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

2.5 臨床に関する概括評価

クリニジェン株式会社

略号一覧表

略語・用語	内容
BBB（Blood-brain barrier）	血液脳関門
CS（Chondroitin sulfate）	コンドロイチン硫酸
CSF（Cerebrospinal fluid）	脳脊髄液
DQ（Developmental quotient）	発達指数
DS（Dermatan sulfate）	デルマタン硫酸
ERT（Enzyme replacement therapy）	酵素補充療法
GAG（Glycosaminoglycan）	グリコサミノグリカン
HLA（Histocompatiblity locus antigen）	組織適合抗原
HS（Heparan sulfate）	ヘパラン硫酸
ICV（Intracerebroventricular）	脳室内
IDS（Iduronate-2-sulfatase）	イズロン酸-2-スルファターゼ
IQ（Intelligence quotient）	知能指数
IV（Intravenous）	静脈内
LC-MS/MS （Liquid chromatography - tandem mass spectrometry）	液体クロマトグラフィー／タンデムマス質量分析装置
MedDRA（Medical Dictionary for Regulatory Activities）	ICH 国際医薬用語集
MPS（Mucopolysaccharidosis）	ムコ多糖症
MPS I（Mucopolysaccharidosis type I）	ムコ多糖症 I 型
MPS II（Mucopolysaccharidosis type II）	ムコ多糖症 II 型
MPS III（Mucopolysaccharidosis type III）	ムコ多糖症 III 型
MPS IV（Mucopolysaccharidosis type IV）	ムコ多糖症 IV 型
MPS VI（Mucopolysaccharidosis type VI）	ムコ多糖症 VI 型
MPS VII（Mucopolysaccharidosis type VII）	ムコ多糖症 VII 型
PMDA（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency）	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PT（Preferred term）	基本語
SOC（System organ class）	器官別大分類
TLR4（Toll-like receptor 4）	Toll 様受容体 4

目次

頁
略号一覧表 2
2.5 臨床に関する概括評価 5
2.5.1 製品開発の根拠 5
2.5.1.1 薬理学的分類 5
2.5.1.2 ムコ多糖症の臨床的／病理学的側面 6
2.5.1.3 治療の現状と問題点 8
2.5.1.4 海外の承認状況 9
2.5.1.5 臨床開発計画 10
2.5.1.5.1 有効性の評価項目を CSF 中の HS 濃度とすることの妥当性 10
2.5.1.5.1.1 GAG の存在部位及び構造 10
2.5.1.5.1.2 GAG の病態への関与 11
2.5.1.5.1.3 HS の代謝変化によって起こる神経病理学的メカニズム 11
2.5.1.5.1.3.1 細胞シグナル伝達の変化 11
2.5.1.5.1.3.2 一次蓄積に起因する病態カスケード 12
2.5.1.6 MPS II における CSF 中の HS 濃度と神経症状との関係 14
2.5.1.6.1 認知障害がある MPS II における CSF 中 GAG 濃度 14
2.5.1.6.2 CSF 中の HS 濃度と神経症状との関係 15
2.5.1.6.3 ヒトの MPS II における CSF 中の HS 濃度 15
2.5.1.6.4 発達年齢の評価（新版 K 式発達検査） 16
2.5.1.6.5 外部対照集団の設定 17
2.5.1.7 試験の概略 22
2.5.1.8 臨床データパッケージ 23
2.5.1.9 規制当局によるガイダンスや助言 24
2.5.1.9.1 平成 26 年 9 月 30 日：医薬品戦略相談 24
2.5.1.9.2 平成 27 年 12 月 21 日：医薬品戦略相談 24
2.5.1.9.3 令和元年 12 月 4 日：医薬品第 II 相試験終了後相談 24
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 26
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 27
2.5.4 有効性の概括評価 28
2.5.4.1 有効性の評価に用いた試験の概略 28
2.5.4.2 対象となった患者集団の特性 28
2.5.4.3 試験デザイン 28
2.5.4.4 統計学的手法及び試験結果解釈に影響すると考えられる問題点 28
2.5.4.4.1 評価項目及び定義 28
2.5.4.5 有効性の概略 29
2.5.4.6 部分集団別有効性の解析 30
2.5.4.7 他地域で得られた臨床データの外挿 30
2.5.4.8 長期投与時の有効性及び耐薬性 30
2.5.4.8.1 有効性の主要評価項目：CSF 中の HS 濃度の変化 30

2.5.4.8.2　有効性の副次評価項目：発達年齢の変化……30
2.5.4.8.3　観察された効果の臨床的意義……30
2.5.5　安全性の概括評価……32
2.5.5.1　安全性に用いた統計手法……32
2.5.5.2　有害事象……32
2.5.5.3　臨床検査値……38
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論……39
2.5.6.1　治療の背景……39
2.5.6.1.1　疾患又は症状……39
2.5.6.1.2　現行の治療……39
2.5.6.2　ベネフィット……40
2.5.6.3　リスク……40
2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価……40
2.5.6.5　補遺……42
2.5.7　参考文献……42

表一覧

表 2.5-1　MPS の生物学的分類と神経及び身体症状の発症……11
表 2.5-2　データ収集医療機関……18
表 2.5-3　MPS II 患者の発達年齢のヒストリカルデータとして使用した患者一覧……18
表 2.5-4　ヒストリカルデータに使用した各患者の月齢及び発達年齢……21
表 2.5-5　有害事象が少なくとも 1 件発現した被験者数及び発現割合（安全性）……32
表 2.5-6　副作用が少なくとも 1 件発現した被験者数及び発現割合（安全性）……32
表 2.5-7　各有害事象の発現者数及び発現割合（安全性）……34
表 2.5-8　各副作用の発現者数及び発現割合（安全性）……35
表 2.5-9　程度別の有害事象の発現者数及び発現割合（安全性）……35
表 2.5-10　程度別の副作用の発現者数及び発現割合（安全性）……35
表 2.5-11　重篤な有害事象一覧……36

図一覧

図 2.5-1　神経障害がある MPS II 患者とない MPS II 患者の認知発達……7
図 2.5-2　GAG（HS、CS、ヒアルロン酸）の構造……10
図 2.5-3　MPS IIIC マウスにおける根底に中枢神経系が関与するメカニズムの提唱……13
図 2.5-4　MPS II の認知障害の有無による CSF 中の GAG 濃度の比較……14
図 2.5-5　C 群の発達推移……19
図 2.5-6　D 群の発達推移……20
図 2.5-7　治験薬の投与スケジュール……23

2.5　臨床に関する概括評価

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　薬理学的分類

525 個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質

イデュルスルファーゼ ベータのアミノ酸配列

SETQANSTTD ALNVLLIIVD DLRPSLGCYG DKLVRSPNID QLASHSLLFQ	50
NAFAQQAVCA PSRVSFLTGR RPDTTRLYDF NSYWRVHAGN FSTIPQYFKE	100
NGYVTMSVGK VFHPGISSNH TDDSPYSWSF PPYHPSSEKY ENTKTCRGPD	150
GELHANLLCP VDVLDVPEGT LPDKQSTEQA IQLLEKMKTS ASPFFLAVGY	200
HKPHIPFRYP KEFQKLYPLE NITLAPDPEV PDGLPPVAYN PWMDIRQRED	250
VQALNISVPY GPIPVDFQRK IRQSYFASVS YLDTQVGRLL SALDDLQLAN	300
STIIAFTSDH GWALGEHGEW AKYSNFDVAT HVPLIFYVPG RTASLPEAGE	350
KLFPYLDPFD SASQLMEPGR QSMDLVELVS LFPTLAGLAG LQVPPRCPVP	400
SFHVELCREG KNLLKHFRFR DLEEDPYLPG NPRELIAYSQ YPRPSDIPQW	450
NSDKPSLKDI KIMGYSIRTI DYRYTVWVGF NPDEFLANFS DIHAGELYFV	500
DSDPLQDHNM YNDSQGGDLF QLLMP	525

N: 糖鎖結合部位　C: ホルミルグリシン

2.5.1.2　ムコ多糖症の臨床的／病理学的側面

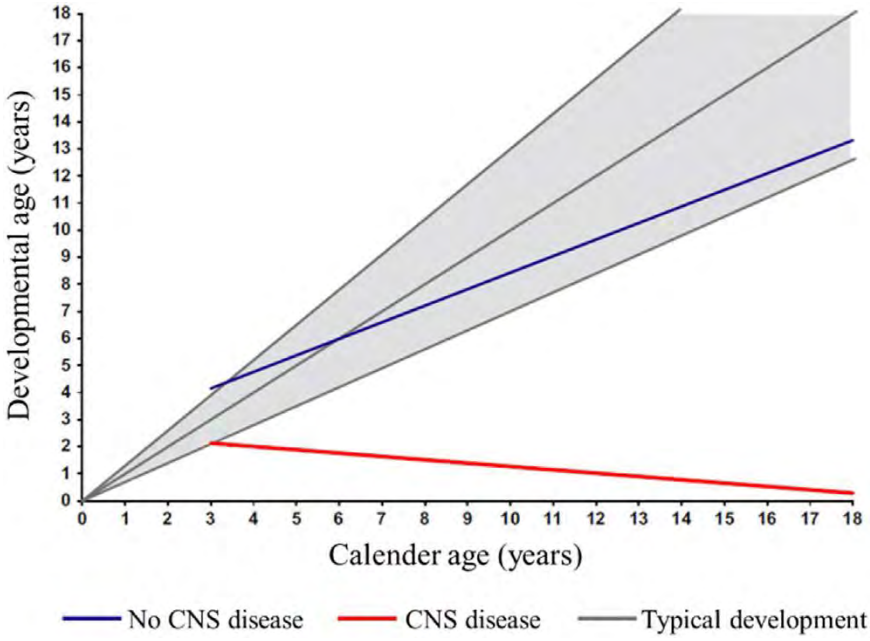
ムコ多糖症（MPS）は、ムコ多糖を分解するライソゾーム酵素の欠損によって、ムコ多糖の一種であるグリコサミノグリカン（GAG）が細胞に蓄積し、様々な症状を呈する遺伝性の代謝異常症である。GAG は硫酸基が付加したアミノ糖とウロン酸との繰り返しで構成される。分解されないムコ多糖は尿中に排出されるため、尿中のウロン酸量が高値を示すと、MPS である可能性が高くなる。このため、MPS が疑われた場合には、GAG の代用値として尿中のウロン酸量を測定するのが一般的である。

MPS 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 MPS II 型（ハンター症候群、MPS II）は、イズロン酸-2-スルファターゼ（IDS）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（DS）とヘパラン硫酸（HS）が細胞内に蓄積することになる。この結果、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。

MPS II 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 の患者には酵素タンパクが存在しないことから、欠損した酵素を静脈内（IV）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（ERT）に抵抗性を示すことがある。

軽症型と重症型の知的発達の違いについて、軽症型の MPS II では、正常もしくは軽度の異常を伴う認知発達を示し、行動は年齢に応じて通常通り発達していく。一方、神経障害のある重症型の MPS II では、認知発達と年齢に即した発育は、個人差はあるものの、概ね平均 4 歳か 4 歳半でプラトーとなる（図 2.5-1）。このような患者では非常に言葉の習得が遅く、認知機能の低下を反映している。難聴はほとんどの MPS II 患者にみられ、一般的に概ね 2 歳（平均 23±17.3 ヵ月）で診断され、会話や言語発達に影響を与える。MPS II 患者の運動障害の程度は、骨格の問題と手根管症候群に関連しており、神経障害のある重症型の患者においてより重篤である。Gross motor skills（歩く、階段を上るなどといった総合的な運動能力）に関しては、個人差があるものの概ね 3～4 歳でプラトーとなる。Fine motor skills（指先で物をつまむなどといったより細かい運動能力）は著しく低く、4～5 歳までには減退し始める。6 歳を過ぎるとほとんどの患者でどちらの運動能力も大幅に低下し、歩行は可能であっても不自由が伴う[3)]。

図 2.5-1　神経障害がある MPS II 患者とない MPS II 患者の認知発達



2.5.1.3　治療の現状と問題点

MPS は希少疾患で、国内の有病割合は 6 万人に 1 人と推定されている [4]。このうちの MPS II に限定した患者数は調査されていないものの、MPS II の診断・治療を全国的に行っている大阪市立大学医学部附属病院と国立成育医療研究センターが把握している患者はそれぞれ 71 名と 74 名であり、合計すると 145 名の患者が確認されている（2014 年 9 月時点での集計）。また、全国で ERT を受けている患者は約 140 名、造血幹細胞移植を受けた患者は約 40 名と報告されている。また、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]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。

