



# ライソゾーム病（Lysosomal Storage Diseases : LSD）



2022年10月4日

本資料は、株主、投資家及びアナリストの皆様にご提供することを目的として作成及び配布されるものであり、特定の医薬品等の購入・処方等を促すためのものではありません。  
本資料は、医療関係者、患者さん、その他上記対象者以外の方を対象にしておらず、上記対象者以外の方による利用、及び、上記目的以外の目的での利用を禁止いたします。

Better Health, Brighter Future

# 重要な注意事項



本注意事項において、「プレゼンテーション (presentation)」とは、本プレゼンテーションに関して武田薬品工業株式会社（以下、「**武田薬品**」）によって説明又は配布された本書類並びに一切の口頭のプレゼン

テーション、質疑応答及び書面又は口頭の資料を意味します。本プレゼンテーション（それに関する口頭の説明及び質疑応答を含みます）は、いかなる法域においても、いかなる有価証券の購入、取得、申込み、交換、売却その他の処分の提案、案内若しくは勧誘又はいかなる投票若しくは承認の勧誘のいずれの一部を構成、表明又は形成するものではなく、またこれを行うことを意図しておりません。本プレゼンテーションにより株式又は有価証券の募集を公に行うものではありません。米国 1933 年証券法の登録又は登録免除の要件に基づいて行うものを除き、米国において有価証券の募集は行われません。本プレゼンテーションは、（投資、取得、処分その他の取引の検討のためではなく）情報提供のみを目的として受領者により使用されるという条件の下で（受領者に対して提供される追加情報と共に）提供されております。

当該制限を遵守しなかった場合には、適用のある証券法違反となる可能性があります。

武田薬品が直接的に、又は間接的に投資している会社は別々の会社になります。本プレゼンテーションにおいて、「武田薬品」という用語は、武田薬品及びその子会社全般を参照するものとして便宜上使用されていることがあります。同様に、「当社 (we, us及びour)」という用語は、子会社全般又はそこで勤務する者を参照していることもあり得ます。これらの用語は、特定の会社を明らかにすることが有益な目的を与えない場合に用いられることもあり得ます。

本資料に記載されている製品名は、武田薬品又は各所有者の商標又は登録商標です。

## 将来に関する見通し情報

本プレゼンテーション及び本プレゼンテーションに関して配布された資料には、武田薬品の見積もり、予測、目標及び計画を含む武田薬品の将来の事業、将来のポジション及び業績に関する将来見通し情報、理念又は見解が含まれています。将来見通し情報は、「目標にする (targets)」、「計画する (plans)」、「信じる (believes)」、「望む (hopes)」、「継続する (continues)」、「期待する (expects)」、「めざす (aims)」、「意図する (intends)」、「確実にする (ensures)」、「だろう (will)」、「かもしれない (may)」、「すべきであろう (should)」、「であろう (would)」、「かもしれない (could)」、「予想される (anticipates)」、「見込む (estimates)」、「予想する (projects)」などの用語若しくは同様の表現又はそれらの否定表現を含むことが多いですが、それに限られるものではありません。

これら将来見通し情報は、多くの重要な要因に関する前提に基づいており、実際の結果は、将来見通し情報において明示又は暗示された将来の結果とは大きく異なる可能性があります。その重要な要因には、日本及び米国の一般的な経済条件を含む武田薬品のグローバルな事業を取り巻く経済状況、競合製品の出現と開発、世界的な医療制度改革を含む関連法規の変更、臨床的成功及び規制当局による判断とその時期の不確実性を含む新製品開発に内在する困難、新製品及び既存製品の商業的成功の不確実性、製造における困難又は遅延、金利及び為替の変動、市場で販売された製品又は候補製品の安全性又は有効性に関するクレーム又は懸念、新規コロナウイルス・パンデミックのような健康危機が、武田薬品が事業を行う国の政府を含む武田薬品とその顧客及び供給業者又は武田薬品の事業の他の側面に及ぼす影響、買収対象企業とのPMI（買収後の統合活動）の時期及び影響、武田薬品の事業にとっての非中核資産を売却する能力及びかかる資産売却のタイミング、当社による省エネルギーへの取り組み及び将来の再生可能エネルギー又は低炭素エネルギー技術の発展による当社の温室効果ガス排出量の削減の程度、武田薬品のウェブサイト (<https://www.takeda.com/investors/sec-filings/>) 又はwww.sec.govにおいて閲覧可能な米国証券取引委員会に提出したForm 20-Fによる最新の年次報告書並びに武田薬品の他の報告書において特定されたその他の要因が含まれます。武田薬品は、法律や証券取引所の規則により要請される場合を除き、本プレゼンテーションに含まれる、又は武田薬品が提示するいかなる将来見通し情報を更新する義務を負うものではありません。過去の実績は将来の経営結果の指針とはならず、また、本プレゼンテーションにおける武田薬品の経営結果及び情報は武田薬品の将来の経営結果を示すものではなく、また、その予測、予想、保証又は見積もりではありません。

## 医療情報

本プレゼンテーションには、製品に関する情報が含まれておりますが、それらの製品は、すべての国で発売されているものではなく、また国によって異なる商標、効能、用量等で販売されている場合もあります。ここに記載されている情報は、開発品を含むいかなる医療用医薬品を勧誘、宣伝又は広告するものではありません。

## 本日のトピック

### 1. ライソゾーム病の概要

鈴木 玄 MD、PhD、FAHA  
ジャパン メディカル オフィス  
希少疾患メディカル エキスパート

### 2. ゴーシェ病

鈴木 玄 MD、PhD、FAHA  
ジャパン メディカル オフィス  
希少疾患メディカル エキスパート

### 3. ファブリー病

岩城 相憲 MD  
ジャパン メディカル オフィス  
希少疾患メディカルフランチャイズ、メディカル ユニット ヘッド

### 4. ハンター症候群（ムコ多糖症Ⅱ型）

岩城 相憲 MD  
ジャパン メディカル オフィス  
希少疾患メディカルフランチャイズ、メディカル ユニット ヘッド

### 5. 質疑応答

Q&Aパネリスト

A thick red vertical bar on the left side of the slide.

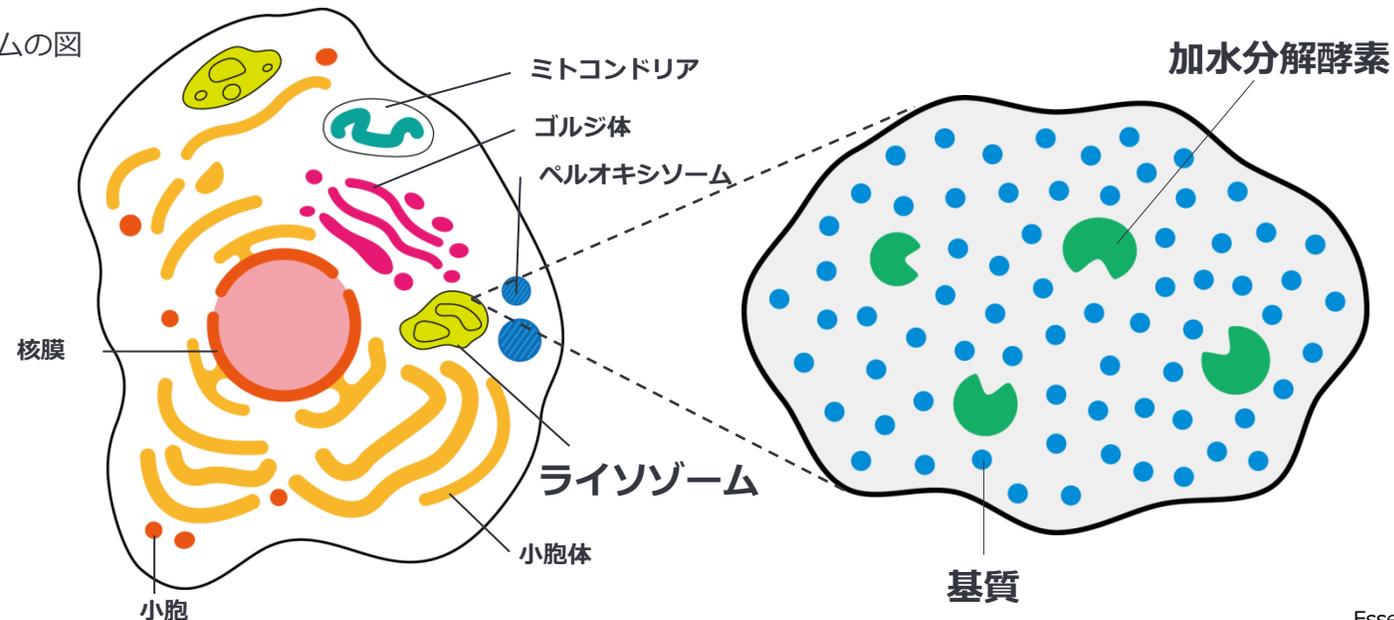
# ライソゾーム病の概要

# ライソゾームとは？

ライソゾームは、細胞内の不要な物質を  
細胞が利用できる物質へと変換するリサイクルセンター

- ライソゾームは、1955年にベルギーのChristian de Duveにより発見
- ライソゾームは、膜で囲まれた0.1 ~ 1.2 $\mu$ mの細胞小器官
- 約25種類のライソゾーム膜タンパク質が存在
- ライソゾームは、エンドサイトーシス、オートファジー、サルベージおよび栄養素の感知により細胞の代謝と恒常性を制御

細胞小器官とライソゾームの図

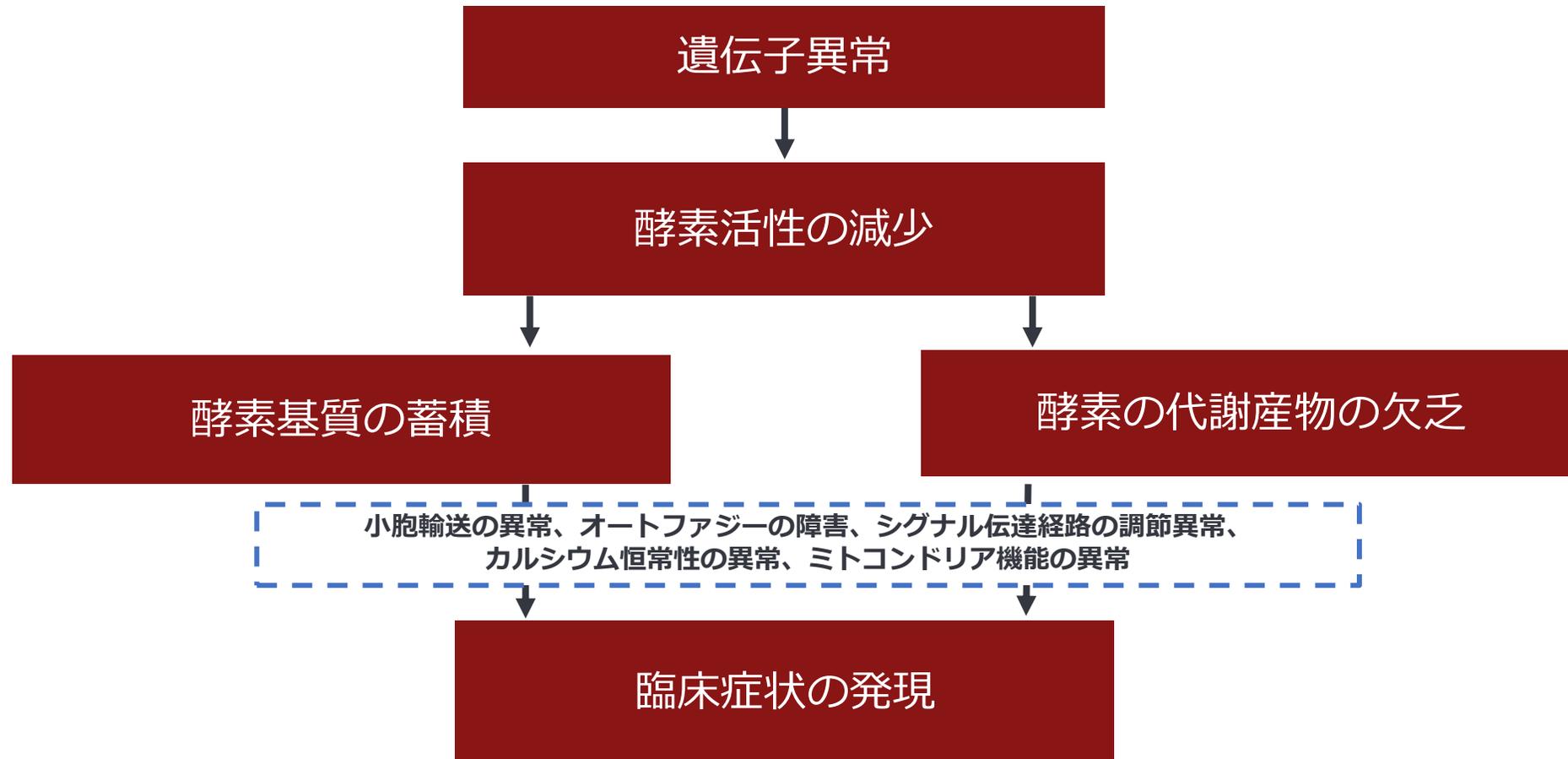


# ライソゾーム病（LSD : Lysosomal Storage Diseases）とは？



LSDでは、細胞内の分解されなかった基質の蓄積が発病の引き金となり、臨床症状を誘発

- ライソゾーム病は、加水分解酵素の先天的な欠損によって引き起こされる疾患群であり、ライソゾームにより代謝されるはずの中間代謝物（基質）が細胞内に蓄積する



# ライソゾーム病（LSD : Lysosomal Storage Diseases）の変遷



LSDは130年以上前に確認され、  
ヒトにおける酵素補充療法（ERT）は30年以上前に開始

年	報告者	イベント
1882	Gaucher	初のゴーシェ病患者の報告
1899	Anderson & Fabry	初のファブリー病患者の報告
1917	Hunter	初のハンター症候群（ムコ多糖症Ⅱ型）患者の報告
1955	de Duve	ライソゾームの発見
1964	de Duve	LSDに対する酵素補充療法（ERT）の提唱
1965	Brady	ゴーシェ病における酵素欠損の証明
1966	Brady	ゴーシェ病に対するERTの提唱
1967	Brady	ファブリー病における酵素欠損の証明
1972	Johnson & Brady	ヒト胎盤由来の $\alpha$ -ガラクトシダーゼAの精製
1973	Pentchev	ヒト胎盤由来のグルコセレブロシダーゼの精製
1991		FDAがゴーシェ病Ⅰ型に対するERT（ヒト胎盤由来Alglucerase）を承認
2000		ファブリー病に対するERT（Agalsidase alfa、Agalsidase beta）の登場
2010		FDAがゴーシェ病に対する治療薬Velaglucerase alfaを承認

# ライソゾーム病 (LSD : Lysosomal Storage Diseases) は遺伝性疾患

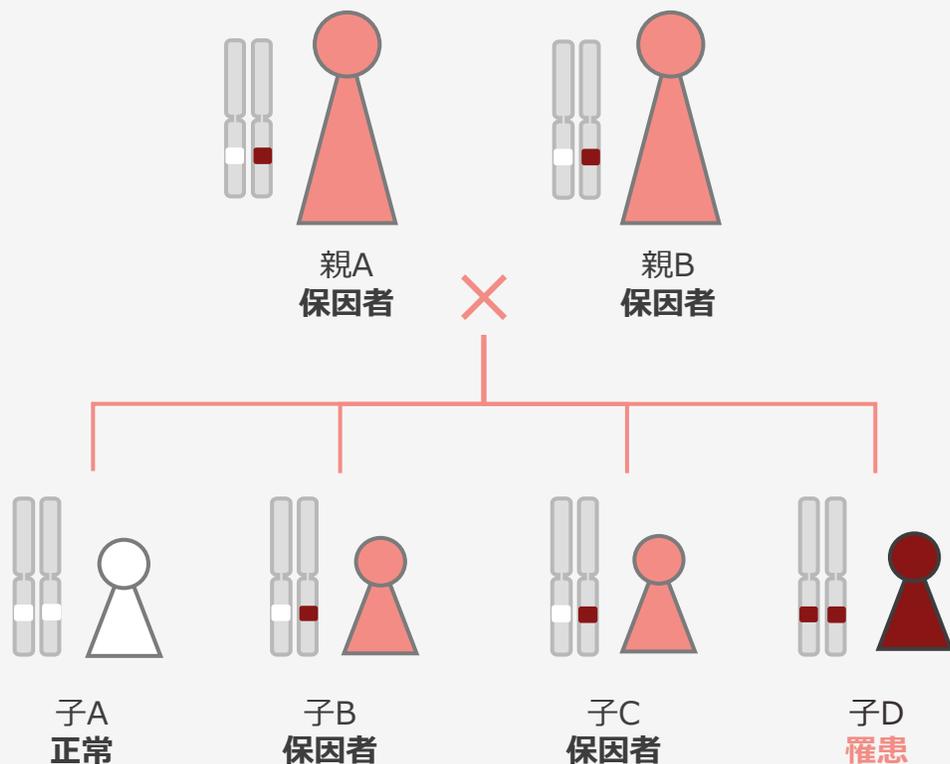


LSDの大半は常染色体潜性形式で遺伝するが、X連鎖形式のLSD<sup>1</sup>も存在

LSDは50種類以上が存在<sup>2</sup>する。LSDは遺伝子変異体にマッピングできるが、変異体が多数存在するため遺伝子型と表現型との相関関係を確立することは困難。疾患によっては、同じ変異体をもつ患者さんが異なる経過を辿ることもある<sup>3</sup>。

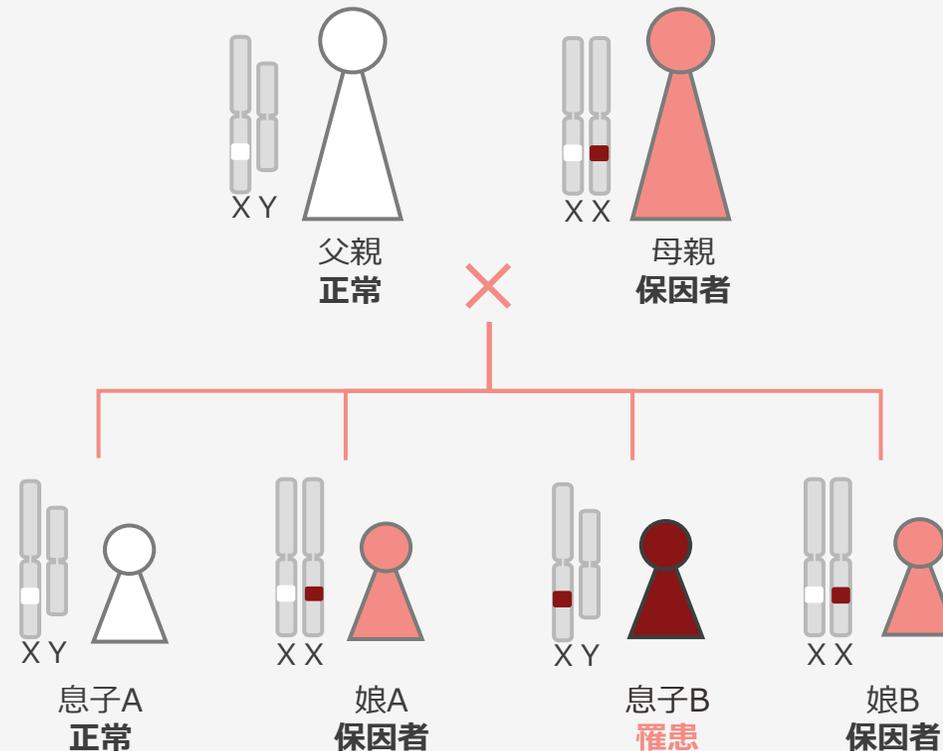
## 常染色体潜性遺伝形式

LSDの大半<sup>4</sup>



## X連鎖遺伝形式

ファブリー病、ハンター症候群、ダノン病<sup>4</sup>



1. Anderson S. Newborn Screening for Lysosomal Storage Disorders. Journal of pediatric health care: official publication of National Association of Pediatric Nurse Associates & Practitioners. 2018;32(3):285-294.  
2. Martina JA, Raben N, Puertollano R. SnapShot: Lysosomal Storage Diseases. Cell. 2020;180(3):602-602.e1.; 3. Futerman AH, van Meer G. The cell biology of lysosomal storage disorders. Nature reviews. Molecular cell biology. 2004;5(7):554-565.  
4. Wang RY, Bodamer OA, Watson MS, et al. Lysosomal storage diseases: diagnostic confirmation and management of presymptomatic individuals. Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics. 2011;13(5):457-484.

