

201337008A

厚生労働科学研究費補助金

難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業
(国際水準臨床研究分野)

医師主導治験による酵素製剤を利用したムコ多糖症Ⅱ型の
中枢神経症状に対する新規治療法の開発

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 奥山 虎之

平成 26 (2014) 年 3月

厚生労働科学研究費補助金

難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業
(国際水準臨床研究分野)

医師主導治験による酵素製剤を利用したムコ多糖症Ⅱ型の
中枢神経症状に対する新規治療法の開発

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 奥山 虎之

平成 26 (2014) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告

医師主導治験による酵素製剤を利用したムコ多糖症II型の 中枢神経症状に対する新規治療法の開発……………	1
奥山 虎之 （(独)国立成育医療研究センター 臨床検査部)	

II. 分担研究報告

1. ムコ多糖症II型に対する経静脈投与による酵素補充療法の中枢神経への効果について： 酵素製剤髄腔内投与の医師主導治験の実施に向けた調査研究……………	5
田中 あけみ （大阪市立大学大学院医学研究科)	
2. 医師主導治験のプロトコル作成・実施の支援と開発アドバイス……………	7
中村 秀文 ((独)国立成育医療研究センター臨床試験推進室)	
3. 医師主導治験の安全性評価（前臨床試験の準備）……………	11
藤本 純一郎 ((独)国立成育医療研究センター)	
4. 医師主導治験の実施（前臨床試験の計画と実施）……………	13
奥山 虎之 ((独)国立成育医療研究センター 臨床検査部)	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表…………… 17

IV. 研究成果の刊行物・別刷り…………… 21

総括研究報告

医師主導治験による酵素製剤を利用したムコ多糖症Ⅱ型の
中枢神経症状に対する新規治療法の開発

研究代表者 (独)国立成育医療研究センター 奥山 虎之

研究要旨

本研究は、酵素製剤イデュロサルファーゼβの脳室内投与によるムコ多糖症Ⅱ型の中
枢神経病変の進行抑制治療法の有効性と安全性を明らかにすることを目的としている。
初年度は、静脈内への酵素投与では中枢神経への効果が認められないことを後方視的な検
討で明らかにすること、米国での先行研究での問題点の抽出をもとに、医師主導治験の基本
方針を検討し、酵素製剤を脳室内に古くから使用されているリザーバーを用いて行うことを基
本方針とした。

研究分担者

田中 あけみ (大阪市立大学小児科)
藤本 純一郎 (国立成育医療研究センター)
中村 秀文 (国立成育医療研究センター)

A. 研究目的

酵素製剤イデュロサルファーゼβ(商品名ハンタラーゼ)の脳室内投与によるムコ多糖症Ⅱ型の中
枢神経病変の進行抑制治療法の有効性と安全性を医師主
導治験を通じて明らかにする。

ムコ多糖症Ⅱ型は、ライソゾーム酵素イデュロサル
ファーゼの先天的欠損により全身性にムコ多糖のデ
ルマタン硫酸とヘパラン硫酸が蓄積するX連鎖劣性
遺伝性疾患で、大多数の患者は男性である。確認さ
れている日本人患者は、150名程度でありその70%
の患者が、重症型と呼ばれる中枢神経症状(精神運
動発達遅滞、神経退行症状など)を呈する進行性の
疾患である。

2009年に酵素補充療法製剤イデュロサルファー
ゼα(商品名エラプレース)が承認された。週1回
の静脈投与により、6分間歩行距離の延長、肝臓、
脾臓サイズの縮小、関節可動域の拡大、呼吸機能の
改善などの全身症状の改善を認める。しかし、高分
子である酵素製剤が、血液脳関門(BBB)を通過す
る可能性は低く、脳内に酵素を供給できないことか
ら、中枢神経症状の進行抑制には効果が期待できな

いと考えられている。本研究では、はじめに、(1)
酵素製剤を静脈内投与されているムコ多糖症Ⅱ型患
者の発達評価テスト(IQ/DQテスト)から、酵素補
充療法の全身投与の限界を確認し、(2)米国で先行
する同様の臨床試験の問題点を抽出する。(3)これ
らの知見をもとに、(3)酵素製剤イデュロサルファ
ーゼβ(商品名ハンタラーゼ)の脳室内投与の治験
計画の検討に入る。

研究方法

(1)ムコ多糖症Ⅱ型酵素の静脈内投与による中枢
神経への効果：酵素補充療法を受けている日本人患
者30名のIQ/DQテストを実施し、発達年齢を歴
年年齢と比較した。

(2)先行研究の検討：米国で進行しているイデュ
ロサルファーゼαを用いた同様の臨床試験の経過報
告をもとに、その問題点や本治験における新たな課
題を検討した。

(3)イデュロサルファーゼβ脳室内投与の治験計
画：上記の知見をもとに、治験のロードマップと前
臨床試験計画を作成し、前臨床試験を開始した。

(倫理面への配慮)

ムコ多糖症Ⅱ型酵素の静脈内投与による中枢神経へ
の効果に関する研究は、疫学研究の指針に準拠して
実施した。また、前臨床試験では、サルを用いた脳
室内投与実験をJLP基準に準拠指定実施し、委託先
である新日本科学の動物実験に関する規定に従い行

