目次

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表 3
2.6.1 緒言 3
2.6.1.1 発作性夜間ヘモグロビン尿症における C5 の機能 3
2.6.1.1.1 発作性夜間ヘモグロビン尿症の病態 3
2.6.1.1.2 抗 C5 療法 3
2.6.1.2 SMART-Ig 技術を用いたクロバリマブの創製 4
2.6.1.3 承認申請の概要 4
2.6.1.4 参考文献 4

略語一覧

略語	英名	和名
BTH	breakthrough hemolysis	溶血発作
C5	complement component 5	補体第5成分
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
FcγR	Fc gamma receptor	Fcγ 受容体
FcRn	neonatal Fc receptor	胎児性 Fc 受容体
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GPI	glycosylphosphatidylinositol	グリコシルホスファチジルイノシトール
GPI-AP	glycosylphosphatidylinositol-anchored protein	グリコシルホスファチジルイノシトールアンカー型蛋白
HRQoL	health-related quality of life	健康に関連した生活の質
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MAC	membrane attack complex	膜侵襲複合体
PNH	paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	発作性夜間ヘモグロビン尿症
QoL	quality of life	生活の質
SMART-Ig	Sequential Monoclonal Antibody Recycling Technology-Immunoglobulin	Sequential Monoclonal Antibody Recycling Technology-Immunoglobulin
SPR	surface plasmon resonance	表面プラズモン共鳴

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.1 緒言

2.6.1.1 発作性夜間ヘモグロビン尿症における C5の機能

2.6.1.1.1 発作性夜間ヘモグロビン尿症の病態

発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）は，極めてまれに発症する後天性かつクローン性造血幹細胞疾患である。PNH では，造血細胞が X 染色体上の phosphatidylinositol glycan anchor biosynthesis class A（PIGA）蛋白をコードする遺伝子（PIGA）の体細胞変異を獲得する。その結果，幹細胞に由来する細胞（赤血球，顆粒球，単球，血小板及びリンパ球）では，正常な造血細胞に発現するすべてのグリコシルホスファチジルイノシトール（GPI）アンカー型蛋白（補体制御蛋白である CD55及び CD59を含む）が欠損する。CD59は，細胞表面上での膜侵襲複合体（MAC）の形成を阻害することで，補体を介した赤血球及び血小板の障害を阻止している。したがって，赤血球又は血小板の CD59の欠損が血管内溶血を引き起こし，その結果，貧血，ヘモグロビン尿及び生命を脅かす血栓塞栓性イベントのリスクが生じる。

典型的な PNH の特徴は血管内溶血である。臨床像の特定の予測因子は存在しないが，クローンサイズ（すなわち，GPI アンカー型蛋白欠損クローンに由来する血中循環細胞の比率）が症状の重症度と相関する[1)]。生存期間は貧血，腎機能障害，呼吸困難，血栓塞栓性イベントを含めて症状の重症度に関連すると考えられ，骨髄不全が疾患の経過を左右しうる[2) 3) 4)]。一般に，クローンサイズが大きいと，補体を介した障害を受けやすい機能的 GPI が欠損した造血細胞集団が十分に大きいと考えられる。更に，クローンサイズと症状を総合して PNH の治療の開始を判断することができる[5)]。

International PNH Registry のデータからは，血栓塞栓性イベントと腎機能障害が本疾患の重大な合併症であることが示唆されている[6)]。エクリズマブの上市以前は，PNH 患者の約35%が診断から5年以内に死亡していた。血栓塞栓性イベントは，PNH 患者における主な死因であり（死因が認められた死亡のうち40～67%）[7)]，予防的抗凝固療法を受けた患者でも報告されている。C5阻害剤による治療を受けていない PNH 患者の多くでは，生活の質（QoL）と労働適応能力が損なわれる[8)]。PNH の治癒が望める治療法は依然として骨髄移植のみであり，この治療法には一定のリスクが存在し，合併症の罹患及び死亡に至る場合もある[9)]。

2.6.1.1.2 抗 C5療法

補体第5成分（C5）阻害剤は、PNH 患者に有効な治療介入であることが実証されており，今般標準療法として用いられている。

静脈内投与するヒト化抗 C5抗体であるエクリズマブは，2007年に米国及び欧州で，2010年に国内で PNH 治療に対して初めて承認されて以来，標準治療となっている。エクリズマブは PNH 患者における血管内溶血（血清乳酸脱水素酵素［LDH］値に基づく）を顕著に抑制し，ヘモグロビンを安定化させ，赤血球輸血の必要性を低減し，疲労（Functional Assessment of Chronic Illness Therapy［FACIT］）及び健康に関連した生活の質（HRQoL）（European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of LifeCore 30 Questionnaire［EORTC QLQ-C30］）を改善する。長期データから，慢性的にエクリズマブを投与することによる血栓塞栓性イベントの顕著な減少及び死亡率の低下が明らかになっている[10)]。

より長時間作用するヒト化抗 C5抗体であるラブリズマブは，PNH 治療に対して，2018年に米国食品医薬品局（FDA），2019年に欧州医薬品庁（EMA）及び厚生労働省の承認を受けた。承認された両 C5阻害剤は，C5の同じエピトープを標的としており，補体阻害において同程度の有効性を示すが，ラブリズマブにはアミノ酸を置換する操作が加えられたため消失半減期がエクリズマブの約4倍となり，良好な薬物動態を示す[5) 8)]。

C5阻害剤による治療は，大半の患者における PNH の症状及び合併症の低減に非常に有効で

ある。しかし，約50%の患者では，エクリズマブによる治療を受けても引き続き定期的な輸血が必要となり[11]，依然としてアンメットメディカルニーズが存在している。継続的に輸血が必要になる理由は，感染，不十分な C5阻害，手術又は妊娠によって引き起こされる溶血発作（BTH）を含む[12]。実際の診療では，一部の PNH 患者に対して，BTH をコントロールするために承認用量より高い用量や高い頻度でのエクリズマブの投与が必要となる場合もある[13]。加えて，静脈内への反復投与も血管にリスクを与える。また，アジア系の人の約3%に，エクリズマブ及びラブリズマブの結合部位に対応する単一ミスセンス C5ヘテロ結合性変異（Arg885His ミスセンス変異）が存在する。そのため，この単一ミスセンス C5ヘテロ結合性変異を有する患者においては，エクリズマブ又はラブリズマブは補体活性を十分に阻害できず，高いアンメットメディカルニーズがある[14]。

これらの臨床的ベネフィットが確立されたことが，クロバリマブ（遺伝子組換え）（以下，本薬）の標的分子を C5とした科学的根拠となっている。

2.6.1.2 SMART-Ig 技術を用いたクロバリマブの創製

本薬は中外製薬株式会社が創製し，F. Hoffmann-La Roche, Ltd と共同開発を行っている，新規のヒト化抗 C5モノクローナル抗体である。本薬は，表面プラズモン共鳴（SPR）法による測定において，C5に高い親和性で結合することが確認された。本薬は，ヒト及びカニクイザル血清を用いた溶血アッセイにおいて，C5を阻害し，補体活性に依存する抗体感作ニワトリ赤血球の溶血をそれぞれ濃度依存的に抑制した。また，本薬の Fc 領域はヒト免疫グロブリン G（IgG）1をベースとして設計されているが，いくつかのアミノ酸残基を改変することで Fcγ 受容体（FcγR）との相互作用を低減していることが SPR 法による測定において確認された。これらの結果は，本薬の有効性をもたらす主要な機序が C5を含む免疫複合体と FcγR の結合，すなわち貪食作用による免疫複合体の消失に依存していないことを示唆すると同時に，本薬が C5と相互作用して立体障害により C5が C5a と C5b に開裂する反応を阻害し，MAC の生成を阻止することを裏付けている。また，本薬は Sequential Monoclonal Antibody Recycling Technology-Immunoglobulin（SMART-Ig）[15] を用いて創製され，pH 依存的に C5へ結合することで血液中に C5が蓄積することを抑制し，胎児性 Fc 受容体（FcRn）への結合を強めることで抗体のリサイクリング能を改善すると考えられた。

以上の非臨床薬理試験の結果から，本薬は，PNH に重要な役割を果たす C5を阻害し，機能的半減期の延長を示し，より長時間にわたって補体を阻害すると考えられた。

2.6.1.3 承認申請の概要

本申請で予定している効能・効果及び用量・用法については，2.2に記載した。

2.6.1.4 参考文献

1） Parker CJ. Update on the diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2016;2016:208–16.

