




Phase II/III Results of a Trial of Anti-Tumor Necrosis Factor Multivalent NANOBODY Compound Ozoralizumab in Patients With Rheumatoid Arthritis

Tsutomu Takeuchi,¹  Masafumi Kawanishi,²  Megumi Nakanishi,² Hironori Yamasaki,²
and Yoshiya Tanaka³ 

膠原病・リウマチ内科 ジャーナルクラブ

2022/10/18 岡 秀樹

関節リウマチ治療薬「ナノゾラ[®]皮下注30mgシリンジ」の
国内製造販売承認取得のお知らせ
— 国内初のナノボディ[®]製剤 —

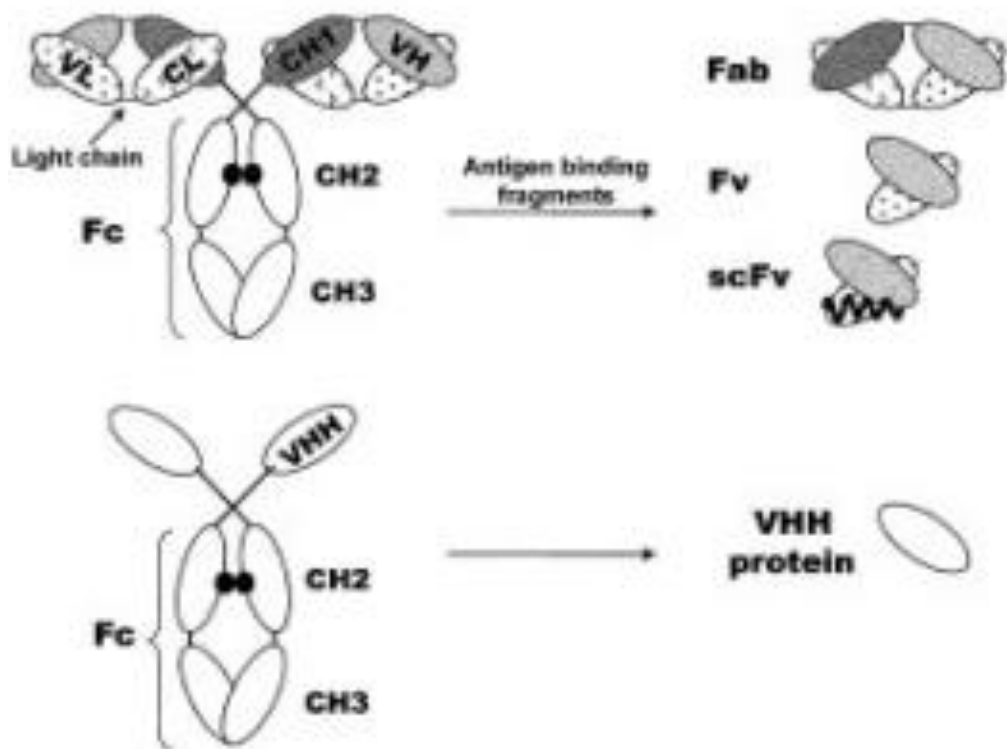
承認内容の概要

販売名	ナノゾラ [®] 皮下注30mgシリンジ
一般名	オゾラリズマブ(遺伝子組換え)
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30mgを4週間の間隔で皮下投与する。