われた。

C. 研究結果

(1) ムコ多糖症 II 型酵素の静脈内投与による中枢神経への効果について：

重症型ムコ多糖症においては、4 歳ごろまでは、歴年齢相当の発達を示すが、それ以後、発達は停止し、ジョジョに退行症状が出現する。今回、30 名のムコ多糖症 II 型患者の DQ/IQ テストから発達年齢を調査したが、4 歳以上では、発達年齢の停滞、あるいは低下がすべての症例で認められた。これは、無治療の重症型ムコ多糖症とほぼ同様な所見であり、酵素の静脈内投与では、中枢神経症状の進行を抑制することはできないことを示している。

(2) 酵素製剤イデュロサルファーゼ α を用いた先行研究の経過と問題点について：前臨床試験の結果は、すでに論文報告されている。同論文によると、健常なサルを用いた実験では、髄腔内に投与したイデュロサルファーゼ α は、逆行性に脳内の到達し、脳実質に分布することが示された。また、疾患モデルマウスには、脳実質への酵素投与により、病理所見の改善が確認された。この結果を踏まえて、第 I/II 相試験を開始しており、その結果は、国際学会等で報告されている。全ての症例で、投与後速やかに脳脊髄液のグリコサミノグリカンの低下を認めている。ただし、DQ テストの結果は、症例ごとにさまざま、確定的な結果は得られなかった。さらに、髄腔内投与のために用いたデバイスの故障・不具合が続出し、最終的に月 1 回の腰椎穿刺を必要とする症例が続出した。今後、第 III 相試験を実施する場合は、デバイスの改良が必須な状況とのことである。

(3) 上記の知見に基づき、以下の 3 方針で治験プロトコール作成を試みることにした。

1. 前臨床試験は、サルをもちいて行うこと、
2. 酵素製剤イデュロサルファーゼ β は、臨床試験では、髄腔内投与ではなく、Ommaya のリザーバーを用いて、脳室内に投与すること
3. 主要評価項目として、髄液中のグリコサミノグ

リカン濃度の推移をみる生化学的指標が採用可能であるかどうかを検討する。

D. 考察

ムコ多糖症 II 型酵素製剤が承認され約 5 年になる。全身症状の改善により、患者とその家族の生活の質 (QOL) は著しく改善した。しかし、この治療法は、中枢神経症状には効果がないことが予想されていた。今回の検討で、じっさいに酵素補充療法を受けている患者の DQ/IQ テストにより、これは実証された。また、先行研究として行われている、第 I/II 相試験から、髄腔内投与用デバイスの未熟性が明らかとなった。以上から、Ommaya のリザーバーを用いて、脳室内に投与する、ということの妥当性が示されていたと考えている。次年度中に前臨床試験を終わらせ、なるべく早く、臨床試験を開始できるように環境を整えることが重要と考える。

E. 結論

ムコ多糖症 II 型の中枢神経病変の進行抑制治療法の一つとして、酵素製剤イデュロサルファーゼ β (商品名ハンタラーゼ) の脳室内投与は有用である可能性が示された。

F. 健康危険情報

とくになし。

G. 研究発表

(発表雑誌名巻号・頁・発行年なども記入)

1. Okuyama T, Yotsumoto J, Funato Y. Survey of second-trimester maternal serum screening in Japan. J Obstet Gynaecol Res. 39:942-947, 2013.
2. Tajima G, Sakura N, Kosuga M, Okuyama T, Kobayashi M. Effects of idursulfase enzyme replacement therapy for Mucopolysaccharidosis type II when started in early infancy: comparison in

- two siblings. *Mol Genet Metab.* 108: 172-177, 2013.
3. Niizeki H, Shiohama A, Sasaki T, Seki A, Kabashima K, Otsuka A, Takeshita M, Hirakiyama A, Okuyama T, Tanese K, Ishiko A, Amagai M, Kudoh J. The novel SLC02A1 heterozygous missense mutation p.E427K and nonsense mutation p.R603* in a female patient with pachydermoperiostosis with an atypical phenotype. *Br J Dermatol.* doi:10.1111/bjd.12790. 2013 Dec 16.
4. 後藤由紀、柿島裕樹、藤直子、渡辺靖、小関満、松林守、木田和宏、小須賀基通、奥山虎之。ポンペ病を対象とした新生児マススクリーニングの運用, 日本マススクリーニング学会誌、23:51-55, 2013.
- 2.学会発表
1. Tanaka A, Okuyama T, Suzuki Y, Sakai N, Hamazaki T, Kosuga M. Sawada T, Yabe H, Ishige M, Mugishima H, Kato S : EFFICACY OF ENZYME REPLACEMENT THERAPY VERSUS HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION ON BRAIN INVOLVEMENT IN MPS II, 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism, Barcelona, Spain, September. 4. 2013.
2. M. Kosuga, K. Kida, H. Nakajima, J. Fujimoto, T. Okuyama: Development of a new method for diagnosis of adrenoleukodystrophy using liquid chromatography-mass spectrometry. 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism, Barcelona, Spain, September. 4. 2013.
3. 奥山虎之:患者登録と新規治療の開発法(シンポジウム:先天性希少疾患の治療の進歩と患者会の役割). 第116回日本小児科学会学術集会学会、広島、2013.4.19.
4. 小須賀基通、木田和宏、藤直子、奥山虎之:5つのライソゾーム酵素同時測定によるライソゾーム病の新たなスクリーニング法. 第116回日本小児科学会学術集会学会、広島、2013.4.19.
5. 田中あけみ、鈴木健、奥山虎之、濱崎孝史、藤川研人、坂口知子、小田絵里、藤直子、斎藤三佳、澤田智 北川照男:三施設共同によるライソゾーム病スクリーニング・パイロットスタディ2年6か月のまとめ. 第40回日本マス・スクリーニング学会学術集会、大阪、2013.8.24.
6. 奥山虎之:ライソゾーム病に対する新生児マス・スクリーニングの現状と今後の課題(シンポジウム).第40回日本マス・スクリーニング学会学術集会、大阪、2013.8.24.
7. M. Kosuga, H. Nakajima, K. Kida, J. Fujimoto, T. Okuyama. Diagnosis of adrenoleukodystrophy using liquid chromatography-mass spectrometry. American Society of Human Genetics 63rd Annual meeting. Boston, USA. 2013, October 24.
8. Tanaka A, Okuyama T, Suzuki Y, Sakai N, Hamazaki T, Kosuga M. Sawada T, Yabe H, Ishige M, Mugishima H, Kato S. EFFICACY OF ENZYME REPLACEMENT THERAPY VERSUS HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION ON BRAIN INVOLVEMENT IN MPS II. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases (ACIMD)/The 55th Annual Meeting of The Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases (JSIMD). Maihama, Chiba, 2013. Nov. 27.
9. A. Wakiyama, Y. Oda, Y. Yamada, H. Fujisawa, M. Yotsuya, H. Tsuda, M. Furujo, T. Kubo, T. Okuyama. Application of clinical path in enzyme therapy for uniformization of nurse

