

平成 28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名 : (日本語) 医療技術実用化総合研究事業 (早期探索的・国際水準臨床研究事業)
(英語) Early-phase / Exploratory or International-standard Clinical Research

研究開発課題名 : (日本語) 医師主導治験による酵素製剤を利用したムコ多糖症 II 型の中樞神経症状に
対する新規治療法の開発
(英語) Investigator initiated clinical trial for patients with mucopolysaccharidosis
type II with cognitive impairment.

研究開発担当者 (日本語) 国立成育医療研究センター 臨床検査部 部長 奥山虎之
所属 役職 氏名 : (英語) Torayuki Okuyama
Director, Department of Clinical Laboratory Medicine
National Center for Child Health and Development

実施期間 : 平成 28年 4月 1日 ~ 平成 29年 3月 31日

分担研究 (日本語) 医師主導治験の総括責任および実施
開発課題名 : (英語) Supervision and operation of the investigator initiated clinical trial

研究開発分担者 (日本語) 国立成育医療研究センター 臨床検査部 部長 奥山虎之
所属 役職 氏名 : (英語) Torayuki Okuyama
Director, Department of Clinical Laboratory Medicine
National Center for Child Health and Development

分担研究 (日本語) 医師主導治験の実施
開発課題名 : (英語) Operation of the investigator initiated clinical trial

研究開発分担者 (日本語) 大阪市立大学附属病院 小児科 教授 新宅治夫
所属 役職 氏名 : (英語) Haruo Shintaku
Professor, Department of Pediatrics,
Osaka City University Hospital

分担研究 (日本語) 医師主導治験プロトコール作成、実施支援と開発アドバイス

開発課題名: (英語) Designing protocols, support conduct of clinical trials,
and advise on regulatory science and development

研究開発分担者 (日本語) 国立成育医療研究センター 臨床研究開発センター 開発企画部
開発企画主幹 中村秀文

所属 役職 氏名: (英語) Hidefumi Nakamura
Director for Clinical Research and Development
Department of Development Strategy, Center for Clinical Research and
Development, National Center for Child Health and Development

II. 成果の概要 (総括研究報告)

・ 研究開発代表者による報告の場合

(和文)

ムコ多糖症 II 型は、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、ムコ多糖症 II 型患者に酵素製剤を脳室内投与し、その安全性及び有効性を探索的に評価する第 I/II 相臨床試験を医師主導治験として実施し、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。

H28 年度は、医師主導治験を開始するため、3 月に治験実施施設において治験審査委員会 (IRB) での承認を受け、5 月に治験計画書届書を提出した。8 月には最初の患者の投与を開始し、H29 年 3 月までに 6 名全ての患者の投与を開始した。また、現在までに重大な安全性の危惧はなく、脳室内投与の忍容性は良好であると判断されるため、今後も継続して実施する予定である。

(英文)

Several somatic problems in patients with Mucopolysaccharidosis (MPS) type II can be treated or prevented by intravenous administration of enzyme. However, progressive mental retardation and neurological regression cannot be treated by the currently available enzyme replacement therapy, because blood brain barrier (BBB) prevent penetration of the enzyme administered intravenously. To overcome this problem, we planned the clinical trial of intracerebroventricular injection of enzyme to patients with MPSII.

We obtained an approval of the initiation of clinical trial by institutional IRB at March 2016, and submitted the protocol of the clinical trial to PMDA at May 2016. We started the initial intracerebroventricular administration of enzyme to the first enrolled patient at August 2016. Enrollment of the last sixth patients was done at March, 2017. Currently, this study is going well without any serious adverse event.

