

# 小児科診療 UP-to-DATE

2015年1月21日放送

## 広がるライソゾーム病の酵素補充療法

東京慈恵会医科大学 小児科学  
教授 大橋 十也

### ライソゾーム病

ライソゾーム病は細胞内のライソゾームに存在する水解酵素の遺伝的な欠損によって様々な物質が蓄積する疾患群です。現在ゴーシェ病、ニーマンピック病 A・B・C など、約 30 種類の疾患が知られています。

治療法としては、現在欠損する酵素を静脈内に投与する酵素補充療法が知られています。現在承認されている酵素補充療法の製剤は 6 疾患に対する 8 種類になります。ゴーシェ病に関しては 2 製剤、ファブリー病に関しても 2 製剤、ムコ多糖症 1 型、ポンペ病、ムコ多糖症 2 型、ムコ多糖症 6 型に関してはそれぞれ 1 種類の酵素が承認されています。

では、静脈内に投与した酵素がなぜライソゾーム病に効くのかというメカニズムを解説します。ライソゾーム酵素は一般的に糖たんぱく質で、その糖鎖部分のマンノースの 6 位がリン酸化されています。一方、細胞表面にはマンノース 6 リン酸に対する受容体が発現しており、静脈内に投与された酵素は、その受容体を介して細胞内に入りライソゾームに局在して蓄積してい

### 主なライソゾーム病

Gaucher病	ヒアルロニダーゼ欠損症
Niemann-Pick病A,B	シアリドーシス
Niemann-Pick病C	ガラクトシアリドーシス
GM1 ガングリオシドーシス	ムロリドーシス
GM2 ガングリオシドーシス	αマンノシドーシス
Krabbe病	βマンノシドーシス
感染性白質ジストロフィー	αフコシドーシス
Multiple sulfatase欠損症	アスバルチルグルコサミン尿症
Farber病	Schindler / 神崎病
Hurler / Scheie症候群	Pompe病
Hunter症候群	酸性リパーゼ欠損症
Sanfilippo症候群	Danon病
Morquio症候群	遊離シアル酸蓄積症
Maroteaux-Lamy症候群	セロイドリポフスチノーシス
Sly病	Fabry病

### 現行のERT

Enzyme	Indication
Imiglucerase	Gaucher disease
Velaglucerase alfa	Gaucher disease
Agalsidase beta	Fabry disease
Agalsidase alfa	Fabry disease
Laronidase	Mucopolysaccharidosis Type I
αglucosidase alfa	Pompe disease
Idursulfase	Mucopolysaccharidosis Type II
Galsulfase	Mucopolysaccharidosis Type VI