厚生労働科学研究費補助金
(難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業(国際水準臨床研究分野))
総括研究報告書

operations. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases (ACIMD)/The 55th Annual Meeting of The Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases (JSIMD). Maihama, Chiba, 2013. Nov. 28.

10. 田中あけみ、濱崎孝史、桜庭均、齋藤静司、鈴木健、奥山虎之、門野千穂、坂口知子、工藤聡志、藤川研人、小田絵里、藤直子、澤田

智、齋藤三佳、北川照男

Iduronate-2-sulfatase の pseudodeficiency allele は意外に多く存在する？日本人類遺伝学会第 58 回大会、仙台市、2013. 11. 23.

H.知的所有権の取得状況（予定を含む）
特になし。

分 担 研 究 報 告

ムコ多糖症 II 型に対する経静脈投与による酵素補充療法の中枢神経への効果について：
酵素製剤髄腔内投与の医師主導治験の実施に向けた調査研究

研究分担者 田中あけみ
大阪市立大学大学院医学研究科

研究要旨

2007 年、ムコ多糖症 II 型に対する酵素補充療法が承認され広く治療が行われている。6 年間の酵素補充療法の治療効果の追跡調査より、知的障害に対する効果は全く認められないことが明らかになってきた。新たな治療法の臨床治験が急がれる。

A. 研究目的

2007 年にわが国においてムコ多糖症 II 型に対する酵素補充療法が承認され、現在約 150 名の患者が治療を受けている。うち、約 7 割が重症型と呼ばれる中枢神経障害を伴った病型を呈している。酵素補充療法は経静脈的に酵素製剤を投与するものであることから、血液脳関門が存在する脳組織への到達が難しいことは容易に想像できる。酵素補充療法がムコ多糖症 II 型の中枢神経症状にどれほど効果があるか、症例の IQ/DQ を継続的に調査することにより検討した。

B. 研究方法

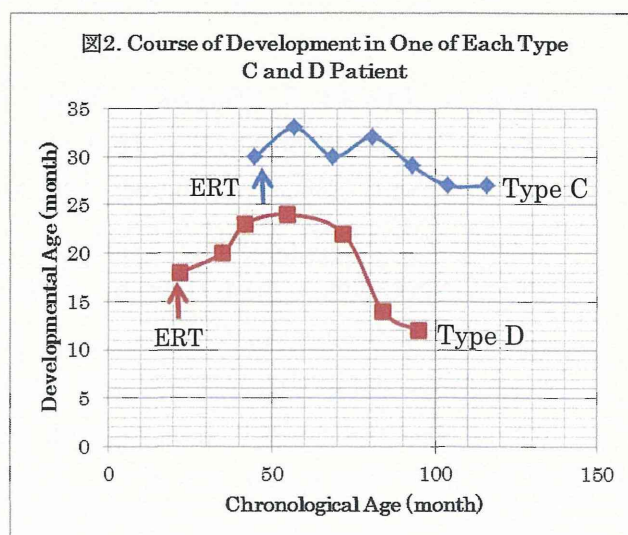
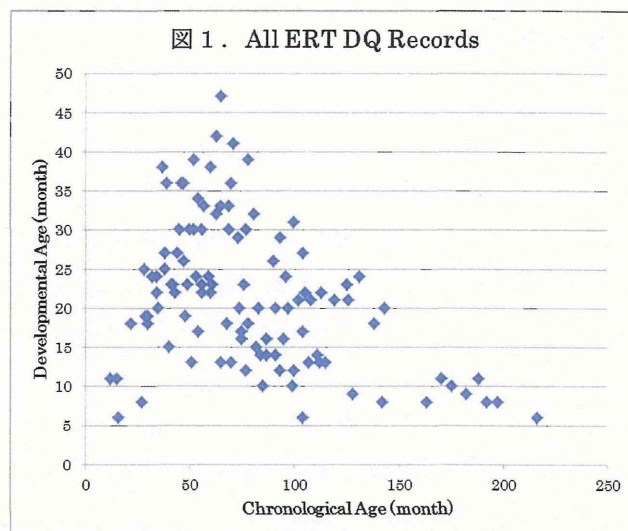
最初に、ムコ多糖症 II 型重症型患者をより知的障害の軽いタイプ C (2 歳以降に発達の遅れが明らかになる、遺伝子変異はミスセンス変異) とより重いタイプ D (2 歳までに発達の遅れが明らかになる、遺伝子変異はフレームシフト、遺伝子欠失、リコンビネーションなど) に分け、それぞれ IQ/DQ の記録を収集して発達年齢と歴年齢との経過を調べた。

