

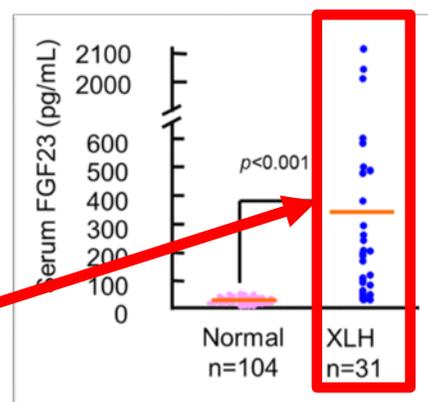
FGF23関連低リン血症性くる病・骨軟化症とは

FGF23関連低リン血症性くる病・骨軟化症

どのような病気か

- FGF23というホルモンが過剰に作用することで、血液中のリンの濃度が低下し、骨の石灰化が妨げられて起きるタイプのくる病・骨軟化症である。
- 骨の変形や痛みを伴う希少・難治性疾患で、子どもの場合は、成長障害や骨の変形、大人の場合は骨が痛い・折れやすい、筋力が低下し力が入らないなどの症状が現れる。

通常の人と、XLH患者との間には、FGF23の数が高いことが見て取れる



Yamazaki, et al. JCEM 2002を当社で改変

原因と潜在患者数

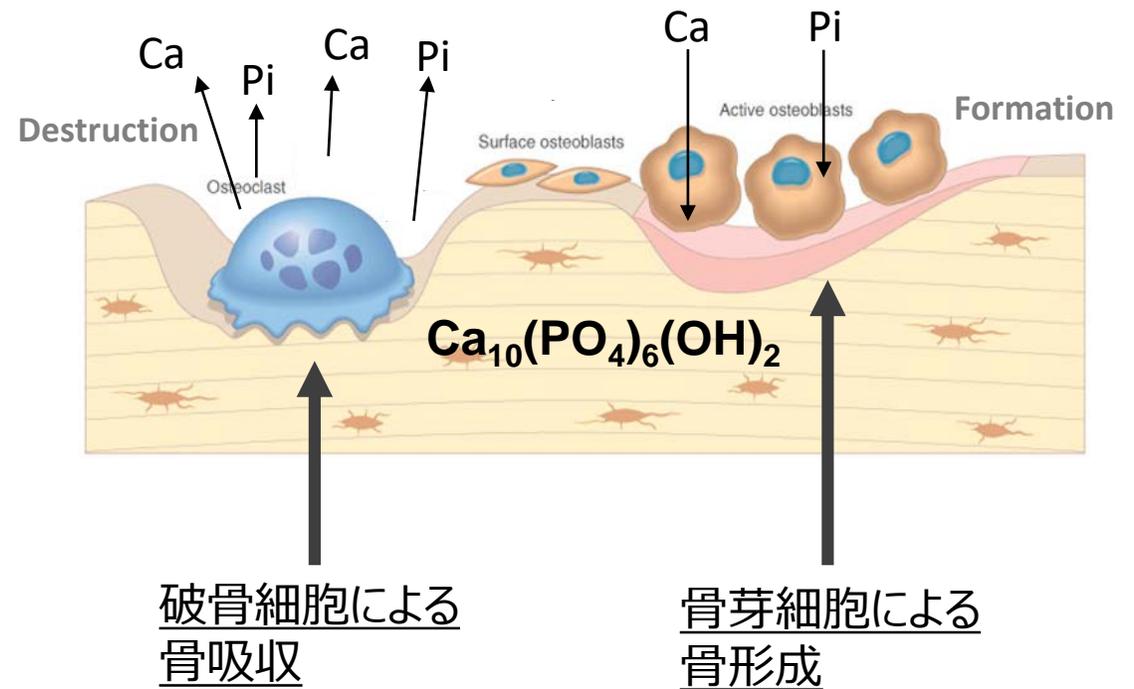
- FGF23関連低リン血症性くる病・骨軟化症は「指定難病（ビタミンD抵抗性くる病・骨軟化症）」と定められている、そのうち遺伝的な要因で発症するX染色体連鎖性低リン血症（XLH）の発生頻度は2万人に1人といわれている。
- XLHでは、X染色体における遺伝的な要因から、体内のリンが尿中に過剰に排泄されること等により、慢性的に血中リン濃度が低下する。
- リンは身体のエネルギーレベルや筋肉の機能を維持する、あるいは健康な骨と歯を形成するために必要なミネラルであり人間の生命活動には欠かせない。

抗FGF23抗体の研究の背景①

➔ 目標としたのは、骨代謝の制御に関わる生体因子の解明～創薬応用

- キリンビールの医薬開発研究所（当時）で、リン低下因子（フォスファトニン）の探索を起点として「骨代謝」の研究をしていた。
- そこに重点領域の「腎」を重ね合わせ、リンに着目したことが開発のきっかけとなった。
- リンはカルシウムに次いで体内に多く存在するミネラルで、骨や歯の主要構成要素。
- しかし、カルシウムに比べるとリンの調節の仕組みに関する研究は世界的に遅れており、そこにリンの代謝に関連する病気の治療薬を創製し、患者さんを救えるチャンスがあるのではないかと、当時キリンの研究者は考えた。

