表 7.3-18　導入期間の治験薬と関連ありと判断された有害事象［HS0003 試験（SS）］

	PBO 群 N=72 100 人年=0.22	BKZ 320mg Q4W 群 N=143 100 人年=0.43	BKZ 320mg Q2W 群 N=286 100 人年=0.87	全 BKZ 群 N=429 100 人年=1.30
SOC PT	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)			
治験薬と関連ありと判断されたすべての有害事象	12 (16.7) 61.52 (31.8, 107.5)	37 (25.9) 106.33 (74.9, 146.6)	84 (29.4) 117.96 (94.1, 146.0)	121 (28.2) 114.14 (94.7, 136.4)
心臓障害	0	1 (0.7) 2.32 (0.1, 12.9)	1 (0.3) 1.15 (0.0, 6.4)	2 (0.5) 1.54 (0.2, 5.6)
左脚ブロック	0	1 (0.7) 2.32 (0.1, 12.9)	0	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
頻脈	0	0	1 (0.3) 1.15 (0.0, 6.4)	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
眼障害	1 (1.4) 4.62 (0.1, 25.7)	2 (1.4) 4.64 (0.6, 16.8)	2 (0.7) 2.30 (0.3, 8.3)	4 (0.9) 3.08 (0.8, 7.9)
角膜炎	0	1 (0.7) 2.31 (0.1, 12.9)	0	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
眼瞼下垂	0	0	1 (0.3) 1.15 (0.0, 6.4)	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
眼瞼炎	1 (1.4) 4.62 (0.1, 25.7)	1 (0.7) 2.32 (0.1, 12.9)	0	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
眼そう痒症	0	0	1 (0.3) 1.15 (0.0, 6.4)	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
眼充血	0	0	1 (0.3) 1.15 (0.0, 6.4)	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
胃腸障害	2 (2.8) 9.23 (1.1, 33.3)	7 (4.9) 16.79 (6.7, 34.6)	14 (4.9) 16.53 (9.0, 27.7)	21 (4.9) 16.61 (10.3, 25.4)
下痢	1 (1.4) 4.56 (0.1, 25.4)	4 (2.8) 9.43 (2.6, 24.2)	6 (2.1) 6.95 (2.6, 15.1)	10 (2.3) 7.77 (3.7, 14.3)
血性下痢	0	0	1 (0.3) 1.15 (0.0, 6.4)	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
消化不良	0	1 (0.7) 2.33 (0.1, 13.0)	1 (0.3) 1.15 (0.0, 6.4)	2 (0.5) 1.54 (0.2, 5.6)
腹部膨満	0	0	1 (0.3) 1.15 (0.0, 6.4)	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
上腹部痛	0	1 (0.7) 2.33 (0.1, 13.0)	1 (0.3) 1.15 (0.0, 6.4)	2 (0.5) 1.54 (0.2, 5.6)
腹痛	1 (1.4) 4.56 (0.1, 25.4)	0	0	0
便秘	0	0	2 (0.7) 2.31 (0.3, 8.3)	2 (0.5) 1.54 (0.2, 5.6)

SOC PT	PBO 群 N=72 100 人年=0.22	BKZ 320mg Q4W 群 N=143 100 人年=0.43	BKZ 320mg Q2W 群 N=286 100 人年=0.87	全 BKZ 群 N=429 100 人年=1.30
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)			
胃食道逆流性疾患	0	0	1 (0.3) 1.15 (0.0, 6.4)	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
悪心	1 (1.4) 4.56 (0.1, 25.4)	2 (1.4) 4.69 (0.6, 16.9)	2 (0.7) 2.31 (0.3, 8.3)	4 (0.9) 3.10 (0.8, 7.9)
嘔吐	0	0	1 (0.3) 1.15 (0.0, 6.4)	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
口内乾燥	0	0	1 (0.3) 1.15 (0.0, 6.4)	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
口内炎	0	1 (0.7) 2.32 (0.1, 12.9)	1 (0.3) 1.15 (0.0, 6.4)	2 (0.5) 1.54 (0.2, 5.5)
アフタ性潰瘍	1 (1.4) 4.61 (0.1, 25.7)	0	1 (0.3) 1.15 (0.0, 6.4)	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
口腔粘膜びらん	0	1 (0.7) 2.32 (0.1, 12.9)	0	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (2.8) 9.28 (1.1, 33.5)	6 (4.2) 14.26 (5.2, 31.0)	17 (5.9) 20.41 (11.9, 32.7)	23 (5.4) 18.34 (11.6, 27.5)
疲労	1 (1.4) 4.62 (0.1, 25.8)	2 (1.4) 4.69 (0.6, 17.0)	1 (0.3) 1.15 (0.0, 6.4)	3 (0.7) 2.32 (0.5, 6.8)
無力症	0	0	2 (0.7) 2.31 (0.3, 8.3)	2 (0.5) 1.54 (0.2, 5.6)
倦怠感	0	0	1 (0.3) 1.15 (0.0, 6.4)	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
発熱	0	0	1 (0.3) 1.15 (0.0, 6.4)	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
注射部位腫脹	0	0	2 (0.7) 2.30 (0.3, 8.3)	2 (0.5) 1.54 (0.2, 5.6)
注射部位紅斑	0	0	3 (1.0) 3.46 (0.7, 10.1)	3 (0.7) 2.31 (0.5, 6.7)
注射部位反応	0	1 (0.7) 2.33 (0.1, 13.0)	5 (1.7) 5.82 (1.9, 13.6)	6 (1.4) 4.66 (1.7, 10.1)
注射部位疼痛	0	2 (1.4) 4.65 (0.6, 16.8)	0	2 (0.5) 1.54 (0.2, 5.6)
注射部位そう痒感	0	0	2 (0.7) 2.31 (0.3, 8.3)	2 (0.5) 1.54 (0.2, 5.6)
注射部位蕁麻疹	0	0	1 (0.3) 1.15 (0.0, 6.4)	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
注射部位内出血	1 (1.4) 4.57 (0.1, 25.5)	0	1 (0.3) 1.15 (0.0, 6.4)	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)

SOC PT	PBO 群 N=72 100 人年=0.22	BKZ 320mg Q4W 群 N=143 100 人年=0.43	BKZ 320mg Q2W 群 N=286 100 人年=0.87	全 BKZ 群 N=429 100 人年=1.30
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)			
注射部位出血	0	1 (0.7) 2.31 (0.1, 12.9)	0	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
肝胆道系障害	0	0	1 (0.3) 1.15 (0.0, 6.4)	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
薬物性肝障害	0	0	1 (0.3) 1.15 (0.0, 6.4)	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
感染症および寄生虫症	2 (2.8) 9.31 (1.1, 33.6)	15 (10.5) 36.81 (20.6, 60.7)	42 (14.7) 52.20 (37.6, 70.6)	57 (13.3) 47.03 (35.6, 60.9)
食道感染	0	0	1 (0.3) 1.15 (0.0, 6.4)	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
細菌性結膜炎	0	0	2 (0.7) 2.30 (0.3, 8.3)	2 (0.5) 1.54 (0.2, 5.6)
細菌性膣症	0	0	1 (0.3) 1.15 (0.0, 6.4)	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
細菌尿	0	0	1 (0.3) 1.15 (0.0, 6.4)	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
蜂巣炎	1 (1.4) 4.62 (0.1, 25.7)	0	0	0
口腔カンジダ症	0	2 (1.4) 4.63 (0.6, 16.7)	15 (5.2) 17.73 (9.9, 29.2)	17 (4.0) 13.30 (7.7, 21.3)
外陰部膣カンジダ症	0	1 (0.7) 2.33 (0.1, 13.0)	3 (1.0) 3.45 (0.7, 10.1)	4 (0.9) 3.08 (0.8, 7.9)
食道カンジダ症	0	1 (0.7) 2.32 (0.1, 13.0)	1 (0.3) 1.15 (0.0, 6.4)	2 (0.5) 1.54 (0.2, 5.6)
性器カンジダ症	0	0	1 (0.3) 1.15 (0.0, 6.4)	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
皮膚カンジダ	0	0	1 (0.3) 1.15 (0.0, 6.4)	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
口角口唇炎	0	0	1 (0.3) 1.15 (0.0, 6.4)	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
外耳炎	0	0	2 (0.7) 2.30 (0.3, 8.3)	2 (0.5) 1.54 (0.2, 5.5)
耳感染	0	0	1 (0.3) 1.15 (0.0, 6.4)	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
大腸菌性尿路感染	0	0	1 (0.3) 1.15 (0.0, 6.4)	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
結膜炎	0	1 (0.7) 2.33 (0.1, 13.0)	1 (0.3) 1.15 (0.0, 6.4)	2 (0.5) 1.54 (0.2, 5.6)

SOC PT	PBO 群 N=72 100 人年=0.22	BKZ 320mg Q4W 群 N=143 100 人年=0.43	BKZ 320mg Q2W 群 N=286 100 人年=0.87	全 BKZ 群 N=429 100 人年=1.30
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)			
膣感染	0	0	1 (0.3) 1.15 (0.0, 6.4)	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
口腔真菌感染	0	1 (0.7) 2.32 (0.1, 12.9)	1 (0.3) 1.15 (0.0, 6.4)	2 (0.5) 1.54 (0.2, 5.6)
外陰膣真菌感染	0	1 (0.7) 2.31 (0.1, 12.9)	2 (0.7) 2.30 (0.3, 8.3)	3 (0.7) 2.31 (0.5, 6.7)
皮膚真菌感染	0	1 (0.7) 2.32 (0.1, 12.9)	1 (0.3) 1.15 (0.0, 6.4)	2 (0.5) 1.54 (0.2, 5.6)
真菌性性器感染	0	0	1 (0.3) 1.15 (0.0, 6.4)	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
ガードネレラ菌性膣炎	0	0	1 (0.3) 1.15 (0.0, 6.4)	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
口腔ヘルペス	0	0	1 (0.3) 1.15 (0.0, 6.4)	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
細菌性疾患キャリアー	0	0	1 (0.3) 1.15 (0.0, 6.4)	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
毛包炎	0	0	5 (1.7) 5.79 (1.9, 13.5)	5 (1.2) 3.86 (1.3, 9.0)
癰	0	1 (0.7) 2.33 (0.1, 13.0)	1 (0.3) 1.15 (0.0, 6.4)	2 (0.5) 1.54 (0.2, 5.6)
爪囲炎	0	0	1 (0.3) 1.15 (0.0, 6.4)	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
ブドウ球菌感染	0	1 (0.7) 2.33 (0.1, 13.0)	0	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
ブドウ球菌皮膚感染	0	0	1 (0.3) 1.15 (0.0, 6.4)	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
足部白癬	0	1 (0.7) 2.31 (0.1, 12.9)	1 (0.3) 1.15 (0.0, 6.4)	2 (0.5) 1.53 (0.2, 5.5)
鼻咽頭炎	1 (1.4) 4.59 (0.1, 25.6)	3 (2.1) 7.02 (1.4, 20.5)	0	3 (0.7) 2.31 (0.5, 6.8)
咽頭炎	0	1 (0.7) 2.32 (0.1, 12.9)	1 (0.3) 1.15 (0.0, 6.4)	2 (0.5) 1.54 (0.2, 5.6)
鼻炎	0	0	2 (0.7) 2.31 (0.3, 8.3)	2 (0.5) 1.54 (0.2, 5.6)
扁桃炎	0	0	2 (0.7) 2.30 (0.3, 8.3)	2 (0.5) 1.54 (0.2, 5.6)
尿路感染	0	2 (1.4) 4.67 (0.6, 16.9)	0	2 (0.5) 1.54 (0.2, 5.6)

SOC PT	PBO 群 N=72 100 人年=0.22	BKZ 320mg Q4W 群 N=143 100 人年=0.43	BKZ 320mg Q2W 群 N=286 100 人年=0.87	全 BKZ 群 N=429 100 人年=1.30
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)			
コロナウイルス感染	0	1 (0.7) 2.32 (0.1, 12.9)	0	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
臨床検査	1 (1.4) 4.61 (0.1, 25.7)	4 (2.8) 9.44 (2.6, 24.2)	3 (1.0) 3.47 (0.7, 10.1)	7 (1.6) 5.43 (2.2, 11.2)
血中コレステロール増加	0	1 (0.7) 2.33 (0.1, 13.0)	0	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.4) 4.61 (0.1, 25.7)	0	0	0
体温上昇	0	1 (0.7) 2.33 (0.1, 13.0)	0	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
体重増加	0	0	1 (0.3) 1.15 (0.0, 6.4)	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
血中尿素増加	0	0	1 (0.3) 1.15 (0.0, 6.4)	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
尿中赤血球陽性	0	1 (0.7) 2.31 (0.1, 12.9)	0	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
尿比重増加	0	1 (0.7) 2.33 (0.1, 13.0)	0	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
尿沈渣陽性	0	0	1 (0.3) 1.15 (0.0, 6.4)	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
代謝および栄養障害	0	0	1 (0.3) 1.15 (0.0, 6.4)	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
高コレステロール血症	0	0	1 (0.3) 1.15 (0.0, 6.4)	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.4) 4.61 (0.1, 25.7)	0	2 (0.7) 2.31 (0.3, 8.3)	2 (0.5) 1.54 (0.2, 5.6)
関節痛	0	0	1 (0.3) 1.15 (0.0, 6.4)	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
四肢痛	0	0	1 (0.3) 1.15 (0.0, 6.4)	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
背部痛	1 (1.4) 4.61 (0.1, 25.7)	0	0	0
神経系障害	1 (1.4) 4.62 (0.1, 25.7)	5 (3.5) 11.99 (3.9, 28.0)	6 (2.1) 7.02 (2.6, 15.3)	11 (2.6) 8.65 (4.3, 15.5)
嗜眠	0	1 (0.7) 2.33 (0.1, 13.0)	0	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
失神	0	0	1 (0.3) 1.15 (0.0, 6.4)	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)

SOC PT	PBO 群 N=72 100 人年=0.22	BKZ 320mg Q4W 群 N=143 100 人年=0.43	BKZ 320mg Q2W 群 N=286 100 人年=0.87	全 BKZ 群 N=429 100 人年=1.30
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)			
頭痛	1 (1.4) 4.62 (0.1, 25.7)	4 (2.8) 9.51 (2.6, 24.4)	4 (1.4) 4.64 (1.3, 11.9)	8 (1.9) 6.24 (2.7, 12.3)
味覚異常	0	0	1 (0.3) 1.15 (0.0, 6.4)	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
精神障害	0	2 (1.4) 4.67 (0.6, 16.9)	0	2 (0.5) 1.54 (0.2, 5.6)
うつ病	0	1 (0.7) 2.33 (0.1, 13.0)	0	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
自殺念慮	0	1 (0.7) 2.32 (0.1, 13.0)	0	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
腎および尿路障害	1 (1.4) 4.56 (0.1, 25.4)	0	1 (0.3) 1.15 (0.0, 6.4)	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
結晶尿	0	0	1 (0.3) 1.15 (0.0, 6.4)	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
尿異常	0	0	1 (0.3) 1.15 (0.0, 6.4)	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
蛋白尿	1 (1.4) 4.56 (0.1, 25.4)	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	1 (0.3) 1.15 (0.0, 6.4)	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
外陰腟そう痒症	0	0	1 (0.3) 1.15 (0.0, 6.4)	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	2 (0.7) 2.31 (0.3, 8.3)	2 (0.5) 1.54 (0.2, 5.6)
喘息	0	0	1 (0.3) 1.15 (0.0, 6.4)	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
口腔咽頭痛	0	0	1 (0.3) 1.15 (0.0, 6.4)	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
くしゃみ	0	0	1 (0.3) 1.15 (0.0, 6.4)	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
皮膚および皮下組織障害	2 (2.8) 9.32 (1.1, 33.7)	12 (8.4) 29.40 (15.2, 51.4)	15 (5.2) 17.73 (9.9, 29.2)	27 (6.3) 21.53 (14.2, 31.3)
ざ瘡	0	1 (0.7) 2.33 (0.1, 13.0)	1 (0.3) 1.15 (0.0, 6.4)	2 (0.5) 1.54 (0.2, 5.6)
円形脱毛症	1 (1.4) 4.60 (0.1, 25.6)	1 (0.7) 2.33 (0.1, 13.0)	0	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
びまん性脱毛症	0	0	1 (0.3) 1.15 (0.0, 6.4)	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)

	PBO 群 N=72 100 人年=0.22	BKZ 320mg Q4W 群 N=143 100 人年=0.43	BKZ 320mg Q2W 群 N=286 100 人年=0.87	全 BKZ 群 N=429 100 人年=1.30
SOC PT	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)			
汗腺炎	0	1 (0.7) 2.33 (0.1, 13.0)	2 (0.7) 2.30 (0.3, 8.3)	3 (0.7) 2.31 (0.5, 6.8)
皮膚乾燥	0	1 (0.7) 2.32 (0.1, 12.9)	0	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
皮膚臭異常	0	1 (0.7) 2.33 (0.1, 13.0)	0	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
湿疹	1 (1.4) 4.61 (0.1, 25.7)	1 (0.7) 2.32 (0.1, 12.9)	2 (0.7) 2.30 (0.3, 8.3)	3 (0.7) 2.31 (0.5, 6.7)
間擦疹	0	2 (1.4) 4.65 (0.6, 16.8)	0	2 (0.5) 1.54 (0.2, 5.5)
脂漏性皮膚炎	0	2 (1.4) 4.66 (0.6, 16.8)	0	2 (0.5) 1.54 (0.2, 5.6)
貨幣状湿疹	0	1 (0.7) 2.32 (0.1, 12.9)	0	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
全身性そう痒症	0	1 (0.7) 2.33 (0.1, 13.0)	2 (0.7) 2.31 (0.3, 8.3)	3 (0.7) 2.32 (0.5, 6.8)
そう痒症	0	1 (0.7) 2.33 (0.1, 13.0)	1 (0.3) 1.15 (0.0, 6.4)	2 (0.5) 1.54 (0.2, 5.6)
そう痒性皮疹	0	0	1 (0.3) 1.15 (0.0, 6.4)	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
乾癬様皮膚炎	0	2 (1.4) 4.66 (0.6, 16.8)	4 (1.4) 4.61 (1.3, 11.8)	6 (1.4) 4.63 (1.7, 10.1)
乾癬	0	1 (0.7) 2.32 (0.1, 12.9)	1 (0.3) 1.15 (0.0, 6.4)	2 (0.5) 1.54 (0.2, 5.6)
発疹	0	0	1 (0.3) 1.15 (0.0, 6.4)	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
粃糠疹	0	0	1 (0.3) 1.15 (0.0, 6.4)	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
蕁麻疹	0	0	1 (0.3) 1.15 (0.0, 6.4)	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
血管障害	1 (1.4) 4.62 (0.1, 25.8)	0	1 (0.3) 1.15 (0.0, 6.4)	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
ほてり	1 (1.4) 4.62 (0.1, 25.8)	0	0	0
高血圧	0	0	1 (0.3) 1.15 (0.0, 6.4)	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)

	PBO 群 N=72 100 人年=0.22	BKZ 320mg Q4W 群 N=143 100 人年=0.43	BKZ 320mg Q2W 群 N=286 100 人年=0.87	全 BKZ 群 N=429 100 人年=1.30
SOC PT	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)			

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、PBO：プラセボ、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: n=number of participant reporting at least one TEAE within System Organ Class/Preferred Term.
Note: Incidence=Incidence of new cases per 100 subject-years, and associated 95% CI.
Note: Participants are randomized at Baseline to 1 of 4 treatment sequences, with treatment switch after the Initial Treatment Period for the Placebo/BKZ 320mg Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups, starting at Week 16. Participants are summarized according to randomized treatment as allocated at Baseline.
Note: BKZ 320mg Q2W participants are pooled from BKZ 320mg Q2W/Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups.
Data source: HS0003 Week 48 CSR Table 8.1.16.1

表 7.3-19　全期間の治験薬と関連ありと判断された有害事象［HS0003 試験（AMS）］

	PBO/BKZ 320mg Q2W 群 N=65 100 人年=0.59	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=143 100 人年=1.16	BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 N=145 100 人年=1.22	BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 N=141 100 人年=1.20	全 BKZ 群 N=494 100 人年=3.97
SOC PT	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)				
治験薬と関連ありと判断されたすべての有害事象	28 (43.1) 64.16 (42.6, 92.7)	65 (45.5) 82.33 (63.5, 104.9)	72 (49.7) 91.84 (71.9, 115.7)	66 (46.8) 80.69 (62.4, 102.7)	227 (46.0) 84.47 (73.8, 96.2)
血液およびリンパ系障害	0	1 (0.7) 0.86 (0.0, 4.8)	2 (1.4) 1.64 (0.2, 5.9)	0	3 (0.6) 0.76 (0.2, 2.2)
リンパ球減少症	0	1 (0.7) 0.86 (0.0, 4.8)	2 (1.4) 1.64 (0.2, 5.9)	0	3 (0.6) 0.76 (0.2, 2.2)
心臓障害	0	1 (0.7) 0.86 (0.0, 4.8)	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	1 (0.7) 0.83 (0.0, 4.7)	3 (0.6) 0.76 (0.2, 2.2)
左脚ブロック	0	1 (0.7) 0.86 (0.0, 4.8)	0	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
頻脈	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	1 (0.7) 0.83 (0.0, 4.7)	2 (0.4) 0.50 (0.1, 1.8)
耳および迷路障害	0	0	0	1 (0.7) 0.84 (0.0, 4.7)	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
外耳痛	0	0	0	1 (0.7) 0.84 (0.0, 4.7)	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
眼障害	1 (1.5) 1.72 (0.0, 9.6)	2 (1.4) 1.73 (0.2, 6.3)	5 (3.4) 4.20 (1.4, 9.8)	0	8 (1.6) 2.04 (0.9, 4.0)
角膜炎	0	1 (0.7) 0.86 (0.0, 4.8)	0	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)

SOC PT	PBO/BKZ 320mg Q2W 群 N=65 100 人年=0.59	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=143 100 人年=1.16	BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 N=145 100 人年=1.22	BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 N=141 100 人年=1.20	全 BKZ 群 N=494 100 人年=3.97
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)				
眼瞼下垂	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
眼瞼炎	1 (1.5) 1.72 (0.0, 9.6)	1 (0.7) 0.86 (0.0, 4.8)	2 (1.4) 1.65 (0.2, 6.0)	0	4 (0.8) 1.01 (0.3, 2.6)
眼刺激	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
眼そう痒症	0	0	1 (0.7) 0.83 (0.0, 4.6)	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
眼充血	0	0	1 (0.7) 0.83 (0.0, 4.6)	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
胃腸障害	5 (7.7) 8.85 (2.9, 20.7)	14 (9.8) 12.82 (7.0, 21.5)	14 (9.7) 12.04 (6.6, 20.2)	9 (6.4) 7.92 (3.6, 15.0)	41 (8.3) 10.89 (7.8, 14.8)
潰瘍性大腸炎	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
クローン病	0	1 (0.7) 0.86 (0.0, 4.8)	0	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
下痢	2 (3.1) 3.44 (0.4, 12.4)	6 (4.2) 5.28 (1.9, 11.5)	4 (2.8) 3.32 (0.9, 8.5)	4 (2.8) 3.41 (0.9, 8.7)	15 (3.0) 3.84 (2.2, 6.3)
血性下痢	0	0	0	1 (0.7) 0.84 (0.0, 4.7)	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
消化不良	0	1 (0.7) 0.87 (0.0, 4.8)	1 (0.7) 0.83 (0.0, 4.6)	0	2 (0.4) 0.51 (0.1, 1.8)
腹部膨満	0	0	0	1 (0.7) 0.84 (0.0, 4.7)	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
腹痛	2 (3.1) 3.45 (0.4, 12.5)	1 (0.7) 0.86 (0.0, 4.8)	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	0	3 (0.6) 0.76 (0.2, 2.2)
上腹部痛	0	1 (0.7) 0.86 (0.0, 4.8)	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	1 (0.7) 0.84 (0.0, 4.7)	3 (0.6) 0.76 (0.2, 2.2)
便秘	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	1 (0.7) 0.84 (0.0, 4.7)	2 (0.4) 0.50 (0.1, 1.8)
胃食道逆流性疾患	0	0	0	1 (0.7) 0.84 (0.0, 4.7)	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
腹部不快感	1 (1.5) 1.71 (0.0, 9.5)	0	0	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
嚥下障害	0	1 (0.7) 0.86 (0.0, 4.8)	0	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)

SOC PT	PBO/BKZ 320mg Q2W 群 N=65 100 人年=0.59	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=143 100 人年=1.16	BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 N=145 100 人年=1.22	BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 N=141 100 人年=1.20	全 BKZ 群 N=494 100 人年=3.97
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)				
悪心	1 (1.5) 1.71 (0.0, 9.5)	4 (2.8) 3.50 (1.0, 9.0)	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	3 (2.1) 2.54 (0.5, 7.4)	8 (1.6) 2.04 (0.9, 4.0)
嘔吐	0	2 (1.4) 1.73 (0.2, 6.2)	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	1 (0.7) 0.84 (0.0, 4.7)	4 (0.8) 1.01 (0.3, 2.6)
口内乾燥	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
アフタ性潰瘍	1 (1.5) 1.72 (0.0, 9.6)	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	1 (0.7) 0.84 (0.0, 4.7)	3 (0.6) 0.76 (0.2, 2.2)
口腔粘膜びらん	0	1 (0.7) 0.86 (0.0, 4.8)	0	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
口内炎	0	1 (0.7) 0.86 (0.0, 4.8)	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	0	2 (0.4) 0.50 (0.1, 1.8)
舌炎	0	1 (0.7) 0.86 (0.0, 4.8)	0	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
舌痛	0	1 (0.7) 0.86 (0.0, 4.8)	0	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (7.7) 8.85 (2.9, 20.7)	7 (4.9) 6.31 (2.5, 13.0)	10 (6.9) 8.67 (4.2, 15.9)	17 (12.1) 15.47 (9.0, 24.8)	37 (7.5) 9.90 (7.0, 13.6)
投与部位不快感	0	0	0	1 (0.7) 0.83 (0.0, 4.6)	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
無力症	0	1 (0.7) 0.86 (0.0, 4.8)	2 (1.4) 1.66 (0.2, 6.0)	0	3 (0.6) 0.76 (0.2, 2.2)
疲労	2 (3.1) 3.49 (0.4, 12.6)	2 (1.4) 1.74 (0.2, 6.3)	1 (0.7) 0.83 (0.0, 4.6)	1 (0.7) 0.84 (0.0, 4.7)	5 (1.0) 1.27 (0.4, 3.0)
倦怠感	0	0	0	2 (1.4) 1.68 (0.2, 6.1)	2 (0.4) 0.50 (0.1, 1.8)
発熱	0	0	1 (0.7) 0.83 (0.0, 4.6)	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
インフルエンザ様疾患	1 (1.5) 1.70 (0.0, 9.5)	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	0	2 (0.4) 0.50 (0.1, 1.8)
注射部位内出血	1 (1.5) 1.71 (0.0, 9.5)	0	0	1 (0.7) 0.84 (0.0, 4.7)	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
注射部位紅斑	0	1 (0.7) 0.86 (0.0, 4.8)	2 (1.4) 1.65 (0.2, 5.9)	3 (2.1) 2.53 (0.5, 7.4)	6 (1.2) 1.52 (0.6, 3.3)
注射部位出血	0	1 (0.7) 0.87 (0.0, 4.8)	0	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)

SOC PT	PBO/BKZ 320mg Q2W 群 N=65 100 人年=0.59	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=143 100 人年=1.16	BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 N=145 100 人年=1.22	BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 N=141 100 人年=1.20	全 BKZ 群 N=494 100 人年=3.97
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)				
注射部位疼痛	0	2 (1.4) 1.74 (0.2, 6.3)	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	2 (1.4) 1.68 (0.2, 6.1)	5 (1.0) 1.27 (0.4, 3.0)
注射部位そう痒感	0	0	1 (0.7) 0.83 (0.0, 4.6)	2 (1.4) 1.69 (0.2, 6.1)	3 (0.6) 0.76 (0.2, 2.2)
注射部位発疹	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	1 (0.7) 0.84 (0.0, 4.7)	2 (0.4) 0.50 (0.1, 1.8)
注射部位反応	1 (1.5) 1.70 (0.0, 9.5)	1 (0.7) 0.87 (0.0, 4.8)	3 (2.1) 2.50 (0.5, 7.3)	5 (3.5) 4.27 (1.4, 10.0)	10 (2.0) 2.55 (1.2, 4.7)
注射部位腫脹	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	1 (0.7) 0.84 (0.0, 4.7)	2 (0.4) 0.51 (0.1, 1.8)
注射部位蕁麻疹	0	0	0	1 (0.7) 0.84 (0.0, 4.7)	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
肝胆道系障害	0	0	0	1 (0.7) 0.84 (0.0, 4.7)	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
薬物性肝障害	0	0	0	1 (0.7) 0.84 (0.0, 4.7)	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
感染症および寄生虫症	14 (21.5) 26.67 (14.6, 44.7)	36 (25.2) 36.31 (25.4, 50.3)	45 (31.0) 46.67 (34.0, 62.4)	39 (27.7) 38.72 (27.5, 52.9)	133 (26.9) 40.31 (33.7, 47.8)
食道感染	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
細菌性膣症	0	0	0	2 (1.4) 1.67 (0.2, 6.0)	2 (0.4) 0.50 (0.1, 1.8)
細菌尿	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	1 (0.7) 0.84 (0.0, 4.7)	2 (0.4) 0.51 (0.1, 1.8)
蜂巣炎	1 (1.5) 1.72 (0.0, 9.6)	0	0	2 (1.4) 1.67 (0.2, 6.0)	2 (0.4) 0.50 (0.1, 1.8)
細菌性結膜炎	1 (1.5) 1.71 (0.0, 9.5)	0	3 (2.1) 2.49 (0.5, 7.3)	1 (0.7) 0.84 (0.0, 4.7)	5 (1.0) 1.27 (0.4, 3.0)
細菌性耳感染	0	1 (0.7) 0.86 (0.0, 4.8)	2 (1.4) 1.65 (0.2, 6.0)	0	3 (0.6) 0.76 (0.2, 2.2)
カンピロバクター胃腸炎	0	1 (0.7) 0.86 (0.0, 4.8)	0	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
カンジダ感染	0	1 (0.7) 0.86 (0.0, 4.8)	0	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
性器カンジダ症	0	1 (0.7) 0.86 (0.0, 4.8)	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	0	2 (0.4) 0.50 (0.1, 1.8)

SOC PT	PBO/BKZ 320mg Q2W 群 N=65 100 人年=0.59	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=143 100 人年=1.16	BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 N=145 100 人年=1.22	BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 N=141 100 人年=1.20	全 BKZ 群 N=494 100 人年=3.97
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)				
食道カンジダ症	0	1 (0.7) 0.86 (0.0, 4.8)	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	0	2 (0.4) 0.50 (0.1, 1.8)
口腔カンジダ症	1 (1.5) 1.71 (0.0, 9.5)	11 (7.7) 9.84 (4.9, 17.6)	15 (10.3) 13.11 (7.3, 21.6)	12 (8.5) 10.50 (5.4, 18.3)	39 (7.9) 10.29 (7.3, 14.1)
中咽頭カンジダ症	0	1 (0.7) 0.86 (0.0, 4.8)	0	1 (0.7) 0.84 (0.0, 4.7)	2 (0.4) 0.50 (0.1, 1.8)
皮膚カンジダ	0	1 (0.7) 0.86 (0.0, 4.8)	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	1 (0.7) 0.84 (0.0, 4.7)	3 (0.6) 0.76 (0.2, 2.2)
外陰部腟カンジダ症	1 (1.5) 1.71 (0.0, 9.5)	1 (0.7) 0.86 (0.0, 4.8)	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	3 (2.1) 2.53 (0.5, 7.4)	6 (1.2) 1.52 (0.6, 3.3)
ヘルパンギーナ	1 (1.5) 1.71 (0.0, 9.5)	0	0	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
口角口唇炎	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
耳感染	1 (1.5) 1.72 (0.0, 9.6)	0	2 (1.4) 1.66 (0.2, 6.0)	2 (1.4) 1.68 (0.2, 6.1)	5 (1.0) 1.27 (0.4, 3.0)
迷路炎	0	1 (0.7) 0.86 (0.0, 4.8)	0	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
外耳炎	0	0	3 (2.1) 2.50 (0.5, 7.3)	0	3 (0.6) 0.76 (0.2, 2.2)
急性中耳炎	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
大腸菌性膀胱炎	0	1 (0.7) 0.86 (0.0, 4.8)	0	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
大腸菌性尿路感染	0	0	0	1 (0.7) 0.84 (0.0, 4.7)	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
結膜炎	0	1 (0.7) 0.86 (0.0, 4.8)	0	2 (1.4) 1.68 (0.2, 6.1)	3 (0.6) 0.76 (0.2, 2.2)
腟感染	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
真菌感染	0	0	0	1 (0.7) 0.84 (0.0, 4.7)	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
皮膚真菌感染	2 (3.1) 3.44 (0.4, 12.4)	1 (0.7) 0.86 (0.0, 4.8)	4 (2.8) 3.32 (0.9, 8.5)	3 (2.1) 2.52 (0.5, 7.4)	10 (2.0) 2.54 (1.2, 4.7)
真菌性性器感染	0	0	0	1 (0.7) 0.84 (0.0, 4.7)	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)

SOC PT	PBO/BKZ 320mg Q2W 群 N=65 100 人年=0.59	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=143 100 人年=1.16	BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 N=145 100 人年=1.22	BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 N=141 100 人年=1.20	全 BKZ 群 N=494 100 人年=3.97
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)				
口腔真菌感染	3 (4.6) 5.21 (1.1, 15.2)	1 (0.7) 0.87 (0.0, 4.8)	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	0	5 (1.0) 1.27 (0.4, 3.0)
外陰膣真菌感染	2 (3.1) 3.44 (0.4, 12.4)	2 (1.4) 1.73 (0.2, 6.2)	3 (2.1) 2.49 (0.5, 7.3)	0	7 (1.4) 1.78 (0.7, 3.7)
ガードネレラ菌性膣炎	0	0	0	1 (0.7) 0.84 (0.0, 4.7)	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
口腔ヘルペス	0	1 (0.7) 0.86 (0.0, 4.8)	0	1 (0.7) 0.84 (0.0, 4.7)	2 (0.4) 0.50 (0.1, 1.8)
四肢膿瘍	0	1 (0.7) 0.86 (0.0, 4.8)	0	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
限局性感染	0	0	0	1 (0.7) 0.84 (0.0, 4.7)	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
細菌性疾患キャリアー	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	1 (0.7) 0.83 (0.0, 4.6)	2 (0.4) 0.50 (0.1, 1.8)
インフルエンザ	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
軟部組織感染	1 (1.5) 1.70 (0.0, 9.5)	0	0	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
癰	0	1 (0.7) 0.86 (0.0, 4.8)	0	1 (0.7) 0.84 (0.0, 4.7)	2 (0.4) 0.51 (0.1, 1.8)
感染性皮膚炎	1 (1.5) 1.71 (0.0, 9.5)	0	0	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
感染性湿疹	0	0	0	1 (0.7) 0.83 (0.0, 4.6)	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
毛包炎	1 (1.5) 1.70 (0.0, 9.5)	1 (0.7) 0.86 (0.0, 4.8)	5 (3.4) 4.20 (1.4, 9.8)	2 (1.4) 1.69 (0.2, 6.1)	9 (1.8) 2.29 (1.0, 4.4)
膿痂疹	0	0	0	2 (1.4) 1.67 (0.2, 6.0)	2 (0.4) 0.50 (0.1, 1.8)
爪囲炎	0	0	0	1 (0.7) 0.84 (0.0, 4.7)	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
膿疱性皮疹	0	0	0	2 (1.4) 1.68 (0.2, 6.1)	2 (0.4) 0.50 (0.1, 1.8)
ブドウ球菌感染	0	1 (0.7) 0.86 (0.0, 4.8)	0	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
ブドウ球菌皮膚感染	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)

SOC PT	PBO/BKZ 320mg Q2W 群 N=65 100 人年=0.59	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=143 100 人年=1.16	BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 N=145 100 人年=1.22	BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 N=141 100 人年=1.20	全 BKZ 群 N=494 100 人年=3.97
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)				
レンサ球菌性尿路感染	0	0	0	1 (0.7) 0.84 (0.0, 4.7)	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
体部白癬	0	1 (0.7) 0.86 (0.0, 4.8)	0	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
足部白癬	0	1 (0.7) 0.86 (0.0, 4.8)	0	1 (0.7) 0.84 (0.0, 4.7)	2 (0.4) 0.50 (0.1, 1.8)
潜伏結核	0	1 (0.7) 0.86 (0.0, 4.8)	0	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
喉頭炎	0	1 (0.7) 0.86 (0.0, 4.8)	0	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
鼻咽頭炎	1 (1.5) 1.72 (0.0, 9.6)	3 (2.1) 2.62 (0.5, 7.7)	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	2 (1.4) 1.68 (0.2, 6.1)	6 (1.2) 1.52 (0.6, 3.3)
咽頭炎	0	2 (1.4) 1.74 (0.2, 6.3)	2 (1.4) 1.66 (0.2, 6.0)	0	4 (0.8) 1.01 (0.3, 2.6)
咽頭扁桃炎	0	1 (0.7) 0.86 (0.0, 4.8)	0	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
鼻炎	0	1 (0.7) 0.86 (0.0, 4.8)	1 (0.7) 0.83 (0.0, 4.6)	1 (0.7) 0.84 (0.0, 4.7)	3 (0.6) 0.76 (0.2, 2.2)
副鼻腔炎	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	1 (0.7) 0.84 (0.0, 4.7)	2 (0.4) 0.50 (0.1, 1.8)
扁桃炎	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	1 (0.7) 0.84 (0.0, 4.7)	2 (0.4) 0.51 (0.1, 1.8)
上気道感染	1 (1.5) 1.71 (0.0, 9.5)	1 (0.7) 0.86 (0.0, 4.8)	3 (2.1) 2.47 (0.5, 7.2)	1 (0.7) 0.84 (0.0, 4.7)	6 (1.2) 1.52 (0.6, 3.3)
腎感染	0	1 (0.7) 0.86 (0.0, 4.8)	0	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
尿路感染	0	4 (2.8) 3.50 (1.0, 9.0)	3 (2.1) 2.49 (0.5, 7.3)	3 (2.1) 2.52 (0.5, 7.4)	10 (2.0) 2.55 (1.2, 4.7)
コロナウイルス感染	0	1 (0.7) 0.86 (0.0, 4.8)	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	0	2 (0.4) 0.50 (0.1, 1.8)
臨床検査	2 (3.1) 3.44 (0.4, 12.4)	5 (3.5) 4.42 (1.4, 10.3)	3 (2.1) 2.50 (0.5, 7.3)	3 (2.1) 2.55 (0.5, 7.5)	13 (2.6) 3.34 (1.8, 5.7)
血中コレステロール増加	0	1 (0.7) 0.87 (0.0, 4.8)	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	0	2 (0.4) 0.51 (0.1, 1.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.5) 1.70 (0.0, 9.5)	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	0	2 (0.4) 0.50 (0.1, 1.8)

SOC PT	PBO/BKZ 320mg Q2W 群 N=65 100 人年=0.59	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=143 100 人年=1.16	BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 N=145 100 人年=1.22	BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 N=141 100 人年=1.20	全 BKZ 群 N=494 100 人年=3.97
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)				
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.5) 1.71 (0.0, 9.5)	0	0	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
抱合ビリルビン増加	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
血中ビリルビン増加	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	1 (0.7) 0.84 (0.0, 4.7)	2 (0.4) 0.50 (0.1, 1.8)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.5) 1.72 (0.0, 9.6)	0	0	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
体温上昇	0	1 (0.7) 0.86 (0.0, 4.8)	0	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
体重増加	0	0	0	1 (0.7) 0.84 (0.0, 4.7)	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
精神医学的評価異常	0	1 (0.7) 0.86 (0.0, 4.8)	0	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
血中尿素増加	0	0	0	1 (0.7) 0.84 (0.0, 4.7)	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
尿中結晶陽性	0	1 (0.7) 0.86 (0.0, 4.8)	0	1 (0.7) 0.84 (0.0, 4.7)	2 (0.4) 0.50 (0.1, 1.8)
尿中赤血球陽性	0	1 (0.7) 0.86 (0.0, 4.8)	0	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
尿比重増加	0	1 (0.7) 0.87 (0.0, 4.8)	0	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
尿沈渣陽性	1 (1.5) 1.70 (0.0, 9.5)	1 (0.7) 0.86 (0.0, 4.8)	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	1 (0.7) 0.84 (0.0, 4.7)	4 (0.8) 1.01 (0.3, 2.6)
尿中白血球陽性	0	1 (0.7) 0.86 (0.0, 4.8)	0	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
代謝および栄養障害	0	0	0	1 (0.7) 0.84 (0.0, 4.7)	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
高コレステロール血症	0	0	0	1 (0.7) 0.84 (0.0, 4.7)	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.5) 1.72 (0.0, 9.6)	0	4 (2.8) 3.35 (0.9, 8.6)	0	4 (0.8) 1.01 (0.3, 2.6)
関節痛	0	0	1 (0.7) 0.83 (0.0, 4.6)	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
関節腫脹	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)

SOC PT	PBO/BKZ 320mg Q2W 群 N=65 100 人年=0.59	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=143 100 人年=1.16	BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 N=145 100 人年=1.22	BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 N=141 100 人年=1.20	全 BKZ 群 N=494 100 人年=3.97
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)				
筋肉痛	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
背部痛	1 (1.5) 1.72 (0.0, 9.6)	0	0	0	0
四肢痛	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
神経系障害	2 (3.1) 3.47 (0.4, 12.5)	6 (4.2) 5.35 (2.0, 11.7)	4 (2.8) 3.34 (0.9, 8.6)	6 (4.3) 5.19 (1.9, 11.3)	17 (3.4) 4.41 (2.6, 7.1)
嗜眠	0	1 (0.7) 0.86 (0.0, 4.8)	0	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
失神	0	0	0	1 (0.7) 0.84 (0.0, 4.7)	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
頭痛	2 (3.1) 3.47 (0.4, 12.5)	5 (3.5) 4.44 (1.4, 10.4)	4 (2.8) 3.34 (0.9, 8.6)	3 (2.1) 2.54 (0.5, 7.4)	13 (2.6) 3.35 (1.8, 5.7)
感覚鈍麻	0	0	0	1 (0.7) 0.84 (0.0, 4.7)	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
味覚異常	0	0	0	1 (0.7) 0.84 (0.0, 4.7)	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
精神障害	0	2 (1.4) 1.73 (0.2, 6.2)	0	0	2 (0.4) 0.50 (0.1, 1.8)
うつ病	0	1 (0.7) 0.86 (0.0, 4.8)	0	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
自殺念慮	0	1 (0.7) 0.86 (0.0, 4.8)	0	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
腎および尿路障害	1 (1.5) 1.72 (0.0, 9.6)	2 (1.4) 1.73 (0.2, 6.2)	2 (1.4) 1.65 (0.2, 6.0)	1 (0.7) 0.84 (0.0, 4.7)	6 (1.2) 1.52 (0.6, 3.3)
腎結石症	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
水腎症	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
結晶尿	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	1 (0.7) 0.84 (0.0, 4.7)	2 (0.4) 0.51 (0.1, 1.8)
蛋白尿	1 (1.5) 1.72 (0.0, 9.6)	1 (0.7) 0.86 (0.0, 4.8)	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	0	2 (0.4) 0.50 (0.1, 1.8)
尿異常	1 (1.5) 1.70 (0.0, 9.5)	1 (0.7) 0.86 (0.0, 4.8)	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	1 (0.7) 0.84 (0.0, 4.7)	4 (0.8) 1.01 (0.3, 2.6)

SOC PT	PBO/BKZ 320mg Q2W 群 N=65 100 人年=0.59	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=143 100 人年=1.16	BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 N=145 100 人年=1.22	BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 N=141 100 人年=1.20	全 BKZ 群 N=494 100 人年=3.97
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)				
生殖系および乳房障害	1 (1.5) 1.71 (0.0, 9.5)	2 (1.4) 1.73 (0.2, 6.3)	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	0	4 (0.8) 1.01 (0.3, 2.6)
陰嚢浮腫	0	1 (0.7) 0.86 (0.0, 4.8)	0	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
腟分泌物	1 (1.5) 1.71 (0.0, 9.5)	0	0	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
外陰腟そう痒症	0	1 (0.7) 0.86 (0.0, 4.8)	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	0	2 (0.4) 0.50 (0.1, 1.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	2 (1.4) 1.65 (0.2, 6.0)	3 (2.1) 2.53 (0.5, 7.4)	5 (1.0) 1.27 (0.4, 3.0)
呼吸困難	0	0	0	2 (1.4) 1.67 (0.2, 6.0)	2 (0.4) 0.50 (0.1, 1.8)
喘息	0	0	0	1 (0.7) 0.84 (0.0, 4.7)	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
口腔咽頭痛	0	0	2 (1.4) 1.65 (0.2, 6.0)	0	2 (0.4) 0.50 (0.1, 1.8)
鼻漏	0	0	0	1 (0.7) 0.83 (0.0, 4.6)	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
くしゃみ	0	0	0	1 (0.7) 0.84 (0.0, 4.7)	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
皮膚および皮下組織障害	11 (16.9) 20.04 (10.0, 35.9)	23 (16.1) 22.39 (14.2, 33.6)	20 (13.8) 18.20 (11.1, 28.1)	18 (12.8) 16.27 (9.6, 25.7)	70 (14.2) 19.46 (15.2, 24.6)
ざ瘡	0	1 (0.7) 0.87 (0.0, 4.8)	1 (0.7) 0.83 (0.0, 4.6)	0	2 (0.4) 0.51 (0.1, 1.8)
円形脱毛症	1 (1.5) 1.72 (0.0, 9.6)	1 (0.7) 0.86 (0.0, 4.8)	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	1 (0.7) 0.84 (0.0, 4.7)	3 (0.6) 0.76 (0.2, 2.2)
びまん性脱毛症	0	1 (0.7) 0.86 (0.0, 4.8)	2 (1.4) 1.65 (0.2, 6.0)	0	3 (0.6) 0.76 (0.2, 2.2)
汗腺炎	2 (3.1) 3.44 (0.4, 12.4)	4 (2.8) 3.49 (1.0, 8.9)	2 (1.4) 1.65 (0.2, 6.0)	5 (3.5) 4.24 (1.4, 9.9)	13 (2.6) 3.32 (1.8, 5.7)
水疱	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
皮膚乾燥	0	1 (0.7) 0.86 (0.0, 4.8)	0	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
皮膚疼痛	0	0	0	1 (0.7) 0.84 (0.0, 4.7)	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)

SOC PT	PBO/BKZ 320mg Q2W 群 N=65 100 人年=0.59	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=143 100 人年=1.16	BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 N=145 100 人年=1.22	BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 N=141 100 人年=1.20	全 BKZ 群 N=494 100 人年=3.97
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)				
皮膚亀裂	0	1 (0.7) 0.86 (0.0, 4.8)	0	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
皮膚臭異常	0	1 (0.7) 0.87 (0.0, 4.8)	0	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
アトピー性皮膚炎	1 (1.5) 1.72 (0.0, 9.6)	0	0	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
接触性皮膚炎	0	1 (0.7) 0.86 (0.0, 4.8)	0	1 (0.7) 0.84 (0.0, 4.7)	2 (0.4) 0.50 (0.1, 1.8)
湿疹	3 (4.6) 5.18 (1.1, 15.1)	3 (2.1) 2.62 (0.5, 7.6)	2 (1.4) 1.66 (0.2, 6.0)	1 (0.7) 0.84 (0.0, 4.7)	8 (1.6) 2.03 (0.9, 4.0)
貨幣状湿疹	0	1 (0.7) 0.86 (0.0, 4.8)	0	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
間擦疹	0	3 (2.1) 2.61 (0.5, 7.6)	4 (2.8) 3.33 (0.9, 8.5)	2 (1.4) 1.67 (0.2, 6.0)	9 (1.8) 2.29 (1.0, 4.3)
脂漏性皮膚炎	1 (1.5) 1.70 (0.0, 9.5)	4 (2.8) 3.50 (1.0, 9.0)	3 (2.1) 2.49 (0.5, 7.3)	0	8 (1.6) 2.03 (0.9, 4.0)
紅斑	1 (1.5) 1.70 (0.0, 9.5)	0	0	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
爪甲離床症	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
そう痒症	1 (1.5) 1.70 (0.0, 9.5)	3 (2.1) 2.62 (0.5, 7.7)	0	2 (1.4) 1.68 (0.2, 6.1)	6 (1.2) 1.52 (0.6, 3.3)
全身性そう痒症	0	1 (0.7) 0.87 (0.0, 4.8)	1 (0.7) 0.83 (0.0, 4.6)	1 (0.7) 0.84 (0.0, 4.7)	3 (0.6) 0.76 (0.2, 2.2)
そう痒性皮疹	0	0	1 (0.7) 0.83 (0.0, 4.6)	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
乾癬様皮膚炎	1 (1.5) 1.71 (0.0, 9.5)	2 (1.4) 1.74 (0.2, 6.3)	2 (1.4) 1.65 (0.2, 6.0)	4 (2.8) 3.41 (0.9, 8.7)	9 (1.8) 2.30 (1.1, 4.4)
乾癬	0	1 (0.7) 0.86 (0.0, 4.8)	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	0	2 (0.4) 0.50 (0.1, 1.8)
膿疱性乾癬	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
発疹	0	1 (0.7) 0.86 (0.0, 4.8)	0	1 (0.7) 0.84 (0.0, 4.7)	2 (0.4) 0.50 (0.1, 1.8)
全身性皮疹	1 (1.5) 1.70 (0.0, 9.5)	0	0	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)

SOC PT	PBO/BKZ 320mg Q2W 群 N=65 100 人年=0.59	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=143 100 人年=1.16	BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 N=145 100 人年=1.22	BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 N=141 100 人年=1.20	全 BKZ 群 N=494 100 人年=3.97
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)				
粃糠疹	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
蕁麻疹	0	0	0	2 (1.4) 1.69 (0.2, 6.1)	2 (0.4) 0.51 (0.1, 1.8)
血管障害	1 (1.5) 1.72 (0.0, 9.6)	0	0	1 (0.7) 0.84 (0.0, 4.7)	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
ほてり	1 (1.5) 1.72 (0.0, 9.6)	0	0	0	0
高血圧	0	0	0	1 (0.7) 0.84 (0.0, 4.7)	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)

AMS：実薬投与解析対象集団、BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、PBO：プラセボ、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: n=number of participants reporting at least one TEAE within System Organ Class/Preferred Term.
Note: Incidence=Incidence of new cases per 100 subject-years, and associated 95% CI.
Note: Participants are randomized at Baseline to 1 of 4 treatment sequences, with treatment switch after the Initial Treatment Period for the Placebo/BKZ 320mg Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups, starting at Week 16. Participants are summarized according to randomized treatment as allocated at Baseline.
Data source: HS0003 Week 48 CSR Table 8.1.16.2

表 7.3-20　導入期間の治験薬と関連ありと判断された有害事象［HS0004 試験（SS）］

SOC PT	PBO 群 N=74 100 人年=0.23	BKZ 320mg Q4W 群 N=142 100 人年=0.44	BKZ 320mg Q2W 群 N=290 100 人年=0.88	全 BKZ 群 N=432 100 人年=1.32
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)			
治験薬と関連ありと判断されたすべての有害事象	8 (10.8) 37.32 (16.1, 73.5)	38 (26.8) 104.76 (74.1, 143.8)	105 (36.2) 157.89 (129.1, 191.1)	143 (33.1) 139.14 (117.3, 163.9)
血液およびリンパ系障害	1 (1.4) 4.42 (0.1, 24.6)	1 (0.7) 2.30 (0.1, 12.8)	2 (0.7) 2.28 (0.3, 8.2)	3 (0.7) 2.28 (0.5, 6.7)
貧血	1 (1.4) 4.42 (0.1, 24.6)	0	0	0
好酸球増加症	0	0	1 (0.3) 1.13 (0.0, 6.3)	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
ヘモグロビン血症	0	1 (0.7) 2.30 (0.1, 12.8)	0	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)

SOC PT	PBO 群 N=74 100 人年=0.23	BKZ 320mg Q4W 群 N=142 100 人年=0.44	BKZ 320mg Q2W 群 N=290 100 人年=0.88	全 BKZ 群 N=432 100 人年=1.32
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)			
白血球減少症	0	0	1 (0.3) 1.14 (0.0, 6.3)	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
耳および迷路障害	0	0	2 (0.7) 2.28 (0.3, 8.2)	2 (0.5) 1.52 (0.2, 5.5)
耳漏	0	0	1 (0.3) 1.13 (0.0, 6.3)	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
耳垢分泌過多	0	0	1 (0.3) 1.14 (0.0, 6.3)	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
回転性めまい	0	0	1 (0.3) 1.14 (0.0, 6.3)	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
眼障害	1 (1.4) 4.46 (0.1, 24.9)	0	1 (0.3) 1.13 (0.0, 6.3)	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
眼痛	0	0	1 (0.3) 1.13 (0.0, 6.3)	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
眼部不快感	1 (1.4) 4.46 (0.1, 24.9)	0	0	0
胃腸障害	2 (2.7) 9.02 (1.1, 32.6)	5 (3.5) 11.81 (3.8, 27.6)	18 (6.2) 21.24 (12.6, 33.6)	23 (5.3) 18.10 (11.5, 27.2)
顕微鏡的大腸炎	0	1 (0.7) 2.30 (0.1, 12.8)	0	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
潰瘍性大腸炎	0	0	1 (0.3) 1.13 (0.0, 6.3)	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
下痢	2 (2.7) 9.02 (1.1, 32.6)	1 (0.7) 2.31 (0.1, 12.9)	7 (2.4) 8.04 (3.2, 16.6)	8 (1.9) 6.13 (2.6, 12.1)
消化不良	0	0	1 (0.3) 1.14 (0.0, 6.3)	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
軟便	0	0	1 (0.3) 1.14 (0.0, 6.3)	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
腹痛	1 (1.4) 4.47 (0.1, 24.9)	0	3 (1.0) 3.41 (0.7, 10.0)	3 (0.7) 2.28 (0.5, 6.7)
便秘	0	0	1 (0.3) 1.14 (0.0, 6.3)	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
胃食道逆流性疾患	0	0	1 (0.3) 1.14 (0.0, 6.3)	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
腹部不快感	0	0	1 (0.3) 1.14 (0.0, 6.3)	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
排便回数増加	0	0	1 (0.3) 1.14 (0.0, 6.3)	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)

SOC PT	PBO 群 N=74 100 人年=0.23	BKZ 320mg Q4W 群 N=142 100 人年=0.44	BKZ 320mg Q2W 群 N=290 100 人年=0.88	全 BKZ 群 N=432 100 人年=1.32
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)			
悪心	0	2 (1.4) 4.62 (0.6, 16.7)	2 (0.7) 2.28 (0.3, 8.2)	4 (0.9) 3.05 (0.8, 7.8)
嘔吐	0	1 (0.7) 2.30 (0.1, 12.8)	0	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
口内乾燥	0	1 (0.7) 2.31 (0.1, 12.9)	1 (0.3) 1.14 (0.0, 6.3)	2 (0.5) 1.52 (0.2, 5.5)
口唇炎	0	0	1 (0.3) 1.13 (0.0, 6.3)	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
嚥下痛	0	1 (0.7) 2.31 (0.1, 12.9)	0	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
口内炎	0	0	1 (0.3) 1.13 (0.0, 6.3)	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (2.7) 8.97 (1.1, 32.4)	10 (7.0) 24.31 (11.7, 44.7)	33 (11.4) 41.37 (28.5, 58.1)	43 (10.0) 35.56 (25.7, 47.9)
疲労	0	2 (1.4) 4.65 (0.6, 16.8)	8 (2.8) 9.29 (4.0, 18.3)	10 (2.3) 7.74 (3.7, 14.2)
無力症	1 (1.4) 4.45 (0.1, 24.8)	1 (0.7) 2.31 (0.1, 12.9)	4 (1.4) 4.58 (1.2, 11.7)	5 (1.2) 3.83 (1.2, 8.9)
倦怠感	0	0	1 (0.3) 1.14 (0.0, 6.3)	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
発熱	0	0	2 (0.7) 2.28 (0.3, 8.2)	2 (0.5) 1.52 (0.2, 5.5)
悪寒	0	0	1 (0.3) 1.13 (0.0, 6.3)	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
泣き	0	0	1 (0.3) 1.14 (0.0, 6.3)	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
注射部位疼痛	1 (1.4) 4.46 (0.1, 24.8)	5 (3.5) 11.79 (3.8, 27.5)	6 (2.1) 6.93 (2.5, 15.1)	11 (2.5) 8.53 (4.3, 15.3)
注射部位反応	0	0	9 (3.1) 10.47 (4.8, 19.9)	9 (2.1) 6.94 (3.2, 13.2)
注射部位紅斑	0	1 (0.7) 2.30 (0.1, 12.8)	3 (1.0) 3.42 (0.7, 10.0)	4 (0.9) 3.05 (0.8, 7.8)
注射部位そう痒感	0	0	3 (1.0) 3.43 (0.7, 10.0)	3 (0.7) 2.29 (0.5, 6.7)
注射部位腫脹	0	1 (0.7) 2.30 (0.1, 12.8)	1 (0.3) 1.13 (0.0, 6.3)	2 (0.5) 1.52 (0.2, 5.5)
注射部位内出血	0	1 (0.7) 2.30 (0.1, 12.8)	0	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)

SOC PT	PBO 群 N=74 100 人年=0.23	BKZ 320mg Q4W 群 N=142 100 人年=0.44	BKZ 320mg Q2W 群 N=290 100 人年=0.88	全 BKZ 群 N=432 100 人年=1.32
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)			
注射部位変色	0	0	1 (0.3) 1.14 (0.0, 6.3)	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
注射部位発疹	0	0	1 (0.3) 1.14 (0.0, 6.3)	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
注射部位蕁麻疹	0	0	1 (0.3) 1.13 (0.0, 6.3)	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
末梢性浮腫	0	0	1 (0.3) 1.14 (0.0, 6.3)	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
胸部不快感	0	0	1 (0.3) 1.14 (0.0, 6.3)	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
肝胆道系障害	0	1 (0.7) 2.30 (0.1, 12.8)	0	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
胆石症	0	1 (0.7) 2.30 (0.1, 12.8)	0	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
急性胆嚢炎	0	1 (0.7) 2.30 (0.1, 12.8)	0	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
感染症および寄生虫症	2 (2.7) 8.94 (1.1, 32.3)	20 (14.1) 49.17 (30.0, 75.9)	46 (15.9) 56.87 (41.6, 75.9)	66 (15.3) 54.29 (42.0, 69.1)
細菌尿	1 (1.4) 4.42 (0.1, 24.6)	0	0	0
口腔カンジダ症	0	4 (2.8) 9.34 (2.5, 23.9)	19 (6.6) 22.16 (13.3, 34.6)	23 (5.3) 17.89 (11.3, 26.8)
外陰部腟カンジダ症	0	7 (4.9) 16.37 (6.6, 33.7)	1 (0.3) 1.14 (0.0, 6.3)	8 (1.9) 6.11 (2.6, 12.0)
皮膚カンジダ	0	1 (0.7) 2.29 (0.1, 12.8)	2 (0.7) 2.27 (0.3, 8.2)	3 (0.7) 2.28 (0.5, 6.7)
性器カンジダ症	0	1 (0.7) 2.30 (0.1, 12.8)	0	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
中咽頭カンジダ症	0	1 (0.7) 2.30 (0.1, 12.8)	0	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
耳感染	0	0	2 (0.7) 2.27 (0.3, 8.2)	2 (0.5) 1.52 (0.2, 5.5)
外耳炎	0	0	2 (0.7) 2.28 (0.3, 8.2)	2 (0.5) 1.52 (0.2, 5.5)
麦粒腫	0	0	1 (0.3) 1.14 (0.0, 6.3)	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
外陰腟真菌感染	0	2 (1.4) 4.62 (0.6, 16.7)	3 (1.0) 3.43 (0.7, 10.0)	5 (1.2) 3.82 (1.2, 8.9)

SOC PT	PBO 群 N=74 100 人年=0.23	BKZ 320mg Q4W 群 N=142 100 人年=0.44	BKZ 320mg Q2W 群 N=290 100 人年=0.88	全 BKZ 群 N=432 100 人年=1.32
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)			
口腔真菌感染	0	1 (0.7) 2.30 (0.1, 12.8)	1 (0.3) 1.13 (0.0, 6.3)	2 (0.5) 1.52 (0.2, 5.5)
真菌性耳感染	0	0	1 (0.3) 1.14 (0.0, 6.3)	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
皮膚真菌感染	0	0	1 (0.3) 1.13 (0.0, 6.3)	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
口腔ヘルペス	0	0	1 (0.3) 1.13 (0.0, 6.3)	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
感染性嚢腫	1 (1.4) 4.47 (0.1, 24.9)	0	0	0
インフルエンザ	0	0	1 (0.3) 1.14 (0.0, 6.3)	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
毛包炎	0	2 (1.4) 4.59 (0.6, 16.6)	6 (2.1) 6.87 (2.5, 14.9)	8 (1.9) 6.11 (2.6, 12.0)
膿疱性ざ瘡	0	0	1 (0.3) 1.14 (0.0, 6.3)	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
足部白癬	0	0	3 (1.0) 3.42 (0.7, 10.0)	3 (0.7) 2.28 (0.5, 6.7)
体部白癬	0	0	2 (0.7) 2.28 (0.3, 8.2)	2 (0.5) 1.52 (0.2, 5.5)
皮膚糸状菌症	0	0	1 (0.3) 1.13 (0.0, 6.3)	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
頭部白癬	0	0	1 (0.3) 1.14 (0.0, 6.3)	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
癜風	0	0	1 (0.3) 1.13 (0.0, 6.3)	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
上気道感染	0	0	4 (1.4) 4.57 (1.2, 11.7)	4 (0.9) 3.05 (0.8, 7.8)
鼻咽頭炎	0	1 (0.7) 2.30 (0.1, 12.8)	2 (0.7) 2.28 (0.3, 8.2)	3 (0.7) 2.29 (0.5, 6.7)
咽頭炎	0	1 (0.7) 2.30 (0.1, 12.8)	2 (0.7) 2.27 (0.3, 8.2)	3 (0.7) 2.28 (0.5, 6.7)
副鼻腔炎	0	0	1 (0.3) 1.14 (0.0, 6.3)	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
扁桃炎	0	1 (0.7) 2.30 (0.1, 12.8)	0	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
鼻炎	1 (1.4) 4.47 (0.1, 24.9)	0	0	0

SOC PT	PBO 群 N=74 100 人年=0.23	BKZ 320mg Q4W 群 N=142 100 人年=0.44	BKZ 320mg Q2W 群 N=290 100 人年=0.88	全 BKZ 群 N=432 100 人年=1.32
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)			
尿路感染	0	1 (0.7) 2.30 (0.1, 12.8)	2 (0.7) 2.27 (0.3, 8.2)	3 (0.7) 2.28 (0.5, 6.7)
膀胱炎	0	0	1 (0.3) 1.14 (0.0, 6.3)	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
ウイルス性結膜炎	0	1 (0.7) 2.31 (0.1, 12.8)	0	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (0.3) 1.14 (0.0, 6.3)	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
擦過傷	0	0	1 (0.3) 1.14 (0.0, 6.3)	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
臨床検査	0	1 (0.7) 2.30 (0.1, 12.8)	1 (0.3) 1.13 (0.0, 6.3)	2 (0.5) 1.52 (0.2, 5.5)
血小板数減少	0	1 (0.7) 2.30 (0.1, 12.8)	0	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
リンパ球数減少	0	1 (0.7) 2.30 (0.1, 12.8)	0	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
単球数増加	0	0	1 (0.3) 1.13 (0.0, 6.3)	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (1.4) 4.62 (0.6, 16.7)	0	2 (0.5) 1.52 (0.2, 5.5)
筋痙縮	0	1 (0.7) 2.30 (0.1, 12.8)	0	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
四肢痛	0	1 (0.7) 2.30 (0.1, 12.8)	0	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
神経系障害	2 (2.7) 8.95 (1.1, 32.3)	2 (1.4) 4.64 (0.6, 16.8)	9 (3.1) 10.42 (4.8, 19.8)	11 (2.5) 8.49 (4.2, 15.2)
頭痛	2 (2.7) 8.95 (1.1, 32.3)	1 (0.7) 2.30 (0.1, 12.8)	8 (2.8) 9.23 (4.0, 18.2)	9 (2.1) 6.92 (3.2, 13.1)
片頭痛	0	0	1 (0.3) 1.14 (0.0, 6.3)	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
浮動性めまい	0	0	1 (0.3) 1.14 (0.0, 6.3)	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
味覚異常	0	1 (0.7) 2.31 (0.1, 12.9)	0	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
精神障害	0	2 (1.4) 4.65 (0.6, 16.8)	0	2 (0.5) 1.52 (0.2, 5.5)
不安	0	1 (0.7) 2.31 (0.1, 12.9)	0	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)

SOC PT	PBO 群 N=74 100 人年=0.23	BKZ 320mg Q4W 群 N=142 100 人年=0.44	BKZ 320mg Q2W 群 N=290 100 人年=0.88	全 BKZ 群 N=432 100 人年=1.32
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)			
易刺激性	0	1 (0.7) 2.31 (0.1, 12.9)	0	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
リビドー減退	0	1 (0.7) 2.31 (0.1, 12.8)	0	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
腎および尿路障害	0	0	1 (0.3) 1.14 (0.0, 6.3)	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
尿路の炎症	0	0	1 (0.3) 1.14 (0.0, 6.3)	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
生殖系および乳房障害	0	0	1 (0.3) 1.14 (0.0, 6.3)	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
女性化乳房	0	0	1 (0.3) 1.14 (0.0, 6.3)	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (1.4) 4.64 (0.6, 16.8)	7 (2.4) 8.04 (3.2, 16.6)	9 (2.1) 6.91 (3.2, 13.1)
咳嗽	0	1 (0.7) 2.30 (0.1, 12.8)	1 (0.3) 1.13 (0.0, 6.3)	2 (0.5) 1.52 (0.2, 5.5)
アレルギー性鼻炎	0	0	1 (0.3) 1.14 (0.0, 6.3)	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
気道うっ血	0	0	1 (0.3) 1.14 (0.0, 6.3)	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
口腔咽頭痛	0	0	4 (1.4) 4.57 (1.2, 11.7)	4 (0.9) 3.05 (0.8, 7.8)
鼻漏	0	1 (0.7) 2.31 (0.1, 12.9)	0	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.4) 4.44 (0.1, 24.7)	11 (7.7) 26.27 (13.1, 47.0)	30 (10.3) 36.15 (24.4, 51.6)	41 (9.5) 32.84 (23.6, 44.5)
ざ瘡	0	1 (0.7) 2.30 (0.1, 12.8)	1 (0.3) 1.14 (0.0, 6.3)	2 (0.5) 1.52 (0.2, 5.5)
嚢胞性ざ瘡	0	0	1 (0.3) 1.14 (0.0, 6.3)	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
汗腺炎	0	0	4 (1.4) 4.57 (1.2, 11.7)	4 (0.9) 3.05 (0.8, 7.8)
寝汗	0	0	1 (0.3) 1.14 (0.0, 6.3)	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
水疱	0	0	1 (0.3) 1.14 (0.0, 6.3)	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
皮膚乾燥	0	1 (0.7) 2.30 (0.1, 12.8)	2 (0.7) 2.28 (0.3, 8.2)	3 (0.7) 2.29 (0.5, 6.7)

SOC PT	PBO 群 N=74 100 人年=0.23	BKZ 320mg Q4W 群 N=142 100 人年=0.44	BKZ 320mg Q2W 群 N=290 100 人年=0.88	全 BKZ 群 N=432 100 人年=1.32
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)			
皮膚亀裂	0	0	1 (0.3) 1.13 (0.0, 6.3)	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
湿疹	1 (1.4) 4.44 (0.1, 24.7)	1 (0.7) 2.30 (0.1, 12.8)	6 (2.1) 6.88 (2.5, 15.0)	7 (1.6) 5.35 (2.2, 11.0)
皮膚炎	0	2 (1.4) 4.64 (0.6, 16.7)	0	2 (0.5) 1.52 (0.2, 5.5)
貨幣状湿疹	0	1 (0.7) 2.31 (0.1, 12.8)	2 (0.7) 2.27 (0.3, 8.2)	3 (0.7) 2.28 (0.5, 6.7)
間擦疹	0	2 (1.4) 4.59 (0.6, 16.6)	1 (0.3) 1.13 (0.0, 6.3)	3 (0.7) 2.28 (0.5, 6.7)
接触性皮膚炎	0	0	2 (0.7) 2.28 (0.3, 8.2)	2 (0.5) 1.52 (0.2, 5.5)
脂漏性皮膚炎	0	0	2 (0.7) 2.28 (0.3, 8.2)	2 (0.5) 1.52 (0.2, 5.5)
異汗性湿疹	0	0	1 (0.3) 1.13 (0.0, 6.3)	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
掌蹠角皮症	0	0	1 (0.3) 1.13 (0.0, 6.3)	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
多毛症	0	0	1 (0.3) 1.14 (0.0, 6.3)	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
そう痒症	0	1 (0.7) 2.30 (0.1, 12.8)	3 (1.0) 3.43 (0.7, 10.0)	4 (0.9) 3.06 (0.8, 7.8)
全身性そう痒症	0	0	2 (0.7) 2.27 (0.3, 8.2)	2 (0.5) 1.52 (0.2, 5.5)
そう痒性皮疹	0	1 (0.7) 2.31 (0.1, 12.8)	0	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
乾癬	0	2 (1.4) 4.60 (0.6, 16.6)	2 (0.7) 2.27 (0.3, 8.2)	4 (0.9) 3.04 (0.8, 7.8)
膿疱性乾癬	0	1 (0.7) 2.31 (0.1, 12.8)	1 (0.3) 1.14 (0.0, 6.3)	2 (0.5) 1.52 (0.2, 5.5)
蕁麻疹	0	0	1 (0.3) 1.13 (0.0, 6.3)	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
血管障害	0	0	1 (0.3) 1.14 (0.0, 6.3)	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
ほてり	0	0	1 (0.3) 1.14 (0.0, 6.3)	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)

	PBO 群 N=74 100 人年=0.23	BKZ 320mg Q4W 群 N=142 100 人年=0.44	BKZ 320mg Q2W 群 N=290 100 人年=0.88	全 BKZ 群 N=432 100 人年=1.32
SOC PT	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)			

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、PBO：プラセボ、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: n=number of participant reporting at least one TEAE within System Organ Class/Preferred Term.
Note: Incidence=Incidence of new cases per 100 subject-years, and associated 95% CI.
Note: Participants are randomized at Baseline to 1 of 4 treatment sequences, with treatment switch after the Initial Treatment Period for the Placebo/BKZ 320mg Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups, starting at Week 16. Participants are summarized according to randomized treatment as allocated at Baseline.
Note: BKZ 320mg Q2W participants are pooled from BKZ 320mg Q2W/Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups.
Data source: HS0004 CSR Table 8.1.16.1

表 7.3-21　日本人集団の導入期間の治験薬と関連ありと判断された有害事象［HS0004 試験（SS）］

	PBO 群 N=4 100 人年=0.01	BKZ 320mg Q4W 群 N=6 100 人年=0.02	BKZ 320mg Q2W 群 N=17 100 人年=0.05	全 BKZ 群 N=23 100 人年=0.07
SOC PT	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)			
治験薬と関連ありと判断されたすべての有害事象	1 (25.0) 80.27 (2.0, 447.3)	0	8 (47.1) 201.24 (86.9, 396.5)	8 (34.8) 137.38 (59.3, 270.7)
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (5.9) 19.87 (0.5, 110.7)	1 (4.3) 14.53 (0.4, 81.0)
好酸球増加症	0	0	1 (5.9) 19.87 (0.5, 110.7)	1 (4.3) 14.53 (0.4, 81.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	2 (11.8) 43.90 (5.3, 158.6)	2 (8.7) 31.23 (3.8, 112.8)
倦怠感	0	0	1 (5.9) 20.82 (0.5, 116.0)	1 (4.3) 15.04 (0.4, 83.8)
注射部位紅斑	0	0	1 (5.9) 20.57 (0.5, 114.6)	1 (4.3) 14.90 (0.4, 83.0)
注射部位そう痒感	0	0	1 (5.9) 20.57 (0.5, 114.6)	1 (4.3) 14.90 (0.4, 83.0)
注射部位変色	0	0	1 (5.9) 20.18 (0.5, 112.4)	1 (4.3) 14.70 (0.4, 81.9)
感染症および寄生虫症	1 (25.0) 80.27 (2.0, 447.3)	0	3 (17.6) 63.78 (13.2, 186.4)	3 (13.0) 45.79 (9.4, 133.8)
細菌尿	1 (25.0) 80.27 (2.0, 447.3)	0	0	0

SOC PT	PBO 群 N=4 100 人年=0.01	BKZ 320mg Q4W 群 N=6 100 人年=0.02	BKZ 320mg Q2W 群 N=17 100 人年=0.05	全 BKZ 群 N=23 100 人年=0.07
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)			
口腔カンジダ症	0	0	3 (17.6) 63.78 (13.2, 186.4)	3 (13.0) 45.79 (9.4, 133.8)
皮膚および皮下組織障害	0	0	3 (17.6) 60.54 (12.5, 176.9)	3 (13.0) 44.09 (9.1, 128.9)
掌蹠角皮症	0	0	1 (5.9) 19.79 (0.5, 110.2)	1 (4.3) 14.49 (0.4, 80.7)
全身性そう痒症	0	0	1 (5.9) 19.94 (0.5, 111.1)	1 (4.3) 14.57 (0.4, 81.2)
蕁麻疹	0	0	1 (5.9) 19.59 (0.5, 109.2)	1 (4.3) 14.39 (0.4, 80.2)

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、PBO：プラセボ、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: n=number of participant reporting at least one TEAE within System Organ Class/Preferred Term.
Note: Incidence=Incidence of new cases per 100 subject-years, and associated 95% CI.
Note: Participants are randomized at Baseline to 1 of 4 treatment sequences, with treatment switch after the Initial Treatment Period for the Placebo/BKZ 320mg Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups, starting at Week 16. Participants are summarized according to randomized treatment as allocated at Baseline.
Note: BKZ 320mg Q2W participants are pooled from BKZ 320mg Q2W/Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups.
Data source: HS0004 CSR Table 8.1.16.1.J

表 7.3-22　全期間の治験薬と関連ありと判断された有害事象［HS0004 試験（AMS）］

SOC PT	PBO/BKZ 320mg Q2W 群 N=69 100 人年=0.64	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=142 100 人年=1.24	BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 N=146 100 人年=1.24	BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 N=144 100 人年=1.22	全 BKZ 群 N=501 100 人年=4.14
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)				
治験薬と関連ありと判断されたすべての有害事象	21 (30.4) 39.39 (24.4, 60.2)	50 (35.2) 55.14 (40.9, 72.7)	77 (52.7) 101.01 (79.7, 126.2)	72 (50.0) 92.92 (72.7, 117.0)	217 (43.3) 77.36 (67.4, 88.4)
血液およびリンパ系障害	1 (1.4) 1.57 (0.0, 8.7)	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	2 (1.4) 1.66 (0.2, 6.0)	4 (0.8) 0.97 (0.3, 2.5)
貧血	1 (1.4) 1.57 (0.0, 8.7)	0	0	0	0
好酸球増加症	0	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
ヘモグロビン血症	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)

SOC PT	PBO/BKZ 320mg Q2W 群 N=69 100 人年=0.64	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=142 100 人年=1.24	BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 N=146 100 人年=1.24	BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 N=144 100 人年=1.22	全 BKZ 群 N=501 100 人年=4.14
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)				
白血球減少症	0	0	0	1 (0.7) 0.83 (0.0, 4.6)	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
血小板増加症	0	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
耳および迷路障害	0	0	2 (1.4) 1.62 (0.2, 5.9)	0	2 (0.4) 0.48 (0.1, 1.8)
耳漏	0	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
耳垢分泌過多	0	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
回転性めまい	0	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
眼障害	1 (1.4) 1.58 (0.0, 8.8)	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	3 (0.6) 0.73 (0.2, 2.1)
角膜炎	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
流涙増加	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
眼瞼炎	0	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
眼痛	0	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
眼部不快感	1 (1.4) 1.58 (0.0, 8.8)	0	0	0	0
胃腸障害	4 (5.8) 6.43 (1.8, 16.5)	6 (4.2) 5.02 (1.8, 10.9)	11 (7.5) 9.25 (4.6, 16.6)	9 (6.3) 7.73 (3.5, 14.7)	28 (5.6) 7.05 (4.7, 10.2)
顕微鏡的大腸炎	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
潰瘍性大腸炎	0	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
クローン病	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
下痢	3 (4.3) 4.76 (1.0, 13.9)	3 (2.1) 2.46 (0.5, 7.2)	7 (4.8) 5.80 (2.3, 12.0)	2 (1.4) 1.65 (0.2, 6.0)	13 (2.6) 3.20 (1.7, 5.5)
消化不良	0	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)

SOC PT	PBO/BKZ 320mg Q2W 群 N=69 100 人年=0.64	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=142 100 人年=1.24	BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 N=146 100 人年=1.24	BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 N=144 100 人年=1.22	全 BKZ 群 N=501 100 人年=4.14
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)				
軟便	0	0	1 (0.7) 0.80 (0.0, 4.5)	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
腹痛	1 (1.4) 1.56 (0.0, 8.7)	0	2 (1.4) 1.62 (0.2, 5.8)	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	3 (0.6) 0.73 (0.1, 2.1)
便秘	0	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
胃食道逆流性疾患	0	0	0	1 (0.7) 0.83 (0.0, 4.6)	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
腹部不快感	0	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
排便回数増加	0	0	0	1 (0.7) 0.83 (0.0, 4.6)	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
悪心	0	2 (1.4) 1.63 (0.2, 5.9)	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	1 (0.7) 0.83 (0.0, 4.6)	4 (0.8) 0.97 (0.3, 2.5)
嘔吐	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
口内乾燥	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	1 (0.7) 0.83 (0.0, 4.6)	2 (0.4) 0.49 (0.1, 1.8)
口唇炎	0	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
嚥下痛	1 (1.4) 1.57 (0.0, 8.7)	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	0	2 (0.4) 0.49 (0.1, 1.8)
口腔内不快感	0	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
口内炎	0	0	1 (0.7) 0.80 (0.0, 4.5)	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (5.8) 6.43 (1.8, 16.5)	11 (7.7) 9.50 (4.7, 17.0)	20 (13.7) 17.85 (10.9, 27.6)	19 (13.2) 17.70 (10.7, 27.6)	52 (10.4) 13.78 (10.3, 18.1)
無力症	1 (1.4) 1.56 (0.0, 8.7)	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	3 (2.1) 2.44 (0.5, 7.1)	2 (1.4) 1.66 (0.2, 6.0)	6 (1.2) 1.46 (0.5, 3.2)
疲労	1 (1.4) 1.57 (0.0, 8.7)	2 (1.4) 1.64 (0.2, 5.9)	6 (4.1) 4.98 (1.8, 10.8)	4 (2.8) 3.36 (0.9, 8.6)	13 (2.6) 3.22 (1.7, 5.5)
倦怠感	0	0	0	1 (0.7) 0.83 (0.0, 4.6)	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
発熱	0	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	2 (1.4) 1.66 (0.2, 6.0)	3 (0.6) 0.73 (0.2, 2.1)

SOC PT	PBO/BKZ 320mg Q2W 群 N=69 100 人年=0.64	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=142 100 人年=1.24	BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 N=146 100 人年=1.24	BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 N=144 100 人年=1.22	全 BKZ 群 N=501 100 人年=4.14
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)				
悪寒	0	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
泣き	0	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
注射部位内出血	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
注射部位変色	0	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
注射部位紅斑	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	3 (2.1) 2.50 (0.5, 7.3)	5 (1.0) 1.22 (0.4, 2.8)
注射部位疼痛	1 (1.4) 1.57 (0.0, 8.7)	5 (3.5) 4.14 (1.3, 9.7)	2 (1.4) 1.62 (0.2, 5.9)	4 (2.8) 3.37 (0.9, 8.6)	11 (2.2) 2.71 (1.4, 4.8)
注射部位そう痒感	0	0	0	3 (2.1) 2.51 (0.5, 7.3)	3 (0.6) 0.73 (0.2, 2.1)
注射部位発疹	0	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	2 (0.4) 0.48 (0.1, 1.8)
注射部位反応	1 (1.4) 1.56 (0.0, 8.7)	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	7 (4.8) 5.84 (2.3, 12.0)	3 (2.1) 2.50 (0.5, 7.3)	12 (2.4) 2.95 (1.5, 5.2)
注射部位腫脹	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	2 (1.4) 1.65 (0.2, 6.0)	3 (0.6) 0.73 (0.2, 2.1)
注射部位蕁麻疹	0	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
末梢性浮腫	0	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
胸部不快感	0	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
ワクチン接種部位反応	0	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
肝胆道系障害	0	2 (1.4) 1.63 (0.2, 5.9)	0	0	2 (0.4) 0.48 (0.1, 1.8)
急性胆嚢炎	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
胆石症	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
肝細胞損傷	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)

SOC PT	PBO/BKZ 320mg Q2W 群 N=69 100 人年=0.64	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=142 100 人年=1.24	BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 N=146 100 人年=1.24	BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 N=144 100 人年=1.22	全 BKZ 群 N=501 100 人年=4.14
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)				
感染症および寄生虫症	14 (20.3) 24.02 (13.1, 40.3)	36 (25.4) 34.78 (24.4, 48.2)	48 (32.9) 48.70 (35.9, 64.6)	50 (34.7) 51.63 (38.3, 68.1)	147 (29.3) 43.57 (36.8, 51.2)
細菌尿	1 (1.4) 1.57 (0.0, 8.7)	0	0	0	0
細菌性結膜炎	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
細菌性耳感染	0	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
細菌重複感染	0	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
性器カンジダ症	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
口腔カンジダ症	3 (4.3) 4.72 (1.0, 13.8)	11 (7.7) 9.24 (4.6, 16.5)	21 (14.4) 18.56 (11.5, 28.4)	19 (13.2) 16.96 (10.2, 26.5)	54 (10.8) 13.97 (10.5, 18.2)
中咽頭カンジダ症	0	2 (1.4) 1.62 (0.2, 5.9)	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	3 (0.6) 0.73 (0.1, 2.1)
カンジダ性外耳炎	0	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
皮膚カンジダ	0	3 (2.1) 2.44 (0.5, 7.1)	1 (0.7) 0.80 (0.0, 4.5)	3 (2.1) 2.48 (0.5, 7.3)	7 (1.4) 1.70 (0.7, 3.5)
外陰部腟カンジダ症	1 (1.4) 1.56 (0.0, 8.7)	8 (5.6) 6.77 (2.9, 13.3)	3 (2.1) 2.44 (0.5, 7.1)	3 (2.1) 2.49 (0.5, 7.3)	15 (3.0) 3.71 (2.1, 6.1)
口角口唇炎	1 (1.4) 1.56 (0.0, 8.7)	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	4 (0.8) 0.97 (0.3, 2.5)
耳感染	1 (1.4) 1.56 (0.0, 8.7)	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	2 (1.4) 1.63 (0.2, 5.9)	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	5 (1.0) 1.22 (0.4, 2.8)
鼓膜炎	0	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
外耳炎	1 (1.4) 1.56 (0.0, 8.7)	0	0	3 (2.1) 2.49 (0.5, 7.3)	4 (0.8) 0.97 (0.3, 2.5)
中耳炎	0	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
急性中耳炎	0	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
結膜炎	0	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)

SOC PT	PBO/BKZ 320mg Q2W 群 N=69 100 人年=0.64	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=142 100 人年=1.24	BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 N=146 100 人年=1.24	BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 N=144 100 人年=1.22	全 BKZ 群 N=501 100 人年=4.14
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)				
麦粒腫	0	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
真菌性耳感染	0	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
皮膚真菌感染	1 (1.4) 1.56 (0.0, 8.7)	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	2 (1.4) 1.62 (0.2, 5.8)	0	4 (0.8) 0.97 (0.3, 2.5)
爪真菌症	0	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
口腔真菌感染	1 (1.4) 1.56 (0.0, 8.7)	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	2 (1.4) 1.65 (0.2, 6.0)	5 (1.0) 1.22 (0.4, 2.8)
真菌性口腔咽頭炎	0	0	1 (0.7) 0.80 (0.0, 4.5)	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
真菌性外耳炎	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
外陰膣真菌感染	0	3 (2.1) 2.46 (0.5, 7.2)	4 (2.7) 3.27 (0.9, 8.4)	3 (2.1) 2.50 (0.5, 7.3)	10 (2.0) 2.45 (1.2, 4.5)
口腔ヘルペス	0	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
感染性嚢腫	1 (1.4) 1.57 (0.0, 8.8)	0	0	0	0
インフルエンザ	0	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	2 (0.4) 0.48 (0.1, 1.8)
気管支炎	0	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
膿疱性ざ瘡	1 (1.4) 1.56 (0.0, 8.7)	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	2 (0.4) 0.48 (0.1, 1.7)
毛包炎	2 (2.9) 3.14 (0.4, 11.3)	5 (3.5) 4.10 (1.3, 9.6)	5 (3.4) 4.09 (1.3, 9.5)	8 (5.6) 6.75 (2.9, 13.3)	20 (4.0) 4.94 (3.0, 7.6)
爪囲炎	1 (1.4) 1.56 (0.0, 8.7)	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	0	2 (0.4) 0.48 (0.1, 1.7)
膿疱性皮疹	0	0	0	2 (1.4) 1.65 (0.2, 5.9)	2 (0.4) 0.48 (0.1, 1.7)
せつ	0	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	2 (0.4) 0.48 (0.1, 1.7)
ブドウ球菌感染	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)

SOC PT	PBO/BKZ 320mg Q2W 群 N=69 100 人年=0.64	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=142 100 人年=1.24	BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 N=146 100 人年=1.24	BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 N=144 100 人年=1.22	全 BKZ 群 N=501 100 人年=4.14
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)				
ブドウ球菌皮膚感染	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	2 (0.4) 0.48 (0.1, 1.7)
レンサ球菌性咽頭炎	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
体部白癬	0	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	1 (0.7) 0.83 (0.0, 4.6)	2 (0.4) 0.49 (0.1, 1.8)
皮膚糸状菌症	0	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
頭部白癬	0	0	0	1 (0.7) 0.83 (0.0, 4.6)	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
股部白癬	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
足部白癬	1 (1.4) 1.56 (0.0, 8.7)	0	3 (2.1) 2.45 (0.5, 7.2)	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	5 (1.0) 1.22 (0.4, 2.8)
癜風	1 (1.4) 1.55 (0.0, 8.7)	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	3 (0.6) 0.73 (0.1, 2.1)
急性副鼻腔炎	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
鼻咽頭炎	0	2 (1.4) 1.63 (0.2, 5.9)	2 (1.4) 1.62 (0.2, 5.9)	3 (2.1) 2.48 (0.5, 7.2)	7 (1.4) 1.71 (0.7, 3.5)
咽頭炎	1 (1.4) 1.57 (0.0, 8.7)	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	2 (1.4) 1.62 (0.2, 5.9)	0	4 (0.8) 0.97 (0.3, 2.5)
鼻炎	1 (1.4) 1.57 (0.0, 8.8)	0	1 (0.7) 0.80 (0.0, 4.5)	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	2 (0.4) 0.48 (0.1, 1.7)
副鼻腔炎	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	4 (2.7) 3.25 (0.9, 8.3)	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	6 (1.2) 1.46 (0.5, 3.2)
扁桃炎	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	2 (0.4) 0.48 (0.1, 1.8)
上気道感染	1 (1.4) 1.57 (0.0, 8.7)	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	3 (2.1) 2.43 (0.5, 7.1)	5 (3.5) 4.20 (1.4, 9.8)	10 (2.0) 2.45 (1.2, 4.5)
膀胱炎	0	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
急性腎盂腎炎	0	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
尿路感染	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	2 (1.4) 1.62 (0.2, 5.9)	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	4 (0.8) 0.97 (0.3, 2.5)

SOC PT	PBO/BKZ 320mg Q2W 群 N=69 100 人年=0.64	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=142 100 人年=1.24	BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 N=146 100 人年=1.24	BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 N=144 100 人年=1.22	全 BKZ 群 N=501 100 人年=4.14
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)				
ウイルス性結膜炎	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
ウイルス感染	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
擦過傷	0	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
臨床検査	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	3 (2.1) 2.49 (0.5, 7.3)	5 (1.0) 1.22 (0.4, 2.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
体重増加	0	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	2 (0.4) 0.48 (0.1, 1.7)
血小板数減少	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
リンパ球数減少	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
単球数増加	0	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (1.4) 1.64 (0.2, 5.9)	0	0	2 (0.4) 0.49 (0.1, 1.8)
筋痙縮	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
四肢痛	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
神経系障害	2 (2.9) 3.19 (0.4, 11.5)	3 (2.1) 2.46 (0.5, 7.2)	9 (6.2) 7.64 (3.5, 14.5)	3 (2.1) 2.50 (0.5, 7.3)	15 (3.0) 3.72 (2.1, 6.1)
頭痛	2 (2.9) 3.19 (0.4, 11.5)	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	6 (4.1) 5.01 (1.8, 10.9)	3 (2.1) 2.50 (0.5, 7.3)	10 (2.0) 2.46 (1.2, 4.5)
片頭痛	0	0	2 (1.4) 1.62 (0.2, 5.8)	0	2 (0.4) 0.48 (0.1, 1.7)
浮動性めまい	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	2 (0.4) 0.48 (0.1, 1.8)
嗅覚減退	0	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)

SOC PT	PBO/BKZ 320mg Q2W 群 N=69 100 人年=0.64	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=142 100 人年=1.24	BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 N=146 100 人年=1.24	BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 N=144 100 人年=1.22	全 BKZ 群 N=501 100 人年=4.14
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)				
味覚消失	0	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
味覚異常	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
精神障害	0	2 (1.4) 1.63 (0.2, 5.9)	0	0	2 (0.4) 0.49 (0.1, 1.8)
不安	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
易刺激性	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
リビドー減退	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
腎および尿路障害	0	0	2 (1.4) 1.62 (0.2, 5.8)	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	3 (0.6) 0.73 (0.1, 2.1)
尿路の炎症	0	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
糖尿	0	0	1 (0.7) 0.80 (0.0, 4.5)	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
蛋白尿	0	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
生殖系および乳房障害	0	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	1 (0.7) 0.83 (0.0, 4.6)	2 (0.4) 0.48 (0.1, 1.8)
女性化乳房	0	0	0	1 (0.7) 0.83 (0.0, 4.6)	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
外陰腟灼熱感	0	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (1.4) 1.64 (0.2, 5.9)	7 (4.8) 5.79 (2.3, 11.9)	2 (1.4) 1.65 (0.2, 6.0)	11 (2.2) 2.70 (1.3, 4.8)
咳嗽	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	3 (2.1) 2.42 (0.5, 7.1)	0	4 (0.8) 0.97 (0.3, 2.5)
鼻閉	0	0	1 (0.7) 0.80 (0.0, 4.5)	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
アレルギー性鼻炎	0	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
気道うっ血	0	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)

SOC PT	PBO/BKZ 320mg Q2W 群 N=69 100 人年=0.64	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=142 100 人年=1.24	BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 N=146 100 人年=1.24	BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 N=144 100 人年=1.22	全 BKZ 群 N=501 100 人年=4.14
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)				
発声障害	0	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
口腔咽頭痛	0	0	3 (2.1) 2.46 (0.5, 7.2)	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	4 (0.8) 0.97 (0.3, 2.5)
鼻漏	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.4)
皮膚および皮下組織障害	8 (11.6) 13.02 (5.6, 25.7)	17 (12.0) 14.91 (8.7, 23.9)	24 (16.4) 21.63 (13.9, 32.2)	20 (13.9) 18.09 (11.1, 27.9)	69 (13.8) 18.35 (14.3, 23.2)
ざ瘡	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	2 (0.4) 0.48 (0.1, 1.7)
嚢胞性ざ瘡	0	0	0	1 (0.7) 0.83 (0.0, 4.6)	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
汗腺炎	1 (1.4) 1.56 (0.0, 8.7)	0	2 (1.4) 1.61 (0.2, 5.8)	5 (3.5) 4.17 (1.4, 9.7)	8 (1.6) 1.95 (0.8, 3.8)
多汗症	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	2 (0.4) 0.48 (0.1, 1.7)
寝汗	0	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
水疱	0	0	0	1 (0.7) 0.83 (0.0, 4.6)	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
皮膚乾燥	1 (1.4) 1.57 (0.0, 8.7)	2 (1.4) 1.62 (0.2, 5.9)	0	2 (1.4) 1.66 (0.2, 6.0)	5 (1.0) 1.22 (0.4, 2.8)
好中球性皮膚症	0	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
皮膚亀裂	0	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
皮膚炎	0	3 (2.1) 2.46 (0.5, 7.2)	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	4 (0.8) 0.97 (0.3, 2.5)
アトピー性皮膚炎	1 (1.4) 1.55 (0.0, 8.7)	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	0	2 (0.4) 0.48 (0.1, 1.7)
接触性皮膚炎	0	0	2 (1.4) 1.62 (0.2, 5.9)	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	3 (0.6) 0.73 (0.2, 2.1)
異汗性湿疹	0	0	0	2 (1.4) 1.65 (0.2, 6.0)	2 (0.4) 0.48 (0.1, 1.7)
湿疹	3 (4.3) 4.75 (1.0, 13.9)	2 (1.4) 1.63 (0.2, 5.9)	8 (5.5) 6.63 (2.9, 13.1)	2 (1.4) 1.66 (0.2, 6.0)	15 (3.0) 3.69 (2.1, 6.1)

SOC PT	PBO/BKZ 320mg Q2W 群 N=69 100 人年=0.64	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=142 100 人年=1.24	BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 N=146 100 人年=1.24	BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 N=144 100 人年=1.22	全 BKZ 群 N=501 100 人年=4.14
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)				
貨幣状湿疹	0	2 (1.4) 1.62 (0.2, 5.9)	4 (2.7) 3.28 (0.9, 8.4)	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	7 (1.4) 1.71 (0.7, 3.5)
間擦疹	1 (1.4) 1.56 (0.0, 8.7)	3 (2.1) 2.45 (0.5, 7.2)	2 (1.4) 1.62 (0.2, 5.9)	2 (1.4) 1.65 (0.2, 6.0)	8 (1.6) 1.95 (0.8, 3.9)
脂漏性皮膚炎	1 (1.4) 1.55 (0.0, 8.6)	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	3 (2.1) 2.44 (0.5, 7.1)	0	5 (1.0) 1.21 (0.4, 2.8)
紅斑	1 (1.4) 1.56 (0.0, 8.7)	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	2 (0.4) 0.48 (0.1, 1.7)
掌蹠角皮症	0	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
多毛症	0	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
爪変色	1 (1.4) 1.56 (0.0, 8.7)	0	0	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
爪の障害	0	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
爪破損	1 (1.4) 1.56 (0.0, 8.7)	0	0	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
結節性紅斑	0	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
そう痒症	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	2 (1.4) 1.63 (0.2, 5.9)	2 (1.4) 1.66 (0.2, 6.0)	5 (1.0) 1.22 (0.4, 2.8)
全身性そう痒症	0	0	3 (2.1) 2.43 (0.5, 7.1)	0	3 (0.6) 0.73 (0.1, 2.1)
そう痒性皮疹	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
乾癬	0	4 (2.8) 3.27 (0.9, 8.4)	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	2 (1.4) 1.65 (0.2, 6.0)	7 (1.4) 1.70 (0.7, 3.5)
膿疱性乾癬	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	2 (0.4) 0.49 (0.1, 1.8)
蕁麻疹	1 (1.4) 1.56 (0.0, 8.7)	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	1 (0.7) 0.80 (0.0, 4.5)	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	4 (0.8) 0.97 (0.3, 2.5)
血管障害	0	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	2 (0.4) 0.48 (0.1, 1.7)
リンパ浮腫	0	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)

SOC PT	PBO/BKZ 320mg Q2W 群 N=69 100 人年=0.64	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=142 100 人年=1.24	BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 N=146 100 人年=1.24	BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 N=144 100 人年=1.22	全 BKZ 群 N=501 100 人年=4.14
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)				
ほてり	0	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)

AMS：実薬投与解析対象集団、BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、PBO：プラセボ、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: n=number of participants reporting at least one TEAE within System Organ Class/Preferred Term.
Note: Incidence=Incidence of new cases per 100 subject-years, and associated 95% CI.
Note: Participants are randomized at Baseline to 1 of 4 treatment sequences, with treatment switch after the Initial Treatment Period for the Placebo/BKZ 320mg Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups, starting at Week 16. Participants are summarized according to randomized treatment sequence as allocated at Baseline.
Data source: HS0004 CSR Table 8.1.16.2

表 7.3-23　日本人集団の全期間の治験薬と関連ありと判断された有害事象［HS0004 試験（AMS）］

SOC PT	PBO/BKZ 320mg Q2W 群 N=4 100 人年=0.04	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=6 100 人年=0.06	BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 N=6 100 人年=0.05	BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 N=11 100 人年=0.10	全 BKZ 群 N=27 100 人年=0.23
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)				
治験薬と関連ありと判断されたすべての有害事象	2 (50.0) 75.15 (9.1, 271.5)	1 (16.7) 18.47 (0.5, 102.9)	2 (33.3) 50.41 (6.1, 182.1)	8 (72.7) 170.98 (73.8, 336.9)	12 (44.4) 74.54 (38.5, 130.2)
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (16.7) 24.63 (0.6, 137.2)	0	1 (3.7) 4.47 (0.1, 24.9)
好酸球増加症	0	0	1 (16.7) 24.63 (0.6, 137.2)	0	1 (3.7) 4.47 (0.1, 24.9)
胃腸障害	1 (25.0) 28.40 (0.7, 158.2)	0	0	0	1 (3.7) 4.37 (0.1, 24.4)
下痢	1 (25.0) 28.40 (0.7, 158.2)	0	0	0	1 (3.7) 4.37 (0.1, 24.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	2 (18.2) 23.47 (2.8, 84.8)	2 (7.4) 9.41 (1.1, 34.0)
倦怠感	0	0	0	1 (9.1) 10.66 (0.3, 59.4)	1 (3.7) 4.52 (0.1, 25.2)
注射部位変色	0	0	0	1 (9.1) 10.49 (0.3, 58.4)	1 (3.7) 4.49 (0.1, 25.0)

SOC PT	PBO/BKZ 320mg Q2W 群 N=4 100 人年=0.04	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=6 100 人年=0.06	BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 N=6 100 人年=0.05	BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 N=11 100 人年=0.10	全 BKZ 群 N=27 100 人年=0.23
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)				
注射部位紅斑	0	0	0	1 (9.1) 10.59 (0.3, 59.0)	1 (3.7) 4.51 (0.1, 25.1)
注射部位そう痒感	0	0	0	1 (9.1) 10.59 (0.3, 59.0)	1 (3.7) 4.51 (0.1, 25.1)
感染症および寄生虫症	2 (50.0) 75.15 (9.1, 271.5)	1 (16.7) 18.47 (0.5, 102.9)	0	4 (36.4) 51.41 (14.0, 131.6)	6 (22.2) 30.03 (11.0, 65.4)
細菌尿	1 (25.0) 32.44 (0.8, 180.7)	0	0	0	0
口腔カンジダ症	0	0	0	4 (36.4) 51.41 (14.0, 131.6)	4 (14.8) 19.50 (5.3, 49.9)
カンジダ性外耳炎	0	0	0	1 (9.1) 10.04 (0.3, 55.9)	1 (3.7) 4.41 (0.1, 24.5)
口角口唇炎	0	0	0	1 (9.1) 9.77 (0.2, 54.4)	1 (3.7) 4.35 (0.1, 24.3)
外耳炎	0	0	0	1 (9.1) 9.90 (0.3, 55.1)	1 (3.7) 4.38 (0.1, 24.4)
足部白癬	1 (25.0) 30.54 (0.8, 170.2)	0	0	0	1 (3.7) 4.42 (0.1, 24.6)
癜風	0	1 (16.7) 18.47 (0.5, 102.9)	0	0	1 (3.7) 4.36 (0.1, 24.3)
臨床検査	0	0	0	1 (9.1) 10.24 (0.3, 57.1)	1 (3.7) 4.45 (0.1, 24.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (9.1) 10.24 (0.3, 57.1)	1 (3.7) 4.45 (0.1, 24.8)
腎および尿路障害	0	0	0	1 (9.1) 10.16 (0.3, 56.6)	1 (3.7) 4.43 (0.1, 24.7)
蛋白尿	0	0	0	1 (9.1) 10.16 (0.3, 56.6)	1 (3.7) 4.43 (0.1, 24.7)
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (16.7) 21.50 (0.5, 119.8)	2 (18.2) 22.16 (2.7, 80.0)	3 (11.1) 13.85 (2.9, 40.5)
掌蹠角皮症	0	0	0	1 (9.1) 10.37 (0.3, 57.8)	1 (3.7) 4.47 (0.1, 24.9)
全身性そう痒症	0	0	1 (16.7) 21.50 (0.5, 119.8)	0	1 (3.7) 4.36 (0.1, 24.3)
蕁麻疹	0	0	0	1 (9.1) 10.32 (0.3, 57.5)	1 (3.7) 4.46 (0.1, 24.9)

	PBO/BKZ 320mg Q2W 群 N=4 100 人年=0.04	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=6 100 人年=0.06	BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 N=6 100 人年=0.05	BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 N=11 100 人年=0.10	全 BKZ 群 N=27 100 人年=0.23
SOC PT	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)				

AMS：実薬投与解析対象集団、BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、PBO：プラセボ、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: n=number of participants reporting at least one TEAE within System Organ Class/Preferred Term.
Note: Incidence=Incidence of new cases per 100 subject-years, and associated 95% CI.
Note: Participants are randomized at Baseline to 1 of 4 treatment sequences, with treatment switch after the Initial Treatment Period for the Placebo/BKZ 320mg Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups, starting at Week 16. Participants are summarized according to randomized treatment sequence as allocated at Baseline.
Data source: HS0004 CSR Table 8.1.16.2.J

表 7.3-24　日本人集団の非盲検継続投与期間の治験薬と関連ありと判断された有害事象［HS0005 試験（SS）］

	BKZ 320mg Q4W 群 N=10 100 人年=0.08	BKZ 320mg Q2W 群 N=18 100 人年=0.13	全 BKZ 群 N=25 100 人年=0.21
SOC PT	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)		
すべての有害事象	3 (30.0) 44.98 (9.3, 131.5)	3 (16.7) 25.72 (5.3, 75.2)	6 (24.0) 35.52 (13.0, 77.3)
胃腸障害	0	1 (5.6) 7.95 (0.2, 44.3)	1 (4.0) 4.91 (0.1, 27.3)
下痢	0	1 (5.6) 7.95 (0.2, 44.3)	1 (4.0) 4.91 (0.1, 27.3)
感染症および寄生虫症	2 (20.0) 29.13 (3.5, 105.2)	2 (11.1) 16.52 (2.0, 59.7)	4 (16.0) 21.98 (6.0, 56.3)
口腔カンジダ症	0	1 (5.6) 7.80 (0.2, 43.5)	1 (4.0) 4.85 (0.1, 27.0)
真菌性舌感染	1 (10.0) 13.24 (0.3, 73.8)	0	1 (4.0) 5.00 (0.1, 27.9)
ブドウ球菌性耳感染	1 (10.0) 14.05 (0.4, 78.3)	0	1 (4.0) 4.92 (0.1, 27.4)
足部白癬	0	1 (5.6) 7.99 (0.2, 44.5)	1 (4.0) 4.93 (0.1, 27.4)
皮膚および皮下組織障害	1 (10.0) 13.15 (0.3, 73.3)	1 (5.6) 7.83 (0.2, 43.6)	2 (8.0) 10.15 (1.2, 36.7)
汗腺炎	0	1 (5.6) 7.83 (0.2, 43.6)	1 (4.0) 4.86 (0.1, 27.1)
湿疹	1 (10.0) 13.15 (0.3, 73.3)	0	1 (4.0) 4.96 (0.1, 27.7)

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、SS：安全性解析対象集団、MTP：維持期間、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象

事象名：MedDRA ver. 19.0

Note: n=number of participants reporting at least one TEAE within System Organ Class/Preferred Term.

Note: Incidence=Incidence of new cases per 100 subject-years, and associated 95% CI.

Note: For subjects that received both BKZ 320mg Q4W and Q2W, events are counted in the dose group most recently received prior to the date of the event or assessment.

Note: Participants complete the Feeder Study during the 32-week MTP while on double-blind BKZ treatment regimen of Q2W or Q4W. Participants are then assigned open-label Q2W or Q4W treatment regimen at HS0005 entry, based on $HiSCR_{90}$ response in feeder study.

Data source: HS0005 Week 16 Japan CSR Table 8.1.16.1.J

Alatalo PI, Koivisto HM, Hietala JP, et al. Effect of moderate alcohol consumption on liver enzymes increases with increasing body mass index. Am J Clin Nutr. 2008;88(4):1097-103.

Alikhan A, Lynch PJ, Eisen DB. Hidradenitis suppurativa: a comprehensive review. J Am Acad Dermatol. 2009;60(4):539-61.

Andersen RK, Jørgensen IF, Reguant R, et al. Disease trajectories for hidradenitis suppurativa in the Danish population. JAMA Dermatol. 2020;156(7):780-6.

Basra MKA, Salek MS, Camilleri L, et al. Determining the minimal clinically important difference and responsiveness of the Dermatology Life Quality Index (DLQI): further data. Dermatology. 2015;230(1):27-33.

Bechara FG, Podda M, Prens EP, et al. Efficacy and safety of adalimumab in conjunction with surgery in moderate to severe hidradenitis suppurativa: the SHARPS randomized clinical trial. JAMA Surg. 2021;156(11):1001-9.

Bettoli V, Manfredini M, Massoli L, et al. Rates of antibiotic resistance/sensitivity in bacterial cultures of hidradenitis suppurativa patients. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019;33(5):930-6.

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

Bringiotti R, Ierardi E, Lovero R, et al. Intestinal microbiota: The explosive mixture at the origin of inflammatory bowel disease? World J Gastrointest Pathophysiol. 2014;5(4):550-9.

Chen WT, Chi CC. Association of hidradenitis suppurativa with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. JAMA Dermatol. 2019;155(9):1022-7.

Cho KA, Suh JW, Lee KH, et al. IL-17 and IL-22 enhance skin inflammation by stimulating the secretion of IL-1β by keratinocytes via the ROS-NLRP3-caspase-1 pathway. Int Immunol. 2012;24(3):147-58.

Cices A, Ibler E, Majewski S, et al. Hidradenitis suppurativa association at the time of, or subsequent to, diagnosis of inflammatory bowel disease in a large U.S. patient population. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017;31(7):e311-2.

Curtis MM, Way SS. Interleukin-17 in host defence against bacterial, mycobacterial and fungal pathogens. Immunology. 2009;126(2):177-85.

Damiani G, Leone S, Fajgenbaum K, et al. Nonalcoholic fatty liver disease prevalence in an Italian cohort of patients with hidradenitis suppurativa: a multi-center retrospective analysis. World J Hepatol. 2019;11(4):391-401.

Danby FW, Margesson LJ. Hidradenitis suppurativa. Dermatol Clin. 2010;28(4):779-93.

Devanarayan V, Smith WC, Brunelle RL, et al. Recommendations for systematic statistical computation of immunogenicity cut points. AAPS J. 2017;19(5):1487-98.

Dispenza MC. Classification of hypersensitivity reactions. Allergy Asthma Proc. 2019;40(6):470-3.

Durán-Vian C, Arias-Loste MT, Hernández JL, et al. High prevalence of non-alcoholic fatty liver disease among hidradenitis suppurativa patients independent of classic metabolic risk factors. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019;33(11):2131-6.

Egeberg A, Gislason GH, Hansen PR. Risk of major adverse cardiovascular events and all-cause mortality in patients with hidradenitis suppurativa. JAMA Dermatol. 2016b;152(4):429-34.

Egeberg A, Jemec GBE, Kimball AB, et al. Prevalence and risk of inflammatory bowel disease in patients with hidradenitis suppurativa. J Invest Dermatol. 2017;137(5):1060-4.

Ellis A, Khanna U, Galadari A, et al. Conversion to positive latent tuberculosis infection status is low in patients with hidradenitis suppurativa taking biologic medications. J Am Acad Dermatol. 2020;83(1):246-8.

Esme P, Akoglu G, Dalkıran CD, et al. Certolizumab pegol in the treatment of severe hidradenitis suppurativa after adalimumab failure: a real-life experience. Dermatol Ther. 2022;35(11):e15782.

Fabre J, Giustiniani J, Garbar C, et al. Targeting the tumor microenvironment: the protumor effects of IL-17 related to cancer type. Int J Mol Sci. 2016;17(9):1433.

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

Floudas A, Saunders SP, Moran T, et al. IL-17 receptor A maintains and protects the skin barrier to prevent allergic skin inflammation. J Immunol. 2017;199(2):707-17.

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

Garg A, Hundal J, Strunk A. Overall and subgroup prevalence of Crohn disease among patients with hidradenitis suppurativa: a population-based analysis in the United States. JAMA Dermatol. 2018a;154(7):814-8.

Garg A, Papagermanos V, Midura M, et al. Opioid, alcohol, and cannabis misuse among patients with hidradenitis suppurativa: A population-based analysis in the United States. J Am Acad Dermatol 2018d: 79(3):495-500.

Garg A, Malviya N, Strunk A, et al. Comorbidity screening in hidradenitis suppurativa: Evidence-based recommendations from the US and Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundations. J Am Acad Dermatol. 2022;86(5):1092-101.

Gold DA, Reeder VJ, Mahan MG, et al. The prevalence of metabolic syndrome in patients with hidradenitis suppurativa. J Am Acad Dermatol. 2014;70(4):699-703.

González-Villanueva I, DeGracia C, Planells M, et al. Hidradenitis suppurativa is associated with non-alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study. Acta Derm Venereol. 2020;100(15):adv00239.

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

Hongbo Y, Thomas CL, Harrison MA, et al. Translating the science of quality of life into practice: What do dermatology life quality index scores mean? J Invest Dermatol. 2005;125(4):659-64.

Hua VJ, Kilgour JM, Cho HG, et al. Characterization of comorbidity heterogeneity among 13,667 patients with hidradenitis suppurativa. JCI Insight. 2021;6(21):e151872.

Huilaja L, Tiri H, Jokelainen J, et al. Patients with hidradenitis suppurativa have a high psychiatric disease burden: a Finnish nationwide registry study. J Invest Dermatol. 2018;138(1):46-51.

Ingram JR, Jenkins-Jones S, Knipe DW, et al. Population-based Clinical Practice Research Datalink study using algorithm modelling to identify the true burden of hidradenitis suppurativa. Br J Dermatol. 2018;178(4):917-24.

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

Jørgensen A-HR, Yao Y, Ghazanfar MN, et al. Burden, predictors and temporal relationships of comorbidities in patients with hidradenitis suppurativa: a hospital-based cohort study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020;34(3):565-73.

Jourabchi N, Fischer AH, Cimino-Mathews A, et al. Squamous cell carcinoma complicating a chronic lesion of hidradenitis suppurativa: a case report and review of the literature. Int Wound J. 2017;14(2):435-8.

Kim HR, Han MA. Association between serum liver enzymes and metabolic syndrome in Korean adults. Int J Environ Res Public Health. 2018;15(8):1658.

Kimball AB, Okun MM, Williams DA, et al. Two Phase 3 trials of adalimumab for hidradenitis suppurativa. N Engl J Med. 2016;375(5):422-34.

Kimball AB, Sundaram M, Gauthier G, et al. The comorbidity burden of hidradenitis suppurativa in the United States: a claims data analysis. Dermatol Ther (Heidelb). 2018;8(4):557-69.

Kridin K, Valido K, Cohen JM, et al. Hidradenitis suppurativa and the risk of myocardial infarction, cerebrovascular accident, and peripheral vascular disease: a population-based study. Arch Dermatol Res. 2023;315(3):429-35.

Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. J Gen Intern Med. 2001;16(9):606-13.

Langley RG, Feldman SR, Han C, et al. Ustekinumab significantly improves symptoms of anxiety, depression, and skin-related quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. J Am Acad Dermatol. 2010;63(3):457-65.

Lapins J, Ye W, Nyrén O, et al. Incidence of cancer among patients with hidradenitis suppurativa. Arch Dermatol. 2001;137(6):730-4.

Lee HH, Patel KR, Singam V, et al. Associations of cutaneous and extracutaneous infections with hidradenitis suppurativa in U.S. children and adults. Br J Dermatol. 2020b;182(2):327-34.

Lee JH, Kwon HS, Jung HM, et al. Prevalence and comorbidities associated with hidradenitis suppurativa in Korea: a nationwide population-based study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018;32(10):1784-90.

Li W, Deng G, Li M, et al. Roles of mucosal immunity against Mycobacterium tuberculosis infection. Tuberc Res Treat. 2012;2012:791728.

Machado MO, Stergiopoulos V, Maes M, et al. Depression and anxiety in adults with hidradenitis suppurativa: a systematic review and meta-analysis. JAMA Dermatol. 2019;155(8):939-45.

Manolitsas T, Biankin S, Jaworski R, et al. Vulval squamous cell carcinoma arising in chronic hidradenitis suppurativa. Gynecol Oncol. 1999;75(2):285-8.

Marvel J, Vlahiotis A, Sainski-Nguyen A, et al. Disease burden and cost of hidradenitis suppurativa: a retrospective examination of US administrative claims data. BMJ Open. 2019;9(9):e030579.

Marzano AV, Genovese G, Casazza G, et al. Evidence for a 'window of opportunity' in hidradenitis suppurativa treated with adalimumab: a retrospective, real-life multicentre cohort study. Br J Dermatol. 2021;184(1):133-40.

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

Miller IM, Ellervik C, Vinding GR, et al. Association of Metabolic Syndrome and Hidradenitis Suppurativa. JAMA Dermatol. 2014a;150(12):1273-80.

Miller JM, Kaylor MB, Johannsson M, et al. Prevalence of metabolic syndrome and individual criterion in US adolescents: 2001-2010 National Health and Nutrition Examination Survey. Metab Syndr Relat Disord. 2014b;12(10):527-32.

Murugaiyan G, Saha B. Protumor vs antitumor functions of IL-17. J Immunol. 2009;183(7):4169-75.

Odorici G, Pacetti L, Forconi R, et al. Seven years-experience of adalimumab therapy for hidradenitis suppurativa in a real-life dermatologic setting. J Dermatolog Treat. 2022;33(4):2063-7.

Onderdijk AJ, van der Zee HH, Esmann S, et al. Depression in patients with hidradenitis suppurativa. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013;27(4):473-8.

Phan K, Charlton O, Smith SD. Hidradenitis suppurativa and diabetes mellitus: updated systematic review and adjusted meta-analysis. Clin Exp Dermatol. 2019;44(4):e126-32.

Rastogi S, Patel KR, Singam V, et al. Vulvar cancer association with groin hidradenitis suppurativa: a large, urban, midwestern US patient population study. J Am Acad Dermatol. 2019;80(3):808-10.

Reddy S, Strunk A, Garg A. Comparative overall comorbidity burden among patients with hidradenitis suppurativa. JAMA Dermatol. 2019a;155(7):797-802.

Reddy S, Strunk A, Jemec GBE, et al. Incidence of myocardial infarction and cerebrovascular accident in patients with hidradenitis suppurativa. JAMA Dermatol. 2020;156(1):65-71.

Reich K, Warren RB, Lebwohl M, et al. Bimekizumab versus secukinumab in plaque psoriasis. N Engl J Med. 2021;385(2):142-52.

Ring HC, Maul JT, Yao Y, et al. Drug survival of biologics in patients with hidradenitis suppurativa. JAMA Dermatol. 2022;158(2):184-8.

Rodríguez-Zuñiga MJM, García-Perdomo HA, Ortega-Loayza AG. Association between hidradenitis suppurativa and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. Actas Dermosifiliogr (Engl Ed). 2019;110(4):279-88.

Ryman JT, Meibohm B. Pharmacokinetics of monoclonal antibodies. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2017;6(9):576-88.

Schlapbach C, Hänni T, Yawalkar N, et al. Expression of the IL-23/TH17 pathway in lesions of hidradenitis suppurativa. J Am Acad Dermatol. 2011;65(4):790-8.

Schneeweiss MC, Kirchgesner J, Wyss R, et al. Occurrence of inflammatory bowel disease in patients with chronic inflammatory skin diseases: a cohort study. Br J Dermatol. 2022a;187(5):692-703.

Shalom G, Freud T, Harman-Boehm I, et al. Hidradenitis suppurativa and metabolic syndrome: a comparative cross-sectional study of 3207 patients. Br J Dermatol. 2015;173(2):464-70.

Shavit E, Dreiher J, Freud T, et al. Psychiatric comorbidities in 3207 patients with hidradenitis suppurativa. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015;29(2):371-6.

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

Thorlacius L, Cohen AD, Gislason GH, et al. Increased suicide risk in patients with hidradenitis suppurativa. J Invest Dermatol. 2018a;138(1):52-7.

Tiri H, Huilaja L, Jokelainen J, et al. Women with hidradenitis suppurativa have an elevated risk of suicide. J Invest Dermatol. 2018a;138(12):2672-4.

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

Wang W, Wang EQ, Balthasar JP. Monoclonal antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. Clin Pharmacol Ther. 2008;84(5):548-58.

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

Yang B, Kang H, Fung A, et al. The role of interleukin 17 in tumour proliferation, angiogenesis, and metastasis. Mediators Inflamm. 2014;2014:623759.

Zou W, Restifo NP. T(H)17 cells in tumour immunity and immunotherapy. Nat Rev Immunol. 2010;10(4):248-56. Erratum in: Nat Rev Immunol. 2011;11(8):565.

目次

臨床試験一覧表（表 1） 9
1. 申請する適応症に関する比較対照試験報告書 11
1.1 HS0001 試験［中等度～重度の化膿性汗腺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、安全性及び薬物動態を評価する第 II 相、多施設共同、医師／被験者盲検、プラセボ対照試験］（5.3.5.1.1：評価資料） 11
1.2 HS0003 試験［中等度～重度の化膿性汗腺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 III 相、多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験］（5.3.5.1.2：評価資料） 54
1.3 HS0004 試験［中等度～重度の化膿性汗腺炎を有する被験者を対象にビメキズマブの有効性及び安全性を評価する第 III 相、多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験］（5.3.5.1.3：評価資料） 180
2. 非対照試験報告書 287
2.1 HS0005 試験［中等度～重度の化膿性汗腺炎を有する被験者を対象にビメキズマブの長期投与を評価する第 III 相、多施設共同、非盲検、並行群間、継続投与試験（日本人集団解析結果）］（5.3.5.2.1：評価資料） 287

略語及び名称一覧表

略語（略称）	内容	
ADAb	anti-drug (bimekizumab) antibodies	抗 BKZ 抗体
AE	adverse event	有害事象
AI	auto-injector	オートインジェクター
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AMS	Active Medication Set	実薬投与解析対象集団
AN	abscess and inflammatory nodule	膿瘍及び炎症性結節
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
APTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
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
BUN	blood urea nitrogen	尿素窒素
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
COVID-19	Coronavirus Disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
CSR	clinical study report	治験総括報告書
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
DLQI	Dermatology Life Quality Index	皮膚疾患の QOL 評価指標
eCRF	electronic Case Report Form	電子症例報告書
eC-SSRS	electronic Columbia Suicide Severity Rating Scale	電子版コロンビア自殺評価スケール
EQ-5D-3L	European Quality of Life 5 dimensions, 3 levels	EuroQol Group が開発した QOL を評価するための質問票
ES	Enrolled Set	登録解析対象集団
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
GGT	gamma-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
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

略語（略称）	内容	
HBV-DNA	hepatitis B virus-deoxyribonucleic acid	B 型肝炎ウイルス-デオキシリボ核酸
HCG	human chorionic gonadotropin	ヒト絨毛性ゴナドトロピン
HiSCR	Hidradenitis Suppurativa Clinical Response	—
HiSQOL	Hidradenitis Suppurativa Quality of Life	化膿性汗腺炎の QOL
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HLT	high level term	高位語
HS	hidradenitis suppurativa	化膿性汗腺炎
hs-CRP	high-sensitivity C-reactive protein	高感度 C 反応性蛋白
HS-PGA	Hidradenitis suppurativa-Physician’s Global Assessment	医師による化膿性汗腺炎の全般的評価
HSSDD	Hidradenitis Suppurativa Symptom Daily Diary	化膿性汗腺炎症状の日誌
HSSQ	Hidradenitis Suppurativa Symptom Questionnaire	化膿性汗腺炎症状に関する質問票
ICF	Informed Consent Form	同意説明文書
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
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
IHS4	International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System	—
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
ITP	Initial Treatment Period	導入期間
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
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
MCH	mean corpuscular hemoglobin	平均赤血球ヘモグロビン量
MCMC	Markov Chain Monte Carlo	マルコフ連鎖モンテカルロ
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	医薬品規制調和国際会議国際医薬用語集
mHiSCR	modified Hidradenitis Suppurativa Clinical Response	—
MHP	multidimensional health profile	—
MI	multiple imputation	多重代入
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
MTP	Maintenance Treatment Period	維持期間
NA／NAV	not applicable／not available	該当せず
NC	not calculable	算出不能
NRI	non-responder imputation	—
NRS	Numeric Rating Scale	点数スケール
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

略語（略称）	内容	
OLE	open-label extension	非盲検継続投与
ORIF	open reduction and internal fixation	観血的整復固定術
PBO	placebo	プラセボ
PD	pharmacodynamics	薬力学
PEOT	Premature End of Treatment Visit	早期中止
PGA	Patient's Global Assessment	患者による全般的評価
PGI-C-HS	Patient Global Impression of Change in Hidradenitis Suppurativa Severity	患者による化膿性汗腺炎重症度変化の全般印象
PGI-C-SP	Patient Global Impression of Change in Severity of Skin Pain	患者による皮膚疼痛重症度変化の全般印象
PGI-S-HS	Patient Global Impression of Hidradenitis Suppurativa Severity	患者による化膿性汗腺炎重症度の全般印象
PGI-S-SP	Patient Global Impression of Severity of Skin Pain	患者による皮膚疼痛重症度の全般印象
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
PT	prothrombin time	プロトロンビン時間
Q1	first quartile	第 1 四分位点
Q2W	every 2 weeks	2 週間隔
Q3	third quartile	第 3 四分位点
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
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
STEEP	skin-tissue sparing excision with electrosurgical peeling	—
SD	standard deviation	標準偏差
SFU	Safety Follow-up	安全性追跡調査
SIAQ	Self-injection Assessment Questionnaire	自己注射評価質問票
SOC	system organ class	器官別大分類
SS	Safety Set	安全性解析対象集団
TB	tuberculosis	結核
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与後に発現した有害事象

略語（略称）	内容	
TSQM-9	Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication-9	—
VAS	visual analog scale	視覚的アナログ尺度
WBC	white blood cell	白血球
WPAI-SHP	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire - Specific Health Problem	仕事の生産性及び活動障害に関する質問票（特定の健康問題）

用語の定義

用語	定義
修正 Sartorius スコア	以下の項目に基づき算出されるスコア · 病変を有する解剖学的部位（病変部位） · 各病変部位の病変数 · 病変部位間の最長距離、又は病変の直径 · すべての病変間に正常皮膚が認められるか
病変の再燃	膿瘍及び炎症性結節の総数がベースラインから 25%以上増加し、かつ絶対値として 2 ヵ所以上増加した場合
$AN_{25/50/75/90/100}$ 達成率	膿瘍及び炎症性結節の総数がベースラインからそれぞれ 25%以上､50%以上、75%以上、90%以上及び 100%減少した被験者の割合
DLQI 総スコア	0～30 ポイントの範囲のスコアであり､スコアが高いほど健康関連 QOL が低いことを示す。4 ポイント以上の改善［皮膚疾患の QOL 評価指標（DLQI）改善］は臨床的に意味のあるもの（臨床的に意味のある最小の差）として報告され､0 又は 1 ポイントである場合は皮膚疾患が被験者の生活に及ぼす影響がないことを示す
DLQI 改善率	DLQI 総スコアで 0 又は 1 ポイントを達成した被験者の割合
EQ-5D-3L（index スコア及び VAS スコア）	index スコア： 5 つの質問（移動の程度､身の回りの管理、普段の活動、痛み／不快感、不安／ふさぎ込み）に対する 3 段階の回答（1：問題なし、2：いくらか問題がある、3：重度の問題がある）から算出されるスコアであり、最大のスコア（最高の健康状態）を 1 とする 視覚的アナログ尺度（VAS）スコア： 全般的な健康状態を垂直方向の線分上に 0～100 のスケールで評価するスコアであり、最大のスコア（最高の健康状態）を 100 とする
$HiSCR_{25/50/75/90/100}$ 達成率[注1)]	膿瘍及び炎症性結節の総数がベースラインからそれぞれ 25%以上､50%以上、75%以上、90%以上及び 100%減少し、かつ膿瘍又は排膿性瘻孔の総数が増加しなかった被験者の割合
HS-PGA（6 段階尺度）	以下に示す 6 段階尺度であり、炎症性結節、膿瘍及び排膿性瘻孔の総数の改善を測定するために使用 · なし：炎症性結節及び非炎症性結節が認められない · ごく軽症：非炎症性結節のみが認められる · 軽症：非炎症性結節が認められ､炎症性結節の総数が 1～4 である､又は膿瘍若しくは排膿性瘻孔の総数が 1 で炎症性結節が認められない · 中等症：非炎症性結節の有無は問わず、炎症性結節の総数が 5 以上である、膿瘍若しくは排膿性瘻孔の総数が 1 で炎症性結節の総数が 1 以上である、又は膿瘍若しくは排膿性瘻孔の総数が 2～5 で炎症性結節の総数が 10 以下である · 重症：非炎症性結節の有無は問わず、膿瘍又は排膿性瘻孔の総数

注1) HS0001試験では、$HiSCR_{50}$をHiSCRと定義し、$HiSCR_{25/75/90}$をそれぞれ$mHiSCR_{25/75/90}$と定義していた。

用語	定義
	が 2～5 で炎症性結節の総数が 10 超である · 極めて重症：非炎症性結節又は炎症性結節の有無は問わず、膿瘍又は排膿性瘻孔の総数が 5 超である
Hurley 病期分類	以下に示す化膿性汗腺炎の重症度分類 · 病期 I：単発あるいは多発する膿瘍形成。瘻孔や瘢痕はない · 病期 II：瘻孔や瘢痕形成を伴う再発性の膿瘍。単発でも多発でもよいが、離れた解剖学的部位に複数の病変がある · 病期 III：広範囲あるいはそれに近い範囲に病変がみられ、その病変が全体に互いに交通する瘻孔と膿瘍を形成する
IHS4 スコア	以下を合計して算出されるスコア · 炎症性結節の総数×1 · 膿瘍の総数×2 · 排膿性瘻孔（瘻孔又は排膿路）の総数×4
Partial responder	膿瘍及び炎症性結節の総数がベースラインから 25%以上減少した被験者
COVID-19 世界的流行	新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の試験への影響を検討するにあたり、COVID-19 世界的流行の時期について以下のとおり定義した · 世界的流行前：2020 年 3 月 11 日（流行開始日と定義）より前 · 世界的流行中：2020 年 3 月 11 日以降 · 世界的流行後：終息宣言後（現時点で流行終了日の定義なし）

臨床試験一覧表を表 1 に示した。

表 1　臨床試験一覧表

試験の種類 試験番号/実施国	CTD No.	試験の目的	試験デザイン 及び対照の種類	対象被験者	治験薬： 投与方法・投与経路	被験者数	投与期間	試験の進行状況 /添付資料
申請する適応症に関する比較対照試験報告書								
HS0001 (評価資料)/ オーストラリア、ベルギー、デンマーク、ドイツ、ノルウェー、ロシア、米国	5.3.5.1.1	BKZ の有効性、安全性、忍容性、免疫原性及び PK の評価	第 II 相、医師/被験者盲検、無作為化、PBO 対照、実薬参照	中等度～重度の HS 患者	BKZ、アダリムマブ、PBO： ・ベースラインに BKZ 640mg (負荷用量) を皮下投与し、Week 2～10 に BKZ 320mg を Q2W で皮下投与 ・ベースラインにアダリムマブ 160mg (負荷用量) 及び Week 2 にアダリムマブ 80mg を皮下投与し、Week 4～10 にアダリムマブ 40mg を 1 週間隔で皮下投与 ・ベースライン及び Week 2 に PBO を皮下投与し、Week 4～10 に PBO を 1 週間隔で皮下投与 BKZ 群とアダリムマブ群で投与スケジュールが異なることから、盲検性の維持のため BKZ 又はアダリムマブに加えて PBO を投与し、すべての被験者で各規定来院時の投与回数が同じになるように調整した	90 例 無作為化例数： BKZ 群 46 例 アダリムマブ群 22 例 PBO 群 22 例	12 週	完了/ 総括報告書
HS0003 (評価資料)/ オーストラリア、ベルギー、カナダ、デンマーク、フランス、ドイツ、ギリシャ、イスラエル、イタリア、オランダ、ノルウェー、スペイン、スイス、トルコ、米国	5.3.5.1.2	BKZ の有効性及び安全性の評価	第 III 相、二重盲検、無作為化、PBO 対照	中等度～重度の HS 患者	BKZ、PBO： ・Week 0～48 に BKZ 320mg を Q2W で皮下投与 ・Week 0～48 に BKZ 320mg を Q4W で皮下投与 ・Week 16 まで BKZ 320mg を Q2W で皮下投与し、Week 16～48 に BKZ 320mg を Q4W で皮下投与 ・Week 16 まで PBO を Q2W で皮下投与し、Week 16～48 に BKZ 320mg を Q2W で皮下投与	505 例： 無作為化例数： <u>二重盲検導入期間 (16 週間)</u> BKZ 320mg Q2W 群 289 例 BKZ 320mg Q4W 群 144 例 PBO 群 72 例 <u>二重盲検維持期間 (32 週間)</u> BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 125 例 BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 129 例 BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 129 例 PBO/BKZ 320mg Q2W 群 65 例	48 週	進行中/ Week 48 中間報告書 [a]

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
HS0004 (評価資料)/ オーストラリア、ブルガリア、カナダ、チェコ、フランス、ドイツ、ハンガリー、アイルランド、イスラエル、イタリア、日本、ポーランド、スペイン、英国、米国	5.3.5.1.3	BKZ の有効性及び安全性の評価	第 III 相、二重盲検、無作為化、PBO 対照	中等度～重度の HS 患者	BKZ、PBO： ・Week 0～48 に BKZ 320mg を Q2W で皮下投与 ・Week 0～48 に BKZ 320mg を Q4W で皮下投与 ・Week 16 まで BKZ 320mg を Q2W で皮下投与し、Week 16～48 に BKZ 320mg を Q4W で皮下投与 ・Week 16 まで PBO を Q2W で皮下投与し、Week 16～48 に BKZ 320mg を Q2W で皮下投与	509 例： 無作為化例数： 二重盲検導入期間 (16 週間) BKZ 320mg Q2W 群 291 例 BKZ 320mg Q4W 群 144 例 PBO 群 74 例 二重盲検維持期間 (32 週間) BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 133 例 BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 130 例 BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 131 例 PBO/BKZ 320mg Q2W 群 69 例	48 週	完了/ 総括報告書
非対照試験報告書								
HS0005 (評価資料)/ オーストラリア、ベルギー、ブルガリア、カナダ、チェコ、フランス、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、アイルランド、イタリア、日本、オランダ、ポーランド、スペイン、スイス、トルコ、英国、米国	5.3.5.2.1	BKZ の長期投与の評価	第 III 相、非盲検、並行群間、継続投与	HS0003 試験又は HS0004 試験を完了した中等度～重度の HS を有する被験者	BKZ： ・BKZ 320mg を Q2W で皮下投与 ・BKZ 320mg を Q4W で皮下投与	653 例	最長 100 週	進行中/ 日本人被験者を対象とした中間報告書 [b]

BKZ：ビメキズマブ、HS：化膿性汗腺炎、ITP：導入期間、MTP：維持期間、PBO：プラセボ、SFU：安全性追跡調査

a. Note that the ITP (16 weeks) and MTP (32 weeks) are complete; however, some study participants who did not continue into the open-label extension study HS0005 were ongoing in the SFU Period at the time of the cutoff date for the submission.

b For the regulatory submission in Japan, efficacy and safety data from self- and non-self-administration in 25 Japanese participants are included in the efficacy and safety summaries per Japan Pharmaceuticals and Medical Devices Agency requirements as of the data cut-off date of 15 Nov 2022.

1. 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

1.1 HS0001 試験［中等度～重度の化膿性汗腺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、安全性及び薬物動態を評価する第 II 相、多施設共同、医師／被験者盲検、プラセボ対照試験］（5.3.5.1.1：評価資料）

1.1.1 試験方法の概略

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：HS0001 試験

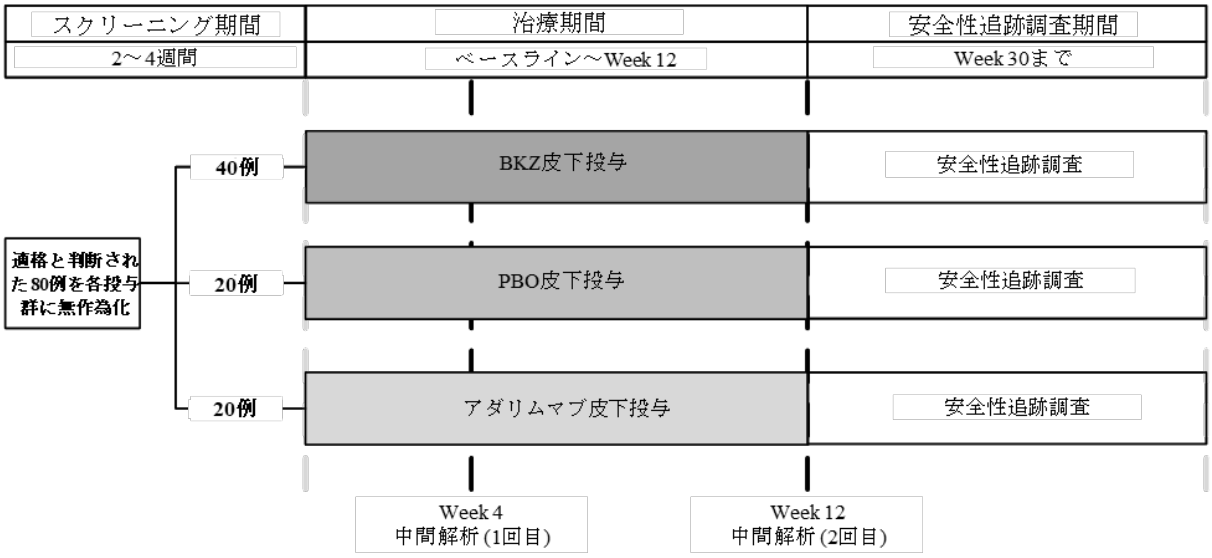
項目	内容
標題	中等度～重度の化膿性汗腺炎を有する外国人被験者を対象にビメキズマブの有効性、安全性及び薬物動態を評価する第 II 相、多施設共同、医師／被験者盲検、プラセボ対照試験
開発の相	第 II 相
目的	主要目的： · 中等度～重度の化膿性汗腺炎を有する外国人被験者を対象に、ビメキズマブ（BKZ）の有効性を評価する 副次目的： · 中等度～重度の化膿性汗腺炎を有する外国人被験者を対象に、BKZ の安全性、忍容性、免疫原性及び PK を評価する 探索的目的： · BKZ の有効性を詳細に評価する · BKZ が遺伝子及び蛋白質発現に及ぼす影響を探索する · PD、非遺伝的な薬理ゲノム学、薬理遺伝学及び画像バイオマーカーと、化膿性汗腺炎の疾患生物学、薬物療法並びに炎症及び免疫反応との関係を探索する
試験デザイン	多施設共同、医師／被験者盲検、無作為化、プラセボ（PBO）対照及び実薬参照
試験方法	試験デザインの概要を図 1.1-1 に示す。 本試験は、スクリーニング期間（無作為化前 2～4 週間）、治療期間（12 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中に、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）データを入手し、被験者の本試験への参加の適格性を確認するため、その他の情報を収集した。 本試験への参加が適格と判断された被験者は、ベースライン来院時に以下の 3 つの投与群のいずれかに 2：1：1 の割合で無作為に割り付けられ（ベースラインの Hurley 病期分類で層別化）、盲検下で治験薬投与を受けた。 · BKZ 群 □ ベースラインに BKZ 640mg（負荷用量）を皮下投与 □ Week 2、4、6、8 及び 10 に BKZ 320mg を皮下投与 · アダリムマブ群 □ ベースラインにアダリムマブ 160mg（負荷用量）を皮下投与 □ Week 2 にアダリムマブ 80mg を皮下投与 □ Week 4、5、6、7、8、9 及び 10 にアダリムマブ 40mg を皮下投与 · PBO 群 □ ベースライン、Week 2、4、5、6、7、8、9 及び 10 に PBO を皮下投与 安全性データは、データモニタリング委員会により継続的にレビューされた。 すべての被験者（治験薬の投与を中止した被験者を含む）について、治験薬最終投与 20 週後に安全性追跡調査来院を実施した。
対象	中等度～重度の外国人化膿性汗腺炎患者

項目	内容
被験者数	計画例数：80 例 登録解析対象集団（ES）：167 例 無作為化解析対象集団（RS）：90 例（BKZ 群 46 例、PBO 群 22 例、アダリムマブ群 22 例） 安全性解析対象集団（SS）：88 例 最大の解析対象集団（FAS）：88 例 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：84 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）：46 例（BKZ 群に割り付けられたすべての被験者が PK-PPS に含まれた）
主な選択/除外基準	主な選択基準： 1) 18～70 歳の男性又は女性 2) ベースラインの 1 年以上前に化膿性汗腺炎と診断されている患者 3) 少なくとも 2 ヵ所の異なる解剖学的部位に化膿性汗腺炎病変を有し、このうち 1 つの病変が Hurley 病期分類の病期 II 又は病期 III に該当する患者 4) スクリーニングの 2 ヵ月以上前から化膿性汗腺炎の症状が不変であり、ベースライン来院時にも症状の不変が継続している患者 5) 化膿性汗腺炎に対して、経口抗生物質による治療を 3 ヵ月以上受け、効果不十分であった患者、又は経口抗生物質による治療中止後の化膿性汗腺炎再発、経口抗生物質による治療に対する不耐性、若しくは経口抗生物質による治療が禁忌である患者 6) ベースライン来院時、膿瘍及び炎症性結節が合計 3 ヵ所以上認められる患者 7) ベースライン来院時、CRP が 3mg/L 超である患者 8) 試験期間全体を通じて、以下に示す市販の局所消毒薬のいずれか 1 つを、化膿性汗腺炎病変に対して毎日使用することに同意する患者 ・ クロルヘキシジングルコン酸塩、triclosan、過酸化ベンゾイル、又は dilute bleach in bathwater 9) 試験実施地域におけるアダリムマブの添付文書に従い、アダリムマブの治療対象として適切であると治験責任医師が判断した患者 主な除外基準： 1) インターロイキン（IL）-17 阻害薬の使用経験のある患者、又は IL-17 阻害薬を用いた臨床試験に参加したことのある患者 2) 腫瘍壊死因子阻害薬の使用経験のある患者 3) トラマドールを除くオピオイド鎮痛薬の使用（理由を問わない）が必要な患者、又は必要となることが予測される患者 4) ベースライン来院前 14 日以内に、化膿性汗腺炎に対し局所治療薬を処方された患者 5) ベースライン来院前 28 日以内に、化膿性汗腺炎に対し治療効果が期待できる非生物学的製剤の全身投与を受けた患者 6) ベースライン来院時の排膿性瘻孔の総数が 20 超の患者 7) 化膿性汗腺炎以外の炎症性疾患（乾癬、乾癬性関節炎、関節リウマチ、サルコイドーシス又は全身性エリテマトーデスを含むが、これらに限らない）の診断を有する患者（クローン病又は潰瘍性大腸炎の診断を有する患者については、スクリーニング又はベースライン時に当該疾患に活動性の徴候が認められない場合に限り、組入れ可能とした） 8) 活動性の感染症（感冒を除く）を示す徴候若しくは症状を合併する患者、又はベースライン来院前 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患者 9) 化膿性汗腺炎の評価を妨げる可能性のある活動性の皮膚疾患（細菌感染、真菌感染又はウイルス感染等）を有する患者 10) ヒストプラズマ、コクシジオイデス、パラコクシジオイデス、ニューモシスチス、非結核性抗酸菌、ブラストミセス若しくはアスペルギルスを伴う、臨床的に活動性が認められる感染症の既往を有する若しくは合併する患者、又は活動性のカンジダ症（限局性又は全身性）を合併する患者 11) リンパ増殖性障害（リンパ腫を含む）の既往を有する患者、又はリンパ増殖性障害を示唆する徴候及び症状を合併する患者 12) 脱髄性疾患（脊髄炎を含む）の既往を有する患者、又は脱髄性疾患を示唆する神経学的症状を有する患者

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] 参照薬：アダリムマブ バッチ番号[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] 対照薬：プラセボ バッチ番号[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] 投与量及び投与方法： 治験薬は実施医療機関の医療従事者（非盲検者）により、側腹壁又は大腿上部の外側に皮下投与された。 BKZ 群とアダリムマブ群で投与スケジュールが異なることから、盲検性の維持のため BKZ 又はアダリムマブに加えて PBO を投与し、すべての被験者で各規定来院時の投与回数が同じになるように調整した。
試験期間		最長試験期間 34 週間 · スクリーニング期間：2～4 週間 · 治療期間：最長 12 週間 · 安全性追跡調査期間：最長 20 週間（治験薬最終投与から安全性追跡調査来院まで） 本試験の終了は、最後の被験者の最終来院日と定義した。
評価項目	有効性	主要評価項目： · Week 12 の $HiSCR_{50}$ 達成率 探索的評価項目： · Week 12 の膿瘍及び炎症性結節の総数が 0～2 となった被験者の割合 · Week 12 の皮膚疼痛の患者による全般的評価（PGA）スコア（過去 24 時間に被験者が経験した最も強い疼痛で評価）が、ベースラインから 30%以上減少かつ 1 単位以上減少した被験者の割合 · Week 12 の修正 Sartorius スコアのベースラインからの変化量 · 病変数（膿瘍、炎症性結節、膿瘍及び炎症性結節、並びに排膿性瘻孔）のベースラインからの経時的変化量及び変化率 · International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System（IHS4）スコアのベースラインからの経時的変化 · 紅斑の重症度スコアのベースラインからの経時的変化 · Hurley 病期分類のベースラインからの経時的変化 · 皮膚疼痛の PGA スコア（過去 24 時間に被験者が経験した最も強い疼痛及び平均的な疼痛で評価）のベースラインからの経時的変化量及び変化率 · 医師による化膿性汗腺炎の全般的評価（HS-PGA）（6 段階尺度）のベースラインからの経時的変化 · 皮膚疾患の QOL 評価指標（DLQI）総スコアのベースラインからの経時的変化 · EuroQol Group が開発した QOL を評価するための質問票（EQ-5D-3L）の index スコア及び視覚的アナログ尺度（VAS）スコアのベースラインからの経時的変化 · 不安のスクリーニング尺度（HADS-A）及びうつのスクリーニング尺度（HADS-D）総スコアのベースラインからの経時的変化 追加の探索的評価項目として、BKZ の臨床反応の深さ（$HiSCR_{25}$、$HiSCR_{75}$ 及び $HiSCR_{90}$ 達成率で評価）及び病変の再燃について統計解析計画書で定義した。
	PK	血漿中 BKZ 濃度
	免疫原性	抗 BKZ 抗体濃度
	安全性	· 有害事象及び重篤な有害事象の発現率及び重症度 · 有害事象による試験中止 · バイタルサイン（血圧、脈拍数及び体温）及び体重のベースラインからの変化 · 12 誘導心電図の検査項目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 · 身体検査所見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：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、1 つ以上の有効性評価項目について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すべての被験者 PPS：FAS のうち、有効性主要評価項目に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱がない被験者［データの盲検解除前の解析前レビュー（中間解析及び最終解析時にそれぞれ実施）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 つ以上有するすべての被験者 解析方法： ベースライン特性、有効性、PK 及び安全性の結果については、記述統計量を用いて要約した。 連続変数については、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要約し、平均値の 95%信頼区間も示した。すべての解析結果の 95%信頼限界を、評価項目の測定値が取り得る範囲に制限した。カテゴリカル変数については、投与群及び来院時（該当する場合）別に頻度及び割合を要約した。 ベースライン値は、治験薬の初回投与前に得られた直近の測定値と定義した。規定又は規定外のいずれの測定値も、ベースライン値として使用可能とした。ベースライン来院時、治験薬の初回投与前に複数の測定値が得られた場合は、最後に得られた測定値をベースライン値とした。 有効性： 主要評価項目については PPS を対象に解析した。なお、主要評価項目の主解析並びにすべての補助解析及び感度分析について、FAS を対象とした解析も行った。すべての有効性解析において、主要な投与群間比較を BKZ 群と PBO 群の比較とした。Week 12 の $HiSCR_{50}$ 達成率については、BKZ 群とアダリムマブ群の比較も行った。主要評価項目に対してのみ、正式な統計解析を実施した。探索的評価項目については、投与群別に記述的に要約した。探索的評価項目の連続変数については、測定値及びベースラインからの変化量（該当する場合は変化率も含む）を一覧に示し、FAS を対象として投与群及び来院時別に記述統計量を算出した。探索的評価項目のカテゴリカル変数のベースラインからの変化については、投与群及びベースライン後の各来院時別に、表に要約した。 PK： 本試験では PK パラメータを算出しなかった。PK データについては血漿中 BKZ 濃度トラフ値に焦点を置き、PK-PPS のみを対象に解析し、幾何変動係数並びに幾何平均値及びその 95%信頼区間を含む記述統計量を算出した。 免疫原性： 免疫原性については PK-PPS を対象に解析した。抗 BKZ 抗体のデータを一覧に示し、来院時別に要約し、抗 BKZ 抗体陽性被験者の割合を算出した。 安全性： すべての安全性評価項目について、SS を対象に解析した。治験薬の初回投与前に発現した有害事象を治験薬投与前に発現した有害事象とし、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。治験薬の最終投与後 140 日よりも後に発現した有害事象については、治験薬投与後に発現した有害事象とみなさず、有害事象の表に含めなかった。
治験責任医師	39 名
治験実施医療機関	39 医療機関（北米、欧州及びアジア・太平洋地域）
公表文献	なし
治験実施期間	2017 年 9 月～2019 年 2 月

図 1.1-1　試験デザインの概要



BKZ：ビメキズマブ、IMP：治験薬、PBO：プラセボ、SFU：安全性追跡調査

Note: The first administration of IMP occurred at Baseline (Visit 2). The final dose of IMP was at Week 10; the primary efficacy variable was assessed at Week 12. The SFU Period commenced from a study participant's final dose of IMP.

Note: In order to maintain the blind throughout the study, a double-dummy approach was applied using placebo injections such that all study participants received the same number of injections at each corresponding visit. For a detailed description of IMP administration, see HS0001 CSR Section 3.7.2.

Note: The Week 4 formal interim analysis was replaced with an informal interim analysis in Protocol Amendment 1.

