重盲検期間を通して、BKZ 64mg 群、BKZ 160mg 群及び BKZ 320mg 群で一貫して改善した。BKZ 16mg 群では、Week 1 で認められたベースラインからの変化が Week 12 まで維持された。PGADA のベースラインからの平均変化量（FAS-MI）は、すべての BKZ 用量群でいずれの評価時点でも PBO 群と比較して大幅に減少した。Week 12 の PGADA のベースラインからの平均変化量は、PBO 群の−1.0 に対して、BKZ 用量群では−1.8～−3.2 であった（AS0008 CSR Table 5.6.14.1）。

用量盲検期間では、BKZ の 2 つの高用量群の PGADA のベースラインからの平均変化量（DBS-MI）は、Week 12 に BKZ 160mg 群−2.2 及び BKZ 320mg 群−3.2（以下同順）であり、Week 48 に −3.5 及び−4.5 に減少した。試験開始時に PBO 群、BKZ 16mg 群又は BKZ 64mg 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 48 に

PGADA のベースラインからの平均変化量は BKZ の 2 つの高用量群とおおむね同程度（範囲：−3.3～−4.0）となった（AS0008 CSR Table 5.6.14.2）。

2.1.4.3.5.4 全般及び夜間の脊椎痛スコア

全般の脊椎痛スコアは二重盲検期間を通して、いずれの BKZ 用量群でも一貫して改善した。全般の脊椎痛スコアのベースラインからの平均変化量（FAS-MI）は、すべての BKZ 用量群でいずれの評価時点でも PBO 群と比較して大幅に減少した。Week 12 の全般の脊椎痛スコアのベースラインからの平均変化量は、PBO 群の−1.0 に対して、BKZ 用量群では−2.1～−3.6 であった（AS0008 CSR Table 5.6.15.1）。

二重盲検期間の全般及び夜間の脊椎痛スコアのベースラインからの平均変化量（FAS-MI）も、全般の脊椎痛スコアと同程度であった（AS0008 CSR Table 5.6.16.1）。

用量盲検期間では、BKZ の 2 つの高用量群の全般の脊椎痛スコアのベースラインからの平均変化量（DBS-MI）は、Week 12 に BKZ 160mg 群−2.6 及び BKZ 320mg 群−3.6（以下同順）であり、Week 48 に−3.8 及び−4.7 に減少した。試験開始時に PBO 群、BKZ 16mg 群又は BKZ 64mg 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 48 に全般の脊椎痛スコアのベースラインからの平均変化量は BKZ の 2 つの高用量群とおおむね同程度（範囲：−3.0～−4.2）となった（AS0008 CSR Table 5.6.15.2）。

用量盲検期間の全般及び夜間の脊椎痛スコアのベースラインからの平均変化量（DBS-MI）も、全般の脊椎痛スコアと同様の結果であった（AS0008 CSR Table 5.6.16.2）。

2.1.4.3.6 SF-36

SF-36 の PCS は二重盲検期間を通して、ベースラインから維持された。Week 12 の SF-36 の PCS のベースラインからの平均変化量（FAS-MI）は、PBO 群の 3.55 に対して、BKZ 用量群では 7.40～9.22 であった（AS0008 CSR Table 5.6.17.1）。

用量盲検期間では、BKZ の 2 つの高用量群の SF-36 の PCS のベースラインからの変化量（DBS-MI）は、Week 12 に BKZ 160mg 群 8.52 及び BKZ 320mg 群 8.21（以下同順）であり、Week 48 に 11.95 及び 11.97 となった。試験開始時に PBO 群、BKZ 16mg 群又は BKZ 64mg 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 48 に SF-36 の PCS のベースラインからの平均変化量は BKZ の 2 つの高用量群とおおむね同程度（範囲：10.06～13.36）となった（AS0008 CSR Table 5.6.17.2）。

SF-36 の MCS は二重盲検期間を通して、ベースラインから維持された。Week 12 の SF-36 の MCS のベースラインからの平均変化量（FAS-MI）は、PBO 群の 0.00 に対して、BKZ 用量群では 1.04～3.35 であった（AS0008 CSR Table 5.6.18.1）。

用量盲検期間では、BKZ の 2 つの高用量群の SF-36 の MCS のベースラインからの変化量（DBS-MI）は Week 12 に BKZ 160mg 群 1.03 及び BKZ 320mg 群 3.35（以下同順）であり、Week 48 に 1.72 及び 3.02 となった。試験開始時に PBO 群、BKZ 16mg 群又は BKZ 64mg 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 48 に SF-36 の MCS のベースラインからの平均変化量は BKZ の 2 つの高用量群とおおむね同程度（範囲：1.32～6.19）となった（AS0008 CSR Table 5.6.18.2）。

2.1.4.3.7 MOS 睡眠尺度（12 項目）

MOS 睡眠尺度は二重盲検期間を通して、ベースラインから維持された。Week 12 の MOS 睡眠尺度のベースラインからの平均変化量（FAS-MI）は、PBO 群の 1.97 に対して、BKZ 用量群では 3.41～6.59 であった（AS0008 CSR Table 5.6.19.1）。

用量盲検期間では、BKZ の 2 つの高用量群の MOS 睡眠尺度のベースラインからの平均変化量（DBS-MI）は、Week 12 に BKZ 160mg 群 5.77 及び BKZ 320mg 群 6.59（以下同順）であり、Week 48 に 6.61 及び 6.66 となった。試験開始時に PBO 群、BKZ 16mg 群又は BKZ 64mg 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 48 に MOS 睡眠尺度のベースラインからの平均変化量は、BKZ の 2 つの高用量群とおおむね同程度（範囲：6.68～8.77）となったが、試験開始時に BKZ 16mg 群で Week 12 に BKZ 160mg 投与に再割り付けされた被験者では 3.79 であった（AS0008 CSR Table 5.6.19.2）。

2.1.4.3.8 ASQoL スコア

ASQoL スコアは二重盲検期間を通して、いずれの BKZ 用量群でも改善した。Week 12 の ASQoL スコアのベースラインからの平均変化量（FAS-MI）は、PBO 群の−1.3 に対して、BKZ 用量群では−2.3～−4.6 であった（AS0008 CSR Table 5.6.20.1）。

用量盲検期間では、BKZ の 2 つの高用量群の ASQoL スコアのベースラインからの変化量（DBS-MI）は、Week 12 に BKZ 160mg 群−3.5 及び BKZ 320mg 群−4.6（以下同順）であり、Week 48 に−4.9 及び−5.4 に改善した。試験開始時に PBO 群、BKZ 16mg 群又は BKZ 64mg 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 48 に ASQoL スコアのベースラインからの平均変化量は、BKZ の 2 つの高用量群とおおむね同程度（範囲：−3.9～−6.3）となった（AS0008 CSR Table 5.6.20.2）。

2.1.4.3.9 MRI の評価（SPARCC 及び ASspiMRI-a）

Week 12 及び Week 48 の MRI は、ベースラインの脊椎及び仙腸関節の MRI で ASAS Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials（OMERACT）基準に基づき陽性と判定された被験者のみを対象とした。MRI の評価を実施した被験者数は、投与群あたり 2～12 例と限られることから、SPARCC スコア及び ASspiMRI-a スコアの結果の解釈には注意が必要である。

Week 12 の SPARCC スコアの平均値（ベースラインからの平均変化量）（FAS）は、BKZ 16mg で 2.33（−10.00）、BKZ 64mg 群で 2.33（−9.50）、BKZ 160mg 群で 2.50（−2.50）、BKZ 320mg 群で 6.92（−5.54）であり、PBO 群では 11.17（−3.67）であった（AS0008 CSR Table 5.6.21.1）。

用量盲検期間では、BKZ の 2 つの高用量群の SPARCC スコアの平均値（ベースラインからの平均変化量）（DBS）は、Week 12 に BKZ 160mg 群 2.50（−2.50）及び BKZ 320mg 群 6.92（−5.54）であり、Week 48 に 2.75（0.25）及び 1.00（−11.40）となった（AS0008 CSR Table 5.6.21.2）。

Week 12 の ASspiMRI-a スコアの平均値（ベースラインからの平均変化量）（FAS）は、BKZ 16mg 群で 5.00（0.50）、BKZ 64mg 群で 0.75（−1.75）、BKZ 160mg 群で 5.00（−3.50）、BKZ 320mg 群で 2.29（−3.13）であり、PBO 群では 1.33（−1.25）であった（AS0008 CSR Table 5.6.22.1)。

用量盲検期間では、BKZ の 2 つの高用量群の ASspiMRI-a スコアの平均値（ベースラインからの平均変化量）（DBRS）は、Week 12 に BKZ 160mg 群 5.00（−3.50）及び BKZ 320mg 群 2.29（−3.13）であり、Week 48 に 4.75（−4.75）及び 1.45（−4.15）となった（AS0008 CSR Table 5.6.22.2）。

2.1.4.3.10　HADS スコア

ベースラインに HADS-A スコア及び 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 BKZ 用量群でも同程度であった（範囲：BKZ 16mg 群 83.6%～BKZ 64mg 群 96.7%）。二重盲検期間の Week 12 まで、すべての BKZ 用量群でベースラインの割合が維持された（範囲：BKZ 16mg 群 85.2%～BKZ 64mg 群 98.4%）（AS0008 CSR Table 5.6.25.1）。

用量盲検期間では、HADS-A スコア及び HADS-D スコアが 8 未満の被験者の割合（DBS-MI）は BKZ の 2 つの高用量群で高く、Week 48 まで維持された（BKZ 160mg 群 96.6%及び BKZ 320mg 群 98.4%）。試験開始時に PBO 群、BKZ 16mg 群又は BKZ 64mg 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 48 まで HADS-A スコア及び HADS-D スコアが 8 未満の被験者の割合は高いまま維持された（範囲：87.1%～100%）（AS0008 CSR Table 5.6.25.2）。

2.1.4.4　部分集団解析

部分集団別の Week 12 の ASAS40 改善率（FAS-NRI）を表 2.1-12 に示した。

Week 12 の ASAS40 改善率の部分集団別解析では、いくつかの傾向が認められた。すべての BKZ 用量群で、45 歳以上の集団と比較して 45 歳未満の集団で高い改善率が認められた。また、BKZ の高用量群（BKZ 160mg 群及び BKZ 320mg 群）では、疾患活動性が重度（BASDAI スコアが 7 超）の集団と比較して中等度（BASDAI スコアが 4～7 以下）の集団で高い改善率が認められた。

表 2.1-12　部分集団別の Week 12 の ASAS40 改善率−FAS（NRI）

	PBO 群	BKZ 16mg 群	BKZ 64mg 群	BKZ 160mg 群	BKZ 320mg 群
年齢					
45 歳未満、N	37	37	42	39	28
n (%)	5 (13.5)	13 (35.1)	20 (47.6)	19 (48.7)	17 (60.7)
45 歳以上、N	23	24	19	21	33
n (%)	3 (13.0)	5 (20.8)	6 (31.6)	9 (42.9)	11 (33.3)
性別					
男性、N	49	53	52	52	50
n (%)	6 (12.2)	16 (30.2)	22 (42.3)	25 (48.1)	20 (40.0)
女性、N	11	8	9	8	11
n (%)	2 (18.2)	2 (25.0)	4 (44.4)	3 (37.5)	8 (72.7)
地理的地域					
北米、N	2	3	3	3	3
n (%)	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)
東欧、N	54	52	50	55	56
n (%)	8 (14.8)	14 (26.9)	21 (42.0)	26 (47.3)	25 (44.6)
西欧、N	4	6	8	2	2
n (%)	0	3 (50.0)	4 (50.0)	1 (50.0)	2 (100)

表 2.1-12　部分集団別の Week 12 の ASAS40 改善率−FAS（NRI）（続き）

	PBO 群	BKZ 16mg 群	BKZ 64mg 群	BKZ 160mg 群	BKZ 320mg 群
TNF 阻害薬の使用経験					
あり、N	7	8	7	7	5
n (%)	0	3 (37.5)	4 (57.1)	1 (14.3)	2 (40.0)
なし、N	53	53	54	53	56
n (%)	8 (15.1)	15 (28.3)	22 (40.7)	27 (50.9)	26 (46.4)
ベースラインの NSAID 使用					
あり、N	53	56	51	55	57
n (%)	8 (15.1)	17 (30.4)	24 (47.1)	25 (45.5)	25 (43.9)
なし、N	7	5	10	5	4
n (%)	0	1 (20.0)	2 (20.0)	3 (60.0)	3 (75.0)
BASDAI スコア					
4 未満 (軽度)、N	0	1	2	3	2
n (%)	0	0	0	1 (33.3)	0
4～7 以下 (中等度)、N	37	33	35	40	36
n (%)	3 (8.1)	10 (30.3)	14 (40.0)	22 (55.0)	19 (52.8)
7 超 (重度)、N	23	27	24	17	23
n (%)	5 (21.7)	8 (29.6)	12 (50.0)	5 (29.4)	9 (39.1)
抗 BKZ 抗体発現状況					
陽性、N	2	12	15	11	12
n (%)	1 (50.0)	6 (50.0)	7 (46.7)	4 (36.4)	4 (33.3)
陰性、N	58	49	46	49	49
n (%)	7 (12.1)	12 (24.5)	19 (41.3)	24 (49.0)	24 (49.0)

ADAb：抗 BKZ 抗体、BKZ：ビメキズマブ、FAS：最大の解析対象集団、IMP：治験薬、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ

Note: N displays the number of study participants in the subgroup based on the FAS.
Note: Percentages were based on the number of study participants in the FAS.
Note: Study participants were allocated to treatment group at Baseline.
Note: Study participants with missing data at Week 12 or who discontinued IMP prior to Week 12 were counted as nonresponders.
Note: Positive treatment-emergent ADAb status was defined as the occurrence of a positive antibody result between first dose and Week 12.
AS0008 CSR Table 5.7.1

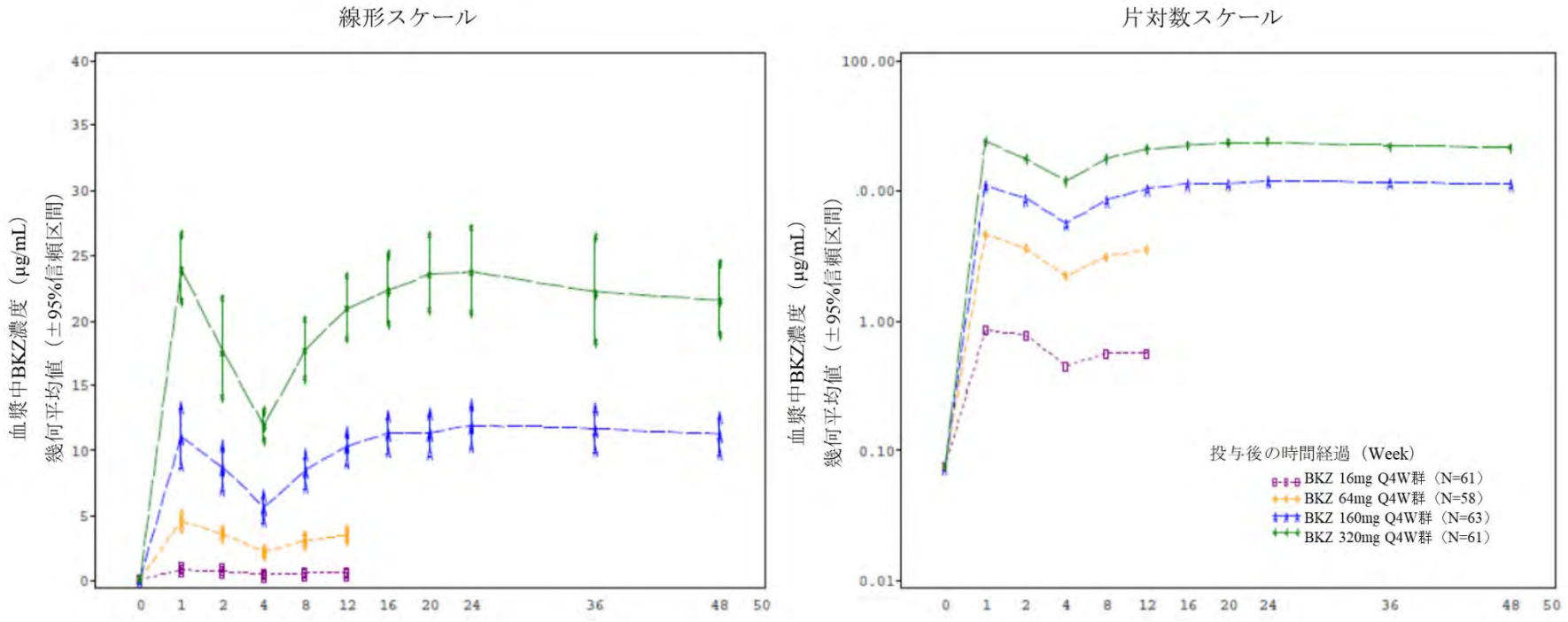
2.1.5　薬物動態

2.1.5.1　血漿中 BKZ 濃度

全期間の幾何平均血漿中 BKZ 濃度時間推移（PK-PPS）を図 2.1-7 に示した。

二重盲検期間中、血漿中 BKZ 濃度の幾何平均値は、用量依存的に増加した。BKZ の 2 つの高用量群（BKZ 160mg 群及び BKZ 320mg 群）の血漿中 BKZ 濃度は、Week 16～20 の間に定常状態に達した。

図 2.1-7　全期間の幾何平均血漿中 BKZ 濃度時間推移−PK-PPS



BKZ：ビメキズマブ、PK-PPS：治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団
Note: Study participants were allocated to the treatment group at Baseline.
Note: At Week 12, placebo, BKZ 16mg, and BKZ 64mg study participants were rerandomized to either BKZ 160mg or BKZ 320mg. Study participants randomized to BKZ 160mg or BKZ 320mg at Baseline were not rerandomized at Week 12 and remained on their original treatment.
Note: Study participants [redacted], [redacted], and [redacted] received at least 1 dose of BKZ 160mg instead of BKZ 64mg during the Double-blind Period. Study participant [redacted] received BKZ 320mg instead of BKZ 160mg on Visit 10. Study participant [redacted] received BKZ 16mg instead of BKZ160mg on Visit 2. The assessments after the study participants received incorrect dose are excluded from the analysis.
AS0008 CSR Figure 2.1

2.1.6　薬力学

二重盲検期間中に測定されたサイトカイン又はケモカインについて、十分なデータ数が得られた評価時点で解析したところ、BKZ の用量又は投与期間に応じた顕著な変化は認められなかった。ベースラインの IL-17A 濃度（遊離型 IL-17A 及び BKZ に結合した IL-17A の濃度）は、BKZ 160mg 群の 2 例を除き、いずれの被験者でも定量限界下限値未満であった（AS0008 CSR Table 6.2.1、Listing 5.5）。多くの評価時点が定量限界下限値未満であったため、統計解析は行わなかった。

二重盲検期間の Week 12 の IL-17A 濃度の平均値（標準偏差）は、BKZ 16mg 群で 60.82（34.79） pg/mL、BKZ 64mg 群で 111.23（90.07）pg/mL、BKZ 160mg 群で 133.46（110.45） pg/mL、BKZ 320mg 群で 145.61（162.77）pg/mL であった（AS0008 CSR Table 6.2.1）。Week 48 の BKZ の 2 つの高用量群（Week 12 で再割り付けされなかった被験者）の IL-17A 濃度の平均値（標準偏差）は、BKZ 160mg 群で 226.09（405.02）pg/mL、BKZ 320mg 群で 190.13（165.67） pg/mL であった（AS0008 CSR Table 6.2.2）。

二重盲検期間のフローサイトメトリー解析では、CD4 ヘルパーT 細胞の用量及び投与期間依存的な増加が認められた（AS0008 CSR Listing 5.5）。二重盲検期間中、その他の免疫細胞のサブセットには、BKZ の用量又は投与期間に応じた顕著な変化は認められなかった。

2.1.7　免疫原性

抗 BKZ 抗体の発現状況（PD-PPS）を表 2.1-13 に示した。

Week 12 の抗 BKZ 抗体陽性被験者の割合は、BKZ 160mg 群及び BKZ 320mg 群と比較して、BKZ 16mg 群及び BKZ 64mg 群で高かった。抗 BKZ 抗体陽性被験者の多くは、最初の評価時点（Week 4）で初めて陽性が確認された。試験全体で、Week 48 までのいずれかの時点で抗 BKZ 抗体陽性が確認された被験者の割合は、BKZ 160mg 群で 23.8%（15 例）、BKZ 320mg 群で 23.0%（14 例）であった。

表 2.1-13　抗 BKZ 抗体の発現状況−PD-PPS

評価時点	抗 BKZ 抗体発現状況	PBO 群 N=60 n (%)	BKZ 16mg 群 N=61 n (%)	BKZ 64mg 群 N=58 n (%)	BKZ 160mg 群 N=63 n (%)	BKZ 320mg 群 N=61 n (%)
試験全体 [a]	抗体陽性	2 (3.3)	13 (21.3)	14 (24.1)	15 (23.8)	14 (23.0)
	抗体陰性	58 (96.7)	48 (78.7)	43 (74.1)	47 (74.6)	47 (77.0)
	合計	60 (100)	61 (100)	57 (98.3)	62 (98.4)	61 (100)
ベースライン (Day 1) [b]	抗体陽性	2 (3.3)	1 (1.6)	3 (5.2)	1 (1.6)	2 (3.3)
	抗体陰性	58 (96.7)	60 (98.4)	55 (94.8)	62 (98.4)	58 (95.1)
	合計	60 (100)	61 (100)	58 (100)	63 (100)	60 (98.4)
Week 4[b]	抗体陽性	1 (1.7)	5 (8.2)	10 (17.2)	8 (12.7)	11 (18.0)
	抗体陰性	59 (98.3)	54 (88.5)	47 (81.0)	54 (85.7)	50 (82.0)
	合計	60 (100)	59 (96.7)	57 (98.3)	62 (98.4)	61 (100)
Week 8[b]	抗体陽性	1 (1.7)	9 (14.8)	7 (12.1)	7 (11.1)	5 (8.2)
	抗体陰性	58 (96.7)	52 (85.2)	49 (84.5)	54 (85.7)	55 (90.2)
	合計	59 (98.3)	61 (100)	56 (96.6)	61 (96.8)	60 (98.4)
Week 12[b]	抗体陽性	2 (3.3)	12 (19.7)	7 (12.1)	7 (11.1)	3 (4.9)
	抗体陰性	58 (96.7)	48 (78.7)	49 (84.5)	54 (85.7)	58 (95.1)
	合計	60 (100)	60 (98.4)	56 (96.6)	61 (96.8)	61 (100)

表 2.1-13　抗 BKZ 抗体の発現状況−PD-PPS（続き）

評価時点	抗 BKZ 抗体発現状況	PBO 群 N=60 n (%)	BKZ 16mg 群 N=61 n (%)	BKZ 64mg 群 N=58 n (%)	BKZ 160mg 群 N=63 n (%)	BKZ 320mg 群 N=61 n (%)
Week 16[b]	抗体陽性	—	—	—	6 (9.5)	2 (3.3)
	抗体陰性	—	—	—	53 (84.1)	59 (96.7)
	合計	—	—	—	59 (93.7)	61 (100)
Week 20[b]	抗体陽性	—	—	—	4 (6.3)	3 (4.9)
	抗体陰性	—	—	—	56 (88.9)	56 (91.8)
	合計	—	—	—	60 (95.2)	59 (96.7)
Week 24[b]	抗体陽性	—	—	—	3 (4.8)	1 (1.6)
	抗体陰性	—	—	—	57 (90.5)	57 (93.4)
	合計	—	—	—	60 (95.2)	58 (95.1)
Week 36[b]	抗体陽性	—	—	—	0	0
	抗体陰性	—	—	—	60 (95.2)	58 (95.1)
	合計	—	—	—	60 (95.2)	58 (95.1)
Week 48[b]	抗体陽性	—	—	—	3 (4.8)	0
	抗体陰性	—	—	—	56 (88.9)	56 (91.8)
	合計	—	—	—	59 (93.7)	56 (91.8)

ADAb：抗 BKZ 抗体、BKZ：ビメキズマブ、PK-PPS：治験実施計画書に適合した薬力学解析対象集団、PBO：プラセボ
Note: At Week 12, Placebo, BKZ 16mg, and BKZ 64mg study participants were re-randomized to either BKZ 160mg or BKZ 320mg. Study participants randomized to BKZ 160mg and BKZ 320mg at Baseline were not rerandomized at Week 12 and remained on their original treatment.
a Overall ADAb+ was defined as having ADAb+ at any time in the Treatment Period. If there was ADAb+ at Baseline/pretreatment and there was a 4-fold increase in titer at least at 1 visit during the Treatment Period, then the study participant had an overall ADAb+ status. Anti-drug antibody- was defined without ADAb at any time in the Treatment Period. The Treatment Period did not include Baseline/pretreatment samples. For placebo, BKZ 16mg, and BKZ 64mg 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+: Titer was above cut point and confirmed positive; ADAb-: Titre was either below cut point or above cut point and not confirmed positive.
AS0008 CSR Table 6.3.1

2.1.8　安全性

被験者は有害事象発現時に受けていた治療に基づいて要約し、全期間の要約は BKZ 160mg 群、BKZ 320mg 群及び全 BKZ 群のみ示した。このため、被験者が PBO を投与されていた時に発現した有害事象は全 BKZ 群の要約に含めず、BKZ 16mg 又は BKZ 64mg を投与されていた時に発現した有害事象は全 BKZ 群の要約のみに含めた。また、5 例は BKZ 160mg 又は BKZ 320mg の投与を受けなかったため、全期間の BKZ 160mg 群及び BKZ 320mg 群に含めなかった。更に、BKZ 160mg 群の 1 例が Week 24 に誤って BKZ 320mg の投与を受けたため、本被験者の有害事象は BKZ 160mg 群及び BKZ 320mg 群の両方に含めた。

最終的な用量群別の被験者数は、BKZ 160mg 群が 149 例、BKZ 320mg 群が 150 例、全 BKZ 群が 303 例であった。

2.1.8.1　曝露状況

二重盲検期間の曝露状況（SS）を表 2.1-14 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［範囲：81.8（11.0）～83.9（2.2）日］。予想されたとおり、BKZ の総投与量の平均値は投与量に従い増加した。総リスク曝露期間は、BKZ 16mg 群で 14.41 人年、BKZ 64mg 群で 13.34 人年、BKZ 160mg 群で 14.30 人年、BKZ 320mg 群で 14.31 人年であり、PBO 群で 14.36 人年であった。

表 2.1-14　二重盲検期間の治験薬の曝露状況–SS

	PBO 群 N=60	BKZ 16mg 群 N=61	BKZ 64mg 群 N=58	BKZ 160mg 群 N=63	BKZ 320mg 群 N=61
総投与量 (mg)					
n	60	61	58	63	61
平均値 (標準偏差)	0.0 (0.0)	47.2 (3.5)	187.6 (23.6)	463.0 (63.9)	954.8 (41.0)
最小値，最大値	0, 0	32, 48	64, 192	160, 480	640, 960
治験薬の曝露期間 (日)					
n	60	61	58	63	61
平均値 (標準偏差)	83.9 (2.2)	82.9 (4.3)	82.1 (10.4)	81.8 (11.0)	83.6 (4.3)
最小値，最大値	79, 97	55, 86	28, 91	17, 87	53, 91
総曝露期間 (人年)	13.78	13.85	13.04	14.11	13.97
リスク曝露期間 (日)					
n	60	61	58	63	61
平均値 (標準偏差)	87.4 (14.5)	86.3 (9.8)	84.0 (10.7)	82.9 (12.2)	85.7 (3.9)
最小値，最大値	79, 196	58, 139	5, 92	17, 91	80, 113
総リスク曝露期間 (人年)	14.36	14.41	13.34	14.30	14.31

BKZ：ビメキズマブ、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.
Note: At Week 12, placebo, BKZ 16mg, and BKZ 64mg study participants were rerandomized to either BKZ 160mg or BKZ 320mg. Study participants randomized to BKZ 160mg and BKZ 320mg at Baseline were not rerandomized at Week 12 and remained on their original treatment.
AS0008 CSR Table 4.2.1

全期間の曝露状況（SS）を表 2.1-15 に示した。

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 群及び BKZ 320g 群で、それぞれ 269.6（68.4）及び 272.4（58.6）］。予想されたとおり、BKZ の総投与量の平均値は BKZ 160mg 群と比較して BKZ 320g 群で大きかった。総リスク曝露期間は、BKZ 160mg 群及び BKZ 320g 群で、それぞれ 114.21 及び 119.62 人年であった。

表 2.1-15　全期間の治験薬の曝露状況–SS

	BKZ 160mg 群 N=149	BKZ 320mg 群 N=150	全 BKZ 群 N=303
総投与量 (mg)			
n	149	150	303
平均値 (標準偏差)	1522.1 (396.0)	3062.4 (674.3)	2306.9 (971.6)
最小値，最大値	160, 2080	640, 3840	32, 3840
治験薬の曝露期間 (日)			
n	149	150	303
平均値 (標準偏差)	269.6 (68.4)	272.4 (58.6)	299.7 (68.9)
最小値，最大値	17, 344	56, 342	5, 352
総曝露期間 (人年)	109.96	111.89	248.58
リスク曝露期間 (日)			
n	149	150	303
平均値 (標準偏差)	280.0 (60.6)	291.3 (54.6)	315.0 (61.7)
最小値，最大値	17, 379	116, 449	5, 452
総リスク曝露期間 (人年)	114.21	119.62	261.33

BKZ：ビメキズマブ、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, BKZ 16mg, and BKZ 64mg study participants were rerandomized to either BKZ 160mg or BKZ 320mg. Study participants randomized to BKZ 160mg and BKZ 320mg at Baseline were not rerandomized at Week 12 and remained on their original treatment.
Note: BKZ 160mg and BKZ 320mg column includes assessments from the time study participant started to receive these doses. All BKZ column includes assessments while study participants received any BKZ dose (including BKZ 16mg and 64mg).
AS0008 CSR Table 4.2.2

2.1.8.2 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。

2.1.8.2.1 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 2.1-16 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であり（範囲：29.3%～47.5%）、PBO 群（43.3%）とも同程度であった。

二重盲検期間に重篤な有害事象が 5 例［BKZ 64mg 群で 2 例（3.4%）、BKZ 160mg 群で 1 例（1.6%）及び PBO 群で 2 例（3.3%）］に認められた。モニタリングすべき有害事象は、PBO 群では 5 例（8.3%）に認められたのに対し、BKZ 用量群では 23 例（範囲：4.8%～14.8%）に認められた（各事象については 2.1.8.2.9 項を参照）。試験中止に至った有害事象は、BKZ 用量群の 6 例［BKZ 16mg 群で 2 例（3.3%）、BKZ 64mg 群で 1 例（1.7%）、BKZ 160mg 群で 1 例（1.6%）及び BKZ 320mg 群で 2 例（3.3%）］及び PBO 群の 1 例（1.7%）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数は、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った。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、BKZ 用量群の 10 例［BKZ 16mg 群で 4 例（6.6%）、BKZ 64mg 群で 2 例（3.4%）、BKZ 160mg 群で 1 例（1.6%）及び BKZ 320mg 群で 3 例（4.9%）］及び PBO 群の 2 例（3.3%）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、BKZ 用量群の 34 例［BKZ 16mg 群で 9 例（14.8%）、BKZ 64mg 群で 6 例（10.3%）、BKZ 160mg 群で 7 例（11.1%）及び BKZ 320mg 群で 12 例（19.7%）］及び PBO 群の 6 例（10.0%）に認められた。高度の有害事象は、BKZ 64mg 群の 1 例（1.7%）及び BKZ 160mg 群の 1 例（1.6%）に認められた。BKZ 160mg 群の 1 例の死亡が報告された。

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が、すべての有害事象及び治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現率は、BKZ 160mg 群と比較して BKZ 320mg 群で高かった。

表 2.1-16　二重盲検期間の有害事象発現例数の概要–SS

	PBO 群 N=60 n (%)	BKZ 16mg 群 N=61 n (%)	BKZ 64mg 群 N=58 n (%)	BKZ 160mg 群 N=63 n (%)	BKZ 320mg 群 N=61 n (%)
すべての有害事象	26 (43.3)	26 (42.6)	17 (29.3)	20 (31.7)	29 (47.5)
重篤な有害事象	2 (3.3)	0	2 (3.4)	1 (1.6)	0
注目すべき有害事象	0	0	0	0	0
モニタリングすべき有害事象	5 (8.3)	9 (14.8)	6 (10.3)	3 (4.8)	5 (8.2)
試験中止に至った有害事象	1 (1.7)	2 (3.3)	1 (1.7)	1 (1.6)	2 (3.3)
治験薬の投与中止に至った有害事象 [a]	1 (1.7)	2 (3.3)	1 (1.7)	1 (1.6)	2 (3.3)
治験薬の用量変更を要した有害事象 [a]	2 (3.3)	4 (6.6)	2 (3.4)	1 (1.6)	3 (4.9)
治験薬と関連ありと判断された有害事象	6 (10.0)	9 (14.8)	6 (10.3)	7 (11.1)	12 (19.7)
高度の有害事象	0	0	1 (1.7)	1 (1.6)	0
死亡	0	0	0	1 (1.6)	0
死亡に至った有害事象	0	0	0	1 (1.6)	0

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、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 were defined with an onset date at or after the very first administration of study medication. The events that emerged within 140 days after the final study medication administration were also considered treatment emergent.
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.
AS0008 CSR Table 7.2.1

全期間の有害事象発現例数の概要（SS）を表 2.1-17 に示した。

全期間で 235 例（77.6%）に有害事象が認められ、発現率は BKZ 160mg 群（69.1%）と比較して BKZ 320mg 群（81.3%）で高かった。

全期間では、すべての有害事象カテゴリーで BKZ 160mg 群と BKZ 320mg 群の発現率は同程度であった（発現率の差は 3.9%以下）。1 件以上の重篤な有害事象が全 BKZ 群の 13 例（4.3%）に認められた。モニタリングすべき有害事象は全 BKZ 群の 80 例（26.4%）に認められた（各事象については 2.1.8.2.9 項を参照）。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 群の 51 例（16.8%）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 群の 20 例（6.6%）に認められ、20 例とも試験中止に至った。治験薬と関連ありと判断された有害事象は全 BKZ 群の 110 例（36.3%）に認められ、高度の有害事象は全 BKZ 群の 7 例（2.3%）に認められた。全期間で死亡が報告されたのは 1 例（0.3%）であった（二重盲検期間に BKZ 160mg 群で報告された 1 例）。

全期間の BKZ 160mg 群と BKZ 320mg 群間の比較では、上述の有害事象発現率に明らかな用量関係性は認められなかった。

表 2.1-17　全期間の有害事象発現例数の概要–SS

	BKZ 160mg 群 N=149 n (%)	BKZ 320mg 群 N=150 n (%)	全 BKZ 群 N=303 n (%)
すべての有害事象	103 (69.1)	122 (81.3)	235 (77.6)
重篤な有害事象	5 (3.4)	6 (4.0)	13 (4.3)
モニタリングすべき有害事象	34 (22.8)	37 (24.7)	80 (26.4)
試験中止に至った有害事象	7 (4.7)	10 (6.7)	20 (6.6)
治験薬の投与中止に至った有害事象 [a]	7 (4.7)	10 (6.7)	20 (6.6)
治験薬の用量変更を要した有害事象 [a]	20 (13.4)	26 (17.3)	51 (16.8)
治験薬と関連ありと判断された有害事象	48 (32.2)	54 (36.0)	110 (36.3)
高度の有害事象	2 (1.3)	4 (2.7)	7 (2.3)
死亡	1 (0.7)	0	1 (0.3)
死亡に至った有害事象	1 (0.7)	0	1 (0.3)

BKZ：ビメキズマブ、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: At Week 12, placebo, BKZ 16mg, and BKZ 64mg study participants were rerandomized to either BKZ 160mg or BKZ 320mg. Study participants randomized to BKZ 160mg and BKZ 320mg at Baseline were not rerandomized 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.
AS0008 CSR Table 7.2.2

2.1.8.2.2　比較的よくみられる有害事象

二重盲検期間で認められた有害事象のうち基本語（PT）別の発現率がいずれかの投与群で 3%以上の有害事象（SS）を表 2.1-18 に示した。

BKZ 用量群に最も多く認められた PT は、頭痛及び高血圧が各 7 例［それぞれ、BKZ 16mg 群 2 例（3.3%）及び 2 例（3.3%）、BKZ 64mg 群 1 例（1.7%）及び 0 例、BKZ 160mg 群 1 例（1.6%）及び 1 例（1.6%）、BKZ 320mg 群 3 例（4.9%）及び 4 例（6.6%）］、次いで鼻咽頭炎が 6 例［BKZ 16mg 群 2 例（3.3%）、BKZ 64mg 群 1 例（1.7%）及び BKZ 160mg 群 3 例（4.8%）］であった。PBO 群では頭痛は 3 例（5.0%）、高血圧は 2 例（3.3%）に認められ、鼻咽頭炎は認められなかった。いずれの BKZ 用量群にも、PBO 群と比較して発現率が 5%以上高い有害事象は認められなかった。

表 2.1-18　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=60 n (%)	BKZ 16mg 群 N=61 n (%)	BKZ 64mg 群 N=58 n (%)	BKZ 160mg 群 N=63 n (%)	BKZ 320mg 群 N=61 n (%)
すべての有害事象	26 (43.3)	26 (42.6)	17 (29.3)	20 (31.7)	29 (47.5)
感染症および寄生虫症	8 (13.3)	6 (9.8)	8 (13.8)	8 (12.7)	9 (14.8)
気管支炎	1 (1.7)	0	2 (3.4)	0	0
口腔カンジダ症	0	0	0	0	3 (4.9)
鼻咽頭炎	0	2 (3.3)	1 (1.7)	3 (4.8)	0
咽頭炎	0	0	0	2 (3.2)	1 (1.6)
傷害、中毒および処置合併症	3 (5.0)	2 (3.3)	1 (1.7)	1 (1.6)	0
靭帯捻挫	2 (3.3)	0	0	1 (1.6)	0
臨床検査	2 (3.3)	6 (9.8)	3 (5.2)	0	4 (6.6)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.7)	2 (3.3)	2 (3.4)	0	0
肝酵素上昇	1 (1.7)	2 (3.3)	1 (1.7)	0	0

表 2.1-18　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（続き）

SOC PT	PBO 群 N=60 n (%)	BKZ 16mg 群 N=61 n (%)	BKZ 64mg 群 N=58 n (%)	BKZ 160mg 群 N=63 n (%)	BKZ 320mg 群 N=61 n (%)
代謝および栄養障害	0	2 (3.3)	0	2 (3.2)	3 (4.9)
高コレステロール血症	0	1 (1.6)	0	1 (1.6)	2 (3.3)
高カリウム血症	0	0	0	0	2 (3.3)
筋骨格系および結合組織障害	2 (3.3)	1 (1.6)	2 (3.4)	2 (3.2)	6 (9.8)
筋骨格痛	0	0	0	1 (1.6)	2 (3.3)
神経系障害	5 (8.3)	4 (6.6)	2 (3.4)	1 (1.6)	6 (9.8)
失神	0	1 (1.6)	0	0	2 (3.3)
頭痛	3 (5.0)	2 (3.3)	1 (1.7)	1 (1.6)	3 (4.9)
精神障害	4 (6.7)	1 (1.6)	0	0	1 (1.6)
うつ病	2 (3.3)	1 (1.6)	0	0	0
睡眠障害	2 (3.3)	0	0	0	1 (1.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (5.0)	0	1 (1.7)	1 (1.6)	2 (3.3)
口腔咽頭痛	0	0	0	0	2 (3.3)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.7)	8 (13.1)	0	1 (1.6)	5 (8.2)
湿疹	0	3 (4.9)	0	0	2 (3.3)
血管障害	2 (3.3)	2 (3.3)	0	1 (1.6)	4 (6.6)
高血圧	2 (3.3)	2 (3.3)	0	1 (1.6)	4 (6.6)

BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver.19.0
Note: n=number of study participants who reported at least 1 TEAE in the category.
Note: TEAEs were defined with an onset date at or after the very first administration of study medication. The events that emerged within 140 days after the final study medication administration were also considered treatment emergent.
AS0008 CSR Table 7.3.1

全期間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 3%以上の有害事象（SS）を表 2.1-19 に示した。

全期間では、全 BKZ 群で最も多く認められた PT は鼻咽頭炎（11.2%）、次いで気管支炎及び咽頭炎（いずれも 5.9%）、上気道感染（5.6%）並びに口腔カンジダ症（5.3%）であった。その他の PT 別有害事象の発現率は、いずれも 5%未満であった。

表 2.1-19　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 群 N=149 人年あたりのリスク曝露期間：114.21		BKZ 320mg 群 N=150 人年あたりのリスク曝露期間：119.62		全 BKZ 群 N=303 人年あたりのリスク曝露期間：261.33	
	n (%)	EAIR (95% CI)	n (%)	EAIR (95% CI)	n (%)	EAIR (95% CI)
すべての有害事象	103 (69.1)	168.73 (137.73, 204.64)	122 (81.3)	221.14 (183.65, 264.05)	235 (77.6)	186.19 (163.14, 211.58)
感染症および寄生虫症	71 (47.7)	86.53 (67.58, 109.14)	82 (54.7)	98.48 (78.32, 122.23)	158 (52.1)	84.70 (72.00, 98.98)
口腔カンジダ症	8 (5.4)	7.21 (3.11, 14.20)	8 (5.3)	6.98 (3.02, 13.76)	16 (5.3)	6.32 (3.61, 10.26)
結膜炎	3 (2.0)	2.66 (0.55, 7.77)	7 (4.7)	6.00 (2.41, 12.36)	10 (3.3)	3.89 (1.86, 7.15)
皮膚真菌感染	0	0	5 (3.3)	4.24 (1.38, 9.89)	7 (2.3)	2.71 (1.09, 5.57)
口腔真菌感染	8 (5.4)	7.16 (3.09, 14.10)	6 (4.0)	5.12 (1.88, 11.14)	14 (4.6)	5.45 (2.98, 9.15)
気道感染	4 (2.7)	3.56 (0.97, 9.12)	6 (4.0)	5.09 (1.87, 11.09)	11 (3.6)	4.27 (2.13, 7.65)
気管支炎	4 (2.7)	3.55 (0.97, 9.08)	12 (8.0)	10.41 (5.38, 18.18)	18 (5.9)	7.08 (4.20, 11.19)
鼻咽頭炎	13 (8.7)	12.03 (6.41, 20.58)	19 (12.7)	16.63 (10.02, 25.98)	34 (11.2)	13.70 (9.49, 19.15)
咽頭炎	11 (7.4)	10.02 (5.00, 17.92)	7 (4.7)	6.07 (2.44, 12.51)	18 (5.9)	7.12 (4.22, 11.25)
鼻炎	7 (4.7)	6.26 (2.52, 12.89)	6 (4.0)	5.13 (1.88, 11.17)	14 (4.6)	5.47 (2.99, 9.19)
上気道感染	5 (3.4)	4.45 (1.44, 10.38)	11 (7.3)	9.54 (4.76, 17.06)	17 (5.6)	6.67 (3.89, 10.68)
臨床検査	14 (9.4)	13.00 (7.11, 21.81)	19 (12.7)	17.03 (10.26, 26.60)	41 (13.5)	17.09 (12.26, 23.18)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (3.4)	4.50 (1.46, 10.51)	6 (4.0)	5.11 (1.88, 11.13)	13 (4.3)	5.11 (2.72, 8.74)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (2.0)	2.66 (0.55, 7.78)	5 (3.3)	4.26 (1.38, 9.94)	9 (3.0)	3.50 (1.60, 6.65)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	6 (4.0)	5.40 (1.98, 11.76)	4 (2.7)	3.38 (0.92, 8.65)	13 (4.3)	5.10 (2.72, 8.73)
代謝および栄養障害	9 (6.0)	8.22 (3.76, 15.60)	9 (6.0)	7.82 (3.58, 14.85)	18 (5.9)	7.16 (4.24, 11.32)
高コレステロール血症	6 (4.0)	5.40 (1.98, 11.76)	6 (4.0)	5.18 (1.90, 11.27)	12 (4.0)	4.72 (2.44, 8.25)
筋骨格系および結合組織障害	17 (11.4)	16.07 (9.36, 25.74)	24 (16.0)	22.21 (14.23, 33.05)	43 (14.2)	17.89 (12.95, 24.10)
脊椎痛	5 (3.4)	4.51 (1.46, 10.51)	1 (0.7)	0.84 (0.02, 4.68)	7 (2.3)	2.72 (1.09, 5.60)
関節痛	2 (1.3)	1.77 (0.21, 6.40)	5 (3.3)	4.29 (1.39, 10.02)	8 (2.6)	3.12 (1.35, 6.15)
神経系障害	10 (6.7)	9.13 (4.38, 16.78)	12 (8.0)	10.70 (5.53, 18.70)	28 (9.2)	11.44 (7.60, 16.53)
頭痛	6 (4.0)	5.43 (1.99, 11.81)	4 (2.7)	3.42 (0.93, 8.77)	13 (4.3)	5.13 (2.73, 8.78)
血管障害	5 (3.4)	4.46 (1.45, 10.42)	7 (4.7)	6.09 (2.45, 12.55)	13 (4.3)	5.13 (2.73, 8.78)
高血圧	4 (2.7)	3.56 (0.97, 9.12)	5 (3.3)	4.34 (1.41, 10.12)	10 (3.3)	3.94 (1.89, 7.25)

BKZ：ビメキズマブ、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、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 1 TEAE within the SOC/PT.

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

AS0008 CSR Table 4.2.2、Table 7.3.2

2.1.8.2.3 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重症度の多くは軽度又は中等度であった（AS0008 CSR Table 7.19.1）。BKZ 64mg 群の 1 例（1.7%）及び BKZ 160mg 群の 1 例（1.6%）に高度の有害事象が認められたが、BKZ 16mg 群、BKZ 320mg 群及び PBO 群では、高度の有害事象は認められなかった。BKZ 64mg 群の 1 例に認められた高度の有害事象は貧血及び腸出血であり、BKZ 160mg 群の 1 例に認められた高度の有害事象は心停止及び誤嚥性肺炎であった（AS0008 CSR Table 7.19.1、Listing 7.2）。

全期間に認められた有害事象の重症度の多くは軽度又は中等度であった（AS0008 CSR Table 7.19.2）。全 BKZ 群の 7 例（2.3%）に高度の有害事象が認められ、そのうち 2 例（1.3%）は BKZ 160mg 群、4 例（2.7%）は BKZ 320mg 群、1 例は全 BKZ 群であった。投与群別の高度の有害事象の内訳は、BKZ 160mg 群で急性心筋梗塞、心停止、心室細動及び誤嚥性肺炎［いずれも 1 例（0.7%）に発現］、BKZ 320mg 群で変形性関節症、内耳障害、鼻咽頭炎及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加［いずれも 1 例（0.7%）に発現］、並びに全 BKZ 群で腸出血及び貧血［いずれも 1 例（0.3%）に発現］であった。

2.1.8.2.4 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の発現率が最も高かったのは BKZ 320mg 群（12 例、19.7%）であり、BKZ 16mg 群（9 例、14.8%）、BKZ 160mg 群（7 例、11.1%）、BKZ 64mg 群（6 例、10.3%）及び PBO 群（6 例、10.0%）との間には発現率におおむね 5%以上の差があった（AS0008 CSR Table 7.20.1、Table 7.7.1）。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いと考えられた。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（AS0008 CSR Table 7.7.1）。

全期間に治験薬と関連ありと判断された有害事象が全 BKZ 群で 110 例（36.3%）認められ、投与群別の発現率は BKZ 160mg 群（32.2%）と BKZ 320mg 群（36.0%）で同程度であった（AS0008 CSR Table 7.20.2、Table 7.7.2）。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（11 例、3.6%）、次いで口腔真菌感染（10 例、3.3%）及び鼻咽頭炎（8 例、2.6%）であった。器官別大分類（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は、BKZ 160mg 群及び BKZ 320mg 群で同程度（発現率の差 5%未満）であった（AS0008 CSR Table 7.7.2）。

2.1.8.2.5 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 71 例のうち 21 例（29.6%）で初回陽性判定前に 32 件、45 例（63.4%）で初回陽性判定日又は判定後に 160 件の有害事象が認められた。

抗 BKZ 抗体陽性であった被験者に最も多くみられた有害事象（PT）は口腔カンジダ症［7 例（9.9%）が初回陽性判定日又は判定後に発現］であり、次いで気管支炎［5 例（7.0%）が初回陽性判定日又は判定後に発現］であった。いずれの事象も初回陽性判定前には認められなかった。鼻咽頭炎及び上気道感染は、初回陽性判定前には認められなかったが、初回陽性判定日又は判定後に 4 例（5.6%）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γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加は、初回陽性判定前に 1 例（1.4%）に認められ、初回陽性判定日又は判定後には 4

例（5.6%）に認められた。抗 BKZ 抗体の初回陽性判定前又は初回陽性判定日若しくは判定後に認められたその他の有害事象の発現率は、いずれも 5%未満であった（AS0008 CSR Table 7.18）。

2.1.8.2.6　死亡

死亡に至った有害事象の一覧（SS）を表 2.1-20 に示した。死亡に至った有害事象の詳細は 2.1.10 項に示した。

二重盲検期間に BKZ 160mg 群の 1 例に、死亡に至った有害事象が認められた。

当該被験者は、4[redacted] 歳の白人男性であり、BKZ 160mg 群に無作為化された。治験薬の初回投与から 11 日後（1 回の投与後）に死亡に至った有害事象として心停止を発現した。被験者には突然死の家族歴があり、併存疾患として高血圧と肥満を有し、喫煙者であった。本事象の重症度は高度であり、治験薬と関連なしと判断された。また、本事象は重大な心血管系事象と判定された。

表 2.1-20　死亡に至った有害事象の一覧–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]	M/4[redacted]/W/10[redacted].2	BKZ 160mg 群	心停止	+10	高度	投与中止	死亡	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 first dose +1, '-' prefixed numbers are days before first dose, '+' prefixed numbers are days after last dose, '--'=Missing.
Note: At Week 12, Placebo, BKZ 16mg and BKZ 64mg subjects were re-randomized to either BKZ 160mg or BKZ 320mg. Subjects randomized to BKZ 160mg and BKZ 320mg at Baseline were not rerandomized at Week 12 and remained on their original treatment.
a M：男性
b W：白人
AS0008 CSR Listing 7.2

2.1.8.2.7　重篤な有害事象

全期間の重篤な有害事象の一覧（死亡に至った有害事象を含む）（SS）を表 2.1-21 に示した。重篤な有害事象の詳細は 2.1.10 項に示した。

Week 12 までに、5 例［PBO 群：2 例（3.3%）、BKZ 64mg 群：2 例（3.4%）、BKZ 160mg 群：1 例（1.6%）］に重篤な有害事象が認められた。2 例以上に認められた PT 又は SOC 別の重篤な有害事象はなかった（AS0008 CSR Table 7.4.1）。

全期間では、全 BKZ 群の 13 例（4.3%）に重篤な有害事象が認められ、BKZ 160mg 群及び BKZ 320mg 群で発現率は同程度であった［それぞれ 5 例（3.4%）及び 6 例（4.0%）］。全 BKZ 群で、2 例以上に認められた PT 別の重篤な有害事象はなかった（AS0008 CSR Table 7.4.2）。

表 2.1-21　全期間の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 (Rel. Day) (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/2[redacted]/W/4[redacted].1	PBO 群	腹痛	51	中等度	変更なし	回復	関連なし
[redacted]	M/2[redacted]/W/6[redacted].4	PBO 群	術後創感染	134	中等度	投与中断	回復	関連あり
[redacted]	F/4[redacted]/W/6[redacted].9	BKZ 64mg 群	腸出血	+18	高度	変更なし	回復	関連なし
			貧血	+22	高度	変更なし	回復	関連なし
			痔核	+25	中等度	投与中止	回復	関連なし
			大腸腺腫	+25	軽度	変更なし	回復	関連なし
[redacted]	M/3[redacted]/W/9[redacted].0	BKZ 64mg 群	足骨折	32	軽度	投与中断	軽快	関連なし
[redacted]	M/4[redacted]/W/10[redacted].2	BKZ 160mg 群	誤嚥性肺炎	--	高度	投与中止	未回復	関連なし
			心停止	+10	高度	投与中止	死亡	関連なし
用量盲検期間								
[redacted]	M/5[redacted]/W/10[redacted].0	PBO 群- BKZ 320mg 群	感染性滑液包炎	173	中等度	投与中断	回復	関連なし
[redacted]	M/4[redacted]/W/7[redacted].1	PBO 群- BKZ 320mg 群	内耳障害	+28	高度	該当なし	回復	関連なし
			浮動性めまい	159	中等度	変更なし	回復	関連なし
[redacted]	M/4[redacted]/W/7[redacted].0	BKZ 16mg 群-BKZ 160mg 群	丹毒	116	中等度	変更なし	回復	関連あり
			四肢膿瘍	130	中等度	変更なし	回復	関連あり
			丹毒	130	中等度	変更なし	回復	関連あり
[redacted]	M/5[redacted]/W/10[redacted].4	BKZ 16mg 群-BKZ 160mg 群	尿路感染	209	軽度	変更なし	回復	関連なし
[redacted]	M/5[redacted]/W/10[redacted].8	BKZ 16mg 群-BKZ 320mg 群	変形性関節症	+104	高度	該当なし	回復	関連なし
[redacted]	M/4[redacted]/W/11[redacted].0	BKZ 64mg 群-BKZ 160mg 群	急性心筋梗塞	294	高度	変更なし	回復	関連なし
[redacted]	M/3[redacted]/W/6[redacted].6	BKZ 64mg 群-BKZ 320mg 群	クローン病	266	中等度	変更なし	回復	関連なし
[redacted]	M/2[redacted]/W/9[redacted].2	BKZ 160mg 群-BKZ 160mg 群	毛巣嚢胞	117	中等度	変更なし	回復	関連なし
[redacted]	F/2[redacted]/W/5[redacted].3	BKZ 320mg 群-BKZ 320mg 群	裂傷	288	中等度	変更なし	軽快	関連なし
[redacted]	M/5[redacted]/W/8[redacted].1	BKZ 320mg 群-BKZ 320mg 群	急性膵炎	149	中等度	変更なし	回復	関連なし

BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ、SS：安全性解析対象集団

事象名：MedDRA ver. 19.0

Note: Rel. Day: numbers with no prefix are days after first dose +1, '-' prefixed numbers are days before first dose, '+' prefixed numbers are days after last dose, '--'=Missing.

Note: At Week 12, Placebo, BKZ 16mg and BKZ 64mg subjects were re-randomized to either BKZ 160mg or BKZ 320mg. Subjects randomized to BKZ 160mg and BKZ 320mg at Baseline were not rerandomized at Week 12 and remained on their original treatment.

a M：男性、F：女性

b W：白人

AS0008 CSR Listing 7.2

2.1.8.2.8 試験中止又は治験薬の投与中止に至った有害事象

二重盲検期間の試験中止又は治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（SS）を表 2.1-22 に示した。

二重盲検期間では、BKZ 用量群の 6 例（BKZ 16mg 群及び BKZ 320mg 群各 2 例並びに BKZ 64mg 群及び BKZ 160mg 群各 1 例）及び PBO 群の 1 例に、試験中止に至った有害事象が認められた。二重盲検期間に 2 例以上に認められた PT 別の試験中止に至った有害事象は、うつ病（2 例）のみであった。

表 2.1-22　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 (Rel. Day) (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]/W/8[redacted].0	PBO 群	うつ病	85	軽度	投与中止	回復	関連なし
[redacted]	M/2[redacted]/−/11[redacted].1	BKZ 16mg 群	帯状疱疹	+55	中等度	投与中止	回復	関連なし
[redacted]	F/3[redacted]/W/6[redacted].0	BKZ 16mg 群	うつ病	15	軽度	投与中止	未回復	関連なし
[redacted]	F/4[redacted]/W/6[redacted].9	BKZ 64mg 群	痔核	+25	中等度	投与中止	回復	関連なし
[redacted]	M/4[redacted]/W/10[redacted].2	BKZ 160mg 群	誤嚥性肺炎 心停止	− +10	高度 高度	投与中止 投与中止	未回復 死亡	関連なし 関連なし
[redacted]	M/5[redacted]/W/8[redacted].1	BKZ 320mg 群	アフタ性潰瘍	64	中等度	投与中止	未回復	関連あり
[redacted]	F/5[redacted]/W/7[redacted].0	BKZ 320mg 群	口内炎	68	中等度	投与中止	軽快	関連あり

BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ、SS：安全性解析対象集団

事象名：MedDRA ver. 19.0

Note: Rel. Day: numbers with no prefix are days after first dose +1, '-' prefixed numbers are days before first dose, '+' prefixed numbers are days after last dose, '--'=Missing.

Note: At Week 12, Placebo, BKZ 16mg and BKZ 64mg subjects were re-randomized to either BKZ 160mg or BKZ 320mg. Subjects randomized to BKZ 160mg and BKZ 320mg at Baseline were not rerandomized at Week 12 and remained on their original treatment.

a M：男性、F：女性

b W：白人

AS0008 CSR Table 7.6.1, Listing 7.2

全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）を表 2.1-23 に示した。

全期間では、全 BKZ 群の 20 例（6.6%）［BKZ 160mg 群 7 例（4.7%）及び BKZ 320mg 群 10 例（6.7%）］に試験中止に至った有害事象が認められた。最も多く認められた試験中止に至った有害事象はアフタ性潰瘍［BKZ 160mg 群及び BKZ 320mg 群で各 2 例（1.3%）］及び舌痛［BKZ 320mg 群で 2 例（1.3%）］であった。その他に、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。

表 2.1-23　全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	BKZ 160mg 群 N=149 n (%)	BKZ 320mg 群 N=150 n (%)	全 BKZ 群 N=303 n (%)
すべての重篤な有害事象	7 (4.7)	10 (6.7)	20 (6.6)
心臓障害	1 (0.7)	0	1 (0.3)
心停止	1 (0.7)	0	1 (0.3)
胃腸障害	5 (3.4)	5 (3.3)	11 (3.6)
食道不快感	1 (0.7)	0	1 (0.3)
痔核	0	0	1 (0.3)
アフタ性潰瘍	2 (1.3)	2 (1.3)	4 (1.3)
口内炎	0	1 (0.7)	1 (0.3)
舌炎	1 (0.7)	0	1 (0.3)
ひだ舌	1 (0.7)	0	1 (0.3)
舌痛	0	2 (1.3)	2 (0.7)
舌苔	1 (0.7)	0	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (0.7)	1 (0.3)
注射部位反応	0	1 (0.7)	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	0	1 (0.7)	2 (0.7)
口腔カンジダ症	0	1 (0.7)	1 (0.3)
帯状疱疹	0	0	1 (0.3)
臨床検査	0	2 (1.3)	2 (0.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.7)	1 (0.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.7)	1 (0.3)
肝酵素上昇	0	1 (0.7)	1 (0.3)
精神障害	0	0	1 (0.3)
うつ病	0	0	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (2.0)	0	3 (1.0)
咳嗽	1 (0.7)	0	1 (0.3)
誤嚥性肺炎	1 (0.7)	0	1 (0.3)
口腔咽頭痛	1 (0.7)	0	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (1.0)
手皮膚炎	1 (0.7)	0	1 (0.3)
膿疱性乾癬	1 (0.7)	0	1 (0.3)
全身性皮疹	0	1 (0.7)	1 (0.3)

BKZ：ビメキズマブ、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver.19.0
Note: 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, BKZ 16mg, and BKZ 64mg study participants were rerandomized to either BKZ 160mg or BKZ 320mg. Study participants randomized to BKZ 160mg and BKZ 320mg at Baseline were not rerandomized at Week 12 and remained on their original treatment.
AS0008 CSR Table 7.6.2

2.1.8.2.9 モニタリングすべき有害事象

2.1.8.2.9.1 真菌感染症

二重盲検期間に BKZ の投与を受けた 8 例に、真菌感染症に分類される 9 件の有害事象（口腔カンジダ症 3 例、皮膚真菌感染 2 例並びに真菌性舌感染、口腔真菌感染、及び足部白癬各 1 例）が認められた。これらの事象は BKZ の作用機序から想定されるものであった。PBO 群では、真菌感染症の有害事象は認められなかった。真菌感染症の有害事象は、すべて限局性又は表在性感染であり、いずれも非重篤で、重症度は軽度又は中等度であった。真菌感染症の有害事象 9 件のうち、6 件は治験薬と関連なしと判断されたが、口腔真菌感染 2 件（同一被験者に発現）及び皮膚真菌感染 1 件が治験薬と関連ありと判断された。試験中止に至った事象はなく、いずれの事象も転帰は回復であった（AS0008 CSR Table 7.8.1、Listing 7.3）。

全期間では、44 例（14.5%）に真菌感染症に分類される 58 件の有害事象（二重盲検期間の 9 件を含む）が認められた。真菌感染症の有害事象の発現率は、BKZ 160mg 群［19 例（12.8%）］及び BKZ 320mg 群［23 例（15.3%）］で同程度であった。いずれも非重篤で、重症度は軽度又は中等度であった。58 件のうち、36 件は治験薬と関連ありと判断され、50 件は転帰が回復又は軽快であった。試験中止に至った有害事象は認められなかった（AS0008 CSR Table 7.8.2、Listing 7.3）。

2.1.8.2.9.2 重篤な感染症（結核及び日和見感染を含む）

二重盲検期間には、いずれの BKZ 用量群にも重篤な感染症（結核及び日和見感染を含む）は認められなかった（AS0008 CSR Table 7.4.1、Listing 7.4）。

全期間では、全 BKZ 群のうち 1 例（0.3%）にモニタリングすべき有害事象の日和見感染（結核を含む）に分類される有害事象（帯状疱疹）が認められた。帯状疱疹は非重篤、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（AS0008 CSR Table 7.9.2、Listing 7.4）。

全期間で、4 例に 6 件の重篤な感染症の有害事象が認められた。このうち BKZ 160mg 群の 1 例に発現した丹毒（2 件）及び四肢膿瘍の重症度は中等度であり、治験薬と関連ありと判断され、転帰は後遺症を伴う回復であった。また、感染性滑液包炎（BKZ 320mg 群）、毛巣嚢胞（BKZ 160mg 群）及び尿路感染（BKZ 160mg 群）（いずれも各 1 例に発現）の重症度は軽度又は中等度であり、治験薬と関連なしと判断され、いずれも転帰は回復であった（AS0008 CSR Table 7.4.2、Listing 7.2）。

2.1.8.2.9.3 悪性腫瘍（リンパ腫を含む）

二重盲検期間及び全期間に、悪性又は詳細不明の腫瘍に関連する有害事象は認められなかった（AS0008 CSR Table 7.10.1、Table 7.10.2、Table 7.11.1、Table 7.11.2）。

2.1.8.2.9.4 重大な心血管系事象

二重盲検期間に、BKZ 160mg 群の 1 例に心停止が認められた。本事象は治験薬の初回投与から 11 日後に発現し、死亡に至った（詳細は 2.1.10 項を参照）。本事象は重大な心血管系事象と判定された（AS0008 CSR Table 7.12.1、Listing 7.7）。

全期間では、BKZ 160mg 群の別の 1 例（0.7%）に重篤な有害事象として急性心筋梗塞が認められた。本事象の重症度は高度であり、治験薬と関連なしと判断され、転帰は回復であった。本事象は重大な心血管系事象と判定された（AS0008 CSR Table 7.12.2、Listing 7.7）。

2.1.8.2.9.5 好中球減少症

二重盲検期間には、いずれの BKZ 用量群にも好中球減少症は認められなかった（AS0008 CSR Table 7.13.1）。

全期間で、BKZ 160mg 群の 1 例（0.7%）に好中球減少症が認められた。本事象は非重篤、重症度は軽度であり、治験薬と関連ありと判断され、転帰は回復であった（AS0008 CSR Table 7.13.2、Listing 7.8）。

2.1.8.2.9.6 神経精神系事象

二重盲検期間で、BKZ 16mg 群の 1 例（1.6%）及び PBO 群の 2 例（3.3%）に神経精神系事象としてうつ病が認められた。このうち PBO 群 1 例に認められた事象は非重篤、重症度は軽度であり、治験薬と関連なしと判断され、転帰は回復であった。2 例（PBO 群及び BKZ 16mg 群各 1 例）に認められた事象は非重篤、重症度が軽度であり、治験薬と関連なしと判断されたが、いずれの被験者も精神保健専門家への紹介を拒否したため、治験薬及び試験の中止に至った。転帰は PBO 群の 1 例は回復であったが、BKZ 16mg 群の 1 例は未回復であった（AS0008 CSR Table 7.14.1、Listing 7.9）。

用量盲検期間に新たな神経精神系事象は認められなかった（AS0008 CSR Table 7.14.2）。

2.1.8.2.9.7 炎症性腸疾患

二重盲検期間では、BKZ 16mg 群の 1 例に炎症性腸疾患に該当する有害事象（潰瘍性大腸炎）が認められた。本事は非重篤、重症度は中等度であり、治験薬と関連なしと判断された。本事象は試験中止には至らず、転帰は軽快であった（AS0008 CSR Table 7.15.1、Listing 7.10）。

全期間では、上述の 1 例以外に、BKZ 320mg 群の 1 例に潰瘍性大腸炎、BKZ 160mg 群及び BKZ 320mg 群の各 1 例にクローン病が認められた。潰瘍性大腸炎は非重篤、重症度は軽度であり、治験薬と関連なしと判断され、転帰は回復であった。BKZ 160mg 群の 1 例に認められたクローン病は非重篤、重症度は軽度であり、治験薬と関連ありと判断された。本事象の転帰は未回復であった。BKZ 320 群の 1 例に認められたクローン病は 2 件で、1 回目は重篤、重症度は中等度と判断され、2 回目は非重篤、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、1 回目の転帰は回復であったが、2 回目の転帰は未回復であった（AS0008 CSR Table 7.15.2、Listing 7.10）。

2.1.8.2.9.8 アナフィラキシー反応

二重盲検期間及び全期間に、過敏症反応又はアナフィラキシー反応に関連する有害事象は認められなかった（AS0008 CSR Table 7.16.1、Table 7.16.2）。

2.1.8.2.9.9 肝臓系事象

二重盲検期間では、14 例に肝臓系事象に分類される 18 件の有害事象（γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 6 件、肝酵素上昇 4 件、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 3 件、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 2 件並びに肝機能異常、肝腫大及び脂肪肝各 1 件）が認められた。いずれの肝臓系事象も非重篤で、重症度は軽度又は中等度であった。18 件のうち、10 件が治験薬と関連ありと判断された。試験中止に至った有害事象は認められなかった。これらの肝臓系事象の多くは肝トランスアミナーゼの一過性の増加であり、肝疾患の徴候又は症状を伴うものではなく、治験薬投与を継続しながら回復した（AS0008 CSR Table 7.17.1、Listing 7.12）。

全期間では、33 例（10.9%）に肝臓系事象に分類される 76 件の有害事象が認められた。全 BKZ 群で最もよく認められた肝臓系事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［13 例（4.3%）、22 件］、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加［13 例（4.3%）、19 件］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［9 例（3.0%）、13 件］、血中ビリルビン増加［3 例（1.0%）、5 件］、肝酵素上昇［6 例（2.0%）、6 件］、脂肪肝［4 例（1.3%）、4 件］及び肝腫大［2 例（0.7%）、2 件］であった。2 例以上に認められたその他の PT 別の事象はなかった。肝臓系事象 76 件のうち、多くは治験薬と関連ありと判断された。高度の重症度が 1 件（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）に認められた。本事象は治験薬と関連ありと判断され、転帰は不明であった。その他の事象の重症度は、すべて軽度又は中等度であった。また、重篤な有害事象は認められなかった。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及び肝酵素上昇の各 1 件［いずれも 1 例（0.3%）に発現］は、試験中止に至った有害事象であった。肝臓系事象の多くは肝トランスアミナーゼの一過性の増加であり、肝疾患の徴候又は症状を伴うものではなく、治験薬投与を継続しながら回復した（AS0008 CSR Table 7.17.2、Listing 7.12）。

2.1.8.2.10 臨床検査値

2.1.8.2.10.1 血液学的検査

二重盲検期間での血液学的検査値の平均値及び中央値のベースラインからの変化は、いずれもおおむね小さく、いずれの投与群でも臨床的に重要な変化は認められなかった（AS0008 CSR Table 8.1.5.1）。少数の被験者に、血液学的検査値の異常に関連する有害事象が認められたが、BKZ 64mg 群の 1 例に認められた貧血（重篤、高度）を除き、いずれも非重篤、重症度は軽度又は中等度であり、試験中止に至るものではなかった（AS0008 CSR Table 8.1.6）。

全期間での血液学的検査値に、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（AS0008 CSR Table 8.1.5.2）。

2.1.8.2.10.2 血液生化学検査

二重盲検期間での血液生化学検査値の平均値及び中央値のベースラインからの変化は、いずれもおおむね小さく、いずれの投与群でも臨床的に重要な変化は認められなかった（AS0008 CSR Table 8.2.5.1）。少数の被験者に、血液生化学検査値の異常に関連する有害事象が認められたが、いずれも非重篤であり、試験中止に至るものではなかった（AS0008 CSR Table 8.2.6）。

AST が基準範囲上限値の 3 倍、5 倍、10 倍又は 20 倍以上を示す被験者は、二重盲検期間のいずれの評価時点にも認められなかった。二重盲検期間の BKZ 用量群のうち、1 例（0.4%）が Week 2

に基準範囲上限値の 3 倍以上の ALT 増加を示したが、その他に ALT 値が基準範囲上限値の 5 倍、10 倍又は 20 倍以上を示す被験者はいずれの評価時点でも認められなかった。少数の被験者に、基準範囲上限値以上（BKZ 用量群の 4.9%以下）又は基準範囲上限値の 1.5 倍以上（BKZ 用量群の 0.8%以下）のビリルビン増加が認められた。Hy's Law の基準（ALP が基準範囲上限値の 2 倍未満で、ALT 又は AST が基準範囲上限値の 3 倍以上かつ総ビリルビンが基準範囲上限値の 2 倍以上）に該当した被験者は認められなかった（AS0008 CSR Table 8.3.1）。

全期間での血液生化学検査値に、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（AS0008 CSR Table 8.2.5.2）。

全期間では、Week 24、28 及び 44 に全 BKZ 群で各 1 例（0.3%）に基準範囲上限値の 3 倍以上の AST 増加を示す被験者が認められた。Week 32 には全 BKZ 群で 2 例（0.7%）に基準範囲上限値の 3 倍以上の AST 増加が認められた。また、Week 28 及び 32 に全 BKZ 群で各 1 例（0.3%）に基準範囲上限値の 5 倍以上の AST 増加を示す被験者が認められた。全期間では、基準範囲上限値の 3 倍以上の ALT 増加を示した被験者数の範囲は全 BKZ 群で 0～3 例（1.0%）であり、Week 44 に全 BKZ 群で 1 例（0.3%）に基準範囲上限値の 5 倍以上の ALT 増加を示す被験者が認められた。AST 値又は ALT 値が基準範囲上限値の 10 倍以上を示す被験者は認められなかった。全期間では、基準範囲上限値以上のビリルビン増加を示した被験者数の範囲は全 BKZ 群で 3 例（1.0%）～17 例（5.7%）で、基準範囲上限値の 1.5 倍以上のビリルビン増加を示した被験者数の範囲は全 BKZ 群で 0～5 例（1.7%）であった。全期間で、Hy's Law の基準に関する臨床的に重要な傾向は認められなかった（AS0008 CSR Table 8.3.2）。

2.1.8.2.11 バイタルサイン

全期間のいずれの投与群にも、バイタルサインの測定値（拡張期及び収縮期血圧、脈拍及び体重）に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（AS0008 CSR Table 9.1.2、Table 9.2.2）。

2.1.8.2.12 12 誘導心電図

全期間のいずれの投与群にも、12 誘導心電図の結果に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（AS0008 CSR Table 9.3.2、Table 9.4.2）。

2.1.8.2.13 自殺評価

全期間で、少数の被験者［いずれかの投与群及びベースライン後のいずれかの評価時点で 3.3%（2 例）以下］に自殺念慮が認められたが、いずれの評価時点でも eC-SSRS に基づく自殺行為又は自殺意図を伴わない自傷行為を示した被験者は認められなかった（AS0008 CSR Table 9.5.2）。

2.1.9 結論

本試験の主要目的は、活動性強直性脊椎炎の被験者に BKZ を Q4W で 12 週間皮下投与した時の有効性に基づき、BKZ の用量反応性を評価することであり、本試験の主要目的は達成された。

- 有効性主要評価項目である Week 12 の ASAS40 改善率で用量反応性が示された（$p<0.001$）。

・ すべての補助解析及び感度分析の結果は、有効性主要解析の結果と一致していた。

有効性主要評価項目である Week 12 の ASAS40 改善率は、PBO 群と比較していずれの BKZ 用量群でも高く（BKZ 用量群：29.5%～46.7%、PBO 群：13.3%、いずれも $p<0.05$）、Week 12 の ASAS40 改善が達成された。

・ 有効性副次評価項目（ASAS20 改善率、ASAS5/6 改善率、並びにベースラインから Week 12 までの ASDAS-CRP、BASDAI スコア及び BASFI スコアの変化量）の結果は、いずれも一貫しており、主要評価項目の結果を支持するものであった。また、いずれの副次評価項目でも、PBO 群と比較して BKZ 64mg 群、BKZ 160mg 群及び BKZ 320mg 群で統計学的に有意な改善が認められた（名目上の $p\leq0.003$）。

血漿中 BKZ 濃度の幾何平均値は用量に比例して増加した。

Week 48 までに認められた抗 BKZ 抗体陽性の割合は低く、BKZ 160mg 群及び BKZ 320mg 群で同程度であった。

活動性強直性脊椎炎の成人被験者に BKZ の各用量（16～320mg）を Q4W で皮下投与した時の忍容性は良好であった。予想外の懸念すべき安全性上の徴候は認められなかった。

2.1.10　重篤な有害事象の詳細

2.1.10.1　死亡及び死亡に至った有害事象の詳細

（1） BKZ 160mg 群

【被験者番号：[redacted]（実施国：ポーランド、人種：白人）、投与群：BKZ 160mg 群、有害事象名：誤嚥性肺炎、心停止】

被験者番号：[redacted]	性別：男性	年齢：4[redacted] 歳	初回診断：2000 年
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
誤嚥性肺炎（誤嚥性肺炎）、突然の心停止（心停止）	誤嚥性肺炎：不明[a] 心停止：11 日	誤嚥性肺炎：不明[a] 心停止：BKZ 160mg	誤嚥性肺炎：継続中 心停止：7 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
誤嚥性肺炎、心停止：高度	誤嚥性肺炎、心停止：投与中止	誤嚥性肺炎：未回復 心停止：死亡	誤嚥性肺炎、心停止：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）	
心停止（重篤）、誤嚥性肺炎（重篤）		meloxicam	
a 正確な発現時期の報告がなかったため、初回投与から発現までの日数及び発現時の用量は算出されなかった			
処置及び経過			
年月日不明	被験者は腹部の皮膚発赤、脊椎の全方向への著しい可動制限、末梢関節炎及び小腸炎の既往を有していた。被験者には喫煙（1 日あたり 20 本）、アルコール及びカフェイン飲料摂取の習慣があった。		
20[redacted] 年 3 月 28 日	本試験に参加。 心電図及び胸部 X 線検査結果で、臨床的に重要ではない異常が認められた。血圧は 150/95mmHg、脈拍数は 90bpm、体温は 36.8°C であった。同日の QuantiFERON GOLD 検査の結果は結核陰性であった。		
20[redacted] 年 4 月（日付不明）	重篤な有害事象として誤嚥性肺炎が発現した。 本事象発現時に被験者が BKZ の投与を受けていたかどうかは不明であった。		

20[redacted] 年 4 月 7 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。 治験薬投与前の脈拍数は 100bpm、血圧は 136/90mmHg であった。治験薬投与 30 分後の脈拍数は 101bpm、血圧は 147/90mmHg であった。治験薬投与 60 分後の脈拍数は 95bpm、血圧は 146/93mmHg であった。同日、HLA-B27 検査の結果は陽性であった。 治験薬最終投与。
20[redacted] 年 4 月 13 日	最終来院。 血圧は 148/93mmHg、脈拍数は 96bpm、体温は 37.1°C であった。
20[redacted] 年 4 月 17 日	重篤な有害事象として心停止が発現した。 突然、心停止したが心肺蘇生に成功し、被験者は集中治療室に入院した。
20[redacted] 年 4 月 23 日	20 時 00 分、被験者は突然の心停止のために死亡した。被験者には家族歴があり、家族の[redacted]が突然死により死亡していた。死因は、心停止並びに食物及び吐物の吸引による肺臓炎であった。死因を記載するための剖検結果は得られなかった。 被験者の心停止による死亡のため試験を中止した。 本報告時点で誤嚥性肺炎の転帰は「未回復」であった。

2.1.10.2　その他の重篤な有害事象の詳細

（1）　BKZ 16mg-BKZ 160mg 群

【被験者番号：[redacted]（実施国：ドイツ、人種：白人）、投与群：BKZ 16mg-BKZ 160mg 群、有害事象名：丹毒（2 回）、四肢膿瘍】

被験者番号：[redacted]	性別：男性	年齢：4[redacted] 歳	初回診断：2017 年 6 月
既往歴		合併症	
—		骨減少症、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
左下肢丹毒（丹毒）、左下肢膿瘍の発現（四肢膿瘍）、丹毒の悪化（丹毒）	丹毒（1 回目）：116 日 四肢膿瘍及び丹毒（2 回目）：130 日	丹毒（1 回目）、四肢膿瘍、丹毒（2 回目）：BKZ 160mg	丹毒（1 回目）：14 日 四肢膿瘍及び丹毒（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
丹毒（1 回目）、四肢膿瘍、丹毒（2 回目）：中等度	丹毒（1 回目）、四肢膿瘍、丹毒（2 回目）：変更なし	丹毒（1 回目）：回復 四肢膿瘍及び丹毒（2 回目）：回復（後遺症あり）	丹毒（1 回目）、四肢膿瘍、丹毒（2 回目）：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）	
四肢膿瘍（重篤）、丹毒（重篤、2 回）、結膜炎、皮膚真菌感染、創傷、四肢損傷、膿疱性乾癬（2 回）		acemetacin、colecalciferol、pantoprazole	

処置及び経過

20[redacted] 年 7 月 10 日	本試験に参加。
20[redacted] 年 7 月 18 日	BKZ 16mg 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 4 日	非重篤な有害事象として皮膚真菌感染及び膿疱性乾癬（1 回目）が発現した。いずれの事象も治験薬と関連ありと判断された。
20[redacted] 年 10 月 9 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。
20[redacted] 年 11 月 10 日	重篤な有害事象として丹毒（1 回目）が発現した。 被験者は左下肢の発赤及び軽度の腫脹に気づいた。 皮膚真菌感染の転帰は「回復」であり、治験薬と関連ありと判断された。
20[redacted] 年 11 月 14 日	被験者は丹毒の治療薬として cefuroxime を処方した皮膚科医の診察を受けた。
20[redacted] 年 11 月 15 日	症状が悪化したため、被験者は一般病棟に入院した。腫脹及び疼痛の増強が認められた。同日の CRP は 1.2mg/dL（基準範囲：0.5mg/dL 未満）であった。治療薬として ceftriaxone が投与された。
20[redacted] 年 11 月 23 日	丹毒（1 回目）は消失した。
20[redacted] 年 11 月 24 日	重篤な有害事象として四肢膿瘍及び丹毒（2 回目、丹毒の悪化）が発現した。 被験者は入院病棟に移され、丹毒を伴う膿瘍のため外科手術を受けた。黄色ブドウ球菌感染が確認された。四肢膿瘍及び丹毒の治療薬として、抗生物質が cefazolin に変更され、lidocaine が投与された。
20[redacted] 年 11 月 25 日	非重篤な有害事象として左足 D III の表在性創傷が発現した。 四肢膿瘍及び丹毒（2 回目）は後遺症を伴い消失した。
20[redacted] 年 12 月 1 日	CRP は 0.2mg/dL であった。新たな下肢の創傷は認められなかったが、膿疱性乾癬に伴う皮膚の表在性創傷が発現していた。
20[redacted] 年 12 月 4 日	被験者は退院した。
翌年　1 月 4 日	非重篤な有害事象として四肢損傷が発現した。
翌年　1 月 8 日	表在性創傷の転帰は「回復」であり、治験薬と関連ありと判断された。
翌年　1 月 15 日	四肢損傷の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
翌年　2 月 5 日	治験薬最終投与。
翌年　2 月 25 日	膿疱性乾癬（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　2 月 26 日	非重篤な有害事象として膿疱性乾癬（2 回目、症状の悪化）が発現した。本事象の重症度は軽度であり、治験薬と関連ありと判断された。
翌年　3 月 8 日	被験者は膿疱性乾癬の悪化のために試験を中止した。 最終来院。 本報告時点で膿疱性乾癬（2 回目）の転帰は「未回復」であった。

【被験者番号：[redacted]（実施国：ハンガリー、人種：白人）、投与群：BKZ 16mg-BKZ 160mg 群、有害事象名：尿路感染】

被験者番号：[redacted]	性別：男性	年齢：5[redacted] 歳	初回診断：2017 年 3 月
既往歴		合併症	
—		高血圧、乾癬、良性前立腺肥大症、高尿酸血症、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
尿路感染（尿路感染）	209 日	BKZ 160mg	9 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）	
尿路感染（重篤）、咽頭炎、頭痛		allopurinol、fenofibrate、meloxicam、perindopril arginine、*Serenoa repens* extract	

処置及び経過	
20[redacted] 年 3 月 27 日	本試験に参加。
20[redacted] 年 4 月 18 日	BKZ 16mg 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 11 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。
20[redacted] 年 11 月 11 日	非重篤な有害事象として頭痛が発現した。 発熱（38.8℃）、悪寒及び頭痛の症状があった。咳嗽はなかった。臨床検査の結果、CRP 増加を伴う白血球増加症、プロカルシトニン、尿中細菌及び尿沈殿物中の白血球増加が認められた。
20[redacted] 年 11 月 12 日	重篤な有害事象として尿路感染が発現した。 白血球数 28.8g/L（基準範囲：4.8～10.8g/L）、好中球数 90.44%（基準範囲：50%～70%）、CRP 261.6mg/L（基準範囲：5mg/L 未満）であった。被験者は発熱及び炎症パラメータの顕著な上昇を伴う感染症の疑いのために入院した。発熱に対して ciprofloxacin 及び algopyrin、咽頭痛に対して zinnat が投与された。再診時、咽頭の発赤及び痛みは継続していた。治療薬として azithromycin が投与された。咽頭痛は消失したが、被験者の体力は低下し、悪心及び前頭部の頭痛が認められた。体温は 38.5°C であった。被験者は咳嗽時に咽頭痛があった。軟便が 4 回認められたが、血の混ざった又は黒ずんだ尿及び便は認められなかった。排尿時の痛みや詰まりはなく、胸痛は認められなかった。悪寒及び呼吸困難が認められた。また、被験者には慢性的な腰痛があった。尿の微生物学的検査の結果、細菌の増殖は認められなかった。
20[redacted] 年 11 月 13 日	臨床検査の結果、CRP は 247.8 mg/dL であった。包括的及び複合的腹部超音波検査で、肝臓のびまん性の実質性病変、脾腫及び前立腺腫大が認められた。
20[redacted] 年 11 月 14 日	耳鼻咽喉検査の結果は陰性であった。同日、大脳の非造影コンピュータ断層撮影（CT）スキャンの結果、新たな虚血、出血及び占拠性突起は認められなかった。
20[redacted] 年 11 月 15 日	CRP 87.8 mg/dL、白血球数 9.3g/L、血小板数 294×10^9g/L、ヘモグロビン 137.0g/L、リンパ球百分率 23.3%、好中球数 64.87%、糸球体濾過率 80（基準範囲の報告なし）であった。
20[redacted] 年 11 月 17 日	リンパ球百分率 23.5%、血小板数 349g/L（基準範囲の報告なし）、好中球数 63.90%、白血球数 9.9g/L、ヘモグロビン 147g/L（基準範囲の報告なし）、CRP 31.4mg/dL であった。検査中、感染の明確な原因は確認されなかった。軽度の膿尿が認められた。 ciprofloxacin の投与により、被験者の炎症パラメータは正常値に復した。頭痛の原因として、中枢神経系への感染及び副鼻腔炎が考えられたが、神経学的及び耳鼻咽頭検査からは病巣又は異常は認められなかった。血液培養検査の結果はいずれも陰性であり、尿検体中に細菌の増殖は認められなかった。経過観察中に、被験者の病状は顕著に改善した。
20[redacted] 年 11 月 20 日	CRP 13.2mg/dL、血小板数 439×10^9g/L、白血球数 9.3g/L、ヘモグロビン 147.0g/L、好中球数 61.95%、リンパ球百分率 26.4%であった。被験者は良好な状態で退院した。 尿路感染は消失した。頭痛の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
翌年　2 月 19 日	治験薬最終投与。
翌年　3 月 27 日	最終来院。 被験者は本試験を完了した。

（2） BKZ 16mg-BKZ 320mg 群

【被験者番号：[redacted]（実施国：チェコ、人種：白人）、投与群：BKZ 16mg-BKZ 320mg 群、有害事象名：変形性関節症】

被験者番号：[redacted]	性別：男性	年齢：5[redacted] 歳	初回診断：1999 年
既往歴		合併症	
下肢骨折、片耳難聴、難聴による耳再建術、中耳の炎症、手術による中耳の再発性炎症		メラノサイト性母斑、いびき、変形性関節症（左右の変形性股関節症）、脂質異常症、高血圧、肥満、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
左変形性股関節症の悪化（変形性関節症）	417 日	BKZ 320mg	19 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
高度	該当なし	回復	関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
末梢腫脹、血中ビリルビン増加、変形性関節症（1 回目、非重篤）、変形性関節症（2 回目、重篤）、睡眠時無呼吸症候群		lipertance、nimesulide、xylometazoline	

処置及び経過	
20[redacted] 年 3 月 29 日	本試験に参加。
20[redacted] 年 4 月 21 日	BKZ 16mg 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 1 日	非重篤な有害事象として末梢腫脹が発現した。
20[redacted] 年 7 月 14 日	Week 12 に BKZ 320mg 群に再割り付けされ、用量盲検期間の初回投与を受けた。
20[redacted] 年 12 月 30 日	非重篤な有害事象として変形性関節症（左変形性股関節症の悪化、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 27 日	治験薬最終投与。
翌年 3 月 1 日	末梢腫脹の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
翌年 6 月 11 日	重篤な有害事象として変形性関節症（左変形性股関節症の悪化、2 回目）が発現した。 被験者は左変形性股関節症の悪化のために入院した。
翌年 6 月 12 日	被験者は左股関節の全人工関節置換術を受けた。
翌年 6 月 13 日	股関節の X 線検査の結果、右側にグレード 3 の変形性股関節症が認められ、左側の全人工関節は正しい位置にあった。治療薬として diclofenac、ketoprofen、pantoprazole、nadroparin、rivaroxaban、morphin、piritramide 及び paracetamol が投与された。
翌年 6 月 19 日	被験者はリハビリテーション科へと移された。
翌年 6 月 29 日	被験者は退院した。 変形性関節症（2 回目）は消失した。
翌年 7 月 17 日	最終来院。 被験者は本試験を完了した。

（3） BKZ 64mg 群

【被験者番号：[redacted]（実施国：チェコ、人種：白人）、投与群：BKZ 64mg 群、有害事象名：腸出血、貧血、大腸腺腫、痔核】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：4[redacted] 歳	初回診断：2011 年
既往歴		合併症	
腱炎、貧血、出血性痔核		食物アレルギー、背部痛、骨粗鬆症、高血圧、アトピー性皮膚炎、痔出血、痔核、骨硬化症（右大腿骨頚部の硬化）	
有害事象名（基本語）	発現までの日数	発現時の投与	持続期間
腸出血（腸出血）、貧血（貧血）、大腸腺腫性ポリープ（大腸腺腫）、炎症性痔核（痔核）	腸出血：19 日 貧血：23 日 大腸腺腫、痔核：26 日	腸出血、貧血、大腸腺腫、痔核：BKZ 64mg	腸出血：54 日 貧血：63 日 大腸腺腫：1 日 痔核：98 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
腸出血、貧血：高度 大腸腺腫：軽度 痔核：中等度	腸出血、貧血、大腸腺腫：変更なし 痔核：投与中止	腸出血、貧血、大腸腺腫、痔核：回復	腸出血、貧血、大腸腺腫、痔核：関連なし

被験者に発現したすべての有害事象	併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）
腸出血（重篤）、貧血（重篤）、大腸腺腫（重篤）、痔核（重篤）、嘔吐、食道炎、アトピー性皮膚炎	腸出血及び貧血：betamed、betamethasone、calcium、calcium carbonate、colecalciferol、esomeprazole、eugynon、fluticasone、levocetirizine、sulfasalazine 腸出血：piroxicam betadex 大腸腺腫及び痔核：betamed、fortrants、etamsylate、betamethasone、esomeprazole、eugynon、ferrous sulfate、tramadol、fluticasone propionate、levocetirizine

処置及び経過	
前年　2月（日付不明）	被験者は痔核による直腸出血を発現し、Barron 法による結紮療法を受けた。
20[redacted]年5月2日	本試験に参加。
20[redacted]年5月23日	BKZ 64mg 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。 治験薬最終投与。
20[redacted]年6月10日	重篤な有害事象として腸出血が発現した。 胃腸出血による血便が認められ、腸出血と診断された。
20[redacted]年6月14日	被験者はかかりつけ医の診察を受けた。同日、重篤な有害事象として貧血が発現した。
20[redacted]年6月16日	出血は継続しており、被験者は救急救命室を受診した。臨床検査の結果、ヘモグロビン 64g/L（基準範囲：115～160g/L）、赤血球数 2.2×10^{12}/L（基準範囲：3.80～5.20×10^{12}/L)、血小板数 276×10^{9}/L（基準範囲：130～400×10^{9}/L）及び白血球数 9.3×10^{9}/L（基準範囲：4.5～11×10^{9}/L）であった。 非重篤な有害事象として嘔吐が発現した。本事象は同日中に消失し、治験薬と関連なしと判断された。
20[redacted]年6月17日	重篤な有害事象として大腸腺腫及び痔核が発現した。 直腸出血及びヘモグロビン減少のため、一般病棟へと移送された。上部消化管の内視鏡検査で出血を伴わない軽度の遠位食道炎が認められた。大腸内視鏡検査で内痔核が認められた。肛門ポリープ切除術により、30cm の腺腫性ポリープを切除した。組織学的検査で上皮形成異常を伴う低悪性度の絨毛線腫が認められた。出血の原因として、炎症性外痔核及び内痔核が報告された。痔核は Barron 法による輪ゴム結紮療法により処置された。同日、貧血に対する輸血を受けた。 大腸腺腫は同日中に消失した。 非重篤な有害事象として食道炎が発現した。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。
20[redacted]年6月23日	臨床検査の結果、ヘモグロビン 106g/L、赤血球数 3.51×10^{12}/L、血小板数 435×10^{9}/L 及び白血球数 8×10^{9}/L であった。治療薬として lidocaine、nitrazepam、tramadol hydrochloride、fortrans、faktu suppository、detralex、ferrous sulfate、etamsylate、proctyl、amino methyl benzoic acid、intravenous solutions 及び potassium chloride が投与された。同日、被験者は退院したが、退院後も軽度の出血が継続していた。
20[redacted]年6月26日	ヘモグロビン値が 106g/L から 96g/L へ低下した。報告によると、腹痛、脱力又はその他の症状は認められなかった。同日、被験者は痔核の更なる治療のために再入院した。肛門鏡検査が実施され、Barron 法による結紮療法を受けた。臨床検査の結果、ヘモグロビン値は 96g/L であった。
20[redacted]年6月28日	被験者は退院したが、直腸出血が認められ、ヘモグロビン値は 90g/L であった。
20[redacted]年7月19日	炎症性外痔核に対し、2 ヵ所の狭域結紮療法を受けた。
20[redacted]年8月2日	腸出血は消失した。
20[redacted]年8月15日	臨床検査の結果、白血球数 7.3×10^{9}/L、赤血球数 4.75×10^{12}/L、血小板数 255×10^{9}/L、ヘモグロビン 143g/L、平均赤血球容積 100.4fL（基準範囲：83～104fL）及びヘマトクリット 0.477l/L（基準範囲：0.364～0.489l/L）であった。 貧血は消失した。
20[redacted]年9月20日	肛門鏡検査が実施され、炎症性外痔核に対して Barron 法による結紮療法を 2 ヵ所に受けた。
20[redacted]年9月22日	被験者の状態は改善した。痔核は消失した。
20[redacted]年9月26日	大腸内視鏡検査の結果、大腸腺腫性ポリープの再発は認められず、40cm の手術痕が肛門から粘膜上に認められた。
20[redacted]年10月9日	被験者は痔核のために本試験を中止した。最終来院。

（4） BKZ 64mg-BKZ 160mg 群

【被験者番号：[redacted]（実施国：ドイツ、人種：白人）、投与群：BKZ 64mg-BKZ 160mg 群、有害事象名：急性心筋梗塞】

被験者番号：[redacted]	性別：男性	年齢：4[redacted] 歳	初回診断：2016 年 2 月
既往歴		合併症	
膵炎、心筋梗塞（2 回）		冠動脈疾患、高血圧、高脂血症、うつ病、睡眠時無呼吸症候群、脊柱後弯症（思春期脊柱後弯症）	
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
ST 上昇を伴う心筋梗塞（急性心筋梗塞）	294 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
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）	
急性心筋梗塞（重度）、心室細動、アフタ性潰瘍、裂傷、血中コレステロール増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、強直性脊椎炎		acetylsalicylic acid、atorvastatin、ibuprofen、lercanidipine、metamizole、metoprolol、continuous positive airway pressure、prothipendyl、sertraline、tilidine、valsartan	

処置及び経過

20[redacted] 年 5 月 17 日　本試験に参加。

20[redacted] 年 6 月 13 日　BKZ 64mg 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 5 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。

20[redacted] 年 11 月 2 日　非重篤な有害事象として血中コレステロール増加及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が発現した。

一部の肝機能検査結果を下表に示した。

日付/来院	γ-グルタミルトランスフェラーゼ(0-54U/L)
17 May 20[redacted] /スクリーニング	178
13 Jun 20[redacted] /Visit 2	204
20 Jun 20[redacted] /Visit 3	177
27 Jun 20[redacted] /Visit 4	162
11 Jul 20[redacted] /Visit 5	208
08 Aug 20[redacted] /Visit 6	149
05 Sep 20[redacted] /Visit 7	218
04 Oct 20[redacted] /Visit 8	282
02 Nov 20[redacted] /Visit 9	314
28 Nov 20[redacted] /Visit 10	320
28 Dec 20[redacted] /Visit 11	231
30 Jan 翌年 /Visit 12	335
17 Apr 翌年 /Visit 15	189
15 May 翌年 /Visit 16	174

AS0008 CSR Listing 8.3

翌年　4 月 2 日　重篤な有害事象として急性心筋梗塞、非重篤な有害事象として心房細動が発現した。
被験者は疼痛を訴え、入院した。心電図検査の結果、ST 上昇が認められた。
心カテーテル検査中、回旋枝の周辺分枝（M2）にステント閉塞が認められ、再度カテーテルの挿入が行われた。検査中に心室細動が認められ、被験者は徐細動を受けた。治療薬として、ticagrelor 及び torasemide が投与された。
心室細動は同日中に消失し、治験薬と関連なしと判断された。

翌年　4 月 3 日　被験者は退院した。心不全の徴候は認められなかった。
急性心筋梗塞は消失した。

翌年　4 月 17 日　治験薬最終投与。

翌年　5 月 15 日　最終来院。
本報告時点で血中コレステロール増加及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加の転帰は「未回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
被験者は本試験を完了した。

（5） BKZ 64mg-BKZ 320mg 群

【被験者番号：[redacted]（実施国：チェコ、人種：白人）、投与群：BKZ 64mg-BKZ 320mg 群、有害事象名：クローン病】

被験者番号：[redacted]	性別：男性	年齢：3[redacted]歳	初回診断：2009 年
既往歴		合併症	
臍ヘルニア手術		—	
有害事象名（基本語）	発現までの日数	発現時の投与	持続期間
クローン病 （クローン病）	226 日	BKZ 320mg	11 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
中等度	変更なし	回復	関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
クローン病（重篤）、クローン病、腹痛、便秘、咽頭炎、鼻炎		—	

処置及び経過

20[redacted]年 4 月 19 日	本試験に参加。
20[redacted]年 5 月 17 日	BKZ 64mg 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 8 月 9 日	Week 12 に BKZ 320mg 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　2 月 4 日	非重篤な有害事象として腹痛及び便秘が発現した。
翌年　2 月 6 日	重篤な有害事象としてクローン病（1 回目）が発現した。
翌年　2 月 7 日	被験者は腹痛のため入院した。腹部 X 線検査で、胃間膜のループにガスが認められた。腹部超音波検査で、胃間膜の腸管ループの拡張及び回腸末端の腸管壁の肥大が認められた。腹部 CT スキャンの結果、回腸の拡張（33mm）、腸管ループ間の少量の液体及び回腸末端の拡張が認められた。
翌年　2 月 8 日	大腸内視鏡検査の結果、大腸及び直腸に病理所見は認められなかった。便中カルプロテクチン検査の結果は正常であった。血清及び便培養検査の結果、*Clostridium difficile* 及び *Yersinia enterocolitica* は陰性であった。治療薬として hyoscine butylbromide、methylprednisone（1 回 125mg）、glucose、potassium chloride、Neonutrin、enoxaparin、budesonide、mesalazine、metamizole、omeprazole、butylscopolamine、midazolam 及び pethidine が投与された。
翌年　2 月 10 日	methylprednisone の投与量が 1 回 125mg から 1 回 80mg に減量された。 便秘の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
翌年　2 月 16 日	被験者は退院した。 クローン病（1 回目）は消失した。 腹痛の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
翌年　2 月 17 日	非重篤な有害事象としてクローン病（2 回目）が発現した。 本事象発現時の併用薬は omeprazole、mesalazine、potassium chloride 及び budesonide であった。 クローン病の重症度が中等度から軽度に変更された。クローン病の診断は大腸内視鏡検査及び CT スキャンの結果に基づき行われたと報告された。
翌年　3 月 19 日	治験薬最終投与。
翌年　4 月 16 日	最終来院。 本報告時点でクローン病（2 回目）の転帰は「未回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。 被験者は本試験を完了した。

【被験者番号：[redacted]（実施国：スペイン、人種：白人）、投与群：BKZ 64mg-BKZ320mg 群、有害事象名：足骨折】

被験者番号：[redacted]	性別：男性	年齢：3[redacted]歳	初回診断：2017 年 2 月
既往歴		合併症	
—		裂孔ヘルニア	
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
踵骨骨折（足骨折）	32 日	BKZ 64mg	継続中

重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
軽度	投与中断	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）	
足骨折（重篤）、耳感染、潜伏結核		naproxen, paracetamol, tramadol	

処置及び経過

20[redacted] 年 4 月 18 日	本試験に参加。
20[redacted] 年 5 月 16 日	BKZ 64mg 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 16 日	重篤な有害事象として足骨折が発現した。 被験者は約 3m の高さの梯子から落下した。救急外来を受診し、踵骨骨折と診断された。被験者は入院したが、外科手術は要さず、治療薬として acetaminophen、ibuprofen、tramadol 及び bemiparin を投与された。
20[redacted] 年 6 月 23 日	被験者は退院した。退院後、鎮痛剤を服薬することはなかった。
20[redacted] 年 8 月 7 日	Week 12 に BKZ 320mg 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　2 月 20 日	治験薬最終投与。
翌年　3 月 21 日	被験者は外科手術のために入院し、足底の関節固定術を受けた。
翌年　3 月 22 日	被験者は退院した。 本報告時点で足骨折の転帰は「軽快」であった。
翌年　5 月 3 日	最終来院。 被験者は本試験を完了した。

（6）　BKZ 160mg-BKZ 160mg 群

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

被験者番号：[redacted]	性別：男性	年齢：2[redacted] 歳	初回診断：2015 年 11 月
既往歴		合併症	
毛巣嚢胞		喘息、アレルギー性鼻炎、ざ瘡、脊椎分離、胃炎、胃食道逆流性疾患、乱視、近視	
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
膿瘍を伴う尾骨嚢胞（毛巣嚢胞）（毛巣嚢胞）	117 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）	
血小板減少症、毛巣嚢胞（重篤）、術後創合併症、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、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加		celecoxib、omeprazole、sulfasalazine	

処置及び経過

20[redacted] 年 4 月 17 日	本試験に参加。
20[redacted] 年 5 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 8 月 2 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 2 日	体温が最高で 38℃ まで上昇し、尾骨付近の疼痛が発現した。
20[redacted] 年 9 月 4 日	重篤な有害事象として毛巣嚢胞が発現した。 被験者は自ら膿瘍を切開した。外科医により、被験者の状態は膿瘍の徴候を伴う尾骨嚢胞（毛巣嚢胞）と診断された。同日、被験者は入院した。臨床検査の結果、白血球数は 10.62（単位及び基準範囲の報告なし）、赤血球沈降速度は 47mm/h（基準範囲の報告なし）であった。心電図の結果、洞性頻脈が認められ、心臓軸は正常な位置にあることが確認された。胸部 X 線検査の結果、病理所見は認められなかった。
20[redacted] 年 9 月 5 日	尾骨嚢胞が摘出された。膿瘍を伴う尾骨嚢胞の治療薬として、flamax、analgin、dimedrol 及び levomekol が投与された。同日、被験者は退院したが、退院に関する詳細は提供されなかった。毛巣嚢胞は消失した。 非重篤な有害事象として尾骨の術後創（少量の出血及びわずかな疼痛を伴う創傷）が発現した。
20[redacted] 年 11 月 23 日	尾骨の術後創の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。

翌年　3月15日	治験薬最終投与。
翌年　4月12日	最終来院。 被験者は本試験を完了した。

（7）　BKZ 320mg-BKZ 320mg 群

【被験者番号：[redacted]（実施国：ブルガリア、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg-BKZ 320mg 群、有害事象名：裂傷】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：2[redacted]歳	初回診断：2012年
既往歴		合併症	
—		—	
有害事象名（基本語）	発現までの日数	発現時の投与	持続期間
右前腕の裂傷（裂傷）	288日	BKZ 320mg	継続中
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
中等度	変更なし	軽快	関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
裂傷（重篤）		sulfasalazine	

処置及び経過

20[redacted]年5月29日	本試験に参加。
20[redacted]年6月21日	BKZ 320mg 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14日	Week 12 に用量盲検期間の初回投与（BKZ 320mg の継続投与）を受けた。
翌年　4月4日	重篤な有害事象として裂傷（右前腕の裂傷）が発現した。 自宅にて、割れたドアのガラスにより右前腕を切傷した。被験者は救急治療室を受診し、切創は滅菌した包帯により被覆された。被験者は入院を拒否した。
翌年　4月5日	被験者は激しい疼痛のために再び救急治療室を受診した。右前腕の切創、右正中神経の損傷、右屈筋深部及び示指伸筋浅部の腱損傷、右長母指屈筋の腱損傷並びに右橈側手根屈筋の腱損傷と診断され、整形・災害外科に入院した。臨床検査及び心電図の結果は正常であった。前腕のX線検査では、骨折は認められなかった。同日の15:40頃、被験者は損傷した神経及び腱の修復手術を受け、前腕を硬質の短上肢ギプス包帯で固定した。 治療薬として、neurobion、tetanus toxoid、ceftriaxone 及び ketoprofen が投与された。
翌年　4月9日	状態が改善し、被験者は退院した。
翌年　4月26日	治験薬最終投与。
翌年　5月25日	最終来院。 本報告時点で裂傷の転帰は「軽快」であった。 被験者は本試験を完了した。

【被験者番号：[redacted]（実施国：チェコ、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg-BKZ 320mg 群、有害事象名：急性膵炎】

被験者番号：[redacted]	性別：男性	年齢：5[redacted]歳	初回診断：1999年
既往歴		合併症	
扁桃炎、扁桃摘出、急性膵炎、十二指腸炎（十二指腸球炎）、胃障害（胃疾患）		高血圧、良性前立腺肥大症、高脂血症、脂肪肝、胃ポリープ、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
急性膵炎（急性膵炎）	149日	BKZ 320mg	9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）	
急性膵炎（重篤）、アフタ性潰瘍、舌痛、胆石症、扁桃炎、脊椎痛、口腔咽頭痛、湿疹		amlodipine besilate with indapamide、esomeprazole、metoprolol tartrate、rosuvastatin、tamsulosin、ultracet	

処置及び経過	
年月日不明	被験者は遺伝性疾患（嚢胞性線維症）、慢性アルコール症、膵損傷、感染（ヒト免疫不全ウイルス、エプスタインバー、ムンプス及びコクサッキーウイルス）、寄生虫症（回虫症及び肝吸虫症）、悪性腫瘍（膵臓及び胆管）、形態的異常（分割膵、十二指腸／膨大部、胆汁／膵管及びオッディ括約筋）、血管疾患又は代謝障害の既往を有さなかった。被験者が家族性膵炎の既往を有しているかは不明であった。被験者は胆道疾患の既往を有していた。
20[redacted]年2月22日	本試験に参加。
20[redacted]年3月8日	BKZ 320mg 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5月10日	非重篤な有害事象としてアフタ性潰瘍が発現した。 本事象の重症度は中等度であり、治験薬と関連ありと判断された。治療薬として herbal preparations が投与された。
20[redacted]年6月2日	Week 12 に用量盲検期間の初回投与（BKZ 320mg の継続投与）を受けた。
20[redacted]年8月3日	重篤な有害事象として急性膵炎が発現した。
20[redacted]年8月4日	被験者は上腹部の腹痛のために入院した。腹部超音波検査により、胆嚢にスラッジが認められた。X 線検査の結果は正常であった。入院中の臨床検査により、白血球数及び CRP の増加並びに肝酵素及び胆管酵素の軽度増加が認められた。治療薬として hyoscine butylbromide、ursodeoxycholic acid、Panzynorm Forte、omeprazole、pantoprazole、sodium chloride、metamizole、Ultracet が投与された。
20[redacted]年8月9日	被験者は胆嚢のスラッジ除去のため、内視鏡的逆行性膵胆管造影及び乳頭切開を受けた。被験者の臨床状態は徐々に改善した。
20[redacted]年8月11日	被験者は退院した。 急性膵炎は消失した。
20[redacted]年10月18日	被験者はアフタ性潰瘍のため、試験を中止した。 治験薬最終投与。
翌年　3月7日	最終来院。 本報告時点でアフタ性潰瘍の転帰は「未回復」であった。

（8）　PBO-BKZ 320mg 群

【被験者番号：[redacted]（実施国：チェコ、人種：白人）、投与群：PBO-BKZ 320mg 群、有害事象名：感染性滑液包炎】

被験者番号：[redacted]	性別：男性	年齢：5[redacted]歳	初回診断：2016 年
既往歴		合併症	
扁桃炎（再発性扁桃炎）、扁桃摘出		肥満、背部痛、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
化膿性右膝蓋骨前滑液包炎（感染性滑液包炎）	173 日	BKZ 320mg	22 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）	
感染性滑液包炎（重篤）、関節痛		ibuprofen、ramipril	

処置及び経過	
20[redacted]年2月28日	本試験に参加。
20[redacted]年3月20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13日	Week 12 に BKZ 320mg 群に再割り付けされ、用量盲検期間の初回投与を受けた。
20[redacted]年9月8日	重篤な有害事象として感染性滑液包炎、非重篤な有害事象として関節痛（右膝関節の疼痛）が発現した。 被験者は右膝の腫脹及び疼痛を呈し、化膿性右膝蓋骨前滑液包炎と診断された。関節痛の治療薬として、diclofenac 及び meloxicam が投与された。
20[redacted]年9月11日	外来診療にて、右膝関節の穿刺及び吸引が実施された。
20[redacted]年9月14日	被験者は入院し、右脛骨関節付近の切開が実施された。微生物培養の結果、黄色ブドウ球菌陽性であった。治療薬として、nimesulide、clindamycin、enterol、meloxicam、nadroparin 及び metamizole が投与された。
20[redacted]年9月20日	被験者の状態は改善し、退院した。
20[redacted]年9月29日	感染性滑液包炎は消失した。
20[redacted]年10月3日	治験薬投与を中断した。

20[redacted] 年 10 月 16 日	関節痛の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
20[redacted] 年 10 月 31 日	治験薬投与を再開した。
翌年　1 月 23 日	治験薬最終投与。
翌年　2 月 20 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：チェコ、人種：白人）、投与群：PBO-BKZ 320mg 群、有害事象名：腹痛】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：2[redacted] 歳	初回診断：2017 年 3 月
既往歴		合併症	
メラノサイト性母斑（色素性母斑）、歯髄炎（歯組織の慢性炎症）		背部痛、神経根障害、仙腸骨炎、乳腺線維腺腫、卵巣嚢胞	
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
腹痛（腹痛）	51 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）	
腹痛（重篤）、全身性皮疹、嘔吐、歯肉炎、耳感染、メラノサイト性母斑		lafamme, meloxicam	

処置及び経過	
20[redacted] 年 5 月 4 日	本試験に参加。
20[redacted] 年 5 月 25 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 13 日	非重篤な有害事象として嘔吐が発現した。本事象は同日中に消失し、治験薬と関連なしと判断された。
20[redacted] 年 7 月 14 日	重篤な有害事象として腹痛が発現した。 被験者は突然、下腹部痛を訴え、入院した。婦人科検査で、右卵巣に長さ 2cm の卵胞が認められたが、その他に重要な異常は認められなかった。腹痛は消退した。
20[redacted] 年 7 月 15 日	腹痛は消失し、被験者は退院した。
20[redacted] 年 8 月 17 日	Week 12 に BKZ 320mg 群に再割り付けされ、用量盲検期間の初回投与を受けた。
20[redacted] 年 9 月 14 日	治験薬最終投与。
20[redacted] 年 9 月 23 日	非重篤な有害事象として全身性皮疹が発現した。治療薬として diprogenta が投与された。 本事象の重症度は中等度であり、治験薬と関連ありと判断された。 被験者は全身性皮疹のため治験薬の投与及び試験を中止した。
翌年　2 月 1 日	最終来院。 本報告時点で全身性皮疹の転帰は「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：PBO-BKZ 320mg 群、有害事象名：浮動性めまい、内耳障害】

被験者番号：[redacted]	性別：男性	年齢：4[redacted] 歳	初回診断：1994 年 3 月
既往歴		合併症	
胆嚢炎、腹腔鏡下胆嚢摘出		季節性アレルギー（イネ科草本花粉）	
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
浮動性めまい（浮動性めまい）、左耳の迷路障害（内耳障害）	浮動性めまい：159 日 内耳障害：252 日	浮動性めまい、内耳障害：BKZ 320mg	浮動性めまい：11 日 内耳障害：6 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
浮動性めまい：中等度 内耳障害：高度	浮動性めまい：変更なし 内耳障害：該当なし	浮動性めまい、内耳障害：回復	浮動性めまい、内耳障害：関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
浮動性めまい（1、2 及び 4 回目、非重篤）、浮動性めまい（3 回目、重篤）、内耳障害（1 回目、重篤）、内耳障害（2 回目、非重篤）、咽頭炎、副鼻腔炎、不安（2 回）		浮動性めまい（3 回目）：meloxicam、pantoprazole sodium sesquihydrate 内耳障害（1 回目）：該当なし	

処置及び経過	
前年　10月（日付不明）	軸性脊椎関節炎の治療のため meloxicam の投与を開始。
20[redacted] 年3 月14 日	本試験に参加。
20[redacted] 年3 月30 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21 日	Week 12 に BKZ 320mg 群に再割り付けされ、用量盲検期間の初回投与を受けた。
20[redacted] 年6 月28 日	非重篤な有害事象として浮動性めまい（1 回目）が発現した。本事象は同日中に消失し、治験薬と関連ありと判断された。
20[redacted] 年7 月30 日	非重篤な有害事象として浮動性めまい（2 回目）が発現した。本事象は同日中に消失し、治験薬と関連ありと判断された。
20[redacted] 年9 月4 日	重篤な有害事象として浮動性めまい（3 回目）が発現した。被験者は入院した。CT スキャンで重要な所見は認められなかった。身体所見では、右方向を見た時の眼振、両足の足底反射及びロンベルグ試験での側方動揺を伴わないわずかな平衡異常が認められた。 治療薬として pentoxyfylline が投与された。
20[redacted] 年9 月8 日	被験者が自身の希望により退院及び帰宅したため、最終的な診断は行われなかった。浮動性めまいの症状は継続していた。症状は meloxicam の投与と関連して発現していた。
20[redacted] 年9 月14 日	meloxicam の投与を中止した。meloxicam の中止後、症状は再発せず、meloxicam は本事象の併用被疑薬と判断された。 浮動性めまい（3 回目）は消失した。
20[redacted] 年11 月8 日	治験薬最終投与。
20[redacted] 年11 月20 日	非重篤な有害事象として浮動性めまい（4 回目）が発現した。 治療薬として、doxycycline 及び nystatin、amotaks、insulin 並びに *Lactobacillus casei* を投与された。
20[redacted] 年12 月5 日	浮動性めまい（4 回目）は消失した。本事象は治験薬と関連なしと判断された。
20[redacted] 年12 月6 日	重篤な有害事象として内耳障害（1 回目）が発現した。 浮動性めまいの症状が増強したため、被験者は再入院した。左耳迷路器官の機能障害（約 53%）が認められ、治験薬の投与は中止された。治療薬として、optilyte 及び経口 thiethylperazine が投与された。被験者には不安の増強が認められたため、不安に対して nitrazepam 及び hydroxyzine が投与された。
20[redacted] 年12 月11 日	被験者は退院し、自宅で精神科医の診察を受けた。治療薬として chlorazepate 及び escitalopram を投与され、被験者の精神状態は改善した。臨床検査値はすべて基準範囲内であった。左耳迷路器官の障害が、浮動性めまいの最も可能性の高い原因であることが確認された。 内耳障害（1 回目）は消失した。
翌年　1月10 日	非重篤な有害事象として内耳障害（2 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　3月26 日	最終来院。 被験者は自身の意思により、試験を中止した。

【被験者番号：[redacted]（実施国：スペイン、人種：白人）、投与群：PBO-BKZ 320mg 群、有害事象名：術後創感染】

被験者番号：[redacted]	性別：男性	年齢：2[redacted] 歳	初回診断：2016 年5 月
既往歴		合併症	
関節脱臼（左肩鎖関節脱臼）、左肩鎖関節脱臼手術、手骨折（第4 中手骨骨折）、アレルギー性結膜炎		低色素性貧血、痔核	
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
手術創感染の疑い（術後創感染）	134 日	PBO	50 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）	
術後創感染（重篤）、靭帯捻挫、損傷、骨端症、筋拘縮		etoricoxib、folic acid、omeprazole、prednisone（5mg/日）	

処置及び経過	
20[redacted] 年5 月12 日	本試験に参加。
20[redacted] 年6 月9 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 9 日	非重篤な有害事象として骨端症（フライバーグ病）及び靭帯捻挫（足首関節捻挫）が発現した。靭帯捻挫の治療薬として ibuprofen が投与された。
20[redacted] 年 8 月 3 日	治験薬投与を中断した。
20[redacted] 年 8 月 10 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。
20[redacted] 年 9 月 4 日	非重篤な有害事象として損傷（治癒中の手術創）が発現した。 被験者は肩鎖関節の接合器具の除去手術を受けた。
20[redacted] 年 9 月 29 日	接合器具の不耐性による術創部の裂開が認められた。
20[redacted] 年 10 月 2 日	術創部の裂開を縫合した。創傷滲出液の培養により、黄色ブドウ球菌が認められた。
20[redacted] 年 10 月 20 日	重篤な有害事象として術後創感染が発現した。 被験者は手術創感染の疑いで入院した。治療薬として cloxacillin、rifamycin 及び levofloxacin が投与された。
20[redacted] 年 10 月 31 日	被験者は退院した。
20[redacted] 年 12 月 8 日	術後創感染は消失した。
20[redacted] 年 12 月 21 日	治験薬投与を再開した。 BKZ 320mg 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　4 月 12 日	治験薬最終投与。
翌年　5 月 11 日	最終来院。 本報告時点で骨端症及び損傷の転帰は「未回復」であり、骨端症は治験薬と関連なし、損傷は治験薬と関連ありと判断された。 被験者は本試験を完了した。

2.2　AS0010 試験［X 線基準を満たさない活動性体軸性脊椎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］［5.3.5.1.5（Week 24 CSR）及び 5.3.5.1.9（Final CSR）：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 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 2.2-1　試験方法の概略：AS0010 試験

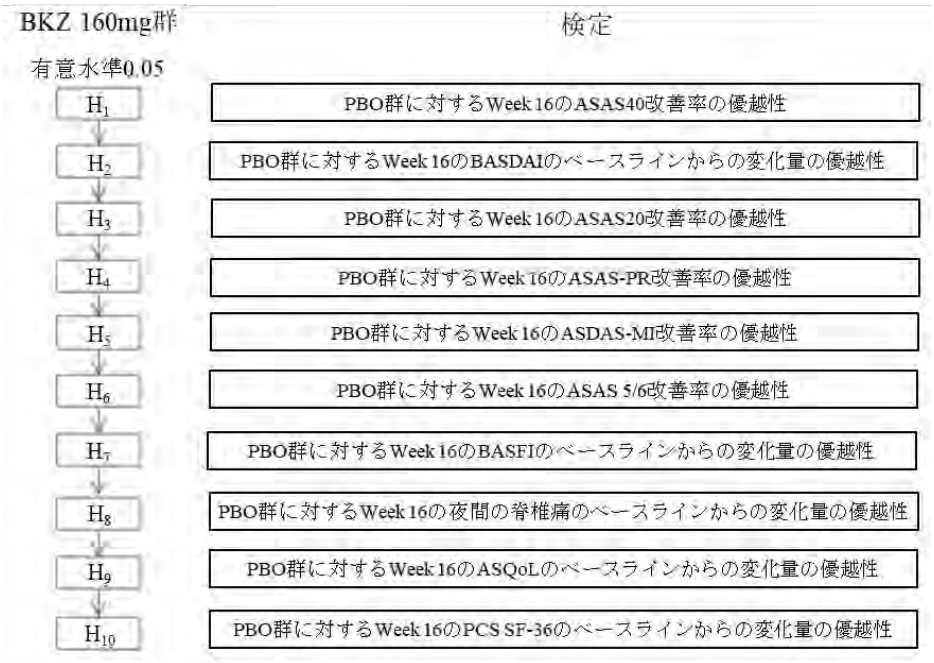
項目	内容
標題	X 線基準を満たさない活動性体軸性脊椎関節炎を有する被験者を対象にビメキズマブの有効性及び安全性を評価する第 III 相、多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験
開発の相	第 III 相
目的	主要目的： ・ X 線基準を満たさない活動性体軸性脊椎関節炎を有する被験者を対象に、ビメキズマブ（BKZ）を 4 週間隔（Q4W）で皮下投与した時の有効性をプラセボ（PBO）と比較し、評価する 副次目的： ・ BKZ の有効性を PBO と比較し評価する ・ BKZ の安全性及び忍容性を評価する ・ BKZ の患者報告 QOL への影響を評価する ・ BKZ の脊椎の可動性への影響を評価する ・ BKZ の付着部炎及び末梢関節炎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 PK を評価する ・ BKZ の治療効果の持続性を評価する ・ 探索的バイオマーカー、薬物療法及び X 線基準を満たさない活動性体軸性脊椎関節炎の疾患生物学と BKZ との関連性を評価する ・ BKZ の労働生産性への影響を評価する ・ BKZ の炎症性変化［核磁気共鳴画像法（MRI）で評価］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
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、スクリーニング期間（2～5 週間）、二重盲検期間（16 週間）、維持期間（36 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を、ベースライン来院時（Visit 2、Day 1）に以下の投与群のいずれかに 1：1 の割合で無作為に割り付け、Week 16 まで盲検下で治験薬を投与した。 ・ BKZ 160mg Q4W 群：治療期間を通して BKZ 160mg を Q4W で皮下投与 ・ PBO 群：二重盲検期間に PBO を皮下投与し、維持期間に BKZ 160mg を Q4W で皮下投与