# ライソゾーム病（LSD：Lysosomal Storage Diseases）一覧



日本では31種類のLSDが指定難病とされており、  
このうち3つの疾患に当社製品が貢献

<b>ゴーシェ病</b>	シアリドーシス
ニーマン・ピック病A型、B型	ガラクトシアリドーシス
ニーマン・ピック病C型	ムコリピドーシスⅡ型およびⅢ型
GM1ガングリオシドーシス	α-マンノシドーシス
GM2ガングリオシドーシス テイ・サックス病、サンドホフ病、AB型	B-マンノシドーシス
クラッペ病	フコシドーシス
異染性白質ジストロフィー	アスパルチルグルコサミン尿症
マルチプルサルファターゼ欠損症	シンドラー病/神崎病
ファーバー病	ポンペ病
ムコ多糖症Ⅰ型（ハーラー/シェイ工症候群）	酸性リパーゼ欠損症
<b>ムコ多糖症Ⅱ型（ハンター症候群）</b>	ダノン病
ムコ多糖症Ⅲ型（サンフィリポ症候群）	遊離シアル酸蓄積症
ムコ多糖症Ⅳ型（モルキオ症候群）	セロイドリポフスチノーシス
ムコ多糖症Ⅵ型（マロトー・ラミー症候群）	<b>ファブリー病</b>
ムコ多糖症Ⅶ型（スライ病）	シスチン症
ムコ多糖症Ⅸ型（ヒアルロニダーゼ欠損症）	

# ライソゾーム病 (LSD : Lysosomal Storage Diseases) は 日本政府による支援の対象



## ライソゾーム病は、国民医療費助成の対象となる難病

**難病**とは、1) 発病の機構が明らかでない疾患、2) 治療方法が確立していない疾患、3) 希少な疾病であって、長期の療養を必要とする疾患と定義されている。

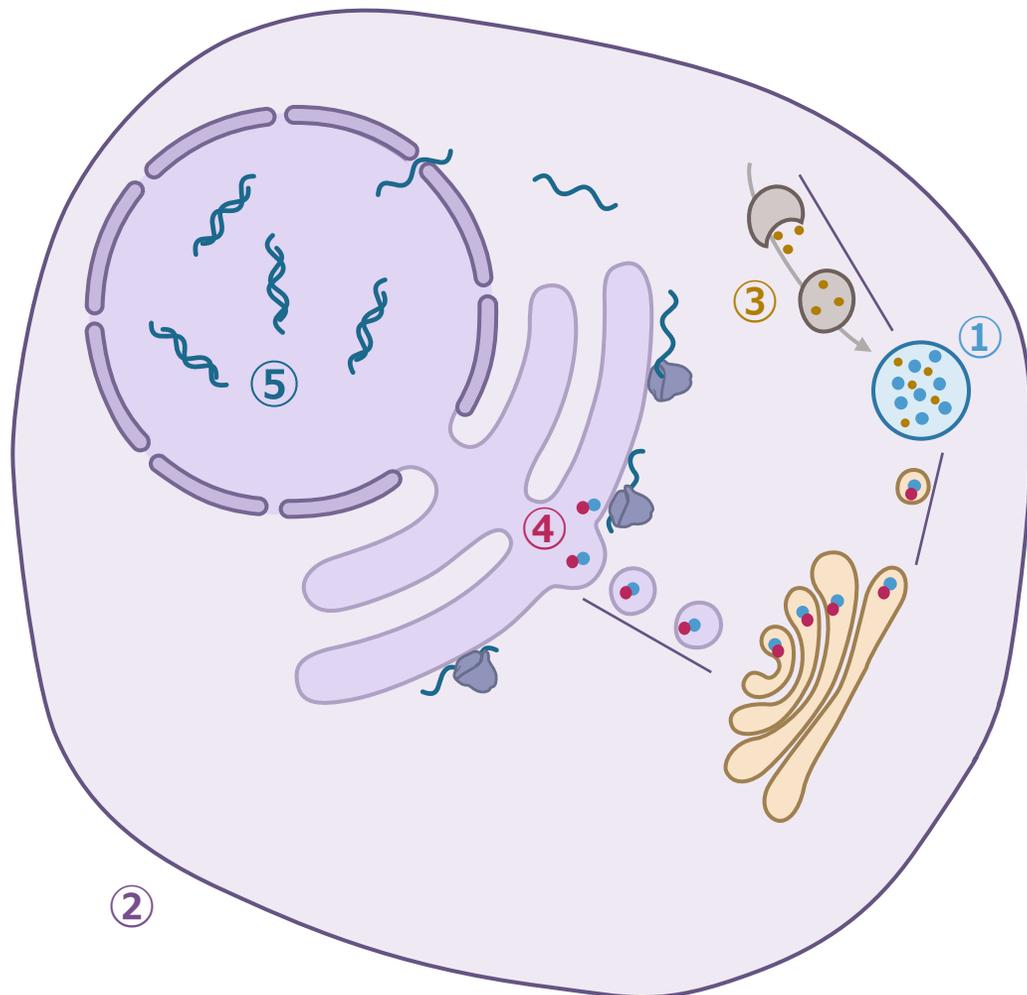
**小児慢性特定疾病**は、以下の要件を満たし、厚生労働大臣が定める疾病の程度である児童等が対象。

- 1) 慢性に経過する疾患、2) 生命を長期に脅かす疾病、3) 症状や治療が長期にわたって生活の質を低下させる疾病、4) 長期にわたって高額な医療費の負担が続く疾病

# ライソゾーム病（LSD : Lysosomal Storage Diseases）に対する治療は複数のアプローチが承認済みまたは開発中



LSDの治療は、基質を分解する酵素の活性を正常化し、病態を改善することが目的  
治療目標の達成には複数のアプローチが存在



治療法は疾患特異的だが、以下のうち1つ以上が選択肢となりうる<sup>1</sup>:

## ① 酵素補充療法（ERT : Enzyme Replacement Therapy）

欠損している酵素を直接投与し、ライソゾームにおいて基質の分解を促す<sup>1</sup>

## ② 造血幹細胞移植（HSCT : Hematopoietic Stem Cell Transplantation）

欠損した酵素を産生するドナー由来の造血幹細胞の移植<sup>1</sup>

## ③ 基質合成抑制療法（SRT : Substrate reduction therapy）

基質の合成過程の上流に作用し、基質合成を抑制する治療薬<sup>1</sup>

## ④ シャペロン療法

基質を分解する酵素に結合し、酵素の立体構造の安定性を高める治療薬<sup>1</sup>

## ⑤ 遺伝子治療

治療的な役割を果たす蛋白質の内因的な産生を可能にする  
遺伝子の機能をコピーした治療法の導入<sup>1</sup>

# まとめ：ライソゾーム病（LSD：Lysosomal Storage Diseases）の概要



LSDは、ライソゾーム酵素の欠損により、様々な病態の引き金となる基質の蓄積を特徴とする遺伝性の代謝性疾患<sup>1</sup>



ゴーシェ病、ファブリー病およびハンター症候群（ムコ多糖症Ⅱ型）はライソゾーム病に分類<sup>2</sup>され日本では31種類のLSDが難病指定されている



LSDは130年以上前に確認され、ヒトにおける酵素補充療法（ERT）は30年以上前に開始された



LSDの治療は、基質を分解する酵素の活性を正常化し、病態を改善することが目的であり、治療目標の達成には複数のアプローチが存在

## 本日のトピック

1. ライソゾーム病の概要	鈴木 玄 MD、PhD、FAHA ジャパン メディカル オフィス 希少疾患メディカル エキスパート
2. ゴーシェ病	鈴木 玄 MD、PhD、FAHA ジャパン メディカル オフィス 希少疾患メディカル エキスパート
3. ファブリー病	岩城 相憲 MD ジャパン メディカル オフィス 希少疾患メディカルフランチャイズ、メディカル ユニット ヘッド
4. ハンター症候群（ムコ多糖症Ⅱ型）	岩城 相憲 MD ジャパン メディカル オフィス 希少疾患メディカルフランチャイズ、メディカル ユニット ヘッド
5. 質疑応答	Q&Aパネリスト

## ゴーシェ病は希少な遺伝性代謝障害

- 糖脂質が異常に蓄積：**グルコセレブロシダーゼ（GCase）**欠損に起因する遺伝性代謝障害
  - 1882年にPhilippe Gaucher医師が初めて報告
- 遺伝形式
  - 常染色体潜性遺伝形式（染色体1q21におけるGBA1変異）
- 有病率
  - 日本人：1/33万人<sup>1</sup>、日本における診断数 約150例
  - アシュケナージ系ユダヤ人：1/800人<sup>2,3</sup>
  - 一般人口において1/4万人～1/6万人<sup>2,3</sup>



肝腫大により顕著な腹部膨満を示した  
I型ゴーシェ病の4歳女児<sup>4</sup>

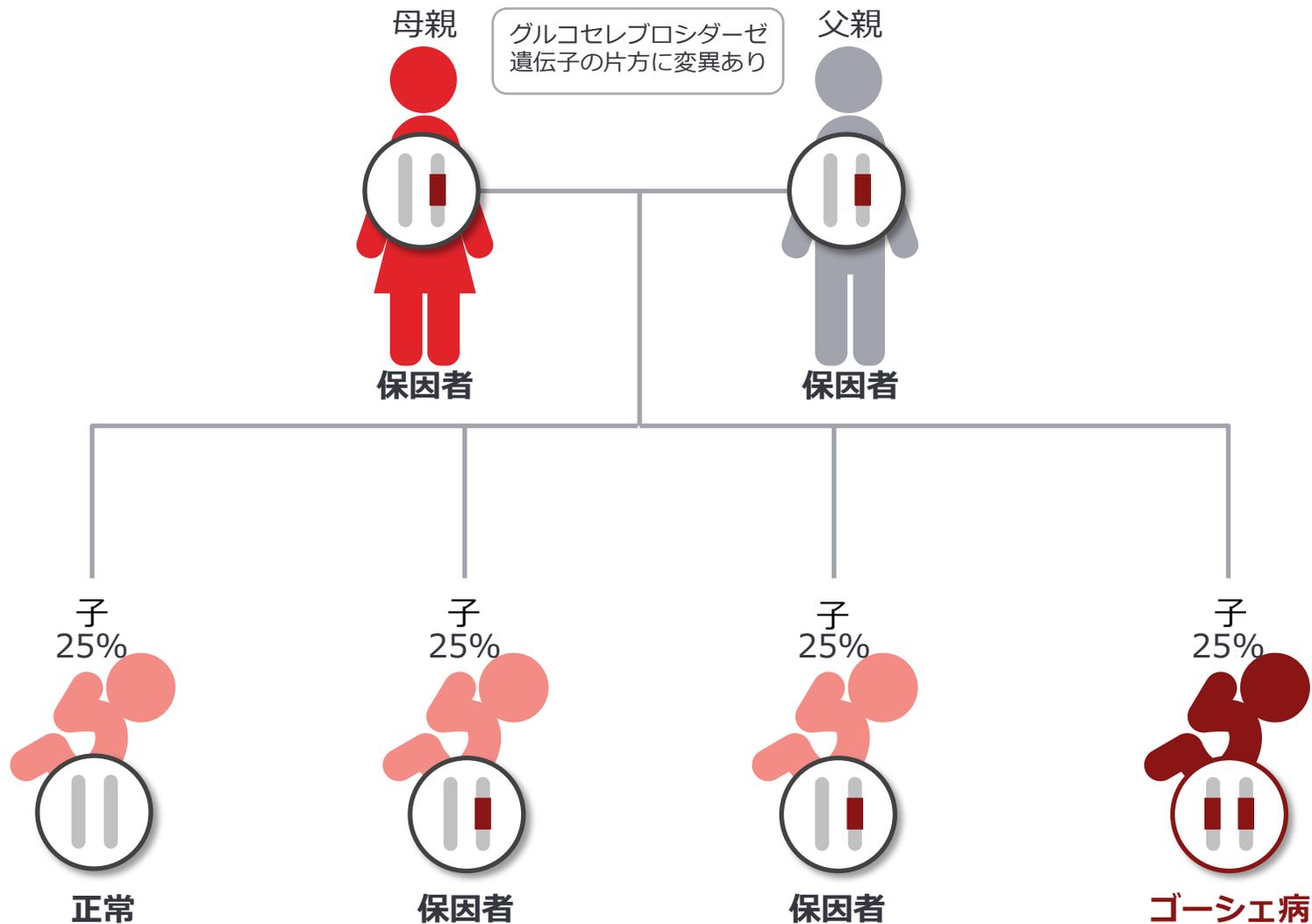
Sheth JJ, et al. 2011の許可を得て画像を転載、Creative Commons (CC BY) のもとライセンス供与

1. Misao Owada et al. Journal of the Japan Pediatric Society 2000; 104: 717 -722.; 2. Grabowski GA, The Lancet; 2008;372:1263-71.

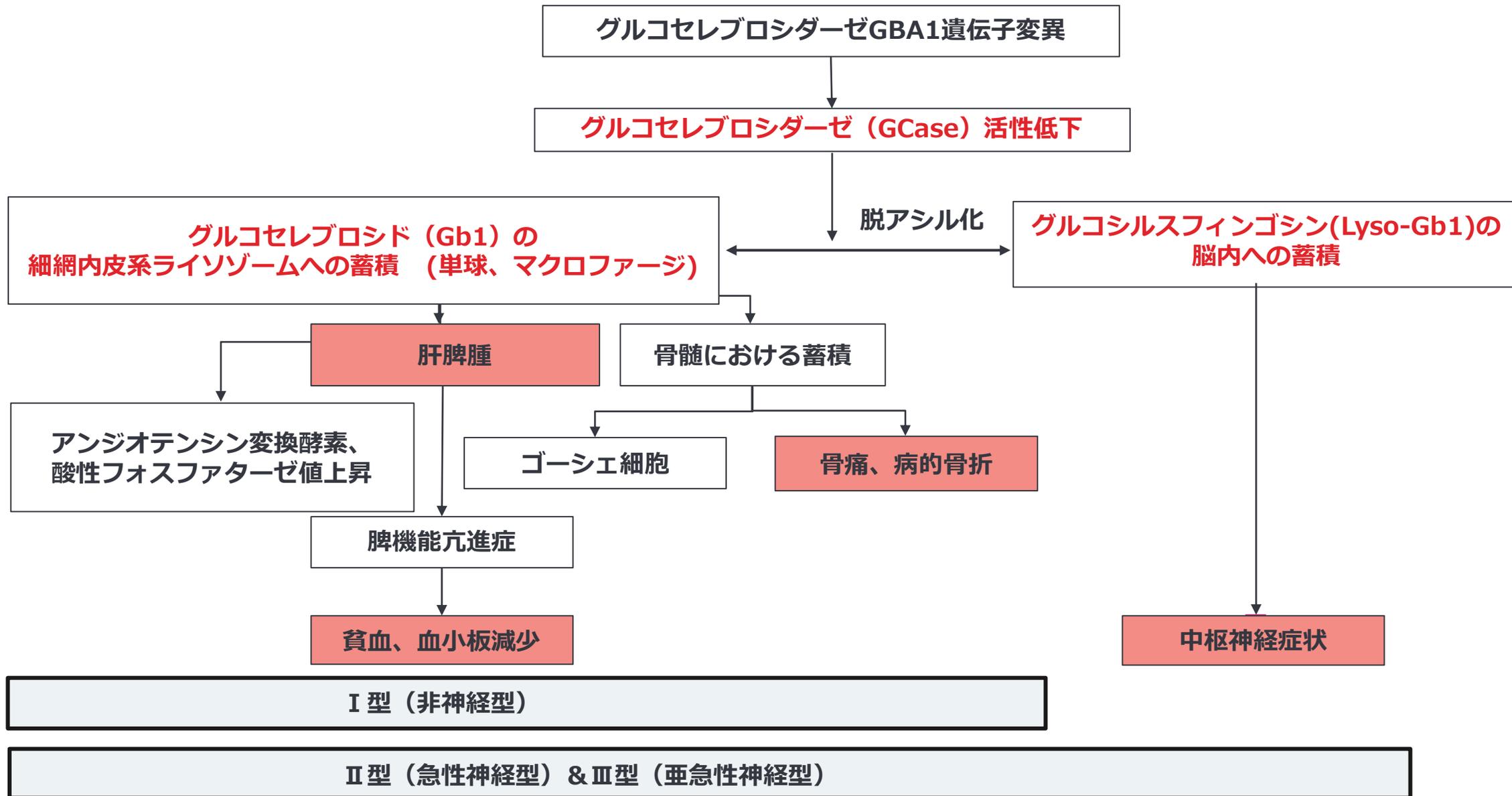
3. Stirnemann J et.al., Int. J. Mol. Sci. 2017, 18, 441. 4. Sheth JJ, et al. Case Rep Pediatr 2011;2011:564868

# 常染色体潜性遺伝とは？

ゴーシェ病は、両親から受け継いだグルコセレブロシダーゼ遺伝子の両方に変異がある場合のみ発症  
異常な遺伝子を1つのみ有する人（保因者）は、通常症状を呈さない



# ゴーシェ病のメカニズム



# ゴーシェ病の主な臨床症状



肝臓、脾臓、骨およびニューロンにおけるグルコセレブロシダーゼの機能障害は臓器の腫大を招き正常な機能を損なう

## 神経症状

- 喘鳴
- 水平性眼球運動障害
- 精神運動発達遅滞
- 痙攣
- ミオクローヌス
- 筋緊張亢進
- 後弓反張
- 開口障害
- 嚥下障害
- パーキンソン症状
- てんかん

など

## 血液学的異常

- 血液凝固異常
- 貧血

など

## 肝臓

- 肝腫大

肝臓腫大: 細網内皮系細胞(Kupffer細胞、伊東細胞)にグルコセレブロシドの蓄積による腫大

## 脾臓

- 脾腫

脾腫: 赤血球、血小板の破壊が亢進 - 貧血、血小板減少症

## 骨症状

- 骨密度低下
- 骨痛
- 骨変形
- 大腿骨頭壊死
- 大腿骨遠位部変形(三角プラスチック変形)
- 骨髄浸潤
- 骨髄梗塞
- 骨クリーゼ

など

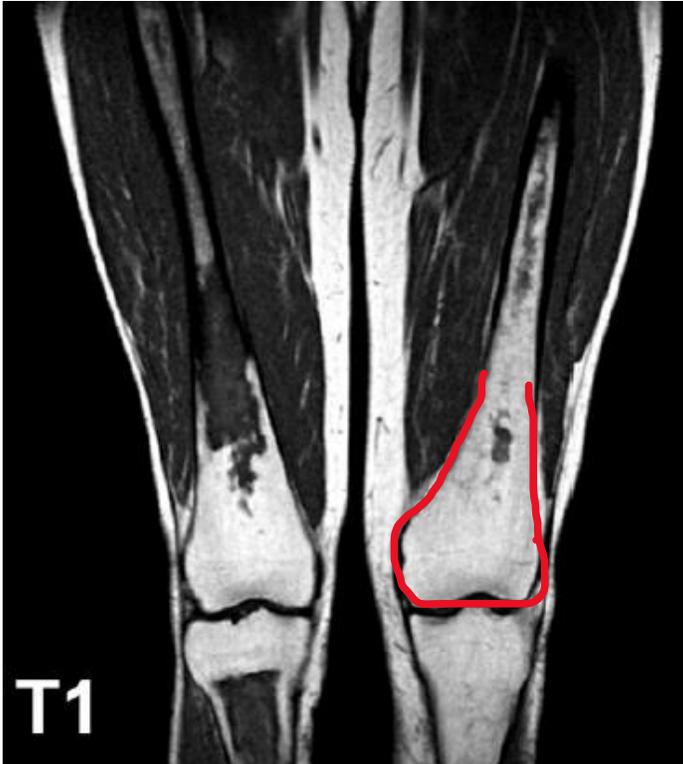
症例: Ⅲ型ゴーシェ病患者さん  
巨大な肝脾腫を認める



# ゴーシェ病の骨症状

ゴーシェ病は骨発育に影響（発達遅延、骨痛およびクリーゼ、骨粗鬆症、骨折）を及ぼす

Erlenmeyerフラスコ状変形

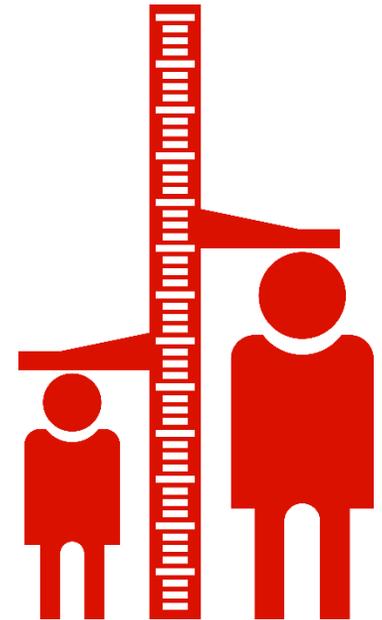


大腿骨の遠位骨幹端の尿細管化が障害  
骨皮質の菲薄化が生じ、骨幹端部にフラスコ状の外観を呈する  
広範なErlenmeyerフラスコ状変形を引き起こす。

ゴーシェ細胞の浸潤による  
骨皮質の菲薄化（大腿骨遠位部）



小児期の発育遅延  
低身長



Written by the Editorial Board of the Handbook of Diagnosis and Treatment of Gaucher's Disease.; Handbook of Diagnosis and Treatment of Gaucher Disease, 2nd ed. 2016, p. 9.

Mikosch P. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2011; 25: 665-681.

Tetsushi Abe, Orthopedic Therapies, Gaucher Disease UpDate, 1202016 Shindan To Chiryō Sha

Written by the Editorial Board of the Handbook of Diagnosis and Treatment of Gaucher's Disease.; Handbook of Diagnosis and Treatment of Gaucher Disease, 2nd ed. 2016, p. 4 (modified)

# ゴーシェ病の臨床症状



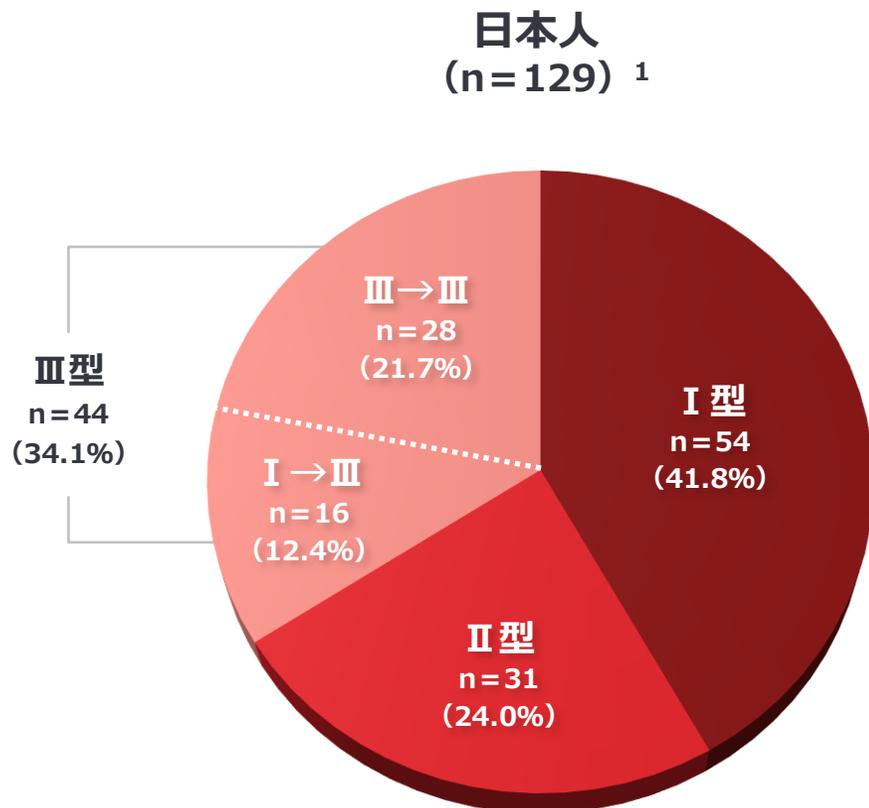
ゴーシェ病は主に、神経症状の欠如（Ⅰ型）または診断時の神経合併症の範囲（Ⅱ型またはⅢ型）により分類される

	Ⅰ型 (非神経型)	Ⅱ型 (急性神経型)	Ⅲ型 (亜急性神経型)
発症時期	乳児～成人	新生児/乳児	乳児～学童
神経症状 (痙攣、斜視、眼球運動異常、発達遅延など)	(-)	(+++)	(+) ~ (++)
肝脾腫大 (肝臓・脾臓の腫大、石灰沈着、貧血など)	(-) ~ (+++)	(+)	(+) ~ (+++)
骨症状 (骨痛、骨折など)	(-)~(+++)	(-)	(-)~(+++)
予後	より良い	不良	症例により異なる