MPS II 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、診断後直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 ERT 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 IV 投与されている。イデュルスルファーゼは、IDS から精製された 525 個のアミノ酸残基を有する糖タンパク質で、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 [6]。

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、IV 投与した場合には、血液脳関門（BBB）を越えて脳実質内に到達することができない [7]。一方、MPS II 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、こうした症状は現在の ERT では改善することができない。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。

国内の MPS II 患者の約 70%は中枢神経症状を呈する重症型に分類されており、こうした患者の中枢神経症状を改善するためには、脳実質内に到達可能な酵素製剤が必要である。イデュルスルファーゼに関しても、髄腔内に投与すると短時間で脳内に到達することが非臨床試験結果から示されており [8]、MPS II 患者に髄腔内投与した第 I/II 相試験では髄液中 GAG 濃度の低下が認められている [9]。こうした背景から、米国、欧州及び南米の一部ではイデュルスルファーゼを髄腔内に投与する国際共同試験が計画されている。しかし、同様の臨床試験は日本を含むアジアでは計画されていない。

イデュルスルファーゼ ベータは、韓国の製薬企業 Green Cross 社が開発した MPS II を対象とした ERT 製剤である。本剤の IV 投与用製剤は 2012 年に韓国で承認され、2013 年に米国で希少疾患治療薬の指定を受けている。イデュルスルファーゼとイデュルスルファーゼ ベータのアミノ酸配列は同一であり、構造・生物活性・薬物動態もほぼ同様である。こうした状況及び非臨床試験成績を考慮し、今回、MPS II 患者を対象としてイデュルスルファーゼ ベータを脳室内（ICV）に投与する臨床第 I/II 相試験を実施し、その臨床成績をもって承認申請を行うこととした。

2.5.1.4　　海外の承認状況

いずれの国においても本剤の ICV 投与は行われていない。

2.5.1.5　　臨床開発計画

本治験では、脳脊髄液（CSF）リザーバの装着という侵襲的な処置が必要となることを考慮すると、プラセボ投与群を設定することは倫理的に問題がある。また、MPS II が、患者数の極めて少ない希少疾患であることにより、十分な症例数を集めることはほぼ不可能である。以上の理由から、本治験は対照群のないオープンラベル試験とし、症例数を 6 例と設定した。

また、平成 27 年 12 月 21 日に実施した独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）での医薬品戦略相談において、本治験計画に対する以下の相談結果を含め、治験計画を策定した。

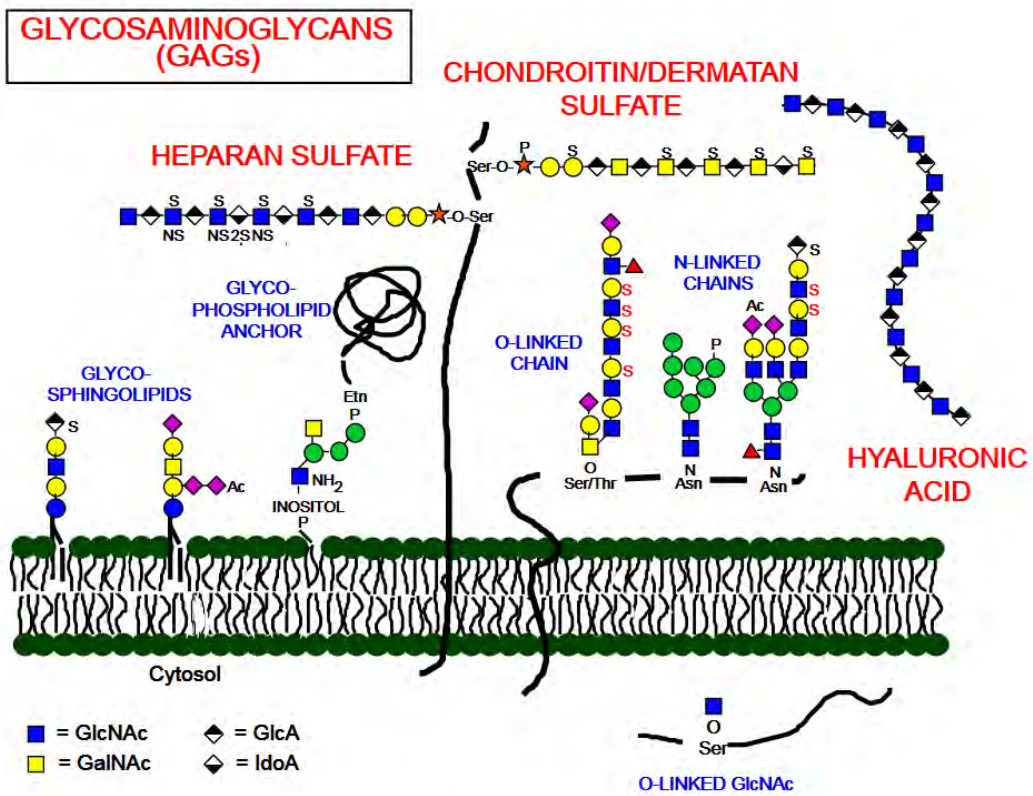
- 有効性の評価項目を CSF 中の HS 濃度とする
- 副次評価項目を新版 K 式で評価した発達年齢とする
- 用法・用量を申請者の提案のとおりとする
- 評価期間（52 週）以後も発達評価が可能となるような方策を検討する

2.5.1.5.1　　有効性の評価項目を CSF 中の HS 濃度とすることの妥当性

2.5.1.5.1.1　　GAG の存在部位及び構造

プロテオグリカンにはコンドロイチン硫酸（CS）、DS、HS 等の GAG が含まれる（図 2.5-2）。CS 及び DS はマトリックスに存在し、軟骨、骨及び軟部組織で構造的役割を果たしている（組織を造る）。HS 及び DS は細胞の表面に存在して成長段階での細胞接着やシグナルの役割を果たす（ポジティブにもネガティブにも成長をコントロールする）。細胞外マトリックスのプロテオグリカンは成長因子のリザーバでもあり、成長因子を分解から保護し、成長を加速させることができる。

図 2.5-2　GAG（HS、CS、ヒアルロン酸）の構造



2.5.1.5.1.2　　GAG の病態への関与

MPS は GAG の分解に関与するライソゾーム酵素の欠損が原因である。結果として生じる細胞内外の GAG の過剰蓄積は、広範な組織と臓器の機能不全、さらには余命の短縮を引き起こす。疾患ごとに、異なる GAG 分解酵素が欠損していることで、その GAG の硫酸化した多糖が蓄積する。それぞれの MPS の身体および神経の兆候や症状は、GAG の一次蓄積に関係していると考えられている（表 2.5-1）。

ケラタン硫酸と DS は、それぞれ MPS IV（ムコ多糖症 IV 型）と VI（ムコ多糖症 VI 型）の患者で蓄積される主な GAG である。これら患者では重度の骨格形成異常や身体上の影響はあるが、認知発達は正常である。

一方、HS が蓄積する MPS IIIA-D 並びに MPS I（ムコ多糖症 I 型）、II 及び VII（ムコ多糖症 VII 型）の患者で、特に急速に進行するフェノタイプの患者は、認知障害、水頭症、行動障害、てんかん発作、睡眠障害といった中枢神経系への大きな影響がある [10]。

表 2.5-1　MPS の生物学的分類と神経及び身体症状の発症

MPS type	Deficient enzyme	Main GAG stored	Neurological symptoms	Somatic symptoms
MPS I	α-L-iduronidase (EC 3.2.1.76)	HS, DS	Hurler: severe Hurler-Scheie and Scheie: mild to absent	Wide spectrum of severity
MPS II	Iduronate-2-sulfatase (EC 3.1.6.13)	HS, DS	Severe (rapidly progressing phenotypes) or mild to absent (slowly progressing phenotypes)	Wide spectrum of severity
MPS IIIA	*N*-sulfoglucosamine sulfohydrolase (EC 3.10.1.1)	HS	Severe	Mild to absent
MPS IIIB	α-*N*-acetylgluscoaminidase (EC 3.2.1.50)	HS	Severe	Mild to absent
MPS IIIC	AcetylCoA-α-glucosaminide *N*-acetyltransferase (EC 2.3.1.78)	HS	Severe	Mild to absent
MPS IIID	*N*-acetylglucosamine 6-sulfatase (EC 3.1.6.14)	HS	Severe	Mild to absent
MPS IVA	*N*-acetylgalactosamine-6- sulfatase (EC 3.1.6.4)	KS	None	Severe or mild
MPS IVB	β-galactosidase (EC 3.2.1.23)	KS	None	Severe or mild
MPS VI	*N*-acetylgalactosamine-4-sulfatase (EC 3.1.6.12)	DS	None	Severe or mild
MPS VII	β-D-glucuronidase (EC 3.2.1.31)	HS, DS	Severe (rapidly progressing phenotypes) or mild to absent (slowly progressing phenotypes)	Wide spectrum of severity
MPS IX[a]	Hyaluronidase (EC 3.2.1.35)	Hyaluronan	None	Periarticular soft tissue masses, short stature

DS: dermatan sulfate; GAG: glycosaminoglycan; HS: heparan sulfate; KS: keratan sulfate; MPS: mucopolysaccharidosis.
[a] Few cases described in literature

2.5.1.5.1.3　　HS の代謝変化によって起こる神経病理学的メカニズム

HS は、様々な生理学的プロセスに関与している。細胞表面や細胞マトリックス内など、ライソゾーム以外の場所では細胞シグナル伝達、成長因子、サイトカイン、モルフォゲンの分布に重要な役割を果たし、細胞の運動と接着に関与する。MPS I、II、III 及び VII 患者の中枢神経系における HS の過剰や異常な硫酸化は、HS に依存するシグナル伝達の変化及びそれら部位での炎症を引き起こす可能性があり、これにより細胞シグナル伝達と神経伝達が変化して中枢神経系機能に影響を与えると考えられる。

2.5.1.5.1.3.1　　細胞シグナル伝達の変化

MPS I、II 及び III において認知機能の低下や言語障害などの中枢神経系障害が重篤な患者では、尿・血液・培養皮膚線維芽細胞中の HS が高いという複数の研究報告がある [10]。細胞培養及びマウスでの研究結果は、HS フラグメントの異常な硫酸化及びそのサイズが成長因子あるいはモルフォゲンの結合能力に影響を与え、その結果として、神経機能を変化させること示唆している。すなわち、HS は通常、線維芽細胞のシグナル伝達の共同受容体として機能することが示されてい

る。また、成長因子シグナル伝達の調節不全により、グリア細胞死を増加させることが示唆されており、さらに、MPS II マウスモデルで神経変性が確認されている。

2.5.1.5.1.3.2　一次蓄積に起因する病態カスケード

1)　神経炎症

神経の炎症は内因性の細胞メカニズム及び／又は神経異常に対する反応として引き起こされる可能性がある。細胞外のヘパラン硫酸フラグメントは、MPS IIIB マウスの Toll 様受容体 4（TLR 4）とアダプタータンパク質である MyD88（骨髄分化マーカー88）との相互作用でミクログリアを活性化させることがわかっており、そのことが炎症性サイトカイン及び活性酸素類の産生と放出を誘発する。

2)　酸化ストレス

ライソゾームは細胞内外の物質の分解とリサイクルに重要な役割を果たしている。細胞内 GAG の蓄積はこれらの細胞内二次蓄積を誘導し得る。その 1 つとして GAG 蓄積によるミトコンドリアへの影響が考えられる。細胞内の活性酸素類は主にミトコンドリアが供給源であることから、GAG 蓄積によるミトコンドリアの異常は酸化ストレスの原因となる可能性がある。MPS I、II 及び IIIB 患者の酸化物の蓄積や酸化障害も報告されている。酸化ストレスは複数の分子にダメージを与え、有害な経路を活性化させる恐れがあり、それが MPS に関連する神経変性に関与する可能性がある。