項目	内容
試験方法 (続き)	本試験の Week 52 を完了し、試験中に治験薬の投与を中止しなかった被験者は、BKZ を用いた非盲検継続投与試験（AS0014 試験）への参加を可とした。Week 52 時点で AS0014 試験への参加不適格又は参加を希望しない被験者については、安全性追跡調査期間の終了時に安全性追跡調査来院を実施する。 MRI サブスタディに同意した被験者は、スクリーニング時に仙腸関節の MRI に加えて脊椎の MRI を実施し、Week 16 で仙腸関節及び脊椎の MRI を実施した。該当被験者は、Week 52 でも仙腸関節及び脊椎の MRI を実施する。 無作為化されたすべての被験者が安全性追跡調査来院を完了若しくは治験薬投与／試験を中止、又は非盲検継続投与試験に移行後、データベース固定日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）までに入手したすべての利用可能なデータ［有効性、安全性、PK 及び免疫原性を含む（一部中国人被験者を除く）］の最終解析を実施した。
対象	X 線基準を満たさない活動性体軸性脊椎関節炎患者
被験者数	計画例数：240 例（BKZ 160mg Q4W 群 120 例、PBO 群 120 例） 登録解析対象集団（ES）：781 例 無作為化解析対象集団（RS）：254 例（BKZ 160mg Q4W 群 128 例、PBO 群 126 例） 安全性解析対象集団（SS）：254 例 維持期間解析対象集団（MS）：242 例 最大の解析対象集団（FAS）：254 例 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：246 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）：244 例 安全性及び免疫原性解析対象集団（ISS）：238 例 COVID-19 フリー解析対象集団（CFS）：234 例
主な選択基準	1) X 線基準を満たさない成人で発症した活動性体軸性脊椎関節炎を有する患者（0～10 の NRS で BASDAI スコアが 4 以上、かつ脊椎痛スコアが 4 以上の ASAS 分類基準に該当する患者） 2) スクリーニングの 3 ヵ月以上前から炎症性背部痛を有する患者 3) 活動性体軸性脊椎関節炎の発症年齢が 45 歳未満である患者 4) ASAS/Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials（OMERACT）基準に該当する仙腸関節炎がスクリーニング時の MRI で認められる、又は CRP 上昇が認められることから、客観的に炎症を有すると判断される患者 5) X 線基準（改訂ニューヨーク基準）に該当する仙腸関節炎がない者
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] 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、上腕又は大腿上部の外側に皮下投与された。

項目		内容
試験期間		最長試験期間 73 週間 ・ スクリーニング期間：2～5 週間 ・ 二重盲検期間：16 週間 ・ 維持期間：36 週間 ・ 安全性追跡調査期間：治験薬最終投与から 20 週間後に安全性追跡調査来院を実施（AS0014 試験に参加しない被験者）
評価項目	有効性	主要評価項目： ・ Week 16 の ASAS40 改善率 副次評価項目： ・ 腫瘍壊死因子（TNF）α 阻害薬による治療経験がない被験者における Week 16 の ASAS40 改善率 ・ Week 16 の BASDAI スコアのベースラインからの変化量 ・ Week 16 の ASAS20 改善率 ・ Week 16 の Assessment of SpondyloArthritis International Society partial remission（ASAS-PR）改善率 ・ Week 16 の Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score major improvement（ASDAS-MI）改善率 ・ Week 16 の ASAS5/6 改善率 ・ Week 16 の BASFI スコアのベースラインからの変化量 ・ Week 16 の NRS に基づく夜間の脊椎痛スコアのベースラインからの変化量 ・ Week 16 の Ankylosing Spondylitis Quality of Life（ASQoL）スコアのベースラインからの変化量 ・ 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スコア（PCS）のベースラインからの変化量 ・ Week 16 の Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index（BASMI）スコアのベースラインからの変化量 ・ ベースラインに付着部炎を有する被験者における Week 16 の Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Index（MASES）のベースラインからの変化量 ・ ベースラインに付着部炎を有する被験者における Week 16 に付着部炎が消失した被験者の割合（MASES に基づき評価） その他の評価項目： ・ ASAS40 改善率 ・ ASAS40 改善を達成するまでの時間 ・ ASAS20 改善率 ・ ASAS20 改善を達成するまでの時間 ・ ASAS5/6 改善率 ・ ASAS-PR 改善率 ・ Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score-C-reactive protein（ASDAS-CRP）のベースラインからの変化量 ・ ASDAS-CRP に基づく ASDAS 疾患活動性分類（疾患活動性なし、低疾患活動性、高疾患活動性及び超高疾患活動性）

項目		内容
評価項目 (続き)	有効性 (続き)	・ ASDAS-MI 改善率 ・ BASDAI スコアのベースラインからの変化量 ・ BASDAI50 改善率 ・ BASDAI の質問 5 及び 6（朝のこわばりの強さに関する質問）のベースラインからの変化量 ・ BASFI スコアのベースラインからの変化量 ・ ベースラインに付着部炎を有する被験者における MASES のベースラインからの変化量 ・ ベースラインに付着部炎を有する被験者における付着部炎が消失した被験者の割合（MASES に基づき評価） ・ BASMI スコアのベースラインからの変化量 ・ 医師による疾患活動性の全般的評価（PhGADA）のベースラインからの変化量 ・ PGADA のベースラインからの変化量 ・ NRS に基づく全般の脊椎痛スコアのベースラインからの変化量 ・ NRS に基づく夜間の脊椎痛スコアのベースラインからの変化量 ・ hs-CRP のベースラインからの変化量 ・ ASQoL スコアのベースラインからの変化量 ・ SF-36 の PCS のベースラインからの変化量 ・ SF-36 の精神的側面サマリースコアのベースラインからの変化量 ・ SF-36 ドメインスコアのベースラインからの変化量 ・ EuroQol Group が開発した QOL を評価するための質問票（EQ-5D-3L）の改善率 ・ EQ-5D-3L の視覚的アナログ尺度スコアのベースラインからの変化量 ・ EQ-5D-3L のベースラインからの変化量 ・ 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量 ・ 睡眠障害及び睡眠問題指標 II スコアのベースラインからの変化量［12 項目からなる改訂 Medical Outcomes Study（MOS）睡眠尺度で評価］ ・ 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）のベースラインからの変化量 ・ 圧痛関節数及び腫脹関節数のベースラインからの変化量（いずれも 44 ヵ所の関節を評価） ・ MRI サブスタディの被験者における Ankylosing Spondylitis spine Magnetic Resonance Imaging-activity（ASspiMRI-a）（Berlin 改訂）スコアのベースラインからの変化量 ・ MRI サブスタディの被験者における仙腸関節のカナダ脊椎関節炎研究協議会（SPARCC）指数のベースラインからの変化量
	薬物動態	血漿中 BKZ 濃度
	免疫原性	・ 抗 BKZ 抗体の発現状況 ・ 治験薬投与後に抗 BKZ 抗体陽性となった被験者の割合 ・ 中和抗体の発現状況

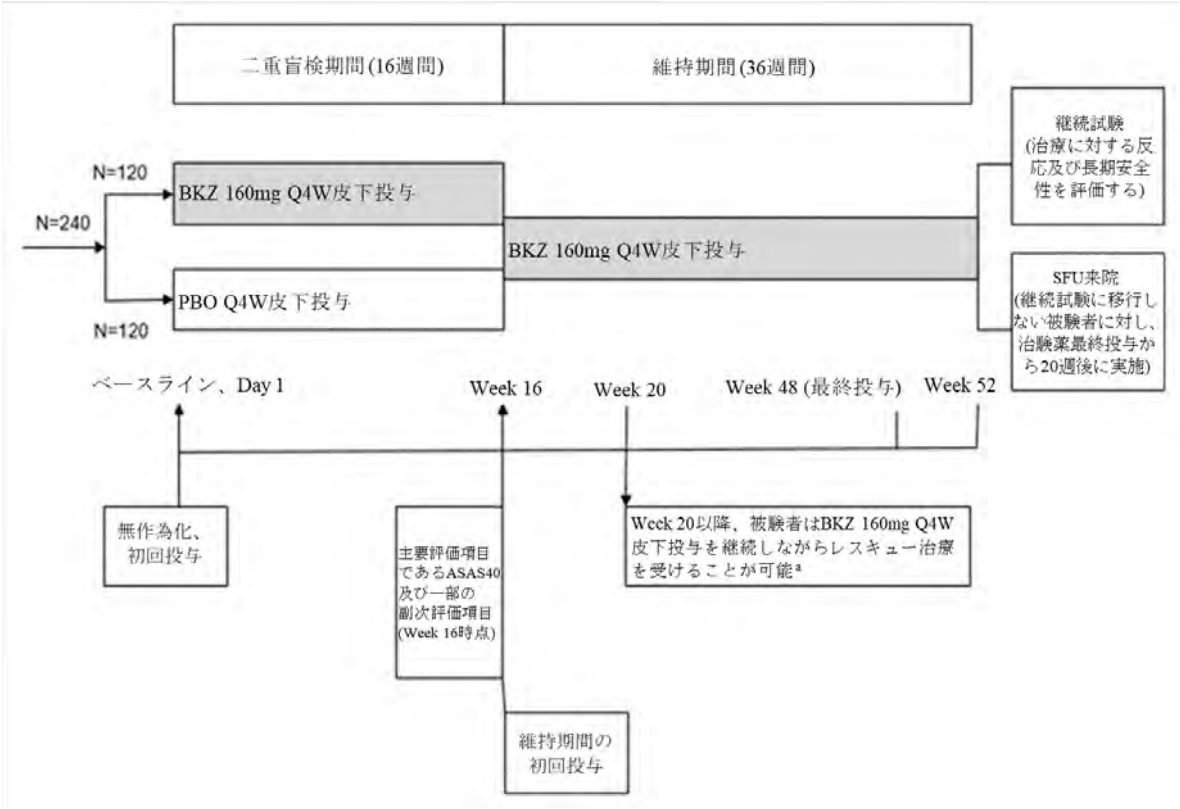
項目		内容
評価項目 (続き)	安全性	主な評価項目： ・　治験薬投与後に発現した有害事象の発現率 ・　治験薬投与後に発現した重篤な有害事象の発現率 ・　治験薬の投与中止に至った治験薬投与後に発現した有害事象 その他の評価項目： ・　バイタルサイン（血圧、体温及び脈拍数）のベースラインからの変化 ・　標準 12 誘導心電図の所見 ・　臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）のベースラインからの変化 ・　こころとからだの質問票（PHQ-9）のベースラインからの変化 なお、スクリーニング来院時の身体検査以降に臨床的に重要な変化と判断された身体検査所見については有害事象として記録した。
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：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 MS：RS のうち、維持期間に治験薬を 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、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を事前に定義し、データの盲検解除前のデータ評価会議で重大な逸脱が認められた被験者を評価した。FAS からの除外については治験実施計画書からの重大な逸脱とみなし、PPS からも除外した） 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 ISS：RS のうち、BKZ を 1 回以上投与されたすべての被験者（中国人被験者の抗 BKZ 抗体及び中和抗体の検体については中国国外への送付が許可されず、指定の臨床検査機関で解析できなかったため、抗 BKZ 抗体及び中和抗体の解析には中国人被験者のデータを含めなかった） 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

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、治験薬初回投与日（通常は 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： 主要評価項目及び主な副次評価項目を固定順序法で解析した。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。 検定する評価項目が二値変数の場合、帰無仮説は「条件付きオッズ比が 1 になる」（H_0 : $OR_{T1T2} = 1$）とし、対立仮説は「条件付きオッズ比が 1 にならない」（H_A : $OR_{T1T2} \neq 1$）とした。検定する評価項目が連続変数の場合、帰無仮説は「投与群間の差がない」（H_0 : $T_1 - T_2 = 0$）とし、対立仮説は「投与群間の差がある」（H_A : $T_1 - T2 \neq 0$）とした（T_1 は BKZ 群、T_2 は PBO 群を示す）。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限り、次の順の検定を継続した。検定順序を下図に示した。  BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ AS0010 Week 24 CSR Figure 6-1

項目	内容
統計解析方法 (続き)	主要評価項目： 主要評価項目は RS を対象に解析した。 以下の項目で調整した解析から、BKZ の治療効果を検討した。 ・　MRI/CRP カテゴリー（MRI+/CRP+、MRI+/CRP−又は MRI−/CRP+） ・　地域（アジア、東欧、北米、西欧） 欠測値を non-responder imputation（NRI）法で補完した。中間事象（Week 16 より前の理由を問わない投与中止）以降のデータをノンレスポンダーとして補完した。その他の欠測値についてもノンレスポンダーとして補完した。 副次評価項目： 副次評価項目は RS を対象に解析した。 特に記載のない限り、二値変数（改善率）の解析には NRI 法を用い、連続変数の解析には reference-based 多重代入（MI）法を用いた。Reference-based MI では、中間事象（Week 16 より前の理由を問わない投与中止）のない被験者の実測データはそのまま使用し、欠測値又は中間事象のある被験者のデータについては、PBO 群の被験者のデータから事後予測分布を推定し、事後予測分布から得られる複数の値を用いた MI モデルで補完した。 MASES のベースラインからの変化量は MI で補完した。中間事象［Week 16 より前の有害事象（死亡を含む）又は効果不十分による投与中止］以降のデータはノンレスポンダーとして補完し、その他の欠測値を MI モデルで補完した。 その他の評価項目： その他の評価項目は RS を対象に解析した。 特に記載のない限り、いずれの評価項目も二値変数及び連続変数をそれぞれ NRI 及び MI で補完し、要約した。MRI で評価する ASspiMRI-a（Berlin 改訂）及び SPARCC については、欠測値の補完を行わないデータ（無作為化された治験薬を Week 16 時点で継続している被験者の実測データと定義）で解析した。一部の評価項目では統計解析を実施し、推測統計量を算出した。これらの統計解析では多重性を調整せず、名目上の p 値を算出した。二値変数については、治療、MRI/CRP カテゴリー及び地域を因子としたロジスティック回帰モデルから算出した p 値に基づき、検定した。連続変数については、治療、MRI/CRP カテゴリー及び地域を固定効果、ベースライン値を共変量とした共分散分析（ANCOVA）から算出した p 値に基づき、検定した。 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 BKZ 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。欠測値は補完しなかった。

項目	内容
統計解析方法 (続き)	免疫原性： 免疫原性は ISS 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）で評価した。 抗 BKZ 抗体の解析結果を投与群別（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。 安全性： 安全性評価項目は SS を対象に解析した。維持期間のみの安全性評価項目は MS を対象に解析した。 非盲検継続投与試験に移行しない被験者、又は維持期間に試験を早期中止した被験者の安全性追跡調査期間の評価については、維持期間の要約に含めた。二重盲検期間に試験を早期中止した被験者の安全性追跡調査期間の評価については、全期間の要約にのみ含めた。 本試験の治験薬の初回投与日から最終投与後 140 日（安全性追跡調査期間を含む）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。
症例登録した治験責任医師	83 名
治験実施医療機関	96 医療機関（ベルギー、ブルガリア、中国、チェコ、フランス、ドイツ、ハンガリー、日本、オランダ、ポーランド、スペイン、トルコ、英国、米国）
公表文献	Van der Heijde D, Deodhar A, Baraliakos X, et al. Efficacy and safety of bimekizumab in axial spondyloarthritis: results of two parallel phase 3 randomised controlled trials. Ann Rheum Dis. 2023;0:1-12.
治験実施期間	2019 年 4 月～2022 年 7 月

図 2.2-1 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
Note: The planned enrollment was approximately 240 participants. For actual enrollment, see AS0010 Week 24 CSR Table 7–1.
a Study participants were eligible for nonbiologic rescue therapy starting at Week 20, with treatment at the discretion of the Investigator, while continuing to receive BKZ. Treatment with non-BKZ biologics or prohibited treatment led to BKZ discontinuation.
AS0010 Week 24 CSR Figure 3-1

表 2.2-2 観察・検査実施スケジュール

	スクリーニング	ベースライン (Day 1)	治療期間 (52 週間)															早期中止来院	安全性追跡調査 [b]
			二重盲検期間 (16 週間)						維持期間 (36 週間)										
Week [a]			1	2	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52		
Visit [a]	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17		
文書同意取得	X																		
人口統計学的データ (生活様式及び感染の既往歴を含む)	X																		
X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎 (関節外徴候を含む)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	X
有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
eC-SSRS [d]	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	X
ASQoL		X			X	X	X	X		X			X				X	X	
BASDAI	X	X	X	X	X	X	X	X		X			X				X	X	
BASFI		X	X	X	X	X	X	X		X			X				X	X	
SF-36		X				X		X		X			X				X	X	
改訂 MOS 睡眠尺度 (12 項目)		X				X		X		X			X				X	X	
PGADA		X	X	X	X	X	X	X		X			X				X	X	
全般の脊椎痛及び夜間の脊椎痛 (NRS に基づく)		X	X	X	X	X	X	X		X			X				X	X	
結核質問票	X	X					X			X			X			X		X	X
FACIT-疲労サブスケール		X			X			X		X			X				X	X	
EQ-5D-3L		X			X			X		X			X				X	X	
WPAI-SHP		X						X		X			X				X	X	
バイタルサイン (血圧、脈拍及び体温) [e]	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
身長及び体重 [f]	X	X				X		X		X			X				X	X	X
身体検査 [g]	X	X				X		X		X			X				X	X	X
圧痛関節数及び腫脹関節数 (各 44 ヵ所)		X				X		X		X							X		
MASES		X			X	X		X		X							X	X	
BASMI		X				X		X		X							X	X	
PhGADA		X			X	X		X		X			X				X	X	

表 2.2-2 観察・検査実施スケジュール（続き）

	スクリーニング	ベースライン (Day 1)	治療期間 (52 週間)															早期中止来院	安全性追跡調査 [b]
			二重盲検期間 (16 週間)						維持期間 (36 週間)										
Week [a]			1	2	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52		
Visit [a]	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17		
12 誘導心電図 [h]	X							X		X							X	X	X
血液学的検査及び血液生化学検査	X	X		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
尿中薬物スクリーニング	X																		
便検体 [l]		X															X		
CRP	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	X
B 型及び C 型肝炎検査 [j,k]	X																		
HIV 検査 [j]	X																		
HLA-B27	X																		
血漿中 BKZ 濃度 [j]		X		X	X	X	X	X	X	X			X				X	X	X
抗 BKZ 抗体測定 [j]		X			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,l]		X						X									X		
探索的バイオマーカー解析用 RNA 検体 [j,l]		X						X									X		
遺伝子/エピジェネティクス解析用採血 [j,l]		X						X									X		
IGRA 結核検査 [j,m]	X														X				
胸部 X 線検査 [n]	X																		
仙腸関節 X 線検査 [o]	X																		
仙腸関節及び脊椎の MRI [p,q]	X							X									X		

表 2.2-2　観察・検査実施スケジュール（続き）

	スクリーニング	ベースライン (Day 1)	治療期間 (52 週間)															早期中止来院	安全性追跡調査 [b]
			二重盲検期間 (16 週間)						維持期間 (36 週間)										
Week [a]			1	2	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52		
Visit [a]	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17		
IXRS [r]	X	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) [s]		X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			

BP：血圧、BKZ：ビメキズマブ、ECG：心電図、IMP：治験薬、OMERACT：Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials、PBO：プラセボ、SFU：安全性追跡調査、TB：結核

Note: Study participants in Germany also attended an additional Week 18 Visit (Visit 8b).

a Visit windows of ±3 days from the first dose at all visits through Week 16 inclusive. Visit windows of ±4 days were allowed for all visits after Week 16.

b The SFU Visit occurs 20 weeks after the final dose for all study participants who complete AS0010 and do not enter the extension study or who discontinue early, including those withdrawn from study treatment. The visit window for the SFU Visit is -3/+7 days.

c Sites were to ensure there were no significant changes in medical history that would exclude the study participant based on the exclusion criteria.

d If an Unscheduled Visit is conducted due to safety or efficacy reasons, an eC-SSRS assessment is to be performed with the study participant during the visit.

e Sites collected 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 are to be collected once prior to IMP administration. All other procedures are done prior to dosing.

f The Investigator or designee measured the height of the study participant with shoes removed in meters once at Screening and the weight of the study participant in kilograms.

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

h ECGs were read centrally.

i Pregnancy testing consisted of serum testing at Screening for all women of childbearing potential. A urine dipstick is used for pregnancy testing at all other visits (AS0010 Week 24 CSR Section 4.12.2.6).

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

k Study participants who had evidence of or tested positive for hepatitis B or hepatitis C were excluded. Positive test criteria are defined in AS0010 Week 24 CSR Section 3.4.2.

l A separate Informed Consent Form was required for study participants who decided to participate in the pharmacogenomic substudy. The Informed Consent Form must have been signed prior to collecting any samples for the substudy. Blood and/or stool samples were collected for exploratory purposes, and participation in either blood or stool sampling (or both) was optional.

m An IGRA TB test was performed at the central laboratory. Details were specified in the Laboratory Manual.

n If a study participant had a recent x-ray of the chest within 3 months prior to the Screening Visit, it could have been used as the Screening chest x-ray. Any findings suggestive of active TB were exclusionary.

o Prior sacroiliac joints x-rays performed less than 6 months prior to Screening could have been used for central reading. If no x-ray was available, one must have been performed at Screening.

p An MRI of the sacroiliac joints was performed during the Screening Period for all study participants who were determined mNY criteria negative (-mNY) to confirm eligibility. A central reader assessed the sacroiliac joints MRIs as per the ASAS-OMERACT criteria. Study participants who were MRI positive were eligible for AS0010 regardless of their CRP screening result. Study participants who were MRI negative were eligible for AS0010 if their CRP screening result and HLA-B27 result were positive (AS0010 Week 24 CSR Section 3.4.1). For all study participants participating in the MRI substudy, further sacroiliac joints MRIs were performed at Week 16 and will be performed at Week 52, within a window of ±5 days.

q For study participants who participated in the MRI substudy, a Baseline spine MRI was performed in combination with the Screening sacroiliac joints MRI. Further spine MRIs were performed at Week 16 and will be performed at Week 52 within a window of ±5 days for all study participants participating in the substudy (AS0010 Week 24 CSR Section 4.2.19.1).

r The IXRS was used to register study participants at Screening, randomized study participants at Baseline/Day 1, re-allocated study participants in the placebo group at Week 16, and to register all visits.

s At Week 16, the Maintenance Period dosing started, as detailed in AS0010 Week 24 CSR Section 3.6.2.2. All assessments were completed prior to IMP administration. At Week 52, IMP administration only occurs for study participants entering the extension study. Dosing details at Week 52 are provided in the protocol of the extension study.

AS0010 Week 24 CSR Table 3-4

2.2.2　被験者の構成

2.2.2.1　被験者の内訳

二重盲検期間の被験者の内訳（RS）を表 2.2-3 に示した。

合計 254 例（BKZ 160mg Q4W 群 128 例、PBO 群 126 例）が無作為化され二重盲検期間を開始した。二重盲検期間を完了した被験者の割合は投与群間で同程度であり、BKZ 160mg Q4W 群 98.4%、PBO 群 93.7%であった。二重盲検期間に試験を中止した被験者の割合は全被験者で 3.9%（10 例）と低く、投与群別の割合は BKZ 160mg Q4W 群 1.6%（2 例）、PBO 群 6.3%（8 例）であった。

最も多く報告された二重盲検期間の中止理由は、被験者による同意撤回及び有害事象であり、いずれも 4 例（1.6%）が該当した。同意撤回のため試験を中止した被験者は BKZ 160mg Q4W 群では認められず、PBO 群で 4 例（3.2%）が該当した。有害事象のため試験を中止した被験者は BKZ 160mg Q4W 群 1 例（0.8%）、PBO 群 3 例（2.4%）であった。

表 2.2-3　二重盲検期間の被験者の内訳−RS

	PBO 群 N=126 n (%)	BKZ 160mg Q4W 群 N=128 n (%)	全被験者 N=254 n (%)
二重盲検期間開始例	126 (100)	128 (100)	254 (100)
二重盲検期間完了例	118 (93.7)	126 (98.4)	244 (96.1)
二重盲検期間中止例	8 (6.3)	2 (1.6)	10 (3.9)
試験中止理由			
有害事象	3 (2.4)	1 (0.8)	4 (1.6)
効果不十分	1 (0.8)	0	1 (0.4)
被験者による同意撤回	4 (3.2)	0	4 (1.6)
その他	0	1 (0.8)	1 (0.4)

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 a period was based on treatment information.
Note: A study participant was considered as completing a study period if she/he had completed the last scheduled study visit for that period.
Note: Study participants who withdrew from the IMP but returned for all scheduled visits up to the last scheduled study visit for that period were considered as having completed the study period.
Note: Study participants were summarized according to randomized treatment at Baseline in the Double-Blind Treatment Period.
Note: After the Double-Blind Treatment Period, study participants randomized to PBO switched to BKZ 160mg Q4W at Week 16.
AS0010 Week 24 CSR Table 1.4.1

維持期間の被験者の内訳（RS）を表 2.2-4 に示した。

二重盲検期間を完了した 244 例のうち、242 例（BKZ 160mg Q4W 群 126 例、PBO/BKZ 160mg Q4W 群 116 例）が維持期間に移行した。PBO/BKZ 160mg Q4W 群の 2 例（1.6%）が Week 16 で試験を中止し、維持期間に移行しなかった。中止理由はいずれも有害事象であった。BKZ 160mg Q4W 群では、二重盲検期間を完了したすべての被験者が維持期間に移行した。

合計 220 例（86.6%）が維持期間を完了した。22 例（8.7%）が維持期間に試験を中止し、51 例（20.1%）が安全性追跡調査期間に移行し、完了した。維持期間を完了した被験者の投与群別の割合は、BKZ 160mg Q4W 群 87.5%、PBO/BKZ 160mg Q4W 群 85.7%であった。

最も多く報告された維持期間の中止理由は、被験者による同意撤回（12 例、4.7%）であり、次いで有害事象（5 例、2.0%）及び効果不十分（4 例、1.6%）であった。同意撤回のため試験を中止した被験者は、BKZ 160mg Q4W 群 8 例（6.3%）、PBO/BKZ 160mg Q4W 群 4 例（3.2%）であった。有害事象のため試験を中止した被験者は、BKZ 160mg Q4W 群 3 例（2.3%）、PBO/BKZ 160mg Q4W

群 2 例（1.6%）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 PBO/BKZ 160mg Q4W 群共に 2 例（1.6%）であった。

維持期間を完了した被験者のうち 203 例（79.9%）が非盲検継続投与試験である AS0014 試験に移行した。

表 2.2-4　維持期間の被験者の内訳−RS

	PBO/BKZ 160mg Q4W 群 N=126 n (%)	BKZ 160mg Q4W 群 N=128 n (%)	全被験者 N=254 n (%)
維持期間非移行例 (二重盲検期間を完了)	2 (1.6)	0	2 (0.8)
試験中止理由			
有害事象	2 (1.6)	0	2 (0.8)
維持期間開始例	116 (92.1)	126 (98.4)	242 (95.3)
維持期間完了例	108 (85.7)	112 (87.5)	220 (86.6)
維持期間中止例	8 (6.3)	14 (10.9)	22 (8.7)
試験中止理由			
有害事象	2 (1.6)	3 (2.3)	5 (2.0)
効果不十分	2 (1.6)	2 (1.6)	4 (1.6)
追跡不能	0	1 (0.8)	1 (0.4)
被験者による同意撤回	4 (3.2)	8 (6.3)	12 (4.7)
安全性追跡調査期間移行例	27 (21.4)	24 (18.8)	51 (20.1)
AS0014 試験移行例	99 (78.6)	104 (81.3)	203 (79.9)

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 a period was based on treatment information.
Note: A study participant was considered as completing the study if she/he had completed the last scheduled study visit (Week 52), not including the SFU Visits.
Note: A study participant was considered as completing a study period if she/he had completed the last scheduled study visit for that period.
Note: Study participants who withdrew from the IMP but returned for all scheduled visits up to the last scheduled study visit for that period were considered as having completed the study period.
Note: After the Double-Blind Treatment Period, study participants randomized to PBO switched to BKZ 160mg Q4W at Week 16.
AS0010 Final CSR Table 1.4.1

2.2.3　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 の世界的流行の影響はわずかであった。全被験者のうち、COVID-19 の来院への影響が認められたのは 59 例（23.2%）で、その多くが許容期間外の来院（37 例、14.6%）若しくは電話で来院を完了、治験薬の投与未実施又はその他（試験手順の未実施又は許容期間外の来院での実施）（各 13 例、5.1%）に該当した。8 例（3.1%）が COVID-19 の影響で来院を実施しなかった。PBO 群の 1 例(0.8%)が Week 16 より前に治験薬の投与が実施されなかった(AS0010 Final CSR Table 1.7.1）。

Week 16 時点で、全被験者のうち、COVID-19 の影響が認められたのは 11 例（4.3%）であった。このうち 8 例は許容期間外の来院に該当し、3 例はその他に該当した。Week 16（Visit 8）の来院が未実施の被験者はいなかった（AS0010 Final CSR Table 1.7.1）。

COVID-19 の影響で Week 16 の主要評価項目又は主な副次評価項目の評価が未実施となった被験者はおらず、別の方法で評価を実施した被験者もいなかった（AS0010 Final CSR Table 1.8.1、Table 1.8.2）。

2.2.4　被験者背景

2.2.4.1　人口統計学的特性

人口統計学的特性（SS）を表 2.2-5 に示した。

人口統計学的特性は全体的に投与群間で均衡していたが、BMI の最も低いカテゴリー（25kg/m^2 未満）及び性別でわずかに不均衡が認められた。BMI が 25kg/m^2 未満の被験者の割合は、BKZ 160mg Q4W 群 43.8%、PBO 群 36.5%であった。性別の割合は、BKZ 160mg Q4W 群で男性 57.0%、女性 43.0%であり、PBO 群で男性 51.6%、女性 48.4%であった。

全被験者の平均年齢は 39.4 歳（範囲：18～76 歳）であった。男性の割合（54.3%）が女性の割合（45.7%）と比較して高かった。多くの被験者が白人（86.2%）であった。全被験者の体重の平均値は 80.91kg、BMI の平均値は 27.42kg/m^2 であった。無作為化時の MRI/CRP カテゴリーについては、いずれの投与群でも MRI+/CRP−の被験者の割合がわずかに高く、全被験者のうち 41.7%が MRI+/CRP−であり、31.9%が MRI+/CRP+、26.4%が MRI−/CRP+であった。MRI での仙腸関節炎の有無及び範囲の評価並びに CRP の上昇は、無作為化の層別因子であった。被験者の多くはポーランド（28.0%）、チェコ（20.9%）、スペイン（10.2%）、ドイツ（9.4%）及び米国（7.1%）から参加した。

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。COVID-19 の世界的流行中に組み入れられた被験者では流行前に組み入れられた被験者と比較して男性の割合が高く、流行中に組み入れられた被験者では男性 61.9%、女性 38.1%であり、流行前に組み入れられた被験者では男性 46.9%、女性 53.1%であった。中国から参加した被験者は、すべて COVID-19 の世界的流行中に組み入れられた（AS0010 Week 24 CSR Table 3.1.3）。

表 2.2-5　人口統計学的特性−SS

		PBO 群 N=126	BKZ 160mg Q4W 群 N=128	全被験者 N=254
年齢 (歳)	平均値 (標準偏差) 中央値 最小値, 最大値	39.4 (11.8) 38.5 18, 76	39.5 (11.1) 39.0 19, 67	39.4 (11.5) 39.0 18, 76
年齢カテゴリー、 n (%) [a]	18～65 歳未満 65～85 歳未満 85 歳以上	123 (97.6) 3 (2.4) 0	125 (97.7) 3 (2.3) 0	248 (97.6) 6 (2.4) 0
年齢カテゴリー、 n (%) [b]	18 歳以下 19～65 歳未満 65 歳以上	2 (1.6) 121 (96.0) 3 (2.4)	0 125 (97.7) 3 (2.3)	2 (0.8) 246 (96.9) 6 (2.4)
年齢グループ、n (%)	45 歳未満 45 歳以上	87 (69.0) 39 (31.0)	86 (67.2) 42 (32.8)	173 (68.1) 81 (31.9)
性別、n (%)	男性 女性	65 (51.6) 61 (48.4)	73 (57.0) 55 (43.0)	138 (54.3) 116 (45.7)
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 13 (10.3) 1 (0.8) 0 110 (87.3) 1 (0.8) 1 (0.8)	0 15 (11.7) 2 (1.6) 0 109 (85.2) 1 (0.8) 1 (0.8)	0 28 (11.0) 3 (1.2) 0 219 (86.2) 2 (0.8) 2 (0.8)

表 2.2-5　人口統計学的特性–SS（続き）

		PBO 群 N=126	BKZ 160mg Q4W 群 N=128	全被験者 N=254
民族、n (%)	ヒスパニック又はラテン系	3 (2.4)	2 (1.6)	5 (2.0)
	非ヒスパニック又は非ラテン系	122 (96.8)	125 (97.7)	247 (97.2)
	不明	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
体重 (kg)	平均値 (標準偏差)	81.64 (17.36)	80.19 (18.20)	80.91 (17.77)
	中央値	81.30	79.15	80.20
	最小値, 最大値	41.2, 127.1	43.0, 122.6	41.2, 127.1
体重カテゴリー、n (%)	100kg 以下	109 (86.5)	108 (84.4)	217 (85.4)
	100kg 超	17 (13.5)	20 (15.6)	37 (14.6)
身長 (cm)	平均値 (標準偏差)	171.83 (11.03)	171.69 (9.52)	171.76 (10.28)
	中央値	172.00	170.25	172.00
	最小値, 最大値	135.0, 196.0	152.0, 195.0	135.0, 196.0
BMI (kg/m^2) [c]	平均値 (標準偏差)	27.65 (5.54)	27.20 (6.04)	27.42 (5.79)
	中央値	26.99	26.38	26.62
	最小値, 最大値	17.3, 41.2	17.5, 46.3	17.3, 46.3
BMI カテゴリー、n (%) [c]	$25kg/m^2$ 未満	46 (36.5)	56 (43.8)	102 (40.2)
	$25〜30kg/m^2$ 未満	41 (32.5)	40 (31.3)	81 (31.9)
	$30kg/m^2$ 以上	39 (31.0)	32 (25.0)	71 (28.0)
無作為化時の MRI/CRP カテゴリー、n (%) [d]	MRI+/CRP+	40 (31.7)	41 (32.0)	81 (31.9)
	MRI+/CRP−	54 (42.9)	52 (40.6)	106 (41.7)
	MRI−/CRP+	32 (25.4)	35 (27.3)	67 (26.4)
実際の MRI/CRP カテゴリー、n (%) [e]	MRI+/CRP+	39 (31.0)	39 (30.5)	78 (30.7)
	MRI+/CRP−	56 (44.4)	53 (41.4)	109 (42.9)
	MRI−/CRP+	31 (24.6)	36 (28.1)	67 (26.4)
スクリーニング時の MRI、n (%)	陽性	95 (75.4)	92 (71.9)	187 (73.6)
	陰性	31 (24.6)	36 (28.1)	67 (26.4)
スクリーニング時の hs-CRP、n (%)	陰性 (基準範囲上限値の 1.2 倍未満)	56 (44.4)	53 (41.4)	109 (42.9)
	陽性 (基準範囲上限値の 1.2 倍以上)	70 (55.6)	75 (58.6)	145 (57.1)
地域、n (%) [d, f]	アジア	13 (10.3)	15 (11.7)	28 (11.0)
	東欧	71 (56.3)	73 (57.0)	144 (56.7)
	北米	9 (7.1)	9 (7.0)	18 (7.1)
	西欧	33 (26.2)	31 (24.2)	64 (25.2)
国、n (%)	ベルギー	2 (1.6)	3 (2.3)	5 (2.0)
	ブルガリア	4 (3.2)	5 (3.9)	9 (3.5)
	中国	7 (5.6)	9 (7.0)	16 (6.3)
	チェコ	25 (19.8)	28 (21.9)	53 (20.9)
	フランス	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
	ドイツ	11 (8.7)	13 (10.2)	24 (9.4)
	ハンガリー	6 (4.8)	5 (3.9)	11 (4.3)
	日本	6 (4.8)	6 (4.7)	12 (4.7)
	オランダ	0	0	0
	ポーランド	36 (28.6)	35 (27.3)	71 (28.0)
	スペイン	16 (12.7)	10 (7.8)	26 (10.2)
	トルコ	0	0	0
	英国	3 (2.4)	4 (3.1)	7 (2.8)
	米国	9 (7.1)	9 (7.0)	18 (7.1)

BKZ：ビメキズマブ、EudraCT：European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials、hs-CRP：高感度 C 反応性蛋白、PBO：プラセボ、SS：安全性解析対象集団

a EudraCT age categories.

b clinicaltrials.gov age categories.

c BMI was derived based on the height and weight variables collected in the database.

d Study participants were categorized based on the stratum within which they were randomized via the IXRS.

e Study participants were categorized in the stratum they actually belong to. Study participants with no evaluable MRI sacroiliitis imaging result at screening or study participants classified in MRI−/CRP− were assigned under the missing MRI/CRP category.

f Turkey was included in the Asian region.

AS0010 Week 24 CSR Table 3.1.1、Table 3.2.1.1

2.2.4.2　疾患特性

ベースラインの疾患特性（SS）を表 2.2-6 に示した。

全体的に本試験のベースラインの疾患特性は、X 線基準を満たさない活動性体軸性脊椎関節炎を有する患者集団の特性（炎症性背部痛を伴い、末梢関節炎、付着部炎、尋常性乾癬、ぶどう膜炎及び炎症性腸疾患等のその他の疾患徴候を有し、標準治療を受けているにも関わらず疾病負荷が大きい）を反映していた。

全被験者の体軸性脊椎関節炎の初回診断からの期間の平均値は 3.60 年（範囲：0.1～31.3 年）であり、初回発症からの期間の平均値は 9.02 年（範囲：0.4～45.1 年）であった。全被験者の多く（77.6%）が、体軸性脊椎関節炎に関連する遺伝子マーカーであるヒト白血球抗原-B27（HLA-B27）陽性であった。X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎に関する特性及びその他の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。

全被験者のうち、過去に TNF 阻害薬の使用経験があった被験者の割合は 10.6%であった。多くの被験者がベースライン時に非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）を併用（74.8%）していた。従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬（csDMARD）を併用していた被験者の割合は 24.0%［メトトレキサート（MTX）8.3%及びサラゾスルファピリジン 13.0%］、経口副腎皮質ステロイド薬を併用していた被験者の割合は 8.3%であり、鎮痛薬／オピオイドによる治療を受けていた被験者の割合は 16.5%であった。

ベースライン時の有効性評価項目の値は投与群間でおおむね均衡しており、本試験の選択基準と一致し、本試験への組入れ時の疾患活動性［BASDAI スコアが 4 以上、かつ BASDAI の脊椎痛スコア（質問 2）が 4 以上］を反映していた。全被験者のベースライン時の BASDAI スコアの平均値は 6.80（範囲：4.1～9.6）、BASDAI の脊椎の疼痛スコアの平均値は 7.5（範囲：4～10）、PGADA の平均値は 7.0（範囲：0～10）、全般の脊椎痛スコア（NRS に基づく）の平均値は 7.2（範囲：2～10）、BASFI スコアの平均値は 5.43（範囲：0.0～9.1）、hs-CRP の幾何平均値は 4.806mg/L（範囲：0.05～79.06mg/L）であった。ベースライン時の ASDAS 疾患活動性は多くの被験者が超高疾患活動性（58.3%）又は高疾患活動性（40.2%）であり、ASDAS-CRP の平均値は 3.7133（範囲：1.959～5.513）であった。

表 2.2-6　ベースラインの疾患特性–SS

	PBO 群 N=126	BKZ 160mg Q4W 群 N=128	全被験者 N=254
体軸性脊椎関節炎の初回診断からの期間 (年)			
平均値 (標準偏差)	3.55 (5.35)	3.65 (6.20)	3.60 (5.78)
中央値	1.53	1.12	1.28
最小値, 最大値	0.1, 31.3	0.1, 29.6	0.1, 31.3
体軸性脊椎関節炎の初回発症からの期間 (年)			
平均値 (標準偏差)	8.96 (8.98)	9.08 (8.72)	9.02 (8.83)
中央値	5.42	5.57	5.51
最小値, 最大値	0.4, 45.1	0.4, 38.0	0.4, 45.1
改訂ニューヨーク基準及び X 線基準、n (%)			
臨床基準 a [a]	125 (99.2)	128 (100)	253 (99.6)
臨床基準 b [b]	81 (64.3)	94 (73.4)	175 (68.9)
臨床基準 c [c]	51 (40.5)	46 (35.9)	97 (38.2)
X 線基準 [d]	0	0	0
過去の生物学的製剤の使用、n (%)			
あり	16 (12.7)	12 (9.4)	28 (11.0)
なし	110 (87.3)	116 (90.6)	226 (89.0)

表 2.2-6 ベースラインの疾患特性–SS（続き）

	PBO 群 N=126	BKZ 160mg Q4W 群 N=128	全被験者 N=254
HLA-B27、n (%)			
陽性	94 (74.6)	103 (80.5)	197 (77.6)
陰性	32 (25.4)	25 (19.5)	57 (22.4)
過去の TNF 阻害薬の使用、n (%)			
あり	17 (13.5)	10 (7.8)	27 (10.6)
なし	109 (86.5)	118 (92.2)	227 (89.4)
NSAID の併用、n (%) [e]			
あり	93 (73.8)	97 (75.8)	190 (74.8)
なし	33 (26.2)	31 (24.2)	64 (25.2)
csDMARD の併用、n (%) [e]			
あり	32 (25.4)	29 (22.7)	61 (24.0)
なし	94 (74.6)	99 (77.3)	193 (76.0)
csDMARD の種類、n (%) [e]			
MTX	9 (7.1)	12 (9.4)	21 (8.3)
サラゾスルファピリジン	19 (15.1)	14 (10.9)	33 (13.0)
ヒドロキシクロロキン	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
レフルノミド	2 (1.6)	0	2 (0.8)
その他 [f]	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (1.2)
経口副腎皮質ステロイド薬の併用、n (%) [e]			
あり	14 (11.1)	7 (5.5)	21 (8.3)
なし	112 (88.9)	121 (94.5)	233 (91.7)
鎮痛薬/オピオイドの併用、n (%) [e]			
あり	23 (18.3)	19 (14.8)	42 (16.5)
なし	103 (81.7)	109 (85.2)	212 (83.5)
PGADA [g]			
平均値 (標準偏差)	6.9 (1.9)	7.1 (1.9)	7.0 (1.9)
中央値	7.0	7.0	7.0
最小値, 最大値	0, 10	0, 10	0, 10
全般の脊椎痛スコア (NRS) [g]			
平均値 (標準偏差)	7.1 (1.6)	7.3 (1.5)	7.2 (1.5)
中央値	7.0	7.0	7.0
最小値, 最大値	2, 10	2, 10	2, 10
BASFI スコア [g]			
平均値 (標準偏差)	5.33 (2.34)	5.54 (2.19)	5.43 (2.26)
中央値	5.60	5.65	5.60
最小値, 最大値	0.0, 8.9	0.0, 9.1	0.0, 9.1
BASDAI の質問 5 及び 6 [g]			
平均値 (標準偏差)	6.88 (1.59)	6.96 (1.75)	6.92 (1.67)
中央値	7.00	7.00	7.00
最小値, 最大値	2.0, 10.0	1.5, 10.0	1.5, 10.0
BASDAI スコア			
平均値 (標準偏差)	6.67 (1.30)	6.93 (1.24)	6.80 (1.27)
中央値	6.60	7.05	6.80
最小値, 最大値	4.1, 9.6	4.1, 9.2	4.1, 9.6
BASDAI の脊椎の疼痛スコア (質問 2)			
平均値 (標準偏差)	7.4 (1.4)	7.6 (1.4)	7.5 (1.4)
中央値	7.0	8.0	8.0
最小値, 最大値	4, 10	4, 10	4, 10
ベースラインの hs-CRP (mg/L)			
幾何平均値 (幾何変動係数)	4.985 (230.5)	4.635 (297.7)	4.806 (261.8)
中央値	6.510	6.080	6.260
最小値, 最大値	0.13, 56.14	0.05, 79.06	0.05, 79.06
ベースラインの hs-CRP、n (%) [h]			
基準範囲上限値以下	55 (43.7)	58 (45.3)	113 (44.5)
基準範囲上限値超	71 (56.3)	70 (54.7)	141 (55.5)

表 2.2-6　ベースラインの疾患特性–SS（続き）

	PBO 群 N=126	BKZ 160mg Q4W 群 N=128	全被験者 N=254
ベースラインの hs-CRP の状態、n (%)			
陰性 (基準範囲上限値の 1.2 倍未満)	59 (46.8)	62 (48.4)	121 (47.6)
陽性 (基準範囲上限値の 1.2 倍以上)	67 (53.2)	66 (51.6)	133 (52.4)
ASDAS-CRP			
平均値 (標準偏差)	3.6771 (0.7138)	3.7490 (0.7575)	3.7133 (0.7356)
中央値	3.6239	3.7222	3.6428
最小値, 最大値	1.959, 5.290	1.992, 5.513	1.959, 5.513
ASDAS 疾患活動性 (ASDAS-CRP に基づく)、n (%)			
疾患活動性なし	0	0	0
低疾患活動性	3 (2.4)	1 (0.8)	4 (1.6)
高疾患活動性	49 (38.9)	53 (41.4)	102 (40.2)
超高疾患活動性	74 (58.7)	74 (57.8)	148 (58.3)

BKZ：ビメキズマブ、hs-CRP：高感度 C 反応性蛋白、PBO：プラセボ、SS：安全性解析対象集団、ULN：基準範囲上限値
Note: The number of study participants with "Past anti-TNF therapy" was inconsistent with the number of study participants with "Any past biologic therapy" because the information for the 2 categories was obtained from different forms in the database. For 1 study participant, past anti-TNF therapy was indicated on the Past TNF Alpha Inhibitor Treatment History CRF page, but this therapy was not noted on the axial spondyloarthritis Treatment History CRF page.
Note: Inactive disease: when ASDAS-CRP <1.3, Low disease activity: when ASDAS-CRP ≥1.3 to <2.1, High disease activity: when ASDAS-CRP ≥2.1 to ≤3.5 and Very high disease activity: when ASDAS-CRP >3.5.
a Criterion a referred to low back pain and stiffness for more than 3 months which improved with exercise but was not relieved by rest.
b Criterion b referred to limitation of motion of the lumbar spine in both the sagittal and frontal planes.
c Criterion c referred to limitation of chest expansion relative to normal values corrected for age and sex.
d Radiologic criterion referred to sacroiliitis grade ≥2 bilaterally or grade 3 to 4 unilaterally.
e Current medications were medications concomitant at Baseline.
f The other category included participants receiving a concomitant combination of the above conventional synthetic DMARDs.
g This was part of the primary outcome measure.
h ULN value for hs-CRP is 5mg/L.
AS0010 Final CSR Table 3.2.1.1、Table 3.3.1.1、Table 4.1.1

2.2.5　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 Week 16 時点の解析結果（RS）を表 2.2-7 に示した。

主要評価項目及びすべての順位付けされた副次評価項目に関して、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（p<0.001）。

表 2.2-7　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 Week 16 時点の解析結果−RS

検定順序及び有効性評価項目	PBO 群 n (%)	BKZ 160mg Q4W 群 n (%)	投与群間の比較 (95%信頼区間)	統計量	p 値	有意差 [a]
主要評価項目						
#1：ASAS40 改善率、n (%)	27 (21.4)	61 (47.7)	(2.00, 6.16)	オッズ比	<0.001	あり
副次評価項目						
#2：BASDAI スコアのベースラインからの変化量、最小二乗平均	−1.55	−3.07	(−2.04, −0.98)	最小二乗平均の差	<0.001	あり
#3：ASAS20 改善率、n (%)	48 (38.1)	88 (68.8)	(2.17, 6.26)	オッズ比	<0.001	あり
#4：ASAS-PR 改善率、n (%)	9 (7.1)	33 (25.8)	(2.06, 9.93)	オッズ比	<0.001	あり
#5：ASDAS-MI 改善率、n (%)	9 (7.1)	35 (27.3)	(2.41, 12.23)	オッズ比	<0.001	あり
#6：ASAS5/6 改善率、n (%)	26 (20.6)	58 (45.3)	(1.87, 5.84)	オッズ比	<0.001	あり
#7：BASFI スコアのベースラインからの変化量、最小二乗平均	−0.91	−2.39	(−1.99, −0.97)	最小二乗平均の差	<0.001	あり
#8：NRS に基づく夜間の脊椎痛スコアのベースラインからの変化量、最小二乗平均	−1.71	−3.51	(−2.42, −1.18)	最小二乗平均の差	<0.001	あり
#9：ASQoL スコアのベースラインからの変化量、最小二乗平均	−2.30	−4.94	(−3.66, −1.61)	最小二乗平均の差	<0.001	あり
#10：SF-36 の PCS のベースラインからの変化量、最小二乗平均	5.36	9.32	(2.08, 5.83)	最小二乗平均の差	<0.001	あり

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、LS：最小二乗、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団

Note: For binary endpoint: p-value obtained from logistic regression with treatment, MRI/CRP classification and region as factor/CIs obtained from the difference of adjusted odds ratios.

Note: For continuous endpoint: p-value obtained from ANCOVA with treatment, MRI/CRP classification, region as fixed effect and the Baseline value as covariate/CI obtained from the difference in LS means from the ANCOVA.

Note: For binary variables, study participants with missing data at Week 16 were imputed based on nonresponder imputation approach.

Note: For continuous variables, study participants with missing data at Week 16 were imputed using multiple imputation with a reference-based approach.

a All tests were performed at a 2-sided alpha level of 0.05. See Section 4.5 of the SAP for further details on the testing methodology.

AS0010 Week 24 CSR Table 8.1.1.1、Table 8.1.2.1、Table 8.2.1.1、Table 8.2.2.1、Table 8.2.3.1、Table 8.2.4.1、Table 8.2.5.1、Table 8.2.6.1、Table 8.2.7.1、Table 8.2.8.1、Table 8.2.9.1

2.2.5.1　主要評価項目

2.2.5.1.1　Week 16 の ASAS40 改善率

Week 16 の ASAS40 改善率（RS-NRI）を表 2.2-8 に示した。

Week 16 の ASAS40 改善率は、PBO 群（21.4%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（47.7%）で高く、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある差が認められた（p<0.001）。

感度分析及び補助解析から、主要解析結果の頑健性が支持された（AS0010 Week 24 CSR Table 8-4）。ASAS40 を構成するすべてのコンポーネント［PGADA、全般の脊椎痛、身体機能（BASFI）及び炎症（BASDAI の質問 5 及び 6）］が、PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で改善した（AS0010 Week 24 CSR Table 8.1.2.6）。CFS を対象とした解析及び Week 16 来院の実施時期別（COVID-19 の世界的流行前及び流行中）の解析で、主要解析と同様の結果が示され、ASAS40 改善率への COVID-19 の影響は認められなかった（AS0010 Week 24 CSR Table 8.1.2.4、Table 8.1.2.5）。

表 2.2-8　Week 16 の ASAS40 改善率−RS（NRI）

	PBO 群 N=126	BKZ 160mg Q4W 群 N=128
ASAS40 改善率、n (%)	27 (21.4)	61 (47.7)
調整した改善率 [a] 95%信頼区間	20.4 13.5, 29.7	47.4 37.3, 57.7
PBO 群に対するオッズ比 [a] 95%信頼区間 p 値	— — —	3.51 2.00, 6.16 <0.001

BKZ：ビメキズマブ、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団
Note: An intercurrent event was defined as discontinuation of study treatment prior to Week 16 due to any reason.
Note: The conditional odds ratio evaluated the composite estimand combining the clinically meaningful improvement from Baseline in ASAS40 response and not having an intercurrent event.
Note: Study participants with missing ASAS40 data at Week 16 preceded by an intercurrent event were counted as nonresponders, as well as study participants with missing ASAS40 data at Week 16 that were not preceded by an intercurrent event.
a Adjusted response rate, odds ratio, and p-values for the comparison of bimekizumab/placebo have been calculated using logistic regression with factors for treatment, MRI/CRP classification and region.
AS0010 Week 24 CSR Table 8.1.1.1、Table 8.1.2.1

2.2.5.2　副次評価項目

2.2.5.2.1　順位付けされた副次評価項目

2.2.5.2.1.1　Week 16 の BASDAI スコアのベースラインからの変化量

Week 16 の BASDAI スコアのベースラインからの変化量（RS-Reference-Based MI）を表 2.2-9 に示した。

Week 16 の BASDAI スコアのベースラインからの減少（すなわち改善）の最小二乗平均値は、PBO 群（−1.55）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−3.07）で大きく、統計学的に有意な差が認められた（p<0.001）。

表 2.2-9　Week 16 の BASDAI スコアのベースラインからの変化量−RS（Reference-Based MI）

	PBO 群 N=126	BKZ 160mg Q4W 群 N=128
n	126	128
平均値 (標準誤差)	−1.51 (0.18)	−3.08 (0.20)
中央値	−1.17	−2.91
最小値, 最大値	−6.5, 3.6	−8.1, 3.0
最小二乗平均値 (標準誤差)[a]	−1.55 (0.22)	−3.07 (0.21)
PBO 群に対する差	—	−1.51
95%信頼区間	—	−2.04, −0.98
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: An intercurrent event was defined as discontinuation of study treatment prior to Week 16 due to any reason.
Note: Missing data at Week 16 and non-missing data after intercurrent event (which are reset to missing) were imputed using MI based on a reference-based approach, in which the MI model was based on data from the placebo group.
a Adjusted LS Means, SE, Difference in LS Means, and CI and p-value for the comparison of bimekizumab to placebo have been calculated using ANCOVA with treatment, MRI/CRP classification at Baseline and region as fixed effects, and Baseline BASDAI value as covariate.
AS0010 Week 24 CSR Table 8.1.1.1、Table 8.2.2.1

2.2.5.2.1.2　Week 16 の ASAS20 改善率

Week 16 の ASAS20 改善率（RS-NRI）を表 2.2-10 に示した。

Week 16 の ASAS20 改善率は、PBO 群（38.1%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（68.8%）で高く、統計学的に有意な差が認められた（p<0.001）。

表 2.2-10　Week 16 の ASAS20 改善率−RS（NRI）

	PBO 群 N=126	BKZ 160mg Q4W 群 N=128
ASAS20 改善率、n (%)	48 (38.1)	88 (68.8)
調整した改善率[a]	37.8	69.2
95%信頼区間	28.4, 48.3	59.3, 77.6
PBO 群に対するオッズ比[a]	—	3.69
95%信頼区間	—	2.17, 6.26
p 値	—	<0.001

BKZ：ビメキズマブ、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団
Note: An intercurrent event was defined as discontinuation of study treatment prior to Week 16 due to any reason.
Note: The conditional odds ratio evaluated the composite estimand combining the clinically meaningful improvement from Baseline in ASAS20 response and not having an intercurrent event.
Note: Study participants with missing ASAS20 data at Week 16 preceded by an intercurrent event were counted as nonresponders, as well as study participants with missing ASAS20 data at Week 16 that were not preceded by an intercurrent event.
a Adjusted response rate, odds ratio, and p-values for the comparison of bimekizumab/placebo have been calculated using logistic regression with factors for treatment, MRI/CRP classification and region.
AS0010 Week 24 CSR Table 8.1.1.1、Table 8.2.1.1

2.2.5.2.1.3　Week 16 の ASAS-PR 改善率

Week 16 の ASAS-PR 改善率（RS-NRI）を表 2.2-11 に示した。

Week 16 の ASAS-PR 改善率は、PBO 群（7.1%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（25.8%）で高く、統計学的に有意な差が認められた（p<0.001）。

表 2.2-11　Week 16 の ASAS-PR 改善率−RS（NRI）

	PBO 群 N=126	BKZ 160mg Q4W 群 N=128
ASAS-PR 改善率、n (%)	9 (7.1)	33 (25.8)
調整した改善率 [a] 95%信頼区間	7.5 3.8, 14.5	26.9 18.7, 37.1
PBO 群に対するオッズ比 [a] 95%信頼区間 p 値	— — —	4.52 2.06, 9.93 <0.001

BKZ：ビメキズマブ、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団
Note: An intercurrent event was defined as discontinuation of study treatment prior to Week 16 due to any reason.
Note: The conditional odds ratio evaluates the composite estimand combining the clinically meaningful improvement from Baseline in ASAS-PR response and not having an intercurrent event.
Note: Study participants with missing ASAS-PR data at Week 16 preceded by an intercurrent event were counted as nonresponders, as well as study participants with missing ASAS-PR data at Week 16 that were not preceded by an intercurrent event.
a Adjusted response rate, odds ratio, and p-values for the comparison of bimekizumab/placebo have been calculated using logistic regression with factors for treatment, MRI/CRP classification and region.
AS0010 Week 24 CSR Table 8.1.1.1、Table 8.2.3.1

2.2.5.2.1.4　Week 16 の ASDAS-MI 改善率

Week 16 の ASDAS-MI 改善率（RS-NRI）を表 2.2-12 に示した。

Week 16 の ASDAS-MI 改善率は、PBO 群（7.1%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（27.3%）で高く、統計学的に有意な差が認められた（p<0.001）。

表 2.2-12　Week 16 の ASDAS-MI 改善率−RS（NRI）

	PBO 群 N=126	BKZ 160mg Q4W 群 N=128
ASDAS-MI 改善率、n (%)	9 (7.1)	35 (27.3)
調整した改善率 [a] 95%信頼区間	5.7 2.6, 11.9	24.6 16.0, 36.0
PBO 群に対するオッズ比 [a] 95%信頼区間 p 値	— — —	5.43 2.41, 12.23 <0.001

BKZ：ビメキズマブ、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団
Note: An intercurrent event was defined as discontinuation of study treatment prior to Week 16 due to any reason.
Note: The conditional odds ratio evaluated the composite estimand combining the clinically meaningful improvement from Baseline in ASDAS-MI response and not having an intercurrent event.
Note: Study participants with missing ASDAS-MI data at Week 16 preceded by an intercurrent event were counted as nonresponders, as well as study participants with missing ASDAS-MI data at Week 16 that were not preceded by an intercurrent event.
a Adjusted response rate, odds ratio, and p-values for the comparison of bimekizumab/placebo have been calculated using logistic regression with factors for treatment, MRI/CRP classification and region.
AS0010 Week 24 CSR Table 8.1.1.1、Table 8.2.4.1

2.2.5.2.1.5　Week 16 の ASAS5/6 改善率

Week 16 の ASAS5/6 改善率（RS-NRI）を表 2.2-13 に示した。

Week 16 の ASAS5/6 改善率は、PBO 群（20.6%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（45.3%）で高く、統計学的に有意な差が認められた（p<0.001）。

表 2.2-13　Week 16 の ASAS5/6 改善率−RS（NRI）

	PBO 群 N=126	BKZ 160mg Q4W 群 N=128
ASAS5/6 改善率、n (%)	26 (20.6)	58 (45.3)
調整した改善率 [a] 95%信頼区間	20.8 13.8, 30.2	46.5 36.4, 56.9
PBO 群に対するオッズ比 [a] 95%信頼区間 p 値	— — —	3.31 1.87, 5.84 <0.001

BKZ：ビメキズマブ、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団
Note: An intercurrent event is defined as discontinuation of study treatment prior to Week 16 due to any reason.
Note: The conditional odds ratio evaluated the composite estimand combining the clinically meaningful improvement from Baseline in ASAS5/6 response and not having an intercurrent event.
Note: Study participants with missing ASAS5/6 data at Week 16 preceded by an intercurrent event are counted as nonresponders, as well as study participants with missing ASAS5/6 data at Week 16 that are not preceded by an intercurrent event.
a Adjusted response rate, odds ratio, and p-values for the comparison of bimekizumab/placebo have been calculated using logistic regression with factors for treatment, MRI/CRP classification and region.
AS0010 Week 24 CSR Table 8.1.1.1、Table 8.2.5.1

2.2.5.2.1.6　Week 16 の BASFI スコアのベースラインからの変化量

Week 16 の BASFI スコアのベースラインからの変化量（RS-Reference-Based MI）を表 2.2-14 に示した。

Week 16 の BASFI スコアのベースラインからの減少（すなわち改善）の最小二乗平均値は、PBO 群（−0.91）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−2.39）で大きく、統計学的に有意な差が認められた（p<0.001）。

表 2.2-14　Week 16 の BASFI スコアのベースラインからの変化量−RS（Reference-Based MI）

	PBO 群 N=126	BKZ 160mg Q4W 群 N=128
n	126	128
平均値 (標準誤差)	−0.98 (0.18)	−2.53 (0.21)
中央値	−0.67	−2.46
最小値, 最大値	−7.4, 3.0	−8.5, 4.6
最小二乗平均値 (標準誤差) [a] PBO 群に対する差 95%信頼区間 p 値	−0.91 (0.22) — — —	−2.39 (0.21) −1.48 −1.99, −0.97 <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: An intercurrent event was defined as discontinuation of study treatment prior to Week 16 due to any reason.
Note: Missing data at Week 16 and nonmissing data after intercurrent event (which are reset to missing) were imputed using MI based on a reference-based approach, in which the MI model was based on data from the placebo group.
a LS Means, SE, Difference in LS Means, and CI and p-value for the comparison of bimekizumab to placebo have been calculated using ANCOVA with treatment, MRI/CRP classification and region as fixed effects, and Baseline BASFI value as covariate.
AS0010 Week 24 CSR Table 8.1.1.1、Table 8.2.6.1

2.2.5.2.1.7　Week 16 の NRS に基づく夜間の脊椎痛スコアのベースラインからの変化量

Week 16 の NRS に基づく夜間の脊椎痛スコアのベースラインからの変化量（RS-Reference-Based MI）を表 2.2-15 に示した。

Week 16 の NRS に基づく夜間の脊椎痛スコアのベースラインからの減少（すなわち改善）の最小二乗平均値は、PBO 群（−1.71）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−3.51）で大きく、統計学的に有意な差が認められた（p<0.001）。

表 2.2-15　Week 16 の NRS に基づく夜間の脊椎痛スコアのベースラインからの変化量−RS（Reference-Based MI）

	PBO 群 N=126	BKZ 160mg Q4W 群 N=128
n	126	128
平均値 (標準誤差)	−1.7 (0.2)	−3.6 (0.3)
中央値	−1.0	−3.6
最小値, 最大値	−8, 4	−10, 5
最小二乗平均値 (標準誤差)[a]	−1.71 (0.27)	−3.51 (0.25)
PBO 群に対する差	—	−1.80
95%信頼区間	—	−2.42, −1.18
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: An intercurrent event was defined as discontinuation of study treatment prior to Week 16 due to any reason.
Note: Missing data at Week 16 and nonmissing data after intercurrent event (which were reset to missing) were imputed using multiple MI based on a reference-based approach, in which the MI model was based on data from the placebo group.
a LS Means, SE, difference in LS Means, and CI and p-value for the comparison of bimekizumab to placebo have been calculated using ANCOVA with treatment, MRI/CRP classification and region as fixed effects, and Baseline Nocturnal Spinal Pain value as covariate.
AS0010 Week 24 CSR Table 8.1.1.1、Table 8.2.7.1

2.2.5.2.1.8　Week 16 の ASQoL スコアのベースラインからの変化量

Week 16 の ASQoL スコアのベースラインからの変化量（RS-Reference-Based MI）を表 2.2-16 に示した。

Week 16 の ASQoL スコアのベースラインからの減少（すなわち改善）の最小二乗平均値は、PBO 群（−2.30）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−4.94）で大きく、統計学的に有意な差が認められた（p<0.001）。

表 2.2-16　Week 16 の ASQoL スコアのベースラインからの変化量−RS（Reference-Based MI）

	PBO 群 N=126	BKZ 160mg Q4W 群 N=128
n	126	128
平均値 (標準誤差)	−2.5 (0.4)	−5.2 (0.4)
中央値	−2.0	−4.7
最小値, 最大値	−18, 6	−17, 5
最小二乗平均値 (標準誤差)[a]	−2.30 (0.43)	−4.94 (0.42)
PBO 群に対する差	—	−2.63
95%信頼区間	—	−3.66, −1.61
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: An intercurrent event was defined as discontinuation of study treatment prior to Week 16 due to any reason.
Note: Missing data at Week 16 and nonmissing data after intercurrent event (which are reset to missing) were imputed using MI based on a reference-based approach, in which the MI model was based on data from the placebo group.
a LS Means, SE, difference in LS means, and CI and p-value for the comparison of bimekizumab to placebo have been calculated using ANCOVA with treatment, MRI/CRP classification and region as fixed effects, and Baseline ASQoL value as covariate.
AS0010 Week 24 CSR Table 8.1.1.1、Table 8.2.8.1

2.2.5.2.1.9　Week 16 の SF-36 の PCS のベースラインからの変化量

Week 16 の SF-36 の PCS のベースラインからの変化量（RS-Reference-Based MI）を表 2.2-17 に示した。

Week 16 の SF-36 の PCS のベースラインからの増加（すなわち改善）の最小二乗平均値は、PBO 群（5.36）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（9.32）で大きく、統計学的に有意な差が認められた（p<0.001）。

表 2.2-17　Week 16 の SF-36 の PCS のベースラインからの変化量−RS（Reference-Based MI）

	PBO 群 N=126	BKZ 160mg Q4W 群 N=128
n	126	128
平均値 (標準誤差)	5.489 (0.692)	9.513 (0.742)
中央値	3.804	8.270
最小値, 最大値	−9.87, 33.81	−6.40, 39.45
最小二乗平均値 (標準誤差)[a]	5.36 (0.79)	9.32 (0.76)
PBO 群に対する差	—	3.96
95%信頼区間	—	2.08, 5.83
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: An intercurrent event was defined as discontinuation of study treatment prior to Week 16 due to any reason.
Note: Missing data at Week 16 and non-missing data after intercurrent event (which are reset to missing) were imputed using MI based on a reference-based approach, in which the MI model was based on data from the placebo group.
a LS Means, SE, difference in LS means, and CI and p-value for the comparison of bimekizumab to placebo have been calculated using ANCOVA with treatment, MRI/CRP classification and region as fixed effects, and Baseline SF-36 value as covariate.
AS0010 Week 24 CSR Table 8.1.1.1、Table 8.2.9.1

2.2.5.2.2　その他の副次評価項目

2.2.5.2.2.1　Week 16 の BASMI スコアのベースラインからの変化量

Week 16 の BASMI スコアのベースラインからの変化量（RS-MI）を表 2.2-18 に示した。

Week 16 の BASMI スコアのベースラインからの減少（すなわち改善）の最小二乗平均値は、PBO 群（−0.11）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−0.44）で大きかった（名目上の p<0.001）。

表 2.2-18　Week 16 の BASMI スコアのベースラインからの変化量−RS（MI）

	PBO 群 N=126	BKZ 160mg Q4W 群 N=128
n	126	128
平均値 (標準誤差)	−0.0791 (0.0637)	−0.4080 (0.0735)
中央値	−0.0698	−0.3765
最小値, 最大値	−2.181, 2.055	−2.847, 2.358
最小二乗平均値 (標準誤差)[a]	−0.11 (0.08)	−0.44 (0.08)
PBO 群に対する差	—	−0.33
95%信頼区間	—	−0.52, −0.14
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: An intercurrent event was defined as discontinuation of study treatment prior to Week 16 due to any reason.
Note: The hypothetical estimand targets the treatment difference in a hypothetical strategy where intercurrent event did not occur such that outcomes for study participants without an intercurrent event were as observed and outcomes for study participants with an intercurrent event were treated as though they had completed the randomized study treatment through Week 16.
Note: Study participants with missing data at Week 16 (including observed data after an intercurrent event that are set to missing) were imputed using multiple imputation based on Markov Chain Monte Carlo (for intermittent missing data) followed by monotone regression (for monotone missing data).
Note: Invalid measurements for BASMI components (according to Maksymowych et al 2006) were treated as missing. If 1 or 2 clinical measures for the BASMI were missing at 1 visit, the missing measure was imputed by carrying the last observation forward, and the BASMI was calculated accordingly. Where 2 attempted measurements for a clinical measure were available and 1 measurement was invalid and 1 measurement was valid, the valid measurement was used, and no imputation was performed.
a LS Means, SE, difference in LS Means, and CI and p-value for the comparison of bimekizumab to placebo have been calculated using ANCOVA with treatment, MRI/CRP classification and region as fixed effects, and Baseline BASMI value as covariate.
AS0010 Final CSR Table 8.2.11.1

2.2.5.2.2.2　ベースラインに付着部炎を有する被験者における Week 16 の MASES のベースラインからの変化量

Week 16 の MASES のベースラインからの変化量（RS-MI）を表 2.2-19 に示した。

ベースラインに付着部炎を有する被験者（MASES>0）を対象に、Week 16 の MASES のベースラインからの変化量を評価した。Week 16 の MASES のベースラインからの減少（すなわち改善）の最小二乗平均値は、PBO 群（−1.11）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−2.16）で大きかった（名目上の p=0.013）。

表 2.2-19　Week 16 の MASES のベースラインからの変化量−RS（MI）

	PBO 群 N=92	BKZ 160mg Q4W 群 N=94
ベースライン		
n	92	94
平均値 (標準誤差)	4.87 (0.37)	4.82 (0.32)
中央値	4.00	4.00
最小値, 最大値	1.0, 13.0	1.0, 13.0
Week 16 (ベースラインからの変化量)		
n	92	94
平均値 (標準誤差)	−1.3 (0.3)	−2.4 (0.3)
中央値	−1.0	−2.0
最小値, 最大値	−9, 8	−10, 5
最小二乗平均値 (標準誤差)[a]	−1.11 (0.38)	−2.16 (0.37)
PBO 群に対する差	—	−1.06
95%信頼区間	—	−1.88, −0.23
名目上の p 値	—	0.013

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: An intercurrent event was defined as discontinuation of study treatment prior to Week 16 due to any reason.
Note: The hypothetical estimand targets the treatment difference in a hypothetical strategy where intercurrent event did not occur such that outcomes for study participants without an intercurrent event were as observed and outcomes for study participants with an intercurrent event were treated as though they had completed the randomized study treatment through Week 16.
Note: Study participants with missing data at Week 16 (including observed data after an intercurrent event that are set to missing) were imputed using multiple imputation based on Markov Chain Monte Carlo (for intermittent missing data) followed by monotone regression (for monotone missing data).
Note: MASES was assessed in the subgroup of study participants with enthesitis at Baseline (MASES index score >0).
a LS Means, SE, difference in LS Means, and CI and p-value for the comparison of bimekizumab to placebo have been calculated using ANCOVA with treatment, MRI/CRP classification and region as fixed effects, and Baseline MASES value as covariate.
AS0010 Final CSR Table 8.3.1.1、Table 8.4.1、Table 8.4.15.1

2.2.5.2.2.3　ベースラインに付着部炎を有する被験者における Week 16 に付着部炎が消失した被験者の割合（MASES に基づき評価）

Week 16 に付着部炎が消失した被験者の割合（RS-NRI）を表 2.2-20 に示した。

ベースラインに付着部炎を有する被験者（MASES>0）を対象に、Week 16 に付着部炎が消失した被験者の割合を MASES に基づき評価した。Week 16 に付着部炎が消失した被験者の割合は、PBO 群（23.9%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（51.1%）で高かった（名目上の p<0.001）。

表 2.2-20　Week 16 に付着部炎が消失した被験者の割合−RS（NRI）

	PBO 群 N=92	BKZ 160mg Q4W 群 N=94
付着部炎が消失した被験者、n (%)	22 (23.9)	48 (51.1)
調整した改善率 [a] 95%信頼区間	18.9 10.9, 30.8	44.8 31.7, 58.7
PBO 群に対するオッズ比 [a] 95%信頼区間 名目上の p 値	— — —	3.49 1.84, 6.62 <0.001

BKZ：ビメキズマブ、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団
Note: An intercurrent event was defined as discontinuation of study treatment prior to Week 16 due to any reason.
Note: The conditional odds ratio evaluated the composite estimand combining the clinically meaningful improvement from Baseline in enthesitis-free state based on the MASES index response and not having an intercurrent event.
Note: Study participants with missing enthesitis-free state based on MASES index data at Week 16 preceded by an intercurrent event were counted as nonresponders, as well as study participants with missing enthesitis-free state based on MASES index data at Week 16 that were not preceded by an intercurrent event.
Note: MASES was assessed in the subgroup of study participants with enthesitis at Baseline (MASES index score >0).
a Adjusted response rate, odds ratio, and p-values for the comparison of bimekizumab/placebo have been calculated using logistic regression with factors for treatment, MRI/CRP classification and region.
AS0010 Week 24 CSR Table 8.3.2.1、Table 8.4.1

2.2.5.2.2.4　TNFα 阻害薬による治療経験がない被験者における Week 16 の ASAS40 改善率

TNFα 阻害薬による治療経験がない被験者における Week 16 の ASAS40 改善率（RS-NRI）を表 2.2-21 に示した。

TNFα 阻害薬による治療経験がない被験者における Week 16 の ASAS40 改善率は、PBO 群（22.9%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（46.6%）で高かった（名目上の p<0.001）。

表 2.2-21　TNFα 阻害薬による治療経験がない被験者における Week 16 の ASAS40 改善率−RS（NRI）

	PBO 群 N=109	BKZ 160mg Q4W 群 N=118
ASAS40 改善率、n (%)	25 (22.9)	55 (46.6)
調整した改善率 [a] 95%信頼区間	22.7 14.9, 33.0	47.4 37.1, 58.0
PBO 群に対するオッズ比 [a] 95%信頼区間 名目上の p 値	— — —	3.08 1.71, 5.54 <0.001

BKZ：ビメキズマブ、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団
Note: An intercurrent event was defined as discontinuation of study treatment prior to Week 16 due to any reason.
Note: The conditional odds ratio evaluated the composite estimand combining the clinically meaningful improvement from Baseline in ASAS40 response and not having an intercurrent event.
Note: Study participants with missing ASAS40 data at Week 16 preceded by an intercurrent event were counted as nonresponders, as well as study participants with missing ASAS40 data at Week 16 that were not preceded by an intercurrent event.
a Adjusted response rate, odds ratio, and p-values for the comparison of bimekizumab/placebo have been calculated using logistic regression with factors for treatment, MRI/CRP classification and region.
AS0010 Final CSR Table 8.2.10.1

2.2.5.3　その他の評価項目

体軸性脊椎関節炎の徴候及び症状への BKZ の効果は、BKZ の初回投与後から認められた。疾患の徴候、症状の重症度及び疾患活動性の指標である様々な有効性評価項目（ASAS40 改善率、ASDAS-MI 改善率、ASDAS 疾患活動性、ASAS-PR 改善率、BASDAI スコア、NRS に基づく全般の脊椎痛スコア及び夜間の脊椎痛スコア）が、投与開始早期である Week 1 に PBO 群と比較して BKZ

160mg Q4W 群で改善した。これらの評価項目で認められた BKZ 160mg Q4W 群の改善は Week 16 で更に改善し、Week 52 でも Week 16 と同程度の改善又は更なる改善を示した。

Week 16 に PBO 群から BKZ 160mg Q4W 群に再割り付けされた被験者では、Week 16 以降のその他の評価項目が速やかかつ顕著に改善した。Week 24 の改善の程度は、ベースラインで BKZ 160mg Q4W 群に割り付けられた被験者の Week 16 又は Week 24 で認められた改善と同程度であり、Week 52 まで維持又は更に改善した（AS0010 Final CSR Section 8.3）。

BKZ の投与後、炎症の指標［hs-CRP、ASspiMRI-a（Berlin 改訂）スコア及び SPARCC 指数］が改善した。投与開始早期である Week 2 に hs-CRP の幾何平均比（Week 2 の幾何平均値／ベースラインの幾何平均値）に PBO 群（0.882）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（0.445）で減少（すなわち改善）が認められ、Week 52（0.361）まで維持された。Week 16 の ASspiMRI-a（Berlin 改訂）スコア及び SPARCC 指数には BKZ の頑健な効果が認められた。Week 16 の ASspiMRI-a（Berlin 改訂）スコアのベースラインからの平均変化量は、PBO 群（0.03）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−0.36）で大きく減少（すなわち改善）した。Week 16 の SPARCC 指数のベースラインからの平均変化量は、PBO 群（−1.56）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−6.15）で大きく減少（すなわち改善）した。これらの改善は BKZ 160mg Q4W 群で Week 52 まで維持又は更なる改善が認められた［Week 52 の ASspiMRI-a（Berlin 改訂）スコアが−0.70、SPARCC 指数が−7.57］。Week 16 に PBO 群から BKZ 160mg Q4W 群に再割り付けされた被験者では、hs-CRP のベースラインからの変化量に Week 16 から 52 まで減少（すなわち改善）が認められた［幾何平均比（ベースライン後の幾何平均値／ベースラインの幾何平均値）は Week 16 に 0.721、Week 52 に 0.402］。ASspiMRI-a（Berlin 改訂）スコア及び SPARCC 指数のベースラインからの平均変化量でも Week 16 から 52 まで減少（すなわち改善）が認められた［Week 52 の ASspiMRI-a（Berlin 改訂）スコアが−0.35、SPARCC 指数が−6.38］（AS0010 Final CSR Table 8.4.21、Table 8.4.27.1、Table 8.4.28.1）。

Week 16 の SF-36 の下位尺度スコアのベースラインからの平均変化量に増加（すなわち改善）が認められ、その改善は PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で大きかった。大きな差が認められた下位尺度は身体機能（BKZ 160mg Q4W 群 8.782 及び PBO 群 4.682、以下同順）、体の痛み（9.785 及び 5.278）、全体的健康感（5.049 及び 2.952）及び活力（7.463 及び 2.640）であった。Week 52 の SF-36 の下位尺度スコアのベースラインからの平均変化量に、意義のある変化と定義される基準を大きく上回る改善が BKZ 160mg Q4W 群及び PBO/BKZ 160mg Q4W 群共に認められ、その改善が認められた下位尺度は身体機能（BKZ 160mg Q4W 群 10.734 及び PBO/BKZ 160mg Q4W 群 9.707、以下同順）、体の痛み（12.330 及び 11.013）、日常役割機能（身体）（9.644 及び 8.934）及び活力（9.841 及び 7.612）であり、BKZ 160mg Q4W 群では社会生活機能（7.352）についても改善が認められた（AS0010 Final CSR Table 8.4.22.1）。

Week 4 の FACIT-疲労サブスケールのスコアのベースラインからの平均変化量は、PBO 群（2.4）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（5.3）で大きく、Week 16 では PBO 群（3.9）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（8.5）で更に増加（すなわち改善）した。FACIT-疲労サブスケールのスコアのベースラインからの平均変化量は Week 52 まで更に増加し、BKZ 160mg Q4W 群で 10.9、PBO/BKZ 160mg Q4W 群でも 9.2 と同程度の改善を達成した（AS0010 Week 24 CSR Table 8.4.23）。

Week 8 の改訂 MOS 睡眠尺度の睡眠問題指標 II スコアのベースラインからの平均変化量は、PBO 群（2.746）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（5.037）で大きく、Week 16 では PBO 群（3.051）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（5.875）で更に増加（すなわち改善）した。Week 52 の改訂 MOS 睡眠尺度の睡眠問題指標 II スコアのベースラインからの平均変化量に、意義のある変化と定義される基準を大きく上回る改善が BKZ 160mg Q4W 群（7.241）及び PBO/BKZ 160mg Q4W 群（6.292）共に

認められた。この結果は、BKZ 投与を受けた被験者では概して睡眠に意義のある改善が認められたことを示している。BKZ 投与を受けた被験者の Week 52 のスコア平均値（BKZ 160mg Q4W 群で 49.980、PBO/BKZ 160mg Q4W 群で 49.788）は、米国の標準スコア平均値（50）に近い値まで戻り、睡眠機能の低下が認められない状態となった（AS0010 Final CSR Table 8.4.30）。

Week 16 の WPAI-SHP のベースラインからの平均変化量に減少（すなわち改善）が認められ、その改善は PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で大きかった。Week 16 の WPAI-SHP の下位尺度のうち、健康問題のため仕事ができなかった時間の割合のベースラインからの平均変化量は BKZ 160mg Q4W 群−1.38、PBO 群 2.81、健康問題が仕事の生産性に影響した割合のベースラインからの平均変化量は BKZ 160mg Q4W 群−24.49、PBO 群−14.14、健康問題のため仕事全体に支障が生じた割合のベースラインからの平均変化量は BKZ 160mg Q4W 群−26.51、PBO 群−14.12、健康問題のため日常の活動に支障が生じた割合のベースラインからの平均変化量は BKZ 160mg Q4W 群−24.33、PBO 群−9.66 であった。Week 52 の WPAI-SHP のベースラインからの平均変化量に、BKZ 160mg Q4W 群では Week 16 から更なる改善が認められ、PBO/BKZ 160mg Q4W 群でも BKZ 投与に切替え後、Week 16 と比較して WPAI-SHP の大幅な改善が認められた（AS0010 Final CSR Table 8.4.31）。

2.2.5.4 部分集団解析

Week 16 の ASAS40 改善率及び ASDAS-MI 改善率について、以下の部分集団で解析した。被験者の組入れ時期及び Week 16 来院の実施時期別（COVID-19 の世界的流行前及び流行中）の部分集団は、ASAS40 改善率の部分集団解析で使用した。

- 年齢（45 歳未満、45 歳以上）
- 性別（男性、女性）
- 人種 1（黒人、白人、その他）
- 人種 2（白人、アジア人、その他）
- 地域（アジア、東欧、西欧及び北米）
- 罹病期間（2 年未満、2 年以上）
- BMI（kg/m^2）（18.5 未満、18.5 以上 25 未満、25 以上 30 未満、30 以上）
- hs-CRP（基準範囲上限値以下、基準範囲上限値超）
- MRI/CRP カテゴリー（MRI+/CRP+、MRI+/CRP−、MRI−/CRP+）
- TNFα 阻害薬による治療経験の有無（あり、なし）
- csDMARD の併用の有無（あり、なし）
- ASDAS 疾患活動性分類［1.3 未満（疾患活動性なし）、1.3 以上 2.1 未満（低疾患活動性）、2.1 以上 3.5 以下（高疾患活動性）、3.5 超（超高疾患活動性）］
- HLA-B27 発現状況（陽性、陰性）
- 被験者の組入れ時点（COVID-19 の世界的流行前、流行中）
- Week 16 来院時点（COVID-19 の世界的流行前、流行中）

全体的に、ASAS40 改善率は PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で一貫して高く、この傾向はすべての部分集団で同様に認められた。女性、45 歳以上並びに西欧及び北米の被験者では、ASAS40 改善率の BKZ 160mg Q4W 群と PBO 群の差が若干縮小した（AS0010 Week 24 CSR Figure 2）。BMI が 30kg/m^2 以上の被験者の Week 16 の ASAS40 改善率は、PBO 群（23.1%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群で 28.1%であった（AS0010 Week 24 CSR Table 8.1.4）。被験者数が少ないため、部分集団に関する結果の解釈には注意が必要である。本項で示した ASAS40 改善率は当該来院時に測定された被験者数を母数として算出し、調整していない。

Week 16 の ASDAS-MI 改善率は、いずれの部分集団でも PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で高くなる傾向が認められた。ASAS40 改善率と同様、ASDAS-MI 改善率の BKZ 160mg Q4W 群と PBO 群の差は、一部の部分集団で他の部分集団と比較して大きかった（AS0010 Week 24 CSR Figure 3）。

2.2.6 薬物動態

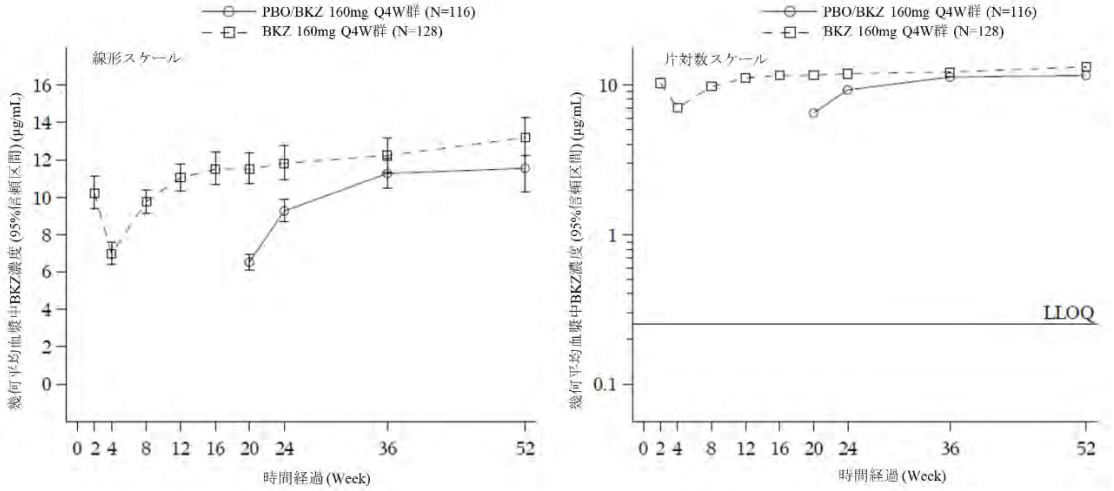
幾何平均血漿中 BKZ 濃度時間推移（PK-PPS）を図 2.2-2 に示した。

全体的に、BKZ 160mg を Q4W で投与した時の血漿中 BKZ 濃度トラフ値は時間推移に従い上昇し、Week 16 までに定常状態に達した。各評価時点の血漿中 BKZ 濃度は予想された濃度範囲内であり、血漿中 BKZ 濃度は線形の PK と一致した。

BKZ 160mg Q4W 群の血漿中 BKZ 濃度トラフ値の幾何平均値（幾何変動係数）は、Week 16 で 11.499µg/mL（43.6%）、Week 52 で 13.189µg/mL（40.5%）であった。定常状態（Week 16）の血漿中 BKZ 濃度の幾何平均値（11.499µg/mL）は、Week 4 の血漿中 BKZ 濃度の幾何平均値（6.959µg/mL）の 1.65 倍に上昇した（AS0010 Final CSR Table 20.1.1）。

PBO/BKZ 160mg Q4W 群の BKZ 投与開始後の PK は、ベースラインに BKZ 160mg Q4W 群に割り付けられた被験者の PK と同様の傾向を示した。血漿中 BKZ 濃度トラフ値の幾何平均値（幾何変動係数）は、Week 24（PBO/BKZ 160mg Q4W 群の BKZ 投与開始から 8 週間後）で 9.252µg/mL（37.8%）であった。血漿中 BKZ 濃度トラフ値は Week 36（Week 24 の次の評価時点、BKZ 投与開始から 20 週間後）までに定常状態に達し、11.242µg/mL（39.3%）であった（AS0010 Final CSR Table 20.1.1）。

図 2.2-2　幾何平均血漿中 BKZ 濃度時間推移−PK-PPS



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

2.2.7　免疫原性

2.2.7.1　発現状況

2.2.7.1.1　抗 BKZ 抗体

抗 BKZ 抗体の発現状況（ISS）を表 2.2-22 に示した。

ベースラインに BKZ 160mg Q4W 群の 4.2%で抗 BKZ 抗体陽性が確認され、安全性追跡調査来院まで抗 BKZ 抗体陽性被験者の割合は増加した。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 Week 16 で 119 例中 50 例（42.0%）、安全性追跡調査来院で 119 例中 68 例（57.1%）（Week 52 での結果と同じ）であった（AS0010 Final CSR Table 21.1）。抗 BKZ 抗体陽性が確認された被験者の多くは、サブカテゴリーの投与後陽性に該当した［119 例中 64 例（53.8%）］。ベースラインで抗 BKZ 抗体陽性の被験者のうち、1 例（0.8%）は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。

表 2.2-22　抗 BKZ 抗体の発現状況−ISS

評価時点	抗 BKZ 抗体発現状況	PBO/BKZ 160mg Q4W 群 N=119 n (%)	BKZ 160mg Q4W 群 N=119 n (%)
Week 16 までの全期間 [a]	抗体陽性	—	50 (42.0)
	抗体陰性	—	69 (58.0)
	合計	—	119 (100)
	欠測	—	0
Week 16 までの全期間 (有効性サブグループ解析) [b]	抗体陽性	—	18 (15.1)
	抗体陰性	—	101 (84.9)
	合計	—	119 (100)
	欠測	—	0
安全性追跡調査を含む全期間 [a]	抗体陽性	40 (33.6)	68 (57.1)
	抗体陰性	68 (57.1)	48 (40.3)
	合計	108 (90.8)	116 (97.5)
	欠測	11 (9.2)	3 (2.5)

表 2.2-22　抗 BKZ 抗体の発現状況−ISS（続き）

評価時点	抗 BKZ 抗体発現状況	PBO/BKZ 160mg Q4W 群 N=119 n (%)	BKZ 160mg Q4W 群 N=119 n (%)
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	21 (17.6)	47 (39.5)
	抗体陰性	87 (73.1)	69 (58.0)
	合計	108 (90.8)	116 (97.5)
	欠測	11 (9.2)	3 (2.5)
サブカテゴリー別の抗 BKZ 抗体発現状況 [c, d]			
1. 投与前陰性/投与後の全評価時点で陰性		68 (57.1)	48 (40.3)
2. 投与前陰性/投与後のいずれかの評価時点で陽性		29 (24.4)	63 (52.9)
3. 投与前陽性/投与後の全評価時点で陰性		2 (1.7)	1 (0.8)
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)		8 (6.7)	3 (2.5)
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)		0	1 (0.8)
6. 投与前陽性/投与後欠測又は陰性		1 (0.8)	0
7. 投与後陽性合計 (カテゴリー2 及び 5)		29 (24.4)	64 (53.8)
8. 投与前陽性合計 (カテゴリー3～6)		11 (9.2)	5 (4.2)
9. 欠測		11 (9.2)	3 (2.5)

ADAb：抗 BKZ 抗体、BKZ：ビメキズマブ、ISS：安全性及び免疫原性解析対象集団、PBO：プラセボ、SFU：安全性追跡調査
a Overall positive: at least 1 positive sample at any time in the treatment period, regardless of having missing/inconclusive data. Overall negative: all the samples negative or only 1 missing/inconclusive sample up to the time point 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 negative during the treatment period of interest. The treatment period included the Baseline value. Only data up to the time point of interest were used in deriving the ADAb status.
b ADAb positive: at least 2 ADAb positive samples during the study regardless of other ADAb negative samples and/or missing or inconclusive samples. ADAb negative either: 1) all samples ADAb negative and no missing or inconclusive samples; 2) only 1 sample ADAb positive, and all other samples ADAb negative or missing/inconclusive; or 3) only 1 sample missing/inconclusive and the remaining ADAb samples negative. Missing: criteria for 1 of the 2 groups listed above not fulfilled. For overall status (for efficacy subgroup analysis) up to a time point of interest, only data from Baseline up to that time point were considered for the derivation of ADAb categories.
c Number (n) of study participants meeting the criterion up to the SFU Visit. Percentages were based on total N.
d Included all post-Baseline assessments including those at unscheduled visits, counting a study participant only once.
AS0010 Final CSR Table 21.1、Table 21.3

2.2.7.1.2　抗 BKZ 中和抗体

抗 BKZ 中和抗体発現状況を表 2.2-23 に示した。

安全性追跡調査来院までに、BKZ 160mg Q4W 群の 119 例中 30 例（25.2%）に中和抗体陽性が確認され、抗 BKZ 抗体陽性が確認された 68 例のうちの 44.1%に該当した（Week 52 までの結果と同じ）（AS0010 Final CSR Table 22.1、Table 22.2）。中和抗体陽性が確認された被験者の多くが IL-17AA 及び IL-17FF の両方に対する中和抗体陽性であった。PBO/BKZ 160mg Q4W 群では、安全性追跡調査来院までに、119 例中 16 例（13.4%）に中和抗体陽性が確認され、抗 BKZ 抗体陽性が確認された 40 例のうちの 40%に該当した。中和抗体陽性が確認された被験者の半数以上が IL-17AA 及び IL-17FF の両方に対する中和抗体陽性であった。

表 2.2-23　抗 BKZ 中和抗体発現状況−ISS

	PBO/BKZ 160mg Q4W 群 N=119 n (%)	BKZ 160mg Q4W 群 N=119 n (%)
Week 16 までの抗 BKZ 抗体発現状況		
抗 BKZ 抗体陽性	NA	50 (42.0)
Week 16 までの中和抗体発現状況		
中和抗体陽性	NA	14 (11.8)
IL-17AA に対する中和抗体のみ陽性	NA	2 (1.7)
IL-17FF に対する中和抗体のみ陽性	NA	4 (3.4)
IL-17AA 及び IL-17FF 両方に対する中和抗体陽性	NA	8 (6.7)
抗 BKZ 抗体陽性/中和抗体陰性	NA	36 (30.3)
欠測	NA	0
安全性追跡調査来院までの抗 BKZ 抗体発現状況		
抗 BKZ 抗体陽性	40 (33.6)	68 (57.1)
安全性追跡調査来院までの中和抗体発現状況		
中和抗体陽性	16 (13.4)	30 (25.2)
IL-17AA に対する中和抗体のみ陽性	0	3 (2.5)
IL-17FF に対する中和抗体のみ陽性	5 (4.2)	10 (8.4)
IL-17AA 及び IL-17FF 両方に対する中和抗体陽性	11 (9.2)	17 (14.3)
抗 BKZ 抗体陽性/中和抗体陰性	24 (20.2)	38 (31.9)
欠測	11 (9.2)	3 (2.5)

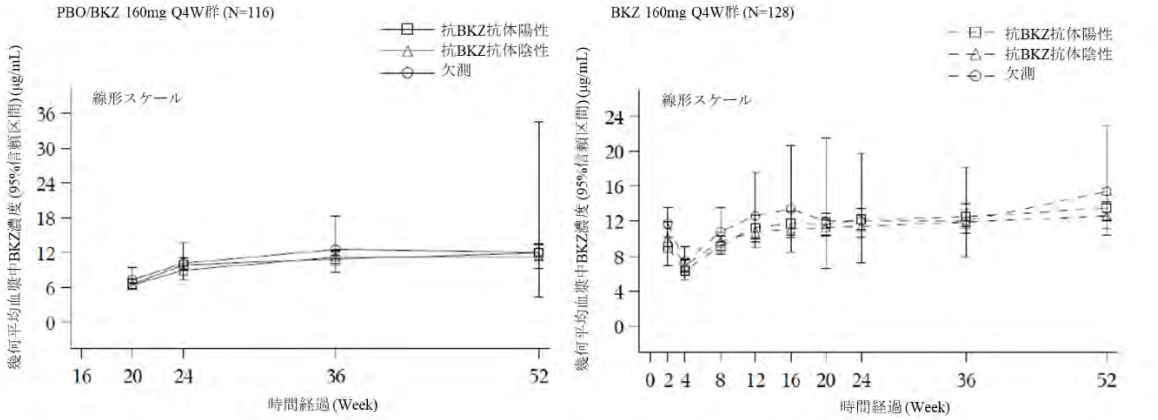
ADAb：抗 BKZ 抗体、BKZ：ビメキズマブ、ISS：安全性及び免疫原性解析対象集団、NA：該当せず、NAb：抗 BKZ 中和抗体、PBO：プラセボ
Note: N=number of study participants in the ISS.
Note: Percentages were calculated relative to the number of study participants in the ISS.
Note: Both ADAb and NAb status classifications included data from Baseline up to the visit of interest.
AS0010 Final CSR Table 22.1

2.2.7.2　血漿中 BKZ 濃度への抗 BKZ 抗体の影響

抗 BKZ 抗体発現状況別の血漿中 BKZ 濃度時間推移（PK-PPS）を図 2.2-3 に示した。

BKZ 160mg Q4W 群及び PBO/BKZ 160mg Q4W 群共に、抗 BKZ 抗体陽性被験者と陰性被験者で血漿中 BKZ 濃度の幾何平均値は Week 52 まで同程度であった。BKZ 160mg Q4W 群では、Week 16 の血漿中 BKZ 濃度トラフ値の幾何平均値は、抗 BKZ 抗体陽性被験者（11.695μg/mL）と陰性被験者（11.132μg/mL）で同程度であり、Week 52 でも同程度のまま（それぞれ 13.461μg/mL 及び 12.613μg/mL）であった。PBO/BKZ 160mg Q4W 群では、Week 52 の血漿中 BKZ 濃度トラフ値の幾何平均値は、抗 BKZ 抗体陽性被験者で 11.998μg/mL 及び陰性被験者で 11.190μg/mL であった（AS0010 Final CSR Table 20.1.2）。

図 2.2-3　抗 BKZ 抗体発現状況別の血漿中 BKZ 濃度時間推移−PK-PPS



ADAb：抗 BKZ 抗体、BLQ：定量限界下限値未満、BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、LLOQ：定量限界下限値、PBO：プラセボ、PK-PPS：治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団
Note: Values BLQ were replaced by the value of LLOQ/2=0.125μg/mL in the calculations of geometric mean and CIs.
Note: Geometric mean was only calculated if at least two-thirds of the concentrations were quantified at the respective time point and n ≥3.
Note: The ADAb status (positive, 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 (regardless of any missing/inconclusive or negative ADAb sample result after the positive record). If a study participant had only negative ADAb samples or only 1 missing/inconclusive sample with all other samples as ADAb negative up to that time point, the study participant was classified as negative. Otherwise, the study participant was classified in the missing ADAb category.
Note: No ADAb data were available for the China study participants because samples were not analyzed. Therefore, the China study participants were categorized under the "ADAb missing" category.
AS0010 Final CSR Figure 22.2

2.2.7.3　有効性への抗 BKZ 抗体の影響

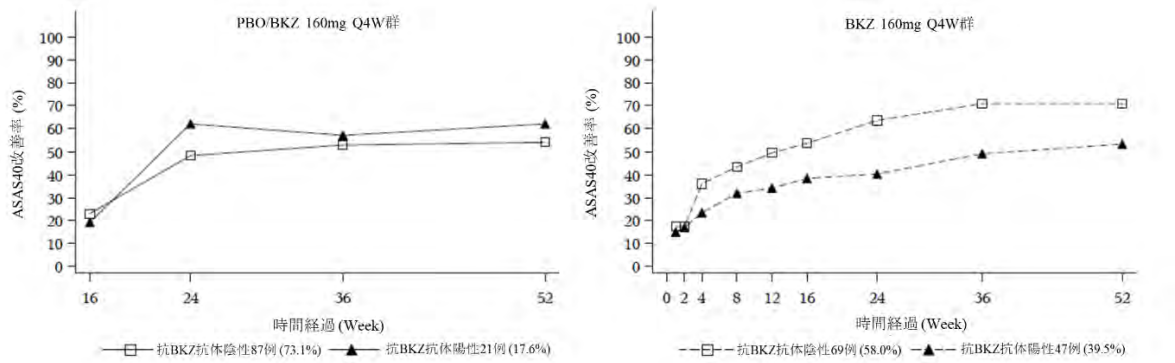
安全性追跡調査来院までの抗 BKZ 抗体発現状況別の ASAS40 改善率及び ASAS20 改善率の時間推移（ISS-NRI）を図 2.2-4 及び図 2.2-5 に、Week 52 までの抗体価カテゴリー別の ASAS40 改善率及び ASAS20 改善率（ISS-NRI）を図 2.2-6 及び図 2.2-7 に示した。

抗 BKZ 抗体発現状況による血漿中 BKZ 濃度への影響は認められなかったものの、BKZ 160mg Q4W 群では、Week 16 の ASAS40 改善率は抗 BKZ 抗体陰性被験者［51.5%（101 例中 52 例）］と比較して陽性被験者［27.8%（18 例中 5 例）］で低かった。Week 16 の ASAS20 改善率も抗 BKZ 抗体陰性被験者［73.3%（101 例中 74 例）］と比較して陽性被験者［44.4%（18 例中 8 例）］で低かった。なお、PBO 群では Week 16 の ASAS40 改善率は 21.4%、Week 16 の ASAS20 改善率は 38.1%であった（AS0010 Final CSR Table 21.4.1、表 2.2-8、表 2.2-10）。

BKZ 160mg Q4W 群では、抗 BKZ 抗体陽性被験者と陰性被験者間の Week 52 の ASAS 改善率の差は Week 16 よりも小さくなった。抗 BKZ 抗体発現状況別の Week 52 の ASAS40 改善率及び ASAS20 改善率は、抗 BKZ 抗体陰性被験者［それぞれ 71.0%（69 例中 49 例）及び 81.2%（69 例中 56 例）］と比較して陽性被験者［それぞれ 53.2%（47 例中 25 例）及び 68.1%（47 例中 32 例）］で低かった。しかし、PBO/BKZ 160mg Q4W 群では、抗 BKZ 抗体発現状況別の Week 52（BKZ 投与開始から 36 週間後）の ASAS40 改善率及び ASAS20 改善率は、抗 BKZ 抗体陰性被験者［それぞれ 54.0%（87 例中 47 例）及び 74.7%（87 例中 65 例）］と比較して陽性被験者［それぞれ 61.9%（21 例中 13 例）及び 85.7%（21 例中 18 例）］で数値的に高かった（AS0010 Final CSR Table 21.4.4）。この結果から、PBO/BKZ 160mg Q4W 群では抗 BKZ 抗体発現状況による有効性への影響は認められなかった。

抗体価と Week 52 までの有効性（ASAS40 改善率及び ASAS20 改善率）に明確な傾向は認められなかった。各抗体価カテゴリーの被験者数が少ないため、結果の解釈には限界がある。

図 2.2-4　安全性追跡調査来院までの抗 BKZ 抗体発現状況別の ASAS40 改善率の時間推移–ISS（NRI）



ADAb：抗 BKZ 抗体、BKZ：ビメキズマブ、ISS：安全性及び免疫原性解析対象集団、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、SFU：安全性追跡調査

Note: ADAb positive - Defined as study participants having at least 2 ADAb positive samples during the study (including Baseline up to SFU) regardless of other ADAb negative samples and/or missing or inconclusive samples.

Note: ADAb negative - Defined as study participants for whom either (1) all samples (including Baseline up to SFU) were ADAb negative and there were no missing or inconclusive samples, (2) only 1 sample was ADAb positive and all other samples (including Baseline up to SFU) were ADAb negative or missing/inconclusive or (3) only 1 sample was missing/inconclusive and the remaining ADAb samples were negative.

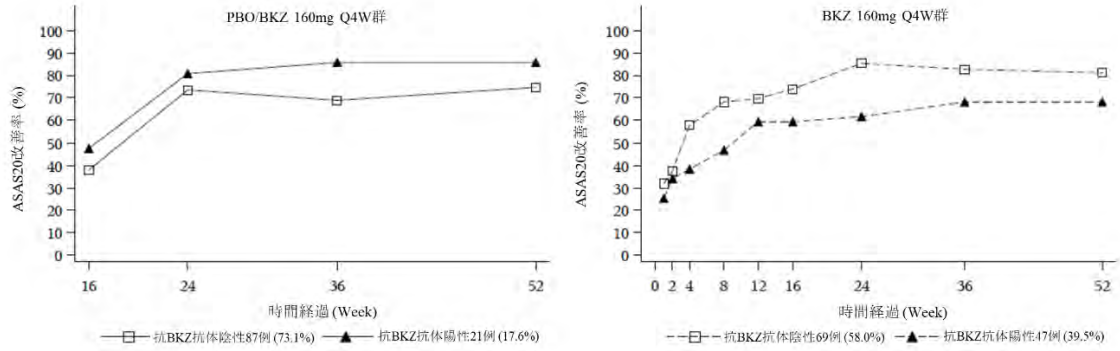
Note: ADAb Missing - Defined as study participants who did not fulfill the criteria for 1 of the 2 groups listed above. Since ≥95% of study participants were included in the nonmissing groups in the BKZ 160mg Q4W group, the missing group was not displayed in the figure.

Note: The ADAb data up to the SFU Visit were used in deriving the ADAb categories for the figure.

Note: n is the number of study participants evaluated for the response rate in each ADAb category, and the percentage was calculated out of the ISS.

AS0010 Final CSR Figure 28.5

図 2.2-5　安全性追跡調査来院までの抗 BKZ 抗体発現状況別の ASAS20 改善率の時間推移–ISS（NRI）



ADAb：抗 BKZ 抗体、BKZ：ビメキズマブ、ISS：安全性及び免疫原性解析対象集団、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、SFU：安全性追跡調査

Note: ADAb positive - Defined as study participants having at least 2 ADAb positive samples during the study (including Baseline up to SFU) regardless of other ADAb negative samples and/or missing or inconclusive samples.

Note: ADAb negative - Defined as study participants for whom either (1) all samples (including Baseline up to SFU) were ADAb negative and there were no missing or inconclusive samples, (2) only 1 sample was ADAb positive and all other samples (including Baseline up to SFU) were ADAb negative or missing/inconclusive or (3) only 1 sample was missing/inconclusive and the remaining ADAb samples were negative.

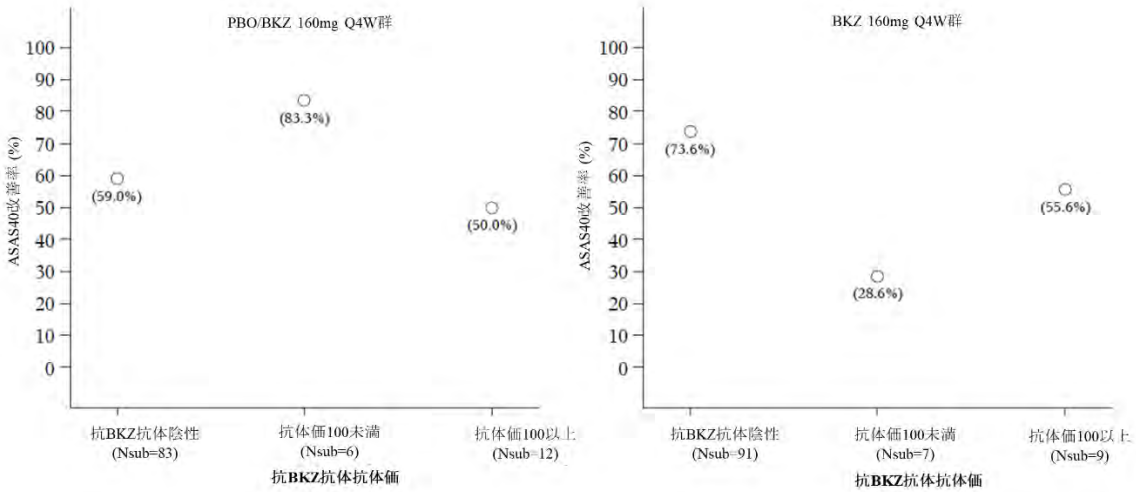
Note: ADAb Missing - Defined as study participants who did not fulfill the criteria for 1 of the 2 groups listed above. Since ≥95% of study participants were included in the nonmissing groups in the BKZ 160mg Q4W group, the missing group was not displayed in the figure.

Note: The ADAb data up to the SFU Visit were used in deriving the ADAb categories for the figure.

Note: n is the number of study participants evaluated for the response rate in each ADAb category, and the percentage was calculated out of the ISS.

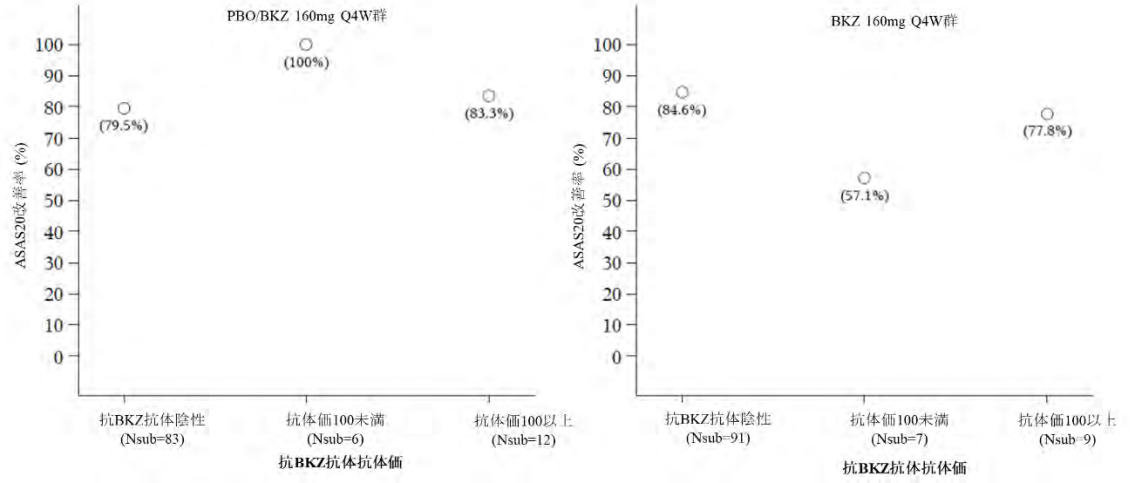
AS0010 Final CSR Figure 28.6

図 2.2-6　Week 52 までの抗体価カテゴリー別の ASAS40 改善率−ISS（NRI）



ADAb：抗 BKZ 抗体、BKZ：ビメキズマブ、ISS：安全性及び免疫原性解析対象集団、NRI：non-responder imputation、Nsub：当該来院時に測定された被験者数、PBO：プラセボ
Note: Negative ADAb titer category included all study participants with negative ADAb status at Week 52.
Note: Titer <100, titer ≥100 represented the ADAb titer categories at Week 52.
Note: Nsub represents the number of study participants in each ADAb titer category.
AS0010 Final CSR Figure 27.5

図 2.2-7　Week 52 までの抗体価カテゴリー別の ASAS20 改善率−ISS（NRI）



ADAb：抗 BKZ 抗体、BKZ：ビメキズマブ、ISS：安全性及び免疫原性解析対象集団、NRI：non-responder imputation、Nsub：当該来院時に測定された被験者数、PBO：プラセボ
Note: Negative ADAb titer category included all study participants with negative ADAb status at Week 52.
Note: Titer <100, titer ≥100 represented the ADAb titer categories at Week 52.
Note: Nsub represents the number of study participants in each ADAb titer category.
AS0010 Final CSR Figure 27.6

2.2.8　安全性

2.2.8.1　曝露状況

二重盲検期間の治験薬の曝露状況（SS）を表 2.2-24 に示した。

二重盲検期間の治験薬曝露期間の中央値は、BKZ 160mg Q4W 群及び PBO 群共に 112.0 日であった。総曝露期間及び総リスク曝露期間は投与群間で同程度であった。BKZ 160mg Q4W 群の総曝露期間は 38.8 人年、総リスク曝露期間は 40.4 人年であり、PBO 群の総曝露期間は 37.2 人年、総リスク曝露期間は 38.1 人年であった。

表 2.2-24　二重盲検期間の治験薬の曝露状況–SS

	PBO 群 N=126	BKZ 160mg Q4W 群 N=128
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	126 107.8 (15.8) 112.0 1, 120	128 110.6 (9.5) 112.0 28, 122
総曝露期間（人年）	37.2	38.8
総リスク曝露期間（人年）	38.1	40.4

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 nontreated periods.
AS0010 Week 24 CSR Table 10.1.2

全期間（二重盲検期間及び維持期間）の治験薬の曝露状況（SS）を表 2.2-25 に示した。

全期間の治験薬曝露期間（PBO 投与期間を除く）の中央値は、全 BKZ 160mg Q4W 群（BKZ を 1 回以上投与された被験者が含まれる）で 255.0 日であった。総曝露期間及び総リスク曝露期間は、それぞれ 197.0 人年及び 208.4 人年であった。

表 2.2-25　全期間の治験薬の曝露状況–SS

	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=244
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	244 294.9 (69.1) 255.0 28, 374
総曝露期間（人年）	197.0
総リスク曝露期間（人年）	208.4

BKZ：ビメキズマブ、IMP：治験薬、SS：安全性解析対象集団
Note: Overall Period included the Double-Blind Treatment and the Maintenance Period.
Note: Total IMP duration was a subset of total time at risk excluding nontreated periods.
Note: After the Double-Blind Treatment Period, participants randomized to placebo switched to BKZ 160mg Q4W at Week 16.
AS0010 Final CSR Table 10.1.1

2.2.8.2　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。

2.2.8.2.1　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 2.2-26 に示した。

二重盲検期間の有害事象発現率は、PBO 群（56.3%、71 例）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（62.5%、80 例）でわずかに高かった。重篤な有害事象は BKZ 160mg Q4W 群では認められず、PBO 群の 1 例（0.8%）に認められた。注目すべき有害事象の発現率は、PBO 群（6.3%、8 例）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（14.1%、18 例）で高かった。試験中止に至った有害事象の発現率は、BKZ 160mg Q4W 群（1.6%、2 例）及び PBO 群（4.0%、5 例）共に低かった。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（13.5%、17 例）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（25.8%、33 例）で高かった。高度の有害事象は BKZ 160mg Q4W 群では認められず、PBO 群の 1 例（0.8%）に認められた。いずれの投与群でも二重盲検期間に死亡の報告はなかった。

表 2.2-26　二重盲検期間の有害事象発現例数の概要–SS

	PBO 群 N=126 n (%)	BKZ 160mg Q4W 群 N=128 n (%)
すべての有害事象	71 (56.3)	80 (62.5)
重篤な有害事象	1 (0.8)	0
注目すべき有害事象	8 (6.3)	18 (14.1)
試験中止に至った有害事象 [a]	5 (4.0)	2 (1.6)
治験薬の投与中止に至った有害事象	5 (4.0)	2 (1.6)
治験薬と関連ありと判断された有害事象	17 (13.5)	33 (25.8)
高度の有害事象	1 (0.8)	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

AE：有害事象、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、PBO：プラセボ
Note: n=number of study participants who reported at least 1 TEAE in that category.
Note: Two study participants discontinued the study between the Double-Blind Treatment Period and the Maintenance Period due to AE. Adverse events leading to study discontinuation between the Double-Blind Treatment Period and the Maintenance Period were assigned to the Double-Blind Treatment Period tables (safety data definitions of study period).
a Included study participant discontinuations due to TEAEs that occurred after the completion of the Double-Blind Treatment Period and prior to the start of the Maintenance Period (2 study participants in the placebo group) and TEAEs that started in the Double-Blind Treatment Period with the discontinuation occurring in the Maintenance Period (1 study participant in the bimekizumab 160mg Q4W group). Refer to AS0010 Final CSR Section 11.5.1 for additional details.
AS0010 Final CSR Table 11.1.1.2

全期間の有害事象発現例数の概要（SS）を表 2.2-27 に示した。

全期間の有害事象発現率は 75.0%（183 例）であった。重篤な有害事象の発現率は 3.7%（9 例）であった。注目すべき有害事象の発現率は 30.7%（75 例）であった。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の発現率は、それぞれ 2.5%（6 例）及び 3.3%（8 例）であった。治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現率は 33.2%（81 例）であった。高度の有害事象の発現率は 3.3%（8 例）であった。全期間に死亡の報告はなかった。

表 2.2-27　全期間の有害事象発現例数の概要–SS

	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=244 n (%)
すべての有害事象	183 (75.0)
重篤な有害事象	9 (3.7)
注目すべき有害事象	75 (30.7)
試験中止に至った有害事象	6 (2.5)
治験薬の投与中止に至った有害事象 [a]	8 (3.3)
治験薬と関連ありと判断された有害事象	81 (33.2)
高度の有害事象	8 (3.3)
すべての死亡 (死亡に至った有害事象)	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

BKZ：ビメキズマブ、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 that category.
a Two study participants permanently withdrew from IMP due to a TEAE and did not discontinue the study due to the TEAE: 1 study participant reported a TEAE of clear cell renal cell carcinoma and another study participant reported a TEAE of oral candidiasis (AS0010 Final CSR Listing 7.1.1).
AS0010 Final CSR Table 11.1.1.1

2.2.8.2.2　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 2.2-28 に示した。

二重盲検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 338.00/100 人年及び PBO 群 277.59/100 人年であった。

二重盲検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（24.6%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（35.9%）で高かった。次いでよくみられた SOC は「筋骨格系および結合組織障害」［BKZ 160mg Q4W 群 16 例（12.5%）及び PBO 群 7 例（5.6%）］並びに「胃腸障害」［BKZ 160mg Q4W 群 12 例（9.4%）及び PBO 群 16 例（12.7%）］であった（AS0010 Final CSR Table 11.1.2.2）。

いずれかの投与群で発現率 3%以上の PT のうち、BKZ 160mg Q4W 群で最もよくみられた PT は鼻咽頭炎（10.2%）であり、次いで上気道感染（7.0%）、咽頭炎、口腔カンジダ症及び頭痛（いずれも 3.1%）であった。PBO 群で最もよくみられた PT は上気道感染（7.9%）であり、次いで鼻咽頭炎（4.8%）及びぶどう膜炎（3.2%）であった。

表 2.2-28　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=126 100 人年=0.38		BKZ 160mg Q4W 群 N=128 100 人年=0.40	
	n (%)	EAIR (95% CI)	n (%)	EAIR (95% CI)
すべての有害事象	71 (56.3)	277.59 (216.8, 350.1)	80 (62.5)	338.00 (268.0, 420.7)
眼障害	8 (6.3)	21.33 (9.2, 42.0)	3 (2.3)	7.52 (1.6, 22.0)
ぶどう膜炎	4 (3.2)	10.59 (2.9, 27.1)	1 (0.8)	2.49 (0.1, 13.9)
感染症および寄生虫症	31 (24.6)	94.36 (64.1, 133.9)	46 (35.9)	144.79 (106.0, 193.1)
口腔カンジダ症	0	0	4 (3.1)	10.05 (2.7, 25.7)
鼻咽頭炎	6 (4.8)	16.28 (6.0, 35.4)	13 (10.2)	34.11 (18.2, 58.3)
上気道感染	10 (7.9)	27.43 (13.2, 50.4)	9 (7.0)	23.07 (10.5, 43.8)
咽頭炎	1 (0.8)	2.64 (0.1, 14.7)	4 (3.1)	10.09 (2.8, 25.8)

表 2.2-28　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（続き）

SOC PT	PBO 群 N=126 100 人年=0.38		BKZ 160mg Q4W 群 N=128 100 人年=0.40	
	n (%)	EAIR (95% CI)	n (%)	EAIR (95% CI)
神経系障害	6 (4.8)	16.37 (6.0, 35.6)	10 (7.8)	26.26 (12.6, 48.3)
頭痛	2 (1.6)	5.31 (0.6, 19.2)	4 (3.1)	10.19 (2.8, 26.1)

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、EAIR：曝露期間で補正した 100 人年あたりの有害事象発現率、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、PBO：プラセボ
事象名：MedDRA ver.19.0
Note: n=number of study participants who reported at least 1 TEAE within SOC/PT.
Note: Incidence=Exposure-adjusted incidence rate of new cases per 100 participant-years and associated 95% CI.
AS0010 Final CSR Table 11.1.2.2

全期間に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 2.2-29 に示した。

全期間の曝露期間で補正した全 BKZ 160mg Q4W 群の 100 人年あたりの有害事象発現率は、202.27/100 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」（52.0%）であり、次いで「筋骨格系および結合組織障害」（18.0%）、「皮膚および皮下組織障害」（15.6%）及び「胃腸障害」（13.9%）であった（AS0010 Final CSR Table 11.1.2.1）。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（9.4%）及び口腔カンジダ症（7.4%）であった。

表 2.2-29　全期間の有害事象（発現率 3%以上）–SS

SOC PT	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=244 100 人年=2.08	
	n (%)	EAIR (95% CI)
すべての有害事象	183 (75.0)	202.27 (174.0, 233.8)
胃腸障害	34 (13.9)	17.94 (12.4, 25.1)
下痢	9 (3.7)	4.40 (2.0, 8.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	25 (10.2)	12.94 (8.4, 19.1)
疲労	9 (3.7)	4.44 (2.0, 8.4)
感染症および寄生虫症	127 (52.0)	93.81 (78.2, 111.6)
口腔カンジダ症	18 (7.4)	9.03 (5.4, 14.3)
鼻咽頭炎	30 (12.3)	15.65 (10.6, 22.3)
上気道感染	23 (9.4)	11.84 (7.5, 17.8)
咽頭炎	11 (4.5)	5.43 (2.7, 9.7)
鼻炎	8 (3.3)	3.90 (1.7, 7.7)
コロナウイルス感染	17 (7.0)	8.31 (4.8, 13.3)
臨床検査	28 (11.5)	14.59 (9.7, 21.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8 (3.3)	3.93 (1.7, 7.7)
筋骨格系および結合組織障害	44 (18.0)	23.91 (17.4, 32.1)
関節痛	11 (4.5)	5.39 (2.7, 9.6)
背部痛	9 (3.7)	4.40 (2.0, 8.4)
神経系障害	30 (12.3)	15.68 (10.6, 22.4)
頭痛	14 (5.7)	6.98 (3.8, 11.7)

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、EAIR：曝露期間で補正した 100 人年あたりの有害事象発現率、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 within SOC/PT.
Note: Incidence=Exposure-adjusted incidence rate of new cases per 100 participant-years and associated 95% CI.
AS0010 Final CSR Table 11.1.2.1

2.2.8.2.3　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。高度の有害事象は BKZ 160mg Q4W 群では認められず、PBO 群の 1 例（0.8%）に 2 件（腹部癒着）認められ、入院に至った。本事象はいずれも治験薬と関連なしと判断され、試験中止に至らなかった。転帰はいずれも回復であった（AS0010 Final CSR Table 11.1.8.2、Listing 7.1.1）。

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。高度の有害事象は全 BKZ 160mg Q4W 群の 8 例（3.3%）に 10 件認められ、このうち 1 件（口腔カンジダ症）は試験中止に至った。本事象は BKZ 160mg Q4W 群の 1 例に発現（BKZ 初回投与の 253 日目）し、非重篤であり、治験薬と関連ありと判断され、治験薬の投与中止に至った。最終報告時点の転帰は回復であった（AS0010 Final CSR Table 11.1.8.1、Listing 7.1.1）。

全期間に認められた高度の有害事象の転帰は、1 件（片頭痛）を除き、いずれも回復であった。1 件（口腔カンジダ症）を除き、いずれも治験薬と関連なしと判断された。4 件（虫垂炎、故意の自傷行為、丹毒及び変形性関節症）を除き、いずれも非重篤であった（AS0010 Final CSR Listing 7.1.1）。

2.2.8.2.4　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、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 2.2-30 に示した。

二重盲検期間の治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現率は、PBO 群（13.5%、17 例）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（25.8%、33 例）で高かった。二重盲検期間の治験薬と関連ありと判断された有害事象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（8.7%、11 例）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（14.1%、18 例）で高かった。BKZ 160mg Q4W 群で最もよくみられた治験薬と関連ありと判断された PT は、口腔カンジダ症（3.1%、4 例）であり、次いで鼻咽頭炎及び上気道感染（いずれも 2.3%、3 例）であった。PBO 群で治験薬と関連ありと判断された PT の発現率は、いずれも 2%未満であった（AS0010 Final CSR Table 11.1.12.2）。

表 2.2-30　二重盲検期間の治験薬と関連ありと判断された有害事象（いずれかの投与群で発現率 2%以上）–SS

SOC PT	PBO 群 N=126 n (%)	BKZ 160mg Q4W 群 N=128 n (%)
すべての治験薬と関連ありと判断された有害事象	17 (13.5)	33 (25.8)
感染症および寄生虫症	11 (8.7)	18 (14.1)
口腔カンジダ症	0	4 (3.1)
鼻咽頭炎	2 (1.6)	3 (2.3)
上気道感染	2 (1.6)	3 (2.3)

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、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 IMP-related TEAE within SOC/PT.
AS0010 Final CSR Table 11.1.12.2

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、PT 別の発現率が 2%以上の有害事象（SS）を表 2.2-31 に示した。

治験薬と関連ありと判断された有害事象は全 BKZ 160mg Q4W 群で 81 例(33.2%)に認められた。治験薬と関連ありと判断さ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 例、22.5%）であり、次いで「胃腸障害」及び「皮膚および皮下組織障害」（各 12 例、4.9%）並びに「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「臨床検査」（各 11 例、4.5%）であった（AS0010 Final CSR Table 11.1.12.1）。治験薬と関連ありと判断された有害事象で最もよくみられた PT は、口腔カンジダ症（14 例、5.7%）であり、次いで上気道感染（10 例、4.1%）及び鼻咽頭炎（9 例、3.7%）であった。

表 2.2-31　全期間の治験薬と関連ありと判断された有害事象（発現率 2%以上）–SS

SOC PT	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=244 n (%)
すべての治験薬と関連ありと判断された有害事象	81 (33.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (4.5)
注射部位疼痛	5 (2.0)
感染症および寄生虫症	55 (22.5)
口腔カンジダ症	14 (5.7)
上気道感染	10 (4.1)
鼻咽頭炎	9 (3.7)
臨床検査	11 (4.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (2.5)

BKZ：ビメキズマブ、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
事象名：MedDRA ver.19.0
Note: n=number of study participants who reported at least 1 IMP-related TEAE within SOC/PT.
AS0010 Final CSR Table 11.1.12.1

2.2.8.2.5　抗 BKZ 抗体発現状況別の有害事象

全体的に、抗 BKZ 抗体による BKZ の安全性プロファイルへの臨床的に重要な影響は認められなかった。抗 BKZ 抗体の初回陽性判定後に有害事象が発現した被験者は 108 例、曝露期間は 0.70/100 人年であり、初回陽性判定前に有害事象が発現した被験者は 93 例、曝露期間は 0.27/100 人年であった。抗 BKZ 抗体陰性の被験者は 116 例で、曝露期間は 0.94/100 人年であった（AS0010 Final CSR Table 11.1.14.1）。

有害事象の発現率は、抗 BKZ 抗体陰性被験者（68.1%、116 例中 79 例）と初回陽性判定後に有害事象が発現した被験者（65.7%、108 例中 71 例）で同程度であった。曝露期間で補正した 100 人年あたりの発現率は、初回陽性判定後に有害事象が発現した被験者（231.05/100 人年）と比較して、抗 BKZ 抗体陰性被験者（159.06/100 人年）で低かった。初回陽性判定前に有害事象が発現した被験者の有害事象の発現率は 51.6%（93 例中 48 例）であり、曝露期間で補正した 100 人年あたりの発現率は 304.16/100 人年であった（AS0010 Final CSR Table 11.1.14.1）。

2.2.8.2.6　死亡

二重盲検期間及び全期間に死亡の報告はなかった(AS0010 Final CSR Table 11.1.6.1、Table 11.1.6.2)。

2.2.8.2.7 重篤な有害事象

全期間の重篤な有害事象の一覧（SS）を表 2.2-32 に示した。重篤な有害事象の詳細を 2.2.10 項に示した。

二重盲検期間の重篤な有害事象の発現率は低かった。重篤な有害事象は BKZ 160mg Q4W 群では認められず、PBO 群の 1 例（0.8%）に腹部癒着が認められた（AS0010 Week 24 CSR Table 11.1.3.2）。本事象の重症度は高度であり、治験薬と関連なしと判断され、試験中止に至らなかった。転帰は回復であった。

全期間の重篤な有害事象の発現率は 3.7%（9 例）と低かった（AS0010 Final CSR Table 11.1.3.1）。虫垂炎（2 例、0.8%）を除き、全期間に 2 例以上報告された PT 別の重篤な有害事象はなかった。いずれの重篤な有害事象も最終報告時点の転帰は回復であった。虫垂炎、故意の自傷行為、丹毒及び変形性関節症の重症度は高度であり、その他の重篤な有害事象の重症度は中等度であった。試験中止に至った重篤な有害事象はなかった。虫垂炎 1 例（0.4%）を除き、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。

表 2.2-32 全期間の重篤な有害事象の一覧–SS

被験者番号	性別 a/年齢 (歳)/人種/体重 (kg)	投与群	基本語	発現時期 (Rel. Day) (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]/WHITE/5[redacted].1	PBO 群/—	腹部癒着	63	高度	変更なし	回復	関連なし
	M/3[redacted]/ASIAN/6[redacted].5	PBO/BKZ 160mg Q4W 群	虫垂炎	281	高度	投与中断	回復	関連なし
	F/1[redacted]/WHITE/6[redacted].3	PBO/BKZ 160mg Q4W 群	細菌性扁桃炎	309	中等度	変更なし	回復	関連なし
	M/5[redacted]/WHITE/7[redacted].1	PBO/BKZ 160mg Q4W 群	故意の自傷行為	+48	高度	該当なし	回復	関連なし
[redacted]	F/4[redacted]/ASIAN/5[redacted]	BKZ 160mg Q4W 群	虫垂炎	227	中等度	変更なし	回復	関連あり
	M/5[redacted]/WHITE/10[redacted]	BKZ 160mg Q4W 群	腎明細胞癌	+19	中等度	投与中止	回復	関連なし
	F/5[redacted]/WHITE/12[redacted].6	BKZ 160mg Q4W 群	丹毒	+133	高度	該当なし	回復	関連なし
	F/5[redacted]/WHITE/11[redacted]	BKZ 160mg Q4W 群	変形性関節症	199	高度	変更なし	回復	関連なし
	F/2[redacted]/WHITE/8[redacted].9	BKZ 160mg Q4W 群	片耳難聴	288	中等度	投与中断	回復	関連なし
	F/3[redacted]/WHITE/5[redacted].1	BKZ 160mg Q4W 群	鼻痂皮	291	中等度	変更なし	回復	関連なし

AE：有害事象、BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ、SS：安全性解析対象集団

事象名：MedDRA ver.19.0

Note: Rel. Day = 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 numbers are days after the last dose of study drug administration. Relative Day = AE start date - first injection date (in each study period) + 1.

