

CLINICAL SCIENCE

Efficacy and safety of bimekizumab in axial spondyloarthritis: results of two parallel phase 3 randomised controlled trials

Désirée van der Heijde ¹, Atul Deodhar ², Xenofon Baraliakos ³,
Matthew A Brown,⁴ Hiroaki Dobashi,⁵ Maxime Dougados ⁶, Dirk Elewaut ^{7,8},
Alicia M Ellis,⁹ Carmen Fleurinck,¹⁰ Karl Gaffney ¹¹, Lianne S Gensler,¹²
Nigil Haroon,¹³ Marina Magrey,¹⁴ Walter P Maksymowych,¹⁵ Alexander Marten,¹⁶
Ute Massow,¹⁶ Marga Oortgiesen,⁹ Denis Poddubnyy ¹⁷, Martin Rudwaleit ¹⁸,
Julie Shepherd-Smith,¹⁹ Tetsuya Tomita,²⁰ Filip Van den Bosch ²¹, Thomas Vaux,¹⁹
Huji Xu ²²

体軸性脊椎関節炎に対するビメキズマブの有用性

背景

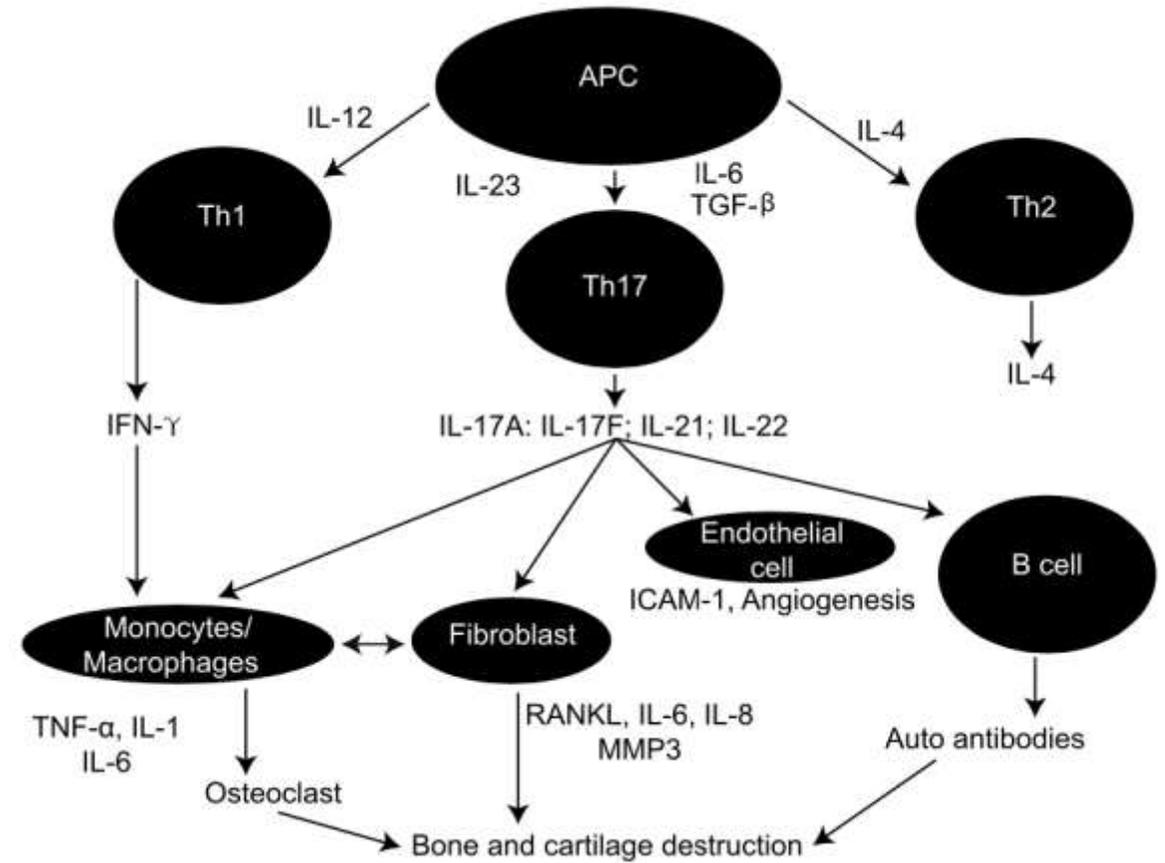
IL-17はTh17細胞から産生される
炎症性サイトカインの1つ

構造的に相同性をもつファミリー分子
(A~F)がある

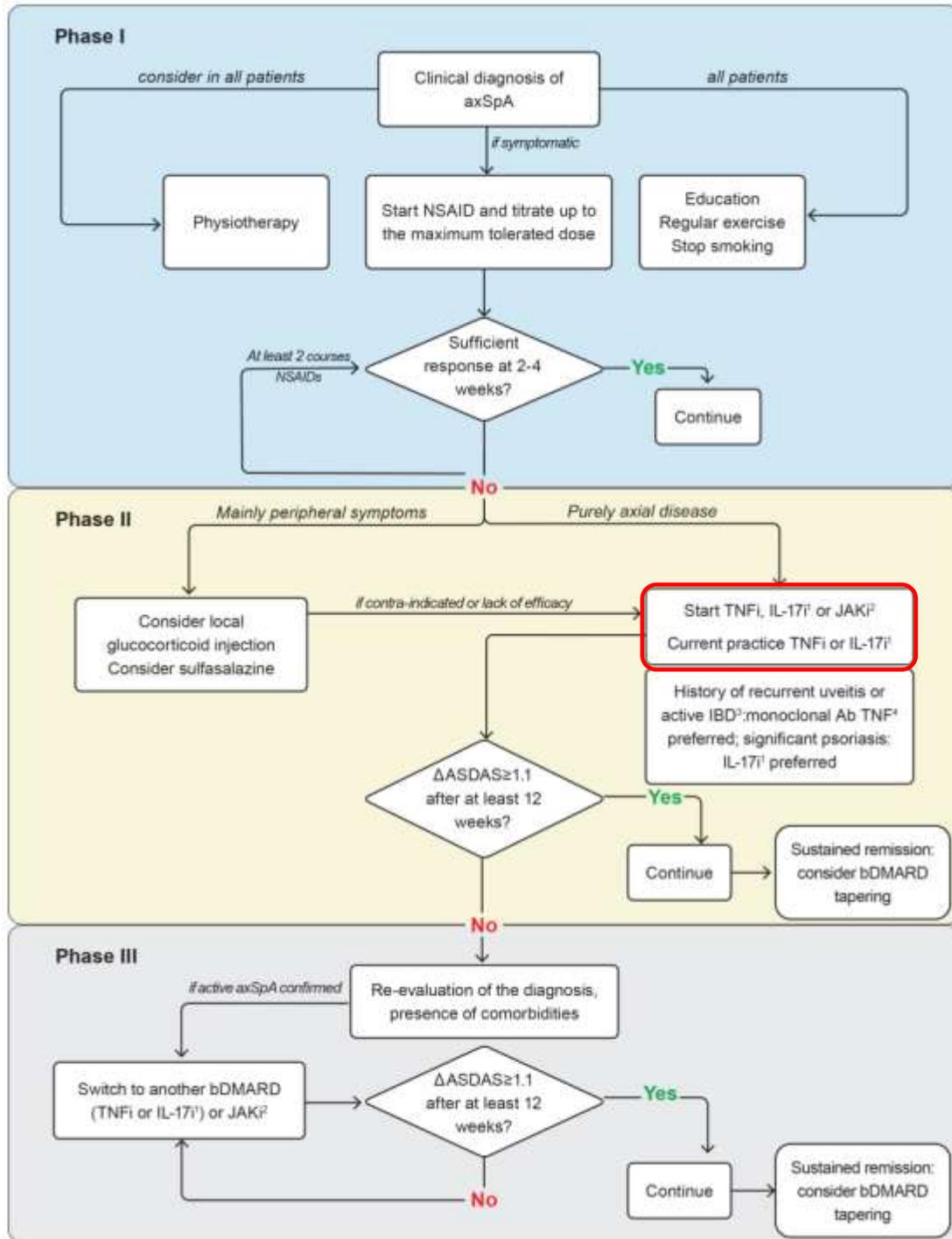
IL-17A/IL-17AあるいはIL-17F/IL-17F
のホモ2量体あるいはIL-17A/IL-17Fの
ヘテロ2量体で分泌され

IL-17RA/RC受容体複合体に結合する

[J Immunol. 2008;181(4):2799-805]



