目次

1. まとめ 3
2. 効力を裏付ける試験 3
2.1 *In vitro* 薬理試験 3
2.1.1 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） 3
2.1.2 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
2.1.3 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） 6
3. 副次的薬理試験 7
3.1 Fc エフェクター機能（試験番号 40001929） 7
4. 安全性薬理試験 8
4.1 中枢神経系 8
4.2 呼吸器系 8
4.3 心血管系 8
4.3.1 *In vitro* 試験 8
4.3.2 *In vivo* 試験 9
4.4 その他 9
5. 薬力学的薬物相互作用試験 9
6. 考察及び結論 9
7. 参考文献 10

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
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

1. まとめ

ビメキズマブの薬理試験データは、尋常性乾癬を適応症とした初回承認申請の際に既に提出している（初回承認申請資料 M2.6.2）。

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る *in vitro* データを収集した。その概略を以下に示す。

インターロイキン（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的に働いて炎症を誘発する。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（Cole et al, 2020）。最近の文献によると、*In vitro* データで、乾癬性関節炎及び体軸性脊椎関節炎の病態生理学における IL-17F の重要性、及び IL-17A 又は IL17-F のいずれかのシグナル伝達を単独阻害するよりも IL-17A 及び IL-17F のシグナル伝達を同時阻害することのベネフィットが示されている（Glatt et al, 2018; Shah et al, 2020）。ビメキズマブは、初回承認申請時に既に確立された線維芽細胞、表皮細胞、並びに好中球及び単球に対する効果に加え、関節を対象とした *in vitro* モデルで炎症減少に優れた効果（新規の骨形成の阻害等）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、本文書の 2 項及び 3.1 項に詳細を示した。

2. 効力を裏付ける試験

2.1 *In vitro* 薬理試験

2.1.1 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。

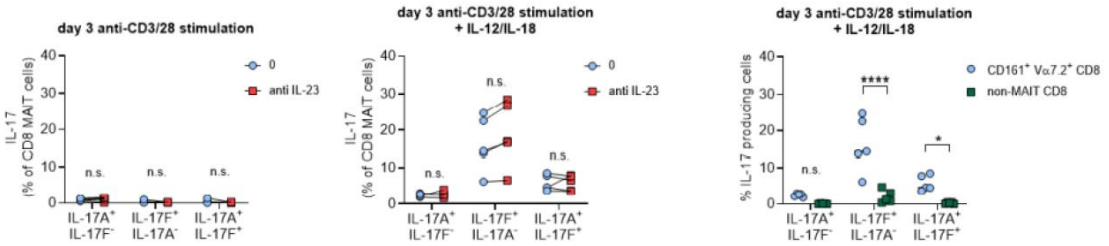
5 名のドナーから提供された末梢血由来の粘膜関連不変性 T（MAIT）細胞及び γδ T 細胞（自然免疫システム）並びに分化抗原（CD）4^+ T 細胞（適応免疫システム）の、T 細胞受容体（TCR）刺激（IL-12/IL-18 存在下又は非存在下、及び IL-23 中和抗体存在下又は非存在下）に対する IL-17A 及び IL-17F 産生能力を、フローサイトメトリーを用いて検討した。

$CD8^+$ 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（$V\alpha7.2^+CD161^+CD8^+$）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 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）。

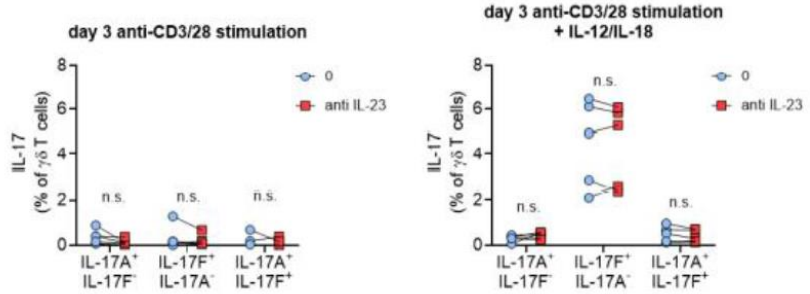
それに対し、$CD4^+$ T 細胞は、抗 CD3/CD28 抗体単独刺激下で IL-17A 及び IL-17F を産生し、これは IL-23 中和抗体により減少した（図 2-3）。

