目次

1. 非臨床試験の概括評価 5
2. 薬理試験 7
2.1 効力を裏付ける試験 7
2.1.1 *In vitro* 薬理試験 8
2.1.2 *In vivo* 薬理試験 13
2.2 副次的薬理試験 13
2.3 安全性薬理試験 13
2.3.1 全般的安全性薬理試験 13
2.3.2 中枢神経系 14
2.3.3 呼吸器系 14
2.3.4 心血管系 14
2.3.5 腎臓 14
2.3.6 その他の安全性薬理試験 14
2.3.7 電気生理学的試験 14
2.3.8 ヒト代謝物の作用 14
2.3.9 薬物相互作用 15
3. 薬物動態試験 15
3.1 分析方法 15
3.2 血漿中濃度 16
3.3 分布 16
3.4 代謝 16
3.5 排泄 16
3.6 ヒト代謝物に対する全身曝露 16
4. 毒性試験 17
4.1 単回投与及び反復投与毒性試験 17
4.2 遺伝毒性試験 18
4.3 がん原性試験 19
4.4 生殖発生毒性試験 20
4.4.1 受胎能及び胚発生 21
4.4.2 胚・胎児発生 21
4.4.3 出生前及び出生後の発生、並びに母動物の機能 21
4.4.4 幼若動物を用いた試験 22
4.5 局所刺激性試験及びその他の試験 22
4.5.1 局所刺激性試験 22
4.5.2 その他の毒性試験 22
4.6 不純物及び分解産物の評価 23
4.7 全身曝露量 23
5. 総括及び結論 23
6. 参考文献 27

表

表 2-1 ビメキズマブの hIL-17A、hIL-17F、及び IL-17A/F に対する結合親和性（平均値） 8
表 4-1 実施した毒性試験一覧 17
表 5-1 毒性試験の曝露量とヒト推奨最高用量（320 mg の 4 週間隔投与） の曝露量の間の 安全域 27

図

図 2-1 IL-17 サイトカインファミリー：種々の IL-17 サイトカイン及びその受容体の略図 7
図 2-2 rhIL-17A, rhIL-17F もしくは培養 Th17 細胞由来の上清で刺激した NIH-3T3 細胞から産生される IL-6 に対するビメキズマブ（UCB4940）及び他の抗体による IL-6 産生阻害作用 9
図 2-3 健常人の皮膚（上のパネル）又は乾癬患者の皮膚病変部位（下のパネル）での IL-17A（左）及び IL-17F（右）の免疫組織化学染色 10
図 2-4 活性化 Th17 細胞由来の上清存在下でのヒト表皮ケラチノサイト及びヒト皮膚線維芽細胞による CXCL1 の遊離：ビメキズマブ、抗 IL-17A 抗体、抗 IL-17F 抗体の効果比較 11
図 2-5 UCB4940（ビメキズマブ）、抗 IL-17A 抗体（UCB497）、抗 IL-17F 抗体（UCB6701）又はアイソタイプコントロール抗体存在下で Th17 細胞の上清と皮膚由来細胞を共にインキュベートした時の遺伝子発現変化（ヒートマップ） 12

略語及び名称一覧表

略語（名称）	内容	
ADCC	antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
APC	adenomatous polyposis coli	大腸腺腫性ポリポーシス
CAD	carcinogenicity assessment document	―
CCL	chemokine (C-C motif) ligand	ケモカイン（C-C モチーフ）リガンド
CD	cluster of differentiation	分化抗原
CDC	complement-dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
CIA	collagen-induced arthritis	コラーゲン誘導関節炎
CL	clearance	クリアランス
CXCL	chemokine (C-X-C motif) ligand	ケモカイン（C-X-C モチーフ）リガンド
CYP450	cytochrome P450	シトクロム P450
EAE	experimental autoimmune encephalomyelitis	実験的自己免疫性脳脊髄炎
EC_{50}	concentration resulting in 50% of the maximum efficacy	50%効果濃度
ECLA	electrochemiluminescence assay	電気化学発光法
ePPND	enhanced peri- and postnatal development	拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験
Fc	fragment crystallizable	結晶化可能フラグメント
FITC	fluorescein isothiocyanate	フルオレセインイソチオシアネート
G-CSF	granulocyte colony-stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子
GD	gestation day	妊娠日齢
GM-CSF	Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor	顆粒球単球コロニー刺激因子
h	human	ヒト
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IFN	interferon	インターフェロン
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IL	interleukin	インターロイキン
K_D	dissociation constant	解離定数
KLH	keyhole limpet hemocyanin	キーホールリンペットヘモシアニン
mAb	monoclonal antibody	モノクローナル抗体
MRHD	maximal recommended human dose	最大臨床推奨用量
MSD	Meso Scale Discovery	Meso Scale Discovery（社）
NHP	nonhuman primate	ヒト以外の霊長類
NK	natural killer	ナチュラルキラー
NOAEL	no-observed adverse effect level	無毒性量
PBMC	peripheral blood mononuclear cells	末梢血単核細胞
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PS	polysorbate	ポリソルベート
R	receptor	受容体
$T_{1/2}$	half-life	半減期
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス

略語（名称）	内容	
Th	helper T	ヘルパーT
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
UCB4940	bimekizumab	ビメキズマブ
V_z	volume of distribution during the terminal phase	最終相における分布容積

1. 非臨床試験の概括評価

ビメキズマブの特徴を明確にするために、医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドライン S6 及び M3 に準拠した非臨床試験計画を策定し、薬理試験、薬物動態試験及び毒性試験を実施した。インターロイキン（IL）-17A と IL-17F は IL-17 ファミリーの中で最も相関のあるメンバーで、自己免疫疾患や炎症性疾患で重要な役割を担っていると考えられている炎症誘導性のサイトカインである（Zhang et al, 2011; Pappu et al, 2011）。

ビメキズマブは相補性決定領域に存在する一つの抗原結合部位で IL-17A 及び IL-17F に結合するヒト化免疫グロブリン（Ig）G1 モノクローナル抗体（mAb）である。

IL-17A 及び IL-17F は主としてヘルパーT（Th）17（IL-21 及び IL-22 も発現する）細胞により産生され、分化抗原（CD）8^{+}T 細胞、γδT 細胞、ナチュラルキラー（NK）T 細胞、好酸球、好中球、及び活性化 B 細胞によっても産生されることが報告されている（Chang and Dong, 2009; Vazquez-Tello et al, 2012）。IL-17A 及び IL-17F はホモダイマー又は IL-17A/F ヘテロダイマーとして発現しており（Wright et al, 2008）、ヘテロダイマーは IL-17A ホモダイマーと比べると活性が弱く、IL-17F ホモダイマーと比べると活性が強い。IL-17A 、IL-17A/F 及び IL-17F は IL-17 受容体 A/受容体 C 複合体（RA/RC）を介してシグナルを伝達し、Act-1 動員のトリガーとなり、標準的な NFκ-B 経路、MAPK 及び C/EBP を活性化し、標的遺伝子の mRNA を安定化する（Gaffen, 2009; Brembilla et al, 2018）。ヒト（h）IL-17A は IL-17RA に優先的な結合親和性を示し、かつ IL-17RC にも有効な結合親和性を示すのに対し、hIL-17F は IL-17RC に優先的な結合親和性を示すが、IL-17RA との結合親和性は低い（Kuestner et al, 2007）。

IL-17A には、遺伝子発現パターン（Chiricozzi et al, 2011）、抗 IL-17A 抗体であるセクキヌマブ及びイキセキズマブ並びに抗 IL-17RA 抗体であるブロダルマブが乾癬患者で有効性を示した第 III 相臨床試験結果（Griffiths et al, 2015; Papp et al, 2015; Langley et al, 2014）等、乾癬の病因で役割を担っていることを示す非臨床及び臨床での有力なエビデンスが存在する。乾癬患者の血清中及び病変部位での過剰発現、選択的好中球遊走特性、並びに *in vitro* 及び *in vivo* での炎症反応で極めて重要な役割を示すこと等、IL-17F もまた乾癬で役割を担っていることを示すエビデンスが増加している（Watanabe et al, 2009; Brembilla et al, 2018; Fujishima et al, 2010）。更に、IL-17A と IL-17F はそれぞれが他の炎症誘導性サイトカインと共同して働き炎症を増強させると共に、IL-17A と IL-17F の相乗作用も報告されている（Brembilla et al, 2018）。

IL-17A 及び IL-17F には共通した分布及び役割があることから、相補性決定領域に存在する一つの抗原結合部位で IL-17A 及び IL-17F 双方に結合する抗体の開発を行った。ビメキズマブは IL-17A 及び IL-17F のホモダイマー、並びに IL-17A/F ヘテロダイマーに対し高親和性で結合する抗体である。ビメキズマブは、それぞれの遺伝子組換えヒト IL-17 アイソフォーム又は分化した Th17 細胞の上清中の IL-17 混合物存在下での IL-6 遊離に対し、細胞アッセイで阻害活性を示した（試験番号 40001758、40001759 及び 40001887）。ビメキズマブの IL-6 遊離阻害作用（試験番号 40001759）、並びに Th17 細胞上清により刺激した線維芽細胞が惹起する好中球及び単球の遊走阻害作用（試験番号 40001876）、更に Th17 細胞の上清で刺激した正常ヒト表皮ケラチノサイト及び正常ヒト皮膚線維芽細胞において炎症に関連する遺伝子サブセットの発現阻害作用（試験番号 40001882）は、IL-17A 又は IL-17F を個々に阻害する他の抗体と比べてより顕著であった。

ビメキズマブは結晶化可能フラグメント（Fc）エフェクター機能を有する IgG1 である。Fc エフェクター機能はビメキズマブの作用機序の一部ではなく、IL-17A 及び IL-17F は液性因子であることから、Fc を介した有害事象のリスクは低いと考えられる（Jiang et al, 2011）。こうした潜在的なリスクを評価するため、適切な陽性対照群を設定した *in vitro* 試験を実施した結果、ビメキズマブ

には抗体依存性細胞傷害（ADCC）活性又は補体依存性細胞傷害（CDC）活性がないことを確認した。

IL-17 は好中球遊走の制御及び顆粒球生成において重要な役割を担っているが、ヒトに抗 IL-17 抗体を投与したこれまでの臨床試験結果からは、抗 IL-17 抗体によるこれらの作用に対する潜在的なリスクは低く、また可逆的であることが示されている。更に、毒性試験データを精査した結果、これらの作用に対する影響は認められなかった。

ビメキズマブはマウス由来の IL-17A ホモダイマー、IL-17F ホモダイマー及び IL-17A/F ヘテロダイマーに結合しないか、もしくは結合性が極めて弱いことから、マウスを非臨床試験評価用の動物種としては考慮しなかった。更に、受容体のホモロジーにも関わらず、IL-17A 及び IL-17F の IL-17RA/RC 複合体への結合はマウスとヒトの場合で異なり（Kuestner et al, 2007）、生理学的役割、制御及び相互作用についても異なっていると考えられる（von Vietinghoff and Ley, 2009; Annunziato et al, 2009）。一方、カニクイザルでは、細胞アッセイ系でサルの IL-17A 及び IL-17F は IL-6 の遊離を示したこと、両サイトカインに対するビメキズマブの適切な結合親和性が認められたこと、またヒト及びカニクイザルの IL-17A 及び IL-17F を用いた IL-6 遊離阻害試験においてビメキズマブが同等の効力を示したことから、実験用動物種として妥当であることが判明した。これらのことから、非臨床試験評価はカニクイザルのみを用いて実施した。

カニクイザルにおいて、単回及び反復静脈内又は皮下投与した時のビメキズマブの薬物動態（PK）を検討した。ビメキズマブの PK は、可溶性ターゲットに結合するヒト化 IgG1 抗体を投与した時の典型的な PK と同様であった。反復投与した時、週 1 回の投与後 7～9 週目以降で定常状態に到達した。すべての試験の投与全期間にわたりビメキズマブの曝露が維持された。

毒性試験として、単回投与毒性試験及びヒトの長期投与をサポートするために最高用量 200 mg/kg/週で最長 26 週間までの反復投与毒性試験をカニクイザルを用いて実施した。心血管系の指標（反復投与試験）、一般状態、臨床病理学的検査、イムノフェノタイピング、T 細胞依存性免疫応答、生殖に関する指標（26 週間投与試験）及び病理組織学的変化に及ぼす影響を評価した。静脈内及び皮下の投与経路について検討した。

一般的に抗体医薬品では適切ではないとされる、動物を使用した標準的な遺伝毒性試験及びがん原性試験は実施しなかった。発がん性と腫瘍の進行における IL-17A 及び IL-17F の役割に関する広範な文献レビュー、*in vitro* 及び *in vivo* 腫瘍モデル、公開された腫瘍患者のデータ、IL-17/IL-23 経路を標的とする治療抗体の安全性データ、さらに UCB が独自に保有する非臨床及び臨床データの評価に基づいて、ビメキズマブの発がんリスクへの潜在的な影響を評価する Carcinogenicity Assessment Document - Bimekizumab（CAD）を作成した。

26 週間投与毒性試験では性成熟に達したサルを使用することによって、生殖に関するエンドポイントの評価を行った。IL-17A 及び IL-17F の生物学的知見からは、ビメキズマブによるそれらの中和による妊娠に関するリスクは指摘されていない。IL-17A もしくは IL-17F 又は両者を欠損するマウスは繁殖力があり、全体的な表現型異常を示さず、想定されるメンデル比で正常児を出産することが知られている（Ishigame et al, 2009; Nakae et al, 2002）。雌カニクイザルに妊娠 20 日（GD20）から分娩までビメキズマブを週 1 回皮下投与し自然分娩させる拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験（ePPND 試験）を実施した。出生児を 6 ヵ月間飼育し、ビメキズマブの曝露量、一般毒性学的パラメータ、外表形態異常、骨格の完全性、免疫機能、並びに剖検時の器官重量、肉眼的変化及び病理組織学的変化を評価した。本試験デザインでは、IgG 及びビメキズマブの胎児への胎盤移行は、器官形成期である妊娠第一期には極めて限定的と考えられる。IgG の胎盤移