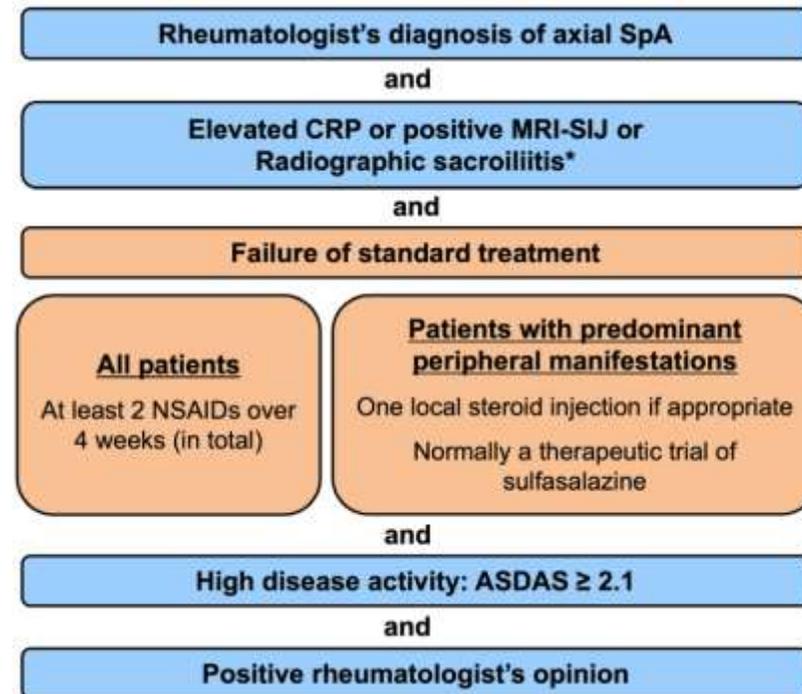
[Arthritis Res Ther. 2017;19(1):51]



ASAS-EULAR recommendation(2022)

理学療法や禁煙、生活指導、NSAIDsなどの従来の治療でも高い疾患活動性が続く場合は生物学的製剤を開始

以前はTNF阻害薬が第一選択だったが、2022年よりTNF阻害薬、IL-17阻害薬(、JAK阻害薬)が横並びに



ビメキズマブ

商品名：ビンゼレックス

ヒト化抗ヒトIL-17A/IL-17Fモノクローナル抗体

適応：既存治療で効果不十分な尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

用法・用量：通常、320 mgを初回～16wまでは4w間隔、以降8w間隔

オートインジェクター



シリンジ



Method

2つの第3相 多施設(14カ国(アジア、ヨーロッパ、北アメリカ)、83施設)
ランダム化二重盲検パラレル試験

BE MOBILE1: 仙腸関節炎のX線所見が見られない(nr-axSpA)

BE MOBILE2: 仙腸関節炎のX線所見が明瞭(r-axSpA)

P: 活動性脊椎性関節炎患者に対し

I: ビメキシズマブを投与した場合

C: プラセボを投与した場合と比較して

O: 疾患活動性(ASAS40など)を改善させるか

Inclusion Criteria

18歳以上

BASDAI ≥ 4 あるいはBASDAI item 2 ≥ 4 の活動性脊椎関節炎患者

2種類以上のNSAIDsが無効だったこと、あるいはNSAIDsが禁忌等のため使用不可

Exclusion Criteria

2種類以上のTNF阻害薬、TNF阻害薬以外の生物学的製剤を3種類以上、IL-17阻害薬の使用歴がある場合

TNF阻害薬の使用歴がある場合は適正な用量で12週間以上投与し、不耐用だったあるいは効果不十分

活動性感染症、活動性結核、結核の高リスク例、効果判定に影響しうる線維筋痛症や変形性関節症の併存、中等度～高度の抑うつ

※ 炎症性腸疾患は活動性が無い場合、前部ブドウ膜炎は6週間以内に再燃がなければ許容
潜在性結核は4週間以上の適切な治療を受けて治療関連肝炎が無いとされた場合、許容

体軸型SpA ASAS分類基準

3ヶ月以上持続する背部痛かつ45歳未満の発症

+

仙腸関節炎の画像診断かつSpAの特徴 ≥ 1 or HLA-B27陽性かつSpAの特徴 ≥ 2

【仙腸関節炎の画像診断】

MRIにおける仙腸関節の骨髄浮腫/滑膜所見

または

改訂New York基準のX線基準を満たす仙腸関節炎

【SpAの特徴】

- ・ 炎症性背部痛
- ・ 関節炎
- ・ 付着部炎
- ・ ぶどう膜炎
- ・ 指趾炎
- ・ 乾癬
- ・ クローン病/潰瘍性大腸炎
- ・ NSAIDsへの良好な反応
- ・ SpAの家族歴
- ・ HLA-B27陽性
- ・ CRP上昇

改訂New York基準での仙腸関節炎のX線所見

grade 0 正常

grade 1 疑わしい所見

grade 2 軽度の変化：小さな限局性のびらん像や硬化像

grade 3 中等度の変化：びらん像や硬化像の拡大、関節裂隙の狭小化

grade 4 著しい変化：強直

体軸型SpA ASAS分類基準

BE MOBILE1

3ヶ月以上持続する背部痛かつ45歳未満の発症

+

仙腸関節炎の画像診断かつSpAの特徴 ≥ 1 or HLA-B27陽性かつSpAの特徴 ≥ 2

【仙腸関節炎の画像診断】

MRIにおける仙腸関節の骨髄浮腫/滑膜所見

または

改訂New York基準のX線基準を満たす仙腸関節炎

【SpAの特徴】

- ・ 炎症性背部痛
- ・ 関節炎
- ・ 付着部炎
- ・ ぶどう膜炎
- ・ 指趾炎
- ・ 乾癬
- ・ クローン病/潰瘍性大腸炎
- ・ NSAIDsへの良好な反応
- ・ SpAの家族歴
- ・ HLA-B27陽性
- ・ CRP上昇 $> 6\text{mg/L}$

改訂New York基準での仙腸関節炎のX線所見

grade 0 正常

grade 1 疑わしい所見

grade 2 軽度の変化：小さな限局性のびらん像や硬化像

grade 3 中等度の変化：びらん像や硬化像の拡大、関節裂隙の狭小化

grade 4 著しい変化：強直

体軸型SpA ASAS分類基準

BE MOBILE2

3ヶ月以上持続する背部痛かつ45歳未満の発症

+

仙腸関節炎の画像診断かつSpAの特徴 ≥ 1 or HLA-B27陽性かつSpAの特徴 ≥ 2

【仙腸関節炎の画像診断】

MRIにおける仙腸関節の骨髄浮腫/滑膜所見

または

改訂New York基準のX線基準を満たす仙腸関節炎

※X線所見は独立した2人のエキスパートが読影した

【SpAの特徴】

- ・炎症性背部痛
- ・関節炎
- ・付着部炎
- ・ぶどう膜炎
- ・指趾炎
- ・乾癬
- ・クローン病/潰瘍性大腸炎
- ・NSAIDsへの良好な反応
- ・SpAの家族歴
- ・HLA-B27陽性
- ・CRP上昇

改訂New York基準のX線基準



両側 \geq grade2 or 片側 \geq grade3

grade 0 正常

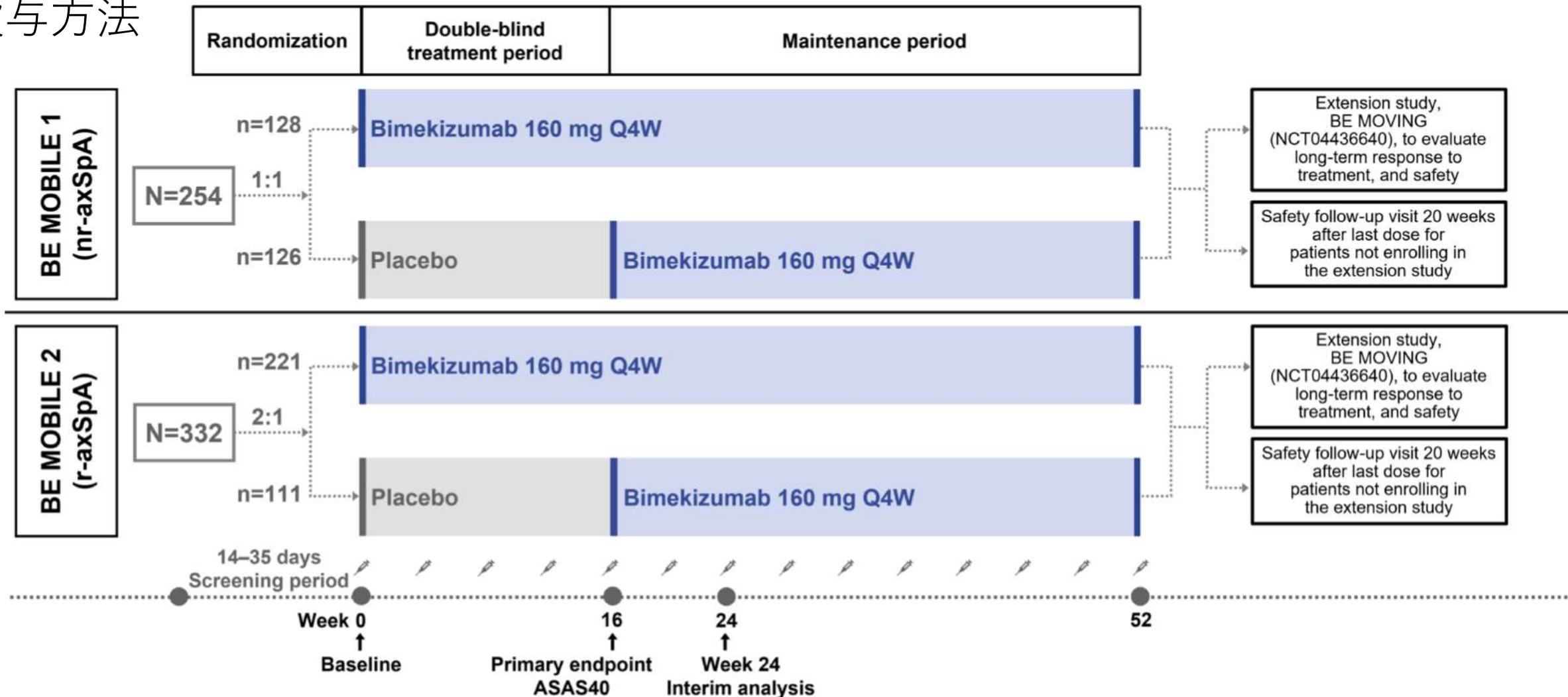
grade 1 疑わしい所見

grade 2 軽度の変化：小さな限局性のびらん像や硬化像

grade 3 中等度の変化：びらん像や硬化像の拡大、関節裂隙の狭小化

grade 4 著しい変化：強直

投与方法



BE MOBILE1 → MRI/CRP + 地域によって層別化

BE MOBILE2 → TNF阻害薬の使用歴 + 地域によって層別化



IRTシステムによってランダム化

主要評価項目

16週時点でのASAS40 response

ASAS40

患者による疾患活動性の全般的評価、脊椎痛、身体機能、朝のこわばりの4項目
4項目のうち3項目以上でベースラインから40%以上の改善、かつ2点以上(0-10点
での評価)の絶対的改善があり、残りの1項目で悪化がない

