

日本発オーファンドラッグ「ビオプテン®」

- 高フェニルアラニン血症治療薬の国内開発・効能追加と海外展開に対するアスビオファーマの取り組み -



企業レポート

亀位 勝秀*, 末澤 克己**

Japanese origin orphan drug "Biopten®"
- domestic/overseas development and label extension
for the treatment of hyperphenylalaninemia by Asubio Pharma -

Key Words : Biopten®, sapropterin, tetrahydrobiopterin, PKU

1. はじめに

近年、疾患と遺伝子に関する研究が進むにつれ、いわゆる遺伝子変異が病気の原因の一つであることが判明してきた。遺伝子疾患の一つに先天性代謝異常症があり、生体で生化学反応を触媒する酵素等の異常に基づき代謝障害が生じる。必須アミノ酸であるフェニルアラニン（以下、Pheと略）の代謝異常としては、Pheの代謝に必要なPhe水酸化酵素（PheOHase、以下、PAHと略）に障害（図1 - ）がある場合と、その補酵素である天然型テトラヒドロビオプテリン（以下、BH₄と略）の生合成酵素系に障害（図1 - 、 ）がある場合などがある。いずれもフェニルケトン尿症（以下、PKUと略）すなわち高Phe血症を引

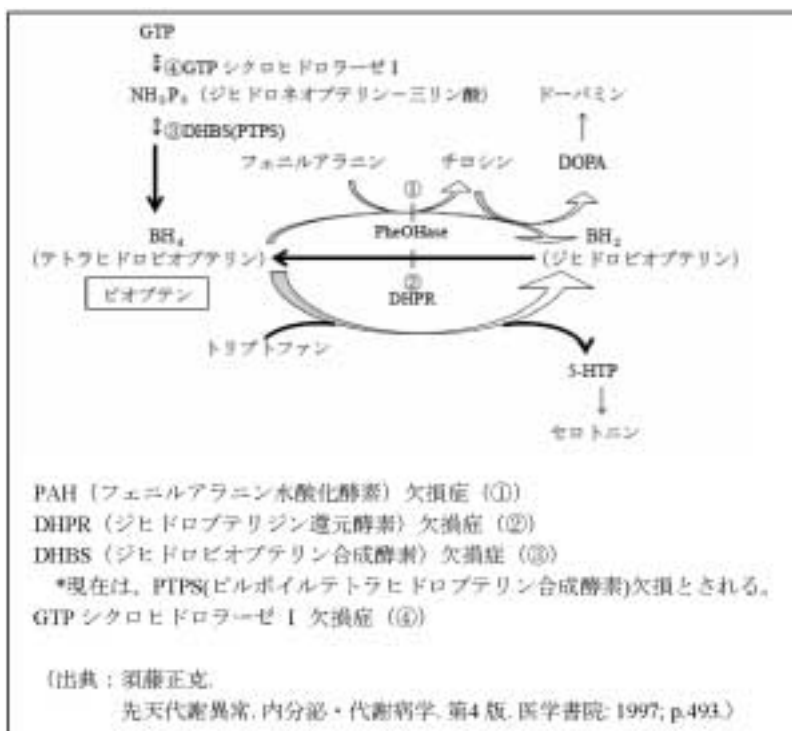


図1. BH₄生合成経路とモノアミン代謝及び障害部位 (~)



* Katsuhide KAMEI
1966年12月生
大阪大学大学院博士前期課程薬学専攻科薬品化学専攻修了 (1992年)
現在、アスビオファーマ株式会社 生物医学研究所創薬化学研究部探索合成第一グループ グループ長 博士(薬学) 創薬化学
TEL : 075-962-8194
FAX : 075-962-6448
E-mail : kamei.katsuhide.u3@asubio.co.jp



** Katsumi SUEZAWA
1949年10月生
長崎大学薬学部薬学科卒業 (1972年)
現在、アスビオファーマ株式会社 事業企画部 プロジェクトマネージャー 薬剤師 医薬品開発
TEL : 03-3588-9672
FAX : 03-3588-9601
E-mail : suezawa.katsumi.b6@asubio.co.jp

き起こし、生後早期より治療せずに放置すると異常高値となったPheの毒性により知能障害や神経症状などの障害が現れる。BH₄製剤であるビオプテン® (塩酸サプロプテリン) は、このような疾患の治療薬である。

