

News release

2024年2月6日

Orchard Therapeutics、MPS I 型ハーラー症候群を対象とした OTL-203 の臨床試験で最初の被験者の参加を発表

本ニュースリリースは、Orchard Therapeutics plc が 2 月 5 日発表した[英文プレスリリース](#)の内容を、当社が日本語に翻訳、再構成し、発表しています。本ニュースリリースの正式言語は英語であり、その内容・解釈については英語が優先しますことにご留意下さい。

- この遺伝子治療法はヒト IDUA 遺伝子を患者の造血幹細胞に導入することを特徴としており、疾患の根本的原因にアプローチする 1 回限りの治療法として開発中
- HURCULES 試験は米国とヨーロッパの医療機関で 40 人の患者さんが登録される予定

協和キリン株式会社（本社：東京都千代田区、代表取締役社長：宮本 昌志）は、2024 年 1 月に買収が完了した当社子会社である Orchard Therapeutics plc（本社：英国ロンドン、CEO: Bobby Gaspar、以下「Orchard」）が本日、M Health Fairview Masonic Children's Hospital において、ムコ多糖症 I 型（MPS I 型）の亜型であるハーラー症候群（MPS IH 型）患者さんを対象に開発中の造血幹細胞遺伝子治療（HSC-GT）である OTL-203 の有効性と安全性を評価する登録試験（registrational trial）において、最初の患者が参加した（無作為化）と発表しました。HURCULES と呼ばれるこの試験は、OTL-203 による治療を同種造血幹細胞移植（HSCT）による標準治療と比較するもので、米国と欧州の施設で 40 人の MPS IH 型患者さんが登録される予定です。

MPS I 型は、リソソーム酵素の一種である α -L-イズロニダーゼ（IDUA）の欠損によって引き起こされ、筋骨格系や中枢神経系、心臓、目、耳など、複数の臓器にグリコサミノグリカン（GAG）が蓄積する、希少な遺伝性の代謝性神経疾患です。全世界における MPS I 型の発症頻度は、10 万人に 1 人と推定されています。MPS I 型の子供の約 60% はハーラー症候群（MPS IH 型）と呼ばれる最も重症のタイプであり、未治療の場合は 10 歳を超えて生きることは稀です。現在ある MPS IH 型の治療法には、非血縁造血性幹細胞移植（HSCT）と酵素補充療法（ERT）がありますが、いずれも重大な制約があります。

Orchard のチーフメディカルオフィサーである Leslie Meltzer 博士は次のように述べています。

「OTL-203 の開発におけるこの重要なマイルストーンは、MPS IH 型を抱えるお子さんとその家族の皆さんに重要かつ新たな治療法が提供できる取り組みとして、大きな意義を持つものです。患者さんを対象として実施した早期 proof-of-concept（PoC）試験の結果によると、OTL-203 の単回治療によって、骨格、視覚、聴覚の早期改善と、持続的な認知、運動、身体の発達が見られ、着実に代謝機能が改善しており、現行の標準治療では十分に対応することが難しい広範な臨床症状にも良い影響を与える可能性があることを示しています。」

早期 PoC 試験では、イタリアのミラノにある San Raffaele 病院で 2018 年 7 月から 2019 年 12 月にわたって行われ、8 名の MPS IH 型患者さんに対して OTL-203 による治療が行われました。フォローアップ期間を通じて、計 26 件の重篤な有害事象（SAE）が観察されました。これらの有害事象は MPS IH 型が有する既知の合併症と関連しており、また治療開始あるいは試験参加以前から既にある一般的な症状として観察されており、いずれも全て解消しています。1 人の被験者で造血幹細胞遺伝子療法に関連すると思われる急性過敏反応が見られました。

OTL-203 は、米国食品医薬品局（FDA）から優先審査（Fast Track）および希少小児疾患（RPD）の指定を受けており、また欧州医薬品庁（EMA）から優先医薬品（PRIME）の指定を受けています。この開発プログラムは、イタリア・ミラノの San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy（SR-TIGET）が発案し、当初は同施設との提携により進められました。

ミネソタ大学医学部小児血液および骨髄移植・細胞療法プログラムの教授であり、この試験の治験責任医師でもある Paul Orchard 博士は以下のように述べています。

「MPS IH 型で引き起こされる合併症は、患者さんの QOL（生活の質）を悪化させ、既存の移植治療は症状の改善には役立つかもしれない一方で、合併症の発症や死亡を伴います。認知機能、成長、およびその他の骨格系の症状のような、この疾患が引き起こす重度な症状に対して適切に対処するためには、新しい治療選択肢が必要です。私たちは、Orchard のチームや世界中の他の医療機関と協力して、この研究への症例登録が進み、OTL-203 の MPS IH 型に与える臨床的意義の可能性が明らかになることを期待しています。」

