

2017年4月19日

## burosumab ( KRN23 ) の成人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、および米国  
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を、協和発酵  
キリンが日本語に翻訳し、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](http://www.kyowa-kirin.com)

協和発酵キリン株式会社（本社：東京、社長：花井 陳雄、以下「協和発酵キリン」）及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、成人 X 染色体遺伝性低リン血症 (XLH) を対象とした burosumab ( KRN23 ) の第 3 相臨床試験の結果をお知らせいたします。

今回の第 3 相臨床試験は無作為化プラセボ対照 2 重盲検比較試験であり、米国、欧州、カナダ、日本および韓国における 134 名の成人 XLH の患者さんを対象に、4 週に 1 度の burosumab の投与 ( 1 mg/kg ) による有効性と安全性を評価しました。主要評価項目は投与開始後 24 週間における血清リン濃度の平均値が正常域にある被験者の割合です。副次評価項目のうち、Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index ( WOMAC<sup>®</sup> ) における関節のこわばり ( stiffness ) と運動機能 ( physical function )、Brief Pain Inventory Question 3 ( BPI Q3 ) における痛みに関する Quality of life ( QOL ) の改善度の 3 項目を主要な副次評価項目としました。なお、試験開始 24 週後、全ての被験者は本試験の延長期間として引き続き burosumab の投与を受けています。

表 試験概要

被験者数	134 名 ( burosumab 投与群 : 68 名、プラセボ投与群 : 66 名 )
試験デザイン	無作為化プラセボ対照 2 重盲検比較試験
試験期間	24 週
用法・用量	4 週に 1 度、1mg/kg を投与
主要評価項目	24 週間における血清リン濃度の平均値が正常域にある被験者の割合
主な副次評価項目	WOMAC <sup>®</sup> における関節のこわばり
	WOMAC <sup>®</sup> における運動機能
	BPI Q3 における痛みに関する QOL の改善度

### 有効性に関する結果

本試験において、血清リン濃度の正常値下限を超えて上昇し、その血清リン濃度が 24 週にわたり正常値下限以上を維持した被験者の割合はプラセボ群で 8% であったのに対して burosumab 投与群では 94% であり (  $p < 0.0001$  )、本試験の主要評価項目を達成しました。

一方、主な副次評価項目については、24 週時点において、関節のこわばりについては burosumab 投与群で平均 7.87 ポイント改善しましたが、プラセボ投与群では 0.25 ポイント悪化しました (  $p = 0.0122$  )。運動機能は burosumab 投与群で 3.11 ポイント改善し、プラセボ投与群で 1.79 ポイント悪化しました (  $p = 0.0478$  )。また、痛みに関する Quality of life ( QOL ) の改善度は burosumab 投与群で 0.79 ポイント改善した一方、プラセボ投与群では 0.32 ポイントの改善でした (  $p = 0.0919$  )。

これらの重要な 3 つの副次評価項目の結果は、すべて一貫して改善していますが、これらの項目を多重解析した結果、burosumab 投与群での関節のこわばりの改善は統計学的に有意と判定され（閾値  $p < 0.0167$ ）運動機能と痛みについては改善傾向がみられました。

### 安全性に関する結果

有害事象および治療関連の有害事象、重大な有害事象の発生頻度は 2 群間で違いは認められませんでした。

高頻度（10%以上）発生した有害事象は、burosumab 群及びプラセボ群の順で背部痛（15%、9%）鼻咽頭炎（13%、9%）歯の膿瘍（13%、8%）注射部位反応（12%、12%）頭痛（12%、8%）下肢静止不能症候群（12%、8%）めまい（10%、6%）悪心（10%、9%）関節痛（9%、24%）極度の痛み（7%、15%）そして口腔咽頭の痛み（2%、11%）でした。注射による過敏症の発生もありませんでした。

重大な有害事象は 2 件、両投与群で見られましたが、いずれも治療との関連性はないと判定されました。

血清 intact-PTH の推移、もしくは腎臓の超音波および心エコー検査を用いた異所性石灰化評価についても、投与群による違いは認められませんでした。

本試験に登録された 134 名の被験者のうち、burosumab 投与の被験者 1 名が、試験期間中、被験者本人の申し出により、試験への参加を中止しました。なお、本試験における死亡例はありません。

現在、14 名の成人 XLH 患者さんを対象に、XLH にみられる病理学的変化である骨軟化症の改善の評価を目的に、骨生検の実施を伴うオープンラベルの骨評価第 3 相臨床試験を別途実施中です（症例登録は既に完了）。本試験は骨に対する burosumab の効果をより直接的に評価することにより、今回公表した第 3 相臨床試験で得られたリンと患者さんの症状に関するデータを補完するものです。

### burosumab (KRN23) について

burosumab は協和発酵キリンにより発見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。burosumab は FGF23 の過剰発現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、ウルトラジェニクスと協和発酵キリンにより開発が行われています。XLH および TIO のリン排出は FGF23 の過剰な作用により引き起こされています。burosumab は、XLH および TIO の患者さんの 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。

成人および小児の XLH の患者さんに対する burosumab の臨床試験は現在も行われています。また burosumab は、FGF23 を過剰に産生する腫瘍に起因する疾患である、重症の骨軟化症や骨折、骨痛、筋肉痛、さらに筋肉の衰弱を引き起こす、TIO を対象疾患として、現在開発されています。