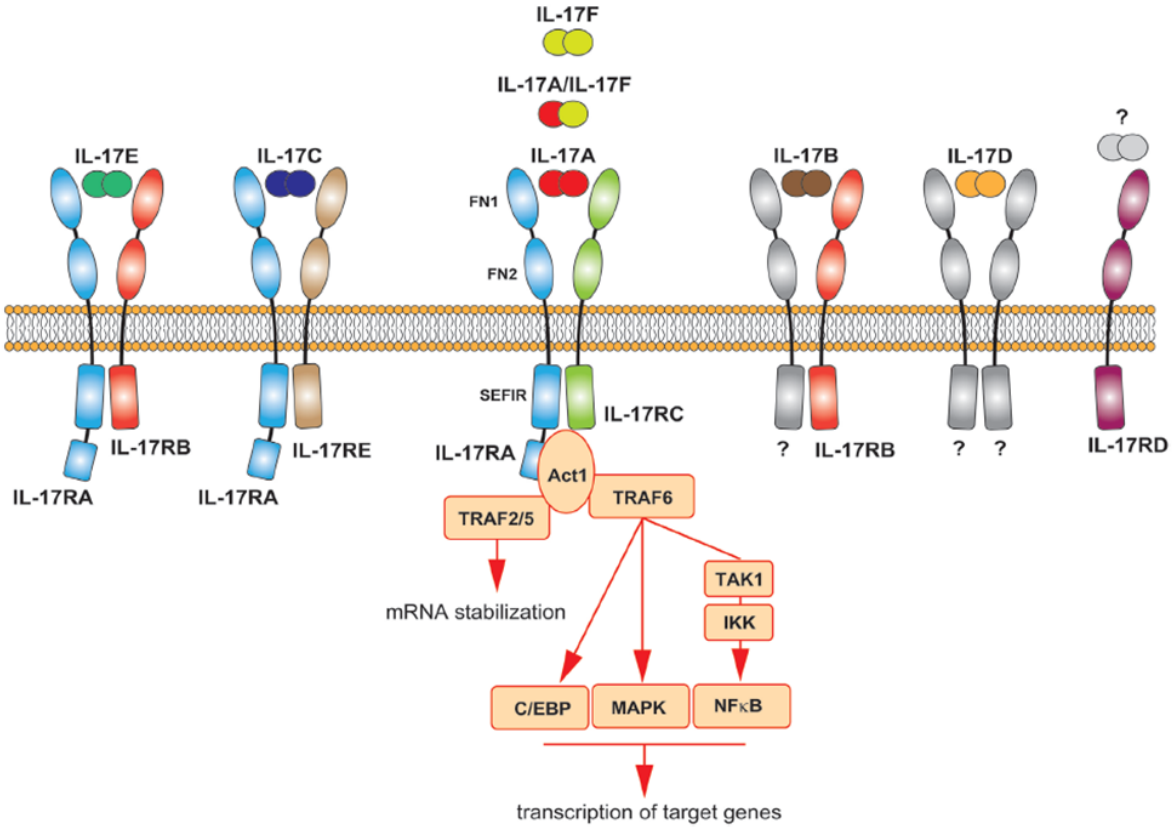
行は妊娠第二期、三期を通じて徐々に増加して、出生時には胎児の IgG レベルは母動物のレベル近くに到達することが想定される。したがって、器官発達期間及び免疫系の成熟期間中胎児へのビメキズマブの曝露は十分であったと考えられる。

2. 薬理試験

2.1 効力を裏付ける試験

IL-17 サイトカインファミリーは 6 種（IL-17A から IL-17F）で構成されていて（Zhang et al, 2011; Pappu et al, 2011）、IL-17A と IL-17F はファミリーの中で最も類似性がある（図 2-1）。

図 2-1　IL-17 サイトカインファミリー：種々の IL-17 サイトカイン及びその受容体の略図



Note: The main signaling events downstream the activation of the IL-17A receptor are summarized (Brembilla et al, 2018)

IL-17A 及び IL-17F は主として Th17（IL-21 及び IL-22 も発現する）により発現され、$CD8^+$T 細胞、γδT 細胞、NKT 細胞、好酸球、好中球及び活性化 B 細胞によっても発現されることが報告されている（Chang and Dong, 2009; Vazquez-Tello et al, 2012）。IL-17A 及び IL-17F はいずれもデフェンシン、IL-6、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）、顆粒球単球コロニー刺激因子（GM-CSF）、ケモカイン（C-X-C モチーフ）リガンド（CXCL）1、CXCL2、CXCL5、CCL20、メタロプロテイン 3 及び 13 の遺伝子発現及びたん白質分泌を誘導し、顆粒球形成と好中球遊走を増進する（Kawaguchi et al, 2004; Kolls and Linden, 2004; Weaver et al, 2007; Park et al, 2005; Onishi and Gaffen, 2009）。IL-17A と同様に、IL-17F も重要な炎症制御因子であるが、免疫反応や免疫疾患において

異なる作用を示す（Yang et al, 2008; Fujishima et al, 2010）。IL-17A 及び IL-17F はいずれも上皮細胞の免疫反応を活性化するが、IL-17A のみがマクロファージのサイトカイン産生を誘導する。遅延型過敏反応及び接触性過敏反応、実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE）、コラーゲン誘導関節炎（CIA）、IL-1 受容体無発現変異マウスでの関節炎において、IL-17F はわずかな役割を担っているに過ぎないが、IL-17A と同様に、粘液上皮の感染症に対する宿主防御反応には関与している（Ishigame et al, 2009）。IL-17A 及び IL-17F はホモダイマー又は IL-17A/F ヘテロダイマーとして発現しており（Wright et al, 2008）、ヘテロダイマーは IL-17A ホモダイマーと比べると活性は弱く、IL-17F ホモダイマーと比べると活性は強い。様々な *in vitro* 細胞系での測定値に基づくと、IL-17A の 50%効果濃度（EC_{50}）値は 20～90 pmol/L、IL-17F の EC_{50} 値は 500～12,000 pmol/L の範囲であり、IL-17A 及び IL-17F の活性強度に違いが認められた。全試験系において、IL-17A は IL-17F よりも活性が強かった。一方、様々な生体系での IL-17F の発現は高い傾向を示した（Chang and Dong, 2009; Reynolds et al, 2010）。

IL-17A、IL-17A/F 及び IL-17F は IL-17 RA/RC 複合体を介してシグナルを伝達し、Act-1 動員のトリガーとなり、標準的な NFκ-B 経路、MAPK 及び C/EBP を活性化し、標的遺伝子の mRNA を安定化する（Gaffen, 2009; Brembilla et al, 2018）。hIL-17A は IL-17RA に優先的な結合親和性を示し、かつ IL-17RC にも効果的な結合親和性を示すのに対し、hIL-17F は IL-17RC に優先的な結合親和性を示すが、IL-17RA との結合親和性は低い（Kuestner et al, 2007）。

非臨床試験結果に加えて、既承認薬である IL-17A 阻害剤（抗 IL-17A 抗体であるセクキヌマブ及びイキセキズマブ並びに抗 IL-17RA 抗体であるブロダルマブ）は高い臨床効果を示してきた。遺伝子発現パターン（Chiricozzi et al, 2011）、乾癬患者由来の血清並びに皮膚疾患部位で増加したサイトカインレベル及び確認されている炎症特性（Watanabe et al, 2009; Fujishima et al, 2010; Brembilla et al, 2018）等のように、IL-17F も乾癬の病因で役割を担っていることを示す非臨床での有力な実験的エビデンスが数多く存在する。

2.1.1　*In vitro* 薬理試験

結合親和性は BIAcore を用いた表面プラズモン共鳴法により評価した。固定化した抗 hIgG Fc 特異的抗体によりビメキズマブを捕捉した後に hIL-17A、hIL-17F 及び hIL-17A/F で滴定した（表 2-1、試験番号 40001761 及び 40001887）。試験結果より、ヒト由来の IL-17A、IL-17F 及び IL-17A/F に対するビメキズマブの高い親和性が示された［解離定数（K_D）値：それぞれ 3.5、28 及び 26 pmol/L］。IL-17A、IL-17F 又は IL-17A/F に結合したビメキズマブは腫瘍壊死因子（TNF）α 存在下に正常ヒト皮膚線維芽細胞からの IL-6 遊離を完全に阻害し、その活性強度は IL-17A>IL-17A/F> IL-17F の順であった（試験番号 40001887）。

表 2-1　ビメキズマブの hIL-17A、hIL-17F、及び IL-17A/F に対する結合親和性（平均値）

サイトカイン	K_D (pmol/L)[a]
hIL-17A[b]	3.5
hIL-17F[b]	28
hIL-17A/F[c]	26

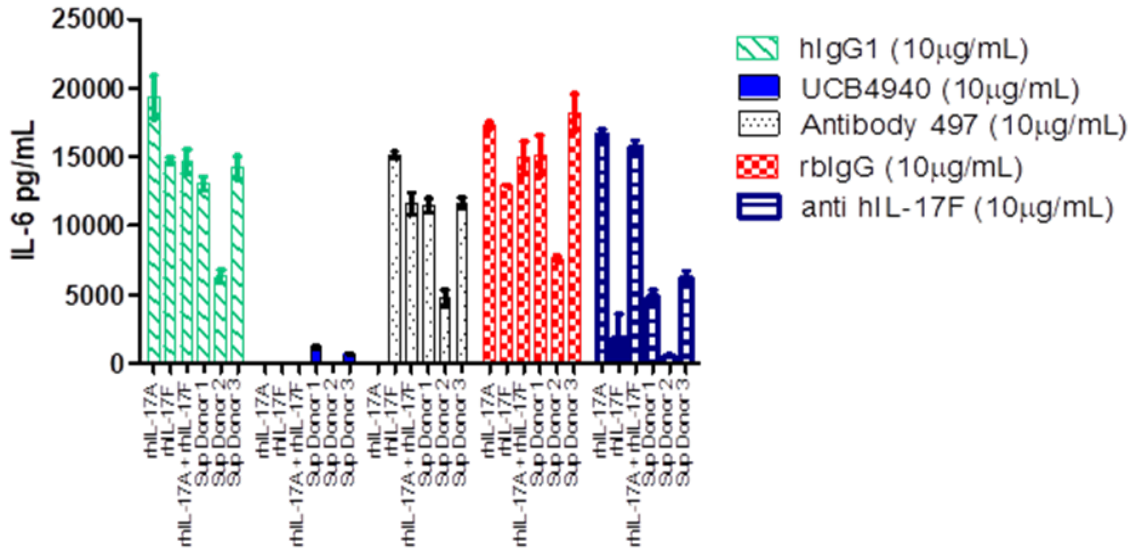
IL=サイトカイン；h=ヒト；K_D=解離定数
a: BIAcore; 4 to7 measurements
b: Data derived from Report Number 40001761
c: Data derived from Report Number 40001887

ビメキズマブは IL-17A に比べると IL-17F 及び IL-17A/F に低い親和性を示した。NIH-3T3 細胞を遺伝子組換え TNFα と共に hIL-17A 又は hIL-17F で刺激する細胞アッセイ系で、ビメキズマブの活性を IL-6 遊離量を測定指標として評価した（試験番号 40001758 及び 40001759）。IL-17A 及び IL-17F 両方の完全な滴定を実施した結果、IL-17F は類似の生物学的反応を誘導するのに IL-17A に比べ約 13 倍の量が必要であり、IL-6 遊離を阻害するのにビメキズマブは IL-17F よりも IL-17A に対して活性が強いことが示された（試験番号 40001758）。

同様の試験系で、遺伝子組換え hIL-17A 及び IL-17F 並びに Th17 細胞により産生されたヒトサイトカインの生物活性をビメキズマブが阻害することが示された（試験番号 40001759）。IL-17A 又は IL-17F に特異的な抗体は、異なるドナーからの Th17 細胞上清に反応した IL-6 遊離に対する阻害作用がビメキズマブに比べ弱く、IL-17A 及び IL-17F（及びヘテロダイマー）を同時に阻害することの重要性が確認された（図 2-2、試験番号 40001759）。

他の炎症サロゲートモデルとしてヒト表皮ケラチノサイト及びヒト皮膚線維芽細胞において、IL-17A 又は IL-17F を特異的に阻害する抗体とビメキズマブの好中球や単球の遊走に対する作用、炎症性サイトカイン CXCL1 の分泌や炎症性遺伝子の発現に対する作用の比較も検討した。

図 2-2　rhIL-17A, rhIL-17F もしくは培養 Th17 細胞由来の上清で刺激した NIH-3T3 細胞から産生される IL-6 に対するビメキズマブ（UCB4940）及び他の抗体による IL-6 産生阻害作用



