

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：医師主導治験による酵素製剤を利用した先天代謝異常症 A の中枢神経症状に対する新規治療法の開発
 2. 研究開発代表者：奥山虎之（国立研究開発法人国立成育医療研究センター臨床検査部）
 3. 研究開発の成果
- 1) 背景と目的

先天代謝異常症 A は、酵素製剤の経静脈投与により、心弁膜症、関節可動制限、肝脾腫などの諸症状の治療が可能となり、患者・家族の QOL は劇的に改善した。しかし、高分子である酵素製剤は、脳内に到達できないため、精神運動発達遅滞や神経退行などの中枢神経症状の進行を抑制出来ない。そのため中枢神経症状に対する治療法の開発が求められている。本研究では、酵素製剤を患者の脳室内に投与することにより、中枢神経症状に対する治療を可能にすることを目的とする。

- 2) 平成 27 年度の成果

平成 26 年度の薬事戦略相談の結果をふまえて、平成 27 年度は、①サルを用いた薬物動態・毒性試験、②疾患モデルマウスを用いた薬理薬効試験、③酵素製剤の静脈内投与を受けている患者の発達年齢の推移に関する調査を実施し、以下が明らかとなった。

- ① サルを用いた薬物動態・毒性試験

脳室内投与による安全性について評価するため、サル単回投与薬物動態試験（信頼性基準）及び反復投与毒性試験（医薬品 GLP）を実施した。その結果、試験物質に起因する変化は認められず、無毒性量を確認した。

- ② 疾患モデルマウスを用いた薬理薬効試験

疾患モデルマウスの脳室内に酵素製剤を投与することにより、脳実質及び脳脊髄液中で中枢神経症状の原因と思われる蓄積物質 B が有意に低下することが示された。この成績は、脳脊髄液中の蓄積物質 B 濃度を有効性の指標とすることの妥当性を示している。平成 27 年 12 月に実施した薬事戦略相談においても、脳脊髄液中の蓄積物質 B 濃度を主要評価項目とすることが「受け入れ可能」と判断された。

- ③ 酵素製剤の静脈内投与を受けている患者の発達年齢の推移

酵素製剤の静脈内投与を受けている患者で、新版 K 式により発達検査を定期的に受けている患者 13 名を対象に発達年齢の推移をレトロスペクティブに観察した（以下、自然歴調査）。この調査の結果は、酵素製剤の静脈内投与では中枢神経症状を改善することはできないことを示しており、改めて本研究の意義が確認された。さらに、今回の治験参加者の発達年齢を自然歴調査の結果と比較することにより、有効性の指標とすることが可能であることから、発達年齢を副次的評価項目として採用した。平成 27 年 12 月に実施した薬事戦略相談においても、発達年齢を副次的要評価項目とすることが「受け入れ可能」と判断された。

- ④ その他の治験開始への準備状況

治験実施に必要な特殊検査の検査系の開発とバリデーションを実施し検査法を確立、治験実施施設の治験審査委員会への申請を行った。