

NEW ソレンシアTM
フルネボトマブ

変形性関節症の (OA:Osteoarthritis) 疼痛管理は 新たなステージへ



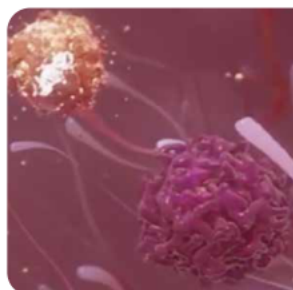
世界初*・唯一の抗NGFモノクローナル抗体製剤

*2022年11月現在。猫用変形性関節症の鎮痛剤として。

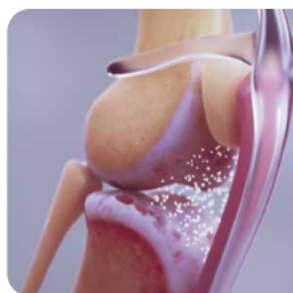
zoetis

ソレンシアのターゲット^{※1}： 痛みの伝達に重要な神経成長因子 (NGF)

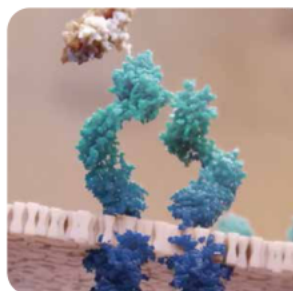
..... 痛みの伝達におけるNGFの役割とは？



OA疼痛には、プロスタグランジンや、傷害を受けた組織から放出されるNGFなど、様々な因子が関与しています。



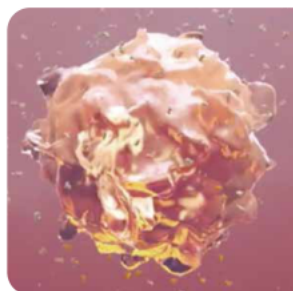
OA関節の滑液において、
NGF量が上昇しています。



放出されたNGFが末梢神経終末に存在する受容体(TrkA^{*})に結合すると、細胞シグナルが伝達され、局所における痛みの感度が高まります。



その後、NGF-TrkA複合体は神経細胞内に取り込まれて細胞体へ移動し、神経の機能を変化させ、痛みの感度をさらに高めます。(中枢性感作)