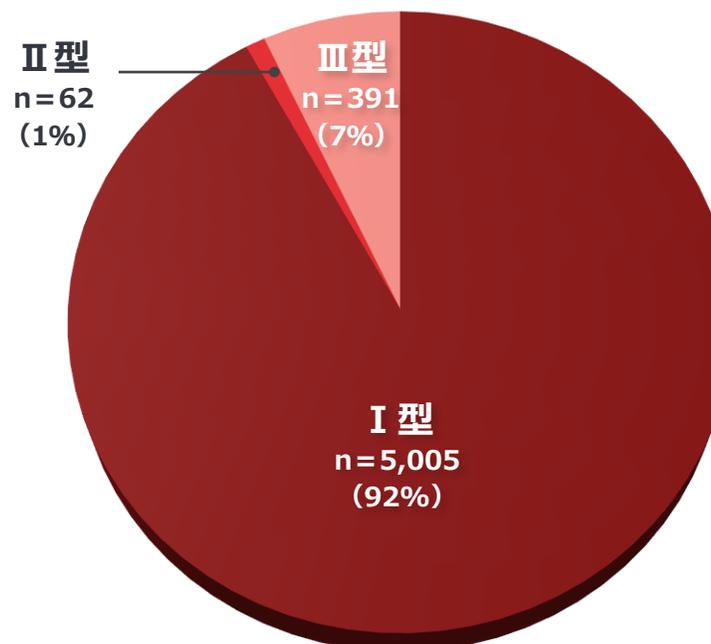
# 病型別のゴーシェ病の分布：日本と世界の比較



日本においてゴーシェ病の病型は均等に分布している一方、世界ではI型が大半を占める



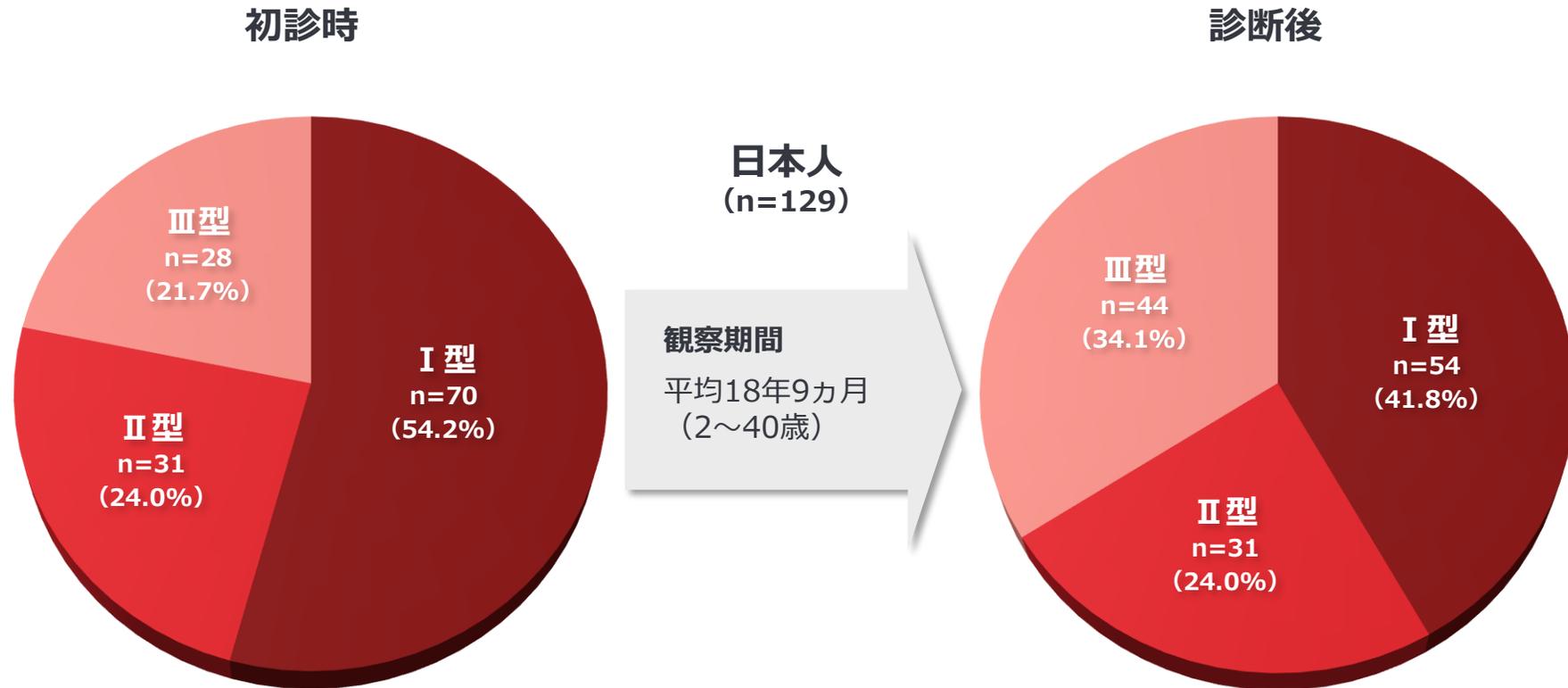
世界：ゴーシェレジストリ2010  
(n=5,458)<sup>2</sup>



1. Hiroyuki Ida.; Gaucher disease, Supplementary Volume Japanese Clinical Chemistry New Area Syndrome Series No. 20, Congenital Anomaly Disease (Ver. 2), 2012,465 -467. ; 2. Gaucher Registry Annual Report 2010  
Written by the Editorial Board of the Handbook of Diagnosis and Treatment of Gaucher's Disease.; Handbook of Diagnosis and Treatment of Gaucher Disease, 2nd ed. 2016, p. 6.

# 日本人におけるゴーシェ病の病型の変化

日本人におけるゴーシェ病では、初診時に I 型と診断された患者さんの一部が後に III 型に移行<sup>1</sup>



1. Tajima A et al.; Mol Genet Metab, 2009, 97, 272-277.

Written by the Editorial Board of the Handbook of Diagnosis and Treatment of Gaucher's Disease.; Handbook of Diagnosis and Treatment of Gaucher Disease, 2nd ed. 2016, p. 6.

ゴーシェ病の判定には、臨床症状の評価およびグルコセレブロシダーゼ（GCCase）活性の低下を測定

## ●臨床診断

肝脾腫、貧血、血小板減少、骨痛、病的骨折、  
中枢神経症状（発達遅延、ミオクローヌス、痙攣、斜視等）

## ●確定診断

酵素診断

（皮膚線維芽細胞、血液－乾燥血液スポット、骨髄穿刺液、  
グルコセレブロシダーゼ活性の確認：正常値の10%未満）

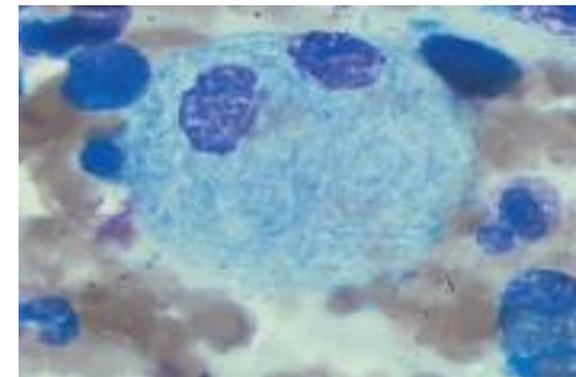
Lyso-Gb1<sup>1,2,3</sup>（疾患進行と治療への反応の測定が可能）の増加  
-日本および一部の地域では実用化に向け開発中

## ●補助診断

アンギオテンシン変換酵素（ACE）<sup>4</sup>、血清酸性フォスファターゼ（ACP）<sup>5,6</sup>、  
キトトリオシダーゼ<sup>8</sup>、フェリチン増加<sup>9</sup>、  
ゴーシェ細胞、遺伝子解析のための肝生検または骨髄検査

## ゴーシェ細胞

Mohindroo S, et al.症例J.2009;2:9380.



1. Dekker N, et al. Blood. 2011;118:e118-27
2. Nilsson O, Svennerholm L. J Neurochem. 1982;39:709-18
3. Ferraz MJ, et al. Biochim Biophys Acta. 2014;1841:811-25
4. Clarke L. In: Advances in Gaucher Disease: Basic and Clinical Perspectives, Future Medicine Ltd, London, 2013 pp214-224.
5. Giuffrida G, et al. Hematol Rep 2012; 4(4): e21.
6. Sims KB, et al. Clin Genet 2008; 73(5): 430-440.
7. Schutyser E, et al. J Leukoc Biol 2005; 78(1): 14-26.
8. Guo Y, et al. J Inherit Metab Dis 1995; 18(6): 717-722.
9. Stein P, et al. Am J Hematol 2010; 85(7): 472-476.

# 診断の遅れは、疾患認知度の低さや誤診によると考えられる



I型ゴーシェ病における診断の遅延年数は平均4.0年（±10）<sup>1</sup>  
 確定診断に至るまでに受診した医師数は平均3.0人（±1.2）<sup>1</sup>



[対象と方法]

ゴーシェ病の専門医16名（診療に携わっている医師、症例報告を発表したことがある医師）を対象に、患者背景、診断前の症状、診断の遅れなどについてインターネット調査を実施

# 日本における早期診断の取り組み事例：新生児マススクリーニング



行政により新生児マススクリーニングのシステムが整備されている



インフォームド  
コンセント



産科施設  
新生児施設

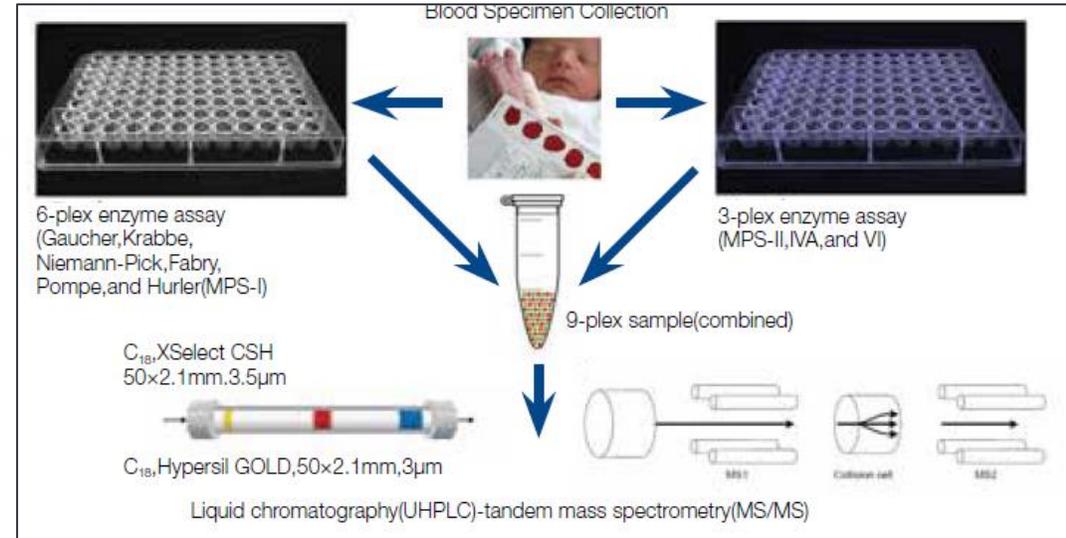


ろ紙血  
(Dried Blood Spots)



地域の検査センター

## タンデムマス分析検査



フェニルケトン尿症、ホモシスチン尿症、  
メープルシロップ尿症、  
ガラクトース血症、  
先天性甲状腺機能低下症、  
先天性副腎過形成症  
尿素サイクル異常症  
有機酸代謝異常症  
脂肪酸代謝異常症  
糖質代謝異常症  
\*ライソゾーム病の追加検査が各自治体で  
行われている

ゴーシェ病の主な治療法は、酵素補充療法（ERT：Enzyme Replacement Therapy）および基質合成抑制療法（SRT：Substrate Reduction Therapy）

	治療法	薬剤名	販売名	コメント
1	酵素補充療法（ERT、静脈注射製剤）	Velaglucerase alfa	VPRIV	上市済（例：ゴーシェ病-日本、I型ゴーシェ病-欧州/米国、I型&III型ゴーシェ病-トルコなど）
		Imigluceraseまたはβ-glucocerebrosidase	Cerezyme	上市済（例：ゴーシェ病-日本、I型ゴーシェ病-米国、I型&III型ゴーシェ病-欧州など）
		Taliglucerase alfa*	Elelyso	上市済（例：I型ゴーシェ病-米国/ブラジル、ゴーシェ病-カナダなど）
2	基質合成抑制療法（SRT、Gb1の合成阻害）	Eliglustat**	Cerdelga	上市済（例：ゴーシェ病-日本、I型ゴーシェ病-米国/欧州など）
		Miglustat**	Zavesca	上市済（例：I型ゴーシェ病-米国/欧州/カナダなど）
		Venglustat	N/A	研究開発段階（臨床第1相：III型ゴーシェ病、その他のLSD適応症）
3	造血幹細胞移植	N/A	N/A	神経症状の進行抑制または改善、生命を脅かす合併症のリスクの報告：日本4例、世界約50例
4	シャペロン療法*：化学療法（経口剤）	Ambroxol*	N/A	研究開発段階
		N-octyl-β-valienamine*	N/A	研究開発段階
		N-(n-nonyl) deoxynojirimycin (NN-DNJ), isofagomine (IFG)	N/A	研究開発段階

\* 日本で承認されていない情報や研究段階の情報を含む

\*\* CYP2D6で分解されるため、CYP2D6の遺伝子型によっては血中濃度が上昇する可能性がある。また、CYP3Aの同時投与を阻害する薬剤は禁忌となる可能性がある。

Package insert of Vpriv® 400 units for intravenous infusion, revised in October 2016 (Version 4)  
 Package insert of Cerezyme® for Intravenous Injection 400 units, revised in February 2017 (Version 5). Japanese.  
 Package insert of Cerdelga® Capsule 100 mg, revised in February 2019 (Version 4). Japanese.  
 Shunichi Kato: Hematopoietic stem cell transplantation. Gaucher's disease Up Date. Shindan To Chiryo Sha, 2016: 106 -115.

## 遺伝子治療を含む新たな治療法が開発されている

	治療法	薬剤名	コメント
5	遺伝子治療	AAV9ベクター (GBA遺伝子→β-グルコセレブロシダーゼ)	臨床第1/2相：Ⅱ型GDの乳児（心室内、脳槽内）、臨床第1/2相：Ⅲ型GDの小児
		レンチウイルスベクター（GCase）	臨床第1/2相：Ⅰ型GDの成人、GCaseを過剰発現するCD34陽性の造血幹細胞
6	ナノ粒子医薬品	nGD1マウスモデルのSapC-DOPS-GCase ナノ粒子（血液脳関門を通過可能）	サポシンC+ジオレオイルホスファチジルセリン+酸性β-グルコシダーゼ
7	子宮内酵素補充療法 (IUERT : in utero enzyme replacement therapy)	妊娠中の酵素補充療法の投与	薬剤は未熟で不完全な血液脳関門を通過することが可能 個別症例として最近学会報告（2022年2月WORLDシンポジウム）

AAV: アデノ随伴ウイルス (Adeno-associated Virus)、GD : ゴーシェ病 (Gaucher Disease) 、GCase : グルコセレブロシダーゼ

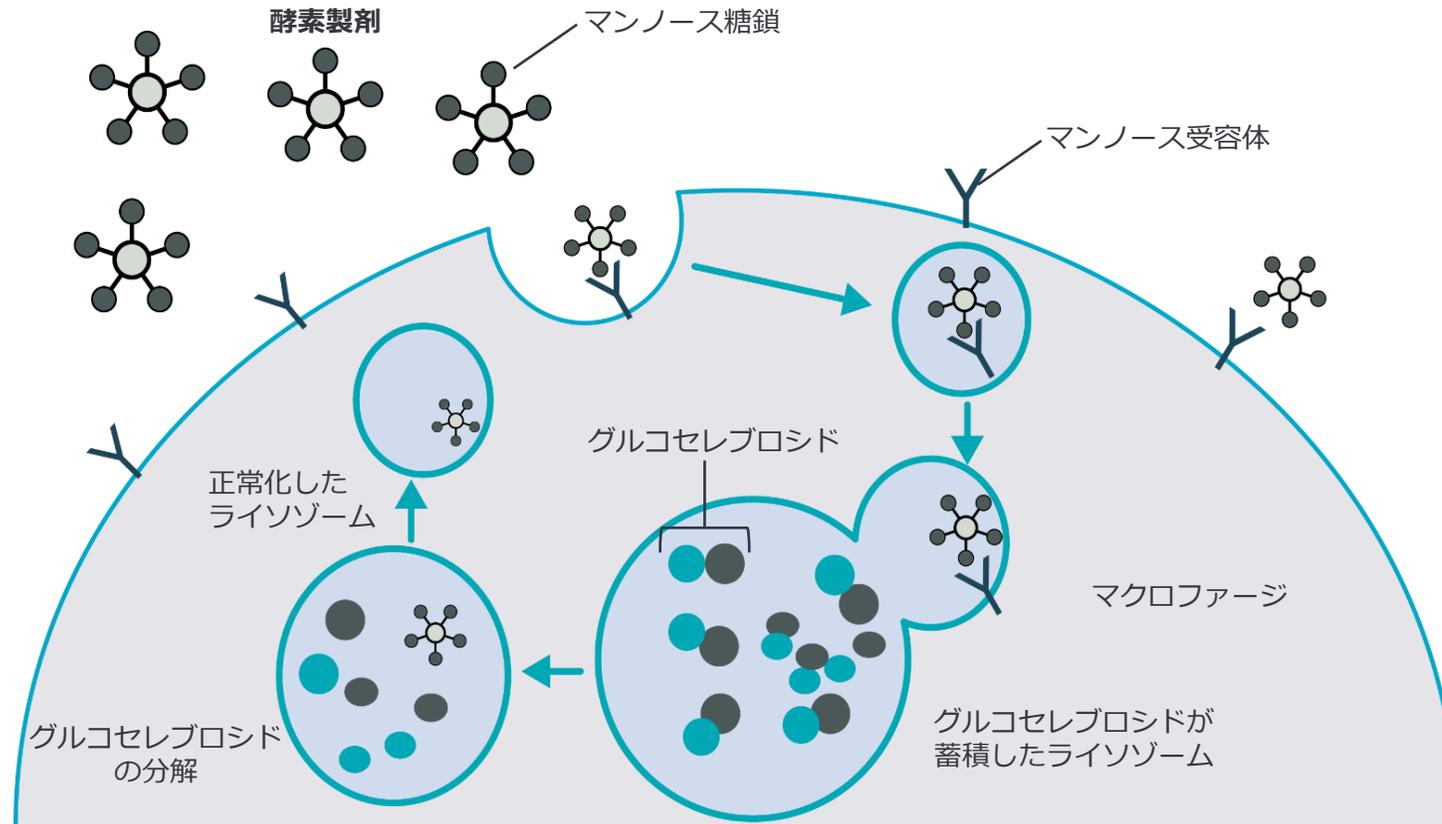
ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04411654, NCT04145037

Platt FM, dAzzo A, Davidson BL; Nat Rev Dis Primers. 2018 Oct 1;4(1):27

# Velaglucerase alfa (VPRIV) – 酵素補充療法の作用機序



Velaglucerase alfaは、ヒト細胞株由来の酵素製剤であり、ヒトグルコセレブロシダーゼと同一のアミノ酸配列



## ゴーシェ病に対するERTの原理

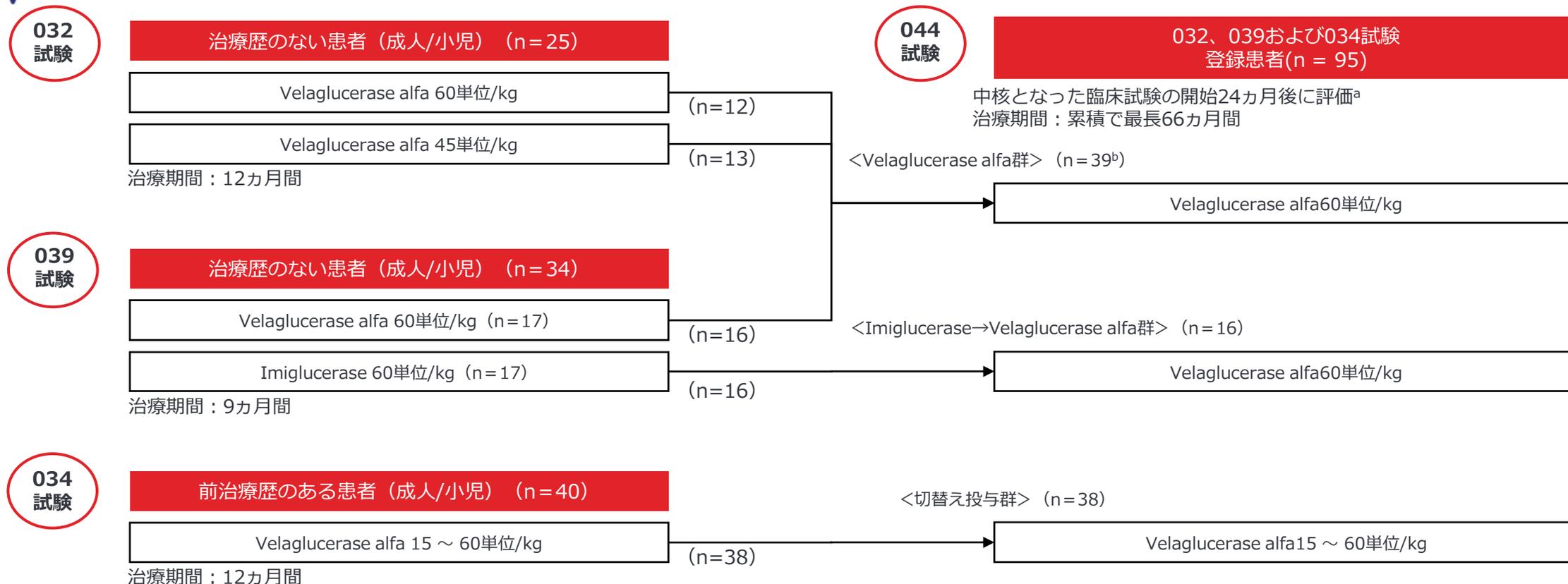
静脈内投与された酵素製剤（マンノース型糖鎖を付加したもの）は、マクロファージ表面に存在するマンノース受容体に結合し、エンドサイトーシスにより細胞に取り込まれ、最終的にライソゾームに運ばれて作用する。

# 多施設共同臨床第3相試験の非盲検延長試験： 成人および小児患者さんを対象とした長期投与試験



## 中核となった臨床試験

## 延長試験



a : Imiglucerase→Velaglucerase alfa群は、Velaglucerase alfa初回投与15 カ月後に評価、b : ITT集団（安全性解析対象となった2 例は含まれていない）

HGT-GCB-044試験

<主要評価項目> 長期安全性

<副次評価項目> ベースライン時のヘモグロビン濃度、血小板数、肝体積および脾体積（中核となった臨床試験での評価）

腰椎および大腿骨頸部のベースラインの骨密度（BMD24）

ベースラインからの変化（探索的調査\*）、など

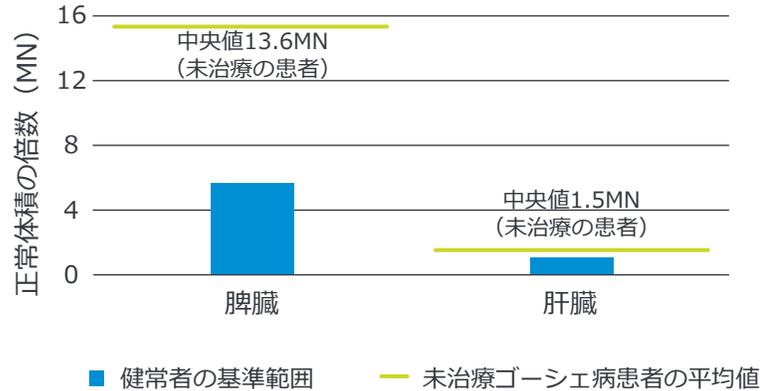
\*探索的調査：科学的根拠や手法に基づく解析計画が事前に定められていなかった調査項目

