エクリズマブ
ソリリス点滴静注 300mg

第 2 部 CTD の概要
2.6 非臨床試験の概要文及び概要表
2.6.1 緒言

アレクシオンファーマ合同会社

目次

頁
2.6.1 緒言 4
2.6.1.1 化学構造及び薬理学的特性 4

図一覧

頁

図 2.6.1.1-1　遺伝子組換え抗体エクリズマブの構造模式図 4

2.6.1 緒言

2.6.1.1 化学構造及び薬理学的特性

エクリズマブ（遺伝子組換え）（販売名：「ソリリス®点滴静注 300mg」）は、ヒト補体成分 C5（C5）に対するヒト化 $IgG_{2/4}\kappa$ 鎖のモノクローナル抗体である（図 2.6.1.1-1）。1324 個のアミノ酸残基（448 アミノ酸から成る 2 本の重鎖と 214 アミノ酸から成る 2 本の軽鎖）で構成され、分子量は約 148 kDa である。エクリズマブは、ヒト補体成分 C5 を認識するマウスモノクローナル抗体（m5G1.1-mAb）の誘導体であり、マウス抗体の相補性決定領域とヒト抗体分子重鎖及び軽鎖の可変部フレームワーク領域をつなぎ合わせてヒト化したものである。h5G1.1-mAb の定常領域は、ヒトκ軽鎖とヒト IgG のキメラ型重鎖（CH）で構成される。CH1 領域、ヒンジ部、CH2 領域の最初の 29 残基はヒト IgG2 由来、残りの CH2 領域と CH3 領域はヒト IgG4 由来である。

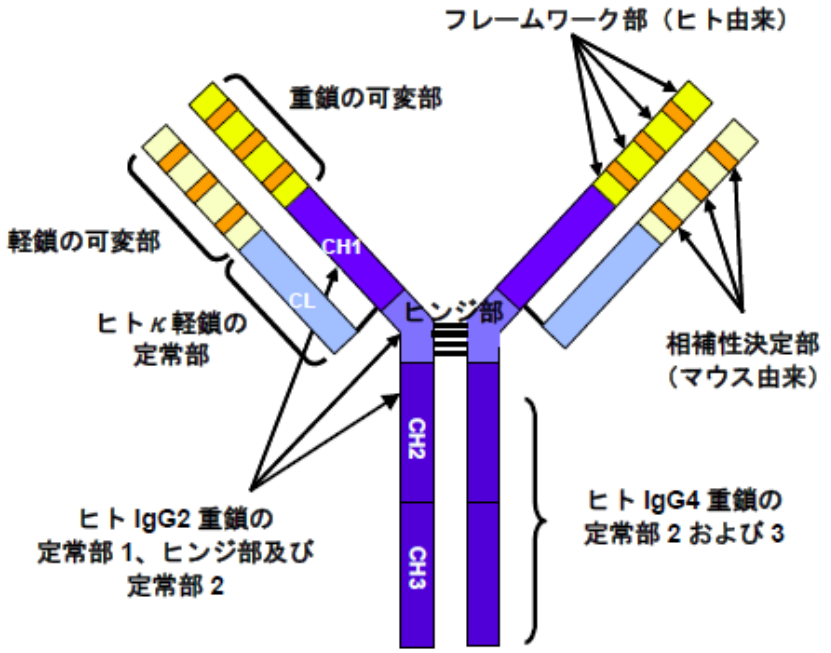


図 2.6.1.1-1 遺伝子組換え抗体エクリズマブの構造模式図

エクリズマブは、最初の補体活性阻害剤として、補体が関与する 2 疾患である発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）及び非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）に対する治療薬として、日本、欧州連合（EU）、並びに米国を含む多くの国・地域で承認を受けている。さらに今回、「全身型重症筋無力症（既存治療で効果不十分または本剤の投与開始前の治療で適切に管理できない難治性患者に限る）」の効能・効果をエクリズマブに追加するため、本邦で承認事項一部変更承認申請を行った。