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

AS0010 Final CSR Listing 7.3

2.2.8.2.8 試験中止に至った有害事象

全期間の試験中止に至った有害事象の一覧（SS）を表 2.2-33 に示した。

二重盲検期間の試験中止に至った有害事象の発現率は、BKZ 160mg Q4W 群（1.6%、2 例）及び PBO 群（4.0%、5 例）共に低かった（AS0010 Week 24 CSR Table 11.1.4.2）。このうち BKZ 160mg Q4W 群の 1 例（二重盲検期間に浮動性めまいを発現し、維持期間中に試験を中止）及び PBO 群の 2 例（二重盲検期間完了後に精神医学的評価異常及び潰瘍性大腸炎を発現し、維持期間移行前に試験を中止）は、2.2.2.1 項に示した二重盲検期間に試験を中止した被験者に含めなかった（表 2.2-3）。これらの事象はいずれも非重篤であり、治験薬の投与中止に至った（AS0010 Week 24 CSR Listing 1.3、Listing 7.4）。

二重盲検期間に BKZ 160mg Q4W 群で認められた試験中止に至った有害事象（PT）は、精神医学的評価異常（うつ病と関連しない）及び浮動性めまい（各 1 例、0.8%）であった（AS0010 Week 24 CSR Table 11.1.4.2）。

二重盲検期間に PBO 群で認められた試験中止に至った有害事象（PT）は、ぶどう膜炎及び精神医学的評価異常（うつ病と関連しない）（各 2 例、1.6%）並びに潰瘍性大腸炎（1 例、0.8%）であった（AS0010 Week 24 CSR Table 11.1.4.2）。

全期間の試験中止に至った有害事象の発現率は 2.5%（6 例）と低かった。試験中止に至った有害事象（PT）は、口腔カンジダ症（2 例、0.8%）、虹彩毛様体炎、精神医学的評価異常（うつ病と関連しない）、浮動性めまい及び不安（各 1 例、0.4%）であった（AS0010 Final CSR Table 11.1.4.1）。

二重盲検期間及び全期間に精神医学的評価異常が発現した被験者は、いずれも治験実施計画書の規定に従い治験薬の投与を中止した。

表 2.2-33　全期間の試験中止に至った有害事象の一覧–SS

被験者番号	性別[a]/年齢 (歳)/人種/体重 (kg)	投与群	基本語	発現時期 (Rel. Day) (日)	重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
[redacted]	F/5[redacted]/ASIAN/5[redacted].1	PBO 群/—	精神医学的評価異常	+25	軽度	投与中止	回復	関連なし
[redacted]	M/4[redacted]/WHITE/8[redacted]	PBO 群/—	潰瘍性大腸炎	+7	中等度	投与中止	軽快	関連なし
[redacted]	F/2[redacted]/WHITE/8[redacted].9	PBO 群/—	ぶどう膜炎	+10	軽度	投与中止	軽快	関連なし
[redacted]	M/2[redacted]/WHITE/9[redacted].7	PBO 群/—	精神医学的評価異常	+28	軽度	投与中止	回復	関連なし
[redacted]	M/4[redacted]/WHITE/7[redacted].9	PBO 群/—	ぶどう膜炎	+22	軽度	投与中止	回復	関連なし
[redacted]	F/5[redacted]/WHITE/5[redacted].4	PBO/BKZ 160mg Q4W 群	不安	194	軽度	投与中止	回復	関連なし
[redacted]	F/3[redacted]/WHITE/7[redacted].9	PBO/BKZ 160mg Q4W 群	口腔カンジダ症	+28	軽度	投与中止	回復	関連あり
[redacted]	F/3[redacted]/ASIAN/4[redacted].5	BKZ 160mg Q4W 群	精神医学的評価異常	83	軽度	投与中止	回復	関連なし
[redacted]	F/2[redacted]/WHITE/5[redacted].3	BKZ 160mg Q4W 群	虹彩毛様体炎	+12	軽度	投与中止	回復	関連あり
[redacted]	M/4[redacted]/—/7[redacted]	BKZ 160mg Q4W 群	口腔カンジダ症	+29	高度	投与中止	回復	関連あり
[redacted]	M/5[redacted]/WHITE/8[redacted]	BKZ 160mg Q4W 群	浮動性めまい	8	軽度	投与中止	回復	関連あり

AE：有害事象、BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ、SS：安全性解析対象集団

事象名：MedDRA ver.19.0

Note: Rel. Day = 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 numbers are days after the last dose of study drug administration. Relative Day = AE start date - first injection date (in each study period) + 1.

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

AS0010 Final CSR Listing 7.4

2.2.8.2.9 新型コロナウイルス感染症の有害事象への影響

SOC「感染症および寄生虫症」に該当する有害事象の発現率は、COVID-19 の世界的流行前（35.6%）と比較して流行中（44.2%）で高かったが、曝露期間で補正した 100 人年あたりの発現率は、流行前（196.31/100 人年）と比較して流行中（80.20/100 人年）で低かった。MedDRA 高位語（HLT）「上気道感染」に該当する有害事象の発現率及び曝露期間で補正した 100 人年あたりの発現率は、いずれも COVID-19 の世界的流行前（25.7%、128.92/100 人年）と比較して流行中（18.8%、27.57/100 人年）で低かった。HLT「肝機能検査」に該当する有害事象の発現率及び曝露期間で補正した 100 人年あたりの発現率は、COVID-19 の世界的流行前（0%）と比較して流行中（6.7%、9.17/100 人年）で高かった（AS0010 Final CSR Table 11.1.2.4）。

二重盲検期間に BKZ 160mg Q4W 群及び PBO 群の各 1 例（0.8%）にコロナウイルス感染が認められ、全期間では 17 例（7.0%）にコロナウイルス感染が認められた（AS0010 Final CSR Table 11.1.18.1、Table 11.1.18.2）。

126 例が COVID-19 の世界的流行中に本試験に組み入れられた。流行中の総リスク曝露期間は最終報告時点で 184.0 人年であったが（AS0010 Final CSR Table 1.4.4、Table 10.1.4）、全期間のコロナウイルス感染の発現率は 7.0%と低かった。いずれの COVID-19 関連の有害事象も非重篤で、重症度は軽度から中等度であり、試験中止又は入院に至ったものはなく、転帰は回復であった（AS0010 Final CSR Listing 7.1.2）。

2.2.8.2.10 その他の注目すべき有害事象

2.2.8.2.10.1 重篤な感染症

二重盲検期間に BKZ 160mg Q4W 群及び PBO 群のいずれにも、重篤な感染症に該当する有害事象は認められなかった（AS0010 Week 24 CSR Table 11.1.3.2）。

全期間の重篤な感染症に該当する有害事象の発現率は全 BKZ 160mg Q4W 群で 1.6%（4 例）と低かった（AS0010 Final CSR Table 11.1.3.1）。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、虫垂炎及び丹毒（各 1 例）であった。虫垂炎の重症度は中等度であり、試験中止に至らず、治験薬と関連ありと判断された。転帰は回復であった。丹毒の重症度は高度であり、試験中止に至らず、治験薬と関連なしと判断された。転帰は回復であった。PBO/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は、虫垂炎及び細菌性扁桃炎（各 1 例）であった。虫垂炎の重症度は高度であり、試験中止に至らず、治験薬と関連なしと判断された。転帰は回復であった。細菌性扁桃炎の重症度は中等度であり、試験中止に至らず、治験薬と関連なしと判断された。転帰は回復であった（AS0010 Final CSR Listing 7.3）。

2.2.8.2.10.2 真菌感染症

二重盲検期間に BKZ 160mg Q4W 群の 9 例（7.0%）に真菌感染症に該当する有害事象が認められた。PBO 群では真菌感染症に該当する有害事象は認められなかった。BKZ 160mg Q4W 群で認められた真菌感染症に該当する有害事象のうち、最もよくみられた PT は口腔カンジダ症（4 例、3.1%）であり、次いで皮膚真菌感染（2 例、1.6%）であった（AS0010 Week 24 CSR Table 11.2.1.2）。

全期間では 37 例（15.2%）に真菌感染症に該当する有害事象が認められた。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（18 例、7.4%）であり、次いで中咽頭カンジダ症及び皮膚真菌感染（各 4 例、1.6%）であった（AS0010 Final CSR Table 11.2.1.1）。

いずれの真菌感染症に該当する有害事象も皮膚粘膜性であり、非全身性であった。いずれも非重篤であり、重症度が高度のもの又は試験中止に至ったものは少なかった。BKZ 160mg Q4W 群の 2 例及び PBO/BKZ 160mg Q4W 群の 1 例に認められた真菌感染症に該当する有害事象（いずれも口腔カンジダ症）は、治験薬の投与中止に至った。BKZ 160mg Q4W 群の 2 例に認められた口腔カンジダ症は、1 例は重症度が高度で、試験中止に至った。1 例は重症度が軽度で、試験中止に至らなかった。PBO/BKZ 160mg Q4W 群の 1 例に認められた口腔カンジダ症は、重症度が軽度で、試験中止に至った。いずれの口腔カンジダ症も治験薬と関連ありと判断され、転帰は回復であった（AS0010 Final CSR Listing 7.5）。

2.2.8.2.10.3 日和見感染症

二重盲検期間に BKZ 160mg Q4W 群の 1 例（0.8%）に日和見感染症に該当する有害事象（中咽頭カンジダ症）が認められた。PBO 群では日和見感染症に該当する有害事象は認められなかった（AS0010 Week 24 CSR Table 11.2.2.2）。

全期間の日和見感染症に該当する有害事象の発現率は 2.0%（5 例）と低かった。認められた日和見感染症に該当する有害事象（PT）は中咽頭カンジダ症（4 例、1.6%）及び真菌性口腔咽頭炎（1 例、0.4%）であった（AS0010 Final CSR Table 11.2.2.1）。

いずれの日和見感染症に該当する有害事象も非全身性であり、皮膚粘膜性の真菌感染症であった。いずれも非重篤で、重症度は軽度であり、1 件（真菌性口腔咽頭炎）を除き治験薬と関連ありと判断された。試験中止に至ったものはなかった（AS0010 Final CSR Listing 7.6）。

全体を通じて活動性結核は認められなかった（AS0010 Final CSR Table 11.1.2.1、Table 19.1）。

2.2.8.2.10.4 悪性腫瘍

悪性腫瘍に該当する有害事象の発現率は低く、全期間で 1 例（0.4%）に腎明細胞癌が認められた（AS0010 Final CSR Table 11.2.4.1）。本事象は重篤で、重症度は中等度であり、治験薬の投与中止に至った。試験中止には至らず、治験薬と関連なしと判断された。転帰は回復であった（AS0010 Final CSR Listing 7.7）。

2.2.8.2.10.5 重大な心血管系事象

重大な心血管系事象は二重盲検期間及び全期間のいずれでも報告されなかった（AS0010 Final CSR Table 11.2.5.1、Table 11.2.5.2）。

全期間では 1 例（0.4%）に認められた冠動脈硬化症及び 1 例（0.4%）に認められた 2 件の高血圧が、心血管系事象判定委員会によりレビューされた。いずれの事象も非重篤で、重症度は軽度から中等度であり、治験薬と関連なしと判断された。いずれの事象も試験中止に至らなかった。冠動脈硬化症の転帰は未回復であり、2 件の高血圧の転帰はいずれも回復であった。いずれの事象も重大な心血管系事象には該当しないと判定された（AS0010 Final CSR Table 11.2.5.4、Listing 7.12.1）。

2.2.8.2.10.6 好中球減少症

二重盲検期間の好中球減少症に該当する有害事象の発現率は 0.8%（1 例）と低く、BKZ 160mg Q4W 群の 1 例に 2 件認められた。PBO 群では好中球減少症に該当する有害事象は認められなかった（AS0010 Week 24 CSR Table 11.2.6.2）。

全期間では 3 例（1.2%）に好中球減少症に該当する有害事象が 5 件認められた（AS0010 Final CSR Table 11.2.6.1）。いずれの被験者にも感染症の徴候は認められなかった（AS0010 Final CSR Listing 7.1.1、Listing 7.8）。BKZ 160mg Q4W 群の 1 例に 2 件の好中球減少症及び 1 件の好中球数減少が認められた。いずれの事象も非重篤で、重症度は軽度であり、試験中止に至らず、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。PBO/BKZ 160mg Q4W 群の 1 例に 1 件の好中球数減少が認められた。本事象は非重篤で、重症度は軽度であり、試験中止に至らず、治験薬と関連ありと判断された。転帰は回復であった。また、PBO/BKZ 160mg Q4W 群の 1 例に 1 件の好中球減少症が認められた。本事象は非重篤で、重症度は軽度であり、試験中止に至らず、治験薬と関連ありと判断された。転帰は回復であった。二重盲検期間及び全期間のいずれでも、有害事象共通用語規準（CTCAE）グレード 2 を超える好中球減少症に該当する有害事象の報告はなかった（AS0010 Final CSR Listing 7.8、Listing 8.2.1）。

2.2.8.2.10.7 自殺念慮及び自殺行為

二重盲検期間に、自殺念慮及び自殺行為と判定された有害事象は認められなかった（AS0010 Week 24 CSR Table 11.2.7.2）。

全期間では 1 例に認められた故意の自傷行為が、神経精神事象判定委員会により自殺念慮及び自殺行動と判定された。本事象は被験者の BKZ 160mg Q4W 投与完了後に報告された（AS0010 Final CSR Table 11.2.7.1、Listing 7.11.1）。

2.2.8.2.10.8 炎症性腸疾患

二重盲検期間の BKZ 160mg Q4W 群に炎症性腸疾患判定委員会によるレビューで「definite IBD」又は「probable IBD」と判定された有害事象は認められなかった。PBO 群の 1 例（1 件）に「definite IBD」と判定された有害事象（潰瘍性大腸炎）が認められた。当該被験者に炎症性腸疾患の既往はなかった（AS0010 Week 24 CSR Table 11.2.9.2、Listing 7.13.1）。

全期間に PBO/BKZ 160mg Q4W 群の 1 例に炎症性腸疾患判定委員会によるレビューで「probable IBD-クローン病」と判定された有害事象（大腸炎及び下痢、各 1 件）が認められた。PBO/BKZ 160mg Q4W 群の 1 例に炎症性腸疾患判定委員会によるレビューで「definite IBD-潰瘍性大腸炎」と判定された有害事象（潰瘍性大腸炎、1 件）が認められた。BKZ 160mg Q4W 群の 2 例に炎症性腸疾患判定委員会によるレビューで「possible IBD」と判定された有害事象（下痢、各 1 件）が認められた（AS0010 Final CSR Table 11.2.9.4、Listing 7.13.1）。

いずれの被験者にも炎症性腸疾患の既往はなかった（AS0010 Final CSR Table 11.2.9.1、Listing 7.13.1）。

2.2.8.2.10.9 過敏症（アナフィラキシー反応を含む）

アナフィラキシー反応は二重盲検期間及び全期間のいずれでも報告されなかった（AS0010 Final CSR Table 11.2.10.1、Table 11.2.10.2）。

二重盲検期間の過敏症に該当する有害事象の発現率は、BKZ 160mg Q4W 群 2.3%（3 例）及び PBO 群 2.4%（3 例）と低く、投与群間で同程度であった。BKZ 160mg Q4W 群でみられた過敏症に該当する HLT は「鼻閉および炎症」、「皮膚炎および湿疹」並びに「発疹および皮疹 NEC」（各 1 例、0.8%）であり、PT はアレルギー性鼻炎、手皮膚炎及び発疹（各 1 例、0.8%）であった。PBO 群で最もよくみられた過敏症に該当する HLT は「蕁麻疹」（2 例、1.6%）であり、PT は蕁麻疹（2 例、1.6%）であった（AS0010 Final CSR Table 11.2.11.2）。

全期間の過敏症に該当する有害事象の発現率は 7.4%（18 例）であった。最もよくみられた過敏症に該当する HLT は「皮膚炎および湿疹」（8 例、3.3%）であり、次いで「発疹および皮疹 NEC」（7 例、2.9%）であった。最もよくみられた過敏症に該当する PT はアレルギー性鼻炎、湿疹及び発疹（各 4 例、1.6%）であった（AS0010 Final CSR Table 11.2.11.1）。

いずれの過敏症に該当する有害事象も非重篤であり、重症度は軽度から中等度で、試験中止に至らなかった。注射部位発疹（7 件）、湿疹（2 件）、膿疱性皮疹、全身性皮疹、接触性皮膚炎、アレルギー性鼻炎及びアトピー性皮膚炎（各 1 件）を除き、多くの過敏症に該当する有害事象は治験薬と関連なしと判断された（AS0010 Final CSR Listing 7.9.1）。

二重盲検期間の注射部位反応に該当する有害事象の発現率は、BKZ 160mg Q4W 群 2.3%（3 例）及び PBO 群 2.4%（3 例）と低く、投与群間で同程度であった。BKZ 160mg Q4W 群及び PBO 群で最もよくみられた注射部位反応に該当する有害事象（PT）は注射部位疼痛（各 2 例、1.6%）であった（AS0010 Week 24 CSR Table 11.1.2.2）。

全期間の注射部位反応に該当する有害事象の発現率は 3.3%（8 例）であった。最もよくみられた注射部位反応に該当する有害事象（PT）は注射部位疼痛（5 例、2.0%）であった（AS0010 Final CSR Table 11.1.2.1）。

いずれの注射部位反応に該当する有害事象も非重篤であり、試験中止に至らなかった（AS0010 Final CSR Listing 7.3、Listing 7.4）。

2.2.8.2.10.10 肝臓系事象及び潜在的薬物性肝障害

二重盲検期間に BKZ 160mg Q4W 群の 7 例（5.5%）及び PBO 群の 3 例（2.4%）に肝臓系事象に該当する有害事象が認められた。最もよくみられた肝臓系事象に該当する HLT は「肝機能検査」であり、BKZ 160mg Q4W 群の 6 例（4.7%）及び PBO 群の 3 例（2.4%）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 PT はトランスアミナーゼ上昇（3 例、2.3%）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及び脂肪肝（各 2 例、1.6%）であった。PBO 群で 2 例以上に認められた肝臓系事象に該当する PT はなかった（AS0010 Week 24 CSR Table 11.2.12.2）。二重盲検期間に肝機能検査値に治験薬投与後の顕著な異常が認められた被験者はいなかった（AS0010 Week 24 CSR Table 14.1.2）。

全期間では 20 例（8.2%）に肝臓系事象に該当する有害事象が認められた。最もよくみられた肝臓系事象に該当する HLT は「肝機能検査」（16 例、6.6%）であり、PT は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（8 例、3.3%）であった（AS0010 Final CSR Table 11.2.12.1）。

いずれの肝臓系事象に該当する有害事象も非重篤で、重症度は軽度から中等度であった。いずれの事象も試験中止に至らなかったが、一部の被験者では診断的処置として治験薬の投与が中断された。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（3 件）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（5 件）、トランスアミナーゼ上昇（4 件）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び肝機能検査異常（1 件）が治験薬と関連ありと判断され、その他の肝臓系事象に該当する有害事象は治験薬と関連なしと判断された。脂肪肝（4 件）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、肝機能検査値上昇、血中ビリルビン異常、血中ビリルビン増加及び高ビリルビン血症（各 1 件）の転帰は最終報告時点で未回復又は軽快であり、その他の肝臓系事象に該当する有害事象の転帰は回復であった（AS0010 Final CSR Listing 7.10）。

肝臓系事象に該当する有害事象で、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）に該当する事象は認められなかった（AS0010 Final CSR Table 14.3.1、Table 14.3.2）。治験実施計画書が規定する潜在的薬物性肝障害の基準への該当が疑われ、かつ BKZ 投与と関連ありと判断された有害事象はなく、いずれの有害事象もその他の併用薬と関連した。1 例に基準範囲上限値の 5 倍超の AST 又は ALT が認められた（AS0010 Final CSR Table 14.2.1）。

2.2.8.2.11 その他の重要な有害事象

2.2.8.2.11.1 ぶどう膜炎

全被験者（SS）の 15.7%（BKZ 160mg Q4W 群 14.8%及び PBO 群 16.7%）がベースライン時にぶどう膜炎を有していた（AS0010 Week 24 CSR Table 5.3.1）。

二重盲検期間に、BKZ 160mg Q4W 群の 2 例（1.6%）及び PBO 群の 6 例（4.8%）にぶどう膜炎に該当する有害事象が認められた。報告されたぶどう膜炎に該当する有害事象（PT）は、ぶどう膜炎［BKZ 160mg Q4W 群 1 例（0.8%）、PBO 群 4 例（3.2%）］及び虹彩毛様体炎［BKZ 160mg Q4W 群 1 例（0.8%）、PBO 群 2 例（1.6%）］であった。虹彩毛様体炎が 1 件発現した PBO 群の 1 例（1.0%）、ぶどう膜炎が 1 件発現した PBO 群の 1 例（1.0%）及びぶどう膜炎が 2 件発現した BKZ 160mg Q4W 群の 1 例（0.9%）を除き、その他の 5 例はぶどう膜炎の既往歴を有していた（AS0010 Final CSR Table 11.2.14.2）。

全期間では 3 例（1.2%）にぶどう膜炎に該当する有害事象が認められた。報告されたぶどう膜炎に該当する有害事象（PT）は、ぶどう膜炎［2 例（0.8%）］、虹彩毛様体炎及び虹彩炎［各 1 例（0.4%）］であった。ぶどう膜炎が 2 件発現した 1 例はぶどう膜炎の既往歴を有しており、虹彩毛様体炎が 2 件及びぶどう膜炎が 3 件発現した 1 例、並びに虹彩炎が 1 件発現した 1 例にはぶどう膜炎の既往歴はなかった（AS0010 Final CSR Table 11.2.14.1）。

いずれのぶどう膜炎に該当する有害事象も非重篤であり、重症度は軽度から中等度であった。BKZ 160mg Q4W 群及び PBO 群の各 1 例で発現した虹彩毛様体炎は、治験薬と関連ありと判断され、その他の事象は治験薬と関連なしと判断された。PBO 群の 2 例がぶどう膜炎のため試験を中止し、BKZ 160mg Q4W 群の 1 例が虹彩毛様体炎のため試験を中止した（AS0010 Final CSR Listing 7.1.1）。

2.2.8.2.12 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（白血球数を含む）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（AS0010 Final CSR Table 12.1.1）。

二重盲検期間に認められた各血液学的検査項目のベースラインからベースライン後の検査値の変動は、投与群間でおおむね同程度であった。多くは CTCAE グレード 0 及びグレード 1 への変動であり、臨床的に重要なものではなかった（AS0010 Week 24 CSR Table 12.1.3.2）。全期間に認められた変動も、多くは CTCAE グレード 0 及びグレード 1 への変動であり、臨床的に重要なものではなかった（AS0010 Final CSR Table 12.1.2、Table 12.1.3.1）。

二重盲検期間では PBO 群の 1 例（0.8%）に CTCAE グレード 3 の好中球絶対数低値が認められた（AS0010 Week 24 CSR Table 12.1.4.1、Table 12.1.4.2、Listing 8.2.1）。2021 年 1 月～3 月に、輸送中の検体が低温下に置かれたことに起因して、本試験以外の臨床試験でも偽好中球減少症が多数報告されており、全期間で 2 例に認められた CTCAE グレード 3 の好中球絶対数低値は、この偽好中球減少症に関連する可能性がある（AS0010 Final CSR Section 11.8.1.3.2.1）。

二重盲検期間及び全期間の血液学的検査に関連する有害事象（SOC「血液およびリンパ系障害」及び「臨床検査」に該当する有害事象）の発現率は低かった（AS0010 Final CSR Table 11.1.2.1、Table 11.1.2.2）。

（2） 血液生化学検査

全体を通じて、血液生化学検査及び肝機能検査の平均値及び中央値のベースラインから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（AS0010 Final CSR Table 13.1.1、Table 14.2.1）。

二重盲検期間に認められた各血液生化学検査項目のベースラインからベースライン後の検査値の変動は、投与群間でおおむね同程度であった。多くは CTCAE グレード 0 及びグレード 1 への変動であり、臨床的に重要なものではなかった（AS0010 Week 24 CSR Table 13.1.3.2）。全期間に認められた変動も、多くは CTCAE グレード 0 及びグレード 1 への変動であり、臨床的に重要なものではなかった（AS0010 Final CSR Table 13.1.2、Table 13.1.3.1）。

二重盲検期間の血液生化学検査値（肝機能検査値を除く）の治験薬投与後の顕著な異常の発現率は低く、BKZ 160mg Q4W 群の 1 例（0.8%）のみに顕著な異常（カリウム高値）が認められた（AS0010 Final CSR Table 13.1.4.2）。二重盲検期間に肝機能検査値の顕著な異常が認められた被験者はいなかった（AS0010 Final CSR Table 14.1.2）。AST 又は ALT が基準範囲上限値の 5 倍超の被験者はいなかった（AS0010 Final CSR Table 14.2.2）。Hy's Law の基準に該当する被験者はいなかった（AS0010 Final CSR Table 14.3.2）。全体的に肝機能検査値の上昇が認められた被験者の割合は低く、ビリルビンが基準範囲上限値超の被験者の割合を除き、投与群間でおおむね同程度であった（AS0010 Final CSR Table 14.2.2）。

全期間の血液生化学検査値（肝機能検査値を除く）の治験薬投与後の顕著な異常の発現率は 1.6%（4 例）と低かった。最もよくみられた異常値はカリウム高値（0.8%、2 例）であった。1 例（0.4 %）に臨床症状に関連しないナトリウム低値が認められたが、7 日後に中央検査機関で実施した再検査で再現性はなかった（AS0010 Final CSR Table 13.1.4.1）。全期間に 1 例（0.4%）のみに基準範囲上限値の 5 倍超の AST 又は ALT が認められた（AS0010 Final CSR Table 14.2.1）。本被験者には、一過性の基準範囲上限値の 5 倍超の AST 増加が認められたが、潜在的薬物性肝障害の基準には該当せ

ず、試験中止には至らず、その後の再検査で顕著な異常値は認められなかった（AS0010 Final CSR Lisitng 7.1.1、Listing 8.2.3、Listing 9.5）。Hy's Law の基準に該当する被験者はいなかった（AS0010 Final CSR Table 14.3.1）。

二重盲検期間に最もよくみられた血液生化学検査に関連する有害事象の SOC は「臨床検査」であった。二重盲検期間の血液生化学検査に関連する有害事象の発現率は低く、投与群間でおおむね同程度であった（AS0010 Final CSR Table 11.1.2.2）。全期間に最もよくみられた血液生化学検査に関連する有害事象の SOC も「臨床検査」であった。全期間の血液生化学検査に関連する有害事象の発現率は低かった（AS0010 Final CSR Table 11.1.2.1）。

2.2.8.2.13 バイタルサイン

バイタルサインの平均値のベースラインからの変化は臨床的に重要なものではなかった（AS0010 Final CSR Table 15.1）。

バイタルサインの顕著な異常の発現率は低かった。二重盲検期間の投与群間に明確な傾向は認められず、全期間にも明確な傾向は認められなかった（AS0010 Final CSR Table 15.2.1、Table 15.2.2）。

バイタルサインに関連する有害事象（SOC「臨床検査」及び「血管障害」に該当する有害事象）の発現率は低く、二重盲検期間の投与群間で同程度であった（AS0010 Final CSR Table 11.1.2.1、Table 11.1.2.2）。

2.2.8.2.14 12 誘導心電図

心電図の平均値及び中央値のベースラインから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（AS0010 Final CSR Table 16.1）。

全期間の心電図所見に明確な傾向は認められなかった（AS0010 Final CSR Table 16.2、Table 16.3）。

心電図所見に関連する有害事象（SOC「心臓障害」及び「臨床検査」に該当する有害事象）の発現率は低かった（AS0010 Final CSR Table 11.1.2.1、Table 11.1.2.2）。

2.2.8.2.15 PHQ-9

ベースラインの PHQ-9 スコアの平均値は、BKZ 160mg Q4W 群 2.9、PBO 群 3.1 であった（AS0010 Week 24 CSR Table 18.2）。

いずれの投与群の PHQ-9 スコアもベースラインから減少し、BKZ 160mg Q4W 群の Week 16 の PHQ-9 スコアのベースラインからの減少の平均値は−0.6、PBO/BKZ 160mg Q4W 群の Week 20 の PHQ-9 スコアのベースラインからの減少の平均値は−0.5 であった（AS0010 Week 24 CSR Table 18.2）。いずれかの評価時点で PHQ-9 スコアが 20 以上であった被験者は 3 例（BKZ 160mg Q4W 群 1 例、PBO/BKZ 160mg Q4W 群 2 例）認められ、いずれの被験者も治験実施計画書が規定する精神的な健康状態の評価に基づき、試験を中止した（AS0010 Final CSR Listing 7.4）。安全性追跡調査期間（試験中止には該当せず）に、PBO/BKZ 160mg Q4W 群の 1 例に自殺念慮及び自殺行為（PT：故意の自傷行為）及び PHQ-9 スコア 20 以上に関連するうつ病が認められた（AS0010 Final CSR Listing 9.7）。PHQ-9 スコアが 15 以上 19 以下であった被験者は少数認められたが、これらの被験者は治験実施計画書が規定する精神的な健康状態の評価に基づき、試験を中止しなかった（AS0010 Final CSR Table 18.1、Listing 1.3、Listing 9.7）。

全体を通じて、BKZ 160mg Q4W 群の 1 例及び PBO 群の 2 例で精神医学的評価異常（うつ病と関連しない）が認められ、いずれの被験者も治験実施計画書の規定に従い治験薬の投与を中止した。いずれの事象も非重篤で、重症度は軽度であり、試験中止に至り、治験薬と関連なしと判断された（AS0010 Final CSR Listing 7.4）。

2.2.8.2.16 自殺評価

電子版コロンビア自殺評価スケール（eC-SSRS）を用いた評価で、自殺念慮、自殺行為及び自殺意図のない自傷行為が認められた被験者はいなかった（AS0010 Final CSR Table 17.2）。

2.2.9 結論

- 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、X 線基準を満たさない活動性体軸性脊椎関節炎の徴候及び症状、並びに当該疾患患者の QOL への影響に対する BKZ 160mg Q4W 投与の臨床的有効性が示された。
- BKZ の投与後、Week 16 の ASAS40 改善率に PBO と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善が認められた。ASAS40 の改善は、脊椎痛、炎症／朝のこわばり、身体機能及び全体的な疾患活動性の顕著な改善を反映するものであった。
- BKZ の投与後、TNFα 阻害薬による治療経験の有無に関わらず、臨床的に意義のある反応が認められた。
- BKZ の投与後、ASAS40 及びそのコンポーネントの評価から、体軸性脊椎関節炎の主要な徴候及び症状（背部痛、朝のこわばり、身体機能及び疾患活動性）に、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある速やかな一貫した改善が認められた。
- BKZ の投与後、厳格な評価項目（Week 16 の ASAS40 改善率、ASAS-PR 改善率及び ASDAS-MI 改善率）について大幅な改善が達成され、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎の徴候、症状及び重症度に臨床的に意義のある改善が認められた。BKZ の投与後、半数以上の被験者が Week 52 までに ASDAS 疾患活動性分類の「低疾患活動性」又は「疾患活動性なし」を達成した（ASDAS が 2.1 未満）。ASDAS の改善達成は、体軸性脊椎関節炎に関連する疼痛、朝のこわばり、PGADA、全身性炎症及び日常機能の臨床的に意義のある改善を反映するものであった。
- 体軸性脊椎関節炎の徴候及び症状への BKZ の効果は、BKZ の初回投与後から認められた。BKZ の投与後、患者の QOL に影響する徴候及び症状は PBO と比較して速やかに改善し、投与開始早期の Week 1 の評価時点で改善した。これらの徴候及び症状は Week 16 で更に改善し、Week 52 まで同程度の改善又は更なる改善を示した。
- 疾患の活動性及び構造的進行の主な要因である炎症について評価した結果、BKZ の投与後、速やかかつ大幅で持続的な hs-CRP の改善が投与開始早期の Week 2（hs-CRP の初回評価時点）で認められ、Week 52 まで持続した。疾患特異的な領域の炎症を MRI で評価した結果、BKZ の投与後、Week 16 の脊椎［ASspiMRI-a（Berlin 改訂）］及び仙腸関節（SPARCC）の炎症の改善が認められ、Week 52 まで持続した。

- BKZ の投与後、体軸性脊椎関節炎のその他の徴候（付着部炎等）にも臨床的に意義のある改善が認められ、約半数の被験者で Week 16 に付着部の疼痛性炎症が完全に消失し、Week 52 まで持続した。
- BKZ の投与後、BASFI スコア及び BASMI スコアの評価から、症状の重症度の低下（脊椎痛、疲労及びこわばり）並びに脊椎の可動性及び身体機能の改善が認められた。SF-36、ASQoL スコア及び EQ-5D-3L の評価から、健康に関連する QOL の全体的な改善が認められた。改訂 MOS 睡眠尺度の評価から良好な睡眠機能が認められた。WPAI-SHP の評価から、日常的な活動の再開が可能になり、労働生産性を改善したことが認められた。
- Week 16 に PBO 群から BKZ 160mg Q4W 群に再割り付けされた被験者では、Week 24 に様々な有効性評価項目で高い効果が認められた。その効果の程度は、ベースラインで BKZ 160mg Q4W 群に割り付けられた被験者で認められた効果と同程度であり、BKZ 160mg Q4W 群及び PBO/BKZ 160mg Q4W 群共に Week 52 まで同様に更なる改善又は改善の持続が認められた。
- BKZ 160mg を Q4W で投与した時の血漿中 BKZ 濃度は線形の PK と一致し、血漿中 BKZ 濃度トラフ値は BKZ 160mg Q4W の投与開始から約 16 週間で定常状態に達した。
- 抗 BKZ 抗体の発現は、Week 52 までの血漿中 BKZ 濃度に影響しなかった。全体的に抗 BKZ 抗体の有効性及び安全性への臨床的に重要な影響は認められなかった。
- X 線基準を満たさない活動性体軸性脊椎関節炎を有する被験者に BKZ 160mg を Q4W で投与した時の忍容性は良好であった。安全性プロファイルは、強直性脊椎炎患者を対象とした第 II 相臨床試験で認められたものと一致した。全体的に、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低かった。BKZ の曝露期間の延長に伴う有害事象の発現リスクの上昇は認められなかった。
- 安全性プロファイルは、BKZ の作用機序及び本試験の被験者集団から予測されたものと一致した。
  - 最もよくみられた有害事象（PT）は鼻咽頭炎であり、次いで上気道感染及び口腔カンジダ症であった。
  - BKZ 160mg Q4W 群の真菌感染症に該当する有害事象の発現率は低く、強直性脊椎炎の患者を対象とした第 II 相臨床試験から予想される範囲内であった。いずれの真菌感染症に該当する有害事象も非重篤で、非全身性であった。1 件（口腔カンジダ症）を除き、いずれも重症度は軽度から中等度であり、ほとんどは治験薬の投与中止に至らなかった。
  - 炎症性腸疾患は体軸性脊椎関節炎の関節外徴候である。二重盲検期間に BKZ 160mg Q4W 群に「definite IBD」又は「probable IBD」と判定された有害事象は認められなかった。PBO 群の 1 例（1 件）に「definite IBD」と判定された有害事象が認められた。当該被験者に炎症性腸疾患の既往はなかった。本事象は試験中止に至った。全期間に PBO/BKZ 160mg Q4W 群の 1 例に「probable IBD-クローン病」と判定された有害事象が、PBO/BKZ 160mg Q4W 群の 1 例に「definite IBD-潰瘍性大腸炎」と判定された有害事象が認められた。いずれの被験者にも炎症性腸疾患の既往はなく、試験中止に至らなかった。
  - 肝臓系事象に該当する有害事象で、Hy's Law の基準に該当するものは認められなかった。治験実施計画書が規定する潜在的薬物性肝障害の基準への該当が疑われ、かつ

BKZ 投与と関連ありと判断された有害事象はなかった。1 例に基準範囲上限値の 5 倍超の AST 又は ALT（AST が基準範囲上限値の 5 倍超）が認められたが、その後の再検査で顕著な異常値は認められなかった。

- ぶどう膜炎は体軸性脊椎関節炎によくみられる関節外徴候である。二重盲検期間に BKZ 160mg Q4W 群の 2 例（1.6%）及び PBO 群の 6 例（4.8%）にぶどう膜炎に該当する有害事象が認められ、全期間では 3 例（1.2%）にぶどう膜炎に該当する有害事象が認められた。いずれのぶどう膜炎に該当する有害事象も非重篤で、重症度は軽度から中等度であった。PBO 群の 2 例がぶどう膜炎（PT）のため試験を中止し、BKZ 160mg Q4W 群の 1 例が虹彩毛様体炎（PT）のため試験を中止した。

・ 本試験では、X 線基準を満たさない活動性体軸性脊椎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 Q4W を 52 週間投与した時の良好なベネフィット・リスクバランスが示された。

2.2.10　重篤な有害事象の詳細

2.2.10.1　死亡及び死亡に至った有害事象の詳細

該当なし

2.2.10.2　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：虫垂炎】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：4[redacted] 歳	初回診断：2020 年 9 月
既往歴		合併症	
虫垂炎、ギプスシーネ、アキレス腱断裂、百日咳		排便障害、関節炎、腱鞘炎、脱毛症、高眼圧症、季節性アレルギー（花粉症）、湿疹、乳房の良性新生物（右乳房の良性腫瘍）、指炎、腱炎（腱付着部炎）	
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
虫垂炎（虫垂炎）	227 日	BKZ 160mg	83 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）	
虫垂炎（重篤）、靭帯捻挫、血圧上昇、関節痛、背部痛、頭痛、喉頭痛、皮膚乾燥		carteolol、mucopolysaccharide polysulfuric ester、celecoxib、rebamipide、sulfasalazine、combination of *Bacillus mesentericus* and *Clostridium butyricum* with *Enterococcus faecalis*	
処置及び経過			
20[redacted] 年 4 月 1 日	本試験に参加。被験者にはぶどう膜炎の家族歴があった。過去 6 ヵ月以内の飲酒歴及び違法薬物の使用はなく、非喫煙者であった。		
20[redacted] 年 4 月 22 日	BKZ 160mg Q4W 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 8 月 12 日	Week 16 に維持期間の初回投与（BKZ 160mg Q4W の継続投与）を受けた。		
20[redacted] 年 12 月 4 日	重篤な有害事象として虫垂炎が発現した。 被験者は 3 日間持続する右側の下腹部痛を訴えた。		
20[redacted] 年 12 月 6 日	下腹部痛と共に、発熱（38.2°C）が発現した。その他の症状は認められなかった。		

20[redacted] 年 12 月 7 日	COVID-19 の鼻腔スワブ検査を実施し、結果は陰性であった。心電図検査を実施した（結果の報告なし）。同日、造影コンピュータ断層撮影スキャン検査で中等度の虫垂炎が認められ、被験者は更なる治療のため入院した。白血球数 $10.57\times10^3\mu/L$（基準範囲：3.5～$9.1\times10^3\mu/L$）、好中球数 77.2%（基準範囲：40%～74%）、リンパ球数 15.1%（基準範囲：1%～48%）及び血沈検査 48mm/h（基準範囲：0～15mm/h）であった。虫垂炎の治療薬として calcium chloride dihydrate、potassium chloride、sodium chloride、sodium lactate ; piperacillin with tazobactam、及び amoxicillin with clavulanic acid が投与された。被験者は過去の虫垂炎（2002 年）に対して虫垂切除を実施していなかった。
20[redacted] 年 12 月 23 日	リンパ球数 60.9%、好中球数 25.9%及び白血球数 $2.96\times10^3\mu/L$ であった。
20[redacted] 年 12 月 24 日	入院治療が完了し、被験者は退院した。抗生物質の経口投与が継続された。被験者を外来診療で追跡した。
翌年　1 月 27 日	造影 CT 検査を実施すると共に（結果の報告なし）、血液臨床検査の結果、リンパ球数 38.3%、好中球数 52.3%、赤血球沈降速度 3mm/h 及び白血球数 $3.94\times10^3/\mu/L$ であった。
翌年　1 月 31 日	抗生物質の経口投与を中止し、抗生物質の投与なしで虫垂炎の再発がみられるか観察をした。
翌年　2 月 24 日	臨床検査の結果、リンパ球数 36%、好中球数 53.7%、赤血球沈降速度 3mm/h 及び白血球数 $4.25\times10^3/\mu/L$ であった。同日、虫垂炎再発の徴候は認められなかった。治験責任医師によると、排便障害が虫垂炎のリスク因子と考えられ、magnesium oxide、*Bacillus mesentericus*、*Clostridium butyricum*、*Enterococcus faecalis* 及び Borraza-G が投与された。治験責任医師は外科的処置を検討したが、被験者は手術に同意しなかった。抗生物質の効果は良好であったため、治験薬の投与は中断せず、虫垂炎に対する手術は必要ないと考えられた。治験責任医師によると、治験薬の免疫抑制効果が虫垂炎再発の原因の 1 つであると考えられるため、虫垂炎は治験薬と関連ありと判断された。 虫垂炎は消失した。
翌年　3 月 24 日	治験薬最終投与。
翌年　4 月 21 日	最終来院。 被験者は試験を完了し、非盲検継続投与試験である AS0014 試験に移行した。

【被験者番号：[redacted]（実施国：ブルガリア、人種：白人）、投与群：BKZ 160mg Q4W 群、有害事象名：腎明細胞癌】

被験者番号：[redacted]	性別：男性	年齢：5[redacted] 歳	初回診断：1991 年 1 月
既往歴		合併症	
—		—	
有害事象名（基本語）	発現までの日数	発現時の投与	持続期間
ファーマン分類グレード2の腎明細胞癌（腎明細胞癌）	132 日	BKZ 160mg	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）	
腎明細胞癌（重篤）		—	

処置及び経過	
20[redacted] 年 6 月 29 日	本試験に参加。被験者には脳腫瘍の家族歴（父親）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 29 日	BKZ 160mg Q4W 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 11 月 18 日	Week 16 に維持期間の初回投与（BKZ 160mg Q4W の継続投与）を受けた。 治験薬最終投与。
20[redacted] 年 12 月 7 日	重篤な有害事象としてファーマン分類グレード 2 の腎明細胞癌が発現した。 被験者は体重減少（5kg/月の減少）、疲労、食欲不振及び腹部の症状（胆道仙痛）のため、医療機関を受診予定であった。被験者は泌尿器科病棟に入院した。胸部検査の結果、左右対称の両側肺胞呼吸音、洞不全症候群及び反射性交感神経性ジストロフィーが認められ、心雑音は認められなかった。上腹部は柔らかく、疼痛はなく、腹膜刺激を示唆する徴候は認められなかった。肋骨脊柱角に叩打痛が認められ、正確な位置を打診した時の痛みの程度は左右共に 1 であった。被験者は腹腔鏡下で左腎の摘出術を受けた。
20[redacted] 年 12 月 15 日	組織学的検査から左腎の悪性新生物（直径 5cm の明細胞癌、ファーマン分類グレード 2、線維膜及び脂肪被膜への浸潤を認めない）が認められた。

20[redacted] 年 12 月 16 日	被験者は無熱性であり、時間及び場所を認識しており、全身状態良好であった。被験者に自覚症状又は転移はなく、右腎からの排出に不調は認められなかった。被験者は抗炎症薬の服用及び陽電子放射断層撮影の実施を助言された。 臨床検査結果を下表に示した。

Date	Study Day[a]	Test	Result	Unit
07 Dec 20[redacted]	Day 161	White blood cell	8	$\times 10^9$/L
		Red blood cell	4.63	$\times 10^{12}$/L
		Hemoglobin	124	g/L
		Hematocrit	0.379	L/L
		Mean cell volume	81.8	fL
		Mean corpuscular hemoglobin	26.8	pg
		Mean corpuscular hemoglobin concentration	327	g/L
		Red cell distribution width	14.6	L/L
		Red blood cell distribution width	43.3	fL
		Platelets	292	$\times 10^9$/L
		Mean platelet volume	8.9	fL
		Platelet distribution width	15.6	fL
		Procalcitonin	2.6	ml/L
		Erythrocyte sedimentation rate	93	mm/hr
		Prothrombin index	87	%
		Serum glucose	5.3	mmol/L
		C-reactive protein	38	U/L

a The study day is calculated from the date of informed consent.
AS0010 Week 24 CSR Listing 1.2、CIOMS #2020053218

	ファーマン分類グレード 2 の腎明細胞癌に伴う治験薬の処置は投与中止と報告された。 同日（腎明細胞癌の発現及び左腎の摘出から 10 日後）、腎明細胞癌は消失した。
翌年　1 月 29 日	治験責任医師の判断で、被験者は Week 24 の治験薬を投与されなかった。治験責任医師によると、被験者は安全性追跡調査来院を Visit 52 まで継続し、治験薬を投与せずに治験手順を実施した。
翌年　10 月 14 日	最終来院。 被験者は試験を完了した。非盲検継続投与試験である AS0014 試験に移行しなかった。

【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：丹毒】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：5[redacted] 歳	初回診断：2012 年 12 月
既往歴		合併症	
虫垂切除、帝王切開、不妊手術		肥満、関節可動域低下（腰椎の可動域制限）、側弯症、結節性紅斑、高尿酸血症、薬物過敏症（sulfasalazin アレルギー）、洞性頻脈、変形性脊椎症、甲状腺障害、錯感覚	
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
乳房の丹毒の再発（丹毒）	358 日	BKZ 160mg	41 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）	
頻脈、口腔カンジダ症、丹毒（4 回、非重篤）、丹毒（5 回目、重篤）、鼻炎（2 回）、間擦疹（2 回）、斑状丘疹状皮疹		allopurinol、meloxicam、other cicatrizants、metoprolol	

処置及び経過

20[redacted] 年 7 月 31 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、非喫煙者であった。
20[redacted] 年 9 月 3 日	BKZ 160mg Q4W 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 11 月 12 日	非重篤な有害事象として丹毒（左乳房の丹毒）（1 回目）が発現した。治療薬として *Bifidobacterium lactis*、fructooligosaccharides、inulin 及び *Lactobacillus acidophilus* の配合薬；amoxicillin with clavulanate 並びに paracetamol が投与された。
20[redacted] 年 11 月 30 日	丹毒（1 回目）は消失した。治験薬と関連なしと判断された。
20[redacted] 年 12 月 23 日	Week 16 に維持期間の初回投与（BKZ 160mg Q4W の継続投与）を受けた。

翌年　2月27日	非重篤な有害事象として丹毒（左乳房の丹毒）（2回目）が発現した。治療薬として cefuroxime が投与された。
翌年　3月8日	丹毒（2回目）は消失した。治験薬と関連なしと判断された。
翌年　4月3日	非重篤な有害事象として丹毒（左乳房の丹毒）（3回目）が発現した。治療薬として amoxicillin with clavulanate が投与された。
翌年　4月14日	治験薬最終投与。
翌年　4月15日	丹毒（3回目）は消失した。治験薬と関連なしと判断された。
翌年　4月17日	非重篤な有害事象として丹毒（左乳房の丹毒）（4回目）が発現した。また、局所疼痛、高体温、悪寒及び全身の脱力が認められた。amoxicillin with clavulanic acid；cefuroxime；paracetamol；ichthammol；glycerol、*Helianthus annuus* oil、magnesium hydroxide；clindamycin 及び *Lactobacillus* が投与された。丹毒（4回目）は治験薬と関連なしと判断された。 非重篤な有害事象として間擦疹(両鼠径部の間擦疹)が発現した。治療薬として clotrimazole及び dexamethasone が投与された。間擦疹は治験薬と関連なしと判断された。
翌年　5月1日	そう痒、皮膚の過敏症の増強及び全身の複数の部位の紅潮を伴う全身性斑状丘疹状発疹が発現した。piroxicam 及び bilastine が投与され、症状は緩和された。これらの有害事象のため、被験者は強烈な不快感を覚え、不満を訴え、結果的に試験中止に至った。
翌年　5月10日	間擦疹（両鼠径部の間擦疹）は消失した。
翌年　5月11日	被験者は早期中止来院を実施した。
翌年　5月15日	丹毒（4回目）は消失した。
翌年　8月10日	非重篤な有害事象として間擦疹（乳房下の間擦疹）が発現した。本事象は治験薬最終投与（翌年　4月14日）の後に発現した。間擦疹の治療薬として dexamethasone が投与された。
翌年　8月25日	安全性追跡期間に、重篤な有害事象として丹毒（5回目）が発現した。 被験者は、疼痛及び発熱を伴う高度の左乳房の丹毒（丹毒の再発）のため入院した。clindamycin、phenoxymethylpenicillin、dexamethasone、benzylpenicillinum 及び metamizoleが投与された。丹毒（5回目）は治験薬の最終投与後に発現したため、治験薬の処置は該当なしと報告された。
翌年　10月4日	丹毒（5回目）は消失した。
翌年　10月5日	全身性斑状丘疹状発疹は消失した。
翌年　10月9日	最終来院。 被験者は自らの判断で試験を中止し、その後、非盲検継続投与試験である AS0014 試験に移行しなかった。 本報告時点で、間擦疹（乳房下の間擦疹）の転帰は「軽快」であった。治験薬と関連なしと判断された。

【被験者番号：[redacted]（実施国：ハンガリー、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：2019年10月
既往歴		合併症	
股関節形成不全の発現、胆嚢切除、子宮摘出、平滑筋腫、変形性関節症（右変形性股関節症）、全股関節形成（右側）、変形性関節症（左変形性股関節症）、全股関節形成（左側）、変形性関節症（右膝の変形性関節症）、卵巣摘除、卵管摘除、白内障（右白内障）、右白内障手術、白内障（左白内障）、関節痛、左白内障手術		高血圧、高尿酸血症、心房細動	
有害事象名（基本語）	発現までの日数	発現時の投与	持続期間
変形性膝関節症に伴う膝関節置換術（変形性関節症）	199日	BKZ 160mg	13日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
高度	変更なし	回復	関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
変形性関節症（1回目、非重篤）、変形性関節症（2回目、重篤）		allopurinol、furosemide、hydrochlorothiazide with valsartan、potassium、rilmenidine、apixaban、amiodarone、colecalciferol	
処置及び経過			
20[redacted]年2月4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 3 日	BKZ 160mg Q4W 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 4 月 20 日	非重篤な有害事象として軽度の変形性関節症（変形性膝関節症）が発現した。膝痛の治療薬として Antirheuma cream（成分不明）が投与された。同日、膝及び股関節の X 線検査が実施された（結果の報告なし）。
20[redacted] 年 4 月 27 日	変形性関節症（変形性膝関節症）は消失した。治験薬と関連なしと判断された。
20[redacted] 年 6 月 26 日	Week 16 に維持期間の初回投与（BKZ 160mg Q4W の継続投与）を受けた。
20[redacted] 年 9 月 17 日	重篤な有害事象として変形性関節症（変形性膝関節症に伴う膝関節置換術）が発現した。変形性膝関節症による選択的膝関節置換術のため、被験者は入院した。
20[redacted] 年 9 月 21 日	全膝関節置換術が実施された。手術前に、疼痛に対して pregabalin、高血圧に対して carvedilol 及び rilmenidine、予防目的で enoxaparin 及び pantoprazole、不安に対して alprazolam が投与された。治験責任医師によると、選択的膝関節置換術は、試験組入れ後に予定された。
20[redacted] 年 9 月 29 日	変形性関節症（変形性膝関節症に伴う膝関節置換術）は消失した。本事象に伴う治験薬の処置は変更なしと報告された。
翌年　2 月 2 日	治験薬最終投与。
翌年　3 月 2 日	最終来院。 被験者は試験を完了し、非盲検継続投与試験である AS0014 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：片耳難聴】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：2[redacted] 歳	初回診断：2019 年 2 月
既往歴		合併症	
腱炎		肥満、甲状腺機能低下症	
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
突発的な右耳の特発性難聴（片耳難聴）	288 日	BKZ 160mg	41 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）	
頻脈、片耳難聴（1 回目、非重篤）、片耳難聴（2 回目、重篤）、悪心、歯肉炎、膣感染、鼻咽頭炎、扁桃炎、上気道感染、浮動性めまい、乾癬、発疹		pantoprazole、diclofenac with lidocaine、drospirenone with ethinylestradiol、levothyroxine、desloratadine、combination of betamethasone and clotrimazole with gentamicin	

処置及び経過

20[redacted] 年 9 月 9 日	本試験に参加。過去 6 ヵ月以内の飲酒歴はなく、非喫煙者であった。
20[redacted] 年 10 月 3 日	BKZ 160mg Q4W 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。
翌年　1 月 23 日	Week 16 に維持期間の初回投与（BKZ 160mg Q4W の継続投与）を受けた。
翌年　6 月 20 日	非重篤な有害事象として扁桃炎が発現した。治療薬として phenoxymethylpenicillin が投与された。
翌年　6 月 29 日	扁桃炎は消失した。治験薬と関連なしと判断された。
翌年　7 月 9 日	非重篤な有害事象として軽度の片耳難聴（右耳の難聴）が発現した。
翌年　7 月 10 日	片耳難聴の治療薬として amoxicillin with clavulanate が投与された。治験薬と関連なしと判断された。 非重篤な有害事象として悪心及び浮動性めまいが発現した。治療薬として metoclopramide が投与された。同日、悪心は消失した。治験薬と関連なしと判断された。
翌年　7 月 16 日	非重篤な有害事象であった軽度の片耳難聴（右耳の難聴）が悪化し、重篤な有害事象として中等度の片側難聴（突発的な右耳の特発性難聴）が発現した。
翌年　7 月 17 日	被験者は難聴及び浮動性めまいのため入院した。治験責任医師により、浮動性めまいは突発的な特発性難聴の随伴症状であると判断された。前庭蝸牛の機能障害については評価されなかった。突発的な特発性難聴の治療薬として dexamethasone 及び methylprednisolone が投与され、高圧治療が実施された。治療後、浮動性めまいはすぐに消失したため、浮動性めまいの検査はこれ以上実施されなかった。合併症は認められず、被験者に治験薬の効果が認められた。
翌年　7 月 23 日	浮動性めまいは消失した。治験薬と関連なしと判断された。 被験者は喉頭専門医の聴力検査を受けた（結果の報告なし）。同日、胸部 X 線検査が実施された（結果の報告なし）。
翌年　8 月 22 日	被験者は喉頭専門医の聴力検査を受けた（結果の報告なし）。

翌年　8月25日	被験者は喉頭専門医の聴力検査を受けた（結果の報告なし）。 片側難聴（突発的な右耳の特発性難聴）は消失した。
翌年　8月（日付不明）	聴力検査の結果は正常であった。治験責任医師によると、聴器毒性を有する併用薬はなく、聴器毒性を有する薬剤に起因する難聴は通常不可逆的であるため、難聴はいずれの併用薬とも関連しないと判断された。難聴の根本的な原因は特定されなかった。治験分担医師によると、難聴の発現の約2週間前に認められた扁桃炎が難聴に関連する可能性が考えられた。 片側難聴（突発的な右耳の特発性難聴）のため治験薬の投与は中断された（直近のBKZ投与は翌年　6月10日）。
翌年　9月4日	治験薬の投与を再開した。 治験薬最終投与。
翌年　10月2日	最終来院。 被験者は試験を完了し、非盲検継続投与試験であるAS0014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：鼻痂皮】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：3[redacted]歳	初回診断：2019年7月
既往歴		合併症	
指炎		側弯症	
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
鼻痂皮（鼻痂皮）	291日	BKZ 160mg	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）	
難聴、鼓膜穿孔、細菌性副鼻腔炎、外耳炎、中耳炎、口腔ヘルペス（2回）、爪囲炎、咽頭炎（2回）、上気道感染、鼻癒着、鼻痂皮（重篤）、鼻粘膜潰瘍		drospirenone with ethinylestradiol、ketoprofen、pantoprazole、desloratadine、acetylcysteine、dexpanthenol with retinol、mupirocin	

処置及び経過

20[redacted]年9月19日	本試験に参加。過去6ヵ月以内の飲酒歴はなく、非喫煙者であった。
20[redacted]年10月14日	BKZ 160mg Q4W 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。
翌年　1月13日	非重篤な有害事象として上気道感染が発現した。治療薬としてascorbic acid、calcium gluconate、acetylcysteine、mometasone、herbal preparations及びdesloratadineが投与された。
翌年　1月28日	副鼻腔のX線検査を実施した。 上気道感染は消失した。治験薬と関連なしと判断された。
翌年　1月29日	非重篤な有害事象として細菌性副鼻腔炎が発現した。治療薬としてamoxicillin with clavunate、mupirocin、dexpenthanol with retinol、fluticasone、oxymetazoline、acetylcysteine、sodium chloride、ambroxol、pseudoephedrine及びdesloratadineが投与された。
翌年　4月20日	細菌性副鼻腔炎は消失した。治験薬と関連なしと判断された。 非重篤な有害事象として鼻癒着が発現した。治療薬としてfluticasone、acetylcysteine、tobramycin、*Streptococcus salivarius*及びsodium chlorideが投与された。
翌年　4月23日	副鼻腔のX線検査を実施した（結果の報告なし）。
翌年　5月4日	Week 28に維持期間に移行し、維持期間の初回投与（BKZ 160mg Q4Wの継続投与）を受けた。
翌年　6月4日	右側の鼻甲介癒着の切開が実施された。治験責任医師によると、被験者は入院することなく鼻甲介癒着の切開を受けた。鼻癒着は炎症（副鼻腔炎及び鼻炎）の後に発現し、先天的な異常に関連するものではなかった。 鼻癒着は消失した。治験薬と関連なしと判断された。
翌年　7月1日	右鼻腔粘膜に潰瘍が認められた。mupirocinが投与された。
翌年　7月10日	右鼻腔粘膜の潰瘍は消失した。
翌年　7月30日	重篤な有害事象として鼻痂皮が発現した。 被験者は中等度の鼻痂皮及びうっ血のため入院した。被験者は鼻の治療を受け、paraffin bags ; dexpenthanol with vitamin A並びにsesame oil、vitamin E、isopropyl、bergamot oil、clove oil及びantioxidantの配合剤が投与された。外科的処置は行われなかった。抗核及び抗好中球細胞質抗体検査のため、血液検体が採取された。治験責任医師によると、鼻癒着を切開したため右鼻腔粘膜の潰瘍が発現し、鼻痂皮は鼻癒着及び右鼻腔粘膜の潰瘍に起因した。鼻痂皮に関連するその他の臨床症状は認められなかった。
翌年　8月3日	鼻痂皮は消失した。本事象による治験薬の処置は変更なしと報告された。

翌年　9月14日	治験薬最終投与。
翌年　10月12日	最終来院。 被験者は試験を完了し、非盲検継続投与試験である AS0014 試験に移行した。

（2）　PBO/BKZ 160mg Q4W 群

【被験者番号：[redacted]（実施国：中国、人種：アジア人）、投与群：PBO/BKZ 160mg Q4W 群、有害事象名：虫垂炎】

被験者番号：[redacted]	性別：男性	年齢：3[redacted]歳	初回診断：2021年3月
既往歴		合併症	
下痢、中耳炎（分泌性中耳炎）、咽頭炎		尋常性白斑、慢性胃炎、脂肪肝、肺腫瘤、関節炎（右親指の関節の腫脹及び疼痛）	
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
急性虫垂炎（虫垂炎）	168日	BKZ 160mg	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）	
血小板減少症、便秘、虫垂炎（重篤）、血中ビリルビン増加、高マグネシウム血症（2回）、関節痛（1回目、左足首の疼痛）、関節痛（2回目、右足首の疼痛）、関節痛（3回目、右手首の疼痛）、頚部痛、四肢痛、肺腫瘤		—	

処置及び経過

20[redacted]年5月14日	本試験に参加。過去6ヵ月以内の飲酒歴及び違法薬物の使用はなく、元喫煙者（喫煙歴10年間）であった。
20[redacted]年6月2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9月23日	Week 16 に BKZ 160mg Q4W 群に再割り付けされ、維持期間の初回投与を受けた。
翌年　3月9日	重篤な有害事象として虫垂炎が発現した。 夕方、へそ周辺の鈍痛が発症した（明らかな誘因はなし）。
翌年　3月10日	発症から数時間後、腹痛は右下腹部に移動した。痛みは持続的で酷く、増強傾向がみられた。その後、被験者は病院を受診し、腹部 CT 検査で急性虫垂炎が認められた（詳細は不明）。 同日、被験者は緊急手術のため入院した。 入院後、手術前検査が行われ（結果の報告なし）、症候性疼痛の緩和のため ibuprofen を、胃の保護のため esomeprazole を、栄養補助のため vitamin C を、カリウム補給のため potassium chloride を、鎮痙剤として phloroglucinol を注射した。その後（13:04）、手術が禁忌になる可能性は除外された。
翌年　3月11日	全身麻酔で腹腔鏡下虫垂切除術が行われた。術中診断で急性壊疽性虫垂炎とされた。術後の被験者の状態は、脈拍数 82 回/分、呼吸数 20 回/分、血圧 120/77mmHg と安定しており、被験者は麻酔から覚醒した。胃の保護のため pantoprazole 及び omeprazole が、疼痛緩和のため flurbiprofen が、抗感染薬として cefoperazone、cefdinir 及び sulbactam が投与され、グルコースも投与された。
翌年　3月14日	被験者の全身状態は良好で、術創も良好な回復が認められた。同日、被験者は退院した。 退院時に胃の保護のため omeprazole を、術後感染症予防のため cefdinir を服用していた。 虫垂炎は消失した。
年月日不明	虫垂炎のため治験薬の投与は中断された。
翌年　3月18日	病理学検査で急性壊疽性虫垂炎の診断が確定した。
翌年　3月23日	抜糸が行われ、術創は良好な回復が認められた。
翌年　4月7日	治験責任医師によると、本事象は被験者の生活習慣に関連している可能性が高いとのことであった。被験者は過去2ヵ月の間に不規則な食事制限を行っており、スパイシーで刺激の強い食べ物が好きであった。被験者は術創の治癒後、治験薬の投与を再開した。抜糸後に明らかな不快感はなかった。
翌年　5月5日	治験薬最終投与。
翌年　5月30日	最終来院。 被験者は試験を完了し、非盲検継続投与試験である AS0014 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：腹部癒着】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：4[redacted]歳	初回診断：2012 年 3 月
既往歴		合併症	
虫垂炎、虫垂切除、慢性扁桃炎、扁桃摘出、腱炎、上顆炎（右外側上顆炎）、右外側上顆炎の手術、平滑筋腫（筋腫症）、筋腫症のための子宮摘出		薬物過敏症（penicillin 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
腹腔内癒着（腹部癒着）	63 日	PBO	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）	
腹部癒着（重篤）、胃腸炎		meloxicam	

処置及び経過

20[redacted]年 8 月 29 日	本試験に参加。被験者に腹部癒着に関連する既往歴はなかった。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 21 年間）であった。
20[redacted]年 9 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 11 月 27 日	重篤な有害事象として腹部癒着が発現した。 被験者は腹痛のため、泌尿器科及び婦人科で検査を受けた。同日、被験者は高度の腹腔内癒着（連続性）のため入院し、腹腔鏡下手術を受けた。治験責任医師によると、腹腔内癒着は試験開始前には認められず、子宮摘出及び虫垂切除後の疾患と関連する可能性が考えられた。腹部癒着は併用薬と関連なしと判断された。腹部癒着は試験中止に至った有害事象ではなかった。
20[redacted]年 11 月 29 日	腹部癒着は消失した。
翌年　1 月 15 日	Week 16 に BKZ 160mg Q4W 群に再割り付けされ、維持期間の初回投与を受けた。
翌年　8 月 25 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、非盲検継続投与試験である AS0014 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：細菌性扁桃炎】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：1[redacted]歳	初回診断：2019 年 4 月
既往歴		合併症	
扁桃摘出、虹彩毛様体炎		自己免疫性甲状腺炎（橋本病）、関節炎	
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
慢性化膿性扁桃炎（細菌性扁桃炎）	309 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）	
小球性貧血、細菌性扁桃炎（重篤）、咽頭炎（2 回）、扁桃炎（2 回）、尿路の炎症		ethinylestradiol with levonorgestrel、diclofenac、ferrous sulphate	

処置及び経過

20[redacted]年 9 月 19 日	本試験に参加。被験者には etoricoxib、sulfasalazine、omeprazole、akritoin、amoxicillin with clavulanic acid、clarithromycin 及び acyclovir の使用歴があった。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 10 月 14 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。
翌年　2 月 3 日	Week 16 に BKZ 160mg Q4W 群に再割り付けされ、維持期間の初回投与を受けた。
翌年　5 月 27 日	非重篤な有害事象として中等度の扁桃炎（1 回目）が発現した。 扁桃炎の治療薬として metronidazole 及び cefuroxime が投与された。
翌年　6 月 5 日	扁桃炎（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 10 日	非重篤な有害事象として軽度の扁桃炎（2 回目）が発現した。 扁桃炎の治療薬として azithromycin が投与された。
翌年　6 月 11 日	扁桃炎（2 回目）は消失した。治験薬と関連なしと判断された。

翌年　8月17日	重篤な有害事象として細菌性扁桃炎（慢性化膿性扁桃炎）が発現した。 被験者は扁桃摘出のため入院した。同日、局所麻酔下で口蓋扁桃の外科的摘出術を受けた。midazolam、hydroxyzine、metamizole、paracetamol、diclofenac、lidocaine及びbenzydamineが投与された。手術は問題なく完了し合併症もなかった。
翌年　8月18日	被験者は良好な状態で退院した。 細菌性扁桃炎は消失した。
翌年　9月14日	治験薬最終投与。
翌年　10月14日	最終来院。 被験者は試験を完了し、非盲検継続投与試験であるAS0014試験に移行した。

【被験者番号：[redacted]1（実施国：英国、人種：白人）、投与群：PBO/BKZ 160mg Q4W群、有害事象名：故意の自傷行為】

被験者番号：[redacted]	性別：男性	年齢：5[redacted]歳	初回診断：2014年8月
既往歴		合併症	
不安、うつ病、坐骨神経痛		関節痛（膝の機械的疼痛）、右手の手根管症候群、前立腺腫大（前立腺肥大）、手の変形性関節症、房室ブロック	
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
自傷行為（故意の自傷行為）	387日	BKZ 160mg	24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）	
歯痛、胸部不快感、歯肉炎、滑液包炎、軸性脊椎関節炎、うつ病（2回）、故意の自傷行為（重篤）		codeine with paracetamol、etoricoxib、citalopram	

処置及び経過	
20[redacted]年7月30日	本試験に参加。被験者には過去の[redacted]後（20[redacted]年）の抑うつ気分の既往歴があり、18ヵ月間のカウンセリングを受けていた。被験者には自殺企図の家族歴（[redacted]、20[redacted]年）があり、最近、母親（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）及び父親（20[redacted]年[redacted]月）が死亡していた。過去6ヵ月以内の飲酒歴（8単位/週）があり、喫煙者（0.5箱/日、喫煙歴41年間）であった。
20[redacted]年8月18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9月15日	中等度のうつ病の悪化（1回目）が発現した。また、[redacted]及び[redacted]との人間関係の問題並びに仕事に関連するストレスに起因する抑うつ気分があった。 同日のPHQ-9スコアは15であった。
20[redacted]年10月13日	PHQ-9スコアは13であった。
20[redacted]年11月10日	PHQ-9スコアは17であった。
20[redacted]年12月10日	Week 16にBKZ 160mg Q4W群に再割り付けされ、維持期間の初回投与を受けた。
翌年　1月（日付不明）	中等度のうつ病の悪化（1回目）は消失した。
翌年　3月28日	1回目のCOVID-19ワクチン接種を受けた。
翌年　6月4日	2回目のCOVID-19ワクチン接種を受けた。
翌年　7月22日	治験薬最終投与。
翌年　8月（日付不明）	中等度のうつ病の悪化（2回目）が発現した。
翌年　8月17日	最終来院。 被験者はVisit 17のため、治験実施医療機関を受診した。人間関係の問題に起因する抑うつ気分を有すると考えられ、被験者はかかりつけ医を受診するように助言された。治験責任医師によると、抑うつ気分は治験薬と関連せず、被験者は非盲検継続投与試験であるAS0014試験への参加の意思を示していた。同日、PHQ-9スコアが18へ上昇した。このため、AS0014試験への移行前にメンタルヘルスケアの専門家が詳細かつ徹底的に評価し、PHQ-9スコアの上昇が治験薬ではなく、基礎疾患のうつ病と関連することを確認することが決定された。治験薬の投与中止を要するほどの状態の顕著な悪化は認められなかった。同日、eC-SSRSの評価は陰性であった。eC-SSRS質問票のいずれの項目も評価は陰性であり、試験を通じて（全期間及び前回来院以降）、自殺の危険性及び自殺念慮は認められなかった。

翌年　8月19日	被験者は過去に使用していたcitalopramの服用を再開したが、抑うつ気分に対する効果はほとんどないと感じた。被験者は眠ることができず、以前に詳細不明の催眠薬を試したが、ふらふら状態になったと述べた。被験者は、中枢神経系の治療薬を見直すことを推奨された。
翌年　9月8日	重篤な有害事象として故意の自傷行為が発現した。本事象は安全性追跡調査期間に発現したため、被験者をAS0014試験へ移行させないことが決定した。 夕方、被験者はparacetamol 7錠（各500mg）（paracetamol過量投与）をウイスキー（用量不明）と共に服用した（自傷行為）。本事象のリスク因子として、社会環境による心的外傷及びストレス［[redacted]することへの心理的圧迫、[redacted]の購入（[redacted]）、[redacted]の自殺企図（20[redacted]年[redacted]月）、両親の死亡（20[redacted]年）[redacted]、[redacted]との人間関係不良、重大な身体的疾患又は障害（体軸性脊椎関節炎）、致死的な自傷手段へのアクセス及びアルコール乱用］が認められた。これらの理由で、過去1年で被験者の抑うつ気分は悪化した。被験者は社交時に飲酒する程度であったが、本報告時には、毎晩グラス2杯分のワインを飲酒していた。被験者によると、将来の見通しがたたず、常に暗いことを考えてしまうため、自ら意識を失うことを望んでいた。被験者は気分の低調に端を発し、[redacted]という事実を直視できず、[redacted]に突き放されたように感じていた。被験者にその他のリスク因子（衝動的若しくは攻撃的な性格、過去の自傷行為若しくは危険行為又は違法薬物の使用等）は認められず、過去の自殺企図も認められなかった。治験責任医師によると、被験者はうつ病及び自殺念慮の経験について医師に伝えるように助言された。
翌年　9月9日	被験者はかかりつけ医に、首を吊ろうと思ったことがあると回顧的に伝えた。本件は、実施医療機関で話されたことのないものであった。現時点で被験者に自殺を実行する意思はなく、実施医療機関は被験者に実際の自殺企図及び自殺志向は認められないことを確認した。メンタルヘルス緊急対策チームによるフォローアップが開始された。
翌年　9月10日	メンタルヘルス緊急対策チームは1日置きに被験者を訪問した。評価チームによると、被験者には浅眠及び食欲不振の症状があることが分かり、被験者は敏感で、無傷で、評価の間ずっと集中力、活力及び意欲の低下があり涙もろく、疲れ果てて絶望していた。被験者は腹部の不快感が改善しないと述べた。幻覚や妄想の症状はなかった。被験者は自殺念慮を有することを認めたが、即実行する意思はないと否定した。
翌年　9月11日	被験者は[redacted]ことについてずっと話した。約4週間後、被験者は以前に服用していたcitalopramの投与を再開したが、気分に対する効果は小さいように感じた。被験者は眠ることができず、以前に睡眠薬（詳細不明）を試してみたが、服用により非常にふらふらしたと述べた。薬の中枢神経系評価が推奨された。
翌年　9月12日	被験者は自身の暗い思考について繰り返し述べ、何もする気がおきず気分の落ち込みを感じた。絶えず人生を終わらせることを考えていた。被験者は何かに集中することがとても難しく、いつもミスをしてしまうと思っていた。
翌年　9月14日	被験者は[redacted]に伴う抑うつ気分に悩み続けており、疲労していた。被験者の眠りは浅く、早朝に起床し、[redacted]について考え続けていた。被験者の集中力は低下し、被験者は仕事から離れて過ごすことを決めた。自傷行動の治療薬としてmirtazapineが投与された。citalopramの投与が中止された。被験者によると、mirtazapineのため睡眠が改善した。
翌年　9月17日	被験者はいつも夕方に思いを巡らせては苦しんでいたが、信頼できる良い友人が数名いると述べた。
翌年　9月20日	過去の人間関係について話している時、被験者の気分は沈み、非常に悲しんでいた。最近になって被験者は、[redacted]が被験者に対し[redacted]をし、被験者に[redacted]ことを知った。被験者の睡眠は改善したが、食欲不振であった。被験者は毎晩、グラス1杯のワインを飲酒していた。被験者は違法薬物の使用を否定した。被験者の精神的苦痛の程度及び同日時点の症状を考慮すると、メンタルヘルス緊急対策チームのフォローアップを中止することは不可能であった。被験者は2回の追加来院を実施することを促された。
翌年　9月22日	被験者は[redacted]の行動により苦悩し、何度も繰り返し悩んだため、泣いていたと述べた。被験者には、支えとなる親しい友人がいた。被験者には再び自殺念慮があり、ストレスから逃れたいと思い、首を吊ることを考えたが、[redacted]、[redacted]が自らの精神状態について悩んでいるため、彼に寄り添いたいと考えた。被験者は仕事に集中することが困難であったが、仕事をしていると家で座って考え込むことがなくなるため、仕事を継続することを希望した。mirtazapineの用量が増量された。

翌年　9月24日　抑うつ気分は継続していた。被験者には依然として自殺念慮があり、首を吊ることを考えていたが、すぐに自殺を実行する意思はないと否定した。被験者によれば、友人及び[redacted]が自殺の保護因子であり、自殺することによるストレスを[redacted]つもりはなかった。被験者の睡眠は改善した。被験者の食欲は他人と一緒にいる時は良好であったが、一人の時に被験者は適切な食事（少なくとも1日1食）を摂取しなかった。同日、被験者はメンタルヘルス緊急対策チームのフォローアップを終了し、健康及び福祉を支援するチームを紹介された。治験責任医師によると、被験者がWeek 52以降の来院を実施しなかったため、Week 52以降のeC-SSRSの評価は行われなかった。本事象は治験薬と関連せず、うつ病の既往歴（[redacted]に起因）と関連ありと判断された。本報告時点で、被験者はカウンセリング又はリハビリテーションを受けていなかった。

翌年　10月1日　故意の自傷行為は消失した。
本事象は治験薬の最終投与後に発現したため、治験薬の処置は該当なしと報告された。

翌年　10月14日　看護師は被験者に電話し、週末にかかりつけ医とメンタルヘルスチームと面会することに同意するよう伝えた。被験者は非盲検継続投与試験であるAS0014試験に移行せず、安全性追跡調査期間に移行した。現在のところ、被験者はカウンセリングやリハビリテーションは何も受けていなかった。

翌々年　3月8日　最終来院（安全性追跡調査来院）。
被験者の気分は依然として沈んでいたが、被験者の状態は改善がみられた。血液検体を採取し、その他の評価も完了した（詳細不明）。被験者は苦痛を感じたため心電図検査を断った。事象発現時の被験者の気分の落ち込みは10ポイント中10ポイントであったが、現在では10ポイント中6ポイントであった。被験者はメンタルヘルスチームのサポートを受けていた。PHQ-9スコアは20以上であった。いずれのC-SSRS評価でも自殺念慮及び自殺行為に関して陰性であった。

PHQ-9の結果を下表に示した。

Date/Visit	Study Day[a]	PHQ-9 Total Score	
		Observed Result	Change from Baseline
30 Jul 20[redacted]/Visit 1, Screening	Day 0	8	N/A
18 Aug 20[redacted]/Visit 2, Baseline	Day 19	9	N/A
15 Sep 20[redacted]/Visit 5	Day 47	15	6
13 Oct 20[redacted]/Visit 6	Day 75	13	4
10 Nov 20[redacted]/Visit 7	Day 103	17	8
10 Dec 20[redacted]/Visit 8a	Day 133	12	3
07 Jan 翌年/Visit 9	Day 161	12	3
11 Feb 翌年/Visit 10	Day 196	10	1
04 Mar 翌年/Visit 11	Day 217	12	3
11 May 翌年/Visit 13	Day 285	10	1
01 Jun 翌年/Visit 14	Day 306	12	3
29 Jun 翌年/Visit 15	Day 334	11	2
22 Jul 翌年/Visit 16	Day 357	14	5
17 Aug 翌年/Visit 17	Day 383	18	9
08 Mar 翌々年/SFU	Day 586	23	14

N/A＝該当せず、SFU＝安全性追跡調査
a The study day is calculated from the date of informed consent.
AS0010 Week 24 CSR Listing 1.2、Listing 9.7

被験者は試験を完了した。非盲検継続投与試験であるAS0014試験に移行しなかった。

2.2.11　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2.2-34（二重盲検期間、RS）及び表2.2-35（維持期間、RS）に示した。

本試験の無作為化被験者254例のうち、12例（BKZ 160mg Q4W群6/128例、PBO群6/126例）が日本人であった。

BKZ 160mg Q4W 群の 6 例すべてが試験を完了した。PBO/BKZ 160mg Q4W 群の 6 例中 5 例が試験を完了し、1 例が有害事象のため維持期間移行前に試験を中止した。

表 2.2-34　全体集団及び日本人集団の被験者の内訳（二重盲検期間）−RS

	PBO 群 n (%)	BKZ 160mg Q4W 群 n (%)	全被験者 n (%)
全体集団	N=126	N=128	N=254
二重盲検期間開始例	126 (100)	128 (100)	254 (100)
二重盲検期間完了例	118 (93.7)	126 (98.4)	244 (96.1)
二重盲検期間中止例	8 (6.3)	2 (1.6)	10 (3.9)
日本人集団	N=6	N=6	N=12
二重盲検期間開始例	6 (100)	6 (100)	12 (100)
二重盲検期間完了例	6 (100)	6 (100)	12 (100)
二重盲検期間中止例	0	0	0

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 a period was based on treatment information.
Note: A study participant was considered as completing a study period if she/he had completed the last scheduled study visit for that period.
Note: Study participants who withdrew from the IMP but returned for all scheduled visits up to the last scheduled study visit for that period were considered as having completed the study period.
Note: Study participants were summarized according to randomized treatment at Baseline in the Double-Blind Treatment Period.
Note: After the Double-Blind Treatment Period, study participants randomized to PBO switched to BKZ 160mg Q4W at Week 16.
AS0010 Week 24 CSR Table 1.4.1、Table 1.4.1.J

表 2.2-35　全体集団及び日本人集団の被験者の内訳（維持期間）−RS

	PBO/BKZ 160mg Q4W 群 n (%)	BKZ 160mg Q4W 群 n (%)	全被験者 n (%)
全体集団	N=126	N=128	N=254
維持期間非移行例 (二重盲検期間を完了) 試験中止理由 有害事象	2 (1.6) 2 (1.6)	0 0	2 (0.8) 2 (0.8)
維持期間開始例	116 (92.1)	126 (98.4)	242 (95.3)
維持期間完了例	108 (85.7)	112 (87.5)	220 (86.6)
維持期間中止例	8 (6.3)	14 (10.9)	22 (8.7)
安全性追跡調査移行例	27 (21.4)	24 (18.8)	51 (20.1)
AS0014 試験移行例	99 (78.6)	104 (81.3)	203 (79.9)
日本人集団	N=6	N=6	N=12
維持期間非移行例 (二重盲検期間を完了) 試験中止理由 有害事象	1 (16.7) 1 (16.7)	0 0	1 (8.3) 1 (8.3)
維持期間開始例	5 (83.3)	6 (100)	11 (91.7)
維持期間完了例	5 (83.3)	6 (100)	11 (91.7)
維持期間中止例	0	0	0
安全性追跡調査移行例	1 (16.7)	0	1 (8.3)
AS0014 試験移行例	5 (83.3)	6 (100)	11 (91.7)

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 a period was based on treatment information.
Note: A study participant was considered as completing the study if she/he had completed the last scheduled study visit (Week 52), not including the SFU Visits.
Note: A study participant was considered as completing a study period if she/he had completed the last scheduled study visit for that period.
Note: Study participants who withdrew from the IMP but returned for all scheduled visits up to the last scheduled study visit for that period were considered as having completed the study period.
Note: After the Double-Blind Treatment Period, study participants randomized to PBO switched to BKZ 160mg Q4W at Week 16.
AS0010 Final CSR Table 1.4.1、Table 1.4.1.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（SS 及び RS）を表 2.2-36 に示した。

日本人集団の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、投与群間でおおむね均衡していた。全体集団と日本人集団の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性はおおむね同様であった。日本人被験者数が少ないため、全体集団と日本人集団の直接的な比較は困難である。以下に示す項目について、全体集団と日本人集団で違いが認められた。

- 平均年齢は全体集団（39.4 歳）と比較して日本人集団（47.3 歳）で高かった。女性の割合は全体集団（45.7%）と比較して日本人集団（66.7%）でわずかに高かった。体重及び BMI の平均値は全体集団（80.91kg 及び 27.42kg/m^2）と比較して日本人集団（64.21kg 及び 24.04kg/m^2）で低かった。日本人集団には、無作為化時に MRI−/CRP+に層別化された被験者はいなかった。
- ベースラインに HLA-B27 陰性の被験者及び鎮痛薬／オピオイドによる治療を受けていた被験者の割合は、全体集団（22.4%及び 16.5%）と比較して日本人集団（83.3%及び 41.7%）で高かった。日本人集団には、TNFα 阻害薬による治療経験がある被験者はいなかった。
- ベースラインの hs-CRP の幾何平均値は、全体集団（4.806mg/L）と比較して日本人集団（1.656mg/L）で低かった。

表 2.2-36　全体集団及び日本人集団の主な被験者背景−SS（全体集団）及び RS（日本人集団）

	PBO 群	BKZ 160mg Q4W 群	全被験者
全体集団	N=126	N=128	N=254
年齢 (歳)、平均値 (標準偏差)	39.4 (11.8)	39.5 (11.1)	39.4 (11.5)
性別 (女性)、n (%)	61 (48.4)	55 (43.0)	116 (45.7)
体重 (kg)、平均値 (標準偏差)	81.64 (17.36)	80.19 (18.20)	80.91 (17.77)
BMI (kg/m^2) [a]、平均値 (標準偏差)	27.65 (5.54)	27.20 (6.04)	27.42 (5.79)
無作為化時の MRI/CRP カテゴリー (MRI−/CRP+)、n (%) [b]	32 (25.4)	35 (27.3)	67 (26.4)
体軸性脊椎関節炎の初回診断からの期間 (年)、平均値 (標準偏差)	3.55 (5.35)	3.65 (6.20)	3.60 (5.78)
体軸性脊椎関節炎の初回発症からの期間 (年)、平均値 (標準偏差)	8.96 (8.98)	9.08 (8.72)	9.02 (8.83)
改訂ニューヨーク基準及び X 線基準、n (%)			
臨床基準 a [c]	125 (99.2)	128 (100)	253 (99.6)
臨床基準 b [d]	81 (64.3)	94 (73.4)	175 (68.9)
臨床基準 c [e]	51 (40.5)	46 (35.9)	97 (38.2)
過去の生物学的製剤の使用 (あり)、n (%)	16 (12.7)	12 (9.4)	28 (11.0)
HLA-B27 (陽性)、n (%)	94 (74.6)	103 (80.5)	197 (77.6)
HLA-B27 (陰性)、n (%)	32 (25.4)	25 (19.5)	57 (22.4)
過去の TNF 阻害薬の使用 (あり)、n (%)	17 (13.5)	10 (7.8)	27 (10.6)
NSAID の併用 (あり)、n (%) [f]	93 (73.8)	97 (75.8)	190 (74.8)
経口副腎皮質ステロイド薬の併用 (あり)、n (%) [f]	14 (11.1)	7 (5.5)	21 (8.3)
鎮痛薬/オピオイドの併用 (あり)、n (%) [f]	23 (18.3)	19 (14.8)	42 (16.5)
PGADA [g]、平均値 (標準偏差)	6.9 (1.9)	7.1 (1.9)	7.0 (1.9)
全般の脊椎痛スコア (NRS) [g]、平均値 (標準偏差)	7.1 (1.6)	7.3 (1.5)	7.2 (1.5)
BASFI スコア [g]、平均値 (標準偏差)	5.33 (2.34)	5.54 (2.19)	5.43 (2.26)
BASDAI の質問 5 及び 6 [g]、平均値 (標準偏差)	6.88 (1.59)	6.96 (1.75)	6.92 (1.67)
BASDAI スコア、平均値 (標準偏差)	6.67 (1.30)	6.93 (1.24)	6.80 (1.27)
ベースラインの hs-CRP (mg/L)、幾何平均値 (幾何変動係数)	4.985 (230.5)	4.635 (297.7)	4.806 (261.8)
ASDAS-CRP、平均値 (標準偏差)	3.6771 (0.7138)	3.7490 (0.7575)	3.7133 (0.7356)

表 2.2-36　全体集団及び日本人集団の主な被験者背景−SS（全体集団）及び RS（日本人集団）（続き）

	PBO 群	BKZ 160mg Q4W 群	全被験者
ASDAS 疾患活動性 (ASDAS-CRP に基づく)、n (%)			
疾患活動性なし	0	0	0
低疾患活動性	3 (2.4)	1 (0.8)	4 (1.6)
高疾患活動性	49 (38.9)	53 (41.4)	102 (40.2)
超高疾患活動性	74 (58.7)	74 (57.8)	148 (58.3)
日本人集団	N=6	N=6	N=12
年齢 (歳)、平均値 (標準偏差)	46.7 (19.9)	48.0 (9.1)	47.3 (14.8)
性別 (女性)、n (%)	4 (66.7)	4 (66.7)	8 (66.7)
体重 (kg)、平均値 (標準偏差)	62.83 (17.29)	65.58 (5.58)	64.21 (12.34)
BMI (kg/m^2) [a]、平均値 (標準偏差)	24.14 (3.50)	23.94 (2.64)	24.04 (2.96)
無作為化時の MRI/CRP カテゴリー (MRI−/CRP+)、n(%) [b]	0	0	0
体軸性脊椎関節炎の初回診断からの期間 (年)、平均値 (標準偏差)	1.66 (2.36)	0.71 (0.66)	1.18 (1.73)
体軸性脊椎関節炎の初回発症からの期間 (年)、平均値 (標準偏差)	15.80 (17.02)	14.45 (10.48)	15.12 (13.49)
改訂ニューヨーク基準及び X 線基準、n (%)			
臨床基準 a [c]	5 (83.3)	6 (100)	11 (91.7)
臨床基準 b [d]	2 (33.3)	5 (83.3)	7 (58.3)
臨床基準 c [e]	2 (33.3)	3 (50.0)	5 (41.7)
過去の生物学的製剤の使用 (あり)、n (%)	0	0	0
HLA-B27 (陽性)、n (%)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (16.7)
HLA-B27 (陰性)、n (%)	5 (83.3)	5 (83.3)	10 (83.3)
過去の TNF 阻害薬の使用 (あり)、n (%)	0	0	0
NSAID の併用 (あり)、n (%) [f]	5 (83.3)	6 (100)	11 (91.7)
経口副腎皮質ステロイド薬の併用 (あり)、n (%) [f]	1 (16.7)	0	1 (8.3)
鎮痛薬/オピオイドの併用 (あり)、n (%) [f]	3 (50.0)	2 (33.3)	5 (41.7)
PGADA [g, h]、平均値 (標準偏差)	7.2 (2.5)	7.3 (2.0)	7.3 (2.1)
全般の脊椎痛スコア (NRS) [g, h]、平均値 (標準偏差)	6.7 (1.6)	6.2 (2.3)	6.4 (1.9)
BASFI スコア [g, h]、平均値 (標準偏差)	4.18 (2.99)	4.18 (3.03)	4.18 (2.87)
BASDAI の質問 5 及び 6 [g, h]、平均値 (標準偏差)	7.92 (1.72)	6.83 (2.36)	7.38 (2.05)
BASDAI スコア [h]、平均値 (標準偏差)	7.15 (1.47)	7.17 (1.59)	7.16 (1.46)
ベースラインの hs-CRP (mg/L) [h]、幾何平均値 (幾何変動係数)	2.026 (440.3)	1.353 (227.5)	1.656 (290.1)
ASDAS-CRP [h]、平均値 (標準偏差)	3.6002 (0.8336)	3.3512 (0.7245)	3.4757 (0.7559)
ASDAS 疾患活動性 (ASDAS-CRP に基づく) [h]、n (%)			
疾患活動性なし	0	0	0
低疾患活動性	0	0	0
高疾患活動性	2 (33.3)	4 (66.7)	6 (50.0)
超高疾患活動性	4 (66.7)	2 (33.3)	6 (50.0)

BKZ：ビメキズマブ、hs-CRP：高感度 C 反応性蛋白、PBO：プラセボ、SS：安全性解析対象集団、RS：無作為化解析対象集団

Note: The number of study participants with "Past anti-TNF therapy" was inconsistent with the number of study participants with "Any past biologic therapy" because the information for the 2 categories was obtained from different forms in the database. For 1 study participant, past anti-TNF therapy was indicated on the Past TNF Alpha Inhibitor Treatment History CRF page, but this therapy was not noted on the axial spondyloarthritis Treatment History CRF page.

Note: Inactive disease: when ASDAS-CRP <1.3, Low disease activity: when ASDAS-CRP ≥1.3 to <2.1, High disease activity: when ASDAS-CRP ≥2.1 to ≤3.5 and Very high disease activity: when ASDAS-CRP >3.5.

a BMI was derived based on the height and weight variables collected in the database.

b Study participants were categorized based on the stratum within which they were randomized via the IXRS.

c Criterion a referred to low back pain and stiffness for more than 3 months which improved with exercise but was not relieved by rest.

d Criterion b referred to limitation of motion of the lumbar spine in both the sagittal and frontal planes.

e Criterion c referred to limitation of chest expansion relative to normal values corrected for age and sex.

f Current medications were medications concomitant at Baseline.

g This was part of the primary outcome measure.

h Baseline is defined as latest assessment prior to or on the date of randomization.

AS0010 Week 24 CSR Table 3.1.1、Table 3.2.1.1、Table 3.3.1.1、Table 4.1.1、Table 3.1.2.J、Table 3.2.1.2.J、Table 3.3.1.2.J、Table 4.1.2.J

（3） 有効性

日本人集団の有効性（主要有効性指標、副次有効性指標及びその他の有効性指標）の結果は、全体集団の結果と一致した。BKZ 投与後の日本人被験者では、主要有効性指標、副次有効性指標及びその他の有効性指標が、全体集団の PBO 群と比較して改善した。日本人集団の被験者が BKZ 160mg Q4W 群及び PBO 群で各 6 例と少ないため、結果の解釈には注意が必要である。

1） 主要有効性指標

i) ASAS40 改善率

Week 16 の ASAS40 改善率は、日本人集団では PBO 群（16.7%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（50.0%）で高く、全体集団（BKZ 160mg Q4W 群 47.7%、PBO 群 21.4%）と同程度であった（AS0010 Week 24 CSR Table 8.1.2.1、Table 8.1.2.1.J）。

ベースラインで BKZ 160mg Q4W 群に割り付けられた日本人集団では、ASAS40 改善率が Week 16 の 50.0%から Week 52 に 66.7%まで上昇した。Week 16 に PBO 群から BKZ 160mg Q4W 群に再割り付けされた日本人集団では、ASAS40 改善率が Week 16（16.7%）から Week 52（16.7%）まで維持された（AS0010 Final CSR Table 8.4.3.J）。

2） 副次有効性指標

特定の副次有効性指標について、以下に結果を要約した。

i) BASDAI スコアのベースラインからの変化量

Week 16 の BASDAI スコアのベースラインからの減少（すなわち改善）の最小二乗平均値は、日本人集団では PBO 群（−1.84）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−2.76）で大きく、全体集団の BKZ 160mg Q4W 群（−3.07）及び PBO 群（−1.55）と同様の傾向が認められた（AS0010 Week 24 CSR Table 8.2.2.1、Table 8.2.2.3.J）。

ベースラインで BKZ 160mg Q4W 群に割り付けられた日本人集団では、BASDAI スコアのベースラインからの減少の平均値が Week 16 の−2.18 から Week 52 に−3.62 まで減少した。Week 16 に PBO 群から BKZ 160mg Q4W 群に再割り付けされた日本人集団では、BASDAI スコアのベースラインからの減少の平均値が Week 16 の−1.55 から Week 52 に−3.87 まで減少した（AS0010 Final CSR Table 8.4.11.1.J）。

ii) ASAS20 改善率

Week 16 の ASAS20 改善率は、日本人集団では PBO 群（33.3%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（66.7%）で高く、全体集団の BKZ 160mg Q4W 群（68.8%）及び PBO 群（38.1%）と同程度であった（AS0010 Week 24 CSR Table 8.2.1.1、Table 8.2.1.1.J）。

ベースラインで BKZ 160mg Q4W 群に割り付けられた日本人集団では、ASAS20 改善率が Week 16（66.7%）から Week 52（66.7 %）まで維持された。Week 16 に PBO 群から BKZ 160mg Q4W 群に再割り付けされた日本人集団では、ASAS20 改善率が Week 16 の 33.3%から Week 52 に 50.0%まで上昇した（AS0010 Final CSR Table 8.4.5.J）。

iii) ASAS-PR 改善率

Week 16 の ASAS-PR 改善率は、日本人集団では PBO 群（0%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（16.7%）で高く、全体集団の BKZ 160mg Q4W 群（25.8%）及び PBO 群（7.1%）と同様の傾向が認められた（AS0010 Week 24 CSR Table 8.2.3.1、Table 8.2.3.1.J）。

ベースラインで BKZ 160mg Q4W 群に割り付けられた日本人集団では、ASAS-PR 改善率が Week 16（16.7%）から Week 52（16.7%）まで維持された。Week 16 に PBO 群から BKZ 160mg Q4W 群に再割り付けされた日本人集団では、ASAS-PR 改善率が Week 16 の 0%から Week 52 に 16.7%まで上昇した（AS0010 Final CSR Table 8.4.7.J）。

iv) ASDAS-MI 改善率

Week 16 の ASDAS-MI 改善率は、日本人集団では PBO 群（0%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（16.7%）で高く、全体集団の BKZ 160mg Q4W 群（27.3%）及び PBO 群（7.1%）と同様の傾向が認められた（AS0010 Week 24 CSR Table 8.2.4.1、Table 8.2.4.1.J）。

ベースラインで BKZ 160mg Q4W 群に割り付けられた日本人集団では、ASDAS-MI 改善率が Week 16 の 16.7%から Week 52 に 33.3%まで上昇した。Week 16 に PBO 群から BKZ 160mg Q4W 群に再割り付けされた日本人集団、ASDAS-MI 改善率が Week 16 の 0%から Week 52 に 50.0%まで上昇した（AS0010 Final CSR Table 8.4.10.J）。

3） その他の有効性指標

Week 16 の hs-CRP の幾何平均比（Week 16 の幾何平均値／ベースラインの幾何平均値）は、日本人集団では PBO 群（0.676）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（0.415）で低く、全体集団の BKZ 160mg Q4W 群（0.438）及び PBO 群（0.721）と同様の傾向が認められた（AS0010 Final CSR Table 8.4.21、Table 8.4.21.J）。ベースラインで BKZ 160mg Q4W 群に割り付けられた日本人集団では、hs-CRP の幾何平均比が Week 16（0.415）から Week 52（0.530）まで維持された。Week 16 に PBO 群から BKZ 160mg Q4W 群に再割り付けされた日本人集団では、hs-CRP の幾何平均比が Week 16 の 0.676 から Week 52 に 0.572 まで減少した（AS0010 Final CSR Table 8.4.21.J）。

BKZ 160mg Q4W 群 5 例の ASspiMRI-a（Berlin 改訂）スコアのベースラインからの平均変化量は Week 16 に 0.00、Week 52 に−0.10 であった。PBO/BKZ 160mg Q4W 群 2 例の ASspiMRI-a（Berlin 改訂）スコアのベースラインからの平均変化量は Week 16 及び Week 52 共に−0.50 であった（AS0010 Final CSR Table 8.4.27.1.J）。

BKZ 160mg Q4W 群 5 例の SPARCC 指数のベースラインからの平均変化量は Week 16 に−2.20、Week 52 に−0.90 であった。PBO/BKZ 160mg Q4W 群 2 例の SPARCC 指数のベースラインからの平均変化量は Week 16 に 0.00、Week 52 に 1.00 であった（AS0010 Final CSR Table 8.4.28.1.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 2.2-37 に示した。

日本人集団の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が、BKZ 160mg を Q4W で投与した時の日本人集団の血漿中 BKZ 濃度トラフ値は全体集団の結果と一致しており、Week 16 までに定常状態に達した。

表 2.2-37　全体集団及び日本人集団の BKZ 160mg Q4W 群の血漿中 BKZ 濃度−PK-PPS

Visit	全体集団 N=128	日本人集団 N=6
Week 16、n	124	6
幾何平均値 (幾何変動係数)	11.499 (43.6)	14.764 (20.0)
95%信頼区間	10.677, 12.384	11.990, 18.179
Week 52、n	101	6
幾何平均値 (幾何変動係数)	13.189 (40.5)	17.668 (20.4)
95%信頼区間	12.212, 14.244	14.298, 21.832

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：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 CVs.
Note: The CVs were only calculated if at least two-thirds of the concentrations were quantified at the respective time point and n ≥3.
AS0010 Final CSR Table 20.1.1、Table 20.1.1.J

（5）　免疫原性

日本人集団の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が、全体的に日本人集団の抗 BKZ 抗体陽性被験者の割合は全体集団と同程度であった（AS0010 Final CSR Table 21.1、Table 21.1.J）。

日本人集団の BKZ 160mg Q4W 群で Week 16 までに 1 回以上の評価時点で抗 BKZ 抗体陽性が確認された被験者は 6 例中 3 例（50.0%）であった。Week 52（PBO/BKZ 160mg Q4W 群では BKZ 投与開始から 36 週後に相当）までに 1 回以上の評価時点で抗 BKZ 抗体陽性が確認された被験者は、BKZ 160mg Q4W 群で 6 例中 5 例（83.3%）であり、PBO/BKZ 160mg Q4W 群で 6 例中 2 例（33.3%）であった。BKZ 160mg Q4W 群及び PBO/BKZ 160mg Q4W 群のすべての日本人被験者（12 例）で、安全性追跡調査来院時に採取した免疫原性用検体を有していた被験者はいなかったため、Week 52 以降の抗 BKZ 抗体発現状況に変化はなかった（AS0010 Final CSR Table 21.1.J）。

安全性追跡調査来院までに、日本人集団の BKZ 160mg Q4W 群で抗 BKZ 中和抗体陽性が確認された被験者は 6 例中 2 例（33.3%）であった。このうち 1 例が IL-17AA 及び IL-17FF の両方に対する中和抗体陽性であった。日本人集団の PBO/BKZ 160mg Q4W 群で抗 BKZ 中和抗体陽性が確認された被験者は 6 例中 2 例（33.3%）であり、いずれも IL-17AA 及び IL-17FF の両方に対する中和抗体陽性が確認された（AS0010 Final CSR Table 22.1.J）。

（6）　安全性

全体集団及び日本人集団の二重盲検期間の有害事象発現例数の概要（SS）を表 2.2-38 に示した。

二重盲検期間の有害事象発現率は、日本人集団では BKZ 160mg Q4W 群及び PBO 群共に 83.3%（5 例）であった。いずれの投与群でも重篤な有害事象の報告はなかった。注目すべき有害事象として、BKZ 160mg Q4W 群の 1 例（16.7%）にアレルギー性鼻炎が認められた（AS0010 Week 24 CSR Listing 7.9.1）。試験中止に至った有害事象は BKZ 160mg Q4W 群では認められず、PBO 群の 1 例（16.7%）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 BKZ 160mg Q4W 群の 2 例（33.3%）に認められ、PBO 群では認められなかった。いずれの投与群でも二重盲検期間に高度の有害事象及び死亡の報告はなかった。

表 2.2-38　全体集団及び日本人集団の二重盲検期間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=126	N=128
すべての有害事象	71 (56.3)	80 (62.5)
重篤な有害事象	1 (0.8)	0
注目すべき有害事象	8 (6.3)	18 (14.1)
試験中止に至った有害事象 [a]	5 (4.0)	2 (1.6)
治験薬の投与中止に至った有害事象	5 (4.0)	2 (1.6)
治験薬と関連ありと判断された有害事象	17 (13.5)	33 (25.8)
高度の有害事象	1 (0.8)	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
日本人集団	N=6	N=6
すべての有害事象	5 (83.3)	5 (83.3)
重篤な有害事象	0	0
注目すべき有害事象	0	1 (16.7)
試験中止に至った有害事象 [b]	1 (16.7)	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	1 (16.7)	0
治験薬と関連ありと判断された有害事象	0	2 (33.3)
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

AE：有害事象、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、PBO：プラセボ
Note: n=number of study participants who reported at least 1 TEAE in that category.
Note: Two study participants discontinued the study between the Double-Blind Treatment Period and the Maintenance Period due to AE. Adverse events leading to study discontinuation between the Double-Blind Treatment Period and the Maintenance Period were assigned to the Double-Blind Treatment Period tables (safety data definitions of study period).
a Included study participant discontinuations due to TEAEs that occurred after the completion of the Double-Blind Treatment Period and prior to the start of the Maintenance Period (2 study participants in the placebo group) and TEAEs that started in the Double-Blind Treatment Period with the discontinuation occurring in the Maintenance Period (1 study participant in the bimekizumab 160mg Q4W group). Refer to AS0010 Final CSR Section 11.5.1 for additional details.
AS0010 Final CSR Table 11.1.1.2、Table 11.1.1.2.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（SS）を表 2.2-39 に示した。

全期間の有害事象発現率は、日本人集団では 81.8%（9 例）であった。重篤な有害事象は 1 例（9.1%）に認められた。注目すべき有害事象は 6 例（54.5%）に認められた。治験薬と関連ありと判断された有害事象は 3 例（27.3%）に認められた。試験中止に至った有害事象、高度の有害事象及び死亡の報告はなかった。

表 2.2-39　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−SS

	全 BKZ 160mg Q4W 群 n (%)
全体集団	N=244
すべての有害事象	183 (75.0)
重篤な有害事象	9 (3.7)
注目すべき有害事象	75 (30.7)
試験中止に至った有害事象	6 (2.5)
治験薬の投与中止に至った有害事象 [a]	8 (3.3)
治験薬と関連ありと判断された有害事象	81 (33.2)
高度の有害事象	8 (3.3)
すべての死亡 (死亡に至った有害事象)	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

表 2.2-39　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−SS（続き）

	全 BKZ 160mg Q4W 群 n (%)
日本人集団	N=11
すべての有害事象	9 (81.8)
重篤な有害事象	1 (9.1)
注目すべき有害事象	6 (54.5)
試験中止に至った有害事象	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	0
治験薬と関連ありと判断された有害事象	3 (27.3)
高度の有害事象	0
すべての死亡 (死亡に至った有害事象)	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

BKZ：ビメキズマブ、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 that category.
a Two study participants permanently withdrew from IMP due to a TEAE and did not discontinue the study due to the TEAE: 1 study participant reported a TEAE of clear cell renal cell carcinoma and another study participant reported a TEAE of oral candidiasis (AS0010 Final CSR Listing 7.1.1).
AS0010 Final CSR Table 11.1.1.1、Table 11.1.1.1.J

全期間を通じて、日本人集団では 2 例以上報告された PT 別の有害事象はなかった（AS0010 Final CSR Table 11.1.2.1.J）。

全期間に全 BKZ 160mg Q4W 群の 1 例（9.1%）に重篤な感染症（虫垂炎）が認められた。本事象は治験薬と関連ありと判断され、重症度は中等度であり、試験中止に至らなかった（AS0010 Final CSR Table 11.1.3.1.J、Listing 7.3）。重篤な有害事象の詳細は 2.2.10 項に示した。

PBO 群の 1 例（16.7%）が精神医学的評価異常（うつ病と関連しない）のため試験を中止した。本事象は二重盲検期間完了後、維持期間を開始する前に発現した。当該被験者は治験実施計画書の規定に従い治験薬の投与を中止した（AS0010 Week 24 CSR Table 11.1.4.2.J、Listing 7.4、Listing 1.3）。

治験薬と関連ありと判断された有害事象は、全期間で全 BKZ 160mg Q4W 群の 3 例（27.3%）に 9 件［リンパ節炎、喉頭痛、全身性皮疹、虫垂炎（各 1 件）及び注射部位紅斑（5 件）］が認められた（AS0010 Final CSR Table 11.1.12.1.J、Listing 7.1.1）。

注目すべき有害事象は、全期間に全 BKZ 160mg Q4W 群の 6 例に認められた。このうち 3 例に 5 件の過敏症に該当する有害事象（発疹、全身性皮疹、アレルギー性結膜炎、アレルギー性鼻炎及び接触性皮膚炎）が認められ、1 例に 1 件の脂肪肝、1 例に 1 件の重篤な感染症に該当する有害事象（虫垂炎）、1 例に 2 件の真菌感染症に該当する有害事象（口腔カンジダ症及び白癬感染）が認められた（AS0010 Final CSR Listing 7.3、Listing 7.5、Listing 7.9.1、Listing 7.10）。

Hy's Law の基準に該当する可能性のある被験者はいなかった（AS0010 Final CSR Table 14.3.1.J、Table 14.3.2.J）。

全体を通じて、活動性結核は認められなかった（AS0010 Final CSR Table 11.1.2.1.J、Table 19.1.J）。

（7）　まとめ

本試験の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全体集団と比較して少なかったものの、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。

2.3　AS0011 試験［活動性強直性脊椎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］［5.3.5.1.6（Week 24 CSR）及び 5.3.5.1.10（Final CSR）：評価資料］

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。

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 2.3-1　試験方法の概略：AS0011 試験

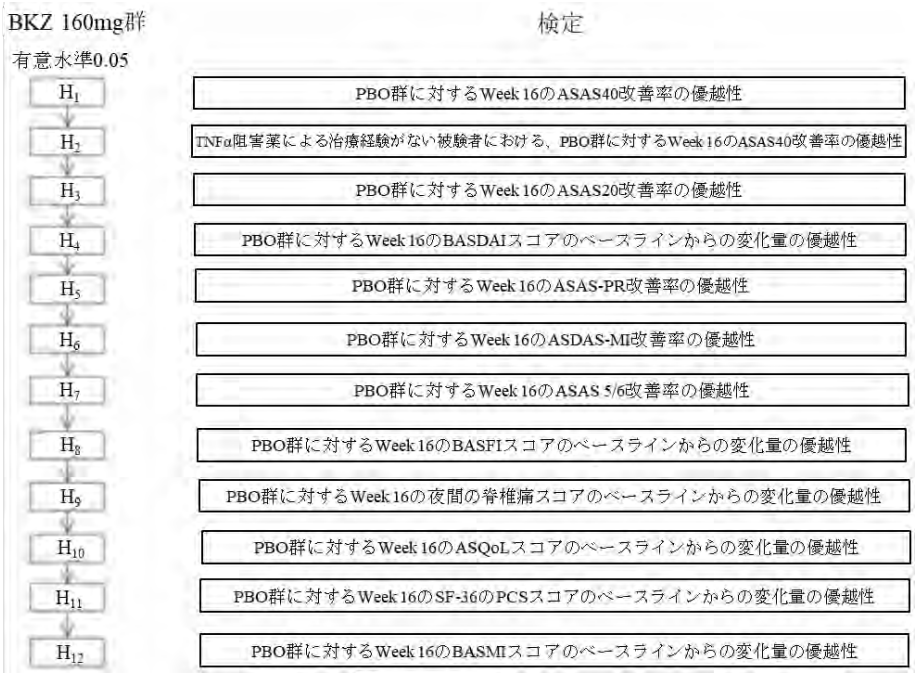
項目	内容
標題	活動性強直性脊椎炎を有する被験者を対象にビメキズマブの有効性及び安全性を評価する第 III 相、多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験
開発の相	第 III 相
目的	主要目的： ・　活動性強直性脊椎炎を有する被験者を対象に、ビメキズマブ（BKZ）を 4 週間隔（Q4W）で皮下投与した時の有効性をプラセボ（PBO）と比較し、評価する 副次目的： ・　BKZ の有効性を PBO と比較し評価する ・　BKZ の安全性及び忍容性を評価する ・　BKZ の患者報告 QOL への影響を評価する ・　BKZ の脊椎の可動性への影響を評価する ・　BKZ の付着部炎及び末梢関節炎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 PK を評価する ・　BKZ の治療効果の持続性を評価する ・　探索的バイオマーカー、薬物療法及び強直性脊椎炎の疾患生物学と BKZ との関連性を評価する ・　BKZ の労働生産性への影響を評価する ・　BKZ の炎症性変化［核磁気共鳴画像法（MRI）で評価］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
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、スクリーニング期間（2～5 週間）、二重盲検期間（16 週間）、維持期間（36 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を、ベースライン来院時（Visit 2、Day 1）に以下の投与群のいずれかに 2：1 の割合で無作為に割り付け、Week 16 まで盲検下で治験薬を投与した。 ・　BKZ 160mg Q4W 群：治療期間を通して BKZ 160mg を Q4W で皮下投与 ・　PBO 群：二重盲検期間に PBO を皮下投与し、維持期間に BKZ 160mg を Q4W で皮下投与

項目	内容
試験方法 (続き)	本試験の Week 52 を完了し、試験中に治験薬の投与を中止しなかった被験者は、BKZ を用いた非盲検継続投与試験（AS0014 試験）への参加を可とした。Week 52 時点で AS0014 試験への参加不適格又は参加を希望しない被験者については、安全性追跡調査期間の終了時に安全性追跡調査来院を実施した。 MRI サブスタディに同意し、スクリーニングで適格性が確認された被験者は、ベースライン（治験薬初回投与前）及び Week 16 に仙腸関節及び脊椎の MRI を実施した。該当被験者は、Week 52 でも仙腸関節及び脊椎の MRI を実施する。
対象	活動性強直性脊椎炎患者
被験者数	計画例数：約 300 例（BKZ 160mg Q4W 群 200 例、PBO 群 100 例） 登録解析対象集団（ES）：616 例 無作為化解析対象集団（RS）：332 例（BKZ 160mg Q4W 群 221 例、PBO 群 111 例） 安全性解析対象集団（SS）：332 例 維持期間解析対象集団（MS）：319 例 最大の解析対象集団（FAS）：331 例 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：312 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）：330 例 安全性及び免疫原性解析対象集団（ISS）：288 例 COVID-19 フリー解析対象集団（CFS）：297 例
主な選択基準	1) 18 歳以上の男性及び女性 2) 中央読影に基づく X 線所見の記録、3 ヵ月以上の症状の持続及び発症年齢 45 歳未満等の改訂ニューヨーク基準（1984）により、強直性脊椎炎を有すると診断された患者 3) 中等度から重度の活動性強直性脊椎炎を有する患者（ベースラインの BASDAI スコア、及び脊椎痛の指標である BASDAI の質問 2 の 0～10 の NRS が、いずれも 4 以上）
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、上腕又は大腿上部の外側に皮下投与された。投与部位はローテーションさせ、皮膚の圧痛、挫傷、発赤又は硬化が認められる部位への投与は避けることとした。

項目		内容
試験期間		最長試験期間 73 週間 ・ スクリーニング期間：2～5 週間 ・ 二重盲検期間：16 週間 ・ 維持期間：36 週間 ・ 安全性追跡調査期間：治験薬最終投与から 20 週間後に安全性追跡調査来院を実施（AS0014 試験に参加しない被験者のみ）
評価項目	有効性	主要評価項目： ・ Week 16 の ASAS40 改善率 副次評価項目： ・ 腫瘍壊死因子（TNF）α 阻害薬による治療経験がない被験者における Week 16 の ASAS40 改善率 ・ Week 16 の ASAS20 改善率 ・ Week 16 の BASDAI スコアのベースラインからの変化量 ・ Week 16 の Assessment of SpondyloArthritis International Society partial remission（ASAS-PR）改善率 ・ Week 16 の Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score major improvement（ASDAS-MI）改善率 ・ Week 16 の ASAS5/6 改善率 ・ Week 16 の BASFI スコアのベースラインからの変化量 ・ Week 16 の NRS に基づく夜間の脊椎痛スコアのベースラインからの変化量 ・ Week 16 の Ankylosing Spondylitis Quality of Life（ASQoL）スコアのベースラインからの変化量 ・ 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スコア（PCS）のベースラインからの変化量 ・ Week 16 の Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index（BASMI）スコアのベースラインからの変化量 ・ ベースラインに付着部炎を有する被験者における Week 16 の Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Index（MASES）のベースラインからの変化量 ・ ベースラインに付着部炎を有する被験者における Week 16 に付着部炎が消失した被験者の割合（MASES に基づき評価） その他の評価項目： ・ ASAS40 改善率 ・ ASAS40 改善を達成するまでの時間 ・ ASAS20 改善率 ・ ASAS20 改善を達成するまでの時間 ・ ASAS5/6 改善率 ・ ASAS-PR 改善率 ・ Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score-C-reactive protein（ASDAS-CRP）のベースラインからの変化量 ・ ASDAS-CRP に基づく ASDAS 疾患活動性分類（疾患活動性なし、低疾患活動性、高疾患活動性及び超高疾患活動性）

項目		内容
評価項目 (続き)	有効性 (続き)	・ ASDAS-MI 改善率 ・ BASDAI スコアのベースラインからの変化量 ・ BASDAI50 改善率 ・ BASDAI の質問 5 及び 6（朝のこわばりの強さに関する質問）の平均スコアのベースラインからの変化量 ・ BASFI スコアのベースラインからの変化量 ・ ベースラインに付着部炎を有する被験者における MASES のベースラインからの変化量 ・ ベースラインに付着部炎を有する被験者における付着部炎が消失した被験者の割合（MASES に基づき評価） ・ BASMI スコアのベースラインからの変化量 ・ 医師による疾患活動性の全般的評価（PhGADA）のベースラインからの変化量 ・ PGADA のベースラインからの変化量 ・ NRS に基づく全般の脊椎痛スコアのベースラインからの変化量 ・ NRS に基づく夜間の脊椎痛スコアのベースラインからの変化量 ・ hs-CRP のベースラインからの変化量 ・ EuroQol Group が開発した QOL を評価するための質問票（EQ-5D-3L）の改善率 ・ EQ-5D-3L の視覚的アナログ尺度スコアのベースラインからの変化量 ・ EQ-5D-3L のベースラインからの変化量 ・ SF-36 の PCS のベースラインからの変化量 ・ SF-36 の精神的側面サマリースコアのベースラインからの変化量 ・ SF-36 ドメインスコアのベースラインからの変化量 ・ 睡眠障害及び睡眠問題指標 II スコアのベースラインからの変化量［12 項目からなる改訂 Medical Outcomes Study（MOS）睡眠尺度で評価］ ・ 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量 ・ ASQoL スコアのベースラインからの変化量 ・ 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）のベースラインからの変化量 ・ 圧痛関節数及び腫脹関節数のベースラインからの変化量（いずれも 44 ヵ所の関節を評価） ・ MRI サブスタディの被験者における Ankylosing Spondylitis spine Magnetic Resonance Imaging-activity（ASspiMRI-a）（Berlin 改訂）スコアのベースラインからの変化量 ・ MRI サブスタディの被験者における仙腸関節のカナダ脊椎関節炎研究協議会（SPARCC）指数のベースラインからの変化量
	薬物動態	血漿中 BKZ 濃度
	免疫原性	・ 抗 BKZ 抗体の発現状況 ・ 治験薬投与後に抗 BKZ 抗体陽性となった被験者の割合 ・ 中和抗体の発現状況

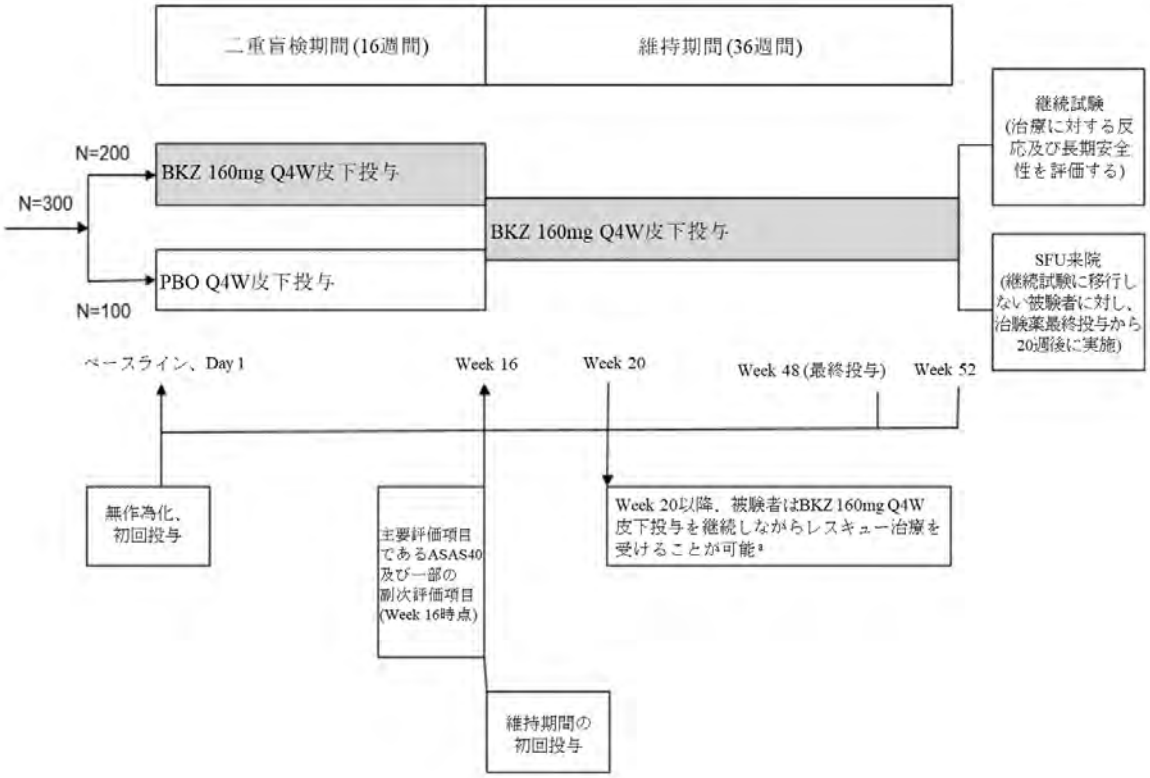
項目		内容
評価項目 (続き)	安全性	主な評価項目： ・　治験薬投与後に発現した有害事象の発現率 ・　治験薬投与後に発現した重篤な有害事象の発現率 ・　治験薬の投与中止に至った治験薬投与後に発現した有害事象 その他の評価項目： ・　バイタルサイン（血圧、体温及び脈拍数）のベースラインからの変化 ・　標準 12 誘導心電図の所見 ・　臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）のベースラインからの変化 ・　こころとからだの質問票（PHQ-9）のベースラインからの変化 なお、スクリーニング来院時の身体検査以降に臨床的に重要な変化と判断された身体検査所見については有害事象として記録した。
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：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 MS：RS のうち、維持期間に治験薬を 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、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を事前に定義し、データの盲検解除前のデータ評価会議で重大な逸脱が認められた被験者を評価した。FAS からの除外については治験実施計画書からの重大な逸脱とみなし、PPS からも除外した） 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 ISS：RS のうち、BKZ を 1 回以上投与されたすべての被験者（中国人被験者の抗 BKZ 抗体及び中和抗体の検体については中国国外への送付が許可されず、指定の臨床検査機関で解析できなかったため、抗 BKZ 抗体及び中和抗体の解析には中国人被験者のデータを含めなかった） 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

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、治験薬初回投与日（通常は 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： 主要評価項目及び主な副次評価項目を固定順序法で解析した。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。 検定する評価項目が二値変数の場合、帰無仮説は「条件付きオッズ比が 1 になる」（H_0：$OR_{T1T2} = 1$）とし、対立仮説は「条件付きオッズ比が 1 にならない」（H_A：$OR_{T1T2} \neq 1$）とした。検定する評価項目が連続変数の場合、帰無仮説は「投与群間の差がない」（H_0：$T_1 - T_2 = 0$）とし、対立仮説は「投与群間の差がある」（H_A：$T_1 - T2 \neq 0$）とした（T_1 は BKZ 群、T_2 は PBO 群を示す）。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限り、次の順の検定を継続した。検定順序を下図に示した。  BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ AS0011 Week 24 CSR Figure 6-1

項目	内容
統計解析方法 (続き)	主要評価項目： 主要評価項目は RS を対象に解析した。 以下の項目で調整した解析から、BKZ の治療効果を検討した。 ・　TNFα 阻害薬による治療経験（あり、なし） ・　地域（アジア、東欧並びに北米及び西欧） 欠測値を non-responder imputation（NRI）法で補完した。中間事象（Week 16 より前の理由を問わない投与中止）以降のデータをノンレスポンダーとして補完した。その他の欠測値についてもノンレスポンダーとして補完した。 副次評価項目： 副次評価項目は RS を対象に解析した。 特に記載のない限り、二値変数（改善率）の解析には NRI 法を用い、連続変数の解析には reference-based 多重代入（MI）法を用いた。Reference-based MI では、中間事象（Week 16 より前の理由を問わない投与中止）のない被験者の実測データはそのまま使用し、欠測値又は中間事象のある被験者のデータについては、PBO 群の被験者のデータから事後予測分布を推定し、事後予測分布から得られる複数の値を用いた MI モデルで補完した。 MASES のベースラインからの変化量は MI で補完した。中間事象［Week 16 より前の有害事象（死亡を含む）又は効果不十分による投与中止］以降のデータはノンレスポンダーとして補完し、その他の欠測値を MI モデルで補完した。 その他の評価項目： その他の評価項目は RS を対象に解析した。 特に記載のない限り、いずれの評価項目も二値変数及び連続変数をそれぞれ NRI 及び MI で補完し、要約した。MRI で評価する ASspiMRI-a（Berlin 改訂）及び SPARCC については、欠測値の補完を行わないデータ（無作為化された治験薬を Week 16 時点で継続している被験者の実測データと定義）で解析した。一部の評価項目では統計解析を実施し、推測統計量を算出した。これらの統計解析では多重性を調整せず、名目上の p 値を算出した。二値変数については、治療、TNFα 阻害薬による治療経験及び地域を因子としたロジスティック回帰モデルから算出した p 値に基づき、検定した。連続変数については、治療、TNFα 阻害薬による治療経験及び地域を固定効果、ベースライン値を共変量とした共分散分析（ANCOVA）から算出した p 値に基づき、検定した。 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 BKZ 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、全体集団及び地域（日本及び中国）別に示した。欠測値は補完しなかった。

項目	内容
統計解析方法 (続き)	免疫原性： 免疫原性は ISS 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）で評価した。抗 BKZ 抗体の解析結果を投与群別（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。 安全性： 安全性評価項目は SS を対象に解析した。維持期間のみの安全性評価項目は MS を対象に解析した。 非盲検継続投与試験に移行しない被験者、又は維持期間に試験を早期中止した被験者の安全性追跡調査期間の評価については、維持期間の要約に含めた。二重盲検期間に試験を早期中止した被験者の安全性追跡調査期間の評価については、全期間の要約にのみ含めた。 本試験の治験薬の初回投与日から最終投与後 140 日（安全性追跡調査期間を含む）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。
症例登録した治験責任医師	83 名
治験実施医療機関	93 医療機関（ベルギー、ブルガリア、中国、チェコ、フランス、ドイツ、ハンガリー、日本、オランダ、ポーランド、スペイン、トルコ、英国、米国）
公表文献	Van der Heijde D, Deodhar A, Baraliakos X, et al. Efficacy and safety of bimekizumab in axial spondyloarthritis: results of two parallel phase 3 randomised controlled trials. Ann Rheum Dis. 2023;0:1-12.
治験実施期間	2019 年 4 月～2022 年 8 月

図 2.3-1 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
Note: The planned enrollment was approximately 300 participants. For actual enrollment, see AS0011 Week 24 CSR Table 7-1.
a Study participants were eligible for nonbiologic rescue therapy starting at Week 20 with treatment at the discretion of the Investigator while continuing to receive BKZ. Treatment with nonBKZ biologics or prohibited treatment (see AS0011 Week 24 CSR Section 3.6.5.2) led to BKZ discontinuation (AS0011 Week 24 CSR Table 3-3).
AS0011 Week 24 CSR Figure 3-1

表 2.3-2 観察・検査実施スケジュール

	スクリーニング	ベースライン (Day 1)	治療期間 (52 週間)															早期中止来院	安全性追跡調査 [b]
			二重盲検期間 (16 週間)						維持期間 (36 週間)										
Week [a]			1	2	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52		
Visit [a]	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17		
文書同意取得	X																		
人口統計学的データ (生活様式及び感染の既往歴を含む)	X																		
強直性脊椎炎(関節外徴候を含む)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	X
有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
eC-SSRS [d]	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	X
ASQoL		X			X	X	X	X		X			X				X	X	
BASDAI	X	X	X	X	X	X	X	X		X			X				X	X	
BASFI		X	X	X	X	X	X	X		X			X				X	X	
SF-36		X				X		X		X			X				X	X	
改訂 MOS 睡眠尺度 (12 項目)		X				X		X		X			X				X	X	
PGADA		X	X	X	X	X	X	X		X			X				X	X	
全般の脊椎痛及び夜間の脊椎痛		X	X	X	X	X	X	X		X			X				X	X	
結核質問票	X	X					X			X			X			X		X	X
FACIT-疲労サブスケール		X			X			X		X			X				X	X	
EQ-5D-3L		X			X			X		X			X				X	X	
WPAI-SHP		X						X		X			X				X	X	
バイタルサイン (血圧、脈拍及び体温) [e]	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
身長及び体重 [f]	X	X				X		X		X			X				X	X	X
身体検査 [g]	X	X				X		X		X			X				X	X	X
圧痛関節数及び腫脹関節数 (各 44 ヵ所)		X				X		X		X							X		
MASES		X			X	X		X		X							X	X	
BASMI		X				X		X		X							X	X	
PhGADA		X			X	X		X		X			X				X	X	
12 誘導心電図 [h]	X							X		X							X	X	X
血液学的検査及び血液生化学検査	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

表 2.3-2 観察・検査実施スケジュール（続き）

	スクリーニング	ベースライン (Day 1)	治療期間 (52 週間)															早期中止来院	安全性追跡調査 [b]
			二重盲検期間 (16 週間)						維持期間 (36 週間)										
Week [a]			1	2	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52		
Visit [a]	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17		
尿検査	X							X					X				X	X	X
尿中薬物スクリーニング	X																		
CRP	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	X
B 型及び C 型肝炎検査 [j,k]	X																		
HIV 検査 [j]	X																		
HLA-B27	X																		
血漿中 BKZ 濃度 [j]		X		X	X	X	X	X	X	X			X				X	X	X
抗 BKZ 抗体測定 [j]		X			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,l]		X						X									X		
探索的バイオマーカー解析用 RNA 検体 [j,l]		X						X									X		
遺伝子/エピジェネティクス解析用採血 [j,l]		X						X									X		
便検体 [l]		X															X		
IGRA 結核検査 [j,m]	X														X				
胸部 X 線検査 [n]	X																		
仙腸関節 X 線検査 [o]	X																		
脊椎 X 線検査 [p]		X																	
仙腸関節及び脊椎の MRI [q]		X						X									X		

表 2.3-2　観察・検査実施スケジュール（続き）

	スクリーニング	ベースライン (Day 1)	治療期間 (52 週間)															早期中止来院	安全性追跡調査 [b]
			二重盲検期間 (16 週間)						維持期間 (36 週間)										
Week [a]			1	2	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52		
Visit [a]	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17		
IXRS [r]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
治験薬投与 [s]		X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			

ADAb：抗 BKZ 抗体、AS：強直性脊椎炎、BP：血圧、BKZ：ビメキズマブ、ECG：心電図、IMP：治験薬、SFU：安全性追跡調査、TB：結核

a Visit windows of ±3 days were allowed for all visits through Week 16. The visit window was relative to the Baseline Visit, not the previous week's visit. During the Maintenance Period, visit windows of ±4 days are permitted for all visits after Week 16.

b The SFU Visit occurs 20 weeks after the final dose for all study participants who complete the study and do not enter the extension study or who discontinue early, including those who withdraw from study treatment. The visit window for the SFU Visit is −3/+7 days.

