

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 の腫瘍性骨軟化症^{*2}（TIO）を対象とした第 2 相臨床試験において、当初組み入れられた 8 症例（表皮母斑症候群（ENS）1 例を含む）について、本剤が血清リン濃度と他の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します。なお本試験は約 15 例の症例数まで拡大する予定です。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。この契約に基づき、本試験は海外においてウルトラジェニクスが主導して実施しています。

本試験は、米国で実施中の第 2 相、オープンラベル用量設定試験であり、成人 TIO および ENS の患者さん 15 例に対する KRN23（4 週に 1 回皮下投与）の用量設定および安全性、有効性の確認を主目的に実施されています。用量は空腹時の血清リン濃度が目標値である 2.5-4.0mg/dL となるまで増量します。試験期間は治療期間として当初 48 週が設定されており、その後さらに 96 週の延長期間が設定されています。主要評価項目は試験開始時から 24 週時点までの血清リン濃度ピーク値の平均が正常下限である 2.5 mg/dL を超えた患者の割合、および試験開始時から投与 48 週後における類骨量の減少です。また、予備的に X 線診断や筋力、歩行機能、被験者による痛みや障害、QOL の度合い計測について本剤投与の影響を検討します。骨代謝マーカー、血清リン濃度や他の生化学検査についても評価します。

<試験結果>

経口リン製剤の休薬期間終了後、試験開始時の平均血清リン濃度は 1.7mg/dL であり、正常下限値である 2.5mg/dL を下回っていました。KRN23 の投与開始後 8 例中 6 例において、血清リン濃度が正常域に到達しました。他の 2 例中 1 例では、正常下限値以上に上昇がみられていないため投与量の増量が行われています。腎近位尿細管リン再吸収閾値^{*3}（TmP/GFR）および 1,25 ジヒドロキシビタミン D 濃度の上昇が 8 例中 7 例に観察されましたが、1 例ではこれらの値に変化は見られませんでした。本試験全体として、血清リン濃度と他の骨代謝関連の数値の改善が観察されたことは、本剤の小児および成人 X 染色体遺伝性低リン血症^{*4}（XLH）の試験において観察された現象と同様でした。

試験に参加した 8 例のうち、24 週の治療期間を終えた 2 例では、骨スキャンの結果から、骨密度の改善、そのうち 1 例では早期に偽骨折の治癒兆候が見られました。さらなる骨に関する詳細データについては 2016 年後半に得られる見込みです。

試験期間中に重篤な有害事象の発生は観察されませんでした。治療に関連した有害事象は 7 例（87.5%）に見られ、2 名以上に認められた主な有害事象は四肢痛や関節痛、筋骨格

痛といった TIO や ENS に特徴的に観察される症状である筋骨格系障害でした。8 例中 2 例 (25%) において、軽度のビタミン D 欠乏や発疹といった治療関連の可能性のある有害事象も観察されました。投与部位反応は見られませんでした。2 例において下肢静止不能症候群の悪化が示唆されました。

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の平均値に顕著な変動は観察されませんでした。試験開始 3 週で血清リン濃度が正常値の上限を超えた例が 1 例観察されましたが、用量を減じたことにより翌週には正常範囲内に戻り、その後維持されています。

協和発酵キリングroup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 およ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。