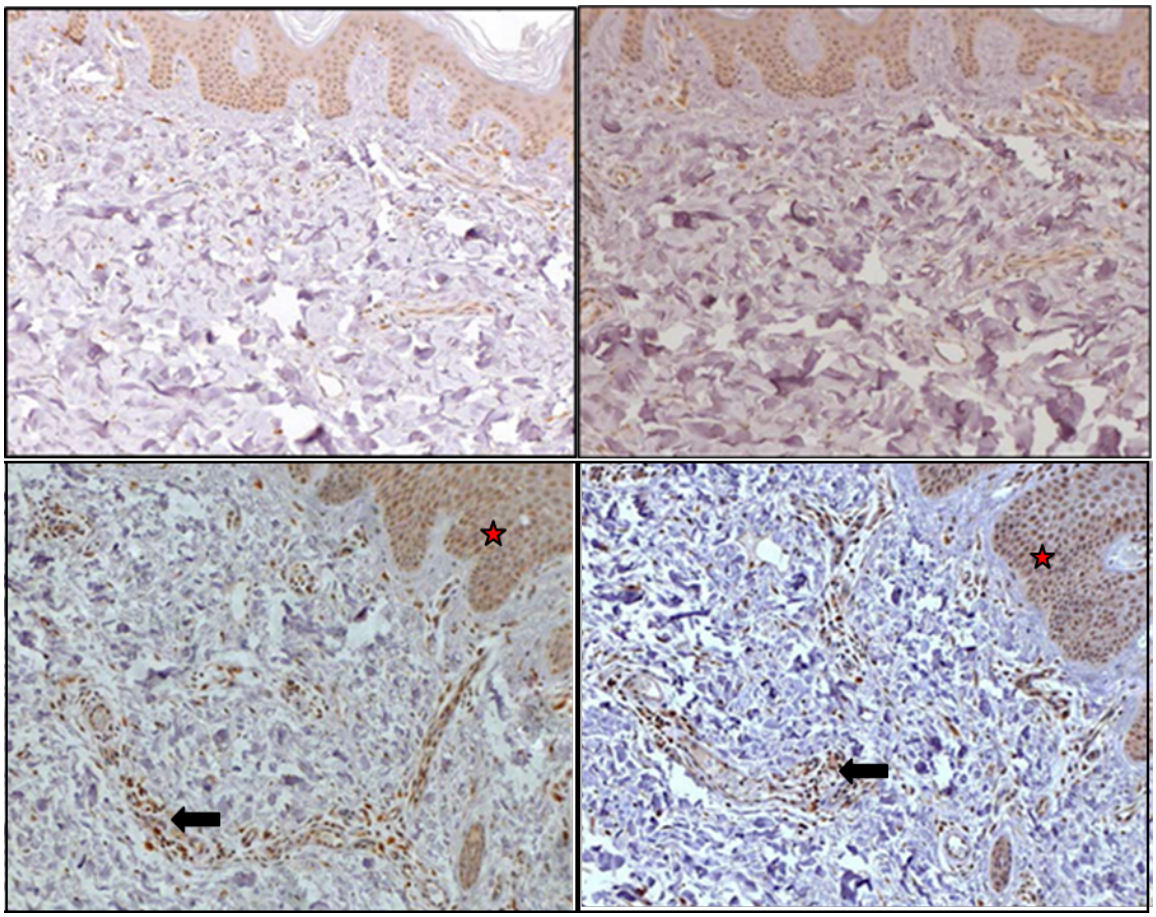
Note: Sup from Donor 1 and Donor 3 contained 3 to 4-fold more IL-17A (approximately 200-300 pg/mL) and IL-17F (approximately 3000-6000 pg/mL) than Sup from Donor 2.
Note: Values represent mean ± standard error of the mean.
Note: The hIgG1 isotype control is the relevant control for bimekizumab and Antibody 497, and the rbIgG control is the relevant control for the anti-hIL-17F antibody. All antibodies added at a concentration of 10 µg/mL.
Antibody497=抗 IL-17A 抗体；IL=インターロイキン；rb=ウサギ；rh=リコンビナントヒト；sup=上清；Th=ヘルパー T；UCB4940=ビメキズマブ

非造血組織において IL-17A は好中球及び単球の遊走を誘導する。Th17 細胞の培養上清（IL-17A 及び IL-17F を含む）により刺激された正常ヒト皮膚線維芽細胞は、*in vitro* でヒト由来の好中球及び単球の遊走を誘導することができる（試験番号 40001876）。この実験条件では、IL-17A 特異的な阻害はヒト好中球及び単球の遊走能を顕著に抑制したが、IL-17F の選択的な阻害ではわずかな影

響しか示さなかった。ビメキズマブで IL-17A 及び IL-17F の両方を遮断すると、好中球及び単球の遊走活性に対して最も強力な阻害活性が認められることから、IL-17 を介した炎症反応を完全に阻害するには IL-17A 及び IL-17F の両方を中和する必要があることが示された（試験番号 40001876）。

IL-17F は初代正常ヒト表皮ケラチノサイトにおいて IL-17A と比べて IL-6 をより強力に発現させる活性を有し、乾癬の病態に重要な炎症性サイトカインであることが示されている（Fujishima et al, 2010）。免疫組織化学染色により、乾癬皮膚及び正常な皮膚のケラチノサイトに IL-17A 及び IL-17F の陽性染色が確認された。対照的に、真皮では、両方のサイトカインの陽性染色は乾癬の病変部位の皮膚に主に確認され、リンパ球（T 細胞）と相関していた（図 2-3、試験番号 40001760）。

図 2-3　健常人の皮膚（上のパネル）又は乾癬患者の皮膚病変部位（下のパネル）での IL-17A（左）及び IL-17F（右）の免疫組織化学染色

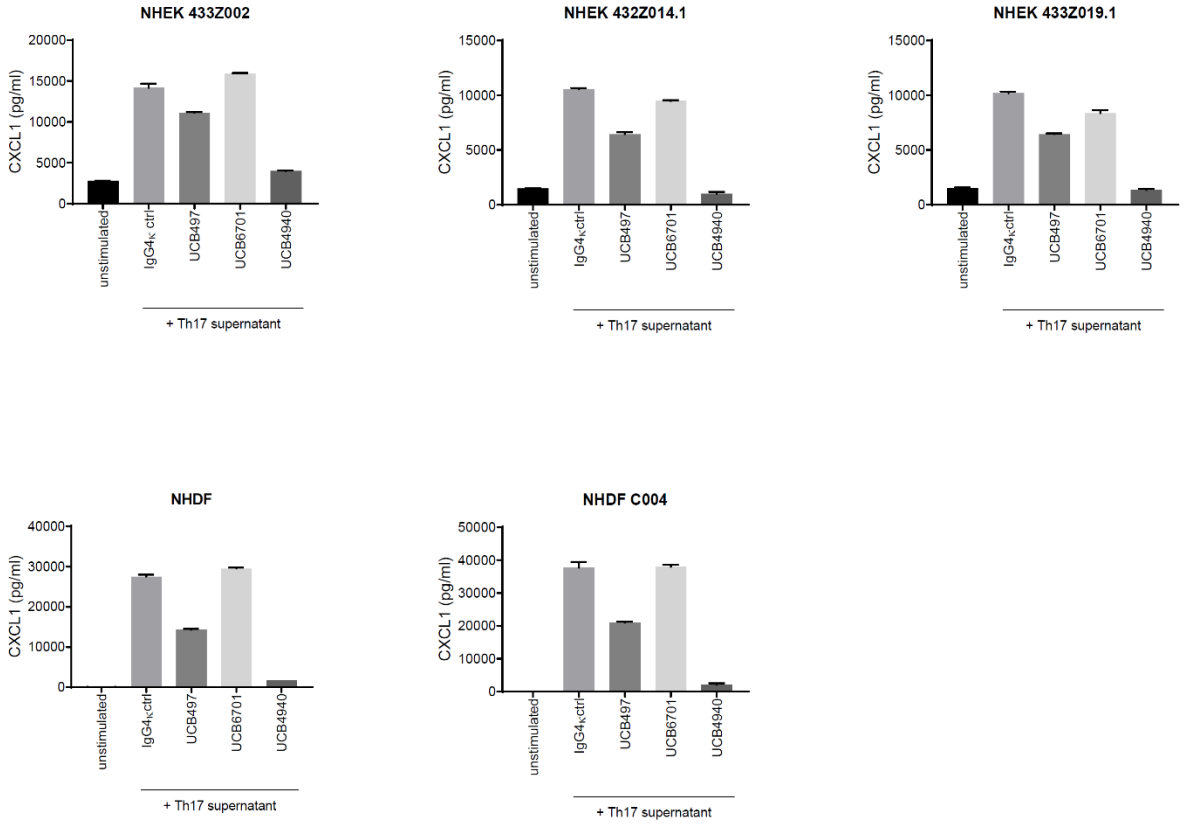


Note: ⬅ in the dermis and ★ in the epidermis; original magnification x200
IL=インターロイキン

皮膚の炎症サロゲートマーカーに対してビメキズマブの高い有効性が示された。ヒト末梢血単核細胞（PBMC）から調整した活性化 Th17 細胞由来の上清（IL-17A 及び IL-17F を含む）と共にインキュベートしたヒト表皮ケラチノサイト及びヒト皮膚線維芽細胞の初代培養細胞は高いレベルの CXCL1 を遊離した。ビメキズマブ添加により CXCL1 の遊離はほぼ完全に抑制されたが、IL-17A

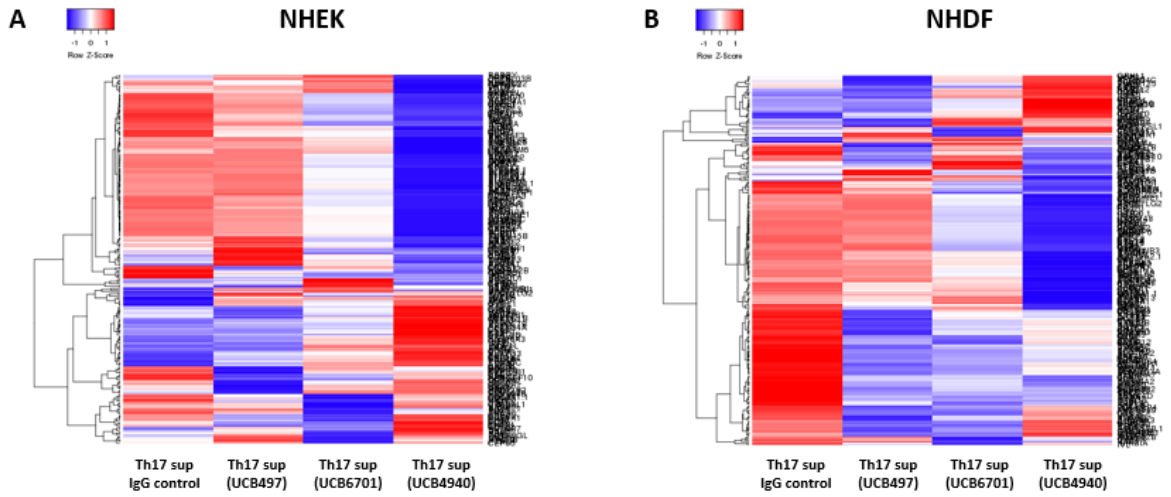
の単独阻害では CXCL1 の遊離抑制は部分的であった。抗 IL-17F 抗体及びコントロール抗体は共に効果が認められなかった（図 2-4、試験番号 40001882）。ヒト表皮ケラチノサイト及びヒト皮膚線維芽細胞を Th17 細胞培養上清と共にインキュベートすると炎症性遺伝子の発現に顕著な刺激が認められ、代表的な遺伝子の発現が約 5～2200 倍に増加した。2 種の細胞間でパターンは異なるが、ビメキズマブはすべての遺伝子発現を約 1/110～1/4 に抑制した。また、ビメキズマブの抑制作用は IL-17A のみを阻害する抗体に比して優れていた。一方、IL-17F 単独阻害ではほとんど効果が認められなかった（図 2-5、試験番号 40001882）。

図 2-4　活性化 Th17 細胞由来の上清存在下でのヒト表皮ケラチノサイト及びヒト皮膚線維芽細胞による CXCL1 の遊離：ビメキズマブ、抗 IL-17A 抗体、抗 IL-17F 抗体の効果比較



NHEK from three donors or NHDF from two donors were stimulated with Th17 supernatant for 18 hours in the presence of UCB4940, antibodies to IL-17A or IL-17F alone or an isotype control antibody. CXCL1 levels in supernatant were quantified by ELISA.
CXCL1=ケモカイン（C-X-C モチーフ）リガンド 1；IgG4κ control=コントロール抗体；IL=インターロイキン；NHEK=正常ヒト表皮ケラチノサイト；NHDF=正常ヒト皮膚線維芽細胞；UCB4940=ビメキズマブ=抗 IL-17A 及び抗 IL-17F 抗体；UCB497=抗 IL-17A 抗体；UCB6701=抗 IL-17F 抗体

図 2-5　UCB4940（ビメキズマブ）、抗 IL-17A 抗体（UCB497）、抗 IL-17F 抗体（UCB6701）又はアイソタイプコントロール抗体存在下で Th17 細胞の上清と皮膚由来細胞を共にインキュベートした時の遺伝子発現変化（ヒートマップ）



Note: Graphs depict fold changes values to unstimulated groups. In both cell types, upregulation of genes in response to Th17 supernatant is normalised most by UCB4940, then UCB497, with UCB6701 having a minimal effect.
IgG control=コントロール抗体；NHEK=正常ヒト表皮ケラチノサイト；NHDF=正常ヒト皮膚線維芽細胞；Th17 sup=Th17 細胞上清；UCB4940=ビメキズマブ=抗 IL-17A 及び抗 IL-17F 抗体；UCB497=抗 IL-17A 抗体；UCB6701=抗 IL-17F 抗体

要約すると、ビメキズマブによる IL-17A、IL-17F 及び IL-17A/F の中和作用は、IL-17A あるいは IL-17F の単独中和抗体に比して、種々の皮膚由来細胞アッセイ系において炎症性遺伝子発現をより顕著に阻害した。結果として、更に重要な作用としてビメキズマブは炎症性メディエーターIL-6 及び CXCL1 の遊離阻害作用を有し、好中球及び単球の遊走の抑制作用を有している。

