1. 有効成分に関する情報

【名称】

JAN（日本名）：ビメキズマブ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Bimekizumab (Genetical Recombination)

成分記号：UCB4940 又は CDP4940

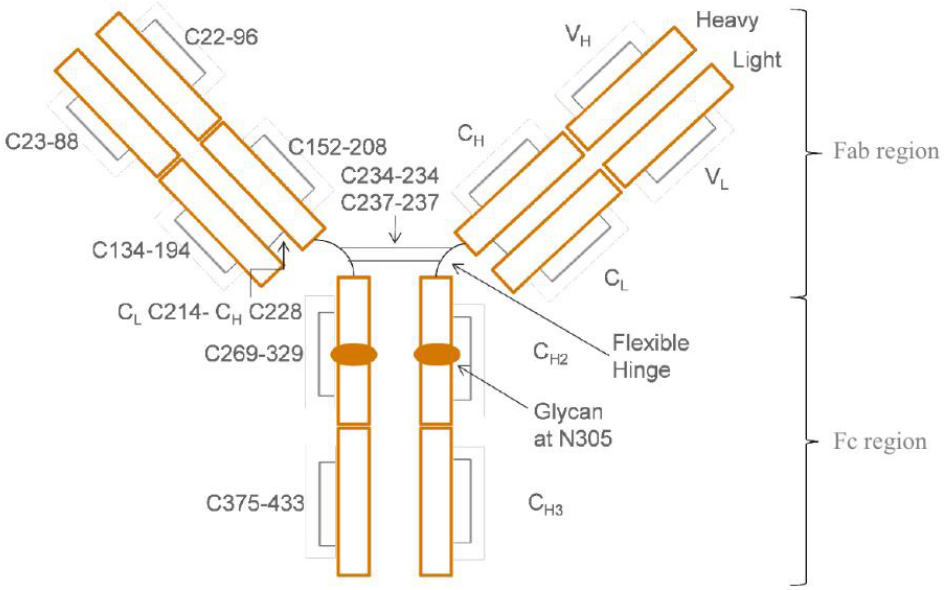
INN：bimekizumab

【本質】

ビメキズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、ラット抗ヒトインターロイキン-17A（IL-17A）及び IL-17F 抗体の相補性決定部、ヒトフレームワーク部及びヒト IgG1 の定常部からなる。ビメキズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ビメキズマブは、455 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質である（分子量：約 150,000）。

ビメキズマブの構造は、図 1-1 のとおり。

図 1-1　ビメキズマブの構造



$C_{6540}H_{10082}N_{1746}O_{2030}S_{42}$（タンパク質部分，4 本鎖）

H 鎖　$C_{2230}H_{3430}N_{592}O_{680}S_{15}$

L 鎖　$C_{1040}H_{1615}N_{281}O_{335}S_6$

【薬理学的特性】

ビメキズマブはヒト化 IgG1/κモノクローナル抗体である。ビメキズマブは 2 つの同一抗原結合領域を有し、IL-17A、IL-17F 及び IL-17A/F サイトカインに対して、選択的かつ強力に結合して中和し、これらサイトカインと IL-17 レセプター（R）A/IL-17RC 受容体複合体の相互作用を阻害する。いくつかの免疫介在性炎症性疾患では、IL-17A 及び IL-17F の発現レベルが上昇し、多くの組織で慢性的な炎症及び損傷に至る。ヒト *in vitro* 疾患モデルにおいて、ビメキズマブによる IL-17A と IL-17F の両方の中和は、IL-17A 単独の阻害よりも、炎症関連遺伝子とその遺伝子産物であるタンパク質の発現を大幅に抑制する。また、ビメキズマブによる IL-17A 及び IL-17F の選択的かつ強力な阻害は、炎症反応の正常化をもたらす。

2. 申請する効能又は効果、用法及び用量

【効能又は効果】

既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

【用法及び用量】

通常、成人にはビメキズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 320mg を初回から 16 週までは 4 週間隔で皮下注射し、以降は 8 週間隔で皮下注射する。

なお、患者の状態に応じて 16 週以降も 4 週間隔で皮下注射できる。

目次

1. まとめ 4
2. 効力を裏付ける試験 4
2.1 *In vitro* 薬理試験 4
2.1.1 *In vitro* 皮膚炎症モデルにおける炎症性遺伝子発現の最適抑制につながる IL-17A 及び IL-17F 両者の阻害（試験番号 40001882） 5
2.1.2 ヒト組織における IL-17A 及び IL-17F の発現の免疫組織化学検査による評価（試験番号 40001760） 9
2.1.3 BIAcore を用いたヒト IL-17A、IL-17F 及び IL-17A/F に対するビメキズマブの親和性評価（試験番号 40001761 及び 40001887） 10
2.1.4 *In vitro* 細胞系中和活性（試験番号 40001758、40001759 及び 40001887） 10
2.1.5 *In vitro* における好中球及び単球の遊走に対する阻害作用（試験番号 40001876） 13
2.1.6 カニクイザル IL-17A 及び IL-17F に対するビメキズマブの結合親和性及び活性強度（試験番号 40001761 及び 40001758） 14
2.2 *In vivo* 薬理試験 15
3. 副次的薬理試験 15
3.1 Fc エフェクター機能（試験番号 40001865） 15
3.2 好中球 17
4. 安全性薬理試験 17
4.1 中枢神経系 17
4.2 呼吸器系 18
4.3 心血管系 18
4.3.1 *In vitro* 試験 18
4.3.2 *In vivo* 試験 18
4.4 その他 18
5. 薬力学的薬物相互作用試験 18
6. 考察及び結論 19
7. 図表 20
8. 参考文献 20

表

表 2-1 正常ヒト皮膚線維芽細胞遺伝子発現の中で最も反応性の高い遺伝子 8
表 2-2 正常ヒト表皮ケラチノサイト遺伝子発現の中で最も反応性の高い遺伝子 8
表 2-3 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親和性（平均値） 10
表 2-4 種々の濃度の IL-17A 及び IL-17F を用いた NIH-3T3 細胞アッセイにおける ビメキズマブの IC_{50} 値（平均値） 10
表 2-5 hIL-17A 及び hIL-17F に対するビメキズマブの活性（平均値） 11
表 2-6 ヒト及びカニクイザル由来の IL-17A 及び IL-17F に対するビメキズマブの結合親和性 15
表 2-7 ヒト及びカニクイザル由来の IL-17A 及び IL-17F に対するビメキズマブの活性強度 15

図

図 2-1　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 6
図 2-2　UCB4940（ビメキツマブ）、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） 7
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 9
図 2-4　IL-17A、IL-17A/F 及び IL-17F 刺激による正常ヒト皮膚線維芽細胞からの IL-6 遊離に対するビメキズマブの阻害反応 12
図 2-5　rhIL-17A、rhIL-17F 又は培養 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産生阻害作用 13
図 2-6　ビメキズマブ、抗 IL-17A 抗体又は抗 IL-17F 抗体による好中球及び単球の遊走阻害 14
図 3-1　ADCC に対するビメキズマブ（UCB4940）の作用 16
図 3-2　CDC に対するビメキズマブ（UCB4940）の作用 17

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
CCL	chemokine (C-C motif) ligand	ケモカイン（C-C モチーフ）リガンド
CCR	CC chemokine receptor	CC ケモカイン受容体
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
CXCL	chemokine (C-X-C motif) ligand	ケモカイン（C-X-C モチーフ）リガンド
Cyno	Cynomolgus monkey	カニクイザル
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	最大効果の 50%の効果を示す濃度
FACS	fluorescence activated cell sorting	蛍光活性化細胞ソーティング
Fc	fragment crystallizable	結晶化可能フラグメント
G-CSF	granulocyte colony-stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子
GM-CSF	granulocyte-macrophage colony-stimulating factor	顆粒球単球コロニー刺激因子
h	human	ヒト
HI	heat inactivated	熱非働化
IC_{50}	concentration resulting in 50% of the maximum inhibition	50%阻害濃度
IFNγ	interferon gamma	インターフェロンγ
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
NHDF	normal human dermal fibroblast	正常ヒト皮膚線維芽細胞
NHEK	normal human epidermal keratinocyte	正常ヒト表皮ケラチノサイト
NK	natural killer	ナチュラルキラー
PBMC	peripheral blood mononuclear cells	末梢血単核細胞
PI	propidium iodide	ヨウ化プロピジウム
QTc	QT corrected for heart rate	心拍数で補正した QT
R	receptor	受容体
rb	rabbit	ウサギ
rh	recombinant human	遺伝子組換えヒト
SEM	standard error of the mean	平均値の標準誤差
SF	serum free	無血清
sup	supernatant	上清
TGF	transforming growth factor	トランスフォーミング増殖因子
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

