

2019年2月15日

ブロスマブの小児 X 染色体連鎖性低リン血症を対象とした 第 3 相臨床試験の 64 週結果について

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、代表取締役社長：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・カクス）は、本日、小児 X 染色体連鎖性低リン血症（XLH）^{注1}を対象としたブロスマブ（欧米製品名：Crysvita[®]）^{注2}の第 3 相臨床試験について、投与 64 週時点において、有効性および安全性、いずれにおいても良好な結果が得られたことをお知らせします。

本試験は小児 XLH 患者を対象として、64 週間の投与によるブロスマブ群と既存治療群（リンおよび活性型ビタミン D 経口投与）との間での有効性および安全性を比較する第 3 相臨床試験です。64 週間投与の結果、ブロスマブ群は有効性に関する主な項目の全てにおいて、既存治療群に対して優れた効果を示しました。具体的にはくる病重症度や下肢の変形、成長速度の大きな改善、および歩行距離増加で示された身体機能の改善などが認められました。安全性については、本試験の 40 週時点での結果、およびその他の小児 XLH を対象とした試験で得られた結果と同様でした。

本試験における 40 週時点の試験結果については、既存治療に比べて統計学的に有意なくる病所見の改善（ $p < 0.0001$ ）が認められるなど、主要評価項目を達成したことを 2018 年 5 月に発表しています。

第 3 相小児 XLH 臨床試験について

本試験は、第 3 相無作為化オープンラベル試験で、米国、欧州、カナダ、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 名が登録された、ブロスマブ群（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する試験です。本試験の主要評価項目は独立した 3 名の小児放射線専門医によって盲検下で評価された 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。また、RGI-C の下肢変形スコアや身長の z-score を含む、すべての項目を 64 週時点において再度評価

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。ブロスマブ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8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ドランス資料に基づき、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。

64週時点の有効性および安全性解析から得られた結果は以下の通りです。

64週時点でのブロスマブ群と既存治療群を比較した骨に対する結果

- 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 RGI-C スコアはブロスマブ群が既存治療群に比べて有意な改善を示しました。(最小二乗平均の群間差 +1.02、 $p < 0.0001$)。
- くる病の実質的な改善である RGI-C スコアの上昇 (RGI-C が+2以上) が認められた被験者の割合は、ブロスマブ群で 86.2%、既存治療群で 18.8%となりました ($p = 0.0002$)。
- くる病重症度を示す RSS スコアもブロスマブ群の方が既存治療群よりも顕著な改善がみられました (最小二乗平均の群間差 -1.21、 $p < 0.0001$)。
- くる病の生化学的指標として測定した平均血清アルカリフォスファターゼ活性レベルは、ブロスマブにより正常範囲内まで低下し、64週の時点で既存治療より顕著な低下が認められました ($p < 0.0001$)。
- 下肢変形(下肢の湾曲および変形を評価した RGI-C スコア) はブロスマブ群が既存治療群よりも改善していました (最小二乗平均の群間差 +0.97、 $p < 0.0001$)
- ブロスマブ群の成長速度は、既存治療群と比較して立位および臥位の身長 (z-score) が大幅に増加し、統計学的に有意な改善が認められました。(最小二乗平均の群間差 +0.14、 $p = 0.0490$)。
- 6分間歩行テスト (6MWT) での歩行能力はブロスマブ群が既存治療群よりも改善しました (最小二乗平均の群間差 +45.6m、 $p = 0.0399$)。

臨床検査値

- 平均血清リン濃度は、ベースラインでは両群ともに正常域の下限を下回っており、既存治療群でわずかな上昇が認められた一方で、ブロスマブ群では正常域の下限値に到達していました。ブロスマブ群では、血清リン濃度や腎におけるリン再吸収レベルは試験開始後から64週まで、正常域の範囲内でした。一方、既存治療群においては血清リン濃度や腎におけるリン再吸収レベルは64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。この両群間の比較で観察された差異は統計的な有意差が見られました。($p < 0.0001$)
- 両群いずれにおいても、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が64週間通して維持していました。

安全性および忍容性について

64 週間時点で本試験において認められたブロスマブの安全性プロファイルは 40 週時点と概ね一致しており、その他の小児 XLH を対象とした臨床試験で得られたものと同様でした。64 週間時点で投薬の中止は認められず試験期間を通じて死亡例の報告はありませんでした。重篤な有害事象はブロスマブ群にて 3 件、既存治療群にて 3 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。ブロスマブ投与群では 51.7% 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臨床的意義のある変動は認められず、高リン血症をきたすような事象もありませんでした。また、治療の前後における腎臓の超音波所見についても、臨床的に有意な変化を認めた被験者は両群ともに認められませんでした。

注 1 X 染色体連鎖性低リン血症 (XLH) とは

XLH は、遺伝的な原因により血中の線維芽細胞増殖因子 23 (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 Crysivita (ブロスマブ) とは

ブロスマブは協和発酵キリンにより創製された 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。ブロスマブは 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。ブロスマブは、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。

ブロスマブは 1 歳以上の小児および成人における XLH の治療薬として、アメリカ食品医薬品局 (FDA) およびカナダ保健省 (Health Canada) から医薬品販売承認を取得しています、また、同剤は 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 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、欧州で検証試験として提出します。ウルトラジェニクス・ファーマシューティカルは XLH を適応として、ブラジルおよびコロンビアに承認申請を行いました。