(倫理面への配慮)

症例は、すべて連結可能な番号化を行った。

C. 研究結果

酵素補充療法を継続しているにもかかわらず、タイプ C、タイプ D の症例とも、5 歳ころまではゆっくりと発達し、その後退行していた (図 1)。この経過は、退行が始まる前より治療を始めた場合でも同じであった (図 2)。



D. 考察

酵素補充療法を行っていても、中枢神経症状の進行は無治療の場合と変わらないものと考えられ、経静脈投与による中枢神経の治療は難しいと判断される。

E. 結論

酵素製剤の経静脈投与は、血液脳関門により脳に到達が難しく中枢神経に対する効果は望めないと考えられることから、髄腔内投与を検討すべきである。

F. 健康危険情報

特になし。

ムコ多糖症 II 型に対する酵素製剤の髄腔内投与に関しては、すでに米国において第 I/II 相の臨床試験が終了し、安全性の確認がされている。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

- 1) Tanaka A, Okuyama T, Suzuki Y, Sakai N, Hamazaki T, Kosuga M, Sawada T, Yabe H, Ishige M, Mugishima H, Kato S. Efficacy of Enzyme Replacement Therapy versus Hematopoietic Stem Cell Transplantation on Brain Involvement in MPS II. 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism, Sep 3-6, 2013 (Barcelona, Spain)
- 2) Tanaka A, Hamazaki T, Okuyama T, Suzuki Y, Sakai N, Kosuga M, Shinpo M, Yabe H, Ishige M, Mugishima H, Tabuchi K, Kato S. Efficacy of Hematopoietic Stem Cell Transplantation versus Enzyme Replacement Therapy on Brain Function in the Patients with Mucopolysaccharidosis Type II. 10th Annual Symposium of Lysosomal Disease Network, Feb. 10-14, 2014 (San Diego, U. S. A.)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

厚生労働科学研究費補助金
(難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業(国際水準臨床研究分野))
分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金 (難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業)
分担研究報告書

医師主導治験のプロトコル作成・実施の支援と開発アドバイス

研究分担者 中村秀文 国立成育医療研究センター臨床試験推進室 室長

研究要旨

重症型ムコ多糖症Ⅱ型患者の中枢神経症状に対する酵素製剤の脳室内投与について、必要に応じて厚生労働省やPMDAの関係部局との相談にも同行し、非臨床試験、医師主導治験の開発及び進捗についてのアドバイス、作業を行った。

韓国グリーンクロス社、国内開発予定企業との開発戦略についての相談を勧めながら、PMDAへの薬事戦略相談の準備を進めている。平成25年12月25日にPMDAに対する医薬品事前面談を実施し、疾患の概要、予定している非臨床試験などの概要を説明した。関連通知を踏まえ、サルに対する脳室内投与を含む非臨床試験及び医師主導治験の骨子について検討を進めており、また患者に対する投与量や評価指標、投与をしない場合の自然経過等についても情報を整理し、検討を進めている。髄液中のグリコサミノグリカン濃度の有意な低下が評価指標と考えられるが、さらなる検討を進める。来年度は、PMDAへの薬事戦略相談を早急に実施し、早期の治験実施に向けてさらなる検討を進める。

A. 研究目的

酵素製剤イデュロサルファーゼβ（商品名ハンタラーゼ）の脳室内投与によるムコ多糖症Ⅱ型の中枢神経病変の進行抑制治療法の有効性と安全性を医師主導治験を通じて明らかにすることが最終到達目標である。

重症型ムコ多糖症Ⅱ型患者の中枢神経症状に対する酵素製剤脳内投与について、日本人小児患者での適応取得を目指し、非臨床試験から医師主導治験までの開発及び進捗についてのアドバイスを行い、特に医師主導治験のプロトコル作成・実施の支援を行う。

B. 研究方法

小児希少疾患治療法開発の経験を踏まえて、開発ストラテジーについてアドバイスを行い、進捗管理についても協力する。研究代表者、他の研究分担者、治験薬提供企業、国内開発予定企業と、非臨床試験及び治験の内容（今年度はプロトコル骨子）今後の開発戦略について詳細に検討し、必要に応じて厚生労働省やPMDAの関係部局との相談にも同行し、検討すべき内容の明確化と解決手段についてのアドバイスを行う。

（倫理面への配慮）

非臨床試験はGLP, 医師主導治験はGCPに則り実施する。新投与経路であることから、投与量及び安全性について、非臨床試験及

厚生労働科学研究費補助金
 (難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業(国際水準臨床研究分野))
 分担研究報告書

び医師主導治験において、特に慎重な検討を行う。医師主導治験期間中はモニタリングを実施し、副作用に十分注意する。重篤な有害事象発生時の対応手順も明確にし、発生時には速やかに対応する。