1. まとめ

ビメキズマブ［UCB4940、JAN：ビメキズマブ（遺伝子組換え）］はヒト及びカニクイザル由来のインターロイキン（IL）-17A 及び IL-17F に対して、高い親和性を示すように設計された免疫グロブリン（Ig）G1 アイソタイプのヒト化完全長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により生成される。

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-17 受容体（R）A/RC 複合体との相互作用を介するシグナル伝達を阻害し、受容体の生物活性の誘導を阻害する。

乾癬の真皮に IL-17A 及び IL-17F の発現が増加しているとの社内試験結果、並びに乾癬患者で両方のサイトカインが比較的高い血中レベルを示すとの文献情報から、炎症の減弱化に対して、ビメキズマブは IL-17A のみを阻害するより有効である可能性が示唆される。

IL-17A 又は IL-17F を特異的に阻害する抗体よりも、ビメキズマブが強力かつ効果的に皮膚の炎症を減弱することを示唆する説得力のあるデータが得られた。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) ヒト皮膚線維芽細胞及び NIH-3T3 マウス胎児線維芽細胞からの IL-6 遊離に対する阻害作用、2) 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 試験結果に基づき、ビメキズマブには抗体依存性細胞傷害（ADCC）又は補体依存性細胞傷害（CDC）のリスクはないことが示された。

毒性試験動物種の選定において、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に基づき、カニクイザルが唯一の妥当な動物種と同定した。

反復投与毒性試験における心血管系パラメータの評価でビメキズマブの潜在的な毒性は認められなかった。

2. 効力を裏付ける試験

2.1 *In vitro* 薬理試験

IL-17 サイトカインファミリーは 6 種（IL-17A から IL-17F）で構成されている（Zhang et al, 2011; Iwakura et al, 2011; Pappu et al, 2011; Chang and Dong, 2009）。IL-17A と IL-17F はファミリーの中で最も類似している種で、約 50%のアミノ酸配列相同性を有している。

IL-17A 及び IL-17F は IL-17RA 及び IL-17RC サブユニットで構成される同一の複合受容体に結合すると、Act-1 を誘導し下流のシグナル伝達系の活性化を引き起こす。TRAF6 と相互作用した場合は、標準的な NFκ-B 経路、MAPK 及び C/EBP の活性化をもたらし、TRAF2/5 と相互作用した場合は、標的遺伝子から翻訳される mRNA の安定化につながる（Brembilla et al, 2018）。IL-17A は IL-17RA に優先的に結合して IL-17RC にも結合する。一方、IL-17F は IL-17RA に優先的に結合するが IL-17RC との結合性は弱い（Kuestner et al, 2007）。

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）である CXCL1、CXCL2、CXCL5、ケモカイン（C-C モチーフ）リガンド（CCL）である 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の遊走を促進

する（Kawaguchi et al, 2004; Kolls and Linden, 2004; Weaver et al, 2007; Park et al, 2005; Onishi and Gaffen, 2009）。IL-17F も重要な炎症制御因子である。IL-17A と IL-17F は共通の特性を有しているが、免疫反応及び免疫疾患において異なる作用を示す（Yang et al, 2008）。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、粘膜上皮の感染症に対する宿主防御反応に関与している（Ishigame et al, 2009）。IL-17A 及び IL-17F は主としてヘルパーT（Th）17 細胞（IL-21 及び IL-22 も発現する）により発現され、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 及び IL-17F の 50%効果濃度（EC_{50}）は、それぞれ 20～90 pmol/L 及び 500～12,000 pmol/L の範囲であり、IL-17A と IL-17F の活性には大きな違いが認められた。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 IL-17F の発現は高い傾向を示した。

IL-17A 及び IL-17F は IL-17 RA/RC 複合体を介してシグナルを伝達する（Gaffen, 2009）。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 及び IL-17F が、乾癬、炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎及びクローン病）、乾癬性関節炎、関節リウマチ及び喘息といった自己免疫疾患及び炎症性疾患で役割を担っていることを示す多くの報告がある（Iwakura et al, 2011; Pappu et al, 2011; Hueber et al, 2010; Chang and Dong, 2009）。

乾癬の病因として IL-17A の関与が、遺伝子発現パターン（Chiricozzi et al, 2011）や、先行して市販されている抗 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）等で示されている。

患者の血清中及び病変部位での IL-17F の過剰発現、遺伝子発現パターン、選択的好中球遊走特性、並びに *in vitro* 及び *in vivo* の炎症反応で重要な役割を示すことに基づき、IL-17F もまた乾癬で役割を担っていると考えられている（Watanabe et al, 2009; Brembilla et al, 2018; Fujishima et al, 2010）。

2.1.1 *In vitro* 皮膚炎症モデルにおける炎症性遺伝子発現の最適抑制につながる IL-17A 及び IL-17F 両者の阻害（試験番号 40001882）

ビメキズマブによる IL-17A 及び IL-17F の両者の中和作用を、IL-17A 又は IL-17F を選択的に中和する抗体の効果と比較することにより、以下に示す試験条件で評価した。

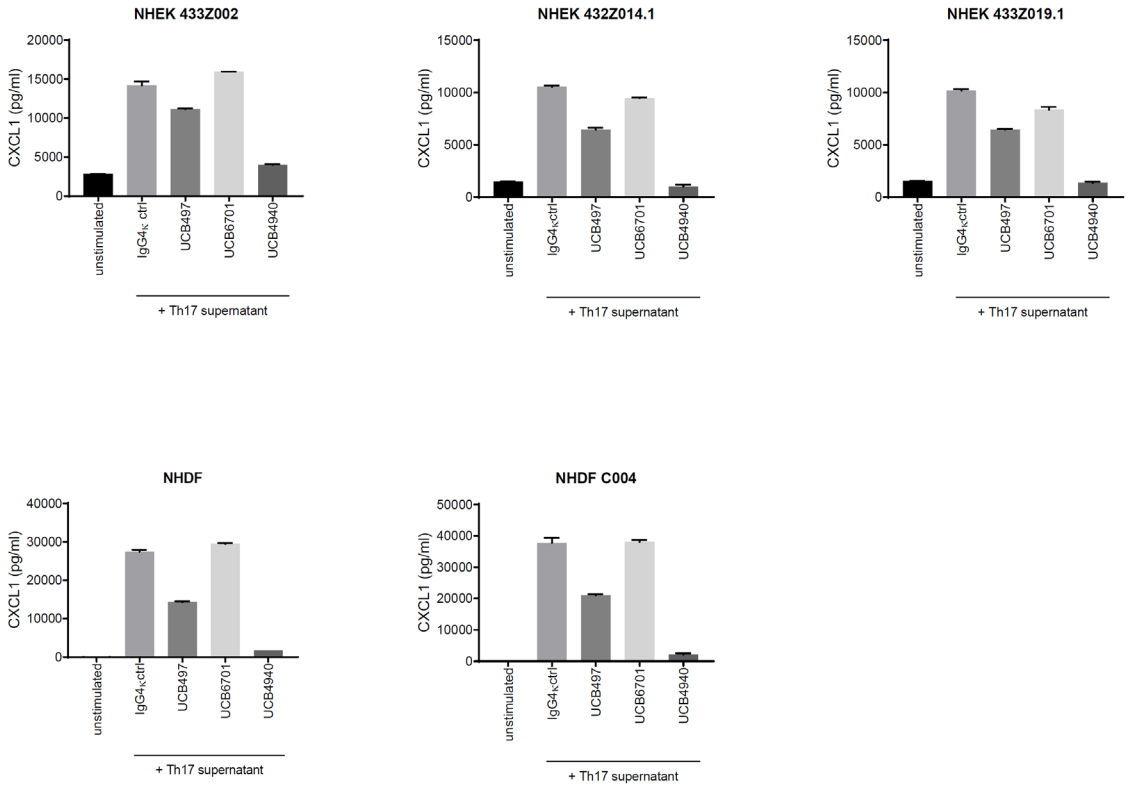
ヒト血液から末梢血単核細胞（PBMC）を採取し、抗 CD4 抗体及び抗 CC ケモカイン受容体（CCR）6 抗体と共に蛍光活性化細胞ソーティング（FACS）を使用して Th17 細胞を精製した。10 ng/mL の IL-2、10 ng/mL の IL-23、0.1 ng/mL の IL-1β 及び 1 μg/mL の抗 CD28 抗体の存在下に、

抗 CD3 抗体でコーティングされた 96 ウェルプレートで 1 ウェル当たり 2 x 10^5 個の Th17 細胞を 5 日間インキュベートし、培養上清を採取した。このようにして得られた活性化 Th17 細胞の培養上清で、正常ヒト皮膚線維芽細胞（NHDF）及び正常ヒト表皮ケラチノサイト（NHEK）を初代培養した。