副次的評価項目

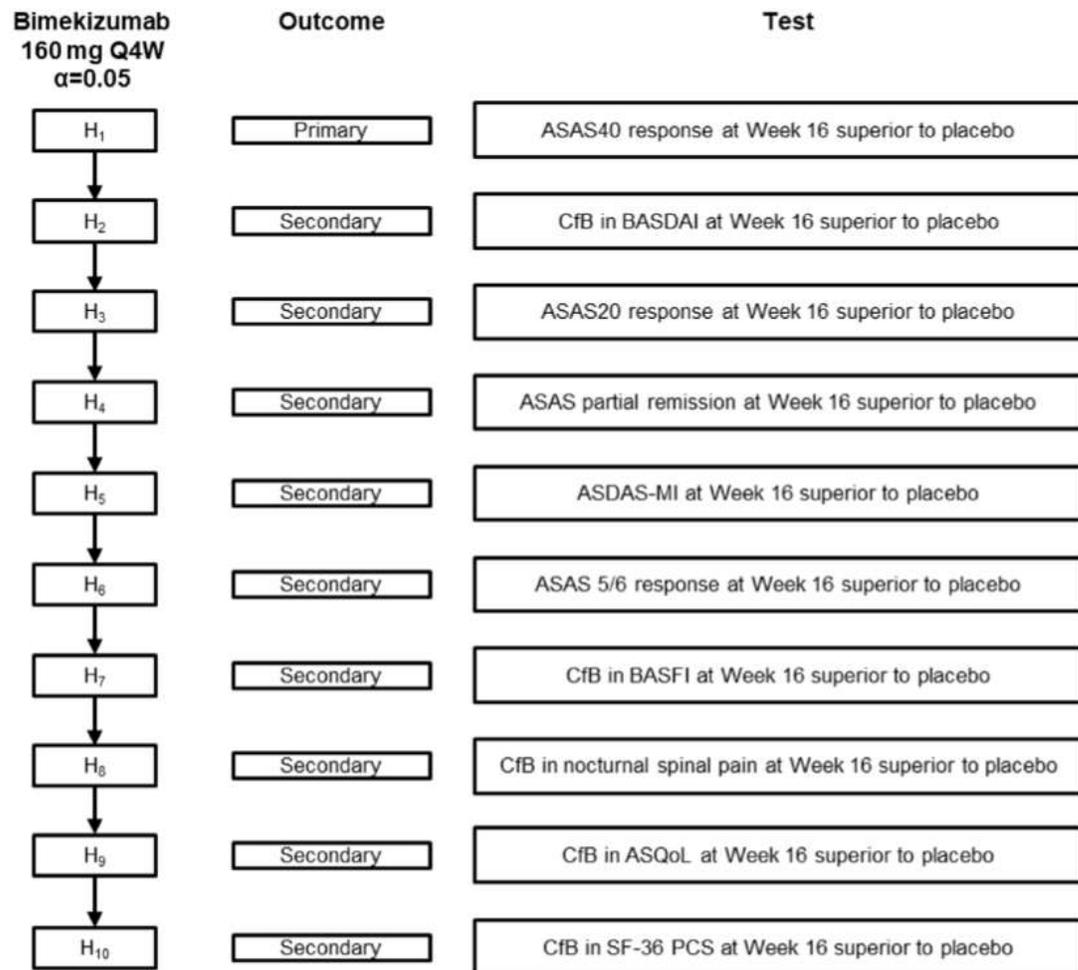
16週時点で評価

項目を順位付けし、有意差が出なくなるまで順に解析(詳細は次スライド)

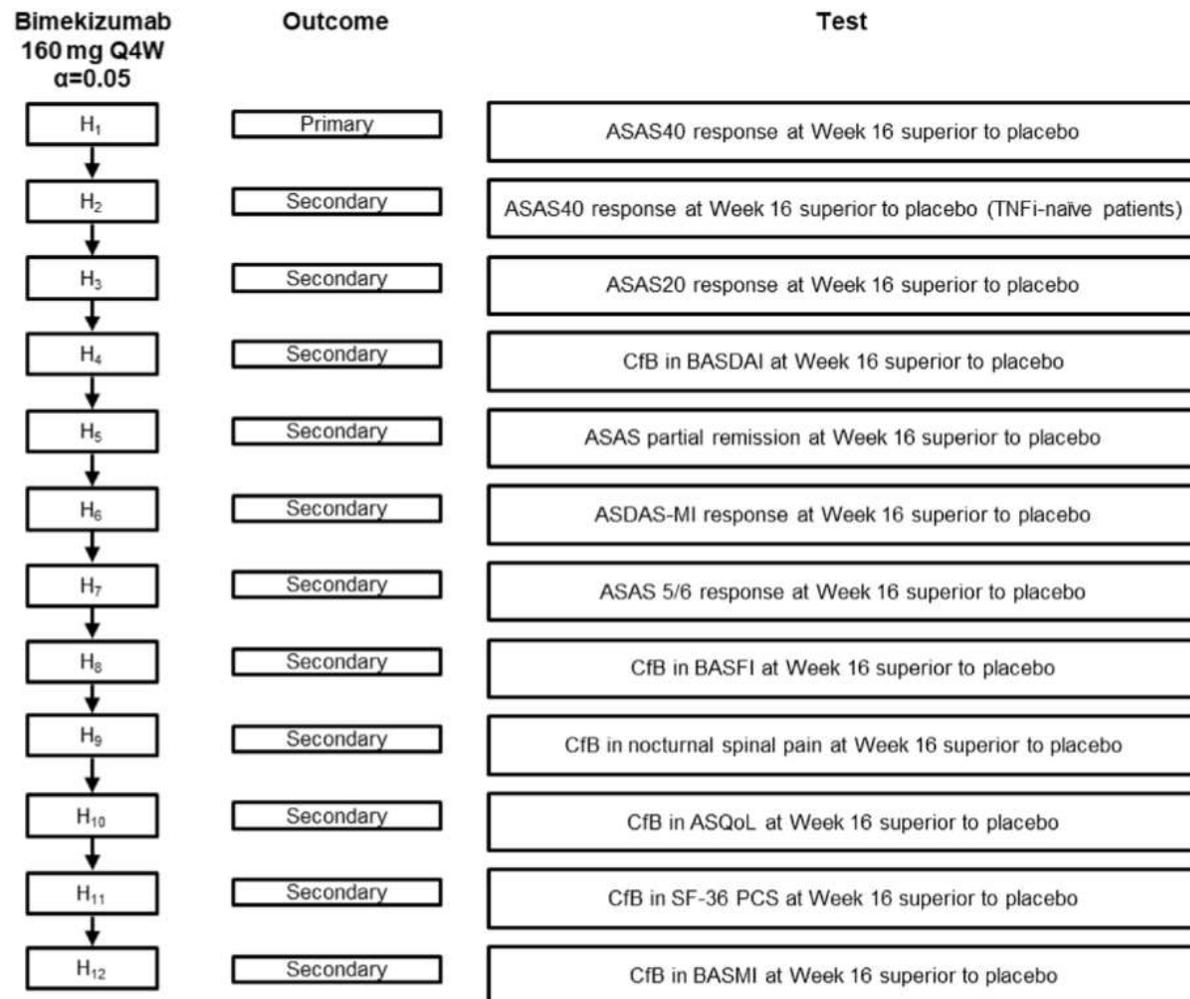
探索的評価項目

TNF阻害薬未使用者のASAS40 response、TNF阻害薬効果不十分のASAS40 response、ASDAS、
MASES scoreのベースからの変化(ベースが1以上の患者について)、腱付着部炎が消失したか
(ベースMASESが0で腱付着部炎があった患者について)、腫脹関節数、圧痛関節数、
炎症のベースからの変化(高感度CRP、ベルリンMRIスコア、SPARCC SIJ MRIスコア)

A. BE MOBILE 1



B. BE MOBILE 2



※family-wise type1 errorを軽減するために上記の手法をとった

統計学的処理

サンプルサイズは後期第2相試験(BE AGILE試験)の結果に基づき、16週時点でのASAS 40 responseがBKZ群で40%、BE MOBILE1、BE MOBILE2のプラセボ群でそれぞれ20%、15%と予想して設定された