C. 研究結果

厚生労働省医政局研究開発振興課に事前の打診を行った上で、すでに韓国でムコ多糖症Ⅱ型に対する静注用酵素製剤として承認されているグリーンクロス社の酵素製剤を用いて、中枢神経症状の進行抑制治療を目的とした脳室内投与の開発を行うことは可能と判断し、本研究費を申請した。

研究代表者とともに、ロードマップの検討、作製を行った(図1)。その方針に基づき、また研究代表者とグリーンクロス社、国内販売予定企業との詳細な相談の上で、毒性試験、PK/PD 試験など、必要な非臨床試験の検討が行われ、一部が開始された。また研究代表者、研究分担者、国内承認申請予定企業担当者とともに、平成 25 年 12 月 25 日に PMDA に対する医薬品事前面談を実施し、疾患の概要、予定している非臨床試験などの概要を説明した。またこの面談の前に、今後の方針についての検討も行った。関連通知を踏まえ、サルに対する酵素製剤の脳内投与を含む前臨床試験及び医師主導治験の実施について検討を進めており、また、患者に対する投与量や評価指標の検討を進め、投与をしない場合の自然経過等についても情報を整理している。現時点ではプロトコル骨子を以下のように考えている。

試験デザイン：

対象：生化学・遺伝学的検査によりにムコ多糖症Ⅱ型と診断され、酵素製剤の静脈内投与による酵素補充療法を受けている患者
 方法：Ommaya のリザーバーを用いて、脳室内にイデュロサルファーゼβ(ハンタラーゼ)を直接投与する。

エンドポイント案：髄液中のグリコサミノグリカン濃度の有意な低下など。

測定するバイオマーカー：グリコサミノグリカン、ヘパラン硫酸

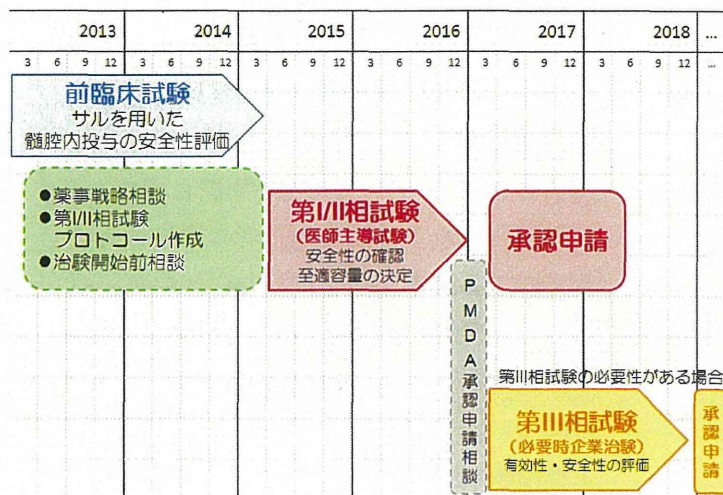
治療計画：上記対象者に、月1回の割合で酵素製剤を脳室内投与する。週1回の酵素補充療法は継続する。

研究期間：24 週間

目標症例数：6 例

また、国内での承認申請に向けての準備として、国内承認申請予定企業とグリーンクロス社との契約などの作業が同時進行で進められた。

【図1】本研究のロードマップ



D. 考察

海外企業と連携しての開発となるために、初年度はグリーンクロス社との調整に時間を要したが、国内申請予定企業も決まり、順調に作業が開始されている。本研究の結果、有効性・安全性が示されれば、これまで治療法のなかったわが国の重症型ムコ多糖症Ⅱ型患者にとって恩恵となるばかりでなく、他の中枢神経症状を呈する類似疾患に対しても同様の医薬品開発を検討することが可能となる。そのノウハウの蓄積のためにも本研究は大変重要であると考えている。

E. 結論

研究代表者、研究分担者とともにロードマップの検討を行い、その方針に基づき、またグリーンクロス社、国内販売予定企業等との詳細な相談の上で、必要な非臨床試験の検討が行われ、一部が開始された。また医師主導治験のプロトコル骨子の検討も勧められた。来年度早期にはPMDAの薬事戦略相談を行い、早急に開発を進めていく。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Iijima K, Sako M, Saito Oba M, Ito S, Hataya H, Tanaka R, Ohwada Y, Kamei K, Ishikura K, Yata N, Nozu K, Honda M, Nakamura H, Nagata M, Ohashi Y, Nakanishi K, and Yoshikawa N,

Japanese Study Group of Kidney Disease in Children: Cyclosporine C2 Monitoring for the Treatment of Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome in Children: A Multicenter Randomized Phase II Trial. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2014;9(2):1-8

2. Tahara T, Asano Y, Mitamura K, Nakamura H, Itoh S: Safty of oseltamivir in infants less than one year old: Prospective surveillance during the 2004-2005 influenza season in Japan. *Journal of Pediatric Infectious Diseases* 2013;8(2):71-81
3. 中村秀文, 大澤真木子, 横山輝路, 吉田克己, 鈴木淳: 日本人小児部分てんかんに対するレベチラセタム併用療法の有効性と安全性の検討 多施設共同非盲検試験 (N01223) 14 週間での評価. *BRAIN and NERVE*, 医学書院, 2013 ; 65 : 9 : 1083-1092
4. 中村秀文: 小児用薬開発を巡る国際的現状とわが国の課題. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 一般社団法人 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団, 2013;44:5:400-403
5. 中村秀文: 小児の特徴と現場における小児用量の考え方. 調剤と情報, じほう, 2014 ; 20 : 2 : 12-17

2. 学会発表等

1. Nakamura H: Current status of pediatric drug development in the EU, the US and Japan: Expanding the horizon to global collaboration.