図 2-1　MAIT 細胞による IL-17A 及び IL-17F 産生



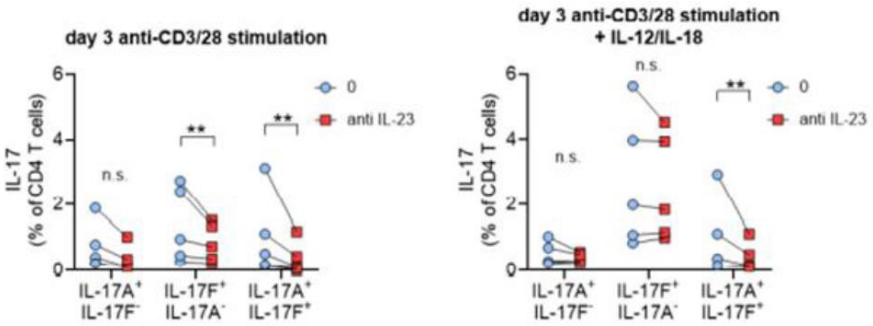
The proportion of $V\alpha7.2^+CD161^+CD8^+$ MAIT cells positive for IL-17A, IL-17F or IL-17A and IL-17F was evaluated upon anti-CD3/CD28 stimulation (TCR) alone (left panel) or in the presence of IL12/IL-18 (central panel) with (red squares) or without (blue circles) 10µg/mL of an IL-23 neutralizing antibody. The right panel demonstrated that most of the $CD8^+$ IL-17-producing cells were MAIT cells (blue circles), as indicated by the $V\alpha7.2^+CD161^+$ labeling (green squares); n.s.: not statistically significant; *: statistically significant, $p \leq 0.05$; ****: highly statistically significant, $p \leq 0.0001$.

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.

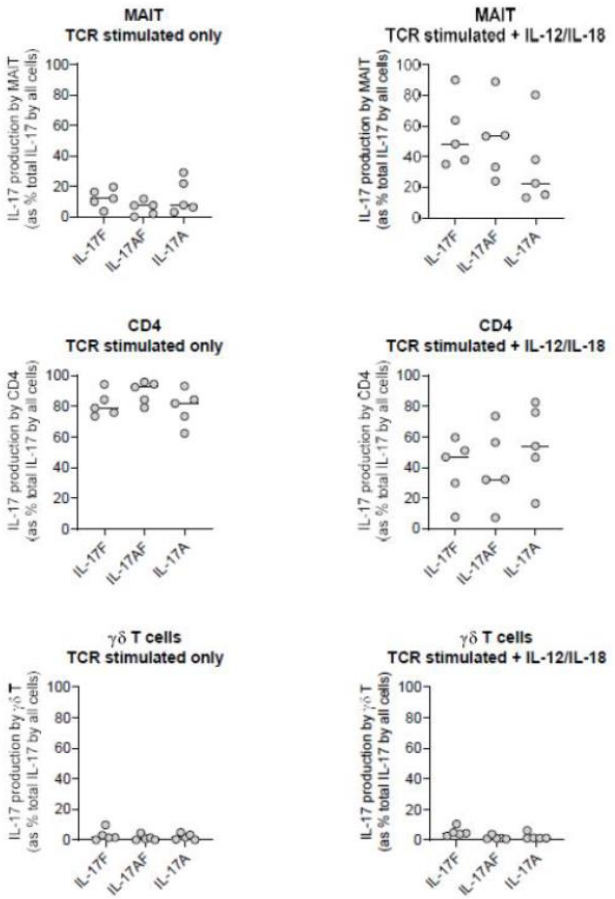
図 2-3　CD4⁺T 細胞による IL-17A 及び IL-17F 産生



The proportion of CD4⁺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 ; **: statistically significant, p≤0.01.