Introduction

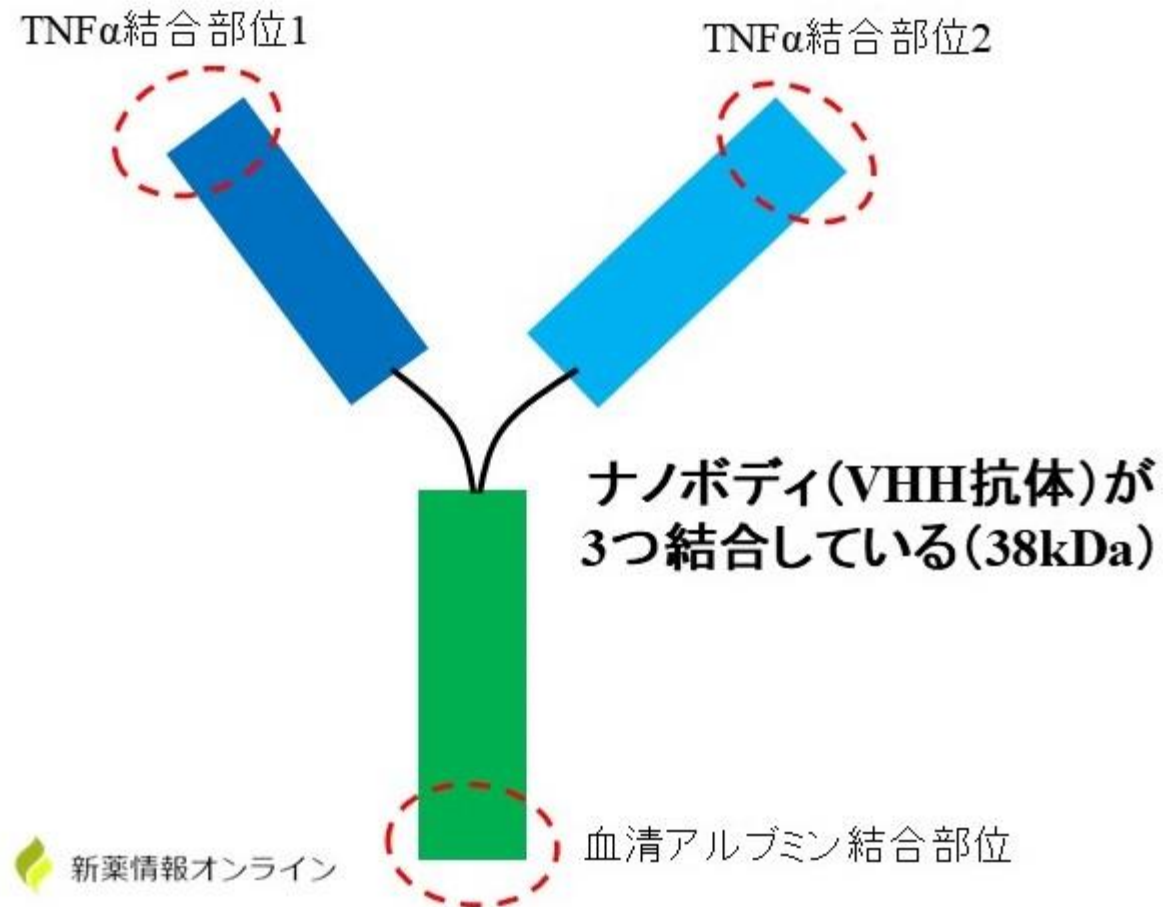
- Ozoralizumabは、2つのhumanized anti-human TNF VHH antibodiesと、1つのhumanized anti-human serum albumin (HSA) VHH antibodyからなる3量体のNANOBODY複合体、次世代のanti-TNF抗体.
- VHH抗体は、ラマやその他のラクダ科動物が自然に産生する特殊なheavy-chain antibody [variable domain heavy chain of heavy chain antibody, VHH].
- Ozoralizumabは、ヒトTNFに阻害活性を示し、Albと特異的に結合することで、TNFの作用を強力に中和し、半減期を延長する.

ナノゾラ(オゾラリズマブ)の構造



Arthritis Rheuma 2006;54(6):1856-66.

重鎖抗体の抗原結合部位(Fab部分)を分離したものをナノボディと呼ぶ (Ablynx社).



新薬情報オンライン

[ナノゾラ\(オゾラリズマブ\)の作用機序・特徴【関節リウマチ】 - 新薬情報オンライン \(passmed.co.jp\)](http://passmed.co.jp)

Patient and method

[Design]

- 抗TNF, 多価NANOBODY, ozoralizumabのRA患者における第II/III相試験
- multicenter, randomized, placebo-controlled, parallel-group confirmatory trial
- Period A : 24週まで盲検化 (2018/9~2020/3)
30mg, 80mg, PBOを2:2:1で割り付け, 4週毎sq, MTX併用(6-16mg)
16週にearly escape基準(改善が20%未満なら用量up)
- Period B : その後, 28週の非盲検化(30mg, 80mgを1:1で割り付け)
- 日本国内の78施設

Patient and method

[Patient]

➤ Inclusion Criteria

MTX-IRのACR/EULAR 2010のRA分類基準を満たす20～75歳の日本人を対象.

- Active RA (TJC68スコア \geq 6, SJC66スコア \geq 6, hsCRP \geq 0.6 mg/dl or ESR \geq 28 mm/時)
- ベースライン診察の12週間前にMTX治療を受けている
- 少なくとも6週間前にMTX用量(6～16 mg/週)に変化がない

➤ Exclusion Criteria

胸部X線で悪性腫瘍, 感染症, 間質性肺炎を示唆する異常所見がある

Patient and method

[Outcomes]

➤ 主要評価項目

①16週のACR20 response rate, ②24週のSHS(Sharp/van der Heijde score)の変化(Δ SHS)

ベースラインおよび24週目にX線を撮影.

骨びらんと関節狭窄化 (JSN)は, 盲検化された2名の放射線技師が中央で評価.

構造的進行の評価は Δ SHS を用い, 非進行 (Δ SHS \leq 0), 寛解 (Δ SHS \leq 0.5), Δ SHSが最小検出可能な変化 (SDC).

本試験では, 24週目のSDCは1.0.

➤ 副次評価項目

ACR50/70 response rate, DAS28-CRP, PtGA, pain VAS, SDAI, Boolean寛解, HAQなど

Patient and method

[安全性の評価]

有害事象，体重，バイタルサイン，臨床検査値を評価.

免疫原性の評価では，初回投与時，8週目，24週目に抗Ozoralizumab抗体およびOzoralizumab中和抗体を測定.