厚生労働科学研究費補助金
(難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業(国際水準臨床研究分野))
分担研究報告書

International Conference at Seoul
National University Hospital, Souel,
2013. 4. 5

2. Nakamura H: How do Japanese children take their medicines?. Formulating better medicines for children 5th conference of the European Paediatric Formulation Initiative, Barcelona, 2013. 9. 19
3. Nakamura H: Efforts to Foster Pediatric Drug Development in Japan. The 63rd Korean Pdiatric Society Annual Congress, Souel, 2013. 10. 18
4. 中村秀文: 希少疾患治療開発における欧米の動向. 第11回日本臨床腫瘍学会学術集会, 仙台, 2013年8月31日
5. 中村秀文: こどもの薬物動態・薬力学: 授乳と薬を考えるために. 大分県医師会母乳と薬研修会, 大分, 2013年10月5日
6. 中村秀文: ARO 発医薬品開発と今後の展望「成育医療センターの試み」. 10th Annual Meeting DIA Japan, 東京, 2013年11月7日
7. 中村秀文: 小児臨床試験の特性. 研究倫理研修セミナー, 東京, 2013年12月2日

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

医師主導治験の安全性評価 (前臨床試験の準備)

研究分担者 藤本 純一郎

国立成育医療研究センター

研究要旨

本研究は、酵素製剤イデュロサルファーゼβの脳室内投与によるムコ多糖症Ⅱ型の中
枢神経病変の進行抑制治療法の有効性と安全性を明らかにすることを目的としている。
本年度は、医師主導治験に先立ち、前臨床試験が必要である。前臨床試験の準備として、
脳室内投与に適した濃度に調整したイデュロサルファーゼβの生産とサル髄液・血液中
のイデュロサルファーゼβの濃度測定法の確立を試みた。

A. 研究目的

酵素製剤イデュロサルファーゼβ(商品名ハンタラーゼ)の脳室内投与によるムコ多糖症Ⅱ型の中
枢神経病変の進行抑制治療法の有効性と安全性を医師主導治験を通じて明らかにすることが最
終到達目標である。その中で、本分担研究では、サルを用いた前臨床試験を、GLP 基準化で
行う計画を立案した。

ムコ多糖症Ⅱ型は、ライソゾーム酵素イデュロサルファーゼの先天的欠損により全身性にムコ多糖
のデルマタン硫酸とヘパラン硫酸が蓄積する X 連鎖劣性遺伝性疾患で、大多数の患者は男性である。
確認されている日本人患者は、150 名程度でありその 70% の患者が、重症型と呼ばれる中
枢神経症状(精神運動発達遅滞、神経退行症状など)を呈する進行性の疾患である。2009 年
に酵素補充療法製剤イデュロサルファーゼα(商品名エラプレース)が承認された。週 1 回の
静脈投与により、6 分間歩行距離の延長、肝臓、脾臓サイズの縮小、関節可動域の拡大、呼吸
機能の改善などの全身症状の改善を認める。しかし、高分子である酵素製剤が、血液脳関
門(BBB)を通過する可能性は低く、脳内に酵素を供給できないことから、中枢神経症状
の進行抑制には効果が期待できないと考えられている。

B. 研究方法

1. 脳室内投与に適した濃度に調整したイデュロサルファーゼβの生産：
静注用製剤のイデュロサルファーゼβの濃度は、

6mg/ml である。脳室内に投与できる用量には限界があるが、先行研究では、脳室内投与に
1 回あたりイデュロサルファーゼβ 30mg が使用されている。脳室内に安全に投与できる量
は、1ml 程度であるので、高濃度のイデュロサルファーゼの調製を製造元である韓国
の製薬企業グリーンクロス社に委託した。

2. サル髄液・血液中のイデュロサルファーゼβの濃度測定法の確立：

カニクイザルの脳室内に投与されたイデュロサルファーゼβの濃度変化を観察するた
めに、酵素抗体法の原理による濃度測定法の検査系確立を三菱バイオサイエンス社
に委託した。

C. 研究結果

1. 脳室内投与に適した濃度に調整したイデュロサルファーゼβの生産：
50 mg/ml の高濃度に調整したイデュロサルファーゼβが韓国 GC 社により作成され
た。現在、安定化試験を継続中である。

2. サル髄液・血液中のイデュロサルファーゼβの濃度測定法の確立：
酵素抗体法による検査法の確立を執行中である。最終結果は、2014 年 3 月末と
なる見込みである。

D. 考察

ムコ多糖症Ⅱ型酵素製剤が承認され約 5 年になる。全身症状の改善により、患者と
その家族の生活の質(QOL)は著しく改善しているが、この治療法は、中
枢神経症状には効果がないことが予想される。血管内に

投与されたイデュロサルファーゼ β は、血液脳関門 (BBB) の存在により、脳内に分封できないことが原因である。

本研究は、新薬の開発になるので、治験に先立ち、前臨床試験が必要となる。サルを用いた試験を行うに当たり、必要な高濃度イデュロサルファーゼ β の調整とサルの髄液・血液中のイデュロサルファーゼ β の濃度測定法の確立を委託した。今後は、次年度中に前臨床試験を終わらせ、なるべく早く、臨床試験を開始できるように環境を整えることが重要と考える。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Nemoto A, Inukai T, Uno K, Kiyokawa N, Miyagawa Y, Takahashi K, Sato H, Akahane K, Hirose K, Honna-Oshiro H, Goi K, Kagami K, Nakazawa S, Fujimoto J, Inaba T, and Sugita K. Diverse underlying proliferation response to growth factors in imatinib-treated Philadelphia chromosome-positive leukemias. *Leukemia Res.* 37(1):93-101, 2013.