NHEK 及び NHDF を 24 ウェルプレートに 1 ウェル当たり 75,000 個播種し、50 µg/mL の抗体（ビメキズマブ、IL-17A 又は IL-17F 特異的な抗体又はアイソタイプコントロール）の存在下で、10 倍に希釈した Th17 細胞由来の上清と共に 400 µL の容量でインキュベートした。18 時間後、炎症マーカーである CXCL1 を測定するために培養上清を採取した。細胞は 370 遺伝子発現解析用の RT^2 Profiler PCR Array を用いて遺伝子解析を実施するために回収された。

活性化 Th17 細胞の培養上清と共にインキュベートしたドナー（n=3）由来の NHEK 及びドナー（n=2）由来の NHDF は高レベルの CXCL1 を遊離した。この遊離はビメキズマブ添加によりほぼ完全に阻害された。これに対し、IL-17A のみを阻害した場合は CXCL1 の遊離に対する阻害は部分的であった。抗 IL-17F 抗体はアイソタイプコントロール抗体と同じく阻害が認められなかった（図 2-1、試験番号 40001882）。

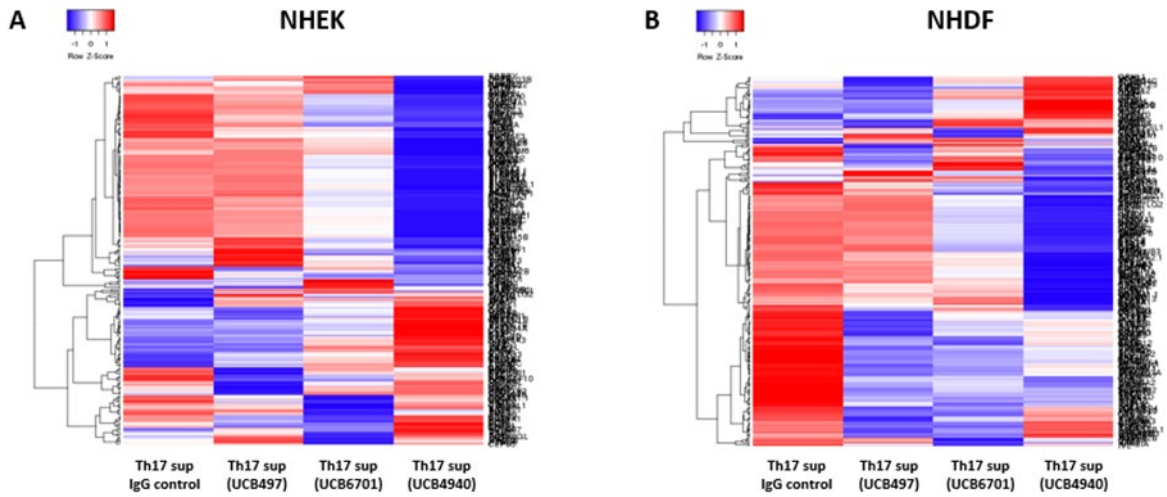
図 2-1　活性化 Th17 細胞由来の上清存在下でのヒト表皮ケラチノサイト及びヒト皮膚線維芽細胞による CXCL1 の遊離：ビメキズマブ、抗 IL-17A 抗体、抗 IL-17F 抗体の効果比較



NHEK from three donors or NHDF from two donors were stimulated with Th17 supernatant (diluted 10-fold) for 18 hours in the presence of 50 µg/mL UCB4940, antibodies to IL-17A or IL-17F alone or an isotype control antibody in a volume of 400 µL. 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；UCB497=抗 IL-17A 抗体；UCB6701=抗 IL-17F 抗体

NHEK 及び NHDF の遺伝子アレイの結果から、Th17 細胞の上清とのインキュベーションにより特異的な遺伝子発現パターンの顕著な促進が認められた（図 2-2、試験番号 40001882）。発現が上昇している遺伝子は主に成長因子、走化性、遊走及び活性化の特性を有するたん白質、プロテアーゼ阻害因子、炎症性メディエーター、抗菌ペプチドをコードしている。NHDF では、そのほとんどの代表的遺伝子は発現が約 5～2200 倍以上上昇していた。ビメキズマブは Th17 細胞の上清とのインキュベーションによる反応によって、そのほとんどの遺伝子発現増加を顕著に抑制し、アイソタイプコントロール抗体と比べて最大で約 1/98、最小で約 1/4 に抑制した。IL-17F 単独阻害ではほとんど効果が認められなかった。IL-17A 特異的な阻害ではビメキズマブと比べて効果は明確ではなく、アイソタイプコントロール抗体と比べ、最も影響を受けた遺伝子の平均的な値は 1/2 程度であった（表 2-1、試験番号 40001882）。NHEK でも類似の結果が得られた（表 2-2、試験番号 40001882）が、影響を受けた遺伝子のパターン及び影響の程度は 2 種の細胞間で異なった。両種の細胞において、ビメキズマブは Th17 細胞の上清とのインキュベーションによる遺伝子発現を一貫して顕著に変化させ、IL-17A のみを阻害する UCB497 に対する優越性を示した。一方、IL-17F 単独阻害では効果はほとんど認められなかった（図 2-2、試験番号 40001882）。

図 2-2　UCB4940（ビメキツマブ）、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: Data obtained using RT^2 Profiler PCR Arrays with 373 genes. Graphs depict fold changes values to unstimulated groups.
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；UCB497=抗 IL-17A 抗体；UCB6701=抗 IL-17F 抗体

表 2-1 正常ヒト皮膚線維芽細胞遺伝子発現の中で最も反応性の高い遺伝子

遺伝子	Th17 細胞上清				UCB4940 と IgG コントロールの比	UCB497 と IgG コントロールの比
	IgG コントロール抗体	UCB497 抗 IL-17A 抗体	UCB6701 抗 IL-17F 抗体	UCB4940		
CSF3	2014.80	751.30	2139.60	20.61	97.74	2.68
SERPINB4	1855.94	578.49	1590.40	43.18	42.99	3.21
CSF2	98.31	36.84	107.97	3.45	28.49	2.67
ELF3	342.60	173.41	304.05	13.93	24.59	1.98
CXCL3	2224.09	1045.00	1945.96	97.03	22.92	2.13
PI3	74.92	38.79	65.46	3.82	19.64	1.93
CXCL1	943.51	498.33	870.81	54.97	17.16	1.89
CXCL5	266.64	119.22	265.48	17.99	14.82	2.24
CXCL2	446.75	260.98	441.73	32.23	13.86	1.71
IL24	36.48	15.66	37.19	3.20	11.40	2.33
IL8	1277.52	685.06	1237.40	115.80	11.03	1.86
CXCL6	520.39	263.31	463.84	48.37	10.76	1.98
SERPINB3	173.12	63.29	170.74	16.79	10.31	2.74
CCL20	123.17	77.13	137.48	14.99	8.21	1.60
IL1B	155.24	82.67	147.71	20.34	7.63	1.88
IL6	394.52	220.55	392.87	59.28	6.66	1.79
PTGS2	16.27	9.91	15.20	2.91	5.59	1.64
C15orf48	390.37	237.71	402.54	73.50	5.31	1.64
TNFAIP6	47.51	29.10	46.61	8.99	5.29	1.63
ZC3H12A	73.70	51.18	70.35	16.36	4.50	1.44
NFKBIZ	17.55	11.35	16.37	4.15	4.23	1.55

Note: Data obtained using RT^2 Profiler PCR Arrays with 373 genes.
Note: Results are expressed as fold increases as compared to unstimulated cells (in the absence of Th17 supernatant).
IgG コントロール=コントロール抗体； UCB4940=ビメキズマブ；UCB497=抗 IL-17A 抗体；UCB6701=抗 IL-17F 抗体

表 2-2 正常ヒト表皮ケラチノサイト遺伝子発現の中で最も反応性の高い遺伝子

遺伝子	Th17 細胞上清				UCB4940 と IgG コントロールの比	UCB497 と IgG コントロールの比
	IgG コントロール抗体	UCB497 抗 IL-17A 抗体	UCB6701 抗 IL-17F 抗体	UCB4940		
DEFB4A	806.30	436.48	727.85	7.29	110.63	1.85
CSF3	27.20	7.56	20.55	1.42	19.14	3.60
S100A7A	72.37	47.75	76.75	3.86	18.77	1.52
C15orf48	194.44	120.66	175.21	28.46	6.83	1.61
VNN1	23.63	13.64	22.76	3.52	6.72	1.73
CCL20	12.12	6.16	9.34	1.95	6.22	1.97
SPRR2A	42.54	29.52	38.86	6.88	6.19	1.44
IL8	13.29	5.46	10.60	2.29	5.80	2.43
S100A7	16.89	12.67	17.07	2.94	5.75	1.33
IL36G	56.31	34.72	48.13	10.07	5.59	1.62
NDRG2	7.00	4.66	6.70	1.26	5.54	1.50
PI3	4.88	3.56	4.62	1.00	4.87	1.37
GLRX	11.84	7.39	8.00	2.45	4.84	1.60
S100A12	10.48	7.44	10.63	2.26	4.65	1.41
LCN2	6.62	4.61	6.06	1.44	4.60	1.44
PDZK1IP1	54.68	43.84	59.07	12.91	4.23	1.25
NFKBIZ	16.23	11.43	16.15	4.02	4.04	1.42

