

2026年7月1日

各位

会社名株式会社リボミック
代表者名代表取締役社長中村義一
(コード番号:4591東証グロース)
問合せ先財務経理部長今井利哉
<https://www.ribomic.com/contact.php>

軟骨無形成症治療薬(umedaptanib pegol)の国内第Ⅲ相臨床試験における 試験デザイン及び安全性に関する補足説明

当社は、umedaptanib pegol(抗 FGF2 アプタマー)を用いた、軟骨無形成症(Achondroplasia, ACH と略)の小児患者(2~14 歳)を対象とする国内第Ⅲ相臨床試験(検証的試験)を開始いたしましたが、株主・投資家の皆様より、試験の詳細設計および安全性に関する多数のお問い合わせをいただいております。

以下、これらのお問い合わせの要点をまとめ、ご回答申し上げます。

当社は、小児希少疾患領域における日本発の医薬品創製(新薬)の実現を目指し、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構(PMDA)との協議を重ねながら、科学的妥当性を確保するとともに、被験者保護と試験実施の確実性を両立した合理的な試験設計を行ってきました。本資料では、試験設計の意図、安全性リスクの捉え方およびその管理方針について、要点をご説明いたします。

■ 試験デザイン

本試験では、希少疾患である ACH の特性および小児患者を対象とする臨床環境を踏まえ、本剤単群試験を採用しております。

プラセボ対照^{註1}を設定した場合、成長期にある患者に長期間の無治療又は治療中断を伴う可能性があり、医学的・倫理的負担が大きいことに加え、症例登録の困難化や試験期間の長期化につながる懸念が懸念されます。

一方、本試験では年間身長伸展速度(AHV)を投薬前と投薬後で直接比較する等、疾患特性に対する薬効を直接評価できる設計としております。

■ 安全性

本試験における安全性については、過敏反応や免疫関連事象等の主なリスクを、非臨床試験およびこれまでの臨床試験結果に基づき把握しております。

これまで当社で実施した臨床試験での ACH 患者への投与経験においては、新たな重大な安全性上の懸念は認識されておらず、すでに得られている安全性プロファイルは概ね良好である

と考えております。

一方で、本試験では対象年齢を2歳からに引き下げることから、小児患者特有のリスクにも十分配慮し、より慎重な観察およびモニタリング体制のもとで安全性評価を実施してまいります。

■ リスク管理

本試験は、患者数が限られる希少疾患であり、かつ成長過程にある小児患者を対象とする臨床試験のため、医療提供体制の整っている医療機関での実施を計画しており、各医療機関の治験審査委員会(IRB)での審査と承認を前提に進めております。

本治験におけるリスク管理は、「検知・回避・対応」の3段階を基本として設計しております。

初回投与時の医療機関下での観察、安全性モニタリングの実施に加え、事前に定義した投与調整および中止基準を運用することで、リスクの早期把握と適切な対応を図っております。

さらに、独立安全性評価委員会による外部レビューを含む体制を構築し、客観的かつ継続的に安全性を確認してまいります。

これらの取り組みにより、想定されるリスクのみならず予期しない事象にも対応可能な、信頼性の高い開発体制を確保しております。

第Ⅲ相臨床試験の具体的な設計(選択・除外基準、評価項目、投与方法、安全性管理手順等)の詳細については、別紙資料に記載しております。

なお、本件による2027年3月期通期業績に与える影響はありません。

註1: プラセボ対照とは、有効成分を含まない偽薬(プラセボ)を投与する対照群を設け、本剤投与群との比較により薬剤の有効性及び安全性を評価する臨床試験手法。一般にバイアスの少ない評価が可能である一方、対象に有効な治療法が存在する場合や小児等の患者集団においては、倫理的配慮が重要となる。

以上

別紙資料

1. 第Ⅲ相臨床試験の設計（概要）

本治験は、umedaptanib pegol を対象年齢 2～14 歳の ACH 小児患者に 52 週間以上投与した場合の有効性を検証し、安全性及び薬物動態を評価する、多施設、非無作為、非盲検、非対照、単群比較、第Ⅲ相臨床試験として設計しており、また第Ⅲ相臨床試験完了後に治験継続を希望する被験者には、同意取得の上、第Ⅲ相長期投与試験に移行できるよう計画している。