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

d If an Unscheduled Visit was conducted due to safety or efficacy reasons, an eC-SSRS assessment was performed with the study participant during the visit.

e Collected vital signs (pulse, BP, and temperature) prior to IMP administration and then at 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.

f The Investigator or designee measured the height of the study participant with shoes removed in meters once at Screening and the weight of the study participant in kilograms.

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

h ECGs were read centrally.

i Pregnancy testing consisted of serum testing at Screening for all women of childbearing potential. A urine dipstick was used for pregnancy testing at all other visits (AS0011 Week 24 CSR Section 4.12.2.6).

j At dosing visits, all blood samples were taken prior to dosing. Blood samples for bimekizumab and ADAb detection as well as pharmacogenetics/genomics were processed as per instructions in the Laboratory Manual.

k Study participants who had evidence of or test positive for hepatitis B or hepatitis C were excluded. Positive test criteria are defined in AS0011 Week 24 CSR Section 3.4.2.

l A separate Informed Consent Form was required for study participants who decided to participate in the pharmacogenomic substudy. The Informed Consent Form was signed prior to collecting any samples for the substudy. Blood and/or stool samples were collected for exploratory purposes and participation in either blood or stool sampling (or both) was optional.

m An IGRA TB test was performed at the central laboratory. Details are specified in the Laboratory Manual.

n If a study participant had a recent x-ray of the chest within 3 months prior to the Screening Visit, it was used as the Screening chest x-ray. Any findings suggestive of active TB were exclusionary.

o The following was accepted to qualify AS study participants for this study: a) sacroiliac joint x-ray centrally read for the Phase 3 study AS0010 determined to be modified New York Criteria positive (+mNY); neither the reading nor the x-ray were repeated; b) prior sacroiliac joint x-ray (performed at any time prior to the study) was submitted and centrally read for the purposes of this study and determined to be modified New York Criteria positive (+mNY). If the prior x-ray was not meeting central reading criteria for randomization, another x-ray was performed if prior x-ray was more than 1 year old and if permitted by local guidelines, or c) if no prior x-ray was available, one was performed at Screening.

p The spine x-ray at Baseline for study participants with confirmed eligibility was performed prior to or after the Baseline Visit, and was performed prior to or no later than on the day of the second administration of IMP. The spine x-ray was centrally read and was used to assess disease progression in the spine in the extension study, given the study participant was willing to enter this subsequent study. If the study participant had a spine x-ray available from the past 6 months prior to Screening, this x-ray was used and submitted for central reading.

q Sacroiliac joint and spine MRIs were performed for study participants participating in the MRI substudy. Baseline sacroiliac joint and spine MRIs were performed after confirmation of eligibility based on screening assessments for the study and before the first dose of IMP. The sacroiliac joint and spine MRIs were performed at Baseline or prior to the actual Baseline Visit. Further sacroiliac joint and spine MRIs were performed at Weeks 16 and 52, within a window of ±5 days for all study participants participating in the substudy.

r The IXRS was used to register study participants at Screening, randomize study participants at Baseline/Day 1, rerandomize study participants at Week 16 and to register all visits.

s At Week 16, the Maintenance Period dosing started, as detailed AS0011 Week 24 CSR Section 3.2.2.2. At Week 52, IMP administration only occurs for study participants entering the extension study. Dosing details at Week 52 are provided in the protocol of the extension study.

AS0011 Week 24 CSR Table 3-4

2.3.2　被験者の構成

2.3.2.1　被験者の内訳

二重盲検期間の被験者の内訳（RS）を表 2.3-3 に示した。

合計 332 例（BKZ 160mg Q4W 群 221 例、PBO 群 111 例）が無作為化され二重盲検期間を開始した。二重盲検期間を完了した被験者の割合は投与群間で同程度であり、BKZ 160mg Q4W 群 96.4%、PBO 群 98.2%であった。二重盲検期間に試験を中止した被験者の割合は全被験者で 3.0%（10 例）と低く、投与群別の割合は BKZ 160mg Q4W 群 3.6%、PBO 群 1.8%であった。

最も多く報告された中止理由は、被験者による同意撤回（4 例、1.2%）であり、次いで有害事象（3 例、0.9%）であった。同意撤回のため試験を中止した被験者は BKZ 160mg Q4W 群 3 例（1.4%）、PBO 群 1 例（0.9%）であった。有害事象のため試験を中止した被験者は BKZ 160mg Q4W 群 3 例（1.4%）であり、PBO 群では認められなかった。

表 2.3-3　二重盲検期間の被験者の内訳−RS

	PBO 群 N=111 n (%)	BKZ 160mg Q4W 群 N=221 n (%)	全被験者 N=332 n (%)
二重盲検期間開始例	111 (100)	221 (100)	332 (100)
二重盲検期間完了例	109 (98.2)	213 (96.4)	322 (97.0)
二重盲検期間中止例	2 (1.8)	8 (3.6)	10 (3.0)
試験中止理由			
有害事象	0	3 (1.4)	3 (0.9)
効果不十分	0	1 (0.5)	1 (0.3)
被験者による同意撤回	1 (0.9)	3 (1.4)	4 (1.2)
その他	1 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.6)

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
Note: Started a period was based on treatment information.
Note: A study participant was considered as completing a study period if she/he had completed the last scheduled study visit for that period.
Note: Study participants who withdrew from the IMP but returned for all scheduled visits up to the last scheduled study visit for that period were considered as having completed the study period.
Note: Study participants were summarized according to randomized treatment at Baseline in the Double-Blind Treatment Period. After the Double-Blind Treatment Period, study participants randomized to placebo switched to BKZ 160mg Q4W at Week 16.
AS0011 Week 24 CSR Table 1.4.1

維持期間の被験者の内訳（RS）を表 2.3-4 に示した。

二重盲検期間を完了した 322 例のうち、319 例（BKZ 160mg Q4W 群 210 例、PBO/BKZ 160mg Q4W 群 109 例）が維持期間に移行した。BKZ 160mg Q4W 群の 3 例（1.4%）が Week 16 で試験を中止し、維持期間に移行しなかった。中止理由は被験者による同意撤回（2 例、0.9%）及び有害事象（1 例、0.5%）であった。PBO/BKZ 160mg Q4W 群では、二重盲検期間を完了したすべての被験者が維持期間に移行した。

298 例（89.8%）が維持期間を完了し、21 例（6.3%）が維持期間に試験を中止した。維持期間を完了した被験者の割合は投与群間で同程度であり、BKZ 160mg Q4W 群 88.7%、PBO/BKZ 160mg Q4W 群 91.9%であった。また、50 例（15.1%）が安全性追跡調査期間に移行し、完了した。

最も多く報告された維持期間の中止理由は有害事象（11 例、3.3%）であり、投与群別の割合は BKZ 160mg Q4W 群 3.2%（7 例）、PBO/BKZ 160mg Q4W 群 3.6%（4 例）であった。

282 例（84.9%）が非盲検継続投与試験である AS0014 試験に移行した。

表 2.3-4　維持期間の被験者の内訳−RS

	PBO/BKZ 160mg Q4W 群 N=111 n (%)	BKZ 160mg Q4W 群 N=221 n (%)	全被験者 N=332 n (%)
維持期間非移行例 (二重盲検期間を完了)	0	3 (1.4)	3 (0.9)
試験中止理由			
有害事象	0	1 (0.5)	1 (0.3)
被験者による同意撤回	0	2 (0.9)	2 (0.6)
維持期間開始例	109 (98.2)	210 (95.0)	319 (96.1)
維持期間完了例	102 (91.9)	196 (88.7)	298 (89.8)
維持期間中止例	7 (6.3)	14 (6.3)	21 (6.3)
試験中止理由			
有害事象	4 (3.6)	7 (3.2)	11 (3.3)
効果不十分	1 (0.9)	2 (0.9)	3 (0.9)
追跡不能	0	2 (0.9)	2 (0.6)
被験者による同意撤回	2 (1.8)	2 (0.9)	4 (1.2)
その他	0	1 (0.5)	1 (0.3)
安全性追跡調査完了例	13 (11.7)	37 (16.7)	50 (15.1)
AS0014 試験移行例 [a]	98 (88.3)	184 (83.3)	282 (84.9)

AE：有害事象、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 a period was based on treatment information.
Note: A study participant was considered as completing the study if she/he had completed the last scheduled study visit (Week 52), not including the SFU Visits.
Note: A study participant was considered as completing a study period if she/he had completed the last scheduled study visit for that period.
Note: Study participants who withdrew from the IMP but returned for all scheduled visits up to the last scheduled study visit for that period were considered as having completed the study period.
Note: After the Double-Blind Treatment Period, study participants randomized to placebo switched to BKZ 160mg Q4W at Week 16.
Note: One study participant had an AE of pneumonia between Week 48 and Week 52 that prevented the study participant from entering the extension study. When the AE had resolved and there was no concern for the study participant to roll over into the extension study, the SFU Visit was already completed. In the table, the study participant is only categorized under “Entered extension study” because, per protocol requirement, the SFU Period was only derived for completed study participants who did not enter the extension study.
a Four study participants completed the study with a remote Week 52 Visit due to the pandemic situation in China and could not perform the planned Entry Visit for the AS0014 open-label extension study. For these study participants, the question “Has the subject successfully enrolled in the AS0014 study?” was temporarily answered with “No”. One of these study participants was finally enrolled in the extension study at the time of the database lock for this final analysis ([redacted] 20[redacted]) without an update of the CRF. For the other 3 study participants, the planned Entry Visit in AS0014 was still delayed at database lock and the rollover was not yet confirmed. These 4 study participants were programmatically assigned as “Completed SFU Period” because they had a final contact date.
AS0011 Final CSR Table 1.4.1

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 COVID-19 の世界的流行の影響はわずかであった。全被験者のうち、COVID-19 の来院への影響が認められたのは 81 例（24.4%）で、その多くが許容期間外の来院（41 例、12.3%）又は電話での来院完了（23 例、6.9%）に該当した。全被験者のうち、17 例（5.1%）が COVID-19 の影響で来院を実施しなかった（AS0011 Final CSR Table 1.7.1）。

COVID-19 の影響で、Week 16 の主要評価項目又は主な副次評価項目の評価が未実施となった被験者は少数であった。別の方法で Week 16 の有効性評価を実施した被験者はいなかった（AS0011 Final CSR Table 1.8.1、Table 1.8.2）。

BKZ 160mg Q4W 群の 3 例（1.4%）及び PBO/BKZ 160mg Q4W 群の 1 例（0.9%）が、COVID-19 の影響で治験薬の投与を中止した。COVID-19 の影響で一部の治験薬の投与が実施されなかった被験者は 23 例（6.9%）であった（AS0011 Final CSR Table 1.7.1）。COVID-19 の影響による治験実施計画書からの重大な逸脱（Week 12 までに 2 回以上の治験薬の投与未実施又は Week 16 の有効性評価が未実施）は 4 例に認められ、いずれも PPS から除外された（AS0011 Final CSR Listing 3.1）。

2.3.4　被験者背景

2.3.4.1　人口統計学的特性

人口統計学的特性（SS）を表 2.3-5 に示した。

人口統計学的特性は全体的に投与群間で均衡していたが、45 歳以上の被験者の割合（BKZ 160mg Q4W 群 37.1%、PBO 群 30.6%）でわずかに不均衡が認められた。全被験者の平均年齢は 40.4 歳（範囲：19～80 歳）であった。多くの被験者が男性（72.3%）及び白人（80.4%）であった。全被験者の体重の平均値は 80.43kg、BMI の平均値は 26.86kg/m^2 であった。地域別の被験者の割合及び TNFα 阻害薬による治療経験の有無別の被験者の割合は、投与群間で同程度であった（いずれも無作為化の層別因子）。被験者の多くはポーランド（26.2%）、チェコ（16.9%）、中国（13.3%）、ドイツ（11.1%）及びスペイン（10.2%）から参加した。

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。中国から参加した被験者は、すべて COVID-19 の世界的流行中に組み入れられた（AS0011 Week 24 CSR Table 3.1.3）。

表 2.3-5　人口統計学的特性−SS

		PBO 群 N=111	BKZ 160mg Q4W 群 N=221	全被験者 N=332
年齢 (歳)	平均値 (標準偏差) 中央値 最小値, 最大値	39.2 (12.6) 38.0 19, 75	41.0 (12.1) 40.0 19, 80	40.4 (12.3) 39.0 19, 80
年齢カテゴリー、n (%)[a]	18～65 歳未満 65～85 歳未満 85 歳以上	109 (98.2) 2 (1.8) 0	212 (95.9) 9 (4.1) 0	321 (96.7) 11 (3.3) 0
年齢カテゴリー、n (%)[b]	18 歳以下 19～65 歳未満 65 歳以上	0 109 (98.2) 2 (1.8)	0 212 (95.9) 9 (4.1)	0 321 (96.7) 11 (3.3)
年齢グループ、n (%)	45 歳未満 45 歳以上	77 (69.4) 34 (30.6)	139 (62.9) 82 (37.1)	216 (65.1) 116 (34.9)
性別、n (%)	男性 女性	80 (72.1) 31 (27.9)	160 (72.4) 61 (27.6)	240 (72.3) 92 (27.7)
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 20 (18.0) 1 (0.9) 0 90 (81.1) 0 0	0 37 (16.7) 0 0 177 (80.1) 3 (1.4) 4 (1.8)	0 57 (17.2) 1 (0.3) 0 267 (80.4) 3 (0.9) 4 (1.2)
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	1 (0.9) 110 (99.1) 0	2 (0.9) 218 (98.6) 1 (0.5)	3 (0.9) 328 (98.8) 1 (0.3)
体重 (kg)	平均値 (標準偏差) 中央値 最小値, 最大値	81.33 (18.52) 78.70 42.6, 130.3	79.98 (19.11) 77.50 37.0, 159.0	80.43 (18.90) 78.15 37.0, 159.0
体重カテゴリー、n (%)	100kg 以下 100kg 超	92 (82.9) 19 (17.1)	193 (87.3) 28 (12.7)	285 (85.8) 47 (14.2)

表 2.3-5　人口統計学的特性–SS（続き）

		PBO 群 N=111	BKZ 160mg Q4W 群 N=221	全被験者 N=332
身長 (cm)	平均値 (標準偏差)	173.17 (10.55)	172.59 (9.64)	172.78 (9.94)
	中央値	175.00	173.00	173.60
	最小値, 最大値	145.1, 204.0	140.1, 198.0	140.1, 204.0
BMI (kg/m^2) [c]	平均値 (標準偏差)	27.08 (5.78)	26.75 (5.74)	26.86 (5.75)
	中央値	26.12	26.03	26.10
	最小値, 最大値	17.5, 45.7	15.2, 56.0	15.2, 56.0
BMI カテゴリー、n (%) [c]	$25kg/m^2$ 未満	43 (38.7)	95 (43.0)	138 (41.6)
	$25〜30kg/m^2$ 未満	38 (34.2)	68 (30.8)	106 (31.9)
	$30kg/m^2$ 以上	30 (27.0)	58 (26.2)	88 (26.5)
TNFα 阻害薬による治療経験、n (%) [d]	あり	17 (15.3)	37 (16.7)	54 (16.3)
	なし	94 (84.7)	184 (83.3)	278 (83.7)
地域、n (%) [e, f]	アジア	21 (18.9)	40 (18.1)	61 (18.4)
	東欧	55 (49.5)	108 (48.9)	163 (49.1)
	北米	3 (2.7)	6 (2.7)	9 (2.7)
	西欧	32 (28.8)	67 (30.3)	99 (29.8)
国、n (%)	ベルギー	5 (4.5)	5 (2.3)	10 (3.0)
	ブルガリア	8 (7.2)	7 (3.2)	15 (4.5)
	中国	17 (15.3)	27 (12.2)	44 (13.3)
	チェコ	16 (14.4)	40 (18.1)	56 (16.9)
	フランス	0	4 (1.8)	4 (1.2)
	ドイツ	14 (12.6)	23 (10.4)	37 (11.1)
	ハンガリー	2 (1.8)	3 (1.4)	5 (1.5)
	日本	3 (2.7)	9 (4.1)	12 (3.6)
	オランダ	2 (1.8)	0	2 (0.6)
	ポーランド	29 (26.1)	58 (26.2)	87 (26.2)
	スペイン	10 (9.0)	24 (10.9)	34 (10.2)
	トルコ	1 (0.9)	4 (1.8)	5 (1.5)
	英国	1 (0.9)	11 (5.0)	12 (3.6)
	米国	3 (2.7)	6 (2.7)	9 (2.7)

BKZ：ビメキズマブ、EudraCT：European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials、PBO：プラセボ、SS：安全性解析対象集団

Note: Four study participants had a missing race because they were randomized in France where law regulation forbids divulging race information. Similarly, 1 study participant had a missing ethnicity.

a EudraCT age categories.

b clinicaltrials.gov age categories.

c BMI was derived based on the height and weight variables collected in the database.

d Study participants were categorized in the stratum they actually belong to.

e Study participants were categorized based on the stratum within which they were randomized via the IXRS.

f Turkey was included in the Asian region.

AS0011 Week 24 CSR Table 3.1.1

2.3.4.2　疾患特性

ベースラインの疾患特性（SS）を表 2.3-6 に示した。

全体的に本試験のベースラインの疾患特性は、活動性強直性脊椎炎を有する患者集団の特性（炎症性背部痛を伴い、末梢関節炎、指趾炎、付着部炎、尋常性乾癬、ぶどう膜炎及び炎症性腸疾患等のその他の疾患徴候を有し、標準治療を受けているにも関わらず疾病負荷が大きい）を反映していた。

全被験者の強直性脊椎炎の初回診断からの期間の平均値は 6.39 年（範囲：0.1〜41.0 年）であり、初回発症からの期間の平均値は 13.46 年（範囲：0.4〜59.1 年）であった。全被験者の多く（85.5%）が、強直性脊椎炎に関連する遺伝子マーカーであるヒト白血球抗原-B27（HLA-B27）陽

性であった。強直性脊椎炎に関する疾患特性及びその他の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。

全被験者のうち、過去に TNF 阻害薬の使用経験があった被験者の割合は 16.3%であった。多くの被験者がベースライン時に非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）を併用（79.8%）していた。従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬（csDMARD）を併用していた被験者の割合は 20.2%［メトトレキサート（MTX）3.6%及びサラゾスルファピリジン 16.0%］、経口副腎皮質ステロイド薬を併用していた被験者の割合は 6.9%であり、鎮痛薬／オピオイドによる治療を受けていた被験者の割合は 13.6%であった。

ベースライン時の有効性評価項目の値は投与群間でおおむね均衡しており、本試験の選択基準と一致し、本試験への組入れ時の疾患活動性［BASDAI スコアが 4 以上、かつ BASDAI の脊椎痛スコア（質問 2）が 4 以上］を反映していた。全被験者のベースライン時の BASDAI スコアの平均値は 6.47（範囲：3.7～9.4）、BASDAI の脊椎の疼痛スコアの平均値は 7.4（範囲：4～10）、PGADA の平均値は 6.7（範囲：0～10）、全般の脊椎痛スコア（NRS に基づく）の平均値は 7.2（範囲：2～10）、BASFI スコアの平均値は 5.24（範囲：0.0～9.6）、hs-CRP の幾何平均値は 6.600mg/L（範囲：0.05～105.41mg/L）であった。ベースライン時の ASDAS 疾患活動性は多くの被験者が超高疾患活動性（59.3%）又は高疾患活動性（39.5%）であり、ASDAS-CRP の平均値は 3.7156（範囲：1.792～6.018）であった。

表 2.3-6　ベースラインの疾患特性−SS

	PBO 群 N=111	BKZ 160mg Q4W 群 N=221	全被験者 N=332
強直性脊椎炎の初回診断からの期間 (年)			
平均値 (標準偏差)	5.72 (6.91)	6.73 (8.29)	6.39 (7.86)
中央値	3.44	3.95	3.62
最小値, 最大値	0.1, 41.0	0.1, 37.7	0.1, 41.0
強直性脊椎炎の初回発症からの期間 (年)			
平均値 (標準偏差)	11.91 (8.57)	14.24 (11.01)	13.46 (10.31)
中央値	10.58	10.91	10.77
最小値, 最大値	0.4, 41.0	0.6, 59.1	0.4, 59.1
改訂ニューヨーク基準及び X 線基準、n (%)			
臨床基準 a [a]	111 (100)	221 (100)	332 (100)
臨床基準 b [b]	93 (83.8)	195 (88.2)	288 (86.7)
臨床基準 c [c]	59 (53.2)	143 (64.7)	202 (60.8)
X 線基準 [d]	111 (100)	221 (100)	332 (100)
HLA-B27、n (%)			
陽性	93 (83.8)	191 (86.4)	284 (85.5)
陰性	18 (16.2)	30 (13.6)	48 (14.5)
過去の TNF 阻害薬の使用、n (%)			
あり	17 (15.3)	37 (16.7)	54 (16.3)
なし	94 (84.7)	184 (83.3)	278 (83.7)
NSAID の併用、n (%) [e]			
あり	85 (76.6)	180 (81.4)	265 (79.8)
なし	26 (23.4)	41 (18.6)	67 (20.2)
csDMARD の併用、n (%) [e]			
あり	20 (18.0)	47 (21.3)	67 (20.2)
なし	91 (82.0)	174 (78.7)	265 (79.8)
csDMARD の種類、n (%) [e]			
MTX	5 (4.5)	7 (3.2)	12 (3.6)
サラゾスルファピリジン	15 (13.5)	38 (17.2)	53 (16.0)
その他 [f]	0	2 (0.9)	2 (0.6)

表 2.3-6 ベースラインの疾患特性–SS（続き）

	PBO 群 N=111	BKZ 160mg Q4W 群 N=221	全被験者 N=332
経口副腎皮質ステロイド薬の併用、n (%) [e]			
あり	8 (7.2)	15 (6.8)	23 (6.9)
なし	103 (92.8)	206 (93.2)	309 (93.1)
鎮痛薬/オピオイドの併用、n (%) [e]			
あり	14 (12.6)	31 (14.0)	45 (13.6)
なし	97 (87.4)	190 (86.0)	287 (86.4)
PGADA [f]			
n	111	220	331
平均値 (標準偏差)	6.7 (1.8)	6.6 (2.0)	6.7 (1.9)
中央値	7.0	7.0	7.0
最小値, 最大値	0, 10	0, 10	0, 10
全般の脊椎痛スコア (NRS) [g]			
平均値 (標準偏差)	7.2 (1.2)	7.1 (1.6)	7.2 (1.5)
中央値	7.0	7.0	7.0
最小値, 最大値	4, 10	2, 10	2, 10
BASFI スコア [g]			
平均値 (標準偏差)	5.18 (2.00)	5.27 (2.19)	5.24 (2.13)
中央値	5.40	5.50	5.50
最小値, 最大値	0.4, 9.2	0.0, 9.6	0.0, 9.6
BASDAI の質問 5 及び 6 [g]			
平均値 (標準偏差)	6.76 (1.60)	6.72 (1.86)	6.73 (1.78)
中央値	6.50	6.50	6.50
最小値, 最大値	2.5, 10.0	2.0, 10.0	2.0, 10.0
BASDAI スコア			
平均値 (標準偏差)	6.51 (1.31)	6.45 (1.33)	6.47 (1.32)
中央値	6.50	6.40	6.50
最小値, 最大値	4.0, 9.3	3.7, 9.4	3.7, 9.4
BASDAI の脊椎の疼痛スコア (質問 2)			
平均値 (標準偏差)	7.3 (1.3)	7.4 (1.4)	7.4 (1.4)
中央値	7.0	8.0	7.0
最小値, 最大値	4, 10	4, 10	4, 10
ベースラインの hs-CRP (mg/L)			
幾何平均値 (幾何変動係数)	6.721 (197.4)	6.539 (275.0)	6.600 (246.3)
中央値	6.320	8.240	7.445
最小値, 最大値	0.32, 104.32	0.05, 105.41	0.05, 105.41
ベースラインの hs-CRP、n (%) [h]			
基準範囲上限値以下	44 (39.6)	84 (38.0)	128 (38.6)
基準範囲上限値超	67 (60.4)	137 (62.0)	204 (61.4)
ASDAS-CRP			
n	111	220	331
平均値 (標準偏差)	3.7052 (0.7520)	3.7209 (0.8412)	3.7156 (0.8113)
中央値	3.6580	3.6548	3.6562
最小値, 最大値	2.147, 5.443	1.792, 6.018	1.792, 6.018

表 2.3-6　ベースラインの疾患特性–SS（続き）

	PBO 群 N=111	BKZ 160mg Q4W 群 N=221	全被験者 N=332
ASDAS 疾患活動性 (ASDAS-CRP に基づく)、n (%)			
疾患活動性なし	0	0	0
低疾患活動性	0	3 (1.4)	3 (0.9)
高疾患活動性	47 (42.3)	84 (38.0)	131 (39.5)
超高疾患活動性	64 (57.7)	133 (60.2)	197 (59.3)
欠測	0	1 (0.5)	1 (0.3)

BKZ：ビメキズマブ、hs-CRP：高感度 C 反応性蛋白、PBO：プラセボ、SS：安全性解析対象集団、ULN：基準範囲上限値
Note: Three study participants (40037-12379, 40037-12383, and 40042-12387) were summarized under both “past anti-TNF therapy” and “past biologic therapy (other than TNF)” categories because they took different types of therapies.
Note: Inactive disease: when ASDAS-CRP <1.3, low disease activity: when ASDAS-CRP ≥1.3 to <2.1, high disease activity: when ASDAS-CRP ≥2.1 to ≤3.5, and very high disease activity: when ASDAS-CRP >3.5.
a Criterion a refers to low back pain and stiffness for more than 3 months which improved with exercise but was not relieved by rest.
b Criterion b refers to limitation of motion of the lumbar spine in both the sagittal and frontal planes.
c Criterion c refers to limitation of chest expansion relative to normal values corrected for age and sex.
d Radiologic criterion refers to sacroiliitis grade ≥2 bilaterally or grade 3 to 4 unilaterally.
e Current medications are medications concomitant at Baseline.
f The other category includes participants receiving a concomitant combination of the above conventional synthetic DMARDs.
g This was a component of the primary outcome measure.
h The ULN value for hs-CRP was 5mg/L.
AS0011 Final CSR Table 3.2.1.1、Table 3.3.1.1、Table 4.1.1

2.3.5　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 Week 16 時点の解析結果（RS）を表 2.3-7 に示した。

主要評価項目及びすべての順位付けされた副次評価項目に関して、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 2.3-7　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 Week 16 時点の解析結果−RS

検定順序及び有効性評価項目	PBO 群 n (%)	BKZ 160mg Q4W 群 n (%)	投与群間の比較 (95%信頼区間)	統計量	p 値	有意差 [a]
主要評価項目						
#1：ASAS40 改善率、n (%)	25 (22.5)	99 (44.8)	2.88 (1.71, 4.87)	オッズ比	<0.001	あり
副次評価項目						
#2：TNFα 阻害薬による治療経験がない被験者における ASAS40 改善率、n (%)	22 (23.4)	84 (45.7)	2.80 (1.59, 4.93)	オッズ比	<0.001	あり
#3：ASAS20 改善率、n (%)	48 (43.2)	146 (66.1)	2.66 (1.65, 4.28)	オッズ比	<0.001	あり
#4：BASDAI スコアのベースラインからの変化量、最小二乗平均 (標準誤差)	−1.70 (0.21)	−2.74 (0.17)	−1.04 (−1.48, −0.59)	最小二乗平均の差	<0.001	あり
#5：ASAS-PR 改善率、n (%)	8 (7.2)	53 (24.0)	4.26 (1.93, 9.39)	オッズ比	<0.001	あり
#6：ASDAS-MI 改善率、n (%)	6 (5.4)	57 (25.8)	6.47 (2.67, 15.65)	オッズ比	<0.001	あり
#7：ASAS5/6 改善率、n (%)	21 (18.9)	109 (49.3)	4.36 (2.51, 7.57)	オッズ比	<0.001	あり
#8：BASFI スコアのベースラインからの変化量、最小二乗平均 (標準誤差)	−0.95 (0.20)	−2.00 (0.16)	−1.05 (−1.48, −0.63)	最小二乗平均の差	<0.001	あり
#9：NRS に基づく夜間の脊椎痛スコアのベースラインからの変化量、最小二乗平均 (標準誤差)	−1.68 (0.25)	−3.16 (0.20)	−1.48 (−2.00, −0.96)	最小二乗平均の差	<0.001	あり
#10：ASQoL スコアのベースラインからの変化量、最小二乗平均 (標準誤差)	−3.07 (0.41)	−4.59 (0.32)	−1.52 (−2.36, −0.68)	最小二乗平均の差	<0.001	あり
#11：SF-36 の PCS のベースラインからの変化量、最小二乗平均 (標準誤差)	5.17 (0.82)	8.54 (0.67)	3.38 (1.67, 5.09)	最小二乗平均の差	<0.001	あり
#12：BASMI スコアのベースラインからの変化量、最小二乗平均 (標準誤差)	−0.17 (0.09)	−0.45 (0.07)	−0.28 (−0.47, −0.08)	最小二乗平均の差	0.006	あり

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: For binary endpoints: p-value obtained from logistic regression with treatment, prior TNFα inhibitor exposure and region as factor/CIs obtained from the difference of adjusted odds ratios.

Note: For continuous endpoints: p-value obtained from ANCOVA with treatment, prior TNFα inhibitor exposure, region as fixed effect and the Baseline value as covariate/CI obtained from the difference in LS means from the ANCOVA.

Note: For binary endpoints, study participants with missing data at Week 16 were imputed based on nonresponder imputation approach.

Note: For continuous endpoints, study participants with missing data at Week 16 were imputed using MI with a reference-based approach.

a All tests are performed at a 2-sided alpha level of 0.05. See Section 4.5 of the Statistical Analysis Plan for further details on the testing methodology.

AS0011 Week 24 CSR Table 8.1.1.1、Table 8.1.2.1、Table 8.2.1.1、Table 8.2.2.1、Table 8.2.3.1、Table 8.2.4.1、Table 8.2.5.1、Table 8.2.6.1、Table 8.2.7.1、Table 8.2.8.1、Table 8.2.9.1、Table 8.2.10.1、Table 8.2.11.1

2.3.5.1　主要評価項目

2.3.5.1.1　Week 16 の ASAS40 改善率

Week 16 の ASAS40 改善率（RS-NRI）を表 2.3-8 に示した。

Week 16 の ASAS40 改善率は、PBO 群（22.5%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（44.8%）で高く、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある差が認められた（p<0.001）。

感度分析及び補助解析から、主要解析結果の頑健性が支持された（AS0011 Week 24 CSR Table 8-4）。ASAS40 を構成するすべてのコンポーネント［PGADA、全般の脊椎痛、身体機能（BASFI）及び炎症（BASDAI の質問 5 及び 6）］について、PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で改善した（AS0011 Week 24 CSR Table 8.1.2.6）。CFS を対象とした解析及び Week 16 来院の実施時期別（COVID-19 の世界的流行前及び流行中）の解析で、主要解析と同様の結果が示され、ASAS40 改善率への COVID-19 の影響は認められなかった（AS0011 Week 24 CSR Table 8.1.2.4、Table 8.1.2.5）。

表 2.3-8　Week 16 の ASAS40 改善率−RS（NRI）

	PBO 群 N=111	BKZ 160mg Q4W 群 N=221
ASAS40 改善率、n (%)	25 (22.5)	99 (44.8)
調整した改善率 [a] 95%信頼区間	19.8 12.9, 29.2	41.5 33.3, 50.3
PBO 群に対するオッズ比 [a] 95%信頼区間 p 値	— — —	2.88 1.71, 4.87 <0.001

BKZ：ビメキズマブ、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団
Note: An intercurrent event was defined as discontinuation of study treatment prior to Week 16 due to any reason.
Note: The conditional odds ratio evaluated the composite estimand combining the clinically meaningful improvement from Baseline in ASAS40 response and not having an intercurrent event.
Note: Study participants with missing ASAS40 data at Week 16 preceded by an intercurrent event were counted as nonresponders, as well as study participants with missing ASAS40 data at Week 16 who were not preceded by an intercurrent event.
a Adjusted response rate, odds ratio, and p-values for the comparison of bimekizumab/placebo have been calculated using logistic regression with factors for treatment, prior TNFα inhibitor exposure and region.
AS0011 Week 24 CSR Table 8.1.1.1、Table 8.1.2.1

2.3.5.2　副次評価項目

2.3.5.2.1　順位付けされた副次評価項目

2.3.5.2.1.1　TNFα 阻害薬による治療経験がない被験者における Week 16 の ASAS40 改善率

TNFα 阻害薬による治療経験がない被験者における Week 16 の ASAS40 改善率（RS-NRI）を表 2.3-9 に示した。

TNFα 阻害薬による治療経験がない被験者における Week 16 の ASAS40 改善率は、PBO 群（23.4%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（45.7%）で高く、統計学的に有意な差が認められた（p<0.001）。

表 2.3-9　TNFα 阻害薬による治療経験がない被験者における Week 16 の ASAS40 改善率−RS（NRI）

	PBO 群 N=94	BKZ 160mg Q4W 群 N=184
ASAS40 改善率、n (%)	22 (23.4)	84 (45.7)
調整した改善率 [a] 95%信頼区間	22.2 14.8, 31.9	44.4 36.8, 52.3
PBO 群に対するオッズ比 [a] 95%信頼区間 p 値	— — —	2.80 1.59, 4.93 p<0.001

BKZ：ビメキズマブ、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団
Note: An intercurrent event was defined as discontinuation of study treatment prior to Week 16 due to any reason.
Note: The conditional odds ratio evaluated the composite estimand combining the clinically meaningful improvement from Baseline in ASAS40 response and not having an intercurrent event.
Note: Study participants with missing ASAS40 data at Week 16 preceded by an intercurrent event were counted as nonresponders, as well as study participants with missing ASAS40 data at Week 16 that were not preceded by an intercurrent event.
a Adjusted response rate, odds ratio, and p-values for the comparison of bimekizumab/placebo have been calculated using logistic regression with factors for treatment, prior TNFα inhibitor exposure and region.
AS0011 Week 24 CSR Table 8.1.1.1、Table 8.2.1.1

2.3.5.2.1.2　Week 16 の ASAS20 改善率

Week 16 の ASAS20 改善率（RS-NRI）を表 2.3-10 に示した。

Week 16 の ASAS20 改善率は、PBO 群（43.2%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（66.1%）で高く、統計学的に有意な差が認められた（p<0.001）。

表 2.3-10　Week 16 の ASAS20 改善率−RS（NRI）

	PBO 群 N=111	BKZ 160mg Q4W 群 N=221
ASAS20 改善率、n (%)	48 (43.2)	146 (66.1)
調整した改善率 [a] 95%信頼区間	38.6 28.7, 49.5	62.6 54.1, 70.3
PBO 群に対するオッズ比 [a] 95%信頼区間 p 値	— — —	2.66 1.65, 4.28 <0.001

BKZ：ビメキズマブ、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団
Note: An intercurrent event was defined as discontinuation of study treatment prior to Week 16 due to any reason.
Note: The conditional odds ratio evaluates the composite estimand combining the clinically meaningful improvement from Baseline in ASAS20 response and not having an intercurrent event.
Note: Study participants with missing ASAS20 data at Week 16 preceded by an intercurrent event were counted as nonresponders, as well as study participants with missing ASAS20 data at Week 16 that were not preceded by an intercurrent event.
a Adjusted response rate, odds ratio, and p-values for the comparison of bimekizumab/placebo have been calculated using logistic regression with factors for treatment, prior TNFα inhibitor exposure and region.
AS0011 Week 24 CSR Table 8.1.1.1、Table 8.2.2.1

2.3.5.2.1.3　Week 16 の BASDAI スコアのベースラインからの変化量

Week 16 の BASDAI スコアのベースラインからの変化量（RS-Reference-Based MI）を表 2.3-11 に示した。

Week 16 の BASDAI スコアのベースラインからの減少（すなわち改善）の最小二乗平均値は、PBO 群（−1.70）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−2.74）で大きく、統計学的に有意な差が認められた（p<0.001）。

表 2.3-11　Week 16 の BASDAI スコアのベースラインからの変化量−RS（Reference-Based MI）

	PBO 群 N=111	BKZ 160mg Q4W 群 N=221
n	111	221
平均値 (標準誤差)	−1.89 (0.18)	−2.90 (0.14)
中央値	−1.90	−2.91
最小値, 最大値	−8.4, 2.5	−9.1, 2.7
最小二乗平均値 (標準誤差)[a]	−1.70 (0.21)	−2.74 (0.17)
PBO 群に対する差	—	−1.04
95%信頼区間	—	−1.48, −0.59
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: An intercurrent event was defined as discontinuation of study treatment prior to Week 16 due to any reason.
Note: Missing data at Week 16 and non-missing data after intercurrent event (which are reset to missing) were imputed using MI based on a reference-based approach, in which the MI model was based on data from the placebo group.
a Adjusted LS Means, SE, Difference in LS Means, and CI and p-value for the comparison of bimekizumab to placebo have been calculated using ANCOVA with treatment, prior TNFα inhibitor exposure at Baseline and region as fixed effects, and Baseline BASDAI value as covariate.
AS0011 Week 24 CSR Table 8.1.1.1、Table 8.2.3.1

2.3.5.2.1.4　Week 16 の ASAS-PR 改善率

Week 16 の ASAS-PR 改善率（RS-NRI）を表 2.3-12 に示した。

Week 16 の ASAS-PR 改善率は、PBO 群（7.2%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（24.0%）で高く、統計学的に有意な差が認められた（p<0.001）。

表 2.3-12　Week 16 の ASAS-PR 改善率−RS（NRI）

	PBO 群 N=111	BKZ 160mg Q4W 群 N=221
ASAS-PR 改善率、n (%)	8 (7.2)	53 (24.0)
調整した改善率[a]	5.7	20.4
95%信頼区間	2.6, 11.9	13.9, 28.9
PBO 群に対するオッズ比[a]	—	4.26
95%信頼区間	—	1.93, 9.39
p 値	—	<0.001

BKZ：ビメキズマブ、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団
Note: An intercurrent event was defined as discontinuation of study treatment prior to Week 16 due to any reason.
Note: The conditional odds ratio evaluates the composite estimand combining the clinically meaningful improvement from Baseline in ASAS-PR response and not having an intercurrent event.
Note: Study participants with missing ASAS-PR data at Week 16 preceded by an intercurrent event were counted as nonresponders, as well as study participants with missing ASAS-PR data at Week 16 that were not preceded by an intercurrent event.
a Adjusted response rate, odds ratio, and p-values for the comparison of bimekizumab/placebo have been calculated using logistic regression with factors for treatment, prior TNFα inhibitor exposure and region.
AS0011 Week 24 CSR Table 8.1.1.1、Table 8.2.4.1

2.3.5.2.1.5　Week 16 の ASDAS-MI 改善率

Week 16 の ASDAS-MI 改善率（RS-NRI）を表 2.3-13 に示した。

Week 16 の ASDAS-MI 改善率は、PBO 群（5.4%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（25.8%）で高く、統計学的に有意な差が認められた（p<0.001）。

表 2.3-13　Week 16 の ASDAS-MI 改善率−RS（NRI）

	PBO 群 N=111	BKZ 160mg Q4W 群 N=221
ASDAS-MI 改善率、n (%)	6 (5.4)	57 (25.8)
調整した改善率 [a] 95%信頼区間	4.4 1.9, 10.1	23.0 16.2, 31.5
PBO 群に対するオッズ比 [a] 95%信頼区間 p 値	— — —	6.47 2.67, 15.65 <0.001

BKZ：ビメキズマブ、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団
Note: An intercurrent event was defined as discontinuation of study treatment prior to Week 16 due to any reason.
Note: The conditional odds ratio evaluated the composite estimand combining the clinically meaningful improvement from Baseline in ASDAS-MI response and not having an intercurrent event.
Note: Study participants with missing ASDAS-MI data at Week 16 preceded by an intercurrent event were counted as nonresponders, as well as study participants with missing ASDAS-MI data at Week 16 that were not preceded by an intercurrent event.
a Adjusted response rate, odds ratio, and p-values for the comparison of bimekizumab/placebo have been calculated using logistic regression with factors for treatment, prior TNFα inhibitor exposure and region.
AS0011 Week 24 CSR Table 8.1.1.1、Table 8.2.5.1

2.3.5.2.1.6　Week 16 の ASAS5/6 改善率

Week 16 の ASAS5/6 改善率（RS-NRI）を表 2.3-14 に示した。

Week 16 の ASAS5/6 改善率は、PBO 群（18.9%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（49.3%）で高く、統計学的に有意な差が認められた（p<0.001）。

表 2.3-14　Week 16 の ASAS5/6 改善率−RS（NRI）

	PBO 群 N=111	BKZ 160mg Q4W 群 N=221
ASAS5/6 改善率、n (%)	21 (18.9)	109 (49.3)
調整した改善率 [a] 95%信頼区間	15.9 9.8, 24.5	45.1 36.6, 53.9
PBO 群に対するオッズ比 [a] 95%信頼区間 p 値	— — —	4.36 2.51, 7.57 <0.001

BKZ：ビメキズマブ、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団
Note: An intercurrent event is defined as discontinuation of study treatment prior to Week 16 due to any reason.
Note: The conditional odds ratio evaluates the composite estimand combining the clinically meaningful improvement from Baseline in ASAS5/6 response and not having an intercurrent event.
Note: Study participants with missing ASAS5/6 data at Week 16 preceded by an intercurrent event are counted as nonresponders, as well as study participants with missing ASAS5/6 data at Week 16 that are not preceded by an intercurrent event.
a Adjusted response rate, odds ratio, and p-values for the comparison of bimekizumab/placebo have been calculated using logistic regression with factors for treatment, prior TNFα inhibitor exposure and region.
AS0011 Week 24 CSR Table 8.1.1.1、Table 8.2.6.1

2.3.5.2.1.7　Week 16 の BASFI スコアのベースラインからの変化量

Week 16 の BASFI スコアのベースラインからの変化量（RS-Reference-Based MI）を表 2.3-15 に示した。

Week 16 の BASFI スコアのベースラインからの減少（すなわち改善）の最小二乗平均値は、PBO 群（−0.95）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−2.00）で大きく、統計学的に有意な差が認められた（p<0.001）。

表 2.3-15　Week 16 の BASFI スコアのベースラインからの変化量−RS（Reference-Based MI）

	PBO 群 N=111	BKZ 160mg Q4W 群 N=221
n	111	221
平均値 (標準誤差)	−1.09 (0.16)	−2.16 (0.14)
中央値	−0.99	−1.87
最小値, 最大値	−5.5, 2.8	−7.5, 3.2
最小二乗平均値 (標準誤差)[a]	−0.95 (0.20)	−2.00 (0.16)
PBO 群に対する差	—	−1.05
95%信頼区間	—	−1.48, −0.63
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: An intercurrent event was defined as discontinuation of study treatment prior to Week 16 due to any reason.
Note: Missing data at Week 16 and non-missing data after intercurrent event (which are reset to missing) were imputed using MI based on a reference-based approach, in which the MI model was based on data from the placebo group.
a LS Means, SE, Difference in LS Means, and CI and p-value for the comparison of bimekizumab to placebo have been calculated using ANCOVA with treatment, prior TNFα inhibitor exposure at Baseline and region as fixed effects, and Baseline BASFI value as covariate.
AS0011 Week 24 CSR Table 8.1.1.1、Table 8.2.7.1

2.3.5.2.1.8　Week 16 の NRS に基づく夜間の脊椎痛スコアのベースラインからの変化量

Week 16 の NRS に基づく夜間の脊椎痛スコアのベースラインからの変化量（RS-Reference-Based MI）を表 2.3-16 に示した。

Week 16 の NRS に基づく夜間の脊椎痛スコアのベースラインからの減少（すなわち改善）の最小二乗平均値は、PBO 群（−1.68）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−3.16）で大きく、統計学的に有意な差が認められた（p<0.001）。

表 2.3-16　Week 16 の NRS に基づく夜間の脊椎痛スコアのベースラインからの変化量−RS（Reference-Based MI）

	PBO 群 N=111	BKZ 160mg Q4W 群 N=221
n	111	221
平均値 (標準誤差)	−1.9 (0.2)	−3.3 (0.2)
中央値	−1.4	−3.0
最小値, 最大値	−8, 4	−10, 5
最小二乗平均値 (標準誤差)[a]	−1.68 (0.25)	−3.16 (0.20)
PBO 群に対する差	—	−1.48
95%信頼区間	—	−2.00, −0.96
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: An intercurrent event was defined as discontinuation of study treatment prior to Week 16 due to any reason.
Note: Missing data at Week 16 and non-missing data after intercurrent event (which were reset to missing) were imputed using multiple MI based on a reference-based approach, in which the MI model was based on data from the placebo group.
a LS Means, SE, difference in LS Means, and CI and p-value for the comparison of bimekizumab to placebo have been calculated using ANCOVA with treatment, prior TNFα inhibitor exposure at Baseline and region as fixed effects, and Baseline Nocturnal Spinal Pain value as covariate.
AS0011 Week 24 CSR Table 8.1.1.1、Table 8.2.8.1

2.3.5.2.1.9　Week 16 の ASQoL スコアのベースラインからの変化量

Week 16 の ASQoL スコアのベースラインからの変化量（RS-Reference-Based MI）を表 2.3-17 に示した。

Week 16 の ASQoL スコアのベースラインからの減少（すなわち改善）の最小二乗平均値は、PBO 群（−3.07）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−4.59）で大きく、統計学的に有意な差が認められた（p<0.001）。

表 2.3-17　Week 16 の ASQoL スコアのベースラインからの変化量−RS（Reference-Based MI）

	PBO 群 N=111	BKZ 160mg Q4W 群 N=221
n	111	221
平均値 (標準誤差)	−3.2 (0.3)	−4.9 (0.3)
中央値	−3.0	−5.0
最小値, 最大値	−11, 8	−18, 11
最小二乗平均値 (標準誤差)[a]	−3.07 (0.41)	−4.59 (0.32)
PBO 群に対する差	—	−1.52
95%信頼区間	—	−2.36, −0.68
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: An intercurrent event was defined as discontinuation of study treatment prior to Week 16 due to any reason.
Note: Missing data at Week 16 and non-missing data after intercurrent event (which are reset to missing) were imputed using MI based on a reference-based approach, in which the MI model was based on data from the placebo group.
a LS Means, SE, difference in LS means, and CI and p-value for the comparison of bimekizumab to placebo have been calculated using ANCOVA with treatment, prior TNFα inhibitor exposure at Baseline and region as fixed effects, and Baseline ASQoL value as covariate.
AS0011 Week 24 CSR Table 8.1.1.1、Table 8.2.9.1

2.3.5.2.1.10　Week 16 の SF-36 の PCS のベースラインからの変化量

Week 16 の SF-36 の PCS のベースラインからの変化量（RS-Reference-Based MI）を表 2.3-18 に示した。

Week 16 の SF-36 の PCS のベースラインからの増加（すなわち改善）の最小二乗平均値は、PBO 群（5.17）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（8.54）で大きく、統計学的に有意な差が認められた（p<0.001）。

表 2.3-18　Week 16 の SF-36 の PCS のベースラインからの変化量−RS（Reference-Based MI）

	PBO 群 N=111	BKZ 160mg Q4W 群 N=221
n	111	221
平均値 (標準誤差)	5.871 (0.763)	9.313 (0.598)
中央値	5.140	8.554
最小値, 最大値	−15.23, 25.32	−20.66, 34.82
最小二乗平均値 (標準誤差)[a]	5.17 (0.82)	8.54 (0.67)
PBO 群に対する差	—	3.38
95%信頼区間	—	1.67, 5.09
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: An intercurrent event was defined as discontinuation of study treatment prior to Week 16 due to any reason.
Note: Missing data at Week 16 and non-missing data after intercurrent event (which are reset to missing) were imputed using MI based on a reference-based approach, in which the MI model was based on data from the placebo group.
a LS Means, SE, difference in LS means, and CI and p-value for the comparison of bimekizumab to placebo have been calculated using ANCOVA with treatment, prior TNFα inhibitor exposure at Baseline and region as fixed effects, and Baseline SF-36 value as covariate.
AS0011 Week 24 CSR Table 8.1.1.1、Table 8.2.10.1

2.3.5.2.1.11　Week 16 の BASMI スコアのベースラインからの変化量

Week 16 の BASMI スコアのベースラインからの変化量（RS-Reference-Based MI）を表 2.3-19 に示した。

Week 16 の BASMI スコアのベースラインからの減少（すなわち改善）の最小二乗平均値は、PBO 群（−0.17）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−0.45）で大きく、統計学的に有意な差が認められた（p=0.006）。

表 2.3-19　Week 16 の BASMI スコアのベースラインからの変化量−RS（Reference-Based MI）

	PBO 群 N=111	BKZ 160mg Q4W 群 N=221
n	111	221
平均値 (標準誤差)	−0.1750 (0.0858)	−0.4727 (0.0583)
中央値	−0.1473	−0.3106
最小値, 最大値	−3.004, 3.384	−3.401, 3.818
最小二乗平均値 (標準誤差)[a]	−0.17 (0.09)	−0.45 (0.07)
PBO 群に対する差	—	−0.28
95%信頼区間	—	−0.47, −0.08
p 値	—	0.006

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: An intercurrent event was defined as discontinuation of study treatment prior to Week 16 due to any reason.
Note: Missing data at Week 16 and non-missing data after intercurrent event (which were reset to missing) were imputed using MI based on a reference-based approach, in which the MI model was based on data from the placebo group.
Note: Invalid measurements for BASMI components (according to Maksymowych et al, 2006) were treated as missing. If 1 or 2 clinical measures for the BASMI were missing at one visit, the missing measure was imputed by carrying the last observation forward, and the BASMI was calculated accordingly. Where 2 attempted measurements for a clinical measure were available and 1 measurement was invalid and 1 measurement was valid, the valid measurement was used, and no imputation was performed.
a LS Means, SE, difference in LS Means, and CI and p-value for the comparison of bimekizumab to placebo have been calculated using ANCOVA with treatment, prior TNFα inhibitor exposure at Baseline and region as fixed effects, and Baseline BASMI value as covariate.
AS0011 Week 24 CSR Table 8.1.1.1、Table 8.2.11.1

2.3.5.2.2　その他の副次評価項目

2.3.5.2.2.1　ベースラインに付着部炎を有する被験者における Week 16 の MASES のベースラインからの変化量

Week 16 の MASES のベースラインからの変化量（RS-MI）を表 2.3-20 に示した。

ベースラインに付着部炎を有する被験者（MASES>0）を対象に、Week 16 の MASES のベースラインからの変化量を評価した。Week 16 の MASES のベースラインからの減少（すなわち改善）の最小二乗平均値は、PBO 群（−1.04）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−2.12）で大きかった（名目上の p=0.003）。

表 2.3-20　Week 16 の MASES のベースラインからの変化量−RS（MI）

	PBO 群 N=67	BKZ 160mg Q4W 群 N=132
ベースライン		
n	67	132
平均値 (標準誤差)	4.40 (0.33)	4.18 (0.25)
中央値	4.00	3.00
最小値, 最大値	1.0, 13.0	1.0, 12.0

表 2.3-20　Week 16 の MASES のベースラインからの変化量−RS（MI）（続き）

	PBO 群 N=67	BKZ 160mg Q4W 群 N=132
Week 16 (ベースラインからの変化量)		
n	67	132
平均値 (標準誤差)	−1.5 (0.3)	−2.4 (0.2)
中央値	−1.0	−2.0
最小値, 最大値	−7, 3	−9, 5
最小二乗平均値 (標準誤差)[a]	−1.04 (0.33)	−2.12 (0.26)
PBO 群に対する差	—	−1.08
95%信頼区間	—	−1.79, −0.38
名目上の p 値	—	0.003

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: An intercurrent event was defined as discontinuation of study treatment prior to Week 16 due to any reason.
Note: The hypothetical estimand targets the treatment difference in a hypothetical strategy where intercurrent event did not occur such that outcomes for study participants without an intercurrent event were as observed and outcomes for study participants with an intercurrent event were treated as though they had completed the randomized study treatment through Week 16.
Note: Study participants with missing data at Week 16 (including observed data after an intercurrent event that are set to missing) were imputed using multiple imputation based on Markov Chain Monte Carlo (for intermittent missing data) followed by monotone regression (for monotone missing data).
Note: MASES was assessed in the subgroup of study participants with enthesitis at Baseline (MASES index score >0).
a LS Means, SE, difference in LS Means, and CI and nominal p-value for the comparison of bimekizumab to placebo have been calculated using ANCOVA with treatment, prior TNFα inhibitor exposure at Baseline and region as fixed effects, and Baseline MASES value as covariate.
AS0011 Final CSR Table 8.3.1.1、Table 8.4.1、Table 8.4.16.1

2.3.5.2.2.2　ベースラインに付着部炎を有する被験者における Week 16 に付着部炎が消失した被験者の割合（MASES に基づき評価）

Week 16 に付着部炎が消失した被験者の割合（RS-NRI）を表 2.3-21 に示した。

ベースラインに付着部炎を有する被験者（MASES>0）を対象に、Week 16 に付着部炎が消失した被験者の割合を MASES に基づき評価した。Week 16 に付着部炎が消失した被験者の割合は、PBO 群（32.8%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（51.5%）で高かった（名目上の p=0.006）。

表 2.3-21　Week 16 に付着部炎が消失した被験者の割合−RS（NRI）

	PBO 群 N=67	BKZ 160mg Q4W 群 N=132
付着部炎が消失した被験者、n (%)	22 (32.8)	68 (51.5)
調整した改善率[a]	23.9	43.8
95%信頼区間	14.5, 36.9	33.1, 55.0
PBO 群に対するオッズ比[a]	—	2.47
95%信頼区間	—	1.30, 4.68
名目上の p 値	—	0.006

BKZ：ビメキズマブ、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団
Note: An intercurrent event was defined as discontinuation of study treatment prior to Week 16 due to any reason.
Note: The conditional odds ratio evaluated the composite estimand combining the clinically meaningful improvement from Baseline in enthesitis-free state based on the MASES index response and not having an intercurrent event.
Note: Study participants with missing enthesitis-free state based on MASES index data at Week 16 preceded by an intercurrent event were counted as nonresponders, as well as study participants with missing enthesitis-free state based on MASES index data at Week 16 that were not preceded by an intercurrent event.
a Adjusted response rate, odds ratio, and nominal p-values for the comparison of bimekizumab/placebo have been calculated using logistic regression with factors for treatment, prior TNFα inhibitor exposure and region.
AS0011 Week 24 CSR Table 8.4.1、Table 8.3.2.1

2.3.5.3 その他の評価項目

強直性脊椎炎の徴候及び症状へのBKZの効果は、BKZの初回投与後から認められた。疾患の徴候、症状の重症度及び疾患活動性の指標である様々な有効性評価項目（ASAS40改善率、ASDAS-MI改善率、ASDAS疾患活動性、ASAS-PR改善率、BASDAIスコア、BASMIスコア、NRSに基づく全般の脊椎痛スコア及び夜間の脊椎痛スコア）が、投与開始早期であるWeek 2にPBO群と比較してBKZ 160mg Q4W群で改善した。これらの評価項目で認められたBKZ 160mg Q4W群の改善はWeek 16で更に改善し、Week 52でもWeek 16と同程度の改善又は更なる改善を示した。

Week 16にPBO群からBKZ 160mg Q4W群に再割り付けされた被験者では、Week 16以降のその他の評価項目が顕著に改善した。その改善の程度は、ベースラインでBKZ 160mg Q4W群に割り付けられた被験者のWeek 16又はWeek 24で認められた改善と同程度であり、Week 52まで維持又は更に改善した（AS0011 Final CSR Section 8.3）。

BKZの投与後、炎症の指標［hs-CRP、ASspiMRI-a（Berlin改訂）スコア及びSPARCC指数］が改善した。投与開始早期であるWeek 2にhs-CRPの幾何平均比（Week 2の幾何平均値／ベースラインの幾何平均値）にPBO群（0.893）と比較してBKZ 160mg Q4W群（0.376）で大きな減少（すなわち改善）が認められ、Week 52（0.333）まで維持された。Week 16のASspiMRI-a（Berlin改訂）スコア及びSPARCC指数にはBKZの頑健な効果が認められた。Week 16のASspiMRI-a（Berlin改訂）スコアのベースラインからの平均変化量は、PBO群（−0.34）では変化が認められず、BKZ 160mg Q4W群（−2.23）では大きく減少（すなわち改善）した。Week 16のSPARCC指数のベースラインからの平均変化量は、PBO群（0.59）では増加（すなわち悪化）し、BKZ 160mg Q4W群（−4.51）では大きく減少（改善）した。これらの改善はBKZ 160mg Q4W群でWeek 52まで維持又はわずかに更なる改善が認められた［Week 52のASspiMRI-a（Berlin改訂）スコアが−2.38、SPARCC指数が−4.67］。Week 16にPBO群からBKZ 160mg Q4W群に再割り付けされた被験者では、hs-CRPのベースラインからの変化量にWeek 16（0.893）からWeek 52（0.298）まで大きな減少（すなわち改善）が認められた。Week 16及び52のASspiMRI-a（Berlin改訂）スコア及びSPARCC指数でもBKZの頑健な効果が認められた［Week 52のASspiMRI-a（Berlin改訂）スコアが−2.06、SPARCC指数が−2.77］（AS0011 Final CSR Table 8.4.22、Table 8.4.28.1、Table 8.4.29.1）。

Week 4のFACIT-疲労サブスケールのスコアのベースラインからの平均変化量は、PBO群（3.0）と比較してBKZ 160mg Q4W群（5.6）で大きく、Week 16ではPBO群（5.0）と比較してBKZ 160mg Q4W群（8.4）で増加（すなわち改善）した。Week 52ではBKZ 160mg Q4W群（9.9）及びPBO/BKZ 160mg Q4W群（9.5）共に更なる改善が認められた（AS0011 Final CSR Table 8.4.24）。

Week 16のSF-36の下位尺度スコアのベースラインからの平均変化量に増加（すなわち改善）が認められ、その改善はPBO群と比較してBKZ 160mg Q4W群で大きかった。大きな差が認められた下位尺度は身体機能（BKZ 160mg Q4W群7.237及びPBO群3.992、以下同順）、体の痛み（10.217及び6.296）、全体的健康感（6.176及び4.150）及び活力（7.242及び3.625）であった。Week 52のSF-36の下位尺度スコアのベースラインからの平均変化量に、意義のある変化と定義される基準を大きく上回る改善がBKZ 160mg Q4W群及びPBO/BKZ 160mg Q4W群共に認められ、その改善が認められた下位尺度は身体機能（BKZ 160mg Q4W群9.533及びPBO/BKZ 160mg Q4W群9.360、以下同順）、体の痛み（12.968及び13.955）、全体的健康感（7.170及び7.288）、活力（8.332及び8.547）、日常役割機能（身体）（9.504及び10.117）及び社会生活機能（6.198及び6.563）であった（AS0011 Final CSR Table 8.4.23.1）。

Week 8 の改訂 MOS 睡眠尺度の睡眠問題指標 II スコアのベースラインからの平均変化量は、PBO 群（2.353）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（4.168）で大きかったが、Week 16 では PBO 群（4.658）及び BKZ 160mg Q4W 群（5.623）共に更に増加（すなわち改善）した。Week 52 の改訂 MOS 睡眠尺度の睡眠問題指標 II スコアのベースラインからの平均変化量に、意義のある変化と定義される基準を大きく上回る改善が BKZ 160mg Q4W 群（6.213）及び PBO/BKZ 160mg Q4W 群（6.845）共に認められた（AS0011 Final CSR Table 8.4.31）。

Week 16 の WPAI-SHP のベースラインからの平均変化量に減少（すなわち改善）が認められ、その改善は PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で大きかった。Week 16 の WPAI-SHP の下位尺度のうち、健康問題のため仕事ができなかった時間の割合のベースラインからの平均変化量は BKZ 160mg Q4W 群−5.48 及び PBO 群−1.24、健康問題が仕事の生産性に影響した割合のベースラインからの平均変化量は BKZ 160mg Q4W 群−20.83 及び PBO 群−6.14、健康問題のため仕事全体に支障が生じた割合のベースラインからの平均変化量は BKZ 160mg Q4W 群−22.22 及び PBO 群−6.70、健康問題のため日常の活動に支障が生じた割合のベースラインからの平均変化量は BKZ 160mg Q4W 群−23.30 及び PBO 群−14.35 であった。Week 52 の WPAI-SHP のベースラインからの平均変化量に、BKZ 160mg Q4W 群では Week 16 から更なる改善が認められ、PBO/BKZ 160mg Q4W 群でも BKZ 投与に切替え後、Week 16 から WPAI-SHP の改善が認められた（AS0011 Final CSR Table 8.4.32）。

2.3.5.4 部分集団解析

Week 16 の ASAS40 改善率及び ASDAS-MI 改善率について、以下の部分集団で解析した。被験者の組入れ時期及び Week 16 来院の実施時期別（COVID-19 の世界的流行前、流行中）の部分集団は、ASAS40 改善率の部分集団解析で使用した。

- 年齢（45 歳未満、45 歳以上）
- 性別（男性、女性）
- 人種 1（黒人、白人、その他）
- 人種 2（白人、アジア人、その他）
- 地域（アジア、東欧、北米及び西欧）
- 罹病期間（2 年未満、2 年以上）
- BMI（kg/m^2）（18.5 未満、18.5 以上 25 未満、25 以上 30 未満、30 以上）
- hs-CRP（基準範囲上限値以下、基準範囲上限値超）
- TNFα 阻害薬による治療経験の有無（あり、なし）
- csDMARD の併用の有無（あり、なし）
- ASDAS 疾患活動性分類［1.3 未満（疾患活動性なし）、1.3 以上 2.1 未満（低疾患活動性）、2.1 以上 3.5 以下（高疾患活動性）、3.5 超（超高疾患活動性）］
- HLA-B27 発現状況（陽性、陰性）
- 被験者の組入れ時点（COVID-19 の世界的流行前、流行中）
- Week 16 来院時点（COVID-19 の世界的流行前、流行中）

全体的に、ASAS40 改善率は PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で一貫して高く、この傾向は BMI 30kg/m^2 以上の部分集団を除き、すべての部分集団で同様に認められた（AS0011 Week 24 CSR Table 8.1.2.5、Table 8.1.4、Figure 2）。被験者数が少ないため、部分集団に関する結果の解釈には注意が必要である。本項で示した ASAS40 改善率は当該来院時に測定された被験者数を母数として算出し、調整していない。

Week 16 の ASDAS-MI 改善率は、いずれの部分集団でも PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で高くなる傾向が認められた（AS0011 Week 24 CSR Table 8.2.5.5、Figure 3）。

2.3.6 薬物動態

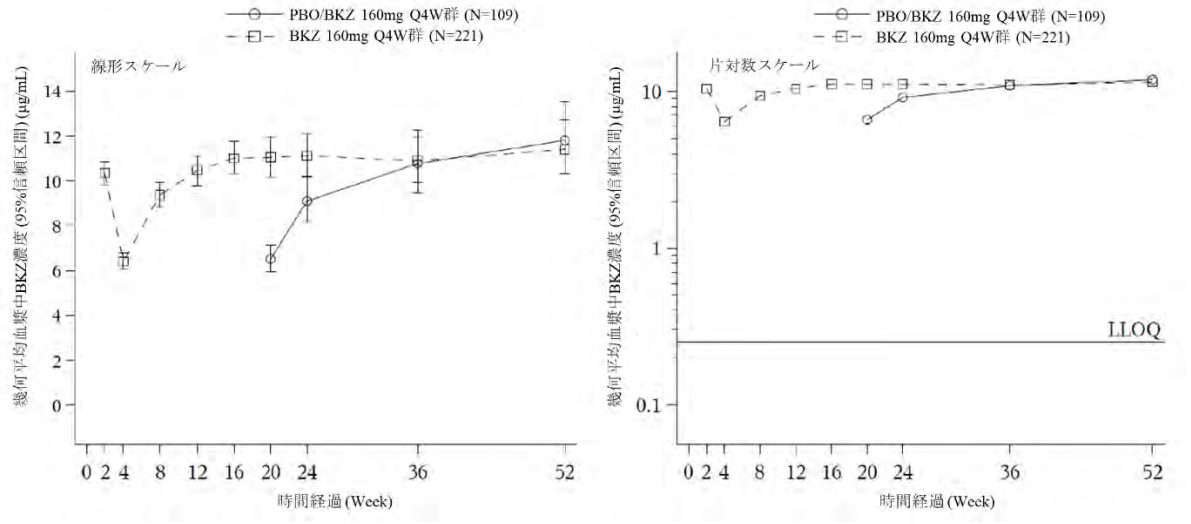
幾何平均血漿中 BKZ 濃度時間推移（PK-PPS）を図 2.3-2 に示した。

全体的に、BKZ 160mg を Q4W で投与した時の血漿中 BKZ 濃度トラフ値は時間推移に従い上昇し、Week 16 までに定常状態に達した。各評価時点の血漿中 BKZ 濃度は予想された濃度範囲内であり、血漿中 BKZ 濃度は線形の PK と一致した。

BKZ 160mg Q4W 群の血漿中 BKZ 濃度トラフ値の幾何平均値（幾何変動係数）は、Week 16 で 11.021μg/mL（49.6%）、Week 52 で 11.421μg/mL（81.1%）であった。定常状態（Week 16）の血漿中 BKZ 濃度の幾何平均値（11.021μg/mL）は、Week 4 の血漿中 BKZ 濃度の幾何平均値（6.399μg/mL）の 1.72 倍に上昇した（AS0011 Final CSR Table 20.1.1）。

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

図 2.3-2　幾何平均血漿中 BKZ 濃度時間推移−PK-PPS



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 2/3 of the concentrations were quantified at the respective time point and n ≥3.
AS0011 Final CSR Figure 23.1

2.3.7　免疫原性

2.3.7.1　発現状況

2.3.7.1.1　抗 BKZ 抗体

抗 BKZ 抗体の発現状況（ISS）を表 2.3-22 に示した。

ベースラインに BKZ 160mg Q4W 群の 5.2%で抗 BKZ 抗体陽性が確認され、安全性追跡調査来院まで抗 BKZ 抗体陽性被験者の割合は増加した。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 Week 16 で 194 例中 61 例（31.4%）、安全性追跡調査来院で 194 例中 87 例（44.8%）［Week 52 では 194 例中 86 例（44.3%）］であった（AS0011 Final CSR Table 21.1）。抗 BKZ 抗体陽性が確認された被験者の多くは、サブカテゴリーの投与後陽性に該当した［194 例中 79 例（40.7%）］。194 例中 2 例（1.0%）は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。

表 2.3-22　抗 BKZ 抗体の発現状況−ISS

評価時点	抗 BKZ 抗体発現状況	PBO/BKZ 160mg Q4W 群 N=94 n (%)	BKZ 160mg Q4W 群 N=194 n (%)
Week 16 までの全期間 [a]	抗体陽性	NA	61 (31.4)
	抗体陰性	NA	125 (64.4)
	合計	NA	186 (95.9)
	欠測	NA	8 (4.1)
Week 16 までの全期間 (有効性サブグループ解析)[b]	抗体陽性	NA	28 (14.4)
	抗体陰性	NA	158 (81.4)
	合計	NA	186 (95.9)
	欠測	NA	8 (4.1)
安全性追跡調査を含む全期間 [a]	抗体陽性	38 (40.4)	87 (44.8)
	抗体陰性	52 (55.3)	92 (47.4)
	合計	90 (95.7)	179 (92.3)
	欠測	4 (4.3)	15 (7.7)
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	18 (19.1)	61 (31.4)
	抗体陰性	72 (76.6)	118 (60.8)
	合計	90 (95.7)	179 (92.3)
	欠測	4 (4.3)	15 (7.7)
サブカテゴリー別の抗 BKZ 抗体発現状況 [c, d, e]			
1. 投与前陰性/投与後の全評価時点で陰性		52 (55.3)	92 (47.4)
2. 投与前陰性/投与後のいずれかの評価時点で陽性		34 (36.2)	77 (39.7)
3. 投与前陽性/投与後の全評価時点で陰性		0	1 (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 (3.2)	7 (3.6)
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)		1 (1.1)	2 (1.0)
6. 投与前陽性/投与後欠測又は陰性		0	0
7. 投与後陽性合計 (カテゴリー2 及び 5)		35 (37.2)	79 (40.7)
8. 投与前陽性合計 (カテゴリー3～6)		4 (4.3)	10 (5.2)
9. 欠測		4 (4.3)	15 (7.7)

ADAb：抗 BKZ 抗体、BKZ：ビメキズマブ、IMP：治験薬、ISS：安全性及び免疫原性解析対象集団、NA：該当せず、PBO：プラセボ

Note: Baseline is Visit 2 for the BKZ 160mg Q4W group and Visit 8 for the Placebo/BKZ 160mg Q4W group.

Note: Data from the placebo/BKZ 160mg Q4W were not displayed for Week 16, as it only included Baseline data.

a 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 1 missing or inconclusive sample for ADAb assessment and all other ADAb samples were negative during the treatment period.

b ADAb positive: at least 2 ADAb positive samples during the study regardless of other ADAb negative samples and/or missing or inconclusive samples. ADAb negative: 1) all samples were ADAb negative and there were no missing or inconclusive samples; 2) only 1 sample was ADAb positive, and all other samples were ADAb negative or missing/inconclusive; or 3) only 1 sample was missing/inconclusive and the remaining ADAb samples were negative. Missing: did not fulfill the criteria for 1 of the 2 groups listed above. For overall status (for efficacy subgroup analysis) up to a timepoint of interest, only data from Baseline up to that timepoint were considered for the derivation of ADAb categories.

c n=number of study participants meeting the criterion up to the SFU Visit.

d Percentages were based on total N.

e Included all assessments including those at unscheduled visits, counting a study participant only once.

AS0011 Final CSR Table 21.1、Table 21.3

2.3.7.1.2　抗 BKZ 中和抗体

抗 BKZ 中和抗体発現状況を表 2.3-23 に示した。

安全性追跡調査来院までに、BKZ 160mg Q4W 群の 194 例中 38 例（19.6%）に中和抗体陽性が確認され、抗 BKZ 抗体陽性が確認された 87 例のうちの 43.7%に該当した［Week 52 まででは 194 例中 38 例（19.6%）に中和抗体陽性が確認され、抗 BKZ 抗体が確認された 86 例のうちの 44.2%に該当した］（AS0011 Final CSR Table 22.1、Table 22.2）。中和抗体陽性が確認された被験者の多くが

IL-17AA 及び IL-17FF の両方に対する中和抗体陽性であった。PBO/BKZ 160mg Q4W 群の結果は、治療期間の長さを考慮すると、BKZ 160mg Q4W 群の結果を反映していた。

表 2.3-23　抗 BKZ 中和抗体発現状況−ISS

	PBO/BKZ 160mg Q4W 群 N=94 n (%)	BKZ 160mg Q4W 群 N=194 n (%)
Week 16 までの抗 BKZ 抗体発現状況		
抗 BKZ 抗体陽性	NA	61 (31.4)
Week 16 までの中和抗体発現状況		
中和抗体陽性	NA	23 (11.9)
IL-17AA に対する中和抗体のみ陽性	NA	8 (4.1)
IL-17FF に対する中和抗体のみ陽性	NA	5 (2.6)
IL-17AA 及び IL-17FF 両方に対する中和抗体陽性	NA	10 (5.2)
抗 BKZ 抗体陽性/中和抗体陰性	NA	38 (19.6)
欠測	NA	8 (4.1)
安全性追跡調査来院までの抗 BKZ 抗体発現状況		
抗 BKZ 抗体陽性	38 (40.4)	87 (44.8)
安全性追跡調査来院までの中和抗体発現状況		
中和抗体陽性	14 (14.9)	38 (19.6)
IL-17AA に対する中和抗体のみ陽性	4 (4.3)	4 (2.1)
IL-17FF に対する中和抗体のみ陽性	2 (2.1)	7 (3.6)
IL-17AA 及び IL-17FF 両方に対する中和抗体陽性	8 (8.5)	27 (13.9)
抗 BKZ 抗体陽性/中和抗体陰性	24 (25.5)	49 (25.3)
欠測	4 (4.3)	15 (7.7)

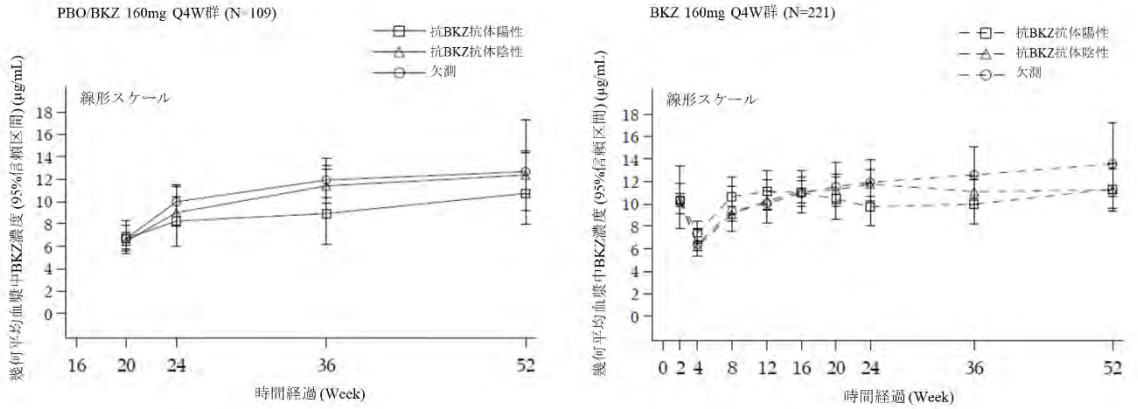
ADAb：抗 BKZ 抗体、BKZ：ビメキズマブ、ISS：安全性及び免疫原性解析対象集団、NA：該当せず、NAb：抗 BKZ 中和抗体、PBO：プラセボ
Note: N=number of study participants in the ISS.
Note: Percentages were calculated relative to the number of study participants in the ISS.
Note: Both ADAb and NAb status classifications included data from Baseline up to the visit of interest.
AS0011 Final CSR Table 22.1

2.3.7.2　血漿中 BKZ 濃度への抗 BKZ 抗体の影響

抗 BKZ 抗体発現状況別の血漿中 BKZ 濃度時間推移（PK-PPS）を図 2.3-3 に示した。

BKZ 160mg Q4W 群及び PBO/BKZ 160mg Q4W 群共に、抗 BKZ 抗体陽性被験者と陰性被験者で血漿中 BKZ 濃度の幾何平均値は Week 52 まで同程度であった。BKZ 160mg Q4W 群では、Week 52 の血漿中 BKZ 濃度トラフ値の幾何平均値は、抗 BKZ 抗体陽性被験者で 11.216μg/mL 及び陰性被験者で 11.187μg/mL であった。PBO/BKZ 160mg Q4W 群では、Week 52 の血漿中 BKZ 濃度トラフ値の幾何平均値は、抗 BKZ 抗体陽性被験者で 10.753μg/mL 及び陰性被験者で 12.369μg/mL であった（AS0011 Final CSR Table 20.1.2）。

図 2.3-3　抗 BKZ 抗体発現状況別の血漿中 BKZ 濃度時間推移−PK-PPS



ADAb：抗 BKZ 抗体、BLQ：定量限界下限値未満、BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、LLOQ：定量限界下限値、PK-PPS：治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団
Note: Values BLQ were replaced by the value of LLOQ/2=0.125μg/mL in the calculations of geometric mean and CIs.
Note: Geometric mean was only calculated if at least 2/3 of the concentrations were quantified at the respective time point and n ≥3.
Note: The ADAb status 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 up to that time point, the study participant was classified as negative. Otherwise, the study participant was classified in the missing ADAb category.
AS0011 Final CSR Figure 23.2

2.3.7.3　有効性への抗 BKZ 抗体の影響

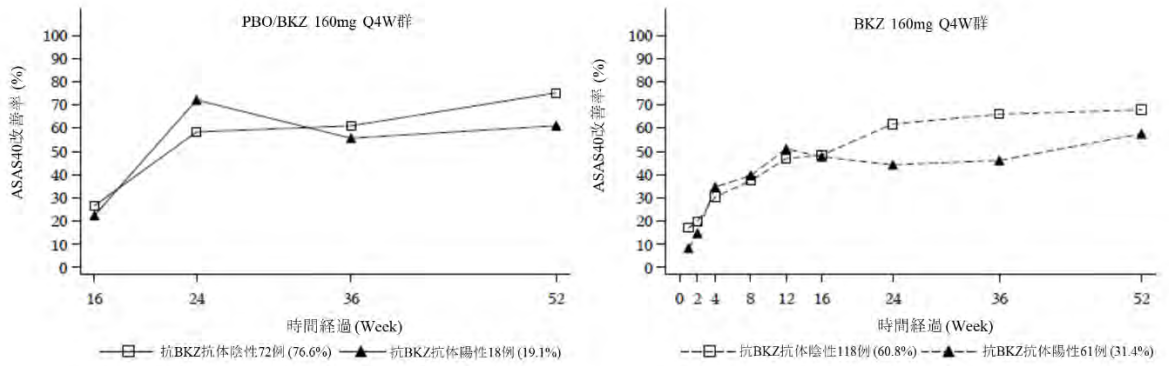
安全性追跡調査来院までの抗 BKZ 抗体発現状況別の ASAS40 改善率及び ASAS20 改善率の時間推移（ISS-NRI）をそれぞれ図 2.3-4 及び図 2.3-5 に、Week 52 の抗体価カテゴリー別の ASAS40 改善率及び ASAS20 改善率（ISS-NRI）をそれぞれ図 2.3-6 及び図 2.3-7 に示した。

Week 16 の ASAS40 改善率は BKZ 160mg Q4W 群の抗 BKZ 抗体陽性被験者で 50.0%、陰性被験者で 46.2%であり、ASAS20 改善率は抗 BKZ 抗体陽性被験者で 67.9%、陰性被験者で 67.7%であった。いずれの改善率も、抗 BKZ 抗体陰性被験者と比較して陽性被験者で数値的にわずかに高く、これらの結果から抗 BKZ 抗体発現状況による有効性への影響は認められなかった（AS0011 Final CSR Table 21.4.1）。

安全性追跡調査来院までの抗 BKZ 抗体発現状況に基づく Week 52 の ASAS40 改善率は、BKZ 160mg Q4W 群の抗 BKZ 抗体陽性被験者で 57.4%、陰性被験者で 67.8%であり、ASAS20 改善率は抗 BKZ 抗体陽性被験者で 65.6%、陰性被験者で 83.9%であった。いずれの改善率も、抗 BKZ 抗体陰性被験者と比較して陽性被験者で低かった。PBO/BKZ 160mg Q4W 群の結果でも BKZ 160mg Q4W 群と同様の傾向が認められ、Week 52 の ASAS40 改善率は抗 BKZ 抗体陽性被験者で 61.1%、陰性被験者で 75.0%と、抗 BKZ 抗体陰性被験者と比較して陽性被験者で低かった（AS0011 Final CSR Table 21.4.4）。

抗体価と Week 52 までの有効性（ASAS40 改善率及び ASAS20 改善率）に明確な傾向は認められなかった。各抗体価カテゴリーの被験者数が少ないため、結果の解釈には限界がある。

図 2.3-4　安全性追跡調査来院までの抗 BKZ 抗体発現状況別の ASAS40 改善率の時間推移 −ISS（NRI）



ADAb：抗 BKZ 抗体、BKZ：ビメキズマブ、ISS：安全性及び免疫原性解析対象集団、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、SFU：安全性追跡調査

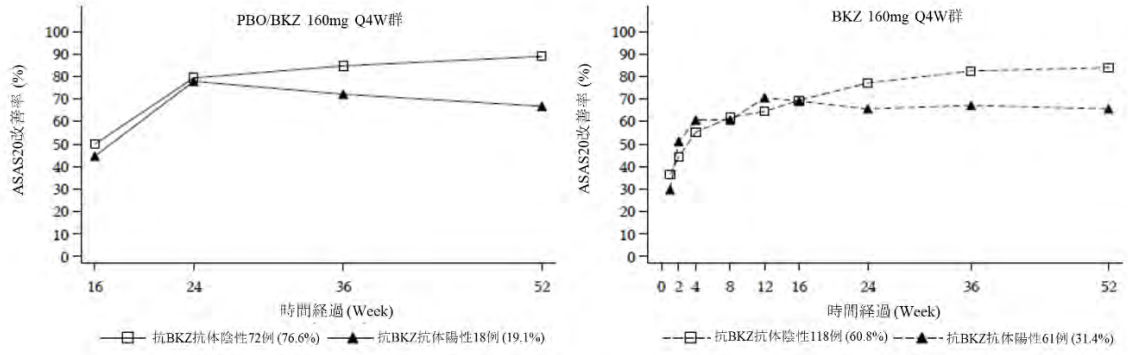
Note: ADAb+: at least 2 ADAb+ samples during the study (including Baseline up to SFU) regardless of other ADAb- samples and/or missing/inconclusive samples. ADAb-: 1) all samples (including Baseline up to SFU) were ADAb- and there were no missing/inconclusive samples; 2) only 1 sample was ADAb+ and all other samples (including Baseline up to SFU) were ADAb- or missing/inconclusive; 3) only 1 sample was missing/inconclusive and the remaining ADAb samples were negative. ADAb missing: did not fulfill the criteria for 1 of the 2 groups listed above. Since ≥95% of study participants were included in the nonmissing groups, the missing group was not displayed in the figure.

Note: Antidrug antibody data up to the SFU Visit were used in deriving the ADAb categories.

Note: n=number of study participants evaluated for the response rate in each ADAb category, and the percentage was calculated out of the ISS.

AS0011 Final CSR Figure 29.7

図 2.3-5　安全性追跡調査来院までの抗 BKZ 抗体発現状況別の ASAS20 改善率の時間推移 −ISS（NRI）



ADAb：抗 BKZ 抗体、BKZ：ビメキズマブ、ISS：安全性及び免疫原性解析対象集団、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、SFU：安全性追跡調査

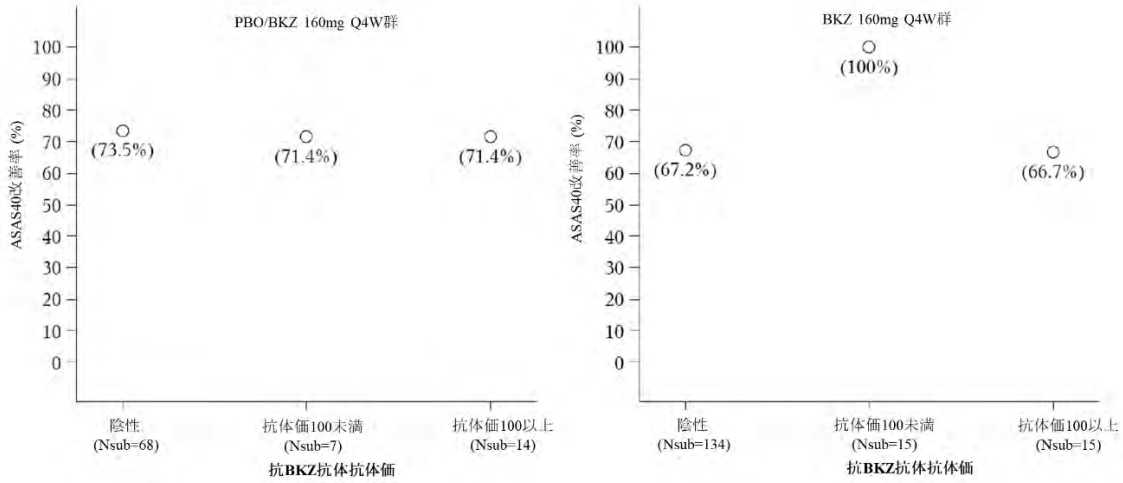
Note: ADAb+: at least 2 ADAb+ samples during the study (including Baseline up to SFU) regardless of other ADAb- samples and/or missing/inconclusive samples. ADAb-: 1) all samples (including Baseline up to SFU) were ADAb- and there were no missing/inconclusive samples; 2) only 1 sample was ADAb+ and all other samples (including Baseline up to SFU) were ADAb- or missing/inconclusive; 3) only 1 sample was missing/inconclusive and the remaining ADAb samples were negative. ADAb missing: did not fulfill the criteria for 1 of the 2 groups listed above. Since ≥95% of study participants were included in the nonmissing groups, the missing group was not displayed in the figure.

Note: Antidrug antibody data up to the SFU Visit were used in deriving the ADAb categories.

Note: n=number of study participants evaluated for the response rate in each ADAb category, and the percentage was calculated out of the ISS.

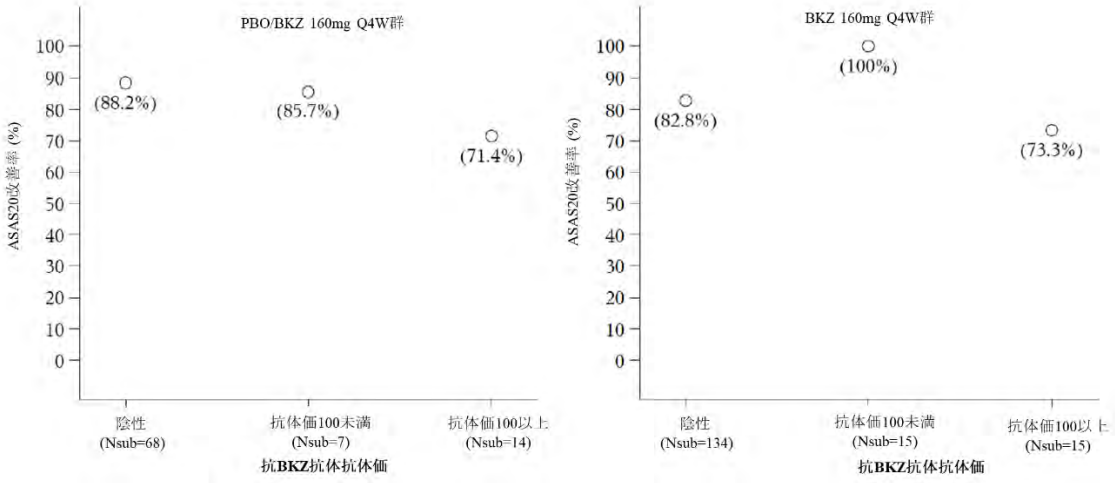
AS0011 Final CSR Figure 29.8

図 2.3-6　Week 52 の抗体価カテゴリー別の ASAS40 改善率−ISS（NRI）



ADAb：抗 BKZ 抗体、BKZ：ビメキズマブ、ISS：安全性及び免疫原性解析対象集団、NRI：non-responder imputation、Nsub：当該来院時に測定された被験者数、PBO：プラセボ
Note: Titer <100, titer ≥100 represented the ADAb titer categories at Week 52.
Note: Negative ADAb titer category included all study participants with negative ADAb status at Week 52.
Note: Nsub=number of study participants in each ADAb titer category.
AS0011 Final CSR Figure 28.5

図 2.3-7　Week 52 の抗体価カテゴリー別の ASAS20 改善率−ISS（NRI）



ADAb：抗 BKZ 抗体、BKZ：ビメキズマブ、ISS：安全性及び免疫原性解析対象集団、NRI：non-responder imputation、Nsub：当該来院時に測定された被験者数、PBO：プラセボ
Note: Titer <100, titer ≥100 represented the ADAb titer categories at Week 52.
Note: Negative ADAb titer category included all study participants with negative ADAb status at Week 52.
Note: Nsub=number of study participants in each ADAb titer category.
AS0011 Final CSR Figure 28.6

2.3.8　安全性

2.3.8.1　曝露状況

二重盲検期間の治験薬の曝露状況（SS）を表 2.3-24 に示した。

二重盲検期間の治験薬曝露期間の中央値は、BKZ 160mg Q4W 群及び PBO 群共に 112.0 日であった。被験者を BKZ 160mg Q4W 群及び PBO 群に 2：1 の割合で無作為に割り付けたため、BKZ 160mg Q4W 群の総曝露期間（65.4 人年）及び総リスク曝露期間（68.3 人年）は、いずれも PBO 群（総曝露期間 33.6 人年、総リスク曝露期間 34.6 人年）の約 2 倍であった。

表 2.3-24　二重盲検期間の治験薬の曝露状況–SS

	PBO 群 N=111	BKZ 160mg Q4W 群 N=221
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	111 110.4 (11.7) 112.0 16, 133	221 108.1 (15.0) 112.0 28, 117
総曝露期間 (人年)	33.6	65.4
総リスク曝露期間 (人年)	34.6	68.3

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.
AS0011 Week 24 CSR Table 10.1.2

全期間（二重盲検期間及び維持期間）の治験薬の曝露状況（SS）を表 2.3-25 に示した。

全期間の治験薬曝露期間（PBO 投与期間を除く）の中央値は、全 BKZ 160mg Q4W 群（BKZ を 1 回以上投与された被験者が含まれる）で 362.0 日であった。総曝露期間及び総リスク曝露期間は、それぞれ 276.2 人年及び 291.4 人年であった。

表 2.3-25　全期間の治験薬の曝露状況–SS

	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=330
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	330 305.7 (80.7) 362.0 28, 410
総曝露期間 (人年)	276.2
総リスク曝露期間 (人年)	291.4

BKZ：ビメキズマブ、IMP：治験薬、SS：安全性解析対象集団
Note: Overall Period includes the Double-Blind Treatment Period and the Maintenance Period.
Note: Total IMP duration was a subset of total time at risk excluding nontreated periods.
Note: After the Double-Blind Treatment Period, study participants randomized to placebo switched to BKZ 160mg Q4W at Week 16.
AS0011 Final CSR Table 10.1.1

2.3.8.2　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。

2.3.8.2.1　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 2.3-26 に示した。

二重盲検期間の有害事象発現率は、PBO 群（43.2%、48 例）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（54.3%、120 例）で高かった。重篤な有害事象の発現率はいずれの投与群でも低く、BKZ 160mg Q4W 群の 5 例（2.3%）、PBO 群の 1 例（0.9%）に認められた。注目すべき有害事象の発現率は、PBO 群（6.3%、7 例）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（17.6%、39 例）で高かった。試験中止に至った有害事象は BKZ 160mg Q4W 群の 6 例（2.7%）に認められ、PBO 群に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（17.1%、19 例）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（29.9%、66 例）で高かった。高度の有害事象は BKZ 160mg Q4W 群の 4 例（1.8%）に認められ、PBO 群には認められなかった。いずれの投与群でも二重盲検期間に死亡の報告はなかった。

表 2.3-26　二重盲検期間の有害事象発現例数の概要–SS

	PBO 群 N=111 n (%)	BKZ 160mg Q4W 群 N=221 n (%)
すべての有害事象	48 (43.2)	120 (54.3)
重篤な有害事象	1 (0.9)	5 (2.3)
注目すべき有害事象	7 (6.3)	39 (17.6)
試験中止に至った有害事象 [a]	0	6 (2.7)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	7 (3.2)[b]
治験薬と関連ありと判断された有害事象	19 (17.1)	66 (29.9)
高度の有害事象	0	4 (1.8)
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

AE：有害事象、BKZ：ビメキズマブ、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、PBO：プラセボ

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

Note: One study participant discontinued the study between the Double-Blind Treatment Period and the Maintenance Period due to AE. Adverse events leading to study discontinuation between the Double-Blind Treatment Period and the Maintenance Period were assigned to Double-Blind Treatment Period tables (safety data definitions of study period).

a Included study participant discontinuations due to TEAEs that occurred after the completion of the Double-Blind Treatment Period and prior to the start of the Maintenance Period (1 study participant in the BKZ 160mg Q4W group) and TEAEs that started in the Double-Blind Treatment Period with the discontinuation occurring in the Maintenance Period (2 study participants in the BKZ 160mg Q4W group). Refer to AS0011 Final CSR Section 11.5.1 for additional details.

b One study participant permanently withdrew from IMP due to a TEAE, by PT, of colitis ulcerative that did not lead to discontinuation; this study participant discontinued prior to starting the Maintenance Period due to ICF withdrawal (AS0011 Final CSR Listing 1.3 and Listing 7.1.1)

AS0011 Final CSR Table 11.1.1.2

全期間の有害事象発現例数の概要（SS）を表 2.3-27 に示した。

全期間の有害事象発現率は 75.8%（250 例）であった。重篤な有害事象の発現率は 6.1%（20 例）であった。注目すべき有害事象の発現率は 32.7%（108 例）であった。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の発現率は、それぞれ 4.5%（15 例）及び 4.8%（16 例）であった。治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現率は 40.9%（135 例）であった。高度の有害事象の発現率は 4.2%（14 例）であった。全期間に死亡の報告はなかった。

表 2.3-27　全期間の有害事象発現例数の概要−SS

	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=330 n (%)
すべての有害事象	250 (75.8)
重篤な有害事象	20 (6.1)
注目すべき有害事象	108 (32.7)
試験中止に至った有害事象	15 (4.5)
治験薬の投与中止に至った有害事象	16 (4.8) [a]
治験薬と関連ありと判断された有害事象	135 (40.9)
高度の有害事象	14 (4.2)
すべての死亡 (死亡に至った有害事象)	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

BKZ：ビメキズマブ、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 that category.
a One study participant permanently withdrew from IMP due to a TEAE, by PT, of colitis ulcerative that did not lead to discontinuation; this study participant discontinued during the Maintenance Period due to ICF withdrawal (AS0011 Final CSR Listing 1.3 and Listing 7.1.1).
AS0011 Final CSR Table 11.1.1.1

2.3.8.2.2　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 2.3-28 に示した。

二重盲検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 285.04/100 人年及び PBO 群 196.75/100 人年であった。

二重盲検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（22.5%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（28.1%）で高かった。次いでよくみられた SOC は「胃腸障害」であり、BKZ 160mg Q4W 群 29 例（13.1%）及び PBO 群 11 例（9.9%）に認められた。

いずれかの投与群で発現率 3%以上の PT のうち、BKZ 160mg Q4W 群で最もよくみられた PT は鼻咽頭炎（7.7%）であり、次いで口腔カンジダ症（4.5%）、頭痛（4.1%）及び下痢（3.2%）であった。PBO 群で最もよくみられた PT は上気道感染（7.2%）であり、次いで頭痛（4.5%）並びにぶどう膜炎、鼻咽頭炎、鼻炎及び咳嗽（いずれも 3.6%）であった。

表 2.3-28　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=111 100 人年=0.35		BKZ 160mg Q4W 群 N=221 100 人年=0.68	
	n (%)	EAIR (95% CI)	n (%)	EAIR (95% CI)
すべての有害事象	48 (43.2)	196.75 (145.1, 260.9)	120 (54.3)	285.04 (236.3, 340.8)
眼障害	7 (6.3)	20.95 (8.4, 43.2)	5 (2.3)	7.41 (2.4, 17.3)
ぶどう膜炎	4 (3.6)	11.75 (3.2, 30.1)	0	0
胃腸障害	11 (9.9)	33.55 (16.8, 60.0)	29 (13.1)	46.50 (31.1, 66.8)
下痢	1 (0.9)	2.90 (0.1, 16.2)	7 (3.2)	10.53 (4.2, 21.7)
感染症および寄生虫症	25 (22.5)	83.73 (54.2, 123.6)	62 (28.1)	110.25 (84.5, 141.3)
口腔カンジダ症	0	0	10 (4.5)	14.93 (7.2, 27.4)
鼻咽頭炎	4 (3.6)	11.68 (3.2, 29.9)	17 (7.7)	26.22 (15.3, 42.0)
上気道感染	8 (7.2)	24.31 (10.5, 47.9)	6 (2.7)	8.97 (3.3, 19.5)
鼻炎	4 (3.6)	11.68 (3.2, 29.9)	2 (0.9)	2.93 (0.4, 10.6)
神経系障害	5 (4.5)	15.01 (4.9, 35.0)	18 (8.1)	28.08 (16.6, 44.4)
頭痛	5 (4.5)	15.01 (4.9, 35.0)	9 (4.1)	13.64 (6.2, 25.9)

表 2.3-28　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（続き）

SOC PT	PBO 群 N=111 100 人年=0.35		BKZ 160mg Q4W 群 N=221 100 人年=0.68	
	n (%)	EAIR (95% CI)	n (%)	EAIR (95% CI)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (4.5)	14.94 (4.9, 34.9)	6 (2.7)	8.93 (3.3, 19.4)
咳嗽	4 (3.6)	11.85 (3.2, 30.3)	1 (0.5)	1.46 (0.0, 8.2)

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、EAIR：曝露期間で補正した 100 人年あたりの有害事象発現率、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、PBO：プラセボ
事象名：MedDRA ver.19.0
Note: n=number of study participants who reported at least 1 TEAE within SOC/PT.
Note: Incidence=Exposure adjusted incidence rate of new cases per 100 participant-years and associated 95% CI.
AS0011 Final CSR Table 11.1.2.2

全期間に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 2.3-29 に示した。

全期間の曝露期間で補正した全 BKZ 160mg Q4W 群の 100 人年あたりの有害事象発現率は、202.36/100 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」（46.1%）であり、次いで「胃腸障害」（23.0%）であった。

最もよくみられた PT は鼻咽頭炎（9.1%）であり、次いで上気道感染（6.4%）、口腔カンジダ症（6.1%）、頭痛及び下痢（いずれも 5.5%）、関節痛及び高血圧（いずれも 3.6%）、咽頭炎及び発疹（いずれも 3.3%）、並びに悪心（3.0%）であった。

表 2.3-29　全期間の有害事象（発現率 3%以上）–SS

SOC PT	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=330 100 人年=2.91	
	n (%)	EAIR (95% CI)
すべての有害事象	250 (75.8)	202.36 (178.1, 229.1)
胃腸障害	76 (23.0)	30.73 (24.2, 38.5)
下痢	18 (5.5)	6.45 (3.8, 10.2)
悪心	10 (3.0)	3.49 (1.7, 6.4)
感染症および寄生虫症	152 (46.1)	76.48 (64.8, 89.7)
口腔カンジダ症	20 (6.1)	7.15 (4.4, 11.0)
鼻咽頭炎	30 (9.1)	11.02 (7.4, 15.7)
上気道感染	21 (6.4)	7.51 (4.6, 11.5)
咽頭炎	11 (3.3)	3.86 (1.9, 6.9)
筋骨格系および結合組織障害	49 (14.8)	18.46 (13.7, 24.4)
関節痛	12 (3.6)	4.22 (2.2, 7.4)
神経系障害	36 (10.9)	13.49 (9.4, 18.7)
頭痛	18 (5.5)	6.45 (3.8, 10.2)
皮膚および皮下組織障害	63 (19.1)	24.79 (19.0, 31.7)
発疹	11 (3.3)	3.85 (1.9, 6.9)
血管障害	18 (5.5)	6.33 (3.7, 10.0)
高血圧	12 (3.6)	4.18 (2.2, 7.3)

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、EAIR：曝露期間で補正した 100 人年あたりの有害事象発現率、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 within SOC/PT.
Note: Incidence=Exposure adjusted incidence rate of new cases per 100 participant-years and associated 95% CI.
AS0011 Final CSR Table 11.1.2.1

2.3.8.2.3 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。高度の有害事象は BKZ 160mg Q4W 群の 4 例（1.8%）に 5 件［潰瘍性大腸炎、歯痛、胆石症、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（治験薬投与前に発現）及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（治験薬投与前に発現）］認められ、PBO 群には認められなかった（AS0011 Final CSR Table 11.1.8.2、Listing 7.1.1）。

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。高度の有害事象は全 BKZ 160mg Q4W 群の 14 例（4.2%）に 16 件認められ、このうち 4 件は試験中止に至った（AS0011 Final CSR Table 11.1.8.1、Listing 7.4）。4 件のうち、PBO/BKZ 160mg Q4W 群の 1 例に認められた高度の有害事象（アレルギー性皮膚炎）は BKZ 初回投与の 198 日目に発現し、非重篤であり、治験薬と関連ありと判断された。転帰は未回復であった。PBO/BKZ 160mg Q4W 群の 1 例に認められた高度の有害事象（末梢関節炎）は BKZ 初回投与の 86 日目に発現し、非重篤であり、治験薬と関連なしと判断された。転帰は未回復であった。BKZ 160mg Q4W 群の 1 例に認められた高度の有害事象（蜂巣炎）は BKZ 初回投与の 194 日目に発現し、重篤であり、治験薬と関連ありと判断された。転帰は回復であった。BKZ 160mg Q4W 群の 1 例に認められた高度の有害事象（自殺念慮）は BKZ 初回投与の 123 日目に発現し、重篤であり、治験薬と関連ありと判断された。転帰は回復であった（AS0011 Final CSR Listing 7.4）。

2.3.8.2.4 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 2.3-30 に示した。

二重盲検期間の治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現率は、PBO 群（17.1%、19 例）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（29.9%、66 例）で高かった。二重盲検期間の治験薬と関連ありと判断された有害事象で最もよくみられた SOC は「感染症および寄生虫症」であり、BKZ 160mg Q4W 群の 32 例（14.5%）、PBO 群の 10 例（9.0%）に認められた。BKZ 160mg Q4W 群の治験薬と関連ありと判断された有害事象で最もよくみられた PT は、口腔カンジダ症（9 例、4.1%）であり、次いで頭痛（8 例、3.6%）であった。PBO 群の治験薬と関連ありと判断された有害事象で最もよくみられた PT は、上気道感染（6 例、5.4%）であった。

表 2.3-30　二重盲検期間の治験薬と関連ありと判断された有害事象（いずれかの投与群で発現率 2%以上）–SS

SOC PT	PBO 群 N=111 n (%)	BKZ 160mg Q4W 群 N=221 n (%)
すべての治験薬と関連ありと判断された有害事象	19 (17.1)	66 (29.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.8)	13 (5.9)
注射部位疼痛	1 (0.9)	6 (2.7)
感染症および寄生虫症	10 (9.0)	32 (14.5)
口腔カンジダ症	0	9 (4.1)
鼻咽頭炎	1 (0.9)	6 (2.7)
上気道感染	6 (5.4)	3 (1.4)
神経系障害	3 (2.7)	11 (5.0)
頭痛	3 (2.7)	8 (3.6)

BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver.19.0
Note: n=number of study participants who reported at least 1 drug-related TEAE within SOC/PT.
AS0011 Final CSR Table 11.1.12.2

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、PT 別の発現率が 2%以上の有害事象（SS）を表 2.3-31 に示した。

治験薬と関連ありと判断された有害事象は全 BKZ 160mg Q4W 群で 135 例（40.9%）に認められた。治験薬と関連ありと判断された有害事象で最もよくみられた SOC は「感染症および寄生虫症」であり、85 例（25.8%）に認められた。治験薬と関連ありと判断された有害事象で最もよくみられた PT は、口腔カンジダ症（18 例、5.5%）であり、次いで鼻咽頭炎及び上気道感染（各 12 例、3.6%）であった。

表 2.3-31　全期間の治験薬と関連ありと判断された有害事象（発現率 2%以上）–SS

SOC PT	全 BKZ 160mg Q4W 群 N=330 n (%)
すべての治験薬と関連ありと判断された有害事象	135 (40.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	19 (5.8)
注射部位疼痛	8 (2.4)
感染症および寄生虫症	85 (25.8)
口腔カンジダ症	18 (5.5)
鼻咽頭炎	12 (3.6)
上気道感染	12 (3.6)
神経系障害	15 (4.5)
頭痛	9 (2.7)
皮膚および皮下組織障害	37 (11.2)
そう痒症	7 (2.1)

BKZ：ビメキズマブ、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver.19.0
Note: n=number of study participants who reported at least 1 drug-related TEAE within SOC/PT.
AS0011 Final CSR Table 11.1.12.1

2.3.8.2.5 抗 BKZ 抗体発現状況別の有害事象

全体的に、抗 BKZ 抗体発現による BKZ の安全性プロファイルへの臨床的に重要な影響は認められなかった。抗 BKZ 抗体の初回陽性判定後に有害事象が発現した被験者は 125 例、曝露期間は 0.68/100 人年であり、初回陽性判定前に有害事象が発現した被験者は 114 例、曝露期間は 0.42/100 人年であった。抗 BKZ 抗体陰性の被験者は 144 例で、曝露期間は 1.30/100 人年であった（AS0011 Final CSR Table 11.1.14.1）。

有害事象の発現率は、初回陽性判定前に有害事象が発現した被験者（54.4%、114 例中 62 例）と比較して抗 BKZ 抗体陰性被験者（70.1%、144 例中 101 例）で高かった。曝露期間で補正した 100 人年あたりの発現率は、抗 BKZ 抗体陰性被験者（159.30/100 人年）と比較して、初回陽性判定前に有害事象が発現した被験者（270.07/100 人年）で高かった。初回陽性判定後に有害事象が発現した被験者の有害事象の発現率は 53.6%（125 例中 67 例）であり、曝露期間で補正した 100 人年あたりの発現率は 206.39/100 人年であった（AS0011 Final CSR Table 11.1.14.1）。

2.3.8.2.6 死亡

二重盲検期間及び全期間に死亡の報告はなかった（AS0011 Final CSR Table 11.1.6.1、Table 11.1.6.2）。

2.3.8.2.7 重篤な有害事象

全期間の重篤な有害事象の一覧（SS）を表 2.3-32 に示した。重篤な有害事象の詳細を 2.3.10 項に示した。

二重盲検期間の重篤な有害事象の発現率は低く、BKZ 160mg Q4W 群の 5 例（2.3%）及び PBO 群の 1 例（0.9%）に認められた。二重盲検期間に BKZ 160mg Q4W 群で 2 例以上報告された PT 別の重篤な有害事象はなかった。PBO 群では、2 例以上報告された SOC 及び PT 別の重篤な有害事象はなかった（AS0011 Final CSR Table 11.1.3.2）。

全期間の重篤な有害事象の発現率は 6.1%（20 例）と低かった。全期間の重篤な有害事象で最もよくみられた PT は失神であり、4 例（1.2%）に認められた。いずれの失神も異なる原因があり、ほとんどが BKZ ではないその他の根本原因と関連ありと判断された（4 例中 3 例が治験薬と関連なし）。治験薬と関連なしと判断された 3 例の失神のうち、1 例は重症度が軽度、2 例は高度であり、いずれも試験中止には至らず、転帰は回復であった。1 例の失神（医師記載用語：原因不明の失神）が治験薬と関連ありと判断され、重症度は軽度で、試験中止には至らず、転帰は回復であった。その他に、2 例以上報告された PT 別の重篤な有害事象はなかった（AS0011 Final CSR Table 11.1.3.1）。

表 2.3-32　全期間の重篤な有害事象の一覧–SS

被験者番号	性別[a]/年齢 (歳)/人種/体重 (kg)	投与群	基本語	発現時期 (Rel. Day) (日)	重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
[redacted]	F/5[redacted]/WHITE/6[redacted]	PBO/BKZ 160mg Q4W 群	裂孔ヘルニア	—	中等度	該当なし	回復	関連なし
			麻痺性イレウス	+133	中等度	該当なし	回復	関連なし
[redacted]	M/6[redacted]/WHITE/10[redacted].5	PBO/BKZ 160mg Q4W 群	洞結節機能不全	253	中等度	変更なし	回復	関連なし
[redacted]	M/5[redacted]/WHITE/12[redacted].5	PBO/BKZ 160mg Q4W 群	丹毒	146	高度	投与中断	回復	関連あり
[redacted]	F/4[redacted]/WHITE/9[redacted].4	PBO/BKZ 160mg Q4W 群	失神	141	軽度	変更なし	回復	関連なし
[redacted]	M/3[redacted]/WHITE/7[redacted].1	PBO/BKZ 160mg Q4W 群	橈骨骨折	+25	中等度	変更なし	軽快	関連なし
[redacted]	M/4[redacted]/WHITE/8[redacted].2	PBO/BKZ 160mg Q4W 群	ウイルス感染	73	中等度	変更なし	回復	関連あり
			うつ病	82	軽度	投与中断	回復	関連なし
[redacted]	M/3[redacted]/ASIAN/6[redacted]	BKZ 160mg Q4W 群	蜂巣炎	+21	高度	投与中止	回復	関連あり
[redacted]	M/6[redacted]/ASIAN/6[redacted]	BKZ 160mg Q4W 群	中耳炎	147	軽度	投与中断	回復	関連あり
			失神	288	軽度	変更なし	回復	関連あり
[redacted]	F/4[redacted]/WHITE/6[redacted].1	BKZ 160mg Q4W 群	子宮平滑筋腫	288	中等度	変更なし	回復	関連なし
[redacted]	M/5[redacted]/WHITE/9[redacted].4	BKZ 160mg Q4W 群	甲状腺腫	—	中等度	投与中断	回復 (後遺症あり)	関連なし
[redacted]	F/5[redacted]/WHITE/7[redacted].2	BKZ 160mg Q4W 群	憩室炎	+16	中等度	投与中断	回復	関連あり
	M/5[redacted]/WHITE/7[redacted].4	BKZ 160mg Q4W 群	失神	160	高度	変更なし	回復	関連なし
	M/2[redacted]/WHITE/6[redacted].6	BKZ 160mg Q4W 群	鼻形成	159	中等度	投与中断	回復	関連なし
	F/5[redacted]/WHITE/6[redacted]	BKZ 160mg Q4W 群	A 型肝炎	41	中等度	投与中断	回復	関連なし
	M/4[redacted]/WHITE/7[redacted].3	BKZ 160mg Q4W 群	感染性胸水	+9	高度	変更なし	回復	関連なし
	M/4[redacted]/WHITE/6[redacted].5	BKZ 160mg Q4W 群	クローン病	+8	中等度	投与中止	回復 (後遺症あり)	関連あり
[redacted]	M/6[redacted]/WHITE/11[redacted]	BKZ 160mg Q4W 群	失神	283	高度	投与中断	回復	関連なし
	F/3[redacted]/WHITE/8[redacted].3	BKZ 160mg Q4W 群	表在拡大型黒色腫第 1 期	257	軽度	変更なし	回復	関連なし
	M/4[redacted]/WHITE/8[redacted]	BKZ 160mg Q4W 群	自殺念慮	+10	高度	投与中止	回復	関連あり
	M/3[redacted]/WHITE/7[redacted]	BKZ 160mg Q4W 群	潰瘍性大腸炎	+23	高度	投与中止	回復 (後遺症あり)	関連あり
[redacted]	M/3[redacted]/WHITE/8[redacted].4	BKZ 160mg Q4W 群	胆石症	19	高度	変更なし	回復	関連なし

AE：有害事象、BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ、SS：安全性解析対象集団

事象名：MedDRA ver.19.0

Note: Rel. Day = 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 numbers are days after the last dose of study drug administration. Relative Day = AE start date - first injection date (in each study period) + 1.