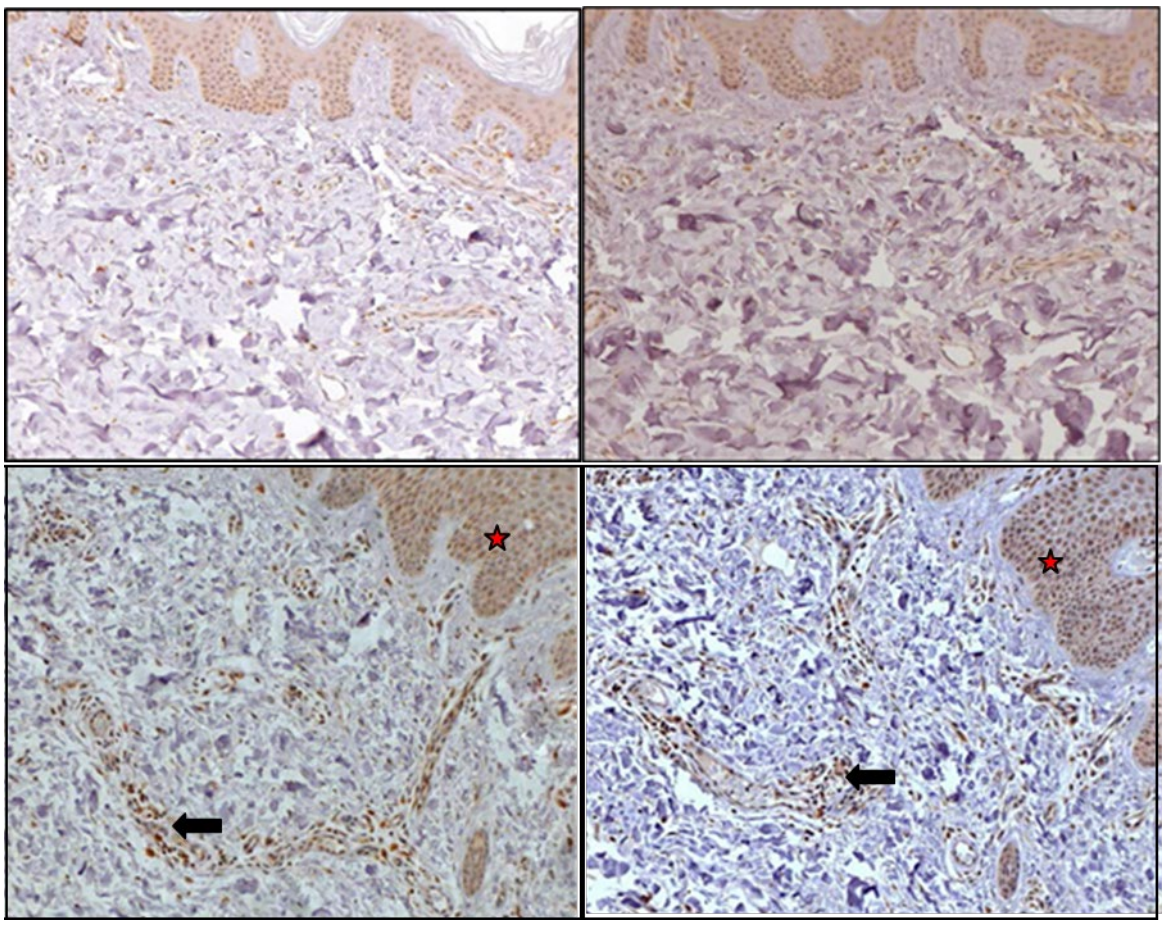
Note: Data obtained using RT^2 Profiler PCR Arrays with 373 genes.
Note: Results are expressed as fold increases as compared to unstimulated cells (in the absence of Th17 supernatant).
IgG コントロール=コントロール抗体； UCB4940=ビメキズマブ；UCB497=抗 IL-17A 抗体；UCB6701=抗 IL-17F 抗体

2.1.2　ヒト組織における IL-17A 及び IL-17F の発現の免疫組織化学検査による評価（試験番号 40001760）

正常組織及び乾癬組織での IL-17A 及び IL-17F の存在を評価するために免疫組織化学染色を実施した。免疫組織化学染色はパラフィン包埋したヒト組織サンプル由来の 4 μm の厚さの切片で実施した。サイトカインは特異的なウサギポリクローナル抗体を用いて検出した。アビジン-ビオチン・ホースラディッシュペルオキシダーゼによりビオチン化されたロバ抗ウサギ IgG 抗体及びクロモゲン 3,3'-ジアミノベンジジン・テトラヒドロ塩化物を用いて、過酸化水素存在下で染色を実施した。切片はヘマトキシリンで対比染色を実施した。本手法の特異性は一次抗体の陰性対照群（一次抗体無し又は無関係な対照抗体をウサギポリクローナル抗体と置き換えて反応させたスライド）及び陽性対照群（関節リウマチ滑膜組織）を含めることで確認した。

図 2-3 に示すように、健常人の正常な皮膚と比べて、乾癬病変部位の表皮だけでなく、真皮内の炎症細胞内でも IL-17A 及び IL-17F の発現量が増加した。

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

2.1.3 BIAcore を用いたヒト IL-17A、IL-17F 及び IL-17A/F に対するビメキズマブの親和性評価（試験番号 40001761 及び 40001887）

IL-17A 及び IL-17F のホモダイマーに対するビメキズマブの親和性は、BIAcore を用いた表面プラズモン共鳴法により、固定化した抗 hIgG 結晶化可能フラグメント（Fc）特異的抗体によりビメキズマブを捕捉し、その表面上で hIL-17A ホモダイマー及び hIL-17F ホモダイマーを滴定して評価した（試験番号 40001761）。IL-17A 及び IL-17F は、その同一の受容体複合体と結合できる IL-17A/F ヘテロダイマーと共存することが示されているので、ビメキズマブの IL-17A/F ヘテロダイマーに対する結合親和性を、抗 hIgG Fc 特異的抗体の $F(ab')_2$ フラグメントを用いて評価した（試験番号 40001887）。結果は表 2-3 に示す。ビメキズマブの hIL-17F に対する親和性は hIL-17A の 1/8 であり、IL-17A/F ヘテロダイマーに対する親和性に相当した。

表 2-3　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

h=ヒト；IL=インターロイキン；K_D=解離定数
a: BIAcore; 4 to7 measurements
b: Data derived from Study 40001761
c: Data derived from Study 40001887

2.1.4 *In vitro* 細胞系中和活性（試験番号 40001758、40001759 及び 40001887）

NIH-3T3 マウス胎児線維芽細胞を遺伝子組換え腫瘍壊死因子（TNF）α と共に hIL-17A 又は hIL-17F で刺激し IL-6 を遊離させるアッセイ系で、IL-6 の遊離量を測定することによりビメキズマブの活性を評価した。IL-6 遊離作用に対する IL-17A 及び IL-17F 用量反応性試験を実施した。ビメキズマブの効力は、細胞の応答範囲全体にわたる 3 種類の濃度のサイトカインを用い、単独または組み合わせて評価された。結果を表 2-4 に示す（試験番号 40001758）。類似の生物学的反応を誘導するのに IL-17F は IL-17A の約 13 倍の量が必要であり、この条件下でビメキズマブは IL-17F よりも IL-17A に対して活性が強かった。

表 2-4　種々の濃度の IL-17A 及び IL-17F を用いた NIH-3T3 細胞アッセイにおけるビメキズマブの IC_{50} 値（平均値）

サイトカイン濃度（ng/mL）	ビメキズマブ IC_{50} (ng/mL)
hIL-17A	
2.20	4.15
1.10	1.21
0.55	0.50
hIL-17F	
29.0	96.5
14.5	44.2
7.25	6.2
hIL-17A+hIL-17F	
2.20 +29.0	90.97
1.10 +14.5	40.91
0.55 +7.25	18.14

IC_{50}=最大効果の 50%を阻害する薬物濃度；h=ヒト；IL=インターロイキン

ビメキズマブは hIL-17A 及び hIL-17F による NIH-3T3 細胞からの IL-6 遊離を阻害し、平均 K_D 値は、それぞれ 8 pmol/L 及び 310 pmol/L であった。結果は表 2-5 に示す（試験番号 40001758）。