3)　二次貯蓄

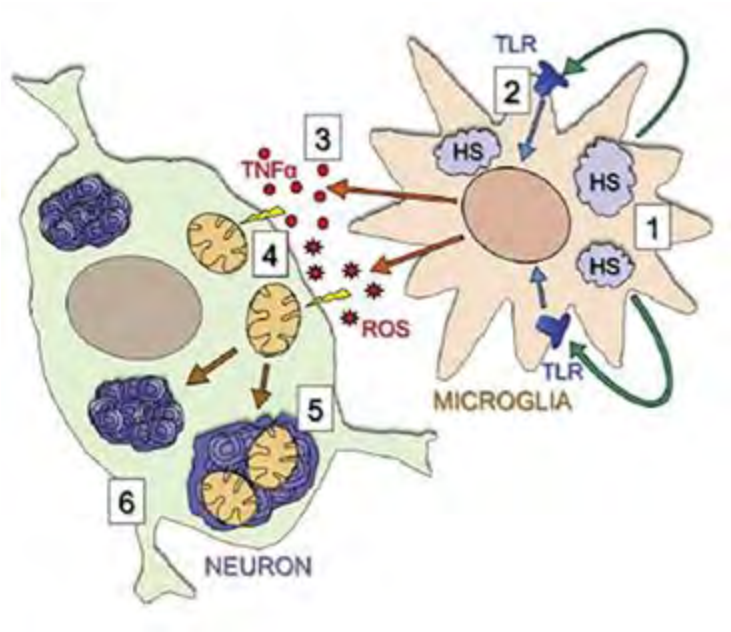
GAG の蓄積は、ガングリオシド分解酵素を阻害することが示唆されており、GM2 及び GM3 ガングリオシドの二次的な蓄積をもたらす。これらガングリオシドの蓄積は、MPS 患者にみられる樹状突起と軸索の形状の変化の引き金となり、その結果としてシナプス機能不全を引き起こす可能性がある。さらに、GM2 ガングリオシドの蓄積が、テイ-サックス病やサンドオフ病患者の脳で神経細胞死を引き起こすことが示唆されており、MPS 患者の神経変性の根底には同様のメカニズムがある可能性がある。

他にも複数の物質が MPS I、II 及び III マウスのニューロンに蓄積されることが確認されている。MPS マウスでみられるタンパク質凝集の亢進は、ライソゾーム及びプロテアソームのタンパク質分解が不十分であることを示唆しており、これも神経変性を引き起こす可能性がある。（図 2.5-3）

4)　神経伝達異常

皮質内のシナプス小胞の膜タンパク質大半は、プロテアソームによる HS オリゴ糖誘導分解によって生じる。これらの知見は、シナプス前後の小胞密度を含むシナプスシグナル伝達の欠損が神経伝達に影響し、行動や認知障害につながることを示している [11]。

図 2.5-3　MPS IIIC マウスにおける根底に中枢神経系が関与するメカニズムの提唱



1）HS の蓄積物と HS 由来フラグメントがミクログリア細胞に蓄積する
2）これらの物質が放出される
3）Toll 様受容体に起因する炎症反応が起きる
4）炎症メディエーターがミトコンドリアに損傷を与える
5）一次蓄積と共に、オートファジーをブロックし、神経細胞内のガングリオシドとミスフォールディングされたタンパク質の蓄積をもたらす
6）最終的に神経細胞死を招く

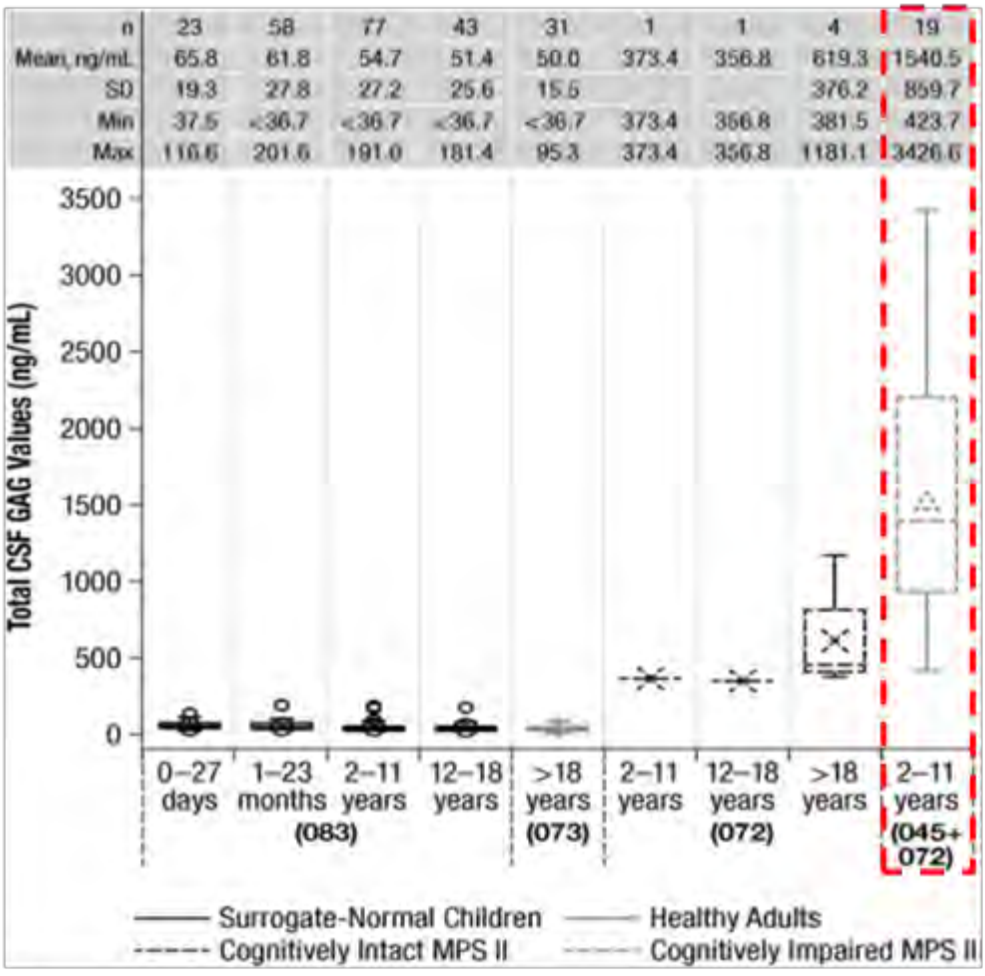
2.5.1.6　MPS II における CSF 中の HS 濃度と神経症状との関係

2.5.1.6.1　認知障害がある MPS II における CSF 中 GAG 濃度

MPS の治療に関する臨床研究において、疾患の病態や治療経過を反映するバイオマーカーとして、GAG が以前より標準的検査法として確立され利用されてきたこと、さらに、比色法により比較的簡便に測定できることから GAG が多く使用されてきた。認知障害がある MPS II における CSF 中 GAG 濃度についての報告がある。

健常成人もしくは surrogate-normal な小児（MPS 疑い以外の診断名で腰椎穿刺を受けた小児）の CSF 中 GAG レベルは、年齢によって平均 50－70 ng/mL でほぼ常に 200 ng/mL を下回るが、認知障害を伴う MPS II 患者では著しく高く、約 400 から 3500 ng/mL の間であり、平均は 1500 ng/mL に近い値であった。軽症型フェノタイプの患者では MPS 患者以外と比較すると常に高値ではあったが、認知機能への影響がある MPS 患者とはオーバーラップし、平均値は低値であった。これらのデータから CSF 中の GAG レベルは認知障害を呈するリスクのある患者を早期に判別することも含め、MPS II 患者の特定とマネジメントにとって有用な診断と予測のツールであることが示唆された（図 2.5-4）。

図 2.5-4　MPS II の認知障害の有無による CSF 中の GAG 濃度の比較



2.5.1.6.2　　CSF 中の HS 濃度と神経症状との関係

GAG を比色法により定量する場合には、比較的多量の検体を必要とし、また、感度が低いことから、低濃度領域の測定値は不正確となるなどのデメリットがあり、また、マウスのような小動物では測定用試料が少なく、薬効試験等を行うことには限界があった。

そこで、HS を液体クロマトグラフィー／タンデムマス質量分析装置（LC-MS/MS）で測定する検査系を確立し、微量検体を用いた高精度の定量を可能とした。疾患モデルマウスを用い、CSF 中の HS 濃度を本試験法で測定して、神経症状との関係について以下のことが明らかになった（2.6.2.2.1 参照）。

1）　MPS II モデルマウスでは、正常マウスに比べて、脳組織と CSF 中の HS が高濃度に蓄積する。
2）　脳組織中の HS 濃度と CSF 中の HS 濃度の間には、正の相関が認められる（4.2.1.1.2 参照）。
3）　イデュルスルファーゼ ベータを ICV 投与することにより、脳組織および CSF 中の HS が並行して低下することが示された。

上記の前臨床試験により、CSF 中の HS 濃度測定は、脳内の HS 量と同等の意味があることが示唆された。

2.5.1.6.3　　ヒトの MPS II における CSF 中の HS 濃度

日本人 MPS II 型患者の 30%に認める神経退行などの中枢神経症状を伴わない軽症型 MPS II においては、CSF 中の HS 濃度が、中枢神経症状を伴う重症型 MPS II よりも有意に低いという成績［重症型 5895±1260 ng/mL (range: 4220－7900 ng/mL; n=6)、軽症型 3632±809 ng/mL (range:2560－4580 ng/mL; n=5)］が報告されている。これは、脳内の HS 濃度が高いレベルで長期間持続することにより、脳組織が障害され中枢神経症状を呈することを示している [18]。

以上から、1）脳内の HS を低濃度に維持することにより、重症型 MPS II の中枢神経症状の出現抑制が可能である、2）CSF 中と脳内の HS 濃度は相関するため、CSF 中の HS を低濃度に維持できることを示すことは、脳内 HS の低濃度での維持に相当し、中枢神経症状の進行抑制に匹敵する成績となると考えられる。したがって、CSF 中の HS 濃度を指標に本剤の有効性が説明できると考えられる。

2.5.1.6.4　　発達年齢の評価（新版 K 式発達検査）

新版 K 式発達検査法 2001（以下、「新版 K 式」）は、京都市児童院（現京都市児童福祉センター）が、当時国際的に広く使われていたビネー知能測定尺度、ゲゼル発達診断、ビューラー発達検査をもとに 1951 年に開発・標準化した乳幼児発達検査法である。その後、継続的に改訂と再標準化を行い、2002 年に現在の新版 K 式として発表された。新版 K 式は、「姿勢・運動」、「認知・適応」、「言語･社会」の 3 領域での子どもの発達状況を評価し、各領域及び全領域の発達指数（DQ）と発達年齢が算出可能である。また、各検査項目はそれぞれの年齢級に対応しており、328 の検査項目と 37 の年齢区分（第 1～6 葉）で構成されている。さらに、その対象年齢は 0 歳から成人までと幅広く、各個人の発達の経過、発達特性を継続してみることが可能である。

(1)　　本治験で発達年齢の評価方法として新版 K 式を用いる理由

本試験で発達年齢の評価方法として新版 K 式を用いる理由は以下のとおりである。

①　　発達年齢及び DQ が算出可能

小児の発達状況を評価するために用いられる代表的な指標としては、知能指数（IQ）と DQ がある。IQ は、実際の年齢（生活年齢）と比べてどの程度の知能年齢があるかを表すもので、学習指導や就学指導、障害者認定などを目的とする知能検査により測定できる。一方、DQ は、認知面や社会性、運動や言語能力など、様々な観点から発達の度合いを表すものであり、IQ より子どもの発達状況について包括的な評価ができる。

②　　日本で広く使われる発達検査法であり、本試験の実施施設で対応可能

新版 K 式は日本国内で最も多く使われている発達検査法の 1 つであり、本試験の実施施設である国立成育医療研究センターと大阪市立大学附属病院でも対応可能な検査法である。新版 K 式以外に、発達年齢を算出できる国際的に標準化され日本国内で使用可能な検査法として、デンバー発達スクリーニング検査 II（DENVER II）とベイリー式乳児発達検査（Bayley）が挙げられるが、DENVER II はスクリーニング検査法であり、正確な診断や経時的に子どもの発達を評価するには適していない。また、Bayley は、現在第二版が絶版であり、第三版の翻訳中であるが、日本国内で実施できる専門家が少なく、臨床ではあまり応用されていない。この他に、国際的に標準化された発達検査法として、類薬イデュルスルファーゼの髄腔内投与による第 III 相臨床試験で使われた DAS-II、VABS-II が挙げられるが、これらの検査法も日本国内では標準化されてないため、臨床ではあまり使われていない。したがって、これらの検査法を本試験に用いるためには、日本の生活環境に即した適切な日本語訳を作りその validation を行うなど、時間と労力のかかる作業が必要になる。実際に、国立成育医療研究センター発達評価センターでは、2011 年 4 月から 2013 年 10 月まで実施した発達検査 1327 件のうち、新版 K 式の実施件数は 570 件と全体の約 43%を占めている。

