

UCB、全身型重症筋無力症に対するジルコプランナトリウムおよび ロザリキシズマブの有効性と安全性を発表

<注意事項>

本資料は、UCB S.A.が2022年5月10日に発表したプレスリリースの内容の一部を抜粋し、日本語の参考資料として提供するものであり、表現や内容については英語原文が優先されます。（一部国内情報を補足として付記しています）記載されている医薬品の情報は、開発中のものを含めいかなる医薬品の宣伝、広告、また医学的アドバイスを目的とするものではありません。

原文は以下のリンクをご覧ください

[UCB presents efficacy and safety results for zilucoplan and rozanolixizumab in generalized myasthenia gravis | UCB](#)

- 全身型重症筋無力症（gMG）を対象とした2つの第III相試験（RAISE試験およびMycarinG試験）において、ジルコプランナトリウムおよびロザリキシズマブが、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある一貫した改善を示した。
- これらの結果は第14回米国重症筋無力症研究財団（MGFA）International Conference on Myasthenia and Related Disordersにおいて発表。

グローバルバイオファーマであるUCBは、全身型重症筋無力症の成人患者を対象とした、補体C5を阻害する環状ペプチド（補体C5阻害剤）であり、自己皮下注射されたジルコプランナトリウムおよび胎児性Fc受容体（FcRn）を標的とする皮下注入モノクローナル抗体であるロザリキシズマブを評価した2つの第III相試験の結果を発表しました。

これらの試験結果は5月10日～12日に開催された第14回Myasthenia Gravis Foundation of America（MGFA）International Conference on Myasthenia and Related Disordersにおいてポスター発表されました。

第III相 RAISE 試験結果

第III相 RAISE 試験（NCT04115293）（poster 26）の結果は、抗アセチルコリン受容体抗体陽性（AChR Ab+）の全身型重症筋無力症を有する患者さんにおいて、プラセボ投与と比較してジルコプランナトリウム（0.3mg/kgを毎日投与）の投与により主要な治療アウトカムの統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善を示しました。

本試験の主要評価項目は達成され、ジルコプランナトリウム群では12週時点のMG-ADL（重症筋無力症-日常生活動作）スコアにおいて、プラセボで補正した平均値で2.12ポイントの改善が認められました。くわえて、MG-ADLの改善は1週目から認められました。

また、すべての重要な副次評価項目も達成され、プラセボ群と比較してジルコプランナトリウム群での 12 週時点の QMG スコア、MG composite (MGC) スコア、MG-QoL15r スコアにおいて、ベースラインからの統計学的に有意な改善が認められました。副次評価項目においても 1 週目から改善が認められました。また、MG-ADL スコアが最低 3 ポイント改善、QMG スコアが最低 5 ポイント改善した患者さんもジルコプランナトリウム群で統計学的に有意に高い割合となりました。

本試験は、ジルコプランナトリウムの忍容性が良好であることを示し、過去のジルコプランナトリウムの試験と比較して予期せぬ大きな安全性上の懸念は確認されませんでした。治験薬投与下で発現した有害事象 (TEAE) の発現率は、ジルコプランナトリウム群とプラセボ群で同程度でした。主な有害事象は注射部位反応、頭痛、下痢および MG の悪化でした。

RAISE 試験では、174 名の患者さんが無作為にプラセボ群 (N=88) とジルコプランナトリウム 0.3mg/kg 群 (N=86) に割り付けられました。人口統計学的特性とベースライン症状は、両投与群間で概ね同様でした。

ジルコプランナトリウムの安全性および有効性は現時点では確立されておらず、世界の各規制当局から承認された適応症はありません。

第Ⅲ相 MycarinG 試験結果

第Ⅲ相 MycarinG 試験 (NCT03971422) (poster 25) の結果は、抗アセチルコリン受容体抗体陽性 (AChR Ab+) または抗筋特異的受容体型チロシナーゼ抗体陽性 (MuSK Ab+) の全身型重症筋無力症患者さんにおいて、ロザリキシズマブがプラセボと比較して 7mg/kg 相当 および 10mg/kg 相当 の用量でベースラインから 43 日目までの MG-ADL を有意に低減することを示しました。ロザリキシズマブ群では、MG-ADL スコアにおいて、プラセボで補正した平均値の 7mg/kg 相当の投与で 2.586 ポイント、10mg/kg 相当の投与で 2.619 ポイントの改善が認められました (両用量とも $p < 0.001$) 。

