目次

1. 非臨床試験の概括評価 3
2. 薬理試験 3
2.1 効力を裏付ける試験 3
2.1.1 *In vitro* 薬理試験 4
2.1.2 *In vivo* 薬理試験 9
2.2 副次的薬理試験 9
2.3 安全性薬理試験 9
3. 薬物動態試験 9
4. 毒性試験 9
5. 総括及び結論 9
6. 参考文献 11

図

図 2-1 化膿性汗腺炎患者の血清における IL-17A と比較した IL-17F の顕著な増加 4
図 2-2 化膿性汗腺炎患者の皮膚病変部及び非病変部の生検における IL-17A 及び IL-17F 5
図 2-3 化膿性汗腺炎患者の皮膚病変部及び非病変部の遺伝子発現の相違 6
図 2-4 ビメキズマブ投与後の化膿性汗腺炎患者における好中球関連ケモカインの発現抑制 7
図 2-5 IL-1 経路の IL-17A 及び IL-17F に対する制御の違い 8
図 2-6 ビメキズマブが好中球活性化に関連する遺伝子パネル（ヒト皮膚線維芽細胞）の発現に及ぼす影響 8

略語及び名称一覧表

略語（名称）	内容	
axSpA	axial spondyloarthritis	体軸性脊椎関節炎
BKZ (UCB4940)	bimekizumab	ビメキズマブ
CD	cluster of differentiation	表面抗原分類
CSF	colony-stimulating factor	コロニー刺激因子
CXCL	chemokine (C-X-C motif) ligand	ケモカイン（C-X-C モチーフ）リガンド
DEG	differential expression gene	発現変動遺伝子
FC	fold change	倍率変化
FDR	false discovery rate	—
GAPDH	glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase	グリセルアルデヒド-3-リン酸デヒドロゲナーゼ
GM	geometric mean	幾何平均値
HiSCR	Hidradenitis Suppurativa Clinical Response	—
HS	hidradenitis suppurativa	化膿性汗腺炎
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IL	interleukin	インターロイキン
IL-17AA	IL-17A homodimer	IL-17A ホモダイマー
IL-17FF	IL-17F homodimer	IL-17F ホモダイマー
LLOQ	lower limit of quantification	定量限界下限値
mRNA	messenger RNA	メッセンジャーリボ核酸
PsA	psoriatic arthritis	乾癬性関節炎
PTGS2	prostaglandin-endoperoxide synthase 2	プロスタグランジンエンドペルオキシドシンターゼ 2
RA/RC	receptor A/receptor C complex	受容体 A/受容体 C 複合体
RNA	ribonucleic acid	リボ核酸
Th	T helper	T ヘルパー
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データ（薬理試験、薬物動態試験及び毒性試験）は、尋常性乾癬を適応症とした初回承認申請の際に提出し（初回承認申請資料 M2.4）、乾癬性関節炎（PsA）及び体軸性脊椎関節炎（axSpA）を適応症とした効能追加申請の際にはそれを裏付けるデータも提出した（M2.4-PsA/axSpA）。

今回の承認申請にあたり、適応症である化膿性汗腺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 に加えて 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。

化膿性汗腺炎は、T ヘルパー（Th）1/Th17 細胞に起因する炎症性疾患であり、活性化したケラチノサイト及び自然免疫細胞が恐らく強力な Th17 反応を誘発することで、炎症ループにおいて更なるケラチノサイトの活性化並びに好中球及びその他の自然免疫細胞の動員が生じる（Liu et al, 2020; Fletcher et al, 2020）。臨床データからは、病変部及び病変部周囲の皮膚に炎症性サイトカイン、Th17 細胞及び好中球が認められ、血清 IL-17 濃度が上昇し、セクキヌマブ及びブロダルマブを投与した化膿性汗腺炎患者の多くで病変部が改善することが示されている（Kashetsky et al, 2022）。IL-17A 及び IL-17F は共通の作用を有し、IL-1β を含む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、尋常性乾癬を適応症とした初回承認申請時に示したデータから、IL-17A の単独阻害と比較して、IL-17A 及び IL-17F を同時阻害するとケラチノサイト及び皮膚線維芽細胞での炎症性遺伝子の発現並びに好中球及び単球の走化性をより効果的に抑制することが示されている。そのため、化膿性汗腺炎患者の皮膚病変部及び非病変部で炎症性ケモカイン及びサイトカインと共に IL-17F が多く存在し、IL-1β の IL-17F に対する促進作用が IL-17A に対する促進作用と比較して高く、かつ IL-17A を単独阻害する抗体と比較してビメキズマブの投与が炎症マーカー（IL-1β を含む）及び好中球関連ケモカインを強く抑制することを示すことは、化膿性汗腺炎の治療薬としてビメキズマブを推奨する十分な根拠となる。