Ueno H, Okita H, Akimoto S, Kobayashi K, Nakabayashi K, Hata K, Fujimoto J, Hata J, Fukuzawa M, Kiyokawa N. DNA methylation profile distinguishes clear cell sarcoma of the kidney from other pediatric renal tumors. *PLoS One.* 2013 Apr 26;8(4):e62233.

Kiyokawa N, Iijima A, Tomita O, Miharuru M, Hasegawa D, Kobayashi K, Okita H, Kajiwara M, Shimada H, Inukai T, Makimoto A, Fukushima T, Nanmoku T, Koh K, Manabe A, Kikuchi A, Sugita K, Fujimoto J, Hayashi Y and Ohara A. Significance of CD66c expression in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia Res.*, in press.

Enosawa S; Horikawa R; Yamamoto A, Sakamoto S, Shigeta T, Nosaka S, Fujimoto J, Tanoue A, Nakamura K,

Umezawa A, Matsubara Y, Matsui A and Kasahara M. Hepatocyte transplantation using the living donor reduced-graft in a baby with ornithine transcarbamylase deficiency: a novel source for hepatocytes. *Liver Transplant.*, in press.

Tsurusawa M, Mori T, Kikuchi A, Mitsui T, Sunami S, Kobayashi R, Takimoto T, Saito A, Watanabe T, Fujimoto J, Nakazawa A, Ohshima K, and Horibe K; for the lymphoma committee of the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. Improved treatment results of children with B-cell non-Hodgkin lymphoma: A report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group B-NHL03 study. *Pediatr Blood Cancer.* 2014 Feb 13. doi: 10.1002/pbc.24975. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

医師主導治験の実施 (前臨床試験の計画と実施)

研究分担者 奥山虎之 (独)国立成育医療研究センター

研究要旨

本研究は、酵素製剤イデュロサルファーゼβの脳室内投与によるムコ多糖症Ⅱ型の中
枢神経病変の進行抑制治療法の有効性と安全性を明らかにすることを目的としている。
初年度は、治験に先立ち必要な前臨床試験を計画し、その一部を開始した。

A. 研究目的

酵素製剤イデュロサルファーゼβ(商品名ハンタラ
ーゼ)の脳室内投与によるムコ多糖症Ⅱ型の中
枢神経病変の進行抑制治療法の有効性と安全性を医師主
導治験を通じて明らかにすることが最終到達目標で
ある。その中で、本分担研究では、サルを用いた前
臨床試験を、GLP 基準化で行う計画を立案した。

ムコ多糖症Ⅱ型は、ライソゾーム酵素イデュロサ
ルファーゼの先天性欠損により全身性にムコ多糖の
デルマタン硫酸とヘパラン硫酸が蓄積するX連鎖劣
性遺伝性疾患で、大多数の患者は男性である。確認
されている日本人患者は、150名程度でありその
70%の患者が、重症型と呼ばれる中枢神経症状(精
神運動発達遅滞、神経退行症状など)を呈する進行
性の疾患である。2009年に酵素補充療法製剤イデュ
ロサルファーゼα(商品名エラプレース)が承認さ
れた。週1回の静脈投与により、6分間歩行距離の
延長、肝臓、脾臓サイズの縮小、関節可動域の拡大、
呼吸機能の改善などの全身症状の改善を認める。し
かし、高分子である酵素製剤が、血液脳関門(BBB)
を通過する可能性は低く、脳内に酵素を供給できな
いことから、中枢神経症状の進行抑制には効果が期
待できないと考えられている。

B. 研究方法

先行研究等を参考にして、治験に先立ち必要な前臨
床試験計画を立案した。計画を実行するために、必要
な試験物と検査法を確立するとともに、カニクイザルを
使用した前臨床試験を開始した。なお、臨床試験は新
日本科学に委託した。

(倫理面への配慮)

本研究は、サルを用いた投与試験であり、委託先である
新日本科学社の動物取扱規定に準拠して実施した。

C. 研究結果

1. 前臨床試験プロトコルの作成

前臨床試験は、カニクイザルを用いて、GLP 基準化で
行う。表1に示す投与計画を立てた。安全性試験と
しては、初めに予備実験を行い、この結果を基に、
単回毒性試験と反復毒性試験を行う。また、体内分
布等を検討するために、ADEM 試験を同時に行う。
なお、前臨床試験に用いる高濃度イデュロサルファ
ーゼβ(50mg/ml)は、製造元である韓国製薬企業グ
リーンクロスに製造を委託後、購入した。また、投
与後の薬物血中濃度の苦帝に必要な検査法は、酵素
抗体法で行うこととした。