非臨床試験に使用する動物種を選択するために、マウス及びカニクイザルの IL-17A 及び IL-17F に対するビメキズマブの親和性、IL-17 依存性の IL-6 遊離に対する阻害作用を *in vitro* で検討した。ビメキズマブは、試験した最高濃度の 50 nmol/L までマウスの IL-17A、IL-17F 及び IL-17A/F に対する結合は認められず、仮に更に高い濃度で結合したとしても K_D は 500 nmol/L より高濃度であると考えられる（試験番号 40001902）。更にマウス及びヒト IL-17A 及び IL-17F は IL-17RA/RC 複合体に対して異なった結合動態を示し（Kuestner et al, 2007）、異なる生理的役割や制御、及び相互関係を持つことが知られている（von Vietinghoff and Ley, 2009; Annunziato et al, 2009）。一方、BIAcore データからカニクイザル由来の IL-17A 及び IL-17F に対する高い親和性が示された（それぞれ K_D 値は 12 及び 345 pmol/L）。ヒト由来のサイトカインと比べて低い親和性を示したが、いずれも pmol/L 範囲の活性強度を維持していた（試験番号 40001761）。NIH-3T3 細胞バイオアッセイにおいて、ビメキズマブはカニクイザル由来の IL-17A 及び IL-17F により誘導された IL-6 遊離の阻害作用を示し（それぞれ K_D 値 5 及び 640 pmol/L）、ヒト由来のサイトカインに対する効果に相当した（それぞれ K_D 値は 8 及び 310 pmol/L）（試験番号 40001758）。これらの結果はカニクイザルを毒性試験の動物種として選択したことを支持している。

2.1.2 *In vivo* 薬理試験

正常組織での IL-17A 及び IL-17F の発現は低いこと、直接的な薬理活性マーカーは利用できず、適切で臨床を反映する乾癬の動物モデルも利用できないことから、*in vivo* 薬理試験は実施しなかった。更に、マウスの IL-17F は異なる生理的役割及び調節性を示したため、IL-17 が関連するマウスの炎症モデルは適切でないと考えられる。

2.2 副次的薬理試験

ビメキズマブは、セクキヌマブと同様に Fc ドメインの CH2 領域に結合する N 結合型オリゴ糖残基の構造に影響される可能性がある強力な Fc 機能を持つ IgG1 抗体である。しかし、ビメキズマブは液性因子である IL-17A 及び IL-17F に結合して、IL-17RA/IL-17RC との相互作用を阻害するため、作用機序に Fc エフェクター機能は関与していない。これらの条件では、Fc 機能に起因する有害事象（細胞毒性）のリスクは低く、N 結合型オリゴ糖の組成が効果や効力に影響するとは考えられない（Jiang et al, 2011）。しかしながら、セツキシマブ（上皮成長因子受容体を標的とするモノクローナル IgG1 抗体）及びアレムツズマブ（CD52 を標的とするヒト化モノクローナル IgG1 抗体）をそれぞれ ADCC 及び CDC の陽性対照薬として、ADCC 又は CDC のリスクがないことを評価した。

ADCC は、hIL-17A 又は hIL-17F で事前に刺激したヒト皮膚線維芽細胞をビメキズマブ存在下で NK エフェクター細胞と共にインキュベートした後の細胞生存能により評価した。セツキシマブ（上皮成長因子受容体を標的とした既知の ADCC 活性を有する IgG1mAb）を陽性対照として使用した。CDC は、hIL-17A 又は hIL-17F で事前に刺激した PBMC をヒト血清（補体たん白質のソースとして）存在下でインキュベートした後の PBMC の生存能により評価した。アレムツズマブ（CD52 を標的とし、CDC 活性を有するヒト化 IgG1mAb）を陽性対照として使用した。試験結果より、ビメキズマブは ADCC 又は CDC 等の Fc 受容体を介した細胞毒性を誘発しないことが示された（試験番号 40001865）。

IL-17A 及び IL-17F は分泌のプロセスの一部とし Th17 細胞の表面に存在する可能性がある（Brucklacher-Waldert et al, 2009）が、IL-17A をターゲットとする市販されている IgG1 抗体と同様に、ビメキズマブが Th17 細胞溶解を誘導する可能性は考えられない。単回投与毒性試験（NCD2259）における炎症性サイトカインのモニタリング又は 8 週間反復投与毒性試験（NCD2260）における血液免疫表現型検査では *in vivo* での懸念は示されなかった。

IL-17A は G-CSF を介して好中球数の制御において重要な役割を担っているため（von Vietinghoff and Ley, 2009）、*in vivo* で抗 IL-17 抗体処置を実施すると好中球減少と関連する可能性がある。抗 IL-17A 抗体におけるこれまでの臨床試験結果からこの潜在的なリスクは低いこと及び生じたとしても可逆的であることが示されている（Griffiths et al, 2015; Papp et al, 2015; Langley et al, 2014）。カニクイザルを用いた反復投与毒性試験で好中球減少は確認されていない。

2.3 安全性薬理試験

2.3.1 全般的安全性薬理試験

ビメキズマブは液性のサイトカインに直接結合するモノクローナル抗体であるため、ICH S6 ガイドラインに従って単独の安全性薬理試験は実施しなかった。IL-17A 及び IL-17F の中和作用は、安全性薬理試験で評価される機能を変化させるとは考えられない。しかし、ビメキズマブの IL-17

中和作用又は他の作用に由来する潜在的な影響の評価は、カニクイザルを用いた反復投与毒性試験の中で実施した（4.1 項）。

2.3.2 中枢神経系

個別の試験は実施しなかった。一般的に抗体の脳血管関門の通過程度は低い。反復投与毒性試験での一般症状観察でビメキズマブは中枢神経系に対する作用は誘導しないことが示唆された（4.1 項）。

2.3.3 呼吸器系

個別の試験は実施しなかった。反復投与毒性試験の一般症状観察において、ビメキズマブは呼吸器系の変化を誘導しないことが示唆された。

2.3.4 心血管系

個別の試験は実施しなかった。無麻酔・非計装のカニクイザルを用いた週 1 回投与で 8 週間投与試験の初回及び最終投与後、又は 26 週間投与試験での 12 及び 26 回投与後の全投与量において、心血管系のパラメータ［全身性動脈圧（収縮期、拡張期、及び平均血圧）又は心拍数］の変動は認められず、心電図 Lead II パラメータ（PR、RR、QT、QTc 間隔及び QRS 幅）に対して顕著な作用は認められなかった。心電図波形又は形態で、ビメキズマブの投与が直接関与したと考えられる異常は認められなかった。トキシコキネティクス（TK）により、投与期間中は IL-17A 及び IL-17F 活性を確実に中和するのに適切な量のビメキズマブの曝露が確認された。

2.3.5 腎臓

腎臓に対する安全性薬理試験は実施しなかった。一般的に抗体は非特異的な細胞への取り込みの後にリソソームで異化を受ける（Brady and Webster, 2012; Lobo et al, 2004）。したがって、抗体の異化のために腎機能が影響を受けるとは考えられない。

2.3.6 その他の安全性薬理試験

その他の安全性薬理試験は実施しなかった。

2.3.7 電気生理学的試験

電気生理学的試験は実施しなかった。ビメキズマブの特性と特異性からイオンチャネルとの相互作用はないと考えられる。

2.3.8 ヒト代謝物の作用

一般的に想定されるモノクローナル抗体の代謝、特にビメキズマブの代謝は、非特異的な細胞内取り込みに続くリソソーム分解であり（Brady and Webster, 2012; Lobo et al, 2004）、分解物は薬理作用を有しないと考えられる。したがって、ヒト代謝物の薬理試験は適用されない。

2.3.9 薬物相互作用

モノクローナル抗体はそれ自体が薬物相互作用を誘導することは想定されない。一方、炎症条件下で増加するサイトカイン［例えば IL-1β、IL-6、TNFα、インターフェロン（IFN）］は数種のシトクロム P450（CYP450）の構成や活性に影響することが知られている（Morgan, 2009; Evers et al, 2013）。したがって、IL-17A 及び IL-17F を中和し炎症を減弱させることによりビメキズマブは、薬物相互作用の原因となる CYP450 の活性を正常レベルにすることが期待される。乾癬患者の臨床試験結果では、セクキヌマブによる CYP3A4 活性の変化は認められず（Bruin et al, 2019）、単回又は反復のイキセキズマブ投与によって CYP3A4、CYP2C9、CYP2D6、CYP2C19 及び CYP1A2 の基質の代謝変化は認められなかった（Jackson et al, 2019）。

ビメキズマブの薬物動態学的薬物相互作用試験は実施しなかった。アダリムマブとビメキズマブを併用投与した試験（試験番号 NCD2384）において、ビメキズマブを単独投与した動物よりも両剤を併用投与した動物でビメキズマブの曝露量は変動性が高く、わずかに低値であった。この結果の原因は不明であるが、ビメキズマブに加えてアダリムマブを投与された動物は、ビメキズマブに対する抗体が発現し、それらの動物で曝露量が低下した可能性がある。

3. 薬物動態試験

ビメキズマブのカニクイザルにおける薬物動態を単回及び反復静脈内又は皮下投与して検討した。

3.1 分析方法

ヘパリンリチウム処理により分離したカニクイザル血漿中ビメキズマブ濃度は、サンドイッチリガンド結合法を使用して測定した。本測定法では、ビオチン標識遺伝子組換え hIL-17A を、ストレプトアビジンコートプレートに固定した。カニクイザル血漿中に存在するビメキズマブは、固定化したビオチン標識 IL-17A に結合し、結合したビメキズマブをルテニウム SULFO-TAG を結合したヤギ抗ヒト κ 鎖抗体を使用して検出した。Read buffer をプレートに添加し、生じる電気化学発光シグナルを Meso Scale Discovery（MSD）Sector Imager 6000 装置で測定した。シグナルは、試料中に存在するビメキズマブ量に比例した。本測定法は、NCD2259 試験及び NCD2260 試験で使用され、UCB Celltech（英国）でバリデートされた（定量範囲：69.0～50,000 ng/mL、試験番号 2011-CDP4940-VAL-295）。NCD2384 試験及び NCD2450 試験のサポートために、測定法は[redacted]（英国）に移管、再構築してバリデートされた（定量範囲：150～18,000 ng/mL、試験番号 QBR115392QB02）。本測定法は ePPND 試験である NCD2676 試験のサポートのために[redacted]において再バリデートされた（試験番号[redacted]299825QB01）。

NCD2384 試験における、カニクイザル血漿中抗ビメキズマブ抗体の存在を、測定目的に適合させた社内方法として、ブリッジング電気化学発光法（ECLA）形式に基づくリガンド結合を使用した方法を開発して検討した。試料は、ビオチン標識ビメキズマブ及び SULFO-TAG 標識ビメキズマブと一晩インキュベートした。抗ビメキズマブ抗体反応の特異性は、ビオチン標識アダリムマブ及び SULFO-TAG 標識ビメキズマブを使用して評価した。一晩インキュベートした後、試料混液を事前にブロックしたストレプトアビジンコートプレートに添加した。Read buffer をプレートに添加し、電気化学発光シグナルを MSD Sector Imager 6000 装置で測定した。電気化学発光（シグナル）は、抗体反応強度に比例した。

抗ビメキズマブ抗体を定量する新規ブリッジング ECLA（試験番号[redacted]299727QB10）は、ePPND 試験（試験番号 NCD2676）をサポートするために、[redacted] で構築及びバリデートされた。抗ビメキズマブ抗体とビメキズマブ間で形成された複合体をすべて解離させるため、試料を 300 mmol/L 酢酸とインキュベートした。酸で解離した試料を、等濃度の SULFO-TAG 標識ビメキズマブ、ビオチン標識ビメキズマブ及び 5 倍希釈のトリスバッファー（1.5 mol/L）を含む Master Mix 溶液とインキュベートした。Master Mix 溶液中の試料を、ストレプトアビジンコートプレートに添加した。インキュベート後、Read buffer を添加し、MSD Sector S 600 を使用してプレートを測定した。発生したシグナルは、プレートに結合した複合体量に比例していた。測定での必要最低限の希釈は、20 倍であった。

3.2　血漿中濃度

カニクイザルにおけるビメキズマブの血漿中濃度を単回及び反復静脈内又は皮下投与して検討した。静脈内及び皮下投与した時、曝露量は用量比例的に増加した。単回皮下投与した時の 10～200 mg/kg の投与量範囲でわずかに比例性を下回る曝露が認められた。皮下投与した時の相対バイオアベイラビリティは、投与量に依存して約 69～90%であった。顕著な雌雄差はなかった。血漿中濃度はいずれの投与群でも終末相半減期 8.9～15.4 日で双指数関数的に減少した。静脈内投与した時、最終相における分布容積（V_z）は、投与量にかかわらず 93.7～109 mL/kg で、クリアランス（CL）は、4.5～5.5 mL/day/kg であり、完全長の IgG で予想される値であった。反復投与した時、週 1 回の投与後 7～9 週目以降で定常状態に到達した。カニクイザルにおいて、すべての試験の投与全期間にわたりビメキズマブの曝露が維持された。

3.3　分布

分布は評価していない。ビメキズマブは可溶性ターゲットに結合し、薬物動態パラメータは他の IgG1 と類似の分布を示唆している。

3.4　代謝

ICH S6(R1)に従いビメキズマブの代謝試験は実施しなかった。ビメキズマブのような抗体の異化は、一般的に細胞の非特異的な取り込みに続くリソソームによる分解を介していると考えられる（Brady and Webster, 2012; Lobo et al, 2004）。したがって、異化による産生物には薬理効果がないと考えられる。

