TABLE OF CONTENTS

2.2　緒言 2
参考文献 3

2.2　緒言

ラブリズマブ（遺伝子組換え）は米国 Alexion Pharmaceuticals 社が創製した補体 C5 に対する遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体の点滴静注製剤である。本邦ではこれまで「発作性夜間ヘモグロビン尿症」及び「非典型溶血性尿毒症症候群」を効能・効果として製造販売承認を取得している。

ラブリズマブは、同じ補体 C5 阻害薬であるエクリズマブと同様に、C5 に結合し、補体転換酵素による C5 の活性化を阻害することによって炎症誘発性アナフィラトキシン C5a の放出及び C5b を介した終末補体複合体（C5b-9）の形成を抑制する。ラブリズマブは、ミニマルターゲッティング技術を用いてエクリズマブの重鎖の 4 アミノ酸を置換した世界で初めて承認されたリサイクリング抗体である（Sheridan, 2018）。本アミノ酸置換によって、ラブリズマブの半減期は延長され、2 回目以降の投与間隔はエクリズマブでは 2 週間ごとであるのに対し、ラブリズマブでは 8 週間ごととなっている。ラブリズマブとエクリズマブはいずれも C5 の同一エピトープに結合するため、エクリズマブの C5 との結合での高い特異性と選択性はラブリズマブでも維持され（Sahelijo, 2015）、同様に良好な安全性プロファイルも有している。現在、ラブリズマブは、全身型重症筋無力症（gMG）に対する治療薬として開発が進んでいる。

重症筋無力症（MG）は神経筋伝達異常によって引き起こされる稀な消耗性の後天性自己免疫性神経障害であり、神経筋接合部（NMJ）でシグナル伝達に関与するタンパク質に自己抗体が結合することによって生じる。MG では、自己抗体が NMJ のアセチルコリン受容体分子を認識し、制御不能な終末補体活性化をもたらす（Ha, 2015）。また、MG は、gMG と眼筋型 MG の 2 種に大別され、gMG の臨床所見として、嚥下障害、体動時及び安静時の息切れ、四肢筋力低下、運動障害、ADL の著しい低下などがあげられ、QOL の低下に伴い社会生活に困難をきたすことが大きな問題となる。特に、病勢の増悪やコントロール不良となった場合には MG クリーゼと呼ばれる呼吸困難になり、気管内挿管・人工呼吸器管理が必要となることから、疾患をコントロールすることが gMG の治療上非常に重要である。

現在本邦での gMG の治療選択肢は複数存在しており（重症筋無力症診療ガイドライン, 2014）、主な治療法は免疫療法（経口及び非経口）であり、経口ステロイド、免疫抑制剤、血液浄化療法、IVIg、エクリズマブ等が存在しているが、副作用、利便性、治療患者の限定といった観点で十分ではない。gMG の疾患の特性上、MG クリーゼといった病勢の増悪が起こり、ADL の低下や長期の治療から通院による患者への負担が大きいといった問題があり、アンメットメディカルニーズが存在する。そのため、少ない治療・通院回数で、症状を長期的にコントロールできる新たな治療法の開発が強く求められている。

このような医療実態下、gMG 患者を対象とした国際共同第 3 相試験（ALXN1210-MG-306 試験）を実施し、本試験には本邦からも参加した。その結果、日本人を含む gMG 患者に対して、ラブリズマブの良好な有効性及び安全性が示されたことから、この度本邦で gMG を対象疾患としたラブリズマブの製造販売承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

参考文献

- 日本神経学会監修．重症筋無力症診療ガイドラインライン 2014．南江堂：2014.
- Ha JC and Richman DP. Myasthenia gravis and related disorders: Pathology and molecular pathogenesis. Biochim Biophys Acta. 2015;1852(4):651-657.
- Sahelijo L, Mujeebuddin A, Mitchell D, et al. First in human single-ascending dose study: safety, biomarker, pharmacokinetics and exposure-response relationships of ALXN1210, a humanized monoclonal antibody to C5, with marked half-life extension and potential for significantly longer dosing intervals. Blood. 2015;126(23):4777.
- Sheridan D, Yu ZX, Zhang Y, et al. Design and preclinical characterization of ALXN1210: A novel anti-C5 antibody with extended duration of action. PLoS One. 2018;13 (4):e0195909.