結果の解析

2値のアウトカムの場合：治療(プレセボ/IL-17阻害薬)を固定効果とし、BE MOBILE1ではMRI/CRP分類と地域、BE MOBILE2ではTNF阻害薬の投与歴と地域を層別変数としてロジスティック回帰分析で解析を行った

比較には両側wald検定を用いた

連続変数のアウトカムの場合：BE MOBILE1では治療、MRI/CRP分類、地域、BE MOBILE2では治療、TNF阻害薬投与歴、地域を固定効果としてANCOVA modelを用いて解析した

欠測値の扱い

2値のアウトカムの場合はnon-responseとして扱い、連続変数の場合はプラセボ群のデータを基にしてreference-based multiple imputationによって代入した。

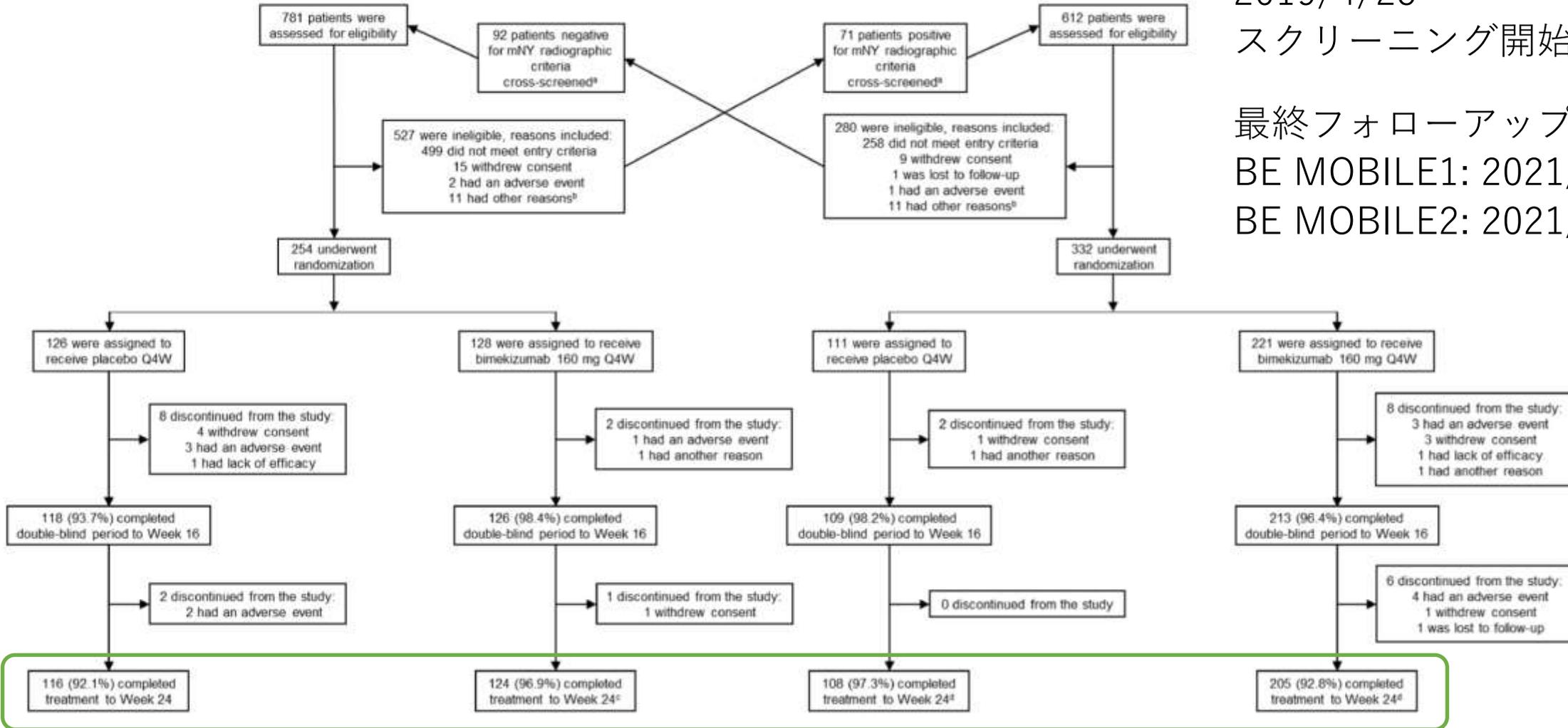
Results

BE MOBILE 1

BE MOBILE 2

2019/4/25～
スクリーニング開始

最終フォローアップ日(24w)
BE MOBILE1: 2021/12/1
BE MOBILE2: 2021/10/25



➡ 90%以上が試験を完遂

患者背景

	BE MOBILE 1 (nr-axSpA)		BE MOBILE 2 (r-axSpA)	
	BKZ 160 mg Q4W n=128	PBO n=126	BKZ 160 mg Q4W n=221	PBO n=111
Sex, male, n (%)	73 (57.0)	65 (51.6)	160 (72.4)	80 (72.1)
Age, years, mean (SD)	39.5 (11.1)	39.4 (11.8)	41.0 (12.1)	39.2 (12.6)
Geographical region, n (%)				
Asia*	15 (11.7)	13 (10.3)	40 (18.1)	21 (18.9)
Eastern Europe†	73 (57.0)	71 (56.3)	108 (48.9)	55 (49.5)
Western Europe‡	31 (24.2)	33 (26.2)	67 (30.3)	32 (28.8)
North America§	9 (7.0)	9 (7.1)	6 (2.7)	3 (2.7)
BMI, kg/m ² , mean (SD)	27.2 (6.0)	27.7 (5.5)	26.8 (5.7)	27.1 (5.8)
HLA-B27 positive, n (%)	103 (80.5)	94 (74.6)	191 (86.4)	93 (83.8)
Prior TNFi exposure (TNFi-IR patients),¶ n (%)	10 (7.8)	17 (13.5)	37 (16.7)	17 (15.3)
Time since first symptoms of axSpA, years, mean (SD)	9.1 (8.7)	9.0 (9.0)	14.2 (11.0)	11.9 (8.6)
Time since first diagnosis of axSpA, years, mean (SD)	3.7 (6.2)	3.6 (5.4)	6.7 (8.3)	5.7 (6.9)
hs-CRP, mg/L, geometric mean (geometric CV, %)	4.6 (297.7)	5.0 (230.5)	6.5 (275.0)	6.7 (197.4)
hs-CRP>ULN,** n (%)	70 (54.7)	71 (56.3)	137 (62.0)	67 (60.4)
ASDAS-CRP, mean (SD)	3.7 (0.8)	3.7 (0.7)	3.7 (0.8)††	3.7 (0.8)
BASDAI, mean (SD)	6.9 (1.2)	6.7 (1.3)	6.5 (1.3)	6.5 (1.3)
Morning stiffness (mean of BASDAI Q5&6),‡‡ mean (SD)	7.0 (1.8)	6.9 (1.6)	6.7 (1.9)	6.8 (1.6)
Total spinal pain,‡‡ mean (SD)	7.3 (1.5)	7.1 (1.6)	7.1 (1.6)	7.2 (1.2)
Nocturnal spinal pain, mean (SD)	6.9 (2.0)	6.7 (2.1)	6.6 (1.9)	6.8 (1.8)
BASMI, mean (SD)	2.9 (1.3)	3.0 (1.2)	4.0 (1.6)††	3.8 (1.6)§§
BASFI,‡‡ mean (SD)	5.5 (2.2)	5.3 (2.3)	5.3 (2.2)	5.2 (2.0)
ASQoL, mean (SD)	9.5 (4.6)	9.4 (4.4)	9.0 (4.7)	8.5 (4.3)
SF-36 PCS, mean (SD)	33.3 (8.3)	33.6 (8.7)	34.3 (8.4)††	34.6 (8.7)
PtGADA,‡‡ mean (SD)	7.1 (1.9)	6.9 (1.9)	6.6 (2.0)††	6.7 (1.8)
MRI Berlin spine score,¶¶ mean (SD)	1.6 (2.9)***	1.9 (3.2)†††	3.8 (5.3)‡‡‡	3.3 (4.9)§§§
MRI SPARCC SIJ inflammation score,¶¶ mean (SD)	8.5 (10.3)¶¶¶¶	10.5 (13.8)****	7.4 (10.7)††††	5.8 (7.7)§§§
Current enthesitis (MASES>0), n (%)	94 (73.4)	92 (73.0)	132 (59.7)	67 (60.4)
MASES,‡‡‡‡ mean (SE)	4.8 (0.3)	4.9 (0.4)	4.2 (0.3)	4.4 (0.3)
Current peripheral arthritis (SJC>0), n (%)	45 (35.2)	43 (34.1)	44 (19.9)	22 (19.8)
History of peripheral arthritis,§§§§ n (%)	51 (39.8)	53 (42.1)	84 (38.0)	38 (34.2)
History of IBD,§§§§ n (%)	3 (2.3)	1 (0.8)	3 (1.4)	1 (0.9)
History of uveitis,§§§§ n (%)	19 (14.8)	21 (16.7)	33 (14.9)	24 (21.6)
History of psoriasis,§§§§ n (%)	9 (7.0)	7 (5.6)	16 (7.2)	10 (9.0)
Concomitant medication use at baseline, n (%)				
NSAIDs	97 (75.8)	93 (73.8)	180 (81.4)	85 (76.6)
Oral glucocorticoids	7 (5.5)	14 (11.1)	15 (6.8)	8 (7.2)
csDMARDs¶¶¶¶	30 (23.4)	32 (25.4)	47 (21.3)	19 (17.1)

