ナノゾラ皮下注
（オゾラリズマブ）

CTD 第 2 部

2.2 緒言

大正製薬株式会社

目次

2.2 緒言 3

2.2 緒言

関節リウマチ（RA）は「関節滑膜炎を病態の主座とする全身性自己免疫疾患」と定義されており、多くの可動関節における持続性滑膜炎、並びに軟骨及び骨の進行性かつ不可逆的な破壊を特徴とし、上下肢の機能障害が生じて日常生活動作（ADL）や生活の質（QOL）が低下する疾患である。

RA の発症初期からみられる症状として、朝の手のこわばり、関節腫脹、関節痛がある。単純 X 線像で認められる関節破壊（関節裂隙狭小化、骨びらん）は RA における滑膜炎の好発部位である手指や手関節、足趾の関節で早期からみられ、発症後 2 年以内に急速に進行する[1]。RA の発症にはいまだに不明な点もあり、また、疾患の進展には複数の因子が関与するが、その中でも腫瘍壊死因子 α（TNFα）は RA の症状悪化及び進展において特に重要役割を果たす因子の一つであるとされている。

近年の RA 治療は、単に痛みを取るだけではなく、RA の活動性を抑えること、さらに関節破壊の抑制を介して長期予後を改善すること、そして QOL の改善（不自由のない生活ができるようにすること）が最終目的とされている。これを達成するために、臨床的寛解を目標として治療を行う treat to target（T2T）の概念が取り入れられ[2]、この概念に基づく実臨床レベルのより具体的な治療指針が、本邦では日本リウマチ学会により「関節リウマチ診療ガイドライン 2014」として示され、2021 年には新たに「関節リウマチ診療ガイドライン 2020」が刊行されている。本ガイドラインでは、治療方針としてできるだけ速やかに関節炎を鎮静化させて寛解に導入することが掲げられ、治療目標として少なくとも 6 カ月での臨床的寛解達成を目指すことが推奨されており、より速やかな効果発現と高い寛解達成率を示す薬剤が求められている。一方で、RA 患者にとっては治療において疼痛をはじめとする主観的症状の改善も重要視される。そのため、疼痛など患者主観の指標での速やかな効果発現は、ADL の改善、QOL の向上、そして治療意欲の向上に繋がり、ひいては長期予後にも貢献するものと期待される。また、長期にわたって治療を行う RA 患者にとって、投与頻度や注射時痛の発現頻度の軽減も治療意欲の向上に繋がる重要な要素の一つであると考えられる。

TS-152（以下、本剤）の有効性成分であるオゾラリズマブは、アブリンクス社により創製された、ラマ抗体由来抗原結合領域が融合した三量体構造のヒト化融合蛋白質（低分子抗体）である。オゾラリズマブは、ヒト分泌型 TNFα に対する阻害活性と、膜結合型 TNFα 及びヒト血清アルブミン（HSA）に対する特異的な結合能を有している。また既存の IgG 抗体とは異なり、Fc 領域を持たないという構造的特徴から、膜結合型 TNFα を発現する免疫担当細胞に対して抗体依存性細胞傷害作用（ADCC）や補体依存性細胞傷害作用（CDC）による細胞死などの細胞傷害を引き起こさない。さらに、オゾラリズマブのマウスサロゲート抗体では、マウスコラーゲン誘発関節炎モデルにおける炎症組織への集積性が示されていることから[3]、オゾラリズマブの炎症組織への集積性が臨床的な有効性に寄与することが期待される。

本邦における臨床試験は、前開発会社であるワイス株式会社（現ファイザー株式会社）により 2008 年 12 月に開始されたが、2011 年 11 月に開発・販売権がアブリンクス社に返還された。その

後 2015 年 6 月より本邦における開発・販売権を取得した大正製薬株式会社が 2018 年 7 月から第Ⅱ/Ⅲ相試験（3000-JA）及び第Ⅲ相試験（3001-JA）を開始した。

これまで実施した臨床試験において、本剤を 4 週間隔で皮下投与したとき、メトトレキサート（MTX）併用の有無にかかわらず高い有効性及び良好な忍容性、さらには RA 患者の治療意欲の向上に繋がる速やかな効果発現及び注射部位反応の低さが確認された。以上の結果より、本剤は RA における適切な治療の継続に寄与し、更なる RA 治療満足度の向上が期待できると考え、以下の内容で医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

効能又は効果	既存治療で効果不十分な関節リウマチ
用法及び用量	通常、成人にはオゾラリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 30 mg を 4 週間の間隔で皮下投与する。

参考文献

1 住田孝之 編．関節リウマチクリニカルクエスチョン100．診断と治療社; 2014.

2 竹内勤．関節リウマチ治療における患者版T2Tリコメンデーション．リウマチ科．2011;46:297-302.

3 Coppieters K, Dreier T, Silence K, de Haard H, Lauwereys M, Casteels P,et al. Formatted anti-tumor necrosis factor alpha VHH proteins derived from camelids show superior potency and targeting to inflamed joints in a murine model of collagen-induced arthritis. Arhtritis Rheum. 2006 Jun;54:1856-66.