目次

1. 非臨床試験の概括評価 4
2. 薬理試験 4
2.1 効力を裏付ける試験 4
2.1.1 *In vitro* 薬理試験 4
2.1.1.1 IL-17F は自然免疫細胞により IL-17A より多く産生され、その産生は IL-23 に依存しない（試験番号 RRUK1940） 4
2.1.1.2 IL-17F は乾癬性関節炎において重要な役割を担う（Glatt et al, 2018） 6
2.1.1.3 IL-17F はヒト骨膜由来細胞からの骨分化及び *in vitro* での骨形成を強力に増強する（Shah et al, 2020） 7
2.1.2 *In vivo* 薬理試験 7
2.2 副次的薬理試験 7
2.3 安全性薬理試験 8
2.3.1 全般的安全性薬理試験 8
2.3.2 中枢神経系 8
2.3.3 心血管系 8
2.3.4 呼吸器系 8
2.3.5 腎臓 8
2.3.6 その他の安全性薬理試験 8
2.3.7 電気生理学的試験 8
2.3.8 ヒト代謝物の作用 9
2.3.9 薬物相互作用 9
3. 薬物動態試験 9
3.1 血漿中濃度 9
3.2 分布 9
3.3 代謝 9
3.4 排泄 9
3.5 ヒト代謝物に対する全身曝露 9
4. 毒性試験 9
4.1 単回投与及び反復投与毒性試験 9
4.2 遺伝毒性試験 9
4.3 がん原性試験 9
4.4 生殖発生毒性試験 10
4.4.1 受胎能及び胚発生 10
4.4.2 胚・胎児発生 10
4.4.3 出生前及び出生後の発生、並びに母動物の機能 10
4.4.4 幼若動物を用いた試験 10
4.5 局所刺激性試験及びその他の試験 10
4.5.1 局所刺激性試験 10
4.5.2 その他の毒性試験 10
4.6 不純物及び分解産物の評価 10
4.7 全身曝露量 10
5. 総括及び結論 11

6. 参考文献 13

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
CAD	carcinogenicity assessment document	—
CD	cluster of differentiation	分化抗原
CDC	complement-dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
Fc	fragment crystallizable	結晶化可能フラグメント
h	human	ヒト
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IL	interleukin	インターロイキン
MAIT	mucosal-associated invariant T	粘膜関連不変性 T
PBMC	peripheral blood mononuclear cells	末梢血単核細胞
TCR	T cell receptor	T 細胞受容体
Th	helper T	ヘルパーT
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子

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の非臨床試験（薬理試験、薬物動態試験及び毒性試験）については、尋常性乾癬を適応症とした初回承認申請の際に既に記載している（初回承認申請資料M2.4）。

今回の承認申請にあたり、皮膚、関節及び腱付着部の徴候を伴う脊椎関節炎に対するビメキズマブの効果を裏付け、インターロイキン（IL）-17A に加え IL-17F を阻害することの重要性を示す *in vitro* データを収集した。その概略を以下に示す。

IL-17A が乾癬性関節炎の皮膚及び関節炎症に大きく関与していること、IL-17 シグナル伝達が強直性脊椎炎の炎症及び骨形成のレギュレーターとして重要な役割を果たしていることが知られている。IL-17A 及び IL-17F は共通の作用を有し、その他の炎症性メディエーターと協調及び相乗的に働いて炎症を誘発する（Noack et al, 2019）。総じて IL-17F は IL-17A ほど活性は強くないものの、乾癬、乾癬性関節炎及び強直性脊椎炎／体軸性脊椎関節炎のような炎症性疾患で発現する主な IL-17 アイソフォームであり、その関与の程度は発現する組織に依存する。

UCB で実施した試験の結果から、IL-17F 産生における自然免疫細胞の重要性、並びに自然免疫細胞及びヘルパーT（Th）17 細胞による IL-17A 及び IL-17F 産生制御の差異が示された。炎症又は病的骨形成に関与していると考えられる一部の病態生物学的プロセスを再現した *In vitro* モデルを用いて、IL-17A 又は IL17-F を単独阻害する抗体と比較して、ビメキズマブによる IL-17A 及び IL-17F の同時阻害が優れていることを示した。