エクリズマブ
ソリリス点滴静注 300mg

第 2 部 CTD の概要
2.6 非臨床試験の概要文及び概要表
2.6.2 薬理試験の概要文

アレクシオンファーマ合同会社

目次

頁
2.6.2 薬理試験の概要文 3
2.6.2.1 非臨床試験デザインの概要 3
2.6.2.2 考察及び結論 4
2.6.2.3 参考文献 10

2.6.2　薬理試験の概要文

2.6.2.1　　非臨床試験デザインの概要

非臨床試験に関する全データパッケージは、2010 年にソリリス（エクリズマブ）が発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）を効能効果として承認された際に提示した、初回承認時の CTD M2 及び M4 に含まれる。本申請では、本項で述べる公表文献の内容を除き、非臨床データに関する追加情報はない。

エクリズマブは特異性が高く、ヒト補体成分 C5（C5）にのみ結合するモノクローナル抗体であることから、検討した範囲では他のほ乳類動物由来 C5 との結合を示さなかった。したがって、重症筋無力症（MG）の非臨床モデル系によるエクリズマブの直接的な検討は不可能であった。

MG 発症に対する補体の関与は初期の研究で明らかにされ、補体の全身的な分解亢進に伴って、補体蛋白質 C3 及び C4 の血清中レベルの低下が示された（Nastuk, 1960）。さらに、変性した神経筋接合部のシナプス後膜のひだ状の陥没構造に免疫グロブリン G（IgG）と補体成分（沈着物）が認められたが、両者共に神経筋接合部のシナプス後膜に存在しており、接合部のアセチルコリン受容体（AChR）含量と相関が認められた（Engel, 1977; Sahashi, 1980）。最終的に、血清中に高力価の抗 AChR 抗体を有する患者では、C3 及び C4 の血清中レベルが低いことが示され、補体の古典的経路の活性化反応の促進が示唆された（Romi, 2005; Liu, 2009）

本薬理試験の概要文では、公表文献“Anti-C5 Antibody Treatment Ameliorates Weakness in Experimentally Acquired Myasthenia Gravis”（Zhou, 2007）に示された結果を要約する。本試験では、ヒト（MG 患者）におけるエクリズマブ評価の理論的根拠となるげっ歯類の実験的重症筋無力症（EAMG）モデルを用いて、C5 の阻害を検討した。MG では、補体経路の活性化により膜侵襲複合体が形成され、それにより、神経筋接合部位のシナプス後膜のひだ状の陥没構造が破壊される。その結果、神経伝達の障害と深刻な筋力低下が生じる。本研究では、抗 C5 モノクローナル中和抗体による C5 の機能阻害が、EAMG モデルラットで筋力低下及びその進行を完全に抑えるということが示されている。さらに、「Exploration of Interactions Between Eculizumab and Other Therapeutic Drugs *In Vitro*」（M 4.2.1.4.1）に記載した、*in vitro* における薬物間相互作用試験の結果も要約する。一連の試験で検討した 14 種類の免疫抑制剤のうち、*in vitro* で感作ニワトリ赤血球の補体介在性溶解のエクリズマブによる阻害に影響を及ぼす免疫抑制剤はなかった。これらの試験から、臓器移植で一般的に用いられる薬剤は、エクリズマブの生物学的活性プロファイルに影響しないと考えられる。また、*in vitro* の抗体依存性細胞介在性細胞傷害（ADCC）アッセイ及び補体依存性細胞傷害（CDC）アッセイにより、エクリズマブがリツキシマブの活性に影響を及ぼす可能性も評価した。エクリズマブはリツキシマブが介在する ADCC 作用には変化をもたらさないことが示されたものの、予想されたとおり、*in vitro* での CDC 作用を阻害することが示された。したがって、エクリズマブは、リツキシマブのような治療用抗体に対して、特にこの 2 剤が同時期に重複して投与される状況下では、少なくとも、CDC の阻害により、その生物学的活性に影響を与える可能性があることが示された。

2.6.2.2 考察及び結論

(1) “Anti-C5 Antibody Treatment Ameliorates Weakness in Experimentally Acquired Myasthenia Gravis”（Report No. M 4.3.6）

Lewis 系の EAMG（experimentally acquired myasthenia gravis）モデルラットで MG の症状発現を抑えるため、抗 C5 モノクローナル抗体の前投与を試みた。本試験はアレクシオン社が実施したものではなく、論文として公表されたものである（Zhou, 2007）。

方法

EAMG を誘発するため、骨格筋 AChR に結合するラット抗マウス筋 AChR モノクローナル抗体（IgG2b アイソタイプ ; McAb3）0.24 μg/g を体重 150～180 g の雌の Lewis ラットに腹腔内投与した。以下の 3 つの実験で EAMG をラットに誘発した。

