TABLE OF CONTENTS

略号一覧表 3
2.6.1 緒言 4
1 化学構造及び薬理学的特性 4

LIST OF FIGURES

Figure 1: 遺伝子組換え抗体エクリズマブの構造模式図 4

略号一覧表

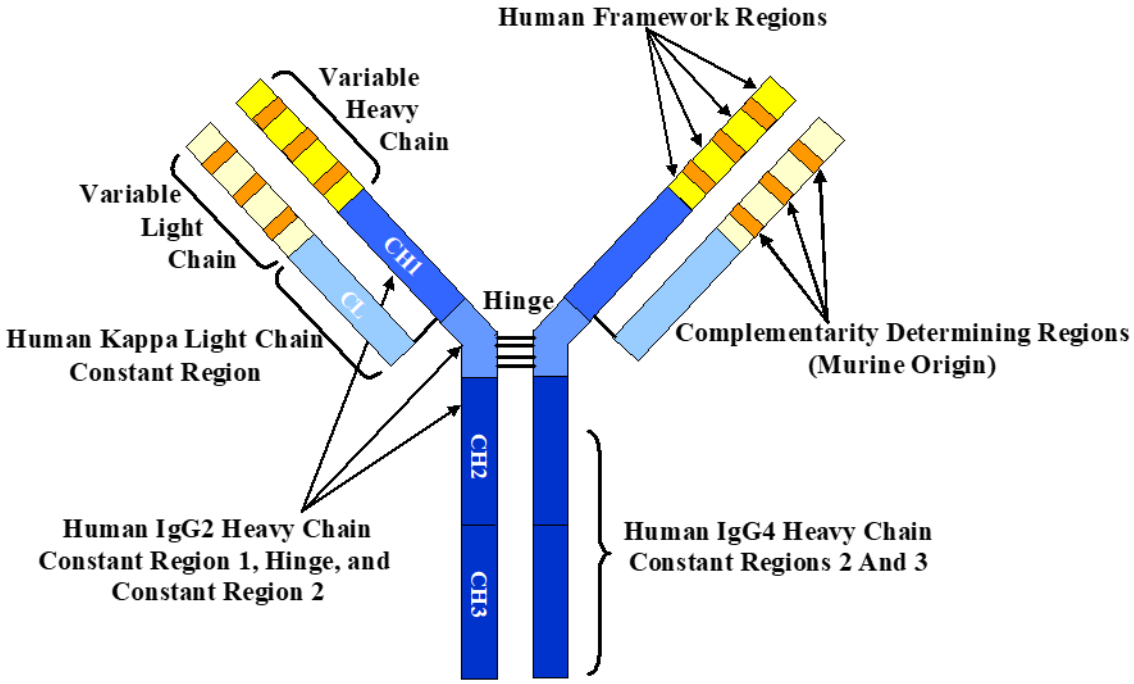
略語・用語	内容（英語）	内容（日本語）
Ab	antibody	抗体
C5	complement component 5	補体 C5
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
NMOSD	neuromyelitis optica spectrum disorder	視神経脊髄炎スペクトラム障害
mAb	monoclonal antibody	モノクローナル抗体

2.6.1 緒言

1 化学構造及び薬理学的特性

エクリズマブ（ソリリス®）は、ヒト補体 C5（C5）に対する IgG2/4κ 鎖のモノクローナル抗体である（Figure 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 C5 を認識するマウスモノクローナル抗体（m5G1.1-mAb）に由来し、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。ヒト化モノクローナル抗体(h5G1.1-mAb)の定常領域は、ヒトκ軽鎖とヒト免疫グロブリンG(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。

Figure 1: 遺伝子組換え抗体エクリズマブの構造模式図



Abbreviation: IgG = immunoglobulin G

エクリズマブは、最初の補体活性阻害剤として、補体介在性の発作性夜間ヘモグロビン尿症、非典型溶血性尿毒症症候群、及び全身型重症筋無力症の 3 疾患に対する治療薬として、日本、欧州連合、米国、及びカナダを含む多くの国・地域で承認を受けている。さらに今回、視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMOSD）患者の治療に対するエクリズマブの承認事項一部変更承認申請を行った。