また、尋常性乾癬を適応症とした初回承認申請時に示したビメキズマブの作用機序を補足説明するデータ、及びビメキズマブにより IL-17 産生細胞が除去されないことを示すデータを取得し、本文書に詳細を示した。

その他、乾癬、乾癬性関節炎及び強直性脊椎炎を対象とした IL-17 経路を標的とする抗体薬の使用に関する最新の文献情報を収集し、Carcinogenicity Assessment Document（CAD）の更新も行った。

2. 薬理試験

2.1 効力を裏付ける試験

2.1.1 *In vitro* 薬理試験

2.1.1.1 IL-17F は自然免疫細胞により IL-17A より多く産生され、その産生は IL-23 に依存しない（試験番号 RRUK1940）

IL-17A 及び IL-17F は適応免疫システム及び自然免疫システム由来の細胞により産生される。

5 名のドナーから提供された末梢血由来の粘膜関連不変性 T（MAIT）細胞及び γδ T 細胞（自然免疫システム）並びに分化抗原（CD）4^+ T 細胞（適応免疫システム）の、T 細胞受容体（TCR）刺激（IL-12/IL-18 存在下又は非存在下、及び IL-23 中和抗体存在下又は非存在下）に対する IL-17A 及び IL-17F 産生能力を、フローサイトメトリーを用いて検討した。

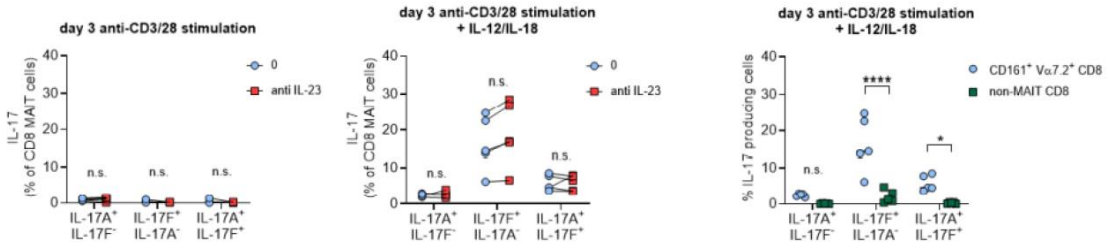
$CD8^+$ MAIT 細胞は、抗 CD3/CD28 抗体単独刺激下では IL-17A 又は IL-17F をほとんど産生しなかった。IL-12 及び IL-18 を追加すると、両サイトカイン（IL-17A 及び IL-17F）が産生された。産生は IL-17F に大きく偏っており、IL-23 には依存しなかった。IL-17A 及び IL-17F のほとんどは、

MAIT 細胞（Vα7.2$^+$CD161$^+$CD8$^+$）に由来する CD8$^+$ T 細胞から産生されることが示された（図 2-1）。

MAIT 細胞と同様に、γδ T 細胞は、抗 CD3/CD28 抗体単独刺激下では IL-17A 又は IL-17F をほとんど産生しなかった。IL-12 及び IL-18 を追加すると主に IL-17F を産生し、IL-23 には依存しなかった（図 2-2）。

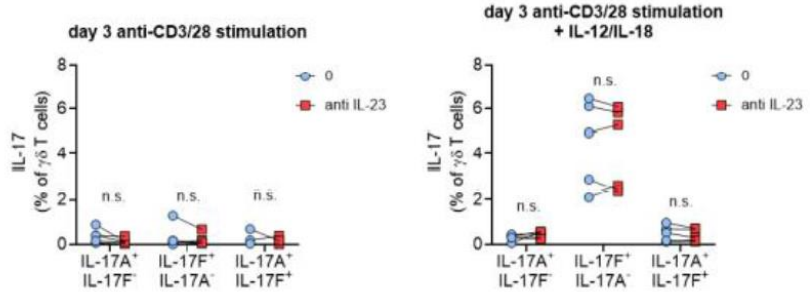
それに対し、CD4$^+$ T 細胞は、抗 CD3/CD28 抗体単独刺激下で IL-17A 及び IL-17F を産生し、これは IL-23 中和抗体により減少した。