③　　対象年齢の幅が広い

低年齢児に適応可能な発達検査はその種類が少ない中、新版 K 式は、0 歳から成人まで対応可能であり、各個人の発達経過、発達特性を継続して観察できることから、患者の経時的な発達年齢の推移を観察する本試験の目的に適合している。

2.5.1.6.5　　外部対照集団の設定

臨床試験をオープンラベルで実施することから、有効性の評価対照としてヒストリカルデータを収集した。ヒストリカルデータの収集は、本邦の同一レベルで発達年齢評価のできる施設において、骨髄移植を行っておらず、エラプレースの治療中の患者で、平成 27 年 6 月より開始した。

(1)　　ヒストリカルデータの収集及び集計方法

本試験で用いる外部対照のデータは、通常の診療で行われた発達検査の結果（カルテ、診療記録）を主治医から入手した。

(2)　　ヒストリカルデータの対象患者

新版 K 式による DQ および発達年齢の評価が 2 回以上実施され、かつ IDS 遺伝子の病因変異が同定されている重症型 MPS II で、ERT（イデュルスルファーゼ IV 投与）を行っている患者 13 名を対象とした。遺伝子変異の種類により C 群と D 群に分類した。すなわち、比較的生成タンパク質への影響が少ないと考えられるミスセンス変異の患者を C 群に、影響が大きいと考えられる欠失、組み換え、ナンセンス変異の患者を D 群とした。13 名のうち、IDS 遺伝子にミスセンス変異があり、残存活性が期待できる患者 C 群が 6 名、IDS 遺伝子にナンセンス変異、スプライス変異、フレームシフト変異などがあり、IDS 活性が全く存在しないと考えられる患者 D 群が 7 名であった。

患者重症度分類のデータ収集を行っている医療機関を表 2.5-2 に、症例の詳細を表 2.5-3 にそれぞれ示す。C 群及び D 群の発達推移について、図 2.5-5 及び図 2.5-6 に示す。

(3)　　ヒストリカルデータの収集期間

平成[redacted]年[redacted]月からデータの収集を開始した。

ヒストリカルデータに使用した各患者の月齢及び発達年齢を表 2.5-4 に示す。

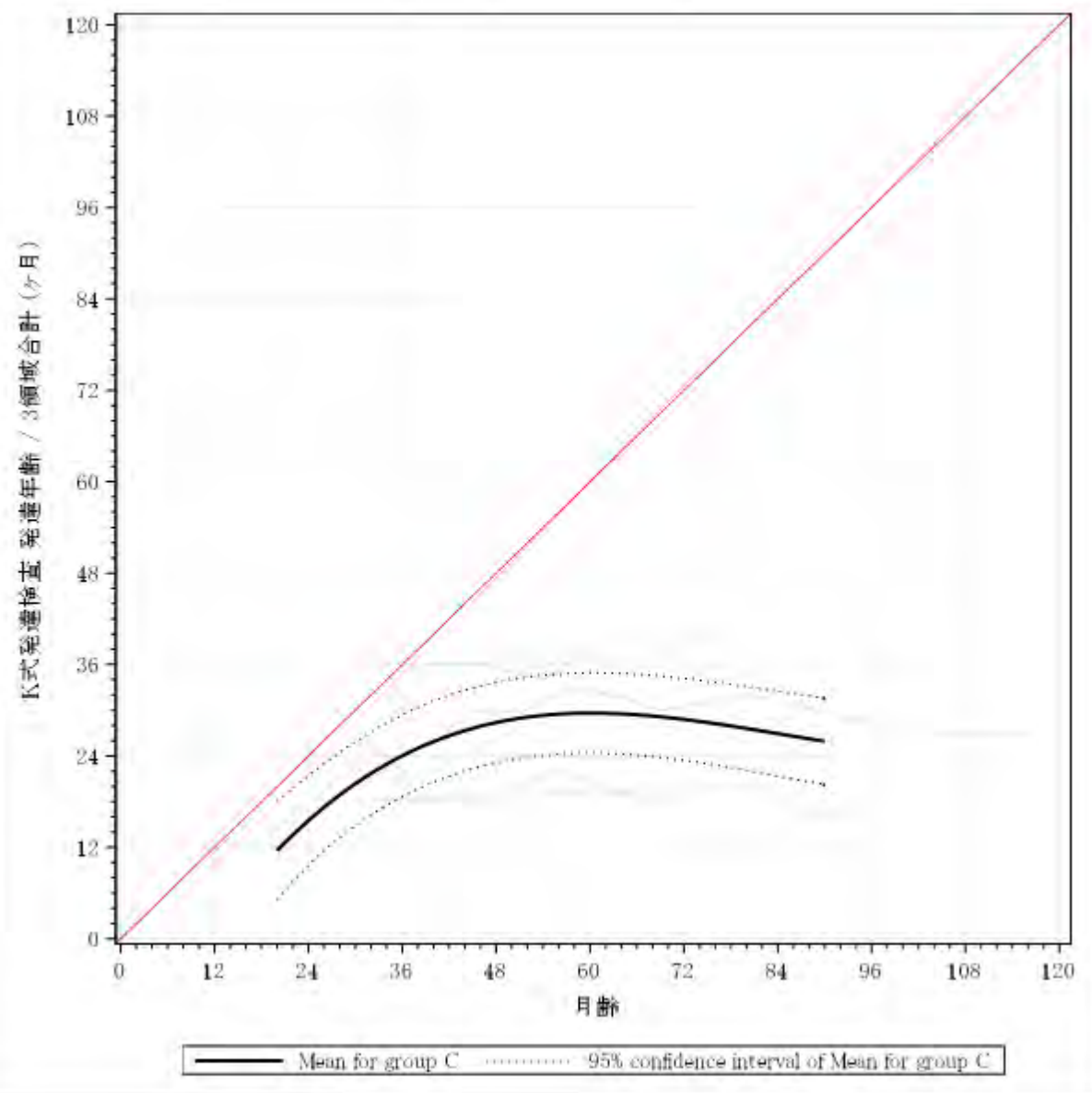
表 2.5-2　データ収集医療機関

症例番号	収集医療機関名
1	[redacted]
2	[redacted]
3	[redacted]
4	[redacted]
5	[redacted]
6	[redacted]
7	[redacted]
8	[redacted]
9	[redacted]
10	[redacted]
11	[redacted]
12	[redacted]
13	[redacted]

表 2.5-3　MPS II 患者の発達年齢のヒストリカルデータとして使用した患者一覧

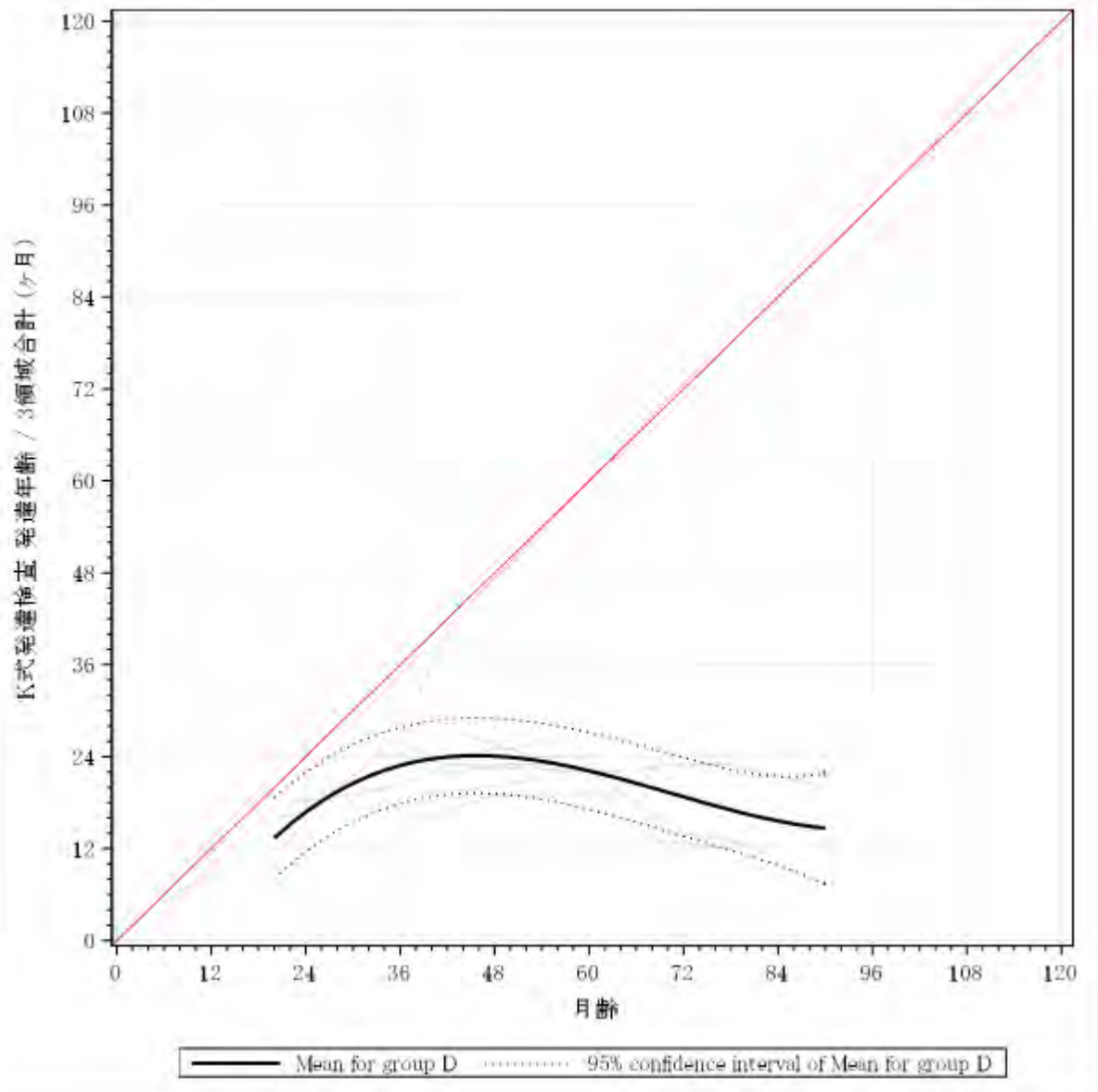
患者番号	性別	診断	骨髄移植	遺伝子変異	重症度分類	発達年齢取得時週齢
1	男	MPSII	無	missense mutation / G140V	C	[redacted]
2	男	MPSII	無	missense mutation / K234 N	C	[redacted]
3	男	MPSII	無	missense mutation / R468Q	C	[redacted]
4	男	MPSII	無	missense mutation / R88H	C	[redacted]
5	男	MPSII	無	recombination of IDS & IDS2	C	[redacted]
6	男	MPSII	無	nonsense mutation / W337*	D	[redacted]
7	男	MPSII	無	missense mutation / K236 N	C	[redacted]
8	男	MPSII	無	whole IDS gene deletion	D	[redacted]
9	男	MPSII	無	recombination of IDS & IDS2	D	[redacted]
10	男	MPSII	無	recombination of IDS & IDS2	D	[redacted]
11	男	MPSII	無	missense mutation / Q121R	C	[redacted]
12	男	MPSII	無	nonsense mutation / Y242*	D	[redacted]
13	男	MPSII	無	deletion/ c.163delG	D	[redacted]