1) 2 つのグループに分け、一方の群には McAb3 のみ、もう一方の群には McAb3 と抗ラット C5 モノクローナル抗体（18A）0.24 μg/g を同時に腹腔内投与した。18A モノクローナル抗体は中和能を有する抗 C5 モノクローナル抗体であり、ラット C5 の α 鎖に結合し、C5b-9 複合体を介した溶血及び C5a 依存性の好中球遊走を阻害することが知られている。
2) 2 つのグループに分け、双方に McAb3 を投与し、その 24 時間後に一方の群には抗 C5 モノクローナル抗体を腹腔内投与し、もう一方の群には投与しなかった。
3) 3 つのグループに分け、それぞれ a) McAb3 のみ、b) McAb3 と抗 C5 モノクローナル抗体、c) McAb3 と抗 C5 モノクローナル抗体のアイソタイプコントロール抗体（16C）を投与した。16C コントロール抗体は中和能のない抗 C5 モノクローナル抗体であり、ラット C5 に結合するが、C5b-9 複合体を介した溶血及び C5a 依存性の好中球遊走を阻害しない。

以下の項目を評価した。

- 一般に認められている motor strength scale を用いた筋力低下の評価
- 心臓から採取した血液の分光学的定量による補体依存性溶血活性の評価
- 解剖して取り出した横隔膜の凍結切片（厚さ 10 μm）を用いた免疫蛍光染色
- 横隔膜切片の電子顕微鏡観察による神経筋接合部の微細構造解析

結果

実験 1 では、McAb3 の腹腔内投与の結果、Lewis ラットに EAMG が誘発された。McAb3 投与により、Lewis ラットは 24 時間以内に円背姿勢をとり、歩行時に脚を引きずるようになった（strength score はグレード 3 の筋力低下）。さらに、ラットは 48 時間以内に瀕死状態に至ったため（グレード 4 の筋力低下）、安楽死処置を施した。これに対して、抗 C5 モノクローナル抗体を同時に投与された Lewis ラットでは、McAb3 が投与された後に筋力低下の徴候を全く示さなかった（筋力低下のグレードは 0）。

抗 C5 モノクローナル抗体による EAMG 進行の阻害についてさらに検討するため、実験 2 を行った。ラットに対して McAb3 投与による EAMG 誘発処置を行い（Day 0）、24 時間後に治療群のラットには抗 C5 モノクローナル抗体を投与した。抗 C5 モノクローナル抗体を投与する時点で、無治療群及び治療群の strength score は同じであった（ともにグレード 2 の筋力低下）が、EAMG 誘発処置から 48 時間後に、抗 C5 モノクローナル抗体を投与されたラットは、対照群ラットと比較して明らかな改善を示した。抗 C5 モノクローナル抗体を投与されたラットは、72 時間後にはさらに改善を示し、Day 7 までには正常（グレード 0 の筋力低下）に戻った。対照群のラットは

EAMG がさらに進行したため（グレード 3～4 の筋力低下）、安楽死処分を行った。

実験 3 では、抗 C5 モノクローナル抗体による治療効果が、特異的な補体阻害によるものかを検討した。ラットを 3 つのグループに分け、それぞれ 1）中和能のない抗 C5 モノクローナル抗体を投与、2）中和能を有する抗 C5 モノクローナル抗体を投与、3）モノクローナル抗体の投与なしの処置を行い、4 時間後に McAb3 を投与した。24 時間の時点で対照ラット（モノクローナル抗体投与なし）と中和能のない抗 C5 モノクローナル抗体を投与されたラットは脱力を呈し、さらに Day 7 までこの症状が次第に悪化した。中和能を有する抗 C5 モノクローナル抗体を投与されたラットは、24 時間時点で正常、さらに Day 7 まで正常な状態を維持した。中和能を有する抗 C5 モノクローナル抗体の単回投与により、投与後 48 時間及び 72 時間の時点で血清中の C5 活性は消失した。Day 7 までに C5 活性は通常レベルに復したが、中和能のない抗 C5 モノクローナル抗体を投与されたラットでは、補体活性に変動は認められなかった。