図 2-1　MAIT 細胞による IL-17A 及び IL-17F 産生



The proportion of Vα7.2$^+$CD161$^+$CD8$^+$ MAIT cells positive for IL-17A, IL-17F or IL-17A and IL-17F was evaluated upon anti-CD3/CD28 stimulation (TCR) alone (left panel) or in the presence of IL12/IL-18 (central panel) with (red squares) or without (blue circles) 10µg/mL of an IL-23 neutralizing antibody. The right panel demonstrated that most of the CD8$^+$ IL-17-producing cells were MAIT cells (blue circles), as indicated by the Vα7.2$^+$CD161$^+$ labeling (green squares); n.s.: not statistically significant; *: statistically significant, p≤0.05; ****: highly statistically significant, p≤0.0001.

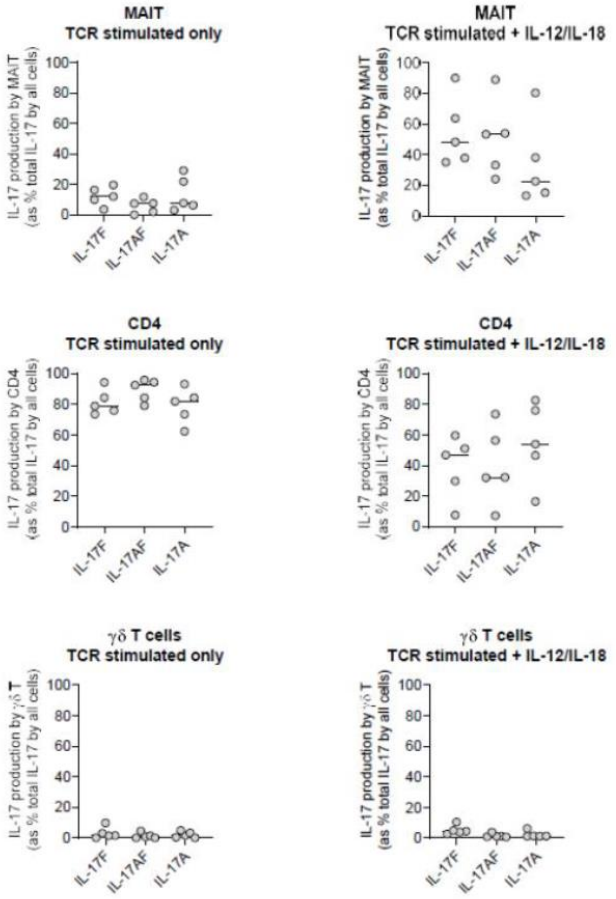
図 2-2　γδ T 細胞による IL-17A 及び IL-17F 産生



The proportion of γδ T cells positive for IL-17A, IL-17F or IL-17A and IL-17F was evaluated upon anti-CD3/CD28 stimulation (TCR) alone (left panel) or in the presence of IL12/IL-18 (right panel) with (red squares) or without (blue circles) 10µg/mL of an IL-23 neutralizing antibody. ns: not statistically significant.

MAIT 細胞は IL-12/IL-18 存在下における IL-17A ホモダイマー、IL-17F ホモダイマー及び IL-17A/F ヘテロダイマーの重要な産生源であり、一方、CD4 細胞は TCR 刺激下におけるそれらの主要な産生源であった（図 2-3）。

図 2-3　総細胞数と比較した MAIT 細胞、CD4 細胞又は γδT 細胞により産生された IL-17 アイソフォームの割合



Cell proportions were evaluated by flow cytometry, using gating on either IL-17A$^-$IL-17F$^+$, IL-17A$^+$IL-17F$^-$ or IL-17A$^+$IL-17F$^+$, and the percentage of CD3$^+$CD4$^+$ (CD4$^+$ T cells), CD3$^+$CD8$^+$Vα7.2$^+$ (MAIT) or CD3$^+$CD4$^-$CD8$^-$γδTCR$^+$ cells.