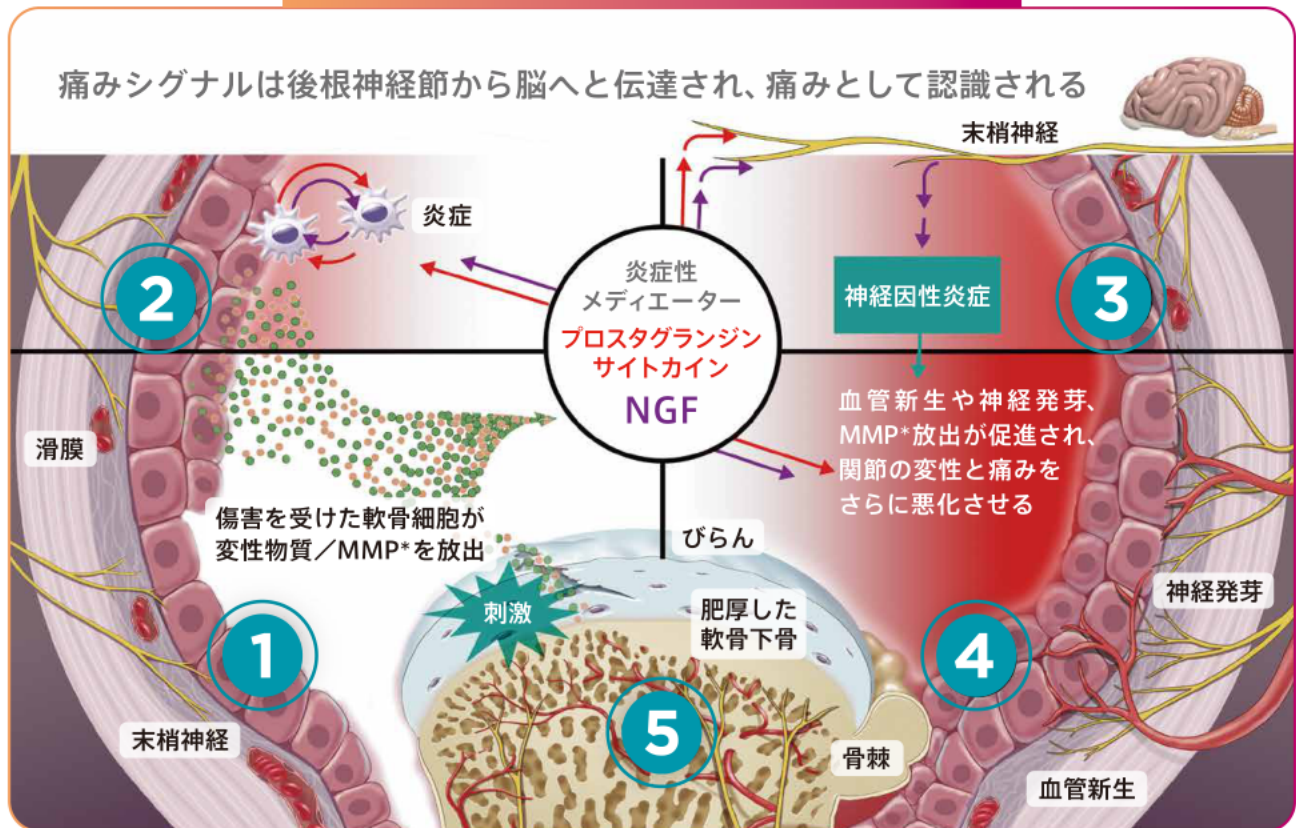


NGFは炎症細胞上のTrkAにも結合し、炎症性メディエーターとさらなるNGFの放出を促進し、痛みと炎症の悪循環を引き起こします。

*TrkA: トロポミオシン受容体キナーゼ A

ソレンシアはNGFがOAの関節に及ぼす影響を軽減します ※1※2※3

OAにおける痛みと炎症のサイクル



*MMP=マトリックスメタロプロテアーゼ

- ① 傷害を受けた軟骨細胞が、炎症性メディエーター (NGFを含む) や変性物質、MMPを放出します。
- ② これらの物質は滑膜炎を誘発し、炎症細胞などからさらなる炎症性メディエーター (プロスタグランジン、サイトカイン、**NGF**など) が放出されます。
- ③ これらの炎症性メディエーターによって末梢神経が活性化され、**痛みとして認識**されます。
- ④ また、**NGF** は関節内の末梢神経からの炎症性メディエーターの放出も促します。これにより「**神経因性炎症**」と言われるさらなる炎症が引き起こされます。**神経因性炎症とNGFの働きにより血管新生や神経発芽が促進され、関節の感度をさらに上昇させます。**
- ⑤ このサイクルが繰り返されることで、**関節の変性と痛みをさらに悪化**させます。

変形性関節症(OA)は 猫の最も一般的な運動器疾患です

猫のOAは罹患率が高く、診断・治療率が低い疾患

OAによる疼痛は、慢性疼痛の中でも最も患者数の多い疾患の1つです。近年の報告によると、1歳以上*1で約**74%***4、12歳超で**90%***5の猫にOAが存在すると報告されています。

しかし、動物病院でOAの疑いがある、またはOAと診断され、治療されている猫は約**2.3%***2です。

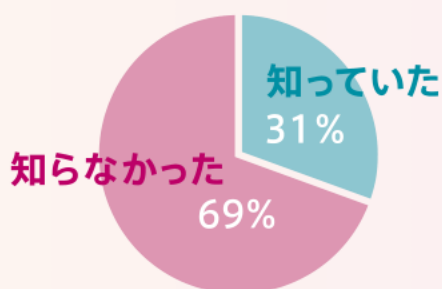
*1 n=101、年齢の中央値;9.78±5.77歳

*2 動物病院に勤務する獣医師を対象としたオンライン調査、n=200名、2021年7月、ゾエティス・ジャパン(株)調べ、(株)Zpeer実施

猫のOAは臨床徴候が分かりにくい疾患

約**40%**の猫にOAの臨床徴候が認められる*1との報告もありますが、犬と比べて猫のOAの徴候は分かりにくいため、**飼主さまが気付かないことも多い**疾患です。しかしOAに伴う痛みを放置すると、日常動作が制限されるだけでなく、OAがさらに悪化する恐れがあるため、**早期に痛みをやわらげ身体機能を維持・改善することがOAの治療の成功の鍵**となります。