全ての実験の溶血活性評価結果から、中和能を有する抗 C5 モノクローナル抗体の投与から 48 及び 72 時間後に血清中の C5 活性が消失し、Day 7 までに通常レベルに復したことが示された。中和能のない抗 C5 モノクローナル抗体を投与されたラットでは C5 の阻害は認められなかった。EAMG を発症したラットの神経筋接合部を免疫蛍光染色法で調べた結果、中和能を有する抗 C5 モノクローナル抗体の投与により C9 の沈着が減少した一方で、中和能のない抗 C5 モノクローナル抗体の投与による C9 沈着の減少は認められなかった。神経筋接合部の C3 に対する免疫反応性に変化は認められず、これは抗 C5 抗体により C3 活性化以降の段階で補体カスケードが阻害されたことと一致する。対照ラットにおける横隔膜の神経筋接合部の微細構造解析では、シナプス後膜のひだ状構造の単純化、シナプス間隙の拡大、シナプス膜の脱落片と思われる電子密度の高い残渣等、重度の EAMG を示す病像が示された。これに対して、中和能を有する抗 C5 モノクローナル抗体を投与されたラットでは、横隔膜神経筋接合部にこのような変化はほとんど認められず、また、その横隔膜切片画像は、中和能のない抗 C5 モノクローナル抗体を投与されたラット及び抗体の投与なしのラットの切片画像と比較して、EAMG 誘発ラットに典型的にみられる炎症性細胞の数が有意に減少したことを示した。

考察

EAMG で認められる神経筋接合部の損傷は、運動終板で生じる抗 AChR 自己抗体による補体活性化に主に起因する。本研究の結果では、中和能を有する抗 C5 モノクローナル抗体の投与による C5 機能の阻害に伴い、EAMG の筋力低下が完全に抑えられ、誘発から 24 時間後に疾患の進行が抑えられた。血清中の溶血活性では、中和能を有する抗 C5 モノクローナル抗体が C5b-9 複合体に依存する溶血活性を顕著に阻害することが確認された。抗 C5 モノクローナル抗体を投与されたラットでは、神経筋接合部の構造が維持されており、筋力が維持されたことと一致した。神経筋接合部の C9 の沈着は顕著に減少した。

ラットに誘発した EAMG の特徴的な経過として、誘発から 48～72 時間後に筋力低下が最大となり、その後徐々に回復した。実験計画では、抗 C5 モノクローナル抗体を投与しない EAMG 誘発ラットのほぼ全てが、抗 AChR モノクローナル抗体の投与から 48～72 時間後に安楽死処置が必要であるとした。それに反して、中和能を有する抗 C5 モノクローナル抗体を投与した全てのラットに対して安楽死処置は不要であった。

誘発した EAMG では、C5a の走化性効果による広範に及ぶ炎症性細胞の浸潤が生じ、サイトカインが産生される。本研究の結果では、中和能を有する抗 C5 モノクローナル抗体の投与によっ

て炎症性細胞の浸潤低下がもたらされた。

EAMG に関する広範な研究及びヒト MG に関するいくつかの研究から、MG で補体が重要な役割を果たすことが示唆されている。

ヒト MG の微細構造解析では、神経筋接合部に膜侵襲複合体の高密度な沈着及び膜侵襲複合体が認められる組織片が特定されている。誘発した EAMG は、ヒト MG に認められる自己免疫寛容の破綻は再現できていないが、自己抗体に起因する補体を介した神経筋接合部の破壊という発症メカニズムを正確に再現している。

ヒト MG の神経筋接合部の後シナプス構造と AChR に対する免疫付与又は抗 AChR モノクローナル抗体投与で誘発した EAMG に認められる神経筋接合部の後シナプス構造は類似しており、C5 活性の阻害が EAMG の重症化を抑制するという知見は、補体の阻害がヒト MG に対する現実的な治療手段であることを強く裏付けるものである。これらの知見から、補体の機能を阻害する抗 C5 モノクローナル抗体は、特に筋無力症クリーゼのような重度の筋力低下に対して有効な治療手段であることが示唆された。

以上のように、中和能を有する抗 C5 モノクローナル抗体の投与により C5 機能を阻害した場合、神経筋接合部で C9 の沈着が顕著に減少した。その結果、被験動物において EAMG の発症が完全に抑えられ、また、すでに筋力低下が存在する場合にはその進行が完全に抑えられた（Zhou, 2007）。さらに、抗 C5 抗体投与により、神経筋接合部の構造破壊の防止、筋肉組織における炎症性細胞の浸潤低下がもたらされた。

