



Sonelokimab, an IL-17A/IL-17F-inhibiting nanobody for active psoriatic arthritis: a randomized, placebo-controlled phase 2 trial

Received: 14 April 2025

Accepted: 15 August 2025

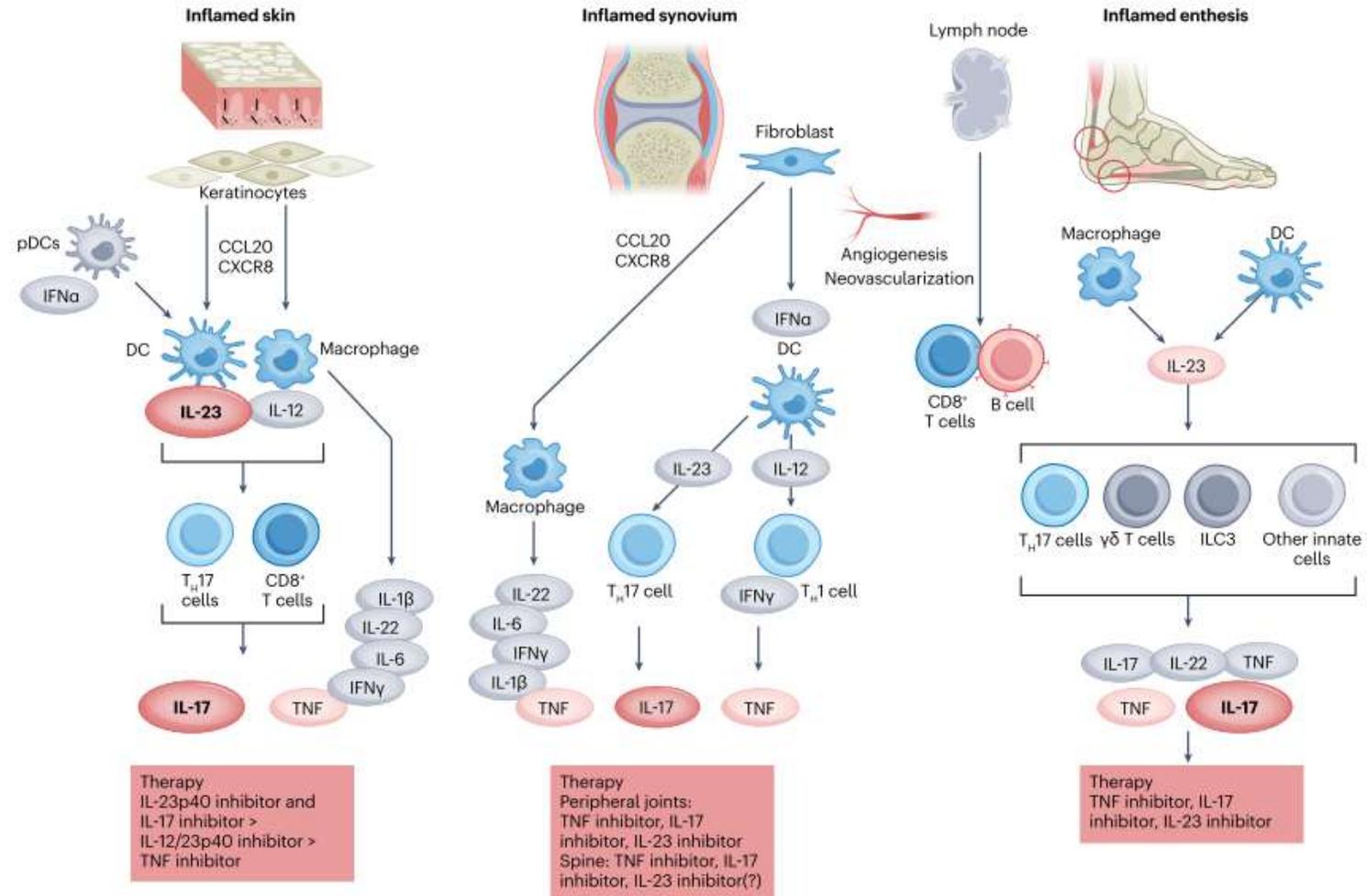
Published online: 6 October 2025

Iain B. McInnes¹✉, Laura C. Coates², Philip J. Mease³, Alexis Ogdie⁴, Arthur Kavanaugh⁵, Lihi Eder⁶, Georg Schett⁷, Alan Kivitz⁸, Dennis McGonagle⁹, Nuala Brennan¹⁰, Alex Godwood¹⁰, Eva Cullen¹⁰, Kristian Reich^{10,11}, Christopher T. Ritchlin¹² & Joseph F. Merola¹³

