献血ベニロン - Ⅰ静注用 500 mg
献血ベニロン - Ⅰ静注用 1000 mg
献血ベニロン - Ⅰ静注用 2500 mg
献血ベニロン - Ⅰ静注用 5000 mg

医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請

2.4　非臨床試験の概括評価

ＫＭバイオロジクス株式会社

目次

2.4 非臨床試験の概括評価 4
2.4.1 非臨床試験計画概略 4
2.4.2 薬理試験 5
2.4.2.1 効力を裏付ける試験［2.6.2.2 項］ 5
2.4.3 薬物動態試験 5
2.4.4 毒性試験 5
2.4.5 総括及び結論 5
2.4.6 参考文献 6

略号一覧表

略号	英名	日本語
AQP4	Aquaporin 4	アクアポリン 4
DMSO	Dimethyl Sulfoxide	ジメチルスルホキシド
EAE	Experimental Autoimmune Encephalomyelitis	実験的自己免疫性脳脊髄炎
EAON	Experimental Autoimmune Optic Neuritis	実験的自己免疫性視神経炎
Fc	Fc fragment of immunoglobulin molecules (crystallizable fragment)	免疫グロブリン分子の Fc フラグメント（結晶化可能部位）
GGS	Freeze-dried sulfonated human normal immunoglobulin	一般名：乾燥スルホ化人免疫グロブリン 成分名：スルホ化人免疫グロブリン G 治験成分記号：GLOBULIN-S
HE 染色	Hematoxylin Eosin staining	ヘマトキシリン・エオジン染色
IVIg	Intravenous Immunoglobulin	静注用免疫グロブリン
MBP	Myelin Basic Protein	ミエリン塩基性蛋白質
MOG	Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein	ミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白質
MS	Multiple Sclerosis	多発性硬化症
NF	Neurofilament	ニューロフィラメント
NMO	Neuromyelitis Optica	視神経脊髄炎
RGC	Retina Ganglion cell	網膜神経節細胞

2.4　非臨床試験の概括評価

2.4.1　非臨床試験計画概略

「GLOBULIN-S」（成分名：スルホ化人免疫グロブリン G、被験薬名：GGS；以下、「本剤」という）は、人免疫グロブリンの鎖間ジスルフィド結合を選択的にスルホ化し、Fc 活性を保持したまま補体の異常な活性化を抑制する完全分子型の静注用人免疫グロブリン製剤である。本剤は帝人ファーマ株式会社が創案し、KMバイオロジクス株式会社（「一般財団法人化学及血清療法研究所」より承継）との共同開発により本邦で初めて製剤化された静注用免疫グロブリン（Intravenous Immunoglobulin: IVIg）である。現在、「献血ベニロン®- I」としてKMバイオロジクス株式会社が製造し、本邦で帝人ファーマ株式会社が販売している。本剤は、昭和 54 年（1979 年）5 月 22 日に「低又は無ガンマグロブリン血症」及び「重症感染症における抗生物質との併用」を適応として、2,500～5,000 mg の点滴静注又は直接静注にて製造承認を得た。その後、「特発性血小板減少性紫斑病（他剤が無効で著明な出血傾向があり、外科的処置又は出産など一時的止血管理を必要とする場合）」、「川崎病の急性期（重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合）」、「ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例）」及び「好酸球性多発血管炎性肉芽腫症における神経障害の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合に限る）」を適応として、それぞれ 200～400 mg/kg 体重/日、5 日間、200 mg/kg 体重/日、5 日間及び 2,000 mg/kg 体重、1 回、400 mg/kg 体重/日、5 日間の用法・用量にて効能・効果が追加された。

視神経炎は、視神経の細胞が炎症により障害を受けておこる脱髄性の視機能障害である。原因不明の特発性視神経炎以外に、多発性硬化症（Multiple Sclerosis: MS）及び視神経脊髄炎（Neuromyelitis Optica: NMO）由来の視神経炎などが存在する[1)]。MS 患者に発症する視神経炎では、中枢神経の髄鞘蛋白質又はオリゴデンドロサイトを標的とした自己免疫応答が免疫病態の中心であると考えられている[2)]。一方、NMO 患者に発症する視神経炎では、アストロサイト上に発現しているアクアポリン 4（Aquaporin 4: AQP4）に対する自己抗体（抗 AQP4 抗体）が補体や細胞を介してアストロサイトの障害とそれに引き続く神経の炎症及び脱髄を引き起こす。抗 AQP4 抗体陽性例は視力予後不良であり、抗 AQP4 抗体陽性視神経炎として定義されている[3)]。

これまで、抗 AQP4 抗体陽性の NMO 患者血清を曝露したラットを用いて、視神経障害と関連する網膜神経節細胞（Retina Ganglion cell: RGC）に対する GGS の効果を検討した NMO モデルに関する公表論文が 1 報[4)]報告されている。しかし、視神経の病理組織学的解析から GGS の有効性を検討した報告はない。