猫の関節炎についての認知度



飼主さまの約**70%***3が猫に関節疾患があることを知りませんでした。

【飼主さまが猫のOAに気づきにくい理由】

- 猫が高齢になったため、活動量が減ったと思ってしまう
- ももとの性格からあまり動かないと思ってしまう

*3 猫の飼主を対象としたオンライン調査、n=800名、2022年9月、ゾエティス・ジャパン(株)調べ、マイボイスコム(株)実施



ソレンシアは猫のOA疼痛管理を新たなステージへ！



有効性

初回投与後に
約7割の猫で
疼痛を緩和
(プラセボ群との有意差あり)



安全性

NSAIDsとは
作用機序が異なり、
**肝臓・腎臓・胃腸への
影響が最小限**



利便性

1回の注射で1ヵ月間、
疼痛を緩和
毎日の投薬ストレスから
飼主さまを解放します



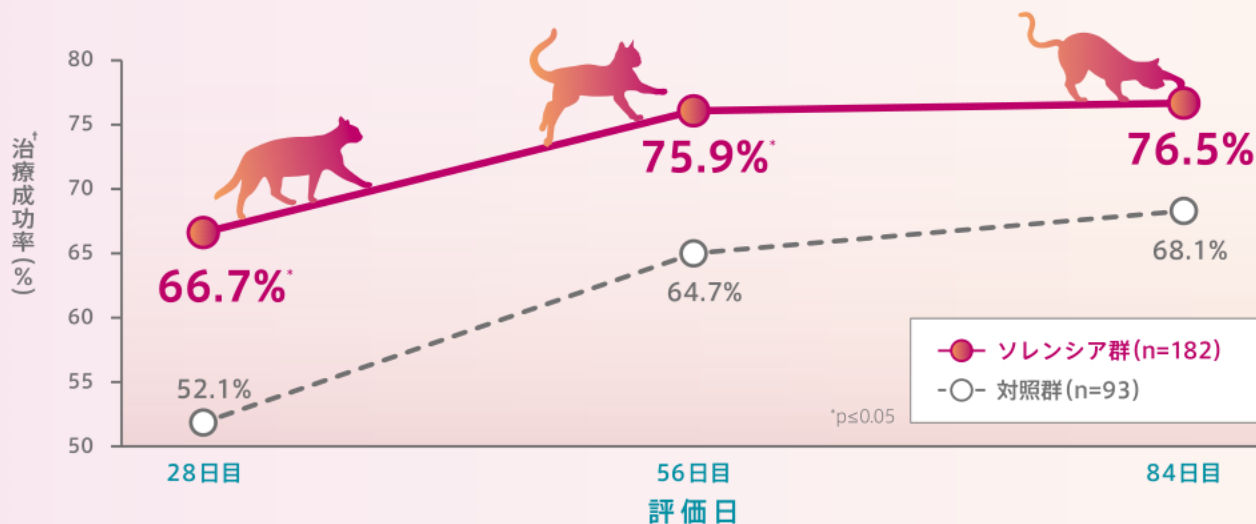
有効性

初回投与後に約7割、2回目投与後に約8割の猫で治療成功

米国臨床試験・結果

0日目と比較して総CSOMスコアが2以上減少した割合(治療成功率[†])