本レポートでは、日本発のオーファンドラッグ*1 ビオプテン®が、国内ならびに世界の当該疾患の患者さまの治療に寄与できるようになった経緯とその詳細を紹介する。

*1 : オーファンドラッグとは、医療上の必要性は高いが、薬を必要とする患者数が少ない (国内薬事法上は患者数5万人未満、米国では20万人以下とされている) 疾患に使う医薬品のこと、希少疾病用医薬品。

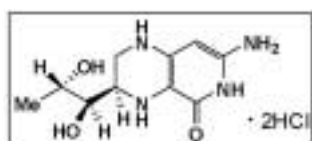


図2. 塩酸サブプロテリンの構造式



図3. ビオプテン® 個装箱

2. アスビオファーマ株式会社の沿革

アスビオファーマ株式会社は、サントリー株式会社の医薬事業部として故・佐治敬三元社長の意志により1979年に誕生した。2007年4月から第一三共グループの一員となり、ユニークで生産性の高い研究開発特化型医薬品企業として活動している。アスビオ(ASUBIO)という名前は、ギリシャ神話の薬の神の名(アスクレピオス)と生命(バイオ)に由来する造語である。最先端の生物医学(biomedical)、バイオ技術(biotechnology)を用いた独創的な研究開発活動によって優れた新薬を創製し、世界の病める人々に届けることによって、「明日のバイオ(生命)」を支えていきたいという決意の表明でもある。2009年に弊社は創業30周年を迎えるが、これまでに6品目のオリジナル化合物の製品化を実現している。ビオプテン®もそのうちの一つである。さらに、これら上市品に続く新薬候補化合物探索研究も継続的に行い、現在数種のプロジェクトが臨床段階にある。

3. ビオプテン® について

3-1) 異型高Phe血症治療薬としてビオプテン® 発売

1980年に厚生省新薬開発研究班が発足し、早石修先生を班長とする「酵素障害に基づく代謝異常治療薬の開発研究班」に参加したことから弊社のビオプテン® 開発研究が始まる。本研究班においてBH₄の欠乏に基づく異型高Phe血症に対する研究が開

始された。当時、異型高Phe血症はPKUの唯一の治療法であったPhe摂取制限による食事療法をすすめていても神経症状が発現するため、悪性PKUと呼ばれていた。BH₄は、PAHのみならずチロシン水酸化酵素、トリプトファン水酸化酵素の共通の補酵素であり、BH₄の欠乏によりドパミン、セロトニンなどの神経伝達物質の産生にも障害が生じたためであり、そのためBH₄の補充治療が必要であった。ところがBH₄には不斉炭素が3つ連続して存在することから、合成が極めて困難であった。すなわち、BH₄を高純度で経済的に大量に合成することが大きな課題であったが、当時の弊社合成陣などの鋭意努力により、1984年に、L-rhamnoseから誘導した5-deoxy-L-arabinoseと4-hydroxy-2,5,6-triaminopyridineとからBH₄の不飽和体であるピオプテリンを合成して、引き続き2段階による還元工程を経てBH₄の工業的合成法を確立することに成功した。薬理試験としては、ラット(4週齢)にBH₄生合成阻害剤の2,4-diamino-6-hydroxypyrimidine(DAHP)を投与して作製した異型高Phe血症モデルに、BH₄を経口投与(5, 20, 80 mg/kg)した結果、血中及び肝臓中のPhe量の正常レベルへの回復が認められた(弘津一郎他、応用薬理, 43(6):549-553(1992).)