2026/1/20 膠原病リウマチ内科
ジャーナルクラブ
岡 秀樹

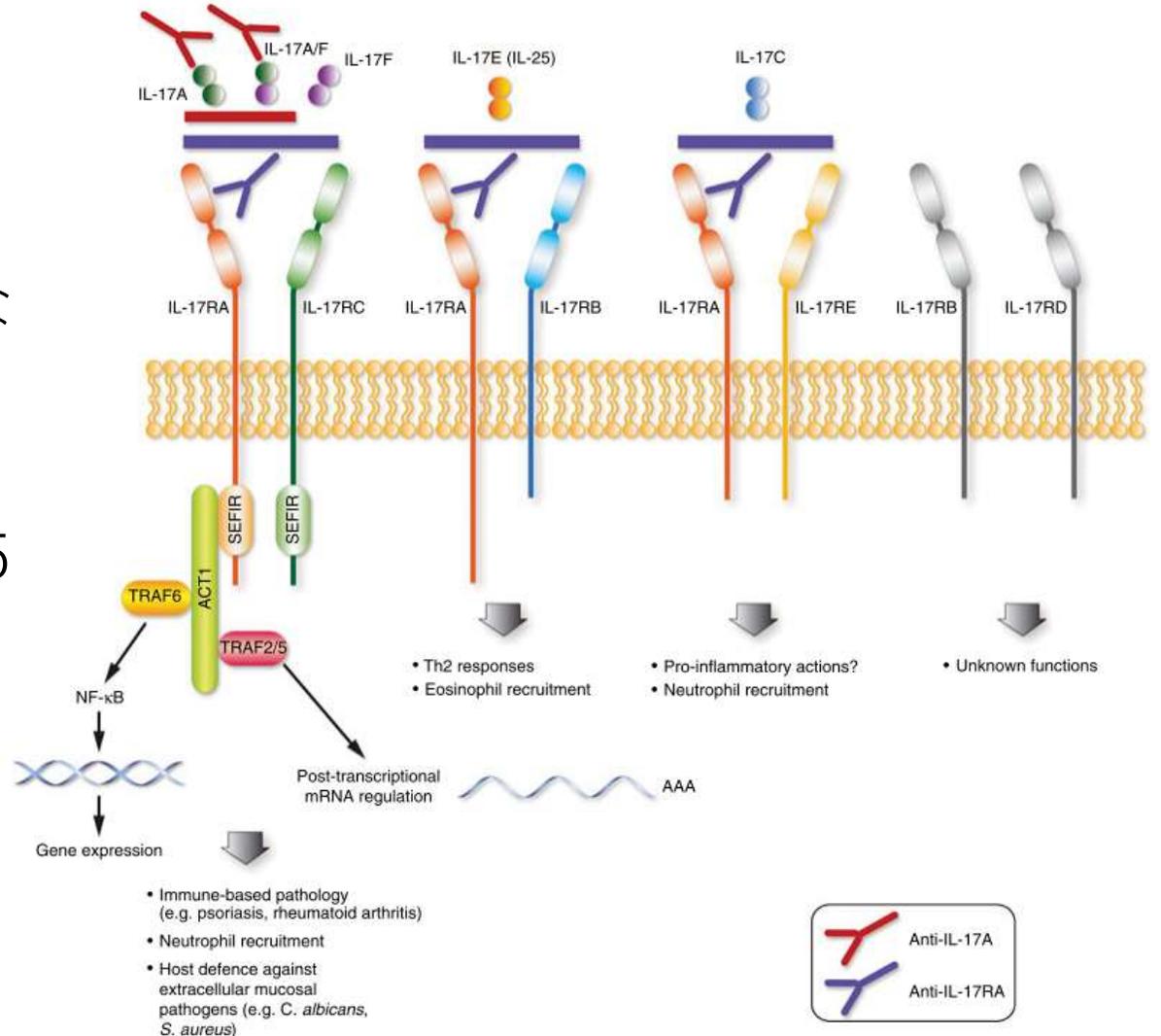
背景

- 複数の治療選択肢があるにもかかわらず, bDMARDまたはtsDMARDの開始から6ヶ月以内にminimal disease activityを達成する患者はわずか3分の1に過ぎない.
- PsA(Psoriatic Arthritis)の病態である不均一な疾患表現型が影響しているが, 特にIL-17が中心的な役割を果たすというエビデンスが増えている.



背景

- IL-17AはB~Fまで5つあるサイトカインファミリー
- IL-17AとIL-17Fはどちらも、Th17細胞などからホモ二量体やIL-17A/IL-17Fヘテロ二量体を形成することもある。
- 一方で、受容体はIL-17RA~17REまでの5つのサブユニットで形成。
- 特にIL-17Aは生物学的活性が高く、17FよりもRA/PsAなどでは主要な病態と考えられている。



背景

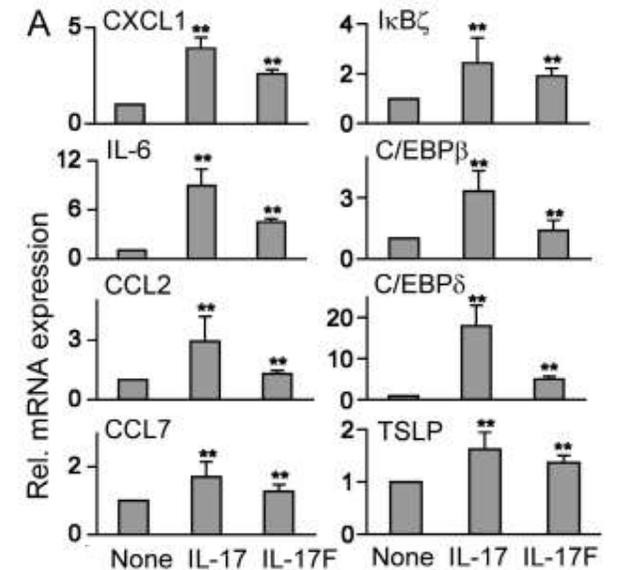
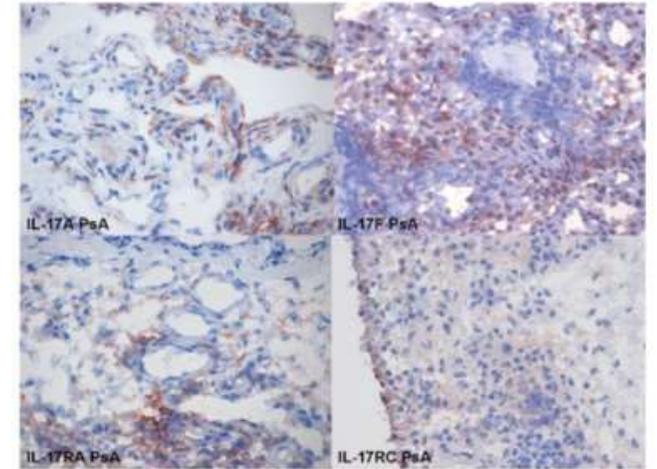
- PsA患者の滑膜切片をIL-17A, IL-17F, IL-17RA, IL-17RCで染色.
- IL-17Fも滑膜に豊富に発現している.

Arthritis Res Ther. 2014;16(4):426.

- マウス胎児線維芽細胞(MEF)にIL-17Fを加えることで、炎症性サイトカインを誘導できた.
- その効果はIL-17Aより弱いですが、17F自体も炎症性の病態に関与が示唆.

J Exp Med. 2008;205(5):1063-75.

