



## UCB、米国神経筋・筋電図学会議（AANEM）で 全身型重症筋無力症ポートフォリオの最新データを発表

### <注意事項>

本資料は、UCB S.A.が2022年9月22日に発表したプレスリリースの内容の一部を和訳・編集し、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。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

<https://www.ucb.com/stories-media/Press-Releases/article/UCB-presents-latest-data-from-generalized-myasthenia-gravis-portfolio-at-AANEM-meeting>

- UCBが全身型重症筋無力症(gMG)開発プログラムに関して発表した結果は、gMGの複雑な問題を解決するためのエビデンスを構築している。
- 今回の発表は、ロザリキシズマブの第Ⅲ相 MycarinG 試験ならびにジルコبرانナトリウムの第Ⅲ相 RAISE 試験および RAISE-XT 試験のデータを含む。

2022年9月22日-7:00(CEST)-グローバルバイオファーマであるUCBは、9月21日-24日に、Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) Scientific Sessionと同時開催の米国神経筋・筋電図学会議（American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine (AANEM)）の年次総会において、全身型重症筋無力症(gMG)ポートフォリオ全体の結果を発表しました。発表には、成人gMG患者における、自己投与による皮下注射剤である、補体第5成分(C5)の開裂を阻害する大環状ペプチド製剤ジルコبران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の治験の結果が含まれ、さらに、本疾患の社会的な負担の大きさや、ケア改善におけるデジタルアプリケーションの潜在的役割について、リアルワールドから得た知見についても報告されました。

なお、ロザリキシズマブおよびジルコبرانナトリウムは現在、国際共同治験による開発段階にあり、世界のいずれの規制当局によっても承認されていません。

「gMGの患者さんは、病気や治療による負担が大きく、日常生活に大きな影響を受けています。AANEMおよびMG Scientific Sessionで発表されたデータは、UCBの異なる作用機序を有する2つの治験薬が、患者さんに標的治療の選択肢を提供する可能性を強化するものです。特に治療選択肢が限られているMuSK Ab+（抗筋特異的受容体型チロシンキナーゼ抗体陽性）gMGの患者さんを含め、抗体プロファイルにかかわらず、患者さんのニーズに応えることを目指しています。当社のgMG開発パイプラインは、gMG患者さんの約95%を占める病態の二つの要因に対応することを期待しています」と、UCBのエグゼクティブバイスプレジデント兼チーフメディカルオフィサーであるIris Loew-Friedrichは述べています。



## ロザリキズマブ MycarinG 第Ⅲ相試験の結果

第Ⅲ相 MycarinG 試験(ポスター16、MGFA サイエントフィックセッション)<sup>1</sup>でのサブグループ解析では、抗アセチルコリン受容体抗体陽性(AChR Ab+) gMG よりも重症で治療が困難なことが多い抗筋特異的受容体型チロシンキナーゼ抗体陽性(MuSK Ab+) gMG 患者におけるロザリキズマブの有効性について解析を行いました。<sup>2</sup>全集団の解析では、ロザリキズマブは MuSK Ab+ gMG 患者および AChR Ab+ gMG 患者の重症筋無力症特異的転帰において統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善を示し、これはこれまでに公表した結果と一致していました。MuSK Ab+患者を含む全集団(n=200)の MG-ADL (重症筋無力症-日常生活動作)スコアは、7mg/kg 相当(n=66; 5 MuSK Ab+)で 3.37 ポイント、10mg/kg 相当(n=67)で 3.40 ポイントの改善を示したのに対し、プラセボは 0.78 ポイント(n=67)の改善でした。MuSK Ab+特異的サブグループでは、MG-ADL の改善はそれぞれ、7.28 ポイント(7mg/kg 相当; n=5)、4.16 ポイント(10mg/kg 相当; n=8)、および 2.28 ポイント(プラセボ; n=8)でした。AChR Ab+特異的サブグループでは、MG-ADL の改善はそれぞれ、3.03 ポイント(7mg/kg 相当; n=60)、3.36 ポイント(10mg/kg 相当; n=60)、1.10 ポイント(プラセボ; n=59)でした。<sup>1</sup>