図 2.5-5　C 群の発達推移



横軸　歴年齢、縦軸　発達年齢。ともに月齢で表示。
実線は平均値の推移を、点線は平均値の 95%信頼区間を示す。

図 2.5-6　D 群の発達推移



横軸　歴年齢、縦軸　発達年齢。ともに月齢で表示。
実線は平均値の推移を、点線は平均値の 95%信頼区間を示す

表 2.5-4　ヒストリカルデータに使用した各患者の月齢及び発達年齢

No.	group	月齢	発達年齢	No.	group	月齢	発達年齢	No.	group	月齢	発達年齢
1	C	[redacted]	24	6	D	[redacted]	22	11	C	[redacted]	18
1	C	[redacted]	21	6	D	[redacted]	23	11	C	[redacted]	19
1	C	[redacted]	23	6	D	[redacted]	23	11	C	[redacted]	22
1	C	[redacted]	21	6	D	[redacted]	22	11	C	[redacted]	18
1	C	[redacted]	23	6	D	[redacted]	23	11	C	[redacted]	20
1	C	[redacted]	26	6	D	[redacted]	23	11	C	[redacted]	20
2	C	[redacted]	11	6	D	[redacted]	20	11	C	[redacted]	16
2	C	[redacted]	24	7	C	[redacted]	36	11	C	[redacted]	16
2	C	[redacted]	36	7	C	[redacted]	34	12	D	[redacted]	15
2	C	[redacted]	36	7	C	[redacted]	38	12	D	[redacted]	19
2	C	[redacted]	36	8	D	[redacted]	24	12	D	[redacted]	19
2	C	[redacted]	39	8	D	[redacted]	25	13	D	[redacted]	18
2	C	[redacted]	34	8	D	[redacted]	23	13	D	[redacted]	19
2	C	[redacted]	38	8	D	[redacted]	27	13	D	[redacted]	20
2	C	[redacted]	42	8	D	[redacted]	26	13	D	[redacted]	23
2	C	[redacted]	36	8	D	[redacted]	24	13	D	[redacted]	22
2	C	[redacted]	41	8	D	[redacted]	24	13	D	[redacted]	14
2	C	[redacted]	39	8	D	[redacted]	13	13	D	[redacted]	12
3	C	[redacted]	30	8	D	[redacted]	13				
3	C	[redacted]	30	8	D	[redacted]	12				
3	C	[redacted]	33	9	D	[redacted]	19				
3	C	[redacted]	32	9	D	[redacted]	21				
3	C	[redacted]	30	10	D	[redacted]	5				
3	C	[redacted]	32	10	D	[redacted]	7				
3	C	[redacted]	29	10	D	[redacted]	9				
3	C	[redacted]	27	10	D	[redacted]	16				
3	C	[redacted]	27	10	D	[redacted]	17				
4	C	[redacted]	18	10	D	[redacted]	27				
4	C	[redacted]	19	10	D	[redacted]	40				
4	C	[redacted]	19	10	D	[redacted]	34				
5	D	[redacted]	23								
5	D	[redacted]	26								

2.5.1.7　　試験の概略

目的：重症型のムコ多糖症 II 型患者を対象として、イデュルスルファーゼ ベータを脳室内に投与したときの有効性及び安全性を探索的に評価する。

デザイン：対照群のないオープンラベル試験

対象集団：重症型のムコ多糖症 II 型と診断された 1 歳 6 ヵ月以上 15 歳未満の男性患者で、イデュルスルファーゼが試験開始の 24 週間以上前から静脈内に投与されている患者

治験薬：脳室内投与用イデュルスルファーゼ ベータを充填したバイアル製剤（濃度 15±1.5 mg/mL、液量 1.25 mL）

投与方法：
被験者の頭部に植込み型脳脊髄液リザーバを装着し、脳室内にイデュルスルファーゼ ベータを 4 週間に 1 回の間隔で投与する。1 回あたりの投与量は 1、10、30 mg とし、低用量から投与を開始して各用量をそれぞれ 2、2、3 回ずつ投与する。
投与後は脳脊髄液中ヘパラン硫酸濃度を測定し、その濃度変化及び安全性の評価結果から効果安全性評価委員会が患者ごとに最終投与量を決定する。決定した最終投与量は 28 週後から試験期間終了時まで 4 週間に 1 回の間隔で投与する。

有効性の主要評価項目：脳脊髄液中ヘパラン硫酸濃度
有効性の副次評価項目：発達年齢

被験者数：6 名

試験期間：2016 年 6 月～2021 年 3 月

選択基準
以下の 1)～4)の基準を全て満たす患者を本治験の対象とした。
1)　重症型ムコ多糖症 II 型（タイプ C 又は D）の診断が確定した患者
以下の両方を満たす場合に重症型ムコ多糖症 II 型の診断を確定する。
- 白血球中のイズロン酸-2-スルファターゼの活性が低いか、定量限界以下で、尿中ウロン酸排泄量が基準値を超える。
- イズロン酸-2-スルファターゼの活性が低下すると考えられる重症型の遺伝子変異を有する。

2)　1 歳 6 ヵ月以上 15 歳未満の男性患者
3)　過去に造血幹細胞移植を受けたことがない患者
4)　イデュルスルファーゼが試験開始の 24 週間以上前から静脈内に投与されている患者（試験開始前 24 週間の合計投与回数が 20 回以上で、忍容性に問題のないことを確認する）

除外基準

たとえ選択基準に適合しても、以下のいずれかに該当する者は本治験の対象としなかった。

1) イデュルスルファーゼが髄腔内に投与されたことのある患者
2) 尿中ウロン酸量が年齢別基準上限値の 50 倍以上を示した患者
3) 脳室・腹腔内シャントが施行された患者
4) 末期の臓器機能障害や他の重篤な疾患を有する患者
5) 悪性新生物に罹患している患者
6) 過去 6 ヵ月以内に他の治験に参加した患者
7) 治験薬の成分にアナフィラキシーショックの既往歴を持つ患者
8) その他、治験責任医師又は治験分担医師が対象として不適格と判断した患者

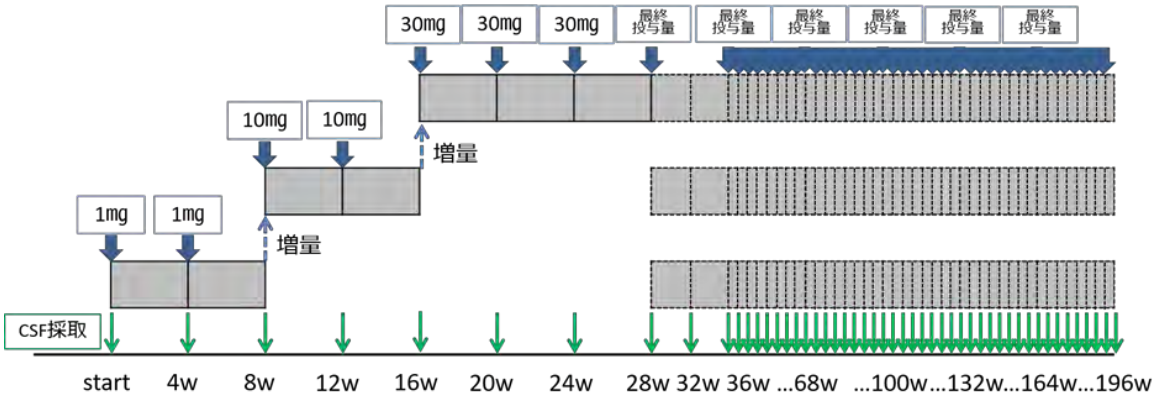
治療法：

まず、患者の頭部に植込み型脳脊髄液リザーバを装着し、脳室内に薬剤を投与できるようにした。植込み型脳脊髄液リザーバを装着するための施術及び管理方法は別途手順書に定めた。

その後、脳室内にイデュルスルファーゼ ベータを 4 週間に 1 回の間隔で投与とした。薬剤の投与前に、頭部に装着した植込み型脳脊髄液リザーバから、脳脊髄液を 2 mL 採取とした。脳室内へは緩徐に投与することとし、希釈した薬液 2 mL を 1 分以上かけて投与とした。なお、初回投与時は、投薬後の反応をより詳細に観察するため患者は入院とした。

1 回あたりの投与量は 1、10、30 mg とし、低用量から投与を開始して各用量をそれぞれ 2、2、3 回ずつ投与とした。投与後は脳脊髄液中ヘパラン硫酸濃度を測定し、その濃度変化及び安全性の評価結果から効果安全性評価委員会が患者ごとに最終投与量を決定することとした（30 mg を投与しても脳脊髄液中ヘパラン硫酸濃度が低下しない場合や、有害事象などの理由で治験薬の投与継続が困難と判断した場合には、効果安全性評価委員会は投与中止を勧告することとした）。決定した最終投与量は 28 週後から試験期間終了時まで 4 週間に 1 回の間隔で投与することとした（図 2.5-7 ）。本治験終了後、患者が投与の継続を希望し、かつ安全性に問題がないと判断された場合は、イデュルスルファーゼ ベータの投与を継続することとした。

図 2.5-7　治験薬の投与スケジュール



2.5.1.8　臨床データパッケージ

ICV 投与試験は、本邦においてのみ実施され、本申請資料はこの 1 試験の成績で構成される。

2.5.1.9　　規制当局によるガイダンスや助言

以下に示す 3 回の相談を実施し、PMDA に助言をいただいた。

2.5.1.9.1　　平成 26 年 9 月 30 日：医薬品戦略相談

- 臨床試験計画書骨子及び実施予定の非臨床試験について相談

2.5.1.9.2　　平成 27 年 12 月 21 日：医薬品戦略相談

第 I/II 相試験（以下本治験）計画にについて、PMDA と以下の合意を得た。

- 有効性の評価項目を CSF 中の HS 濃度とする
  （CSF 中の HS 濃度の目標逓減率（50%）の妥当性については、判断することは困難）
- 副次評価項目を新版 K 式で評価した発達年齢とする
- 用法・用量を申請者の提案のとおりとする
- 評価期間（52 週）以後も発達評価が可能となるような方策を検討する

以上の PMDA との対面助言結果を踏まえ、本治験の試験計画を設定した。

2.5.1.9.3　　令和元年 12 月 4 日：医薬品第 II 相試験終了後相談

相談事項：本試験結果をもって申請データパッケージとすることの妥当性について

PMDA は以下の見解を示した：

提示された現時点における本試験の成績によると、本剤の脳室内投与によって脳脊髄液中のヘパラン硫酸濃度のベースラインからの減少が認められ、一部の患者では発達年齢に改善傾向が示されているという相談者の説明については、一定の理解は可能であるが、提示された本試験成績を以て本剤の承認申請に向けた臨床データパッケージとすることに関しては、本剤の脳室内投与による中枢神経症状、精神運動発達の改善などの臨床症状に対する有効性の評価の観点で、依然として課題があると考える。したがって、本来であれば、承認申請前に、本剤の中枢神経症状などに関する有効性をより適切に評価するための追加検討を実施することが適切と考える。

一方で、疾患の希少性、ムコ多糖症 II 型の中枢神経系の症状に対する現在の治療実態なども考慮し、仮に、相談者が、本試験の成績に基づいて臨床データパッケージを構築して承認申請を目指す場合には、少なくとも以下に示した点などについて、承認申請時までに検討し、整理しておく必要がある。現時点では、以下の項目の検討状況の詳細が不明であることから、本試験の成績に基づいて承認申請を目指す場合には、少なくとも下記の点を具体的に整理した上で、承認申請に向けたパッケージ、申請資料のまとめ方などに関して、改めて機構に相談すること。その際、本剤の品質及び非臨床試験の検討状況及びそれぞれの充足性についても、現時点でその詳細は不明であることから、同時に相談することを強く勧める。

- CSF 中の HS 濃度の結果などを中心に本剤の有効性を説明していくのであれば、当該指標での評価が臨床的に適切と考えられる理由については、本剤での情報に限らず、承認申請時点で得られている最新の知見に基づき、その説明を可能な限り強固にする必要がある。

- 本剤の脳室内投与による中枢神経症状、精神運動発達の改善などの臨床症状に対する有効性の評価に関する課題に対し、今後、本剤の製造販売後も含めてどのように評価・検討していくのか、当該計画を具体的に立案の上で、計画内容の詳細を説明する必要がある。
- 想定している本剤の申請予定用法・用量について、その設定理由及び適切性に関するより詳細な説明・考察が必要と考える。
- 本剤の投与対象には本試験に組み入れられていない軽症の患者層も含まれるが、試験成績が得られていない患者層に対する本剤脳室内投与時の有効性及び安全性、並びに重症型と同様の用法・用量で問題ないと考える妥当性については詳細な説明が必要と考える。また、本剤の対象患者について添付文書などでどのように注意喚起を実施する予定か、効能・効果の記載内容も含めた整理が必要と考える。
- 令和 2 年 4 月 1 日以降に承認申請する場合は本試験の申請電子データの提出をする必要がある。