PsA患者の滑膜

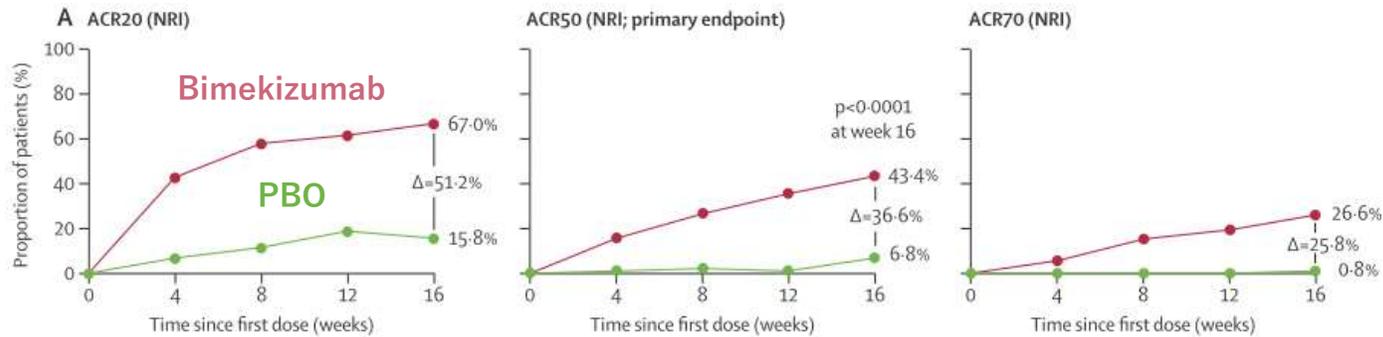


背景

 **Bimekizumab in patients with active psoriatic arthritis and previous inadequate response or intolerance to tumour necrosis factor- α inhibitors: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial (BE COMPLETE)**
Joseph F Merck, Robert Landwehr, Jan P Murray, Philip J Mease, Christopher T Ritchie, Yusaku Tanaka, Jitendra Atakotia, Frank Behrens, Rajesh D Gadhara, Louise Gosset, Alice P Gottlieb, Damien Pflieger, Richard P Warren, Barbara Hk, Joseph Assouline, Rajan Rajasekhar, Vishesh Shrivastava, Anne-Gaëlle Lacey C Costes

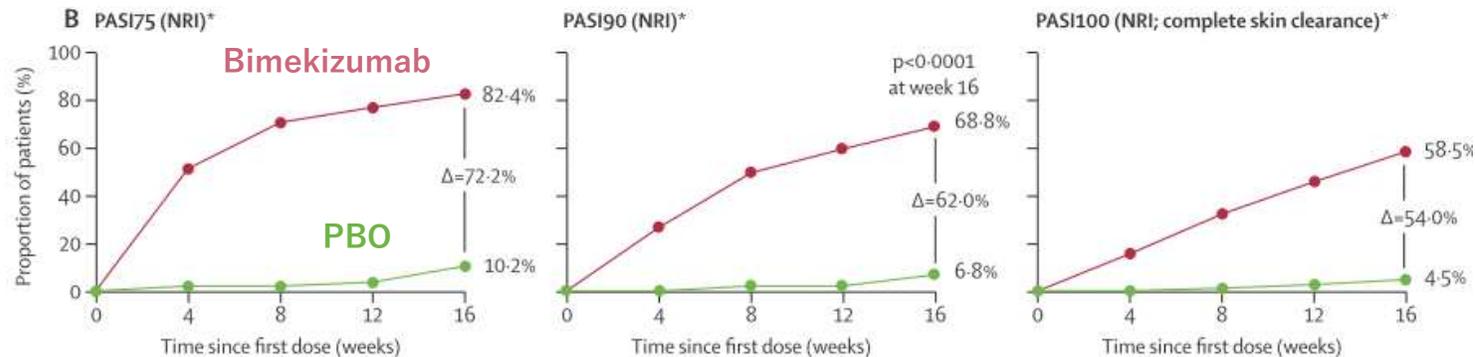
- Active PsA(TNF α -IR)を対象としたBimekizumab (IL-17A/Fモノクローナル抗体)のPhase 3試験

【ACR response】



- 主要評価項目のACR50は、BKZ 43% vs PBO 7% (aOR 11.1, $p < 0.0001$)

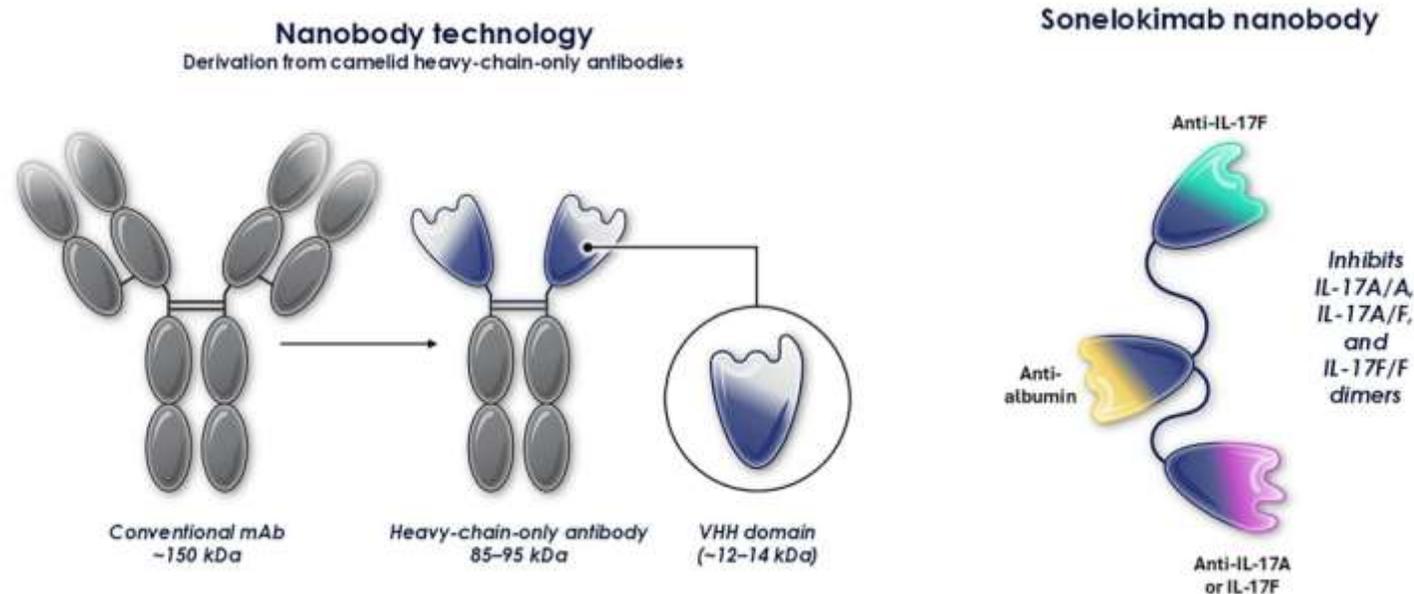
【PASI】



- 副次評価項目のPASI90は、BKZ 69% vs PBO 7% (aOR 30.2, $p < 0.0001$)