3.5　排泄

ビメキズマブの排泄試験は実施しなかった。ビメキズマブのようなモノクローナル抗体の排泄は、一般的に細胞への非特異的又は標的依存性の取り込みに続くリソソーム分解を介すると考えられ、肝臓又は腎臓による未変化ビメキズマブの排泄はほとんどないと考えられる（Brady and Webster, 2012; Lobo et al, 2004; Braeckman, 1997）。

3.6　ヒト代謝物に対する全身曝露

モノクローナル抗体では適用されない。

4. 毒性試験

すべての *in vivo* 試験は、非臨床試験に適切と考えられる唯一の動物種であるカニクイザルを用いて実施した。

毒性試験は、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）に従って実施され、経済協力開発機構（OECD）の基準を満たしている。

単回投与毒性試験、8 週間投与毒性試験の 2 試験、及び *in vitro* 試験は、非臨床試験用製剤を使用して実施した。26 週間投与試験は Process 2 の GMP 製剤、ePPND 試験は Process 4 の GMP 製剤を使用した。ビメキズマブを[redacted] mmol/L 酢酸ナトリウム、220 mmol/L グリシン、0.04%ポリソルベート（PS）80 水溶液（pH 5）で処方した製剤を使用した ePPND 試験を除き、すべての試験でビメキズマブを[redacted] mmol/L[redacted]、[redacted] mmol/L[redacted]、[redacted]% PS80 水溶液（pH[redacted]）で処方した製剤を使用した（被験物質の情報は M2.6.7 項を参照）。

表 4-1　実施した毒性試験一覧

試験	ビメキズマブ投与量	動物種（年齢）使用動物数	GLP 適用
単回投与毒性試験			
単回投与毒性（観察 8 週間） 試験番号 NCD2259	静脈内: 0 、1 、10 及び 200 mg/kg 皮下: 0 、10 及び 200 mg/kg	カニクイザル（3 歳齢） 各群: 雄 2 + 雌 2	適
反復投与毒性試験			
8 週間反復投与毒性 （回復性 12 週間） 試験番号 NCD2260	静脈内: 0 、20 及び 200 mg/kg/week 皮下: 0 、50 及び 200 mg/kg/week	カニクイザル（約 24 ヵ月齢） 対照群: 雄 3 + 雌 3 投与群: 雄 5 + 雌 5	適
8 週間 ± アダリムマブ （回復性 12 週間） 試験番号 NCD2384	静脈内: 0 、2 及び 20 mg/kg/week アダリムマブ 静脈内: 0 及び 2 mg/kg/week	カニクイザル（5～6.5 歳齢） 対照群: 雄 4 投与群: 雄 5	適
26 週間反復投与毒性 （回復性 21 週間） 試験番号 NCD2450	皮下: 0 、50 及び 200 mg/kg/week	カニクイザル（性成熟、5～7 歳齢） 各群: 雄 6 + 雌 6	適
生殖毒性試験			
ePPND 試験 試験番号 NCD2676	皮下 : 0 、20 及び 50 mg/kg/week	カニクイザル 各群: 雌 16	適
その他の試験			
組織交差反応性試験 試験番号 NCD2258	0、0.1、1 及び 5.0 µg/mL	ヒト及びカニクイザル組織切片 （各組織につき 3 例）	適
溶血性試験 試験番号 NCD2257	0 及び 9 mg/mL	ヒト及びカニクイザル血液 （ヒト 3 名及びカニクイザル 3 例）	適

Note: in Study NCD2384, half of the animals receiving bimekizumab also received 2 mg adalimumab/kg/week iv.
GLP = 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準

4.1 単回投与及び反復投与毒性試験

下記の試験の詳細は M2.6 非臨床試験の概要文及び概要表に記載されており、試験報告書は M4.2.3.1 項（試験番号 NCD2259）及び M4.2.3.2 項（試験番号 NCD2260、NCD2384 及び NCD2450）に保管されている。

ビメキズマブをカニクイザルに最高 200 mg/kg の用量で、最長 26 週間静脈内又は皮下投与した時、忍容性は良好であった。ビメキズマブを単剤で投与した時、一般状態の変化はなく、血圧・心電図及び体重に影響はみられず、臨床病理学的変化（好中球数及び血液イムノフェノタイピングを含む）及びキーホールリンペットヘモシアニン（KLH）に対する免疫応答の変化もみられなかっ

た。また、器官重量に変化はみられず、被験物質に起因する病理組織学的変化も認められなかった。更に、ビメキズマブは性成熟したカニクイザルを用いた 26 週間投与試験で評価した生殖に関するエンドポイント（雌の月経周期、雄の精液の品質、精子形成ステージ及び精巣サイズ、並びに雌雄生殖器官の病理組織学的検査）に影響を及ぼさなかった。

しかし、一部の動物では試験間で異なる所見が発現し、いずれも過剰な薬理作用による粘膜表皮免疫の減退の結果であると考えられた。

26 週間反復投与試験（試験番号 NCD2450）の一つの重要な所見は、ビメキズマブを投与した動物で 11 週目から軽度の臨床所見として発現した表在性皮膚炎、及びそれと関連した皮膚細菌負荷（主に *Staphylococcus aureus* 等のグラム陽性球菌）の増加であった。これらの病変は、投与量と共に発現頻度及び重篤度が増加した（50 mg/kg/週を投与した動物の 2/3、及び 200 mg/kg/週を投与した動物のほぼ全例で病変を確認）。この変化は表在性で悪性度が低く動物の健康状態を損なわなかったが、投与と関連すると考えられた。しかし、8 週間投与試験では 20 週間（投与期間 8 週間及び休薬期間 12 週間）にわたり、IL-17A 及び IL-17F を中和するために十分な曝露量があったにもかかわらず皮膚所見が観察されなかったことから、おそらく被験物質以外の外的要因が存在するものと考えられる。体内のビメキズマブの消失によって、皮膚所見は回復傾向を示した。

8 週間反復投与試験（試験番号 NCD2260 及び NCD2384）では、20 mg/kg/週又はそれ以上を投与した動物の大腸で、日和見病原体である *Balantidium coli* 負荷の増加が認められた。NCD2260 試験では、この所見は粘膜関連リンパ組織における軽微な多巣性変化と関連がみられた。これらの変化は無症候性かつ回復性であった。

単回投与試験（試験番号 NCD2259）及び反復投与試験（試験番号 NCD2450）で消化管感染が観察される場合があり、抗生物質投与を行った。3 例（単回投与試験の 10 mg/kg 群で投与後 50 日目に 1 例、及び 26 週間投与試験の 50 mg/kg 群でそれぞれ投与期間中及び回復期間中に各 1 例）は切迫屠殺に至った。8 週間投与試験（試験番号 NCD2260）では、200 mg/kg 群の 1 例で最終投与 1 ヵ月後に *Staphylococcus aureus* による下顎膿瘍もみられ、抗生物質投与が必要であった。

8 週間反復投与試験における無毒性量（NOAEL）は、試験に用いた最高用量であった（NCD2260 試験及び NCD2384 試験で、それぞれ 200 mg/kg/週及び 20 mg/kg/週）。26 週間反復投与試験では、高用量群の一部の動物で重篤な皮膚所見が認められたこと、及び低用量群で継続的な消化管感染症に起因する死亡例がみられたことから、NOAEL は決定できなかった。

ただし、感染症や微生物関連の変化は霊長類からヒトに直接的に外挿できるものではないとすると、本試験における安全域は高用量群の曝露量（$AUC_{0\text{-}7days}$：23967 day.μg/mL、C_{max}：4303μg/mL）から算出できる。

4.2 遺伝毒性試験

ビメキズマブは、ICH S6(R1)ガイドラインに従って遺伝毒性の評価は必要ないと考えられる。ビメキズマブは抗体医薬品であることから、細胞内に入り、デオキシリボ核酸や他の染色体成分と直接作用することは想定されない。そのため、遺伝毒性試験は実施しなかった。

4.3　がん原性試験

ビメキズマブの作用機序、*in vitro* 及び *in vivo* 腫瘍モデルからの情報、がん患者に関する公開情報、並びに IL-17/IL-23 経路を標的とする他の抗体医薬品の長期安全性情報を基に、発がん性及び腫瘍増殖促進作用における IL-17A 及び IL-17F の役割をエビデンスに基づいて評価した Carcinogenicity Assessment Document - Bimekizumab（CAD）を作成した。

ビメキズマブは IL-17A 及び IL-17F を選択的に阻害し、それによって粘膜表皮免疫を調節する（Reynolds et al, 2010; Ishigame et al, 2009）が、免疫監視機能や発生した腫瘍クローンの除去機能を低下させるリスクを有する広範な免疫抑制物質ではない（Bugelski et al, 2008）。カニクイザルの反復投与毒性試験における血液学的検査及び病理組織学的検査の結果では、発がん性を示唆する変化は認められなかった。

ビメキズマブのがん原性のリスクが、他の IL-17A 阻害薬（セクキヌマブ及びイキセキズマブ）と著しく異なることは予想されず、これらの薬剤の臨床使用経験で特段のリスクは示されていない。ビメキズマブは IL-17A に加えて IL-17F も標的とするが、IL-17F は一般に IL-17A より作用が弱く、白血球遊走や血管形成の促進は報告されていないことからリスクは高くないと考えられ、発がん性や腫瘍増殖における IL-17F の明確な役割を示す報告はほとんどない。

腫瘍発生における IL-17 の役割については、相反する公表文献情報が存在する。IL-17 は初期腫瘍発生、腫瘍増殖、転移及び化学療法抵抗性に役割を果たしている可能性があるとの報告があるが（Murugaiyan and Saha, 2009; Zou and Restifo, 2010; Yang et al, 2014; Fabre et al, 2016）、一方では、IL-17 は抗腫瘍性細胞毒性を促進することができると報告されている（Murugaiyan and Saha, 2009; Zou and Restifo, 2010; Wilke et al, 2011）。

IL-17A は、がん性細胞に対する免疫を抑制する骨髄系細胞由来サプレッサー細胞を腫瘍微環境に誘引することが示されており（Yang et al, 2014）、アポトーシスを抑制して、腫瘍微環境でマトリックスメタロプロテアーゼ産生を誘導する（Yang et al, 2014; Chen and Zou, 2015）。また、IL-17A は腫瘍部位への好中球及びマクロファージの遊走を促進し、その結果生じる炎症性反応が腫瘍増殖に関与する（Murugaiyan and Saha, 2009）。更に、IL-17A は腫瘍の成長及び転移につながる血管新生を促進する作用も有する（Numasaki et al, 2004; Numasaki et al, 2005）。腫瘍細胞株、IL-17 導入腫瘍細胞、IL-17 及び IL-23 ノックアウトマウス、並びに IL-17 アブレーション法を使用した *in vitro* 又は *in vivo* モデルで、腫瘍増殖における IL-17 の役割を示す証拠が存在する（Murugaiyan and Saha, 2009; Chen and Zou, 2015; Wang and Karin, 2015）。

ヒトでは、多くの公表文献で IL-17 の増加及び Th17 細胞浸潤の増加が様々な器官の腫瘍で報告されている。ほとんどすべてのタイプの浸潤がんで、Th17 細胞の存在が確認されている。血中又は組織中で IL-17 又は Th17 細胞が高レベルであることは、高度の好中球浸潤及び密な腫瘍の血管新生、あるいは高度の浸潤性と相関し、しばしば患者に負の転帰を示す。したがって、IL-17A 及び IL-17F の双方を標的とする抗体による IL-17A 及び IL-17F の中和により、がん発生リスクの低減、あるいは、少なくとも発がんリスクを増大させない可能性が示唆される（Wilke et al, 2011; Fabre et al, 2016）。

IL-17 ノックアウトマウスを用いた試験及び特定の腫瘍モデルにおける IL-17 の作用の検討から、IL-17 は細胞傷害性（$CD8^+$）T 細胞及び NK 細胞を活性化することによって腫瘍退縮を誘導することが示されており、IL-17 が腫瘍に対する免疫監視機構において役割を果たしているエビデンスも存在する。したがって、抗 IL-17 抗体は腫瘍に対する免疫監視機構を損傷し、抗腫瘍性免疫反

応の有効性を減じる可能性が考えられる（Murugaiyan and Saha, 2009; Zou and Restifo, 2010; Wilke et al, 2011; Chen and Zou, 2015）。

発がん性における IL-17F の役割に関しては、限られた情報が公表されているのみである。腫瘍への Th17 細胞の浸潤は、腫瘍において IL-17A 及び IL-17F の両方が存在することを示唆している。概して IL-17F の作用は弱いが、両サイトカインは炎症の促進に重複した機能を有する。一部の著者は、免疫不全マウスの肝細胞がん又は結腸がんで IL-17F の抑制的役割を報告している（Zhou et al, 2007; Tong et al, 2012）。しかし、IL-17A に両側面があったのと同様に $APC^{Min/+}$（大腸腺腫性ポリポーシス）マウスで、IL-17F 除去は腫瘍増殖に抑制的であった（Chae and Bothwell, 2011）。

炎症及びがんの発生初期においては IL-17 が腫瘍増殖促進的であり、一方、確立した腫瘍においてはサイトカイン、成長因子及び免疫細胞の微小環境の変化と協調して腫瘍増殖抑制的に働くという仮説を公表データは指示している。しかし、細胞の特徴、成長因子、サイトカイン、ケモカイン、腫瘍の微小環境に存在する受容体に依存して、腫瘍内に存在する免疫細胞の極性が調節されることにより、腫瘍の種類やステージにおける IL-17 の役割は異なる場合がある（Vitiello and Miller, 2019）。

IL-17A 又は IL-17RA をターゲットとする市販済みの抗体医薬品の長期安全性データは腫瘍リスクの増加を示さなかった（Frieder et al, 2018; Armstrong et al, 2019; Gottlieb et al, 2020）。