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

AS0011 Final CSR Listing 7.3

2.3.8.2.8 試験中止に至った有害事象

全期間の試験中止に至った有害事象の一覧（SS）を表 2.3-33 に示した。

二重盲検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 群の 6 例（2.7%）に認められ、PBO 群では認められなかった（AS0011 Week 24 CSR Table 11.1.4.2）。BKZ 160mg Q4W 群の 6 例のうち、以下の 3 例は 2.3.2.1 項に示した二重盲検期間に試験を中止した被験者に含めなかった（表 2.3-3）。3 例のうち 1 例は二重盲検期間中に発疹を発現し、Week 16 に試験を中止し維持期間に移行しなかった。残り 2 例は二重盲検期間中にそれぞれリンパ組織過形成及び口腔カンジダ症を発現し、維持期間中に試験を中止した。いずれの事象も非重篤であった（AS0011 Week 24 CSR Listing 1.3、Listing 7.4）。

二重盲検期間に試験中止に至った有害事象が認められた残りの 3 例のうち、1 例（0.5%）に重篤な有害事象としてクローン病が認められた。また、2 例（0.9%）に非重篤な有害事象として精神医学的評価異常（うつ病と関連しない）が認められ、いずれも治験実施計画書の規定に従い治験薬の投与を中止した（AS0011 Week 24 CSR Table 11.1.4.2、Listing 7.4）。

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 群の 15 例（4.5%）に認められた。全期間の試験中止に至った有害事象で最もよくみられた PT は精神医学的評価異常（うつ病と関連しない）（3 例、0.9%）であり、次いでクローン病（2 例、0.6%）であった。精神医学的評価異常が発現した 3 例は、いずれも治験実施計画書の規定に従い治験薬の投与を中止した。その他に、2 例以上報告された PT 別の試験中止に至った有害事象はなかった（AS0011 Final CSR Table 11.1.4.1）。

表 2.3-33　全期間の試験中止に至った有害事象の一覧–SS

被験者番号	性別 a/年齢 (歳)/人種/体重 (kg)	投与群	基本語	発現時期 (Rel. Day) (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]/WHITE/9[redacted].1	PBO/BKZ 160mg Q4W 群	精神医学的評価異常	141	軽度	投与中止	回復	関連なし
[redacted]	M/2[redacted]/WHITE/8[redacted].5	PBO/BKZ 160mg Q4W 群	アレルギー性皮膚炎	+28	高度	投与中止	未回復	関連あり
[redacted]	F/5[redacted]/WHITE/6[redacted]	PBO/BKZ 160mg Q4W 群	クローン病	+25	中等度	投与中止	未回復	関連あり
[redacted]	M/5[redacted]/WHITE/7[redacted].5	PBO/BKZ 160mg Q4W 群	末梢関節炎	197	高度	投与中止	未回復	関連なし
[redacted]	M/3[redacted]/ASIAN/6[redacted]	BKZ 160mg Q4W 群	蜂巣炎	+21	高度	投与中止	回復	関連あり
[redacted]	M/4[redacted]/ASIAN/7[redacted].3	BKZ 160mg Q4W 群	精神医学的評価異常	+29	軽度	投与中止	不明	関連なし
[redacted]	M/5[redacted]/ASIAN/6[redacted].2	BKZ 160mg Q4W 群	口腔カンジダ症	113	軽度	投与中止	回復	関連あり
[redacted]	F/4[redacted]/WHITE/7[redacted].5	BKZ 160mg Q4W 群	発疹	+10	中等度	投与中止	回復	関連あり
[redacted]	M/4[redacted]/WHITE/7[redacted].3	BKZ 160mg Q4W 群	胸水	+34	中等度	投与中止	未回復	関連なし
[redacted]	F/3[redacted]/WHITE/6[redacted]	BKZ 160mg Q4W 群	感覚鈍麻	+15	中等度	投与中止	回復	関連あり
[redacted]	F/4[redacted]/WHITE/3[redacted]	BKZ 160mg Q4W 群	食道カンジダ症	+28	中等度	投与中止	回復	関連あり
[redacted]	M/4[redacted]/WHITE/6[redacted].5	BKZ 160mg Q4W 群	クローン病	+8	中等度	投与中止	回復 (後遺症あり)	関連あり
[redacted]	M/2[redacted]/WHITE/5[redacted].8	BKZ 160mg Q4W 群	リンパ組織過形成	114	軽度	投与中止	軽快	関連なし
[redacted]	M/4[redacted]/WHITE/10[redacted]	BKZ 160mg Q4W 群	精神医学的評価異常	29	軽度	投与中止	軽快	関連なし
[redacted]	M/4[redacted]/WHITE/8[redacted]	BKZ 160mg Q4W 群	自殺念慮	+10	高度	投与中止	回復	関連あり

AE：有害事象、BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ、SS：安全性解析対象集団

事象名：MedDRA ver.19.0

Note: Rel. Day = 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 numbers are days after the last dose of study drug administration. Relative Day = AE start date - first injection date (in each study period) + 1.

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

AS0011 Final CSR Listing 7.4

2.3.8.2.9 新型コロナウイルス感染症の有害事象への影響

SOC「感染症および寄生虫症」に該当する有害事象の発現率は、COVID-19 の世界的流行前（23.2%）と比較して流行中（38.7%）で高かったが、曝露期間で補正した 100 人年あたりの発現率は、流行前（93.70/100 人年）と比較して流行中（71.64/100 人年）で低かった。MedDRA 高位語（HLT）「上気道感染」に該当する有害事象の発現率は COVID-19 の世界的流行前（14.7%）と比較して流行中（15.1%）で高かったが、曝露期間で補正した 100 人年あたりの発現率は、流行前（55.41/100 人年）と比較して流行中（22.32/100 人年）で低かった。HLT「肝機能検査」に該当する有害事象の発現率及び曝露期間で補正した 100 人年あたりの発現率は、COVID-19 の世界的流行前（1.1%、3.86/100 人年）と比較して流行中（6.6%、9.31/100 人年）で高かった（AS0011 Final CSR Table 11.1.2.4）。

二重盲検期間に BKZ 160mg Q4W 群の 1 例（0.5%）及び PBO 群の 3 例（2.7%）にコロナウイルス感染が認められ、全期間では全 BKZ 160mg Q4W 群の 7 例（2.1%）にコロナウイルス感染、1 例（0.3%）にコロナウイルス検査陽性が認められた。いずれの COVID-19 関連の有害事象も非重篤で、重症度は軽度から中等度であり、試験中止又は入院に至ったものはなく、転帰は回復であった（AS0011 Final CSR Table 11.1.18.1、Table 11.1.18.2、Listing 7.1.2）。

2.3.8.2.10 その他の注目すべき有害事象

2.3.8.2.10.1 重篤な感染症

二重盲検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、BKZ 160mg Q4W 群（1 例、0.5%）及び PBO 群（1 例、0.9%）で同程度であった（AS0011 Week 24 CSR Table 11.1.3.2）。BKZ 160mg Q4W 群の 1 例で認められた重篤な感染症に該当する有害事象は A 型肝炎であった。本事象の重症度は中等度であり、治験薬の投与中断に至り、試験中止には至らず、治験薬と関連なしと判断された。転帰は回復であった。PBO 群の 1 例で認められた重篤な感染症に該当する有害事象はウイルス感染であった。本事象の重症度は中等度であり、試験中止に至らず、治験薬と関連ありと判断された。転帰は回復であった（AS0011 Week 24 CSR Listing 7.3）。

全期間の重篤な感染症に該当する有害事象の発現率は全 BKZ 160mg Q4W 群で 1.8%（6 例）と低かった（AS0011 Final CSR Table 11.1.3.1）。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は、上述の A 型肝炎の他に蜂巣炎、感染性胸水、中耳炎、憩室炎及び丹毒（各 1 例）であった。蜂巣炎の重症度は高度であり、試験中止に至り、治験薬と関連ありと判断された。転帰は回復であった。感染性胸水の重症度は高度であり、試験中止に至らず、治験薬と関連なしと判断された。転帰は回復であった。中耳炎の重症度は軽度であり、治験薬の投与中断に至り、試験中止には至らず、治験薬と関連ありと判断された。転帰は回復であった。憩室炎の重症度は中等度であり、治験薬の投与中断に至り、治験薬と関連ありと判断されたが、その後、中止の必要なく回復した。丹毒の重症度は高度であり、試験中止には至らず、治験薬と関連ありと判断された。転帰は回復であった（AS0011 Final CSR Listing 7.3）。

2.3.8.2.10.2 真菌感染症

二重盲検期間に BKZ 160mg Q4W 群の 14 例（6.3%）に真菌感染症に該当する有害事象が認められた。PBO 群では真菌感染症に該当する有害事象は認められなかった。BKZ 160mg Q4W 群の最もよくみられた真菌感染症に該当する PT は口腔カンジダ症（10 例、4.5%）であり、次いで外陰腟真菌感染（5 例、2.3%）であった（AS0011 Final CSR Table 11.2.1.2）。

全期間では 40 例（12.1%）に真菌感染症に該当する有害事象が認められた。最もよくみられた真菌感染症に該当する PT は口腔カンジダ症（20 例、6.1%）であり、次いで外陰腟真菌感染（7 例、2.1%）及び皮膚真菌感染（4 例、1.2%）であった（AS0011 Final CSR Table 11.2.1.1）。

いずれの真菌感染症に該当する有害事象も皮膚粘膜性であり、非全身性であった。重症度はいずれも軽度又は中等度であり、2 例が試験中止に至った。BKZ 160mg Q4W 群の 1 例に認められた口腔カンジダ症は、重症度が軽度で、試験中止に至り、治験薬と関連ありと判断された。BKZ 160mg Q4W 群の 1 例に認められた食道カンジダ症は、重症度が中等度で、試験中止に至り、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（AS0011 Final CSR Listing 7.5）。

2.3.8.2.10.3 日和見感染症

日和見感染症に該当する有害事象の発現率は低く、全期間で 3 例（0.9%）のみに認められた。2 例以上報告された PT 別の日和見感染症に該当する有害事象はなかった（AS0011 Final CSR Table 11.2.2.1、Table 11.2.2.2）。

いずれの日和見感染症に該当する有害事象も皮膚粘膜に限局する真菌感染症であった。いずれも非重篤で、重症度は軽度又は中等度であり、治験薬と関連ありと判断された。BKZ 160mg Q4W 群の 1 例に発現した食道カンジダ症は試験中止に至った（AS0011 Final CSR Listing 7.6）。

全体を通じて活動性結核は認められなかった（AS0011 Final CSR Table 11.1.2.1、Table 19.1）。

2.3.8.2.10.4 悪性腫瘍

悪性腫瘍に該当する有害事象の発現率は低く、全期間で 1 例（0.3%）のみに表在拡大型黒色腫第 1 期が認められた（AS0011 Final CSR Table 11.2.4.1、Table 11.2.4.2）。本事象は重篤で、重症度は軽度であり、試験中止に至らず、治験薬と関連なしと判断された。転帰は回復であった（AS0011 Final CSR Listing 7.7）。

2.3.8.2.10.5 重大な心血管系事象

重大な心血管系事象は二重盲検期間及び全期間のいずれでも報告されなかった（AS0011 Final CSR Table 11.2.5.1、Table 11.2.5.2）。

全期間で 4 例（1.2%）に失神が認められ、心血管系事象判定委員会によりレビューされた。4 例中 3 例は治験薬と関連なしと判断され、1 例は治験薬と関連ありと判断された。いずれも重大な心血管系事象には該当しないと判定された。治験薬と関連なしと判断された 3 例の失神のうち、1 例に認められた失神は重篤で、重症度は軽度であり、試験中止に至らず、転帰は回復であった。残り 2 例に認められた失神は重篤で、重症度は高度であり、試験中止に至らず、転帰は回復であった。1 例に認められた失神（医師記載用語：原因不明の失神）は、重症度は軽度であり、試験中止には至らず、転帰は回復であった。本事象は原因が特定できなかったため治験薬との関連の可能性を除外できず、治験薬と関連ありと判断された（AS0011 Final CSR Table 11.2.5.4、Listing 7.12.2）。

2.3.8.2.10.6 好中球減少症

二重盲検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、BKZ 160mg Q4W 群の 1 例（0.5%）に認められた。PBO 群では好中球減少症に該当する有害事象は認められなかった（AS0011 Week 24 CSR Table 11.2.6.2）。

全期間では 2 例（0.6%）に好中球減少症に該当する有害事象が 5 件認められた（AS0011 Final CSR Table 11.2.6.1）。いずれの被験者にも感染症の徴候は認められなかった（AS0011 Final CSR Listing 7.1.1、Listing 7.8）。

二重盲検期間に BKZ 160mg Q4W 群の 1 例に認められた 1 件の好中球減少症は非重篤で、重症度は軽度であり、試験中止に至らず、治験薬と関連ありと判断された。転帰は回復であった。当該被験者では維持期間にも 1 件の好中球減少症が発現した。本事象は非重篤で、重症度は軽度であり、試験中止に至らず、治験薬と関連ありと判断された。転帰は回復であった。PBO/BKZ 160mg Q4W 群の 1 例では、BKZ 投与開始後に 3 件の好中球減少症が認められた。いずれの事象も非重篤で、重症度は軽度であり、試験中止に至らず、治験薬と関連ありと判断された。1 件の好中球減少症の転帰は未回復であったが、残り 2 件の転帰は回復であった。二重盲検期間及び全期間のいずれでも、有害事象共通用語規準（CTCAE）グレード 2 を超える好中球減少症に該当する有害事象の報告はなかった（AS0011 Final CSR Listing 7.8、Listing 8.2.1）。

2.3.8.2.10.7 自殺念慮及び自殺行為

二重盲検期間に、自殺念慮及び自殺行為と判定された有害事象は認められなかった（AS0011 Week 24 CSR Table 11.2.7.2）。

全期間では 1 例の有害事象が、神経精神事象判定委員会により自殺念慮と判定された（AS0011 Final CSR Table 11.2.7.1、Listing 7.11.1）。

2.3.8.2.10.8 炎症性腸疾患

炎症性腸疾患判定委員会によるレビューの結果、二重盲検期間に BKZ 160mg Q4W 群で「definite IBD」と判定されたクローン病及び「probable IBD」と判定された潰瘍性大腸炎が各 1 件認められた。いずれの被験者にも炎症性腸疾患の既往はなかった。PBO 群には炎症性腸疾患と判定された有害事象は認められなかった（AS0011 Week 24 CSR Table 11.2.9.2、Listing 7.13.1）。

全期間では、炎症性腸疾患判定委員会によるレビューで「definite IBD」又は「probable IBD」と判定された有害事象が 3 件認められた。上述のクローン病及び潰瘍性大腸炎の他に、「definite IBD」と判定されたクローン病再燃が 1 件認められ、当該被験者には炎症性腸疾患の既往があった（AS0011 Week 24 CSR Table 11.2.9.1、Listing 7.13.1）。「definite IBD」又は「probable IBD」と判定された有害事象の 100 人年あたりの発現率は 1.03/100 人年であった（AS0011 Final CSR Table 11.2.9.4）。

全期間で、炎症性腸疾患判定委員会によるレビューで「possible IBD」と判定された有害事象が 5 件認められた（AS0011 Final CSR Table 11.2.9.1）。

2.3.8.2.10.9 過敏症（アナフィラキシー反応を含む）

アナフィラキシー反応は二重盲検期間及び全期間のいずれでも報告されなかった（AS0011 Final CSR Table 11.2.10.1、Table 11.2.10.2）。

二重盲検期間の過敏症に該当する有害事象の発現率は、PBO 群（2 例、1.8%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（17 例、7.7%）で高かった。BKZ 160mg Q4W 群で最もよくみられた過敏症に該当する HLT は「皮膚炎および湿疹」及び「発疹および皮疹 NEC」（各 6 例、2.7%）であり、PT は発疹（6 例、2.7%）であった。PBO 群では 2 例以上報告された過敏症に該当する HLT はなかった。PBO 群で認められた過敏症に該当する PT は湿疹及び発疹（各 1 例、0.9%）であった（AS0011 Week 24 CSR Table 11.2.11.2）。

全期間の過敏症に該当する有害事象の発現率は 12.4%（41 例）であった。最もよくみられた過敏症に該当する HLT は「皮膚炎および湿疹」（19 例、5.8%）であり、次いで「発疹および皮疹 NEC」（12 例、3.6%）であった。最もよくみられた過敏症に該当する PT は発疹（11 例、3.3%）であった（AS0011 Final CSR Table 11.2.11.1）。

いずれの過敏症に該当する有害事象も非重篤であった。1 例を除き、重症度は軽度又は中等度であった。二重盲検期間に BKZ 160mg Q4W 群で認められた発疹（1 件）は試験中止に至り、治験薬と関連ありと判断された。全期間で認められたアレルギー性皮膚炎（1 件）は、重症度が高度であり、試験中止に至り、治験薬と関連ありと判断された（AS0011 Final CSR Listing 7.9.1）。

二重盲検期間の注射部位反応に該当する有害事象は、BKZ 160mg Q4W 群 9 例（4.1%）及び PBO 群 1 例（0.9%）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 PT は注射部位疼痛であり、BKZ 160mg Q4W 群 6 例（2.7%）及び PBO 群 1 例（0.9%）に認められた（AS0011 Week 24 CSR Table 11.1.2.2）。

全期間では注射部位反応に該当する有害事象は 12 例（3.6%）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 PT は注射部位疼痛であり、8 例（2.4%）に認められた（AS0011 Final CSR Table 11.1.2.1）。

いずれの注射部位反応に該当する有害事象も非重篤であり、試験中止に至らなかった（AS0011 Final CSR Listing 7.3、Listing 7.4）。

2.3.8.2.10.10 肝臓系事象及び潜在的薬物性肝障害

二重盲検期間に BKZ 160mg Q4W 群の 10 例（4.5%）及び PBO 群の 4 例（3.6%）に肝臓系事象に該当する有害事象が認められた。最もよくみられた肝臓系事象に該当する HLT は「肝機能検査」であり、BKZ 160mg Q4W 群の 8 例（3.6%）及び PBO 群の 3 例（2.7%）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 PT は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 3 例、1.4%）であった。PBO 群で 2 例以上に認められた肝臓系事象に該当する PT はなかった（AS0011 Final CSR Table 11.2.12.2）。

全期間では 33 例（10.0%）に 50 件の肝臓系事象に該当する有害事象が認められ、このうち 32 件が治験薬と関連ありと判断された。最もよくみられた肝臓系事象に該当する HLT は「肝機能検査」（23 例、7.0%）であった。最もよくみられた肝臓系事象に該当する PT はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（6 例、1.8%）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、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（各 5 例、1.5%）であった（AS0011 Final CSR Table 11.2.12.1、Listing 7.10）。

治験薬投与後に肝機能検査値の顕著な異常が認められた被験者の割合は低く、二重盲検期間のいずれの投与群でも 1.4%以下であった（AS0011 Week 24 CSR Table 14.1.2）。

いずれの肝臓系事象に該当する有害事象も非重篤で、1 件を除き重症度は軽度から中等度であった。1 件の高度の有害事象（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加）は、治験薬投与前に発現した有害事象であり、非重篤であり、治験薬と関連なし（ベースライン来院の 1 日前に行った激しい運動と関連あり）と判断された。転帰は回復であった。いずれの事象も試験中止に至らなかったが、一部の被験者では診断的処置として治験薬の投与が中断された（AS0011 Final CSR Listing 7.10）。

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）に該当する事象は認められなかった（AS0011 Final CSR Table 14.3.1、Table 14.3.2）。治験実施計画書が規定する潜在的薬物性肝障害の基準への該当が疑われ、かつ BKZ 投与と関連ありと判断された有害事象はなく、いずれの有害事象もその他の併用薬と関連した。

2.3.8.2.11 その他の重要な有害事象

2.3.8.2.11.1 ぶどう膜炎

二重盲検期間に BKZ 160mg Q4W 群ではぶどう膜炎に該当する有害事象［自己免疫性ぶどう膜炎、虹彩毛様体炎、虹彩炎及びぶどう膜炎（いずれも PT）を含む］は認められず、PBO 群では 5 例（4.5%）に認められた。最もよくみられた PT はぶどう膜炎であった。事象が発現した PBO 群の 5 例には、いずれもぶどう膜炎の既往歴があった（AS0011 Week 24 CSR Table 11.2.14.2）。

全期間では 7 例（2.1%）にぶどう膜炎に該当する有害事象が認められた。ほどんどの被験者（5 例）にぶどう膜炎の既往歴があった。最もよくみられた PT はぶどう膜炎であった（AS0011 Final CSR Table 11.2.14.1）。

いずれのぶどう膜炎に該当する有害事象も非重篤であり、重症度は軽度又は中等度であり、試験中止に至ったものはなかった（AS0011 Final CSR Listing 7.1.1）。

2.3.8.2.12 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（白血球数を含む）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（AS0011 Final CSR Table 12.1.1）。

二重盲検期間に認められた各血液学的検査項目のベースラインからベースライン後の検査値の変動は、投与群間でおおむね同程度であった。多くは CTCAE グレード 0 及びグレード 1 への変動であり、臨床的に重要なものではなかった（AS0011 Week 24 CSR Table 12.1.3.2）。全期間に認められた変動も、多くは CTCAE グレード 0 及びグレード 1 への変動であり、臨床的に重要なものではなかった（AS0011 Final CSR Table 12.1.2、Table 12.1.3.1）。

二重盲検期間には、CTCAE グレード 3 以上の血液学的検査値が認められた被験者はいなかった（AS0011 Week 24 CSR Table 12.1.4.2）。全期間で 1 例に、CTCAE グレード 4 の好中球数低値が認められた（AS0011 Final CSR Table 12.1.2、Listing 8.2.1）。2021 年 1 月～3 月に、輸送中の検体が低温下に置かれたことに起因して、本試験以外の臨床試験でも偽好中球減少症が多数報告されてお

り、全期間で 1 例に認められた好中球数低値は偽好中球減少症に関連する可能性がある（AS0011 Final CSR Section 11.8.1.3.2.1）。当該被験者では CTCAE グレード 3 の白血球低値も認められており、本事象も検体が低温下に置かれたことに起因すると考えられる（AS0011 Final CSR Table 12.1.2、Listing 8.2.1）。

二重盲検期間の血液学的検査に関連する有害事象（SOC「血液およびリンパ系障害」及び「臨床検査」に該当する有害事象）の発現率は低く、投与群間で同程度であった（AS0011 Week 24 CSR Table 11.1.2.2）。全期間では SOC「血液およびリンパ系障害」に該当する有害事象が 14 例に、SOC「臨床検査」に該当する有害事象が 48 例に認められた。最もよくみられた血液学的検査に関連する PT は白血球減少症（4 例、1.2%）であり、その他に 3 例以上にみられた PT はなかった（AS0011 Final CSR Table 11.1.2.1）。

（2） 血液生化学検査

全体を通じて、血液生化学検査及び肝機能検査の平均値及び中央値のベースラインから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（AS0011 Final CSR Table 13.1.1、Table 14.2.1）。

二重盲検期間に認められた各血液生化学検査項目のベースラインからベースライン後の検査値の変動は、投与群間でおおむね同程度であった。多くは CTCAE グレード 0 及びグレード 1 への変動であり、臨床的に重要なものではなかった（AS0011 Week 24 CSR Table 13.1.3.2）。全期間に認められた変動も、多くは CTCAE グレード 0 及びグレード 1 への変動であり、臨床的に重要なものではなかった（AS0011 Final CSR Table 13.1.2、Table 13.1.3.1）。

二重盲検期間の血液生化学検査値（肝機能検査値を除く）の治験薬投与後の顕著な異常の発現率は低く、BKZ 160mg Q4W 群の 2 例（0.9%）及び PBO 群の 1 例（0.9%）のみに顕著な異常（いずれもブドウ糖高値）が認められた（AS0011 Week 24 CSR Table 13.1.4.2）。

二重盲検期間に肝機能検査値の上昇が認められた被験者の割合は投与群間で同程度であり、AST 又は ALT が基準範囲上限値の 2 倍超の被験者は、いずれの投与群でも 5.4%以下であった。BKZ 160mg Q4W 群の 23 例（10.4%）及び PBO 群の 7 例（6.3%）でビリルビンが基準範囲上限値超であり、BKZ 160mg Q4W 群の 3 例（1.4%）及び PBO 群の 1 例（0.9%）でビリルビンが基準範囲上限値の 1.5 倍超であった（AS0011 Final CSR Table 14.2.2）。肝機能検査値の治験薬投与後の顕著な異常（基準範囲上限値の 5 倍超）の発現率は低く、いずれの投与群でも同程度（1.4%以下）であった（AS0011 Week 24 CSR Table 14.1.2）。BKZ 160mg Q4W 群の 1 例に Hy’s Law の基準へ該当する可能性のある肝機能検査値が認められたが、過去の臨床検査から A 型肝炎に起因することが臨床的及び血清学的に確認され、当該被験者は Hy’s Law の基準には該当しないと考えられた（AS0011 Week 24 CSR Table 14.3.2、Listing 8.2.3）。

全期間の血液生化学検査値（肝機能検査値を除く）の治験薬投与後の顕著な異常の発現率は 1.5%（5 例）と低かった。最もよくみられた顕著な異常はブドウ糖高値（3 例、0.9%）であった（AS0011 Final CSR Table 13.1.4.1）。CTCAE グレード 3 のカリウム高値及びマグネシウム高値が各 1 例（0.3%）に認められた（AS0011 Final CSR Table 13.1.3.1）。

全期間で 26 例（7.9%）に、基準範囲上限値の 2 倍超の AST 又は ALT が認められた。44 例（13.3%）でビリルビンが基準範囲上限値超であり、11 例（3.3%）でビリルビンが基準範囲上限値

の 1.5 倍超であった（AS0011 Final CSR Table 14.2.1）。肝機能検査値の治験薬投与後の顕著な異常の発現率は 2.1%（7 例）と低かった（AS0011 Final CSR Table 14.1.1）。

二重盲検期間の血液生化学検査に関連する有害事象（SOC「臨床検査」及び「代謝および栄養障害」に該当する有害事象）は全体的に発現率が低く、投与群間で同程度であった（AS0011 Week 24 CSR Table 11.1.2.2）。全期間の血液生化学検査に関連する有害事象（SOC「臨床検査」及び「代謝および栄養障害」に該当する有害事象）も、全体的に発現率が低かった（AS0011 Final CSR Table 11.1.2.1）。

2.3.8.2.13 バイタルサイン

バイタルサインの平均値のベースラインからの変化は臨床的に重要なものではなかった（AS0011 Final CSR Table 15.1）。

バイタルサインの顕著な異常の発現率は低かった。二重盲検期間の投与群間に明確な傾向は認められず、全期間にも明確な傾向は認められなかった（AS0011 Final CSR Table 15.2.1、Table 15.2.2）。

バイタルサインに関連する有害事象（SOC「臨床検査」及び「血管障害」に該当する有害事象）の発現率は低く、二重盲検期間の投与群間で同程度であった（AS0011 Final CSR Table 11.1.2.1、Table 11.1.2.2）。

2.3.8.2.14 12 誘導心電図

心電図の平均値及び中央値のベースラインから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（AS0011 Final CSR Table 16.1）。

全期間の心電図所見に明確な傾向は認められなかった（AS0011 Final CSR Table 16.2、Table 16.3）。

心電図所見に関連する有害事象（SOC「心臓障害」及び「臨床検査」に該当する有害事象）の発現率は低かった（AS0011 Final CSR Table 11.1.2.1、Table 11.1.2.2）。

2.3.8.2.15 PHQ-9

ベースラインの PHQ-9 スコアの平均値は、BKZ 160mg Q4W 群 2.8、PBO/BKZ 160mg Q4W 群 2.6 であった（AS0011 Final CSR Table 18.2）。

全体を通じて、全 BKZ 160mg Q4W 群の 3 例で精神医学的評価異常（うつ病と関連しない）が認められ、いずれの被験者も治験実施計画書の規定に従い治験薬の投与を中止した。いずれの事象も非重篤で、重症度は軽度であり、試験中止に至り、治験薬と関連なしと判断された（AS0011 Final CSR Listing 7.4）。

2.3.8.2.16 自殺評価

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）を用いた評価で、BKZ 160mg Q4W 群の 1 例（0.5%）に自殺念慮が認められた。当該被験者はベースラインの治験薬初回投与前に eC-SSRS を実施した。診察の結果、懸念が認められなかったため、BKZ 160mg Q4W の投与を開

始した。PBO 群には、ベースラインの eC-SSRS を用いた評価で自殺念慮又は自殺行為が認められた被験者はいなかった（AS0011 Week 24 CSR Table 17.2）。

維持期間に BKZ 160mg Q4W 群の 1 例（0.3%）で自殺念慮が認められた。本事象は神経精神事象判定委員会により自殺念慮及び自殺行為と判定され、試験中止に至った。当該被験者は早期中止来院時の eC-SSRS を用いた評価で自殺念慮が認められ、安全性追跡調査来院時の eC-SSRS を用いた評価で自殺念慮又は自殺行為が認められた（AS0011 Final CSR Table 17.1、Listing 9.6.2）。

2.3.9 結論

- 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、強直性脊椎炎の徴候及び症状、並びに当該疾患患者の QOL への影響に対する BKZ 160mg Q4W 投与の臨床的有効性が示された。
- BKZ の投与後、Week 16 の ASAS40 改善率に PBO と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善が認められた。ASAS40 の改善は、脊椎痛、朝のこわばり、身体機能及び全体的な疾患活動性の顕著な改善を反映するものであった。
- BKZ の投与後、TNFα 阻害薬による治療経験の有無に関わらず、臨床的に意義のある反応が認められた。
- BKZ の投与後、ASAS40 及びそのコンポーネントの評価から、強直性脊椎炎の主要な徴候及び症状（背部痛、朝のこわばり、身体機能及び疾患活動性）に、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある速やかな一貫した改善が認められた。
- BKZ の投与後、厳格な評価項目（Week 16 の ASAS40 改善率、ASAS-PR 改善率及び ASDAS-MI 改善率）について大幅な改善が達成され、強直性脊椎炎の徴候、症状及び重症度に臨床的に意義のある改善が認められた。BKZ の投与後、半数以上の被験者が Week 52 までに ASDAS 疾患活動性分類の「低疾患活動性」又は「疾患活動性なし」を達成した（ASDAS が 2.1 未満）。ASDAS の改善達成は、強直性脊椎炎に関連する疼痛、朝のこわばり、PGADA 全身性の炎症及び日常機能の臨床的に意義のある改善を反映するものであった。
- 強直性脊椎炎の徴候及び症状へ BKZ の効果は、BKZ の初回投与後から認められた。BKZ の投与後、患者の QOL に影響する徴候及び症状は PBO と比較して速やかに改善し、投与開始早期の Week 2 の評価時点で改善が認められた。これらの徴候及び症状は Week 16 で更に改善し、Week 52 まで同程度の改善又は更なる改善を示した。
- 疾患の活動性及び構造的進行の主な要因である炎症について評価した結果、BKZ の投与後、速やかかつ大幅な hs-CRP の改善が投与開始早期の Week 2（hs-CRP の初回評価時点）で認められ、Week 52 まで持続した。疾患特異的な領域の炎症を MRI で評価した結果、BKZ の投与後、Week 16 の脊椎［ASspiMRI-a（Berlin 改訂）］及び仙腸関節（SPARCC）の炎症の大幅な改善が認められ、Week 52 まで更にわずかな改善が認められた。
- BKZ の投与後、強直性脊椎炎のその他の徴候（付着部炎等）にも臨床的に意義のある改善が認められ、ベースラインに付着部炎を有していた被験者の約半数で、Week 16 に付着部の疼痛性炎症が完全に消失し、Week 52 まで持続した。
- BKZ の投与後、BASMI スコア及び BASFI スコアの評価から、症状の重症度の低下（脊椎痛、疲労及びこわばり）並びに脊椎の可動性及び身体機能の改善が認められた。ASQoL スコ

ア、SF-36 及び EQ-5D-3L の評価から、健康に関連する QOL の改善が認められた。改訂 MOS 睡眠尺度の評価から良好な睡眠機能が認められた。WPAI-SHP の評価から、運動及び全体的な身体機能が改善したことで被験者が日常的な活動を再開し、労働生産性を改善したことが認められた。

- Week 16 に PBO 群から BKZ 160mg Q4W 群に再割り付けされた被験者では、Week 16 以降の様々な有効性評価項目が顕著に改善した。これらの被験者で認められた Week 24 の改善の程度は、ベースラインで BKZ 160mg Q4W 群に割り付けられた被験者の Week 16 又は Week 24 で認められた改善と同程度であり、Week 52 まで同様に更に改善又は改善の持続が認められた。
- BKZ 160mg を Q4W で投与した時の血漿中 BKZ 濃度は線形の PK と一致し、血漿中 BKZ 濃度トラフ値は Week 16 までに定常状態に達した。
- 抗 BKZ 抗体の発現状況の血漿中 BKZ 濃度への影響は Week 52 まで認められなかった。抗 BKZ 抗体が BKZ の有効性に与える影響は、Week 16 までは明確には認められなかったが、Week 52 では、抗 BKZ 抗体陰性被験者と比較して陽性被験者で ASAS40 改善率及び ASAS20 改善率が低かった。抗 BKZ 抗体の安全性への臨床的に重要な影響は認められなかった。
- 活動性強直性脊椎炎を有する被験者に BKZ 160mg を Q4W で投与した時の忍容性は良好であった。安全性プロファイルは、強直性脊椎炎患者を対象とした第 II 相試験で認められたものと一致した。全体的に、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低かった。BKZ の曝露期間の延長に伴う有害事象の発現リスクの上昇は認められなかった。
- 最もよくみられた有害事象（PT）は鼻咽頭炎であり、次いで口腔カンジダ症であった。
- 安全性プロファイルは、BKZ の作用機序及び本試験の被験者集団から予測されたものと一致した。
    - BKZ 160mg Q4W 群の真菌感染症に該当する有害事象の発現率は、強直性脊椎炎の患者を対象とした第 II 相臨床試験から予想される範囲内であった。いずれの真菌感染症に該当する有害事象も非重篤で、重症度は軽度から中等度であり、局所性であった。2 件は治験薬の投与中止に至った有害事象であった。
    - 炎症性腸疾患は強直性脊椎炎の関節外徴候である。BKZ 160mg Q4W 群の 3 例に炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎及びクローン病の新規発現並びにクローン病再燃、各 1 例）が認められた。100 人年あたりの炎症性腸疾患に該当する有害事象発現率は 1.03/100 人年であり、強直性脊椎炎の患者を対象とした過去試験から予想される範囲内であった。
    - 肝臓系事象に該当する有害事象で、Hy’s Law の基準に該当するものは認められなかった。治験実施計画書が規定する潜在的薬物性肝障害の基準への該当が疑われ、かつ BKZ 投与と関連ありと判断された有害事象はなかった。
    - ぶどう膜炎は強直性脊椎炎によくみられる関節外徴候である。二重盲検期間に PBO 群の 5 例にぶどう膜炎に該当する有害事象が認められ、BKZ 160mg Q4W 群には認められなかった。全期間では 7 例にぶどう膜炎に該当する有害事象が認められた。いずれのぶどう膜炎に該当する有害事象も非重篤で、重症度は軽度又は中等度であった。試験中止に至った事象はなかった。

・ 本試験では、強直性脊椎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 Q4W を 52 週間投与した時の良好なベネフィット・リスクバランスが示された。

2.3.10　重篤な有害事象の詳細

2.3.10.1　死亡及び死亡に至った有害事象の詳細

該当なし

2.3.10.2　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：中国、人種：アジア人）、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：3[redacted] 歳	初回診断：2009 年 10 月
既往歴		合併症	
—		神経皮膚炎、潜伏結核、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
右足の蜂巣炎（蜂巣炎）	194 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
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）	
蜂巣炎（重篤）		sulfasalazine、loxoprofen、ethambutol、compound glycyrrhizin tablets (combination of glycine, glycyrrhizic acid, ammonium salt, and methionine)、isoniazid、rifampicin	

処置及び経過	
20[redacted] 年 12 月 22 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（0.5 箱/日、喫煙歴 18 年間）であった。
翌 年　1 月 22 日	BKZ 160mg Q4W 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。
翌 年　2 月 19 日	リンパ球率 17.8%（基準範囲：20～40%）及びリンパ球数 1.31×10^9/L（基準範囲：1～5×10^9/L）であった。
翌 年　3 月 18 日	リンパ球率 12.2%及びリンパ球数 1.36×10^9/L であった。
翌 年　5 月 13 日	Week 16 に維持期間の初回投与（BKZ 160mg Q4W の継続投与）を受けた。
翌 年　7 月 13 日	治験薬最終投与。
翌 年　8 月 3 日	重篤な有害事象として蜂巣炎が発現した。 右足の発赤、腫脹及び発熱を伴う疼痛が発現した。悪寒、発熱、筋肉痛、咳嗽、咽喉痛、胸部絞扼感、息苦しさ、腹痛及び下痢の訴えはなかった。被験者は薬局で入手した cephalosporin（詳細な医薬品名の報告なし）で自己治療したが、改善しなかった。足の腫脹のため、靴との摩擦が生じ、右足指の爪の外側上部が破損した。破損部からの滲出液は透明で、血液が混ざることがあった。

翌年　8月7日	被験者は治験実施医療機関で鼻閉、浮動性めまい、体温 37.6℃ 及び症状（膿、悪臭、悪寒、筋肉痛及び咽喉痛）を伴わない右足の疼痛の悪化を訴えた。同日、両手掌に一時的な発赤、腫脹及び灼熱感を伴う疼痛が発現し、その後消退した。治験責任医師によると、両手に発現した症状は、炎症の急性増悪に伴う一時的な反応であった。 同日、被験者は救急処置室を受診し、その後入院した。入院時、被験者には右足背の皮膚の発赤及び疼痛並びに足全体及び足関節の皮膚の発赤及び腫脹が認められた。皮膚は赤暗色で、発熱しており、明らかな圧痛があり、皮膚潰瘍及び排膿部は認められず、症状が発現した足及び足関節の可動域はわずかに制限されていた。治験責任医師により、被験者の状態は高度の右足の蜂巣炎と診断された（地域の医療機関での診断と同一であった）。臨床検査の結果は、白血球数 11.19×10^9/L（基準範囲：4～10×10^9/L）、赤血球数 4.95×10^9/L（基準範囲：3.5～5×10^9/L）、血小板数 202×10^9/L（基準範囲：100～300×10^9/L）、リンパ球数 0.86×10^9/L、リンパ球率 7.7%及びヘモグロビン濃度 153g/L（基準範囲：120～160g/L）であった。治験責任医師によると、被験者にはリンパ球絶対数の減少及びリンパ球率の低下が何度も認められた。
翌年　8月12日	局所麻酔下（lidocaine）で右足小指の膿瘍の切開及び排液が行われた。発赤及び腫脹した皮膚の中心部に皮膚及び脂肪層の壊死が認められ、多くの膿及び高度の緊張を伴っていた。過酸化水素及び食塩水による洗浄並びにガーゼを用いた圧迫包帯法による膿の排出が行われた。治療薬として oxacillin、sodium aescinate、magnesium sulfate、vitamin B6 及び vitamin C が投与された。右足背の腫脹及び疼痛は徐々に消退し、右足小指の切開部は徐々に治癒した。被験者は、翌年　8月13日に退院できると伝えられた。経過観察及び追跡が継続された。症状の多くは消失した。
翌年　9月（日付不明）	右足の蜂巣炎は消失した。感染部位が表皮であり、速やかに処置されたため、明らかな後遺症は認められなかった。蜂巣炎発現中の COVID-19 検査の結果は陰性であった。
翌年　10月20日	早期中止来院を実施した。 右足指周辺の皮膚の症状は消失し、発赤、発熱、疼痛及び滲出液は認められなかった。創傷は治癒し、痂皮は完全に剥落していた。皮膚は無傷で、明らかな色素沈着は認められなかった。足指の爪は剥落していなかった。治験責任医師によると、治験薬の投与期間中、被験者にはリンパ節細胞の絶対数の減少が何度も認められた。右足の蜂巣炎が発現した時のリンパ節細胞数は、基準下限値よりも低かった。治験薬に起因する免疫不全のため感染が発現し、治験薬の投与継続が二次感染のリスクであった可能性は否定できなかった。被験者の安全性を考慮し、治験責任医師は試験を早期中止することを決定した。 試験期間中の血中ブドウ糖は正常であった。 蜂巣炎に伴う治験薬の処置は投与中止と報告された。
翌年　11月30日	最終来院（安全性追跡調査来院）。 治験薬投与中止後、安全性追跡調査来院時のリンパ球数は 2.17×10^9/L（正常）であり、病原体検査は実施しなかった。 被験者は蜂巣炎のため試験を中止し、その後、非盲検継続投与試験である AS0014 試験に移行しなかった。

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

被験者番号：[redacted]	性別：男性	年齢：6[redacted]歳	初回診断：1984年6月
既往歴		合併症	
結核（活動性結核）、ぶどう膜炎、ヘルニア修復、鼓膜穿孔		アナフィラキシー反応（penicillin アナフィラキシー）、糖尿病、眼球乾燥症、良性前立腺肥大症、糖尿病性ニューロパチー、うつ病、高脂血症、高血圧、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
中耳炎（中耳炎） 原因不明の失神（失神）	中耳炎：147日 失神：288日	中耳炎：BKZ 160mg 失神：BKZ 160mg	中耳炎：141日 失神：1日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
中耳炎：軽度 失神：軽度	中耳炎：投与中断 失神：変更なし	中耳炎：回復 失神：回復	中耳炎：関連あり 失神：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）	

糖尿病網膜症、中耳炎（重篤）、筋損傷、裂傷、顎の骨折、関節周囲炎、失神（重篤）、頭痛	中耳炎及び失神：insulin detemir、insulin lispro、sulfasalazine、calcitriol、calcium carbonate、hyaluronate、thiamine、vitamin B、mecobalamin、loxoprofen、amlodipine、fluvastatin、losartan、isoniazid、rifampicin、dapagliflozin 中耳炎：duloxetine、gefarnate 失神：Jiuwei zhenxin granules、sea water、esomepraolze、paroxetine

処置及び経過

20[redacted] 年 3 月 15 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	12 誘導心電図の結果は正常であった。
20[redacted] 年 4 月 15 日	BKZ 160mg Q4W 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 8 月 6 日	Week 16 に維持期間の初回投与（BKZ 160mg Q4W の継続投与）を受けた。
20[redacted] 年 9 月 8 日	重篤な有害事象として慢性中耳炎が発現した。 右耳に軽度の慢性中耳炎が発現した。関連する徴候及び症状は認められなかった。 治験責任医師によると、事象発現前 1 ヵ月まで右耳閉感の明確な原因はなかった。
20[redacted] 年 9 月 9 日	専門医（詳細不明）は被験者の状態を右耳の慢性中耳炎と診断した。また、被験者には時折耳鳴の症状も認められた（事象との関連はなし）。
20[redacted] 年 10 月 14 日	被験者は手術のため入院した。臨床検査結果は正常であり、臨床的に重要なデータは認められなかった。
20[redacted] 年 10 月 15 日	電子鼻咽頭鏡検査により、慢性中耳炎、鼓膜穿孔及び鼻咽頭腫瘤が認められた。内耳のコンピュータ断層撮影（CT）スキャンの結果は異常であったが、臨床的に重要なものではなかった。尿中ブドウ糖は 56mmol/L 以上（陰性）（基準範囲の報告なし）であった。
20[redacted] 年 10 月 18 日	被験者は上鼓室開放、鼓室形成、変性した乳様突起の根治的切除、外耳道形成、内視鏡下での耳管バルーン拡張及び下鼻甲介形成を受けた。同日の右咽頭腫瘤の生検で、粘膜組織の慢性炎症並びに多数の漿液細胞及びリンパ球浸潤が認められた。 入院中に細菌学的検査が実施され、B 型肝炎、C 型肝炎、ヒト免疫不全ウイルス及び梅毒トレポネーマは陰性であった。臨床検査の結果、プロトロンビン時間は 10.4 秒（基準範囲：8.8～13.4 秒）、国際標準比は 0.91（基準範囲：0.8～1.5）、血漿フィブリノーゲン定量は 2.9g/L（基準範囲：2～4g/L）、活性化部分トロンボプラスチン時間は 31.2 秒（基準範囲：23.3～38.1 秒）及びトロンビン時間は 14.4 秒（基準範囲：11～17.8 秒）であった。慢性中耳炎の治療薬として Jiuwei Zhenxin granules、ephedrine with sulfadiazine、Xuefu Zhuyu soft capsule、levofloxacin、menthol、ephedrine、sea water、ascorbic acid 及び erythromycin が投与された。バイタルサイン及び手術部位の変化がモニターされ、その他の二次的合併症は認められなかった。
20[redacted] 年 10 月 21 日	被験者は退院した。事象は消失しつつあり、不快症状はなかった。聴力は正常であった。直近の治験薬投与は 20[redacted] 年 9 月 2 日であり、その後、治験薬の投与は一時的に中断された（投与中断の日付不明）。
20[redacted] 年 11 月 1 日	治験薬の投与が再開され、耳不快感は認められなかった。
翌年　1 月 26 日	被験者は耳の不快感、症状又は後遺症のいずれからも解放され、明瞭に聞くことができた。被験者には過去に慢性中耳炎に関連する既往歴がなく、当該事象は無作為割り付け又は試験組入れ後に発現し、いずれの併用薬とも関連しないことから、治験薬と恐らく関連ありと判断された。慢性中耳炎に伴う治験薬の処置は投与中断と報告された。 慢性中耳炎は消失した（耳鼻咽喉科専門医が確認）。
翌年　1 月 27 日	重篤な有害事象として失神、非重篤な有害事象として裂傷（左眉弓の皮膚裂傷）及び顎の骨折（上顎骨折）が発現した。 被験者は平らな地面を歩行中に軽度の失神（原因不明）を発現した。失神発作の明確な誘因はなかった。失神のエピソードは 1 回のみであった。被験者は動悸、浮動性めまい、胸部絞扼感、頭痛及びその他の症状は否定した。失神発作の前後で体位の変化はなかった（失神発作前 30 分間、立位を保っていた）。 治療薬として tetanus antitoxin、Long Xue Jie capsule 及び clindamycin が投与された。眼瞼結膜の裂傷の縫合がされた。 失神は消失した。
翌年　1 月 29 日	脊椎の複合超音波検査で、右椎骨動脈における血流抵抗指数の上昇が認められた。頸動脈及び椎骨動脈（鎖骨下）の超音波検査で、両側の総頚動脈の内膜中膜複合体厚、及び内腔の狭窄を伴わない右鎖骨下動脈のプラークが認められた。同日の頭部 CT 検査及びホルター心電図検査の結果は正常であった。
翌年　2 月 3 日	裂傷及び顎の骨折は消失した。これらの事象は治験薬と関連ありと判断された。

翌年　2月7日　心電図検査で、洞調律、心房性期外収縮、心室性期外収縮、境界性期外収縮及び接合部期外収縮が認められた。発症以降、被験者は十分に睡眠をとれており、排便に問題はなく、食欲もあり、体重にも顕著な変化はなかった。

翌年　3月11日　失神の検査のため被験者は入院した。体温は36℃、脈拍数又は心拍数は71回/分、呼吸数は17回/分、血圧は136/81mmHgであった。身体検査の結果は正常であった。体の不調はなかった。意識清明で、元気であり、睡眠及び食事摂取は良好で、排便も問題なかった。被験者は局所麻酔下での心臓モニター（LINQ、ペースメーカーなし）の植え込みに同意した。植え込み術は問題なく行われ、モニターは正常に作動し、被験者は体の不調もなく病棟に戻った。心電図で洞調律が認められた。血圧は116/55mmHgで、心拍数は65回/分であった。身体検査の結果は正常で、切開部分からの明らかな出血や体液の滲出はなかった。治験責任医師によると、被験者に心臓病の既往歴や家族歴等のリスク因子はなく、不整脈を誘発させるような薬の服用もしていなかった。失神に対する特定の治療は行われなかった。心原性／心臓性失神である可能性が高かったが、神経反射性失神である可能性も除外できなかった（LINQ埋め込み後）。失神のはっきりした原因は不明であった。

翌年　3月12日　被験者は退院した。退院時、被験者に体の不調はなく、切開部分からの出血や滲出液はなかった。血圧は126/65mmHgで、心拍数は64回/分であり、その他のバイタルサインは安定していた。心臓の変化は引き続きモニターされることとなった。被験者は薬の使用を継続することのリスクについて適切に説明を受けたが、試験継続の意思を示した。治験責任医師によると、被験者は翌年　6月に再検査を予定しているとのことであった。

バイタルサイン及び心電図の結果を下表に示した。

Date/Visit	Study Day[a]	Blood pressure (mmHg)	Pulse rate (bpm)
16 Mar 20[redacted] /Visit 1	Day 1	124/72	76
15 Apr 20[redacted] /Visit 2	Day 31	121/70 (pre-dose) 123/75 (30 minutes post-dose) 115/76 (1 hour post-dose)	72 (pre-dose) 78 (30 minutes post-dose) 78 (1 hour post-dose)
28 Apr 20[redacted] /Visit 4	Day 44	116/68	80
13 May 20[redacted] /Visit 5	Day 59	126/79	76
10 Jun 20[redacted] /Visit 6	Day 87	110/72	78
08 Jul 20[redacted] /Visit 7	Day 115	117/71	78
06 Aug 20[redacted] /Visit 8a	Day 144	111/74 (pre-dose) 115/69 (30 minutes post-dose) 118/72 (1 hour post-dose)	66 (pre-dose) 72 (30 minutes post-dose) 74 (1 hour post-dose)
02 Sep 20[redacted] /Visit 9	Day 171	126/80	76
01 Nov 20[redacted] /Visit 11	Day 231	109/70	72
29 Nov 20[redacted] /Visit 12	Day 259	117/74	74
27 Dec 20[redacted] /Visit 13	Day 287	102/66	67
24 Jan 翌年 /Visit 14	Day 315	120/77	82
18 Feb 翌年 /Visit 15	Day 340	129/68	76
15 Mar 翌年 /Visit 16	Day 365	120/69	65
13 Apr 翌年 /Visit 17	Day 394	119/71	67

a The study day is calculated from the date of informed consent.
AS0011 Final 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)
16 Mar 20[redacted] / Visit 1	Day 1	70	851	177	85	378	410	399
06 Aug 20[redacted] / Visit 8a	Day 144	57	1053	173	83	413	402	406
13 Apr 翌年 / Visit 17	Day 394	58	1029	181	79	402	396	398

a The study day is calculated from the date of informed consent.
AS0011 Final CSR Listing 1.2、Listing 9.4

翌年　3月15日　治験薬最終投与。

翌年　4月14日　最終連絡。
被験者は試験を完了し、非盲検継続投与試験であるAS0014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：子宮平滑筋腫】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：4[redacted] 歳	初回診断：2003 年 7 月
既往歴		合併症	
関節脱臼（右足脱臼）、右足脱臼の手術、虫垂炎、虫垂切除、子宮平滑筋腫（1 ヵ所）、子宮筋腫（1 ヵ所）の摘出、転位骨折、肺サルコイドーシス、甲状腺機能亢進症、ぶどう膜炎（右眼のぶどう膜炎）		薬物過敏症（codein 及び penicilin アレルギー）、胃酸過多（胃液分泌過多）、血尿（孤発性の赤血球尿症）、甲状腺機能低下症	
有害事象名（基本語）	発現までの日数	発現時の投与	持続期間
子宮筋腫 （子宮平滑筋腫）	288 日	BKZ 160mg	7 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
中等度	変更なし	回復	関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
口腔粘膜びらん、子宮平滑筋腫（1 回目）、子宮平滑筋腫（2 回目、重篤）		levonorgestrel、levothyroxine、meloxicam	
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（2 単位/週）があり、非喫煙者であった。		
20[redacted] 年 8 月 27 日	BKZ 160mg Q4W 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 12 月 19 日	Week 16 に維持期間の初回投与（BKZ 160mg Q4W の継続投与）を受けた。		
翌 年　5 月 28 日	非重篤な有害事象として中等度の子宮平滑筋腫（1 回目）が発現した。		
翌 年　6 月 9 日	子宮平滑筋腫（1 回目）は消失した。治験薬と関連なしと判断された。 重篤な有害事象として子宮平滑筋腫（2 回目）が発現した。 子宮平滑筋腫が拡大し、重篤になり、被験者は入院した。同日、腹腔鏡下腟式子宮摘除が行われた。治験責任医師は、この手術が事前に予定されたものではないことを確認した。		
翌 年　6 月 15 日	子宮平滑筋腫（2 回目）は消失した。 子宮平滑筋腫（2 回目）に伴う治験薬の処置は変更なしと報告された。		
翌 年　7 月 30 日	治験薬最終投与。		
翌 年　8 月 25 日	最終来院。 被験者は試験を完了し、非盲検継続投与試験である AS0014 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：甲状腺腫】

被験者番号：[redacted]	性別：男性	年齢：5[redacted] 歳	初回診断：1982 年 12 月
既往歴		合併症	
麻疹、風疹、水痘、虹彩毛様体炎（4 回）、踵部以外の腱付着部炎、臍ヘルニア、臍ヘルニアの手術、関節炎、末梢関節炎、手首関節骨折、右側船状骨骨折後に生じた船状骨偽関節による手首の骨の部分的関節固定術、右手首の神経剥離術、偽関節、右側船状骨骨折後に生じた船状骨偽関節による手首の骨の関節固定術、扁桃炎、腱鞘炎、足部白癬		足変形、脂漏性皮膚炎、接触性皮膚炎、腱炎、変形性関節症、変形性脊椎症、高血圧、爪真菌症、アンジオテンシン変換酵素阻害剤不耐、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
結節性甲状腺腫 （甲状腺腫）	4 日 [a]	BKZ 160mg	62 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（後遺症あり）	関連なし
a 発現日の日付の報告がなかったため、1 日に発現したものとして発現日までの日数を算出した			
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）、甲状腺障害、眼瞼炎（2 回）、悪心、疲労、悪寒、注射部位疼痛（3 回）、結膜炎、足部白癬（2 回）、処置後甲状腺機能低下症、皮膚擦過傷（2 回）、ビタミン D 欠乏、筋肉痛、頚腕症候群、頭痛、皮膚乾燥、痂皮、皮膚亀裂（2 回）		candesartan、sulfasalazine、meloxicam、pantoprazole、prednisolone	
処置及び経過			
20[redacted] 年 9 月 9 日	本試験に参加。過去 6 ヵ月以内の飲酒歴はなく、非喫煙者であった。ぶどう膜炎の既往歴（1994 年 12 月に発現）があった。		

20[redacted] 年 9 月 28 日	BKZ 160mg Q4W 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（日付不明）	非重篤な有害事象として甲状腺障害が発現した。 本報告時点の甲状腺障害の転帰は「不明」であった。治験薬と関連なしと判断された。
20[redacted] 年 10 月（日付不明）	重篤な有害事象として甲状腺腫が発現した。ぶどう膜炎の発現は新規に診断されたものではなく、1994 年に眼科医により診断されていた。
20[redacted] 年 10 月 12 日	甲状腺シンチグラフィを実施した。
20[redacted] 年 11 月 23 日	治験薬の投与が中断された。
20[redacted] 年 12 月 1 日	被験者は入院し、甲状腺全摘除術を受けた。手術に伴う合併症は認められなかった。手術後、L-thyroxine が投与された。 甲状腺腫は後遺症（詳細不明）を伴い消失した。 甲状腺腫に伴う治験薬の処置は投与中断と報告された。
20[redacted] 年 12 月 3 日	被験者は退院した。
20[redacted] 年 12 月 18 日	治験薬の投与が再開された。
20[redacted] 年 12 月（日付不明）	非重篤な有害事象として処置後甲状腺機能低下症（甲状腺摘除の後遺症としての甲状腺機能低下）が発現した。
翌年　1 月 19 日	Week 16 に維持期間の初回投与（BKZ 160mg Q4W の継続投与）を受けた。
翌年　8 月 30 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、非盲検継続投与試験である AS0014 試験に移行した。 本報告時点の処置後甲状腺機能低下症の転帰は「未回復」であった。治験薬との関連はなしと判断された。

【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：憩室炎】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：5[redacted] 歳	初回診断：1995 年 12 月
既往歴		合併症	
下肢骨折、左下肢骨折の手術、結腸瘻造設、結腸区域切除、人工肛門修復、びらん性大腸炎、開腹、内出血、ヒステロスコピー、ぶどう膜炎		後側弯症、憩室炎、耳鳴、腱炎（踵及び踵骨の腱付着部炎）、上腹部痛	
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
S 状結腸炎（大腸炎）	326 日	BKZ 160mg	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）	
憩室炎（重篤）、口角口唇炎、根管感染、高血圧		etoricoxib、candesartan	

処置及び経過

20[redacted] 年 9 月 1 日	本試験に参加。スクリーニング時、HLA-B27 陽性であった。試験参加時、炎症性腸疾患及び胃腸症状の既往歴はなかった。過去 6 ヵ月以内の飲酒歴はなく、喫煙者（0.5 箱/日、喫煙歴 58 年）であった。
20[redacted] 年 9 月 29 日	BKZ 160mg Q4W 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。
翌年　1 月 18 日	Week 16 に維持期間の初回投与（BKZ 160mg Q4W の継続投与）を受けた。
翌年　8 月 4 日	治験薬最終投与。
翌年　8 月 20 日	重篤な有害事象として憩室炎が発現した。 被験者は嘔吐及び血性下痢のため脱水に至り、入院した。食事に関連する胃腸炎が疑われた。炎症パラメーターの臨床検査値は高く、CRP 8.2mg/L（基準上限範囲：3mg/L）及び白血球数 13.25×10^9/L（基準範囲：3.9～10.2×10^9/L）であった。同日、治験薬の投与が一時的に中断された。
翌年　8 月 21 日	CRP 8.2mg/L、白血球数 11.17×10^9/L であった。
翌年　8 月 23 日	結腸内視鏡検査で紅斑を伴う S 状結腸炎及び炎症性腸疾患の徴候を示さない憩室炎が確認された。CRP 8.9mg/L であった。被験者の状態は S 状結腸憩室炎（非感染性）と診断された。

翌年　8月24日	CRP 14.2mg/L であった。腹部超音波検査の結果、顕著な異常は認められなかった。便細菌検査及び便カルプロテクチン検査は行われなかった。S状結腸炎の治療薬として mesalazine が投与された。同日、被験者は安定した状態で退院した。本試験中に治験薬の投与は再開されなかった。治験責任医師によると、被験者には典型的な炎症性腸疾患の徴候は認められず、標準的なS状結腸憩室炎であると考えられた。 憩室炎は消失した。憩室炎に伴う治験薬の処置は投与中断と報告された。。
翌年　9月28日	最終来院。 被験者は試験を完了し、非盲検継続投与試験である AS0014 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：失神】

被験者番号：[redacted]	性別：男性	年齢：5[redacted] 歳	初回診断：1999年7月
既往歴		合併症	
椎間板切除（第4～第5腰椎）		うつ病	
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
失神（失神）	160日	BKZ 160mg	1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）	
耳鳴、強直性脊椎炎、失神（重篤）、高血圧		hydroxyzine、venlafaxine、celecoxib	

処置及び経過

20[redacted] 年8月7日	本試験に参加。過去6ヵ月以内の飲酒歴はなく、非喫煙者であった。
20[redacted] 年8月21日	BKZ 160mg Q4W 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12月11日	Week 16 に維持期間の初回投与（BKZ 160mg Q4W の継続投与）を受けた。
翌年　1月27日	重篤な有害事象として失神が発現した。 同日夜、トイレで意識消失を伴わない失神が発現した。同日、被験者は入院し、起立性失神と診断された。被験者から痙攣発作のエピソードの報告はなく、過去に抗てんかん薬の使用歴もなかった。入院中、様々な臨床検査並びに MRI スキャン、CT スキャン、心電図、Bruce プロトコル試験、頸部血管の超音波検査、心エコー像及び胸部X線等の検査が行われた。いずれの検査結果も基準範囲内であった。治療薬として hydroxyzine 及び pantoprazole が投与された。

バイタルサインの結果の一部を下表に示した。

Date/Visit	Study Day[a]	Blood pressure (mmHg)	Pulse rate (bpm)
07 Aug 20[redacted] / Visit 1, Screening	Day 0	122/85	72
21 Aug 20[redacted] / Visit 2, Baseline	Day 14	126/90 (pre dose), 142/88 (30 min post dose), 135/97 (1h post dose)	74 (pre dose), 80 (30 min post dose), 82 (1h post dose)
20 Sep 20[redacted] / Visit 5, Week 4	Day 44	116/92	64
13 Nov 20[redacted] / Visit 7, Week 12	Day 98	125/98	83
11 Dec 20[redacted] / Visit 8a, Week 16	Day 126	136/94 (pre dose), 130/85 (30 min post dose), 133/89 (1h post dose)	70 (pre dose), 72 (30 min post dose), 74 (1h post dose)
08 Jan 翌年 / Visit 9, Week 20	Day 154	143/98	74
04 Feb 翌年 / Visit 10, Week 24	Day 181	124/89	92
20 Jul 翌年 / Visit 16, Week 48	Day 348	122/82	80
17 Aug 翌年 / Visit 17, Week 52	Day 376	119/83	68

a The study day is calculated form the date of informed consent.
AS0011 Week 24 CSR Listing 1.2、Listing 9.1

心電図の結果を下表に示した。

Date/Visit	Study Day[a]	Heart rate (bpm)	RR (ms)	PR (ms)	QRS (ms)	QT (ms)	QTcB (ms)	QTcF (ms)
07 Aug 20[redacted] / Visit 1, Screening	Day 0	68	882	157	95	399	425	416
11 Dec 20[redacted] / Visit 8a, Week 16	Day 126	71	851	162	74	380	412	401
04 Feb 翌年 / Visit 10, Week 24	Day 181	67	893	150	91	392	415	407
17 Aug 翌年 / Visit 17, Week 52	Day 376	59	1015	160	91	409	406	407

a The study day is calculated form the date of informed consent.
AS0011 Week 24 CSR Listing 1.2、Listing 9.4

失神に伴う治験薬の処置は変更なしと報告された。同日、失神は消失した。

翌年　6月8日　非重篤な有害事象として高血圧が発現した。高血圧の治療薬として perindopril が投与された。本報告時点の高血圧の転帰は「軽快」であった。治験薬と関連なしと判断された。

翌年　7月20日　治験薬最終投与。

翌年　8月17日　最終来院。
被験者は試験を完了し、非盲検継続投与試験である AS0014 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：鼻形成】

被験者番号：[redacted]	性別：男性	年齢：2[redacted] 歳	初回診断：2017 年 6 月
既往歴		合併症	
結節性紅斑、扁桃炎、腱付着部炎、腱炎、脊椎障害 NOS		鼻中隔弯曲、末梢関節炎、鉄欠乏性貧血、足首腫脹、腰痛、足首の痛み	
有害事象名（基本語）	発現までの日数	発現時の投与	持続期間
鼻形成（鼻形成）	159 日	BKZ 160mg	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）	
上気道感染、鼻形成（重篤）		ketoprofen、ferrous sulfate	
処置及び経過			

20[redacted] 年 6 月 25 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 7 月 4 日　BKZ 160mg Q4W 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 21 日	Week 16 に維持期間の初回投与（BKZ 160mg Q4W の継続投与）を受けた。
20[redacted] 年 12 月 9 日	重篤な有害事象として鼻形成が発現した。 被験者は鼻形成（鼻中隔弯曲の手術）のため入院した。治験責任医師によると、手術は Visit 1 より前に予定されていたものではなかった。
20[redacted] 年 12 月 11 日	鼻形成を実施した。鼻形成に伴う合併症は認められなかった。治療のため栄養補助食品；paracetamol；etamsilate；cefazolin；rupatadine；dexpanthenol with retinol；acemetacin；azithromycin；inulin、*Lactobacillus gasseri*、*Lactobacillus reuteri*、*Lactobacillus rhamnosus* 及び lactoferrin の配合剤；sodium chloride with purified water；sodium chloride、cleaned water glyceryl、sodium hyaluronate、hydroxyethyl 及び chlorhexidine acetate の配合剤が投与された。
20[redacted] 年 12 月 13 日	被験者は良好な臨床状態で退院した。 鼻形成は消失した。
20[redacted] 年 12 月 16 日	鼻形成のため、Week 24 の治験薬の投与が中断された。
翌年　1 月 13 日	治験薬の投与が再開された。
翌年　6 月 1 日	治験薬最終投与。
翌年　6 月 29 日	最終来院。 被験者は試験を完了し、非盲検継続投与試験である AS0014 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：A 型肝炎】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：5[redacted] 歳	初回診断：2014 年 4 月
既往歴		合併症	
腹膜炎、腹膜炎手術、嚢胞のための左卵巣摘除、ぶどう膜炎		脂質代謝障害、閉経、末梢関節炎、胃炎、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
A 型肝炎（A 型肝炎）	41 日	BKZ 160mg	171 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）	
A 型肝炎（重篤）、高コレステロール血症		naproxen	

処置及び経過

20[redacted] 年 7 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 7 月 18 日	BKZ 160mg Q4W 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 8 月 12 日	Week 4 の治験薬の投与を実施した。治験責任医師によると、Week 4 の来院で A 型肝炎の臨床症状は認められなかった。その後、A 型肝炎のため治験薬を中断した。
20[redacted] 年 8 月 27 日	重篤な有害事象として A 型肝炎が発現した。 被験者は汚染された食品を摂取したため、A 型肝炎に感染した。初期症状として脱力、嘔吐及び黄疸が認められた。同日、AST、ALT 及びビリルビンが上昇した。治験責任医師によると、ALT 及びビリルビンの上昇は A 型肝炎のみに起因した。
20[redacted] 年 8 月 31 日	被験者は入院した。治療薬として ornithine、ursodeoxycholic acid、metoclopramide 及び timonacic が投与された。同日、肝酵素の上昇が認められた（ALT 2669U/mL、AST 2233U/mL、ALP 197U/mL 及び GGT 63U/L）。A 型肝炎の診断が確定したため、Hy's Law の基準への該当及び潜在的薬物性肝障害は除外された。治験責任医師によると、A 型肝炎抗体の力価検査は行われなかった。
20[redacted] 年 9 月 9 日	被験者は良好な状態で退院した。
20[redacted] 年 9 月 16 日	潜在的薬物性肝障害についての臨床検査が実施された。E 型肝炎抗体 IgM 陰性、B 型肝炎コア抗体 IgM 及び B 型肝炎表面抗原陰性、A 型肝炎抗体 IgM 陽性、サイトメガロウイルス抗体 IgM 19AU/mL（基準範囲：非検出～29.9AU/mL）、直接ビリルビン 2.48mg/dL（基準範囲：0.5mg/dL 以下）並びにアミラーゼ 43U/L（基準範囲：25～125U/L）であった。尿中薬物スクリーニング検査の結果は陰性であった。

翌年　2月13日　被験者は感染症専門医の診察を受けた。いずれの肝機能検査結果も正常であったため、同日、A型肝炎は消失したと判断された。
臨床検査結果を下表に示した。

Date/Visit	Study Day[a]	ALT (0-55U/L)	AST (5-34U/L)	ALP (40-150U/L)	GGT (9-36U/L)
01 Jul 20[redacted] / Visit 1 (Screening)	Day 0	7	14	84	12
18 Jul 20[redacted] / Visit 2 (Baseline)	Day 17	10	17	74	10
01 Aug 20[redacted] / Visit 4, Week 2	Day 31	14	20	71	11
12 Aug 20[redacted] / Visit 5 (Week 4)	Day 42	13	19	78	10
31 Aug 20[redacted][b]	Day 61	2669U/mL	2233U/mL	197U/mL	63
16 Sep 20[redacted] / Visit 6 (Week 8)	Day 77	310	229	113	23
30 Sep 20[redacted] / Unscheduled Visit 6, Week 8.1	Day 91	708	551	120	30
07 Oct 20[redacted] / Visit 7 (Week 12)	Day 98	943	699	123	41
04 Nov 20[redacted] / Visit 8a (Week 16)	Day 126	579	444	130	66
02 Dec 20[redacted] / Visit 9 (Week 20)	Day 154	200	140	103	27
02 Jan 翌年 / Visit 10 (Week 24)	Day 185	74	69	88	23
03 Feb 翌年 / Visit 11 (Week 28)	Day 217	37	34	89	16
24 Feb 翌年 / Visit 12 (Week 32)	Day 238	27	25	87	17
23 Mar 翌年 / Visit 13 (Week 36)	Day 266	21	26	82	16
20 Apr 翌年 / Visit 14 (Week 40)	Day 294	19	23	85	14
18 May 翌年 / Visit 15 (Week 44)	Day 322	22	30	74	12
15 Jun 翌年 / Visit 16 (Week 48)	Day 350	23	28	76	11
20 Jul 翌年 / Visit 17 (Week 52)	Day 385	26	32	74	13

Date/Visit	Study Day[a]	Bilirubin (0-20.5µmol/L)	LDH (125-220U/L)	Prothrombin time (11.4-14.9 seconds)	Prothrombin INR (0.85-1.14)
01 Jul 20[redacted] / Visit 1 (Screening)	Day 0	5.9	180	NAV	NAV
18 Jul 20[redacted] / Visit 2 (Baseline)	Day 17	9.6	201	NAV	NAV
01 Aug 20[redacted] / Visit 4, Week 2	Day 31	9.4	234	NAV	NAV
12 Aug 20[redacted] / Visit 5 (Week 4)	Day 42	6.3	211	NAV	NAV
31 Aug 20[redacted][b]	Day 61	NAV	NAV	NAV	NAV
16 Sep 20[redacted] / Visit 6 (Week 8)	Day 77	67.2	216	12.3	0.89
30 Sep 20[redacted] /Unscheduled Visit 6, Week 8.1	Day 91	30.6	361	NAV	NAV
07 Oct 20[redacted] / Visit 7 (Week 12)	Day 98	30.7	365	NAV	NAV
04 Nov 20[redacted] / Visit 8a (Week 16)	Day 126	17.7	269	NAV	NAV
02 Dec 20[redacted] / Visit 9 (Week 20)	Day 154	7.8	208	NAV	NAV
02 Jan 翌年 / Visit 10 (Week 24)	Day 185	10.4	193	NAV	NAV
03 Feb 翌年 / Visit 11 (Week 28)	Day 217	8	177	NAV	NAV
24 Feb 翌年 / Visit 12 (Week 32)	Day 238	5.9	165	NAV	NAV
23 Mar 翌年 / Visit 13 (Week 36)	Day 266	7.7	178	NAV	NAV
20 Apr 翌年 / Visit 14 (Week 40)	Day 294	9.6	200	NAV	NAV

18 May 翌年 / Visit 15 (Week 44)	Day 322	12.9	215	NAV	NAV
15 Jun 翌年 / Visit 16 (Week 48)	Day 350	7.7	246	NAV	NAV
20 Jul 翌年 / Visit 17 (Week 52)	Day 385	12.5	251	NAV	NAV

Date/Visit	Study Day[a]	Lymphocytes/ Leukocytes (19-48%)	Neutrophils/ Leukocytes (40-74%)	Platelet count (150-400×10⁹/L)	Leukocytes (3.5-11.1×10⁹/L)
01 Jul 20[redacted] / Visit 1 (Screening)	Day 0	29.5	64.1	264	4.7
18 Jul 20[redacted] / Visit 2 (Baseline)	Day 17	33.6	57.8	266	4.69
01 Aug 20[redacted] / Visit 4 (Week 2)	Day 31	31.8	60.4	227	3.83
12 Aug 20[redacted] / Visit 5 (Week 4)	Day 42	32	57.3	220	4.69
16 Sep 20[redacted] / Visit 6 (Week 8)	Day 77	41.3	51.2	220	4.34
07 Oct 20[redacted] / Visit 7 (Week 12)	Day 98	41.3	46.5	188	3.68
04 Nov 20[redacted] / Visit 8a (Week 16)	Day 126	35.9	53.3	166	4.09
02 Dec 20[redacted] / Visit 9 (Week 20)	Day 154	35.7	53.4	192	4.19
02 Jan 翌年 / Visit 10 (Week 24)	Day 185	35.4	53.7	178	5.5
03 Feb 翌年 / Visit 11 (Week 28)	Day 217	30.7	59.3	191	5.36
24 Feb 翌年 / Visit 12 (Week 32)	Day 238	32.9	60.3	227	6.19
23 Mar 翌年 / Visit 13 (Week 36)	Day 266	47.8	40.5	193	3.17
20 Apr 翌年 / Visit 14 (Week 40)	Day 294	46.7	43.1	211	4.03
18 May 翌年 / Visit 15 (Week 44)	Day 322	41	49.4	181	3.8
15 Jun 翌年 / Visit 16 (Week 48)	Day 350	41.2	50.8	213	3.84
20 Jul 翌年 / Visit 17 (Week 52)	Day 385	43.6	48	204	3.66

NAV：該当せず
a The study day is calculated from the date of informed consent.
b Local lab values per CIOMS# 2019040382
CIOMS# 2019040382、AS0011 Week 24 CSR Listing 1.2、Listing 8.1.1、Listing 8.1.2、Listing 8.1.3
A 型肝炎に伴う治験薬の処置は投与中断と報告された。

翌 年　2 月 24 日　治験薬の投与が再開された。
維持期間の初回投与（BKZ 160mg Q4W の継続投与）を受けた。
翌 年　6 月 15 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、非盲検継続投与試験である AS0014 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：感染性胸水】

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	
腱炎		過体重	
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
膿胸（感染性胸水）	122 日	BKZ 160mg	32 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）	

貧血、発作性頻脈、感染性胸水（重篤）、咽頭炎、腓骨神経損傷、低アルブミン血症、睡眠障害、咳嗽、胸水	感染性胸水及び胸水：tolperisone 胸水：pantoprazole、ketoprofen、budesonide、fenoterol with ipratropium、fluconazole、*Lactobacillus helveticus* with *Lactobacillus rhamnosus*、paracetamol、tramadol、hydroxyzine、proteins、zopiclone、clindamycin、ferrous chloride、acetylcysteine、levofloxacin、sulfamethoxazole with trimethoprim

処置及び経過

20[redacted] 年 8 月 23 日　本試験に参加。被験者には強直性脊椎炎の家族歴があった。過去 6 ヵ月以内の飲酒歴があり（1 単位/週）、喫煙者（1 箱/日、喫煙歴 20 年）であった。

20[redacted] 年 9 月 13 日　BKZ 160mg Q4W 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 12 月 24 日　非重篤な有害事象として軽度の咽頭炎が発現した。治療薬として cefaclor が投与された。

翌年　1 月 1 日　咽頭炎は消失した。治験薬と関連なしと判断された。

翌年　1 月 3 日　Week 16 に維持期間の初回投与（BKZ 160mg Q4W の継続投与）を受けた。
治験薬最終投与。

年月日不明　肺炎が発現した。

翌年　1 月 12 日　重篤な有害事象として感染性胸水が発現した。
胸部 X 線検査で右肺に無気肺病変が認められた。被験者の状態は右膿胸と診断された。
膿胸の治療薬として acetylcysteine、fenoterol with ipratropium、ciprofloxacin、amoxicillin with clavunate、amikacin、piperacillin with tazobactum、clindamycin、metronidazole、levofloxacin、sulfamethoxazole、ambroxol 及び budesonide、強直性脊椎炎の治療薬として ketoprofen、予防のため pantoprazole、fluconazole 及び *Lactobacillus helveticus* with *Lactobacillus rhamnosus*、鎮痛薬として paracetamol、tramadol 及び metamizole が投与された。

翌年　1 月 13 日　腹部超音波検査の結果は正常であった。胸膜超音波検査で胸腔内に液体が認められた。

翌年　1 月 15 日　胸部 CT 検査で膿胸が認められた。右胸腔に胸腔ドレーンが留置された。

翌年　1 月 16 日　光ファイバー気管支鏡検査で粘膜充血が認められた。

翌年　1 月 20 日　胸部 X 線検査で部分的な改善が認められた。

翌年　1 月 21 日　超音波スキャン検査で胸腔内に液体が認められた。

翌年　1 月 27 日　胸部 X 線検査で部分的な改善が認められた。

翌年　2 月 6 日　非重篤な有害事象として胸水が発現した。
胸部 X 線検査で遊離液体貯留及び被包化された液体貯留が認められた。胸腔ドレーンが除去された。

翌年　2 月 12 日　被験者は退院した。退院時、胸腔内の液体は消失していなかった。
臨床検査結果を下表に示した。

Date	Study Day[a]	Tests	Results[b]	Unit
12 Jan 翌年	Day 142	CRP	320	mg/L
		Procalcitonin level	0.42	ng/mL
13 Jan 翌年	Day 143	CRP	378.3	mg/L
		Procalcitonin level	0.61	ng/mL
		International normalized ratio	1.56	NA
		Blood albumin level	28.6	g/L
		Erythrocyte sedimentation rate	92	mm/h
14 Jan 翌年	Day 144	International normalized ratio	1.52	NA
		Procalcitonin level	1.29	ng/mL
20 Jan 翌年	Day 150	CRP	125.4	mg/L
27 Jan 翌年	Day 157	Blood albumin level	28.8	g/L
		Erythrocyte sedimentation rate	100	mm/h
03 Feb 翌年	Day 164	Erythrocyte sedimentation rate	92	mm/h
		International normalized ratio	1.12	NA
07 Feb 翌年	Day 168	CRP	36.6	mg/L

NA：該当せず
a The study day is calculated from the date of informed consent.
b Normal ranges not reported.
CIOMS# 2020001991、AS0011 Week 24 CSR Listing 1.2
感染性胸水に伴う治験薬の処置は変更なしと報告された。
感染性胸水は消失した。
胸水に伴う治験薬の処置は投与中止と報告された。
本報告時点の胸水の転帰は「未回復」であった。

翌年　2 月 24 日　最終来院。
被験者は胸水のため試験を中止し、非盲検継続投与試験である AS0014 試験に移行しなかった。

【被験者番号：[redacted]（実施国：スペイン、人種：白人）、投与群：BKZ 160mg Q4W 群、有害事象名：クローン病】

被験者番号：[redacted]	性別：男性	年齢：4[redacted] 歳	初回診断：2014 年 7 月
既往歴		合併症	
精管切除、指炎		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
クローン病 （クローン病）	9 日	BKZ 160mg	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	投与中止	回復（後遺症あり）	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）	
クローン病（重篤）、骨密度減少		tizanidine、simvastatin、etoricoxib、colecalciferol	

処置及び経過

20[redacted] 年 12 月 10 日	本試験に参加。被験者には炎症性腸疾患の家族歴があった。スクリーニング時、HLA-B27 陽性であった。試験開始前に炎症性腸疾患を示唆する徴候及び症状はなく、結腸内視鏡検査及びその他の検査を受けたこともなかった。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 11 年）であった。
翌 年　1 月 14 日	BKZ 160mg Q4W 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。 治験薬最終投与。
翌 年　1 月 22 日	重篤な有害事象としてクローン病が発現した。試験開始前、被験者に胃腸症状の既往歴はなく、腸の炎症を示唆する徴候も認められなかった。炎症性腸疾患は新規の診断であり、診断は結腸内視鏡検査で行われた。 中等度の腹部仙痛が発現し、被験者は入院した。治療薬として prednisone 及び calcium with cholecalciferol が投与され、腹部仙痛は消失した。
翌 年　2 月 13 日	結腸内視鏡検査の結果、直腸粘膜が S 状結腸の口側端から拡大する紅斑及び小さな線維性斑点（アフタ性の斑点）を伴い、わずかにうっ血している様子が認められた。一部の潰瘍の境界はうっ血し、潰瘍底の線維化が示唆された。右側結腸（多くの紅斑があり、血管の分布がみられなかった）を除き、潰瘍間には明らかに粘膜病変が認められた。粘膜病変は盲腸及び開口した回盲弁に向かって拡大していた。内視鏡による腸生検の結果、粘膜には浮腫、うっ血、中等度の慢性炎症、表在性及び上皮性の急性炎症、過形成並びに軽度の陰窩のねじれを伴う様々な斑状病変が認められた。また、肉芽組織から、潰瘍の背景因子及び非肉芽腫性細胞又は巨細胞の存在が示唆された。検査所見が潰瘍の背景因子と一致し、病変の変化がクローン型の炎症性腸疾患と一致することから、クローン病の診断が確定した。治験責任医師は、治験薬初回投与前に胃腸疾患に関するスクリーニングを実施しなかったのは、被験者が胃腸症状を示さなかったためであることを確認した。クローン病の治療薬として prednisone 及び adalimumab が投与された。
翌 年　2 月 19 日	被験者は退院した。 治験薬投与開始前の被験者には腹部の症状がなかったことから、クローン病は治験薬と関連ありと判断された。治験責任医師によると、慢性炎症性疾患の患者ではインターロイキン-17 阻害薬により炎症が発現する可能性があり、被験者は潜在性の腸の炎症に罹患していた可能性があった。潜在性の腸の炎症は、脊椎関節炎患者の 60%に認められることが知られていた。 クローン病に伴う治験薬の処置は投与中止と報告された。クローン病は後遺症（詳細不明）を伴い消失した。
翌 年　12 月 17 日	最終来院（安全性追跡調査来院）。 被験者はクローン病のため試験を中止し、非盲検継続投与試験である AS0014 試験に移行しなかった。

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

被験者番号：[redacted]	性別：男性	年齢：6[redacted] 歳	初回診断：2020 年 1 月
既往歴		合併症	
末梢関節炎		慢性胃炎、裂孔ヘルニア、高血圧、うつ病、椎間板突出、腰部脊柱管狭窄症、変形性脊椎症、肩回旋筋腱板症候群（左肩石灰化腱炎）、仙腸骨炎、骨髄浮腫、変形性関節症、肩回旋筋腱板症候群（右肩石灰化腱炎）、腸憩室、潜伏結核、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
失神エピソード（失神）	283 日	BKZ 160mg	11 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）	
血小板減少症、肺炎、肋骨骨折、失神（重篤）、睡眠時無呼吸症候群、慢性閉塞性肺疾患、呼吸不全		chondroitin、bisoprolol、acetylsalicylic acid、candesartan、agomelatine、lorazepam、omeprazole、levosulpiride、paracetamol、naproxen、sulfasalazine	

処置及び経過

20[redacted] 年 9 月 3 日	本試験に参加。過去 6 ヵ月以内の飲酒歴はなく、喫煙者（1 箱/日、1[redacted] 歳から喫煙）であった。
20[redacted] 年 9 月 17 日	BKZ 160mg Q4W 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。
翌年　1 月 7 日	Week 16 に維持期間の初回投与（BKZ 160mg Q4W の継続投与）を受けた。
翌年　6 月 23 日	非重篤な有害事象として軽度の血小板減少症が発現した。
翌年　6 月 26 日	重篤な有害事象として失神が発現した。 過去に発現した呼吸困難及び動悸の感覚を伴う、間欠的で高度の失神エピソードの再発（原因不明）が認められた。失神エピソードのため、中等度の外傷後左肋骨骨折が発現した。白血球数 12.29×10^9/L（基準範囲：4～11×10^9/L）であった。
翌年　6 月 29 日	右下葉肺炎、低酸素血症性呼吸不全及び閉塞性睡眠時無呼吸症候群の疑い（いずれも中等度）並びに慢性閉塞性肺疾患（混合型）及び喫煙による閉塞（いずれも高度）が発現した。被験者にはこれらの事象に関連する既往歴はなく、被験者の状態は試験中に発現した慢性閉塞性肺疾患と診断された。臨床検査の結果、破砕赤血球数 16.8%（基準範囲：11～15%）、単球数 1.51×10^9/L（基準範囲：0.20～1×10^9/L）、好酸球数 0.90%（基準範囲：1～4%）及び平均血小板容積 11.4fL（基準範囲：7.5～11fL）であった。COVID-19 の検査結果は陰性であり、COVID-19 に関連する事象は認められなかった。
翌年　6 月 30 日	被験者は失神のため入院した。コンピュータ造影検査、ホルター心電図検査及び頸動脈エコー・ドップラー検査（いずれも結果の報告なし）が実施された。
翌年　7 月 5 日	肺活量測定が実施された（結果の報告なし）。
翌年　7 月 6 日	臨床検査の結果、重炭酸塩（血液ガス）濃度 27.4mmol/L（基準範囲：23～27mmol/L）、二酸化炭素濃度 28.8mmol/L（基準範囲：22～26mmol/L）、血流中の過剰塩基 2.8mmol/L（基準範囲：0～2mmol/L）、二酸化炭素飽和度 88.9%（基準範囲：65～78%）及び CRP 91mg/L（基準範囲：0～5mg/L）であった。低酸素症呼吸不全のため、被験者はベンチマスクを通じて酸素濃度 50%下に置かれた。COPD の治療薬として fluticasone、umeclidinium、vilanterol、budesonide 及び ipratropium、右下葉肺炎の治療薬として cefuroxime が投与された。同日、被験者は退院した。失神の原因は特定されなかった。被験者は心臓専門医による経過観察を受けた。更なる失神エピソードは認められなかった。

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)
03 Sep 20[redacted] /Visit 1	Day 0	142/78	60
17 Sep 20[redacted] /Visit 2	Day 14	130/82 (pre-dose) 140/83 (30 minutes post-dose) 144/82 (1 hour post-dose)	71 (pre-dose) 76 (30 minutes post-dose) 68 (1 hour post-dose)
01 Oct 20[redacted] /Visit 4	Day 28	140/85	59
15 Oct 20[redacted] /Visit 5	Day 42	138/82	56
12 Nov 20[redacted] /Visit 6	Day 70	134/74	53
10 Dec 20[redacted] /Visit 7	Day 98	125/70	62
07 Jan 翌年 /Visit 8a	Day 126	155/80 (30 minutes post-dose) 151/79 (1 hour post-dose)	69 (30 minutes post-dose) 66 (1 hour post-dose)
04 Feb 翌年 /Visit 9	Day 154	136/75	63
04 Mar 翌年 /Visit 10	Day 182	124/78	53
30 Mar 翌年 /Visit 11	Day 208	139/73	56
29 Apr 翌年 /Visit 12	Day 238	134/76	57
27 May 翌年 /Visit 13	Day 266	130/79	54
22 Jun 翌年 /Visit 14	Day 292	131/81	63
22 Jul 翌年 /Visit 15	Day 322	111/65	57
23 Aug 翌年 /Visit 16	Day 354	109/70	58
15 Sep 翌年 /Visit 17	Day 377	126/86	58

a The study day is calculated from the date of informed consent.
AS0011 Week 24 CSR Listing 1.2、Listing 9.1

心電図の結果を下表に示した。

Date/Visit	Study Day[a]	Heart rate (bpm)	RR (ms)	PR (ms)	QRS (ms)	QT (ms)	QTcB (ms)	QTcF (ms)
03 Sep 20[redacted] /Visit 1	Day 0	57	1058	235	107	391	380	383
07 Jan 翌年 /Visit 8a	Day 126	63	955	285	96	388	397	394
04 Mar 翌年 /Visit 10	Day 182	52	1151	283	104	413	385	394

a The study day is calculated from the date of informed consent.
AS0011 Week 24 CSR Listing 1.2、Listing 9.4

治験責任医師によると、被験者は喫煙（1[redacted] 歳から 1 箱/日）、高血圧及び肥満等の心血管系のリスク因子を有していた。被験者に失神による心臓又は脳血管不全の発現は認められなかった。被験者の意識は回復しなかった。失神エピソードの 1 つが肋骨の挫傷を引き起こし、失神についてはまだ原因調査中である。重篤な有害事象の原因は追加調査でも確認されていない。被験者は心臓専門医による経過観察中で、重篤な有害事象発現以降に失神エピソードの発現は認められなかった。

失神は消失した。

失神に伴う治験薬の処置は投与中断と報告された（直近の BKZ 投与は 翌 年　6 月 22 日）。

翌 年　8 月 23 日　治験薬の投与が再開された。

治験薬最終投与。

翌 年　9 月 15 日　最終来院。

被験者は試験を完了し、非盲検継続投与試験である AS0014 試験に移行した。

本報告時点の血小板減少症の転帰は「軽快」であった。

【被験者番号：[redacted]（実施国：英国、人種：白人）、投与群：BKZ 160mg Q4W 群、有害事象名：表在拡大型黒色腫第 1 期】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：3[redacted] 歳	初回診断：2012 年 12 月
既往歴		合併症	
—		片頭痛、皮膚病変（右足第 4 指の病変、診断名不明）	
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
表在拡大型黒色腫第 1 期（表在拡大型黒色腫第 1 期）	257 日	BKZ 160mg	153 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）	

下痢、腹痛、胃食道逆流性疾患、注射部位知覚異常、鼻咽頭炎（2 回）、強直性脊椎炎、表在拡大型黒色腫第 1 期（重篤）、甲状腺の良性新生物、浮動性めまい、錯感覚	desogestrel

処置及び経過	
20[redacted] 年 1 月 2 日	本試験に参加。被験者には癌の家族歴があり、父親には結腸癌及びリンパ腫、祖父母（3 人）には乳癌又は肺癌があった。過去 6 ヵ月以内の飲酒歴があり（10 単位/週）、喫煙者（0.5 箱/日、喫煙歴 14 年）であった。
20[redacted] 年 1 月 9 日	BKZ 160mg Q4W 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 2 月 12 日	非重篤な有害事象として甲状腺の良性新生物が発現した。 本報告時点の甲状腺の良性新生物の転帰は「未回復」であった。治験薬と関連なしと判断された。
20[redacted] 年 5 月 4 日	Week 16 に維持期間の初回投与（BKZ 160mg Q4W の継続投与）を受けた。
20[redacted] 年 9 月 21 日	重篤な有害事象として表在拡大型黒色腫第 1 期が発現した。 前腕の色素性母斑が切除された。前腕の色素性母斑に変化が認められたため、右前腕のパンチ生検が実施された。色素性母斑の生検に伴う疼痛を緩和するため、paracetamol が投与された。治験責任医師によると、切除後に問題は認められなかった。
20[redacted] 年 12 月 2 日	組織学的検査で、0.3cm の非定型メラノサイト性母斑が認められた。被験者の状態は軽度の表在拡大型黒色腫第 1 期（pT1a、垂直増殖期）と診断された。悪性腫瘍の原因は不明であった。
20[redacted] 年 12 月 10 日	治験薬最終投与。
翌年　1 月 26 日	黒色腫の広範囲局所切除術の結果、リンパ管浸潤及び黒色腫の残存は認められず、皮膚癌が完全に切除されたことが確認された。広範囲局所切除術の後、疼痛の治療薬として paracetamol が投与された。その他に必要な治療はなく、皮膚科専門医による定期的な経過観察（月 1 回の皮膚検診を 3 回実施）のみが指示された。治験責任医師によると、前腕の色素性母斑の切除は表在拡大型黒色腫第 1 期に起因するため、色素性母斑の切除を個別の有害事象として報告する必要はなかった。また、治験責任医師は、被験者が皮膚科専門医のみを受診し、腫瘍専門医の受診歴がないことを確認した。AS0014 試験では、治験責任医師と治療を担当する皮膚科専門医が連携し、黒色腫の再発について注意深く観察することとした。
翌年　2 月 20 日	表在拡大型黒色腫第 1 期は消失した。 表在拡大型黒色腫第 1 期に伴う治験薬の処置は変更なしと報告された。
翌年　4 月 13 日	最終来院。 被験者は試験を完了し、非盲検継続投与試験である AS0014 試験に移行した。

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

被験者番号：[redacted]	性別：男性	年齢：4[redacted] 歳	初回診断：2020 年 8 月
既往歴		合併症	
水痘、うつ病、精巣炎、皮膚病変（左上腿の皮膚病変、診断名不明）、左上腿の皮膚病変の切除、動物咬傷（イヌ咬傷）、下気道感染、麦粒腫［右眼瞼の外麦粒腫（麦粒腫）］、蜂巣炎（左手の蜂巣炎）、結膜出血（右眼結膜下出血）、橈骨骨折（右遠位橈骨骨折）、胃腸炎、上気道感染、足部白癬（足部白癬感染）、陰嚢嚢胞（右陰嚢脂腺嚢腫）、右陰嚢嚢胞切除、職場でのストレス、皮膚嚢腫（左頬部嚢腫）、鼻嚢胞、鼻嚢胞切除、尿道狭窄、尿道切開、葉酸欠乏、皮膚潰瘍［左下肢（脛）の潰瘍］		喘息、メラノサイト性母斑（体幹のメラノサイト性母斑）、口腔ヘルペス、高血圧、不眠症、光線角化症（右頬部日光角化症）	
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
自殺念慮（自殺念慮）	123 日	BKZ 160mg	51 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）	

眼そう痒症、下痢、悪心、注射部位疼痛（2 回）、口腔カンジダ症、陰部ヘルペス、せつ（2 回）、自殺念慮（重篤）、陰嚢嚢胞、皮膚炎	salbutamol、montelukast、budesonide with formoterol、*Cannabis sativa*、beclometasone、ramipril、indapamide、amitriptyline（不眠症に対する処方）、felodipine、nystatin、aciclovir

処置及び経過

20[redacted] 年 10 月 27 日	本試験に参加。過去 6 ヵ月以内の飲酒歴があり（45 単位/週）、元喫煙者（喫煙歴 10 年）であった。 スクリーニング来院時、治験薬投与前の eC-SSRS への回答は不完全であり、結果を得ることができなかった。同日、PHQ-9 スコアは 0、BASDAI スコアは 7.5、BASDAI の背部痛スコアは 9 であった。臨床的なうつ病は認められず、不安を訴えることもなかった。
20[redacted] 年 11 月 16 日	BKZ 160mg Q4W 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。 PHQ-9 スコアは適格性基準の範囲内であったが、7 に増加した。被験者によると、背部痛が改善しているように感じたため、*Cannabis sativa* を減量した。
翌年　2 月 9 日	中等度の口腔カンジダ症が発現した。
翌年　3 月 8 日	Week 16 に維持期間の初回投与（BKZ 160mg Q4W の継続投与）を受けた。 治験薬最終投与。 中等度の陰部ヘルペスが発現した。
翌年　3 月 18 日	重篤な有害事象として自殺念慮（臨床的に重要）が発現した。 被験者は治験実施医療機関に電話し、幾分かの自殺思考があることを伝え、試験を中止したいと考えていることを示唆した。被験者によると、雇用（仕事関連のストレス）等の外部要因に加え、口腔真菌感染及び陰部ヘルペスがメンタルヘルス悪化の重要な要因であった。治験責任医師によると、メンタルヘルスの悪化は、前述の口腔真菌感染及び陰部ヘルペス並びに治験薬と時間的な関連性ありと判断された。不眠症は炎症性背部痛に続発した可能性があり、被験者には長年にわたり、夜間の著しい背部痛があった。仕事及び経済的な問題と共に、COVID-19 に関連する旅行制限及びその他の制限もメンタルヘルス悪化に起因したと考えられた。また、過剰な飲酒（45 単位/週）もメンタルヘルス悪化の交絡因子であると考えられた。初回のエタノール及び薬物スクリーニング検査の結果は陰性であった。被験者は飲酒量を減らすように助言された。うつ病（自殺念慮）の治療薬として sertraline が投与された。治験責任医師は、自殺念慮の発現中に被験者は入院しておらず、試験開始前のメンタルヘルス悪化のための入院歴もないことを確認した。
翌年　4 月 6 日	陰部ヘルペスは消失した。
翌年　4 月 7 日	口腔カンジダ症は消失した。同日、eC-SSRS の結果から、被験者には幾分かの自殺を実行する意思（計画を伴わない）が認められ、自殺念慮の存在が示唆された。自殺念慮の強さの合計スコアは 4 であった。更に、自殺について考える頻度は 1 週間に 1 回未満、時間は数秒から数分（一過性）であり、自殺思考は容易に制御できることが明らかになった。被験者によると、自殺思考は確実に消失した。早期中止来院時の PHQ-9 スコアは 8 であった。同日、治験薬の投与は中止され、被験者は自殺念慮のため試験を中止した。被験者はかかりつけ医の経過観察及び治療を受けた。かかりつけ医により sertraline が処方された。被験者により、自殺思考がないことが確認された。PHQ-9 スコアは 2 であった。治験責任医師によると、被験者の経過は sertraline 投与下で良好であり、自殺行為はなかった。併用被疑薬である *Cannabis sativa* の投与は継続された。

翌年　5月7日　自殺念慮は消失した。治験薬及び *Cannabis sativa* と関連ありと判断された。

eC-SSRS スコアの一部を下表に示した。

Date/Visit	Study Day[a]	Question	Response
27 Oct 20[redacted]/ Screening	Day 0	Lifetime outcome-Lifetime	Incomplete
		Recent outcome-Lifetime	Incomplete
		Ideation, Intent, No Plan-Lifetime	NA
		Ideation, Intent, No Plan-past 6 months	NA
		Ideation, Plan, Intent-Lifetime	NA
		Ideation, Plan, Intent-past 6 months	NA
		Most Severe Ideation-Lifetime	No ideation
		Most Severe Ideation-past 6 months	NA
		Non-Specific Suicidal Thought-Lifetime	No
		Non-Specific Suicidal Thought-past 6 months	NA
		Specific Thoughts Method-Lifetime	NA
		Specific Thoughts Method-past 6 months	NA
		Wish to be Dead-Lifetime	No
		Wish to be Dead-past 6 months	NA
		Most Severe Ideation, Control-Lifetime	NA
		Most Severe Ideation, Duration-Lifetime	NA
		Most Severe Ideation, Reasons-Lifetime	NA
		Most Severe Ideation, Deterrents-Lifetime	NA
		Most Severe Ideation, Frequency-Lifetime	NA
		Total Intensity Score-Lifetime	NA
		Aborted Attempt-Lifetime	No
		Aborted Attempt-past 24 months	NA
		Actual Attempt-Lifetime	No
		Actual Attempt-past 24 months	NA
		First Attempt Lethality-Lifetime	NA
		First Attempt Potential-Lifetime	NA
		Interrupted Attempt-Lifetime	No
		Interrupted Attempt-past 24 months	NA
		Most Recent Attempt Lethality-Lifetime	NA
		Most Recent Attempt Potential-Lifetime	NA
		Most Serious Attempt Lethality-Lifetime	NA
		Most Serious Attempt Potential-Lifetime	NA
		Non-suicidal Self-injurious Behavior-Lifetime	No
		Number Non-suicidal Self- Injurious Behavior-Lifetime	0
		Number of Aborted Attempts-Lifetime	0
		Number of Actual Attempts-Lifetime	0
		Number of Interrupted Attempts-Lifetime	0
		Number of Preparatory Acts-Lifetime	0
		Preparatory Acts/Behavior-Lifetime	No
		Preparatory Acts/Behavior-past 24 months	NA
16 Nov 20[redacted]/ Baseline	Day 20	Lifetime outcome-Lifetime	Negative
		Recent outcome-Lifetime	Negative
		Ideation, Intent, No Plan-Lifetime	NA
		Ideation, Intent, No Plan-past 6 months	NA
		Ideation, Plan, Intent-Lifetime	NA
		Ideation, Plan, Intent-past 6 months	NA
		Most Severe Ideation-Lifetime	No ideation
		Most Severe Ideation-past 6 months	NA
		Non-Specific Suicidal Thought-Lifetime	No
		Non-Specific Suicidal Thought-past 6 months	NA
		Specific Thoughts Method-Lifetime	NA
		Specific Thoughts Method-past 6 months	NA
		Most Severe Ideation, Control-Lifetime	NA
		Wish to be Dead-Lifetime	No
		Wish to be Dead-past 6 months	NA
		Most Severe Ideation, Duration-Lifetime	NA
		Most Severe Ideation, Reasons-Lifetime	NA
		Most Severe Ideation, Deterrents-Lifetime	NA
		Most Severe Ideation, Frequency-Lifetime	NA
		Total Intensity Score-Lifetime	NA
		Aborted Attempt-Lifetime	No
		Aborted Attempt-past 24 months	NA
		Actual Attempt-Lifetime	No
		Actual Attempt-past 24 months	NA
		First Attempt Lethality-Lifetime	NA
		First Attempt Potential-Lifetime	NA
		Interrupted Attempt-Lifetime	No

		Interrupted Attempt-past 24 months	NA
		Most Recent Attempt Lethality-Lifetime	NA
		Most Recent Attempt Potential-Lifetime	NA
		Most Serious Attempt Lethality-Lifetime	NA
		Most Serious Attempt Potential-Lifetime	NA
		Non-suicidal Self-injurious Behavior-Lifetime	No
		Number Non-suicidal Self- Injurious Behavior- Lifetime	0
		Number of Aborted Attempts-Lifetime	0
		Number of Actual Attempts-Lifetime	0
		Number of Interrupted Attempts-Lifetime	0
		Number of Preparatory Acts-Lifetime	0
		Preparatory Acts/Behavior-Lifetime	No
		Preparatory Acts/Behavior-past 24 months	NA
14 Dec 20[redacted] / Week 4	Day 48	Lifetime outcome-Lifetime	Negative
		Ideation, Intent, No Plan-Lifetime	NA
		Ideation, Plan, Intent-Lifetime	NA
		Most Severe Ideation-Lifetime	No ideation
		Non-Specific Suicidal Thought-Lifetime	No
		Specific Thoughts Method-Lifetime	NA
		Wish to be Dead-Lifetime	No
		Most Severe Ideation, Control-Lifetime	NA
		Most Severe Ideation, Duration-Lifetime	NA
		Most Severe Ideation, Reasons-Lifetime	NA
		Most Severe Ideation, Deterrents-Lifetime	NA
		Most Severe Ideation, Frequency-Lifetime	NA
		Total Intensity Score-Lifetime	NA
		Aborted Attempt-Lifetime	No
		Actual Attempt-Lifetime	No
		Interrupted Attempt-Lifetime	No
		Most Serious Attempt Lethality-Lifetime	NA
		Most Serious Attempt Potential-Lifetime	NA
		Non-suicidal Self-injurious Behavior-Lifetime	No
		Number Non-suicidal Self- Injurious Behavior-Lifetime	0
		Number of Aborted Attempts-Lifetime	0
		Number of Actual Attempts-Lifetime	0
		Number of Interrupted Attempts-Lifetime	0
		Number of Preparatory Acts-Lifetime	0
		Preparatory Acts/Behavior-Lifetime	No
08 Mar 翌年 / Week 16	Day 132	Lifetime outcome-Lifetime	Negative
		Ideation, Intent, No Plan-Lifetime	NA
		Ideation, Plan, Intent-Lifetime	NA
		Most Severe Ideation-Lifetime	No ideation
		Non-Specific Suicidal Thought-Lifetime	No
		Specific Thoughts Method-Lifetime	NA
		Wish to be Dead-Lifetime	No
		Most Severe Ideation, Control-Lifetime	NA
		Most Severe Ideation, Duration-Lifetime	NA
		Most Severe Ideation, Reasons-Lifetime	NA
		Most Severe Ideation, Deterrents-Lifetime	NA
		Most Severe Ideation, Frequency-Lifetime	NA
		Total Intensity Score-Lifetime	NA
		Aborted Attempt-Lifetime	No
		Actual Attempt-Lifetime	No
		Interrupted Attempt-Lifetime	No
		Most Serious Attempt Lethality-Lifetime	NA
		Most Serious Attempt Potential-Lifetime	NA
		Non-suicidal Self-injurious Behavior-Lifetime	No
		Number Non-suicidal Self- Injurious Behavior-Lifetime	0
		Number of Aborted Attempts-Lifetime	0
		Number of Actual Attempts-Lifetime	0
		Number of Interrupted Attempts-Lifetime	0
		Number of Preparatory Acts-Lifetime	0
		Preparatory Acts/Behavior-Lifetime	No
07 Apr 翌年 / ET Visit	Day 162	Lifetime outcome-Lifetime	Positive
		Ideation, Intent, No Plan-Lifetime	Yes
		Ideation, Plan, Intent-Lifetime	No
		Most Severe Ideation-Lifetime	4. some intent to act, no plan
		Non-Specific Suicidal Thought-Lifetime	Yes

		Most Severe Ideation, Control-Lifetime	Easily controlled [1]
		Specific Thoughts Method-Lifetime	No
		Wish to be Dead-Lifetime	No
		Most Severe Ideation, Duration-Lifetime	Fleeting, lasting seconds to minutes [1]
		Most Severe Ideation, Reasons-Lifetime	No reason in mind [0]
		Most Severe Ideation, Deterrents-Lifetime	Something definitely stopped thoughts [1]
		Most Severe Ideation, Frequency-Lifetime	Less than once per week [1]
		Total Intensity Score-Lifetime	4
		Aborted Attempt-Lifetime	No
		Actual Attempt-Lifetime	No
		Interrupted Attempt-Lifetime	No
		Most Serious Attempt Lethality-Lifetime	NA
		Most Serious Attempt Potential-Lifetime	NA
		Non-suicidal Self-injurious Behavior-Lifetime	No
		Number Non-suicidal Self- Injurious Behavior- Lifetime	0
		Number of Aborted Attempts-Lifetime	0
		Number of Actual Attempts-Lifetime	0
		Number of Interrupted Attempts-Lifetime	0
		Number of Preparatory Acts-Lifetime	0
		Preparatory Acts/Behavior-Lifetime	No
26 Jul 翌年 / SFU	Day 272	Lifetime outcome-Lifetime	Positive
		Ideation, Intent, No Plan-Lifetime	Yes
		Ideation, Plan, Intent-Lifetime	Yes
		Most Severe Ideation-Lifetime	5.Specific plan and intent
		Non-Specific Suicidal Thought-Lifetime	Yes
		Specific Thoughts Method-Lifetime	Yes
		Wish to be Dead-Lifetime	Yes
		Most Severe Ideation, Control-Lifetime	With a little difficulty [2]
		Most Severe Ideation, Duration-Lifetime	Between 1 and 4 hours [3]
		Most Severe Ideation, Reasons-Lifetime	No reason in mind [0]
		Most Severe Ideation, Deterrents-Lifetime	Something definitely stopped thoughts [1]
		Most Severe Ideation, Frequency-Lifetime	Daily or almost daily [4]
		Total Intensity Score-Lifetime	10
		Aborted Attempt-Lifetime	Yes
		Actual Attempt-Lifetime	No
		Interrupted Attempt	Yes
		Most Serious Attempt Lethality-Lifetime	NA
		Most Serious Attempt Potential-Lifetime	NA
		Non-suicidal Self-injurious Behavior-Lifetime	No
		Number Non-suicidal Self- Injurious Behavior-Lifetime	0
		Number of Aborted Attempts-Lifetime	1
		Number of Actual Attempts-Lifetime	0
		Number of Interrupted Attempts-Lifetime	1
		Number of Preparatory Acts-Lifetime	0
		Preparatory Acts/Behavior-Lifetime	No

ET：早期中止、NA：該当せず、SFU：安全性追跡調査
a The study day is calculated from the date of informed consent.
AS0011 Week 24 CSR Listing 1.2、Listing 9.6.1

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
27 Oct 20[redacted] /Screening	Day 0	0	NA
16 Nov 20[redacted] /Baseline	Day 20	7	NA
14 Dec 20[redacted] /Week 4	Day 48	7	0
11 Jan 翌年 /Week 8	Day 76	7	0
08 Feb 翌年 /Week 12	Day 104	3	−4
08 Mar 翌年 /Week 16	Day 132	5	−2
07 Apr 翌年 /ET Visit	Day 162	8	1
26 Jul 翌年 /SFU Visit	Day 272	14	7

ET：早期中止、NA：該当せず、SFU：安全性追跡調査
a The study day is calculated from the date of informed consent.