2） Nishimura J, Kanakura Y, Ware RE, Shichishima T, Nakakuma H, Ninomiya H, et al. Clinical course and flow cytometric analysis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the United States and Japan. Medicine (Baltimore) 2004;83:193–207.

3） de Latour RP, Mary JY, Salanoubat C, Terriou L, Etienne G, Mohty M, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories. Blood 2008;112:3099–106.

4） Jang JH, Kim JS, Yoon SS, Lee JH, Kim YK, Jo DY, et al. Predictive factors of mortality in population of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): results from a Korean PNH registry. J Korean Med Sci 2016;31:214‑21.

5） Brodsky RA. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 2009;113:6522–7.

6） Schrezenmeier H, Muus P, Socié G, Szer J, Urbano-Ispizua A, Maciejewski JP, et al. Baseline

characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. Haematologica 2014;99:922–9.

7） Hillmen P, Muus P, Dührsen U, Risitano AM, Schubert J, Luzzatto L, et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 2007;110:4123–8.

8） Hill A, DeZern AE, Kinoshita T, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Nat Rev Dis Primers 2017;3:17028.

9） de Latour RP, Schrezenmeier H, Bacigalupo A, Blaise D, de Souza CA, Vigouroux S, et al. Allogeneic stem cell transplantation in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Haematologica 2012;97:1666–73.

10） Hillmen P, Muus P, Röth A, Elebute MO, Risitano AM, Schrezenmeier H, et al. Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Br J Haematol 2013;162:62–73.

11） Brodsky RA, Young NS, Antionioli E, Risitano AM, Schrezenmeier H, Schubert J, et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 2008;111:1840–7.

12） Peffault de Latour R, Fremeaux-Bacchi V, Porcher R, Xhaard A, Rosain J, Castaneda DC, et al. Assessing complement blockade in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving eculizumab. Blood 2015;125:775–83.

13） Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, Brooksbank GL, Richards SJ, Cullen M, et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. Blood 2011;117:6786–92.

14） Nishimura J, Yamamoto M, Hayashi S, Ohyashiki K, Ando K, Brodsky AL, et al. Genetic variants in C5 and poor response to eculizumab. N Engl J Med 2014;370:632–9.

15） Fukuzawa T, Sampei Z, Haraya K, Ruike Y, Shida-Kawazoe M, Shimizu Y, et al. Long lasting neutralization of C5 by SKY59, a novel recycling antibody, is a potential therapy for complement-mediated diseases. Sci Rep 2017;7:1080.

目次

2.6.2 薬理試験の概要文 4
2.6.2.1 まとめ 4
2.6.2.2 効力を裏付ける試験 5
2.6.2.2.1 クロバリマブの標的に対する結合親和性 5
2.6.2.2.2 補体活性により誘導される赤血球溶血に対するクロバリマブの阻害活性 6
2.6.2.2.3 クロバリマブ投与による補体活性の評価 7
2.6.2.3 副次的薬理試験 9
2.6.2.3.1 Fc 領域の結合相互作用 9
2.6.2.3.2 C1q への結合相互作用 11
2.6.2.4 安全性薬理試験 12
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験 12
2.6.2.6 考察及び結論 12
2.6.2.7 図表 13

図一覧

図 2.6.2.1-1 クロバリマブの模式図 4
図 2.6.2.1-2 SMART-Ig 技術によるクロバリマブのリサイクリング 5
図 2.6.2.2.1-1 pH 7.4及び pH 6.0におけるクロバリマブの C5からの解離のセンサーグラム . 6
図 2.6.2.2.2-1 様々な動物種の血清中補体活性により誘導される赤血球溶血に対するクロバリマブの阻害作用 7
図 2.6.2.2.3-1 クロバリマブを単回投与したカニクイザルの補体活性 8
図 2.6.2.3.1-1 Fc γ R に対するクロバリマブ及びトラスツズマブの結合特性 10
図 2.6.2.3.2-1 ヒト C1q に対するクロバリマブ，リツキシマブ及びナタリズマブの結合活性 11

略語一覧

RO7112689及び SKY59は，研究開発の初期の相で使用され，特定の文書及び報告書に記載されているクロバリマブの同義語である。

略語	英名	和名
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
C1q	complement component C1q	補体第1成分 C1q サブユニット
C5	complement component 5	補体第5成分
CDC	complement-dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
CH50	50% hemolytic complement activity	補体価
cy	cynomolgus monkey	カニクイザル
DTDC	drug-target-drug complex	薬物-標的-薬物複合体
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定法
Fc	fragment crystallizable	結晶化フラグメント
FcγR	Fc gamma receptor	Fcγ 受容体
FcRn	neonatal Fc receptor	胎児性 Fc 受容体
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
h	human	ヒト
H	IgG heavy chain	免疫グロブリン G 重鎖
IC_{50}	half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IV	intravenous	静脈内
K_D	equilibrium dissociation constant	解離定数
L	IgG light chain	免疫グロブリン G 軽鎖
LIA	liposome immunoassay	リポソーム免疫測定
MAC	membrane attack complex	膜侵襲複合体
m	mouse	マウス
PD	pharmacodynamics	薬力学
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PK／PD	pharmacokinetics-pharmacodynamics	薬物動態／薬力学
PNH	paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	発作性夜間ヘモグロビン尿症
r	rat	ラット
RBC	red blood cell	赤血球
rhC5	recombinant human C5	遺伝子組換えヒト補体第5成分
SC	subcutaneous	皮下
SEC	size exclusion chromatography	サイズ排除クロマトグラフィー
SMART-Ig	Sequential Monoclonal Antibody Recycling Technology Immunoglobulin	Sequential Monoclonal Antibody Recycling Technology Immunoglobulin

略語	英名	和名
SNP	single nucleotide polymorphism	一塩基多型
SPR	surface plasmon resonance	表面プラズモン共鳴

2.6.2　薬理試験の概要文

2.6.2.1　まとめ

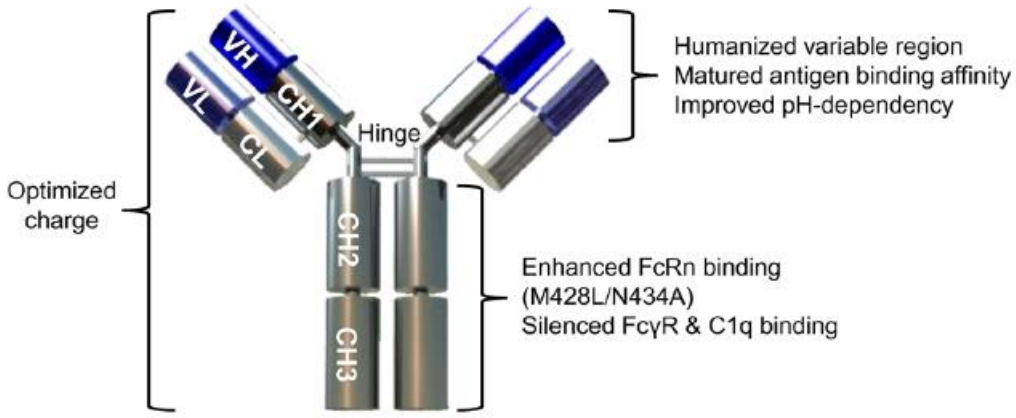
クロバリマブ（以下，本薬）は補体第5成分（C5）に高い親和性で結合する新規のヒト化抗C5モノクローナル抗体であり，C5が C5a と C5b に開裂する反応を阻害し，終末補体複合体C5b-9（膜侵襲複合体［MAC］）の生成を阻止することで，その薬効薬理作用を発揮すると考えられる。本薬は Sequential Monoclonal Antibody Recycling Technology-Immunoglobulin（SMART-Ig）を用いて創製され，pH 依存的に C5へ結合することで血液中に C5が蓄積することを抑制し，胎児性 Fc 受容体（FcRn）への結合を強めることで抗体のリサイクリング能が改善している（図 2.6.2.1-1，図 2.6.2.1-2，資料番号4.2.1.4-1）。本薬の標的に対する結合親和性，生物活性を検討するため，*in vitro* と *in vivo* の薬理評価を実施した。