2つのtrialにおいて
BKZ群とプラセボ群
で背景に有意差なし

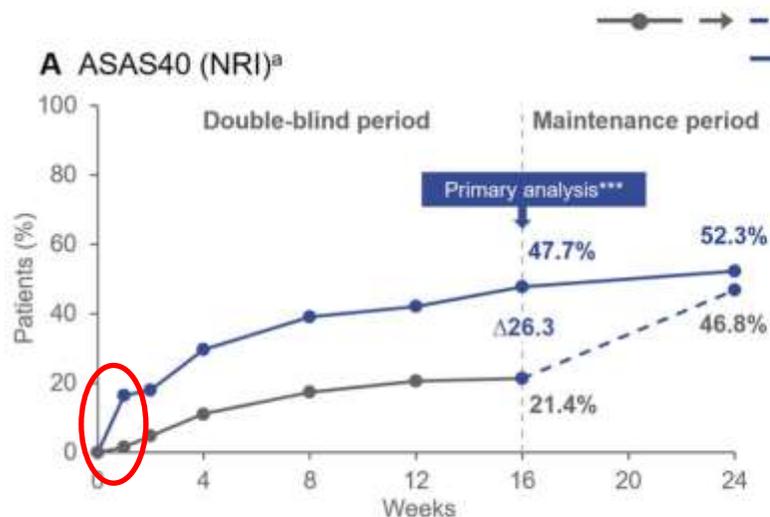
主要評価項目

	Week 16				Week 24	
	PBO	BKZ 160 mg Q4W	P value*	BKZ vs PBO difference, † mean or % (95% CI)	PBO→BKZ 160 mg Q4W	BKZ 160 mg Q4W
nr-axSpA (BE MOBILE 1)	n=126	n=128			n=126	n=128
r-axSpA (BE MOBILE 2)	n=111	n=221			n=111	n=221
Primary endpoint						
ASAS40 (NRI), n (%)						
nr-axSpA	27 (21.4)	61 (47.7)	<0.001	27.0 (15.6 to 38.4)	59 (46.8)	67 (52.3)
r-axSpA	25 (22.5)	99 (44.8)	<0.001	21.8 (11.4 to 32.1)	63 (56.8)	119 (53.8)

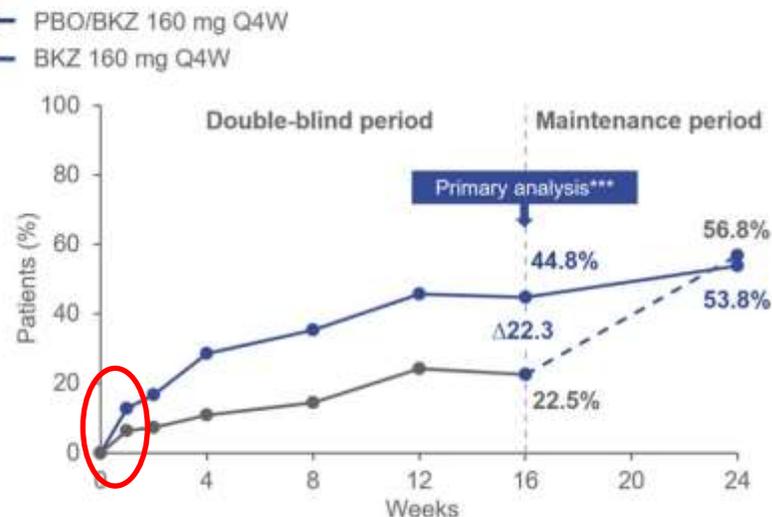
16週時点のASAS40 responseはBKZ投与群で有意に高かった

Efficacy over time

**BE MOBILE 1
(nr-axSpA)**



**BE MOBILE 2
(r-axSpA)**



BKZ投与群では投与直後からASAS40 responseが見られる

プラセボ→BKZに切り替えた後、24週目でほぼ同等のASAS40 responseが得られた

		Change from baseline						
		Baseline ^a		Week 16 ^b			Week 24 ^a	
		PBO	BKZ 160 mg Q4W	PBO	BKZ 160 mg Q4W	BKZ vs PBO difference, mean (95% CI)	PBO→BKZ 160 mg Q4W	BKZ 160 mg Q4W
	nr-axSpA (BE MOBILE 1)	n=126	n=128	n=126	n=128		n=126	n=128
	r-axSpA (BE MOBILE 2)	n=111	n=221	n=111	n=221		n=111	n=221
PtGADA [RBMI/MI]	nr-axSpA	6.9 (0.2)	7.1 (0.2)	-1.4 (0.2)	-3.2 (0.2)	-1.8 (-2.4, -1.2)	-3.4 (0.2)	-3.4 (0.2)
Mean (SE)	r-axSpA	6.7 (0.2)	6.6 (0.1)	-1.6 (0.2)	-2.7 (0.2)	-1.3 (-1.8, -0.8)	-3.3 (0.2)	-3.2 (0.2)
Total spinal pain [RBMI/MI]	nr-axSpA	7.1 (0.1)	7.3 (0.1)	-1.7 (0.2)	-3.4 (0.2)	-1.6 (-2.2, -1.0)	-3.5 (0.2)	-3.8 (0.2)
Mean (SE)	r-axSpA	7.2 (0.1)	7.1 (0.1)	-1.9 (0.2)	-3.3 (0.2)	-1.4 (-1.9, -0.9)	-3.5 (0.2)	-3.8 (0.2)
BASFI [RBMI/MI]	nr-axSpA	5.3 (0.2)	5.5 (0.2)	-1.0 (0.2)	-2.5 (0.2)	-1.5 (-2.0, -1.0)	-2.3 (0.2)	-2.8 (0.2)
Mean (SE)	r-axSpA	5.2 (0.2)	5.3 (0.2)	-1.1 (0.2)	-2.2 (0.1)	-1.1 (-1.5, -0.6)	-2.2 (0.2)	-2.4 (0.2)
BASDAI Q5&6 mean score (morning stiffness) [RBMI/MI]	nr-axSpA	6.9 (0.1)	7.0 (0.2)	-1.9 (0.2)	-3.6 (0.3)	-1.7 (-2.3, -1.1)	-3.5 (0.2)	-4.0 (0.2)
Mean (SE)	r-axSpA	6.8 (0.2)	6.7 (0.1)	-2.1 (0.2)	-3.2 (0.2)	-1.1 (-1.6, -0.7)	-3.7 (0.2)	-3.7 (0.2)