HS0001 CSR Figure 3-1

表 1.1-2　観察・検査実施スケジュール

	スクリーニング[a]	治療期間									SFU 期間
来院	1	2 (ベースライン、Day 1[b])	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12/SFU 来院/早期中止来院
Week[c]			2	4	5	6	7	8	9	10	12	30
実施項目												
文書同意取得	X											
人口統計学的特性及びベースライン特性[d]	X											
選択/除外基準の確認	X	X										
重要な既往歴及び合併症	X	X[e]										
化膿性汗腺炎の既往歴	X											
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
身体検査[f]	X	X	X	X		X		X		X	X	X
体重	X	X									X	X
バイタルサイン[g]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
12 誘導心電図	X	X		X				X			X	X
妊娠検査[h]	X	X		X				X			X	X
尿中薬物スクリーニング	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
血清学 (HIV、B 型及び C 型肝炎ウイルス検査)[i]	X											
胸部 X 線又は胸部 CT 検査[j]	X											
結核質問票	X	X									X	X
IGRA 結核検査[k]	X											X
血漿中 BKZ 濃度測定用採血[l]		X	X	X				X			X	X
PD 及び非遺伝的な薬理ゲノム学的解析用採血[l,m]		X						X			X	
薬理遺伝学的解析用採血[l,n]		X									X	
血漿中抗 BKZ 抗体測定用採血[l]		X	X	X				X			X	X
バイオマーカー測定用尿検体		X									X	
皮膚の病変部及び非病変部の生検		X									X	
写真撮影及びサーモグラフィ検査[o]		X		X				X			X	

表 1.1-2　観察・検査実施スケジュール（続き）

	スクリーニング[a]	治療期間									SFU 期間
来院	1	2 (ベースライン、Day 1[b])	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12/SFU 来院/早期中止来院
Week[c]	—	—	2	4	5	6	7	8	9	10	12	30
病変部の計数 (Hurley 病期分類の判定を含む)[p]	X	X	X	X		X		X		X	X	X
修正 Sartorius スコア		X									X	
紅斑の重症度スコア	X	X	X	X		X		X		X	X	X
皮膚疼痛の PGA スコア		X	X	X		X		X		X	X	X
HS-PGA		X	X	X		X		X		X	X	X
DLQI 総スコア		X	X	X		X		X		X	X	X
EQ-5D-3L		X	X	X		X		X		X	X	X
HADS-A 及び HADS-D 総スコア	X	X	X	X		X		X		X	X	X
C-SSRS	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
被験者番号の付与[q]	X											
無作為割付け[r]		X										
治験薬投与[s]		X	X	X	X	X	X	X	X	X		

BKZ：ビメキズマブ、IMP：治験薬、SFU：安全性追跡調査、TB：結核

Note: For study participants who prematurely terminated or completed the study, final study disposition was recorded at the Early Withdrawal Visit. All study participants who prematurely terminated the study, including those withdrawn from IMP, were asked to return for study assessments 12 weeks after the first dose (ie, the Week 12 Visit) and for an Early Withdrawal Visit that comprised the same assessments as planned for the SFU Visit (Visit 12; 20 weeks after the final dose of IMP).

a. The Screening Period lasted ≥2 weeks up to a maximum of 4 weeks prior to randomization (dosing could not occur earlier than 2 weeks after Screening due to IMP shipping timelines).

b. Day 1 was defined as the first day of administration and Day –1 was defined as the day before Day 1. Baseline (Visit 2) included a visit window of ±2 days for all assessments prior to the first dose of IMP.

c. Visit windows of ±3 days from the first dose at all visits except SFU. The SFU Visit window was −3 and +7 days from final dose.

d. Included lifestyle, childbearing potential, as applicable, height, and BMI.

e. Ensured no significant changes in medical history and concomitant disease.

f. Included an evaluation of signs and symptoms of active TB and risk of exposure to TB at Screening and the SFU Visit (Visit 12).

g. Vital signs (blood pressure, pulse rate, and temperature) were to be measured prior to blood sampling, and prior to dosing, where applicable.

h. Pregnancy testing was serum testing at Screening and the SFU Visit (Visit 12). The pregnancy test was urine at all other visits.

i. Study participants with HIV infection or who had evidence of, or tested positive for hepatitis B or hepatitis C virus were excluded. A positive test for the hepatitis B virus was defined as: 1) positive for hepatitis B surface antigen; or, 2) positive for anti-hepatitis B core antibody. A positive test for the hepatitis C virus was defined as: 1) positive for hepatitis C antibody, and 2) positive via a confirmatory test for hepatitis C virus (for example, hepatitis C virus polymerase chain reaction).

j. A chest x-ray must have been performed at Screening or must have occurred within 3 months prior to Screening and results must have been available at Baseline. A CT scan of the chest at Screening or within 3 months prior to Screening was acceptable, if available.

k. It was recommended that the QuantiFERON TB GOLD test be performed.

l. All blood samples were taken prior to dosing.

m. The PD variables measured included: cytokines/chemokines, serum complement, candidate biomarker analysis, and flow cytometry. The nonhereditary pharmacogenomic variables included RNA, proteins, and metabolites biomarkers.

n. A separate Informed Consent Form was required for study participants who decided to participate in the pharmacogenetic substudy. The Informed Consent Form must have been signed prior to collecting any samples for the substudy.

o. At certain sites, where feasible, representative photographs of the changes in skin were captured. Photographs were anonymized. Thermography (as described in HS0001 CSR Section 4.6) was also performed at the same sites as photography.
p. The lesion count was performed at every study visit and must have addressed all relevant anatomical regions in each study participant; Hurley Stage was included as an assessment performed during the lesion count (see HS0001 CSR Section 4.2.2.1 for more details). The data collected from the lesion count were used for the derivation of the HiSCR and International Hidradenitis Suppurativa Severity Score (see HS0001 CSR Section 4.1.2 and Section 4.2.2.2 for more details).
q. The Investigator or designee contacted the Interactive Response Technology for the study participant identification number.
r. Randomization to IMP occurred at Baseline (Visit 2) and an Interactive Response Technology was used for assigning eligible study participants to a treatment regimen. Study participants were randomized 2:1:1 to bimekizumab, placebo, or adalimumab (stratified by Baseline Hurley Stage).
s. Study participants received assigned IMP as described in HS0001 CSR Section 3.7.2. Because of differences in the dosing schedule between bimekizumab and adalimumab, a double-dummy approach was applied such that all study participants received 4 injections of IMP at Baseline; 2 injections of IMP at Weeks 2, 4, 6, 8, and 10; and 1 injection of IMP at Weeks 5, 7, and 9. The number of placebo and active injections varied by visit and treatment group, as shown in HS0001 CSR Table 3-3.

HS0001 CSR Table 3-4

1.1.2　被験者の構成

1.1.2.1　被験者の内訳

被験者の内訳（RS）を表 1.1-3 に示した。

試験参加の文書同意が得られた 167 例についてスクリーニングを実施し、77 例がスクリーニング脱落となった。最も多く報告された脱落理由は「参加不適格」（59 例、35.3%）であった（HS0001 CSR Table 1.1）。合計 90 例（BKZ 群 46 例、PBO 群 22 例、アダリムマブ群 22 例）が無作為に割り付けられ、試験を開始した。このうち 73 例（81.1%）が試験を完了し、試験を完了した被験者の割合は投与群間で同程度（範囲：77.3%～82.6%）であった。87 例（96.7%）が Week 4 を完了し、79 例（87.8%）が Week 12 を完了した。17 例（18.9%）が試験を中止した。多く報告された中止理由は同意撤回（有害事象に起因しない）（8 例、8.9%）及び追跡不能（6 例、6.7%）であった。

表 1.1-3　被験者の内訳−RS

	PBO 群 N=22 n (%)	アダリムマブ群 N=22 n (%)	BKZ 群 N=46 n (%)	全被験者 N=90 n (%)
無作為化例	22 (100)	22 (100)	46 (100)	90 (100)
試験完了例	18 (81.8)	17 (77.3)	38 (82.6)	73 (81.1)
Week 4 完了例	20 (90.9)	21 (95.5)	46 (100)	87 (96.7)
Week 12 完了例	19 (86.4)	18 (81.8)	42 (91.3)	79 (87.8)
試験中止例	4 (18.2)	5 (22.7)	8 (17.4)	17 (18.9)
中止理由				
有害事象	0	0	1 (2.2)	1 (1.1)
同意撤回 (有害事象に起因しない)	3 (13.6)	3 (13.6)	2 (4.3)	8 (8.9)
追跡不能	1 (4.5)	0	5 (10.9)	6 (6.7)
その他	0	2 (9.1)	0	2 (2.2)

BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団

Note: A study participant was defined as completing the study if all visits up to Visit 12 (Week 30) were completed. A study participant was defined as completing Week 4 and Week 12, respectively, if adequate efficacy data were available in the database to calculate the primary efficacy variable at the respective visit.

HS0001 CSR Table 1.4

1.1.3　被験者背景

1.1.3.1　人口統計学的特性

人口統計学的特性（SS）を表 1.1-4 に示した。

全体的に、人口統計学的特性は投与群間でおおむね均衡していた。全被験者の平均年齢は 36.7 歳（範囲：18～69 歳）であった。投与群別の平均年齢は、BKZ 群（37.4 歳）及び PBO 群（40.7 歳）で同程度であり、共にアダリムマブ群（31.1 歳）と比較して高かった。多くの被験者が女性（69.3%）であった。また、多くの被験者が白人（69.3%）で、非ヒスパニック又は非ラテン系（88.6%）であった。全被験者の体重の平均値は 97.60kg、BMI の平均値は 34.76kg/m^2 であった。被験者の多くは米国（50.0%）、オーストラリア（21.6%）及びロシア（12.5%）からの参加であった。

表 1.1-4　人口統計学的特性–SS

		PBO 群 N=21	アダリムマブ群 N=21	BKZ 群 N=46	全被験者 N=88
年齢 (歳)	平均値 (標準偏差) 中央値 最小値, 最大値	40.7 (12.8) 41.0 19, 69	31.1 (9.4) 30.0 19, 53	37.4 (11.9) 37.5 18, 62	36.7 (12.0) 36.0 18, 69
性別、n(%)	男性 女性	7 (33.3) 14 (66.7)	4 (19.0) 17 (81.0)	16 (34.8) 30 (65.2)	27 (30.7) 61 (69.3)
体重 (kg)	平均値 (標準偏差) 中央値 最小値, 最大値	94.81 (18.72) 96.20 62.1, 147.7	100.17 (23.76) 97.50 63.1, 156.0	97.71 (24.16) 96.75 50.8, 161.6	97.60 (22.71) 96.40 50.8, 161.6
身長 (cm)	平均値 (標準偏差) 中央値 最小値, 最大値	169.07 (10.39) 167.60 148.0, 187.9	166.25 (10.24) 165.10 149.9, 190.0	168.38 (10.12) 168.32 148.6, 197.0	168.04 (10.15) 167.10 148.0, 197.0
BMI (kg/m^2)	平均値 (標準偏差) 中央値 最小値, 最大値	33.20 (5.75) 34.00 23.3, 44.6	36.88 (10.61) 34.80 22.4, 59.1	34.50 (8.18) 33.65 18.9, 58.4	34.76 (8.35) 33.90 18.9, 59.1
人種、n(%)	アジア人 黒人 白人 その他/混血	1 (4.8) 6 (28.6) 12 (57.1) 2 (9.5)	3 (14.3) 4 (19.0) 14 (66.7) 0	0 10 (21.7) 35 (76.1) 1 (2.2)	4 (4.5) 20 (22.7) 61 (69.3) 3 (3.4)
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	3 (14.3) 18 (85.7)	4 (19.0) 17 (81.0)	3 (6.5) 43 (93.5)	10 (11.4) 78 (88.6)
国、n(%)	オーストラリア ベルギー デンマーク ドイツ ノルウェー ロシア 米国	3 (14.3) 0 0 2 (9.5) 0 3 (14.3) 13 (61.9)	5 (23.8) 1 (4.8) 2 (9.5) 0 0 3 (14.3) 10 (47.6)	11 (23.9) 0 1 (2.2) 6 (13.0) 2 (4.3) 5 (10.9) 21 (45.7)	19 (21.6) 1 (1.1) 3 (3.4) 8 (9.1) 2 (2.3) 11 (12.5) 44 (50.0)

BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ、SS：安全性解析対象集団
HS0001 CSR Table 2.1

1.1.3.2　疾患特性

ベースラインの疾患特性（FAS）を表 1.1-5 に示した。

化膿性汗腺炎に関連する疾患特性及びその他のベースラインの疾患特性は、高感度 C 反応性蛋白（hs-CRP）を除き、投与群間でおおむね均衡していた。全被験者のベースラインの hs-CRP の平均値は 18.3mg/L であり、投与群別ではアダリムマブ群（26.4mg/L）と比較して BKZ 群（15.3mg/L）及び PBO 群（16.9mg/L）で低かった。

全被験者の化膿性汗腺炎の罹病期間の平均値は 9.04 年（範囲：0.2～38.2 年）であった。2 例で、化膿性汗腺炎の正式な診断からの期間が 1 年未満（それぞれ 0.2 及び 0.9 年）であった（HS0001 CSR Listing 2.1.2.2）。ベースラインの HS-PGA については、「極めて重症」に該当する被験者（62.5%）が最も多く、次いで「中等症」（31.8%）及び「重症」（4.5%）に該当する被験者が多かった。「軽症」に該当する被験者は 1 例（1.1%）であり、「なし」又は「ごく軽症」に該当する被験者はいなかった。全被験者のうち、ベースラインの Hurley 病期分類が病期 II（48.9%）又は病期 III（51.1%）の被験者はそれぞれ約半数であり、多くの被験者でベースラインの紅斑の重症度スコアが 2（44.3%）又は 3（46.6%）であった。全被験者の修正 Sartorius スコアの平均値は 101.6 であった。

全被験者の IHS4 スコアの平均値は 43.1（重症に該当）であった。皮膚疼痛（過去 24 時間の平均的な疼痛及び最も強い疼痛）の PGA スコアの平均値は、それぞれ 4.1 及び 5.2 であった。全被験者の DLQI 総スコアの平均値は 12.6、EQ-5D-3L の index スコア及び VAS スコアの平均値はそれぞれ −0.2550 及び 63.5 であった。全被験者の HADS-A 及び HADS-D 総スコアの平均値はそれぞれ 5.0 及び 3.2 であり、いずれも基準範囲内（0〜7）であった。

表 1.1-5　ベースラインの疾患特性−FAS

	PBO 群 N=21	アダリムマブ群 N=21	BKZ 群 N=46	全被験者 N=88
罹病期間 (年)				
平均値 (標準偏差)	9.49 (8.44)	8.64 (5.68)	9.01 (8.75)	9.04 (7.96)
中央値	5.90	8.10	6.85	6.85
最小値, 最大値	0.9, 30.1	1.4, 19.2	0.2, 38.2	0.2, 38.2
hs-CRP (mg/L)				
平均値 (標準偏差)	16.9 (13.8)	26.4 (25.0)	15.3 (18.6)	18.3 (19.7)
中央値	9.88	17.1	10.6	11.1
最小値, 最大値	4.20, 51.41	1.05, 90.23	0.31, 106.96	0.31, 106.96
IHS4 スコア				
平均値 (標準偏差)	49.8 (34.7)	42.0 (26.1)	40.5 (29.8)	43.1 (30.1)
中央値	37.0	40.0	34.5	40.0
最小値, 最大値	7, 126	6, 89	4, 138	4, 138
皮膚疼痛の PGA スコア、平均値 (標準偏差)				
n	20	21	46	87
過去 24 時間の平均的な疼痛	4.0 (2.5)	5.0 (2.6)	3.7 (2.4)	4.1 (2.5)
過去 24 時間で最も強い疼痛	5.6 (2.7)	5.8 (2.7)	4.7 (2.8)	5.2 (2.8)
HS-PGA、n(%)				
なし	0	0	0	0
ごく軽症	0	0	0	0
軽症	0	0	1 (2.2)	1 (1.1)
中等症	6 (28.6)	7 (33.3)	15 (32.6)	28 (31.8)
重症	0	2 (9.5)	2 (4.3)	4 (4.5)
極めて重症	15 (71.4)	12 (57.1)	28 (60.9)	55 (62.5)
DLQI 総スコア				
平均値 (標準偏差)	12.7 (5.7)	14.5 (7.9)	11.7 (8.0)	12.6 (7.5)
中央値	13.0	12.0	9.5	11.0
最小値, 最大値	2, 24	4, 30	0, 28	0, 30
EQ-5D-3L の index スコア				
平均値 (標準偏差)	−0.2274 (0.4642)	−0.3890 (0.2151)	−0.2065 (0.5814)	−0.2550 (0.4907)
中央値	−0.2730	−0.3770	−0.2565	−0.2750
最小値, 最大値	−0.945, 1.000	−1.074, −0.204	−1.016, 1.000	−1.074, 1.000
EQ-5D-3L の VAS スコア				
平均値 (標準偏差)	68.1 (19.2)	60.0 (16.1)	62.9 (23.8)	63.5 (21.1)
中央値	70.0	65.0	69.0	69.0
最小値, 最大値	30, 100	30, 80	9, 98	9, 100
Hurley 病期分類、n(%)				
病期 II	10 (47.6)	10 (47.6)	23 (50.0)	43 (48.9)
病期 III	11 (52.4)	11 (52.4)	23 (50.0)	45 (51.1)
紅斑の重症度スコア、n(%)				
0	0	1 (4.8)	1 (2.2)	2 (2.3)
1	0	4 (19.0)	2 (4.3)	6 (6.8)
2	9 (42.9)	8 (38.1)	22 (47.8)	39 (44.3)
3	12 (57.1)	8 (38.1)	21 (45.7)	41 (46.6)

表 1.1-5　ベースラインの疾患特性–FAS（続き）

	PBO 群 N=21	アダリムマブ群 N=21	BKZ 群 N=46	全被験者 N=88
HADS-A 総スコア				
平均値 (標準偏差)	5.3 (3.4)	4.4 (2.9)	5.2 (3.5)	5.0 (3.3)
中央値	6.0	5.0	5.0	5.0
最小値, 最大値	0, 16	0, 12	0, 14	0, 16
HADS-D 総スコア				
平均値 (標準偏差)	3.1 (2.8)	3.5 (3.0)	3.1 (3.2)	3.2 (3.1)
中央値	3.0	3.0	2.0	2.0
最小値, 最大値	0, 9	0, 9	0, 12	0, 12
修正 Sartorius スコア				
平均値 (標準偏差)	116.4 (75.7)	117.1 (77.7)	87.7 (47.9)	101.6 (64.1)
中央値	75.0	110.0	86.5	91.5
最小値, 最大値	35, 291	30, 359	19, 236	19, 359

BKZ：ビメキズマブ、FAS：最大の解析対象集団、HS：化膿性汗腺炎、hs-CRP：高感度 C 反応性蛋白、PBO：プラセボ
Note: Duration of disease was calculated as date of Screening - date of HS diagnosis.
Note: Baseline was the result obtained on Day 1 or, if missing, Screening where available.
Note: Baseline Hurley Stage for each participant was the Worst Overall Hurley Stage derived from the Hurley Stages recorded across all anatomical regions. Baseline erythema was the Worst Overall erythema derived from the erythema recorded across all anatomical regions.
Note: Degree of erythema was scored according to the following grading: 0=no redness, 1=faint but discernible pink coloration, 2=moderate red coloration, 3=very red or bright red coloration.
HS0001 CSR Table 2.2.1、Table 2.2.3

ベースラインの病変数（FAS）を表 1.1-6 に示した。

ベースラインの Hurley 病期分類別の病変数は、投与群間でおおむね均衡しており、中等度～重度の化膿性汗腺炎の患者集団の特性を反映していた。全病期の BKZ 群の膿瘍及び炎症性結節の総数の平均値（14.5）は、PBO 群（22.1）及びアダリムマブ群（20.0）と比較して低かった。同様に、全病期の BKZ 群の炎症性結節の総数（平均値）は 9.8 であり、PBO 群（16.4）及びアダリムマブ群（15.8）と比較して低かった。全病期の膿瘍及び排膿性瘻孔（瘻孔又は排膿路）の総数は投与群間で同程度であった。

表 1.1-6　ベースラインの病変数–FAS

ベースラインの Hurley 病期分類	投与群	統計量	病変の種類			
			膿瘍	排膿性瘻孔	炎症性結節	膿瘍及び炎症性結節
病期 II	PBO 群	n	10	10	10	10
		平均値 (標準偏差)	4.9 (5.2)	3.2 (4.2)	19.9 (26.1)	24.8 (29.0)
		中央値	3.5	2.0	8.0	10.0
		最小値, 最大値	0, 17	0, 14	0, 85	2, 91
	アダリムマブ群	n	10	10	10	10
		平均値 (標準偏差)	2.4 (3.2)	2.4 (2.3)	13.5 (8.5)	15.9 (10.2)
		中央値	0.5	2.0	14.5	15.5
		最小値, 最大値	0, 8	0, 7	2, 26	2, 31
	BKZ 群	n	23	23	23	23
		平均値 (標準偏差)	3.7 (4.2)	2.7 (3.2)	10.4 (9.3)	14.1 (11.5)
		中央値	3.0	1.0	8.0	8.0
		最小値, 最大値	0, 14	0, 10	0, 39	3, 45

表 1.1-6　ベースラインの病変数–FAS（続き）

ベースラインの Hurley 病期分類	投与群	統計量	病変の種類			
			膿瘍	排膿性瘻孔	炎症性結節	膿瘍及び炎症性結節
病期 III	PBO 群	n	11	11	11	11
		平均値 (標準偏差)	6.5 (4.4)	7.5 (5.5)	13.2 (8.2)	19.7 (11.1)
		中央値	5.0	5.0	12.0	17.0
		最小値, 最大値	2, 16	0, 18	0, 29	5, 45
	アダリムマブ群	n	11	11	11	11
		平均値 (標準偏差)	5.9 (7.0)	6.3 (4.6)	17.8 (6.4)	23.7 (11.7)
		中央値	3.0	7.0	20.0	23.0
		最小値, 最大値	0, 18	0, 16	5, 27	5, 44
	BKZ 群	n	23	23	23	23
		平均値 (標準偏差)	5.7 (5.6)	8.0 (5.3)	9.3 (7.9)	15.0 (12.6)
		中央値	5.0	9.0	6.0	12.0
		最小値, 最大値	0, 22	0, 17	0, 34	4, 56
全病期	PBO 群	n	21	21	21	21
		平均値 (標準偏差)	5.8 (4.7)	5.5 (5.3)	16.4 (18.8)	22.1 (21.2)
		中央値	5.0	4.0	9.0	14.0
		最小値, 最大値	0, 17	0, 18	0, 85	2, 91
	アダリムマブ群	n	21	21	21	21
		平均値 (標準偏差)	4.2 (5.7)	4.4 (4.1)	15.8 (7.6)	20.0 (11.5)
		中央値	1.0	2.0	16.0	22.0
		最小値, 最大値	0, 18	0, 16	2, 27	2, 44
	BKZ 群	n	46	46	46	46
		平均値 (標準偏差)	4.7 (5.0)	5.3 (5.1)	9.8 (8.6)	14.5 (11.9)
		中央値	3.0	3.0	7.5	9.0
		最小値, 最大値	0, 22	0, 17	0, 39	3, 56

BKZ：ビメキズマブ、FAS：最大の解析対象集団、PBO：プラセボ
Note: Baseline was the result obtained on Day 1 or, if missing, Screening where available.
Note: Baseline Hurley Stage for each study participant was the Worst Overall Hurley Stage derived from the Hurley Stages recorded across all anatomical regions.
HS0001 CSR Table 2.2.5

全体的に、ベースラインの疾患特性は中等度～重度の化膿性汗腺炎の患者集団の特性を反映していた。

1.1.4　有効性

1.1.4.1　主要評価項目（Week 12 の $HiSCR_{50}$ 達成率）

1.1.4.1.1　主解析

事前情報分布を用いた Bayesian 解析による Week 12 の $HiSCR_{50}$ 達成率（PPS-NRI）を表 1.1-7 に示した。

本試験の概念実証は、Bayesian ロジスティック回帰モデルによる Week 12 の $HiSCR_{50}$ 達成率について、BKZ 群と PBO 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。有効性の主解析の結果、事後確率は 99.8%であった。すなわち、概念実証は達成され、真の Week 12 の $HiSCR_{50}$ 達成率が PBO 群と比較して BKZ 群で高いことを支持する強力な統計学的エビデンスが示された。Non-responder imputation（NRI）法で欠測値を補完した解析では、Week 12 の $HiSCR_{50}$ 達成率の投与群間差における事後推定値（平均値）は 31.2%（95%信用区間：11.0%～50.4%）であり、Week 12 の $HiSCR_{50}$ 達成率の各投与群における事後推定値（平均値）

は、BKZ 群で 57.3%（95%信用区間：42.4%～71.4%）、PBO 群で 26.1%（95%信用区間：13.8%～40.5%）であった。

表 1.1-7　事前情報分布を用いた Bayesian 解析による Week 12 の $HiSCR_{50}$ 達成率–PPS（NRI）

	PBO 群 N=30000	BKZ 群 N=30000
$HiSCR_{50}$ 達成率の事後推定値 (%)		
平均値 (標準偏差)	26.1 (6.8)	57.3 (7.4)
中央値	25.7	57.4
95%信用区間	13.8, 40.5	42.4, 71.4
95%最高事後密度区間	12.9, 39.2	42.6, 71.6
BKZ 群の PBO 群との群間差における事後推定値 (%)		
平均値 (標準偏差)	31.2 (10.1)	
95%信用区間 [a]	11.0, 50.4	
95%最高事後密度区間	11.2, 50.5	
PBO 群との群間差が 0%超である事後確率 (%)	99.8	

BKZ：ビメキズマブ、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、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 Bayesian logistic regression model where the number of responders was assumed to follow a binomial distribution. Treatment and Baseline Hurley Stage were included as predictors in the model.
Note: probability [difference > 0%] (%) = probability that the BKZ response rate was greater than the PBO response rate.
Note: Study participants with missing data at Week 12 (due to early discontinuation or other reason) were considered as nonresponders for the analysis.
a 95% credible and highest posterior density intervals are presented for the BKZ vs PBO comparison, and 60% credible and HPD intervals are presented for the BKZ vs adalimumab comparison (HS0001 CSR Table 8-2).
HS0001 CSR Table 4.1.1

1.1.4.1.2　補助解析及び感度分析

事前情報分布を用いた Bayesian 解析による Week 12 の $HiSCR_{50}$ 達成率（BKZ 群とアダリムマブ群の比較）（PPS-NRI）を表 1.1-8 に示した。

BKZ 投与で認められる改善が、現在の標準治療薬で認められる改善と同程度であるかを評価するため、BKZ 群とアダリムマブ群で $HiSCR_{50}$ 達成率を比較した。

BKZ 群とアダリムマブ群の投与群間差を示す統計学的エビデンスは得られなかった。Week 12 の $HiSCR_{50}$ 達成率の投与群間差における事後推定値（平均値）は−2.2%（60%信用区間：−11.2%～6.6%）であった。また、Week 12 の $HiSCR_{50}$ 達成率について、BKZ 群とアダリムマブ群の投与群間差が 0 超となる推定事後確率は 42.1%であった。$HiSCR_{50}$ 達成率における PBO 群に対する BKZ 群の優越性とアダリムマブ群の優越性は同程度であり、Week 12 の $HiSCR_{50}$ 達成率の事後推定値（平均値）は、PBO 群で 26.1%（表 1.1-7）であったのに対し、BKZ 群で 57.3%及びアダリムマブ群で 59.5%であった。

表 1.1-8　事前情報分布を用いた Bayesian 解析による Week 12 の $HiSCR_{50}$ 達成率（BKZ 群とアダリムマブ群の比較）−PPS（NRI）

	アダリムマブ群 N=30000	BKZ 群 N=30000
$HiSCR_{50}$ 達成率の事後推定値 (%)		
平均値 (標準偏差)	59.5 (7.7)	57.3 (7.4)
中央値	59.7	57.4
95%信用区間	44.2, 73.9	42.4, 71.4
95%最高事後密度区間	44.6, 74.2	42.6, 71.6
BKZ 群のアダリムマブ群との群間差における事後推定値 (%)		
平均値 (標準偏差)	−2.2 (10.6)	
60%信用区間	−11.2, 6.6	
60%最高事後密度区間	−10.9, 7.0	
アダリムマブ群との群間差が 0%超である事後確率 (%)	42.1	

BKZ：ビメキズマブ、NRI：non-responder imputation、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 Bayesian logistic regression model where the number of responders was assumed to follow a binomial distribution. Treatment and Baseline Hurley Stage were included as predictors in the model.
Note: probability [difference > 0%] (%) = probability that the BKZ response rate was greater than the adalimumab response rate.
Note: Study participants with missing data at Week 12 (due to early discontinuation or other reason) were considered as nonresponders for the analysis.
HS0001 CSR Table 4.1.1

その他のすべての補助解析及び感度分析で、主要評価項目（Week 12 の $HiSCR_{50}$ 達成率）の主解析と一致する結果が得られ、主解析の結果が支持された。

1.1.4.2　探索的評価項目

1.1.4.2.1　皮膚疼痛の PGA スコア

1.1.4.2.1.1　皮膚疼痛の PGA スコアのベースラインからの変化量及び変化率

皮膚疼痛の PGA スコア（最も強い疼痛で評価）のベースラインからの変化量（FAS）を表 1.1-9 に示した。

皮膚疼痛の PGA スコアは 0〜10 の点数スケールから算出され、スコアが高いほど皮膚疼痛が強いことを示す。

ベースラインの皮膚疼痛（過去 24 時間で最も強い疼痛で評価）は BKZ 群及び PBO 群共におおむね中等度であり、PGA スコアの平均値はそれぞれ 4.7 及び 5.6 であった（表 1.1-5）。

PGA スコア（最も強い疼痛で評価）の平均値は、Week 2 に PBO 群と比較して BKZ 群でベースラインから大きく減少し、Week 12 までの各評価時点でも一貫して BKZ 群で大きく減少した。Week 12 の BKZ 群の PGA スコアの平均値は 2.4（ベースラインから 43.79%減少）であり、最も強い皮膚疼痛が軽度（すなわち改善）となった。一方、PBO 群の PGA スコアの平均値は 5.1（ベースラインから 10.24%減少）であり、最も強い皮膚疼痛は依然として中等度であることが示された（HS0001 CSR Table 4.6.1）。

ベースラインの皮膚疼痛（過去 24 時間の平均的な疼痛で評価）は BKZ 群及び PBO 群共におおむね中等度であり、PGA スコアの平均値はそれぞれ 3.7 及び 4.0 であった（表 1.1-5）。

PGA スコア（平均的な疼痛で評価）の平均値は、Week 2 に PBO 群と比較して BKZ 群でベースラインから大きく減少し、Week 12 までの各評価時点でも一貫して BKZ 群で大きく減少した。Week 12 の BKZ 群の PGA スコアの平均値は 1.8（ベースラインから 43.15%減少）であり、平均的

な皮膚疼痛が軽度となった。一方、PBO 群の PGA スコアの平均値は 4.2（ベースラインから 20.40%増加）であり、平均的な皮膚疼痛が悪化したことが示された（HS0001 CSR Table 4.6.1）。

BKZ 群及びアダリムマブ群の PGA スコアのベースラインからの変化量は、過去 24 時間で最も強い疼痛及び過去 24 時間の平均的な疼痛のいずれで評価した場合も、治療期間を通じておおむね同程度であった（HS0001 CSR Table 4.6.1）。

表 1.1-9　皮膚疼痛の PGA スコア（最も強い疼痛で評価）のベースラインからの変化量–FAS

	PBO 群 N=21				アダリムマブ群 N=21				BKZ 群 N=46			
	n	平均値 (標準偏差)	n	ベースラインからの平均変化量 (標準偏差)	n	平均値 (標準偏差)	n	ベースラインからの平均変化量 (標準偏差)	n	平均値 (標準偏差)	n	ベースラインからの平均変化量 (標準偏差)
ベースライン	20	5.6 (2.7)	—	—	21	5.8 (2.7)	—	—	46	4.7 (2.8)	—	—
Week 2	21	5.9 (2.3)	20	0.6 (2.6)	21	3.8 (2.7)	21	−2.0 (1.7)	46	2.8 (2.5)	46	−1.8 (3.1)
Week 4	20	5.7 (2.5)	19	0.3 (3.7)	21	4.5 (3.0)	21	−1.3 (2.6)	46	2.4 (2.7)	46	−2.3 (3.4)
Week 6	20	5.0 (3.2)	19	−0.5 (3.0)	19	3.7 (2.7)	19	−1.8 (3.1)	45	3.0 (2.7)	45	−1.6 (3.1)
Week 8	20	4.8 (3.2)	19	−0.9 (2.7)	19	3.1 (2.8)	19	−2.5 (2.9)	43	2.8 (2.6)	43	−1.9 (3.6)
Week 10	19	4.1 (3.1)	18	−1.2 (3.0)	19	3.7 (2.6)	19	−1.9 (1.9)	43	2.2 (2.4)	43	−2.4 (3.2)
Week 12	19	5.1 (2.7)	18	−0.5 (3.7)	18	3.9 (3.1)	18	−1.4 (2.3)	42	2.4 (2.4)	42	−2.2 (3.2)

BKZ：ビメキズマブ、FAS：最大の解析対象集団、PBO：プラセボ
HS0001 CSR Table 4.6.1

1.1.4.2.1.2 Week 12 の皮膚疼痛の PGA スコア

ベースラインの皮膚疼痛の PGA スコア（過去 24 時間で最も強い疼痛で評価）は BKZ 群と PBO 群でおおむね同程度であり、平均値はそれぞれ 4.7 及び 5.6 であった（表 1.1-5）。

Week 12 に皮膚疼痛の PGA スコアがベースラインから 30%以上減少し、かつ 1 単位以上減少した被験者の割合は、PBO 群（36.8%）と比較して BKZ 群（64.3%）で大きかった（HS0001 CSR Table 4.6.2）。

1.1.4.2.2 病変数の経時的変化

1.1.4.2.2.1 病変数のベースラインからの変化量及び変化率

病変数（病変の種類別）のベースラインからの変化量及び変化率（FAS）を表 1.1-10 に示した。

ベースラインの病変数の平均値は BKZ 群と PBO 群でおおむね同程度であったが、炎症性結節（BKZ 群 9.8、PBO 群 16.4）並びに膿瘍及び炎症性結節（BKZ 群 14.5、PBO 群 22.1）については PBO 群と比較して BKZ 群で低かった。

HiSCR を構成する各病変数の平均値は、Week 2 に PBO 群と比較して BKZ 群でベースラインから大きく減少し、Week 12 までの各評価時点でも一貫して BKZ 群で大きく減少した。Week 12 の各病変数のベースラインからの平均変化量は、膿瘍が BKZ 群−3.0 及び PBO 群−0.9（以下同順）、排膿性瘻孔が−3.1 及び−0.9、炎症性結節が−6.3 及び−3.9、膿瘍及び炎症性結節が−9.4 及び−4.8 であり、いずれも PBO 群と比較して BKZ 群で大きく減少した。同様に、Week 12 の各病変数のベースラインからの平均変化率は、膿瘍が BKZ 群−62.12%及び PBO 群−20.96%（以下同順）、排膿性瘻孔が−54.59%及び 6.83%、炎症性結節が−56.78%及び 2.20%、膿瘍及び炎症性結節が−54.08%及び −2.26%であり、いずれも PBO 群と比較して BKZ 群で大きく減少した。

表 1.1-10　病変数（病変の種類別）のベースラインからの変化量及び変化率–FAS

投与群	Visit	統計量	病変の種類			
			膿瘍	排膿性瘻孔	炎症性結節	膿瘍及び炎症性結節
PBO 群 N=21	ベースライン	平均値 (標準偏差)	5.8 (4.7)	5.5 (5.3)	16.4 (18.8)	22.1 (21.2)
	Week 2	ベースラインからの平均変化量 (標準偏差)	0 (3.8)	−0.7 (2.7)	−1.0 (8.3)	−1.1 (11.3)
		ベースラインからの平均変化率 (標準偏差)、%	−10.96 (59.53)	3.04 (63.04)	5.46 (70.05)	3.26 (52.95)
	Week 4	ベースラインからの平均変化量 (標準偏差)	0.2 (5.6)	−1.3 (3.8)	−0.8 (9.0)	−0.6 (13.2)
		ベースラインからの平均変化率 (標準偏差)、%	−6.65 (79.00)	−11.17 (115.40)	−1.51 (56.97)	−2.73 (54.84)
	Week 6	ベースラインからの平均変化量 (標準偏差)	−0.4 (5.8)	−1.4 (4.9)	−0.7 (8.9)	−1.0 (13.0)
		ベースラインからの平均変化率 (標準偏差)、%	−7.33 (96.23)	−14.46 (73.43)	6.51 (80.90)	17.31 (108.25)
	Week 8	ベースラインからの平均変化量 (標準偏差)	−0.1 (5.4)	−0.6 (4.4)	0.6 (10.1)	0.6 (13.2)
		ベースラインからの平均変化率 (標準偏差)、%	−13.72 (92.86)	12.62 (92.05)	18.67 (82.13)	9.16 (79.09)
	Week 10	ベースラインからの平均変化量 (標準偏差)	−1.1 (4.8)	−0.7 (3.7)	−0.5 (12.0)	−1.6 (15.0)
		ベースラインからの平均変化率 (標準偏差)、%	−24.68 (73.58)	7.68 (77.91)	5.11 (99.75)	−1.41 (89.28)
	Week 12	ベースラインからの平均変化量 (標準偏差)	−0.9 (5.0)	−0.9 (4.1)	−3.9 (12.1)	−4.8 (15.8)
		ベースラインからの平均変化率 (標準偏差)、%	−20.96 (83.85)	6.83 (71.35)	2.20 (101.37)	−2.26 (89.44)
BKZ 群 N=46	ベースライン	平均値 (標準偏差)	4.7 (5.0)	5.3 (5.1)	9.8 (8.6)	14.5 (11.9)
	Week 2	ベースラインからの平均変化量 (標準偏差)	−2.0 (3.1)	−1.0 (3.4)	−2.6 (4.4)	−4.5 (6.0)
		ベースラインからの平均変化率 (標準偏差)、%	−50.39 (39.37)	−10.65 (74.52)	−29.34 (56.73)	−34.45 (55.50)
	Week 4	ベースラインからの平均変化量 (標準偏差)	−2.7 (3.3)	−1.8 (2.7)	−4.5 (7.2)	−7.2 (8.4)
		ベースラインからの平均変化率 (標準偏差)、%	−68.27 (36.28)	−30.20 (68.24)	−46.03 (50.29)	−53.36 (39.77)
	Week 6	ベースラインからの平均変化量 (標準偏差)	−3.3 (4.3)	−2.3 (3.4)	−5.2 (7.5)	−8.5 (9.7)
		ベースラインからの平均変化率 (標準偏差)、%	−73.34 (39.56)	−41.24 (72.38)	−51.39 (58.89)	−60.63 (39.89)
	Week 8	ベースラインからの平均変化量 (標準偏差)	−3.7 (4.1)	−2.6 (4.3)	−6.0 (8.5)	−9.7 (10.7)
		ベースラインからの平均変化率 (標準偏差)、%	−82.62 (27.37)	−29.29 (92.08)	−52.60 (63.95)	−60.96 (52.97)
	Week 10	ベースラインからの平均変化量 (標準偏差)	−3.5 (4.2)	−3.0 (4.1)	−6.7 (7.7)	−10.2 (9.8)
		ベースラインからの平均変化率 (標準偏差)、%	−77.84 (32.71)	−51.61 (58.69)	−62.49 (57.08)	−66.75 (44.05)
	Week 12	ベースラインからの平均変化量 (標準偏差)	−3.0 (4.7)	−3.1 (4.2)	−6.3 (9.0)	−9.4 (11.8)
		ベースラインからの平均変化率 (標準偏差)、%	−62.12 (54.92)	−54.59 (54.36)	−56.78 (69.33)	−54.08 (67.32)

BKZ：ビメキズマブ、FAS：最大の解析対象集団、PBO：プラセボ
Note: Baseline was the result obtained on Day 1 or, if missing, Screening, where available.
HS0001 CSR Table 2.2.5、Table 4.3.2.2、 Table 4.3.2.3

1.1.4.2.2.2　病変の再燃

治療期間中に病変の再燃が認められた被験者の割合（FAS）を表 1.1-11 に示した。

治療期間中のいずれかの時点で病変の再燃が認められた被験者の割合は、PBO 群の 52.4%（11 例）と比較して BKZ 群では 8.7%（4 例）と小さかった。病変の再燃が認められた被験者の割合は、Week 2 に PBO 群と比較して BKZ 群で小さく、Week 12 までの各評価時点でも一貫して BKZ 群で小さかった。

表 1.1-11　治療期間中に病変の再燃が認められた被験者の割合–FAS

	PBO 群 N=21		BKZ 群 N=46	
病変の再燃	なし n/Nsub (%)	あり n/Nsub (%)	なし n/Nsub (%)	あり n/Nsub (%)
Week 2	16/21 (76.2)	5/21 (23.8)	45/46 (97.8)	1/46 (2.2)
Week 4	15/20 (75.0)	5/20 (25.0)	45/46 (97.8)	1/46 (2.2)
Week 6	15/20 (75.0)	5/20 (25.0)	44/45 (97.8)	1/45 (2.2)
Week 8	14/20 (70.0)	6/20 (30.0)	42/43 (97.7)	1/43 (2.3)
Week 10	13/19 (68.4)	6/19 (31.6)	42/43 (97.7)	1/43 (2.3)
Week 12	15/19 (78.9)	4/19 (21.1)	39/42 (92.9)	3/42 (7.1)
治療期間中のいずれかの時点	10/21 (47.6)	11/21 (52.4)	42/46 (91.3)	4/46 (8.7)

AN：膿瘍及び炎症性結節、BKZ：ビメキズマブ、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、PBO：プラセボ
Note: Nsub=number of study participants with nonmissing data in each treatment group.
Note: A study participant had a disease flare if ≥25% increase in AN count with at least an increase of 2 AN relative to Baseline was observed.
Note: Baseline was the result obtained on Day 1 or, if missing, Screening, where available.
HS0001 CSR Table 4.4.2.1

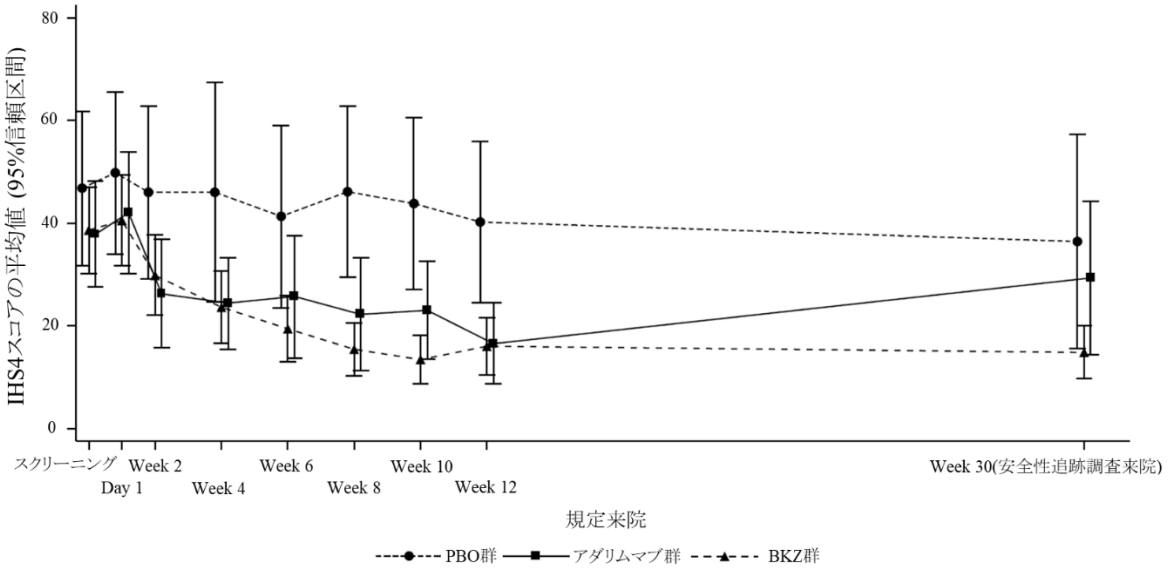
1.1.4.2.3　IHS4 スコアのベースラインからの経時的変化

IHS4 スコアの平均値の経時的変化（FAS）を図 1.1-2 に示した。

ベースラインの病変の重症度は BKZ 群と PBO 群で同程度であり、IHS4 スコアの平均値（標準偏差）は BKZ 群 40.5（29.8）及び PBO 群 49.8（34.7）であった（表 1.1-5）。いずれの投与群も、ベースラインの病変の重症度が重症であることが示された。

IHS4 スコアの平均値は、Week 2 に PBO 群と比較して BKZ 群で著しく大きく減少し、Week 12 までの各評価時点でも一貫して BKZ 群で著しく大きく減少した。Week 12 の IHS4 スコアのベースラインからの平均変化量（標準偏差）は、BKZ 群で−24.9（26.7）、PBO 群で−9.3（27.5）であり、PBO 群と比較して BKZ 群で大きく減少した（HS0001 CSR Table 4.5）。

図 1.1-2　IHS4 スコアの平均値の経時的変化−FAS



BKZ：ビメキズマブ、FAS：最大の解析対象集団、PBO：プラセボ
Note: Baseline was the result obtained on Day 1 or, if missing, Screening, where available.
HS0001 CSR Figure 5.1

1.1.4.2.4　Hurley 病期分類のベースラインからの経時的変化

BKZ 群及び PBO 群共に、ベースラインの Hurley 病期分類が病期 II（BKZ 群 50.0%、PBO 群 47.6%）又は病期 III（BKZ 群 50.0%、PBO 群 52.4%）の被験者はそれぞれ約半数であった。本試験の組入れ基準に従い、ベースラインの Hurley 病期分類が病期 I の被験者はいなかった（表 1.1-5、HS0001 CSR Table 4.11.1）。

病変の重症度が改善した被験者の割合は、Week 2 に PBO 群と比較して BKZ 群で大きく、Week 12 までの各評価時点でも一貫して BKZ 群で大きかった（HS0001 CSR Table 4.11.2）。

1.1.4.2.5　Week 12 の膿瘍及び炎症性結節の総数

Week 12 の膿瘍及び炎症性結節の総数（FAS）を表 1.1-12 に示した。

ベースラインの膿瘍及び炎症性結節の総数の平均値は、PBO 群（22.1）と比較して BKZ 群（14.5）で低かった（表 1.1-6）。

Week 12 の膿瘍及び炎症性結節の総数が 2 超であった被験者の割合は PBO 群で 84.2%であり、0 又は 1 であった被験者は PBO 群にはいなかった。一方、BKZ 群では、Week 12 の膿瘍及び炎症性結節の総数が 2 超であった被験者の割合は 42.9%であり、0 及び 1 であった被験者の割合はそれぞれ 23.8%及び 21.4%であった。Week 12 の膿瘍及び炎症性結節の総数が 2 であった被験者の割合には、BKZ 群と PBO 群で明確な差は認められなかった。

表 1.1-12　Week 12 の膿瘍及び炎症性結節の総数−FAS

膿瘍及び炎症性結節の総数	PBO 群 N=21 n/Nsub (%)	BKZ 群 N=46 n/Nsub (%)
0、1 又は 2	3/19 (15.8)	24/42 (57.1)
0	0	10/42 (23.8)
1	0	9/42 (21.4)
2	3/19 (15.8)	5/42 (11.9)
2 超	16/19 (84.2)	18/42 (42.9)

AN：膿瘍及び炎症性結節、BKZ：ビメキズマブ、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、PBO：プラセボ

Note: Nsub was the number of study participants with nonmissing AN count data at Week 12. Percentages were based on Nsub.

Note: N was the number of study participants in the FAS for each treatment; n was the number of study participants meeting the criteria in the given category.

HS0001 CSR Table 4.4.1

1.1.4.2.6　Week 12 の修正 Sartorius スコアのベースラインからの変化量

ベースラインの修正 Sartorius スコアの平均値は、BKZ 群 87.7 及び PBO 群 116.4 であった（表 1.1-5）。

Week 12 の修正 Sartorius スコアのベースラインからの平均変化量は、PBO 群（−21.7）と比較して BKZ 群（−40.4）で大きく減少した（HS0001 CSR Table 4.7）。

1.1.4.2.7　HS-PGA のベースラインからの経時的変化

Week 12 の HS-PGA のベースラインからの推移（FAS）を表 1.1-13 に示した。

ベースラインの HS-PGA が「なし」及び「ごく軽症」に該当する被験者はいなかった。ベースラインの HS-PGA が「極めて重症」に該当する被験者は、BKZ 群（60.9%）及び PBO 群（71.4%）共に多かった（表 1.1-5）。

Week 12 の HS-PGA がベースラインの「極めて重症」から改善した被験者は、PBO 群と比較して BKZ 群で多かった。Week 12 の HS-PGA が「なし」、「ごく軽症」及び「軽症」に該当する被験者も、PBO 群と比較して BKZ 群で多かった。

表 1.1-13　Week 12 の HS-PGA のベースラインからの推移–FAS

投与群	ベースライン	Week 12 の HS-PGA						
		なし n/Nsub (%)	ごく軽症 n/Nsub (%)	軽症 n/Nsub (%)	中等症 n/Nsub (%)	重症 n/Nsub (%)	極めて重症 n/Nsub (%)	合計 n/Nsub (%)
PBO 群	軽症	0	0	0	0	0	0	0
N=21	中等症	0	0	1/19 (5.3)	2/19 (10.5)	1/19 (5.3)	1/19 (5.3)	5/19 (26.3)
	重症	0	0	0	0	0	0	0
	極めて重症	0	0	0	1/19 (5.3)	3/19 (15.8)	10/19 (52.6)	14/19 (73.7)
	合計	0	0	1/19 (5.3)	3/19 (15.8)	4/19 (21.1)	11/19 (57.9)	19/19 (100)
BKZ 群	軽症	0	0	0	1/42 (2.4)	0	0	1/42 (2.4)
N=46	中等症	1/42 (2.4)	2/42 (4.8)	3/42 (7.1)	7/42 (16.7)	0	1/42 (2.4)	14/42 (33.3)
	重症	0	0	0	1/42 (2.4)	1/42 (2.4)	0	2/42 (4.8)
	極めて重症	2/42 (4.8)	0	5/42 (11.9)	6/42 (14.3)	2/42 (4.8)	10/42 (23.8)	25/42 (59.5)
	合計	3/42 (7.1)	2/42 (4.8)	8/42 (19.0)	15/42 (35.7)	3/42 (7.1)	11/42 (26.2)	42/42 (100)

BKZ：ビメキズマブ、FAS：最大の解析対象集団、HS：化膿性汗腺炎、Nsub：当該来院時に測定された被験者数、PBO：プラセボ
Note: Nsub was the number of study participants with nonmissing HS-Physician's Global Assessment at each visit. Percentages were based on Nsub.
Note: Baseline was the result obtained on Day 1.
HS0001 CSR Table 4.8.2

1.1.4.2.8　DLQI 総スコアのベースラインからの経時的変化

Week 12 の DLQI 総スコアのベースラインからの変化量（FAS）を表 1.1-14 に示した。

ベースラインの DLQI 総スコアの平均値は、投与群間で同程度であった（表 1.1-5）。

DLQI 総スコアの平均値は、Week 2 に PBO 群と比較して BKZ 群でベースラインから大きく減少（すなわち健康関連 QOL が改善）し、Week 12 までの各評価時点でも一貫して BKZ 群で大きく減少した（HS0001 CSR Table 4.9.1）。Week 12 の DLQI 総スコアのベースラインからの平均変化量は、PBO 群の−0.8 に対し、BKZ 群では−5.4 であった。

DLQI 総スコアで臨床的に意味のある最小の差（ベースラインから 4 ポイント以上の改善）を達成した被験者の割合は、Week 2 に PBO 群と比較して BKZ 群で大きく、Week 12 までの各評価時点でも一貫して BKZ 群で大きかった。Week 12 に DLQI 総スコアで臨床的に意味のある最小の差を達成した被験者の割合は、PBO 群の 35.0%に対し、BKZ 群では 61.5%であった。同様に、Week 12 までの各評価時点の DLQI 改善率は、PBO 群と比較して BKZ 群で一貫して高かった。Week 12 の DLQI 改善率は、PBO 群の 0%に対し、BKZ 群では 35.9%であった（HS0001 CSR Table 4.9.2）。

Week 12 に DLQI 総スコアで臨床的に意味のある最小の差を達成した被験者の割合は、BKZ 群（61.5%）とアダリムマブ群（66.7%）で同程度であった。DLQI 改善率は、アダリムマブ群（14.3%）と比較して BKZ 群（35.9%）で高かった（HS0001 CSR Table 4.9.2）。

表 1.1-14　Week 12 の DLQI 総スコアのベースラインからの変化量−FAS

	PBO N=21		アダリムマブ群 N=21		BKZ 群 N=46	
	n	平均値 (標準偏差)	n	平均値 (標準偏差)	n	平均値 (標準偏差)
ベースライン	21	12.7 (5.7)	21	14.5 (7.9)	46	11.7 (8.0)
Week 12	19	11.2 (5.7)	18	6.4 (3.9)	42	6.1 (7.1)
ベースラインからの変化量	19	−0.8 (6.6)	18	−7.5 (6.0)	42	−5.4 (6.8)

BKZ：ビメキズマブ、FAS：最大の解析対象集団、PBO：プラセボ
HS0001 CSR Table 4.9.1

1.1.4.2.9　EQ-5D-3L のベースラインからの経時的変化

ベースラインの EQ-5D-3L の VAS スコアの平均値は、BKZ 群（62.9）及び PBO 群（68.1）で同程度であった（表 1.1-5）。

EQ-5D-3L の VAS スコアの平均値は、Week 2 に PBO 群と比較して BKZ 群でベースラインから大きく増加（すなわち全般的な健康状態が改善）し、Week 12 までの各評価時点でも一貫して BKZ 群で大きく増加した。Week 12 の EQ-5D-3L の VAS スコアのベースラインからの平均変化量（標準偏差）は、PBO 群の−2.4（23.5）に対し、BKZ 群では 11.2（24.5）であった（HS0001 CSR Table 4.10.4）。

ベースラインの EQ-5D-3L の index スコアの平均値は、BKZ 群（−0.2065）及び PBO 群（−0.2274）で同程度であった（表 1.1-5）。

EQ-5D-3L の index スコアの平均値は、Week 2 に PBO 群と比較して BKZ 群で大きくベースラインから増加（すなわち健康状態が改善）し、Week 12 までの各評価時点でも一貫して大きく増加した（HS0001 CSR Table 4.10.4）。

1.1.4.2.10　紅斑の重症度スコアのベースラインからの経時的変化

紅斑の重症度の評価では、0（赤色を認めない）～3（著しい赤色又は鮮赤色）の 4 段階の順序スケールを用いる。スコアが 1（軽度だが明確なピンク色）又は 2（中等度の赤色）の場合、中等度の紅斑であることを示す。

ベースラインの紅斑の重症度スコアは、多くの被験者で 2 又は 3 であった。ベースラインの紅斑の重症度スコアが 3（重度）であった被験者は、BKZ 群 45.7%、PBO 群 57.1%であった。スコアが 0 又は 1 の被験者は、いずれの投与群でも少なかった（表 1.1-5）。

治療期間を通じて、BKZ 群では多くの被験者で紅斑の重症度スコアがベースラインから変化しないか 1 以上改善したが、PBO 群では多くの被験者でスコアが変化せず、3（重度）のままであった。Week 12 に紅斑の重症度スコアが 3（重度）であった被験者の割合は、PBO 群（47.4%）と比較して BKZ 群（14.3%）で低かった（HS0001 CSR Table 4.12.2）。

1.1.4.2.11　HADS-A 及び HADS-D 総スコアのベースラインからの経時的変化

HADS-A 及び HADS-D 総スコアは、それぞれ不安及びうつの尺度である。いずれも 0～21 の範囲で評価し、スコアが高い場合は状態が悪いことを示す。総スコアが 8 未満であれば正常と判断される [1), 2)]。

ベースラインの HADS-A 及び HADS-D 総スコアは、BKZ 群及び PBO 群共に基準範囲内であり、同程度であった。ベースラインの HADS-A 総スコアの平均値は、BKZ 群で 5.2、PBO 群で 5.3 であり、HADS-D 総スコアの平均値は両投与群共に 3.1 であった（表 1.1-5）。

Week 2 から Week 12 まで、BKZ 群及び PBO 群の HADS-A 及び HADS-D 総スコアに明確な差は認められなかった。Week 12 の HADS-A 総スコアのベースラインからの平均変化量は、BKZ 群で−1.2、PBO 群で−0.7 であり、Week 12 の HADS-D 総スコアのベースラインからの平均変化量は両投与群共に−0.9 であった（HS0001 CSR Table 4.13）。

1.1.4.2.12　BKZ の臨床反応の深さ（$HiSCR_{25}$、$HiSCR_{75}$ 及び $HiSCR_{90}$）

各評価時点での BKZ の臨床反応の深さを、欠測値の補完を行わないデータ（OC）を用い、$HiSCR_{25}$、$HiSCR_{75}$ 及び $HiSCR_{90}$ 達成率で評価した。

主要有効性評価項目の主解析と同様、PPS を用いて BKZ の臨床反応の深さを経時的に解析した。また、BKZ の臨床反応の深さをアダリムマブとも比較し、解析した。

1.1.4.2.12.1　$HiSCR_{25}$ 達成率

$HiSCR_{25}$ 達成率は、Week 2 に PBO 群と比較して BKZ 群で高く、Week 12 までの各評価時点でも一貫して BKZ 群で高かった。Week 12 の $HiSCR_{25}$ 達成率は、PBO 群の 44.4%（8 例）に対し、BKZ

[1)] Snaith RP, Zigmond AS. The hospital anxiety and depression scale, with the irritability-depression-anxiety scale and the Leeds situational anxiety scale manual. 1994.

[2)] Langley RG, Feldman SR, Han C, et al. Ustekinumab significantly improves symptoms of anxiety, depression, and skin-related quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. J Am Acad Dermatol. 2010;63(3):457-65.

群では 77.5%（31 例）であった。治療期間を通じて、BKZ 群とアダリムマブ群の $HiSCR_{25}$ 達成率はおおむね同程度であった（HS0001 CSR Table 4.2.5.1）。

FAS を対象に OC を用いた解析からも、PPS を対象とした解析と同様の結果が得られた（HS0001 CSR Table 4.2.5.2）。

1.1.4.2.12.2 $HiSCR_{75}$ 達成率

$HiSCR_{75}$ 達成率は、Week 2 に PBO 群と比較して BKZ 群で高く、Week 12 までの各評価時点でも一貫して BKZ 群で高かった。Week 12 の $HiSCR_{75}$ 達成率は、PBO 群の 11.1%（2 例）に対し、BKZ 群では 50.0%（20 例）であった。また、$HiSCR_{75}$ 達成率は Week 4 にアダリムマブ群と比較して BKZ 群で高く、Week 12 までの各評価時点でも一貫して BKZ 群で高かった（HS0001 CSR Table 4.2.5.3、Figure 2.9.1）。

FAS を対象に OC を用いた解析からも、PPS を対象とした解析と同様の結果が得られた（HS0001 CSR Table 4.2.5.4、Figure 2.9.2）。

1.1.4.2.12.3 $HiSCR_{90}$ 達成率

PBO 群では、治療期間のいずれの評価時点でも $HiSCR_{90}$ を達成した被験者は認められなかったが、BKZ 群では Week 2 から Week 12 までの各評価時点で、$HiSCR_{90}$ を達成した被験者が認められた。Week 12 の BKZ 群の $HiSCR_{90}$ 達成率は 35.0%（14 例）であった。また、$HiSCR_{90}$ 達成率は Week 4 にアダリムマブ群と比較して BKZ 群で高く、Week 12 までの各評価時点でも一貫して BKZ 群で高かった（HS0001 CSR Table 4.2.5.5、Figure 2.9.1）。

FAS を対象に OC を用いた解析からも、PPS を対象とした解析と同様の結果が得られた（HS0001 CSR Table 4.2.5.6、Figure 2.9.2）。

1.1.5 薬物動態

幾何平均血漿中 BKZ 濃度の時間推移（PK-PPS）を表 1.1-15 及び図 1.1-3 に示した。

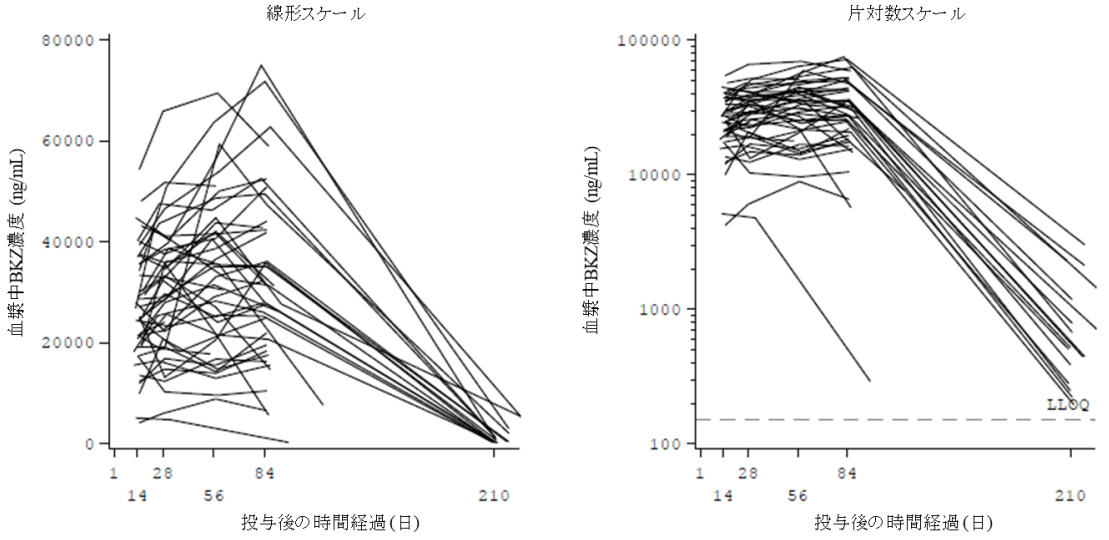
幾何平均血漿中 BKZ 濃度のトラフ値は Week 8 にかけて上昇し、各評価時点の値は予測された濃度範囲内であった。一方、血漿中 BKZ 濃度の中央値は、他の疾患適応症から予測された値と比較して低かった。幾何平均血漿中 BKZ 濃度のトラフ値は Week 12 に低下し、安全性追跡調査来院では算出されなかった（HS0001 CSR Table 3.2）。

表 1.1-15　幾何平均血漿中 BKZ 濃度の時間推移−PK-PPS

評価時点	n	幾何平均値 (幾何変動係数)	中央値	最小値	最大値
Day 1	46	—	—	BLQ	BLQ
Week 2	45	24086.4 (56.4)	25600.0	4200.0	54400
Week 4	46	26572.6 (57.6)	29350.0	4780.0	65900
Week 8	43	30222.6 (54.5)	33100.0	8900.0	69500
Week 12	42	25319.0 (116.8)	29650.0	291.00	75000

BLQ：定量限界下限値未満、BKZ：ビメキズマブ、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 value of LLOQ/2 (75ng/mL) in calculations of means, medians, and CVs.
Note: Means, medians, and CVs were only calculated if at least two-thirds of the concentrations were quantified at the respective visit.
HS0001 CSR Table 3.2

図 1.1-3　幾何平均血漿中 BKZ 濃度の時間推移−PK-PPS



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=150ng/mL.
HS0001 CSR Figure 1.1

1.1.6　免疫原性

抗 BKZ 抗体の発現状況（PK-PPS）を表 1.1-16 に示した。

ベースラインに BKZ 群の 46 例中 2 例（4.3%）で抗 BKZ 抗体陽性が確認され、これらは BKZ 投与後陽性とは判断されなかった［1 例は BKZ 投与前陽性と判断され BKZ 投与後に抗体価が低下、1 例は BKZ 投与前陽性のみ確認（HS0001 CSR Listing 6.7）］。治療期間に 6 例で BKZ 投与後陽性が確認され、安全性追跡調査期間に更に 2 例で BKZ 投与後陽性が確認された（HS0001 CSR Table 5.2）。治療期間に BKZ 投与後陽性が確認された 6 例のうち、3 例が一過性の抗 BKZ 抗体陽性例と判断され、3 例が持続性の抗 BKZ 抗体陽性例であると判断された（安全性追跡調査期間の発現状況も考慮して判断）（HS0001 CSR Listing 6.7）。全試験期間のいずれかの評価時点で抗 BKZ 抗体陽性が確認された被験者は 9 例（19.6%）であった。

最初の BKZ 投与後陽性検体は、Week 2 に 1 例で確認された（HS0001 CSR Table 5.2）。

本試験では、抗 BKZ 抗体の発現状況と BKZ の有効性について明確な傾向は認められなかった（HS0001 CSR Listing 6.7、Listing 6.1.3）。

表 1.1-16　抗 BKZ 抗体の発現状況−PK-PPS

評価時点	抗 BKZ 抗体発現状況	BKZ 群 N=46 n/Nsub (%)
ベースライン	抗 BKZ 抗体陽性	2/46 (4.3)
	抗 BKZ 抗体陰性	44/46 (95.7)
Week 2	抗 BKZ 抗体陽性	2/45 (4.4)
	抗 BKZ 抗体陰性	43/45 (95.6)
Week 4	抗 BKZ 抗体陽性	2/46 (4.3)
	抗 BKZ 抗体陰性	44/46 (95.7)
Week 8	抗 BKZ 抗体陽性	0
	抗 BKZ 抗体陰性	42/42 (100)
Week 12	抗 BKZ 抗体陽性	4/42 (9.5)
	抗 BKZ 抗体陰性	38/42 (90.5)
安全性追跡調査期間	抗 BKZ 抗体陽性	5/36 (13.9)
	抗 BKZ 抗体陰性	31/36 (86.1)
全期間	抗 BKZ 抗体陽性	9/46 (19.6)
	抗 BKZ 抗体陰性	37/46 (80.4)

BKZ：ビメキズマブ、IMP：治験薬、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: Nsub=number of study participants with a nonmissing measurement, from samples that did not contain BKZ concentration levels above the drug tolerance, at the visit.
Note: Percentages were based on Nsub.
Note: Baseline was the last available value prior to the first administration of IMP on Day 1.
HS0001 CSR Table 5.1

1.1.7　安全性

1.1.7.1　曝露状況

治験薬の曝露状況（SS）を表 1.1-17 に示した。

治験薬曝露期間の中央値は、BKZ 群及び PBO 群で 210.0 日、アダリムマブ群で 170.0 日であった。アダリムマブ群と比較して BKZ 群及び PBO 群の曝露期間が長かった理由は、各治験薬の曝露量の算出方法がそれぞれの半減期に応じて異なるためであり（HS0001 CSR Section 6.9.1）、予測されたとおりであった。

表 1.1-17　治験薬の曝露状況−SS

	PBO 群 N=21	アダリムマブ群 N=21	BKZ 群 N=46
治験薬の曝露期間 (日)			
平均値 (標準偏差)	207.0 (12.3)	165.2 (15.4)	209.2 (6.7)
中央値	210.0	170.0	210.0
最小値, 最大値	154, 212	119, 174	179, 216

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: BKZ and PBO exposure (days) = (Date of Last Dose of IMP − Date of First Dose of IMP) + 140 days; adalimumab exposure (days) = (Date of Last Dose of IMP − Date of First Dose of IMP) + 100 days.
HS0001 CSR Table 3.1

1.1.7.2　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。

1.1.7.2.1　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 1.1-18 に示した。

本試験の有害事象発現率は、BKZ 群、PBO 群及びアダリムマブ群で同程度（範囲：61.9%～71.4%）であった。重篤な有害事象は、BKZ 群の 2 例（4.3%）、PBO 群の 2 例（9.5%）及びアダリムマブ群の 1 例（4.8%）に認められた。試験中止に至った有害事象は BKZ 群の 1 例（2.2%）に認められ、PBO 群及びアダリムマブ群で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発現率は、BKZ 群［39.1%（18 例）］とアダリムマブ群［42.9%（9 例）］で同程度であり、いずれも PBO 群［14.3%（3 例）］と比較して高かった。高度の有害事象発現率はいずれの投与群でも低かった（範囲：4.8%～9.5%）。本試験では死亡は認められなかった。

表 1.1-18　有害事象発現例数の概要–SS

	PBO 群 N=21 n (%)	アダリムマブ群 N=21 n (%)	BKZ 群 N=46 n (%)
すべての有害事象	13 (61.9)	15 (71.4)	32 (69.6)
重篤な有害事象	2 (9.5)	1 (4.8)	2 (4.3)
試験中止に至った有害事象	0	0	1 (2.2)
治験薬と関連ありと判断された有害事象	3 (14.3)	9 (42.9)	18 (39.1)
高度の有害事象	1 (4.8)	2 (9.5)	3 (6.5)
死亡	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.
HS0001 CSR Table 6.1

1.1.7.2.2　比較的よくみられる有害事象

いずれかの投与群で 2 例以上にみられた有害事象（SS）を器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に表 1.1-19 に示した。

BKZ 群及びアダリムマブ群でよくみられた SOC は、「感染症および寄生虫症」（BKZ 群 43.5%及びアダリムマブ群 42.9%、以下同順）、「皮膚および皮下組織障害」（28.3%及び 42.9%）及び「一般・全身障害および投与部位の状態」（21.7%及び 23.8%）であった。PBO 群でよくみられた SOC は、「神経系障害」（28.6%）、「感染症および寄生虫症」及び「皮膚および皮下組織障害」（いずれも 19.0%）であった。

BKZ 群でよくみられた PT は汗腺炎（17.4%）及び疲労（8.7%）であった。アダリムマブ群でよくみられた PT は汗腺炎（33.3%）及びインフルエンザ（14.3%）であった。PBO 群でよくみられた PT は頭痛及び汗腺炎（いずれも 14.3%）であり、PBO 群ではその他に 2 例以上から報告された PT はなかった（HS0001 CSR Table 6.2）。汗腺炎は、中等度～重度の化膿性汗腺炎を有する被験者集団において想定外の有害事象ではなかった。

BKZ 群の 2 例で急性腎障害が認められた。1 例の急性腎障害は、重症度が中等度であり、併発した重篤な有害事象である蓄膿と関連ありと判断された（HS0001 CSR Listing 7.3、1.1.9 項）。残り 1 例の急性腎障害は、重症度が軽度であった（HS0001 CSR Listing 7.2）。いずれの有害事象も転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。

表 1.1-19　SOC 及び PT 別の有害事象（いずれかの投与群で 2 例以上）–SS

SOC PT	PBO 群 N=21 n (%)	アダリムマブ群 N=21 n (%)	BKZ 群 N=46 n (%)
すべての有害事象	13 (61.9)	15 (71.4)	32 (69.6)
胃腸障害	3 (14.3)	3 (14.3)	8 (17.4)
下痢	0	1 (4.8)	3 (6.5)
悪心	0	1 (4.8)	3 (6.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (9.5)	5 (23.8)	10 (21.7)
疲労	0	2 (9.5)	4 (8.7)
発熱	0	2 (9.5)	1 (2.2)
注射部位反応	0	0	3 (6.5)
注射部位疼痛	0	0	3 (6.5)
注射部位そう痒感	0	2 (9.5)	2 (4.3)
感染症および寄生虫症	4 (19.0)	9 (42.9)	20 (43.5)
口腔カンジダ症	0	1 (4.8)	3 (6.5)
インフルエンザ	0	3 (14.3)	0
鼻咽頭炎	0	1 (4.8)	3 (6.5)
鼻炎	0	0	2 (4.3)
上気道感染	0	2 (9.5)	2 (4.3)
筋骨格系および結合組織障害	2 (9.5)	2 (9.5)	5 (10.9)
関節痛	1 (4.8)	2 (9.5)	1 (2.2)
背部痛	0	0	2 (4.3)
神経系障害	6 (28.6)	2 (9.5)	5 (10.9)
頭痛	3 (14.3)	0	3 (6.5)
腎および尿路障害	0	0	2 (4.3)
急性腎障害	0	0	2 (4.3)
皮膚および皮下組織障害	4 (19.0)	9 (42.9)	13 (28.3)
汗腺炎	3 (14.3)	7 (33.3)	8 (17.4)
間擦疹	0	1 (4.8)	3 (6.5)
接触性皮膚炎	0	0	2 (4.3)
血管障害	0	1 (4.8)	6 (13.0)
高血圧	0	0	3 (6.5)

BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: n=number of study participants reporting at least one TEAE within system organ class/preferred term.
HS0001 CSR Table 6.2

1.1.7.2.3　重症度別の有害事象

いずれの投与群でも、多くの有害事象は重症度が軽度又は中等度であった。重症度別の有害事象に投与群間の明確な違いは認められなかった（HS0001 CSR Table 6.8）。

全体的に、高度の有害事象発現率は低かった。BKZ 群では 3 例（6.5%）に高度の有害事象が認められ、1 例には疲労、蓄膿及び胸水、1 例には高血糖及びリパーゼ増加、1 例には貧血が認められた。アダリムマブ群では 2 例（9.5%）に高度の有害事象（いずれも汗腺炎、各 1 件）が認められた。PBO 群では 1 例（4.8%）に高度の有害事象（頭痛及び浮動性めまい）が認められた。BKZ 群で認められた疲労及びリパーゼ増加を除き、いずれの高度の有害事象も治験薬と関連なしと判断された（HS0001 CSR Table 6.8、Listing 7.2）。

1.1.7.2.4　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 2 例以上にみられた治験薬と関連ありと判断された有害事象（SS）を SOC 及び PT 別に表 1.1-20 に示した。

治験薬と関連ありと判断された有害事象発現率は、BKZ 群［39.1%（18 例）］とアダリムマブ群［42.9%（9 例）］で同程度であり、いずれも PBO 群［14.3%（3 例）］と比較して高かった。BKZ 群及びアダリムマブ群で認められた治験薬と関連ありと判断された有害事象のうち、よくみられた SOC は「感染症および寄生虫症」（BKZ 群 19.6%及びアダリムマブ群 38.1%、以下同順）及び「一般・全身障害および投与部位の状態」（17.4%及び 14.3%）であった。PBO 群で認められた治験薬と関連ありと判断された有害事象の SOC は「胃腸障害」、「神経系障害」、「感染症および寄生虫症」及び「皮膚および皮下組織障害」（いずれも 4.8%）であり、いずれも 1 例のみに認められた（HS0001 CSR Table 6.7）。

BKZ 群で認められた治験薬と関連ありと判断された有害事象のうち、よくみられた PT は疲労（8.7%）及び注射部位疼痛（6.5%）であった。アダリムマブ群で認められた治験薬と関連ありと判断された有害事象のうち、よくみられた PT は疲労及び関節痛（いずれも 9.5%）であった。PBO 群では、2 例以上に認められた治験薬と関連ありと判断された PT はなかった（HS0001 CSR Table 6.7）。

表 1.1-20　SOC 及び PT 別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 2 例以上）−SS

SOC PT	PBO 群 N=21 n (%)	アダリムマブ群 N=21 n (%)	BKZ 群 N=46 n (%)
すべての治験薬と関連ありと判断された有害事象	3 (14.3)	9 (42.9)	18 (39.1)
胃腸障害	1 (4.8)	2 (9.5)	2 (4.3)
悪心	0	1 (4.8)	2 (4.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	3 (14.3)	8 (17.4)
疲労	0	2 (9.5)	4 (8.7)
注射部位疼痛	0	0	3 (6.5)
注射部位反応	0	0	2 (4.3)
注射部位そう痒感	0	1 (4.8)	2 (4.3)
感染症および寄生虫症	1 (4.8)	8 (38.1)	9 (19.6)
口腔カンジダ症	0	1 (4.8)	2 (4.3)
鼻咽頭炎	0	1 (4.8)	2 (4.3)
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (9.5)	0
関節痛	0	2 (9.5)	0
神経系障害	1 (4.8)	2 (9.5)	3 (6.5)
頭痛	0	0	2 (4.3)
皮膚および皮下組織障害	1 (4.8)	1 (4.8)	6 (13.0)
間擦疹	0	1 (4.8)	2 (4.3)

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/PT.
Note: Each subject was counted once within each System Organ Class and PT according to the maximum relationship for all TEAEs within that System Organ Class Term or PT.
Note: Events with missing relationship were considered as 'Related'.
HS0001 CSR Table 6.7

1.1.7.2.5　抗 BKZ 抗体発現状況別の有害事象

試験を通じて、BKZ 群の 46 例中 9 例（19.6%）で抗 BKZ 抗体陽性が確認された（1.1.6 項）。抗 BKZ 抗体陽性の 9 例中 6 例（66.7%）で有害事象が認められ、抗 BKZ 抗体陰性の 37 例中 26 例（70.3%）で有害事象が認められた（HS0001 CSR Table 6.3）。しかし、抗 BKZ 抗体陽性が確認された被験者数及び有害事象数が少なかったため、抗 BKZ 抗体発現状況別の有害事象発現率について意味のある比較を行うことは困難である。

BKZ 群で抗 BKZ 抗体陽性が確認された 9 例中 2 例（22.2%）に汗腺炎が認められた。その他に 2 例以上に認められた PT はなかった。BKZ 群の抗 BKZ 抗体陰性被験者でよくみられた有害事象の SOC 及び PT は、BKZ 群の全被験者でみられたものと同様であった（HS0001 CSR Table 6.3、1.1.7.2.2 項）。

1.1.7.2.6　死亡

本試験では死亡の報告はなかった。

1.1.7.2.7　重篤な有害事象

重篤な有害事象の一覧（ES）を表 1.1-21 に示した。重篤な有害事象の詳細については 1.1.9 項に示した。

重篤な有害事象は、BKZ 群の 2 例（4.3%）、PBO 群の 2 例（9.5%）及びアダリムマブ群の 1 例（4.8%）に認められた（表 1.1-18）。重篤な有害事象のうち、2 例以上に認められた PT 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、及び試験中止に至った重篤な有害事象はなかった（HS0001 CSR Listing 7.5）。いずれの重篤な有害事象も、転帰は「回復」又は「回復（後遺症あり）」であった。

表 1.1-21　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	PT	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]/B/11[redacted].7	PBO 群	心筋梗塞	+3	中等度	変更なし	回復	関連なし
			感覚鈍麻	+107	中等度	該当せず	回復	関連なし
[redacted]	F/6[redacted]/B/8[redacted].9	PBO 群	頭痛	+22	高度	該当せず	回復	関連なし
			浮動性めまい	+22	高度	該当せず	回復	関連なし
[redacted]	F/2[redacted]/B/9[redacted].0	アダリムマブ群	汗腺炎	+3	高度	該当せず	回復	関連なし
			汗腺炎	+118	軽度	該当せず	回復	関連なし
[redacted]	M/5[redacted]/W/5[redacted].2	BKZ 群	蓄膿	+57	高度	該当せず	回復 (後遺症あり)	関連なし
[redacted]	M/3[redacted]/W/11[redacted].0	BKZ 群	貧血	+95	高度	該当せず	回復	関連なし

BKZ：ビメキズマブ、ES：登録解析対象集団、PBO：プラセボ
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: Enrolled Set=Subjects who signed informed consent.
Note: Relative Day=numbers with no prefix are days from first dose + 1, '–' prefixed numbers are days before first dose; '+' prefixed numbers are days since last dose; '--' =missing.
a F：女性、M：男性
b B：黒人、W：白人
HS0001 CSR Listing 7.3

1.1.7.2.8　試験中止に至った有害事象

試験中止に至った有害事象の一覧（ES）を表 1.1-22 に示した。

BKZ 群の 1 例が汗腺炎（治験薬初回投与の 26 日目、直近投与の 12 日目に発現）のため試験を中止した。本事象は非重篤で、重症度が軽度であり、治験薬と関連なしと判断された。治験薬の投与は中止された。転帰は「不明」であった（HS0001 CSR Listing 7.5）。

表 1.1-22　試験中止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	PT	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/11[redacted].0	BKZ 群	汗腺炎	26	軽度	投与中止	不明	関連なし

BKZ：ビメキズマブ、ES：登録解析対象集団
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: Enrolled Set=Subjects who signed informed consent.
Note: Relative Day=numbers with no prefix are days from first dose + 1, '−' prefixed numbers are days before first dose; '+' prefixed numbers are days since last dose; '--' =missing.
a M：男性
b W：白人
HS0001 CSR Listing 7.5

1.1.7.2.9　モニタリングすべき有害事象

1.1.7.2.9.1　重大な心血管系事象

PBO 群の 1 例（4.8%）に重大な心血管系事象に該当する有害事象として心筋梗塞が認められた。本事象は治験薬初回投与の 76 日目、直近投与の 4 日目に発現した。本事象は重篤で、重症度が中等度であり、治験薬と関連なしと判断された。転帰は「回復」で、治験薬の処置は変更なしであった。BKZ 群及びアダリムマブ群では、重大な心血管系事象に該当する有害事象は認められなかった（HS0001 CSR Table 6.15、Listing 7.3）。

1.1.7.2.9.2　重篤な感染症（日和見感染症、真菌感染症及び結核を含む）

BKZ 群の 1 例（2.2%）に、SOC「感染症および寄生虫症」に該当する重篤な有害事象として蓄膿が認められた。本事象は治験薬初回投与の 128 日目、直近投与の 58 日目に発現した。本事象は重症度が高度で、転帰が「回復（後遺症あり）」であり、治験薬と関連なしと判断された。PBO 群及びアダリムマブ群では、SOC「感染症および寄生虫症」に該当する重篤な有害事象は認められなかった（HS0001 CSR Table 6.4、Listing 7.3）。

本試験では日和見感染症（結核を含む）に該当する有害事象の報告はなかった（HS0001 CSR Table 6.16.2）。

真菌感染症に該当する有害事象は、BKZ 群 4 例（8.7%）、PBO 群 1 例（4.8%）及びアダリムマブ群 3 例（14.3%）に認められた。いずれかの投与群で 2 例以上報告された真菌感染症に該当する有害事象は口腔カンジダ症であり、BKZ 群の 3 例（6.5%）に認められた。いずれの真菌感染症に該当する有害事象も非重篤で、重症度が軽度又は中等度であった。治験薬の投与中止に至った真菌感染症に該当する有害事象はなかった（HS0001 CSR Table 6.16.1、Listing 7.2）。

1.1.7.2.9.3　悪性腫瘍（リンパ腫を含む）

本試験では悪性又は詳細不明の腫瘍に該当する有害事象の報告はなかった（HS0001 CSR Table 6.17.1、Table 6.17.2）。

1.1.7.2.9.4 血球減少症

BKZ 群の 1 例（2.2%）に血球減少症に該当する有害事象として貧血が認められた。本事象は治験薬初回投与の 156 日目、直近投与の 96 日目に発現した。本事象は重篤で、重症度が高度であり、治験薬と関連なしと判断された。PBO 群及びアダリムマブ群では、血球減少症に該当する有害事象は認められなかった（HS0001 CSR Table 6.18、Listing 7.3）。

1.1.7.2.9.5 神経精神系事象

本試験では神経精神系事象に該当する有害事象の報告はなかった（HS0001 CSR Table 6.19）。

1.1.7.2.9.6 炎症性腸疾患

本試験では炎症性腸疾患に該当する有害事象の報告はなかった（HS0001 CSR Table 6.20）。

1.1.7.2.9.7 過敏症反応及びアナフィラキシー反応

本試験では過敏症反応及びアナフィラキシー反応に該当する有害事象の報告はなかった（HS0001 CSR Table 6.21）。

1.1.7.2.9.8 潜在的薬物性肝障害

BKZ 群の 2 例（4.3%）に潜在的薬物性肝障害に該当する有害事象（γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び脂肪肝）が認められた。γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加は治験薬初回投与の 63 日目、直近投与の 8 日目に発現した。本事象は非重篤で、重症度が軽度であり、治験薬と関連なしと判断された。転帰は「軽快」であり、治験薬の処置は変更なしであった。脂肪肝は治験薬初回投与の 156 日目、直近投与の 96 日目に発現した。本事象は非重篤で、重症度が軽度であり、治験薬と関連なしと判断された。転帰は「不明」であった。PBO 群及びアダリムマブ群では、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（HS0001 CSR Table 6.22、Listing 7.2）。

本試験では 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）に該当する有害事象を、特に注目すべき有害事象として特定した。本試験では Hy's Law の基準に該当する被験者はいなかった（HS0001 CSR Table 7.7）。

1.1.7.2.10 その他の安全性評価項目

1.1.7.2.10.1 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、いずれの投与群でも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はおおむね小さく、臨床的に重要なものではなかった（HS0001 CSR Table 7.1）。

いずれの投与群でも、各血液学的検査項目のベースラインからの経時的変動に明確な差は認められなかった（HS0001 CSR Table 7.3）。

治験薬投与後に発現した血液学的検査項目の顕著な異常が認められた被験者は少なかった（HS0001 CSR Table 7.5）。

血液学的検査項目に関連する有害事象は 4 例に認められた。BKZ 群の 1 例で発現した貧血を除き、いずれの有害事象も非重篤であった。また、いずれの有害事象も治験薬と関連なしと判断され、転帰は「回復」であった（HS0001 CSR Table 6.2、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。いずれの投与群でも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はおおむね小さく、臨床的に重要なものではなかった（HS0001 CSR Table 7.2）。

いずれの投与群でも、各血液生化学検査項目のベースラインからの経時的変動に明確な差は認められなかった（HS0001 CSR Table 7.4）。

治験薬投与後に発現した血液生化学検査項目の顕著な異常が認められた被験者は少なかった（HS0001 CSR Table 7.6）。

血液生化学検査項目に関連する有害事象は 6 例に認められた。いずれの有害事象も非重篤で、治験薬と関連なしと判断され、試験中止に至ったものはなかった（HS0001 CSR Table 6.2、Listing 7.2）。

ベースライン後に肝機能検査値の異常が認められた被験者は少なかった。BKZ 群の 3 例（6.5%）に基準範囲上限値以上のビリルビン増加、2 例（4.3%）に基準範囲上限値の 1.5 倍以上のビリルビン増加が認められた。PBO 群及びアダリムマブ群では、ベースライン後に肝機能検査値の異常が認められた被験者はいなかった（HS0001 CSR Table 7.7）。

Hy's Law の基準に該当する被験者はいなかった。BKZ 群の 2 例（4.3%）に潜在的薬物性肝障害に該当する有害事象が認められた（1.1.7.2.9.8 項）。

1.1.7.2.10.2　バイタルサイン

ベースラインのバイタルサインの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。いずれの投与群でもバイタルサインの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はおおむね小さく、臨床的に重要なものではなかった（HS0001 CSR Table 8.1）。

BKZ 群の 1 例に認められたバイタルサインの検査項目の上昇が、治験薬投与後に発現した顕著な異常又は臨床的に重要と考えられる変化に該当した。PBO 群及びアダリムマブ群では、当該異常又は変化に該当する事象は認められなかった（HS0001 CSR Table 8.2）。

1.1.7.2.10.3　12 誘導心電図

ベースラインの 12 誘導心電図の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。いずれの投与群でも 12 誘導心電図の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はおおむね小さく、臨床的に重要なものではなかった（HS0001 CSR Table 8.3）。

臨床的に重要な 12 誘導心電図上の所見は認められなかった（HS0001 CSR Listing 9.3）。

BKZ 群の 1 例に有害事象として洞性頻脈が認められた。本事象は重症度が軽度であり、治験薬と関連なしと判断された（HS0001 CSR Listing 7.2）。

1.1.7.2.10.4 自殺評価

試験期間を通じて、スクリーニング時に自殺念慮の既往歴が報告された 3 例を除き、コロンビア自殺評価スケール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（HS0001 CSR Listing 9.6）。本試験では自殺傾向に関連する有害事象の報告はなかった（1.1.7.2.9.5 項）。

1.1.8 結論

本概念実証試験のデータ全体から、本試験で評価した化膿性汗腺炎に関するすべての有効性評価指標において、PBO 投与と比較して BKZ 投与で臨床的に意義のある一貫した改善が認められた。改善は BKZ 投与開始早期から認められ、Week 12 の評価時点まで持続した。有効性主要評価項目である Week 12 の $HiSCR_{50}$ 達成率については、BKZ 群とアダリムマブ群で同程度であったが、その他の一部の評価項目（$HiSCR_{75}$ 達成率、$HiSCR_{90}$ 達成率及び DLQI 改善率）については、アダリムマブと比較して BKZ でより深く改善した可能性が示された。

BKZ 320mg を 2 週間隔で 10 週間（治療期間は 12 週間）皮下投与した時の安全性プロファイルは、その他の疾患（尋常性乾癬、乾癬性関節炎及び体軸性脊椎関節炎）を対象としたこれまでの BKZ の臨床開発で用いた異なる用量で認められている安全性プロファイルと一致した。有害事象の全体的な発現率は、BKZ 群及びアダリムマブ群で同程度であった。

本試験で得られたデータは、今後、検証的試験を進める上での裏付けとなるものであった。

1.1.9　重篤な有害事象の詳細

1.1.9.1　その他の重篤な有害事象の詳細

（1） BKZ 群

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

被験者番号：[redacted]	性別：男性	年齢：5[redacted] 歳	初回診断：2005 年
既往歴		合併症	
血管造影、左眼網膜剥離、心臓除細動、心臓アブレーション、うっ血性心不全、僧帽弁逆流		高血圧性心筋症、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
蓄膿（蓄膿）	128 日	BKZ 320mg	35 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
高度	該当せず	回復（後遺症あり）	関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
疲労、蓄膿（1 回目、重篤）、安静時呼吸困難、胸水、敗血症、急性腎障害、低血圧、蓄膿（2 回目、非重篤）		apixaban、bisprolol、furosemide、spironolactone、chlorine	

処置及び経過

20[redacted] 年 4 月 13 日	本試験に参加。
20[redacted] 年 4 月 27 日	BKZ 群に無作為化され、初回投与を受けた。
20[redacted] 年 7 月 6 日	治験薬最終投与。
20[redacted] 年 9 月 1 日	重篤な有害事象として高度の蓄膿（1 回目）が発現した。
20[redacted] 年 9 月 27 日	非重篤な有害事象として安静時呼吸困難及び胸水（被包化胸水）が発現した。 被験者には呼吸困難（1 日）及び咳嗽（8 週間）の既往があり、多量の右胸水が認められた。少量の白色痰を伴う湿性咳嗽が発現し、発熱はなかった。右胸痛及び安静時の息切れが発現した。入院 1 日前の運動耐容能は、被験者自身の基準的な状態にあった。被験者の意識は清明で、良好な状態に見え、見当識があり、苦しさの訴えはなかった。バイタルサインは、血圧 95/60mmHg、心拍数 70、呼吸数 15、酸素飽和度 95%であった。発熱はなかった。右中肺野及び右下肺野への通気が認められなかった。心臓及び腹部の診察で注目すべき所見はなかった。被験者の状態は肺炎随伴胸水の疑いと診断された。同日、胸部 X 線検査で多量の右胸水が認められた。超音波検査で、エコー源性を有し隔壁を伴う胸水が、5-S の肋骨領域にわたって深さ約 10cm 超に認められた。肋間カテーテルが挿入され、悪臭を伴う混濁した液体（1400mL）が吸引された。本処置に伴う合併症の発現はなかった。同日、臨床検査の結果、ヘモグロビン 161、白血球数 17.1、血小板数 645、尿素 10.4 及びクレアチニン 124（いずれも基準範囲及び単位の報告なし）並びに CRP 260mg/L（基準範囲の報告なし）であった。被験者は、尿量減少に対する昇圧補助、及び急速輸液にも関わらず持続する低血圧のため、高度治療室に入院した。治療薬として Alteplase 及び Dornase Alfa が投与された。
20[redacted] 年 9 月 28 日	超音波検査で、右肺の 2 ヵ所に貯留液が認められた。このうち 1 つは、胸中部の 2 つの肋骨領域にわたって深さ 2cm に認められ、1 つは深さ 6cm に認められた。治療薬として piperacillin with tazobactam、telmisartan、bisoprolol、meropenem 及び apixaban が投与された。
20[redacted] 年 9 月 29 日	胸部コンピュータ断層撮影（CT）検査で静的炎症マーカーが認められた。同日、被験者は右胸腔後方の被包化された貯留液に対する CT ガイド下ドレナージを受けた。本処置に伴う合併症の発現はなかった。胸部、腹部及び骨盤 CT 検査から、右胸腔後方に、増大する胸膜肥厚に囲まれた中等量の被包化胸水が認められた。また、肋骨横隔膜陥凹の前方には少量の被包化胸水の貯留（約 35×53mm）が認められた。肋間カテーテルの先端が蓄膿の外側に留置された。肝硬変は認められず、肝臓の偶発病変は恐らく血管腫に起因するものであった。臀部中央右側の深部に、索状高エコーを伴う皮膚軟組織の肥厚（厚さ約 9mm）が認められ、肛門の方へ更に深く拡大していた。排液可能な体液貯留はなかった。皮膚に潰瘍が認められた。上腹部及び肝臓超音波検査で、肝膿瘍又は胆道閉塞は認められなかった。被験者の臨床症状は改善し、血圧は安定した。昇圧薬の投与を中止した。
20[redacted] 年 (日付不明)	胸水検査で、ceftriaxone、clindamycin 及び penicillin に感受性を示す *Streptococcus intermedius* のわずかな増殖が認められた。
20[redacted] 年 9 月 30 日	非重篤な有害事象として敗血症、急性腎障害及び低血圧が発現した。

20[redacted] 年 10 月 2 日	肋間カテーテルは除去された。Alteplase の投与は 20[redacted] 年 10 月 3 日まで継続された。低血圧が持続していたため降圧薬の投与は中止され、末梢穿刺中心静脈カテーテルが挿入された。
20[redacted] 年 10 月 5 日	非重篤な有害事象として蓄膿（2 回目）が発現した。 肋間カテーテルからの排液は 2 日間認められなかった。超音波検査で、1 つの肋骨領域の 2cm の深さに胸水が認められた。胸部 X 線検査で気胸は認められなかった。心電図で、中等度の全体的収縮機能障害（駆出率 38%）が認められた。臨床検査の結果、ヘモグロビン 113、白血球数 12.3、血小板数 555、CRP 51mg/L、尿素 3.5 及びクレアチニン 62 であった。同日、被験者は退院した。 蓄膿（1 回目）は消失したが、後遺症［蓄膿（2 回目）］が認められた。蓄膿（1 回目）に伴う治験薬の処置は該当せずと報告された。治験薬と関連なしと判断された。 安静時呼吸困難、胸水（被包化胸水）、敗血症、急性腎障害及び低血圧は消失した。いずれの事象も治験薬と関連なしと判断された。
20[redacted] 年 10 月 15 日	被験者の状態は改善し、呼吸器に重大な副作用は認められなかった。被験者の食欲は徐々に改善した。Meropenem の静脈内投与に対して忍容であり、重大な副作用は認められなかった。血圧は 132/80mmHg であった。胸部 X 線検査で、右下肺野の改善及び右胸膜肥厚の安定に伴う浸潤影の変化が認められた。炎症マーカーの検査値は改善し、白血球数 8.29×10^9/L 及び CRP 8.4mg/L であった。治療薬が clindamycin（450mg）に変更された。また、bisoprolol 10mg/日の投与を再開し、telmisartan 及び利尿薬の投与を当面継続することが指示された。
20[redacted] 年 10 月 29 日	医療機関で利尿薬投与のための機器が取り付けられた後、両足部浮腫が認められた。利尿薬の投与開始に伴い、末梢性浮腫は徐々に消失した。発熱、寝汗及び顕著な体重減少は依然として認められなかった。被験者の呼吸は安定していた。診察時、被験者は良好な状態に見え、文章で会話することができた。胸部 X 線検査で右半胸郭の改善が認められた。炎症マーカー、電解質及び腎機能は正常であった。被験者は、定期的な運動を伴う身体活動を維持し、栄養摂取に意識を置くことを指示された。また、インフルエンザ及び肺炎球菌ワクチンの接種を推奨された。
翌年　1 月 11 日	最終来院。 被験者は試験を完了した。 本報告時点の蓄膿（2 回目）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：米国、人種：白人）、投与群：BKZ 群、有害事象名：貧血】

被験者番号：[redacted]	性別：男性	年齢：3[redacted] 歳	初回診断：2016 年 7 月
既往歴		合併症	
—		高血圧、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
高度の貧血（貧血）	156 日	BKZ 320mg	6 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
高度	該当せず	回復	関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
貧血（重篤）、副甲状腺機能亢進症、痔核、直腸出血、脂肪肝、細菌感染、ブドウ球菌感染、低カルシウム血症、肥満、骨髄線維症、急性腎障害		lisinopril 、 nadolol 、 escitalopram 、 calcium carbonate 、 calcitriol、colecalciferol、cefdinir、hydrocortisone	

処置及び経過	
20[redacted] 年 1 月 22 日	本試験に参加。
20[redacted] 年 2 月 16 日	BKZ 群に無作為化され、初回投与を受けた。
20[redacted] 年 4 月 17 日	治験薬最終投与。
20[redacted] 年 7 月 21 日	重篤な有害事象として高度の貧血が発現した。 同日、非重篤な有害事象として痔核が発現した。 被験者は高度の貧血のため入院した。過去に貧血に関連する臨床的所見はなかった。また、貧血の発現に関連する症状又は疾患もなかった。
20[redacted] 年 7 月 22 日	便培養で血液寄生虫は認められなかった。
年月日不明	結腸内視鏡検査で出血は認められず、慢性貧血の原因が化膿性汗腺炎であることが確認された。治療薬として ascorbic acid 及び multivitamins が投与された。

20[redacted] 年 7 月 26 日　被験者は退院した。退院時の診断は、脱水、頻脈、貧血、下痢、白血球増加症、低カルシウム血症、直腸出血、病的肥満、うつ病、高血圧及び急性腎障害であった。被験者の最終診断は、肛門及び直腸出血、急性腎不全、骨髄線維症、大うつ病性障害（1 件の軽度うつ病エピソード）、脂肪肝、methicillin 感受性 *Staphylococcus aureus* 感染、*Proteus mirabilis*（*morganii*）、過剰なカロリー摂取に起因する病的肥満、副甲状腺機能亢進症、本態性高血圧症、下痢、リンパ球減少症、化膿性汗腺炎、貧血、膿瘍を伴わない毛巣嚢胞、失血に続発する慢性鉄欠乏性貧血、脱水、頻脈、不安障害、ビタミン D 欠乏、白血球数増加並びにグロブリン異常であった。

臨床検査結果を下表に示した。

Date	Test	Results	Unit	Normal range
23 Jan 20[redacted]	Hemoglobin	11.3	g/dL	13 – 17.2
	Mean cell hemoglobin	25.4	pg	26 – 35
20 Mar 20[redacted]	Hemoglobin	11	g/dL	13 – 17.2
	Mean cell hemoglobin	25.3	pg	26 – 35
24 May 20[redacted]	Hemoglobin	11.8	g/dL	13 – 17.2
	Mean cell hemoglobin	26.1	pg	26 – 35
22 Jul 20[redacted]	Blood folate	3.8	ng/mL	3.1 – 17.5
	Blood iron	22	µg/dL	65 – 175
	Serum ferritin	287	ng/mL	26 – 388
	Transferrin saturation	14	%	20 – 50
	Vitamin B12	1013	pg/mL	193 – 986
	Iron binding capacity total	159	µg/dL	250 – 450
23 Jul 20[redacted]	Reticulocyte count	3.38	%	0.30 – 2.00
24 Jul 20[redacted]	Hematocrit	21.2	%	38 – 50
	Hemoglobin	6.6	g/dL	13 – 17.2
	Mean cell hemoglobin	26.1	pg	26 – 35
	Mean cell hemoglobin concentration	32.3	g/dL	32 – 36
	Mean cell volume	80.7	fL	80 – 100
	Red blood cell count	2.49	m/uL	4 – 5.70
	Red cell distribution width	16.2	%	11.5 – 14.5
25 Jul 20[redacted]	Reticulocyte count	2.75	%	0.30 – 2.00
26 Jul 20[redacted]	Red cell distribution width	16.3	%	11.5 – 14.5
	Hematocrit	26	%	38 – 50
	Hemoglobin	8.2	g/dL	13 – 17.2
	Red blood cell count	3.06	m/uL	4.0 – 5.70
	Mean cell volume	85	fL	80 – 100
	Mean cell hemoglobin concentration	31.5	g/dL	32 – 36
	Mean cell hemoglobin	26.8	pg	26 – 35

CIOMS# 20[redacted]035139

貧血は消失した。本事象に伴う治験薬の処置は該当せずと報告された。治験薬と関連なしと判断された。

20[redacted] 年 9 月 26 日　最終来院。
被験者は同意撤回のため試験を中止した。
本報告時点の痔核の転帰は「不明」であった。治験薬と関連なしと判断された。

(2) アダリムマブ群

【被験者番号：[redacted]（実施国：米国、人種：黒人）、投与群：アダリムマブ群、有害事象名：汗腺炎（2 回）】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：2[redacted] 歳	初回診断：2009 年
既往歴		合併症	
動悸、体重増加、失神、多嚢胞性卵巣		喘息、肥満、便秘、避妊、霧視、ケロイド瘢痕、網膜変性、卵巣嚢胞、骨盤痛、薬物過敏症（clindamycin）、食物アレルギー（シナモン）	
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
汗腺炎の悪化（汗腺炎）（2 回）	汗腺炎（1 回目）：23 日 汗腺炎（2 回目）：138 日	汗腺炎（1 回目）： アダリムマブ 80mg 汗腺炎（2 回目）： アダリムマブ 80mg	汗腺炎（1 回目）： 11 日 汗腺炎（2 回目）：7 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係

汗腺炎（1 回目）：高度 汗腺炎（2 回目）：軽度	汗腺炎（1 回目）： 該当せず 汗腺炎（2 回目）： 該当せず	汗腺炎（1 回目）：回復 汗腺炎（2 回目）：回復	汗腺炎（1 回目）： 関連なし 汗腺炎（2 回目）： 関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
尿路感染、嚢胞、汗腺炎（2 回、重篤）、直腸出血		汗腺炎（1 回目）：Benadryl 汗腺炎（1 回目及び 2 回目）：salbutamol、montelukast、chlorhexidine、Anovlar	

処置及び経過

20[redacted] 年 1 月 19 日　本試験に参加。

年月日不明　報告によると、被験者は spironolactone を服用しておらず、20[redacted] 年 1 月末から避妊をしていなかった。ヒト絨毛性ゴナドトロピン検査の結果は陰性であった。血便排泄及び直腸出血が認められ、被験者は外来で結腸内視鏡検査を受けた。

20[redacted] 年 2 月 2 日　アダリムマブ群に無作為化され、初回投与を受けた。

20[redacted] 年 2 月 21 日　治験薬最終投与。

20[redacted] 年 2 月 23 日　被験者の体温は 102°F であった。

20[redacted] 年 2 月 24 日　重篤な有害事象として高度の汗腺炎の悪化（1 回目）が発現した。

化膿性汗腺炎の悪化が発現し、被験者は入院した。被験者の左腋窩にはパッキングされた膿瘍（複数の周囲紅斑を伴う）があり、右腋窩及び臀部には排膿を伴わない膿瘍があった。左上肢には疼痛を伴う腫脹があった。同日、被験者は切開及びドレナージを受け、疼痛は軽減した。被験者の状態は良好であり、発熱はなかった。報告によると、膿瘍の発生は頻繁であり、通常は両腋窩、下肢、臀部及び鼠径部に認められたが、無治療のまま排膿され、消失することが多かった。今回発現した膿瘍は、外見上は通常の膿瘍と変わらないが、通常の膿瘍以上の不快症状をもたらすものであった。膿瘍排液の培養検査の結果、グラム陰性桿菌が認められた。被験者は、安静時及び活動時の疼痛レベルをいずれも 10 と評価した（許容可能な疼痛レベルは 3）。治療薬として ceftriaxone、piperacillin with tazobactam、ampicillin with sulbactam、ketorolac、hydromorphone、morphine、amoxicillin-clavulanate、diphenhydramine、Senna、polyethylene glycol 及び docusate が投与された。

20[redacted] 年 3 月 1 日　被験者は創傷の治療のための在宅看護サービスを伴い、退院した。左上肢の疼痛を除き、被験者の状態は良好で、症状の訴えはなかった。

臨床検査結果の一部を下表に示した。

Date	Test	Results	Unit	Normal range
24 Feb 20[redacted]	Mean cell volume	79	fL	80 – 100
	Alanine aminotransferase	<4	U/L	4 – 33
	Blood albumin	2.8	g/dL	3.3 – 5.0
	Hematocrit	31.3	%	34.5 – 45
	Hemoglobin	9.5	g/dL	11.5 – 15.5
	Mean cell hemoglobin concentration	30.4	%	32 – 36
	Monocyte count	2.01	K/uL	0.0 – 0.9
	Total protein	9.0	g/dL	6.0 – 8.3
	Protein urine	30	mg/dL	<20
	Red cell distribution width	17.8	%	10.3 – 14.5
	Neutrophil count	13.60	K/uL	1.8 – 7.4
	Platelet count	470	K/uL	150 – 400
	White blood cell count	18.85	K/uL	3.8 – 10.5
25 Feb 20[redacted]	Hematocrit	29.8	%	34.5 – 45
	Hemoglobin	9.2	g/dL	11.5 – 15.5
	Mean cell hemoglobin concentration	30.9	%	32 – 36
	Platelet count	441	K/uL	150 – 400
	Red blood cell count	3.72	M/uL	3.80 – 5.20
	Red cell distribution width	17.9	%	10.3 – 14.5
	White blood cell count	15.05	K/uL	3.8 – 10.5
01 Mar 20[redacted]	Hematocrit	31.9	%	34.5 – 45
	Hemoglobin	9.8	g/dL	11.5 – 15.5
	Mean cell hemoglobin concentration	30.7	%	32 – 36
	Platelet count	529	K/uL	150 – 400
	Red blood cell count	3.91	M/uL	3.80 – 5.20
	Red cell distribution width	18.3	%	10.3 – 14.5
	White blood cell count	13.68	K/uL	3.8 – 10.5

CIOMS# 20[redacted]001005

20[redacted] 年 3 月 6 日	汗腺炎の悪化（1 回目）は消失した。本事象に伴う治験薬の処置は該当せずと報告された。治験薬と関連なしと判断された。
20[redacted] 年 6 月 19 日	重篤な有害事象として軽度の汗腺炎の悪化（2 回目）が発現した。 被験者は化膿性汗腺炎の悪化のため入院した。更なる情報は得られなかった。
20[redacted] 年 6 月 25 日	汗腺炎の悪化（2 回目）は消失した。本事象に伴う治験薬の処置は該当せずと報告された。治験薬と関連なしと判断された。
20[redacted] 年 8 月 20 日	最終来院。 被験者はその他の理由（治験依頼者の要請）のため試験を中止した。

（3） PBO 群

【被験者番号：[redacted]（実施国：米国、人種：黒人）、投与群：PBO 群、有害事象名：心筋梗塞、感覚鈍麻】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：5[redacted] 歳	初回診断：2014 年
既往歴		合併症	
子宮摘出、甲状腺摘除、接触性皮膚炎		便秘、薬物過敏症（蕁麻疹）、頚動脈狭窄、高脂血症、喘息、胃食道逆流性疾患、糖尿、2 型糖尿病、肥満、アレルギー性鼻炎、汗腺炎、高血圧、関節痛、背部痛、関節痛、外陰腟そう痒症	
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
心筋梗塞（心筋梗塞）、左上肢しびれ感（感覚鈍麻）	心筋梗塞：76 日 感覚鈍麻：180 日	心筋梗塞：PBO 感覚鈍麻：PBO	心筋梗塞：4 日 感覚鈍麻：2 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
心筋梗塞：中等度 感覚鈍麻：中等度	心筋梗塞：変更なし 感覚鈍麻：該当せず	心筋梗塞：回復 感覚鈍麻：回復	心筋梗塞：関連なし 感覚鈍麻：関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
アレルギー性皮膚炎、嘔吐、高血糖（2 回）、心筋梗塞（重篤）、感覚鈍麻（重篤）		心筋梗塞：salbutamol、levothyroxine、macrogol、loratadine、ondansetron、benazepril、insulin detemir、pravastatin、ranitidine、meloxicam、benzoyl peroxide、Benadryl 感覚鈍麻：salbutamol、levothyroxine、macrogol、loratadine、ondansetron、benazepril、insulin detemir、pravastatin、ranitidine、meloxicam、benzoyl peroxide、Benadryl、clopidogrel、losartan、metoprolol、rosuvastatin、cilostazol	

処置及び経過

20[redacted] 年 9 月 26 日	本試験に参加。被験者には頚動脈狭窄の既往歴があった。
20[redacted] 年 11 月 20 日	PBO 群に無作為化され、初回投与を受けた。
翌年　1 月 17 日	心電図で、洞調律は正常であった。
翌年　1 月 31 日	治験薬最終投与。
翌年　2 月 3 日	重篤な有害事象として中等度の心筋梗塞が発現した。 被験者は心筋梗塞のため入院した。臨床症状として、悪心、嘔吐及び左上肢へ放散する胸痛が認められた。被験者は冠動脈造影、左心カテーテル検査及び左心室造影を受けた。2 つの薬剤溶出ステントを用いた経皮的冠動脈形成により、右冠動脈末梢に 80%、第 2 鈍縁の小血管に 99%の閉塞があることが確定した。同日、心電図で、洞調律は正常であり、非特異的 T 波異常が認められた。1 回目のトロポニン濃度（単位及び基準範囲の報告なし）は 0.02 であり、その後 0.08、0.11 と上昇した。胸部 X 線検査で、心陰影及び安定した粗大な縦隔が認められた。
翌年　2 月 4 日	胸部 CT 検査で、心臓及び大血管に著しい冠動脈石灰化が認められた。実質における病変の急性進行を示唆する所見は認められなかった。
翌年　2 月 5 日	被験者は心カテーテル検査を受けた。治療薬として cilostazol、clopidogrel、losartan、metoprolol、ondansetron、promethazine、docusate、famotidine、magnesium、heparin、clonidine、hydralazine、glyceryl trinitrate、morphine、ipratropium with salbutamol 及び rosuvastatin が投与された。

翌年　2月6日	被験者は退院した。退院時の血圧は136/62mmHg、酸素飽和度97%及び心拍数74bpmであった。7～10日以内に、心臓の経過観察のための診察が予定された。被験者は糖尿病管理のため、補助的薬物療法を受けた。 心筋梗塞は消失した。本事象に伴う治験薬の処置は変更なしと報告された。治験薬と関連なしと判断された。
翌年　2月14日	心電図で、左室肥大を示す微小電位領域を伴う洞調律及びST波上昇［恐らく早期再分極（borderline）に起因］が認められた。
翌年　5月18日	重篤な有害事象として中等度の感覚鈍麻が発現した。 左上肢のしびれ感、軽度の胸痛、腹部膨満感及び逆流が発現した。一晩にわたる経過観察のため、被験者は入院した。
翌年　5月(日付不明)	胸部X線検査及び心電図の結果は正常であり、トロポニンI陰性であった。入院中、被験者の血行動態は安定しており、洞調律は正常であった。
翌年　5月19日	被験者は退院した。ベッドに横になる時には逆流を防ぐために頭を上げたまま維持し、塩分及び糖分の多い食事を避けることを指示された。 感覚鈍麻は消失した。本事象に伴う治験薬の処置は該当せずと報告された。治験薬と関連なしと判断された。
翌年　6月20日	最終来院。 被験者は試験を完了した。

【被験者番号：[redacted]（実施国：米国、人種：黒人）、投与群：PBO群、有害事象名：頭痛、浮動性めまい】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：6[redacted]歳	初回診断：1999年
既往歴		合併症	
子宮摘出、うっ血性心不全、心筋梗塞、3枝バイパス術		2型糖尿病、閉経後、冠動脈疾患、高コレステロール血症、高血圧	
有害事象名（基本語）	発現までの日数	発現時の投与	持続期間
頭痛（頭痛）、浮動性めまい（浮動性めまい）	頭痛：94日 浮動性めまい：94日	頭痛：PBO 浮動性めまい：PBO	頭痛：2日 浮動性めまい：2日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
頭痛：高度 浮動性めまい：高度	頭痛：該当せず 浮動性めまい：該当せず	頭痛：回復 浮動性めまい：回復	頭痛：関連なし 浮動性めまい：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）	
局所腫脹、汗腺炎、関節痛、頭痛（1回目、非重篤）、頭痛（2回目、重篤）、浮動性めまい（重篤）		insulin detemir、insulin lispro、ergocalciferol、acetylsalicylic acid、clopidogrel、losartan、metoprolol、atorvastatin、furosemide、iron、chlorhexidine、tramadol、promethazine、butorphanol、Axotal、dexamethasone	

処置及び経過	
20[redacted]年3月19日	本試験に参加。
20[redacted]年4月16日	PBO群に無作為化され、初回投与を受けた。
20[redacted]年6月26日	治験薬最終投与。
20[redacted]年7月3日	非重篤な有害事象として頭痛（1回目）が発現した。頭痛の治療薬としてpromethazine、butorphanol及びdexamethasoneが投与された。

20[redacted] 年 7 月 18 日	重篤な有害事象として高度の頭痛（2 回目）及び高度の浮動性めまいが発現した。 被験者には 2 週間半前（20[redacted] 年 7 月 3 日）から、浮動性めまい、悪心及び霧視を伴う間欠性頭痛の訴えがあった。同日、被験者は浮動性めまい及び持続する頭痛のため入院した。治療薬として butalbital、butorphanol、promethazine 及び dexamethasone が投与された。被験者は眼科医を受診したが、視力又は眼球に問題は認められず、救急処置室の受診を推奨された。主治医により、ステロイドの投与が開始された。被験者は周期的な頭痛について、鋭い疼痛感覚を伴う一時的な左頭頂部痛であると説明した。時々、疼痛が左頚部側面に放射状に広がることがあった。不安定歩行及び頭痛を伴う両眼の間欠的な霧視も発現した。被験者は胸痛、胸部絞扼感、息切れ、嘔吐又は下痢の存在を否定した。診察当日、被験者は霧視又は浮動性めまいの存在を否定したが、これらの事象は過去 14 日間のうちに何度か発現していた。被験者は片頭痛の既往歴を否定した。被験者には心筋梗塞、うっ血性心不全、高血圧及び糖尿病の既往歴があり、過去に心臓バイパス術を受けたことがあった。脳 CT 検査（1 回目）及び脳核磁気共鳴画像法（MRI）の検査結果はいずれも陰性であり、頭部及び頚部の CT 血管造影検査も同様に陰性であったが、X 線上の所見では左後交通動脈に 2～3mm の動脈瘤が認められた。被験者は神経科医を受診した。同日、頚部の CT 血管造影検査で、狭窄、Willis 動脈輪の開存、左椎骨動脈低形成及び甲状腺隆起は認められなかった。脳 CT 検査で急性頭蓋内異常は認められず、MRI 検査でも急性の所見は認められなかった。軽度の慢性虚血性変化が認められた。神経科医の診察で、頭痛（疼痛スコア 1/10）の原因として左後頭葉の急性～亜急性神経痛が認められた。被験者は、神経ブロックのための疼痛専門医の受診を助言された。胸部 X 線検査で、心肺に病変の急性進行は認められなかった。治療薬として ondansetron、famotidine、insulin aspart、insulin detemir、sodium chloride、atorvastatin、paracetamol 及び meclozine が投与された。
20[redacted] 年 7 月 19 日	全身的検査で、被験者は臨床的に良好な状態に見え、症状の訴えはなかった。心血管検査で、心拍数は正常、律動は規則的であり、心雑音及びギャロップはなく、脈拍は良好であった。同日、被験者は退院した。退院時、頭痛に対する治療薬として aspirin、vitamin D3、clopidogrel、ferrous sulfate、furosemide、Humalog、Levemir、losartan、metoprolol、nitroglycerin、prednisone、Fioricet（butalbital、caffeine、paracetamol）及び Decadron（dexamethasone）、並びに血管性頭痛の予防薬として Tylenol 及び Topamax が投与された。被験者は自ら水分補給することを助言された。 頭痛（2 回目）及び浮動性めまいは消失した。頭痛（2 回目）及び浮動性めまいに伴う治験薬の処置は該当せずと報告された。いずれの事象も治験薬と関連なしと判断された。
20[redacted] 年 11 月 13 日	最終来院。 被験者は試験を完了した。 本報告時点の頭痛（1 回目）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。

1.2　HS0003 試験［中等度～重度の化膿性汗腺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 III 相、多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験］（5.3.5.1.2：評価資料）

1.2.1　試験方法の概略

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

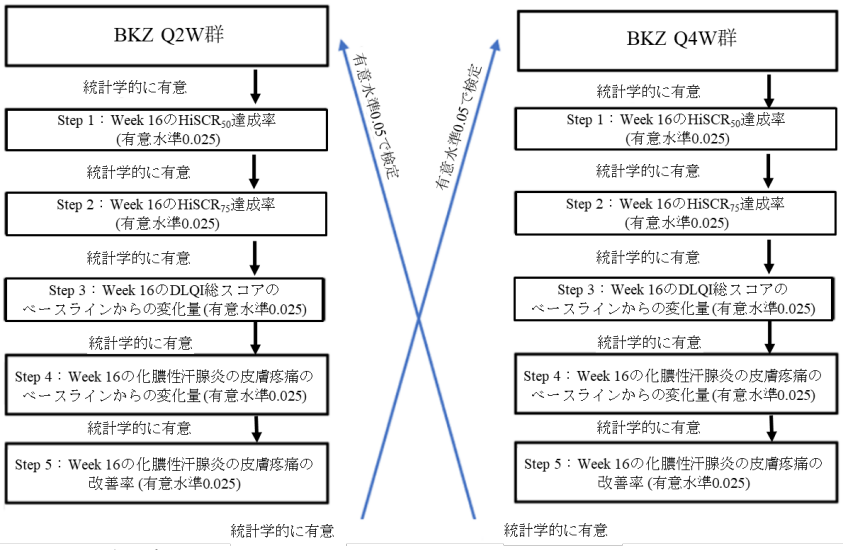
表 1.2-1　試験方法の概略：HS0003 試験

項目	内容
標題	中等度～重度の化膿性汗腺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 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： · ビメキズマブ（BKZ）の有効性を評価する 副次目的： · 疾患活動性に関するその他の評価項目について BKZ の有効性を評価する · BKZ の安全性を評価する その他の目的： · HiSCR、その他の化膿性汗腺炎に関するスコア及び疾患活動性に関するその他の臨床的評価項目について、BKZ の有効性を複数の評価時点で評価する · 膿瘍、結節及び排膿性瘻孔に対する BKZ の有効性を、複数の評価時点で評価する · 患者報告アウトカムに対する BKZ の有効性を、複数の評価時点で評価する · その他の安全性評価項目に及ぼす BKZ の影響を、複数の評価時点で評価する · BKZ の PK を評価する · BKZ の免疫原性（抗 BKZ 抗体）を評価する
試験デザイン	多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ（PBO）対照
試験方法	試験デザインの概要を図 1.2-1 に示す。 本試験は、スクリーニング期間（2～5 週間）、導入期間（16 週間）及び維持期間（32 週間）を含む二重盲検期間（48 週間）、並びに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。安全性追跡調査については、本試験の継続投与試験である HS0005 試験に参加しない被験者、又は治験薬の投与を中止した被験者を対象とした。 本試験への参加が適格と判断された被験者は、以下の 4 つの投与群のいずれかに 2：2：2：1 の割合で無作為に割り付けられた（Hurley 病期分類及び抗生物質の使用で層別化）。 · BKZ 320mg Q2W/Q2W 群：BKZ 320mg を 2 週間隔（Q2W）で皮下投与 · BKZ 320mg Q4W/Q4W 群：BKZ 320mg を 4 週間隔（Q4W）で皮下投与 · BKZ 320mg Q2W/Q4W 群：Week 16 までは BKZ 320mg を Q2W で皮下投与し、Week 16 以降は BKZ 320mg を Q4W で皮下投与 · PBO/BKZ 320mg Q2W 群：Week 16 までは PBO を Q2W で皮下投与し、Week 16 以降は BKZ 320mg を Q2W で皮下投与 なお、導入期間の解析結果に関しては、導入期間の投与別（BKZ 320mg Q4W 群、BKZ 320mg Q2W 群及び PBO 群）に示した。BKZ 320mg Q2W 群は、BKZ 320mg Q2W/Q2W 群及び BKZ 320mg Q2W/Q4W 群の被験者の結果を統合して示した。

項目		内容
対象		中等度～重度の化膿性汗腺炎患者
被験者数		計画例数：約 490 例 登録解析対象集団（ES）：778 例 無作為化解析対象集団（RS）：505 例（BKZ 320mg Q4W 群 144 例、BKZ 320mg Q2W 群 289 例、PBO 群 72 例） 安全性解析対象集団（SS）：501 例 最大の解析対象集団（FAS）：495 例 実薬投与解析対象集団（AMS）：494 例 維持期間解析対象集団（MS）：448 例 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：477 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）：490 例 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）フリー解析対象集団（CFS）：492 例
主な選択基準		主な選択基準： 1) 18 歳以上の男性又は女性 2) ベースラインの 6 ヵ月以上前に化膿性汗腺炎と診断されている患者 3) 少なくとも 2 ヵ所の異なる解剖学的部位に化膿性汗腺炎病変を有し、このうち 1 つの病変が Hurley 病期分類の病期 II 又は病期 III に該当する患者 4) 中等度～重度の化膿性汗腺炎［合計 5 ヵ所以上の炎症性病変（膿瘍及び炎症性結節の総数）が認められると定義］を有する患者 5) 化膿性汗腺炎に対して全身性抗生物質の投与を受け、効果不十分であった患者
治験薬、投与量及び投与方法		被験薬：ビメキズマブ バッチ番号[redacted] 対照薬：プラセボ バッチ番号[redacted] 投与量及び投与方法： 治験薬は実施医療機関の医療従事者（非盲検者）により、腹部、大腿部又は上腕に皮下投与された。 Q2W 投与と Q4W 投与で投与スケジュールが異なることから、盲検性の維持のため BKZ に加えて PBO を投与し、すべての被験者で各規定来院時の投与回数が同じになるように調整した。
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 · 導入期間：16 週間 · 維持期間：32 週間 · 安全性追跡調査期間：20 週間（継続投与試験である HS0005 試験に参加しない被験者が対象）
評価項目	有効性	主要評価項目： · Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率 副次評価項目： · Week 16 の $HiSCR_{75}$ 達成率 · Week 16 の皮膚疾患の QOL 評価指標（DLQI）総スコアのベースラインからの絶対変化量 · Week 16 の最も強い皮膚疼痛スコア［化膿性汗腺炎症状の日誌（HSSDD）の「最も強い皮膚疼痛」で評価する 11 段階の点数スケール（NRS）から算出］のベースラインからの絶対変化量 · ベースラインの最も強い皮膚疼痛スコアが 3 以上の被験者における臨床的に意義のある被験者ごとの変化の基準（HSSDD で評価する 1 週間で最も強い皮膚疼痛スコアがベースラインから 3 以上減少と定義）に基づく Week 16 の皮膚疼痛の改善率 その他の評価項目（特に記載のない限り複数の評価時点で評価）： · $HiSCR_{25}$、$HiSCR_{50}$、$HiSCR_{75}$、$HiSCR_{90}$ 及び $HiSCR_{100}$ 達成までの時間 · $HiSCR_{25}$、$HiSCR_{50}$、$HiSCR_{75}$、$HiSCR_{90}$ 及び $HiSCR_{100}$ 達成率 · International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System（IHS4）のベースラインからの絶対変化

項目		内容
評価項目 (続き)	有効性 (続き)	・ 医師による化膿性汗腺炎の全般的評価（HS-PGA）（6 段階尺度）のベースラインからの変化 ・ 高感度 C 反応性蛋白（hs-CRP）のベースラインからの絶対変化量及び変化率 ・ 全身性抗生物質のレスキュー治療の開始 ・ Week 16 及び 48 の両方における $HiSCR_{25}$、$HiSCR_{50}$、$HiSCR_{75}$、$HiSCR_{90}$ 及び $HiSCR_{100}$ 達成率 ・ Week 16 に $HiSCR_{50}$、$HiSCR_{75}$、$HiSCR_{90}$ 及び $HiSCR_{100}$ を達成した被験者が、各指標について達成基準を下回るまでの時間 ・ Week 16 に partial responder［膿瘍及び炎症性結節の総数がベースライン（Week 0）から 25%以上減少した被験者と定義］であった被験者における維持期間の $HiSCR_{50}$ 達成率 ・ Week 16 に partial responder であった被験者における維持期間の $HiSCR_{75}$、$HiSCR_{90}$ 及び $HiSCR_{100}$ 達成率 ・ 病変数（膿瘍、炎症性結節、膿瘍及び炎症性結節、並びに排膿性瘻孔）のベースラインからの変化量及び変化率 ・ 膿瘍及び炎症性結節の総数が 0、1 又は 2 となった被験者の割合 ・ AN_{25}、AN_{50}、AN_{75}、AN_{90} 及び AN_{100} 達成率 ・ Week 16 までの病変の再燃 ・ Week 48 までの病変の再燃 ・ Week 0～16 に病変の再燃が認められるまでの時間 ・ Week 16～48 に病変の再燃が認められるまでの時間 ・ 化膿性汗腺炎の最も強い皮膚疼痛スコア及び平均的な皮膚疼痛スコア（11 段階の NRS から算出）のベースラインからの絶対変化量及び変化率 ・ ベースラインの最も強い皮膚疼痛スコアが 3 以上の被験者における臨床的に意義のある被験者ごとの変化の基準（HSSDD で評価する 1 週間で最も強い皮膚疼痛スコアがベースラインから 3 以上減少と定義）に基づく皮膚疼痛の改善率 ・ ベースラインの最も強い皮膚疼痛スコアが 3 以上の被験者における皮膚疼痛の改善率［HSSDD で評価する 1 週間で最も強い皮膚疼痛スコア（11 段階の NRS から算出）がベースラインから 30%以上かつ 1 ポイント以上減少した被験者の割合］ ・ ベースラインの平均的な皮膚疼痛スコアが 3 以上の被験者における皮膚疼痛の改善率［HSSDD で評価する 1 週間の平均的な皮膚疼痛スコア（11 段階の NRS から算出）がベースラインから 30%以上かつ 1 ポイント以上減少した被験者の割合］ ・ ベースラインの皮膚疼痛スコアが 3 以上の被験者における皮膚疼痛の改善率［化膿性汗腺炎症状に関する質問票（HSSQ）で評価する化膿性汗腺炎の皮膚疼痛スコア（11 段階の NRS から算出）がベースラインから 30%以上かつ 1 ポイント以上減少した被験者の割合］ ・ DLQI 総スコアのベースラインからの絶対変化 ・ DLQI 改善率 ・ ベースラインの DLQI 総スコアが 4 ポイント以上の被験者における、DLQI 総スコアで臨床的に意味のある最小の差（ベースラインから 4 ポイント以上の改善）を達成した被験者の割合 ・ 化膿性汗腺炎の QOL（HiSQOL）の下位尺度スコア（症状、心理社会的状態並びに活動及び適応）及び総スコアのベースラインからの絶対変化 ・ 患者による化膿性汗腺炎重症度の全般印象 ・ 患者による化膿性汗腺炎重症度変化の全般印象 ・ 患者による皮膚疼痛重症度の全般印象 ・ 患者による皮膚疼痛重症度変化の全般印象 ・ 化膿性汗腺炎のその他の各症状（病変部のそう痒、排膿又は毛細血管性出血、及び臭気）のベースラインからの絶対変化 ・ 化膿性汗腺炎のその他の症状（病変部のそう痒、排膿又は毛細血管性出血、及び臭気）の改善率（11 段階の NRS で評価） ・ EuroQol Group が開発した QOL を評価するための質問票（EQ-5D-3L）への回答及び EQ-5D-3L の視覚的アナログ尺度（VAS）スコアのベースラインからの絶対変化

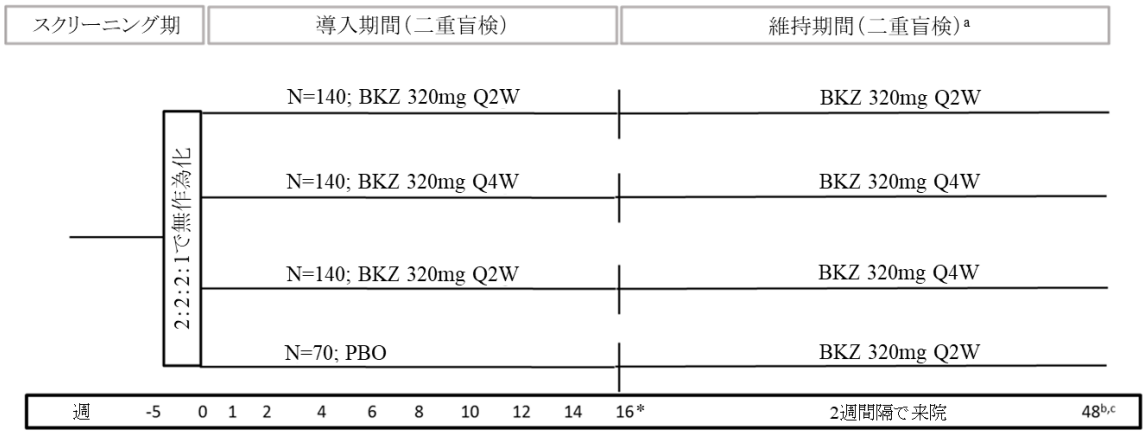
項目		内容
評価項目 (続き)	有効性 (続き)	· 化膿性汗腺炎に適用した仕事の生産性及び活動障害に関する質問票（特定の健康問題）（WPAI-SHP）version 2.0 スコアのベースラインからの絶対変化 · Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication-9（TSQM-9）のドメインスコア（有効性、利便性及び全体的な満足度）
	PK	血漿中 BKZ 濃度
	免疫原性	抗 BKZ 抗体及び中和抗体
	安全性	副次評価項目 · 治験薬投与後に発現した有害事象 · 重篤な有害事象 · 試験中止に至った有害事象 その他の評価項目 · 特に注目すべき有害事象（Hy's Law） · その他の注目すべき有害事象［感染症（重篤な感染症、日和見感染症、真菌感染症及び結核）、好中球減少症、過敏症（アナフィラキシー反応を含む）、自殺念慮及び自殺行為、重大な心血管系事象、肝臓系事象及び潜在的薬物性肝障害、悪性腫瘍並びに炎症性腸疾患］ · こころとからだの質問票（PHQ-9）スコアのベースラインからの絶対変化 · バイタルサインのベースラインからの絶対変化 · 臨床検査値（血液学的検査及び血液生化学検査）のベースラインからの絶対変化 · 12 誘導心電図の結果
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：治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者 FAS：治験薬を 1 回以上投与され、膿瘍、炎症性結節及び排膿性瘻孔の総数について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すべての被験者 AMS：BKZ を 1 回以上投与されたすべての被験者 MS：維持期間に BKZ を 1 回以上投与されたすべての被験者 PPS：FAS のうち、有効性主要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を事前に定義し、当該逸脱があった被験者をデータの盲検解除前に進行中のデータクリーニング会議で評価した） PK-PPS：BKZ を 1 回以上投与され、測定可能な BKZ 投与後の血漿中薬物濃度データを 1 つ以上有し、かつ 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 CFS：無作為に割り付けられ、Week 16 までに COVID-19 の影響を受けなかったすべての被験者 解析方法： ベースライン値は、特に記載のない限り、治験薬初回投与日を含む初回投与前に得られた直近の測定値と定義した。

項目	内容
統計解析方法 (続き)	有効性： 主要及び副次評価項目の多重比較について、全体的に有意水準 0.05 で第 1 種の過誤をコントロールするため、並列型ゲートキーピング法の枠組みの下で閉検定手順を適用した。 当該枠組みの下で、はじめにファミリーワイズの第 1 種過誤率を 0.025（α/2）に設定し、PBO 群と BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群をそれぞれ比較した。各 BKZ 群で、主要及び副次評価項目に対して下図に示す閉検定手順を同時に実施した。 治験実施計画書初版では、病変の再燃を副次評価項目として閉検定手順に含めていたが、化膿性汗腺炎における当該評価項目の定義について一致した見解が得られていないことを踏まえ、治験実施計画書改訂第 5 版において当該評価項目を閉検定手順から除外し、その他の評価項目とする改訂を行った。  BKZ：ビメキズマブ HS0003 Week 48 CSR Figure 6-1 Step 1 では、主要評価項目を有意水準 0.025 で検定した。Step 1 が統計学的に有意であった場合、閉検定順序に従い各副次評価項目を有意水準 0.025 で検定した（統計学的に有意であった場合に限り、次の順の検定を継続）。Step 5 が有意水準 0.025 で統計学的に有意であった場合、もう一方の BKZ 群に対して、有意水準 0.05 で Step 1～5 の検定を繰り返した。 <u>主要評価項目：</u> 主要評価項目は Week 16 の HiSCR50 達成率であり、主要評価項目に関連する解析は RS を対象とした。主解析では複合 estimand を評価した。複合 estimand は、HiSCR50 達成率に基づくベースラインからの臨床的に意義のある改善、及び全身性抗生物質のレスキュー治療又は有害事象若しくは効果不十分による治験薬の投与中止を伴うことなく Week 16 までの治療を完了することの組み合わせとした。主解析には、治療、ベースラインの Hurley 病期分類及びベースライン時の抗生物質の使用を固定効果としたロジスティック回帰モデルを用いた。被験者に中間事象（全身性抗生物質のレスキュー治療又は有害事象若しくは効果不十分による治験薬の投与中止と定義）が認められた場合、複合 estimand に基づくレスポンダーの定義に該当しないため、中間事象の発生時点及びそれ以降のすべての評価時点（測定データの有無を問わない）の主要有効性データをノンレスポンダーとした。その他のすべての主要評価項目の欠測値については、マルコフ連鎖モンテカルロ（MCMC）に基づく多重代入（MI）／単調回帰法を用いて補完した。

項目	内容
統計解析方法 (続き)	副次評価項目： 副次評価項目については RS を対象に解析した。 Week 16 の $HiSCR_{75}$ 達成率については、主解析にロジスティック回帰を用いて優越性を検討した。解析方法には、主要評価項目で示したものと同じ方法を用いた。 Week 16 の DLQI 総スコアのベースラインからの変化量を投与群別に示した。治療、ベースラインの Hurley 病期分類及びベースライン時の抗生物質の使用を固定効果とし、ベースライン値を共変量とした共分散分析に基づく解析モデルを用いた。最小二乗平均、標準誤差及び最小二乗平均に対する 95%信頼区間を投与群別に示した。BKZ と PBO の比較では、最小二乗平均の差並びにその 97.5%信頼区間及び p 値を示した。一方の BKZ 群を有意水準 0.05 で検定した場合、97.5%信頼区間の代わりに 95%信頼区間を用いた（Zα/2=1.96 に相当）。Week 16 の最も強い皮膚疼痛スコア（HSSDD）のベースラインからの変化量についても同様の解析を実施したが、当該評価項目の解析には鎮痛薬の使用を共変量に加えた。 Week 16 の最も強い皮膚疼痛（HSSDD）の改善率の解析には、治療、ベースラインの Hurley 病期分類、ベースライン時の抗生物質の使用及び鎮痛薬の使用を固定効果としたロジスティック回帰モデルを用いた。PBO に対するオッズ比、p 値（Wald 検定により算出）及び 97.5%信頼区間を算出した。一方の BKZ 群を有意水準 0.05 で検定した場合、97.5%信頼区間の代わりに 95%信頼区間を用いた。 Week 16 に皮膚疼痛が改善した被験者数及び割合を投与群別に要約した。 その他の評価項目： 連続変数については、利用可能なデータを有する被験者数、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。電子による患者報告アウトカムの連続変数については、変数スコア、ベースラインからの絶対変化量及び変化率、第 1 及び第 3 四分位数、並びに 10 及び 90 パーセンタイルも含めた記述統計量を算出した。カテゴリカル変数については、各カテゴリーの被験者数及び割合を示した。欠測値を考慮し、測定値を有する被験者のみに基づいて割合を算出した。解析対象集団によって被験者数の分母が異なる可能性があるため、表に分母を示した。 PK： PK データについては PK-PPS を対象に解析した。各規定来院時の血漿中 BKZ 濃度を投与群別に要約した。 免疫原性： 免疫原性については、特に記載のない限り AMS を対象に解析した。抗 BKZ 抗体のデータを期間及び来院時別に要約し、抗 BKZ 抗体陽性被験者の割合を算出した。中和抗体の結果については、本文書で要約しなかった。 安全性： すべての安全性評価項目について、SS、MS 及び AMS を対象に解析した。 特に記載のない限り、導入期間には SS、維持期間には MS、及び導入期間+維持期間には AMS を用いて安全性データの要約を示した。 治験薬の初回投与日から最終投与後 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。治験薬投与後に発現した有害事象であるか否かの判断が不可能な場合（日付の記録が部分的な場合）は、治験薬投与後に発現した有害事象であるとみなした。

項目	内容
治験責任医師	86 名
治験実施医療機関	86 医療機関（オーストラリア、ベルギー、カナダ、デンマーク、フランス、ドイツ、ギリシャ、イスラエル、イタリア、オランダ、ノルウェー、スペイン、スイス、トルコ、米国）
公表文献	なし
治験実施期間	2020 年 2 月～20[redacted] 年[redacted] 月（Week 48 中間報告書のデータカットオフ日に基づく）

図 1.2-1　試験デザインの概要



BKZ：ビメキズマブ、IMP：治験薬、PBO：プラセボ

Note: Week 16=primary endpoint ($HiSCR_{50}$ bimekizumab vs placebo).

a Study participants discontinued from the study from Week 32 on if no partial response was achieved (partial response was defined as ≥25% improvement in abscess and inflammatory nodule count relative to Baseline [Week 0] lesion values).

b Study participants who achieved an improvement of at least 25% in abscess and inflammatory nodule count were permitted to continue in HS0005 (Extension Study).

c Twenty-week Safety Follow-Up (from last IMP injection) for any study participant who discontinued from the study prior to Week 48, or who did not continue in HS0005.

HS0003 Week 48 CSR Figure 3-1

表 1.2-2　観察・検査実施スケジュール

来院/Week [a]	スクリーニング [b]	導入期間										維持期間																早期中止来院	SFU 来院 [c]
		ベースライン/初回投与/0	1	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48		
規定来院	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
文書同意取得	X																										X[d]		
被験者番号の付与	X																												
選択/除外基準の確認	X	X																											
人口統計学的特性及びベースライン特性	X	X																											
化膿性汗腺炎の既往歴	X																												
重要な既往歴及び合併症 [e]	X	X[f]																											
身体検査 [g]	X	X							X		X				X						X						X	X	X
身長		X																											
体重		X													X												X	X	
バイタルサイン [h]	X	X	X	X	X		X		X		X	X	X		X		X		X		X		X		X		X	X	X
12 誘導心電図	X										X								X								X	X	X
血液学的検査/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
hs-CRP		X							X		X								X								X	X	
尿検査	X	X									X				X				X				X				X	X	X
尿中薬物スクリーニング	X																										X	X	
妊娠検査 [i]	X	X			X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X	X	X
B 型及び C 型肝炎ウイルス検査 [j]	X																												
HIV 検査 [k]	X																												
胸部 X 線検査 [l]	X																												
IGRA 結核検査 [m]	X																								X				
結核質問票	X	X							X						X						X						X	X	X
病変部の計数 (Hurley 病期分類の判定を含む) [n]	X	X		X	X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X	X	
写真撮影 [o]		X			X						X								X								X	X	

表 1.2-2　観察・検査実施スケジュール（続き）

		導入期間										維持期間																	
来院/Week [a]	スクリーニング [b]	ベースライン/初回投与/0	1	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48	早期中止来院	SFU来院 [c]
血漿中 BKZ 濃度測定用採血 [p]		X	X	X	X		X		X		X	X	X		X						X						X	X	X
血漿中抗 BKZ 抗体測定用採血 [p]		X			X		X		X		X		X		X						X						X	X	X
ゲノム/プロテオミクス/メタボロミクス及びバイオマーカー候補解析用採血 [p,q]		X					X		X		X																X	X	
遺伝子/エピジェネティクス解析用採血 [p,q]		X									X																X	X	
バイオマーカー測定用尿検体		X									X																X	X	
DLQI		X			X		X		X		X		X						X		X						X	X	
PHQ-9	X	X			X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X	X	X
eC-SSRS	X	X			X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X	X	X
WPAI-SHP		X							X		X								X								X	X	
TSQM-9											X																X	X	
HiSQOL		X			X						X								X								X	X	
HSSDD [r]	●	―	―	―	―	―	―	―	―	―	●																		
HSSQ		X									X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
PGI-S-HS		X			X						X								X								X	X	
PGI-C-HS					X						X								X								X	X	
PGI-S-SP		X			X						X								X								X	X	
PGI-C-SP					X						X								X								X	X	
EQ-5D-3L		X			X				X		X								X		X						X	X	
併用薬	●	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	●
有害事象	●	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	●

表 1.2-2　観察・検査実施スケジュール（続き）

		導入期間										維持期間																早期中止来院	SFU 来院 [c]
来院/Week [a]	スクリーニング [b]	ベースライン/初回投与/0	1	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48		
無作為化割付け [s]		X																											
IRT	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
治験薬投与 [t]		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			

BKZ：ビメキズマブ、HS：化膿性汗腺炎、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

Note: Some study-specific assessments may have been conducted remotely according to the study protocol during a pandemic or other exceptional circumstance (eg, hurricanes) due to the need to implement safety measures and guidance from regulatory authorities. Refer to HS0003 Week 48 CSR Section 8 of the protocol for additional information.

a Visit windows were ±3 days (based on the date of the first dose). However, the minimum of 8 days between injection visits (eg, Visit 2 +3 days occurred on Day 17; Visit 4 −3 days occurred on Day 25) may have been used only 1 time in the Initial Treatment Period and 1 time in the Maintenance Treatment Period, if needed. The study participant was dosed according to the administration schedule thereafter. The 20-week SFU Visit window was ±7 days (based on the date of the final dose).

b The Screening Period lasted a minimum of 14 days up to a maximum of 5 weeks prior to randomization.

c All study participants not continuing in the extension study, including those withdrawn from IMP as well as those completing all study visits, have an SFU Visit 20 weeks after his or her final dose of IMP.

d A separate ICF is required to be completed for participation in extension study HS0005. Study participants continuing in HS0005 receive the first dose of bimekizumab in that study on Week 48 of HS0003.

e Past medical history included tobacco and alcohol use.

f Ensured no significant changes from Baseline in medical history and concomitant disease.

g The physical examination was performed as detailed in HS0003 Week 48 CSR Section 4.4.4 and included evaluation of signs and symptoms of active TB and risk for exposure to TB.

h Vital signs (sitting systolic and diastolic blood pressure, pulse rate, and body temperature) were to be measured prior to blood sampling and prior to dosing, where applicable.

i Pregnancy testing consisted of serum testing at the Screening Visit. Urine pregnancy tests were performed at all other visits where specified.

j See Exclusion Criterion #9.

k The HIV test result was not recorded in the eCRF.

l A chest x-ray was performed at the Screening Visit or must have occurred within 2 months prior to Screening, and results must have been available at Baseline. A CT scan of chest at Screening or within 2 months prior to Screening was acceptable, if available. The official report of the imaging must have specifically indicated the absence of findings suggestive of current active TB or prior inactive TB.

m Quantiferon Gold Plus was used for this analysis. Details on IGRA assessment are provided in HS0003 Week 48 CSR Section 4.4.1.7.1.

n Lesion count was performed at the specified study visits and addressed all relevant anatomical regions in each study participant; Hurley Stage was included as an assessment performed during the lesion count. The data collected from the lesion count was used for the derivation of the $HiSCR_{25}$, $HiSCR_{50}$, $HiSCR_{75}$, $HiSCR_{90}$, $HiSCR_{100}$, HS Physician's Global Assessment, and IHS4.

o At certain sites, where feasible, representative photographs of the changes in skin were captured. Photographs were anonymized.

p All blood samples were taken prior to dosing.

q All genomic, proteomic, and metabolomic samples and the genetic/epigenetic samples are stored at −80°C at the central biorepository and will remained stored for up to 20 years.

r The HSSDD (pain, smell or odor, drainage or oozing from HS lesions, and itch) was completed daily from Screening through Week 16.

s Randomization occurred at the Baseline Visit for all study participants.

t Investigational medicinal product administration was based on randomization at the Baseline Visit for all study participants. Double-dummy IMP administration occurred Q2W in all study participants to maintain the study blind. The dosing window was ±3 days relative to the scheduled dosing visit.