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

イデュルスルファーゼ ベータは、韓国の製薬企業 Green Cross 社が開発した MPS II 患者に対する ERT 製剤である。本剤の IV 投与用製剤は 2012 年に韓国で承認され、2013 年に米国で希少疾患治療薬の指定を受けている。イデュルスルファーゼとイデュルスルファーゼ ベータのアミノ酸配列は同一であり、構造・生物活性・薬物動態もほぼ同様である。こうした状況及び非臨床試験成績を考慮し、今回、MPS II 患者を対象としてイデュルスルファーゼ ベータを ICV 投与する臨床第 I/II 相試験を実施することとした。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

MPS II モデルのノックアウトマウスを用いた薬理試験では、イデュルスルファーゼ ベータの3、10、30 μg を ICV 投与した結果、いずれの投与量群でも CSF 中 HS 濃度が有意に低下し、その効果は 28 日間にわたって持続した（未公表データ）。この結果に基づいて、イデュルスルファーゼ ベータの投与間隔を 4 週間に 1 回と設定した。

また、この薬理試験では、イデュルスルファーゼ ベータと類薬イデュルスルファーゼの薬理活性が同程度であった。一方、MPS II 患者にイデュルスルファーゼを髄腔内投与した第 I/II 相試験では投与量を 1、10、30 mg としている [9]。これらを考慮した結果、本試験でもイデュルスルファーゼ ベータの投与量を 1、10、30 mg とした。

参考までに、マウスとヒト 3 歳児の脳重量の比は約 2000 倍であり、この重量比に基づくと、薬理試験の投与量 3、10、30 μg は臨床試験の投与量 6、20、60 mg に相当する。本試験の最低投与量及び最高投与量はこの換算用量よりも低く、イデュルスルファーゼ ベータを初めてヒトの ICV に投与する試験としての安全性を確保していると判断した。

2.5.4　有効性の概括評価

2.5.4.1　有効性の評価に用いた試験の概略

ICV 投与試験は、本邦においてのみ実施され、本申請資料はこの試験の成績で構成される。試験の概略は 2.5.1.7 に示した。

2.5.4.2　対象となった患者集団の特性

性別は、男性が 6 例、女性が 0 例であった。MPS II のタイプは、C が 1 例、D が 5 例であった。診断方法は、複数選択可能で、IDS 活性が 4 例、IDS 遺伝子が 4 例であった。遺伝子解析方法は、シークエンス解析が 6 例であった。遺伝子変異の有無は、「あり」が 6 例、「なし」が 0 例であった。遺伝子変異内容は複数選択可能であり、ミスセンス変異が 1 例、フレームシフト変異が 2 例、ナンセンス変異が 2 例、その他が 1 例であった。発達の遅れの有無は、「あり」が 6 例、「なし」が 0 例であった。特異的な所見の有無は、「あり」が 6 例、「なし」が 0 例で、特異的な所見は複数選択可能で、特異的顔貌が 6 例、蒙古斑が 3 例、低身長が 1 例、中耳炎が 5 例、心臓の異常が 3 例、ヘルニア（臍、鼠径）が 4 例、骨の変形が 6 例、関節拘縮が 5 例、その他が 1 例であった。原疾患に対する治療歴は、「あり」が 4 例、「なし」が 2 例であった。併用薬の使用は、「あり」が 6 例、「なし」が 0 例であった。併用療法の施行は、「あり」が 0 例、「なし」が 6 例であった。合併症の有無は、「あり」が 6 例、「なし」が 0 例で、既往歴の有無は、「あり」が 3 例、「なし」が 3 例であった。

同意取得時月齢（平均値）は、42.2 ヵ月であった。身長（平均値）は 97.52 cm、体重（平均値）は 16.53 kg、頭囲（平均値）は 51.82 cm であった。体温（平均値）は 36.90°C、収縮期血圧（平均値）は 96.5 mmHg、拡張期血圧（平均値）は 59.2 mmHg、脈拍数（平均値）は 108.8 bpm、呼吸数（平均値）は 25.3 回/分であった。

2.5.4.3　試験デザイン

デザイン：対照群のないオープンラベル試験

2.5.4.4　統計学的手法及び試験結果解釈に影響すると考えられる問題点

本試験の被験者数が 6 名であることから、症例ごとの叙述及び一覧表などを作成することとする。

2.5.4.4.1　評価項目及び定義

- CSF 中 HS 濃度

各被験者の測定値を示す一覧表を作成する。行を被験者番号、列を測定時点とし、測定時点別に平均値を算出し一覧表に含める。また、行を被験者番号、列を各被験者及び平均値の投与開始時に対する比とした一覧表も併せて作成する。

次に、横軸を測定時点、縦軸を HS 濃度とした経時推移を示す図と横軸を測定時点、縦軸を治験薬投与前に対する比とした経時推移を示す図を作成する。ここでは、各被験者内の測定値の対応がとれるように、同一被験者の測定値は折れ線でつなぐこととし、図には平均値の推移も併せて示す。

さらに、治験薬投与後 52 週時点の測定値が治験薬投与前の測定値と比較して 50%以上低下した被験者及び試験中止者の頻度・割合を算出する。この解析を主解析とする。また、副次的に、

治験薬投与後 52 週時点の測定値が治験薬投与前の測定値と比較して 75%以上低下した被験者の頻度・割合を算出する。

- 発達年齢

各被験者の測定値を示す一覧表を作成する。行を被験者、列を測定時点とし、測定時期別に平均値を算出して一覧表に含める。発達年齢に関する特記事項については、各被験者の測定時点ごとに一覧表として示す。

また、横軸を測定時点、縦軸を測定値とした各被験者の経時推移を示す図を作成する。ここでは､各被験者内の測定値の対応がとれるように､同一被験者の測定値は折れ線でつなぐこととし、図中に平均値の推移も示す。

さらに、横軸を月齢、縦軸を測定値とし、本治験開始前に集積した外部対照集団の経時推移を示す図を発達年齢の合計について作成する。各被験者の測定値の対応がとれるよう、同一被験者の測定値を折れ線でつなぎ、併せて、本治験の各被験者の経時推移を図中に示す。これにより、試験治療を受けていない患者と本試験の被験者の経時推移を同時に把握できるようにする｡なお、外部対照集団の患者の一部は本治験に組み入れられることが想定されたため、同一患者内での外部対照と本治験の測定値が対比できるように図を作成する。

2.5.4.5　有効性の概略

試験成績（100 週）

有効性の結果及び考察

- CSF 中 HS 濃度

MPS II 患者を対象としたイデュルスルファーゼ ベータを脳室内に投与したときの有効性を 6 例で検討した。主要評価項目として CSF 中 HS 濃度（単位 μg/mL）について、各被験者、各測定時点別で測定値を評価した。

被験者番号[redacted]3 は、投与開始時 15.0、投与開始後 52 週は 6.5、100 週は 4.5、投与開始時と比較し 52 週は 56.7%、100 週は 70.0%の低下が認められた。

被験者番号[redacted]5 は、投与開始時 7.9、投与開始後 52 週は 2.1、100 週は 1.9、投与開始時と比較し 52 週は 73.4%、100 週は 75.9%の低下が認められた。

被験者番号[redacted]6 は、投与開始時 9.7、投与開始後 52 週は 3.2、100 週は 2.3、投与開始時と比較し 52 週は 67.0%、100 週は 76.3%の低下が認められた。

被験者番号[redacted]7 は、投与開始時 6.1、投与開始後 52 週は 2.2、100 週は 1.2、投与開始時と比較し 52 週は 63.9%、100 週は 80.3%の低下が認められた。

被験者番号[redacted]1 は、投与開始時 2.5、投与開始後 52 週は 1.6、1s00 週は 1.5、投与開始時と比較し 52 週は 36.0%、100 週は 40.0%の低下が認められた。

被験者番号[redacted]4 は、投与開始時 5.3、投与開始後 52 週は 1.8、100 週は 2.0、投与開始時と比較し 52 週は 66.0%、100 週は 62.3%の低下が認められた。

投与開始時の CSF 中 HS 濃度平均値は､7.75 μg/mL であったが､投与開始後 52 週では 2.90 μg/mL、100 週では 2.23 μg/mL となり、投与開始時と比較し、52 週は 62.6%、100 週は 71.2%の低下が認められた。

全ての被験者において投与開始後 52 週、100 週の測定値が、投与開始時の測定値より低下する

ことが認められた。

投与開始後 52 週、100 週の CSF 中 HS 濃度が投与開始時より 50%以上低下した被験者は 5 例（83.3%）であった。

- 発達年齢

被験者 6 例中 5 例の ICV 投与開始時の発達年齢が、酵素の IV 投与を受けている MPS II 患者（外部対照集団）の発達年齢の平均値以下又は同じ水準であった。52 週では、この 5 例中 3 例は平均値を上回り、100 週では 5 例中 4 例が平均値を上回り発達年齢の増加を示した。また、6 例中 1 例は、治験期間中に常に外部対照集団の平均値を下回っていたが、外部対照集団が観察期間中で発達年齢の低下を示していたのに対し、被験者は発達年齢の停滞、微減少を認めた。ICV 投与開始時に外部対照集団の発達年齢の平均値を上回っていた 1 例は、治験期間中に平均値を下回ることはなかった。また、発達検査において、姿勢・運動、認知・適応領域あるいは言語的な面など、発達年齢として数値に現れない発達の向上を示唆するコメントが全ての症例で認められた。

2.5.4.6　部分集団別有効性の解析

被験者数が 6 例であったため、実施しなかった。

2.5.4.7　他地域で得られた臨床データの外挿

ICV 投与試験は他地域では実施されていない。

2.5.4.8　長期投与時の有効性及び耐薬性

平成 28 年 6 月より試験が開始され、令和元年 2 月時点で 100 週までのデータが収集されている。以下に示すように、イデュルスルファーゼ ベータの 100 週間 ICV 投与により、MPS II 患者の CSF 中 HS 濃度低下と中枢神経系症状の改善あるいは状態維持が確認された。

2.5.4.8.1　有効性の主要評価項目：CSF 中の HS 濃度の変化

全ての被験者において HS 濃度が、投与開始時より低下し、その低下は持続することが確認された。投与開始時の CSF 中 HS 濃度平均値は、7.75 µg/mL であったが、投与開始後 100 週では 2.23 µg/mL となり、投与開始時と比較し、71.2%の低下が認められた。

2.5.4.8.2　有効性の副次評価項目：発達年齢の変化

被験者 6 例中 5 例は、ICV 投与開始時の発達年齢が、酵素の IV 投与を受けている MPS II 患者（外部対照集団）の発達年齢の平均値以下又は同じ水準であった。

しかし、投与開始時から投与開始後 100 週における平均値の変化は、発達年齢（姿勢・運動）では 19.7 月齢から 31.0 月齢、発達年齢（認知・適応）では 24.0 月齢から 28.8 月齢、発達年齢（言語・社会）では 21.3 月齢から 24.7 月齢、発達年齢（3 領域合計）では 23.2 月齢から 27.3 月齢へと、各項目とも投与開始時から投与開始後 100 週までに増加傾向が認められた。

2.5.4.8.3　観察された効果の臨床的意義

有効性の結果から、本治験薬は、MPS II 患者の CSF 中 HS 濃度を低下させることが確認された。また、発達年齢が増加期にある 3 歳以前の症例においては、発達年齢の増加という効果が期

待でき、既に発達年齢の低下期にある症例においても、発達年齢の軽度上昇や低下速度の減少を期待できる治療法と考えられる。

安全性の結果から、本治験薬の投与により認められた有害事象及び副作用は軽度又は中等度であり、高度のものは認められなかった。また、治療のために入院又は入院期間が延長したことから「重篤」の基準に該当する副作用 2 件（嘔吐、発熱）が認められたが、いずれも転帰は回復であった。

以上から、本治験薬は、重症型の MPS II 患者に対して、安全で、中枢神経症状の改善効果が期待される薬であることが確認された。

2.5.5　安全性の概括評価

2.5.5.1　安全性に用いた統計手法

- 有害事象

安全性の解析対象集団を対象として「植込み型 CSF リザーバ装着処置に伴う有害事象」及び「治験薬に伴う有害事象」のそれぞれについて以下を集計する。

なお、有害事象の名称は、「MedDRA 18.1J」の器官別大分類（SOC）と基本語（PT）で集計することとする。

- 有害事象が少なくとも 1 件発現した被験者数及び発現割合
- 各有害事象の発現者数及び発現割合
- 程度別の有害事象の発現者数及び発現割合

併せて、有害事象が発現した被験者の一覧表を作成する。

- 臨床検査及びバイタルサイン

測定値の記述統計量：検査項目ごとに、各測定時点での平均値を算出する。

散布図の作成：検査項目ごとに、個々の被験者の投与開始前値を X 軸、投与終了時の値を Y 軸にプロットした散布図を作成する。

2.5.5.2　有害事象

本試験における安全性解析対象集団は、治験薬が投与された 6 例であった。

投与が実施された 6 例全例が 100 週まで投与され、最終投与量は全 6 例で 30 mg となった。

有害事象が少なくとも 1 件発現した被験者数及び発現割合（安全性）を表 2.5-5　に、副作用が少なくとも 1 件発現した被験者数及び発現割合（安全性）を表 2.5-6 に示した。

