

2016年9月20日

## 抗 FGF23 完全ヒト抗体 KRN23 の腫瘍性骨軟化症を 対象とした第 2 相臨床試験の中間解析結果のお知らせ

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<sup>\*1</sup>（Fibroblast Growth Factor 23、以下「FGF23」）完全ヒト抗体 KRN23 の腫瘍性骨軟化症<sup>\*2</sup>（TIO）を対象とした第 2 相臨床試験に当初組み入れられた 8 名の患者さん（表皮母斑症候群（ENS）1 名を含む）において、本剤が血清リン濃度及び骨代謝関連の臨床検査値を改善することが確認されたことをお知らせいたします。

本試験は、ウルトラジェニクスとの KRN23 の開発、販売に関する協業及びライセンス契約に基づき米国で実施されている試験であり、これらデータは American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) の 2016 年年次学術集会にて発表いたしました。

本試験は、成人 TIO 及び ENS 患者さんの 17 名に対して KRN23 の安全性及び有効性、至適用量の評価を目的とした非盲検第 2 相用量設定試験です。被験者には、KRN23 が 48 週間、4 週に 1 回皮下投与され、初期投与量は 0.3 mg/kg で、空腹時の血清リン濃度が目標値

（2.5-4.0mg/dL）となるまで増量されます。48 週間の試験期間終了後、さらに 96 週の延長期間が設定されています。主要評価項目は、KRN23 投与開始後 24 週時点までの血清リン濃度ピーク値の平均値が正常下限（2.5 mg/dL）を超えた被験者の割合、及び KRN23 投与開始 48 週時点における類骨量の変動です。また、副次的に骨の X 線画像評価や筋力、歩行能力の評価や患者報告に基づく痛み、身体障害及び QOL の評価を行います。その他、骨代謝マーカー、血清リン濃度や他の臨床検査値についても評価します。

なお、協和発酵キリンは、成人 TIO 及び ENS を対象としたアジア共同第 2 相臨床試験を日本及び韓国で実施しております。

### <試験結果>

KRN23 による 24 週間の投与期間中、平均血清リン濃度、腎近位尿細管リン再吸収閾値<sup>\*3</sup>（TmP/GFR）及び 1,25-ジヒドロキシビタミン D 濃度の上昇が観察されました。本剤投与開始前の経口リン製剤の休薬期間終了後の平均血清リン濃度は 1.7 mg/dL であり、正常下限値である 2.5 mg/dL を下回っていましたが、KRN23 投与開始後 1 週間で平均血清リン濃度が正常域に到達し、その後 10 週目から 24 週目まで正常域の下限付近を推移しました。本試験全体として、血清リン濃度と他の骨代謝関連の臨床検査値改善が観察されたことは、本剤の小児及び成人 X 染色体遺伝性低リン血症<sup>\*4</sup>（XLH）の試験において観察された現象と同様でした。

KRN23 投与に反応した 7 名のうち 6 名において、KRN23 投与開始後 24 週時点で骨密度の改善が認められ、骨代謝マーカーである I 型プロコラーゲン-N-プロペプチド（P1NP）や I 型コラーゲン架橋 C 末端テロペプチド（CTX-1）の有意な上昇が認められました。48 週の試験期間を完了した 1 例については、骨生検の評価において、ベースラインでは重度であった骨軟化症病理所見が改善され、48 週間後には軽度と判定されました。また当該被験者は、

KRN23 投与開始 24 週後に行った骨スキンの結果から、ベースライン時に存在した 4 カ所の偽骨折の消失が確認されました。また腰椎と大腿骨近位部において、骨密度がそれぞれ 2% と 3% 改善しました。今後、他の被験者についても、骨生検及び骨スキンの結果が得られる予定です。

有害事象はすべての被験者で発現し、治療に関連した有害事象はビタミン D 欠乏や発疹の他、味覚障害が 3 名 (38%) に認められましたが、いずれの事象も軽度でした。重篤な有害事象を示したのは 1 名で、転移性紡錘細胞肉腫を患っていましたが KRN23 に反応せず腫瘍の増悪が認められ、当該被験者は投与を中止しました。有害事象として、投与部位反応を認めた被験者は存在しませんでした。また、下肢静止不能症候群が 2 名の被験者で認められ、その内 1 名については合併症の悪化と判定されました。血清カルシウム濃度及び尿中カルシウム、血清副甲状腺ホルモン濃度の平均値に関しては、臨床的に意義のある変動は認められませんでした。

協和発酵キリンググループは、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 腫瘍性骨軟化症 (TIO)

TIO 及びその皮膚病変の変異型表皮母斑症候群 (ENS) に伴う骨軟化症は FGF23 を過剰分泌する一般的には良性の腫瘍や皮膚病変により生じるもので、尿中への過剰なリン排泄を引き起こすことにより、重篤な低リン血症や骨軟化症、筋力低下、疲労、骨痛、骨折を引き起こします。これらの症状は原因となる腫瘍や病変を切除すれば急速に改善しますが、摘出が不可能な場合や摘出しても再発する場合があります。切除不能な腫瘍や病変の場合、現在はリン酸製剤やビタミン D 製剤による治療が行われていますが、この治療法は疾患そのものに作用するものではなく、また腎臓の石灰化や高カルシウム血症を引き起こすリスク踏まえて行う必要があるため、治療効果は限定的です。米国では TIO の患者さんは 500 から 1,000 程度存在し、その内の半数は切除不能と推定されています。

#### ※3 腎近位尿細管リン再吸収閾値 (TmP/GFR)

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

#### ※4 X 染色体遺伝性低リン血症 (XLH)

XLH は、X 染色体上の PHEX 遺伝子の異常により血中の FGF23 濃度が過剰になった結果、体内のリンが尿中に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・維持に障害をきたしたり、QOL の低下を生じたりする希少な疾患です