	AS0011 Week 24 CSR Listing 1.2、Listing 9.7 自殺念慮は神経精神事象判定委員会で以下のとおり判定された。 判定委員会の決定：自殺事象 事象のタイプ：自殺念慮 自殺の意思：あり 自殺念慮の臨床的重要性：臨床的に重要 自殺念慮は消失した。 自殺念慮に伴う治験薬の処置は投与中止と報告された。
翌年　7月26日	自殺念慮のため、被験者は試験を中止した。 最終来院（安全性追跡調査）。

【被験者番号：[redacted]（実施国：ハンガリー、人種：白人）、投与群：BKZ 160mg Q4W群、有害事象名：潰瘍性大腸炎】

被験者番号：[redacted]	性別：男性	年齢：3[redacted]歳	初回診断：2019年4月
既往歴		合併症	
乾癬		腱炎	
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
潰瘍性大腸炎 （潰瘍性大腸炎）	50日	BKZ 160mg	120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（後遺症あり）	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）	
潰瘍性大腸炎（重篤）		aceclofenac	

処置及び経過	
20[redacted]年10月30日	スクリーニング時、HLA-B27陰性であった。
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、喫煙者（1箱/日、喫煙歴10年間）であった。胃腸症状の既往歴はなく、スクリーニング時及びベースライン時にも胃腸症状はなかった。
20[redacted]年11月27日	BKZ 160mg Q4W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12月23日	治験薬最終投与。
年月日不明	下腹部痛、反復する血便及び嘔吐（3回）を伴う、様々な重症度の下痢が発現した。被験者は正常に飲料を摂取することができ、排尿は正常であり、発熱は認められなかった。
翌年　1月15日	重篤な有害事象として潰瘍性大腸炎が発現した。 被験者は胃腸科を紹介された。
翌年　1月16日	高度の小腸炎が発現した。
翌年　1月18日	便細菌検査の結果、*Salmonella*、*Yersinia*、*Campylobacter*、*Clostridium*、アデノウイルス及びロタウイルス陰性であった。便細菌検査の結果から、被験者の症状が感染によるものではないことが示された。
翌年　1月21日	状態が悪化し、被験者は病院を受診した。CRPが185.1mg/Lに上昇した。腎機能、肝機能及びイオン濃度は正常であった。軽度の白血球増加症が発現した。同日、被験者は入院した。入院中、被験者の腹部は柔らかく、触診可能であり、胸郭の奥にわずかな圧痛があり、異常な抵抗及び筋性防御は認められなかった。被験者の状態は潰瘍性大腸炎（非感染性胃腸炎）と診断された。治療薬としてrifaximin、*Saccharomyces boulardii*、loperamide、electrolytes及びdrotaverineが投与され、十分な水分を含んだ計画的な食事が与えられた。
翌年　1月22日	治験薬の投与を中止した。
翌年　1月24日	全身状態及び下痢は徐々に改善し、被験者は良好な状態で退院した。治験責任医師によると、治療に関連した合併症は認められなかった。消化器専門医によると、事象は治験薬の副作用であると疑われた。
翌年　1月28日	結腸内視鏡検査で潰瘍性大腸炎が認められた。治療薬として*Saccharomyces boulardii*、loperamide、sulfasalazine、methylprednisolone、mesalazine及びpotassium chlorideが投与された。便中カルプロテクチンの評価は行われなかった。
翌年　5月13日	潰瘍性大腸炎は後遺症（水様便の排泄）を伴い消失した。治験薬と関連あり、他のいずれの併用薬とも関連なしと判断された。 潰瘍性大腸炎に伴う治験薬の処置は投与中止と報告された。
翌年　5月18日	最終来院。

	被験者は同意撤回し、試験を中止した。その後、非盲検継続投与試験である AS0014 試験に移行しなかった。 本事象は胃腸系事象判定委員会により、「probable IBD」に該当する潰瘍性大腸炎と判定された。

【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：胆石症】

被験者番号：[redacted]	性別：男性	年齢：3[redacted] 歳	初回診断：2020 年 5 月
既往歴		合併症	
右下肢の静脈瘤、直腸出血		非ステロイド性消炎鎮痛剤（indomethacine）関連皮疹、肝機能検査値上昇、胃食道逆流性疾患、椎間板突出	
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
胆石症（胆石症）	19 日	BKZ 160mg	107 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）	
腹痛、便秘、痔出血、嘔吐、胆石症（重篤）、胆嚢障害、脂肪肝、感覚鈍麻、発疹		omeprazole	

処置及び経過

20[redacted] 年 6 月 22 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 7 月 20 日	BKZ 160mg Q4W 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。 非重篤な有害事象として便秘が発現した。
20[redacted] 年 7 月 27 日	便秘は消失した。治験薬と関連なしと判断された。
20[redacted] 年 8 月 7 日	重篤な有害事象として胆石症が、非重篤な有害事象として腹痛、嘔吐、胆嚢障害及び脂肪肝が発現し、救急処置室を受診した。同日、胆嚢の超音波検査を実施した（結果の報告なし）。被験者は慢性的な背部痛について言及したが、急性増悪ではなかった。悪心の治療薬として ondansetron、腹痛の治療薬として morphine 及び sodium chloride が投与された。 同日、嘔吐は消失した。治験薬と関連なしと判断された。
20[redacted] 年 8 月 10 日	腹痛及び胆嚢障害は消失した。治験薬と関連なしと判断された。
20[redacted] 年 8 月 17 日	脂肪肝は消失した。治験薬と関連なしと判断された。
20[redacted] 年 9 月 9 日	腹部及び骨盤の造影 CT 検査、胸部 X 線検査及び腹部胆嚢の超音波検査を行った（結果の報告なし）。
20[redacted] 年 11 月 5 日	非重篤な有害事象として痔出血が発現し、救急処置室を受診した。治療薬として pantoprazole 及び phenylephrine が投与された。
20[redacted] 年 11 月 9 日	皮膚生検を行った（結果の報告なし）。治験責任医師によると、被験者の直腸出血は既往歴の一部であり、直近の事象発現の前に NSAID の投与は受けていなかった。直腸出血は非重篤な有害事象であり、痔と関連があった。被験者は入院はしなかったが、救急処置室を受診し、同日中に退院した。治療薬として normal saline、pantoprazole solution and drip 及び phenylephrine が投与された。
20[redacted] 年 11 月 11 日	Week 16 に維持期間の初回投与（BKZ 160mg Q4W の継続投与）を受けた。
20[redacted] 年 11 月 19 日	被験者は持続性の右上腹部痛のため、救急処置室を受診した（1 週間前にも同様の症状が認められた）。右上腹部痛は経口での食事で悪化した。血便が 1 週間認められた。被験者は処方された医薬品をすべて使用した。被験者は悪心、嘔吐、下痢、息切れ、胸痛、咳嗽、発熱、悪寒及び最近の新型コロナウイルスの感染を否定した。同日、胆嚢の超音波検査で、胆嚢壁に並行する多数の点状高エコーが認められた。一部の点状高エコーには音響陰影が認められなかったが、その他の点状高エコーは小さく、後方に音響陰影が認められた。胆嚢周辺の貯留液は認められなかったが、胆嚢炎を示す超音波マーフィー徴候は陽性であった。AST は上昇し（結果の報告なし）、リパーゼには顕著な異常は認められなかった。CT スキャンの結果、顕著な異常は認められなかった。悪心及び複数回の嘔吐のエピソードを伴う疼痛が発現した。被験者は腹痛のため入院し、胆石症と診断された。胆石症の治療薬として morphine、ondansetron 及び iopamidol が投与された。治験責任医師によると、炎症性腸疾患は除外された。
20[redacted] 年 11 月 20 日	腹腔鏡下胆嚢切除が行われた。切除に伴う合併症は認められなかった。退院時の診断は急性胆嚢炎に伴う胆嚢結石であった。退院時、疼痛の治療薬として acetaminophen 及び codeine 並びに悪心の治療薬として ondansetron が投与されていた。

20[redacted] 年 11 月 21 日	痔出血は消失した。治験薬と関連なしと判断された。 胆石症は消失した。胆石症に伴う治験薬の処置は変更なしと報告された。
翌年　6 月 21 日	治験薬最終投与。
翌年　7 月 26 日	最終来院。 被験者は試験を完了し、非盲検継続投与試験である AS0014 試験に移行した。

（2）　PBO/BKZ 160mg Q4W 群

【被験者番号：[redacted]（実施国：ベルギー、人種：白人）、投与群：PBO/BKZ 160mg Q4W 群、有害事象名：裂孔ヘルニア、麻痺性イレウス】

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	
虫垂切除、子宮摘出、頚椎手術、腰椎手術、胆嚢切除、胃バイパス、半月板部分切除		クローン病、変形性関節症	
有害事象名（基本語）	発現までの日数	発現時の投与	持続期間
裂孔ヘルニア（裂孔ヘルニア）、麻痺性イレウス（麻痺性イレウス）	裂孔ヘルニア：— 麻痺性イレウス：330 日	裂孔ヘルニア：BKZ 160mg Q4W 麻痺性イレウス：BKZ 160mg Q4W	裂孔ヘルニア：77 日 麻痺性イレウス：2 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
裂孔ヘルニア：中等度 麻痺性イレウス：中等度	裂孔ヘルニア：該当なし 麻痺性イレウス：該当なし	裂孔ヘルニア：回復 麻痺性イレウス：回復	裂孔ヘルニア：関連なし 麻痺性イレウス：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）	
鉄欠乏性貧血、クローン病、裂孔ヘルニア（重篤）、腹痛、麻痺性イレウス（重篤）、エロモナス検査陽性、便中カルプロテクチン増加、ビタミン B12 欠乏		裂孔ヘルニア及び麻痺性イレウス：esomeprazole 麻痺性イレウス：enoxaparin、paracetamol	

処置及び経過

20[redacted] 年 10 月 15 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（0.5 箱/日）（喫煙歴 43 年）であった。炎症性腸疾患（発現日：2005 年 1 月 1 日）の既往歴があったが、本試験のスクリーニング及びベースライン時には無症候性であった。スクリーニング時、HLA-B27 陰性であった。
20[redacted] 年 11 月 14 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。
翌年　3 月 5 日	Week 16 に BKZ 160mg Q4W 群に再割り付けされ、維持期間の初回投与を受けた。
翌年　5 月 28 日	治験薬最終投与。
翌年　6 月 22 日	非重篤な有害事象としてクローン病再燃が発現した。クローン病再燃の重症度は中等度と判断された。症状として右窩の腹部仙痛が認められた。炎症性腸疾患の診断は初めてではなく、2005 年に消化器専門医により、結腸内視鏡検査で炎症性腸疾患と診断された。治療薬として otilonium が投与された。
翌年　6 月 24 日	鉄欠乏性貧血及びビタミン B12 欠乏が発現し、便中にエロモナス菌が認められた。便中カルプロテクチン陽性であった。便中のエロモナス菌の治療薬として ciprofloxacin が投与された。
翌年　7 月 3 日	腹部 CT スキャンの結果、胸部に限局的な胃空腸吻合部のヘルニアが認められた。吻合部の拡張は良好であった。実質性病変、アデノパシー及び骨病変の疑いは認められなかった。回腸末端部に限局的な粘膜下脂肪腫の変化及び両側の仙腸骨炎（いずれもクローン病の既往に関連）が認められた。
翌年　9 月（日付不明）	重篤な有害事象として裂孔ヘルニアが発現し、被験者は入院した。被験者は食後痛及び嚥下障害を訴えた。
翌年　9 月 29 日	回腸末端の結腸内視鏡検査で、わずかに活動的な潰瘍性末端回腸炎が認められた。
翌年　10 月 6 日	胃嚢の完全なヘルニア化及び胸腔内の胃空腸吻合部の広範囲にわたる三次収縮等のため、癒着剥離を伴う胃バイパス再置換術及び胆嚢再建術が行われた。小腸の閉塞性の癒着が剥離され、腸間膜が閉鎖された。身体検査の結果、腹部は柔らかく、開腹手術後の瘢痕が認められた。治療薬として enoxaparin 及び paracetamol が投与された。
翌年　10 月 8 日	被験者は退院した。同日、腹痛及び嘔吐が発現し、被験者は救急処置を受けるため再度入院した。

	重篤な有害事象として麻痺性イレウスが発現した。被験者は経過観察のため一晩入院した。
翌年　10月9日	被験者は退院した。 麻痺性イレウスは消失した。
翌年　10月15日	被験者は翌年　10月6日に除去した腹腔内の癒着の経過観察を受けた。
年月日不明	右窩に持続性の腹痛が発現した。腹痛はナイフを刺すような感覚を伴い、拍動性であった。便は固かったが、被験者は更に刺すような腹痛を感じ、排便が困難であった。
翌年　11月16日	裂孔ヘルニアは消失した。 最終来院。
翌年　12月9日	持続する右側腹部痛の再診察ため、被験者は消化器専門医を受診した。被験者の状態は鉄欠乏性貧血、ビタミンB12欠乏及びビタミンD欠乏と再度診断された。便検査の結果、*Cryptosporidium* 陰性であり、カルプロテクチン838pg/gであった。好気性培養で腸管病原体は認められず、寄生虫学的検査の結果は陰性であった。Vitamin B12及びferrous sulfateの投与が開始された。 クローン病再燃に伴う治験薬の処置は投与中止と報告された。 裂孔ヘルニア及び麻痺性イレウスに伴う治験薬の処置は、いずれの事象も治験薬最終投与後に発現したため、該当なしと報告された。 本報告時点で、クローン病再燃の転帰は「未回復」であった。 被験者はクローン病再燃のため、試験を中止した。 腸の炎症の所見が認められたため、クローン病再燃は胃腸系事象判定委員会により「definite IBD」に該当するクローン病と判定された。

【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：洞結節機能不全】

被験者番号：[redacted]	性別：男性	年齢：6[redacted]歳	初回診断：2012年11月
既往歴		合併症	
鼻茸、脊椎すべり症、心房細動		腎結石症、高血圧、徐脈	
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
洞不全症候群 （洞結節機能不全）	253日	BKZ 160mg	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）	
心房細動、洞結節機能不全（重篤）、高血圧		nimesulide、ramipril、warfarin、metoprolol	

処置及び経過	
年月日不明	本試験のスクリーニング前、徐脈のためmetoprolol（詳細不明）が減量された。本試験参加時の心電図の結果、心拍数46bpmであり、被験者に徐脈があることが確認された。その他の心臓疾患はなかった。被験者には発現日不明の動悸があった。
20[redacted]年9月16日	本試験に参加。過去6ヵ月以内の飲酒歴があり（1単位/週）、元喫煙者（喫煙歴23年）であった。
20[redacted]年10月14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。
翌年　2月5日	Week 16にBKZ 160mg Q4W群に再割り付けされ、維持期間の初回投与を受けた。
翌年　6月8日	非重篤な有害事象として中等度の心房細動が発現した。治療薬としてwarfarinが投与された。治験薬と関連なしと判断された。
翌年　6月22日	重篤な有害事象として洞結節機能不全が発現した。 被験者の状態は中等度の洞不全症候群と診断された。治療薬としてwarfarin、propafenone、omeprazole及びrivaroxabanが投与された。治験責任医師によると、洞結節機能不全は、心房細動の経過観察中に初めて認められた。

翌年　6月25日　ペースメーカーが挿入された。心電図で、ペースメーカーが完全に機能していることが確認された。

バイタルサインの結果を下表に示した。

Visit/Date	Study Day[a]	Blood pressure (mmHg)	Pulse rate (bpm)
16 Sep 20[redacted] / Visit 1 (Screening)	Day 0	140/85	52
14 Oct 20[redacted] / Visit 2 (Day 1, Baseline)	Day 28	140/85 (Pre-dose) 140/75 (30 minutes post-dose) 140/80 (1-hour post-dose)	62 (Pre-dose) 64 (30 minutes post-dose) 62 (1-hour post-dose)
29 Oct 20[redacted] / Visit 4 (Week 2)	Day 43	140/90	52
13 Nov 20[redacted] / Visit 5 (Week 4)	Day 58	130/85	52
11 Dec 20[redacted] / Visit 6 (Week 8)	Day 86	138/90	60
08 Jan 翌年 / Visit 7 (Week 12)	Day 114	125/80	56
05 Feb 翌年 / Visit 8a (Week 16)	Day 142	135/85 (Pre-dose) 135/80 (30 minutes post-dose) 130/80 (1-hour post-dose)	50 (Pre-dose) 50 (30 minutes post-dose) 52 (1-hour post-dose)
30 Mar 翌年 / Visit 10 (Week 24)	Day 196	140/80	52
27 Apr 翌年 / Visit 11 (Week 28)	Day 224	155/90	51
28 May 翌年 / Visit 12 (Week 32)	Day 255	130/80	50
01 Jul 翌年 / Visit 13 (Week 36)	Day 289	130/80	59
04 Aug 翌年 / Visit 14 (Week 40)	Day 323	145/85	78
20 Aug 翌年 / Visit 15 (Week 44)	Day 339	150/90	60
16 Sep 翌年 / Visit 16 (Week 48)	Day 366	150/85	60
14 Oct 翌年 / Visit 17 (Week 52)	Day 394	165/95	60

a The study day is calculated from the date of informed consent.
AS0011 Week 24 CSR Listing 1.2、Listing 9.1

心電図の結果を下表に示した。

Visit/Date	Study Day[a]	Heart rate (bpm)	RR (ms)	PR (ms)	QRS (ms)	QT (ms)	QTcB (ms)	QTcF (ms)
16 Sep 20[redacted] / Visit 1 (Screening)	Day 0	46	1307	168	94	409	357	374
05 Feb 翌年 / Visit 8a (Week 16)	Day 142	48	1247	176	103	432	387	401
30 Mar 翌年 / Visit 10 (Week 24)	Day 196	48	1255	186	96	404	361	375
14 Oct 翌年 / Visit 17 (Week 52)	Day 394	60	999	NAV	142	373	373	373

NAV：該当せず
a The study day is calculated from the date of informed consent.
AS0011 Week 24 CSR Listing 1.2、Listing 9.4

心房細動及び洞結節機能不全は消失した。
洞結節機能不全に伴う治験薬の処置は変更なしと報告された。

翌年　9月16日　治験薬最終投与。

翌年　10月14日　最終来院。
非重篤な有害事象として中等度の高血圧悪化が発現した。本報告時点の高血圧悪化の転帰は「未回復」であった。治験薬と関連なしと判断された。
被験者は試験を完了し、非盲検継続投与試験である AS0014 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：丹毒】

被験者番号：[redacted]	性別：男性	年齢：5[redacted] 歳	初回診断：2002 年 12 月
既往歴		合併症	
半月板損傷（左膝半月板損傷）、左膝半月板損傷の手術、虹彩毛様体炎（急性前部ぶどう膜炎の再発）、穿孔性胃潰瘍、丹毒（左下肢丹毒）、両鼻腔の内視鏡手術、鼻中隔形成、副鼻腔炎		関節痛（両股関節痛及び両膝関節痛）、薬物過敏症（penicillin アレルギー）、肥満、末梢静脈疾患	
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
左ふくらはぎ丹毒の再発（丹毒）	146 日	BKZ 160mg	29 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）	
ぶどう膜炎、脂肪肝、外耳炎、爪真菌症、丹毒（重篤）、2 型糖尿病、高血糖、血尿		celecoxib、omeprazole、diosmin with hesperidin、metformin	

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（10 単位/週）があり、喫煙者（1 箱/日、喫煙歴 30 年間）であった。ぶどう膜炎の既往歴（2002 年、月日不明）があった。
20[redacted] 年 10 月 16 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 12 月 5 日	被験者の状態は糖尿病と診断された。翌 年　2 月（日付不明）以降、血糖コントロール良好であった。
翌 年　2 月 6 日	Week 16 に BKZ 160mg Q4W 群に再割り付けされ、維持期間の初回投与を受けた。
翌 年　3 月 9 日	重篤な有害事象として丹毒が発現した。 左ふくらはぎに戦慄、悪寒、腫脹及び発赤が発現した。aminopenicillin が 4 回投与されたが、ふくらはぎの腫脹及び紅斑は悪化した。同日、被験者は抗生物質の静脈内投与及び更なる検査のため入院した。被験者の状態は高度の左ふくらはぎ丹毒の再発と診断された。
翌 年　3 月 11 日	左ふくらはぎ丹毒の再発の治療薬として clindamycin、penicillin 及び ichthammol が投与された。同日、下肢の爪真菌症が発現し、治療薬として ciclopirox が投与された。抗生物質による治療は奏効した。
翌 年　3 月 24 日	ふくらはぎ静脈の複式超音波検査の結果、ふくらはぎの遠位 3 分の 1 に深部静脈血栓症及びリンパ浮腫は認められなかった。深部静脈血栓症の予防のため nadroparin が投与された。
翌 年　3 月 25 日	被験者は退院した。 治験責任医師によると、左ふくらはぎ丹毒の再発は基礎疾患が悪化したものではなく、丹毒の再発の原因は不明であったが、被験者には両足の腫脹を伴う肥満及び糖尿病があった。
翌 年　4 月 6 日	丹毒は消失した。 丹毒に伴う治験薬の処置は投与中断と報告された（直近の BKZ 投与は 翌 年　3 月 4 日）。
翌 年　5 月 27 日	治験薬の投与が再開された。
翌 年　9 月 16 日	治験薬最終投与。
翌 年　10 月 16 日	最終来院。 被験者は試験を完了し、非盲検継続投与試験である AS0014 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：PBO/BKZ 160mg Q4W 群、有害事象名：ウイルス感染、うつ病】

被験者番号：[redacted]	性別：男性	年齢：4[redacted] 歳	初回診断：2019 年 12 月
既往歴		合併症	
幽門狭窄、幽門狭窄の手術、胃炎、出血性胃炎、アルコール摂取、てんかん、失神（痙攣性失神）、両側耳鳴、痙攣性発作、憩室炎、膵炎、頚部脊柱管（第 4/第 5 頚椎）癒合術、第 5 腰椎/第 1 仙骨安定化術、憩室炎、腰部脊柱管（第 4/第 5 腰椎及び第 5 腰椎/第 1 仙骨）の硬膜外浸潤（8 回）、十二指腸潰瘍、膵壊死、膵炎、食道アカラシア、バレット食道が認められた後の胃食道逆流性疾患		動物アレルギー（獣毛アレルギー）、家塵アレルギー、不安、うつ病、バレット食道、睡眠障害、痔核、末梢関節炎、ラクトース不耐性、注意欠陥多動性障害、胆石症、肝臓血管腫、乳アレルギー	
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
熱性ウイルス感染の疑い（ウイルス感染）、 うつ病の悪化（うつ病）	ウイルス感染：73 日 うつ病：82 日	ウイルス感染：PBO うつ病：PBO	ウイルス感染：4 日 うつ病：38 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
ウイルス感染：中等度 うつ病：軽度	ウイルス感染：変更なし うつ病：投与中断	ウイルス感染：回復 うつ病：回復	ウイルス感染：関連あり うつ病：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）	
脾腫、5 型高脂血症、膵機能不全、アルコール性肝疾患、無症候性細菌尿、麦粒腫、ウイルス感染（重篤）、歯牙破折、糖尿病、強直性脊椎炎、うつ病（重篤）、腎症		zolpidem、metamizole、prothipendyl、pantoprazole、methylphenidate、trimipramine、etoricoxib、pregabalin、acetylsalicylic acid	

処置及び経過

20[redacted] 年 6 月 16 日	本試験に参加。長年にわたるうつ病の家族歴があった。過去 6 ヵ月以内の飲酒歴（6 単位/週）があったが、飲酒することはほとんどなかった。元喫煙者（喫煙歴 3 年）であった（約 1 年前から電子たばこを使用し、電子たばこ以外の喫煙はなかった）。cannabis を使用することが時々あったが、スクリーニング前 6 ヵ月以内の薬物乱用及び物質乱用の既往はなかった。 スクリーニング期間中、GGT が上昇した。
20[redacted] 年 7 月 3 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 9 月 13 日	重篤な有害事象としてウイルス感染並びに非重篤な有害事象として無症候性細菌尿及び麦粒腫が発現した。 被験者に過去 12 ヵ月以内の真菌感染の既往はなく、発熱、咳嗽及び COVID-19 の発現はなかった。COVID-19 患者との接触はなかった。 発熱（39.9℃）、疲労、全身の極度の消耗及び湿疹/アレルギー（COVID-19 又はインフルエンザの疑い）が発現し、被験者は入院した。同日、嚥下困難、首の両側の発疹及び顎の障害が発現した。首の鎖骨上及び鎖骨下にリンパ節症は認められなかった。麦粒腫及び歯科医により治療（日付不明）された大臼歯の破損が認められた。大臼歯の破損は感染症ではなく、抗生物質は使用されなかった。
20[redacted] 年 9 月 14 日	CRP 49.4mg/L（基準範囲：5mg/L 未満）であった。胸部 X 線検査の結果は正常であった。咳嗽、下痢、嘔吐、悪心、排尿時の灼熱感及び腹痛は認められなかった。同日、インフルエンザ A/B 検査及び血清学的検査（エプスタイン・バーウイルス及びサイトメガロウイルス）の結果は陰性であった。腹部超音波検査の結果、脾腫（13cm）が認められた。COVID-19 のスワブ検査の結果は陰性であった。臨床検査結果から、COVID-19 及びインフルエンザは除外され、発熱の原因は不明であった。病理学的所見は認められず、被験者の状態は熱性ウイルス感染の疑いと診断された。アルコール摂取、膵炎及び憩室炎の徴候は認められなかった。同日、臨床検査の結果、リンパ球数 42.9%（基準範囲：25～40%）、単球数 11.4%（基準範囲：2～10%）、CRP 49.4mg/L（基準範囲：6%未満）、白血球数 3.5nL（基準範囲：3.9～10nL）及び好中球数 48.6%（基準範囲：50～70%）であった。
20[redacted] 年 9 月（日付不明）	CRP 60mg/L であった。
20[redacted] 年 9 月 15 日	COVID-19 のスワブ検査の結果は陰性であった。

20[redacted] 年 9 月 16 日	無症候性細菌尿は消失した。治験薬と関連なしと判断された。 経胸壁心エコー像は正常であった［心エコー画像は正常（心臓腔及び大静脈に拡張が認められない）、左心室の機能は良好、心臓弁は柔軟で肺塞栓症は認められなかった］。CRP 42.5mg/L であった。腹部超音波検査で、約 1cm の胆石を伴う胆石症及び血管腫が認められたが、顕著な異常は認められなかった。膵実質は幾分か不均一であった。入院中、被験者の状態は脂肪肝（グレード 1）、肝腫大、両側の慢性腎症、肝血管腫の疑い及び慢性膵炎の既往を伴う急性浮腫性膵炎（慢性的なアルコール乱用があることから、アルコールに起因すると考えられる）と診断された。肝機能検査値の上昇は、慢性的なアルコール摂取に関連すると考えられた。同日、被験者は良好な状態で退院した。治験責任医師によると、血清学的検査（エプスタイン・バーウイルス及びサイトメガロウイルス）の結果はいずれも陰性であり、被験者が入院した病院から感染の理由を提供されていないため、感染の原因を確定させることはできなかった。 ウイルス感染は消失した。ウイルス感染に伴う治験薬の処置は変更なしと報告された。
年月日不明	右眼瞼の下側に腫脹が発現した。被験者は、腫脹が持続する場合は眼科医の外来を受診することを助言された。ウイルス感染は新規に発現した事象であり、治験薬（免疫抑制薬）の投与は感染のリスクを増大させることから、ウイルス感染は治験薬の投与と関連ありと判断された。
20[redacted] 年 9 月 22 日	重篤な有害事象としてうつ病の悪化並びに非重篤な有害事象として糖尿病、5 型高脂血症及び膵機能不全が発現した。糖尿病の治療薬として dapagliflozin 及び metformin、5 型高脂血症の治療薬として atorvastatin 並びに膵機能不全の治療薬として pancreatin が投与された。いずれの非重篤な有害事象も、本報告時点の転帰は「未回復」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。 2017 年 5 月 15 日以降、被験者は間欠的に継続するうつ病のため、精神医学的療法を続けていた。いずれの時点でも自殺傾向は認められなかった。PHQ-9 スコアが 8（20[redacted] 年 7 月 3 日）から 19（20[redacted] 年 7 月 31 日）に上昇したが、治験責任医師の因果関係評価に基づき、治験実施計画書の中止基準に該当せず、治験薬の投与中断に至るものではないと判断された。PHQ-9 スコア上昇の理由は提供されなかった。その後、PHQ-9 スコアは Visit 6（20[redacted] 年 8 月 28 日）及び Visit 7（20[redacted] 年 9 月 21 日）にそれぞれ 10 及び 5 に低下した。 被験者は不眠症を伴ううつ病の悪化のため、心療内科クリニックに入院した。うつ病の要因として、[redacted]、COVID-19 の情勢及び[redacted]が考えられた。精神病症状は認められなかった。入院時、被験者は活力及び満足感が活動から大幅に欠如していた。被験者の意識は清明で、見当識に問題はなかった。COVID-19 の世界的流行中、積極的な活動ができなくなり孤立したことで、被験者のうつ病は悪化し続けた。被験者の集中力、注意力及び記憶力は大きく低下した。集中力の低下はストレスの要因となり、被験者の自己肯定感及び自信の程度は大きく低下した。被験者にはベヒテレフ病に起因する重度の疼痛及び運動制限があった。また、被験者には罪悪感があった。被験者には入眠又は夜間の睡眠について問題があり、眠る前に考えを止めることができなかった。自殺念慮の発現はなく、被験者は自殺に関して全く消極的であった。被験者には将来に対する恐怖心があった。被験者の精神状態及び感情は、うつ状態であり、恐怖心及び無力感があり、欠乏感を伴う内的な不安があった。治験責任医師は、被験者の評価が非常に慎重に行われており、被験者の感情が良好で、治療計画に参加したことを確認した。

20[redacted] 年 10 月 29 日　被験者は COVID-19 の影響のため退院した。被験者の状態は部分的に安定していたが、就労は不可能であった。退院時の治療薬は atorvastatin 及び promethazine であった。被験者は心理療法士の診察を受けた。退院に伴い、被験者は外来での心理療法の開始、精神薬理学的治療及び抗うつ薬（trimipramine）の継続、並びに外来での治療中は必要に応じて pregabalin の服用を中止することを推奨された。その後、被験者は自身の要求に対処することに加え、変化、障害及び認識に対処する能力を身につけることができた。
PHQ-9 の結果を下表に示した。

Date/Visit	Study Day[a]	PHQ-9 Total Score	
		Observed Result	Change from Baseline
16 Jun 20[redacted] /Visit 1	Day 0	5	NA
03 Jul 20[redacted] /Visit 2	Day 17	8	NA
31 Jul 20[redacted] /Visit 5	Day 45	19	11
28 Aug 20[redacted] /Visit 6	Day 73	10	2
21 Sep 20[redacted] /Visit 7	Day 97	5	−3
20 Oct 20[redacted] /Visit 8a	Day 126	3	−5
20 Nov 20[redacted] /Visit 9	Day 157	3	−5
18 Dec 20[redacted] /Visit 10	Day 185	4	−4
15 Jan 翌年 /Visit 11	Day 213	5	−3
12 Feb 翌年 /Visit 12	Day 241	3	−5
12 Mar 翌年 /Visit 13	Day 269	2	−6
13 Apr 翌年 /Visit 14	Day 301	4	−4
14 May 翌年 /Visit 15	Day 332	4	−4
04 Jun 翌年 /Visit 16	Day 353	3	−5
01 Jul 翌年 /Visit 17	Day 380	1	−7

NA：該当せず
a The study day is calculated from the date of informed consent.
AS0011 Week 24 CSR Listing 1.2、Listing 9.7

うつ病の悪化に伴う治験薬の処置は投与中断と報告された（直近の PBO 投与は 20[redacted] 年 9 月 21 日）。
うつ病の悪化は消失した。
20[redacted] 年 11 月 20 日　治験薬の投与を再開した。
Week 16 に BKZ 160mg Q4W 群に再割り付けされ、維持期間の初回投与を受けた。
20[redacted] 年 12 月 18 日　麦粒腫は消失した。治験薬と関連ありと判断された。
翌年　6 月 4 日　治験薬最終投与。
翌年　7 月 1 日　最終来院。
被験者は試験を完了し、非盲検継続投与試験である AS0014 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：失神】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：4[redacted] 歳	初回診断：2009 年 5 月
既往歴		合併症	
ぶどう膜炎、損傷後の膝関節半月板除去術		末梢関節炎、腱炎（踵及び踵骨以外の腱付着部炎）、鼻中隔弯曲、鼻甲介肥大	
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
失神（失神）	141 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
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）	
失神（重篤）、頭痛、乳房嚢胞、高血圧		drospirenone with ethinylestradiol、diclofenac、omeprazole、bisoprolol	

処置及び経過

20[redacted] 年 7 月 11 日　本試験に参加。強直性脊椎炎の家族歴があった。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 8 月 1 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。
非重篤な有害事象として軽度の頭痛が発現した。頭痛の発現時、被験者は PBO の投与を受けており、本試験の PBO 投与 1 日目であった。
20[redacted] 年 8 月 2 日　頭痛は消失した。治験薬と関連ありと判断された。

20[redacted] 年 11 月 8 日　非重篤な有害事象として軽度の高血圧が発現した。高血圧の発現時、被験者は PBO の投与を受けており、本試験の PBO 投与 100 日目であった。高血圧の治療薬として bisoprolol が投与された。本報告時点の高血圧の転帰は「軽快」であった。治験薬と関連なしと判断された。

20[redacted] 年 11 月 21 日　Week 16 に BKZ 160mg Q4W 群に再割り付けされ、維持期間の初回投与を受けた。

20[redacted] 年 12 月 19 日　重篤な有害事象として失神が発現した。

21 時 28 分、被験者は胸痛の症状を伴い救急処置室を受診した。被験者は脱力し、失神した。血圧 163/95mmHg、心拍数 113bpm であった。CRP、ナトリウム、カリウム、ブドウ糖、クレアチンキナーゼ、推定糸球体濾過率、全血球数、生化学検査及び尿検査の結果は正常であった。体温 36℃、酸素飽和度 97%であった。心電図の結果、虚血性変化及び不整脈は認められなかった。心拍数及び呼吸の状態は正常であり、被験者の全身状態は良好であった。治療薬として paracetamol、furosemide 及び hydroxyzine が投与された。

20[redacted] 年 12 月 20 日　失神は消失した。8 時 5 分、被験者は退院した。

バイタルサインの結果の一部を下表に示した。

Date/Visit	Study Day[a]	Blood pressure (mmHg)	Pulse rate (bpm)
11 Jul 20[redacted] / Visit 1, Screening	Day 0	115/75	70
01 Aug 20[redacted] / Visit 2, Baseline	Day 21	120/80 (pre dose), 110/70 (30 minutes post dose), 115/75 (1hour post dose)	86 (pre dose), 70 (30 minutes post dose), 70 (1hour post dose)
19 Aug 20[redacted] / Visit 4, Week 2	Day 39	115/75	82
21 Oct 20[redacted] / Visit 7, Week 12	Day 102	115/75	74
21 Nov 20[redacted] / Visit 8a, Week 16	Day 133	123/73 (pre dose), 116/79 (30 minutes post dose), 129/83 (1hour post dose)	67 (pre dose), 63 (30 minutes post dose), 64 (1hour post dose)
16 Dec 20[redacted] / Visit 9, Week 20	Day 158	126/84	100
13 Jan 翌年 / Visit 10, Week 24	Day 186	125/80	76
04 Jun 翌年 / Visit 15, Week 44	Day 329	127/86	110
29 Jun 翌年 / Visit 16, Week 48	Day 354	120/70	74
27 Jul 翌年 / Visit 17, Week 52	Day 382	110/75	62

a The study day is calculated from the date of informed consent.
AS0011 Week 24 CSR Listing 1.2、Listing 9.1

心電図の結果を下表に示した。

Date/Visit	Study Day[a]	Heart rate (bpm)	RR (ms)	PR (ms)	QRS (ms)	QT (ms)	QTcB (ms)	QTcF (ms)
11 Jul 20[redacted] / Visit 1, Screening	Day 0	67	895	187	87	409	432	424
21 Nov 20[redacted] / Visit 8a, Week 16	Day 133	67	893	172	91	401	424	416
13 Jan 翌年 / Visit 10, Week 24	Day 186	78	767	168	87	379	433	414
27 Jul 翌年 / Visit 17, Week 52	Day 382	58	1041	194	82	404	396	399

a The study day is calculated from the date of informed consent.
AS0011 Week 24 CSR Listing 1.2、Listing 9.4

失神に伴う治験薬の処置は変更なしと報告された。

翌年　6 月 29 日　治験薬最終投与。

翌年　7 月 27 日　最終来院。

被験者は試験を完了し、非盲検継続投与試験である AS0014 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：橈骨骨折】

被験者番号：[redacted]	性別：男性	年齢：3[redacted] 歳	初回診断：2015 年 9 月
既往歴		合併症	
左鼡径ヘルニア、鼡径ヘルニア手術、末梢関節炎、腱炎		—	

有害事象名（基本語）	発現までの日数	発現時の投与	持続期間
左橈骨（近位骨端）骨折（橈骨骨折）	362 日	BKZ 160mg	継続中
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
中等度	変更なし	軽快	関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
上気道感染、橈骨骨折（重篤）		celecoxib	

処置及び経過

20[redacted] 年 8 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 9 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。
翌年　1 月 16 日	Week 16 に BKZ 160mg Q4W 群に再割り付けされ、維持期間の初回投与を受けた。
翌年　8 月 27 日	治験薬最終投与。
翌年　9 月 21 日	重篤な有害事象として橈骨骨折［左橈骨（近位骨端）骨折］が発現した。 被験者は階段から転落し、中等度の左橈骨骨折が発現した。被験者は入院し、手術を受けた。
翌年　9 月 22 日	骨接合が実施された。
翌年　9 月 23 日	肘関節の X 線検査の結果、左橈骨（近位骨端）骨折が認められた。骨折部はねじで固定された。
翌年　9 月 28 日	最終来院。 被験者は試験を完了し、非盲検継続投与試験である AS0014 試験に移行した。 本報告時点の橈骨骨折の転帰は「軽快」であった。橈骨骨折に伴う治験薬の処置は変更なしと報告された。

2.3.11　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を表 2.3-34（二重盲検期間、RS）及び表 2.3-35（維持期間、RS）に示した。

本試験の無作為化被験者 332 例のうち、12 例（BKZ 160mg Q4W 群 9/221 例、PBO 群 3/111 例）が日本人であった。

BKZ 160mg Q4W 群の 9 例中 7 例が試験を完了した。二重盲検期間及び維持期間に各 1 例が有害事象のため試験を中止した。PBO/BKZ 160mg Q4W 群の 3 例はいずれも試験を完了した。

表 2.3-34　全体集団及び日本人集団の被験者の内訳（二重盲検期間）−RS

	PBO 群 n (%)	BKZ 160mg Q4W 群 n (%)	全被験者 n (%)
全体集団	N=111	N=221	N=332
二重盲検期間開始例	111 (100)	221 (100)	332 (100)
二重盲検期間完了例	109 (98.2)	213 (96.4)	322 (97.0)
二重盲検期間中止例	2 (1.8)	8 (3.6)	10 (3.0)
試験中止理由			
有害事象	0	3 (1.4)	3 (0.9)
効果不十分	0	1 (0.5)	1 (0.3)
被験者による同意撤回	1 (0.9)	3 (1.4)	4 (1.2)
その他	1 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.6)

表 2.3-34　全体集団及び日本人集団の被験者の内訳（二重盲検期間）−RS（続き）

	PBO 群 n (%)	BKZ 160mg Q4W 群 n (%)	全被験者 n (%)
日本人集団	N=3	N=9	N=12
二重盲検期間開始例	3 (100)	9 (100)	12 (100)
二重盲検期間完了例	3 (100)	8 (88.9)	11 (91.7)
二重盲検期間中止例	0	1 (11.1)	1 (8.3)
試験中止理由			
有害事象	0	1 (11.1)	1 (8.3)

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
Note: Started a period is based on treatment information.
Note: A study participant will be said to have completed the study if she/he had completed the last scheduled study visit (Week 52), not including the safety follow-up visits.
Note: A study participant will be said to have completed a study period if she/he had completed the last scheduled study visit for that period.
Note: Study participants who withdrew from the IMP but returned for all scheduled visits up to the last scheduled study visit for that period will also be considered as having completed the study period.
Note: Study participants are summarized according to randomized treatment at Baseline in the Double-Blind Treatment Period. After the Double-blind Treatment Period, study participants randomized to placebo switch to BKZ 160mg Q4W at Week 16.
Note: Study participant [redacted] completed the study but did not indicate in electronic data capture (prior to the database freeze) that he was successfully enrolled in the extension study. This prevents counting him as having entered the extension study.
AS0011 Week 24 CSR Table 1.4.1、Table 1.4.1.J

表 2.3-35　全体集団及び日本人集団の被験者の内訳（維持期間）−RS

	PBO/BKZ 160mg Q4W 群 n (%)	BKZ 160mg Q4W 群 n (%)	全被験者 n (%)
全体集団	N=111	N=221	N=332
維持期間非移行例	0	3 (1.4)	3 (0.9)
(二重盲検期間を完了)			
維持期間開始例	109 (98.2)	210 (95.0)	319 (96.1)
維持期間完了例	102 (91.9)	196 (88.7)	298 (89.8)
維持期間中止例	7 (6.3)	14 (6.3)	21 (6.3)
試験中止理由			
有害事象	4 (3.6)	7 (3.2)	11 (3.3)
効果不十分	1 (0.9)	2 (0.9)	3 (0.9)
追跡不能	0	2 (0.9)	2 (0.6)
被験者による同意撤回	2 (1.8)	2 (0.9)	4 (1.2)
その他	0	1 (0.5)	1 (0.3)
安全性追跡調査移行例	13 (11.7)	37 (16.7)	50 (15.1)
日本人集団	N=3	N=9	N=12
維持期間非移行例	0	0	0
(二重盲検期間を完了)			
維持期間開始例	3 (100)	8 (88.9)	11 (91.7)
維持期間完了例	3 (100)	7 (77.8)	10 (83.3)
維持期間中止例	0	1 (11.1)	1 (8.3)
試験中止理由			
有害事象	0	1 (11.1)	1 (8.3)
安全性追跡調査移行例	0	2 (22.2)	2 (16.7)

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 a period was based on treatment information.
Note: A study participant was considered as completing the study if she/he had completed the last scheduled study visit (Week 52), not including the SFU Visits.
Note: A study participant was considered as completing a study period if she/he had completed the last scheduled study visit for that period.
Note: Study participants who withdrew from the IMP but returned for all scheduled visits up to the last scheduled study visit for that period were considered as having completed the study period.
Note: Study participants were summarized according to randomized treatment at Baseline in the Double-Blind Treatment Period. After the Double-Blind Treatment Period, study participants randomized to placebo switched to BKZ 160mg Q4W at Week 16.
AS0011 Final CSR Table 1.4.1、Table 1.4.1.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（SS 及び RS）を表 2.3-36 に示した。

全体集団と日本人集団及び日本人集団の投与群間で、以下の違いが認められた。

- 体重の平均値は全体集団（80.43kg）と比較して日本人集団（69.30kg）で低かった。
- 日本人集団のベースラインの BASFI スコア、hs-CRP 及び ASDAS-CRP は BKZ 160mg Q4W 群と比較して PBO 群で低かった。BASFI スコアの平均値は BKZ 160mg Q4W 群 5.56 及び PBO 群 2.23（以下同順）、hs-CRP の幾何平均値は 17.266mg/L 及び 2.590mg/L、ASDAS-CRP の平均値は 4.2215 及び 2.9746 であった。日本人集団のベースラインの ASDAS 疾患活動性は、BKZ 160mg Q4W 群の多くの被験者が超高疾患活動性（88.9%）であったのに対し、PBO 群ではすべての被験者が高疾患活動性であった。

表 2.3-36　全体集団及び日本人集団の主な被験者背景−SS（全体集団）及び RS（日本人集団）

	PBO 群	BKZ 160mg Q4W 群	全被験者
全体集団	N=111	N=221	N=332
年齢 (歳)、平均値 (標準偏差)	39.2 (12.6)	41.0 (12.1)	40.4 (12.3)
性別 (男性)、n (%)	80 (72.1)	160 (72.4)	240 (72.3)
体重 (kg)、平均値 (標準偏差)	81.33 (18.52)	79.98 (19.11)	80.43 (18.90)
体重カテゴリー (100kg 超)、n (%)	19 (17.1)	28 (12.7)	47 (14.2)
BMI (kg/m^2) [a]、平均値 (標準偏差)	27.08 (5.78)	26.75 (5.74)	26.86 (5.75)
強直性脊椎炎の初回診断からの期間 (年)、平均値 (標準偏差)	5.72 (6.91)	6.73 (8.29)	6.39 (7.86)
強直性脊椎炎の初回発症からの期間 (年)、平均値 (標準偏差)	11.91 (8.57)	14.24 (11.01)	13.46 (10.31)
改訂ニューヨーク基準及び X 線基準、n (%)			
臨床基準 a[b]	111 (100)	221 (100)	332 (100)
臨床基準 b[c]	93 (83.8)	195 (88.2)	288 (86.7)
臨床基準 c[d]	59 (53.2)	143 (64.7)	202 (60.8)
X 線基準[e]	111 (100)	221 (100)	332 (100)
HLA-B27 (陽性)、n (%)	93 (83.8)	191 (86.4)	284 (85.5)
HLA-B27 (陰性)、n (%)	18 (16.2)	30 (13.6)	48 (14.5)
過去の TNF 阻害薬の使用 (あり)、n (%)	17 (15.3)	37 (16.7)	54 (16.3)
NSAID の併用 (あり)、n (%)[f]	85 (76.6)	180 (81.4)	265 (79.8)
経口副腎皮質ステロイド薬の併用 (あり)、n (%)[f]	8 (7.2)	15 (6.8)	23 (6.9)
鎮痛薬/オピオイドの併用 (あり)、n (%)[f]	14 (12.6)	31 (14.0)	45 (13.6)
PGADA[g]、平均値 (標準偏差)	6.7 (1.8)	6.6 (2.0)	6.7 (1.9)
全般の脊椎痛スコア (NRS)[g]、平均値 (標準偏差)	7.2 (1.2)	7.1 (1.6)	7.2 (1.5)
BASFI スコア[g]、平均値 (標準偏差)	5.18 (2.00)	5.27 (2.19)	5.24 (2.13)
BASDAI の質問 5 及び 6[g]、平均値 (標準偏差)	6.76 (1.60)	6.72 (1.86)	6.73 (1.78)
BASDAI スコア、平均値 (標準偏差)	6.51 (1.31)	6.45 (1.33)	6.47 (1.32)
ベースラインの hs-CRP (mg/L)、幾何平均値 (幾何変動係数)	6.721 (197.4)	6.539 (275.0)	6.600 (246.3)
ASDAS-CRP、平均値 (標準偏差)	3.7052 (0.7520)	3.7209 (0.8412)	3.7156 (0.8113)
ASDAS 疾患活動性 (ASDAS-CRP に基づく)、n (%)			
疾患活動性なし	0	0	0
低疾患活動性	0	3 (1.4)	3 (0.9)
高疾患活動性	47 (42.3)	84 (38.0)	131 (39.5)
超高疾患活動性	64 (57.7)	133 (60.2)	197 (59.3)
欠測	0	1 (0.5)	1 (0.3)

表 2.3-36　全体集団及び日本人集団の主な被験者背景−SS（全体集団）及び RS（日本人集団）（続き）

	PBO 群	BKZ 160mg Q4W 群	全被験者
日本人集団	N=3	N=9	N=12
年齢 (歳)、平均値 (標準偏差)	36.7 (4.5)	44.2 (12.6)	42.3 (11.4)
性別 (男性)、n (%)	2 (66.7)	7 (77.8)	9 (75.0)
体重 (kg)、平均値 (標準偏差)	71.53 (24.99)	68.56 (14.79)	69.30 (16.57)
体重カテゴリー (100kg 超)、n (%)	0	0	0
BMI (kg/m^2) [a]、平均値 (標準偏差)	28.14 (4.87)	25.11 (4.37)	25.86 (4.48)
強直性脊椎炎の初回診断からの期間 (年)、平均値 (標準偏差)	4.44 (7.15)	6.28 (7.15)	5.82 (6.87)
強直性脊椎炎の初回発症からの期間 (年)、平均値 (標準偏差)	13.90 (12.07)	16.71 (12.60)	16.01 (11.98)
改訂ニューヨーク基準及び X 線基準、n (%)			
臨床基準 a [b]	3 (100)	9 (100)	12 (100)
臨床基準 b [c]	2 (66.7)	7 (77.8)	9 (75.0)
臨床基準 c [d]	2 (66.7)	5 (55.6)	7 (58.3)
X 線基準 [e]	3 (100)	9 (100)	12 (100)
HLA-B27 (陽性)、n (%)	3 (100)	5 (55.6)	8 (66.7)
HLA-B27 (陰性)、n (%)	0	4 (44.4)	4 (33.3)
過去の TNF 阻害薬の使用 (あり)、n (%)	1 (33.3)	3 (33.3)	4 (33.3)
NSAID の併用 (あり)、n (%) [f]	3 (100)	7 (77.8)	10 (83.3)
経口副腎皮質ステロイド薬の併用 (あり)、n (%) [f]	0	0	0
鎮痛薬/オピオイドの併用 (あり)、n (%) [f]	0	0	0
PGADA [g,h]、平均値 (標準偏差)	5.3 (3.1)	7.2 (1.7)	6.8 (2.1)
全般の脊椎痛スコア (NRS) [g,h]、平均値 (標準偏差)	7.7 (0.6)	7.4 (1.6)	7.5 (1.4)
BASFI スコア [g,h]、平均値 (標準偏差)	2.23 (1.33)	5.56 (2.51)	4.73 (2.68)
BASDAI の質問 5 及び 6 [g,h]、平均値 (標準偏差)	6.50 (2.29)	7.06 (2.47)	6.92 (2.33)
BASDAI スコア [h]、平均値 (標準偏差)	6.57 (1.76)	6.77 (1.22)	6.72 (1.29)
ベースラインの hs-CRP (mg/L) [h]、幾何平均値 (幾何変動係数)	2.590 (99.4)	17.266 (162.7)	10.745 (225.0)
ASDAS-CRP [h]、平均値 (標準偏差)	2.9746 (0.4888)	4.2215 (0.7868)	3.9097 (0.9009)
ASDAS 疾患活動性 (ASDAS-CRP に基づく) [h]、n (%)			
疾患活動性なし	0	0	0
低疾患活動性	0	0	0
高疾患活動性	3 (100)	1 (11.1)	4 (33.3)
超高疾患活動性	0	8 (88.9)	8 (66.7)

BKZ：ビメキズマブ、hs-CRP：高感度 C 反応性蛋白、PBO：プラセボ、SS：安全性解析対象集団、RS：無作為化解析対象集団
Note: Three study participants (40037-12379, 40037-12383, and 40042-12387) were summarized under both “past anti-TNF therapy” and “past biologic therapy (other than TNF)” categories because they took different types of therapies.
Note: Inactive disease: when ASDAS-CRP <1.3, low disease activity: when ASDAS-CRP ≥1.3 to <2.1, high disease activity: when ASDAS-CRP ≥2.1 to ≤3.5, and very high disease activity: when ASDAS-CRP >3.5.
a BMI was derived based on the height and weight variables collected in the database.
b Criterion a refers to low back pain and stiffness for more than 3 months which improved with exercise but was not relieved by rest.
c Criterion b refers to limitation of motion of the lumbar spine in both the sagittal and frontal planes.
d Criterion c refers to limitation of chest expansion relative to normal values corrected for age and sex.
e Radiologic criterion refers to sacroiliitis grade ≥2 bilaterally or grade 3 to 4 unilaterally.
f Current medications are medications concomitant at Baseline.
g This is part of the primary outcome measure.
h Baseline is defined as latest assessment prior to or on the date of randomization.
AS0011 Week 24 CSR Table 3.1.1、Table 3.2.1.1、Table 3.3.1.1、Table 4.1.1、Table 3.1.2.J、Table 3.2.1.2.J、Table 3.3.1.2.J、Table 4.1.2.J

（3）　有効性

BKZ 投与後の日本人集団の有効性（主要有効性指標、副次有効性指標及びその他の有効性指標）の結果は、BKZ 投与後の全体集団の結果と一致した。BKZ 投与後の日本人被験者では、主要有効性指標、副次有効性指標及びその他の有効性指標が、全体集団の PBO 群と比較して改善した。日本人集団の PBO 群（3 例）の有効性指標には、全体的に高い改善が認められた。日本人集

団の被験者数が少ないため、BKZ 160mg Q4W 群及び PBO 群の結果の解釈には注意が必要である。

1） 主要有効性指標

i) ASAS40 改善率

Week 16 の ASAS40 改善率は、日本人集団では PBO 群（100%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（33.3%）で低かったが、全体集団の BKZ 160mg Q4W 群の 95%信頼区間（33.3%～50.3%）の範囲内にあり、全体集団の PBO 群（22.5%）と比較して高かった（AS0011 Week 24 CSR Table 8.1.2.1、Table 8.1.2.1.J）。

ベースラインで BKZ 160mg Q4W 群に割り付けられた日本人集団では、ASAS40 改善率が Week 16 の 33.3%から Week 52 に 66.7%まで上昇した。Week 16 に PBO 群から BKZ 160mg Q4W 群に再割り付けされた日本人集団では、ASAS40 改善率が Week 16 から Week 52 まで 100%で維持された（AS0011 Final CSR Table 8.4.3.J）。

2） 副次有効性指標

特定の副次有効性指標について、以下に結果を要約した。

i) ASAS20 改善率

Week 16 の ASAS20 改善率は、日本人集団では PBO 群（100%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（66.7%）で低かった。日本人集団の BKZ 160mg Q4W 群の ASAS20 改善率は、全体集団の BKZ 160mg Q4W 群（66.1%）と同程度であった（AS0011 Week 24 CSR Table 8.2.2.1、Table 8.2.2.1.J）。

ベースラインで BKZ 160mg Q4W 群に割り付けられた日本人集団では、ASAS20 改善率が Week 16 の 66.7%から Week 52 に 77.8%まで上昇した。Week 16 に PBO 群から BKZ 160mg Q4W 群に再割り付けされた日本人集団では、ASAS20 改善率が Week 16 から Week 52 まで 100%で維持された（AS0011 Final CSR Table 8.4.6.J）。

ii) BASDAI スコアのベースラインからの変化量

Week 16 の BASDAI スコアのベースラインからの減少（すなわち改善）の最小二乗平均値は、日本人集団では PBO 群（−5.15）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−2.43）で小さかった。日本人集団の BKZ 160mg Q4W 群の BASDAI スコアのベースラインからの減少は、全体集団の BKZ 160mg Q4W 群（−2.74）と同程度であった（AS0011 Final CSR Table 8.2.3.1、Table 8.2.3.2.J）。

ベースラインで BKZ 160mg Q4W 群に割り付けられた日本人集団では、BASDAI スコアのベースラインからの減少の平均値が Week 16 の−2.42 から Week 52 に−4.06 まで減少した。Week 16 に PBO 群から BKZ 160mg Q4W 群に再割り付けされた日本人集団では、BASDAI スコアのベースラインからの減少の平均値が Week 16 の−4.87 から Week 52 に−5.23 まで減少した（AS0011 Final CSR Table 8.4.12.1.J）。

iii) ASAS-PR 改善率

Week 16 の ASAS-PR 改善率は、日本人集団では PBO 群（66.7%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（22.2%）で低かった。日本人集団の BKZ 160mg Q4W 群の ASAS-PR 改善率は、全体集団の BKZ 160mg Q4W 群（24.0%）と同程度であった（AS0011 Week 24 CSR Table 8.2.4.1、Table 8.2.4.1.J）。

ベースラインで BKZ 160mg Q4W 群に割り付けられた日本人集団では、Week 52 の ASAS-PR 改善率は 0%であった。Week 16 に ASAS-PR 改善を達成した 2 例のうち 1 例は Week 52 より前に試験を中止した。もう 1 例は Week 16～36 まで ASAS-PR 改善を達成していたが、Week 52 では達成しなかった。Week 16 に PBO 群から BKZ 160mg Q4W 群に再割り付けされた日本人集団では、ASAS-PR 改善率が Week 16 から Week 52 まで 66.7%で維持された（AS0011 Final CSR Table 8.4.8.J、Listing 1.5、Listing 6.1.1）。

iv) ASDAS-MI 改善率

Week 16 の ASDAS-MI 改善率は、日本人集団では PBO 群（33.3%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（44.4%）で高く、全体集団と同様の傾向が認められた（AS0011 Week 24 CSR Table 8.2.5.1、Table 8.2.5.1.J）。

ベースラインで BKZ 160mg Q4W 群に割り付けられた日本人集団では、ASDAS-MI 改善率が Week 16 の 44.4%から Week 52 に 55.6%まで上昇した。Week 16 に PBO 群から BKZ 160mg Q4W 群に再割り付けされた日本人集団では、ASDAS-MI 改善率が Week 16（33.3%）から Week 52（33.3%）まで維持された（AS0011 Final CSR Table 8.4.11.J）。

3） その他の有効性指標

Week 16 の hs-CRP の幾何平均比（Week 16 の幾何平均値／ベースラインの幾何平均値）は、日本人集団では PBO 群（1.563）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（0.103）で低く、全体集団と同様の傾向が認められた（AS0011 Final CSR Table 8.4.22、Table 8.4.22.J）。ベースラインで BKZ 160mg Q4W 群に割り付けられた日本人集団では、hs-CRP の幾何平均比が Week 16（0.103）から Week 52（0.095）まで維持された。Week 16 に PBO 群から BKZ 160mg Q4W 群に再割り付けされた日本人集団では、hs-CRP の幾何平均比が Week 16 の 1.563 から Week 52 に 0.447 まで減少した（AS0011 Final CSR Table 8.4.22.J）。

ベースラインで BKZ 160mg Q4W 群に割り付けられた日本人集団では、ASspiMRI-a（Berlin 改訂）スコアのベースラインからの平均変化量は、Week 16 に−0.70 であり、Week 52 に−0.60 であった。Week 16 に PBO 群から BKZ 160mg Q4W 群に再割り付けされた日本人集団では、ASspiMRI-a（Berlin 改訂）スコアのベースラインからの平均変化量は、Week 16 に−1.25 であり、Week 52 に−0.75 であった（AS0011 Final CSR Table 8.4.28.1.J）。

ベースラインで BKZ 160mg Q4W 群に割り付けられた日本人集団では、SPARCC 指数のベースラインからの平均変化量は、Week 16 及び 52 共に−3.60 であった。Week 16 に PBO 群から BKZ 160mg Q4W 群に再割り付けされた本人集団では、SPARCC 指数のベースラインからの平均変化量は、Week 16 に−1.00 であり、Week 52 に−5.75 であった（AS0011 Final CSR Table 8.4.29.1.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 2.3-37 に示した。

BKZ 160mg を Q4W で投与した時の日本人集団の血漿中 BKZ 濃度トラフ値は全体集団と同程度であり、Week 16 までに定常状態に達した。日本人集団の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 2.3-37　全体集団及び日本人集団の BKZ 160mg Q4W 群の血漿中 BKZ 濃度−PK-PPS

Visit	全体集団 N=221	日本人集団 N=9
Week 16、n	206	8
幾何平均値 (幾何変動係数)	11.021 (49.6)	11.131 (36.1)
95%信頼区間	10.333, 11.754	8.308, 14.913
Week 52、n	174	6
幾何平均値 (幾何変動係数)	11.421 (81.1)	10.768 (58.4)
95%信頼区間	10.269, 12.703	6.097, 19.019

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：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(=0.125ug/ml) in the calculations of means, SDs and CVs.
Note: Means, SDs and CVs are only calculated if at least 2/3 of the concentrations were quantified at the respective timepoint and n≥3.
AS0011 Final CSR Table 20.1.1、Table 20.1.1.J

（5） 免疫原性

全体的に、日本人集団の抗 BKZ 抗体陽性被験者の割合は全体集団と同程度であった（AS0011 Final CSR Table 21.1、Table 21.1.J）。日本人集団の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。

日本人集団の BKZ 160mg Q4W 群で Week 16 及び安全性追跡調査来院までに 1 回以上の評価時点で抗 BKZ 抗体陽性が確認された被験者は 9 例中 5 例（55.6%）であった。日本人集団の PBO/BKZ 160mg Q4W 群で安全性追跡調査来院までに 1 回以上の評価時点で抗 BKZ 抗体陽性が確認された被験者は 3 例中 2 例（66.7%）であった（AS0011 Final CSR Table 21.1.J）。

安全性追跡調査来院までに、日本人集団の BKZ 160mg Q4W 群で抗 BKZ 中和抗体陽性が確認された被験者は 9 例中 3 例（33.3%）であった。このうち 2 例が IL-17AA 及び IL-17FF の両方に対する中和抗体陽性であった。日本人集団の PBO/BKZ 160mg Q4W 群で安全性追跡調査来院までに抗 BKZ 抗体陽性が確認された 2 例のうち 1 例（33.3%）に IL-17AA 及び IL-17FF の両方に対する中和抗体陽性が確認された（AS0011 Final CSR Table 22.1.J）。

（6） 安全性

全体集団及び日本人集団の二重盲検期間の有害事象発現例数の概要（SS）を表 2.3-38 に示した。

二重盲検期間の有害事象発現率は、日本人集団では PBO 群（33.3%、1 例）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（55.6%、5 例）で高かった。いずれの投与群でも重篤な有害事象の報告はなかった。注目すべき有害事象は BKZ 160mg Q4W 群の 2 例（22.2%）及び PBO 群の 1 例（33.3%）に認められた。試験中止に至った有害事象は BKZ 160mg Q4W 群の 2 例（22.2%）に認められ、PBO 群に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は BKZ 160mg Q4W 群の 2 例

（22.2%）及び PBO 群の 1 例（33.3%）に認められた。いずれの投与群でも二重盲検期間に高度の有害事象及び死亡の報告はなかった。

表 2.3-38　全体集団及び日本人集団の二重盲検期間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=111	N=221
すべての有害事象	48 (43.2)	120 (54.3)
重篤な有害事象	1 (0.9)	5 (2.3)
注目すべき有害事象	7 (6.3)	39 (17.6)
試験中止に至った有害事象 [a]	0	6 (2.7)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	7 (3.2) [b]
治験薬と関連ありと判断された有害事象	19 (17.1)	66 (29.9)
高度の有害事象	0	4 (1.8)
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
日本人集団	N=3	N=9
すべての有害事象	1 (33.3)	5 (55.6)
重篤な有害事象	0	0
注目すべき有害事象	1 (33.3)	2 (22.2)
試験中止に至った有害事象 [c]	0	2 (22.2)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	2 (22.2)
治験薬と関連ありと判断された有害事象	1 (33.3)	2 (22.2)
高度の有害事象	0	0
すべての死亡 (死亡に至った有害事象)	0	0
死亡 (治験薬投与後に発現した死亡に至った有害事象)	0	0

AE：有害事象、BKZ：ビメキズマブ、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、PBO：プラセボ

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

Note: One study participant discontinued the study between the Double-Blind Treatment Period and the Maintenance Period due to AE. Adverse events leading to study discontinuation between the Double-Blind Treatment Period and the Maintenance Period were assigned to Double-Blind Treatment Period tables (safety data definitions of study period).

a Included study participant discontinuations due to TEAEs that occurred after the completion of the Double-Blind Treatment Period and prior to the start of the Maintenance Period (1 study participant in the BKZ 160mg Q4W group) and TEAEs that started in the Double-Blind Treatment Period with the discontinuation occurring in the Maintenance Period (2 study participants in the BKZ 160mg Q4W group). Refer to AS0011 Final CSR Section 11.5.1 for additional details.

b One study participant permanently withdrew from IMP due to a TEAE, by PT, of colitis ulcerative that did not lead to discontinuation; this study participant discontinued prior to starting the Maintenance Period due to ICF withdrawal (AS0011 Final CSR Listing 1.3 and Listing 7.1.1).

c Included study participant discontinuations due to TEAEs that occurred after the completion of the Double-Blind Treatment Period and prior to the start of the Maintenance Period and TEAEs that started in the Double-Blind Treatment Period with the discontinuation occurring in the Maintenance Period.

AS0011 Final CSR Table 11.1.1.2、Table 11.1.1.2.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（SS）を表 2.3-39 に示した。

全期間の有害事象発現率は、日本人集団では 91.7%（11 例）であった。重篤な有害事象の報告はなかった。注目すべき有害事象は 4 例（33.3%）に認められた。試験中止に至った有害事象は 2 例（16.7%）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 5 例（41.7%）に認められた。高度の有害事象及び死亡の報告はなかった。

表 2.3-39　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−SS

	全 BKZ 160mg Q4W 群 n (%)
全体集団	N=330
すべての有害事象	250 (75.8)
重篤な有害事象	20 (6.1)
注目すべき有害事象	108 (32.7)
試験中止に至った有害事象	15 (4.5)
治験薬の投与中止に至った有害事象	16 (4.8) [a]
治験薬と関連ありと判断された有害事象	135 (40.9)
高度の有害事象	14 (4.2)
すべての死亡 (死亡に至った有害事象)	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
日本人集団	N=12
すべての有害事象	11 (91.7)
重篤な有害事象	0
注目すべき有害事象	4 (33.3)
試験中止に至った有害事象	2 (16.7)
治験薬の投与中止に至った有害事象	2 (16.7)
治験薬と関連ありと判断された有害事象	5 (41.7)
高度の有害事象	0
すべての死亡 (死亡に至った有害事象)	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

BKZ：ビメキズマブ、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 that category.
a One study participant permanently withdrew from IMP due to a TEAE, by PT, of colitis ulcerative that did not lead to discontinuation; this study participant discontinued during the Maintenance Period due to ICF withdrawal (AS0011 Final CSR Listing 1.3 and Listing 7.1.1).
AS0011 Final CSR Table 11.1.1.1、Table 11.1.1.1.J

全期間を通じて、日本人集団で最もよくみられた PT 別の有害事象は、コロナウイルス感染（3 例、25.0%）、胃食道逆流性疾患、爪囲炎、ざ瘡及び発疹（各 2 例、16.7%）であった。その他に日本人集団で 2 例以上報告された PT 別の有害事象はなかった（AS0011 Final CSR Table 11.1.2.1.J）。

全期間に全 BKZ 160mg Q4W 群の 2 例（16.7%）に試験中止に至った有害事象が認められた。1 例（8.3%）は口腔カンジダ症のため試験を中止した。1 例（8.3%）は精神医学的評価異常（うつ病と関連しない）のため試験を中止し、治験実施計画書の規定に従い治験薬の投与を中止した（AS0011 Final CSR Table 11.1.4.1.J、Listing 7.4）。

全期間を通じて、全 BKZ 160mg Q4W 群の 4 例（33.3%）に注目すべき有害事象が認められた。二重盲検期間に 1 例に口腔カンジダ症及び発疹（各 2 件）が認められ、1 例に発疹が認められた。維持期間には足部白癬及び湿疹が各 1 例に認められた（AS0011 Final CSR Listing 7.5、Listing 7.9.1）。

Hy’s Law の基準に該当する可能性のある被験者はいなかった（AS0011 Final CSR Table 14.3.1.J、Table 14.3.2.J）。全体を通じて、活動性結核は認められなかった（AS0011 Final CSR Table 19.1.J）。

（7） まとめ

本試験の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。BKZ 投与後の有効性、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全体集団と比較して少なかったものの、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。

2.4　AS0013 試験［活動性強直性脊椎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セルトリズマブ ペゴルと比較し評価する第 IIa 相、多施設共同、医師／被験者盲検、無作為化、並行群間試験］（5.3.5.1.7：参考資料）

2.4.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.4-1 に、観察・検査実施スケジュールを表 2.4-2 に示した。

表 2.4-1　試験方法の概略：AS0013 試験

項目	内容
標題	活動性強直性脊椎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セルトリズマブ ペゴルと比較し評価する第 IIa 相、多施設共同、医師／被験者盲検、無作為化、並行群間試験
開発の相	第 IIa 相
目的	主要目的： ・ 活動性強直性脊椎炎を有する被験者を対象に、ビメキズマブ（BKZ）を 2 週間隔（Q2W）で 12 週間皮下投与した時の有効性をセルトリズマブ ペゴル（CZP）と比較し、評価する 副次目的： ・ BKZ の安全性及び忍容性を評価する その他の目的： ・ 骨形成の変化に BKZ 又は CZP が与える影響を評価する ・ BKZ の PK 及び免疫原性を評価する ・ 追加で入手予定のバイオマーカー、臨床及び画像データを評価する ・ 治療継続期間の BKZ 又は CZP の有効性及び安全性を評価する
試験デザイン	多施設共同、医師／被験者盲検、無作為化、実薬対照、並行群間
試験方法	試験デザインの概要を図 2.4-1 に示す。 本試験は、スクリーニング期間（2～4 週間）、治療期間（12 週間）、治療継続期間（36 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。 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。 治療期間（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投与群に 2：1 の割合で無作為に割り付けられ、治験薬の投与を受けた。 ・ BKZ 群：Week 0～10 に BKZ 160mg を Q2W で皮下投与 ・ CZP 群：Week 0、2 及び 4 に CZP 400mg を Q2W で皮下投与、Week 6～10 に CZP 200mg を Q2W で皮下投与

項目	内容
試験方法 (続き)	治療継続期間（36 週間） 12 週間の治療期間の後、被験者は治療継続期間に移行した。被験者は治療期間と同じ治験薬を以下の投与方法で継続した。 · BKZ 群：Week 12～44 に BKZ 320mg を 4 週間隔（Q4W）で皮下投与 · CZP 群：Week 12～44 に CZP 400mg を Q4W で皮下投与 脊椎全体の骨増殖性の活動を評価するためのサブスタディを、特定の実施医療機関で実施した。サブスタディへの参加に同意した被験者には、スクリーニング、Week 12 及び Week 48（該当する場合は早期中止来院時）に陽電子放出断層撮影（PET）-コンピュータ断層撮影（CT）スキャン又は PET-核磁気共鳴画像法（MRI）スキャンを実施した。 治療継続期間を完了した被験者又は治験薬の投与を中止した被験者は、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	外国人活動性強直性脊椎炎患者
被験者数	計画例数：60 例 PET-CT／PET-MRI サブスタディの計画例数：25 例 登録解析対象集団（ES）：145 例 無作為化解析対象集団（RS）：76 例（BKZ 群 51 例、CZP 群 25 例） 安全性解析対象集団（SS）：76 例（各投与群の例数は RS と同じ） 最大の解析対象集団（FAS）：76 例（各投与群の例数は RS と同じ） 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：72 例（BKZ 群 47 例、CZP 群 25 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）：76 例（各投与群の例数は RS と同じ） 治験実施計画書に適合した薬力学解析対象集団（PD-PPS）：76 例（各投与群の例数は RS と同じ） 治験実施計画書に適合した PET 検査解析対象集団（PET-PPS）：23 例（BKZ 群 15 例、CZP 群 8 例）
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) 成人で発症した強直性脊椎炎の診断記録を有し、症状の持続期間が 3 ヵ月以上であり、発症年齢が 45 歳未満である患者 3) 中等度から重度の活動性強直性脊椎炎を有する患者（BASDAI スコアが 4 以上、かつ脊椎痛スコアが 4 以上） 4) 2 種類以上の非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）の治療を受けて効果不十分、NSAID を用いた治療に対する不耐性の既往がある、又は NSAID を用いた治療が禁忌である者 5) ベースライン前に 2 種類以上の腫瘍壊死因子（TNF）阻害薬による治療経験がない者、及び TNF 阻害薬に対する一次無効を示したことがない者 6) スクリーニング時の hs-CRP 濃度が基準値上限を超える者 7) 女性の場合、閉経後又は永続的不妊処置を受けており、妊娠可能な場合は有効性の高い避妊法を使用する意思があり、スクリーニング時の妊娠検査が陰性である者 8) 男性の場合、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

項目	内容
主な選択/除外基準（続き）	除外基準： 1) 授乳中若しくは試験期間中に妊娠を予定している女性、又は女性パートナーが妊娠を予定している男性 2) 慢性又は再発性感染症の既往を有する者 3) ベースライン前 6 ヵ月以内に重篤又は生命を脅かす感染症に罹患した者 4) 治験責任医師により、感染症リスクが高いと判断される者 5) 活動性感染症の徴候及び症状を有する者 6) ベースライン前 2 週間以内に抗生物質の全身投与を要する感染症に罹患した者
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： セルトリズマブ ペゴル：バッチ番号[redacted] プラセボ（PBO）：バッチ番号[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（CZP 400mg を投与する Week 0、2 及び 4 では、盲検性を保つため、BKZ 群では PBO を 1 本追加）を、訓練を受けた実施医療機関の医療従事者により皮下投与された。投与部位は側腹壁又は大腿上部の外側とし、2 本はそれぞれ離れた部位に投与された。投与部位はローテーションさせ、皮膚の圧痛、挫傷、発赤又は硬化が認められる部位への投与は避けることとした。 投与間隔は、治療期間では 10 日以上とし、治療継続期間では 22 日以上とした。
試験期間	最長試験期間 68 週間 · スクリーニング期間：2～4 週間 · 治療期間：12 週間 · 治療継続期間：36 週間 · 安全性追跡調査期間：20 週間 オランダでは、国の定める年間の最大放射線被曝量の要件のため、試験期間が通常より長く（治療継続期間を Week 12～52 と設定）、最終 PET-CT 又は PET-MRI スキャンはベースライン時スキャンの 1 年後（Week 52）に実施した。

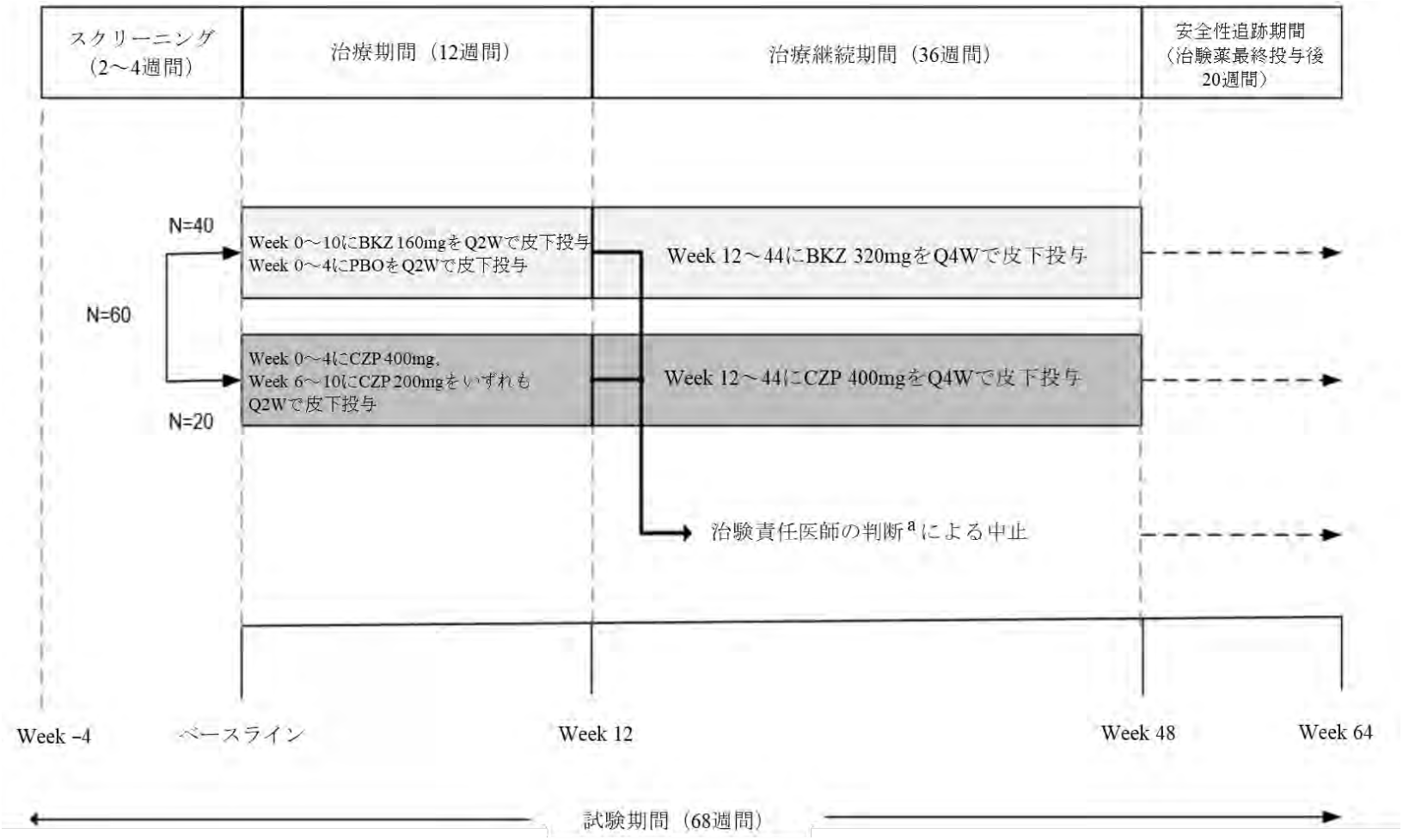
項目		内容
評価項目	有効性	主要評価項目： · Week 12 の ASDAS のベースラインからの変化量 副次評価項目： · Week 12 の Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score Inactive Disease（ASDAS-ID）及び Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score major improvement（ASDAS-MI） その他の評価項目： · ASDAS のベースラインからの変化量 · ASAS20 改善率 · ASAS40 改善率 · ASAS20 改善に達するまでの時間 · ASAS40 改善に達するまでの時間 · ASAS-PR 改善率 · BASDAI スコアのベースラインからの変化量 · 不安のスクリーニング尺度（HADS-A）総スコア及びうつのスクリーニング尺度（HADS-D）総スコアのベースラインからの変化量 · 医師による疾患活動性の全般的評価（PhGADA）のベースラインからの変化量 · PGADA のベースラインからの変化量 · hs-CRP のベースラインからの変化量 · 骨形成の変化［血漿中放射能濃度の時間曲線下面積で補正した標準取込み率（SUV_{auc}）並びにベースライン、Week 12 及び Week 48 の PET-CT 又は PET-MRI による評価］
	薬物動態	血漿中 BKZ 濃度及び血漿中 CZP 濃度
	薬力学	インターロイキン（IL）-17A/F シグナル経路、TNF シグナル経路、強直性脊椎炎病態及び骨代謝に関連するサイトカイン及びケモカインの血中又は血液由来試料（血漿等）中濃度
	免疫原性	抗 BKZ 抗体及び抗 CZP 抗体（治験薬投与前及び投与後）
	安全性	主要評価項目： · 有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率 その他の評価項目： · バイタルサイン（血圧、体温及び脈拍数）並びに体重のベースラインからの変化 · 身体検査所見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、QT 間隔及び QTcF）のベースラインからの変化 · 臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）のベースラインからの変化

項目	内容
統計解析方法	解析対象集団の定義： ES：同意を取得し、スクリーニング検査を実施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、1 つ以上の有効性評価項目でベースライン及びベースライン後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：RS のうち、治験薬を 1 回以上投与され、測定可能な治験薬投与後の血漿中薬物濃度データを 1 つ以上有する被験者 PD-PPS：FAS のうち、PD データ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の事前解析レビューで確認） PET-PPS：RS のうち、治験薬を 1 回以上投与され、ベースライン及びベースライン後の 1 つ以上の評価時点の評価可能な PET-CT 又は PET-MRI スキャンデータを有する被験者 解析方法： ベースライン特性並びに有効性、PK、PD 及び安全性の結果は、記述統計量を用いて示した。正式な統計解析は主要及び副次有効性評価項目に対してのみ実施し、その他の有効性評価項目は投与群別に記述的に要約した。 連続変数は、投与群及び来院時（該当する場合）別に、被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値を用いて要約し、平均値の 95%信頼区間も示した。PK データの記述統計量は幾何変動係数、幾何平均値及び幾何平均値の 95%信頼区間を用いて示した。すべての解析結果の 95%信頼限界は、評価項目の測定値が取り得る範囲に制限した。カテゴリカル変数は、投与群及び来院時（該当する場合）別に頻度及び割合を示した。 改善に達するまでの時間は、治療期間並びに全期間（治療期間+治療継続期間）に対して解析した。その他のすべてのデータは、投与群、来院時及び評価時点（該当する場合）別に集計し、試験期間別の解析は行わなかった。 ベースライン値は、治験薬の初回投与前に入手した直近の測定値と定義した。いずれの解析も、各治験実施医療機関から入手したデータを併合して実施し、治験実施医療機関又は国による層別化は行わなかった。 有効性： 主要評価項目及び副次評価項目は、PPS 及び FAS を対象に解析した。 <u>主要評価項目：</u> Week 12 の ASDAS のベースラインからの変化量について、PPS を主解析として、BASDAI（脊椎の疼痛、朝のこわばりの持続時間及び末梢の疼痛／腫脹）スコア、PGADA 及び hs-CRP 測定値を用いて、ベイジアン解析にて評価した。ベイジアン解析では、モデルで指定されたパラメーターの異なる開始値をそれぞれ利用する複数のチェーンを使用した。各チェーンからの事後サンプルは、事後要約が推定された 1 つのデータセットに結合され、事後推定量を算出し、この推定量から BKZ 及び CZP の薬剤効果を検討した。

項目	内容
統計解析方法 (続き)	ASDAS の算出に用いたすべてのデータ、算出された ASDAS、及び各来院時点のベースラインからの変化量について、投与群及び被験者別に一覧に示した。 規定の来院日に ASDAS の算出に用いる複合スコアのうちの 1 つのコンポーネントが欠測し、直近の来院がベースライン又はスクリーニング来院でない場合、欠測時点の直近の測定値で補完し、ASDAS を算出した。欠測時点の直近の測定値が得られない場合、又は欠測時点の直近の来院がベースライン又はスクリーニング来院のいずれかであった場合は、欠測時点の直後の測定値で補完した。規定外来院又は再来院で測定値が得られ、その来院日が欠測時点に近い場合、規定外来院又は再来院の測定値で補完した。 2 項目以上が欠測した場合は ASDAS を算出せず、欠測として取り扱った。 hs-CRP が 2mg/L 未満であったデータには固定値（2mg/L）を補完した。 副次評価項目： ASDAS 疾患活動性分類の各カテゴリー［ASDAS-ID、Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score-Moderate Disease activity（ASDAS-MD）、Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score-high disease activity（ASDAS-HD）及び Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score-very high disease activity（ASDAS-vHD）］並びに疾患改善の各カテゴリー［Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score-clinically important improvement（ASDAS-CII）及び ASDAS-MI］に含まれる被験者数及び割合を投与群及び来院時別に集計し、Wilson の近似法を用いて 95%信頼区間を算出した。また、ベイジアン解析により Week 12 の ASDAS-ID 及び ASDAS-MI の推定治療効果を算出し、Week 12 の ASDAS-ID 及び ASDAS-MI 改善率を示した。 Week 12 の ASDAS が欠測であった被験者は、上述の ASDAS 疾患活動性分類又は疾患改善のカテゴリーに含めなかった。 その他の評価項目： その他の評価項目については、いずれも投与群別に記述統計量を用いて要約した。欠測値については主要評価項目と同様の方法で補完した。 薬物動態： 血漿中 BKZ 濃度及び血漿中 CZP 濃度は PK-PPS を対象に、評価時点別に要約した。 血漿中 BKZ 濃度又は血漿中 CZP 濃度が定量限界下限値未満である場合、その検体の結果は定量限界下限値の 2 分の 1 の値として取り扱い、幾何平均値及び 95%信頼区間、幾何変動係数、算術平均値並びに記述統計量及び図の標準偏差を算出した。 薬力学： PD データの不足のため、本試験では PD 解析は実施しなかった。 免疫原性： 抗 BKZ 抗体陽性及び陰性被験者の例数及び割合を、PK-PPS を対象に、すべての評価時点及び全期間で投与群別に要約した。また、抗 BKZ 抗体の新規陽性被験者の例数及び割合を、ベースライン後の各来院時で投与群別に要約した。

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。
治験責任医師	47 名
治験実施医療機関	25 医療機関（アジア太平洋、欧州及び北米）
公表文献	なし
治験実施期間	2017 年 10 月～2020 年 5 月

図 2.4-1 試験デザインの概要



BKZ：ビメキズマブ、CZP：セルトリズマブ ペゴル、PBO：プラセボ、SFU：安全性追跡調査

a Study participants not responding to treatment during the Treatment Period were withdrawn from the study as per Investigator's discretion and did not enter the Treatment Extension Period.

Note: The 20-week SFU Period started after administration of the final dose at Week 44; thus, the maximum study duration is up to 68 weeks. For participants in the Netherlands, the SFU Period started after administration of the final dose at Week 48.

AS0013 CSR Figure 3-1

表 2.4-2 観察・検査実施スケジュール

	スクリーニング	治療期間							治療継続期間									SFU [a]
来院 [b] (許容範囲±3 日)	1 (スクリーニング来院)	2 (ベースライン)	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17/試験中止	18
Week	—	0	2	4	6	8	10	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	64
実施項目																		
文書同意取得 [c]	X																	
被験者背景	X																	
強直性脊椎炎の既往歴	X																	
選択/除外基準の確認	X	X [d]																
重要な既往歴及び合併症	X	X [e]																
前治療薬及び併用薬 [f]	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	X
C-SSRS	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	
BASDAI	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
BASFI	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
PGADA		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
PhGADA		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
全般及び夜間の脊椎痛 (NRS に基づく)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
身体検査 (身長及び体重を含む) [g]	X							X			X			X			X	
バイタルサイン (血圧、脈拍数、体温) [h]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
12 誘導心電図 (治験実施医療機関で測定)	X	X		X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
結核質問票	X							X			X			X			X	X
IGRA 結核検査 [i]	X																X	
妊娠検査 [j]	X	X		X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査 [k]	X	X	X	X	X	X	X	X			X			X			X	X
血清検査 (HIV、B 型肝炎、C 型肝炎、HLA-B27) [k, l]	X																	
サイトカイン、補体、バイオマーカー解析用採血 [k]		X		X				X			X			X			X	X

表 2.4-2 観察・検査実施スケジュール（続き）

	スクリーニング	治療期間							治療継続期間									SFU [a]
来院 [b] (許容範囲±3 日)	1 (スクリーニング来院)	2 (ベースライン)	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17/試験中止	18
Week	—	0	2	4	6	8	10	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	64
実施項目																		
血漿中 BKZ 及び CZP 濃度測定用採血 [k]		X		X				X			X			X			X	X
抗 BKZ 及び CZP 抗体測定 [k]		X		X				X			X			X			X	X
hs-CRP 測定用採血 [k]	X	X		X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
薬理遺伝学的解析用採血		X						X									X	
非遺伝的な薬理ゲノム学的解析用採血		X		X				X									X	X
バイオマーカー解析用採尿		X		X				X									X	
胸部 X 線検査又は胸部 CT スキャン [m]	X																X	
仙腸関節 X 線検査 [n]	X																	
PET-CT 又は PET-MRI スキャン (サブスタディとして特定の治験実施医療機関のみで実施) [o]	X							X									X	
IRT	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
治験薬投与 [p]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		

AS：強直性脊椎炎、BKZ：ビメキズマブ、CZP：セルトリズマブ ペゴル、HBcAb：B 型肝炎コア抗体、HBsAg：B 型肝炎表面抗原、HCV Ab：C 型肝炎ウイルス抗体、hs-CRP：高感度 C 反応性蛋白、IMP：治験薬、SFU：安全性追跡調査、TB：結核、WD：試験中止、WHO：世界保健機関

Note: Study duration in Netherlands was longer due to national requirements for maximum exposure to radiation over a year, hence study participants in Netherlands had one additional study visit. For study participants in the PET-CT/PET-MRI substudy at Week 52, dosing with IMP was extended to Week 48 to ensure a duration of 4 weeks between the last dose of IMP and the scheduled PET scan.

a Safety Follow-Up Visit occurred 20 weeks after the final dose for all study participants who completed the study or who discontinued early, including those withdrawn from IMP.

b Visit windows of ±3 days from the first dose at all visits through Week 48. The SFU Visit window was -3 and +7 days from the final dose.

c A separate Informed Consent Form was required for study participants participating in the 2 sub-studies: 1) with biomarker, pharmacogenetic and nonhereditary pharmacogenomic blood samples and 2) PET-CT or PET-MRI scans.

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

e Ensured that there were no significant changes in the medical history.

f Prior and concomitant medication at Screening and Baseline; concomitant medication only at all other visits.

g The physical examination included the evaluation of signs and symptoms of active TB, risk for exposure to TB, height (Screening only), and weight (Screening, Week 12 and Week 48/WD only).

h Vital signs (blood pressure, pulse rate, and temperature) were measured prior to IMP administration at all visits and at 30 minutes and 1 hour after dosing at Baseline/Day 1.

i QuantiFERON TB test or another WHO-validated IGRA test such as Elispot test, if QuantiFERON TB test was not locally available.

j Pregnancy testing was performed on serum at Screening and on urine at all other visits. Pregnancy test results were negative prior to administering IMP.

k At dosing visits, all blood samples were taken prior to dosing. Blood samples for IMP and anti-IMP antibody detection were processed as per instructions in the laboratory manual. After Screening, until Week 12, hs-CRP data were not sent to the Investigator to protect the blinded nature of the treatment assignments.

l Study participants who had evidence of or tested positive for hepatitis B by any of the following criteria: 1) positive for hepatitis B surface antigen (HBsAg+); 2) positive for anti-hepatitis B core antibody (HBcAb+) were excluded; a positive test for HCV was defined as: 1) positive for hepatitis C antibody (anti-HCV Ab), and 2) positive via a confirmatory test for HCV (for example, HCV polymerase chain reaction) were also excluded.
m If a study participant had a recent radiograph or CT scan of the chest within 3 months prior to the Screening Visit, it could have been used as the Screening chest X-ray. The chest X-ray/CT scan of the chest at Week 48/WD was done if medically indicated only (eg, positive TB-test).
n If study participants had a previous X-ray documenting AS meeting eligibility criteria, they were eligible for study entry after reconfirming their eligibility by central reading. If no X-ray was available, one must have been performed at Screening. If the previous X-ray was more than 1 year old, and central read criteria for randomization were not met, another X-ray may have been performed if permitted by local guidelines.
o A PET-CT or PET-MRI scan was done up to 2 weeks before Baseline and within 2 weeks after the W12 and W48/WD Visit if PET-positive lesions were observed in the previous scan. If a study participant withdrew from the study early, the PET-CT or PET-MRI scan was repeated at the WD visit only, if the prior examination was done more than 12 weeks prior to the WD visit and the previous PET-scan showed positive lesions.
p CZP 400mg sc Q2W at Weeks 0, 2, and 4 (loading dose) followed by CZP 200mg sc Q2W in Weeks 6 to 10 and 400mg Q4W from Week 12 to Week 44. Bimekizumab was administered at a dose of 160mg sc Q2W from Week 0 through Week 10 and 320mg sc Q4W from Week 12 to Week 44. The IMP was administered at the end of the visit after all assessments had been completed. Study participants randomized to bimekizumab received 1 placebo injection at Baseline (Visit 2), Week 2 (Visit 3), and Week 4 (Visit 4).

AS0013 CSR Table 3-4

2.4.2　被験者の構成

2.4.2.1　被験者の内訳

治療期間、治療継続期間及び全期間の被験者の内訳（RS）を表 2.4-3 に示した。

試験参加の文書同意が得られた 145 例についてスクリーニング検査を実施し、69 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（AS0013 CSR Table 1.1）。この 69 例を除く 76 例（BKZ 群 51 例、CZP 群 25 例）が無作為に割り付けられた。無作為化された 76 例すべてが Week 4 までを完了し、74 例（97.4%）が治療期間を完了した。Week 4 及び治療期間を完了した被験者の割合は、BKZ 群及び CZP 群で同程度であった。

治療期間を完了した 74 例のうち、73 例（96.1%）が治療継続期間へ移行し、69 例（90.8%）が治療継続期間を完了した。治療継続期間を完了した被験者の割合は、BKZ 群（92.2%）及び CZP 群（88.0%）で同程度であった。

全期間で試験を中止した被験者は 8 例（10.5%）で、報告された中止理由は有害事象 6 例（7.9%）、追跡不能 1 例（1.3%）及びその他 1 例（1.3%）であった。

表 2.4-3　治療期間、治療継続期間及び全期間の被験者の内訳−RS

	BKZ 群 N=51 n (%)	CZP 群 N=25 n (%)	全被験者 N=76 n (%)
治療期間			
無作為化例	51 (100)	25 (100)	76 (100)
Week 4 完了例	51 (100)	25 (100)	76 (100)
治療期間完了例	50 (98.0)	24 (96.0)	74 (97.4)
治療期間中止例 [a]	2 (3.9)	1 (4.0)	3 (3.9)
中止理由			
有害事象	2 (3.9)	1 (4.0)	3 (3.9)
治療継続期間			
治療継続期間開始例	49[b] (96.1)	24 (96.0)	73 (96.1)
治療継続期間完了例	47 (92.2)	22 (88.0)	69 (90.8)
治療継続期間中止例	2 (3.9)	2 (8.0)	4 (5.3)
中止理由			
有害事象	1 (2.0)	2 (8.0)	3 (3.9)
その他	1 (2.0)	0	1 (1.3)
全期間			
無作為化例	51 (100)	25 (100)	76 (100)
試験完了例	46 (90.2)	22 (88.0)	68 (89.5)
試験中止例	5 (9.8)	3 (12.0)	8 (10.5)
中止理由			
有害事象	3 (5.9)	3 (12.0)	6 (7.9)
追跡不能	1 (2.0)	0	1 (1.3)
その他	1 (2.0)	0	1 (1.3)

BKZ：ビメキズマブ、CZP：セルトリズマブ ペゴル、RS：無作為化解析対象集団、SFU：安全性追跡調査

Note: A study participant was defined as completing the study if all visits up to Visit 18 (the SFU Visit; Week 64) were completed.

Note: A study participant was defined as completing Week 4 and Week 12 if adequate efficacy data were available in the database to calculate the primary efficacy variable at the respective visit. A study participant was defined as completing Week 48 if they attended the Week 48 Visit.

Note: A study participant was defined as entering the Treatment Extension Period if the study participant was dosed at Week 12 and not withdrawn by the Investigator due to nonresponse.

a Study participants who completed Week 12 may also have been withdrawn from the study during the Treatment Period and not entered the Treatment Extension Period.

b One study participant in the bimekizumab group completed the Week 12 efficacy assessment but was not dosed at this visit to start the Treatment Extension Period. Therefore, 50 of 51 participants in the bimekizumab group completed Week 12, but there were 2 participants who discontinued the Treatment Period and a total of 49 entered the Treatment Extension Period.

AS0013 CSR Table 1.4.1

PET-CT／PET-MRIサブスタディには26例（34.2%）が無作為に割り付けられ［BKZ群18例（35.3%）及びCZP群8例（32.0%）］、26例すべてが試験を完了した（AS0013 CSR Table 1.4.1、Table 1.4.2）。

2.4.3　被験者背景

2.4.3.1　人口統計学的特性

本試験の人口統計学的特性（SS）を表 2.4-4 に示した。

被験者の多くは男性（85.5%）であり、全被験者（100%）が白人かつ非ヒスパニック又は非ラテン系であった。全被験者の平均年齢（標準偏差）は40.1（11.2）歳であり、BKZ群には65歳以上が4例含まれたが、投与群別の平均年齢はBKZ群が40.3（12.5）歳、CZP群が39.7（8.2）歳と同程度であった。全被験者の体重及びBMIの平均値は、それぞれ83.79kg及び27.42kg/m^{2}であった。被験者の参加が多かった国は、ポーランド（40.8%）、次いでチェコ（14.5%）、ドイツ（13.2%）及びロシア（11.8%）であった。

表 2.4-4　人口統計学的特性−SS

		BKZ群 N=51	CZP群 N=25	全被験者 N=76
年齢（歳）	n 平均値（標準偏差） 中央値 最小値，最大値	51 40.3 (12.5) 37.0 19, 74	25 39.7 (8.2) 39.0 25, 57	76 40.1 (11.2) 37.0 19, 74
年齢カテゴリー[a]、n (%)	18～65歳未満 65～85歳未満 85歳以上	47 (92.2) 4 (7.8) 0	25 (100) 0 0	72 (94.7) 4 (5.3) 0
年齢カテゴリー[b]、n (%)	18歳以下 19～65歳未満 65歳以上	0 47 (92.2) 4 (7.8)	0 25 (100) 0	0 72 (94.7) 4 (5.3)
性別、n (%)	男性 女性	44 (86.3) 7 (13.7)	21 (84.0) 4 (16.0)	65 (85.5) 11 (14.5)
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	0 0 0 0 51 (100) 0	0 0 0 0 25 (100) 0	0 0 0 0 76 (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	0 51 (100)	0 25 (100)	0 76 (100)
体重（kg）	平均値（標準偏差） 中央値 最小値，最大値	82.11 (15.59) 82.70 54.4, 124.0	87.22 (19.34) 83.00 64.5, 135.0	83.79 (16.96) 82.85 54.4, 135.0
身長（cm）	平均値（標準偏差） 中央値 最小値，最大値	174.99 (9.14) 176.00 149.5, 191.0	174.68 (8.63) 176.00 154.0, 187.0	174.89 (8.92) 176.00 149.5, 191.0

表 2.4-4　人口統計学的特性–SS（続き）

		BKZ 群 N=51	CZP 群 N=25	全被験者 N=76
BMI (kg/m^2)	n	51	25	76
	平均値 (標準偏差)	26.82 (4.93)	28.64 (5.95)	27.42 (5.32)
	中央値	26.20	27.80	26.35
	最小値，最大値	19.3, 46.7	18.6, 43.6	18.6, 46.7
国、n (%)	チェコ	7 (13.7)	4 (16.0)	11 (14.5)
	ドイツ	7 (13.7)	3 (12.0)	10 (13.2)
	ギリシャ	4 (7.8)	2 (8.0)	6 (7.9)
	モルドバ	4 (7.8)	3 (12.0)	7 (9.2)
	オランダ	1 (2.0)	0	1 (1.3)
	ポーランド	21 (41.2)	10 (40.0)	31 (40.8)
	ロシア	6 (11.8)	3 (12.0)	9 (11.8)
	米国	1 (2.0)	0	1 (1.3)

BKZ：ビメキズマブ、CZP：セルトリズマブ ペゴル、EudraCT：European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials、SS：安全性解析対象集団
a EudraCT age categories
b clinicaltrials.gov age categories
AS0013 CSR Table 2.1.1

PET-CT／PET-MRI サブスタディでは、被験者の多くは男性（73.1%）であった。全被験者の平均年齢は（標準偏差）は 43.5（13.1）歳であり、投与群別では BKZ 群が 45.9（14.6）歳、CZP 群が 38.1（6.7）歳であった。BKZ 群には 65 歳以上が 3 例含まれた。全被験者の体重及び BMI の平均値は、それぞれ 83.48kg 及び 27.30kg/m^2 であった。被験者の参加が多かった国は、ポーランド（65.4%）、次いでドイツ（19.2%）であった（AS0013 CSR Table 2.1.2）。

2.4.3.2　疾患特性

本試験のベースラインの疾患特性（SS）を表 2.4-5 に示した。

全体的にベースラインの疾患特性は、中等度～重度の強直性脊椎炎を有する患者の特性を反映していた。全被験者の強直性脊椎炎の初回診断からの期間の平均値（標準偏差）は 6.98（8.17）年であり、投与群別では CZP 群の 6.50（8.37）年と比較して BKZ 群で 7.22（8.15）年と長かった。全被験者の hs-CRP の幾何平均値（幾何変動係数）は 14.5（158.7）mg/L であり、投与群別では CZP 群の 11.5（314.9）mg/L と比較して BKZ 群で 16.3（100.5）mg/L と高かった。ほとんどの被験者（76 例中 69 例）がヒト白血球抗原-B27（HLA-B27）陽性であった。

全被験者のベースラインの疾患特性を示すスコアの平均値（標準偏差）は、ASDAS が 4.09（0.81）、BASDAI スコアが 6.60（1.33）、BASFI スコアが 6.36（1.79）、PGADA が 7.0（1.7）、PhGADA が 7.3（1.0）、NRS に基づく脊椎痛スコアが 7.3（1.6）、NRS に基づく夜間の脊椎痛スコアが 7.2（1.6）、HADS-A 総スコアが 5.0（3.0）及び HADS-D 総スコアが 3.7（2.8）であった。これらのスコアの平均値（標準偏差）は投与群間で同程度であった。

表 2.4-5　ベースラインの疾患特性−SS

	BKZ 群 N=51	CZP 群 N=25	全被験者 N=76
強直性脊椎炎の初回診断からの期間 (年)			
平均値 (標準偏差)	7.22 (8.15)	6.50 (8.37)	6.98 (8.17)
中央値	4.20	2.90	3.65
最小値，最大値	0.0, 32.0	0.1, 30.1	0.0, 32.0
HLA-B27			
陽性	47	22	69
陰性	4	3	7
ASDAS			
平均値 (標準偏差)	4.12 (0.75)	4.04 (0.92)	4.09 (0.81)
中央値	3.94	3.99	3.96
最小値，最大値	2.8, 6.3	2.8, 5.9	2.8, 6.3
hs-CRP (mg/L) [a]			
幾何平均値 (幾何変動係数)	16.3 (100.5)	11.5 (314.9)	14.5 (158.7)
中央値	14.1	17.4	14.5
最小値，最大値	4.79, 175.25	0.05, 81.33	0.05, 175.25
BASDAI スコア			
平均値 (標準偏差)	6.57 (1.31)	6.67 (1.40)	6.60 (1.33)
中央値	6.50	6.40	6.45
最小値，最大値	4.5, 9.4	4.5, 9.2	4.5, 9.4
BASFI スコア			
平均値 (標準偏差)	6.33 (1.75)	6.42 (1.90)	6.36 (1.79)
中央値	6.00	6.60	6.00
最小値，最大値	2.0, 10.0	3.6, 9.2	2.0, 10.0
PGADA			
平均値 (標準偏差)	7.0 (1.5)	7.0 (1.9)	7.0 (1.7)
中央値	7.0	7.0	7.0
最小値，最大値	4, 10	3, 10	3, 10
PhGADA			
平均値 (標準偏差)	7.2 (1.1)	7.4 (1.0)	7.3 (1.0)
中央値	7.0	7.0	7.0
最小値，最大値	4, 9	5, 9	4, 9
脊椎痛スコア (NRS)			
平均値 (標準偏差)	7.2 (1.5)	7.3 (1.7)	7.3 (1.6)
中央値	7.0	7.0	7.0
最小値，最大値	4, 10	3, 10	3, 10
夜間の脊椎痛スコア (NRS)			
平均値 (標準偏差)	7.1 (1.6)	7.3 (1.7)	7.2 (1.6)
中央値	7.0	7.0	7.0
最小値，最大値	4, 10	4, 10	4, 10
HADS-A 総スコア			
平均値 (標準偏差)	5.2 (3.1)	4.8 (2.9)	5.0 (3.0)
中央値	5.0	4.0	5.0
最小値，最大値	0, 12	0, 10	0, 12
HADS-D 総スコア			
平均値 (標準偏差)	3.8 (3.0)	3.3 (2.3)	3.7 (2.8)
中央値	4.0	2.0	3.0
最小値，最大値	0, 9	1, 10	0, 10

ALQ：定量限界上限値超、BKZ：ビメキズマブ、BLQ：定量限界下限値未満、CZP：セルトリズマブ ペゴル、hs-CRP：高感度 C 反応性蛋白、LLOQ：定量限界下限値、SS：安全性解析対象集団

Note: Duration of disease=Date of Screening - Date of Diagnosis.

a Values that were BLQ were imputed as the midpoint between zero and the LLOQ for the purpose of the summary statistics. Values that were ALQ, if applicable, were imputed to the upper quantification limit.

AS0013 CSR Table 2.2.1

PET-CT／PET-MRI サブスタディの被験者のベースラインの疾患特性は、全体的に中等度～重度の強直性脊椎炎を有する患者の特性を反映していた。サブスタディの被験者の強直性脊椎炎の初回診断からの期間の平均値（標準偏差）は 6.64（8.07）年であり、投与群別では CZP 群の 2.28（2.18）年と比較して BKZ 群で 8.58（8.99）年と長かった。hs-CRP の幾何平均値（幾何変動係数）は 11.8mg/L（232.2）であり、投与群別では CZP 群の 6.62mg/L（958.4）と比較して BKZ 群で 15.2mg/L（94.5）と高かった。ほとんどの被験者（26 例中 24 例）が HLA-B27 陽性であった（AS0013 CSR Table 2.2.2）。

PET-CT／PET-MRI サブスタディの被験者のベースラインの疾患特性を示すスコアの平均値（標準偏差）は、ASDAS が 3.84（0.81）、BASDAI スコアが 6.17（1.31）、BASFI スコアが 5.73（1.68）、PGADA が 6.3（1.6）、PhGADA が 7.1（0.9）、NRS に基づく脊椎痛スコアが 7.0（1.6）、NRS に基づく夜間の脊椎痛スコアが 6.9（1.5）、HADS-A 総スコアが 5.8（2.4）及び HADS-D 総スコアが 4.3（2.5）であった。これらのスコアの平均値（標準偏差）は CZP 群と比較して BKZ 群でおおむね高く、BKZ 群の疾患活動性が高いことを示していた（AS0013 CSR Table 2.2.2）。

2.4.4　有効性

2.4.4.1　主要評価項目

2.4.4.1.1　Week 12 の ASDAS のベースラインからの変化量

ベイジアン解析による Week 12 の ASDAS のベースラインからの変化量（PPS）を表 2.4-6 に示した。

本試験の概念実証は、ベイジアン線形回帰モデルによる Week 12 の ASDAS のベースラインからの平均変化量について、BKZ 群及び CZP 群の投与群間差が 0 超となる推定事後確率が 97.5%以上であった場合に達成されると規定した。

ベースラインからの変化量の事後推定値の平均値は BKZ 群で−2.06（95%信用区間：−2.30～−1.81）、CZP 群で−1.83（95%信用区間：−2.11～−1.55）であり、Week 12 における ASDAS のベースラインからの変化量の投与群間差の事後推定値は 0.23（95%信用区間　：−0.14～0.60）であった。Week 12 の ASDAS が CZP 群と比較して BKZ 群で大きく改善する事後確率は 88.4%であり、事前に規定した概念実証の閾値には達しなかった。

補助解析及び感度分析より、主要解析と同様の結果が得られた。

表 2.4-6　ベイジアン解析による Week 12 の ASDAS のベースラインからの変化量−PPS

	BKZ 群	CZP 群
ベースラインからの変化量の事後推定値		
平均値 (標準偏差)	−2.06 (0.13)	−1.83 (0.14)
中央値	−2.06	−1.83
95%信用区間	−2.30. −1.81	−2.11, −1.55
95%最高事後密度区間	−2.30, −1.81	−2.11, −1.56

表 2.4-6　ベイジアン解析による Week 12 の ASDAS のベースラインからの変化量−PPS（続き）

	BKZ 群	CZP 群
投与群間差の事後推定値		
平均値 (標準偏差)	0.23 (0.19)	
中央値	0.23	
95%信用区間	−0.14, 0.60	
95%最高事後密度区間	−0.15, 0.59	
群間差が 0 超である事後確率 (%)	88.4	

BKZ：ビメキズマブ、CZP：セルトリズマブ ペゴル、PPS：治験実施計画書に適合した解析対象集団

Note: Results were based on a complete case (ie, data as observed) Bayesian linear model with the change from Baseline in ASDAS as the independent variable and adjusting for treatment group and Baseline ASDAS as a covariate (mean centered using the overall ASDAS mean). The model was parameterized such that the effect of CZP was represented by the intercept parameter whilst the effect of BKZ was additive to this. The intercept parameter follows an informative prior distribution ~ N (mean=−1.78, variance=0.0605). The additive BKZ effect and Baseline slope parameter each follow a vague prior distribution ~ N (mean=0, variance=10^6).

AS0013 CSR Table 4.1.1.1

2.4.4.2　副次評価項目

2.4.4.2.1　Week 12 の ASDAS-ID 及び ASDAS-MI 改善率

Week 12 の ASDAS-ID 及び ASDAS-MI 改善率（PPS）を表 2.4-7 に示した。

Week 12 の ASDAS-ID 改善率は、投与群間で同程度であったが、CZP 群［20.8%（95%信頼区間：9.2～40.5）］と比較して BKZ 群［23.9%（95%信頼区間：13.9～37.9）］でわずかに高かった。また、Week 12 の ASDAS-MI 改善率は、CZP 群［45.8%（95%信頼区間：27.9～64.9）］と比較して BKZ 群［60.9%（95%信頼区間：46.5～73.6）］が数値的に高かった。

表 2.4-7　Week 12 の ASDAS-ID 及び ASDAS-MI 改善率−PPS

	BKZ 群 N=47 n/Nsub (%) [95%信頼区間]	CZP 群 N=25 n/Nsub (%) [95% 信頼区間]
ASDAS-ID	11/46 (23.9) [13.9, 37.9]	5/24 (20.8) [9.2, 40.5]
ASDAS-MI	28/46 (60.9) [46.5, 73.6]	11/24 (45.8) [27.9, 64.9]

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、CZP：セルトリズマブ ペゴル、Nsub：当該来院時に測定された被験者数、PPS：治験実施計画書に適合した解析対象集団

Note: ASDAS-ID was based on the ASDAS observed value and was defined as ASDAS <1.3. ASDAS-MI was calculated based on the change from Baseline in ASDAS and was defined as ASDAS ≥2.0.

Note: Baseline was the value calculated at Day 1 predose or, if missing, Screening.

Note: 95% CIs were calculated based on the Wilson approximation.

Note: Percentages were based on Nsub.

AS0013 CSR Table 4.6.1.1, Table 4.6.2.1

2.4.4.2.2　ASDAS 疾患活動性

ベースライン及び Week 12 の ASDAS 疾患活動性（PPS）を表 2.4-8 に示した。

ベースラインでは、いずれの投与群でも多くの被験者が ASDAS-vHD であり、その割合は CZP 群（64.0%）と比較して BKZ 群（83.0%）で高かった。Week 12 では、ASDAS-vHD であった被験者の割合は BKZ 群 6.5%及び CZP 群 4.2%に減少した。

Week12 に ASDAS-MD であった被験者の割合は、CZP 群（29.2%）と比較して BKZ 群（34.8%）でわずかに高かった。Week12 に ASDAS-HD であった被験者の割合は、CZP 群（45.8%）と比較して BKZ 群（34.8%）で数値的に低かった。

表 2.4-8　ASDAS 疾患活動性−PPS

評価時点	疾患状態	BKZ 群 N=47 n/Nsub (%) [95%信頼区間]	CZP 群 N=25 n/Nsub (%) [95% 信頼区間]
ベースライン	ASDAS-ID	0	0
	ASDAS-MD	0	0
	ASDAS-HD	8/47 (17.0) [8.9, 30.1]	9/25 (36.0) [20.2, 55.5]
	ASDAS-vHD	39/47 (83.0) [69.9, 91.1]	16/25 (64.0) [44.5, 79.8]
Week 12	ASDAS-ID	11/46 (23.9) [13.9, 37.9]	5/24 (20.8) [9.2, 40.5]
	ASDAS-MD	16/46 (34.8) [22.7, 49.2]	7/24 (29.2) [14.9, 49.2]
	ASDAS-HD	16/46 (34.8) [22.7, 49.2]	11/24 (45.8) [27.9, 64.9]
	ASDAS-vHD	3/46 (6.5) [2.2, 17.5]	1/24 (4.2) [0.7, 20.2]

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、CZP：セルトリズマブ ペゴル、Nsub：当該来院時に測定された被験者数、PPS：治験実施計画書に適合した解析対象集団
Note: The ASDAS Disease State was based on the ASDAS observed value and categories defined as: ASDAS-ID: ASDAS <1.3; ASDAS-MD: ≥1.3 and <2.1; ASDAS-HD: ≥2.1 and ≤3.5; ASDAS-vHD: >3.5.
Note: ASDAS-MD is now known as ASDAS-LD. However, it was decided to use the same terminology as that used in protocol amendment 3. Hence, ASDAS-MD in used consistently in this CSR.
Note: 95% CIs were calculated based on the Wilson approximation.
Note: Percentages were based on Nsub.
Note: Baseline was the value calculated at Day 1 predose or, if missing, Screening.
AS0013 CSR Table 4.6.1.1

2.4.4.2.3　ASDAS 疾患改善

Week 12 及び Week 48 の ASDAS 疾患改善（PPS）を表 2.4-9 に示した。

Week 12 に ASDAS-CII を達成した被験者の割合は、BKZ 群 87.0%及び CZP 群 87.5%であり、投与群間で同程度であった。Week 48 に ASDAS-CII を達成した BKZ 群の被験者の割合は 86.4%であり、Week 12 の割合が Week 48 まで維持された。

Week 12 に ASDAS-MI を達成した被験者の割合は、CZP 群（45.8%）と比較して BKZ 群（60.9%）で数値的に大きく、この傾向は Week 48（BKZ 群 65.9%及び CZP 群 50.0%）まで維持された。

表 2.4-9　ASDAS 疾患改善−PPS

評価時点	疾患改善	BKZ 群 N=47 n/Nsub (%) [95%信頼区間]	CZP 群 N=25 n/Nsub (%) [95% 信頼区間]
Week 12	ASDAS-CII	40/46 (87.0) [74.3, 93.9]	21/24 (87.5) [69.0, 95.7]
	ASDAS-MI	28/46 (60.9) [46.5, 73.6]	11/24 (45.8) [27.9, 64.9]
Week 48	ASDAS-CII	38/44 (86.4) [73.3, 93.6]	18/22 (81.8) [61.5, 92.7]
	ASDAS-MI	29/44 (65.9) [51.1, 78.1]	11/22 (50.0) [30.7, 69.3]

BKZ：ビメキズマブ、CFB：ベースラインからの変化量、CI：信頼区間、CZP：セルトリズマブ ペゴル、Nsub：当該来院時に測定された被験者数、PPS：治験実施計画書に適合した解析対象集団
Note: ASDAS Disease improvement was based on change from baseline in ASDAS and defined as: ASDAS-CII: ASDAS CFB≥1.1; ASDAS-MI: ASDAS CFB≥2.0
Note: 95% CIs were calculated based on the Wilson approximation.
Note: Percentages were based on Nsub.
Note: Baseline was the value calculated at Day 1 predose or, if missing, Screening.
AS0013 CSR Table 4.6.2.1

2.4.4.3　その他の評価項目

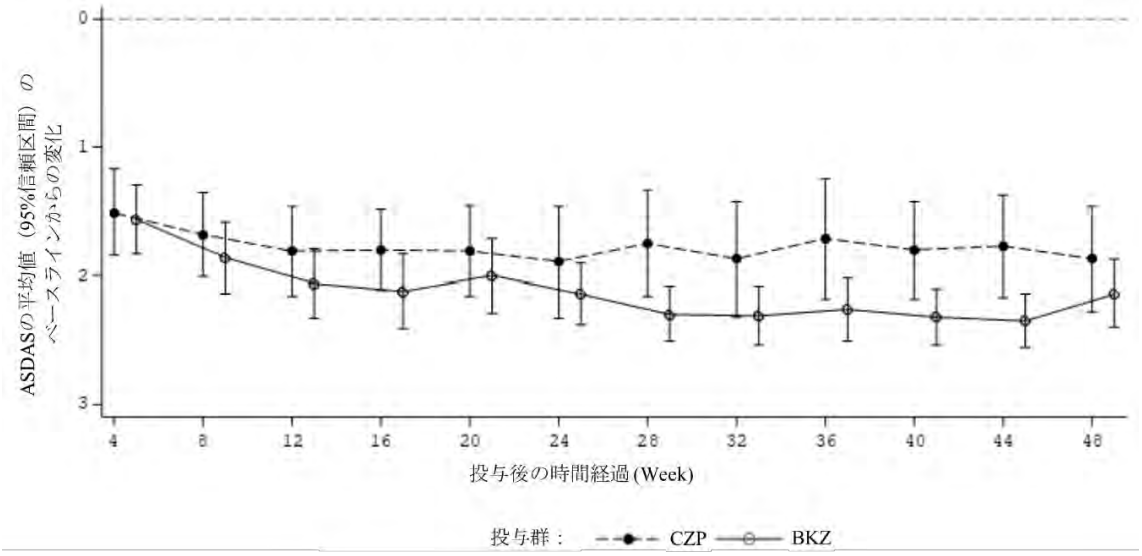
2.4.4.3.1　ASDAS のベースラインからの経時的変化

ASDAS の平均値のベースラインからの経時的変化（FAS）を図 2.4-2 に示した。

ベースラインの ASDAS の平均値は BKZ 群 4.12 及び CZP 群 4.04 であり、投与群間で同程度であった。Week 12 の ASDAS の平均値は BKZ 群 2.06 及び CZP 群 2.16 に減少した。Week 48 の ASDAS

の平均値は BKZ 群 1.99 及び CZP 群 2.07 であり、Week 12 の平均値が Week 48 まで維持された（AS0013 CSR Table 4.2.2）。Week 8～48 にかけて、ASDAS は CZP 群と比較して BKZ 群で数値的に改善した（AS0013 CSR Figure 1.4.4）。

図 2.4-2　ASDAS の平均値のベースラインからの経時的変化−FAS



BKZ：ビメキズマブ、CZP：セルトリズマブ ペゴル、FAS：最大の解析対象集団
AS0013 CSR Figure 1.4.4

2.4.4.3.2　ASAS20 及び ASAS40 改善率

来院時別の ASAS20 及び ASAS40 改善率（FAS）を表 2.4-10 に示した。

いずれの投与群でも、治験薬の投与開始早期である Week 2 に ASAS20 及び ASAS40 改善が認められた。

Week 2 の ASAS20 改善率は、BKZ 群 43.1%及び CZP 群 44.0%であり、投与群間で同程度であった。いずれの投与群も Week 12 まで ASAS20 改善率は上昇し、Week 12 の ASAS20 改善率は、BKZ 群 82.0%及び CZP 群 87.5%であった。BKZ 群では Week 48 まで更に ASAS20 改善率が上昇した（Week 48 の ASAS20 改善率は 93.8%）。CZP 群でも Week 48 まで ASAS20 改善率はおおむね維持された（Week 48 の ASAS20 改善率は 86.4%）。

Week 2 の ASAS40 改善率は、CZP 群（32.0%）と比較して BKZ 群（27.5%）で低かった。いずれの投与群も Week 12 まで ASAS40 改善率は上昇し、Week 12 の ASAS40 改善率は、BKZ 群 74.0%及び CZP 群 66.7%であった。いずれの投与群でも ASAS40 改善率は Week 48 までおおむね維持された（Week 48 の ASAS40 改善率は、BKZ 群 79.2%及び CZP 群 77.3%）。

表 2.4-10　来院時別の ASAS20 及び ASAS40 改善率−FAS

来院	ASAS 改善	BKZ 群 N=51 n/Nsub (%) [95%信頼区間]	CZP 群 N=25 n/Nsub (%) [95% 信頼区間]
Week 2	ASAS20	22/51 (43.1) [30.5, 56.7]	11/25 (44.0) [26.7, 62.9]
	ASAS40	14/51 (27.5) [17.1, 40.9]	8/25 (32.0) [17.2, 51.6]
Week 4	ASAS20	34/51 (66.7) [53.0, 78.0]	19/25 (76.0) [56.6, 88.5]
	ASAS40	19/51 (37.3) [25.3, 51.0]	9/25 (36.0) [20.2, 55.5]
Week 6	ASAS20	40/50 (80.0) [67.0, 88.8]	18/24 (75.0) [55.1, 88.0]
	ASAS40	28/50 (56.0) [42.3, 68.8]	14/24 (58.3) [38.8, 75.5]
Week 8	ASAS20	38/50 (76.0) [62.6, 85.7]	19/24 (79.2) [59.5, 90.8]
	ASAS40	27/50 (54.0) [40.4, 67.0]	15/24 (62.5) [42.7, 78.8]
Week 10	ASAS20	43/50 (86.0) [73.8, 93.0]	19/24 (79.2) [59.5, 90.8]
	ASAS40	35/50 (70.0) [56.2, 80.9]	15/24 (62.5) [42.7, 78.8]
Week 12	ASAS20	41/50 (82.0) [69.2, 90.2]	21/24 (87.5) [69.0, 95.7]
	ASAS40	37/50 (74.0) [60.4, 84.1]	16/24 (66.7) [46.7, 82.0]
Week 16	ASAS20	42/50 (84.0) [71.5, 91.7]	21/24 (87.5) [69.0, 95.7]
	ASAS40	35/50 (70.0) [56.2, 80.9]	20/24 (83.3) [64.1, 93.3]
Week 20	ASAS20	39/49 (79.6) [66.4, 88.5]	21/23 (91.3) [73.2, 97.6]
	ASAS40	34/49 (69.4) [55.5, 80.5]	16/23 (69.6) [49.1, 84.4]
Week 24	ASAS20	44/48 (91.7) [80.4, 96.7]	19/23 (82.6) [62.9, 93.0]
	ASAS40	38/48 (79.2) [65.7, 88.3]	17/23 (73.9) [53.5, 87.5]
Week 28	ASAS20	44/48 (91.7) [80.4, 96.7]	20/23 (87.0) [67.9, 95.5]
	ASAS40	42/48 (87.5) [75.3, 94.1)	18/23 (78.3) [58.1, 90.3]
Week 32	ASAS20	46/48 (95.8) [86.0, 98.8]	19/23 (82.6) [62.9, 93.0]
	ASAS40	39/48 (81.3) [68.1, 89.8]	18/23 (78.3) [58.1, 90.3]
Week 36	ASAS20	43/47 (91.5) [80.1, 96.6]	19/23 (82.6) [62.9, 93.0]
	ASAS40	35/47 (74.5) [60.5, 84.7]	18/23 (78.3) [58.1, 90.3]
Week 40	ASAS20	44/48 (91.7) [80.4, 96.7]	19/23 (82.6) [62.9, 93.0]
	ASAS40	39/48 (81.3) [68.1, 89.8]	17/23 (73.9) [53.5, 87.5]
Week 44	ASAS20	43/47 (91.5) [80.1, 96.6]	19/23 (82.6) [62.9, 93.0]
	ASAS40	39/47 (83.0) [69.9, 91.1]	18/23 (78.3) [58.1, 90.3]
Week 48	ASAS20	45/48 (93.8) [83.2, 97.9]	19/22 (86.4) [66.7, 95.3]
	ASAS40	38/48 (79.2) [65.7, 88.3]	17/22 (77.3) [56.6, 89.9]

BKZ：ビメキズマブ、CFB：ベースラインからの変化量、CI：信頼区間、CZP：セルトリズマブ ペゴル、FAS：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

Note: ASAS20 response was defined as an improvement of at least 20% (%CFB of -20% or more negative), and an absolute improvement of at least 1 unit (CFB of -1 or more negative) in at least 3 of the 4 domains and the absence of deterioration in the remaining domain (deterioration is defined as the presence of both a %CFB of 20% or more and a CFB of 1 unit or more).

Note: ASAS40 response was defined as an improvement of at least 40% (%CFB of −40% or more negative), and an absolute improvement of at least 2 units (CFB of −2 or more negative) in at least 3 of the 4 domains and no worsening (CFB<=0) in the remaining domain.

Note: 95% CIs were calculated using the Wilson approximation.

Note: Percentages were based on Nsub.