リザーバ装着処置に伴う有害事象の発現頻度は、6 例中 3 例（50.0%）、治験薬に伴う有害事象の発現頻度は、6 例中 6 例（100.0%）であった。

リザーバ装着処置に伴う副作用の発現頻度は、6 例中 1 例（16.7%）、治験薬に伴う副作用の発現頻度は、6 例中 6 例（100.0%）であった。

表 2.5-5　有害事象が少なくとも 1 件発現した被験者数及び発現割合（安全性）

項目	頻度(割合)
リザーバ装着処置に伴う有害事象	3 (50.0%)
治験薬に伴う有害事象	6 (100.0%)

統計解析報告書 5.3.5.2.1.1 表 11.1.1.1 参照

表 2.5-6　副作用が少なくとも 1 件発現した被験者数及び発現割合（安全性）

項目	頻度(割合)
リザーバ装着処置に伴う副作用	1 (16.7%)
治験薬に伴う副作用	6 (100.0%)

統計解析報告書 5.3.5.2.1.1 表 11.1.2.1 参照

各有害事象の発現者数及び発現割合を、表 2.5-7 に示した。各副作用の発現者数及び発現割合を、表 2.5-8 に示した。

リザーバ装着処置に伴う有害事象は、被験者 6 例中 3 例（50.0%）6 件が認められた。内訳は、「便秘」、「発熱」、「喘鳴」、「挫傷」、「処置後出血」、「落ち着きのなさ」（各 1 例［16.7%］）であっ

た。

治験薬に伴う有害事象は、被験者 6 例中 6 例（100.0%）44 件が認められた。最も多く発現した有害事象は、「嘔吐」、「発熱」、「上気道感染」（各 6 例［100.0%］）であり、他に複数の被験者で発現した有害事象は、「胃腸炎」、「湿疹」（各 4 例［66.7%］）、「蕁麻疹」（3 例［50.0%］）、「処置による悪心」、「軟便」、「注射部位漏出」、「節足動物刺傷」、「眼脂」、「おむつ皮膚炎」（各 2 例［33.3%］）であった。

リザーバ装着処置に伴う副作用は、6 例中 1 例（16.7%）2 件が認められた。内訳は、「発熱」、「落ち着きのなさ」（各 1 例［16.7%］）であった。

治験薬に伴う副作用は、被験者 6 例中 6 例（100.0%）5 件が認められた。内訳は、「嘔吐」（6 例［100.0%］）、「発熱」（3 例［50.0%］）、「処置による悪心」（2 例［33.3%］）、「蕁麻疹」、「血中ビリルビン増加」（各 1 例［16.7%］）であった。

表 2.5-7　各有害事象の発現者数及び発現割合（安全性）

項目	SOC	PT	頻度(割合)
リザーバ装着処置に伴う有害事象	胃腸障害	便秘	1 (16.7%)
	一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	1 (16.7%)
	呼吸器、胸郭および縦隔障害	喘鳴	1 (16.7%)
	傷害、中毒および処置合併症	挫傷	1 (16.7%)
		処置後出血	1 (16.7%)
	精神障害	落ち着きのなさ	1 (16.7%)
治験薬に伴う有害事象	胃腸障害	下痢	1 (16.7%)
		処置による悪心	2 (33.3%)
		軟便	2 (33.3%)
		便秘	1 (16.7%)
		嘔吐	6 (100.0%)
		臍径ヘルニア	1 (16.7%)
		齲歯	1 (16.7%)
	一般・全身障害及び投与部位の状態	注射部位漏出	2 (33.3%)
		注入部位びらん	1 (16.7%)
		発熱	6 (100.0%)
	呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	1 (16.7%)
		鼻閉	1 (16.7%)
		鼻漏	1 (16.7%)
		喘息	1 (16.7%)
		喘鳴	1 (16.7%)
	傷害、中毒および処置合併症	擦過傷	1 (16.7%)
		節足動物刺傷	2 (33.3%)
		損傷	1 (16.7%)
		熱傷	1 (16.7%)
	外科および内科処置	耳チューブ除去	1 (16.7%)
	感染症および寄生虫症	ＲＳウイルス感染	1 (16.7%)
		アデノウイルス性上気道感染	1 (16.7%)
		ノロウイルス性胃腸炎	1 (16.7%)
		胃腸炎	4 (66.7%)
		咽頭炎	1 (16.7%)
		外耳炎	1 (16.7%)
		気管支炎	1 (16.7%)
		手足口病	1 (16.7%)
		上気道感染	6 (100.0%)
		中耳炎	1 (16.7%)
		膿痂疹	1 (16.7%)
		麦粒腫	1 (16.7%)
	肝胆道系障害	肝機能異常	1 (16.7%)
	眼障害	アレルギー性結膜炎	1 (16.7%)
		眼脂	2 (33.3%)
	皮膚および皮下組織障害	おむつ皮膚炎	2 (33.3%)
		ざ瘡	1 (16.7%)
		乾皮症	1 (16.7%)
		湿疹	4 (66.7%)
		蕁麻疹	3 (50.0%)
	臨床検査	C－反応性蛋白増加	1 (16.7%)
		血中ビリルビン増加	1 (16.7%)
		尿中血陽性	2 (33.3%)
		尿中蛋白陽性	1 (16.7%)

統計解析報告書 5.3.5.2.1.1 表 11.1.1.2 参照

表 2.5-8　各副作用の発現者数及び発現割合（安全性）

項目	SOC	PT	頻度(割合)
リザーバ装着処置に伴う副作用	一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	1 (16.7%)
	精神障害	落ち着きのなさ	1 (16.7%)
治験薬に伴う副作用	一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	3 (50.0%)
	胃腸障害	処置による悪心	2 (33.3%)
		嘔吐	6 (100.0%)
	皮膚および皮下組織障害	蕁麻疹	1 (16.7%)
	臨床検査	血中ビリルビン増加	1 (16.7%)

統計解析報告書 5.3.5.2.1.1 表 11.1.2.2 参照

程度別の有害事象の発現者数及び発現割合（安全性）を、表 2.5-9 に示した。程度別の副作用の発現者数及び発現割合（安全性）を、表 2.5-10 に示した。程度別の有害事象の発現割合として、リザーバ装着処置に伴う有害事象は、軽度が 3 例（50.0%）、中等度が 0 例（0.0%）、高度が 0 例（0.0%）認められた。治験薬に伴う有害事象は、軽度が 6 例（100.0%）、中等度が 3 例（50.0%）、高度が 0 例（0.0%）認められた。

程度別の副作用の発現割合として、リザーバ装着処置に伴う有害事象は、軽度が 1 例（16.7%）、中等度が 0 例（0.0%）、高度が 0 例（0.0%）認められた。治験薬に伴う副作用は、軽度が 6 例（100.0%）、中等度が 2 例（33.3%）、高度が 0 例（0.0%）認められた。

表 2.5-9　程度別の有害事象の発現者数及び発現割合（安全性）

項目	分類	頻度（割合）
リザーバ装着処置に伴う有害事象	軽度	3 (50.0%)
	中等度	0 (0.0%)
	高度	0 (0.0%)
治験薬に伴う有害事象	軽度	6 (100.0%)
	中等度	3 (50.0%)
	高度	0 (0.0%)

統計解析報告書 5.3.5.2.1.1 表 11.1.1.3 参照

表 2.5-10　程度別の副作用の発現者数及び発現割合（安全性）

項目	分類	頻度（割合）
リザーバ装着処置に伴う副作用	軽度	1 (16.7%)
	中等度	0 (0.0%)
	高度	0 (0.0%)
治験薬に伴う副作用	軽度	6 (100.0%)
	中等度	2 (33.3%)
	高度	0 (0.0%)

統計解析報告書 5.3.5.2.1.1 表 11.1.2.3 参照

本治験では、死亡は認められなかった。

重篤な有害事象一覧を、表 2.5-11 に示した。重篤な有害事象は、4 例 11 件が報告された。いずれも治療のために入院又は入院期間が延長したことから「重篤」の基準に該当した。治験責任医師により副作用と判定されたのは、嘔吐 1 件及び発熱 1 件であったが、いずれも転帰は消失/回復であった。

表 2.5-11　重篤な有害事象一覧

被験者番号	有害事象名	SOC	PT	発現日	投与開始日から発現日までの日数＊	発現時の投与量（mg）	程度	重篤度	重篤性区分	処置内容	試験治療との関連性	関連性の判定理由	転帰日/転帰確認日	転帰	特記事項
[redacted]3	発熱	一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	20[redacted]	53 日	1	軽度	重篤	入院/入院期間の延長	その他一治験薬投与延期	関連なし	前回治験薬投与より 3 週間経過しているため	発現後3日*	消失/回復	.
[redacted]3	ノロウイルス胃腸炎	感染症および寄生虫症	ノロウイルス性胃腸炎	20[redacted]	479 日	30	中等度	重篤	入院/入院期間の延長	他剤の使用	関連なし	投与から 3 日後の出現であり、症状からは感染性の胃腸炎が疑われるため	発現後9日*	消失/回復	.
[redacted]6	左鼠径ヘルニア	胃腸障害	鼠径ヘルニア	20[redacted]	94 日	10	中等度	重篤	入院/入院期間の延長	その他一手術	関連なし	原疾患による症状と考えられる	発現後25日*	消失/回復	.
[redacted]6	喘息様気管支炎の悪化	呼吸器、胸郭および縦隔障害	喘息	20[redacted]	108 日	10	中等度	重篤	入院/入院期間の延長	他剤の使用	関連なし	前回の治験薬投与から 3 週間経過しており、かつ有害事象の症状が感染を契機としたものと考えられるため	発現後19日*	消失/回復	.
[redacted]6	喘息様気管支炎の悪化	呼吸器、胸郭および縦隔障害	喘息	20[redacted]	261 日	30	中等度	重篤	入院/入院期間の延長	他剤の使用	関連なし	前回の治験薬投与から 1 週間経過しており、かつ有害事象の症状が感染を契機としたものと考えられるため	発現後20日*	消失/回復	.
[redacted]6	嘔吐	胃腸障害	嘔吐	20[redacted]	477 日	30	中等度	重篤	入院/入院期間の延長	他剤の使用	関連あり一治験薬	.	発現後3日*	消失/回復	.

統計解析報告書 5.3.5.2.1.1 表 11.1.1.4 参照

* 新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.5-11　重篤な有害事象一覧（続き）

被験者番号	有害事象名	SOC	PT	発現日	投与開始日から発現日までの日数＊	発現時の投与量（mg）	程度	重篤度	重篤性区分	処置内容	試験治療との関連性	関連性の判定理由	転帰日 転帰確認日	転帰	特記事項
[redacted]6	RS ウイルス感染症	感染症および寄生虫症	RS ウイルス感染	20[redacted]	574 日	30	中等度	重篤	入院/入院期間の延長	他剤の使用	関連なし	感染のため	発現後15日*	消失/回復	.
[redacted]6	気管支喘息	呼吸器、胸郭および縦隔障害	喘息	20[redacted]	605 日	30	中等度	重篤	入院/入院期間の延長	他剤の使用	関連なし	治験薬投与日より 2 週間後の発現であるため	発現後2日*	消失/回復	.
[redacted]7	う歯	胃腸障害	齲歯	20[redacted]	575 日	30	軽度	重篤	入院/入院期間の延長	他剤の使用、その他－抜歯	関連なし	生活習慣によるものと考えられるため	発現後112日*	消失/回復	.
[redacted]4	発熱	一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	20[redacted]	0 日	1	中等度	重篤	入院/入院期間の延長	他剤の使用	関連あり－治験薬	.	発現後3日*	消失/回復	治験薬投与 6 時間後の発熱と嘔吐。血液検査、髄液検査施行し、髄液検査に軽度炎症所見認めたため抗菌薬点滴治療開始。
[redacted]4	アデノウイルス咽頭炎	感染症および寄生虫症	アデノウイルス性上気道感染	20[redacted]	496 日	30	軽度	重篤	入院/入院期間の延長	他剤の使用	関連なし	治験薬投与から 20 日経過しているため。	発現後11日*	軽快	.