る物質を分解して治療効果を示すわけです。

いくつかの酵素補充療法製剤の薬事承認に至った臨床試験を紹介します。

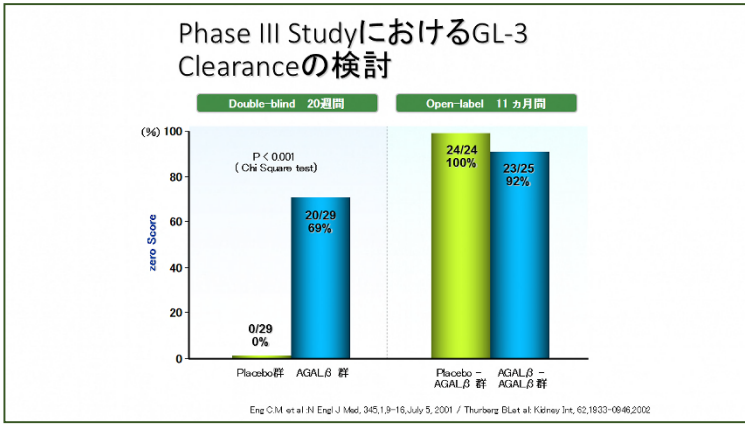
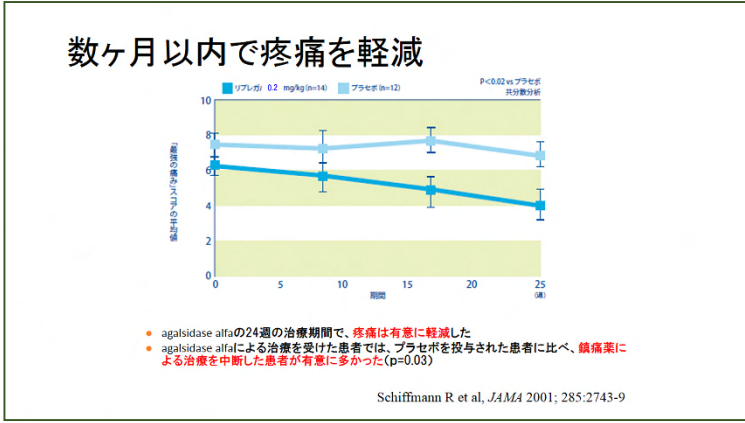
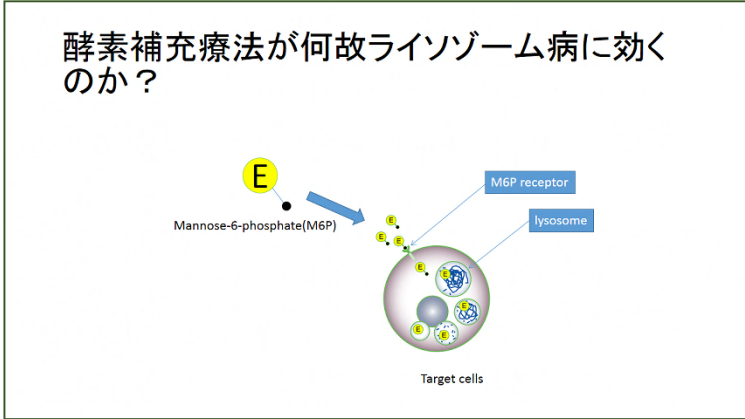
### 臨床試験：ファブリー病

ファブリー病には先ほど述べましたように二つの製剤が承認されています。そのうちの一つ、アガシダーゼαの臨床試験を紹介します。

アガシダーゼαは、人の細胞を用いてジーンアクティベーションという手法で作られたいわゆる組換え製剤です。0.2mg/kgを2週に1回投与する製剤です。アガシダーゼαの安全性と有効性を検証する第三相試験は、18歳以上の男性のファブリー病患者さん26例を対象に行われました。方法はプラセボを対象にした二重盲検試験で、主要評価項目はBPIスコアを用いた疼痛の改善度です。結果的に、6ヶ月のアガシダーゼαの投与により、BPIスコアによる痛みは有意に改善しました。結論として、アガシダーゼαの静脈内投与はファブリー病に対して安全且つ確実な治療効果を示し、承認に至りました。

次にもう一つの製剤であるアガシダーゼβの臨床試験について解説します。アガシダーゼβは、チャイニーズハムスターの卵巣細胞(CHO細胞)を用いて作成した組換え酵素です。1mg/kgを2週に

1回投与します。アガシダーゼβの第三相試験はやはりプラセボ対象の二重盲検試験で行われました。対象疾患は58例、1mg/kgを2週に1回20週間投与した後、全例実薬となって6ヶ月間観察を行っています。主要評価項目は腎臓での病理の改善度です。4段階で腎臓の蓄積物質の除去度合いを評価しました。「0」がほぼ蓄積がない、「4」が一番蓄積があるという評価の方法です。何%の患者さんが0スコアを達成できたかを評価しました。20週間の投与で、プラセボ群は29例中1例も0スコアを達成できませんでしたが、実薬・アガシダーゼβを投与された群は29例中20例0スコアを達成し優位に改善したことが判明しました。その後、追跡期間として、全例実薬になって再度腎臓の病理を観察し、最初にプラセボを投与された患者さんも24例中24例、100%0スコアを達成し、最初に実薬を投与された群も25例中23例0スコアを達成し、アガシダーゼβはファブリー病の腎臓の病理を有意に改善する