背景

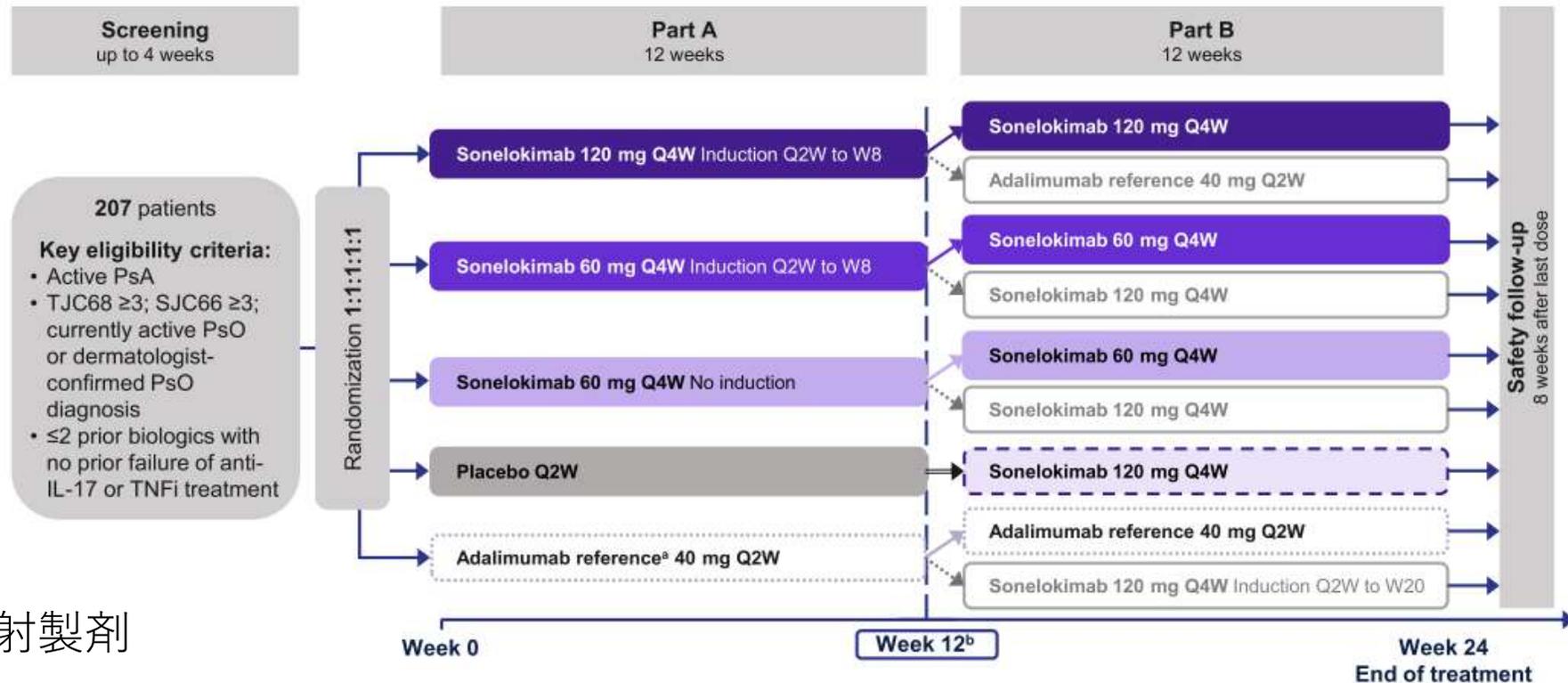
- ナノボディは、ラクダ科動物に存在する重鎖のみの抗体から開発された。
- 重鎖のみの抗体は、軽鎖とCH1ドメインの両方が欠如しているため、85~95kDaと小型化されている(小型化しているので血流が乏しい部位にも有効)。
- 重鎖のみの抗体の可変ドメイン(VHH)は、分子の抗原結合能の全てを担っており、ナノボディは12~14kDaの単一ドメイン抗体を単独で作製するために使用されている。



方法

[Study design and patient eligibility]

- 世界42カ国でのrandomized, prospective, parallel-group, double-blind, PBO-controlled trial (phase2)



SLKは皮下注射製剤

方法

[Incrusion Criteria]

- 18歳以上
- 2006年の乾癬性関節炎の分類基準
- TJC68 of ≥ 3 and SJC66 of ≥ 3
- 活動性の乾癬, 皮膚科医に乾癬の既往が確認されている
- RF/CCP抗体陰性
- 1種類以上のnon-Bio IR

[Excrusion Criteria]

- 3種類以上のBio使用歴あり
- 過去にIL-17, TNF製剤が無効
- 治験開始後, 16週以上の臨床症状不応
- 7日間以上の治療を必要とする食道カンジダ症または全身性カンジダ症の既往
- 線維筋痛症
- 中程度から重度のうつ病

方法

[Randomization and masking]

- SLK 120-mg With Induction, SLK 60-mg With Induction, SLK 60-mg No Induction, PBO or ADA 40-mg Q2W (active ref arm)に1:1:1:1:1で割り付け
- 性別とBio使用歴で層別化
- 生物学的製剤の投与歴のある患者数は、全体の30%を上限
- 全ての試験担当者は12週目まで盲検化

[Study procedures]

- Part A→Bは患者毎の反応性で判断
- Responderは、12週目にベースラインと比較してTJC68およびSJC66評価のそれぞれにおいて20%以上の減少を達成した患者と定義

方法

[Efficacy assessments]

- Primary: ACR 50 response
- Secondary: ACR20, PASI90
- その他に, minimal disease activity, 付着部炎(LEIおよびSPARCC), 指炎(LDI), 爪病変(mNAPSI), 患者報告アウトカム(PGA, PsAID-12, PtAAP, BASDAI, HAQ-DI)のベースラインからの変化量

ACR20/ACR50/ACR70反応は, TJC68およびSJC66において20%/50%/70%以上の改善, ならびに追加項目(PtGA, PhGA, PtAAP, HAQ-DI, CRP)において20%/50%/70%以上の改善と定義

