

2018年5月17日

プロスマブの小児 X 染色体遺伝性低リン血症を対象とした 第 3 相臨床試験結果について

本ニュースリリースは、当社と当社子会社の Kyowa Kirin International PLC、ならびに米国ウルトラジェニクス・ファーマシューティカルが発表した英文プレスリリースの内容を、当社が日本語に翻訳、再構成し、発表しています。本ニュースリリースの正式言語は英語であり、その内容・解釈については英語が優先しますことをご留意下さい。

協和発酵キリン グローバルサイト：www.kyowa-kirin.com

協和発酵キリン株式会社（本社：東京、社長：宮本 昌志、以下「協和発酵キリン」）および当社の欧州子会社である Kyowa Kirin International PLC（本社：英国、社長：トム・ストラットフォード）とウルトラジェニクス・ファーマシューティカル（本社：米国、社長：エミル・D・カキス）は、本日、小児 X 染色体遺伝性低リン血症（XLH）^{注1}を対象としたプロスマブ（欧米製品名：Crysvita[®]）^{注2}の第 3 相臨床試験が主要評価項目を達成したことをお知らせします。

今回の第 3 相臨床試験において、プロスマブは小児 XLH 患者に対し、40 週間の投与により既存治療（リンおよびビタミン D 経口投与）に対して優れたくる病所見の改善が認められました。また、その他のリン代謝や運動機能に関する評価項目においても、プロスマブ投与による改善が認められました。安全性については、これまで小児 XLH を対象とした臨床試験で得られた結果と同様でした。

試験概要

本試験は、第 3 相無作為化オープンラベル試験で、北米、欧州、オーストラリア、日本および韓国において 1 歳から 12 歳までの患者さん 61 名が登録され、プロスマブ群（29 名）と既存治療群（32 名）との間で有効性および安全性を比較しました。本試験の主要評価項目は独立した 3 名の盲検下にある小児放射線専門医によって評価された Radiographic Global Impression of Change（RGI-C）スコアに基づく、試験開始後 40 週時点でのくる病所見の変化としました。副次評価項目では RGI-C スコアや Thacher Rickets Severity Scoring（RSS）を指標とした追加のくる病所見の評価および、薬力学的評価、成長速度と身長の変化、歩行能力、痛みや疲労および身体機能に関する患者報告アウトカム、安全性を評価しました。全ての被験者は試験参加前に、平均して約 4 年間にわたり既存治療を受けていました。プロスマブ投与群の被験者は初期用量 0.8 mg/kg で 2 週間に 1 回の皮下投与を受け、そのうち 5 名は試験期間中に 1.2 mg/kg まで用量を漸増しました。既存治療群の被験者は専門的なガイダンス資料に基づき、各担当医により最適化された各国における標準的な治療を受けました。

くる病所見に関する結果

本試験は主要評価項目を達成し、RGI-C スコアに基づく評価では既存治療と比較して有意にくる病所見が改善しました。この評価は独立した 3 名の盲検下の小児放射線専門医によ

って行われました。加えて、くる病の十分な治癒の判定（RGI-C スコアが +2 以上）はプロスマブ投与群では 72% に認められたのに対し、既存治療群では 6% でした。また、RSS によるくる病重症度を測定した結果、プロスマブ治療により既存治療に比べ 2.8 倍の改善効果が認められました。

表 1. 評価項目におけるスコア

エンドポイント	治療効果		群間の差 (95%信頼区間：下限、上限)	P-value
	プロスマブ群 29名	既存治療 [*] 群 32名		
RGI-Cスコア（主要評価項目）				
スコア変化	+1.92	+0.77	1.14 (0.83, 1.45)	P<0.0001
十分な治癒に至った率 (RGI-C > +2.0)	72%	6%	オッズ比：39.193 (7.238, 211.656)	P<0.0001
RSSトータルスコア				
変化の最小二乗平均値	-2.04	-0.71	-1.34 (-1.74, -0.94)	p<0.0001