2. 薬理試験

2.1 効力を裏付ける試験

化膿性汗腺炎は炎症性結節、膿瘍及び瘻孔に特徴付けられる慢性皮膚疾患であり、その病変は鼠径部、乳房下部と乳房の間の間擦部及び腋窩に好発する。本疾患は Th1/Th17 細胞に起因する炎症性疾患であり、角化症及び毛包上皮の過形成が毛包閉塞を誘発し、膿疱形成に至る。ケラチノサイトの機能障害に加え、異常な皮膚免疫反応を誘発し得る皮膚マイクロバイオームの変化が認められる場合もある。一次原因に関わらず、毛包の破裂によりその内容物が皮内に放出されることで、ヌクレオチド結合ドメイン様受容体タンパク 3 インフラマソーム、Toll 様受容体及び IL-17/IL-23 経路の活性化等の炎症性免疫経路が誘発される。活性化したケラチノサイト及び自然免疫細胞が恐らく強力な Th17 反応を誘発することで、炎症ループにおいて更なるケラチノサイトの活性化並びに好中球及びその他の自然免疫細胞の動員が生じる（Liu et al, 2020; Fletcher et al, 2020）。皮膚組織及び白血球の表現型の変化は初期及び慢性の病変部に加え、病変部周囲の外見上正常な皮膚でも認められる（van der Zee et al, 2012）。化膿性汗腺炎患者の病変部及び病変部周囲の皮膚では炎症性サイトカイン［IL-17、IL-23、IL-1β、腫瘍壊死因子（TNF）α 及び IL-12 等］が増加し、IL-17 は Th17 及び好中球により産生されることが示されている（Liu et al, 2020）。また、血清 IL-17 濃度の平均値は健康被験者と比較して化膿性汗腺炎を有する被験者で上昇し、病状の進行に伴い上昇する傾向が認められる（Matusiak et al, 2017）。IL-17 阻害薬による化膿性汗腺炎の治療アウトカムのシステマ

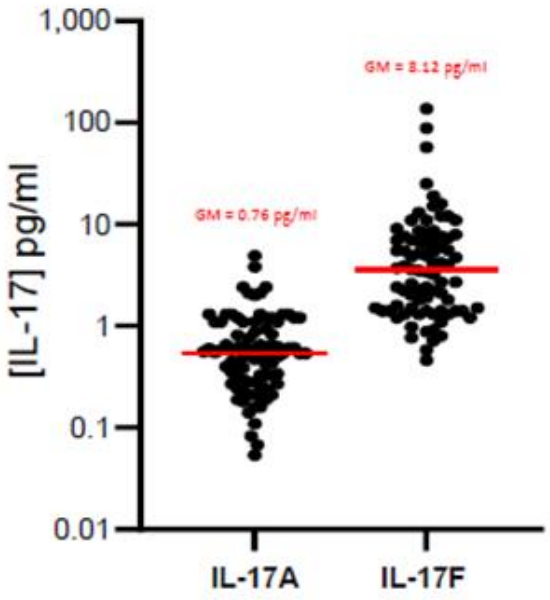
ティックレビューでは、セクキヌマブを投与した 105 例中 57%で改善が示され（改善まで平均 16 週間）、ブロダルマブを投与した 22 例中 100%で改善が示されている（改善まで 4.4 週間以内）（Kashetsky et al, 2022）。

2.1.1　*In vitro* 薬理試験

IL-17A 及び IL-17F は、局所的な炎症シグナルに応じてそれぞれ異なる制御を受ける可能性がある（Cole et al, 2020）。化膿性汗腺炎患者の血清では、IL-17F が IL-17A の約 10 倍に増加する（図 2-1、Maroof et al, 2022）。