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 2-4）。

図 2-4　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* 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。

2.1.2 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。両サイトカインは、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。

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データから示されている。また、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。特異的抗体による IL-17F の単独阻害では、炎症に対する大きな効果はみられなかった。正常ヒト初代培養皮膚線維芽細胞でも同様の結果が得られ、IL-17A のみを阻害する抗体又は IL-17F のみを阻害する抗体では効果は最小限であったのと比較して、ビメキズマブはより効果的に IL-8 産生を減少させた。

Th17 細胞上清で刺激した滑膜細胞及び正常ヒト皮膚線維芽細胞の遺伝子発現解析で、IL-17A 及び IL-17F の二重中和は、IL-17A の単独阻害と比較して、多数の炎症関連遺伝子パネルのより顕著な発現低下をもたらすことを確認した（Glatt et al, 2018）。

過去の試験（試験番号 40001876：初回承認申請資料 M4.2.1.1.7）で示されたように、IL-17A 及び IL-17F を同時に中和するビメキズマブは、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、Th17 細胞の培養上清で刺激した正常ヒト皮膚線維芽細胞に対する好中球走化性をより強く阻害した（Glatt et al, 2018）。

2.1.3 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。

骨形成の増強は、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）と、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 の発現増加によって示された。その他の骨形成マーカー（SP7、BGLAP、VEGFA 及び PHOSPHO1）の測定においても、IL-17A 及び IL-17F の両サイトカインは、ほぼ同等の強さで骨分化を増強することが示された。ヒト骨膜由来細胞を γδ T 細胞又は Th17 細胞上清に曝露すると、すべての骨形成マーカー及び基質石灰化が顕著に増加する。興味深い点として、自然免疫細胞に関してこれまでに報告されているように、γδ T 細胞上清は IL-17A よりも多くの IL-17F を含んでおり、Th17 細胞とは対照的であった。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、骨形成遺伝子をより強く抑制し、この機能の結果として基質石灰化が抑制された。また、強直性脊椎炎患者から採取した血清をヒト骨膜由来細胞に添加してインキュベーションしたところ、RUNX2 発現増加が認められたため、強直性脊椎炎患者から採取した血清も、ヒト骨膜由来細胞の骨分化を促進することが示された。ビメキズマブでプレインキュベーションした場合、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、RUNX2 発現をより効果的に遮断した（Shah et al, 2020）。

3. 副次的薬理試験

3.1 Fc エフェクター機能（試験番号 40001929）

ビメキズマブには副次的薬理作用は予想されない。

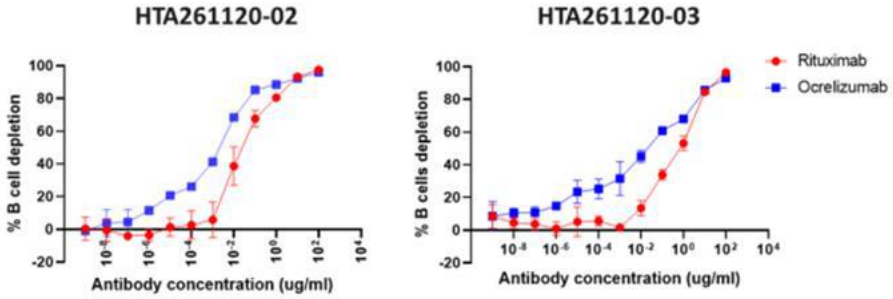
ビメキズマブは、セクキヌマブと同様に結晶化可能フラグメント（Fc）ドメインの CH2 領域に結合する N 結合型オリゴ糖残基の構造に影響される可能性がある強力な Fc 機能を持つ免疫グロブリン（Ig）G1 抗体である。しかし、ビメキズマブは液性因子である IL-17A 及び IL-17F に結合して、IL-17RA/IL-17RC との相互作用を阻害するため、作用機序に Fc エフェクター機能は関与していない。これらの条件では、Fc エフェクター機能に起因する有害事象（細胞毒性）のリスクは低く、N 結合型オリゴ糖の組成が効果や効力に影響するとは考えられない（Jiang et al, 2011）。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。

IL-17 作用細胞に対する 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ている（試験番号 40001865：初回承認申請資料 M4.2.1.2.1）。