[†]: CSOMの治療成功率の逆変換最小二乗平均値で示した



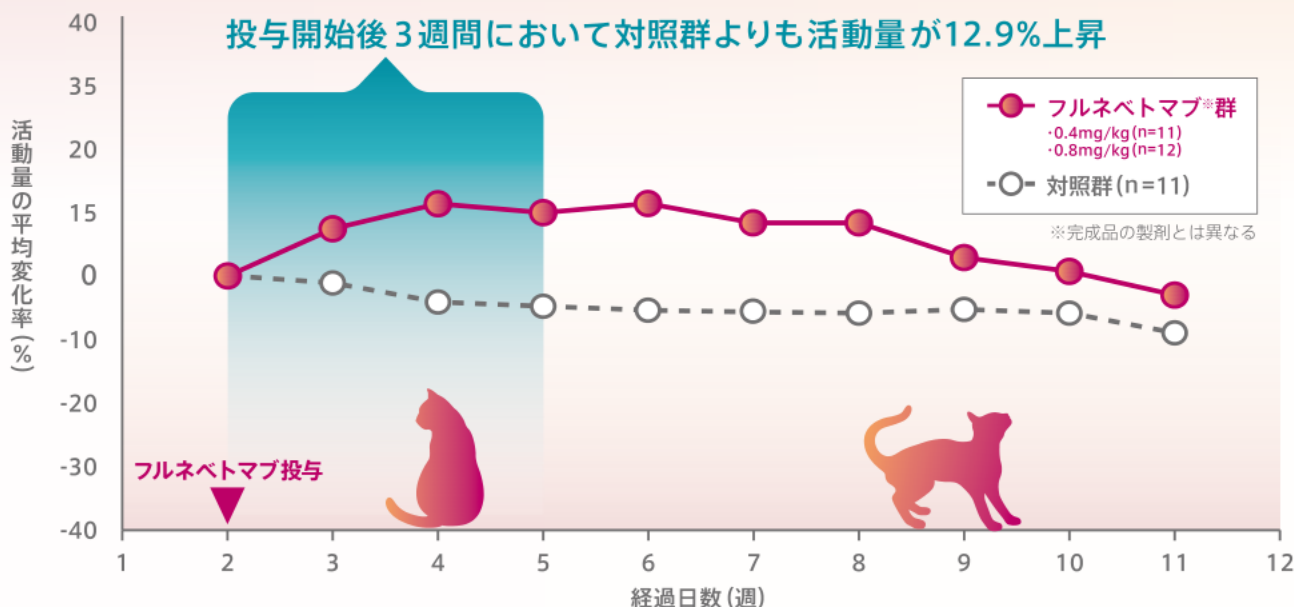
CSOM(Client-Specific Outcome Measures)はOA疼痛や疼痛治療の効果を測るために用いられるツールで、痛みが各動物に及ぼす影響、特に活動レベルや社交性、生活の質などを評価するものです。

出典: 申請資料

OA疼痛に苦しむ猫の活動量を改善

予備試験・活動量モニターの結果

投与開始後3週間において対照群よりも活動量が12.9%上昇



出典: Gruen ME, Thomson AE, Griffith EH, et al. A feline-specific anti-nerve growth factor antibody improves mobility in cats with degenerative joint disease-associated pain: a pilot proof of concept study. J Vet Intern Med. 2016;30(4):1138-1148.

申請資料



安全性

長期的な治療が可能に

ソレンシアは、最大実投与量の5倍量で最長6ヵ月間の安全性が確認されました。

ステージ1・2の慢性腎臓病の猫でも使用可能

臨床試験では、IRISステージ1及び2の慢性腎臓病の猫においても、高い忍容性が認められました。

他の薬剤と併用可能

臨床試験では、抗寄生虫薬、ワクチン、抗菌剤、栄養補助剤などとの相互作用は認められませんでした。

免疫原性の発現リスクは非常に低い

有効性評価を実施した臨床症例259頭中4頭(1.5%)で抗フルネボトマブ抗体陽性でした。

出典：申請資料

最大実投与量の5倍量で6ヵ月間の安全性を確認

対象動物安全性試験

動物種	頭数	投与経路/回数	投与量(mg/kg)	観察項目
猫 180～ 270日齢	各群 8頭	皮下投与 4週間隔で 計6回	2.8 (最大実投与量) 8.4 (3倍量) 14.0 (5倍量)	・臨床観察 ・身体検査 ・神経学的検査 ・投与部位反応 ・体重 ・飼料摂取量 ・血液学的検査 ・血液生化学検査 ・凝固検査 ・尿検査 ・剖検肉眼所見 ・病理組織学的検査