TABLE OF CONTENTS

略号一覧表 2
2.6.2 薬理試験の概要文 3
1 まとめ 3
2 効力を裏付ける試験 4
3 副次的薬理試験 6
4 安全性薬理試験 7
5 薬力学的薬物相互作用 8
6 考察及び結論 9
7 参考文献 10

略号一覧表

略語・用語	内容（英語）	内容（日本語）
AQP4	aquaporin-4	アクアポリン 4
Ab	antibody	抗体
C5	complement component 5	補体 C5
CNS	central nervous system	中枢神経系
GFP	green fluorescent protein	緑色蛍光蛋白質
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IgM	immunoglobulin M	免疫グロブリン M
NMOSD	neuromyelitis optica spectrum disorder	視神経脊髄炎スペクトラム障害
mAb	monoclonal antibody	モノクローナル抗体

2.6.2 薬理試験の概要文

1 まとめ

エクリズマブ（h5G1.1-mAb）は、ヒト補体 C5（C5）を認識するマウスモノクローナル抗体（m5G1.1）由来のヒト化モノクローナル抗体（mAb）である。エクリズマブは C5 と特異的に結合し、補体活性化における C5 から C5a 及び C5b への開裂を阻害する。C5 での補体カスケードの阻害により、炎症誘発メディエーターの放出及び細胞溶解性細孔形成を阻害する一方で、微生物に対するオプソニン作用及び免疫複合体の除去に不可欠な初期の補体活性化機能は保持される。

エクリズマブは、補体介在性の発作性夜間ヘモグロビン尿症、非典型溶血性尿毒症症候群、及び全身型重症筋無力症の 3 疾患に対する治療薬として、日本、欧州連合、米国及びカナダを含む多くの国・地域で承認を受けている。

視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMOSD）は、主に視神経及び脊髄に関与する、日常生活に障害をもたらす極めて稀な重度の中枢神経系（CNS）の自己免疫性炎症性疾患である。NMOSD 患者の多くは抗アクアポリン 4（AQP4）抗体陽性であり、疾患関連病変部における AQP4 発現が低下し、NMOSD の診断マーカーである抗 AQP4 抗体が存在する。AQP4 は CNS のアストロサイトに高発現する水チャネルである。抗 AQP4 抗体は AQP4 に結合し、エンドサイトーシスを介して細胞表面での AQP4 発現をダウンレギュレーションし、最終的にニューロンが消失する過程である補体カスケードの活性化を介して細胞傷害作用を促進する。したがって、エクリズマブによる終末補体活性化及びそれに付随する炎症の阻害は、NMOSD 患者にとってベネフィットをもたらすと考えられた。

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、本項で述べる補体を介した NMOSD の発生機序における抗 AQP4 抗体の役割を裏付ける薬理試験の公表文献の内容を除き、追加の非臨床データはない。

2　効力を裏付ける試験

NMOSD 患者では、疾患関連の病変は AQP4 発現の低下及び抗 AQP4 抗体の存在を特徴とする。初期及び急性期の NMOSD に関連する炎症病変の免疫染色では、免疫グロブリンの密な沈着及び補体活性化生成物が認められ、免疫グロブリン M（IgM）及び C9、並びに膜貫通する血管周囲の AQP4 の欠落に対する染色はロゼット構造を呈していた。これらの所見は、補体依存性細胞傷害又は抗体依存性細胞傷害を示唆するものであり、抗 AQP4 抗体が水チャネル蛋白質の分解又はダウンレギュレーションを誘導し、最終的にアストロサイトを傷害する可能性が示された（Misu, 2007; Roemer, 2007）。