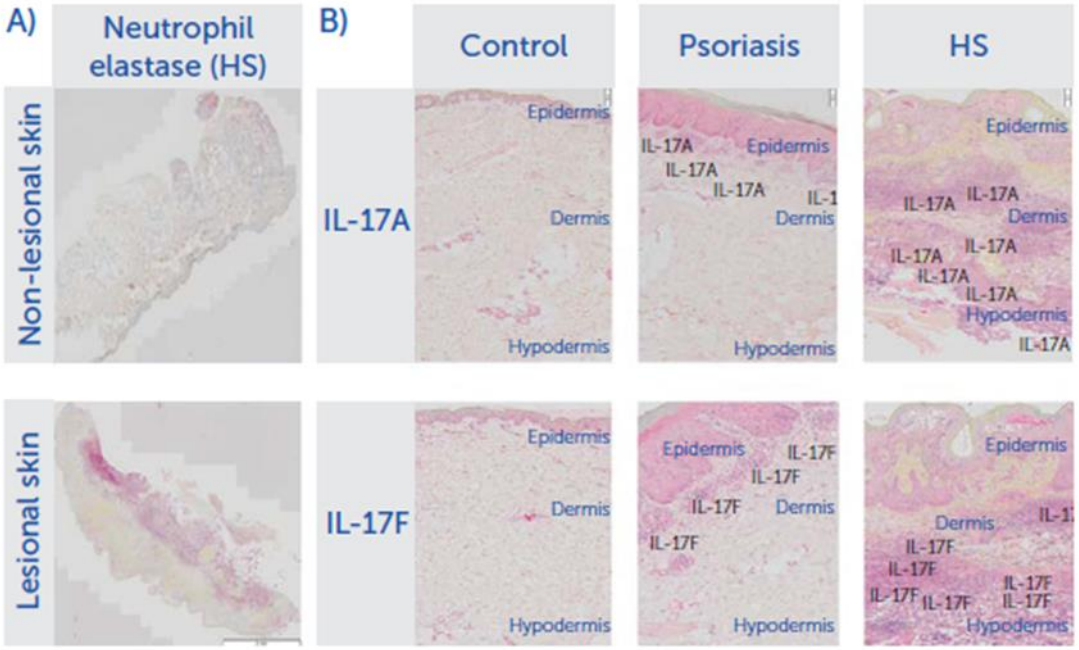
化膿性汗腺炎患者では、病変部及び臨床的に正常な非病変部の真皮で、IL-17A 及び IL-17F の発現が明らかに多く認められた。この結果は、尋常性乾癬（局面型皮疹）では IL-17A 及び IL-17F の発現が表皮に限られることと対照的であり（試験番号 RRUK2028、図 2-2、Panel B）、化膿性汗腺炎患者の皮膚では活動性病変の形成前に無症候性の炎症が存在し、化膿性汗腺炎の原因として IL-17 経路が重要であることを示唆している。また、非病変部の皮膚と比較して、病変部組織で深部浸潤部への好中球の流入が顕著に認められた（試験番号 RRUK2028、図 2-2、Panel A）。

図 2-1　化膿性汗腺炎患者の血清における IL-17A と比較した IL-17F の顕著な増加



GM：幾何平均値、HS：化膿性汗腺炎、LLOQ：定量限界下限値
Baseline IL-17A and IL-17F serum levels in patients with HS (log scale). The ultra-sensitive Simoa® platform (Quanterix Corporation) was used to quantify IL-17A and IL-17F levels in sera from 89 patients with HS. Red lines denote the geometric mean for each cytokine. LLOQ: IL-17A, 0.039pg/mL; IL-17F, 0.42pg/mL.
From Maroof et al, 2022