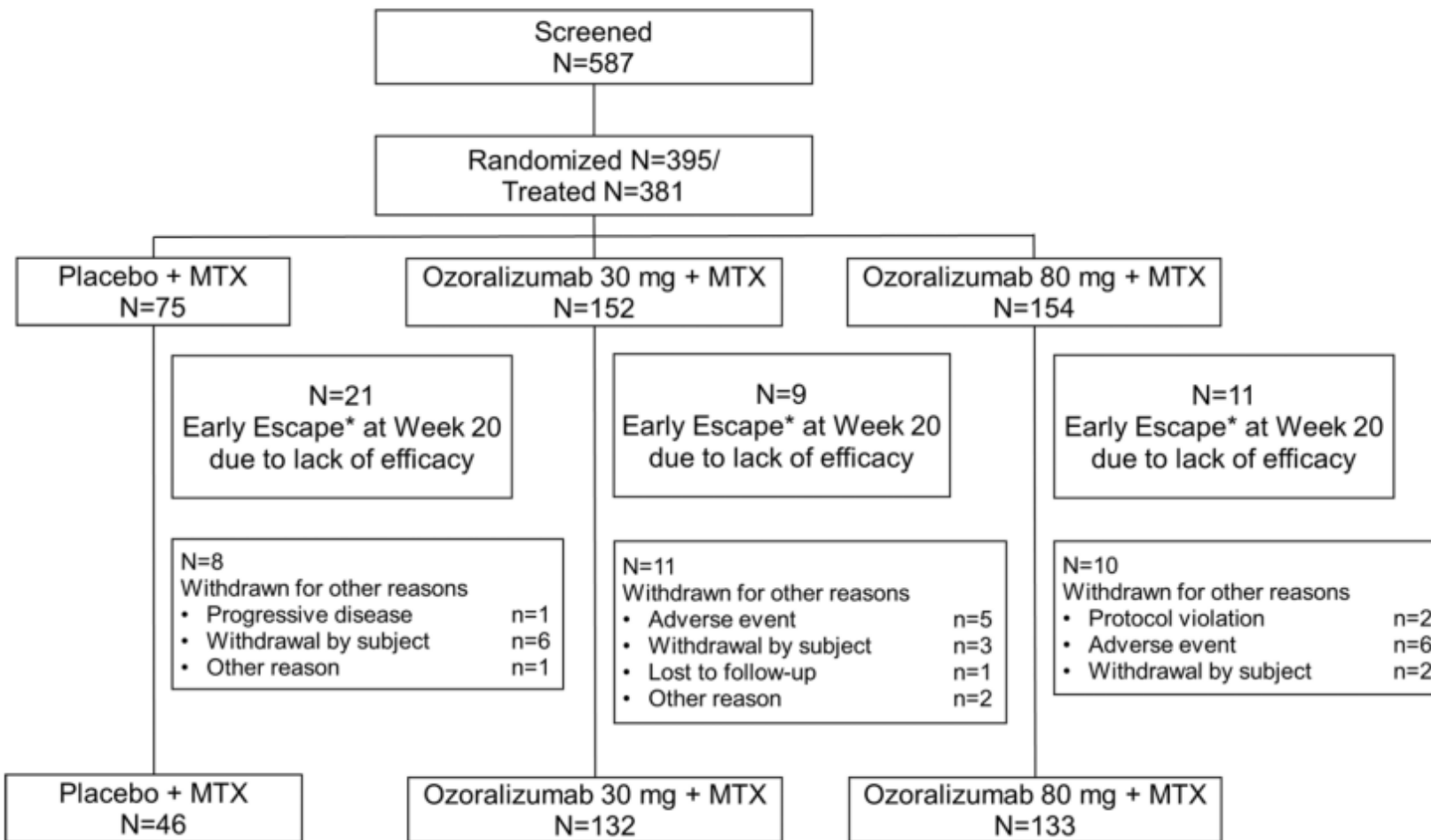
Patient and method

[Statistics]

- サンプルサイズ (30mg, 80mg : n = 148, PBO : n = 74)は, 第II相試験の結果に従って算出.
- 30mg群, 80mg群, PBO群のACR20 response rate(primary outcome) はそれぞれ66%, 66%, 40%と推定.
- 30mg群, 80mg群, PBO群の割付比率は2 : 2 : 1, 両側有意水準 2.5%, 検出力 90%, 脱落率および除外率は10%と推定.
- ACR20 response rate (16週) は, TNFi使用歴を層別化因子としてCochran-Mantel-Haenszel検定.
- Δ SHS (24週目) はベースライン値およびTNFi使用歴を共変量とした共分散分析.
- closed testing procedureを用いて多重性の調整を行った.

Result

Patient flow



早期離脱

PBO 21例
30mg群 9例
80mg群 11例

早期離脱以外の理由を中止 29名

24週目までの全体の継続率 92.4%

Result

両群に大きな差はなし

Table 1. Demographic characteristics and disease status of the patients at baseline assigned to receive MTX and either placebo, ozoralizumab 30 mg, or ozoralizumab 80 mg (full analysis set)*

