# TABLE OF CONTENTS

略号一覧表 ..... 2
2.4 非臨床試験の概括評価 ..... 3
1 非臨床試験計画概略 ..... 3
2 薬理試験 ..... 3
2.1 NMOSD の発症機序 ..... 3
2.2 NMOSD に対するラブリズマブの作用機序 ..... 4
3 薬物動態試験 ..... 4
4 毒性試験 ..... 4
5 参考文献 ..... 4

## 略号一覧表

| 略語・用語 | 内容（英語） | 内容 |
|---|---|---|
| aHUS | atypical hemolytic uremic syndrome | 非典型溶血性尿毒症症候群 |
| AQP4 | aquaporin-4 | アクアポリン 4 |
| CHO | Chinese hamster ovary | チャイニーズハムスター卵巣 |
| C5 | complement component 5 | 補体第 5 成分 |
| C5a | an active metabolite of C5 (proinflammatory anaphylatoxin) | C5 の活性生成物（炎症誘発性アナフィラトキシン） |
| C5b | an active metabolite of C5 (initiating subunit of the terminal complement complex [C5b-9]) | C5 の活性生成物（終末補体複合体［C5b-9］の開始サブユニット） |
| GFAP | glial fibrillary acidic protein | グリア線維性酸性タンパク |
| gMG | generalized myasthenia gravis | 全身型重症筋無力症 |
| NMO | neuromyelitis optica | 視神経脊髄炎 |
| NMOSD | neuromyelitis optica spectrum disorder | 視神経脊髄炎スペクトラム障害 |
| PNH | paroxysmal nocturnal hemoglobinuria | 発作性夜間ヘモグロビン尿症 |

# 2.4　非臨床試験の概括評価

## 1　非臨床試験計画概略

ラブリズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、補体経路の変換酵素により活性化される補体第 5 成分（C5）に結合後、その活性化を阻害し、炎症誘発性アナフィラトキシン C5a による炎症細胞の活性化及び C5b を介した終末補体複合体の形成を阻害する。ラブリズマブは、本邦では、発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）に対して 2019 年 6 月に、非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）に対して 2020 年 9 月に、また、全身型重症筋無力症（gMG）に対して 2022 年 8 月に承認された。

ラブリズマブの非臨床試験として、初回承認申請時（2018 年 9 月 28 日）に、薬理試験、薬物動態試験及び毒性試験資料を提出している。本追加申請にあたり、新たな試験は実施していない。

また、視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMOSD）の疾患モデル動物として用いられているラット等の動物種の補体 C5 に対して、ラブリズマブが反応せず、当該モデルでラブリズマブの薬理作用を評価することが困難であり、本非臨床試験の概括評価の「2 薬理試験」に記述する公表文献の内容を除き、NMOSD の発症機序及び NMOSD に対するラブリズマブの作用機序に関する追加の非臨床データはない。

## 2　薬理試験

非臨床薬理試験資料は、初回承認申請時（2018 年 9 月 28 日）に提出済みである。本項では、補体が関与する NMOSD の発症機序、及び NMOSD に対するラブリズマブの作用機序について、公表論文に基づき、記載する。

### 2.1　NMOSD の発症機序

NMOSD は自己免疫疾患であり、アストロサイト上に発現するアクアポリン 4（AQP4）に対する自己抗体が発症に重要な役割を果たしている（一般社団法人 日本神経学会, 2017）。

マウス初代培養アストロサイトを視神経脊髄炎（NMO）患者由来の血清の存在下で培養することにより、細胞傷害が認められた（Sabater, 2009）。また NMO 患者由来の血清を腹腔内投与してヒト抗 AQP4 抗体に対し血清反応陽性となったラットの脳実質に損傷を与えると、AQP4 やグリア線維性酸性タンパク（GFAP）の発現の低下等の細胞組織学的変化が認められたが（Asavapanumas, 2014）、抗 AQP4 抗体及びヒト補体によって誘導された組織学的変化は、AQP4 欠損マウス及び補体 C1 阻害剤の投与下では認められなかった（Saadoun, 2010）。さらに、初期及び急性期の NMO 患者の病理組織を用いた検討において、炎症病変部に補体活性化生成物及び免疫グロブリンの沈着が認められるとともに、AQP4 の消失が認められた（Roemer, 2007; Misu, 2007）。これらから、AQP4 及び補体が NMOSD の病態及びその疾患進行に関与すると考えられている。