表面プラズモン共鳴（SPR）法による測定において，本薬はヒト及びカニクイザル C5に高い親和性で結合すること，また，その結合が pH 依存的であることが確認された。本薬は，ヒト及びカニクイザル血清中の補体の活性化を抑制することで，抗体感作ニワトリ RBC の溶血をそれぞれ用量依存的に，かつ同程度に阻害した。ヒトとカニクイザルにおいて標的に対する交差結合性が同等であることから，カニクイザルを毒性試験の動物種として選択した。カニクイザルを用いた毒性試験において，投与期間中を通して投与経路にかかわらず，また一部は回復期間中にも，補体活性の完全な阻害が全試験を通して一貫して認められた。

Fcγ 受容体（FcγR）に対する本薬の結合活性を SPR 法により評価したところ，ヒト及びカニクイザル FcγR に対する本薬の親和性は，対照としたトラスツズマブ（天然のヒト免疫グロブリン G1（IgG1） Fc［結晶化フラグメント］領域を有する）と比べると小さく，ほとんど認められなかった。これらの結果は，本薬の有効性をもたらす主要な機序が C5を含む免疫複合体と FcγR の結合，すなわち貪食作用による免疫複合体の消失に依存していないことを示唆すると同時に，本薬が C5と相互作用して立体障害により C5から C5a 及び C5b への開裂を阻止することを裏付けている。FcRn に対する本薬の結合を SPR 法により評価したところ，ヒト及びカニクイザル FcRn に対する本薬の親和性はトラスツズマブの約10倍高く，それにより本薬の血漿中曝露が延長する可能性が示唆された。ヒト C1q に対する本薬の結合活性を酵素免疫測定法（ELISA）により評価したところ，陽性対照抗体であるリツキシマブ（ヒト IgG1）の結合活性は用量依存的であったが，本薬の結合活性はリツキシマブよりも著しく弱かったことから，本薬が補体依存性細胞傷害（CDC）を誘導する可能性は低いと考えられた。

これらの非臨床薬理試験の結果から，本薬は，補体経路の活性化に重要な役割を果たす C5を阻害することで，発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）に対して治療効果を発揮すると考えられた。

図 2.6.2.1-1　クロバリマブの模式図

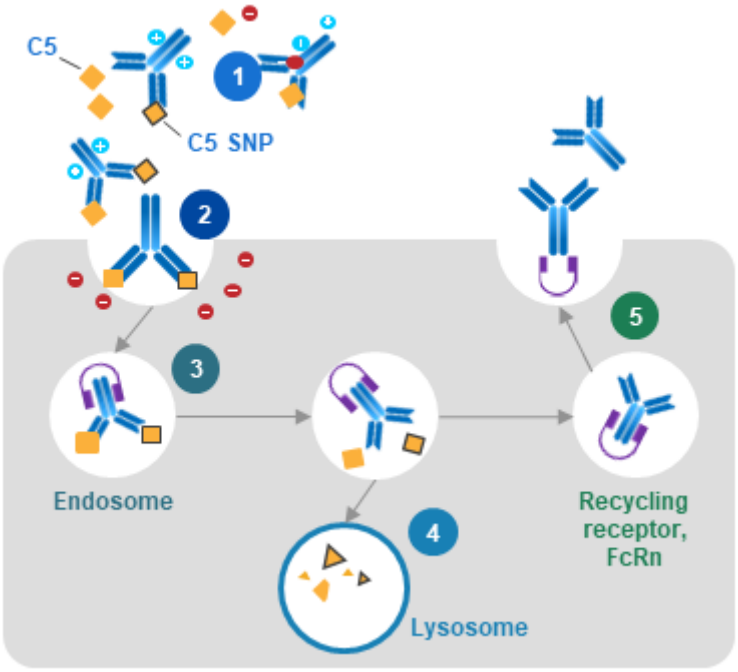


免疫原性を低下させ，抗原結合親和性，pH 依存的結合特性，PK，及び物理化学的特性を改善するため，抗

体の可変領域及び定常領域に複数の変異を適用した［資料番号4.2.1.4-1］。

C1q：補体第1成分 C1q サブユニット，FcγR：Fcγ 受容体，FcRn：胎児性 Fc 受容体，PK：薬物動態

図 2.6.2.1-2　SMART-Ig 技術によるクロバリマブのリサイクリング



1）クロバリマブは，血中の C5の結合を最適化するよう設計されている（pH 7.4）。2）選択的な抗体の取り込み（PI エンジニアリング）。クロバリマブの電荷は，2分子の C5に結合した抗体のエンドサイトーシス／リサイクリングを促進するよう設計されている。3）pH 7.4では，クロバリマブのヒスチジンはプロトン化されず，C5の相補的アミノ酸に結合する。クロバリマブはエンドソームの酸性 pH（pH 6.0）では，クロバリマブのヒスチジンはプロトン化されているため，C5の相補的アミノ酸は静電的に反発し，C5から解離するよう設計されている。クロバリマブは pH 依存的に C5に結合する。4）C5はリソソームで分解される。5）Fc エンジニアリングにより FcRn への結合を増強していることから，抗体のリサイクリング機構でクロバリマブは再利用され，分解されることなく血中に戻される。

C5：補体第5成分，FcRn：胎児性 Fc 受容体，PI：等電点，SMART-Ig：Sequential Monoclonal Antibody Recycling Technology-Immunoglobulin，SNP：一塩基多型（c.2654G→A, p.Arg885His）

2.6.2.2　効力を裏付ける試験

2.6.2.2.1　クロバリマブの標的に対する結合親和性

（資料番号4.2.1.1-1，4.2.1.1-2）

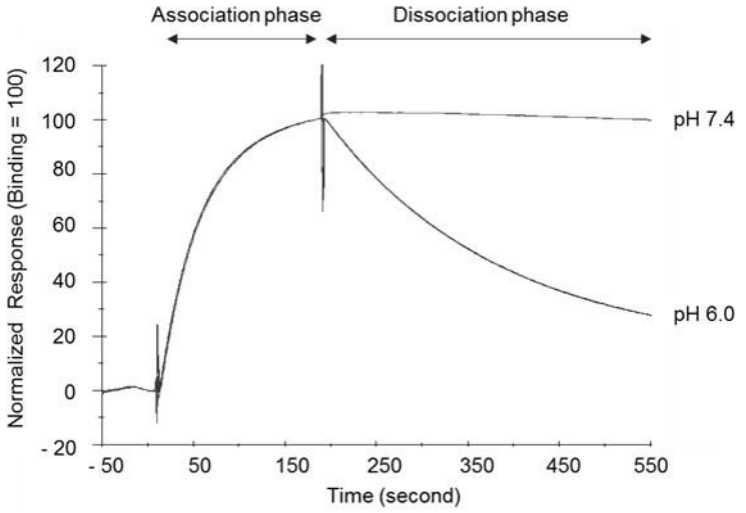
C5に対する本薬のカイネティクスを SPR 法により測定した。本薬は濃度依存的にヒト C5及びカニクイザル C5に結合した。ヒト C5及びカニクイザル C5に対する本薬の解離定数（K_D）値は，pH 7.4ではそれぞれ1.72×10^{-10} mol/L 及び2.00×10^{-10} mol/L であった。本薬のヒト C5及びカニクイザル C5からの解離速度は，ともに pH 7.4よりも pH 6.0の条件下でより速かった。これらの結果より，本薬はヒト C5及びカニクイザル C5に同程度の親和性で結合すること，また，その結合が pH 依存的であることが示唆された。