# 未治療ゴーシェ病患者さんの臨床的指標は、健常者の基準範囲外<sup>1</sup>

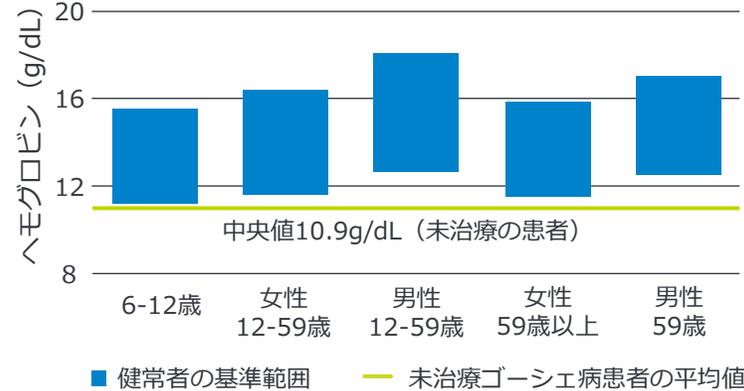


健常者と比較し、ゴーシェ病患者さんは  
脾臓および肝臓の体積が大きく、ヘモグロビン濃度および血小板数は少ない

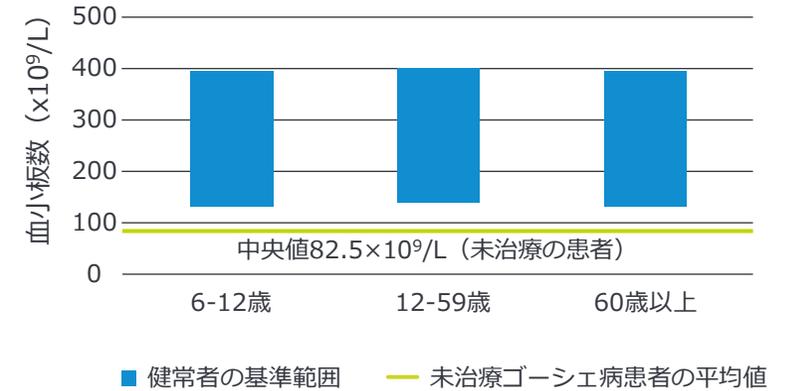
脾臓・肝臓<sup>1</sup>



ヘモグロビン値<sup>1</sup>



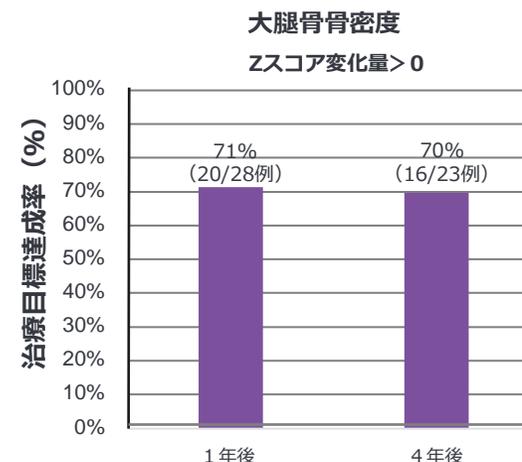
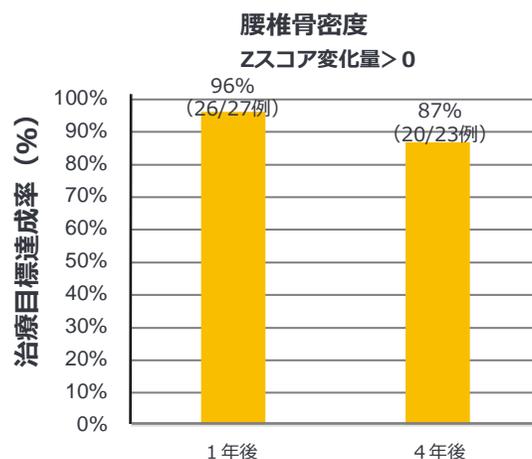
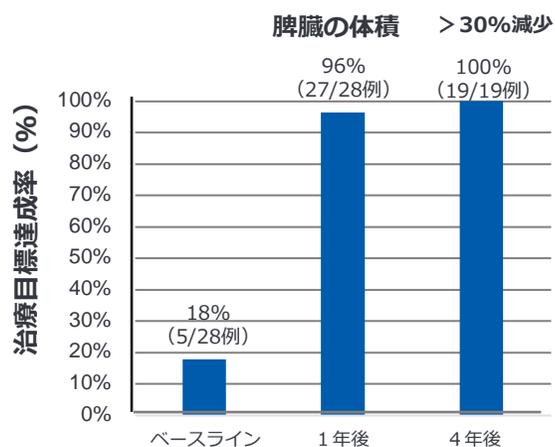
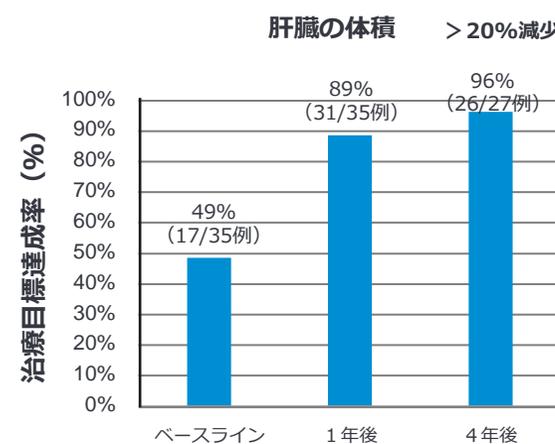
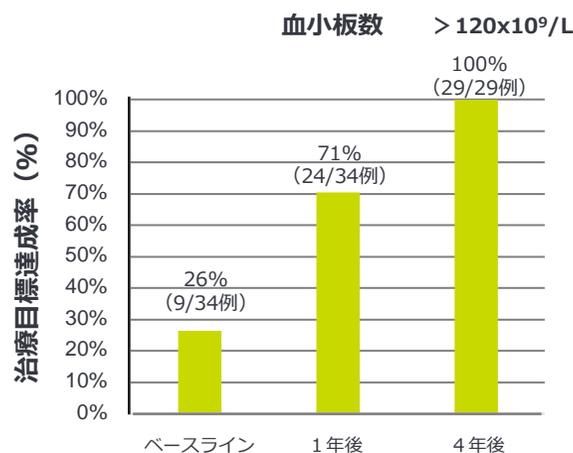
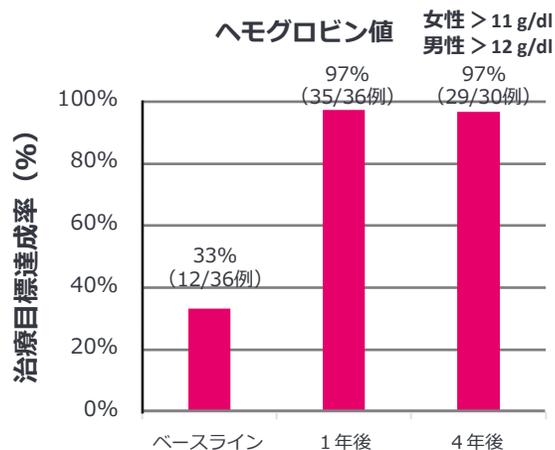
血小板<sup>1</sup>



# Velaglucerase alfa投与後の治療目標達成率 (HGT-GCB-044 試験：プール解析)



ヘモグロビン値、血小板数、肝臓の体積および脾臓の体積は、投与1年後に改善し4年後まで維持



\*ベースライン時、Velaglucerase alfa投与1年後および/または4年後（骨密度は3年後および/または4年後）に評価可能な患者が評価対象

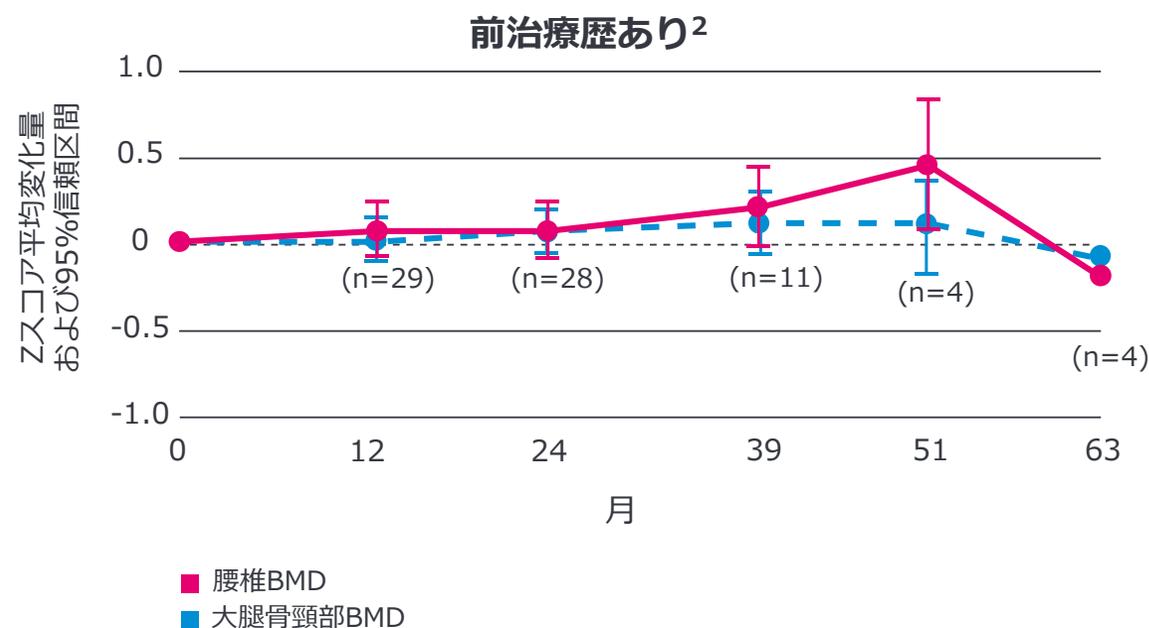
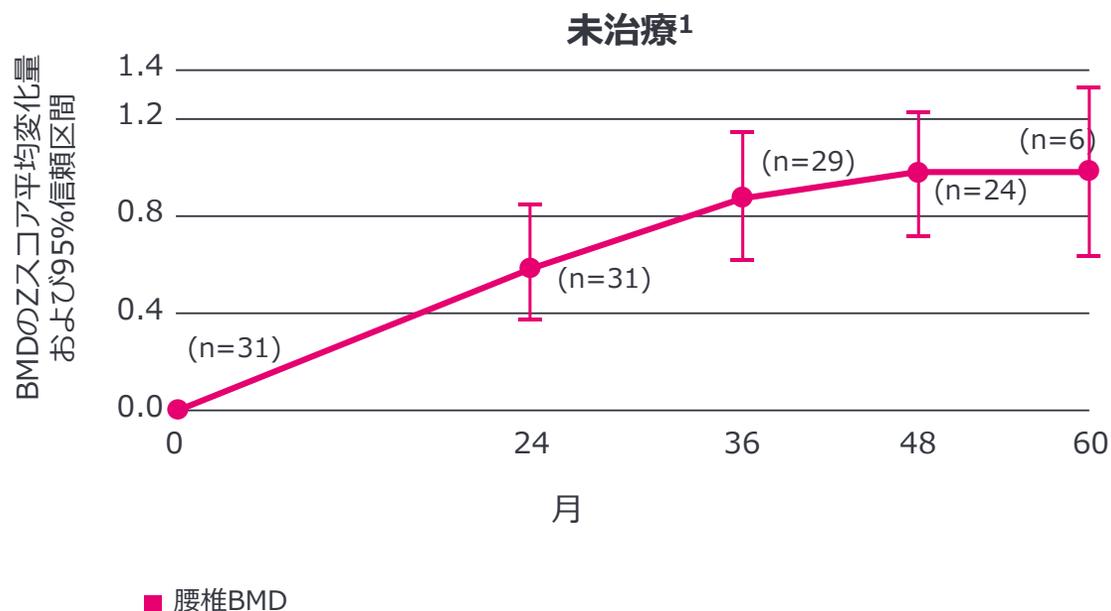
[対象および方法]

HGT-GCB-044試験に参加したI型ゴーシェ病患者39例を対象とし、Velaglucerase alfaの長期投与時の安全性及び有効性を検討。  
Velaglucerase alfaの投与を継続し、治療目標達成状況、正常化率、異常化率を調査。

# Velaglucerase alfaは、5年間にわたりゴーシェ病患者さんの骨健全性の改善に寄与（探索的調査）



Velaglucerase alfaは、未治療例および既治療例の骨健全性の改善に寄与<sup>1,2</sup>



- 市販のVPRIVへの移行により症例数が減少したため、追跡期間の後半のデータは信頼性が低くなった<sup>2</sup>

BMD：骨密度

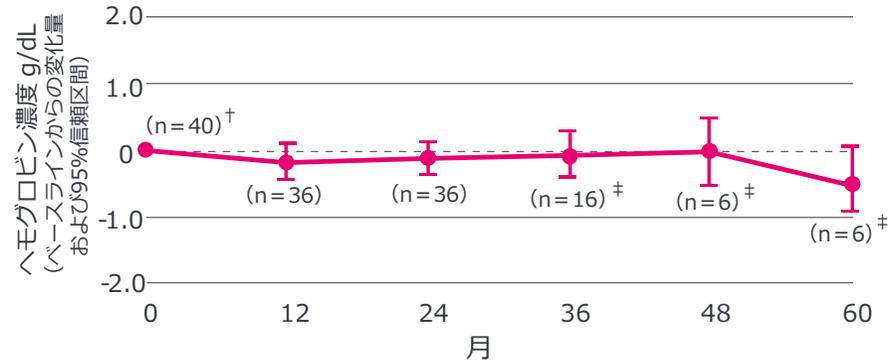
1. Hughes DA, et al. Am J Hematol. 2015;90:584-591; 2. Elstein D, et al. Am J Hematol. 2015;90:592-597.

# ImigluceraseからVelaglucerase alfaに切り替えた患者群における5年間の臨床指標の変化<sup>1</sup>

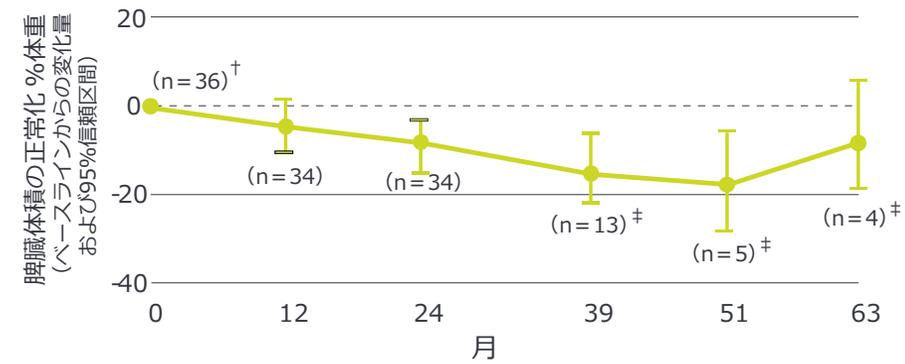


## ImigluceraseからVelaglucerase alfaへの切り替え後も臨床指標を維持<sup>1</sup>

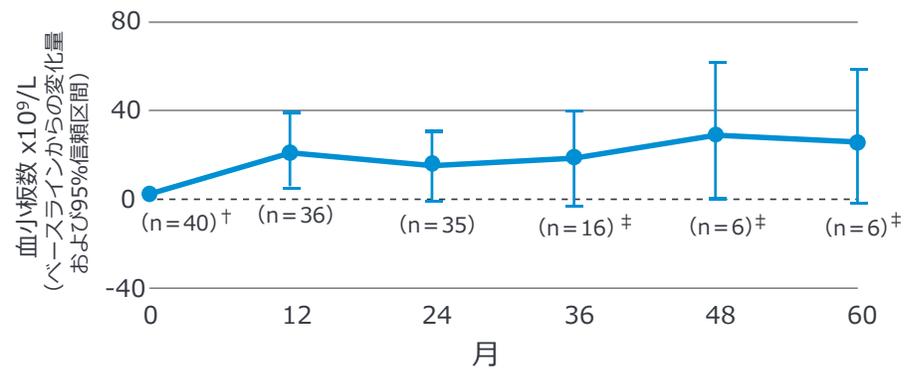
### ヘモグロビン濃度



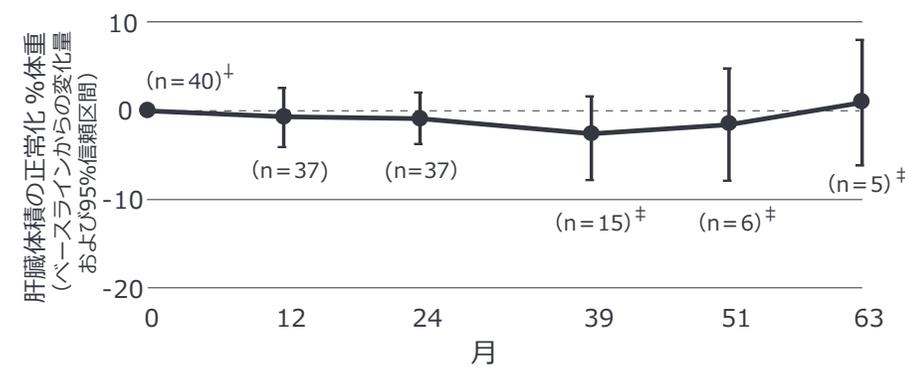
### 脾体積の正常化



### 血小板数



### 肝体積の正常化



<sup>†</sup> ベースラインのn数はZimran A, et al. (2013)<sup>2</sup>より算出 <sup>‡</sup> 24カ月目以降、市販のVPRIVに移行し追跡調査対象外の患者が発生<sup>1</sup>

# Velaglucerase alfaの安全性プロファイル<sup>1</sup>



最も重篤な有害事象は過敏性反応（2.1%）  
最も頻度の高かった有害事象は投与時間関連反応（39.4%）

- 臨床試験において最も重篤な副作用は、過敏性反応（2.1%）
- Velaglucerase alfaの臨床試験において、最も頻度の高かった有害事象は投与時間関連反応（39.4%）
- 高い頻度で報告された有害事象（1/10例以上）は、頭痛、浮動性めまい、腹痛、骨痛、関節痛など
- その他の主な有害事象（1/100例以上）は、過敏性反応、頻脈、呼吸困難、潮紅、発疹、胸部不快感など
- 製造販売承認時の臨床試験において、94例中1例（1%）でVelaglucerase alfaに対するIgGクラス抗体を認めた



ゴーシェ病では、

- グルコセレブロシダーゼの活性が低下
- 遺伝は常染色体潜性形式



日本では、有病率は33万人に1人

- I型（慢性非神経型）、II型（急性神経型）、III型（亜急性神経型）は、ほぼ均等に分布



世界の有病率は、アシュケナージ系ユダヤ人で800人に1人、非ユダヤ人で4万人～6万人に1人

- I型とIII型が多い



酵素補充療法（ERT：Enzyme Replacement Therapy）はゴーシェ病の標準治療  
Velaglucerase alfaは肝脾腫、貧血および血小板減少症、骨健全性を改善

## 本日のトピック

- |                     |  |
|---------------------|--|
| 1. ライソゾーム病の概要       | 鈴木 玄 MD、PhD、FAHA<br>ジャパン メディカル オフィス<br>希少疾患メディカル エキスパート        |
| 2. ゴーシェ病            | 鈴木 玄 MD、PhD、FAHA<br>ジャパン メディカル オフィス<br>希少疾患メディカル エキスパート        |
| 3. ファブリー病           | 岩城 相憲 MD<br>ジャパン メディカル オフィス<br>希少疾患メディカルフランチャイズ、メディカル ユニット ヘッド |
| 4. ハンター症候群（ムコ多糖症Ⅱ型） | 岩城 相憲 MD<br>ジャパン メディカル オフィス<br>希少疾患メディカルフランチャイズ、メディカル ユニット ヘッド |
| 5. 質疑応答             | Q&Aパネリスト   |

# ファブリー病とは?



ファブリー病は進行性の遺伝性疾患<sup>1</sup>

## □ ファブリー病は、X染色体に存在する $\alpha$ -ガラクトシダーゼA遺伝子 (GLA) の変異体により発症<sup>1</sup>

- 1898年にAnderson 医師と Fabry 医師がそれぞれ報告
- $\alpha$ -ガラクトシダーゼAの異常により、ライソゾームにおける糖脂質Gb3の蓄積が進行<sup>2</sup>
- 広範な臓器障害および早期死亡に繋がる<sup>2-6</sup>

## □ 遺伝形式

- X染色体潜性遺伝



Gb3 : グロボトリアオシルセラミド 3

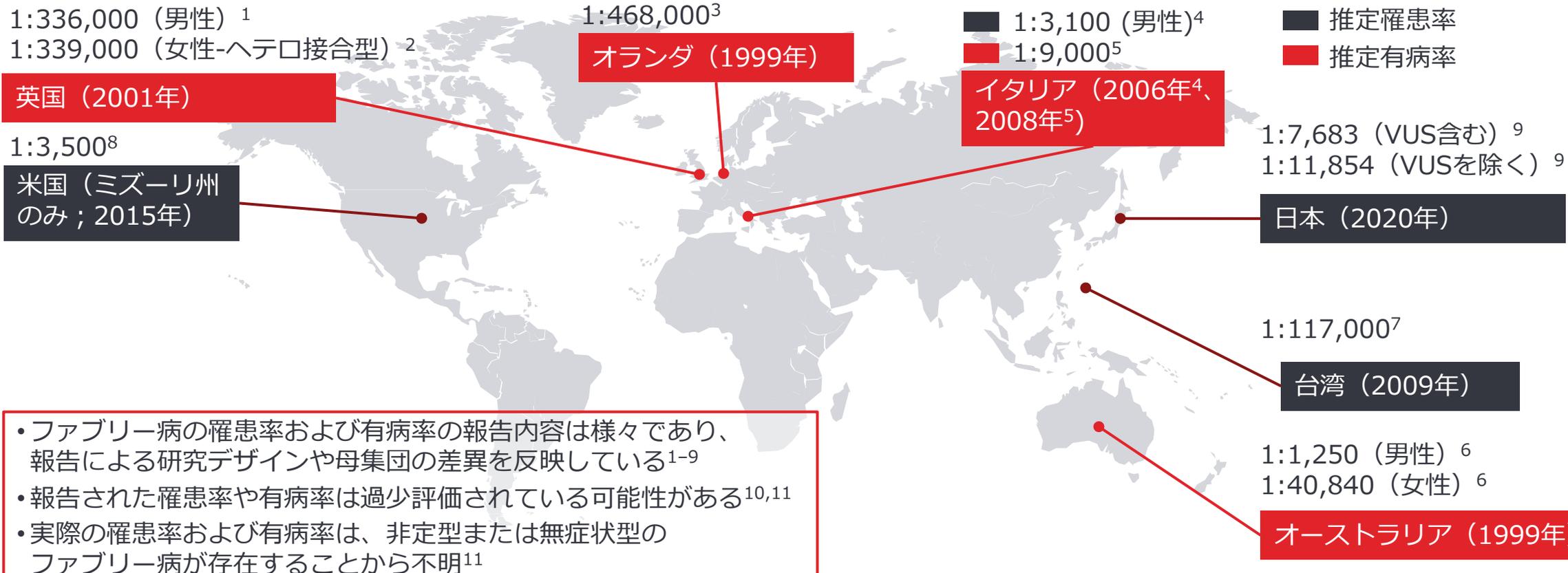
1. Schäfer E et al. Hum Mutat 2005;25:412;. 2. Mehta A et al. Hosp Med 2002;63:347-50.; 3. Niemann M et al. Circ Cardiovasc Genet 2014;7:8-16;  
4. Rombach SM et al. J Inherit Metab Dis 2014;37:341-52; 5. Schibanoff JM et al. J Lipid Res 1969;10:515-20; 6. Desnick RJ et al. Circulation 1976;54:818-25

