

ユーシービー、重症筋無力症に対する zilucoplan

第Ⅲ相試験での良好な主要結果を発表

※本資料は、UCB S.A.が2022年2月4日に発表したプレスリリースの和文抄訳であり、表現や内容については英語原文が優先されます。原文は [UCB S.A.プレスリリース](#) をご覧ください。

＜注意事項＞

本資料は当社関連の最新情報を報道関係のみならずにお伝えするものであり、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。

- zilucoplan の第Ⅲ相 RAISE (NCT04115293) 試験¹が、全身型重症筋無力症成人患者における主要評価項目およびすべての重要な副次評価項目を達成、良好なトプライン結果を発表
- zilucoplan の良好な安全性プロファイルおよび優れた忍容性を提示
- ユーシービーは、本年の後半に zilucoplan の規制当局への申請を行う予定
- ユーシービーは、同一の適応症に対して開発中のモノクローナル抗体であるロザリキシズマブを検討した第Ⅲ相 MycarinG 試験からも良好なトプライン結果を取得

ブリュッセル（ベルギー）、2022年2月4日：グローバルバイオファーマであるUCB（以下「ユーシービー」）は本日、全身型重症筋無力症成人患者を対象とした、補体C5に対する自己皮下注射、環状ペプチド阻害剤（補体C5阻害剤）zilucoplanをプラセボと比較、評価したRAISE (NCT04115293) 試験¹の良好なトプライン結果を発表しました。

本試験の主要評価項目は達成され、プラセボ群と比較して zilucoplan 群では12週時点のMG-ADL（重症筋無力症-日常生活動作）総スコアにおいて、ベースラインからの統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善が認められました。

すべての重要な副次評価項目も達成され、これにはプラセボ群と比較して zilucoplan 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。

本試験は、zilucoplan の忍容性が良好であることを示し、過去の zilucoplan 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重篤な有害事象（TEAE）の発現率は zilucoplan 群とプラセボ群で同程度でした。

zilucoplan 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。

これらの結果に基づき、ユーシービーは本年の後半から、米国、欧州連合（EU）および日本で、全身型重症筋無力症に対する zilucoplan の規制当局への申請を開始する予定です。

ノースカロライナ大学医学部、神経筋疾患学科のディスティングイッシュトプロフェッサーであり、RAISE 試験の主導治験責任医師である James F. Howard 医学博士は「全身型重症筋無力症患者さんには、日常生活に影響を及ぼすさまざまな特有の症状が発現します。この素晴らしい試験結果は、zilucoplan が患者さんのアンメットニーズに応える上で重要な一歩となりうでしょう。この複雑で予測不可能な疾患の管理を改善するために、新たな薬剤を医師は待ち望んでおり、個々の患者さんのニーズに合わせた効果的かつ柔軟な治療アプローチを全身型重症筋無力症患者さんに提供するという私たちの目標を実現するのに役立つと考えられます」と述べています。

RAISE 試験から得られたこれらの結果は、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ユーシービーの治験薬ロザリキズマブを評価した第III相 MycarinG 試験の良好な結果を根拠としています。MycarinG 試験では、ロザリキズマブがプラセボに対して統計学的に有意なことが主要評価項目および副次評価項目で検証されています²。

ユーシービーは現在、全身型重症筋無力症に対して異なる作用機序を有する2つの治療薬候補を検討している唯一の企業です。これらの2つの第III相試験の詳細な結果は、いずれも2022年に開催される医学学会等で発表される予定です。

重症筋無力症協会（AMES/スペイン）の Raquel Pardo 氏は、「近年、重症筋無力症の治療は進歩していますが、重症筋無力症の症状は予測が難しく、変動的であり、一部の症状は緊急処置や入院を必要とします。患者さんの転帰および QOL を改善するために、これらの症状に対処する新しい効果的な治療選択肢に対する大きなアンメットニーズが依然として存在しています。グローバルな重症筋無力症コミュニティは、追加の治療選択肢に関する新しい試験の実施を歓迎しています」と述べています。

ユーシービーのエグゼクティブ 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、「本発表は、ユーシービーの開発パイプラインにおける一連の良好な第III相試験のデータ公表のうち最新のものであり、ユーシービーの Patient Value Strategy を立証し、将来の持続可能な成長のための基礎となるものです。本日の結果は、重症筋無力症患者さんにより良い変化をもたらすことを目的としたユーシービーの取り組みにおけるまた新たな重要なマイルストーンとなります。それぞれ異なる作用機序を持つ zilucoplan とロザリキズマブの良好な結果は、治療の各段階で幅広い患者さんと医師に選択肢および柔軟性を提供し、重大なアンメットニーズに対応し、他に類を見ない価値を患者さんに提供するという私たちの目標の達成に一歩に近づくものです。重症筋無力症コミュニティの継続的なご意見、パートナーシップ、本試験への参加に感謝しています」と述べています。

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^{3,4}。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^{5,6,7,8}。

全身型重症筋無力症は、希少性の慢性的かつ予測不可能な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。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⁹。抗体機能の主要なメディエーターである補体活性化が重症筋無力症の病態に大きく関わっています。

zilucoplan の RAISE 試験について^{10,11}

RAISE 試験 (NCT04115293) は、成人全身型重症筋無力症患者を対象とした、zilucoplan 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。

患者は 1 : 1 の割合で zilucoplan またはプラセボの 1 日 1 回 12 週間皮下投与に無作為に割り付けられました。本試験は、完全な補体阻害が全身型重症筋無力症患者に臨床的ベネフィットをもたらすことができるか、また、罹患期間、前治療または前治療への反応にかかわらず、補体阻害が抗アセチルコリン受容体抗体陽性 (AChR Ab+) 重症筋無力症を有するさまざまな患者さんに有効であるかどうかを判断するためにデザインされました。