IL-17 産生細胞に対する ADCC 又は CDC が存在しないことは、健康なボランティアから分離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、その後、活性化補体を含むヒト血清を終濃度 15%で添加して培養し、ビメキズマブの濃度依存性を検討することにより確認した。このアッセイではセクキヌマブ（抗 IL-17A IgG1 抗体）を陰性対照、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）を陽性対照とした。結果はフローサイトメトリーで分析し、生存細胞に対して、単一細胞集団にゲーティングして、最初にリンパ球を特定し、次に B 細胞では $CD19^+$、Th17 細胞では $CD4^+$、次いで $IL\text{-}17A^+$及び／又は $IL\text{-}17F^+$の発現を確認した。

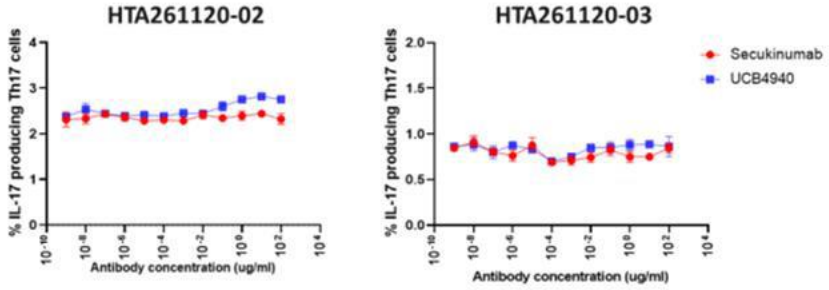
試験条件下では、ADCC 及び CDC 特性を有する抗体は B 細胞を除去したが（図 3-1）、Th17 細胞数に対するビメキズマブ及びセクキヌマブの影響は認められなかった（図 3-2）（試験番号 40001929）。

図 3-1　PBMC におけるリツキシマブ及びオクレリズマブの B 細胞除去作用



PMBC：末梢血単核細胞
Note: Quantification of B cell depletion in relation to the concentration of rituximab and ocrelizumab in 2 donors. Symbols represent the mean and error bars the standard deviation from 2 technical replicates.

図 3-2　PBMC 由来の Th17 細胞に対するビメキズマブ及びセクキヌマブの影響



PMBC：末梢血単核細胞、Th：ヘルパーT
Note: Quantification of Th17 cell depletion in relation to the concentration of Bimekizumab (UCB4940) and secukinumab in 2 donors. Symbols represent the mean and error bars the standard deviation from 2 technical replicates.

これらの試験結果から、IL-17 産生細胞又は IL-17 作用細胞に対して、ビメキズマブが 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。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も支持される。

4.　安全性薬理試験

4.1　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。

4.2　呼吸器系

今回の承認申請で新規に実施した試験はない。

4.3　心血管系

4.3.1　*In vitro* 試験

今回の承認申請で新規に実施した試験はない。

4.3.2 *In vivo* 試験

今回の承認申請で新規に実施した試験はない。

4.4 その他

今回の承認申請で新規に実施した試験はない。

5. 薬力学的薬物相互作用試験

今回の承認申請で新規に実施した試験はない。

6. 考察及び結論

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。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 など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）。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、IL-17F は IL-17A とほぼ同等の活性を示した（Shah et al, 2020）。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る（Kolbinger et al, 2017）。

脊椎関節炎に関与すると思われる自然免疫細胞による IL-17F の著しい産生（Kolbinger et al, 2017）、及び他のサイトカインとの協働による、病的骨形成のプロセス又は炎症における IL-17F の相対的重要性から、乾癬性関節炎又は体軸性脊椎関節炎におけるより良い有効性を達成するために IL-17A に加え IL-17F の中和を標的とすることが重要となってくる。

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などを評価）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、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。

7. 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.

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.

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.

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.

目次

1. 薬理試験：一覧表 2
2. 安全性薬理試験 3

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
主要薬理試験					
MAIT 細胞における IL-23 シグナル伝達から独立した IL-17A 及び IL-17F の産生を促進する IL-12 及び IL-18 の相乗効果	*In vitro* 細胞アッセイ	*In vitro*	UCB Slough	RRUK1940	4.2.1.1
副次的薬理試験					
In vitro アッセイにおけるビメキズマブの Fc 受容体機能	*In vitro* 細胞アッセイ	*In vitro*	UCB Slough	40001929	4.2.1.2

Fc：結晶化可能フラグメント、MAIT：粘膜関連不変性 T

2. 安全性薬理試験

実施せず。