2.2 緒言

線維芽細胞増殖因子（FGF）23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症は、血中の FGF23 が過剰となることで血清リン濃度が低下し、くる病又は骨軟化症を発症する疾患である。FGF23 は、Klotho 及び FGF 受容体（FGFR）との結合を介して、体内のリン恒常性の維持に重要な働きを担うホルモンである。FGF23 の主な作用は、腎近位尿細管でのリン再吸収の抑制であり、もう 1 つは、1,25-水酸化ビタミン D（1,25(OH)$_2$D）の濃度の低下を介した腸管からのリン吸収抑制である。腎でのリン再吸収抑制による尿中へのリンの喪失及び腸管からのリン吸収抑制によって、FGF23 は生体内での血清リン濃度を低下させる作用を示す（Razzaque and Lanske, 2007; Fukumoto, 2008; Yamazaki et al, 2008; Shimada et al, 2004）。

FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症は、血中 FGF23 が過剰となる原因によっていくつかの疾患に分けられる。代表的な疾患として、phosphate-regulating gene with homologies to endopeptidases on the X chromosome（*PHEX*）遺伝子変異による X 染色体連鎖性低リン血症性くる病・骨軟化症（XLH）及び間葉系腫瘍が原因となる腫瘍性骨軟化症（TIO）が挙げられる。FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症は、FGF23 過剰となる原因は異なるものの、その臨床上の特徴は共通している。生化学的所見としては、いずれも血清 FGF23 濃度が高値であり、その結果、腎臓でのリン再吸収能の指標となる腎近位尿細管リン再吸収閾値（TmP/GFR）が低下する。また、血清 1,25(OH)$_2$D 濃度は基準範囲よりも低値を示す場合がある。これによって、血清リン濃度の低下が惹起されるが、一方で、血清カルシウム濃度や血清副甲状腺ホルモン濃度等はおおむね基準範囲内である（Huang et al, 2013; Goldsweig and Carpenter, 2015; 原田 and 難波, 2016; 診断マニュアル, 2015）。血清リン濃度の低下に伴う石灰化障害により、小児期では、O 脚、X 脚等の長骨の弯脚や成長障害が認められる。また、これら骨形成の障害に伴い、歩行開始時期の遅れや歩行障害が認められる。一方、成人期では、骨痛、骨折及び偽骨折が認められる。また、傍脊椎線腱付着部症や脊椎靭帯骨化症を含む腱付着部症が合併し、脊椎圧迫症状や疼痛につながる。更に、関節痛や筋力低下等も臨床所見として認められる（Linglart et al, 2014; Carpenter et al, 2011）。以上のように、くる病・骨軟化症の進行は、運動機能を制限し、活動範囲に影響を与えることから患者の QOL にも大きな影響を及ぼす重篤な疾患とされている。

FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症は、希少疾患である。日本国内の調査結果から、患者数は 2005 年～2009 年の 5 年間で 311 名であり、2009 年の 1 年間に新たに報告された患者数は 63 名であった。また、その多くは、XLH 又は TIO であった（Endo et al, 2015）。海外では XLH の年間発症率は 20000 人に 1 人と報告されており（Carpenter, 1997）、日本国内の患者数調査より推定された日本人の年間発症率は海外の調査結果と同様と考えられた。

FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症の治療は、腫瘍が FGF23 を過剰産生する TIO 患者では腫瘍の外科的切除が第一選択となる。一方で、外科的手術が適応とならない TIO 患者や、遺伝子変異による先天性疾患の患者に対しては、尿中に失われるリンを補充するために、経口のリン酸製剤及び活性型ビタミン D 製剤による対症療法が実施される（原田 and 難波, 2016; Huang et al, 2013）。FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症の治療目標は、小児患者では骨変形と成人身長の改善であり、成人患者では、疼痛の緩和、骨軟化症の改善、骨折の治癒又は手術後の回復である。しかし、現行治療では、十分な改善が認められない。また、現行治療では血清リン濃度及び血清カルシウム濃度が大きく変動するため、二次性又は三次性副甲状腺機能亢進症や腎臓の石灰化等の副作用が発現することが、問題点として挙げられる。

KRN23（一般名：ブロスマブ（遺伝子組換え））は、協和キリン株式会社により創製されたFGF23を標的とするヒト型免疫グロブリン(Ig)G1モノクローナル抗体である。KRN23はFGF23に結合し、FGF23/Klotho/FGFR 複合体形成による細胞内シグナル伝達を阻害する。この作用に基づいて、FGF23関連低リン血症性くる病・骨軟化症患者で認められる過剰なFGF23の作用を中和することで、腎臓でのリン再吸収を正常化する。また、1α-水酸化酵素活性を回復させることから、血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度が上昇し、その結果腸管からのリン吸収が改善することが期待される。これらの作用により、血清リン濃度を基準範囲内に維持することで、骨の石灰化障害、成長障害、運動機能、QOLを改善することが期待される。また、現行治療の課題である、二次性又は三次性副甲状腺機能亢進症や腎臓の石灰化等の副作用を回避することが期待される。