ロザリキシズマブ投与により、総 IgG 濃度の平均最大変化率はベースラインから 70% 以上低下し (7 mg/kg 投与で 71%、10 mg/kg 投与で 78%)、抗 AChR 自己抗体値は総 IgG 濃度の低下に伴って投与期間中に低下しました。ロザリキシズマブの忍容性は概して良好であり、ほとんどの有害事象は軽度から中等度でした。TEAE の発生割合は、プラセボに対してロザリキシズマブ投与群で高くなりました (7mg/kg 相当で 81.3%、10mg/kg 相当で 82.6%、プラセボで 67.2%)。最も多く報告された有害事象は頭痛で、そのほとんどは軽度から中等度であり、重度の頭痛は市販の鎮痛剤で対処されました。その他の主な有害事象は、下痢、発熱および悪心でした。

全身型重症筋無力症は症状の変動が激しい疾患であり、症状も主観的であるため、患者報告アウトカム (PRO) は、従来のエンドポイントよりも疾患への影響や治療効果についてより詳細な知見を提供するのに役立っています。MycarinG 試験では、UCB が患者さんとともに開発した重症筋無力症症状 PRO 指標を用いて、投与期間および観察期間を通じて、筋力低下による疲労感、身体的疲労感、球症状低下を含む一連の QOL を評価しました。重症筋無力症症状 PRO の 3 つのスケールまたはサブドメインはすべて、投与 43 日目にプラセボと比較して ロザリキシズマブ 7 mg/kg 相当 および 10 mg/kg 相当 投与群でベースラインから有意な改善を示し、ロザリキシズマブ 投与が患者さんの症状および日常活動能力を改善することを示しています。なお、重症筋無力症症状 PRO 指標のさらなる評価は現在進行中です。

MycarinG 試験では、合計 66 名の患者さんがロザリキシズマブ 7 mg/kg 群に、67 名がロザリキシズマブ 10 mg/kg 群に、67 名がプラセボ群に無作為に割り付けられました。ベースラインの疾患特性は、治療群間で概ね同様でした。

全身型重症筋無力症について

重症筋無力症は希少疾患であり、米国、EU、日本で約 20 万人の患者さんがいます^{1,2}。全身型重症筋無力症の患者さんは、眼瞼下垂、複視、嚥下困難、咀嚼困難、発語困難などのさまざまな症状を有し、また、生命を脅かすような呼吸筋の筋力低下に至る可能性のある重度の筋力低下を引き起こすことがあります³。

全身型重症筋無力症は、希少性の慢性的かつ症状の変動を予測することが難しい自己免疫疾患であり、病原性自己抗体がシナプス後膜上の特定のタンパク質を標的とすることにより、神経筋接合部におけるシナプス伝達を阻害すると考えられています。これにより、神経が筋肉に連絡する方法が妨げられることにより、筋肉が収縮しにくくなります⁴。全身型重症筋無力症は年齢や人種を問わず発症する可能性がありますが、過去の研究では男性よりも女性で発症頻度が高いことが示されています⁴。全身型重症筋無力症の患者さんの多くで神経筋接合部での神経信号の筋肉への伝達妨げる病原性 IgG 抗体の発現があり、補体カスケードが起きているケースもあります。補体が介在する MAC 形成による破壊が神経筋接合部の損傷に大きく関わっており、また抗アセチルコリン受容体抗体陽性の全身型重症筋無力症の主な原因となっています。

ジルコプランナトリウムの RAISE 試験について⁵

RAISE 試験 (NCT04115293) は、全身型重症筋無力症患者を対象とした、ジルコプランナトリウムの有効性、安全性および忍容性を評価する多施設共同第III相無作為化二重盲検プラセボ対照試験です。

RAISE 試験の主要評価項目は、12 週における MG-ADL スコアのベースラインからの変化量です。副次評価項目には、12 週における QMG、MGC、および MG-QoL15r スコアのベースラインからの変化量、レスキュー療法を必要とした割合、MSE の割合 (MG-ADL が 0 または 1 として定義)、MG-ADL が 3 ポイント以上低下した割合、および QMG が 5 ポイント以上低下した割合 (すべて 12 週目に測定) が含まれます。RAISE 試験に参加した患者さんを対象に長期安全性、忍容性及び有効性を評価する長期継続投与試験を実施しています。

本試験の詳細については <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04115293> をご覧ください。

ロザリキシズマブの MycarinG 試験について⁶

MycarinG 試験 (NCT03971422) は、成人全身型重症筋無力症患者さんを対象に、ロザリキシズマブの有効性及び安全性を評価する多施設共同第III相無作為化二重盲検プラセボ対照試験です。

