

日本医療研究開発機構
創薬支援推進事業
— 希少疾病用医薬品指定前実用化支援事業 —
事後評価報告書

公開

機関名 : 株式会社レクメド
所属 役職 : 代表取締役社長
氏名 : 松本 正

(公印不要)

I 基本情報

補助事業課題名 (開発品目名)	ポリ硫酸ペントサンナトリウム (NaPPS)	
	Sodium Pentosan Poly-sulfate (NaPPS)	
代表機関名	株式会社レクメド	
事業代表者	所属・役職	代表取締役社長
	氏名	松本 正
研究実施期間	2017年10月1日 ～2019年3月31日	

II 研究開発の成果概要

研究開発の成果およびその意義等

ムコ多糖症およびムコリポドーシスは、それぞれライソゾーム病の一つで、私たちの細胞内で不要となった物質を分解するライソゾームの中で働く分解酵素が先天的に欠損（ムコ多糖症）、あるいはライソゾーム中に必要な酵素が分配できなくなる（ムコリポドーシス）疾患です。この2つの先天代謝異常疾患においては、不要になったグリコシドアミノグリカン（GAGs）を分解できず、GAGsが体内に蓄積し、早期より多臓器障害を起こし、低身長、関節拘縮、呼吸障害などの諸症状によるQOL低下はもとより、重症例では死亡する恐れもあります。

現在の主な治療法は、ムコ多糖症においては、酵素補充療法が中心です。しかしながら、病型によっては適応する薬剤がないこと、また酵素製剤の生体内分布の制限により、中枢神経および骨軟骨・関節症状の改善は期待できないこと、自己抗体出現による効果減弱・アレルギー反応といった課題があります。

また、ムコリポドーシスでは、酵素がライソゾームに移行できないことから、酵素補充療法の適応が難しく、これらの問題を解決する新しい薬剤が求められています。

当該補助事業の課題品目であるポリ硫酸ペンタサンナトリウム（NaPPS）は、課題担当事業者と長崎大学医学部のグループによる、変形性膝関節症での治療効果が示されたことを契機に、ムコ多糖症動物モデルでの薬理効果が検討され、NaPPSにより、自然免疫に関与する Toll like Receptor 4 (TLR4)が、体内に異常蓄積した GAGs によって活性化され、NF- κ B の経路を介して、炎症性メディエーターである TNF- α や IL-1 β さらには疼痛にも関与するといわれている NGF が発現されて全身の慢性炎症が惹起されることを抑制していることが明らかになりました。

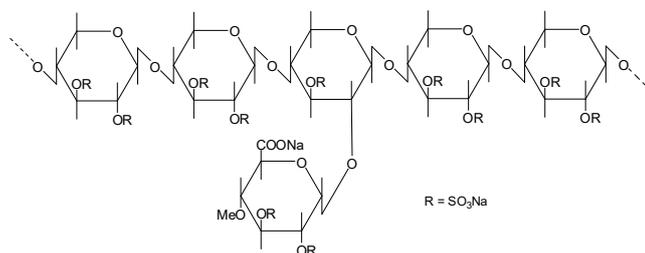


図-1 NaPPS の構造

これらの結果を踏まえ、当該課題においては、NaPPS の希少疾病薬指定申請を目指し、早期に薬剤を上市することを目的とし、以下3つの切り口で課題を遂行した。

1. 治験用製剤は、事業担当者が世界に先駆けて、デラミネーションのリスを含む溶液製

剤から、長期間安定な NaPPS の凍結乾燥製剤を完成させた。この凍結乾燥製剤を最終的な市場用製剤とするため、その規格等に関して、PMDA による対面助言相談を実施し、医薬品製造販売承認申請時に必要な商業用製造と等価な GMP 製造 3 バッチの初回製造を 10,000 バイアルスケールで行った。40°C75%湿度の加速安定性試験を 6 か月間実施すると同時に並行して、通常 (25°C60%) の安定性試験を 36 か月を目標に実施している。(試験期間中に 18 か月の安定性試験まで実施済み) で、加速安定性試験の結果を踏まえて、凍結乾燥製剤の 3 年間の有効期間を設定し、国内で実施した第 II 相試験の治験薬として 6 名の患者に投与した。また、豪州の Paradigm 社に分与し、30 名の変形性膝関節症の患者において、2.0mg/kg 週 2 回、皮下投与、6 週間投与に投与され、NaPPS の安全性とともに、変形性膝関節症での有効性も確認された。