その後、全国10施設の共同臨床試験において、異型高Phe血症と診断された16例を対象に、本剤2~5 mg/kg/日の投与量で臨床試験終了までに新生児では4ヵ月、他の症例では10ヵ月以上20ヵ月未満(平均15.5ヵ月)の連日投与が行われ、血中Phe値

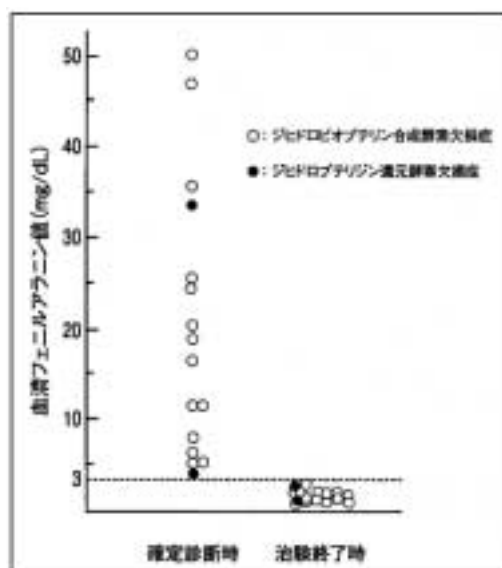


図4. 異型高Phe血症に対する臨床試験結果

は3 mg/dL 以下に維持された(北川照男他、小児内科、22(11):1737-1750(1990).)

このような結果を以って、1992年に異型高Phe血症の治療薬ピオプテン®の製造承認を取得し、ピオプテン®はこのような患者さまの成育に大きく貢献することとなった。

3-2)BH₄反応性高Phe血症の効能追加

1999年、東北大のグループにより、体液中プテリジン分析、赤血球中ジヒドロプテリジン還元酵素活性の測定によりBH₄欠乏症(異型高Phe血症)とは考え難いが、BH₄の投与により患児の血中Phe値が正常化する症例が報告され、その症例において、PAH遺伝子の変異による酵素活性の低下が原因であることが示された(Kure *et al.* J. Pediatr; 135(3): 375-378(1999).)。この報告以降、PKUの一部にBH₄反応性高Phe血症(若しくはBH₄反応性PAH欠損症)と呼ばれる病態の存在が明らかとなった。引き続き2000年にBH₄反応性高Phe血症の治療基準設定専門委員会による公的臨床研究が始まった。2002年には本邦の専門医により組織された委員会による公的臨床研究班の成果が治療基準として示され、2004年にピオプテン®による長期治療成績を含む報告が海外に向けて発信された(H.Shintaku *et al.* Pediatr Res., 55(3):425-430(2004).)

弊社が2004年にピオプテン®を導出したBio-Marin社(米国、以下BM社と略)は、BH₄反応性のPKUに対する臨床試験を行った。海外で実施されたBH₄反応性高Phe血症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、プラセボ群(47例)の血中Phe値の投与前値は888.3 ± 323.1 μmol/L (14.7 ± 5.3 mg/dL)で6週目の変化量は2.9 ± 239.5 μmol/L (0.05 ± 4.0 mg/dL)とほとんど変動しなかった。一方、BH₄製剤群(41例)は、投与前値の842.7 ± 299.6 μmol/L (13.9 ± 4.9 mg/dL)から1週目で有意に低下し、低値で推移して6週目の変化量は-235.9 ± 257.0 μmol/L (-3.9 ± 4.2 mg/dL)とプラセボに比較して有意に低下し(H. Levy *et al.* Lancet, 370: 504-510 (2007).)。BH₄製剤の有効性が検証された。

本邦におけるBH₄反応性高Phe血症の効能追加については、関係学会からの企業宛および当局宛の

表1. BH₄反応性高Phe血症に対する臨床試験結果

投与前(症例数)	血中Phe値(μmol/L ± SD)		主要有効性解析* (LOCF)
	投与前値	6週目の変化量	
BH ₄ 製剤群(n=41)	842.7 ± 299.6	-235.9 ± 257.0	p<0.001
プラセボ群(n=47)	888.3 ± 323.1	2.9 ± 239.5	

*6週目からの変化量を対照値とする片側検定分析で、p値は有意な差を示す範囲の値で示す(LOCF)

効能追加の要望書を踏まえて、先の公的臨床研究報告と関連情報をもって弊社は2007年3月に申請した。2007年9月にオーファンドラッグ指定を経て、米国承認(次項3-3参照)の主要評価資料となった上述の海外臨床成績データ等も加えて、2008年7月に承認を取得した。