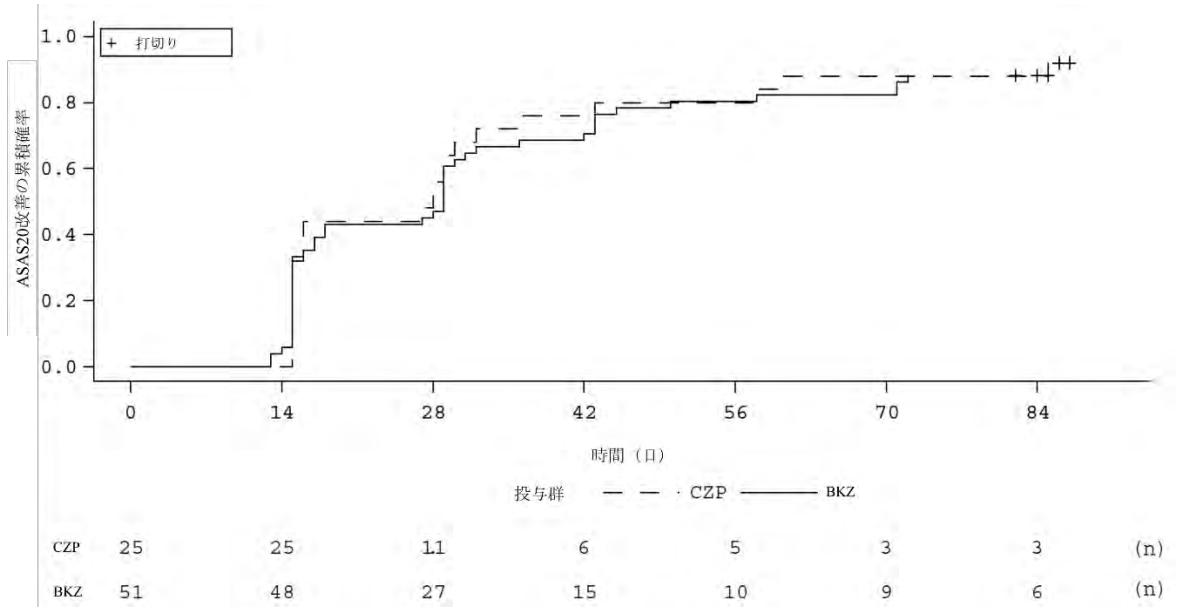
AS0013 CSR Table 4.7.1

2.4.4.3.3　ASAS20 改善に達するまでの時間

治療期間の ASAS20 改善に達するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線（FAS）を図 2.4-3 に示した。

治療期間の ASAS20 改善に達するまでの時間の中央値は BKZ 群 29.0 日及び CZP 群 28.0 日であり、投与群間で同程度であった。治療継続期間を含めた解析でも、ASAS20 改善に達するまでの時間の中央値は治療期間の結果と同一であった（AS0013 CSR Table 4.7.2）。

図 2.4-3　治療期間の ASAS20 改善に達するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線−FAS



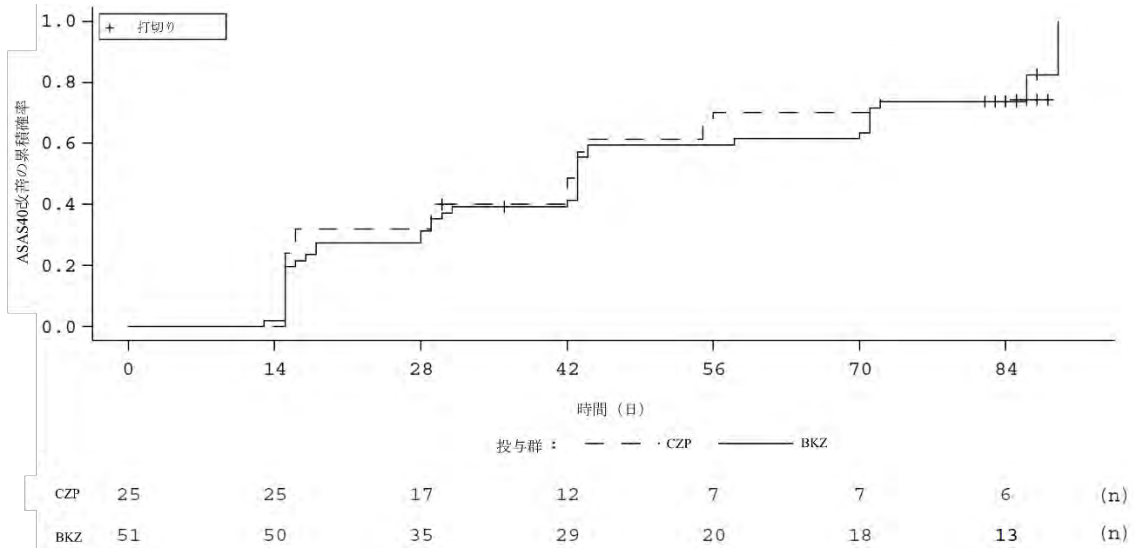
BKZ：ビメキズマブ、CZP：セルトリズマブ ペゴル、FAS：最大の解析対象集団、IMP：治験薬
Note: Time to ASAS20 is defined as the time (in days) from the first dose of IMP to the first instance (if more than 1 instance) of an ASAS20 response. Subjects who discontinue early prior to a response are censored on the date of their last efficacy assessment. Subjects who do not have a response during the study (ie, Treatment Period + Treatment Extension Period) are censored on the date of their Week 12 efficacy assessment.
AS0013 CSR Figure 1.8.1

2.4.4.3.4　　ASAS40 改善に達するまでの時間

治療期間の ASAS40 改善に達するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線（FAS）を図 2.4-4 に示した。

治療期間の ASAS40 改善に達するまでの時間の中央値は BKZ 群及び CZP 群共に 43.0 日であり、投与群間で同一であった。治療継続期間を含めた解析でも、ASAS40 改善に達するまでの時間の中央値は治療期間の結果と同一であった（AS0013 CSR Table 4.7.3）。

図 2.4-4　治療期間の ASAS40 改善に達するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線−FAS



BKZ：ビメキズマブ、CZP：セルトリズマブ ペゴル、FAS：最大の解析対象集団、IMP：治験薬
Note: Time to ASAS40 is defined as the time (in days) from the first dose of IMP to the first instance (if more than 1 instance) of an ASAS40 response. Subjects who discontinue early prior to a response are censored on the date of their last efficacy assessment. Subjects who do not have a response during the study (ie, Treatment Period + Treatment Extension Period) are censored on the date of their Week 12 efficacy assessment.
AS0013 CSR Figure 1.8.2

2.4.4.3.5　ASAS-PR 改善率

来院時別の ASAS-PR 改善率（FAS）を表 2.4-11 に示した。

いずれの投与群でも ASAS-PR 改善率はおおむね経時的に上昇した。Week 2 の ASAS-PR 改善率は、BKZ 群 2.0%及び CZP 群 4.0%であり、投与群間で同程度であった。Week 2 以降のほとんどの来院時点で、CZP 群と比較して BKZ 群の ASAS-PR 改善率は数値的に高く、Week 12 では BKZ 群 34.0%及び CZP 群 20.8%であり、Week 48 では BKZ 群 45.8%及び CZP 群 36.4%であった。

表 2.4-11　ASAS-PR 改善率−FAS

来院	BKZ 群 N=51 n/Nsub (%) [95%信頼区間]	CZP 群 N=25 n/Nsub (%) [95%　信頼区間]
Week 2	1/51 (2.0) [0.3, 10.3]	1/25 (4.0) [0.7, 19.5]
Week 4	3/51 (5.9) [2.0, 15.9]	2/25 (8.0) [2.2, 25.0]
Week 6	7/50 (14.0) [7.0, 26.2]	2/24 (8.3) [2.3, 25.8]
Week 8	12/50 (24.0) [14.3, 37.4]	4/24 (16.7) [6.7, 35.9]
Week 10	12/50 (24.0) [14.3, 37.4]	7/24 (29.2) [14.9, 49.2]
Week 12	17/50 (34.0) [22.4, 47.8]	5/24 (20.8) [9.2, 40.5]
Week 16	18/50 (36.0) [24.1, 49.9]	8/24 (33.3) [18.0, 53.3]
Week 20	20/49 (40.8) [28.2, 54.8]	8/23 (34.8) [18.8, 55.1]
Week 24	21/48 (43.8) [30.7, 57.7]	8/23 (34.8) [18.8, 55.1]
Week 28	21/48 (43.8) [30.7, 57.7]	8/23 (34.8) [18.8, 55.1]
Week 32	22/48 (45.8) [32.6, 59.7]	8/23 (34.8) [18.8, 55.1]
Week 36	21/47 (44.7) [31.4, 58.8]	6/23 (26.1) [12.5, 46.5]

表 2.4-11　ASAS-PR 改善率−FAS（続き）

来院	BKZ 群 N=51 n/Nsub (%) [95%信頼区間]	CZP 群 N=25 n/Nsub (%) [95% 信頼区間]
Week 40	23/48 (47.9) [34.5, 61.7]	7/23 (30.4) [15.6, 50.9]
Week 44	24/47 (51.1) [37.2, 64.7]	7/23 (30.4) [15.6, 50.9]
Week 48	22/48 (45.8) [32.6, 59.7]	8/22 (36.4) [19.7, 57.0]

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、CZP：セルトリズマブ ペゴル、FAS：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
Note: 95% CIs were calculated using the Wilson approximation.
Note: Percentages were based on Nsub.
Note: ASAS-PR response was defined as a score of ≤2 units in all 4 domains [PGADA, function (BASFI), total spinal pain and inflammation (BASDAI)].
AS0013 CSR Table 4.8

2.4.4.3.6　hs-CRP のベースラインからの経時的変化

ベースラインの hs-CRP の幾何平均値（FAS）は、CZP 群（11.5mg/L）と比較して BKZ 群（16.3mg/mL）で数値的に高かった。Week 4 の hs-CRP の幾何平均値はいずれの投与群でも減少し（BKZ 群 3.78mg/mL 及び CZP 群 2.28mg/mL）、Week 12（BKZ 群 3.74mg/mL 及び CZP 群 3.02mg/mL）及び Week 48（BKZ 群 3.97mg/mL 及び CZP 群 2.72mg/mL）まで維持された。安全性追跡調査来院での hs-CRP の幾何平均値は BKZ 群で 3.80mg/mL、CZP 群 8.45mg/mL であった（AS0013 CSR Table 4.5.2）。

2.4.4.3.7　BASDAI スコアのベースラインからの経時的変化

ベースラインの BASDAI スコアの平均値（FAS）は BKZ 群 6.57 及び CZP 群 6.67 であり、投与群間で同程度であった。Week 12 及び Week 48 の BASDAI スコアの平均値のベースラインからの変化量は、BKZ 群で−3.78 及び−4.14、CZP 群で−3.32 及び−3.67 であり、投与群間で同程度の減少を示した（AS0013 CSR Table 4.3.2）。

2.4.4.3.8　PGADA のベースラインからの経時的変化

PGADA の平均値（FAS）は、Week 2～12 にかけていずれの投与群でも改善した。Week 12 の PGADA の平均値のベースラインからの変化量は、BKZ 群で−4.1、CZP 群で−3.5 であり、Week 48 ではそれぞれ−4.3 及び−3.6 であった（AS0013 CSR Table 4.4.2）。PGADA のベースラインからの経時的変化は、CZP 群と比較して BKZ 群で数値的に大きかった（AS0013 CSR Figure 1.6.4）。

2.4.4.3.9　PhGADA のベースラインからの経時的変化

全体的に、PhGADA の平均値はいずれの投与群でも改善したが、Week 2～12 にかけて投与群間に明確な差は認められなかった。Week 12 の PhGADA の平均値のベースラインからの変化量（FAS）は、BKZ 群で−4.7、CZP 群で−4.4 であった。Week 48 の PhGADA の平均値のベースラインからの変化量は、CZP 群（−4.6）と比較して BKZ 群（−5.3）で数値的に大きかった（AS0013 CSR Table 4.11）。

2.4.4.3.10　BASFI スコアのベースラインからの経時的変化

全体的に、BASFI スコアの平均値はいずれの投与群でも改善したが、Week 2～12 にかけては投与群間に明確な差は認められなかった。Week 12 の BASFI スコアの平均値のベースラインからの変化

量（FAS）は、BKZ 群で−3.04、CZP 群で−3.10、Week 48 では BKZ 群で−3.50、CZP 群で−3.17 であり、投与群間で同程度であった（AS0013 CSR Table 4.9）。

2.4.4.3.11　全般及び夜間の脊椎痛スコアのベースラインからの経時的変化

全体的に、全般及び夜間の脊椎痛スコアはいずれの投与群でも改善したが、Week 2〜12 にかけては投与群間に明確な差は認められなかった。Week 12 の脊椎痛スコアの平均値のベースラインからの変化量（FAS）は、全般の脊椎痛スコアが BKZ 群で−4.3、CZP 群で−3.9 であり、夜間の脊椎痛スコアが BKZ 群で−4.9、CZP 群で−4.3 であった。Week 48 の脊椎痛スコアの平均値のベースラインからの変化量は、全般の脊椎痛スコアが BKZ 群で−4.9、CZP 群で−4.4 であり、夜間の脊椎痛スコアが BKZ 群で−5.2、CZP 群で−4.4 であった。Week 12 及び Week 48 の全般及び夜間の脊椎痛スコアのベースラインからの変化量は、CZP 群と比較して BKZ 群で数値的に大きかった（AS0013 CSR Table 4.10）。

2.4.4.3.12　HADS-A 総スコア及び HADS-D 総スコアのベースラインからの経時的変化

Week 2〜12 にかけて、HADS-A 総スコア及び HADS-D 総スコアはいずれの投与群でも改善したが、投与群間の明確な差は認められなかった。Week 12 の HADS-A 総スコアの平均値のベースラインからの変化量（FAS）は、BKZ 群で−2.1、CZP 群で−1.7 であり、Week 12 の HADS-D 総スコアの平均値のベースラインからの変化量は BKZ 群で−1.4、CZP 群で−1.5 であった。Week 48 の HADS-A 総スコアの平均値のベースラインからの変化量は BKZ 群で−2.8、CZP 群で−2.4 であり、Week 48 の HADS-D 総スコアの平均値のベースラインからの変化量はいずれの投与群も−2.0 であった（AS0013 CSR Table 4.12）。

2.4.4.3.13　骨形成の変化

2.4.4.3.13.1　PET 陽性病変数及び SUV_{auc} のベースラインからの経時的変化

ベースラインでは、BKZ 群の 15 例中 14 例（93.3%）及び CZP 群の 8 例全例（100%）（PET-PPS）に、仙腸関節又は脊椎に 1 ヵ所以上の病変が認められた（AS0013 CSR Table 4.13.2）。Week 12〜48 にかけて、仙腸関節又は脊椎に PET 陽性病変を認める被験者数並びに病変数の中央値は減少したが、いずれの投与群でも Week 12〜48 にかけての変化はおおむね小さかった（AS0013 CSR Table 4.13.4.1）。

ベースラインでは、被験者あたりの最大 SUV_{auc} の平均値（PET-PPS）は、BKZ 群（6.136）と CZP 群（6.025）で同程度であった。Week 12 及び Week 48 の被験者あたりの最大 SUV_{auc} の平均値は、いずれの投与群でもベースラインから同程度に減少した。Week 12 及び Week 48 の最大 SUV_{auc} の平均値は、BKZ 群で 5.090 及び 5.242、CZP 群で 4.326 及び 5.156 であり、いずれの投与群でもおおむね同程度であった（AS0013 CSR Table 4.13.7）。

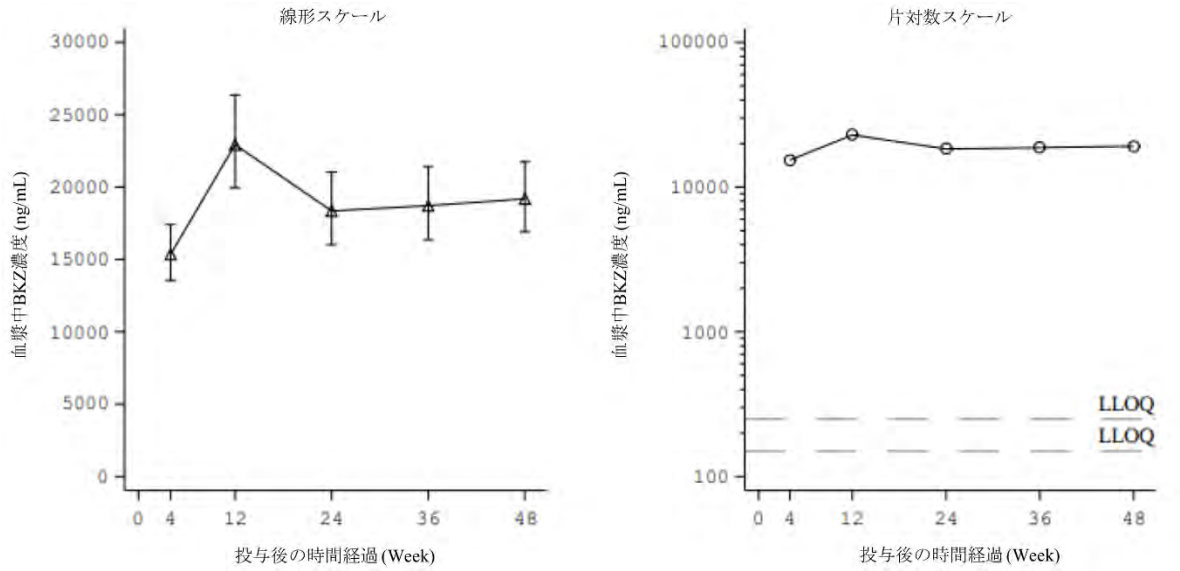
2.4.5　薬物動態

2.4.5.1　血漿中 BKZ 濃度

治療期間及び治療継続期間の幾何平均血漿中 BKZ 濃度時間推移（PK-PPS）を図 2.4-5 に示した。

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

図 2.4-5　治療期間及び治療継続期間の幾何平均（95%信頼区間）
血漿中 BKZ 濃度時間推移−PK-PPS



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

2.4.6　免疫原性

抗 BKZ 抗体の発現状況（PK-PPS）を表 2.4-12 に示した。

ベースラインの抗 BKZ 抗体陽性陽性率は 4%未満であった。全期間の抗 BKZ 抗体陽性率は 23.5%であり、BKZ 320mg を Q4W で投与した過去の試験のデータと一致していた。

表 2.4-12　抗 BKZ 抗体の発現状況−PK-PPS

評価時点	抗 BKZ 抗体の発現状況	BKZ 群 N=51 n/Nsub (%)
ベースライン	陽性	2/51 (3.9)
	陰性	49/51 (96.1)
全期間	陽性	12/51 (23.5)
	陰性	39/51 (76.5)

BKZ：ビメキズマブ、Nsub：当該来院時に測定された被験者数、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: The overall status of a study participant was 'Positive' if at any post-Baseline visit the result was positive. A study participant was classified as 'Negative' in the overall status if at all post-Baseline visits the result was negative.
Note: n=number of study participants; Nsub=number of study participants with nonmissing data available at the visit. Percentages were based on Nsub.
Note: Baseline was the result observed at Day 1 predose.
AS0013 CSR Table 5.1

2.4.7　安全性

2.4.7.1　曝露状況

治験薬の曝露状況（SS）を表 2.4-13 に示した。

治療期間の治験薬曝露期間の中央値は、BKZ 群及び CZP 群共に 70.0 日であった。治療継続期間の治験薬曝露期間の中央値は、BKZ 群で 364.0 日、CZP 群で 294.0 日であった。

PET-CT／PET-MRI サブスタディに参加した被験者の治療期間の治験薬曝露期間の中央値は、BKZ 群及び CZP 群共に 70.0 日であり、治療継続期間の治験薬曝露期間の中央値は BKZ 群で 364.0 日、CZP 群で 293.0 日であった（AS0013 CSR Table 3.1.2）。

表 2.4-13　治験薬の曝露状況–SS

	BKZ 群 N=51	CZP 群 N=25
治療期間		
投与回数		
n	51	25
平均値 (標準偏差)	9.2 (0.9)	8.8 (0.6)
中央値	9.0	9.0
最小値, 最大値	6, 12	6, 9
曝露期間 (日)		
n	51	25
平均値 (標準偏差)	74.8 (24.0)	69.1 (5.5)
中央値	70.0	70.0
最小値, 最大値	67, 207	43, 73
治療継続期間		
投与回数		
n	49	24
平均値 (標準偏差)	17.6 (2.4)	16.8 (3.7)
中央値	18.0	18.0
最小値, 最大値	2, 20	4, 18
曝露期間 (日)		
n	49	24
平均値 (標準偏差)	354.4 (47.5)	277.2 (51.6)
中央値	364.0	294.0
最小値, 最大値	50, 398	97, 301

BKZ：ビメキズマブ、CZP：セルトリズマブ　ペゴル、IMP：治験薬、SS：安全性解析対象集団
Note: Duration of exposure (days)=(date of last dose – date of first dose) + 140 days for study participants in the BKZ treatment group and (date of last dose – date of first dose) + 70 days for study participants in the CZP treatment group, where the first and last dose refers to the first and last dose of IMP within the Treatment Period and Treatment Extension Period, respectively.
AS0013 CSR Table 3.1.1

2.4.7.2　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。

2.4.7.2.1　有害事象発現例数の概要

治療期間の有害事象発現例数の概要（SS）を表 2.4-14 に示した。

治療期間に BKZ 群の 28 例（54.9%）、CZP 群の 14 例（56.0%）に有害事象が認められた。重篤な有害事象は BKZ 群の 3 例（5.9%）、CZP 群の 2 例（8.0%）に認められた。試験中止に至った有害事象は BKZ 群の 2 例（3.9%）、CZP 群の 1 例（4.0%）に認められ、いずれも発現率は低かった。治験薬と関連ありと判断された有害事象は BKZ 群の 16 例（31.4%）、CZP 群の 4 例（16.0%）に認められ、発現率は CZP 群と比較して BKZ 群で高かった。高度の有害事象は BKZ 群の 2 例（3.9%）、CZP 群の 2 例（8.0%）に認められた。CZP 群の 1 例（4.0%）が有害事象（自殺既遂）により死亡した。

表 2.4-14　治療期間の有害事象発現例数の概要–SS

	BKZ 群 N=51 n (%)	CZP 群 N=25 n (%)
すべての有害事象	28 (54.9)	14 (56.0)
重篤な有害事象	3 (5.9)	2 (8.0)
試験中止に至った有害事象	2 (3.9)	1 (4.0)
治験薬と関連ありと判断された有害事象	16 (31.4)	4 (16.0)
高度の有害事象	2 (3.9)	2 (8.0)
死亡	0	1 (4.0)
死亡に至った有害事象	0	1 (4.0)

AE：有害事象、BKZ：ビメキズマブ、CZP：セルトリズマブ ペゴル、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 reporting at least 1 TEAE in that category.
Note: A TEAE during the Treatment Period was defined as any AE with a start date/time at the time of or after the first dose of IMP up until the date of the Week 12 Visit.
AS0013 CSR Table 6.1.1

全期間の有害事象発現例数の概要（SS）を表 2.4-15 に示した。

全期間で BKZ 群の 42 例（82.4%）、CZP 群の 19 例（76.0%）に有害事象が認められた。重篤な有害事象は BKZ 群の 5 例（9.8%）、CZP 群の 3 例（12.0%）に認められた。試験中止に至った有害事象は BKZ 群の 3 例（5.9%）、CZP 群の 3 例（12.0%）に認められた。治験薬と関連ありと判断された有害事象は BKZ 群の 24 例（47.1%）、CZP 群の 9 例（36.0%）に認められ、発現率は CZP 群と比較して BKZ 群で高かった。高度の有害事象は BKZ 群の 2 例（3.9%）、CZP 群の 2 例（8.0%）に認められた。CZP 群の 1 例（4.0%）が有害事象（自殺既遂）により死亡した。

表 2.4-15　全期間の有害事象発現例数の概要–SS

	BKZ 群 N=51 n (%)	CZP 群 N=25 n (%)
すべての有害事象	42 (82.4)	19 (76.0)
重篤な有害事象	5 (9.8)	3 (12.0)
試験中止に至った有害事象	3 (5.9)	3 (12.0)
治験薬と関連ありと判断された有害事象	24 (47.1)	9 (36.0)
高度の有害事象	2 (3.9)	2 (8.0)
死亡	0	1 (4.0)
死亡に至った有害事象	0	1 (4.0)

	BKZ 群 N=51 n (%)	CZP 群 N=25 n (%)

AE：有害事象、BKZ：ビメキズマブ、CZP：セルトリズマブ ペゴル、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 reporting at least 1 TEAE in that category.
Note: TEAE was defined as any AE with a start date/time at the time of or after the first dose of IMP up until 140 days after the last dose of IMP.
AS0013 CSR Table 6.1.2

PET-CT／PET-MRI サブスタディでは、BKZ 群の 14 例（77.8%）、CZP 群の 5 例（62.5%）に 1 件以上の有害事象が認められた。重篤な有害事象、高度の有害事象、試験中止に至った有害事象及び死亡は、いずれの投与群でも認められなかった。治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現率は、CZP 群（25.0 %、2 例）と比較して BKZ 群で（27.8 %、5 例）で高かった（AS0013 CSR Table 6.1.3）。

2.4.7.2.2　比較的よくみられる有害事象

治療期間に認められた有害事象のうち基本語（PT）別の発現例数がいずれかの投与群で 2 例以上の有害事象（SS）を表 2.4-16 に示した。

治療期間に BKZ 群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」であり、次いで「代謝および栄養障害」及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」であった。治療期間に CZP 群で最もよくみられた SOC は「臨床検査」及び「筋骨格系および結合組織障害」であった。

治療期間に BKZ 群で最もよくみられた PT は鼻咽頭炎（4 例、7.8%）であった。いずれの投与群でも、その他に 3 例以上に認められた PT はなかった。

表 2.4-16　治療期間の有害事象（いずれかの投与群で発現例数 2 例以上）−SS

SOC 　PT	BKZ 群 N=51 n (%)	CZP 群 N=25 n (%)
すべての有害事象	28 (54.9)	14 (56.0)
感染症および寄生虫症	15 (29.4)	1 (4.0)
胃腸炎	2 (3.9)	0
鼻咽頭炎	4 (7.8)	0
臨床検査	2 (3.9)	3 (12.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.0)	2 (8.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.0)	2 (8.0)
代謝および栄養障害	5 (9.8)	1 (4.0)
高コレステロール血症	2 (3.9)	0
低カリウム血症	2 (3.9)	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (3.9)	3 (12.0)
関節周囲炎	0	2 (8.0)
神経系障害	2 (3.9)	2 (8.0)
頭痛	2 (3.9)	2 (8.0)
腎および尿路障害	3 (5.9)	1 (4.0)
蛋白尿	2 (3.9)	1 (4.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (7.8)	0
口腔咽頭痛	2 (3.9)	0

AE：有害事象、BKZ：ビメキズマブ、CZP：セルトリズマブ ペゴル、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
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: n=number of study participants reporting at least one TEAE within SOC/PT.
Note: A TEAE during the Treatment Period was defined as any AE with a start date/time at the time of or after the first dose of IMP up until the date of the Week 12 Visit.
AS0013 CSR Table 6.2.1

全期間に認められた有害事象のうち PT 別の発現例数がいずれかの投与群で 2 例以上の有害事象（SS）を表 2.4-17 に示した。

全期間に BKZ 群で最もよくみられた SOC は「感染症および寄生虫症」であり、次いで「筋骨格系および結合組織障害」及び「皮膚および皮下組織障害」であった。全期間に CZP 群で最もよくみられた SOC は「感染症および寄生虫症」であり、次いで「筋骨格系および結合組織障害」及び「臨床検査」であった。

全期間に BKZ 群で最もよくみられた PT は鼻咽頭炎（10 例、19.6%）であり、次いで口腔カンジダ症（6 例、11.8%）、咽頭炎（5 例、9.8%）及び強直性脊椎炎（4 例、7.8%）であった。その他に 4 例以上に発現した PT はなかった。CZP 群で最もよくみられた PT は鼻咽頭炎（6 例、24.0%）であり、次いで下痢（3 例、12.0%）であった。その他に 3 例以上に発現した PT はなかった。

表 2.4-17　全期間の有害事象（いずれかの投与群で発現例数 2 例以上）–SS

SOC PT	BKZ 群 N=51 n (%)	CZP 群 N=25 n (%)
すべての有害事象	42 (82.4)	19 (76.0)
胃腸障害	7 (13.7)	4 (16.0)
下痢	0	3 (12.0)
舌苔	2 (3.9)	0
感染症および寄生虫症	33 (64.7)	14 (56.0)
胃腸炎	2 (3.9)	0
口腔カンジダ症	6 (11.8)	0
口腔真菌感染	2 (3.9)	0
口腔ヘルペス	0	2 (8.0)
インフルエンザ	3 (5.9)	0
気管支炎	2 (3.9)	0
鼻咽頭炎	10 (19.6)	6 (24.0)
咽頭炎	5 (9.8)	0
上気道感染	3 (5.9)	1 (4.0)
鼻炎	2 (3.9)	0
扁桃炎	1 (2.0)	2 (8.0)
臨床検査	7 (13.7)	4 (16.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (5.9)	1 (4.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.0)	2 (8.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.0	2 (8.0)
代謝および栄養障害	5 (9.8)	1 (4.0)
高コレステロール血症	2 (3.9)	0
低カリウム血症	2 (3.9)	0
筋骨格系および結合組織障害	9 (17.6)	6 (24.0)
関節周囲炎	0	2 (8.0)
強直性脊椎炎	4 (7.8)	2 (8.0)
神経系障害	4 (7.8)	3 (12.0)
頭痛	2 (3.9)	2 (8.0)
腎および尿路障害	4 (7.8)	1 (4.0)
蛋白尿	2 (3.9)	1 (4.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (9.8)	3 (12.0)
口腔咽頭痛	2 (3.9)	1 (4.0)
皮膚および皮下組織障害	9 (17.6)	2 (8.0)
湿疹	2 (3.9)	0

SOC PT	BKZ 群 N=51 n (%)	CZP 群 N=25 n (%)

AE：有害事象、BKZ：ビメキズマブ、CZP：セルトリズマブ ペゴル、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
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: n=number of study participants reporting at least one TEAE within SOC/PT
Note: TEAE was defined as any AE with a start date/time at the time of or after the first dose of IMP up until 140 days after the last dose of IMP.
AS0013 CSR Table 6.2.2

PET-CT／PET-MRI サブスタディで最もよくみられた SOC は BKZ 群及び CZP 群共に「感染症および寄生虫症」であった。最もよくみられた PT は鼻咽頭炎であり、BKZ 群の 3 例（16.7%）及び CZP 群の 3 例（37.5%）に認められた。いずれの投与群でも、その他に 3 例以上に発現した PT はなかった（AS0013 CSR Table 6.2.3）。

2.4.7.2.3　重症度別の有害事象

ほんとんどの有害事象は軽度又は中等度であり、全期間で高度の有害事象は BKZ 群の 2 例（3.9%）及び CZP 群の 2 例（8.0%）に認められた。高度の有害事象が認められた BKZ 群の 2 例のうち、1 例は肝膿瘍及び肺炎、もう 1 例は手骨折、関節包断裂及び腱損傷を発現した。高度の有害事象が認められた CZP 群の 2 例のうち、1 例は好中球減少症、もう 1 例は自殺既遂を発現した（AS0013 CSR Table 6.8）。

2.4.7.2.4　治験薬と関連ありと判断された有害事象

全期間の治験薬と関連ありと判断された有害事象のうち PT 別の発現例数がいずれかの投与群で 2 例以上の有害事象（SS）を表 2.4-18 に示した。

治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現率は、CZP 群（9 例、36.0%）と比較して BKZ 群（24 例、47.1%）で高かった。BKZ 群で最も多く認められた治験薬と関連ありと判断された PT は、口腔カンジダ症（5 例、9.8%）であり、次いで口腔真菌感染及び鼻咽頭炎（各 2 例、3.9%）であった。CZP 群で最も多く認められた治験薬と関連ありと判断された PT は、鼻咽頭炎、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 2 例、8.0%）であった。

表 2.4-18　全期間の治験薬と関連ありと判断された有害事象
（いずれかの投与群で発現例数 2 例以上）–SS

SOC PT	BKZ 群 N=51 n (%)	CZP 群 N=25 n (%)
すべての有害事象	24 (47.1)	9 (36.0)
感染症および寄生虫症	14 (27.5)	4 (16.0)
口腔カンジダ症	5 (9.8)	0
口腔真菌感染	2 (3.9)	0
鼻咽頭炎	2 (3.9)	2 (8.0)
臨床検査	3 (5.9)	2 (8.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.0)	2 (8.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.0)	2 (8.0)

SOC PT	BKZ 群 N=51 n (%)	CZP 群 N=25 n (%)

AE：有害事象、BKZ：ビメキズマブ、CZP：セルトリズマブ ペゴル、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
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: n=number of study participants reporting at least 1 TEAE by maximum relationship within SOC/PT.
Note: Each study participant was counted once within each SOC/PT according to the maximum relationship (Related >Not related) for all TEAEs within that SOC/PT.
Note: Events with missing relationship were considered as 'Related'.
Note: A TEAE during the study was defined as any AE with a start date/time at the time of or after the first dose of IMP up until 140 days after the last dose of IMP.
AS0013 CSR Table 6.7

2.4.7.2.5　抗 BKZ 抗体発現状況別の有害事象

BKZ 群の少数の被験者（8 例）で抗 BKZ 抗体の初回発現後に有害事象が認められたが、例数が少なく、抗 BKZ 抗体の発現に伴う有害事象に関して結論を導くのは困難であった。

最も多く認められた SOC 別の有害事象は「感染症および寄生虫症」（6 例）であった。高位語別では「上気道感染」（3 例）が最も多く認められ、次いで「カンジダ感染」（2 例）が多く認められた（AS0013 CSR Table 6.3.1）。これらの結果は、想定される BKZ の安全性プロファイルと一致していた。

2.4.7.2.6　死亡

死亡に至った有害事象の一覧（ES）を表 2.4-19 に示した。

CZP 群の 1 例が、治療期間に自殺により死亡した（PT：自殺既遂）。本事象は治験責任医師により治験薬との関連なしと判断された。

表 2.4-19　死亡に至った有害事象の一覧−ES

被験者番号	性別 [a]/年齢 (歳)/人種 [b]/体重 (kg)	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]	M/3[redacted]/W/8[redacted].1	CZP 群	自殺既遂	+14	高度	投与中止	死亡	関連なし

CZP：セルトリズマブ ペゴル、ES：登録解析対象集団
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: Relative Day=numbers with no prefix are days after first dose +1, '-' prefixed numbers are days before first dose, '+' prefixed numbers are days after last dose, '--'=missing.
a M：男性
b W：白人
AS0013 CSR Listing 7.4

2.4.7.2.7　重篤な有害事象

重篤な有害事象の一覧（死亡に至った有害事象を含む）（ES）を表 2.4-20 に示した。

治療期間に BKZ 群の 3 例（5.9%）及び CZP 群の 2 例（8.0%）に重篤な有害事象が発現した。BKZ 群に発現した重篤な有害事象は、冠動脈狭窄、肺炎、下気道感染、急性腎障害、ぶどう膜炎及び手骨折であった。下気道感染、急性腎障害及びぶどう膜炎を発現した 1 例は、治験薬初回投与前に腎症を発現していた。CZP 群に発現した重篤な有害事象は、自殺既遂及び下肢骨折であった。2 例以上に発現した重篤な有害事象はなかった。

全期間では BKZ 群の 5 例（9.8%）及び CZP 群の 3 例（12.0%）に重篤な有害事象が認められた。BKZ 群で治療期間以降に発現した重篤な有害事象は、高血圧クリーゼ及び外傷性関節炎、CZP 群で治療期間以降に発現した重篤な有害事象は、重症筋無力症及び細菌性関節炎であった。2 例以上に発現し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、BKZ 群の 1 例に発現した肺炎（2.0%）並びに別の 1 例に発現した下気道感染及び急性腎障害（2.0%）、CZP 群の 1 例に発現した細菌性関節炎（4.0%）であった。自殺既遂を除き、ほとんどの重篤な有害事象の転帰は回復又は回復（後遺症あり）であった。自殺既遂、重症筋無力症、肺炎及び急性腎障害は、治験薬の投与中止及び試験中止に至った重篤な有害事象であった。

PET-CT／PET-MRI サブスタディでは、重篤な有害事象は認められなかった（AS0013 CSR Table 6.4.3）。

表 2.4-20　全期間の重篤な有害事象の一覧−ES

被験者番号	性別 [a]/年齢 (歳)/人種 [b]/体重 (kg)	投与群	基本語	発現時期 (Rel. Day) (日)	重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
[redacted]	M/6[redacted]/W/8[redacted]	BKZ 群	高血圧クリーゼ	+19	軽度	変更なし	回復	関連なし
[redacted]	M/5[redacted]/W/10[redacted]	BKZ 群	冠動脈狭窄 肺炎 肺炎	27 55 +2	中等度 中等度 高度	変更なし 変更なし 投与中止	回復 回復 回復	関連なし 関連なし 関連あり
[redacted]	M/4[redacted]/W/8[redacted].4	BKZ 群	下気道感染 急性腎障害 ぶどう膜炎	+7 +7 +22	中等度 中等度 中等度	投与中断 投与中止 該当なし	回復 回復 回復	関連あり 関連あり 関連なし
[redacted]	M/3[redacted]/W/8[redacted]	BKZ 群	外傷性関節炎	+24	中等度	該当なし	回復	関連なし
[redacted]	M/4[redacted]/W/9[redacted].5	BKZ 群	手骨折	7	高度	変更なし	回復	関連なし
[redacted]	M/3[redacted]/W/8[redacted].1	CZP 群	自殺既遂	+14	高度	投与中止	死亡	関連なし
[redacted]	F/4[redacted]/W/7[redacted].5	CZP 群	重症筋無力症	+48	中等度	投与中止	回復	関連なし
[redacted]	M/3[redacted]/W/8[redacted].3	CZP 群	下肢骨折 細菌性関節炎	52 102	中等度 中等度	投与中止 変更なし	回復 回復	関連なし 関連あり

BKZ：ビメキズマブ、CZP：セルトリズマブ ペゴル、ES：登録解析対象集団
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: Rel. Day=numbers with no prefix are days after first dose +1, '-' prefixed numbers are days before first dose, '+' prefixed numbers are days after last dose, '--'=missing.
a M：男性、F：女性
b W：白人
AS0013 CSR Listing 7.4

2.4.7.2.8　試験中止に至った有害事象

全期間で BKZ 群の 3 例（5.9%）及び CZP 群の 3 例（12.0%）に試験中止に至った有害事象が認められた。BKZ 群に発現した試験中止に至った有害事象は、E 型肝炎（軽度、未回復）、肺炎（高度、回復）及び急性腎障害（中等度、回復）であり、いずれも治験薬と関連ありと判断された。CZP 群に発現した試験中止に至った有害事象は、自殺既遂（高度、死亡）、重症筋無力症［中等度、回復（後遺症あり）］及び下肢骨折（軽度、未回復）であり、下肢骨折のみ治験薬と関連ありと判断された。いずれの投与群でも 2 例以上に発現した試験中止に至った有害事象はなかった（AS0013 CSR Listing 7.5）。

2.4.7.2.9 その他の注目すべき有害事象

2.4.7.2.9.1 重大な心血管系事象

BKZ 群の 1 例に重篤な有害事象（冠動脈狭窄）が認められ、重大な心血管系事象と判定された。本事象の重症度は中等度であり、治験薬と関連なしと判断され、転帰は回復であった（AS0013 CSR Listing 7.2）。

2.4.7.2.9.2 重篤な感染症

BKZ 群の 2 例（3.9%）及び CZP 群の 1 例（4.0%）に重篤な感染症が認められた。BKZ 群で認められた事象は肺炎（同一被験者に 2 件）及び下気道感染、CZP 群で認められた事象は細菌性関節炎であった。BKZ 群の 1 例に認められた 2 件の肺炎は、1 回目の重症度は中等度、治験薬と関連なしと判断され、転帰は回復であったが、2 回目は重症度が高度、治験薬と関連ありと判断され、治験薬の投与中止に至った。BKZ 群の 1 例に認められた下気道感染及び CZP 群の 1 例に認められた細菌性関節炎は、いずれも重症度は中等度、治験薬と関連ありと判断され、転帰は回復であった（AS0013 CSR Table 6.4.2、Listing 7.3）。

2.4.7.2.9.3 真菌感染症

BKZ 群の 10 例（19.6%）に真菌感染症が認められた。認められた事象は口腔カンジダ症（6 例、11.8%）、口腔真菌感染（2 例、3.9%）、真菌感染及び皮膚真菌感染（各 1 例、2.0%）であった。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。CZP 群には真菌感染症は認められなかった（AS0013 CSR Table 6.16.1、Listing 7.2）。

2.4.7.2.9.4 日和見感染症（結核を含む）

試験を通じて日和見感染症（結核を含む）は認められなかった（AS0013 CSR Table 6.16.2）。

2.4.7.2.9.5 悪性腫瘍

試験を通じて悪性腫瘍又は詳細不明の腫瘍は認められなかった（AS0013 CSR Table 6.17.1、Table 6.17.2）。

2.4.7.2.9.6 血球減少症（好中球減少症を含む）

BKZ 群及び CZP 群の各 1 例に各 2 件の白血球減少症が認められた。いずれの事象も重症度は軽度又は中等度で非重篤であり、治験薬と関連なしと判断された。また、いずれの事象も転帰は回復であり、治験薬の投与変更はなかった（AS0013 CSR Listing 7.2）。

CZP 群の 1 例 2 件の好中球減少症が認められた。1 回目の重症度は高度であったが 2 回目の重症度は軽度であった。いずれも非重篤、治験薬と関連ありと判断され、転帰は回復であり、治験薬の投与変更はなかった（AS0013 CSR Listing 7.2）。

2.4.7.2.9.7 自殺念慮及び自殺行動

BKZ 群には自傷行動は認められなかった。CZP 群の 1 例（4.0%）に、自傷行動と判定された重篤な有害事象（自殺既遂）が認められた。本事象の重症度は高度、治験薬と関連なしと判断され、治験薬の投与は中止された。本事象の転帰は死亡であった（AS0013 CSR Table 6.19）。

2.4.7.2.9.8 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（AS0013 CSR Table 6.20）。

2.4.7.2.9.9 過敏症

BKZ 群の 6 例（11.8%）及び CZP 群の 1 例（4.0%）に過敏症が認められた。BKZ 群で認められた事象は、眼瞼浮腫、皮膚炎、疱疹状皮膚炎、湿疹（2 件）、アトピー性皮膚炎及びアレルギー性皮膚炎、CZP 群で認められた事象は、アレルギー性皮膚炎であった。いずれの事象も重症度は軽度又は中等度で非重篤であり、転帰は回復又は軽快であった。湿疹（2 件のうちの 1 件）、アトピー性皮膚炎及びアレルギー性皮膚炎は治験薬との関連なしと判断され、残りの事象は治験薬との関連ありと判断された。アナフィラキシー反応が認められた被験者はいなかった（AS0013 CSR Table 6.21、Listing 7.2）。

2.4.7.2.9.10 肝臓系事象及び潜在的薬物性肝障害

本試験では、潜在的薬物性肝障害は認められなかった。

BKZ 群の 4 例（7.8%）及び CZP 群の 3 例（12.0%）に、治験薬と関連ありと判断された肝障害に該当する有害事象が認められた。BKZ 群で認められた事象は、肝障害、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（5 件）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2 件）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（2 件）、CZP 群で認められた事象は、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（3 件）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（5 件）であった。いずれの事象も重症度は軽度又は中等度、非重篤であり、治験薬の投与中止には至らなかった（AS0013 CSR Table 6.22、Listing 7.2）。

2.4.7.2.10 その他の重要な有害事象

2.4.7.2.10.1 強直性脊椎炎

BKZ 群の 4 例及び CZP 群の 2 例に有害事象として強直性脊椎炎が認められた。いずれの事象も重症度は中等度又は軽度で非重篤であり、治験薬との関連なしと判断された（AS0013 CSR Table 6.2.2、Listing 7.2）。

2.4.7.2.10.2 ぶどう膜炎

BKZ 群及び CZP 群の各 1 例にぶどう膜炎が認められた。BKZ 群の事象は重篤であり、CZP 群の事象は非重篤であった。いずれの事象も重症度は中等度であり、治験薬との関連なしと判断された（AS0013 CSR Table 6.2.2、Listing 7.2）。

2.4.7.2.11 臨床検査値

（1） 血液学的検査

ベースラインの血液学的検査項目の平均値は投与群間でおおむね同程度であった。試験を通じて血液学的検査項目の平均値及び中央値のベースラインからの変化量はおおむね小さく、いずれの投与群にも臨床的に重要な変化は認められなかった（AS0013 CSR Table 7.1）。

全期間で血液学的検査値の異常が少数の被験者に認められた。BKZ 群では血液学的検査値のグレード 3 又は 4 に該当する以上は認められなかった。CZP 群では 1 例（4.2%）にグレード 3 に該当する好中球減少が Week 12 に認められ、非重篤の好中球減少症として報告された。本事象の重症度は高度で治験薬と関連ありと判断された。また、CZP 群の 1 例（4.0%）にグレード 3 に該当する白血球減少が Day 1 に認められ、非重篤の白血球減少症として報告された。本事象の重症度は中等度で治験薬と関連なしと判断された。いずれの事象も転帰は「回復」であり、治験薬の投与変更はなかった（AS0013 CSR Table 7.5、Listing 8.4.2、Listing 7.2）。

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報告されたが、いずれの有害事象も非重篤で転帰は「回復」であり、前述の好中球減少症を除き治験薬と関連ありと判断された事象はなかった（AS0013 CSR Table 6.2.2、Listing 7.2）。

（2） 血液生化学検査

ベースラインの血液生化学検査項目の平均値は投与群間でおおむね同程度であった。試験を通じて血液生化学検査項目の平均値及び中央値のベースラインからの変化量はおおむね小さく、いずれの投与群にも臨床的に重要な変化は認められなかった（AS0013 CSR Table 7.2）。

全期間で血液生化学査値の異常が少数の被験者に認められた。BKZ 群では血液生化学検査値のグレード 3 該当する異常が 3 例に認められ、1 例は Week 6 に ALT 高値及び AST 高値、1 例は Week 24 に AST 高値、1 例は Week 8 及び 10 に GGT 高値が認められた。CZP 群では血液生化学検査値のグレード 3 該当する異常が 2 例に認められ、1 例は Week 24 にビリルビン高値、1 例は Week 32 に AST 高値が認められた（AS0013 CSR Table 7.6、Listing 8.4.3）。

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報告されたが、試験中止に至った事象はなかった（AS0013 CSR Table 6.2.2、Listing 7.5）。

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（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（AS0013 CSR Table 7.7）。

2.4.7.2.12 バイタルサイン

ベースラインのバイタルサインの測定項目の平均値は投与群間でおおむね同程度であった。試験を通じてバイタルサインの測定項目の平均値及び中央値のベースラインからの変化量はおおむね小さく、いずれの投与群にも臨床的に重要な変化は認められなかった（AS0013 CSR Table 8.1）。

2.4.7.2.13 12 誘導心電図

ベースラインの心電図検査項目の平均値は投与群間でおおむね同程度であった。試験を通じて心電図検査項目の平均値及び中央値のベースラインからの変化量はおおむね小さく、いずれの投与群にも臨床的に重要な変化は認められなかった（AS0013 CSR Table 8.3、Table 8.4）。

2.4.7.2.14 自殺評価

自殺既遂が CPZ 群の 1 例に認められ、本事象は治験薬との関連なしと判断された（2.4.7.2.6）。

試験を通じて、コロンビア自殺評価スケールに基づく自殺念慮、自殺行動又は自殺意図を伴わない自傷行動を示した被験者は認められなかった（AS0013 CSR Listing 9.7）

2.4.8 結論

- 本試験の主要目的は、活動性強直性脊椎炎を有する被験者を対象に BKZ の有効性を CZP と比較し、評価することであり、主要評価項目は Week 12 の ASDAS のベースラインからの変化量であった。ASDAS 改善率の推定事後確率は CZP 群と比較して BKZ 群で高かった。群間差が 0 超となる事後確率は 88.4%であり、事前に規定した閾値（97.5%以上）には達しなかったが、全体的な有効性の結果より、いずれの薬剤も活動性強直性脊椎炎を有する被験者に対して有益であることが支持された。
- 試験を通じて、いずれの投与群にも疾患状態の改善が認められた。Week 12 の ASDAS-ID 改善率は BKZ 群及び CZP 群で同程度であったが、ASDAS-MI 改善率は CZP 群と比較して BKZ 群で高かった。
- その他の有効性評価項目については、いずれの投与群にもベースラインから Week 12 にかけて一貫した改善が認められ、Week 48 にかけては改善の維持又は更なる改善が認められた。
- PET 陽性病変の総数並びに仙腸関節又は脊椎の SUV_{auc} は、いずれの投与群でも試験を通じてベースラインから減少した。
- 血漿中 BKZ 濃度のトラフ値は治療期間及び治療継続期間を通じて BKZ の用量及び投与頻度を反映していた。BKZ を Q4W で投与した場合、血漿中濃度トラフ値は Week 24 までに定常状態に達した。また、Week 48 の血漿中 BKZ 濃度は、BKZ 320mg を Q4W で投与した過去の試験のデータと一致していた。
- 全期間の抗 BKZ 抗体陽性率は 23.5%であり、BKZ 320mg を Q4W で投与した過去の試験のデータと一致していた。
- 活動性強直性脊椎炎の成人被験者に対する BKZ（160mg を Q2W 及び 320mg を Q4W で皮下投与）並びに CZP（200mg を Q2W 及び 400mg を Q4W で皮下投与）の忍容性は良好であり、新たな安全性上の懸念は認められなかった。

3. 非対照試験報告書

3.1 AS0009 試験［強直性脊椎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］（5.3.5.2.5：参考資料）

3.1.1 試験方法

試験方法の概略を表 3.1-1 に、観察・検査実施スケジュールを表 3.1-2（Week 1～104）及び表 3.1-3（Week 108～208）に示した。

表 3.1-1　試験方法の概略：AS0009 試験

項目	内容
標題	強直性脊椎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： · 強直性脊椎炎を有する外国人被験者を対象に、ビメキズマブ（BKZ）を 208 週（約 4 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： · 患者報告 QOL への影響を評価する · 付着部炎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 3.1-1 に示す。 本試験は AS0008 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、AS0008 試験の Week 48 に AS0008 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、AS0008 試験の用法・用量に関わらず、BKZ160mg 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又は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	外国人強直性脊椎炎患者
被験者数	計画例数：285 例 登録解析対象集団（ES）：256 例 安全性解析対象集団（SS）：255 例 安全性解析対象部分集団 1（SS Sub-population 1）：231 例 安全性解析対象部分集団 2（SS Sub-population 2）：24 例 最大の解析対象集団（FAS）：254 例

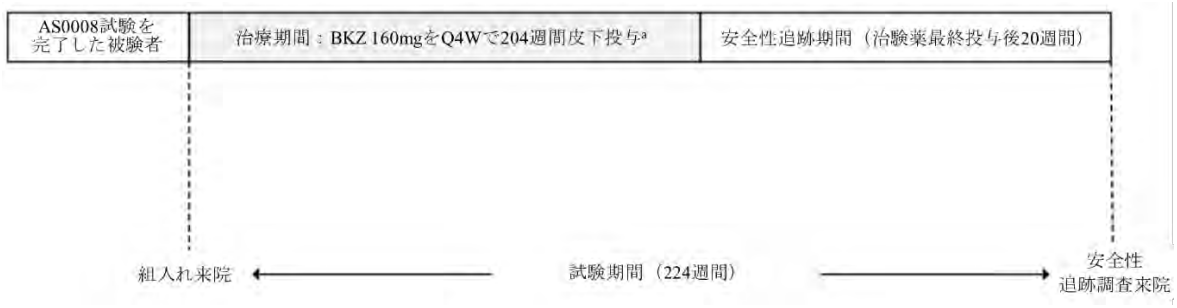
項目		内容
主な選択/除外基準		選択基準： 1) いずれの中止基準にも該当せずに AS0008 試験を完了した者 2) 本試験への参加による治療ベネフィットが期待できると治験責任医師が判断した者 3) 女性被験者の場合、閉経後又は永続的不妊処置を受けている者。妊娠可能な場合は、治験薬の最終投与 20 週後まで有効性の高い避妊法を使用する意思があり、AS0008 試験の最終来院時の妊娠検査で陰性である者 4) 男性被験者の場合、治験薬の最終投与 20 週後まで、妊娠可能な女性パートナーとの性交渉時にコンドームを使用する意思がある者 除外基準： 1) 試験期間中若しくは治験薬最終投与後 20 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 3) AS0008 試験でいずれかの中止基準に該当した者、又は AS0008 試験から継続する重篤な有害事象を有する者若しくは AS0008 試験で入院を含む重篤な感染症を発現した者
治験薬、投与量及び投与方法		被験薬：ビメキズマブ バッチ番号[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び[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 224 週間 · 治療期間：204 週間 · 安全性追跡調査来院：治験薬最終投与 20 週間後に実施
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率 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（血圧、体温及び脈拍数）並びに体重の AS0008 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： · AS0008 試験のベースラインと比較した Week 48 の ASAS40 改善率 · AS0008 試験のベースラインと比較した Week 48 の ASAS20 改善率 · Week 48 の BASDAI スコアの AS0008 試験のベースラインからの変化量 その他の評価項目： · AS0008 試験のベースラインと比較した ASAS40 改善率及び ASAS20 改善率 · AS0008 試験のベースラインと比較した ASAS5/6 改善率 · AS0008 試験のベースラインと比較した ASAS-PR 改善率 · Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score-C-reactive protein（ASDAS-CRP）の AS0008 試験のベースラインからの変化量 · Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score Inactive Disease（ASDAS-ID） · BASDAI スコアの AS0008 試験のベースラインからの変化量 · BASFI スコアの AS0008 試験のベースラインからの変化量 · Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index（BASMI）スコアの AS0008 試験のベースラインからの変化量 · Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Index（MASES）の AS0008 試験のベースラインからの変化量 · PGADA の AS0008 試験のベースラインからの変化量 · 全般及び夜間の脊椎痛スコアの AS0008 試験のベースラインからの変化量 · 簡易型 36 項目健康調査票（SF-36）の AS0008 試験のベースラインからの変化量 · Ankylosing Spondylitis Quality of Life（ASQoL）スコアの AS0008 試験のベースラインからの変化量 · 不安のスクリーニング尺度（HADS-A）スコア及びうつのスクリーニング尺度（HADS-D）スコアの AS0008 試験のベースラインからの変化量 · HADS-A スコア及び 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	各来院日の血漿中 BKZ 濃度
	免疫原性	各来院日の抗 BKZ 抗体

項目	内容
統計解析方法	本試験の中間解析は最後に組み入れられた被験者が Week 108 来院を完了（本試験での治験薬の曝露 2 年間）後に実施した。データカットオフ日は、最後に組み入れられた被験者が Week 108 来院を完了後の 20■ 年■ 月■ 日とした。 解析対象集団の定義： ES：同意を取得した被験者 SS：ES のうち、治験薬を 1 回以上投与された被験者 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 FAS：ES のうち、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 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。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、AS0008 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 AS0008 試験から変更となったため、hs-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、hs-CRP については、本試験の臨床検査機関で得られた値を AS0008 試験の臨床検査機関の値に合わせて較正し、要約及び一覧に示した。 安全性： 安全性評価項目は、SS を対象に要約した。 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、AS0008 試験終了時に継続していた事象で、AS0008 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、AS0008 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）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（hs-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 AS0008 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。 心電図及びバイタルサインの AS0008 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 AS0008 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。

項目	内容
統計解析方法 （続き）	有効性： 有効性の評価項目は FAS を対象に要約した。 ASAS40 改善等のレスポンダー評価項目は、AS0008 試験のベースラインと比較し、各来院時の被験者数及びその割合を用いて AS0008 試験終了時の用量群及び全被験者別に要約した。ASAS40、ASAS20 及び ASAS5/6 改善率の維持は、AS0008 試験の Week 12 に各評価項目で改善を達成した被験者を対象とした。AS0008 試験のベースラインと比較して、AS0008 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 AS0008 試験及び AS0009 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 AS0008 試験のベースラインからの変化量を、来院、AS0008 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。MASES の要約は、AS0008 試験のベースラインに MASES>0 であった被験者を対象とした。 以下の方法による欠測値の補完には、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、AS0008 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（ASAS40、ASAS20 及び ASAS5/6）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ジアン推定値から、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： 血漿中 BKZ 濃度は SS を対象に解析した。 本試験の各規定来院時の血漿中 BKZ 濃度は AS0008 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、AS0008 試験終了時の用量群及び全被験者別に要約した。
治験責任医師	50 名
治験実施医療機関	50 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～継続中

図 3.1-1 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 AS0009 Interim CSR Table 3-2.
Note: Additionally, as described in AS0009 Interim CSR Section 3.1.1 and Section 3.5.5.1; other treatments may be used in addition to bimekizumab per Investigator discretion. Study participants not responding to treatment may be withdrawn from the study at the discretion of the Investigator.
a Study participants receive their final dose of IMP on Week 204 and the SFU Visit is conducted 20 weeks after the last dose of IMP.
AS0009 Interim CSR Figure 3-1

表 3.1-2 観察・検査実施スケジュール（Week 1～104）

	治療期間																	
Week [a]	組入れ	4	12	16	24	28	36	40	48	52	60	64	72	76	84	88	96	100
	来院 [b]	8		20		32		44		56		68		80		92		104
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	H[c]
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	
有害事象	X [f]	X	X		X		X		X		X		X		X		X	
eC-SSRS	X [e,f]	X	X		X		X		X		X		X		X		X	
HADS	X [f]		X		X		X		X		X		X		X		X	
ASQoL	X [f]		X		X		X		X		X		X		X		X	
BASDAI	X [f]		X		X		X		X		X		X		X		X	
BASFI	X [f]		X		X		X		X		X		X		X		X	
SF-36	X [f]		X		X		X		X		X		X		X		X	
PGADA	X [f]		X		X		X		X		X		X		X		X	
全般及び夜間の脊椎痛	X [f]		X		X		X		X		X		X		X		X	
結核質問票	X [f]		X		X		X		X		X		X		X		X	
バイタルサイン (血圧、脈拍数、体温) [g]	X [e,f]	X	X		X		X		X		X		X		X		X	
体重	X [f]		X		X		X		X		X		X		X		X	
身体検査 [h]	X [f]								X								X	
MASES	X [f]		X		X		X		X				X				X	
BASMI	X [f]								X								X	
心電図	X [f]								X								X	
血液学的検査、血液生化学検査及び妊娠尿検査 [i,j]	X [f]		X		X		X		X		X		X		X		X	
hs-CRP 測定用採血 [j]	X [f]		X		X		X		X		X		X		X		X	
血漿中 BKZ 濃度測定用採血 [j]	X [f]		X		X		X		X				X				X	
抗 BKZ 抗体測定用採血 [j]	X [f]		X		X		X		X				X				X	
IGRA 結核検査 [k]	X								X								X	

表 3.1-2 観察・検査実施スケジュール（Week 1～104）（続き）

	治療期間																	
Week [a]	組入れ	4	12	16	24	28	36	40	48	52	60	64	72	76	84	88	96	100
	来院 [b]	8		20		32		44		56		68		80		92		104
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	H[c]
IXRS	X	X	X		X		X		X		X		X		X		X	
治験薬投与	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

BP：血圧、EV：組入れ来院、H：自宅、IMP：治験薬、SFU：安全性追跡調査、TB：結核

Note: The SFU Visit occurs 20 weeks after the last dose of IMP.

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 doses at all visits except the SFU Visit which is 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 AS0009 entry occurred at the end of the lead-studies. At Week 48 of AS0008, all study participants continuing into AS0009 underwent the final AS0008 study assessments and any nonoverlapping AS0009 entry assessments, and then received their first open-label dose of bimekizumab.

c From the EV 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 AS0009 prior to study entry.

e Was performed prior to the first dose of open-label bimekizumab.

f Assessment was performed at Week 48 of the lead-in study AS0008 and was used as the AS0009 entry value.

g At AS0009 study entry, pulse and BP were collected prior to drug administration and then at 30 minutes and 1 hour after dosing. At all other visits pulse and BP are collected prior to drug administration and once after dosing (any time). All other procedures are done prior to dosing.

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

i If there has been a delay in menses, a urine pregnancy test was performed.

j All blood samples are to be taken prior to dosing.

k It was recommended that the QuantiFERON TB Test be performed. This assessment was performed at study entry, unless an IGRA negative result was available less than 6 weeks prior to the first dose of open-label bimekizumab.

AS0009 Interim CSR Table 3-2

表 3.1-3 観察・検査実施スケジュール（Week 108～208）

	治療期間																		
Week [a]	108	112 116	120	124 128	132	136 140	144	148 152	156	160 164	168	172 176	180	184 188	192	196 200	204	208/早期中止	安全性追跡調査
来院	12	H[b]	13	H[b]	14	H[b]	15	H[b]	16	H[b]	17	H[b]	18	H[b]	19	H[b]	20	21	
併用薬	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
eC-SSRS	X		X		X		X		X		X		X		X		X	X	X
HADS	X		X		X		X		X		X		X		X		X	X	
ASQoL			X				X				X				X			X	X
BASDAI	X		X		X		X		X		X		X		X		X	X	X
BASFI	X		X		X		X		X		X		X		X		X	X	X
SF-36			X				X				X				X			X	
PGADA	X		X		X		X		X		X		X		X		X	X	
全般及び夜間の脊椎痛	X		X		X		X		X		X		X		X		X	X	X
結核質問票	X		X		X		X		X		X		X		X		X	X	X
バイタルサイン (血圧、脈拍数、体温)[c]	X		X		X		X		X		X		X		X		X	X	X
体重	X		X		X		X		X		X		X		X		X	X	X
身体検査[d]									X									X	X
MASES			X				X				X				X			X	
BASMI									X								X		
心電図									X									X	
血液学的検査、血液生化学検査及び妊娠尿検査[e,f]	X		X		X		X		X		X		X		X		X	X	X
hs-CRP 測定用採血[f]	X		X		X		X		X		X		X		X		X	X	X
血漿中 BKZ 濃度測定用採血[f]			X				X				X				X			X	X
抗 BKZ 抗体測定用採血[f]			X				X				X				X			X	X
IGRA 結核検査[g]							X								X				X

表 3.1-3　観察・検査実施スケジュール（Week 108～208）（続き）

	治療期間																		
Week [a]	108	112	120	124	132	136	144	148	156	160	168	172	180	184	192	196	204		
		116		128		140		152		164		176		188		200		208/早期中止	安全性追跡調査
来院	12	H[b]	13	H[b]	14	H[b]	15	H[b]	16	H[b]	17	H[b]	18	H[b]	19	H[b]	20	21	
IXRS	X		X		X		X		X		X		X		X		X	X	X
治験薬投与	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		

BP：血圧、H：被験者の自宅、IMP：治験薬、SFU：安全性追跡調査、TB：結核

Note: The SFU Visit occurs 20 weeks after the last dose of IMP.

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 doses at all visits except the SFU Visit which is 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 Self-administration by the study participant/caregivers/appropriate designee is possible.

c At all visits except AS0009 study entry, pulse and BP are collected prior to drug administration and once after dosing (any time). All other procedures are only done prior to dosing.

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

e If there has been a delay in menses, a urine pregnancy test is performed.

f All blood samples are to be taken prior to dosing.

g It was recommended that the QuantiFERON TB Test be performed. This assessment was performed at study entry, unless an IGRA negative result was available less than 6 weeks prior to the first dose of open-label bimekizumab.

AS0009 Interim CSR Table 3-3

3.1.2　被験者の構成

3.1.2.1　被験者の内訳

本試験の被験者の内訳（SS）を AS0008 試験終了時の BKZ 用量群別に表 3.1-4 に示した。

AS0008 試験に参加していた合計 256 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。このうち、255 例が本試験の治験薬（BKZ 160mg）の投与を開始した（AS0009 Interim CSR Table 1.1.1）。1 例は非重篤な有害事象（皮膚炎及び歯肉膿瘍）の発現により AS0008 試験中に治験薬の投与を中断しており、本試験に組み入れられたが、治験薬の投与を受ける前に非重篤な有害事象（頭部白癬及び壊疽性膿皮症）のために試験を中止した（AS0009 Interim CSR Listing 7.2、Listing 7.4）。本被験者は SS 及び FAS から除外された（AS0009 Interim CSR Listing 4.2）。別の 1 例は、本試験で治験薬の投与を受けたが、除外基準に該当していたことが判明した（AS0009 Interim CSR Listing 1.1）。本被験者は SS 及び FAS のいずれにも含まれた（AS0009 Interim CSR Listing 4.1）。

治験薬の投与を開始した 255 例のうち、多くの被験者（224 例、87.8%）が Week 108 時点で試験を継続していた。Week 108 までに試験を中止した被験者は 31 例（12.2%）で、最も多く報告された試験中止理由は有害事象（14 例、5.5%）であり、次いで同意撤回（12 例、4.7%）であった。

治験薬の投与を開始した 255 例のうち、221 例（86.7%）が Week 108 時点で治験薬の投与を継続していた。Week 108 までに治験薬の投与を中止した被験者は 34 例（13.3%）で、最も多く報告された治験薬の投与中止理由はその他（有害事象を含む、31 例、12.2%）であり、次いで効果不十分（2 例、0.8%）及び不耐容（1 例、0.4%）であった（AS0009 Interim Table 1.2.2）。

表 3.1-4　被験者の内訳-SS

	AS0008 試験終了時の用量群		
	BKZ 160mg 群 N=129 [a] n (%)	BKZ 320mg 群 N=126 [a] n (%)	全被験者 N=255 [a] n (%)
試験開始例	129 (100.0)	126 (100.0)	255 (100.0)
継続例 (Week 108 時点)	114 (88.4)	110 (87.3)	224 (87.8)
中止例 (Week 108 時点)	15 (11.6)	16 (12.7)	31 (12.2)
試験中止理由			
有害事象	7 (5.4)	7 (5.6)	14 (5.5)
効果不十分	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
追跡不能	1 (0.8)	0	1 (0.4)
同意撤回 (有害事象に起因しない)	6 (4.7)	6 (4.8)	12 (4.7)
その他	0	2 (1.6)	2 (0.8)

BKZ：ビメキズマブ、SS：安全性解析対象集団
Note: Summary included disposition reported at the time of each study participants' respective Week 108 for the interim analysis.
a Summary was by actual treatment group at completion of AS0008; all study participants received BKZ 160mg Q4W in AS0009.
AS0009 Interim CSR Table 1.2.1

3.1.3　新型コロナウイルス感染症に関連した影響

本中間報告書では、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の世界的流行が本試験の手順及び実施並びに安全性主要評価項目へ与える影響を評価しなかった。

3.1.4　被験者背景

3.1.4.1　人口統計学的特性

本試験に組み入れられた被験者の AS0008 試験の人口統計学的特性（SS）を AS0008 試験終了時の BKZ 用量群別に表 3.1-5 に示した。

本試験に組み入れられた全被験者の AS0008 試験同意取得時の平均年齢は 41.8 歳（範囲：21～75 歳）であり、ほとんどの被験者（96.1%）が 18～65 歳未満の年齢カテゴリーであった。被験者のほとんどが男性（85.1%）、白人（99.2%）及び非ヒスパニック又は非ラテン系（99.6%）であった。全被験者の体重の平均値は 80.99kg、BMI の平均値は 26.92kg/m^2 であった。地理的地域は、東欧に該当する被験者が多く（89.8%）、全被験者の約 3 分の 2 がポーランド（89 例、34.9%）及びチェコ（72 例、28.2%）からの参加者であった（AS0009 Interim CSR Table 2.1）。全体的に、AS0008 試験終了時の用量群別の人口統計学的特性（年齢、性別、体重、人種及び地理的地域）は同様であった。

表 3.1-5　本試験に組み入れられた被験者の AS0008 試験の人口統計学的特性-SS

		AS0008 試験終了時の用量群		
		BKZ 160mg 群 N=129 [a] n (%)	BKZ 320mg 群 N=126 [a] n (%)	全被験者 N=255 [a] n (%)
年齢 (歳)	平均値 (標準偏差)	41.2 (11.9)	42.4 (10.9)	41.8 (11.4)
	中央値	39.0	42.0	40.0
	最大値, 最小値	21, 75	21, 68	21, 75
年齢カテゴリー[b]、n (%)	18～65 歳未満	122 (94.6)	123 (97.6)	245 (96.1)
	65～85 歳未満	7 (5.4)	3 (2.4)	10 (3.9)
年齢カテゴリー[c]、n (%)	19～65 歳未満	122 (94.6)	123 (97.6)	245 (96.1)
	65 歳以上	7 (5.4)	3 (2.4)	10 (3.9)
性別、n (%)	男性	111 (86.0)	106 (84.1)	217 (85.1)
	女性	18 (14.0)	20 (15.9)	38 (14.9)
人種、n (%)	白人	128 (99.2)	125 (99.2)	253 (99.2)
	その他/混血	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
民族、n (%)	ヒスパニック又はラテン系	1 (0.8)	0	1 (0.4)
	非ヒスパニック又は非ラテン系	128 (99.2)	126 (100.0)	254 (99.6)
体重	平均値 (標準偏差)	79.98 (16.67)	82.02 (16.85)	80.99 (16.75)
	中央値	76.40	80.35	79.50
	最小値, 最大値	50.0, 153.0	47.8, 140.2	47.8, 153.0
BMI (kg/mg^2)	平均値 (標準偏差)	26.75 (5.01)	27.09 (4.85)	26.92 (4.93)
	中央値	26.35	26.27	26.30
	最小値, 最大値	16.5, 42.8	19.3, 44.2	16.5, 44.2
BMI カテゴリー、n (%)	25kg/mg^2 未満	51 (39.5)	44 (34.9)	95 (37.3)
	25～30kg/mg^2 未満	50 (38.8)	51 (40.5)	101 (39.6)
	30kg/mg^2 以上	28 (21.7)	31 (24.6)	59 (23.1)
地理的地域、n (%)	東欧	116 (89.9)	113 (89.7)	229 (89.8)
	北米	3 (2.3)	5 (4.0)	8 (3.1)
	西欧	10 (7.8)	8 (6.3)	18 (7.1)

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 AS0008.
a Summary was by actual treatment group at completion of AS0008; all study participants received BKZ 160mg Q4W in AS0009.
b EudraCT age categories.
c clinicaltrials.gov age categories.
AS0009 Interim CSR Table 2.1

3.1.4.2　疾患特性

本試験に組み入れられた被験者の AS0008 試験及び本試験組入れ来院時の強直性脊椎炎の既往歴並びにベースラインの疾患特性（SS）を、AS0008 試験終了時の BKZ 用量群別に表 3.1-6 に示した。

AS0008 試験のベースライン時の全被験者の強直性脊椎炎の初回診断からの期間の平均値は 7.79 年（範囲：0.0～37.3 年）であり、初回診断時の年齢の平均値は 34.5 歳であった。強直性脊椎炎の症状の初回発現からの期間の平均値は 14.02 年であった。ほとんどの被験者（91.0%）は、強直性脊椎炎に関連する遺伝マーカーであるヒト白血球抗原-B27（HLA-B27）が陽性であった。全体的に、AS0008 試験のベースライン及び本試験の組入れ来院時の強直性脊椎炎に関する特性並びにその他の疾患特性は、AS0008 試験終了時の用量群間で均衡していた。

AS0008 試験のベースライン時に腫瘍壊死因子（TNF）阻害薬の使用経験のあった被験者の割合は 11.4%であった。AS0008 試験のベースラインでは、ほどんどの被験者が非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）を併用し（91.0%）、合成疾患修飾性抗リウマチ薬（sDMARD）を併用していた被験者の割合は 26.3%であった［メトトレキサート（MTX）8.6%、サラゾスルファピリジン 18.4%及びヒドロキシクロロキン 0.8%］。経口副腎皮質ステロイド薬を併用していた被験者の割合は 9.0%であった。本試験の組入れ来院時では、ほどんどの被験者が NSAID を併用し（83.5%）、sDMARD を併用していた被験者の割合は 23.9%であった（MTX 8.2%、サラゾスルファピリジン 16.5%及びヒドロキシクロロキン 0%）。経口副腎皮質ステロイド薬を併用していた被験者の割合は 9.0%であった。

疾患活動性及び強直性脊椎炎に関連する症状は、0 から 10 のスコア（10 が最も重度の状態）で評価した。AS0008 試験のベースライン時の全被験者の BASDAI 総スコアの平均値は 6.39（範囲：1.3～10.0）であり、PGADA の平均値は 6.9 であった。BASDAI の脊椎痛スコア（質問 2）の平均値は 7.4、全般の脊椎痛スコアの平均値は 7.0 であった。BASFI スコアの平均値は 5.70 であり、hs-CRP の平均値は 19.500mg/L であった。

全体的に、AS0008 試験より得られた疾患特性は、標準治療ではコントロール不十分な中等度～重度の活動性強直性脊椎炎を有する患者集団の特性を反映していた。

表 3.1-6　本試験に組み入れられた被験者の AS0008 試験及び本試験組入れ来院時の強直性脊椎炎の既往歴並びにベースラインの疾患特性-SS

	AS0008 試験終了時の用量群		全被験者 N=255 [a]
	BKZ 160mg 群 N=129 [a]	BKZ 320mg 群 N=126 [a]	
AS0008 試験のベースライン			
強直性脊椎炎の初回診断からの期間 (年)			
平均値 (標準偏差) 中央値 最小値, 最大値	7.32 (7.61) 4.39 0.0, 37.3	8.27 (9.26) 5.28 0.0, 36.4	7.79 (8.46) 4.62 0.0, 37.3
強直性脊椎炎の症状の初回発現からの期間 (年)			
平均値 (標準偏差) 中央値 最小値, 最大値	13.56 (8.97) 11.26 0.9, 40.4	14.49 (9.85) 13.26 0.2, 47.2	14.02 (9.41) 12.10 0.2, 47.2
強直性脊椎炎の初回診断の年齢 (年)			
平均値 (標準偏差) 中央値 最小値, 最大値	34.3 (10.4) 33.6 16, 74	34.6 (10.0) 33.2 18, 63	34.5 (10.2) 33.5 16, 74

表 3.1-6　本試験に組み入れられた被験者の AS0008 試験及び本試験組入れ来院時の強直性脊椎炎の既往歴並びにベースラインの疾患特性-SS（続き）

	AS0008 試験終了時の用量群		
	BKZ 160mg 群 N=129 [a]	BKZ 320mg 群 N=126 [a]	全被験者 N=255 [a]
X 線検査基準 [b] 及び 1 つ以上の臨床基準 [c] に該当した被験者、n (%)			
X 線検査基準	129 (100.0)	126 (100.0)	255 (100.0)
臨床基準 a	120 (93.0)	116 (92.1)	236 (92.5)
臨床基準 b	101 (78.3)	98 (77.8)	199 (78.0)
臨床基準 c	129 (100.0)	126 (100.0)	255 (100.0)
BASDAI 総スコア			
n	129	126	255
平均値 (標準偏差)	6.33 (1.33)	6.45 (1.44)	6.39 (1.38)
中央値	6.20	6.55	6.40
最小値, 最大値	1.4, 10.0	1.3, 9.6	1.3, 10.0
BASDAI の脊椎痛スコア (質問 2)			
n	129	126	255
平均値 (標準偏差)	7.3 (1.4)	7.4 (1.5)	7.4 (1.4)
中央値	7.0	8.0	8.0
最小値, 最大値	2, 10	3, 10	2, 10
PGADA			
n	129	126	255
平均値 (標準偏差)	6.8 (1.7)	7.0 (1.7)	6.9 (1.7)
中央値	7.0	7.0	7.0
最小値, 最大値	1, 10	1, 10	1, 10
全般の脊椎痛スコア (AS0008 試験)			
n	129	126	255
平均値 (標準偏差)	6.8 (1.8)	7.2 (1.7)	7.0 (1.8)
中央値	7.0	7.0	7.0
最小値, 最大値	0, 10	0, 10	0, 10
BASFI スコア			
n	129	126	255
平均値 (標準偏差)	5.67 (1.84)	5.74 (2.00)	5.70 (1.92)
中央値	5.80	5.85	5.80
最小値, 最大値	1.3, 9.5	0.4, 9.5	0.4, 9.5
ASDAS-CRP			
n	129	126	255
平均値 (標準偏差)	3.89 (0.76)	3.92 (0.78)	3.90 (0.77)
中央値	3.88	3.78	3.81
最小値, 最大値	2.0, 5.7	2.3, 6.4	2.0, 6.4
hs-CRP (mg/L)			
n	128	126	254
平均値 (標準偏差)	19.912 (22.017)	19.083 (21.046)	19.500 (21.502)
中央値	13.145	11.015	12.100
最小値, 最大値	0.60, 130.06	0.30, 114.55	0.30, 130.06
HLA-B27、n (%)			
陰性	9 (7.0)	9 (7.1)	18 (7.1)
陽性	117 (90.7)	115 (91.3)	232 (91.0)
欠測	3 (2.3)	2 (1.6)	5 (2.0)
過去の TNF 阻害薬の使用			
n (%)	17 (13.2)	12 (9.5)	29 (11.4)
過去の NSAID 阻害薬の使用			
n (%)	103 (79.8)	99 (78.6)	202 (79.2)

表 3.1-6　本試験に組み入れられた被験者の AS0008 試験及び本試験組入れ来院時の強直性脊椎炎の既往歴並びにベースラインの疾患特性-SS（続き）

	AS0008 試験終了時の用量群		
	BKZ 160mg 群 N=129 [a]	BKZ 320mg 群 N=126 [a]	全被験者 N=255 [a]
NSAID の併用、n (%)			
あり	122 (94.6)	110 (87.3)	232 (91.0)
1 剤	121 (93.8)	104 (82.5)	225 (88.2)
2 剤	1 (0.8)	6 (4.8)	7 (2.7)
3 剤以上	0	0	0
なし	7 (5.4)	16 (12.7)	23 (9.0)
sDMARD の併用、n (%)			
あり	35 (27.1)	32 (25.4)	67 (26.3)
MTX	9 (7.0)	13 (10.3)	22 (8.6)
Sulfasalazine	27 (20.9)	20 (15.9)	47 (18.4)
ヒドロキシクロロキン	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
なし	94 (72.9)	94 (74.6)	188 (73.7)
経口副腎皮質ステロイド薬の併用			
n (%)	12 (9.3)	11 (8.7)	23 (9.0)
本試験の組入れ来院時			
NSAID の併用、n (%)			
あり	114 (88.4)	99 (78.6)	213 (83.5)
1 剤	111 (86.0)	97 (77.0)	208 (81.6)
2 剤	3 (2.3)	2 (1.6)	5 (2.0)
3 剤以上	0	0	0
なし	15 (11.6)	27 (21.4)	42 (16.5)
sDMARD の併用、n (%)			
あり	31 (24.0)	30 (23.8)	61 (23.9)
MTX	9 (7.0)	12 (9.5)	21 (8.2)
Sulfasalazine	23 (17.8)	19 (15.1)	42 (16.5)
ヒドロキシクロロキン	0	0	0
なし	98 (76.0)	96 (76.2)	194 (76.1)
経口副腎皮質ステロイド薬の併用			
n (%)	11 (8.5)	12 (9.5)	23 (9.0)

BKZ：ビメキズマブ、EV：組入れ来院、hs-CRP：高感度 C 反応性蛋白、SS：安全性解析対象集団
Note: Total spinal pain was derived from question 1 of the Total and Nocturnal Spinal Pain questionnaire.
Note: Past anti-TNF and past NSAID therapy were medications that were discontinued prior to AS0008 study entry.
Note: Current NSAID therapy, current synthetic DMARD, and current corticosteroid at AS0008 Baseline were defined as medications that were ongoing at the start date of study medication in AS0008, or that started on the start date of study medication in AS0008. Current NSAID therapy, current synthetic DMARD, and current corticosteroid at AS0009 EV were defined as medications that were ongoing at the AS0009 EV, or that started on the date of the AS0009 EV.
a Summary was by actual treatment group at completion of AS0008; all study participants received BKZ 160mg Q4W in AS0009.
b Radiologic Criterion - Study participant had sacroiliitis grade ≥2 bilaterally or sacroiliitis grade 3 to 4 unilaterally on x-ray.
c Clinical Criterion a) Study participant had low back pain and stiffness for more than 3 months which improved with exercise, but was not relieved by rest; b) Study participant had limitation of motion of the lumbar spine in both the sagittal and frontal planes; c) Study participant had limitation of chest expansion relative to normal values corrected for age and sex.
AS0009 Interim CSR Table 2.2, Table 2.3.1, Table 2.3.2

3.1.5　安全性

3.1.5.1　曝露状況

治験薬の曝露状況（SS）を表 3.1-7 に示した。

データカットオフ日までの治験薬曝露期間の平均値（標準偏差）は 761.7（203.2）日、中央値は 791.0（範囲：28～959）日であった。総リスク曝露期間は 554.7 年であった。

AS0008 試験及び本試験の全治験薬投与期間では、治験薬曝露期間の平均値は BKZ 320mg 群（286.5 日）と比較して BKZ 160mg 群（908.9 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。AS0008 試験及び本試験の総リスク曝露期間は 778.5 年であった（AS0009 Interim CSR Table 4.2.2）。

表 3.1-7　治験薬の曝露状況-SS

	全被験者 N=255
治験薬の曝露期間 (日)	
n	255
平均値 (標準偏差)	761.7 (203.2)
中央値 (最小値, 最大値)	791.0 (28, 959)
リスク曝露期間 (日)	
n	255
平均値 (標準偏差)	794.6 (180.3)
中央値 (最小値, 最大値)	839.0 (59, 1002)
総リスク曝露期間 (年)	554.7

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 AS0009 + 28 days. For study participants who had died, duration of exposure = date of death − start date of study medication in AS0009 + 1.
Note: Time at risk = minimum of: (end date of study medication − start date of study medication in AS0009 +140 days) and (date of last clinical contact − start date of study medication in AS0009 + 1). For study participants who had died, time at risk = date of death − start date of study medication in AS0009 + 1.
Note: Total time at risk (years) was calculated as the total time at risk in days/365.25.
Note: Summary included all dosing reported at the time of the database cut-off date ([redacted] 20[redacted]) for the interim analysis, regardless of study participant duration on study.
AS0009 Interim CSR Table 4.2.1

3.1.5.2　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。

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。

3.1.5.2.1　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 3.1-8 に示した。

データカットオフ日までに、有害事象が 215 例（84.3%）に認められ、重篤な有害事象は 31 例（12.2%）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は各 14 例（5.5%）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 90 例（35.3%）に認められた。高度の有害事象は 19 例（7.5%）に認められ、死亡に至った有害事象は 1 例（0.4%）に認められた。

表 3.1-8　有害事象発現例数の概要-SS

	全被験者 N=255 n (%)
すべての有害事象	215 (84.3)
重篤な有害事象	31 (12.2)
試験中止に至った有害事象	14 (5.5)
治験薬の投与中止に至った有害事象	14 (5.5)
治験薬と関連ありと判断された有害事象	90 (35.3)
高度の有害事象	19 (7.5)
死亡	1
死亡に至った有害事象	1 (0.4)

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.
Note: All Deaths was based on all study participants enrolled in AS0009 and refers to all deaths occurring on study in AS0009.
Note: TEAEs were those events with onset date on or after the first administration of study medication in AS0009 and on or before 140 days after the final study medication administration.
Note: Summary included all TEAEs reported at the time of the database cut-off date ([redacted] 20[redacted]) for the interim analysis, regardless of study participant duration on study.
AS0009 Interim CSR Table 7.1.1

3.1.5.2.2　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 3.1-9 に示した。

データカットオフ日までに最もよくみられた SOC は「感染症および寄生虫症」（132 例、51.8%）であり、次いで「皮膚および皮下組織障害」（49 例、19.2%）、「筋骨格系および結合組織障害」及び「胃腸障害」（各 39 例、15.3%）であった。

最もよくみられた PT は鼻咽頭炎（34 例、13.3%）であり、次いで上気道感染（24 例、9.4%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、気管支炎及び咽頭炎（各 15 例、5.9%）、口腔カンジダ症及び扁桃炎（各 13 例、5.1%）であった。その他に発現率 5%超の有害事象はなかった。

表 3.1-9　発現率が 3%以上の有害事象-SS

SOC PT	全被験者 N=255 100 人年＝5.5	
	n (%)	EAIR (95%信頼区間)
すべての有害事象	215 (84.3)	110.8 (96.5, 126.6)
胃腸障害	39 (15.3)	7.9 (5.6, 10.8)
下痢	8 (3.1)	1.5 (0.6, 2.9)
感染症および寄生虫症	132 (51.8)	38.2 (32.0, 45.3)
鼻咽頭炎	34 (13.3)	6.7 (4.6, 9.3)
上気道感染	24 (9.4)	4.6 (2.9, 6.8)
咽頭炎	15 (5.9)	2.8 (1.6, 4.6)
気管支炎	15 (5.9)	2.8 (1.6, 4.6)
口腔カンジダ症	13 (5.1)	2.4 (1.3, 4.2)
扁桃炎	13 (5.1)	2.4 (1.3, 4.2)
副鼻腔炎	10 (3.9)	1.8 (0.9, 3.4)
結膜炎	10 (3.9)	1.8 (0.9, 3.4)
口腔真菌感染	8 (3.1)	1.5 (0.6, 2.9)
気道感染	8 (3.1)	1.5 (0.6, 2.9)

表 3.1-9　発現率が 3%以上の有害事象-SS（続き）

SOC PT	全被験者 N=255 100 人年＝5.5	
	n (%)	EAIR (95%信頼区間)
臨床検査	35 (13.7)	6.9 (4.8, 9.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	15 (5.9)	2.8 (1.6, 4.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9 (3.5)	1.6 (0.8, 3.1)
代謝および栄養障害	19 (7.5)	3.5 (2.1, 5.5)
高コレステロール血症	11 (4.3)	2.0 (1.0, 3.6)
筋骨格系および結合組織障害	39 (15.3)	7.9 (5.6, 10.8)
関節痛	11 (4.3)	2.0 (1.0, 3.7)
皮膚および皮下組織障害	49 (19.2)	10.2 (7.5, 13.4)
乾癬	8 (3.1)	1.5 (0.6, 2.9)
血管障害	15 (5.9)	2.8 (1.6, 4.6)
高血圧	11 (4.3)	2.0 (1.0, 3.6)

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、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 within SOC/PT.
Note: Incidence=Incidence of new cases per 100 participant-years, and associated 95% CI.
Note: TEAEs were those events with onset date on or after the first administration of study medication in AS0009 and on or before 140 days after the final study medication administration.
Note: Summary included all TEAEs reported at the time of the database cut-off date ([redacted] 20[redacted]) for the interim analysis, regardless of study participant duration on study.
AS0009 Interim CSR Table 7.2.1

3.1.5.2.3　重症度別の有害事象

データカットオフ日までに認められた有害事象の重症度のほとんどは軽度又は中等度であり、高度の有害事象は 19 例（7.5%）に認められた。高度の有害事象のうち、4 件［交通事故、潰瘍性大腸炎、膿痂疹及び精巣（純粋）セミノーマ］が試験中止に至った。また、1 件（交通事故）が死亡に至った（AS0009 Interim CSR Table 7.8、Listing 7.2）。

3.1.5.2.4　治験薬と関連ありと判断された有害事象

データカットオフ日までに、治験薬と関連ありと判断された有害事象が 90 例（35.3%）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（11 例、4.3%）であり、次いでアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（9 例、3.5%）、鼻咽頭炎（7 例、2.7%）、咽頭炎及び副鼻腔炎（各 6 例、2.4%）、口腔真菌感染、真菌性舌感染、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（各 5 例、2.0%）であった。その他に発現率 2%以上の治験薬と関連ありと判断された有害事象はなかった（AS0009 Interim CSR Table 7.7.1）。

2 例に治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象［肝毒性及び肺炎（各 1 例）］が認められた。いずれも重症度は中等度であった。肺炎は治験薬の一時的な投与中断に至り、転帰は回復であった。重篤な肝毒性を発現した 1 例は、不耐容のため治験薬の投与を中止した（AS0009 Interim CSR Table 1.2.2、Table 7.7.2、Listing 7.3）。

3.1.5.2.5　抗 BKZ 抗体の発現状況別のよくみられた有害事象

本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のうち、初回陽性判定前に有害事象が認められたのは 23/39 例（59.0%）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 29/39 例（74.4%）であった。本試験を通じて抗 BKZ 抗体陰性であった被験者で有害事象

が認められたのは 181/215 例（84.2%）であり、いずれかの時点で抗 BKZ 抗体陽性であった被験者と比較して有害事象発現率が高かった（AS0009 Interim CSR Table 7.12）。

3.1.5.2.6　死亡

本試験の死亡に至った有害事象の一覧（ES）を表 3.1-10 に示した。

データカットオフ日までに 1 例の死亡が報告された。当該被験者は 2[redacted] 歳の白人男性であり、AS0008 試験終了時に BKZ 320mg 群であった。本試験の治験薬初回投与から 633 日後に死亡に至った有害事象として交通事故を発現した。本事象は治験薬と関連なしと判断された。

表 3.1-10　死亡に至った有害事象の一覧-ES

被験者番号	性別 [a]/年齢(歳)/人種 [b]/体重 (kg)	AS0008 試験終了時の用量群	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]	M/2[redacted]/W/5[redacted].6	BKZ 320mg 群	交通事故	633	高度	投与中止	死亡	関連なし

AE：有害事象、BKZ：ビメキズマブ、ES：登録解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: Relative Day: numbers with no prefix are days after first dose +1, '-' prefixed numbers are days before firstdose, '+' prefixed numbers are days after last dose in AS0009, '--'=missing.
Note: TEAEs are those events with onset date on or after the first administration of study medication in AS0009 and on or before 140 days after the final study medication administration.
Note: Period reflects the TEAE status relative to the start of treatment in AS0008.
Note: Listing includes all AEs reported at the time of the data cut for the interim analysis regardless of subject duration on study.
a M：男性
b W：白人
AS0009 Interim CSR Listing 7.5

3.1.5.2.7　重篤な有害事象

本試験の重篤な有害事象（SS）を表 3.1-11 に示した。

データカットオフ日までに 31 例（12.2%）に重篤な有害事象が認められた。潰瘍性大腸炎及び肺炎が各 2 例（0.8%）に認められたが、その他に 2 例以上に発現した重篤な有害事象はなかった。

肝毒性及び肺炎（各 1 例）以外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。試験中止に至った重篤な有害事象が 4 例に 4 件［交通事故、潰瘍性大腸炎、直腸周囲膿瘍、精巣（純粋）セミノーマ］認められた（AS0009 Interim CSR Listing 7.4）。本試験で発現が認められた重篤な有害事象の転帰は、交通事故 1 件が死亡、精巣（純粋）セミノーマ 1 件及び肝毒性 1 件が未回復、精神障害 1 件が不明であったが、それ以外の事象に関してはいずれも回復又は回復（後遺症あり）であった（AS0009 Interim CSR Listing 7.3）。

表 3.1-11　重篤な有害事象-SS

SOC PT	全被験者 N=255 100 人年あたりのリスク曝露期間：5.5	
	n (%)	EAIR (95%信頼区間)
すべての重篤な有害事象	31 (12.2)	5.9 (4.0, 8.4)
心臓障害	2 (0.8)	0.4 (0.0, 1.3)
冠動脈疾患	1 (0.4)	0.2 (0.0, 1.0)
冠動脈狭窄	1 (0.4)	0.2 (0.0, 1.0)
胃腸障害	4 (1.6)	0.7 (0.2, 1.9)
潰瘍性大腸炎	2 (0.8)	0.4 (0.0, 1.3)
クローン病	1 (0.4)	0.2 (0.0, 1.0)
臍ヘルニア	1 (0.4)	0.2 (0.0, 1.0)
肝胆道系障害	2 (0.8)	0.4 (0.0, 1.3)
胆石症	1 (0.4)	0.2 (0.0, 1.0)
肝毒性	1 (0.4)	0.2 (0.0, 1.0)
感染症および寄生虫症	6 (2.4)	1.1 (0.4, 2.4)
直腸周囲膿瘍	1 (0.4)	0.2 (0.0, 1.0)
細菌性胃腸炎	1 (0.4)	0.2 (0.0, 1.0)
蓄膿	1 (0.4)	0.2 (0.0, 1.0)
肺炎	2 (0.8)	0.4 (0.0, 1.3)
尿路感染	1 (0.4)	0.2 (0.0, 1.0)
傷害、中毒および処置合併症	5 (2.0)	0.9 (0.3, 2.1)
半月板損傷	1 (0.4)	0.2 (0.0, 1.0)
上腕骨骨折	1 (0.4)	0.2 (0.0, 1.0)
人工関節周囲骨折	1 (0.4)	0.2 (0.0, 1.0)
交通事故	1 (0.4)	0.2 (0.0, 1.0)
頭蓋骨骨折	1 (0.4)	0.2 (0.0, 1.0)
筋骨格系および結合組織障害	3 (1.2)	0.5 (0.1, 1.6)
滑液包炎	1 (0.4)	0.2 (0.0, 1.0)
骨折の遷延治癒	1 (0.4)	0.2 (0.0, 1.0)
変形性関節症	1 (0.4)	0.2 (0.0, 1.0)
腱炎	1 (0.4)	0.2 (0.0, 1.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (0.8)	0.4 (0.0, 1.3)
精巣（純粋）セミノーマ	1 (0.4)	0.2 (0.0, 1.0)
子宮平滑筋腫	1 (0.4)	0.2 (0.0, 1.0)
神経系障害	1 (0.4)	0.2 (0.0, 1.0)
手根管症候群	1 (0.4)	0.2 (0.0, 1.0)
精神障害	3 (1.2)	0.5 (0.1, 1.6)
双極性障害	1 (0.4)	0.2 (0.0, 1.0)
精神障害	1 (0.4)	0.2 (0.0, 1.0)
自殺念慮	1 (0.4)	0.2 (0.0, 1.0)
腎および尿路障害	1 (0.4)	0.2 (0.0, 1.0)
尿路結石	1 (0.4)	0.2 (0.0, 1.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.4)	0.2 (0.0, 1.0)
乾癬	1 (0.4)	0.2 (0.0, 1.0)
外科および内科処置	1 (0.4)	0.2 (0.0, 1.0)
瘢痕切除	1 (0.4)	0.2 (0.0, 1.0)
血管障害	1 (0.4)	0.2 (0.0, 1.0)
静脈瘤	1 (0.4)	0.2 (0.0, 1.0)

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、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 within SOC/PT.

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

Note: TEAEs were those events with onset date on or after the first administration of study medication in AS0009 and on or before 140 days after the final study medication administration.

Note: Summary included all TEAEs reported at the time of the database cut-off date ([redacted] 20[redacted]) for the interim analysis, regardless of study participant duration on study.

AS0009 Interim CSR Table 7.3.1

3.1.5.2.8　試験中止又は治験薬の投与中止に至った有害事象

本試験の試験中止に至った有害事象（SS）を表 3.1-12 に示した。

データカットオフ日までに 17 例に試験中止に至った有害事象（AS0008 試験中に発現した有害事象を含む）が認められた（AS0009 Interim CSR Listing 7.2, Listing 7.4）。このうち 14 例（5.5%）は本試験中に発現した有害事象により試験を中止した。2 例は組入れ来院時に継続していた AS0008 試験中に発現した有害事象により試験を中止し、1 例は本試験に組み入れ後、治験薬投与前に発現した有害事象で試験を中止した。1 例が 20[redacted] 年 11 月 9 日に自殺念慮を発現し、試験中止に至った。当該被験者は 20[redacted] 年 8 月 25 日に鼻咽頭炎を発現し、治験薬の投与を中止していた（AS0009 Interim CSR Table 7.4、Listing 7.2）。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 14 例（5.5%）に認められ、このうち 7 例は治験薬と関連ありと判断された有害事象により治験薬の投与を中止した（AS0009 Interim CSR Listing 7.2、Listing 7.4）。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 2 例に認められたが、その他に 2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった（AS0009 Interim CSR Table 7.5）。

1 例に死亡に至った有害事象（交通事故）が認められた（AS0009 Interim CSR Listing 7.5）。

表 3.1-12　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	AS0008 試験終了時の用量群 BKZ 160mg 群 N=129 [a]	AS0008 試験終了時の用量群 BKZ 320mg 群 N=126 [a]	全被験者 N=255 [a]
すべての試験中止又は治験薬の投与中止に至った有害事象	5 (3.9)	9 (7.1)	14 (5.5)
眼障害	0	1 (0.8)	1 (0.4)
霰粒腫	0	1 (0.8)	1 (0.4)
胃腸障害	0	1 (0.8)	1 (0.4)
潰瘍性大腸炎	0	1 (0.8)	1 (0.4)
感染症および寄生虫症	1 (0.8)	4 (3.2)	5 (2.0)
直腸周囲膿瘍	0	1 (0.8)	1 (0.4)
口腔細菌感染	1 (0.8)	0	1 (0.4)
結膜炎	0	1 (0.8)	1 (0.4)
膿痂疹	0	1 (0.8)	1 (0.4)
鼻咽頭炎	0	1 (0.8)	1 (0.4)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (0.8)	1 (0.4)
交通事故	0	1 (0.8)	1 (0.4)
臨床検査	2 (1.6)	1 (0.8)	3 (1.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.8)	1 (0.4)
肝酵素上昇	1 (0.8)	0	1 (0.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (0.8)	1 (0.4)
精巣（純粋）セミノーマ	0	1 (0.8)	1 (0.4)
精神障害	0	1 (0.8)	1 (0.4)
自殺念慮	0	1 (0.8)	1 (0.4)

表 3.1-12　試験中止又は治験薬の投与中止に至った有害事象-SS（続き）

SOC PT	AS0008 試験終了時の用量群 BKZ 160mg 群 N=129 [a]	 BKZ 320mg 群 N=126 [a]	全被験者 N=255 [a]
皮膚および皮下組織障害	2 (1.6)	0	2 (0.8)
神経皮膚炎	1 (0.8)	0	1 (0.4)
蕁麻疹	1 (0.8)	0	1 (0.4)

BKZ：ビメキズマブ、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: n=number of subjects reporting at least one TEAE within System Organ Class/Preferred Term.
Note: TEAEs are those events with onset date on or after the first administration of study medication in AS0009 and on or before 140 days after the final study medication administration.
Note: Summary includes all TEAEs reported at the time of the data cut for the interim analysis regardless of subject duration on study.
a Summary was by actual treatment group at completion of AS0008; all study participants received BKZ 160mg Q4W in AS0009.
AS0009 Interim CSR Table 7.4

3.1.5.2.9　その他の注目すべき有害事象

3.1.5.2.9.1　感染症（重篤な感染症、日和見感染、真菌感染症及び結核）

データカットオフ日までに、6 例（2.4%）に 6 件の重篤な感染症が認められた（肺炎 2 例、直腸周囲膿瘍、細菌性胃腸炎、蓄膿及び尿路感染各 1 例）。蓄膿（高度）以外の事象の重症度は中等度であった。1 件の肺炎を除き、治験薬と関連なしと判断された。いずれの事象も転帰は回復であった。直腸周囲膿瘍以外に試験中止に至った重篤な感染症はなかった（AS0009 Interim CSR Table 7.13、Listing 7.6）。

39 例（15.3%）に 62 件の真菌感染症に分類される有害事象が認められた。最もよくみられた PT は口腔カンジダ症（13 例、5.1%）であり、次いで口腔真菌感染（8 例、3.1%）、皮膚真菌感染（6 例、2.4%）及び真菌性舌感染（5 例、2.0%）であった。その他に発現率 2%以上の真菌感染症の有害事象はなかった（AS0009 Interim CSR Table 7.14）。真菌感染症の有害事象はいずれも非重篤、重症度は軽度～中等度で、試験中止又は治験薬の投与中止に至ったものはなかった。多くの真菌感染症の有害事象が治験薬と関連ありと判断された（AS0009 Interim CSR Listing 7.7）。

1 例（0.4%）に、1 件の日和見感染に分類される有害事象（中咽頭カンジダ症）が認められた。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（AS0009 Interim CSR Table 7.15、Lisitng 7.8）。

3.1.5.2.9.2　悪性腫瘍

データカットオフ日までに、1 例（0.4%）に 1 件［精巣（純粋）セミノーマ］の悪性腫瘍、詳細不明の腫瘍又は悪性新生物に関連する有害事象が認められた（AS0009 Interim CSR Table 7.16、Table 7.17）。本事象の重症度は高度であり、重篤な有害事象であった。治験薬と関連なしと判断され、転帰は未回復であった（AS0009 Interim CSR Listing 7.9）。

3.1.5.2.9.3　重大な心血管系事象

データカットオフ日までに、11 例（4.3%）に認められた 18 件の事象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断された事象はなかった（AS0009 Interim CSR Table 7.18.1、Table 7.18.2）。

3.1.5.2.9.4 好中球減少症

データカットオフ日までに、1 例（0.4%）に 1 件の好中球減少症が認められた（AS0009 Interim CSR Table 7.19）。当該被験者は有害事象共通用語規準（CTCAE）のグレード 3 に該当する好中球数の減少を発現した。本事象の重症度は高度であり、非重篤であった。治験薬と関連ありと判断され、転帰は回復であった（AS0009 Interim CSR Listing 7.12）。

3.1.5.2.9.5 自殺念慮及び自殺行動

データカットオフ日までに、神経精神事象判定委員会により自殺念慮及び自殺行動と判定された神経精神性事象が 1 例（0.4%）に 1 件（自殺念慮）認められた（AS0009 Interim CSR Table 7.20）。本事象の重症度は高度であり、重篤な有害事象であった。治験薬と関連なしと判断され、転帰は回復であった（AS0009 Interim CSR Listing 7.13.3）。

3.1.5.2.9.6 炎症性腸疾患

データカットオフ日までに、炎症性腸疾患の既往歴を有する 1 例に潰瘍性大腸炎の再燃（1 件）、炎症性腸疾患の既往歴のない 5 例に潰瘍性大腸炎及びクローン病（各 2 例 3 件）並びに詳細不明の炎症性腸疾患（1 例 1 件）が認められた（AS0009 Interim CSR Table 7.21）。これらの事象のうち、炎症性腸疾患の既往歴のない 1 例に認められた 1 件の潰瘍性大腸炎は、重篤な有害事象であり試験中止に至った。その他に炎症性腸疾患の既往歴を有する 1 例に認められた 1 件の潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患の既往歴のない 1 例に認められた 1 件のクローン病が重篤な有害事象であった（AS0009 Interim CSR Listing 7.14）。

3.1.5.2.9.7 過敏症（アナフィラキシー反応を含む）

データカットオフ日までに、24 例（9.4%）に 24 件の過敏症反応に該当する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）は湿疹（7 例、2.7%）であり、次いで発疹（5 例、2.0%）であった。その他に発現率 2%以上の有害事象はなかった（AS0009 Interim CSR Table 7.22.2）。いずれの過敏症反応の有害事象も重症度は軽度～中等度、非重篤であった。蕁麻疹（1 件）が試験中止に至った。湿疹、接触性皮膚炎及び蕁麻疹（各 1 件）並びに発疹（2 件）を除き、いずれの過敏症反応の有害事象も治験薬と関連なしと判断された（AS0009 Interim CSR Listing 7.15）。

データカットオフ日までに、アナフィラキシー反応に該当する有害事象は報告されなかった（AS0009 Interim CSR Table 7.23.2、Listing 7.16）。

3.1.5.2.9.8 肝臓系事象及び潜在的薬物性肝障害

データカットオフ日までに、30 例（11.8%）に 53 件の肝臓系事象に該当する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はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（15 例、5.9%）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（9 例、3.5%）、肝酵素上昇（7 例、2.7%）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（5 例、2.0%）であった。その他に発現率 2%以上の有害事象はなかった（AS0009 Interim CSR Table 7.24）。いずれの肝臓系事象の有害事象も重症度は軽度～中等度、非重篤であった（1 例に認められた重篤な肝毒性を除く）。3 例（1

例が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、1 例が肝酵素上昇、1 例がアラニンアミノトランスフェラーゼ増加を発現）が肝臓系事象の有害事象により試験及び治験薬の投与を中止した（AS0009 Interim CSR Listing 7.17）。

3.1.5.2.10 臨床検査値

3.1.5.2.10.1 血液学的検査

血液学的検査では、各検査項目の本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（AS0009 Interim CSR Table 8.1.1）。

後述する好中球数減少を除き、血液学的検査のいずれの検査項目でも、本試験の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が認められた被験者はいなかった（AS0009 Interim CSR Table 8.1.5）。

好中球数の顕著な異常が 5 例（2.0%）に認められた（AS0009 Interim CSR Table 8.1.2）。5 例には、本試験の Week 108 までに CTCAE グレード 3 に該当する好中球数減少が 1 件以上認められたが、CTCAE グレード 4 に該当する好中球数減少は認められなかった（AS0009 Interim CSR Table 8.1.4）。好中球減少症は、5 例のうちの 1 例に認められた（3.1.5.2.9.4 項）。

好中球数減少はいずれも一過性であり、転帰は回復であった。試験中止に至った好中球数減少はなかった。グレード 3 の好中球数減少のうち、2 件には非重篤な感染症（鼻咽頭炎及び気管炎、いずれも転帰は回復）との時間的な関連性が認められた。鼻咽頭炎は治験薬と関連ありと判断された（AS0009 Interim CSR Table 8.1.3、Listing 7.2）。

3.1.5.2.10.2 血液生化学検査

血液生化学検査では、各検査項目の本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（AS0009 Interim CSR Table 8.2.1）。

血液生化学検査のいずれの検査項目でも、本試験の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が認められた被験者はいなかった（AS0009 Interim CSR Table 8.2.5）。

肝酵素値の一過性の顕著な異常（基準範囲上限値の 5 倍超）が 4 例に認められ、このうち 2 例は AST 高値、ALT 高値及び GGT 高値を示し、1 例は AST 高値、1 例は GGT 高値を示した。また、カリウム値の顕著な異常が 2 例に認められた（AS0009 Interim CSR Table 8.2.2）。

肝機能検査値に関しては、基準範囲上限値の 3 倍以上の AST 高値又は ALT 高値が 8 例（3.1%）に認められ、このうち 3 例（1.2%）は基準範囲上限値の 5 倍以上、1 例（0.4%）は 8 倍以上の高値を示した。また、基準範囲上限値の 2 倍以上の総ビリルビンが 3 例（1.2%）に認められた（AS0009 Interim CSR Table 8.3）。

肝機能検査値の異常が認められた被験者のうち、3 例に肝機能に関連する有害事象が認められた。事象の内訳は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（3 例、4 件）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（3 例、5 件）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（3 例、3 件）及び肝毒性（1 例、1 件）であった。いずれの事象も非重篤（肝毒性 1 件を除く）、重症度は軽度～中等度であった。また、1 例に認められた 3 件（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及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加）の有害事象を除き、いずれの事象も治験薬と関連ありと判断された。1 例に認められた 2 件（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）の有害事象は、試験及び治験薬の投与中止に至った（AS0009 Interim CSR Table 8.2.3、Listing 7.2）。

Week 108 までに、Hy's Law の基準（ALT 又は AST が基準範囲上限値の 3 倍以上かつ総ビリルビンが基準範囲上限値の 2 倍以上）に該当した被験者はいなかった（AS0009 Interim CSR Table 8.3）。

3.1.5.2.11 バイタルサイン

バイタルサインでは、各検査項目の AS0008 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（AS0009 Interim 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が認められた被験者はいなかった（AS0009 Interim CSR Table 9.1.2）。

3.1.5.2.12 12 誘導心電図

心電図検査では、各検査項目の AS0008 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（AS0009 Interim CSR Table 9.2.1）。

Week 96 までに、1 例（0.4%）の心電図に異常かつ臨床的に重要な所見が認められた。本被験者には、組入れ来院時に臨床的に重要な心電図所見として左心房肥大及び洞性徐脈が認められ、心臓に関連する有害事象として徐脈、高血圧性心疾患、心房細動及び慢性心不全が報告された。いずれの事象も非重篤、重症度は軽度であり、治験薬と関連なしと判断され、試験又は治験薬の投与中止には至らなかった。徐脈及び慢性心不全の転帰は回復であり、その他の事象の転帰はデータカットオフ時点で未回復又は継続中であった（AS0009 Interim CSR Table 9.2.2、Listing 7.2、Listing 9.2.2）。

3.1.5.2.13 自殺評価

Week 108 までに、電子版コロンビア自殺評価スケールに基づく自殺念慮が 3 例（1.2%）に認められた（AS0009 Interim CSR Table 9.3）。このうち 1 例に 2 件の自殺念慮が有害事象として報告されたが、いずれも転帰は回復であった（AS0009 Interim CSR Listing 7.2）。

3.1.5.2.14 その他の重要な有害事象

3.1.5.2.14.1 ぶどう膜炎

ぶどう膜炎が 4 例（1.6%）に認められた（AS0009 Interim CSR Table 7.2.1）。いずれの事象も重症度は中等度であり、1 件を除き治験薬と関連なしと判断され、治験薬の投与中止に至った有害事象ではなく、転帰は回復であった（AS0009 Interim CSR Listing 7.2）。ぶどう膜炎を発現した 4 例は、いずれも HLA-B27 陽性であった（AS0009 Interim CSR Listing 2.3.1）。

3.1.6　有効性

3.1.6.1　副次評価項目

3.1.6.1.1　Week 48 の ASAS40 改善率

AS0008 試験のベースラインと比較した AS0009 試験の Week 48 の ASAS40 改善率（FAS-NRI 及び OC）を表 3.1-13 に示した。

Week 48 に ASAS40 改善を達成した被験者の割合（FAS-NRI）は 65.7%と高かった。AS0008 試験終了時の用量群別でもいずれも改善が認められ、BKZ 160mg 群 64.6%及び BKZ 320mg 群 66.9%であった。

感度分析として解析した Week 48 に ASAS40 改善を達成した被験者の割合（FAS-OC）は 70.2%と高く、NRI を用いた解析結果を支持するものであった。

表 3.1-13　Week 48 の ASAS40 改善率-FAS（NRI 及び OC）

	AS0008 試験終了時の用量群		
	BKZ 160mg 群 N=130 [a]	BKZ 320mg 群 N=124 [a]	全被験者 N=254 [a]
Week 48			
n (%) n/Nsub (%)	84 (64.6) 84/121 (69.4)	83 (66.9) 83/117 (70.9)	167 (65.7) 167/238 (70.2)

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 ASAS 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 represents the number of study participants with a nonmissing measurement at AS0009 Week 48, and percentages were calculated accordingly. This was the OC sensitivity analysis.

a Summary was by planned treatment group at completion of AS0008; all study participants received BKZ 160mg Q4W in AS0009.