本研究が示したデータは、終末補体反応に関わる C5 活性の抗 C5 モノクローナル抗体による阻害が、MG 患者に対する現実的な治療手段であることを裏付けるものである。

(2) Exploration of Interactions Between Eculizumab and Other Therapeutic Drugs In Vitro

本試験では、様々な種類の臓器移植に用いられる薬剤がエクリズマブの作用に及ぼす潜在的影響を、補体介在性の赤血球溶血の阻害によって評価した。また、リツキシマブが介在する ADCC 作用及び CDC 作用にエクリズマブが及ぼす潜在的な影響についても検討した。

方法

溶血アッセイ

様々な種類の臓器移植に用いられる薬剤／免疫抑制剤（表 2.6.2.2-1 参照）がエクリズマブの作用に及ぼす潜在的影響を、補体介在性の感作ニワトリ赤血球の溶血の阻害によって評価した。エクリズマブ（0、2、4 又は 8 μg/mL）を、最高濃度の臓器移植に用いられる薬剤／免疫抑制剤の存在下又は非存在下でプレインキュベートし、感作ニワトリ赤血球を添加した。溶血は、分光光度法（415 nm）で検出した。吸光度が高いほど、溶解した細胞から放出されたヘモグロビンが多いことを示す。

表 2.6.2.2-1　免疫抑制剤の平均最高濃度及び *in vitro* 溶血アッセイで用いた最終濃度

薬剤	平均最高濃度 [a]	最終濃度 [b, c]
シクロスポリン A (CsA)	1098 µg/L	1100 µg/mL
リツキシマブ	486 µg/mL	486 µg/mL
ダクリズマブ	30 ± 22 µg/mL	50 µg/mL
バシリキシマブ	7 ± 5 µg/mL	12 µg/mL
ミコフェノール酸モフェチル	24 ± 12 µg/mL	36 µg/mL
タクロリムス	24 ± 15.8 ng/ml	40 ng/mL
シロリムス	34.5 ± 12.2 ng/ml	46 ng/mL
アザチオプリン	1 µg/mL	1 µg/mL
CTLA4-Ig	295 µg/mL	300 µg/mL
IVIg (Vigam)	25 mg/mL	25 mg/mL
IVIg (Intratect)	25 mg/mL	25 mg/mL
IVIg (Gamunex)	21 mg/mL	21 mg/mL
抗胸腺細胞グロブリン (ATG;ウサギ)	23-170 µg/mL	40 µg/mL
抗胸腺細胞グロブリン (ATG;ウマ)	727 ± 310 µg/mL	1000 µg/mL

a　平均最高濃度は、製造業者が提供する製品情報又は文献（製品情報が入手不可能な場合）に、単独の値又は範囲として報告されているものを示す。
b　*In vitro* 溶血アッセイで用いた最終濃度
c　生データは Ecu_ISP-DDI_in Vitro General Technical Report の Appendix 2 に提示する。

ADCC アッセイ

標的細胞（Raji 又は Daudi）は膜色素（PKH26）で標識した。健康志願者から採取した末梢血リンパ球(PBLs)に対して抗 CD56 抗体結合磁気ビーズを用いてポジティブセレクションをかけ、ナチュラルキラー（NK）細胞を単離することにより、エフェクター細胞を調製した。CD56 陽性エフェクター細胞を､エフェクター細胞と標的細胞を 25:1 の比で標識した標的細胞と再懸濁し、エクリズマブ（濃度範囲：0.2～100 µg/mL）及びリツキシマブ（10 µg/mL）に曝露した。標的細胞の生存はフローサイトメトリーを用いて評価した。PKH26 及び ToPro3 がいずれも陽性の場合に標的細胞の溶解と判断し、PKH26 陽性かつ ToPro3 陰性の場合は標的細胞が生存（溶解せず）と判断した。相対的溶解率は、標的細胞中の溶解した細胞の割合×100 で算出した。

CDC アッセイ

Raji 細胞又は Daudi 細胞をリツキシマブ（10 µg/mL）とプレインキュベート後、エクリズマブ（濃度範囲：0.2～100 µg/mL）を添加してインキュベートした。標的細胞の生存はフローサイトメトリーを用いて評価した。ToPro3 が陽性の場合に標的細胞の溶解と判断し、ToPro3 陰性の場合は標的細胞が生存（溶解せず）と判断した。相対的溶解率は、標的細胞中の溶解した細胞の割合×100 で算出した。