	Ozoralizumab			Total (n = 381)
	Placebo (n = 75)	30 mg (n = 152)	80 mg (n = 154)	
Sex, female, no. (%)	57 (76.0)	105 (69.1)	123 (79.9)	285 (74.8)
Age, years	54.3 ± 12.1	54.8 ± 11.2	55.5 ± 10.9	55.0 ± 11.2
Age <65 years, no. (%)	56 (74.7)	119 (78.3)	116 (75.3)	291 (76.4)
Weight, kg	58.4 ± 13.5	60.0 ± 12.8	57.6 ± 11.6	58.7 ± 12.5
Disease duration, years	7.6 ± 7.4	6.8 ± 6.4	7.8 ± 7.5	7.4 ± 7.1
MTX dosage, mg/week	10.2 ± 3.0	10.0 ± 2.9	10.1 ± 2.7	10.1 ± 2.8
Glucocorticoid use, no. (%)	37 (49.3)	62 (40.8)	64 (41.6)	163 (42.8)
DAS28-CRP	5.1 ± 1.0	5.2 ± 1.1	5.1 ± 0.9	5.1 ± 1.0
DAS28-ESR	5.8 ± 1.0	5.9 ± 1.0	5.8 ± 0.9	5.8 ± 1.0
TJC68	15.5 ± 9.6	16.6 ± 8.8	15.6 ± 8.9	16.0 ± 9.0
SJC66	13.2 ± 8.5	13.8 ± 7.2	12.8 ± 6.4	13.3 ± 7.2
SHS	32.2 ± 50.2	25.0 ± 30.9	27.6 ± 37.4	27.5 ± 38.0
Erosion score	17.8 ± 28.0	14.2 ± 16.4	15.2 ± 18.8	15.3 ± 20.1
JSN score	14.5 ± 23.1	10.7 ± 15.5	12.4 ± 19.4	12.1 ± 18.8
hs-CRP level, mg/dl	1.3 ± 1.7	1.6 ± 2.0	1.3 ± 1.8	1.4 ± 1.9
ESR, mm/hour	36.4 ± 17.3	40.3 ± 22.3	38.6 ± 20.6	38.8 ± 20.7
Seropositive RA, no. (%)†	64 (85.3)	140 (92.1)	136 (88.3)	340 (89.2)

平均罹病期間 7.4年

DAS28-CRP 5.13

平均SHSスコア 27.46

seropositive 89.2%

PSL使用率 42.8%

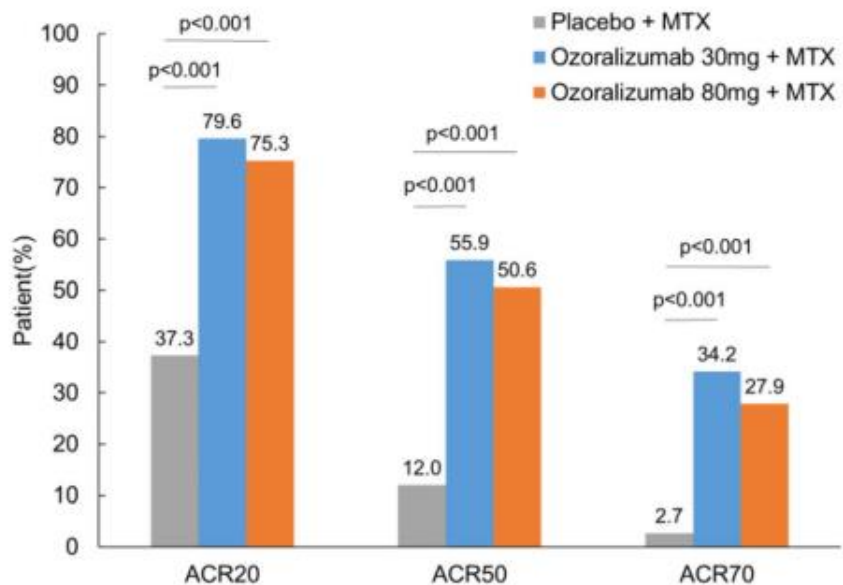
Result

主要評価項目：ACR20 response rate はPBO群に比べ、ozoralizumab群で有意に高い (30mg, 95% CI 28.7-53.7; $P < 0.001$).

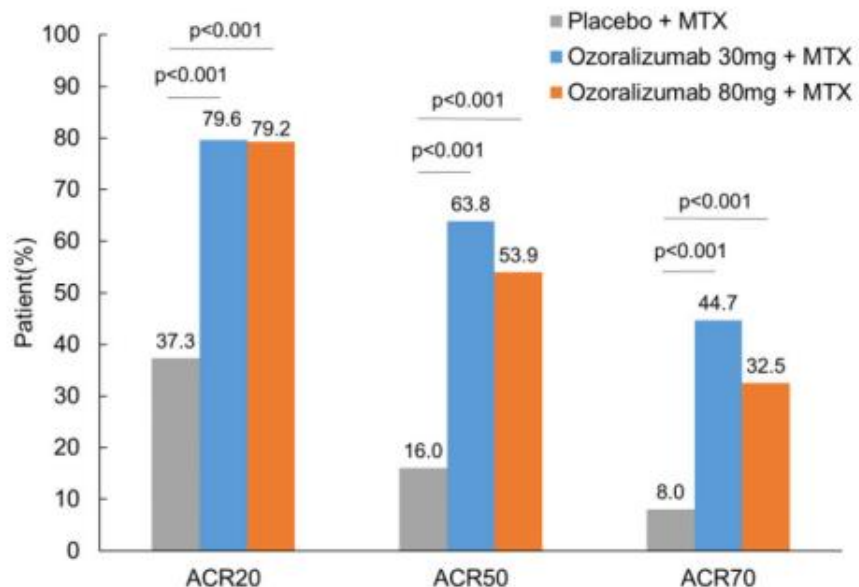
[16週]