KRN23 の開発は、FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症の中でも比較的患者数の多いXLH 患者及び TIO 患者を対象として、臨床試験を国内外で実施した。今般、小児及び成人のXLH患者並びにTIO患者を対象とした主要な臨床試験でKRN23の有効性及び安全性が確認されたことから、以下の効能・効果及び用法・用量にて、製造販売承認申請を行うこととした。

【予定される効能・効果】

FGF23関連低リン血症性くる病・骨軟化症

【予定される用法・用量】

通常、成人には、ブロスマブ（遺伝子組換え）として4週に1回1 mg/kgを皮下投与する。以後は、血清リン濃度、症状等に応じて適宜減量するが、最高用量は1回1 mg/kg又は90 mgのいずれか少ない用量とする。

通常、小児には、ブロスマブ（遺伝子組換え）として2週に1回0.8 mg/kgを皮下投与する。以後は、血清リン濃度、症状等に応じて適宜増減するが、最高用量は1回2 mg/kg又は90 mgのいずれか少ない用量とする。骨年齢が男性17歳、女性15歳に達した場合には、患者の状態に応じて成人と同じ用法・用量を用いる。

ただし、腫瘍性骨軟化症の場合は、通常、成人には、ブロスマブ（遺伝子組換え）として4週に1回0.5 mg/kgを皮下投与する。以後は、血清リン濃度、症状等に応じて適宜増減するが、最高用量は1回2 mg/kgとする。

なお、審査の過程においてTIO患者に対するKRN23の用法・用量を再度検討し、予定される用法・用量は以下とした。

【予定される用法・用量】

FGF23関連低リン血症性くる病・骨軟化症（腫瘍性骨軟化症を除く）

通常、成人には、ブロスマブ（遺伝子組換え）として4週に1回1 mg/kgを皮下投与する。ただし、1回投与量は90 mgを超えないこと。血清リン濃度、症状等に応じて適宜減量する。

通常、小児には、ブロスマブ（遺伝子組換え）として2週に1回0.8 mg/kgを皮下投与する。血清リン濃度、症状等に応じて適宜増減するが、最高用量は1回2 mg/kgとする。ただし、1回投与量は90 mgを超えないこと。

腫瘍性骨軟化症

通常、成人には、ブロスマブ（遺伝子組換え）として4週に1回0.3 mg/kgを皮下投与する。血清リン濃度、症状等に応じて適宜増減するが、最高用量は1回2 mg/kgとする。

参考文献

Carpenter, 1997
Carpenter TO. New Perspectives on the biology and treatment of X-linked hypophosphatemic rickets. Pediatr Clin North Am. 1997;44:443-66.

Carpenter et al, 2011
Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, Jan de Beur SM, Insogna KL. A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia. J Bone Miner Res. 2011;26:1381-8.

Endo et al, 2015
Endo I, Fukumoto S, Ozono K, Namba N, Inoue D, Okazaki R, et al. Nationwide survey of fibroblast growth factor 23 (FGF23)- related hypophosphatemic disease in Japan: prevalence, biochemical data and treatment. Endocr J. 2015;62:811-6.

Fukumoto, 2008
Fukumoto S. Physiological regulation and disorders of phosphate metabolism-pivotal role of fibroblast growth factor 23-. Intern Med. 2008;47:337-43.

Goldsweig and Carpenter, 2015
Goldsweig BK, Carpenter TO. Hypophosphatemic rickets: lessons from disrupted FGF23 control of phosphorus homeostasis. Curr Osteoporos Rep. 2015;13:88-97.

Huang et al, 2013
Huang X, Jiang Y, Xia W. FGF23 and phosphate wasting disorders. Bone Res. 2013;1:120-32.

Linglart et al, 2014
Linglart A, Biosse-Duplan M, Briot K, Chaussain C, Esterle L, Guillaume-Czitrom S, et al. Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood. Endocr Connect. 2014;3:R13-30.

Razzaque and Lanske, 2007
Razzaque MS, Lanske B. The emerging role of the fibroblast growth factor-23-klotho axis in renal regulation of phosphate homeostasis. J Endocrinol. 2007;194:1-10.

Shimada et al, 2004
Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, Muto T, Hino R, Takeuchi Y, et al. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. J Bone Miner Res. 2004;19:429-35.

Yamazaki et al, 2008
Yamazaki Y, Tamada T, Kasai N, Urakawa I, Aono Y, Hasegawa H, et al. Anti-FGF23 neutralizing antibodies show the physiological role and structural features of FGF23. J Bone Miner Res. 2008;23:1509-18.

原田 and 難波, 2016
原田 大輔, 難波 範行. FGF23 関連低リン血症性くる病の現行治療と問題点. CLINICAL CALCIUM. 2016;26:91-8.

診断マニュアル, 2015
一般社団法人日本内分泌学会、日本骨代謝学会、厚生労働省難治性疾患克服研究事業　ホルモン受容機構異常に関する調査研究班. くる病・骨軟化症の診断マニュアル. 日本内分泌学会雑誌. 2015;91 suppl.November:1-11.