これらの *in vitro* での試験結果から、MAIT 細胞や γδT 細胞のような自然免疫 T 細胞は、IL-12 及び IL-18 刺激下で IL-17A 及び IL-17F の産生が可能で、IL-17F の産生が多く、IL-23 依存性はないことが明らかとなった。それに対し、適応免疫細胞である CD4$^+$ T 細胞では IL-23 依存性が高いことが判明した。

2.1.1.2　IL-17F は乾癬性関節炎において重要な役割を担う（Glatt et al, 2018）

乾癬性関節炎患者から採取した滑膜組織に IL-17A 及び IL-17F の両方が存在することを、mRNA 発現解析を用いて確認した。この 2 つのサイトカインは、骨膜細胞及び皮膚細胞の両方に存在する IL-17 受容体 A/受容体 C 複合体（IL-17RA/RC）を介してシグナル伝達をすることで炎症性メディエーターの放出を誘導する。IL-17A 及び IL-17F 共にそれ自体に実質的な活性は認められないが、これらの活性は腫瘍壊死因子（TNF）α が存在することで著しく上昇する。

ビメキズマブ又は IL-17A 及び IL-17F のそれぞれに対する抗体のカクテルによって IL-17A 及び IL-17F の両方を阻害した場合、IL-17A 及び IL-17F のいずれかを選択的に阻害する抗体と比較して、乾癬性関節炎患者から採取した骨膜細胞を多クローン性 Th17 細胞上清により刺激した後の IL-8 及び MMP3 の産生を、より効果的に遮断した。同様の結果は、正常な皮膚線維芽細胞による

IL-8 の産生においても得られた。また、ビメキズマブは、IL-17A の単独阻害と比較して、Th17 細胞上清で刺激した骨膜細胞及び正常ヒト皮膚線維芽細胞における多数の炎症関連遺伝子パネルのより顕著な発現低下を誘発し、過去に示されたように（試験番号 40001876：初回承認申請資料 M4.2.1.1.7）、IL-17A 及び IL-17F のいずれかのサイトカインを選択的に中和する抗体と比較して、好中球走化性をより強く阻害することが確認された。

全体として、これらの結果から IL-17F は IL-17A と比較して活性は弱いが、慢性炎症において重要な役割を担っていることが示された。

2.1.1.3 IL-17F はヒト骨膜由来細胞からの骨分化及び *in vitro* での骨形成を強力に増強する（Shah et al, 2020）

外部の学術グループとの共同研究により、強直性脊椎炎における病的骨形成に関与すると考えられている、ヒト骨膜由来細胞からの骨分化及び *in vitro* でのヒト骨膜細胞からの骨形成を、IL-17A 及び IL-17F が増強することを確認した。これらの働きは、IL-17A 及び IL-17F のいずれかを選択的に阻害するよりも、両方を阻害するビメキズマブを用いることでより効果的に阻害された。

IL-17A 及び IL-17F は、骨膜幹細胞マーカーである SOSTDC1 の一過性の発現（「幹細胞」の表現型からの分化を示す）を誘導し、同時に、骨芽細胞分化マーカーである RUNX2、IL-17A 及び IL-17F 受容体、並びに BMP2 の発現増加を誘導した。この 2 つのサイトカインは、SP7、BGLAP、VEGFA 及び PHOSPHO1 マーカーの測定に基づく骨分化の増強に対して、ほぼ同等の活性を示した。γδ T 細胞又は Th17 細胞上清（IL-17A 及び IL-17F を含む）は、すべての骨形成マーカー及びヒト骨膜由来細胞における基質石灰化の増強を強力に誘導する。また、強直性脊椎炎患者から採取した血清も、RUNX2 発現増加から示唆されるように、ヒト骨膜由来細胞の骨分化を促進する。

IL-17A 及び IL-17F の二重中和は、いずれかのサイトカインを単独で中和するよりも、ヒト骨膜由来細胞における骨形成遺伝子発現を大きく抑制し、基質石灰化を抑制する。同様に、強直性脊椎炎患者から採取した血清に対してビメキズマブでプレインキュベーションを行ったところ、3 名中 2 名の検体で、IL-17A 又は IL-17F に特異的な抗体によるプレインキュベーションと比較して、より効果的にヒト骨膜由来細胞における RUNX2 発現を抑制した（Shah et al, 2020）。

2.1.2 *In vivo* 薬理試験

今回の承認申請で新規に実施した試験はない。

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結晶化可能フラグメント（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 機能を持つ免疫グロブリン（Ig）G1 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、抗体依存性細胞傷害（ADCC）又は補体依存性細胞傷害（CDC）のリスクがないことを *in vitro* で評価した。