ということがわかりました。しかしながら、腎臓の病理の改善が必ずしも実際の臨床症状の改善につながるかどうかという疑問が残ったわけで、第4相試験が行われました。今回は、主要評価項目として、腎イベント、心イベント、脳血管イベント、死亡などの、いわゆる複合イベント、コンジットエンドポイントでそれまでの発症の時間をプラセボ群と実薬群で、カプラマイヤー法を利用して比較しています。結果ですが、実薬群はそれらの複合イベントをプラセボ群に比べて有意に抑制し、なおかつその発症リスクを61%低下させることが明らかになりました。

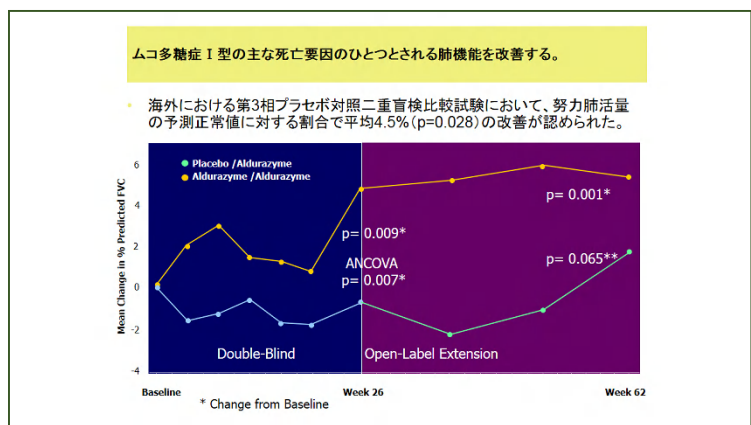
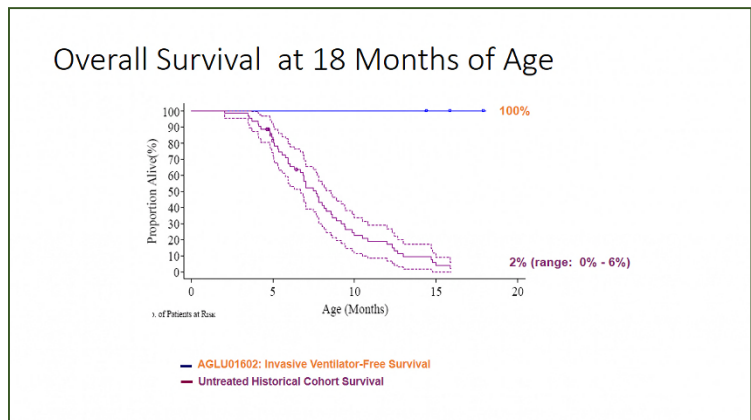
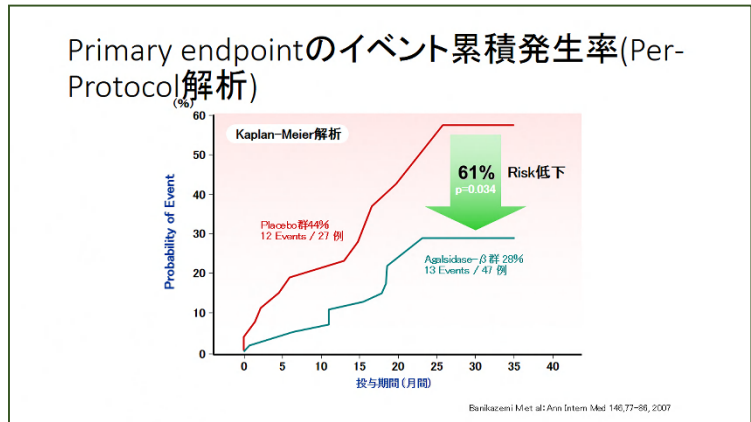
### 臨床試験：ポンペ病