第Ⅲ相臨床試験の概要を以下に示す。

治験実施計画書番号	RBM-007CS-ACH05
治験課題名	umedaptanib pegol の軟骨無形成症の小児を対象とした第Ⅲ相臨床試験
治験の目的	軟骨無形成症（Achondroplasia：ACH）小児患者を対象とし、umedaptanib pegol を 52 週間投与した場合の有効性を検証し安全性及び薬物動態を評価する。
治験デザイン	多施設共同、非無作為、非盲検、非対照、単群比較、第Ⅲ相臨床試験
目標被験者数	16 症例
治験実施予定期間	2026 年 5 月～2028 年 4 月
対象被験者	ACH 小児患者
選択基準	<ul style="list-style-type: none"> (1) 本治験開始前に、代諾者（両親、親族、又は法定代理人）から書面によるインフォームドコンセントが得られた患者。また、患者本人にもアセント文書を用いて本治験の内容を説明し、患者本人のインフォームドアセントを可能な限り得るものとする。 (2) 診断基準を満たし遺伝子検査で ACH と診断されている患者 (3) 同意取得時の年齢が 2～14 歳の患者。ただし、同意取得時に 4 歳未満である患者においては、年間身長伸展速度（Annualized Height Velocity：AHV）が 3.0 cm/年以下である場合、又は成長記録から AHV が安定していると判断された場合に登録可とする。 (4) 「体重、身長、体格計測マニュアル」で規定した立位での身長計測が可能である患者 (5) 介護なしで正常な生活が営める患者 (6) 治験責任医師又は治験分担医師（以下、治験責任医師等）が、治験実施計画書で規定した治験薬の投与、及び全ての検査が実施できると判断した患者
除外基準	<ul style="list-style-type: none"> (1) ACH 以外の原因で、身長の伸展速度に影響を与える疾患があると診断された患者 (2) ACH 以外の先天性疾患を有している患者 (3) 本治験開始前 4 週間以内に成長ホルモンやボックスゾゴ®による治療を受けている患者、又は本治験開始前の一定期間内に、有効性評価に影響を与える治療等を受けている患者 (4) 本治験開始前 52 週間以内に四肢延長手術を受けた患者（本治験開始 52 週以上前に創外固定器が外れている患者は登録可とする） (5) 成長板が閉鎖している患者 (6) 手術的治療を考慮するほどの大孔狭窄、脊柱管狭窄、水頭症、脊髄・馬尾圧迫などが認められるか、又はこれらのための圧迫による臨床上問題となる神経症状又は閉塞性睡眠時無呼吸症候群が認められる患者。ただし、本治験開始 52 週間以上前にこれらに対する手術的治療を受けて、既に臨床上問題となる神経症状などが認められない患者は登録可とする。 (7) umedaptanib pegol の成分 [核酸、ポリエチレングリコール（Polyethylene glycol：PEG）、マンニトールなど] が含まれて

