イデュルスルファーゼ　ベータ
ヒュンタラーゼ

第 2 部 CTD の概要

2.2 緒言

クリニジェン株式会社

目次

頁
2.2 緒言 3
2.2.1 参考文献 4

2.2　緒言

ムコ多糖症は、ムコ多糖を分解するライソゾーム酵素の欠損によって、ムコ多糖の一種であるグリコサミノグリカン（GAG）が細胞に蓄積し、様々な症状を呈する遺伝性の代謝異常症である。

GAG は硫酸基が付加したアミノ糖とウロン酸との繰り返しで構成される。分解されないムコ多糖は尿中に排出されるため、尿中のウロン酸量が高値を示すと、ムコ多糖症である可能性が高くなる。このため、ムコ多糖症が疑われた場合には、GAG の代用値として尿中のウロン酸量を測定するのが一般的である。

ムコ多糖症は欠損する酵素の違いによって 7 つの病型に分類され、このうちのムコ多糖症 II 型（ハンター症候群）は、イズロン酸-2-スルファターゼの欠損に起因する X 連鎖劣性遺伝病である。この酵素が欠損すると、GAG のうち、主にデルマタン硫酸とヘパラン硫酸が細胞内に蓄積する。その結果、細胞肥大・臓器肥大・組織障害・臓器機能不全といった障害や機能不全が発現する。これらがもたらす臨床所見は患者によって異なるものの、一般的には、精神運動発達の遅滞・心不全・閉塞性呼吸障害・関節可動域の制限・肝脾腫といった所見が認められ [1]、加齢とともに重症化する。

ムコ多糖症 II 型は中枢神経障害を伴わない軽症型と、中枢神経障害を伴う重症型に大別され、さらに軽症型の患者はタイプ A と B、重症型の患者はタイプ C と D にそれぞれ分類することができる [2]。このうちのタイプ C・D は重症型を遺伝子型で分類したもので、タイプ C は病因遺伝子にミスセンス変異を有し、タイプ D は遺伝子欠失・フレームシフト変異・ナンセンス変異・偽遺伝子組み換え変異といったゼロ活性変異を有する。また、タイプ D の患者には酵素蛋白が存在しないことから、欠損した酵素を静脈内投与によって補充すると中和抗体が産生され、酵素補充療法に抵抗性を示すことがある。

ムコ多糖症は稀少疾患で、国内の有病割合は 6 万人に 1 人と推定されている [3]。国内のムコ多糖症 II 型の患者数については、ライソゾーム病（ファブリ病含む）に関する調査研究　平成 29 年度分担研究終了報告書 [4] によれば、アンケートによる全国調査で、168 名が報告された。

ムコ多糖症 II 型に対する根本的治療法の 1 つは骨髄移植（造血幹細胞移植）である。しかし、組織適合抗原（HLA）が一致するドナーは限られており、診断後ただちに移植を受けられる患者は少ない。また、移植が可能な場合でも、生着不全や移植片対宿主反応などが生じるリスクがあり、これらはときに死をもたらすことがある。こうした状況下で、2007 年には酵素補充療法製剤イデュルスルファーゼ（エラプレース®）が国内で承認され、現在では 140 名以上の患者に本剤が週 1 回静脈内投与されている。イデュルスルファーゼは、525 個のアミノ酸残基を有する糖蛋白質で、本剤を用いて酵素を補充することによって心不全・閉塞性呼吸障害・関節可動域の制限・肝脾腫などが改善し、患者の生活の質も改善することが確認されている [5]。

しかし、イデュルスルファーゼは高分子の酵素製剤であるため、静脈内に投与した場合には、血液脳関門を越えて脳実質内に到達することができない [6]。一方、ムコ多糖症 II 型の重症型では、症状が進行すると、精神運動発達の遅滞や神経退行症状といった中枢神経症状を呈するようになり、タイプ D の患者ではタイプ C の患者よりも急激に中枢神経症状が悪化する。こうした症状は現在の酵素補充療法では改善することができない。

イデュルスルファーゼ ベータは、ムコ多糖症 II 型に対する酵素補充療法の静脈内投与用製剤として、2012 年から韓国で市販されている遺伝子組換えヒトイズロン酸-2-スルファターゼである。当該注射剤（GC1111）は韓国、中国、ロシア、カザフスタン、ベラルーシ、アルジェリアの

6 カ国で承認されている。本邦では、前述のとおり、ムコ多糖症 II 型の治療薬としてイデュルスルファーゼ（エラプレース®点滴静注液 6mg）が承認されているが、イデュルスルファーゼ ベータとイデュルスルファーゼのアミノ酸配列は同一であり、構造、生理活性および薬物動態はほぼ同じである [7]。