ポンペ病は、 $\alpha$  グルコシダーゼの欠損によって筋肉、心臓が冒される病気です。今回の臨床試験は、プラセボはおかずに、いわゆる無治療の患者さんの後ろ向きな調査をコントロールとして臨床試験が行われました。ポンペ病は無治療だった場合に、ほぼその生存期間は15ヶ月くらいですが、実薬を投与された患者さんは15ヶ月の時点で死亡した患者さんは一人もいませんでした。以上より明らかな優位さをもって治療薬の優位性が示され、ポンペ病の酵素補充療法は承認されることになりました。

### 臨床試験：ムコ多糖症1型

ムコ多糖症は酵素の欠損によって全身にムコ多糖がたまって心肺機能、骨などが犯される疾患群です。今回の臨床試験も二重盲検試験で、プラセボを対象として行われました。主要評価項目としては、肺活量の改善度、6分間で歩ける距離の改善度です。肺活量は実薬群ではプラセボ群に比べて有意に改善しました。全例実薬群とした後も、当初プラセボを投与された患者さんも肺活量は改善し、実薬を投与された患者さんはその改善が維持されることがわかりました。

次に6分間歩行の改善度です。6分間で歩ける距離についてプラセボ群は改善がありませんでしたが、酵素を投与した群では改善が認められました。その後、プラセボを投与されていた患者さんにも実薬を投与する試験が行われましたが、実薬を投与した後に6分間の歩行距離が改善し、当初実薬を投与された患者さんは、その改善度が維持されていました。

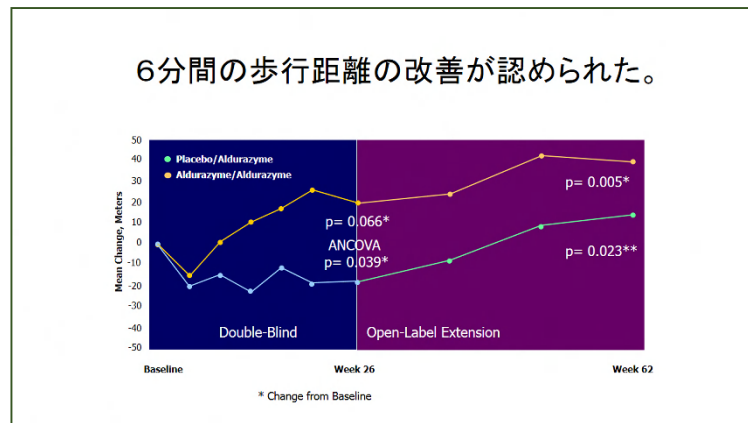


## 今後の可能性

以上がライソゾーム病の現在行われている 6 疾患のうち 3 疾患に対する臨床試験を紹介しました。現在ライソゾーム病の酵素補充療法は、その他の疾患への酵素補充療法も続々と診療試験が行われています。現在臨床試験が行われている酵素補充療法製剤の対象疾患としては、酸性リパーゼ欠損症、ニーマン

ピック病 B 型、モルキオ症候群、これらについて酵素補充療法の臨床試験が行われています。

もう一つ、いわゆる静脈内投与ではなく、中枢神経形の改善を目指した髄腔内投与の臨床試験も 2 つの疾患に対して行われていて、一つは異染性脳白質変性症、もう一つがサンフィリポ症候群 A 型です。この 5 疾患の他にも前臨床試験では様々な疾患に対して酵素補充療法の有効性が示されていますので、今後もライソゾーム病の酵素補充療法はその適応範囲を広げていくものと思われます。



「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>