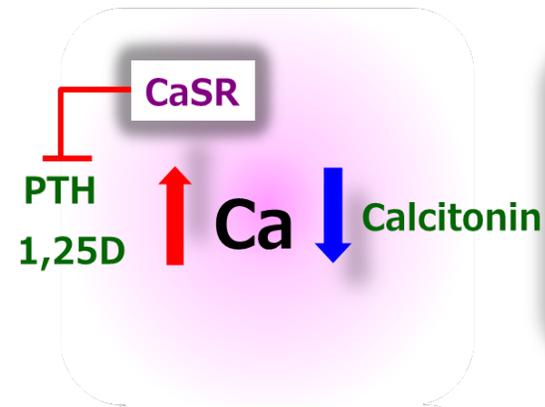
「骨代謝」とは



抗FGF23抗体の研究の背景②

- 2000年には低リン血症の病態研究などから、「FGF（線維芽細胞増殖因子）23」が血中リン濃度の調整で中心的な役割を担うことを世界で初めて発見。
- FGF23は骨細胞で産生される血中リンを低下させる液性因子（ホルモン）であり、FGF23を抑制するとビタミンDが上昇し、その影響の結果として腎臓からのリンの排出が抑えられるため、XLHの治療に役立つのではないかと仮説をたて、研究を継続。
- 問題はどうやってFGF23を抑えるかであったが、自社のもつ「ヒト抗体産生技術」を活用することで、FGF23を抑える治療目的に適した抗FGF23抗体「KRN23」を創製した。

■ 血中カルシウムの恒常性は全身性ホルモンで制御されている



CaSR: カルシウムレセプター

➢ Cinacalcet (Regpara®)

PTH: 副甲状腺ホルモン

➢ Teriparatide (Forteo®)

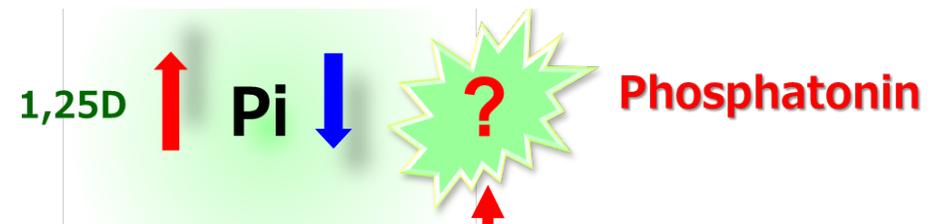
1,25D: 活性型ビタミンD

➢ Calcitriol (Rocaltrol®)

Calcitonin: カルシトニン

➢ Elcatonin (Elcatonin®)

■ リンを制御するホルモンの存在が示唆されているか不明であった



世界初!

不明だった制御ホルモンが
FGF23であることを発見

抗FGF23抗体 研究開発の歴史

1998 phosphatonin研究開始

KIRIN

2000

FGF23遺伝子クローニング^{1, 2}

2002-04

XLHにおけるFGF23役割解明^{3, 4}

2006

FGF23シグナル伝達におけるKlotho役割解明⁵

2008 **KYOWA KIRIN**

協和発酵キリン誕生

2013

ultragenyx
pharmaceutical

Ultragenyx社と欧米での
開発・販売契約締結

2016

Breakthrough Therapy
Designation指定

2019.1

日本NDA

FGF23関連血症性くる病・
骨軟化症

2019.9

日本承認取得

2019.12

日本発売

2018

希少疾病用医薬品に指定
(日本)

2008.4 米国 IND提出

Gemini Science社/Kirin
Pharma USAがIND提出

2009 米国

成人XLH FIH試験
開始

2015 欧米亜

成人XLH Ph-3試験

2017.8

米国BLA

Priority reviewに指定

2018年2月

欧州承認取得(小児XLH)

2018年4月

米国承認取得(XLH)

2014 欧米

小児XLH Ph-2試験
成人TIO Ph-2試験

2016 欧米亜

小児XLH Ph-3試験

2016 日韓

成人TIO Ph-2試験

2020年6月

米国追加承認取得(TIO)

2020年10月

欧州承認取得(成人XLH)