HS0003 Week 48 CSR Table 3-3

1.2.2　被験者の構成

1.2.2.1　被験者の内訳

導入期間の被験者の内訳（RS）を表 1.2-3 に示した。

試験参加の文書同意が得られた 778 例についてスクリーニングを実施し、273 例がスクリーニング脱落となった。最も多く報告された脱落理由は「参加不適格」（212 例、27.2%）であった。26 例について再スクリーニングを実施した（HS0003 Week 48 CSR Table 1.1.1.1）。

合計 505 例（BKZ 320mg Q4W 群 144 例、BKZ 320mg Q2W 群 289 例、PBO 群 72 例）が無作為に割り付けられた。このうち 99.2%（BKZ 320mg Q4W 群 99.3%、BKZ 320mg Q2W 群 99.0%、PBO 群 100%）が導入期間を開始した。

導入期間を完了した被験者の割合は、BKZ 320mg Q4W 群（88.2%）、BKZ 320mg Q2W 群（89.6%）及び PBO 群（90.3%）で同程度であった。導入期間に試験を中止した被験者の割合は、BKZ 320mg Q4W 群（11.1%）、BKZ 320mg Q2W 群（9.3%）及び PBO 群（9.7%）で同程度であった。

導入期間に試験を中止した被験者の割合は全体で 9.9%であった。導入期間で多く報告された中止理由は同意撤回（有害事象に起因しない）（4.8%）及び有害事象（2.6%）であった。有害事象のため試験を中止した被験者の割合は、BKZ 320mg Q4W 群（3.5%）及び BKZ 320mg Q2W 群（2.4%）で同程度であった。PBO 群では 1.4%が有害事象のため試験を中止した。

導入期間を完了した 451 例のうち、3 例（BKZ 320mg Q4W 群 2 例及び BKZ 320mg Q2W 群 1 例）が Week 16 で試験を中止し、維持期間に移行しなかった。PBO 群には、導入期間と維持期間の間に試験を中止した被験者はいなかった。

表 1.2-3　導入期間の被験者の内訳−RS

	PBO 群 N=72 n (%)	BKZ 320mg Q4W 群 N=144 n (%)	BKZ 320mg Q2W 群 N=289 n (%)	全 BKZ 群 N=433 n (%)	全被験者 N=505 n (%)
導入期間開始例	72 (100)	143 (99.3)	286 (99.0)	429 (99.1)	501 (99.2)
導入期間完了例	65 (90.3)	127 (88.2)	259 (89.6)	386 (89.1)	451 (89.3)
導入期間中止例	7 (9.7)	16 (11.1)	27 (9.3)	43 (9.9)	50 (9.9)
中止理由					
有害事象	1 (1.4)	5 (3.5)	7 (2.4)	12 (2.8)	13 (2.6)
治験実施計画書からの逸脱	0	2 (1.4)	2 (0.7)	4 (0.9)	4 (0.8)
追跡不能	1 (1.4)	3 (2.1)	2 (0.7)	5 (1.2)	6 (1.2)
同意撤回 (有害事象に起因しない)	4 (5.6)	6 (4.2)	14 (4.8)	20 (4.6)	24 (4.8)
その他	1 (1.4)	0	2 (0.7)	2 (0.5)	3 (0.6)
導入期間完了/維持期間非移行例	0	2 (1.4)	1 (0.3)	3 (0.7)	3 (0.6)

表 1.2-3　導入期間の被験者の内訳−RS（続き）

	PBO 群 N=72 n (%)	BKZ 320mg Q4W 群 N=144 n (%)	BKZ 320mg Q2W 群 N=289 n (%)	全 BKZ 群 N=433 n (%)	全被験者 N=505 n (%)
中止理由					
有害事象	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
治験実施計画書からの逸脱	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)
同意撤回 (有害事象に起因しない)	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.2)

BKZ：ビメキズマブ、IMP：治験薬、ITP：導入期間、MTP：維持期間、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団
Note: A participant was considered to have started the ITP if they received the first dose of IMP. A participant was considered to have completed the ITP if they had a Week 16 Visit, or if they failed to attend the Week 16 Visit but attended ≥ 1 visit in the MTP.
Note: Participants were randomized at Baseline to 1 of 4 treatment sequences, with treatment switched after the ITP for the PBO/BKZ 320mg Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups, starting at Week 16. Participants were summarized according to randomized treatment as allocated at Baseline.
Note: Bimekizumab 320mg Q2W participants were pooled from BKZ 320mg Q2W/Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups.
HS0003 Week 48 CSR Table 1.1.2.1

維持期間の被験者の内訳（MS）を表 1.2-4 に示した。

合計 448 例（100%）が維持期間を開始した。投与群別の内訳は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 125 例、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 129 例、BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 129 例及び PBO/BKZ 320mg Q2W 群 65 例であった。

維持期間に試験を中止した被験者の割合は全体で 25.7%であった。投与群別では、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群の割合（19.4%）は BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（30.4%）及び PBO/BKZ 320mg Q2W 群（32.3%）と比較して低く、BKZ 320mg Q2W/Q2W 群（24.0%）と比較してわずかに低かった。

維持期間で多く報告された中止理由は同意撤回（有害事象に起因しない）（9.8%）及び有害事象（6.0%）であった。同意撤回のため試験を中止した被験者の割合は、投与群間で同程度であった（範囲：8.5%～10.9%）。有害事象のため試験を中止した被験者の割合は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W/Q2W 群で同程度であり（範囲：3.9%～5.6%）、PBO/BKZ 320mg Q2W 群では高かった（13.8%）。

表 1.2-4　維持期間の被験者の内訳−MS

	PBO/BKZ 320mg Q2W 群 N=65 n (%)	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=125 n (%)	BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 N=129 n (%)	BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 N=129 n (%)	全被験者 N=448 n (%)
維持期間開始例	65 (100)	125 (100)	129 (100)	129 (100)	448 (100)
維持期間完了例	44 (67.7)	87 (69.6)	104 (80.6)	98 (76.0)	333 (74.3)
維持期間中止例	21 (32.3)	38 (30.4)	25 (19.4)	31 (24.0)	115 (25.7)
中止理由					
有害事象	9 (13.8)	7 (5.6)	5 (3.9)	6 (4.7)	27 (6.0)
効果不十分	1 (1.5)	7 (5.6)	3 (2.3)	3 (2.3)	14 (3.1)
治験実施計画書からの逸脱	1 (1.5)	2 (1.6)	1 (0.8)	2 (1.6)	6 (1.3)
追跡不能	2 (3.1)	5 (4.0)	3 (2.3)	3 (2.3)	13 (2.9)
同意撤回 (有害事象に起因しない)	7 (10.8)	12 (9.6)	11 (8.5)	14 (10.9)	44 (9.8)
その他	1 (1.5)	5 (4.0)	2 (1.6)	3 (2.3)	11 (2.5)

表 1.2-4　維持期間の被験者の内訳−MS（続き）

	PBO/BKZ 320mg Q2W 群 N=65 n (%)	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=125 n (%)	BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 N=129 n (%)	BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 N=129 n (%)	全被験者 N=448 n (%)
維持期間の治験薬投与中止例	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	2 (0.4)

BKZ：ビメキズマブ、IMP：治験薬、ITP：導入期間、MS：維持期間解析対象集団、MTP：維持期間、PBO：プラセボ
Note: A participant was considered to have started the MTP if they received any dose of IMP in the MTP. A participant was considered to have completed the MTP if they had completed the study.
Note: Participants were randomized at Baseline to 1 of 4 treatment sequences, with treatment switched after the ITP for the PBO. Placebo/BKZ 320mg Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups, starting at Week 16. Participants were summarized according to randomized treatment as allocated at Baseline.
HS0003 Week 48 CSR Table 1.1.2.2

1.2.3　新型コロナウイルス感染症の来院への影響

本試験への COVID-19 の影響はわずかであった。BKZ 320mg Q2W/Q2W 群の 1 例が COVID-19 の世界的流行前に組み入れられたが、その他のすべての被験者は COVID-19 の世界的流行中に組み入れられた（HS0003 Week 48 CSR Table 1.2.2.1）。COVID-19 の世界的流行前に組み入れられた 1 例は BKZ 320mg Q2W 群に無作為に割り付けられたが、治験薬初回投与から 14 日目に COVID-19 の世界的流行のため試験を中止した（HS0003 Week 48 CSR Listing 1.2.1.1）。RS の全被験者のうち、COVID-19 のため規定来院が未実施となった被験者の割合は、いずれの規定来院でも 0.8%以下であった。また、許容範囲を超える来院となった被験者の割合は、いずれの規定来院でも 0.8%以下であった。Week 8、28 及び 30 で、それぞれ 0.4%の被験者が COVID-19 のため治験薬投与未実施となった（HS0003 Week 48 CSR Table 1.2.1.1）。

本試験の有効性評価の欠測への COVID-19 の影響はわずかであった（HS0003 Week 48 CSR Table 1.2.3.1）。

1.2.4　被験者背景

1.2.4.1　人口統計学的特性

人口統計学的特性（RS）を表 1.2-5 に示した。

以下に示す項目を除き、人口統計学的特性は投与群間でおおむね均衡していた。

- 男性（37.0%）と比較して女性（63.0%）の割合が高かった。投与群別の女性の割合は、BKZ 320mg Q2W 群（60.9%）及び PBO 群（61.1%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（68.1%）で高かった
- 体重の平均値は、BKZ 320mg Q2W 群（97.23kg）及び PBO 群（94.62kg）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（102.68kg）で高かった。体重が 100kg 超の被験者の割合も、BKZ 320mg Q2W 群（40.8%）及び PBO 群（33.3%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（53.5%）で高かった。BMI の平均値は、PBO 群（32.36kg/m^2）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（35.35kg/m^2）でわずかに高かった。BKZ 320mg Q2W 群の BMI の平均値は 33.36kg/m^2 であった
- 黒人被験者の割合は、PBO 群（11.1%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（14.6%）及び BKZ 320mg Q2W 群（14.2%）でわずかに高かった。白人被験者の割合は、PBO 群（76.4%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（72.9%）でわずかに低く、BKZ 320mg Q2W 群（80.6%）でわずかに高かった

・ 北米から参加した被験者の割合は、PBO 群（38.9%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（52.8%）及び BKZ 320mg Q2W 群（45.7%）で高かった

・ 西欧から参加した被験者の割合は、PBO 群（45.8%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（34.0%）及び BKZ 320mg Q2W 群（34.6%）で低かった

・ 非喫煙者及び元喫煙者の割合は、PBO 群（それぞれ 37.5%及び 9.7%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（それぞれ 43.1%及び 19.4%）で高かった。BKZ 320mg Q2W 群では、非喫煙者及び元喫煙者の割合はそれぞれ 38.4%及び 14.9%であった。喫煙者の割合は、PBO 群（51.4%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（36.8%）及び BKZ 320mg Q2W 群（43.9%）で低かった

全被験者の平均年齢は 36.7 歳（範囲：18～78 歳）であった。被験者の半数超が女性（63.0%）であり、多くが白人（77.8%）で、非ヒスパニック又は非ラテン系（92.3%）であり、非日本人（99.2%）であった。体重及び BMI の平均値は、それぞれ 98.42kg 及び 33.79kg/m^2 であった。被験者の多くは米国（40.8%）、ドイツ（10.3%）、ギリシャ（8.9%）及びフランス（7.5%）からの参加であった。

表 1.2-5　人口統計学的特性−RS

		PBO 群 N=72 n (%)	BKZ 320mg Q4W 群 N=144 n (%)	BKZ 320mg Q2W 群 N=289 n (%)	全 BKZ 群 N=433 n (%)	全被験者 N=505 n (%)
年齢 (歳)	平均値 (標準偏差)	36.4 (12.4)	36.3 (11.2)	36.9 (12.4)	36.7 (12.0)	36.7 (12.0)
	中央値	33.5	35.0	36.0	36.0	35.0
	最小値, 最大値	18, 65	18, 78	18, 72	18, 72	18, 78
年齢カテゴリー、n (%)	40 歳未満	45 (62.5)	93 (64.6)	174 (60.2)	267 (61.7)	312 (61.8)
	40～65 歳未満	26 (36.1)	50 (34.7)	109 (37.7)	159 (36.7)	185 (36.6)
	65 歳以上	1 (1.4)	1 (0.7)	6 (2.1)	7 (1.6)	8 (1.6)
性別、n (%)	男性	28 (38.9)	46 (31.9)	113 (39.1)	159 (36.7)	187 (37.0)
	女性	44 (61.1)	98 (68.1)	176 (60.9)	274 (63.3)	318 (63.0)
体重 (kg)	平均値 (標準偏差)	94.62 (24.81)	102.68 (24.71)	97.23 (25.36)	99.06 (25.25)	98.42 (25.21)
	中央値	88.20	103.60	95.40	97.00	96.00
	最小値, 最大値	51.5, 172.4	54.3, 195.9	48.0, 189.0	48.0, 195.9	48.0, 195.9
体重カテゴリー、n (%)	100kg 以下	48 (66.7)	67 (46.5)	168 (58.1)	235 (54.3)	283 (56.0)
	100kg 超	24 (33.3)	77 (53.5)	118 (40.8)	195 (45.0)	219 (43.4)
	欠測	0	0	3 (1.0)	3 (0.7)	3 (0.6)
身長 (cm)	平均値 (標準偏差)	171.03 (10.04)	170.42 (9.59)	170.79 (9.57)	170.66 (9.57)	170.71 (9.63)
	中央値	170.00	168.20	170.20	170.00	170.00
	最小値, 最大値	153.0, 203.2	149.0, 203.0	144.9, 193.0	144.9, 203.0	144.9, 203.2
BMI (kg/m^2)	平均値 (標準偏差)	32.36 (7.77)	35.35 (8.06)	33.36 (8.31)	34.03 (8.27)	33.79 (8.22)
	中央値	30.91	34.25	32.44	33.14	32.85
	最小値, 最大値	17.3, 48.9	19.6, 65.7	18.1, 65.5	18.1, 65.7	17.3, 65.7
BMI カテゴリー、n (%)	25kg/m^2 未満	16 (22.2)	11 (7.6)	47 (16.3)	58 (13.4)	74 (14.7)
	25～30kg/m^2 未満	18 (25.0)	27 (18.8)	59 (20.4)	86 (19.9)	104 (20.6)
	30kg/m^2 以上	38 (52.8)	106 (73.6)	180 (62.3)	286 (66.1)	324 (64.2)
	欠測	0	0	3 (1.0)	3 (0.7)	3 (0.6)

表 1.2-5　人口統計学的特性–RS（続き）

		PBO 群 N=72 n (%)	BKZ 320mg Q4W 群 N=144 n (%)	BKZ 320mg Q2W 群 N=289 n (%)	全 BKZ 群 N=433 n (%)	全被験者 N=505 n (%)
人種、n (%)	アメリカ先住民/アラスカ先住民	0	0	2 (0.7)	2 (0.5)	2 (0.4)
	アジア人	3 (4.2)	3 (2.1)	2 (0.7)	5 (1.2)	8 (1.6)
	黒人	8 (11.1)	21 (14.6)	41 (14.2)	62 (14.3)	70 (13.9)
	ハワイ先住民/その他太平洋諸島系住民	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
	白人	55 (76.4)	105 (72.9)	233 (80.6)	338 (78.1)	393 (77.8)
	その他/混血	5 (6.9)	13 (9.0)	10 (3.5)	23 (5.3)	28 (5.5)
	不明	1 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.3)	2 (0.5)	3 (0.6)
民族、n (%)	ヒスパニック又はラテン系	4 (5.6)	13 (9.0)	20 (6.9)	33 (7.6)	37 (7.3)
	非ヒスパニック又は非ラテン系	67 (93.1)	131 (91.0)	268 (92.7)	399 (92.1)	466 (92.3)
	不明	1 (1.4)	0	1 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.4)
民族サブグループ、n (%)	日本人	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
	非日本人	70 (97.2)	143 (99.3)	288 (99.7)	431 (99.5)	501 (99.2)
	不明	2 (2.8)	0	1 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.6)
地域、n (%)	北米	28 (38.9)	76 (52.8)	132 (45.7)	208 (48.0)	236 (46.7)
	中欧/東欧	5 (6.9)	10 (6.9)	30 (10.4)	40 (9.2)	45 (8.9)
	西欧	33 (45.8)	49 (34.0)	100 (34.6)	149 (34.4)	182 (36.0)
	アジア/オーストラリア	6 (8.3)	9 (6.3)	27 (9.3)	36 (8.3)	42 (8.3)
国、n (%)	オーストラリア	4 (5.6)	4 (2.8)	14 (4.8)	18 (4.2)	22 (4.4)
	ベルギー	3 (4.2)	1 (0.7)	4 (1.4)	5 (1.2)	8 (1.6)
	カナダ	3 (4.2)	10 (6.9)	17 (5.9)	27 (6.2)	30 (5.9)
	デンマーク	1 (1.4)	2 (1.4)	3 (1.0)	5 (1.2)	6 (1.2)
	フランス	5 (6.9)	11 (7.6)	22 (7.6)	33 (7.6)	38 (7.5)
	ドイツ	8 (11.1)	19 (13.2)	25 (8.7)	44 (10.2)	52 (10.3)
	ギリシャ	5 (6.9)	10 (6.9)	30 (10.4)	40 (9.2)	45 (8.9)
	イスラエル	0	1 (0.7)	2 (0.7)	3 (0.7)	3 (0.6)
	イタリア	5 (6.9)	8 (5.6)	11 (3.8)	19 (4.4)	24 (4.8)
	オランダ	4 (5.6)	4 (2.8)	10 (3.5)	14 (3.2)	18 (3.6)
	ノルウェー	0	1 (0.7)	1 (0.3)	2 (0.5)	2 (0.4)
	スペイン	7 (9.7)	1 (0.7)	22 (7.6)	23 (5.3)	30 (5.9)
	スイス	0	2 (1.4)	2 (0.7)	4 (0.9)	4 (0.8)
	トルコ	2 (2.8)	4 (2.8)	11 (3.8)	15 (3.5)	17 (3.4)
	米国	25 (34.7)	66 (45.8)	115 (39.8)	181 (41.8)	206 (40.8)
喫煙状況、n (%)	非喫煙者	27 (37.5)	62 (43.1)	111 (38.4)	173 (40.0)	200 (39.6)
	喫煙者	37 (51.4)	53 (36.8)	127 (43.9)	180 (41.6)	217 (43.0)
	元喫煙者	7 (9.7)	28 (19.4)	43 (14.9)	71 (16.4)	78 (15.4)
	欠測	1 (1.4)	1 (0.7)	8 (2.8)	9 (2.1)	10 (2.0)

BKZ：ビメキズマブ、ITP：導入期間、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団

Note: No participants were younger than 18 years at date of informed consent.

Note: Participants were randomized at Baseline to 1 of 4 treatment sequences, with treatment switched after the ITP for the PBO/BKZ 320mg Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups, starting at Week 16. Participants were summarized according to randomized treatment as allocated at Baseline.

Note: Bimekizumab 320mg Q2W participants were pooled from BKZ 320mg Q2W/Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups.

HS0003 Week 48 CSR Table 3.1.1.1

1.2.4.2　疾患特性

ベースラインの疾患特性（RS）を表 1.2-6 に示した。

ベースラインの疾患特性は、中等度～重度の化膿性汗腺炎の患者集団の特性を反映していた。化膿性汗腺炎に関連する疾患特性及びベースラインのその他の疾患特性は、投与群間でおおむね均衡していた。

罹病期間の平均値は 9.01 年（範囲：0.5～46.9 年）であり、ベースラインの hs-CRP の平均値は 19.93mg/L であった。ベースラインの Hurley 病期分類（derived）については、病期 II（derived）が 50.3%、病期 III（derived）が 49.7%であった。ベースライン時に抗生物質を使用していた被験者（derived）の割合は低く、7.9%であった。HS-PGA については、「中等症」及び「極めて重症」に該当する被験者がそれぞれ 46.9%及び 43.6%であり、「重症」に該当する被験者（9.1%）は少なかった。IHS4 スコアの平均値は 35.2（重症に該当）であった。最も強い皮膚疼痛スコア（HSSDD）の平均値は 5.68、平均的な皮膚疼痛スコア（HSSDD）の平均値は 4.99 であった。DLQI 総スコアの平均値は 12.0、HiSQOL 総スコアの平均値は 26.10 であった。

表 1.2-6　ベースラインの疾患特性−RS

	PBO 群 N=72 n (%)	BKZ 320mg Q4W 群 N=144 n (%)	BKZ 320mg Q2W 群 N=289 n (%)	全 BKZ 群 N=433 n (%)	全被験者 N=505 n (%)
罹病期間 (年)					
平均値 (標準偏差)	11.51 (9.87)	8.77 (8.50)	8.51 (7.62)	8.60 (7.92)	9.01 (8.28)
中央値	8.74	5.57	5.73	5.73	6.19
最小値, 最大値	0.5, 46.9	0.5, 38.5	0.5, 40.7	0.5, 40.7	0.5, 46.9
罹病期間 (年)、n (%)[a]					
中央値 (6.19) 未満	27 (37.5)	74 (51.4)	151 (52.2)	225 (52.0)	252 (49.9)
中央値 (6.19) 以上	45 (62.5)	70 (48.6)	138 (47.8)	208 (48.0)	253 (50.1)
hs-CRP (mg/L)					
平均値 (標準偏差)	18.58 (21.89)	21.54 (31.71)	19.45 (27.88)	20.15 (29.20)	19.93 (28.25)
中央値	12.07	12.49	9.61	10.24	10.55
最小値, 最大値	0.3, 106.3	0.1, 203.5	0.2, 177.3	0.1, 203.5	0.1, 203.5
IHS4 スコア					
平均値 (標準偏差)	30.8 (24.3)	37.7 (40.6)	35.0 (30.4)	35.9 (34.1)	35.2 (32.9)
中央値	24.5	24.5	26.0	25.0	25.0
最小値, 最大値	5, 132	2, 290	4, 169	2, 290	2, 290
DLQI 総スコア					
平均値 (標準偏差)	12.4 (8.0)	12.8 (7.6)	11.5 (6.6)	11.9 (7.0)	12.0 (7.1)
中央値	12.0	12.0	11.0	11.0	11.0
最小値, 最大値	1, 30	1, 30	0, 30	0, 30	0, 30
Q1, Q3	6.0, 19.0	7.0, 17.5	6.0, 15.0	6.0, 16.0	6.0, 17.0
HS-PGA、n (%)					
なし	0	0	0	0	0
ごく軽症	0	0	0	0	0
軽症	0	1 (0.7)	1 (0.3)	2 (0.5)	2 (0.4)
中等症	35 (48.6)	67 (46.5)	135 (46.7)	202 (46.7)	237 (46.9)
重症	9 (12.5)	12 (8.3)	25 (8.7)	37 (8.5)	46 (9.1)
極めて重症	28 (38.9)	64 (44.4)	128 (44.3)	192 (44.3)	220 (43.6)
Hurley 病期分類[b]、n (%)					
病期 II	40 (55.6)	80 (55.6)	159 (55.0)	239 (55.2)	279 (55.2)
病期 III	32 (44.4)	64 (44.4)	130 (45.0)	194 (44.8)	226 (44.8)

表 1.2-6 ベースラインの疾患特性−RS（続き）

	PBO 群 N=72 n (%)	BKZ 320mg Q4W 群 N=144 n (%)	BKZ 320mg Q2W 群 N=289 n (%)	全 BKZ 群 N=433 n (%)	全被験者 N=505 n (%)
Hurley 病期分類 (derived) [c]、n (%)					
病期 II	34 (47.2)	71 (49.3)	149 (51.6)	220 (50.8)	254 (50.3)
病期 III	38 (52.8)	73 (50.7)	140 (48.4)	213 (49.2)	251 (49.7)
ベースライン時の抗生物質の使用 [b]、n (%)					
あり	6 (8.3)	13 (9.0)	26 (9.0)	39 (9.0)	45 (8.9)
なし	66 (91.7)	131 (91.0)	263 (91.0)	394 (91.0)	460 (91.1)
ベースライン時の抗生物質の使用 (derived) [d]、n (%)					
あり	5 (6.9)	8 (5.6)	27 (9.3)	35 (8.1)	40 (7.9)
なし	67 (93.1)	136 (94.4)	262 (90.7)	398 (91.9)	465 (92.1)
最も強い皮膚疼痛スコア (HSSDD)					
平均値 (標準偏差)	5.96 (2.47)	5.94 (2.58)	5.49 (2.54)	5.64 (2.56)	5.68 (2.55)
中央値	6.17	6.33	5.71	6.00	6.00
最小値, 最大値	0.0, 10.0	0.0, 10.0	0.0, 10.0	0.0, 10.0	0.0, 10.0
Q1, Q3	4.5, 7.8	4.1, 7.6	3.6, 7.5	3.8, 7.6	3.8, 7.6
平均的な皮膚疼痛スコア (HSSDD)					
平均値 (標準偏差)	5.23 (2.50)	5.16 (2.60)	4.84 (2.52)	4.95 (2.55)	4.99 (2.54)
中央値	5.17	5.20	4.83	5.00	5.07
最小値, 最大値	0.0, 10.0	0.0, 10.0	0.0, 10.0	0.0, 10.0	0.0, 10.0
Q1, Q3	3.4, 7.0	3.3, 6.7	2.9, 6.9	3.0, 6.8	3.0, 6.9
臭気スコア (HSSDD)					
平均値 (標準偏差)	4.75 (2.97)	4.93 (2.93)	4.52 (3.02)	4.66 (2.99)	4.67 (2.99)
中央値	5.00	5.14	4.39	4.67	4.69
最小値, 最大値	0.0, 10.0	0.0, 10.0	0.0, 10.0	0.0, 10.0	0.0, 10.0
Q1, Q3	2.0, 7.4	2.7, 7.5	2.0, 7.0	2.1, 7.0	2.1, 7.0
最も強いそう痒スコア (HSSDD)					
平均値 (標準偏差)	5.51 (2.21)	4.96 (2.76)	4.63 (2.66)	4.74 (2.70)	4.84 (2.65)
中央値	5.29	5.00	4.50	4.71	4.86
最小値, 最大値	0.1, 10.0	0.0, 10.0	0.0, 10.0	0.0, 10.0	0.0, 10.0
Q1, Q3	4.0, 7.4	2.9, 7.0	2.5, 6.6	2.6, 6.8	2.8, 6.9
病変部からの排膿又は毛細血管性出血スコア (HSSDD)					
平均値 (標準偏差)	4.80 (2.79)	4.93 (2.84)	4.79 (2.96)	4.84 (2.92)	4.83 (2.90)
中央値	5.00	5.00	4.64	4.75	4.86
最小値, 最大値	0.0, 10.0	0.0, 10.0	0.0, 10.0	0.0, 10.0	0.0, 10.0
Q1, Q3	2.0, 7.2	2.3, 7.3	2.5, 7.3	2.4, 7.3	2.3, 7.3
HiSQOL 総スコア					
平均値 (標準偏差)	25.89 (14.82)	28.24 (14.35)	25.06 (12.95)	26.13 (13.51)	26.10 (13.69)
中央値	23.00	27.00	24.00	26.00	25.00
最小値, 最大値	1.0, 59.0	0.0, 65.0	0.0, 62.0	0.0, 65.0	0.0, 65.0
Q1, Q3	14.0, 38.0	18.0, 37.0	15.0, 34.0	16.0, 35.0	16.0, 35.0
HiSQOL 症状スコア					
平均値 (標準偏差)	8.35 (3.81)	8.38 (3.70)	8.03 (3.38)	8.15 (3.49)	8.18 (3.54)
中央値	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00
最小値, 最大値	0.0, 16.0	0.0, 16.0	0.0, 16.0	0.0, 16.0	0.0, 16.0
Q1, Q3	6.0, 12.0	6.0, 11.0	6.0, 10.0	6.0, 11.0	6.0, 11.0
HiSQOL 心理社会的状態スコア					
平均値 (標準偏差)	6.21 (5.41)	6.78 (5.04)	5.78 (4.58)	6.12 (4.76)	6.13 (4.85)
中央値	5.00	6.00	5.00	5.50	5.00
最小値, 最大値	0.0, 18.0	0.0, 19.0	0.0, 18.0	0.0, 19.0	0.0, 19.0
Q1, Q3	2.0, 10.0	2.0, 10.0	2.0, 9.0	2.0, 10.0	2.0, 10.0

表 1.2-6　ベースラインの疾患特性−RS（続き）

	PBO 群 N=72 n (%)	BKZ 320mg Q4W 群 N=144 n (%)	BKZ 320mg Q2W 群 N=289 n (%)	全 BKZ 群 N=433 n (%)	全被験者 N=505 n (%)
HiSQOL 活動及び適応スコア					
平均値 (標準偏差)	11.32 (7.66)	13.08 (7.63)	11.25 (6.89)	11.87 (7.19)	11.79 (7.26)
中央値	10.00	13.00	11.00	11.00	11.00
最小値, 最大値	0.0, 28.0	0.0, 32.0	0.0, 31.0	0.0, 32.0	0.0, 32.0
Q1, Q3	4.0, 18.0	7.0, 18.0	6.0, 16.0	6.0, 17.0	6.0, 17.0

BKZ：ビメキズマブ、HS：化膿性汗腺炎、hs-CRP：高感度 C 反応性蛋白、ITP：導入期間、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団

Note: Daily scores from the HSSDD were converted to weekly averages. Baseline was computed as the average of the first 7 consecutive days with at least 4 nonmissing daily scores in the 2 weeks prior to the Baseline Visit, not including the Baseline Visit itself.

Note: Duration of disease (years)=(Date of randomization−date of HS diagnosis)/365.25.

Note: Participants were randomized at Baseline to 1 of 4 treatment sequences, with treatment switched after the ITP for the PBO/BKZ 320mg Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups, starting at Week 16. Participants were summarized according to randomized treatment as allocated at Baseline.

Note: Bimekizumab 320mg Q2W participants were pooled from BKZ 320mg Q2W/Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups.

a Median was determined from all participants.

b Stratification variable for randomization.

c Derived Hurley Stage for each participant was the worst overall Hurley Stage derived from the Hurley Stages recorded across all anatomical regions.

d Derived antibiotic use at Baseline was defined as eCRF record of a stable dose and regimen of systemic tetracycline use for at least 28 days prior to Baseline; otherwise, derived antibiotic use at Baseline was defined as “No”.

HS0003 Week 48 CSR Table 3.2.1.1

Hurley 病期分類及び抗生物質の使用の有無別のベースラインの病変数（RS）を表 1.2-7 に示した。

病変の種類別のベースラインの病変数は、投与群間でおおむね同程度であった。全体的に、ベースラインの Hurley 病期分類が病期 III の被験者の病変数の平均値（膿瘍 5.5、炎症性結節 13.2、膿瘍及び炎症性結節 18.7、排膿性瘻孔 6.3）は、病期 II の被験者の病変数の平均値（膿瘍 2.2、炎症性結節 11.2、膿瘍及び炎症性結節 13.3、排膿性瘻孔 1.4）と比較して大きかった。抗生物質の使用の有無別のベースラインの病変数については、抗生物質を使用していた被験者数が少なかったため、比較が困難であった。

表 1.2-7　Hurley 病期分類及び抗生物質の使用の有無別のベースラインの病変数−RS

層別群	投与群	統計量	病変の種類						
			膿瘍	炎症性結節	膿瘍及び炎症性結節	排膿性瘻孔	非排膿性瘻孔	非炎症性結節	化膿性汗腺炎の瘢痕
全体	PBO 群	n	72	72	72	72	72	72	72
		平均値 (標準偏差)	2.9 (6.6)	12.2 (10.0)	15.0 (11.9)	3.2 (4.0)	3.0 (4.2)	6.5 (10.8)	27.1 (44.7)
		中央値	1.0	9.0	10.0	1.5	2.0	2.0	9.0
		最小値, 最大値	0, 52	0, 46	5, 68	0, 15	0, 21	0, 53	0, 237
	BKZ 320mg Q4W 群	n	144	144	144	144	144	144	144
		平均値 (標準偏差)	4.5 (8.4)	13.3 (22.4)	17.8 (25.3)	3.8 (4.9)	3.9 (7.5)	5.9 (9.9)	16.3 (24.7)
		中央値	2.0	9.0	12.0	2.0	1.5	2.0	8.5
		最小値, 最大値	0, 57	0, 254	2, 272	0, 20	0, 72	0, 58	0, 173
	BKZ 320mg Q2W 群	n	289	289	289	289	289	289	287
		平均値 (標準偏差)	3.7 (6.1)	11.6 (11.4)	15.3 (13.5)	4.0 (4.9)	4.0 (6.9)	5.6 (10.3)	18.9 (29.5)
		中央値	2.0	8.0	10.0	2.0	2.0	2.0	9.0
		最小値, 最大値	0, 55	0, 89	4, 89	0, 20	0, 74	0, 74	0, 196
	全 BKZ 群	n	433	433	433	433	433	433	431
		平均値 (標準偏差)	4.0 (6.9)	12.2 (15.9)	16.1 (18.3)	4.0 (4.9)	3.9 (7.1)	5.7 (10.2)	18.0 (28.0)
		中央値	2.0	9.0	11.0	2.0	2.0	2.0	9.0
		最小値, 最大値	0, 57	0, 254	2, 272	0, 20	0, 74	0, 74	0, 196
	全被験者	n	505	505	505	505	505	505	503
		平均値 (標準偏差)	3.8 (6.9)	12.2 (15.2)	16.0 (17.5)	3.8 (4.8)	3.8 (6.8)	5.8 (10.3)	19.3 (31.0)
		中央値	2.0	9.0	11.0	2.0	2.0	2.0	9.0
		最小値, 最大値	0, 57	0, 254	2, 272	0, 20	0, 74	0, 74	0, 237
ベースラインの Hurley 病期分類：病期 II	PBO 群	n	34	34	34	34	34	34	34
		平均値 (標準偏差)	2.2 (3.4)	11.2 (10.5)	13.4 (10.5)	1.5 (2.1)	2.2 (2.7)	6.3 (10.8)	34.0 (53.7)
		中央値	1.0	7.0	8.5	1.0	2.0	1.0	12.5
		最小値, 最大値	0, 17	0, 46	5, 47	0, 9	0, 11	0, 44	0, 237
	BKZ 320mg Q4W 群	n	71	71	71	71	71	71	71
		平均値 (標準偏差)	2.7 (4.1)	13.3 (30.2)	16.0 (32.5)	0.9 (1.4)	2.4 (8.6)	5.0 (8.8)	12.9 (22.2)
		中央値	1.0	7.0	9.0	0	1.0	1.0	6.0
		最小値, 最大値	0, 23	0, 254	5, 272	0, 6	0, 72	0, 40	0, 152

表 1.2-7　Hurley 病期分類及び抗生物質の使用の有無別のベースラインの病変数−RS（続き）

層別群	投与群	統計量	病変の種類 膿瘍	炎症性結節	膿瘍及び炎症性結節	排膿性瘻孔	非排膿性瘻孔	非炎症性結節	化膿性汗腺炎の瘢痕
ベースラインの Hurley 病期分類：病期 II (続き)	BKZ 320mg Q2W 群	n	149	149	149	149	149	149	149
		平均値 (標準偏差)	1.9 (2.8)	10.2 (10.6)	12.1 (10.9)	1.6 (2.2)	2.0 (3.6)	4.2 (7.6)	14.0 (25.0)
		中央値	1.0	7.0	9.0	1.0	0	1.0	7.0
		最小値, 最大値	0, 15	0, 89	5, 89	0, 10	0, 23	0, 43	0, 196
	全 BKZ 群	n	220	220	220	220	220	220	220
		平均値 (標準偏差)	2.1 (3.3)	11.2 (19.2)	13.3 (20.5)	1.4 (2.0)	2.1 (5.7)	4.4 (8.0)	13.6 (24.1)
		中央値	1.0	7.0	9.0	1.0	1.0	1.0	6.5
		最小値, 最大値	0, 23	0, 254	5, 272	0, 10	0, 72	0, 43	0, 196
	全被験者	n	254	254	254	254	254	254	254
		平均値 (標準偏差)	2.2 (3.3)	11.2 (18.3)	13.3 (19.5)	1.4 (2.0)	2.1 (5.4)	4.7 (8.4)	16.4 (30.4)
		中央値	1.0	7.0	9.0	1.0	1.0	1.0	7.5
		最小値, 最大値	0, 23	0, 254	5, 272	0, 10	0, 72	0, 44	0, 237
ベースラインの Hurley 病期分類：病期 III	PBO 群	n	38	38	38	38	38	38	38
		平均値 (標準偏差)	3.4 (8.5)	13.1 (9.5)	16.5 (13.0)	4.7 (4.7)	3.7 (5.1)	6.7 (10.9)	20.9 (34.2)
		中央値	1.5	10.0	11.5	3.0	2.0	3.0	7.5
		最小値, 最大値	0, 52	3, 45	5, 68	0, 15	0, 21	0, 53	0, 139
	BKZ 320mg Q4W 群	n	73	73	73	73	73	73	73
		平均値 (標準偏差)	6.3 (10.8)	13.4 (10.3)	19.6 (15.3)	6.7 (5.4)	5.3 (5.9)	6.8 (11.0)	19.7 (26.5)
		中央値	3.0	11.0	14.0	5.0	3.0	3.0	11.0
		最小値, 最大値	0, 57	0, 61	2, 72	0, 20	0, 25	0, 58	0, 173
	BKZ 320mg Q2W 群	n	140	140	140	140	140	140	138
		平均値 (標準偏差)	5.6 (7.8)	13.1 (12.1)	18.8 (15.1)	6.6 (5.5)	6.0 (8.7)	7.1 (12.4)	24.2 (33.0)
		中央値	3.0	10.0	14.0	4.5	4.0	2.0	11.0
		最小値, 最大値	0, 55	0, 87	4, 87	0, 20	0, 74	0, 74	0, 183
	全 BKZ 群	n	213	213	213	213	213	213	211
		平均値 (標準偏差)	5.8 (8.9)	13.2 (11.5)	19.1 (15.1)	6.6 (5.5)	5.8 (7.9)	7.0 (11.9)	22.6 (30.9)
		中央値	3.0	10.0	14.0	5.0	3.0	2.0	11.0
		最小値, 最大値	0, 57	0, 87	2, 87	0, 20	0, 74	0, 74	0, 183
	全被験者	n	251	251	251	251	251	251	249
		平均値 (標準偏差)	5.5 (8.9)	13.2 (11.2)	18.7 (14.8)	6.3 (5.4)	5.5 (7.6)	6.9 (11.8)	22.3 (31.4)
		中央値	3.0	10.0	14.0	5.0	3.0	2.0	10.0
		最小値, 最大値	0, 57	0, 87	2, 87	0, 20	0, 74	0, 74	0, 183

表 1.2-7　Hurley 病期分類及び抗生物質の使用の有無別のベースラインの病変数−RS（続き）

層別群	投与群	統計量	病変の種類 膿瘍	炎症性結節	膿瘍及び炎症性結節	排膿性瘻孔	非排膿性瘻孔	非炎症性結節	化膿性汗腺炎の瘢痕
ベースライン時の抗生物質使用あり	PBO 群	n	5	5	5	5	5	5	5
		平均値 (標準偏差)	2.8 (1.6)	8.6 (9.8)	11.4 (10.5)	1.8 (2.5)	3.0 (2.5)	10.2 (14.6)	5.4 (5.8)
		中央値	3.0	5.0	8.0	1.0	3.0	5.0	3.0
		最小値, 最大値	0, 4	3, 26	5, 30	0, 6	0, 6	0, 35	0, 13
	BKZ 320mg Q4W 群	n	8	8	8	8	8	8	8
		平均値 (標準偏差)	2.5 (2.2)	13.6 (5.6)	16.1 (6.1)	4.4 (2.6)	1.5 (2.4)	3.3 (4.9)	6.1 (3.4)
		中央値	2.0	13.0	15.5	5.0	0.5	0.5	7.0
		最小値, 最大値	0, 7	6, 24	9, 25	0, 8	0, 7	0, 12	0, 11
	BKZ 320mg Q2W 群	n	27	27	27	27	27	27	27
		平均値 (標準偏差)	2.6 (3.3)	10.0 (5.6)	12.7 (7.2)	4.3 (5.7)	5.6 (14.4)	4.5 (7.6)	10.0 (15.1)
		中央値	1.0	8.0	10.0	2.0	1.0	1.0	5.0
		最小値, 最大値	0, 11	4, 22	5, 28	0, 19	0, 74	0, 27	0, 68
	全 BKZ 群	n	35	35	35	35	35	35	35
		平均値 (標準偏差)	2.6 (3.1)	10.9 (5.7)	13.5 (7.0)	4.3 (5.2)	4.6 (12.7)	4.2 (7.0)	9.1 (13.4)
		中央値	2.0	10.0	11.0	2.0	1.0	1.0	6.0
		最小値, 最大値	0, 11	4, 24	5, 28	0, 19	0, 74	0, 27	0, 68
	全被験者	n	40	40	40	40	40	40	40
		平均値 (標準偏差)	2.6 (2.9)	10.6 (6.2)	13.2 (7.4)	4.0 (5.0)	4.4 (11.9)	5.0 (8.3)	8.7 (12.7)
		中央値	2.0	8.5	10.5	2.0	1.0	1.0	5.5
		最小値, 最大値	0, 11	3, 26	5, 30	0, 19	0, 74	0, 35	0, 68
ベースライン時の抗生物質使用なし	PBO 群	n	67	67	67	67	67	67	67
		平均値 (標準偏差)	2.9 (6.8)	12.4 (10.0)	15.3 (12.1)	3.3 (4.1)	3.0 (4.3)	6.2 (10.6)	28.7 (45.9)
		中央値	1.0	9.0	11.0	2.0	2.0	2.0	9.0
		最小値, 最大値	0, 52	0, 46	5, 68	0, 15	0, 21	0, 53	0, 237
	BKZ 320mg Q4W 群	n	136	136	136	136	136	136	136
		平均値 (標準偏差)	4.6 (8.6)	13.3 (23.0)	17.9 (26.0)	3.8 (5.0)	4.0 (7.7)	6.1 (10.2)	16.9 (25.2)
		中央値	2.0	9.0	12.0	2.0	2.0	2.0	9.0
		最小値, 最大値	0, 57	0, 254	2, 272	0, 20	0, 72	0, 58	0, 173
	BKZ 320mg Q2W 群	n	262	262	262	262	262	262	260
		平均値 (標準偏差)	3.8 (6.3)	11.8 (11.9)	15.6 (13.9)	4.0 (4.8)	3.8 (5.6)	5.7 (10.6)	19.8 (30.5)
		中央値	2.0	8.0	11.0	2.0	2.0	2.0	10.0
		最小値, 最大値	0, 55	0, 89	4, 89	0, 20	0, 39	0, 74	0, 196

表 1.2-7　Hurley 病期分類及び抗生物質の使用の有無別のベースラインの病変数−RS（続き）

層別群	投与群	統計量	病変の種類 膿瘍	炎症性結節	膿瘍及び炎症性結節	排膿性瘻孔	非排膿性瘻孔	非炎症性結節	化膿性汗腺炎の瘢痕
ベースライン時の抗生物質使用なし (続き)	全 BKZ 群	n	398	398	398	398	398	398	396
		平均値 (標準偏差)	4.1 (7.2)	12.3 (16.5)	16.4 (18.9)	3.9 (4.9)	3.9 (6.4)	5.8 (10.4)	18.8 (28.8)
		中央値	2.0	9.0	11.0	2.0	2.0	2.0	9.5
		最小値, 最大値	0, 57	0, 254	2, 272	0, 20	0, 72	0, 74	0, 196
	全被験者	n	465	465	465	465	465	465	463
		平均値 (標準偏差)	3.9 (7.1)	12.3 (15.7)	16.2 (18.1)	3.8 (4.8)	3.7 (6.1)	5.9 (10.4)	20.2 (32.0)
		中央値	1.0	9.0	11.0	2.0	2.0	2.0	9.0
		最小値, 最大値	0, 57	0, 254	2, 272	0, 20	0, 72	0, 74	0, 237

BKZ：ビメキズマブ、ITP：導入期間、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団

Note: Baseline Hurley Stage for each participant was the worst overall Hurley Stage derived from the Hurley Stages recorded across all anatomical regions.

Note: Baseline antibiotic use was classified as yes if the participant had a recorded systemic antibiotic started at least 28 days prior to the Baseline Visit.

Note: Participants were randomized at Baseline to 1 of 4 treatment sequences, with treatment switched after the ITP for the PBO/BKZ 320mg Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups, starting at Week 16. Participants were summarized according to randomized treatment as allocated at Baseline.

Note: Bimekizumab 320mg Q2W participants were pooled from BKZ 320mg Q2W/Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups.

HS0003 Week 48 CSR Table 3.2.4.1

1.2.5 有効性

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 1.2-8 に示した。

主要評価項目（Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率）及び順位付けされた副次評価項目の 2～4 番目［Week 16 の $HiSCR_{75}$ 達成率、Week 16 の DLQI 総スコアのベースラインからの変化量及び Week 16 の最も強い皮膚疼痛スコア（HSSDD）のベースラインからの変化量］について、PBO 投与に対する BKZ 320mg Q2W 投与の統計学的優越性及び臨床的に意義のある改善が示された。順位付けされた副次評価項目の 5 番目（Week 16 の最も強い皮膚疼痛の改善率）については、PBO 投与に対する BKZ 320mg Q2W 投与の統計学的有意差が示されなかったため、当該副次評価項目までで閉検定手順が終了となった。

BKZ 320mg Q4W 投与では、主要評価項目の改善に統計学的優越性が示されなかった。そのため、BKZ 320mg Q4W 投与のすべての順位付けされた副次評価項目に対する解析では、統計学的有意差を評価しなかった。BKZ 320mg Q4W 投与の主要評価項目の結果は、数値的には BKZ 320mg Q2W 投与の結果と同程度であり、PBO 投与と比較して臨床的に意義のある改善が認められた。

表 1.2-8　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

検定順序及び評価項目	BKZ 320mg Q4W 群			BKZ 320mg Q2W 群			評価項目区分
	推定値 (97.5%信頼区間)	p 値	有意差 [a]	推定値 (97.5%信頼区間)	p 値	有意差 [a]	
#1：Week 16 の $HiSCR_{50}$ [b] 達成率	2.000 (0.979, 4.089)	0.030	なし	2.234 (1.159, 4.307)	0.006	あり	主要評価項目
#2：Week 16 の $HiSCR_{75}$ [c] 達成率	1.416 (0.615, 3.260)	0.350	なし	2.175 (1.021, 4.635)	0.021	あり	副次評価項目
#3：Week 16 の DLQI 総スコアのベースラインからの変化量	−2.574 (−4.472, −0.675)	0.002	なし	−2.682 (−4.394, −0.970)	<0.001	あり	副次評価項目
#4：Week 16 の最も強い皮膚疼痛スコア (HSSDD) のベースラインからの変化量	−0.551 (−1.521, 0.418)	0.201	なし	−1.186 (−2.050, −0.322)	0.002	あり	副次評価項目
#5：Week 16 の最も強い皮膚疼痛 (HSSDD) の改善率 [d]	1.618 (0.489, 5.352)	0.367	なし	2.757 (0.909, 8.364)	0.041	なし	副次評価項目

AN：膿瘍及び炎症性結節、BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、ITP：導入期間、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団

Note: For procedures #1, #2 and #5, point estimate (odds ratio), CI, and p-values were based on a logistic regression, where treatment, Hurley Stage at Baseline, and Baseline antibiotic use were used as fixed effects. For procedure #5, analgesic use during Week 16 was included as an additional explanatory variable. For procedure #4, the point estimate (difference vs PBO), CI, and p-value were based on an ANCOVA with fixed effects of treatment, Hurley Stage at Baseline, and Baseline antibiotic use, and Baseline value as a covariate. For procedure #5, the point estimate (difference vs PBO), CI, and p-value were based on an ANCOVA with fixed effects of treatment, Hurley Stage at Baseline, and Baseline antibiotic use, and analgesic use and Baseline value as covariates.

Note: Participants were randomized at Baseline to 1 of 4 treatment sequences, with treatment switched after the ITP for the PBO/BKZ 320mg Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups, starting at Week 16. Participants were summarized according to randomized treatment as allocated at Baseline.

Note: Bimekizumab 320mg Q2W participants were pooled from BKZ 320mg Q2W/Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups.

a All tests were performed using a closed testing procedure under a parallel gatekeeping framework. Each dose of BKZ was tested simultaneously compared to PBO at a familywise error rate of 0.025.

b $HiSCR_{50}$ is defined as a ≥50% reduction from Baseline in the total AN count with no increase from Baseline in abscess or draining tunnel count at Week 16.

c $HiSCR_{75}$ is defined as a ≥75% reduction from Baseline in the total AN count with no increase from Baseline in abscess or draining tunnel count at Week 16.

d Skin pain response based on clinically meaningful change status at Week 16, as assessed by the "worst skin pain" item in the HSSDD, is defined as an improvement in the weekly worst skin pain score of at least 3 points·among study participants with a score of ≥3 at Baseline.

HS0003 Week 48 CSR Table 6.1.1.1

1.2.5.1　主要評価項目（Week 16 の HiSCR$_{50}$ 達成率）

1.2.5.1.1　主解析

Week 16 の HiSCR$_{50}$ 達成率（RS-MI-MCMC／単調回帰法）を表 1.2-9 に示した。

Week 16 の HiSCR$_{50}$ 達成率について、PBO 群（28.7%）に対する BKZ 320mg Q2W 群（47.8%）の優越性が示され、オッズ比は統計学的に有意であった（2.234、p=0.006）。BKZ 320mg Q4W 群の Week 16 の HiSCR$_{50}$ 達成率（45.3%）は、PBO 群（28.7%）と比較して高かったが、オッズ比は統計学的に有意ではなかった（2.000、p=0.030）。BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群共に、PBO 群と比較して臨床的に意義のある改善が認められた。

Week 16 の HiSCR$_{50}$ 達成率は、BKZ 320mg Q4W 群（45.3%）及び BKZ 320mg Q2W 群（47.8%）で同程度であった。

表 1.2-9　Week 16 の HiSCR$_{50}$ 達成率−RS（MI-MCMC／単調回帰法）

	PBO 群 N=72	BKZ 320mg Q4W 群 N=144	BKZ 320mg Q2W 群 N=289
HiSCR$_{50}$ 達成率 (95%信頼区間)	28.7 (18.1, 39.3)	45.3 (36.8, 53.8)	47.8 (41.8, 53.7)
調整した達成率 (95%信頼区間)	26.7 (15.0, 38.4)	42.1 (31.0, 53.2)	44.8 (35.8, 53.8)
n/Nsub (%)	24/65 (36.9)	72/124 (58.1)	151/257 (58.8)
PBO に対するオッズ比	—	2.000	2.234
97.5%信頼区間	—	0.979, 4.089	1.159, 4.307
95%信頼区間	—	1.071, 3.738	1.259, 3.966
p 値	—	0.030	0.006
PBO との差	—	15.432	18.145
95%信頼区間	—	2.135, 28.730	6.313, 29.977

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、ITP：導入期間、MCMC：マルコフ連鎖モンテカルロ、MI：多重代入、Nsub：当該来院時に測定された被験者数、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団

Note: A HiSCR$_{50}$ response was achieved at a given visit if the percentage change from Baseline in abscess and inflammatory nodule count was less than or equal to −50%, and there was no increase from Baseline in abscess or draining tunnel count.

Note: Intermittent missing data were imputed using MI with MCMC method followed by monotone regression for monotone missing data. Lesion counts were imputed and then dichotomized to obtain the response status. Participants who experienced an intercurrent event were treated as nonresponders following the intercurrent event.

Note: In the n/Nsub (%) row, Nsub represents the number of participants with a nonmissing measurement at Week 16, and percentages were calculated accordingly (ie, where data recorded after an intercurrent event were included as recorded).

Note: Adjusted responder rate, difference in responder rates and CIs, odds ratio, corresponding CIs and p-value (from Wald test) were obtained from logistic regression with factors for treatment, Hurley Stage at Baseline, and Baseline antibiotic use.

Note: Participants were randomized at Baseline to 1 of 4 treatment sequences, with treatment switched after the ITP for the PBO/BKZ 320mg Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups, starting at Week 16. Participants were summarized according to randomized treatment as allocated at Baseline.

Note: Bimekizumab 320mg Q2W participants were pooled from BKZ 320mg Q2W/Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups.

HS0003 Week 48 CSR Table 6.1.1.2、Table 6.3.1.1

1.2.5.1.2　感度分析

Tipping point 解析を除くすべての感度分析から、主要評価項目（Week 16 の HiSCR$_{50}$ 達成率）の主解析の結果が支持された。その他の欠測値の補完方法［non-responder imputation（NRI）、MI-MCMC/reference based、治療方針ストラテジー及び欠測値の補完を行わないデータ（OC）］又はその他の解析対象集団（FAS、PPS 及び CFS）を用いたいずれの解析でも、HiSCR$_{50}$ 達成率は PBO 群と比較して BKZ 320mg Q4W 群で高く（いずれも名目上の p≤0.062）、BKZ 320mg Q2W 群でも高かった（いずれも名目上の p≤0.014）（HS0003 Week 48 CSR Table 8-5）。COVID-19 による欠測を中間事象として扱った解析からも主解析の結果が支持されたことから、COVID-19 の世界的流行による主要評価項目の結果への影響はわずかであったと考えられる（HS0003 Week 48 CSR Table 6.1.2.9）。

Tipping point 解析-worst case scenario（PBO 群のすべての欠測値をレスポンダーとし、BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群のすべての欠測値又は中間事象をノンレスポンダーと仮定）では、PBO 投与に対する BKZ 投与のオッズ比の名目上の p 値が 0.05 超となった。PBO 群に対する BKZ 320mg Q2W 群のオッズ比は 1.038（名目上の p=0.890）であり、BKZ 320mg Q4W 群のオッズ比は算出されなかった（HS0003 Week 48 CSR Table 6.1.2.3.1）。

Tipping point 解析（各投与群の欠測値に対して、病変数のデータを一律に観測範囲の 5%変動させると仮定）では、PBO 投与に対する BKZ 投与のオッズ比の名目上の p 値が 0.05 超となった。PBO 群に対する BKZ 320mg Q2W 群のオッズ比は 1.086（名目上の p=0.778）であり、BKZ 320mg Q4W 群のオッズ比は算出されなかった（HS0003 Week 48 CSR Table 6.1.2.3.2）。

1.2.5.2　副次評価項目

1.2.5.2.1　Week 16 の HiSCR$_{75}$ 達成率

Week 16 の HiSCR$_{75}$ 達成率（RS-MI-MCMC／単調回帰法）を表 1.2-10 に示した。

Week 16 の HiSCR$_{75}$ 達成率について、PBO 群（18.4%）に対する BKZ 320mg Q2W 群（33.4%）の優越性が示され、オッズ比は統計学的に有意であった（2.175、p=0.021）。BKZ 320mg Q4W 群の Week 16 の HiSCR$_{75}$ 達成率（24.7%）は、PBO 群（18.4%）と比較して高かったが、オッズ比の統計学的有意性については評価しなかった（1.416、名目上の p=0.350）。

Week 16 の HiSCR$_{75}$ 達成率は、BKZ 320mg Q4W 群（24.7%）及び BKZ 320mg Q2W 群（33.4%）で同程度であった。

CFS を用いた Week 16 の HiSCR$_{75}$ 達成率の感度分析では、RS を用いた解析と一致する結果が示された（HS0003 Week 48 CSR Table 6.2.1.2）。

表 1.2-10　Week 16 の HiSCR$_{75}$ 達成率−RS（MI-MCMC／単調回帰法）

	PBO 群 N=72	BKZ 320mg Q4W 群 N=144	BKZ 320mg Q2W 群 N=289
HiSCR$_{75}$ 達成率 (95%信頼区間)	18.4 (9.3, 27.5)	24.7 (17.3, 32.1)	33.4 (27.8, 39.1)
調整した達成率 (95%信頼区間)	20.3 (9.4, 31.2)	26.5 (16.7, 36.4)	35.7 (27.0, 44.4)
n/Nsub (%)	13/65 (20.0)	42/124 (33.9)	107/257 (41.6)
PBO に対するオッズ比	—	1.416	2.175
97.5%信頼区間	—	0.615, 3.260	1.021, 4.635
95%信頼区間	—	0.683, 2.936	1.123, 4.215
p 値	—	0.350	0.021
PBO との差	—	6.217	15.352
95%信頼区間	—	−6.437, 18.871	3.710, 26.995

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、ITP：導入期間、MCMC：マルコフ連鎖モンテカルロ、MI：多重代入、Nsub：当該来院時に測定された被験者数、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団

Note: A HiSCR$_{75}$ response was achieved at a given visit if the percentage change from Baseline in abscess and inflammatory nodule count was less than or equal to −75%, and there was no increase from Baseline in abscess or draining tunnel count.

Note: Intermittent missing data were imputed using MI with MCMC method followed by monotone regression for monotone missing data. Lesion counts were imputed and then dichotomized to obtain the response status. Participants who experienced an intercurrent event were treated as nonresponders following the intercurrent event.

Note: In the n/Nsub (%) row, Nsub represents the number of participants with a nonmissing measurement at Week 16, and percentages were calculated accordingly (ie, where data recorded after an intercurrent event were included as recorded).

Note: Adjusted responder rate, difference in responder rates and CIs, odds ratio, corresponding CIs and p-value (from Wald test) were obtained from logistic regression with factors for treatment, Hurley Stage at Baseline, and Baseline antibiotic use.

Note: Participants were randomized at Baseline to 1 of 4 treatment sequences, with treatment switched after the ITP for the PBO/BKZ 320mg Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups, starting at Week 16. Participants were summarized according to randomized treatment as allocated at Baseline.

Note: Bimekizumab 320mg Q2W participants were pooled from the BKZ 320mg Q2W/Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups.

HS0003 Week 48 CSR Table 6.2.1.1、Table 6.3.1.8

1.2.5.2.2　Week 16 の DLQI 総スコアのベースラインからの絶対変化量

Week 16 の DLQI 総スコアのベースラインからの変化量（RS-MI-MCMC／単調回帰法）を表 1.2-11 に示した。

Week 16 の DLQI 総スコアのベースラインからの変化量［最小二乗平均値（標準誤差）］は、PBO 群［−2.532（0.783）、95%信頼区間：−4.069～−0.996］と比較して BKZ 320mg Q2W 群［−5.214（0.472）、95%信頼区間：−6.139～−4.289］で大きく減少（すなわち改善）し、最小二乗平均値の差は統計学的に有意であった（−2.682、p<0.001）。BKZ 320mg Q4W 群［−5.106（0.603）、95%信頼区間：−6.287～−3.924］でも PBO 群と比較して大きく減少（すなわち改善）したが、最小二乗平均値の差の統計学的有意性については評価しなかった（−2.574、名目上の p=0.002）。

Week 16 の DLQI 総スコアのベースラインからの臨床的に意味のある改善は、BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群で共に認められ、DLQI 総スコアのベースラインからの平均変化量はそれぞれ−5.51 及び−5.01 であった。PBO 群の DLQI 総スコアのベースラインからの平均変化量は −2.67 であり、臨床的に意味のある改善の基準値に達しなかった。

Week 16 の DLQI 総スコアのベースラインからの平均変化量は、BKZ 320mg Q4W 群（−5.51）及び BKZ 320mg Q2W 群（−5.01）で同程度であった。

CFS 及び RS-OC を用いた、Week 16 の DLQI 総スコアのベースラインからの変化量の感度分析では、RS-MI-MCMC／単調回帰法を用いた解析と一致する結果が示された（HS0003 Week 48 CSR Table 6.2.3.2、Table 6.2.3.3）。

表 1.2-11　Week 16 の DLQI 総スコアのベースラインからの変化量−RS（MI-MCMC／単調回帰法）

	PBO 群 N=72	BKZ 320mg Q4W 群 N=144	BKZ 320mg Q2W 群 N=289
n	64	124	250
平均値 (標準偏差)	−2.67 (6.15)	−5.51 (6.47)	−5.01 (6.05)
中央値	−2.00	−5.00	−4.00
Q1, Q3	−6.00, 1.00	−8.50, −2.00	−8.00, −1.00
最小値, 最大値	−20.0, 18.0	−28.0, 10.0	−26.0, 11.0
ANCOVA の結果			
最小二乗平均値 (標準誤差)	−2.532 (0.783)	−5.106 (0.603)	−5.214 (0.472)
95%信頼区間	−4.069, −0.996	−6.287, −3.924	−6.139, −4.289
PBO との差 [a]	—	−2.574	−2.682
97.5%信頼区間	—	−4.472, −0.675	−4.394, −0.970
95%信頼区間	—	−4.233, −0.914	−4.179, −1.186
p 値	—	0.002	<0.001

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、ITP：導入期間、LS：最小二乗、MCMC：マルコフ連鎖モンテカルロ、MI：多重代入、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団

Note: Intermittent missing data were imputed using MI with MCMC method followed by monotone regression for monotone missing data. Participants who experienced an intercurrent event were treated as missing following the intercurrent event and imputed using the MI method for missing data.

Note: Least squares mean, difference in LS mean, 97.5 and 95% CIs, and p-value were based on ANCOVA with fixed effects of treatment, Hurley Stage at Baseline, Baseline antibiotic use, and Baseline value as a covariate.

Note: Participants were randomized at Baseline to 1 of 4 treatment sequences, with treatment switched after the ITP for the PBO/BKZ 320mg Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups, starting at Week 16. Participants were summarized according to randomized treatment as allocated at Baseline.

Note: Bimekizumab 320mg Q2W participants were pooled from the BKZ 320mg Q2W/Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups.

a The differences presented are 'BKZ minus PBO'. Negative values indicate an improvement in symptoms.

HS0003 Week 48 CSR Table 6.2.3.1

1.2.5.2.3　Week 16 の最も強い皮膚疼痛スコア（HSSDD）のベースラインからの絶対変化量

Week 16 の最も強い皮膚疼痛スコア（HSSDD）のベースラインからの変化量（RS-MI-MCMC／単調回帰法）を表 1.2-12 に示した。

Week 16 の最も強い皮膚疼痛スコア（HSSDD）のベースラインからの変化量［最小二乗平均値（標準誤差）］は、PBO 群［−0.971（0.392）、95%信頼区間：−1.742～−0.200］と比較して BKZ 320mg Q2W 群［−2.157（0.225）、95%信頼区間：−2.598～−1.716］で大きく減少（すなわち改善）し、最小二乗平均値の差は統計学的に有意であった（−1.186、p=0.002）。BKZ 320mg Q4W 群［−1.523（0.297）、95%信頼区間：−2.106～−0.939］でも PBO 群と比較して大きく減少（すなわち改善）したが、最小二乗平均値の差の統計学的有意性については評価しなかった（−0.551、名目上の p=0.201）。

Week 16 の最も強い皮膚疼痛スコア（HSSDD）のベースラインからの平均変化量［最小二乗平均値（標準誤差）］は、BKZ 320mg Q4W 群［−1.523（0.297）］及び BKZ 320mg Q2W 群［−2.157（0.225）］で同程度であった。

CFS 及び RS-OC を用いた、Week 16 の最も強い皮膚疼痛スコア（HSSDD）のベースラインからの変化量の感度分析では、RS-MI-MCMC／単調回帰法を用いた解析と一致する結果が示された（HS0003 Week 48 CSR Table 6.2.4.2、Table 6.2.4.3）。

表 1.2-12　Week 16 の最も強い皮膚疼痛スコア（HSSDD）のベースラインからの変化量−RS（MI-MCMC／単調回帰法）

	PBO 群 N=72	BKZ 320mg Q4W 群 N=144	BKZ 320mg Q2W 群 N=289
n	33	72	174
平均値 (標準偏差)	−1.09 (2.02)	−1.68 (2.29)	−1.91 (2.59)
中央値	−0.47	−1.79	−1.73
Q1, Q3	−2.20, 0.43	−3.23, 0.00	−3.42, −0.14
最小値, 最大値	−6.9, 2.3	−7.1, 4.8	−7.8, 5.6
ANCOVA の結果			
最小二乗平均値 (標準誤差)	−0.971 (0.392)	−1.523 (0.297)	−2.157 (0.225)
95%信頼区間	−1.742, −0.200	−2.106, −0.939	−2.598, −1.716
PBO との差 [a]	—	−0.551	−1.186
97.5%信頼区間	—	−1.521, 0.418	−2.050, −0.322
95%信頼区間	—	−1.398, 0.296	−1.941, −0.431
p 値	—	0.201	0.002

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、ITP：導入期間、LS：最小二乗、MCMC：マルコフ連鎖モンテカルロ、MI：多重代入、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団

Note: Least squares mean, difference in LS mean, 97.5 and 95% CIs, and p-value were based on ANCOVA with fixed effects of treatment, Hurley Stage at Baseline, Baseline antibiotic use, analgesic use, and Baseline value as a covariate.

Note: Intermittent missing data were imputed using MI with MCMC method followed by monotone regression for monotone missing data. Participants who experienced an intercurrent event were treated as missing following the intercurrent event and imputed using the MI method for missing data.

Note: Worst skin pain score was assessed by the "worst skin pain" item in the HSSDD. The score was derived from the weekly average of scores, defined as the sum of the scored item over the course of the study week divided by the number of days in which the item was completed, relative to each respective visit date.

Note: Participants were randomized at Baseline to 1 of 4 treatment sequences, with treatment switched after the ITP for the PBO/BKZ 320mg Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups, starting at Week 16. Participants were summarized according to randomized treatment as allocated at Baseline.

Note: Bimekizumab 320mg Q2W participants were pooled from the BKZ 320mg Q2W/Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups.

a The differences presented are 'BKZ minus PBO.' Negative values indicate an improvement in symptoms.

HS0003 Week 48 CSR Table 6.2.4.1

1.2.5.2.4　ベースラインのスコアが 3 以上の被験者における Week 16 の最も強い皮膚疼痛（HSSDD）の改善率（臨床的に意義のある被験者ごとの変化に基づく）

Week 16 の最も強い皮膚疼痛（HSSDD）の改善率（臨床的に意義のある被験者ごとの変化の基準に基づく）（RS-MI-MCMC／単調回帰法）を表 1.2-13 に示した。また、Week 16 の最も強い皮膚疼痛スコア（HSSDD）のベースラインからの変化量の累積分布曲線（RS-MI-MCMC／単調回帰法）を図 1.2-2 に示した。

Week 16 の最も強い皮膚疼痛（HSSDD）の改善率（臨床的に意義のある被験者ごとの変化の基準に基づく）は PBO 群（15.0%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（22.1%）及び BKZ 320mg Q2W 群（32.3%）で共に高く、PBO 群に対するオッズ比は BKZ 320mg Q4W 群で 1.618（97.5%信頼区間：0.489～5.352）、BKZ 320mg Q2W 群で 2.757（97.5%信頼区間：0.909～8.364）であった。PBO 群に対する BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群の改善率の差は、臨床的に意義のあるものであった。

Week 16 の最も強い皮膚疼痛スコア（HSSDD）のベースラインからの変化量の累積分布曲線は、BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群と PBO 群で明確に分かれた。この結果は、皮膚疼痛の臨床的に意義のある被験者ごとの変化の基準に関係なく、PBO 群と比較して BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群で共に改善率が高くなることを示す更なるエビデンスであった。

Week 16 の最も強い皮膚疼痛（HSSDD）の改善率は、BKZ 320mg Q2W 群（32.3%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（22.1%）で低かった。

CFS、RS-NRI 及び RS-OC を用いた Week 16 の最も強い皮膚疼痛（HSSDD）の改善率の感度分析では、RS-MI-MCMC／単調回帰法を用いた解析と一致する結果が示された（HS0003 Week 48 CSR Table 6.2.5.2、Table 6.2.5.3、Table 6.2.5.4）。

表 1.2-13　Week 16 の最も強い皮膚疼痛（HSSDD）の改善率（臨床的に意義のある被験者ごとの変化の基準に基づく）−RS（MI-MCMC／単調回帰法）

	PBO 群 N=72 Nresp=46	BKZ 320mg Q4W 群 N=144 Nresp=103	BKZ 320mg Q2W 群 N=289 Nresp=190
皮膚疼痛の改善率 (95%信頼区間)	15.0 (3.6, 26.5)	22.1 (12.7, 31.4)	32.3 (25.1, 39.5)
調整した改善率 (95%信頼区間)	16.7 (3.6, 29.8)	24.4 (12.3, 36.5)	35.4 (24.1, 46.6)
n/Nsub (%)	4/26 (15.4)	21/66 (31.8)	55/138 (39.9)
PBO に対するオッズ比	—	1.618	2.757
97.5%信頼区間	—	0.489, 5.352	0.909, 8.364
95%信頼区間	—	0.569, 4.606	1.045, 7.276
p 値	—	0.367	0.041

表 1.2-13　Week 16 の最も強い皮膚疼痛（HSSDD）の改善率（臨床的に意義のある被験者ごとの変化の基準に基づく）−RS（MI-MCMC／単調回帰法）（続き）

	PBO 群 N=72 Nresp=46	BKZ 320mg Q4W 群 N=144 Nresp=103	BKZ 320mg Q2W 群 N=289 Nresp=190
PBO との差	—	7.678	18.658
95%信頼区間	—	−8.359, 23.715	3.323, 33.994

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、ITP：導入期間、MCMC：マルコフ連鎖モンテカルロ、MI：多重代入、Nsub：当該来院時に測定された被験者数、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団

Note: Skin pain response status at Week 16, as assessed by the "worst skin pain" item in the HSSDD, was defined as at least a 3-point decrease from Baseline in HSSDD weekly worst skin pain score among study participants with a score of ≥3 at Baseline.

Note: Nresp was the number of participants with a score ≥3 at Baseline.

Note: Intermittent missing data were imputed using MI with MCMC method followed by monotone regression for monotone missing data. Weekly pain scores were imputed and then dichotomized to obtain the response status. Participants who experienced an intercurrent event were treated as nonresponders following the intercurrent event.

Note: In the n/Nsub (%) row, Nsub represents the number of participants with a nonmissing measurement at Week 16, and percentages were calculated accordingly (ie, where data recorded after an intercurrent event were included as recorded).

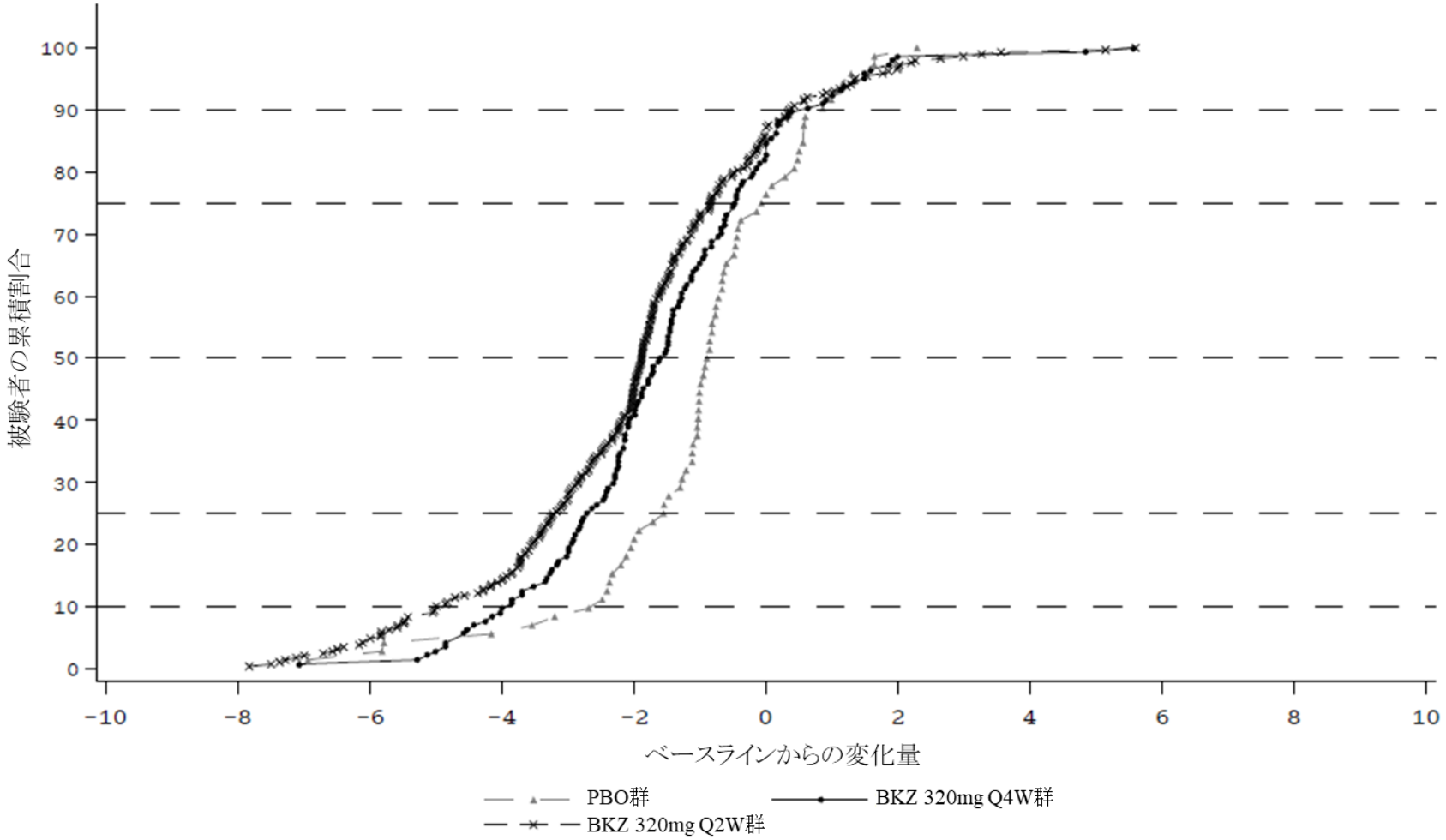
Note: Adjusted responder rate, difference in responder rates and CIs, odds ratio, corresponding CIs and p-value (from Wald test) were obtained from logistic regression with factors for treatment, Hurley Stage at Baseline, Baseline antibiotic use, and Baseline analgesic use.

Note: Participants were randomized at Baseline to 1 of 4 treatment sequences, with treatment switched after the ITP for the PBO/BKZ 320mg Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups, starting at Week 16. Participants were summarized according to randomized treatment as allocated at Baseline.

Note: Bimekizumab 320mg Q2W participants were pooled from the BKZ 320mg Q2W/Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups.

HS0003 Week 48 CSR Table 6.2.5.1、Table 6.3.21.5

図 1.2-2　Week 16 の最も強い皮膚疼痛スコア（HSSDD）のベースラインからの変化量の累積分布曲線−RS（MI-MCMC／単調回帰法）



BKZ：ビメキズマブ、ITP：導入期間、MCMC：マルコフ連鎖モンテカルロ、MI：多重代入、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団

Note: Participants were randomized at Baseline to 1 of 4 treatment sequences, with treatment switched after the ITP for the PBO/BKZ 320mg Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups, starting at Week 16. Participants were summarized according to randomized treatment as allocated at Baseline.

Note: Bimekizumab 320mg Q2W participants were pooled from BKZ 320mg Q2W/Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups.

HS0003 Week 48 CSR Figure 1.14.1

1.2.5.3　その他の評価項目

化膿性汗腺炎の徴候及び症状に対する BKZ の効果は、BKZ の初回投与後から認められた。疾患の徴候、症状及び疾患活動性の指標である様々な有効性評価項目（$HiSCR_{50}$、$HiSCR_{75}$、$HiSCR_{90}$、IHS4、HS-PGA、AN_{50}、AN_{75}及びAN_{90}、HSSDD 並びに HSSQ）について、BKZ 320mg Q4W 投与及び BKZ 320mg Q2W 投与では、PBO 投与を上回る改善が Week 16 まで持続的に認められた。Week 48 にかけて、すべての投与群でこれらの評価項目について同程度の改善又は更なる改善が認められ、改善の持続性が示された。

導入期間で、PBO 群と比較して BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群は$HiSCR_{50}$、$HiSCR_{75}$及び$HiSCR_{90}$を速やかに達成した。用量反応性は認められなかった。Week 16～48 にかけて、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W/Q2W 群で$HiSCR_{50}$、$HiSCR_{75}$及び$HiSCR_{90}$達成率が維持され、これらの達成率の持続性が認められた（HS0003 Week 48 CSR Table 6.3.1.1、Table 6.3.1.8、Table 6.3.1.15）。

Week 16 に partial responder であった被験者における維持期間の$HiSCR_{50}$達成率は、PBO/BKZ 320mg Q2W 群を除き、すべての投与群で経時的に上昇し、用量反応性は認められなかった。PBO/BKZ 320mg Q2W 群で Week 16 に partial responder であった被験者は、Week 48 時点で 9 例のみであった（HS0003 Week 48 CSR Table 6.3.1.5）。

HiSCR を構成する病変数（膿瘍、炎症性結節、膿瘍及び炎症性結節、並びに排膿性瘻孔）の平均値のベースラインからの減少率は、PBO 群と比較して BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群で大きかった。病変数の減少に対する BKZ の効果は、Week 2 から速やかに認められ、Week 16 にかけて効果は一貫して増加した。Week 48 にかけて、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群、BKZ 320mg Q2W/Q2W 群及び PBO/BKZ 320mg Q2W 群で膿瘍、炎症性結節、膿瘍及び炎症性結節、並びに排膿性瘻孔数の改善は持続し、病変数の減少の持続性が認められた（HS0003 Week 48 CSR Table 6.3.6.1、Table 6.3.7.1、Table 6.3.8.1、Table 6.3.9.1）。

$HiSCR_{50}$、$HiSCR_{75}$及び$HiSCR_{90}$達成率の結果と一致し、AN_{50}、AN_{75}及びAN_{90}達成率は Week 12 にかけて経時的に上昇し、Week 4～16 で PBO 群と比較して BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群で高かった。これらの達成率に対する BKZ の効果は、Week 4 から速やかに認められた。用量反応性は認められなかった。Week 32～48 にかけて、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群、BKZ 320mg Q2W/Q2W 群及び PBO/BKZ 320mg Q2W 群でAN_{50}、AN_{75}及びAN_{90}達成率が維持され、これらの達成率の持続性が認められた（HS0003 Week 48 CSR Table 6.3.14.2、Table 6.3.14.3、Table 6.3.14.4）。

炎症の客観的指標である hs-CRP の評価から、BKZ 投与後の Week 16 に炎症の減少が認められた（HS0003 Week 48 CSR Table 6.3.19.2）。

導入期間の全身性抗生物質の投与開始（中間事象）までの時間及び中間事象の発現までの時間は、各 BKZ 群及び PBO 群で同程度であった（HS0003 Week 48 CSR Table 6.3.20.3、Table 6.3.20.4）。

導入期間及び維持期間では、プログラムで特定された全身性抗生物質のレスキュー治療（中間事象）が認められた被験者の割合と比較して、治験責任医師の判断により化膿性汗腺炎のレスキュー治療として全身性抗生物質が使用された被験者の割合は低かった（HS0003 Week 48 CSR Table 4.1.3.1、Table 4.1.3.2、Table 6.3.20.1、Table 6.3.20.2）。

PBO 投与から BKZ 320mg Q2W 投与に切り替えた被験者では、BKZ 投与開始後、様々なその他の有効性評価項目について改善が認められた。その改善の程度は、試験開始時に BKZ 投与に無作為化された被験者とおおむね同程度であり、改善の経時的変化も同様であった。改善は Week 48 にかけて持続し、Week 48 時点の改善はその他の投与群で認められたものと同程度であった。

Week 16 の HiSQOL 総スコアのベースラインからの変化量［平均値（標準誤差）］は、PBO 群［−5.2（1.6）］と比較して BKZ 320mg Q4W 群［−11.7（1.3）］及び BKZ 320mg Q2W 群［−11.5（0.8）］で大きく減少（すなわち改善）した。これらは臨床的に意義のある改善であった。Week 48 にかけて、すべての投与群で改善の持続が認められた。HiSQOL の下位尺度スコア（症状、心理社会的状態並びに活動及び適応）についても同様の改善が認められ、EQ-5D-3L の結果も HiSQOL の結果と一致した（HS0003 Week 48 CSR Table 6.3.26.1、Table 6.3.26.2、Table 6.3.32）。

Week 16 の WPAI-SHP スコアのベースラインからの変化率は、PBO 群と比較して BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群で同程度又はわずかに大きく、Week 48 にかけて改善が持続した（HS0003 Week 48 CSR Table 6.3.33.1）。

Week 16 の TSQM-9 に基づく評価では、BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群では多くの被験者が治験薬を「満足」、「とても満足」又は「やや満足」と評価し、PBO 群では多くの被験者が「満足」、「やや満足」又は「不満」と評価した。Week 48 では多くの被験者が治験薬に満足しており、「満足」、「とても満足」又は「非常に満足」と評価した被験者の割合は投与群間で同程度であった（HS0003 Week 48 CSR Table 6.3.34.1）。

1.2.5.4　部分集団解析

1.2.5.4.1　主要評価項目（Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率）の部分集団解析

Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率について、BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群の黒人又はアフリカ系アメリカ人、並びに BKZ 320mg Q2W 群の病変への治療介入ありの被験者を除くすべての部分集団で、PBO 群と比較して BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群で臨床的に意義のある改善が認められた（HS0003 Week 48 CSR Table 6.4.7.1、Figure 1.9.1）。

Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率について、各部分集団で認められた差を以下に示した。一部の部分集団では被験者数が少なかったため、結論を導くのは困難であった。

- 年齢：BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群で、40～65 歳未満の被験者（BKZ 320mg Q4W 群 39.0%及び BKZ 320mg Q2W 群 40.5%、以下同順）と比較して 40 歳未満の被験者（47.9%及び 52.0%）で高かった
- 地域：BKZ 320mg Q4W 群では、西欧及びアジア／オーストラリアの被験者（37.0%及び 32.8%）と比較して北米（52.1%）の被験者で高く、アジア／オーストラリアの被験者（32.8%）と比較して中欧／東欧の被験者（45.0%）で高かった。BKZ 320mg Q2W 群では、北米、西欧及びアジア／オーストラリアの被験者（46.4%、43.4%及び 52.8%）と比較して中欧／東欧の被験者（65.7%）で高かった
- BMI：BKZ 320mg Q2W 群では、BMI 25～30kg/m^2 未満及び 30kg/m^2 以上の被験者（47.0%及び 45.3%）と比較して 25kg/m^2 未満の被験者（57.5%）で高かった
- 人種：BKZ 320mg Q4W 群では、白人（42.1%）と比較してその他のすべての人種（59.6%）で高かった。BKZ 320mg Q2W 群では、その他のすべての人種（32.7%）と比較して黒人又は

アフリカ系アメリカ人及び白人（51.7%及び47.6%）で高かった。黒人又はアフリカ系アメリカ人については、BKZ 320mg Q4W 群（51.5%）及び BKZ 320mg Q2W 群（51.7%）と比較して PBO 群（62.6%）で高かった

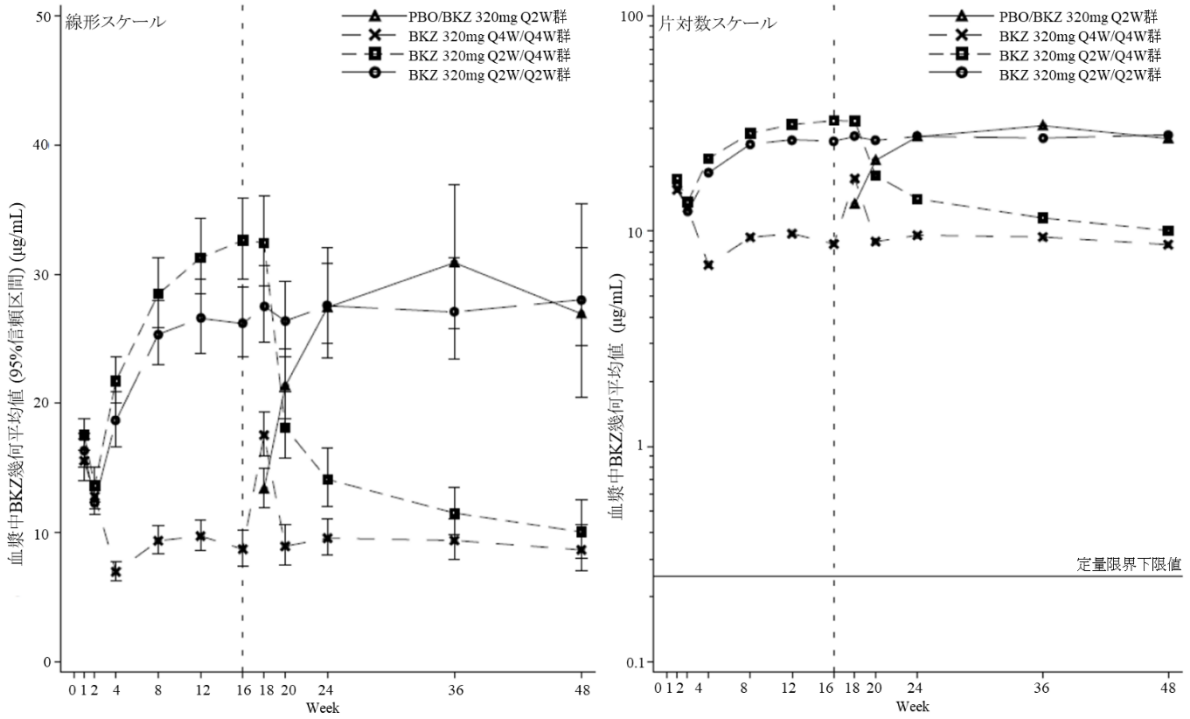
- 過去の生物学的製剤の使用（適応症を問わない）：BKZ 320mg Q2W 群では、過去の生物学的製剤の使用ありの被験者（39.1%）と比較して、使用なしの被験者（50.5%）で高かった
- 化膿性汗腺炎に対する過去の生物学的製剤の使用：BKZ 320mg Q2W 群では、化膿性汗腺炎に対する過去の生物学的製剤の使用ありの被験者（39.1%）と比較して、使用なしの被験者（50.5%）で高かった
- Hurley 病期分類：BKZ 320mg Q2W 群では、Hurley 病期分類で病期 III の被験者（42.1%）と比較して病期 II の被験者（53.1%）で高かった
- 鎮痛薬の使用：BKZ 320mg Q2W 群では、鎮痛薬の使用ありの被験者（32.3%）と比較して、使用なしの被験者（52.4%）で高かった
- 病変への治療介入：BKZ 320mg Q4W 群では、病変への治療介入なしの被験者（44.3%）と比較して治療介入ありの被験者（67.3%）で高かった。BKZ 320mg Q2W 群では、病変への治療介入なしの被験者（48.1%）と比較して治療介入ありの被験者（33.7%）で低かった
- 抗 BKZ 抗体発現状況：BKZ 320mg Q4W 群では、抗 BKZ 抗体陰性被験者（36.8%）と比較して陽性被験者（55.9%）で高かった

1.2.6　薬物動態

幾何平均血漿中 BKZ 濃度時間推移（PK-PPS）を図 1.2-3 に示した。

幾何平均血漿中 BKZ 濃度のトラフ値は、BKZ 320mg を Q2W で投与された被験者と比較して Q4W で投与された被験者で低く推移した。BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W/Q2W 群の幾何平均血漿中 BKZ 濃度のトラフ値は経時的に上昇し、Week 8 までに定常状態に達した。Week 8 の血漿中 BKZ 濃度の幾何平均値（幾何変動係数）は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 9.368μg/mL（73.6%）、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 28.464μg/mL（56.1%）及び BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 25.348μg/mL（58.5%）であった。PBO から BKZ 320mg Q2W 投与に切り替えた被験者の Week 24（BKZ 投与開始 8 週後）の血漿中 BKZ 濃度の幾何平均値（幾何変動係数）は 27.430μg/mL（57.4%）であった。Week 16 の血漿中 BKZ 濃度の幾何平均値（幾何変動係数）は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 8.720μg/mL（99.9%）、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 32.616μg/mL（55.6%）及び BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 26.178μg/mL（62.5%）であった。Week 48 の血漿中 BKZ 濃度の幾何平均値（幾何変動係数）は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 8.661μg/mL（105.9%）、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 10.059μg/mL（137.5%）、BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 28.026μg/mL（66.1%）及び PBO/BKZ 320mg Q2W 群 26.940μg/mL（96.1%）であった。BKZ 320mg を Q2W 又は Q4W で投与した場合、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群を除き、いずれの投与群でも Week 48 にかけての幾何平均血漿中 BKZ 濃度のトラフ値に明確な低下は認められなかった（HS0003 Week 48 CSR Table 7.1.1.1）。

図 1.2-3　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、ITP：導入期間、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 CI.
Note: Geometric mean was only calculated if at least 2/3 of the concentrations were quantified at the respective timepoint.
Note: Participants were randomized at Baseline to 1 of 4 treatment sequences, with treatment switched after the ITP for the PBO/BKZ 320mg Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups, starting at Week 16. Participants were summarized according to randomized treatment sequence as allocated at Baseline.
HS0003 Week 48 CSR Figure 1.11.1

1.2.7　免疫原性

1.2.7.1　抗 BKZ 抗体の発現状況

抗 BKZ 抗体の発現状況（AMS）を表 1.2-14 に示した。

ベースラインに抗 BKZ 抗体陽性が確認された被験者の割合は、各投与群で 0.7%～4.3%の範囲であった。導入期間にいずれかの評価時点で抗 BKZ 抗体陽性が確認された被験者の割合は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W/Q2W 群で 31.7%～39.9%の範囲であった。導入期間+維持期間にいずれかの評価時点で抗 BKZ 抗体陽性が確認された被験者の割合は各投与群で 43.1%～53.1%の範囲であり、2 つ以上の評価時点で抗 BKZ 抗体陽性が確認された被験者の割合（有効性の部分集団解析に使用）は各投与群で 13.8%～33.6%の範囲であった。

いずれの投与群でも、多くの抗 BKZ 抗体の抗体価は検出限界（100 倍希釈）に近く、導入期間+維持期間を通じて抗体価が経時的に上昇する明確な傾向は認められなかった（HS0003 Week 48 CSR Figure 1.12.2）。投与群間で抗体価の範囲に違いは認められなかった。

各投与群の血漿中 BKZ 濃度のトラフ値の最大値（範囲：41.600～117.000μg/mL）は、抗 BKZ 抗体分析における drug tolerance limit（200μg/mL）未満であった（HS0003 Week 48 CSR Table 7.1.1.1）。このため、免疫原性評価のために得られたいずれの検体においても、血漿中 BKZ 濃度が抗 BKZ 抗体の検出を妨げた可能性は低いと考えられた。

導入期間+維持期間の抗 BKZ 抗体の発現状況をサブカテゴリー別に解析した結果、サブカテゴリー「投与前陰性／投与後のいずれかの評価時点で陽性」に該当する被験者の投与群別の割合は、各投与群で 38.5%～53.1%の範囲であった。投与前陽性で、導入期間+維持期間に投与後の抗 BKZ 抗体価が「投与後の全評価時点で陰性」、「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）」又は「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）」であった被験者の割合は、各投与群で 0%～4.6%の範囲であった。

表 1.2-14　抗 BKZ 抗体の発現状況−AMS

評価時点	抗 BKZ 抗体発現状況	PBO/ BKZ 320mg Q2W 群 N=65 n (%)	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=143 n (%)	BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 N=145 n (%)	BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 N=141 n (%)
導入期間 [a]	抗体陽性	NA	57 (39.9)	46 (31.7)	50 (35.5)
	抗体陰性	NA	81 (56.6)	96 (66.2)	89 (63.1)
	欠測	NA	5 (3.5)	3 (2.1)	2 (1.4)
導入期間+維持期間 [a]	抗体陽性	28 (43.1)	76 (53.1)	68 (46.9)	71 (50.4)
	抗体陰性	36 (55.4)	62 (43.4)	74 (51.0)	68 (48.2)
	欠測	1 (1.5)	5 (3.5)	3 (2.1)	2 (1.4)
Week 4	抗体陽性	NA	19 (13.3)	23 (15.9)	26 (18.4)
	抗体陰性	NA	115 (80.4)	114 (78.6)	107 (75.9)
	欠測	NA	9 (6.3)	8 (5.5)	8 (5.7)
Week 8	抗体陽性	NA	25 (17.5)	27 (18.6)	23 (16.3)
	抗体陰性	NA	110 (76.9)	103 (71.0)	106 (75.2)
	欠測	NA	8 (5.6)	15 (10.3)	12 (8.5)
Week 12	抗体陽性	NA	21 (14.7)	18 (12.4)	23 (16.3)
	抗体陰性	NA	108 (75.5)	114 (78.6)	103 (73.0)
	欠測	NA	14 (9.8)	13 (9.0)	15 (10.6)
Week 16	抗体陽性	4 (6.2)	32 (22.4)	23 (15.9)	27 (19.1)
	抗体陰性	61 (93.8)	93 (65.0)	107 (73.8)	99 (70.2)
	欠測	0	18 (12.6)	15 (10.3)	15 (10.6)
Week 20	抗体陽性	11 (16.9)	30 (21.0)	25 (17.2)	28 (19.9)
	抗体陰性	49 (75.4)	87 (60.8)	95 (65.5)	94 (66.7)
	欠測	5 (7.7)	26 (18.2)	25 (17.2)	19 (13.5)
Week 24	抗体陽性	10 (15.4)	32 (22.4)	30 (20.7)	35 (24.8)
	抗体陰性	45 (69.2)	80 (55.9)	85 (58.6)	86 (61.0)
	欠測	10 (15.4)	31 (21.7)	30 (20.7)	20 (14.2)
Week 36	抗体陽性	12 (18.5)	28 (19.6)	32 (22.1)	31 (22.0)
	抗体陰性	42 (64.6)	77 (53.8)	81 (55.9)	77 (54.6)
	欠測	11 (16.9)	38 (26.6)	32 (22.1)	33 (23.4)
Week 48	抗体陽性	10 (15.4)	20 (14.0)	20 (13.8)	27 (19.1)
	抗体陰性	36 (55.4)	69 (48.3)	86 (59.3)	69 (48.9)
	欠測	19 (29.2)	54 (37.8)	39 (26.9)	45 (31.9)

表 1.2-14　抗 BKZ 抗体の発現状況−AMS（続き）

評価時点	抗 BKZ 抗体発現状況	PBO/ BKZ 320mg Q2W 群 N=65 n (%)	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=143 n (%)	BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 N=145 n (%)	BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 N=141 n (%)
サブカテゴリー別抗 BKZ 抗体発現状況					
1.	投与前陰性/投与後の全評価時点で陰性	29 (44.6)	41 (28.7)	55 (37.9)	48 (34.0)
2.	投与前陰性/投与後のいずれかの評価時点で陽性	25 (38.5)	76 (53.1)	64 (44.1)	68 (48.2)
3.	投与前陽性/投与後の全評価時点で陰性	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
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 (4.6)	0	4 (2.8)	3 (2.1)
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	0	0	0
6.	投与前陽性/投与後欠測又は陰性	1 (1.5)	0	1 (0.7)	2 (1.4)
7.	投与後陽性合計 (カテゴリー2 及び 5)	25 (38.5)	76 (53.1)	64 (44.1)	68 (48.2)
8.	投与前陽性合計 (カテゴリー3～6)	4 (6.2)	1 (0.7)	5 (3.4)	6 (4.3)
9.	欠測	7 (10.8)	25 (17.5)	21 (14.5)	19 (13.5)

ADAb：抗 BKZ 抗体、AMS：実薬投与解析対象集団、BKZ：ビメキズマブ、NA：該当せず、PBO：プラセボ、SFU：安全性追跡調査

Note: Participants were randomized at Baseline to 1 of 4 treatment sequences, with treatment switch after the Initial Treatment Period for the Placebo/BKZ 320mg Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups, starting at Week 16. Participants were summarized according to randomized treatment sequence as allocated at Baseline.

Note: "Pre-ADAb positive – treatment-emergent unaffected ADAb positive" included participants who were positive at Baseline and were positive at any sampling point post treatment with titer values of the same magnitude as Baseline (ie, less than the minimum significant ratio fold difference from the Baseline value).

a Overall Positive is defined as having at least one value that was confirmed positive during the Combined Initial and Maintenance Treatment Period. Overall Negative is defined as having no values that were confirmed positive at any time during the Combined Initial and Maintenance Treatment Period. The Combined Initial and Maintenance Treatment Period does not include Baseline/pre-treatment samples or SFU samples.

HS0003 Week 48 CSR Table 10.1.1.1、Table 10.1.1.2

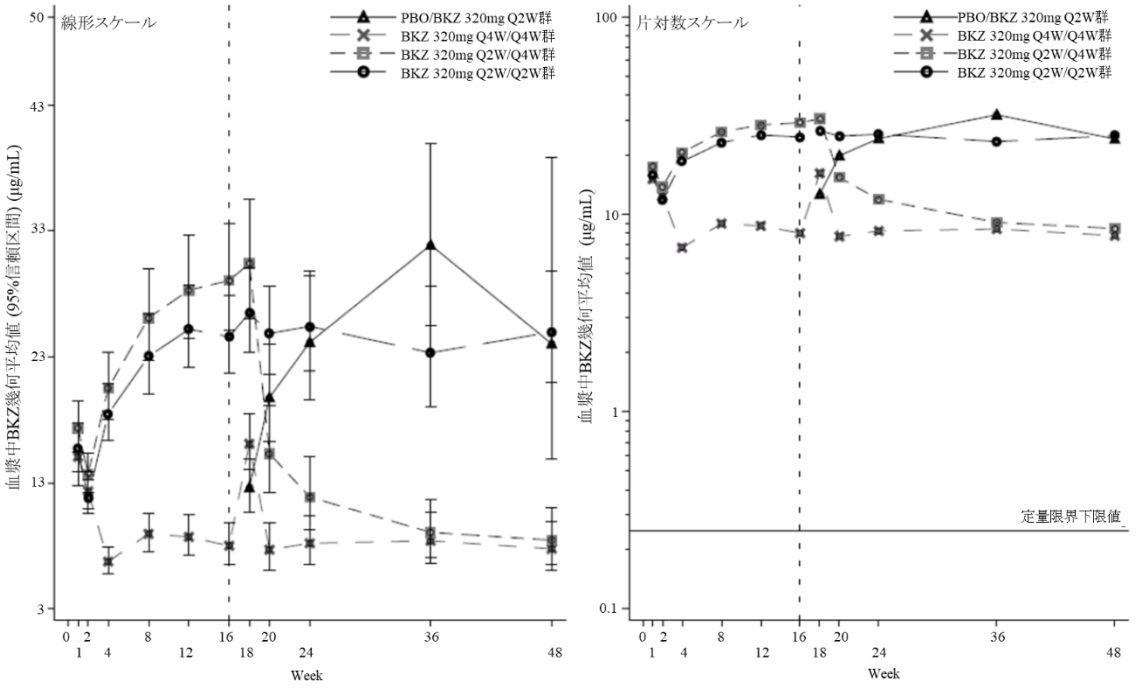
1.2.7.2　血漿中 BKZ 濃度への抗 BKZ 抗体の影響

導入期間+維持期間の抗 BKZ 抗体発現状況別の血漿中 BKZ 濃度時間推移（PK-PPS）を図 1.2-4 に示した。

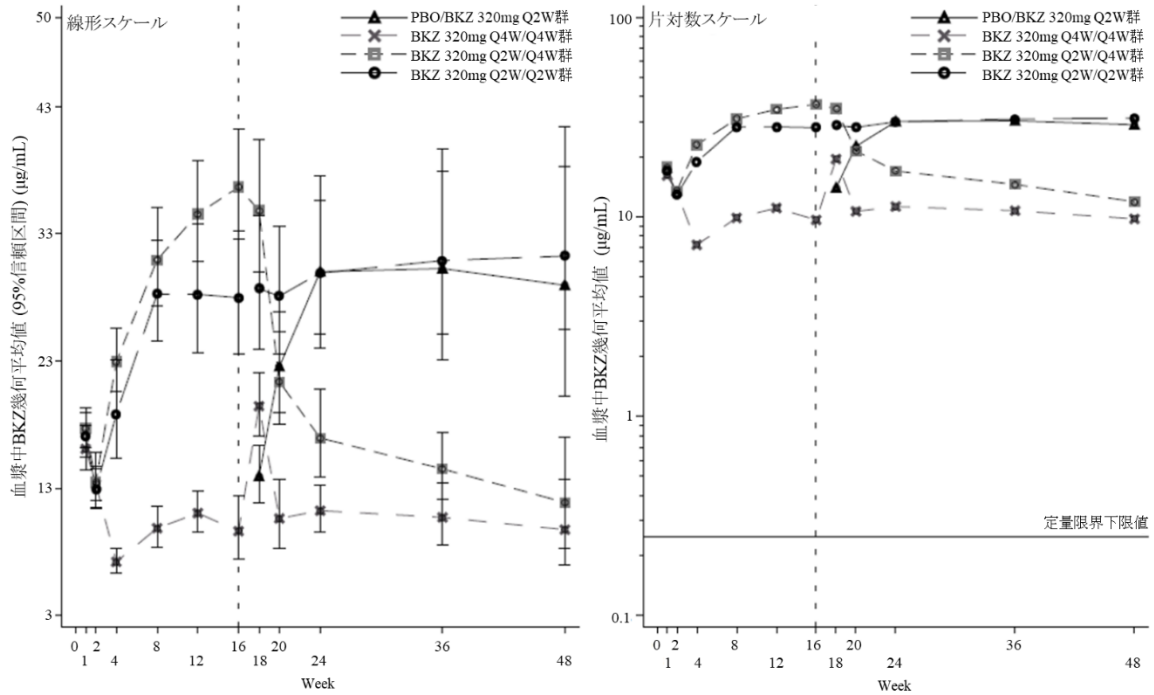
全体的に、血漿中 BKZ 濃度は抗 BKZ 抗体陰性被験者と比較して陽性被験者でわずかに低かった。

図 1.2-4　導入期間+維持期間の抗 BKZ 抗体発現状況別の血漿中 BKZ 濃度時間推移−PK-PPS

抗 BKZ 抗体陽性



抗 BKZ 抗体陰性



BKZ：ビメキズマブ、BLQ：定量限界下限値未満、CI：信頼区間、ITP：導入期間、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 CI.

Note: Geometric mean was only calculated if at least 2/3 of the concentrations were quantified at the respective timepoint.

Note: Participants were randomized at Baseline to 1 of 4 treatment sequences, with treatment switched after the ITP for the PBO/BKZ 320mg Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups, starting at Week 16. Participants were summarized according to randomized treatment sequence as allocated at Baseline.

HS0003 Week 48 CSR Figure 1.11.2

1.2.7.3　有効性への抗 BKZ 抗体の影響

いずれの投与群でも、抗 BKZ 抗体価の上昇に伴う Week 16 及び 48 の $HiSCR_{50}$ 達成率の低下は示されなかった（HS0003 Week 48 CSR Table 7.1.1.3、Figure 1.12.3、Figure 1.12.4）。

いずれの投与群でも、抗 BKZ 抗体の発現状況に関わらず、Week 16 の $HiSCR_{50}$ レスポンダーと $HiSCR_{50}$ ノンレスポンダーで血漿中 BKZ 濃度に明確な差は認められなかった（HS0003 Week 48 CSR Figure 1.11.4）。

BKZ 320mg Q2W/Q2W 群では、抗 BKZ 抗体陰性被験者と比較して陽性被験者で $HiSCR_{50}$ 達成率及び $HiSCR_{75}$ 達成率の低下が示された。Week 48 の BKZ 320mg Q2W/Q2W 群の $HiSCR_{50}$ 達成率は、抗 BKZ 抗体陰性被験者（49.2%）と比較して陽性被験者（33.1%）で低く、$HiSCR_{75}$ 達成率も抗 BKZ 抗体陰性被験者（38.4%）と比較して陽性被験者（25.2%）で低かった。その他のすべての投与群では、抗 BKZ 抗体陰性被験者及び陽性被験者の $HiSCR_{50}$ 達成率及び $HiSCR_{75}$ 達成率は同程度であった（HS0003 Week 48 CSR Table 6.4.1.2、Table 6.4.2.2）。

いずれの投与群でも、最も強い皮膚疼痛（HSSDD）の改善率（臨床的に意義のある被験者ごとの変化の基準に基づく）に、抗 BKZ 抗体発現状況に関連する差は認められなかった（HS0003 Week 48 CSR Table 6.4.7.4）。

1.2.8　安全性

1.2.8.1　曝露状況

導入期間の治験薬の曝露状況（SS）を表 1.2-15 に示した。

導入期間の治験薬曝露期間の中央値は、いずれの投与群でも 112.0 日であった。導入期間の無作為化の方法（被験者を BKZ 320mg Q2W/Q2W 群、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群及び PBO/BKZ 320mg Q2W 群のいずれかに 2：2：2：1 の割合で無作為に割付け）から予測されたとおり、総曝露期間及び総リスク曝露期間は BKZ 320mg Q2W 群で最も長く、PBO 群で最も短かった。

表 1.2-15　導入期間の治験薬の曝露状況–SS

	PBO 群 N=72	BKZ 320mg Q4W 群 N=143	BKZ 320mg Q2W 群 N=286	全 BKZ 群 N=429
治験薬の曝露期間 (日)、n	72	143	286	429
平均値 (標準偏差)	105.9 (21.7)	104.3 (22.7)	106.2 (20.1)	105.5 (21.0)
中央値	112.0	112.0	112.0	112.0
最小値, 最大値	9, 132	1, 126	11, 144	1, 144
総曝露期間 (人年)	20.9	40.8	83.1	124.0
総リスク曝露期間 (人年)	21.9	43.2	87.2	130.4

BKZ：ビメキズマブ、IMP：治験薬、ITP：導入期間、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.
Note: Participants were randomized at Baseline to 1 of 4 treatment sequences, with treatment switched after the ITP for the PBO/BKZ 320mg Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups, starting at Week 16. Participants were summarized according to randomized treatment as allocated at Baseline.
Note: Bimekizumab 320mg Q2W participants were pooled from the BKZ 320mg Q2W/Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups.
HS0003 Week 48 CSR Table 5.1.1.1

全期間の治験薬の曝露状況（AMS）を表 1.2-16 に示した。

全期間の治験薬曝露期間の中央値は、いずれの投与群でも同程度（範囲：333.0～336.0 日）であった。無作為化の方法及び各投与群の被験者数から予測されたとおり、総曝露期間及び総リスク曝露期間は、PBO/BKZ 320mg Q2W 群（53.3 及び 58.9 人年）と比較して BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（103.8 及び 116.5 人年）、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群（111.3 及び 122.1 人年）及び BKZ 320mg Q2W/Q2W 群（110.0 及び 120.0 人年）で長かった。

表 1.2-16　全期間の治験薬の曝露状況–AMS

	PBO/BKZ 320mg Q2W 群 N=65	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=143	BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 N=145	BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 N=141
治験薬の曝露期間 (日)、n	65	143	145	141
平均値 (標準偏差)	299.7 (67.0)	265.2 (100.4)	280.5 (99.9)	285.0 (89.2)
中央値	336.0	333.0	335.0	334.0
最小値, 最大値	124, 376	1, 367	11, 414	14, 386
総曝露期間 (人年)	53.3	103.8	111.3	110.0
総リスク曝露期間 (人年)	58.9	116.5	122.1	120.0

AMS：実薬投与解析対象集団、BKZ：ビメキズマブ、IMP：治験薬、ITP：導入期間、PBO：プラセボ
Note: Total IMP duration was a subset of total time at risk excluding nontreated periods.
Note: Participants were randomized at Baseline to 1 of 4 treatment sequences, with treatment switched after the ITP for the PBO/BKZ 320mg Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups, starting at Week 16. Participants were summarized according to randomized treatment as allocated at Baseline.
HS0003 Week 48 CSR Table 5.1.1.3

1.2.8.2　有害事象

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

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

すべての有害事象の発現例数については M2.7.4.7 項に示した。

1.2.8.2.1　有害事象発現例数の概要

導入期間の有害事象発現例数の概要（SS）を表 1.2-17 に示した。

導入期間の有害事象発現率は PBO 群及び全 BKZ 群共に 66.7%であり、BKZ 群別では BKZ 320mg Q4W 群（65.7%）及び BKZ 320mg Q2W 群（67.1%）で同程度であった。全 BKZ 群の重篤な有害事象発現率は低く（2.3%）、PBO 群では重篤な有害事象は認められなかった。重篤な有害事象発現率は BKZ 320mg Q4W 群（2.8%）及び BKZ 320mg Q2W 群（2.1%）で同程度であった。試験中止に至った有害事象は、全 BKZ 群の 3.7%及び PBO 群の 1.4%に認められた。試験中止に至った有害事象発現率は BKZ 320mg Q4W 群（4.2%）及び BKZ 320mg Q2W 群（3.5%）で同程度であった。治験薬と関連ありと判断された有害事象発現率は、PBO 群（16.7%）と比較して全 BKZ 群（28.2%）で高く、BKZ 群別では BKZ 320mg Q2W 群（29.4%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（25.9%）でわずかに低かった。全 BKZ 群の高度の有害事象発現率は低く（2.6%）、PBO 群では高度の有害事象は認められなかった。高度の有害事象発現率は BKZ 320mg Q4W 群（2.1%）及び BKZ 320mg Q2W 群（2.8%）で同程度であった。導入期間に死亡の報告はなかった。

表 1.2-17　導入期間の有害事象発現例数の概要−SS

	PBO 群 N=72 n (%)	BKZ 320mg Q4W 群 N=143 n (%)	BKZ 320mg Q2W 群 N=286 n (%)	全 BKZ 群 N=429 n (%)
すべての有害事象	48 (66.7)	94 (65.7)	192 (67.1)	286 (66.7)
重篤な有害事象	0	4 (2.8)	6 (2.1)	10 (2.3)
試験中止に至った有害事象	1 (1.4)	6 (4.2)	10 (3.5)	16 (3.7)
治験薬と関連ありと判断された有害事象	12 (16.7)	37 (25.9)	84 (29.4)	121 (28.2)
高度の有害事象	0	3 (2.1)	8 (2.8)	11 (2.6)
すべての死亡 (死亡に至った有害事象)	0	0	0	0
死亡 (治験薬投与後に発現した死亡に至った有害事象)	0	0	0	0

BKZ：ビメキズマブ、ITP：導入期間、PBO：プラセボ、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
Note: n=number of study participants who reported at least 1 TEAE in that category.
Note: All Deaths was based on all participants screened and refers to all deaths occurring on study.
Note: Participants were randomized at Baseline to 1 of 4 treatment sequences, with treatment switched after the ITP for the PBO/BKZ 320mg Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups, starting at Week 16. Participants were summarized according to randomized treatment as allocated at Baseline.
Note: Bimekizumab 320mg Q2W participants were pooled from the BKZ 320mg Q2W/Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups.
HS0003 Week 48 CSR Table 8.1.1.1

全期間の有害事象発現例数の概要（AMS）を表 1.2-18 に示した。

全期間の有害事象発現率は、BKZ 320mg Q2W/Q2W 群（89.4%）と比較して BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（85.3%）でわずかに低かった。重篤な有害事象発現率は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（9.1%）及び BKZ 320mg Q2W/Q2W 群（9.2%）で同程度であった。試験中止に至った有害事象発現率は、BKZ 320mg Q2W/Q2W 群（5.7%）と比較して BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（9.1%）でわずかに高かった。治験薬と関連ありと判断された有害事象発現率は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（45.5%）及び BKZ 320mg Q2W/Q2W 群（46.8%）で同程度であった。高度の有害事象発現率は、BKZ 320mg Q2W/Q2W 群（12.1%）と比較して BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（7.7%）でわずかに低かった。BKZ 320mg Q2W/Q2W 群の 1 例に死亡が認められた。

表 1.2-18　全期間の有害事象発現例数の概要−AMS

	PBO/BKZ 320mg Q2W 群 N=65 n (%)	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=143 n (%)	BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 N=145 n (%)	BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 N=141 n (%)
すべての有害事象	60 (92.3)	122 (85.3)	124 (85.5)	126 (89.4)
重篤な有害事象	6 (9.2)	13 (9.1)	8 (5.5)	13 (9.2)
試験中止に至った有害事象	9 (13.8)	13 (9.1)	10 (6.9)	8 (5.7)
治験薬と関連ありと判断された有害事象	28 (43.1)	65 (45.5)	72 (49.7)	66 (46.8)
高度の有害事象	7 (10.8)	11 (7.7)	7 (4.8)	17 (12.1)
すべての死亡 (死亡に至った有害事象)	0	0	0	1 (0.7)
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	1 (0.7)

AMS：実薬投与解析対象集団、BKZ：ビメキズマブ、ITP：導入期間、PBO：プラセボ、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
Note: n=number of study participants who reported at least 1 TEAE in that category.
Note: All Deaths was based on all participants screened and refers to all deaths occurring on study.
Note: Participants were randomized at Baseline to 1 of 4 treatment sequences, with treatment switched after the ITP for the PBO/BKZ 320mg Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups, starting at Week 16. Participants were summarized according to randomized treatment as allocated at Baseline.
HS0003 Week 48 CSR Table 8.1.1.3

1.2.8.2.2　比較的よくみられる有害事象

導入期間に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 5%以上の有害事象（SS）を表 1.2-19 に示した。

導入期間に全 BKZ 群でよくみられた器官別大分類（SOC）は「感染症および寄生虫症」（35.0%）及び「皮膚および皮下組織障害」（23.3%）であり、PBO 群でよくみられた SOC も「感染症および寄生虫症」及び「皮膚および皮下組織障害」（いずれも 25.0%）であった。BKZ 群別のよくみられた SOC も、BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群共に「感染症および寄生虫症」（36.4%及び 34.3%）及び「皮膚および皮下組織障害」（23.8%及び 23.1%）であった。

導入期間に全 BKZ 群でよくみられた PT は汗腺炎（7.2%）並びに頭痛及び下痢（いずれも 7.0%）であった。PBO 群でよくみられた PT は汗腺炎（13.9%）、背部痛（8.3%）及び頭痛（4.2%）であった。全 BKZ 群及び PBO 群でよくみられた PT のうち、下痢の発現率は PBO 群（1.4%）と比較して全 BKZ 群（7.0%）で高く、頭痛の発現率は PBO 群（4.2%）と比較して全 BKZ 群（7.0%）でわずかに高く、背部痛及び汗腺炎の発現率は PBO 群（8.3%及び 13.9%）と比較して全 BKZ 群（1.6%及び 7.2%）で低かった。

BKZ 320mg Q4W 群でよくみられた PT は下痢及び汗腺炎（いずれも 8.4%）並びに頭痛（5.6%）であった。BKZ 320mg Q2W 群でよくみられた PT は頭痛（7.7%）、汗腺炎（6.6%）及び下痢（6.3%）であった。BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群でよくみられた PT のうち、下痢（BKZ 320mg Q4W 群 8.4%及び BKZ 320mg Q2W 群 6.3%、以下同順）、頭痛（5.6%及び 7.7%）及び汗腺炎（8.4%及び 6.6%）の発現率は投与群間で同程度であった。

表 1.2-19　導入期間の有害事象（いずれかの投与群で発現率 5%以上）–SS

SOC PT	PBO 群 N=72 100 人年=0.22	BKZ 320mg Q4W 群 N=143 100 人年=0.43	BKZ 320mg Q2W 群 N=286 100 人年=0.87	全 BKZ 群 N=429 100 人年=1.30
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)			
すべての有害事象	48 (66.7) 425.53 (313.8, 564.2)	94 (65.7) 425.39 (343.8, 520.6)	192 (67.1) 409.99 (354.0, 472.3)	286 (66.7) 414.92 (368.2, 465.9)
胃腸障害	9 (12.5) 44.58 (20.4, 84.6)	25 (17.5) 66.28 (42.9, 97.8)	49 (17.1) 63.24 (46.8, 83.6)	74 (17.2) 64.24 (50.4, 80.6)
下痢	1 (1.4) 4.56 (0.1, 25.4)	12 (8.4) 29.69 (15.3, 51.9)	18 (6.3) 21.60 (12.8, 34.1)	30 (7.0) 24.24 (16.4, 34.6)
感染症および寄生虫症	18 (25.0) 95.01 (56.3, 150.2)	52 (36.4) 152.21 (113.7, 199.6)	98 (34.3) 137.64 (111.7, 167.7)	150 (35.0) 142.37 (120.5, 167.1)
口腔カンジダ症	0	2 (1.4) 4.63 (0.6, 16.7)	17 (5.9) 20.15 (11.7, 32.3)	19 (4.4) 14.90 (9.0, 23.3)
筋骨格系および結合組織障害	12 (16.7) 62.17 (32.1, 108.6)	6 (4.2) 14.17 (5.2, 30.8)	23 (8.0) 27.58 (17.5, 41.4)	29 (6.8) 23.06 (15.4, 33.1)
背部痛	6 (8.3) 29.45 (10.8, 64.1)	0	7 (2.4) 8.08 (3.2, 16.6)	7 (1.6) 5.39 (2.2, 11.1)
神経系障害	4 (5.6) 18.81 (5.1, 48.2)	15 (10.5) 37.62 (21.1, 62.0)	32 (11.2) 39.82 (27.2, 56.2)	47 (11.0) 39.09 (28.7, 52.0)
頭痛	3 (4.2) 14.06 (2.9, 41.1)	8 (5.6) 19.35 (8.4, 38.1)	22 (7.7) 26.76 (16.8, 40.5)	30 (7.0) 24.28 (16.4, 34.7)

表 1.2-19　導入期間の有害事象（いずれかの投与群で発現率 5%以上）–SS（続き）

SOC PT	PBO 群 N=72 100 人年=0.22	BKZ 320mg Q4W 群 N=143 100 人年=0.43	BKZ 320mg Q2W 群 N=286 100 人年=0.87	全 BKZ 群 N=429 100 人年=1.30
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)			
皮膚および皮下組織障害	18 (25.0) 97.49 (57.8, 154.1)	34 (23.8) 92.16 (63.8, 128.8)	66 (23.1) 87.50 (67.7, 111.3)	100 (23.3) 89.03 (72.4, 108.3)
汗腺炎	10 (13.9) 48.26 (23.1, 88.7)	12 (8.4) 29.18 (15.1, 51.0)	19 (6.6) 22.70 (13.7, 35.5)	31 (7.2) 24.84 (16.9, 35.3)

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、ITP：導入期間、PBO：プラセボ、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: n=number of study participants who reported at least 1 TEAE in that category.
Note: Incidence=incidence of new cases per 100 participant-years and associated 95% CI.
Note: Participants were randomized at Baseline to 1 of 4 treatment sequences, with treatment switched after the ITP for the PBO/BKZ 320mg Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups, starting at Week 16. Participants were summarized according to randomized treatment as allocated at Baseline.
Note: Bimekizumab 320mg Q2W participants were pooled from the BKZ 320mg Q2W/Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups.
HS0003 Week 48 CSR Table 8.1.2.1

全期間に認められた有害事象のうち PT 別の発現率がいずれかの投与群で 5%以上の有害事象（AMS）を表 1.2-20 に示した。

全期間に全 BKZ 群でよくみられた SOC は「感染症および寄生虫症」（60.9%）及び「皮膚および皮下組織障害」（43.5%）であり、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W/Q2W 群でよくみられた SOC も「感染症および寄生虫症」（60.8%及び 64.5%）及び「皮膚および皮下組織障害」（44.1%及び 44.7%）であった。

全期間に全 BKZ 群でよくみられた PT は汗腺炎（19.4%）、コロナウイルス感染（14.4%）及び下痢（9.9%）であった。BKZ 320mg Q4W/Q4W 群でよくみられた PT は汗腺炎（25.2%）並びに下痢及びコロナウイルス感染（いずれも 11.2%）であった。BKZ 320mg Q2W/Q2W 群でよくみられた PT はコロナウイルス感染（16.3%）、汗腺炎（15.6%）並びに下痢及び口腔カンジダ症（いずれも 10.6%）であった。

BKZ 320mg Q4W/Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W/Q2W 群でよくみられた PT（いずれかの投与群で発現率 5%以上）の発現率は、少数の PT を除き、おおむね同程度であった。汗腺炎及び精神医学的評価異常の発現率は、BKZ 320mg Q2W/Q2W 群（15.6%及び 0.7%）と比較して BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（25.2%及び 7.0%）で高かった。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の発現率は、BKZ 320mg Q2W/Q2W 群（2.8%）と比較して BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（0%）でわずかに低かった。コロナウイルス感染の発現率は、BKZ 320mg Q2W/Q2W 群（16.3%）と比較して BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（11.2%）で低かった。

表 1.2-20　全期間の有害事象（いずれかの投与群で発現率 5%以上）−AMS

	PBO/BKZ 320mg Q2W 群 N=65 100 人年=0.59	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=143 100 人年=1.16	BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 N=145 100 人年=1.22	BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 N=141 100 人年=1.20	全 BKZ 群 N=494 100 人年=3.97
SOC PT	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)				
すべての有害事象	60 (92.3) 326.99 (249.5, 420.9)	122 (85.3) 330.79 (274.7, 395.0)	124 (85.5) 317.43 (264.0, 378.5)	126 (89.4) 347.38 (289.4, 413.6)	425 (86.0) 328.36 (297.9, 361.1)
胃腸障害	19 (29.2) 38.57 (23.2, 60.2)	39 (27.3) 41.77 (29.7, 57.1)	44 (30.3) 45.26 (32.9, 60.8)	40 (28.4) 41.20 (29.4, 56.1)	137 (27.7) 42.67 (35.8, 50.4)
下痢	7 (10.8) 12.39 (5.0, 25.5)	16 (11.2) 15.04 (8.6, 24.4)	12 (8.3) 10.51 (5.4, 18.4)	15 (10.6) 13.44 (7.5, 22.2)	49 (9.9) 13.27 (9.8, 17.5)
腹痛	4 (6.2) 6.99 (1.9, 17.9)	5 (3.5) 4.44 (1.4, 10.4)	6 (4.1) 5.07 (1.9, 11.0)	4 (2.8) 3.39 (0.9, 8.7)	18 (3.6) 4.66 (2.8, 7.4)
悪心	2 (3.1) 3.46 (0.4, 12.5)	5 (3.5) 4.42 (1.4, 10.3)	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	8 (5.7) 6.93 (3.0, 13.6)	16 (3.2) 4.12 (2.4, 6.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (15.4) 18.97 (9.1, 34.9)	26 (18.2) 26.02 (17.0, 38.1)	24 (16.6) 22.60 (14.5, 33.6)	35 (24.8) 35.27 (24.6, 49.1)	89 (18.0) 25.99 (20.9, 32.0)
発熱	3 (4.6) 5.29 (1.1, 15.5)	8 (5.6) 7.11 (3.1, 14.0)	8 (5.5) 6.85 (3.0, 13.5)	7 (5.0) 5.99 (2.4, 12.3)	24 (4.9) 6.24 (4.0, 9.3)
感染症および寄生虫症	43 (66.2) 116.47 (84.3, 156.9)	87 (60.8) 131.42 (105.3, 162.1)	89 (61.4) 124.94 (100.3, 153.8)	91 (64.5) 129.95 (104.6, 159.6)	301 (60.9) 128.63 (114.5, 144.0)
口腔カンジダ症	3 (4.6) 5.17 (1.1, 15.1)	13 (9.1) 11.73 (6.2, 20.1)	16 (11.0) 14.05 (8.0, 22.8)	15 (10.6) 13.36 (7.5, 22.0)	47 (9.5) 12.54 (9.2, 16.7)
インフルエンザ	5 (7.7) 8.78 (2.9, 20.5)	2 (1.4) 1.73 (0.2, 6.3)	2 (1.4) 1.65 (0.2, 6.0)	4 (2.8) 3.38 (0.9, 8.7)	12 (2.4) 3.06 (1.6, 5.3)
毛包炎	2 (3.1) 3.41 (0.4, 12.3)	7 (4.9) 6.22 (2.5, 12.8)	11 (7.6) 9.42 (4.7, 16.9)	8 (5.7) 6.86 (3.0, 13.5)	28 (5.7) 7.28 (4.8, 10.5)
鼻咽頭炎	6 (9.2) 10.78 (4.0, 23.5)	11 (7.7) 9.94 (5.0, 17.8)	12 (8.3) 10.41 (5.4, 18.2)	12 (8.5) 10.66 (5.5, 18.6)	39 (7.9) 10.38 (7.4, 14.2)
上気道感染	2 (3.1) 3.43 (0.4, 12.4)	7 (4.9) 6.10 (2.5, 12.6)	10 (6.9) 8.47 (4.1, 15.6)	8 (5.7) 6.87 (3.0, 13.5)	27 (5.5) 6.97 (4.6, 10.1)
尿路感染	5 (7.7) 8.72 (2.8, 20.3)	7 (4.9) 6.22 (2.5, 12.8)	9 (6.2) 7.65 (3.5, 14.5)	9 (6.4) 7.72 (3.5, 14.7)	29 (5.9) 7.54 (5.1, 10.8)
コロナウイルス感染	11 (16.9) 19.77 (9.9, 35.4)	16 (11.2) 14.44 (8.3, 23.5)	23 (15.9) 20.54 (13.0, 30.8)	23 (16.3) 20.68 (13.1, 31.0)	71 (14.4) 19.15 (15.0, 24.2)
臨床検査	18 (27.7) 37.40 (22.2, 59.1)	28 (19.6) 27.87 (18.5, 40.3)	22 (15.2) 19.53 (12.2, 29.6)	27 (19.1) 25.58 (16.9, 37.2)	87 (17.6) 24.58 (19.7, 30.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (6.2) 7.08 (1.9, 18.1)	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	4 (2.8) 3.41 (0.9, 8.7)	8 (1.6) 2.04 (0.9, 4.0)

表 1.2-20　全期間の有害事象（いずれかの投与群で発現率 5%以上）−AMS（続き）

	PBO/BKZ 320mg Q2W 群 N=65 100 人年=0.59	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=143 100 人年=1.16	BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 N=145 100 人年=1.22	BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 N=141 100 人年=1.20	全 BKZ 群 N=494 100 人年=3.97
SOC PT	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)				
精神医学的評価異常	4 (6.2) 7.00 (1.9, 17.9)	10 (7.0) 9.00 (4.3, 16.6)	4 (2.8) 3.31 (0.9, 8.5)	1 (0.7) 0.84 (0.0, 4.7)	18 (3.6) 4.62 (2.7, 7.3)
筋骨格系および結合組織障害	15 (23.1) 30.98 (17.3, 51.1)	19 (13.3) 17.67 (10.6, 27.6)	23 (15.9) 21.47 (13.6, 32.2)	16 (11.3) 14.14 (8.1, 23.0)	61 (12.3) 16.70 (12.8, 21.5)
背部痛	6 (9.2) 11.06 (4.1, 24.1)	4 (2.8) 3.47 (0.9, 8.9)	7 (4.8) 5.94 (2.4, 12.2)	3 (2.1) 2.53 (0.5, 7.4)	14 (2.8) 3.58 (2.0, 6.0)
神経系障害	11 (16.9) 20.55 (10.3, 36.8)	21 (14.7) 20.29 (12.6, 31.0)	22 (15.2) 20.40 (12.8, 30.9)	22 (15.6) 20.56 (12.9, 31.1)	73 (14.8) 20.62 (16.2, 25.9)
頭痛	7 (10.8) 12.62 (5.1, 26.0)	10 (7.0) 9.08 (4.4, 16.7)	16 (11.0) 14.39 (8.2, 23.4)	12 (8.5) 10.68 (5.5, 18.7)	43 (8.7) 11.60 (8.4, 15.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (9.2) 10.62 (3.9, 23.1)	15 (10.5) 14.13 (7.9, 23.3)	14 (9.7) 12.36 (6.8, 20.7)	15 (10.6) 13.23 (7.4, 21.8)	49 (9.9) 13.25 (9.8, 17.5)
口腔咽頭痛	4 (6.2) 6.96 (1.9, 17.8)	4 (2.8) 3.52 (1.0, 9.0)	6 (4.1) 5.08 (1.9, 11.1)	4 (2.8) 3.37 (0.9, 8.6)	17 (3.4) 4.37 (2.5, 7.0)
皮膚および皮下組織障害	37 (56.9) 92.80 (65.3, 127.9)	63 (44.1) 78.46 (60.3, 100.4)	63 (43.4) 74.53 (57.3, 95.4)	63 (44.7) 74.90 (57.6, 95.8)	215 (43.5) 76.68 (66.8, 87.6)
汗腺炎	19 (29.2) 38.16 (23.0, 59.6)	36 (25.2) 36.21 (25.4, 50.1)	27 (18.6) 24.99 (16.5, 36.4)	22 (15.6) 20.56 (12.9, 31.1)	96 (19.4) 27.42 (22.2, 33.5)
湿疹	3 (4.6) 5.18 (1.1, 15.1)	10 (7.0) 8.95 (4.3, 16.5)	8 (5.5) 6.80 (2.9, 13.4)	7 (5.0) 5.93 (2.4, 12.2)	27 (5.5) 6.99 (4.6, 10.2)
間擦疹	2 (3.1) 3.46 (0.4, 12.5)	9 (6.3) 8.08 (3.7, 15.3)	7 (4.8) 5.85 (2.4, 12.1)	8 (5.7) 6.82 (2.9, 13.4)	25 (5.1) 6.46 (4.2, 9.5)
脂漏性皮膚炎	3 (4.6) 5.23 (1.1, 15.3)	6 (4.2) 5.29 (1.9, 11.5)	11 (7.6) 9.50 (4.7, 17.0)	3 (2.1) 2.54 (0.5, 7.4)	23 (4.7) 5.98 (3.8, 9.0)
そう痒症	3 (4.6) 5.22 (1.1, 15.3)	7 (4.9) 6.24 (2.5, 12.9)	3 (2.1) 2.49 (0.5, 7.3)	7 (5.0) 6.03 (2.4, 12.4)	19 (3.8) 4.91 (3.0, 7.7)

AMS：実薬投与解析対象集団、BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、ITP：導入期間、PBO：プラセボ、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: n=number of study participants who reported at least 1 TEAE in that category.
Note: Incidence=incidence of new cases per 100 participant-years and associated 95% CI.
Note: Participants were randomized at Baseline to 1 of 4 treatment sequences, with treatment switched after the ITP for the PBO/BKZ 320mg Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups, starting at Week 16.
Participants were summarized according to randomized treatment as allocated at Baseline.
HS0003 Week 48 CSR Table 8.1.2.3

1.2.8.2.3 重症度別の有害事象

導入期間に認められた有害事象（SS）の多くは、重症度が軽度又は中等度であった。全 BKZ 群の高度の有害事象発現率（2.6%）は低く、PBO 群では発現が認められなかった。高度の有害事象発現率は BKZ 320mg Q4W 群（2.1%）及び BKZ 320mg Q2W 群（2.8%）で同程度であった。2 例以上に報告された高度の有害事象（PT）はなかった（HS0003 Week 48 CSR Table 8.1.9.1）。

いずれの投与群でも、高度の有害事象の多くは転帰が「回復」であった（HS0003 Week 48 CSR Listing 7.2.1.1）。

全期間に認められた有害事象（AMS）の多くは、重症度が軽度又は中等度であった。高度の有害事象発現率は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群で 7.7%、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群で 4.8%、BKZ 320mg Q2W/Q2W 群で 12.1%及び PBO/BKZ 320mg Q2W 群で 10.8%であった。全 BKZ 群で 2 例以上に報告された高度の有害事象（PT）は、汗腺炎（7 例）、自殺念慮（5 例）、蜂巣炎、腎結石症及び精神医学的評価異常（各 2 例）であった。投与群別の高度の有害事象（PT）を以下に示した（HS0003 Week 48 CSR Table 8.1.9.2）。

- BKZ 320mg Q4W/Q4W 群：動静脈奇形、下痢、小腸閉塞、性器カンジダ症、足関節部骨折、精神医学的評価異常、ヘモグロビン減少、抑うつ気分を伴う適応障害、うつ病、自殺念慮、腎結石症、尿管結石症、汗腺炎、皮膚亀裂、間擦疹
- BKZ 320mg Q2W/Q4W 群：急性冠動脈症候群、口腔カンジダ症、歯膿瘍、皮膚真菌感染、交通事故、避妊中の妊娠、腎結石症、水腎症、腎仙痛、びまん性脱毛症、乾癬
- BKZ 320mg Q2W/Q2W 群：うっ血性心不全、疲労、胆石症、腹膜炎、蜂巣炎、乳房蜂巣炎、肛径部感染、敗血症、上肢骨折、四肢損傷、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、脳梗塞、頭痛、自殺念慮、腎不全、円形脱毛症、汗腺炎、糖尿病性足病変、糖尿病性潰瘍、末梢静脈疾患、深部静脈血栓症、低血圧
- PBO/BKZ 320mg Q2W 群：眼窩周囲蜂巣炎、裂傷、乳管内増殖性病変、自殺念慮、汗腺炎

高度の有害事象の多くは、転帰が「回復」又は「軽快」であった（HS0003 Week 48 CSR Listing 7.2.1.1）。

1.2.8.2.4 治験薬と関連ありと判断された有害事象

導入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 1.2-21 に示した。

導入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発現率は、PBO 群（16.7%）と比較して全 BKZ 群（28.2%）で高く、BKZ 群別では BKZ 320mg Q2W 群（29.4%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（25.9%）でわずかに低かった。

治験薬と関連ありと判断された有害事象発現率が PBO 群と比較して全 BKZ 群で高かったことは、主に高位語（HLT）「カンジダ感染」に含まれる有害事象発現率が PBO 群（0%）と比較して全 BKZ 群（5.1%）で高いこと、また、HLT「注射部位反応」に含まれる有害事象発現率が PBO 群（1.4%）と比較して全 BKZ 群（4.0%）でわずかに高かったことによると考えられた（HS0003 Week 48 CSR Table 8.1.16.1）。

表 1.2-21　導入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=72 100 人年=0.22	BKZ 320mg Q4W 群 N=143 100 人年=0.43	BKZ 320mg Q2W 群 N=286 100 人年=0.87	全 BKZ 群 N=429 100 人年=1.30
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)			
すべての有害事象	12 (16.7) 61.52 (31.8, 107.5)	37 (25.9) 106.33 (74.9, 146.6)	84 (29.4) 117.96 (94.1, 146.0)	121 (28.2) 114.14 (94.7, 136.4)
胃腸障害	2 (2.8) 9.23 (1.1, 33.3)	7 (4.9) 16.79 (6.7, 34.6)	14 (4.9) 16.53 (9.0, 27.7)	21 (4.9) 16.61 (10.3, 25.4)
下痢	1 (1.4) 4.56 (0.1, 25.4)	4 (2.8) 9.43 (2.6, 24.2)	6 (2.1) 6.95 (2.6, 15.1)	10 (2.3) 7.77 (3.7, 14.3)
感染症および寄生虫症	2 (2.8) 9.31 (1.1, 33.6)	15 (10.5) 36.81 (20.6, 60.7)	42 (14.7) 52.20 (37.6, 70.6)	57 (13.3) 47.03 (35.6, 60.9)
口腔カンジダ症	0	2 (1.4) 4.63 (0.6, 16.7)	15 (5.2) 17.73 (9.9, 29.2)	17 (4.0) 13.30 (7.7, 21.3)
鼻咽頭炎	1 (1.4) 4.59 (0.1, 25.6)	3 (2.1) 7.02 (1.4, 20.5)	0	3 (0.7) 2.31 (0.5, 6.8)
神経系障害	1 (1.4) 4.62 (0.1, 25.7)	5 (3.5) 11.99 (3.9, 28.0)	6 (2.1) 7.02 (2.6, 15.3)	11 (2.6) 8.65 (4.3, 15.5)
頭痛	1 (1.4) 4.62 (0.1, 25.7)	4 (2.8) 9.51 (2.6, 24.4)	4 (1.4) 4.64 (1.3, 11.9)	8 (1.9) 6.24 (2.7, 12.3)

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、ITP：導入期間、PBO：プラセボ、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: n=number of study participants who reported at least 1 TEAE in that category.
Note: Incidence=incidence of new cases per 100 participant-years and associated 95% CI.
Note: Participants were randomized at Baseline to 1 of 4 treatment sequences, with treatment switched after the ITP for the PBO/BKZ 320mg Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups, starting at Week 16. Participants were summarized according to randomized treatment as allocated at Baseline.
Note: Bimekizumab 320mg Q2W participants were pooled from the BKZ 320mg Q2W/Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups.
HS0003 Week 48 CSR Table 8.1.16.1

全期間に認められた治験薬と関連ありと判断された有害事象のうち、PT 別の発現率がいずれかの投与群で 2%以上の有害事象（AMS）を表 1.2-22 に示した。

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は、全 BKZ 群で 46.0%であった。投与群別の発現率は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（45.5%）及び BKZ 320mg Q2W/Q2W 群（46.8%）で同程度であった。

治験薬と関連ありと判断された有害事象のうち、全 BKZ 群でよくみられた PT は口腔カンジダ症（7.9%）、下痢（3.0%）並びに頭痛及び汗腺炎（いずれも 2.6%）であった。BKZ 320mg Q4W/Q4W 群でよくみられた PT は口腔カンジダ症（7.7%）、下痢（4.2%）及び頭痛（3.5%）であった。治験薬と関連ありと判断された有害事象のうち、BKZ 320mg Q2W/Q2W 群でよくみられた PT は口腔カンジダ症（8.5%）並びに注射部位反応及び汗腺炎（いずれも 3.5%）であった。

表 1.2-22　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率 2%以上）−AMS

	PBO/BKZ 320mg Q2W 群 N=65 100 人年=0.59	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=143 100 人年=1.16	BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 N=145 100 人年=1.22	BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 N=141 100 人年=1.20	全 BKZ 群 N=494 100 人年=3.97
SOC PT	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)				
すべての有害事象	28 (43.1) 64.16 (42.6, 92.7)	65 (45.5) 82.33 (63.5, 104.9)	72 (49.7) 91.84 (71.9, 115.7)	66 (46.8) 80.69 (62.4, 102.7)	227 (46.0) 84.47 (73.8, 96.2)
胃腸障害	5 (7.7) 8.85 (2.9, 20.7)	14 (9.8) 12.82 (7.0, 21.5)	14 (9.7) 12.04 (6.6, 20.2)	9 (6.4) 7.92 (3.6, 15.0)	41 (8.3) 10.89 (7.8, 14.8)
下痢	2 (3.1) 3.44 (0.4, 12.4)	6 (4.2) 5.28 (1.9, 11.5)	4 (2.8) 3.32 (0.9, 8.5)	4 (2.8) 3.41 (0.9, 8.7)	15 (3.0) 3.84 (2.2, 6.3)
腹痛	2 (3.1) 3.45 (0.4, 12.5)	1 (0.7) 0.86 (0.0, 4.8)	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	0	3 (0.6) 0.76 (0.2, 2.2)
悪心	1 (1.5) 1.71 (0.0, 9.5)	4 (2.8) 3.50 (1.0, 9.0)	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	3 (2.1) 2.54 (0.5, 7.4)	8 (1.6) 2.04 (0.9, 4.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (7.7) 8.85 (2.9, 20.7)	7 (4.9) 6.31 (2.5, 13.0)	10 (6.9) 8.67 (4.2, 15.9)	17 (12.1) 15.47 (9.0, 24.8)	37 (7.5) 9.90 (7.0, 13.6)
疲労	2 (3.1) 3.49 (0.4, 12.6)	2 (1.4) 1.74 (0.2, 6.3)	1 (0.7) 0.83 (0.0, 4.6)	1 (0.7) 0.84 (0.0, 4.7)	5 (1.0) 1.27 (0.4, 3.0)
注射部位紅斑	0	1 (0.7) 0.86 (0.0, 4.8)	2 (1.4) 1.65 (0.2, 5.9)	3 (2.1) 2.53 (0.5, 7.4)	6 (1.2) 1.52 (0.6, 3.3)
注射部位反応	1 (1.5) 1.70 (0.0, 9.5)	1 (0.7) 0.87 (0.0, 4.8)	3 (2.1) 2.50 (0.5, 7.3)	5 (3.5) 4.27 (1.4, 10.0)	10 (2.0) 2.55 (1.2, 4.7)
感染症および寄生虫症	14 (21.5) 26.67 (14.6, 44.7)	36 (25.2) 36.31 (25.4, 50.3)	45 (31.0) 46.67 (34.0, 62.4)	39 (27.7) 38.72 (27.5, 52.9)	133 (26.9) 40.31 (33.7, 47.8)
細菌性結膜炎	1 (1.5) 1.71 (0.0, 9.5)	0	3 (2.1) 2.49 (0.5, 7.3)	1 (0.7) 0.84 (0.0, 4.7)	5 (1.0) 1.27 (0.4, 3.0)
口腔カンジダ症	1 (1.5) 1.71 (0.0, 9.5)	11 (7.7) 9.84 (4.9, 17.6)	15 (10.3) 13.11 (7.3, 21.6)	12 (8.5) 10.50 (5.4, 18.3)	39 (7.9) 10.29 (7.3, 14.1)
外陰部腟カンジダ症	1 (1.5) 1.71 (0.0, 9.5)	1 (0.7) 0.86 (0.0, 4.8)	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	3 (2.1) 2.53 (0.5, 7.4)	6 (1.2) 1.52 (0.6, 3.3)
外耳炎	0	0	3 (2.1) 2.50 (0.5, 7.3)	0	3 (0.6) 0.76 (0.2, 2.2)
皮膚真菌感染	2 (3.1) 3.44 (0.4, 12.4)	1 (0.7) 0.86 (0.0, 4.8)	4 (2.8) 3.32 (0.9, 8.5)	3 (2.1) 2.52 (0.5, 7.4)	10 (2.0) 2.54 (1.2, 4.7)
口腔真菌感染	3 (4.6) 5.21 (1.1, 15.2)	1 (0.7) 0.87 (0.0, 4.8)	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	0	5 (1.0) 1.27 (0.4, 3.0)

表 1.2-22　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率 2%以上）−AMS（続き）

	PBO/BKZ 320mg Q2W 群 N=65 100 人年=0.59	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=143 100 人年=1.16	BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 N=145 100 人年=1.22	BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 N=141 100 人年=1.20	全 BKZ 群 N=494 100 人年=3.97
SOC PT	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)				
外陰腟真菌感染	2 (3.1) 3.44 (0.4, 12.4)	2 (1.4) 1.73 (0.2, 6.2)	3 (2.1) 2.49 (0.5, 7.3)	0	7 (1.4) 1.78 (0.7, 3.7)
毛包炎	1 (1.5) 1.70 (0.0, 9.5)	1 (0.7) 0.86 (0.0, 4.8)	5 (3.4) 4.20 (1.4, 9.8)	2 (1.4) 1.69 (0.2, 6.1)	9 (1.8) 2.29 (1.0, 4.4)
鼻咽頭炎	1 (1.5) 1.72 (0.0, 9.6)	3 (2.1) 2.62 (0.5, 7.7)	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	2 (1.4) 1.68 (0.2, 6.1)	6 (1.2) 1.52 (0.6, 3.3)
上気道感染	1 (1.5) 1.71 (0.0, 9.5)	1 (0.7) 0.86 (0.0, 4.8)	3 (2.1) 2.47 (0.5, 7.2)	1 (0.7) 0.84 (0.0, 4.7)	6 (1.2) 1.52 (0.6, 3.3)
尿路感染	0	4 (2.8) 3.50 (1.0, 9.0)	3 (2.1) 2.49 (0.5, 7.3)	3 (2.1) 2.52 (0.5, 7.4)	10 (2.0) 2.55 (1.2, 4.7)
神経系障害	2 (3.1) 3.47 (0.4, 12.5)	6 (4.2) 5.35 (2.0, 11.7)	4 (2.8) 3.34 (0.9, 8.6)	6 (4.3) 5.19 (1.9, 11.3)	17 (3.4) 4.41 (2.6, 7.1)
頭痛	2 (3.1) 3.47 (0.4, 12.5)	5 (3.5) 4.44 (1.4, 10.4)	4 (2.8) 3.34 (0.9, 8.6)	3 (2.1) 2.54 (0.5, 7.4)	13 (2.6) 3.35 (1.8, 5.7)
皮膚および皮下組織障害	11 (16.9) 20.04 (10.0, 35.9)	23 (16.1) 22.39 (14.2, 33.6)	20 (13.8) 18.20 (11.1, 28.1)	18 (12.8) 16.27 (9.6, 25.7)	70 (14.2) 19.46 (15.2, 24.6)
汗腺炎	2 (3.1) 3.44 (0.4, 12.4)	4 (2.8) 3.49 (1.0, 8.9)	2 (1.4) 1.65 (0.2, 6.0)	5 (3.5) 4.24 (1.4, 9.9)	13 (2.6) 3.32 (1.8, 5.7)
湿疹	3 (4.6) 5.18 (1.1, 15.1)	3 (2.1) 2.62 (0.5, 7.6)	2 (1.4) 1.66 (0.2, 6.0)	1 (0.7) 0.84 (0.0, 4.7)	8 (1.6) 2.03 (0.9, 4.0)
間擦疹	0	3 (2.1) 2.61 (0.5, 7.6)	4 (2.8) 3.33 (0.9, 8.5)	2 (1.4) 1.67 (0.2, 6.0)	9 (1.8) 2.29 (1.0, 4.3)
脂漏性皮膚炎	1 (1.5) 1.70 (0.0, 9.5)	4 (2.8) 3.50 (1.0, 9.0)	3 (2.1) 2.49 (0.5, 7.3)	0	8 (1.6) 2.03 (0.9, 4.0)
そう痒症	1 (1.5) 1.70 (0.0, 9.5)	3 (2.1) 2.62 (0.5, 7.7)	0	2 (1.4) 1.68 (0.2, 6.1)	6 (1.2) 1.52 (0.6, 3.3)
乾癬様皮膚炎	1 (1.5) 1.71 (0.0, 9.5)	2 (1.4) 1.74 (0.2, 6.3)	2 (1.4) 1.65 (0.2, 6.0)	4 (2.8) 3.41 (0.9, 8.7)	9 (1.8) 2.30 (1.1, 4.4)

AMS：実薬投与解析対象集団、BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、ITP：導入期間、PBO：プラセボ、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象

事象名：MedDRA ver. 19.0

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

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

Note: Participants were randomized at Baseline to 1 of 4 treatment sequences, with treatment switched after the ITP for the PBO/BKZ 320mg Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups, starting at Week 16. Participants were summarized according to randomized treatment as allocated at Baseline.