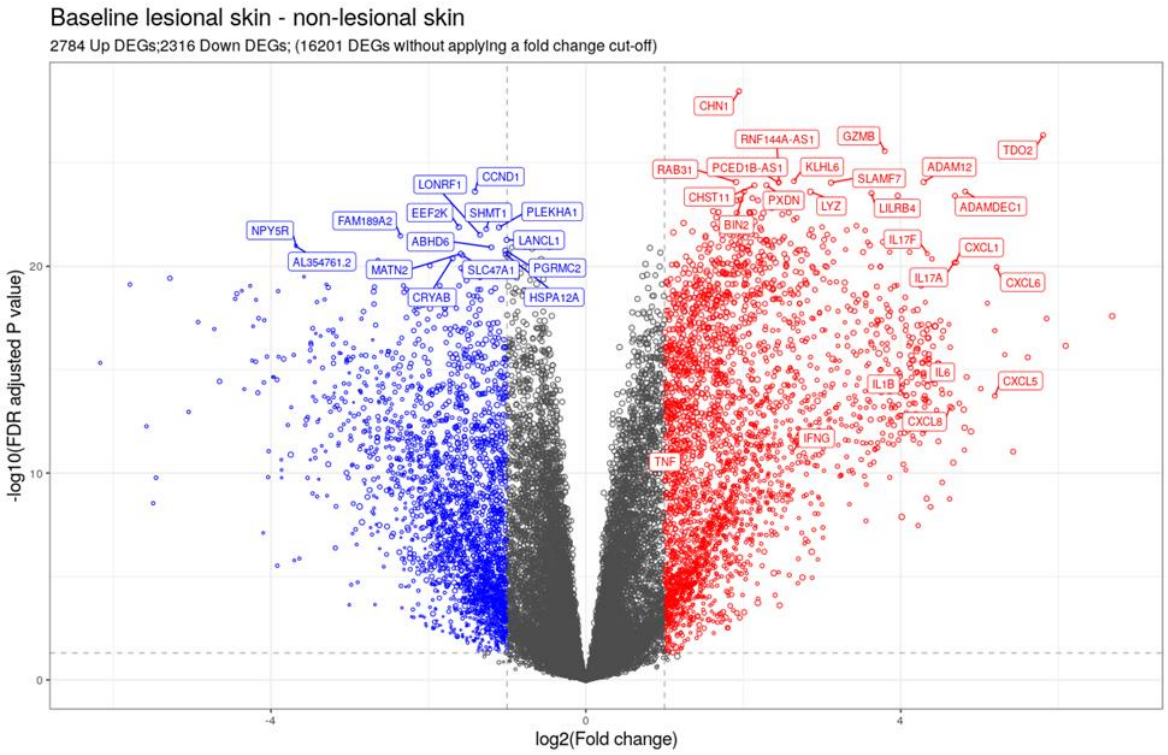
図 2-2　化膿性汗腺炎患者の皮膚病変部及び非病変部の生検における IL-17A 及び IL-17F



HS：化膿性汗腺炎
Lesional and non-lesional biopsies from a patient with hidradenitis suppurativa stained for (A) neutrophil elastase (Abcam, ab183342), (B) IL-17A (Abcam, ab9565) or IL-17F (Novus Biologicals, NBP2-27327). Tissues were formalin-fixed, paraffin-embedded and 4µm sections were produced, immune-stained and were imaged at ×40 magnification on an Olympus slide scanner.
From RRUK2028

中等度～重度の化膿性汗腺炎患者の皮膚生検における遺伝子発現の評価から、5,100 種の遺伝子で発現の差異が認められた。特に、いくつかの炎症性サイトカイン（IL-6、IL-1β、IL-17A、IL-17F 及び TNF 等）をコードする遺伝子、及び浸潤した様々な免疫細胞に関連するマーカー遺伝子［ケモカイン（C-X-C モチーフ）リガンド等］の強い発現上昇が認められた（図 2-3）。また、機能エンリッチメント解析から、疾患病態への関連が知られる経路又は機能（好中球の遊走及び活性化の誘導、抗微生物ペプチド、マトリックスメタロペプチダーゼを介した細胞外マトリックスのリモデリング、抗体産生、走化性及び血管外遊出並びに炎症等）に関わるいくつかの遺伝子の発現上昇が示された（試験番号 RRUK1953）。ビメキズマブの投与に関しては、中等度～重度の化膿性汗腺炎を有する被験者を対象とした第 II 相概念実証試験（HS0001 試験；NCT03248531）で、Week 12 に $HiSCR_{50}$ 及び $HiSCR_{75}$ を達成した被験者（膿瘍及び炎症性結節の総数がベースラインからそれぞれ 50%以上及び 75%以上減少し、かつ膿瘍又は排膿性瘻孔の総数が増加しなかった被験者と定義）において、ベースラインでの発現が著しく上昇していた好中球機能に影響を及ぼす遺伝子セットの発現が顕著に低下した（図 2-4、試験番号 RRUK1953）。ビメキズマブ投与後、より深い臨床反応（$HiSCR_{75}$）を達成した被験者では、好中球に関連する遺伝子セットに対して平均発現比（log_2 fold change）のより大きな減少が示された。