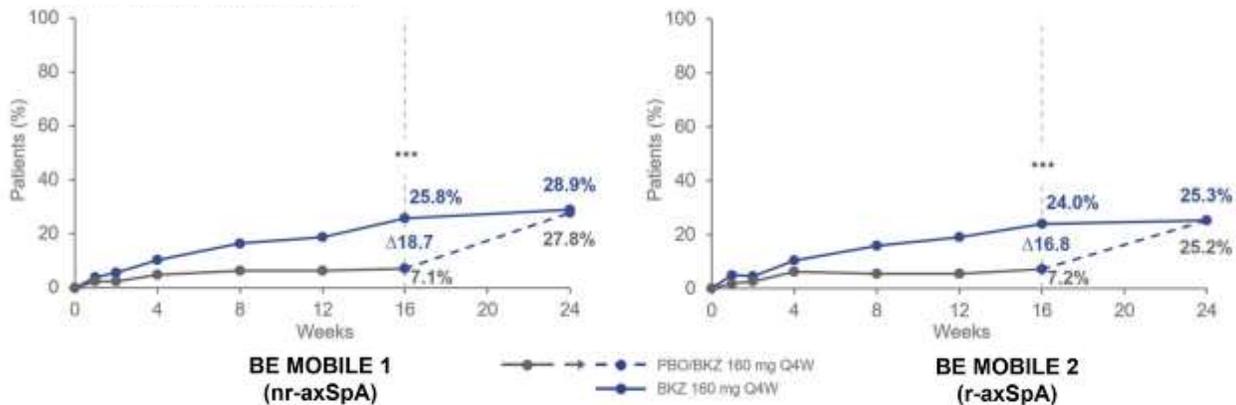
BKZ投与群ではASAS40の全ての項目で改善が見られた

副次的評価項目

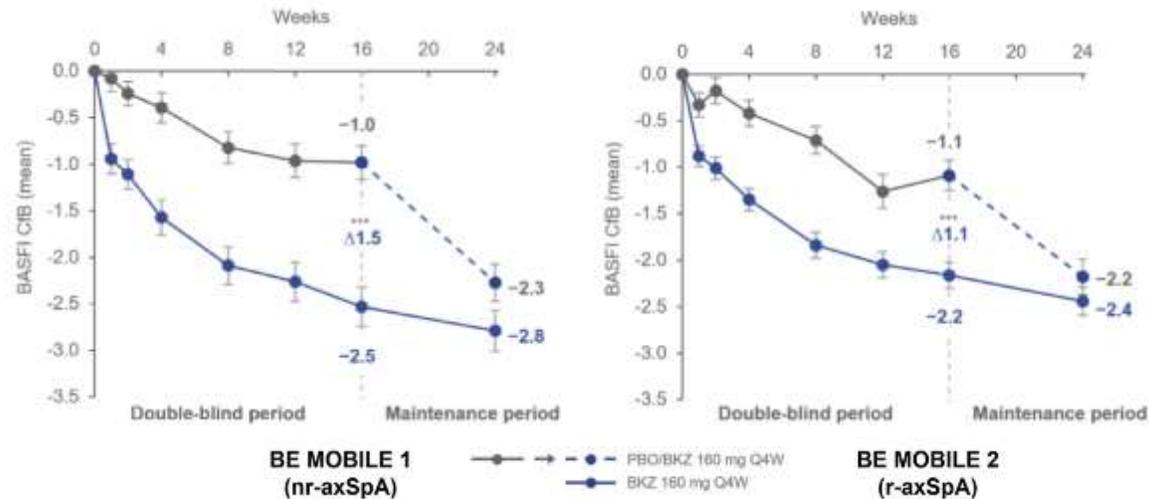
	Week 16			BKZ vs PBO difference,† mean or % (95% CI)	Week 24	
	PBO	BKZ 160 mg Q4W	P value*		PBO→BKZ 160 mg Q4W	BKZ 160 mg Q4W
Ranked secondary endpoints‡						
ASAS40 in TNFi-naïve patients (NRI),§ n (%)						
r-axSpA	22 (23.4)¶	84 (45.7)**	<0.001	22.2 (10.6 to 33.9)	56 (59.6)¶	100 (54.3)**
BASDAI Cfb (RBMI/MI), mean (SE)						
nr-axSpA	-1.5 (0.2)	-3.1 (0.2)	<0.001	-1.5 (-2.0 to -1.0)	-3.2 (0.2)	-3.4 (0.2)
r-axSpA	-1.9 (0.2)	-2.9 (0.1)	<0.001	-1.0 (-1.5 to -0.6)	-3.3 (0.2)	-3.3 (0.1)
ASAS20 (NRI), n (%)						
nr-axSpA	48 (38.1)	88 (68.8)	<0.001	31.4 (19.5 to 43.2)	87 (69.0)	96 (75.0)
r-axSpA	48 (43.2)	146 (66.1)	<0.001	24.0 (12.8 to 35.2)	85 (76.6)	159 (71.9)
ASAS partial remission (NRI), n (%)						
nr-axSpA	9 (7.1)	33 (25.8)	<0.001	19.4 (10.1 to 28.7)	35 (27.8)	37 (28.9)
r-axSpA	8 (7.2)	53 (24.0)	<0.001	14.7 (7.3 to 22.1)	28 (25.2)	56 (25.3)
ASDAS-MI (NRI), n (%)						
nr-axSpA	9 (7.1)	35 (27.3)	<0.001	19.0 (10.7 to 27.2)	37 (29.4)	41 (32.0)
r-axSpA	6 (5.4)	57 (25.8)	<0.001	18.6 (10.9 to 26.3)	43 (38.7)	67 (30.3)
ASAS 5/6 (NRI), n (%)						
nr-axSpA	26 (20.6)	58 (45.3)	<0.001	25.7 (14.1 to 37.3)	60 (47.6)	69 (53.9)
r-axSpA	21 (18.9)	109 (49.3)	<0.001	29.3 (19.2 to 39.3)	63 (56.8)	122 (55.2)
BASFI Cfb (RBMI/MI), mean (SE)						
nr-axSpA	-1.0 (0.2)	-2.5 (0.2)	<0.001	-1.5 (-2.0 to -1.0)	-2.3 (0.2)	-2.8 (0.2)
r-axSpA	-1.1 (0.2)	-2.2 (0.1)	<0.001	-1.1 (-1.5 to -0.6)	-2.2 (0.2)	-2.4 (0.2)
Nocturnal spinal pain Cfb (RBMI/MI), mean (SE)						
nr-axSpA	-1.7 (0.2)	-3.6 (0.3)	<0.001	-1.8 (-2.4 to -1.2)	-3.5 (0.2)	-4.0 (0.3)
r-axSpA	-1.9 (0.2)	-3.3 (0.2)	<0.001	-1.5 (-2.0 to -1.0)	-3.7 (0.3)	-3.8 (0.2)
ASQoL Cfb (RBMI/MI), mean (SE)						
nr-axSpA	-2.5 (0.4)	-5.2 (0.4)	<0.001	-2.6 (-3.7 to -1.6)	-4.8 (0.4)	-5.7 (0.4)
r-axSpA	-3.2 (0.3)	-4.9 (0.3)	<0.001	-1.5 (-2.4 to -0.7)	-4.9 (0.4)	-5.4 (0.3)
SF-36 PCS Cfb (RBMI/MI), mean (SE)						
nr-axSpA	5.5 (0.7)	9.5 (0.7)	<0.001	4.0 (2.1 to 5.8)	10.1 (0.8)	10.6 (0.8)
r-axSpA	5.9 (0.8)	9.3 (0.6)	<0.001	3.4 (1.7 to 5.1)	10.6 (0.8)	10.8 (0.6)
BASMI Cfb (RBMI/MI),§ mean (SE)						
r-axSpA	-0.2 (0.1)	-0.5 (0.1)	0.006	-0.3 (-0.5 to -0.1)	-0.5 (0.1)	-0.6 (0.1)