結論として、1) IgG1 の化学構造自体は発がんリスクを示すものではない、2) カニクイザルでがん原性試験を実施することはできない、3) ビメキズマブはげっ歯類で薬理作用を示さない、4) IL-17F はげっ歯類でヒトと同じ機能を示さない、及び 5) げっ歯類の IL-17A 及び IL-17F の双方を標的とするモノクローナル抗体は利用できない等の理由から、ビメキズマブには従来のがん原性試験は適切ではないと考えられる。これまでに得られた非臨床モデルに関する文献のエビデンスの重要度に基づき、IL-17A の中和は腫瘍発現リスクの増大を示唆するものではないと考えられる。

4.4　生殖発生毒性試験

性成熟したサルを用いた 26 週間反復投与毒性試験において受胎能エンドポイントを評価した結果、ビメキズマブの投与により雌で月経周期の変調はみられず、雄では精巣重量又は精子の品質に影響がなく、生殖器官の病理組織学的検査でも変化は認められなかった。

IL-17A もしくは IL-17F 又は両者を欠損するマウスは繁殖力があり、全体的な表現型異常を示さず、想定されるメンデル比で正常児を出産することが知られている（Ishigame et al, 2009; Nakae et al, 2002）。IL-17A 及び IL-17F の生物学的知見でも、ビメキズマブによる中和後に妊娠リスクは示されていない。

カニクイザルの雌に GD20 から分娩までビメキズマブを週 1 回皮下投与した ePPND 試験を実施した（M4.2.3.5.3 項、試験番号 NCD2676）。一般毒性学的パラメータ、外表形態異常、骨格異常、病理組織学的検査、曝露量及び免疫機能について評価するため、自然分娩後 6 ヵ月間出生児を飼育した。カニクイザルでは妊娠第一期では胎児への IgG の胎盤移行が限られており、そのため器官形成に影響を及ぼすことは予想されない。一方、妊娠第二期以降 IgG の胎盤移行が徐々に増加し、胎児の IgG レベルは出生時にほぼ母動物のレベルに達する。以上の知見に基づき、ビメキズマブの胚・胎児発生、出生前及び出生後の発生、又は分娩に及ぼす影響を本デザインにより検討した。

4.4.1　受胎能及び胚発生

雌雄カニクイザルを用いた 26 週間反復投与毒性試験の一部として、受胎能に関するエンドポイントを評価した（M4.2.3.2 項、試験番号 NCD2450）。ビメキズマブ投与により、雄の精液の品質、精巣サイズ及び精子形成ステージ、並びに雌の月経周期に影響は認められなかった。

4.4.2　胚・胎児発生

胚・胎児発生に関する試験は実施しなかったが、雌カニクイザルを用いて実施した ePPND 試験の一部として、胚・胎児発生毒性を評価した（M4.2.3.5.3 項、試験番号 NCD2676）。妊娠が確認された雌動物に GD20 から分娩までビメキズマブを投与した結果、ePPND 試験の全体的な成績を基に胎児発生への影響は認められず、特に生存率、外表・内部形態検査及び骨格検査で影響は観察されなかった。

4.4.3　出生前及び出生後の発生、並びに母動物の機能

雌カニクイザルを用いて実施した ePPND 試験の一部として、出生前及び出生後の発生を評価した（M4.2.3.5.3 項、試験番号 NCD2676）。妊娠が確認された雌動物（各群 16 例）にビメキズマブを 0（溶媒）、20 又は 50 mg/kg の用量で、GD20 から分娩まで週 1 回皮下投与した。試験結果の解釈に影響を及ぼす可能性のある感染リスクを低減するため、一般毒性試験と比べて投与量を減量したが、最大臨床推奨用量（MRHD）と比べて少なくとも 20 倍を超える曝露量が得られた。母動物の毒性学的パラメータ及び TK を全妊娠期間にわたり密にモニターし、自然分娩させた。分娩後 6 ヵ月間、出生児の外表異常、身体的発達、骨格の完全性、通常の毒性学的パラメータ及び免疫系の発達について詳細に観察した。剖検時には、出生児の内部形態異常検査及び病理組織学的検査を実施した。

TK 評価では、投与期間中の全母動物で 20～50 mg/kg の間で、用量比例的で良好な薬物曝露が示された。一般毒性試験と同様に、GD20～GD83 の間でビメキズマブの蓄積が観察されたが、GD139 にはそれ以上の増加はみられなかった。

生後 7 日に、ビメキズマブの血漿中濃度は母動物と出生児で同程度であり、胎盤通過及び子宮内曝露を示唆している。母動物及び出生児の血漿中濃度は共に、単一指数関数的に減少した。被験薬投与の両群の出生児は生後少なくとも 2 ヵ月間、IL-17A 及び IL-17F を完全に中和するために必要な濃度を上回る、十分な濃度のビメキズマブに曝露された。

母動物にビメキズマブを週 1 回皮下投与した結果、忍容性は良好であった。自然死亡例はみられず、体重、臨床病理学的パラメータ、妊娠期間又は妊娠結果に、被験物質と関連する影響は観察されなかった。出産後観察期間終了時の剖検では、肉眼的病理検査で心臓、腎臓、肺、肝臓、脾臓又は胃の異常は観察されなかった。被験物質と関連する可能性のある唯一の所見として、皮膚の変色及び鱗屑状／痂疲状の皮膚等、軽微～軽度で有害ではない皮膚の変化が全身の様々な部位で観察され、50 mg/kg を投与した動物でわずかに高頻度であった。これらの所見は 26 週間試験中にも観察された表在性皮膚炎であり、妊娠中に発現し、個々の動物で時点は異なるが、おおむね GD55 以降に進行した。

出生後試験の結果からは、母動物の GD20 から分娩までの投与により、子宮内発育は影響を受けないとみられた。出生児の生存率（各群 16 例の妊娠動物が 13 例の新生児を出産し、12 例は試験終了まで生存した）、成長及び体重増加、一般状態観察、外表異常、形態学的測定、神経行動学に

おける一連の試験、握力試験、骨格発育、血液学的検査、凝固能検査、臨床生化学的検査、血液及び組織イムノフェノタイピング、並びに抗原に対する免疫反応に影響がみられないことで示されるように、出生後 6 ヵ月間の観察期間において、ビメキズマブにより出生児の発育は有害な影響を受けなかった。出生児で被験物質と関連する唯一の所見は、両投与量でみられた一過性の口唇の変色であった。これは粘膜表皮免疫への影響を反映した変化と考えられるものの、その後の出生児の発育に影響がなかったことから、この変化は有害所見とは判断しなかった。

流産胎児、死産児、瀕死状態で切迫屠殺した出生児又は死亡して見つかった出生児の肉眼的検査及び病理組織学的検査で、被験物質と関連する所見はみられなかった。最終剖検時の出生児の肉眼的検査及び病理組織学的検査で被験物質と関連する所見は認められず、母動物へのビメキズマブ投与によって出生児の器官重量は影響を受けなかった。本試験条件下でこれらの試験成績に基づき、NOAEL は試験の最高投与量 50 mg/kg/週と考えられ、$AUC_{0\text{-}7days}$ は 5958 µg·day/mL、C_{max} は 1060 µg/mL であった。

4.4.4　幼若動物を用いた試験

幼若動物を用いた試験は実施しなかった。ヒト以外の霊長類（NHP）とヒトは、生理機能が非常に似ており、極めて類似した器官発達を示す。ヒト及び NHP では、胎児期は広範な成長期であり胚性期に形成された器官系が成熟する期間である。一部の器官では、出生後も低い進行率で成熟が継続する可能性がある。マカク属では、ほとんどの器官はヒトの出生時と比べて同程度に発達、あるいはそれ以上に発達している。生後も発達している器官は、最初の 3～6 ヵ月間に最も急速な成熟を示す（ヒトでは発達上最初の 2～8 年間に相当する）。マカク属の肺は出生時にヒトの肺よりも発達している。一方、出生前及び出生後の消化管、腎臓及び心臓の発達はマカク属とヒトで類似しており、出生時には十分に発達している。マカク属では胚性期に骨形成が開始されて、出生時に骨の発達が一般にヒトより進んでおり、マカク属における出生時の骨化の程度はヒトの 5～6 歳に相当する。若齢期及び成獣のカニクイザルにおいては、ビメキズマブは感染率の増加と粘膜表皮免疫系に対する影響の増加のみを示した。ヒトとカニクイザルは共に出生時に免疫系が十分に発達しており、免疫反応を引き起こす能力がある（Martin and Coogan, 2015）。したがって、ePPND 試験のデザインはビメキズマブが発達中の免疫系に及ぼす影響を評価するために適切と考えられ、幼若動物を用いる試験は既に収集した以上の情報をもたらさないと考えられる。

4.5　局所刺激性試験及びその他の試験

4.5.1　局所刺激性試験

カニクイザルを用いた 8 週間及び 26 週間反復投与毒性試験の一部として、ビメキズマブを静脈内又は皮下投与した後の局所刺激性を評価した。投与期間終了後に、注射部位で肉眼的変化は認められなかった。

4.5.2　その他の毒性試験

健康成人 3 名及びカニクイザル 3 例から採取した 37 組織の凍結切片を用い、フルオレセインイソチオシアネート（FITC）標識ビメキズマブを使用して（FITC-ビメキズマブ:抗体比=1.5:1）濃度 0.1～5 µg/mL で組織交差反応性試験を実施した（試験番号 NCD2258）。IL-17A 及び IL-17F を結合したセファロースビーズを肺組織に埋め込んだ検体を陽性対照とした。アルブミンを結合したセフ

ァロースビーズを肺組織に埋め込んだ検体を陰性対照とした。また、FITC-ビメキズマブに対してFITC-アイソタイプコントロール抗体を陰性対照抗体とした。試験結果から、ヒト及びカニクイザルの組織で特異的又は非特異的な染色は認められなかった。

In vitro 溶血性試験（試験番号 NCD2257）では、ヒト又はカニクイザルから提供された血液に対して、溶媒及び濃度 9 mg/mL のビメキズマブは溶血性を示さなかった。

免疫機能に関するエンドポイントは反復投与毒性試験（試験番号 NCD2260、NCD2384 及び NCD2450）で評価していることから、個別の免疫毒性試験は実施しなかった。

4.6　不純物及び分解産物の評価

モノクローナル抗体には適用されない。

4.7　全身曝露量

単回及び反復投与毒性試験の一部として全身曝露量を評価した。ビメキズマブは典型的なヒト化 IgG1 の PK を示した。

単回投与試験では、血漿中濃度は投与後に双指数関数的な減少を示し、$T_{1/2}$の平均値の範囲は 11.9～15.4 日であった。V_z及び CL は、ヒト化 IgG で予測される値と一致した。静脈内投与では、1～200 mg/kg の間で曝露量がほぼ用量比例的に増加した。皮下投与では、10～200 mg/kg の間で曝露量の増加が用量比を下回ったが、バイオアベイラビリティが 10 mg/kg 投与後の 90%から 200 mg/kg 投与後に 69%に低下したこととおそらく関連すると考えられる。明らかな性差はみられなかった。

反復投与試験では、概ね 7～9 週間投与後に定常状態に達し、平均 $T_{1/2}$、V_z及び CL は単回投与後と同程度であり、明らかな性差は認められなかった。血漿中濃度は投与後に双指数関数的な減少を示し、$T_{1/2}$は 10.1～18.9 日の範囲であった。静脈内投与では、完全長の IgG で予想されたように、V_zが 79.5～124.2 mL/kg の範囲、CL が 4.3～5.8 mL/day/kg の範囲であった。同一投与量における曝露量は、26 週間反復投与毒性試験、8 週間反復投与毒性試験及び ePPND 試験で同程度であり（M4.2.3.2 項及び M4.2.3.5.3 項）、試験の投与期間を通じて持続した。

5.　総括及び結論

ビメキズマブは、ヒト及びカニクイザル由来の IL-17A 及び IL-17F に高い結合親和性を示す IgG1 アイソタイプのヒト化完全長遺伝子組換えモノクローナル抗体であり、チャイニーズハムスター卵巣細胞株から産生される。

ビメキズマブは、IL-17A ホモダイマー及び IL-17F ホモダイマーと同様に、IL-17A/F ヘテロダイマーと高い親和性で結合してその作用を中和することにより IL-17RA/RC 複合体との相互作用を阻害し、受容体の生物活性の惹起を阻害する。

乾癬患者の皮膚の真皮に IL-17A 及び IL-17F が共存するとの社内試験結果、並びに乾癬患者で比較的高いレベルの両サイトカインが血中に認められるとの文献情報から、両者を阻害するビメキズマブは炎症反応を減弱させるのにより有効であることが示唆された。

ビメキズマブは IL-17A 又は IL-17F を個別に特異的に阻害する抗体よりも皮膚での炎症を減弱するのにより強力かつ効果的であることを示唆する説得力のあるデータが得られている。その根拠は

以下に示す 3 点でのビメキズマブの優位性に基づく。1) 皮膚線維芽細胞からの IL-6 遊離に対する阻害作用、2) ヒト活性化皮膚線維芽細胞により誘導された単球及び好中球の遊走に対する阻害作用、3) 表皮ケラチノサイト及び皮膚線維芽細胞での炎症性遺伝子発現に対する阻害作用。

In vitro 試験での観察に基づき、ビメキズマブの ADCC 又は CDC のリスクは認められなかった。Fc エフェクター機能はビメキズマブの作用機序の一部ではないことから、Th17 細胞表面に IL-17A 及び IL-17F が存在しても、細胞毒性を引き起こすとは考えられず、毒性試験における血液イムノフェノタイピングでサイトカイン放出に対する影響はみられず、IL-17A に結合する他の IgG1 抗体でもそのようなリスクは報告されていない。