[24週]

A



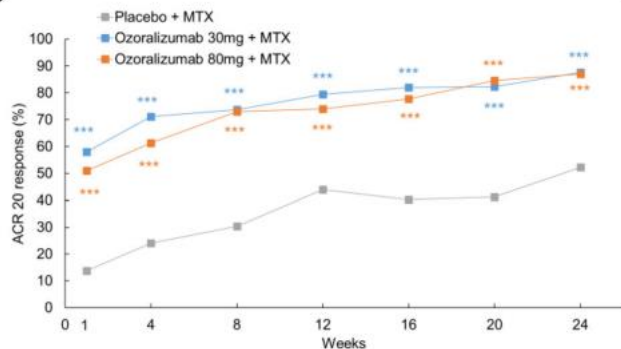
B



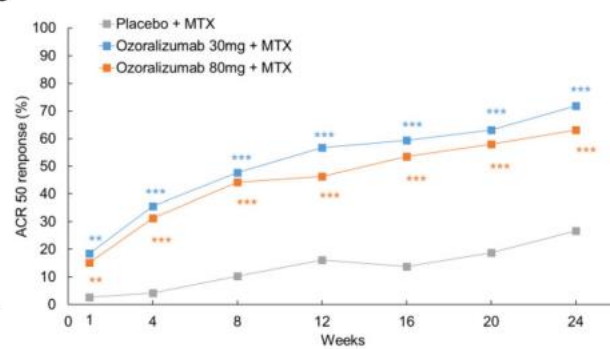
◆ ACR20でPBO群が37.3%で反応

◆ 30mgと80mgで効果は同等

C



D



Ozoralizumab群のACR 20は、1週目から反応しており、4週目で横ばいになる。

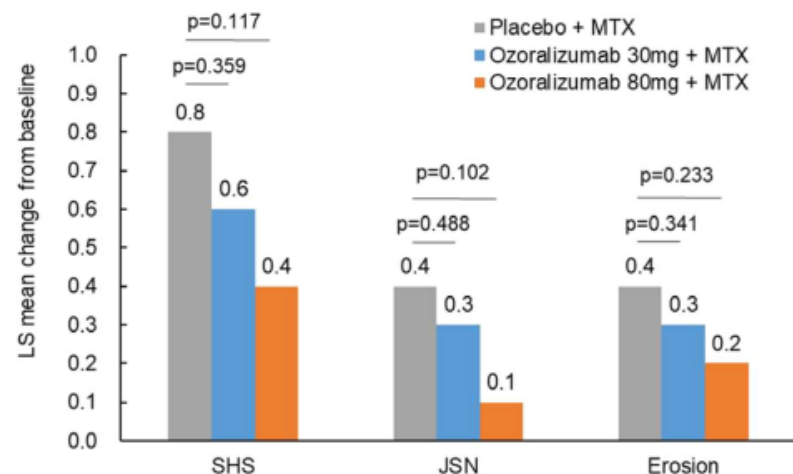
Result

主要評価項目：24週の Δ SHSでは，Ozoralizumab群はstructural non progressionの割合が多い (56% vs 73%, $P=0.010$)

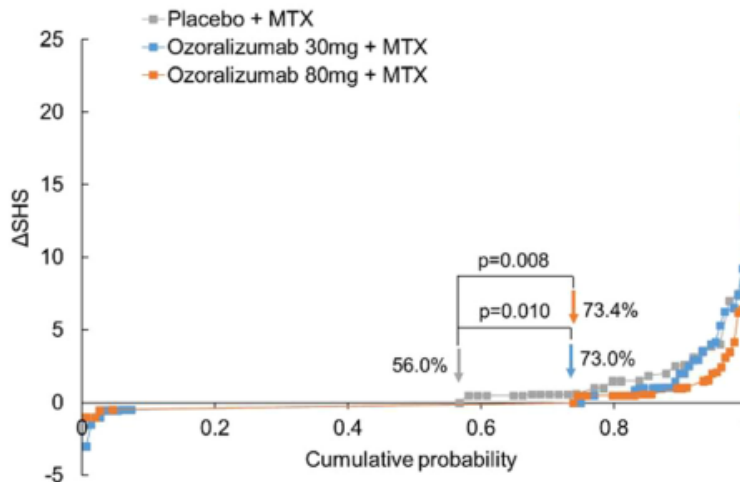
[24週]

[24週]

