

抗 FGF23 完全ヒト抗体 KRN23 の 小児 X 染色体遺伝性低リン血症を対象とした 第 2 相臨床試験の中間解析結果について

協和発酵キリン株式会社（本社：東京都千代田区、代表取締役社長：花井 陳雄、以下「協和発酵キリン」）は、現在開発中の抗線維芽細胞増殖因子 23^{*1}（Fibroblast Growth Factor 23、以下「FGF23」）完全ヒト抗体 KRN23 の小児 X 染色体遺伝性低リン血症^{*2}（XLH）を対象とした第 2 相臨床試験の中間解析で良好なデータが得られたことをご知らせいたします。

本試験は、米国と欧州で実施中の第 2 相、オープンラベル試験であり、小児（5～12 歳）XLH 患者さん 52 例に対する KRN23（2 週に 1 回あるいは月 1 回投与）の安全性および有効性が検討されています。試験期間は 16 週の投与量漸増期間と 48 週の継続投与期間の合計 64 週です。なお、今回の中間解析は本試験に当初組み入れられた 36 例の試験開始 40 週目に得られたデータに基づいています。

協和発酵キリンは、KRN23 の開発、販売に関して、ウルトラジェニクス・ファーマシューティカル（以下「ウルトラジェニクス」）と協業およびライセンス契約を締結しています。本試験も協和発酵キリンとウルトラジェニクスが共同して実施しています。

<試験結果>

本試験に登録された 36 例のうち、35 例が既存治療（経口リン酸塩製剤・活性型 VD 製剤）にて、平均で約 7 年間治療されていました。また、ベースラインの Thacher Rickets Severity Scoring^{*3}（RSS）が 1.5 以上の重症例は、36 例中 18 例が該当しました。なお、RSS を用いた解析において、著効例は、ベースラインの RSS が 1.0 以上かつ、40 週時点の RSS が 1.0 以上の低下（顕著な改善）が認められた症例と定義しました。

1. 有効性

(1) Thacher Rickets Severity Scoring^{*3}（RSS）

2 週に 1 回投与群（n=18）では、平均スコアがベースラインの 1.53 から、40 週時点で 0.86 まで低下（-0.67、44%低下；p=0.0126）し、75%（9/12）が著効例でした。また、重症例（n=9）では平均スコアが 2.44 から 1.00 まで低下（-1.44、59%低下；p<0.0001）し、その内、89%（8/9）が著効例でした。

月 1 回投与群（n=18）では、平均スコアがベースラインの 1.33 から、40 週時点で 1.14 まで低下（-0.19、14%低下）し、46%（5/11）が著効例でした。また、重症例（n=9）では平均スコアが 2.17 から 1.44 と 33%低下し、その内、56%（5/9）が著効例でした。被験者全体（n=36）において、平均スコアはベースラインの 1.43 から 40 週時点で 1.00 まで低下（-0.43、30%低下；p=0.0076）し、61%（14/23）が著効例でした。また、18 例の重症例において、平均スコアは 2.31 から 1.22 へ低下（-1.08、47%低下；p<0.0001）し、72%（13/18）が著効例でした。

(2) Radiographic Global Impression of Change ^{*4}(RGI-C) Scale

2週に1回投与群 (n=18) では、40週時点での RGI-C スコアによるくる病画像所見の改善度の平均値は+1.56 (p<0.0001) でした。そのうち重症例 (n=9) では+2.00 (p<0.0001) であり、89% (8/9) の症例が「くる病の十分な治癒 (RGI-C スコア 2 以上)」と判定されました。

月1回投与群 (n=18) では、40週時点での RGI-C スコアによるくる病画像所見の改善度の平均値は+1.20 でした。そのうち重症例 (n=9) では+1.70 で44%の症例 (4/9) が「くる病の十分な治癒 (RGI-C スコア 2 以上)」と判定されました。

被験者全体 (n=36) において、40週時点での RGI-C スコアによるくる病画像所見の改善度の平均値は+1.38 (p<0.0001) であり、そのうち重症例 (n=18) では+1.85 (p<0.0001) でした。重症例のうち67%の症例 (12/18) では「くる病の十分な治癒 (RGI-C スコア 2 以上)」と判定されました。