毒性試験の動物種選定において、細胞アッセイでの IL-17A 及び IL-17F による IL-6 産生刺激能及びビメキズマブと IL-17A 及び IL-17F の結合が許容可能な範囲の親和性であることから、カニクイザルが唯一の妥当な動物種と同定した。ビメキズマブは、ヒト又はカニクイザル由来のサイトカインの効果の阻害において同等の効果を示した。

ビメキズマブのカニクイザルにおける薬物動態を単回及び反復静脈内又は皮下投与して検討した。ビメキズマブの PK はカニクイザルにおける典型的なヒト化 IgG1 の PK であった。20 mg/kg/週又はそれ以上の投与量における曝露量は、毒性試験の全投与期間で IL-17A 及び IL-17F を完全に中和するために十分な曝露量であった。ビメキズマブ単剤で投与した時、ePPND 試験を含む反復投与試験の投与期間中に TK プロファイルの変化はみられなかった。

ビメキズマブをカニクイザルに最高 200 mg/kg/週の用量まで、最長 26 週間静脈内又は皮下投与した時（MRHD と比べて約 80 倍の曝露量が得られた）、忍容性は良好であった。ビメキズマブを単剤で投与した時、概して臨床症状はみられず、血圧及び心電図に影響がなく、体重への影響もみられなかった。好中球数及び血液イムノフェノタイピングを含む臨床病理学的パラメータには変化がなく、KLH に対する免疫反応も変化しなかった。器官重量に変化はみられず、被験物質に起因する病理組織学的変化も認められなかった。更に、ビメキズマブは性成熟したカニクイザルで評価した生殖能エンドポイントに影響を及ぼさなかった。

試験間で異なる所見が発現し、いずれも過剰な薬理作用による粘膜表皮免疫減退の結果であると考えられた。このような所見として、表在性皮膚炎及びそれと関連した皮膚細菌負荷（主に *Staphylococcus aureus* 等のグラム陽性球菌）の増加、大腸で粘膜関連リンパ組織の軽微な変化を伴う、又は伴わない日和見病原体 *Balantidium coli* 負荷の増加（一般にヒトには感染しない）、並びに消化管感染（*Balantidium coli* 又は未同定細菌による）及び膿瘍（*Staphylococcus aureus* による可能性）がみられた。多くの場合、所見は可逆的であるか、又はビメキズマブの消失とともに回復性を示した。

各試験で観察されたすべての症状は、粘膜表皮免疫（Reynolds et al, 2010; Kolls and Khader, 2010）に対するビメキズマブの予想された影響と合致すると結論できる。

角質層に細菌が存在し、表皮肥厚、海綿状変化、表皮内細胞浸潤及び真皮の単核細胞浸潤を特徴とする表在性皮膚炎がみられた。この皮膚病理所見は IL-17A 及び IL-17F の中和によって好中球、顆粒球及びデフェンシンが存在しない状態での、病原細菌に対する皮膚反応と解釈される（Kawaguchi et al, 2004; Kolls and Linden, 2004; Weaver et al, 2007）。しかし、IL-17A 及び IL-17F の直接的な選択的中和の結果、炎症細胞やケラチノサイトによる IL-17C、IL-21、IL-22 の過剰産生が起こり、背反した炎症と皮膚フローラの二次修飾を引き起こした可能性がある（Johnston et al, 2013; Lou et al, 2017; Reyn et al, 2019）。IL-22 はアトピー性皮膚炎の主役であり、表皮過形成やケラチノサイトのアポトーシスに関与している。黄色ブドウ球菌の皮膚定着はアトピー性皮膚炎によくみら

れ、IL-22 応答を悪化させる可能性がある（Orfali et al, 2018）。IL-21 が過剰になると、IL-17 とは無関係に、表皮過形成を引き起こすことも報告されている（Sarra et al, 2011）。ケラチノサイトによる IL-17C の過剰発現は、乾癬性皮膚炎 を促進することが示されている（Johnston et al, 2013）。興味深いことに、湿疹、アトピー性皮膚炎様発疹または乾癬様発疹として報告された皮膚所見の症例は、ビメキズマブを投与した霊長類で観察されたものと組織学的に類似しており、セクキヌマブやイキセキズマブでも観察されている（Caldarola et al, 2020）。類似した病理組織画像を示す様々な皮膚症状のいくつかの例が、グセルクマブやウステキヌマブでも報告されている（Reyn et al, 2019; Truong et al, 2019; Pernet et al, 2012）。したがって、IL-17A 及び IL-17F の中和に続発する背反した炎症反応の仮説は可能性としては考えられる（Reyn et al 2019）。IL-17A 及び IL-17F の両者をノックアウトしたマウスは、1 サイトカインのみノックアウトしたマウスより *Staphylococcus aureus* 感染に対する感受性が高いことも知られている（Ishigame et al, 2009）。更に、マウスでは結腸で β デフェンシンを発現するため、及び *Citrobacter rodentium* の腸管感染に対する防御のため、IL-17A 及び IL-17F が必要であり（Ishigame et al, 2009），ビメキズマブ処置の結果黄色ブドウ球菌（*Staphylococcus aureus*）負荷が増加した事実が、これを支持している。

本プロジェクトで実施した試験で示されるように、NHP でみられる感染関連の安全性所見は試験間で大きく変化する可能性があり、特に NHP にはヒトとは異なった共生細菌叢が存在し、種々の病原体に対して異なった感受性を示すことから、ヒトで起こり得る感染の発現頻度及びタイプを正確に予測するには限界がある（Martin and Bugelski, 2012; Olivier et al, 2010; Sasseville and Mansfield, 2010; Price, 2010）。加えて、いくつかのウイルス、細菌及び寄生虫性病原体は NHP に固有であり、臨床的には検出されておらず、免疫機能が正常な動物では軽度かつ自己制御的である（Sasseville and Mansfield, 2010）。一方、結果として慢性腸炎に至る消化管感染は、NHP において持続的にまん延するコロニーの問題であり、その起源は多因子性の可能性がある（Sasseville and Mansfield, 2010）。ヒトと NHP 間の感染に関連した安全性所見の差異は、皮膚，粘膜及び消化管に存在する細菌叢の差異、免疫状態の差異、及びヒトとサルで異なる衛生状態／グルーミング行動に起因する可能性が非常に高い。実際、これらの差異は、毒性試験の個々の動物間で異なった感染性所見がみられた要因でもある可能性がある。こうした差異はまた、試験に使用したサルの由来、コロニー又は受託研究機関次第で、ある分子がなぜ様々な感染プロファイルを示すことがあるのかに対する理由でもある。更に、免疫修飾はこれら病原体の最初のアウトブレーク又は再感染に対する霊長類の感受性を一層高めている可能性がある（Price, 2010; Olivier et al, 2010）。

結論として、非臨床試験は臨床で注意深くモニターする必要がある既知の粘膜表皮感染のリスクを明らかにしたが、前述の理由から投与量及び曝露量に基づいてヒトのリスク／発症率を予測することは困難である。

ビメキズマブのがん原性のリスクが、他の IL-17A 阻害薬（セクキヌマブ及びイキセキズマブ）IL-17 受容体阻害薬（ブロダルマブ）と著しく異なることは予想されず、これらの薬剤の長期安全性データを含む臨床使用経験で特段のリスクはこれまでのところ示されていない（Frieder et al, 2018; Armstrong et al, 2019; Gottlieb et al, 2020）。IL-17F も強力な炎症性サイトカインであるが、血管新生や白血球の遊走を誘導せず、一般に IL-17A より作用が弱く、発がん性や腫瘍増殖に重要な役割を果たすことは報告されていない。一方、IL-17A 及び IL-17F はそれぞれが他の炎症性サイトカインと協奏的に働き、炎症反応を増強する。腫瘍発生における IL-17 の役割については、文献的に相反する情報が存在する（Murugaiyan and Saha, 2009; Zou and Restifo, 2010; Yang et al, 2014; Fabre et al, 2016）。IL-17 は初期腫瘍発生、腫瘍増殖、転移及び化学療法抵抗性に役割を有する可能性があるという報告がある一方、IL-17 は抗腫瘍性細胞毒性作用を惹起できるという報告もある

（Murugaiyan and Saha, 2009; Zou and Restifo, 2010; Wilke et al, 2011）。しかし、腫瘍患者や担癌動物モデルにおいて IL-17 及び Th17 細胞が高レベルであると多くの場合は予後不良であり（Muragaiyan and Saha, 2009; Wilke et al, 2011）、そのためビメキズマブは腫瘍の種類やステージ、或いは腫瘍の微小環境によっては炎症のレベルを低下させることにより有益な役割を果たす可能性がある（Vitiello and Miller, 2019）。ビメキズマブは広範な免疫抑制物質ではないことから、免疫監視機構の能力を低下させるとは考えられない。

ビメキズマブの反復投与は、性成熟したカニクイザルの生殖に関するエンドポイント（雄の精液の品質、精巣サイズ及び精子形成ステージ、並びに雌の月経周期）に影響を及ぼさなかった。IL-17A もしくは IL-17F 又は両者を欠損するマウスは繁殖力があり、全体的な表現型異常を示さず、想定されるメンデル比で正常児を出産することが知られている（Ishigame et al, 2009; Nakae et al, 2002）。カニクイザルを用いて、ビメキズマブを 20 又は 50 mg/kg/週の用量で GD20 から分娩まで投与する ePPND 試験を実施した。なお、試験結果に影響を及ぼす可能性のある感染リスクを軽減するため、ePPND 試験では一般毒性試験と比べて投与量を減量した。ビメキズマブは投与期間中持続的に IL-17A 及び IL-17F の完全な阻害に必要な濃度を遥かに上回る高曝露量を示したが、母動物の妊娠維持、妊娠期間及び分娩に影響を及ぼさなかった。ビメキズマブは催奇形性を示さなかった。IgG1 として予想されたように、ビメキズマブは胎盤関門を通過し、分娩後 7 日の母動物と出生児が同程度の曝露量がみられるにも関わらず、出産生児数、出生児の生存率及び発育、特に免疫機能の発達に影響を及ぼさなかった。これらの結論は、カニクイザルを用いたイキセキズマブの試験結果の報告（Clarke et al, 2015）及び臨床用製剤のセクキヌマブを用いた霊長類における胚胎児発生試験及びマウスの相同抗体を用いた出生前及び出生後の発生に関する試験結果の報告（Australian Public Assessment Report, 2015）とも一致する。サルのほとんどの器官／器官系は主に子宮内及び生後 1 ヵ月間に発達するので、ePPND 試験で得られた出生児にビメキズマブの影響がみられなかったことは、若齢動物を用いた一般毒性試験とのギャップを埋めるために、幼若サルを用いた試験は必要のないことを示唆している。

結論として、ビメキズマブはヒト及びカニクイザル由来の IL-17A 及び IL-17F に対して高い親和性を有し、*in vitro* 試験における炎症反応に関わる遺伝子発現プロファイルへの影響、IL-6 遊離阻害作用、好中球及び単球の遊走阻害作用により裏付けられる強い抗炎症作用を示す。ビメキズマブは、IgG と同様の PK プロファイルを示した。ePPND 試験の出生児を含むすべての動物において週 1 回の投与で数ヵ月に及び曝露が維持された。細胞系の試験における K_D 又は有効濃度をはるかに超える血中濃度に達したことから、IL-17A 及び IL-17F を十分に強く中和することが示された。毒性試験において、最長投与期間 26 週間、最高投与量 200 mg/kg の週 1 回投与でビメキズマブの忍容性は良好であった。一般状態観察及び臨床病理学的検査で有害作用はみられず、イムノフェノタイピング及び免疫応答に影響がなく、被験物質に起因する肉眼的病理所見又は病理組織学的所見の変化は認められなかった。ビメキズマブの作用機序並びに IL-17A 及び IL-17F の薬理活性から予想されたように、腸管における原虫負荷の増加、粘膜表皮免疫の変化を反映した感染症及び表在性皮膚炎が唯一の所見であった。ePPND 試験では、母動物の妊娠及び分娩に有害作用はみられず、催奇形性作用はなく、生存率及び免疫系の成熟等出生児の発育に影響は認められなかった。がん原性リスクの総合評価では、市販されている抗 IL-17A 抗体及び抗 IL-17A 受容体抗体の成績と同様に特別な懸念は認められない。

非臨床試験では、ヒトに関連のある唯一のリスクとして、粘膜表皮感染発現のリスクの増加が示された。これまでのビメキズマブの臨床データで粘膜表皮感染の発現頻度増加が示されている。しかし毒性試験と比較して、原因微生物の特徴、感染部位及び所見の発現率は異なる。これらのこ

とから、リスクの外挿性は示唆されるものの、感染の発現率や特性の外挿性までは示唆できないと考えられる。

毒性試験の無毒性量は、ヒトに直接は外挿できない感染関連の問題によって決定されることから、ヒト推奨最高用量に対する安全域は長期投与試験（26 週間投与試験及び ePPND 試験）の最高用量の定常状態における曝露量と乾癬患者に 320 mg を 4 週間隔投与した時の定常状態の曝露量（母集団薬物動態解析のデータ）から導き出すことができる（表 5-1）。

表 5-1　毒性試験の曝露量とヒト推奨最高用量（320 mg の 4 週間隔投与）の曝露量の間の安全域

試験 (投与)	$AUC_{0-\pi}$ (μg.day/mL)	比率	C_{max} (μg/mL)	比率
26 週間毒性試験 (200mg/kg/week)	23967 (6241)	109	4303 (1014)	99
ePPND 試験 (50mg/kg/week)	5958 (1817)	27	1060 (263)	24
乾癬患者の母集団薬物動態解析 (320mg every 4 weeks)	878 (383; 1970)	―	43.3 (20.3; 91)	―

Toxicity studies: mean (sd)
乾癬患者の母集団薬物動態解析: median (2.5^{th} percentile; 97.5^{th} percentile)

6.　参考文献

Annunziato F, Cosmi L, Liotta F, Maggi E ,Romagnani S. Type 17 t helper cells-origins, features and possible roles in rheumatic disease. Nat Rev Rheumatol. 2009;5:325-31.