ADCC は、以前に、hIL-17A 又は hIL-17F で事前に刺激したヒト皮膚線維芽細胞（IL-17 作用細胞）を、ビメキズマブ存在下でナチュラルキラーエフェクター細胞と共にインキュベーションした後の細胞生存能により評価した（試験番号 40001865：初回承認申請資料 M4.2.1.2.1）。加えて、ADCC 及び CDC のリスクを IL-17 産生細胞で評価した。末梢血単核細胞（PBMC）を抗 CD3 抗体及び抗 CD28 抗体でプレインキュベートし（IL-17 産生細胞）、その後、活性化補体を含むヒト血清を添加して培養し、ビメキズマブ又はセクキヌマブ（陰性対照、抗 IL-17A IgG1 抗体）の濃度依存性を検討した。試験条件下では、ビメキズマブ及びセクキヌマブのいずれも、CD4+ IL-17+ T 細胞の除去を誘導しなかった。対照的に、PBMC に活性化補体を含むヒト血清を添加して培養し、リツキシマブ及びオクレリズマブ（ADCC 及び CDC による B 細胞除去作用を有する）の濃度依存性を検討したところ、B 細胞の除去が認められた（試験番号 40001929）。試験結果より、IL-17 産生細胞又は IL-17 作用細胞に対して、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とが示された。

2.3 安全性薬理試験

2.3.1 全般的安全性薬理試験

今回の承認申請で新規に実施した試験はない。

2.3.2 中枢神経系

今回の承認申請で新規に実施した試験はない。

2.3.3 心血管系

今回の承認申請で新規に実施した試験はない。

2.3.4 呼吸器系

今回の承認申請で新規に実施した試験はない。

2.3.5 腎臓

今回の承認申請で新規に実施した試験はない。

2.3.6 その他の安全性薬理試験

今回の承認申請で新規に実施した試験はない。

2.3.7 電気生理学的試験

今回の承認申請で新規に実施した試験はない。

2.3.8 ヒト代謝物の作用

今回の承認申請で新規に実施した試験はない。

2.3.9 薬物相互作用

今回の承認申請で新規に実施した試験はない。

3. 薬物動態試験

3.1 血漿中濃度

今回の承認申請で新規に実施した試験はない。

3.2 分布

今回の承認申請で新規に実施した試験はない。

3.3 代謝

今回の承認申請で新規に実施した試験はない。

3.4 排泄

今回の承認申請で新規に実施した試験はない。

3.5 ヒト代謝物に対する全身曝露

今回の承認申請で新規に実施した試験はない。

4. 毒性試験

4.1 単回投与及び反復投与毒性試験

今回の承認申請で新規に実施した試験はない。

4.2 遺伝毒性試験

今回の承認申請で新規に実施した試験はない。

4.3 がん原性試験

乾癬、乾癬性関節炎、及び強直性脊椎炎を適応とし、IL-17 経路を標的とする抗体薬の最新の公開情報に基づき、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、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、並びに安全性データの公開情報についてエビデンスの重要性を評価し、CAD を更新した（M4.2.3.4.3 に添付）。

IL-17A 又は IL-17RA を標的とした市販の抗体薬の公開されている安全性データからは、乾癬、乾癬性関節炎、及び強直性脊椎炎における腫瘍リスクの増加は認められていない（Genovese et al, 2020; Combe et al, 2020; Lebwohl et al, 2021）。

4.4 生殖発生毒性試験

今回の承認申請で新規に実施した試験はない。

4.4.1 受胎能及び胚発生

今回の承認申請で新規に実施した試験はない。

4.4.2 胚・胎児発生

今回の承認申請で新規に実施した試験はない。

4.4.3 出生前及び出生後の発生、並びに母動物の機能

今回の承認申請で新規に実施した試験はない。

4.4.4 幼若動物を用いた試験

今回の承認申請で新規に実施した試験はない。

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

今回の承認申請で新規に実施した試験はない。

4.5.2 その他の毒性試験

今回の承認申請で新規に実施した試験はない。

4.6 不純物及び分解産物の評価

今回の承認申請で新規に実施した試験はない。

4.7 全身曝露量

今回の承認申請で新規に実施した試験はない。

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/κ 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選択的に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。