方法

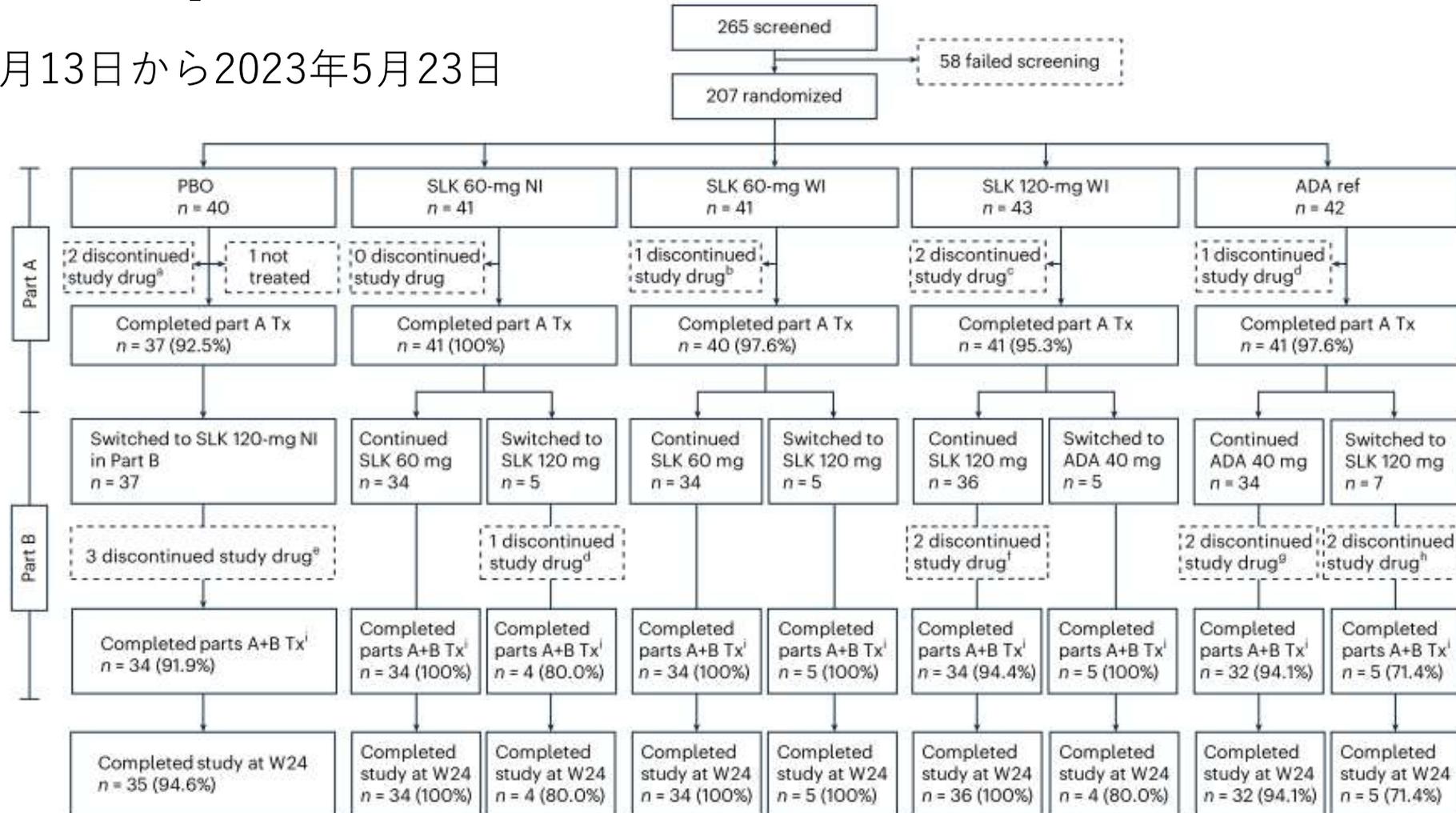
[Statistical analysis]

- サンプルサイズは、12週時点でのACR50反応率をSLK各用量で40%, PBOで10%と仮定して計算.
- それぞれ40名のサンプルサイズとすると、両側 α 係数0.025を用いた場合、80%を超える検出力が得られた.
- 主要評価項目および主要な副次評価項目については、ロジスティック回帰モデルを用いて解析.
- 多重検定の調整のため主要評価項目および主要な副次評価項目は、固定順序の階層的検定で行った.
- それぞれの群での多重性はBonferroni-Holm法を適用.
- 連続エンドポイントはMMRM.

結果

[Patient flow chart]

2022年12月13日から2023年5月23日



結果

[Baseline Characteristics]