統計解析報告書 5.3.5.2.1.1 表 11.1.1.4 参照

*投与開始日から発現日までの日数：投与開始日を「day 0」とする。

治験薬投与の中止に至った有害事象は認められなかった。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

2.5.5.3　　臨床検査値

有害事象と判定された臨床検査値は、「C－反応性蛋白増加」が 1 例、「血中ビリルビン増加」が 1 例、「尿中血陽性」が 2 例、「尿中蛋白陽性」が 1 例であった。いずれの有害事象も軽度、非重篤であった。副作用と判定された臨床検査値の異常は「血中ビリルビン増加」であった。

臨床検査値の異常変動は有害事象として評価した。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　治療の背景

2.5.6.1.1　疾患又は症状

MPS 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 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泄されるため、尿中のウロン酸量が高値を示すと、MPS である可能性が高くなる。このため、MPS 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。

MPS 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 MPS II（ハンター症候群）は、IDS の欠損に起因する X 連鎖劣勢遺伝病である。この酵素が欠損すると、GAG のうち、主に DS と HS が細胞内に蓄積することになる。この結果、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。

MPS II 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分類され、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 の患者には酵素タンパクが存在しないことから、欠損した酵素を IV 投与によって補充すると中和抗体が産生され、ERT に抵抗性を示すことがある。

MPS は希少疾患で、国内の有病割合は 6 万人に 1 人と推定されている[4]。このうち MPS II に限定した患者数は調査されていないものの、MPS II の診断・治療を全国的に行っている大阪市立大学医学部附属病院と国立成育医療研究センターが把握している患者はそれぞれ 71 名と 74 名であり、合計すると 145 名の患者が確認されている（2014 年 9 月時点で集計）。また、また、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]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。

2.5.6.1.2　現行の治療

MPS II 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、HLA が一致するドナーは限られており、診断後直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、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 ERT 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 IV 投与されている。イデュルスルファーゼは、IDS から精製された 525 個のアミノ酸残基を有する糖タンパク質で、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[6]。

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、IV 投与した場合には、BBB を越えて脳実質に到達することができない[7]。一方、MPS II 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 ERT では改善するこ

とができない。

2.5.6.2　ベネフィット

重症型 MPS II 患者 6 例に、イデュルスルファーゼ ベータを 4 週間に 1 回の間隔で投与した際、主要評価項目である CSF 中 HS 濃度は、投与開始時の平均 7.75 μg/mL から投与開始後 52 週では平均 2.90 μg/mL、100 週では 2.23 μg/mL まで低下した。投与開始時と比較して投与開始後 52 週では平均で 37.4%、100 週では 28.8%まで低下していた。6 例中 5 例において投与開始後 52 週、100 週時点で投与開始時から 50%以上の低下が認められた。

副次評価項目である発達年齢（姿勢、運動）に関して、投与開始時の平均 19.7 月齢に対して、52 週時点では 27.5 月齢、100 週では 31.0 月齢と増加を示した。外部対照集団（酵素の IV 投与を受けている MPS II 患者）との比較において、6 例中 5 例で ICV 投与開始時には外部対照集団の平均値以下又は同じ水準であったが、5 例中 3 例で 52 週時点では平均値を上回り、100 週では、5 例中 4 例が平均値を上回り発達年齢の増加を示した。また、6 例中 1 例は、治験期間中に常に外部対照集団の平均値を下回っていたが、外部対照集団が観察期間中で発達年齢の低下を示していたのに対し、被験者は発達年齢の停滞、微減少を認めた。ICV 投与開始時に外部対照集団の発達年齢の平均値を上回っていた 1 例は、治験期間中に平均値を下回ることはなかった。全 6 例において、発達検査時のコメントとして階段の昇降、両足跳びができるようになったり、積み木を積み上げる課題に成功した、身体面の安定感が出てきた、道具を操作したり、模倣しようとする姿勢が見られるようになったなどの姿勢・運動・認知・適応領域での発達が進んだ。また、言語・社会領域においても両親から改善を示唆する指摘があった。

以上より、イデュルスルファーゼ ベータの ICV 投与は重症型 MPS II の治療において HS の蓄積を抑制し、発達年齢の成長を促すことが期待される。

2.5.6.3　リスク

イデュルスルファーゼ ベータは、ヒト IDS をヒト細胞により遺伝子組み換え技術を応用して生産したイデュルスルファーゼ（エラプレース®）とアミノ酸配列が同一であり、エラプレース®と同様に、輸注反応のうち重篤なアナフィラキシー、ショックが発現する可能性がある。そのため緊急時に十分な対応のできる準備をした上で投与を開始し、投与終了後にも十分な観察を行うことが必要である。また、重篤な輸注反応が発現した場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うことが必要である。

重症な呼吸不全又は急性呼吸器疾患のある患者に投与した場合、輸注反応によって症状の急性増悪が起こる可能性があるので、患者の状態を十分に観察し、必要に応じて適切な処置を行う。

なお、薬剤投与ルートとして患者の頭部に埋込み型 CSF リザーバを装着する。これによって、脳室炎・髄膜炎などの頭蓋内感染が生じる可能性や、埋込み型 CSF リザーバ使用による頭蓋内圧の過度な低下（又は亢進）などの有害事象が発現する可能性が考えられる。

2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価

MPS II 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、HLA が一致するドナーは限られており、診断後直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 ERT 製剤イデュルスルファーゼ（商品名：エスラプレース®）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 IV 投与されている。イデュルスルファーゼは、IDS から精製された 525 個のアミノ酸残基を有する糖タンパク質で、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[6]。

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、IV 投与した場合には、BBB を越えて脳実質内に到達することができない[7]。MPS II 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 ERT では改善することができない。例えば、経静脈的 ERT を受けている MPS II 患者の知的発達を経時的に調査した結果、5 歳までは緩やかに知的機能が発達するものの、その後は退行することが示され、この経緯は治療を受けていない患者の知的機能の自然経過と同様であった（未公表データ）。

国内の MPS II 患者の約 70%は中枢神経症状を呈する重症型に分類されており、こうした患者の中枢神経症状を改善するためには、脳実質内に到達可能な酵素製剤が必要である。イデュルスルファーゼに関しても、髄腔内に投与すると短時間で脳内に到達することが非臨床試験結果から示されており[8]、MPS II 患者に髄腔内投与した第 I/II 相試験では髄液中 GAG 濃度の低下が認められている[9]。こうした背景から、米国、欧州及び南米の一部ではイデュルスルファーゼを髄腔内に投与する国際共同試験が計画されている。しかし、同様の臨床試験は日本を含むアジアでは計画されていない。

イデュルスルファーゼ ベータは、韓国の製薬企業 Green Cross 社が開発した MPS II 患者に対する ERT 製剤であり、IV 投与用製剤（商品名：Hunterase®）は 2012 年 1 月 9 日に韓国で承認された。また、韓国外においては、中国、ロシア、カザフスタン、ベラルーシ及びアルジェリアで製造販売承認を取得しており、マレーシア、インド、オマーン、トルコ、エジプト、ベネズエラ及びブラジルで輸入許可を取得している。なお、いずれの国においても本剤の ICV 投与は行われていない。

イデュルスルファーゼとイデュルスルファーゼ ベータのアミノ酸配列は同一であり、構造・生物活性・薬物動態もほぼ同様である。こうした状況及び非臨床試験成績を考慮し、今回、本邦において MPS II 患者を対象としてイデュルスルファーゼ ベータを ICV 投与する第 I/II 相試験を実施した。

本試験において、リザーバ装着処置に伴う有害事象は、被験者 6 例中 3 例（50.0%）6 件が認められた。内訳は、「便秘」、「発熱」、「喘鳴」、「挫傷」、「処置後出血」、「落ち着きのなさ」（各 1 例［16.7%］）であった。治験薬に伴う有害事象は、被験者 6 例中 6 例（100.0%）44 件が認められた。最も多く発現した有害事象は、「嘔吐」、「発熱」、「上気道感染」（各 6 例［100.0%］）であり、他に複数の被験者で発現した有害事象は、「胃腸炎」、「湿疹」（各 4 例［66.7%］）、「蕁麻疹」（3 例［50.0%］）、「処置による悪心」、「軟便」、「注射部位漏出」、「節足動物刺傷」、「眼脂」、「おむつ皮膚炎」（各 2 例［33.3%］）であった。埋め込み型 CSF リザーバを装着することによる脳室炎・髄膜炎などの頭蓋内感染が生じる可能性や、埋め込み型 CSF リザーバ使用による頭蓋内圧の過度な低下（又は更新）などの有害事象が発現する可能性は否定できないが、本剤を髄液中に直接投与することで、脳実質内に十分量の薬剤を作用点の近くに送達できることから、薬剤が BBB を越え

ることができない問題点を解決する投与法として、ベネフィットがリスクを十分に上回るものと考えられる。

2.5.6.5　　補遺

該当なし

2.5.7　　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) Shapiro EG, Jones SA, Escolar ML, Developmental and behavioral aspects of mucopolysaccharidoses with brain manifestations - Neurological signs and symptoms. Mol Genet Metab. 2017; 122S:1-7. (5.4-3)
4) 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)
5) 厚生労働省 難治性疾患政策研究事業「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)
6) 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)
7) 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)
8) Calias P, Papisov M, Pan J, et al. CNS penetration of intrathecal-lumbar idursulfase in the monkey, dog and mouse: implications for neurological outcomes of lysosomal storage disorder. PLoS One. 2012;7(1): e30341. doi: 10.1371/journal.pone.0030341. (5.4-8)
9) Muenzer J, Hendriksz CJ, Fan Z, et al. A phase I/II study of intrathecal idursulfase-IT in children with severe mucopolysaccharidosis II. Genet Med. 2015 Apr 2. doi: 10.1038/gim.2015.36. (5.4-9)
10) Sohn YB, Ko AR, Seong MR, et al. The efficacy of intracerebroventricular idursulfase-beta enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II murine model: heparan sulfate in cerebrospinal fluid as a clinical biomarker of neuropathology. Inherit Metab Dis. 2018; 41:1235-1246. (5.4-10)
11) Bigger BW, Begley DJ, Virgintino D, et al. Anatomical changes and pathophysiology of the brain in mucopolysaccharidosis disorders. Mol Genet Metab. 2018;125(4):322-331. doi: 10.1016/j.ymgme.2018.08.003. (5.4-11)
12) Whitley CB, Cleary M, Mengel KE, et al. Observational Prospective Natural History of Patients with Sanfilippo Syndrome Type B. J Pediatr. 2018;197:198-208. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.01.044. (5.4-12)
13) Hendriksz CJ, Muenzer J, Burton BK, et al. A Cerebrospinal Fluid Collection Study in Pediatric and Adult Patients With Hunter Syndrome. J. inborn errors metab. screen. [online] 2015;3:e150002. (5.4-13)

14) Scharber MA, Harmon DC, Lawrence R, et al. Clearance of Heparan Sulfate and Attenuation of CNS Pathology by Intracerebroventricular BMN 250 in Sanfilippo Type B Mice. Mol Ther Methods Clin Dev. 2017;6:43-53. doi: 10.1016/j.omtm.2017.05.009. (5.4-14)

15) Savas PS, Hemsley KM, Hopwood JJ. Intracerebral injection of sulfamidase delays neuropathology in murine MPS-IIIA. Mol Genet Metab. 2004;82:273–285. doi: 10.1016/j.ymgme.2004.05.005. (5.4-15)

16) Ghosh A, Shapiro E, Rust S, et al. Recommendations on clinical trial design for treatment of Mucopolysaccharidosis Type III. Orphanet J Rare Dis. 2017;12(1):117. doi: 10.1186/s13023-017-0675-4. (5.4-16)

17) Pasquale VD, Sarogni P, Pistorio V, et al. Targeting Heparan Sulfate Proteoglycans as a Novel Therapeutic Strategy for Mucopolysaccharidoses. Mol Ther Methods Clin Dev. 2018;10:8-16. doi: 10.1016/j.omtm.2018.05.002. (5.4.-17)

18) Okuyama T., Iduronate-2-sulfatase with anti-human transferrin receptor antibody for neuropathic mucopolysaccharidosis II: A phase 1/2 trial. Mol Ther 27 (2) 456-464, 2019 (5.4-18)