HS0003 Week 48 CSR Table 8.1.16.2

1.2.8.2.5　抗 BKZ 抗体発現状況別の有害事象

有害事象発現率（AMS）の評価から、抗 BKZ 抗体陽性と BKZ の安全性に明確な臨床的に重要な傾向は認められなかった。曝露期間で補正した 100 人年あたりの有害事象発現率は、抗 BKZ 抗体初回陽性判定日又は判定後の被験者（371.19/100 人年）では、抗 BKZ 抗体初回陽性判定前の被験者（456.85/100 人年）と比較して低く、抗 BKZ 抗体陰性被験者（286.75/100 人年）と比較して高かった（HS0003 Week 48 CSR Table 8.1.27.1）。

HLT「注射部位反応」に該当する有害事象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、抗 BKZ 抗体初回陽性判定日又は判定後の被験者［8.70/100 人年（95%信頼区間：4.49～15.19）］及び抗 BKZ 抗体初回陽性判定前の被験者［7.80/100 人年（95%信頼区間：2.53～18.20）］で同程度であった（HS0003 Week 48 CSR Table 8.1.27.1）。アナフィラキシー反応及び重篤な過敏症反応は認められなかった（HS0003 Week 48 CSR Table 8.2.10.2、Table 8.2.10.6）。

各 PT の有害事象数が比較的少ないため、データの解釈には注意が必要である。

1.2.8.2.6　死亡

死亡に至った有害事象の一覧（SS）を表 1.2-23 に示した。死亡及び死亡に至った有害事象の詳細については 1.2.10 項に示した。

導入期間では死亡は認められず、維持期間に BKZ 320mg Q2W/Q2W 群の 1 例に死亡が認められた（HS0003 Week 48 CSR Table 8.1.5.1、Table 8.1.5.3）。本被験者は 4[redacted]歳の黒人男性であり、複数の合併症（心室血栓症、心筋梗塞、うっ血性心不全、虚血性心筋症及び左室肥大）及び心血管リスク因子（糖尿病、高血圧及び喫煙者）を有していた（HS0003 Week 48 CSR Listing 2.3.1.1、Listing 2.5.2.1）。BKZ 初回投与から 255 日目に、死亡に至った有害事象としてうっ血性心不全（重大な心血管系事象と判定、詳細は 1.2.8.2.10.5 項）が発現した。本事象は治験薬と関連なしと判断された。本事象の発現前に心不全（BKZ 初回投与から 5 日目）及び急性心不全（BKZ 初回投与から 89 日目）の発現が認められた（HS0003 Week 48 CSR Listing 7.2.1.1、Listing 7.10.4.1）。

表 1.2-23　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	PT	発現時期 (Rel. Day) (日)	重症度	治験薬の処置	治験薬との因果関係
[redacted]	M/4[redacted]/B/8[redacted].8	BKZ 320mg Q2W/Q2W 群	うっ血性心不全	+14	高度	投与中止	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.
a M：男性
b B：黒人
HS0003 Week 48 CSR Listing 7.2.1.1

1.2.8.2.7　重篤な有害事象

導入期間の重篤な有害事象（SS）を表 1.2-24 に示した。重篤な有害事象の詳細については 1.2.10 項に示した。

導入期間の重篤な有害事象発現率は、全 BKZ 群で低く（2.3%）、PBO 群では重篤な有害事象が認められなかった。BKZ 群別の発現率は、BKZ 320mg Q4W 群（2.8%）及び BKZ 320mg Q2W 群（2.1%）で同程度であった。

導入期間に全 BKZ 群の 2 例以上に認められた SOC 別の重篤な有害事象は、「肝胆道系障害」のみであり、BKZ 320mg Q2W 群の 2 例（PT：胆石症及び薬物性肝障害）に認められた。BKZ 320mg Q4W 群には、2 例以上に認められた SOC 別の重篤な有害事象はなかった。

導入期間の重篤な有害事象の多くは、治験薬と関連なしと判断され、転帰は「回復」であり、試験中止に至らなかった。試験中止に至った重篤な有害事象は、BKZ 320mg Q4W 群の自殺念慮（自殺念慮及び自殺行為と判定、詳細は 1.2.8.2.10.7 項）並びに BKZ 320mg Q2W 群の薬物性肝障害（詳細は 1.2.8.2.10.10 項）及び避妊中の妊娠であった（HS0003 Week 48 CSR Listing 7.6.1.1）。

表 1.2-24　導入期間の重篤な有害事象–SS

	PBO 群 N=72 100 人年=0.22	BKZ 320mg Q4W 群 N=143 100 人年=0.43	BKZ 320mg Q2W 群 N=286 100 人年=0.87	全 BKZ 群 N=429 100 人年=1.30
SOC PT	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)			
すべての重篤な有害事象	0	4 (2.8) 9.37 (2.6, 24.0)	6 (2.1) 6.94 (2.5, 15.1)	10 (2.3) 7.75 (3.7, 14.2)
心臓障害	0	0	1 (0.3) 1.15 (0.0, 6.4)	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
急性心不全	0	0	1 (0.3) 1.15 (0.0, 6.4)	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
眼障害	0	1 (0.7) 2.31 (0.1, 12.9)	0	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
角膜炎	0	1 (0.7) 2.31 (0.1, 12.9)	0	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
胃腸障害	0	1 (0.7) 2.32 (0.1, 12.9)	0	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
小腸閉塞	0	1 (0.7) 2.32 (0.1, 12.9)	0	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
肝胆道系障害	0	0	2 (0.7) 2.30 (0.3, 8.3)	2 (0.5) 1.54 (0.2, 5.6)
胆石症	0	0	1 (0.3) 1.15 (0.0, 6.4)	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
薬物性肝障害	0	0	1 (0.3) 1.15 (0.0, 6.4)	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
感染症および寄生虫症	0	0	1 (0.3) 1.15 (0.0, 6.4)	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
蜂巣炎	0	0	1 (0.3) 1.15 (0.0, 6.4)	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
妊娠、産褥および周産期の状態	0	0	1 (0.3) 1.15 (0.0, 6.4)	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
避妊中の妊娠	0	0	1 (0.3) 1.15 (0.0, 6.4)	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
精神障害	0	1 (0.7) 2.32 (0.1, 13.0)	0	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
自殺念慮	0	1 (0.7) 2.32 (0.1, 13.0)	0	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (0.3) 1.15 (0.0, 6.4)	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
汗腺炎	0	0	1 (0.3) 1.15 (0.0, 6.4)	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)

表 1.2-24　導入期間の重篤な有害事象–SS（続き）

SOC PT	PBO 群 N=72 100 人年=0.22	BKZ 320mg Q4W 群 N=143 100 人年=0.43	BKZ 320mg Q2W 群 N=286 100 人年=0.87	全 BKZ 群 N=429 100 人年=1.30
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)			
外科および内科処置	0	1 (0.7) 2.32 (0.1, 12.9)	0	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
人工流産	0	1 (0.7) 2.32 (0.1, 12.9)	0	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、PBO：プラセボ、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: n=number of participant reporting at least one TEAE within System Organ Class/Preferred Term.
Note: Incidence=Incidence of new cases per 100 subject-years, and associated 95% CI.
Note: Event Rate=event rate per 100 subject-years.
Note: Participants are randomized at Baseline to 1 of 4 treatment sequences, with treatment switch after the Initial Treatment Period for the Placebo/BKZ 320mg Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups, starting at Week 16. Participants are summarized according to randomized treatment as allocated at Baseline.
Note: BKZ 320mg Q2W participants are pooled from BKZ 320mg Q2W/Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups.
HS0003 Week 48 CSR Table 8.1.3.1

全期間の重篤な有害事象（AMS）を表 1.2-25 に示した。重篤な有害事象の詳細については 1.2.10 項に示した。

全期間の重篤な有害事象発現率は、全 BKZ 群で 8.1%であった。投与群別の発現率は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（9.1%）及び BKZ 320mg Q2W/Q2W 群（9.2%）で同程度であった。

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、汗腺炎（7 例）、自殺念慮（4 例）、蜂巣炎及び腎結石症（各 2 例）であった。BKZ 320mg Q4W/Q4W 群で 2 例以上に認められた SOC 別の重篤な有害事象は「感染症および寄生虫症」2 例（PT：性器カンジダ症及び中咽頭カンジダ症）、「精神障害」2 例（PT：自殺念慮）及び「皮膚および皮下組織障害」4 例［PT：汗腺炎（3 例）及び間擦疹）であった。BKZ 320mg Q2W/Q2W 群で 2 例以上に認められた SOC 別の重篤な有害事象は「肝胆道系障害」2 例（PT：胆石症及び薬物性肝障害）、「感染症および寄生虫症」5 例［PT：蜂巣炎（2 例）、腹膜炎、鼡径部感染及び敗血症］及び「皮膚および皮下組織障害」5 例［PT：汗腺炎（3 例）、糖尿病性足病変及び糖尿病性潰瘍］であった。

全期間の重篤な有害事象の多くは、治験薬と関連なしと判断され、転帰は「軽快」又は「回復」であり、試験中止に至らなかった。BKZ 320mg Q4W/Q4W 群では、重篤な有害事象の自殺念慮（1.2.8.2.10.7 項）が試験中止に至り、BKZ 320mg Q2W/Q2W 群では重篤な有害事象のうっ血性心不全（1.2.8.2.6 項）、薬物性肝障害（1.2.8.2.10.10 項）、鼡径部感染（1.2.8.2.10.1 項）及び汗腺炎が試験中止に至った。

表 1.2-25　全期間の重篤な有害事象−AMS

	PBO/BKZ 320mg Q2W 群 N=65 100 人年=0.59	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=143 100 人年=1.16	BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 N=145 100 人年=1.22	BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 N=141 100 人年=1.20	全 BKZ 群 N=494 100 人年=3.97
SOC PT	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)				
すべての重篤な有害事象	6 (9.2) 10.39 (3.8, 22.6)	13 (9.1) 11.62 (6.2, 19.9)	8 (5.5) 6.63 (2.9, 13.1)	13 (9.2) 11.35 (6.0, 19.4)	40 (8.1) 10.40 (7.4, 14.2)
心臓障害	1 (1.5) 1.70 (0.0, 9.5)	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	1 (0.7) 0.84 (0.0, 4.7)	3 (0.6) 0.76 (0.2, 2.2)
急性心不全	0	0	0	1 (0.7) 0.84 (0.0, 4.7)	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
うっ血性心不全	0	0	0	1 (0.7) 0.83 (0.0, 4.6)	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
急性冠動脈症候群	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
心房細動	1 (1.5) 1.70 (0.0, 9.5)	0	0	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
耳および迷路障害	0	1 (0.7) 0.86 (0.0, 4.8)	0	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
回転性めまい	0	1 (0.7) 0.86 (0.0, 4.8)	0	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
眼障害	0	1 (0.7) 0.86 (0.0, 4.8)	0	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
角膜炎	0	1 (0.7) 0.86 (0.0, 4.8)	0	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
胃腸障害	1 (1.5) 1.70 (0.0, 9.5)	1 (0.7) 0.86 (0.0, 4.8)	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	0	3 (0.6) 0.76 (0.2, 2.2)
潰瘍性大腸炎	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
小腸閉塞	0	1 (0.7) 0.86 (0.0, 4.8)	0	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
アフタ性潰瘍	1 (1.5) 1.70 (0.0, 9.5)	0	0	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)

表 1.2-25　全期間の重篤な有害事象−AMS（続き）

	PBO/BKZ 320mg Q2W 群 N=65 100 人年=0.59	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=143 100 人年=1.16	BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 N=145 100 人年=1.22	BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 N=141 100 人年=1.20	全 BKZ 群 N=494 100 人年=3.97
SOC PT	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)				
肝胆道系障害	0	0	0	2 (1.4) 1.68 (0.2, 6.1)	2 (0.4) 0.50 (0.1, 1.8)
胆石症	0	0	0	1 (0.7) 0.84 (0.0, 4.7)	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
薬物性肝障害	0	0	0	1 (0.7) 0.84 (0.0, 4.7)	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
感染症および寄生虫症	1 (1.5) 1.70 (0.0, 9.5)	2 (1.4) 1.73 (0.2, 6.2)	3 (2.1) 2.48 (0.5, 7.2)	5 (3.5) 4.23 (1.4, 9.9)	11 (2.2) 2.79 (1.4, 5.0)
腹膜炎	0	0	0	1 (0.7) 0.84 (0.0, 4.7)	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
蜂巣炎	0	0	0	2 (1.4) 1.68 (0.2, 6.1)	2 (0.4) 0.50 (0.1, 1.8)
眼窩周囲蜂巣炎	1 (1.5) 1.70 (0.0, 9.5)	0	0	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
性器カンジダ症	0	1 (0.7) 0.86 (0.0, 4.8)	0	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
中咽頭カンジダ症	0	1 (0.7) 0.86 (0.0, 4.8)	0	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
歯膿瘍	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
鼻径部感染	0	0	0	1 (0.7) 0.83 (0.0, 4.7)	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
気管支炎	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
敗血症	0	0	0	1 (0.7) 0.84 (0.0, 4.7)	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
ブドウ球菌性創感染	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)

表 1.2-25　全期間の重篤な有害事象−AMS（続き）

	PBO/BKZ 320mg Q2W 群 N=65 100 人年=0.59	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=143 100 人年=1.16	BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 N=145 100 人年=1.22	BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 N=141 100 人年=1.20	全 BKZ 群 N=494 100 人年=3.97
SOC PT	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)				
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.5) 1.72 (0.0, 9.6)	1 (0.7) 0.86 (0.0, 4.8)	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	0	3 (0.6) 0.76 (0.2, 2.2)
足関節部骨折	0	1 (0.7) 0.86 (0.0, 4.8)	0	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
交通事故	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
裂傷	1 (1.5) 1.72 (0.0, 9.6)	0	0	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
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）	1 (1.5) 1.70 (0.0, 9.5)	0	0	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
乳管内増殖性病変	1 (1.5) 1.70 (0.0, 9.5)	0	0	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
神経系障害	0	0	0	1 (0.7) 0.84 (0.0, 4.7)	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
脳梗塞	0	0	0	1 (0.7) 0.84 (0.0, 4.7)	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
妊娠、産褥および周産期の状態	0	0	2 (1.4) 1.64 (0.2, 5.9)	0	2 (0.4) 0.50 (0.1, 1.8)
自然流産	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
避妊中の妊娠	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
精神障害	1 (1.5) 1.70 (0.0, 9.5)	2 (1.4) 1.72 (0.2, 6.2)	0	1 (0.7) 0.83 (0.0, 4.6)	4 (0.8) 1.01 (0.3, 2.6)
自殺念慮	1 (1.5) 1.70 (0.0, 9.5)	2 (1.4) 1.72 (0.2, 6.2)	0	1 (0.7) 0.83 (0.0, 4.6)	4 (0.8) 1.01 (0.3, 2.6)
腎および尿路障害	0	1 (0.7) 0.86 (0.0, 4.8)	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	0	2 (0.4) 0.50 (0.1, 1.8)
腎結石症	0	1 (0.7) 0.86 (0.0, 4.8)	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	0	2 (0.4) 0.50 (0.1, 1.8)
尿管結石症	0	1 (0.7) 0.86 (0.0, 4.8)	0	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)

表 1.2-25　全期間の重篤な有害事象−AMS（続き）

	PBO/BKZ 320mg Q2W 群 N=65 100 人年=0.59	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=143 100 人年=1.16	BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 N=145 100 人年=1.22	BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 N=141 100 人年=1.20	全 BKZ 群 N=494 100 人年=3.97
SOC PT	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)				
皮膚および皮下組織障害	1 (1.5) 1.70 (0.0, 9.5)	4 (2.8) 3.46 (0.9, 8.9)	0	5 (3.5) 4.22 (1.4, 9.9)	10 (2.0) 2.53 (1.2, 4.7)
汗腺炎	1 (1.5) 1.70 (0.0, 9.5)	3 (2.1) 2.59 (0.5, 7.6)	0	3 (2.1) 2.53 (0.5, 7.4)	7 (1.4) 1.77 (0.7, 3.6)
間擦疹	0	1 (0.7) 0.86 (0.0, 4.8)	0	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
糖尿病性足病変	0	0	0	1 (0.7) 0.84 (0.0, 4.7)	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
糖尿病性潰瘍	0	0	0	1 (0.7) 0.83 (0.0, 4.6)	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
外科および内科処置	0	1 (0.7) 0.86 (0.0, 4.8)	0	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
人工流産	0	1 (0.7) 0.86 (0.0, 4.8)	0	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
血管障害	0	1 (0.7) 0.86 (0.0, 4.8)	0	1 (0.7) 0.83 (0.0, 4.6)	2 (0.4) 0.50 (0.1, 1.8)
深部静脈血栓症	0	0	0	1 (0.7) 0.83 (0.0, 4.6)	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
表在性血栓性静脈炎	0	1 (0.7) 0.86 (0.0, 4.8)	0	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)

AMS：実薬投与解析対象集団、BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、ITP：導入期間、PBO：プラセボ、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: n=number of study participants who reported at least 1 TEAE in that category.
Note: Incidence=incidence of new cases per 100 participant-years and associated 95% CI.
Note: Participants were randomized at Baseline to 1 of 4 treatment sequences, with treatment switched after the ITP for the PBO/BKZ 320mg Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups, starting at Week 16. Participants were summarized according to randomized treatment as allocated at Baseline.
HS0003 Week 48 CSR Table 8.1.3.3

1.2.8.2.8　試験中止に至った有害事象

導入期間の試験中止に至った有害事象（SS）を表 1.2-26 に示した。

導入期間の試験中止に至った有害事象発現率は低く、全 BKZ 群（3.7%）及び PBO 群（1.4%）で同程度であった。BKZ 群別では、BKZ 320mg Q4W 群（4.2%）及び BKZ 320mg Q2W 群（3.5%）で同程度であった。

導入期間に 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、口腔カンジダ症（BKZ 320mg Q2W 群 2 例）のみであった。試験中止に至った真菌感染症に該当する有害事象については、詳細を 1.2.8.2.10.3 項に示した。

表 1.2-26　導入期間の試験中止に至った有害事象–SS

SOC PT	PBO 群 N=72 100 人年=0.22	BKZ 320mg Q4W 群 N=143 100 人年=0.43	BKZ 320mg Q2W 群 N=286 100 人年=0.87	全 BKZ 群 N=429 100 人年=1.30
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)			
すべての試験中止に至った有害事象	1 (1.4) 4.62 (0.1, 25.7)	6 (4.2) 14.20 (5.2, 30.9)	10 (3.5) 11.70 (5.6, 21.5)	16 (3.7) 12.53 (7.2, 20.3)
胃腸障害	1 (1.4) 4.61 (0.1, 25.7)	1 (0.7) 2.33 (0.1, 13.0)	2 (0.7) 2.30 (0.3, 8.3)	3 (0.7) 2.31 (0.5, 6.8)
下痢	0	0	1 (0.3) 1.15 (0.0, 6.4)	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
上腹部痛	0	1 (0.7) 2.33 (0.1, 13.0)	0	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
悪心	1 (1.4) 4.61 (0.1, 25.7)	0	0	0
唾液腺腫瘤	0	0	1 (0.3) 1.15 (0.0, 6.4)	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.4) 4.62 (0.1, 25.7)	0	1 (0.3) 1.15 (0.0, 6.4)	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
疲労	1 (1.4) 4.62 (0.1, 25.7)	0	0	0
注射部位紅斑	0	0	1 (0.3) 1.15 (0.0, 6.4)	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
肝胆道系障害	0	0	1 (0.3) 1.15 (0.0, 6.4)	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
薬物性肝障害	0	0	1 (0.3) 1.15 (0.0, 6.4)	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
感染症および寄生虫症	0	2 (1.4) 4.66 (0.6, 16.8)	3 (1.0) 3.46 (0.7, 10.1)	5 (1.2) 3.86 (1.3, 9.0)
口腔カンジダ症	0	0	2 (0.7) 2.30 (0.3, 8.3)	2 (0.5) 1.54 (0.2, 5.6)
性器カンジダ症	0	0	1 (0.3) 1.15 (0.0, 6.4)	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
食道カンジダ症	0	0	1 (0.3) 1.15 (0.0, 6.4)	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
外陰部腟カンジダ症	0	1 (0.7) 2.33 (0.1, 13.0)	0	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
鼻咽頭炎	0	1 (0.7) 2.32 (0.1, 12.9)	0	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
副鼻腔炎	0	1 (0.7) 2.31 (0.1, 12.9)	0	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (0.3) 1.15 (0.0, 6.4)	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
関節痛	0	0	1 (0.3) 1.15 (0.0, 6.4)	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)

表 1.2-26　導入期間の試験中止に至った有害事象–SS（続き）

SOC PT	PBO 群 N=72 100 人年=0.22	BKZ 320mg Q4W 群 N=143 100 人年=0.43	BKZ 320mg Q2W 群 N=286 100 人年=0.87	全 BKZ 群 N=429 100 人年=1.30
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)			
妊娠、産褥および周産期の状態	0	0	1 (0.3) 1.15 (0.0, 6.4)	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
避妊中の妊娠	0	0	1 (0.3) 1.15 (0.0, 6.4)	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
精神障害	0	2 (1.4) 4.65 (0.6, 16.8)	0	2 (0.5) 1.54 (0.2, 5.6)
うつ病	0	1 (0.7) 2.32 (0.1, 12.9)	0	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
自殺念慮	0	1 (0.7) 2.32 (0.1, 13.0)	0	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
生殖系および乳房障害	0	0	1 (0.3) 1.15 (0.0, 6.4)	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
外陰腟そう痒症	0	0	1 (0.3) 1.15 (0.0, 6.4)	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (0.7) 2.32 (0.1, 12.9)	1 (0.3) 1.15 (0.0, 6.4)	2 (0.5) 1.54 (0.2, 5.6)
汗腺炎	0	1 (0.7) 2.32 (0.1, 12.9)	0	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)
乾癬	0	0	1 (0.3) 1.15 (0.0, 6.4)	1 (0.2) 0.77 (0.0, 4.3)

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、PBO：プラセボ、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: n=number of participant reporting at least one TEAE within System Organ Class/Preferred Term.
Note: Incidence=Incidence of new cases per 100 subject-years, and associated 95% CI.
Note: Event Rate=event rate per 100 subject-years.
Note: Participants are randomized at Baseline to 1 of 4 treatment sequences, with treatment switch after the Initial Treatment Period for the Placebo/BKZ 320mg Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups, starting at Week 16. Participants are summarized according to randomized treatment as allocated at Baseline.
Note: BKZ 320mg Q2W participants are pooled from BKZ 320mg Q2W/Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups.
HS0003 Week 48 CSR Table 8.1.4.1

全期間の試験中止に至った有害事象（AMS）を表 1.2-27 に示した。

全期間の試験中止に至った有害事象発現率は、BKZ 320mg Q2W/Q2W 群（5.7%）と比較して BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（9.1%）でわずかに高かった。

全 BKZ 群で 2 例以上に認められた PT 別の試験中止に至った有害事象は、汗腺炎（6 例）、下痢及び精神医学的評価異常（各 5 例）、口腔カンジダ症（4 例）並びにうつ病（2 例）であった。BKZ 320mg Q4W/Q4W 群又は BKZ 320mg Q2W/Q2W 群のいずれかで 2 例以上に認められた PT 別の試験中止に至った有害事象は、下痢（BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 3 例及び BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 1 例）、精神医学的評価異常（BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 3 例）及び汗腺炎（BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 2 例及び BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 1 例）のみであった。

表 1.2-27　全期間の試験中止に至った有害事象−AMS

	PBO/BKZ 320mg Q2W 群 N=65 100 人年=0.59	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=143 100 人年=1.16	BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 N=145 100 人年=1.22	BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 N=141 100 人年=1.20	全 BKZ 群 N=494 100 人年=3.97
SOC PT	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)				
すべての試験中止に至った有害事象	9 (13.8) 15.88 (7.3, 30.1)	13 (9.1) 11.52 (6.1, 19.7)	10 (6.9) 8.36 (4.0, 15.4)	8 (5.7) 6.81 (2.9, 13.4)	40 (8.1) 10.35 (7.4, 14.1)
心臓障害	0	0	0	1 (0.7) 0.83 (0.0, 4.6)	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
うっ血性心不全	0	0	0	1 (0.7) 0.83 (0.0, 4.6)	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
胃腸障害	1 (1.5) 1.70 (0.0, 9.5)	4 (2.8) 3.47 (0.9, 8.9)	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	1 (0.7) 0.84 (0.0, 4.7)	7 (1.4) 1.77 (0.7, 3.6)
クローン病	0	1 (0.7) 0.86 (0.0, 4.8)	0	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
下痢	1 (1.5) 1.70 (0.0, 9.5)	3 (2.1) 2.59 (0.5, 7.6)	0	1 (0.7) 0.84 (0.0, 4.7)	5 (1.0) 1.26 (0.4, 2.9)
上腹部痛	0	1 (0.7) 0.86 (0.0, 4.8)	0	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
唾液腺腫瘤	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	1 (0.7) 0.84 (0.0, 4.7)	2 (0.4) 0.50 (0.1, 1.8)
倦怠感	0	0	0	1 (0.7) 0.84 (0.0, 4.7)	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
注射部位紅斑	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
肝胆道系障害	0	0	0	1 (0.7) 0.84 (0.0, 4.7)	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
薬物性肝障害	0	0	0	1 (0.7) 0.84 (0.0, 4.7)	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
感染症および寄生虫症	3 (4.6) 5.18 (1.1, 15.1)	2 (1.4) 1.73 (0.2, 6.2)	4 (2.8) 3.30 (0.9, 8.5)	2 (1.4) 1.68 (0.2, 6.1)	11 (2.2) 2.79 (1.4, 5.0)
細菌性結膜炎	0	0	0	1 (0.7) 0.84 (0.0, 4.7)	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
眼窩周囲蜂巣炎	1 (1.5) 1.70 (0.0, 9.5)	0	0	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)

表 1.2-27　全期間の試験中止に至った有害事象–AMS（続き）

	PBO/BKZ 320mg Q2W 群 N=65 100 人年=0.59	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=143 100 人年=1.16	BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 N=145 100 人年=1.22	BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 N=141 100 人年=1.20	全 BKZ 群 N=494 100 人年=3.97
SOC PT	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)				
性器カンジダ症	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
食道カンジダ症	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
口腔カンジダ症	1 (1.5) 1.71 (0.0, 9.5)	0	3 (2.1) 2.48 (0.5, 7.2)	0	4 (0.8) 1.01 (0.3, 2.6)
外陰部腟カンジダ症	0	1 (0.7) 0.86 (0.0, 4.8)	0	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
ヘルパンギーナ	1 (1.5) 1.71 (0.0, 9.5)	0	0	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
皮膚真菌感染	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
鼠径部感染	0	0	0	1 (0.7) 0.83 (0.0, 4.7)	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
鼻咽頭炎	0	1 (0.7) 0.86 (0.0, 4.8)	0	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
副鼻腔炎	0	1 (0.7) 0.86 (0.0, 4.8)	0	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
臨床検査	2 (3.1) 3.43 (0.4, 12.4)	3 (2.1) 2.58 (0.5, 7.6)	0	0	5 (1.0) 1.26 (0.4, 2.9)
精神医学的評価異常	2 (3.1) 3.43 (0.4, 12.4)	3 (2.1) 2.58 (0.5, 7.6)	0	0	5 (1.0) 1.26 (0.4, 2.9)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
関節痛	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
妊娠、産褥および周産期の状態	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
避妊中の妊娠	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)

表 1.2-27　全期間の試験中止に至った有害事象–AMS（続き）

	PBO/BKZ 320mg Q2W 群 N=65 100 人年=0.59	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=143 100 人年=1.16	BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 N=145 100 人年=1.22	BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 N=141 100 人年=1.20	全 BKZ 群 N=494 100 人年=3.97
SOC PT	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)				
精神障害	0	3 (2.1) 2.59 (0.5, 7.6)	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	0	4 (0.8) 1.01 (0.3, 2.6)
抑うつ気分を伴う適応障害	0	1 (0.7) 0.86 (0.0, 4.8)	0	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
うつ病	0	1 (0.7) 0.86 (0.0, 4.8)	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	0	2 (0.4) 0.50 (0.1, 1.8)
自殺念慮	0	1 (0.7) 0.86 (0.0, 4.8)	0	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
生殖系および乳房障害	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
外陰腟そう痒症	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
皮膚および皮下組織障害	4 (6.2) 6.86 (1.9, 17.6)	2 (1.4) 1.73 (0.2, 6.3)	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	2 (1.4) 1.68 (0.2, 6.1)	9 (1.8) 2.28 (1.0, 4.3)
円形脱毛症	0	0	0	1 (0.7) 0.84 (0.0, 4.7)	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
汗腺炎	3 (4.6) 5.13 (1.1, 15.0)	2 (1.4) 1.73 (0.2, 6.3)	0	1 (0.7) 0.84 (0.0, 4.7)	6 (1.2) 1.52 (0.6, 3.3)
乾癬	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)
全身性皮疹	1 (1.5) 1.70 (0.0, 9.5)	0	0	0	1 (0.2) 0.25 (0.0, 1.4)

AMS：実薬投与解析対象集団、BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、ITP：導入期間、PBO：プラセボ、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: n=number of study participants who reported at least 1 TEAE in that category.
Note: Incidence=incidence of new cases per 100 participant-years and associated 95% CI.
Note: Participants were randomized at Baseline to 1 of 4 treatment sequences, with treatment switched after the ITP for the PBO/BKZ 320mg Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups, starting at Week 16.
Participants were summarized according to randomized treatment as allocated at Baseline.
HS0003 Week 48 CSR Table 8.1.4.3

1.2.8.2.9 新型コロナウイルス感染症の有害事象への影響

BKZ 320mg Q2W/Q2W 群の 1 例が COVID-19 の世界的流行前に組み入れられたが、その他のすべての被験者は COVID-19 の世界的流行中に組み入れられた。COVID-19 の世界的流行前に組み入れられた 1 例は治験薬初回投与から 14 日目に COVID-19 の世界的流行のため試験を中止した。すべての被験者が、COVID-19 の世界的流行中にすべての規定来院を完了した（HS0003 Week 48 CSR Table 1.2.2.1、Listing 1.2.1.1）。全体的に、本試験への COVID-19 の影響は最小限であった。

導入期間の COVID-19 の疑い又は確定診断が報告された被験者の割合（SS）は低く、全 BKZ 群（3.3%）及び PBO 群（4.2%）で同程度であった。BKZ 群別の割合も、BKZ 320mg Q4W 群（2.8%）及び BKZ 320mg Q2W 群（3.5%）で同程度であった（HS0003 Week 48 CSR Table 8.1.20.1）。

導入期間に重篤な有害事象としてコロナウイルス感染が認められた被験者はなかった（HS0003 Week 48 CSR Table 8.1.3.1）。

導入期間の COVID-19 ワクチンと関連ありと判断された有害事象発現率は低く、投与群間で同程度であった（範囲：2.8%～3.5%）（HS0003 Week 48 CSR Table 8.1.22.1）。

全期間の COVID-19 の疑い又は確定診断が報告された被験者の割合（AMS）は、BKZ 320mg Q2W/Q2W 群（18.4%）と比較して BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（12.6%）で低かった（HS0003 Week 48 CSR Table 8.1.20.2）。

全期間に重篤な有害事象としてコロナウイルス感染が認められた被験者はなかった（HS0003 Week 48 CSR Table 8.1.3.3）。COVID-19 に該当するすべての有害事象は転帰が「回復」であり、試験中止に至ったものはなかった（HS0003 Week 48 CSR Listing 7.11.1.1）。

全期間の COVID-19 ワクチンと関連ありと判断された有害事象発現率は、いずれの投与群でも低く（範囲：2.1%～6.2%）、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（3.5%）及び BKZ 320mg Q2W/Q2W 群（2.1%）で同程度であった（HS0003 Week 48 CSR Table 8.1.22.2）。

1.2.8.2.10 その他の注目すべき有害事象

1.2.8.2.10.1 重篤な感染症

導入期間の重篤な感染症に該当する有害事象発現率（SS）は低く、全 BKZ 群で 0.2%であり、PBO 群では発現が認められなかった。BKZ 320mg Q4W 群では重篤な感染症に該当する有害事象は認められなかった。BKZ 320mg Q2W 群の 1 例に、重篤な感染症に該当する有害事象として蜂巣炎が認められた。本事象の重症度は高度で、治験薬と関連なしと判断され、治験薬の投与中断に至り、試験中止に至らず、転帰は「回復」であった（HS0003 Week 48 CSR Table 8.1.3.1、Listing 7.6.1.1）。

全期間の重篤な感染症に該当する有害事象発現率（AMS）は全 BKZ 群で低く、2.2%であった。重篤な感染症に該当する有害事象発現率は BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（1.4%）及び BKZ 320mg Q2W/Q2W 群（3.5%）で同程度であった。いずれかの投与群で 2 例以上に認められた PT 別の重篤な感染症に該当する有害事象は蜂巣炎のみであった（HS0003 Week 48 CSR Table 8.1.3.3）。

全期間に認められた重篤な感染症に該当する有害事象を以下に示した（HS0003 Week 48 CSR Table 8.1.3.3、Listing 7.6.1.1）。

- BKZ 320mg Q4W/Q4W 群

- □ 1 例に、重篤な感染症に該当する有害事象として性器カンジダ症が認められた。本事象の重症度は高度で、治験薬と関連ありと判断され、試験中止に至らず、転帰は「回復」であった
- □ 1 例に、重篤な感染症に該当する有害事象として中咽頭カンジダ症が認められた。本事象の重症度は中等度で、治験薬と関連ありと判断され、試験中止に至らず、転帰は「回復」であった

- BKZ 320mg Q2W/Q4W 群
  - □ 1 例に、重篤な感染症に該当する有害事象として歯膿瘍（2 件）が認められた。いずれの事象も重症度は高度で、治験薬と関連なしと判断され、試験中止に至らず、転帰は「回復」であった
  - □ 1 例に、重篤な感染症に該当する有害事象として気管支炎が認められた。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、試験中止に至らず、転帰は「回復」であった
  - □ 1 例に、重篤な感染症に該当する有害事象としてブドウ球菌性創感染が認められた。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、試験中止に至らず、転帰は「回復」であった
- BKZ 320mg Q2W/Q2W 群
  - □ 1 例に、重篤な感染症に該当する有害事象として腹膜炎が認められた。本事象の重症度は高度で、治験薬と関連なしと判断され、試験中止に至らず、転帰は「回復」であった
  - □ 2 例に、重篤な感染症に該当する有害事象として蜂巣炎が認められた。このうち 1 件は導入期間に認められ、詳細は上述のとおりであった。残りの 1 件の重症度は高度で、治験薬と関連なしと判断され、試験中止に至らず、転帰は「回復」であった
  - □ 1 例に、重篤な感染症に該当する有害事象として肛径部感染が認められた。本事象の重症度は高度で、治験薬と関連なしと判断され、試験中止に至り、転帰は「回復」であった
  - □ 1 例に、化膿性汗腺炎の悪化に起因する敗血症が認められた。本事象の重症度は高度で、治験薬と関連なしと判断され、試験中止に至らず、転帰は「回復」であった
- PBO/BKZ 320mg Q2W 群
  - □ 1 例に、重篤な感染症に該当する有害事象として眼窩周囲蜂巣炎が認められた。本事象の重症度は高度で、治験薬と関連なしと判断され、試験中止に至り、転帰は「回復」であった

重篤な感染症に該当する有害事象の詳細については 1.2.10 項に示した。

1.2.8.2.10.2　日和見感染症（結核を含む）

日和見感染症に該当する有害事象は、いずれも日和見性疾患に分類される限局性の粘膜皮膚真菌症又は真菌性皮下感染症であった。全身性の日和見感染症に該当する有害事象はなかった。

導入期間の日和見感染症に該当する有害事象発現率（SS）は、全 BKZ 群で低く（0.5%）、PBO 群では発現が認められなかった。BKZ 320mg Q4W 群の 1 例に、日和見感染症に該当する有害事象として食道カンジダ症が認められた。本事象は非重篤で、重症度が軽度であり、治験薬と関連あり

と判断され、試験中止に至らず、転帰は「回復」であった。BKZ 320mg Q2W 群の 1 例にも、日和見感染症に該当する有害事象として食道カンジダ症が認められた。本事象は非重篤で、重症度が中等度であり、治験薬と関連ありと判断され、治験薬の投与中止及び試験中止に至り、転帰は「回復」であった（HS0003 Week 48 CSR Table 8.2.2.1、Listing 7.5.1.1）。

導入期間に、活動性結核感染症に該当する有害事象は認められなかった（HS0003 Week 48 CSR Table 8.1.2.1）。

全期間の日和見感染症に該当する有害事象発現率（AMS）は低く、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（2.1%）及び BKZ 320mg Q2W/Q2W 群（0.7%）で同程度であった（HS0003 Week 48 CSR Table 8.2.2.2）。

全期間に認められた日和見感染症に該当する有害事象を以下に示した（HS0003 Week 48 CSR Table 8.2.2.2、Listing 7.5.1.1）。

- BKZ 320mg Q4W/Q4W 群
  - □ 1 例に、日和見感染症に該当する有害事象として食道カンジダ症が認められた。本事象は導入期間に認められ、詳細は上述のとおりであった
  - □ 1 例に、日和見感染症に該当する有害事象として中咽頭カンジダ症が認められた。本事象は重篤で、重症度が中等度であり、治験薬と関連ありと判断され、治験薬の投与中止に至らず、転帰は「回復」であった
  - □ 1 例に、日和見感染症に該当する有害事象として性器カンジダ症が認められた。本事象は重篤で、重症度が高度であり、治験薬と関連ありと判断され、治験薬の投与中止に至り、試験中止に至らず、転帰は「回復」であった
- BKZ 320mg Q2W/Q4W 群
  - □ 1 例に、日和見感染症に該当する有害事象として中咽頭カンジダ症（2 件）が認められた。1 回目は非重篤で、重症度が中等度であり、治験薬と関連なしと判断され、試験中止に至らず、転帰は「回復」であった。2 回目は非重篤で、重症度が中等度であり、治験薬と関連なしと判断され、治験薬の投与中断に至り、試験中止に至らず、転帰は「回復」であった
  - □ 1 例に、日和見感染症に該当する有害事象として食道カンジダ症が認められた。本事象は導入期間に認められ、詳細は上述のとおりであった
  - □ 1 例に、日和見感染症に該当する有害事象として真菌重複感染（医師記載名：右耳の真菌重複感染）が認められた。本事象は非重篤で、重症度が軽度であり、治験薬と関連なしと判断され、試験中止に至らず、転帰は「回復」であった
- BKZ 320mg Q2W/Q2W 群
  - □ 1 例に、日和見感染症に該当する有害事象として中咽頭カンジダ症が認められた。本事象は非重篤で、重症度が軽度であり、治験薬と関連ありと判断され、試験中止に至らず、転帰は「回復」であった
- PBO/BKZ 320mg Q2W 群

□ 1 例に、日和見感染症に該当する有害事象として皮膚コクシジオイデス症が認められた。本事象は非重篤で、重症度が軽度であり、治験薬と関連なしと判断され、試験中止に至らず、転帰は「回復」であった

全期間に、活動性結核感染症に該当する有害事象は認められなかった（HS0003 Week 48 CSR Table 8.1.2.3）。

1.2.8.2.10.3　真菌感染症

導入期間の真菌感染症に該当する有害事象発現率（SS）は、PBO 群（1.4%）と比較して全 BKZ 群（11.9%）で高かった。真菌感染症に該当する有害事象発現率が PBO 群と比較して全 BKZ 群で高かったことは、主に HLT「カンジダ感染」に含まれる有害事象発現率が PBO 群（0%）と比較して全 BKZ 群（6.8%）で高く、HLT「真菌感染 NEC」に含まれる有害事象発現率が PBO 群（1.4%）と比較して全 BKZ 群（4.2%）でわずかに高かったことに起因した。真菌感染症に該当する有害事象発現率は、BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群共に 11.9%であった。BKZ 320mg Q4W 群で多くみられた真菌感染症に該当する有害事象は、外陰部腟カンジダ症、外陰腟真菌感染及び皮膚真菌感染（いずれも 2.1%）であった。BKZ 320mg Q2W 群で多くみられた真菌感染症に該当する有害事象は、口腔カンジダ症（5.9%）並びに外陰部腟カンジダ症及び外陰腟真菌感染（いずれも 1.7%）であった（HS0003 Week 48 CSR Table 8.2.1.1）。

全期間の真菌感染症に該当する有害事象発現率（AMS）は、全 BKZ 群で 22.7%であり、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（24.5%）及び BKZ 320mg Q2W/Q2W 群（23.4%）で同程度であった（HS0003 Week 48 CSR Table 8.2.1.2）。

全 BKZ 群で多くみられた真菌感染症に該当する有害事象は、口腔カンジダ症（9.5%）、皮膚真菌感染（3.6%）及び外陰腟真菌感染（2.8%）であった。BKZ 320mg Q4W/Q4W 群で多くみられた真菌感染症に該当する有害事象は、口腔カンジダ症（9.1%）、外陰腟真菌感染（4.2%）及び皮膚真菌感染（2.8%）であった。BKZ 320mg Q2W/Q2W 群で多くみられた真菌感染症に該当する有害事象は、口腔カンジダ症（10.6%）並びに外陰部腟カンジダ症及び皮膚真菌感染（いずれも 3.5%）であった（HS0003 Week 48 CSR Table 8.2.1.2）。

全身性の真菌感染症に該当する有害事象は、全期間で認められなかった。重篤な真菌感染症に該当する有害事象は 2 件（中咽頭カンジダ症及び性器カンジダ症、各 1 件）認められた。全体的に、真菌感染症に該当する有害事象は粘膜皮膚真菌症であり、多くの事象で重症度が軽度又は中等度であった。高度の真菌感染症に該当する有害事象は 4 件［性器カンジダ症 2 件（同一被験者に発現）、口腔カンジダ症及び皮膚真菌感染（各 1 件）］であった。試験中止に至った真菌感染症に該当する有害事象は 6 例［口腔カンジダ症 4 件、外陰部腟カンジダ症、食道カンジダ症、性器カンジダ症及び皮膚真菌感染（各 1 件）］であった（HS0003 Week 48 CSR Listing◦7.5.1.1）。

1.2.8.2.10.4　悪性腫瘍

導入期間に悪性腫瘍に該当する有害事象（SS）は認められなかった（HS0003 Week 48 CSR Table 8.2.3.3）。

全期間の BKZ 320mg Q4W/Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W/Q2W 群では、悪性腫瘍に該当する有害事象（AMS）は認められなかった（HS0003 Week 48 CSR Table 8.2.3.4）。PBO/BKZ 320mg Q2W 群の 1 例に、悪性腫瘍に該当する有害事象として乳管内増殖性病変が認められた。本事象は重篤で、

重症度が高度であり、治験薬と関連なしと判断され、転帰は「未回復」であった（HS0003 Week 48 CSR Table 8.2.3.4、Listing 7.5.1.1）。本被験者は、本事象の発現前に口腔カンジダ症のため試験を中止していた（HS0003 Week 48 CSR Listing 7.2.1.1）。本事象の詳細については 1.2.10 項に示した。

1.2.8.2.10.5　重大な心血管系事象

導入期間の全 BKZ 群及び PBO 群では、重大な心血管系事象と判定された有害事象（SS）は認められなかった（HS0003 Week 48 CSR Table 8.2.4.1）。

広範囲の重大な心血管系事象と判定された有害事象発現率（SS）は全 BKZ 群（0.2%）で低く、PBO 群では発現が認められなかった。広範囲の重大な心血管系事象と判定された有害事象は BKZ 320mg Q4W 群では認められず、BKZ 320mg Q2W 群の 1 例に 2 件認められた。1 件は心不全（非重篤）、1 件は急性心不全（重篤）であった。いずれの事象も重症度が中等度であり、治験薬と関連なしと判断され、試験中止に至らず、転帰は「回復」であった（HS0003 Week 48 CSR Table 8.2.4.3、Listing 7.2.1.1）。

全期間では、合計 3 件（AMS）に重大な心血管系事象と判定された有害事象が認められた。この 3 件以外に、新たに広範囲の重大な心血管系事象と判定された有害事象は認められなかった（HS0003 Week 48 CSR Table 8.2.4.2、Table 8.2.4.4）。

全期間で認められた重大な心血管系事象と判定された有害事象は、いずれも治験薬と関連なしと判断され、いずれの被験者にも 1 つ以上の心血管リスク因子があった（HS0003 Week 48 CSR Listing 7.5.1.1、Listing 2.5.2.1）。各事象について以下に示した（HS0003 Week 48 CSR Table 8.2.4.2、Table 8.2.4.4、Listing 7.5.1.1、Listing 7.10.3.1、Listing 7.10.4.1）。

- BKZ 320mg Q2W/Q4W 群の 1 例に、重大な心血管系事象と判定された有害事象として急性冠動脈症候群が認められた。本事象は重篤で、重症度が高度であり、治験薬と関連なしと判断され、試験中止に至らず、転帰は「回復」であった
- BKZ 320mg Q2W/Q2W 群の 1 例に、広範囲の重大な心血管系事象と判定された有害事象として心不全及び急性心不全が認められた。いずれも導入期間に認められ、詳細は上述のとおりであった。また、維持期間に、死亡に至った重大な心血管系事象と判定された有害事象としてうっ血性心不全が認められた。本事象は重篤で、重症度が高度であり、治験薬と関連なしと判断された。詳細については 1.2.8.2.6 項及び 1.2.10 項に示した
- BKZ 320mg Q2W/Q2W 群の 1 例に、重大な心血管系事象と判定された有害事象として脳梗塞が認められた。本事象は重篤で、重症度が高度であり、治験薬と関連なしと判断され、試験中止に至らず、転帰は「回復」であった

1.2.8.2.10.6　好中球減少症

導入期間に好中球減少症に該当する有害事象（SS）は認められなかった（HS0003 Week 48 CSR Table 8.2.6.1）。

全期間の BKZ 320mg Q4W/Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W/Q2W 群では、好中球減少症に該当する有害事象（AMS）は認められなかった（HS0003 Week 48 CSR Table 8.2.6.2）。

BKZ 320mg Q2W/Q4W 群の 1 例に、好中球減少症に該当する有害事象として好中球減少症（医師記載名：一過性好中球減少症）が認められた。本事象は非重篤で、重症度が軽度であり、治験薬と

関連なしと判断され、試験中止に至らず、転帰は「軽快」であった（HS0003 Week 48 CSR Table 8.2.6.2、Listing 7.5.1.1）。本被験者には、好中球減少症の発現前に非重篤な有害事象としてウイルス性上気道感染が発現し、好中球減少症の発現中に非重篤な有害事象としてヘリコバクター性胃炎、口腔カンジダ症及び間擦疹が認められた（HS0003 Week 48 CSR Listing 7.2.1.1）。本試験中、本被験者には有害事象共通用語規準（CTCAE）グレード 1、2 及び 3 に該当する好中球値が断続的に認められた（HS0003 Week 48 CSR Listing 8.4.1.1）。

1.2.8.2.10.7 自殺念慮及び自殺行為

導入期間の自殺念慮及び自殺行為と判定された有害事象発現率（SS）は、全 BKZ 群で低く（0.2%）、PBO 群では発現が認められなかった。BKZ 320mg Q4W 群の 1 例に、自殺念慮及び自殺行為と判定された有害事象として自殺念慮が認められた。本事象は重篤で、重症度が高度であり、治験薬と関連ありと判断され、試験中止に至り、転帰は「回復」であった（HS0003 Week 48 CSR Table 8.2.7.1、Listing 7.2.1.1、Listing 7.10.6.1、Listing 7.10.7.1）。本症例の詳細については 1.2.10 項に示した。その他、BKZ 320mg Q4W 群の 1 例にうつ病（PHQ-9 スコア異常）が認められた。本事象は、Week 48 総括報告書では自殺念慮及び自殺行為と判定された有害事象として分類されていないものの、その後の神経精神事象判定委員会での評価に基づき、最終の総括報告書では自殺念慮及び自殺行為と判定された有害事象として分類される予定である。本事象は非重篤で、重症度が高度であり、治験薬と関連なしと判断され、試験中止に至り、転帰は「未回復」であった（HS0003 Week 48 CSR Listing 7.7.1.1）。BKZ 320mg Q2W 群では、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（HS0003 Week 48 CSR Table 8.2.7.1）。

全期間の自殺念慮及び自殺行為と判定された有害事象発現率（AMS）は低く、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（1.4%）及び BKZ 320mg Q2W/Q2W 群（0.7%）で同程度であった（HS0003 Week 48 CSR Table 8.2.7.2）。

自殺念慮と判定された有害事象が 4 件、自殺企図と判定された有害事象が 2 件認められた。自殺既遂は認められなかった。なお、自殺念慮と判定された 4 件のうち 1 件は神経精神系事象判定委員会で non suicidal と判定された。いずれの被験者にも、事象に関連するリスク因子があった。各事象について以下に示した（HS0003 Week 48 CSR Table 8.2.7.2、Listing 7.2.1.1、Listing 7.10.6.1、Listing 7.10.7.1）。

- BKZ 320mg Q4W/Q4W 群の 1 例に、自殺念慮及び自殺行為と判定された有害事象が 2 件認められた。本被験者は PHQ-9 スコアが 20 超を示し、精神医学的評価異常として報告された。本事象は非重篤で、重症度が高度であり、治験薬と関連ありと判断され、試験中止に至り、転帰は「回復」であった。残りの 1 件は自殺念慮であった。本事象は重篤で、重症度が高度であり、治験薬と関連なしと判断され、転帰は「回復」であった
- BKZ 320mg Q4W/Q4W 群の 1 例に、自殺念慮が認められた。本事象は導入期間に認められ、詳細は上述のとおりであった
- BKZ 320mg Q2W/Q2W 群の 1 例に、自殺念慮が認められた。本事象は重篤で、重症度が高度であり、治験薬と関連なしと判断され、試験中止に至らず、転帰は「回復」であった
- PBO/BKZ 320mg Q2W 群の 1 例に、自殺念慮が認められた。本事象は重篤で、重症度が高度であり、治験薬と関連なしと判断され、試験中止に至らず、転帰は「回復」であった

1.2.8.2.10.8　炎症性腸疾患

導入期間の炎症性腸疾患（definite 又は probable）と判定された有害事象発現率（SS）は、全 BKZ 群で低く（0.2%）、PBO 群では発現が認められなかった。BKZ 320mg Q4W 群の 1 例に、炎症性腸疾患（definite）と判定された有害事象として下痢が認められた。本事象は非重篤で、重症度が中等度であり、治験薬と関連ありと判断され、試験中止に至らず、転帰は「回復」であった（HS0003 Week 48 CSR Listing 7.10.9.1）。BKZ 320mg Q2W 群には、炎症性腸疾患（definite 又は probable）と判定された有害事象は認められなかった（HS0003 Week 48 CSR Table 8.2.9.1）。

全期間の炎症性腸疾患（definite 又は probable）と判定された有害事象発現率（AMS）は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群で低く（0.7%）、BKZ 320mg Q2W/Q2W 群では発現が認められなかった（HS0003 Week 48 CSR Table 8.2.9.2）。

全期間で、炎症性腸疾患（definite 又は probable）と判定された有害事象は 3 例に 7 件認められた。いずれの被験者にも炎症性腸疾患の既往歴はなかった（HS0003 Week 48 CSR Table 8.2.8.2）。各事象について以下に示した（HS0003 Week 48 CSR Table 8.2.9.2、Listing 7.10.9.1）。

- BKZ 320mg Q4W/Q4W 群の 1 例に、炎症性腸疾患（definite）と判定された有害事象が 3 件認められた。本被験者では 2 件の下痢が認められ、このうち 1 件は導入期間に認められ、詳細は上述のとおりであった。残りの 1 件は非重篤で、重症度が中等度であり、治験薬と関連なしと判断され、試験中止に至り、転帰は「回復」であった。本被験者ではクローン病も認められた。本事象は非重篤で、重症度が中等度であり、治験薬と関連ありと判断され、試験中止に至り、転帰は「未回復」であった
- BKZ 320mg Q2W/Q4W 群の 1 例に、炎症性腸疾患（definite）と判定された有害事象が 2 件認められた。このうち 1 件は潰瘍性大腸炎であった。本事象は重篤で、重症度が軽度であり、治験薬と関連ありと判断され、試験中止に至らず、転帰は「未回復」であった。残りの 1 件は下痢であった。本事象は非重篤で、重症度が軽度であり、治験薬と関連なしと判断され、試験中止に至らず、転帰は「回復」であった
- PBO/BKZ 320mg Q2W 群の 1 例に、炎症性腸疾患（probable）と判定された有害事象が 2 件認められた。このうち 1 件は腹痛であった。本事象は非重篤で、重症度が中等度であり、治験薬と関連なしと判断され、試験中止に至らず、転帰は「未回復」であった。残りの 1 件は下痢であった。本事象は非重篤で、重症度が軽度であり、治験薬と関連なしと判断され、試験中止に至らず、転帰は「回復」であった

全被験者のうち、全 BKZ 群の 6 例（BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 2 例、BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 3 例及び PBO/BKZ 320mg Q2W 群 1 例）に炎症性腸疾患の既往歴の記録があった（HS0003 Week 48 CSR Listing 2.9.1.1）。試験を通じて、いずれの被験者にも炎症性腸疾患（definite 又は probable）と判定された有害事象は認められなかった（HS0003 Week 48 CSR Table 8.2.8.1、Table 8.2.8.2）。

1.2.8.2.10.9　過敏症（アナフィラキシー反応を含む）

（1）　アナフィラキシー反応

本試験ではアナフィラキシー反応の報告はなかった（HS0003 Week 48 CSR Table 8.2.10.1、Table 8.2.10.2）。

（2） 過敏症反応

導入期間の過敏症反応に該当する有害事象発現率（SS）は、PBO 群（5.6%）と比較して全 BKZ 群（9.8%）でわずかに高かった。BKZ 群別では、BKZ 320mg Q4W 群（8.4%）及び BKZ 320mg Q2W 群（10.5%）で同程度であった（HS0003 Week 48 CSR Table 8.2.10.3）。

全 BKZ 群で多くみられた過敏症反応に該当する有害事象は湿疹（1.9%）、乾癬様皮膚炎（1.6%）及び接触性皮膚炎（1.4%）であった。BKZ 320mg Q4W 群で多くみられた過敏症反応に該当する有害事象は湿疹（2.1%）並びにアレルギー性鼻炎、接触性皮膚炎、乾癬様皮膚炎及び発疹（いずれも 1.4%）であった。BKZ 320mg Q2W 群で多くみられた過敏症反応に該当する有害事象は湿疹及び乾癬様皮膚炎（いずれも 1.7%）並びに接触性皮膚炎（1.4%）であった。PBO 群で多くみられた過敏症反応に該当する有害事象はアレルギー性皮膚炎（2.8%）であり、その他に 2 例以上に認められた過敏症反応に該当する有害事象はなかった（HS0003 Week 48 CSR Table 8.2.10.3）。

導入期間では、重篤、重症度が高度、及び試験中止に至った過敏症反応に該当する有害事象はなかった（HS0003 Week 48 CSR Listing 7.5.1.1）。

全期間の過敏症反応に該当する有害事象発現率（AMS）は、全 BKZ 群で 21.3%であり、HLT「皮膚炎および湿疹」に含まれる事象（12.6%）が多くみられた。過敏症反応に該当する有害事象発現率は、BKZ 320mg Q2W/Q2W 群（27.0%）と比較して BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（18.2%）で低かった（HS0003 Week 48 CSR Table 8.2.10.4）。

BKZ 320mg Q4W/Q4W 群で多くみられた過敏症反応に該当する有害事象は湿疹（7.0%）、発疹（3.5%）並びにアレルギー性鼻炎及び接触性皮膚炎（いずれも 2.1%）であった。BKZ 320mg Q2W/Q2W 群で多くみられた過敏症反応に該当する有害事象は湿疹（5.0%）並びにアトピー性皮膚炎及び接触性皮膚炎（いずれも 4.3%）であった（HS0003 Week 48 CSR Table 8.2.10.4）。

本試験では、重篤及び重症度が高度の過敏症反応に該当する有害事象は認められず、多くは試験中止に至らなかった（HS0003 Week 48 CSR Listing 7.5.1.1）。

試験中止に至った過敏症反応に該当する有害事象は全身性皮疹のみであり、PBO/BKZ 320mg Q2W 群の 1 例に認められた。本事象は非重篤で、重症度が中等度であり、治験薬と関連ありと判断され、転帰は「回復」であった（HS0003 Week 48 CSR Listing 7.7.1.1）。

（3） 注射部位反応

導入期間の注射部位反応に該当する有害事象発現率（SS）は、PBO 群（1.4%）と比較して全 BKZ 群（4.4%）でわずかに高かった。BKZ 群別では、BKZ 320mg Q4W 群（3.5%）及び BKZ 320mg Q2W 群（4.9%）で同程度であった（HS0003 Week 48 CSR Table 8.2.10.7）。

全 BKZ 群で多くみられた注射部位反応に該当する有害事象は注射部位反応（6 例）、注射部位疼痛（4 例）及び注射部位紅斑（3 例）であった。BKZ 320mg Q4W 群で多くみられた注射部位反応に該当する有害事象は注射部位疼痛（3 例）であり、その他に 2 例以上に認められた PT 別の有害事象はなかった。BKZ 320mg Q2W 群で多くみられた注射部位反応に該当する有害事象は注射部位反応（5 例）、注射部位紅斑（3 例）並びに注射部位腫脹及び注射部位そう痒感（各 2 例）であった。PBO 群では、注射部位反応に該当する有害事象として 1 例に注射部位内出血が認められた（HS0003 Week 48 CSR Table 8.2.10.7）。

全期間の注射部位反応に該当する有害事象発現率（AMS）は、全 BKZ 群で 6.3%であった。注射部位反応に該当する有害事象発現率は、BKZ 320mg Q2W/Q2W 群（11.3%）と比較して BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（4.2%）で低かった（HS0003 Week 48 CSR Table 8.2.10.8）。

BKZ 320mg Q4W/Q4W 群で多くみられた注射部位反応に該当する有害事象は注射部位疼痛（3 例）であり、その他に 2 例以上に認められた PT 別の有害事象はなかった。BKZ 320mg Q2W/Q2W 群で多くみられた注射部位反応に該当する有害事象は注射部位反応（5 例）並びに注射部位紅斑及び注射部位疼痛（各 3 例）であった（HS0003 Week 48 CSR Table 8.2.10.8）。

全期間で、重篤及び重症度が高度の注射部位反応に該当する有害事象は認められず、多くは試験中止に至らなかった（HS0003 Week 48 CSR Listing 7.2.1.1）。

試験中止に至った注射部位反応に該当する有害事象は注射部位紅斑のみであり、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群の 1 例に認められた。本被験者は導入期間で試験を中止した。本事象は非重篤で、重症度が軽度であり、治験薬と関連ありと判断され、転帰は「回復」であった（HS0003 Week 48 CSR Table 8.1.4.1、Listing 1.2.1.1、Listing 7.7.1.1）。

1.2.8.2.10.10 肝臓系事象及び薬物性肝障害

導入期間の肝臓系事象に該当する有害事象発現率（SS）は、PBO 群（5.6%）と比較して全 BKZ 群（2.3%）でわずかに低かった。BKZ 群別の発現率は、BKZ 320mg Q4W 群（1.4%）及び BKZ 320mg Q2W 群（2.8%）で同程度であった（HS0003 Week 48 CSR Table 8.2.11.1）。

全 BKZ 群で多くみられた肝臓系事象に該当する有害事象は、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 4 例）並びにγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（2 例）であった。BKZ 320mg Q4W 群では、2 例以上に認められた PT 別の肝臓系事象に該当する有害事象はなかった。BKZ 320mg Q2W 群で多くみられた肝臓系事象に該当する有害事象はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（4 例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（3 例）及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（2 例）であった（HS0003 Week 48 CSR Table 8.2.11.1）。

全期間の肝臓系事象に該当する有害事象発現率（AMS）は、全 BKZ 群で 5.1%であった。肝臓系事象に該当する有害事象発現率は、BKZ 320mg Q2W/Q2W 群（8.5%）と比較して BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（1.4%）で低かった（HS0003 Week 48 CSR Table 8.2.11.2）。

全 BKZ 群で多くみられた肝臓系事象に該当する有害事象は、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 8 例）並びにγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（6 例）であった。BKZ 320mg Q4W/Q4W 群では、2 例以上に認められた PT 別の肝臓系事象に該当する有害事象はなかった。BKZ 320mg Q2W/Q2W 群で多くみられた肝臓系事象に該当する有害事象はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（各 4 例）並びにアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（3 例）であった（HS0003 Week 48 CSR Table 8.2.11.2）。

全期間で認められた肝臓系事象に該当する有害事象の多くは非重篤で、重症度が軽度又は中等度であり、治験薬と関連なしと判断され、試験中止に至らなかった（HS0003 Week 48 CSR Listing 7.5.1.1）。

重篤、重症度が高度又は試験中止に至った肝臓系事象に該当する有害事象について以下に示した（HS0003 Week 48 CSR Listing 7.5.1.1）。

- BKZ 320mg Q2W/Q2W 群の 1 例が、薬物性肝障害のため導入期間で試験を中止した。本事象は重篤で、重症度が中等度であり、治験薬と関連ありと判断され、転帰は「回復」であった。本被験者では、Week 2 及びその 5 日後の規定外来院で、基準範囲上限値の 10 倍超の AST 及び ALT の上昇が認められたが、早期中止来院時及び安全性追跡調査来院時の AST 及び ALT の検査値は正常であった（HS0003 Week 48 CSR Listing 8.5.1.1）。被験者には、スクリーニング前の 20[redacted] 年及び 20[redacted] 年に、原因不明の肝機能検査値上昇のエピソードが認められた（1.2.10 項）。スクリーニング時、被験者の肝機能検査値は正常であったが、ベースラインの治験薬投与前にわずかな上昇が認められた（HS0003 Week 48 CSR Listing 8.5.1.1）
- BKZ 320mg Q2W/Q2W 群の 1 例にアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が認められた。本事象は非重篤で、重症度が高度であり、治験薬と関連なしと判断され、試験中止に至らなかった。2 週間後の次の来院までに、AST は正常となった（HS0003 Week 48 CSR Listing 8.5.1.1）。被験者は無症候性であり、治験薬以外に肝機能検査値上昇の原因が複数認められた。被験者は治験薬投与を再開し、その後は肝機能検査値上昇が発現することなく試験を完了した

Hy's Law の基準（ALP が基準範囲上限値の 2 倍未満で、ALT 又は AST が基準範囲上限値の 3 倍以上かつ総ビリルビンが基準範囲上限値の 2 倍以上）に該当する被験者はいなかった（HS0003 Week 48 CSR Table 9.1.2.12）。

1.2.8.2.11　その他の安全性評価項目

1.2.8.2.11.1　臨床検査値

（1）　血液学的検査

全体的に、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はおおむね小さく、臨床的に重要なものではなかった（HS0003 Week 48 CSR Table 9.1.1.1）。

導入期間及び全期間では、血液学的検査のいずれの項目についても、ベースラインからベースライン後（最小／最大値）に変動した被験者の割合（SS 及び AMS）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 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（HS0003 Week 48 CSR Table 9.1.4.1、Table 9.1.4.2）。

導入期間で、治験薬投与後に発現した血液学的検査項目の顕著な異常が認められた被験者の割合（SS）は低く、全 BKZ 群（0.7%）及び PBO 群（1.4%）で同程度であった。BKZ 群別では、BKZ 320mg Q4W 群では発現が認められず、BKZ 320mg Q2W 群（1.1%）では低かった（HS0003 Week 48 CSR Table 9.1.2.1）。全期間では、治験薬投与後に発現した血液学的検査項目の顕著な異常が認められた被験者の割合（AMS）は BKZ 320mg Q4W/Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W/Q2W 群共に 1.4%であった（HS0003 Week 48 CSR Table 9.1.2.3）。

（2）　血液生化学検査

全体的に、血液生化学検査項目及び肝機能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おおむね小さく、臨床的に重要なものではなかった（HS0003 Week 48 CSR Table 9.1.1.2、Table 9.1.1.3）。

導入期間及び全期間では、血液生化学検査のいずれの項目についても、ベースラインからベースライン後（最小／最大値）に変動した被験者の割合（SS 及び AMS）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 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（HS0003 Week 48 CSR Table 9.1.4.3、Table 9.1.4.4）。

導入期間で、治験薬投与後に発現した血液生化学検査項目の顕著な異常が認められた被験者の割合（SS）は低く、全 BKZ 群及び PBO 群共に 4.2%であった。BKZ 群別では、BKZ 320mg Q4W 群（5.7%）及び BKZ 320mg Q2W 群（3.5%）で同程度であった（HS0003 Week 48 CSR Table 9.1.2.4）。全期間では、治験薬投与後に発現した血液生化学検査項目の顕著な異常が認められた被験者の割合（AMS）は BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（8.6%）及び BKZ 320mg Q2W/Q2W 群（7.1%）で同程度であった（HS0003 Week 48 CSR Table 9.1.2.6）。

1.2.8.2.11.2 バイタルサイン

バイタルサインの検査項目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（HS0003 Week 48 CSR Table 9.2.1.1）。

導入期間及び全期間では、バイタルサインの顕著な異常の発現率（SS 及び AMS）は低く、投与群間の明確な傾向は認められなかった（HS0003 Week 48 CSR Table 9.2.2.1、Table 9.2.2.2）。

全体的に、導入期間及び全期間では、バイタルサインの検査項目に関連する有害事象発現率（SS 及び AMS）は低く、投与群間で同程度であった（HS0003 Week 48 CSR Table 8.1.2.1、Table 8.1.2.3）。

1.2.8.2.11.3 12 誘導心電図

全期間の 12 誘導心電図の平均値及び中央値のベースラインからの変化（SS）はおおむね小さく、臨床的に重要なものではなかった（HS0003 Week 48 CSR Table 9.3.1.1、Table 9.3.1.2）。

全期間の 12 誘導心電図所見（SS）に明確な傾向は認められなかった（HS0003 Week 48 CSR Table 9.3.1.3）。

1.2.8.2.11.4 自殺評価

導入期間に電子版コロンビア自殺評価スケール（eC-SSRS）で自殺念慮が示された被験者の割合（SS）は低く、全 BKZ 群（2.6%）及び PBO 群（1.4%）で同程度であった。BKZ 群別では、BKZ 320mg Q4W 群（3.5%）及び BKZ 320mg Q2W 群（2.1%）で同程度であった（HS0003 Week 48 CSR Table 9.5.1.1）。

全期間に eC-SSRS で自殺念慮が示された被験者の割合（AMS）は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 4.2%、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 2.8%、BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 2.1%及び PBO/BKZ 320mg Q2W 群 1.5%であった。陽性の回答（質問に「はい」と回答）の多くは質問 1（「死んでしまいたい、又は眠ったまま目が覚めなければいいという願望はありますか」）に認められた。陽性の回答が認められた質問のうち、最も高度であったものは質問 4（「自殺したいと思い、それを行動に移そうと思ったことがありますか」）であり、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群の 1 例が陽性の回答を示し、自殺念慮及び自殺行為（自殺企図）と判定された（HS0003 Week 48 CSR Table 9.5.1.2）。本被験者の詳細については 1.2.8.2.10.7 項に示した。

1.2.8.2.11.5 PHQ-9

BKZ を投与した被験者に対する PHQ-9 を用いた評価から、うつ病の発現及び悪化を示すエビデンスは認められなかった。ベースラインの PHQ-9 スコアの平均値（標準誤差）（SS）はいずれの投与群でも低く、BKZ 320mg Q4W 群 4.1（0.3）、BKZ 320mg Q2W 群 2.9（0.2）及び PBO 群 3.7（0.4）であった。Week 48 の PHQ-9 スコアの平均値（標準誤差）（SS）も低く持続し、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 2.0（0.3）、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 1.6（0.2）、BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 1.7（0.3）及び PBO/BKZ 320mg Q2W 群 2.0（0.5）であった（HS0003 Week 48 CSR Table 9.6.1.1）。

導入期間では、ベースライン後のいずれかの評価時点で PHQ-9 スコアが 15 以上となった被験者の割合（SS）は、PBO 群（4.2%）と比較して全 BKZ 群（1.7%）でわずかに低かった。BKZ 群別では、BKZ 320mg Q2W 群（0.7%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（3.6%）でわずかに高かった。BKZ 320mg Q2W 群の 1 例では、早期中止来院時の PHQ-9 スコアが 20 以上であった（HS0003 Week 48 CSR Table 9.6.1.2）。

全期間では、ベースライン後のいずれかの評価時点で PHQ-9 スコアが 15 以上となった被験者の割合（AMS）は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 6.5%、BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 0.7%であった。ベースライン後のいずれかの評価時点で PHQ-9 スコアが 20 以上となった被験者の割合（AMS）は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W/Q4W 群共に 1.4%並びに PBO/BKZ 320mg Q2W 群 4.6%であった（HS0003 Week 48 CSR Table 9.6.1.3）。BKZ 320mg Q4W/Q4W 群の 1 例に認められた PHQ-9 スコア（20 以上）は自殺念慮及び自殺行為と判定された。本被験者の詳細については 1.2.8.2.10.7 項に示した。

1.2.9 結論

- 中等度～重度の化膿性汗腺炎を有する被験者に BKZ 320mg を Q2W で投与した結果、Week 16 の疾患活動の徴候及び症状（$HiSCR_{50}$ 達成率で評価）について頑健で統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善が示され、PBO 投与に対する BKZ 320mg Q2W 投与の優越性が認められた。臨床的に意義のある改善は速やかに認められ、48 週間の投与を通じて持続した。
- BKZ 320mg を Q2W で投与した結果、順位付けされた副次有効性評価項目（Week 16 の $HiSCR_{75}$ 達成率を含む）についても統計学的有意性が示された。HiSCR の、より厳しい評価基準である $HiSCR_{75}$ でも臨床的に意義のある改善が速やかに認められ、48 週間の投与を通じて持続した。
- BKZ 320mg Q4W 投与では、主要有効性評価項目の改善に統計学的優越性が示されなかった。そのため、BKZ 320mg Q4W 投与のすべての順位付けされた副次評価項目に対する解析では、統計学的有意差を評価しなかった。BKZ 320mg Q4W 投与の主要有効性評価項目の結果は、数値的には BKZ 320mg Q2W 投与の結果と同程度であり、PBO 投与と比較して臨床的に意義のある改善が認められた。
- 導入期間では、$HiSCR_{75}$ 達成率及び $HiSCR_{90}$ 達成率が PBO 群と比較して BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群で速やかに上昇し、BKZ の更なる臨床反応の深さ及び持続性が認められた。用量反応性は認められなかった。臨床反応はいずれの投与群でも持続し、$HiSCR_{75}$ 達成率及び $HiSCR_{90}$ 達成率は Week 16 以降も Week 48 まで維持された。

- Week 16 の最も強い皮膚疼痛（HSSDD）の改善率（臨床的に意義のある被験者ごとの変化の基準に基づく）については、PBO 群と比較して BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群でベースラインからの改善が認められた。
- 全体的に、病変に関する評価指標（$HiSCR_{50}$、$HiSCR_{75}$、$HiSCR_{90}$、IHS4、HS-PGA、AN_{50}、AN_{75} 及び AN_{90}）、症状に関する評価指標（HSSDD 及び HSSQ）及び健康関連 QOL（HiSQOL、DLQI 及び EQ-5D-3L）について改善が認められた。これらの改善は臨床的に意義があり、速やかに認められ、48 週間の投与を通じて持続した。また、PBO 投与と比較して、BKZ 320mg Q4W 投与及び BKZ 320mg Q2W 投与でこれらのベネフィットが認められた。
- Week 16 に PBO 投与から BKZ 320mg Q2W 投与に切り替えた被験者では、様々な有効性評価項目について改善が認められた。その改善の程度及び経時的変化は、導入期間及び維持期間共に BKZ を投与された被験者で認められた改善と一致した。
- 血漿中 BKZ 濃度は経時的に上昇し、Week 8 までに定常状態に達した。BKZ 320mg を Q4W 又は Q2W で投与した時、Week 48 にかけての幾何平均血漿中 BKZ 濃度のトラフ値に明確な低下は認められなかった。
- 血漿中 BKZ 濃度は、抗 BKZ 抗体陰性被験者と比較して抗 BKZ 抗体陽性被験者でわずかに低かった。抗 BKZ 抗体陽性被験者で、抗 BKZ 抗体が有効性及び安全性に及ぼす影響について、明確な傾向は認められなかった。
- 中等度～重度の化膿性汗腺炎を有する成人被験者に対して BKZ 320mg を Q4W 又は Q2W で投与した時の忍容性は良好であり、本試験で認められた安全性データは BKZ の既知の安全性プロファイルとおおむね一致した。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発現率は低かった。
- その他の注目すべき有害事象発現率はおおむね低く、投与群間で同程度であったが、真菌感染症、自殺念慮及び自殺行為、炎症性腸疾患並びに過敏症に該当する有害事象の発現率は、BKZ を投与された被験者で高かった。
- 本試験の有効性及び安全性の結果から、化膿性汗腺炎を有する被験者に BKZ 320mg を Q4W 又は Q2W で 48 週間投与した時の良好なベネフィット・リスクバランスが示された。

1.2.10　重篤な有害事象の詳細

1.2.10.1　死亡及び死亡に至った有害事象の詳細

（1）　BKZ 320mg Q2W/Q2W 群

【被験者番号：[redacted]（実施国：米国、人種：黒人又はアフリカ系アメリカ人）、投与群：BKZ 320mg Q2W/Q2W 群、有害事象名：急性心不全、うっ血性心不全】

被験者番号：[redacted]	性別：男性	年齢：4[redacted] 歳	初回診断：1995 年
既往歴		合併症	
右眼の緑内障手術、左心カテーテル検査、関節置換、ペースメーカー（植込み／交換／除去）、Permcath の留置／左右心カテーテル及び左心室の冠動脈造影並びに超解像画像読影、伝染病曝露（*Trichomonas* への接触）		季節性アレルギー、ざ瘡、糖尿病、胃食道逆流性疾患、高血圧、虹彩炎、失明（失明を伴う左眼の高血圧性眼症）、嚢下白内障、緑内障、虹彩癒着、眼部単純ヘルペス、物質使用（大麻の一時的使用）、心筋梗塞、心室血栓症（左室壁在血栓）、左室肥大、うっ血性心不全、虚血性心筋症、足部白癬	
有害事象名（基本語）	発現までの日数	発現時の投与	持続期間
慢性心不全の急性期（急性心不全） うっ血性心不全（うっ血性心不全）	急性心不全：89 日 うっ血性心不全：255 日	急性心不全：BKZ 320mg Q2W うっ血性心不全：BKZ 320mg Q2W	急性心不全：4 日 うっ血性心不全：1 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
急性心不全：中等度 うっ血性心不全：高度	急性心不全：変更なし うっ血性心不全：投与中止	急性心不全：回復 うっ血性心不全：死亡	急性心不全：関連なし うっ血性心不全：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）	
心不全、下痢、そう痒症、足部白癬、手白癬、口腔カンジダ症、急性心不全（重篤）、歯感染、うっ血性心不全（重篤）		急性心不全及びうっ血性心不全：metformin、atorvastatin、furosemide、losartan、timolol、warfarin、liraglutide、clotrimazole 急性心不全：carvedilol、betamethasone with clotrimazole うっ血性心不全：metoprolol、nystatin	

処置及び経過	
20[redacted] 年 4 月 22 日	本試験に参加。心リスク因子として、喫煙歴（20 年間、平均 2 本／日）、心カテーテル検査、高血圧、糖尿病、心筋梗塞、ペースメーカー、心室血栓症、左室肥大、うっ血性心不全及び虚血性心筋症があった。喫煙者（喫煙歴 20 年間、平均 2 本／日）であった。同日、心電図で異常が認められたが、臨床的に重要なものではなかった。心電図の再検査は行わなかった。
20[redacted] 年 4 月 28 日	胸部 X 線検査の結果は正常であった。
20[redacted] 年 5 月 11 日	BKZ 320mg Q2W 群に無作為化され、導入期間の初回投与を受けた。
20[redacted] 年 5 月 15 日	非重篤な有害事象として中等度の心不全（心不全の増悪）が発現した。
20[redacted] 年 5 月 20 日	心不全の治療薬として furosemide が投与された（同日で投与終了）。 心不全は消失した。同日、ポータブル胸部 X 線検査（単視点）を受けた（結果の報告なし）。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中等度の急性心不全が発現した。

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)
22 Apr 20[redacted]/Screening	Day 0	133/90	78
11 May 20[redacted]/Baseline	Day 19	119/75	95
25 May 20[redacted]/Week 2	Day 33	131/92	94
08 Jun 20[redacted]/Week 4	Day 47	128/83	85
06 Jul 20[redacted]/Week 8	Day 75	112/81	84
05 Aug 20[redacted]/Week 12	Day 105	108/73	72
01 Sep 20[redacted]/Week 16	Day 132	122/89	82
16 Sep 20[redacted]/Week 18	Day 147	108/65	76
30 Sep 20[redacted]/Week 20	Day 161	133/95	84
27 Oct 20[redacted]/Week 24	Day 188	140/95	79
24 Nov 20[redacted]/Week 28	Day 216	135/91	72
21 Dec 20[redacted]/Week 32	Day 243	128/87	73

a The study day is calculated from the date of informed consent.
HS0003 Week 48 CSR Listing 1.1.1.1、Listing 9.1.1.1

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)	Findings
22 Apr 20[redacted]/ Screening	Day 0	75	803	166	121	376	420	405	Abnormal/ Left ventricular hypertrophy, intraventricular conduction delay, nonspecific, high lateral wall myocardial infarction, ST depression, T wave inversion
01 Sep 20[redacted]/ Week 16	Day 132	75	799	162	126	389	435	419	Abnormal/ Left ventricular hypertrophy, intraventricular conduction delay, nonspecific, high lateral wall myocardial infarction, ST depression, T wave inversion
21 Dec 20[redacted]/ Week 32	Day 243	68	881	174	123	409	435	426	Abnormal/ Left ventricular hypertrophy, intraventricular conduction delay, nonspecific, high lateral wall myocardial infarction, ST depression, T wave inversion

a The study day is calculated from the date of informed consent.
HS0003 Week 48 CSR Listing 1.1.1.1、Listing 9.3.1.1、Listing 9.3.2.1

20[redacted] 年 8 月 9 日　慢性心不全の急性期症状が 3 日間持続したため、被験者は病院を受診した。診察で両側肺底部の断続性ラ音が認められ、容量負荷が示唆された。胸部 X 線検査で軽度の間質性肺水腫が認められ、脳性ナトリウム利尿ペプチドが 4459 へ上昇した。鼻カニューレで酸素 2L が投与され、これに伴う酸素飽和度は 90 半ばであった。

20[redacted] 年 8 月 10 日	被験者は入院した。心不全の増悪は、最近の水分／塩分摂取量の増加といった食事の不摂生及び服薬不遵守に起因する可能性があった。furosemide への反応は良好であり、胸部 X 線再検査では肺水腫の改善が安定して認められた。metoprolol（翌年　1 月 20 日まで投与）、magnesium sulfate in water、perflutren、diclofenac 及び paracetamol が投与された。被験者の治療計画はガイドラインに沿った薬物療法を継続することであったが、服薬遵守を促すために 1 日 1 回治療薬を服用し、心不全クリニックで経過観察を行うこととした。心電図の所見は前回の結果から安定していた。被験者の BMI は 23.05kg/m^2 であり、直近の臨床検査では血糖値の安定が維持されていた。 被験者は退院した。同日、心エコー像による経過観察／造影エコー（limited echo）を受けた（結果の報告なし）。被験者は処方された心臓薬の継続及び心臓専門医の受診の継続を推奨された。 急性心不全は消失した。本事象に伴う治験薬の処置は変更なしと報告された。
20[redacted] 年 9 月 1 日	Week 16 に維持期間の初回投与（BKZ 320mg Q2W の継続投与）を受けた。
翌年　1 月 6 日	治験薬最終投与。 最終来院（Week 34）。
翌年　1 月 20 日	重篤な有害事象として高度のうっ血性心不全が発現した。同日、被験者はうっ血性心不全のため死亡した（自然死）。被験者の関係者によると、被験者は自宅で無反応及び無意識の状態で発見され、救急隊員によって死亡が宣告された。剖検は行われなかった。死亡診断書によると、直接的な死因はうっ血性心不全であり、喫煙は死亡に寄与しなかった。治験責任医師によると、被験者は退院時にベースラインの状態であった。心不全の再燃は治験薬に関連せず、furosemide の未服用に関連した。 うっ血性心不全の転帰は「死亡」であった。本事象に伴う治験薬の処置は投与中止と報告された。 被験者はうっ血性心不全による死亡のため、本試験を中止した。

1.2.10.2　その他の重篤な有害事象の詳細

（1）　BKZ 320mg Q4W 群

【被験者番号：[redacted]（実施国：オランダ、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q4W 群、有害事象名：自殺念慮】

被験者番号：[redacted]	性別：男性	年齢：5[redacted] 歳	初回診断：1982 年
既往歴		合併症	
大腸出血（adalimumab の使用と恐らく関連あり）、左腋窩の skin-tissue sparing excision with electrosurgical peeling（STEEP）、prednisone による気分高揚効果、虫垂手術、喉頭炎（治療薬として diclofenac を使用）、アルコール摂取（社交時に数杯分のワインを摂取）、カフェイン摂取（平均 6 杯分／日のコーヒーを摂取）		—	
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）	35 日	BKZ 320mg Q4W	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）	
自殺念慮（重篤）、左脚ブロック、脂漏性皮膚炎、汗腺炎		—	

処置及び経過	
20[redacted] 年 5 月 11 日	本試験に参加。炎症性腸疾患、不安、うつ病及びその他の精神障害の既往歴はなかった。喫煙者（喫煙歴 35 年間、平均 10 本／日）であった。 被験者は末子であり、両親及び 5 人の兄弟と共に極めて厳格な環境で成長した。被験者によると、家庭内にはいくつかの問題があった。父親には戦争の心的外傷があり、他の家族に対して怒り、攻撃した。兄弟の 1 人には身体障害があり、1[redacted] 歳で死亡した。被験者は家族の世話をしていた。父親との関係は常に困難なものであったが、母親とは信頼関係があった。24年前 に母親が身体の不調で死亡し、23年前 に父親が自殺により死亡した。被験者は数年間、兄弟と連絡を取っていなかった。精神医学的な既往歴として、幼少期からの心的外傷体験に対する心理療法（7年前 及び 6年前 ）があった。心理療法は、眼球運動による脱感作及び再処理法で構成されるものであり、効果が認められた。衝動的又は攻撃的な性格、過去の自傷行為又は危険行為、重度の身体的疾患又は障害、アルコール乱用、違法薬物の使用、及び致死的な自殺手段への容易なアクセスはなかった。被験者は治験薬の自殺リスクに関する警告を受けなかった。自殺念慮の発現時、感染症の合併はなかった。 同日、PHQ-9 総スコアは 2 であった。治験責任医師によると、ベースラインのコロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）のパラメーターI は 0、パラメーターB は 60 であり、この結果は強い疼痛を伴う重度の化膿性汗腺炎に起因する可能性があった。
20[redacted] 年 6 月 8 日	COVID-19 ワクチン（Tozinamaren）の接種（1 回目）を受けた。
20[redacted] 年 6 月 15 日	BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、導入期間の初回投与を受けた。 治験薬初回投与後、被験者はすぐに苛立つようになった。同日、PHQ-9 総スコアは 5 であった。治験責任医師によると、ベースライン時の PHQ-9 スコアのスクリーニング時からの上昇は、全身性抗生物質の投与中止に起因する可能性があった。
20[redacted] 年 7 月 12 日	治験薬最終投与。PHQ-9 総スコアは 1 であった。
20[redacted] 年 7 月 13 日	COVID-19 ワクチン（Tozinamaren）の接種（2 回目）を受けた。
20[redacted] 年 7 月 17 日～18 日	被験者は苛立ち及び怒りが容易に発現することに気づいた。
20[redacted] 年 7 月 19 日	重篤な有害事象として、生命を脅かす可能性がある高度の自殺念慮（窓から飛び降りたいという衝動）が発現した。その後、被験者は不安及び疑いを感じた。

PHQ-9 スコアを下表に示した。

Date/Visit	Study Day [a]	PHQ-9 Total Score	
		Observed Result	Change from Baseline
11 May 20[redacted] /Screening	Day 0	2	NA
15 Jun 20[redacted] /Baseline	Day 35	5	NA
12 Jul 20[redacted] /Week 4	Day 62	1	−4
10 Aug 20[redacted] /Early termination	Day 91	15	10
18 Jan 翌年 /Safety Follow-Up	Day 252	0	−5

NA：該当せず

a The study day is calculated from the date of informed consent.

HS0003 Week 48 CSR Listing 1.1.1.1、Listing 1.4.1.1、Listing 9.6.1.1

C-SSRS スコアを下表に示した。

Date/Visit	Study Day [a]	Question	Response
11 May 20[redacted] /Screening	Day 0	Actual attempt-life	No
		Interrupted attempt-life	No
		Aborted attempt-life	No
		Preparatory acts/behavior-life	No
		Non-suicidal self-injurious behavior	No
		Wish to be dead	No
		Non-specific suicide thought-life	No
15 Jun 20[redacted] /Baseline	Day 35	Actual attempt	No
		Interrupted attempt	No
		Aborted attempt	No
		Preparatory acts/behavior	No
		Non-suicidal self-injurious behavior	No
		Wish to be dead	No
		Non-specific suicide thought	No
12 Jul 20[redacted] /Week 4	Day 62	Actual attempt	No
		Interrupted attempt	No
		Aborted attempt	No
		Preparatory acts/behavior	No
		Non-suicidal self-injurious behavior	No
		Wish to be dead	No
		Non-specific suicide thought	No
10 Aug 20[redacted] / Early termination	Day 91	Actual attempt	No
		Interrupted attempt	No
		Aborted attempt	No
		Preparatory acts/behavior	No
		Non-suicidal self-injurious behavior	No
		Wish to be dead	No
		Non-specific suicide thought	Yes
		Specific thoughts method	No
		Idea, intent, no plan	No
		Idea, plan, intent	No
18 Jan 翌年 / Safety Follow-Up	Day 252	Actual attempt	No
		Interrupted attempt	No
		Aborted attempt	No
		Preparatory acts/behavior	No
		Non-suicidal self-injurious behavior	No
		Wish to be dead	No
		Non-specific suicide thought	No

a The study day is calculated from the date of informed consent.
HS0003 Week 48 CSR Listing 1.1.1.1、Listing 9.5.1.1

同日、精神症状も発現した。被験者は正常に行動できず、疑い深くなった。不信感の一時的な発現（パートナーが浮気をしているという、原因又は証拠を伴わない直感）があった。

20[redacted] 年 7 月 20 日　精神症状は悪化した。被験者はアルコールを飲み始め、パートナーが浮気をしていると確信し、パートナーを非難した。パートナーは被験者を落ち着かせようとし、被験者の行為が適切ではないと指摘した。被験者は、頭の中で何かがおかしく、自分が自分ではないと感じた。目をそらし、発汗が始まり、落ち着きのなさ及び攻撃性が強く認められた。同じ行為を繰り返し、鏡の前に約 15 分間立った。パートナーは被験者に oxazepam を服用させることを試みたが、被験者は毒であると恐れ、初めは拒絶した。パートナーは被験者をベッドに誘導したが、被験者は落ち着かず、腕でベッドを乱暴に叩いた。パートナーは救急車を要請した。身体検査の結果、病院で診察を受ける理由はないと考えられた。アルコール中毒が疑われたが、パートナーによると、被験者は 1 杯目のアルコールしか飲んでいなかった。oxazepam 服用後、被験者は落ち着いた。その後、被験者は一般開業医を受診し、精神病が疑われた。浮気に関連する不信感の一時的な発現は持続していたが、悪化はなかった。oxazepam 服用後、被験者は非常に眠たくなり、十分に眠った。1 日用量は最大 15mg（朝 5mg、夕 10mg）であった。被験者は、症状が悪化した場合は更なる検査を受けることを明確に指示され、退院した。窓から飛び降りたいという衝動があったため、治験責任医師は本事象について生命を脅かす事象であると判断した。被験者は社会的地位に満足していた。住居、金銭、又は司法上の問題はなかった。被験者は仕事を楽しみ、雇用主は被験者の業績に満足していた。oxazepam 服用開始後、自殺念慮は消失したが、不安感は依然として認められた。

20[redacted] 年 7 月 21 日	治験薬の投与を中止した。 被験者は翌日から 2 日間、家で過ごしたが、落ち着かず不安感があった。幻聴、妄想及び気分の不調等の精神症状はなかった。掃除機がけ又は編み物等の単純な活動を完了させることができなかった。
20[redacted] 年 7 月 23 日	被験者は依然として現実を認識できなかったため、パートナーと共にかかりつけ医を受診した。olanzapine 5mg の服用を開始し、副作用として傾眠状態及び体液貯留を患ったが、徐々に消失した。被験者は「I miss my filters; I want to leave, away from all the triggers」と繰り返し叫んだ。被験者を落ち着かせるため、低用量の非定型抗精神病薬及び benzodiazepine が投与された。
20[redacted] 年 8 月 10 日	被験者は自殺念慮のため試験を中止した（早期中止）。 試験中止時点で、multidimensional health profile（MHP）の正式な評価は行わなかった。同日、PHQ-9 総スコアは 15 であった。
20[redacted] 年 8 月 16 日	olanzapine の服用を中止した。
20[redacted] 年 9 月 7 日	自殺念慮は消失した。
20[redacted] 年 9 月 8 日	被験者は通常の時間で仕事を再開し、以前の自分であるように感じ始めた。精神症状の発現はなかった。
20[redacted] 年 11 月 10 日	自殺念慮のためメンタルヘルスケアの開業医を受診し、MHP を評価した。精神医学的検査の間、自殺念慮に関連する更なる異常は認められなかった。検証試験のスコアはカットオフ値未満であった。病的な悲しみ又は快感消失はなかった。記憶又は集中力に関する症状はなかった。被験者は陽気であり、不安や強迫行為に関連する症状はなかった。幻聴又は疑い深い等の精神症状はなかった。prednisone 使用時を除いて、高揚状態が認められる期間はなかった。自傷又は自殺傾向に関する質問はなかった。メンタルヘルスケアの専門家によると、被験者の話には明確な矛盾はなく、信憑性があると考えられた。激越、運動不穏、疑い及び混乱を伴う急性の興奮状態が発現した。やや多様な症状が若干急速に発現し、比較的速やかに寛解したことから、これらの症状は治験薬への反応に伴う譫妄状態である可能性が最も高かった。精神症状は十分に具体化されておらず、過度な妄想又は幻覚は現れなかった。不信感の一時的な発現は消失し、最終的に被験者は安心を感じ、浮気を疑ったパートナーを信頼した。気分に関連する顕著な問題はなく、被験者は結果的に気分障害（抑うつエピソード又は軽躁エピソード）の基準を満たさなかった。不安感はなく、不安障害に関連する言及もなかった。症状の経過から、治験薬との明確な経時的関連性があると考えられた。治験薬投与中止は、精神症状の治療として最もよい方法であった。被験者は、過去にこのような精神症状を経験したことはなかった。心的外傷（7年前 及び 6年前 に治療）は今回の事象に関連しなかった。家族に精神疾患の既往歴はなかった。被験者の父親は自殺したが、自殺は精神疾患に起因せず、個人的な生活状況に起因すると考えられた。その他の精神疾患の家族歴はなかった。被験者は過去に治療薬による副作用を経験しており、副作用に対して敏感であると考えられた。被験者は治験薬の最終投与の翌日（20[redacted] 年 7 月 13 日）に COVID-19 ワクチンの接種（2 回目）を受けた。COVID-19 ワクチンに対する既知の副反応は認められなかった。また、ワクチン接種後の副反応は通常は接種直後に発現するが、よくみられる副反応（筋肉痛、発熱及び疲労等）の発現はなかった。理論上、ワクチンと治験薬の相互作用が本事象の原因である可能性が考えられた。被験者の症状は、治験薬に起因する譫妄である可能性が最も高かった。治験責任医師は、治験薬との関連を否定できないと判断した。 本事象に伴う治験薬の処置は投与中止と報告された。
翌 年　1 月 18 日	最終来院（安全性追跡調査来院）。 被験者は自殺念慮のため、試験を中止した。

【被験者番号：[redacted]（実施国：米国、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q4W 群、有害事象名：人工流産】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：2[redacted] 歳	初回診断：2013 年
既往歴		合併症	
妊娠中絶		薬物過敏症（penicillin アレルギー）、季節性アレルギー、家塵アレルギー（環境中の塵及びダニによるアレルギー並びに家塵ダニアレルギー）、頭痛	
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
選択的妊娠中絶（人工流産）	51 日	BKZ 320mg Q4W	1 日

重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
中等度	該当せず	回復	関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
妊娠合併症、人工流産（重篤）		*Chondrus crispus*、*Curcuma longa* rhizome、fish oil、vitamins、ethinylestradiol with norgestimate、bismuth	

処置及び経過	
20[redacted] 年 3 月 28 日	最終月経日。
年月日不明	被験者は妊娠した。
20[redacted] 年 4 月 12 日	本試験に参加。非喫煙者であった。 同日、ethinyl estradiol with norgestimate の投与を開始した。被験者は服薬を遵守し、未服用はなかった。妊娠は避妊不成功によるものではなかった。
20[redacted] 年 4 月 26 日	BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、妊娠期間中に導入期間の初回投与を受けた（妊娠時の母体の曝露）。出産予定日は 翌 年　1 月 22 日と計算された。 治験薬最終投与。
20[redacted] 年 5 月 11 日	非重篤な有害事象として軽度の妊娠合併症（妊娠による胃不調）が発現した。治療薬として paracetamol 及び bismuth が投与された。
20[redacted] 年 5 月 20 日	尿妊娠検査陽性であった。
20[redacted] 年 6 月 10 日	尿妊娠検査陽性であった。 妊娠のため、被験者は試験を中止した（早期中止）。
20[redacted] 年 6 月 15 日	妊娠合併症（妊娠による胃不調）は消失した。 同日、人工流産（選択的妊娠中絶）を実施した。妊娠期間は 11 週間と 3 日であった。人工流産（中等度）は重篤な有害事象と判断された。選択的中絶は、被験者個人の判断のみに基づき実施した。 その後、被験者は 20[redacted] 年 4 月下旬にコンドームを使用せずに性交した可能性があると報告したが、正確な日付についての確証はなかった。 人工流産は治験薬最終投与後に発現したため、本事象に伴う治験薬の処置は該当せずと報告された。同日、人工流産の転帰は「回復」であった。 被験者は治験実施計画書からの逸脱（妊娠）のため、試験を中止した。
20[redacted] 年 11 月 3 日	最終連絡。

（2） BKZ 320mg Q2W 群

【被験者番号：[redacted]（実施国：ドイツ、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q2W 群、有害事象名：薬物性肝障害】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：1[redacted] 歳	初回診断：2018 年 9 月
既往歴		合併症	
左腋窩切除、右腋窩切除、悪心（clindamycin 及び rifampicin 投与後の悪心）、鉄欠乏性貧血、肝酵素上昇（原因不明）、両腋窩切除		集簇性ざ瘡、膿疱性ざ瘡、頭痛	
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
潜在的薬物性肝障害（薬物性肝障害）	15 日	BKZ 320mg Q2W	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	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）	
悪心、発熱、ワクチン接種部位疼痛、頭痛、薬物性肝障害（重篤）、上腹部痛、口腔咽頭痛		dienogest with ethinylestradiol、ibuprofen	

処置及び経過	
20[redacted] 年 3 月 13 日	COVID-19 ワクチンの接種（1 回目）を受けた。

20[redacted] 年 4 月 21 日	本試験に参加。機会飲酒（前年 ～継続中）があり、過去 6 ヵ月以内に違法薬物の使用はなかった。非喫煙者であった。胆嚢若しくは肝疾患、肝臓、胆道、膵臓若しくはその他の腹部の悪性腫瘍、胆汁性肝硬変若しくはその他の自己免疫疾患、うっ血性心不全、ウィルソン病若しくはα1 抗トリプシン欠損症、虚血性肝炎若しくは有毒化学物質への曝露、又はアレルギーの既往歴はなかった。また、最近は旅行をしていなかった。潜在的薬物性肝障害の家族歴はなく、潜在的肝毒性のある薬剤の使用はなかった。3 年 前 9 月 21 日～3 年 前 10 月 5 日に、化膿性汗腺炎の治療薬として clindamycin/rifampicin を併用投与したが、悪心のため投与を中止した。投与中に肝機能検査値の上昇は認められなかった。 本試験のスクリーニング前である 3年前 及び 前年 （日付不明）に肝機能検査値上昇のエピソード（原因不明）があった。3 年 前 1 月及び 3 年 前 4 月の肝機能検査値は基準範囲内であった。3 年 前 2 月（日付不明）の肝機能検査の結果、AST 710U/L（基準範囲：13～55U/L）、ALT 1132U/L（基準範囲：10～42U/L）、GGT 93U/L（基準範囲：7～38U/L）、ビリルビン 1.0mg/dL（基準範囲：0.3～1mg/dL）及び INR 1.19（基準範囲の報告なし）であった。3 年 前 3 月（日付不明）の肝機能検査の結果、AST 714U/L、ALT 1142U/L、GGT 99U/L、ビリルビン 1.0mg/dL 及び INR 1.23 であった。前 年 10 月、肝機能検査で原因不明の肝機能検査値上昇が認められた［AST 86U/L（基準範囲：6～38U/L）、ALT 191U/L（基準範囲：6～43U/L）及び GGT 45U/L（基準範囲：7～38U/L）］。血液専門医又は消化器専門医への受診の有無は不明であった。 同日、臨床検査の結果、ALT 10U/L（基準範囲：≤55U/L）、AST 17U/L（基準範囲：5～34U/L）、ALP 49U/L（基準範囲：40～150U/L）、総ビリルビン 0.58mg/dL（基準範囲：≤1.2mg/dL）、総コレステロール 203mg/dL（基準範囲：<200mg/dL）、血中グルコース 72mg/dL（基準範囲：74～139mg/dL）及び GGT 9U/L（基準範囲：9～36U/L）であった。
20[redacted] 年 5 月 19 日	BKZ 320mg Q2W 群に無作為化され、導入期間の初回投与を受けた。 臨床検査の結果、ALT 97U/L、AST 73U/L、好塩基球 2%（基準範囲：0%～1.5%）、ALP 61U/L、総ビリルビン 0.86mg/dL、血中グルコース 65mg/dL、GGT 42U/L、MCH 26.6pg（基準範囲：27～33pg）及び単球 2%（基準範囲：3.4%～9%）であった。
20[redacted] 年 5 月 20 日	軽度の悪心が発現し、同日消失した。
20[redacted] 年 5 月 22 日	COVID-19 ワクチン（Comirnaty）の接種（2 回目）を受けた。その後、発熱、腕の疼痛及び頭痛が発現した。
20[redacted] 年 5 月 23 日	発熱及び腕の疼痛は消失した。
20[redacted] 年 5 月 25 日	頭痛は消失した。
20[redacted] 年 6 月 2 日	重篤な有害事象として中等度の薬物性肝障害（潜在的薬物性肝障害）が発現した。 同日、臨床検査の結果、ALT 978U/L、AST 514U/L、好塩基球 1.7%、ALP 85U/L、総ビリルビン 1.16mg/dL、クレアチニン 0.54mg/dL（基準範囲：0.55～1.02mg/dL)、LDH 307U/L（基準範囲：125～220U/L)、GGT 56U/L 及び MCH 26.4pg であった。治験責任医師によると、肝酵素値の著しい上昇は COVID-19 ワクチン接種による免疫反応に起因した可能性があった。被験者はかかりつけ医及び肝臓専門医の受診を推奨された。 治験薬最終投与。
20[redacted] 年 6 月 3 日	軽度の腹痛が発現した。
20[redacted] 年 6 月 7 日	臨床検査の結果、ALT 627U/L、AST 352U/L、直接ビリルビン 0.75mg/dL（基準範囲：0～0.5mg/dL）、アルブミン 3.9g/dL（基準範囲：3.5～5g/dL）、ALP 77U/L、総ビリルビン 1.87mg/dL、クレアチニン 0.52mg/dL、LDH 264U/L、GGT 48U/L、INR 1.28 及び PT 15.7 秒（基準範囲：11.4～14.9 秒）であった。肝毒性の可能性がある薬剤の使用はなかった。 同日、A 型肝炎ウイルス免疫グロブリン M（IgM）抗体、B 型肝炎表面抗体、B 型肝炎コア IgM 抗体及び E 型肝炎ウイルス IgM 抗体への反応はなかった。抗平滑筋抗体、サイトメガロウイルス IgM 抗体、抗核抗体、抗肝腎ミクロソーム抗体 1 型はいずれも陰性であった。 同日、中等度の咽喉痛が発現した。治療薬として benzydamine が投与された。
20[redacted] 年 6 月 8 日	中等度の頭痛が発現した。
20[redacted] 年 6 月 11 日	軽度の腹痛は消失した。
20[redacted] 年 6 月 14 日	中等度の頭痛が発現した。
20[redacted] 年 6 月 15 日	中等度の咽喉痛は消失した。

20[redacted] 年 6 月 16 日　治験責任医師によると、benzodiazepines、cocaine metabolite、cannabinoids、opiates 及び barbiturates のスクリーニング結果は陰性であった。
臨床検査の結果、ALT 216U/L、AST 109U/L、アルブミン 4.1g/dL、ALP 57U/L、総ビリルビン 0.54mg/dL、血中グルコース 68mg/dL 及び GGT 44U/L であった。心エコー検査及び臨床検査（好酸球数を含む）を実施した（結果の報告なし）。被験者はかかりつけ医を週 2 回受診することを推奨された。更なる胃腸／過敏症関連の症状は認められず、健康状態は良好であった。生活様式に変化はなかった。治験責任医師によると、本事象に起因する臨床症状はなく、確定診断のための肝生検を実施しなかった。被験者はかかりつけ医への来院及び肝機能検査のための来院を遵守せず、治験実施医療機関から連絡を受けることが数回あった。

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)
21 Apr 20[redacted] / Screening	Day 0	10	17	49	9
19 May 20[redacted] / Baseline	Day 28	97	73	61	42
02 Jun 20[redacted] / Week 2	Day 42	978	514	85	56
07 Jun 20[redacted] / Unscheduled Week 2.1	Day 47	627	352	77	48
16 Jun 20[redacted] / Week 4	Day 56	216	109	57	44
30 Jun 20[redacted] / Early Termination	Day 70	36	33	54	36
18 Oct 20[redacted] / Safety Follow-Up	Day 180	14	17	42	7

Date/Visit	Study Day [a]	Bilirubin (0-20.5μmol/L)	Direct bilirubin (0-8.6μmol/L)	Indirect bilirubin (0-20μmol/L)	Platelet (150-400×10^9/L)
21 Apr 20[redacted] / Screening	Day 0	9.9	NAV	NAV	308
19 May 20[redacted] / Baseline	Day 28	14.7	NAV	NAV	290
02 Jun 20[redacted] / Week 2	Day 42	19.8	NAV	NAV	217
07 Jun 20[redacted] / Unscheduled Week 2.1	Day 47	31.9	12.9	19	NAV
16 Jun 20[redacted] / Week 4	Day 56	9.2	NAV	NAV	NAV
30 Jun 20[redacted] / Early Termination	Day 70	11.4	NAV	NAV	NAV
18 Oct 20[redacted] / Safety Follow-Up	Day 180	11.6	NAV	NAV	234

Date/Visit	Study Day [a]	INR (0.85-1.14)	PT (11.4-14.9sec)	LDH (125-220U/L)
21 Apr 20[redacted] / Screening	Day 0	NAV	NAV	159
19 May 20[redacted] / Baseline	Day 28	NAV	NAV	159
02 Jun 20[redacted] / Week 2	Day 42	NAV	NAV	307
07 Jun 20[redacted] / Unscheduled Week 2.1	Day 47	1.28	15.7	264
16 Jun 20[redacted] / Week 4	Day 56	1.07	13.7	174
30 Jun 20[redacted] / Early Termination	Day 70	1.09	13.9	170
18 Oct 20[redacted] / Safety Follow-Up	Day 180	NAV	NAV	147

NAV：該当せず
a The study day is calculated from the date of informed consent.
HS0003 Week 48 CSR Listing 1.1.1.1、Listing 8.1.1.1.b

20[redacted] 年 6 月 30 日　薬物性肝障害は消失した。本事象に伴う治験薬の処置は投与中止と報告された。
同日、ALT 36U/L 及び AST 33U/L であり、臨床的に重要なものではなかった。肝酵素の数値が正常に戻ったため、これ以降、被験者は肝臓専門医に紹介されなかった。

20[redacted] 年 10 月 18 日	最終来院（安全性追跡調査来院）。 被験者は薬物性肝障害のため試験を中止した。

【被験者番号：[redacted]（実施国：カナダ、人種：アメリカ先住民／アラスカ先住民）、投与群：BKZ 320mg Q2W 群、有害事象名：避妊中の妊娠】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：3[redacted] 歳	初回診断：2012 年
既往歴		合併症	
下肢骨折（左膝骨折）、扁桃炎、扁桃摘出、胎盤用手剥離、分娩（出産）、死産		乱視、ゴム過敏症（ラテックスアレルギー）、タバコ使用者、喘息、不安、関節痛（左膝の慢性疼痛）、うつ病、片頭痛	
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
ホルモン避妊法の不成功後の意図しない妊娠（避妊中の妊娠）	43 日	BKZ 320mg Q2W	不明
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
高度	投与中止	不明	関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、避妊中の妊娠（重篤）		formoterol with mometasone、combination of caffeine, codeine, with paracetamol	

処置及び経過	
20[redacted] 年 5 月 17 日	本試験に参加。過去に自然流産、異所性又は奇胎妊娠、妊娠糖尿病、子癇前症及び早産を含む妊娠歴はなかった。既往歴として死産があった。先天性欠損児の出産歴はなく、母親及び父親の家族歴にも先天性欠損はなかった。喫煙者（喫煙歴 19 年間、平均 1 本／日）であった。
20[redacted] 年 6 月 11 日	BKZ 320mg Q2W 群に無作為化され、導入期間の初回投与を受けた。 同日、尿妊娠検査及び β-HCG 検査は陰性であった。被験者の最終月経日は 20[redacted] 年 6 月 15 日であった。
20[redacted] 年 6 月 (日付不明)	被験者は妊娠した（妊娠前の母体の曝露及び妊娠時の母体の曝露）。出産予定日は 翌 年 3 月 22 日と計算された。
20[redacted] 年 7 月 12 日	治験薬最終投与。 β-HCG 検査は陰性であった。
20[redacted] 年 7 月 23 日	血清妊娠検査及び β-HCG 検査で異常所見は認められなかった。被験者は 20[redacted] 年 4 月 17 日から 20[redacted] 年 7 月 21 日まで経口避妊薬である medroxyprogesterone を服用していた。ホルモン避妊法の不成功による妊娠は重篤な有害事象と判断された。被験者は妊娠前及び妊娠前期に治験薬の曝露を受けた。妊娠中期の治験薬曝露の有無については不明であった。 妊娠前の母体の曝露、妊娠時の母体の曝露及び避妊中の妊娠に伴う治験薬の処置は投与中止と報告された。本報告時点の本事象の転帰は「不明」であった。
20[redacted] 年 7 月 28 日	被験者は妊娠のため試験を中止した。 最終来院（早期中止来院）。 β-HCG 検査は陽性であった。

（3） BKZ 320mg Q4W/Q4W 群

【被験者番号：[redacted]（実施国：ドイツ、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、有害事象名：腎結石症（1 回目）、尿管結石症（1 回目）、腎結石症（3 回目）、尿管結石症（3 回目）、腎結石症（5 回目）】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：5[redacted] 歳	初回診断：1993 年
既往歴		合併症	
腎結石症、鼠径部及び臀部への外科的処置、右外陰切除術		アレルギー性鼻炎、自己免疫性甲状腺炎、高血圧、結節性紅斑、糖尿病	

有害事象名（基本語）	発現までの日数	発現時の投与	持続期間
両腎結石 （腎結石症、1 回目） 左尿管結石 （尿管結石症、1 回目） 両腎結石 （腎結石症、3 回目） 左尿管結石 （尿管結石症、3 回目） 右腎結石 （腎結石症、5 回目）	腎結石症（1 回目）： 207 日 尿管結石症（1 回目）： 207 日 腎結石症（3 回目）： 238 日 尿管結石症（3 回目）： 238 日 腎結石症（5 回目）： 259 日	腎結石症（1 回目）： BKZ 320mg Q4W 尿管結石症（1 回目）： BKZ 320mg Q4W 腎結石症（3 回目）： BKZ 320mg Q4W 尿管結石症（3 回目）： BKZ 320mg Q4W 腎結石症（5 回目）： BKZ 320mg Q4W	腎結石症（1 回目）： 5 日 尿管結石症（1 回目）： 5 日 腎結石症（3 回目）： 3 日 尿管結石症（3 回目）： 3 日 腎結石症（5 回目）： 3 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
腎結石症（1 回目）： 高度 尿管結石症（1 回目）： 高度 腎結石症（3 回目）： 高度 尿管結石症（3 回目）： 高度 腎結石症（5 回目）： 高度	腎結石症（1 回目）： 投与中断 尿管結石症（1 回目）： 投与中断 腎結石症（3 回目）： 投与中断 尿管結石症（3 回目）： 投与中断 腎結石症（5 回目）： 変更なし	腎結石症（1 回目）：回復 尿管結石症（1 回目）： 回復 腎結石症（3 回目）：回復 尿管結石症（3 回目）： 回復 腎結石症（5 回目）：回復	腎結石症（1 回目）： 関連なし 尿管結石症（1 回目）： 関連なし 腎結石症（3 回目）： 関連なし 尿管結石症（3 回目）： 関連なし 腎結石症（5 回目）： 関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
扁桃炎、間擦疹、注射部位疼痛、腎盂腎炎、滑液包炎、腎結石症（1 回目、重篤）、尿管結石症（1 回目、重篤）、腎結石症（2 回目、非重篤）、尿管結石症（2 回目、非重篤）、腎結石症（3 回目、重篤）、尿管結石症（3 回目、重篤）、腎結石症（4 回目、非重篤）、腎結石症（5 回目、重篤）、胃腸炎、乳房の良性新生物		bisoprolol、pantoprazole、desloratadine、metamizole、ramipril、insulin glulisine、isophane insulin、zinc	

処置及び経過

20[redacted] 年 4 月 21 日	本試験に参加。元喫煙者（喫煙歴 15 年間、平均 15 本／日）であり、11 年前 3 月に禁煙した。
20[redacted] 年 5 月 26 日	BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、導入期間の初回投与を受けた。
20[redacted] 年 9 月 16 日	Week 16 に維持期間の初回投与（BKZ 320mg Q4W の継続投与）を受けた。
20[redacted] 年 12 月 18 日	重篤な有害事象として高度の腎結石症（1 回目、両側）及び尿管結石症（1 回目、左側）が発現し、被験者は入院した。悪心を伴う側腹部痛及び嘔吐も認められた。治験薬の投与は一時的に中断された（直近の治験薬投与は 20[redacted] 年 12 月 8 日）。 同日、後腹膜の超音波画像及びコンピュータ断層撮影（CT）スキャンを実施した（結果の報告なし）。腎結石症及び尿管結石症の治療薬として tamsulosin、ceftriaxone、cefpodoxim 及び diclofenac が投与され、予防のため dalteparin が投与された。
20[redacted] 年 12 月 19 日	ダブル J カテーテルが左側に挿入された。
20[redacted] 年 12 月 22 日	腎結石症（1 回目、両側）及び尿管結石症（1 回目、左側）に伴う治験薬の処置は投与中断と報告された。 被験者は退院した。
20[redacted] 年 12 月 23 日	重篤な腎結石症（1 回目、両側）及び尿管結石症（1 回目、左側）は非重篤な有害事象（高度）へ変更された（2 回目の腎結石症及び尿管結石症）。いずれの事象も治験薬と関連なしと判断された。
翌年 1 月 5 日	治験薬投与を再開した。
翌年 1 月 18 日	非重篤な腎結石症（2 回目、両側）及び尿管結石症（2 回目、左側）は重篤な有害事象（3 回目の腎結石症及び尿管結石症）となり、被験者は入院した。 同日、左側のカテーテルは除去され、右側にカテーテルが挿入された。超音波検査で異常所見は認められなかった。
翌年 1 月 19 日	治験薬の投与は再び一時的に中断された。
翌年 1 月 20 日	腎結石症（3 回目、両側）及び尿管結石症（3 回目、左側）は消失した。同日、被験者は退院した。両事象に伴う治験薬の処置は投与中断と報告された。
翌年 1 月 21 日	非重篤な有害事象として高度の腎結石症（4 回目、右側）が発現した。治験薬と関連なしと判断された。
翌年 2 月 2 日	治験薬投与を再開した。

翌年　2月8日	非重篤な腎結石症（4回目、右側）は重篤な有害事象（5回目の腎結石症）となり、被験者は入院した。
翌年　2月10日	重篤な有害事象である腎結石症（5回目、右側）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。 同日、右側のカテーテルが除去され、被験者は退院した。
翌年　3月30日	治験薬最終投与。
翌年　4月27日	最終来院（Week 48）。 被験者は試験を完了し、非盲検継続投与試験である HS0005 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 320mg Q4W/Q4W 群、有害事象名：角膜炎、汗腺炎】

被験者番号：[redacted]	性別：男性	年齢：4[redacted]歳	初回診断：2018 年
既往歴		合併症	
—		頻脈、胃食道逆流性疾患	
有害事象名（基本語）	発現までの日数	発現時の投与	持続期間
角結膜炎（角膜炎） 化膿性汗腺炎の悪化（汗腺炎）	角膜炎：103 日 汗腺炎：171 日	角膜炎：BKZ 320mg Q4W 汗腺炎：BKZ 320mg Q4W	角膜炎：6 日 汗腺炎：34 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
角膜炎：中等度 汗腺炎：中等度	角膜炎：変更なし 汗腺炎：変更なし	角膜炎：回復 汗腺炎：回復	角膜炎：関連あり 汗腺炎：関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
角膜炎（重篤）、汗腺炎（重篤）		metoprolol、pantoprazole、ferrous glycine sulfate	

処置及び経過	
20[redacted]年9月20日	本試験に参加。非喫煙者であった。
20[redacted]年10月11日	BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、導入期間の初回投与を受けた。
翌年　1月21日	重篤な有害事象として中等度の角膜炎が発現した。 同日、中等度の角結膜炎のため被験者は入院した。治験責任医師によると、本事象のリスク因子と考えられるものはなく、被験者のコンタクトレンズ装着の有無は不明であった。被験者は眼科手術を受けた。局所抗菌薬療法として neomycin、polymyxin、gramicidin AT 及び moxifloxacin が投与された。
翌年　1月26日	被験者は退院した。 角膜炎は消失した。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　1月31日	Week 16 に維持期間の初回投与（BKZ 320mg Q4W の継続投与）を受けた。
翌年　3月30日	重篤な有害事象として中等度の汗腺炎（化膿性汗腺炎の悪化）が発現し、被験者は入院した。 反対型ざ瘡の切開及び切除を実施した。汗腺炎の治療薬として doxycycline が投与された。 治験薬最終投与。
翌年　5月2日	汗腺炎（化膿性汗腺炎の悪化）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　5月9日	被験者は効果不十分のため試験を中止した。 最終来院（早期中止来院）。

【被験者番号：[redacted]（実施国：トルコ、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、有害事象名：汗腺炎】

被験者番号：[redacted]	性別：男性	年齢：4[redacted]歳	初回診断：2011 年 9 月
既往歴		合併症	
化膿性汗腺炎の排膿術（左右腋窩）		—	
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
化膿性汗腺炎病変の膿瘍及び疼痛（左臀部）（汗腺炎）	298 日	BKZ 320mg Q4W	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）
足部白癬、円形脱毛症（1 回目）、円形脱毛症（2 回目）、関節痛、円形脱毛症（3 回目）、口腔カンジダ症、2 型糖尿病、脂質異常症、筋骨格痛、汗腺炎（重篤）	ketoconazole、metformin、rosuvastatin

処置及び経過

20[redacted] 年 4 月 5 日　本試験に参加。喫煙者（喫煙歴 20 年 2 ヵ月、平均 20 本／日）であった。

20[redacted] 年 4 月 26 日　BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、導入期間の初回投与を受けた。

20[redacted] 年 8 月 19 日　Week 16 に維持期間の初回投与（BKZ 320mg Q4W の継続投与）を受けた。

翌 年　2 月 14 日　非重篤な有害事象として軽度の筋骨格痛［化膿性汗腺炎病変の膿瘍及び疼痛（左臀部）］が発現した。治療薬として ibuprofen が投与された。治験薬と関連なしと判断された。

翌 年　2 月 17 日　筋骨格痛は悪化し、重篤な有害事象として中等度の汗腺炎［化膿性汗腺炎病変の膿瘍及び疼痛（左臀部）］が発現した。

同日、被験者は体調が悪化し、中等度の化膿性汗腺炎病変の膿瘍及び疼痛（左臀部）のため入院した。バイタルサインは正常で、発熱はなかった。

同日、臨床検査の結果、CRP 126.76mg/L（基準範囲：0～5mg/L）、白血球数 16.63×10^9/L（基準範囲：3.91～8.77×10^9/L）、好中球 71.5%（基準範囲：43%～65%）及びリンパ球 16.6%（基準範囲：20.5%～45.5%）であった。AST、ALT、BUN 及びクレアチニン値は正常であった。汗腺炎の治療薬として ibuprofen、paracetamol、salicylic acid with boric acid and ethanol、ampicillin with sulbactam 及び piperacillin with tazobactam が投与された。過去に同様の病変が発現したことはなかった。膿瘍の発現は、長時間座っていたことに起因する可能性が考えられた。治験責任医師によると、膿瘍の切開及び排膿は不要であった。本事象に対する外科的／処置的介入はなかった。

翌 年　2 月 21 日　臨床検査の結果、CRP 18.13mg/L、白血球数 8.63×10^9/L、好中球 48.5%及びリンパ球 36.3%であった。

翌 年　2 月 25 日　被験者は退院した。

膿瘍及び炎症性結節の総数を下表に示した。

Date/Visit	Study Day[a]	Total AN Count	Abscess	Inflammatory Nodules
05 Apr 20[redacted] /Screening	Day 0	8	4	4
26 Apr 20[redacted] /Baseline	Day 21	5	1	4
07 May 20[redacted] /Week 2	Day 32	2	1	1
24 May 20[redacted] /Week 4	Day 49	1	0	1
24 Jun 20[redacted] Week 8	Day 80	2	0	2
16 Jul 20[redacted] /Week 12	Day 102	3	0	3
19 Aug 20[redacted] /Week 16	Day 136	3	0	3
13 Sep 20[redacted] /Week 20	Day 161	4	0	4
11 Oct 20[redacted] /Week 24	Day 189	6	0	6
09 Nov 20[redacted] /Week 28	Day 218	3	0	3
15 Dec 20[redacted] /Week 32	Day 254	0	0	0
06 Jan 翌年 /Week 36	Day 276	2	0	2
31 Jan 翌年 /Week 40	Day 301	2	0	2
03 Mar 翌年 /Week 44	Day 332	1	0	1
28 Mar 翌年 /Week 48	Day 357	4	0	4

AN：膿瘍及び炎症性結節
a The study day is calculated from the date of informed consent.
HS0003 Week 48 CSR Listing 1.1.1.1、Listing 1.4.1.1、Listing 6.1.2.1、Listing 6.1.3.1

汗腺炎は消失した。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　3 月 3 日　治験薬最終投与。

翌 年　3 月 28 日　最終来院（Week 48）。

同日、白血球数は 6.84×10^9/L（基準範囲：3.5～11.1×10^9/L）であった。

被験者は試験を完了し、非盲検継続投与試験である HS0005 試験に移行した。

翌 年　4 月 27 日　CRP は 8.51mg/L であった。治験責任医師によると、被験者には疾患及び CRP 高値に伴う免疫系の低下が認められた。

【被験者番号：[redacted]（実施国：ドイツ、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、有害事象名：性器カンジダ症、間擦疹】

被験者番号：[redacted]	性別：男性	年齢：4[redacted]歳	初回診断：2015 年
既往歴		合併症	
左腋窩の化膿性汗腺炎病変の手術、毛巣嚢胞、左腋窩の皮膚移植、肥満		尋常性乾癬、鉄欠乏、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
性器を含む両鼠径部のカンジダ症（性器カンジダ症） 両鼠径部の多発性間擦性亀裂（間擦疹）	性器カンジダ症：288 日 間擦疹：288 日	性器カンジダ症：BKZ 320mg Q4W 間擦疹：BKZ 320mg Q4W	性器カンジダ症：19 日 間擦疹：19 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
性器カンジダ症：高度 間擦疹：高度	性器カンジダ症：投与中止 間擦疹：投与中止	性器カンジダ症：回復 間擦疹：回復	性器カンジダ症：関連あり 間擦疹：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）	
陰嚢浮腫、皮膚カンジダ（1 回目）、皮膚亀裂、性器カンジダ症（1 回目、非重篤）、性器カンジダ症（2 回目、重篤）、間擦疹（重篤）、皮膚カンジダ（2 回目）、発熱、コロナウイルス感染、咳嗽		性器カンジダ症（2 回目）及び間擦疹：colecalciferol、ferrous sulfate、combination of hypochlorous acid, sodium chloride, and sodium hypochlorite、ibuprofen、fluconazole	

処置及び経過

20[redacted]年 3 月 18 日	本試験に参加。元喫煙者（喫煙歴 23 年、平均 20 本／日）であり、5年前 に禁煙した。
20[redacted]年 4 月 19 日	BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、導入期間の初回投与を受けた。
20[redacted]年 8 月 10 日	Week 16 に維持期間の初回投与（BKZ 320mg Q4W の継続投与）を受けた。
20[redacted]年 8 月 18 日	非重篤な有害事象として中等度の陰嚢浮腫が発現した。治療薬として clindamycin が投与された。本報告時点の陰嚢浮腫の転帰は「未回復」であった。治験薬と関連ありと判断された。治験責任医師によると、陰嚢浮腫の原因は化膿性汗腺炎及び治験薬の副作用であった（治験薬に起因する病変の変形が認められた）。
20[redacted]年 12 月 28 日	治験薬最終投与。
20[redacted]年 12 月 30 日	非重篤な有害事象として中等度の皮膚カンジダ（1 回目）及び高度の皮膚亀裂が発現した。皮膚カンジダ（1 回目）の治療薬として fluprednidene with miconazole、皮膚亀裂の治療薬として clindamycin 及び silver nitrate が投与された。本報告時点の皮膚カンジダ（1 回目）の転帰は「未回復」、皮膚亀裂の転帰は「軽快」であった。いずれの事象も治験薬と関連ありと判断された。
翌年　1 月 25 日	非重篤な有害事象として高度の性器カンジダ症（1 回目）が発現した。性器カンジダ症の治療薬として fluconazole 及び combination of hypochlorous acid, sodium chloride, and sodium hypochlorite、疼痛の治療薬として ibuprofen が投与された。
翌年　1 月 31 日	重篤な有害事象として高度の性器カンジダ症（2 回目）及び間擦疹が発現した。 同日、被験者は性器カンジダ症及び間擦疹のため入院した。性器カンジダ症の症状として発赤、腫脹及びそう痒が認められ、間擦疹の症状として皮膚の深い裂傷、疼痛及び分泌物が認められた。
翌年　2 月 1 日	スワブ培養の結果、*Streptococcus dysgalactiae* subspecies *equisimilis* が認められた。間擦疹及び腫脹の治療薬として clindamycin、疼痛の治療薬として metamizole が投与された。 治験責任医師によると、カンジダ症が認められた部位は乾癬（下肢の小局面）と重ならなかった。治験責任医師は皮膚移植をせず（その他の処置もなし）、追加の治療は不要と判断した。性器カンジダ症は治験薬と関連あり（既知の副作用であり、被験者にカンジダ症の既往歴があり、その他の要因がないため）、間擦疹は治験薬と関連なしと判断された。いずれの事象にもその他の既知の原因はなかった。
翌年　2 月 10 日	非重篤な有害事象として中等度の皮膚カンジダ（2 回目）が発現した。皮膚カンジダの治療薬として ciclopirox が投与された。
翌年　2 月 18 日	性器カンジダ症（2 回目）及び間擦疹は消失した。
翌年　3 月 12 日	皮膚カンジダ（2 回目）は消失した。 本報告時点の性器カンジダ症（1 回目）の転帰は「未回復」であった。性器カンジダ症（1 回目及び 2 回目）、間擦疹及び皮膚カンジダ（2 回目）に伴う治験薬の処置は投与中止と報告された。治験薬の投与中止後、性器カンジダ症（2 回目）及び間擦疹の症状は軽減した。

翌 年　6 月 13 日	最終来院（予定外の安全性追跡調査来院）。 被験者は試験を完了し、非盲検継続投与試験である HS0005 試験に移行しなかった。

【被験者番号：[redacted]（実施国：フランス、人種：不明）、投与群：BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、有害事象名：足関節部骨折】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：3[redacted] 歳	初回診断：1999 年
既往歴		合併症	
扁桃摘出、帝王切開、胆嚢切除、右腋窩の嚢胞の皮膚切除、左腋窩の手術、右下肢の脂腺嚢腫（2 個）の切除術		強直性脊椎炎、不規則月経、不安、尿中結晶陽性	
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
右足関節両果骨折（足関節部骨折）	114 日	BKZ 320mg Q4W	202 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）	
無力症（1 回目）、神経過敏、腹痛、尿比重増加、下痢（1 回目）、頻脈、咳嗽、下痢（2 回目）、注射部位出血、アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、足関節部骨折（重篤）、迷路炎、無力症（2 回目）、コロナウイルス感染、尿路感染、尿沈渣陽性、外陰腟真菌感染、尿中白血球陽性、尿異常		paracetamol、econazole、bilastine、mometasone	

処置及び経過	
20[redacted] 年 5 月 18 日	本試験に参加。元喫煙者（喫煙歴 5 年、平均 10 本／日）であり、20[redacted] 年に禁煙した。
20[redacted] 年 6 月 2 日	BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、導入期間の初回投与を受けた。
20[redacted] 年 9 月 21 日	Week 16 に維持期間の初回投与（BKZ 320mg Q4W の継続投与）を受けた。
20[redacted] 年 9 月 23 日	重篤な有害事象として高度の足関節部骨折が発現した。 同日、被験者は高度の外傷性の右足関節両果骨折のため入院した。
20[redacted] 年 9 月 24 日	両果骨折の骨接合を受けた。治療薬として paracetamol 及び enoxaparin が投与された。
20[redacted] 年 9 月 28 日	被験者は退院した。当初は患部を固定していたが、歩行リハビリテーション（1 週間に 3～5 回）を 20[redacted] 年 11 月 2 日から開始した。本報告時点で被験者はリハビリテーションを継続し、骨の再建が進んだ。
翌 年　4 月 5 日	治験薬最終投与。
翌 年　4 月 12 日	足関節部骨折は消失した。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　4 月 20 日	被験者は効果不十分のため試験を中止した。
翌 年　8 月 1 日	最終来院（安全性追跡調査来院）。

【被験者番号：[redacted]（実施国：フランス、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、有害事象名：回転性めまい】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：3[redacted] 歳	初回診断：2021 年 1 月
既往歴		合併症	
虫垂炎、智歯の抜歯、陰部病変の切開、アーノルド神経痛（後頭神経痛）、薬物過敏症（ampicillin アレルギー）、皮膚病変		頭痛、外陰腟真菌感染、尿中赤血球陽性（尿中赤血球陽性）、尿沈渣陽性（尿中扁平上皮細胞）	
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
真性（回転性）めまい（回転性めまい）	154 日	BKZ 320mg Q4W	継続中
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
中等度	変更なし	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）
細菌尿、尿検査異常、尿中白血球、尿中血陽性、下痢、悪心、四肢痛（1 回目）、四肢痛（2 回目）、感覚鈍麻、疲労、皮膚真菌感染、尿路感染、口腔粘膜びらん、歯痛、口腔感染、尿中赤血球陽性、毛包炎、耳痛、回転性めまい（重篤）、気管支炎、胆石症、尿中結晶陽性、蛋白尿、皮膚真菌感染、外陰部びらん、気管支炎、アフタ性潰瘍、歯肉痛	estradiol with gestodene、silicone products (Cicavit DM+Cicatrice)、combination of *Avena sativa*, magnesium silicate, and zinc oxide

処置及び経過

20[redacted] 年 9 月 29 日	本試験に参加。喫煙者（喫煙歴 6 年、平均 3 本／日）であった。
20[redacted] 年 10 月 13 日	BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、導入期間の初回投与を受けた。
翌年　2 月 3 日	Week 16 に維持期間の初回投与（BKZ 320mg Q4W の継続投与）を受けた。
翌年　3 月 13 日	非重篤な有害事象として中等度の耳痛（左耳）が発現した。
翌年　3 月 15 日	重篤な有害事象として中等度の回転性めまいが発現した。 不安定歩行を伴う浮動性めまいのため、被験者は短期入院病棟に入院した。経過観察下で水分補給及び治療を継続した。 マルチモダリティ脳血管造影、脳 CT スキャン及び核磁気共鳴画像法（MRI）では、最近の虚血性脳卒中及び出血性卒中を示すエビデンスは認めなかった。 同日、左側の血圧は 152/103mmHg、右側の血圧は 144/97mmHg であり、平均動脈圧は 112mmHg であった。COVID-19 検査は陰性であった。神経科医によると、不安定歩行（歩行不可能）を伴う浮動性めまいが突然発現し、浮動性めまい感（姿勢を変えると悪化）及び右側方注視時の眼振が認められた。指標のずれ、脳神経異常、精神疾患の診断・統計マニュアル、小脳症候群、失語症、構語障害、悪心及び嘔吐はなかった。症状は耳鼻咽喉系に由来し、神経血管系に由来することを示す臨床放射線学的エビデンスはなかった。耳鼻咽喉科医の意見には、バランス障害及び真性（回転性）めまいを伴わない回転感が含まれた。悪心又は嘔吐はなかったが、一般的な頭痛があった。被験者の症状は改善したが、不快感が持続した。転倒せずに立ち上がることができ、難聴はなかった。右耳の耳鳴は自然に改善した。臨床検査（ロンベルグ試験、福田の足踏み試験及び指標偏位試験）でグレード 1 の右向き水平回旋混合性眼振が認められた。臨床検査が診断に及ぼす影響は大きくなかったが、検査において被験者は動作を十分に補正することができた。また、右足に感覚運動障害を伴わない錯感覚があった。耳鼻咽喉科医は、神経科医の検査で確認された非典型的な臨床像が神経炎の症状と一致し得ると判断した。 corticosteroid 1mg/kg の投与（10 日間）が開始された。真性（回転性）めまいの治療薬として acetylleucine 及び prednisolone が投与された。
翌年　3 月 16 日	起立及び歩行が可能となったため、被験者は退院した。
翌年　3 月 17 日	耳痛（左耳）の治療薬として paracetamol が投与された。acetylleucine によって被験者の症状は軽減し、治療は継続された。
翌年　4 月 5 日	脳 MRI で、病理学的要素は認められなかった。脳 MRI の再検査を 翌年　7 月 5 日に予定した。治験責任医師によると、重篤な有害事象のリスク因子は特定されず、造影 X 線検査の実施は考慮されなかった。
翌年　4 月 25 日	耳痛（左耳）は消失した。治験薬と関連なしと判断された。
翌年　8 月 18 日	治験薬最終投与。
翌年　9 月 13 日	最終来院（Week 48）。 被験者は試験を完了し、非盲検継続投与試験である HS0005 試験に移行した。 本報告時点で回転性めまいの転帰は「軽快」であった。本事象に伴う治験薬の処置は変更なしと報告された。

【被験者番号：[redacted]（実施国：ドイツ、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、有害事象名：汗腺炎】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：3[redacted] 歳	初回診断：1998 年
既往歴		合併症	
肥満、胃バイパス手術		喘息、甲状腺機能低下症、脂質異常症、脂肪肝、左室機能不全	
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
化膿性汗腺炎に関連する臍膿瘍及び臍瘻孔（汗腺炎）	209 日	BKZ 320mg Q4W	2 日

重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
高度	投与中断	回復	関連なし

被験者に発現したすべての有害事象	併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）
膣炎、汗腺炎（1 回目、非重篤）、膣紅斑、歯髄炎、くしゃみ、結膜炎、汗腺炎（2 回目、重篤）、嚥下障害、舌痛	levothyroxine、desogestrel、other emollients and protectives (Avene tolerance control cream)

処置及び経過

20[redacted] 年 9 月 2 日　本試験に参加。喫煙者（喫煙歴 20 年、平均 3.5 本／日）であった。

20[redacted] 年 9 月 23 日　BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、導入期間の初回投与を受けた。

20[redacted] 年 10 月 6 日　非重篤な有害事象として中等度の膣炎（膣の腐敗性炎症）が発現した。

20[redacted] 年 10 月 8 日　膣炎は消失した。治験薬と関連なしと判断された。

20[redacted] 年 10 月 14 日　非重篤な有害事象として中等度の汗腺炎［発赤を伴う膣からの偶発的な腐敗性分泌物（化膿性汗腺炎に関連）］（1 回目）及び中等度の膣紅斑が発現した。本報告時点の転帰はいずれの事象も「未回復」であった。汗腺炎及び膣紅斑の治療薬として dexamethasone が投与された。また、膣紅斑の治療薬として Avene tolerance control cream が投与された。いずれの事象も治験薬と関連なしと判断された。

翌年　1 月 13 日　Week 16 に維持期間の初回投与（BKZ 320mg Q4W の継続投与）を受けた。

翌年　4 月 18 日　膣部の激痛が発現した。

翌年　4 月 19 日　重篤な有害事象として高度の汗腺炎（化膿性汗腺炎に関連する膣膿瘍及び膣瘻孔）（2 回目）が発現した。

被験者は救急外来を受診した。被験者の症状は、膣周辺の膿分泌を伴う高度の膿瘍及び瘻孔形成（化膿性汗腺炎に関連）と診断された。同日、被験者は入院した。炎症パラメーターの臨床検査値は高く、CRP 40.3mg/L（基準範囲：0～5mg/L）及び白血球数 18.03Gpt/L（基準範囲：3.8～11Gpt/L）であった。同日、膿瘍及び瘻孔の緊急手術を受けた。合併症の発現はなかった。術後治療薬として metamizole が投与された。微生物学的検査の結果、病原体は認められなかった。治験責任医師によると、術後の経過に問題はなかった。治験薬の投与が一時的に中断された（投与中断の日付不明）。

膿瘍及び炎症性結節の総数を下表に示した。

Date/Visit	Study Day[a]	Total AN Count	Abscess	Inflammatory Nodules
09 Sep 20[redacted] /Screening	Day 7	17	4	13
23 Sep 20[redacted] /Baseline	Day 21	18	3	15
08 Oct 20[redacted] /Week 2	Day 36	10	2	8
21 Oct 20[redacted] /Week 4	Day 49	5	1	4
18 Nov 20[redacted] /Week 8	Day 77	27	0	27
15 Dec 20[redacted] /Week 12	Day 104	28	5	23
13 Jan 翌年 /Week 16	Day 133	22	0	22
10 Feb 翌年 /Week 20	Day 161	13	1	12
11 Mar 翌年 /Week 24	Day 190	13	1	12
05 May 翌年 /Week 32	Day 245	25	1	24
02 Jun 翌年 /Week 36	Day 273	29	1	28
30 Jun 翌年 /Week 40	Day 301	30	0	30
03 Aug 翌年 /Week 44	Day 335	36	0	36
25 Aug 翌年 /Week 48	Day 357	59	0	59

AN：膿瘍及び炎症性結節

a The study day is calculated from the date of informed consent.