・ 研究開発分担者による報告の場合

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0件、国際誌 9件）

1. Kubaski F, Mason RW, Nakatomi A, Shintaku H, Xie L, van Vlies NN, Church H, Giugliani R, Kobayashi H, Yamaguchi S, Suzuki Y, Orii T, Fukao T, Montaña AM, Tomatsu S. Newborn screening for mucopolysaccharidoses: a pilot study of measurement of glycosaminoglycans by tandem mass spectrometry. *J Inherit Metab Dis.* 2017 Jan;40(1):151-158.
2. Matsuoka T, Miwa Y, Tajika M, Sawada M, Fujimaki K, Soga T, Tomita H, Uemura S, Nishino I, Fukuda T, Sugie H, Kosuga M, Okuyama T, Umeda Y. Divergent clinical outcomes of alpha-glucosidase enzyme replacement therapy in two siblings with infantile-onset Pompe disease treated in the symptomatic or pre-symptomatic state. *Mol Genet Metab Rep.* 2016 Nov 18;9:98-105.
3. Takano H, Ishihara T, Kosuga M, Okuyama T. A Senile Case of Late-onset Pompe's Disease. *Intern Med.* 2016;55(18):2723-5.
4. Mashima R, Sakai E, Kosuga M, Okuyama T. Levels of enzyme activities in six lysosomal storage diseases in Japanese neonates determined by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Mol Genet Metab Rep.* (2016) 9:6-11.
5. Mashima R, Tanaka M, Sakai E, Nakajima H, Kumagai T, Kosuga M, Okuyama T. A selective detection of lysophosphatidylcholine in dried blood spots for diagnosis of adrenoleukodystrophy by LC-MS/MS. *Mol Genet Metab Rep.* (2016) 7:16-19.
6. Mashima R, Sakai E, Tanaka M, Kosuga M, Okuyama T. The levels of urinary glycosaminoglycans of patients with attenuated and severe type of mucopolysaccharidosis II determined by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Mol Genet Metab Rep.* (2016) 7:87-91.
7. Yasuda E, Suzuki Y, Shimada T, Sawamoto K, Mackenzie WG, Theroux MC, Pizarro C, Xie L, Miller F, Rahman T, Kecskemethy HH, Nagao K, Morlet T, Shaffer TH, Chinen Y, Yabe H, Tanaka A, Shintaku H, Orii KE, Orii KO, Mason RW, Montaña AM, Fukao T, Orii T, Tomatsu S. Activity of daily living for Morquio A syndrome. *Mol Genet Metab.* 2016 Jun;118(2):111-22
8. Kosuga M, Mashima R, Hirakiyama A, Fuji N, Kumagai T, Seo J-H, Nikaido M, Saito S, Ohno K, Sakuraba H, Okuyama T. Molecular diagnosis of 65 families with mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome) characterized 16 novel mutations in the *IDS* gene: genetic, pathological and structural studies of iduronate-2-sulfatase. *Mol Genet Metab* (2016) 118: 190-197.

9. Noguchi A, Nakamura K, Murayama K, Yamamoto S, Komatsu H, Kizu R, Takayanagi M, Okuyama T, Endo F, Takasago Y, Shoji Y, Takahashi T. Clinical and genetic features of Japanese patients with lysinuric protein intolerance. *Pediatr Int.* 2016 Feb 10. [Epub ahead of print]

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. A selective detection of lysophosphatidylcholine in dried blood spot for diagnosis of adrenoleukodystrophy by LC-MS/MS, Mashima R, Tanaka M, Sakai E, Kumagai T, Kosuga M, Okuyama T, The 13th International Congress of Human Genetics 2016, 2016/4/3-7, Kyoto, Japan.
2. Blood lysophosphatidylcholine demonstrates as a diagnostic marker for X-linked adrenoleukodystrophy, Mashima R, Tanaka M, Sakai E, Kumagai T, Kosuga M, Okuyama T, SSIEM Rome 2016, 2016/9/6-9, Rome, Italy.
3. 酵素製剤の静脈内投与を行っている重症型ムコ多糖症 II 型患者の発達年齢の推移、口頭、徐じゅひょん、井上永介、小須賀基通、濱崎考史、新宅治夫、奥山虎之、第 58 回日本先天代謝異常学会、2016.10.27~29、国内
4. 先天代謝異常症における患者中心の医療と臨床研究の推進、口頭、奥山虎之、第 58 回日本先天代謝異常学会（会長講演）、2016.10.27~29、国内
5. ムコ多糖症 II 型に対する脳室内酵素補充療法、口頭、奥山虎之、第 58 回日本先天代謝異常学会（シンポジウム 1）、2016.10.27~29、国内
6. 日本人ムコ多糖症 II 型患者 65 名における IDS 遺伝子変異と表現型、口頭、小須賀基通、真嶋隆一、開山麻美、藤直子、徐じゅひょん、二階堂麻莉、齋藤静司、大野一樹、桜庭均、奥山虎之、第 58 回日本先天代謝異常学会、2016.10.27~29、国内
7. ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症のハイリスクスクリーニングパイロット研究、口頭、藤直子、小須賀基通、開山麻美、奥山虎之、第 58 回日本先天代謝異常学会、2016.10.27~29、国内
8. 早期の造血細胞移植により予後良好のムコ多糖症 I 型の症例、口頭、小須賀基通、神岡哲治、木田和宏、矢部普正、奥山虎之、第 58 回日本先天代謝異常学会、2016.10.27~29、国内
9. LC-MS/MS を用いたムコ多糖症患者の尿中グリコサミノグリカンの測定、口頭、坂井英里、真嶋隆一、田中美砂、小須賀基通、奥山虎之、第 58 回日本先天代謝異常学会、2016.10.27~29、国内
10. LC-MS/MS によるライソゾーム酵素活性測定法の検討、口頭、真嶋隆一、坂井英里、田中美砂、小須賀基通、奥山虎之、第 58 回日本先天代謝異常学会、2016.10.27~29、国内
11. ムコ多糖症 II 型：構造解析およびデータベースの構築、口頭、桜庭 均、齋藤静司、大野一樹、奥山虎之、第 58 回日本先天代謝異常学会、2016.10.27~29、国内
12. Levels of enzyme activities in six lysosomal storage disorders in random Japanese neonates using LC-MS/MS, Mashima R, Sakai E, Kosuga M, and Okuyama T, 13th WORLD Symposium, 2017/2/13-17, San Diego, USA.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

(4) 特許出願