また、ヒト神経幹細胞由来のアストロサイトを抗 AQP4 抗体陽性の NMOSD 患者の血清と培養すると、補体 C5b-9 により終末補体複合体が形成され、培養液中の LDH の増加及び GFAP の発現量の減少、アストロサイトの傷害がみられた（Piatek, 2018）。抗 AQP4 抗体陽性の NMOSD 患者の血清で培養したヒト神経幹細胞由来のアストロサイトと健康成人由来の好中球を共培養すると、好中球の遊走が促進され、この遊走は抗 C5a 抗体で減少した。さらに、上記の共培養下において、神経興奮毒性を示し、アストロサイトがシナプス間隙からその除去を担っているグルタミン酸の培養液中濃度が増加し、この増加も抗 C5a 抗体で抑制された（Piatek, 2018）。これらから、補体 C5a による炎症細胞の活性化及び補体 C5b-9 による終末補体複合体の形成が NMOSD の病態

及びその疾患進行に関与していると考えられる。

以上より、抗 AQP4 抗体が中枢神経系のアストロサイト上に発現する AQP4 タンパクに結合することで、C5 を含む補体の活性化を誘発し、アストロサイト等への傷害を引き起こすことが NMOSD の発症機序と考えられる（Wingerchuk, 2007; Papadopoulos, 2014）。

## 2.2　NMOSD に対するラブリズマブの作用機序

ラブリズマブは、補体 C5 に結合後、その活性化を阻害し、補体 C5a の炎症細胞の活性化及び補体 C5b を介した終末補体複合体の形成を阻害する。NMOSD の疾患モデル動物として用いられているラット等の動物種の補体 C5 に対してラブリズマブが反応せず、当該モデルを用いたラブリズマブの薬理試験は実施していない。同様の作用機序を持つ抗 C5 単鎖可変領域フラグメントを用いた報告によると、AQP4 を過発現させたチャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO 細胞）を抗 C5 単鎖可変領域フラグメント、ヒト補体及び抗 AQP4 抗体陽性患者由来の血清と共に培養すると、補体 C5b-9 陽性細胞が減少し、細胞死が抑制された。また、同抗 C5 単鎖可変領域フラグメントをヒト補体及び抗 AQP4 抗体陽性患者由来の IgG と共にマウスの脳内に投与すると、補体 C5b-9 による終末補体複合体の形成及び炎症細胞が減少し、アストロサイトの傷害が抑制された（Wenli, 2019）。これらから、ラブリズマブは補体 C5 の開裂を阻害し、それに続く補体 C5a による炎症細胞の活性化及び補体 C5b-9 による終末補体複合体の形成を阻害することで、NMOSD における抗 AQP4 抗体を介した補体活性化による細胞傷害を抑制すると考えられる。

## 3　薬物動態試験

本追加申請にあたり新たな試験は実施していない。

## 4　毒性試験

本追加申請にあたり新たな試験は実施していない。

## 5　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.

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.

Papadopoulos MC, Bennett JL, Verkman AS. Treatment of neuromyelitis optica: state-of-the-art and emerging therapies. Nat Rev Neurol. 2014 Sep;10(9):493-506.

Piatek P, Domowicz M, Lewkowicz N, et al. C5a-Preactivated Neutrophils Are Critical for Autoimmune-Induced Astrocyte Dysregulation in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. Front. Immunol. 2018 9:1694.

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

Wenli Z, Zhen W, Suying H, et al. Human C5-specific single-chain variable fragment ameliorates brain injury in a model of NMOSD. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2019;6:1.

Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, et al. The spectrum of neuromyelitis optica. Lancet Neurol. 2007 Sep;6(9):805-15.

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. 医学書院. 2017