HS0003 Week 48 CSR Listing 1.1.1.1、Listing 1.4.1.1、Listing 6.1.2.1、Listing 6.1.3.1

翌年　4 月 20 日　被験者は創傷に炎症を伴わない状態で退院した。治験責任医師によると、膿瘍及び瘻孔は化膿性汗腺炎に関連し、瘻孔は過去の胃バイパス手術に関連しなかった。

汗腺炎（化膿性汗腺炎に関連する膣膿瘍及び膣瘻孔）（2 回目）は消失した。本事象に伴う治験薬の処置は投与中断と報告された。

翌年　5 月 5 日　治験薬投与を再開した。

翌年　8 月 3 日　治験薬最終投与。

翌年　8 月 25 日　最終来院（Week 48）。

被験者は試験を完了し、非盲検継続投与試験である HS0005 試験に移行した。

【被験者番号：[redacted]（実施国：スイス、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、有害事象名：表在性血栓性静脈炎】

被験者番号：[redacted]	性別：男性	年齢：4[redacted] 歳	初回診断：1998 年
既往歴		合併症	
嚢胞性ざ瘡、乾癬、デュプイトラン拘縮（デュプイトラン病）、憩室炎、憩室炎、憩室炎、後頭部の皮膚結節の切除、デュプイトラン拘縮（右手のデュプイトラン病の手術）、右手の手術、燃え尽き症候群、レジオネラ肺炎		肥満、湿疹（耳湿疹）、喘息、関節痛、高血圧、精神運動亢進、医療大麻治療、高トリグリセリド血症	
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
表在性血栓性静脈炎（表在性血栓性静脈炎）	297 日	BKZ 320mg Q4W	18 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）	
疲労（1 回目）、頭痛（1 回目）、疲労（2 回目）、頭痛（2 回目）、疲労（3 回目）、疲労（4 回目）、頚部痛、疲労（5 回目）、嘔吐、悪心（1 回目）、疲労（6 回目）、悪心（2 回目）、疲労（7 回目）、悪心（3 回目）、疲労（8 回目）、転倒、血腫（1 回目）、血腫（2 回目）、表在性血栓性静脈炎（重篤）		fluticasone with salmeterol、salbutamol、nebivolol、cannabinoids、agomelatine、bupropion、pregabalin、liraglutide、omeprazole、paracetamol、ibuprofen、allantoin with dexpanthenol and heparin	

処置及び経過

20[redacted] 年 10 月 21 日	本試験に参加。喫煙者（喫煙歴 30 年、平均 20 本／日）であった。
20[redacted] 年 11 月 18 日	BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、導入期間の初回投与を受けた。
翌 年　3 月 10 日	Week 16 に維持期間の初回投与（BKZ 320mg Q4W の継続投与）を受けた。
翌 年　8 月 10 日	非重篤な有害事象として、右ふくらはぎへの衝撃及び軽度の血腫を伴う転倒が発現した。治療薬として Lyman cream が投与された。同日、転倒は消失した。治験薬と関連なしと判断された。
翌 年　9 月 3 日	非重篤な有害事象として血腫が発現し、血腫部位に疼痛及び紅斑が認められた。治療薬として ibuprofen を投与された。治験薬と関連なしと判断された。
翌 年　9 月 10 日	重篤な有害事象として中等度の表在性血栓性静脈炎が発現した。 同日、下肢痛が悪化したため、被験者は更なる治療のため入院した。臨床検査の結果、CRP 57mg/mL、白血球数 14.2G/L 及び D ダイマー956μg/L（基準範囲の報告なし）であった。同日、軽度の頻脈性不整脈のエピソード（140bpm）が発現したが、自然消失した。
翌 年　9 月 11 日	血管造影の結果は正常であり、肺塞栓症の徴候はなかった。右下肢のドップラー超音波検査で、右下肢中部 3 分の 1 の外側の表在性静脈瘤血栓症／右下肢の表在性血栓性静脈炎が認められた。治験責任医師によると、本事象のリスク因子として過体重／肥満があった。過去に同様の事象の発現はなかった。表在性血栓性静脈炎の治療薬として ibuprofen、fondaparinux 及び rivaroxaban が投与された。
翌 年　9 月 12 日	被験者は退院した。
翌 年　9 月 22 日	治験薬最終投与。
翌 年　9 月 27 日	表在性血栓性静脈炎は消失した。本事象に伴う治験薬の処置は変更なしと報告された。 同日、血腫（右ふくらはぎの血腫並びに血腫部位の疼痛及び発赤）は消失した。
翌 年　10 月 20 日	最終来院（Week 48）。 被験者は試験を完了し、非盲検継続投与試験である HS0005 試験に移行した。

【被験者番号：[redacted]（実施国：スイス、人種：黒人又はアフリカ系アメリカ人）、投与群：BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、有害事象名：中咽頭カンジダ症】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：3[redacted] 歳	初回診断：2011 年
既往歴		合併症	
仙尾骨嚢胞手術、頭痛、子宮内膜症		—	
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
中咽頭カンジダ症（中咽頭カンジダ症）	259 日	BKZ 320mg Q4W	24 日

重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
中等度	投与中断	回復	関連あり
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）	
腹痛、ざ瘡、足部白癬、汗腺炎、インフルエンザ、中咽頭カンジダ症（重篤）、尿路感染		dienogest、benzoyl peroxide、paracetamol	

処置及び経過	
20[redacted] 年 10 月 21 日	本試験に参加。非喫煙者であった。
20[redacted] 年 11 月 4 日	BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、導入期間の初回投与を受けた。
翌年　2 月 24 日	Week 16 に維持期間の初回投与（BKZ 320mg Q4W の継続投与）を受けた。
翌年　7 月 14 日	治験薬最終投与。
翌年　7 月 20 日	重篤な有害事象として中等度の中咽頭カンジダ症が発現した。 口腔真菌症及び中等度の口腔カンジダ症が発現したが、被験者は 3 日間、事象について医師へ伝達しなかったため、適切な治療が遅れた。
翌年　7 月 22 日	口腔カンジダは高度となり、食道に広がったため、被験者は入院した。中咽頭カンジダ症（発声障害、嚥下痛及び嚥下障害を伴う中咽頭、下咽頭及び喉頭カンジダ症）と診断された。同日、頬スワブ検査で *Candida dubliniensis* 陽性であり（その他 *Candida* 種は分離されなかった）、好中球数は 42.8%（基準範囲：33%～80%）であった。治療薬として esomeprazole、nystatin、fluconazole、methylprednisolone、paracetamol、ibuprofen、lidocaine 及び metamizole が投与された。
翌年　7 月 24 日	口腔カンジダによる疼痛のため水分補給が不十分となったことに起因し、非重篤な有害事象として軽度の尿路感染が発現した。治療薬として fosfomycine が投与された。
翌年　7 月 28 日	尿細菌検査の結果は陰性であった。
翌年　7 月 30 日	尿路感染は消失した。治験責任医師によると、被験者には化膿性汗腺炎以外のリスク因子（唾液腺機能の低下、高炭水化物食、喫煙、糖尿病及び免疫調節不全状態等）は認められなかった。被験者には最近、歯又は口腔衛生に関する問題はなかった。
翌年　8 月 11 日	同日時点で口腔カンジダの臨床症状はなかったが、中咽頭の不快感が 24 時間にわたって再発した。治験責任医師によると、カンジダ感染とインターロイキン-17 阻害には既知の関連性があるため、中咽頭カンジダ症は治験薬と関連ありと判断された。被験者にその他のリスク因子はなく、本事象による入院時に好中球減少症の発現はなかった。
翌年　8 月 12 日	中咽頭カンジダ症は消失した。本事象に伴う治験薬の処置は投与中断と報告された。
翌年　10 月 19 日	被験者は同意撤回のため試験を中止した。 最終連絡。

【被験者番号：[redacted]（実施国：米国、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、有害事象名：自殺念慮】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：2[redacted] 歳	初回診断：2020 年 4 月
既往歴		合併症	
白内障（両眼）、両眼の白内障手術、関節損傷（左膝蓋骨損傷）、左膝蓋骨手術		ゴム過敏症（ラテックスアレルギー）、頭痛、1 型糖尿病、背部痛（慢性腰痛）、うつ病、消化不良、尿路感染、糖尿病性ニューロパチー、高血圧、脱毛症、便秘、肥満、多嚢胞性卵巣、甲状腺機能低下症、高脂血症、心的外傷後ストレス障害	
有害事象名（基本語）	発現までの日数	発現時の投与	持続期間
自殺念慮（自殺念慮）	313 日	BKZ 320mg Q4W	4 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
高度	該当せず	回復	関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
毛包炎、脊椎分離、コロナウイルス感染、鼻咽頭炎、精神医学的評価異常、自殺念慮（重篤）		levothyroxine、drospirenone with ethinylestradiol、metformin、clindamycin、gabapentin、phentermine、insulin aspart、methenamine、salicylate sodium	

処置及び経過	
20[redacted] 年 5 月 20 日	本試験に参加。非喫煙者であった。
20[redacted] 年 6 月 24 日	BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、導入期間の初回投与を受けた。
20[redacted] 年 10 月 13 日	Week 16 に維持期間の初回投与（BKZ 320mg Q4W の継続投与）を受けた。
翌年　3 月 31 日	治験薬最終投与。

翌 年　5 月 2 日　非重篤な有害事象として高度の精神医学的評価異常、重篤な有害事象として高度の自殺念慮が発現した。

PHQ-9 スコアを下表に示した。

Date/Visit	Study Day [a]	PHQ-9 Total Score	
		Observed Result	Change from Baseline
20 May 20[redacted] /Screening	Day 0	2	NA
24 Jun 20[redacted] /Baseline	Day 35	0	NA
26 Jul 20[redacted] /Week 4	Day 67	0	0
20 Aug 20[redacted] /Week 8	Day 92	0	0
17 Sep 20[redacted] /Week 12	Day 120	0	0
13 Oct 20[redacted] /Week 16	Day 146	0	0
10 Nov 20[redacted] /Week 20	Day 174	0	0
09 Dec 20[redacted] /Week 24	Day 203	0	0
06 Jan 翌年 /Week 28	Day 231	0	0
03 Feb 翌年 /Week 32	Day 259	0	0
07 Mar 翌年 /Week 36	Day 291	0	0
31 Mar 翌年 /Week 40	Day 315	0	0
02 May 翌年 /Week 44	Day 347	25	25

NA：該当せず
a The study day is calculated from the date of informed consent.
HS0003 Week 48 CSR Listing 1.1.1.1、Listing 1.4.1.1、Listing 9.6.1.1

C-SSRS スコアを下表に示した。

Date/Visit	Study Day [a]	Question	Response
20 May 20[redacted] /Screening	Day 0	Wish to be Dead-Life	No
		Non-specific suicide thought-Life	No
		Actual Attempt-Life	No
		Interrupted Attempt-Life	No
		Aborted attempt-Life	No
		Preparatory Acts/Behavior-Life	No
		Non-suicidal self-injurious behavior	No
24 Jun 20[redacted] /Baseline	Day 35	Wish to be dead	No
		Non-specific suicide thought	No
		Actual attempt	No
		Interrupted attempt	No
		Aborted attempt	No
		Preparatory acts/behavior	No
		Non-suicidal self-injurious behavior	No
31 Mar 翌年 /Week 40	Day 315	Wish to be dead	No
		Non-specific suicide thought	No
		Actual attempt	No
		Interrupted attempt	No
		Aborted attempt	No
		Preparatory acts/behavior	No
		Non-suicidal self-injurious behavior	No
02 May 翌年 /Week 44	Day 347	Wish to be dead	Yes
		Non-specific suicide thought	Yes
		Spec Thoughts Method	Yes
		Idea, Intent, No Plan	Yes
		Idea, Plan, Intent	No
		Actual attempt	No
		Interrupted attempt	Yes
		Aborted attempt	No
		Preparatory acts/behavior	No
		Non-suicidal self-injurious behavior	Yes

a The study day is calculated from the date of informed consent.
HS0003 Week 48 CSR Listing 1.1.1.1、Listing 9.5.1.1

Week 44 来院を実施した。
PHQ-9（スコア 20 超であった）及び eC-SSRS 質問票を、試験に関連するその他の手順の実施前に完了した。
治験実施医療機関及び治験責任医師は、PHQ-9 スコアが 20 超となった場合は治験実施計画書が規定する中止基準に該当することを知らされていた。治験責任医師は被験者の精神健康状態について被験者と話し合い、質問票の回答を評価した。被験者によると、最近予期しなかった個人的な問題を経験し、精神的及び情動的な感情が正常ではなかった。同日、高度の自殺念慮のため被験者は精神科病棟に入院した。

	同日、精神医学的評価異常は消失した。本事象に伴う治験薬の処置は投与中止と報告された。
翌 年　5 月 5 日	自殺念慮は消失した。本事象に伴う治験薬の処置は該当せずと報告された。 精神医学的評価異常のため、被験者は試験を中止した。 最終連絡。

【被験者番号：[redacted]（実施国：米国、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、有害事象名：小腸閉塞】

被験者番号：[redacted]	性別：男性	年齢：4[redacted] 歳	初回診断：2018 年 8 月
既往歴		合併症	
胃切除		甲状腺機能亢進症、2 型糖尿病、薬物過敏症（tramadol 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
小腸閉塞（小腸閉塞）	56 日	BKZ 320mg Q4W	3 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
高度	変更なし	回復	関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
小腸閉塞（重篤）、貧血（1 回目）、貧血（2 回目）、動静脈奇形		levothyroxine	

処置及び経過

20[redacted] 年 7 月 27 日	本試験に参加。被験者は 2 型糖尿病を良好にコントロールしていた。定期的に血糖を測定し、食事及び運動で糖尿病を管理した。非喫煙者であった。
20[redacted] 年 8 月 18 日	BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、導入期間の初回投与を受けた。
20[redacted] 年 10 月 12 日	重篤な有害事象として高度の小腸閉塞が発現した。 被験者は腹痛及び胃バイパス手術歴のため入院した。内視鏡検査、結腸内視鏡検査、カプセル内視鏡検査及び CT エンテログラフィーの結果は正常であった。臨床所見で Roux 脚の拡張及び共通管の一部虚脱が認められ、空腸空腸吻合部の間欠的閉塞の所見と一致した。被験者の状態は小腸閉塞と診断された。被験者は開腹、小腸切除及び空腸空腸再吻合術を受けた。治療薬として methocarbamol、oxycodone、simethicone、ondansetron 及び combination of bacitracin, hydrocortisone, neomycin, and polymyxin B が投与された。
20[redacted] 年 10 月 14 日	被験者は退院した。被験者の状態は正常であり、過去の胃空腸バイパス（結腸前経路及び胃前経路）、明確な出血源がないこと（腸全体を検査）、及び胃バイパスが肉眼的に正常であることを示すエビデンスが認められた。治験責任医師によると、本事象の病因は特定されなかった。 同日、小腸閉塞は消失した。本事象に伴う治験薬の処置は変更なしと報告された。
20[redacted] 年 12 月 4 日	Week 16 に維持期間の初回投与（BKZ 320mg Q4W の継続投与）を受けた。
翌 年　6 月 22 日	治験薬最終投与。
翌 年　7 月 22 日	最終来院（Week 48）。 被験者は試験を完了し、非盲検継続投与試験である HS0005 試験に移行した。

（4）　BKZ 320mg Q2W/Q4W 群

【被験者番号：[redacted]（実施国：オーストラリア、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q2W/Q4W 群、有害事象名：潰瘍性大腸炎】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：4[redacted] 歳	初回診断：2017 年
既往歴		合併症	
関節脱臼（両股関節脱臼）、尿路感染、外陰部腟カンジダ症、口腔ヘルペス（口唇ヘルペス）、毛巣洞切除、肩回旋筋腱板症候群、子宮ポリープ、足骨折（左母趾骨折）		裂孔ヘルニア、薬物過敏症（flucloxacillin アレルギー）、薬物過敏症（doxycycline アレルギー）、不安、頚部脊柱管狭窄症（C6／C7 の頚部脊柱管狭窄症）、椎間孔狭窄（頚部椎間孔狭窄）、鉄欠乏、アレルギー性鼻炎	
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
潰瘍性大腸炎（潰瘍性大腸炎）	333 日	BKZ 320mg Q4W	継続中

重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
軽度	該当せず	未回復	関連あり
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
皮膚損傷、細菌性結膜炎（1 回目）、粃糠疹、外耳炎、ブドウ球菌皮膚感染、外陰部腟カンジダ症、湿疹、不安、不眠症、緊張性頭痛、細菌性結膜炎（2 回目）、痔核、眼瞼炎、皮膚真菌感染、小水疱性皮疹、環状肉芽腫、異汗性湿疹、下痢、直腸出血、上気道感染、潰瘍性大腸炎（重篤）		triclosan、dexchlorpheniramine、clindamycin	

処置及び経過

20[redacted] 年 10 月 18 日	本試験に参加。喫煙者（喫煙歴 30 年間、平均 1.14 本／日）であった。
20[redacted] 年 11 月 8 日	BKZ 320mg Q2W 群に無作為化され、導入期間の初回投与を受けた。
翌年　2 月 28 日	Week 16 に維持期間の初回投与（BKZ 320mg Q4W）を受けた。
翌年　6 月 29 日	非重篤な有害事象として軽度の痔核が発現した。本報告時点の痔核の転帰は「未回復」であった。治験薬と関連なしと判断された。
翌年　8 月 2 日	非重篤な有害事象として軽度の下痢及び中等度の直腸出血が発現した。
翌年　9 月 15 日	治験薬最終投与。
翌年　9 月 18 日	下痢は消失した。治験薬と関連なしと判断された。
翌年　10 月 6 日	直腸出血は消失した。治験薬と関連なしと判断された。 同日、重篤な有害事象として軽度の潰瘍性大腸炎が発現した。 結腸内視鏡検査で、直腸から 20cm に及ぶ軽度の大腸炎が肉眼的に認められた。終末回腸は正常であった。結腸内視鏡検査のため、combination of citric acid, magnesium oxide, and sodium picosulfate が投与された。潰瘍性大腸炎の所見が認められた。上行結腸、横行結腸、下行結腸及び炎症を伴う S 字結腸／直腸から複数の生検検体が採取された。治験責任医師によると、この時点では潰瘍性大腸炎に対する治療は行われなかった。また、被験者には治験薬投与開始前の大腸炎の既往歴がなかったため、本事象は治験薬と関連ありと判断された。 潰瘍性大腸炎は治験薬最終投与後に発現したため、本事象に伴う治験薬の処置は該当せずと報告された。本報告時点の潰瘍性大腸炎の転帰は「未回復」であった。
翌年　10 月 10 日	最終来院（Week 48）。 被験者は試験を完了し、非盲検継続投与試験である HS0005 試験に移行しなかった。

【被験者番号：[redacted]（実施国：オーストラリア、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q2W/Q4W 群、有害事象名：急性冠動脈症候群】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：6[redacted] 歳	初回診断：2016 年
既往歴		合併症	
四肢痛（大腿上部痛）、虫垂切除、閉経、ガングリオン切除（左手）、扁桃摘出、胃食道逆流性疾患、高血圧（閉経後高血圧）、乾癬		タバコ使用者、不安、うつ病、前庭障害	
有害事象名（基本語）	発現までの日数	発現時の投与	持続期間
急性冠動脈症候群（非 ST 上昇型心筋梗塞）（急性冠動脈症候群）	327 日	BKZ 320mg Q4W	8 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
高度	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）	
四肢痛、高血圧、急性冠動脈症候群（重篤）		paracetamol、olmesartan	

処置及び経過

20[redacted] 年 10 月 29 日	本試験に参加。喫煙者（喫煙歴 42 年間、平均 10 本／日）であった。心リスク因子として喫煙歴 42 年間及び高血圧があった。心血管疾患の家族歴並びに深部静脈血栓症又は肺塞栓症の既往歴及び家族歴はなかった。
20[redacted] 年 11 月 20 日	BKZ 320mg Q2W 群に無作為化され、導入期間の初回投与を受けた。
翌年　3 月 19 日	Week 16 に維持期間の初回投与（BKZ 320mg Q4W）を受けた。
翌年　6 月 1 日	非重篤な有害事象として軽度の高血圧（白衣性高血圧）が発現した。治療薬として metoprolol、perindopril 及び olmesartan が投与された。本報告時点の高血圧の転帰は「未回復」であった。治験薬と関連なしと判断された。

翌年　9月6日　COVID-19 ワクチンの接種（1回目）を受けた。
翌年　9月29日　COVID-19 ワクチンの接種（2回目）を受けた。
翌年　10月6日　治験薬最終投与。
翌年　10月12日　重篤な有害事象として高度の急性冠動脈症候群が発現した。

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)
29 Oct 20[redacted]/Screening	Day 0	126/102	112
20 Nov 20[redacted]/Baseline	Day 22	150/100	91
27 Nov 20[redacted]/Week 1	Day 29	147/104	70
04 Dec 20[redacted]/Week 2	Day 36	134/90	72
18 Dec 20[redacted]/Week 4	Day 50	146/93	84
22 Jan 翌年 /Week 8	Day 85	150/100	100
16 Feb 翌年 /Week 12	Day 110	134/95	108
19 Mar 翌年 /Week 16	Day 141	133/95	98
31 Mar 翌年 /Week 18	Day 153	145/99	99
14 Apr 翌年 /Week 20	Day 167	130/85	95
07 May 翌年 /Week 24	Day 190	130/101	99
04 Jun 翌年 /Week 28	Day 218	140/95	95
02 Jul 翌年 /Week 32	Day 246	140/90	90
30 Jul 翌年 /Week 36	Day 274	144/90	85
27 Aug 翌年 /Week 40	Day 302	140/91	90
06 Oct 翌年 /Week 44	Day 342	145/99	85
19 Nov 翌年 /Week 48	Day 386	150/122	81

a The study day is calculated from the date of informed consent.
HS0003 Week 48 CSR Listing 1.1.1.1、Listing 9.1.1.1

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)	Findings
29 Oct 20[redacted]/ Screening	Day 0	102	589	159	83	349	455	417	Sinus tachycardia

a The study day is calculated from the date of informed consent.
HS0003 Week 48 CSR Listing 1.1.1.1、Listing 9.3.1.1、Listing 9.3.2.1

同日、被験者は辛い食事を摂取し、その後高度の胸痛が発現した。paracetamol を服用し、1時間後に胸痛は治まったが、それ以降も胸痛は再発した。
翌年　10月15日　心電図検査の結果、境界性頻脈が認められた。被験者は来院中に治験薬を投与されず、治験薬投与を一時的に中断した。
同日、被験者は4日間続いた胸中心部の強い疼痛のため入院した。D-ダイマーは陽性であったが、CT 肺血管造影で肺塞栓症は認められなかった。胸部、腹部及び上肢 CT 血管造影（造影剤あり）では、心臓の大きさは正常であり、両肺にわずかな間質陰影及び軽度の肺線維症が認められ、気腔硬化は認められなかった。肝臓には脂肪浸潤が認められ、脾臓、腎臓の可視化部分、膵臓及び副腎は正常であった。トロポニン T は 92ng/L（基準範囲の報告なし）であった。被験者の状態は、急性冠動脈症候群（非 ST 部分上昇型心筋梗塞）と診断された。治験責任医師によると、深部静脈血栓症、肺塞栓症、関連する胃炎及び胃十二指腸潰瘍と診断される可能性は除外された。心臓専門医によると、COVID-19 ワクチンが本事象の原因である可能性は考えられなかった。非 ST 部分上昇型心筋梗塞の治療薬として dual antiplatelet therapy (clopidogrel and acetylsalicylic acid に加え、その後 combination of acetylsalicylic acid with clopidogrel の投与を開始) 及び enoxaparin が投与された。また、高血圧の治療薬として metoprolol 及び perindopril、脂質異常症の治療薬として rosuvastatin、並びに胸痛の治療薬として glyceryl trinitrate が投与された。被験者のかかりつけ医が、治療薬の投与により脂質異常症を管理した。
翌年　10月17日　トロポニン T は 181ng/L であった。
翌年　10月18日　第2対角枝への薬剤溶出性バルーンを伴う冠血管造影が行われ、梗塞が 99%から 30%に減少した。ステントは留置されなかった。

翌 年　10 月 19 日	経胸壁心エコー像で駆出率 51%（biplane Simpson 法で算出）であり、左室収縮機能は保持されていた。心尖部二腔像で、中隔／心尖前壁の運動低下が認められ、右心室収縮機能は良好であった。右室／左室径は正常であり、顕著な弁異常は認められなかった。トロポニン値は 47ng/L に減少し、絶対リンパ球数は 1.40×10^9/L、トリグリセリド値は 2.6mmol/L 及び高比重リポ蛋白コレステロールは 0.9mmol/L であった。 同日、被験者は退院した。退院時の治療薬は aspirin 及び clopidogrel（12 ヵ月間投与し、その後生涯にわたって抗血小板薬単剤療法を実施）並びに glyceryl trinitrate、metoprolol、perindopril 及び rosuvastatin であった。 急性冠動脈症候群は消失した。本事象に伴う治験薬の処置は投与中断と報告された。
翌 年　11 月 5 日	治験薬投与を再開した。治験責任医師によると、治験薬再開後の胸痛の再発はなかった。翌 年　12 月 10 日に経過観察のための受診を予定した。交絡因子は不安、喫煙及び閉経後高血圧であった。
翌 年　11 月 19 日	最終来院（Week 48）。 被験者は試験を完了し、非盲検継続投与試験である HS0005 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 320mg Q2W/Q4W 群、有害事象名：気管支炎】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：7[redacted] 歳	初回診断：2014 年
既往歴		合併症	
腹部の脂肪吸引、右腋窩の化膿性汗腺炎の切除		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
気管支炎（気管支炎）	198 日	BKZ 320mg Q4W	8 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
中等度	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）	
気管支炎（重篤）		acetylsalicylic acid、bisoprolol、candesartan	

処置及び経過	
20[redacted] 年 9 月 8 日	本試験に参加。元喫煙者（喫煙歴 10 年間、平均 3 本／日）であり、31年前 に禁煙した。
20[redacted] 年 10 月 5 日	BKZ 320mg Q2W 群に無作為化され、導入期間の初回投与を受けた。
翌 年　1 月 31 日	Week 16 に維持期間の初回投与（BKZ 320mg Q4W）を受けた。
翌 年　4 月 20 日	重篤な有害事象として中等度の気管支炎が発現し、被験者は入院した。退院及び治療に関する更なる情報は得られなかった。
翌 年　4 月 27 日	気管支炎は消失した。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　7 月 27 日	治験薬最終投与。
翌 年　10 月 6 日	最終来院（規定外来院、Week 48.1）。 被験者は試験を完了し、非盲検継続投与試験である HS0005 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 320mg Q2W/Q4W 群、有害事象名：腎結石症】

被験者番号：[redacted]	性別：男性	年齢：3[redacted] 歳	初回診断：2012 年
既往歴		合併症	
食道手術及び胃腸形成術、鼠径ヘルニア、鼠径ヘルニア手術、半月板手術、化膿性汗腺炎（臀裂切除）、アトピー性皮膚炎、手根管症候群、肥満、幽門形成		間欠性心膜炎、結膜炎（間欠性鼻炎結膜炎）、黒色表皮腫、尋常性乾癬	
有害事象名（基本語）	発現までの日数	発現時の投与	持続期間
腎結石（腎結石症）	301 日	BKZ 320mg Q4W	4 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
高度	変更なし	回復	関連あり

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）
皮膚炎、湿疹（1 回目）、鼻咽頭炎（1 回目）、頭痛（1 回目）、口腔真菌感染（1 回目）、裂傷、背部痛、口腔真菌感染（2 回目）、紅斑、そう痒症、湿疹（2 回目）、上腹部痛、鼻咽頭炎（2 回目）、ワクチン接種部位疼痛、浮動性めまい、頭痛（2 回目）、腎仙痛（1 回目）、腎結石症（1 回目、重篤）、水腎症、腎結石症（2 回目、非重篤）、腎仙痛（2 回目）、日光皮膚炎	―

処置及び経過	
20[redacted] 年 5 月 25 日	本試験に参加。喫煙者（喫煙歴 18 年間、平均 15 本／日）であった。
20[redacted] 年 6 月 10 日	BKZ 320mg Q2W 群に無作為化され、導入期間の初回投与を受けた。
20[redacted] 年 9 月 30 日	Week 16 に維持期間の初回投与（BKZ 320mg Q4W）を受けた。
翌年　4 月 5 日	被験者は高度の左腹痛を発現した。被験者の状態は高度の腎仙痛（1 回目、非重篤）と診断された。
翌年　4 月 6 日	重篤な有害事象として高度の腎結石症が発現した。被験者は入院し、腹部超音波検査で左腎結石が認められた。被験者の症状は高度の水腎症（非重篤）及び腎結石症と診断された。 同日、腎結石が除去され、JJ 尿管スプリントが左尿管に留置された。予防薬として pantoprazole、血栓予防薬として tinzaparin、腎仙痛の治療薬として diclofenac、piritramide、cefuroxime 及び tamsulosin、並びに腎仙痛及び腎結石症の治療薬として ibuprofen 及び metamizole が投与された。
翌年　4 月 9 日	非重篤な有害事象である腎仙痛（1 回目）及び水腎症は消失した。腎仙痛（1 回目）は治験薬と関連なし、水腎症は治験薬と関連ありと判断された。 同日、被験者は退院した。 重篤な有害事象である腎結石症は消失した。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　4 月 10 日	重篤な有害事象である腎結石症は非重篤な有害事象へ変更された。 同日、非重篤な有害事象として高度の腎仙痛（2 回目）が発現した。腹痛の治療薬として ibuprofen が投与された。本報告時点の腎仙痛（2 回目）及び腎結石症（非重篤）の転帰は「軽快」であった。腎結石症（非重篤）は治験薬と関連あり、腎仙痛（2 回目）は治験薬と関連なしと判断された。
翌年　4 月 13 日	治験薬最終投与。
翌年　5 月 11 日	最終来院（Week 48）。 被験者は試験を完了し、非盲検継続投与試験である HS0005 試験に移行した。
翌年　5 月 30 日	被験者は入院した。
翌年　5 月 31 日	腎結石は外科的に除去された（HS0005 試験で重篤な有害事象として報告）。
翌年　6 月 (日付不明)	残存結石及び汚泥が除去された。
翌年　6 月 2 日	腎結石は消失し、被験者は退院した。

【被験者番号：[redacted]（実施国：米国、人種：黒人又はアフリカ系アメリカ人）、投与群：BKZ 320mg Q2W/Q4W 群、有害事象名：歯膿瘍（2 回）】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：3[redacted] 歳	初回診断：2005 年
既往歴		合併症	
蕁麻疹		ざ瘡、鉄欠乏性貧血、片頭痛、喘息（軽症間欠型喘息）、眼乾燥、赤血球沈降速度亢進、関節痛（股関節痛）、背部痛、関節リウマチ、物質使用（不定期のマリファナ使用）	
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
歯膿瘍［歯膿瘍（1 回目）］ 歯膿瘍のための 2 回目の入院［歯膿瘍（2 回目）］	歯膿瘍（1 回目）：265 日 歯膿瘍（2 回目）：270 日	歯膿瘍（1 回目）：BKZ 320mg Q4W 歯膿瘍（2 回目）：BKZ 320mg Q4W	歯膿瘍（1 回目）：23 日 歯膿瘍（2 回目）：18 日

重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
歯膿瘍（1 回目）：高度 歯膿瘍（2 回目）：高度	歯膿瘍（1 回目）：変更なし 歯膿瘍（2 回目）：投与中断	歯膿瘍（1 回目）：回復 歯膿瘍（2 回目）：回復	歯膿瘍（1 回目）：関連なし 歯膿瘍（2 回目）：関連なし

被験者に発現したすべての有害事象	併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）
皮膚乾燥、ざ瘡、脂漏性皮膚炎、歯膿瘍（1 回目、重篤）、歯膿瘍（2 回目、重篤）	歯膿瘍（1 回目及び 2 回目）：etonogestrel、iron、tretinoin、clindamycin、selenium、*Arachis hypogaea* oil with mineral oil emulsion、docusate 歯膿瘍（2 回目）：amlodipine

処置及び経過	
20[redacted] 年 6 月 29 日	本試験に参加。喫煙者（喫煙歴 8 年間、平均 1 本／日）であった。
20[redacted] 年 7 月 28 日	BKZ 320mg Q2W 群に無作為化され、導入期間の初回投与を受けた。
20[redacted] 年 9 月 4 日	被験者は COVID-19 ワクチン（Moderna 社製）の接種を受けた。
20[redacted] 年 10 月 5 日	被験者は COVID-19 ワクチン（Moderna 社製）の接種を受けた。
20[redacted] 年 11 月 16 日	Week 16 に維持期間の初回投与（BKZ 320mg Q4W）を受けた。
20[redacted] 年 11 月 (日付不明)	臼歯（下部）の破折が発現した。その後数週間にわたって疼痛が増強した。
翌 年　4 月 15 日	顔面腫脹及び疼痛を伴う創傷の悪化が発現した。
翌 年　4 月 18 日	重篤な有害事象として高度の歯膿瘍（1 回目）が発現した。 被験者は高度の歯膿瘍（1 回目）の観察のため、入院した。同日、CT で歯性感染に関連する右下顎骨の軟部組織腫脹が認められた。血液培養も実施した（結果の報告なし）。 同日、歯膿瘍の治療薬として morphine、ampicillin with sulbactam、ketorolac 及び amoxicillin が投与された。
翌 年　4 月 21 日	被験者は退院した。
翌 年　4 月 23 日	重篤な有害事象として高度の歯膿瘍（2 回目）が発現した。 膿瘍ドレナージによって歯膿瘍の悪化が発現した。同日、救急処置室を再訪し、再入院した。血液培養を実施した（結果の報告なし）。CT スキャンを再度実施し、歯膿瘍が認められた。同日、被験者は歯の除去のための緊急手術を受け、膿瘍ドレナージが行われた。治療薬として ampicillin with sulbactam、clindamycin、chlorhexidine、amoxicillin with clavulanate 及び hydrocodone with acetaminophen が投与された。治験責任医師によると、培養検査で陽性となったものはなく（翌 年　4 月 18 日及び 翌 年　4 月 23 日に検体採取）、その他にリスク因子はなかった。
翌 年　4 月 26 日	被験者は退院した。被験者の症状は改善したが、発話困難が発現した。 Week 44 の時点で、治験責任医師は、本事象の再発はないと判断した。 歯膿瘍（1 回目）に伴う治験薬の処置は変更なしと報告された。歯膿瘍（2 回目）に伴う治験薬の処置は投与中断と報告された（直近の治験薬投与は 翌 年　4 月 6 日）。
翌 年　5 月 5 日	治験薬投与を再開した（Week 40）。
翌 年　5 月 10 日	歯膿瘍（1 回目及び 2 回目）は消失した。
翌 年　6 月 1 日	治験薬最終投与。
翌 年　6 月 28 日	最終来院（Week 48）。 被験者は試験を完了し、非盲検継続投与試験である HS0005 試験に移行した。

【被験者番号：[redacted]（実施国：米国、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q2W/Q4W 群、有害事象名：交通事故、ブドウ球菌性創感染】

被験者番号：[redacted]	性別：男性	年齢：4[redacted] 歳	初回診断：2019 年 11 月

既往歴	合併症
足関節部骨折、齲歯、歯周病、右膝膝蓋大腿靭帯再建術、抜歯、皮様嚢腫、類表皮嚢胞切除術、右肩関節鏡検査、左膝関節鏡検査	眼そう痒症、関節痛（左膝痛）、関節脱臼（膝蓋骨脱臼）、関節痛（右膝痛）、関節炎（左膝膝蓋大腿関節炎）

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
入院を伴う自動車事故（交通事故） 創傷感染、入院延長、部位：骨盤創傷、*Staphylococcus aureus*（ブドウ球菌性創感染）	交通事故：278 日 ブドウ球菌性創感染：298 日	交通事故：BKZ 320mg Q4W ブドウ球菌性創感染：BKZ 320mg Q4W	交通事故：41 日 ブドウ球菌性創感染：44 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
交通事故：高度 ブドウ球菌性創感染：中等度	交通事故：該当せず ブドウ球菌性創感染：該当せず	交通事故：回復 ブドウ球菌性創感染：回復	交通事故：関連なし ブドウ球菌性創感染：関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
関節痛（1 回目）、関節痛（2 回目）、眼瞼紅斑、眼瞼浮腫、注射部位反応、コロナウイルス感染、交通事故（重篤）、ブドウ球菌性創感染（重篤）		交通事故及びブドウ球菌性創感染：*Cannabis sativa* 交通事故：ibuprofen、doxycycline ブドウ球菌性創感染：sodium chloride	

処置及び経過

20[redacted] 年 3 月 9 日	本試験に参加。元喫煙者（20 年間、平均 20 本／日）であり、2 年 前 2 月に禁煙した。
20[redacted] 年 4 月 12 日	BKZ 320mg Q2W 群に無作為化され、導入期間の初回投与を受けた。
20[redacted] 年 8 月 2 日	Week 16 に維持期間の初回投与（BKZ 320mg Q4W）を受けた。
20[redacted] 年 12 月 20 日	治験薬最終投与。
翌 年　1 月 3 日	非重篤な有害事象として軽度の COVID-19 症候性感染を発現した。
翌 年　1 月 9 日	COVID-19 症候性感染は消失した。COVID-19 症候性感染は治験薬と関連なしと判断された。被験者は COVID-19 に対する予防接種を受けていなかった。
翌 年　1 月 14 日	重篤な有害事象として高度の交通事故が発現した。 被験者は入院に至る自動車事故に遭った（重症度：高度）。被験者は事故の際、シートベルトを着用していなかった。交通事故の後、複数の手術を受けた。同日、脚を外固定された。
翌 年　1 月 18 日	脚の外固定を外し、大腿骨遠位部の観血的整復固定術（ORIF）を行った。
翌 年　1 月 20 日	寛骨臼の ORIF を行った。
翌 年　1 月 24 日	ORIF-内固定を行った。
翌 年　2 月 3 日	重篤な有害事象として中等度のブドウ球菌性創感染が発現した。 骨盤の創傷部（自動車事故に起因）に中等度の感染が発現し、入院が延長された。
翌 年　2 月 4 日	微生物検査で *Staphylococcus aureus* が認められた。骨盤創傷感染の洗浄及びデブリードマンが行われた。
翌 年　2 月 7 日	前部骨盤創傷感染の洗浄及びデブリードマンが行われた。治療薬として ibuprofen、gabapentin、hydromorphone、fentanyl、oxycodone、ketorolac、acetaminophen、clindamycin、metronidazole、cefazolin、methocarbamol、ondansetron、promethazine、levofloxacin、docusate with *Senna*、lidocaine、ketamine、propofol 及び marijuana が投与された。自動車事故のため、被験者は入院リハビリテーションを受けた。
翌 年　2 月 23 日	被験者は退院した。交通事故及びブドウ球菌性創感染は治験薬の最終投与後に発現したため、両事象に伴う治験薬の処置は該当せずと報告された。 交通事故は消失した。
翌 年　3 月 18 日	ブドウ球菌性創感染は消失した。
翌 年　4 月 19 日	最終来院（規定外来院、Week 48.2）。 被験者は試験を完了し、非盲検継続投与試験である HS0005 試験に移行した。

【被験者番号：[redacted]（実施国：米国、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q2W/Q4W 群、有害事象名：自然流産】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：2[redacted] 歳	初回診断：2014 年 4 月
既往歴		合併症	
虫垂炎、虫垂切除、レンサ球菌性咽頭炎、扁桃摘出、尾骨痛に伴う嚢胞切除		ざ瘡、線維筋痛、不安、うつ病、胃食道逆流性疾患、関節痛、背部痛、悪心、末梢性ニューロパチー、パニック発作、睡眠障害	
有害事象名（基本語）	発現までの日数	発現時の投与	持続期間
妊娠流産（自然流産）	200 日	BKZ 320mg Q4W	1 日

重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
軽度	該当せず	回復	関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
接触性皮膚炎、尿路感染、自然流産（重篤）		—	

処置及び経過	
20[redacted] 年 7 月 27 日	本試験に参加。元喫煙者（6 ヵ月間、平均 2 本／日）であり、10年前 に禁煙した。 BKZ 320mg Q2W 群に無作為化され、導入期間の初回投与を受けた。
20[redacted] 年 8 月 24 日	
20[redacted] 年 8 月 (日付不明)	被験者は progesterone インプラントを使用していたが、試験に参加した直後に有効期限が切れた。被験者は医師に相談し、避妊のため、ethinylestradiol with norethisterone（1 錠／日）経口投与に切り替えた。
20[redacted] 年 12 月 16 日	Week 16 に維持期間の初回投与（BKZ 320mg Q4W）を受けた。
20[redacted] 年 12 月 30 日	最終月経日。
翌 年　1 月 (日付不明)	Progesterone インプラントを除去した。
翌 年　1 月 (日付不明)	被験者は妊娠した（妊娠前の母体の曝露及び妊娠時の母体の曝露、1 回目）。初回妊娠であり、ホルモン避妊法の不成功によるものであった（被験者は 1 回以上、経口避妊薬を服用せず、翌日 2 錠服用することで埋め合わせようとした）。出産予定日は 翌 年　10月 7 日であった。
翌 年　2 月 8 日	治験薬最終投与。
翌 年　2 月 28 日	Ethinylestradiol with norethisterone による治療を終了した。治験薬への曝露は妊娠前及び妊娠前期であった。
翌 年　3 月 8 日	尿ヒト絨毛性ゴナドトロピン妊娠検査で異常は認められなかった。被験者は治験実施計画書からの逸脱（妊娠）のため、試験を中止した（試験早期中止）。
翌 年　3 月 11 日	妊娠前の母体の曝露及び妊娠時の母体の曝露（1 回目）は消失した。両事象に伴う治験薬の処置は投与中止と報告された。 流産（自然流産：軽度）が発現した。妊娠期間は 10 週間と 2 日であった。自然流産は重篤な有害事象と判断された。妊娠中、うつ病、中等度から高度の妊娠悪阻、妊娠糖尿病、甲状腺機能低下症／甲状腺機能亢進症、子癇前症、子癇、子宮頚管無力症、早産、前期破水、胎盤形成異常及び羊水異常の発現はなかった。胎児は、妊娠期間に比して小さい児、子宮内胎児発育遅延及び胎児ジストレス等の状態に関する診断を受けなかった。 自然流産は治験薬の最終投与後に発現したため、本事象に伴う治験薬の処置は該当せずと報告された。同日、自然流産は消失した。
翌 年　4 月 5 日	被験者は再度妊娠した（妊娠前の母体の曝露及び妊娠時の母体の曝露、2 回目）。治験薬への曝露は妊娠前及び妊娠前期であった。
翌 年　7 月 12 日	最終来院（安全性追跡調査来院）。 尿妊娠検査陽性で、妊娠 14 週であった。出産予定日は 翌 々 年　1 月 10 日と計算された。本報告時点で妊娠は継続中であった。

（5）　BKZ 320mg Q2W/Q2W 群

【被験者番号：[redacted]（実施国：イスラエル、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q2W/Q2W 群、有害事象名：糖尿病性潰瘍】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：4[redacted] 歳	初回診断：2018 年
既往歴		合併症	
左手の体内異物除去		そう痒症、喘息、高脂血症、脂肪肝、高血圧、2 型糖尿病	
有害事象名（基本語）	発現までの日数	発現時の投与	持続期間
糖尿病性潰瘍（糖尿病性潰瘍）	285 日	BKZ 320mg Q2W	32 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）
口腔真菌感染、咽頭炎、頭部白癬、インフルエンザ、皮膚びらん、低マグネシウム血症、コロナウイルス感染、そう痒症、皮膚潰瘍、糖尿病性潰瘍（重篤）	cetirizine、salbutamol、atorvastatin、insulin glargine、metformin、amlodipine with valsartan、ibuprofen、lidocaine with prilocaine、paracetamol、butenafine、chloramphenicol with prednisolone、combinations of alginic acid, glucose, glucose oxidase, guaiacol, lactoperoxidase, and macrogol、betamethasone with gentamicin、clindamycin、trolamine

処置及び経過	
20[redacted] 年 9 月 2 日	本試験に参加。喫煙者（喫煙歴 30 年 12 ヵ月間、平均 60 本／日）であった。
20[redacted] 年 10 月 6 日	BKZ 320mg Q2W 群に無作為化され、導入期間の初回投与を受けた。
翌年　1 月 12 日	右足に軽度の皮膚びらんが発現した。治療薬として ibuprofen、combinations of alginic acid, glucose, glucose oxidase, guaiacol, lactoperoxidase, and macrogol、cefalexin、chloramphenicol with prednisolone 及び ciprofloxacin が投与された。
翌年　1 月 26 日	Week 16 に維持期間の初回投与（BKZ 320mg Q2W の継続投与）を受けた。
翌年　6 月 29 日	治験薬投与。その後、糖尿病性潰瘍のため治験薬投与を一時的に中断した。
翌年　7 月 17 日	重篤な有害事象として高度の糖尿病性潰瘍が発現した。 被験者は高度の糖尿病性潰瘍のため入院した。右すね（前部及び後部）の X 線検査で骨髄炎の所見は認められなかった。
翌年　7 月 18 日	右すね潰瘍の組織培養の結果、抗菌薬感受性で液内培養陽性が認められた。
翌年　7 月 19 日	右すね潰瘍の生検で感染を伴う炎症反応が認められた。
翌年　7 月 21 日	CT 血管造影で下肢に異常な血管新生が認められた。
翌年　7 月 26 日	治験薬投与を再開した。
翌年　7 月 27 日	ステントが 2 つ留置された。動脈カテーテル挿入を伴う血管外科手術が行われ、成功した。
翌年　7 月 28 日	Duplex 超音波検査で症状の改善が認められた。
翌年　8 月 5 日	右すね潰瘍の組織培養は陽性であった。
翌年　8 月 10 日	皮膚移植（全層皮膚片 3 片）が行われ、成功した。同日、右すね潰瘍の組織培養は陽性であった。治療薬として oxazepam、cefazolin、prednisone、clopidogrel、cellulose microcrystalline with collagen、acetylsalicylic acid、imipramine、cadexomer、diphenhydramine、enoxaparin、combinations of alginic acid, glucose, glucose oxidase, guaiacol, lactoperoxidase and macrogol、amoxicillin with clavulanate、ciprofloxacin、cefamezine、gentamicin with betamethasone、oxycodone with paracetamol、metamizole、metoclopramide、naloxone with oxycodone、trolamine 及び tramadol が投与された。
翌年　8 月 17 日	右足の皮膚びらんは消失した。
翌年　8 月 22 日	治験薬最終投与。
翌年　9 月 4 日	最終来院（Week 48）。 被験者は試験を完了し、非盲検継続投与試験である HS0005 に移行しなかった。

【被験者番号：[redacted]（実施国：ギリシャ、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q2W/Q2W 群、有害事象名：腹膜炎】

被験者番号：[redacted]	性別：男性	年齢：4[redacted] 歳	初回診断：2015 年
既往歴		合併症	
外科的切開（尾骨）、腎生検		腎症（慢性腎疾患）、末梢静脈疾患（下肢の静脈不全）、脂肪肝、膀胱頚部閉塞	
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
腹膜炎（腹膜炎）	243 日	BKZ 320mg Q2W	8 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）
血小板数増加、好中球百分率増加、好中球数増加、白血球数増加、ヘマトクリット減少（1 回目）、ヘマトクリット減少（2 回目）、ヘモグロビン減少（1 回目）、赤血球数減少（1 回目）、ヘマトクリット減少（3 回目）、ヘモグロビン減少（2 回目）、赤血球数減少（2 回目）、虫垂炎、腹膜炎（重篤）、切開部位合併症、高クロール血症、高カリウム血症、低血糖、脈拍異常	epoetin alfa

処置及び経過	
20[redacted] 年 10 月 7 日	本試験に参加。喫煙者（喫煙歴 34 年間、平均 20 本／日）であった。
20[redacted] 年 10 月 23 日	BKZ 320mg Q2W 群に無作為化され、導入期間の初回投与を受けた。
翌 年　2 月 12 日	Week 16 に維持期間の初回投与（BKZ 320mg Q2W の継続投与）を受けた。
翌 年　6 月 19 日	非重篤な有害事象として中等度の虫垂炎が発現した。同日、発熱、下痢及び腹痛が発現した。
翌 年　6 月 22 日	重篤な有害事象として高度の腹膜炎が発現した。 被験者は発熱、下痢及び腹痛のため、入院した。試験的開腹術を受け、穿孔を伴う壊疽性虫垂炎及び腹膜炎と診断された。同日、虫垂切除を受けた。腹膜炎の治療薬として metronidazole 及び piperacillin with tazobactam が投与された。 虫垂炎は消失した。治験薬と関連なしと報告された。 腹膜炎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 17 日）。
翌 年　6 月 29 日	腹膜炎は消失した。同日、被験者は cefprozil の投与を開始し、退院した。
翌 年　7 月 5 日	非重篤な有害事象として軽度の切開部位合併症（外科手術後の切開部位の漏出）が発現した。
翌 年　7 月 8 日	治験責任医師及び腎臓専門医による検査で、化膿性汗腺炎の増悪は認められず、症状は臨床的に改善していた。同日、スワブ培養のための検体を切開手術部位から採取した。 治療薬を cefprozil から amoxicillin with clavulanic acid に切り替えた。
翌 年　7 月 15 日	治験薬投与を再開した。
翌 年　7 月 29 日	切開部位合併症は消失した。治験薬と関連なしと判断された。
翌 年　9 月 9 日	治験薬最終投与。
翌 年　9 月 23 日	最終来院（Week 48）。 被験者は試験を完了し、非盲検継続投与試験である HS0005 試験に移行した。

【被験者番号：[redacted]（実施国：イタリア、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q2W/Q2W 群、有害事象名：胆石症】

被験者番号：[redacted]	性別：男性	年齢：2[redacted] 歳	初回診断：2019 年 10 月
既往歴		合併症	
左腋窩膿瘍ドレナージ		—	
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）	91 日	BKZ 320mg Q2W	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）	
胆石症（重篤）、コロナウイルス感染、点状角膜炎		—	

処置及び経過	
20[redacted] 年 10 月 20 日	本試験に参加。非喫煙者であった。
20[redacted] 年 11 月 24 日	BKZ 320mg Q2W 群に無作為化され、導入期間の初回投与を受けた。

翌 年　2 月 22 日　重篤な有害事象として高度の胆石症が発現した。
被験者は右季肋部の持続的で刺すような疼痛（発汗を伴い、発熱、悪心及び嘔吐を伴わない）のため救急処置室を受診した。同日、被験者は入院した。被験者の症状は高度の胆石症と診断された。ビデオ胆嚢切除を実施した。治療薬として enoxaparin が投与された。術後合併症は認められなかった。試験中、本事象に関連するその他の症状及び臨床検査値異常は認められなかった。
胆石症に伴う治験薬の処置は変更なしと報告された。

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 (12-64U/L)	Bilirubin (0-20.5µmol/L)	LDH (125-220U/L)
20 Oct 20[redacted] / Screening	Day 0	6	14	90	22	7.0	134
24 Nov 20[redacted] / Baseline	Day 35	12	18	77	23	6.2	152
09 Dec 20[redacted] / Week 2	Day 50	9	15	93	20	9.3	128
21 Dec 20[redacted] / Week 4	Day 62	13	12	62	18	9.3	143
20 Jan 翌年 / Week 8	Day 92	20	14	62	20	6.9	149
17 Feb 翌年 / Week 12	Day 120	13	13	60	18	7.3	145
17 Mar 翌年 / Week 16	Day 148	15	13	94	27	9.0	120
14 Apr 翌年 / Week 20	Day 176	12	14	85	21	6.6	139
12 May 翌年 / Week 24	Day 204	9	15	90	19	9.9	138
09 Jun 翌年 / Week 28	Day 232	15	20	86	18	6.4	149
07 Jul 翌年 / Week 32	Day 260	11	15	89	19	10.0	130
01 Sep 翌年 / Week 40	Day 316	14	20	79	14	9.7	132
29 Sep 翌年 / Week 44	Day 344	8	19	92	14	5.6	NAV
25 Oct 翌年 / Week 48	Day 370	6	15	104	16	6.4	116

NAV：該当せず
a The study day is calculated from the date of informed consent.
Data source(s): HS0003 Week 48 CSR Listing 1.1.1.1、Listing 8.1.1.1.b

翌 年　2 月 24 日　胆石症は消失した。
翌 年　3 月 17 日　Week 16 に維持期間の初回投与（BKZ 320mg Q2W の継続投与）を受けた。
翌 年　10 月 13 日　治験薬最終投与。
翌 年　10 月 25 日　最終来院（Week 48）。
被験者は試験を完了し、非盲検継続投与試験である HS0005 試験に移行した。

【被験者番号：[redacted]（実施国：スイス、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q2W/Q2W 群、有害事象名：汗腺炎（2 回）】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：5[redacted] 歳	初回診断：2011 年 7 月
既往歴		合併症	
不妊手術（受胎不可能）、ニコチン乱用、正色素性正球性貧血		痛風、高コレステロール血症、高血圧、肥満	

有害事象名（基本語）	発現までの日数	発現時の投与	持続期間
化膿性汗腺炎に関連した外陰部の膿瘍（汗腺炎） 化膿性汗腺炎に関連した左右鼠径部、腹部の皺襞及び腋窩（abdominal fold li and axilla li）の膿瘍（汗腺炎）	汗腺炎（2 回目）：204 日 汗腺炎（3 回目）：219 日	汗腺炎（2 回目）：BKZ 320mg Q2W 汗腺炎（3 回目）：BKZ 320mg Q2W	汗腺炎（2 回目）：161 日 汗腺炎（3 回目）：146 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
汗腺炎（2 回目）：高度 汗腺炎（3 回目）：高度	汗腺炎（2 回目）：投与中止 汗腺炎（3 回目）：該当せず	汗腺炎（2 回目）：回復（後遺症あり） 汗腺炎（3 回目）：回復（後遺症あり）	汗腺炎（2 回目）：関連あり 汗腺炎（3 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）	
注射部位反応、痛風、歯感染、汗腺炎（1 回目、非重篤）、汗腺炎（2 回目、重篤）、発疹、肝腫大、脂肪肝、適応障害、ストレス、汗腺炎（3 回目、重篤）、腎不全、低ナトリウム血症、出血性貧血		汗腺炎（2 回目）及び汗腺炎（3 回目）：atorvastatin、telmisartan 汗腺炎（2 回目）：ibuprofen 汗腺炎（3 回目）：pantoprazole、nadroparin、tramadol、metamizole、doxycycline、povidone-iodine	

処置及び経過

20[redacted] 年 10 月 21 日　本試験に参加。アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎結膜炎、気管支喘息及びアレルギーの既往歴はなかった。喫煙者（喫煙歴 10 年間、平均 20 本／日）であった。

20[redacted] 年 11 月 10 日　BKZ 320mg Q2W 群に無作為化され、導入期間の初回投与を受けた。

翌年　3 月 2 日　Week 16 に維持期間の初回投与（BKZ 320mg Q2W の継続投与）を受けた。

翌年　3 月 21 日　非重篤な有害事象として中等度の汗腺炎（1 回目、化膿性汗腺炎に関連した疼痛の悪化）が発現した。治療薬として ibuprofen が投与された。

翌年　10 月 31 日　汗腺炎（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 1 日　重篤な有害事象として高度の汗腺炎（2 回目、外陰部）が発現した。
恥丘に疼痛及び腫脹が発現した。

膿瘍及び炎症性結節の総数を下表に示した。

Date/Visit	Study Day[a]	Total AN Count	Abscess	Inflammatory Nodules
21 Oct 20[redacted] / Screening	Day 0	10	0	10
10 Nov 20[redacted] / Baseline	Day 20	11	0	11
24 Nov 20[redacted] / Week 2	Day 34	11	0	11
08 Dec 20[redacted] / Week 4	Day 48	9	0	9
03 Jan 翌年 / Week 8	Day 74	6	0	6
02 Feb 翌年 / Week 12	Day 104	9	0	9
02 Mar 翌年 / Week 16	Day 132	7	0	7
29 Mar 翌年 / Week 20	Day 159	6	0	6
26 Apr 翌年 / Week 24	Day 187	9	0	9
24 May 翌年 / Week 28	Day 215	8	1	7
13 Sep 翌年 / Early Termination	Day 327	4	0	4

AN：膿瘍及び炎症性結節
a The study day is calculated from the date of informed consent.
Data source(s): HS0003 Week 48 CSR Listing 1.1.1.1、Listing 1.4.1.1、Listing 6.1.2.1、Listing 6.1.3.1

翌年　6 月 7 日　化膿性汗腺炎による外陰部の膿瘍が開放したため、被験者は緊急入院した。重複感染を伴う高度の外陰部膿瘍（4～5cm で、膿瘻形成を伴い恥丘に認められる）と診断された。被験者には両鼠径部及び肛門部に複数の炎症性結節及び瘢痕があった。両腋窩には炎症性結節、複数の索状瘢痕及び悪臭を伴う分泌物があった。
同日、創傷スワブで *Streptococcus milleri* 及び嫌気性混合細菌叢が認められた。

翌 年　6 月 8 日	潰瘍スワブで *S. milleri* 群（+++）、皮膚細菌叢（++）及び嫌気性混合細菌叢（+++）陽性であった。白血球数 13.3g/L（基準範囲の報告なし）及び CRP 27mg/L（基準範囲の報告なし）であった。治療薬として ibuprofen、metamizole、tramadol、doxycycline、pantoprazole、nadroparin、nystatin with zinc oxide、povidone-iodine、halometasone with triclosan、triclosan、amoxicillin with clavulanic acid 及び enoxaparin が投与された。創傷ケア（創傷洗浄）が毎日行われた。
翌 年　6 月 9 日	白血球数 23.1g/L 及び CRP 17mg/L であった。 治験薬最終投与。 被験者は鎮痛療法を受け、良好な状態で退院した。経過観察が翌週に予定された。退院時の治療薬として tramadol、ibuprofen、metamizole 及び pantoprazole が投与された。毎回の創傷洗浄前の oxycodone 及び tramadol drops の服用が指導された。
翌 年　6 月 14 日	そう痒を伴い、不連続で中心部に芯のある斑状丘疹状発疹が発現した。臨床画像及び組織画像で発疹（薬剤誘発性発疹）（軽度、非重篤）が示唆された。治験責任医師によると、本事象は最近の ibuprofen（翌 年　6 月 9 日～翌 年　6 月 15 日）及び doxycycline（翌 年　6 月 14 日～翌 年　6 月 15 日）投与に起因する可能性があった。両薬剤に対する前感作が認められた。 左乳腺下スワブで皮膚細菌叢（++）及び嫌気性混合細菌叢（+++）陽性であった。左鼠径部スワブで *S. milleri*（++++）陽性であり、真菌類は認められず、選択培養で *Staphylococcus aureus* 陰性であった。治療薬として mometasone 及び combination of chlorphenamine, dextromethorphan, guaifenesin, and phenylephrine が投与された。
翌 年　6 月 16 日	重篤な有害事象として高度の汗腺炎（3 回目、鼠径部及び腹部の皺襞）が発現した。 被験者は、主に陰部に認められた膿瘍及び瘻孔形成を伴う既知の化膿性汗腺炎、並びに右大陰唇部の 7×3cm の深部潰瘍形成のため、再入院した。左右鼠径部、腹部の皺襞及び腋窩の膿瘍（化膿性汗腺炎に関連）と診断された。同日、CRP は 30mg/L で、白血球数は最高で 15.6g/L であった。発熱はなく、DLQI は 29 であった。組織像はウイルス様発疹と一致しており、表皮には連続した編み目状を呈し、正常角化した胼胝（一部に顕著な空胞変性を伴う）が認められた。壊死性の角化細胞は認められなかった。真層上皮には、非常にまばらで、多くが血管周囲性であるリンパ組織球系炎症性浸潤が認められ、真皮乳頭層には非常に不連続的な浮腫性剥離が認められた。過ヨウ素酸シッフ染色で、赤血球溢出並びに好酸性顆粒球及び真菌感染の特徴を示すエビデンスは認められなかった。治験責任医師によると、本事象は積極的なニコチン乱用及び肥満（BMI 34kg/m^2）に関連していた。 非重篤な有害事象として軽度の肝腫大、脂肪肝、適応障害及びストレスが発現した。肝臓超音波画像で脂肪肝及び肝腫大が認められた。A 型肝炎免疫グロブリン G が陽性であったことを除き、肝炎血清学検査値（A／B／C／E）の低下に顕著なものは認められなかった。ヒト免疫不全ウイルス及び肝臓血清学検査で陰性であった。社会心理的ストレス状況のため、被験者はパストラルケア及び精神科を受診した。薬物治療は適応障害に適応されず、心理的ケアが推奨された。本報告時点で、脂肪肝、適応障害及びストレスの転帰はいずれも「未回復」であった。本報告時点で、肝腫大の転帰は「不明」であった。肝腫大、脂肪肝、適応障害及びストレスは治験薬と関連なしと判断された。
翌 年　6 月 17 日	右鼠径部から外陰部までの領域及び左腋窩の切除を行った。術中組織学的検査で切除した検体から、瘻管を全切除した反対型ざ瘡及び瘻孔形成部位全体におけるリンパ性／血漿／細胞性炎症反応（急性及び慢性）の所見と一致する、瘻孔様の陥凹を伴う表皮が認められた。術中微生物検査で、*S. milleri* 陽性（++++）であり、真菌類及び抗酸菌の増殖は認められなかった（選択培養の実施は保留となった）。被験者は wet-to-dry ドレッシング法を用いた左腋窩の根治的切除並びに右鼠径陰唇及び右大陰唇の部分切除を受けた。また、大腿部からの伸展皮弁により陰唇を再建する形成手術を受け、ドレナージの排液が容易になった。amoxicillin with clavulanic acid 及び詳細不明の鎮痛薬が投与された。
翌 年　6 月 (日付不明)	孤立性の γ-グルタミルトランスフェラーゼ上昇の進行が認められた。発現時間との関連性及び経過から、本事象は amoxicillin 及び clavulanic acid 投与に関連する可能性が最も高いと考えられた。経過観察での確認で、γ-グルタミルトランスフェラーゼ値の緩やかな低下が認められた。
翌 年　6 月 (日付不明)	クレアチニンは 150μmol/L であった（20[redacted] 年の最後の測定値は正常であった）。初回測定時の推算糸球体濾過率は 34mL/min であり、水分補給後に 33mL/min（正常値）に戻った。
翌 年　6 月 18 日	非重篤な有害事象として高度の腎不全（腎機能不全）が発現した。治療薬として metolazone が投与された。
翌 年　6 月 21 日	発疹（薬剤誘発性発疹）は消失した。治験薬と関連なしと判断された。

翌年　6月22日	非重篤な有害事象として、利尿剤（metolazone）の使用に起因する軽度の低ナトリウム血症が発現した。
翌年　6月27日	腎臓専門医を受診後、metolazoneの投与を中止した。腎不全は消失した。本報告時点で、低ナトリウム血症の転帰は「不明」であった。腎不全及び低ナトリウム血症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軽度の出血性貧血が発現した。同日、葉酸は4.2mmol/L（基準範囲：8.8mmol/L超）であった。治療薬としてfolic acid（5mg/日を2週間投与し、その後1週間につき1回投与）が投与された。本報告時点で、出血性貧血の転帰は「未回復」であった。治験薬と関連なしと判断された。
翌年　6月30日	被験者は退院した。退院時の治療薬はmetamizole、folic acid、atorvastatin、candesartan、enoxaparin、disodium undecylenamide sulfosuccinate、combination of chlorphenamine, dextromethorphan, guaifenesin, and phenylephrine、povidone-iodine、octenidin、sodium chloride（創傷洗浄に使用）、sodium picosulfate及びoxycodoneであった。 汗腺炎（2回目、外陰部）に伴う治験薬の処置は投与中止と報告された。治験薬の投与中止後、本事象の症状は軽減した。汗腺炎（3回目、鼠径部及び腹部の皺襞）は治験薬最終投与後に発現したため、汗腺炎（3回目）に伴う治験薬の処置は該当せずと報告された。
翌年　11月8日	汗腺炎（2回目及び3回目）の転帰は「回復（詳細不明の後遺症あり）」であった。創傷は治癒しつつあったが、依然として開放創であった。 被験者は汗腺炎（2回目、外陰部）のため試験を中止した。 最終来院（安全性追跡調査来院）。

【被験者番号：[redacted]（実施国：フランス、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q2W/Q2W群、有害事象名：汗腺炎】

被験者番号：[redacted]	性別：男性	年齢：2[redacted]歳	初回診断：2013年
既往歴		合併症	
仙尾部嚢胞切除、仙尾部嚢胞切除		家族性地中海熱	
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
化膿性汗腺炎に起因する肛門周囲膿瘍の再発（汗腺炎）	56日	BKZ 320mg Q2W	133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）	
失神、汗腺炎（重篤）、発熱、鼻炎、上腹部痛、毛包炎、皮膚真菌感染、間擦疹（1回目）、膿疱性皮疹、結膜炎、アトピー性皮膚炎、間擦疹（2回目）		colchicine	
処置及び経過			
20[redacted]年9月14日	本試験に参加。非喫煙者であった。		
20[redacted]年9月30日	BKZ 320mg Q2W群に無作為化され、導入期間の初回投与を受けた。		

20[redacted] 年 11 月 24 日	重篤な有害事象として高度の汗腺炎（化膿性汗腺炎に起因する肛門周囲膿瘍の再発）が発現した。 被験者は化膿性汗腺炎に起因する肛門周囲膿瘍の再発（高度）のため入院した。臨床検査は行われなかった。同日、広汎切除が行われ、治療薬として tramadol が投与された。

膿瘍及び炎症性結節の総数を下表に示した。

Date/Visit	Study Day[a]	Total AN Count	Abscess	Inflammatory Nodules
14 Sep 20[redacted] /Screening	Day 0	6	1	5
30 Sep 20[redacted] /Baseline	Day 16	21	3	18
12 Oct 20[redacted] /Week 2	Day 28	11	0	11
28 Oct 20[redacted] /Week 4	Day 44	17	2	15
23 Nov 20[redacted] /Week 8	Day 70	9	1	8
03 Jan 翌年 /Week 14	Day 111	10	1	9
20 Jan 翌年 /Week 16	Day 128	19	2	17
17 Feb 翌年 /Week 20	Day 156	24	1	23
17 Mar 翌年 /Week 24	Day 184	7	1	6
10 May 翌年 /Week 32	Day 238	7	1	6
07 Jun 翌年 /Week 36	Day 266	4	0	4
07 Jul 翌年 /Week 40	Day 296	5	1	4
01 Aug 翌年 /Week 44	Day 321	3	1	2
01 Sep 翌年 /Week 48	Day 352	1	0	1

AN：膿瘍及び炎症性結節
a The study day is calculated from the date of informed consent.
Data source(s): HS0003 Week 48 CSR Listing 1.1.1.1、Listing 1.4.1.1、Listing 6.1.2.1、Listing 6.1.3.1

20[redacted] 年 11 月 (日付不明)	治験薬投与が一時的に中断された。
20[redacted] 年 11 月 29 日	被験者は COVID-19 ワクチン（Pfizer 社製）の初回接種を受けた。
20[redacted] 年 12 月 21 日	被験者は COVID-19 ワクチン（Pfizer 社製）の 2 回目接種を受けた。
翌年　1 月 3 日	治験薬投与を再開した。
翌年　1 月 20 日	Week 16 に維持期間の初回投与（BKZ 320mg Q2W の継続投与）を受けた。
翌年　4 月 5 日	汗腺炎（化膿性汗腺炎に起因する肛門周囲膿瘍の再発）は消失した。本事象に伴う治験薬の処置は投与中断と報告された。
翌年　8 月 19 日	治験薬最終投与。
翌年　9 月 1 日	最終来院（Week 48）。 被験者は試験を完了し、非盲検継続投与試験である HS0005 試験に移行した。

【被験者番号：[redacted]（実施国：米国、人種：黒人又はアフリカ系アメリカ人）、投与群：BKZ 320mg Q2W/Q2W 群、有害事象名：脳梗塞】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：6[redacted] 歳	初回診断：2014 年
既往歴		合併症	
眼部新生物（左眼腫瘤）、左眼腫瘤の外科的除去、慢性副鼻腔炎、副鼻腔手術、腰椎狭窄症に伴う背部手術、コルポスコピー、腰椎椎間関節注入（腰椎 4/5、L5/S1）		ニコチン依存、腰部脊柱管狭窄症、変形性関節症、高血圧、胃食道逆流性疾患、高脂血症、うつ病、末梢血管障害、慢性閉塞性肺疾患、子宮頚部上皮異形成	
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
左前頭後部皮質下領域の梗塞（脳梗塞）	121 日	BKZ 320mg Q2W	4 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）	
感覚鈍麻、錯感覚、呼吸困難、脳梗塞（重篤）		omeprazole、amitriptyline、ibuprofen、metoprolol、tizanidine、gabapentin、hydrochlorothiazide、lisinopril、spironolactone、pravastatin、acetylsalicylic acid、zinc gluconate、doxycycline、nicotine、bupropion	
処置及び経過			
20[redacted] 年 5 月 20 日	本試験に参加。喫煙者（喫煙歴 50 年間、平均 15 本／日）であった。心リスク因子としてニコチン依存（喫煙歴 50 年間）、高血圧及び高脂血症があった。家族歴として、母親に弁膜性心疾患、高血圧及び心臓発作があった。脳卒中、てんかん又は神経変性疾患、及び中枢神経系悪性腫瘍の既往歴及び家族歴はなかった。		

20[redacted] 年 6 月 15 日　BKZ 320mg Q2W 群に無作為化され、導入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軽度の呼吸困難、感覚鈍麻及び錯感覚が発現した。本報告時点で呼吸困難の転帰は「軽快」であり、感覚鈍麻及び錯感覚の転帰は「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。

20[redacted] 年 10 月 5 日　Week 16 に維持期間の初回投与（BKZ 320mg Q2W の継続投与）を受けた。

20[redacted] 年 10 月 13 日　重篤な有害事象として高度の脳梗塞が発現した。

急性虚血性脳卒中が懸念される急性の会話困難が発現し、被験者は救急科を受診した。会話困難の発現時、発汗、右手のしびれ感、失語症の急性発現、発汗、軽度の右測定障害、神経過敏及び右手の脱力も発現していた。神経学的検査で失語症が認められ、顔面非対称は認められず、強さは 5 段階中 5 であった。その他の身体検査の結果は正常であった。バイタルサインは正常であった。心電図で洞性頻脈（107bpm）、正常軸、軽度の ST 低下及び下壁 Q 波が認められた。頭部 CT スキャンで出血は認められなかった。CT 潅流検査で、虚血領域である左中心溝近傍に灌流時間の延長（4.0 秒超）を示す小病巣が認められた。しかし、顕著な虚血又は大規模な領域梗塞は認められなかった。非造影脳 MRI スキャンで、左前頭葉後部皮質下領域及び右大鉗子を包含する微小領域の制限拡散が認められ、最近、左後頭部皮質下領域の梗塞が生じたことが懸念された。急性頭蓋内出血は認められなかった。急性虚血性脳卒中に対する治療薬として血栓溶解薬が投与された。治験薬投与が一時的に中断された。COVID-19 検査及び毒物検査の結果は陰性であった。臨床検査では、軽度のクレアチニン上昇性の貧血を除き、顕著な検査値が認められた。

臨床検査の結果を下表に示した。

Date	Study Day[a]	Test	Result	Normal range
28 Jul 20[redacted]	Day 69	Blood creatinine	1	NAV
		Blood glucose	100	
		Blood urea	33	
13 Oct 20[redacted]	Day 146	Blood cholesterol	172	NAV
		Blood creatinine	1.3	
		Blood glucose	157	
		Blood triglycerides	52	
		Blood urea	29	
		High density lipoprotein	52	
		Low density lipoprotein	117	
		Troponin I	17ng/L	3-15
14 Oct 20[redacted]	Day 147	Troponin I	29ng/L	3-15

NAV：該当せず

a The study day is calculated from the date of informed consent.

Data source(s): CIOMS# 20[redacted]049546、HS0003 Week 48 CSR Listing 1.1.1.1

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)
20 May 20[redacted] /Screening	Day 0	114/71	70
15 Jun 20[redacted] /Baseline	Day 26	147/88	78
22 Jun 20[redacted] /Week 1	Day 33	131/77	90
29 Jun 20[redacted] /Week 2	Day 40	132/86	78
12 Jul 20[redacted] /Week 4	Day 53	145/83	80
11 Aug 20[redacted] /Week 8	Day 83	120/76	72
07 Sep 20[redacted] /Week 12	Day 110	166/95	98
05 Oct 20[redacted] /Week 16	Day 138	136/79	81
20 Oct 20[redacted] /Week 18	Day 153	159/85	78
03 Nov 20[redacted] /Week 20	Day 167	108/77	72
01 Dec 20[redacted] /Week 24	Day 195	111/76	91
29 Dec 20[redacted] /Week 28	Day 223	134/85	108
26 Jan 翌年 /Week 32	Day 251	155/97	100
23 Feb 翌年 /Week 36	Day 279	123/78	85
23 Mar 翌年 /Week 40	Day 307	145/89	98
20 Apr 翌年 /Week 44	Day 335	123/82	98
18 May 翌年 /Week 48	Day 363	123/83	97

a The study day is calculated from the date of informed consent.

Data source(s): HS0003 Week 48 CSR Listing 1.1.1.1、Listing 9.1.1.1

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)	Findings
20 May 20[redacted] / Screening	Day 0	69	865	185	81	404	434	424	Normal
05 Oct 20[redacted] / Week 16	Day 138	79	759	175	87	377	432	413	Abnormal; Incomplete right bundle branch block, Suspect limb electrodes reversed, interpretation assumes reversal
26 Jan 翌年 / Week 32	Day 251	101	595	145	86	329	426	391	Normal; Sinus tachycardia
18 May 翌年 / Week 48	Day 363	93	647	166	90	359	446	415	Normal

a The study day is calculated from the date of informed consent.
Data source(s): HS0003 Week 48 CSR Listing 1.1.1.1、Listing 9.3.1.1、Listing 9.3.2.1

20[redacted] 年 10 月 14 日	血栓溶解薬が投与された。合併症の報告はなかった。MRI で左前頭葉後部皮質下領域の顕著な梗塞が認められた。病因は原因不明の塞栓性脳卒中であった。左前頭葉後部皮質下領域の梗塞の前駆症状はなかった。経胸壁心エコー像で、駆出率 60%～65%であった。右室収縮機能及び左室駆出率は正常であり、左心室血栓及び左心房拡張は認められなかった。頚動脈超音波検査で顕著な所見は認められなかった。いずれの頚動脈系も開存し、顕著な血行動態異常又は血流を阻害する狭窄はなかった。血圧コントロールのため clevidipine が投与された。
20[redacted] 年 10 月 16 日	被験者は言語療法、禁煙カウンセリング及び 30 日間の心モニタリングによる経過観察を伴い退院した。脳卒中の予防及び高脂血症の治療薬として acetylsalicylic acid 及び atorvastatin が投与された。脳卒中の病因は不明であったが、頭蓋内アテローム動脈硬化性疾患に起因する可能性が考えられた。 脳梗塞は消失した。本事象に伴う治験薬の処置は投与中断と報告された。
20[redacted] 年 10 月 22 日	治験薬投与を再開した。
翌年　5 月 3 日	治験薬最終投与。
翌年　5 月 18 日	最終来院（Week 48）。 被験者は試験を完了し、非盲検継続投与試験である HS0005 試験に移行した。

【被験者番号：[redacted]（実施国：米国、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q2W/Q2W 群、有害事象名：敗血症】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：3[redacted] 歳	初回診断：2000 年
既往歴		合併症	
卵管結紮、蛋白尿		季節性アレルギー、月経過多（重度の周期的な月経過多）、不安、耐糖能障害（2 型糖尿病前症）、高血圧、肥満、高脂血症、頭痛	
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
敗血症（敗血症）	362 日	BKZ 320mg Q2W	5 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
高度	該当せず	回復	関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
接触性皮膚炎、汗腺炎、白血球増加症、敗血症（重篤）、甲状腺腫瘤、咽頭炎		ketoconazole、amlodipine、metformin、ciclosporin	

処置及び経過

20[redacted] 年 6 月 15 日	本試験に参加。非喫煙者であった。
20[redacted] 年 7 月 2 日	BKZ 320mg Q2W 群に無作為化され、導入期間の初回投与を受けた。
20[redacted] 年 10 月 28 日	Week 16 に維持期間の初回投与（BKZ 320mg Q2W の継続投与）を受けた。
翌年　5 月 24 日	治験薬最終投与。
翌年　6 月 26 日	非重篤な有害事象として中等度の汗腺炎（化膿性汗腺炎の悪化）が発現した。

翌 年　6 月 28 日	重篤な有害事象として高度の敗血症が発現した。 化膿性汗腺炎の悪化に起因する敗血症が発現し、被験者は入院した。同日、非重篤な有害事象として中等度の白血球増加症が発現した。血液検査で単球数 1.11×10^9/L（基準範囲：0.24～0.63×10^9/L）であった。抗生物質の静脈内投与が複数回行われた。敗血症の治療薬として lidocaine、敗血症及び化膿性汗腺炎の悪化の治療薬として vancomycin 及び sodium chloride、化膿性汗腺炎の悪化の治療薬として nabumetone、orphenadrine、amoxicillin、clindamycin 及び ceftriaxone、並びに白血球増加症の治療薬として enoxaparin が投与された。
翌 年　6 月 29 日	血中単球数 0.92×10^9/L であった。治験責任医師によると、培養検査は行われなかった。
翌 年　7 月 2 日	敗血症は消失した。敗血症は治験薬最終投与の 36 日後に発現したため、本事象に伴う治験薬の処置は該当せずと報告された。
翌 年　7 月 3 日	化膿性汗腺炎の悪化は消失し、被験者は退院した。本報告時点で、白血球増加症の転帰は「未回復」であった。化膿性汗腺炎の悪化及び白血球増加症は治験薬と関連なしと判断された。
翌 年　10 月 21 日	最終来院（安全性追跡調査来院）。 被験者は試験を完了し、非盲検継続投与試験である HS0005 試験に移行しなかった。

【被験者番号：[redacted]（実施国：米国、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q2W/Q2W 群、有害事象名：蜂窩織炎】

被験者番号：[redacted]	性別：男性	年齢：6[redacted] 歳	初回診断：2016 年
既往歴		合併症	
虫垂炎、虫垂切除、膀胱癌、痔核、痔核切除		薬物過敏症（sulfonamide 系薬物アレルギー）、心雑音、背部痛、耐糖能障害［前糖尿病（2 型）］、頚部痛、脊柱管狭窄症、睡眠時無呼吸症候群	
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
蜂窩織炎（蜂窩織炎）	310 日	BKZ 320mg Q2W	16 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）	
2 型糖尿病、複視、高血圧、悪心、疼痛、低血圧、蜂窩織炎（重篤）		Ibuprofen、naproxen、metformin、lisinopril	

処置及び経過

20[redacted] 年 1 月 14 日	本試験に参加。非喫煙者であった。
20[redacted] 年 2 月 10 日	BKZ 320mg Q2W 群に無作為化され、導入期間の初回投与を受けた。
20[redacted] 年 6 月 2 日	Week 16 に維持期間の初回投与（BKZ 320mg Q2W の継続投与）を受けた。
20[redacted] 年 12 月 1 日	治験薬最終投与。
20[redacted] 年 12 月 12 日	非重篤な有害事象として中等度の悪心及び体の疼痛が発現した。
20[redacted] 年 12 月 15 日	非重篤な有害事象として高度の低血圧が発現した。同日、血圧 67/47mmHg、脈拍数 88bpm（正常）であった。治験責任医師が被験者を診察し、救急処置室の受診を推奨した。治験薬は投与されなかった。
20[redacted] 年 12 月 16 日	重篤な有害事象として高度の蜂窩織炎が発現した。同日、被験者は入院した。治療薬として詳細不明の抗生物質が投与された。
20[redacted] 年 12 月 31 日	蜂窩織炎は消失した。蜂窩織炎に伴う治験薬の処置は投与中止と報告された。非重篤な有害事象である悪心、体の疼痛及び低血圧は消失した。いずれの事象も治験薬と関連なしと報告された。
翌 年　3 月 9 日	最終連絡。 被験者は蜂窩織炎のため試験を中止した。

【被験者番号：[redacted]（実施国：米国、人種：黒人又はアフリカ系アメリカ人）、投与群：BKZ 320mg Q2W/Q2W 群、有害事象名：糖尿病性足病変、自殺念慮、蜂巣炎】

被験者番号：[redacted]	性別：男性	年齢：2[redacted] 歳	初回診断：2007 年
既往歴		合併症	
高血圧		2 型糖尿病、物質使用（マリファナ使用）、過角化（右母趾の潰瘍形成前の胼胝の悪化）、うつ病、ビタミン D 減少、ケロイド瘢痕、頭部乳頭状皮膚炎	
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
糖尿病性足部潰瘍の増悪（糖尿病性足病変） 自殺念慮（自殺念慮） 右足蜂巣炎（蜂巣炎）	糖尿病性足病変：189 日 自殺念慮：246 日 蜂巣炎：247 日	糖尿病性足病変：BKZ 320mg Q2W 自殺念慮：BKZ 320mg Q2W 蜂巣炎：BKZ 320mg Q2W	糖尿病性足病変：不明 自殺念慮：5 日 蜂巣炎：6 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
糖尿病性足病変：高度 自殺念慮：高度 蜂巣炎：高度	糖尿病性足病変：投与中断 自殺念慮：変更なし 蜂巣炎：変更なし	糖尿病性足病変：不明 自殺念慮：回復 蜂巣炎：回復	糖尿病性足病変：関連なし 自殺念慮：関連なし 蜂巣炎：関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
爪囲炎、口腔カンジダ症（1 回目）、糖尿病性足病変（重篤）、胃食道逆流性疾患、処置による疼痛、自殺念慮（重篤）、蜂巣炎（重篤）、口腔カンジダ症（2 回目）		糖尿病性足病変、自殺念慮及び蜂巣炎：ergocalciferol 自殺念慮及び蜂巣炎：paracetamol、omeprazole 自殺念慮：isophane insulin human	

処置及び経過

20[redacted] 年 10 月 21 日	本試験に参加。小児期に性的虐待の被害を受け、うつ病の家族歴があった。過去の自殺企図、精神病の既往歴、及びそれらに関連する入院はなかった。非喫煙者であった。
20[redacted] 年 11 月 18 日	BKZ 320mg Q2W 群に無作為化され、導入期間の初回投与を受けた。
翌年　3 月 9 日	Week 16 に維持期間の初回投与（BKZ 320mg Q2W の継続投与）を受けた。
翌年　5 月 25 日	重篤な有害事象として高度の糖尿病性足病変（糖尿病性足部潰瘍の増悪）が発現した。被験者は高度の糖尿病性足部潰瘍の悪化のため救急処置室を受診し、足指切断（整形外科医の助言に基づく）のため入院した。脚に損傷及び虫刺されはなかった。X 線検査の結果は正常であったが、感染に対する臨床的懸念があった。右足の X 線検査で、骨髄炎を示唆する潜在的な骨破壊は認められなかった。初回治療薬として vancomycin が静脈内投与された。
翌年　5 月 28 日	被験者は右母趾の切断を受けた。右母趾切断後、治療薬として paracetamol、amoxicillin with clavulanic acid 及び oxycodone が投与された。被験者は退院した。治験責任医師によると、X 線検査で骨髄炎を示すエビデンスは認められず、骨髄炎を示唆する培養陽性及び病理学的データもなかった。 糖尿病性足病変（糖尿病性足部潰瘍の増悪）に伴う治験薬の処置は投与中断と報告された（直近の治験薬投与は 翌年　5 月 21 日）。
翌年　6 月 3 日	ブドウ糖値が 23.53mmol/L に上昇した（基準範囲：4.1～7.74mmol/L）。
翌年　6 月 7 日	oxycodone 及び amoxicillin with clavulanic acid の投与を中止した。
翌年　6 月 17 日	治験薬の投与を再開した。被験者は整形外科医による経過観察を予定した。

翌 年　7 月 21 日　重篤な有害事象として高度の自殺念慮が発現した。同日、非重篤な有害事象として軽度の術後足部痛が発現した。

C-SSRS スコアを下表に示した。

Date/Visit	Study Day[a]	Question	Response
21 Oct 20[redacted] / Screening	Day 0	Wish to be dead-life	No
		Non-specific suicide thought-life	No
		Actual attempt-life	No
		Interrupted attempt-life	No
		Aborted attempt-life	No
		Preparatory acts/behavior-life	No
		Non-suicidal self-injurious behavior	No
18 Nov 20[redacted] / Baseline	Day 28	Wish to be dead	No
		Non-specific suicide thought	No
		Actual attempt	No
		Interrupted attempt	No
		Aborted attempt	No
		Preparatory acts/behavior	No
		Non-suicidal self-injurious behavior	No
29 Jun 翌年 / Week 32	Day 251	Wish to be dead	No
		Non-specific suicide thought	No
		Actual attempt	No
		Interrupted attempt	No
		Aborted attempt	No
		Preparatory acts/behavior	No
		Non-suicidal self-injurious behavior	No
28 Jul 翌年 / Week 36	Day 280	Wish to be dead	No
		Non-specific suicide thought	No
		Actual attempt	No
		Interrupted attempt	No
		Aborted attempt	No
		Preparatory acts/behavior	No
		Non-suicidal self-injurious behavior	No
25 Aug 翌年 / Early Termination	Day 308	Wish to be dead	No
		Non-specific suicide thought	No
		Actual attempt	No
		Interrupted attempt	No
		Aborted attempt	No
		Preparatory acts/behavior	No
		Non-suicidal self-injurious behavior	No

a The study day is calculated from the date of informed consent.
Data source(s): HS0003 Week 48 CSR Listing 1.1.1.1、Listing 9.5.1.1

被験者は自殺念慮に伴う精神医学的評価のため、救急科を受診した。精神科医の診察によると、被験者は冷静で、協力的であり、清明で見当識があるように見えた。同日時点で、過去に自殺企図、終夜の行動の問題、異常運動、幻覚及び妄想が発現したことはなかった。被験者には公正な洞察力、判断力及び抑うつ気分があった。来院前後の C-SSRS スコアは正常であった。殺人念慮（叔父を傷害するという消極的な念慮）及び自殺念慮（薬物過量服用の消極的な計画）が発現したが、気分の悪化のため具体的な計画を伴わなかった。被験者は、生活の中にこれらの感情の原因となるストレスの多い出来事があったが、その出来事は早期に解消され、再び発生することはなかったと報告した。PHQ-9 スコアは 14.5 であった。精神科医の診察中、被験者は殺人念慮及び自殺念慮を否定した。妄想様観念が強くなり、被験者は誰かが自分を傷害しようとしていると信じ、観念の競合があった。内的刺激に対する反応はないように見られ、思考途絶は認められなかった。過去 1～2 ヵ月でうつ病が悪化し、泣き止まないことが増え、集中力低下、快感消失、不眠症及び頻繁な食欲の変動が発現した。被験者は最近の個人的なストレス要因［仕事、最近の性犯罪の告発（有罪判決を受けなかった）、配偶者がいないこと、及び過体重］に気づいていた。被験者に自殺念慮を実行する意図はなく、自傷手段の詳細な計画もなかった。被験者の家族は支援的であり、被験者に気分障害の治療を受けることを推奨した。療法士は、被験者に救急科を受診し、更に診察を受けることを指示した。同日、精神科医の回診での診察を受けた後、被験者は自殺企図、不安の増加、うつ病の悪化、感染及び術後足部痛に対する更なる治療のために入院した。感染の原因は急性精神病／自殺企図ではなかった。潜在的な術後母趾感染の治療薬として doxycycline、自殺企図の治療薬として sertraline が投与された。身体検査の結果は正常であった。アニオンギャップ 9mmol/L（基準範囲：10～17mmol/L）、ヘモグロビン 13.4g/dL（基準範囲：14～17g/dL）及びブドウ糖 226mg/dL（基準範囲：70～179mg/dL）であった。

翌 年　7 月 22 日	重篤な有害事象として高度の右足蜂巣炎が発現した。 同日、被験者は足部痛を訴えた時に潜在的な感染に気づいた。被験者は医学的管理のため入院し、高度の右足蜂巣炎のため入院を延長した。cefepime 及び vancomycin を含む抗生物質が静脈内投与された。同日、白血球数は 14.7×10^9/L（基準範囲：4～10×10^9/L）であった。治験責任医師によると、腫脹／紅斑／ドレナージを伴わない外科的変化があり、画像で膿瘍／小胞形成のエビデンスは認められなかった。血液培養で増殖は認められなかった。同日、insulin lispro with protamin-lispro の投与を開始した。足の X 線検査及び MRI で感染の徴候は認められなかった。入院中、白血球増加症は安定しており、発熱はなかった。
翌 年　7 月 23 日	白血球数は 11.6×10^9/L であった。
翌 年　7 月 24 日	白血球数は 12.7×10^9/L であった。
翌 年　7 月 25 日	白血球数は 13.1×10^9/L であった。白血球数は一貫して高値であった。治験責任医師によると、白血球数の上昇は化膿性汗腺炎によるものであり、糖尿病性足部潰瘍には関連しなかった。 入院中の治療薬として dextrose、glucagon、Humalog、Humalog 75、losartan、melatonin 及び pantoprazole が投与された。外来の治療薬は Novolin 70-30 flexpen（insulin NPH and regular human）、omeprazole、ergocalciferol、fluconazole 及び lisinopril であった。 自殺企図及び術後足部痛は消失した。自殺企図に伴う治験薬の処置は変更なしと報告された。同日、被験者は退院し、ベースライン時と同程度の状態に戻ったと感じた。術後足部痛は治験薬と関連なしと判断された。治験責任医師は、スクリーニング時の血糖管理不良が、右足蜂巣炎及び切断に至った足潰瘍の原因であったと判断した。
翌年　7 月 27 日	右足蜂巣炎は消失した。本事象に伴う治験薬の処置は変更なしと報告された。治験責任医師の診察後、doxycycline の投与を中止した。
翌 年　7 月 28 日	ブドウ糖値が 11.26mmol/L（基準範囲：4.1～7.74mmol/L）に上昇した。本報告時点で糖尿病性足病変（糖尿病性足部潰瘍の増悪）の転帰は「不明」であった。
翌 年　8 月 10 日	治験薬最終投与。 被験者は試験継続を妨げる疾患の発現のため試験を中止した。
翌 年　8 月 25 日	最終来院（早期中止来院）。

【被験者番号：[redacted]（実施国：米国、人種：黒人又はアフリカ系アメリカ人）、投与群：BKZ 320mg Q2W/Q2W 群、有害事象名：汗腺炎】

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	
扁桃摘出、アルコール摂取、季節性アレルギー、皮膚障害		高血圧、2 型糖尿病、不安、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
化膿性汗腺炎の膿瘍（汗腺炎）	299 日	BKZ 320mg Q2W	不明
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
高度	該当せず	不明	関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
汗腺炎（1 回目、非重篤）、食中毒、注射部位反応、非心臓性胸痛、失神、汗腺炎（2 回目、非重篤）、鼓腸、汗腺炎（3 回目、重篤）		losartan、metformin、ethinylestradiol with norgestimate、insulin aspart、insulin glargine	

処置及び経過	
20[redacted] 年 10 月 21 日	本試験に参加。非喫煙者であった。
20[redacted] 年 11 月 19 日	BKZ 320mg Q2W 群に無作為化され、導入期間の初回投与を受けた。
20[redacted] 年 12 月 3 日	非重篤な有害事象として軽度の汗腺炎（化膿性汗腺炎の悪化）（1 回目）が発現した。治療薬として ibuprofen 及び paracetamol が投与された。治験薬と関連なしと判断された。
翌 年　3 月 9 日	Week 16 に維持期間の初回投与（BKZ 320mg Q2W の継続投与）を受けた。
翌 年　3 月 17 日	非重篤な有害事象として軽度の汗腺炎［化膿性汗腺炎の再燃（腹部の膿瘍）］（2 回目）が発現した。治療薬として bacitracin、doxycycline 及び tramadol が投与された。
翌 年　4 月 20 日	化膿性汗腺炎の再燃は消失した。治験薬と関連なしと判断された。
翌 年　5 月 1 日	軽度の化膿性汗腺炎の悪化は消失した。
翌 年　9 月 8 日	治験薬最終投与。

翌 年　9 月 13 日　重篤な有害事象として高度の汗腺炎（化膿性汗腺炎の膿瘍）（3 回目）が発現した。

膿瘍及び炎症性結節の総数を下表に示した。

Date/Visit	Study Day[a]	Total AN Count	Abscess	Inflammatory Nodules
21 Oct 20[redacted]/Screening	Day 0	5	0	5
19 Nov 20[redacted]/Baseline	Day 29	6	1	5
03 Dec 20[redacted]/Week 2	Day 43	3	3	0
17 Dec 20[redacted]/Week 4	Day 57	2	0	2
14 Jan 翌年 /Week 8	Day 85	0	0	0
16 Feb 翌年 /Week 12	Day 118	2	2	0
09 Mar 翌年 /Week 16	Day 139	5	1	4
06 Apr 翌年 /Week 20	Day 167	5	2	3
04 May 翌年 /Week 24	Day 195	4	3	1
01 Jun 翌年 /Week 28	Day 223	2	1	1
24 Jun 翌年 /Week 32	Day 246	4	2	2
26 Jul 翌年 /Week 36	Day 278	4	1	3
26 Aug 翌年 /Week 40	Day 309	3	1	2

AN：膿瘍及び炎症性結節
a The study day is calculated from the date of informed consent.
Data source(s): HS0003 Week 48 CSR Listing 1.1.1.1、Listing 1.4.1.1、Listing 6.1.2.1、Listing 6.1.3.1

翌 年　9 月 14 日　被験者は化膿性汗腺炎の膿瘍のため救急科を受診し、入院した。被験者は化膿性汗腺炎の既往に伴う右鼠径部の膿瘍を訴えた。被験者には発熱及び脱力があり、疼痛のため歩行できず、右鼠径部に圧痛があった（触診で高度の悪化が認められた）。右鼠径部の創部膿瘍には紅斑が認められた。紅斑は右下肢近位部にも認められた。全身的検査で悪寒、発熱、脱力及び右上腿の蜂巣炎部位の圧痛が認められた。
同日、臨床検査の結果は、白血球数 12.5×10^9/L（基準範囲：4.8～10.8×10^9/L）、赤血球数 4.39×10^9/L（基準範囲：4.6～6.1×10^9/L）、ヘマトクリット 36.8%（基準範囲：37～47%）、ヘモグロビン 32.6g/dL（基準範囲：33～36g/dL）、ナトリウム 129mmol/L（基準範囲：136～145mmol/L）、ブドウ糖 452mg/dL（基準範囲：70～99mg/dL）であった。高脂血症も認められた。

翌 年　9 月 15 日　創縁切除を実施した。敗血症が認められたが、血液培養は陰性であり、敗血症の基準を満たさなかった。血中ブドウ糖の上昇は、ベースラインで血糖コントロール不良のために認められた値と大きく異なっていなかったと報告された。発熱及び心拍数の上昇（103bpm）が認められた。臨床検査の結果、腎機能及び肝機能は正常であった。被験者の精神状態に変化はなく、酸素濃度の低下もなかった。全身性感染のエビデンスはなく、すべての症状及び白血球数高値は化膿性汗腺炎の再燃に関連すると考えられた。壊死性筋膜炎のエビデンスはなかった。最終診断は、詳細不明の病原体に起因する敗血症、膿瘍初発及び蜂巣炎に続発する急性敗血症であった。汗腺炎（3 回目）発現時のその他の診断として、頻脈、低ナトリウム血症及び肥満が認められた。
入院中、治療薬として vancomycin、piperacillin with tazobactam、buspirone、acetaminophen、tramadol、clindamycin、doxycycline、hydrocodone with acetaminophen、ibuprofen、insulin glargine、losartan、metformin、norgestimate with ethinyl estradiol、insulin aspart、ondansetron、semaglutide、sertraline、insulin lispro、collagenase、dextrose、glucogon、heparin、methyl salicylate、metoclopramide、morphine、promethazine 及び atorvastatin が投与された。
化膿性汗腺炎の膿瘍は治験薬の最終投与後に発現したため、本事象に伴う治験薬の処置は該当せずと報告された。本報告時点で化膿性汗腺炎の膿瘍の転帰は「不明」であった。

翌 年　10 月 11 日　最終連絡。
被験者は追跡不能のため試験を中止した。

【被験者番号：[redacted]（実施国：米国、人種：黒人又はアフリカ系アメリカ人）、投与群：BKZ 320mg Q2W/Q2W 群、有害事象名：蜂巣炎、深部静脈血栓症】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：4[redacted] 歳	初回診断：2005 年

既往歴		合併症	
帝王切開、両側腋窩切開及びドレナージ、アデノイド切除、扁桃摘出、甲状腺腫、閉塞性気道障害、細菌性膣症、甲状腺摘除、転倒		喘息、遠視、月経過多（凝血塊を伴う重度の周期的な月経過多）、末梢性浮腫（両脚浮腫）、甲状腺機能低下症、子宮頚部スミア異常（悪性腫瘍のエビデンスなし）、肥厚性瘢痕（首前部の肥厚性瘢痕）、低カルシウム血症、肥満（クラス 3 の肥満、BMI 53kg/m^2）、高トリグリセリド血症、右卵巣嚢胞、耳垢栓塞（両耳の耳垢塞栓）、聴力低下（左耳難聴）、貧血、耳垢分泌過多（両耳の耳垢過多）、ビタミン D 欠乏、関節損傷（左手首損傷）	
有害事象名（基本語）	発現までの日数	発現時の投与	持続期間
右脚蜂巣炎（蜂巣炎） 左脚深部静脈血栓症（2 ヵ所）（深部静脈血栓症）	蜂巣炎：96 日 深部静脈血栓症：436 日	蜂巣炎：BKZ 320mg Q2W 深部静脈血栓症：BKZ 320mg Q2W	蜂巣炎：42 日 深部静脈血栓症：3 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
蜂巣炎：高度 深部静脈血栓症：高度	蜂巣炎：投与中断 深部静脈血栓症：該当せず	蜂巣炎：回復 深部静脈血栓症：回復（後遺症あり）	蜂巣炎：関連なし 深部静脈血栓症：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）	
深部静脈血栓症（1 回目、非重篤）、リンパ節症、低アルブミン血症、低ナトリウム血症、末梢静脈疾患、蜂巣炎（重篤）、末梢腫脹、汗腺炎、口内乾燥、コロナウイルス検査陽性、凝固亢進、裂孔ヘルニア、深部静脈血栓症（2 回目、重篤）、高血圧、非心臓性胸痛、四肢痛、呼吸困難		蜂巣炎及び深部静脈血栓症：ergocalciferol、ibuprofen、minerals with vitamins、calcium、iron、colecalciferol、levothyroxine 深部静脈血栓症：furosemide	

処置及び経過

20[redacted] 年 9 月 3 日	本試験に参加。非喫煙者であった。
20[redacted] 年 9 月 21 日	BKZ 320mg Q2W 群に無作為化され、導入期間の初回投与を受けた。
20[redacted] 年 12 月 22 日	非重篤な有害事象として高度の深部静脈血栓症（右大腿静脈の深部静脈血栓症）及び中等度のリンパ節症が発現した。いずれの事象も治験薬と関連なしと判断された。同日、被験者は右下肢の深部静脈血栓症のため救急処置室を受診した。Rivaroxaban を投与され（20[redacted] 年 12 月 22 日～翌 年　1 月 8 日）、経口避妊薬の中止を助言された。
20[redacted] 年 12 月 25 日	重篤な有害事象として高度の蜂巣炎が発現した。 被験者は右下肢痛の悪化のため、救急処置室を再受診した。蜂巣炎（発熱及び右脚の水疱形成に起因）のため、被験者は入院した。高度の右脚蜂巣炎、両側鼠径部リンパ節症、右脚急性静脈うっ血、低アルブミン血漿及び低ナトリウム血症と診断された。
20[redacted] 年 12 月 28 日	治験薬は投与されなかった（Week 14 来院未実施）。同日、血液培養で増殖は認められなかった（5 日間の血液培養に基づく最終報告）。
20[redacted] 年 12 月 29 日	創部ドレナージから、稀な正常皮膚細菌叢が分離された。MRI で浮腫を伴う右脚軟部組織腫脹が認められ、深部筋間の筋膜の炎症性疾患、炎症性筋炎及び急性骨髄炎を疑う所見は認められなかった。下肢静脈ドップラー超音波で、左右下肢に深部静脈血栓症は認められなかった。非重篤な有害事象である深部静脈血栓症（右大腿静脈の深部静脈血栓症）は消失した。
翌 年　1 月 5 日	創傷及び右脚膿瘍の 72 時間の培養で、増殖は認められなかった。治療薬として clindamycin、ketorolac、acetaminophen、hydrocodone with paracetamol、vancomycin、piperacillin with tazobactam、ceftriaxone、levofloxacin、linezolid 及び rifampin が静脈内投与された。被験者は clindamycin を経口投与され、帰宅した。rivaroxaban の服用継続を指示された。
翌 年　1 月 7 日	被験者は退院した。右脚の創傷治療のため、外来で経過観察を受けることを指導された。
翌 年　2 月 4 日	医師により感染症の消失が確認され、抗生物質の投与は不要となった。被験者は試験を継続し、症状が再発した場合にはかかりつけ医による経過観察を継続することとした。 蜂巣炎に伴う治験薬の処置は投与中断と報告された［直近の治験薬投与は 20[redacted] 年 12 月 14 日（Week 12）］。蜂巣炎は消失した。
翌 年　2 月 9 日	治験薬投与を再開した。 Week 20 に維持期間の初回投与（BKZ 320mg Q2W の継続投与）を受けた。
翌 年　8 月 9 日	治験薬最終投与。

翌 年　11 月 30 日　重篤な有害事象として高度の深部静脈血栓症（左脚深部静脈血栓症、2 ヵ所）が発現した。
被験者は、左脚の浮腫及び疼痛の悪化のため救急処置室を受診した。被験者は、直近の数日間にわたってふくらはぎ及び大腿に疼痛があり、疼痛が大腿に移動したように思えると述べた。同日、被験者は高度の左脚深部静脈血栓症のため入院した。左脚に 2 個の血栓があり、病院に 2 日間滞在することになった。腫瘍医の診察を受けた。同日、両下肢の静脈ドップラー超音波で、左脚の腓骨及び膝窩に深部静脈血栓症が認められた。静脈造影剤を使用した三次元 CT 肺血管造影で、肺塞栓症及び裂孔ヘルニアは認められなかった。胸部 X 線検査で微小な肺底部無気肺及び軽度の心拡大が認められた。12 誘導心電図で 83bpm の洞調律が認められ、正常軸であり、QTc も正常であった。CT 肺血管造影の造影剤として iohexol 350、悪心予防のため ondansetron、深部静脈血栓症の治療薬として heparin/dextrose drip、胃腸症状予防のため pantoprazole、コントロール不良の高血圧の治療薬として enalapril、便秘予防のため sodium chloride 及び lactulose が投与された。
深部静脈血栓症は治験薬の最終投与後に発現したため、深部静脈血栓症に伴う治験薬の処置は該当せずと報告された。

臨床検査結果を下表に示した。

Date	Study day[a]	Test	Result	Normal range (low-high)
28 Dec 20[redacted]	Day 116	White blood cell (WBC) count	16.4k/µL	5.4-10.8k/µL
29 Dec 20[redacted]	Day 117	WBC count	15.7k/µL	5.4-10.8k/µL
01 Jan 翌年	Day 120	WBC count	12k/µL	5.4-10.8k/µL
02 Jan 翌年	Day 121	WBC count	10.1k/µL	5.4-10.8k/µL
07 Jan 翌年	Day 126	WBC count	5.7k/µL	5.4-10.8k/µL
30 Nov 翌年	Day 453	Activated partial thromboplastin time (APTT)	25.6 seconds	23.4-31.7 seconds
		Fibrin D dimer	0.52mg/L	.5
		International normalized ratio (INR)	1 ratio	2-3 ratio and 2.5-3.5 ratio
		Prothrombin time	11.1 seconds	9.8-11.6 seconds
01 Dec 翌年	Day 454	APTT	37.6 seconds and 100.5 seconds	23.4-31.7 seconds
		Blood iron	99mcg/dL	50-170mcg/dL
		Blood lactate dehydrogenase	216U/L	84-246U/L
		INR	1.1 ratio	2-3 ratio and 2.5-3.5 ratio
		Iron binding capacity total	258mcg/dL	250-450mcg/dL
		Prothrombin time	11.9 seconds	9.8-11.6 seconds
		Red blood cell count	535ng/mL	0 to >280ng/mL
02 Dec 翌年	Day 455	APTT	67.5 seconds	31.7-23.4 seconds
		Alanine aminotransferase	48U/L	10-53U/L
		Blood albumin	3.2g/dL	3.4-5g/dL
		Blood creatinine	1.12mg/dL	0.5-1mg/dL
		Blood homocysteine	8µmol/L	>10.4µmol/L
		Blood immunoglobulin G (IgG)	2.3U/mL	<20 to >20U/mL
		Glomerular filtration rate	64ml/min	<89 to >89ml/min
		INR	1.1 ratio	2-3 ratio and 2.5-3.5 ratio
		Protein S activity	59%	60-140%
		Protein total	8.4g/dL	6.4-8.2g/dL
		Prothrombin time	11.7 seconds	9.8-11.6 seconds
		Aspartate aminotransferase	48U/L	15-37U/L
		Blood alkaline phosphatase	29U/L	70-140U/L
		Anti-cardio IgM	2U/mL	<20 to >20U/mL
		Factor V Leiden phenotype (activated protein C resistance)	4.6 ratio	<2.1 to ≥2.1 ratio
		Factor 8	>181%	50-180%
		Beta 2 glycoprotein IgG	<20U/L	<20 to >20U/L
		Beta 2 glycoprotein IgM	<20U/L	<20 to >20U/L
		Beta glycoprotein	4.0U/mL	<20 to >20U/mL

		Prothrombin time for lupus anticoagulant	93 seconds	<40 to >40 seconds
		Dilute Russell's viper venom time screen	28 seconds	<45 to >45 seconds

APTT：活性化部分トロンボプラスチン時間
a The study day is calculated from the date of informed consent.
Data source(s): HS0003 Week 48 CSR Listing 1.1.1.1、CIOMS# 20[redacted]055333、CIOMS# 20[redacted]002484

翌年　12月2日	深部静脈血栓症は後遺症（深部静脈血栓症の長期治療のため apixaban を使用）を伴い消失した。 第V因子ライデン（R506Q）変異、プロトロンビン因子 G20210aA 変異及び hexagonal phase は陰性であり、ループス抗凝固因子は検出されなかった。
翌々年　2月8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 HS0005 試験に移行しなかった。

（6）　PBO/BKZ 320mg Q2W 群

【被験者番号：[redacted]（実施国：オーストラリア、人種：白人）、投与群：PBO/BKZ 320mg Q2W 群、有害事象名：乳管内増殖性病変】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：6[redacted]歳	初回診断：2021年1月
既往歴		合併症	
胆石症、胆嚢切除、腺筋症、腺筋症による子宮摘出、背部痛（下背部痛）、L4/S 椎間板切除、腟脱、腟脱手術、腟脱、腟脱再手術、結腸内視鏡検査		うつ病、喘息、変形性関節症、アジソン病、過敏性腸症候群、胃食道逆流性疾患、憩室、インスリン抵抗性、高コレステロール血症、坐骨神経痛（右坐骨神経痛）	
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
非浸潤性左乳管癌（乳管内増殖性病変）	192日	BKZ 320mg Q2W	継続中
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
高度	該当せず	未回復	関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
鉄欠乏性貧血、ビタミンB12減少、憩室、不眠症、汗腺炎、裂孔ヘルニア、腟分泌物、口腔カンジダ症（1回目）、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、坐骨神経痛、外陰部腟カンジダ症、口腔カンジダ症（2回目）、コロナウイルス感染、皮膚乾燥、乳管内増殖性病変（重篤）、鼓膜穿孔		salbutamol、budesonide with formoterol、hydrocortisone、mebeverine、venlafaxine、quetiapine、semaglutide、tramadol、esomeprazole、pregabalin、atorvastatin、colecalciferol	

処置及び経過	
20[redacted]年9月7日	本試験に参加。非喫煙者であった。
20[redacted]年9月23日	PBO 群に無作為化され、導入期間の初回投与を受けた。
翌年　1月10日	Week 16 に維持期間の初回投与（BKZ 320mg Q2W）を受けた。
翌年　2月12日	非重篤な有害事象として軽度の腟分泌物（1回目）が発現した。治療薬として clotrimazole が投与された。
翌年　2月17日	非重篤な有害事象として軽度の口腔カンジダ症（1回目）が発現した。治療薬として amphotericin B が投与された。
翌年　2月19日	腟分泌物（1回目）は消失した。治験薬と関連ありと判断された。
翌年　3月10日	口腔カンジダ症（1回目）は消失した。治験薬と関連ありと判断された。
翌年　3月24日	治験薬最終投与。
翌年　4月2日	非重篤な有害事象として中等度の口腔カンジダ症（2回目）が発現した。治療薬として amphotericin B が投与された。 同日、非重篤な有害事象として外陰部腟カンジダ症が発現した。腟分泌物の治療薬として clotrimazole が投与された。
翌年　4月13日	外陰部腟カンジダ症は消失した。治験薬と関連ありと判断された。
翌年　4月17日	口腔カンジダ症（2回目）は消失した。本事象に伴う治験薬の処置は投与中止と報告された。
翌年　7月19日	被験者は両乳房の乳房撮影スクリーニングを受けた（結果の報告なし）。

翌 年　7 月 20 日	重篤な有害事象として高度の乳管内増殖性病変が発現した。 高度の非浸潤性左乳管癌が発現し、被験者は入院した。同日、両乳房の超音波検査及び左乳房のコア生検が行われた（結果の報告なし）。
翌 年　7 月 28 日	左乳房のフックワイヤー下切除生検が行われ、コア生検で異型乳管過形成／境界型の非浸潤性乳管癌が認められた。放射線治療を 翌 年　8 月 30 日に開始することが予定された。被験者には、家族の遺伝子変異、ホルモン不均衡、及び家族又は被験者自身の乳癌若しくはその他の癌（特に婦人科癌及び消化管癌）の既往歴等のリスク因子はなかった。 乳管内増殖性病変は治験薬最終投与後に発現したため、本事象に伴う治験薬の処置は該当せずと報告された。本報告時点で本事象の転帰は「未回復」であった。
翌 年　8 月 11 日	被験者は口腔カンジダ症（2 回目）のため試験を中止した。 最終来院（安全性追跡調査来院）。

【被験者番号：[redacted]（実施国：ベルギー、人種：白人）、投与群：PBO/BKZ 320mg Q2W 群、有害事象名：心房細動】

被験者番号：[redacted]	性別：男性	年齢：5[redacted] 歳	初回診断：1979 年
既往歴		合併症	
扁桃炎、扁桃摘出、毛巣嚢胞、椎間板突出（椎間板すべり症）、interfessire bridle の外科的治療、化膿性汗腺炎による左臀部膿瘍、化膿性汗腺炎による右臀部膿瘍、化膿性汗腺炎による右臀部膿瘍の切除、陰嚢瘻孔の外科的切除		胃潰瘍、心房細動、甲状腺機能亢進症	
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
心房細動の悪化（心房細動）	121 日	BKZ 320mg Q2W	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）	
腎仙痛、変形性関節症（1 回目）、変形性関節症（2 回目）、心房細動（重篤）、汗腺炎		pantoprazole、paracetamol、rivaroxaban	

処置及び経過

20[redacted] 年 10 月 9 日	本試験に参加。元喫煙者［喫煙歴 39 年 46 ヵ月（前年 に禁煙）、平均 12 本／日］であった。
20[redacted] 年 11 月 18 日	PBO 群に無作為化され、導入期間の初回投与を受けた。
翌 年　3 月 8 日	Week 16 に維持期間の初回投与（BKZ 320mg Q2W）を受けた。
翌 年　7 月 6 日	重篤な有害事象として中等度の心房細動の悪化が発現した。 被験者は心房細動の悪化のため入院した。同日、心電図で除細動された心房細動が認められた。治療薬として amiodarone 及び bisoprolol が投与された。

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)	Findings
19 Oct 20[redacted] / Screening	Day 0	56	1074	154	93	431	416	421	Normal
08 Mar 翌年 / Week 16	Day 140	68	882	127	82	389	414	405	Normal
28 Jun 翌年 / Week 32	Day 252	110	545	NAV	86	325	440	398	Abnormal; Atrial fibrillation
11 Aug 翌年 / Early Termination	Day 296	90	668	NAV	82	357	438	409	Abnormal; Atrial fibrillation, artifact

NAV：該当せず
a The study day is calculated from the date of informed consent.
Data source(s): HS0003 Week 48 CSR Listing 1.1.1.1、Listing 9.3.2.1

翌 年　7 月 7 日	心房細動の悪化は消失した。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　7 月 28 日　非重篤な有害事象として高度の汗腺炎（化膿性汗腺炎の増悪）が発現した。治療薬として isotretinoin、lymecycline 及び methylprednisolone が投与された。

膿瘍及び炎症性結節の総数を下表に示した。

Date/Visit	Study Day[a]	Total AN Count	Abscess	Inflammatory Nodules
19 Oct 20[redacted] /Screening	Day 0	10	0	10
18 Nov 20[redacted] /Baseline	Day 30	12	1	11
02 Dec 20[redacted] /Week 2	Day 44	4	2	2
16 Dec 20[redacted] /Week 4	Day 58	7	2	5
13 Jan 翌年 /Week 8	Day 86	5	4	1
10 Feb 翌年 /Week 12	Day 114	7	6	1
08 Mar 翌年 /Week 16	Day 140	9	6	3
07 Apr 翌年 /Week 20	Day 170	5	3	2
05 May 翌年 /Week 24	Day 198	1	0	1
02 Jun 翌年 /Week 28	Day 226	3	0	3
28 Jun 翌年 /Week 32	Day 252	2	0	2
28 Jul 翌年 /Week 36	Day 282	10	0	10
11 Aug 翌年 /Early Termination	Day 296	11	0	11

AN：膿瘍及び炎症性結節
a The study day is calculated from the date of informed consent.
Data source(s): HS0003 Week 48 CSR Listing 1.1.1.1、Listing 1.4.1.1、Listing 6.1.2.1、Listing 6.1.3.1

汗腺炎（化膿性汗腺炎の増悪）に伴う治験薬の処置は投与中止と報告された。本報告時点で本事象の転帰は「未回復」であった。
治験薬最終投与。

翌 年　8 月 11 日　被験者は汗腺炎（化膿性汗腺炎の増悪）のため試験を中止した。
最終来院（早期中止来院）。

【被験者番号：[redacted]（実施国：トルコ、人種：白人）、投与群：PBO/BKZ 320mg Q2W 群、有害事象名：眼窩周囲蜂巣炎】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：1[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
眼窩隔膜前蜂巣炎（眼窩周囲蜂巣炎）	63 日	BKZ 320mg Q2W	7 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
高度	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）	
眼窩周囲蜂巣炎（1 回目、重篤）、眼窩周囲蜂巣炎（2 回目、非重篤）		—	

処置及び経過

20[redacted] 年 3 月 31 日　本試験に参加。非喫煙者であった。
20[redacted] 年 5 月 5 日　PBO 群に無作為化され、導入期間の初回投与を受けた。
20[redacted] 年 8 月 26 日　Week 16 に維持期間の初回投与（BKZ 320mg Q2W）を受けた。
20[redacted] 年 10 月 22 日　治験薬最終投与。
20[redacted] 年 10 月 27 日　重篤な有害事象として高度の眼窩周囲蜂巣炎（1 回目）が発現した。
被験者には慢性感染又は反復性感染の家族歴はなかった。被験者は高度の頭痛及び眼痛のため入院した。診察で、被験者の状態は眼窩隔膜前蜂巣炎と診断され、治療を開始した。同日、心電図検査を実施した（結果の報告なし）。眼窩隔膜前蜂巣炎の治療薬として vancomycin、moxifloxacin、metronidazole、meropenem、linezolid、propofol、esmolol、enoxaparin、pantoprazole、levetiracetam 及び levoglutamide が投与された。
20[redacted] 年 11 月 2 日　眼窩周囲蜂巣炎（1 回目）は消失した。

20[redacted] 年 11 月 3 日	重篤な眼窩周囲蜂巣炎は、非重篤な有害事象［軽度の眼窩周囲蜂巣炎（2 回目）］となった。本報告時点で、眼窩周囲蜂巣炎（2 回目）の転帰は「軽快」であった。 治験責任医師の判断により、被験者は治験薬の投与を再開しなかった。本事象は、被験者が衛生に関する規定を遵守しなかったことに起因すると判断された。本事象は治験薬と関連なしと判断されたが、免疫抑制作用がわずかに認められた。被験者は本事象のモニタリングの継続のため治験薬投与を中止し、眼窩周囲蜂巣炎（1 回目及び 2 回目）のため試験を中止した。
翌 年　1 月 25 日	最終連絡。

【被験者番号：[redacted]（実施国：オランダ、人種：白人）、投与群：PBO/BKZ 320mg Q2W 群、有害事象名：汗腺炎】

被験者番号：[redacted]	性別：男性	年齢：6[redacted] 歳	初回診断：1974 年
既往歴		合併症	
結腸瘻造設、痔瘻、左肛門周囲及び左傍陰嚢膿瘍切開、両鼠径天蓋切除、腹部の皺襞の天蓋切除、うつ病、腹部大動脈瘤への体内プロテーゼ、大動脈瘤破裂、肛門周囲膿瘍切開、左腋窩への STEEP		2 型糖尿病、心房細動、変形性関節症（右変形性膝関節症）	
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
左臀部の化膿性汗腺炎病変への外科手術（STEEP／天蓋切除）のための入院（汗腺炎）	50 日	BKZ 320mg Q2W	4 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
高度	該当せず	回復	関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
歯痛、背部痛、汗腺炎（1 回目、非重篤）、手骨折、交通事故、挫傷（左肋骨）、挫傷（右膝）、腎結石症、汗腺炎（2 回目、非重篤）、汗腺炎（3 回目、重篤）		linagliptin with metformin、loperamide、gliclazide、acenocoumarol、metoprolol、alendronic acid、colecalciferol 、paracetamol、oxycodone	

処置及び経過	
20[redacted] 年 10 月 12 日	本試験に参加。喫煙者（喫煙歴 50 年、平均 25 本／日）であった。
20[redacted] 年 11 月 9 日	PBO 群に無作為化され、導入期間の初回投与を受けた。
20[redacted] 年 12 月 7 日	非重篤な有害事象として中等度の汗腺炎（右下肢の化膿性汗腺炎の膿瘍の悪化、1 回目）が発現した。治療薬として oxycodone、paracetamol 及び triamcinolone が投与された。
翌 年　2 月 1 日	汗腺炎（1 回目）は消失した。治験薬と関連なしと判断された。
翌 年　3 月 8 日	Week 16 に維持期間の初回投与（BKZ 320mg Q2W）を受けた。
翌 年　4 月 12 日	非重篤な有害事象として中等度の汗腺炎（左臀部の化膿性汗腺炎病変の悪化、2 回目）が発現した。治療薬として prednisone（翌 年　4 月 12 日～翌 年　4 月 28 日）、clindamycin（翌 年　4 月 20 日～翌 年　4 月 27 日）及び valaciclovir（翌 年　4 月 12 日～翌 年　4 月 19 日）が投与された。 汗腺炎（2 回目）に伴う治験薬の処置は投与中止と報告された。本報告時点で本事象の転帰は「未回復」であった。 治験薬最終投与。
翌 年　4 月 20 日	同日から 翌 年　4 月 28 日まで、被験者は左臀部の天蓋切除を受けた。

翌 年　4 月 26 日　非重篤な汗腺炎（2 回目）は重篤な有害事象（高度の汗腺炎、3 回目）となった。
被験者は化膿性汗腺炎の悪化のため入院し、左臀部の化膿性汗腺炎病変への外科手術（STEEP／天蓋切除）を受けた。治療薬として fraxiparine、prednisolone、oxycodone 及び nadroparin が投与された。治験責任医師によると、被験者には本事象のリスク因子はなく、過去に同様の事象が発現したこともなかった。また、特定部位の病変は消失したが、その後、別の手術を行うこととなった。

膿瘍及び炎症性結節の総数を下表に示した。

Date/Visit	Study Day[a]	Total AN Count	Abscess	Inflammatory Nodules
12 Oct 20[redacted] /Screening	Day 0	8	1	7
09 Nov 20[redacted] /Baseline	Day 28	6	1	5
23 Nov 20[redacted] /Week 2	Day 42	6	0	6
07 Dec 20[redacted] /Week 4	Day 56	7	0	7
04 Jan 翌年 /Week 8	Day 84	2	0	2
01 Feb 翌年 /Week 12	Day 112	1	0	1
08 Mar 翌年 /Week 16	Day 147	3	0	3
29 Mar 翌年 /Week 20	Day 168	4	0	4

AN：膿瘍及び炎症性結節
a The study day is calculated from the date of informed consent.
Data source(s): HS0003 Week 48 CSR Listing 1.1.1.1、Listing 1.4.1.1、Listing 6.1.2.1、Listing 6.1.3.1

翌 年　4 月 29 日　汗腺炎（3 回目）は消失した。汗腺炎（3 回目）は治験薬最終投与後に発現したため、本事象に伴う治験薬の処置は該当せずと報告された。
被験者は汗腺炎（2 回目）のため試験を中止した。
最終連絡。

【被験者番号：[redacted]（実施国：スペイン、人種：白人）、投与群：PBO/BKZ 320mg Q2W 群、有害事象名：裂傷、アフタ性潰瘍】

被験者番号：[redacted]	性別：男性	年齢：2[redacted] 歳	初回診断：2014 年
既往歴		合併症	
中耳炎（左中耳炎）		アレルギー性鼻炎、喘息、アトピー性皮膚炎	
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
刃物による左母指の不慮の切創（裂傷） 口腔アフタ症再発（アフタ性潰瘍）	裂傷：26 日 アフタ性潰瘍：274 日	裂傷：BKZ 320mg Q2W アフタ性潰瘍：BKZ 320mg Q2W	裂傷：2 日 アフタ性潰瘍：継続中
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
裂傷：中等度 アフタ性潰瘍：中等度	裂傷：変更なし アフタ性潰瘍：該当せず	裂傷：回復 アフタ性潰瘍：軽快	裂傷：関連なし アフタ性潰瘍：関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
足底筋膜炎、倦怠感、発熱、毛巣嚢胞、汗腺炎、疲労、裂傷（重篤）、耳痛、胸痛（1 回目）、ヘルパンギーナ（1 回目）、胸痛（2 回目）、ヘルパンギーナ（2 回目）、コロナウイルス感染、アフタ性潰瘍（重篤）		裂傷及びアフタ性潰瘍：salbutamol、fluticasone、bilastine、ketotifen、clobetasol アフタ性潰瘍：methylprednisolone	

処置及び経過

20[redacted] 年 8 月 18 日	本試験に参加。非喫煙者であった。
20[redacted] 年 9 月 1 日	PBO 群に無作為化され、導入期間の初回投与を受けた。
20[redacted] 年 12 月 27 日	Week 16 に維持期間の初回投与（BKZ 320mg Q2W）を受けた。
翌 年　1 月 21 日	重篤な有害事象として中等度の裂傷が発現した。 被験者は刃物でパンを切る際に、誤って左母指を切った（中等度）。被験者は救急外来を受診した。不慮の切創のため、長母指屈筋腱並びに短母指内転筋及び対立筋が損傷した。被験者は入院し、母指の腱縫合術及び筋縫合術を受けた。治療薬として immunoglobulin human anti-tetanus、omeprazole、amoxicillin、metamizole 及び paracetamol が投与された。
翌 年　1 月 22 日	被験者は退院した。 裂傷は消失した。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　4月29日	非重篤な有害事象として中等度のヘルパンギーナ（1回目）が発現した。治療薬として acyclovir、paracetamol、prednisone、dexketoprofen、metronidazole with spiramycin 及び combination of aloe vera, hyaluronate, and povidone が投与された。治験薬と関連ありと判断された。
翌年　5月9日	口腔培養陰性であった。
翌年　5月11日	血清学的血液検査の結果は陰性であった。
翌年　5月25日	口腔のヘルパンギーナ（ウイルス感染）は悪化した。 治験薬最終投与。
翌年　5月26日	非重篤な有害事象として中等度のヘルパンギーナ（2回目）が発現した。 ヘルパンギーナ（2回目）に伴う治験薬の処置は投与中止と報告された。本報告時点で本事象の転帰は「軽快」であった。
翌年　9月26日	重篤な有害事象として中等度のアフタ性潰瘍が発現した。 被験者は中等度の口腔アフタ症再発のため入院した。発熱及び食道炎も発現した。同日、心電図で心拍数 70bpm であった。血清学的血液検査で *Mycoplasma pnuemoniae* 陽性であった。腹部及び胸部超音波検査並びに腹部 X 線検査の結果は正常であった。同日、皮膚生検が行われた（結果の報告なし）。
翌年　9月27日	心電図の結果は正常であった。
翌年　9月28日	上部消化管の内視鏡検査でヘルペス様の感染性食道炎が認められた。口腔アフタ症再発の治療薬として prednisone、colchicine、omeprazole 及び sulfamethoxazole with trimethoprim が投与された。 アフタ性潰瘍は治験薬最終投与後に発現したため、本事象に伴う治験薬の処置は該当せずと報告された。本報告時点で本事象の転帰は「軽快」であった。
翌年　10月10日	被験者はヘルパンギーナ（2回目）のため試験を中止した。 最終来院（安全性追跡調査来院）。

【被験者番号：[redacted]（実施国：フランス、人種：不明）、投与群：PBO/BKZ 320mg Q2W 群、有害事象名：自殺念慮】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：2[redacted]歳	初回診断：2011年
既往歴		合併症	
ストレス		線維筋痛、うつ病（軽度の不安抑うつ症候群）、頭位性回転性めまい、上腹部痛、片頭痛	
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
自殺念慮（自殺念慮）	197日	BKZ 320mg Q2W	1日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
高度	該当せず	回復	関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
アフタ性潰瘍（1回目）、末梢性浮腫、四肢痛、四肢膿瘍、頚部痛、疲労、悪心（1回目）、腹痛、アフタ性潰瘍（2回目）、悪心（2回目）、嘔吐（1回目）、下痢、アフタ性潰瘍（3回目）、悪心（3回目）、嘔吐（2回目）、自殺念慮（重篤）、うつ病		paracetamol、duloxetine、frovatriptan、prednisolone	

処置及び経過	
20[redacted]年12月1日	本試験に参加。非喫煙者であり、社会歴にストレスの多い学生生活（試験に関連）があった。最近、被験者の両親は癌と診断され、国内にはいなかった。物質使用障害はなかった。
翌年　1月5日	PBO 群に無作為化され、導入期間の初回投与を受けた。
翌年　4月26日	Week 16 に維持期間の初回投与（BKZ 320mg Q2W）を受けた。
翌年　5月12日	非重篤な有害事象として中等度の腹痛が発現した。治療薬として pantoprazole 及び phloroglucinol with trimethylphloroglucinol が投与された。 本報告時点で腹痛の転帰は「未回復」であった。本事象に伴う治験薬の処置は変更なしと報告された。 非重篤な有害事象として中等度のアフタ性潰瘍（1回目）が発現した。治療薬として glycerol with hyaluronic acid が投与された。治験薬と関連ありと判断された。
翌年　5月13日	非重篤な有害事象として中等度の悪心（1回目）及び嘔吐（1回目）が発現した。いずれの事象も治験薬と関連なしと判断された。 非重篤な有害事象として軽度の下痢が発現した。
翌年　5月29日	悪心（1回目）及び嘔吐（1回目）は消失した。

翌年　5 月 31 日　アフタ性潰瘍（1 回目）は消失した。

翌年　6 月 22 日　非重篤な有害事象として中等度のアフタ性潰瘍（2 回目）が発現した。治療薬として prednisolone が投与された。本報告時点でアフタ性潰瘍（2 回目）の転帰は「未回復」であった。治験薬と関連ありと判断された。

翌年　6 月 28 日　下痢は消失した。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　7 月 5 日　治験薬最終投与。

翌年　8 月 9 日　非重篤な有害事象として中等度の悪心（2 回目）及び嘔吐（2 回目）が発現した。本報告時点でいずれの事象も転帰は「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。

翌年　11 月 8 日　生命を脅かす重篤な有害事象として高度の自殺念慮が発現した。
被験者は自殺念慮について話すため、心理士に連絡した。過去に自殺企図及び自殺念慮は認められなかった。自殺念慮の更なる再発を防ぐため、被験者は心理士による経過観察を受け、alprazolam が投与された。治験責任医師は、精神科医の受診を推奨した。

C-SSRS スコアを下表に示した。

Date/Visit	Study Day[a]	Question	Response
01 Dec 20[redacted] /Screening	Day 0	Wish to be Dead-Life	No
		Non-specific suicide thought-Life	No
		Actual Attempt-Life	No
		Interrupted Attempt-Life	No
		Aborted attempt-Life	No
		Preparatory Acts/Behavior-Life	No
		Non-suicidal self-injurious behavior	Yes
05 Jan 翌年 /Baseline	Day 35	Wish to be dead	No
		Non-specific suicide thought	No
		Actual attempt	No
		Interrupted attempt	No
		Aborted attempt	No
		Preparatory acts/behavior	No
		Non-suicidal self-injurious behavior	No
09 Sep 翌年 /Early Termination	Day 282	Wish to be dead	No
		Non-specific suicide thought	No
		Actual attempt	No
		Interrupted attempt	No
		Aborted attempt	No
		Preparatory acts/behavior	No
		Non-suicidal self-injurious behavior	No
23 Nov 翌年 /Safety Follow-Up	Day 357	Wish to be dead	Yes
		Non-specific suicide thought	No
		Actual attempt	Yes
		Interrupted attempt	Yes
		Aborted attempt	No
		Preparatory acts/behavior	No
		Non-suicidal self-injurious behavior	No

a The study day is calculated from the date of informed consent.
Data source(s): HS0003 Week 48 CSR Listing 1.1.1.1、Listing 9.5.1.1

同日、自殺念慮は消失した。自殺念慮は治験薬最終投与後に発現したため、本事象に伴う治験薬の処置は該当せずと報告された。

翌年　11 月 9 日　非重篤な有害事象として中等度のうつ病（不安抑うつ症候群の悪化）が発現した。治療薬として alprazolam が投与された。精神衛生プログラムの紹介は予定されていなかったが、治験責任医師が精神衛生プログラムの紹介について問い合わせた。本報告時点で本事象の転帰は「未回復」であった。治験薬と関連なしと判断された。

翌年　11 月 23 日　被験者は同意撤回のため試験を中止した（来院回数が多いことを理由に治験薬投与を中止した）。
治験薬投与の早期中止後、疾患の進行は認められなかった。
最終来院（安全性追跡調査来院）。

1.3　HS0004 試験［中等度～重度の化膿性汗腺炎を有する被験者を対象にビメキズマブの有効性及び安全性を評価する第 III 相、多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験］（5.3.5.1.3：評価資料）

1.3.1　試験方法の概略

試験方法の概略を表 1.3-1 に、観察・検査実施スケジュールを表 1.3-2 に示した。

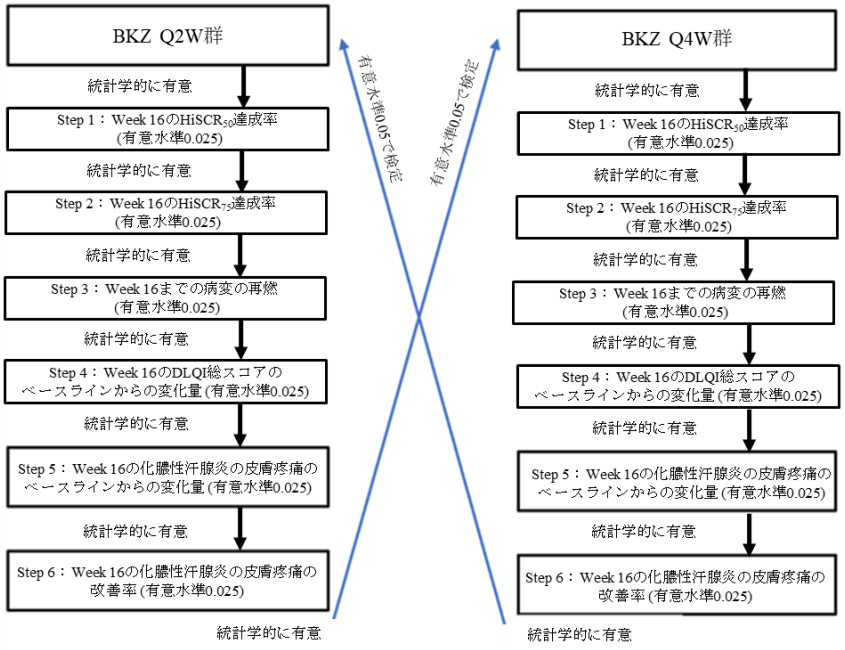
表 1.3-1　試験方法の概略：HS0004 試験

項目	内容
標題	中等度～重度の化膿性汗腺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： · ビメキズマブ（BKZ）の有効性を評価する 副次目的： · 疾患活動性に関するその他の評価項目について BKZ の有効性を評価する · BKZ の安全性を評価する その他の目的： · HiSCR、その他の化膿性汗腺炎に関するスコア及び疾患活動性に関するその他の臨床的評価項目について、BKZ の有効性を複数の評価時点で評価する · 膿瘍、結節及び排膿性瘻孔に対する BKZ の有効性を、複数の評価時点で評価する · 患者報告アウトカムに対する BKZ の有効性を、複数の評価時点で評価する · その他の安全性評価項目に及ぼす BKZ の影響を、複数の評価時点で評価する · BKZ の PK を評価する · BKZ の免疫原性（抗 BKZ 抗体）を評価する
試験デザイン	多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ（PBO）対照
試験方法	試験デザインの概要を図 1.3-1 に示す。 本試験は、スクリーニング期間（2～5 週間）、導入期間（16 週間）及び維持期間（32 週間）を含む二重盲検期間（48 週間）、並びに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。安全性追跡調査については、本試験の継続投与試験である HS0005 試験に参加しない被験者、又は治験薬の投与を中止した被験者を対象とした。 本試験への参加が適格と判断された被験者は、以下の 4 つの投与群のいずれかに 2：2：2：1 の割合で無作為に割り付けられた（Hurley 病期分類及び抗生物質の使用で層別化）。 · BKZ 320mg Q2W/Q2W 群：BKZ 320mg を 2 週間隔（Q2W）で皮下投与 · BKZ 320mg Q4W/Q4W 群：BKZ 320mg を 4 週間隔（Q4W）で皮下投与 · BKZ 320mg Q2W/Q4W 群：Week 16 までは BKZ 320mg を Q2W で皮下投与し、Week 16 以降は BKZ 320mg を Q4W で皮下投与 · PBO/BKZ 320mg Q2W 群：Week 16 までは PBO を Q2W で皮下投与し、Week 16 以降は BKZ 320mg を Q2W で皮下投与 なお、導入期間の解析結果に関しては、導入期間の投与別（BKZ 320mg Q4W 群、BKZ 320mg Q2W 群及び PBO 群）に示した。BKZ 320mg Q2W 群は、BKZ 320mg Q2W/Q2W 群及び BKZ 320mg Q2W/Q4W 群の被験者の結果を統合して示した。
対象	中等度～重度の化膿性汗腺炎患者

項目		内容
被験者数		計画例数：約 490 例 登録解析対象集団（ES）：726 例 無作為化解析対象集団（RS）：509 例（BKZ 320mg Q4W 群 144 例、BKZ 320mg Q2W 群 291 例、PBO 群 74 例） 安全性解析対象集団（SS）：506 例 最大の解析対象集団（FAS）：503 例 実薬投与解析対象集団（AMS）：501 例 維持期間解析対象集団（MS）：463 例 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：500 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）：500 例 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）フリー解析対象集団（CFS）：489 例
主な選択基準		主な選択基準： 1) 18 歳以上の男性又は女性 2) ベースラインの 6 ヵ月以上前に化膿性汗腺炎と診断されている患者 3) 少なくとも 2 ヵ所の異なる解剖学的部位に化膿性汗腺炎病変を有し、このうち 1 つの病変が Hurley 病期分類の病期 II 又は病期 III に該当する患者 4) 中等度～重度の化膿性汗腺炎［合計 5 ヵ所以上の炎症性病変（膿瘍及び炎症性結節の総数）が認められると定義］を有する患者 5) 化膿性汗腺炎に対して全身性抗生物質の投与を受け、効果不十分であった患者
治験薬、投与量及び投与方法		被験薬：ビメキズマブ バッチ番号[redacted] 対照薬：プラセボ バッチ番号[redacted] 投与量及び投与方法： 治験薬は実施医療機関の医療従事者（非盲検者）により、腹部、大腿部又は上腕に皮下投与された。 Q2W 投与と Q4W 投与で投与スケジュールが異なることから、盲検性の維持のため BKZ に加えて PBO を投与し、すべての被験者で各規定来院時の投与回数が同じになるように調整した。
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 · 導入期間：16 週間 · 維持期間：32 週間 · 安全性追跡調査期間：20 週間（継続投与試験である HS0005 試験に参加しない被験者が対象）
評価項目	有効性	主要評価項目： · Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率 副次評価項目： · Week 16 の $HiSCR_{75}$ 達成率 · Week 16 までの病変の再燃 · Week 16 の皮膚疾患の QOL 評価指標（DLQI）総スコアのベースラインからの絶対変化量 · Week 16 の最も強い皮膚疼痛スコア［化膿性汗腺炎症状の日誌（HSSDD）の「最も強い皮膚疼痛」で評価する 11 段階の点数スケール（NRS）から算出］のベースラインからの絶対変化量 · ベースラインの最も強い皮膚疼痛スコアが 3 以上の被験者における臨床的に意義のある被験者ごとの変化の基準（HSSDD で評価する 1 週間で最も強い皮膚疼痛スコアがベースラインから 3 以上減少と定義）に基づく Week 16 の皮膚疼痛の改善率 その他の評価項目（特に記載のない限り複数の評価時点で評価）： · $HiSCR_{25}$、$HiSCR_{50}$、$HiSCR_{75}$、$HiSCR_{90}$ 及び $HiSCR_{100}$ 達成までの時間 · $HiSCR_{25}$、$HiSCR_{50}$、$HiSCR_{75}$、$HiSCR_{90}$ 及び $HiSCR_{100}$ 達成率 · International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System（IHS4）のベースラインからの絶対変化

項目		内容
評価項目 (続き)	有効性 (続き)	・ 医師による化膿性汗腺炎の全般的評価（HS-PGA）（6 段階尺度）のベースラインからの変化 ・ 高感度 C 反応性蛋白（hs-CRP）のベースラインからの絶対変化量及び変化率 ・ 全身性抗生物質のレスキュー治療の開始 ・ Week 16 及び 48 の両方における $HiSCR_{25}$、$HiSCR_{50}$、$HiSCR_{75}$、$HiSCR_{90}$ 及び $HiSCR_{100}$ 達成率 ・ Week 16 に $HiSCR_{50}$、$HiSCR_{75}$、$HiSCR_{90}$ 及び $HiSCR_{100}$ を達成した被験者が、各指標について達成基準を下回るまでの時間 ・ Week 16 に partial responder［膿瘍及び炎症性結節の総数がベースライン（Week 0）から 25%以上減少した被験者と定義］であった被験者における維持期間の $HiSCR_{50}$ 達成率 ・ Week 16 に partial responder であった被験者における維持期間の $HiSCR_{75}$、$HiSCR_{90}$ 及び $HiSCR_{100}$ 達成率 ・ 病変数（膿瘍、炎症性結節、膿瘍及び炎症性結節、並びに排膿性瘻孔）のベースラインからの変化量及び変化率 ・ 膿瘍及び炎症性結節の総数が 0、1 又は 2 となった被験者の割合 ・ AN_{25}、AN_{50}、AN_{75}、AN_{90} 及び AN_{100} 達成率 ・ Week 0～16 に病変の再燃が認められるまでの時間 ・ Week 16～48 に病変の再燃が認められるまでの時間 ・ 化膿性汗腺炎の最も強い皮膚疼痛スコア及び平均的な皮膚疼痛スコア（11 段階の NRS から算出）のベースラインからの絶対変化量及び変化率 ・ ベースラインの最も強い皮膚疼痛スコアが 3 以上の被験者における臨床的に意義のある被験者ごとの変化の基準（HSSDD で評価する 1 週間で最も強い皮膚疼痛スコアがベースラインから 3 以上減少と定義）に基づく皮膚疼痛の改善率 ・ ベースラインの最も強い皮膚疼痛スコアが 3 以上の被験者における皮膚疼痛の改善率［HSSDD で評価する 1 週間で最も強い皮膚疼痛スコア（11 段階の NRS から算出）がベースラインから 30%以上かつ 1 ポイント以上減少した被験者の割合］ ・ ベースラインの平均的な皮膚疼痛スコアが 3 以上の被験者における皮膚疼痛の改善率［HSSDD で評価する 1 週間の平均的な皮膚疼痛スコア（11 段階の NRS から算出）がベースラインから 30%以上かつ 1 ポイント以上減少した被験者の割合］ ・ ベースラインの皮膚疼痛スコアが 3 以上の被験者における皮膚疼痛の改善率［化膿性汗腺炎症状に関する質問票（HSSQ）で評価する化膿性汗腺炎の皮膚疼痛スコア（11 段階の NRS から算出）がベースラインから 30%以上かつ 1 ポイント以上減少した被験者の割合］ ・ DLQI 総スコアのベースラインからの絶対変化 ・ DLQI 改善率 ・ ベースラインの DLQI 総スコアが 4 ポイント以上の被験者における、DLQI 総スコアで臨床的に意味のある最小の差（ベースラインから 4 ポイント以上の改善）を達成した被験者の割合 ・ 化膿性汗腺炎の QOL（HiSQOL）の下位尺度スコア（症状、心理社会的状態並びに活動及び適応）及び総スコアのベースラインからの絶対変化 ・ 患者による化膿性汗腺炎重症度の全般印象 ・ 患者による化膿性汗腺炎重症度変化の全般印象 ・ 患者による皮膚疼痛重症度の全般印象 ・ 患者による皮膚疼痛重症度変化の全般印象 ・ 化膿性汗腺炎のその他の各症状（病変部のそう痒、排膿又は毛細血管性出血、及び臭気）のベースラインからの絶対変化 ・ 化膿性汗腺炎のその他の症状（病変部のそう痒、排膿又は毛細血管性出血、及び臭気）の改善率（11 段階の NRS で評価） ・ EuroQol Group が開発した QOL を評価するための質問票（EQ-5D-3L）への回答及び EQ-5D-3L の視覚的アナログ尺度（VAS）スコアのベースラインからの絶対変化 ・ 化膿性汗腺炎に適用した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）version 2.0 スコアのベースラインからの絶対変化

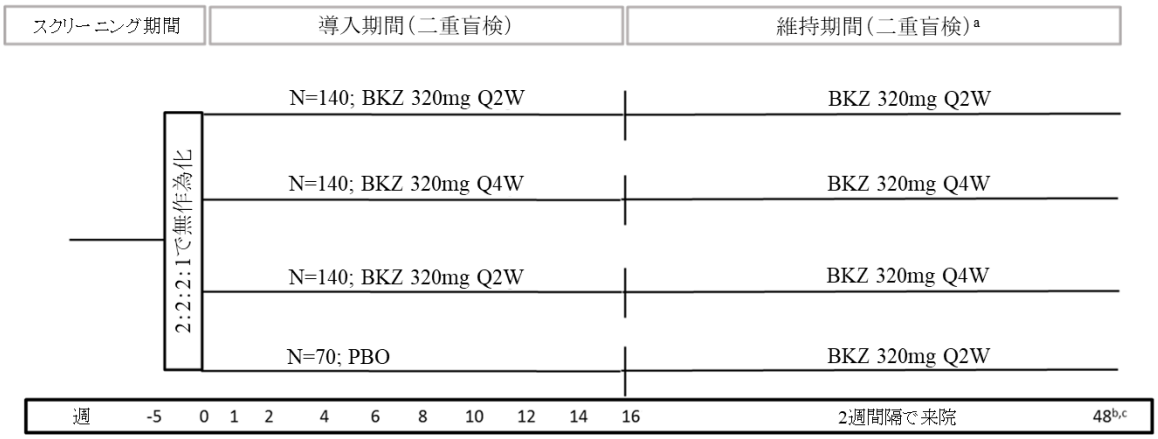
項目		内容
評価項目 (続き)	有効性 (続き)	· Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication-9（TSQM-9）のドメインスコア（有効性、利便性及び全体的な満足度）
	PK	血漿中 BKZ 濃度
	免疫原性	抗 BKZ 抗体及び中和抗体
	安全性	副次評価項目 · 治験薬投与後に発現した有害事象 · 重篤な有害事象 · 試験中止に至った有害事象 その他の評価項目 · 特に注目すべき有害事象（Hy's Law） · その他の注目すべき有害事象［感染症（重篤な感染症、日和見感染症、真菌感染症及び結核）、好中球減少症、過敏症（アナフィラキシー反応を含む）、自殺念慮及び自殺行為、重大な心血管系事象、肝臓系事象及び潜在的薬物性肝障害、悪性腫瘍並びに炎症性腸疾患］ · こころとからだの質問票（PHQ-9）スコアのベースラインからの絶対変化 · バイタルサインのベースラインからの絶対変化 · 臨床検査値（血液学的検査及び血液生化学検査）のベースラインからの絶対変化 · 12 誘導心電図の結果
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：治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者 FAS：治験薬を 1 回以上投与され、膿瘍、炎症性結節及び排膿性瘻孔の総数について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すべての被験者 AMS：BKZ を 1 回以上投与されたすべての被験者 MS：維持期間に BKZ を 1 回以上投与されたすべての被験者 PPS：FAS のうち、有効性主要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を事前に定義し、当該逸脱があった被験者をデータの盲検解除前に進行中のデータクリーニング会議で評価した） PK-PPS：BKZ を 1 回以上投与され、測定可能な BKZ 投与後の血漿中薬物濃度データを 1 つ以上有し、かつ 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 CFS：無作為に割り付けられ、Week 16 までに COVID-19 の影響を受けなかったすべての被験者 解析方法： ベースライン値は、特に記載のない限り、治験薬初回投与日を含む初回投与前に得られた直近の測定値と定義した。

項目	内容
統計解析方法 (続き)	有効性： 主要及び副次評価項目の多重比較について、全体的に有意水準 0.05 で第 1 種の過誤をコントロールするため、並列型ゲートキーピング法の枠組みの下で閉検定手順を適用した。 当該枠組みの下で、はじめにファミリーワイズの第 1 種過誤率を 0.025（α/2）に設定し、PBO 群と BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群をそれぞれ比較した。各 BKZ 群で、主要及び副次評価項目に対して下図に示す閉検定手順を同時に実施した。  BKZ：ビメキズマブ HS0004 CSR Figure 6-1 Step 1 では、主要評価項目を有意水準 0.025 で検定した。Step 1 が統計学的に有意であった場合、閉検定順序に従い各副次評価項目を有意水準 0.025 で検定した（統計学的に有意であった場合に限り、次の順の検定を継続）。Step 6 が有意水準 0.025 で統計学的に有意であった場合、もう一方の BKZ 群に対して、有意水準 0.05 で Step 1～6 の検定を繰り返した。 <u>主要評価項目：</u> 主要評価項目は Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率であり、主要評価項目に関連する解析は RS を対象とした。主解析では複合 estimand を評価した。複合 estimand は、$HiSCR_{50}$ 達成率に基づくベースラインからの臨床的に意義のある改善、及び全身性抗生物質のレスキュー治療又は有害事象若しくは効果不十分による治験薬の投与中止を伴うことなく Week 16 までの治療を完了することの組み合わせとした。主解析には、治療、ベースラインの Hurley 病期分類及びベースライン時の抗生物質の使用を固定効果としたロジスティック回帰モデルを用いた。被験者に中間事象（全身性抗生物質のレスキュー治療又は有害事象若しくは効果不十分による治験薬の投与中止と定義）が認められた場合、複合 estimand に基づくレスポンダーの定義に該当しないため、中間事象の発生時点及びそれ以降のすべての評価時点（測定データの有無を問わない）の主要有効性データをノンレスポンダーとした。その他のすべての主要評価項目の欠測値については、マルコフ連鎖モンテカルロ（MCMC）に基づく多重代入（MI）／単調回帰法を用いて補完した。

項目	内容
統計解析方法 (続き)	副次評価項目： 副次評価項目については RS を対象に解析した。 Week 16 の $HiSCR_{75}$ 達成率については、主解析にロジスティック回帰を用いて優越性を検討した。解析方法には、主要評価項目で示したものと同じ方法を用いた。 Week 16 までの病変の再燃については、被験者の病変の再燃の状態（あり／なし）を各来院時に確認した。Week 16 までに病変の再燃が 1 回以上認められた被験者数を、治療、ベースラインの Hurley 病期分類及びベースライン時の抗生物質の使用を固定効果としたロジスティック回帰モデルを用いて解析した。PBO に対するオッズ比、p 値（Wald 検定により算出）及び信頼区間を算出した。 Week 16 の DLQI 総スコアのベースラインからの変化量を投与群別に示した。治療、ベースラインの Hurley 病期分類及びベースライン時の抗生物質の使用を固定効果とし、ベースライン値を共変量とした共分散分析に基づく解析モデルを用いた。最小二乗平均、標準誤差及び最小二乗平均に対する 95%信頼区間を投与群別に示した。BKZ と PBO の比較では、最小二乗平均の差並びにその 97.5%信頼区間及び p 値を示した。一方の BKZ 群を有意水準 0.05 で検定した場合、97.5%信頼区間の代わりに 95%信頼区間を用いた（Zα/2=1.96 に相当）。Week 16 の最も強い皮膚疼痛スコア（HSSDD）のベースラインからの変化量についても同様の解析を実施したが、当該評価項目の解析には鎮痛薬の使用を共変量に加えた。 Week 16 の最も強い皮膚疼痛（HSSDD）の改善率の解析には、治療、ベースラインの Hurley 病期分類、ベースライン時の抗生物質の使用及び鎮痛薬の使用を固定効果としたロジスティック回帰モデルを用いた。PBO に対するオッズ比、p 値（Wald 検定により算出）及び 97.5%信頼区間を算出した。一方の BKZ 群を有意水準 0.05 で検定した場合、97.5%信頼区間の代わりに 95%信頼区間を用いた。 Week 16 に皮膚疼痛が改善した被験者数及び割合を投与群別に要約した。 その他の評価項目： 連続変数については、利用可能なデータを有する被験者数、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。電子による患者報告アウトカムの連続変数については、変数スコア、ベースラインからの絶対変化量及び変化率、第 1 及び第 3 四分位数、並びに 10 及び 90 パーセンタイルも含めた記述統計量を算出した。カテゴリカル変数については、各カテゴリーの被験者数及び割合を示した。欠測値を考慮し、測定値を有する被験者のみに基づいて割合を算出した。解析対象集団によって被験者数の分母が異なる可能性があるため、表に分母を示した。 PK： PK データについては PK-PPS を対象に解析した。各規定来院時の血漿中 BKZ 濃度を投与群別に要約した。 免疫原性： 免疫原性については、特に記載のない限り AMS を対象に解析した。抗 BKZ 抗体のデータを期間及び来院時別に要約し、抗 BKZ 抗体陽性被験者の割合を算出した。中和抗体の結果については、本文書で要約しなかった。 安全性： すべての安全性評価項目について、SS、MS 及び AMS を対象に解析した。 特に記載のない限り、導入期間には SS、維持期間には MS、及び導入期間+維持期間には AMS を用いて安全性データの要約を示した。 治験薬の初回投与日から最終投与後 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。 治験薬投与後に発現した有害事象であるか否かの判断が不可能な場合（日付の記録が部分的な場合）は、治験薬投与後に発現した有害事象であるとみなした。

項目	内容
治験責任医師	90 名
治験実施医療機関	90 医療機関（オーストラリア、ブルガリア、カナダ、チェコ、フランス、ドイツ、ハンガリー、アイルランド、イスラエル、イタリア、日本、ポーランド、スペイン、英国、米国）
公表文献	なし
治験実施期間	2020 年 3 月～2022 年 9 月

図 1.3-1　試験デザインの概要



AN：膿瘍及び炎症性結節、BKZ：ビメキズマブ、IMP：治験薬、PBO：プラセボ

Note: Week 16=primary endpoint (HiSCR$_{50}$ bimekizumab vs placebo).

a Study participants discontinued from the study from Week 32 on if no partial response was achieved (partial response was defined as ≥25% improvement in AN count relative to Baseline [Week 0] lesion values).

b Study participants who achieved an improvement of at least 25% in AN count were permitted to continue in HS0005 (Extension Study).

c Twenty-week Safety Follow-Up (from last IMP injection) for any study participant who discontinued from study prior to Week 48, or who did not continue in HS0005.

HS0004 CSR Figure 3-1

表 1.3-2　観察・検査実施スケジュール

来院/Week [a]	スクリーニング [b]	導入期間										維持期間																早期中止来院	SFU 来院 [c]
		ベースライン/初回投与/0	1	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48		
規定来院	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
文書同意取得	X																										X[d]		
被験者番号の付与	X																												
選択/除外基準の確認	X	X																											
人口統計学的特性及びベースライン特性	X	X																											
化膿性汗腺炎の既往歴	X																												
重要な既往歴及び合併症 [e]	X	X[f]																											
身体検査 [g]	X	X							X		X				X						X						X	X	X
身長		X																											
体重		X													X												X	X	
バイタルサイン [h]	X	X	X	X	X		X		X		X	X	X		X		X		X		X		X		X		X	X	X
12 誘導心電図	X										X								X								X	X	X
血液学的検査/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
hs-CRP		X							X		X								X								X	X	
尿検査	X	X									X				X				X				X				X	X	X
尿中薬物スクリーニング	X																										X	X	
妊娠検査 [i]	X	X			X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X	X	X
B 型及び C 型肝炎ウイルス検査 [j]	X																												
HIV 検査 [k]	X																												
胸部 X 線検査 [l]	X																												
IGRA 結核検査 [m]	X																								X				
結核質問票	X	X							X						X						X						X	X	X
病変部の計数 (Hurley 病期分類の判定を含む) [n]	X	X		X	X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X	X	
写真撮影 [o]		X			X						X								X								X	X	

表 1.3-2　観察・検査実施スケジュール（続き）

		導入期間										維持期間																	
来院/Week [a]	スクリーニング [b]	ベースライン/初回投与/0	1	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48	早期中止来院	SFU 来院 [c]
血漿中 BKZ 濃度測定用採血 [p]		X	X	X	X		X		X		X	X	X		X						X						X	X	X
血漿中抗 BKZ 抗体測定用採血 [p]		X			X		X		X		X		X		X						X						X	X	X
ゲノム/プロテオミクス/メタボロミクス及びバイオマーカー候補解析用採血 [p,q]		X					X		X		X																X	X	
遺伝子/エピジェネティクス解析用採血 [p,q]		X									X																X	X	
バイオマーカー測定用尿検体		X									X																X	X	
DLQI		X			X		X		X		X		X						X		X						X	X	
PHQ-9	X	X			X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X	X	X
eC-SSRS	X	X			X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X	X	X
WPAI-SHP		X							X		X								X								X	X	
TSQM-9											X																X	X	
HiSQOL		X			X						X								X								X	X	
HSSDD [r]	●	―	―	―	―	―	―	―	―	―	●																		
HSSQ		X									X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
PGI-S-HS		X			X						X								X								X	X	
PGI-C-HS					X						X								X								X	X	
PGI-S-SP		X			X						X								X								X	X	
PGI-C-SP					X						X								X								X	X	
EQ-5D-3L		X			X				X		X								X		X						X	X	
併用薬	●	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	●
有害事象	●	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	●

表 1.3-2　観察・検査実施スケジュール（続き）

		導入期間										維持期間																早期中止来院	SFU来院 [c]
来院/Week [a]	スクリーニング [b]	ベースライン/初回投与/0	1	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48		
無作為化割付け [s]		X																											
IRT	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
治験薬投与 [t]		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			

BKZ：ビメキズマブ、HS：化膿性汗腺炎、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

Note: Some study-specific assessments may have been conducted remotely according to the study protocol during a pandemic or other exceptional circumstance (eg, hurricanes) due to the need to implement safety measures and guidance from regulatory authorities. Refer to Section 8 of the protocol for additional information.

a Visit windows were ±3 days (based on the date of the first dose). However, the minimum of 8 days between injection visits (eg, Visit 2 +3 days occurred on Day 17; Visit 4 −3 days occurred on Day 25) may have been used only 1 time in the Initial Treatment Period and 1 time in the Maintenance Treatment Period, if needed. The study participant was dosed according to the administration schedule thereafter. The 20-week SFU Visit window was ±7 days (based on the date of the final dose).

b The Screening Period lasted a minimum of 14 days up to a maximum of 5 weeks prior to randomization.

c All study participants not continuing in the extension study, including those withdrawn from IMP as well as those completing all study visits, had an SFU Visit 20 weeks after his or her final dose of IMP.

d A separate Informed Consent Form is required to be completed for participation in extension study HS0005. Study participants continuing in HS0005 receive the first dose of bimekizumab in that study on Week 48 of HS0004.

e Past medical history included tobacco and alcohol use.

f Ensured no significant changes from Baseline in medical history and concomitant disease.

g The physical examination was performed as detailed in HS0004 CSR Section 4.4. Included evaluation of signs and symptoms of active TB and risk for exposure to TB.

h Vital signs (sitting systolic and diastolic blood pressure, pulse rate, and body temperature) were to be measured prior to blood sampling and prior to dosing, where applicable.

i Pregnancy testing consisted of serum testing at the Screening Visit. Urine pregnancy tests were performed at all other visits where specified.

j See Exclusion Criterion #9.

k The HIV test result was not recorded in the eCRF.

l A chest x-ray was performed at the Screening Visit or must have occurred within 2 months prior to Screening and results must have been available at Baseline. A CT scan of chest at Screening or within 2 months prior to Screening was acceptable, if available. The official report of the imaging must have specifically indicated the absence of findings suggestive of current active TB or prior inactive TB.

m Quantiferon Gold Plus was used for this analysis. Details on IGRA assessment are provided in HS0004 CSR Section 4.4.1.7.1.

n Lesion count was performed at the specified study visits and addressed all relevant anatomical regions in each study participant; Hurley Stage was included as an assessment performed during the lesion count. The data collected from the lesion count was used for the derivation of the $HiSCR_{25}$, $HiSCR_{50}$, $HiSCR_{75}$, $HiSCR_{90}$, $HiSCR_{100}$, HS Physician's Global Assessment, and International Hidradenitis Suppurativa Severity score system (IHS4).

o At certain sites, where feasible, representative photographs of the changes in skin were captured. Photographs were anonymized.

p All blood samples were taken prior to dosing.

q All genomic, proteomic, and metabolomic samples and the genetic/epigenetic samples are stored at −80°C at the central biorepository and will remained stored for up to 20 years.

r The HSSDD (pain, smell or odor, drainage or oozing from HS lesions, and itch) was completed daily from Screening through Week 16.

s Randomization occurred at the Baseline Visit for all study participants.

t Investigational medicinal product administration was based on randomization at the Baseline Visit for all study participants. Double-dummy IMP administration occurred every 2 weeks in all study participants to maintain the study blind. The dosing window was ±3 days relative to the scheduled dosing visit.

HS0004 CSR Table 3-3

1.3.2　被験者の構成

1.3.2.1　被験者の内訳

導入期間の被験者の内訳（RS）を表 1.3-3 に示した。

試験参加の文書同意が得られた 726 例についてスクリーニングを実施し、217 例がスクリーニング脱落となった。最も多く報告された脱落理由は「参加不適格」（178 例、24.5%）であった。26 例について再スクリーニングを実施した（HS0004 CSR Table 1.1.1.1）。

合計 509 例（BKZ 320mg Q4W 群 144 例、BKZ 320mg Q2W 群 291 例、PBO 群 74 例）が無作為に割り付けられた。このうち 99.4%（BKZ 320mg Q4W 群 98.6%、BKZ 320mg Q2W 群 99.7%、PBO 群 100%）が導入期間を開始した。

導入期間を完了した被験者の割合は、BKZ 320mg Q2W 群（90.0%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（92.4%）及び PBO 群（93.2%）でわずかに高かった。導入期間に試験を中止した被験者の割合は、BKZ 320mg Q2W 群（9.6%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（6.3%）及び PBO 群（6.8%）でわずかに低かった。

導入期間に試験を中止した被験者の割合は全体で 8.3%であった。導入期間で多く報告された中止理由は同意撤回（有害事象に起因しない）（4.3%）及び有害事象（2.2%）であった。有害事象のため試験を中止した被験者の割合は、BKZ 320mg Q2W 群（3.1%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（0.7%）でわずかに低かった。PBO 群では 1.4%が有害事象のため試験を中止した。

導入期間を完了した 464 例のうち、BKZ 320mg Q2W 群の 1 例が Week 16 で試験を中止し、維持期間に移行しなかった。中止理由は同意撤回（有害事象に起因しない）であった。BKZ 320mg Q4W 群及び PBO 群には、導入期間と維持期間の間に試験を中止した被験者はいなかった。

表 1.3-3　導入期間の被験者の内訳−RS

	PBO 群 N=74 n (%)	BKZ 320mg Q4W 群 N=144 n (%)	BKZ 320mg Q2W 群 N=291 n (%)	全 BKZ 群 N=435 n (%)	全被験者 N=509 n (%)
導入期間開始例	74 (100)	142 (98.6)	290 (99.7)	432 (99.3)	506 (99.4)
導入期間完了例	69 (93.2)	133 (92.4)	262 (90.0)	395 (90.8)	464 (91.2)
導入期間中止例	5 (6.8)	9 (6.3)	28 (9.6)	37 (8.5)	42 (8.3)
中止理由					
有害事象	1 (1.4)	1 (0.7)	9 (3.1)	10 (2.3)	11 (2.2)
効果不十分	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)
治験実施計画書からの逸脱	1 (1.4)	0	1 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.4)
追跡不能	1 (1.4)	0	3 (1.0)	3 (0.7)	4 (0.8)
同意撤回 (有害事象に起因しない)	2 (2.7)	8 (5.6)	12 (4.1)	20 (4.6)	22 (4.3)
その他	0	0	2 (0.7)	2 (0.5)	2 (0.4)

表 1.3-3　導入期間の被験者の内訳−RS（続き）

	PBO 群 N=74 n (%)	BKZ 320mg Q4W 群 N=144 n (%)	BKZ 320mg Q2W 群 N=291 n (%)	全 BKZ 群 N=435 n (%)	全被験者 N=509 n (%)
導入期間完了/維持期間非移行例	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)
中止理由					
同意撤回 (有害事象に起因しない)	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)

BKZ：ビメキズマブ、IMP：治験薬、ITP：導入期間、MTP：維持期間、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団

Note: A participant was considered to have started the ITP if they received the first dose of IMP. A participant was considered to have completed the ITP if they had a Week 16 Visit, or if they failed to attend the Week 16 Visit but attended at least 1 visit in the MTP.

Note: Participants were randomized at Baseline to 1 of 4 treatment sequences, with treatment switched after the ITP for the PBO/BKZ 320mg Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups, starting at Week 16. Participants were summarized according to randomized treatment as allocated at Baseline.

Note: Bimekizumab 320mg Q2W participants were pooled from the BKZ 320mg Q2W/Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups.