あらかじめ順位付けした項目についても全てで有意差をもってBKZ群の方が良好な変化を示した

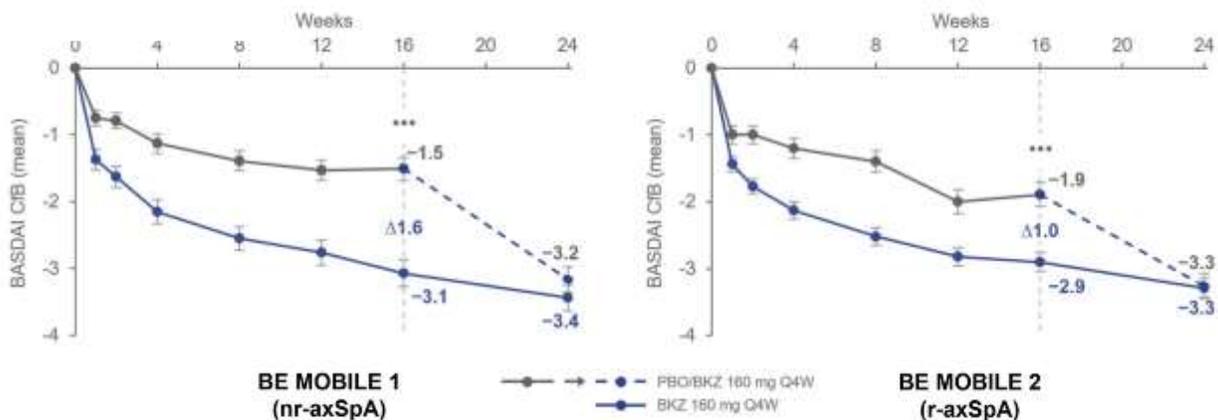
ASAS partial remission



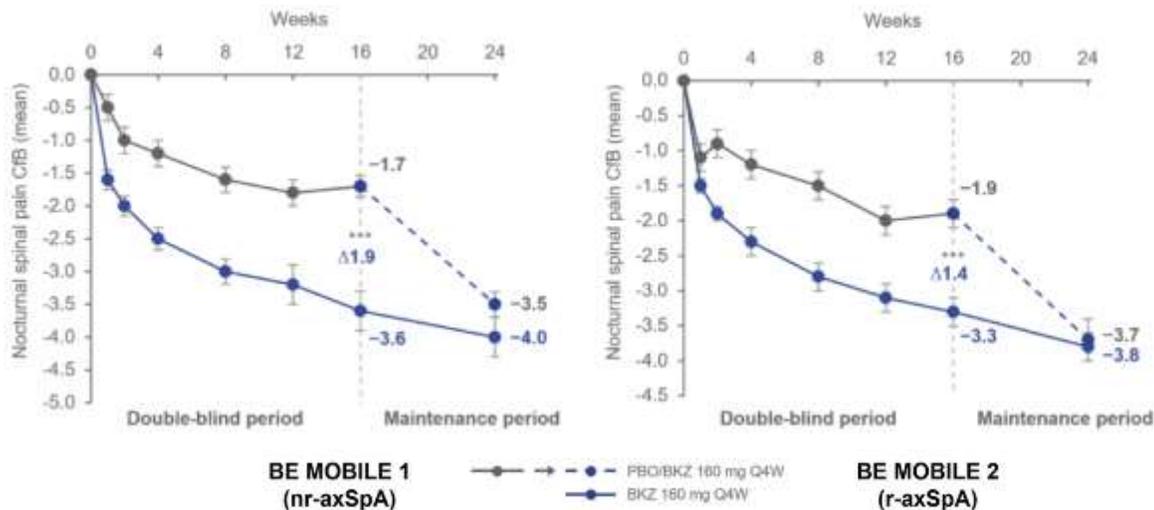
BASFI(身体機能障害) over time



BASDAI CfB



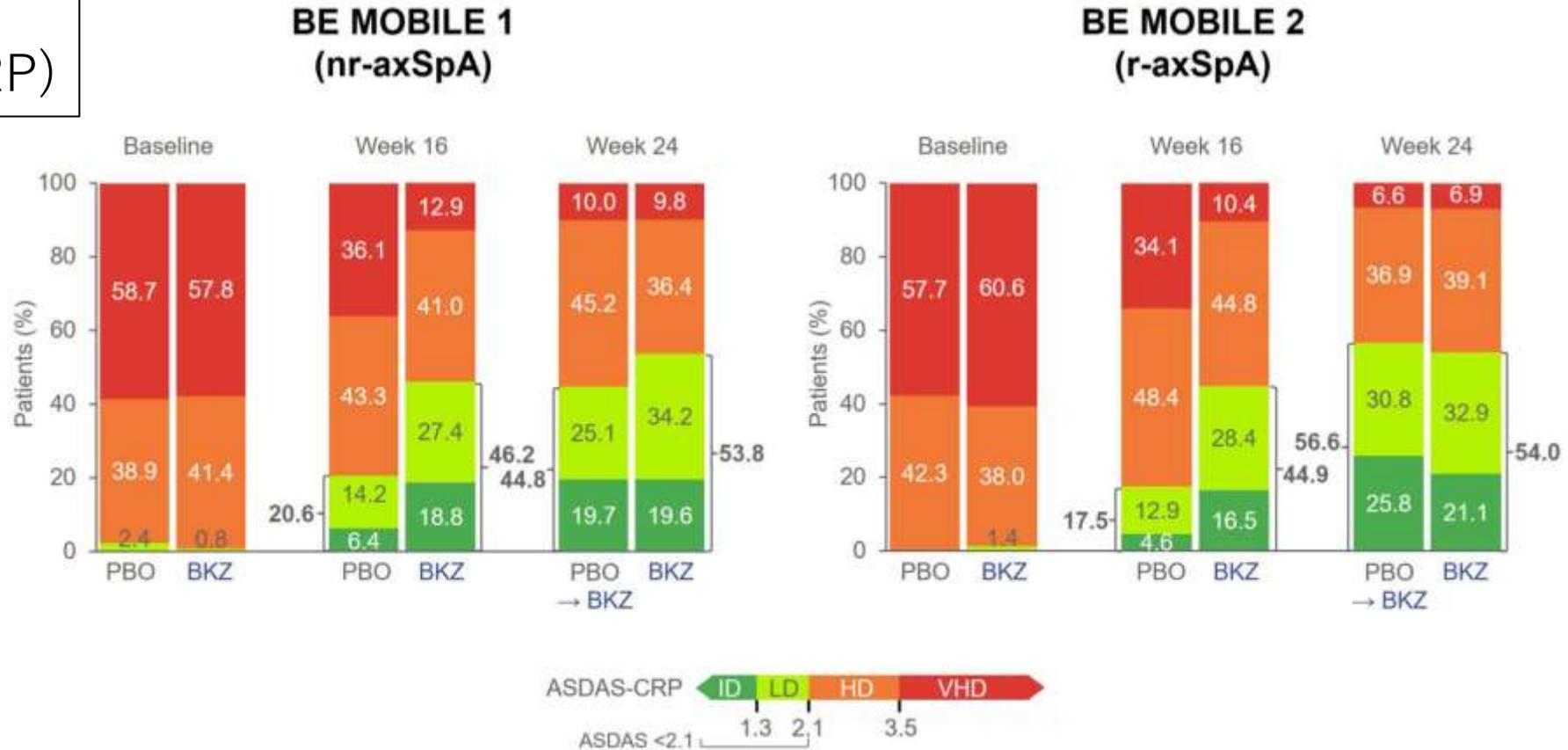
Nocturnal spinal pain over time



順位付けしたその他の評価項目でも同様の結果が見られた

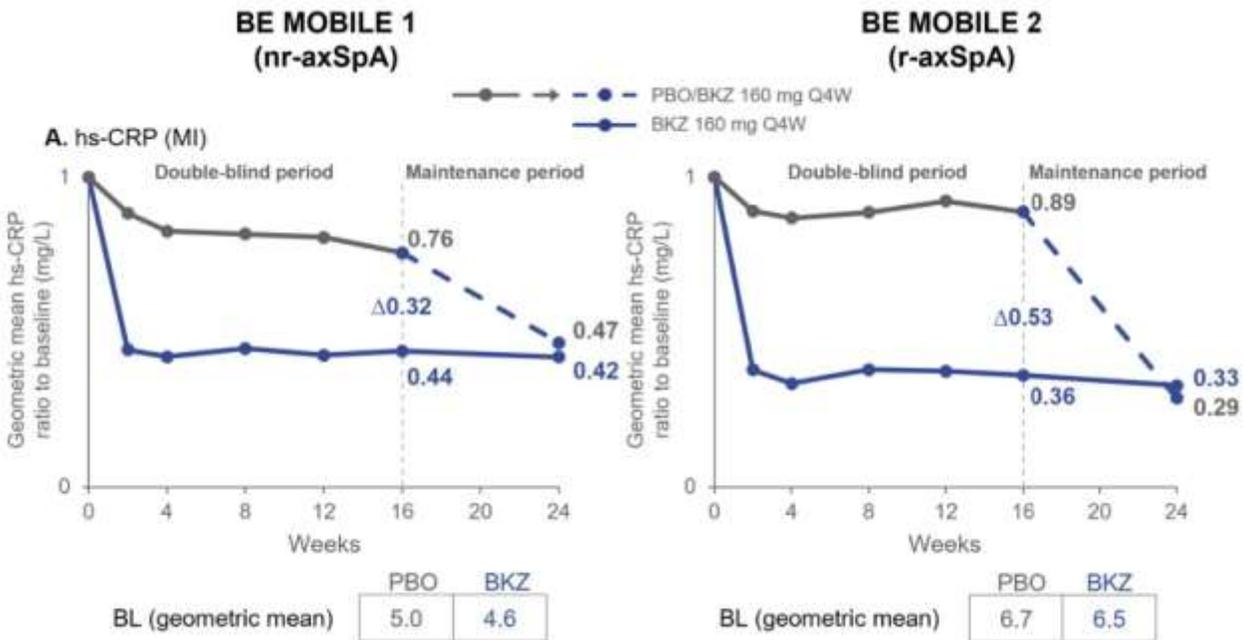
探索的評価項目

疾患活動性
(ASDAS-CRP)

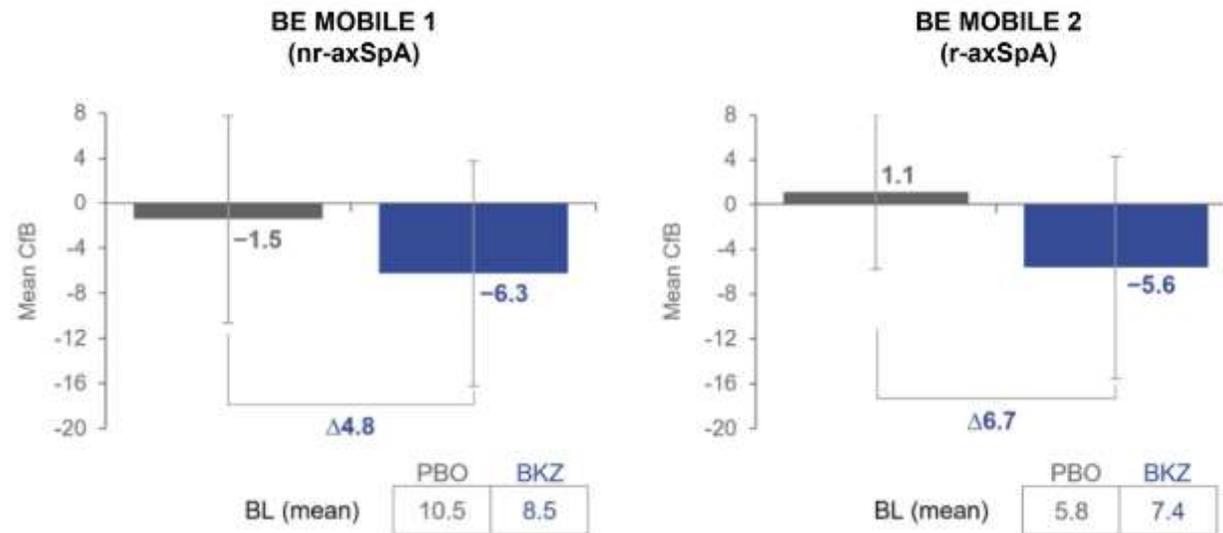


開始の段階ではほぼ全ての患者が高い疾患活動性(ASDAS-CRP ≥ 2.1)を有していたが、24週時点でBKZ投与群では50%以上が疾患活動性が低下(ASDAS-CRP < 2.1)した
プラセボ→BKZに切り替えた場合でも24週の時点で疾患活動性が低下した