(3) 身体機能測定：6分間歩行テスト^{*5}、患者報告アウトカム：POSNA/PODCI^{*6}

6分間歩行テストでは、40週時点での評価において若干の歩行距離の延長が認められました。その中でも、ベースラインで歩行障害（正常の歩行距離の80%未満と定義）が認められた被験者では (n=14)、40週時点で平均80メートルの歩行距離の延長（ベースラインから20%増加）が認められました。

患者報告アウトカム (POSNA/PODCI) の評価では、ベースラインにおいて機能障害を有する被験者 (n=14) 又は重度のくる病所見を有する被験者 (n=18) において、40週時点で改善が認められました。

(4) 臨床検査値

いずれの投与群においても、血清リン濃度の上昇はこれまで実施した試験と同様に正常値範囲内で推移し、腎近位尿細管リン再吸収閾値^{*7} (TmP/GFR) および1,25ジヒドロキシビタミンD濃度の上昇も同様に観察されました。

2. 安全性および忍容性

主な治療関連の有害事象としては、39%の被験者において投与部位反応が認められましたが、これらはすべて軽度な副作用として判定されました。また、治療関連と判定された重篤な有害事象（発熱・筋肉痛）が1名の被験者で認められましたが、悪化することなく軽快し、現在も継続して試験に参加しています。試験期間中には、現時点で死亡、又は有害事象により試験を中止した被験者は存在しません。

また、血清カルシウム濃度および尿中カルシウム、血清副甲状腺ホルモン濃度に顕著な変動は観察されませんでした。なお、血清リン濃度が正常上限を超えた被験者は存在せず、腎臓の超音波所見にも顕著な変化は認められていません。

協和発酵キリンとウルトラジェニクスは今回得られた中間解析結果から、欧州での KRN23 の条件付き販売承認申請を行うことを計画しています。また2016年中に本剤の小児第3相試験を米国と欧州で実施することも計画中です。

協和発酵キリングループは、ライフサイエンスとテクノロジーの進歩を追求し、新しい価値の創造により、世界の人々の健康と豊かさに貢献します。

※1 線維芽細胞増殖因子23 (FGF23)

FGF23 は、主として骨組織で産生される 251 アミノ酸からなるポリペプチドであり、腎臓に作用し、腎尿細管でのリンの再吸収を阻害します。近年、低リン血症性くる病、腫瘍性骨軟化症、腎不全等の疾患における FGF23 の関与が示唆されています。

※2 X 染色体遺伝性低リン血症 (XLH)

XLH は、血中に高濃度で存在する FGF23 により、体内のリンが過剰に排泄され低リン血症となり、その結果として骨の成長・維持に障害をきたす希少な疾患です

※3 Thacher Rickets Severity Scoring

当初、栄養性くる病におけるくる病重症度を評価するスコアとして開発されましたが、現在は遺伝性骨疾患に対して使用されています。独立した中央評価者が、X 線によるくる病所見を評価し、10 段階評価を行います。(0 点 (くる病所見なし) から、10 点 (重度のくる病))

※4 Radiographic Global Impression of Change(RGI-C)

独立した中央評価者が、ベースラインと、KRN23 の治療後の X 線によるくる病所見を比較することで、7 段階評価を行います。(+3 くる病の完全な治癒又、ほぼ完全な治癒、-3 は、くる病の重度な悪化)

※5 6 分間歩行テスト

6 分間の歩行距離 (メートル) を測定し、KRN23 が歩行に及ぼす影響を評価します。

※6 患者報告アウトカム

POSNA/PODCI (Pediatric Orthopedic Society North America/Pediatric Outcome Data Collection Instrument)

骨格・筋肉障害を有する小児における一般健康問題 (QOL および障害度) を評価する尺度です。

※7 腎近位尿管リン再吸収閾値 (TmP/GFR)

腎臓のリン再吸収能の指標です。XLH 患者では低値であり、リンが尿に過剰に排泄されている状態を示します。