複数の *in vitro* 試験の結果から、NMOSD 患者の血清免疫グロブリン G（IgG）は AQP4 を発現する細胞膜に選択的な病理学的作用を有することが示されている。また、抗 AQP4 抗体を AQP4 発現細胞に直接添加することで補体活性化も認められた。NMOSD 患者の血清及び活性化ヒト補体の存在下では、AQP4 を発現する HEK293 細胞の細胞膜に C9 が明瞭に確認されたが、疾患特異的な血清の非存在下、熱不活性化されたヒト補体の存在下、及び緑色蛍光蛋白質（GFP）ベクターをトランスフェクトした対照細胞では確認されなかった。これらのデータは、NMOSD 患者の血清に補体カスケードの活性化をもたらす抗 AQP4 抗体が含まれることを示している。更なる解析の結果、抗 AQP4 抗体陽性の被験者のヒト IgG サブクラスでは、ヒトでの主要な補体活性化 IgG サブクラスである IgG1 のみが陽性であることが示された（Hinson, 2007）。

Sabater らは上記の所見を検証し、初代培養アストロサイトにおいて、血清反応陽性 NMOSD 患者の血清検体では、血清反応陰性 NMOSD 及び多発性硬化症を有する患者の検体と比較して、細胞膜が破壊されたことによる細胞死の指標である乳酸脱水素酵素の放出量が有意に増加することが示された（Sabater, 2009）。本研究から、抗 AQP4 抗体依存性の補体を介したアストロサイトの細胞死が疾患の進行の重要な要因であることが示唆された（Sabater, 2009）。後続研究（Hinson, 2009）では、NMOSD 発作の重症度と NMOSD 患者の血清中 AQP4 発現細胞の補体介在性損傷の程度との間に統計学的に有意な関連性が示された。しかし、抗 AQP4 抗体価と NMOSD 発作の重症度との間に統計学的に有意な関連性は認められなかった。これらの結果は、抗 AQP4 抗体の AQP4 発現細胞への結合が補体カスケードを活性化し、白血球の遊走、AQP4 特異的な標的細胞の破壊、及び不可逆的な神経学的損傷に至るという仮説を更に裏付けるものであった。

Saadoun らによって実施された研究では、マウスに NMOSD 患者由来 IgG とヒト補体を混注すると NMOSD 様病変が発現することが示された。注入後 12 時間以内に、AQP4 発現の顕著な消失、グリア細胞の浮腫、ミエリン崩壊、及び軸索損傷が認められた。注入後 7 日目では、広範な炎症性細胞浸潤、活性化された補体成分の血管周囲への沈着、広範な脱髄、AQP4 発現の消失、反応性アストロサイトの消失、及び神経細胞死が認められた。これらの組織学的特徴は、NMOSD 患者でみられた主要な組織学的特徴と同様である。抗 AQP4 抗体及びヒト補体によって誘導された上記の組織学的変化は、AQP4 非存在下のマウスでは再現されなかった。さらに、補体 C1 阻害剤は炎症を顕著に抑制し、抗 AQP4 抗体とヒト補体によって生じる脱髄から野生型マウスを保護した。以上のデータから、疾患の進行には 3 つの重要な要素（抗 AQP4 抗体、AQP4 発現アストロサイトの存在、及び補体カスケードの活性化）が大きく寄与することが示され、補体活性化の阻害がヒトでの NMOSD の CNS 損傷を効果的に抑制し、有望な治療法となる可能性があることが示唆された（Saadoun, 2010）。

上記の研究と一致する結果として、Asavapanumas らは、腹腔内投与によりヒト抗 AQP4 抗体に対し血清反応陽性となったラットが 28G 針で脳実質に一過性の穿刺を受けた、NMOSD の新たな

受動移入モデルについて述べている。針による脳内損傷後 5 日以内に、針通過部周辺に脱髄を伴う AQP4 及びグリア線維性酸性蛋白の消失、顆粒球とマクロファージの浸潤、活性化した補体の中心静脈内への沈着、及び血液脳関門破壊などの NMOSD の確かな病態が観察された（Asavapanumas, 2014）。