今回の承認申請では、皮膚、関節及び腱付着部の徴候を伴う脊椎関節炎に対する効果を裏付けるための *in vitro* でのデータを収集し、尋常性乾癬を適応症とする初回承認申請時に提出した IL-17 に関する情報を補完した。

IL-17A を選択的に阻害する抗体薬は、乾癬性関節炎及び強直性脊椎炎に対して有効性を有することが示されている（Baeten et al, 2015; Nash et al, 2017; Mease et al, 2017; Mease et al, 2018）。

乾癬性関節炎患者の皮膚の真皮及び滑膜に IL-17A 及び IL-17F がいずれも存在することを示す社内試験結果、乾癬性関節炎患者で比較的高いレベルの IL-17A 及び IL-17F が血中に認められることを示す文献情報（Kolbinger et al, 2017）、及び IL-17A 及び IL-17F の骨形成能を示す文献情報から、乾癬性関節炎の病理学における IL-17A 及び IL-17F の二重中和への関心が高まっている（Glatt et al, 2018; Croes et al, 2016）。また、IL-23 を標的とする抗体薬の強直性脊椎炎に対する臨床試験において十分な効果が確認できなかったことから、強直性脊椎炎の病理生物学における自然免疫細胞の重要性が考えられた（Baeten and Adamopoulos, 2021）。

社内データから、多くの IL-17 を産生する MAIT 細胞及び γδ T 細胞は、IL-23 による制御を受けないことが示された。興味深い点として、これらの細胞は IL-17A よりも IL-17F を多く産生する（Cole et al, 2020）。IL-17F は IL-17A と共通する作用を有するが、炎症性メディエーターの産生誘発能力は IL-17A よりもおおむね低いことが示されている。しかし、IL-17A 及び IL-17F は、TNFα や IL-1β 等の他のサイトカインと協働して炎症を誘導し、IL-17F の寄与の度合いは組織の性質によって異なる（Noack et al, 2019）。いくつかの *in vitro* アッセイで IL-17F の活性は IL-17A ほど強くないものの、ヒト骨膜由来細胞からの骨分化及びヒト骨膜細胞からの *in vitro* での骨形成では、IL-17F は IL-17A とほぼ同等の活性を示した（Shah et al, 2020）。また、乾癬、乾癬性関節炎及び強直性脊椎炎のような炎症性疾患において、IL-17F は主な IL-17 アイソフォームであり、IL-17A よりも発現量が 30 倍以上多いことから、IL-17F は炎症の持続において重要な役割を担っている可能性がある（Kolbinger et al, 2017; Cole et al, 2020）。

乾癬性関節炎に対するビメキズマブの開発をサポートするため実験結果（ヒト皮膚線維芽細胞又は滑膜細胞における炎症性遺伝子の発現及び炎症性メディエーターの分泌の減少、炎症細胞の遊走の変化等を評価）から、IL-17A 及び IL-17F の同時阻害は、いずれかのサイトカインを単独阻害するよりも効果的であるというエビデンスが得られており、乾癬性関節炎患者を対象としたビメキズマブの proof-of-concept 試験の臨床成績から、それを支持するエビデンスも得られている（Glatt et al, 2018）。また、体軸性脊椎関節炎の病理生物学において重要な役割を果たすことが知られている骨分化及び石灰化を、ビメキズマブが IL-17A 又は IL-17F のいずれかを選択的に阻害する抗体と比較してより効果的に抑制することを示す *in vitro* でのエビデンスも得られた（Shah et al, 2020）。

ビメキズマブは IgG1 であるが、IL-17 産生細胞又は IL-17 作用細胞を除去せず、IL-17A 及び IL-17F シグナル伝達の阻害のみで治療効果を発現することを裏付けるエビデンスも得られた。

乾癬、乾癬性関節炎又は強直性脊椎炎の患者を対象とする、IL-17A 又は IL-17RA を標的とする市販の抗体薬の臨床安全性データのレビューの結果、これまでに腫瘍のリスク増加は示されていない。

6. 参考文献

Baeten D and Adamopoulos IE. IL-23 Inhibition in Ankylosing Spondylitis: Where Did It Go Wrong? Front Immunol. 2021;11:623874. doi: 10.3389/fimmu.2020.623874.