3-3)欧米での展開

PKUの患者数は日本で約500人と報告されている一方、欧州では約35,000人、米国では約15,000人とされており、欧米では日本に比し患者数が多い。このような状況のなかで、ピオプテン®の開発をいち早く切望したのが、遺伝子病関連治療薬を開発していた前述のBM社であった。2004年、弊社はBM社と開発販売権利許諾のライセンス契約を締結した。BM社は60報を超える日本発の非臨床試験および臨床試験データ等をもとにIND(Investigational New Drug)申請を経て、欧米における上述の二重盲検比較試験を含む6件の試験で計579症例を対象にして新規臨床試験を行った。併せてBH₄の工業的生産、製剤開発データも整備して2007年5月に米国FDAに対するNDA申請を行い、優先審査(約6カ月)により2007年12月には承認取得、米国上市を果たした(商品名Kuvan®)。また、Merck KGaA(ドイツ)が2007年11月にMAA申請を行い、2008年12月に欧州における販売承認*2を取得した。これをもって、2009年以降には日米欧の3極における当該疾患に対するBH₄による治療が可能となった。

*2: 2008年12月現在の欧州における販売承認国は、ドイツ、イギリス、フランス、イタリア、スペインなど欧州連合(EU)加盟国27カ国、およびアイスランド、ノルウェー、リヒテンシュタインを加えた計30カ国。

表2. ビオプテン® の国内開発・効能追加と海外展開に関する年表

	日本 (サントリー⇒アスピオ)	米国 (BioMarin)	欧州 (Merck Serono)
1979年	● サントリー医薬事業部 発足		
1980年	● 厚生省新薬開発研究「酵素班」発足		
1984年	● ビオプテンの化学的合成法の確立		
1985年	● 安全性試験・薬理試験・臨床研究開始		
1989年12月	● 承認申請		
1992年3月	● 異型高Phe血症 承認 (マルホ社販売)		
1999年3月	● BH ₄ 反応性高Phe血症の報告		
2000年1月	● BH ₄ 反応性 公的臨床研究開始		
2004年8月	● BioMarin社にライセンス	● IND・臨床試験開始 ● Serono社にサブライセンス	
2007年3月	● BH ₄ 反応性 効能追加申請	● NDA (New Drug Application)	
5月			
11月			● MAA (Marketing Authorization Application)
12月		● 米国FDA承認・米国販売開始	
2008年7月	● 効能追加承認 (第一三共社販売)		
12月			● EU承認 (30カ国)
2009年4月			● 欧州販売開始

4. おわりに

薬物療法は古今東西変わらない治療手段であり、大阪大学の源流にあたる「適々齋塾」を主宰した蘭方医、緒方洪庵の薬箱が今も適塾に残されており、当時の新しい医療に対する熱き思いと挑戦を雄弁に物語っている。さらに、21世紀を迎えた今、創薬をはじめとする医療科学を進展させることは、人類社会の共通の課題である(大阪大学総合学術博物館特別展「21世紀の薬箱 新しい医療文化の形成」ガイドブックより抜粋2008年12月20日)。弊社の活動の思いと挑戦も同じであり、本レポートではビオプテン®の開発を紹介した。

生体内に存在するBH₄、天然型テトラヒドロピオプテリンとして、約30年前にその創製が開始されたビオプテン®は、世界に先駆けた日本上市時わずか18人という異型高Phe血症の患者さまのための薬であった。しかしその後の研究・臨床開発により、BH₄反応性高Phe血症への効能追加の承認達成、

および米国・欧州での販売承認の達成を経て、日本発のオーファンドラッグ・BH₄製剤を服用できる患者さまは世界中に広がりつつある。

BH₄の研究開発の経緯を振り返れば、それは国内外の患者さまのご協力をはじめとして、臨床医の先生方をはじめとする多くの研究者、官学関係各位および関係各社の努力と協力支援の賜であると感謝したい。弊社では異型高Phe血症の全症例の市販後調査を2002年に終え、さらに効能追加となったBH₄反応性高Phe血症の全例調査を含めて調査を継続している。本剤治療により通常の生活を約束され、なかには結婚されて無事にお子様を出産された旨のご連絡を頂いたりすると、製薬企業人として世の中のお役に立っていることを実感でき、本剤の開発に携わってきたことを誇りに感ずる。そして、「世界の病める人を治癒し、その苦しみを軽減できる事を事業の最大の目標とする」という弊社企業理念に沿って、引き続き創薬活動を営んでいきたい。