A



B

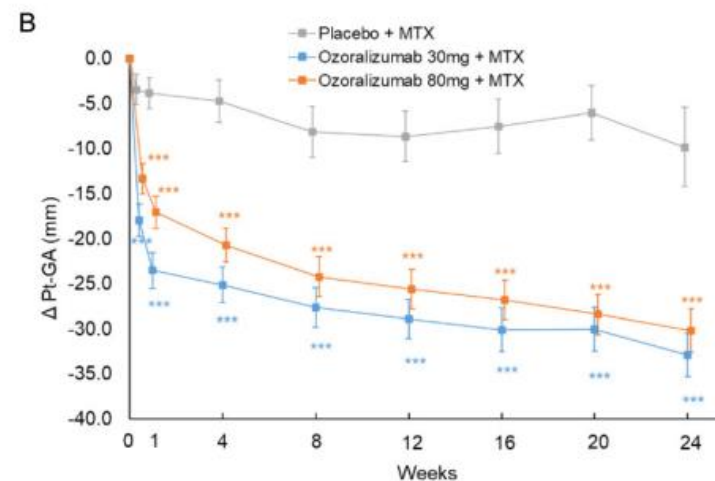
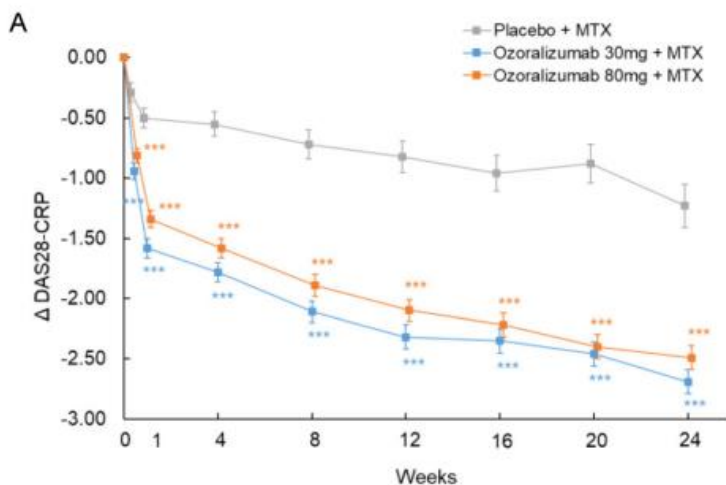


SHSのベースラインからの変化量 (LSM change)は，PBO群 0.8，30mg群 0.6，80mg群 0.4
30mg群ではPBO群に比べ変化量が少ない傾向($P=0.359$ ，有意差なし)。

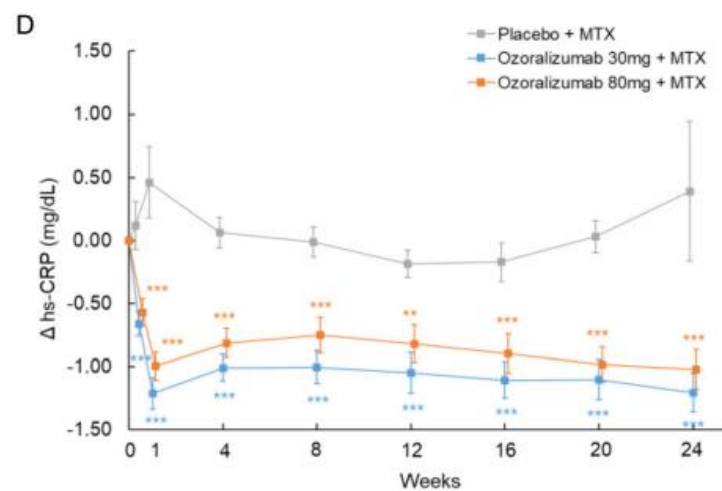
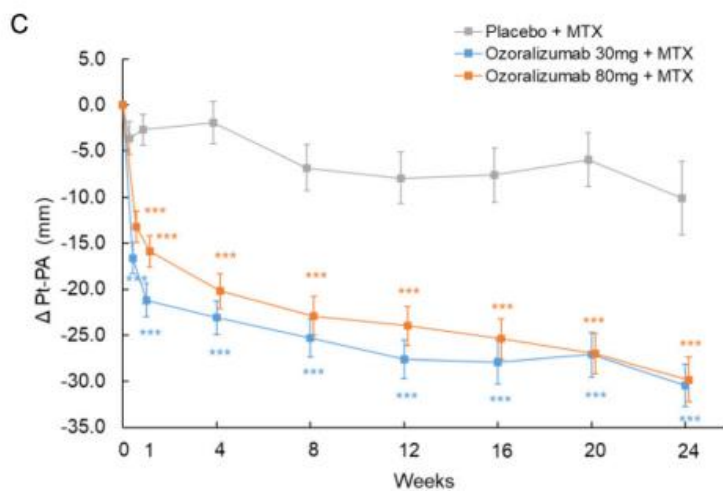
SHSスコアの変化 (Δ SHS)は，24週目までのstructural non progressionの割合は，PBO群 56.0%，
30mg群 73.0%，80mg群 73.4%と有意差あり($P=0.010$)

Result

副次評価項目



DAS28-CRPやpatient global assessmentもozoralizumab群で有意に改善



SDAI, Boolean寛解,
HAQ DI scoreなども
同様の傾向

Patient's pain assessmentやCRPもozoralizumab群で有意に改善

Result

AE発生率は、PBO群 62.7%，30mg群 76.3%，80mg群 72.1% (各群間で有意差なし).
副作用は軽度から中等度が大半. 重症は稀 (2.7%).