社内資料 - 患者さん許諾済み

# ファブリー病の罹患率および有病率の報告



日本におけるファブリー病の有病率は約1万人に1人



VUS: 病的意義が不明な変異体 (variants of unknown significance)

1. MacDermot KD et al. J Med Genet 2001;38:750-60; 2. MacDermot KD et al. J Med Genet 2001;38:769-75; 3. Poorthuis BJ et al. Hum Genet 1999;105:151-6; 4. Spada M et al. Am J Hum Genet 2006;79:31-40; 5. Burlina AB et al. J Inher Metab 2018;41:209-19; 6. Meikle PJ et al. JAMA 1999;281:249-54; 7. Hwu WL et al. Hum Mutat 2009;30:1397-405; 8. Atherton AM et al. Presented at the WORLDSymposium 2015; February 9-13, 2015, Orlando, FL, USA. Abstract 12; 9. Sawada T et al. Mol Genet Metab Rep 2020;22:100562; 10. Fuller M et al. In: Mehta A et al., editors. Fabry disease: perspectives from 5 years of FOS. Oxford: Oxford PharmaGenesis, 2006. Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11586/> (Accessed 7 December, 2020); 11. Barba-Romero M et al. Int J Clin Pract 2011;65:903-10

# ファブリー病：X連鎖潜性遺伝

ファブリー病の遺伝形式は、両親のいずれからも遺伝しうるX連鎖潜性<sup>1-3</sup>

1

変異遺伝子は、  
男性から男性に遺伝しない<sup>1</sup>

2

変異遺伝子は、  
ヘミ接合型の全ての男性から  
ヘテロ接合型の全ての娘に遺伝<sup>1</sup>

3

変異遺伝子をもつ  
ヘテロ接合型の女性は、  
50%の確率で子に遺伝させる<sup>1</sup>

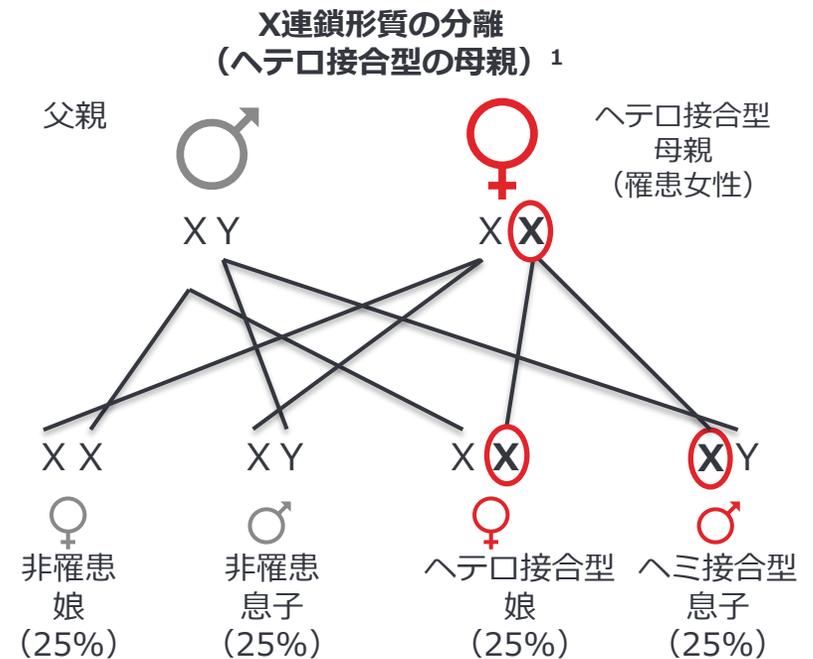
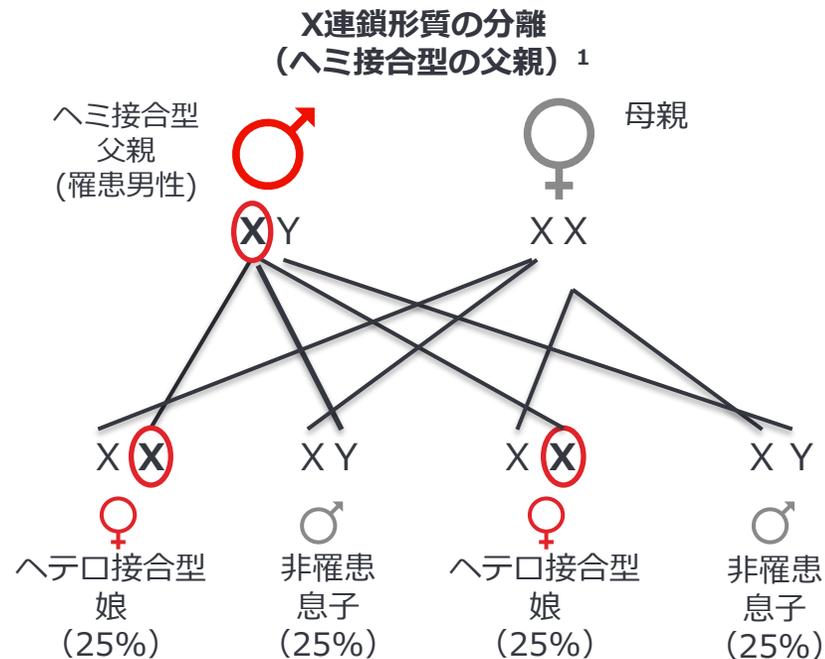


Figure adapted from Vanier MT, Caillaud C. In: Saudubray et al., editors. Inborn metabolic diseases. 5th ed. Berlin, Heidelberg: Springer, 2012:555-77.

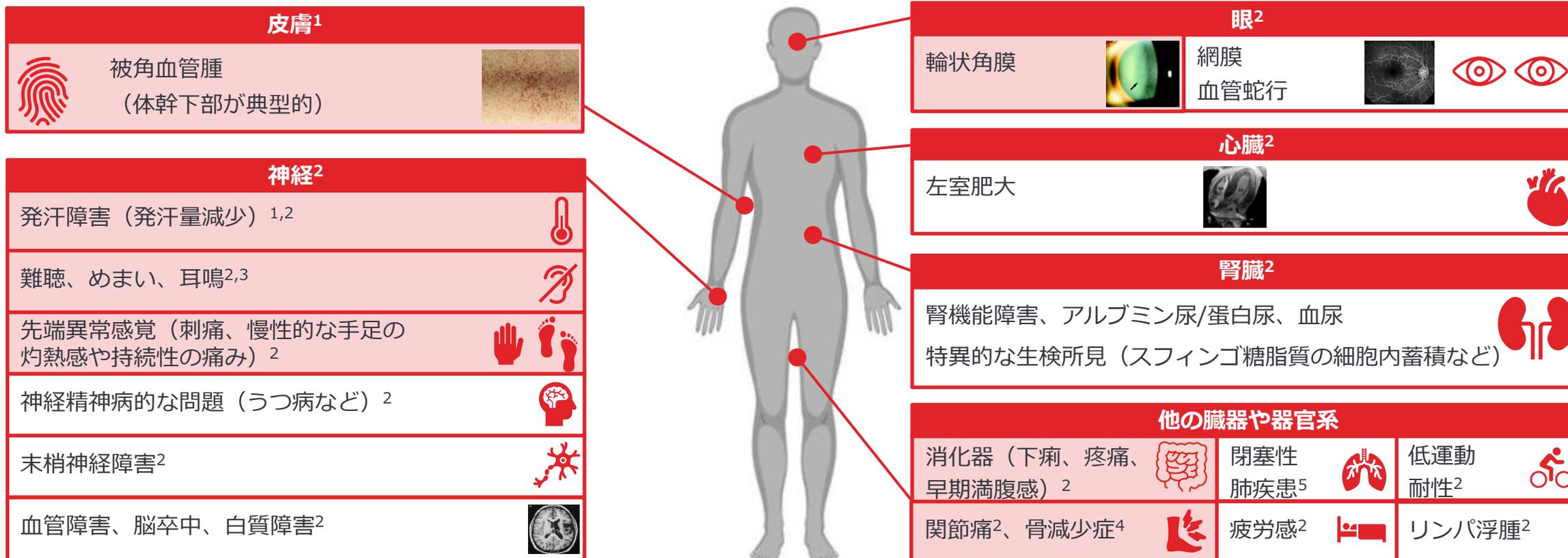
1. Dobyns WB. Acta Paediatr Suppl 2006;95:11-15; 2. Pinto LL et al. Orphanet J Rare Dis 2010;5:14;

3. Vanier MT, Caillaud C. In: Saudubray et al., editors. Inborn metabolic diseases. 5th ed. Berlin, Heidelberg: Springer, 2012:555-77

# ファブリー病は多臓器に影響する疾患



ファブリー病の特徴は、多臓器にわたる障害と症状



早期症状      遅発症状

1. Mehta A et al. QJM 2010;103:641-59; 2. Mehta A et al., editors. Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS. Oxford: Oxford PharmaGenesis, 2006. Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11586/> (Accessed 7 December, 2020); 3. Köping M et al. Orphanet J Rare Dis 2018;13:137; 4. Germain DP et al. Orphanet J Rare Dis 2010;5:30; 5. Bierer G et al. Respiration 2005;72:504-11

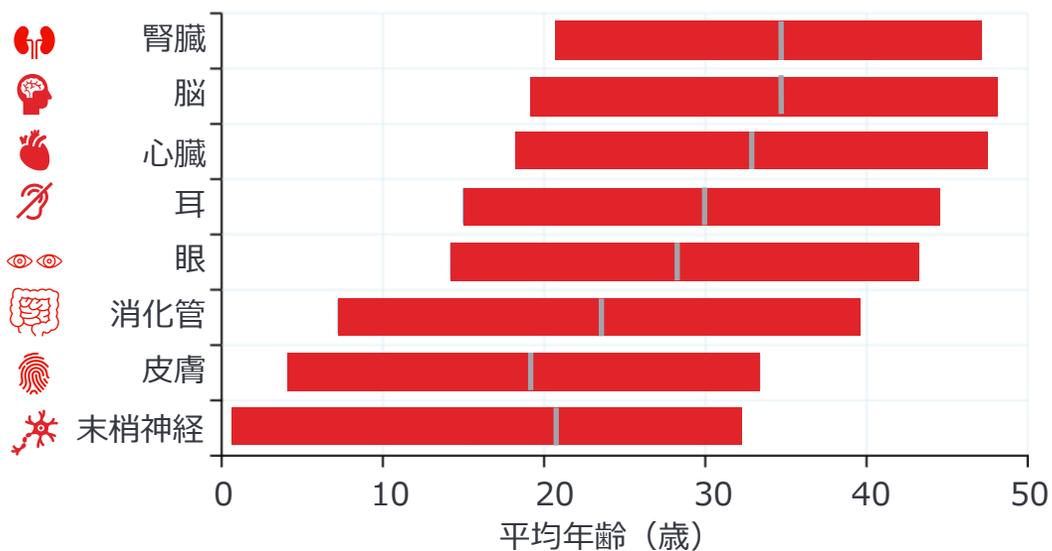
# ファブリー病の自然経過における性差



男性 – 多臓器の障害、加齢に伴い障害される臓器が増加<sup>1</sup>  
 女性 – ファブリー病の重大な兆候や症状を示しうる<sup>1-3</sup>

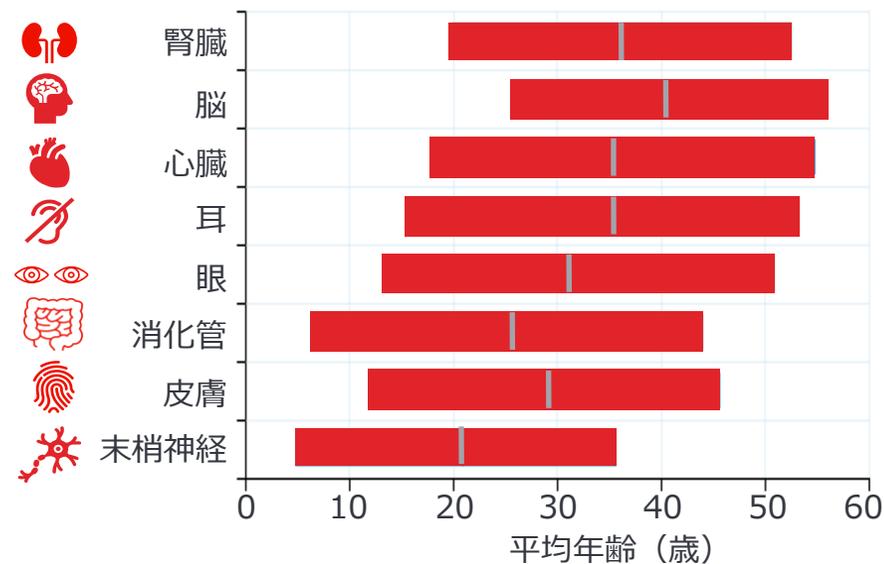
## <男性患者>

症状別の発症時期 – FOSに登録された375例より<sup>1</sup>



## <女性患者>

症状別の発症時期 – FOSに登録された396例より<sup>1</sup>



灰色の縦線は平均発症年齢、赤い棒グラフは標準偏差を示す

FOS : Fabry Outcome Survey – Shire社 (現・武田薬品) スポンサーの多施設共同国際観察研究

Figure adapted from Beck M et al. In: Mehta A et al., editors. Fabry disease: perspectives from 5 years of FOS. Oxford: Oxford PharmaGenesis, 2006. Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11586/> (Accessed 7 December, 2020)  
 1. Beck M et al. In: Mehta A et al., editors. Fabry disease: perspectives from 5 years of FOS. Oxford: Oxford PharmaGenesis, 2006. Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11586/> (Accessed 7 December, 2020);  
 2. MacDermot KD et al. J Med Genet 2001;38:769-75; 3. Deegan PB et al. J Med Genet 2006;43:347-52;

## ファブリー病の病態は進行性

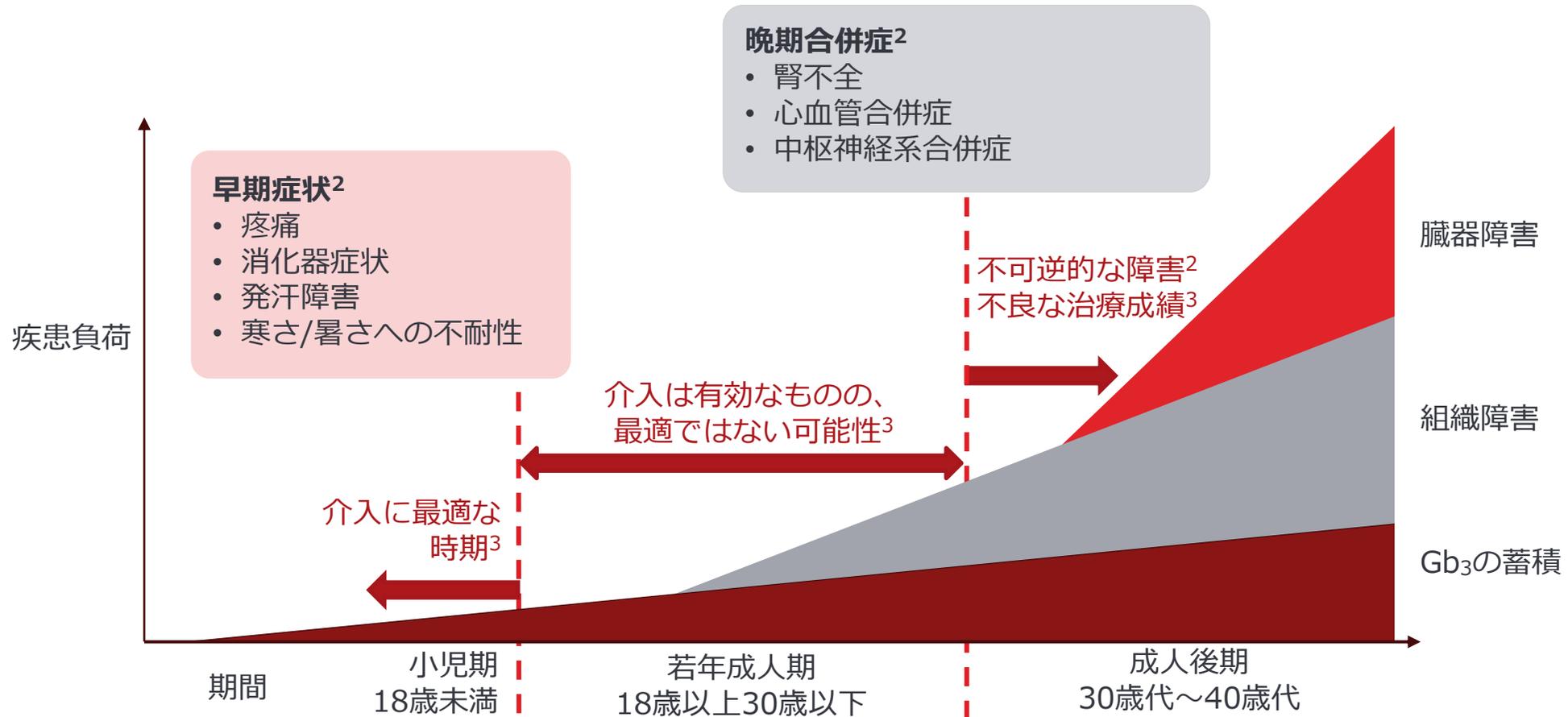


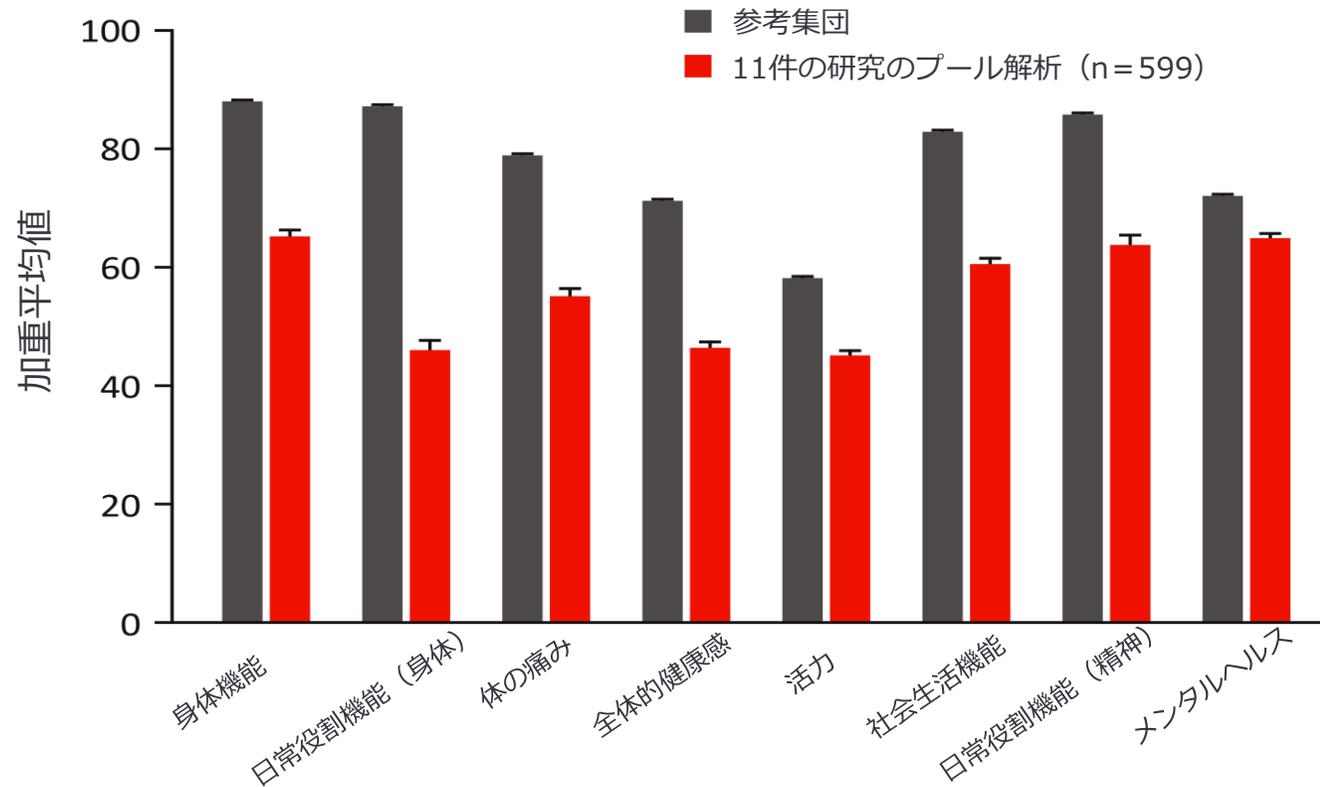
Figure adapted from Eng CM et al. J Inherit Metab Dis 2007;30:184-92  
Gb<sub>3</sub>: グロボトリアオシルセラミド3、QoL: 生活の質

# ファブリー病患者さんのQoLは低い<sup>1, 2</sup>



うつ病は頻度の高い症状であり過小診断される<sup>3</sup>—うつ病の症状を正しく評価することが必要

ファブリー病患者（治療歴および性別問わず）  
SF-36サブドメインのスコアのプール解析（n=599）<sup>3</sup>



エラーバーは平均値の標準誤差（SEM）を示す。Figure adapted from Arends M et al. Orphanet J Rare Dis 2015;10:77

QoL：生活の質

SF-36：健康状態およびQoLを測定するための36項目の短形式健康調査（尺度得点は0～100の範囲で、得点が高いほど健康感が良好であることを表す）

1. Gold KF et al. Qual Life Res 2002;11:317-27; 2. Morand O et al. Adv Ther 2019;36:2866-80; 3. Arends M et al. Orphanet J Rare Dis 2015;10:77

診断方法は男女で異なる

ファブリー病の家族歴またはファブリー病の兆候や症状（被角血管腫、先端異常感覚など）<sup>1</sup>

## 男性患者さん – 生化学的診断



**男性の患者さんにおける確定診断：酵素活性測定**  
（血漿 $\alpha$ -Gal A活性の測定） – 古典的ファブリー病の男性患者では、 $\alpha$ -Gal A活性はほとんどまたは全くみられない<sup>2,3</sup>  
ろ紙血（Dried Blood Spots）の $\alpha$ -Gal A活性は、スクリーニング目的で広く活用されている<sup>4</sup>  
血漿または尿中のGb<sub>3</sub>またはLyso-Gb<sub>3</sub>  
ファブリー病の確認とGLA変異体の同定は、GLA遺伝子の遺伝子解析により可能

## 女性患者さん – 遺伝子診断



**女性の患者さんにおける確定診断：遺伝子検査<sup>2,3</sup>**  
女性の患者さんの多くは、 $\alpha$ -Gal A酵素の値が正常域内<sup>5</sup>  
Lyso-Gb<sub>3</sub>濃度は診断に役立つものの、確定診断にはGLA遺伝子の解析が必要<sup>2</sup>