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。

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¹²

MycarinG 試験 (NCT03971422) は、成人全身型重症筋無力症患者を対象に、ロザリキシ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、MG-ADL 奏効率、MG composite scale 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。

予備解析結果では、主要評価項目が達成され、43 日における MG-ADL の総スコアに統計学的に有意かつ臨床的に意義のあるベースラインからの変化が認められ、副次評価項目も統計学的に有意なことが検証されました。なお、ロザリキシマブの忍容性は良好であり、新たな安全性シグナルは認められませんでした。^{1 3}

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

zilucoplan について^{11, 14}

zilucoplan は、終末補体活性化経路の構成要素である補体 C5 を標的とし、高い親和性と特異性で C5 に結合します。これにより、C5 転換酵素による補体成分 C5a および C5b への開裂が阻止されます。さらに、zilucoplan は、C5b に対応する C5 のドメインに結合し、これにより C5b と補体成分 C6 の結合を阻害すると認識されています。

C5 の開裂を阻害することにより、下流での MAC の形成および活動を防ぎます。zilucoplan のこの二重の作用機序は、シナプス後膜を損傷・破壊し、イオンチャネルのコンダクタンスを阻害し、神経筋伝達を損なう可能性がある終末補体経路の活性化、ならびに下流での MAC の形成および活動を阻害すると考えられています。

zilucoplan は、全身型重症筋無力症患者を対象として、zilucoplan 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ある RAISE 試験で現在評価されています。

その他、zilucoplan による治療が期待できる適応症として、筋萎縮性側索硬化症（ALS）やアンメットメディカルニーズの高い組織由来の補体介在性疾患などが挙げられます。

zilucoplan は、マサチューセッツ州ボストンにあるマサチューセッツ総合病院の Sean M. Healey & AMG Center for ALS がスポンサーとして実施する多施設共同 ALS プラットフォーム試験で最初に評価する薬剤の一つに選ばれました。

zilucoplan 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。

ロザリキシマブについて

ロザリキシマブは、皮下投与用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るように設計されています^{15, 16}。

ロザリキシマブは、病原性 IgG 自己抗体を除去することにより、病原性 IgG 自己抗体に関連する自己免疫疾患 [全身型重症筋無力症、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）、ミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク質抗体関連疾患（MOG-AD）、自己免疫性脳炎（AIE）など] 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。

希少疾患に対するユーシービーの取り組みについて

ユーシービーでは、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。これには、全身型重症筋無力症、ITP、MOG-AD および AIE に対する治験薬が含まれます。

ユーシービーは、全身型重症筋無力症に加え、ITP、MOG-AD、AIE などの多数の希少疾患に対する開発プログラムを進めています。ユーシービーは、治療への総合的なアプローチを提供することを目的として、最先端の医薬品に加えて、革新的な非薬物ソリューションも探索しています。

ユーシービーについて

ユーシービー (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。ユーシービーはユーロネクスト・ブリュッセル証券市場に上場しています。

出典

- ¹ Data on file. UCB. February 2022
- ² UCB Press Release, December 10, 2021 <https://www.ucb.com/stories-media/Press-Releases/article/UCB-announces-positive-Phase-3-results-for-rozanolixizumab-in-generalized-myasthenia-gravis> Accessed February 2022
- ³ 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.
- ⁴ Gilhus N. *Myasthenia Gravis*. N Engl J Med. 2016;375:2570-2581.
- ⁵ Lisak, RP. *Best Practice Myasthenia gravis*. BMJ Best Practice. 2021. Last accessed December 2021
- ⁶ Robertson NP, et al. *Myasthenia gravis: a population based epidemiological study in Cambridgeshire, England*. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1998;65:492-496.
- ⁷ Kupersmith MJ et al. *Development of generalized disease at 2 years in patients with ocular myasthenia gravis*. Arch Neurol. 2003;60(2):243-248.
- ⁸ Hansen JS, et al. *Mortality in myasthenia gravis: A nationwide population-based follow-up study in Denmark*. Muscle Nerve. 2016;53:73-77.
- ⁹ Myasthenia Gravis Foundation of America. Clinical Overview of MG. <https://myasthenia.org/Professionals/Clinical-Overview-of-MG>. Accessed November 2021.
- ¹⁰ Clinical Trials.gov '*Safety, Tolerability, and Efficacy of Zilucoplan in Subjects With Generalized Myasthenia Gravis (RAISE)*': <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04115293>. Accessed November 2021.
- ¹¹ Howard JF, Jr., et al. *JAMA Neurol* 2020;77:582-92.
- ¹² 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 February 2022.
- ¹³ Data on file. UCB. December 2021
- ¹⁴ Ricardo A, et al. *Blood* 2015;126:939.
- ¹⁵ Kiessling P, et al. *The FcRn inhibitor rozanolixizumab reduces human serum IgG concentration: A randomized phase 1 study*. Sci Transl Med. 2017;9(414).eaan1208
- ¹⁶ 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.

この件に関するお問合せ:

Brand Communications

Jim Baxter
Rare Disease Communications, UCB
T+32.2.473.78.85.01
jim.baxter@ucb.com

Investor Relations

Antje Witte
T +32.2.559.94.14
antje.witte@ucb.com

Corporate Communications

Laurent Schots
T+32.2.559.92.64
laurent.schots@ucb.com

ユーシービージャパン株式会社 広報

03-6864-7650