MycarinG のレスポンス解析 (AANEM、ポスター 204) <sup>3</sup>では、ロザリキズマブ がベースラインから 43 日目まで MG-ADL を有意に減少させたことが示されました。この主要評価項目において、ロザリキズマブ はプラセボに対して 7mg/kg 相当投与で 2.59 ポイント、10mg/kg相当 投与で 2.62 ポイントの LS 平均差を示しました。さらに、ロザリキズマブ 7mg/kg相当群および10mg/kg相当群では、プラセボ群に比べ、MG-ADLが2.0ポイント以上、QMG (定量的重症筋無力症) スコアが3ポイント以上、MGC (重症筋無力症複合) スコアが3ポイント以上改善する患者の割合が多くなりました。ロザリキズマブの安全性プロファイルは許容範囲であり、忍容性も概ね良好で、有害事象の発現率は両用量群間で概ね同程度でした。<sup>3</sup>

MycarinG 試験の安全性解析 (MGFA「Clinical Trials 2」セッション、口頭発表) <sup>4</sup>により、ロザリキズマブの忍容性は概ね良好であり、大半の試験薬投与下で発現した有害事象 (TEAE) は軽度から中等度であったことが示されています。TEAE の発生率は、プラセボ群に対して実薬群で高く (7mg/kg 相当群 81.3%、10mg/kg 相当群 82.6%、プラセボ群 67.2%)、ロザリキズマブ群間では同程度でした。最も頻繁に報告された有害事象は、頭痛、下痢、発熱および悪心でした。頭痛はプラセボ群に対してロザリキズマブ群で高い発生率が報告されましたが、ほとんどの症例は軽度から中等度であり、重度の症例はほぼ全て、非オピオイド鎮痛剤で対処されました。ロザリキズマブ投与群では、重度または重篤な感染症は認められませんでした。TEAE による治療中止例はわずかで、その割合はロザリキズマブ 7 mg/kg 相当群とプラセボ群で概ね同程度、ロザリキズマブ 10 mg/kg 相当群でやや高くなりました。<sup>4</sup>

## ジルコبرانナトリウム第Ⅲ相 RAISE 試験および RAISE-XT 試験の結果

第Ⅲ相多施設共同非盲検継続投与試験である RAISE-XT (データカットオフ 2022 年 2 月 18 日) の中間解析 (ポスター14、MGFA Scientific Session) についても発表しました。<sup>5</sup> 現在進行中のこの試験には、ジルコبرانナトリウムの無作為化第Ⅱ相二重盲検試験 (NCT03315130) および第Ⅲ相二重盲検試験 (NCT04115293) に参加した AChR Ab+gMG 患者さんが参加しています。第Ⅱ相および第Ⅲ相二重盲検試験で得られたデータに加え、継続投与試験の結果から 24 週間にわたるジルコبرانナトリウムの良好な長期安全性プロファイルが示され、重大な安全性上の所見はありませんでした。また、先行試験でジルコبرانナトリウムを投与された患者さんの有効性は引き続き改善し、プラセボからジルコبرانナトリウム投与に変更した患者さんは変更 1 週間後から有効性が示されました。先行試験のジルコبرانナトリウム投与から 24 週後で継続投与試験の第 12 週において、ジルコبرانナトリウム群は二重盲検試験のベースラインからの MG-ADL スコアの変化量の最小二乗平均値 (LSM) は -6.30 を達成しました。プラセボからジルコبرانナトリウムへ切り替えた群では、MG-ADL スコアの変化量の LSM は - 6.32 でした。



第Ⅲ相 RAISE 試験 (NCT04115293) における、ジルコプランナトリウムによる QoL (クオリティ・オブ・ライフ) アウトカムに関する発表 (MGFA「臨床試験 2」セッション、口頭発表)<sup>6</sup>により、ジルコプランナトリウム群ではベースラインから投与 12 週後に MG-ADL (主要評価項目) の変化量がプラセボ群と比較して、臨床的に意義があり、かつ統計的に有意な改善が示され (プラセボ群に対する LSM の差 -2.09;  $p < 0.001$ )、同様に疲労度についてはプラセボ群に対して大きな改善が示されました (プラセボ群に対する 12 週目 LSM の差 -3.06;  $p = 0.0069$ )。また、ジルコプランナトリウム群はプラセボ群と比較して、健康問題による仕事への障害を評価するスコアも全体的に改善されました (LSM の差 -12.83;  $p = 0.0912$ )。ジルコプランナトリウムは、良好な安全性プロファイルを示し、ジルコプランナトリウム (76.7%) とプラセボ (70.5%) の有害事象発生率は同程度であり、良好な忍容性が認められました。最も多く認められた事象は注射部位反応 (ジルコプランナトリウム 26.7%、プラセボ 14.8%) で、ジルコプランナトリウム群で中等度の注射部位疼痛が 1 例あった以外はすべて非重篤で重症度は軽度であり、注射部位反応による中止はありませんでした。なお、12 週間の治療期間を終了したジルコプランナトリウム群の患者さんは、現在実施中の RAISE-XT 延長試験 (NCT04225871) に参加されています。