3　副次的薬理試験

非臨床試験に関する全データパッケージは、初回承認時の CTD M2 及び M4 に含まれており、追加試験は実施されていない。

4　安全性薬理試験

非臨床試験に関する全データパッケージは、初回承認時の CTD M2 及び M4 に含まれており、追加試験は実施されていない。

5　薬力学的薬物相互作用

非臨床試験に関する全データパッケージは、初回承認時の CTD M2 及び M4 に含まれており、追加試験は実施されていない。

6 考察及び結論

公表されている複数の免疫組織病理学的及び実験に基づく研究により、抗 AQP4 抗体のアストロサイトへの結合を介した補体活性化が、NMOSD における CNS 炎症及びアストロサイト傷害の主要な決定因子であることが示されている。

エクリズマブはヒト C5 に対する特異性が高く、ヒト以外のモデルでは C5 と結合せず、C5 の活性を阻害できないことから、NMOSD の非臨床モデルを用いたエクリズマブの検討はこれまで不可能であった。

終末補体活性化の阻害が NMOSD に対する現実的な治療法となることが臨床的に示されている。Pittock らが以前に実施した抗 AQP4 抗体陽性の NMOSD 患者 14 例を対象としたエクリズマブを用いた画期的な非盲検試験（Pittock, 2013）から、NMOSD に対するエクリズマブの治療効果を示す予備的な臨床エビデンスが得られている。この予備的な臨床エビデンスに基づき、抗 AQP4 抗体陽性の NMOSD 患者を対象としたエクリズマブの第 III 相開発プログラムを開始した。第 III 相プログラムの開始又は NMOSD 患者の治療を目的とするエクリズマブの承認事項一部変更承認申請の裏付けとなる非臨床薬理試験、薬物動態試験、及び毒性試験の追加実施はいずれも不要と判断した。

7 参考文献

Asavapanumas N, Verkman AS. Neuromyelitis optica pathology in rats following intraperitoneal injection of NMO-IgG and intracerebral needle injury. Acta Neuropathol Commun. 2014;2:48.

Hinson SR, McKeon A, Fryer JP, Apiwattanakul M, Lennon VA, Pittock SJ. Prediction of neuromyelitis optica attack severity by quantitation of complement-mediated injury to aquaporin-4–expressing cells. Arch Neurol.. 2009;66(9):1164-1167.

Hinson SR, Pittock SJ, Lucchinetti CF, et al. Pathogenic potential of IgG binding to water channel extracellular domain in neuromyelitis optica. Neurology. 2007;69(24):2221-2231.

Misu T, Fujihara K, Kakita A, et al. Loss of aquaporin 4 in lesions of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. Brain. 2007;130(Pt 5):1224-1234.

Pittock SJ, Lennon VA, McKeon A, et al. Eculizumab in AQP4-IgG-positive relapsing neuromyelitis optica spectrum disorders: an open-label pilot study. Lancet Neurol. 2013;12(6):554-562.

Roemer SF, Parisi JE, Lennon VA, et al. Pattern-specific loss of aquaporin-4 immunoreactivity distinguishes neuromyelitis optica from multiple sclerosis. Brain. 2007;130(5):1194-1205.

Saadoun S, Waters P, Bell BA, Vincent A, Verkman AS, Papadopoulos MC. Intra-cerebral injection of neuromyelitis optica immunoglobulin G and human complement produces neuromyelitis optica lesions in mice. Brain. 2010;133(Pt 2):349-361.

Sabater L, Giralt A, Boronat A, et al. Cytotoxic effect of neuromyelitis optica antibody (NMO-IgG) to astrocytes: an in vitro study. J Neuroimmunol. 2009;215(1-2):31-35.

TABLE OF CONTENTS

略号一覧表 2
2.6.3 薬理試験概要表 3

略号一覧表

略語・用語	内容（英語）	内容（日本語）
NMOSD	neuromyelitis optica spectrum disorder	視神経脊髄炎スペクトラム障害

2.6.3 薬理試験概要表

該当なし。

視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMOSD）患者の治療に対するエクリズマブ（ソリリス®）の承認事項一部変更承認申請を裏付けるための非臨床薬理試験は実施されていない。