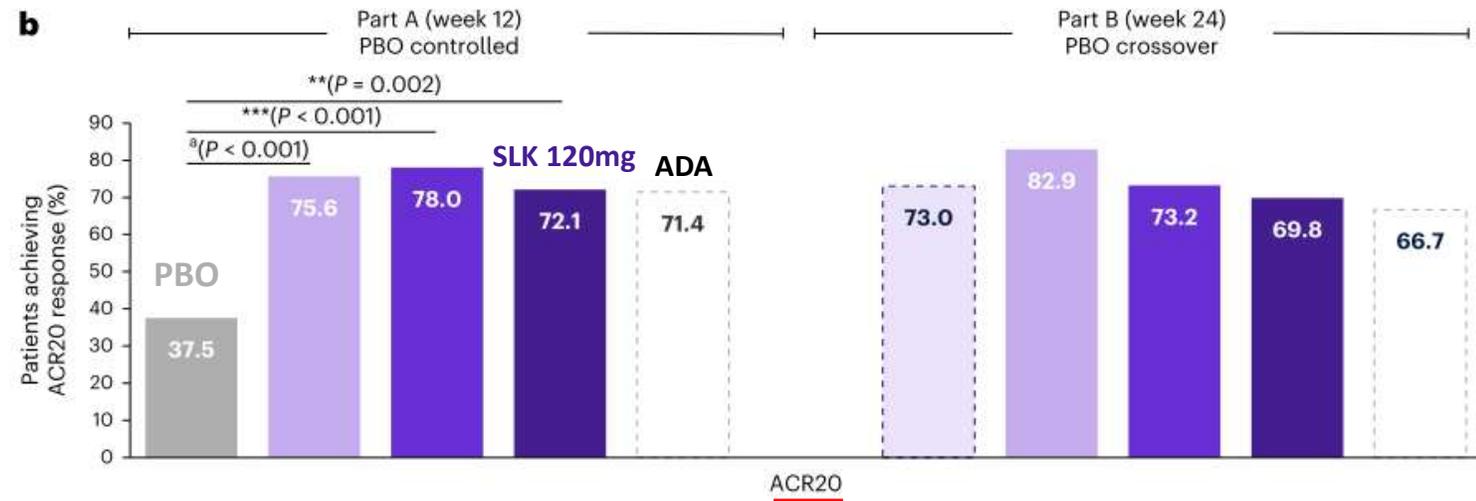
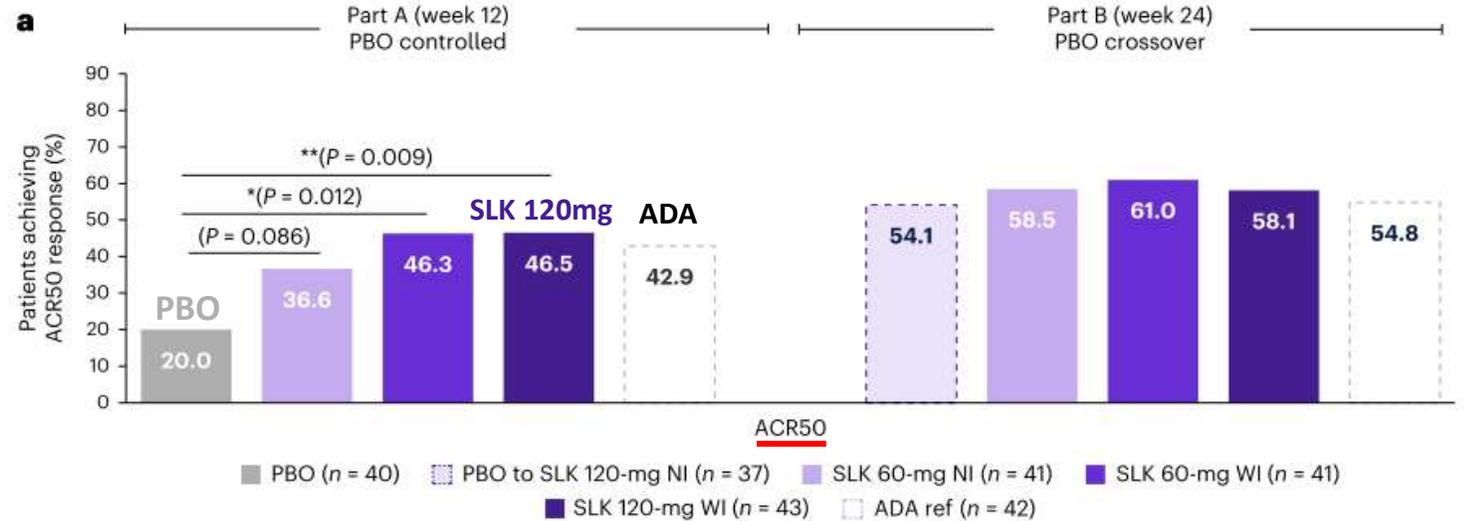
- 49.3%が女性
- 17.4%で過去に1種類のBio使用歴+
- 指炎は11.7%
- 付着部炎は31.6%
- ベースラインでMTXは71%使用

Patient characteristics	PBO, n=40	SLK 60-mg NI, n=41	SLK 60-mg WI, n=41	SLK 120-mg WI, n=43	ADA ref, n=42
Age (years), mean (s.d.)	47.0 (14.3)	50.3 (13.9)	47.5 (12.7)	50.2 (10.3)	47.9 (12.4)
Female sex, n (%)	19 (47.5)	21 (51.2)	20 (48.8)	21 (48.8)	21 (50.0)
White, n (%)	39 (97.5)	40 (97.6)	41 (100)	43 (100)	41 (97.6)
BMI (kg m ⁻²), mean (s.d.)	27.9 (5.2)	29.6 (5.4)	27.7 (4.8)	30.3 (6.2)	29.3 (6.6)
Duration of PsA (years), mean (s.d.)	5.7 (6.6) ^a	6.0 (5.7)	6.2 (7.4)	4.9 (4.6)	4.1 (4.2)
Number of prior biologics, %					
0	85.0	80.5	82.9	81.4	83.3
1	12.5	19.5	12.2	7.0	14.3
2	2.5	0	4.9	11.6	2.4
Prior biologic use, %	15.0	19.5	17.1	18.6	16.7
IL-17Ai	5.1 ^a	7.3	2.4	9.3	4.8
IL-23p19i	5.1 ^a	9.8	7.3	9.3	7.1
TNFi	7.7 ^a	2.4	12.2	11.6	7.1
Concomitant nonbiologic DMARD at baseline, %	75.0	82.9	68.3	72.1	73.8
Concomitant MTX at baseline, %	72.5	80.5	58.5	72.1	71.4
TJC68, mean (s.d.)	16.9 (11.6)	18.0 (12.2)	16.9 (14.1)	17.2 (12.8)	16.1 (11.6)
SJC66, mean (s.d.)	8.5 (6.0)	10.7 (8.2)	9.1 (7.1)	8.9 (5.4)	10.0 (8.5)
Affected BSA ≥ 3%, n (%)	26 (66.7) ^a	32 (78.0)	26 (63.4)	27 (62.8)	32 (76.2)
PASI (BSA ≥ 3%), mean (s.d.)	7.1 (5.6)	6.7 (5.7)	8.0 (9.7)	7.2 (5.8)	7.3 (6.0)
Nail psoriasis (mNAPSI > 0), n (%)	21 (55.3) ^b	24 (58.5)	22 (53.7)	17 (39.5)	28 (66.7)
mNAPSI, mean (s.d.) ^c	15.2 (15.7)	16.0 (17.2)	11.5 (11.2)	14.4 (12.9)	10.5 (9.7)
Presence of enthesitis (LEI > 0), n (%)	14 (35.9) ^a	14 (34.1)	16 (39.0)	11 (25.6)	10 (23.8)
LEI score, mean (s.d.) ^c	1.9 (1.3)	2.9 (1.8)	2.9 (1.9)	2.7 (1.5)	1.6 (0.7)
Presence of dactylitis, n (%)	5 (12.8) ^a	4 (9.8)	5 (12.2)	5 (11.6)	5 (11.9)
LDI score, mean (s.d.) ^c	32.7 (19.4)	238.8 (266.9) ^d	21.3 (6.4)	20.9 (13.7)	62.9 (48.7)
PsAID-12 score, mean (s.d.)	3.9 (1.7) ^a	4.3 (2.0)	4.6 (1.8)	3.9 (2.0)	4.5 (1.7)
PGA score, mean (s.d.)	60.1 (24.3) ^a	62.5 (24.0)	60.1 (20.1)	56.3 (19.2)	63.3 (20.3)
PtAAP score, mean (s.d.)	55.8 (23.6) ^a	59.8 (26.2)	60.1 (20.0)	54.8 (21.1)	58.0 (22.5)
DAPSA score, mean (s.d.)	37.9 (16.8) ^a	41.5 (20.5)	38.5 (19.6)	37.8 (16.8)	38.9 (20.8)
hs-CRP (mg l ⁻¹), mean (s.d.)	6.0 (6.0) ^a	6.3 (11.6)	4.7 (8.5)	5.9 (6.7)	6.5 (8.3)