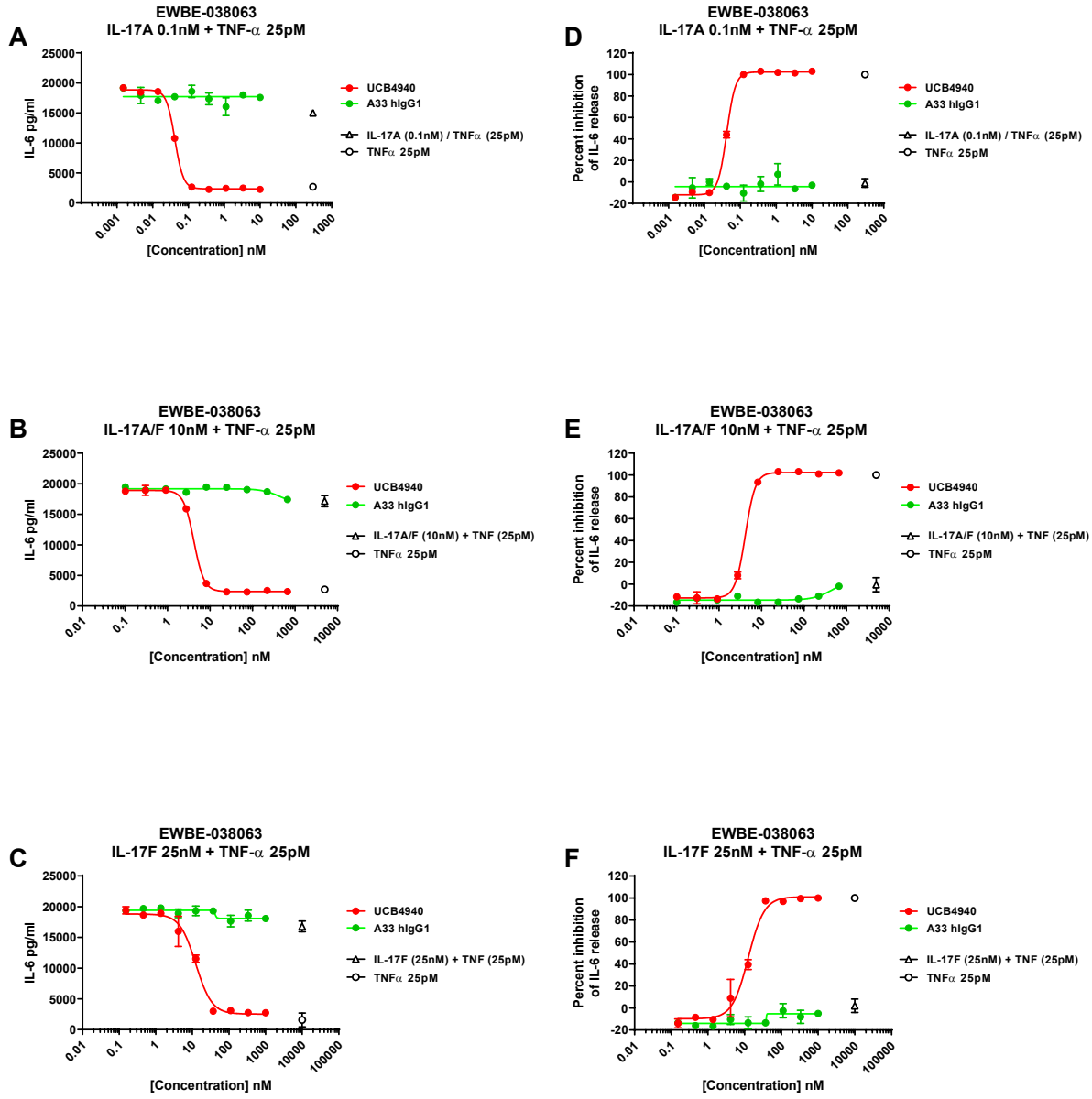
表 2-5　hIL-17A 及び hIL-17F に対するビメキズマブの活性（平均値）

サイトカイン	K_D (pmol/L)[a]
hIL-17A	8
hIL-17F	310

h=ヒト；IL=インターロイキン；K_D=解離定数
a: IL-6 secretion by NIH-3T3 cells; 10 measurements

IL-17A、IL-17F 及び IL-17A/F それぞれに対するビメキズマブの活性強度を、NHDF を用いた細胞アッセイ系で評価した。本アッセイでは、ビメキズマブはこれら 3 アイソフォームすべての刺激による NHDF からの IL-6 遊離を完全に阻害した。Hillslopes（≥2）が急であるため、アッセイ実験条件から活性強度を正確には決定することはできないが、図 2-4 のデータはビメキズマブがホモダイマーと同様にヘテロダイマーと結合することを示している。ビメキズマブは IL-17A ホモダイマーを強力に阻害し、次に IL-17A/F、その次に IL-17F ホモダイマーを阻害した（試験番号 40001887）。

図 2-4　IL-17A、IL-17A/F 及び IL-17F 刺激による正常ヒト皮膚線維芽細胞からの IL-6 遊離に対するビメキズマブの阻害反応



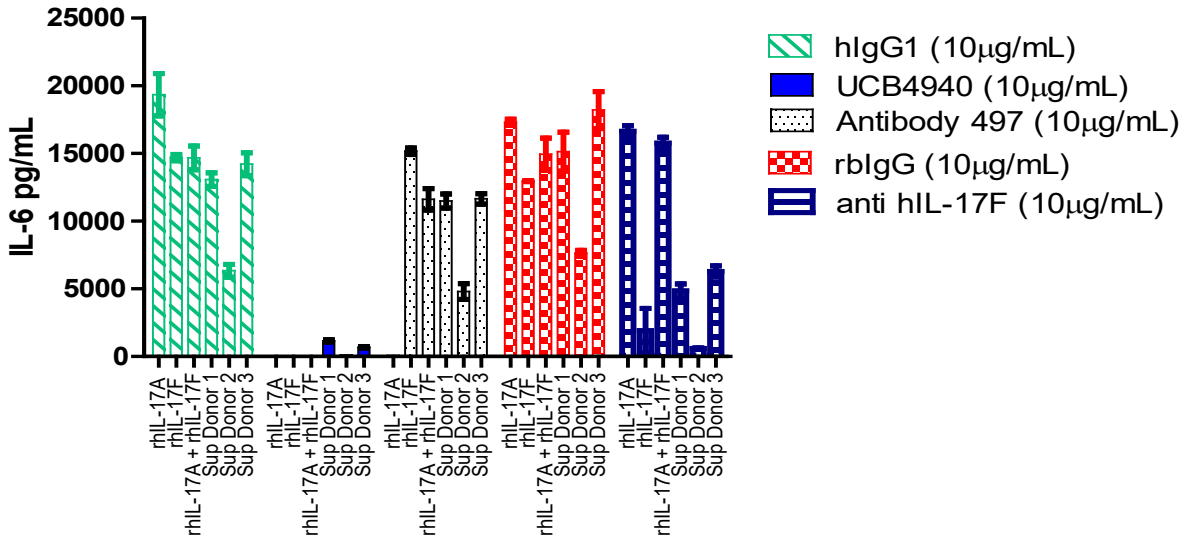
Note: NHDF were stimulated with 100 pmol/L IL-17A, 10 nmol/L IL-17A/F, or 25 nmol/L IL-17F in combination with 25 pmol/L TNFα in the presence of bimekizumab or the isotype control antibody for 20 hrs ± 2 hrs. IL-6 concentrations were then quantified by homogeneous time resolved fluorescence (A-C) from the resulting supernatant and % inhibition ± SEM (D-F) calculated using IL-17/TNFα stimulated and TNFα cells as the maximum and minimum vales, respectively. The data was presented using a 4-PL fit. The figure illustrates one experiment but is representative of 4 separate experiments.
A33hIgG1=アイソタイプコントロール抗体；UCB4940=ビメキズマブ；SEM=平均値の標準誤差

遺伝子組換えヒト（rh）IL-17A 及び rhIL-17F の生物活性又は Th17 細胞上清の IL-6 遊離活性に対するビメキズマブの阻害作用について NIH-3T3 細胞を用いたバイオアッセイにて評価した（試験番号 40001759）。ビメキズマブの IL-6 遊離阻害作用を抗体 497（UCB において調製した hIL-17A 特異的モノクローナル抗体）又は市販のウサギ抗 hIL-17F ポリクローナル抗体と比較した。hIgG1 をビメキズマブ及び抗体 497 のアイソタイプ対照として使用し、ウサギ（rb）IgG は抗 hIL-17F 抗体の対照として使用した。Th17 細胞は以下に示すようにヒト T 細胞を *in vitro* で Th17 フェノタイプに分化させて生成した：6 人のドナーの末梢血から単離した $CD4^+CD45RO^+$メモリー細胞をトラ