Armstrong A, Paul C, Puig L, Boehncke PH, Freeman M, Torii H, et al. Safety of ixekizumab treatment for up to 5 years in adult patients with moderate-to-severe psoriasis: results from greater than 17000 patients-years of exposure. Dermatol Ther. 2019. Doi: 10.1007/s13555-019-00340-3.

Australian public assessment report for secukinumab. 2015

Brady K, Webster R. Disposition of biologics. Adv Pharmacol. 2012;63:257-77.

Braeckman R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of peptide and protein drugs. Pharmaceutical Biotechnology.1997:101-22.

Brembilla NC, Senra L, Boehncke WH. The IL-17 family of cytokines in psoriasis: IL-17A and beyond. Front Immunol. 2018;9:1682. Doi: 10.3389/fimmu.2018.01682.

Brucklacher-Waldert V, Steinbach K, Lioznov M, Kolster M, Hölscher C, Tolosa E. Phenotypical characterization of human Th17 cells unambiguously identified by surface IL-17A expression. J Immunol. 2009;183:5494-5501.

Bruin G, Hasselberg A, Koroleva I, Milojevic J, Calonder C, Soon R, et al. Secukinumab treatment does not alter the pharmacokinetics of the cytochrome P450 3A4 substrate midazolam in patients with moderate to severe psoriasis. Clin Pharmacol Ther. 2019;106(6):1380-8.

Bugelski PJ, Sachs C, Cornacoff J, Martin P, Treacy G. Immunomodulatory biopharmaceuticals and risk of neoplasia. 2008. Preclinical safety evaluation of biopharmaceuticals: a science based approach. Cavagnaro JA, ed. Wiley Interscience.

Caldarola G, Pirro F, Di Stefani A, Talamonti M, Galluzzo M, D'Adamio S et al. Clinical and histopathological characterization of eczematous eruptions occurring in course of anti IL-17 treatment : a case series and review of the literature, Expert Opin Biol Ther. 2020. DOI: 10.1080/14712598.2020.1727439.

Chae W-J, Bothwell ALM. IL-17F deficiency inhibits small intestinal tumorigenesis in $Apc^{Min/+}$ mice. Biochim Biophys Res Commun. 2011;414:31-6.

Chang SH, Dong C. IL-17F: regulation, signaling and function in inflammation. Cytokine. 2009;46(1):7-11.

Chen, X-W, Zhou, S-F. Inflammation, cytokines, the IL-17/IL-6/STAT3/NF-κB axis, and tumorigenesis. Drug Des Devel Ther. 2015;9:2941-6.

Chiricozzi A, Guttman-Yassky E, Suárez-Fariñas M, Nograles KE, Tian S, Cardinale I, et al. Integrative responses to IL-17 and TNF-α in human keratinocytes account for key inflammatory pathogenic circuits in psoriasis. J Invest Dermatol. 2011;131(3):677-87.

Clarke DO, Hilbish KG, Waters DG, Newcomb D., Chellmanb GJ. Assessment of ixekizumab, an interleukin-17A monoclonal antibody, for potential effects on reproduction and development, including immune system function, in cynomolgus monkeys. Reprod Toxicol. 2015;58:160-73.

Evers R, Dallas S, Dickmann LJ, Fahmi OA, Kenny JR, Kraynov E, et al. Critical review of preclinical approaches to investigate cytochrome P450-mediated therapeutic protein drug-drug interactions and recommendations for best practices: A white paper. Drug Metab Dispos. 2013;41:1598-609.

Fabre J, Giustiniani J, Garbar C, Antonicelli F, Merrouche Y, Bensussan A, et al. Targeting the tumor microenvironment: the protumor effects of IL-17 related to cancer type. Int J Mol Sci. 2016;17:1433; doi:10.3390/ijms17091433.

Frieder J, Kivelevitch D, Menter A. Secukinumab: a review of the anti-IL-17A biologic for the treatment of psoriasis. Ther Adv Chronic Dis. 2018;9(1):5-21.

Fujishima S, Watanabe H, Kawaguchi M, Suzuki T, Matsukura S, Homma T, et al. Involvement of IL-17F via the induction of IL-6 in psoriasis. Arch Dermatol Res. 2010;302:499-505.

Gaffen SL. Structure and signalling in the IL-17 receptor family. Nat Rev Immunol. 2009;9:556-67. (Erratum, Nat Rev Immunol. 2009; 9:747).

Gottlieb A, Lebwohl M, Liu C, Israel RJ, Jacobson A. Malignancy rates in brodalumab clinical studies for psoriasis. Am J Clin Dermatol. 2020. Doi: 10.1007/s40257-020-00512-4.

Griffiths CE, Reich K, Lebwohl M, van de Kerkhof P, Paul C, Menter A, et al. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. Lancet. 2015;386(9993):541-51.

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

Jackson K, Payne CD, Chua L, Yang FE, Phillips D. The effects of successfully treating plaque psoriasis with ixekizumab on the pharmacokinetics of cytochrome P450 substrates. Clin Pharmacol Ther. 2019;105 (S1):S100.

Jiang X-R, Song A, Bergelson S, Arroll T, Parekh B, May K, et al. Advances in the assessment and control of the effector functions of therapeutic antibodies. Nat Rev Drug Discov. 2011;10:101-10.

Johnston A, Fritz Y, Dawes SM, Diaconu D, Al-Attar PM, Guzman AM. Keratinocyte overexpression of IL-17C promotes psoriasiform skin inflammation. J Immunol. 2013; 190(5): 2252–62.

Kawaguchi M, Adachi M, Oda N, Kokubu F, Huang S-K. Molecular mechanisms in allergy and clinical immunology. IL-17 cytokine family. J Allergy Clin Immunol. 2004;114(6):1265-73.

Kolls J.K, Khader SA. The role of Th17 cytokines in primary mucosal immunity. Cytokine & Growth F R. 2010;21:443-8.

Kolls JK, Linden A. Interleukin-17 family members and inflammation. Immunity. 2004;21:467-76.

Kuestner RE, Taft DW, Haran A, Brandt CS, Brender T, Lum K, et al. Identification of the IL-17 receptor related molecule IL-17RC as the receptor for IL-17F. J Immunol. 2007;179:5462-73.

Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CE, Papp K, et al. Secukinumab in plaque psoriasis – results of two phase 3 trials. N Engl J Med. 2014;371(4):326-38.

Lobo ED, Hansen RJ, Balthasar JP. Antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. J Pharm Sci. 2004;93:2645-68.

Lou H, Lu J, Choi EB, Ho MH, Jeong M, Barmettler S, et al. Expression of IL-22 in the skin causes Th2-biased immunity, epidermal barrier dysfunction and pruritus via stimulating epithelial Th2 cytokines and the GRP pathway. J Immunol. 2017;198:2543-55.

Martin PL, Bugelski PJ. Concordance of preclinical and clinical pharmacology and toxicology of monoclonal antibodies and fusion proteins: soluble targets. Br J Pharmacol. 2012;166:806-22.

Martin PL, Coogan TP. Chapter 26: Juvenile animal studies and experience. The nonhuman primate in nonclinical drug development and safety assessment. Bluemel, Korte, Schenck and Weinbauer, Eds.2015:501-17.

Morgan ET. Impact of infectious and inflammatory disease on cytochrome P450-mediated drug metabolism and pharmacokinetics. Clin Pharmacol Ther. 2009;85(4):434-8.

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

Nakae S, Komiyama Y, Nambu A, Sudo K, Iwase M, Homma I, et al. Antigen-specific T cell sensitization is impaired in IL-17-deficient mice, causing suppression of allergic cellular and humoral responses. Immunity. 2002;17:375-87.

Numasaki M, Lotze MT, Sasaki H. Interleukin-17 augments tumor necrosis factor-α-induced elaboration of proangiogenic factors from fibroblasts. Immunol Lett. 2004;93:39-43.

Numasaki M, Watanabe M, Suzuki T, Takahashi H, Nakamura A, McAllister F, et al. IL-17 enhances the net angiogenic activity and in vivo growth of human non-small cell lung cancer in SCID mice through promoting CXCR-2-dependent angiogenesis. J Immunol. 2005;175:6177-89.

Olivier KJ Jr, Price KD, Hutto DL, Lerche NW, Mansfield KG, Simmons JH, et al. Naturally occurring infections in non-human primates (NHP) and immunotoxicity implications: discussion sessions. J Immunotoxicol. 2010;7(2):138-46.

Onishi RM, Gaffen SL. Interleukin-17 and its target genes: mechanisms of interleukin-17 function in disease. Immunology. 2010;129:311-21.

Orfali R, da Silva Oliveira L, Feitosa de Lima J, Costa de Carvalho G, Alefe Leuzzi Ramos Y, Zanete Pereira N, et al. Staphylococcus aureus enterotoxins modulate IL-22-secreting cells in adults with atopic dermatitis. Nature scientific reports. 2018. doi:10.1038/s41598-018-25125-0.

Papp K, Reich K, Leonardi C, Paul C, Blauvelt A, Baran W, et al. Efficacy and safety of brodalumab in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results of AMAGINE-1, a phase 3, randomized, double blind, placebo-controlled study through week 12. J Am Acad Dermatol. 2015;275:AB233.

Pappu R, Ramirez-Carrozzi V, Sambandam A. The interleukin-17 cytokine family; critical players in host defence and inflammatory diseases. Immunology. 2011;134:8-16.

Park H, Li Z, Yang XO, Chang SH, Nurieva R, Wang Y-H, et al. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. Nat Immunol. 2005;6(11):1133-41.

Pernet C, Guillot B, Bessis D. Eczematous drug eruption after ustekinumab treatment. Arch Dermatol. 2012;148 (8):959-60.

Price KD. Bacterial infections in cynomolgus monkeys given small molecule immunomodulatory antagonists. J Immunotoxicol. 2010;7(2):128-37.

Reyn B, Gils A, Hillary T. Eczematous eruption after guselkumab treatment for psoriasis. JAAD Case Rep. 2019;5:973-5.

Reynolds JM, Angkasekwinai P, Dong C. IL-17 family member cytokines: Regulation and function in innate immunity. Cytokine & growth factor review. 2010;21:413-23.

Sarra M, Caruso R, Cupi ML, Monteleone I, Stolfi C, Campione E, et al. IL-21 promotes skin recruitment of CD4(+) cells and drives IFN-γ-dependent epidermal hyperplasia. J Immunol. 2011;186(9):5435-42.

Sasseville VG, Mansfield KG. Overview of known non-human primate pathogens with potential to affect colonies used for toxicity testing. J Immunotoxicol. 2010;7(2):79-92.

Tong Z, Yang XO, Yan H, Liu W, Niu X, Shi Y, et al. A protective role by interleukin-17F in colon tumorigenesis. PLoS ONE. 2012;7(4):e34959. doi:10.1371/journal.pone.0034959.

Truong A, Le S, Kiuru M, Maverakis E. Nummular dermatitis on guselkumab for palmoplantar psoriasis. Dermatol Ther. 2019. Doi: 10.1111/dth.12954.

Vazquez-Tello A, Halwani R, Li R, Nadigel J, Bar-Or A, Mazer BD, et al. IL-17A and IL-17F expression in B lymphocytes. Int Arch Allergy Immunol. 2012;157(4):406-16.

Vitiello GA, Miller G. Targeting the interleukin-17 immune axis for cancer immunotherapy. J Exp Med. 2019. Doi: 10.1084/jem.20190456.

Von Vietinghoff S, Ley K. IL-17A controls IL-17F production and maintains blood neutrophil counts in mice. J Immunol. 2009;183(2): 865-73.

Wang K, Karin M. The IL-23 to IL-17 cascade in inflammation-related cancers. Clin Exp Rheumatol. 2015;33(Suppl.92):S87-S90.

Watanabe H, Kawaguchi M, Fujishima S, Ogura M, Matsukura S, Takeuchi H, et al. Functional characterization of IL-17F as a selective neutrophil attractant in psoriasis. J Invest Dermatol. 2009;129:650-6.

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

Wilke CM, Kryczek I, Wei S, Zhao E, Wu K, Wang G, et al. Th17 cells in cancer: help or hindrance? Carcinogenesis. 2011;32:643-9.

Wright JF, Bennett F, Li B, Brooks J, Luxenberg DP, Whitters MJ, et al. The human IL-17F/IL-17A heterodimeric cytokine signals through the IL-17RA/IL-17RC receptor complex. J Immunol. 2008;181:2799-805.

Yang B, Kang H, Fung A, Zhao H, Wang T, Ma D. The role of interleukin 17 in tumour proliferation, angiogenesis, and metastasis. Mediators Inflamm. 2014; doi.org/10.1155/2014/623759.

Yang XO, Chang SH, Park H, Nurieva R, Shah B, Acero L, et al. Regulation of inflammatory responses by IL-17F. J Exp Med. 2008;205(5):1063-75.

Zhang X, Angkasekwinai P, Dong C, Tang H. Structure and function of interleukin-17 family cytokines. Protein Cell. 2011;2:26-40.

Zhou Y, Toh M-L, Zrioual S, Miossec P. IL-17A versus IL-17F induced intracellular signal transduction pathways and modulation by IL-17RA and IL-17RC RNA interference in AGS gastric adenocarcinoma cells. Cytokine. 2007;38:157-64.

Zou W, Restifo NP. T_H17 cells in tumor immunity and immunotherapy. Nat Rev Immunol. 2010;10:248-56 (Erratum. Nature Reviews Immunology. 2011;11(8):565).