図 2-3　化膿性汗腺炎患者の皮膚病変部及び非病変部の遺伝子発現の相違



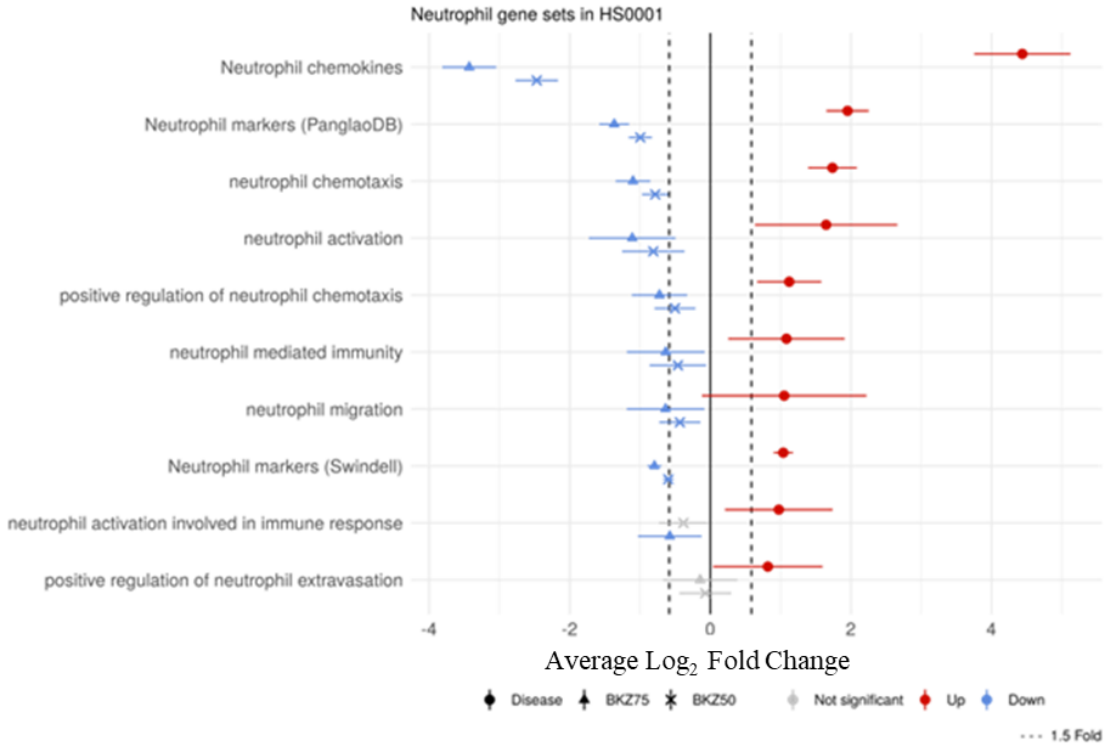
DEG：発現変動遺伝子、FC：倍率変化、FDR：false discovery rate

Log_2 fold changes and $-log_{10}$ FDR-adjusted p-values are plotted from a paired design. Dysregulated genes (log_2 FC≥1, adjusted p<0.05) are highlighted in red (upregulated) or in blue (downregulated).

Total RNA from skin biopsies was extracted with the Qiagen RNeasy Micro Kit. Samples were checked for purity, quantified and checked for integrity. Libraries were prepared with the SENSE mRNA Seq for the Illumina platform, normalized and pooled before NextSeq 500 sequencing. After quality assessment, quantification was performed using Salmon v1.0 and human reference taken from GENCODE v29.0.