現在、ミネソタ大学が本試験への症例登録を募集しており、今後数カ月以内に他の医療機関でも募集が開始される予定です。

OTL-203 の臨床開発プログラム

単一施設の早期 PoC 試験は、ミラノにある Ospedale San Raffaele 病院にて 2018 年 7 月から 2019 年 12 月にわたって行われ、8 名の MPS IH 型患者さんに対して OTL-203 による治療が行われました。すべての患者において、生理的な状況よりはるかに高い IDUA 酵素活性をみとめ、それに伴って持続的に GAG のレベルが低下し、治療後の認知機能も安定していました。さらに、すべての患者が、健康な子供の成長曲線に沿って成長し、年齢と性別で想定される正常範囲内の成長を示しました。これら中間解析の結果は [The New England Journal of Medicine](#) 誌に掲載されました。

その後、2023 年 5 月までの中央値 3.78 年（3.14 年～4.58 年）にわたるフォローアップ試験において、引き続き正常範囲内で成長し、なおかつ骨格の改善がみとめられるだけでなく、次第に粗大運動能力（体を大きく使った動作）と微細運動能力（手や指先を使った動作）を獲得することが確認されました。（[2023 年 5 月 23 日、ニュースリリース](#)）

さらに、San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy（SR-TIGET）の小児臨床研究ユニットのクリニカル・コーディネーターであり、本試験の主任研究者である Dr. Maria Ester Bernardo は、欧州細胞遺伝子治療学会

(ESGCT) の第 30 回年次総会において、眼の症状や聴覚機能などの治療結果に関する新しい知見を発表しました。本学会において、現在の標準治療では十分な効果を示さない症状に対する OTL-203 の良好な治療効果を概説し、投与された遺伝子修復造血幹細胞が複数の組織や臓器に到達し、病態を改善する可能性を示しました。[\(2023 年 10 月 26 日、ニュースリリース\)](#)

PoC 試験において、OTL-203 による治療は忍容性が高く、造血幹細胞移植のコンディショニングと一致した安全性プロファイルを示しました。フォローアップ期間において、19 件の重篤な有害事象 (SAE) が観察されましたが、そのうちの 7 件は MPS IH 型に合併する症状に関連するもので、治療前から既に存在していたものであり、全て解消しています。レンチウイルスの挿入に関しては、Orchard Therapeutics 社のレンチウイルスを用いた他の造血幹細胞遺伝子治療法と同等であり、すべての患者において安定かつ多様なレパートリーを有していました。試験の一環で、造血幹細胞遺伝子治療をうける少なくとも 3 週間前に酵素補充療法を中断しましたが、OTL-203 による治療後に酵素補充療法の再開を必要とするケースはありませんでした。また、以前に酵素補充療法をうけて抗 IDUA 抗体が存在する患者において、OTL-203 による治療後 2 か月以内に抗 IDUA 抗体は消失しました。

HURCULES 試験について

HURCULES 試験は、MPS IH 型患者を対象とした、多施設共同、無作為化、実薬対照試験であり、標準治療である同種造血幹細胞移植に対する OTL-203 の有効性と安全性を評価します。本試験においては、選択基準を満たす MPS IH 型と診断された 40 名の患者が、OTL-203 または同種造血幹細胞移植の 2 群に 1 : 1 で無作為に割り付けられます。本試験は、同種造血幹細胞移植に対する OTL-203 の優越性を検証するための検出力を有します。

主要評価項目は、治療後 2 年目における臨床的に意義のある複合アウトカムであり、その指標としては死亡、移植によるレスキュー治療の必要性、治療中止、免疫学的合併症、重度の認知障害および/または成長障害が含まれます。副次的評価項目には、生化学的マーカー、追加の臨床的評価、安全性および忍容性が含まれます。米国と欧州で合わせて 6 施設で実施予定です。

HURCULES 試験の名前は、標的適応症であるハーラー (Hurler) 症候群と、古典神話の登場人物であるヘラクレス (HerCULES) に由来します。

試験の詳細については、こちらをご確認ください。

www.clinicaltrials.gov (NCT06149403)

MPS I 型について

ムコ多糖症 I 型 (MPS I 型) はリソソーム酵素の一種である α -L-イデオニダーゼ (IDUA) の欠損によって引き起こされる、希少な遺伝性の代謝性神経疾患です。IDUA はグリコサミノグリカン (GAG) という多糖の分解に必要な酵素であり、MPS I 型においては複数の臓器で GAG が蓄積することにより、重篤な認知機能障害、骨格の変形、心血管および肺の合併症、運動機能障害、難聴、角膜混濁など多様な症状を呈します。MPS-I の発症頻度は、10 万人に 1 人と推定されています。MPS I 型には 3 つの亜型が存在し、MPS I 型の子供の約 60% はハーラー症候群 (MPS IH 型) と呼ばれる最も重症のタイプであり、未治療の場合は 10 歳を超えて生きることは稀です。

OTL-203 について

OTL-203 は、造血幹細胞遺伝子治療の技術を活用した治療法として、MPS IH 型において開発中です。OTL-203 においては、ウイルスを用いて機能的に正常なヒト IDUA 遺伝子を患者さんの細胞に挿入しています。イタリアのミラノにある SR-TIGET での研究から始まり、当初は同研究所と共同で開発を行っていました。アメリカ食品医薬品局（FDA）から希少小児疾患（RPD）および優先審査（Fast Track）指定を、欧州医薬品庁（EMA）から優先医薬品（PRIME）指定されています。