ンスフォーミング増殖因子-β（TGF-β）、IL-6、IL-23、TNFα、IL-1β、抗インターフェロン-γ（IFN-γ）抗体及び抗 IL-4 抗体と共に 7 日間培養した。細胞を抗 CD3／抗 CD28 抗体でコートしたビーズで活性化し、7 日目に分化した細胞を洗浄し、IL-2 で更に 3 日間再刺激した。上清を回収して IL-17A 及び IL-17F の濃度を測定した。

rhIL-17A、rhIL-17F 及びドナー1 から 3 由来の Th17 細胞上清の結果を図 2-5 に示す（ドナー4 から 6 の同様のデータは試験番号 40001759 に記載）。IL-17A と IL-17F と同様に、Th17 の上清は NIH-3T3 細胞から IL-6 の遊離を強く誘導し、その遊離はビメキズマブにより強く阻害された。IL-17A 及び IL-17F それぞれに特異的な抗体では IL-6 の遊離を部分的にしか阻害しなかった。これらの試験結果は IL-17A 又は IL-17F 単独よりも IL-17A 及び IL-17F を同時に中和した方がより効果が完全になることを示している（試験番号 40001759）。

図 2-5　rhIL-17A、rhIL-17F 又は培養 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産生阻害作用



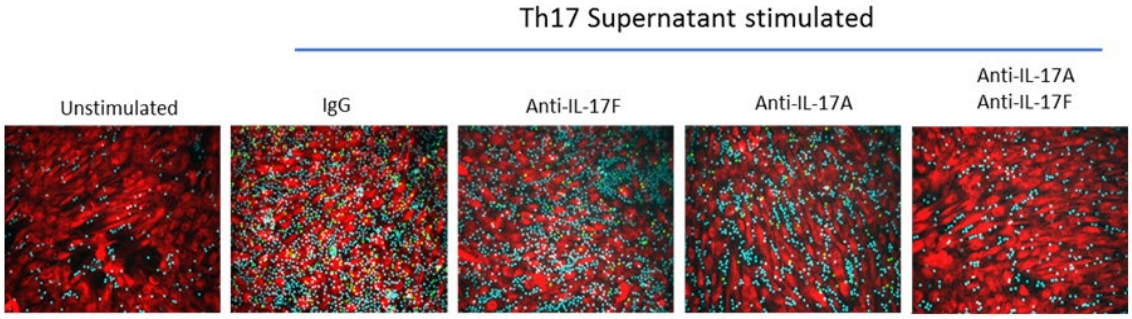
Note: Sup from Donor 1 and 3 contained 3 to 4-fold more IL-17A (approximately 200-300pg/mL) and IL-17F (approximately 3000-6000pg/mL) than Sup from Donor 2.
Note: Values represent mean ± standard error of the mean.
Note: The hIgG1 isotype control is the relevant control for bimekizumab and Antibody 497,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

2.1.5　*In vitro* における好中球及び単球の遊走に対する阻害作用（試験番号 40001876）

トランスウェルアッセイを用いて好中球及び単球の遊走に対するビメキズマブの作用を評価した。非造血組織において IL-17 は好中球及び単球の遊走を誘導する。1 ウェル当たり 10^5 個の NHDF を分離膜付きウェルの下部区画に播種した。好中球（2 x 10^5 個）及び単球（1 x 10^5 個）の混合物をウェルの上部区画に加えた。IL-17A 及び IL-17F を含む Th17 細胞培養上清（10 倍又は 100 倍に希釈）で刺激した時に、NHDF は分離膜に好中球及び単球の遊走を誘導することができた。ビメキズマブ及び、IL-17A 及び IL-17F それぞれに特異的な抗体が、Th17 細胞培養上清で刺激した NHDF による好中球及び単球の遊走を阻害することができるかを評価した。Th17 細胞を終濃度 10 µg/mL の被験抗体と 1 時間インキュベートした後に上清を回収し、NHDF と共にインキュベートした。この

実験条件で、抗 IL-17A 抗体はヒト好中球及び単球の遊走活性を顕著に抑制したが、抗 IL-17F 抗体ではわずかな影響しか示さなかった。一方、IL-17A 及び IL-17F の両方を遮断するビメキズマブでは、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、図 2-6 で例示されるように 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。

図 2-6　ビメキズマブ、抗 IL-17A 抗体又は抗 IL-17F 抗体による好中球及び単球の遊走阻害



Confluent primary normal human dermal fibroblasts were activated 24h with derived from Th17 cells pre-blocked (1h) with IL-17 isoform specific antibodies at a concentration of 10 µg/mL. They were labelled with Cell trace far-red and incubated with blood purified monocytes and neutrophils labelled with Cell trace CFSE and Cell trace violet, respectively in 24-well transwell culture plates.
IgG=コントロールアイソタイプ A33；anti-IL-17A=UCB497；anti-IL-17F=UCB6693；anti-IL-17A 及び IL-17F=ビメキズマブ

2.1.6　カニクイザル IL-17A 及び IL-17F に対するビメキズマブの結合親和性及び活性強度（試験番号 40001761 及び 40001758）

カニクイザル IL-17A 及び IL-17F に対するビメキズマブの結合親和性は 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カニクイザル及び比較対照としてヒト由来の IL-17A 及び IL-17F を用いて滴定した。結果は表 2-6 に示す。カニクイザル由来の IL-17A 及び IL-17F に対するビメキズマブの結合親和性は、対応するヒト由来のサイトカインと比べて、それぞれ約 1/3.5 及び 1/12 であった（試験番号 40001761）。この差異に関する生物学的意義は不明である。

同様の試験条件において、ビメキズマブは試験した最高用量の 50 nmol/L までマウスサイトカインに対する結合は認められなかった（試験番号 40001902）。

カニクイザル IL-17A 及び IL-17F とビメキズマブとの交差反応については 2.1.4 項に示した NIH-3T3 細胞アッセイにおいても評価した。NIH-3T3 細胞をカニクイザルサイトカイン（自社作成）あるいは比較対照としてヒト由来のサイトカインで hTNFα と共に刺激し、遊離される IL-6 を定量した。カニクイザル由来の IL-17A 及び IL-17F に対するビメキズマブの平均 K_D 値（n=10）は、それぞれ 5 pmol/L 及び 640 pmol/L であった（試験番号 40001758）。結果は表 2-7 に示す。本測定系における IL-17A と IL-17F との間の活性の差異は、BIAcore で測定した親和性と同一序列であった。一方、各サイトカインに対する効力は、ヒトとカニクイザルで同等であった。

表 2-6　ヒト及びカニクイザル由来の IL-17A 及び IL-17F に対するビメキズマブの結合親和性

サイトカイン	K_D (pmol/L)[a]
hIL-17A	3.5
hIL-17F	28
Cyno IL-17A	12
Cyno IL-17F	345

Cyno=カニクイザル；h=ヒト；IL=インターロイキン；K_D=解離定数
a: BIAcore; 4 to7 measurements

表 2-7　ヒト及びカニクイザル由来の IL-17A 及び IL-17F に対するビメキズマブの活性強度

サイトカイン	K_D (pmol/L)[a]
hIL-17A	8
hIL-17F	310
Cyno IL-17A	5
Cyno IL-17F	640

Cyno=カニクイザル；h=ヒト；IL=インターロイキン；K_D=解離定数
a: IL-6 secretion by NIH-3T3 cells; 10 measurements

2.2　*In vivo* 薬理試験

ヒトの疾患と相関する適切な非臨床の乾癬モデルは現時点で存在していない。カニクイザルは非臨床で唯一の使用可能な動物種である。マウスは種々の理由で非臨床試験用動物種として適切とは考えられなかった。IL-17A 及び IL-17F の両方を阻害する、げっ歯類抗体は入手できなかった。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）。以上のことから *in vivo* 薬理試験は実施しなかった。