結果及び考察

溶血アッセイ

検討した免疫抑制剤はいずれも、標準的な溶血アッセイにおけるヒト補体による溶血に対するエクリズマブの阻害能を阻害しなかった。本アッセイでの、10%血清に対するエクリズマブ濃度（0、2、4、又は 8 μg/mL）は、100%血清（生理学的条件）ではそれぞれ 0、20、40、又は 80 μg/mL に相当する。エクリズマブ濃度 [redacted] μg/mL は治療濃度よりも低い（すなわち、理論上存在する全ての C5 と結合するために必要なエクリズマブの最小量よりも少ない）と考えられる。いずれの免疫抑制剤もエクリズマブの非存在下（0 μg/mL）では、それ自体で溶血を誘導しなかった。

ADCC アッセイ

リツキシマブによる ADCC 及び CDC の誘導に及ぼすエクリズマブの影響は、リツキシマブによる細胞障害活性の評価において標的細胞としてよく用いられるヒトバーキットリンパ腫由来細胞株の Daudi 細胞を用いて評価した。ADCC アッセイでは、CD56 陽性 NK エフェクター細胞と、エフェクター細胞と標的細胞を 25：1 の比で Daudi 細胞を混合した。その結果、エクリズマブの非存在下でリツキシマブ（最終濃度 10 μg/mL）を添加した場合、高率（72.4%）の溶解が認められた。エクリズマブを 0.2～100 μg/mL の濃度範囲で添加した場合も、リツキシマブによる Daudi 細胞に対する ADCC 作用に影響は認められなかった。

CDC アッセイ

リツキシマブによる Daudi 細胞に対する CDC 作用に及ぼすエクリズマブの影響を評価した。本アッセイでは、リツキシマブ（10 μg/mL）によって Daudi 細胞をオプソニン化し、その後、20%ヒト正常血清を含む培養液で希釈した様々な濃度のエクリズマブ（0～100 μg/mL）を添加した。エクリズマブ非存在下、及び低濃度（0.2～3.13 μg/mL）のエクリズマブ存在下では、リツキシマブによる 100%に近い細胞溶解が認められた。しかし、[redacted] μg/mL 以上の濃度のエクリズマブ存在下では、リツキシマブによる CDC 作用は完全に阻害され、C5 の活性化及びそれに続く膜侵襲複合体（MAC）の形成が十分に阻害されていることが示された。20%血清に対するエクリズマブ濃度 [redacted] μg/mL は、100%血清に対する [redacted] μg/mL に相当し、2：1 の化学量論的に、存在する全ての C5、[redacted] μg/mL と結合するために必要なエクリズマブの量である。

結論

本アッセイで評価した 14 種類の免疫抑制剤のいずれも、*in vitro* における、エクリズマブによる感作ニワトリ赤血球の補体介在性溶解の阻害に影響を及ぼさなかった。治療条件下を想定した *in vitro* での濃度設定により、エクリズマブ濃度として治療下における平均トラフ値を用い、シクロスポリン A、シロリムス、タクロリムス、ミコフェノール酸（ミコフェノール酸モフェチルの活性代謝産物）、CTLA-4Ig、リツキシマブ、ダクリズマブ、バシリキシマブ、アザチオプリン、ATG、及び IVIg を含む様々な免疫抑制剤の濃度として、治療下におけるそれぞれの平均ピーク値を用いて評価した結果、補体の供給源として 10%ヒト正常血清を含む標準的な溶血アッセイ系において、いずれの免疫抑制剤も、エクリズマブによる感作ニワトリ赤血球の補体介在性溶解の阻害に影響を及ぼさなかった。これらのアッセイ結果から、臓器移植で一般的に用いられる薬剤はエクリズマブの生物学的活性プロファイルに影響を及ぼさないことが示された。

また、*in vitro* の ADCC アッセイ及び CDC アッセイにより、エクリズマブがリツキシマブの活

性に影響を及ぼす可能性も評価した。エクリズマブはリツキシマブが介在する ADCC 作用には変化をもたらさないことが示されたものの、予想されたとおり、*in vitro* での CDC 作用を阻害することが示された。これらの予備的な実験結果から、臓器移植で一般的に用いられる薬剤はエクリズマブの生物学的活性プロファイルに影響を及ぼさないこと、しかし、エクリズマブは、リツキシマブのような治療用抗体に対して、特にこの 2 剤が同時期に重複して投与される状況下では、少なくとも、CDC の阻害により、その生物学的活性に影響を与える可能性があることが示された。

2.6.2.3 参考文献

Engel AG, Lambert EH, Howard FM. Immune complexes (IgG and C3) at the motor end-plate in myasthenia gravis: ultrastructural and light microscopic localization and electrophysiologic correlations. Mayo Clin Proc. 1977;52(5):267-280.