マウス C5及びラット C5に対する本薬の結合についても同様に検討した。本薬の K_D 値は，マウス C5に対しては pH 7.4で1.46×10^{-8} mol/L であり，ラット C5に対しては K_D 値が決定できないほど結合が弱かった。この結果より，マウス C5及びラット C5に対する結合親和性はヒト C5

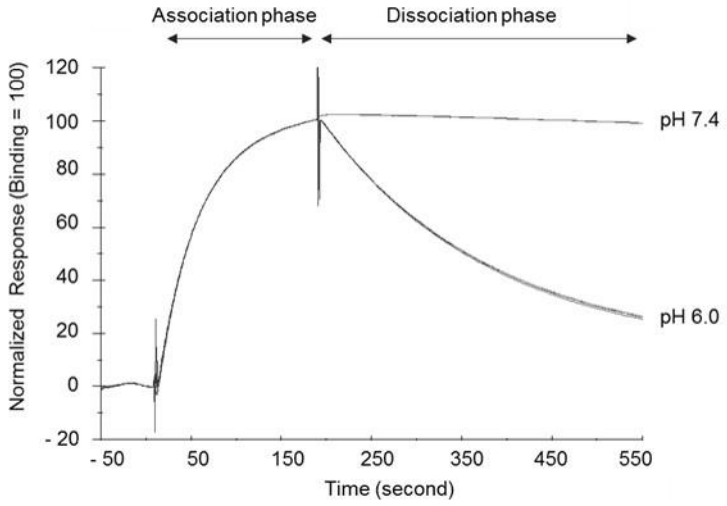
と比較して約1/100以下であった。

図 2.6.2.2.1-1 pH 7.4及び pH 6.0におけるクロバリマブの C5からの解離のセンサーグラム

A



B



A) pH 7.4及び pH 6.0におけるクロバリマブのヒト C5からの解離のセンサーグラム，B) pH 7.4及び pH 6.0におけるクロバリマブのサル C5からの解離のセンサーグラムを示した。これらのセンサーグラムは pH 7.4での C5結合応答を100の値に調整することにより標準化した（n=3）。

C5：補体第5成分

（資料番号4.2.1.1-1 Figure 2より改変）

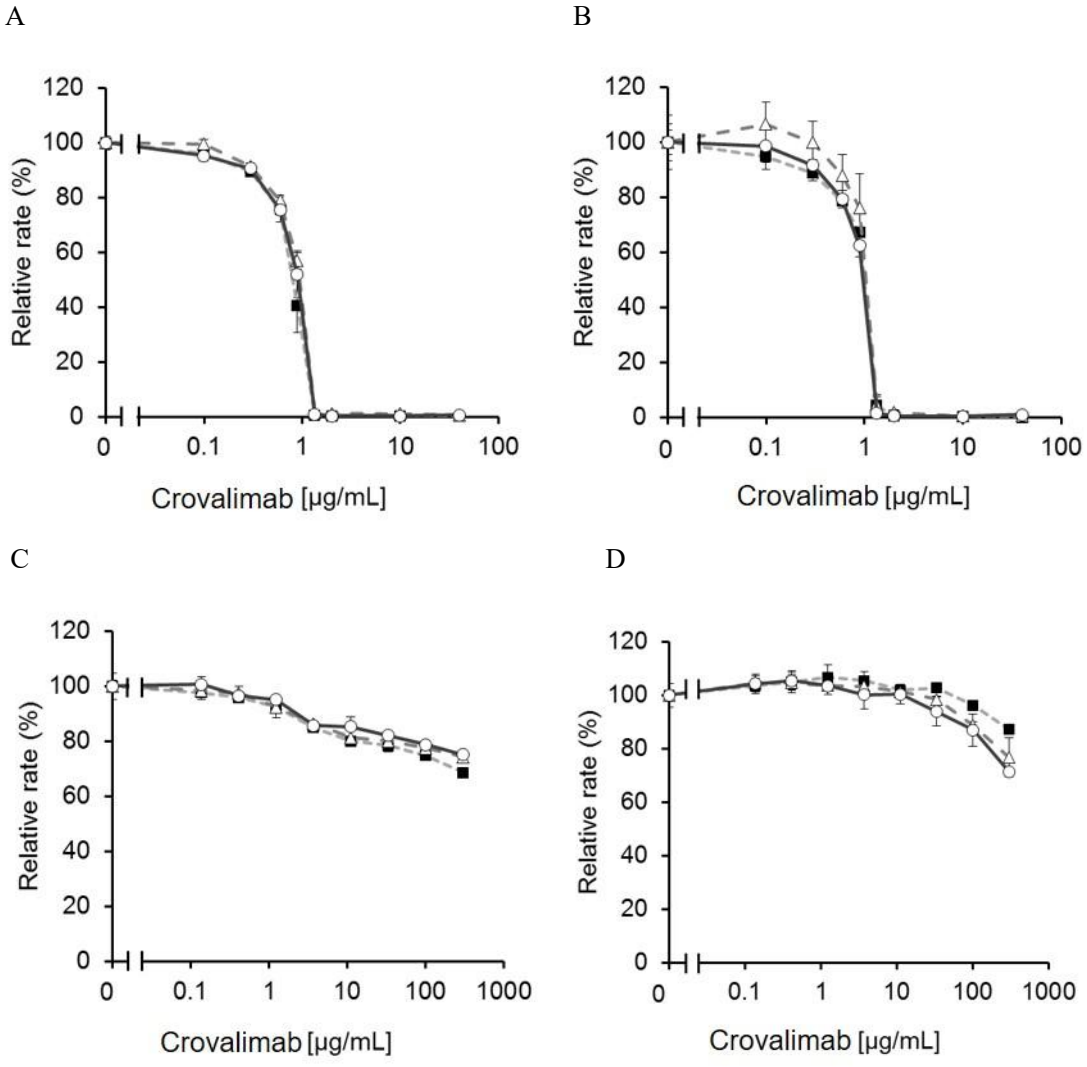
2.6.2.2.2 補体活性により誘導される赤血球溶血に対するクロバリマブの阻害活性

（資料番号4.2.1.1-3）

補体活性化は，ある動物種の赤血球を別の動物種の血清に添加することにより誘導でき，ニワトリ RBC 溶血アッセイを用いて，本薬の補体阻害活性を評価した。ヒト及びカニクイザル血清において，本薬は用量依存的に抗体感作ニワトリ RBC の溶血を阻害し，50%阻害濃度（IC_{50}）値はそれぞれ0.834 μg/mL 及び0.958 μg/mL であった。本薬は，ヒト及びカニクイザル

血清中では高濃度で RBC 溶血を完全に阻害した一方で，ウサギ又はラット血清中で誘導した RBC 溶血の阻害は，検討した最高濃度である301 μg/mL でも50%未満であった。IC_{50}値に基づくと，ウサギ又はラット血清中での本薬による補体活性の阻害は，ヒト血清中での阻害の1/360以下であった。

図 2.6.2.2.2-1　様々な動物種の血清中補体活性により誘導される赤血球溶血に対するクロバリマブの阻害作用



ヒト（A），カニクイザル（B），ウサギ（C）又はラット（D）の血清を抗体感作ニワトリ赤血球と混合し，赤血球の溶血を補体活性の指標として測定した。3つの独立した測定項目，1回目試験（■），2回目試験（△）及び3回目試験（○）における各濃度のクロバリマブの赤血球溶血活性の平均相対溶血活性率（% ; クロバリマブ非存在下で観察された値に対する比 × 100として算出）を表す。データは平均値±標準偏差を示す（n=3）。