出典：申請資料

両群間で臨床的に意味のある差は認められなかった

米国臨床試験(3ヵ月間)における安全性評価

試験期間中にソレンシア群で2%超の頻度で報告された有害事象の発現頭数とその割合

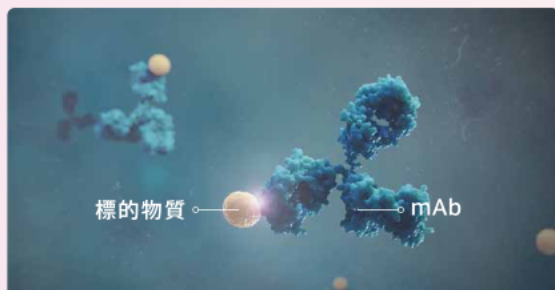
		ソレンシア群 n=182 頭数(割合)	対照群 n=93 頭数(割合)			ソレンシア群 n=182 頭数(割合)	対照群 n=93 頭数(割合)
消化管障害	嘔吐	24(13.2%)	10(10.8%)	皮膚・ 皮膚付属器障害	皮膚炎及び湿疹	11(6.0%)	1(1.1%)
	下痢	12(6.6%)	5(5.4%)		脱毛症	10(5.5%)	2(2.2%)
	歯肉障害	5(2.7%)	0(0.0%)		掻痒症	7(3.8%)	0(0.0%)
	歯の疾患	4(2.2%)	2(2.2%)		皮膚障害NOS	6(3.3%)	1(1.1%)
腎及び尿路障害	腎機能不全	12(6.6%)	4(4.3%)		皮膚病変NOS	5(2.7%)	0(0.0%)
	尿異常	8(4.4%)	2(2.2%)		細菌性皮膚感染	4(2.2%)	1(1.1%)
全身障害	食欲不振	12(6.6%)	4(4.3%)	筋骨格障害	跛行	8(4.4%)	2(2.2%)
	嗜眠	11(6.0%)	3(3.2%)	適用部位障害	注射部位疼痛	7(3.8%)	4(4.3%)
	脱水	8(4.4%)	0(0.0%)	精神障害	異常行動	7(3.8%)	1(1.1%)
	体重減少	6(3.3%)	5(5.4%)	分類不能事象	分類不能な有害事象	6(3.3%)	3(3.2%)
				耳及び迷路障害	外耳炎	4(2.2%)	0(0.0%)
				眼障害	眼障害NOS	4(2.2%)	3(3.2%)

1頭の猫で同じ事象が複数回発現した場合は、最初の発現のみを集計した
跛行は新たな跛行または以前の跛行の悪化を示した場合
NOS(Not Otherwise Specified)：特定不能

出典：申請資料

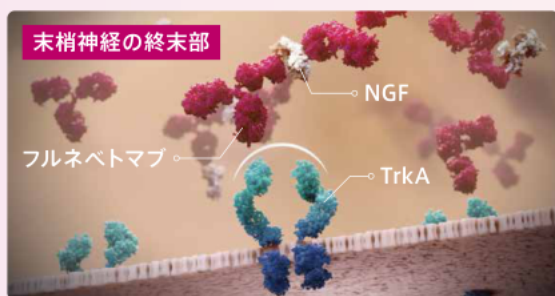
抗NGFモノクローナル抗体は、 非ステロイド系抗炎症剤 (NSAIDs) とは 作用機序が異なります

フルネベトマブはモノクローナル抗体(mAb)



