TABLE OF CONTENTS

2.2　緒言 2
参考文献 4

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。日本ではこれまで「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」（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る）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 に対する高い特異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。

今回の申請効能である視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMOSD）は、重度の視神経炎及び横断性脊髄炎を特徴とする極めて稀な中枢神経系の炎症性疾患である。NMOSD は予測不能な再発を繰り返す疾患であり、当該再発は抗アクアポリン 4（AQP4）抗体陽性患者の 90%以上に認められる（Wingerchuk, 2008）。再発時の NMOSD は急性期治療に抵抗性であることから、後遺症を残すことが多く、単回の発作で失明や車椅子生活に至ることもあり、障害度は再発ごとに段階的に悪化する。一方、慢性進行することは稀であることから、適切な治療によって再発を防ぐことができれば長期予後は悪くはない（多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017）。このように、NMOSD は再発を繰り返すと神経障害が段階的に蓄積されることから、NMOSD 患者に対しては再発予防のための治療を速やかに開始することが重要である（Wingerchuk, 2007 ; Wingerchuk, 2008）。

現在、本邦では、NMOSD の再発予防を効能・効果として、C5 阻害薬のエクリズマブ、抗 IL-6 受容体抗体薬のサトラリズマブ、抗 CD19 抗体薬のイネビリズマブが承認されており、抗 AQP4 抗体陽性集団の主要臨床試験成績に基づく初回再発までの期間に関するプラセボとのハザード比［95%信頼区間］はそれぞれ 0.058［0.017 - 0.197］、0.21［0.06 - 0.75］、0.227［0.1214 - 0.4232］と報告されている（ソリリス添付文書 ; エンスプリング添付文書 ; ユプリズナ添付文書）。また、直近では抗 CD20 抗体薬のリツキシマブが承認されている。

エクリズマブを筆頭に、いずれの薬剤でも良好な再発抑制効果が認められており、これらの薬剤は安全性、利便性、患者背景、患者の状態等に応じて使い分けられると考えられる。このような医療実態下、ラブリズマブでは C5 阻害薬としてエクリズマブと同等のほぼ確実な再発抑制効果が期待される一方、投与間隔はエクリズマブの 2 週間と比べて 8 週間に延長されることから、頻回な通院や点滴静注等の負担が軽減されてその利便性は大きく向上する。したがって、NMOSD 患者にとって、ラブリズマブによる治療選択肢が増えることの臨床的意義は大きいと考えられる。

上述した医療実態やメディカルニーズを踏まえ、今般 NMOSD 患者を対象としたラブリズマブの国際共同第 3 相試験（ALXN1210-NMO-307 試験）が実施され、当該試験には日本も参加した。その結果、本試験で日本人を含む NMOSD 患者に対しラブリズマブの良好な有効性及び管理可能な安全性プロファイルが示されたことから、本邦で NMOSD 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

- 中外製薬株式会社. エンスプリング®皮下注 120 mg シリンジ添付文書. 2022 年 1 月改訂（第 4 版）.
- アレクシオンファーマ合同会社. ソリリス®点滴静注 300 mg 添付文書. 2022 年 1 月改訂（第 3 版）.
- 一般社団法人 日本神経学会. 多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017. [Accessed 2022 Jul 1]. Available from: https://www.neurology-jp.org/guidelinem/koukasyo_onm_2017.html.
- 田辺三菱製薬株式会社. ユプリズナ®点滴静注 100 mg 添付文書. 2021 年 3 月作成（第 1 版）.
- Sahelijo L, Mujeebuddin A, Mitchell D, Larouche R, Yu ZX, Zhang Y, 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, Patel R, Sun F, Lasaro MA, et al. Design and preclinical characterization of ALXN1210: A novel anti-C5 antibody with extended duration of action. PLoS One. 2018;13 (4):e0195909.
- Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. Lancet Neurol. 2007;6(9):805-15.
- Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Neuromyelitis Optica. Curr Treat Options Neurol. 2008;10:55-66.