	<p>いる処方薬、ワクチン、一般薬、化粧品、食品などに対してアレルギーの既往歴がある患者</p> <p>(8) 心疾患又は血管疾患の病歴のある患者</p> <p>(9) 本治験開始前の肝機能及び腎機能検査において、臨床的に意味のある異常値を示している患者</p> <p>(10) 本治験開始前 52 週間以内に長骨又は脊椎の骨折があった患者（手足の指の骨折を除く）</p> <p>(11) 股関節手術歴、重度の股関節形成不全又は重篤な股関節損傷の病歴のある患者</p> <p>(12) 治験責任医師等が umedaptanib pegol の投与状況が不良となる又は治験を完了できない可能性が高いと判断した患者</p> <p>(13) 本治験開始前の一定期間内に、他の治験薬又は治験用医療機器を使用した患者</p> <p>(14) その他、治験責任医師等が本治験への参加が不適当と判断した患者</p>
検査・観察項目	<p>(1) 問診（自覚症状、他覚所見）</p> <p>(2) 身長、体重及びアームスパン</p> <p>(3) 脊椎・下肢長尺 X 線検査</p> <p>(4) 臨床所見に基づく肘関節及び股関節の所見</p> <p>(5) 臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）</p> <p>(6) 薬物動態検査</p> <p>(7) 心電図検査</p> <p>(8) X 線検査による骨年齢</p> <p>(9) 成長板の形成状態</p> <p>(10) タナー発達分類</p> <p>(11) 妊娠検査（初潮後の女性のみ）</p> <p>(12) アンケート調査</p> <p>(13) 磁気共鳴画像診断又はコンピューター断層撮影検査</p> <p>(14) 顔面領域の X 線検査</p>
評価項目	<p>(1) 有効性評価</p> <p>1) 主要評価項目 ベースラインからの AHV の変化</p> <p>2) 副次評価項目</p> <p>i) ベースラインからの身長 Z スコアの変化</p> <p>ii) ベースラインからの成長データ及び体型バランスの変化</p> <p>iii) ベースラインからの BMI の変化</p> <p>iv) ベースラインからの頭蓋顎顔面領域の骨の変化</p> <p>v) ベースラインからの脊椎・下肢のアライメントの変化</p> <p>vi) ベースラインからの生活の質の変化</p> <p>3) 探索的評価項目 ベースラインからの骨形態及び骨質の変化</p> <p>(2) 安全性評価 有害事象の発生</p> <p>(3) 薬物動態評価 umedaptanib pegol の血中濃度推移、及び PK パラメータ</p>
治験薬の用法・用量、投与期間	<p>umedaptanib pegol を 1 mg/kg の用量で週 1 回、腹部、臀部、上腕部、及び/又は大腿部に 52 週間皮下投与する。</p>
治験薬投与の中止、終了	<p>投与の中止：</p> <p>(1) 代諾者又は被験者による同意が撤回された場合</p> <p>(2) 治験責任医師等が適切と考える投与頻度の変更又は投与量の減量を行ったにも関わらず、治験薬投与後、治験薬との因果関係が関連ありの高度な有害事象が発現した場合</p> <p>(3) 治験責任医師等が適切と考える投与頻度の変更又は投与量の減量を行ったにも関わらず、中等度の副作用、又は複数回の軽</p>

	<p>度の副作用が発現し、治験責任医師等が治験継続は困難であると判断した場合</p> <p>(4) 以下の事象が発現した場合</p> <ul style="list-style-type: none"> • 原疾患の明らかな悪化（例、体型バランス、肘関節及び股関節の状態、あるいはその他臨床所見として ACH の自然経過では考えられない有意な悪化） • 成長板の閉鎖 • その他、治験実施計画書の選択基準を満たさない、又は除外基準の抵触 <p>(5) 被験者の妊娠が判明した場合（女性のみ。投与を中止した場合でも別途出産までの追跡調査を実施）</p> <p>(6) 治験期間中に被験者が来院せず、連絡も取れなくなった場合</p> <p>(7) 被験者の転居・転院・多忙等により治験継続が不可能となった場合</p> <p>(8) 治験期間中に併用禁止基準に抵触する治療（成長ホルモン、ボックスゾゴ®、四肢延長手術、その他、本治験の有効性評価に影響を与える治療等）を行った場合</p> <p>(9) その他、治験責任医師等が投与を中止すべきと判断した場合</p> <p>(10) 独立安全性評価委員会（Independent Safety Monitoring Committee：ISMIC）が投与を中止すべきと判断した場合</p> <p>投与の終了：</p> <p>本治験における治験薬の投与は 52 週間で終了する。本治験に引き続き実施する第 III 相長期投与試験への参加が適切であると治験責任医師等が判断した被験者において、第 III 相長期投与試験への参加について代諾者から同意が得られる場合、被験者は第 III 相長期投与試験に移行し治験薬の投与を継続することができる。</p>
独立安全性評価委員会	ISMIC は、少なくとも年 1 回の頻度で複数回開催し、治験薬の投与継続の可否を判定する。治験依頼者から有害事象に起因する投与の中断及び中止の報告を受けた場合、投与継続の可否や、治験継続の可否などについて速やかに検討する。