そこで今回、MS などの中枢神経系炎症性脱髄疾患の動物モデルとして知られ、視神経炎を発症する実験的自己免疫性脳脊髄炎（Experimental Autoimmune Encephalomyelitis: EAE）モデル、EAE を強化免疫した実験的自己免疫性視神経炎（Experimental Autoimmune Optic Neuritis: EAON）モデルを用いて、GGS の視神経炎抑制効果を病理組織学的に検討した。

なお、薬物動態試験及び毒性試験に関しては、用法・用量が既承認時の範囲内であることから、今回の新効能に関する追加試験の実施は必要ないと判断し、新たな試験は実施しなかった。

2.4.2　薬理試験

2.4.2.1　効力を裏付ける試験［2.6.2.2 項］

2.4.2.1.1　実験的自己免疫性視神経炎（EAON）マウスにおける臨床症状改善作用 [5)]

ミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白質（Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein: MOG）ペプチド抗原に DMSO を混和して強化免疫した EAON マウスに生理食塩液、GGS 100、200、400 及び 800 mg/kg を 5 日間腹腔内投与した。臨床症状評価には EAE スコアを用いた。その結果、生理食塩液投与群に対し、GGS 投与群は EAON モデルにおける発症日、発症日数、最大スコア、AUC いずれも有意に抑制した。また、その効果は GGS の投与量に依存していた。

2.4.2.1.2　実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE）及び実験的自己免疫性視神経炎（EAON）マウスにおける視神経病態改善作用 [5)]

EAE 及び EAON マウスに生理食塩液、GGS 800 mg/kg を 5 日間腹腔内投与した。免疫後 14 日及び 21 日に視神経を採取してホルマリン固定し、ヘマトキシリン・エオジン（HE）染色、Klüver-Barrera 染色、Bodian 染色、さらに抗 Iba1 抗体、抗ミエリン塩基性蛋白質（Myelin Basic Protein: MBP）抗体及び抗グリア線維性酸性蛋白質（Glial Fibrillary Acidic Protein）抗体を用いた免疫組織学的染色の各視神経標本を作製し、病理組織学的に評価した。その結果、GGS は両モデルの視神経において抗炎症作用及び脱髄抑制作用、EAE モデルの視神経において軸索保護作用を有することが示された。

2.4.2.1.3　抗 AQP4 抗体陽性 NMO 患者血清曝露ラットにおける視神経変性改善作用 [4)]

NMO モデルと考えられる抗 AQP4 抗体陽性 NMO 患者血清を曝露したラットでは、視神経障害の指標となりうる RGC の密度、ニューロフィラメント（Neurofilament: NF）の低下を GGS はいずれも抑制したと報告されている。

2.4.3　薬物動態試験

本申請では、新たな非臨床薬物動態試験は実施していない。

2.4.4　毒性試験

本申請では、新たな毒性試験は実施していない。

2.4.5　総括及び結論

効力を裏付ける試験として、MS などの中枢神経系炎症性脱髄疾患の動物モデルとして知られ、視神経炎が発症する EAE モデル、EAE を強化免疫した EAON モデルを用いて、GGS の視神経炎抑制効果を病理組織学的に検討した。その結果、GGS は両モデルの視神経において抗炎症、脱髄抑制及び軸索保護作用を有することが示された。また、EAON マウスでは GGS が用量依存的に臨

床症状スコアを抑制することを確認した。

NMO モデルと考えられる抗 AQP4 抗体陽性 NMO 患者血清を曝露したラットでは、視神経障害の指標となりうる RGC の密度、NF の低下を GGS はいずれも抑制したと報告されている [4)]。

以上より、GGS は視神経炎の発症原因となる MS 及び NMO の各モデルにおいて薬効を示したことから、視神経炎患者において有効性が期待される。

2.4.6　参考文献

1）遠藤　高生, 不二門　尚, 森本　壮, 三村　治, 西田　幸二. 抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経炎の臨床調査. 日眼会誌. 2014; 118: 751-758.　［4.3-1］

2）多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017. 医学書院. 2017.　［4.3-2］

3）抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経炎診療ガイドライン. 日眼会誌. 2014; 118: 446-460.　［4.3-3］

4）Nobuyoshi S, Kanamori A, Matsumoto Y, Nakamura M. Rescue effects of intravenous immunoglobulin on optic nerve degeneration in a rat model of neuromyelitis optica. Jpn J Ophthalmol. 2016; 60: 419-23.　［4.3-4］

5）Takahashi H, Okuda S, Tamura M, Kamei S, Aizawa R, Kobayashi T. Prophylactic Treatment with Intravenous Immunoglobulin Attenuates Experimental Optic Neuritis in Mice. Biol Pharm Bull. 2019; 42: 173-8.　［4.3-17］