3.　副次的薬理試験

3.1　Fc エフェクター機能（試験番号 40001865）

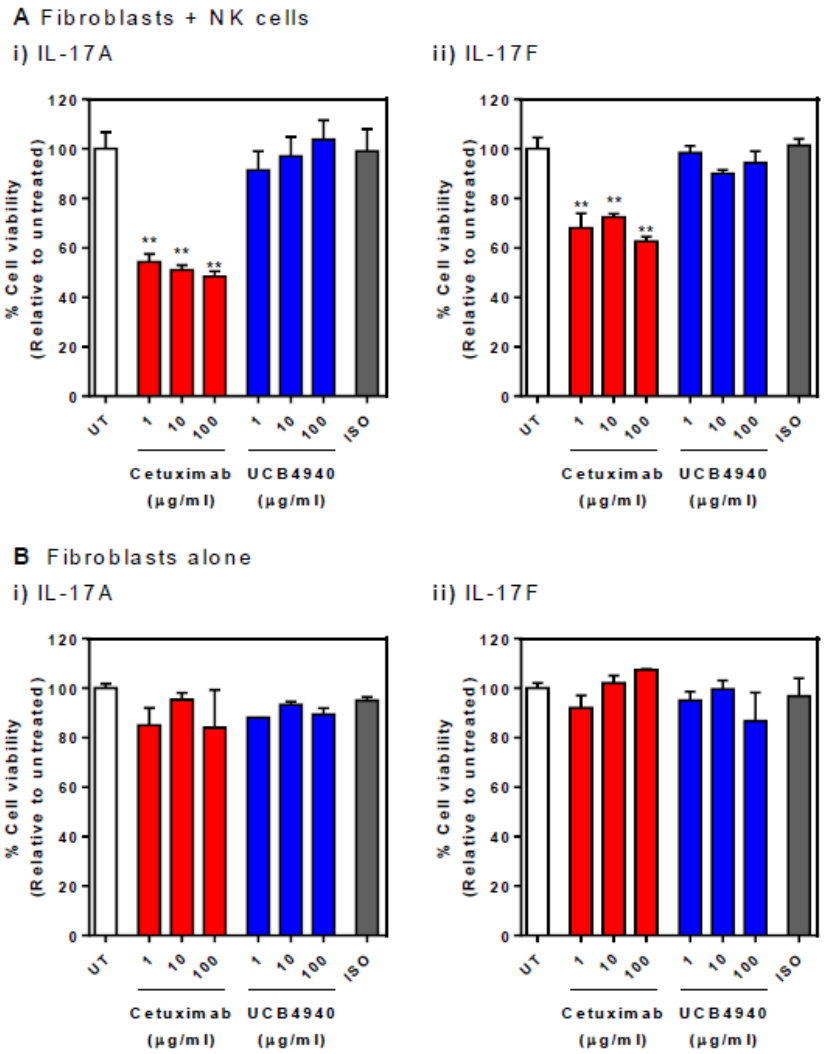
ビメキズマブには副次的薬理作用は予期されない。

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 エフェクター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、NHDF を hIL-17A 又は hIL-17F で事前に刺激した後に、ビメキズマブ又はセツキシマブ存在下で NK エフェクター細胞と共にインキュベーションした 4 時間後の NHDF の生存能により評価した（図 3-1）。セツキシマブは NHDF の生存能を低下させたが、ビメキズマブは NHDF の生存能に対して影響を及ぼさなかった。

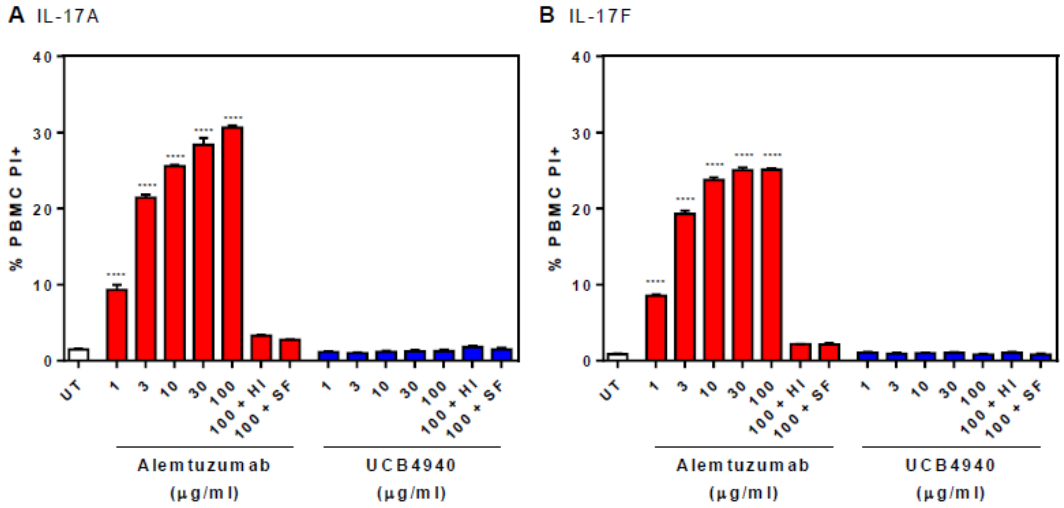
CDC は、hIL-17A 又は hIL-17F で事前に刺激した PBMC をヒト血清（補体たん白質のソースとして）存在下で培養し、PBMC の生存能により評価した（図 3-2）。ヨウ化プロピジウム（PI）陽性細胞の割合が低いことから示されるように、ビメキズマブは、アレムツズマブと異なり、PBMC に対する細胞毒性活性を増強しなかった。

図 3-1　ADCC に対するビメキズマブ（UCB4940）の作用



Note: Human dermal fibroblasts pre-treated with IL-17A or IL-17F were cultured with UCB4940, or cetuximab (positive control antibody). Human dermal fibroblasts in the presence (A) or absence (B) of primary human NK cells (NK:fibroblast ratio of 100:1). Viability was evaluated after 4 hours by determining the mean calcein signal (staining fibroblasts). Values represent mean (± standard error of the mean) calcein signal expressed as a percentage of the calcein signal from untreated cells. Representative data from one of three independent experiments (A), and one independent experiment (B), all samples run in triplicate. **=p<0.01 versus untreated control by one way-ANOVA with Dunnett's multiple comparison post-hoc test.
ISO=アイソタイプ対照群；UT=未処置対照群

図 3-2　CDC に対するビメキズマブ（UCB4940）の作用



Note: PBMCs were treated with IL-17A or IL-17F before culture in the presence of UCB4940 or positive control antibody alemtuzumab plus 20% human serum, heat inactivated (HI) serum, or in the absence of serum (serum free, SF). Cytotoxicity was expressed as the percentage of cells from whole PBMCs being positive for PI (± standard error of the mean). Representative data from 1 of 3 independent experiments, all samples run in triplicate. ****=p<0.0001 versus UT by one way-ANOVA with Dunnett's multiple comparison post-hoc test.
HI=熱非働化；PBMC=末梢血単核細胞；SF=無血清；UT=未処置対照群

これらの試験結果に基づき、ビメキズマブは、ADCC 又は CDC による Fc 受容体を介した細胞毒性を誘発しない。このことはこれまで実施された毒性試験及び臨床試験結果から支持される。

3.2　好中球

IL-17A は好中球遊走の制御及び G-CSF を介した顆粒球生成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。ヒトに抗 IL-17 抗体を投与したこれまでの臨床試験（Griffiths et al, 2015; Papp et al, 2015; Langley et al, 2014）の結果からは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。カニクイザルを用いた毒性試験で循環血中の好中球レベルに影響は認められなかった（試験番号 NCD2259、NCD2260、及び NCD2450）。

4.　安全性薬理試験

ビメキズマブの安全性評価のために個別の安全性薬理試験は実施しなかったが、ビメキズマブの IL-17 拮抗作用又は他の作用に由来する潜在的な心血管系の変化について、カニクイザルを用いた反復投与毒性試験に組み込んで覚醒下で非侵襲的に評価した（試験番号 NCD2260 及び NCD2450）。

4.1　中枢神経系

個別の試験は実施しなかった。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を誘導しないことが示唆された。

4.2 呼吸器系

個別の試験は実施しなかった。反復投与毒性試験での一般症状観察で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。

4.3 心血管系

4.3.1 *In vitro* 試験

In vitro 安全性薬理試験は実施しなかった。今後の実施計画もない。

4.3.2 *In vivo* 試験

ビメキズマブの安全性評価のために個別の安全性薬理試験は実施しなかったが、ビメキズマブの IL-17 拮抗作用又は他の作用に由来する潜在的な心血管系の変化は、カニクイザルに 8 週間及び 26 週間、週 1 回投与した反復投与毒性試験で評価した（試験番号 NCD2260 及び NCD2450）。

8 週間の試験では、若年齢のカニクイザル（各群雌雄各 5 例）にビメキズマブ 20 又は 200 mg/kg の週 1 回静脈内投与、並びに 50 又は 200 mg/kg の週 1 回皮下投与を実施し、対照群の動物（雌雄各 3 例）には溶媒を投与した。心血管系のパラメータは初回及び最終回の投与後に記録した。26 週間の試験では、性成熟したサル（各群雌雄各 6 例）に 0、50 又は 200 mg/kg を週 1 回皮下投与した。心血管系のパラメータは 12 及び 26 回投与後に記録した。

各測定時点で、いずれの投与量においても、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）に対して有意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のデータから、8 週間反復投与毒性試験の低用量群（20 mg/kg）のトラフ濃度は 100 µg/mL 以上であり、26 週間反復投与毒性試験の低用量群（50 mg/kg）のトラフ濃度は 250 µg/mL 以上であり、*in vitro* K_D 値のピコモルオーダーよりもはるかに高いことから、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。

4.4 その他

その他の試験は実施しなかった。

5. 薬力学的薬物相互作用試験

モノクローナル抗体はそれ自体で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ある種のサイトカイン（例えば IL-1β、IL-6、TNFα 及び 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）。したがって、ビメキズマブが IL-17A 及び IL-17F を中和することにより、薬物相互作用の原因となる CYP450 の活性の変化を正常レベルにすることが期待される。