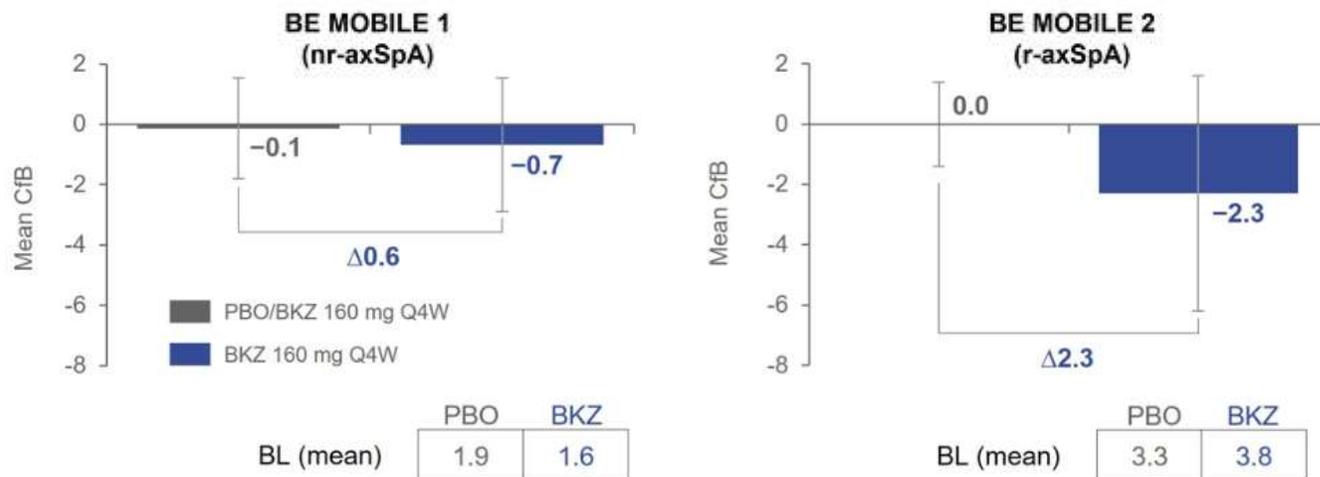
高感度CRP



SPARCC SIJ MRIスコア(16w)



ベルリンMRIスコア(16w)



CRP、MRIの炎症所見どちらもBKZ投与群で有意に改善が見られた

安全性

n (%) (EAIR/100 PY)	Double-blind treatment period weeks 0–16		Overall weeks 0–24
	PBO	BKZ 160 mg Q4W	BKZ 160 mg Q4W Total*
nr-axSpA (BE MOBILE 1)	n=126 (38.1 PY)	n=128 (40.4 PY)	n=244 (77.1 PY)
r-axSpA (BE MOBILE 2)	n=111 (34.6 PY)	n=221 (68.3 PY)	n=330 (119.1 PY)
Overview			
Any TEAE			
nr-axSpA	71 (56.3) (277.5)	80 (62.5) (338.7)	124 (50.8) (276.2)
r-axSpA	48 (43.2) (195.8)	120 (54.3) (284.5)	183 (55.5) (262.6)
Severe TEAEs			
nr-axSpA	1 (0.8) (2.6)	0	1 (0.4) (1.3)
r-axSpA	0	3 (1.4) (4.4)	9 (2.7) (7.7)
TEAEs leading to discontinuation from the trial			
nr-axSpA	5 (4.0) (13.2)	2 (1.6) (5.0)	2 (0.8) (2.6)
r-axSpA	0	6 (2.7) (8.8)	11 (3.3) (9.4)
TEAEs leading to discontinuation of trial drug			
nr-axSpA	5 (4.0) (13.2)	2 (1.6) (5.0)	3 (1.2) (3.9)
r-axSpA	0	7 (3.2) (10.3)	12 (3.6) (10.3)
Drug-related TEAEs			
nr-axSpA	18 (14.3) (51.2)	32 (25.0) (94.2)	53 (21.7) (82.6)
r-axSpA	19 (17.1) (63.0)	65 (29.4) (118.5)	96 (29.1) (102.8)
SAEs			
nr-axSpA	1 (0.8) (2.6)	0	1 (0.4) (1.3)
r-axSpA	1 (0.9) (2.9)	4 (1.8) (5.9)	12 (3.6) (10.3)
Death			
nr-axSpA	0	0	0
r-axSpA	0	0	0

治療関連副作用はBKZ群とプラセボ群で大きな違いなし

n (%) (EAIR/100 PY)	Double-blind treatment period weeks 0–16		Overall weeks 0–24
	PBO	BKZ 160 mg Q4W	BKZ 160 mg Q4W Total*
Most frequently reported TEAEs†			
Nasopharyngitis			
nr-axSpA	6 (4.8) (16.3)	12 (9.4) (31.3)	16 (6.6) (22.0)
r-axSpA	4 (3.6) (11.7)	17 (7.7) (26.2)	21 (6.4) (18.6)
Upper respiratory tract infection			
nr-axSpA	9 (7.1) (24.5)	9 (7.0) (23.1)	17 (7.0) (23.0)
r-axSpA	7 (6.3) (21.2)	6 (2.7) (9.0)	8 (2.4) (6.9)
Pharyngitis			
nr-axSpA	1 (0.8) (2.6)	4 (3.1) (10.1)	7 (2.9) (9.2)
r-axSpA	0	5 (2.3) (7.4)	9 (2.7) (7.7)
Diarrhoea			
nr-axSpA	2 (1.6) (5.3)	3 (2.3) (7.6)	3 (1.2) (3.9)
r-axSpA	1 (0.9) (2.9)	7 (3.2) (10.5)	13 (3.9) (11.2)
Headache			
nr-axSpA	2 (1.6) (5.3)	3 (2.3) (7.6)	5 (2.0) (6.6)
r-axSpA	5 (4.5) (15.0)	9 (4.1) (13.6)	12 (3.6) (10.4)
Oral candidiasis‡			
nr-axSpA	0	4 (3.1) (10.1)	7 (2.9) (9.3)
r-axSpA	0	9 (4.1) (13.4)	10 (3.0) (8.6)
Pre-specified safety topics of interest and other important TEAEs			
Serious infections			
nr-axSpA	0	0	0
r-axSpA	1 (0.9) (2.9)	1 (0.5) (1.5)	4 (1.2) (3.4)
Any fungal infections			
nr-axSpA	0	9 (7.0) (23.0)	18 (7.4) (24.4)
r-axSpA	0	13 (5.9) (19.5)	21 (6.4) (18.3)

重症感染症による投与中止は0例

真菌感染症はいずれも表在性で
口腔カンジダ症が最多

n (%) (EAIR/100 PY)	Double-blind treatment period weeks 0–16		Overall weeks 0–24
	PBO	BKZ 160 mg Q4W	BKZ 160 mg Q4W Total*
Systemic fungal infections			
nr-axSpA	0	0	0
r-axSpA	0	0	0
Candida infections			
nr-axSpA	0	5 (3.9) (12.6)	10 (4.1) (13.3)
r-axSpA	0	10 (4.5) (14.9)	12 (3.6) (10.3)
Fungal infections NEC			
nr-axSpA	0	4 (3.1) (10.1)	7 (2.9) (9.3)
r-axSpA	0	5 (2.3) (7.4)	10 (3.0) (8.5)
Tinea infections			
nr-axSpA	0	0	1 (0.4) (1.3)
r-axSpA	0	1 (0.5) (1.5)	2 (0.6) (1.7)
Neutropenia			
nr-axSpA	0	1 (0.8) (2.5)	2 (0.8) (2.6)
r-axSpA	0	1 (0.5) (1.5)	2 (0.6) (1.7)
Hepatic events§			
nr-axSpA	3 (2.4) (7.9)	7 (5.5) (17.9)	11 (4.5) (14.8)
r-axSpA	4 (3.6) (11.7)	10 (4.5) (15.1)	16 (4.8) (13.9)
Injection site reactions			
nr-axSpA	3 (2.4) (8.0)	3 (2.3) (7.6)	7 (2.9) (9.3)
r-axSpA	1 (0.9) (2.9)	9 (4.1) (13.6)	12 (3.6) (10.4)
Adjudicated IBD¶			
Ulcerative colitis***††			
nr-axSpA	1 (0.8) (2.6)	0	0
r-axSpA	0	1 (0.5) (1.5)	1 (0.3) (0.8)
Crohn's disease***‡‡			
nr-axSpA	0	0	0
r-axSpA	0	1 (0.5) (1.5)	1 (0.3) (0.8)
Any uveitis event§§¶¶¶			
nr-axSpA	6 (4.8) (15.9)	2 (1.6) (5.0)	2 (0.8) (2.6)
r-axSpA	5 (4.5) (14.7)	0	2 (0.6) (1.7)

r-axSpAでCrohn病中等症、重症潰瘍性大腸炎が1例ずつ→中止

最初の16wの間ではぶどう膜炎はBKZ投与群の方が少なかった

Discussion

乾癬性関節炎の第3相試験(BE OPTIMAL試験、BE COMPLETE試験)と同様にBKZの効果が確認された

TNF阻害薬未投与例や効果不十分例でもASAS40 responseが得られたのもこれらの結果と同様

ASAS40だけでなく、客観的な指標(CRP、MRIの炎症所見)でも改善が見られた

安全性についても、カンジダに対する防御機構でIL-17が働いているため口腔カンジダ症が多かったが、多くは軽症～中等症で重大な副作用の頻度は低かった

関節外症状のぶどう膜炎はBKZ群の方が頻度が少なく、IBDについても既報と比較した時、IL-17A阻害薬よりは頻度が低いよう

Strength

BKZの効果をr-axSpAでもnr-axSpAでも評価できている事

Limitation

効果判定や安全性評価を24wという短期間で行っているため、より長期での観察が必要

16w以降は全例BKZを投与していたため結果に患者側の意識が働いた可能性がある

他のIL-17阻害薬との差は評価できていないため、head-to-head試験が待たれる

結論

IL-17A、IL-17Fの両方を阻害するビメキズマブは脊椎関節炎の治療において早期に治療効果が得られ、忍容性も良好だった

※ビメキズマブの適応に脊椎関節炎を追加申請中(2023/3/26時点)