2.2 緒言

ムコ多糖症II型（ハンター症候群）は、ライソゾーム内の酵素であるイズロン酸-2-スルファターゼ（IDS：iduronate-2-sulfatase）の遺伝的欠損又は活性低下をきたすX染色体連鎖劣性遺伝疾患であり、ヘパラン硫酸（HS：heparan sulfate）やデルマタン硫酸（DS：dermatan sulfate）といったグリコサミノグリカン（GAG：glycosaminoglycan）が全身の組織へ蓄積し、網膜変性、知能低下、滲出性中耳炎、難聴、閉塞性呼吸障害、拘束性肺疾患、心臓弁膜症、肝脾腫、関節拘縮、骨変形及び巨舌等の臨床症状が現れる。臨床表現型は、知的障害を伴わない又はその障害が軽度である軽症型（Attenuated type）と知的障害を伴う重症型（Severe type）に大別され、海外での報告によるとムコ多糖症II型患者の約3分の2が重症型と推定されている。

ムコ多糖症II型患者に対する主な治療は、骨髄移植や臍帯血移植による造血幹細胞移植と酵素補充療法である。造血幹細胞移植では蓄積したGAGの減少並びに臨床症状（肝脾腫、関節拘縮及び呼吸症状等）の改善、移植細胞が生着した場合には効果が永続するというメリットがある。しかし、治療自体のリスクが高いことやヒト白血球抗原適合ドナーが必要とされることがデメリットとされ、治療の第一選択とはなっていない。一方で、体外から酵素を補う治療法である酵素補充療法として、イデュルスルファーゼ（遺伝子組換え）（商品名：エラプレース点滴静注液 6mg、以下、イデュルスルファーゼ）が日本を含めて世界的に使用されている。酵素補充療法により、尿中GAGの減少の他、肝脾腫の改善、6分間歩行距離、努力肺活量及び関節可動域の増大といった臨床症状の改善が確認されており、比較的安全な治療であることから治療の第一選択となっている。しかし、静脈内投与した酵素は血液脳関門（BBB：blood-brain barrier）を通過できず中枢神経系に到達できないことから、中枢神経系症状に対する有効性は示されていない。

ムコ多糖症II型患者に対して、全身症状だけでなく中枢神経系症状にも有効な治療法が強く望まれている現状を踏まえ、ＪＣＲファーマ株式会社は、患者負担が少なく既存の酵素製剤と同一の投与方法である静脈内投与によって脳内へ薬物を到達させる技術を確立し、本疾患に対する治療薬の開発に着手した。

JR-141（以下、本剤）は、ヒトトランスフェリン受容体1（hTfR：human transferrin receptor 1）を特異的に認識するヒト化抗体と酵素を融合させることにより、BBB通過能を付与して創製した新規のBBB通過型酵素製剤である。本剤はIDSと抗hTfR抗体の融合タンパク質でありhTfR及びM6PR（cation-independent mannose-6-phosphate receptor）に結合する性質を持つため、投与後は、脳実質へは脳血管内皮細胞に発現したhTfRを介して、また末梢器官の細胞内へはM6PR及びhTfRを介して輸送されると考えられる。ムコ多糖症II型の疾患モデル動物であるhTfR KI/Ids KOマウスに対して本剤を投与した非臨床試験では、脳を含む主要組織への分布に加え、脳、脊髄及び末梢組織のGAG濃度の減少やIDS欠損による学習機能低下の抑制が確認された。また、カニクイザルを用いた毒性試験において、安全性に関する懸念事項は認められなかった。

以上より、ＪＣＲファーマ株式会社では、ムコ多糖症II型患者に対して、中枢神経系症状にも有効な画期的治療法になることが期待される本剤の臨床試験の実施は科学的及び倫理的に妥当であると判断し、日本においてムコ多糖症II型患者を対象とした第I/II相試験（JR-141-101試験）及び第II/III相試験（JR-141-301試験）を実施した。また、ブラジルにおいてもムコ多糖症II型患者を対象とした第I/II相試験（JR-141-BR21試験）を実施した。

JR-141-101 試験において、イデュルスルファーゼを継続的に投与されているムコ多糖症 II 型患者を対象として本剤を週 1 回計 4 回点滴静脈内投与した結果、本剤の全身症状に対する有効性が既存酵素製剤に劣らないことが示唆された。さらに、本剤投与後に全ての患者で脳脊髄液中の基質濃度が低下したことから、中枢神経系症状への効果を有する可能性が示された。また、安全性については、投与関連反応（IAR : infusion-associated reaction）発現の可能性を考慮して本剤の投与中及び投与終了後に十分な観察を行うこと、また、必要に応じて適切な処置を行うことで、2.0 mg/kg/週までの忍容性が確認された。

次に、JR-141-301 試験において、ムコ多糖症 II 型患者に本剤を 2.0 mg/kg/週の用量で週 1 回計 52 回点滴静脈内投与した結果から、本剤がムコ多糖症 II 型患者における中枢神経系症状に対する有効性を有し、かつ、既存酵素製剤と同程度の全身症状に対する有効性も有する、有用な薬剤であることが示された。本剤の投与により IAR に該当する有害事象の発現が認められたものの、特筆すべき事象の発現はみられず、本剤の安全性上、大きな問題はなかった。

さらに、ブラジルにおいてムコ多糖症 II 型患者を 3 用量群（1.0、2.0、4.0 mg/kg/週）に分けて本剤を週 1 回計 25 回点滴静脈内投与した JR-141-BR21 試験においても、本剤がムコ多糖症 II 型患者における中枢神経系症状に対する有効性を有し、かつ、既存酵素製剤と同程度の全身症状に対する有効性も有する、有用な薬剤であることが示された。特に 4.0 mg/kg/週投与群において本剤投与後に IAR に該当する有害事象の発現が認められたものの、特筆すべき事象の発現はみられず、本剤の安全性上、大きな問題はなかった。また、本試験における用量ごとの有効性及び安全性の結果を踏まえて、本剤の至適用量は 2.0 mg/kg/週であることが確認された。

これよりＪＣＲファーマ株式会社は、ムコ多糖症 II 型を適応症とした、本剤の製造販売承認申請を行うに至った。