^{*}リンおよびビタミンDの経口投与

臨床検査値および他の副次評価項目について

ベースラインでは、両群の被験者はいずれも血清リン濃度や腎におけるリン再吸収レベルは正常域の下限を下回っていました。プロスマブ投与群では投与開始後 40 週間を通して、平均血清リン濃度および腎におけるリン再吸収レベルは正常域の範囲内でした。既存治療群では平均血清リン濃度および腎でのリン再吸収レベルは 40 週の全試験期間において正常域下限値よりも低い値のまま推移しました。

表 2. ベースラインおよび投与期間中の血清リン濃度値

血清リン濃度	プロスマブ群 29名	既存治療群 32名	群間の差	P-value
平均ベースライン (mg/dL)	2.42	2.30	-	-
投与期間中の平均値 (mg/dL)	3.38	2.55	-	-
変化の最小二乗平均値	1.00	0.23	0.77	p < 0.0001

血清リン濃度の正常域下限：3.2 mg/dL

両群いずれの被験者も血清中の活性化ビタミン D 濃度が上昇しており、正常域の範囲内の濃度を 40 週間通して維持していました。

既存治療群に対し、プロスマブ投与群では 40 週後の平均アルカリフォスファターゼ値が正常範囲内であり、有意な改善が認められました。また、プロスマブ投与群の被験者では、統計的有意には至らなかったものの、身長 z-score と成長速度の増加により観察される成長の改善、および 6 分間歩行テスト（6MWT）の歩行距離の延長によって観察される身体機能スコア改善が認められました。

安全性および忍容性について

本試験において認められたプロスマブの安全性プロファイルはこれまでに実施された他の小児 XLH を対象とした臨床試験で得られたものと概ね一致していました。本試験では、投薬の中止や死亡例の報告はありませんでした。重大な有害事象はプロスマブ投与群にて 3 件、既存治療群にて 1 件認められましたが、いずれも治療との関連性は認められませんでした。プロスマブ投与群では 45% の患者さんに注射部位反応が見られましたが、1 件を除いて軽度であり、その他も重大なものではありませんでした。両群ともに、平均血清カルシウム濃度および血清副甲状腺ホルモン濃度のいずれも意義のある変動は認められませんでした。また、治療の前後において、腎臓の超音波所見において臨床的に意義のある有意な変化を認めた被験者も両群ともに認められませんでした。本試験の詳細結果は今後学会発表する予定です。

注 1 X 染色体遺伝性低リン血症 (XLH) とは

XLH は、遺伝的な原因により血中の FGF23 が過剰となることで、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・維持に障害をきたす希少な疾患です。XLH は幼児から発症し、成人までその影響がみられます。小児の XLH 患者さんでは、骨疾患を引き起こし、下肢の変形や低身長が多くみられます。成人の XLH 患者さんでは骨折のリスクが高くなります。

注 2 Crysvita (プロスマブ) とは

プロスマブは協和発酵キリンにより創製された線維芽細胞増殖因子 23 (FGF23) に対する完全ヒトモノクローナル抗体です。FGF23 は、腎臓におけるリン排泄と活性型ビタミン D 産生を制御することで、血清リンおよび活性型ビタミン D 濃度を低下させる液性因子です。プロスマブは FGF23 の過剰産生に由来した疾患である XLH および腫瘍性骨軟化症 (TIO) を対象として開発が進められています。XLH および TIO 患者さんにおけるリン排泄亢進は FGF23 の過剰な作用により引き起こされています。プロスマブは、XLH および TIO の患者さんにおける FGF23 の過剰な作用を阻害することで、腎臓におけるリンの再吸収を増加させ、腸管におけるリンとカルシウムの吸収を促進するビタミン D の産生を増加させます。

プロスマブは 2018 年 4 月 17 日付に、1 歳以上の小児および成人における X 染色体遺伝性低リン血症 (2 XLH) の治療薬として、アメリカ食品医薬品局 (FDA) から医薬品販売承認を取得しています。また、同剤が X 線画像診断で骨疾患所見を有し、成長期にある 1 歳以上の小児および青少年における X 染色体遺伝性低リン血症 (XLH) の治療薬として、欧州委員会 (European Commission) から条件付き医薬品販売承認を取得しています。今回の第 3 相臨床試験結果のデータは、欧州において検証試験として提出しますが、米国では要求されていません。