（資料番号4.2.1.1-3 Figure 1より改変）

2.6.2.2.3　クロバリマブ投与による補体活性の評価

（資料番号4.2.2.2-1，4.2.3.2-1，4.2.3.2-2，4.2.3.2-3）

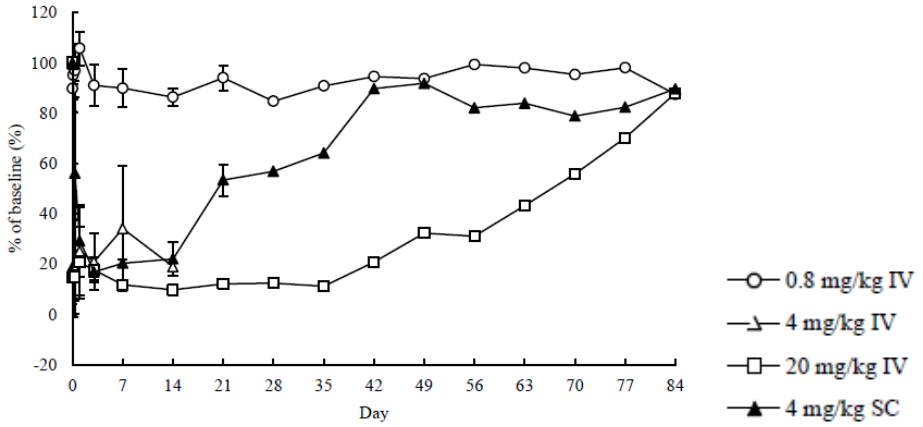
カニクイザルに本薬を投与した，2週間反復静脈内及び皮下投与毒性試験（医薬品の安全性

に関する非臨床試験の実施の基準［GLP］非適合，用量設定試験）及びカニクイザルを用いた単回投与 PK／PD 試験では，抗体感作ニワトリ RBC 溶血アッセイにより血漿中の補体活性を測定した。

2週間試験の回復期間，GLP 適合の4週間静脈内及び21週間皮下投与毒性試験，並びに26週間皮下及び静脈内投与毒性試験では，市販の全自動のリポソーム免疫測定（LIA）法を用いて補体価（CH50）を定量した。

雄カニクイザルに本薬を0.8，4又は20 mg/kg の用量で単回静脈内投与，若しくは4 mg/kg の用量で単回皮下投与した。ニワトリ RBC 溶血アッセイを用いて，投与動物の血漿試料中の補体活性を評価した。本薬を0.8 mg/kg の投与量で静脈内に単回で投与した動物では，補体活性の有意な阻害は認められなかった。4 mg/kg の単回静脈内投与では，投与終了後の補体活性はベースライン値の18.6%であった。4及び20 mg/kg を単回投与したとき，補体活性をベースライン値の約20%以下に完全に阻害した期間は，14日から35日まで用量依存的に延長した。4 mg/kg の単回皮下投与及び20 mg/kg の単回静脈内投与のそれぞれ約35及び84日後に本薬が血漿から完全に消失し，補体活性は完全に回復した。本薬の静脈内及び皮下によるいずれの投与によっても，補体活性が阻害されることを確認した。

図 2.6.2.2.3-1　クロバリマブを単回投与したカニクイザルの補体活性



補体活性は RBC 溶解アッセイにより評価した。投与前値は100%とした。

データは平均値±SD（n=4）を示す。クロバリマブ曝露量が明らかに影響を受けた ADA 陽性動物の値は除外した。

ADA：抗薬物抗体，IV：静脈内，SC：皮下

（資料番号4.2.2.2-1 Figure 3-1より改変）

2週間静脈内及び皮下投与毒性試験では，検討した投与量で完全に補体活性が阻害されることが予想されたため，投与期間中の補体活性を評価するためにニワトリ RBC 溶血アッセイを使用した。回復期間中はより高感度の LIA 法を用いて補体活性を評価した。本試験では，カニクイザルに，本薬を4，100 mg/kg で2週間に1回（計2回）静脈内投与した後，4 mg/kg では最終投与後8週間，100 mg/kg では28週間の回復期間を設けた。また，4，40 mg/kg で週1回（計3回）皮下投与する群も設けた。抗体感作ニワトリ RBC を用いた溶血アッセイにより評価したところ，補体活性はすべての投与群で阻害された。100 mg/kg 静脈内投与群では，休薬期間中に LIA 法により測定した CH50が低値を示した。4 mg/kg 静脈内投与群の雌雄及び100 mg/kg 静脈内投与群の雄1例では，8週間又は28週間の回復期間終了時までに，補体活性は回復又は回復傾

向を示した。

GLP 適合の4週間静脈内及び21週間皮下投与毒性試験では，本薬を10，40，160 mg/kg で週1回4週間静脈内投与した後，最終投与後17週間の回復期間を設けた。また，40 mg/kg で週1回21週間皮下投与する群も設けた。LIA 法による評価では，投与期間中にすべての群で CH50が低値となることが確認された。10 mg/kg 静脈内投与群の雌雄各2例以上及び40 mg/kg 静脈内投与群の雄1例では，終末補体活性は17週間の回復期間中に回復又は回復傾向を示したが，その他の動物では休薬期間中も低値で推移した。

GLP 適合の26週間反復投与毒性試験では，カニクイザルに本薬を10，40，100 mg/kg で週1回26週間皮下投与及び160 mg/kg で2週に1回26週間静脈内投与した。皮下投与群については初回に100 mg/kg を静脈内投与した後，2回目から皮下投与を行った。全群について，最終投与後に26週間の回復期間を設けた。LIA 法による評価では，投与期間中にすべての群で CH50の低下が認められた。10 mg/kg（SC）群の雄1例及び雌2例，並びに40 mg/kg（SC）群の雌2例では，26週間の回復期間中に CH50は回復又は回復傾向を示した。

2.6.2.3 副次的薬理試験

2.6.2.3.1 Fc 領域の結合相互作用

（資料番号4.2.1.2-1）

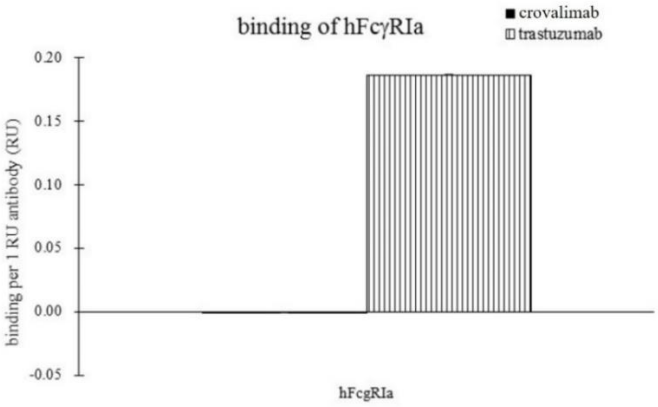
抗体の Fc 領域と FcγR との結合は抗体のエフェクター機能と関連し，抗体の Fc 領域と FcRn との結合は抗体の血漿中半減期と関連する。本薬の Fc 領域はヒト IgG1をベースとして設計されており，FcγR との相互作用を低減するとともに FcRn との相互作用を増強するために，いくつかのアミノ酸残基が改変されている。

pH 7.4におけるヒト FcγR 及びカニクイザル FcγR に対する本薬の結合活性を SPR 法により評価した。ヒト FcγR 及びカニクイザル FcγR に対する本薬の親和性は，対照としたトラスツズマブ（天然のヒト IgG1 Fc 領域を有する）と比べるとほとんど認められなかった。これらの結果は，本薬の有効性をもたらす主要な機序が C5を含む免疫複合体と FcγR の結合，すなわち貪食作用による免疫複合体の消失に依存していないことを示唆すると同時に，本薬が C5と相互作用して立体障害により C5から C5a 及び C5b への開裂を阻止することを裏付けている。

