メプセヴィ点滴静注液 10mg

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）
2.2　緒言

アミカス・セラピューティクス株式会社

2.2 緒言

ムコ多糖症（MPS）は、グリコサミノグリカン（GAG）の段階的分解に必要ないずれかの酵素の欠損により引き起こされる遺伝性ライソゾーム病の総称である。いずれの MPS も多くの特徴が類似しているが、各病型はそれぞれ特定の酵素の欠損によって起こるため、その結果として基質蓄積が生じる組織も異なる別の疾患である。

MPS VII 型（スライ症候群）は、極めてまれな、生命を脅かす進行性かつ衰弱性のライソゾーム病であり、MPS の中でも特に発症頻度の低いものの 1 つである［推定有病率は 100 万人当たり 1 人未満（Orphanet 2019）］。MPS VII 型患者では、デルマタン硫酸、コンドロイチン硫酸、ヘパラン硫酸の分解に関与する β-グルクロニダーゼ（GUS）という 1 つの酵素が欠損している。そのため、全身の多くの細胞において GAG が蓄積し、多系統の組織及び臓器に障害を引き起こす。

臨床症状は胎児水腫として出生時に認められることもあれば、青少年期又は成人になってから骨変形等の所見として現れることもある。MPS VII 型の症状には、特徴的な顔貌、肺障害、心血管合併症、肝脾腫、関節拘縮、低身長、認知障害、及び多発性異骨症として知られる MPS に特徴的な骨変形など、他の MPS でも一般的に認められる症状を呈する（Neufeld et al.2001）。MPS VII 型患者の大部分は、複合的な医学的要因により、10 代又は若年の年齢で死に至る（Montano et al.2016）。

UX003（ベストロニダーゼ　アルファ）は、遺伝子操作されたチャイニーズハムスター卵巣細胞株を用いて生産される遺伝子組換えヒト GUS であり、活性のある外因性 GUS を補充して細胞ライソゾーム内に取り込ませることにより、MPS VII 型患者における内因性 GUS の活性低下又は欠損を補うことを目的とした、酵素補充療法製剤である。オリゴ糖鎖上にあるマンノース 6 リン酸残基を介して酵素が細胞表面の受容体に結合することで細胞内に取り込まれ、ライソゾームへと移行し、ライソゾームにおいて組織に蓄積した GAG を分解する。他の MPS に対しては酵素補充療法製剤が既に承認されているが（MPS I 型：ラロニダーゼ、MPS II 型：イデュルスルファーゼ、MPS IV A 型：エロスルファーゼ　アルファ、MPS VI 型：ガルスルファーゼ）、MPS VII 型患者に対し本邦で承認された治療製剤はない。

UX003 の臨床開発プログラムを通じ、すべての被験者で一貫して、UX003 投与開始後に尿中 GAG の急速で大幅かつ持続的な減少が認められた。また、疾患の重症度、年齢、性別又は人種にかかわらず、ほとんどの被験者において、ベースライン時の症状又はベースライン時に機能障害又は機能喪失がみられた身体機能の 1 つ以上で臨床的改善を示した。安全性プロファイルは全臨床試験を通じて概ね類似しており、いずれの試験においても死亡例や有害事象で治験薬を中止又は試験を中止した症例はいなかった。乳児を含む小児被験者と成人被験者との間で有害事象の重症度及び発現頻度に明らかな差は認められず、また過敏症反応の発生はわずかであり再発は見られなかったことから、安全性プロファイルは許容可能であると考えられた。本臨床開発プログラムでは、全世界で把握されている MPS VII 型患者の大部分の臨床データを包括的に評価することができたこと、また、長期追跡例を含め追跡不能となった被験者がおらずデータの完全性が確保されていたことからも、MPS VII 型患者全体への結果の一般化可能性が高い。

したがって、治療法の存在しない進行性かつ致死性の遺伝性疾患である MPS VII 型患者にとって、本剤は有効な治療選択肢になるものと考え、今般、以下の内容で医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

効能・効果　ムコ多糖症 VII 型

用法・用量　通常、ベストロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、1 回体重 1kg あたり 4mg を 2 週間の間隔で隔週点滴静注する

参考文献

Montano AM, Lock-Hock N, Steiner RD, et al. Clinical course of sly syndrome (mucopolysaccharidosis type VII). J Med Genet. 2016;53(6):403-18.

Neufeld EF, Muenzer J. The Mucopolysaccharidoses. In the metabolic and molecular bases of inherited disease, edited by CR Scriver, AL Beaudet, WS Sly, D Valle. New York: McGraw-Hill; 2001;3421-3452.

Orphanet. 2019. Prevalence of rare diseases 2019 [cited January 2019]. Available from http://www.orpha.net.