宮崎善仁会病院　リウマチセンターニュース

第 11 号(2023 年 2 月号 [2023/2/14 発行])

寒い日が続いておりますが、いかがお過ごしでしょうか。体を冷やさないように注意し、手洗い・うがいをしっかり行って風邪をひかないようにしましょう。「風邪は万病のもと」と言われますが、風邪をひくことでリウマチを初めとした膠原病が悪化したり、肺炎などいろいろな合併症を引き起こしたり、それに伴う体調不良でお薬が飲めなくなって、更に病気を悪化させるという悪循環を来したりします。皆さん気をつけましょう。さて、本号では、最近、関節リウマチ(RA)に対して承認されたナノゾラ®皮下注（オゾラリズマブ）のお話しをしたいと思います。

ナノゾラ®皮下注(オゾラリズマブ)について

ナノゾラ®皮下注は 2022 年 9 月 26 日に承認、2022 年 12 月 1 日新発売され、「既存治療で効果不十分な関節リウマチ」を対象疾患とした皮下注射製剤です（製造販売元：大正製薬株式会社)。RA に使用される薬剤で、生物学的製剤（bDMARDs）に分類され、本邦において 6 剤目の TNF 阻害薬に分類される薬剤です（TNF 阻害薬につきましては、既発行のリウマチセンターニュース第 6 号をご参照下さい)。ナノゾラ®はシリンジ製剤で、通常、成人にはオゾラリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 30mg を 4 週間の間隔で皮下投与します。薬価（お薬の値段）は従来の bDMARDs 同様に高いです（収載時の薬価：112,476 円[３割負担で 33,743 円])。

ナノボディとは？（図１）

ナノゾラは日本初のナノボディ®製剤です。通常、国内の抗体薬と言えば、ヒトの IgG 抗体を応用した薬剤ですが、ナノゾラは従来の抗体薬とは少し違う構造をしています。ヒト IgG 抗体は重鎖と軽鎖から成るタンパク質ですが、ラマ重鎖抗体は重鎖のみで構成され、そして、ラマ重鎖抗体の可変領域を抜き出したものをナノボディと呼びます。ちなみに、ナノボディというのは Ablynx 社の登録商標で、「VHH 抗体（variable domain of heavy chain of heavy chain antibody)」「シングルドメイン抗体」と呼ばれる事もあります。ナノボディは通常の IgG 抗体と比べて分子量が小さいため、従来なら作用できなかった部位にも作用が期待されている技術です。

ナノゾラ®皮下注(オゾラリズマブ)の構造ついて（図 1）

ナノゾラは、2 つの抗ヒト TNFα ナノボディと 1 つの抗ヒト血清アルブミンナノボディを持つ三量体構造のヒト化融合タンパク質の低分子抗体です。ナノゾラは、2 つの抗ヒト TNFαナノボディ®と 1 つの抗ヒト血清アルブミン（HSA）ナノボディ®を持つ三量体構造のヒト化融合タンパク質（低分子抗体）です。すなわち、1 つの分子で 3 つの結合部位を有する抗体で、RA の原因となる TNFα と２つの部位で結合し抗炎症作用を示し、アルブミンと結合することで、血中半減期が延長し、より長時間血中で作用できると考えられています。

ナノゾラ®皮下注(オゾラリズマブ)の有効性

ナノゾラの有効性を検証するために、国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（OHZORA 試験）が行われました。本試験は、MTX（メトトレキサート）治療にも関わらず活動性を有する RA の患者さんを対象に、MTX 併用下でナノゾラ（30mg or 80mg）の 4 週間投与とプラセボ（効果のない偽の薬）群を比較しました。主な評価項目は「投与 16 週後の 20%改善率（ACR 20%改善率)」と設定されました。その結果、投与 16 週時の ACR 20%改善率はナノゾラ 30mg：79.6%、80mg 群：75.3%、プラセボ群：37.3%とナノゾラ 30mg および 80mg 群はいずれもプラセボ群に比較し有意差をもって改善しました（いずれも P<0.001)。その他、臨床症状の改善効果、身体機能改善効果を示しました。

ナノゾラ®皮下注(オゾラリズマブ)の副作用

5%以上に認められる副作用として、上咽頭炎が報告されました。重大な副作用として、重篤な感染症：蜂巣炎（0.7%)、肺炎（0.3%）等、結核（頻度不明)、ループス様症候群（頻度不明)、間質性肺炎（2.4%)、脱髄疾患（頻度不明)、重篤なアレルギー反応（頻度不明)、重篤な血液障害（頻度不明）などが挙げられていますが、これは他の TNFα 阻害薬と同様と考えられます。

ナノゾラ®皮下注(オゾラリズマブ)の使いどころは？

ナノゾラは国内初のナノボディ製剤で、今後、他の疾患への応用も期待される技術です。近年、RA 治療薬は bDMARDs や JAK 阻害薬など、様々な製品が登場し、TNF 阻害薬も多くの製品がある中、ナノゾラがどの位置づけで使用されていくのはこれからの課題です。メリット、デメリットを考慮しながら、患者さんと最適の治療薬を話し合った上で選択することとなるかと思います。(日髙利彦)

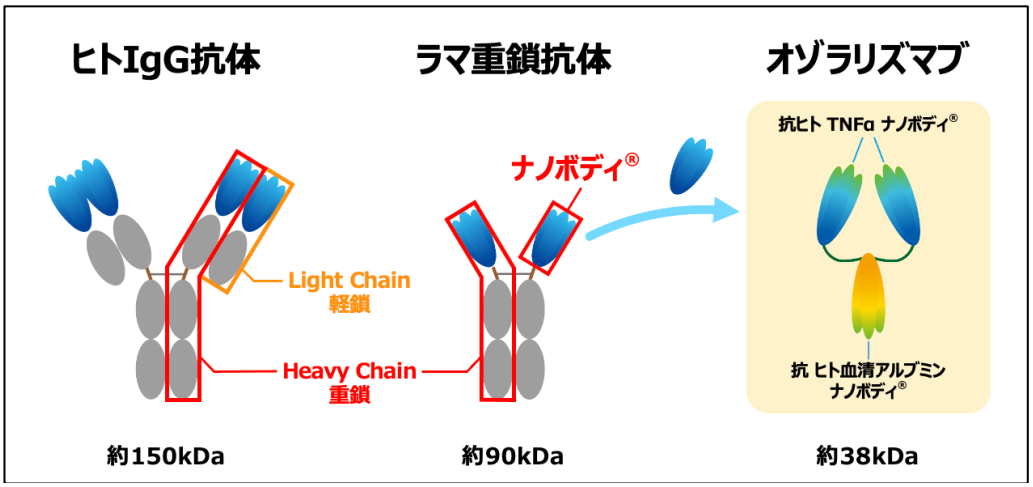

図 1　ナノボディとオゾラリズマブの構造

リウマチセンターニュースのバックナンバーの必要な方は当院の職員に気軽にお尋ね下さい.
なお, 当院のホームページでもバックナンバーを確認出来ます.
(https://www.m-zenjin.or.jp/publicity_cat/publicity_1)