2. 第III相臨床試験における安全性

国内第I相臨床試験では、24 例の日本人健康成人男性を対象とした安全性、忍容性及び薬物動態を検討したが、1 mg/kg の単回皮下投与で本薬（umedaptanib pegol：有効成分である一本鎖核酸に PEG を付加させた薬剤）によるアナフィラキシー反応が 1 例発現している。即時型のアナフィラキシー反応は一般的には用量に依存せず、本薬の投与用量が 1 mg/kg であること自体がアナフィラキシー反応の原因ではないと判断しているが、本薬第III相臨床試験においてもアナフィラキシー反応に対する十分な安全性確保をおこなう必要がある。本薬第 I 相臨床試験での薬物動態解析の結果に基づく「週 1 回、1 mg/kg」皮下投与でのシミュレーションにおける薬物動態と、幼若カニクイザルを用いた長期間投与毒性試験（2 週間隔）の 39 週目投与後の NOAEL（最高用量 30 mg/kg [NOAEL]）での薬物動態を比較すると、安全性のマージンは 15 倍以上となる。第I相臨床試験の成人での PK パラメータと比較して、本薬前期第II相臨床試験の小児（1 例）では C_{max} や AUC が低値傾向を示していることから、この臨床データを踏まえても十分な安全性のマージンが確保できていると考えられる。本薬前期第II相臨床試験及び前期第II相長期投与試験において、これまでの ACH 小児患者への投与を通して特段懸念される本薬の副作用は認められておらず、これまでに ACH 小児患者に対して本薬を延べ 600 回以上皮下投与しているが、これによる即時型又は遅延型のアナフィラキシー反応は発生していない。本薬第III相臨床試験では本薬前期第II相臨床試験の用法・用量とは異なる「週 1 回、1 mg/kg」での皮下投与を検討しているが、上述の通り十分な安全性のマージンが確保されている用量であることから、アナフィラキシー反応以外に、特段懸念される本薬の有害事象は無いと考えている。

本薬の免疫原性に関しては、非臨床試験において、本薬皮下投与によるウサギへの免疫後、

本薬に対する抗体産生及び抗体価測定を実施しているが、設定された実施条件下では、本薬投与群のウサギ血清中における抗体価の有意な上昇は認められなかったことから、本薬は抗原として免疫系に認識される可能性は低く、また ACH 患者を対象とした前期第II相臨床試験及び前期第II相長期投与試験においても、現時点でアナフィラキシー反応などによる安全性上の問題は発生していないが、安全性を確認しながら本試験を実施できる体制のもと、慎重に皮下投与を実施する。一方で本薬第III相臨床試験では、本薬前期第II相臨床試験の対象年齢（5歳以上）を引き下げ、2歳以上の ACH 小児患者への投与を計画していることから、本薬による予期しない有害事象においても安全性が確保できる体制で治験を実施する。

3. 第III相臨床試験における安全性確保の方策

第III相臨床試験を実施する上での安全性確保の方策として、本薬において想定される有害事象等をふまえ、アナフィラキシー反応に対する安全性の確保、投与頻度の変更又は投与量の減量、投与中止の基準、安全性モニタリング計画を以下に説明する。

・ アナフィラキシー反応に対する安全性の確保について

本薬前期第II相長期投与試験では、2025年11月28日時点で5例の被験者において在宅投与を開始しており、これまでに在宅投与による安全性上の問題は発生していない。そのため本薬第III相臨床試験においても、被験者の保護者による本薬の在宅投与を許容することを想定しているが、アナフィラキシー反応に対する安全性の確保として少なくとも本薬の初回及び2回目の投与は実施医療機関での投与を必須とする。実施医療機関での本薬投与後1時間は院内に留まり、治験責任医師又は治験分担医師（以下、治験責任医師等）の管理のもと、アレルギー反応などの副作用の発生がないことを確認する。本薬第III相臨床試験では、在宅投与の要件を満たした被験者及び保護者において、2回目の投与完了以降、任意で本薬の在宅投与を開始できるよう治験実施計画書に規定する。治験責任医師等は在宅投与の要件として、アレルギー反応が起きた場合の緊急時の対応方法を保護者に指導し、保護者が適切に対応できることを確認した上で、在宅投与の開始を許可する。なお緊急時対応の一つとして、治験責任医師等はアドレナリン注射（エピペン等）の処方を検討し、処方することを決定した場合は、その使い方を保護者に指導する。更に、アドレナリン注射が使用できない場合を想定し、治験責任医師等は、かかりつけ医への連絡や119番通報するタイミングについて保護者と慎重に話し合った上で、在宅投与の開始を許可する。なお、在宅投与を開始した被験者においては、必要に応じて治験スタッフが被験者の保護者に電話連絡を行い、被験者の様子に異常が無いかの確認を行う。加えて、保護者は在宅投与の開始時に交付される注射日誌に記録し、及び自宅で適切に保管する。治験責任医師等は規定来院時に注射日誌を回収し、在宅投与の開始以降に安全性上の問題が生じていないか確認する。