Baeten D, Sieper J, Braun J, Baraliakos X, Dougados M, Emery P, et al. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. N Engl J Med. 2015;373(26):2534–48. doi: 10.1056/NEJMoa1505066.

Cole S, Murray J, Simpson C, Okoye R, Tyson K, Griffiths M, et al. Interleukin (IL)-12 and IL-18 Synergize to Promote MAIT Cell IL-17A and IL-17F Production Independently of IL-23 Signaling. Front Immunol. 2020;11:585134. doi: 10.3389/fimmu.2020.585134.

Combe B, Rahman P, Kameda H, Cañete JD, Gallo G, Agada N, et al. Safety results of ixekizumab with 1822.2 patient-years of exposure: an integrated analysis of 3 clinical trials in adult patients with psoriatic arthritis. Arthritis Res Ther. 2020;22(1):14. doi: 10.1186/s13075-020-2099-0.

Croes M, Öner FC, van Neerven D , Sabir E , Kruyt MC, Blokhuis TJ, et al. Proinflammatory T cells and IL-17 stimulate osteoblast differentiation. Bone. 2016;84:262–70. doi: 10.1016/j.bone.2016.01.010.

Genovese MC, Mysler E, Tomita T, Papp KA, Salvarani C, Schwartzman S, et al. Safety of ixekizumab in adult patients with plaque psoriasis, psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis: data from 21 clinical trials. Rheumatology (Oxford). 2020;59(12):3834–44. doi:10.1093/rheumatology/keaa189.

Glatt S, Baeten D, Baker T, Griffiths M, Ionescu L, Lawson ADG, et al. Dual IL-17A and IL-17F neutralisation by bimekizumab in psoriatic arthritis: evidence from preclinical experiments and a randomised placebo-controlled clinical trial that IL-17F contributes to human chronic tissue inflammation. Ann Rheum Dis. 2018;77(4):523–32. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212127.

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(2):101-11. doi: 10.1038/nrd3365.

Kolbinger F, Loesche C, Valentin M-A, Jiang X, Cheng Y, Jarvis P, et al. β-Defensin 2 is a responsive biomarker of IL-17A–driven skin pathology in patients with psoriasis. J Allergy Clin Immunol. 2017;139(3):923–32.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2016.06.038.

Lebwohl M, Deodhar A, Griffiths CEM, Menter MA, Poddubnyy D, Bao W, et al. The risk of malignancy in patients with secukinumab-treated psoriasis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis: analysis of clinical trial and postmarketing surveillance data with up to five years of follow-up. Br J Dermatol. 2021;185(5): 935–44. doi: 10.1111/bjd.20136.

Mease P, van der Heijde D, Landewé R, Mpofu S, Rahman P, Tahir H, et al. Secukinumab improves active psoriatic arthritis symptoms and inhibits radiographic progression: primary results from the randomised, double-blind, phase III future 5 study. Ann Rheum Dis. 2018;77(6):890–7. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212687.

Mease PJ, van der Heijde D, Ritchlin CT, Okada M, Cuchacovich RS, Shuler CL, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naive patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1. Ann Rheum Dis. 2017;76(1):79–87. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209709.

Nash P, Kirkham B, Okada M, Rahman P, Combe B, Burmester G-R, et al. Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled period of the SPIRIT-P2 phase 3 trial. Lancet. 2017;389(10086):2317–27. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31429-0.

Noack M, Beringer A and Miossec P. Additive or Synergistic Interactions Between IL-17A or IL-17F and TNF or IL-1β Depend on the Cell Type. Front Immunol. 2019;10:1726. doi: 10.3389/fimmu.2019.01726.

Shah M, Maroof A, Gikas P, Mittal G, Keen R, Baeten D, et al. Dual neutralisation of IL-17F and IL-17A with bimekizumab blocks inflammation-driven osteogenic differentiation of human periosteal cells. RMD Open. 2020;6(2):e001306. doi:10.1136/rmdopen-2020-001306.