2. NaPPS は、欧米において抗血栓治療薬や間質性膀胱炎の治療薬として長い臨床使用実績から、ヒトでの安全性が確立している薬剤であり、過去の承認時に用いられた動物試験のデータは現 GLP 適合基準に照らし、脆弱な部分もあることから、PMDA による対面助言相談を実施し、今後の医薬品製造販売申請時に向けた安全性試験の整備の方向性の指導を受けた。この指導の中で、過去に米国において実施されたマウスの長期毒性試験 (経口) において腫瘍の発現が見られたこともあり、課題実施者が考えている用法の皮下注射時と長期毒性試験が実施された経口投与時での NaPPS の体内動態を比較検討することが提案され、ラット、マウスの NaPPS 反復投与時の PK 試験を実施した。
3. 本課題に先駆け、VI 型小児ムコ多糖症患者 2 名において、NaPPS の安全性を確認したが、本課題においては小児・成人を問わず適応疾患を拡大し、NaPPS の安全性と有効性確認のための評価項目の探索を目的に以下の第 II 相臨床試験を実施した。
 - ① 被検者：6 名 (I 型成人女性ムコ多糖症患者、II 型成人男性ムコ多糖症患者、VI 型小児女子ムコ多糖症患者、VI 型男子青年ムコ多糖症患者、III 型女兒ムコリピドーシス患者姉妹 2 名)
 - ② 試験施設：3 施設 (国立岡山医療センター、岐阜県立総合医療センター、国立成育医療研究センター)
 - ③ 治験薬：NaPPS 凍結乾燥製剤 (100mg NaPPS/vial : 2017 年 7 月製造)
 - ④ 投与量：1.0mg/kg (週 1、皮下投与) 4 回を経て、1.5mg/kg (週 1、皮下投与)
 - ⑤ 投与期間：1 クール 13 回投与で、1 か月の評価期間において第 2 クールまで投与
 - ⑥ 評価項目：GAG 値 (血中、尿中)、バイオマーカー各種、関節可動域等
 - ⑦ 試験期間：2017 年 11 月から 2019 年 3 月
 - ⑧ 試験結果：試験期間中を通し、予期せぬ重篤な有害事象は観察されず、引き続き NaPPS の安全性が確認された。GAG 値は、II 型成人男性ムコ多糖症患者が、酵素補充療法を中止して試験に参加したために、徐々に数値の上昇を認めたが、

GAG 値の上昇に伴う炎症反応は惹起されなかった。生後直ぐに酵素補充療法を開始して、関節可動域が正常に近いVI型小児女子ムコ多糖症患者を除く5名の患者において、関節可動域の改善効果が確認された。特に1型成人女性ムコ多糖症患者においては、NaPPSの投与によって投与開始時にできなかった箸の利用と正座が可能となった。

今回の課題を通して、NaPPSのムコ多糖症およびムコリピドーシス患者における安全性が再確認され、有効性評価においても、酵素補充療法で効果が不十分な骨・軟骨症状を改善できることが、関節可動域の改善を通して検証される可能性が示唆された。

今後、実施を予定している第III相試験を経て、NaPPSが上市されれば、酵素補充療法で十分な効果が出ていない骨・軟骨症状の改善が期待され、日常生活の質（QOL）の向上に貢献することが可能となります。とりわけ、現時点で酵素補充量が開発されていないムコ多糖症（III型など）やムコリピドーシス、さらには、酵素補充療法の効果が弱いとされているムコ多糖症（IV型など）の患者へのQOL向上に大きな貢献が期待できる。

さらに、酵素補充療法が高額の故に、治療の恩恵を受けられないでいる国々の患者に対し、NaPPSは、より経済的な価格での供給での供給と、タンパク製剤と異なり室温保存が可能な凍結乾燥製剤での供給により、保冷設備が十分でない地域に対しても供給が可能となり、全世界に対して公平に医療の機会を提供することに貢献できます。

Glycosaminoglycans (GAG) storages in mucopolysaccharidosis (MPS) cells activate toll-like receptor 4 (TLR4) signaling which is leading to the release of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and other inflammatory cytokines. Sodium Pentosan polysulfate (NaPPS) inhibits this TLR4 – TNF- alpha activation pass way.

Currently most common therapy for MPS is enzyme replacement therapy (ERT), and it has demonstrated clinical benefits in MPS patients with type I, II, IV and VI. Despite those treatments with ERT, joint stiffness persists as a significant problem for patients with MPS I, II and VI. The joint problems may severely restrict mobility and ability to perform activities of daily living.

Under this supportive program, we are targeting to receive the orphan drug designation of NaPPS and market authorization as improving bone and cartridge function for MPS and ML patients. So, based on three PMDA consultation meetings for each CMC, pre-clinical and clinical part, (1) we manufactured 10,000 vials of NaPPS lyophilized investigational drug with 3 years stability, (2) we conducted PK study in rats to compare past toxicological data and current clinical dosage and (3) we conducted phase 2 clinical study with MPS-I, II, VI and ML patients.

In the phase 2 study, each patient received 1.0 mg/kg, s.c. injection once per week for 4 weeks followed by 1.5 mg/kg dosage in the same frequency for total 23 weeks. Through the clinical study, no serious adverse effect was reported. Even though GAGs increasing due to stop ERT for one male MPS-II patient, no inflammatory event was observed. And remarkably, in the case of one female MPS-I patient, improvements of joint functions (e.g. handling chopsticks and sitting down on knees) were observed. And in 5 out of 6 patients who participated in the phase 2 study, improvements of range of movement (ROM) were also observed.