安全性

Table 2. Summary of safety through week 24 in patients receiving methotrexate and either placebo, ozoralizumab 30 mg, or ozoralizumab 80 mg*

	Placebo (n = 75)	Ozoralizumab	
		30 mg (n = 152)	80 mg (n = 154)
AE	47 (62.7)	116 (76.3)	111 (72.1)
Adverse drug reactions	14 (18.7)	42 (27.6)	39 (25.3)
AE leading to death	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)
Other serious AE except death	2 (2.7)	4 (2.6)	4 (2.6)
AE leading to discontinuation	1 (1.3)	5 (3.3)	6 (3.9)
AE leading to suspension or a dose reduction of the study drug	2 (2.7)	8 (5.3)	11 (7.1)
Intensity			
Mild	42 (56.0)	101 (66.4)	101 (65.6)
Moderate	8 (10.7)	35 (23.0)	29 (18.8)
Severe	2 (2.7)	3 (2.0)	5 (3.2)
AEs of special interest			
Infections and infestations	28 (37.3)	64 (42.1)	62 (40.3)
Serious infection other than tuberculosis	2 (2.7)	7 (4.6)	3 (1.9)
Tuberculosis	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)
HZ	0 (0)	2 (1.3)	3 (1.9)
Malignant tumors	0 (0)	1 (0.7)	1 (0.6)
ILD	0 (0)	2 (1.3)	1 (0.6)
Injection site reaction	1 (1.3)	3 (2.0)	2 (1.3)

副作用は感染症が最も高い発現率.

死亡はOzoralizumab 80mgで播種性結核の1例.

重篤な合併症,

オゾラリズマブ30mg群では4例

(2.6%, 骨盤骨折, 糖尿病, 肺腺癌, 間質性肺疾患)

オゾラリズマブ80mg群では4例

(2.6%, 卵巣癌/子宮癌, 腎膿瘍, 小脳出血, ILD)

中和抗体陽性は、30mg群 2例 (1.3%), 80mg群 4例 (2.6%)

Discussion

- PBO群とOzoralizumab群のACR responseの差は，低用量のMTX (6~8mg) で実施された日本人を対象とした過去のTNFi試験 (GO FORTH, J-RAPID) と同等以上の反応が得られた.
- 本試験は3日目から，身体的(HAQ, PtGAなど)，臨床的(DAS28-CRP, SDAIなど)，生化学(CRP, ESRなど)が改善した. 早期に反応したのは，VHH抗体の分子量が低く，組織への浸透性が早いことや，RAではAlbが炎症組織に蓄積することからAlb結合能を持つ特性が関与している.
- SHS scoreのベースラインからの変化が，Ozoralizumab群とPBO群で有意差を示せなかったことは，他のTNFi試験と比較してPBO群の変化が少なかった. しかし，structural non progression (Δ SHS ≤ 0)の割合がOzoralizumab群で有意であり，関節破壊の進行抑制を示した.

Discussion

- 少数だがTNF製剤が二次無効になった例も含まれており， Ozoralizumabが効果を示しておりこの特徴的な構造が寄与している可能性がある.
- Ozoralizumab抗体は30mg群で28.3%， 80mg群で26.6%で30mgの方が高いが， 16週のACR20 response rateは30mg群で81.4%， 80mg群で67.5%なので抗体が影響を及ぼす可能性は限定的.
- 本試験で報告された結核を含む重篤な感染症の頻度は， 日本人集団のIFX， ETN， ADA， GLMなどの他のTNFiと一致.