MycarinG 試験の主要評価項目は、重症筋無力症の症状および日常生活への影響を評価するために開発された 8 項目の患者報告尺度である MG-ADL スコアの変化量です。副次評価項目には、奏効率、MGC や QMG スコアの変化量、患者報告アウトカムおよび有害事象が含まれます。MycarinG 試験に参加した患者さんを対象に長期安全性、忍容性及び有効性を評価する長期継続投与試験を実施しています。

本試験の詳細については、<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03971422> をご覧ください。

補足) 国内における臨床試験情報: <https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2021200038>

ジルコプランナトリウムについて

ジルコプランナトリウムは、UCB が重症筋無力症を対象に臨床開発中の補体第 5 成分を阻害する 1 日 1 回自己投与型皮下注ペプチド阻害剤です。RAISE 試験の結果により、全身型重症筋無力症患者さんへのジルコプランナトリウムの有効性、安全性および忍容性が証明されました。

ジルコプランナトリウムの安全性および有効性はまだ確立されておらず、現時点で世界各国のいずれの規制当局からも承認された適応症はありません。

ロザリキシズマブについて

ロザリキシズマブは、皮下投与のヒト化モノクローナル抗体であり、ヒト胎児性 Fc 受容体 (FcRn) に高い親和性で特異的に結合します。FcRn と免疫グロブリン G (IgG) の相互作用を阻害することにより、抗体の異化を促進し、病原性 IgG 自己抗体の血中濃度を低下させます^{7,8}。

ロザリキシズマブは、病原性 IgG 自己抗体に関連する自己免疫疾患を有する患者さんの生活を改善することを目的として臨床開発中です。

ロザリキシズマブの安全性および有効性はまだ確立されておらず、世界各国のいずれの規制当局からも承認された適応症はありません。

補足) ロザリキシズマブは、日本国内において 2020 年 11 月に、全身型重症筋無力症に対する希少疾病医薬品の指定を受けています (指定番号 (R2 薬) 第 490 号)。

希少疾患に対する UCB の取り組みについて

UCB では、患者さんや集団の規模に着目するのではなく、困難を抱える人々に着目しています。数十年間にわたるニューロロジーおよび免疫学コミュニティへの貢献を通じて、私たちは影響力のある薬剤によって、また患者さんの社会的および感情的な幸福を高めることによって、患者さんの生活を改善してきました。これまでの延長線上として、現在の治療選択肢では効果があまり期待できない希少な神経疾患および血液疾患に対する取り組みを拡大しています。

UCB (ユーシービー) について

UCB (www.ucb.com) は、ベルギーのブリュッセルに本社を置くグローバルバイオファーマで、ニューロロジーや免疫・炎症領域の重篤な疾患と共に生きる患者さんのより良い生活の実現を目指して、革新的な医薬品の研究開発ならびにソリューションの提供に力を注いでいます。約 40 カ国に拠点を置き、従業員数は 8,600 名あまりを擁しており、2021 年の収益は 58 億ユーロでした。UCB はユーロネクスト・ブリュッセル証券市場に上場しています。

出典

¹ Chen J, et al. Incidence, mortality, and economic burden of myasthenia gravis in China: A nationwide population-based study. *Lancet Reg Health West Pac.*2020;5:10063.

² Gilhus N. Myasthenia Gravis. *N Engl J Med.* 2016;375:2570-2581.

³ Hansen JS, et al. Mortality in myasthenia gravis: A nationwide population-based follow-up study in Denmark. *Muscle Nerve.* 2016;53:73-77.

⁴ Myasthenia Gravis Foundation of America. Clinical Overview of MG. <https://myasthenia.org/Professionals/Clinical-Overview-of-MG>. Accessed May 2022.

⁵ Clinical Trials.gov 'Safety, Tolerability, and Efficacy of Zilucoplan in Subjects With Generalized Myasthenia Gravis (RAISE)': <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04115293>. Accessed May 2022.

⁶ Clinical Trials.gov 'A Study to Test Efficacy and Safety of Rozanolixizumab in Adult Patients With Generalized Myasthenia Gravis': <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03971422>. Accessed May 2022.

⁷ Kiessling P, et al. The FcRn inhibitor rozanolixizumab reduces human serum IgG concentration: A randomized phase 1 study. *Sci Transl Med.* 2017;9(414).

⁸ Smith B, et al. Generation and characterization of a high affinity anti-human FcRn antibody, rozanolixizumab, and the effects of different molecular formats on the reduction of plasma IgG concentration. *MAbs.*2018;10:1111-30