結果

[主要評価項目]

- ACR 50はSLK 60mg/120mgで with inductionの場合, PBOと比較して有意差あり(OR 4.0, 3.6)
- SLK 60mgでnon inductionは有意差なし
- ADAはACR50 response 42%と SLK 60/120mg WIと同等
- ACR 20は全てのSLKの用量で PBOと比較で有意差あり

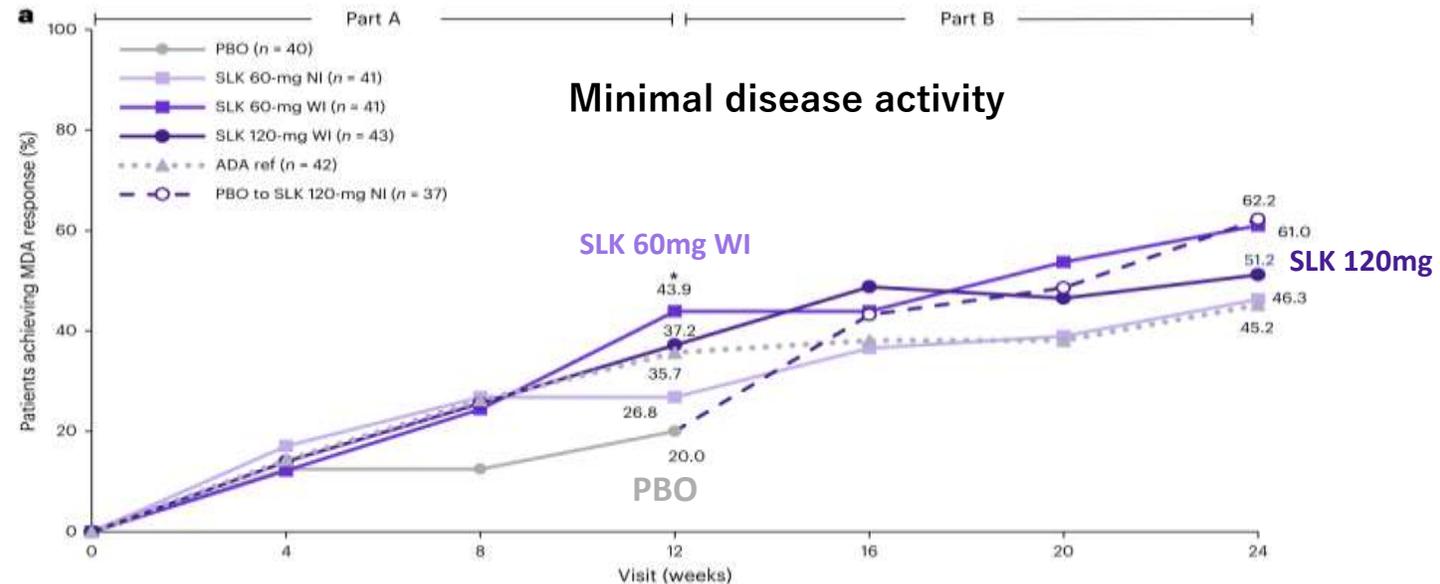
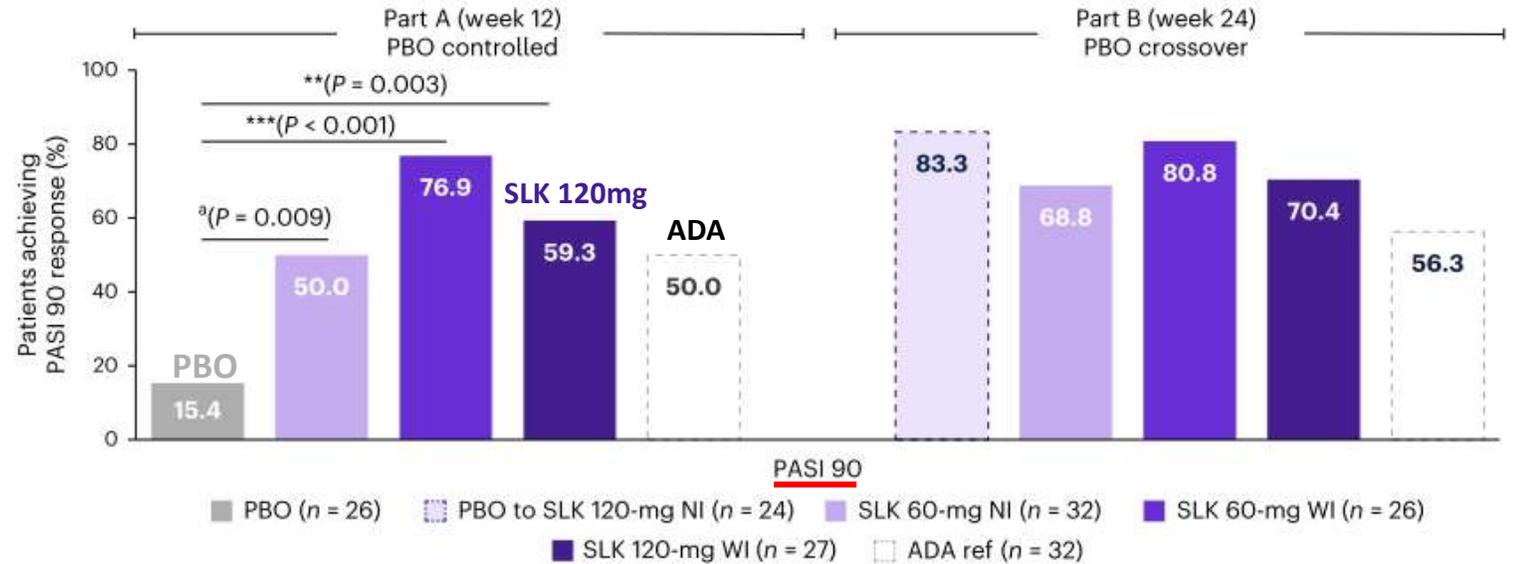


結果

[副次評価項目]

- PASI 90は全てのSLKの用量でPBOと比較して有意差あり (OR 25.8, 8.3)
- これらの効果は24wまで維持
- MDAは, SLK群は12wでPBOとの比較で多く達成 (SLK 60 mg WI 43.9%, PBOで20.0%, $P = 0.022$)

MDA: $TJC68 \leq 1$, $SJC66 \leq 1$, $PASI \leq 1$ or psoriasis affecting $\leq 1\%$ of BSA, PtAAP ≤ 15 on a 0–100 visual analog scale (VAS), PGA ≤ 20 on a 0–100 VAS, HAQ-DI ≤ 0.5 and LEI ≤ 1 .