HS0004 CSR Table 1.1.2.1

維持期間の被験者の内訳（MS）を表 1.3-4 に示した。

合計 463 例（100%）が維持期間を開始した。投与群別の内訳は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 133 例、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 130 例、BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 131 例及び PBO/BKZ 320mg Q2W 群 69 例であった。

維持期間に試験を中止した被験者の割合は全体で 16.4%であり、投与群別では BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（18.0%）、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群（17.7%）及び BKZ 320mg Q2W/Q2W 群（16.0%）と比較して PBO/BKZ 320mg Q2W 群（11.6%）で低かった。

維持期間で多く報告された中止理由は同意撤回（有害事象に起因しない）（7.8%）及び有害事象（3.7%）であった。同意撤回のため試験を中止した被験者の割合は、投与群間で同程度であった（範囲：6.8%～8.7%）。有害事象のため試験を中止した被験者の割合は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W/Q2W 群で同程度であった（範囲：3.1%～5.3%）。PBO/BKZ 320mg Q2W 群には、有害事象のため試験を中止した被験者はいなかった。

表 1.3-4　維持期間の被験者の内訳−MS

	PBO/BKZ 320mg Q2W 群 N=69 n (%)	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=133 n (%)	BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 N=130 n (%)	BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 N=131 n (%)	全被験者 N=463 n (%)
維持期間開始例	69 (100)	133 (100)	130 (100)	131 (100)	463 (100)
維持期間完了例	61 (88.4)	109 (82.0)	107 (82.3)	110 (84.0)	387 (83.6)
維持期間中止例	8 (11.6)	24 (18.0)	23 (17.7)	21 (16.0)	76 (16.4)
中止理由					
有害事象	0	7 (5.3)	6 (4.6)	4 (3.1)	17 (3.7)
効果不十分	0	4 (3.0)	2 (1.5)	2 (1.5)	8 (1.7)
治験実施計画書からの逸脱	0	0	2 (1.5)	1 (0.8)	3 (0.6)
追跡不能	2 (2.9)	3 (2.3)	1 (0.8)	2 (1.5)	8 (1.7)
同意撤回 (有害事象に起因しない)	6 (8.7)	9 (6.8)	10 (7.7)	11 (8.4)	36 (7.8)

表 1.3-4　維持期間の被験者の内訳−MS（続き）

	PBO/BKZ 320mg Q2W 群 N=69 n (%)	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=133 n (%)	BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 N=130 n (%)	BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 N=131 n (%)	全被験者 N=463 n (%)
その他	0	1 (0.8)	2 (1.5)	1 (0.8)	4 (0.9)

BKZ：ビメキズマブ、IMP：治験薬、ITP：導入期間、MS：維持期間解析対象集団、MTP：維持期間、PBO：プラセボ
Note: A participant was considered to have started the MTP if they received any dose of IMP in the MTP. A participant was considered to have completed the MTP if they had completed the study.
Note: Participants were randomized at Baseline to 1 of 4 treatment sequences, with treatment switched after the ITP for the PBO/BKZ 320mg Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups, starting at Week 16. Participants were summarized according to randomized treatment as allocated at Baseline.
HS0004 CSR Table 1.1.2.2

1.3.3　新型コロナウイルス感染症の来院への影響

本試験への COVID-19 の影響はわずかであった。すべての被験者が COVID-19 の世界的流行中に組み入れられ、無作為に割り付けられた（HS0004 CSR Table 1.2.2.1）。RS の全被験者のうち、COVID-19 のため規定来院が未実施となった被験者の割合は、いずれの規定来院でも 0.8%以下であった。また、許容範囲を超える来院となった被験者の割合は、いずれの規定来院でも 0.4%以下であった。Week 16 及び 46 で、それぞれ 0.2%の被験者が COVID-19 のため治験薬投与未実施となった（HS0004 CSR Table 1.2.1.1）。

本試験の有効性評価の欠測への COVID-19 の影響はわずかであった（HS0004 CSR Table 1.2.3.1）。

1.3.4　被験者背景

1.3.4.1　人口統計学的特性

人口統計学的特性（RS）を表 1.3-5 に示した。

以下に示す項目を除き、人口統計学的特性は投与群間でおおむね均衡していた。

- 女性の割合は、PBO 群（41.9%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（53.5%）及び BKZ 320mg Q2W 群（51.5%）で高かった
- 体重の平均値は、PBO 群（100.28kg）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（95.29kg）及び BKZ 320mg Q2W 群（95.41kg）で低かった。体重が 100kg 超の被験者の割合も、PBO 群（44.6%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（39.6%）及び BKZ 320mg Q2W 群（34.0%）で低かった。一方、BMI の平均値は投与群間で同程度であった（範囲：32.01～33.81kg/m^2）
- 白人被験者の割合は、PBO 群（86.5%）と比較して BKZ 320mg Q2W 群（79.7%）で低かった。BKZ 320mg Q4W 群の白人被験者の割合は 82.6%であった
- 北米から参加した被験者の割合は、PBO 群（35.1%）と比較して BKZ 320mg Q2W 群（26.8%）で低かった。BKZ 320mg Q4W 群の北米から参加した被験者の割合は 31.3%であった
- 中欧／東欧から参加した被験者の割合は、PBO 群（37.8%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（44.4%）で高かった。BKZ 320mg Q2W 群の中欧／東欧から参加した被験者の割合は 42.3%であった

全被験者の平均年齢は 36.6 歳（範囲：18～75 歳）であった。被験者の半数が女性（50.7%）であり、多くが白人（81.5%）で、非ヒスパニック又は非ラテン系（93.7%）であり、非日本人（94.1%）であった。体重及び BMI の平均値は、それぞれ 96.09kg 及び 32.34kg/m^2 であった。被験者の多くはポーランド（24.4%）、米国（22.2%）、ブルガリア（12.0%）及びフランス（10.2%）からの参加であった。喫煙状況は投与群間で同様であり、全体的に喫煙者の割合（48.1%）が高かった。

表 1.3-5　人口統計学的特性−RS

		PBO 群 N=74 n (%)	BKZ 320mg Q4W 群 N=144 n (%)	BKZ 320mg Q2W 群 N=291 n (%)	全 BKZ 群 N=435 n (%)	全被験者 N=509 n (%)
年齢 (歳)	平均値 (標準偏差)	38.1 (13.2)	35.2 (11.9)	36.9 (12.3)	36.4 (12.2)	36.6 (12.4)
	中央値	37.0	33.0	35.0	35.0	35.0
	最小値, 最大値	20, 69	18, 75	18, 71	18, 75	18, 75
年齢カテゴリー、n (%)	40 歳未満	46 (62.2)	97 (67.4)	180 (61.9)	277 (63.7)	323 (63.5)
	40～65 歳未満	24 (32.4)	45 (31.3)	107 (36.8)	152 (34.9)	176 (34.6)
	65 歳以上	4 (5.4)	2 (1.4)	4 (1.4)	6 (1.4)	10 (2.0)
性別、n (%)	男性	43 (58.1)	67 (46.5)	141 (48.5)	208 (47.8)	251 (49.3)
	女性	31 (41.9)	77 (53.5)	150 (51.5)	227 (52.2)	258 (50.7)
体重 (kg)	n	74	143	291	434	508
	平均値 (標準偏差)	100.28 (23.65)	95.29 (21.99)	95.41 (24.22)	95.37 (23.48)	96.09 (23.55)
	中央値	95.50	94.70	91.90	92.45	92.80
	最小値, 最大値	64.0, 158.0	56.4, 146.5	51.8, 183.3	51.8, 183.3	51.8, 183.3
体重カテゴリー、n (%)	100kg 以下	41 (55.4)	86 (59.7)	192 (66.0)	278 (63.9)	319 (62.7)
	100kg 超	33 (44.6)	57 (39.6)	99 (34.0)	156 (35.9)	189 (37.1)
	欠測	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
身長 (cm)	n	74	143	291	434	508
	平均値 (標準偏差)	172.90 (9.22)	172.14 (8.87)	172.83 (10.52)	172.60 (10.00)	172.65 (9.88)
	中央値	172.85	172.70	172.70	172.70	172.70
	最小値, 最大値	154.0, 196.0	152.0, 193.0	147.3, 208.0	147.3, 208.0	147.3, 208.0
BMI (kg/m^2)	n	74	143	291	434	508
	平均値 (標準偏差)	33.81 (8.70)	32.24 (7.46)	32.01 (8.04)	32.09 (7.85)	32.34 (7.99)
	中央値	31.46	31.02	30.56	30.63	30.72
	最小値, 最大値	19.8, 54.9	19.3, 51.2	17.2, 64.9	17.2, 64.9	17.2, 64.9
BMI カテゴリー、n (%)	25kg/m^2 未満	10 (13.5)	24 (16.7)	49 (16.8)	73 (16.8)	83 (16.3)
	25～30kg/m^2 未満	23 (31.1)	42 (29.2)	84 (28.9)	126 (29.0)	149 (29.3)
	30kg/m^2 以上	41 (55.4)	77 (53.5)	158 (54.3)	235 (54.0)	276 (54.2)
	欠測	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
人種、n (%)	アメリカ先住民/アラスカ先住民	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)
	アジア人	5 (6.8)	7 (4.9)	22 (7.6)	29 (6.7)	34 (6.7)
	黒人	5 (6.8)	13 (9.0)	22 (7.6)	35 (8.0)	40 (7.9)
	ハワイ先住民/その他太平洋諸島系住民	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
	白人	64 (86.5)	119 (82.6)	232 (79.7)	351 (80.7)	415 (81.5)
	その他/混血	0	4 (2.8)	12 (4.1)	16 (3.7)	16 (3.1)
	不明	0	0	2 (0.7)	2 (0.5)	2 (0.4)
民族、n (%)	ヒスパニック又はラテン系	5 (6.8)	10 (6.9)	15 (5.2)	25 (5.7)	30 (5.9)
	非ヒスパニック又は非ラテン系	69 (93.2)	134 (93.1)	274 (94.2)	408 (93.8)	477 (93.7)
	不明	0	0	2 (0.7)	2 (0.5)	2 (0.4)

表 1.3-5　人口統計学的特性−RS（続き）

		PBO 群 N=74 n (%)	BKZ 320mg Q4W 群 N=144 n (%)	BKZ 320mg Q2W 群 N=291 n (%)	全 BKZ 群 N=435 n (%)	全被験者 N=509 n (%)
民族サブグループ、n (%)	日本人	4 (5.4)	6 (4.2)	18 (6.2)	24 (5.5)	28 (5.5)
	非日本人	70 (94.6)	138 (95.8)	271 (93.1)	409 (94.0)	479 (94.1)
	不明	0	0	2 (0.7)	2 (0.5)	2 (0.4)
地域、n (%)	北米	26 (35.1)	45 (31.3)	78 (26.8)	123 (28.3)	149 (29.3)
	中欧/東欧	28 (37.8)	64 (44.4)	123 (42.3)	187 (43.0)	215 (42.2)
	西欧	15 (20.3)	28 (19.4)	68 (23.4)	96 (22.1)	111 (21.8)
	アジア/オーストラリア	5 (6.8)	7 (4.9)	22 (7.6)	29 (6.7)	34 (6.7)
国、n (%)	オーストラリア	1 (1.4)	1 (0.7)	3 (1.0)	4 (0.9)	5 (1.0)
	ブルガリア	9 (12.2)	23 (16.0)	29 (10.0)	52 (12.0)	61 (12.0)
	カナダ	9 (12.2)	11 (7.6)	16 (5.5)	27 (6.2)	36 (7.1)
	チェコ	4 (5.4)	3 (2.1)	16 (5.5)	19 (4.4)	23 (4.5)
	フランス	6 (8.1)	18 (12.5)	28 (9.6)	46 (10.6)	52 (10.2)
	ドイツ	5 (6.8)	4 (2.8)	27 (9.3)	31 (7.1)	36 (7.1)
	ハンガリー	0	1 (0.7)	6 (2.1)	7 (1.6)	7 (1.4)
	アイルランド	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
	イスラエル	0	0	2 (0.7)	2 (0.5)	2 (0.4)
	イタリア	0	0	0	0	0
	日本	4 (5.4)	6 (4.2)	17 (5.8)	23 (5.3)	27 (5.3)
	ポーランド	15 (20.3)	37 (25.7)	72 (24.7)	109 (25.1)	124 (24.4)
	スペイン	3 (4.1)	3 (2.1)	11 (3.8)	14 (3.2)	17 (3.3)
	英国	1 (1.4)	2 (1.4)	2 (0.7)	4 (0.9)	5 (1.0)
	米国	17 (23.0)	34 (23.6)	62 (21.3)	96 (22.1)	113 (22.2)
喫煙状況、n (%)	非喫煙者	26 (35.1)	57 (39.6)	106 (36.4)	163 (37.5)	189 (37.1)
	喫煙者	38 (51.4)	73 (50.7)	134 (46.0)	207 (47.6)	245 (48.1)
	元喫煙者	10 (13.5)	14 (9.7)	49 (16.8)	63 (14.5)	73 (14.3)
	欠測	0	0	2 (0.7)	2 (0.5)	2 (0.4)

BKZ：ビメキズマブ、ITP：導入期間、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団

Note: No participants were younger than 18 years at date of informed consent.

Note: Participants were randomized at Baseline to 1 of 4 treatment sequences, with treatment switched after the ITP for the PBO/BKZ 320mg Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups, starting at Week 16. Participants were summarized according to randomized treatment as allocated at Baseline.

Note: Bimekizumab 320mg Q2W participants were pooled from the BKZ 320mg Q2W/Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups.

HS0004 CSR Table 3.1.1.1

1.3.4.2　疾患特性

ベースラインの疾患特性（RS）を表 1.3-6 に示した。

ベースラインの疾患特性は、中等度～重度の化膿性汗腺炎の患者集団の特性を反映していた。化膿性汗腺炎に関連する疾患特性及びベースラインのその他の疾患特性は、投与群間でおおむね均衡していた。

罹病期間の平均値は 7.00 年（範囲：0.5～51.3 年）であり、ベースラインの hs-CRP の平均値は 15.12mg/L であった。ベースラインの Hurley 病期分類（derived）については、病期 II（derived）が 61.1%、病期 III（derived）が 38.9%であった。ベースライン時に抗生物質を使用していた被験者（derived）の割合は低く、9.0%であった。HS-PGA については、「中等症」及び「極めて重症」に該当する被験者がそれぞれ 41.7%及び 46.0%であり、「重症」に該当する被験者（12.4%）は少なかった。IHS4 スコアの平均値は 33.2（重症に該当）であった。最も強い皮膚疼痛スコア（HSSDD）の平均値は 5.28、平均的な皮膚疼痛スコア（HSSDD）の平均値は 4.53 であった。DLQI 総スコアの平均値は 10.8、HiSQOL 総スコアの平均値は 24.35 であった。

表 1.3-6　ベースラインの疾患特性−RS

	PBO 群 N=74 n (%)	BKZ 320mg Q4W 群 N=144 n (%)	BKZ 320mg Q2W 群 N=291 n (%)	全 BKZ 群 N=435 n (%)	全被験者 N=509 n (%)
罹病期間 (年)					
平均値 (標準偏差)	8.03 (8.61)	5.77 (5.38)	7.35 (7.38)	6.83 (6.81)	7.00 (7.11)
中央値	4.81	4.16	4.87	4.63	4.63
最小値, 最大値	0.5, 51.3	0.5, 30.0	0.5, 41.3	0.5, 41.3	0.5, 51.3
罹病期間 (年)、n (%)[a]					
中央値 (4.63) 未満	37 (50.0)	77 (53.5)	140 (48.1)	217 (49.9)	254 (49.9)
中央値 (4.63) 以上	37 (50.0)	67 (46.5)	151 (51.9)	218 (50.1)	255 (50.1)
hs-CRP (mg/L)					
n	74	142	288	430	504
平均値 (標準偏差)	19.06 (30.07)	11.86 (12.64)	15.72 (22.28)	14.44 (19.69)	15.12 (21.56)
中央値	6.98	7.60	8.31	8.18	8.01
最小値, 最大値	0.4, 167.5	0.2, 58.6	0.1, 151.6	0.1, 151.6	0.1, 167.5
IHS4 スコア					
平均値 (標準偏差)	30.4 (19.2)	32.3 (25.7)	34.4 (29.7)	33.7 (28.4)	33.2 (27.3)
中央値	25.5	26.0	27.0	27.0	27.0
最小値, 最大値	5, 92	5, 176	5, 293	5, 293	5, 293
DLQI 総スコア					
n	72	141	287	428	500
平均値 (標準偏差)	11.9 (6.1)	10.5 (7.0)	10.6 (6.5)	10.6 (6.7)	10.8 (6.6)
中央値	11.5	9.0	10.0	10.0	10.0
最小値, 最大値	1, 29	0, 29	0, 28	0, 29	0, 29
Q1, Q3	8.0, 16.0	5.0, 15.0	5.0, 15.0	5.0, 15.0	5.0, 15.0
HS-PGA、n (%)					
なし	0	0	0	0	0
ごく軽症	0	0	0	0	0
軽症	0	0	0	0	0
中等症	31 (41.9)	64 (44.4)	117 (40.2)	181 (41.6)	212 (41.7)
重症	12 (16.2)	14 (9.7)	37 (12.7)	51 (11.7)	63 (12.4)
極めて重症	31 (41.9)	66 (45.8)	137 (47.1)	203 (46.7)	234 (46.0)
Hurley 病期分類[b]、n (%)					
病期 II	47 (63.5)	92 (63.9)	187 (64.3)	279 (64.1)	326 (64.0)
病期 III	27 (36.5)	52 (36.1)	104 (35.7)	156 (35.9)	183 (36.0)
Hurley 病期分類 (derived)[c]、n (%)					
病期 II	45 (60.8)	89 (61.8)	177 (60.8)	266 (61.1)	311 (61.1)
病期 III	29 (39.2)	55 (38.2)	114 (39.2)	169 (38.9)	198 (38.9)
ベースライン時の抗生物質の使用[b]、n (%)					
あり	7 (9.5)	13 (9.0)	27 (9.3)	40 (9.2)	47 (9.2)
なし	67 (90.5)	131 (91.0)	264 (90.7)	395 (90.8)	462 (90.8)
ベースライン時の抗生物質の使用 (derived)[d]、n (%)					
あり	6 (8.1)	10 (6.9)	30 (10.3)	40 (9.2)	46 (9.0)
なし	68 (91.9)	134 (93.1)	261 (89.7)	395 (90.8)	463 (91.0)
最も強い皮膚疼痛スコア (HSSDD)					
n	61	133	248	381	442
平均値 (標準偏差)	4.96 (2.44)	5.33 (2.48)	5.33 (2.41)	5.33 (2.43)	5.28 (2.43)
中央値	5.43	5.50	5.29	5.33	5.33
最小値, 最大値	0.0, 8.3	0.0, 10.0	0.0, 10.0	0.0, 10.0	0.0, 10.0
Q1, Q3	3.1, 7.1	3.4, 7.3	3.6, 7.4	3.5, 7.3	3.5, 7.3
平均的な皮膚疼痛スコア (HSSDD)					
n	61	133	248	381	442
平均値 (標準偏差)	4.32 (2.20)	4.69 (2.53)	4.49 (2.50)	4.56 (2.51)	4.53 (2.47)
中央値	4.57	4.71	4.14	4.40	4.43
最小値, 最大値	0.3, 8.5	0.0, 10.0	0.0, 10.0	0.0, 10.0	0.0, 10.0
Q1, Q3	2.7, 6.3	2.5, 6.8	2.5, 6.6	2.5, 6.7	2.5, 6.6

表 1.3-6　ベースラインの疾患特性−RS（続き）

	PBO 群 N=74 n (%)	BKZ 320mg Q4W 群 N=144 n (%)	BKZ 320mg Q2W 群 N=291 n (%)	全 BKZ 群 N=435 n (%)	全被験者 N=509 n (%)
臭気スコア (HSSDD)					
n	61	133	248	381	442
平均値 (標準偏差)	3.90 (2.87)	4.16 (2.84)	4.05 (3.00)	4.09 (2.94)	4.07 (2.93)
中央値	4.00	3.75	3.93	3.86	3.93
最小値, 最大値	0.0, 10.0	0.0, 10.0	0.0, 10.0	0.0, 10.0	0.0, 10.0
Q1, Q3	1.1, 5.9	1.8, 6.5	1.3, 6.6	1.5, 6.6	1.4, 6.4
最も強いそう痒スコア (HSSDD)					
n	61	133	248	381	442
平均値 (標準偏差)	4.19 (2.24)	4.65 (2.79)	4.42 (2.72)	4.50 (2.75)	4.46 (2.68)
中央値	4.00	4.60	4.27	4.43	4.29
最小値, 最大値	0.0, 9.2	0.0, 10.0	0.0, 10.0	0.0, 10.0	0.0, 10.0
Q1, Q3	2.9, 5.6	2.3, 6.8	2.1, 6.9	2.2, 6.8	2.2, 6.7
病変部からの排膿又は毛細血管性出血スコア (HSSDD)					
n	61	133	248	381	442
平均値 (標準偏差)	4.27 (2.76)	4.25 (2.68)	4.27 (2.77)	4.26 (2.74)	4.26 (2.74)
中央値	4.25	4.33	4.00	4.17	4.17
最小値, 最大値	0.0, 10.0	0.0, 10.0	0.0, 10.0	0.0, 10.0	0.0, 10.0
Q1, Q3	1.9, 6.6	1.9, 6.2	1.8, 6.7	1.8, 6.5	1.8, 6.5
HiSQOL 総スコア					
n	73	141	287	428	501
平均値 (標準偏差)	26.92 (13.44)	23.29 (13.06)	24.22 (12.85)	23.92 (12.91)	24.35 (13.02)
中央値	28.00	23.00	22.00	23.00	23.00
最小値, 最大値	2.0, 54.0	0.0, 60.0	0.0, 66.0	0.0, 66.0	0.0, 66.0
Q1, Q3	17.0, 36.0	12.0, 31.0	15.0, 33.0	14.0, 33.0	14.0, 33.0
HiSQOL 症状スコア					
n	73	141	287	428	501
平均値 (標準偏差)	8.04 (3.59)	7.38 (3.34)	7.69 (3.36)	7.59 (3.35)	7.65 (3.39)
中央値	8.00	7.00	8.00	7.00	8.00
最小値, 最大値	1.0, 16.0	0.0, 16.0	0.0, 16.0	0.0, 16.0	0.0, 16.0
Q1, Q3	6.0, 10.0	5.0, 10.0	5.0, 10.0	5.0, 10.0	5.0, 10.0
HiSQOL 心理社会的状態スコア					
n	73	141	287	428	501
平均値 (標準偏差)	6.27 (5.09)	4.97 (4.56)	5.24 (4.74)	5.15 (4.68)	5.32 (4.75)
中央値	6.00	4.00	4.00	4.00	4.00
最小値, 最大値	0.0, 16.0	0.0, 17.0	0.0, 20.0	0.0, 20.0	0.0, 20.0
Q1, Q3	2.0, 10.0	1.0, 8.0	1.0, 8.0	1.0, 8.0	1.0, 8.0
HiSQOL 活動及び適応スコア					
n	73	141	287	428	501
平均値 (標準偏差)	12.60 (7.43)	10.94 (7.13)	11.29 (6.81)	11.18 (6.91)	11.38 (7.00)
中央値	13.00	11.00	11.00	11.00	11.00
最小値, 最大値	0.0, 28.0	0.0, 30.0	0.0, 30.0	0.0, 30.0	0.0, 30.0
Q1, Q3	7.0, 18.0	5.0, 17.0	6.0, 17.0	5.5, 17.0	6.0, 17.0

BKZ：ビメキズマブ、HS：化膿性汗腺炎、hs-CRP：高感度 C 反応性蛋白、ITP：導入期間、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団

Note: Daily scores from the HSSDD were converted to weekly averages. Baseline was computed as the average of the first 7 consecutive days with at least 4 nonmissing daily scores in the 2 weeks prior to the Baseline Visit, not including the Baseline Visit itself.

Note: Duration of disease (years)=(Date of randomization−date of HS diagnosis)/365.25.

Note: Participants were randomized at Baseline to 1 of 4 treatment sequences, with treatment switched after the ITP for the PBO/BKZ 320mg Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups, starting at Week 16. Participants were summarized according to randomized treatment as allocated at Baseline.

Note: Bimekizumab 320mg Q2W participants were pooled from the BKZ 320mg Q2W/Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups.

a Median was determined from all participants.

b Stratification variable for randomization.

c Derived Hurley Stage for each participant was the worst overall Hurley Stage derived from the Hurley Stages recorded across all anatomical regions.

d Derived Antibiotic use at Baseline was defined as eCRF record of a stable dose and regimen of systemic tetracycline use for at least 28 days prior to Baseline; otherwise, derived Antibiotic use at Baseline was defined as “No”.

HS0004 CSR Table 3.2.1.1

Hurley 病期分類及び抗生物質の使用の有無別のベースラインの病変数（RS）を表 1.3-7 に示した。

病変の種類別のベースラインの病変数は、投与群間でおおむね同程度であった。全体的に、ベースラインの Hurley 病期分類が病期 III の被験者の病変数の平均値（膿瘍 4.2、炎症性結節 16.7、膿瘍及び炎症性結節 21.0、排膿性瘻孔 5.3）は、病期 II の被験者の病変数の平均値（膿瘍 2.6、炎症性結節 11.1、膿瘍及び炎症性結節 13.7、排膿性瘻孔 2.1）と比較して大きかった。抗生物質の使用の有無別のベースラインの病変数については、抗生物質を使用していた被験者数が少なかったため、比較が困難であった。

表 1.3-7　Hurley 病期分類及び抗生物質の使用の有無別のベースラインの病変数−RS

層別群	投与群	統計量	病変の種類						
			膿瘍	炎症性結節	膿瘍及び炎症性結節	排膿性瘻孔	非排膿性瘻孔	非炎症性結節	化膿性汗腺炎の瘢痕
全体	PBO 群	n	74	74	74	74	74	74	74
		平均値 (標準偏差)	2.4 (2.8)	11.4 (6.7)	13.9 (7.8)	3.5 (3.7)	3.8 (5.3)	4.8 (7.3)	20.8 (44.3)
		中央値	1.5	10.0	11.5	2.5	2.0	2.0	7.0
		最小値, 最大値	0, 10	1, 39	5, 41	0, 19	0, 33	0, 34	0, 314
	BKZ 320mg Q4W 群	n	144	144	144	144	144	144	144
		平均値 (標準偏差)	3.5 (5.0)	14.1 (13.3)	17.6 (15.4)	2.8 (3.1)	3.3 (5.6)	5.6 (11.3)	20.1 (41.1)
		中央値	2.0	9.0	12.0	2.0	1.0	2.0	7.0
		最小値, 最大値	0, 36	0, 80	5, 88	0, 19	0, 32	0, 98	0, 319
	BKZ 320mg Q2W 群	n	291	291	291	291	291	291	291
		平均値 (標準偏差)	3.3 (5.9)	13.4 (12.2)	16.7 (15.5)	3.6 (4.0)	3.8 (7.5)	6.6 (12.9)	17.5 (41.1)
		中央値	2.0	10.0	11.0	2.0	1.0	3.0	7.0
		最小値, 最大値	0, 63	0, 91	1, 154	0, 20	0, 77	0, 96	0, 560
	全 BKZ 群	n	435	435	435	435	435	435	435
		平均値 (標準偏差)	3.4 (5.6)	13.6 (12.6)	17.0 (15.4)	3.3 (3.7)	3.6 (6.9)	6.3 (12.4)	18.4 (41.0)
		中央値	2.0	9.0	12.0	2.0	1.0	2.0	7.0
		最小値, 最大値	0, 63	0, 91	1, 154	0, 20	0, 77	0, 98	0, 560
	全被験者	n	509	509	509	509	509	509	509
		平均値 (標準偏差)	3.2 (5.3)	13.3 (11.9)	16.5 (14.6)	3.4 (3.7)	3.7 (6.7)	6.0 (11.8)	18.7 (41.5)
		中央値	2.0	10.0	12.0	2.0	2.0	2.0	7.0
		最小値, 最大値	0, 63	0, 91	1, 154	0, 20	0, 77	0, 98	0, 560
ベースラインの Hurley 病期分類：病期 II	PBO 群	n	45	45	45	45	45	45	45
		平均値 (標準偏差)	2.4 (2.8)	10.4 (7.0)	12.8 (8.1)	2.0 (2.1)	2.7 (5.0)	5.5 (8.4)	14.2 (26.9)
		中央値	1.0	9.0	11.0	2.0	2.0	2.0	5.0
		最小値, 最大値	0, 9	1, 39	5, 41	0, 9	0, 33	0, 34	0, 136
	BKZ 320mg Q4W 群	n	89	89	89	89	89	89	89
		平均値 (標準偏差)	3.2 (5.4)	12.3 (9.5)	15.5 (13.0)	2.1 (2.4)	2.8 (5.6)	5.6 (12.0)	16.7 (41.2)
		中央値	1.0	9.0	11.0	1.0	1.0	2.0	5.0
		最小値, 最大値	0, 36	1, 54	5, 88	0, 13	0, 32	0, 98	0, 319
	BKZ 320mg Q2W 群	n	177	177	177	177	177	177	177
		平均値 (標準偏差)	2.3 (2.9)	10.7 (8.5)	13.0 (9.3)	2.1 (2.2)	2.5 (4.6)	6.3 (12.7)	14.6 (28.4)
		中央値	1.0	8.0	10.0	1.0	1.0	2.0	6.0
		最小値, 最大値	0, 11	0, 53	5, 57	0, 10	0, 33	0, 93	0, 214

表 1.3-7　Hurley 病期分類及び抗生物質の使用の有無別のベースラインの病変数−RS（続き）

層別群	投与群	統計量	病変の種類 膿瘍	炎症性結節	膿瘍及び炎症性結節	排膿性瘻孔	非排膿性瘻孔	非炎症性結節	化膿性汗腺炎の瘢痕
ベースラインの Hurley 病期分類：病期 II (続き)	全 BKZ 群	n	266	266	266	266	266	266	266
		平均値 (標準偏差)	2.6 (3.9)	11.2 (8.9)	13.8 (10.7)	2.1 (2.3)	2.6 (5.0)	6.1 (12.5)	15.3 (33.2)
		中央値	1.0	8.0	10.0	1.0	1.0	2.0	6.0
		最小値, 最大値	0, 36	0, 54	5, 88	0, 13	0, 33	0, 98	0, 319
	全被験者	n	311	311	311	311	311	311	311
		平均値 (標準偏差)	2.6 (3.8)	11.1 (8.6)	13.7 (10.3)	2.1 (2.3)	2.6 (4.9)	6.0 (12.0)	15.1 (32.3)
		中央値	1.0	8.0	10.0	1.0	1.0	2.0	6.0
		最小値, 最大値	0, 36	0, 54	5, 88	0, 13	0, 33	0, 98	0, 319
ベースラインの Hurley 病期分類：病期 III	PBO 群	n	29	29	29	29	29	29	29
		平均値 (標準偏差)	2.6 (2.8)	12.9 (5.9)	15.5 (7.2)	5.8 (4.5)	5.4 (5.5)	3.7 (5.0)	31.0 (61.7)
		中央値	2.0	12.0	14.0	5.0	4.0	2.0	9.0
		最小値, 最大値	0, 10	4, 25	5, 32	0, 19	0, 23	0, 22	0, 314
	BKZ 320mg Q4W 群	n	55	55	55	55	55	55	55
		平均値 (標準偏差)	4.1 (4.1)	16.9 (17.6)	21.0 (18.3)	3.9 (3.7)	4.3 (5.5)	5.6 (10.1)	25.6 (40.7)
		中央値	3.0	9.0	14.0	3.0	2.0	2.0	13.0
		最小値, 最大値	0, 21	0, 80	5, 83	0, 19	0, 27	0, 59	0, 262
	BKZ 320mg Q2W 群	n	114	114	114	114	114	114	114
		平均値 (標準偏差)	4.7 (8.5)	17.6 (15.6)	22.3 (20.7)	5.9 (4.9)	5.8 (10.2)	6.9 (13.3)	22.1 (55.1)
		中央値	2.0	12.0	16.0	5.0	3.0	3.0	10.0
		最小値, 最大値	0, 63	0, 91	1, 154	0, 20	0, 77	0, 96	0, 560
	全 BKZ 群	n	169	169	169	169	169	169	169
		平均値 (標準偏差)	4.5 (7.4)	17.4 (16.2)	21.9 (19.9)	5.2 (4.6)	5.3 (9.0)	6.5 (12.3)	23.2 (50.7)
		中央値	2.0	11.0	15.0	5.0	2.0	3.0	11.0
		最小値, 最大値	0, 63	0, 91	1, 154	0, 20	0, 77	0, 96	0, 560
	全被験者	n	198	198	198	198	198	198	198
		平均値 (標準偏差)	4.2 (6.9)	16.7 (15.2)	21.0 (18.7)	5.3 (4.6)	5.3 (8.6)	6.1 (11.6)	24.4 (52.4)
		中央値	2.0	12.0	14.5	5.0	3.0	2.0	11.0
		最小値, 最大値	0, 63	0, 91	1, 154	0, 20	0, 77	0, 96	0, 560
ベースライン時の抗生物質使用あり	PBO 群	n	6	6	6	6	6	6	6
		平均値 (標準偏差)	2.8 (3.7)	11.0 (4.5)	13.8 (6.3)	7.3 (6.9)	2.7 (3.9)	5.0 (4.2)	9.3 (8.7)
		中央値	1.5	10.5	12.5	7.5	0.5	4.5	9.5
		最小値, 最大値	0, 9	5, 16	8, 21	0, 19	0, 9	0, 10	0, 24

表 1.3-7　Hurley 病期分類及び抗生物質の使用の有無別のベースラインの病変数−RS（続き）

層別群	投与群	統計量	病変の種類 膿瘍	炎症性結節	膿瘍及び炎症性結節	排膿性瘻孔	非排膿性瘻孔	非炎症性結節	化膿性汗腺炎の瘢痕
ベースライン時の抗生物質使用あり (続き)	BKZ 320mg Q4W 群	n	10	10	10	10	10	10	10
		平均値 (標準偏差)	7.4 (10.6)	13.6 (15.3)	21.0 (24.3)	1.6 (1.8)	3.6 (6.1)	4.0 (7.0)	9.5 (14.5)
		中央値	4.0	9.5	12.5	1.0	1.0	0	2.5
		最小値, 最大値	0, 36	0, 52	8, 88	0, 5	0, 16	0, 18	0, 44
	BKZ 320mg Q2W 群	n	30	30	30	30	30	30	30
		平均値 (標準偏差)	4.6 (8.4)	17.0 (13.3)	21.6 (18.9)	5.4 (6.2)	5.7 (8.1)	9.6 (19.4)	21.2 (51.2)
		中央値	1.0	13.5	14.5	3.5	2.0	3.0	7.0
		最小値, 最大値	0, 35	1, 52	5, 73	0, 20	0, 30	0, 84	0, 214
	全 BKZ 群	n	40	40	40	40	40	40	40
		平均値 (標準偏差)	5.3 (8.9)	16.1 (13.7)	21.4 (20.1)	4.5 (5.7)	5.2 (7.6)	8.2 (17.2)	18.3 (45.0)
		中央値	1.5	11.0	12.5	2.5	2.0	2.0	7.0
		最小値, 最大値	0, 36	0, 52	5, 88	0, 20	0, 30	0, 84	0, 214
	全被験者	n	46	46	46	46	46	46	46
		平均値 (標準偏差)	5.0 (8.5)	15.5 (12.9)	20.4 (19.0)	4.8 (5.8)	4.9 (7.3)	7.8 (16.1)	17.1 (42.1)
		中央値	1.5	11.0	12.5	3.0	1.5	2.0	7.0
		最小値, 最大値	0, 36	0, 52	5, 88	0, 20	0, 30	0, 84	0, 214
ベースライン時の抗生物質使用なし	PBO 群	n	68	68	68	68	68	68	68
		平均値 (標準偏差)	2.4 (2.7)	11.5 (6.9)	13.9 (8.0)	3.2 (3.2)	3.9 (5.4)	4.8 (7.5)	21.8 (46.1)
		中央値	1.5	10.0	11.5	2.0	2.0	2.0	6.5
		最小値, 最大値	0, 10	1, 39	5, 41	0, 13	0, 33	0, 34	0, 314
	BKZ 320mg Q4W 群	n	134	134	134	134	134	134	134
		平均値 (標準偏差)	3.3 (4.2)	14.1 (13.2)	17.4 (14.6)	2.9 (3.1)	3.3 (5.6)	5.7 (11.6)	20.9 (42.3)
		中央値	2.0	9.0	12.0	2.0	1.5	2.0	7.0
		最小値, 最大値	0, 24	1, 80	5, 83	0, 19	0, 32	0, 98	0, 319
	BKZ 320mg Q2W 群	n	261	261	261	261	261	261	261
		平均値 (標準偏差)	3.1 (5.5)	13.0 (12.1)	16.1 (15.0)	3.4 (3.6)	3.5 (7.4)	6.2 (11.9)	17.1 (39.8)
		中央値	2.0	9.0	11.0	2.0	1.0	3.0	8.0
		最小値, 最大値	0, 63	0, 91	1, 154	0, 19	0, 77	0, 96	0, 560
	全 BKZ 群	n	395	395	395	395	395	395	395
		平均値 (標準偏差)	3.2 (5.1)	13.4 (12.5)	16.5 (14.8)	3.2 (3.4)	3.5 (6.8)	6.1 (11.8)	18.4 (40.7)
		中央値	2.0	9.0	11.0	2.0	1.0	2.0	7.0
		最小値, 最大値	0, 63	0, 91	1, 154	0, 19	0, 77	0, 98	0, 560

表 1.3-7　Hurley 病期分類及び抗生物質の使用の有無別のベースラインの病変数−RS（続き）

層別群	投与群	統計量	病変の種類						
			膿瘍	炎症性結節	膿瘍及び炎症性結節	排膿性瘻孔	非排膿性瘻孔	非炎症性結節	化膿性汗腺炎の瘢痕
ベースライン時の抗生物質使用なし (続き)	全被験者	n	463	463	463	463	463	463	463
		平均値 (標準偏差)	3.1 (4.8)	13.1 (11.8)	16.1 (14.1)	3.2 (3.4)	3.5 (6.7)	5.9 (11.3)	18.9 (41.5)
		中央値	2.0	9.0	11.0	2.0	2.0	2.0	7.0
		最小値, 最大値	0, 63	0, 91	1, 154	0, 19	0, 77	0, 98	0, 560

BKZ：ビメキズマブ、ITP：導入期間、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団

Note: Baseline Hurley Stage for each participant was the worst overall Hurley Stage derived from the Hurley Stages recorded across all anatomical regions.

Note: Baseline antibiotic use was classified as yes if the participant had a recorded systemic antibiotic started at least 28 days prior to the Baseline Visit.

Note: Participants were randomized at Baseline to 1 of 4 treatment sequences, with treatment switched after the ITP for the PBO/BKZ 320mg Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups, starting at Week 16. Participants were summarized according to randomized treatment as allocated at Baseline.

Note: Bimekizumab 320mg Q2W participants were pooled from the BKZ 320mg Q2W/Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups.

HS0004 CSR Table 3.2.4.1

1.3.5 有効性

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 1.3-8 に示した。

主要評価項目（Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率）及び順位付けされた副次評価項目の 1 番目（Week 16 の $HiSCR_{75}$ 達成率）について、PBO 投与に対する BKZ 320mg Q4W 投与及び BKZ 320mg Q2W 投与の統計学的優越性及び臨床的に意義のある改善が示された。順位付けされた副次評価項目の 2 番目（Week 16 までの病変の再燃）については、PBO 投与に対する BKZ 320mg Q4W 投与及び BKZ 320mg Q2W 投与の統計学的有意差が示されなかったため、当該副次評価項目までで閉検定手順が終了となった。

表 1.3-8　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

検定順序及び評価項目	BKZ 320mg Q4W 群			BKZ 320mg Q2W 群			評価項目区分
	推定値 (97.5%信頼区間)	p 値	有意差 [a]	推定値 (97.5%信頼区間)	p 値	有意差 [a]	
#1：Week 16 の $HiSCR_{50}$ [b] 達成率	2.422 (1.221, 4.804)	0.004	あり	2.287 (1.220, 4.291)	0.003	あり	主要評価項目
#2：Week 16 の $HiSCR_{75}$ [c] 達成率	2.722 (1.182, 6.267)	0.007	あり	3.007 (1.374, 6.581)	0.002	あり	副次評価項目
#3：Week 16 までの病変の再燃	0.798 (0.378, 1.683)	0.497	なし	1.050 (0.541, 2.041)	0.868	なし	副次評価項目
#4：Week 16 の DLQI 総スコアのベースラインからの変化量	−2.393 (−3.920, −0.867)	<0.001	なし	−2.309 (−3.705, −0.914)	<0.001	なし	副次評価項目
#5：Week 16 の最も強い皮膚疼痛スコア (HSSDD) のベースラインからの変化量	−0.898(−1.684, −0.113)	0.010	なし	−1.265 (−1.978, −0.552)	<0.001	なし	副次評価項目
#6：Week 16 の最も強い皮膚疼痛 (HSSDD) の改善率 [d]	3.273(0.974, 10.997)	0.028	なし	3.756 (1.189, 11.867)	0.010	なし	副次評価項目

AN：膿瘍及び炎症性結節、BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、ITP：導入期間、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団

Note For procedures #1 to #3 and #6, point estimate (odds ratio), CI, and p-values were based on a logistic regression, where treatment, Hurley Stage at Baseline, and Baseline antibiotic use were used as fixed effects. For procedure #6, analgesic use during Week 16 was included as an additional explanatory variable. For procedure #4, the point estimate (difference vs PBO), CI, and p-value were based on an ANCOVA with fixed effects of treatment, Hurley Stage at Baseline, and Baseline antibiotic use, and Baseline value as a covariate. For procedure #5, the point estimate (difference vs PBO), CI, and p-value were based on an ANCOVA with fixed effects of treatment, Hurley Stage at Baseline, and Baseline antibiotic use, and analgesic use and Baseline value as covariates.

Note: Participants were randomized at Baseline to 1 of 4 treatment sequences, with treatment switched after the ITP for the PBO/BKZ 320mg Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups, starting at Week 16. Participants were summarized according to randomized treatment as allocated at Baseline.

Note: Bimekizumab 320mg Q2W participants were pooled from the BKZ 320mg Q2W/Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups.

a All tests were performed using a closed testing procedure under a parallel gatekeeping framework. Each dose of BKZ was tested simultaneously compared to PBO at a familywise error rate of 0.025.

b $HiSCR_{50}$ is defined as a ≥50% reduction from Baseline in the total AN count with no increase from Baseline in abscess or draining tunnel count at Week 16.

c $HiSCR_{75}$ is defined as a ≥75% reduction from Baseline in the total AN count with no increase from Baseline in abscess or draining tunnel count at Week 16.

d Skin pain response based on clinically meaningful change status at Week 16, as assessed by the "worst skin pain" item in the HSSDD, is defined as an improvement in the weekly worst skin pain score of at least 3 units points.

HS0004 CSR Table 6.1.1.1

1.3.5.1　主要評価項目（Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率）

1.3.5.1.1　主解析

Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率（RS-MI-MCMC／単調回帰法）を表 1.3-9 に示した。

Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率について、PBO 群（32.2%）に対する BKZ 320mg Q4W 群（53.8%）及び BKZ 320mg Q2W 群（52.0%）の優越性が示された。PBO 群との差は臨床的に意義のあるかつ統計学的に有意な差であり、PBO 群に対するオッズ比は BKZ 320mg Q4W 群で 2.422（p=0.004）、BKZ 320mg Q2W 群で 2.287（p=0.003）であった。

Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率は、BKZ 320mg Q4W 群（53.8%）及び BKZ 320mg Q2W 群（52.0%）で同程度であった。

表 1.3-9　Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率−RS（MI-MCMC／単調回帰法）

	PBO 群 N=74	BKZ 320mg Q4W 群 N=144	BKZ 320mg Q2W 群 N=291
$HiSCR_{50}$ 達成率 (95%信頼区間)	32.2 (21.4, 42.9)	53.8 (45.4, 62.1)	52.0 (46.1, 57.8)
調整した達成率 (95%信頼区間)	30.7 (18.6, 42.7)	51.7 (40.7, 62.7)	50.3 (41.5, 59.0)
n/Nsub (%)	24/70 (34.3)	80/133 (60.2)	164/265 (61.9)
PBO に対するオッズ比	—	2.422	2.287
97.5%信頼区間	—	1.221, 4.804	1.220, 4.291
95%信頼区間	—	1.331, 4.408	1.320, 3.965
p 値	—	0.004	0.003
PBO との差	—	21.037	19.610
95%信頼区間	—	7.509, 34.566	7.501, 31.719

AN：膿瘍及び炎症性結節、BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、ITP：導入期間、MCMC：マルコフ連鎖モンテカルロ、MI：多重代入、Nsub：当該来院時に測定された被験者数、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団

Note: A $HiSCR_{50}$ response was achieved at a given visit if the percentage change from Baseline in AN count was less than or equal to −50%, and there was no increase from Baseline in abscess or draining tunnel count.

Note: Intermittent missing data were imputed using MI with MCMC method followed by monotone regression for monotone missing data. Lesion counts were imputed and then dichotomized to obtain the response status. Participants who experienced an intercurrent event were treated as nonresponders following the intercurrent event.

Note: In the n/Nsub (%) row, Nsub represents the number of participants with a nonmissing measurement at Week 16, and percentages were calculated accordingly (ie, where data recorded after an intercurrent event were included as recorded).

Note: Adjusted responder rate, difference in responder rates and CIs, odds ratio, corresponding CIs and p-value (from Wald test) were obtained from logistic regression with factors for treatment, Hurley Stage at Baseline, and Baseline antibiotic use.

Note: Participants were randomized at Baseline to 1 of 4 treatment sequences, with treatment switched after the ITP for the PBO/BKZ 320mg Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups, starting at Week 16. Participants were summarized according to randomized treatment as allocated at Baseline.

Note: Bimekizumab 320mg Q2W participants were pooled from the BKZ 320mg Q2W/Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups.

HS0004 CSR Table 6.1.1.2、Table 6.3.1.1

1.3.5.1.2　感度分析

Tipping point 解析を除くすべての感度分析から、主要評価項目（Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率）の主解析の結果が支持された。その他の欠測値の補完方法［non-responder imputation（NRI）、MI-MCMC/reference based、治療方針ストラテジー及び欠測値の補完を行わないデータ（OC）］又はその他の解析対象集団（FAS、PPS 及び CFS）を用いたいずれの解析でも、$HiSCR_{50}$ 達成率は PBO 群と比較して BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群で高かった（いずれも名目上の $p \leq 0.008$）（HS0004 CSR Table 8-5）。COVID-19 による欠測を中間事象として扱った解析からも主解析の結果が支持されたことから、COVID-19 の世界的流行による主要評価項目の結果への影響はなかったと考えられる（HS0004 CSR Table 6.1.2.9）。

Tipping point 解析-worst case scenario（PBO 群のすべての欠測値をレスポンダーとし、BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群のすべての欠測値をノンレスポンダーと仮定）では、PBO 群に対

する各 BKZ 群のオッズ比の名目上の p 値が 0.05 超となった。PBO 群に対する BKZ 320mg Q4W 群のオッズ比は 1.641（名目上の p=0.091）、BKZ 320mg Q2W 群のオッズ比は 1.620（名目上の p=0.072）であった（HS0004 CSR Table 6.1.2.3.1）。

Tipping point 解析（各投与群の欠測値に対して、病変数のデータを一律に観測範囲の 5%変動させると仮定）では、PBO 群に対する各 BKZ 群のオッズ比の名目上の p 値が 0.05 超となった。PBO 群に対する BKZ 320mg Q4W 群のオッズ比は 1.595（名目上の p=0.123）、BKZ 320mg Q2W 群のオッズ比は 1.511（名目上の p=0.137）であった（HS0004 CSR Table 6.1.2.3.2）。

1.3.5.2　副次評価項目

1.3.5.2.1　Week 16 の $HiSCR_{75}$ 達成率

Week 16 の $HiSCR_{75}$ 達成率（RS-MI-MCMC／単調回帰法）を表 1.3-10 に示した。

Week 16 の $HiSCR_{75}$ 達成率は PBO 群（15.6%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（33.7%）及び BKZ 320mg Q2W 群（35.7%）で共に高く、PBO 群との差は臨床的に意義のあるかつ統計学的に有意な差であった（BKZ 320mg Q4W 群：p=0.007、BKZ 320mg Q2W 群：p=0.002）。

Week 16 の $HiSCR_{75}$ 達成率は、BKZ 320mg Q4W 群（33.7%）及び BKZ 320mg Q2W 群（35.7%）で同程度であった。

CFS を用いた Week 16 の $HiSCR_{75}$ 達成率の感度分析では、RS を用いた解析と一致する結果が示された（HS0004 CSR Table 6.2.1.2）。

表 1.3-10　Week 16 の $HiSCR_{75}$ 達成率−RS（MI-MCMC／単調回帰法）

	PBO 群 N=74	BKZ 320mg Q4W 群 N=144	BKZ 320mg Q2W 群 N=291
$HiSCR_{75}$ 達成率 (95%信頼区間)	15.6 (7.2, 24.0)	33.7 (25.7, 41.7)	35.7 (30.1, 41.3)
調整した達成率 (95%信頼区間)	16.3 (6.8, 25.7)	34.6 (24.2, 44.9)	36.8 (28.4, 45.2)
n/Nsub (%)	12/70 (17.1)	51/133 (38.3)	112/265 (42.3)
PBO に対するオッズ比	—	2.722	3.007
97.5%信頼区間	—	1.182, 6.267	1.374, 6.581
95%信頼区間	—	1.313, 5.644	1.516, 5.964
p 値	—	0.007	0.002
PBO との差	—	18.299	20.574
95%信頼区間	—	6.181, 30.417	9.888, 31.260

AN：膿瘍及び炎症性結節、BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、ITP：導入期間、MCMC：マルコフ連鎖モンテカルロ、MI：多重代入、Nsub：当該来院時に測定された被験者数、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団

Note: A $HiSCR_{75}$ response was achieved at a given visit if the percentage change from Baseline in AN count was less than or equal to −75%, and there was no increase from Baseline in abscess or draining tunnel count.

Note: Intermittent missing data were imputed using MI with MCMC method followed by monotone regression for monotone missing data. Lesion counts were imputed and then dichotomized to obtain the response status. Participants who experienced an intercurrent event were treated as nonresponders following the intercurrent event.

Note: In the n/Nsub (%) row, Nsub represents the number of participants with a nonmissing measurement at Week 16, and percentages were calculated accordingly (ie, where data recorded after an intercurrent event were included as recorded).

Note: Adjusted responder rate, difference in responder rates and CIs, odds ratio, corresponding CIs and p-value (from Wald test) were obtained from logistic regression with factors for treatment, Hurley Stage at Baseline, and Baseline antibiotic use.

Note: Participants were randomized at Baseline to 1 of 4 treatment sequences, with treatment switched after the ITP for the PBO/BKZ 320mg Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups, starting at Week 16. Participants were summarized according to randomized treatment as allocated at Baseline.

Note: Bimekizumab 320mg Q2W participants were pooled from the BKZ 320mg Q2W/Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups.

HS0004 CSR Table 6.2.1.1、Table 6.3.1.8

1.3.5.2.2　Week 16 までの病変の再燃

Week 16 までに病変が再燃した被験者の割合（RS-MI-MCMC／単調回帰法）を表 1.3-11 に示した。

導入期間のいずれかの時点で病変が再燃した被験者の割合は、BKZ 320mg Q4W 群（23.6%）及び BKZ 320mg Q2W 群（28.8%）と PBO 群（28.0%）で同程度であった（BKZ 320mg Q4W 群：p=0.497、BKZ 320mg Q2W 群：p=0.868）。

CFS を用いた Week 16 までの病変の再燃の感度分析では、RS を用いた解析と一致する結果が示された（HS0004 CSR Table 6.2.2.2）。

表 1.3-11　Week 16 までに病変が再燃した被験者の割合–RS（MI-MCMC／単調回帰法）

	PBO 群 N=74	BKZ 320mg Q4W 群 N=144	BKZ 320mg Q2W 群 N=291
病変が再燃した被験者の割合 (95%信頼区間) 調整した割合 (95%信頼区間) n/Nsub (%)	28.0 (17.6, 38.4) 26.4 (14.7, 38.1) 15/73 (20.5)	23.6 (16.5, 30.7) 22.3 (13.4, 31.1) 18/142 (12.7)	28.8 (23.5, 34.1) 27.4 (19.5, 35.2) 42/288 (14.6)
PBO に対するオッズ比 97.5%信頼区間 95%信頼区間 p 値	— — — —	0.798 0.378, 1.683 0.415, 1.533 0.497	1.050 0.541, 2.041 0.588, 1.877 0.868
PBO との差 95%信頼区間	— —	−4.152 −16.350, 8.047	0.960 −10.370, 12.289

AN：膿瘍及び炎症性結節、BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、ITP：導入期間、MCMC：マルコフ連鎖モンテカルロ、MI：多重代入、Nsub：当該来院時に測定された被験者数、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団
Note: Flare was defined as at least a 25% increase in AN count with an absolute increase of ≥2 AN relative to Baseline by Week 16.
Note: Intermittent missing data were imputed using MI with MCMC method followed by monotone regression for monotone missing data. Lesion counts were imputed and then dichotomized to obtain the response status. Participants who experienced an intercurrent event were treated as having experienced a flare following the intercurrent event.
Note: In the n/Nsub (%) row, Nsub represents the number of participants with at least 1 nonmissing post-Baseline measurement, and percentages were calculated accordingly (ie, where data recorded after an intercurrent event were included as recorded).
Note: Adjusted responder rate, difference in responder rates and CIs, odds ratio, corresponding CIs and p-value (from Wald test) were obtained from logistic regression with factors for treatment, Hurley Stage at Baseline, and Baseline antibiotic use.
Note: Participants were randomized at Baseline to 1 of 4 treatment sequences, with treatment switched after the ITP for the PBO/BKZ 320mg Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups, starting at Week 16. Participants were summarized according to randomized treatment as allocated at Baseline.
Note: Bimekizumab 320mg Q2W participants were pooled from the BKZ 320mg Q2W/Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups.
HS0004 CSR Table 6.2.2.1、Table 6.3.15.1

1.3.5.2.3　Week 16 の DLQI 総スコアのベースラインからの絶対変化量

Week 16 の DLQI 総スコアのベースラインからの変化量（RS-MI-MCMC／単調回帰法）を表 1.3-12 に示した。

Week 16 の DLQI 総スコアのベースラインからの変化量［最小二乗平均値（標準誤差）］は、PBO 群［−2.382（0.640）、95%信頼区間：−3.636～−1.128］と比較して BKZ 320mg Q4W 群［−4.776（0.529）、95%信頼区間：−5.813～−3.738］、及び BKZ 320mg Q2W 群［−4.692（0.405）、95%信頼区間：−5.486～−3.897］で共に大きく減少（すなわち改善）した。

Week 16 の DLQI 総スコアのベースラインからの臨床的に意味のある改善は、BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群で共に認められ、DLQI 総スコアのベースラインからの平均変化量はそれぞれ−4.14 及び−4.49 であった。PBO 群の DLQI 総スコアのベースラインからの平均変化量は −3.07 であり、臨床的に意味のある改善の基準値に達しなかった。

Week 16 の DLQI 総スコアのベースラインからの平均変化量は、BKZ 320mg Q4W 群（−4.14）及び BKZ 320mg Q2W 群（−4.49）で同程度であった。

CFS 及び RS-OC を用いた、Week 16 の DLQI 総スコアのベースラインからの変化量の感度分析では、RS-MI-MCMC／単調回帰法を用いた解析と一致する結果が示された（HS0004 CSR Table 6.2.3.2、Table 6.2.3.3）。

表 1.3-12　Week 16 の DLQI 総スコアのベースラインからの変化量−RS（MI-MCMC／単調回帰法）

	PBO 群 N=74	BKZ 320mg Q4W 群 N=144	BKZ 320mg Q2W 群 N=291
n	68	131	264
平均値 (標準偏差)	−3.07 (5.03)	−4.14 (5.35)	−4.49 (5.64)
中央値	−3.00	−3.00	−3.00
Q1, Q3	−6.50, 0.00	−7.00, 0.00	−8.00, 0.00
最小値, 最大値	−17.0, 9.0	−22.0, 9.0	−25.0, 10.0
ANCOVA の結果			
最小二乗平均値 (標準誤差)	−2.382 (0.640)	−4.776 (0.529)	−4.692 (0.405)
95%信頼区間	−3.636, −1.128	−5.813, −3.738	−5.486, −3.897
PBO との差 [a]	—	−2.393	−2.309
97.5%信頼区間	—	−3.920, −0.867	−3.705, −0.914
95%信頼区間	—	−3.729, −1.058	−3.530, −1.089
p 値	—	<0.001	<0.001

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、ITP：導入期間、LS：最小二乗、MCMC：マルコフ連鎖モンテカルロ、MI：多重代入、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団

Note: Intermittent missing data were imputed using MI with MCMC method followed by monotone regression for monotone missing data. Participants who experienced an intercurrent event were treated as missing following the intercurrent event and imputed using the MI method for missing data.

Note: Least squares mean, difference in LS mean, 97.5 and 95% CIs, and p-value were based on ANCOVA with fixed effects of treatment, Hurley Stage at Baseline, Baseline antibiotic use, and Baseline value as a covariate.

Note: Participants were randomized at Baseline to 1 of 4 treatment sequences, with treatment switched after the ITP for the PBO/BKZ 320mg Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups, starting at Week 16. Participants were summarized according to randomized treatment as allocated at Baseline.

Note: Bimekizumab 320mg Q2W participants were pooled from the BKZ 320mg Q2W/Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups.

a The differences presented are 'BKZ minus PBO'. Negative values indicate an improvement in symptoms.

HS0004 CSR Table 6.2.3.1

1.3.5.2.4　Week 16 の最も強い皮膚疼痛スコア（HSSDD）のベースラインからの絶対変化量

Week 16 の最も強い皮膚疼痛スコア（HSSDD）のベースラインからの変化量（RS-MI-MCMC／単調回帰法）を表 1.3-13 に示した。

Week 16 の最も強い皮膚疼痛スコア（HSSDD）のベースラインからの変化量［最小二乗平均値（標準誤差）］は、PBO 群［−0.299（0.334）］と比較して BKZ 320mg Q4W 群［−1.197（0.272）］及び BKZ 320mg Q2W 群［−1.564（0.228）］で共に大きく減少（すなわち改善）した。BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群のベースラインからの変化量は同程度であった。

CFS 及び RS-OC を用いた、Week 16 の最も強い皮膚疼痛スコア（HSSDD）のベースラインからの変化量の感度分析では、RS-MI-MCMC／単調回帰法を用いた解析と一致する結果が示された（HS0004 CSR Table 6.2.4.2、Table 6.2.4.3）。

表 1.3-13　Week 16 の最も強い皮膚疼痛スコア（HSSDD）のベースラインからの変化量–RS（MI-MCMC／単調回帰法）

	PBO 群 N=74	BKZ 320mg Q4W 群 N=144	BKZ 320mg Q2W 群 N=291
n	52	94	192
平均値 (標準偏差)	−0.44 (2.14)	−1.65 (2.60)	−1.90 (2.43)
中央値	−0.24	−1.68	−1.86
Q1, Q3	−1.57, 0.63	−3.57, −0.14	−3.47, 0.00
最小値, 最大値	−7.7, 3.9	−7.2, 6.0	−9.3, 3.3
ANCOVA の結果			
最小二乗平均値 (標準誤差)	−0.299 (0.334)	−1.197 (0.272)	−1.564 (0.228)
95%信頼区間	−0.953, 0.355	−1.731, −0.664	−2.012, −1.116
PBO との差 [a]	—	−0.898	−1.265
97.5%信頼区間	—	−1.684, −0.113	−1.978, −0.552
95%信頼区間	—	−1.585, −0.211	−1.888, −0.641
p 値	—	0.010	<0.001

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、ITP：導入期間、LS：最小二乗、MCMC：マルコフ連鎖モンテカルロ、MI：多重代入、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団

Note: Least squares mean, difference in LS mean, 97.5 and 95% CIs, and p-value were based on ANCOVA with fixed effects of treatment, Hurley Stage at Baseline, Baseline antibiotic use, analgesic use, and Baseline value as a covariate.

Note: Intermittent missing data were imputed using MI with MCMC method followed by monotone regression for monotone missing data. Participants who experienced an intercurrent event were treated as missing following the intercurrent event and imputed using the MI method for missing data.

Note: Worst skin pain score was assessed by the "worst skin pain" item in the HSSDD. The score was derived from the weekly average of scores, defined as the sum of the scored item over the course of the study week divided by the number of days in which the item was completed, relative to each respective visit date.

Note: Participants were randomized at Baseline to 1 of 4 treatment sequences, with treatment switched after the ITP for the PBO/BKZ 320mg Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups, starting at Week 16. Participants were summarized according to randomized treatment as allocated at Baseline.

Note: Bimekizumab 320mg Q2W participants were pooled from the BKZ 320mg Q2W/Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups.

a The differences presented are 'BKZ minus PBO.' Negative values indicate an improvement in symptoms.

HS0004 CSR Table 6.2.4.1

1.3.5.2.5　ベースラインのスコアが 3 以上の被験者における Week 16 の最も強い皮膚疼痛（HSSDD）の改善率（臨床的に意義のある被験者ごとの変化に基づく）

Week 16 の最も強い皮膚疼痛（HSSDD）の改善率（臨床的に意義のある被験者ごとの変化の基準に基づく）（RS-MI-MCMC／単調回帰法）を表 1.3-14 に示した。また、Week 16 の最も強い皮膚疼痛スコア（HSSDD）のベースラインからの変化量の累積分布曲線（RS-MI-MCMC／単調回帰法）を図 1.3-2 に示した。

Week 16 の最も強い皮膚疼痛（HSSDD）の改善率（臨床的に意義のある被験者ごとの変化の基準に基づく）は PBO 群（10.9%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（28.6%）及び BKZ 320mg Q2W 群（31.8%）で共に高く、PBO 群に対するオッズ比は BKZ 320mg Q4W 群で 3.273（97.5%信頼区間：0.974～10.997）、BKZ 320mg Q2W 群で 3.756（97.5%信頼区間：1.189～11.867）であった。PBO 群に対する BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群の改善率の差は、臨床的に意義のあるものであった。

Week 16 の最も強い皮膚疼痛スコア（HSSDD）のベースラインからの変化量の累積分布曲線は、BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群と PBO 群で明確に分かれた。この結果は、皮膚疼痛の臨床的に意義のある被験者ごとの変化の基準に関係なく、PBO 群と比較して BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群で共に改善率が高くなることを示す更なるエビデンスであった。

Week 16 の最も強い皮膚疼痛（HSSDD）の改善率は、BKZ 320mg Q4W 群（28.6%）及び BKZ 320mg Q2W 群（31.8%）で同程度であった。

CFS、RS-NRI 及び RS-OC を用いた Week 16 の最も強い皮膚疼痛（HSSDD）の改善率の感度分析では、RS-MI-MCMC／単調回帰法を用いた解析と一致する結果が示された（HS0004 CSR Table 6.2.5.2、Table 6.2.5.3、Table 6.2.5.4）。

表 1.3-14　Week 16 の最も強い皮膚疼痛（HSSDD）の改善率（臨床的に意義のある被験者ごとの変化の基準に基づく）−RS（MI-MCMC／単調回帰法）

	PBO 群 N=74 Nresp=49	BKZ 320mg Q4W 群 N=144 Nresp=108	BKZ 320mg Q2W 群 N=291 Nresp=209
皮膚疼痛の改善率 (95%信頼区間)	10.9 (1.7, 20.1)	28.6 (19.5, 37.8)	31.8 (25.1, 38.4)
調整した改善率 (95%信頼区間)	10.2 (0.7, 19.7)	27.0 (14.7, 39.3)	29.8 (18.9, 40.7)
n/Nsub (%)	4/42 (9.5)	28/78 (35.9)	62/163 (38.0)
PBO に対するオッズ比	—	3.273	3.756
97.5%信頼区間	—	0.974, 10.997	1.189, 11.867
95%信頼区間	—	1.134, 9.445	1.373, 10.271
p 値	—	0.028	0.010
PBO との差	—	16.793	19.568
95%信頼区間	—	3.362, 30.224	7.495, 31.640

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、ITP：導入期間、MCMC：マルコフ連鎖モンテカルロ、MI：多重代入、Nsub：当該来院時に測定された被験者数、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団

Note: Skin pain response status at Week 16, as assessed by the "worst skin pain" item in the HSSDD, was defined as at least a 3-point decrease from Baseline in HSSDD weekly worst skin pain score among study participants with a score of ≥3 at Baseline.

Note: Nresp was the number of participants with a score ≥3 at Baseline.

Note: Intermittent missing data were imputed using MI with MCMC method followed by monotone regression for monotone missing data. Weekly pain scores were imputed and then dichotomized to obtain the response status. Participants who experienced an intercurrent event were treated as nonresponders following the intercurrent event.

Note: In the n/Nsub (%) row, Nsub represents the number of participants with a nonmissing measurement at Week 16, and percentages were calculated accordingly (ie, where data recorded after an intercurrent event were included as recorded).

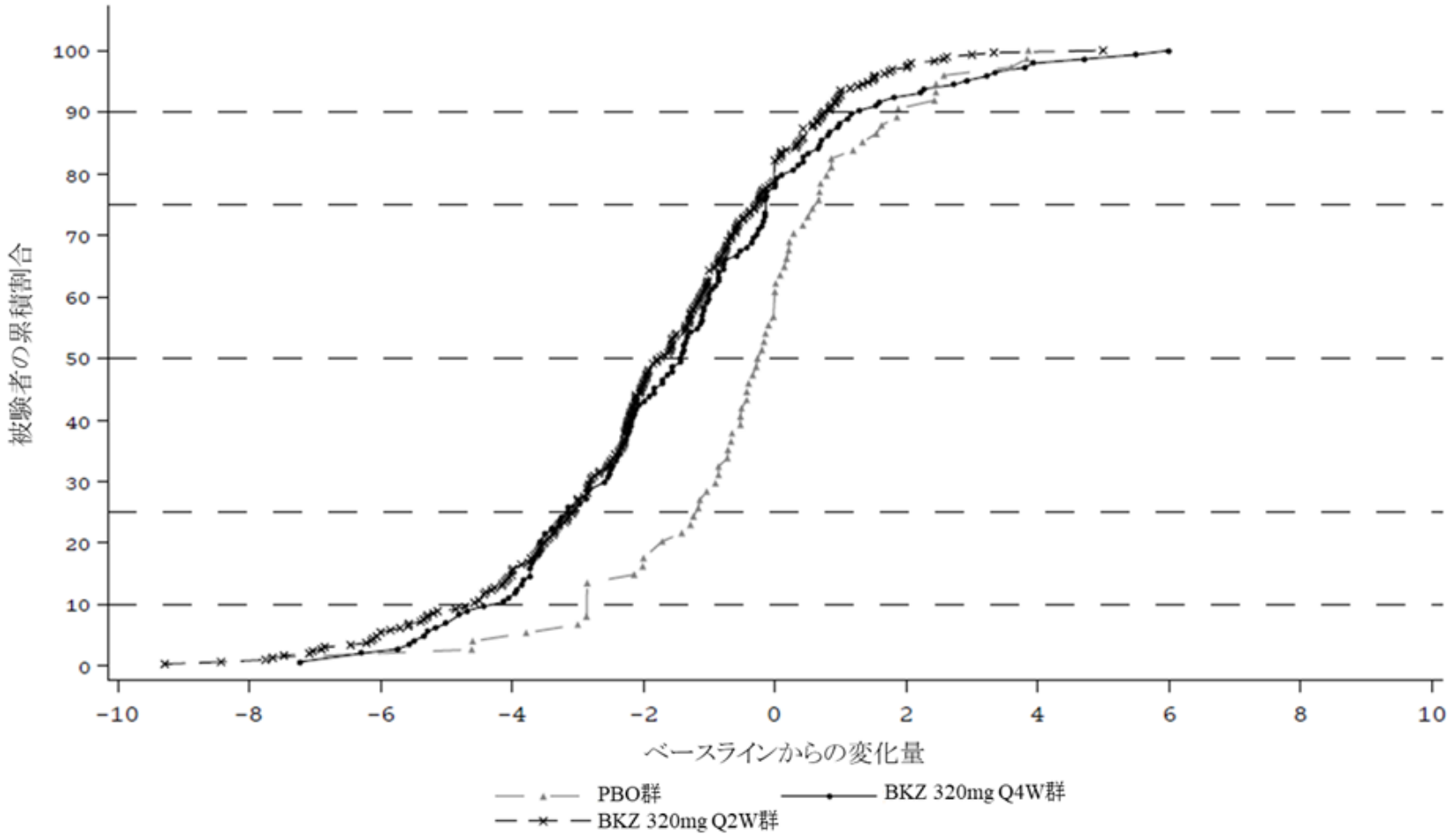
Note: Adjusted responder rate, difference in responder rates and CIs, odds ratio, corresponding CIs and p-value (from Wald test) were obtained from logistic regression with factors for treatment, Hurley Stage at Baseline, Baseline antibiotic use, and Baseline analgesic use.

Note: Participants were randomized at Baseline to 1 of 4 treatment sequences, with treatment switched after the ITP for the PBO/BKZ 320mg Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups, starting at Week 16. Participants were summarized according to randomized treatment as allocated at Baseline.

Note: Bimekizumab 320mg Q2W participants were pooled from the BKZ 320mg Q2W/Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups.

HS0004 CSR Table 6.2.5.1、Table 6.3.21.5

図 1.3-2　Week 16 の最も強い皮膚疼痛スコア（HSSDD）のベースラインからの変化量の累積分布曲線−RS（MI-MCMC／単調回帰法）



BKZ：ビメキズマブ、ITP：導入期間、MCMC：マルコフ連鎖モンテカルロ、MI：多重代入、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団
Note: Participants were randomized at Baseline to 1 of 4 treatment sequences, with treatment switched after the ITP for the PBO/BKZ 320mg Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups, starting at Week 16. Participants were summarized according to randomized treatment as allocated at Baseline.
Note: Bimekizumab 320mg Q2W participants were pooled from BKZ 320mg Q2W/Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups.
HS0004 CSR Figure 1.14.1

1.3.5.3　その他の評価項目

化膿性汗腺炎の徴候及び症状に対する BKZ の効果は、BKZ の初回投与後から認められた。疾患の徴候、症状及び疾患活動性の指標である様々な有効性評価項目（$HiSCR_{50}$、$HiSCR_{75}$、$HiSCR_{90}$、IHS4、HS-PGA、AN_{50}、AN_{75}及びAN_{90}、HSSDD 並びに HSSQ）について、BKZ 320mg Q4W 投与及び BKZ 320mg Q2W 投与では、PBO 投与を上回る改善が Week 16 まで持続的に認められた。Week 48 にかけて、すべての投与群でこれらの評価項目について同程度の改善又は更なる改善が認められ、改善の持続性が示された。

$HiSCR_{50}$、$HiSCR_{75}$及び$HiSCR_{90}$達成率は、Week 12 にかけて速やかかつ経時的に上昇し、Week 4～16 で PBO 群と比較して BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群で高かった。Week 16～48 にかけて、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W/Q2W 群で$HiSCR_{50}$、$HiSCR_{75}$及び$HiSCR_{90}$達成率が維持され、これらの達成率の持続性が認められた。用量反応性は認められなかった（HS0004 CSR Table 6.3.1.1、Table 6.3.1.8、Table 6.3.1.15）。

Week 16 に partial responder であった被験者における維持期間の$HiSCR_{50}$達成率は、すべての投与群で経時的に上昇し、用量反応性は認められなかった（HS0004 CSR Table 6.3.1.5）。

病変数（膿瘍、炎症性結節、膿瘍及び炎症性結節、並びに排膿性瘻孔）の平均値のベースラインからの減少率は、Week 2～16 にかけて、PBO 群と比較して BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群で一貫して大きかった。Week 48 にかけて、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群、BKZ 320mg Q2W/Q2W 群及び PBO/BKZ 320mg Q2W 群で膿瘍、炎症性結節、膿瘍及び炎症性結節、並びに排膿性瘻孔数の改善は持続し、病変数の減少の持続性が認められた（HS0004 CSR Table 6.3.6.1、Table 6.3.7.1、Table 6.3.8.1、Table 6.3.9.1）。

$HiSCR_{50}$、$HiSCR_{75}$及び$HiSCR_{90}$達成率の結果と一致し、AN_{50}、AN_{75}及びAN_{90}達成率は Week 12 にかけて経時的に上昇し、Week 4～16 で PBO 群と比較して BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群で高かった。これらの達成率に対する BKZ の効果は、Week 4 から速やかに認められた。用量反応性は認められなかった。Week 32～48 にかけて、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群、BKZ 320mg Q2W/Q2W 群及び PBO/BKZ 320mg Q2W 群でAN_{50}、AN_{75}及びAN_{90}達成率が維持され、これらの達成率の持続性が認められた（HS0004 CSR Table 6.3.14.2、Table 6.3.14.3、Table 6.3.14.4）。

炎症の客観的指標である hs-CRP の評価から、BKZ 投与後の Week 12 に炎症の減少が認められた（HS0004 CSR Table 6.3.19.2）。

導入期間の全身性抗生物質の投与開始（中間事象）までの時間及び中間事象の発現までの時間は、BKZ 320mg Q4W 群、BKZ 320mg Q2W 群及び PBO 群で同程度であった（HS0004 CSR Table 6.3.20.3、Table 6.3.20.4）。

導入期間及び維持期間では、プログラムで特定された全身性抗生物質のレスキュー治療（中間事象）が認められた被験者の割合と比較して、治験責任医師の判断により化膿性汗腺炎のレスキュー治療として全身性抗生物質が使用された被験者の割合は低かった（HS0004 CSR Table 4.1.3.1、Table 4.1.3.2、Table 6.3.20.1、Table 6.3.20.2）。

Week 16 に PBO 投与から BKZ 320mg Q2W 投与に切り替えた被験者では、Week 18～24 にかけて、様々なその他の有効性評価項目が速やかに改善した。その改善の程度は、試験期間全体を通じて BKZ を投与された被験者で Week 24～32 までに認められた改善と同程度であった。

Week 16 の HiSQOL 総スコアのベースラインからの変化量［平均値（標準誤差）］は、PBO 群［−5.8（1.3）］と比較して BKZ 320mg Q4W 群［−10.3（1.1）］及び BKZ 320mg Q2W 群［−10.9（0.7）］で大きく減少（すなわち改善）した。これらは臨床的に意義のある改善であった。Week 48 にかけて、すべての投与群で改善の持続が認められた。HiSQOL の下位尺度スコア（症状、心理社会的状態並びに活動及び適応）についても同様の改善が認められ、EQ-5D-3L の結果も HiSQOL の結果と一致した（HS0004 CSR Table 6.3.26.1、Table 6.3.26.2、Table 6.3.32）。

Week 16 の WPAI-SHP スコアのベースラインからの変化率は、PBO 群と比較して BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群で同程度又はわずかに大きく、Week 48 にかけて改善が持続した（HS0004 CSR Table 6.3.33.1）。

Week 16 の TSQM-9 に基づく評価では、BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群では多くの被験者が治験薬を「満足」、「とても満足」又は「非常に満足」と評価し、PBO 群では多くの被験者が「やや満足」、「不満」又は「とても不満」と評価した。Week 48 では多くの被験者が治験薬に満足しており、「満足」、「とても満足」又は「非常に満足」と評価した被験者の割合は投与群間で同程度であった（HS0004 CSR Table 6.3.34.1）。

1.3.5.4　部分集団解析

1.3.5.4.1　主要評価項目（Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率）の部分集団解析

Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率について、すべての部分集団で、PBO 群と比較して BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群で臨床的に意義のある改善が認められた（HS0004 CSR Table 6.4.7.1、Figure 1.9.1）。

Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率について、部分集団解析で差が認められた点を以下に示した。一部の部分集団では被験者数が少なかったため、結論を導くのは困難であった。

- 年齢：BKZ 320mg Q2W 群では、40～65 歳未満の被験者（57.7%）と比較して 40 歳未満の被験者（47.3%）で低かった
- 罹病期間：BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群で、罹病期間 4.63 年以上の被験者（BKZ 320mg Q4W 群 44.1%及び BKZ 320mg Q2W 群 44.5%、以下同順）と比較して 4.63 年未満の被験者（60.2%及び 57.7%）で高かった
- 地域：BKZ 320mg Q4W 群では、北米及び中欧／東欧の被験者（52.6%及び 48.1%）と比較して西欧（60.1%）の被験者で高かった。BKZ 320mg Q2W 群では、北米及び西欧の被験者（38.3%及び 49.3%）と比較して中欧／東欧の被験者（61.8%）で高かった
- 体重：BKZ 320mg Q2W 群では、体重 100kg 超の被験者（43.3%）と比較して体重 100kg 以下の被験者（55.0%）で高かった
- BMI：BKZ 320mg Q4W 群では、BMI 25～30kg/m^2 未満及び 30kg/m^2 以上の被験者（46.1%及び 49.1%）と比較して 25kg/m^2 未満の被験者（74.1%）で高かった。BKZ 320mg Q2W 群では、BMI 30kg/m^2 以上の被験者（45.3%）と比較して 25kg/m^2 未満及び 25～30kg/m^2 未満の被験者（53.4%及び 59.7%）で高かった
- 人種：BKZ 320mg Q4W 群では、白人及びその他のすべての人種（50.7%及び 50.2%）と比較して黒人又はアフリカ系アメリカ人（69.6%）で高かった。BKZ 320mg Q2W 群では、その他

のすべての人種（39.4%）と比較して白人及び黒人又はアフリカ系アメリカ人（52.6%及び46.8%）で高かった

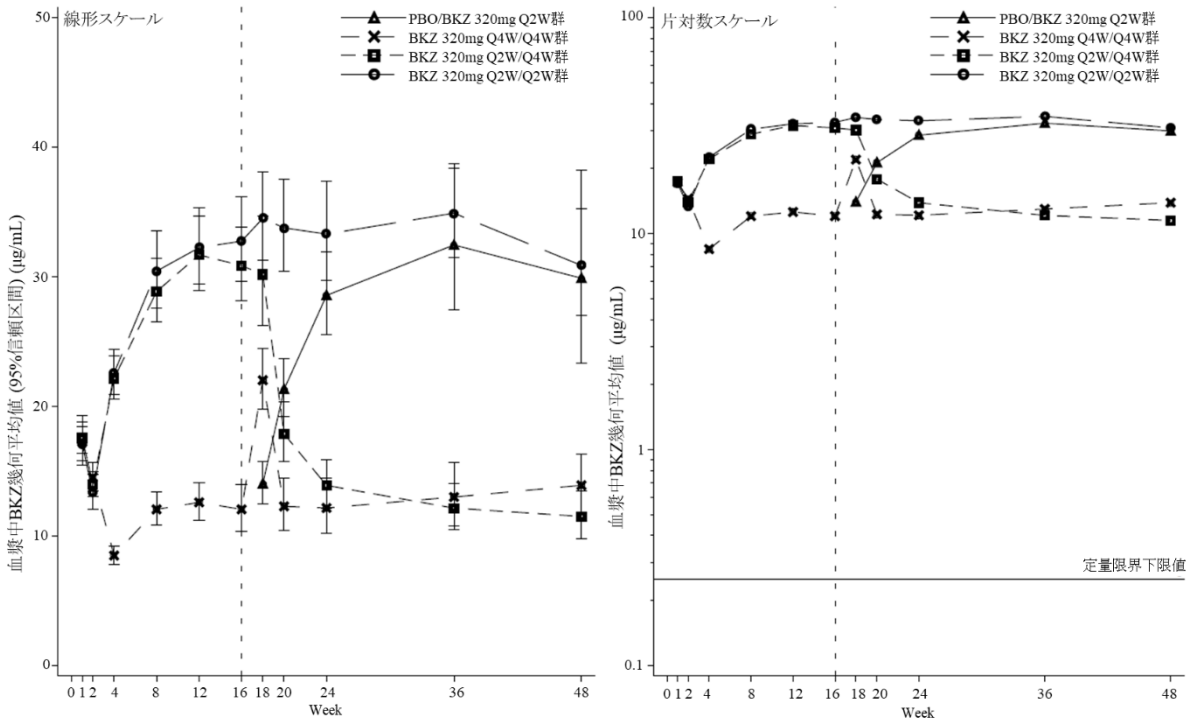
- Hurley 病期分類：BKZ 320mg Q2W 群では、Hurley 病期分類で病期 III の被験者（42.4%）と比較して病期 II の被験者（58.1%）で高かった
- 病変への治療介入：BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群で、病変への治療介入なしの被験者（BKZ 320mg Q4W 群 53.7%及び BKZ 320mg Q2W 群 51.3%、以下同順）と比較して治療介入ありの被験者（36.5%及び 32.2%）で低かった

1.3.6 薬物動態

幾何平均血漿中 BKZ 濃度時間推移（PK-PPS）を図 1.3-3 に示した。

幾何平均血漿中 BKZ 濃度のトラフ値は、BKZ 320mg を Q2W で投与された被験者と比較して Q4W で投与された被験者で低く推移した。BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W/Q2W 群の幾何平均血漿中 BKZ 濃度のトラフ値は経時的に上昇し、Week 8 までに定常状態に達した。Week 8 の血漿中 BKZ 濃度の幾何平均値（幾何変動係数）は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 12.046μg/mL（66.1%）、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 28.865μg/mL（50.9%）及び BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 30.438μg/mL（60.1%）であった。PBO から BKZ 320mg Q2W 投与に切り替えた被験者の Week 24（BKZ 投与開始 8 週後）の血漿中 BKZ 濃度の幾何平均値（幾何変動係数）は 28.565μg/mL（45.1%）であった。Week 16 の血漿中 BKZ 濃度の幾何平均値（幾何変動係数）は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 12.049μg/mL（99.3%）、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 30.861μg/mL（54.4%）及び BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 32.752μg/mL（58.6%）であった。Week 48 の血漿中 BKZ 濃度の幾何平均値（幾何変動係数）は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 13.906μg/mL（94.2%）、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 11.499μg/mL（93.9%）、BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 30.875μg/mL（75.6%）及び PBO/BKZ 320mg Q2W 群 29.885μg/mL（113.7%）であった。BKZ 320mg Q2W/Q4W 群を除き、いずれの投与群でも Week 48 にかけての幾何平均血漿中 BKZ 濃度のトラフ値に明確な低下は認められなかった（HS0004 CSR Table 7.1.1.1）。

図 1.3-3　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、ITP：導入期間、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 timepoint.
Note: Participants were randomized at Baseline to 1 of 4 treatment sequences, with treatment switched after the ITP for the PBO/BKZ 320mg Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups, starting at Week 16. Participants were summarized according to randomized treatment sequence as allocated at Baseline.
HS0004 CSR Figure 1.11.1

1.3.7　免疫原性

1.3.7.1　抗 BKZ 抗体の発現状況

抗 BKZ 抗体の発現状況（AMS）を表 1.3-15 に示した。

ベースラインに抗 BKZ 抗体陽性が確認された被験者の割合は、各投与群で 1.4%～7.2%の範囲であった。導入期間にいずれかの評価時点で抗 BKZ 抗体陽性が確認された被験者の割合は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W/Q2W 群で 47.2%～57.5%の範囲であった。全期間にいずれかの評価時点で抗 BKZ 抗体陽性が確認された被験者の割合は、各投与群で 52.2%～67.8%の範囲であった。導入期間+維持期間に 2 つ以上の評価時点で抗 BKZ 抗体陽性が確認された被験者の割合（有効性の部分集団解析に使用）は、各投与群で 24.6%～43.8%の範囲であった。

いずれの投与群でも、多くの抗 BKZ 抗体の抗体価は検出限界（100 倍希釈）に近く、導入期間+維持期間を通じて抗体価が経時的に上昇する明確な傾向は認められなかった（HS0004 CSR Figure 1.12.2）。投与群間で抗体価の範囲に違いは認められなかった。

各投与群の血漿中 BKZ 濃度トラフ値の最大値（範囲：71.700～119.000μg/mL）は、抗 BKZ 抗体分析における drug tolerance limit（200μg/mL）未満であった（HS0004 CSR Table 7.1.1.1）。このた

め、免疫原性評価のために得られたいずれの検体においても、血漿中 BKZ 濃度が抗 BKZ 抗体の検出を妨げた可能性は低いと考えられた。

導入期間+維持期間の抗 BKZ 抗体の発現状況をサブカテゴリー別に解析した結果、サブカテゴリー「投与前陰性／投与後のいずれかの評価時点で陽性」に該当する被験者の投与群別の割合は、各投与群で 50.7%～64.4%の範囲であった。投与前陽性で、導入期間+維持期間に投与後の抗 BKZ 抗体価が「投与後の全評価時点で陰性」、「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）」又は「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）」であった被験者の割合は、各投与群で 0%～3.4%の範囲であった。

表 1.3-15　抗 BKZ 抗体の発現状況−AMS

評価時点	抗 BKZ 抗体発現状況	PBO/ BKZ 320mg Q2W 群 N=69 n (%)	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=142 n (%)	BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 N=146 n (%)	BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 N=144 n (%)
導入期間 [a]	抗体陽性	NA	72 (50.7)	84 (57.5)	68 (47.2)
	抗体陰性	NA	70 (49.3)	60 (41.1)	73 (50.7)
	欠測	NA	0	2 (1.4)	3 (2.1)
導入期間+維持期間 [a]	抗体陽性	36 (52.2)	94 (66.2)	99 (67.8)	86 (59.7)
	抗体陰性	33 (47.8)	48 (33.8)	45 (30.8)	55 (38.2)
	欠測	0	0	2 (1.4)	3 (2.1)
全期間 [b]	抗体陽性	36 (52.2)	94 (66.2)	99 (67.8)	86 (59.7)
	抗体陰性	33 (47.8)	48 (33.8)	45 (30.8)	55 (38.2)
	欠測	0	0	2 (1.4)	3 (2.1)
導入期間+維持期間 (有効性の部分集団解析に使用)[c]	抗体陽性	17 (24.6)	62 (43.7)	64 (43.8)	58 (40.3)
	抗体陰性	50 (72.5)	65 (45.8)	62 (42.5)	65 (45.1)
	欠測	2 (2.9)	15 (10.6)	20 (13.7)	21 (14.6)
ベースライン	抗体陽性	5 (7.2)	10 (7.0)	8 (5.5)	2 (1.4)
	抗体陰性	63 (91.3)	131 (92.3)	136 (93.2)	140 (97.2)
	欠測	1 (1.4)	1 (0.7)	2 (1.4)	2 (1.4)
Week 4	抗体陽性	NA	41 (28.9)	50 (34.2)	35 (24.3)
	抗体陰性	NA	97 (68.3)	85 (58.2)	98 (68.1)
	欠測	NA	4 (2.8)	11 (7.5)	11 (7.6)
Week 8	抗体陽性	NA	31 (21.8)	42 (28.8)	37 (25.7)
	抗体陰性	NA	98 (69.0)	86 (58.9)	91 (63.2)
	欠測	NA	13 (9.2)	18 (12.3)	16 (11.1)
Week 12	抗体陽性	NA	26 (18.3)	40 (27.4)	27 (18.8)
	抗体陰性	NA	103 (72.5)	89 (61.0)	102 (70.8)
	欠測	NA	13 (9.2)	17 (11.6)	15 (10.4)
Week 16	抗体陽性	2 (2.9)	30 (21.1)	37 (25.3)	31 (21.5)
	抗体陰性	66 (95.7)	98 (69.0)	99 (67.8)	96 (66.7)
	欠測	1 (1.4)	14 (9.9)	10 (6.8)	17 (11.8)
Week 20	抗体陽性	16 (23.2)	33 (23.2)	38 (26.0)	32 (22.2)
	抗体陰性	50 (72.5)	90 (63.4)	83 (56.8)	89 (61.8)
	欠測	3 (4.3)	19 (13.4)	25 (17.1)	23 (16.0)
Week 24	抗体陽性	9 (13.0)	36 (25.4)	33 (22.6)	28 (19.4)
	抗体陰性	54 (78.3)	78 (54.9)	77 (52.7)	83 (57.6)
	欠測	6 (8.7)	28 (19.7)	36 (24.7)	33 (22.9)
Week 36	抗体陽性	21 (30.4)	37 (26.1)	28 (19.2)	30 (20.8)
	抗体陰性	44 (63.8)	82 (57.7)	84 (57.5)	89 (61.8)
	欠測	4 (5.8)	23 (16.2)	34 (23.3)	25 (17.4)

表 1.3-15　抗 BKZ 抗体の発現状況−AMS（続き）

評価時点	抗 BKZ 抗体発現状況	PBO/ BKZ 320mg Q2W 群 N=69 n (%)	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=142 n (%)	BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 N=146 n (%)	BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 N=144 n (%)
Week 48	抗体陽性	12 (17.4)	24 (16.9)	24 (16.4)	20 (13.9)
	抗体陰性	49 (71.0)	88 (62.0)	86 (58.9)	92 (63.9)
	欠測	8 (11.6)	30 (21.1)	36 (24.7)	32 (22.2)
サブカテゴリー別抗 BKZ 抗体発現状況 [d、e]					
1. 投与前陰性/投与後の全評価時点で陰性		31 (44.9)	35 (24.6)	27 (18.5)	37 (25.7)
2. 投与前陰性/投与後のいずれかの評価時点で陽性		35 (50.7)	86 (60.6)	94 (64.4)	85 (59.0)
3. 投与前陽性/投与後の全評価時点で陰性		1 (1.4)	1 (0.7)	2 (1.4)	0
4. 投与前陽性/投与後のいずれかの評価時点で陽性 (抗体価がベースラインの 2.07 倍未満) [f]		1 (1.4)	4 (2.8)	5 (3.4)	0
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	4 (2.8)	0	1 (0.7)
6. 投与前陽性/投与後欠測又は陰性		0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
7. 投与後陽性合計 (カテゴリー2 及び 5)		35 (50.7)	90 (63.4)	94 (64.4)	86 (59.7)
8. 投与前陽性合計 (カテゴリー3～6)		2 (2.9)	10 (7.0)	8 (5.5)	2 (1.4)
9. 欠測		1 (1.4)	11 (7.7)	17 (11.6)	20 (13.9)

ADAb：抗 BKZ 抗体、AMS：実薬投与解析対象集団、BKZ：ビメキズマブ、ITP：導入期間、NA：該当せず、PBO：プラセボ、SFU：安全性追跡調査

Note: Participants were randomized at Baseline to 1 of 4 treatment sequences, with treatment switched after the ITP for the PBO/BKZ 320mg Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups, starting at Week 16. Participants were summarized according to randomized treatment as allocated at Baseline.

Note: "Pre-ADAb positive – treatment-emergent unaffected ADAb positive" included participants who were positive at Baseline and were positive at any sampling point post treatment with titer values of the same magnitude as Baseline (ie, less than the minimum significant ratio fold difference from the Baseline value).

a. Overall Positive is defined as having at least 1 value that was confirmed positive during the treatment period. Overall Negative is defined as having no values that were confirmed positive at any time during the treatment period. The treatment period does not include SFU.

b. Definition is the same as Overall [a], with the exception that the SFU Visit is included.

c. Positive is defined as having at least 2 values that are confirmed positive during the treatment period. Negative is defined as those who either 1) have all samples as negative with no missing or inconclusive samples, 2) have only 1 confirmed positive sample and all other samples are negative, missing, or inconclusive, or 3) have only 1 sample as missing or inconclusive and the remaining samples are negative. The treatment period does not include SFU.

d Data from SFU Visits were not included.

e. Three study participants were dosed at Baseline but withdrew from the study prior to the Week 4 ADAb assessment. They are not summarized here as they did not meet the definition of any subcategory since a post-Baseline assessment is required.

f. Treatment emergent unaffected ADAb positive status included participants who were positive at Baseline and were positive at any sampling point posttreatment with titer values of the same magnitude as Baseline (ie, less than a 2.07-fold increase from the Baseline value which was defined within the validation of the assay).

HS0004 CSR Table 10.1.1.1、Table 10.1.1.2

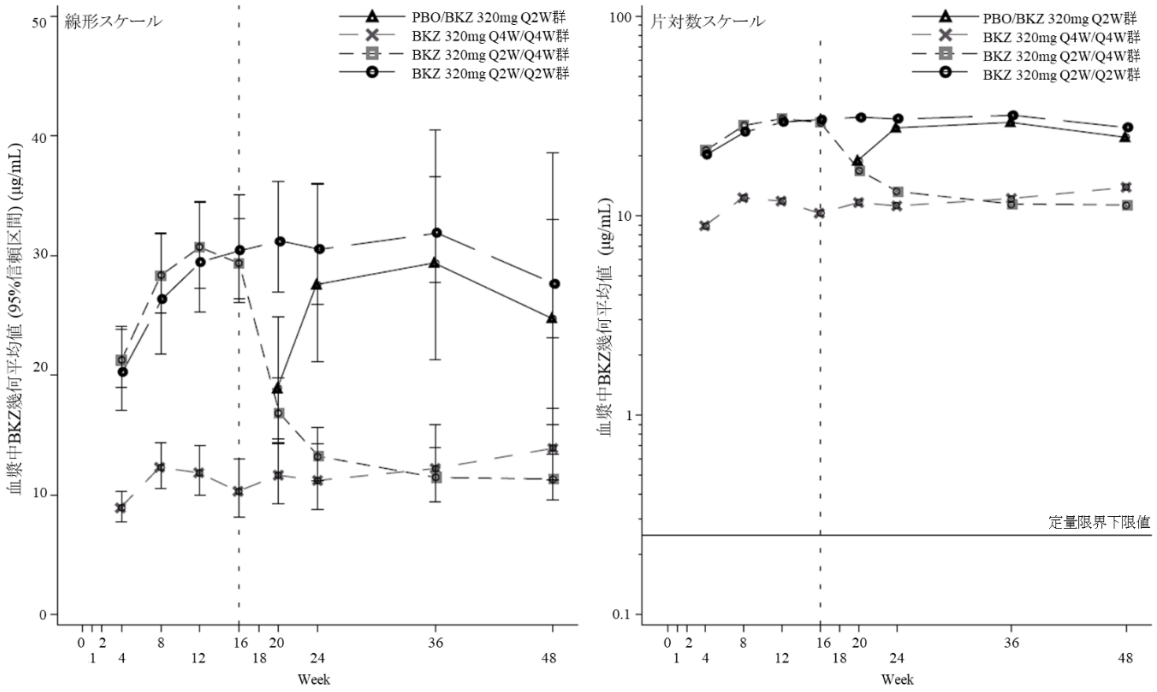
1.3.7.2　血漿中 BKZ 濃度への抗 BKZ 抗体の影響

導入期間+維持期間の抗 BKZ 抗体発現状況別の血漿中 BKZ 濃度時間推移（PK-PPS）を図 1.3-4 に示した。

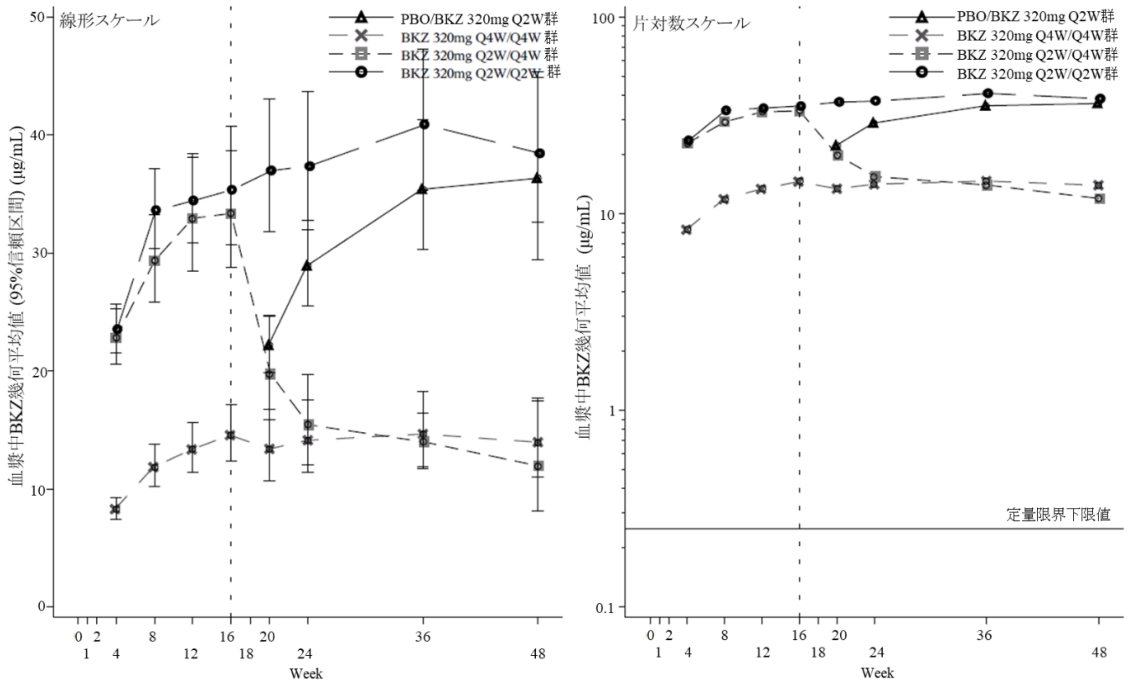
全体的に、血漿中 BKZ 濃度は抗 BKZ 抗体陰性被験者と比較して陽性被験者でわずかに低かった。

図 1.3-4　導入期間+維持期間の抗 BKZ 抗体発現状況別の血漿中 BKZ 濃度時間推移−PK-PPS

抗 BKZ 抗体陽性



抗 BKZ 抗体陰性



BKZ：ビメキズマブ、BLQ：定量限界下限値未満、CI：信頼区間、ITP：導入期間、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=0.125ug/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 timepoint.

Note: Participants were randomized at Baseline to 1 of 4 treatment sequences, with treatment switched after the ITP for the PBO/BKZ 320mg Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups, starting at Week 16. Participants were summarized according to randomized treatment sequence as allocated at Baseline.

HS0004 CSR Figure 1.11.2

1.3.7.3　有効性への抗 BKZ 抗体の影響

いずれの投与群でも、抗 BKZ 抗体価の上昇に伴う Week 16 及び 48 の $HiSCR_{50}$ 達成率の低下は示されなかった（HS0004 CSR Table 7.1.1.3、Figure 1.12.3、Figure 1.12.4）。

いずれの投与群でも、抗 BKZ 抗体の発現状況に関わらず、Week 16 の $HiSCR_{50}$ レスポンダーと $HiSCR_{50}$ ノンレスポンダーで血漿中 BKZ 濃度に明確な差は認められなかった（HS0004 CSR Figure 1.11.4）。

BKZ 320mg Q2W/Q2W 群では、抗 BKZ 抗体陰性被験者と比較して陽性被験者で $HiSCR_{50}$ 達成率及び $HiSCR_{75}$ 達成率の低下が示された。Week 48 の BKZ 320mg Q2W/Q2W 群の $HiSCR_{50}$ 達成率は、抗 BKZ 抗体陰性被験者（53.2%）と比較して陽性被験者（38.5%）で低く、$HiSCR_{75}$ 達成率も抗 BKZ 抗体陰性被験者（42.0%）と比較して陽性被験者（29.0%）で低かった。その他のすべての投与群では、抗 BKZ 抗体陰性被験者及び陽性被験者の $HiSCR_{50}$ 達成率及び $HiSCR_{75}$ 達成率は同程度であった（HS0004 CSR Table 6.4.1.2、Table 6.4.2.2）。

いずれの投与群でも、病変が再燃した被験者の割合及び最も強い皮膚疼痛（HSSDD）の改善率（臨床的に意義のある被験者ごとの変化の基準に基づく）に、抗 BKZ 抗体発現状況に関連する差は認められなかった（HS0004 CSR Table 6.4.3.2、Table 6.4.6.2）。

1.3.8　安全性

1.3.8.1　曝露状況

導入期間の治験薬の曝露状況（SS）を表 1.3-16 に示した。

導入期間の治験薬曝露期間の中央値は、いずれの投与群でも 112.0 日であった。導入期間の無作為化の方法（被験者を BKZ 320mg Q2W/Q2W 群、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群及び PBO/BKZ 320mg Q2W 群のいずれかに 2：2：2：1 の割合で無作為に割付け）から予測されたとおり、総曝露期間及び総リスク曝露期間は BKZ 320mg Q2W 群で最も長く、PBO 群で最も短かった。

表 1.3-16　導入期間の治験薬の曝露状況–SS

	PBO 群 N=74	BKZ 320mg Q4W 群 N=142	BKZ 320mg Q2W 群 N=290	全 BKZ 群 N=432
治験薬の曝露期間 (日)、n	74	142	290	432
平均値 (標準偏差)	108.3 (17.3)	108.5 (13.8)	106.8 (17.8)	107.4 (16.6)
中央値	112.0	112.0	112.0	112.0
最小値, 最大値	1, 115	30, 116	1, 116	1, 116
総曝露期間 (人年)	21.9	42.2	84.8	127.0
総リスク曝露期間 (人年)	22.6	43.6	88.2	131.9

BKZ：ビメキズマブ、IMP：治験薬、ITP：導入期間、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.
Note: Participants were randomized at Baseline to 1 of 4 treatment sequences, with treatment switched after the ITP for the PBO/BKZ 320mg Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups, starting at Week 16. Participants were summarized according to randomized treatment as allocated at Baseline.
Note: Bimekizumab 320mg Q2W participants were pooled from the BKZ 320mg Q2W/Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups.
HS0004 CSR Table 5.1.1.1

全期間の治験薬の曝露状況（AMS）を表 1.3-17 に示した。

全期間の治験薬曝露期間の中央値は、いずれの投与群でも同程度（範囲：334.0～336.0 日）であった。無作為化の方法及び各投与群の被験者数から予測されたとおり、総曝露期間及び総リスク曝露期間は、PBO/BKZ 320mg Q2W 群（61.5 及び 64.5 人年）と比較して BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（115.2 及び 124.1 人年）、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群（113.7 及び 124.4 人年）及び BKZ 320mg Q2W/Q2W 群（113.2 及び 122.1 人年）で長かった。

表 1.3-17　全期間の治験薬の曝露状況−AMS

	PBO/BKZ 320mg Q2W 群 N=69	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=142	BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 N=146	BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 N=144
治験薬の曝露期間 (日)、 n	69	142	146	144
平均値 (標準偏差)	325.8 (30.8)	296.4 (78.4)	284.4 (91.3)	287.2 (91.6)
中央値	336.0	335.0	334.0	334.0
最小値, 最大値	196, 343	30, 345	1, 343	8, 341
総曝露期間 (人年)	61.5	115.2	113.7	113.2
総リスク曝露期間 (人年)	64.5	124.1	124.4	122.1

AMS：実薬投与解析対象集団、BKZ：ビメキズマブ、IMP：治験薬、ITP：導入期間、PBO：プラセボ
Note: Total IMP duration was a subset of total time at risk excluding nontreated periods.
Note: Participants were randomized at Baseline to 1 of 4 treatment sequences, with treatment switched after the ITP for the PBO/BKZ 320mg Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups, starting at Week 16. Participants were summarized according to randomized treatment as allocated at Baseline.
HS0004 CSR Table 5.1.1.3

1.3.8.2　有害事象

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

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

すべての有害事象の発現例数については M2.7.4.7 項に示した。

1.3.8.2.1　有害事象発現例数の概要

導入期間の有害事象発現例数の概要（SS）を表 1.3-18 に示した。

導入期間の有害事象発現率は PBO 群（56.8%）と比較して全 BKZ 群（60.2%）でわずかに高く、BKZ 群別では BKZ 320mg Q2W 群（64.5%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（51.4%）で低かった。全 BKZ 群の重篤な有害事象発現率は低く（2.8%）、PBO 群では重篤な有害事象は認められなかった。重篤な有害事象発現率は BKZ 320mg Q4W 群（2.1%）及び BKZ 320mg Q2W 群（3.1%）で同程度であった。試験中止に至った有害事象は、全 BKZ 群の 3.5%に認められ、PBO 群には認められなかった。試験中止に至った有害事象発現率は BKZ 320mg Q4W 群（2.1%）及び BKZ 320mg Q2W 群（4.1%）で同程度であった。治験薬と関連ありと判断された有害事象発現率は、PBO 群（10.8%）と比較して全 BKZ 群（33.1%）で高く、BKZ 群別では BKZ 320mg Q2W 群（36.2%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（26.8%）で低かった。高度の有害事象発現率は、全 BKZ 群（3.9%）及び PBO 群（2.7%）で同程度であり、BKZ 320mg Q4W 群（3.5%）及び BKZ 320mg Q2W 群（4.1%）でも同程度であった。導入期間に死亡の報告はなかった。

表 1.3-18　導入期間の有害事象発現例数の概要–SS

	PBO 群 N=74 n (%)	BKZ 320mg Q4W 群 N=142 n (%)	BKZ 320mg Q2W 群 N=290 n (%)	全 BKZ 群 N=432 n (%)
すべての有害事象	42 (56.8)	73 (51.4)	187 (64.5)	260 (60.2)
重篤な有害事象	0	3 (2.1)	9 (3.1)	12 (2.8)
試験中止に至った有害事象	0	3 (2.1)	12 (4.1)	15 (3.5)
治験薬と関連ありと判断された有害事象	8 (10.8)	38 (26.8)	105 (36.2)	143 (33.1)
高度の有害事象	2 (2.7)	5 (3.5)	12 (4.1)	17 (3.9)
すべての死亡 (死亡に至った有害事象)	0	0	0	0
死亡 (治験薬投与後に発現した死亡に至った有害事象)	0	0	0	0

BKZ：ビメキズマブ、ITP：導入期間、PBO：プラセボ、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
Note: n=number of study participants who reported at least 1 TEAE in that category.
Note: All Deaths was based on all participants screened and refers to all deaths occurring on study.
Note: Participants were randomized at Baseline to 1 of 4 treatment sequences, with treatment switched after the ITP for the PBO/BKZ 320mg Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups, starting at Week 16. Participants were summarized according to randomized treatment as allocated at Baseline.
Note: Bimekizumab 320mg Q2W participants were pooled from the BKZ 320mg Q2W/Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups.
HS0004 CSR Table 8.1.1.1

全期間の有害事象発現例数の概要（AMS）を表 1.3-19 に示した。

全期間の有害事象発現率は、BKZ 320mg Q2W/Q2W 群（84.7%）と比較して BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（79.6%）で低かった。重篤な有害事象発現率は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（4.9%）及び BKZ 320mg Q2W/Q2W 群（6.9%）で同程度であった。試験中止に至った有害事象発現率は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（5.6%）及び BKZ 320mg Q2W/Q2W 群（6.3%）で同程度であった。治験薬と関連ありと判断された有害事象発現率は、BKZ 320mg Q2W/Q2W 群（50.0%）と比較して BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（35.2%）で低かった。高度の有害事象発現率は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（9.9%）及び BKZ 320mg Q2W/Q2W 群（9.0%）で同程度であった。全期間に死亡の報告はなかった。

表 1.3-19　全期間の有害事象発現例数の概要–AMS

	PBO/BKZ 320mg Q2W 群 N=69 n (%)	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=142 n (%)	BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 N=146 n (%)	BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 N=144 n (%)
すべての有害事象	53 (76.8)	113 (79.6)	128 (87.7)	122 (84.7)
重篤な有害事象	2 (2.9)	7 (4.9)	5 (3.4)	10 (6.9)
試験中止に至った有害事象	0	8 (5.6)	10 (6.8)	9 (6.3)
治験薬と関連ありと判断された有害事象	21 (30.4)	50 (35.2)	77 (52.7)	72 (50.0)
高度の有害事象	5 (7.2)	14 (9.9)	8 (5.5)	13 (9.0)
すべての死亡 (死亡に至った有害事象)	0	0	0	0
死亡 (治験薬投与後に発現した死亡に至った有害事象)	0	0	0	0

AMS：実薬投与解析対象集団、BKZ：ビメキズマブ、ITP：導入期間、PBO：プラセボ、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
Note: n=number of study participants who reported at least 1 TEAE in that category.
Note: All Deaths was based on all participants screened and refers to all deaths occurring on study.
Note: Participants were randomized at Baseline to 1 of 4 treatment sequences, with treatment switched after the ITP for the PBO/BKZ 320mg Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups, starting at Week 16. Participants were summarized according to randomized treatment as allocated at Baseline.
HS0004 CSR Table 8.1.1.3

1.3.8.2.2　比較的よくみられる有害事象

導入期間に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 5%以上の有害事象（SS）を表 1.3-20 に示した。

導入期間に全 BKZ 群でよくみられた器官別大分類（SOC）は「感染症および寄生虫症」（31.0%）及び「皮膚および皮下組織障害」（26.2%）であった。PBO 群でよくみられた SOC は「感染症および寄生虫症」（16.2%）及び「胃腸障害」（14.9%）であった。BKZ 群別のよくみられた SOC は、BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群共に「感染症および寄生虫症」（27.5%及び 32.8%）及び「皮膚および皮下組織障害」（21.8%及び 28.3%）であった。

導入期間に全 BKZ 群でよくみられた PT は汗腺炎（8.8%）、口腔カンジダ症（6.7%）及び頭痛（5.8%）であった。PBO 群でよくみられた PT は頭痛（9.5%）、下痢（8.1%）及び汗腺炎（6.8%）であった。全 BKZ 群及び PBO 群でよくみられた PT のうち、口腔カンジダ症の発現率は PBO 群（0%）と比較して全 BKZ 群（6.7%）で高く、汗腺炎の発現率は全 BKZ 群（8.8%）及び PBO 群（6.8%）で同程度であり、頭痛及び下痢の発現率は PBO 群（9.5%及び 8.1%）と比較して全 BKZ 群（5.8%及び 5.3%）でわずかに低かった。

BKZ 320mg Q4W 群でよくみられた PT は汗腺炎（9.2%）、外陰部腟カンジダ症（5.6%）及び頭痛（4.9%）であった。BKZ 320mg Q2W 群でよくみられた PT は汗腺炎（8.6%）、口腔カンジダ症（8.3%）並びに頭痛及び下痢（いずれも 6.2%）であった。BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群でよくみられた PT のうち、外陰部腟カンジダ症の発現率は BKZ 320mg Q2W 群（0.3%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（5.6%）で高く、汗腺炎及び頭痛の発現率は BKZ 320mg Q4W 群（9.2%及び 4.9%）及び BKZ 320mg Q2W 群（8.6%及び 6.2%）で同程度であり、下痢及び口腔カンジダ症の発現率は BKZ 320mg Q2W 群（6.2%及び 8.3%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（いずれも 3.5%）でわずかに低かった。

表 1.3-20　導入期間の有害事象（いずれかの投与群で発現率 5%以上）–SS

SOC PT	PBO 群 N=74 100 人年=0.23	BKZ 320mg Q4W 群 N=142 100 人年=0.44	BKZ 320mg Q2W 群 N=290 100 人年=0.88	全 BKZ 群 N=432 100 人年=1.32
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)			
すべての有害事象	42 (56.8) 288.95 (208.3, 390.6)	73 (51.4) 260.92 (204.5, 328.1)	187 (64.5) 386.80 (333.3, 446.4)	260 (60.2) 340.66 (300.5, 384.7)
胃腸障害	11 (14.9) 54.42 (27.2, 97.4)	14 (9.9) 34.58 (18.9, 58.0)	53 (18.3) 67.54 (50.6, 88.3)	67 (15.5) 56.32 (43.6, 71.5)
下痢	6 (8.1) 28.46 (10.4, 61.9)	5 (3.5) 11.74 (3.8, 27.4)	18 (6.2) 21.11 (12.5, 33.4)	23 (5.3) 17.99 (11.4, 27.0)
感染症および寄生虫症	12 (16.2) 59.00 (30.5, 103.1)	39 (27.5) 103.74 (73.8, 141.8)	95 (32.8) 132.26 (107.0, 161.7)	134 (31.0) 122.46 (102.6, 145.0)
口腔カンジダ症	0	5 (3.5) 11.71 (3.8, 27.3)	24 (8.3) 28.21 (18.1, 42.0)	29 (6.7) 22.70 (15.2, 32.6)
外陰部腟カンジダ症	0	8 (5.6) 18.75 (8.1, 36.9)	1 (0.3) 1.14 (0.0, 6.3)	9 (2.1) 6.88 (3.1, 13.1)
神経系障害	9 (12.2) 42.51 (19.4, 80.7)	10 (7.0) 24.09 (11.6, 44.3)	22 (7.6) 26.16 (16.4, 39.6)	32 (7.4) 25.48 (17.4, 36.0)
頭痛	7 (9.5) 32.67 (13.1, 67.3)	7 (4.9) 16.59 (6.7, 34.2)	18 (6.2) 21.14 (12.5, 33.4)	25 (5.8) 19.63 (12.7, 29.0)

表 1.3-20　導入期間の有害事象（いずれかの投与群で発現率 5%以上）–SS（続き）

SOC PT	PBO 群 N=74 100 人年=0.23	BKZ 320mg Q4W 群 N=142 100 人年=0.44	BKZ 320mg Q2W 群 N=290 100 人年=0.88	全 BKZ 群 N=432 100 人年=1.32
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)			
皮膚および皮下組織障害	8 (10.8) 37.89 (16.4, 74.7)	31 (21.8) 81.12 (55.1, 115.1)	82 (28.3) 110.32 (87.7, 136.9)	113 (26.2) 100.40 (82.7, 120.7)
汗腺炎	5 (6.8) 22.97 (7.5, 53.6)	13 (9.2) 31.15 (16.6, 53.3)	25 (8.6) 29.56 (19.1, 43.6)	38 (8.8) 30.08 (21.3, 41.3)

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、ITP：導入期間、PBO：プラセボ、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: n=number of study participants who reported at least 1 TEAE in that category.
Note: Incidence=incidence of new cases per 100 participant-years and associated 95% CI.
Note: Participants were randomized at Baseline to 1 of 4 treatment sequences, with treatment switched after the ITP for the PBO/BKZ 320mg Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups, starting at Week 16. Participants were summarized according to randomized treatment as allocated at Baseline.
Note: Bimekizumab 320mg Q2W participants were pooled from the BKZ 320mg Q2W/Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups.
HS0004 CSR Table 8.1.2.1

全期間に認められた有害事象のうち PT 別の発現率がいずれかの投与群で 5%以上の有害事象（AMS）を表 1.3-21 に示した。

全期間に全 BKZ 群でよくみられた SOC は「感染症および寄生虫症」（55.3%）及び「皮膚および皮下組織障害」（39.5%）であり、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W/Q2W 群でよくみられた SOC も「感染症および寄生虫症」（53.5%及び 59.0%）及び「皮膚および皮下組織障害」（40.1%及び 36.8%）であった。

全期間に全 BKZ 群でよくみられた PT は汗腺炎（18.0%）、口腔カンジダ症（12.8%）及び頭痛（8.6%）であった。BKZ 320mg Q4W/Q4W 群でよくみられた PT は汗腺炎（18.3%）、口腔カンジダ症（9.9%）及び頭痛（9.2%）であった。BKZ 320mg Q2W/Q2W 群でよくみられた PT は汗腺炎（18.1%）、口腔カンジダ症（15.3%）及び鼻咽頭炎（11.1%）であった。

BKZ 320mg Q4W/Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W/Q2W 群でよくみられた PT（いずれかの投与群で発現率 5%以上）の発現率は、少数の PT を除き、おおむね同程度であった。外陰部腟カンジダ症の発現率は、BKZ 320mg Q2W/Q2W 群（2.1%）と比較して BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（7.0%）でわずかに高かった。毛包炎、コロナウイルス感染及び発熱の発現率は、BKZ 320mg Q2W/Q2W 群（9.0%、7.6%及び 6.9%）と比較して BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（5.6%、4.2%及び 2.1%）でわずかに低かった。口腔カンジダ症及び鼻咽頭炎の発現率は、BKZ 320mg Q2W/Q2W 群（15.3%及び 11.1%）と比較して BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（9.9%及び 5.6%）で低かった。

表 1.3-21　全期間の有害事象（いずれかの投与群で発現率 5%以上）−AMS

SOC PT	PBO/BKZ 320mg Q2W 群 N=69 100 人年=0.64	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=142 100 人年=1.24	BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 N=146 100 人年=1.24	BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 N=144 100 人年=1.22	全 BKZ 群 N=501 100 人年=4.14
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)				
すべての有害事象	53 (76.8) 195.89 (146.7, 256.2)	113 (79.6) 204.19 (168.3, 245.5)	128 (87.7) 334.06 (278.7, 397.2)	122 (84.7) 258.71 (214.8, 308.9)	412 (82.2) 253.45 (229.6, 279.1)
胃腸障害	18 (26.1) 33.81 (20.0, 53.4)	24 (16.9) 22.05 (14.1, 32.8)	42 (28.8) 41.10 (29.6, 55.6)	37 (25.7) 36.43 (25.7, 50.2)	115 (23.0) 32.74 (27.0, 39.3)
下痢	7 (10.1) 11.71 (4.7, 24.1)	10 (7.0) 8.46 (4.1, 15.6)	16 (11.0) 13.98 (8.0, 22.7)	8 (5.6) 6.76 (2.9, 13.3)	36 (7.2) 9.15 (6.4, 12.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (15.9) 18.79 (9.4, 33.6)	24 (16.9) 22.14 (14.2, 32.9)	34 (23.3) 32.43 (22.5, 45.3)	32 (22.2) 31.55 (21.6, 44.5)	96 (19.2) 26.97 (21.8, 32.9)
疲労	1 (1.4) 1.57 (0.0, 8.7)	4 (2.8) 3.30 (0.9, 8.5)	9 (6.2) 7.58 (3.5, 14.4)	6 (4.2) 5.07 (1.9, 11.0)	20 (4.0) 4.99 (3.0, 7.7)
発熱	2 (2.9) 3.11 (0.4, 11.2)	3 (2.1) 2.46 (0.5, 7.2)	7 (4.8) 5.79 (2.3, 11.9)	10 (6.9) 8.55 (4.1, 15.7)	22 (4.4) 5.46 (3.4, 8.3)
感染症および寄生虫症	34 (49.3) 73.03 (50.6, 102.1)	76 (53.5) 90.53 (71.3, 113.3)	85 (58.2) 112.05 (89.5, 138.6)	85 (59.0) 113.00 (90.3, 139.7)	277 (55.3) 103.61 (91.8, 116.6)
口腔カンジダ症	3 (4.3) 4.72 (1.0, 13.8)	14 (9.9) 11.92 (6.5, 20.0)	25 (17.1) 22.75 (14.7, 33.6)	22 (15.3) 19.94 (12.5, 30.2)	64 (12.8) 16.84 (13.0, 21.5)
外陰部腟カンジダ症	1 (1.4) 1.56 (0.0, 8.7)	10 (7.0) 8.55 (4.1, 15.7)	3 (2.1) 2.44 (0.5, 7.1)	3 (2.1) 2.49 (0.5, 7.3)	17 (3.4) 4.22 (2.5, 6.8)
毛包炎	2 (2.9) 3.14 (0.4, 11.3)	8 (5.6) 6.69 (2.9, 13.2)	9 (6.2) 7.50 (3.4, 14.2)	13 (9.0) 11.17 (5.9, 19.1)	32 (6.4) 8.03 (5.5, 11.3)
鼻咽頭炎	2 (2.9) 3.13 (0.4, 11.3)	8 (5.6) 6.65 (2.9, 13.1)	11 (7.5) 9.28 (4.6, 16.6)	16 (11.1) 14.21 (8.1, 23.1)	37 (7.4) 9.39 (6.6, 12.9)
上気道感染	5 (7.2) 8.07 (2.6, 18.8)	7 (4.9) 5.78 (2.3, 11.9)	6 (4.1) 4.90 (1.8, 10.7)	7 (4.9) 5.90 (2.4, 12.2)	24 (4.8) 5.95 (3.8, 8.8)
尿路感染	5 (7.2) 8.03 (2.6, 18.7)	6 (4.2) 4.95 (1.8, 10.8)	6 (4.1) 4.96 (1.8, 10.8)	3 (2.1) 2.49 (0.5, 7.3)	17 (3.4) 4.19 (2.4, 6.7)
コロナウイルス感染	4 (5.8) 6.29 (1.7, 16.1)	6 (4.2) 4.96 (1.8, 10.8)	15 (10.3) 13.00 (7.3, 21.4)	11 (7.6) 9.29 (4.6, 16.6)	36 (7.2) 9.07 (6.3, 12.6)
神経系障害	13 (18.8) 23.36 (12.4, 40.0)	19 (13.4) 16.73 (10.1, 26.1)	21 (14.4) 18.64 (11.5, 28.5)	16 (11.1) 14.13 (8.1, 22.9)	61 (12.2) 16.03 (12.3, 20.6)
頭痛	9 (13.0) 15.54 (7.1, 29.5)	13 (9.2) 11.16 (5.9, 19.1)	14 (9.6) 12.12 (6.6, 20.3)	13 (9.0) 11.29 (6.0, 19.3)	43 (8.6) 11.05 (8.0, 14.9)

表 1.3-21　全期間の有害事象（いずれかの投与群で発現率 5%以上）−AMS（続き）

	PBO/BKZ 320mg Q2W 群 N=69 100 人年=0.64	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=142 100 人年=1.24	BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 N=146 100 人年=1.24	BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 N=144 100 人年=1.22	全 BKZ 群 N=501 100 人年=4.14
SOC PT	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)				
皮膚および皮下組織障害	25 (36.2) 47.53 (30.8, 70.2)	57 (40.1) 61.96 (46.9, 80.3)	65 (44.5) 74.30 (57.3, 94.7)	53 (36.8) 57.89 (43.4, 75.7)	198 (39.5) 64.69 (56.0, 74.4)
汗腺炎	10 (14.5) 17.04 (8.2, 31.3)	26 (18.3) 22.91 (15.0, 33.6)	31 (21.2) 27.60 (18.8, 39.2)	26 (18.1) 23.61 (15.4, 34.6)	90 (18.0) 23.91 (19.2, 29.4)
湿疹	4 (5.8) 6.36 (1.7, 16.3)	6 (4.2) 4.95 (1.8, 10.8)	13 (8.9) 11.05 (5.9, 18.9)	4 (2.8) 3.32 (0.9, 8.5)	27 (5.4) 6.73 (4.4, 9.8)
そう痒症	2 (2.9) 3.13 (0.4, 11.3)	3 (2.1) 2.45 (0.5, 7.2)	8 (5.5) 6.71 (2.9, 13.2)	3 (2.1) 2.49 (0.5, 7.3)	16 (3.2) 3.96 (2.3, 6.4)

AMS：実薬投与解析対象集団、BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、ITP：導入期間、PBO：プラセボ、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: n=number of study participants who reported at least 1 TEAE in that category.
Note: Incidence=incidence of new cases per 100 participant-years and associated 95% CI.
Note: Participants were randomized at Baseline to 1 of 4 treatment sequences, with treatment switched after the ITP for the PBO/BKZ 320mg Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups, starting at Week 16.
Participants were summarized according to randomized treatment as allocated at Baseline.
HS0004 CSR Table 8.1.2.3

1.3.8.2.3 重症度別の有害事象

導入期間に認められた有害事象（SS）の多くは、重症度が軽度又は中等度であった。高度の有害事象発現率は低く、全 BKZ 群（3.9%）及び PBO 群（2.7%）で同程度であり、BKZ 320mg Q4W 群（3.5%）及び BKZ 320mg Q2W 群（4.1%）でも同程度であった。2 例以上に報告された高度の有害事象（PT）は汗腺炎のみであり、全 BKZ 群の 6 例（BKZ 320mg Q4W 群 1 例及び BKZ 320mg Q2W 群 5 例）に認められた（HS0004 CSR Table 8.1.9.1）。

いずれの投与群でも、高度の有害事象の多くは転帰が「回復」又は「軽快」であった（HS0004 CSR Listing 7.2.1.1）。

全期間に認められた有害事象（AMS）の多くは、重症度が軽度又は中等度であった。高度の有害事象発現率は全体的に低く、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群で 9.9%、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群で 5.5%、BKZ 320mg Q2W/Q2W 群で 9.0%及び PBO/BKZ 320mg Q2W 群で 7.2%であった。2 例以上に報告された高度の有害事象（PT）は、汗腺炎（BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 4 例、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 2 例及び BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 4 例）及び皮膚疼痛（BKZ 320mg Q4W/Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W/Q2W 群各 1 例）のみであった。投与群別の高度の有害事象（PT）を以下に示した（HS0004 CSR Table 8.1.9.2）。

- BKZ 320mg Q4W/Q4W 群：鉄欠乏性貧血、クローン病、胆石症、急性胆嚢炎、ヘリコバクター性胃炎、癰、喉頭炎、コロナウイルス感染、汗腺炎、皮膚疼痛、湿疹、乾癬、皮膚潰瘍及び血管石灰化
- BKZ 320mg Q2W/Q4W 群：胃腸炎、毛包炎、ブドウ球菌皮膚感染、潜伏結核、鼻咽頭炎、片頭痛、月経過多、汗腺炎及び全身性そう痒症
- BKZ 320mg Q2W/Q2W 群：潰瘍性大腸炎、歯髄炎、バルトリン腺炎、外陰腟真菌感染、爪囲炎、高カリウム血症、横紋筋融解症、変形性関節症、乳癌、汗腺炎及び皮膚疼痛
- PBO/BKZ 320mg Q2W 群：腹痛、悪寒、足部白癬、腎仙痛及び脂漏性皮膚炎

高度の有害事象の多くは、転帰が「回復」又は「軽快」であった（HS0004 CSR Listing 7.2.1.1）。

1.3.8.2.4 治験薬と関連ありと判断された有害事象

導入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 1.3-22 に示した。

導入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発現率は、PBO 群（10.8%）と比較して全 BKZ 群（33.1%）で高く、BKZ 群別では BKZ 320mg Q2W 群（36.2%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（26.8%）で低かった。

治験薬と関連ありと判断された有害事象発現率が PBO 群と比較して全 BKZ 群で高かったことは、主に高位語（HLT）「カンジダ感染」及び「注射部位反応」に含まれる有害事象発現率が PBO 群（0%及び 1.4%）と比較して全 BKZ 群（7.9%及び 6.5%）で高かったことに起因した（HS0004 CSR Table 8.1.16.1）。

表 1.3-22　導入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=74 100 人年=0.23	BKZ 320mg Q4W 群 N=142 100 人年=0.44	BKZ 320mg Q2W 群 N=290 100 人年=0.88	全 BKZ 群 N=432 100 人年=1.32
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)			
すべての有害事象	8 (10.8) 37.32 (16.1, 73.5)	38 (26.8) 104.76 (74.1, 143.8)	105 (36.2) 157.89 (129.1, 191.1)	143 (33.1) 139.14 (117.3, 163.9)
胃腸障害	2 (2.7) 9.02 (1.1, 32.6)	5 (3.5) 11.81 (3.8, 27.6)	18 (6.2) 21.24 (12.6, 33.6)	23 (5.3) 18.10 (11.5, 27.2)
下痢	2 (2.7) 9.02 (1.1, 32.6)	1 (0.7) 2.31 (0.1, 12.9)	7 (2.4) 8.04 (3.2, 16.6)	8 (1.9) 6.13 (2.6, 12.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (2.7) 8.97 (1.1, 32.4)	10 (7.0) 24.31 (11.7, 44.7)	33 (11.4) 41.37 (28.5, 58.1)	43 (10.0) 35.56 (25.7, 47.9)
疲労	0	2 (1.4) 4.65 (0.6, 16.8)	8 (2.8) 9.29 (4.0, 18.3)	10 (2.3) 7.74 (3.7, 14.2)
注射部位疼痛	1 (1.4) 4.46 (0.1, 24.8)	5 (3.5) 11.79 (3.8, 27.5)	6 (2.1) 6.93 (2.5, 15.1)	11 (2.5) 8.53 (4.3, 15.3)
注射部位反応	0	0	9 (3.1) 10.47 (4.8, 19.9)	9 (2.1) 6.94 (3.2, 13.2)
感染症および寄生虫症	2 (2.7) 8.94 (1.1, 32.3)	20 (14.1) 49.17 (30.0, 75.9)	46 (15.9) 56.87 (41.6, 75.9)	66 (15.3) 54.29 (42.0, 69.1)
口腔カンジダ症	0	4 (2.8) 9.34 (2.5, 23.9)	19 (6.6) 22.16 (13.3, 34.6)	23 (5.3) 17.89 (11.3, 26.8)
外陰部腟カンジダ症	0	7 (4.9) 16.37 (6.6, 33.7)	1 (0.3) 1.14 (0.0, 6.3)	8 (1.9) 6.11 (2.6, 12.0)
毛包炎	0	2 (1.4) 4.59 (0.6, 16.6)	6 (2.1) 6.87 (2.5, 14.9)	8 (1.9) 6.11 (2.6, 12.0)
神経系障害	2 (2.7) 8.95 (1.1, 32.3)	2 (1.4) 4.64 (0.6, 16.8)	9 (3.1) 10.42 (4.8, 19.8)	11 (2.5) 8.49 (4.2, 15.2)
頭痛	2 (2.7) 8.95 (1.1, 32.3)	1 (0.7) 2.30 (0.1, 12.8)	8 (2.8) 9.23 (4.0, 18.2)	9 (2.1) 6.92 (3.2, 13.1)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.4) 4.44 (0.1, 24.7)	11 (7.7) 26.27 (13.1, 47.0)	30 (10.3) 36.15 (24.4, 51.6)	41 (9.5) 32.84 (23.6, 44.5)
湿疹	1 (1.4) 4.44 (0.1, 24.7)	1 (0.7) 2.30 (0.1, 12.8)	6 (2.1) 6.88 (2.5, 15.0)	7 (1.6) 5.35 (2.2, 11.0)

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、ITP：導入期間、PBO：プラセボ、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: n=number of study participants who reported at least 1 TEAE in that category.
Note: Incidence=incidence of new cases per 100 participant-years and associated 95% CI.
Note: Participants were randomized at Baseline to 1 of 4 treatment sequences, with treatment switched after the ITP for the PBO/BKZ 320mg Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups, starting at Week 16. Participants were summarized according to randomized treatment as allocated at Baseline.
Note: Bimekizumab 320mg Q2W participants were pooled from the BKZ 320mg Q2W/Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups.
HS0004 CSR Table 8.1.16.1

全期間に認められた治験薬と関連ありと判断された有害事象のうち、PT 別の発現率がいずれかの投与群で 2%以上の有害事象（AMS）を表 1.3-23 に示した。

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は、全 BKZ 群で 43.3%であった。投与群別の発現率は、BKZ 320mg Q2W/Q2W 群（50.0%）と比較して BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（35.2%）で低かった。

治験薬と関連ありと判断された有害事象のうち、全 BKZ 群でよくみられた PT は口腔カンジダ症（10.8%）、毛包炎（4.0%）並びに外陰部腟カンジダ症及び湿疹（いずれも 3.0%）であった。BKZ 320mg Q4W/Q4W 群でよくみられた PT は口腔カンジダ症（7.7%）、外陰部腟カンジダ症（5.6%）並びに注射部位疼痛及び毛包炎（いずれも 3.5%）であった。治験薬と関連ありと判断さ

れた有害事象のうち、BKZ 320mg Q2W/Q2W 群でよくみられた PT は口腔カンジダ症（13.2%）、毛包炎（5.6%）並びに上気道感染及び汗腺炎（いずれも 3.5%）であった。

表 1.3-23　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率 2%以上）−AMS

	PBO/BKZ 320mg Q2W 群 N=69 100 人年=0.64	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=142 100 人年=1.24	BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 N=146 100 人年=1.24	BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 N=144 100 人年=1.22	全 BKZ 群 N=501 100 人年=4.14
SOC PT	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)				
すべての有害事象	21 (30.4) 39.39 (24.4, 60.2)	50 (35.2) 55.14 (40.9, 72.7)	77 (52.7) 101.01 (79.7, 126.2)	72 (50.0) 92.92 (72.7, 117.0)	217 (43.3) 77.36 (67.4, 88.4)
胃腸障害	4 (5.8) 6.43 (1.8, 16.5)	6 (4.2) 5.02 (1.8, 10.9)	11 (7.5) 9.25 (4.6, 16.6)	9 (6.3) 7.73 (3.5, 14.7)	28 (5.6) 7.05 (4.7, 10.2)
下痢	3 (4.3) 4.76 (1.0, 13.9)	3 (2.1) 2.46 (0.5, 7.2)	7 (4.8) 5.80 (2.3, 12.0)	2 (1.4) 1.65 (0.2, 6.0)	13 (2.6) 3.20 (1.7, 5.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (5.8) 6.43 (1.8, 16.5)	11 (7.7) 9.50 (4.7, 17.0)	20 (13.7) 17.85 (10.9, 27.6)	19 (13.2) 17.70 (10.7, 27.6)	52 (10.4) 13.78 (10.3, 18.1)
無力症	1 (1.4) 1.56 (0.0, 8.7)	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	3 (2.1) 2.44 (0.5, 7.1)	2 (1.4) 1.66 (0.2, 6.0)	6 (1.2) 1.46 (0.5, 3.2)
疲労	1 (1.4) 1.57 (0.0, 8.7)	2 (1.4) 1.64 (0.2, 5.9)	6 (4.1) 4.98 (1.8, 10.8)	4 (2.8) 3.36 (0.9, 8.6)	13 (2.6) 3.22 (1.7, 5.5)
注射部位紅斑	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	3 (2.1) 2.50 (0.5, 7.3)	5 (1.0) 1.22 (0.4, 2.8)
注射部位疼痛	1 (1.4) 1.57 (0.0, 8.7)	5 (3.5) 4.14 (1.3, 9.7)	2 (1.4) 1.62 (0.2, 5.9)	4 (2.8) 3.37 (0.9, 8.6)	11 (2.2) 2.71 (1.4, 4.8)
注射部位そう痒感	0	0	0	3 (2.1) 2.51 (0.5, 7.3)	3 (0.6) 0.73 (0.2, 2.1)
注射部位反応	1 (1.4) 1.56 (0.0, 8.7)	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	7 (4.8) 5.84 (2.3, 12.0)	3 (2.1) 2.50 (0.5, 7.3)	12 (2.4) 2.95 (1.5, 5.2)
感染症および寄生虫症	14 (20.3) 24.02 (13.1, 40.3)	36 (25.4) 34.78 (24.4, 48.2)	48 (32.9) 48.70 (35.9, 64.6)	50 (34.7) 51.63 (38.3, 68.1)	147 (29.3) 43.57 (36.8, 51.2)
口腔カンジダ症	3 (4.3) 4.72 (1.0, 13.8)	11 (7.7) 9.24 (4.6, 16.5)	21 (14.4) 18.56 (11.5, 28.4)	19 (13.2) 16.96 (10.2, 26.5)	54 (10.8) 13.97 (10.5, 18.2)
皮膚カンジダ	0	3 (2.1) 2.44 (0.5, 7.1)	1 (0.7) 0.80 (0.0, 4.5)	3 (2.1) 2.48 (0.5, 7.3)	7 (1.4) 1.70 (0.7, 3.5)
外陰部腟カンジダ症	1 (1.4) 1.56 (0.0, 8.7)	8 (5.6) 6.77 (2.9, 13.3)	3 (2.1) 2.44 (0.5, 7.1)	3 (2.1) 2.49 (0.5, 7.3)	15 (3.0) 3.71 (2.1, 6.1)
外耳炎	1 (1.4) 1.56 (0.0, 8.7)	0	0	3 (2.1) 2.49 (0.5, 7.3)	4 (0.8) 0.97 (0.3, 2.5)
外陰腟真菌感染	0	3 (2.1) 2.46 (0.5, 7.2)	4 (2.7) 3.27 (0.9, 8.4)	3 (2.1) 2.50 (0.5, 7.3)	10 (2.0) 2.45 (1.2, 4.5)
毛包炎	2 (2.9) 3.14 (0.4, 11.3)	5 (3.5) 4.10 (1.3, 9.6)	5 (3.4) 4.09 (1.3, 9.5)	8 (5.6) 6.75 (2.9, 13.3)	20 (4.0) 4.94 (3.0, 7.6)

表 1.3-23　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率 2%以上）−AMS（続き）

SOC PT	PBO/BKZ 320mg Q2W 群 N=69 100 人年=0.64	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=142 100 人年=1.24	BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 N=146 100 人年=1.24	BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 N=144 100 人年=1.22	全 BKZ 群 N=501 100 人年=4.14
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)				
足部白癬	1 (1.4) 1.56 (0.0, 8.7)	0	3 (2.1) 2.45 (0.5, 7.2)	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	5 (1.0) 1.22 (0.4, 2.8)
鼻咽頭炎	0	2 (1.4) 1.63 (0.2, 5.9)	2 (1.4) 1.62 (0.2, 5.9)	3 (2.1) 2.48 (0.5, 7.2)	7 (1.4) 1.71 (0.7, 3.5)
副鼻腔炎	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	4 (2.7) 3.25 (0.9, 8.3)	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	6 (1.2) 1.46 (0.5, 3.2)
上気道感染	1 (1.4) 1.57 (0.0, 8.7)	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	3 (2.1) 2.43 (0.5, 7.1)	5 (3.5) 4.20 (1.4, 9.8)	10 (2.0) 2.45 (1.2, 4.5)
神経系障害	2 (2.9) 3.19 (0.4, 11.5)	3 (2.1) 2.46 (0.5, 7.2)	9 (6.2) 7.64 (3.5, 14.5)	3 (2.1) 2.50 (0.5, 7.3)	15 (3.0) 3.72 (2.1, 6.1)
頭痛	2 (2.9) 3.19 (0.4, 11.5)	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	6 (4.1) 5.01 (1.8, 10.9)	3 (2.1) 2.50 (0.5, 7.3)	10 (2.0) 2.46 (1.2, 4.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (1.4) 1.64 (0.2, 5.9)	7 (4.8) 5.79 (2.3, 11.9)	2 (1.4) 1.65 (0.2, 6.0)	11 (2.2) 2.70 (1.3, 4.8)
咳嗽	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	3 (2.1) 2.42 (0.5, 7.1)	0	4 (0.8) 0.97 (0.3, 2.5)
口腔咽頭痛	0	0	3 (2.1) 2.46 (0.5, 7.2)	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	4 (0.8) 0.97 (0.3, 2.5)
皮膚および皮下組織障害	8 (11.6) 13.02 (5.6, 25.7)	17 (12.0) 14.91 (8.7, 23.9)	24 (16.4) 21.63 (13.9, 32.2)	20 (13.9) 18.09 (11.1, 27.9)	69 (13.8) 18.35 (14.3, 23.2)
汗腺炎	1 (1.4) 1.56 (0.0, 8.7)	0	2 (1.4) 1.61 (0.2, 5.8)	5 (3.5) 4.17 (1.4, 9.7)	8 (1.6) 1.95 (0.8, 3.8)
皮膚炎	0	3 (2.1) 2.46 (0.5, 7.2)	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	4 (0.8) 0.97 (0.3, 2.5)
湿疹	3 (4.3) 4.75 (1.0, 13.9)	2 (1.4) 1.63 (0.2, 5.9)	8 (5.5) 6.63 (2.9, 13.1)	2 (1.4) 1.66 (0.2, 6.0)	15 (3.0) 3.69 (2.1, 6.1)
貨幣状湿疹	0	2 (1.4) 1.62 (0.2, 5.9)	4 (2.7) 3.28 (0.9, 8.4)	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	7 (1.4) 1.71 (0.7, 3.5)
間擦疹	1 (1.4) 1.56 (0.0, 8.7)	3 (2.1) 2.45 (0.5, 7.2)	2 (1.4) 1.62 (0.2, 5.9)	2 (1.4) 1.65 (0.2, 6.0)	8 (1.6) 1.95 (0.8, 3.9)
脂漏性皮膚炎	1 (1.4) 1.55 (0.0, 8.6)	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	3 (2.1) 2.44 (0.5, 7.1)	0	5 (1.0) 1.21 (0.4, 2.8)
全身性そう痒症	0	0	3 (2.1) 2.43 (0.5, 7.1)	0	3 (0.6) 0.73 (0.1, 2.1)

表 1.3-23　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率 2%以上）−AMS（続き）

	PBO/BKZ 320mg Q2W 群 N=69 100 人年=0.64	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=142 100 人年=1.24	BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 N=146 100 人年=1.24	BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 N=144 100 人年=1.22	全 BKZ 群 N=501 100 人年=4.14
SOC PT	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)				
乾癬	0	4 (2.8) 3.27 (0.9, 8.4)	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	2 (1.4) 1.65 (0.2, 6.0)	7 (1.4) 1.70 (0.7, 3.5)

AMS：実薬投与解析対象集団、BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、ITP：導入期間、PBO：プラセボ、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: n=number of study participants who reported at least 1 TEAE in that category.
Note: Incidence=incidence of new cases per 100 participant-years and associated 95% CI.
Note: Participants were randomized at Baseline to 1 of 4 treatment sequences, with treatment switched after the ITP for the PBO/BKZ 320mg Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups, starting at Week 16.
Participants were summarized according to randomized treatment as allocated at Baseline.
HS0004 CSR Table 8.1.16.2

1.3.8.2.5 抗 BKZ 抗体発現状況別の有害事象

有害事象発現率（AMS）の評価から、抗 BKZ 抗体陽性と BKZ の安全性に明確な傾向は認められなかった。曝露期間で補正した 100 人年あたりの有害事象発現率は、抗 BKZ 抗体初回陽性判定前の被験者（355.13/100 人年）及び抗 BKZ 抗体陰性被験者（252.20/100 人年）と比較して、抗 BKZ 抗体初回陽性判定日又は判定後の被験者（238.13/100 人年）で低かった（HS0004 CSR Table 8.1.27.1）。

HLT「注射部位反応」に該当する有害事象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、抗 BKZ 抗体初回陽性判定前の被験者［22.33/100 人年（95%信頼区間：12.50～36.83）］と比較して、抗 BKZ 抗体初回陽性判定日又は判定後の被験者［3.05/100 人年（95%信頼区間：1.12～6.63）］で低かった（HS0004 CSR Table 8.1.27.1）。本試験中に発現したアナフィラキシー反応をアルゴリズムに基づき検索した結果、1 例に 2 件の有害事象（眼そう痒症及びくしゃみ）が認められた（HS0004 CSR Table 8.2.10.2）。本事象発現時、被験者は抗 BKZ 抗体陰性であった。詳細については 1.3.8.2.10.9 項に示した。また、重篤な過敏症反応に該当する有害事象（膿疱性皮疹）が 1 例のみに認められた（HS0004 CSR Table 8.1.3.3、Listing 7.6.1.1）。本事象発現時、被験者は抗 BKZ 抗体陰性であった。詳細については 1.3.10 項に示した。

各 PT の有害事象数が比較的少ないため、データの解釈には注意が必要である。

1.3.8.2.6 死亡

本試験では死亡の報告はなかった（HS0004 CSR Table 8.1.5.1、Table 8.1.5.3）。

1.3.8.2.7 重篤な有害事象

導入期間の重篤な有害事象（SS）を表 1.3-24 に示した。重篤な有害事象の詳細については 1.3.10 項に示した。

導入期間の重篤な有害事象発現率は、全 BKZ 群で低く（2.8%）、PBO 群では重篤な有害事象が認められなかった。BKZ 群別の発現率は、BKZ 320mg Q4W 群（2.1%）及び BKZ 320mg Q2W 群（3.1%）で同程度であった。

導入期間に全 BKZ 群の 2 例以上に認められた SOC 別の重篤な有害事象は、「胃腸障害」2 例（PT：潰瘍性大腸炎及び過敏性腸症候群）、「傷害、中毒および処置合併症」2 例（PT：半月板損傷、腓骨骨折及び脛骨骨折）及び「皮膚および皮下組織障害」3 例（PT：汗腺炎 2 例及び皮膚疼痛）であった。BKZ 320mg Q4W 群には、2 例以上に認められた SOC 別の重篤な有害事象はなかった。BKZ 320mg Q2W 群の 2 例以上に認められた SOC 別の重篤な有害事象は、「胃腸障害」2 例（PT：潰瘍性大腸炎及び過敏性腸症候群）及び「皮膚および皮下組織障害」3 例（PT：汗腺炎 2 例及び皮膚疼痛）であった。

導入期間の重篤な有害事象の多くは、治験薬と関連なしと判断され、転帰が「軽快」又は「回復」であり、試験中止に至らなかった。試験中止に至った重篤な有害事象は、乳癌、潰瘍性大腸炎及び皮膚疼痛（各 1 例）並びに汗腺炎（2 例）であり、いずれも BKZ 320mg Q2W 群に認められた（HS0004 CSR Listing 7.6.1.1）。

表 1.3-24　導入期間の重篤な有害事象–SS

SOC PT	PBO 群 N=74 100 人年=0.23	BKZ 320mg Q4W 群 N=142 100 人年=0.44	BKZ 320mg Q2W 群 N=290 100 人年=0.88	全 BKZ 群 N=432 100 人年=1.32
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)			
すべての重篤な有害事象	0	3 (2.1) 6.93 (1.4, 20.2)	9 (3.1) 10.34 (4.7, 19.6)	12 (2.8) 9.21 (4.8, 16.1)
血液およびリンパ系障害	0	1 (0.7) 2.30 (0.1, 12.8)	0	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
鉄欠乏性貧血	0	1 (0.7) 2.30 (0.1, 12.8)	0	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
胃腸障害	0	0	2 (0.7) 2.27 (0.3, 8.2)	2 (0.5) 1.52 (0.2, 5.5)
潰瘍性大腸炎	0	0	1 (0.3) 1.13 (0.0, 6.3)	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
過敏性腸症候群	0	0	1 (0.3) 1.13 (0.0, 6.3)	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
肝胆道系障害	0	1 (0.7) 2.30 (0.1, 12.8)	0	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
急性胆嚢炎	0	1 (0.7) 2.30 (0.1, 12.8)	0	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
胆石症	0	1 (0.7) 2.30 (0.1, 12.8)	0	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (0.7) 2.30 (0.1, 12.8)	1 (0.3) 1.13 (0.0, 6.3)	2 (0.5) 1.52 (0.2, 5.5)
半月板損傷	0	0	1 (0.3) 1.13 (0.0, 6.3)	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
腓骨骨折	0	1 (0.7) 2.30 (0.1, 12.8)	0	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
脛骨骨折	0	1 (0.7) 2.30 (0.1, 12.8)	0	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (0.3) 1.13 (0.0, 6.3)	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
横紋筋融解症	0	0	1 (0.3) 1.13 (0.0, 6.3)	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	1 (0.3) 1.14 (0.0, 6.3)	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
乳癌	0	0	1 (0.3) 1.14 (0.0, 6.3)	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
生殖系および乳房障害	0	0	1 (0.3) 1.14 (0.0, 6.3)	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
月経過多	0	0	1 (0.3) 1.14 (0.0, 6.3)	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
皮膚および皮下組織障害	0	0	3 (1.0) 3.42 (0.7, 10.0)	3 (0.7) 2.28 (0.5, 6.7)
汗腺炎	0	0	2 (0.7) 2.28 (0.3, 8.2)	2 (0.5) 1.52 (0.2, 5.5)
皮膚疼痛	0	0	1 (0.3) 1.13 (0.0, 6.3)	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、PBO：プラセボ、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0

Note: n=number of participant reporting at least one TEAE within System Organ Class/High Level Term/Preferred Term.

Note: Incidence=Incidence of new cases per 100 subject-years, and associated 95% CI.

Note: Participants are randomized at Baseline to 1 of 4 treatment sequences, with treatment switch after the Initial Treatment Period for the Placebo/BKZ 320mg Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups, starting at Week 16. Participants are summarized according to randomized treatment as allocated at Baseline.

Note: BKZ 320mg Q2W participants are pooled from BKZ 320mg Q2W/Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups.

Note: A serious TEAE of abortion induced (not included in this table) was reported in a study participant in the PBO group. This study participant was withdrawn from the study the day after the pregnancy was confirmed. Six days after the study participant was confirmed to be pregnant, abortion induced (reported term: elective termination of pregnancy) occurred.

HS0004 CSR Table 8.1.3.1

全期間の重篤な有害事象（AMS）を表 1.3-25 に示した。重篤な有害事象の詳細については 1.3.10 項に示した。

全期間の重篤な有害事象発現率は、全 BKZ 群で 4.8%であった。投与群別の発現率は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（4.9%）及び BKZ 320mg Q2W/Q2W 群（6.9%）で同程度であった。

全期間に BKZ 320mg Q4W/Q4W 群で 2 例以上に認められた SOC 別の重篤な有害事象はなかった。BKZ 320mg Q2W/Q2W 群で 2 例以上に認められた SOC 別の重篤な有害事象は、「胃腸障害」3 例［PT：裂肛、潰瘍性大腸炎、痔瘻及び過敏性腸症候群（裂肛及び痔瘻は同一被験者に発現）］及び「感染症および寄生虫症」2 例（PT：バルトリン腺炎及び膿疱性皮疹）であった。重篤な炎症性腸疾患に該当する有害事象については詳細を 1.3.8.2.10.8 項に示した。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、汗腺炎（4 例）及び皮膚疼痛（2 例）であった。

全期間の重篤な有害事象の多くは、治験薬と関連なしと判断され、転帰が「軽快」又は「回復」であり、試験中止に至らなかった。維持期間に試験中止に至った重篤な有害事象は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群の 1 例に発現した避妊中の妊娠、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群の 1 例に発現した汗腺炎、及び BKZ 320mg Q2W/Q2W 群の 1 例に発現した膿疱性皮疹であった（HS0004 CSR Listing 7.6.1.1）。

表 1.3-25　全期間の重篤な有害事象−AMS

	PBO/BKZ 320mg Q2W 群 N=69 100 人年=0.64	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=142 100 人年=1.24	BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 N=146 100 人年=1.24	BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 N=144 100 人年=1.22	全 BKZ 群 N=501 100 人年=4.14
SOC PT	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)				
すべての重篤な有害事象	2 (2.9) 3.12 (0.4, 11.3)	7 (4.9) 5.77 (2.3, 11.9)	5 (3.4) 4.06 (1.3, 9.5)	10 (6.9) 8.48 (4.1, 15.6)	24 (4.8) 5.92 (3.8, 8.8)
血液およびリンパ系障害	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
鉄欠乏性貧血	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
胃腸障害	1 (1.4) 1.56 (0.0, 8.7)	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	3 (2.1) 2.48 (0.5, 7.2)	5 (1.0) 1.21 (0.4, 2.8)
裂肛	0	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
潰瘍性大腸炎	0	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
クローン病	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
腹痛	1 (1.4) 1.56 (0.0, 8.7)	0	0	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
痔瘻	0	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
過敏性腸症候群	0	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
肝胆道系障害	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
急性胆嚢炎	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
胆石症	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
感染症および寄生虫症	1 (1.4) 1.55 (0.0, 8.7)	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	1 (0.7) 0.80 (0.0, 4.5)	2 (1.4) 1.65 (0.2, 5.9)	5 (1.0) 1.21 (0.4, 2.8)
虫垂炎	1 (1.4) 1.55 (0.0, 8.7)	0	0	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
胃腸炎	0	0	1 (0.7) 0.80 (0.0, 4.5)	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
バルトリン腺炎	0	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)

表 1.3-25　全期間の重篤な有害事象−AMS（続き）

	PBO/BKZ 320mg Q2W 群 N=69 100 人年=0.64	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=142 100 人年=1.24	BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 N=146 100 人年=1.24	BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 N=144 100 人年=1.22	全 BKZ 群 N=501 100 人年=4.14
SOC PT	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)				
膿疱性皮疹	0	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
コロナウイルス感染	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	2 (0.4) 0.48 (0.1, 1.7)
半月板損傷	0	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
腓骨骨折	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
脛骨骨折	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
横紋筋融解症	0	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
乳癌	0	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
妊娠、産褥および周産期の状態	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
避妊中の妊娠	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
精神障害	0	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
うつ病	0	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
生殖系および乳房障害	0	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
月経過多	0	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)

表 1.3-25　全期間の重篤な有害事象−AMS（続き）

	PBO/BKZ 320mg Q2W 群 N=69 100 人年=0.64	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=142 100 人年=1.24	BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 N=146 100 人年=1.24	BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 N=144 100 人年=1.22	全 BKZ 群 N=501 100 人年=4.14
SOC PT	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)				
皮膚および皮下組織障害	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	3 (2.1) 2.42 (0.5, 7.1)	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	5 (1.0) 1.21 (0.4, 2.8)
汗腺炎	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	2 (1.4) 1.61 (0.2, 5.8)	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	4 (0.8) 0.97 (0.3, 2.5)
皮膚疼痛	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	1 (0.7) 0.80 (0.0, 4.5)	0	2 (0.4) 0.48 (0.1, 1.7)
血管障害	0	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
リンパ浮腫	0	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)

AMS：実薬投与解析対象集団、BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、ITP：導入期間、PBO：プラセボ、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象

事象名：MedDRA ver. 19.0

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

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

Note: Participants were randomized at Baseline to 1 of 4 treatment sequences, with treatment switched after the ITP for the PBO/BKZ 320mg Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups, starting at Week 16. Participants were summarized according to randomized treatment as allocated at Baseline.