2014 日韓

成人XLH Ph-1試験

2016.12

欧州MMA

Conditional MAA指定

1 ADHR Consortium. Nat Genet. 2000;26:345-348

2 Shimada T, et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2001;98:6500-6505

3 Shimada T, et al. J Bone Miner Res. 2004;19:429-435

4 Yamazaki Y, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87:4957-4600

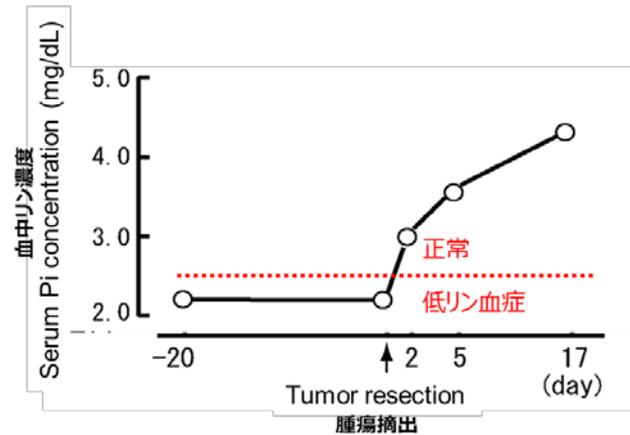
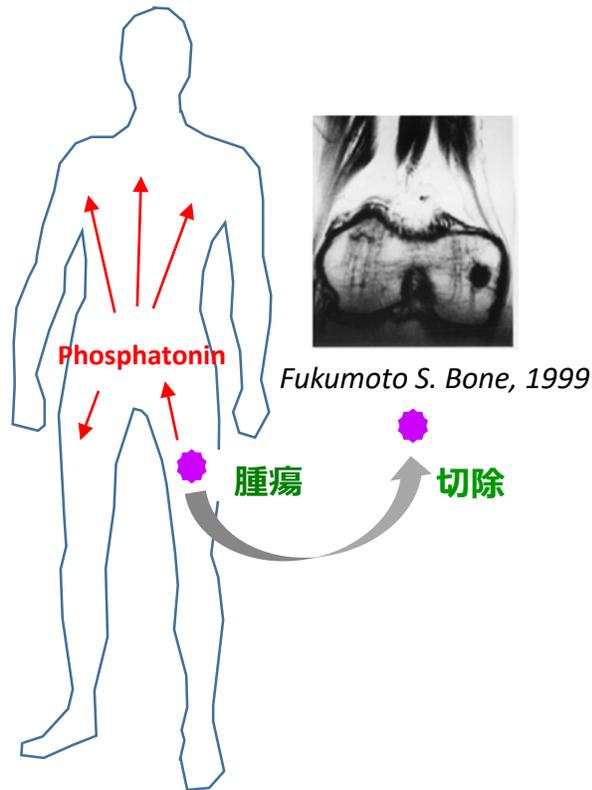
5 Urakawa, et al. Nature. 2006;444:770-774

抗FGF23抗体創製

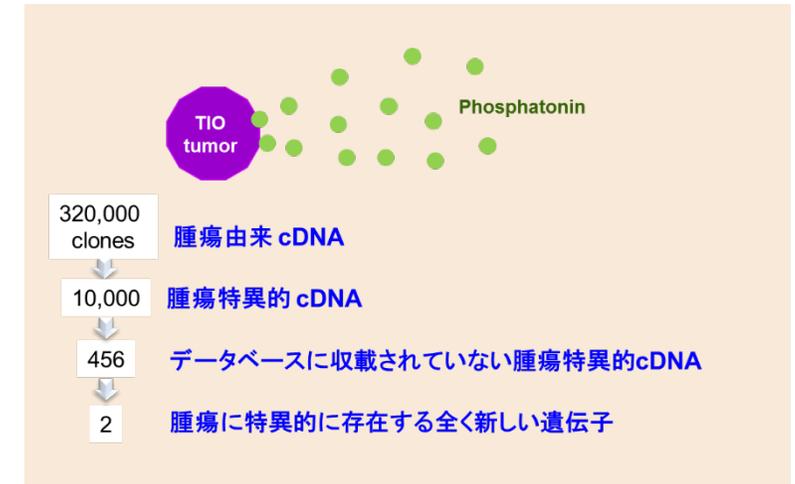
抗FGF23抗体創製への道のり

1998年 東大病院（当時） 福本誠二先生※との共同研究

※現：徳島大学 先端酵素学研究所 藤井節郎記念医科学センター



切除した腫瘍が未知のリン低下ホルモンを過剰産生していることが示唆された



➡ 切除した腫瘍から、未知のリン低下ホルモンを特定抗FGF23抗体の創製へ

抗FGF23抗体の展開

世界中の患者さんに貢献するために

上市済	日本、アメリカ、カナダ、イギリス、EU8か国*、イスラエル、UAE、ノルウェー、バーレーン、オマーン
承認済	上記以外のEU18か国、アイスランド、リヒテンシュタイン、スイス、香港
申請中	中国、台湾、シンガポール、クウェート、サウジアラビア

2020年6月30日時点

*ドイツ、オランダ、ルクセンブルグ、スロバキア、スウェーデン、チェコ、デンマーク、イタリア

売上高	2018年	77億円（海外）
	2019年	325億円（海外）
	2020年 予想	511億円（海外） 35億円（国内）