From RRUK1953

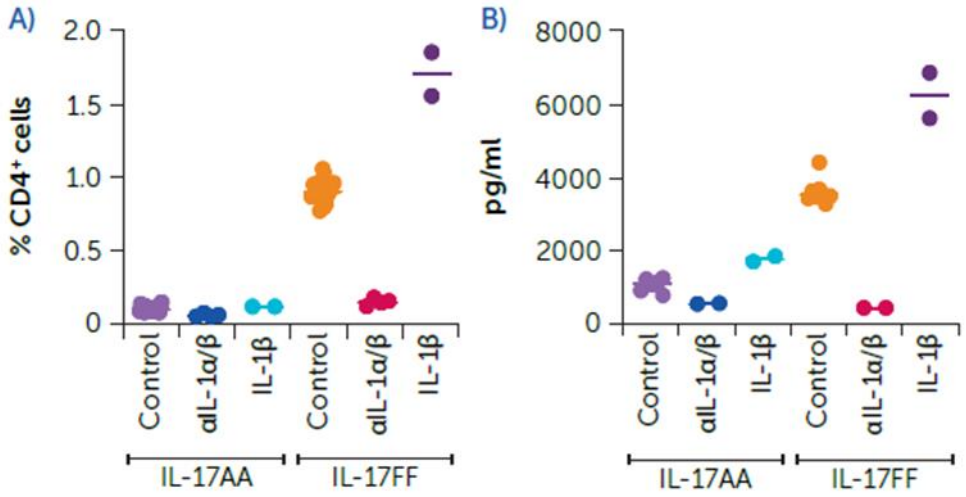
図 2-4　ビメキズマブ投与後の化膿性汗腺炎患者における好中球関連ケモカインの発現抑制



BKZ：ビメキズマブ
'Disease' denotes fold change in lesional versus non-lesional skin at baseline for 64 patients. 'BKZ50' and 'BKZ75' indicate fold change in lesional skin after 12 weeks of treatment versus baseline in patients who were $HiSCR_{50}$ and $HiSCR_{75}$. Gene set significance was measured using a gene test procedure (CAMERA) based on the estimate of inter-gene correlation from the data and using it to adjust gene set test statistic.
From RRUK1953

IL-1β は、IL-17 と相乗／相加作用を有するサイトカインの一種である（Noack et al, 2019）。IL-17A 及び IL-17F は互いに共通する性質を有するが、社内データから、化膿性汗腺炎患者では IL-1β の作用により IL-17A と比較して IL-17F の濃度が上昇することが裏付けられている。トランスクリプトームのデータから、化膿性汗腺炎の皮膚病変では IL-1β の発現が明らかに上昇することが示された（図 2-3）。また、IL-1β は IL-17A 及び IL-17F に対してそれぞれ異なる影響を及ぼす。健康ドナーから提供された末梢血単核細胞を IL-1α 及び IL-1β の中和抗体の存在下で刺激すると、IL-17A の発現への影響はわずかであったが、対照的に、抗 IL-1α 抗体及び抗 IL-1β 抗体は細胞内に IL-17F を含む表面抗原分類（CD）4+細胞数（図 2-5、Panel A）及び IL-17F の分泌量（図 2-5、Panel B）を著しく減少させた。一方、末梢血単核細胞に組換え IL-1β を追加すると、IL-17F の発現は大きく上昇するが、IL-17A の発現の上昇はわずかであった（図 2-5、Page et al, 2023）。

図 2-5　IL-1 経路の IL-17A 及び IL-17F に対する制御の違い



IL-17AA：IL-17A ホモダイマー、IL-17FF：IL-17F ホモダイマー
Peripheral blood mononuclear cells were stimulated with anti-CD3/28 for 72 hours in the presence of anti-IL-1α/β blocking antibody, IL-1β or anti-CD3/28 alone (Control). Brefeldin was added for the last 4 hours of culture prior to intracellular staining. (A) Frequency of IL-17AA and IL-17FF producing CD4+ cells. (B) Total IL-17AA and IL-17FF levels in culture supernatant.
From Page et al, 2023