Note: A serious TEAE of abortion induced (not included in this table) was reported in a study participant in the PBO group. This study participant was withdrawn from the study the day after the pregnancy was confirmed. Six days after the study participant was confirmed to be pregnant, abortion induced (reported term: elective termination of pregnancy) occurred.

HS0004 CSR Table 8.1.3.3

1.3.8.2.8　試験中止に至った有害事象

導入期間の試験中止に至った有害事象（SS）を表 1.3-26 に示した。

導入期間の試験中止に至った有害事象発現率は、全 BKZ 群で低く（3.5%）、PBO 群では試験中止に至った有害事象が認められなかった。BKZ 群別の発現率は、BKZ 320mg Q4W 群（2.1%）及び BKZ 320mg Q2W 群（4.1%）で同程度であった。

導入期間に 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、汗腺炎（BKZ 320mg Q2W 群 3 例）及び精神医学的評価異常（BKZ 320mg Q4W 群 1 例、BKZ 320mg Q2W 群 2 例）のみであった。試験中止に至った肝臓系事象、精神医学的評価（PHQ-9）及び炎症性腸疾患に該当する有害事象については、詳細をそれぞれ 1.3.8.2.10.10 項、1.3.8.2.11.5 項及び 1.3.8.2.10.8 項に示した。

表 1.3-26　導入期間の試験中止に至った有害事象–SS

SOC PT	PBO 群 N=74 100 人年=0.23	BKZ 320mg Q4W 群 N=142 100 人年=0.44	BKZ 320mg Q2W 群 N=290 100 人年=0.88	全 BKZ 群 N=432 100 人年=1.32
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)			
すべての試験中止に至った有害事象	0	3 (2.1) 6.89 (1.4, 20.1)	12 (4.1) 13.85 (7.2, 24.2)	15 (3.5) 11.52 (6.4, 19.0)
胃腸障害	0	1 (0.7) 2.30 (0.1, 12.8)	4 (1.4) 4.56 (1.2, 11.7)	5 (1.2) 3.81 (1.2, 8.9)
顕微鏡的大腸炎	0	1 (0.7) 2.30 (0.1, 12.8)	0	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
潰瘍性大腸炎	0	0	1 (0.3) 1.13 (0.0, 6.3)	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
下痢	0	0	1 (0.3) 1.13 (0.0, 6.3)	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
胃食道逆流性疾患	0	0	1 (0.3) 1.14 (0.0, 6.3)	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
腹部不快感	0	0	1 (0.3) 1.14 (0.0, 6.3)	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
感染症および寄生虫症	0	0	2 (0.7) 2.27 (0.3, 8.2)	2 (0.5) 1.52 (0.2, 5.5)
毛包炎	0	0	1 (0.3) 1.13 (0.0, 6.3)	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
鼻咽頭炎	0	0	1 (0.3) 1.14 (0.0, 6.3)	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
臨床検査	0	2 (1.4) 4.59 (0.6, 16.6)	2 (0.7) 2.27 (0.3, 8.2)	4 (0.9) 3.04 (0.8, 7.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.7) 2.29 (0.1, 12.8)	0	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
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) 2.29 (0.1, 12.8)	0	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
精神医学的評価異常	0	1 (0.7) 2.29 (0.1, 12.8)	2 (0.7) 2.27 (0.3, 8.2)	3 (0.7) 2.28 (0.5, 6.7)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	1 (0.3) 1.14 (0.0, 6.3)	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
乳癌	0	0	1 (0.3) 1.14 (0.0, 6.3)	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
神経系障害	0	0	1 (0.3) 1.14 (0.0, 6.3)	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
片頭痛	0	0	1 (0.3) 1.14 (0.0, 6.3)	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)

表 1.3-26　導入期間の試験中止に至った有害事象–SS（続き）

SOC PT	PBO 群 N=74 100 人年=0.23	BKZ 320mg Q4W 群 N=142 100 人年=0.44	BKZ 320mg Q2W 群 N=290 100 人年=0.88	全 BKZ 群 N=432 100 人年=1.32
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)			
精神障害	0	1 (0.7) 2.29 (0.1, 12.8)	1 (0.3) 1.13 (0.0, 6.3)	2 (0.5) 1.52 (0.2, 5.5)
適応障害	0	0	1 (0.3) 1.13 (0.0, 6.3)	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
アルコール乱用	0	1 (0.7) 2.29 (0.1, 12.8)	0	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
皮膚および皮下組織障害	0	0	5 (1.7) 5.71 (1.9, 13.3)	5 (1.2) 3.81 (1.2, 8.9)
汗腺炎	0	0	3 (1.0) 3.42 (0.7, 10.0)	3 (0.7) 2.28 (0.5, 6.7)
寝汗	0	0	1 (0.3) 1.14 (0.0, 6.3)	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
皮膚疼痛	0	0	1 (0.3) 1.13 (0.0, 6.3)	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
血管障害	0	0	1 (0.3) 1.14 (0.0, 6.3)	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)
ほてり	0	0	1 (0.3) 1.14 (0.0, 6.3)	1 (0.2) 0.76 (0.0, 4.2)

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、PBO：プラセボ、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: n=number of participant reporting at least one TEAE within System Organ Class/Preferred Term.
Note: Incidence=Incidence of new cases per 100 subject-years, and associated 95% CI.
Note: Participants are randomized at Baseline to 1 of 4 treatment sequences, with treatment switch after the Initial Treatment Period for the Placebo/BKZ 320mg Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups, starting at Week 16. Participants are summarized according to randomized treatment as allocated at Baseline.
Note: BKZ 320mg Q2W participants are pooled from BKZ 320mg Q2W/Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups.
HS0004 CSR Table 8.1.4.1

全期間の試験中止に至った有害事象（AMS）を表 1.3-27 に示した。

全期間の試験中止に至った有害事象発現率は、全 BKZ 群で 5.4%であった。投与群別の発現率は低く、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（5.6%）及び BKZ 320mg Q2W/Q2W 群（6.3%）で同程度であった。

全 BKZ 群で 2 例以上に認められた PT 別の試験中止に至った有害事象は、汗腺炎（7 例）、精神医学的評価異常（3 例）並びに顕微鏡的大腸炎及び下痢（各 2 例）であった。BKZ 320mg Q4W/Q4W 群又は BKZ 320mg Q2W/Q2W 群のいずれかで 2 例以上に認められた PT 別の試験中止に至った有害事象は、汗腺炎（BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 2 例）のみであった。

表 1.3-27　全期間の試験中止に至った有害事象−AMS

	PBO/BKZ 320mg Q2W 群 N=69 100 人年=0.64	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=142 100 人年=1.24	BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 N=146 100 人年=1.24	BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 N=144 100 人年=1.22	全 BKZ 群 N=501 100 人年=4.14
SOC PT	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)				
すべての試験中止に至った有害事象	0	8 (5.6) 6.57 (2.8, 13.0)	10 (6.8) 8.22 (3.9, 15.1)	9 (6.3) 7.56 (3.5, 14.3)	27 (5.4) 6.66 (4.4, 9.7)
眼障害	0	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
眼瞼炎	0	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
胃腸障害	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	2 (1.4) 1.61 (0.2, 5.8)	4 (2.8) 3.32 (0.9, 8.5)	7 (1.4) 1.70 (0.7, 3.5)
顕微鏡的大腸炎	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	1 (0.7) 0.80 (0.0, 4.5)	0	2 (0.4) 0.48 (0.1, 1.7)
潰瘍性大腸炎	0	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
下痢	0	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	2 (0.4) 0.48 (0.1, 1.7)
胃食道逆流性疾患	0	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
腹部不快感	0	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
疲労	0	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
肝胆道系障害	0	2 (1.4) 1.62 (0.2, 5.9)	0	0	2 (0.4) 0.48 (0.1, 1.7)
脂肪肝	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
肝細胞損傷	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
感染症および寄生虫症	0	0	3 (2.1) 2.43 (0.5, 7.1)	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	4 (0.8) 0.97 (0.3, 2.5)
口腔カンジダ症	0	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
外陰腟真菌感染	0	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)

表 1.3-27　全期間の試験中止に至った有害事象–AMS（続き）

	PBO/BKZ 320mg Q2W 群 N=69 100 人年=0.64	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=142 100 人年=1.24	BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 N=146 100 人年=1.24	BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 N=144 100 人年=1.22	全 BKZ 群 N=501 100 人年=4.14
SOC PT	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)				
毛包炎	0	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
膿疱性皮疹	0	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
鼻咽頭炎	0	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
臨床検査	0	2 (1.4) 1.62 (0.2, 5.8)	1 (0.7) 0.80 (0.0, 4.5)	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	4 (0.8) 0.97 (0.3, 2.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
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) 0.81 (0.0, 4.5)	0	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
精神医学的評価異常	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	1 (0.7) 0.80 (0.0, 4.5)	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	3 (0.6) 0.73 (0.1, 2.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
乳癌	0	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
神経系障害	0	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
片頭痛	0	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
妊娠、産褥および周産期の状態	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
避妊中の妊娠	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
精神障害	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	2 (0.4) 0.48 (0.1, 1.7)
適応障害	0	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
アルコール乱用	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)

表 1.3-27　全期間の試験中止に至った有害事象–AMS（続き）

	PBO/BKZ 320mg Q2W 群 N=69 100 人年=0.64	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=142 100 人年=1.24	BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 N=146 100 人年=1.24	BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 N=144 100 人年=1.22	全 BKZ 群 N=501 100 人年=4.14
SOC PT	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)				
生殖系および乳房障害	0	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
乳房壊死	0	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
皮膚および皮下組織障害	0	3 (2.1) 2.43 (0.5, 7.1)	6 (4.1) 4.89 (1.8, 10.7)	3 (2.1) 2.48 (0.5, 7.2)	12 (2.4) 2.92 (1.5, 5.1)
汗腺炎	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	4 (2.7) 3.25 (0.9, 8.3)	2 (1.4) 1.64 (0.2, 5.9)	7 (1.4) 1.70 (0.7, 3.5)
寝汗	0	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
皮膚疼痛	0	0	1 (0.7) 0.80 (0.0, 4.5)	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
湿疹	0	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
貨幣状湿疹	0	0	0	1 (0.7) 0.82 (0.0, 4.6)	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
乾癬	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
皮膚潰瘍	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
血管障害	0	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)
ほてり	0	0	1 (0.7) 0.81 (0.0, 4.5)	0	1 (0.2) 0.24 (0.0, 1.3)

AMS：実薬投与解析対象集団、BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、ITP：導入期間、PBO：プラセボ、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: n=number of study participants who reported at least 1 TEAE in that category.
Note: Incidence=incidence of new cases per 100 participant-years and associated 95% CI.
Note: Participants were randomized at Baseline to 1 of 4 treatment sequences, with treatment switched after the ITP for the PBO/BKZ 320mg Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups, starting at Week 16. Participants were summarized according to randomized treatment as allocated at Baseline.
HS0004 CSR Table 8.1.4.3

1.3.8.2.9 新型コロナウイルス感染症の有害事象への影響

すべての被験者が COVID-19 の世界的流行中に組み入れられ、無作為に割り付けられた。また、すべての規定来院は COVID-19 の世界的流行中に完了した。全体的に、本試験への COVID-19 の影響は最小限であった。

導入期間の COVID-19 の疑い又は確定診断が報告された被験者の割合（SS）は、全 BKZ 群で低く（3.2%）、PBO 群では当該被験者が認められなかった。BKZ 群別の割合は、BKZ 320mg Q4W 群（2.1%）及び BKZ 320mg Q2W 群（3.8%）で同程度であった（HS0004 CSR Table 8.1.20.1）。

導入期間に重篤な有害事象としてコロナウイルス感染が認められた被験者はなかった（HS0004 CSR Table 8.1.3.1）。

導入期間の COVID-19 ワクチンと関連ありと判断された有害事象発現率は低く、投与群間で同程度であった（範囲：1.4%～2.7%）（HS0004 CSR Table 8.1.22.1）。

全期間の COVID-19 の疑い又は確定診断が報告された被験者の割合（AMS）は、BKZ 320mg Q2W/Q2W 群（7.6%）と比較して BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（4.9%）でわずかに低かった（HS0004 CSR Table 8.1.20.2）。

全期間で認められた COVID-19 の多くは非重篤であった。BKZ 320mg Q4W/Q4W 群の 1 例に、入院を要する重篤かつ高度なコロナウイルス感染が報告された（HS0004 CSR Table 8.1.3.3、Listing 7.11.1.1）。重篤なコロナウイルス感染に該当する有害事象の詳細については 1.3.10 項に示した。COVID-19 に該当する有害事象の多くは転帰が「回復」であった。試験中止に至った COVID-19 に該当する有害事象はなかった（HS0004 CSR Listing 7.11.1.1）。

全期間の COVID-19 ワクチンと関連ありと判断された有害事象発現率は、いずれの投与群でも低く（範囲：2.1%～5.8%）、BKZ 320mg Q2W/Q2W 群（5.6%）と比較して BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（2.1%）でわずかに低かった（HS0004 CSR Table 8.1.22.2）。この結果は、維持期間に COVID-19 ワクチン接種を受けた被験者の割合が BKZ 320mg Q2W/Q2W 群と比較して BKZ 320mg Q4W/Q4W 群で低かったことと一致していた（HS0004 CSR Table 4.1.8.2）。

1.3.8.2.10 その他の注目すべき有害事象

1.3.8.2.10.1 重篤な感染症

導入期間には、重篤な感染症に該当する有害事象（SS）は認められなかった（HS0004 CSR Table 8.1.3.1）。

全期間の重篤な感染症に該当する有害事象発現率（AMS）は、全 BKZ 群で 1.0%であった。重篤な感染症に該当する有害事象発現率は低く、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（0.7%）及び BKZ 320mg Q2W/Q2W 群（1.4%）で同程度であった（HS0004 CSR Table 8.1.3.3）。

全期間に認められた重篤な感染症に該当する有害事象を以下に示した（HS0004 CSR Table 8.1.3.3、Listing 7.6.1.1）。

- BKZ 320mg Q4W/Q4W 群の 1 例に、重篤な感染症に該当する有害事象としてコロナウイルス感染が認められた。本事象の重症度は高度で、治験薬と関連なしと判断され、試験中止に至らず、転帰は「回復」であった

- BKZ 320mg Q2W/Q4W 群の 1 例に、重篤な感染症に該当する有害事象として胃腸炎が認められた。本事象の重症度は高度で、治験薬と関連なしと判断され、試験中止に至らず、転帰は「軽快」であった
- BKZ 320mg Q2W/Q2W 群の 1 例に、重篤な感染症に該当する有害事象としてバルトリン腺炎が認められた。本事象の重症度は高度で、治験薬と関連なしと判断され、治験薬の投与中断に至り、試験中止に至らず、転帰は「回復」であった
- BKZ 320mg Q2W/Q2W 群の 1 例に、重篤な感染症に該当する有害事象として膿疱性皮疹が認められた。本事象の重症度は中等度で、治験薬と関連ありと判断され、治験薬の投与中止及び試験中止に至り、転帰は「軽快」であった
- PBO/BKZ 320mg Q2W 群の 1 例に、重篤な感染症に該当する有害事象として虫垂炎が認められた。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、試験中止に至らず、転帰は「回復」であった

重篤な感染症に該当する有害事象の詳細については 1.3.10 項に示した。

1.3.8.2.10.2 日和見感染症（結核を含む）

日和見感染症に該当する有害事象は、いずれも日和見性疾患に分類される限局性の粘膜皮膚真菌症であった。全身性の日和見感染症に該当する有害事象はなかった。

導入期間の日和見感染症に該当する有害事象発現率（SS）は、全 BKZ 群で低く（0.2%）、PBO 群では発現が認められなかった。BKZ 320mg Q4W 群の 1 例に、日和見感染症に該当する有害事象として中咽頭カンジダ症が認められた。本事象は非重篤で、重症度が中等度であり、治験薬と関連ありと判断され、治験薬の投与中断に至り、試験中止に至らず、転帰は「回復」であった。BKZ 320mg Q2W 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（HS0004 CSR Table 8.2.2.1、Listing 7.5.1.1）。導入期間に、活動性結核感染症に該当する有害事象は認められなかった（HS0004 CSR Table 8.1.2.1）。

全期間の日和見感染症に該当する有害事象発現率（AMS）は低く、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（1.4%）及び BKZ 320mg Q2W/Q2W 群（0.7%）で同程度であった（HS0004 CSR Table 8.2.2.2）。

全期間に認められた日和見感染症に該当する有害事象を以下に示した（HS0004 CSR Table 8.2.2.2、Listing 7.5.1.1）。

- BKZ 320mg Q4W/Q4W 群の 2 例に、日和見感染症に該当する有害事象として中咽頭カンジダ症が認められた。このうち 1 件は導入期間に認められ、詳細は上述のとおりであった。残りの 1 件は非重篤で、重症度が軽度であり、治験薬と関連ありと判断され、試験中止に至らず、転帰は「回復」であった
- BKZ 320mg Q2W/Q4W 群の 1 例に、日和見感染症に該当する有害事象として真菌性口腔咽頭炎が認められた。本事象は非重篤で、重症度が軽度であり、治験薬と関連ありと判断され、試験中止に至らず、転帰は「回復」であった
- BKZ 320mg Q2W/Q2W 群の 1 例に、日和見感染症に該当する有害事象として中咽頭カンジダ症が認められた。本事象は非重篤で、重症度が軽度であり、治験薬と関連ありと判断され、試験中止に至らず、転帰は「回復」であった

全期間に、活動性結核感染症に該当する有害事象は認められなかった（HS0004 CSR Table 8.1.2.3）。

1.3.8.2.10.3　真菌感染症

導入期間の真菌感染症に該当する有害事象発現率（SS）は、発現が認められなかった PBO 群と比較して全 BKZ 群（13.7%）で高かった。真菌感染症に該当する有害事象発現率が PBO 群と比較して全 BKZ 群で高かったことは、主に HLT「カンジダ感染」に含まれる有害事象発現率が PBO 群（0%）と比較して全 BKZ 群（9.5%）で高かったことに起因した。真菌感染症に該当する有害事象発現率は、BKZ 320mg Q4W 群（12.7%）及び BKZ 320mg Q2W 群（14.1%）で同程度であった。BKZ 320mg Q4W 群で多くみられた真菌感染症に該当する有害事象は、外陰部腟カンジダ症（5.6%）、口腔カンジダ症（3.5%）並びに皮膚カンジダ及び外陰腟真菌感染（いずれも 1.4%）であった。BKZ 320mg Q2W 群で多くみられた真菌感染症に該当する有害事象は、口腔カンジダ症（8.3%）並びに外陰腟真菌感染及び足部白癬（いずれも 1.7%）であった（HS0004 CSR Table 8.2.1.1）。

全期間の真菌感染症に該当する有害事象発現率（AMS）は、全 BKZ 群で 24.8%であり、BKZ 320mg Q2W/Q2W 群（27.8%）と比較して BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（24.6%）でわずかに低かった（HS0004 CSR Table 8.2.1.2）。

全 BKZ 群で多くみられた真菌感染症に該当する有害事象は、口腔カンジダ症（12.8%）、外陰部腟カンジダ症（3.4%）及び外陰腟真菌感染（2.6%）であった。BKZ 320mg Q4W/Q4W 群で多くみられた真菌感染症に該当する有害事象は、口腔カンジダ症（9.9%）、外陰部腟カンジダ症（7.0%）及び皮膚カンジダ（2.8%）であった。BKZ 320mg Q2W/Q2W 群で多くみられた真菌感染症に該当する有害事象は、口腔カンジダ症（15.3%）並びに皮膚カンジダ、外陰腟真菌感染及び足部白癬（いずれも 2.8%）であった（HS0004 CSR Table 8.2.1.2）。

注目すべきこととして、女性の割合が BKZ 320mg Q2W/Q2W 群（45.0%）と比較して BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（51.9%）で高かった（HS0004 CSR Table 3.1.1.3）。この不均衡が、外陰部腟カンジダ症の発現率が BKZ 320mg Q2W/Q2W 群（2.1%）と比較して BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（7.0%）で高かったことの部分的な要因である可能性が考えられる（HS0004 CSR Table 8.2.1.2）。

全身性及び重篤な真菌感染症に該当する有害事象は、全期間で認められなかった。全体的に、真菌感染症に該当する有害事象は粘膜皮膚真菌症であり、多くの事象で重症度が軽度又は中等度であり、治験薬と関連ありと判断された。高度の真菌感染症に該当する有害事象は 2 件（外陰腟真菌感染及び足部白癬、各 1 件）であった。試験中止に至った真菌感染症に該当する有害事象は 2 件（口腔カンジダ症及び外陰腟真菌感染、各 1 件）であった（HS0004 CSR Listing◦7.5.1.1）。

1.3.8.2.10.4　悪性腫瘍

導入期間の悪性腫瘍に該当する有害事象発現率（SS）は、全 BKZ 群で低く（0.2%）、PBO 群では発現が認められなかった。悪性腫瘍に該当する有害事象は BKZ 320mg Q4W 群では認められず、BKZ 320mg Q2W 群の 1 例に認められた。本事象（乳癌）は重篤で、重症度が高度であり、治験薬と関連なしと判断され、試験中止に至り、転帰は「未回復」であった（HS0004 CSR Table 8.2.3.3、Listing 7.5.1.1）。

全期間の悪性腫瘍に該当する有害事象発現率（AMS）は低く、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（0.7%）及び BKZ 320mg Q2W/Q2W 群（1.4%）で同程度であった（HS0004 CSR Table 8.2.3.4）。

全期間に認められた悪性腫瘍に該当する有害事象を以下に示した（HS0004 CSR Table 8.2.3.4、Listing 7.5.1.1）。

- BKZ 320mg Q4W/Q4W 群の 1 例に、悪性腫瘍に該当する有害事象として基底細胞癌が認められた。本事象は非重篤で、重症度が中等度であり、治験薬と関連なしと判断され、試験中止に至らず、転帰は「未回復」であった
- BKZ 320mg Q2W/Q2W 群の 2 例に、悪性腫瘍に該当する有害事象として乳癌及びケラトアカントーマが認められた。乳癌は導入期間に認められ、詳細は上述のとおりであった。ケラトアカントーマは非重篤で、重症度が軽度であり、治験薬と関連なしと判断され、試験中止に至らず、転帰は「軽快」であった

1.3.8.2.10.5　重大な心血管系事象

本試験では重大な心血管系事象と判定された有害事象及び広範囲の重大な心血管系事象と判定された有害事象の報告はなかった（HS0004 CSR Table 8.2.4.1、Table 8.2.4.2、Table 8.2.4.3、Table 8.2.4.4）。

1.3.8.2.10.6　好中球減少症

本試験では好中球減少症に該当する有害事象の報告はなかった（HS0004 CSR Table 8.2.6.1、Table 8.2.6.2）。

1.3.8.2.10.7　自殺念慮及び自殺行為

導入期間の自殺念慮及び自殺行為と判定された有害事象発現率（SS）は、全 BKZ 群で低く（0.2%）、PBO 群では発現が認められなかった。自殺念慮及び自殺行為と判定された有害事象は BKZ 320mg Q4W 群では認められず、BKZ 320mg Q2W 群の 1 例に認められた。本被験者は、PHQ-9 スコアが 20 を示し、有害事象（精神医学的評価異常）として報告された。本事象は非重篤で、重症度が軽度であり、治験薬と関連なしと判断され、試験中止に至った。本被験者は追跡不能となったため、転帰は「不明」であった（HS0004 CSR Table 8.2.7.1、Listing 7.10.6.1）。

全期間では、上述の事象の他に自殺念慮及び自殺行為と判定された有害事象（AMS）は認められなかった（HS0004 CSR Table 8.2.7.2）。

1.3.8.2.10.8　炎症性腸疾患

導入期間の炎症性腸疾患（definite 又は probable）と判定された有害事象発現率（SS）は、全 BKZ 群で低く（0.7%）、PBO 群では発現が認められなかった。BKZ 320mg Q4W 群の 2 例及び BKZ 320mg Q2W 群の 1 例に、炎症性腸疾患（definite 又は probable）と判定された有害事象が認められた（HS0004 CSR Table 8.2.9.1）。

全期間の炎症性腸疾患（definite 又は probable）と判定された有害事象発現率（AMS）は低く、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（1.4%）及び BKZ 320mg Q2W/Q2W 群（0.7%）で同程度であった（HS0004 CSR Table 8.2.9.2）。

炎症性腸疾患（definite 又は probable）と判定された有害事象は 4 例に 8 件認められた。いずれの被験者にも炎症性腸疾患の既往歴はなかった（HS0004 CSR Table 8.2.8.1、Table 8.2.8.2）。各事象について以下に示した（HS0004 CSR Table 8.2.9.1、Table 8.2.9.2、Listing 7.10.9.1）。

- BKZ 320mg Q4W 群の 1 例に、導入期間に炎症性腸疾患（definite）と判定された有害事象として顕微鏡的大腸炎が認められた。本事象は非重篤で、重症度が軽度であり、治験薬と関連ありと判断され、試験中止に至り、転帰は「回復」であった
- BKZ 320mg Q2W 群の 1 例に、炎症性腸疾患（definite）と判定された有害事象が 3 件認められた。このうち 2 件（潰瘍性大腸炎及び直腸炎）は導入期間に発現した。残りの 1 件（潰瘍性大腸炎）は試験中止後に認められ、維持期間に発現したものと判断された。導入期間に発現した潰瘍性大腸炎は重篤で、重症度が高度であり、治験薬と関連ありと判断され、試験中止に至り、転帰は「回復」であった。導入期間に発現した直腸炎は非重篤で、重症度が軽度であり、治験薬と関連なしと判断され、試験中止に至らず、転帰は「回復」であった。試験中止後に発現した潰瘍性大腸炎は非重篤で、重症度が中等度であり、治験薬と関連なしと判断され、転帰は「未回復」であった
- BKZ 320mg Q4W/Q4W 群の 1 例に、炎症性腸疾患（definite）と判定された有害事象が維持期間に 1 件（クローン病）認められ、炎症性腸疾患（probable）と判定された有害事象が導入期間に 1 件（下痢）、維持期間に 1 件（クローン病）認められた。導入期間に発現し、炎症性腸疾患（probable）と判定された下痢は非重篤で、重症度が軽度であり、治験薬と関連ありと判断され、試験中止に至らず、転帰は「回復」であった。維持期間に発現し、炎症性腸疾患（probable）と判定されたクローン病（医師記載名：クローン病の疑い）は非重篤で、重症度が中等度であり、治験薬と関連ありと判断され、試験中止に至らず、転帰は「回復」であった。維持期間に発現し、炎症性腸疾患（definite）と判定されたクローン病は重篤で、重症度が高度であり、治験薬と関連ありと判断され、試験中止に至らず、転帰は「未回復」であった
- BKZ 320mg Q2W/Q4W 群の 1 例に、維持期間に炎症性腸疾患（definite）と判定された有害事象として顕微鏡的大腸炎が発現した。本事象は非重篤で、重症度が軽度であり、治験薬と関連なしと判断され、試験中止に至り、転帰は「軽快」であった

また、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群の 1 例に認められ、炎症性腸疾患判定委員会で評価されたクローン病について、データベースロック後に治験責任医師により過敏性腸症候群であることが確認された（HS0004 CSR Table 8.2.9.2、Listing 7.10.8.1）。炎症性腸疾患判定委員会は、治験責任医師による確認が示される前に、本事象を「炎症性腸疾患に一致しない症状」であると判定していた。

全被験者のうち、全 BKZ 群の 2 例（BKZ 320mg Q4W/Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W/Q2W 群各 1 例）に炎症性腸疾患の既往歴の記録があった。試験を通じて、2 例共に炎症性腸疾患（definite 又は probable）と判定された有害事象は認められなかった（HS0004 CSR Table 8.2.8.1、Table 8.2.8.2）。

1.3.8.2.10.9　過敏症（アナフィラキシー反応を含む）

（1） アナフィラキシー反応

本試験では、BKZ 投与に伴うアナフィラキシー反応の報告はなかった（HS0004 CSR Table 8.2.10.1）。

アルゴリズムに基づくアナフィラキシー反応の検索から、全期間の PBO/BKZ 320mg Q2W 群の 1 例（AMS）に 2 件の有害事象（眼そう痒症及びくしゃみ）が認められた（HS0004 CSR Table 8.2.10.2、Listing 7.5.1.1）。いずれの事象も非重篤で、重症度が軽度であり、治験薬と関連なしと判断され、試験中止に至らなかった。いずれの事象もジフェンヒドラミンの投与により消失し、アナフィラキシー反応を示すものではなかった。

（2） 過敏症反応

導入期間の過敏症反応に該当する有害事象発現率（SS）は、PBO 群（1.4%）と比較して全 BKZ 群（9.5%）で高かった。BKZ 群別では、BKZ 320mg Q4W 群（6.3%）と比較して BKZ 320mg Q2W 群（11.0%）でわずかに高かった（HS0004 CSR Table 8.2.10.3）。

過敏症反応に該当する有害事象発現率が PBO 群と比較して全 BKZ 群で高かったことは、主に HLT「皮膚炎および湿疹」に含まれる有害事象発現率が PBO 群（1.4%）と比較して全 BKZ 群（6.7%）で高かったことに起因した。HLT「皮膚炎および湿疹」に含まれる有害事象発現率は、BKZ 320mg Q4W 群 5.6%及び BKZ 320mg Q2W 群 7.2%であった（HS0004 CSR Table 8.2.10.3）。

全 BKZ 群で多くみられた過敏症反応に該当する有害事象は湿疹及び接触性皮膚炎（いずれも 2.3%）並びに皮膚炎及び蕁麻疹（いずれも 1.2%）であった。BKZ 320mg Q4W 群で多くみられた過敏症反応に該当する有害事象は皮膚炎（2.8%）及び接触性皮膚炎（1.4%）であった。BKZ 320mg Q2W 群で多くみられた過敏症反応に該当する有害事象は湿疹（3.1%）、接触性皮膚炎（2.8%）及び蕁麻疹（1.7%）であった。PBO 群では、過敏症反応に該当する有害事象として湿疹（1.4%）が認められた（HS0004 CSR Table 8.2.10.3）。

導入期間では、重篤、重症度が高度、及び試験中止に至った過敏症反応に該当する有害事象はなかった（HS0004 CSR Listing 7.5.1.1）。

全期間の過敏症反応に該当する有害事象発現率（AMS）は、全 BKZ 群で 16.8%であり、HLT「皮膚炎および湿疹」に含まれる事象（12.0%）が多くみられた。過敏症反応に該当する有害事象発現率は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（16.2%）及び BKZ 320mg Q2W/Q2W 群（16.0%）で同程度であり、いずれの投与群も HLT「皮膚炎および湿疹」に含まれる事象（BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 12.0%、BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 9.7%）が多くみられた（HS0004 CSR Table 8.2.10.4）。

全 BKZ 群で多くみられた過敏症反応に該当する有害事象は湿疹（5.4%）、接触性皮膚炎（3.4%）及び蕁麻疹（2.2%）であった。BKZ 320mg Q4W/Q4W 群で多くみられた過敏症反応に該当する有害事象は皮膚炎及び湿疹（いずれも 4.2%）並びに接触性皮膚炎（2.1%）であった。BKZ 320mg Q2W/Q2W 群で多くみられた過敏症反応に該当する有害事象は接触性皮膚炎（4.9%）、湿疹（2.8%）及び蕁麻疹（2.1%）であった（HS0004 CSR Table 8.2.10.4）。

過敏症反応に該当する有害事象の多くは非重篤で、重症度が軽度又は中等度であり、試験中止に至らなかった（HS0004 CSR Listing 7.5.1.1）。

全期間の BKZ 320mg Q2W/Q2W 群の 1 例にのみ、重篤な過敏症反応に該当する有害事象として膿疱性皮疹が認められた。本事象の重症度は中等度で、治験薬と関連ありと判断され、試験中止に至り、転帰は「軽快」であった（HS0004 CSR Table 8.2.10.6、Listing 7.6.1.1）。

その他の試験中止に至った過敏症反応に該当する有害事象（2 件）を以下に示した（HS0004 CSR Listing 7.7.1.1）。

- BKZ 320mg Q2W/Q4W 群の 1 例に、試験中止に至った過敏症反応に該当する有害事象として湿疹が認められた。本事象は非重篤で、重症度が中等度であり、治験薬と関連ありと判断され、転帰は「回復」であった
- BKZ 320mg Q2W/Q2W 群の 1 例に、試験中止に至った過敏症反応に該当する有害事象として貨幣状湿疹が認められた。本事象は非重篤で、重症度が中等度であり、治験薬と関連ありと判断され、転帰は「未回復」であった

（3） 注射部位反応

導入期間の注射部位反応に該当する有害事象発現率（SS）は、PBO 群（1.4%）と比較して全 BKZ 群（6.9%）で高かった。BKZ 群別では、BKZ 320mg Q4W 群（5.6%）及び BKZ 320mg Q2W 群（7.6%）で同程度であった（HS0004 CSR Table 8.2.10.7）。

全 BKZ 群で多くみられた注射部位反応に該当する有害事象は注射部位疼痛（13 例）、注射部位反応（9 例）及び注射部位紅斑（5 例）であった。BKZ 320mg Q4W 群で多くみられた注射部位反応に該当する有害事象は注射部位疼痛（5 例）であり、その他に 2 例以上に認められた PT 別の有害事象はなかった。BKZ 320mg Q2W 群で多くみられた注射部位反応に該当する有害事象は注射部位反応（9 例）、注射部位疼痛（8 例）及び注射部位紅斑（4 例）であった。PBO 群では 1 例に注射部位反応に該当する有害事象（注射部位疼痛）が認められた（HS0004 CSR Table 8.2.10.7）。

全期間の注射部位反応に該当する有害事象発現率（AMS）は、全 BKZ 群で 6.8%であった。注射部位反応に該当する有害事象発現率は、BKZ 320mg Q2W/Q2W 群（9.0%）と比較して BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（6.3%）でわずかに低かった（HS0004 CSR Table 8.2.10.8）。

全 BKZ 群で多くみられた注射部位反応に該当する有害事象は、注射部位疼痛（13 例）、注射部位反応（12 例）及び注射部位紅斑（6 例）であった。BKZ 320mg Q4W/Q4W 群で多くみられた注射部位反応に該当する有害事象は注射部位疼痛（5 例）であり、その他に 2 例以上に認められた PT 別の有害事象はなかった。BKZ 320mg Q2W/Q2W 群で多くみられた注射部位反応に該当する有害事象は注射部位疼痛（5 例）並びに注射部位紅斑、注射部位そう痒感及び注射部位反応（いずれも 3 例）であった（HS0004 CSR Table 8.2.10.8）。

全期間では、重篤、重症度が高度、及び試験中止に至った注射部位反応に該当する有害事象はなかった（HS0004 CSR Listing 7.2.1.1、Listing 7.5.1.1）。

1.3.8.2.10.10 肝臓系事象及び薬物性肝障害

導入期間の肝臓系事象に該当する有害事象発現率（SS）は、全 BKZ 群で 2.1%であり、PBO 群では発現は認められなかった。BKZ 群別の発現率は、BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群共に 2.1%であった（HS0004 CSR Table 8.2.11.1）。

全 BKZ 群で多くみられた肝臓系事象に該当する有害事象は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（3 例）並びにγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及びトランスアミナーゼ上昇（いずれも 2 例）であった。BKZ 320mg Q4W 群で多くみられた肝臓系事象に該当する有害事象はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（2 例）であり、その他に 2 例以上に認められた PT 別の有害事象はなかった。BKZ 320mg Q2W 群で多くみられた肝臓系事象に該当する有害事象はγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（2 例）であり、その他に 2 例以上に認められた PT 別の有害事象はなかった（HS0004 CSR Table 8.2.11.1）。

全期間の肝臓系事象に該当する有害事象発現率（AMS）は、全 BKZ 群で 3.8%であった。肝臓系事象に該当する有害事象発現率は、BKZ 320mg Q2W/Q2W 群（2.1%）と比較して BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（4.9%）でわずかに高かった（HS0004 CSR Table 8.2.11.2）。

全 BKZ 群で多くみられた肝臓系事象に該当する有害事象は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（8 例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（4 例）及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（3 例）であった。BKZ 320mg Q4W/Q4W 群で多くみられた肝臓系事象に該当する有害事象はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（5 例）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2 例）であった。BKZ 320mg Q2W/Q2W 群では、2 例以上に認められた PT 別の肝臓系事象に該当する有害事象はなかった（HS0004 CSR Table 8.2.11.2）。

全期間では、重篤及び重症度が高度の肝臓系事象に該当する有害事象はなく、多くは試験中止に至らなかった（HS0004 CSR Listing 7.5.1.1）。

試験中止に至った肝臓系事象に該当する有害事象を以下に示した（HS0004 CSR Listing 7.7.1.1）。

- BKZ 320mg Q4W/Q4W 群の 1 例に、試験中止に至った肝臓系事象に該当する有害事象として脂肪肝、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が認められた。いずれの事象も非重篤で、重症度が中等度であり、治験薬と関連なしと判断され、転帰は「未回復」であった。本被験者には非重篤な有害事象としてアルコール乱用（医師記載名：アルコール摂取量の増加）も認められた。本事象は治験薬と関連なしと判断され、試験中止に至った。また、アルコール乱用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の発現日と同日に発現した
- BKZ 320mg Q4W/Q4W 群の 1 例に、試験中止に至った肝臓系事象に該当する有害事象として肝細胞損傷が認められた。本事象は非重篤で、重症度が中等度であり、治験薬と関連ありと判断され、転帰は「未回復」であった。本被験者には肝細胞に関する有害事象の発現前に、非重篤な有害事象としてクローン病（医師記載名：クローン病の疑い）が認められ、治験薬と関連ありと判断された。また、HLT「悪心および嘔吐症状」及び下痢が試験を通じて持続した（HS0004 CSR Listing 7.2.1.1）

Hy's Law の基準（ALP が基準範囲上限値の 2 倍未満で、ALT 又は AST が基準範囲上限値の 3 倍以上かつ総ビリルビンが基準範囲上限値の 2 倍以上）に該当する被験者はいなかった（HS0004 CSR Table 9.1.2.12）。

1.3.8.2.11 その他の安全性評価項目

1.3.8.2.11.1 臨床検査値

（1） 血液学的検査

全体的に、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はおおむね小さく、臨床的に重要なものではなかった（HS0004 CSR Table 9.1.1.1）。

導入期間及び全期間では、血液学的検査のいずれの項目についても、ベースラインからベースライン後（最小／最大値）に変動した被験者の割合（SS 及び AMS）は投与群間でおおむね同程度であった。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（HS0004 CSR Table 9.1.4.1、Table 9.1.4.2）。

導入期間で、治験薬投与後に発現した血液学的検査項目の顕著な異常が認められた被験者（SS）は全 BKZ 群で少なく（2.3%）、PBO 群では当該被験者が認められなかった。BKZ 群別では、BKZ 320mg Q4W 群（2.8%）及び BKZ 320mg Q2W 群（2.1%）で同程度であった（HS0004 CSR Table 9.1.2.1）。全期間では、治験薬投与後に発現した血液学的検査項目の顕著な異常が認められた被験者の割合（AMS）は BKZ 320mg Q2W/Q2W 群（2.8%）と比較して BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（5.6%）でわずかに高かった（HS0004 CSR Table 9.1.2.3）。

（2） 血液生化学検査

全体的に、血液生化学検査項目及び肝機能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おおむね小さく、臨床的に重要なものではなかった（HS0004 CSR Table 9.1.1.2、Table 9.1.1.3）。

導入期間及び全期間では、血液生化学検査のいずれの項目についても、ベースラインからベースライン後（最小／最大値）に変動した被験者の割合（SS 及び AMS）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 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（HS0004 CSR Table 9.1.4.3、Table 9.1.4.4）。

導入期間で、治験薬投与後に発現した血液生化学検査項目の顕著な異常が認められた被験者（SS）は少なく、全 BKZ 群（4.4%）及び PBO 群（5.5%）で同程度であった。BKZ 群別でも、BKZ 320mg Q4W 群（5.6%）及び BKZ 320mg Q2W 群（3.8%）で同程度であった（HS0004 CSR Table 9.1.2.4）。全期間では、治験薬投与後に発現した血液生化学検査項目の顕著な異常が認められた被験者の割合（AMS）は BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（9.2%）及び BKZ 320mg Q2W/Q2W 群（7.0%）で同程度であった（HS0004 CSR Table 9.1.2.6）。

1.3.8.2.11.2 バイタルサイン

バイタルサインの検査項目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（HS0004 CSR Table 9.2.1.1）。

導入期間及び全期間では、バイタルサインの顕著な異常の発現率（SS 及び AMS）は低く、投与群間の明確な傾向は認められなかった（HS0004 CSR Table 9.2.2.1、Table 9.2.2.2）。

全体的に、導入期間及び全期間では、バイタルサインの検査項目に関連する有害事象発現率（SS 及び AMS）は低く、投与群間でおおむね同程度であった（HS0004 CSR Table 8.1.2.1、Table 8.1.2.3）。

1.3.8.2.11.3 12 誘導心電図

全期間の 12 誘導心電図の平均値及び中央値のベースラインからの変化（SS）はおおむね小さく、臨床的に重要なものではなかった（HS0004 CSR Table 9.3.1.1、Table 9.3.1.2）。

全期間の 12 誘導心電図所見（SS）に明確な傾向は認められなかった（HS0004 CSR Table 9.3.1.3）。

1.3.8.2.11.4 自殺評価

導入期間に電子版コロンビア自殺評価スケール（eC-SSRS）で自殺念慮が示された被験者の割合（SS）は、全 BKZ 群で低く（1.2%）、PBO 群では当該被験者は認められなかった。BKZ 群別では、BKZ 320mg Q4W 群（0.7%）及び BKZ 320mg Q2W 群（1.4%）で同程度であった（HS0004 CSR Table 9.5.1.1）。

全期間に eC-SSRS で自殺念慮が示された被験者の割合（AMS）は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群で 2.8%、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W/Q2W 群でそれぞれ 2.1%であった。陽性の回答（質問に「はい」と回答）の多くは質問 1（「死んでしまいたい、又は眠ったまま目が覚めなければいいという願望はありますか」）に認められた。陽性の回答が認められた質問のうち、最も高度であったものは質問 3（「自殺方法について考えたことはありますか」）であり、1 例が陽性の回答を示した（HS0004 CSR Table 9.5.1.2）。本被験者では自殺念慮及び自殺行為と判定された有害事象が発現した。本被験者の詳細については 1.3.8.2.10.7 項に示した。

1.3.8.2.11.5 PHQ-9

BKZ を投与した被験者に対する PHQ-9 を用いた評価から、うつ病の発現又は悪化を示すエビデンスはおおむね認められなかった。ベースラインの PHQ-9 スコアの平均値（標準誤差）（SS）はいずれの投与群でも低く、BKZ 320mg Q4W 群 3.2（0.3）、BKZ 320mg Q2W 群 3.2（0.2）及び PBO 群 3.6（0.5）であった。Week 48 の PHQ-9 スコアの平均値（標準誤差）（SS）も低く持続し、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 1.1（0.2）、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 1.5（0.3）、BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 1.3（0.2）及び PBO/BKZ 320mg Q2W 群 1.2（0.2）であった（HS0004 CSR Table 9.6.1.1）。

導入期間では、ベースライン後のいずれかの評価時点で PHQ-9 スコアが 15 以上となった被験者の割合（SS）は低く、全 BKZ 群（2.6%）及び PBO 群（1.4%）で同程度であった。ベースライン後のいずれかの評価時点で PHQ-9 スコアが 15 以上となった被験者の割合は、BKZ 320mg Q4W 群（2.8%）及び BKZ 320mg Q2W 群（2.5%）で同程度であった。BKZ 320mg Q2W 群の 1 例では PHQ-9 スコアが 20 以上となり、本事象は自殺念慮及び自殺行為と判定された。本事象の詳細については 1.3.8.2.10.7 項に示した（HS0004 CSR Table 9.6.1.2）。

全期間では、ベースライン後のいずれかの評価時点で PHQ-9 スコアが 15 以上となった被験者の割合（AMS）は BKZ 320mg Q4W/Q4W 群で 4.9%、BKZ 320mg Q2W/Q2W 群で 2.9%であった。BKZ 320mg Q2W/Q4W 群では、ベースライン後のいずれかの評価時点で PHQ-9 スコアが 20 以上となった被験者が 2 例認められた（HS0004 CSR Table 9.6.1.3）。

1.3.9　結論

- 本試験では主要目的が達成された。中等度～重度の化膿性汗腺炎を有する被験者に BKZ 320mg を Q4W 及び Q2W で投与した結果、Week 16 の疾患活動の徴候及び症状（$HiSCR_{50}$ 達成率で評価）について頑健で統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善が示され、PBO 投与に対する BKZ 320mg Q4W 投与及び BKZ 320mg Q2W 投与の優越性が認められた。臨床的に意義のある改善は速やかに認められ、いずれの BKZ 群でも 48 週間の投与を通じて持続した。
- 本試験では、いずれの BKZ 群でも順位付けされた副次有効性評価項目の 1 番目（Week 16 の $HiSCR_{75}$ 達成率）について統計学的有意性が示された。HiSCR の、より厳しい評価基準である $HiSCR_{75}$ の臨床的に意義のある改善は速やかに認められ、いずれの BKZ 群でも 48 週間の投与を通じて持続した。
- $HiSCR_{90}$ 達成率は、Week 12 にかけて速やかかつ経時的に上昇し、Week 4～16 で PBO 群と比較して BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群で高かった。以上のことから、BKZ の更なる臨床反応の深さ及び持続性が認められた。$HiSCR_{90}$ 達成率は、いずれの BKZ 群でも 48 週間の投与を通じて持続した。
- 順位付けされた副次評価項目の 2 番目（Week 16 までの病変の再燃）について、PBO 投与に対する BKZ 320mg Q4W 投与及び BKZ 320mg Q2W 投与の統計学的有意性が示されなかったことから、当該副次評価項目までで閉検定手順が終了となった。Week 16 の最も強い皮膚疼痛（HSSDD）の改善率（臨床的に意義のある被験者ごとの変化の基準に基づく）については、PBO 群と比較して BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群でベースラインからの改善が認められた。DLQI 総スコア及び最も強い皮膚疼痛（HSSDD）で認められた改善は、臨床的に意義のあるものと考えられたが、副次評価項目の 2 番目（病変の再燃）で統計学的有意性が示されなかった時点で正式な検定は終了となることから、これらの評価項目の統計学的有意性を明確にすることはできなかった。
- 全体的に、病変に関する評価指標（$HiSCR_{50}$、$HiSCR_{75}$、$HiSCR_{90}$、IHS4、HS-PGA、AN_{50}、AN_{75} 及び AN_{90}）、症状に関する評価指標（HSSDD 及び HSSQ）及び健康関連 QOL（HiSQOL、DLQI 及び EQ-5D-3L）について改善が認められた。これらの改善は臨床的に意義があり、速やかに認められ、48 週間の投与を通じて持続した。また、PBO 投与と比較して、BKZ 320mg Q4W 投与及び BKZ 320mg Q2W 投与でこれらのベネフィットが認められた。
- Week 16 に PBO 投与から BKZ 320mg Q2W 投与に切り替えた被験者では、様々な有効性評価項目が速やかかつ顕著に改善した。その改善の程度及び経時的変化は、導入期間及び維持期間共に BKZ を投与された被験者で認められた改善と一致した。
- BKZ 320mg Q4W 投与及び BKZ 320mg Q2W 投与のいずれにも有効性が認められた。用量反応性は認められなかった。
- 血漿中 BKZ 濃度は経時的に上昇し、Week 8 までに定常状態に達した。BKZ 320mg を Q4W 又は Q2W で投与した時、Week 48 にかけての幾何平均血漿中 BKZ 濃度のトラフ値に明確な低下は認められなかった。
- 血漿中 BKZ 濃度は、抗 BKZ 抗体陰性被験者と比較して抗 BKZ 抗体陽性被験者でわずかに低かった。抗 BKZ 抗体陽性被験者では、抗 BKZ 抗体が有効性及び安全性に及ぼす影響について、明確な傾向は認められなかった。

・ 中等度～重度の化膿性汗腺炎を有する成人被験者に対して BKZ 320mg を Q4W 又は Q2W で投与した時の忍容性は良好であり、本試験で認められた安全性データは BKZ の既知の安全性プロファイルとおおむね一致した。

・ 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発現率は低く、PBO 群と比較して全 BKZ 群でわずかに高かった。

・ その他の注目すべき有害事象発現率はおおむね低く、投与群間で同程度であったが、真菌感染症及び過敏症に該当する有害事象の発現率は PBO 群と比較して全 BKZ 群で高かった。この差は、真菌感染症に該当する有害事象では主に口腔カンジダ症、過敏症に該当する有害事象では HLT「皮膚炎および湿疹」に含まれる有害事象にそれぞれ起因した。

□ BKZ を投与され、炎症性腸疾患の既往歴を有さない 4 例に 8 件の炎症性腸疾患（definite 又は probable）と判定された有害事象が認められた。PBO 群では発現は認められなかった。

・ 本試験の有効性及び安全性の結果から、化膿性汗腺炎を有する被験者に BKZ 320mg を Q4W 又は Q2W で 48 週間投与した時の良好なベネフィット・リスクバランスが示された。

1.3.10　重篤な有害事象の詳細

1.3.10.1　その他の重篤な有害事象の詳細

（1） BKZ 320mg Q4W 群

【被験者番号：[redacted]（実施国：カナダ、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q4W 群、有害事象名：腓骨骨折、脛骨骨折】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：4[redacted] 歳	初回診断：2018 年 12 月
既往歴		合併症	
自殺企図、虫垂炎、虫垂切除、化膿性汗腺炎に起因する毛巣洞切除、埋伏歯（埋伏智歯）、智歯抜歯（合計 4 本）、過眠症（特発性過眠症）、右乳房縮小術、関節脱臼（左肩の脱臼）、LASIK 眼手術		不安、うつ病、過敏性腸症候群、尿路感染、口腔ヘルペス、薬物過敏症（sulfa アレルギー）、胃食道逆流性疾患、背部痛、不眠症、ざ瘡［軽度のざ瘡（顔及び上背部）］、頭痛、植物アレルギー（ツタウルシアレルギー）、注意欠陥多動性障害、境界性パーソナリティ障害	
有害事象名（基本語）	発現までの日数	発現時の投与	持続期間
左腓骨骨折（腓骨骨折） 左脛骨骨折（脛骨骨折）	腓骨骨折：88 日 脛骨骨折：88 日	腓骨骨折：BKZ 320mg Q4W 脛骨骨折：BKZ 320mg Q4W	腓骨骨折：継続中 脛骨骨折：継続中
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
左腓骨骨折：中等度 左脛骨骨折：中等度	左腓骨骨折：該当せず 左脛骨骨折：該当せず	左腓骨骨折：未回復 左脛骨骨折：未回復	左腓骨骨折：関連なし 左脛骨骨折：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）	
頚部痛、関節脱臼、腓骨骨折（重篤）、脛骨骨折（重篤）、末梢性ニューロパチー、汗腺炎		aluminium with magnesium、citalopram、esomeprazole、ibuprofen、levonorgestrel、methylphenidate	

処置及び経過

20[redacted] 年 5 月 3 日	本試験に参加。元喫煙者（喫煙歴 18 年間、平均 25 本／日）であり、8年前 に禁煙した。BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、導入期間の初回投与を受けた。
20[redacted] 年 6 月 3 日	治験薬最終投与。
20[redacted] 年 8 月 24 日 20[redacted] 年 8 月 29 日	被験者は屋内のゲーム施設で走ってつまずき、顔面から転倒した。直後に左下肢に疼痛を感じ、救急車が呼ばれた。疼痛の治療薬として fentanyl が投与された。 非重篤な有害事象として関節脱臼（左膝の脱臼）及び末梢性ニューロパチー（左下肢ニューロパチー）が発現した。いずれの事象も重症度が中等度であった。本報告時点の転帰はいずれの事象も「未回復」であった。治験薬と関連なしと判断された。 重篤な有害事象として腓骨骨折及び脛骨骨折が発現した。 病院での X 線検査で左脛骨骨折（中等度）、左腓骨骨折（中等度）及び左膝の脱臼が認められた。その後、被験者は入院した。左脛骨骨折、左腓骨骨折及び左膝の脱臼の治療薬として combination of tramadol with paracetamol 及び paracetamol が投与された。また、左下肢損傷及び下肢ニューロパチーの治療薬として pregabalin、及び無活動に伴う凝血の予防薬として acetylsalicylic acid が投与された。 腓骨骨折及び脛骨骨折は治験薬最終投与後に発現したため、これらの事象に伴う治験薬の処置は該当せずと報告された。いずれの事象も本報告時点の転帰は「未回復」であった。
20[redacted] 年 12 月 8日	最終来院（早期中止来院）。 被験者は同意撤回のため試験を中止した。

（2） BKZ 320mg Q2W 群

【被験者番号：[redacted]（実施国：英国、人種：混血）、投与群：BKZ 320mg Q2W 群、有害事象名：過敏性腸症候群】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：4[redacted] 歳	初回診断：2014 年
既往歴		合併症	
複数回の切開排膿、化膿性汗腺炎による右腋窩手術		うつ病、線維筋痛、過敏性腸症候群、鉄欠乏、腎嚢胞（左腎嚢胞）	
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

過敏性腸症候群の再燃／下痢（過敏性腸症候群）	108 日	BKZ 320mg Q2W	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	投与中断	未回復	関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
咳嗽、口腔咽頭痛、汗腺炎、うつ病、不眠症、過敏性腸症候群（1 回目、非重篤）、過敏性腸症候群（2 回目、重篤）		vitamin D、ferrous fumarate、fluoxetine、doxycycline、paracetamol、emulsifying wax and paraffin soft、sodium pidolate、clindamycin	

処置及び経過

20[redacted] 年 4 月 27 日	本試験に参加。非喫煙者であった。
20[redacted] 年 5 月 16 日	線維筋痛の再燃（軽度）が発現した。
20[redacted] 年 5 月 25 日	BKZ 320mg Q2W 群に無作為化され、導入期間の初回投与を受けた。
20[redacted] 年 7 月 23 日	非重篤な有害事象として軽度の過敏性腸症候群（再燃）が発現した。過敏性腸症候群の治療薬として sennoside A and B が投与された。
20[redacted] 年 7 月 28 日	過敏性腸症候群は消失した。治験薬と関連なしと判断された。
20[redacted] 年 9 月 1 日	治験薬最終投与。
20[redacted] 年 9 月 9 日	重篤な有害事象として中等度の過敏性腸症候群（過敏性腸症候群の再燃／下痢）が発現した。
20[redacted] 年 9 月 13 日	治験責任医師は被験者を消化器専門医に紹介した。S 状結腸鏡検査で過敏性腸症候群及び炎症を伴う痔核が認められた。被験者は事象の誘発要因について言及しなかった。治験責任医師によると、本事象に関連する医師の経過観察は行われなかった。
翌 年　2 月 7 日	最終来院（早期中止来院）。 過敏性腸症候群（過敏性腸症候群の再燃／下痢）に伴う治験薬の処置は投与中断と報告された。治験薬の投与中断後も、本事象の症状は軽減しなかった。本報告時点の過敏性腸症候群の転帰は「未回復」であった。 被験者は同意撤回（有害事象に起因しない）のため試験を中止した。

【被験者番号：[redacted]（実施国：ドイツ、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q2W 群、有害事象名：潰瘍性大腸炎】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：3[redacted] 歳	初回診断：2013 年
既往歴		合併症	
レーザー脱毛術		—	
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
潰瘍性大腸炎（潰瘍性大腸炎）	89 日	BKZ 320mg Q2W	25 日間
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）	
潰瘍性大腸炎（1 回目、重篤）、直腸炎、潰瘍性大腸炎（2 回目、非重篤）		levonorgestrel	

処置及び経過

20[redacted] 年 2 月 1 日	本試験に参加。炎症性腸疾患、便秘又は既知の食物不耐性の既往歴はなかった。元喫煙者（10 年間、平均 5 本／日）であり、前 年　1 月に禁煙した。
20[redacted] 年 3 月 1 日	BKZ 320mg Q2W 群に無作為化され、導入期間の初回投与を受けた。
20[redacted] 年 5 月 25 日	治験薬最終投与。
20[redacted] 年 5 月 28 日	重篤な有害事象として潰瘍性大腸炎が発現し、高度の下痢も発現した。
20[redacted] 年 6 月 4 日	持続出血、体重減少及び高度の全身状態低下が発現し、その後も持続した。
20[redacted] 年 6 月 7 日	微生物検査のため便検体が採取された（結果の報告なし）。腹部超音波検査が完了した（結果の報告なし）。
20[redacted] 年 6 月 8 日	臨床検査の結果、ヘモグロビン 9.1g/dL（基準範囲：12～15.6g/dL）、ヘマトクリット 29%（基準範囲：36%～46%）、平均赤血球容積 75.9fL（基準範囲：80～99fL）及び平均赤血球ヘモグロビン 24.1pg（基準範囲：27～33.5pg）であった。
20[redacted] 年 6 月 9 日	結腸内視鏡検査で、軽度の活動を伴う直腸炎（非重篤な有害事象）が認められた。

20[redacted] 年 6 月 14 日	被験者は結腸内視鏡検査を受けた。結腸内視鏡検査で多数の組織学的検体が採取されたが、炎症の活動性が低いため、感染症か慢性的な炎症を伴う直腸炎かの識別はできなかった。直腸炎の治療薬として mesalazine が投与され、鉄欠乏のため鉄剤の点滴が行われた。その他の鉄剤は投与されなかった。潰瘍性大腸炎の診断は、被験者による症状の説明に基づくものであった。 潰瘍性大腸炎（重篤）に伴う治験薬の処置は投与中止と報告された。治験薬の投与中止後、本事象の症状は軽減した。
20[redacted] 年 6 月 21 日	重篤な潰瘍性大腸炎は、非重篤な有害事象へ変更された。
20[redacted] 年 9 月 16 日	被験者は結腸内視鏡検査を受けた。
20[redacted] 年 9 月 20 日	組織学的検査で潰瘍性大腸炎の診断が確定した。遠位潰瘍性大腸炎の治療薬として mesalazine が投与され、budesonide が一時的に投与された。緩やかな改善が認められた。
20[redacted] 年 10 月 12 日	直腸炎は消失した。 潰瘍性大腸炎（非重篤）及び直腸炎は治験薬最終投与後に発現したため、これらの事象に伴う治験薬の処置は該当せずと報告された。 最終連絡。
翌 年　2 月 24 日	回腸結腸内視鏡検査で、遠位潰瘍性大腸炎の緩やかな改善が認められた。直腸検査では、肛門周囲部の炎症及び痔核はなく、括約筋の緊張は正常であった。本報告時点の潰瘍性大腸炎（非重篤）の転帰は「未回復」であった。 被験者は潰瘍性大腸炎（重篤）のため試験を中止した。

【被験者番号：[redacted]（実施国：フランス、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q2W 群、有害事象名：乳癌】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：4[redacted] 歳	初回診断：1985 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
乳癌（乳癌）	15 日	BKZ 320mg Q2W	継続中
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
高度	投与中止	未回復	関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
乳癌（重篤）		—	

処置及び経過	
20[redacted] 年 11 月 12 日	本試験に参加。非喫煙者であった。 胸部 X 線検査の結果は正常であった。
20[redacted] 年 11 月 30 日	BKZ 320mg Q2W 群に無作為化され、導入期間の初回投与を受けた。 治験薬最終投与。
20[redacted] 年 12 月 9 日	被験者は右乳房の微小生検を受けた。
20[redacted] 年 12 月 14 日	重篤な有害事象として高度の乳癌が発現した。 被験者の状態は、右乳房の非特異性浸潤性腺癌と診断された。
20[redacted] 年 12 月 18 日	治験薬投与が中止された。 乳癌に伴う治験薬の処置は投与中止と報告された。本報告時点の乳癌の転帰は「未回復」であった。
翌 年　4 月 21 日	最終来院（安全性追跡調査来院）。 被験者は乳癌のため試験を中止した。 本試験における被験者の BKZ 投与は 1 回のみであった。

【被験者番号：[redacted]（実施国：米国、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q2W 群、有害事象名：汗腺炎】

被験者番号：[redacted]	性別：男性	年齢：4[redacted] 歳	初回診断：2015 年
既往歴		合併症	
左手首関節骨折、手首関節骨折修復、虫垂炎、虫垂切除、右臀部の化膿性汗腺炎病変切除、左睾丸の化膿性汗腺炎病変切除、化膿性汗腺炎による陰嚢膿瘍		—	
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

化膿性汗腺炎による陰嚢膿瘍（汗腺炎）	85 日	BKZ 320mg Q2W	2 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
高度	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）	
眼刺激、体部白癬、気道うっ血、足部白癬、汗腺炎（重篤）、血中テストステロン減少		naftifine	

処置及び経過

20[redacted] 年 2 月 23 日　本試験に参加。喫煙者（喫煙歴 30 年間、平均 30 本／日）であった。
20[redacted] 年 3 月 15 日　BKZ 320mg Q2W 群に無作為化され、導入期間の初回投与を受けた。
20[redacted] 年 4 月 13 日　被験者は左殿筋（臀部）膿瘍の切開排膿を受けた。
20[redacted] 年 5 月 4 日　化膿性汗腺炎に起因する中等度の左睾丸（膿瘍）の急性疼痛及び腫脹が発現した。
20[redacted] 年 5 月 24 日　治験薬最終投与。
20[redacted] 年 6 月 2 日　被験者は陰嚢膿瘍の切開排膿を受けた。
20[redacted] 年 6 月 7 日　重篤な有害事象として、化膿性汗腺炎による高度の陰嚢膿瘍が発現した。被験者は入院した。
陰嚢のドップラー超音波検査で、左睾丸に複数の貯留液が認められた。血液検査の結果、白血球数 11.5K/μL（基準範囲：4.5～11K/μL）であった。陰嚢膿瘍に対する治療薬として cephalexin、clindamycin、hydrocodone、oxycodone、paracetamol 及び vancomycin が投与された。同日、化膿性汗腺炎に起因する左睾丸の腫脹（膿瘍）は消失した。
20[redacted] 年 6 月 8 日　細菌培養で *Prevotella* 種及び *Pepteostreptococcus magnus* の増殖が認められた。被験者は陰嚢膿瘍の切開排膿を受けた。化膿性汗腺炎に起因する左睾丸（膿瘍）の急性疼痛は消失した。
膿瘍及び炎症性結節の総数を下表に示した。

Date/Visit	Study Day[a]	Total AN Count	Abscess	Inflammatory Nodules
23 Feb 20[redacted] /Screening	Day 0	10	0	10
15 Mar 20[redacted] /Baseline	Day 20	10	0	10
30 Mar 20[redacted] /Week 2	Day 35	6	0	6
13 Apr 20[redacted] /Week 4	Day 49	9	1	8
10 May 20[redacted] /Week 8	Day 76	5	0	5
07 Jun 20[redacted] /Week 12	Day 104	5	1	4
24 Jun 20[redacted] /Early Termination	Day 121	6	0	6

AN：膿瘍及び炎症性結節
a The study day is calculated from the date of informed consent.
HS0004 CSR Listing 1.1.1.1、Listing 1.4.1.1、Listing 6.1.2.1、Listing 6.1.3.1

化膿性汗腺炎による陰嚢膿瘍は消失した。本事象に伴う治験薬の処置は投与中止と報告された。
20[redacted] 年 10 月 21 日　最終来院（安全性追跡調査来院）。
被験者は化膿性汗腺炎による陰嚢膿瘍のため試験を中止した。

（3） BKZ 320mg Q4W/Q4W 群

【被験者番号：[redacted]（実施国：ブルガリア、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、有害事象名：コロナウイルス感染】

被験者番号：[redacted]	性別：男性	年齢：6[redacted] 歳	初回診断：2014 年
既往歴		合併症	
切開		睡眠時無呼吸症候群、慢性呼吸不全、高血圧、2 型糖尿病、慢性閉塞性肺疾患、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
症候性 COVID-19（コロナウイルス感染）	160 日	BKZ 320mg Q4W	10 日間
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
高度	該当せず	回復	関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
頭痛、鼻漏、コロナウイルス感染（重篤）		lisinopril、metformin	
処置及び経過			

20[redacted] 年 5 月 12 日	本試験に参加。喫煙者（喫煙歴 30 年 5 ヵ月間、平均 30 本／日）であった。20[redacted] 年 2 月 10 日及び 20[redacted] 年 4 月 12 日に COVID-19 ワクチン接種を受けた。
20[redacted] 年 6 月 11 日	BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、導入期間の初回投与を受けた。
20[redacted] 年 10 月 1 日	Week 16 に維持期間の初回投与（BKZ 320mg Q4W の継続投与）を受けた。
20[redacted] 年 10 月 16 日	非重篤な有害事象として中等度の頭痛及び中等度の鼻漏が発現した。
20[redacted] 年 10 月 23 日	頭痛及び鼻漏は消失した。いずれの事象も治験薬と関連なしと判断された。
20[redacted] 年 11 月 1 日	治験薬最終投与。
20[redacted] 年 11 月 17 日	重篤な有害事象として高度のコロナウイルス感染が発現した。 被験者は高度の症候性 COVID-19 のため入院した。症状として呼吸困難、発熱、頭痛及び鼻汁が認められた。
20[redacted] 年 11 月 26 日	被験者は退院した。 コロナウイルス感染は消失した。 コロナウイルス感染は治験薬最終投与後 17 日目に発現したため、本事象に伴う治験薬の処置は該当せずと報告された。
20[redacted] 年 12 月 21 日	被験者は同意撤回のため試験を中止した。 最終連絡。

【被験者番号：[redacted]（実施国：ポーランド、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、有害事象名：急性胆嚢炎、胆石症】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：4[redacted] 歳	初回診断：2014 年
既往歴		合併症	
臍ヘルニア		胆石症［胆嚢結石症（周期性腹痛）］	
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
急性胆嚢炎（急性胆嚢炎）、胆嚢結石症（胆石症）	急性胆嚢炎：78 日 胆石症：78 日	急性胆嚢炎：BKZ 320mg Q4W 胆石症：BKZ 320mg Q4W	急性胆嚢炎：4 日 胆石症：4 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
急性胆嚢炎：高度 胆石症：高度	急性胆嚢炎：変更なし 胆石症：変更なし	急性胆嚢炎：回復 胆石症：回復	急性胆嚢炎：関連あり 胆石症：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）	
胆石症（1 回目、非重篤）、急性胆嚢炎（重篤）、胆石症（2 回目、重篤）、外陰部腟カンジダ症、注射部位反応		dienogest with estradiol（co-suspect）、amoxicillin with clavulanate	

処置及び経過

20[redacted] 年 7 月 30 日	本試験に参加。非喫煙者であった。
20[redacted] 年 8 月 19 日	BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、導入期間の初回投与を受けた。
20[redacted] 年 10 月 31 日	被験者は非常に脂肪分が多い夕食を摂った。
20[redacted] 年 11 月 1 日	非重篤な有害事象として中等度の胆石症（胆嚢結石の突出による疼痛の訴え）が発現した。被験者には、朝から数時間持続する右上腹部痛があった。腹痛は周期的に発現し、20[redacted] 年 11 月 4 日までに徐々に強くなった。
20[redacted] 年 11 月 4 日	重篤な有害事象として高度の急性胆嚢炎及び胆石症が発現した。 被験者は入院した。臨床検査は行われなかった。胆石症に起因する急性胆嚢炎の疼痛を緩和するため、ketoprofen、drotaverine、metamizole 及び paracetamol が投与された。また、胆石症に起因する急性胆嚢炎の治療薬として cefazolin、ceftriaxone、metronidazole 及び nadroparin が投与された。
20[redacted] 年 11 月 5 日	被験者は胆石症のための胆嚢切除、及び臍ヘルニアのためのヘルニア形成術を受けた。 治験責任医師によると、20[redacted] 年 10 月 31 日の夕食を除き、胆石症を誘発する要因はなかった。被験者の報告によると、このような症状は周期的に発現し（直近では 前年 の秋）、通常では疼痛は数時間後に消失していた。被験者はこれらのエピソードに関連する治療薬を服用していなかった。約 2 年前に、周期的な疼痛に対する外科手術が提案されたが、被験者は外科手術を受けなかった。治験責任医師によると、組織病理学検査で結石性胆嚢炎の慢性悪化が認められた（20[redacted] 年 12 月 15 日に結果を入手）。 胆石症（非重篤）は消失した。治験薬と関連ありと判断された。
20[redacted] 年 11 月 7 日	急性胆嚢炎（重篤）及び胆石症（重篤）は消失した。これらの事象に伴う治験薬の処置は変更なしと報告された。
20[redacted] 年 12 月 7 日	Week 16 に維持期間の初回投与（BKZ 320mg Q4W の継続投与）を受けた。
翌 年　6 月 23 日	治験薬最終投与。

翌 年　7 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 HS0005 試験に移行した。

【被験者番号：[redacted]（実施国：フランス、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、有害事象名：クローン病】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：2[redacted] 歳	初回診断：2014 年
既往歴		合併症	
乳房縮小術、過敏性腸症候群、過体重、反対型ざ瘡		クッシング症候群	
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）	284 日	BKZ 320mg Q4W	継続中
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
高度	該当せず	未回復	関連あり
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
疲労、下痢、咳嗽、異汗性湿疹（1 回目）、嘔吐、悪心、足骨折（右蝶形骨骨折）、足骨折（右母指骨折）、クローン病（1 回目、非重篤）、異汗性湿疹（2 回目）、肝細胞損傷、クローン病（2 回目、重篤）		下痢、クローン病の疑い、肝細胞損傷及びクローン病（重篤）：ethinylestradiol with levonorgestrel クローン病の疑い：clobetasol クローン病の疑い、肝細胞損傷及びクローン病（重篤）：loperamide クローン病（重篤）：metopimazine 肝細胞損傷：betamethasone	

処置及び経過	
20[redacted] 年 11 月 12 日	本試験に参加。被験者には数年間、悪心、嘔吐（食事に影響されない反復性嘔吐であり、空腹時及び食後のどちらでも発現し、朝の嘔吐は数年間、非常に規則的に発現した）、及び慢性下痢（血便又は粘液便を伴わない下痢であり、1 日に 3 回、基本的に日中に排便した）があったが、全身への影響又は体重の変化は認められなかった。アレルギー、アルコール中毒又はその他の毒性物質の嗜癖はなかった。炎症性腸疾患の既往歴はなかった。喫煙者（約 20 本／日を 2 年間、それ以前は 5 本／日）であった。
20[redacted] 年 11 月 30 日	BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、導入期間の初回投与を受けた。
20[redacted] 年 12 月 3 日	非重篤な有害事象として軽度の下痢が発現した。下痢の治療薬として loperamide が投与された。
翌 年　3 月 25 日	Week 16 に維持期間の初回投与（BKZ 320mg Q4W の継続投与）を受けた。
翌 年　4 月 19 日	翌 年　2 月 22 日まで、被験者の肝機能検査値は安定していた。翌 年　2 月 22 日から翌 年 3 月 1 日にかけて、嘔吐が発現した。翌 年　3 月 1 日以降、悪心が発現した。 臨床検査値の結果、肝酵素値が上昇していた［ALT 76IU/L（基準範囲の報告なし）］。肝酵素値の上昇は、経時的に軽減及び悪化する肝細胞融解の発現が開始するまでは、臨床的に重要なものではなかった。
翌 年　5 月 25 日	被験者は COVID-19 ワクチン（Pfizer 社製）の初回接種を受けた。
翌 年　6 月 2 日	右季肋部痛が発現した。便中カルプロテクチン検査陰性であった。症状は悪化した。嘔吐抑制薬の効果が不十分であり、嘔吐後も悪心が持続していた。被験者の体重は 5kg 減少した。 非重篤な有害事象として中等度のクローン病が発現した。
翌 年　6 月 8 日	腹部エコー像の所見は正常であった。特に肝胆道領域は正常であり、胆石は認められなかった。
翌 年　6 月 15 日	腹部の症状（右季肋部痛、下痢及び嘔吐）のため、治験薬投与は一時的に中止された。
翌 年　6 月 17 日	クローン病の疑いは消失した。本事象に伴う治験薬の処置は変更なしと報告された。治験薬と関連ありと判断された。 右季肋部痛は消失した。
翌 年　6 月 28 日	治験薬投与を再開した。
翌 年　7 月 15 日	PHQ-9 スコア 18 であった。 治験薬最終投与。
翌 年　7 月 27 日	非重篤な有害事象として中等度の肝細胞損傷が発現した。治験薬投与は中止された。
翌 年　7 月 28 日	臨床検査の結果、ALT 182IU/L であった。
翌 年　8 月 1 日	被験者は adalimumab の投与を開始することを提案された。

翌年　8月6日	AST 75IU/L、ALT 198IU/L であり、総ビリルビンは正常であったが、下痢、嘔吐及び悪心等の随伴症状があった。被験者は潜在的薬物性肝障害の基準には該当しなかった。悪心、嘔吐及び胃痛のため、被験者は内科の診察を予約した。治験薬の投与中止後、腋窩及び鼠径部の反対型ざ瘡が活動的になり、被験者には状態の悪化に関連する大きな不安があった。
翌年　8月9日	肝細胞融解のため被験者は試験を中止した。同日、AST 82IU/L 及び ALT 243IU/L であった。被験者は食道胃十二指腸内視鏡検査を受けることを提案された。顕微鏡的大腸炎の可能性について検査するため、全結腸内視鏡検査及び全層生検が計画された。
翌年　9月7日	肝機能検査の結果はおおむね正常であったが、脂肪肝に起因すると考えられるトランスアミナーゼ値のわずかな異常が認められた。
翌年　9月8日	被験者は全身麻酔下での診断的内視鏡検査のため入院した。
翌年　9月9日	被験者は経過観察のための結腸内視鏡検査を受けた。 重篤な有害事象として高度のクローン病が発現した。 食道胃十二指腸内視鏡検査／食道十二指腸ファイバースコープ検査で、胃体部に 2mm の小さな無茎性ポリープ（腺嚢胞性の可能性があるが、確定には至らなかった）が認められた。*Helicobacter pylori* の検査のため、胃体部及び十二指腸球部の胃底部、胃角及び幽門洞から生検検体を採取した。肝臓専門医によると、超音波検査で認められた脂肪肝からは被験者の臨床症状を説明することはできなかった。 同日、結腸内視鏡検査で、回腸の開始部 12cm に炎症（紅斑）及び潰瘍が認められ、S 状部（血管影がみられない）にわずかな紅斑及び少数のアフタ性潰瘍（1mm）が認められた。臨床像から、十二指腸球部、回腸及び S 状部の高度のクローン病（狭窄を伴わない）が示唆された。生検検体は回腸、S 状部、及び 2mm の胃ポリープを切除した結腸直腸の系統的全層生検から採取された。慢性炎症性腸疾患の可能性が非常に高い本事象の治療のため、入院中にウイルス血清検査、チオプリンメチルトランスフェラーゼ表現型検査、胸部 X 線検査及び QuantiFERON 検査等の前治療評価が行われた（結果の報告なし）。磁気共鳴エンテログラフィー及び *Clostridium difficile* 毒素検査のための便培養が行われた（結果の報告なし）。
翌年　10月 (日付不明)	化膿性汗腺炎の治療薬として adalimumab が投与され、翌年　12月 13 日まで継続された。治験責任医師は、症状の原因が脂肪肝である可能性を否定し、その他の考えられる原因が治験薬のみであることから、クローン病を治験薬と関連ありと判断した。肝臓専門医との議論の後、治験責任医師は肝細胞融解を治験薬と関連ありと判断し、その他の考えられる原因を否定した。 クローン病（重篤）は治験薬の最終投与後に発現したため、本事象に伴う治験薬の処置は該当せずと報告された。本報告時点のクローン病（重篤）の転帰は「未回復」であった。

翌 年　10 月 15 日　下痢は消失した。本事象に伴う治験薬の処置は変更なしと報告された。
本報告時点の肝細胞損傷の転帰は「未回復」であった。本事象に伴う治験薬の処置は投与中止と報告された。
臨床検査結果の一部を下表に示した。

Date/Visit	Study Day [a]	ALT (0-55U/L)	AST (5-34U/L)	ALP (40-150U/L)	GGT (12-64U/L)	Bilirubin (0-20.5µmol/L)
12 Nov 20[redacted] / Screening	Day 0	23	20	74	35	13.3
30 Nov 20[redacted] / Baseline	Day 18	24	21	85	35	8.1
15 Dec 20[redacted] / Week 2	Day 33	16	12	69	33	4.7
28 Dec 20[redacted] / Week 4	Day 46	19	14	64	27	10.5
25 Jan 翌年 / Week 8	Day 74	24	15	70	29	4.2
22 Feb 翌年 / Week 12	Day 102	21	16	82	32	10.8
25 Mar 翌年 / Week 16	Day 133	NAV	25	70	41	NAV
08 Apr 翌年 / Week 18	Day 147	73	31	86	34	10.7
19 Apr 翌年 / Week 20	Day 158	76	32	74	32	10.7
17 May 翌年 / Week 24	Day 186	68	29	76	30	6.7
15 Jun 翌年 / Week 28	Day 215	70	26	72	34	8.1
15 Jul 翌年 / Week 32	Day 245	78	22	74	43	4.2
28 Jul 翌年 / Unscheduled Week 34.1	Day 258	182	65	79	42	10.5
06 Aug 翌年 / Unscheduled Week 34.2	Day 267	198	75	80	51	5.2
09 Aug 翌年 / Early Termination	Day 270	212	81	79	44	12.6
10 Aug 翌年 / Unscheduled Early Termination .1	Day 271	243	82	81	46	7.3

NAV：該当せず
a The study day is calculated from the date of informed consent.
HS0004 CSR Listing 1.1.1.1, Listing 8.5.1.1

翌 年　12 月 13 日　最終来院（安全性追跡調査来院）。
被験者は肝細胞損傷のため試験を中止した。

【被験者番号：[redacted]（実施国：フランス、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、有害事象名：鉄欠乏性貧血】

被験者番号：[redacted]	性別：男性	年齢：2[redacted] 歳	初回診断：2011 年 1 月
既往歴		合併症	
化膿性汗腺炎に起因する毛巣嚢胞手術		物質使用（cannabis の時々の嗜好使用）	
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
鉄欠乏性貧血（鉄欠乏性貧血）	50 日	BKZ 320mg Q4W	20 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
高度	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）	
痔核、ヘリコバクター性胃炎、鉄欠乏性貧血（重篤）、汗腺炎		—	
処置及び経過			

20[redacted] 年 4 月 29 日	本試験に参加。治験薬投与開始前に慢性胃炎の既往歴はなかった。喫煙者（喫煙歴 10 年間、平均 7 本／日）であった。 非重篤な有害事象として中等度の貧血が発現した。ヘモグロビン濃度 8.9g/dL（基準範囲：13.2～17g/dL）であった。貧血の治療薬として folic acid が投与された。
20[redacted] 年 5 月 28 日	BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、導入期間の初回投与を受けた。
20[redacted] 年 7 月 1 日	結腸内視鏡検査で、被験者の状態は高度のヘリコバクター性胃炎（*Helicobacter pylori* に起因する慢性及び活動性の間質性胃炎）と診断された。ヘリコバクター・ピロリ感染の治療薬として amoxicillin、clarithromycin、pantoprazole 及び metronidazole が投与された。
20[redacted] 年 7 月 16 日	重篤な有害事象として高度の鉄欠乏性貧血が発現した。 ヘモグロビン 7.4g/dL であり、皮膚及び粘膜の蒼白並びに労作性呼吸困難が併発した。被験者は鉄及び葉酸の欠乏に起因する非再生性の小球性貧血の評価のため入院した。鉄欠乏性貧血の治療のため濃厚赤血球が輸血され、ferric carboxymaltose が投与された。骨髄再生促進のため speciafoldine が投与された。
20[redacted] 年 8 月 4 日	鉄欠乏性貧血は消失した。本事象に伴う治験薬の処置は変更なしと報告された。
20[redacted] 年 8 月 25 日	貧血は消失した。治験薬と関連なしと判断された。
20[redacted] 年 9 月 17 日	Week 16 に維持期間の初回投与（BKZ 320mg Q4W の継続投与）を受けた。
20[redacted] 年 10 月 1 日	ヘリコバクター性胃炎は消失した。治験薬と関連なしと判断された。
翌 年　4 月 1 日	治験薬最終投与。
翌 年　5 月 4 日	最終来院（Week 48）。 被験者は試験を完了し、非盲検継続投与試験である HS0005 試験に移行した。

【被験者番号：[redacted]（実施国：米国、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、有害事象名：避妊中の妊娠】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：2[redacted] 歳	初回診断：2018 年 6 月
既往歴		合併症	
帯状疱疹		—	
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
避妊不成功による妊娠（避妊中の妊娠）	222 日	BKZ 320mg Q4W	継続中
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
軽度	投与中止	未回復	関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
避妊中の妊娠（重篤）		combinations of ascorbic acid, biotin, and dl-alpha tocopheryl acetate、ethinylestradiol with levonorgestrel	

処置及び経過	
20[redacted] 年 7 月 27 日	本試験に参加。妊娠歴（先天性自閉症児の出産）があった。非喫煙者であった。
20[redacted] 年 9 月 10 日	BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、導入期間の初回投与を受けた。
20[redacted] 年 12 月 29 日	Week 16 に維持期間の初回投与（BKZ 320mg Q4W の継続投与）を受けた。
翌 年　3 月 22 日	Week 28 の尿妊娠検査は陰性であった。 治験薬最終投与。
翌 年　4 月 19 日	被験者は妊娠した（避妊中の妊娠）。本事象は重篤な有害事象と判断された。 Week 32 の尿妊娠検査は陽性であった（妊娠前の母体の曝露及び妊娠時の母体の曝露）。 妊娠は避妊不成功によるものであった。同日、治験薬及び ethinylestradiol with levonorgestrel の投与が中止された。 被験者の最終月経日は 翌 年　3 月 26 日であり、出産予定日は 翌 年　12 月 31 日と計算された。
翌 年　8 月 10 日	COVID-19 検査陽性であった。
翌 年　8 月 21 日	自然流産が発現し、同日中に消失した。妊娠期間は 21 週間と 2 日であった。妊娠に関するその他の詳細な報告はなかった。
年月日不明	COVID-19 は消失した。 妊娠前の母体の曝露、妊娠時の母体の曝露、避妊不成功による妊娠及び自然流産は治験薬と関連なしと判断された。治験責任医師によると、避妊不成功による妊娠は ethinylestradiol and levonorgestrel の投与と関連あり、自然流産は ethinylestradiol and levonorgestrel の投与と関連なしと判断された。 避妊中の妊娠に伴う治験薬の処置は投与中止と報告された。本報告時点の避妊中の妊娠の転帰は「未回復」であった。

翌々年　5月4日	被験者は避妊中の妊娠のため試験を中止した。 最終連絡。

【被験者番号：[redacted]（実施国：米国、人種：その他）、投与群：BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、有害事象名：汗腺炎、皮膚疼痛】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：3[redacted]歳	初回診断：2004 年
既往歴		合併症	
両腋窩の切開排膿、化膿性汗腺炎（両側）のための骨の切開排膿、両大腿部内側の外科的摘出		2 型糖尿病、高血圧、うつ病、脂質異常症	
有害事象名（基本語）	発現までの日数	発現時の投与	持続期間
疼痛を伴う外陰部化膿性汗腺炎（汗腺炎） 疼痛を伴う右大腿部化膿性汗腺炎の病変（皮膚疼痛）	汗腺炎：154 日 皮膚疼痛：211 日	汗腺炎：BKZ 320mg Q4W 皮膚疼痛：BKZ 320mg Q4W	汗腺炎：継続中 皮膚疼痛：継続中
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
汗腺炎：高度 皮膚疼痛：高度	汗腺炎：変更なし 皮膚疼痛：投与中断	汗腺炎：未回復 皮膚疼痛：軽快	汗腺炎：関連なし 皮膚疼痛：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）	
血中ブドウ糖増加、リビドー減退、発熱、汗腺炎（1 回目、非重篤）、コロナウイルス感染、汗腺炎（2 回目、重篤）、血中ナトリウム減少、皮膚疼痛（重篤）、性器浮腫		citalopram、clonazepam、gabapentin、insulin aspart、atorvastatin、insulin glargine、lisinopril、metformin、mirtazapine、oxycodone with paracetamol、triamcinolone、lidocaine	

処置及び経過

20[redacted]年 10 月 21 日	本試験に参加。非喫煙者であった。
20[redacted]年 11 月 12 日	BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、導入期間の初回投与を受けた。
翌年　2 月 2 日	非重篤な有害事象として中等度の化膿性汗腺炎の悪化が鼠径外陰部に発現した。化膿性汗腺炎の悪化の治療薬として clindamycin、oxycodone with paracetamol、triamcinolone、lidocaine 及び rifampicin が投与された。本報告時点の化膿性汗腺炎の悪化（非重篤）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。
翌年　3 月 9 日	Week 16 に維持期間の初回投与（BKZ 320mg Q4W の継続投与）を受けた。
翌年　4 月 14 日	重篤な有害事象として疼痛を伴う高度の外陰部化膿性汗腺炎が発現し、被験者は入院した。同日、血液培養検査を行い、培養 5 日後に細菌の増殖は認められなかった。疼痛を伴う外陰部化膿性汗腺炎の治療薬として ertapenem 及び hydromorphone が投与された。 膿瘍及び炎症性結節の総数を下表に示した。

Date/Visit	Study Day[a]	Total AN Count	Abscess	Inflammatory Nodules
21 Oct 20[redacted]/Screening	Day 0	9	2	7
12 Nov 20[redacted]/Baseline	Day 22	10	1	9
24 Nov 20[redacted]/Week 2	Day 34	3	1	2
11 Dec 20[redacted]/Week 4	Day 51	4	0	4
05 Feb 翌年 /Week 12	Day 107	3	0	3
09 Mar 翌年 /Week 16	Day 139	2	0	2
01 Apr 翌年 /Week 20	Day 162	2	0	2
30 Apr 翌年 /Week 24	Day 191	3	0	3
02 Jun 翌年 /Week 28	Day 224	1	0	1

AN：膿瘍及び炎症性結節
a The study day is calculated from the date of informed consent.
HS0004 CSR Listing 1.1.1.1、Listing 1.4.1.1、Listing 6.1.2.1、Listing 6.1.3.1

翌年　6 月 2 日	治験薬最終投与。
翌年　6 月 10 日	重篤な有害事象として高度の皮膚疼痛（膿瘍及び蜂巣炎を併発し、疼痛を伴う右大腿部化膿性汗腺炎の病変）が発現した。 同日、右鼠径ひだ（正中線右側の生殖器／陰部を含む）の膿瘍の切開排膿を受けた。
翌年　6 月 14 日	白血球数が 22.5×10^9/L（基準範囲：4～10.5×10^9/L）に上昇した。
翌年　6 月 15 日	被験者は抗生物質及び鎮痛薬による治療並びに病変の外科的除去を受ける可能性のため入院した。骨盤の非造影核磁気共鳴画像法で、会陰及び大腿部の両側に炎症性浮腫が認められた。

翌 年　6 月 17 日	会陰膿瘍の切開排膿並びに外陰部周囲の創傷の切除及びデブリードマンが成功し、完了した。高度の皮膚疼痛の治療薬として doxycycline が投与された。
翌 年　6 月 21 日	会陰の培養検査で methicillin 耐性 *Staphylococcus aureus* が認められた。被験者は退院した。 疼痛を伴う外陰部化膿性汗腺炎に伴う治験薬の処置は変更なしと報告された。高度の皮膚疼痛に伴う治験薬の処置は投与中断と報告され、治験薬の投与中断後、本事象の症状は軽減した。治験薬の投与中断前、被験者は 20[redacted] 年 11 月 12 日～翌 年　6 月 2 日に BKZ 320mg を Q4W で投与されていた。 本報告時点の疼痛を伴う外陰部化膿性汗腺炎の転帰は「未回復」、皮膚疼痛の転帰は「軽快」であった。
翌 年　7 月 7 日	被験者は同意撤回のため試験を中止した。 最終連絡。

（4）　BKZ 320mg Q2W/Q4W 群

【被験者番号：[redacted]（実施国：ドイツ、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q2W/Q4W 群、有害事象名：皮膚疼痛】

被験者番号：[redacted]	性別：男性	年齢：3[redacted] 歳	初回診断：2013 年 2 月
既往歴		合併症	
腋窩及び右上腕手術、恥丘の天蓋切除、左腋窩手術、左腋窩天蓋切除、左鼠径部手術		血小板減少症、肥満、乾癬、特発性肝硬変、貧血、背部痛、睡眠障害、汗腺炎［両下肢の潰瘍（化膿性汗腺炎に関連）、両下肢の皮膚潰瘍］、リンパ球減少症、高ビリルビン血症、門脈圧亢進性胃障害、食道カンジダ症	
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
化膿性汗腺炎に起因する疼痛の悪化（皮膚疼痛）	86 日	BKZ 320mg Q2W	49 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）	
末梢性浮腫、発熱、高ビリルビン血症（1 回目）、血小板減少症、悪心、浮動性めまい、精神医学的評価異常、皮膚疼痛（重篤）、鼻咽頭炎、高ビリルビン血症（2 回目）、血小板数減少、葉酸欠乏性貧血		pantoprazole、zolpidem、carvedilol、ibuprofen	

処置及び経過	
20[redacted] 年 6 月 8 日	本試験に参加。喫煙者（喫煙歴 20 年間、平均 15 本／日）であった。
20[redacted] 年 7 月 12 日	BKZ 320mg Q2W 群に無作為化され、導入期間の初回投与を受けた。
20[redacted] 年 10 月 5 日	重篤な有害事象として中等度の皮膚疼痛（化膿性汗腺炎に起因する疼痛の悪化）が発現した。 同日、非重篤な有害事象として軽度の浮動性めまい、軽度の悪心、中等度の血小板減少症の悪化及び精神医学的評価異常が発現した。同日、浮動性めまい及び悪心は消失した。浮動性めまい及び悪心は治験薬と関連なしと判断された。
20[redacted] 年 10 月 19 日	精神医学的評価異常は消失した。本報告時点の血小板減少症の悪化の転帰は「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。
20[redacted] 年 11 月 2 日	Week 16 に維持期間の初回投与（BKZ 320mg Q4W）を受けた。 治験薬最終投与。
20[redacted] 年 11 月 10 日	被験者は化膿性汗腺炎の悪化のため入院した。疼痛の治療薬として metamizole 及び combination of naloxone and tilidine が投与された。
20[redacted] 年 11 月 22 日	皮膚疼痛は消失した。 皮膚疼痛に伴う治験薬の処置は投与中止と報告された。治験薬投与中止後、本事象の症状は軽減した。
20[redacted] 年 12 月 2 日	被験者は皮膚疼痛のため試験を中止した。 最終来院（早期中止来院）。

【被験者番号：[redacted]（実施国：カナダ、人種：白人又は先住民）、投与群：BKZ 320mg Q2W/Q4W 群、有害事象名：胃腸炎】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：3[redacted] 歳	初回診断：2019 年 4 月
既往歴		合併症	
—		肥満、線維筋痛、不安、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
胃腸炎（胃腸炎）	333 日	BKZ 320mg Q4W	継続中
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
高度	該当せず	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）	
精神医学的評価異常、インフルエンザ様疾患、甲状腺機能低下症、胃腸炎（重篤）、多形紅斑		venlafaxine、semaglutide、levothyroxine	

処置及び経過	
20[redacted] 年 5 月 10 日	本試験に参加。胃食道逆流性疾患及び胃炎の既往歴はなかった。非喫煙者であった。
20[redacted] 年 6 月 10 日	BKZ 320mg Q2W 群に無作為化され、導入期間の初回投与を受けた。
20[redacted] 年 9 月 28 日	Week 16 に維持期間の初回投与（BKZ 320mg Q4W）を受けた。
翌 年　4 月 14 日	治験薬最終投与。
翌 年　5 月 8 日	重篤な有害事象として胃腸炎が発現し、被験者は入院した。
翌 年　5 月 12 日	胸部及び腹部 X 線検査で急性の所見は認められなかった。COVID-19 検査陰性であった。
翌 年　6 月 6 日	腸内細菌パネル検査陰性であった。
翌 年　6 月 8 日	呼吸器合胞体ウイルス検査、インフルエンザ核酸検査及び COVID-19 迅速抗原検査陰性であった。胃腸炎の治療薬として loperamide、ondansetron、hyoscine 及び ciprofloxacin が投与された。 胃腸炎は治験薬最終投与後に発現したため、本事象に伴う治験薬の処置は該当せずと報告された。本報告時点の胃腸炎の転帰は「軽快」であった。
翌 年　6 月 16 日	最終来院（Week 48）。 被験者は試験を完了し、非盲検継続投与試験である HS0005 試験に移行しなかった。

【被験者番号：[redacted]（実施国：米国、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q2W/Q4W 群、有害事象名：うつ病】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：2[redacted] 歳	初回診断：2008 年
既往歴		合併症	
伝導式角膜形成術、移植型コンタクトレンズ		薬物過敏症（morphine）、食物アレルギー（ダークチェリー）、ざ瘡（顔）、頭痛（間欠性頭痛）、不安、うつ病、注意欠陥多動性障害、季節性アレルギー、円錐角膜	
有害事象名（基本語）	発現までの日数	発現時の投与	持続期間
うつ病の悪化（うつ病）	138 日	BKZ 320mg Q4W	82 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）	
疲労、うつ病（重篤）、インフルエンザ様疾患、リンパ節症、胃腸炎、汗腺炎		ibuprofen	

処置及び経過	
20[redacted] 年 10 月 7 日	本試験に参加。非喫煙者であった。
20[redacted] 年 10 月 29 日	BKZ 320mg Q2W 群に無作為化され、導入期間の初回投与を受けた。
翌 年　2 月 24 日	Week 16 に維持期間の初回投与（BKZ 320mg Q4W）を受けた。

翌 年　3 月 15 日　重篤な有害事象として、被験者の個人的な近況に起因する軽度のうつ病の悪化が発現した。うつ病の悪化は、治験実施計画書に従い重篤と判断された。うつ病の悪化の治療薬として sertraline が投与された。
eC-SSRS の回答はいずれの規定来院でも陰性であった。被験者は、翌 年　3 月 24 日に精神科医の診察を予約した。
PHQ-9 スコアを下表に示した。

Date/Visit	Study Day [a]	PHQ-9 Total Score	
		Observed Result	Change from Baseline
07 Oct 20[redacted]/Screening	Day 0	0	NA
29 Oct 20[redacted]/Baseline	Day 22	0	NA
24 Nov 20[redacted]/Week 4	Day 48	0	0
22 Dec 20[redacted]/Week 8	Day 76	0	0
21 Jan 翌年 /Week 12	Day 106	0	0
24 Feb 翌年 /Week 16	Day 140	2	2
22 Mar 翌年 /Week 20	Day 166	2	2
14 Apr 翌年 /Week 24	Day 189	5	5
12 May 翌年 /Week 28	Day 217	2	2
17 Jun 翌年 /Week 32	Day 253	1	1

NA：該当せず
a The study day is calculated from the date of informed consent.
HS0004 CSR Listing 1.1.1.1、Listing 1.4.1.1、Listing 9.6.1.1

翌 年　6 月 4 日　うつ病の悪化は消失した。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　6 月 17 日　治験薬最終投与。
翌 年　7 月 21 日　被験者は追跡不能のため試験を中止した。
最終連絡。

【被験者番号：[redacted]（実施国：米国、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q2W/Q4W 群、有害事象名：月経過多、汗腺炎】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：5[redacted]歳	初回診断：2011 年
既往歴		合併症	
扁桃炎、扁桃摘出、虫垂炎、卵巣嚢胞（右卵巣）、右卵巣摘除、右卵管摘除、帝王切開、砕石、帝王切開、尿管ステント留置を伴う膀胱鏡検査、尿管結石症、尿管ステント挿入（尿管ステント留置を伴う膀胱鏡検査）、腸球菌感染（vancomycin 耐性腸球菌）、デブリードマン（下腹部創傷切除）、腹部創傷、化膿性汗腺炎に起因する肛門膿瘍、肺炎、化膿性汗腺炎の外科的切除、化膿性汗腺炎に起因する膿瘍（外陰部／会陰）、陰唇手術、化膿性汗腺炎の切除、切開排膿（外陰部／会陰の切開及び排膿）、外陰部出血、逆行性腎盂造影、創傷閉鎖（吸引式創傷閉鎖留置を伴う会陰の切除及び移植）、化膿性汗腺炎の外科的切除、腹部脂肪層切除、腹壁形成、化膿性汗腺炎の外科的切除、砕石、化膿性汗腺炎の外科的切除、処女膜切除（部分的切除）、化膿性汗腺炎の外科的切除、砕石、胆嚢炎、胆嚢切除、化膿性汗腺炎の外科的切除		貧血（間欠性）、ワクチンアレルギー（インフルエンザ）、薬物過敏症（morphine）、薬物過敏症（compazine アレルギー）、過敏性腸症候群、腎結石症（間欠性腎結石）、薬物過敏症（prochlorperazine）、高コレステロール血症、高血圧、高尿酸血症、薬物過敏症（lisinopril）、薬物過敏症（gabapentin）、不安、薬物過敏症（lidocaine）	
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
月経過多の悪化（月経過多）、化膿性汗腺炎の悪化（汗腺炎）	月経過多：19 日 汗腺炎：115 日	月経過多：BKZ 320mg Q2W 汗腺炎：BKZ 320mg Q4W	月経過多：5 日 汗腺炎：継続中
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
月経過多：高度 汗腺炎：高度	月経過多：変更なし 汗腺炎：投与中止	月経過多：回復 汗腺炎：未回復	月経過多：関連なし 汗腺炎：関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	

月経過多（1 回目、非重篤）、子宮平滑筋腫、月経過多（2 回目、重篤）、出血性貧血、処置による疼痛、汗腺炎（重篤）	月経過多及び汗腺炎：allopurinol、combination of hydrochlorothiazide with triamterene、pravastatin、sertraline、combination of ethinylestradiol, ferrous, and norethisterone、metformin 月経過多：potassium citrate 汗腺炎：potassium chloride

処置及び経過

20[redacted] 年 12 月 22 日	本試験に参加。非喫煙者であった。
翌年　1 月 12 日	BKZ 320mg Q2W 群に無作為化され、導入期間の初回投与を受けた。
翌年　1 月 24 日	非重篤な有害事象として中等度の月経過多が発現した。月経過多の治療薬として ibuprofen が投与された。治験薬と関連なしと判断された。
翌年　1 月 29 日	被験者の報告によると、月経過多は悪化し、婦人科医の診察を受けた。同日、超音波検査で非重篤な有害事象として中等度の子宮平滑筋腫（子宮類線維症）が認められた。多量出血を止めるため、子宮頚管拡張及び子宮内掻爬が推奨された。本報告時点の子宮平滑筋腫の転帰は「未回復」であった。治験薬と関連なしと判断された。
翌年　1 月 30 日	非重篤な月経過多は重篤な有害事象へと悪化した。 同日、被験者は非重篤な有害事象である中等度の出血性貧血（急性失血性貧血）（多量出血）のため救急外来を受診し、入院した。月経過多の悪化の治療薬として bupivacaine、貧血の治療薬として slow iron が投与され、避妊のため medroxyprogesterone が投与された。
翌年　1 月 31 日	被験者は輸血を受け、子宮鏡下での拡張及び掻爬、子宮頚管内膜掻爬並びに子宮内膜掻爬のため傍頸椎ブロックを受けた。同日、非重篤な有害事象として中等度の術後痛が発現し、同日中に消失した。術後痛の治療薬として combination of hydrocodone with acetaminophen が投与された。術後痛は治験薬と関連なしと判断された。
翌年　2 月 1 日	被験者は退院した。
翌年　2 月 3 日	月経過多の悪化は消失した。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 8 日	出血性貧血は消失した。治験薬と関連なしと判断された。
翌年　5 月 4 日	Week 16 に維持期間の初回投与（BKZ 320mg Q4W）を受けた。 治験薬最終投与。
翌年　5 月 6 日	重篤な有害事象として高度の化膿性汗腺炎の悪化が発現した。 同日、被験者は右腋窩下膿瘍の切開排膿を受け、感染が発現した。感染は強い痛みを伴い、耐え難いものとなったため、被験者は更なる治療のため入院した。更なる詳細情報は得られなかった。 膿瘍及び炎症性結節の総数を下表に示した。

Date/Visit	Study Day[a]	Total AN Count	Abscess	Inflammatory Nodules
22 Dec 20[redacted] /Screening	Day 0	10	4	6
12 Jan 翌年 /Baseline	Day 21	8	2	6
25 Jan 翌年 /Week 2	Day 34	4	0	4
09 Feb 翌年 /Week 4	Day 49	4	0	4
11 Mar 翌年 /Week 8	Day 79	5	0	5
06 Apr 翌年 /Week 12	Day 105	8	1	7
04 May 翌年 /Week 16	Day 133	4	1	3

AN：膿瘍及び炎症性結節
a The study day is calculated from the date of informed consent.
HS0004 CSR Listing 1.1.1.1、Listing 1.4.1.1、Listing 6.1.2.1、Listing 6.1.3.1

	化膿性汗腺炎の悪化に伴う治験薬の処置は投与中止と報告された。治験薬の投与中止後も、本事象の症状は軽減しなかった。本報告時点の化膿性汗腺炎の悪化の転帰は「未回復」であった。
翌年　7 月 19 日	最終来院（早期中止来院）。 被験者は化膿性汗腺炎の悪化のため試験を中止した。

（5）　BKZ 320mg Q2W/Q2W 群

【被験者番号：[redacted]（実施国：日本、人種：アジア人）、投与群：BKZ 320mg Q2W/Q2W 群、有害事象名：横紋筋融解症】

被験者番号：[redacted]	性別：男性	年齢：4[redacted] 歳	初回診断：2013 年 12 月
既往歴		合併症	

虫垂炎、虫垂炎／腹腔鏡下手術、扁桃肥大、扁桃肥大／扁桃摘出及び口蓋垂切除、蓄膿、副鼻腔炎、副鼻腔炎及び蓄膿／内視鏡下経鼻副鼻腔手術、肋骨骨折、肋骨骨折手術		脂肪肝、背部痛、季節性アレルギー（花粉症）、家族性地中海熱、硝子体浮遊物、バレット食道、皮膚乾燥、足部白癬、睡眠時無呼吸症候群、亜鉛欠乏、頚動脈解離、胃食道逆流性疾患、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
横紋筋融解症（横紋筋融解症）	76 日	BKZ 320mg Q2W	10 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）	
裂傷、口腔カンジダ症、接触性皮膚炎（1 回目）、横紋筋融解症（重篤）、脂漏性角化症、皮膚乳頭腫、筋肉痛、接触性皮膚炎（2 回目）、接触性皮膚炎（3 回目）		combination of camphor, enoxolone, levomenthol, and methyl salicylate、felbinac、ketoprofen、colchicine、mucopolysaccharide polysulfuric acid ester、tranilast、terbinafine、epinastine、fluorometholone、polaprezinc、azelnidipine with olmesartan、*Escherichia coli* with hydrocortisone、esomeprazole、doxycycline、bilastine、hydrocortisone	

処置及び経過

12年前 (日付不明)	家族性地中海熱の疑いの治療薬として colchicine 0.5mg/日の投与を開始した。12 年前 10 月 7 日以降、詳細不明の副作用のため colchicine の用量が 1mg/週に減量された。その後、遺伝子検査で家族性地中海熱の診断が確定した。
20[redacted] 年 3 月 17 日	本試験に参加。喫煙者（喫煙歴 25 年 7 ヵ月、電子たばこを平均 20 本／日）であった。 化膿性汗腺炎の治療薬として、併用被疑薬である doxycycline の投与を開始した。
20[redacted] 年 4 月 14 日	BKZ 320mg Q2W 群に無作為化され、導入期間の初回投与を受けた。
20[redacted] 年 6 月 28 日	重篤な有害事象として高度の横紋筋融解症が発現した。 治験責任医師によると、colchicine の服用中に下痢が発現した。横紋筋融解症の発現の数日前、下痢は更に高度なものとなった。下痢は 20[redacted] 年 6 月 26 日から 20[redacted] 年 6 月 28 日まで持続した。20[redacted] 年 6 月 27 日、被験者は発汗及び脱水があるにも関わらず、十分な量の水を飲まず、適切な水分補給をしなかった。 同日、筋力低下及び体の脱力感が発現した。
20[redacted] 年 6 月 29 日	被験者の体力は低下し、歩行困難が発現した。しびれ感、発熱又は悪心は認められなかった。被験者は入院した。被験者の状態は高度の横紋筋融解症と診断された。入院時、血清尿素窒素又はクレアチニンの異常は認められなかった。 臨床検査の結果、CRP 0.34mg/dL（基準範囲：上限値 0.30mg/dL）、AST 31U/L（基準範囲：11～32U/L)、ALT 47U/L（基準範囲：5～37U/L）、カリウム 2.1mEq/L（基準範囲：3.6～5.0mEq/L）、クレアチンホスホキナーゼ 437U/L（基準範囲：上限値 220U/L）、白血球数 10200/mL（基準範囲：3200～8400/mL）、好中球数 68.3%（基準範囲：42.6%～58.9%）、ミオグロビン 219ng/mL（基準範囲：上限値 65ng/mL）、クロール 110mEq/L（基準範囲：98～108mEq/L）、無機リン 2.6mg/dL（基準範囲：2.7～4.4mg/dL）、活性化部分トロンボプラスチン時間 25.3 秒（基準範囲：26.9～38.1 秒）、血中ブドウ糖111mg/dL（基準範囲：70～110mg/dL）、推定糸球体濾過率 91.8（基準範囲下限値：90）（単位及び基準範囲上限値の報告なし）及びナトリウム 144mEq/L（基準範囲：135～147mEq/L）であった。同日、血液検査の結果、低ナトリウム血症及び血中ミオグロビン高値が認められた。 同日から 20[redacted] 年 6 月 30 日まで、被験者は静脈内注射（詳細不明）を受けた。
20[redacted] 年 6 月 30 日	臨床検査の結果、CRP 0.54mg/dL、クレアチンホスホキナーゼ 692U/L、AST 35U/L、カリウム 3.8mEq/L、ミオグロビン 302ng/mL、血中ブドウ糖 91mg/dL、推定糸球体濾過率89.13 及びナトリウム 141mEq/L であった。
20[redacted] 年 7 月 1 日	臨床検査の結果、クレアチンホスホキナーゼ 781U/L、カリウム 4.0mEq/L、ミオグロビン 130ng/mL、推定糸球体濾過率 83.05、尿素窒素 6.5mg/dL（基準範囲：8～20mg/dL）及びナトリウム 142mEq/L であった。同日、臨床検査値が改善したため、被験者は退院した。
20[redacted] 年 7 月 5 日	被験者は経過観察のため病院を受診した。臨床検査の結果、CRP 0.22mg/dL、AST 32U/L、ALT 67U/L、クレアチンホスホキナーゼ 232U/L、カリウム 4.0mEq/L、白血球数 9500/mL、好中球数 33.6%、ミオグロビン 63ng/mL、クロール 104mEq/L、推定糸球体濾過率 74.83、尿素窒素 17.4mg/dL 及びナトリウム 139mEq/L であった。臨床検査の結果から、更なる経過観察は不要と判断された。

20[redacted] 年 7 月 7 日	臨床検査の結果、ALT 67U/L、総コレステロール 261（単位及び基準範囲の報告なし）、血清ブドウ糖 105（単位及び基準範囲の報告なし）及びカリウム 4.6mEq/L であった。 ALT 高値は筋損傷に起因する可能性があると報告された。併用被疑薬である colchicine 及び doxycycline の投与は継続された。 横紋筋融解症は消失した。本事象に伴う治験薬の処置は投与中断と報告された［直近の治験薬投与は 20[redacted] 年 6 月 23 日（Week 10）］。
20[redacted] 年 7 月 21 日	治験薬投与を再開した（Week 14）。横紋筋融解症の治療のため、電解質の注射及び combination of ascorbic acid, riboflavin with thiamine and paracetamol の投与を受けた。 被験者に筋ジストロフィーの家族歴はなかった。また、横紋筋融解症の発現前に激しい運動をしていなかった。治験責任医師は、横紋筋融解症を colchicine 及び doxycycline の投与と関連ありと判断した。治験責任医師は、本事象の発現が colchicine に起因したことを強く疑ったが、治験薬及び薬物相互作用（下痢の悪化を誘発した可能性がある）に起因する可能性を完全には否定しなかった。治験責任医師は、被験者の居住地の高温多湿の気候及び事象発現前の大量発汗といった要因のため、低カリウム血症を誘発した高度の下痢及び脱水に続いて横紋筋融解症が発現したことを疑った。下痢（colchicine の副作用）は、横紋筋融解症が発現する 2～3 日前から悪化し始めた（被験者は家族性地中海熱の管理のため colchicine を服用していた）。被験者は日本酒を摂取したが、横紋筋融解症の発現前に日本酒を飲むことはほとんどなかった（アルコールの吸収は脱水のリスク因子である）。また、報告によると、被験者は事象の発現前に 1 日に何度も長時間の入浴をしており、過去に筋肉痛（colchicine の副作用と疑われる）があった。
20[redacted] 年 8 月 4 日	Week 16 に維持期間の初回投与（BKZ 320mg Q2W の継続投与）を受けた。
翌年　1 月 2 日	非重篤な有害事象として軽度の筋肉痛が発現した。
翌年　1 月 19 日	筋肉痛は消失した。治験薬と関連なしと報告された。
翌年　3 月 2 日	治験薬最終投与。
翌年　3 月 16 日	最終来院（Week 48）。 被験者は試験を完了し、非盲検継続投与試験である HS0005 試験に移行した。

【被験者番号：[redacted]（実施国：ハンガリー、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q2W/Q2W 群、有害事象名：半月板損傷】

被験者番号：[redacted]	性別：男性	年齢：2[redacted] 歳	初回診断：2017 年
既往歴		合併症	
上肢骨折（左上肢骨折）、ざ瘡、アテローム外科手術		ラクトース不耐性、洞結節機能不全	
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
半月板障害（半月板損傷）	79 日	BKZ 320mg Q2W	3 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
軽度	変更なし	回復	関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
関節痛、口腔真菌感染（1 回目）、扁桃炎、半月板損傷（重篤）、口腔真菌感染（2 回目）、鼻咽頭炎（1 回目）、挫傷、鼻咽頭炎（2 回目）、鼻咽頭炎（3 回目）、発熱、下痢、滑膜炎		amoxicillin	

処置及び経過	
20[redacted] 年 9 月 10 日	本試験に参加。非喫煙者であった。
20[redacted] 年 9 月 24 日	BKZ 320mg Q2W 群に無作為化され、導入期間の初回投与を受けた。
20[redacted] 年 10 月 10 日	非重篤な有害事象として軽度の関節痛（左膝痛）が発現した。また、半月板障害が発現した。関節痛の治療薬として naproxen が投与された。本報告時点の関節痛の転帰は「軽快」であった。関節痛は治験薬と関連なしと判断された。
20[redacted] 年 12 月 11 日	重篤な有害事象として軽度の半月板損傷が発現した。 被験者は膝の外科手術のため入院した。左膝の X 線検査で臨床的に重要な変化は認められなかった。
20[redacted] 年 12 月 12 日	被験者は左膝の外科手術を受けた。半月板損傷の治療薬として niflumic acid 及び pantoprazole が投与され、左膝の外科手術に伴う予防薬として enoxaparin が投与された。
20[redacted] 年 12 月 13 日	被験者は退院した。 半月板損傷は消失した。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　1 月 14 日	Week 16 に維持期間の初回投与（BKZ 320mg Q2W の継続投与）を受けた。

翌年　3月9日	非重篤な有害事象として軽度の左膝挫傷が発現した。左膝挫傷の治療薬として diclofenac 及び enoxaparin が投与された。同日、左膝挫傷は消失した。治験薬と関連なしと判断された。
翌年　3月10日	被験者は左膝の X 線検査を受けた（結果の報告なし）。
翌年　6月22日	被験者は左膝の穿刺を受けた。
翌年　6月29日	被験者は左膝の制御についての検査を受けた。
翌年　8月10日	治験薬最終投与。
翌年　8月26日	最終来院（Week 48）。 被験者は試験を完了し、非盲検継続投与試験である HS0005 試験に移行した。

【被験者番号：[redacted]（実施国：フランス、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q2W/Q2W、有害事象名：バルトリン腺炎】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：3[redacted]歳	初回診断：2016 年
既往歴		合併症	
—		関節痛［関節痛（手及び膝）］、口腔ヘルペス	
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
右バルトリン腺炎（バルトリン腺炎）	239 日	BKZ 320mg Q2W	15 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）	
血小板増加症、異汗性湿疹（1 回目）、湿疹、口腔カンジダ症、異汗性湿疹（2 回目）、バルトリン腺炎（重篤）、尿失禁		etonogestrel、varenicline	

処置及び経過	
20[redacted]年12月7日	本試験に参加。喫煙者（喫煙歴 12 年間、平均 10 本／日）であった。
翌年　1月4日	BKZ 320mg Q2W 群に無作為化され、導入期間の初回投与を受けた。
翌年　4月26日	Week 16 に維持期間の初回投与（BKZ 320mg Q2W の継続投与）を受けた。
翌年　8月30日	治験薬投与のための来院時、激しい外陰部痛が発現した。検査で、外陰部内側の腫瘤及び右外陰唇の大きな腫脹（長さ 5cm、幅 3cm）が認められた。 重篤な有害事象として高度の右バルトリン腺炎が発現し、被験者は入院した。臨床検査は行われなかった。同日、被験者は全身麻酔下で右小陰唇膿瘍の平坦化のための外科手術を受け、ヨードホルムガーゼを充填した。被験者は退院した。治療薬の投与はなかった。創傷は、在宅で看護師により 1 週間毎日治療された。被験者にバルトリン嚢腫の既往歴はなかった。 右バルトリン腺炎に伴う治験薬の処置は投与中断と報告された。治験薬の投与中断後、本事象の症状は軽減した。治験薬の投与中断前、被験者は翌年　1月4日～翌年　8月16日に BKZ 320mg を Q2W で投与され、次回の BKZ 投与日は翌年　8月30日であったが、重篤な有害事象のため延期された。
翌年　9月3日	治験薬投与を再開した。
翌年　9月13日	右バルトリン腺炎は消失した。治験責任医師は、事象の消失後に血液検査が行われていないことを確認した。
翌年　11月22日	治験薬最終投与。
翌年　12月6日	最終来院（Week 48）。 被験者は試験を完了し、非盲検継続投与試験である HS0005 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 320mg Q2W/Q2W 群、有害事象名：膿疱性皮疹】

被験者番号：[redacted]	性別：男性	年齢：2[redacted]歳	初回診断：2019 年
既往歴		合併症	
左臀部及び陰嚢結節切除、左鼠径部瘻孔切除		丘疹膿疱性酒さ、肥満、ざ瘡［尋常性ざ瘡（背部）］、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（グレード 1）	
有害事象名（基本語）	発現までの日数	発現時の投与	持続期間

薬剤誘発性全身性膿疱性皮疹（膿疱性皮疹）	154 日	BKZ 320mg Q2W	186 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
中等度	投与中止	回復	関連あり
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
血中ブドウ糖増加、耳感染、靭帯損傷、脂漏性皮膚炎、インフルエンザ様疾患、非感染性結膜炎、毛包炎、脂肪肝、外耳炎、消化管感染、感染性下痢、膿疱性皮疹（重篤）、汗腺炎、歯肉炎、処置による疼痛、帯状疱疹		metronidazole	

処置及び経過

20[redacted] 年 5 月 12 日	本試験に参加。非喫煙者であった。
20[redacted] 年 6 月 15 日	BKZ 320mg Q2W 群に無作為化され、導入期間の初回投与を受けた。
20[redacted] 年 9 月 (日付不明)	わずかな膿疱性皮疹が発現し始めた。
20[redacted] 年 10 月 6 日	Week 16 に維持期間の初回投与（BKZ 320mg Q2W の継続投与）を受けた。
20[redacted] 年 11 月 1 日	重篤な膿疱性皮疹発現前の治験薬最終投与。
20[redacted] 年 11 月 15 日	重篤な有害事象として中等度の膿疱性皮疹（薬剤誘発性全身性膿疱性皮疹）が、胸部、腹部、背部、上肢、下肢及び頚部に発現した。 非重篤な有害事象として中等度の化膿性汗腺炎の悪化が発現した。治験責任医師によると、被験者の化膿性汗腺炎は大きく進行しており、全身に炎症性結節及び膿瘍が認められた。
20[redacted] 年 11 月 26 日	被験者は再度診察を受け、改善は認められなかった。同日、皮膚生検で薬剤誘発性発疹が認められた。その他の検査は行われなかった。全身性膿疱性皮疹の治療薬として combination of fluprednidene with nystatin, nystatin, and clindamycin、膿疱性皮疹の治療薬として cetirizine、薬剤誘発性全身性膿疱性皮疹の治療薬として betamethasone 及び doxycycline、生検に伴う疼痛の治療薬として ibuprofen がそれぞれ投与された。被験者によると、今回の膿疱性皮疹のエピソードより前に皮膚反応が発現したことはなかった。
20[redacted] 年 12 月 22 日	被験者は化膿性汗腺炎病変の切開排膿を受けた。化膿性汗腺炎の悪化は消失した。治験薬と関連なしと判断された。 治験責任医師によると、ibuprofen 投与に伴う発疹の悪化はなかったため、ibuprofen と発疹の関連性は除外できると考えられた。COVID-19 ワクチン（2 回目）は 20[redacted] 年 7 月（日付不明）に接種され、発疹は 20[redacted] 年 11 月（日付不明）に発現したため、関連性は疑われなかった。被験者に免疫不全（化膿性汗腺炎を除く）の診断はなく、パラメータについては経過観察後にも再評価した。治験責任医師によると、脂漏性皮膚は脂漏性皮膚炎（慢性疾患）に加えて毛包炎の原因となる。治験責任医師によると、発疹は尋常性ざ瘡又は酒さの一部ではなく、全身性の毛包の炎症から進行して現れたものであり、治験薬を除き、皮疹の原因について妥当に説明し得るものはなかった。基礎疾患として空腹時血中ブドウ糖上昇のみが認められたが、本事象のような皮膚疾患を説明し得るものではなかった。
翌 年　4 月 1 日	最終来院（安全性追跡調査来院）。 被験者は重篤な膿疱性皮疹のため試験を中止した。
翌 年　5 月 19 日	膿疱性皮疹は消失した。本事象に伴う治験薬の処置は投与中止と報告された。治験薬の投与中止後、本事象の症状は軽減した。

【被験者番号：[redacted]（実施国：ドイツ、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q2W/Q2W 群、有害事象名：裂肛、痔瘻】

被験者番号：[redacted]	性別：男性	年齢：3[redacted] 歳	初回診断：2013 年
既往歴		合併症	
左腋窩膿瘍の外科的切除、歯牙破折（大臼歯破折）、破折した大臼歯の除去		不安障害	
有害事象名（基本語）	発現までの日数	発現時の投与	持続期間
慢性後方裂肛（裂肛） 短い括約筋間痔瘻（痔瘻）	裂肛：148 日 痔瘻：148 日	裂肛：BKZ 320mg Q2W 痔瘻：BKZ 320mg Q2W	裂肛：134 日 痔瘻：134 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係

裂肛：中等度 痔瘻：中等度	裂肛：変更なし 痔瘻：変更なし	裂肛：回復 痔瘻：回復	裂肛：関連なし 痔瘻：関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
鼻咽頭炎、口腔カンジダ症、血管腫、宿酔、毛包炎、裂肛（重篤）、痔瘻（重篤）		colecalciferol、paroxetine	

処置及び経過	
20[redacted]年 11 月 5 日	本試験に参加。喫煙者（喫煙歴 21 年、平均 12 本/日）であった。
20[redacted]年 11 月 20 日	BKZ 320mg Q2W 群に無作為化され、導入期間の初回投与を受けた。
翌年　3 月 11 日	Week 16 に維持期間の初回投与（BKZ 320mg Q2W の継続投与）を受けた。
翌年　4 月 16 日	重篤な有害事象として中等度の裂肛及び痔瘻が発現した。 肛門括約筋周囲の疼痛が発現した。被験者の症状は、短い括約筋間痔瘻を伴う慢性後方裂肛と診断された。被験者に裂肛、便秘又は甲状腺機能低下症の既往歴はなく、炎症性腸疾患の既往歴又は家族歴もなかった。
翌年　4 月 23 日	治験薬最終投与。
翌年　5 月 5 日	被験者は COVID-19 ワクチンの接種を受けた。
翌年　5 月 12 日	裂肛の超音波検査が行われた（結果の報告なし）。
翌年　6 月 8 日	裂肛及び痔瘻の外科的除去のため、被験者は入院した。
翌年　6 月 10 日	被験者は退院した。
翌年　8 月 27 日	裂肛及び痔瘻は消失した。これらの事象に伴う治験薬の処置は変更なしと報告された。
翌年　9 月 3 日	最終来院（安全性追跡調査来院）。 被験者は効果不十分のため同意撤回し、試験を中止した。

【被験者番号：[redacted]（実施国：ポーランド、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q2W/Q2W 群、有害事象名：リンパ浮腫】

被験者番号：[redacted]	性別：男性	年齢：4[redacted]歳	初回診断：2005 年
既往歴		合併症	
高コレステロール血症、腋窩化膿性汗腺炎病変の除去、糖尿病性足病変のデブリードマン		2 型糖尿病、高血圧、糖尿病性足病変、血管障害	
有害事象名（基本語）	発現までの日数	発現時の投与	持続期間
両下肢のリンパ浮腫（リンパ浮腫）	281 日	BKZ 320mg Q2W	43 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）	
慢性腎臓病、肥満、リンパ浮腫（重篤）、5 型高脂血症、高カリウム血症		metformin、simvastatin、combination of amlodipine, indapamide, and perindopril、Humalog Mix 25、insulin lispro、nebivolol、rosuvastatin	

処置及び経過	
20[redacted]年 8 月 20 日	本試験に参加。非喫煙者であった。
20[redacted]年 9 月 24 日	BKZ 320mg Q2W 群に無作為化され、導入期間の初回投与を受けた。
翌年　1 月 14 日	Week 16 に維持期間の初回投与（BKZ 320mg Q2W の継続投与）を受けた。
翌年　3 月 10 日	被験者の症状は中等度の慢性腎臓病と診断された。本報告時点の慢性腎臓病（非重篤な有害事象）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 (日付不明)	重篤な有害事象として中等度のリンパ浮腫（下肢）が発現した。
翌年　7 月 16 日	被験者は入院した。当初は心不全が疑われたが、確定診断には至らなかった。病院での既往歴によると、約 1 ヵ月前から両下肢のリンパ浮腫及び身体的活動耐性低下が認められていた。同日、胸部 X 線検査の結果は正常であり、心エコー像からは臨床的に重要な弁逆流は認められなかった。臨床検査（基準範囲の報告なし）の結果、グリコヘモグロビン 8.67%、C-反応性蛋白 33.75mg/L、フィブリン D ダイマー2.072ng/mL、血中ブドウ糖 280mg/dL、血中クレアチニン 1.3mg/dL 及び脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント 187.5pg/mL であった。両下肢のリンパ浮腫の治療薬として spironolactone、levofloxacin 及び enoxaparin が投与された。
翌年　7 月 21 日	非重篤な有害事象として 5 型高脂血症が認められた。5 型高脂血症の治療薬として rosuvastatin が投与された。本報告時点の本事象の転帰は「軽快」であった。治験薬と関連なしと判断された。同日、被験者は全体的に良好な状態で退院した。

翌 年　7 月 29 日	非重篤な有害事象として高カリウム血症が発現した。本報告時点の本事象の転帰は「軽快」であった。治験薬と関連なしと判断された。 治験責任医師によると、被験者には両下肢のリンパ浮腫の増悪因子（直近の旅行、長期間の無活動、窮屈な衣服の着用、静脈不全、脂肪性浮腫、食塩摂取量の増加、又は鼠径部のリンパ節症等）は認められなかった。本事象の症状は治験実施医療機関への来院前に消失したため、本事象を引き起こした要因の有無を確認することは不可能であった。 リンパ浮腫の原因は不明であり、重篤な有害事象と慢性腎臓病との関連性の有無も不明であった。 治験薬最終投与。
翌 年　8 月 12 日	リンパ浮腫は消失した。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　9 月 6 日	最終来院（Week 48）。 被験者は試験を完了し、非盲検継続投与試験である HS0005 試験に移行した。

【被験者番号：[redacted]（実施国：カナダ、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q2W/Q2W 群、有害事象名：汗腺炎】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：3[redacted] 歳	初回診断：2014 年
既往歴		合併症	
気管支炎、手根管症候群（右手首の手根管症候群）、手根管減圧術（右手首）、失神（3 エピソードの失神）		喘息、心雑音、近視、胃食道逆流性疾患、頭痛、肥満、ざ瘡、糖尿病、関節痛（下肢の関節痛）、筋肉痛（下肢の筋肉痛）	
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
化膿性汗腺炎の増悪（汗腺炎）	不明	BKZ 320mg Q2W	継続中
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
高度	投与中止	未回復	関連あり
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
汗腺炎（重篤）、便秘（1 回目）、迷路炎、レンサ球菌性咽頭炎、下痢、便秘（2 回目）		併用薬についての報告なし	

処置及び経過

20[redacted] 年 1 月 20 日	本試験に参加。喫煙者（喫煙歴 20 年間、平均 20 本／日）であった。
20[redacted] 年 2 月 3 日	BKZ 320mg Q2W 群に無作為化され、導入期間の初回投与を受けた。
20[redacted] 年 5 月 25 日	Week 16 に維持期間の初回投与（BKZ 320mg Q2W の継続投与）を受けた。 治験薬最終投与。
年月日不明	重篤な有害事象として高度の化膿性汗腺炎の増悪が発現した。 被験者には直近の化膿性汗腺炎の再燃／増悪があった。被験者は病院に 2 泊し、経口抗生物質を投与された。その後、抗生物質の静脈内投与を開始した。 化膿性汗腺炎の増悪に伴う治験薬の処置は投与中止と報告された。本報告時点の本事象の転帰は「未回復」であった。 膿瘍及び炎症性結節の総数を下表に示した。

Date/Visit	Study Day[a]	Total AN Count	Abscess	Inflammatory Nodules
20 Jan 20[redacted] /Screening	Day 0	29	5	24
03 Feb 20[redacted] /Baseline	Day 14	33	5	28
17 Feb 20[redacted] /Week 2	Day 28	32	5	27
02 Mar 20[redacted] /Week 4	Day 41	33	4	29
30 Mar 20[redacted] /Week 8	Day 69	24	4	20
29 Apr 20[redacted] /Week 12	Day 99	20	4	16
25 May 20[redacted] /Week 16	Day 125	18	4	14

AN：膿瘍及び炎症性結節
a The study day is calculated from the date of informed consent.
HS0004 CSR Listing 1.1.1.1、Listing 1.4.1.1、Listing 6.1.2.1、Listing 6.1.3.1

20[redacted] 年 6 月 8 日	最終来院。 被験者は化膿性汗腺炎の増悪のため、試験を中止した。

（6） PBO 群

【被験者番号：[redacted]（実施国：カナダ、人種：白人）、投与群：PBO 群、有害事象名：人工流産】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：3[redacted] 歳	初回診断：2019 年 2 月
既往歴		合併症	
慢性扁桃炎、扁桃摘出、尿路感染（再発性）、異所性妊娠、左卵巣及び卵管摘除		近視、不安、うつ病（軽度）	
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
選択的妊娠中絶（人工流産）	119 日	PBO	1 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
軽度	該当せず	回復	関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
精神医学的評価異常、人工流産（重篤）		norethisterone	

処置及び経過

20[redacted] 年 10 月 8 日	本試験に参加。元喫煙者［喫煙歴 20 年間（20年前 ～20[redacted] 年 6 月）、平均 20 本／日］であった。
20[redacted] 年 11 月 11 日	PBO 群に無作為化され、導入期間の初回投与を受けた。 同日、尿妊娠検査（絨毛性ゴナドトロピン-β）陰性であった。避妊のため、ethinylestradiol with levonorgestrel が投与された（翌 年 1 月 11 日まで継続）。
20[redacted] 年 12 月 10 日	妊娠検査陰性であった。
翌 年 1 月 (日付不明)	被験者は妊娠した（妊娠前の母体の曝露及び妊娠時の母体の曝露）。
翌 年 1 月 7 日	妊娠検査陰性であった。
翌 年 2 月 3 日	妊娠検査陰性であった。
翌 年 2 月 18 日	治験薬の投与を受けた（治験薬最終投与）。
翌 年 3 月 3 日	妊娠が確定した。被験者の最終月経日は 翌 年 1 月 12 日であり、出産予定日は 翌年 10 月 19 日と計算された。
翌 年 3 月 4 日	妊娠検査陽性であった。被験者は妊娠前及び妊娠前期に治験薬の曝露を受けた。治験責任医師によると、被験者は経口避妊薬の服用を遵守していなかった。 同日、治験実施計画書からの逸脱（妊娠の確定）のため、被験者は試験を中止した（早期中止）。
翌 年 3 月 9 日	人工流産（選択的妊娠中絶）を実施した（重篤な有害事象）。妊娠期間は 8 週間と 1 日であった。 人工流産は治験薬最終投与後に発現したため、本事象に伴う治験薬の処置は該当せずと報告された。同日、人工流産の転帰は「回復」であった。
翌 年 7 月 8 日	最終来院（安全性追跡調査来院）。

（7） PBO/BKZ 320mg Q2W 群

【被験者番号：[redacted]（実施国：フランス、人種：白人）、投与群：PBO/BKZ 320mg Q2W 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：2014 年 11 月
既往歴		合併症	
—		ざ瘡、肥満、蜂巣炎、脱毛症	
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
バイパス手術に起因する腹痛（腹痛）	112 日	BKZ 320mg Q2W	4 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
高度	変更なし	回復	関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
月経遅延、上腹部痛、頭痛、嚢胞性ざ瘡、腹痛（重篤）、コロナウイルス感染、脊柱後弯症、脊柱前弯症		drospirenone with ethinylestradiol、enoxaparin、levofloxacin、pantoprazole、paracetamol、sucralfate	

処置及び経過

20[redacted] 年 5 月 11 日	本試験に参加。胃食道逆流性疾患又は腹痛の既往歴はなかった。非喫煙者であった。
20[redacted] 年 5 月 31 日	PBO 群に無作為化され、導入期間の初回投与を受けた。
20[redacted] 年 8 月 1 日	軽度の心窩部痛が発現した。
20[redacted] 年 9 月 20 日	Week 16 に維持期間の初回投与（BKZ 320mg Q2W）を受けた。
翌年　1 月 1 日	軽度の心窩部痛は消失した。治験薬と関連なしと判断された。
翌年　1 月 6 日	被験者は過体重のためバイパス手術を受けた。手術は外来で実施され、入院を要さなかった。
翌年　1 月 7 日	enoxaparin、pantoprazole、paracetamol 及び sucralfate が投与された。
翌年　1 月 9 日	重篤な有害事象として高度の腹痛が発現した。 被験者はバイパス手術に起因する高度の腹痛のため入院した。
翌年　1 月 10 日	被験者は腹部及び骨盤スキャンを受けた（結果の報告なし）。治験責任医師は、被験者が術後治療の他に、追加の治療を受けていないことを確認した。
翌年　1 月 12 日	被験者は再度腹部及び骨盤スキャンを受け、結果は正常であった。 腹痛は消失した。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　4 月 20 日	治験薬最終投与。
翌年　5 月 3 日	最終来院（Week 48）。 被験者は試験を完了し、非盲検継続投与試験である HS0005 試験に移行した。

【被験者番号：[redacted]（実施国：カナダ、人種：白人）、投与群：PBO/BKZ 320mg Q2W 群、有害事象名：虫垂炎】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：5[redacted] 歳	初回診断：2020 年 2 月
既往歴		合併症	
異所性妊娠（左卵管異所性妊娠）、卵管摘除、妊娠、子宮下部帝王切開、胆嚢炎、腹腔鏡下胆嚢切除、自然流産（妊娠前期自然流産）、関節痛（右膝痛）、右膝関節鏡検査、減量手術		うつ病、肥満、手根管症候群、薬物過敏症（codeine アレルギー）、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
虫垂炎-腹腔鏡下虫垂切除（虫垂炎）	163 日	BKZ 320mg Q2W	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）	
尿路感染、片頭痛、間擦疹、紅斑、虫垂炎（重篤）		calcium、multivitamins (other combinations)、levothyroxine、ketoconazole、bupropion	

処置及び経過	
20[redacted] 年 10 月 15 日	本試験に参加。元喫煙者（30 年間、平均 25 本／日）であり、20[redacted] 年 9 月に禁煙した。
20[redacted] 年 11 月 5 日	PBO 群に無作為化され、導入期間の初回投与を受けた。
翌年　2 月 25 日	Week 16 に維持期間の初回投与（BKZ 320mg Q2W）を受けた。
翌年　8 月 5 日	被験者は腹痛のため腹部コンピュータ断層撮影スキャンを受けた。
翌年　8 月 6 日	重篤な有害事象として中等度の虫垂炎が発現した。 被験者は中等度の虫垂炎のため入院した。同日、被験者は腹腔鏡下虫垂切除を受けた。 入院中、治療薬は投与されなかった。
翌年　8 月 7 日	被験者は退院した。 虫垂炎は消失した。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　9 月 23 日	治験薬最終投与。
翌年　10 月 7 日	最終来院（Week 48）。 被験者は試験を完了し、非盲検継続投与試験である HS0005 試験に移行した。

1.3.11　日本人集団での結果

本試験は日本も参加した国際共同試験であり、日本人集団での試験成績を以下に要約した。

（1）　被験者の内訳

全体集団及び日本人集団の被験者の内訳を表 1.3-28（導入期間、RS）及び表 1.3-29（維持期間、MS）に示した。

日本人集団の被験者の内訳（RS）は、全体集団とおおむね同様であった。日本人集団と全体集団の間で認められた被験者の内訳の違いは、有効性及び安全性の結果に影響を及ぼすものではないと考えられた。日本人集団の被験者数は 27 例（全体集団の約 5%）と少なかったため（表 1.3-5）、全体集団との比較については注意が必要である。

全体集団 509 例中、27 例が日本人被験者であった。投与群別の日本人被験者の内訳は、BKZ 320mg Q4W 群で 144 例中 6 例、BKZ 320mg Q2W 群で 291 例中 17 例、PBO 群で 74 例中 4 例であった。BKZ 320mg Q2W 群の日本人被験者 1 例が、同意撤回（有害事象に起因しない）のため導入期間で試験を中止した。日本人被験者 27 例中 26 例が維持期間を開始した。このうち BKZ 320mg Q2W/Q2W 群の 1 例が、その他の理由のため維持期間で試験を中止した。

表 1.3-28　全体集団及び日本人集団の被験者の内訳（導入期間）−RS

	PBO 群 n (%)	BKZ 320mg Q4W 群 n (%)	BKZ 320mg Q2W 群 n (%)	全 BKZ 群 n (%)	全被験者 n (%)
全体集団	N=74	N=144	N=291	N=435	N=509
導入期間開始例	74 (100)	142 (98.6)	290 (99.7)	432 (99.3)	506 (99.4)
導入期間完了例	69 (93.2)	133 (92.4)	262 (90.0)	395 (90.8)	464 (91.2)
導入期間中止例	5 (6.8)	9 (6.3)	28 (9.6)	37 (8.5)	42 (8.3)
中止理由					
有害事象	1 (1.4)	1 (0.7)	9 (3.1)	10 (2.3)	11 (2.2)
効果不十分	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)
治験実施計画書からの逸脱	1 (1.4)	0	1 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.4)
追跡不能	1 (1.4)	0	3 (1.0)	3 (0.7)	4 (0.8)
同意撤回 (有害事象に起因しない)	2 (2.7)	8 (5.6)	12 (4.1)	20 (4.6)	22 (4.3)
その他	0	0	2 (0.7)	2 (0.5)	2 (0.4)
導入期間完了/維持期間非移行例	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)
中止理由					
同意撤回 (有害事象に起因しない)	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)
日本人集団	N=4	N=6	N=17	N=23	N=27
導入期間開始例	4 (100)	6 (100)	17 (100)	23 (100)	27 (100)
導入期間完了例	4 (100)	6 (100)	16 (94.1)	22 (95.7)	26 (96.3)
導入期間中止例	0	0	1 (5.9)	1 (4.3)	1 (3.7)
中止理由					
同意撤回 (有害事象に起因しない)	0	0	1 (5.9)	1 (4.3)	1 (3.7)

表 1.3-28　全体集団及び日本人集団の被験者の内訳（導入期間）–RS（続き）

	PBO 群 n (%)	BKZ 320mg Q4W 群 n (%)	BKZ 320mg Q2W 群 n (%)	全 BKZ 群 n (%)	全被験者 n (%)
導入期間完了/維持期間非移行例	0	0	0	0	0

BKZ：ビメキズマブ、IMP：治験薬、ITP：導入期間、MTP：維持期間、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団
Note: A participant was considered to have started the ITP if they received the first dose of IMP. A participant was considered to have completed the ITP if they had a Week 16 Visit, or if they failed to attend the Week 16 Visit but attended at least 1 visit in the MTP.
Note: Participants were randomized at Baseline to 1 of 4 treatment sequences, with treatment switched after the ITP for the PBO/BKZ 320mg Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups, starting at Week 16. Participants were summarized according to randomized treatment as allocated at Baseline.
Note: Bimekizumab 320mg Q2W participants were pooled from the BKZ 320mg Q2W/Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups.
HS0004 CSR Table 1.1.2.1、Table 1.1.2.1.J

表 1.3-29　全体集団及び日本人集団の被験者の内訳（維持期間）–MS

	PBO/BKZ 320mg Q2W 群 n (%)	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 n (%)	BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 n (%)	BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 n (%)	全被験者 n (%)
全体集団	N=69	N=133	N=130	N=131	N=463
維持期間開始例	69 (100)	133 (100)	130 (100)	131 (100)	463 (100)
維持期間完了例	61 (88.4)	109 (82.0)	107 (82.3)	110 (84.0)	387 (83.6)
維持期間中止例	8 (11.6)	24 (18.0)	23 (17.7)	21 (16.0)	76 (16.4)
中止理由					
有害事象	0	7 (5.3)	6 (4.6)	4 (3.1)	17 (3.7)
効果不十分	0	4 (3.0)	2 (1.5)	2 (1.5)	8 (1.7)
治験実施計画書からの逸脱	0	0	2 (1.5)	1 (0.8)	3 (0.6)
追跡不能	2 (2.9)	3 (2.3)	1 (0.8)	2 (1.5)	8 (1.7)
同意撤回 (有害事象に起因しない)	6 (8.7)	9 (6.8)	10 (7.7)	11 (8.4)	36 (7.8)
その他	0	1 (0.8)	2 (1.5)	1 (0.8)	4 (0.9)
日本人集団	N=4	N=6	N=5	N=11	N=26
維持期間開始例	4 (100)	6 (100)	5 (100)	11 (100)	26 (100)
維持期間完了例	4 (100)	6 (100)	5 (100)	10 (90.9)	25 (96.2)
維持期間中止例	0	0	0	1 (9.1)	1 (3.8)
中止理由					
その他	0	0	0	1 (9.1)	1 (3.8)

BKZ：ビメキズマブ、IMP：治験薬、ITP：導入期間、MS：維持期間解析対象集団、MTP：維持期間、PBO：プラセボ
Note: A participant was considered to have started the MTP if they received any dose of IMP in the MTP. A participant was considered to have completed the MTP if they had completed the study.
Note: Participants were randomized at Baseline to 1 of 4 treatment sequences, with treatment switched after the ITP for the PBO/BKZ 320mg Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups, starting at Week 16. Participants were summarized according to randomized treatment as allocated at Baseline.
HS0004 CSR Table 1.1.2.2、Table 1.1.2.2.J

(2)　被験者背景

全体集団及び日本人集団の主な被験者背景（RS）を表 1.3-30 に示した。

以下に示す被験者背景について、日本人集団と全体集団（RS）で違いが認められた。

- 女性の割合は、全体集団（50.7%）と比較して日本人集団（11.1%）で低かった。日本人集団の PBO 群には女性は含まれなかった
- 体重の平均値は、全体集団（96.09kg）と比較して日本人集団（84.29kg）で低かった
- BMI の平均値は、全体集団（32.34kg/m^2）と比較して日本人集団（28.85kg/m^2）で低かった
- 罹病期間の平均値は、全体集団（7.00 年）と比較して日本人集団（4.53 年）で短かった

・ ベースラインの Hurley 病期分類（derived）が病期 III であった被験者の割合は、全体集団（38.9%）と比較して日本人集団（51.9%）で高かった。その他のベースライン疾患特性（HS-PGA に基づく病変の重症度及び IHS4 スコアの平均値）は、ベースラインの Hurley 病期分類が示すとおり、日本人集団の疾患重症度が高かったことと一致していた（HS0004 CSR Table 3.2.1.4.J）

・ ベースライン時に抗生物質を使用していた被験者（derived）の割合は、全体集団（9.0%）と比較して日本人集団（63.0%）で高かった

表 1.3-30　全体集団及び日本人集団の主な被験者背景−RS

	PBO 群 n (%)	BKZ 320mg Q4W 群 n (%)	BKZ 320mg Q2W 群 n (%)	全 BKZ 群 n (%)	全被験者 n (%)
全体集団	N=74	N=144	N=291	N=435	N=509
年齢 (歳)、平均値 (標準偏差)	38.1 (13.2)	35.2 (11.9)	36.9 (12.3)	36.4 (12.2)	36.6 (12.4)
性別 (女性)、n (%)	31 (41.9)	77 (53.5)	150 (51.5)	227 (52.2)	258 (50.7)
体重 (kg)					
n	74	143	291	434	508
平均値 (標準偏差)	100.28 (23.65)	95.29 (21.99)	95.41 (24.22)	95.37 (23.48)	96.09 (23.55)
体重カテゴリー (100kg 超)、n (%)	33 (44.6)	57 (39.6)	99 (34.0)	156 (35.9)	189 (37.1)
BMI (kg/m^2)					
n	74	143	291	434	508
平均値 (標準偏差)	33.81 (8.70)	32.24 (7.46)	32.01 (8.04)	32.09 (7.85)	32.34 (7.99)
喫煙状況、n (%)					
非喫煙者	26 (35.1)	57 (39.6)	106 (36.4)	163 (37.5)	189 (37.1)
喫煙者	38 (51.4)	73 (50.7)	134 (46.0)	207 (47.6)	245 (48.1)
元喫煙者	10 (13.5)	14 (9.7)	49 (16.8)	63 (14.5)	73 (14.3)
欠測	0	0	2 (0.7)	2 (0.5)	2 (0.4)
罹病期間 (年)、平均値 (標準偏差)	8.03 (8.61)	5.77 (5.38)	7.35 (7.38)	6.83 (6.81)	7.00 (7.11)
hs-CRP (mg/L)					
n	74	142	288	430	504
平均値 (標準偏差)	19.06 (30.07)	11.86 (12.64)	15.72 (22.28)	14.44 (19.69)	15.12 (21.56)
IHS4 スコア、平均値 (標準偏差)	30.4 (19.2)	32.3 (25.7)	34.4 (29.7)	33.7 (28.4)	33.2 (27.3)
DLQI 総スコア					
n	72	141	287	428	500
平均値 (標準偏差)	11.9 (6.1)	10.5 (7.0)	10.6 (6.5)	10.6 (6.7)	10.8 (6.6)
HS-PGA、n (%)					
なし	0	0	0	0	0
ごく軽症	0	0	0	0	0
軽症	0	0	0	0	0
中等症	31 (41.9)	64 (44.4)	117 (40.2)	181 (41.6)	212 (41.7)
重症	12 (16.2)	14 (9.7)	37 (12.7)	51 (11.7)	63 (12.4)
極めて重症	31 (41.9)	66 (45.8)	137 (47.1)	203 (46.7)	234 (46.0)
Hurley 病期分類 (derived) [a]、n (%)					
病期 II	45 (60.8)	89 (61.8)	177 (60.8)	266 (61.1)	311 (61.1)
病期 III	29 (39.2)	55 (38.2)	114 (39.2)	169 (38.9)	198 (38.9)
ベースライン時の抗生物質の使用 (derived) [b]、n (%)					
あり	6 (8.1)	10 (6.9)	30 (10.3)	40 (9.2)	46 (9.0)
なし	68 (91.9)	134 (93.1)	261 (89.7)	395 (90.8)	463 (91.0)
最も強い皮膚疼痛スコア (HSSDD)					
n	61	133	248	381	442
平均値 (標準偏差)	4.96 (2.44)	5.33 (2.48)	5.33 (2.41)	5.33 (2.43)	5.28 (2.43)

表 1.3-30　全体集団及び日本人集団の主な被験者背景−RS（続き）

	PBO 群 n (%)	BKZ 320mg Q4W 群 n (%)	BKZ 320mg Q2W 群 n (%)	全 BKZ 群 n (%)	全被験者 n (%)
HiSQOL 総スコア					
n	73	141	287	428	501
平均値 (標準偏差)	26.92 (13.44)	23.29 (13.06)	24.22 (12.85)	23.92 (12.91)	24.35 (13.02)
日本人集団	N=4	N=6	N=17	N=23	N=27
年齢 (歳)、平均値 (標準偏差)	30.3 (11.6)	40.3 (8.5)	40.9 (13.3)	40.8 (12.1)	39.2 (12.4)
性別 (女性)、n (%)	0	1 (16.7)	2 (11.8)	3 (13.0)	3 (11.1)
体重 (kg)					
n	4	6	17	23	27
平均値 (標準偏差)	90.53 (16.45)	98.60 (29.81)	77.78 (17.60)	83.21 (22.69)	84.29 (21.77)
体重カテゴリー (100kg 超)、n (%)	1 (25.0)	3 (50.0)	1 (5.9)	4 (17.4)	5 (18.5)
BMI (kg/m^2)					
n	4	6	17	23	27
平均値 (標準偏差)	31.20 (4.26)	32.05 (6.18)	27.16 (6.92)	28.44 (6.95)	28.85 (6.63)
喫煙状況、n (%)					
非喫煙者	1 (25.0)	3 (50.0)	3 (17.6)	6 (26.1)	7 (25.9)
喫煙者	3 (75.0)	3 (50.0)	8 (47.1)	11 (47.8)	14 (51.9)
元喫煙者	0	0	5 (29.4)	5 (21.7)	5 (18.5)
欠測	0	0	1 (5.9)	1 (4.3)	1 (3.7)
罹病期間 (年)、平均値 (標準偏差)	0.81 (0.26)	2.96 (2.60)	5.96 (7.57)	5.18 (6.71)	4.53 (6.37)
hs-CRP (mg/L)					
n	4	6	17	23	27
平均値 (標準偏差)	15.70 (21.56)	6.03 (7.26)	12.23 (20.02)	10.61 (17.64)	11.36 (17.90)
IHS4 スコア、平均値 (標準偏差)	31.5 (20.6)	42.3 (41.1)	60.6 (47.6)	55.8 (45.8)	52.2 (43.6)
DLQI 総スコア					
n	4	6	17	23	27
平均値 (標準偏差)	9.3 (3.2)	5.2 (5.5)	5.6 (4.4)	5.5 (4.6)	6.1 (4.6)
HS-PGA、n (%)					
なし	0	0	0	0	0
ごく軽症	0	0	0	0	0
軽症	0	0	0	0	0
中等症	1 (25.0)	1 (16.7)	3 (17.6)	4 (17.4)	5 (18.5)
重症	0	2 (33.3)	0	2 (8.7)	2 (7.4)
極めて重症	3 (75.0)	3 (50.0)	14 (82.4)	17 (73.9)	20 (74.1)
Hurley 病期分類 (derived) [a]、n (%)					
病期 II	2 (50.0)	3 (50.0)	8 (47.1)	11 (47.8)	13 (48.1)
病期 III	2 (50.0)	3 (50.0)	9 (52.9)	12 (52.2)	14 (51.9)
ベースライン時の抗生物質の使用 (derived) [b]、n (%)					
あり	1 (25.0)	4 (66.7)	12 (70.6)	16 (69.6)	17 (63.0)
なし	3 (75.0)	2 (33.3)	5 (29.4)	7 (30.4)	10 (37.0)
最も強い皮膚疼痛スコア (HSSDD)					
n	4	6	17	23	27
平均値 (標準偏差)	4.21 (1.52)	4.71 (1.63)	4.15 (2.26)	4.30 (2.09)	4.28 (1.99)

表 1.3-30　全体集団及び日本人集団の主な被験者背景−RS（続き）

	PBO 群 n (%)	BKZ 320mg Q4W 群 n (%)	BKZ 320mg Q2W 群 n (%)	全 BKZ 群 n (%)	全被験者 n (%)
HiSQOL 総スコア					
n	4	6	17	23	27
平均値 (標準偏差)	25.75 (7.89)	18.67 (14.39)	16.82 (9.71)	17.30 (10.78)	18.56 (10.72)

BKZ：ビメキズマブ、HS：化膿性汗腺炎、hs-CRP：高感度 C 反応性蛋白、ITP：導入期間、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団
Note: No participants were younger than 18 years at date of informed consent.
Note: Participants were randomized at Baseline to 1 of 4 treatment sequences, with treatment switched after the ITP for the PBO/BKZ 320mg Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups, starting at Week 16. Participants were summarized according to randomized treatment as allocated at Baseline.
Note: Bimekizumab 320mg Q2W participants were pooled from the BKZ 320mg Q2W/Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups.
Note: Daily scores from the HSSDD were converted to weekly averages. Baseline was computed as the average of the first 7 consecutive days with at least 4 nonmissing daily scores in the 2 weeks prior to the Baseline Visit, not including the Baseline Visit itself.
Note: Duration of disease (years)=(Date of randomization−date of HS diagnosis)/365.25.
a Derived Hurley Stage for each participant was the worst overall Hurley Stage derived from the Hurley Stages recorded across all anatomical regions.
b Derived Antibiotic use at Baseline was defined as eCRF record of a stable dose and regimen of systemic tetracycline use for at least 28 days prior to Baseline; otherwise, derived Antibiotic use at Baseline was defined as “No”.
HS0004 CSR Table 3.1.1.1、Table 3.1.1.1.J、Table 3.2.1.1、Table 3.2.1.1.J

（3）　有効性

BKZ を投与された日本人集団の有効性の結果は、主要評価項目、副次評価項目及びその他の評価項目のいずれについても、BKZ を投与された全体集団の結果とおおむね一致した。注目すべきこととして、日本人集団の PBO 群は 4 例であった。日本人集団の被験者数が少ないため、投与群間の結果の解釈には注意が必要である。

日本人集団において、主要評価項目である Week 16 の $HiSCR_{50}$ レスポンダー（RS-MI-MCMC／単調回帰法）は、PBO 群の 1 例（25.0%）に対し、BKZ 320mg Q4W 群では 3 例（50.0%）及び BKZ 320mg Q2W 群では 6 例（39.8%）であった。日本人集団の $HiSCR_{50}$ 達成率は Week 16 から 48 にかけて上昇し、Week 48 の $HiSCR_{50}$ レスポンダーは BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 4 例（66.7%）、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 4 例（65.8%）及び BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 6 例（53.3%）であった。Week 16 に PBO 投与から BKZ 320mg Q2W 投与に切り替えた日本人被験者における $HiSCR_{50}$ レスポンダーは、Week 16 の 1 例（25.0%）から Week 48 の 2 例（50.0%）に増加した（HS0004 CSR Table 6.3.1.1.J）。

以下に示す主な副次評価項目及びその他の評価項目の解析の結果、BKZ を投与された日本人集団における化膿性汗腺炎の徴候及び症状の改善は、全体集団の結果とおおむね同様であった。

- 日本人集団における Week 16 の $HiSCR_{75}$ レスポンダー（RS-MI-MCMC／単調回帰法）は、BKZ 320mg Q4W 群 2 例（33.3%）、BKZ 320mg Q2W 群 6 例（36.6%）及び PBO 群 1 例（25.0%）であった（HS0004 CSR Table 6.3.1.8.J）。Week 48 の $HiSCR_{75}$ レスポンダーは、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 4 例（66.7%）、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 2 例（23.8%）及び BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 6 例（52.6%）であった。Week 16 に PBO 投与から BKZ 320mg Q2W 投与に切り替えた日本人被験者における $HiSCR_{75}$ レスポンダーは、Week 16 の 1 例（25.0%）から Week 48 の 2 例（50.0%）に増加した
- 導入期間のいずれかの時点で病変が再燃した日本人被験者（RS-MI-MCMC／単調回帰法）は、BKZ 320mg Q4W 群 1 例（16.7%）、BKZ 320mg Q2W 群 4 例（23.5%）及び PBO 群 1 例（25.0%）であり、投与群間でおおむね同程度であった。導入期間+維持期間のいずれかの時点で病変が再燃した日本人被験者は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 2 例（33.3%）、BKZ 320mg

Q2W/Q4W 群 2 例（50.0%）及び BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 3 例（27.3%）であった。Week 16 に PBO 投与から BKZ 320mg Q2W 投与に切り替えた日本人被験者のうち、病変が再燃した被験者は、導入期間及び導入期間+維持期間共に 1 例（25.0%）であった（HS0004 CSR Table 6.3.15.1.J）

- 日本人集団における Week 16 の DLQI 総スコアのベースラインからの変化量［最小二乗平均値（標準誤差）］（RS-MI-MCMC／単調回帰法）は、PBO 群［0.519（1.710）］と比較して BKZ 320mg Q4W 群［−2.355（1.316）］及び BKZ 320mg Q2W 群［−2.214（0.929）］で大きく減少（すなわち改善）した（HS0004 CSR Table 6.2.3.1.J）。Week 48 の DLQI 総スコアのベースラインからの変化量［平均値（標準誤差）］（RS-MI-MCMC／単調回帰法）は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群−1.5（1.4）、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群−3.5（2.5）及び BKZ 320mg Q2W/Q2W 群−1.0（1.2）であった。Week 16 に PBO 投与から BKZ 320mg Q2W 投与に切り替えた日本人被験者では、DLQI 総スコアのベースラインからの変化量［平均値（標準誤差）］は Week 16［−2.0（1.5）］から Week 48 にかけて［−2.8（1.0）］減少（すなわち改善）した（HS0004 CSR Table 6.3.23.1.J）
- 日本人集団における Week 16 の最も強い皮膚疼痛スコア（HSSDD）のベースラインからの変化量［最小二乗平均値（標準誤差）］（RS-MI-MCMC／単調回帰法）は、PBO 群［−0.001（1.128）］と比較して BKZ 320mg Q4W 群［−0.470（0.861）］及び BKZ 320mg Q2W 群［−0.977（0.618）］共に大きく減少（すなわち改善）した（HS0004 CSR Table 6.2.4.1.J）
- 日本人集団における Week 16 の最も強い皮膚疼痛（HSSDD）の改善率（臨床的に意義のある被験者ごとの変化に基づく）（RS-MI-MCMC／単調回帰法及び RS-OC）は、BKZ 320mg Q2W 群で 36.4%（11 例中 4 例）であり、BKZ 320mg Q4W 群（4 例中 0 例）及び PBO 群（3 例中 0 例）ではいずれも算出不能であった（HS0004 CSR Table 6.3.21.5.J、Table 6.3.21.9.J）

（4） 薬物動態

全体集団及び日本人集団の血漿中 BKZ 濃度（PK-PPS）を表 1.3-31 に示した。

日本人集団の被験者数が少ないため、全体集団との比較については解釈に注意が必要であるものの、日本人集団の血漿中 BKZ 濃度は全体集団と同程度であった。日本人集団における Week 16 の血漿中 BKZ 濃度の幾何平均値（幾何変動係数）は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 8.185μg/mL（82.1%）、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 29.745μg/mL（35.0%）及び BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 42.600μg/mL（46.0%）であった。Week 48 の血漿中 BKZ 濃度の幾何平均値（幾何変動係数）は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 11.886μg/mL（61.6%）、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 11.617μg/mL（58.0%）、BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 46.156μg/mL（52.2%）及び PBO/BKZ 320mg Q2W 群 32.794μg/mL（20.6%）であった。

表 1.3-31　全体集団及び日本人集団の血漿中 BKZ 濃度−PK-PPS

	PBO/BKZ 320mg Q2W 群	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群	BKZ 320mg Q2W/Q4W 群	BKZ 320mg Q2W/Q2W 群
全体集団				
Week 16、n	66	121	120	116
幾何平均値 (幾何変動係数)	—	12.049 (99.3)	30.861 (54.4)	32.752 (58.6)
95%信頼区間	—	10.380, 13.987	28.149, 33.835	29.639, 36.192
Week 48、n	55	96	97	101
幾何平均値 (幾何変動係数)	29.885 (113.7)	13.906 (94.2)	11.499 (93.9)	30.875 (75.6)
95%信頼区間	23.363, 38.229	11.833, 16.343	9.796, 13.497	27.037, 35.259
日本人集団				
Week 16、n	4	6	5	10
幾何平均値 (幾何変動係数)	—	8.185 (82.1)	29.745 (35.0)	42.600 (46.0)
95%信頼区間	—	3.853, 17.389	19.502, 45.366	31.135, 58.287
Week 48、n	4	6	5	9
幾何平均値 (幾何変動係数)	32.794 (20.6)	11.886 (61.6)	11.617 (58.0)	46.156 (52.2)
95%信頼区間	23.711, 45.356	6.554, 21.555	5.951, 22.678	31.640, 67.332

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、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 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.
Note: Week 16 is the Baseline value for participants in the Placebo/BKZ 320mg Q2W group.
Note: Participants are randomized at Baseline to 1 of 4 treatment sequences, with treatment switch after the Initial Treatment Period for the Placebo/BKZ 320mg Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups, starting at Week 16. Participants are summarized according to randomized treatment sequence as allocated at Baseline.
HS0004 CSR Table 7.1.1.1、Table 7.1.1.1J

（5）　免疫原性

日本人集団の被験者数が少ないため、全体集団との比較については解釈に注意が必要であるものの、日本人集団の抗 BKZ 抗体の結果には全体集団と同様の傾向が認められた。

導入期間のいずれかの評価時点で抗 BKZ 抗体陽性が確認された日本人被験者（AMS）は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群で 6 例中 6 例（100%）、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群で 6 例中 3 例（50.0%）、BKZ 320mg Q2W/Q2W 群で 11 例中 5 例（45.5%）であった。全期間のいずれかの評価時点で抗 BKZ 抗体陽性が確認された日本人被験者（AMS）は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群で 6 例中 6 例（100%）、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群で 6 例中 4 例（66.7%）、BKZ 320mg Q2W/Q2W 群で 11 例中 7 例（63.6%）、及び PBO/BKZ 320mg Q2W 群で 4 例中 2 例（50.0%）あった（HS0004 CSR Table 10.1.1.1.J）。

（6）　安全性

1）　日本人集団における有害事象発現例数の概要

全体的に、日本人集団の安全性プロファイル（有害事象の発現率、比較的よくみられる有害事象、重症度別の有害事象、重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象、その他の注目すべき有害事象、臨床検査結果及びその他の安全性評価項目）は、全体集団の安全性プロファイルと一致した。

i)　導入期間

全体集団及び日本人集団の導入期間の有害事象発現例数の概要（SS）を表 1.3-32 に示した。

導入期間の日本人集団では、BKZ 320mg Q4W 群 1 例（16.7%）、BKZ 320mg Q2W 群 12 例（70.6%）及び PBO 群 3 例（75.0%）に有害事象が認められた。いずれかの投与群で 2 例以上に認められた有害事象は、発熱［BKZ 320mg Q2W 群 2 例（11.8%）］及び口腔カンジダ症［BKZ 320mg Q2W 群 3 例（17.6%）］であった（HS0004 CSR Table 8.1.2.1.J）。重篤な有害事象（重症度が高度）として、BKZ 320mg Q2W 群の 1 例（5.9%）に横紋筋融解症が認められた（HS0004 CSR Table 8.1.3.1.J、Listing 7.6.1.1）。本事象の詳細については 1.3.10 項に示した。試験中止に至った有害事象はいずれの投与群に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は、BKZ 320mg Q2W 群の 8 例（47.1%）及び PBO 群の 1 例（25.0%）に認められた。いずれかの投与群で 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口腔カンジダ症［BKZ 320mg Q2W 群 3 例（17.6%）］のみであった（HS0004 CSR Table 8.1.16.1.J）。いずれの投与群にも死亡に至った有害事象及び治験薬投与後に発現した死亡に至った有害事象は認められなかった。

表 1.3-32　全体集団及び日本人集団の導入期間の有害事象発現例数の概要–SS

	PBO 群 n (%)	BKZ 320mg Q4W 群 n (%)	BKZ 320mg Q2W 群 n (%)	全 BKZ 群 n (%)
全体集団	N=74	N=142	N=290	N=432
すべての有害事象	42 (56.8)	73 (51.4)	187 (64.5)	260 (60.2)
重篤な有害事象	0	3 (2.1)	9 (3.1)	12 (2.8)
試験中止に至った有害事象	0	3 (2.1)	12 (4.1)	15 (3.5)
治験薬と関連ありと判断された有害事象	8 (10.8)	38 (26.8)	105 (36.2)	143 (33.1)
高度の有害事象	2 (2.7)	5 (3.5)	12 (4.1)	17 (3.9)
すべての死亡 (死亡に至った有害事象)	0	0	0	0
死亡 (治験薬投与後に発現した死亡に至った有害事象)	0	0	0	0
日本人集団	N=4	N=6	N=17	N=23
すべての有害事象	3 (75.0)	1 (16.7)	12 (70.6)	13 (56.5)
重篤な有害事象	0	0	1 (5.9)	1 (4.3)
試験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	1 (25.0)	0	8 (47.1)	8 (34.8)
高度の有害事象	0	0	1 (5.9)	1 (4.3)
すべての死亡 (死亡に至った有害事象)	0	0	0	0
死亡 (治験薬投与後に発現した死亡に至った有害事象)	0	0	0	0

BKZ：ビメキズマブ、ITP：導入期間、PBO：プラセボ、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
Note: n=number of study participants who reported at least 1 TEAE in that category.
Note: All deaths was based on all participants screened and refers to all deaths occurring on study.
Note: Participants were randomized at Baseline to 1 of 4 treatment sequences, with treatment switched after the ITP for the PBO/BKZ 320mg Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups, starting at Week 16. Participants were summarized according to randomized treatment as allocated at Baseline.
Note: Bimekizumab 320mg Q2W participants were pooled from BKZ 320mg Q2W/Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups.
HS0004 CSR Table 8.1.1.1、Table 8.1.1.1.J

ii)　全期間

全体集団及び日本人集団の全期間の有害事象発現例数の概要（AMS）を表 1.3-33 に示した。

全期間の日本人集団では、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 3 例（50.0%）、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 5 例（83.3%）、BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 10 例（90.9%）及び PBO/BKZ 320mg Q2W 群 4 例（100%）に有害事象が認められた。日本人集団の全 BKZ 群で多くみられた有害事象は湿疹（5 例、18.5%）

並びに下痢、発熱及び口腔カンジダ症（いずれも 4 例、14.8%）であった。いずれかの投与群で 2 例以上に認められた有害事象を以下に示した（HS0004 CSR Table 8.1.2.3.J）。

- 下痢：BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 1 例（16.7%）、BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 1 例（9.1%）、PBO/BKZ 320mg Q2W 群 2 例（50.0%）
- 発熱：BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 1 例（16.7%）、BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 3 例（27.3%）
- 口腔カンジダ症：BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 4 例（36.4%）
- 湿疹：BKZ 320mg Q4W/Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W/Q4W 群各 2 例（33.3%）、BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 1 例（9.1%）
- 脂漏性皮膚炎：BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 2 例（18.2%）、PBO/BKZ 320mg Q2W 群 1 例（25.0%）

重篤な有害事象（重症度が高度）が、導入期間の BKZ 320mg Q2W/Q2W 群の 1 例（9.1%）に認められた（HS0004 CSR Table 8.1.3.3.J、Listing 7.6.1.1）。本事象は導入期間に認められた横紋筋融解症であり、詳細を 1.3.10 項に示した。試験中止に至った有害事象はいずれの投与群に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は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群の 1 例（16.7%）、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群の 2 例（33.3%）、BKZ 320mg Q2W/Q2W 群の 8 例（72.7%）及び PBO/BKZ 320mg Q2W 群の 2 例（50.0%）に認められた。いずれかの投与群で 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口腔カンジダ症［BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 4 例（36.4%）］のみであった（HS0004 CSR Table 8.1.16.2.J）。いずれの投与群にも死亡に至った有害事象及び治験薬投与後に発現した死亡に至った有害事象は認められなかった。

表 1.3-33　全体集団及び日本人集団の全期間の有害事象発現例数の概要−AMS

	PBO/BKZ 320mg Q2W 群 n (%)	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 n (%)	BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 n (%)	BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 n (%)
全体集団	N=69	N=142	N=146	N=144
すべての有害事象	53 (76.8)	113 (79.6)	128 (87.7)	122 (84.7)
重篤な有害事象	2 (2.9)	7 (4.9)	5 (3.4)	10 (6.9)
試験中止に至った有害事象	0	8 (5.6)	10 (6.8)	9 (6.3)
治験薬と関連ありと判断された有害事象	21 (30.4)	50 (35.2)	77 (52.7)	72 (50.0)
高度の有害事象	5 (7.2)	14 (9.9)	8 (5.5)	13 (9.0)
すべての死亡 (死亡に至った有害事象)	0	0	0	0
死亡 (治験薬投与後に発現した死亡に至った有害事象)	0	0	0	0
日本人集団	N=4	N=6	N=6	N=11
すべての有害事象	4 (100)	3 (50.0)	5 (83.3)	10 (90.9)
重篤な有害事象	0	0	0	1 (9.1)
試験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	2 (50.0)	1 (16.7)	2 (33.3)	8 (72.7)
高度の有害事象	0	0	0	1 (9.1)
すべての死亡 (死亡に至った有害事象)	0	0	0	0

表 1.3-33　全体集団及び日本人集団の全期間の有害事象発現例数の概要−AMS（続き）

	PBO/BKZ 320mg Q2W 群 n (%)	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 n (%)	BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 n (%)	BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 n (%)
死亡 (治験薬投与後に発現した死亡に至った有害事象)	0	0	0	0

AMS：実薬投与解析対象集団、BKZ：ビメキズマブ、ITP：導入期間、PBO：プラセボ、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象

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

Note: All deaths was based on all participants screened and refers to all deaths occurring on study.