$\alpha$ -Gal A :  $\alpha$ -ガラクトシダーゼA、Gb<sub>3</sub>:グロボトリアオシルセラミド3、GLA :  $\alpha$ -ガラクトシダーゼA遺伝子、Lyso-Gb<sub>3</sub> : グロボトリアオシルスフィンゴシン

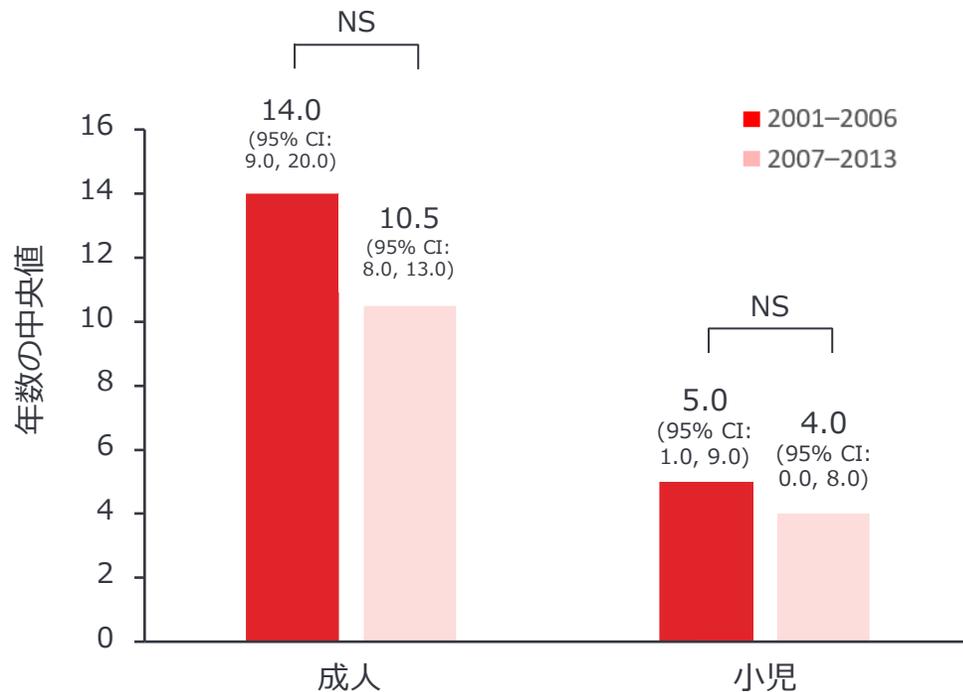
1. Mehta A et al. QJM 2010;103:641-59; 2.Mehta A. Hosp Med 2002;63:347-50; 3.Barbey FらCurr Med Chem Cardiovasc Haematol Agents 2004;2:277-86;  
4. Varela Pら。オーファネットJ Rare Dis 2020; 15: 30; 5.Gupta Sらメディシン(ボルチモア)2005;84:261-8

# 症状の発現から診断まで遅れることが多い<sup>1-3</sup>



ファブリー病患者さんは正しい診断に至るまでに長い期間を要することが多い<sup>1</sup>  
 ファブリー病の経過はきわめて多様であり、幅広い鑑別診断を行う必要がある<sup>1</sup>

症状の発現から診断までの期間  
 2001年～2006年 vs 2007年～2013年<sup>4</sup>



FOSに登録されたファブリー病患者  
 が経験した誤診断<sup>1</sup>

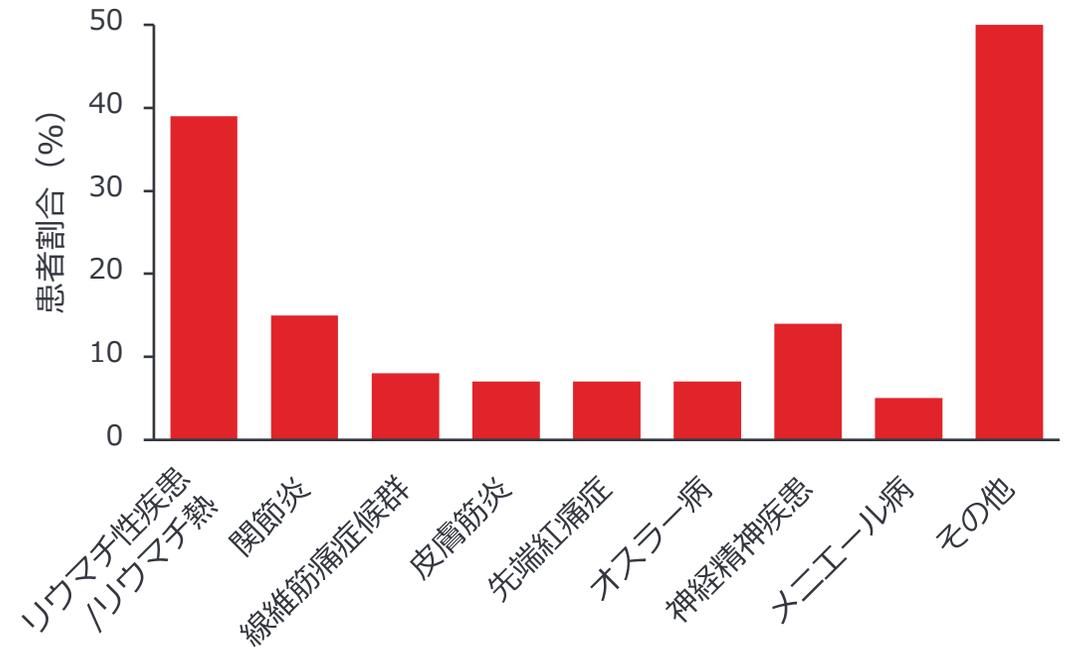


Figure adapted from Reisin R et al. Int J Clin Pract 2017;71

CI : 信頼区間 (confidence interval) 、 FOS : Fabry Outcome Survey – Shire社 (現・武田薬品) スポンサーの多施設共同国際観察研究、 NS : 有意差なし

## ファブリー病の標準治療は、酵素補充療法（ERT : Enzyme Replacement Therapy）およびシャペロン療法

ERT <sup>1-3</sup>	<ul style="list-style-type: none"><li>酵素の欠損を修正し、疾患の進行を遅らせる</li><li>ファブリー病と確定診断された患者さんに対し長期に使用される<sup>1,2</sup></li><li>忍容性が確認できれば在宅投与の選択肢もある<sup>1</sup></li></ul>
シャペロン療法 <sup>4</sup>	<ul style="list-style-type: none"><li>特定の変異を有する<math>\alpha</math>-Gal Aに可逆的に結合し、ライソゾームへの輸送を促進することで酵素活性を上昇させる<sup>4</sup></li></ul>
研究開発中 <sup>5-7</sup>	<ul style="list-style-type: none"><li>スフィンゴ糖脂質の合成を阻害する、基質合成抑制療法（SRT : Substrate Reduction Therapy）<sup>6</sup></li><li>遺伝子治療<sup>5,7-10</sup></li></ul>
支持療法	<ul style="list-style-type: none"><li>ファブリー病の合併症の治療<sup>11-13</sup></li></ul>

$\alpha$  Gal A :  $\alpha$ -ガラクトシダーゼA

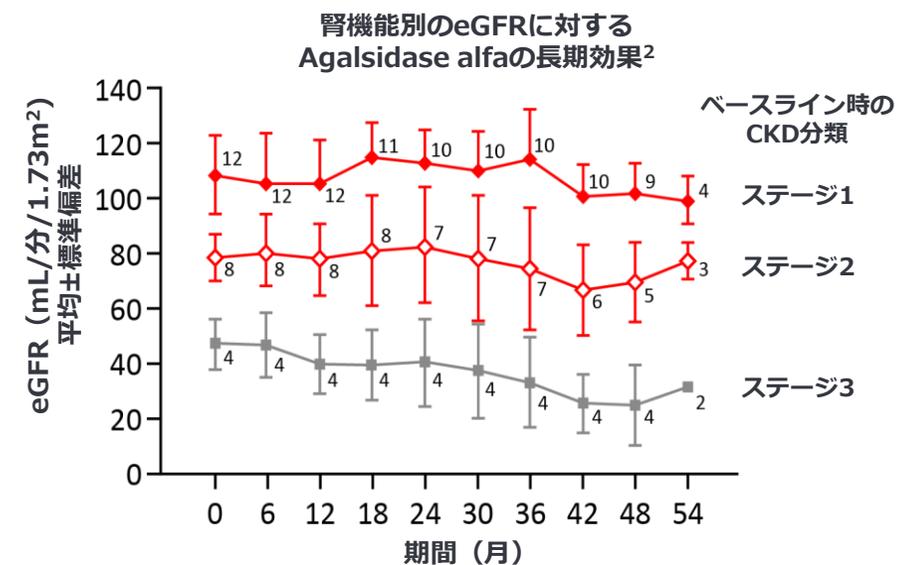
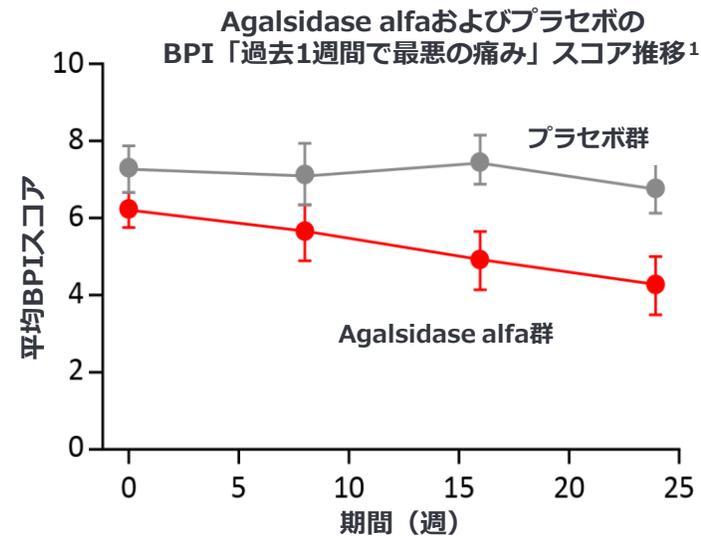
1. Replagal. Summary of product characteristics. Shire Human Genetic Therapies. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000369/WC500053612.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000369/WC500053612.pdf) (Accessed September 23, 2020); 2. Fabrazyme. Summary of product characteristics. Genzyme Therapeutics. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000370/WC500020547.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000370/WC500020547.pdf) (Accessed September 23, 2020); 3. Schiffmann R et al. Nephrol Dial Transplant 2006;21:345-54; 4. Galafold. European Public Assessment Report. Amicus Therapeutics. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004059/WC500208434.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004059/WC500208434.pdf) (Accessed September 23, 2020); 5. Hollak CE et al. Expert Opin Ther Targets 2007;11:821-33; 6. Guérard N et al. Clin Pharmacol Ther 2018;103:703-11; 7. Simonetta I et al. Curr Gene Ther 2018;18:96-106; 8. AVROBIO. Second quarter 2020 financial results and business update. Available from: <https://investors.avrobio.com/news-releases/news-release-details/avrobio-reports-second-quarter-2020-financial-results-and> (Accessed September 23, 2020); 9. Talbot A et al. Kidney Int Rep 2019;4:S1-437; 10. Volck B et al. Mol Genet Metab 2020;192:S156-7; 11. Hughes D et al. UK Adult Fabry Disease Standard Operating Procedures, 2013. Available from: [http://www.edrep.org/media/download\\_gallery/SOP\\_for\\_Anderson\\_Fabry\\_disease.pdf](http://www.edrep.org/media/download_gallery/SOP_for_Anderson_Fabry_disease.pdf) (Accessed September 30, 2020); 12. Ortiz A et al. Mol Genet Metab 2018;123:417-27; 13. Schuller Y et al. BMC Neurol 2016;16:25

# 臨床第2/3相試験：Agalsidase alfaは神経障害性疼痛スコアを低下させ、腎機能を安定させた



## REPLAGAL<sup>®</sup> TKT003 – 申請時提出試験

- 神経障害性疼痛を有する成人男性ファブリー病患者（n=26）を、Agalsidase alfa 0.2mg/kg隔週投与群またはプラセボに無作為に割り付け、6ヶ月間投与<sup>1</sup>
- Agalsidase alfaにより、神経障害性疼痛スコア（BPI）における「過去1週間で最悪の痛み」の回答数が継続的に低下（主要評価項目、p=0.02）<sup>1</sup>
- 非盲検延長試験（n=25）において、Agalsidase alfaによる48～54か月間の治療は、GFR正常または軽度～中等度の腎機能障害を有する患者のeGFRの安定化に寄与<sup>2</sup>
- Agalsidase alfaは、両試験を通じて良好な忍容性を示した<sup>1,2</sup>



BPI：簡易疼痛質問票（Brief Pain Inventory）、CKD：慢性腎臓病、GFR：糸球体ろ過量、eGFR：推算糸球体ろ過量

# 非盲検延長試験：Agalsidase alfaは心筋Gb<sub>3</sub>量および左室心筋重量を減少させた



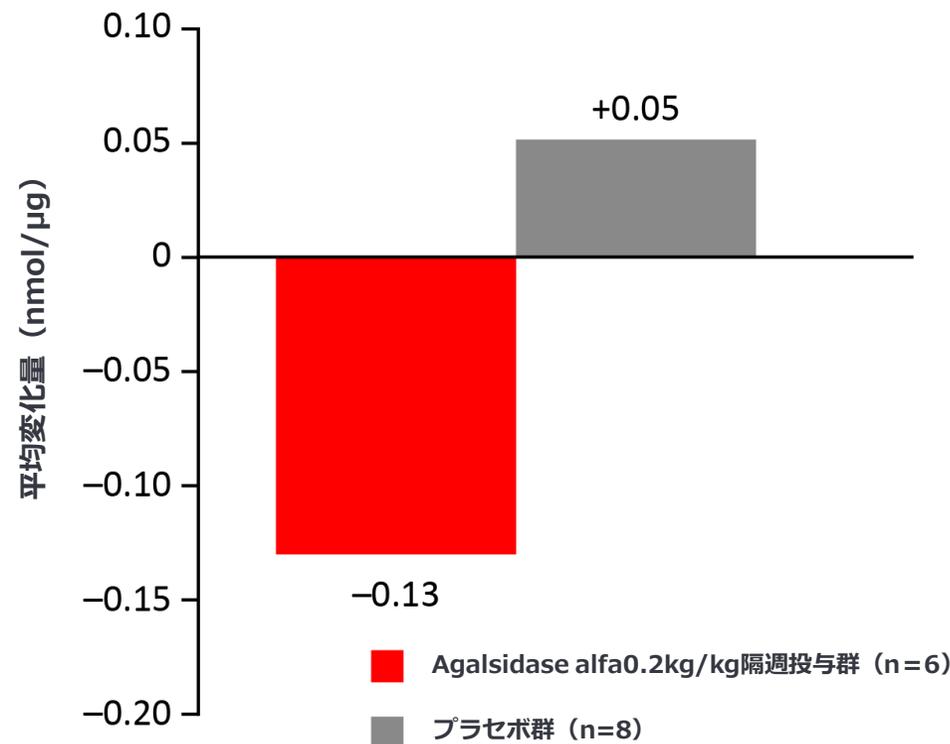
## REPLAGAL<sup>®</sup> TKT007 – 申請時提出試験

agalsidase alfa

CHANGING THE FACE OF FABRY DISEASE

- 左室肥大を有する成人男性ファブリー病患者 (n=15) を、Agalsidase alfa 0.2mg/kg隔週投与群またはプラセボに無作為に割り付け、6ヶ月間投与<sup>1</sup>
- Agalsidase alfaは、
  - ✓ 心筋Gb<sub>3</sub>量を20%減少（有効性の主要評価項目）させたことに対し、プラセボ群では10%増加 (p=0.42) <sup>1</sup>
  - ✓ プラセボに対し、有意に左室心筋重量を減少（有効性の副次評価項目）(p=0.041) <sup>1</sup>
- 非盲検延長試験において、ベースラインと比較して、24～36か月間のAgalsidase alfaによる治療は左室心筋重量の有意な減少に寄与<sup>2</sup>
- Agalsidase alfaの忍容性はおおむね良好<sup>1</sup>
  - ✓ Agalsidase alfaに関連した重篤な有害事象はなかった<sup>1</sup>

Agalsidase alfaおよびプラセボ投与6か月後の心筋Gb<sub>3</sub>値の平均変化量 (p=0.42) <sup>1</sup>



Gb<sub>3</sub>:グロボトリアオシルセラミド3

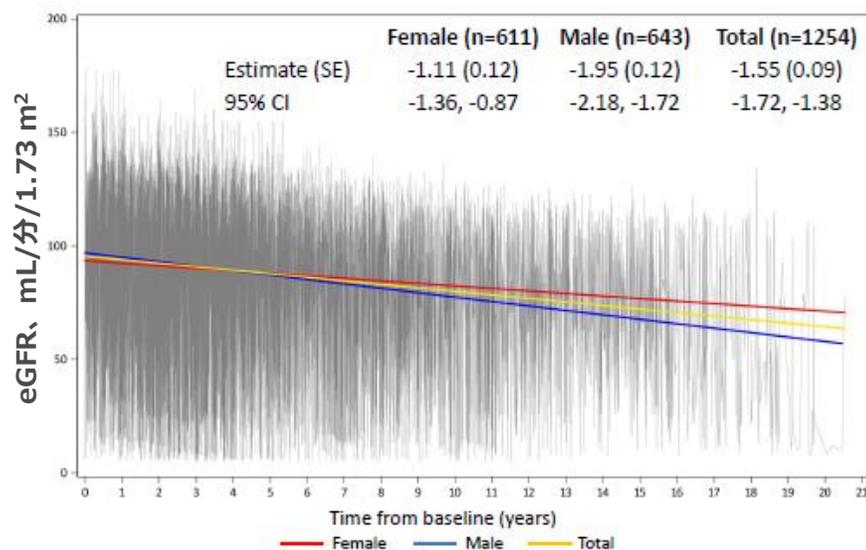
Figure adapted from Hughes DA, et al. Heart 2008;94:153-8

# Fabry Outcome Surveyの20年データ

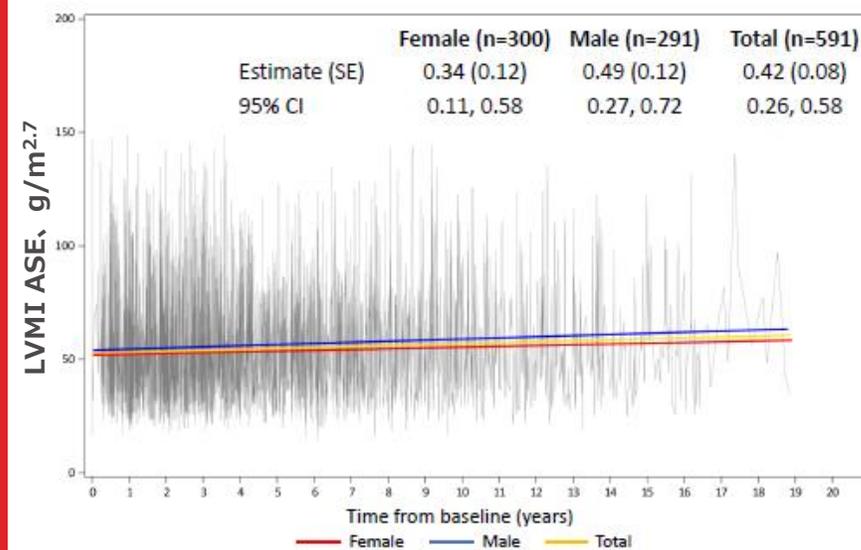


Agalsidase alfaは、腎臓および心臓を保護し生存率の改善に寄与することを示唆

## eGFRの 年変化率



## LVMIAの 年変化率



Fabry Outcome Survey : Shire社 (現・武田薬品) スポンサーの多施設共同国際観察研究  
LVMIA : 左室心筋重量係数 (Left Ventricular Mass Index)、ASE : American Society of Echocardiography、SE : 標準誤差

最も頻度の高かった有害事象は投与時間関連反応（13.7%）  
有害事象の多くは軽度から中等度

- Agalsidase alfaの臨床試験において、成人患者で最も頻度の高かった有害事象は投与時間関連反応（13.7%）<sup>1</sup>
- 高い頻度で報告された有害事象（1/10例以上）は、悪寒、頭痛、悪心、発熱、疲労感、呼吸困難、振戦、咳嗽および嘔吐など<sup>1</sup>
- その他の主な有害事象（1/100例以上）は、味覚異常、流涙増加、潮紅、腹部不快感、過敏症、疲労感の悪化など<sup>1</sup>
- 有害事象の多くは軽度から中等度<sup>1</sup>
- FOS長期解析において、Agalsidase alfa0.2mg/kgを隔週投与した555例では、5年間の観察期間中に188例（34%）に826件の有害事象を確認し、投与時間関連反応が35例で最も多かった<sup>2</sup>
- Agalsidase alfa0.2mg/kgを隔週投与を行った男性患者の約24%において、低力価のIgG反応を確認<sup>1</sup>



ファブリー病は、GLA遺伝子の変異により引き起こされるX連鎖型の遺伝性疾患



古典的なファブリー病は、心不全や腎疾患を含む多臓器にわたる障害と症状が特徴



的確な治療を行うためには、可能な限り早期に正確な診断を行うことが重要



ファブリー病の標準治療は、酵素補充療法（ERT）およびシャペロン療法 Agalsidase alfaは、生存率の改善に關与する腎臓および心臓の保護に寄与

## Today's Topics

### 1. ライソゾーム病の概要

鈴木 玄 MD、PhD、FAHA  
ジャパン メディカル オフィス  
希少疾患メディカル エキスパート

### 2. ゴーシェ病

鈴木 玄 MD、PhD、FAHA  
ジャパン メディカル オフィス  
希少疾患メディカル エキスパート

### 3. ファブリー病

岩城 相憲 MD  
ジャパン メディカル オフィス  
希少疾患メディカルフランチャイズ、メディカル ユニット ヘッド

### 4. ハンター症候群（ムコ多糖症Ⅱ型）

岩城 相憲 MD  
ジャパン メディカル オフィス  
希少疾患メディカルフランチャイズ、メディカル ユニット ヘッド

### 5. 質疑応答

Q&Aパネリスト

# ハンター症候群（ムコ多糖症Ⅱ型）とは？



ハンター症候群は、1917年にCharles Hunter医師が同疾患を患う兄弟を診察し、初めて報告されたライソゾーム病の一種<sup>1</sup>

## □ ハンター症候群は、**イズロン酸-2-スルファターゼ (I2S)** の欠損または欠如により発症<sup>2-3</sup>

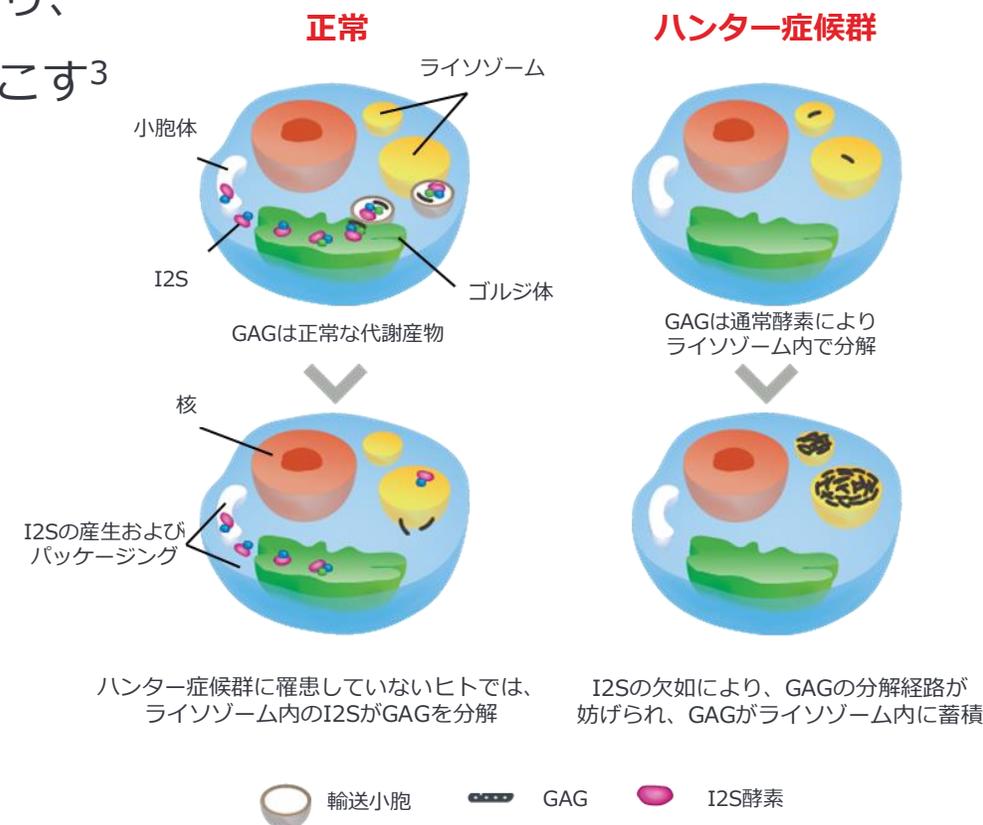
- グリコサミノグリカン (GAG) のライソゾームへの蓄積により、全身の細胞、組織、臓器に進行性の障害と機能不全を引き起こす<sup>3</sup>
- 1917年にCharles Hunter医師が初めて報告