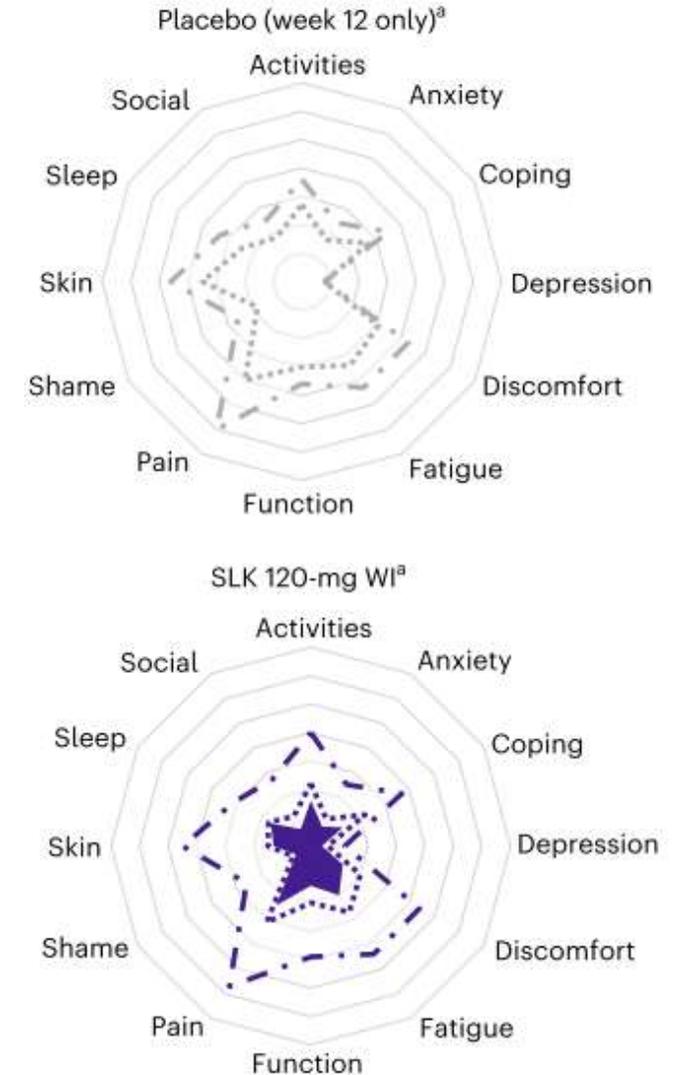


結果

[PRO]

- PsAID-12スコアは有意に改善(内側に行く方が改善)
- HAQ-DIは有意差なし

	Week 12					Week 24			
	PBO n = 40	SLK 60mg NI n = 41	SLK 60mg WI n = 41	SLK 120mg WI n = 43	ADA ref n = 42	SLK 60mg NI n = 41	SLK 60mg WI n = 41	SLK 120mg WI n = 43	ADA ref n = 42
PsAID-12									
LSM change from baseline (s.e.)	-1.3 (0.2)	-2.5 (0.2)	-2.3 (0.2)	-2.2 (0.2)	-2.2 (0.2)	-	-	-	-
P-value ^{a,b}	-	< 0.001	0.001	0.002	-	-	-	-	-
Change from baseline, mean (s.d.; LOCF imputation) ^c	-	-	-	-	-	-2.9 (1.9)	-2.9 (1.9)	-2.5 (1.8)	-2.9 (1.9)
PtAAP									
LSM change from baseline (s.e.)	-18.8 (3.4)	-30.4 (3.3)	-30.9 (3.3)	-30.1 (3.2)	-29.5 (3.2)	-	-	-	-
P-value ^{a,b}	-	0.011	0.008	0.012	-	-	-	-	-
Change from baseline, mean (s.d.; LOCF imputation) ^c	-	-	-	-	-	-40.0 (25.8)	-36.8 (27.3)	-36.2 (22.7)	-34.6 (25.0)
PGA									
LSM change from baseline (s.e.)	-18.7 (3.3)	-31.9 (3.2)	-28.0 (3.2)	-27.8 (3.1)	-29.2 (3.2)	-	-	-	-
P-value ^{a,b}	-	0.003	0.034	0.038	-	-	-	-	-
Change from baseline, mean (s.d.; LOCF imputation) ^c	-	-	-	-	-	-39.7 (23.5)	-32.7 (26.2)	-35.0 (22.9)	-35.8 (22.4)
HAQ-DI									
LSM change from baseline (s.e.)	-0.35 (0.07)	-0.49 (0.06)	-0.38 (0.06)	-0.46 (0.06)	-0.51 (0.06)	-	-	-	-
P-value ^{a,b}	-	0.098	0.678	0.202	-	-	-	-	-
Change from baseline, mean (s.d.; LOCF imputation) ^c	-	-	-	-	-	-0.60 (0.46)	-0.47 (0.48)	-0.57 (0.49)	-0.54 (0.55)



考察

- この第2相試験では, SLKは12wでPBOと比較して, 強力なACR50を示すことが示された. ACR70やPASI 100といったより高い閾値のアウトカムでも非常に有望な反応率が観察.
- 爪病変は有意な変化を認めたが, 指炎や付着部炎はサンプルサイズが小さく, 制約があった.
- 過去の研究では, IL-17阻害により, IBD, 自殺およびうつ病関連イベントの発生が明らかにされているが, 今回は認めなかった.
- PsAにおいて, 性別は治療反応に影響を与えることが示されており, 本試験は性別で層別化した最初の試験RCT.
- 女性患者のACR反応率は男性患者に比べて一般的に10~20%低いことが示されているが, SLKの有効性はほぼ同等.