Th17 細胞培養上清で刺激したヒト皮膚線維芽細胞の *in vitro* 培養では、好中球活性化に関連する多数の遺伝子パネルで発現が上昇した。ビメキズマブが IL-17A に加えて IL-17F も阻害することで、IL-1β を含むそれらの遺伝子の発現及び IL-8（活性化した炎症部位での好中球の動員に関連する主要なメディエーター）の産生が、IL-17A の単独阻害と比較して大きく低下した（図 2-6、Glatt et al, 2018; Page et al, 2023）。

図 2-6　ビメキズマブが好中球活性化に関連する遺伝子パネル（ヒト皮膚線維芽細胞）の発現に及ぼす影響

Gene	Th17 supernatant				Ratio UCB4940 vs IgG control
	IgG control	UCB497 Anti-IL-17A	UCB6701 Anti-IL-17F	UCB4940	
CSF3	2014.80	751.30	2139.60	20.61	97.77
CSF2	98.31	36.84	107.97	3.45	28.49
CXCL3	2224.09	1045.00	1945.96	97.03	22.92
CXCL1	943.51	498.33	870.81	54.97	17.16
CXCL5	266.64	119.22	265.48	17.99	14.82
CXCL2	446.75	260.98	441.73	32.23	13.86
IL8	1277.52	685.06	1237.40	115.80	11.03
CXCL6	520.39	263.31	463.84	48.37	10.76
IL1B	155.24	82.67	147.71	20.34	7.63
IL6	394.52	220.55	392.87	59.28	6.66
PTGS2	16.27	9.91	15.20	2.91	5.59

Th：T ヘルパー、UCB4940：ビメキズマブ、UCB497：抗 IL-17A 抗体、UCB6701：抗 IL-17F 抗体
Primary normal human dermal fibroblasts were stimulated with Th17 supernatant with or without IL-17-specific blocking antibodies. Following overnight culture, inflammatory gene transcriptional changes were evaluated. Gene expression values were normalized to GAPDH mRNA and expressed as relative fold changes compared with unstimulated cells. Values were subject to conditional formatting for each target gene with red representing high expression and green low expression.
Adapted from 40001882

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

今回の承認申請で新規に実施した試験はない。

2.3 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。

3. 薬物動態試験

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

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免疫グロブリン G1/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-17 RA/RC との相互作用を阻害し、受容体の生物活性の伝達を阻害する。

化膿性汗腺炎は炎症性結節、膿瘍及び瘻孔に特徴付けられる慢性皮膚疾患であり、その病変は鼠径部、乳房下部と乳房の間の間擦部及び腋窩に好発する。本疾患は Th1/Th17 細胞に起因する炎症性疾患であり、活性化したケラチノサイト及び自然免疫細胞が恐らく強力な Th17 反応を誘発することで、炎症ループにおいて更なるケラチノサイトの活性化並びに好中球及びその他の自然免疫細胞の動員が生じる（Liu et al, 2020; Fletcher et al, 2020）。公表データから、皮膚組織及び白血球の表現型の変化は初期及び慢性の病変部に加え、病変部周囲の外見上正常な皮膚でも認められ（van der Zee et al, 2012）、化膿性汗腺炎患者の病変部及び病変部周囲の皮膚では炎症性サイトカイン（IL-17、IL-23、IL-1β、TNFα 及び IL-12 等）が増加し、IL-17 は Th17 及び好中球により産生されることが示されている（Liu et al, 2020）。また、血清 IL-17 濃度の平均値は健康被験者と比較して化膿性汗腺炎を有する被験者で上昇し、病状の進行に伴い上昇する傾向が認められる（Matusiak et al, 2017）。IL-17 阻害薬による化膿性汗腺炎の治療アウトカムのシステマティックレビューでは、セ

クキヌマブを投与した 105 例中 57%で改善が示され（改善まで平均 16 週間）、ブロダルマブを投与した 22 例中 100%で改善が示されている（改善まで 4.4 週間以内）（Kashetsky et al, 2022）。