## □ 遺伝パターン

- X連鎖潜性遺伝

## □ 発生率

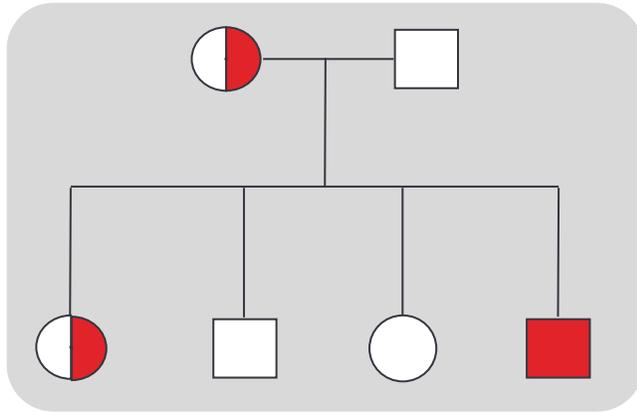
- 新生児10万人あたり約0.38～2.16人<sup>4-5</sup>



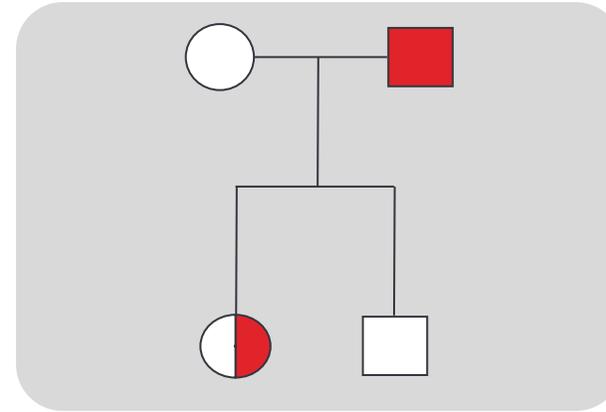
# ハンター症候群は、ほぼ男性のみで発症するX連鎖性疾患

X連鎖潜性遺伝疾患であり、新生児10万人あたり約0.38~2.16人が罹患し<sup>2, 3</sup>、そのほとんどが男性<sup>1</sup>

ヘテロ接合体の女性からIDS変異体が遺伝することで、息子や娘へ受け継がれる可能性<sup>4, 5</sup>



ハンター症候群の男性から娘へIDS変異体が遺伝<sup>5, 6</sup>



- ヘテロ接合体の女性
- 正常な女性
- 罹患男性
- 正常な男性

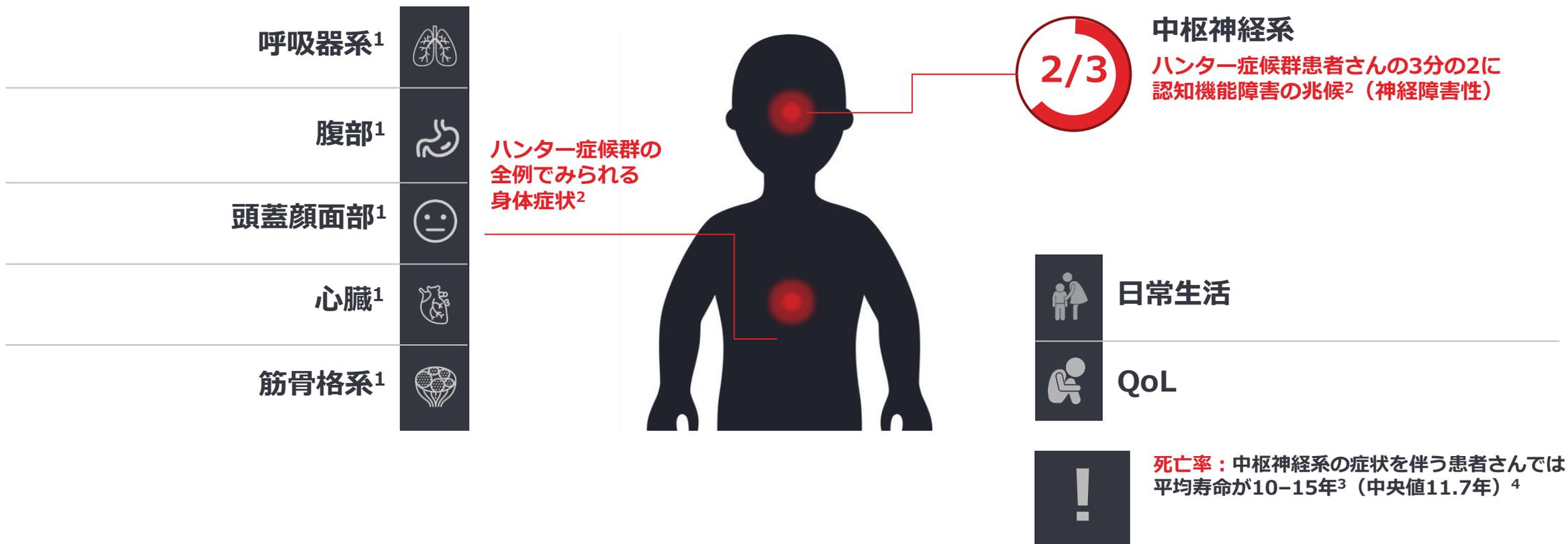
IDS : イズロン酸-2-スルファターゼ遺伝子

1. NEUFELD, E.F. et al. OMMBID 2001: 3421-3452; 2. D'Avanzo F, et al. Int J Mol Sci 2020;21:1258; 3. Khan SA, et al. Mol Genet Metab 2017;121:227-40  
4. Scarpa M, et al. Orphanet J Rare Dis 2011;6:72; 5. Neufeld E, Muenzer J. The Mucopolysaccharidoses. In: The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 8th ed. McGraw Hill; 2001:3421-52;  
6. Froissart R, et al. Acta Paediatr 2007;96:71-7

# ハンター症候群の症状



ハンター症候群の症状は全身に現れ、QoLや生命予後に影響を及ぼす



QoL：生活の質

1. Wraith JE, et al. Genet Med 2008;10:508-16; 2. Burton BK, Giugliani R. Eur J Pediatr 2012;171:631-9;  
3. Neufeld EF, Muenzer J. The Mucopolysaccharidoses. In: The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 8th ed. McGraw Hill; 2001:3421-5; 4. Jones SA, et al. J Inherit Metab Dis 2009;32:534-43;

# ハンター症候群の臨床的特徴



通常、出生時には明らかな症状がない<sup>1</sup>  
 非神経障害性（軽度）から神経障害性（重度）まで様々なタイプが存在<sup>1</sup>

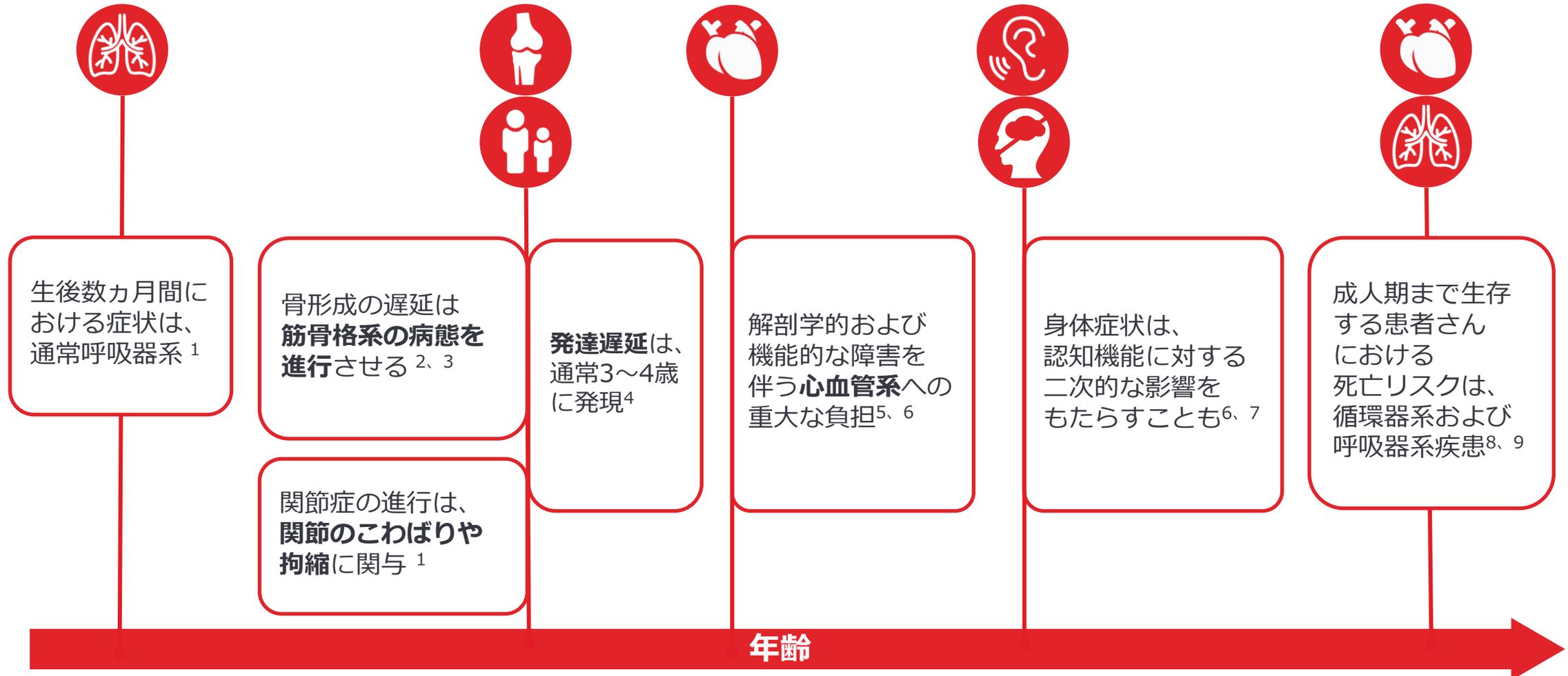
- 神経症状の有無<sup>1</sup>により、主に2つのタイプに区別される
- ハンター症候群の臨床症状は、男女差があまり存在しないと考えられる<sup>2-6</sup>

	 非神経障害性	臨床的特徴は明確に区別されない 	神経障害性 
 ハンター症候群における割合	3分の1 <sup>7</sup>		3分の2 <sup>7</sup>
 診断時の年齢	3.7-6.8歳 <sup>8</sup>		1.7-2.7歳 <sup>8</sup>
 兆候・症状	身体症状が主症状 <sup>9、10</sup> 通常2-4歳から発現 <sup>1</sup>		中枢神経症状および身体症状 <sup>1、11</sup> 症状の発現は一般的に非神経障害性よりも早い <sup>1</sup>
 予後	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 成人期まで生存することが一般的<sup>9、12</sup></li> <li>● 心疾患または呼吸器疾患による死亡は、20~30歳の間に起きることが多い                      (50~60歳代まで生存する場合もある)<sup>9、12</sup></li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>● 身体症状および神経症状の急速な進行<sup>9、12</sup></li> <li>● 10代での死亡（神経変性および心肺不全が多い）<sup>9、12</sup></li> </ul>

1. D'Avanzo F, et al. Int J Mol Sci 2020;21:E1258; 2. Manara R, et al. J Inherit Metab Dis 2010;33 Suppl 3:S67-72; 3. Tuschl K, et al. Pediatr Neurol 2005;32:270-2; 4. Reboun M, et al. Folia Biologica 2016;62:82-9; 5. Julien DC, et al. Front Immunol 2020;11:1000; 6. Zhang C, et al. BMC Med Genomics 2021;14:175 7. Hendriksz CJ, et al. Mol Genet Metab Rep 2015;5:103-6; 8. Guffon N et al. Orphanet J Rare Dis 2015;10:43; 9. Wraith JE, et al. Eur J Pediatr 2008;167:267-77; 10. Stapleton M, et al. Expert Opin Orphan Drugs 2017;5:295-307; 11. Young ID, et al. J Med Genet 1982;19:408-11; 12. Jones SA, et al. J Inherit Metab Dis 2009;32:534-43

# 非神経障害性ハンター症候群における疾患の進行

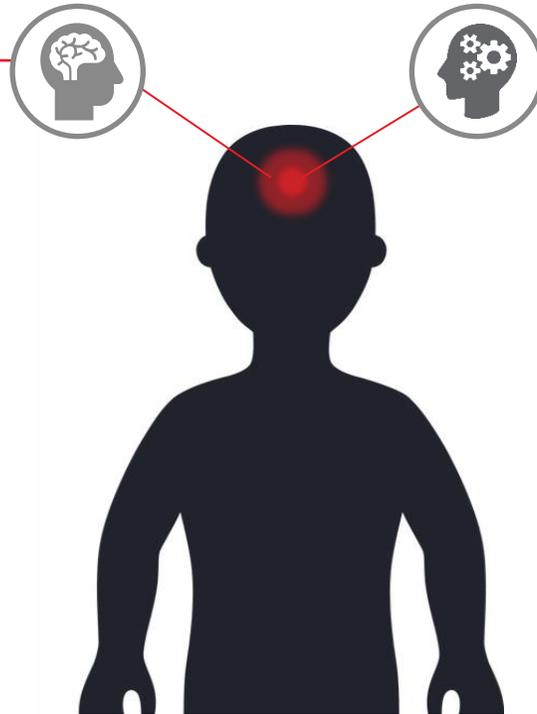
ハンター症候群の患者さんで最も多い死因は、呼吸器疾患（65%）および心疾患（16%）<sup>1</sup>



1. Giugliani R, et al. Genet Mol Biol 2014;37:315-29; 2. Simonaro CM, et al. Am J Pathol 2008;172:112-22; 3. Samet JD, et al. Radiology 2011;261:321-4; 4. Stapleton M, et al. Mol Genet Metab 2018;125:4-17; 5. Hinek A, Wilson SE. Am J Pathol 2000;156:925-38; 6. Al Sawaf S, et al. J Inherit Metab Dis 2008;31:473-80; 7. Muenzer J, et al. Pediatrics 2009;124:e1228-39; 8. Wraith JE, et al. Eur J Pediatr 2008;167:267-77; 9. Jones SA, et al. J Inherit Metab Dis 2009;32:534-43

## 神経障害性ハンター症候群の症状は、疾患負荷の高さと相関

- **神経症状**は、日常生活を制限<sup>2</sup>しQoLを損なう<sup>3、4</sup>ため、患者さんと介護者の**負担**となる<sup>1</sup>
- 以下のような症状：
  - 認知機能障害<sup>5-7</sup>
  - 発達遅延<sup>1、6</sup>
  - 発作<sup>5、6</sup>
  - 粗大・微細運動機能障害<sup>5、7</sup>
  - 水頭症<sup>5、6</sup>
  - 脊髄圧迫<sup>6、7</sup>
  - 難聴および重度の言語障害<sup>6、7</sup>
  - 手根管症候群<sup>5-7</sup>



- **行動障害**は、生後2年目より始まり、**重篤**で家庭生活に**深刻な影響**を及ぼす<sup>8</sup>
- 以下のような症状：
  - 多動、落ち着きのなさ、興奮性<sup>7、9、10</sup>
  - 攻撃性、頑固さ<sup>7、9</sup>
  - 噛みつき、噛み癖<sup>7、11</sup>
  - 衝動性、感覚探求<sup>10</sup>
  - 睡眠障害、注意持続時間の短縮<sup>10-12</sup>
  - 社会機能障害、情緒機能障害<sup>9、10</sup>

QoL：生活の質

1. Young ID, Harper PS. Dev Med Child Neurol 1983;25:481-9; 2. MPS Society. Available from: MPS II Booklet (fliphtml5.com) (Accessed May 2022); 3. Needham M, et al. J Genet Couns 2015;24:635-44; 4. Needham M, et al. J Genet Couns 2014;23:330-8; 5. Wraith JE, et al. Genet Med 2008;10:508-16; 6. Martin R, et al. Pediatrics 2008;121:e377-86; 7. Holt JB, et al. Pediatrics 2011;127:e1258-65; 8. Muenzer J, et al. Pediatrics 2009;123:19-29; 9. Young ID, Harper PS. Child Care Health Dev 1981;7:201-9; 10. Eisengart JB, et al. Mol Genet Metab Rep 2020;22:100549; 11. Holt J, et al. J Pediatr 2011;159:320-6.e2; 12. Escolar ML, et al. Mol Genet Metab 2017;122:35-40

# ハンター症候群患者さんを効果的にサポートしてゆくためには、 多角的なチーム医療体制が求められる



ハンター症候群の効果的なサポートにおけるポイントは、以下に関する医療従事者の認識向上：

- 初期の兆候および症状
  - 認知機能障害を評価およびモニタリングするためのツールや手法に関するガイドライン
- 
- ハンター症候群の症状は多様であり重症化する可能性があるため、多くの患者さんにおいて内科・外科を含めた集学的なチームによる医療サポートが必要<sup>1,2</sup>
  - 以下のような医療従事者による協力を要する：
    - 小児科医
    - 専門看護師
    - 耳鼻咽喉科医
    - 整形外科医
    - 眼科医
    - 心臓病専門医
    - 呼吸器科医
    - 麻酔科医
    - 神経内科医
    - 理学療法士
    - 作業療法士
    - 言語療法士
    - 心理学者
    - ソーシャルワーカー
    - 在宅医療コミュニティ
    - 歯科医療サービス
    - 行動療法士



# ハンター症候群診断における現在の標準的な臨床検査の流れ



臨床的に疾患を疑った時点以降

ハンター症候群を疑う場合、生化学的および/または遺伝子解析による確定診断が推奨される

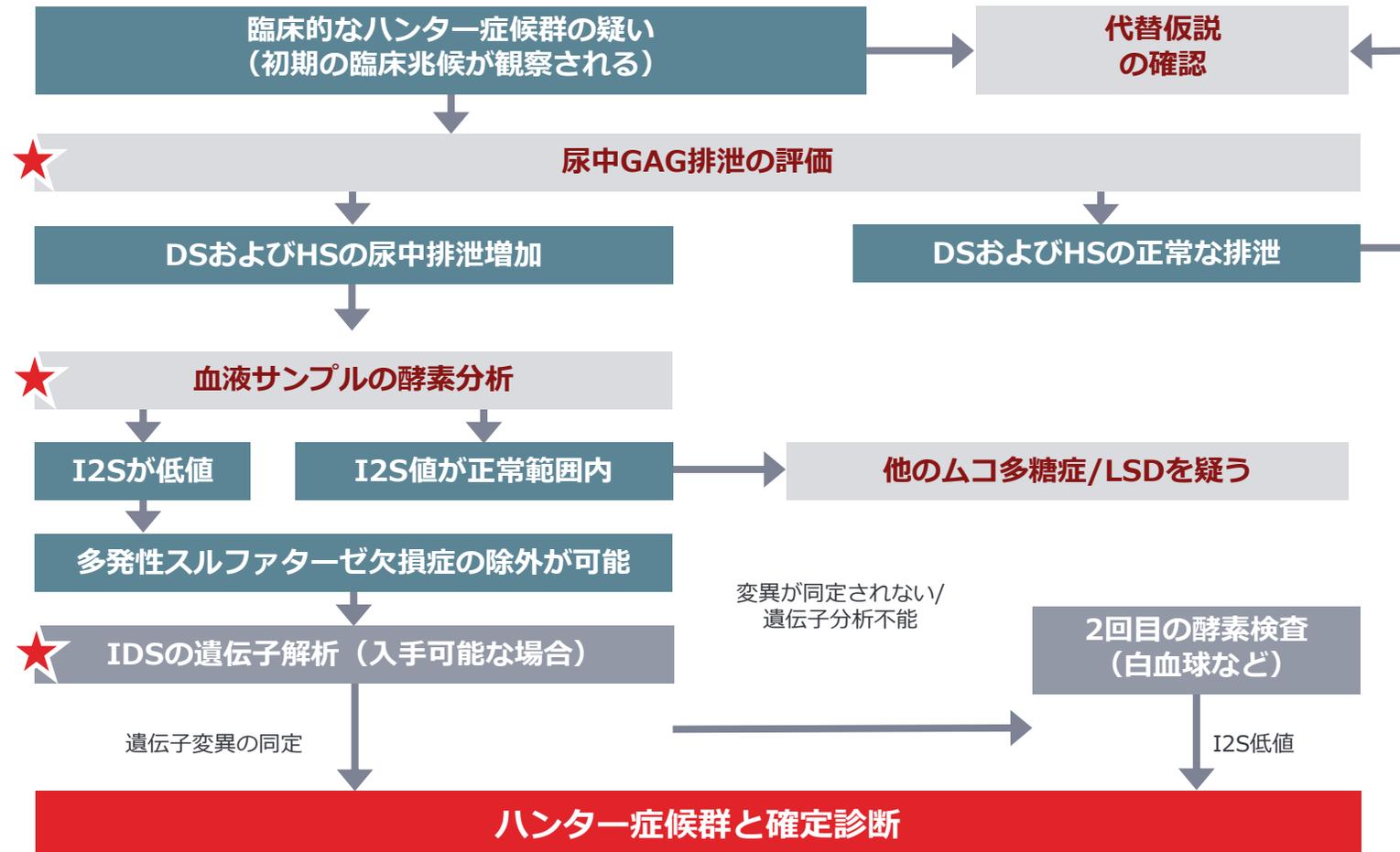


Figure adapted from Scarpa M, et al. 20111

赤い星は、確定診断に必要なハンター症候群の確認検査の3つの主要なカテゴリー。

DS : デルマトン硫酸、GAG : グリコサミノグリカン、HS : ヘパラン硫酸、I2S : イズロン酸-2-スルファターゼ、IDS : イズロン酸-2-スルファターゼ遺伝子、LSD : ライソゾーム病