この既承認薬による週 1 回の静脈内投与では､高分子である酵素の十分量が血液脳関門(BBB)を通過して中枢神経系に到達することができず、重症型のムコ多糖症Ⅱ型患者における中枢神経系症状（認知低下等）の改善には大きな制限となっている。

重症型のムコ多糖症 II 型患者の神経細胞内リソソームにおける GAG の加水分解酵素の欠損を補充する試みにおいて、留置髄腔内薬物送達装置（IDDD）を用いて患者の脳脊髄液に直接投与する髄腔内酵素補充療法（IT-ERT）が第 I/II 相試験がイデュルスルファーゼを用いて実施され、脳脊髄液の GAG 蓄積は 80～90%減少した。しかし、続く第 III 相試験において有効性が示されておらず、本邦における開発はなかった。

そこで､ムコ多糖症Ⅱ型患者の認知機能低下を遅らせるという重大なアンメットニーズに対し、脳室内投与によりイデュルスルファーゼ ベータを中枢神経系に到達させる手段として、脳室内投与用製剤である GC1123 製剤を開発した。

GC1123 製剤は脳室内投与用に開発された高濃度の製剤であり、Ommaya リザーバを用いて脳室内に投与される。

臨床開発及び臨床応用の根拠資料として、マウス、ラット及びサルを用いた非臨床試験を実施した。非臨床試験として薬理試験及び TK 試験を含む毒性試験を実施した。非臨床試験での投与経路は、生殖発生毒性試験を除き、臨床試験と同じ脳室内投与を行った。これらの非臨床試験において、本剤の脳室内投与により、ムコ多糖症 II 型モデルマウスの脳実質中 GAG 及び HS の蓄積は有意に減少し、ムコ多糖症 II 型の中枢神経系症状を改善することが示された。さらに、脳実質内の GAG 及び HS 濃度と脳髄液（CSF）中の HS 濃度に相関のあることが示された。

こうした非臨床試験結果を踏まえ、医薬品医療機器総合機構（PMDA）からの助言に従いムコ多糖症 II 型患者を対象とした臨床試験がデザインされ、医師主導治験が実施された。

本申請に用いた臨床試験は、医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）及びヘルシンキ宣言下で実施された。GC1123 製剤の安全性及び有効性に関するデータは、日本人ムコ多糖症 II 型患者でタイプ C 及びタイプ D に分類される中枢神経障害を有する患者を対象とし、CSF 中の HS 濃度及び新版 K 式発達検査による発達年齢により評価した。

本試験の安全性及び有効性の包括的な評価により､「ムコ多糖症 II 型」を適応症とした承認申請を裏付ける結果が得られた。

なお、本試験は継続中であり、安全性と有効性のデータを現在も収集している。また、本試験に組み入れられなかったムコ多糖症 II 型患者を対象とした臨床試験を別途開始し、安全性と有効性をより多くの被験者より収集している。

2.2.1　参考文献

1) 鈴木康之. ムコ多糖症 II 型（Hunter 病）In: 折居忠夫総監修. 井田博幸、衞藤義勝、奥山虎之、鈴木康之、田中あけみ編. ムコ多糖症 UPDATE. 東京：イーエヌメディックス; 2011. p.106-10. (5.4-1)

2) Tanaka A, Okuyama T, Suzuki Y, et al. Long-term efficacy of hematopoietic stem cell transplantation on

brain involvement in patients with mucopolysaccharidosis type II: a nationwide survey in Japan. Mol Genet Metab. 2012;107:513-20. (5.4-2)

3) 鈴木康之. ムコ多糖症の疫学. In: 折居忠夫総監修. 井田博幸、衞藤義勝、奥山虎之、鈴木康之、田中あけみ編. ムコ多糖症 UPDATE. 東京：イーエヌメディックス; 2011. p.7-8. (5.4-4)

4) ライソゾーム病（ファブリ病含む）に関する調査研究　平成 29 年度分担研究終了報告書 (5.4-5)

5) Okuyama T, Tanaka A, Suzuki Y, et al. Japan Elaprase Treatment (JET) study: idursulfase enzyme replacement therapy in adult patients with attenuated Hunter syndrome (Mucopolysaccharidosis II, MPSII). Mol Genet Metab. 2010;99:18-25. (5.4-6)

6) Garcia AR, DaCosta JM, Pan J, et al. Preclinical dose ranging studies for enzyme replacement therapy with idursulfase in a knock-out mouse model of MPS II. Mol Genet Metab. 2007;91:183-90. (5.4-7)

7) Kim C, et. al. Comparison of idursulfase beta and idursulfaze in vitro and in vivo. J Human Genetics 2017;62:167-174 (5.4-22)