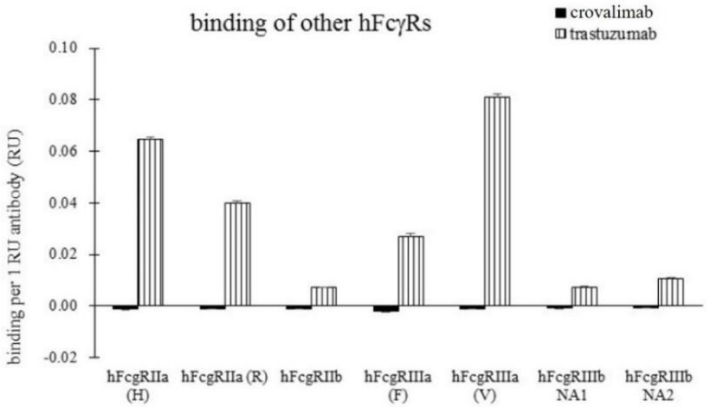
pH 6.0におけるヒト FcRn 及びカニクイザル FcRn に対する本薬の結合も SPR 法により評価した。ヒト FcRn 及びカニクイザル FcRn に対する本薬の平均 K_D 値は，それぞれ1.70×10^{-7} mol/L 及び1.78×10^{-7} mol/L で，対照としたトラスツズマブのヒト FcRn 及びカニクイザル FcRn に対する平均 K_D 値は，それぞれ1.73×10^{-6} mol/L 及び1.98×10^{-6} mol/L であった。ヒト FcRn 又はカニクイザル FcRn に対する本薬の親和性はトラスツズマブの約10倍高く，それにより本薬の血漿中曝露が延長する可能性が示唆された。

図 2.6.2.3.1-1 FcγRに対するクロバリマブ及びトラスツズマブの結合特性

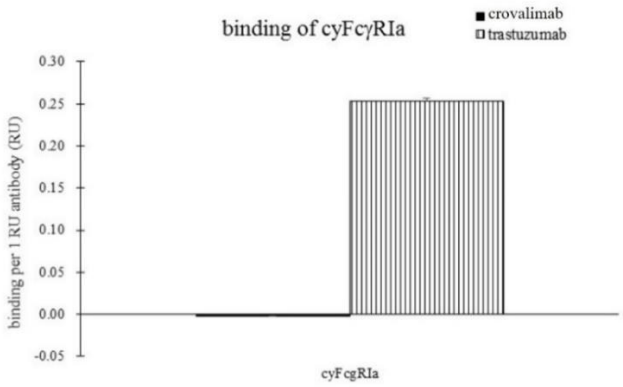
A



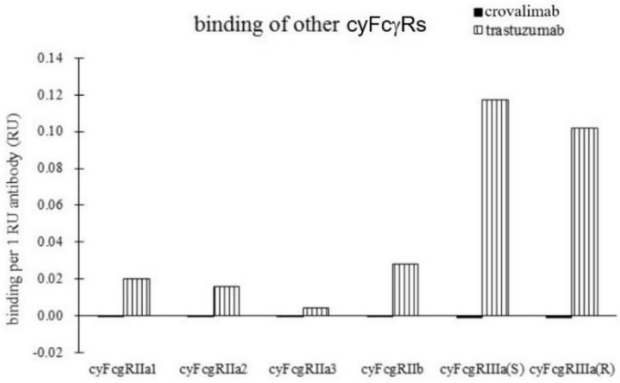
B



C



D



（A）捕捉された抗体の1 RU あたりの hFcγRIIa の結合，（B）捕捉された抗体の1 RU あたりの他の hFcγR の結合，（C）捕捉された抗体の1 RU あたりの cyFc γ RIIa の結合，（D）捕捉された抗体の1 RU あたりの他の cyFcγR の結合を測定し，Fcγ 受容体に対するクロバリマブとトラスツズマブの結合活性を SPR 法により評価した。データは平均値±標準偏差を示す（n=3）。

cy：カニクイザル，FcγR：Fcγ 受容体，h：ヒト，RU：resonance unit，SPR：表面プラズモン共鳴

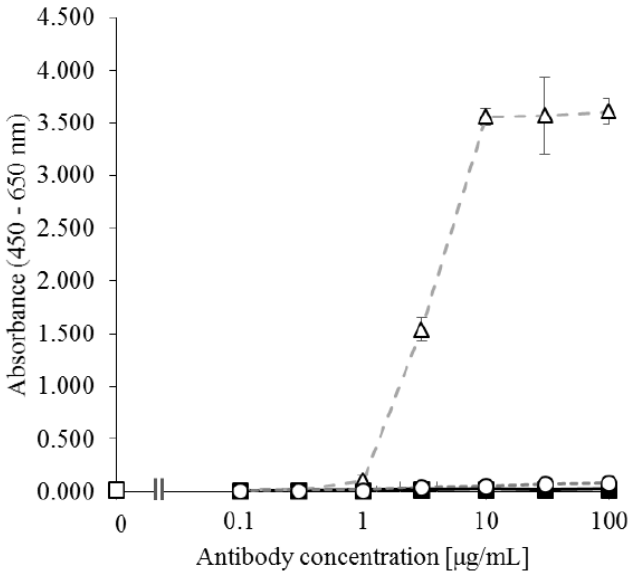
（資料番号4.2.1.2-1 Figure 1より改変）

2.6.2.3.2　C1q への結合相互作用

（資料番号4.2.1.2-2）

ヒト C1q に対する本薬の結合活性を ELISA により評価し，陽性対照抗体であるリツキシマブ（ヒト IgG1）及び陰性対照抗体であるナタリズマブ（ヒト IgG4）と比較した。その結果，C1q に対するリツキシマブの結合活性は用量依存的であったが，本薬及びナタリズマブの結合活性はリツキシマブよりも著しく弱かった。これらの結果から，本薬が CDC を誘導する可能性は低いと考えられる。

図 2.6.2.3.2-1　ヒト C1q に対するクロバリマブ，リツキシマブ及びナタリズマブの結合活性



ヒト C1q 蛋白に対するクロバリマブ，リツキシマブ及びナタリズマブの結合活性を ELISA 法により評価した。プレートに固定化した抗体に結合した C1q タンパク質の量を，抗 C1q 抗体を用いた ELISA 法により測定

した。C1q タンパク結合量は吸光度単位（450-650 nm）で表した。結果を吸光度（450-650 nm）の平均値±標準偏差として示した（n=4）。クロバリマブ（■），リツキシマブ（△），ナタリズマブ（○）の測定値の平均値を示す。

C1q：補体第1成分 C1q サブユニット，ELISA：酵素免疫測定法

（資料番号4.2.1.2-2 Figure 1より改変）

2.6.2.4 安全性薬理試験

（資料番号4.2.3.2-1, 4.2.3.2-2, 4.2.3.2-3）

本薬はバイオテクノロジー医薬品であることから，ICH S6(R1)及び ICH M3 (R2)ガイドラインを参考に，カニクイザルを用いた反復投与毒性試験（2週間静脈内及び皮下投与毒性試験[2.6.6.3.1]，4週間静脈内及び21週間皮下投与毒性試験[2.6.6.3.2]，26週間皮下及び静脈内投与毒性試験[2.6.6.3.3]）の中で，中枢神経系，呼吸系及び心血管系に及ぼす影響を評価した。その結果，一般状態，機能観察総合評価法（FOB 法）による神経行動学的検査，呼吸状態の観察，ジャケット式テレメトリーシステムを用いた心電図及び血圧測定において，本薬投与に関連した毒性は皮下投与100 mg/kg/週または静脈内投与160 mg/kg/週まで認められなかった。

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験

（資料番号4.2.1.4-1, 4.2.1.4-2）

本薬は PNH の治療薬として開発中である。PNH 患者では，補体活性の完全阻害を維持することが重要である。その結果，エクリズマブなどの既承認の C5阻害薬から本薬への切り替え又は本薬から他の C5阻害薬への切り替えは，前に投与された薬剤を休薬せずに実施しなければならないと考えられた。これにより，限られた期間，患者の血清中に本薬と他の C5阻害薬が同時に循環することになる。