表1

2. 前臨床試験の実践

上記の計画に基づき、予備実験を開始した。結果は得
られていない。

D. 考察

ムコ多糖症Ⅱ型酵素製剤が承認され約5年になる。
全身症状の改善により、患者とその家族の生活の質
(QOL)は著しく改善しているが、この治療法は、

中枢神経症状には効果がないことが予想される。血管内に

投与されたイデュロサルファーゼβは、血液脳関門(BBB)の存在により、脳内に分封できないことが原因である。

本研究は、新薬の開発になるので治験に先立ち、前臨床試験が必要となる。サルを用いた試験として、予備試験、単回毒性試験、反復毒性試験、およびADME試験を計画した。次年度中に前臨床試験を終わらせ、なるべく早く、臨床試験を開始できるように環境を整えることが重要と考える。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

(発表雑誌名巻号・頁・発行年なども記入)

1. Okuyama T, Yotsumoto J, Funato Y. Survey of second-trimester maternal serum screening in Japan. J Obstet Gynaecol Res. 39:942-947, 2013.
 2. Tajima G, Sakura N, Kosuga M, Okuyama T, Kobayashi M. Effects of idursulfase enzyme replacement therapy for Mucopolysaccharidosis type II when started in early infancy: comparison in two siblings. Mol Genet Metab. 108: 172-177, 2013.
 3. Niizeki H, Shiohama A, Sasaki T, Seki A, Kabashima K, Otsuka A, Takeshita M, Hirakiyama A, Okuyama T, Tanese K, Ishiko A, Amagai M, Kudoh J. The novel SLC02A1 heterozygous missense mutation p.E427K and nonsense mutation p.R603* in a female patient with pachydermoperiostosis with an atypical phenotype. Br J Dermatol. doi:10.1111/bjd.12790. 2013 Dec 16.
 4. 後藤由紀、柿島裕樹、藤直子、渡辺靖、小関満、松林守、木田和宏、小須賀基通、奥山虎之。ポンペ病を対象とした新生児マススクリーニングの運用, 日本マススクリーニング学会誌, 23:51-55, 2013.
- #### 2. 学会発表
1. Tanaka A, Okuyama T, Suzuki Y, Sakai N, Hamazaki T, Kosuga M, Sawada T, Yabe H, Ishige M, Mugishima H, Kato S: EFFICACY OF ENZYME REPLACEMENT THERAPY VERSUS HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION ON BRAIN INVOLVEMENT IN MPS II, 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism, Barcelona, Spain, September. 4. 2013.
 2. M. Kosuga, K. Kida, H. Nakajima, J. Fujimoto, T. Okuyama: Development of a new method for diagnosis of adrenoleukodystrophy using liquid chromatography-mass spectrometry. 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism, Barcelona, Spain, September. 4. 2013.
 3. 奥山虎之: 患者登録と新規治療の開発法(シンポジウム: 先天性希少疾患の治療の進歩と患者会の役割). 第116回日本小児科学会学術集会学会、広島、2013. 4. 19.
 4. 小須賀基通、木田和宏、藤直子、奥山虎之: 5つのライソゾーム酵素同時測定によるライソゾーム病の新たなスクリーニング法. 第116回日本小児科学会学術集会学会、広島、2013. 4. 19.
 5. 田中あけみ、鈴木健、奥山虎之、濱崎孝史、藤川研人、坂口知子、小田絵里、藤直子、斎藤三佳、澤田智 北川照男: 三施設共同によるライソゾーム病スクリーニング・パイロットスタディ 2年6か月のまとめ. 第40回日本

厚生労働科学研究費補助金
(難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業(国際水準臨床研究分野))
分担研究報告書

- マス・スクリーニング学会学術集会、大阪、2013. 8. 24.
6. 奥山虎之：ライソゾーム病に対する新生児マス・スクリーニングの現状と今後の課題（シンポジウム）. 第40回日本マス・スクリーニング学会学術集会、大阪、2013. 8. 24.
7. M. Kosuga, H. Nakajima, K. Kida, J. Fujimoto, T. Okuyama. Diagnosis of adrenoleukodystrophy using liquid chromatography-mass spectrometry. American Society of Human Genetics 63rd Annual meeting. Boston, USA. 2013, October 24.
8. Tanaka A, Okuyama T, Suzuki Y, Sakai N, Hamazaki T, Kosuga M. Sawada T, Yabe H, Ishige M, Mugishima H, Kato S. EFFICACY OF ENZYME REPLACEMENT THERAPY VERSUS HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION ON BRAIN INVOLVEMENT IN MPS II. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases (ACIMD)/The 55th Annual Meeting of The Japanese Society for Inherited Metabolic
- Diseases (JSIMD). Maihama, Chiba, 2013. Nov. 27.
9. A. Wakiyama, Y. Oda, Y. Yamada, H. Fujisawa, M. Yotsuya, H. Tsuda, M. Furujo, T. Kubo, T. Okuyama. Application of clinical path in enzyme therapy for uniformization of nurse operations. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases (ACIMD)/The 55th Annual Meeting of The Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases (JSIMD). Maihama, Chiba, 2013. Nov. 28.
10. 田中あけみ、濱崎孝史、桜庭均、斎藤静司、鈴木健、奥山虎之、門野千穂、坂口知子、工藤聡志、藤川研人、小田絵里、藤直子、澤田智、斎藤三佳、北川照男
Iduronate-2-sulfatase の pseudodeficiency allele は意外に多く存在する？日本人類遺伝学会第58回大会、仙台市、2013. 11. 23.
- H. 知的所有権の取得状況（予定を含む）**
特になし。