・ 投与頻度の変更又は投与量の減量、投与中止の基準について

以下の項目に該当する場合、及び安全性又は忍容性の観点から治験責任医師等が必要と判断した場合は、投与頻度の変更又は投与量の減量を行う。ただし、減量せずに投与を中止することが適切であると治験責任医師等が判断する場合には、投与を中止する。

- (1) 治験薬投与後、因果関係が否定できない高度な有害事象が発現した場合
- (2) 中等度の副作用、又は複数回の軽度の副作用が発現し、治験責任医師等が投与中の用量での治験継続は困難であると判断した場合

治験責任医師等は、投与頻度の変更又は投与量の減量を行った場合には、その理由と共に速やかに治験依頼者に報告する。治験依頼者は、治験責任医師等から投与頻度の変更又は投与量の減量を行ったことを速やかに独立安全性評価委員会に報告する。治験責任医師等が適切と考える投与頻度の変更又は投与量の減量を行ったにも関わらず、再び(1)又は(2)に該当する事象が認められる場合は、治験責任医師等は治験依頼者と協議の上、投与継続の可否を検討する。

- ・ **安全性モニタリング計画について**

本薬前期第Ⅱ相臨床試験では、独立安全性評価委員会（以下、ISMIC）の開催に関する規定を設けており、有害事象に起因する投与の中止があった場合、安全性・忍容性の観点から投与頻度の変更・投与量の減量をおこなった場合、あるいは本薬との因果関係が否定できない有害事象等により本薬の投与中断が発生した場合等には ISMIC を要時開催し、これらの報告が無い場合においても少なくとも年 1 回は ISMIC を開催することとしている。加えて、治験依頼者（ISMIC 事務局）は、本薬前期第Ⅱ相臨床試験において 3 ヶ月に 1 回を目途に、ISMIC 委員への試験進捗として、症例進捗状況、治験薬投与状況、安全性に関する情報、治験実施計画書からの重大な逸脱、その他治験依頼者が必要と判断した情報等について文書で報告を行っており、ISMIC 委員より ISMIC の要時開催の検討が必要との回答があった場合には、要時開催の要否を検討することとしている。本薬第Ⅲ相臨床試験においても引き続き同様の ISMIC を開催することで、本薬前期第Ⅱ相長期投与試験の被験者情報、及び本薬第Ⅲ相臨床試験の被験者情報を包括的に ISMIC が審査し、第三者的な視点を踏まえて、被験者の安全性確保に努めることができる。本薬第Ⅲ相臨床試験では、投与開始時の年齢が 5 歳以下の被験者への投与を行う場合においては、各症例の 2 週目の検査が完了次第速やかに本薬の投与状況、安全性に関する情報（EDC データを含む）等を ISMIC 委員に文書で報告の上、治験継続の可否、治験実施計画書の変更等についての勧告を受けることとしている。なお、投与開始時の年齢が 6 歳未満の被験者においては、前期第Ⅱ相臨床試験における本薬の投与実績が無いことから、より慎重な観察が必要となる。そのため当該被験者へ本薬の投与を開始する場合には、治験責任医師等は必要に応じて、入院下での初回投与を検討する。外来で初回投与を行う場合においては、投与後 1 時間は院内で被験者の状態を慎重に観察し、更に投与翌日に治験スタッフが被験者の保護者に電話連絡を行い、被験者の体調に変わりがないか確認を行う。被験者の体調に関して懸念がある場合には、治験スタッフは治験責任医師等と相談の上、規定外で来院をするべきであるか、経過観察を行うことで良いか等について、保護者に指示することとしている。