本薬とエクリズマブは異なるエピトープを認識するため，エクリズマブ及び本薬の1つ又は複数の分子が C5を介して架橋結合する薬物-標的-薬物複合体（DTDC）が形成される可能性がある。エクリズマブはヒト以外の動物種に交差反応性を示さないため，本薬と本薬とは異なるエピトープを認識する抗 C5抗体を用いて，pH 7.4又は pH 6.0のサイズ排除クロマトグラフィー（SEC）緩衝液を用いた SEC により DTDC の特性を *in vitro* で評価した。DTDC 形成は，本薬以外のエピトープに結合する他の C5阻害薬（すなわちラブリズマブ）でも予想される。

DTDC を構成する本薬と C5のモル数の比は本薬の濃度に依存して変化した。予備的な試験の結果から，DTDC は，本薬，遺伝子組換えヒト C5（rhC5）及び本薬とは異なるエピトープを認識する抗 C5抗体の混合比がほぼ等モルの場合に最大となり，8つの抗体及び8つ以上の rhC5分子からなると推定された。本薬は pH 6.0（リソソームにおける pH）で rhC5-本薬複合体だけでなく，pH 7.4で生成した DTDC（本薬とは異なるエピトープを認識する抗 C5抗体-rhC5-本薬複合体）からも解離することから，DTDC の生成は本薬のリサイクリング特性を損なわないことが示唆される。

DTDC 形成が本薬の安全性プロファイルに及ぼす影響については，2.7.4臨床的安全性の概要で考察する。DTDC に関連する III 型過敏症反応については，2.7.4臨床的安全性の概要で考察する。

2.6.2.6 考察及び結論

本薬は C5に高い親和性で結合する新規のヒト化抗 C5モノクローナル抗体である。本薬は C5に高い親和性で結合することにより，C5が C5a と C5b に開裂する反応を阻害し，終末補体複合体 C5b-9（MAC）の生成を阻止する。本薬はヒト及びカニクイザル C5に pH 依存的に結合し，FcRn との相互作用が増強しているため，本薬は血漿中曝露が延長，それに伴う補体活性の阻害が延長する可能性が示唆された。

本薬は，ヒト及びカニクイザル血清中で抗体感作ニワトリ RBC の溶血をそれぞれ用量依存的に，かつ同程度に阻害した。

カニクイザルを用いた試験において，4 mg/kg から160 mg/kg の用量範囲では，投与期間中を通して投与経路にかかわらず，また一部は休薬期間中にも，補体活性の完全な阻害が全試験を通して一貫して認められ，これは本薬の半減期が延長したことによるものであった。本薬に予想される可逆的な薬理作用，すなわち C5開裂の可逆的阻害及び C5への非共有結合性の可逆的結合を介した終末補体活性の阻害が確認された。

FcγR に対する本薬の結合活性を SPR 法により評価したところ，ヒト及びカニクイザル FcγR に対する本薬の親和性は，対照としたトラスツズマブ（天然のヒト IgG1 Fc 領域を有する）と比べると低く，ほとんど認められなかった。これらの結果は，本薬の有効性をもたらす主要な機序が C5を含む免疫複合体と FcγR の結合，すなわち貪食作用による免疫複合体の消失に依存していないことを示唆すると同時に，本薬が C5と相互作用して立体障害により C5から C5a 及び C5b への開裂を阻止することを裏付けている。

FcRn に対する本薬の結合を SPR 法により評価したところ，ヒト及びカニクイザル FcRn に対する本薬の親和性はトラスツズマブの約10倍高く，それにより本薬の血漿中曝露が延長する可能性が示唆された。

ヒト C1q に対する本薬の結合活性を ELISA により評価し，陽性対照抗体であるリツキシマブ（ヒト IgG1）及び陰性対照抗体であるナタリズマブ（ヒト IgG4）と比較した。その結果，C1q に対するリツキシマブの結合活性は用量依存的であったが，本薬及びナタリズマブの結合活性はリツキシマブよりも著しく弱かった。これらの結果から，本薬が CDC を誘導する可能性は低いと考えられた。

これらの非臨床薬理試験の結果から，本薬は，補体の活性に重要な役割を果たす C5を阻害することで，PNH に対して治療効果を発揮すると考えられた。

2.6.2.7 図表

図表は本文中に挿入した。

目次

2.6.3 薬理試験概要表 3
2.6.3.1 薬理試験一覧表 3
2.6.3.2 効力を裏付ける試験 6
2.6.3.3 副次的薬理試験 8
2.6.3.4 安全性薬理試験 9
2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験 10

略語一覧

略語	英名	和名
C1q	complement component C1q	補体第1成分 C1q サブユニット
C5	complement component 5	補体第5成分
CH50	50% hemolytic complement activity	補体価
cy	cynomolgus monkey	カニクイザル
ECLIA	electro chemiluminescence immunoassay	電気化学発光免疫測定法
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
FcγR	Fc gamma receptor	Fcγ 受容体
FcRn	neonatal Fc receptor	胎児性 Fc 受容体
h	human	ヒト
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IV	intravenous	静脈内
K_D	equilibrium dissociation constant	解離定数
LIA	liposome immunoassay	リポソームイムノアッセイ
m	mouse	マウス
NA	not applicable	該当なし
PBS	phosphate-buffered saline	リン酸緩衝生理食塩水
PK／PD	pharmacokinetics-pharmacodynamics	薬物動態／薬力学
r	rat	ラット
RBC	red blood cell	赤血球
SC	subcutaneous	皮下
SD	standard deviation	標準偏差
SEC	size exclusion chromatography	サイズ排除クロマトグラフィー
SPR	surface plasmon resonance	表面プラズモン共鳴

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.1 薬理試験一覧表

表 2.6.3.1-1 薬理試験一覧表

Test Article: crovalimab

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Report No. (Chugai report No.)
Primary Pharmacodynamics				
Binding activity of crovalimab to cynomolgus monkey and human C5	*in vitro*／SPR assay	NA	Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. (Shizuoka, Japan)	4.2.1.1-1 [PHM[redacted]-0150]
Binding activity of crovalimab to mouse, rat, cynomolgus monkey and human C5	*in vitro*／SPR assay	NA	Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. (Shizuoka, Japan)	4.2.1.1-2 [PHM[redacted]-0092]
Inhibition of crovalimab against RBC lysis induced by complement activity in the serum of various species	*in vitro*／RBC lysis assay	NA	Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. (Shizuoka, Japan)	4.2.1.1-3 [PHM[redacted]-0157]

C5 = complement component 5; NA = not applicable; RBC = red blood cell; SPR = surface plasmon resonance.

表 2.6.3.1-2 薬理試験一覧表（続）

Test Article: crovalimab

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Report No. (Chugai report No.)
Primary Pharmacodynamics (cont.)				
Assessment of target engagement, complement inhibition and pharmacodynamics after single administration of crovalimab (single-dose PK／PD study)	Cynomolgus monkey	IV, SC	[redacted] ([redacted], Japan)	4.2.2.2-1 [ADM[redacted]-0052]
Assessment of target engagement and complement inhibition during repeated administrations of crovalimab (2-week dose-range finding repeat-dose toxicity study)	Cynomolgus monkey	IV, SC	[redacted] ([redacted], Japan)	4.2.3.2-1 [TOX[redacted]-0032]
Assessment of target engagement and complement inhibition during repeated administrations of crovalimab (4 week ／5 month repeat-dose toxicity study)	Cynomolgus monkey	IV, SC	[redacted] ([redacted], Japan)	4.2.3.2-2 [TOX[redacted]-0091]
Assessment of target engagement and complement inhibition during repeated administrations of crovalimab (26-week repeat-dose toxicity study)	Cynomolgus monkey	IV, SC [a]	[redacted] ([redacted], Japan)	4.2.3.2-3 [TOX[redacted]-0016]

IV = intravenous; PK／PD = pharmacokinetics-pharmacodynamics; SC = subcutaneous.