さらに、第Ⅲ相 RAISE 試験の詳細なレスポナー解析 (AANEM、ポスター 200)<sup>7</sup>では、投与 12 週後にジルコプランナトリウム群がプラセボ群に対してレスキュー療法を受けずに MG-ADL および QMG をそれぞれ 3 ポイント以上、5 ポイント以上改善した患者さんの割合が有意に高かったことが示されています。ジルコプランナトリウムは、MG-ADL においてプラセボ群と比較して 2.09 ポイント ( $p < 0.001$ ) の臨床的に意義のある改善を示し、ジルコプランナトリウム投与患者の 73.1% ( $p < 0.001$ ) が MG-ADL 3 ポイント以上の低下を達成し、プラセボ投与患者 (46.5%) と比較して改善した患者さんの割合が高かったことが示されました。QMG レスポナーにおいてはジルコプランナトリウム投与患者の 58% ( $p < 0.0012$ ) が QMG 5 ポイント以上の低下を達成し、プラセボ投与患者 (33.3%) と比較して改善した患者さんの割合が高かったことが示されました。ジルコプランナトリウムの安全性プロファイルについては、重大な安全性の所見はなく、良好な忍容性が確認されました。<sup>7</sup>

## リアルワールドでの gMG のコストと患者さんをサポートするデジタルアプリケーション

ノルウェーにおける重症筋無力症の医療および社会的コストに関する研究 (MGFA セッション、ポスター 9)<sup>8</sup> のデータは、患者さんと社会の双方に対する負担を浮き彫りにしています。損失生存年数、QoL、生産性の損失などの社会的コストは、直接的な治療関連コスト (社会的コストの 11.5% に過ぎないと推定) よりも大きく、重要であることが示されたのです。

さらに、重症筋無力症症状追跡アプリケーションに関する患者さんの認識をリアルワールドで評価<sup>9</sup>したところ、スマートフォンアプリケーションが、患者さん個人の疾患経験を医療従事者に適切に伝えるための情報を提供すると同時に、疾患管理を改善するための行動変容を促す可能性を示しました。このアプリケーションのさらなる評価が進行中です (MGFA サイエнтиフィックセッション・「Outcomes」セッションで口頭発表)。

「われわれは、転帰の改善に役立てるために、この疾患の真の負担に関する知識と理解を増やし、gMG コミュニティーを支援することに誇りを持ち、しっかりと取り組んでいます。患者さんに焦点を当て、サポートサービスとデジタルイノベーションのプラットフォームで gMG パイプラインを強化することで、この疾患を抱える人々の生活を変革することを目指しています」と、UCB のニューロロジーエグゼクティブバイスプレジデント兼ヘッドオブヨーロッパ/インターナショナルマーケットの Charl van Zyl は述べています。

UCB は、今年後半より、ジルコプランナトリウムとロザリキズマブの両方について、EU、日本、米国での規制当局への申請を予定しています。

## 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<sup>10,11</sup>。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<sup>12</sup>。

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<sup>13</sup>。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<sup>12</sup>。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<sup>14</sup>

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。副次的安全性評価項目は TEAE の発生です。RAISE 試験に参加した患者さんを対象に長期安全性、忍容性および有効性を評価する長期継続投与試験 (NCT04225871) 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。

## ロザリキズマブの MycarinG 試験について<sup>15</sup>

MycarinG 試験 (NCT03971422) は、成人全身型重症筋無力症患者を対象に、ロザリキズマブの有効性およ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、忍容性およ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。

## 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。各国の規制当局への承認申請を 2022 年中に開始する予定です。ジルコプランナトリウムは、重症筋無力症に対して 2019 年に米国 FDA から希少疾病用医薬品の指定を受けました。<sup>16</sup>また、EU でも本年同じく希少疾病用医薬品の指定を受けました。<sup>17</sup>