6. 考察及び結論

IL-17 ファミリーは特定の炎症性疾患の病因における重要な伝達系として明らかになってきた。IL-17A を中和することで乾癬といった疾患で臨床的に効能が示されてきた。IL-17F は IL-17A と同一の受容体複合体を介してシグナル伝達を行い、IL-17A と約 50%の構造的相同性を有するサイトカインであるが、IL-17A に比べて低い活性強度により主体的な役割は解明されていなかった。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いる（Wright et al, 2008）。

ビメキズマブは、ヒト由来の IL-17A 及び IL-17F に強力かつ選択的に結合してその作用を中和するヒト化 IgG1 モノクローナル抗体である。

ビメキズマブは、IL-17A、IL-17F 及び IL-17A/F ヘテロダイマーの作用を中和することにより、通常の炎症反応及び免疫反応に関与している IL-17RA/RC 複合体を介したシグナル伝達を阻害する。ビメキズマブは炎症性サイトカイン及びケモカインの遊離を阻害する。

IL-17A が関与する種々の炎症性疾患に関する文献は、IL-17F が炎症部位で多量に確認され、*in vitro* 及び *in vivo* の炎症反応で主要な役割を示すことに基づき、炎症性疾患での IL-17F の役割も示唆している。

今回の試験データにより、正常皮膚と比べて、乾癬患者由来の疾患部位の皮膚では IL-17A 及び IL-17F の発現レベルが増加していることが示された。活性化した Th17 細胞の上清とインキュベートした正常ヒト皮膚線維芽細胞及び正常ヒト表皮ケラチノサイトの遺伝子発現データにより、主に成長因子、走化性、遊走及び活性化の特性を有するたん白質、プロテアーゼ阻害因子、炎症性メディエーター、抗菌ペプチドをコードしている多くの重要な遺伝子発現増加が示された。ビメキズマブは、IL-17A のみを中和する抗体よりも効果的にこの遺伝子発現増加を抑制した。IL-17F 単独の阻害ではほとんど抑制は認められなかった。

表面プラズモン共鳴法を用いた試験により、ヒト由来の IL-17A、IL-17A/F 及び IL-17F に対するビメキズマブの高い親和性が示された。ビメキズマブは IL-17A よりも IL-17F に低い親和性を示したが、いずれも pmol/L 範囲の親和性を維持していた。TNFα 存在下で IL-17A 及び IL-17F の刺激により IL-6 が遊離される NIH-3T3 細胞を用いた *in vitro* 細胞アッセイで、rhIL-17A 及び rhIL-17F の生物活性、並びにヒト Th17 細胞が産生する IL-17A 及び IL-17F の活性に対するビメキズマブの阻害能が示された。NIH-3T3 細胞の代わりに正常ヒト皮膚線維芽細胞を用いた類似のアッセイで、ビメキズマブは IL-17 ホモダイマーA 及び F、並びに IL-17A/F ヘテロダイマーの活性を阻害した。ビメキズマブは *in vitro* アッセイでヒト Th17 細胞の上清で活性化した皮膚線維芽細胞による単球及び好中球の遊走活性に対する阻害作用も示した。

要約すると、ビメキズマブは IL-17A、IL-17F、及び IL-17A/F に高い結合親和性を有し、IL-17A 又は IL-17F を特異的に阻害する抗体よりも強力かつ効果的に皮膚炎症を減弱することを示唆する説得力のあるデータを取得したと考えている。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) ヒト皮膚線維芽細胞及び NIH-3T3 マウス胎児線維芽細胞からの IL-6 遊離に対する阻害作用、2) 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。

ビメキズマブは ADCC 又は CDC のリスクを示さなかった。IL-17A 及び IL-17F は分泌のプロセスの一部として 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）における血液イムノフェノタイピングでは *in vivo* での懸念は示されなかった。G-CSF に対する IL-17 の作用が知られているが、これまでのビメキズマブの毒性試験及び臨床試験結果からは好中球減少の重要なリスクは示唆されていない。

ビメキズマブは試験した条件下でマウスの IL-17A 又は IL-17F に結合しなかった。ビメキズマブはカニクイザル由来の IL-17A 及び IL-17F に高い親和性で結合し、NIH-3T3 細胞からの IL-6 遊離を阻害し、その活性強度はヒト由来のサイトカインの場合に相当するが、親和性はそれぞれ 1/3.5 及び 1/12 であった。したがって、ビメキズマブはカニクイザルで投与可能な用量において両サイトカインを中和することが見込まれるため、カニクイザルを用いた毒性試験で薬理及び毒性での完全な評価が可能である。

カニクイザルの反復投与毒性試験の中での一般症状観察及び安全性薬理評価結果から、ビメキズマブは心血管系パラメータを変動させず、中枢神経系又は呼吸機能に影響を及ぼさないことが示された。

7. 図表

本文中に記載した。

8. 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.

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.

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

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.

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).

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.

Hueber AJ, Asquith DL, McInnes IB, Miller AM. Embracing novel cytokines in RA – complexity grows as does opportunity. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2010;24:479-87.

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.

Iwakura Y, Ishigame H, Saijo S, Nakae S. Functional specialization of interleukin-17 family members. Immunity. 2011;34:149-62.

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.

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 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.

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

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

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.

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.

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.

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.

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 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.

目次

1. 薬理試験：一覧表 2
2. 効力を裏付ける試験 3
3. 副次的薬理試験 3
4. 安全性薬理試験 4
5. 薬力学的薬物相互作用試験 4

1. 薬理試験：一覧表

被験物質:ビメキズマブ

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所
効力を裏付ける試験					
In vitro 皮膚モデルにおける IL-17A 及び IL-17F 両者の阻害による炎症抑制の最適化	*In vitro* 細胞アッセイ	*In vitro*	UCB Slough	40001882	4.2.1.1
ヒト組織における IL-17A 及び IL-17F の発現の免疫組織化学検査	*In vitro* 組織染色アッセイ	*In vitro*	UCB Slough	40001760	4.2.1.1
IL-17A 及び IL-17F に対する親和性	*In vitro* 単離たん白アッセイ	*In vitro*	UCB Slough	40001761	4.2.1.1
IL-6 産生を指標としたヒト皮膚線維芽細胞における IL-17A、IL-17A/F 及び IL-17F の中和作用	*In vitro* 細胞アッセイ	*In vitro*	UCB Slough	40001887	4.2.1.1
細胞アッセイ系におけるビメキズマブの活性特性	*In vitro* 細胞アッセイ	*In vitro*	UCB Slough	40001758	4.2.1.1
ヒト Th17 細胞由来の IL-17A 及び IL-17F の阻害作用	*In vitro* 細胞アッセイ	*In vitro*	UCB Slough	40001759	4.2.1.1
免疫細胞遊走の阻害作用	*In vitro* 細胞アッセイ	*In vitro*	UCB Slough	40001876	4.2.1.1
マウス IL-17 に対する結合	*In vitro* 細胞アッセイ	*In vitro*	UCB Slough	40001902	4.2.1.1
副次的薬理試験					
Fc エフェクター機能	*In vitro* 細胞アッセイ	*In vitro*	UCB Slough	40001865	4.2.1.2
カニクイザルを用いた毒性試験で循環血中の好中球レベルに対する影響を評価した（試験番号 NCD2259、NCD2260、及び NCD2450）。					
安全性薬理試験 [a]					
心血管系の安全性薬理試験は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で評価した（試験番号 NCD2260 及び NCD2450）。					
薬力学的薬物相互作用試験					
実施せず。					

a: 試験は GLP に準拠して実施した。

2.　効力を裏付ける試験

薬理試験の概要文に記載した。

3.　副次的薬理試験

薬理試験の概要文に記載した。

4. 安全性薬理試験

被験物質: ビメキズマブ

評価対象となる組織	動物種／系統	投与方法	投与量	性別及び動物数/群	特記すべき所見	GLP 適用	試験番号
中枢神経系	サル／カニクイ	静脈内及び皮下	静脈内：0、20 及び 200 mg/kg（週 1 回） 皮下：0、50 及び 200 mg/kg（週 1 回） 8 週間投与	雄雌各 5（0 mg/kg は雄雌各 3）	中枢神経系に対する作用を誘導しないことが示唆された。	適用	NCD2260
呼吸器系					呼吸器系の変化を誘導しないことが示唆された。		
心血管系					初回及び最終回の投与後、いずれの投与量においても、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（ECG）Lead II パラメータ（PR、RR、QT、QTc 間隔及び QRS 幅）に対して有意な作用は認められなかった。ECG 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。		
中枢神経系	サル／カニクイ	皮下	0、50 及び 200 mg/kg（週 1 回） 26 週間投与	雄雌各 6	中枢神経系に対する作用を誘導しないことが示唆された。	適用	NCD2450
呼吸器系					呼吸器系の変化を誘導しないことが示唆された。		
心血管系					12 回及び 26 回投与後、いずれの投与量においても、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（ECG）Lead II パラメータ（PR、RR、QT、QTc 間隔及び QRS 幅）に対して有意な作用は認められなかった。ECG 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。		

5. 薬力学的薬物相互作用試験

実施せず。