[a] From the 2nd weekly dose onwards. The first loading dose of 100 mg/kg was given by the IV route.

表 2.6.3.1-3 薬理試験一覧表（続）

Test Article: crovalimab

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Report No. (Chugai report No.)
Secondary Pharmacodynamics				
Binding activity of crovalimab to FcγRs or to FcRn	*in vitro*	NA	Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. (Shizuoka, Japan)	4.2.1.2-1 [PHM■-0151]
Binding activity of crovalimab to complement component C1q	*in vitro*	NA	Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. (Shizuoka, Japan)	4.2.1.2-2 [PHM■-0202]
Safety Pharmacology				
No dedicated safety pharmacology studies were conducted. Respective endpoints were included in repeated dose toxicity studies in the cynomolgus monkey.				
Pharmacodynamic Drug Interactions				
Drug-target-drug complex formation in the mixture of anti-C5 antibody (eculizumab surrogate antibody), crovalimab and human C5 was evaluated.				

C1q = complement component C1q; C5 = complement component 5; FcγR = Fc gamma receptor; FcRn = neonatal Fc receptor; NA = not applicable.

2.6.3.2 効力を裏付ける試験

表 2.6.3.2-1 効力を裏付ける試験

Test Article: crovalimab

Study Type	Test System	Test Method	Key Results	Report No.
Binding activity of crovalimab to C5	*in vitro*	SPR assay	Crovalimab was confirmed to have binding activity to hC5 and cyC5 (K_D hC5 1.72 ± 0.06 × 10^{-10} mol/L at pH 7.4; cyC5 2.00 ± 0.02 × 10^{-10} mol/L at pH 7.4. [mean ± SD]).	4.2.1.1-1 [PHM■-0150]
Binding activity of crovalimab to C5	*in vitro*	SPR assay	Crovalimab was confirmed to have weak binding to mC5 (K_D mC5 1.46 ± 0.02 × 10^{-8} mol/L at pH 7.4. [mean ± SD]). Binding of crovalimab to rC5 too weak to be determined.	4.2.1.1-2 [PHM■-0092]
Inhibition of crovalimab against RBC lysis induced by complement activity in the serum of various species	*in vitro*	Antibody-sensitized chicken RBC lytic assay	Crovalimab was confirmed to have inhibitory activity against RBC lysis induced by complement activity in human or cynomolgus monkey serum, but not in rabbit or rat serum (IC50: human serum: 0.834 ± 0.050 µg/mL; cynomolgus monkey serum: 0.958 ± 0.041 µg/mL. [mean ± SD]).	4.2.1.1-3 [PHM■-0157]
Assessment of target engagement, complement inhibition and pharmacodynamics after single administration of crovalimab (single-dose PK／PD study)	Cynomolgus monkey	ELISA (total C5), ECLIA (free C5), chicken RBC lytic assay (terminal complement activity)	An accumulation in total C5 concentration was observed after crovalimab administration and the ratio of change was within 2 fold of the baseline. Free C5 concentrations were inhibited in a dose dependent manner. Furthermore, terminal complement activity was closely related to free C5 concentration.	4.2.2.2-1 [ADM■-0052]

C5 = complement component 5; cy = cynomolgus monkey; ECLIA = electrochemiluminescence immunoassay; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; h = human; IC50 = half maximal inhibitory concentration; K_D = equilibrium dissociation constant; m = mouse; PK／PD = pharmacokinetics-pharmacodynamics; r = rat; RBC = red blood cell; SD = standard deviation; SPR = surface plasmon resonance.

表 2.6.3.2-2 効力を裏付ける試験（続）

Test Article: crovalimab

Study Type	Test System	Test Method	Key Results	Report No.
Assessment of target engagement and complement inhibition during repeated administrations of crovalimab (2-week dose-range finding repeat-dose toxicity study)	Cynomolgus monkey	ELISA (total C5), ECLIA (free C5), LIA (CH50), chicken RBC lytic assay (terminal complement activity)	Dose-dependent decrease in free C5 concentrations and inhibition of terminal complement activity in all treatment groups were noted, and changes showed a tendency toward recovery by Week 8 or 28 of recovery. After the administration of crovalimab, total C5 tended to accumulate in a dose-dependent manner.	4.2.3.2-1 [TOX■-0032] [a]
Assessment of target engagement and complement inhibition during repeated administrations of crovalimab (4-week／5-month repeat-dose toxicity study)	Cynomolgus monkey	ELISA (total C5), ECLIA (free C5), LIA (CH50)	Dose-dependent decrease in free C5 concentrations and inhibition of terminal complement activity in all treatment groups. Total C5 tended to accumulate after the administration of crovalimab. These pharmacological effects tended toward recovery in some animals by Week 17 of recovery.	4.2.3.2-2 [TOX■-0091] [a]
Assessment of target engagement and complement inhibition during repeated administrations of crovalimab (26-week repeat-dose toxicity study)	Cynomolgus monkey	ELISA (total C5), LIA (CH50)	Inhibition of terminal complement activity in all treatment groups. Total C5 tended to accumulate after the administration of crovalimab. These pharmacological effects tended towards recovery in some animals by Week 26 of recovery.	4.2.3.2-3 [TOX■-0016] [a]

C5 = complement component; CH50 = 50% hemolytic complement activity; ECLIA = electrochemiluminescence immunoassay; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; LIA = liposome immunoassay; RBC = red blood cell.

[a] Detailed pharmacodynamics data are included in 2.6.7 Toxicology Tabulated Summary

2.6.3.3 副次的薬理試験

表 2.6.3.3-1 副次的薬理試験

Test Article: crovalimab

Study Type	Test System	Test Method	Key Results	Report No.
Binding activity of crovalimab to FcγRs or to FcRn	*in vitro*	SPR assay	Crovalimab was confirmed to have markedly weaker binding to hFcγRs and cyFcγRs than native human IgG1. Crovalimab was confirmed to have enhanced binding to hFcRn and cyFcRn compared with a native human IgG1 (K_D hFcRn: 1.70 ± 0.08 × 10^{-7} mol/L at pH 6.0; cyFcRn: 1.78 ± 0.03 × 10^{-7} mol/L at pH 6.0 [mean ± SD]).	4.2.1.2-1 [PHM■-0151]
Binding activity of crovalimab to complement component C1q	*in vitro*	ELISA	The binding activity of crovalimab to hC1q was comparable to that of human IgG4 antibody. The binding activity of crovalimab to C1q was markedly weaker than that of human IgG1 antibody.	4.2.1.2-2 [PHM■-0202]

C1q = complement component C1q; cy = cynomolgus monkey; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; FcγR = Fc gamma receptor; FcRn = neonatal Fc receptor; h = human; IgG = immunoglobulin G; K_D = equilibrium dissociation constant; SD = standard deviation; SPR = surface plasmon resonance.

2.6.3.4 安全性薬理試験

独立した安全性薬理試験は実施しなかった。カニクイザルを用いた反復投与毒性試験において，中枢神経系，呼吸系及び心血管系に及ぼす影響を評価した（2.6.2.4）。

2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験

表 2.6.3.5-1 薬力学的薬物相互作用試験

Test Article: crovalimab

Study Type	Test System	Test Method	Key Results	Report No.
Evaluation of drug-target-drug complex formation	Anti-C5 antibody (eculizumab surrogate antibody)	SEC analysis	Anti-C5 antibody (eculizumab surrogate antibody)-hC5-crovalimab complexes formed in plasma or PBS at pH 7.4. Crovalimab dissociated at pH 6.0 not only from hC5-crovalimab complexes but also from anti-C5 antibody-hC5-crovalimab complexes formed at pH 7.4.	4.2.1.4-2 [PHM■-0162]

C5 = complement component 5; h = human; SEC = size exclusion chromatography; PBS = phosphate-buffered saline.