ジルコプランナトリウムは現在、国際共同治験による開発段階にあり、世界のいずれの規制当局によっても承認されていません。



## 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<sup>18,19</sup>。

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。ロザリキシズマブは、2019 年に米国 FDA から重症筋無力症に対して希少疾病用医薬品の指定を受けました。<sup>20</sup>また、EU においても同じく、本年希少疾病用医薬品の指定を受けました。<sup>21</sup>

ロザリキシズマブは現在、国際共同治験による開発段階にあり、世界のいずれの規制当局によっても承認されていません。

## 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重症筋無力症、MOG 抗体関連疾患や自己免疫性脳炎などの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。

この件に関するお問合せ:

ユーシービージャパン株式会社 広報

03-6864-7650



## 出典

- <sup>1</sup> Habib AA, et al. Efficacy of rozanolixizumab in muscle-specific kinase antibody-positive generalized myasthenia gravis: Outcomes from the randomized, Phase 3 MycarinG study. Poster 16, MGFA Scientific Session, AANEM 2022.
- <sup>2</sup> Rodolico C, et al. MuSK-Associated Myasthenia Gravis: Clinical Features and Management. *Front Neurol.* 2020;11:660
- <sup>3</sup> Bril V, et al. Rozanolixizumab in generalized myasthenia gravis: Responder analyses from the Phase 3 MycarinG study. Poster 204, AANEM 2022.
- <sup>4</sup> Vu T, et al. Safety and tolerability of rozanolixizumab in the randomized Phase 3 MycarinG study. Oral presentation, MGFA Scientific Session at AANEM 2022.
- <sup>5</sup> Genge A, et al. Safety and tolerability of zilucoplan in RAISE-XT: A multicenter, open-label extension study in patients with generalized myasthenia gravis. Poster 14, MGFA Scientific Session, AANEM 2022.
- <sup>6</sup> Weiss MD, et al. Quality of life outcomes in RAISE: A double-blind randomized, placebo-controlled study of zilucoplan in gMG. Oral presentation. MGFA Scientific Session, AANEM 2022.
- <sup>7</sup> Vu T, et al. Efficacy and safety of zilucoplan in myasthenia gravis: Responder analysis from the randomized Phase 3 RAISE trial. Poster 200, AANEM 2022.
- <sup>8</sup> Bugge C, et al. Burden of myasthenia gravis: Health care utilization and societal costs in Norway. Poster 9, MGFA Scientific Session, AANEM 2022.
- <sup>9</sup> Steels J-C, et al. Improving outcomes by tracking symptoms, triggers and quality of life. Real-world assessment and patient perceptions of a prototype myasthenia gravis tracking app. Oral presentation. MGFA Scientific Session, AANEM 2022.
- <sup>10</sup> 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.
- <sup>11</sup> Gilhus N. Myasthenia Gravis. *N Engl J Med.* 2016;375:2570-2581.
- <sup>12</sup> Hansen JS, et al. Mortality in myasthenia gravis: A nationwide population-based follow-up study in Denmark. *Muscle Nerve.* 2016;53:73-77.
- <sup>13</sup> Myasthenia Gravis Foundation of America. Clinical Overview of MG. <https://myasthenia.org/Professionals/Clinical-Overview-of-MG>. Accessed August 2022.
- <sup>14</sup> Clinical Trials.gov 'Safety, Tolerability, and Efficacy of Zilucoplan in Subjects With Generalized Myasthenia Gravis (RAISE)': <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04115293>. Accessed August 2022.
- <sup>15</sup> 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 August 2022.
- <sup>16</sup> US Food and Drug Administration. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/ood/detailedIndex.cfm?cfgridkey=699319>. Accessed August 2022.
- <sup>17</sup> Data on file.
- <sup>18</sup> Kiessling P, et al. The FcRn inhibitor rozanolixizumab reduces human serum IgG concentration: A randomized phase 1 study. *Sci Transl Med.* 2017;9(414).
- <sup>19</sup> 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
- <sup>20</sup> US Food and Drug Administration. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/ood/detailedIndex.cfm?cfgridkey=669918>. Accessed August 2022
- <sup>21</sup> European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3202272>. Accessed August 2022