AS0009 Interim CSR Table 5.1.1.1

3.1.6.1.2　Week 48 の ASAS20 改善率

AS0008 試験のベースラインと比較した AS0009 試験の Week 48 の ASAS20 改善率（FAS-NRI 及び OC）を表 3.1-14 に示した。

Week 48 の ASAS20 改善率には、ASAS40 改善率と同様の結果が認められた。

Week 48 に ASAS20 改善を達成した被験者の割合（FAS-NRI）は 78.3%と高かった。AS0008 試験終了時の用量群別でもいずれも改善が認められ、BKZ 160mg 群 76.9%及び BKZ 320mg 群 79.8%であった。

感度分析として解析した Week 48 に ASAS20 改善を達成した被験者の割合（FAS-OC）は 83.6%と高く、NRI を用いた解析結果を支持するものであった。AS0008 試験終了時の用量群別でもいずれも改善が認められ、BKZ 160mg 群 82.6%及び BKZ 320mg 群 84.6%であった。

表 3.1-14　Week 48 の ASAS20 改善率-FAS（NRI 及び OC）

	AS0008 試験終了時の用量群		
	BKZ 160mg 群 N=130 [a]	BKZ 320mg 群 N=124 [a]	全被験者 N=254 [a]
Week 48			
n (%) n/Nsub (%)	100 (76.9) 100/121 (82.6)	99 (79.8) 99/117 (84.6)	199 (78.3) 199/238 (83.6)

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 ASAS 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 represents the number of study participants with a nonmissing measurement at AS0009 Week 48, and percentages were calculated accordingly. This was the OC sensitivity analysis.
a Summary was by planned treatment group at completion of AS0008; all study participants received BKZ 160mg Q4W in AS0009.
AS0009 Interim CSR Table 5.1.1.2

3.1.6.1.3　Week 48 の BASDAI スコアの AS0008 試験のベースラインからの変化量

Week 48 の BASDAI スコアの AS0008 試験のベースラインからの変化量（FAS-MI）を表 3.1-15 に示した。

AS0008 試験のベースラインの BASDAI スコアの平均値は 6.38 であった。Week 48 の BASDAI スコアにはベースラインからの顕著な減少が認められ、平均変化量（標準偏差）は−3.79（0.13）であった。AS0008 試験終了時の用量群別でもいずれも改善が認められ、BASDAI スコアのベースラインからの平均変化量は BKZ 160mg 群で−3.82（0.18）及び BKZ 320mg 群で−3.77（0.18）であった。

表 3.1-15　Week 48 の BASDAI スコアの AS0008 試験のベースラインからの変化量-FAS（MI）

	AS0008 試験終了時の用量群		
	BKZ 160mg 群 N=130 [a]	BKZ 320mg 群 N=124 [a]	全被験者 N=254 [a]
AS0008 試験のベースライン			
平均値	6.31	6.45	6.38
Week 48 の BASDAI スコア			
平均値 (標準偏差)	2.50 (0.16)	2.69 (0.19)	2.59 (0.12)
Week 48 の BASDAI スコア及びベースラインからの変化量			
平均値 (標準偏差)	−3.82 (0.18)	−3.77 (0.18)	−3.79 (0.13)

BKZ：ビメキズマブ、FAS：最大の解析対象集団、MI：多重代入
Note: Missing values were replaced by one of a set of plausible values, where each value was 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.
a Summary was by planned treatment group at completion of AS0008; all study participants received BKZ 160mg Q4W in AS0009.
AS0009 Interim CSR Table 5.1.2

3.1.6.2　その他の評価項目

3.1.6.2.1　ASAS 改善率

3.1.6.2.1.1　ASAS40 改善率

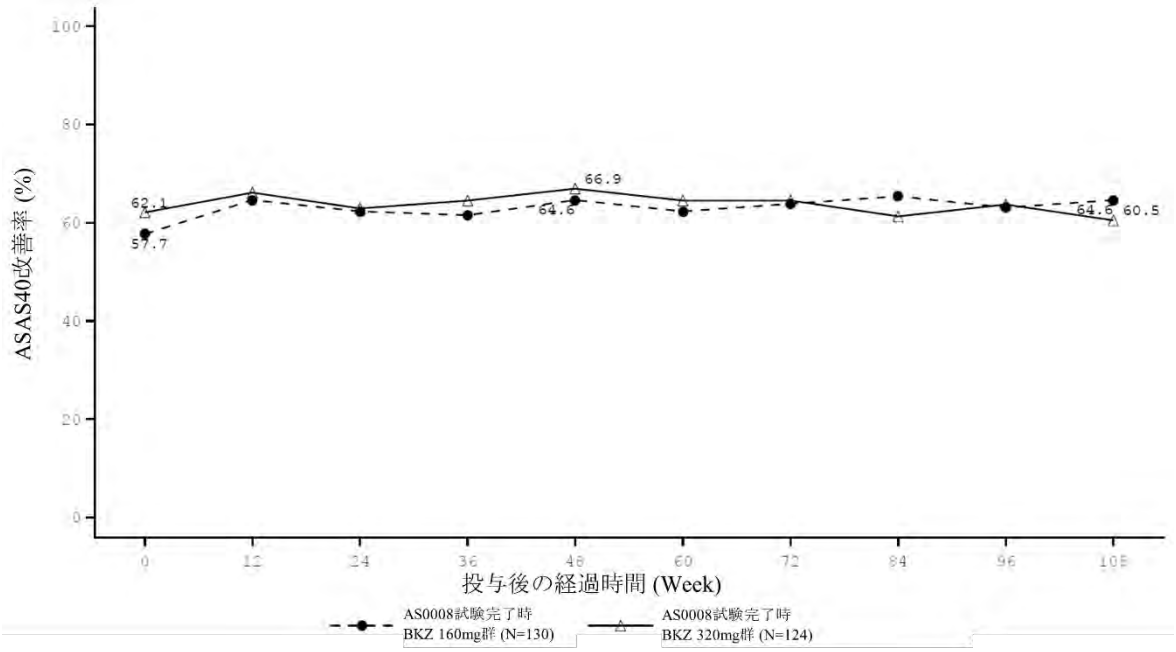
ASAS40 改善率の推移（FAS-NRI）を図 3.1-2 に示した。

AS0008 試験終了時の ASAS40 改善率（FAS-NRI）は約 60%と高かった。ASAS40 改善率は本試験の Week 108 まで維持され、組入れ来院時に 59.8%、Week 48 に 65.7%、Week 108 に 62.6%であった。AS0008 試験終了時の用量群別でもいずれも改善が認められ、BKZ 160mg 群では組入れ来院

時に 57.7%、Week 48 及び Week 108 にそれぞれ 64.6%であり、BKZ 320mg 群では組入れ来院時に 62.1%、Week 48 に 66.9%、Week 108 に 60.5%であった（AS0009 Interim CSR Table 5.2.1.1）。

OC 及び MI を用いた感度分析の結果は、NRI を用いた解析結果を支持するものであった。ASAS40 改善率（FAS-OC）は、組入れ来院時に 59.8%、Week 48 に 70.2%、Week 108 に 72.6%であり、ASAS40 改善率（FAS-MI）は、組入れ来院時に 59.8%、Week 48 に 69.4%、Week 108 に 71.0%であった（AS0009 Interim CSR Table 5.2.1.1、Table 5.3.1.1）。

図 3.1-2　ASAS40 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、NRI：non-responder imputation
Note: At Week 12 of the AS0008 study, placebo, BKZ 16mg, and BKZ 64mg study participants were re-randomized to either BKZ 160mg or BKZ 320mg. Study participants randomized to BKZ 160mg and BKZ 320mg at Baseline were not re-randomized at Week 12 and remained on their original treatment. All study participants received BKZ 160mg Q4W in AS0009.
AS0009 Interim CSR Figure 5.2.2

AS0008 試験では、Week 12 に ASAS40 改善を達成した被験者の割合は 38.6%であった。AS0008 試験の Week 12 に ASAS40 改善を達成した被験者の本試験における ASAS40 改善率（FAS-NRI）は、Week 48 に 85.7%、Week 108 に 81.6%であり、本試験の Week 108 までの来院を通じて高い改善率が維持された（AS0009 Interim CSR Table 5.2.16.1）。

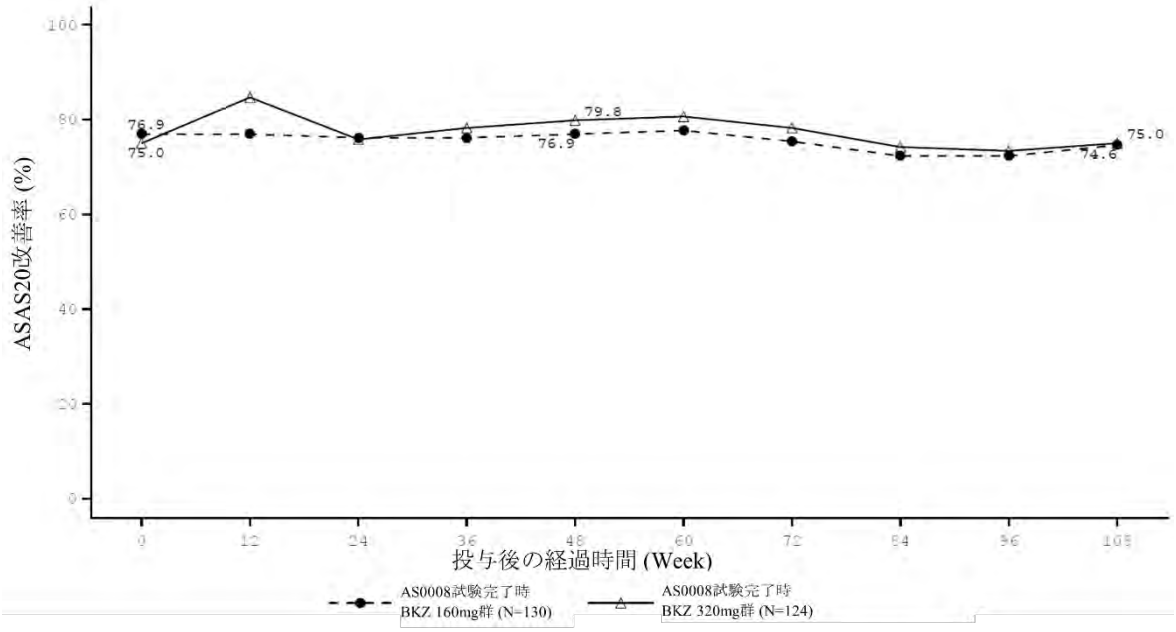
3.1.6.2.1.2　ASAS20 改善率

ASAS20 改善率の推移（FAS-NRI）を図 3.1-3 に示した。

AS0008 試験終了時の ASAS20 改善率（FAS-NRI）は 70%超と高かった。ASAS20 改善率は本試験の Week 108 まで維持され、組入れ来院時に 76.0%、Week 48 に 78.3%、Week 108 に 74.8%であった。AS0008 試験終了時の用量群別でもいずれも改善が認められ、BKZ 160mg 群では組入れ来院時及び Week 48 にそれぞれ 76.9%、Week 108 に 74.6%であり、BKZ 320mg 群では組入れ来院時に 75.0%、Week 48 に 79.8%、Week 108 に 75.0%であった（AS0009 Interim CSR Table 5.2.1.2）。

OC 及び MI を用いた感度分析では、ASAS20 改善率はいずれの来院時点でも 75%以上であり、NRI を用いた解析結果を支持するものであった（AS0009 Interim CSR Table 5.2.1.2、Table 5.3.1.2）。

図 3.1-3　ASAS20 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、NRI：non-responder imputation
Note: At Week 12 of the AS0008 study, placebo, BKZ 16mg, and BKZ 64mg study participants were re-randomized to either BKZ 160mg or BKZ 320mg. Study participants randomized to BKZ 160mg and BKZ 320mg at Baseline were not re-randomized at Week 12 and remained on their original treatment. All study participants received BKZ 160mg Q4W in AS0009.
AS0009 Interim CSR Figure 5.1.2

AS0008 試験では、Week 12 に ASAS20 改善を達成した被験者の割合は 53.9%であった。AS0008 試験の Week 12 に ASAS20 改善を達成した被験者の本試験における ASAS20 改善率（FAS-NRI）は、Week 48 に 86.1%、Week 108 に 83.2%であり、本試験の Week 108 までの来院を通じて高い改善率が維持された（AS0009 Interim CSR Table 5.2.16.2）。

3.1.6.2.1.3　ASAS5/6 改善率

ASAS5/6 改善率（FAS-NRI）は、本試験の Week 96 までの来院を通じて維持された（約 60%）。ASAS5/6 改善率は組入れ来院時に 61.4%、Week 48 に 60.6%、Week 96 に 61.8%であった。AS0008 試験終了時の用量群別でもいずれも改善が認められ、BKZ 160mg 群では組入れ来院時に 60.8%、Week 48 に 57.7%、Week 96 に 63.1%であり、BKZ 320mg 群では組入れ来院時に 62.1%、Week 48 に 63.7%、Week 96 に 60.5%であった。

OC を用いた感度分析では、ASAS5/6 改善率はいずれの来院時点でも 60%超であり、NRI を用いた解析結果を支持するものであった（AS0009 Interim CSR Table 5.2.2）。

AS0008 試験では、Week 12 に ASAS5/6 改善を達成した被験者の割合は 40.6%であった。AS0008 試験の Week 12 に ASAS5/6 改善を達成した被験者の本試験における ASAS5/6 改善率（FAS-NRI）

は、Week 48 に 74.8%、Week 96 に 71.8%であり、本試験の Week 96 までの来院を通じて高い改善率が維持された（AS0009 Interim CSR Table 5.2.17）。

3.1.6.2.1.4 ASAS-PR

ASAS-PR 改善率（FAS-NRI）は、本試験の Week 108 までの来院を通じて維持された（約 30%）。ASAS-PR 改善率は組入れ来院時に 31.5%、Week 48 に 36.2%、Week 108 に 32.7%であった。AS0008 試験終了時の用量群別でもいずれも改善が認められ、BKZ 160mg 群では組入れ来院時に 27.7%、Week 48 に 36.2%、Week 108 に 35.4%であり、BKZ 320mg 群では組入れ来院時に 35.5%、Week 48 に 36.3%、Week 108 に 29.8%であった。

OC を用いた感度分析では、ASAS-PR 改善率はいずれの来院時点でも約 30%～40%であり、NRI を用いた解析結果を支持するものであった（AS0009 Interim CSR Table 5.2.3）。

3.1.6.2.2 ASDAS-CRP

組入れ来院時に認められた ASDAS-CRP の AS0008 試験のベースラインからの改善は、本試験の組入れ以降に Week 108 までの来院を通じてわずかな改善を示しながら維持された。ASDAS-CRP の AS0008 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 −1.87（0.06）、Week 48 に−1.98（0.06）、Week 108 に−2.06（0.06）であった。AS0008 試験終了時の用量群別でもいずれも改善が認められ、BKZ 160mg 群では組入れ来院時に−1.82（0.09）、Week 48 に−1.98（0.09）、Week 108 に−2.02（0.09）であり、BKZ 320mg 群では組入れ来院時に−1.93（0.08）、Week 48 に−1.97（0.09）、Week 108 に−2.09（0.08）であった（AS0009 Interim CSR Table 5.2.4）。

3.1.6.2.2.1 ASDAS-MI 及び ASDAS-CII

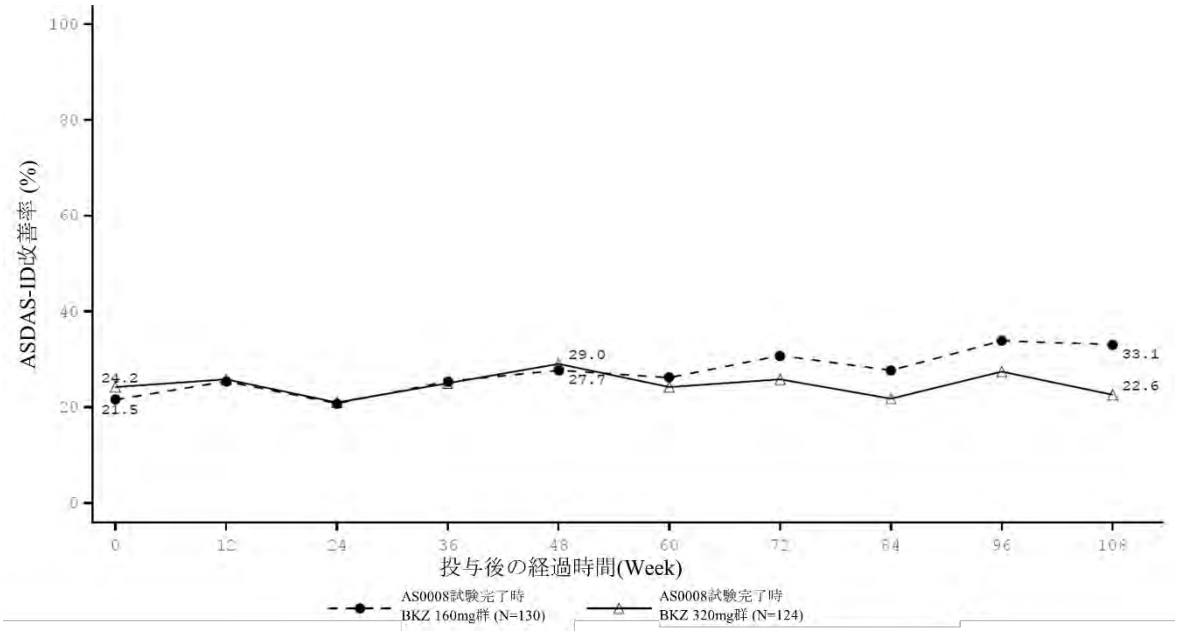
組入れ来院時に認められた ASDAS-MI 及び ASDAS-CII を達成した被験者の割合は、本試験の組入れ以降に Week 108 までの来院を通じてわずかな改善を示しながら維持された。ASDAS-MI 及び ASDAS-CII を達成した被験者の割合（FAS-MI）は、組入れ来院時に 44.7%及び 77.9%、Week 48 に 50.8%及び 80.8%、Week 108 に 52.4%及び 82.4%であった（AS0009 Interim CSR Table 5.2.4.1、Table 5.2.4.2）。

3.1.6.2.3 ASDAS-CRP に基づく ASDAS 疾患活動性

ASDAS-ID 改善率の推移（FAS-NRI）を図 3.1-4 に示した。

組入れ来院時に ASDAS-CRP に基づく ASDAS 疾患活動性分類が「超高疾患活動性」であった被験者の割合は小さく（7.5%）、本試験を通じて更に低下した（Week 48 に 5.7%、Week 108 に 3.7%）。ASDAS 疾患活動性分類が「疾患活動性なし」であった被験者の割合は組入れ来院時に 22.5%であり、Week 48 に 29.0%、Week 108 に 30.8%に上昇した。また、「低疾患活動性」であった被験者の割合は試験を通じて一貫しており、組入れ来院時に 34.8%、Week 48 に 34.0%、Week 108 に 33.8%であった（AS0009 Interim CSR Table 5.2.5）。「疾患活動性なし」又は「低疾患活動性」であった被験者の割合は、組入れ来院時に 57.3%、Week 48 に 63.0%、Week 108 に 64.6%と、わずかに上昇した（AS0009 Interim CSR Table 5.2.5.3）。

図 3.1-4　ASDAS-ID 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、NRI：non-responder imputation
Note: At Week 12 of the AS0008 study, placebo, BKZ 16mg, and BKZ 64mg study participants were re-randomized to either BKZ 160mg or BKZ 320mg. Study participants randomized to BKZ 160mg and BKZ 320mg at Baseline were not re-randomized at Week 12 and remained on their original treatment. All study participants received BKZ 160mg Q4W in AS0009.
AS0009 Interim CSR Figure 5.5.2

3.1.6.2.4　BASDAI スコア

AS0008 試験で認められた BASDAI スコアの改善は本試験の各来院時点でも維持された。AS0008 試験のベースラインの BASDAI スコアの平均値（標準誤差）は 6.38（0.09）であり、AS0008 試験のベースラインからの平均変化量（FAS-MI）は、組入れ来院時に−3.56（0.13）、Week 48 に−3.79（0.13）、Week 108 に−3.96（0.13）であった。AS0008 試験終了時の用量群別でもいずれも改善が認められ、AS0008 試験のベースラインからの平均変化量は、BKZ 160mg 群では組入れ来院時に−3.48（0.18）、Week 48 に−3.82（0.18）、Week 108 に−3.85（0.19）であり、BKZ 320mg 群では組入れ来院時に−3.65（0.19）、Week 48 に−3.77（0.18）、Week 108 に−4.07（0.17）であった（AS0009 Interim CSR Table 5.2.6）。

OC を用いた感度分析では、Week 108 の BASDAI スコアの AS0008 試験のベースラインからの平均変化量（標準偏差）は−4.08（2.00）であり、MI を用いた解析結果を支持するものであった（AS0009 Interim CSR Table 5.3.2）。

3.1.6.2.5　BASFI スコア

AS0008 試験で認められた BASFI スコアの改善は本試験の各来院時点でも維持された。AS0008 試験のベースラインの BASFI スコアの平均値（標準誤差）は 5.69（0.12）であり、AS0008 試験のベースラインからの平均変化量（FAS-MI）は、組入れ来院時に−2.69（0.13）、Week 48 に−2.94（0.14）、Week 108 に−3.01（0.14）であった。AS0008 試験終了時の用量群別でもいずれも改善が認められ、AS0008 試験のベースラインからの平均変化量は、BKZ 160mg 群では組入れ来院時に−2.64（0.18）、Week 48 に−2.91（0.20）、Week 108 に−3.04（0.20）であり、BKZ 320mg 群では組

入れ来院時に−2.74（0.20）、Week 48 に−2.97（0.20）、Week 108 に−2.98（0.21）であった（AS0009 Interim CSR Table 5.2.7）。

3.1.6.2.6 BASMI スコア

AS0008 試験で認められた BASMI スコアの改善は本試験の各来院時点でも維持された。AS0008 試験のベースラインの BASMI スコアの平均値（標準誤差）は 4.67（0.11）であり、AS0008 試験のベースラインからの平均変化量（FAS-MI）は、組入れ来院時に−0.72（0.06）、Week 48 に−0.79（0.06）、Week 96（Week 108 前の直近の来院）に−0.69（0.07）であった。AS0008 試験終了時の用量群別でもいずれも改善が認められ、AS0008 試験のベースラインからの平均変化量は、BKZ 160mg 群では組入れ来院時に−0.60（0.08）、Week 48 に−0.70（0.09）、Week 96 に−0.60（0.10）であり、BKZ 320mg 群では組入れ来院時に−0.84（0.08）、Week 48 に−0.88（0.08）、Week 96 に−0.79（0.10）であった（AS0009 Interim CSR Table 5.2.8）。

3.1.6.2.7 MASES

AS0008 試験のベースラインに MASES>0 の被験者（169 例）を対象に MASES を解析した。

AS0008 試験で認められた MASES の改善は本試験の各来院時点でも維持された。AS0008 試験のベースラインの MASES の平均値（標準誤差）は 4.38（0.23）であり、AS0008 試験のベースラインからの平均変化量（FAS-MI）は、組入れ来院時に−3.54（0.22）、Week 48 に−3.70（0.24）、Week 96（Week 108 前の直近の来院）に−3.77（0.23）であった。AS0008 試験終了時の用量群別でもいずれも改善が認められ、AS0008 試験のベースラインからの平均変化量は、BKZ 160mg 群では組入れ来院時に−3.33（0.28）、Week 48 に−3.51（0.31）、Week 96 に−3.60（0.29）であり、BKZ 320mg 群では組入れ来院時に−3.77（0.35）、Week 48 に−3.92（0.37）、Week 96 に−3.97（0.35）であった（AS0009 Interim CSR Table 5.2.9）。

3.1.6.2.8 PGADA

AS0008 試験で認められた PGADA の改善は本試験の各来院時点でも維持された。AS0008 試験のベースラインの PGADA の平均値（標準誤差）は 6.9（0.1）であり、AS0008 試験のベースラインからの平均変化量（FAS-MI）は、組入れ来院時に−3.8（0.2）、Week 48 に−4.1（0.2）、Week 108 に−4.3（0.2）であった。AS0008 試験終了時の用量群別でもいずれも改善が認められ、AS0008 試験のベースラインからの平均変化量は、BKZ 160mg 群では組入れ来院時に−3.7（0.2）、Week 48 及び Week 108 にそれぞれ−4.1（0.2）であり、BKZ 320mg 群では組入れ来院時に−4.0（0.2）、Week 48 に−4.2（0.2）、Week 108 に−4.4（0.2）であった（AS0009 Interim CSR Table 5.2.10）。

3.1.6.2.9 全般及び夜間の脊椎痛スコア

AS0008 試験で認められた全般及び夜間の脊椎痛スコアの改善は本試験の各来院時点でも維持された。AS0008 試験のベースラインの全般及び夜間の脊椎痛スコアの平均値（標準誤差）は 6.82（0.11）であり、AS0008 試験のベースラインからの平均変化量（FAS-MI）は、組入れ来院時に−4.11（0.15）、Week 48 に−4.50（0.15）、Week 108 に−4.61（0.15）であった。AS0008 試験終了時の用量群別でもいずれも改善が認められ、AS0008 試験のベースラインからの平均変化量は、BKZ

160mg 群では組入れ来院時に−3.88（0.21）、Week 48 に−4.24（0.21）、Week 108 に−4.31（0.21）であり、BKZ 320mg 群では組入れ来院時に−4.36（0.22）、Week 48 に−4.76（0.21）、Week 108 に−4.92（0.20）であった（AS0009 Interim CSR Table 5.2.11）。

3.1.6.2.10 SF-36

AS0008 試験で認められた SF-36 の身体的側面サマリースコア（PCS）の顕著な改善は本試験の各来院時点でも維持された。AS0008 試験のベースラインの SF-36 の PCS の平均値（標準誤差）は 32.450（0.465）であり、AS0008 試験のベースラインからの平均変化量（FAS-MI）は Week 96 に 13.364（0.558）であった。AS0008 試験終了時の用量群別の AS0008 試験のベースラインからの平均変化量は本試験のいずれの来院時点でも同程度で、Week 96 に BKZ 160mg 群で 13.514（0.826）、BKZ 320mg 群で 13.206（0.748）であった（AS0009 Interim CSR Table 5.2.12.2）。

SF-36 の精神的側面サマリースコア（MCS）は、AS0008 試験のベースラインから大きな変化はなく本試験の Week 96 まで維持された。AS0008 試験のベースラインの SF-36 の MCS の平均値（標準誤差）は 54.276（0.514）であり、AS0008 試験のベースラインからの平均変化量（FAS-MI）は Week 96 に 2.691（0.496）であった（AS0009 Interim CSR Table 5.2.12.1）。

3.1.6.2.11 ASQoL スコア

AS0008 試験で認められた ASQoL スコアの平均値の改善は本試験の各来院時点でも維持された。AS0008 試験のベースラインの ASQoL スコアの平均値（標準誤差）は 8.5（0.3）であり、ASQoL スコアの AS0008 試験のベースラインからの平均変化量（FAS-MI）は Week 96 に−5.7（0.3）であった。AS0008 試験終了時の用量群別の AS0008 試験のベースラインからの平均変化量は本試験のいずれの来院時点でも同程度で、Week 96 に BKZ 160mg 群で−5.2（0.4）、BKZ 320mg 群で−6.3（0.4）であった（AS0009 Interim CSR Table 5.2.13）。

3.1.6.2.12 HADS-A スコア及び HADS-D スコア

AS0008 試験のベースラインに HADS-A スコア及び HADS-D スコアが 8 未満（正常）の被験者の割合は 90.9%と大きく、本試験の Week 108 までこの割合は維持された（組入れ来院時に 96.1%、Week 48 に 94.8%、Week 108 に 97.9%）。AS0008 試験終了時の用量群別でも被験者の割合は同程度であり、BKZ 160mg 群では組入れ来院時に 96.2%、Week 48 に 94.1%、Week 108 に 99.0%、BKZ 320mg 群では組入れ来院時に 96.0%、Week 48 に 95.5%、Week 108 に 96.8%であった（AS0009 Interim CSR Table 5.2.14.3）。HADS-A スコア及び HADS-D スコアが 15 以上（試験中止基準）に該当する被験者はいなかった（AS0009 Interim CSR Table 5.2.14.1、Table 5.2.14.2）。

3.1.6.2.13 hs-CRP

AS0008 試験のベースラインの hs-CRP の幾何平均値は 10.982mg/L であった。AS0008 試験で認められた hs-CRP の幾何平均値及び AS0008 試験のベースライン比（本試験の各来院時点の幾何平均値／AS0008 試験のベースラインの幾何平均値）の改善は本試験の各来院時点でも維持された。hs-CRP の幾何平均値及び AS0008 試験のベースライン比（FAS-MI）は、組入れ来院時に 3.095mg/L 及び 0.282、Week 48 に 2.636mg/L 及び 0.240、Week 108 に 2.380mg/L 及び 0.217 であっ

た。AS0008 試験終了時の用量群別でもいずれも改善が認められ、幾何平均値及び AS0008 試験のベースライン比は、BKZ 160mg 群では組入れ来院時に 3.285mg/L 及び 0.288、Week 48 に 2.790mg/L 及び 0.245、Week 108 に 2.376mg/L 及び 0.209 であり、BKZ 320mg 群では組入れ来院時に 2.908mg/L 及び 0.275、Week 48 に 2.485mg/L 及び 0.235、Week 108 に 2.384mg/L 及び 0.225 であった（AS0009 Interim CSR Table 5.2.15）。

3.1.6.3　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、結論を導くことは困難であった。

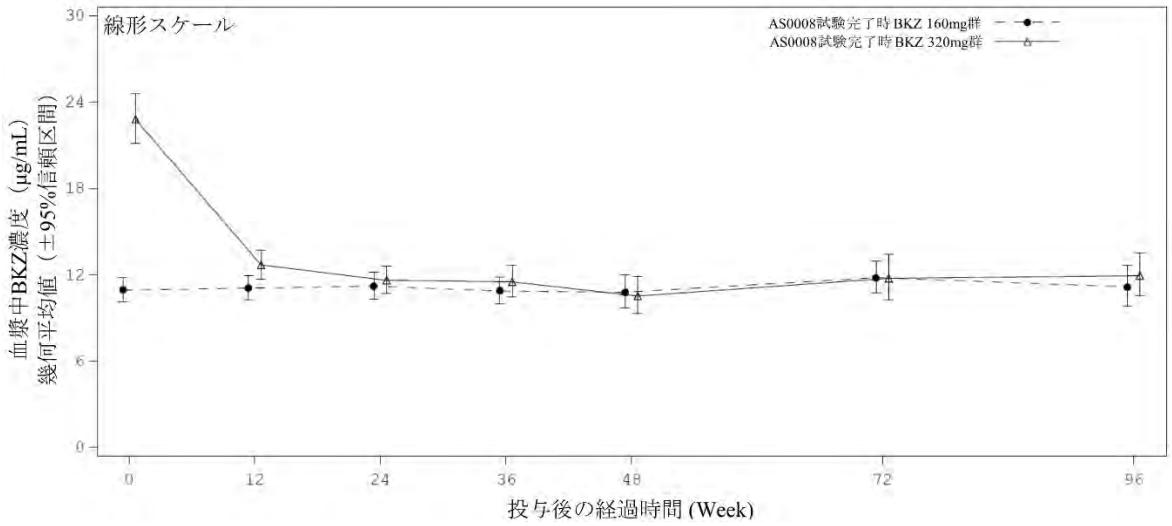
3.1.7　薬物動態

3.1.7.1　血漿中 BKZ 濃度

幾何平均血漿中 BKZ 濃度時間推移（SS）を図 3.1-5 に示した。

AS0008 試験終了時の用量群が BKZ 160mg 群であっ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 10.93μg/mL（45.6%）であった。血漿中 BKZ 濃度は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。AS0008 試験終了時に BKZ 320mg 群であった被験者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 22.81μg/mL（44.5%）で、BKZ 160mg 群であった被験者と比較して約 2 倍高かったが、Week 12 に 12.69μg/mL（45.6%）に低下し、Week 24 に 11.61μg/mL（48.0%）になり定常状態に達した（AS0009 Interim CSR Table 6.1.1）。

図 3.1-5　幾何平均血漿中 BKZ 濃度時間推移-SS



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

3.1.8　免疫原性

抗 BKZ 抗体の発現状況（SS）を表 3.1-16 に示した。

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。

安全性追跡調査来院を除く全期間の抗 BKZ 抗体陽性率は、AS0008 試験終了時の用量群別では BKZ 160mg 群 11.6%及び BKZ 320mg 群 17.5%であった。

表 3.1-16　抗 BKZ 抗体の発現状況-SS

評価時点	抗 BKZ 抗体発現状況	AS0008 試験終了時の用量群	
		BKZ 160mg 群 N=129 [a] n (%) [a]	BKZ 320mg 群 N=126 [a] n (%) [a]
全期間 [b]	抗体陽性	15 (11.6)	22 (17.5)
	抗体陰性	114 (88.4)	103 (81.7)
	合計	129 (100)	125 (99.2)
安全性追跡調査来院を含む全期間 [c]	抗体陽性	16 (12.4)	22 (17.5)
	抗体陰性	113 (87.6)	103 (81.7)
	合計	129 (100)	125 (99.2)

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: The denominator for all percentages was the number of study participants in the SS. Study participants would therefore still be counted in the denominator after they had discontinued the study but would not be counted as either ADAb+ or ADAb−.
a Summary was by actual treatment group at completion of AS0008; all study participants received BKZ 160mg Q4W in AS0009.
b Overall ADAb+ was defined as having a result above the cut point and confirmed positive at any time in the AS0009 treatment period. Overall ADAb− was defined as all results either below the cut point or above the cut point and not confirmed positive during the AS0009 treatment period. The treatment period did not include AS0008 Baseline/pretreatment samples.
c Definition as in footnote b, with the inclusion of the SFU Visit.
AS0009 Interim CSR Table 6.2.1

3.1.9　結論

- 標準治療ではコントロール不十分な活動性強直性脊椎炎の成人被験者に BKZ 160mg を長期投与（AS0008 試験及び AS0009 試験を通じて約 3 年間、Q4W で皮下投与）した時の忍容性は良好であった。新規又は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。
- AS0008 試験（第 2b 相試験）では、BKZ を投与された被験者の有効性評価項目が Week 12 までに急速に改善し、Week 48（AS0008 試験の完了時）までに更なる改善を示した。また、BKZ 160 mg 群及び BKZ 320mg 群で、同様の有効性が認められた。BKZ 160mg Q4W の長期投与では、156 週間の投与期間（AS0008 試験の 48 週間及び AS0009 試験の 108 週間）を通じて有効性評価項目の改善は維持された。ASAS 及び ASDAS に関する評価項目、患者報告アウトカム並びに QOL に関する評価項目を含む、すべての有効性評価項目について一貫した改善が認められた。AS0008 試験の BKZ 320mg から AS0009 試験の BKZ 160mg への用量減少に伴う有効性の低下又は欠如は認められなかった。
- AS0008 試験終了時に BKZ 160mg 群であった被験者の幾何平均血漿中 BKZ 濃度は、組入れ来院時に定常状態に達していた。予想されたとおり、BKZ 160mg 群の被験者と比較して、AS0008 試験終了時に BKZ 320mg 群であった被験者では組入れ来院時の幾何平均血漿中 BKZ 濃度が約 2 倍高かったが、Week 24 には低下し、定常状態に達した。

・ 試験全体の抗 BKZ 抗体陽性率は、AS0008 試験終了時に BKZ 160mg 群及び BKZ 320mg 群であった被験者で、それぞれ 11.6%及び 17.5%であった。抗 BKZ 抗体陽性であることは、血漿中 BKZ 濃度又は有効性に影響しないと考えられた。

3.2　AS0014 試験［活動性体軸性脊椎関節炎（強直性脊椎炎及びＸ線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）を有する被験者を対象に、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、非盲検継続投与試験（日本人集団解析結果）］（5.3.5.2.6：評価資料）

3.2.1　試験方法

試験方法の概略を表 3.2-1 に、観察・検査実施スケジュールを表 3.2-2（組入れ来院から Week 112 まで）及び表 3.2-3（Week 116 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[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）までに入手したすべての安全性データ並びに Week 28 までの有効性データの解析結果（自己投与の評価を含む）を要約した。

表 3.2-1　試験方法の概略：AS0014 試験

項目	内容
標題	活動性体軸性脊椎関節炎（強直性脊椎炎及びＸ線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）を有する被験者を対象に、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、非盲検継続投与試験
開発の相	第 III 相
目的	主要目的： ・　体軸性脊椎関節炎を有する被験者を対象に、ビメキズマブ（BKZ）を 164 週間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： ・　BKZ の長期有効性を評価する ・　患者報告アウトカム（健康関連 QOL を含む）を評価する ・　脊椎の可動性を評価する ・　付着部炎及び末梢関節炎を評価する その他の目的： ・　BKZ が構造的進行に及ぼす影響を評価する ・　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 3.2-1 に示す。 本試験は、先行試験［AS0010 試験（X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎を有する被験者が対象）又は AS0011 試験（強直性脊椎炎を有する被験者が対象）］のいずれかを完了した体軸性脊椎関節炎を有する被験者が参加可能であった。AS0010 試験又は AS0011 試験の Week 52 に本試験への継続参加が適格と判断された被験者を組み入れ、更に 160 週間の BKZ 投与を継続した。本試験に継続参加したすべての被験者は、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。

項目	内容
試験方法 (続き)	本試験では、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。投与期間中、被験者は Week 16 までは Q4W で、Week 16～148 は 12 週間隔で来院し、Week 164 来院をもって投与期間を完了とした。これらの規定来院時には、実施医療機関の医療従事者による評価及び BKZ 投与（該当する場合）を行った。 中間来院（治療期間の Week 20、24、32、36、44、48、56、60、68、72、80、84、92、96、104 及び 108、並びに治療継続期間の Week 116、120、128、132、140、144、152、156 及び 160）については、治験責任医師及び被験者本人の判断に従い、実施医療機関でトレーニングを受けた後、自宅での自己注射を可とした。 治療期間（112 週間）を完了した被験者は、治療継続期間（Week 116～164）に移行し、更に 52 週間の BKZ 投与を継続可とした。 試験完了後又は投与期間中に試験を早期中止後、被験者は安全性追跡調査来院（BKZ 最終投与から 20 週間後）を実施することとした。中止基準に該当した場合、被験者は早期中止来院評価を受け、安全性追跡調査来院を実施することとした。 一部の被験者では、体軸性脊椎関節炎の症状のコントロールのため、AS0010 試験又は AS0011 試験で受けた治療薬に加え、別の治療が必要となる可能性がある。そのような治療の実施については治験責任医師の判断に従うこととする。 すべての日本人被験者が 16 週間の治療を完了後、入手可能なすべてのデータ（長期安全性、忍容性及び長期有効性データを含む）に基づく中間解析を実施した。本文書には、データカットオフ日までのすべての安全性データ及び Week 28 来院（自己注射開始後の最初の有効性評価時点）までの特定の有効性データを要約した。多くの日本人被験者から Week 16 以降のデータが得られた。
対象	活動性体軸性脊椎関節炎（強直性脊椎炎及び X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）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 485 例 日本人集団の登録解析対象集団（ES）：21 例［AS0010 試験から移行した被験者集団（AS0010 FS）：11 例、AS0011 試験から移行した被験者集団（AS0011 FS）：10 例］ 日本人集団の安全性解析対象集団（SS）：21 例 日本人集団の最大の解析対象集団（FAS）：21 例
主な選択基準	1)　いずれの中止基準にも該当せずに AS0010 試験又は AS0011 試験を完了した患者 ・ AS0010 試験では、X 線基準を満たさない成人で発症した活動性体軸性脊椎関節炎（0～10 の NRS で BASDAI スコアが 4 以上、かつ脊椎痛スコアが 4 以上の ASAS 分類基準に該当）を有し、スクリーニングの 3 ヵ月以上前から炎症性背部痛が認められ、体軸性脊椎関節炎の発症年齢が 45 歳未満である患者を対象とした ・ AS0011 試験では、中央読影に基づく X 線所見の記録、3 ヵ月以上の症状の持続及び発症年齢 45 歳未満等の改訂ニューヨーク基準（1984）により、強直性脊椎炎を有すると診断された患者を対象とした 2)　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患者

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]、[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。 規定された来院日に、被験者は治験実施医療機関で医療従事者による注射、又は自宅での自己注射で BKZ の単回投与を受けた。自己注射ができない被験者、自己注射をしないことに決めた被験者、又は家族／友人／介護者（又は適切な代理人）による支援を受けられない被験者は、BKZ 投与のための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／介護者（又は適切な代理人）は、BKZ の投与日、投与部位及び投与時間を記録した。 投与部位は側腹壁、大腿上部の外側又は上腕とした。
試験期間		最長試験期間約 180 週間 ・　治療期間：112 週間 ・　治療継続期間：52 週間（Week 160 に BKZ 最終投与） ・　安全性追跡調査期間：BKZ 最終投与から 20 週間後に安全性追跡調査来院を実施
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の発現率 ・　重篤な有害事象の発現率 ・　BKZ の投与中止に至った有害事象の発現率 その他の評価項目： ・　臨床検査値（血液学的検査及び血液生化学検査）の本試験の組入れ来院時からの変化 ・　バイタルサイン（血圧、体温及び脈拍数）の本試験の組入れ来院時からの変化 ・　標準 12 誘導心電図の結果の本試験の組入れ来院時からの変化 ・　こころとからだの質問票（PHQ-9）の本試験の組入れ来院時からの変化

項目		内容
評価項目 (続き)	有効性	副次評価項目： ・ Week 28 の ASAS40 改善率 ・ Week 28 の ASAS20 改善率 ・ Week 28 の BASDAI スコアのベースラインからの変化量 ・ Week 28 の Assessment of SpondyloArthritis International Society partial remission（ASAS-PR）改善率 ・ Week 28 の Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score-C-reactive protein（ASDAS-CRP）のベースラインからの変化量 ・ Week 28 の ASAS5/6 改善率 ・ Week 28 の BASFI スコアのベースラインからの変化量 ・ Week 28 の NRS に基づく夜間の脊椎痛スコアのベースラインからの変化量 ・ Week 28 の Ankylosing Spondylitis Quality of Life（ASQoL）総スコアのベースラインからの変化量 ・ Week 28 の簡易型 36 項目健康調査票（SF-36）の身体的側面サマリースコア（PCS）のベースラインからの変化量 ・ Week 28 の Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index（BASMI）スコアのベースラインからの変化量 ・ Week 28 の Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Index（MASES）のベースラインからの変化量 その他の評価項目： ・ Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score major improvement（ASDAS-MI）改善率 ・ ASDAS 疾患活動性分類（疾患活動性なし、低疾患活動性、高疾患活動性及び超高疾患活動性） ・ Week 28 の SF-36 の精神的側面サマリースコアのベースラインからの変化量 ・ 医師による疾患活動性の全般的評価（PhGADA）のベースラインからの変化量 ・ PGADA のベースラインからの変化量 ・ BASDAI の質問 5 及び 6（朝のこわばりの強さに関する質問）の平均スコアのベースラインからの変化量 ・ hs-CRP のベースラインとの比率 ・ ベースラインに付着部炎を有する被験者における付着部炎が消失した被験者の割合（MASES に基づき評価） ・ 睡眠の質のベースラインからの変化量［12 項目からなる改訂 Medical Outcomes Study（MOS）睡眠尺度］ ・ 圧痛関節数及び腫脹関節数のベースラインからの変化量（いずれも 44 ヵ所の関節を評価）
	薬物動態	中間報告書では薬物動態を評価しなかった。
	免疫原性	中間報告書では免疫原性を評価しなかった。

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体軸性脊椎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 28 までの一部の有効性データが含まれる。 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：本試験で BKZ を 1 回以上投与されたすべての被験者 FAS：本試験に組み入れられた被験者のうち、BKZ を 1 回以上投与され、本試験の組入れ来院後のいずれかの評価時点において、いずれかの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 解析方法： 人口統計学的特性及び有効性評価項目については、AS0010 試験又は AS0011 試験で定義したベースライン値を本試験のベースラインとして使用した。 安全性： 安全性評価項目については、SS を対象に解析した。 本試験の BKZ 初回投与後（初回投与日も含む）から最終投与後 140 日（20 週間の安全性追跡調査期間を含む）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。 有害事象を全被験者及び先行試験別に記述統計量を用いて要約し、主に器官別大分類（SOC）、及び基本語（PT）別に示した。要約には有害事象発現率、曝露期間で補正した 100 人年あたりの有害事象発現率及びその 95%信頼区間を含めた。 また、注目すべき有害事象として、感染症（重篤な感染症、真菌感染症、日和見感染症及び結核）、悪性腫瘍、重大な心血管系事象、好中球減少症、自殺念慮及び自殺行為、炎症性腸疾患、過敏症（アナフィラキシー反応を含む）、並びに肝臓系事象及び潜在的薬物性肝障害について別途要約した。 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図の所見については、実測値、本試験の組入れ来院時からの変化、及び顕著な異常が 1 回以上認められた被験者を要約に含めた。 その他の安全性評価項目［電子版コロンビア自殺評価スケール（eC-SSRS）の質問票及び PHQ-9 を用いた評価、並びに結核検査の結果を含む］は、記述統計量を用いて要約した。 有害事象は、「非自己投与期間（すなわち初回自己注射前）」と「自己投与期間（すなわち初回自己注射後）」の投与方法別に解析した。 有効性： すべての副次評価項目及びその他の評価項目について、FAS を対象に解析した。 二値変数（ASAS40 改善率等）はベースライン値から算出し、記述統計量を用いて要約した。各来院日の改善率を全被験者及び先行試験別に記述統計量を用いて要約した。多重代入（MI）法を用いた改善率の解析では、95%信頼区間を算出して示した。 すべての連続変数について、各来院日のベースラインからの変化量を全被験者及び先行試験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)	MI 法を用いて欠測値を補完したすべての連続変数について、ベースライン値並びに各来院の実測値及びベースラインからの変化量を、記述統計量を用いて要約した。例外として、hs-CRP についてはベースラインとの比率を示した。二値変数（ASAS40 改善率、ASAS20 改善率、ASAS-PR 改善率及び ASDAS-MI 改善率）の estimand の構成は、複合 estimand［non-responder imputation（NRI）］及び修正複合 estimand（MI）とした。 副次評価項目及びその他の評価項目のすべての二値変数は、欠測値の補完を行わないデータ（OC）を主に用いて要約した。 副次評価項目及びその他の評価項目の連続変数の estimand の構成は、hypothetical estimand（MI）とした。 副次評価項目の連続変数（BASDAI スコア、ASDAS-CRP、BASFI スコア、夜間の脊椎痛スコア、ASQoL 総スコア、SF-36 の PCS、BASMI スコア及び MASES）のベースライン値、実測値及びベースラインからの変化量の記述統計量は、OC の解析を用いて示した。 ASDAS 疾患活動性分類の欠測データは MI を用いて補完した。 その他のすべての連続変数及びカテゴリカル変数について、ベースライン値並びに各来院の実測値及びベースラインからの変化量を、記述統計量を用いて要約した。
治験責任医師	11 名（日本のみ）
治験実施医療機関	11 医療機関（日本のみ）
公表文献	なし
治験実施期間	2020 年 6 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 3.2-1　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
Notes: Study participants will receive their final dose of IMP on Week 160 and the SFU Visit will be conducted 20 weeks after the final dose of IMP. The planned enrollment was approximately 485 participants. For actual enrollment, see AS0014 Week 16 Japan CSR Table 1.3.1.1.J.
AS0014 Week16 Japan CSR Figure 3-1

表 3.2-2　観察・検査実施スケジュール（組入れ来院から Week 112 まで）

実施項目	試験組入れ	治療期間											
Week (来院)	EV [a]/ 0	4	8	12	16	28	40	52	64	76	88	100	112
Week (自宅投与) [b]					20/24	32/36	44/48	56/60	68/72	80/84	92/96	104/108	
Visit [c]	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
文書同意取得 [d]	X												X
選択/除外基準の確認	X												
併用薬	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
eC-SSRS [e]	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
ASQoL	X			X		X		X		X		X	X
BASDAI	X		X	X	X	X	X	X		X		X	X
BASFI	X		X	X	X	X	X	X		X		X	X
SF-36	X					X		X				X	X
改訂 MOS 睡眠尺度	X					X		X					X
PGADA	X		X	X	X	X	X	X		X		X	X
全般の脊椎痛及び夜間の脊椎痛 (NRS に基づく)	X		X	X	X	X	X	X		X		X	X
結核質問票	X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
FACIT-疲労サブスケール	X							X					X
EQ-5D-3L	X							X					X
WPAI-SHP	X							X					X
バイタルサイン (脈拍、体温及び血圧) [f]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
身長及び体重 [g]	X			X		X		X		X			X
身体検査 [h]	X			X		X		X		X			X
圧痛関節数及び腫脹関節数 (各 44 ヵ所)	X					X		X		X			X
MASES	X			X		X		X		X			X
BASMI	X			X		X		X		X			X
PhGADA	X			X		X		X		X			X
12 誘導心電図 [i]	X							X					X
血液学的検査及び血液生化学検査	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
CRP	X		X	X	X	X	X	X		X		X	X
妊娠検査 [j]	X												X
血漿中 BKZ 濃度 [k]	X			X		X		X			X		X
抗 BKZ 抗体測定 [k]	X			X		X		X			X		X

表 3.2-2　観察・検査実施スケジュール（組入れ来院から Week 112 まで）（続き）

実施項目	試験組入れ	治療期間											
Week (来院)	EV [a]/ 0	4	8	12	16	28	40	52	64	76	88	100	112
Week (自宅投与) [b]					20/24	32/36	44/48	56/60	68/72	80/84	92/96	104/108	
Visit [c]	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
B 型肝炎検査 [k, l]	X			(X)		(X)	(X)	(X)	(X)	(X)	(X)	(X)	(X)
IGRA 結核検査 [k, m]								X					X
仙腸関節 X 線検査 [n]								X					
脊椎 X 線検査 [o]								X					
仙腸関節及び脊椎の MRI [p]	X							X					X
胸部 X 線検査 [q]	X					(X)		X		(X)			X
IXRS 入力 [r]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
治験薬投与 [s]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

AS：強直性脊椎炎、BKZ：ビメキズマブ、BP：血圧、ECG：心電図、EV：組入れ来院、FS：先行試験、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、IMP：治験薬、LTBI：潜在性結核感染、nr-axSpA：X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、r-axSpA：X 線基準を満たす体軸性脊椎関節炎、TB：結核

a AS0014 entry occurred at the end of the AS0010 FS or AS0011 FS at the Week 52 (Visit 17). All study participants who continued into AS0014 underwent the final AS0010 or AS0011 study assessments and any nonoverlapping AS0014 entry assessments, and then received their first open-label dose of BKZ.

b During the Treatment Period, IMP was administered every 4 weeks by study site staff or by self-administration at home. Study participants were administered IMP by study site staff every 4 weeks for the first 4 visits (Weeks 0 [EV], 4, 8, and 12) and then every 12 weeks (Weeks 16, 28, 40, 52, 64, 76, 88, 100, and 112). At interim visits (Weeks 20, 24, 32, 36, 44, 48, 56, 60, 68, 72, 80, 84, 92, 96, 104, and 108), study participants had the option of self-administration at home. Study participants who were unable to or decided not to self-administer or those without a family member/friend/caregiver (or appropriate designee) who could help, continued to visit the site for IMP administration only. No assessments were performed during home administrations.

c Visit windows were ±7 days from the scheduled visit day (relative to the first dose) with a minimum of 21 days between doses.

d A separate ICF was completed by the study participant for AS0014 prior to study entry. A separate ICF was completed by the study participant prior to entry in the 52-week extension.

e Performed prior to IMP dosing.

f Assessment was performed at Week 52 of the FS (AS0010 or AS0011) and was used as the entry value in AS0014. Pulse and BP were collected prior to IMP administration and at any time postdose at all visits. All other procedures were only done prior to dosing.

g The Investigator or designee measured the height of the study participant with shoes removed in meters only at the AS0014 EV and Week 112 and the weight of the participant in kilograms.

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

i ECGs were read centrally.

j A urine pregnancy test was performed at any scheduled or unscheduled visit if there was suspicion of pregnancy and was confirmed with a serum pregnancy test if the urine test was positive.

k At dosing visits, all blood samples were taken prior to dosing. Blood samples for BKZ and anti-BKZ antibody detection were processed as per instructions in the Laboratory Manual.

l HBV-DNA testing was performed only for study participants who were either HBsAb-positive or HBcAb-positive (and negative for HBsAg and HBV-DNA) at Screening in the FS.

m An IGRA TB test was performed at the central laboratory. Details were specified in the Laboratory Manual. Included evaluation of signs and symptoms of active TB and risk for exposure to TB.

n sacroiliac joints x-ray for study participants enrolled in AS0014 from FS AS0010 (nr-axSpA) only. The x-ray was centrally read.

o Spine x-ray for study participants enrolled in AS0014 from FS AS0011 (AS/r-axSpA) only. The x-ray was centrally read.

p sacroiliac joints (for study participants from the AS0010 MRI substudy only) and spine (for study participants from the AS0011 MRI substudy only) MRI assessments were performed in AS0014 at Week 52 and Week 112 within a window of ±5 days for study participants consenting to continue in the MRI substudy.

q Study participants with LTBI receive an additional chest x-ray at the Week 28 and Week 76 Visits.

r The IXRS was used to register study participants at EV and to register all visits.

s All assessments were completed prior to IMP administration.

AS0014 Week 16 Japan CSR Table 3-3

表 3.2-3 観察・検査実施スケジュール（Week 116 から安全性追跡調査来院まで）

実施項目	治療継続期間									安全性追跡調査期間 [a]
Week (来院)		124		136		148		164	早期中止来院	
Week (自宅投与) [b]	116/120		128/132		140/144		152/156/160			
Visit [c]		14		15		16		17		18
併用薬		X		X		X		X	X	X
有害事象		X		X		X		X	X	X
eC-SSRS [d]				X				X	X	X
PHQ-9				X				X	X	X
ASQoL									X	
BASDAI				X				X	X	
BASFI				X				X	X	
SF-36									X	
改訂 MOS 睡眠尺度									X	
PGADA				X				X	X	
全般の脊椎痛及び夜間の脊椎痛 (NRS に基づく)				X				X	X	
結核質問票		X		X		X		X	X	X
FACIT-疲労サブスケール									X	
EQ-5D-3L									X	
WPAI-SHP									X	
バイタルサイン (脈拍、体温及び血圧) [e]		X		X		X		X	X	X
身長及び体重 [f]								X	X	X
身体検査 [g]								X	X	X
圧痛関節数及び腫脹関節数 (各 44 ヵ所)								X	X	
MASES								X	X	
BASMI								X	X	
PhGADA								X	X	
12 誘導心電図 [h]								X	X	
血液学的検査及び血液生化学検査				X				X	X	X
CRP				X				X	X	X
妊娠検査 [i]				X				X	X	X
血漿中 BKZ 濃度									X[j]	X[j]
抗 BKZ 抗体測定									X[j]	X[j]
B 型肝炎検査 [k]		(X)		(X)		(X)		(X)	(X)	(X)
IGRA 結核検査 [l]								X	X	

表 3.2-3　観察・検査実施スケジュール（Week 116 から安全性追跡調査来院まで）（続き）

実施項目	治療継続期間									安全性追跡調査期間 [a]
Week (来院)		124		136		148		164	早期中止来院	
Week (自宅投与) [b]	116/120		128/132		140/144		152/156/160			
Visit [c]		14		15		16		17		18
胸部 X 線検査				(X) [m]				X	X	
IXRS 入力 [n]		X		X		X		X	X	X
治験薬投与 [o]	X	X	X	X	X	X	X	-		

BKZ：ビメキズマブ、BP：血圧、ECG：心電図、EV：組入れ来院、FS：先行試験、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、IMP：治験薬、LTBI：潜在性結核感染、SFU：安全性追跡調査、TB：結核

Note: A separate ICF must be completed by the study participant prior to entry in the 52-week extension.

a The SFU Visit will occur 20 weeks after the final dose of IMP and the visit window for the SFU Visit is –3/+7 days.

b During the Treatment Period, IMP will be administered every 4 weeks by study site staff or by self-administration at home. Study participants will be administered IMP by study site staff every 12 weeks (Weeks 124, 136, and 148). At interim visits (Weeks 116, 120, 128, 132, 140, 144, 152, 156, and 160), study participants have the option of self-administration at home. Study participants who are unable to or decide not to self-administer or those without a family member/friend/caregiver (or appropriate designee) who can help, may continue to visit the site for IMP administration only. No assessments will be performed during home administrations.

c Visit windows are ±7 days from the scheduled visit day (relative to the first dose) with a minimum of 21 days in between doses at all visits except the SFU Visit.

d To be performed prior to IMP dosing.

e Pulse and BP will be collected prior to IMP administration and at any time postdose at all visits. All other procedures will only be done prior to dosing.

f The Investigator or designee will measure the weight of the participant in kilograms only at Week 164 or early termination and SFU.

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

h ECGs will be read centrally.

i A urine pregnancy test will be performed at any scheduled or unscheduled visit if there is suspicion of pregnancy and will be confirmed with a serum pregnancy test if the urine test is positive.

j Not applicable if the study participant is in the 52-week extension (Week 116 through Week 164).

k 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 FS.

l An IGRA TB test will be performed at the central laboratory. Details will be specified in the Laboratory Manual. Includes evaluation of signs and symptoms of active TB and risk for exposure to TB.

m Study participants with LTBI will need an additional chest x-ray at the Week 136 Visit.

n The IXRS is used to register study participants at EV and to register all visits.

o At dosing visits, all blood samples are taken prior to dosing. Blood samples for BKZ and anti-BKZ antibody detection will be processed as per instructions in the Laboratory Manual.

AS0014 Week 16 Japan CSR Table 3-4

3.2.2　被験者の構成

3.2.2.1　被験者の内訳

被験者の内訳（ES）を表 3.2-4 に示した。

先行試験（AS0010 試験又は AS0011 試験）から本試験への日本人被験者の組入れは 2020 年 12 月 16 日に開始した（AS0014 Week 16 Japan CSR Table 1.1.J）。試験参加の文書同意が得られ、組入れ来院時評価を受けたすべての被験者（21 例）が、本試験への継続参加が適格と判断された（AS0014 Week 16 Japan CSR Listing 1.1.J）。

データカットオフ時点で、合計 21 例の日本人被験者が、非盲検下で本試験の治験薬投与（BKZ 160mg Q4W）を開始し、すべての被験者が試験を継続中であった。

データカットオフまでに試験を中止した日本人被験者はいなかった。全体集団でも試験を中止した被験者の割合は低く、Week 16 以前で 1.4%、Week 16 より後で 5.1%であった（AS0014 Week 16 Japan CSR CSR Table 1.3.1.2）。

日本人被験者 1 例で、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の影響のため Week 28 の来院が未実施及び治験薬の投与が実施されなかった（AS0014 Week 16 Japan CSR Table 1.6.1.J、Listing 1.6.J、Listing 3.2.J）。

表 3.2-4　被験者の内訳−ES

	AS0010 FS N=11 N (%)	AS0011 FS N=10 n (%)	全被験者 N=21 n (%)
本試験開始例	11 (100)	10 (100)	21 (100)
本試験継続例	11 (100)	10 (100)	21 (100)
本試験中止例	0	0	0

AS0010 FS：AS0010 試験から移行した被験者集団、AS0011 FS：AS0011 試験から移行した被験者集団、ES：登録解析対象集団、FS：先行試験、SFU：安全性追跡調査
Note: A study participant was considered to have completed the study if she/he had completed the last scheduled study visit, not including the SFU visits.
Note: Study participants who withdrew from bimekizumab but returned for all scheduled visits up to the last scheduled study visit were also considered as having completed the study.
AS0014 Week 16 Japan CSR Table 1.3.1.1.J

3.2.3　被験者背景

3.2.3.1　人口統計学的特性

本試験に組み入れられた日本人被験者の人口統計学的特性（SS）を表 3.2-5 に示した。

全体的に、本試験の人口統計学的特性は、先行試験の被験者集団の結果（AS0010 CSR 及び AS0011 CSR 参照）と一致し、一般的な活動性体軸性脊椎関節炎を有する日本人被験者の結果とも一致していた。AS0010 試験の 1 例及び AS0011 試験の 2 例は本試験に移行しなかったが、先行試験との人口統計学的特性の比較に影響はなかった。

全被験者の男性の割合は 52.4%であった。体重の平均値は 67.02kg 及び BMI の平均値は 24.93kg/m^2 であった。BMI カテゴリー別の被験者の割合は、18.5～25kg/m^2 未満が 66.7%、25～30kg/m^2 未満が 19.0%、30kg/m^2 以上が 14.3%であった。

AS0010 FS 及び AS0011 FS 間で、以下に示す 2 つの顕著な人口統計学的特性の違いが認められた。

- 年齢グループ 45 歳以上の被験者の割合は、AS0010 FS は 54.5%であり、AS0011 FS は 30.0%であった。
- 性別の被験者の割合は、AS0010 FS（X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎の患者集団）では男性 36.4%及び女性 63.6%、AS0011 FS（強直性脊椎炎の患者集団）では男性 70.0%及び女性 30.0%であり、全被験者（体軸性脊椎関節炎の患者集団）では男性 52.4%及び女性 47.6%であった。この結果は、これまでの知見（強直性脊椎炎の患者集団においては、女性よりも男性の割合が高く、一方で体軸性脊椎関節炎の患者集団では男女の割合がおおむね同程度である）から想定されるものであった。

表 3.2-5　人口統計学的特性–SS

		AS0010 FS N=11	AS0011 FS N=10	全被験者 N=21
年齢 (歳)	平均値 (標準偏差) 中央値 最小値, 最大値	46.4 (15.1) 49.0 18, 76	41.0 (12.1) 39.0 26, 67	43.8 (13.7) 41.0 18, 76
年齢カテゴリー (歳) [a]、n (%)	18 歳以下 19～65 歳未満 65 歳以上	1 (9.1) 9 (81.8) 1 (9.1)	0 9 (90.0) 1 (10.0)	1 (4.8) 18 (85.7) 2 (9.5)
年齢グループ、n (%)	45 歳未満 45 歳以上	5 (45.5) 6 (54.5)	7 (70.0) 3 (30.0)	12 (57.1) 9 (42.9)
性別、n (%)	男性 女性	4 (36.4) 7 (63.6)	7 (70.0) 3 (30.0)	11 (52.4) 10 (47.6)
人種、n (%)	アジア人	11 (100)	10 (100)	21 (100)
民族、n (%)	非ヒスパニック又は非ラテン系	11 (100)	10 (100)	21 (100)
体重 (kg)	平均値 (標準偏差) 中央値 最小値, 最大値	65.13 (12.50) 63.10 42.9, 94.7	69.11 (18.30) 67.50 47.0, 97.9	67.02 (15.27) 63.80 42.9, 97.9
体重カテゴリー、n (%)	70kg 未満 70～95kg 未満 95～115kg 未満	8 (72.7) 3 (27.3) 0	6 (60.0) 3 (30.0) 1 (10.0)	14 (66.7) 6 (28.6) 1 (4.8)
身長 (cm)	平均値 (標準偏差) 中央値 最小値, 最大値	163.65 (8.56) 165.70 148.0, 178.7	162.77 (10.22) 164.25 145.1, 174.3	163.23 (9.16) 165.00 145.1, 178.7
BMI (kg/m^2) [b]	平均値 (標準偏差) 中央値 最小値, 最大値	24.16 (3.07) 24.16 19.6, 29.7	25.77 (4.90) 24.03 18.7, 32.5	24.93 (4.02) 24.16 18.7, 32.5
BMI カテゴリー	18.5～25kg/m^2 未満 25～30kg/m^2 未満 30kg/m^2 以上	8 (72.7) 3 (27.3) 0	6 (60.0) 1 (10.0) 3 (30.0)	14 (66.7) 4 (19.0) 3 (14.3)
実施国	日本	11 (100)	10 (100)	21 (100)

AS0010 FS：AS0010 試験から移行した被験者集団、AS0011 FS：AS0011 試験から移行した被験者集団、FS：先行試験、SS：安全性解析対象集団
Note: All demographic variables are based on FS Baseline.
a clinicaltrials.gov age categories
b BMI was derived based on the height and weight variables collected in the database.
AS0014 Week 16 Japan CSR Table 3.1.J

3.2.3.2　疾患特性

本試験に組み入れられた日本人被験者の先行試験組入れ時のベースライン疾患特性及び有効性評価項目の値（SS）を表 3.2-6 に示した。

全体的に、先行試験組入れ時のベースラインの疾患特性は、活動性体軸性脊椎関節炎を有する日本人被験者の特性を反映していた。

全被験者の体軸性脊椎関節炎の初回診断からの期間の平均値は 3.74 年（範囲：0.1～20.1 年）であり、体軸性脊椎関節炎の初回発症からの期間の平均値は 15.99 年（範囲：0.4～46.7 年）であった。AS0010 FS（X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎を有する被験者が対象）及び AS0011 FS（強直性脊椎炎を有する被験者が対象）の体軸性脊椎関節炎の初回診断からの期間の平均値は 1.12 年及び 6.61 年であった。

全被験者では、体軸性脊椎関節炎に関連する遺伝子マーカーであるヒト白血球抗原-B27（HLA-B27）陽性であった被験者の割合は 33.3%であった。この割合は、AS0010 FS（9.1%）と比較して AS0011 FS（60.0%）で HLA-B27 陽性の被験者が多かったことに起因しており、体軸性脊椎関節炎を有する患者集団全体で一般的に認められる所見と一致していた。AS0011 試験から組み入れられた日本人被験者 3 例は、過去に腫瘍壊死因子（TNF）阻害薬の使用経験があった。

先行試験のベースライン時に、ほとんどの日本人被験者が非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）を併用していた（90.5%）。従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬（csDMARD）を併用していた被験者の割合は 28.6%であった［メトトレキサート（MTX）14.3%及びサラゾスルファピリジン 14.3%］。経口副腎皮質ステロイドを併用していた被験者の割合は 4.8%であった。鎮痛薬／オピオイドによる治療を受けていた被験者の割合は 23.8%であった。

先行試験組入れ時の有効性評価項目の値は、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎を有する患者集団（AS0010 FS）又は強直性脊椎炎を有する患者集団（AS0011 FS）で予想されたとおりであった。全被験者では、BASDAI スコアの平均値は 6.94（範囲：4.1～8.6）、BASDAI の脊椎の疼痛スコアの平均値は 7.2（範囲：4～10）、PGADA の平均値は 7.0（範囲：2～10）、全般の脊椎痛スコア（NRS に基づく）の平均値は 6.9（範囲：2～10）、BASFI スコアの平均値は 4.24（範囲：0.7～7.6）であった。hs-CRP の幾何平均値は、全被験者で 3.517mg/L（範囲：0.28～33.26mg/L）、AS0010 FS で 1.664mg/L（範囲：0.28～21.16mg/L）及び AS0011 FS で 8.010mg/L（範囲：1.11～33.26mg/L）であった。全被験者の ASDAS 疾患活動性は超高疾患活動性（52.4%）又は高疾患活動性（47.6%）であり、ASDAS-CRP の平均値は 3.620（範囲：2.104～5.131）であった。

表 3.2-6　先行試験組入れ時のベースライン疾患特性及び有効性評価項目の値–SS

	AS0010 FS N=11	AS0011 FS N=10	全被験者 N=21
体軸性脊椎関節炎の初回診断からの期間 (年)			
平均値 (標準偏差)	1.12 (1.80)	6.61 (7.28)	3.74 (5.77)
中央値	0.34	4.21	0.44
最小値，最大値	0.1, 6.2	0.2, 20.1	0.1, 20.1
体軸性脊椎関節炎の初回診断からの期間、n (%)			
2 年未満	10 (90.9)	5 (50.0)	15 (71.4)
2 年以上	1 (9.1)	5 (50.0)	6 (28.6)
体軸性脊椎関節炎の初回発症からの期間 (年)			
平均値 (標準偏差)	14.75 (14.09)	17.35 (12.77)	15.99 (13.21)
中央値	19.84	15.63	17.14
最小値，最大値	0.4, 45.1	1.7, 46.7	0.4, 46.7

表 3.2-6　先行試験組入れ時のベースライン疾患特性及び有効性評価項目の値−SS（続き）

	AS0010 FS N=11	AS0011 FS N=10	全被験者 N=21
体軸性脊椎関節炎の初回診断時の年齢 (歳)			
平均値 (標準偏差)	45.60 (13.57)	34.88 (15.67)	40.49 (15.25)
中央値	48.58	29.03	38.00
最小値，最大値	18.8, 69.9	18.6, 67.3	18.6, 69.9
体軸性脊椎関節炎の初回発症時の年齢 (歳)			
平均値 (標準偏差)	31.97 (7.59)	24.14 (7.88)	28.24 (8.53)
中央値	34.41	23.96	30.49
最小値，最大値	18.3, 43.2	13.0, 37.0	13.0, 43.2
改訂ニューヨーク基準及び X 線基準、n (%)			
臨床基準 a [a]	10 (90.9)	10 (100)	20 (95.2)
臨床基準 b [b]	7 (63.6)	7 (70.0)	14 (66.7)
臨床基準 c [c]	5 (45.5)	5 (50.0)	10 (47.6)
X 線基準 [d]	0	10 (100)	10 (47.6)
HLA-B27、n (%)			
陽性	1 (9.1)	6 (60.0)	7 (33.3)
陰性	10 (90.9)	4 (40.0)	14 (66.7)
過去の TNF 阻害薬の使用、n (%)			
あり	0	3 (30.0)	3 (14.3)
なし	11 (100)	7 (70.0)	18 (85.7)
NSAID の併用、n (%) [e]			
あり	10 (90.9)	9 (90.0)	19 (90.5)
なし	1 (9.1)	1 (10.0)	2 (9.5)
csDMARD の併用、n (%) [e]			
あり	4 (36.4)	2 (20.0)	6 (28.6)
なし	7 (63.6)	8 (80.0)	15 (71.4)
csDMARD の種類、n (%) [e]			
MTX	2 (18.2)	1 (10.0)	3 (14.3)
サラゾスルファピリジン	2 (18.2)	1 (10.0)	3 (14.3)
経口副腎皮質ステロイド薬の併用、n (%) [e, f]			
あり	1 (9.1)	0	1 (4.8)
なし	10 (90.9)	10 (100)	20 (95.2)
鎮痛薬/オピオイドの併用、n (%) [e]			
あり	5 (45.5)	0	5 (23.8)
なし	6 (54.5)	10 (100)	16 (76.2)
オピオイド（弱オピオイド以外）	0	0	0
弱オピオイド [g]	3 (27.3)	0	3 (14.3)
PGADA [h]			
平均値 (標準偏差)	7.0 (2.0)	7.0 (2.3)	7.0 (2.1)
中央値	7.0	7.5	7.0
最小値, 最大値	3, 10	2, 10	2, 10
全般の脊椎痛スコア (NRS) [h]			
平均値 (標準偏差)	6.3 (2.0)	7.6 (1.4)	6.9 (1.8)
中央値	7.0	8.0	7.0
最小値, 最大値	2, 9	5, 10	2, 10
BASFI スコア [h]			
平均値 (標準偏差)	3.79 (2.65)	4.74 (2.30)	4.24 (2.48)
中央値	3.00	4.85	3.70
最小値, 最大値	0.8, 7.6	0.7, 7.4	0.7, 7.6
BASDAI の質問 5 及び 6 [h]			
平均値 (標準偏差)	7.23 (2.08)	6.95 (2.07)	7.10 (2.03)
中央値	7.50	6.00	7.50
最小値, 最大値	2.5, 10.0	4.5, 10.0	2.5, 10.0

表 3.2-6　先行試験組入れ時のベースライン疾患特性及び有効性評価項目の値−SS（続き）

	AS0010 FS N=11	AS0011 FS N=10	全被験者 N=21
BASDAI スコア			
平均値 (標準偏差)	7.03 (1.46)	6.85 (1.36)	6.94 (1.38)
中央値	7.30	6.90	7.30
最小値, 最大値	4.1, 8.6	4.7, 8.4	4.1, 8.6
BASDAI の脊椎の疼痛スコア (質問 2)			
平均値 (標準偏差)	7.1 (1.6)	7.4 (1.1)	7.2 (1.4)
中央値	7.0	7.5	7.0
最小値, 最大値	4, 10	5, 9	4, 10
hs-CRP (mg/L)			
幾何平均値 (幾何変動係数)	1.664 (328.3)	8.010 (202.0)	3.517 (355.2)
中央値	0.810	11.250	5.820
最小値, 最大値	0.28, 21.16	1.11, 33.26	0.28, 33.26
hs-CRP、n (%) [i]			
基準範囲上限値以下	7 (63.6)	3 (30.0)	10 (47.6)
基準範囲上限値超	4 (36.4)	7 (70.0)	11 (52.4)
ASDAS-CRP			
平均値 (標準偏差)	3.437 (0.780)	3.821 (0.969)	3.620 (0.875)
中央値	3.366	4.091	4.000
最小値, 最大値	2.104, 4.328	2.373, 5.131	2.104, 5.131
ASDAS 疾患活動性、n (%)			
高疾患活動性	6 (54.5)	4 (40.0)	10 (47.6)
超高疾患活動性	5 (45.5)	6 (60.0)	11 (52.4)

AS0010 FS：AS0010 試験から移行した被験者集団、AS0011 FS：AS0011 試験から移行した被験者集団、FS：先行試験、hs-CRP：高感度 C 反応性蛋白、SS：安全性解析対象集団

Note: inactive disease: when ASDAS-CRP <1.3; low disease activity: when ASDAS-CRP ≥1.3 to <2.1; high disease activity: when ASDAS-CRP ≥2.1 to ≤3.5; and very high disease activity: when ASDAS-CRP >3.5.

a Criterion a refers to low back pain and stiffness for >3 months which improved with exercise but was not relieved by rest.

b Criterion b refers to limitation of motion of the lumbar spine in both the sagittal and frontal planes.

c Criterion c refers to limitation of chest expansion relative to normal values corrected for age and sex.

d Radiologic criterion refers to sacroiliitis grade ≥2 bilaterally or grade 3 to 4 unilaterally.

e Current medications were medications concomitant at FS Baseline.

f Counts do not include ointments and creams.

g Mild opioids include codeine, tramadol, oxycodone, dextropropoxyphene, and hydrocodone.

h This is a component of the ASAS40 outcome measure.

i Upper limit of normal value for hs-CRP was 5mg/L.

AS0014 Week 16 Japan CSR Table 3.1.J、Table 3.2.J 、Table 3.3.1.J、Table 4.1.J

3.2.4　安全性

3.2.4.1　曝露状況

治験薬の曝露状況（SS）を表 3.2-7 に示した。

データカットオフ時点で、全被験者の治験薬曝露期間の中央値は 315.0 日［範囲：140 日（20 週間）～700 日（約 2 年間）］であり、すべての被験者は先行試験から本試験の期間中に 1 年以上の BKZ 投与を受けていた。本中間報告書の安全性データベースに含まれる被験者 21 例の総リスク曝露期間は 21.2 人年であった。

表 3.2-7　治験薬の曝露状況−SS

	AS0010 FS N=11	AS0011 FS N=10	全被験者 N=21
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	11 372.2 (190.5) 315.0 140, 646	10 409.6 (181.3) 353.5 224, 700	21 390.0 (182.5) 315.0 140, 700
総曝露期間 (人年)	11.2	11.2	22.4
総リスク曝露期間 (人年) [a]	10.5	10.7	21.2

AS0010 FS：AS0010 試験から移行した被験者集団、AS0011 FS：AS0011 試験から移行した被験者集団、FS：先行試験、SS：安全性解析対象集団
Note: Treatment Period was from first dose in AS0014 until last treatment
Note: Total bimekizumab duration was a subset of total time at risk excluding nontreated periods.
a Note that total time at risk duration is less than total bimekizumab duration. This is due to the interim nature of the data combined with the rules for defining the durations in the SAP. Once all participants complete the study, total time at risk will be longer than bimekizumab duration. For details, please see AS0014 Week 16 Japan CSR Section 6.9.1.1.
AS0014 Week 16 Japan CSR Table 9.1.1.J

治験薬の累積曝露状況（SS）を表 3.2-8 に示した。

データカットオフ時点で、本試験における治験薬の累積曝露期間が 28 週間以上の被験者の割合は 95.2%、52 週間以上の被験者の割合は 47.6%であった。

表 3.2-8　治験薬の累積曝露期間−SS

	全被験者 N=21 n (%)
0 週間超	21 (100)
28 週間以上	20 (95.2)
52 週間以上	10 (47.6)
80 週間以上	6 (28.6)
112 週間以上	0

SS：安全性解析対象集団
Note: If a participant died and date of last dose of bimekizumab + 28 extended to a date beyond date of death, then bimekizumab duration was defined as Date of death in AS0014 − Date of first dose of bimekizumab in AS0014 + 1.
AS0014 Week 16 Japan CSR Table 9.1.3.J

3.2.4.2　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。

3.2.4.2.1　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 3.2-9 に示した。

データカットオフ時点で、全被験者の 95.2%に 1 件以上の有害事象が認められた。1 例（4.8%）に重篤な有害事象 1 件及び高度の有害事象 2 件（うち 1 件は重篤な有害事象）が認められた（AS0014 Week 16 Japan CSR Listing 7.1.2.J）。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。

表 3.2-9　有害事象発現例数の概要−SS

	AS0010 FS N=11 n (%)	AS0011 FS N=10 n (%)	全被験者 N=21 n (%)
すべての有害事象	11 (100)	9 (90.0)	20 (95.2)
重篤な有害事象	0	1 (10.0)	1 (4.8)
注目すべき有害事象	2 (18.2)	1 (10.0)	3 (14.3)
試験中止に至った有害事象	0	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0	0
治験薬と関連ありと判断された有害事象	1 (9.1)	3 (30.0)	4 (19.0)
高度の有害事象	0	1 (10.0)	1 (4.8)
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

AE：有害事象、AS0010 FS：AS0010 試験から移行した被験者集団、AS0011 FS：AS0011 試験から移行した被験者集団、
BKZ：ビメキズマブ、EV：組入れ来院、FS：先行試験、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
Note: n=number of study participants who reported ≥1 TEAE in that category.
Note: TEAEs are defined as AEs that have a start date on or following the first dose of BKZ in AS0014 through the final dose of study treatment in AS0014 + 140 days. By extension, AEs that started in FS and were ongoing at AS0014 EV are not included.
AS0014 Week 16 Japan CSR Table 10.1.1.1.J

3.2.4.2.2　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、PT 別で 2 例以上に認められた有害事象（SS）を表 3.2-10 に示した。

下痢、胃腸炎、帯状疱疹及び筋痙縮が各 2 例（9.5%）に認められ、いずれの有害事象も非重篤であり、重症度が高度のものはなかった（AS0014 Week 16 Japan CSR Listing 7.1.2.J）。その他の 2 例以上に認められた有害事象はなかった。

表 3.2-10　本試験で認められた有害事象（発現例数 2 例以上）−SS

SOC PT	AS0010 FS N=11 n (%)	AS0011 FS N=10 n (%)	全被験者 N=21 n (%)
2 例以上に認められたすべての有害事象	1 (9.1)	5 (50.0)	6 (28.6)
胃腸障害			
下痢	0	2 (20.0)	2 (9.5)
感染症および寄生虫症			
胃腸炎	0	2 (20.0)	2 (9.5)
帯状疱疹	0	2 (20.0)	2 (9.5)
筋骨格系および結合組織障害			
筋痙縮	1 (9.1)	1 (10.0)	2 (9.5)

AS0010 FS：AS0010 試験から移行した被験者集団、AS0011 FS：AS0011 試験から移行した被験者集団、FS：先行試験、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: n=number of study participants who reported ≥1 TEAE within SOC/PT.
Note: Only TEAEs with a PT that occurred above the reporting threshold of ≥2 study participants in any FS group were included in this summary.
AS0014 Week 16 Japan CSR Table 10.1.10.1.J

3.2.4.2.3　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（54 件中 46 件）又は中等度（54 件中 6 件）であった（AS0014 Week 16 Japan CSR Table 10.1.8.J）。

AS0011 FS の 1 例（4.8%）に 2 件の高度の有害事象が認められた（AS0014 Week 16 Japan CSR Table 10.1.8.J）。本被験者は高度の有害事象として虫垂炎を発現した。本事象は重篤であり、治験薬と関連なしと判断され、試験中止に至らなかった。転帰は回復であった。その後、本被験者は高度の有害事象として術後創感染を発現した。本事象は虫垂切除術の合併症であり、治験薬と関連ありと判断され、試験中止に至らなかった。転帰は回復であった（AS0014 Week 16 Japan CSR Listing 7.1.2.J）。

3.2.4.2.4　治験薬と関連ありと判断された有害事象

治験薬と関連ありと判断された有害事象は 4 例（19.0%）に 5 件認められた（AS0014 Week 16 Japan CSR Table 10.1.7.J）。治験薬と関連ありと判断さ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」（3 例、14.3%）であり、PT 別でウイルス性腸炎、帯状疱疹、術後創感染及び白癬感染（各 1 件）が認められた。残りの 1 件の治験薬と関連ありと判断された有害事象の SOC は「傷害、中毒および処置合併症」（PT：注射に伴う反応）であった（AS0014 Week 16 Japan CSR Table 10.1.12.J）。

3.2.4.2.5　死亡

データカットオフ時点で、死亡の報告はなかった（AS0014 Week 16 Japan CSR Table 10.1.6.J）。

3.2.4.2.6　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 3.2-11 に示した。重篤な有害事象の詳細は 3.2.7 項に示した。

AS0011 FS の 1 例（4.8%）に重篤な有害事象（虫垂炎）が認められた。

表 3.2-11　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)	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/4[redacted]/A/9[redacted].5	虫垂炎	136	高度	変更なし	回復	関連なし

AE：有害事象、SS：安全性解析対象集団
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: Rel. Day=Relative Day: numbers with no prefix are days after the first dose of study drug administration in AS0014 + 1, '-' prefixed numbers are days before the first dose of study drug administration in AS0014, '+' prefixed numbers are days after the last dose of study drug administration in AS0014. Relative Day=AE start date − first injection date + 1.
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
AS0014 Week 16 Japan CSR Listing 7.1.3.J

3.2.4.2.7 試験中止に至った有害事象

データカットオフ時点で、試験中止に至った有害事象の報告はなかった（AS0014 Week 16 Japan CSR Table 10.1.4.1.J）。

3.2.4.2.8 その他の注目すべき有害事象

3.2.4.2.8.1 重篤な感染症

重篤な感染症に該当する有害事象の発現率は低かった。1 例（4.8%）に重篤な感染症に該当する虫垂炎が認められた（AS0014 Week 16 Japan CSR Table 10.1.3.1.J、Listing 7.8.1.J）。

本事象の詳細については 3.2.4.2.3 項及び 3.2.7 項に示した。

3.2.4.2.8.2 真菌感染症

真菌感染症に該当する有害事象の発現率は低かった。AS0011 FS の 1 例（4.8%）に真菌感染症に該当する白癬感染が認められた。本事象の重症度は軽度であり、試験中止に至らず、治験薬と関連ありと判断され、データカットオフ時点で転帰は未回復であった。全身性の真菌感染症及びカンジダ感染（口腔及びその他の部位）は認められなかった（AS0014 Week 16 Japan CSR Table 10.2.1.J、Listing 7.8.2.J）。

3.2.4.2.8.3 日和見感染症

データカットオフ時点で、日和見感染症に該当する有害事象は認められなかった（AS0014 Week 16 Japan CSR Table 10.2.2.J）。

3.2.4.2.8.4 悪性腫瘍

データカットオフ時点で、悪性腫瘍に該当する有害事象は認められなかった（AS0014 Week 16 Japan CSR Table 10.2.3.J、Table 10.2.4.J）。

3.2.4.2.8.5 重大な心血管系事象

データカットオフ時点で、重大な心血管系事象に該当する有害事象（MACE 又は extended MACE）は認められなかった（AS0014 Week 16 Japan CSR Table 10.2.5.1.J、Table 10.2.5.3.J）。

3.2.4.2.8.6 好中球減少症

データカットオフ時点で、好中球減少症に該当する有害事象は認められなかった（AS0014 Week 16 Japan CSR Table 10.2.6.J）。

3.2.4.2.8.7 自殺念慮及び自殺行為

データカットオフ時点で、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（AS0014 Week 16 Japan CSR Table 10.2.7.1.J）。

3.2.4.2.8.8 炎症性腸疾患

データカットオフ時点で、炎症性腸疾患と判定された有害事象は認められなかった（AS0014 Week 16 Japan CSR Table 10.2.8.1.J）。

3.2.4.2.8.9 過敏症（アナフィラキシー反応を含む）

データカットオフ時点で、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（AS0014 Week 16 Japan CSR Table 10.2.9.2.J）。

過敏症反応に該当する有害事象の発現率は低く、9.5%（2 例）であった（AS0014 Week 16 Japan CSR Table 10.2.10.2.J）。

AS0010 FS の 1 例に過敏症反応に該当する蕁麻疹が認められた。本事象の重症度は軽度であり、試験中止に至らず、治験薬と関連なしと判断され、データカットオフ時点で転帰は未回復であった（AS0014 Week 16 Japan CSR Listing 7.8.6.J）。

AS0010 FS の 1 例に過敏症反応に該当する接触性皮膚炎が 2 件認められた。いずれの事象も重症度は軽度であり、試験中止に至らず、治験薬と関連なしと判断され、転帰は回復であった（AS0014 Week 16 Japan CSR Listing 7.8.6.J）。

データカットオフ時点で、注射部位反応に該当する有害事象は認められなかった（AS0014 Week 16 Japan CSR Table 10.2.10.3.J）。

3.2.4.2.8.10 肝臓系事象及び潜在的薬物性肝障害

データカットオフ時点で、肝臓系事象及び潜在的薬物性肝障害に該当する有害事象は認められなかった（AS0014 Week 16 Japan CSR Table 10.2.11.J）。

3.2.4.2.8.11 COVID-19 に関連する有害事象

AS0010 FS の 1 例に COVID-19 に関連する有害事象としてコロナウイルス感染が認められた。本事象の重症度は軽度であり、試験中止に至らず、治験薬と関連なしと判断され、転帰は回復であった（AS0014 Week 16 Japan CSR Listing 7.3.1.J）。本事象のため、被験者は Week 28 来院が未実施となり、治験責任医師の判断で Week 28 の治験薬投与を実施しなかった（3.2.2.1 項）。

3.2.4.2.9　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（白血球数を含む）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（AS0014 Week 16 Japan CSR Table 11.1.1.J）。

各血液学的検査項目の本試験の組入れ来院時から組入れ来院後の検査値の変動は、AS0010 FS、AS0011 FS 及び全被験者間で同程度であった。多くは有害事象共通用語規準（CTCAE）グレード 0 又は 1 への変動であり、臨床的に重要なものではなかった（AS0014 Week 16 Japan CSR Table 11.1.2.J、Table 11.1.3.J）。

AS0010 FS の 1 例に血液学的検査値に関する顕著な異常（CTCAE グレード 3 以上）として好中球絶対数低値（1.0×10^9/L 未満）及び白血球数低値（2.0×10^9/L 未満）が認められた（AS0014 Week 16 Japan CSR Table 11.1.4.J）が、同日、治験実施医療機関及び中央検査機関で再検査が実施された結果、好中球数及び白血球数はいずれも基準範囲内であった（AS0014 Week 16 Japan CSR Listing 8.2.1.J）。本被験者に血液学的検査値に関する顕著な異常に関連する感染症は認められなかった（AS0014 Week 16 Japan CSR Listing 7.2.1.J）。

全被験者で、血液学的検査値に関する有害事象（SOC「血液およびリンパ系障害」及び「臨床検査」に該当する有害事象）の発現率は低かった。AS0010 FS の 1 例（4.8%）に血液学的検査値に関する顕著な異常に関連する白血球数減少が認められ、MTX の併用に起因する可能性があった（AS0014 Week 16 Japan CSR Table 10.1.2.1.J、Listing 2.9.2.J）。また、AS0010 FS の 1 例（4.8%）に脾腫が認められた。脾腫の重症度は軽度であり、試験中止に至らず、治験薬と関連なしと判断され、データカットオフ時点で転帰は未回復であった（AS0014 Week 16 Japan CSR Table 10.1.2.1.J、Listing 7.1.2.J）。

（2）　血液生化学検査

全体を通じて、血液生化学検査及び肝機能検査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（AS0014 Week 16 Japan CSR Table 12.1.1.J）。

各血液生化学検査項目の組入れ来院時から組入れ来院後の検査値の変動は、AS0010 FS、AS0011 FS 及び全被験者間で同程度であった。多くは CTCAE グレード 0 又は 1 への変動であり、臨床的に重要なものではなかった（AS0014 Week 16 Japan CSR Table 12.1.2.J、Table 12.1.3.J）。

潜在的な 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（AS0014 Week 16 Japan CSR Table 13.1.3.J）。本試験中に AS0010 FS の 1 例に CTCAE グレード 2 の ALT 上昇が認められた（AS0014 Week 16 Japan CSR Table 13.1.2.J）。本被験者は本試験の組入れ来院時に CTCAE グレード 1 の ALT 上昇が認められていた。基準範囲上限値 3 倍超の AST 上昇が認められた被験者はいなかった。

血液生化学検査値又は肝機能検査値に関する顕著な異常（CTCAE グレード 3 以上）が認められた被験者はいなかった（AS0014 Week 16 Japan CSR Table 12.1.4.J、Table 13.1.1.J）。

全被験者で、血液生化学検査値に関する有害事象（SOC「臨床検査」及び「代謝および栄養障害」に該当する有害事象）の発現率は低かった。AS0011 FS の 1 例（4.8%）に血液生化学検査値に

関連する血中クレアチンホスホキナーゼ増加が認められた（AS0014 Week 16 Japan CSR Table 10.1.2.1.J）。

3.2.4.2.10 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（AS0014 Week 16 Japan CSR Table 14.1.1.J）。

AS0010 FS の 1 例（4.8%）に、バイタルサインの顕著な異常（CTCAE グレード 3 以上）が認められた。Week 88 に収縮期血圧低値（90mmHg 未満かつ組入れ来院時から 20mmHg 以上の低下）及び拡張期血圧高値（105mmHg 超かつ組入れ来院から 15mmHg 以上の上昇）が認められた（AS0014 Week 16 Japan CSR Table 14.1.2.J、Listing 9.1.J）。バイタルサインの顕著な異常が認められた本被験者に、バイタルサインに関連する有害事象は認められなかった（AS0014 Week 16 Japan CSR Listing 7.1.2.J）。

全被験者で、バイタルサインに関連する有害事象（SOC「臨床検査」及び「血管障害」に該当する有害事象）は認められなかった（AS0014 Week 16 Japan CSR Table 10.1.2.1.J）。

3.2.4.2.11 12 誘導心電図

心電図の組入れ来院時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（AS0014 Week 16 Japan CSR Table 15.1.1.J）。

心電図所見に明確な傾向は認められなかった（AS0014 Week 16 Japan CSR Table 15.1.2.J、Table 15.1.3.J）。

AS0011 FS の 1 例に、心電図所見に関連する有害事象（SOC「心臓障害」及び「臨床検査」に該当する有害事象）に該当する頻脈が認められた（AS0014 Week 16 Japan CSR Table 10.1.2.1.J）。

3.2.4.2.12 PHQ-9

組入れ来院時及び Week 16 の PHQ-9 スコアの平均値は以下のとおりであった（AS0014 Week 16 Japan CSR Table 17.1.2.J）。

- AS0010 FS（N=11）：組入れ来院時に 3.6 及び Week 16 に 3.2（以下同順）
- AS0011 FS（N=10）：1.5 及び 2.2
- 全被験者（N=21）：2.6 及び 2.7

3.2.4.2.13 自殺評価

データカットオフ時点で、eC-SSRS を用いた評価で、自殺念慮又は自殺行為が認められた被験者はいなかった（AS0014 Week 16 Japan CSR Table 16.1.J）。

3.2.4.3　投与方法別の安全性

統計解析計画書（SAP）に記載のとおり、Week 16 中間報告書データカットオフまでに自己注射をしなかった被験者の場合、「非自己投与期間（すなわち初回自己注射前）」のみを算出した。Week 16 までの初めの 4 回の来院完了後は自己注射が可能であったため、自己注射をした被験者の場合、「非自己投与期間（すなわち初回自己注射前）」及び「自己投与期間（すなわち初回自己注射後）」のそれぞれが算出された（表 3.2-2 及び表 3.2-3）。有害事象は「非自己投与期間」と「自己投与期間」に分けて解析した。

3.2.4.3.1　投与方法別の曝露期間

投与方法別の治験薬の曝露状況（SS）を表 3.2-12 に示した。

データカットオフ時点で、治験薬曝露期間の中央値は、「自己投与期間」で 161.0 日、「非自己投与期間」で 148.0 日であった。「自己投与期間」の総リスク曝露期間（6.7 人年）は「非自己投与期間」の総リスク曝露期間（14.6 人年）の約半分であった。これらの結果は試験デザイン（Week 16 以降に自己注射が可能となった）と一致した。

表 3.2-12　投与方法別の治験薬の曝露状況–SS

	非自己投与期間 (初回自己注射前) N=21	自己投与期間 (初回自己投与後) N=11	全被験者 N=21
治験薬の曝露期間 (日)、n	21	11	21
平均値 (標準偏差)	266.6 (186.7)	236.6 (178.8)	390.0 (182.5)
中央値	148.0	161.0	315.0
最小値，最大値	113, 700	56, 506	140, 700
総曝露期間 (人年)	15.3	7.1	22.4
総リスク曝露期間 (人年) [a]	14.6	6.7	21.2

SS：安全性解析対象集団
Note: Treatment Period was from first dose in AS0014 until last treatment.
Note: Total bimekizumab duration was a subset of total time at risk.
a Note that total time at risk duration is less than total bimekizumab duration. This is due to the interim nature of the data combined with the rules for defining the durations in the SAP. Once all participants complete the study, total time at risk will be longer than bimekizumab duration. For details, see AS0014 Week 16 Japan CSR Section 6.9.1.1.
AS0014 Week 16 Japan CSR Table 9.1.2.J

3.2.4.3.2　投与方法別の有害事象発現例数の概要

投与方法別の有害事象発現例数の概要（SS）を表 3.2-13 に示した。

有害事象、重篤な有害事象、治験薬と関連ありと判断された有害事象及び高度の有害事象の発現率に、自己注射をした被験者と自己注射をしなかった被験者の間で意味のある違いは認められなかった。以上のことから自己注射は有害事象発現率上昇のリスク因子にはならないと示唆される。

自己注射をした被験者と自己注射をしなかった被験者の間の有害事象発現率の数値的な違いは、被験者数が少ないこと、曝露期間が異なること、自己注射をした被験者は自己注射をしなかった被験者に比べて Week 16 以降の来院数が少ないため有害事象報告に影響したこと、及び体調が比較的良好な被験者は自己注射を選択しやすいこと等いくつかの要因が考えられた。

表 3.2-13　投与方法別の有害事象発現例数の概要–SS

	非自己投与期間 (初回自己注射前) N=21 n (%)	自己投与期間 (初回自己注射後) N=11 n (%)
すべての有害事象	18 (85.7)	4 (36.4)
重篤な有害事象	1 (4.8)	0
注目すべき有害事象	2 (9.5)	1 (9.1)
試験中止に至った有害事象	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0
治験薬と関連ありと判断された有害事象	3 (14.3)	1 (9.1)
高度の有害事象	1 (4.8)	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

SA：自己注射、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
Note: For the "No SA/prior to first SA" group, N refers to the number of study participants in the SS who either had an SA or did not have an SA.
Note: For the "On or after first SA" group, N refers to the number of study participants in the SS who had an SA.
Note: n=number of study participants who reported ≥1 TEAE in that category.
Note: TEAEs with a start date prior to first SA and TEAEs for study participants with no SA are included in the "No SA/prior to first SA" column. TEAEs with a start date on or after the first self-administration date are included in the "On or after first SA" column.
AS0014 Week 16 Japan CSR Table 10.1.1.2.J

3.2.4.3.3　投与方法別の有害事象

投与方法別で 2 例以上の被験者に認められた有害事象（SS）を表 3.2-14 に示した。

よくみられた有害事象（PT）の発現率に、自己注射をした被験者と自己注射をしなかった被験者の間で意味のある違いは認められなかった。

表 3.2-14　投与方法別の有害事象（発現例数 2 例以上）–SS

PT	非自己投与期間 (初回自己注射前) N=21 n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)	自己投与期間 (初回自己注射後) N=11 n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)
すべての有害事象	18 (85.7) 224.39 (133.0, 354.6)	4 (36.4) 48.27 (13.2, 123.6)
下痢	2 (9.5) 10.47 (1.3, 37.8)	0
胃腸炎	1 (4.8) 4.73 (0.1, 26.4)	1 (9.1) 9.94 (0.3, 55.4)
帯状疱疹	1 (4.8) 4.81 (0.1, 26.8)	1 (9.1) 10.02 (0.3, 55.8)
筋痙縮	2 (9.5) 9.76 (1.2, 35.3)	0

CI：信頼区間、SA：自己注射、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: n=number of study participants who reported ≥1 TEAE within SOC/PT.
Note: Incidence=exposure-adjusted incidence rate of new cases per 100 participant-years and associated 95% CI.
Note: Event rate=exposure-adjusted event rate per 100 participant-years.
Note: Only TEAEs with a PT that was reported by ≥2 study participants in the AS0014 total group were included in this summary.
Note: TEAEs with a start date prior to first SA and TEAEs for study participants with no SA are included in the "No SA/prior to first SA" column. TEAEs with a start date on or after the first self-administration date are included in the "On or after first SA" column.
Note: For the "No SA/prior to first SA" group, N refers to the number of study participants in the SS who either had an SA or did not have an SA.
Note: For the "On or after first SA" group, N refers to the number of study participants in the SS who had an SA.
AS0014 Week 16 Japan CSR Table 10.1.2.2.J

3.2.5　有効性

Week 16 中間報告書は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（すべての日本人被験者が Week 16 来院を完了した時点）でカットオフしたデータに基づき、Week 28 までの一部の有効性データが含まれる（Week 28 来院は自己投与が可能になってから最初の有効性評価来院日）。有効性中間解析には、Week 16 来院を完了したすべての被験者（21 例）から入手したデータに加え、Week 28 来院を完了した 18 例の被験者から入手したデータも含まれる（AS0014 Week 16 Japan CSR Listing 1.5.J）。

Week 16 までに主要な有効性評価が欠測となった被験者はいなかった（AS0014 Week 16 Japan CSR Table 1.7.1.J）。そのため、解析は OC を用いて行い、欠測値の補完はしなかった。

3.2.5.1　副次評価項目

3.2.5.1.1　ASAS40 改善率

ASAS40 改善率のベースラインとの比較（FAS-OC）を表 3.2-15 に示した。

全被験者の ASAS40 改善率は、本試験組入れ来院時に 66.7%であり、Week 16（71.4%）及び Week 28（61.1%）まで維持された。データカットオフ時点で、3 例が Week 28 に未到達、又は COVID-19 の影響により Week 28 が未実施であった。これらの被験者は Week 16 に ASAS40 改善を達成していたが、Week 28 の ASAS40 改善率は評価しなかった（AS0014 Week 16 Japan CSR Listing 1.5.J、Listing 1.6.J、Listing 6.1.J）。

表 3.2-15　ASAS40 改善率のベースラインとの比較−FAS（OC）

	AS0010 FS N=11 n/Nsub (%)	AS0011 FS N=10 n/Nsub (%)	全被験者 N=21 n/Nsub (%)
本試験組入れ来院時	5/11 (45.5)	9/10 (90.0)	14/21 (66.7)
Week 16	5/11 (45.5)	10/10 (100)	15/21 (71.4)
Week 28	3/8 (37.5)	8/10 (80.0)	11/18 (61.1)

AS0010 FS：AS0010 試験から移行した被験者集団、AS0011 FS：AS0011 試験から移行した被験者集団、EV：組入れ来院、FAS：最大の解析対象集団、FS：先行試験、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/Nsub (%) row, n represents the observed number of responders at the given week and does not include observations after treatment discontinuation date. Nsub represents the number of study participants with a nonmissing measurement for ASAS40 at the given week, and percentages were calculated accordingly.
Note: Assessments for the AS0014 EV were collected at the FS Week 52 Visit.
AS0014 Week 16 Japan CSR Table 8.1.1.J

3.2.5.1.2　ASAS20 改善率

ASAS20 改善率のベースラインとの比較（FAS-OC）を表 3.2-16 に示した。

全被験者の ASAS20 改善率は、本試験組入れ来院時に 81.0%であり、Week 16（85.7%）及び Week 28（77.8%）まで維持された。データカットオフ時点で、3 例が Week 28 に未到達、又は COVID-19 の影響により Week 28 が未実施であった。これらの被験者は Week 16 に ASAS20 改善を達成していたが、Week 28 の ASAS20 改善率は評価しなかった（AS0014 Week 16 Japan CSR Listing 1.5.J、Listing 1.6.J、Listing 6.1.J）。

表 3.2-16　ASAS20 改善率のベースラインとの比較–FAS（OC）

	AS0010 FS N=11 n/Nsub (%)	AS0011 FS N=10 n/Nsub (%)	全被験者 N=21 n/Nsub (%)
本試験組入れ来院時	7/11 (63.6)	10/10 (100)	17/21 (81.0)
Week 16	8/11 (72.7)	10/10 (100)	18/21 (85.7)
Week 28	5/8 (62.5)	9/10 (90.0)	14/18 (77.8)

AS0010 FS：AS0010 試験から移行した被験者集団、AS0011 FS：AS0011 試験から移行した被験者集団、EV：組入れ来院、
FAS：最大の解析対象集団、FS：先行試験、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/Nsub (%) row, n represents the observed number of responders at the given week and does not include observations after treatment discontinuation date. Nsub represents the number of study participants with a nonmissing measurement for ASAS20 at the given week, and percentages were calculated accordingly.
Note: Assessments for the AS0014 EV were collected at the FS Week 52 Visit.
AS0014 Week 16 Japan CSR Table 8.1.2.J

3.2.5.1.3　BASDAI スコアのベースラインからの変化量

BASDAI スコアのベースラインからの変化量（FAS-OC）を表 3.2-17 に示した。

全被験者の BASDAI スコアのベースラインからの変化量の平均値は、本試験組入れ来院時に −4.10 であり、Week 16（−4.25）及び Week 28（−4.07）まで維持された（数値の減少は改善を示す）。

表 3.2-17　BASDAI スコアのベースラインからの変化量–FAS（OC）

	AS0010 FS N=11	AS0011 FS N=10	全被験者 N=21
本試験組入れ来院時、n	11	10	21
平均値 (標準偏差)	−3.72 (1.94)	−4.52 (2.03)	−4.10 (1.98)
中央値	−3.30	−4.85	−4.60
最小値, 最大値	−6.3, −0.2	−8.4, −1.4	−8.4, −0.2
Week 16、n	11	10	21
平均値 (標準偏差)	−3.54 (2.63)	−5.04 (2.09)	−4.25 (2.46)
中央値	−4.10	−4.95	−4.40
最小値, 最大値	−7.0, 2.0	−8.4, −2.7	−8.4, 2.0
Week 28、n	8	10	18
平均値 (標準偏差)	−3.01 (2.06)	−4.91 (1.78)	−4.07 (2.09)
中央値	−3.25	−4.65	−3.80
最小値, 最大値	−6.3, 0.5	−7.8, −3.1	−7.8, 0.5

AS0010 FS：AS0010 試験から移行した被験者集団、AS0011 FS：AS0011 試験から移行した被験者集団、EV：組入れ来院、
FAS：最大の解析対象集団、FS：先行試験、IE：中間事象、OC：欠測値の補完を行わないデータ
Note: An IE was defined as discontinuation of study treatment prior to the time point being summarized due to any reason.
Note: The OC analysis only applied where study participants were still on the original enrolled treatment. Therefore, data collected after a study participant discontinued study treatment (for any reason) were not considered in OC summaries.
Note: Assessments for the AS0014 EV were collected at the Week 52 FS.
AS0014 Week 16 Japan CSR Table 8.1.5.2.J

3.2.5.1.4　ASAS-PR 改善率

ASAS-PR 改善率のベースラインとの比較（FAS-OC）を表 3.2-18 に示した。

全被験者の ASAS-PR 改善率は、本試験組入れ来院時に 19.0%であり、Week 16（33.3%）及び Week 28（27.8%）まで維持された。

表 3.2-18　ASAS-PR 改善率のベースラインとの比較−FAS（OC）

	AS0010 FS N=11 n/Nsub (%)	AS0011 FS N=10 n/Nsub (%)	全被験者 N=21 n/Nsub (%)
本試験組入れ来院時	2/11 (18.2)	2/10 (20.0)	4/21 (19.0)
Week 16	3/11 (27.3)	4/10 (40.0)	7/21 (33.3)
Week 28	2/8 (25.0)	3/10 (30.0)	5/18 (27.8)

AS0010 FS：AS0010 試験から移行した被験者集団、AS0011 FS：AS0011 試験から移行した被験者集団、EV：組入れ来院、
FAS：最大の解析対象集団、FS：先行試験、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/Nsub (%) row, n represents the observed number of responders at the given week and does not include observations after treatment discontinuation date. Nsub represents the number of study participants with a nonmissing measurement for ASAS-PR at the given week, and percentages were calculated accordingly.
Note: Assessments for the AS0014 EV were collected at the FS Week 52 Visit.
AS0014 Week 16 Japan CSR Table 8.1.3.J

3.2.5.1.5　ASDAS-CRP のベースラインからの変化量

ASDAS-CRP のベースラインからの変化量（FAS-OC）を表 3.2-19 に示した。

全被験者の ASDAS-CRP のベースラインからの変化量の平均値は、本試験組入れ来院時に−1.87 であり、Week 16（−1.96）及び Week 28（−1.92）まで維持された（数値の減少は改善を示す）。

表 3.2-19　ASDAS-CRP のベースラインからの変化量−FAS（OC）

	AS0010 FS N=11	AS0011 FS N=10	全被験者 N=21
本試験組入れ来院時、n	11	10	21
平均値 (標準偏差)	−1.62 (0.88)	−2.15 (1.09)	−1.87 (1.00)
中央値	−1.31	−2.24	−2.05
最小値, 最大値	−2.8, −0.3	−3.6, 0.0	−3.6, 0.0
Week 16、n	11	10	21
平均値 (標準偏差)	−1.52 (1.17)	−2.44 (1.17)	−1.96 (1.24)
中央値	−1.36	−2.30	−2.04
最小値, 最大値	−3.1, 0.5	−4.3, −0.5	−4.3, 0.5
Week 28、n	8	10	18
平均値 (標準偏差)	−1.34 (1.06)	−2.39 (1.24)	−1.92 (1.25)
中央値	−1.13	−2.26	−1.81
最小値, 最大値	−3.3, −0.1	−4.4, −0.5	−4.4, −0.1

AS0010 FS：AS0010 試験から移行した被験者集団、AS0011 FS：AS0011 試験から移行した被験者集団、EV：組入れ来院、
FAS：最大の解析対象集団、FS：先行試験、IE：中間事象、OC：欠測値の補完を行わないデータ
Note: An IE was defined as discontinuation of study treatment prior to the time point being summarized due to any reason.
Note: The OC analysis only applied where study participants were still on the original enrolled treatment. Therefore, data collected after a study participant discontinued study treatment (for any reason) were not considered in OC summaries.
Note: Assessments for the AS0014 EV were collected at the FS Week 52 Visit.
AS0014 Week 16 Japan CSR Table 8.1.6.2.J

3.2.5.1.6　ASAS5/6 改善率

ASAS5/6 改善率のベースラインとの比較（FAS-OC）を表 3.2-20 に示した。

全被験者の ASAS5/6 改善率は、本試験組入れ来院時に 57.1%であり、Week 16（61.9%）及び Week 28（72.2%）まで維持された。

表 3.2-20　ASAS5/6 改善率のベースラインとの比較−FAS（OC）

	AS0010 FS N=11 n/Nsub (%)	AS0011 FS N=10 n/Nsub (%)	全被験者 N=21 n/Nsub (%)
本試験組入れ来院時	5/11 (45.5)	7/10 (70.0)	12/21 (57.1)
Week 16	5/11 (45.5)	8/10 (80.0)	13/21 (61.9)
Week 28	4/8 (50.0)	9/10 (90.0)	13/18 (72.2)

AS0010 FS：AS0010 試験から移行した被験者集団、AS0011 FS：AS0011 試験から移行した被験者集団、EV：組入れ来院、
FAS：最大の解析対象集団、FS：先行試験、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/Nsub (%) row, n represents the observed number of responders at the given week and does not include observations after treatment discontinuation date. Nsub represents the number of study participants with a nonmissing measurement for ASAS5/6 at the given week, and percentages were calculated accordingly.
Note: Assessments for the AS0014 EV were collected at the FS Week 52 Visit.
AS0014 Week 16 Japan CSR Table 8.1.4.J

3.2.5.1.7　BASFI スコアのベースラインからの変化量

BASFI スコアのベースラインからの変化量（FAS-OC）を表 3.2-21 に示した。

全被験者の BASFI スコアのベースラインからの変化量の平均値は、本試験組入れ来院時に−1.99 であり、Week 16（−2.24）及び Week 28（−1.85）まで維持された（数値の減少は改善を示す）。

表 3.2-21　BASFI スコアのベースラインからの変化量−FAS（OC）

	AS0010 FS N=11	AS0011 FS N=10	全被験者 N=21
本試験組入れ来院時、n	11	10	21
平均値 (標準偏差)	−1.65 (2.32)	−2.36 (2.23)	−1.99 (2.25)
中央値	−0.90	−2.20	−1.90
最小値, 最大値	−5.4, 2.1	−6.5, 0.9	−6.5, 2.1
Week 16、n	11	10	21
平均値 (標準偏差)	−1.79 (2.39)	−2.73 (2.10)	−2.24 (2.25)
中央値	−1.20	−2.60	−1.60
最小値, 最大値	−6.3, 0.6	−7.3, −0.4	−7.3, 0.6
Week 28、n	8	10	18
平均値 (標準偏差)	−0.79 (1.45)	−2.70 (2.42)	−1.85 (2.22)
中央値	−0.55	−2.65	−1.30
最小値, 最大値	−2.9, 1.3	−7.4, 0.9	−7.4, 1.3

AS0010 FS：AS0010 試験から移行した被験者集団、AS0011 FS：AS0011 試験から移行した被験者集団、EV：組入れ来院、
FAS：最大の解析対象集団、FS：先行試験、IE：中間事象、OC：欠測値の補完を行わないデータ
Note: An IE was defined as discontinuation of study treatment prior to the time point being summarized due to any reason.
Note: The OC analysis only applied where study participants were still on the original enrolled treatment. Therefore, data collected after a study participant discontinued study treatment (for any reason) were not considered in OC summaries.
Note: Assessments for the AS0014 EV were collected at the FS Week 52 Visit.
AS0014 Week 16 Japan CSR Table 8.1.7.2.J

3.2.5.1.8　NRS に基づく夜間の脊椎痛スコアのベースラインからの変化量

NRS に基づく夜間の脊椎痛スコアのベースラインからの変化量（FAS-OC）を表 3.2-22 に示した。

全被験者の NRS に基づく夜間の脊椎痛スコアのベースラインからの変化量の平均値は、本試験組入れ来院時に−3.62 であり、Week 16（−4.10）及び Week 28（−3.50）まで維持された（数値の減少は改善を示す）。

表 3.2-22　NRS に基づく夜間の脊椎痛スコアのベースラインからの変化量−FAS（OC）

	AS0010 FS N=11	AS0011 FS N=10	全被験者 N=21
本試験組入れ来院時、n	11	10	21
平均値 (標準偏差)	−2.36 (3.56)	−5.00 (2.26)	−3.62 (3.23)
中央値	−2.00	−5.00	−4.00
最小値, 最大値	−7.0, 4.0	−8.0, 0.0	−8.0, 4.0
Week 16、n	11	10	21
平均値 (標準偏差)	−2.73 (3.47)	−5.60 (2.22)	−4.10 (3.22)
中央値	−2.00	−6.00	−5.00
最小値, 最大値	−7.0, 3.0	−8.0, −2.0	−8.0, 3.0
Week 28、n	8	10	18
平均値 (標準偏差)	−1.13 (3.56)	−5.40 (2.12)	−3.50 (3.52)
中央値	−1.50	−5.00	−4.00
最小値, 最大値	−7.0, 4.0	−9.0, −2.0	−9.0, 4.0

AS0010 FS：AS0010 試験から移行した被験者集団、AS0011 FS：AS0011 試験から移行した被験者集団、EV：組入れ来院、
FAS：最大の解析対象集団、FS：先行試験、IE：中間事象、OC：欠測値の補完を行わないデータ
Note: An IE was defined as discontinuation of study treatment prior to the time point being summarized due to any reason.
Note: The OC analysis only applied where study participants were still on the original enrolled treatment. Therefore, data collected after a study participant discontinued study treatment (for any reason) were not considered in OC summaries.
Note: Assessments for the AS0014 EV were collected at the FS Week 52 Visit.
AS0014 Week 16 Japan CSR Table 8.1.8.2.J

3.2.5.1.9　ASQoL 総スコアのベースラインからの変化量

ASQoL 総スコアのベースラインからの変化量（FAS-OC）を表 3.2-23 に示した。

全被験者の ASQoL 総スコアのベースラインからの変化量の平均値は、本試験組入れ来院時に−4.81 であり、Week 12（−4.38）及び Week 28（−4.39）まで維持された（数値の減少は改善を示す）。なお、ASQoL 評価については、Week 16 の評価は規定されていない（表 3.2-2）。

表 3.2-23　ASQoL 総スコアのベースラインからの変化量−FAS（OC）

	AS0010 FS N=11	AS0011 FS N=10	全被験者 N=21
本試験組入れ来院時、n	11	10	21
平均値 (標準偏差)	−3.73 (4.88)	−6.00 (4.71)	−4.81 (4.82)
中央値	−2.00	−4.50	−4.00
最小値, 最大値	−14.0, 4.0	−16.0, 0.0	−16.0, 4.0
Week 12、n	11	10	21
平均値 (標準偏差)	−3.09 (5.47)	−5.80 (4.83)	−4.38 (5.23)
中央値	−2.00	−4.00	−3.00
最小値, 最大値	−14.0, 5.0	−15.0, 0.0	−15.0, 5.0
Week 28、n	8	10	18
平均値 (標準偏差)	−2.63 (3.78)	−5.80 (4.10)	−4.39 (4.17)
中央値	−2.50	−4.50	−4.00
最小値, 最大値	−9.0, 4.0	−13.0, −1.0	−13.0, 4.0

AS0010 FS：AS0010 試験から移行した被験者集団、AS0011 FS：AS0011 試験から移行した被験者集団、EV：組入れ来院、
FAS：最大の解析対象集団、FS：先行試験、IE：中間事象、OC：欠測値の補完を行わないデータ
Note: An IE was defined as discontinuation of study treatment prior to the time point being summarized due to any reason.
Note: The OC analysis only applied where study participants were still on the original enrolled treatment. Therefore, data collected after a study participant discontinued study treatment (for any reason) were not considered in OC summaries.
Note: Assessments for the AS0014 EV were collected at the FS Week 52 Visit.
AS0014 Week 16 Japan CSR Table 8.1.9.2.J

3.2.5.1.10　SF-36 の PCS のベースラインからの変化量

SF-36 の PCS のベースラインからの変化量（FAS-OC）を表 3.2-24 に示した。

全被験者の SF-36 の PCS のベースラインからの変化量の平均値は、本試験組入れ来院時に 9.271 であり、Week 28（8.948）まで維持された（数値の増加は改善を示す）。なお、SF-36 の PCS の評価については、本試験組入れ来院時と Week 28 の間に規定されていない（表 3.2-2）。

表 3.2-24　SF-36 の PCS のベースラインからの変化量−FAS（OC）

	AS0010 FS N=11	AS0011 FS N=10	全被験者 N=21
本試験組入れ来院時、n	11	10	21
平均値 (標準偏差)	7.861 (5.786)	10.823 (8.070)	9.271 (6.953)
中央値	7.720	11.355	9.310
最小値, 最大値	−1.40, 20.62	0.64, 26.70	−1.40, 26.70
Week 28、n	8	10	18
平均値 (標準偏差)	5.857 (5.840)	11.420 (10.598)	8.948 (9.033)
中央値	5.475	9.400	7.945
最小値, 最大値	−1.08, 14.16	−4.57, 29.49	−4.57, 29.49

AS0010 FS：AS0010 試験から移行した被験者集団、AS0011 FS：AS0011 試験から移行した被験者集団、EV：組入れ来院、FAS：最大の解析対象集団、FS：先行試験、IE：中間事象、OC：欠測値の補完を行わないデータ
Note: An IE was defined as discontinuation of study treatment prior to the time point being summarized due to any reason.
Note: The OC analysis only applied where study participants were still on the original enrolled treatment. Therefore, data collected after a study participant discontinued study treatment (for any reason) were not considered in OC summaries.
Note: Assessments for the AS0014 EV were collected at the FS Week 52 Visit.
AS0014 Week 16 Japan CSR Table 8.1.10.2.J

3.2.5.1.11　BASMI スコアのベースラインからの変化量

BASMI スコアのベースラインからの変化量（FAS-OC）を表 3.2-25 に示した。

全被験者の BASMI スコアのベースラインからの変化量の平均値は、本試験の組入れ来院時に −0.57 であり、Week 12（−0.79）及び Week 28（−0.48）まで維持された（数値の減少は改善を示す）。なお、BASMI の評価については、Week 16 の評価は規定されていない（表 3.2-2）。

表 3.2-25　BASMI スコアのベースラインからの変化量−FAS（OC）

	AS0010 FS N=11	AS0011 FS N=10	全被験者 N=21
本試験組入れ来院時、n	11	10	21
平均値 (標準偏差)	−0.47 (0.99)	−0.68 (1.00)	−0.57 (0.98)
中央値	−0.22	−0.64	−0.53
最小値, 最大値	−2.0, 1.1	−2.1, 0.8	−2.1, 1.1
Week 12、n	11	10	21
平均値 (標準偏差)	−0.77 (1.15)	−0.80 (0.96)	−0.79 (1.03)
中央値	−0.60	−0.79	−0.70
最小値, 最大値	−3.2, 0.6	−2.5, 0.4	−3.2, 0.6
Week 28、n	8	10	18
平均値 (標準偏差)	−0.14 (0.58)	−0.74 (1.06)	−0.48 (0.91)
中央値	−0.33	−0.63	−0.33
最小値, 最大値	−0.8, 0.8	−2.8, 0.5	−2.8, 0.8

AS0010 FS：AS0010 試験から移行した被験者集団、AS0011 FS：AS0011 試験から移行した被験者集団、EV：組入れ来院、
FAS：最大の解析対象集団、FS：先行試験、IE：中間事象、OC：欠測値の補完を行わないデータ
Note: An IE was defined as discontinuation of study treatment prior to the time point being summarized due to any reason.
Note: The OC analysis only applied where study participants were still on the original enrolled treatment. Therefore, data collected after a study participant discontinued study treatment (for any reason) were not considered in OC summaries.
Note: Assessments for the AS0014 EV were collected at the FS Week 52 Visit.
AS0014 Week 16 Japan CSR Table 8.1.11.2.J

3.2.5.1.12　MASES のベースラインからの変化量

MASES スコアのベースラインからの変化量（FAS-OC）を表 3.2-26 に示した。

全被験者の MASES スコアのベースラインからの変化量の平均値は、本試験の組入れ来院時に−2.85 であり、Week 12（−2.31）及び Week 28（−2.17）まで維持された（数値の減少は改善を示す）。なお、MASES の評価については、Week 16 の評価は規定されていない（表 3.2-2）。

表 3.2-26　MASES スコアのベースラインからの変化量−FAS（OC）

	AS0010 FS N=11	AS0011 FS N=10	全被験者 N=21
本試験組入れ来院時、n	7	6	13
平均値 (標準偏差)	−3.71 (2.93)	−1.83 (3.06)	−2.85 (3.02)
中央値	−3.00	−0.50	−2.00
最小値, 最大値	−7.0, 0.0	−7.0, 1.0	−7.0, 1.0
Week 12、n	7	6	13
平均値 (標準偏差)	−2.14 (3.89)	−2.50 (3.39)	−2.31 (3.52)
中央値	−2.00	−2.50	−2.00
最小値, 最大値	−7.0, 2.0	−7.0, 2.0	−7.0, 2.0
Week 28、n	6	6	12
平均値 (標準偏差)	−1.83 (3.06)	−2.50 (3.21)	−2.17 (3.01)
中央値	−0.50	−3.00	−1.50
最小値, 最大値	−7.0, 1.0	−7.0, 2.0	−7.0, 2.0

AS0010 FS：AS0010 試験から移行した被験者集団、AS0011 FS：AS0011 試験から移行した被験者集団、EV：組入れ来院、
FAS：最大の解析対象集団、FS：先行試験、IE：中間事象、OC：欠測値の補完を行わないデータ
Note: An IE was defined as discontinuation of study treatment prior to the time point being summarized due to any reason.
Note: The OC analysis only applied where study participants were still on the original enrolled treatment. Therefore, data collected after a study participant discontinued study treatment (for any reason) were not considered in OC summaries.
Note: MASES was assessed in the subgroup of study participants with enthesitis at baseline (MASES index score >0).
Note: Assessments for the AS0014 EV were collected at the FS Week 52 Visit.
AS0014 Week 16 Japan CSR Table 8.1.12.2.J

3.2.5.2　投与方法別の有効性

1 回以上自己注射をした被験者又は自己注射をしなかった被験者の ASAS40 及び ASAS20 改善率を評価した。Week 16 中間報告書に要約した有効性最終評価時点である Week 28 来院までに、21 例中 11 例が 1 回以上自己注射をした（AS0014 Week 16 Japan CSR Table 7.2.2.J）。

3.2.5.2.1　投与方法別の ASAS40 改善率

投与方法別の ASAS40 改善率の先行試験のベースラインとの比較（FAS-OC）を表 3.2-27 に示した。

投与方法別の ASAS40 改善率は Week 28 まで維持された。

1 回以上自己注射をした被験者の ASAS40 改善率は、本試験の組入れ来院時に 63.6%であり、Week 16 に 72.7%及び Week 28 に 50.0%であった。Week 16（自己注射が可能になる前の最後の来院）に ASAS40 改善を達成し、その後自己注射をした 8 例のうち、2 例は Week 20 及び 24 に自己注射をした後の Week 28 に ASAS40 改善が認められなかった（AS0014 Week 16 Japan CSR Listing 5.1.J、Listing 6.1.J）。この 2 例のうち 1 例は、PGADA の先行試験のベースラインからの絶対変化量が Week 16 に−2 及び Week 28 に−1 であったため、ASAS40 改善が認められなかった。もう 1 例は、PGADA の先行試験のベースラインからの絶対変化量が Week 16 に−2 及び Week 28 に 0 で、BASFI の先行試験のベースラインからの絶対変化量が Week 16 に−0.4 及び Week 28 に 0.9 であったため、ASAS40 改善が認められなかった（AS0014 Week 16 Japan CSR Listing 6.1.J）。また、1 例が COVID-19 感染により Week 28 の評価をしなかったため、Week 28 の ASAS40 は欠測となった（3.2.2.1 項）。

自己注射をしなかった被験者の ASAS40 改善率は、本試験の組入れ来院時に 70.0%であり、Week 16 に 70.0%及び Week 28 に 75.0%であった。

表 3.2-27　投与方法別の ASAS40 改善率の先行試験のベースラインとの比較−FAS（OC）

投与方法 来院	AS0010 FS	AS0011 FS	全被験者
1 回以上自己注射をした被験者、N	6	5	11
本試験組入れ来院時、n/Nsub (%)	3/6 (50.0)	4/5 (80.0)	7/11 (63.6)
Week 16、n/Nsub (%)	3/6 (50.0)	5/5 (100)	8/11 (72.7)
Week 28、n/Nsub (%)	2/5 (40.0)	3/5 (60.0)	5/10 (50.0)
自己注射をしなかった被験者、N	5	5	10
本試験組入れ来院時、n/Nsub (%)	2/5 (40.0)	5/5 (100)	7/10 (70.0)
Week 16、n/Nsub (%)	2/5 (40.0)	5/5 (100)	7/10 (70.0)
Week 28、n/Nsub (%)	1/3 (33.3)	5/5 (100)	6/8 (75.0)

AS0010 FS：AS0010 試験から移行した被験者集団、AS0011 FS：AS0011 試験から移行した被験者集団、EV：組入れ来院、FAS：最大の解析対象集団、FS：先行試験、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/Nsub (%) row, n represents the observed number of responders at the given week and does not include observations after treatment discontinuation date. Nsub represents the number of study participants with a nonmissing measurement for ASAS40 at the given week, and percentages were calculated accordingly.
Note: Assessments for the AS0014 EV were collected at the Week 52 FS.
AS0014 Week 16 Japan CSR Table 8.3.1.11.J

3.2.5.2.2　投与方法別の ASAS20 改善率

投与方法別の ASAS20 改善率の先行試験のベースラインとの比較（FAS-OC）を表 3.2-28 に示した。

投与方法別の ASAS20 改善率は Week 28 まで維持された。

1 回以上自己注射をした被験者の ASAS20 改善率は、本試験の組入れ来院時に 81.8%であり、Week 16 に 81.8%及び Week 28 に 80.0%であった。Week 16（自己注射が可能になる前の最後の来院）に ASAS20 改善を達成し、その後自己注射をした 9 例のうち、1 例は Week 28 の ASAS20 改善のデータはなかった。本被験者は、COVID-19 感染により Week 28 の評価をしなかったため、Week 28 の ASAS20 改善のデータは欠測となった（3.2.2.1 項）。

自己注射をしなかった被験者の ASAS20 改善率は、本試験の組入れ来院時に 80.0%であり、Week 16 に 90.0%及び Week 28 に 75.0%であった。

表 3.2-28　投与方法別の ASAS20 改善率の先行試験のベースラインとの比較−FAS（OC）

投与方法 来院	AS0010 FS	AS0011 FS	全被験者
1 回以上自己注射をした被験者、N	6	5	11
本試験組入れ来院時、n/Nsub (%)	4/6 (66.7)	5/5 (100)	9/11 (81.8)
Week 16、n/Nsub (%)	4/6 (66.7)	5/5 (100)	9/11 (81.8)
Week 28、n/Nsub (%)	4/5 (80.0)	4/5 (80.0)	8/10 (80.0)
自己注射をしなかった被験者、N	5	5	10
本試験組入れ来院時、n/Nsub (%)	3/5 (60.0)	5/5 (100)	8/10 (80.0)
Week 16、n/Nsub (%)	4/5 (80.0)	5/5 (100)	9/10 (90.0)
Week 28、n/Nsub (%)	1/3 (33.3)	5/5 (100)	6/8 (75.0)

AS0010 FS：AS0010 試験から移行した被験者集団、AS0011 FS：AS0011 試験から移行した被験者集団、EV：組入れ来院、FAS：最大の解析対象集団、FS：先行試験、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/Nsub (%) row, n represents the observed number of responders at the given week and does not include observations after treatment discontinuation date. Nsub represents the number of study participants with a nonmissing measurement for ASAS20 at the given week, and percentages were calculated accordingly.
Note: Assessments for the AS0014 EV were collected at the Week 52 FS.
AS0014 Week 16 Japan CSR Table 8.3.3.1.J

3.2.6　結論

中間解析（データカットオフ：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）を実施し、体軸性脊椎関節炎（強直性脊椎炎及び X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）を有する日本人被験者 21 例から、BKZ を 1 年以上投与した日本人被験者の評価を可能にする安全性及び有効性のデータが得られた。

活動性体軸性脊椎関節炎を有する日本人被験者に BKZ 160mg を Q4W で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、先行試験である AS0010 試験及び AS0011 試験並びに BKZ のその他の適応症で認められた結果と同様であった。自己注射の有無に基づく、新たな又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。

活動性体軸性脊椎関節炎を有する日本人被験者において、BKZ の投与による有効性（ASAS 改善率及びその他の有効性評価項目で評価）の維持が示された。このベネフィットは自己注射の有無を問わず認められた。

3.2.7　重篤な有害事象の詳細

3.2.7.1　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：日本、人種：アジア人）、投与群：BKZ 160mg Q4W 群、有害事象名：虫垂炎】

被験者番号：[redacted]	性別：男性	年齢：3[redacted]歳	初回診断：2000 年 12 月
既往歴		合併症	
鼡径ヘルニア		アレルギー性鼻炎	
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
虫垂炎（虫垂炎）	136 日	BKZ 160mg Q4W	7 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
高度	変更なし	回復	関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
頻脈、虫垂炎（重篤）、術後創感染、白癬感染、鼻漏		eperisone、ambroxol、dexchlorpheniramine、lansoprazole、naproxen、carbocisteine、paracetamol、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 1 月 20 日	AS0011 試験に参加。過去 6 ヵ月以内の飲酒歴（3 単位/週）があり、喫煙者（喫煙歴 9 年 2 ヵ月間、1.5 箱/日）であった。		
20[redacted]年 2 月 16 日	BKZ 160mg Q4W 群に無作為化され、AS0011 試験の初回投与を受けた。		
20[redacted]年 6 月 8 日	AS0011 試験の Week 16 に維持期間の初回投与（BKZ 160mg Q4W の継続投与）を受けた。		
翌年　1 月 17 日	AS0011 試験の治験薬最終投与。被験者は AS0011 試験を完了した。		
翌年　2 月 28 日	AS0014 試験に移行。AS0014 試験の初回投与（BKZ 160mg Q4W）を受けた。		
翌年　7 月 13 日	重篤な有害事象として虫垂炎が発現した。 被験者は昼食後に腹痛を訴え病院を受診した。同日、高度の虫垂炎のため入院した。		
翌年　7 月 14 日	被験者は腹腔鏡下虫垂切除術を受けた。治療薬として flurbiprofen；paracetamol；amino acids、electrolytes、glucose 及び thiamine の配合剤；brotizolam；loxoprofen；cefmetazole 並びに teprenone が投与された。		
翌年　7 月 18 日	被験者は退院した。		
翌年　7 月 19 日	虫垂炎は消失した。本事象による治験薬の処置の変更はなかった。		
翌年　7 月 27 日	高度の虫垂炎による高度の術後合併症（非重篤、手術創感染）が発現し、治療薬として levofloxacin が投与された。		
翌年　10 月 3 日	虫垂炎による術後創感染は消失した。本事象は治験薬と関連ありと判断された。 被験者は試験を継続した。		