- 有効成分はタンパク質。
- 疾患に関連する物質を標的とし中和します。

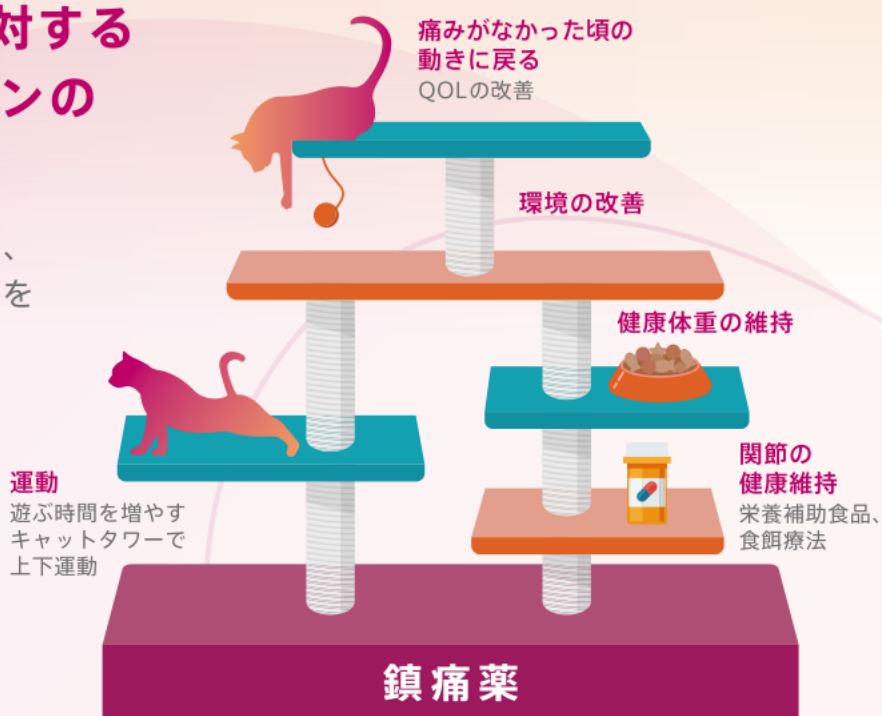
フルネベトマブはNGFに結合し、NGFと受容体(TrkA)の結合を阻害します



- フルネベトマブはTrkAに結合できるNGFを減少させます。
- TrkAの活性化が抑制され、NGF介在性の細胞シグナルが減少します。
- これにより、感作されていた神経細胞は元の状態に戻ります。

疼痛管理はOAに対する 複合的な治療プランの 基盤となります

疼痛管理から始めることで、
その他の補助的治療の効果を
最大限に引き出せます。



NEW ソレンシアTM フルネベトマブ



Ⓔ 動物用医薬品 要指示 指定

- **有効成分**：フルネベトマブ (Frunevetmab)
- **効能・効果**：猫：変形性関節症に伴う疼痛の緩和
- **用法・用量**：フルネベトマブとして体重1kgあたり**1mg**を基準量として、1ヵ月に1回、皮下投与する。1回の投与にバイアルの全量(1mL)を使用する。

猫の体重	投与本数
2.5 – 7.0kg	1本
7.1 – 14.0kg	2本

※体重7kgを超える猫に対しては2本のバイアルの全量を1本のシリンジに吸引して1回で投与する。

ワクチンを同時に投与する場合は、ソレンシアの投与部位とは別の部位に投与すること。
薬液を強く振ったり、泡立ったりしないこと。

- **保存方法**： 2～8℃の冷蔵、遮光で保存する。
凍結は避けること。

 1回使い切りであるため、残った溶液を
その後の投与に使用しないこと。

対象動物の使用制限等※3

次の動物には投与しないこと。

- 12ヵ月齢未満の猫
- 体重2.5kg未満の猫
- 交配予定の猫及び妊娠・授乳中の猫
[胎子の神経系の発生にNGFが関与しているため]
- 本剤の成分に過敏症の猫

実際の処方にあたっては
添付文書をご確認ください。



[参考文献]

※1. Enomoto M, Mantyh PW, Murrell J, et al. Anti-nerve growth factor monoclonal antibodies for the control of pain in dogs and cats. Vet Rec. 2019;184(1):23.
 ※2. Fusco, Mariella, et al. "Degenerative joint diseases and neuroinflammation." Pain Practice 17.4 (2017):522-532. ※3. ソレンシア添付文書 ※4. Taro Kimura, et al. Retrospective Radiographic Study of Degenerative Joint Disease in Cats: Prevalence Based on Orthogonal Radiographs. Front Vet Sci. 2020;7:138. ※5. Hardie EM et al. Radiographic evidence of degenerative joint disease in geriatric cats: 100 cases(1994-1997). J Am Vet Med Assoc 2002;220(5):628-632.