社内データから、化膿性汗腺炎患者では好中球エラスターゼ、IL-17A 及び IL-17F が皮膚病変部のみならず非病変部の検体にも存在し（試験番号 40001864; RRUK2028）、血中では IL-17A と比較して IL-17F の濃度が高いことが示されている（Maroof et al, 2022）。また、化膿性汗腺炎患者の生検から、好中球の遊走及び活性化を誘導する遺伝子、抗微生物ペプチド、マトリックスメタロペプチダーゼを介した細胞外マトリックスのリモデリング、抗体産生、走化性及び血管外遊出、並びに炎症性サイトカイン（IL-1β、IL-17A 及び IL-17F）をコードする遺伝子等、疾患に関連するいくつかの遺伝子群について重要な発現上昇が認められている（試験番号 RRUK1953）。

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、IL-17A とは異なる制御を受け（Cole et al, 2020）、IL-17A と比較して血中及び化膿性汗腺炎の病変部に高濃度で存在する。尋常性乾癬を適応症とした初回承認申請時に示したデータから、IL-17A 及び IL-17F の単独阻害と比較して、両サイトカインを同時阻害するとケラチノサイト及び皮膚線維芽細胞での炎症性遺伝子の発現［試験番号 40001882（初回承認申請資料 M4.2.1.1）］並びに好中球及び単球の走化性［試験番号 40001876（初回承認申請資料 M4.2.1.1）］をより効果的に抑制することが示されている。概念実証試験で化膿性汗腺炎患者の皮膚生検から得られたデータから、臨床スコアの程度に応じて、ビメキズマブが好中球関連因子の発現を抑制したことが示された。Th17 細胞培養上清で活性化した初代皮膚線維芽細胞の *in vitro* 試験では、好中球の活性化又は動員に関連する遺伝子及び IL-1β の発現を低下させる効果が、IL-17A 又は IL-17F を単独阻害する抗体と比較してビメキズマブで高いことが示された［試験番号 40001882（初回承認申請資料 M4.2.1.1）; RRUK1953］。IL-1β は化膿性汗腺炎の病変部で発現が上昇し、CD4+細胞からの IL-17F の産生を上昇させる（Page et al, 2023）。

全体として、これらのデータから IL-17A の単独阻害と比較して IL-17A 及び IL-17F の同時阻害が炎症ループの遮断に対してより有効である可能性が示された。化膿性汗腺炎の治療薬としてのビメキズマブの使用は、ケラチノサイトの活性化及び好中球の動員をより効果的に抑制し、皮膚の炎症性結節の減少／吸収並びに膿瘍及び瘻孔形成の防止をもたらすと考えられる。

6. 参考文献

Cole S, Murray J, Simpson C, 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.

Fletcher JM, Moran B, Petrasca A, et al. IL-17 in inflammatory skin diseases psoriasis and hidradenitis suppurativa. Clin Exp Immunol. 2020;201:121-34.

Glatt S, Baeten D, Baker T, 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;77:523-32.

Kashetsky N, Mufti A, Alabdulrazzaq S, et al. Treatment outcomes of IL-17 inhibitors in Hidradenitis Suppurativa: A systematic review. J Cutan Med Surg. 2022;26(1):79-86.

Liu T, Li S, Ying S, et al. The IL-23/IL-17 pathway in inflammatory skin diseases: from bench to bedside. Front Immunol. 2020;11:594735.

Maroof A, Edwards H, Page M, et al. Translational data suggesting a pivotal role for IL-17A and IL-17F in hidradenitis suppurativa. 7th Annual Symposium on Hidradenitis Suppurativa Advances 2022; Poster 3776.

Matusiak Ł, Szczęch J, Bieniek A, et al. Increased interleukin (IL)-17 serum levels in patients with hidradenitis suppurativa: Implications for treatment with anti-IL-17 agents. J Am Acad Dermatol. 2017;76:670-5.

Noack M, Beringer A, 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.

Page M, Edwards H, Okoye R, et al. Neutrophils and the IL-17 axis play a key pathological role in hidradenitis suppurativa. 12th Conference of the European Hidradenitis Suppurativa Foundation e.V. 2023; Poster 032.

van der Zee HH, de Ruiter L, Boer J, et al. Alterations in leucocyte subsets and histomorphology in normal-appearing perilesional skin and early and chronic hidradenitis suppurativa lesions. Br J Dermatol. 2012;166:98-106.