Discussion

➤ Limitation

サンプルサイズが少ない

日本人特有の遺伝的，環境的，医学的背景

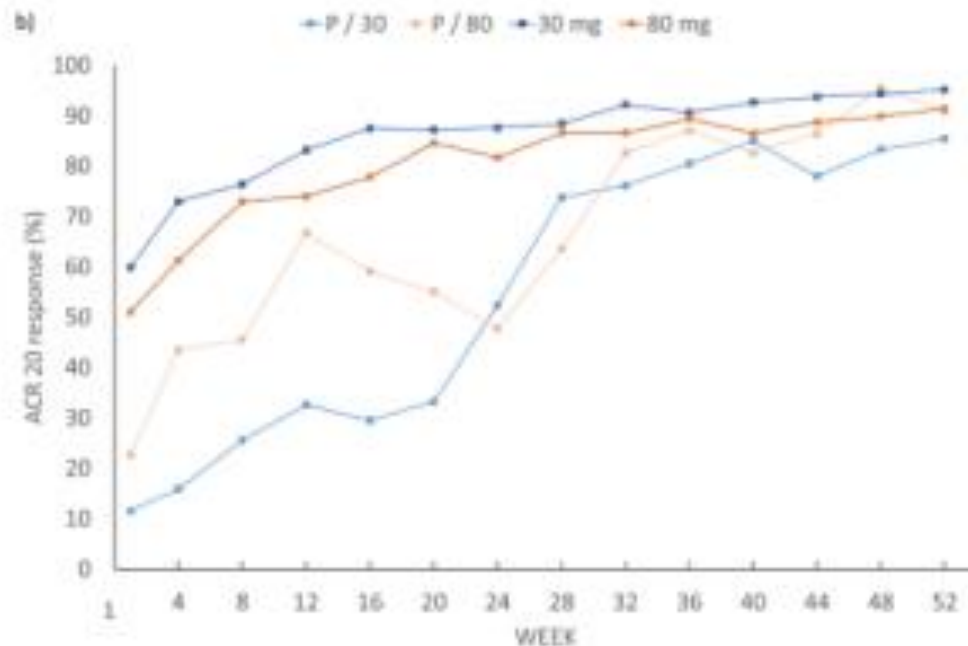
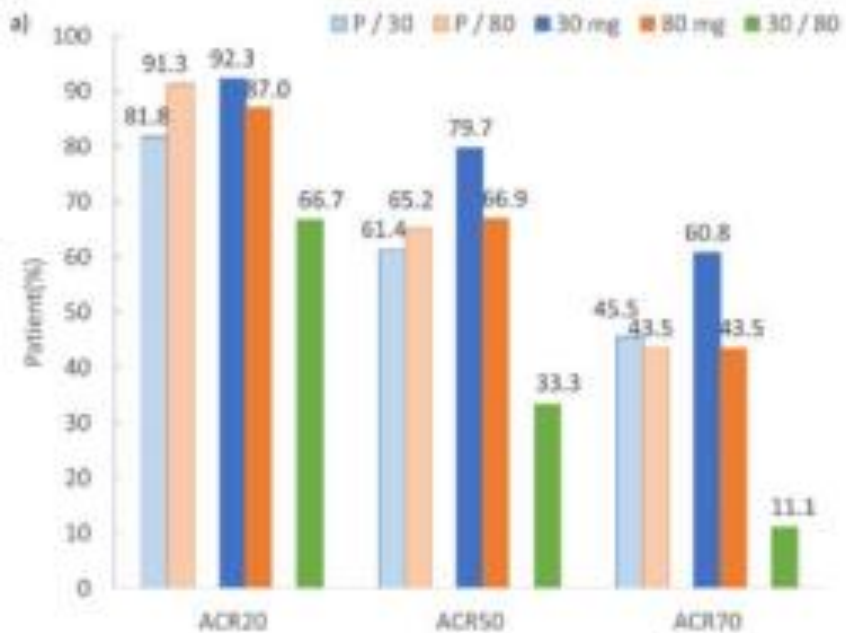
active control試験ではないので，既知のBio製剤と比較ができない

active RAの基準に骨びらんを入れてないので，X線の進行評価が困難

Original Article

Efficacy and safety of the anti-TNF multivalent NANOBODY® compound ozoralizumab in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: A 52-week result of a phase II/III study (OHZORA trial)

ACR20/50/70は52週目まで良好を維持 安全性も他のTNF製剤と同等



52週目のACR20 response rate : P/30mg群 81.8%, P/80mg群 91.3%, 30mg群 92.3%, 80mg群 87.0%, 30/80mg群 66.7%

安全性 : 死亡を除く重篤な有害事象は, 30mg群 8.4%, 80mg群 5.8%, 30/80mg群 11.1%

重篤な感染症は, P/80mg 8.7%, 30mg 4.9%, 80mg 3.9%, 30/80mg群(2/9例) 22%

中和抗体陽性の中で, 疾患の進行による投与中止例はなかった.

OzoralizumabのMTX非併用での有効性と安全性を検討した研究

P : active RA without MTX(4つ以上の腫脹・圧痛関節あり, CRP \geq 0.4)

I : Ozoralizumab 30mg

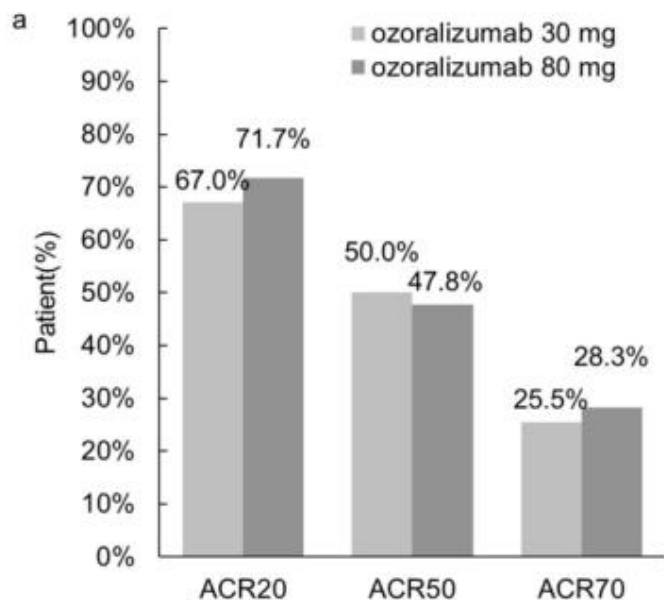
C : Ozoralizumab 80mg

O : 24週と52週のACR 20/50/70, DAS28-CRPなど

52週での継続率は有害事象とRAの進行で約70%。
これまでのMTX非併用のTNF製剤の研究よりもやや低い

抗ozoralizumab抗体産生は、30mg群と80mg群でそれぞれ全試験期間を通じて44例 (46.8%), 18 (39.1%)で観察。
中和抗体は、30mg群では全試験期間を通じて26例 (27.7%)に認められ、一部の陽性患者ではOzoralizumabの効果が減少した(ADAと同等)。

[24週]



[52週]