Note: Participants were randomized at Baseline to 1 of 4 treatment sequences, with treatment switched after the ITP for the PBO/BKZ 320mg Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups, starting at Week 16. Participants were summarized according to randomized treatment as allocated at Baseline.

HS0004 CSR Table 8.1.1.3、Table 8.1.1.3.J

2）　日本人集団におけるその他の注目すべき有害事象

全期間で、日本人被験者（AMS）の 8 例に真菌感染症に該当する有害事象、8 例に過敏症反応に該当する有害事象及び 2 例に肝臓系事象に該当する有害事象が認められた（HS0004 CSR Table 8.2.1.2.J、Listing 7.5.1.1）。

- 真菌感染症に該当する有害事象は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群の 2 例（PT：足部白癬及び癜風）、BKZ 320mg Q2W/Q2W 群の 5 例［PT：口腔カンジダ症（4 件）、カンジダ性外耳炎及び足部白癬］及び PBO/BKZ 320mg Q2W 群の 1 例（PT：足部白癬）に認められた
- 過敏症反応に該当する有害事象は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群の 2 例［PT：湿疹（3 件）］、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群の 2 例［PT：接触性皮膚炎及び湿疹（2 件）］、BKZ 320mg Q2W/Q2W 群の 2 例［PT：蕁麻疹、湿疹及び接触性皮膚炎（3 件）］及び PBO/BKZ 320mg Q2W 群の 2 例［PT：アトピー性皮膚炎（2 件）及び接触性皮膚炎］に認められた
- 肝臓系事象に該当する有害事象は、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群の 1 例［PT：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（各 2 件）］及び BKZ 320mg Q2W/Q2W 群の 1 例（PT：アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）に認められた

日本人集団では、重篤な感染症、日和見感染症、悪性腫瘍、重大な心血管系事象、好中球減少症、自殺念慮及び自殺行為、炎症性腸疾患並びに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（HS0004 CSR Table 8.1.3.3.J、Table 8.2.2.2.J、Table 8.2.4.2、Table 8.2.6.2、Table 8.2.10.2、Listing 7.5.1.1、Listing 7.10.6.1、Listing 7.10.9.1）。

潜在的な Hy's Law の基準に該当する日本人被験者はいなかった（HS0004 CSR Table 9.1.2.12）。試験を通じて、活動性結核感染症に該当する有害事象が発現した日本人被験者はいなかった（HS0004 CSR Listing 7.5.1.1）。

（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。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、BKZ 投与後の有効性、PK、免疫原性及び安全性の結果は、日本人集団と全体集団でおおむね同様であった。

2.　非対照試験報告書

2.1　HS0005 試験［中等度～重度の化膿性汗腺炎を有する被験者を対象にビメキズマブの長期投与を評価する第 III 相、多施設共同、非盲検、並行群間、継続投与試験（日本人集団解析結果）］（5.3.5.2.1：評価資料）

2.1.1　試験方法の概略

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（Week 0～52 まで）及び表 2.1-3（Week 54～100 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（2022 年 11 月 15 日）までに入手した被験者の内訳、安全性データ及び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 2.1-1　試験方法の概略：HS0005 試験

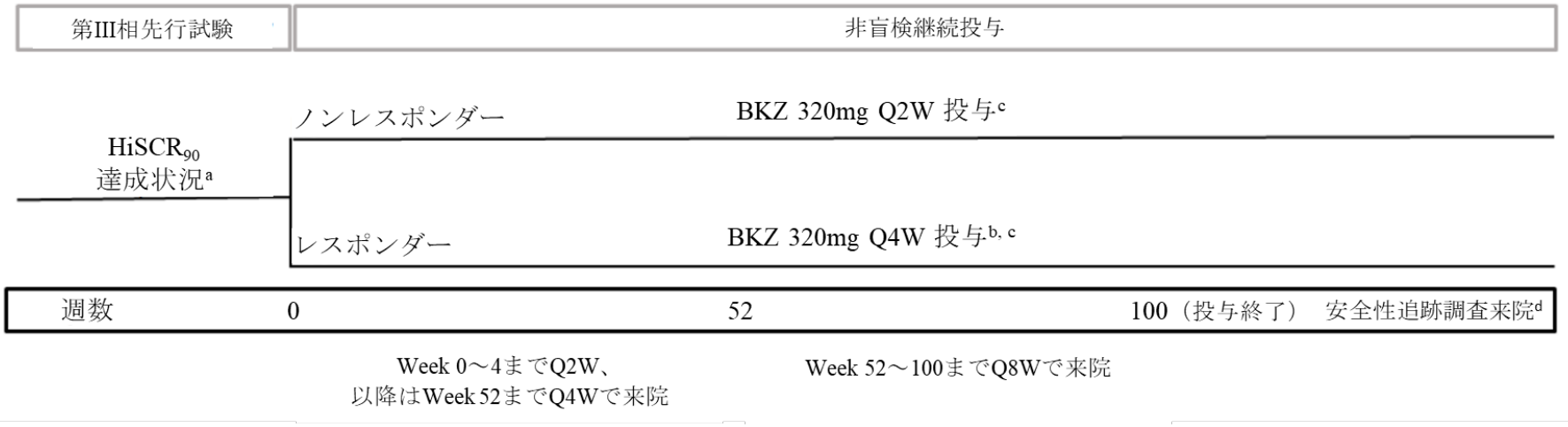
項目	内容
標題	中等度～重度の化膿性汗腺炎を有する被験者を対象にビメキズマブの長期投与を評価する第 III 相、多施設共同、非盲検、並行群間、継続投与試験
開発の相	第 III 相
目的	主要目的： ・　ビメキズマブ（BKZ）の長期安全性を評価する 副次目的： ・　その他の安全性評価項目について BKZ の長期安全性を評価する ・　HiSCR、その他の化膿性汗腺炎に関するスコア及び疾患活動性に関するその他の臨床的評価項目について、BKZ の長期有効性を投与群別に評価する その他の目的： ・　その他の安全性評価項目に及ぼす BKZ 長期投与の影響を経時的に評価する ・　膿瘍、結節及び排膿性瘻孔に対する BKZ の長期有効性を経時的に評価する ・　患者報告アウトカムに対する BKZ の長期有効性を評価する ・　BKZ の PK を評価する ・　BKZ の免疫原性（抗 BKZ 抗体）を評価する
試験デザイン	多施設共同、非盲検、並行群間、継続投与
試験方法	試験デザインの概要を図 2.1-1 に示す。 本試験は継続中の試験であり、先行試験（HS0003 試験又は HS0004 試験）のいずれかを完了した中等度～重度の化膿性汗腺炎を有する被験者が参加可能であった。本試験への継続参加が可能と判断された被験者は、先行試験の Week 48 来院時に先行試験の最終来院時評価、本試験への参加同意及び本試験の Week 0 評価を完了後、本試験の BKZ 初回投与を受けた。本試験で被験者は 100 週間の非盲検継続投与期間及び治験薬最終投与後 20 週間の安全性追跡調査期間を完了することとした。 被験者は、先行試験の Week 36、40 及び 44 の平均病変数を先行試験のベースラインの病変数と比較して算出した $HiSCR_{90}$ 達成状況に基づいて、治験薬［BKZ 320mg を 2 週間隔（Q2W）又は 4 週間隔（Q4W）］の投与を受けた。本試験の投与群への割付けでは、先行試験のようにベースラインの Hurley 病期分類及びベースラインの抗生物質の使用を考慮することはしなかった。$HiSCR_{90}$ を達成しなかった被験者は、試験期間全体を通して BKZ 320mg Q2W 群に割り付けられ、用量調整を行わなかった。$HiSCR_{90}$ を達成した被験者は、低用量群である BKZ 320mg Q4W 群に割り付けられた。BKZ 320mg Q4W 群の被験者が、ベースライン（先行試験のベースライン）と比較して、膿瘍及び炎症性結節の総数における平均 90%以上の改善をいずれかの連続する 8 週間で維持できなかった場合（規定来院で実施した病変評価に基づく）、又はいずれか 1 回の来院時に、膿瘍及び炎症性結節の総数のベースライン（先行試験のベースライン）からの改善が 75%未満であった場合、治験責任医師は被験者と協議の上、BKZ 320mg Q2W への増量を可とした。試験期間中、更なる用量変更は認められなかった。いずれかの連続する 8 週間で、部分奏効が達成
試験方法 (続き)	されなかった場合（規定来院時に実施した病変評価に基づく）、被験者は試験を中

項目	内容
	止することとした。 規定来院は Week 0、Week 0～4（Q2W で実施）、Week 4～52（Q4W で実施）及び Week 52～100（8 週間隔で実施）であった。安全性追跡調査来院を治験薬最終投与から 20 週間後に実施することとした。試験を早期中止した被験者には、早期中止来院及び安全性追跡調査来院を完了することが推奨された。 本試験は、先行試験（HS0003 試験及び HS0004 試験）で被験者を登録した地域の約 200 施設で進行中である。参加地域には、欧州、北米、アジア／オーストラリア及び中東が含まれた。 本邦での承認申請のために、すべての日本人被験者［先行試験でプラセボ（PBO）群に割り付けられた被験者を含む］が先行試験（HS0004 試験）及び本試験の合計で BKZ 曝露期間が 1 年以上に達した時点で、入手可能なデータ（長期安全性及び忍容性、長期有効性データを含む）に基づく解析を実施した。Week 16 中間報告書には、すべての日本人被験者の Week 16 来院までの有効性データ及び 2022 年 11 月 15 日のデータカットオフ日までに入手可能なすべての安全性データが含まれる。
対象	中等度～重度の化膿性汗腺炎患者（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 830 例 日本人集団の登録解析対象集団（ES）：25 例（BKZ 320mg Q4W 群 10 例、BKZ 320mg Q2W 群 15 例） 日本人集団の安全性解析対象集団（SS）：25 例 日本人集団の最大の解析対象集団（FAS）：25 例
主な選択/除外基準	1)　先行試験（HS0003 試験又は HS0004 試験）の Week 48 までの維持期間を完了し、先行試験完了時点で BKZ 投与を受ける基準を満たしており、先行試験の中止基準のいずれにも該当していない患者 なお、HS0003 試験又は HS0004 試験に参加可能であったのは、化膿性汗腺炎の診断を受けてから 6 ヵ月以上経過している成人患者で、2 ヵ所以上の異なる解剖学的部位に化膿性汗腺炎病変を有し、このうち 1 つの病変が Hurley 病期分類の病期 II 又は病期 III に該当し、中等度～重度の化膿性汗腺炎［合計 5 ヵ所以上の炎症性病変（膿瘍及び炎症性結節の総数）が認められると定義］を有し、化膿性汗腺炎に対する全身性抗生物質の投与が効果不十分であった患者であった。
治験薬、投与量及び投与方法	被験薬：ビメキズマブ バッチ番号[redacted] 投与量及び投与方法： 先行試験の $HiSCR_{90}$ 達成状況に基づき、BKZ 320mg を Q2W 又は Q4W で皮下投与した。 BKZ 320mg Q2W 群の被験者は、Week 0（先行試験の Week 48）に投与を受け、その後 Week 2 から Q2W 投与を開始した。BKZ 320mg Q4W 群の被験者は、Week 0（先行試験の Week 48）に投与を受け、その後 Week 4 から Q4W 投与を開始した。 被験者は、実施医療機関の医療従事者による適切なトレーニングを受けた上で、自己注射の能力があると判断された場合、BKZ の自己注射を可とした。被験者は、2 回以上の規定来院で、プレフィルドシリンジを用いて治験薬を自己注射する能力があるかどうか確認された。
試験期間	最長試験期間 118 週間 · 非盲検継続投与期間：100 週間 · 安全性追跡調査期間：BKZ 最終投与後 20 週間 試験期間は BKZ 320mg Q2W 群で 118 週間、BKZ 320mg Q4W 群で 116 週間であった。

項目		内容
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 副次評価項目： · 重篤な有害事象 · 試験中止に至った有害事象 その他の評価項目： · 特に注目すべき有害事象（Hy's Law） · その他の注目すべき有害事象［感染症（重篤な感染症、日和見感染症、真菌感染症及び結核）、好中球減少症、過敏症（アナフィラキシー反応を含む）、自殺念慮及び自殺行為、重大な心血管系事象、肝機能検査値の変動及び肝酵素値の上昇、悪性腫瘍並びに炎症性腸疾患］ · こころとからだの質問票（PHQ-9）スコアのベースラインからの絶対変化 · バイタルサインのベースラインからの絶対変化 · 臨床検査値（血液学的検査及び血液生化学検査）のベースラインからの絶対変化 · 12 誘導心電図の結果
	有効性	副次評価項目（Week 16 中間報告書では Week 0 及び 16 のデータのみ） · Week 0、16、32、48、76、92 及び 100 の $HiSCR_{50}$ 達成率 · Week 0、16、32、48、76、92 及び 100 の $HiSCR_{75}$ 達成率 · Week 0、16、32、48、76、92 及び 100 の病変の再燃 · Week 0、16、32、48、76、92 及び 100 の化膿性汗腺炎症状に関する質問票（HSSQ）で評価する化膿性汗腺炎の皮膚疼痛の改善率 · Week 0、16、32、48、76、92 及び 100 の皮膚疾患の QOL 評価指標（DLQI）総スコアのベースラインからの絶対変化量 その他の評価項目 · $HiSCR_{25}$ 達成率 · $HiSCR_{90}$ 達成率 · $HiSCR_{100}$ 達成率 · 病変数（膿瘍、炎症性結節、膿瘍及び炎症性結節、並びに排膿性瘻孔）のベースラインからの変化量及び変化率 · AN_{25}、AN_{50}、AN_{75}、AN_{90} 及び AN_{100} 達成率 · 各規定来院時の DLQI 改善率（DLQI 総スコアで 0 又は 1 ポイントを達成した被験者の割合）
	PK	Week 16 中間報告書では PK を評価しなかった。
	免疫原性	Week 16 中間報告書では免疫原性を評価しなかった。
統計解析方法		解析対象集団の定義： ES：本試験の同意を取得したすべての被験者 SS：本試験で BKZ を 1 回以上投与されたすべての被験者 FAS：本試験で BKZ を 1 回以上投与され、膿瘍、炎症性結節及び排膿性瘻孔の総数について先行試験（HS0004 試験）のベースライン及び本試験の Week 0 以降の有効なデータを有するすべての被験者 解析方法： 安全性及び有効性評価項目におけるベースライン値は、特に記載のない限り、先行試験のベースライン測定値と定義した。各被験者のベースライン値は、特に記載のない限り、先行試験の治験薬初回投与日を含む初回投与前に得られた直近の測定値と定義した。初回投与時刻は、有効な投与であったかに関わらず、1 本目のシリンジの投与開始時刻とした。 安全性： 治験薬投与後に発現した有害事象を含むすべての安全性評価項目を、治療方針に基づき解析した（すなわち、中間事象に関係なく全データを報告し、すべての要約及び解析に含めた）。すべての安全性評価項目について、SS を対象に解析した。ただし、試験中に BKZ 投与を Q4W から Q2W に切り替えた被験者の安全性データについては、安全性評価実施日の直前の投与群に含めた。本試験の Week 0 投与開始日から最終投与後 141 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。治験薬投与後に発現した有害事象であるか否かの判断が不可能な場合（日

項目	内容
統計解析方法 (続き)	付の記録が部分的な場合）は、治験薬投与後に発現した有害事象であるとみなした。治験薬投与後に発現した有害事象が先行試験から継続中の場合は、発現日を本試験の Week 0 以前とみなした。 有害事象を投与群別に要約した。要約には有害事象の概要、基本語（PT）別で降順に示した有害事象発現頻度、並びに器官別大分類（SOC）及び PT 別に示した 100 人年あたりの有害事象発現率を含めた。有害事象の要約については、投与方法別［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）］でも示した。本試験の曝露期間及び総リスク曝露期間を全被験者及び投与群別に要約した。非盲検継続投与期間に BKZ の用量を切り替えた被験者については、両方の投与群に含めることとした。曝露状況については、投与群別の治験薬曝露期間（日）、総曝露期間及び総リスク曝露期間（人年）、並びに所定の期間における累積曝露期間を記述的に要約した。重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象を投与群別に記述的に要約した。 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、先行試験のベースラインからの変化、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）及び PHQ-9 を用いた評価、並びに結核検査の結果等］については、記述的に要約した。 有効性： 主要な副次及びその他の有効性評価項目について、FAS を対象に解析した。副次評価項目及びその他の評価項目は、各規定来院で実施する主要な解剖学的部位における異なる種類の病変の評価及び／又は病変数に基づいた。中等度～重度の化膿性汗腺炎を有する被験者の病変数（膿瘍、炎症性結節、膿瘍及び炎症性結節、並びに排膿性瘻孔）のベースラインからの経時的な変化量及び変化率を、ベースラインの Hurley 病期分類別に要約した。すべての要約を投与群及び Week 16 までの来院時別に示した。解剖学的部位に渡って 3 種類の病変の総数を記録し、病変の総数に基づくアルゴリズムから、各規定来院の $HiSCR_{25}$、$HiSCR_{50}$、$HiSCR_{75}$、$HiSCR_{90}$ 及び $HiSCR_{100}$ 達成率を算出した。$HiSCR_{50}$ 及び $HiSCR_{75}$ 達成率を記述統計量で示した。また、$HiSCR_{50}$ 達成率をベースラインの Hurley 病期分類及びベースラインの抗生物質の使用別に記述的に要約した。病変の再燃が 1 回以上認められた被験者数、及び病変の再燃の状態（あり／なし）を要約した。DLQI 総スコアのベースラインからの変化量を記述統計量で要約した。皮膚疼痛スコア（HSSQ）の改善は、ベースラインの皮膚疼痛スコアが 3 以上の被験者における、ベースラインから 30%以上かつ 1 ポイント以上の減少と定義した。皮膚疼痛スコアのベースラインからの変化量は、ベースライン後のスコアからベースラインのスコアを減じて算出した。マイナスの変化量はスコアの減少（すなわち症状の改善）を示した。AN_{25}、AN_{50}、AN_{75}、AN_{90} 及び AN_{100} 達成率は、%ΔAN がそれぞれ 25%以上、50%以上、75%以上、90%以上及び 100%減少した時に 1 と定義し、それ以外を 0 とした。AN_{25}、AN_{50}、AN_{75}、AN_{90} 及び AN_{100} 達成率については、度数分布表で要約した。
治験責任医師	13 名（日本のみ）
治験実施医療機関	13 医療機関（日本のみ）
公表文献	なし
治験実施期間	20[redacted]年[redacted]月～2022 年 11 月（Week 16 中間報告書のデータカットオフ日に基づく）

図 2.1-1　試験デザインの概要



AN：膿瘍及び炎症性結節、BKZ：ビメキズマブ、OLE：非盲検継続投与

a Treatment allocation was based on $HiSCR_{90}$ responder status using the average lesion counts from Week 36, Week 40, and Week 44 of the study participant's feeder study (HS0003 or HS0004) compared against Baseline of their feeder study.

b For study participants NOT sustaining an average improvement in AN count of at least 90% versus Baseline (feeder study Baseline) over any 8-week consecutive period (based on lesion assessments performed at scheduled visits), or if the participant had a less than 75% improvement from Baseline (feeder study Baseline) in AN count at any single visit, the Investigator, in consultation with the study participant, may have increased the dose to 320mg Q2W. No further dosing adjustments could have occurred for the study participant during the OLE Period. While it was the sole decision of the Investigator to adjust the dose, dose adjustments should have been discussed with the Medical Monitor or Sponsor Study Physician.

c Study participants should have discontinued from the study if no partial response was achieved (partial response was defined as ≥25% improvement in AN count relative to Baseline of the feeder study) over any 8-week consecutive period (based on lesion assessments performed at scheduled visits).

d Twenty weeks after final dose of BKZ.

HS0005 Week 16 Japan CSR Figure 3-1

表 2.1-2　観察・検査実施スケジュール（Week 0～52 まで）

来院又は初回投与後の週数[a] / 実施項目	非盲検継続投与期間 (Week 0～52 まで)																										
	0[b]	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48	50	52
規定来院	X[c]	X	X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X
文書同意取得	X[c]																						X[s]				
被験者番号の付与	X[c]																										
選択/除外基準の確認	X[c]																										
身体検査[d,e]	X						X						X						X						X		
体重	X																								X		
バイタルサイン[f]	X		X		X		X		X				X				X				X				X		
12 誘導心電図	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
尿検査	X				X				X				X				X				X				X		
尿中薬物スクリーニング	X																								X		
妊娠検査[g]	X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X
B 型肝炎ウイルス検査[h]	(X)		(X)		(X)		(X)		(X)		(X)		(X)		(X)		(X)		(X)		(X)		(X)		(X)		(X)
胸部 X 線検査[i]	X												X												X		
IGRA 結核検査[j]	X																								X		
結核質問票[k]	X								X								X								X		
病変数の計測[l]	X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		
写真撮影[m]	X												X												X		
血漿中 BKZ 濃度測定用採血[n]	X				X				X								X								X		
抗 BKZ 抗体測定用採血[n]	X				X				X								X								X		
PHQ-9[k]	X	X	X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X
eC-SSRS[k]	X	X	X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X
DLQI[k]	X								X								X								X		
WPAI-SHP[k]	X								X								X								X		
EQ-5D-3L[k]	X								X								X								X		
HiSQOL[k]	X								X								X								X		
HSSQ[k]	X								X								X								X		
SIAQ																							X[t]				
併用薬[k]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

表 2.1-2　観察・検査実施スケジュール（Week 0～52 まで）（続き）

来院又は初回投与後の週数[a] / 実施項目	非盲検継続投与期間 (Week 0～52 まで)																										
	0[b]	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48	50	52
有害事象[k]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
医療機器の有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
医療機器の不具合	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
割付け[o]	X[c]																										
IRT	X[c]	X	X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X
治験薬遵守状況の確認[p]	X	X	X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X
BKZ 投与[c, q, r, u]																											
320mg Q2W	X[r]	X[r]	X[r]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
320mg Q4W	X[r]		X[r]		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（Week 0～52 まで）（続き）

来院又は初回投与後の週数[a] ＼ 実施項目	非盲検継続投与期間 (Week 0～52 まで)																										
	0[b]	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48	50	52

AI：オートインジェクター、BKZ：ビメキズマブ、HBcAb：B 型肝炎コア抗体、HBsAb：B 型肝炎表面抗体、HBsAg：B 型肝炎表面抗原、HBV-DNA：B 型肝炎ウイルス-デオキシリボ核酸、HS：化膿性汗腺炎、IMP：治験薬、LTBI：潜在性結核感染、OLE：非盲検継続投与、TB：結核

Note: Some study-specific investigations may not have been conducted according to the study protocol during a pandemic or other exceptional circumstance (eg, hurricanes) due to the need to implement safety measures and guidance from regulatory authorities. Refer to HS0005 Week 16 Japan CSR Section 4 for additional information.

a Visit windows are ±3 days for Weeks 2 and 4, and ±7 days for all other clinic visits (based on the date of the Week 0 dose).

b Week 0 was Final Visit (Week 48) from the study participant's feeder study (HS0003 or HS0004).

c HS0005 Week 0-specific assessment (ie, assessments required for HS0005 Week 0 but not for Week 48 assessment from the feeder study).

d The physical examination, including lifestyle, was performed as per HS0005 Week 16 Japan CSR Section 4.2.4.

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

f Vital signs (sitting systolic and diastolic blood pressure, pulse rate, and temperature) were measured prior to blood sampling and prior to dosing, where applicable.

g Urine pregnancy testing were performed in the clinic at all study visits and by the study participant at home (using a study-supplied test kit) during nonclinic timepoints. Pregnancy test results must have been negative prior to administering BKZ.

h The HBV-DNA testing was performed only for participants who were either HBsAb-positive or HBcAb-positive (and negative for HBsAg and HBV-DNA) at Screening in the feeder study. Study participants confirmed to be positive for HBV-DNA during the study were withdrawn (HS0005 Week 16 Japan CSR Section 3.3.4).

i Study participants diagnosed with LTBI (in either feeder or OLE study) needed additional chest x-rays at timepoints as determined by the Investigator and discussed with the Medical Monitor.

j Ensured that results for the latest IGRA test performed in the feeder study were negative.

k Assessment may have been performed remotely under certain circumstances and as described in HS0005 Week 16 Japan CSR Section 4.

l Lesion count was performed at the specified study visits and must have addressed all relevant anatomical regions in each study participant. The data collected from the lesion count were used for the derivation of the HiSCR, HS Physician's Global Assessment, and IHS4.

m At certain sites, where feasible, representative photographs of the changes in skin were captured. Photographs were anonymized.

n All blood samples were taken prior to dosing. Notes: (1) If feasible, an additional blood sample for pharmacokinetics and antidrug antibody analysis should have been collected from participants who developed a hypersensitivity reaction. The sample should have been obtained close to the time of the event using an unscheduled visit if needed. (2) If feasible, up to 3 additional blood samples (eg, 1 per trimester of pregnancy) should have been collected for women who became pregnant and continued in the study (see HS0005 Week 16 Japan CSR Section 4.2.1.5). This was to assess BKZ pharmacokinetics in pregnancy following IMP withdrawal.

o Treatment allocation was based on $HiSCR_{90}$ responder status using the average lesion counts from Week 36, Week 40, and Week 44 of the study participant's feeder study (HS0003 or HS0004) compared against Baseline of their feeder study (see HS0005 Week 16 Japan CSR Figure 3-1).

p For doses that were self-injected by the participant/caregiver at home, the participant/caregiver documented the date, body location, kit number, and time of administration of IMP. All used devices (prefilled syringes and AI) were disposed of by the participant/caregiver immediately after administration using the sharps container provided to the participant. The participants/caregivers returned the documentation together with any used/unused devices (prefilled syringes and AI) at the next scheduled clinic visit (for details see HS0005 Week 16 Japan CSR Section 3.5.2.1).

q Study participants receiving BKZ 320mg Q2W regimen were dosed at Week 0 (Week 48 of feeder study), then Q2W beginning at Week 2. Study participants receiving BKZ 320mg Q4W regimen were dosed at Week 0 (Week 48 of feeder study), then Q4W beginning at Week 4. On or after Week 44, study participants in the US and Japan may have switched from a 2x1mL prefilled syringe to an investigational bimekizumab-AI-2mL device.

r Study participants were instructed on how to self-inject BKZ at home. Study participants were observed at least on 2 clinic visits on their ability to self-inject the IMP. If the Investigator believed the study participant was able to self-administer BKZ at home following these training visits, the study participant self-injected both at clinic visits and at home for weeks without study visits. If a study participant was unable or unwilling to self-inject BKZ, other arrangements (eg, study clinic visit or home health nurse visit) were provided.

s For participants in the US and Japan who switched to the investigational bimekizumab-AI-2mL device, a new informed consent form must have been obtained and documented according to HS0005 Week 16 Japan CSR Section 10.1.3 of the protocol prior to the use of the investigational bimekizumab-AI-2mL device at Week 44 or after.

t For study participants in the US and Japan who elected to use the bimekizumab-AI-2mL device, at the training in-clinic visit on or after Week 44, the pre-injection SIAQ was completed prior to the first investigational bimekizumab-AI-2mL self-injection, and the post-injection SIAQ was completed within 30 minutes after the participant's self-injection on the training visit (HS0005 Week 16 Japan CSR Section 3.1).

u In the US and Japan, all study participants who signed an informed consent and elected to use the bimekizumab-AI-2ml device were instructed how to self-inject using the device beginning on or after Week 44 visit, as convenient for the participant. Study participants were observed at the training in-clinic visit on their ability to self-inject the IMP using the bimekizumab-AI-2mL device. If the Investigator believed the study participant was able to self-administer bimekizumab at home using the bimekizumab-AI-2mL device following this training visit, the study participant self-injected both at clinic visits and at home for weeks without study visits. If a study participant was unable or unwilling to self-inject bimekizumab using the bimekizumab-AI-2mL device, other arrangements (eg, study clinic visit or home health nurse visit) were provided.

HS0005 Week 16 Japan CSR Table 3-2

表 2.1-3　観察・検査実施スケジュール（Week 54～100 まで）

来院又は初回投与後の週数[a] / 実施項目	非盲検継続投与期間 (Week 54～100 まで)																									
	54	56	58	60	62	64	66	68	70	72	74	76	78	80	82	84	86	88	90	92	94	96	98	100	PEOT 来院	SFU 来院
規定来院				X				X				X				X				X				X	X	X
身体検査[b,c]				X								X								X				X	X	X
体重																								X	X	
バイタルサイン[d]				X				X				X				X				X				X	X	X
12 誘導心電図												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
尿検査				X				X				X				X				X				X	X	X
尿中薬物スクリーニング																								X	X	
妊娠検査[e]		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X	X	X
B 型肝炎ウイルス検査[f]		(X)		(X)		(X)		(X)		(X)		(X)		(X)		(X)		(X)		(X)		(X)		(X)	(X)	(X)
胸部 X 線検査[g]												X												X	X	
IGRA 結核検査																				X					X	
結核質問票[h]								X								X								X	X	X
病変数の計測[i]				X				X				X				X				X				X	X	
写真撮影[j]																								X	X	
血漿中 BKZ 濃度測定用採血[k]												X												X	X	X
抗 BKZ 抗体測定用採血[k]												X												X	X	X
PHQ-9[h]				X				X				X				X				X				X	X	X
eC-SSRS[h]				X				X				X				X				X				X	X	X
DLQI[h]				X								X								X				X	X	
WPAI-SHP[h]				X								X								X				X	X	
EQ-5D-3L[h]				X								X								X				X	X	
HiSQOL[h]				X								X								X				X	X	
HSSQ[h]				X								X								X				X	X	
SIAQ																						X[o]	X[o]			
併用薬[h]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

表 2.1-3　観察・検査実施スケジュール（Week 54～100 まで）（続き）

来院又は初回投与後の週数 [a] / 実施項目	非盲検継続投与期間 (Week 54～100 まで)																										
	54	56	58	60	62	64	66	68	70	72	74	76	78	80	82	84	86	88	90	92	94	96	98	100	PEOT 来院	SFU 来院
有害事象 [h]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
医療機器の有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
医療機器の不具合	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
IRT				X				X				X				X				X				X	X	X
治験薬遵守状況の確認 [l]				X				X				X				X				X				X	X	
BKZ 投与 [m, n]																										
320mg Q2W	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
320mg Q4W		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X				

AI：オートインジェクター、BKZ：ビメキズマブ、HBcAb：B 型肝炎コア抗体、HBsAb：B 型肝炎表面抗体、HBsAg：B 型肝炎表面抗原、HBV-DNA：B 型肝炎ウイルス-デオキシリボ核酸、HS：化膿性汗腺炎、IMP：治験薬、LTBI：潜在性結核感染、OLE：非盲検継続投与、PEOT：早期中止、SFU：安全性追跡調査、TB：結核

Note: Some study-specific investigations may not have been conducted according to the study protocol during a pandemic or other exceptional circumstance (eg, hurricanes) due to the need to implement safety measures and guidance from regulatory authorities. Refer to HS0005 Week 16 Japan CSR Section 4 for additional information.

a Visit windows are ±7 days (based on the date of the Week 0 dose).

b The physical examination was performed as per HS0005 Week 16 Japan CSR Section 4.2.4.

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

d Vital signs (sitting systolic and diastolic blood pressure, pulse rate, and temperature) were measured prior to blood sampling and prior to dosing, where applicable.

e Urine pregnancy testing were performed in the clinic at all study visits and by the study participant at home (using a study-supplied test kit) during nonclinic timepoints. Pregnancy test results must have been negative prior to administering BKZ.

f The HBV-DNA was performed only for participants who were either HBsAb-positive or HBcAb-positive (and negative for HBsAg and HBV-DNA) at Screening in the feeder study. Study participants confirmed to be positive for HBV-DNA during the study were withdrawn (HS0005 Week 16 Japan CSR Section 3.3.4).

g Study participants diagnosed with LTBI (in either feeder or OLE study) needing additional chest x-rays at timepoints as determined by the Investigator and discussed with the Medical Monitor.

h Assessment may have been performed remotely under certain circumstances and as described in HS0005 Week 16 Japan CSR Section 4.

i Lesion count was performed at the specified study visits and must have addressed all relevant anatomical regions in each study participant. The data collected from the lesion count were used for the derivation of the HiSCR, HS Physician's Global Assessment, and IHS4.

j At certain sites, where feasible, representative photographs of the changes in skin were captured. Photographs were anonymized.

k All blood samples were taken prior to dosing: Notes (1) If feasible, an additional blood sample for pharmacokinetics and antidrug antibody analyses should have been collected from participants who develop a hypersensitivity reaction. The sample should have been obtained close to the time of the event using an unscheduled visit if needed. (2) If feasible, up to 3 additional blood samples (eg, 1 per trimester of pregnancy) should have been collected for women who become pregnant and continue in the study (see HS0005 Week 16 Japan CSR Section 4.2.1.5). This was to assess BKZ pharmacokinetics in pregnancy following IMP withdrawal.

l For doses that were self-injected by the participant or by a caregiver at home, the participant/caregiver documented the date, body location, kit number, and time of administration of IMP. All used devices (prefilled syringes and AI) were disposed of by the participant/caregiver immediately after administration using the sharps container provided to the participant. The participants/caregivers returned the documentation together with any used/unused devices (prefilled syringes and AI) at the next scheduled clinic visit (for details see HS0005 Week 16 Japan CSR Section 3.5.2.1).

m Study participant self-injected BKZ at clinic visits and at home for weeks without study visits. If a study participant was unable or unwilling to self-inject BKZ, other arrangements (eg, study clinic visit or home health nurse visit) were provided.

n Study participants receiving BKZ 320mg Q2W regimen were dosed at Week 0 (Week 48 of feeder study), then Q2W beginning at Week 2. Study participants receiving BKZ 320mg Q4W regimen were dosed at Week 0 (Week 48 of feeder study), then Q4W beginning at Week 4.

o For study participants in the US and Japan who elected to use the bimekizumab-AI-2mL device, the post-injection SIAQ was completed within 30 minutes after the participant self-injected their final dose in the clinic using the investigational bimekizumab-AI-2mL device. This occurred at Week 96 for participants using 320mg Q4W or Week 98 for participants using 320mg Q2W.

HS0005 Week 16 Japan CSR Table 3-3

2.1.2 被験者の構成

2.1.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳（SS）を表 2.1-4 に示した。

本試験への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日本人被験者（25 例）が、参加適格と判断された（HS0005 Week 16 Japan CSR Table 1.1.1.1.J）。データカットオフ時点で、すべての日本人被験者（25 例）が試験を継続中であった。

合計 25 例の日本人被験者について、非盲検下で本試験の投与（BKZ 320mg Q2W 又は BKZ 320mg Q4W）を開始した。BKZ 320mg Q4W 群 7 例及び BKZ 320mg Q2W 群 15 例は、データカットオフまで同じ用量での投与を維持した。非盲検継続投与期間中、3 例（Week 16、24 及び 32 に各 1 例）が BKZ 320mg Q4W 投与から BKZ 320mg Q2W 投与へ用量を切り替えた（すなわち、BKZ 用量切替え群）。

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。

表 2.1-4　被験者の内訳−SS

	HS0004 試験の維持期間/本試験の非盲検継続投与期間				本試験の非盲検継続投与期間		
	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=6 n (%)	BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 N=4 n (%)	BKZ 320mg Q4W/Q2W 群 N=5 n (%)	BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 N=10 n (%)	BKZ 320mg Q4W 群 N=7 n (%)	BKZ 320mg Q2W 群 N=15 n (%)	BKZ 320mg Q4W/Q2W 切替え群 N=3 n (%)
本試験開始例	6 (100)	4 (100)	5 (100)	10 (100)	7 (100)	15 (100)	3 (100)
本試験完了例	0	0	0	0	0	0	0
本試験継続例	6 (100)	4 (100)	5 (100)	10 (100)	7 (100)	15 (100)	3 (100)
BKZ 320mg Q4W 投与から Q2W 投与へ切り替えた来院の週数							
Week 16	—	—	—	—	—	—	1 (33.3)
Week 24	—	—	—	—	—	—	1 (33.3)
Week 32	—	—	—	—	—	—	1 (33.3)
本試験中止例	0	0	0	0	0	0	0

BKZ：ビメキズマブ、MTP：維持期間、OLE：非盲検継続投与、SS：安全性解析対象集団

Note: Participants completed the feeder study during the 32-week MTP while on a double-blind BKZ treatment regimen of Q2W or Q4W. Participants were then assigned to the open-label Q2W or Q4W treatment regimen at HS0005 entry, based on $HiSCR_{90}$ response in the feeder study.

Note: The OLE BKZ 320mg Q4W group only included study participants who started the OLE on Q4W and remained on Q4W for the entire study. The OLE BKZ 320mg Q2W group only included study participants who started the OLE on Q2W and remained on Q2W for the entire study. The OLE Switchers group only included study participants who started the OLE on Q4W and switched to Q2W during the study.

HS0005 Week 16 Japan CSR Table 1.1.2.1.J

2.1.3 新型コロナウイルス感染症の来院への影響

本邦では、SS 全体で新型コロナウイルス感染症（COVID-19）世界的流行による治験実施計画書からの逸脱への影響はわずかであった（HS0005 Week 16 Japan CSR Table 2.1.1.2.J）。BKZ 320mg Q2W 群の 3 例に COVID-19 感染の影響が認められ、その内訳は Week 2 の規定来院未実施、Week 14 の治験薬投与未実施、及び Week 40 の規定来院の許容範囲外の実施であった（HS0005 Week 16 Japan CSR Listing 3.1.1.2.J）。

2.1.4 被験者背景

2.1.4.1 人口統計学的特性

日本人被験者の人口統計学的特性（SS）を表 2.1-5 に示した。

全体的に、人口統計学的特性は投与群間で均衡しており、中等度～重度の化膿性汗腺炎を有する日本人集団及び先行試験の被験者集団の特性（HS0004 CSR を参照）と一致していた。特に記載のない限り、ベースライン値には先行試験のベースラインの測定値を使用した（HS0005 Week 16 Japan CSR Section 6.1.3）。以下に示す人口統計学的特性について、日本人集団で明らかな不均衡が認められた。

- □ 非盲検継続投与期間に BKZ 320mg Q4W 群へ割り付けられた日本人被験者では、女性［30.0%（10 例中 3 例）］と比較して男性［70.0%（10 例中 7 例）］の割合が大きかった。非盲検継続投与期間に BKZ 320mg Q2W 群に割り付けられた女性被験者はいなかった
- □ 全 BKZ 群の日本人被験者の体重及び BMI の平均値は、それぞれ 85.08kg 及び 29.18kg/m^2 であった。体重が 100kg 超の日本人被験者の割合は 20.0%（25 例中 5 例）であった

全 BKZ 群の平均年齢は 40.4 歳（範囲：19～64 歳）であった。多くの被験者が喫煙者［全 BKZ 群 56.0%（25 例中 14 例）］であった。

表 2.1-5　人口統計学的特性–SS

		HS0004 試験の維持期間/本試験の非盲検継続投与期間				本試験の非盲検継続投与期間		
		BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=6	BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 N=4	BKZ 320mg Q4W/Q2W 群 N=5	BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 N=10	BKZ 320mg Q4W 群 N=10	BKZ 320mg Q2W 群 N=18	全 BKZ 群 N=25
年齢 (歳)	平均値 (標準偏差)	41.2 (9.2)	43.5 (12.3)	45.2 (14.3)	36.4 (12.7)	42.1 (9.9)	39.8 (12.8)	40.4 (12.0)
	中央値	39.0	47.5	39.0	39.5	43.0	40.5	42.0
	最小値, 最大値	31, 56	26, 53	29, 64	19, 53	26, 56	19, 64	19, 64
年齢カテゴリー、n (%)	40 歳未満	3 (50.0)	1 (25.0)	3 (60.0)	5 (50.0)	4 (40.0)	9 (50.0)	12 (48.0)
	40～65 歳未満	3 (50.0)	3 (75.0)	2 (40.0)	5 (50.0)	6 (60.0)	9 (50.0)	13 (52.0)
	65 歳以上	0	0	0	0	0	0	0
性別、n (%)	男性	4 (66.7)	3 (75.0)	5 (100)	10 (100)	7 (70.0)	18 (100)	22 (88.0)
	女性	2 (33.3)	1 (25.0)	0	0	3 (30.0)	0	3 (12.0)
体重 (kg)	平均値 (標準偏差)	91.98 (27.51)	81.28 (29.04)	83.92 (27.24)	83.05 (15.40)	87.70 (27.05)	88.61 (24.15)	85.08 (22.18)
	中央値	83.30	71.05	70.30	82.30	78.30	82.30	79.00
	最小値, 最大値	71.5, 144.2	60.0, 123.0	58.7, 119.1	56.7, 112.0	60.0, 144.2	56.7, 144.2	56.7, 144.2
体重カテゴリー、n (%)	100kg 以下	5 (83.3)	3 (75.0)	3 (60.0)	9 (90.0)	8 (80.0)	13 (72.2)	20 (80.0)
	100kg 超	1 (16.7)	1 (25.0)	2 (40.0)	1 (10.0)	2 (20.0)	5 (27.8)	5 (20.0)
身長 (cm)	平均値 (標準偏差)	168.05 (11.99)	168.80 (9.46)	174.14 (6.65)	170.94 (5.15)	168.35 (10.48)	172.62 (6.49)	170.54 (7.95)
	中央値	166.40	169.55	173.70	170.75	168.05	171.05	171.00
	最小値, 最大値	152.5, 188.0	156.6, 179.5	166.0, 184.0	163.6, 180.0	152.5, 188.0	163.6, 188.0	152.5, 188.0
BMI (kg/m^2)	平均値 (標準偏差)	32.29 (7.10)	28.77 (10.48)	27.40 (7.64)	28.36 (4.63)	30.88 (8.24)	29.50 (6.64)	29.18 (6.74)
	中央値	28.62	26.72	25.51	28.17	28.62	28.85	27.61
	最小値, 最大値	26.3, 41.9	19.6, 42.1	20.1, 38.4	20.1, 34.6	19.6, 42.1	20.1, 42.1	19.6, 42.1
BMI カテゴリー、n (%)	$25kg/m^2$未満	0	2 (50.0)	2 (40.0)	1 (10.0)	2 (20.0)	3 (16.7)	5 (20.0)
	$25～30kg/m^2$未満	4 (66.7)	0	1 (20.0)	4 (40.0)	4 (40.0)	6 (33.3)	9 (36.0)
	$30kg/m^2$以上	2 (33.3)	2 (50.0)	2 (40.0)	5 (50.0)	4 (40.0)	9 (50.0)	11 (44.0)
人種、n (%)	アジア人	6 (100)	4 (100)	5 (100)	10 (100)	10 (100)	18 (100)	25 (100)
民族、n (%)	非ヒスパニック又は非ラテン系	6 (100)	4 (100)	5 (100)	10 (100)	10 (100)	18 (100)	25 (100)
民族サブグループ、n (%)	日本人	6 (100)	4 (100)	5 (100)	10 (100)	10 (100)	18 (100)	25 (100)
国、n (%)	日本	6 (100)	4 (100)	5 (100)	10 (100)	10 (100)	18 (100)	25 (100)

表 2.1-5　人口統計学的特性–SS（続き）

		HS0004 試験の維持期間/本試験の非盲検継続投与期間				本試験の非盲検継続投与期間		
		BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=6	BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 N=4	BKZ 320mg Q4W/Q2W 群 N=5	BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 N=10	BKZ 320mg Q4W 群 N=10	BKZ 320mg Q2W 群 N=18	全 BKZ 群 N=25
喫煙状況、n (%)	非喫煙者	4 (66.7)	0	0	2 (20.0)	4 (40.0)	4 (22.2)	6 (24.0)
	喫煙者	1 (16.7)	3 (75.0)	3 (60.0)	7 (70.0)	4 (40.0)	10 (55.6)	14 (56.0)
	元喫煙者	1 (16.7)	1 (25.0)	2 (40.0)	1 (10.0)	2 (20.0)	4 (22.2)	5 (20.0)

BKZ：ビメキズマブ、MTP：維持期間、OLE：非盲検継続投与、SS：安全性解析対象集団

Note: All Baseline values were from the feeder study.

Note: Participants completed the feeder study during the 32-week MTP while on a double-blind BKZ treatment regimen of Q2W or Q4W. Participants were then assigned to the open-label Q2W or Q4W treatment regimen at HS0005 entry, based on $HiSCR_{90}$ response in the feeder study.

Note: No participants were younger than 18 years at the date of feeder study informed consent.

Note: Participants in the BKZ 320mg Q4W group and the BKZ 320mg Q2W group who switched treatment during the OLE were counted once each in the initial treatment group and the group they switched into.

HS0005 Week 16 Japan CSR Table 3.1.1.1.J

2.1.4.2　疾患特性

化膿性汗腺炎の既往歴及びベースラインの疾患特性（SS）を表 2.1-6 に示した。

SS 全体のベースラインの疾患特性は、中等度～重度の化膿性汗腺炎を有する日本人集団の特性を反映していた。

化膿性汗腺炎に関連する疾患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 BKZ 群の疾患特性を以下に要約した。

- ☐ 罹病期間の平均値は 5.64 年（範囲：1.4～32.1 年）であった
- ☐ ベースラインの Hurley 病期分類（derived）は、病期 II（derived）が 48.0%（25 例中 12 例）、病期 III（derived）が 52.0%（25 例中 13 例）であった
- ☐ ベースラインに抗生物質を使用していた被験者（derived）の割合は 64.0%であった
- ☐ 医師による化膿性汗腺炎の全般的評価（HS-PGA）については、多くの被験者［76.0%（25 例中 19 例）］が「極めて重症」に該当し、「中等症」及び「重症」に該当する被験者の割合はそれぞれ 16.0%（25 例中 4 例）及び 8.0%（25 例中 2 例）であった
- ☐ International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System（IHS4）スコアの平均値は 50.7（重症に該当）であった
- ☐ 皮膚疼痛スコア（HSSQ）の平均値は 4.52 であった
- ☐ DLQI 総スコアの平均値は 6.2、化膿性汗腺炎の QOL（HiSQOL）総スコアの平均値は 19.20 であった

表 2.1-6 化膿性汗腺炎の既往歴及びベースライン疾患特性–SS

	HS0004 試験の維持期間/本試験の非盲検継続投与期間				本試験の非盲検継続投与期間		
	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=6	BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 N=4	BKZ 320mg Q4W/Q2W 群 N=5	BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 N=10	BKZ 320mg Q4W 群 N=10	BKZ 320mg Q2W 群 N=18	全被験者 N=25
罹病期間 (年)							
平均値 (標準偏差)	3.44 (1.74)	12.27 (13.60)	5.92 (4.39)	4.17 (4.32)	6.97 (9.17)	4.56 (3.94)	5.64 (6.59)
中央値	3.00	7.43	4.93	2.52	3.76	2.92	3.01
最小値, 最大値	1.7, 6.5	2.1, 32.1	1.4, 11.9	1.5, 15.1	1.7, 32.1	1.4, 15.1	1.4, 32.1
罹病期間 (年)、n (%) [a]							
中央値 (3.0) 未満	3 (50.0)	1 (25.0)	2 (40.0)	6 (60.0)	4 (40.0)	9 (50.0)	12 (48.0)
中央値 (3.0) 以上	3 (50.0)	3 (75.0)	3 (60.0)	4 (40.0)	6 (60.0)	9 (50.0)	13 (52.0)
IHS4 スコア							
平均値 (標準偏差)	26.5 (10.7)	85.3 (36.9)	78.8 (68.2)	37.4 (21.0)	50.0 (37.9)	50.3 (44.1)	50.7 (41.4)
中央値	25.5	81.0	34.0	32.0	38.5	33.5	36.0
最小値, 最大値	12, 41	50, 129	26, 177	13, 66	12, 129	12, 177	12, 177
DLQI 総スコア							
平均値 (標準偏差)	6.7 (5.9)	6.8 (2.9)	5.6 (6.0)	6.0 (4.1)	6.7 (4.7)	5.4 (4.4)	6.2 (4.6)
中央値	6.0	5.5	3.0	6.0	5.5	4.5	5.0
最小値, 最大値	1, 17	5, 11	1, 15	2, 14	1, 17	1, 15	1, 17
P25, P75	2.0, 8.0	5.0, 8.5	1.0, 8.0	2.0, 8.0	4.0, 8.0	2.0, 8.0	2.0, 8.0
HS-PGA、n (%)							
なし	0	0	0	0	0	0	0
ごく軽症	0	0	0	0	0	0	0
軽症	0	0	0	0	0	0	0
中等症	1 (16.7)	0	0	3 (30.0)	1 (10.0)	4 (22.2)	4 (16.0)
重症	2 (33.3)	0	0	0	2 (20.0)	1 (5.6)	2 (8.0)
極めて重症	3 (50.0)	4 (100.0)	5 (100.0)	7 (70.0)	7 (70.0)	13 (72.2)	19 (76.0)
ベースラインの Hurley 病期分類 (derived)、n (%) [b]							
病期 II	2 (33.3)	2 (50.0)	1 (20.0)	7 (70.0)	4 (40.0)	10 (55.6)	12 (48.0)
病期 III	4 (66.7)	2 (50.0)	4 (80.0)	3 (30.0)	6 (60.0)	8 (44.4)	13 (52.0)
ベースライン時の抗生物質の使用 (derived)、n (%) [c]							
あり	4 (66.7)	3 (75.0)	5 (100.0)	4 (40.0)	7 (70.0)	11 (61.1)	16 (64.0)
なし	2 (33.3)	1 (25.0)	0	6 (60.0)	3 (30.0)	7 (38.9)	9 (36.0)

表 2.1-6　化膿性汗腺炎の既往歴及びベースライン疾患特性–SS（続き）

	HS0004 試験の維持期間/本試験の非盲検継続投与期間				本試験の非盲検継続投与期間		
	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=6	BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 N=4	BKZ 320mg Q4W/Q2W 群 N=5	BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 N=10	BKZ 320mg Q4W 群 N=10	BKZ 320mg Q2W 群 N=18	全被験者 N=25
皮膚疼痛スコア (HSSQ)							
平均値 (標準偏差)	5.33 (2.07)	4.75 (1.50)	5.00 (1.22)	3.70 (1.77)	5.10 (1.79)	4.39 (1.72)	4.52 (1.76)
中央値	5.50	5.00	5.00	3.50	5.50	5.00	5.00
最小値, 最大値	3.0, 8.0	3.0, 6.0	3.0, 6.0	1.0, 6.0	3.0, 8.0	1.0, 7.0	1.0, 8.0
P25, P75	3.00, 7.00	3.50, 6.00	5.00, 6.00	2.00, 5.00	3.00, 6.00	3.00, 6.00	3.00, 6.00
臭気スコア (HSSQ)							
平均値 (標準偏差)	4.68 (2.60)	3.89 (2.42)	6.12 (2.22)	3.49 (2.45)	4.36 (2.43)	4.23 (2.60)	4.36 (2.50)
中央値	3.24	4.13	6.14	3.36	3.24	4.29	4.00
最小値, 最大値	2.9, 9.1	1.0, 6.3	2.9, 8.3	1.0, 8.9	1.0, 9.1	1.0, 8.9	1.0, 9.1
P25, P75	3.00, 6.60	1.92, 5.86	5.29, 8.00	1.43, 4.71	2.86, 6.29	1.57, 6.14	2.83, 6.14
最も強いそう痒スコア (HSSQ)							
平均値 (標準偏差)	5.05 (1.91)	3.95 (1.08)	5.48 (1.70)	3.73 (2.28)	4.61 (1.65)	4.51 (2.13)	4.43 (1.98)
中央値	5.45	3.93	5.57	3.71	4.32	4.57	4.29
最小値, 最大値	2.3, 7.1	2.7, 5.3	3.0, 7.7	0.6, 7.4	2.3, 7.1	0.6, 7.7	0.6, 7.7
P25, P75	3.57, 6.40	3.19, 4.71	5.00, 6.14	2.00, 4.86	3.57, 6.40	3.00, 6.40	3.00, 6.14
病変部からの排膿又は毛細血管性出血スコア							
平均値 (標準偏差)	4.79 (2.13)	3.70 (2.75)	5.58 (2.12)	3.46 (2.34)	4.35 (2.32)	4.16 (2.40)	4.24 (2.34)
中央値	4.27	3.76	5.29	2.93	4.27	4.07	3.71
最小値, 最大値	2.6, 8.1	1.0, 6.3	2.4, 8.0	1.0, 8.6	1.0, 8.1	1.0, 8.6	1.0, 8.6
P25, P75	3.29, 6.20	1.33, 6.07	5.17, 7.00	1.86, 4.43	2.57, 6.20	2.14, 5.86	2.43, 5.86
HiSQOL 総スコア							
平均値 (標準偏差)	20.83 (12.59)	20.50 (4.43)	18.00 (14.09)	18.30 (10.24)	20.70 (9.73)	17.89 (10.76)	19.20 (10.46)
中央値	22.00	20.00	14.00	16.00	22.00	15.50	18.00
最小値, 最大値	6.0, 40.0	16.0, 26.0	7.0, 42.0	6.0, 35.0	6.00, 40.0	6.00, 42.0	6.00, 42.0
P25, P75	8.00, 27.00	17.00, 24.00	9.00, 18.00	10.00, 29.00	16.00, 26.00	9.00, 27.00	10.00, 26.00

BKZ：ビメキズマブ、HS：化膿性汗腺炎、MTP：維持期間、OLE：非盲検継続投与、SS：安全性解析対象集団

Note: Duration of disease (years)=([Date of informed consent in OLE−date of HS diagnosis]+1)/365.25.

Note: All Baseline values were from the feeder study.

Note: Participants completed the feeder study during the 32-week MTP while on a double-blind BKZ treatment regimen of Q2W or Q4W. Participants were then assigned to the open-label Q2W or Q4W treatment regimen at HS0005 entry, based on $HiSCR_{90}$ response in the feeder study.

Note: Participants in the BKZ 320mg Q4W group and the BKZ 320mg Q2W group who switched treatment during the OLE were counted once each in the initial treatment group and the group they switched into.

a The median was determined from all study participants.

b Derived Hurley Stage for each participant was the worst overall Hurley Stage derived from the Hurley Stages recorded across all anatomical regions.

c Derived antibiotic use at Baseline was defined as eCRF record of a stable dose and regimen of systemic tetracycline use for at least 28 days prior to Baseline; otherwise, derived antibiotic use at Baseline was defined as “No.”

HS0005 Week 16 Japan CSR Table 3.2.1.1.J

2.1.5 安全性

2.1.5.1 曝露状況

治験薬の曝露状況（SS）を表 2.1-7 に示した。

データカットオフ時点で、非盲検継続投与期間の治験薬曝露期間の中央値は 307.0 日（範囲：140～423 日）であった。Week 16 中間報告書の安全性データベースに含まれる 25 例の総リスク曝露期間は 21.0 人年であった。Week 16 中間報告書作成時点で、HS0004 試験の Week 16 に PBO 投与から BKZ 320mg Q2W 投与へ切り替えた被験者を含むすべての被験者の累積曝露期間は 1 年以上であった。

データカットオフ日までに、すべての被験者が非盲検継続投与期間の治験薬投与を受けた。投与方法別の曝露期間を 2.1.5.3.1 項に示した。

表 2.1-7　治験薬の曝露状況−SS

	HS0004 試験の維持期間/本試験の非盲検継続投与期間				本試験の非盲検継続投与期間		
	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=6	BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 N=4	BKZ 320mg Q4W/Q2W 群 N=5	BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 N=10	BKZ 320mg Q4W 群 N=10	BKZ 320mg Q2W 群 N=18	全 BKZ 群 N=25
治験薬の曝露期間 (日)、n	6	4	5	10	10	18	25
平均値 (標準偏差)	358.8 (95.8)	304.5 (76.6)	249.6 (85.5)	266.3 (114.5)	269.9 (108.3)	254.8 (95.9)	291.3 (102.8)
中央値	387.5	293.5	211.0	225.0	254.0	225.0	307.0
最小値, 最大値	169, 423	224, 407	171, 353	140, 423	113, 423	140, 423	140, 423
総曝露期間 (人年)	5.9	3.3	3.4	7.3	7.4	12.6	19.9
総リスク曝露期間 (人年)	6.3	3.4	3.6	7.7	7.8	13.2	21.0

BKZ：ビメキズマブ、IMP：治験薬、MTP：維持期間、OLE：非盲検継続投与、SS：安全性解析対象集団

Note: Total IMP duration was a subset of total time at risk excluding non-treated periods.

Note: Participants completed the feeder study during the 32-week MTP while on a double-blind BKZ treatment regimen of Q2W or Q4W. Participants were then assigned an open-label Q2W or Q4W treatment regimen at HS0005 entry, based on $HiSCR_{90}$ response in the feeder study.

Note: Participants in the BKZ 320mg Q4W group and BKZ 320mg Q2W group who switched treatment during the OLE Period were counted once each in the initial treatment group and the group they switched into.

HS0005 Week 16 Japan CSR Table 5.1.1.1.J

2.1.5.2　有害事象

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

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

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。

2.1.5.2.1　有害事象発現例数の概要

有害事象発現例数の概要（SS）を表 2.1-8 に示した。

データカットオフ時点で、全 BKZ 群の 88.0%に 1 件以上の有害事象が認められた。重篤な有害事象が 2 例（8.0%）に、治験薬と関連ありと判断された有害事象が 6 例（24.0%）に認められた。高度の有害事象及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。死亡に至った有害事象は認められなかった。被験者数が少ないため、結果の解釈には注意が必要である。

投与方法別の有害事象発現例数の概要（SS）については 2.1.5.3.2 項に示した。

表 2.1-8　有害事象発現例数の概要–SS

	BKZ 320mg Q4W 群 N=10 n (%)	BKZ 320mg Q2W 群 N=18 n (%)	全 BKZ 群 N=25 n (%)
すべての有害事象	9 (90.0)	16 (88.9)	22 (88.0)
重篤な有害事象	1 (10.0)	1 (5.6)	2 (8.0)
試験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	3 (30.0)	3 (16.7)	6 (24.0)
高度の有害事象	0	0	0
すべての死亡 (死亡に至った有害事象)	0	0	0
死亡 (治験薬投与後に発現した死亡に至った有害事象)	0	0	0

BKZ：ビメキズマブ、MTP：維持期間、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
Note: n=number of participants reporting at least 1 TEAE in that category.
Note: For study participants that received both BKZ 320mg Q4W and Q2W, events were counted in the dose group most recently received prior to the date of the event or assessment.
Note: All Deaths were based on all participants screened and referred to all deaths occurring in the study.
Note: Participants completed the feeder study during the 32-week MTP while on a double-blind BKZ treatment regimen of Q2W or Q4W. Participants were then assigned an open-label Q2W or Q4W treatment regimen at HS0005 entry, based on $HiSCR_{90}$ response in the feeder study.
HS0005 Week 16 Japan CSR Table 8.1.1.1.J

2.1.5.2.2　比較的よくみられる有害事象

非盲検継続投与期間に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 2.1-9 に示した。

データカットオフ時点で、PT 別で全 BKZ 群の 2 例以上に認められた有害事象は湿疹［5 例（20.0%）］、汗腺炎及び接触性皮膚炎［各 4 例（16.0%）］、下痢及びコロナウイルス感染［各 3 例（12.0%）］並びに鼻咽頭炎、ざ瘡及び過角化［各 2 例（8.0%）］であった。その他に 2 例以上に認められた有害事象はなかった（HS0005 Week 16 Japan CSR Table 8.1.2.1.J）。

投与方法別の有害事象については 2.1.5.3.3 項に示した。

表 2.1-9　非盲検継続投与期間に認められた有害事象（発現例数 2 例以上）–SS

SOC PT	BKZ 320mg Q4W 群 100 人年=0.08 N=10	BKZ 320mg Q2W 群 100 人年=0.13 N=18	全 BKZ 群 100 人年=0.21 N=25
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)		
すべての有害事象	9 (90.0) 433.67 (198.3, 823.2)	16 (88.9) 230.26 (131.6, 373.9)	22 (88.0) 313.76 (196.6, 475.0)
胃腸障害	1 (10.0) 13.76 (0.3, 76.6)	5 (27.8) 42.75 (13.9, 99.8)	6 (24.0) 32.44 (11.9, 70.6)
下痢	1 (10.0) 13.76 (0.3, 76.6)	2 (11.1) 16.39 (2.0, 59.2)	3 (12.0) 15.79 (3.3, 46.1)
感染症および寄生虫症	6 (60.0) 100.16 (36.8, 218.0)	7 (38.9) 66.24 (26.6, 136.5)	13 (52.0) 84.84 (45.2, 145.1)
鼻咽頭炎	1 (10.0) 13.33 (0.3, 74.3)	1 (5.6) 7.61 (0.2, 42.4)	2 (8.0) 9.69 (1.2, 35.0)
コロナウイルス感染	1 (10.0) 13.20 (0.3, 73.6)	2 (11.1) 15.94 (1.9, 57.6)	3 (12.0) 14.91 (3.1, 43.6)
皮膚および皮下組織障害	7 (70.0) 204.38 (82.2, 421.1)	7 (38.9) 67.80 (27.3, 139.7)	12 (48.0) 97.23 (50.2, 169.8)
ざ瘡	1 (10.0) 13.20 (0.3, 73.5)	1 (5.6) 7.52 (0.2, 41.9)	2 (8.0) 9.80 (1.2, 35.4)
汗腺炎	2 (20.0) 32.68 (4.0, 118.1)	2 (11.1) 15.43 (1.9, 55.7)	4 (16.0) 21.68 (5.9, 55.5)
湿疹	4 (40.0) 67.73 (18.5, 173.4)	2 (11.1) 15.92 (1.9, 57.5)	5 (20.0) 29.16 (9.5, 68.1)
接触性皮膚炎	2 (20.0) 29.41 (3.6, 106.2)	2 (11.1) 15.58 (1.9, 56.3)	4 (16.0) 21.04 (5.7, 53.9)
過角化	1 (10.0) 13.91 (0.4, 77.5)	1 (5.6) 8.13 (0.2, 45.3)	2 (8.0) 10.27 (1.2, 37.1)

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、MTP：維持期間、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: n=number of study participants reporting at least 1 TEAE in that category.
Note: Incidence=Incidence of new cases per 100 participant-years and associated 95% CI.
Note: For participants who received both BKZ 320mg Q4W and Q2W, events were counted in the dose group most recently received prior to the date of the event or assessment.
Note: Participants completed the feeder study during the 32-week MTP while on a double-blind BKZ treatment regimen of Q2W or Q4W. Participants were then assigned open-label Q2W or Q4W treatment regimen at HS0005 entry, based on $HiSCR_{90}$ response in the feeder study.
HS0005 Week 16 Japan CSR Table 8.1.2.1.J

2.1.5.2.3　重症度別の有害事象

非盲検継続投与期間に認められたすべての有害事象は重症度が軽度又は中等度であった（HS0005 Week 16 Japan CSR Table 8.1.9.1.J）。

2.1.5.2.4　治験薬と関連ありと判断された有害事象

非盲検継続投与期間に治験薬と関連ありと判断された有害事象が、全 BKZ 群の 6 例（24.0%）に 7 件認められた。最もよくみられた SOC は「感染症および寄生虫症」4 例（16.0%）であり、PT 別では口腔カンジダ症、真菌性舌感染、ブドウ球菌性耳感染、足部白癬（各 1 件）が認められた。足部白癬が認められた 1 例には、治験薬と関連ありと判断された有害事象として SOC「胃腸障害」の下痢も認められた（HS0005 Week 16 Japan Listing 7.4.1.1.J）。その他の治験薬と関連ありと判断された有害事象は SOC「皮膚および皮下組織障害」の汗腺炎及び湿疹であり、各 1 例に認められた（HS0005 Week 16 Japan CSR Table 8.1.16.1.J）。

2.1.5.2.5　死亡

データカットオフ時点で、死亡の報告はなかった（HS0005 Week 16 Japan CSR Table 8.1.5.1.J）。

2.1.5.2.6　重篤な有害事象

非盲検継続投与期間に認められた重篤な有害事象の一覧（SS）を表 2.1-10 に示した。重篤な有害事象の詳細は 2.1.8 項に示した。

重篤な有害事象は全 BKZ 群の 2 例［8.0%（BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群の各 1 例）］に 4 件認められた。曝露期間で補正した 100 人年あたりの重篤な有害事象発現率は 10.05/100 人年であった（HS0005 Week 16 Japan CSR Table 8.1.3.1.J）。

BKZ 320mg Q4W 群の 1 例に認められた重篤な有害事象は胆管炎及び胆嚢炎、BKZ 320mg Q2W 群の 1 例に認められた重篤な有害事象は家族性周期性麻痺及び大腸炎であった。大腸炎の詳細を 2.1.5.2.9.1 項に示した。

いずれの重篤な有害事象も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「軽快」又は「回復」であり、試験中止に至らなかった。

表 2.1-10　重篤な有害事象の一覧–SS

被験者番号	性別[a]/年齢 (歳)/人種[b]/体重 (kg)	発現時の投与	PT	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/2[redacted]/A/7[redacted]	BKZ 320mg Q4W	胆管炎	72	中等度	投与中断	回復	関連なし
			胆嚢炎	95	中等度	投与中断	回復	関連なし
[redacted]	M/4[redacted]/A/8[redacted].4	BKZ 320mg Q2W	家族性周期性麻痺	9	中等度	変更なし	軽快	関連なし
			大腸炎	+10	中等度	変更なし	軽快	関連なし

BKZ：ビメキズマブ、OLE：非盲検継続投与、SS：安全性解析対象集団
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: Relative Day=visit date − date of first dose+1 if visit is on or after date of first dose. Relative day=visit date − date of first dose if visit is before date of first dose. Relative day=visit date − date of last dose if visit is after date of last dose.
Note: Participants in the OLE Switchers group switched from Q4W to Q2W dosing at variable visits throughout the OLE treatment period.
a F：女性、M：男性
b A：アジア人
HS0005 Week 16 Japan CSR Listing 7.6.1.1.J

2.1.5.2.7　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（HS0005 Week 16 Japan CSR Table 8.1.4.1.J）。

2.1.5.2.8　新型コロナウイルス感染症の有害事象への影響

COVID-19 に該当する有害事象が計 4 例に認められた。BKZ 320mg Q4W 群の 1 例及び BKZ 320mg Q2W 群の 2 例にコロナウイルス感染、BKZ 320mg Q2W 群の 1 例にコロナウイルス検査陽性が認められた。いずれの事象も非重篤で、重症度は軽度又は中等度であり、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の転帰は「回復」であった。BKZ 320mg Q2W 群の 1 例には COVID-19 ワクチン接種 3 日後に発熱が発現したが、COVID-19 ワクチンと関連なし

と判断された。COVID-19 ワクチンと関連ありと判断された有害事象はなかった（HS0005 Week 16 Japan CSR Listing 7.2.1.1.J、Listing 7.4.2.1.J、Listing 7.4.2.2.J）。

2.1.5.2.9 その他の注目すべき有害事象

2.1.5.2.9.1 重篤な感染症

データカットオフ時点で、重篤な感染症に該当する有害事象は認められなかった。

注目すべき点として、BKZ 320mg Q2W 群の 1 例に重篤な急性大腸炎（PT：大腸炎）が認められたが、後に感染性大腸炎と認められた（HS0005 Week 16 Japan CSR Table 8.1.3.1.J、Listing 7.5.1.1.J、Listing 7.10.7.1.J）。

2.1.5.2.9.2 日和見感染症（結核を含む）

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。活動性結核又は結核の再活性化（潜伏結核の場合）が認められた被験者はいなかった（HS0005 Week 16 Japan CSR Table 8.2.2.1.J、Listing 7.5.1.1.J、Listing 9.8.2.1.J）。

2.1.5.2.9.3 真菌感染症

全 BKZ 群の 3 例（12.0%）に真菌感染症に該当する有害事象として口腔カンジダ症、真菌性舌感染及び足部白癬（各 1 例）が認められた。いずれの事象も重症度は軽度であり、試験中止に至らず、治験薬と関連ありと判断された。データカットオフ時点で、口腔カンジダ症の転帰は「回復」であり、真菌性舌感染及び足部白癬の転帰は「未回復」であった（HS0005 Week 16 Japan CSR Table 8.2.1.1.J、Listing 7.5.1.1.J）。

2.1.5.2.9.4 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（HS0005 Week 16 Japan CSR Table 8.2.3.1.J、Table 8.2.3.2.J）。

2.1.5.2.9.5 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と判定された有害事象は認められなかった（HS0005 Week 16 Japan CSR Table 8.2.4.1.J、Table 8.2.4.2.J）。

2.1.5.2.9.6 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（HS0005 Week 16 Japan CSR Table 8.2.6.1.J）。

2.1.5.2.9.7 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（HS0005 Week 16 Japan CSR Table 8.2.7.1.J、Table 8.2.7.2.J）。

2.1.5.2.9.8　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（HS0005 Week 16 Japan CSR Table 8.2.8.1.J）。

2.1.5.2.9.9　過敏症（アナフィラキシー反応を含む）

（1）　アナフィラキシー反応

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（HS0005 Week 16 Japan CSR Table 8.2.12.1.1.J）。

（2）　過敏症反応

過敏症反応に該当する有害事象が全 BKZ 群の 9 例（16 件）に認められた。いずれの事象も高位語「皮膚炎および湿疹」に該当した［PT：湿疹（5 例）、接触性皮膚炎（4 例）、皮膚炎及び貨幣状湿疹（各 1 例）］。過敏症反応に該当する有害事象の発現率は BKZ 320mg Q2W 群［22.2%（4 例）］と比較して BKZ 320mg Q4W 群［60.0%（6 例）］で高かった（HS0005 Week 16 Japan CSR Table 8.2.13.1.1.J）。

すべての過敏症反応に該当する有害事象は非重篤であり、重症度は軽度又は中等度であった。過敏症反応に該当する有害事象の多くは転帰が「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。試験中止に至った過敏症反応に該当する有害事象は認められなかった（HS0005 Week 16 Japan CSR Listing 7.5.1.1.J）。

治験薬と関連ありと判断された過敏症反応に該当する有害事象は、BKZ 320mg Q4W 群の 1 例に認められた湿疹のみであった。本事象は非重篤で、重症度は中等度であり、試験中止に至らず、データカットオフ時点の転帰は「回復」であった（HS0005 Week 16 Japan CSR Listing 7.5.1.1.J）。

（3）　注射部位反応

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（HS0005 Week 16 Japan CSR Listing 7.5.1.1.J）。

2.1.5.2.9.10　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、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（HS0005 Week 16 Japan CSR Table 8.2.14.1.1.J、2.1.5.2.10.1 項）。

BKZ 320mg Q2W 群の 1 例に認められた肝臓系事象に該当する γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加は、非重篤であり、重症度は軽度であり、治験薬と関連なしと判断され、試験中止に至らず、データカットオフ時点の転帰は「未回復」であった（HS0005 Week 16 Japan CSR Table 8.2.14.1.1.J、Listing 7.5.1.1.J）。

Hy's Law の基準（ALP が基準範囲上限値の 2 倍未満で、ALT 又は AST が基準範囲上限値の 3 倍以上かつ総ビリルビンが基準範囲上限値の 2 倍以上）に該当する被験者はいなかった（HS0005 Week 16 Japan CSR Table 9.1.2.3.J）。

2.1.5.2.10 その他の安全性評価項目

2.1.5.2.10.1 臨床検査値

（1） 血液学的検査

全体を通じて、血液学的検査項目の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（HS0005 Week 16 Japan CSR Table 9.1.1.1.J）。

血液学的検査項目のベースライン後の最大値／最小値に基づく有害事象共通用語規準（CTCAE）グレードはいずれも臨床的に重要なものではなく、多くは CTCAE グレード 0 又は 1 であった（HS0005 Week 16 Japan CSR Table 9.1.3.1.J）。

血液学的検査項目の治験薬投与後の顕著な異常（CTCAE グレード 3 以上）は認められなかった（HS0005 Week 16 Japan CSR Listing 8.4.1.1.J、Table 9.1.3.1.J）。

（2） 血液生化学検査

全体を通じて、血液生化学検査項目及び肝機能検査値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（HS0005 Week 16 Japan CSR Table 9.1.1.2.J、Table 9.1.1.3.J）。

血液生化学検査項目のベースライン後の最大値／最小値に基づく CTCAE グレードはいずれも臨床的に重要なものではなく、多くは CTCAE グレード 0 又は 1 であった（HS0005 Week 16 Japan CSR Table 9.1.3.2.J）。

血液生化学検査項目及び肝機能検査値の治験薬投与後の顕著な異常（CTCAE グレード 3 以上）は認められなかった（HS0005 Week 16 Japan CSR Table 9.1.2.3.J、Table 9.1.3.2.J、Listing 8.4.1.1.J）。

ベースライン後の肝機能検査値の上昇は認められなかった（HS0005 Week 16 Japan CSR Table 9.1.2.3.J）。

2.1.5.2.10.2 バイタルサイン

バイタルサイン検査項目の平均値に臨床的に重要な変化は認められなかった（HS0005 Week 16 Japan CSR Table 9.2.1.1.J）。

合併症として高血圧を有していた BKZ 320mg Q4W 群の 1 例に、治験薬投与後に発現したバイタルサインの顕著な異常に該当する拡張期血圧高値（105mmHg 超かつ先行試験のベースラインから 15mmHg 以上の上昇）がほとんどの規定来院時に認められた。また、合併症として高血圧を有していた BKZ 320mg Q2W 群の 1 例に、治験薬投与後に発現したバイタルサインの顕著な異常に該当する収縮期血圧低値（90mmHg 未満かつ先行試験のベースラインから 20mmHg 以上の低下）が Week 4 来院時に認められた。いずれの被験者にも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（HS0005 Week 16 Japan CSR Table 9.2.2.1.J、Listing 7.2.1.1.J、Listing 9.1.1.1.J）。

BKZ 320mg Q4W 群の 1 例に、バイタルサインに関連する有害事象（SOC「血管障害」の高血圧）が認められた。本事象は非重篤で、重症度は軽度であり、治験薬と関連なしと判断され、データカットオフ時点の転帰は「未回復」であった（HS0005 Week 16 Japan CSR Table 8.1.2.1.J、Listing 7.2.1.1.J）。

2.1.5.2.10.3　12 誘導心電図

12 誘導心電図の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、臨床的に重要なものではなかった（HS0005 Week 16 Japan CSR Table 9.3.1.1.J、Table 9.3.1.2.J）。

12 誘導心電図の中央判定結果に注目すべき傾向は認められなかった（HS0005 Week 16 Japan CSR Table 9.3.1.1.J）。

心電図所見に関連する有害事象は認められなかった（HS0005 Week 16 Japan CSR Table 8.1.2.1.J）。

2.1.5.2.10.4　自殺評価

BKZ 320mg Q4W 群の 1 例に、eC-SSRS の「前回の来院以降」版の質問 1（「死んでしまいたい、又は眠ったまま目が覚めなければいいという願望はありますか」）に対する陽性の回答（質問に「はい」と回答）が Week 4 に認められた。その後、陰性の回答（質問に「いいえ」と回答）が Week 8～52 にかけて認められた（HS0005 Week 16 Japan CSR Listing 9.5.1.2.J）。

2.1.5.2.10.5　PHQ-9

PHQ-9 スコアが 15 以上となった被験者はいなかった（HS0005 Week 16 Japan CSR Listing 9.6.1.1.J）。

2.1.5.3　投与方法別の安全性

Week 16 中間報告書のデータカットオフまでに自己注射をしなかった被験者については、「非自己投与期間（すなわち初回自己注射前）」の曝露期間のみを算出した（HS0005 Week 16 Japan CSR Section 6.1.2.3）。試験途中で自己注射に切り替えた被験者については、「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）」のそれぞれの曝露期間を算出した。有害事象については「非自己投与期間」及び「自己投与期間」に分けて解析した（HS0005 Week 16 Japan CSR Section 6.6.2.2.1）。

2.1.5.3.1　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 2.1-11 に示した。

非盲検継続投与期間中、1 回以上自己注射をした被験者は全体の 52.0%（25 例中 13 例）であった（HS0005 Week 16 Japan CSR Table 5.1.4.1.J、Section 7.5.1）。

治験薬曝露期間の中央値は、「非自己投与期間」で 183.0 日（範囲：15～423 日）、「自己投与期間」で 211.0 日（範囲：127～421 日）であり、「非自己投与期間」と比較して「自己投与期間」で長かった。総リスク曝露期間は「自己投与期間」で 9.6 人年及び「非自己投与期間」で 11.4 人年と同程度であった。

表 2.1-11　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=19	自己投与期間 (初回自己注射後) N=13	全被験者 N=25

	非自己投与期間 (初回自己注射前) N=19	自己投与期間 (初回自己注射後) N=13	全被験者 N=25
治験薬の曝露期間 (日)、n	19	13	25
平均値 (標準偏差)	213.0 (160.4)	249.4 (95.3)	291.3 (102.8)
中央値	183.0	211.0	307.0
最小値, 最大値	15, 423	127, 421	140, 423
総曝露期間 (人年)	11.1	8.9	19.9
総リスク曝露期間 (人年)	11.4	9.6	21.0

IMP：治験薬、SS：安全性解析対象集団
Note: Treatment Period was from first dose in HS0005 until last treatment.
Note: Total IMP duration was a subset of total time at risk.
Note: 'Self-administration' was defined as an injection administered by either the study participant or a caregiver.
HS0005 Week 16 Japan CSR Table 5.1.4.2.J

2.1.5.3.2　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 2.1-12 に示した。

自己注射をしなかった又は初回自己注射前の被験者［68.4%（19 例中 13 例）］と比較して、自己注射をした被験者［92.3%（13 例中 12 例）］の有害事象発現率は高かった。自己注射をした 2 例（15.4%）に重篤な有害事象（PT：胆管炎、胆嚢炎及び大腸炎）、2 例（15.4%）に治験薬と関連ありと判断された有害事象が認められた。重篤な大腸炎の詳細を 2.1.5.2.9.1 項に示した。自己注射をしなかった又は初回自己注射前の 1 例（5.3%）に重篤な有害事象（PT：家族性周期性麻痺）、4 例（21.1%）に治験薬と関連ありと判断された有害事象が認められた。

重篤な有害事象及び治験薬と関連ありと判断された有害事象をそれぞれ 2.1.5.2.6 項及び 2.1.5.2.4 項に示した。高度の有害事象及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。死亡は認められなかった。

被験者数が少ないため、結果の解釈には注意が必要である。

表 2.1-12　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=19 n (%)	自己投与期間 (初回自己注射後) N=13 n (%)	全被験者 N=25 n (%)
すべての有害事象	13 (68.4)	12 (92.3)	22 (88.0)
重篤な有害事象[a]	1 (5.3)	2 (15.4)	2 (8.0)
試験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	4 (21.1)	2 (15.4)	6 (24.0)
高度の有害事象	0	0	0
すべての死亡 (死亡に至った有害事象)	0	0	0
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、OLE：非盲検継続投与、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: Treatment-emergent AEs with a start date prior to first self-administration and TEAEs for study participants with no self-administration are included in the "Onset prior to first self-administration date or with no self-administration" column. TEAEs with a start date on or after the first self-administration date are included in the "Onset on or after first self-administration date" column.
a The participant reported a serious acute colitis, coded as TEAE of colitis; however, later confirmed to be an infectious colitis during the OLE Period (HS0005 Week 16 Japan CSR Table 8.1.3.1.J, Listing 7.5.1.1.J, and Listing 7.10.7.1.J).
HS0005 Week 16 Japan CSR Table 8.1.1.2.J

2.1.5.3.3　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 2.1-13 に示した。

「非自己投与期間」と比較して「自己投与期間」の有害事象発現率は高かったが、曝露期間で補正した 100 人年あたりの有害事象発現件数［有害事象の件数（同一被験者に繰り返し発現した有害事象を含む）を総リスク曝露期間で除した 100 人年と定義］の投与方法間の差は、より小さかった。また、両投与方法で報告された有害事象のタイプに、臨床的に重要な明らかな傾向及びパターンは認められなかった。曝露期間で補正した有害事象発現件数は、「非自己投与期間」（314.57/100 人年、19 例中 13 例）と比較して「自己投与期間」（344.18/100 人年、13 例中 12 例）でわずかに高かった。SOC 別の曝露期間で補正した有害事象発現件数は、「皮膚および皮下組織障害」の「自己投与期間」で 104.30/100 人年及び「非自己投与期間」で 148.55/100 人年（以下同順）、「感染症および寄生虫症」で 93.87/100 人年及び 52.43/100 人年、並びに「胃腸障害」で 62.58/100 人年及び 43.69/100 人年であった。注射部位反応は「自己投与期間」及び「非自己投与期間」のいずれでも認められなかった。PT 別の有害事象の発現率は、コロナウイルス感染（「自己投与期間」で 3 例及び「非自己投与期間」で 0 例）及び湿疹（「自己投与期間」で 1 例及び「非自己投与期間」で 4 例）を除き、「自己投与期間」及び「非自己投与期間」でおおむね同程度であった。いずれの投与方法においても、臨床的に重要な傾向及びパターンは認められなかった。

表 2.1-13　投与方法別の有害事象（発現例数 2 例以上）–SS

SOC PT	非自己投与期間 (初回自己注射前) 100 人年=0.11 N=19	自己投与期間 (初回自己注射後) 100 人年=0.10 N=13	全被験者 100 人年=0.21 N=25
	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間) 100 人年あたりの発現件数		
すべての有害事象	13 (68.4) 266.31 (141.8, 455.4) 314.57	12 (92.3) 419.83 (216.9, 733.4) 344.18	22 (88.0) 313.76 (196.6, 475.0) 328.37
胃腸障害	3 (15.8) 31.11 (6.4, 90.9) 43.69	3 (23.1) 33.82 (7.0, 98.8) 62.58	6 (24.0) 32.44 (11.9, 70.6) 52.35
下痢	2 (10.5) 20.38 (2.5, 73.6) 26.21	1 (7.7) 10.86 (0.3, 60.5) 10.43	3 (12.0) 15.79 (3.3, 46.1) 19.04
感染症および寄生虫症	6 (31.6) 73.10 (26.8, 159.1) 52.43	7 (53.8) 98.11 (39.4, 202.1) 93.87	13 (52.0) 84.84 (45.2, 145.1) 71.38
鼻咽頭炎	1 (5.3) 8.80 (0.2, 49.0) 8.74	1 (7.7) 10.77 (0.3, 60.0) 10.43	2 (8.0) 9.69 (1.2, 35.0) 9.52
コロナウイルス感染	0	3 (23.1) 34.52 (7.1, 100.9) 31.29	3 (12.0) 14.91 (3.1, 43.6) 14.28
皮膚および皮下組織障害	5 (26.3) 62.29 (20.2, 145.4) 148.55	7 (53.8) 141.02 (56.7, 290.6) 104.30	12 (48.0) 97.23 (50.2, 169.8) 128.49
ざ瘡	1 (5.3) 9.03 (0.2, 50.3) 8.74	1 (7.7) 10.68 (0.3, 59.5) 10.43	2 (8.0) 9.80 (1.2, 35.4) 9.52
汗腺炎	2 (10.5) 18.96 (2.3, 68.5) 17.48	2 (15.4) 25.24 (3.1, 91.2) 20.86	4 (16.0) 21.68 (5.9, 55.5) 19.04

表 2.1-13　投与方法別の有害事象（発現例数 2 例以上）–SS（続き）

	非自己投与期間 (初回自己注射前) 100 人年=0.11 N=19	自己投与期間 (初回自己注射後) 100 人年=0.10 N=13	全被験者 100 人年=0.21 N=25
SOC PT	n (%) 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間) 100 人年あたりの発現件数		
湿疹	4 (21.1) 48.08 (13.1, 123.1) 69.90	1 (7.7) 11.31 (0.3, 63.0) 10.43	5 (20.0) 29.16 (9.5, 68.1) 42.83
接触性皮膚炎	2 (10.5) 18.06 (2.2, 65.3) 26.21	2 (15.4) 23.29 (2.8, 84.1) 20.86	4 (16.0) 21.04 (5.7, 53.9) 23.79
過角化	1 (5.3) 9.24 (0.2, 51.5) 8.74	1 (7.7) 11.54 (0.3, 64.3) 10.43	2 (8.0) 10.27 (1.2, 37.1) 9.52

AE：有害事象、CI：信頼区間、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: n=number of study participants who reported at least 1 TEAE in that category.
Note: Incidence=Incidence of new cases per 100 participant-years and associated 95% CI.
Note: Event Rate=Exposure-adjusted event rate per 100 participant-years.
Note: Treatment-emergent AEs with a start date prior to the first self-administration visit were included in the □Started prior to first self-administration date or with no self-administration" column. Treatment-emergent AEs with a start date after the first self-administration were included in the "Started on or after first date of self-administration" column.
HS0005 Week 16 Japan CSR Table 8.1.2.4.J

2.1.6　有効性

先行試験から本試験に継続参加した被験者は、BKZ 320mg Q4W 又は BKZ 320mg Q2W の投与を受け、Week 16 まで有効性（HiSCR 達成率、その他の化膿性汗腺炎に関するスコア並びに疾患活動性に関するその他の臨床的評価項目及び QOL）の持続性を評価した。

Week 16 中間報告書はすべての日本人被験者の Week 16 までの有効性データを含む。

先行試験である HS0004 試験で $HiSCR_{90}$ を達成しなかった被験者は BKZ 320mg Q2W 群に、$HiSCR_{90}$ を達成した被験者は BKZ 320mg Q4W 群にそれぞれ割り付けられた（HS0005 Week 16 Japan CSR Section 3.1）。

中間事象（有害事象又は効果不十分による治験薬の投与中止と定義）は発生せず、Week 16 までの有効性データの欠測はなかった。そのため、達成率の算出方法［non-responder imputation 解析又は欠測値の補完を行わないデータ（OC）解析］に関わらず、マルコフ連鎖モンテカルロ（MCMC）に基づく多重代入（MI）／単調回帰法を用いた解析と同一の結果が得られた。Week 16 中間報告書では、有効性評価の結果を MI-MCMC／単調回帰法及び OC を用いて示した。

2.1.6.1　副次評価項目

2.1.6.1.1　$HiSCR_{50}$ 達成率の経時的変化

$HiSCR_{50}$ 達成率（FAS-MI-MCMC／単調回帰法及び FAS-OC）を表 2.1-14 に示した。

BKZ 320mg Q4W 群の $HiSCR_{50}$ 達成率は Week 0～16 まで維持された［100%（7 例中 7 例）］。BKZ 320mg Q2W 群の $HiSCR_{50}$ 達成率は Week 0［40.0%（15 例中 6 例）］から Week 16［80.0%（15 例中 12 例）］まで経時的に上昇した。

用量切替え群の $HiSCR_{50}$ 達成率は、Week 0［100%（3 例中 3 例）］から Week 16［66.7%（3 例中 2 例）］までおおむね維持されたが、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。

本試験開始時に先行試験から BKZ 320mg Q4W 投与を継続した被験者又は BKZ 320mg Q2W 投与から BKZ 320mg Q4W 投与に切り替えた被験者のいずれでも、$HiSCR_{50}$ 達成率は Week 0［それぞれ 100%（6 例中 6 例）及び 100%（4 例中 4 例）］から Week 16［それぞれ 83.3%（6 例中 5 例）及び 100%（4 例中 4 例）］までおおむね維持された。

本試験開始時に先行試験から BKZ 320mg Q2W 投与を継続した被験者又は BKZ 320mg Q4W 投与から BKZ 320mg Q2W 投与に切り替えた被験者のいずれでも、$HiSCR_{50}$ 達成率は Week 0［それぞれ 40.0%（10 例中 4 例）及び 40.0%（5 例中 2 例）］から Week 16［それぞれ 80.0%（10 例中 8 例）及び 80.0%（5 例中 4 例）］まで経時的に上昇した。

表 2.1-14　$HiSCR_{50}$ 達成率−FAS（MI-MCMC／単調回帰法及び OC）

	HS0004 試験の維持期間/本試験の非盲検継続投与期間				本試験の非盲検継続投与期間		
	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=6	BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 N=4	BKZ 320mg Q4W/Q2W 群 N=5	BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 N=10	BKZ 320mg Q4W 群 N=7	BKZ 320mg Q2W 群 N=15	BKZ 320mg Q4W/Q2W 切替え群 N=3
Week 0							
達成率 (%)	100	100	40.0	40.0	100	40.0	100
n/Nsub (%)	6/6 (100)	4/4 (100)	2/5 (40.0)	4/10 (40.0)	7/7 (100)	6/15 (40.0)	3/3 (100)
Week 4							
達成率 (%)	100	100	40.0	40.0	100	40.0	100
n/Nsub (%)	6/6 (100)	4/4 (100)	2/5 (40.0)	4/10 (40.0)	7/7 (100)	6/15 (40.0)	3/3 (100)
Week 8							
達成率 (%)	100	100	60.0	70.0	100	66.7	100
n/Nsub (%)	6/6 (100)	4/4 (100)	3/5 (60.0)	7/10 (70.0)	7/7 (100)	10/15 (66.7)	3/3 (100)
Week 12							
達成率 (%)	100	100	60.0	80.0	100	73.3	100
n/Nsub (%)	6/6 (100)	4/4 (100)	3/5 (60.0)	8/10 (80.0)	7/7 (100)	11/15 (73.3)	3/3 (100)
Week 16							
達成率 (%)	83.3	100	80.0	80.0	100	80.0	66.7
n/Nsub (%)	5/6 (83.3)	4/4 (100)	4/5 (80.0)	8/10 (80.0)	7/7 (100)	12/15 (80.0)	2/3 (66.7)

AN：膿瘍及び炎症性結節、BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、FAS：最大の解析対象集団、MCMC：マルコフ連鎖モンテカルロ、MI：多重代入、MTP：維持期間、NC：算出不能、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、OLE：非盲検継続投与

Note: A $HiSCR_{50}$ response was achieved at a given visit if the percentage change from Baseline in AN count was less than or equal to −50% and there was no increase from Baseline in abscess or draining tunnel count.

Note: Participants who experienced an intercurrent event (adverse event or lack of efficacy) were treated as nonresponders following the intercurrent event.

Note: Intermittent missing data were imputed using MI with MCMC method followed by monotone regression for monotone missing data. Lesion counts were imputed and then dichotomized to obtain the response status.

Note: 95% CIs are not presented because they were NC due to small sample sizes.

Note: In the n/Nsub (%) row, Nsub represents the number of participants with a nonmissing $HiSCR_{50}$ assessment at the given week, and percentages were calculated accordingly (ie, where data recorded after an intercurrent event were included as recorded).

Note: Participants completed the feeder study during the 32-week MTP while on double-blind BKZ treatment regimen of Q2W or Q4W. Participants were then assigned open-label Q2W or Q4W treatment regimen at HS0005 entry, based on $HiSCR_{90}$ response in feeder study.

Note: Participants in the OLE Switchers group switched from Q4W to Q2W dosing at variable visits throughout the OLE Period.

HS0005 Week 16 Japan CSR Table 6.3.1.1.1.J、Table 6.3.1.6.1.J

$HiSCR_{50}$達成率に関連するその他の有効性評価項目として、先行試験の Week 48 時点で partial responder であった被験者（膿瘍及び炎症性結節の総数がベースラインから 25%以上減少した被験者）のうち、本試験で$HiSCR_{50}$を達成した被験者を規定来院ごとに評価した。BKZ 320mg Q2W 群の 2 例の partial responder が、本試験で$HiSCR_{50}$を達成した（HS0005 Week 16 Japan CSR Table 6.3.1.5.J）。

投与方法別の$HiSCR_{50}$達成率及び$HiSCR_{50}$達成率の部分集団解析をそれぞれ 2.1.6.3.1 項及び 2.1.6.4.1 項に示した。

2.1.6.1.2　$HiSCR_{75}$達成率の経時的変化

$HiSCR_{75}$達成率（FAS-MI-MCMC／単調回帰法及び FAS-OC）を表 2.1-15 に示した。

BKZ 320mg Q4W 群の$HiSCR_{75}$達成率は Week 0～16 まで維持された［100%（7 例中 7 例）］。BKZ 320mg Q2W 群の$HiSCR_{75}$達成率は Week 0［26.7%（15 例中 4 例）］から Week 16［53.3%（15 例中 8 例）］まで経時的に上昇した。

用量切替え群の$HiSCR_{75}$達成率は、Week 0［100%（3 例中 3 例）］から Week 16［66.7%（3 例中 2 例）］までおおむね維持されたが、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。

本試験開始時に先行試験から BKZ 320mg Q4W 投与を継続した被験者又は BKZ 320mg Q2W 投与から BKZ 320mg Q4W 投与に切り替えた被験者のいずれでも、$HiSCR_{75}$達成率は Week 0［それぞれ 100%（6 例中 6 例）及び 100%（4 例中 4 例）］から Week 16［それぞれ 83.3%（6 例中 5 例）及び 100%（4 例中 4 例）］までおおむね維持された。

本試験開始時に先行試験から BKZ 320mg Q2W の投与を継続した被験者又は BKZ 320mg Q4W から BKZ 320mg Q2W に切り替えた被験者のいずれでも、$HiSCR_{75}$達成率は Week 0［それぞれ 40.0%（10 例中 4 例）及び 0%（5 例中 0 例）］から Week 16［それぞれ 50.0%（10 例中 5 例）及び 60.0%（5 例中 3 例）］まで経時的に上昇した。

表 2.1-15　$HiSCR_{75}$達成率−FAS（MI-MCMC／単調回帰法及び OC）

	HS0004 試験の維持期間/本試験の非盲検継続投与期間				本試験の非盲検継続投与期間		
	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=6	BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 N=4	BKZ 320mg Q4W/Q2W 群 N=5	BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 N=10	BKZ 320mg Q4W 群 N=7	BKZ 320mg Q2W 群 N=15	BKZ 320mg Q4W/Q2W 切替え群 N=3
Week 0							
達成率 (%)	100	100	0	40.0	100	26.7	100
n/Nsub (%)	6/6 (100)	4/4 (100)	0/5 (—)	4/10 (40.0)	7/7 (100)	4/15 (26.7)	3/3 (100)
Week 4							
達成率 (%)	100	100	0	30.0	100	20.0	100
n/Nsub (%)	6/6 (100)	4/4 (100)	0/5 (—)	3/10 (30.0)	7/7 (100)	3/15 (20.0)	3/3 (100)
Week 8							
達成率 (%)	83.3	100	20.0	50.0	100	40.0	66.7
n/Nsub (%)	5/6 (83.3)	4/4 (100)	1/5 (20.0)	5/10 (50.0)	7/7 (100)	6/15 (40.0)	2/3 (66.7)
Week 12							
達成率 (%)	100	100	20.0	50.0	100	40.0	100
n/Nsub (%)	6/6 (100)	4/4 (100)	1/5 (20.0)	5/10 (50.0)	7/7 (100)	6/15 (40.0)	3/3 (100)
Week 16							
達成率 (%)	83.3	100	60.0	50.0	100	53.3	66.7
n/Nsub (%)	5/6 (83.3)	4/4 (100)	3/5 (60.0)	5/10 (50.0)	7/7 (100)	8/15 (53.3)	2/3 (66.7)

AN：膿瘍及び炎症性結節、BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、FAS：最大の解析対象集団、MCMC：マルコフ連鎖モンテカルロ、MI：多重代入、MTP：維持期間、NC：算出不能、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、OLE：非盲検継続投与

Note: A $HiSCR_{75}$ response was achieved at a given visit if the percentage change from Baseline in AN count was less than or equal to −75% and there was no increase from Baseline in abscess or draining tunnel count.

Note: Participants who experienced an intercurrent event (adverse event or lack of efficacy) were treated as nonresponders following the intercurrent event.

Note: Intermittent missing data were imputed using MI with MCMC method followed by monotone regression for monotone missing data. Lesion counts were imputed and then dichotomized to obtain the response status.

Note: 95% CIs are not presented because they were NC due to small sample sizes.

Note: In the n/Nsub (%) row, Nsub represents the number of participants with a nonmissing $HiSCR_{75}$ assessment at the given week, and percentages were calculated accordingly (ie, where data recorded after an intercurrent event were included as recorded).

Note: Participants completed the feeder study during the 32-week MTP while on double-blind BKZ treatment regimen of Q2W or Q4W. Participants were then assigned open-label Q2W or Q4W treatment regimen at HS0005 entry, based on $HiSCR_{90}$ response in feeder study.

Note: Participants in the OLE Switchers group switched from Q4W to Q2W dosing at variable visits throughout the OLE Period.

HS0005 Week 16 Japan CSR Table 6.3.1.7.1.J、Table 6.3.1.12.1.J

投与方法別の $HiSCR_{75}$ 達成率については 2.1.6.3.1 項に示した。

2.1.6.1.3　病変の再燃の経時的変化

非盲検継続投与期間の最初の 16 週間で、2 例に病変の再燃が認められた。用量切替え群の 1 例では Week 16、BKZ 320mg Q2W 群の 1 例では Week 8 及び 12 に病変の再燃が認められた（HS0005 Week 16 Japan CSR Listing 6.1.4.1.J、Table 6.3.15.1.1.J）。

2.1.6.1.4　皮膚疼痛スコア（HSSQ）の改善率の経時的変化

皮膚疼痛スコア（HSSQ）の改善率（FAS-MI-MCMC／単調回帰法及び FAS-OC）を表 2.1-16 に示した。

皮膚疼痛スコア（HSSQ）の改善は、ベースラインの皮膚疼痛スコアが 3 以上の被験者における、ベースラインから 30%以上かつ 1 ポイント以上の減少と定義した。

BKZ 320mg Q4W 群の皮膚疼痛スコア（HSSQ）の改善率は、Week 0 から 16［いずれも 71.4%（7 例中 5 例）］まで維持された。

BKZ 320mg Q2W 群の皮膚疼痛スコア（HSSQ）の改善率は、Week 0［66.7%（12 例中 8 例）］から Week 16［83.3%（12 例中 10 例）］まで維持された。

用量切替え群の皮膚疼痛スコア（HSSQ）の改善率は、Week 0 から 16［いずれも 66.7%（3 例中 2 例）］まで維持された。被験者数が少ないため、結果の解釈には注意が必要である。

表 2.1-16　皮膚疼痛スコア（HSSQ）の改善率–FAS（MI-MCMC／単調回帰法及び OC）

	HS0004 試験の維持期間/本試験の非盲検継続投与期間				本試験の非盲検継続投与期間		
	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=6 Nresp=6	BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 N=4 Nresp=4	BKZ 320mg Q4W/Q2W 群 N=5 Nresp=5	BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 N=10 Nresp=7	BKZ 320mg Q4W 群 N=7 Nresp=7	BKZ 320mg Q2W 群 N=15 Nresp=12	BKZ 320mg Q4W/Q2W 切替え群 N=3 Nresp=3
Week 0							
改善率 (%)	50.0	100	60.0	71.4	71.4	66.7	66.7
n/Nsub (%)	3/6 (50.0)	4/4 (100)	3/5 (60.0)	5/7 (71.4)	5/7 (71.4)	8/12 (66.7)	2/3 (66.7)
Week 16							
改善率 (%)	83.3	50.0	60.0	100	71.4	83.3	66.7
n/Nsub (%)	5/6 (83.3)	2/4 (50.0)	3/5 (60.0)	7/7 (100)	5/7 (71.4)	10/12 (83.3)	2/3 (66.7)

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、FAS：最大の解析対象集団、MCMC：マルコフ連鎖モンテカルロ、MI：多重代入、MTP：維持期間、NC：算出不能、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、OLE：非盲検継続投与

Note: The HSSQ response for pain score is defined as at least a 30% reduction and at least a 1-unit reduction from feeder study Baseline in HSSQ among study participants with a score of ≥3 at feeder study Baseline.
Note: Nresp was the number of participants with a score ≥3 at the feeder study Baseline.
Note: Participants who experienced an intercurrent event (adverse event or lack of efficacy) were treated as nonresponders following the intercurrent event.
Note: Intermittent missing data were imputed using MI with MCMC method followed by monotone regression for monotone missing data. The HSSQ pain score was imputed and then dichotomized to obtain the response status.
Note: 95% CIs are not presented because they were NC due to small sample sizes.
Note: In the n/Nsub (%) row, Nsub represents the number of participants with a nonmissing lesion count assessment at the given week, and percentages were calculated accordingly (ie, where data recorded after an intercurrent event were included as recorded).
Note: Participants completed the feeder study during the 32-week MTP while on double-blind BKZ treatment regimen of Q2W or Q4W. Participants were then assigned open-label Q2W or Q4W treatment regimen at HS0005 entry, based on $HiSCR_{90}$ response in feeder study.
Note: Participants in the OLE Switchers group switched from Q4W to Q2W dosing at variable visits throughout the OLE Period.
HS0005 Week 16 Japan CSR Table 6.3.22.1.J、Table 6.3.22.3.J

投与方法別の疼痛スコア（HSSQ）の改善率については 2.1.6.3.2 項に示した。

2.1.6.1.5　DLQI

2.1.6.1.5.1　DLQI 総スコアのベースラインからの絶対変化量の経時的変化

DLQI 総スコアのベースラインからの絶対変化量（FAS-MI-MCMC／単調回帰法）を表 2.1-17 に示した。

BKZ 320mg Q4W 群（7 例）の DLQI 総スコアの臨床的に意義のある改善（ベースラインからの減少）は、Week 0［平均値（標準誤差）：−5.0（1.6）］から Week 16［平均値（標準誤差）：−3.7（2.3）］まで維持された。

BKZ 320mg Q2W 群（15 例）の DLQI 総スコアの改善は、Week 0［平均値（標準誤差）：−1.6（0.7）］から Week 16［平均値（標準誤差）：−2.2（0.8）］まで維持された。

用量切替え群（3 例）の DLQI 総スコアは、Week 0［平均値（標準誤差）：1.0（—）］から Week 16［平均値（標準誤差）：2.3（—）］までおおむね維持されたが、改善は認められなかった。被験者数が少ないため、結果の解釈には注意が必要である。

表 2.1-17　DLQI 総スコアのベースラインからの絶対変化量−FAS（MI-MCMC／単調回帰法）

	ベースラインからの変化量		
	平均値 (標準誤差)	中央値 (最小値, 最大値)	P25, P75
HS0004 試験の維持期間/本試験の非盲検継続投与期間			
BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、N=6			
Week 0 Week 16	−3.3 (2.2) −4.2 (2.2)	−1.0 (−13, 1) −2.5 (−15, 0)	−6.0, 0.0 −4.0, −1.0
BKZ 320mg Q2W/Q4W 群、N=4			
Week 0 Week 16	−3.0 (1.9) 1.5 (3.5)	−3.5 (−7, 2) 1.0 (−5, 9)	−5.5, −0.5 −4.5, 7.5
BKZ 320mg Q4W/Q2W 群、N=5			
Week 0 Week 16	−1.2 (1.8) −1.4 (2.0)	0.0 (−8, 3) 0.0 (−9, 3)	−1.0, 0.0 −1.0, 0.0
BKZ 320mg Q2W/Q2W 群、N=10			
Week 0 Week 16	−1.8 (0.5) −2.6 (0.7)	−1.0 (−5, 0) −2.0 (−6, 0)	−2.0, −1.0 −4.0, −1.0
本試験の非盲検継続投与期間			
BKZ 320mg Q4W 群、N=7			
Week 0 Week 16	−5.0 (1.6) −3.7 (2.3)	−4.0 (−13, 0) −4.0 (−15, 6)	−7.0, −2.0 −5.0, −1.0
BKZ 320mg Q2W 群、N=15			
Week 0 Week 16	−1.6 (0.7) −2.2 (0.8)	−1.0 (−8, 3) −1.0 (−9, 3)	−2.0, 0.0 −4.0, 0.0
BKZ 320mg Q4W/Q2W 切替え群、N=3			
Week 0 Week 16	1.0 (—) 2.3 (—)	1.0 (0, 2) 0.0 (−2, 9)	—, — —, —

BKZ：ビメキズマブ、FAS：最大の解析対象集団、MCMC：マルコフ連鎖モンテカルロ、MI：多重代入、MTP：維持期間、OLE：非盲検継続投与

Note: All Baseline values were from the feeder study.

Note: Participants completed the feeder study during the 32-week MTP while on double-blind BKZ treatment regimen of Q2W or Q4W. Participants were then assigned open-label Q2W or Q4W treatment regimen at HS0005 entry, based on $HiSCR_{90}$ response in feeder study.

Note: Participants in the OLE Switchers group switched from Q4W to Q2W dosing at variable visits throughout the OLE Period.

HS0005 Week 16 Japan CSR Table 6.3.23.1.1.J

投与方法別の DLQI 総スコアのベースラインからの絶対変化量については 2.1.6.3.3 項に示した。

2.1.6.1.5.2　DLQI 改善率の経時的変化

DLQI 改善率（FAS-MI-MCMC／単調回帰法及び OC）を表 2.1-18 に示した。

BKZ 320mg Q4W 群の DLQI 改善率は、Week 0 で 0%、Week 16 で 42.9%（7 例中 3 例）であった。

BKZ 320mg Q2W 群の改善率は、Week 0［33.3%（15 例中 5 例）］及び Week 16［40.0%（15 例中 6 例）］で同程度であった。

用量切替え群の DLQI 改善率は、Week 0 で 0%、Week 16 で 33.3%（3 例中 1 例）であった。

被験者数が少ないため、結果の解釈には注意が必要である。

表 2.1-18　DLQI 改善率−FAS（MI-MCMC／単調回帰法及び OC）

	HS0004 試験の維持期間/本試験の非盲検継続投与期間				本試験の非盲検継続投与期間		
	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=6	BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 N=4	BKZ 320mg Q4W/Q2W 群 N=5	BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 N=10	BKZ 320mg Q4W 群 N=7	BKZ 320mg Q2W 群 N=15	BKZ 320mg Q4W/Q2W 切替え群 N=3
Week 0							
改善率 (%)	0.0	0.0	40.0	30.0	0.0	33.3	0.0
n/Nsub (%)	0/6 (—)	0/4 (—)	2/5 (40.0)	3/10 (30.0)	0/7 (—)	5/15 (33.3)	0/3 (—)
Week 16							
改善率 (%)	33.3	50.0	40.0	40.0	42.9	40.0	33.3
n/Nsub (%)	2/6 (33.3)	2/4 (50.0)	2/5 (40.0)	4/10 (40.0)	3/7 (42.9)	6/15 (40.0)	1/3 (33.3)

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、FAS：最大の解析対象集団、MCMC：マルコフ連鎖モンテカルロ、MI：多重代入、MTP：維持期間、NC：算出不能、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、OLE：非盲検継続投与

Note: Participants who experienced an intercurrent event (adverse event or lack of efficacy) were treated as nonresponders following the intercurrent event.
Note: Missing data were imputed using MI with MCMC method followed by monotone regression for monotone missing data. Total Scores were imputed and then dichotomized to obtain the response status.
Note: 95% CIs are not presented because they were NC due to small sample sizes.
Note: In the n/Nsub (%) row, Nsub represents the number of participants with a nonmissing measurement for DLQI at the given week, and percentages were calculated accordingly.
Note: Participants completed the feeder study during the 32-week MTP while on double-blind BKZ treatment regimen of Q2W or Q4W. Participants were then assigned open-label Q2W or Q4W treatment regimen at HS0005 entry, based on $HiSCR_{90}$ response in feeder study.
Note: Participants in the OLE Switchers group switched from Q4W to Q2W dosing at variable visits throughout the OLE Period.
HS0005 Week 16 Japan CSR Table 6.3.24.J

2.1.6.2　その他の評価項目

$HiSCR_{25}$ 達成率は、BKZ 320mg Q4W 群では Week 0 及び 16 共に 100%であり、BKZ 320mg Q2W 群では Week 0 で 53.3%、Week 16 で 86.7%であった（HS0005 Week 16 Japan CSR Table 6.3.1.21.J）。

$HiSCR_{90}$ 達成率は、BKZ 320mg Q4W 群では Week 0 及び 16 共に 100%であり、BKZ 320mg Q2W 群では Week 0 で 6.7%、Week 16 で 40.0%であった（HS0005 Week 16 Japan CSR Table 6.3.1.13.J）。

$HiSCR_{100}$ 達成率は、BKZ 320mg Q4W 群では Week 0 で 57.1%、Week 16 で 71.4%であった。BKZ 320mg Q2W 群では Week 0 で 6.7%、Week 16 で 26.7%であった（HS0005 Week 16 Japan CSR Table 6.3.1.17.J）。

$HiSCR_{50}$ 及び $HiSCR_{75}$ 達成率の結果と一致して、平均病変数はベースラインから減少し、おおむね改善が維持される傾向が認められた。

BKZ 用量（BKZ 320mg Q4W 及び BKZ 320mg Q2W）に関わらず、$HiSCR_{50}$、$HiSCR_{75}$ 及び $HiSCR_{90}$ 達成率と一致して、AN_{50}、AN_{75} 及び AN_{90} 達成率には、非盲検継続投与期間の最初の 16 週間まで維持又は改善が認められた。

2.1.6.3　投与方法別の有効性

1 回以上自己注射をした被験者及び自己注射をしなかった被験者の $HiSCR_{50}$ 達成率、$HiSCR_{75}$ 達成率、皮膚疼痛スコア（HSSQ）の改善率及び DLQI 総スコアのベースラインからの変化量を解析した。日本人被験者 25 例のうち、1 回以上自己注射をした被験者は 13 例であった（HS0005 Week 16 Japan CSR Table 5.1.4.1.J、Section 7.5.1）。用量切替え群には自己注射をした被験者はいなかった（HS0005 Week 16 Japan CSR Listing 5.1.1.1.J）。

被験者数が少なくデータは限られるものの、全体を通じて自己注射は BKZ の有効性［$HiSCR_{50}$ 達成率、$HiSCR_{75}$ 達成率、皮膚疼痛スコア（HSSQ）の改善率及び DLQI 総スコアのベースラインからの変化量］に影響を及ぼさないことが示された。

2.1.6.3.1　投与方法別の $HiSCR_{50}$ 達成率及び $HiSCR_{75}$ 達成率

全体を通じて、投与方法別の $HiSCR_{50}$ 達成率及び $HiSCR_{75}$ 達成率は Week 16 までおおむね維持された。BKZ 320mg Q4W 群の Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率及び $HiSCR_{75}$ 達成率は、投与方法に関わらずいずれも 100%であった。BKZ 320mg Q2W 群の Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率は、自己注射をしなかった被験者で 85.7%（7 例中 6 例）及び 1 回以上自己注射をした被験者で 75.0%（8 例中 6 例）であった。BKZ 320mg Q2W 群の Week 16 の $HiSCR_{75}$ 達成率は、自己注射をしなかった被験者で 71.4%（7 例中 5 例）及び 1 回以上自己注射をした被験者で 37.5%（8 例中 3 例）であった（HS0005 Week 16 Japan CSR Table 6.3.1.26.J、Table 6.3.1.27.J）。

2.1.6.3.2　投与方法別の皮膚疼痛スコア（HSSQ）の改善率

全体を通じて、投与方法別の皮膚疼痛スコア（HSSQ）の改善率は Week 16 までおおむね維持された（HS0005 Week 16 Japan CSR Table 6.3.22.8.J）。BKZ 320mg Q4W 群の Week 16 の皮膚疼痛スコア（HSSQ）の改善率は、自己注射をしなかった被験者で 50.0%（2 例中 1 例）、1 回以上自己注射をした被験者で 80.0%（5 例中 4 例）であった。BKZ 320mg Q2W 群の Week 16 の皮膚疼痛スコア（HSSQ）の改善率は、自己注射をしなかった被験者で 71.4%（7 例中 5 例）、1 回以上自己注射をした被験者で 100%（5 例中 5 例）であった。

2.1.6.3.3　投与方法別の DLQI 総スコアのベースラインからの絶対変化量

全体を通じて、投与方法別の DLQI 総スコアの改善は Week 16 までおおむね維持された（HS0005 Week 16 Japan CSR Table 6.3.23.9.J）。BKZ 320mg Q4W 群の Week 16 の平均変化量（標準誤差）は、1 回以上自己注射をした被験者では−5.8（2.4）であった。自己注射をしなかった被験者は 2 例のみであったため、DLQI 総スコアのベースラインからの平均変化量を算出しなかった。BKZ 320mg Q2W 群の Week 16 の平均値（標準誤差）は、自己注射をしなかった被験者で−3.1（1.6）、1 回以上自己注射をした被験者で−1.4（0.5）であった。

2.1.6.4　部分集団解析

2.1.6.4.1　HiSCR$_{50}$達成率

Week 16 の HiSCR$_{50}$達成率について、ベースラインの Hurley 病期分類及びベースラインの抗生物質の使用の有無別の部分集団で解析した。被験者数が少ないため、結果の解釈には注意が必要である。

ベースラインの Hurley 病期分類

全被験者のベースラインの Hurley 病期分類は、病期 II（derived）が 48.0%（25 例中 12 例）、病期 III（derived）が 52.0%（25 例中 13 例）であった（表 2.1-6）。

HiSCR$_{50}$達成率は、ベースラインの Hurley 病期分類（病期 II 又は病期 III）に関わらず、BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群で、それぞれ同程度の維持又は上昇の傾向を示した（HS0005 Week 16 Japan CSR Table 6.3.1.3.J）。

ベースラインの抗生物質の使用

全被験者のうち、ベースラインに抗生物質を使用していた被験者（derived）の割合は 64.0%（25 例中 16 例）であった（表 2.1-6）。

HiSCR$_{50}$達成率は、ベースラインの抗生物質の使用の有無に関わらず、BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群で、それぞれ同程度の維持又は上昇の傾向を示した（HS0005 Week 16 Japan CSR Table 6.3.1.4.J）。

2.1.6.4.2　DLQI 総スコアのベースラインからの絶対変化量

Week 16 の DLQI 総スコアのベースラインからの変化量について、ベースラインの Hurley 病期分類別の部分集団で解析した。被験者数が少ないため、結果の解釈には注意が必要である。

ベースラインの Hurley 病期分類

DLQI 総スコアは、ベースラインの Hurley 病期分類（病期 II 又は病期 III）に関わらず、BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群で、それぞれ同程度の改善傾向の維持を示した（HS0005 Week 16 Japan CSR Table 6.3.23.5.J）。

2.1.7　結論

□ Week 16 中間報告書のデータカットオフ（2022 年 11 月 15 日）時点で、中等度～重度の化膿性汗腺炎を有する日本人被験者 25 例から、HS0004 試験及び本試験の合計で 1 年以上 BKZ を投与されたすべての被験者の評価を可能にする安全性及び有効性データが得られた。

□ 中等度～重度の化膿性汗腺炎を有する日本人被験者に BKZ 320mg を Q2W 及び Q4W で投与した時の忍容性は良好であった。本試験の安全性データは、BKZ の既知の安全性プロファイル及び第 III 相先行試験である HS0004 試験の結果とおおむね一致した。被験者数が少なかったものの、BKZ を 1 年以上投与された日本人被験者 25 例に新たな安全性シグナルは認められなかった。

□ 先行試験から本試験に継続参加した中等度～重度の化膿性汗腺炎を有する日本人被験者に BKZ を投与した時の忍容性は良好であった。重篤な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低かった。高度の有害事象及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。注目すべき有害事象の発現率は低かった。死亡は認められなかった。

□ 1 年以上の BKZ の継続投与から、より厳しい評価基準である $HiSCR_{75}$ 達成率を含む病変に関する評価指標（$HiSCR_{50}$、$HiSCR_{75}$ 及び $HiSCR_{90}$ 達成率並びに AN_{50}、AN_{75} 及び AN_{90} 達成率）、症状に関する評価指標（HSSQ）及び健康関連 QOL（DLQI）に渡る全体的な有効性データについて、改善の維持が示された。これらのベネフィットは BKZ 320mg Q4W 及び BKZ 320mg Q2W の両方で認められた。

□ 中等度～重度の化膿性汗腺炎を有する日本人被験者において、自己注射は BKZ の有効性及び安全性に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

□ 日本人被験者数は少ないものの、本試験の有効性及び安全性の結果から、中等度～重度の化膿性汗腺炎を有する日本人被験者 25 例に BKZ 320mg を Q4W 及び Q2W で投与した時の良好なベネフィット・リスクバランスが示された。

2.1.8　重篤な有害事象の詳細

2.1.8.1　その他の重篤な有害事象の詳細

（1） BKZ 320mg Q4W 群

【被験者番号：[redacted]（実施国：日本、人種：アジア人）、投与群：BKZ 320mg Q4W 群、有害事象名：胆管炎、胆嚢炎】

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：2[redacted]歳	初回診断：2020 年 1 月
既往歴		合併症	
—		ざ瘡	
有害事象名（基本語）	発現までの日数 [a]	発現時の投与	持続期間
胆管炎（胆管炎）、胆嚢炎（胆嚢炎）	胆管炎：72 日 胆嚢炎：95 日	胆管炎：BKZ 320mg Q4W 胆嚢炎：BKZ 320mg Q4W	胆管炎：6 日 胆嚢炎：21 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
胆管炎：中等度 胆嚢炎：中等度	胆管炎：投与中断 胆嚢炎：投与中断	胆管炎：回復 胆嚢炎：回復	胆管炎：関連なし 胆嚢炎：関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
接触性皮膚炎、胆石症、胆管炎（重篤）、胆嚢炎（重篤）		胆管炎、胆嚢炎：minocycline、ozenoxacin 胆管炎：diclofenac、esomeprazole	
a 本試験の BKZ 初回投与からの日数			

処置及び経過

20[redacted]年 3 月 17 日	HS0004 試験に参加。喫煙者（喫煙歴 6 年間、平均 15 本／日）であった。
20[redacted]年 4 月 14 日	BKZ 320mg Q2W 群に無作為化され、HS0004 試験の初回投与を受けた。
20[redacted]年 8 月 4 日	HS0004 試験の Week 16 に維持期間の初回投与（BKZ 320mg Q2W の継続投与）を受けた。
翌年　3 月 3 日	HS0004 試験の治験薬最終投与。
翌年　3 月 17 日	被験者は HS0004 試験を完了し、HS0005 試験に移行した。HS0005 試験の初回投与（BKZ 320mg Q4W）を受けた。
翌年　5 月 3 日	非重篤な有害事象として中等度の胆石症が発現した。治療薬として paracetamol、diclofenac 及び levofloxacin が投与された。
翌年　5 月 6 日	腹痛が発現し、医療機関を受診した。コンピュータ断層撮影（CT）スキャンで胆嚢に胆石が認められた（中等度の胆管炎）。胆管炎（胆嚢結石による疼痛の緩和）に対する鎮痛薬として paracetamol 及び diclofenac、潰瘍予防として esomeprazole が投与された。被験者は胆嚢切除が必要であると伝えられた。
翌年　5 月 27 日	重篤な有害事象として中等度の胆管炎が発現した。 同日、被験者は胆嚢切除の手術日を確定するために医療機関を受診したが、腹痛が悪化していた。診察後、被験者は入院を要する急性胆管炎と診断された。
翌年　5 月 30 日	入院中、胆嚢は切除せず胆管結石のみを内視鏡下で除去した。fosfomycin 及び levofloxacin が投与された。
翌年　6 月 1 日	被験者は退院した。被験者は将来的に手術が必要であると伝えられた。 胆管炎は消失した。本事象に伴う治験薬の処置は投与中断と報告された。
翌年　6 月 7 日	被験者は入院していたことを治験責任医師に伝えた。治験責任医師によると、胆嚢結石発症のリスク因子として肥満、日常生活の大きな変化（生活環境の急激な変化）に起因するストレス及び不規則な食生活が考えられた。

翌 年　6 月 8 日　内視鏡下の胆管結石除去後、疼痛は発現しなかった。胆嚢切除の日程を決定した。同日、ALT は 85U/L（基準範囲：0～55U/L）及び GGT は 266U/L（基準範囲：9～36U/L）であった。

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)	Bilirubin (0-20.5µmol/L)	LDH (125-220U/L)
14 Apr 20[redacted] / Baseline	N/A	11	13	44	17	2.8	128
17 Mar 翌年 / Week 0	Day 0	23	20	66	27	12.9	150
15 Apr 翌年 / Week 4	Day 29	16	17	64	22	11.6	142
18 May 翌年 / Week 8	Day 62	18	17	66	35	12.5	147
08 Jun 翌年 / Week 12	Day 83	85	31	108	266	15.2	140
12 Jul 翌年 / Week 16	Day 117	60	38	111	147	16.3	126
06 Sep 翌年 / Week 24	Day 173	21	23	68	29	7.3	138
26 Oct 翌年 / Week 32	Day 223	14	16	66	37	8.2	137

a The study day is calculated from the date of informed consent.
HS0005 Clinical cut-date of 15 Nov 2022

翌 年　6 月 19 日　重篤な有害事象として中等度の胆嚢炎が発現した。
同日、腹痛が発現した。

翌 年　6 月 20 日　被験者はかかりつけ医に胆嚢炎と診断され、同日入院した。胆嚢炎の治療薬として levofloxacin、鎮痛薬として paracetamol が投与された。翌 年　6 月 27 日に胆嚢切除を予定していたが、黄疸及び強い炎症の発現のため延期した。

翌 年　6 月 27 日　CT スキャンで胆管内に胆石が認められ、除去のために内視鏡的逆行性胆道膵管造影を実施した。

翌 年　7 月 4 日　胆石症は消失した。治験薬と関連なしと判断された。
腹腔鏡下胆嚢摘出術（胆嚢切除）を実施した。入院中、胆嚢炎の治療薬として buprenorphine 及び fosfomycin、鎮痛薬として pentazocine、flurbiprofen、Caronal 及び Repetan、術後疼痛緩和として loxoprofen、制吐剤として metoclopramide、胃酸分泌抑制のため rabeprazole、肝障害の治療薬として ursodeoxycholic acid 及び combination of DL-methionine, glycine, glycyrrhizic acid, and ammonium salt、高カロリー輸液として Elneopa NF No.1 and 2、電解質輸液として Soldem 3A、ビタミン補給として Otsuka MV、栄養補給として Hikarik No.1、術後のアミノ酸補給として aminic infusion、ビタミン剤として Vitamedin、術後感染予防として ceftriaxone 並びに胆嚢炎の治療薬として cefoperazone with sulbactam が投与された。

翌 年　7 月 9 日　術後経過が改善し、被験者は退院した。
胆嚢炎は消失した。本事象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 17 日～5 月 18 日）。

翌 年　9 月 6 日　治験薬投与を再開した。
被験者は試験を継続した。

（2） BKZ 320mg Q2W 群

【被験者番号：[redacted]（実施国：日本、人種：アジア人）、投与群：BKZ 320mg Q2W 群、有害事象名：家族性周期性麻痺、大腸炎】

被験者番号：[redacted]	性別：男性	年齢：4[redacted] 歳	初回診断：2013 年 12 月
既往歴		合併症	
虫垂炎、腹腔鏡下手術（虫垂炎）、扁桃肥大、扁桃摘出及び口蓋垂切除術、蓄膿、内視鏡下副鼻腔手術、副鼻腔炎、肋骨骨折、肋骨骨折の手術、周期性四肢麻痺		脂肪肝、背部痛（腰痛）、季節性アレルギー（花粉症）、家族性地中海熱、硝子体浮遊物、バレット食道、皮膚乾燥（四肢）、足部白癬、睡眠時無呼吸症候群、亜鉛欠乏、頚動脈解離、胃食道逆流性疾患、痔核、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
低カリウム性周期性四肢麻痺（家族性周期性麻痺）、急性大腸炎（大腸炎）	家族性周期性麻痺：9 日 大腸炎：235 日	家族性周期性麻痺：BKZ 320mg Q2W 大腸炎：BKZ 320mg Q2W	家族性周期性麻痺：継続中 大腸炎：12 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
家族性周期性麻痺：中等度 大腸炎：中等度	家族性周期性麻痺：変更なし 大腸炎：変更なし	家族性周期性麻痺：軽快 大腸炎：回復	家族性周期性麻痺：関連なし 大腸炎：関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
接触性皮膚炎（1 回目）、接触性皮膚炎（2 回目）、家族性周期性麻痺（重篤）、爪囲炎、脂漏性角化症、大腸炎（重篤）		家族性周期性麻痺及び大腸炎：colchicine、mucopolysaccharide、epinastine、fluorometholone、azelnidipine with olmesartan、*Escherichia coli* with hydrocortisone、esomeprazole、doxycycline、bilastine、luliconazole、white soft paraffin 家族性周期性麻痺：tranilast、polaprezinc 大腸炎：rabbit vaccinia extract、potassium aspartate、tranilast	

a 本試験の BKZ 初回投与からの日数

処置及び経過

20[redacted] 年 3 月 17 日	HS0004 試験に参加。喫煙者（喫煙歴 25 年 7 ヵ月間、電子タバコを平均 20 本／日）であった。
20[redacted] 年 4 月 14 日	BKZ 320mg Q2W 群に無作為化され、HS0004 試験の初回投与を受けた。
20[redacted] 年 6 月 29 日	被験者は横紋筋融解症のため入院した。
20[redacted] 年 7 月 7 日	治験薬の投与を受けなかった。
年月日不明	被験者は退院した。
20[redacted] 年 8 月 4 日	HS0004 試験の Week 16 に維持期間の初回投与（BKZ 320mg Q2W の継続投与）を受けた。
翌年 3 月 2 日	HS0004 試験の治験薬最終投与。被験者は HS0004 試験を完了した。
翌年 3 月 16 日	HS0005 試験に移行。HS0005 試験の初回投与（BKZ 320mg Q2W）を受けた。
翌年 3 月 24 日	重篤な有害事象として中等度の家族性周期性麻痺が発現した。
翌年 4 月 12 日	被験者は脱力のため神経科を受診した。血液検査の結果では原因が明らかにならなかった。
翌年 5 月 16 日	被験者は検査のため入院した。被験者は、起床時の軽度の筋肉痛及び脱力が 30 歳以降に発現したが、1 日程度で改善がみられることを医師に伝えた。徒手筋力テストを実施し、尿細管性アシドーシスの可能性を示唆する下肢感覚麻痺が認められた。腎臓内科、内分泌内科及び血管内科の受診が必要とされた。症状は改善しつつあったが、低カリウム血症は進行していた。カリウム値は、翌年 5 月 17 日、翌年 5 月 18 日及び翌年 5 月 19 日にそれぞれ 3.9、3.4 及び 2.8mmol/L（基準範囲の報告なし）であった。
翌年 5 月 18 日	上肢のしびれ感のため、頚椎の X 線検査を実施した。
翌年 5 月 19 日	周期性四肢麻痺に関連する低カリウム血症の疑いのため、被験者は腎高血圧内分泌科医を受診した。上下肢近位部の自発痛が認められた。
翌年 5 月 20 日	脱力及び筋肉痛は改善した。同日、カリウム値は 4.1mmol/L であった。治験責任医師は、カリウム補正の要因としてイオンチャネルの異常を考えた。カリウム補正による治験薬の処置の変更はなかった。
翌年 5 月 23 日	頚髄の非造影核磁気共鳴画像法で異常は認められなかった。
翌年 5 月 24 日	二次性低カリウム血症の可能性は低かった。同日、カリウム値は 4.1mmol/L であった。
翌年 5 月 25 日	被験者は低カリウム性麻痺と診断された。カリウム低下の原因について内分泌科医と検討した。その結果、遺伝的異常が示唆された。低カリウム性周期性四肢麻痺の治療薬として paracetamol、neurotropin、potassium aspartate、acetazolamide 及び combination of cyanocobalamin, lidocaine, pyridoxine, and thiamine が投与された。
翌年 5 月 26 日	被験者は退院した。左腕の重苦しい感覚は整形外科疾患が原因の可能性があるため、退院後に整形外科医の診察が予定され、上下肢は神経科及び整形外科で観察されることとなった。治験責任医師によると、本報告時点では低カリウム性周期性四肢麻痺の交絡因子として、カリウムチャネルの異常のみが考えられた。
翌年 6 月 2 日	AST は 50U/L 及び ALT は 120U/L（いずれも基準範囲の報告なし）であった。薬物性肝障害の疑いは acetazolamide 及びカリウム単剤の補充による調整に起因した。
翌年 8 月 22 日	AST は 37U/L、ALT は 71U/L 及びカリウム 4.1mmol/L であった（院内検査）。

翌年　8月23日	整形外科医による肩関節周囲炎の治療が継続された。研究及び費用の問題により、遺伝子検査は実施せず、カリウム補充療法を継続した。被験者は紹介先の医療機関で経過観察を受けることとなった。本事象の重症度は軽度であったが、被験者は定期的に経過観察を受けることとなった。 本報告時点の家族性周期性麻痺の転帰は「軽快」（安定）であった。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　11月5日	重篤な有害事象として中等度の大腸炎が発現した。 同日、37℃の発熱及び下腹部痛が発現した。
翌年　11月6日	体温は38℃に上昇し、下腹部痛は継続した。
翌年　11月7日	体温は36.4℃まで解熱したが、下腹部痛が継続したため医療機関を受診した。受診中、血液及び尿検査、CT検査並びにCOVID-19抗原検査を受けた。抗原検査の結果は陰性であり、血液検査の結果、CRPが6mg/dL（基準範囲の報告なし）であった。炎症反応が認められ、CT検査の結果から中等度の急性大腸炎と診断された。治療薬としてvitamin preparations及びceftriaxoneが投与され、被験者は入院した。
翌年　11月8日	血液検査でCRPが2.9mg/dLへ低下したことを確認後、被験者は退院した。
翌年　11月16日	Week 36の規定来院を実施した。腹部症状及び発熱はなく、CRPは基準値を下回る0.13mg/dLであった。急性大腸炎は治験薬と関連なしと判断された。抗生物質の投与で症状が改善し、再発しなかったことから、本事象は偶発的であり、治験薬と被験者の間に関連なしと判断された。併用薬とも関連なしと判断された。 大腸炎は消失した。本事象に伴う治験薬の処置は変更なしと報告された。 被験者は試験を継続した。