Liu A, Lin H, Liu Y, Cao X, Wang X, Li Z. Correlation of C3 level with severity of generalized myasthenia gravis. Muscle Nerve. 2009;40(5):801-808.

Nastuk WL, Plescia OJ, Osserman KE. Changes in serum complement activity in patients with myasthenia gravis. Proc Soc Exp Biol Med. 1960;105:177-184.

Romi F, Kristoffersen EK, Aarli JA, Gilhus NE. The role of complement in myasthenia gravis: serological evidence of complement consumption in vivo. J Neuroimmunol. 2005;158(1-2):191-194.

Sahashi K, Engel AG, Lambert EH, Howard FM Jr. Ultrastructural localization of the terminal and lytic ninth complement component (C9) at the motor end-plate in myasthenia gravis. J Neuropathol Exp Neurol. 1980;39(2):160-172.

Zhou Y, Gong B, Lin F. Anti-C5 antibody treatment ameliorates weakness in experimentally acquired myasthenia gravis. J Immunol. 2007;179(12):8562-8567.

エクリズマブ
ソリリス点滴静注 300mg

第 2 部 CTD の概要
2.6 非臨床試験の概要文及び概要表
2.6.3 薬理試験概要表

アレクシオンファーマ合同会社

目次

頁
2.6.3 薬理試験概要表 4
2.6.3.1 概要 4

表一覧

頁

表 2.6.3.1-1　薬理試験概要表 5

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.1 概要

エクリズマブは、ヒト補体成分 C5（C5）に高い親和性をもって結合するヒト化モノクローナル抗体であり、固有のエピトープを認識し、高度な種特異性の下で C5 の分解を抑制することにより最終補体の活性を阻害する。エクリズマブの非臨床開発は、発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）を適応疾患とする当初の開発の一環として行った。

副次的薬力学試験では、C5 の発現が知られているヒト組織でのみエクリズマブの反応性が示された。エクリズマブは他の霊長類動物及びそれ以外の哺乳類動物由来の C5 に対して反応性を示さないため、安全性薬理及び薬力学的薬物相互作用に関する正式な非臨床研究は実施しなかった。補助的安全性薬理試験の結果、エクリズマブは固有のエピトープを認識し、ヒト C5 に特異性を示し、さらに C5 を発現していないヒト正常細胞とは交差反応性を示さないことがわかった。

非臨床に関する全データパッケージは、2010 年にソリリス（エクリズマブ）が PNH を効能効果として承認された際に提示した、初回承認時の CTD M2 及び M4 に含まれる。本申請では、本項に記載した公表文献及びアレクシオン社が実施した *in vitro* における薬物間相互作用試験を除き、非臨床データに関する追加情報はない。

表 2.6.3.1-1 に、難治性全身型重症筋無力症（gMG）患者で行われた、エクリズマブの開発に関わる薬理学試験の概要を示した。

表 2.6.3.1-1　薬理試験概要表

被験物質：マウス抗 C5 モノクローナル抗体

Type of Study/Description	GLP [a]	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number/Location
Primary Pharmacodynamics					
Anti-C5 antibody treatment ameliorates weakness in experimentally acquired myasthenia gravis	No	Female Lewis rats	Intraperitoneal injections	Unknown	Zhou, 2007 M 4.3.6
Drug interactions on Pharmacodynamics					
Exploration of Interactions Between Eculizumab and Other Therapies	No	In vitro cRBC hemolysis assay, ADCC and CDC assays	Not applicable	Alexion	GTR-0303 M 4.2.1.4.1

[a] An entry of “Yes” indicated that the study includes a GLP compliance statement.

Abbreviations: ADCC = antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity; C5 = complement component 5; CDC = complement-dependent cytotoxicity; cRBC = chicken red blood cell; GLP = Good Laboratory Practice