1. Scarpa M, et al. Orphanet J Rare Dis 2011;6:72; 2. Neufeld EF, Muenzer J. The Mucopolysaccharidoses. In: The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 8th ed. McGraw Hill; 2001:3421-52; 3. Martin R, et al. Pediatrics 2008;121:e377-86

# ハンター症候群の早期診断は困難であり、アンメット・ニーズ



新たな治療法が期待されるなか、最善の治療を行うためには早期発見が不可欠<sup>3、7、8、10</sup>  
早期診断のためのポイント：超初期の症状やハンター症候群を示唆するあらゆる症状を見逃さないこと<sup>2、11</sup>



## ハンター症候群の 診断は困難



- 患者さんは通常、**出生時は明らかな症状がない**
- 初期の症状と兆候は**不均一で非特異的**<sup>1、3</sup>
- 多くの症状は、**一般的な小児期の疾患症状と共通**<sup>2</sup>



- 家族歴が認識されていない場合、**発症から診断までに遅れ**<sup>1</sup>
- 多くの患者さんは、**約2-4.5年の診断の遅れ**を経験<sup>4-6</sup>
- 早期治療、合併症の予測、保因者の特定、家族の遺伝カウンセリングのためには、**早期診断が重要**<sup>3、7-9</sup>



新生児スクリーニングプログラムの実施は、早期診断と早期治療へのアクセスに貢献すると考えられる<sup>7、9、12-14</sup>

ERT：酵素補充療法（Enzyme Replacement Therapy）

1. Scarpa M, et al. Orphanet J Rare Dis 2011;6:72; 2. Burton BK, Giugliani R. Eur J Pediatr 2012;171:631-9; 3. Giugliani R, et al. Exp Opin Orph Drug 2015;3:141-50; 4. Mengel E, et al. PLoS ONE 2020;15:e0244279; 5. Guffon N, et al. Orphanet J Rare Dis 2015;10:43; 6. Clarke L, et al. J Inborn Error Metab Screen 2018;6:1-12; 7. Kubaski F, et al. Diagnostics 2020;10:17; 8. Giugliani R, et al. Genet Mol Biol 2014;37:315-29; 9. Burton BK, et al. Int J Neonatal Screen 2020;6:73; 10. D'Avanzo F, et al. Int J Mol Sci 2020;21:1258; 11. Wraith JE, et al. Genet Med 2008;10:508-16; 12. Burton BK, et al. J Pediatr 2019;214:165-7; 13. Chien Y-H, et al. Orphanet J Rare Dis 2020;15:38; 14. Scott CR, et al. J Pediatr 2020;216:204-7

ERTおよびHSCTは非神経障害性ハンター症候群の治療に用いられるが、全般的な症状のケアには支持療法が必要  
日本では、神経症状への効果も期待されるPabinafusp alfaが登場

現在の治療法は「cross-correction」の原則に基づいている：

産生または補充されたライソゾーム酵素を周りの細胞が取り込むことで、蓄積したGAGを分解するメカニズム<sup>1</sup>

## ERT

- 酵素補充療法であるIdursulfase静注製剤の定期的な投与は、**身体症状の治療における標準療法**<sup>1,2</sup>
  - 承認済の治療薬：Elaprase (idursulfase)、Hunterase (idursulfase beta)など
- 一般的に尿中GAG濃度および肝臓/脾臓体積を低下させるが、それ以外の長期的な効果に関するエビデンスはあまり明確ではない<sup>3</sup>

elaprase  
(idursulfase)

## HSCT

- 体内で機能する酵素の供給源となるドナー由来の血液幹細胞を移植する単回の外科的治療<sup>2</sup>
- 以前は他のムコ多糖症の治療に用いられていたが、Ⅱ型（ハンター症候群）に対しては1980年代に適用開始<sup>3</sup>
- 症例数が限定的であり、臨床上のメリットも少ない<sup>1</sup>
- 合併症や死亡につながるリスクとなる可能性<sup>1</sup>

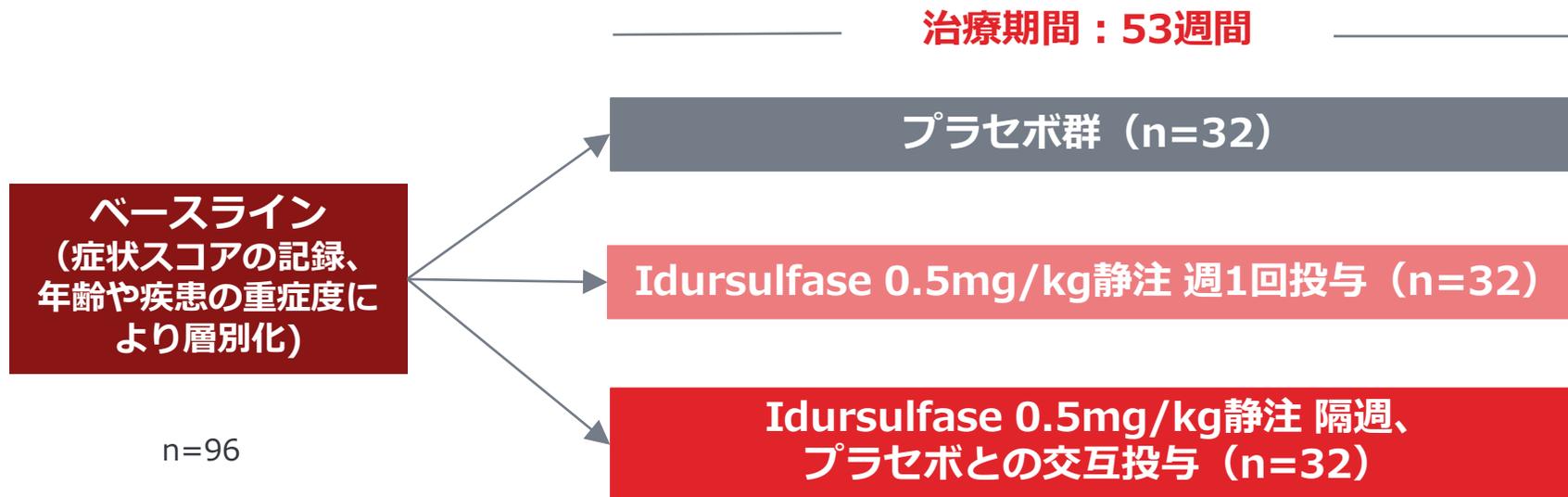
## 新規治療薬

- IZCARGO®** (pabinafusp alfa) は日本で使用可能（2022年9月時点）な遺伝子組換えイズロン酸-2-スルファターゼ治療酵素製剤
- 治療薬の血液脳関門通過を可能**とするJ-Brain Cargo®（JCRファーマ）技術により開発
- 身体症状のみならず、アンメット・ニーズであった中枢神経症状に対する効果も期待される
- 現在、グローバル臨床第3相試験が進行中

# TKT024試験：臨床第2/3相試験における試験デザイン



elaprase  
(idursulfase)



- 二重盲検プラセボ対照多施設共同試験<sup>1</sup>
- 層別化を行った後、3群のいずれかに無作為化<sup>1</sup>
- 各治療は3時間の点滴静注により投与<sup>1</sup>

## <有効性に関する主要評価項目<sup>1</sup>>

ベースラインから試験終了まで以下2項目からなる複合スコア<sup>2</sup>の変化量を、idursulfase週1回投与群とプラセボ群で比較

- 呼吸機能（予測FVC%）
- 運動機能能力（6MWT）

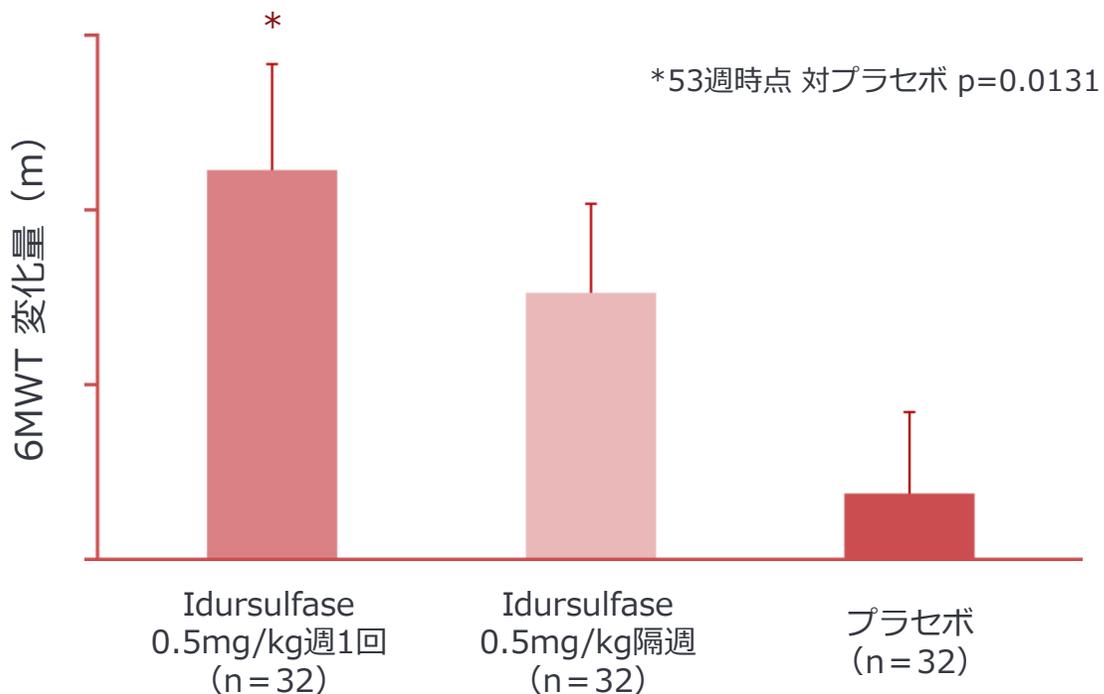
FVC：努力性肺活量、6MWT：6分間歩行試験

# TKT024試験の結果：Idursulfaseは投与53週時点で、 主要評価項目である複合スコアをプラセボと比較し有意に改善

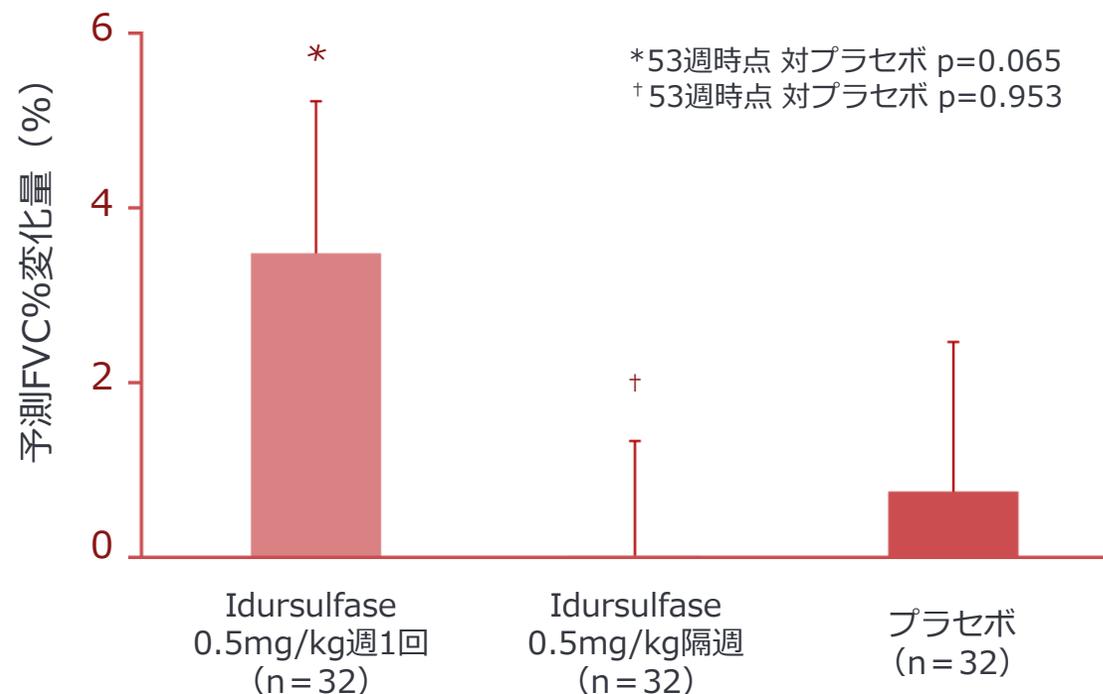


elaprase  
(idursulfase)

### 身体機能能力（6分間歩行試験）



### 呼吸機能



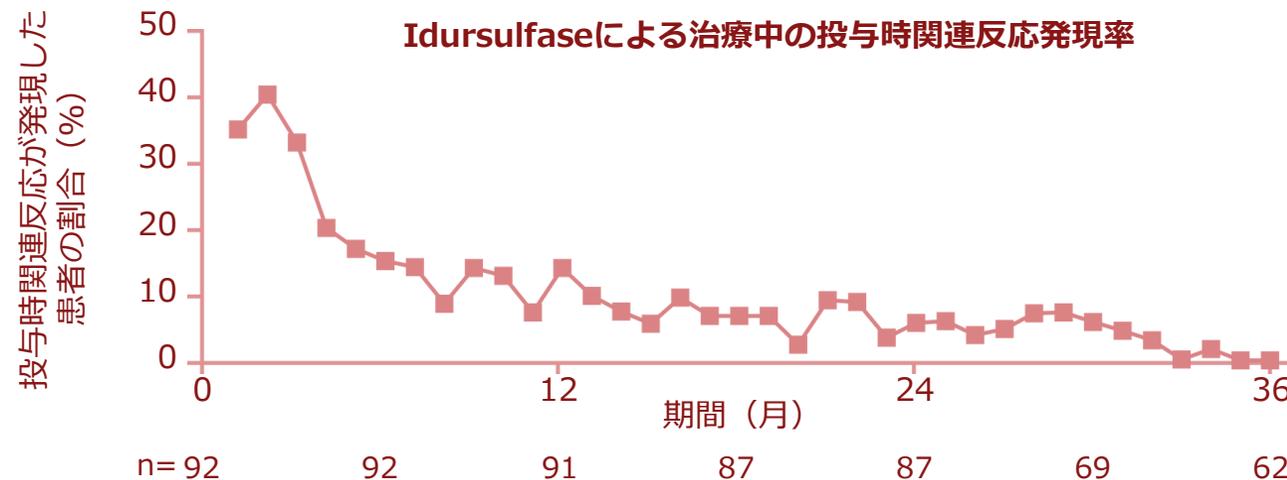
Idursulfaseの推奨投与方法は、静脈注射として体重1kg当たり0.5mgを週1回投与  
データは平均値+SEMで表記  
試験終了時における調整済み平均変化量とプラセボとの比較のための共分散分析  
6MWT：6分間歩行試験、FVC：努力性肺活量、SEM：平均値の標準誤差

# TKT024試験の結果：Idursulfaseの安全性プロファイル



**elaprase**  
(idursulfase)

- 59.6%の患者で、1件以上の治療薬との因果関係が否定できない有害事象が認められた
- 28.7%の患者で、1件以上の重篤または生命を脅かす有害事象が認められた
  - 菌血症 (n=2)、慢性中耳炎 (n=2)、手根管症候群 (n=6)、睡眠時無呼吸 (n=2)、腹部絞扼ヘルニア (n=2)、閉塞性気道障害 (n=2、うち1例は生命を脅かす有害事象)
- 53.2%の患者で、少なくとも1件の投与時関連反応 (IRR : Infusion-Related Reaction) が発現
  - 最も頻度の高かった投与時関連反応は、頭痛 (16.0%)、蕁麻疹 (11.7%) および発熱 (8.5%)
  - 治療の継続に伴い、投与時関連反応の発現率は減少



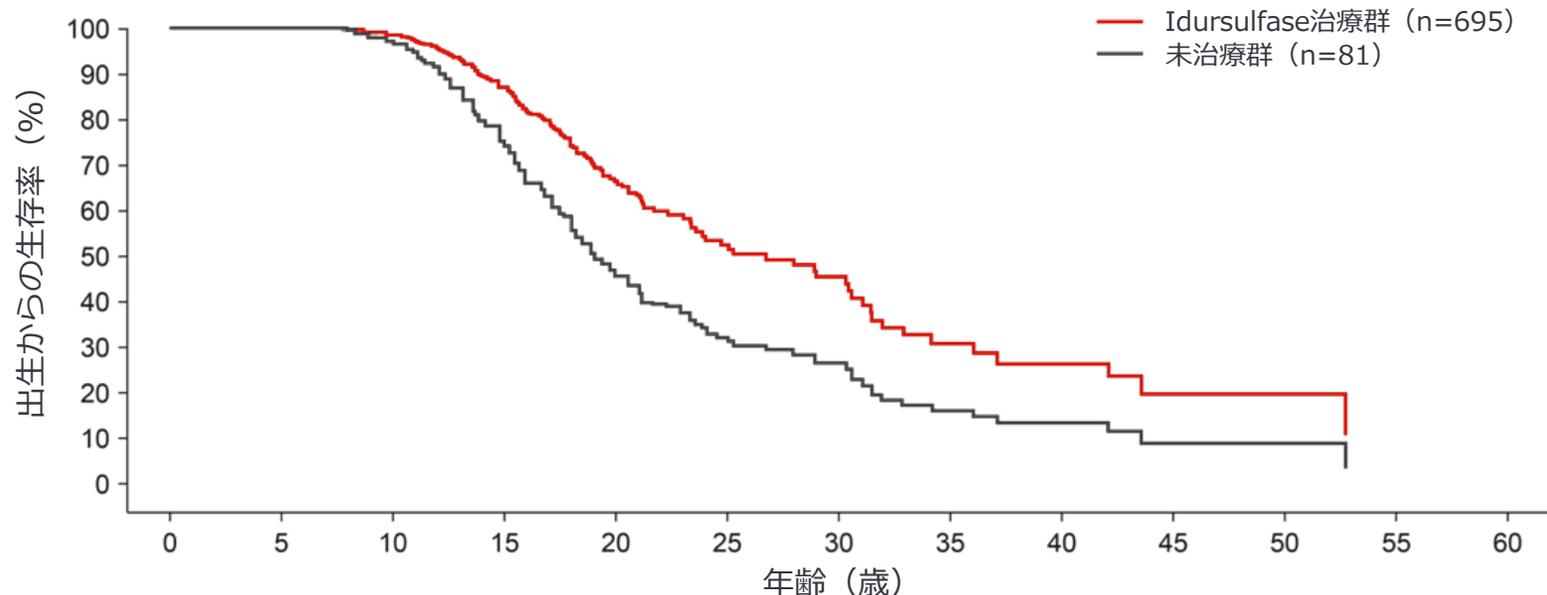
# ハンター症候群患者さんの生存率：未治療と既治療の比較



elaprase  
(idursulfase)

Idursulfaseによる治療は、ハンター症候群患者さんの生存率を改善する可能性

- Kaplan-Meier推定値に基づく生存期間中央値（95%信頼区間）は、既治療群で33.0年（30.4、38.4）および未治療群で21.2年（16.1、31.5）であった
- Cox回帰モデリング（下図）では、Idursulfase静注による治療を受けた患者群の死亡リスクは、未治療群と比較し54%低かった（ハザード比0.46、95%信頼区間：0.29、0.72）



HOS : Hunter Outcome Survey – Shire社（現・武田薬品）スポンサーの多施設共同国際観察研究

# まとめ：ハンター症候群（ムコ多糖症Ⅱ型）



ハンター症候群は、イズロン酸-2-スルファターゼ（I2S）の欠損または欠如によりグリコサミノグリカン（GAG）の蓄積をもたらすX連鎖遺伝性疾患



ハンター症候群の特徴は、多臓器にわたる障害と症状  
神経障害性ハンター症候群は、中枢神経系の症状を呈する



ハンター症候群の早期診断は困難であり、アンメット・ニーズ



酵素補充療法（ERT）は、非神経障害性ハンター症候群の標準治療であり、Idursulfaseは身体症状に効果を示し、予後を11.8年間改善する<sup>1</sup>

# 本日のまとめ：ライソゾーム病



ライソゾーム病は、ライソゾーム酵素の異常により発症する代謝性疾患。  
分解されなかった物質（基質）の蓄積を特徴とし、  
ライソゾームの機能不全および様々な病態を引き起こす<sup>1</sup>

- ライソゾーム病は、どの酵素が影響を受けるかによって病因が異なり<sup>2</sup>、関与する基質によって分類される
- 全ライソゾーム病の累積罹患率は、出生児7,000人に1人の報告<sup>2</sup>
- ライソゾーム病の典型的な臨床症状は、肝脾腫、肺および心臓の異常、骨の異常、認知機能障害、難聴、失明、運動障害など<sup>2</sup>
  - ライソゾーム病の3分の2は神経学的な症状を呈する<sup>2</sup>

	ゴーシェ病	ファブリー病	ハンター症候群 (ムコ多糖症Ⅱ型)
関与する酵素 (原因)	グルコセレブロシダーゼ (GCase)	α-ガラクトシダーゼA (GLA)	イズロン酸-2-スルファターゼ (I2S)
現在の標準治療	酵素補充療法 (ERT) 基質合成抑制療法 (SRT)	酵素補充療法 (ERT) シャペロン療法	酵素補充療法 (ERT) 造血幹細胞移植



ライソゾーム酵素を  
生み出す遺伝子に  
変異があると

異常のある酵素を  
生み出し  
特定の高分子を  
分解できない

未分解の物質を  
ライソゾームに蓄積  
させ機能不全を  
引き起こす<sup>1-3</sup>

## 本日のトピック

1. ライソゾーム病の概要	鈴木 玄 MD、PhD、FAHA ジャパン メディカル オフィス 希少疾患メディカル エキスパート
2. ゴーシェ病	鈴木 玄 MD、PhD、FAHA ジャパン メディカル オフィス 希少疾患メディカル エキスパート
3. ファブリー病	岩城 相憲 MD ジャパン メディカル オフィス 希少疾患メディカルフランチャイズ、メディカル ユニット ヘッド
4. ハンター症候群（ムコ多糖症Ⅱ型）	岩城 相憲 MD ジャパン メディカル オフィス 希少疾患メディカルフランチャイズ、メディカル ユニット ヘッド
5. 質疑応答	Q&Aパネリスト

## Q&Aパネリスト

鈴木 玄

MD、PhD、FAHA  
ジャパン メディカル オフィス、  
希少疾患メディカル エキスパート

岩城 相憲

MD  
ジャパン メディカル オフィス、  
希少疾患メディカルフランチャイズ、  
メディカル ユニット ヘッド

吉本 幸子

MD  
ジャパン メディカル オフィス、  
希少疾患メディカルフランチャイズ、  
ヘッド

河村 栄美子

MD、PhD  
マーケットプロダクト  
ディベロプメント、  
ジャパンサイト ヘッド

塩谷 和昭

領域戦略ユニット  
(希少遺伝性疾患・血液疾患)  
ヘッド



**Better Health, Brighter Future**