

ワーキンググループ検討結果報告書

平成 18 年 4 月 27 日

医薬品名	アルグルコシダーゼ アルファ (欧州での販売名: Myozyme)
概要	酵素製剤 (注射剤) (H18.2.10 に希少疾病用医薬品に指定)
対象疾病	糖原病Ⅱ型 (ポンペ病)
外国承認状況	EU (糖原病Ⅱ型)
<p>[対象疾病について]</p> <p>糖原病Ⅱ型 (ポンペ病) は、酸性α-グルコシダーゼ (GAA) の先天的な欠損で、ライソゾーム内のグリコーゲン分解が阻害され、グリコーゲンが過剰に蓄積し、細胞・組織の機能障害が惹起される致命的な希少遺伝病である。海外での発症率は 1 例/40,000-50,000 出生程度、また衛藤らによる厚労特定疾患対策研究事業の平成 14 年 2 月の疫学調査(回答施設 259 施設、回答率 29.8%)によると、29 例の患者が報告されている。その障害は、心筋、呼吸筋および骨格筋で顕著であり、全身のミオパチー、呼吸不全、心不全を呈する。ポンペ病の発症年齢および病態の進行の程度はさまざま、典型的乳児型、非典型的乳児型、小児型、成人型などのサブタイプに分類されるが、相互の重複も多い (The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease 8 ed. 3390-3420, 2004)。典型的乳児型は、生後 12 か月までに症状が出現し、心筋および骨格筋の筋力低下が急速に進行し、心不全・呼吸不全により、ほとんどの患者が生後 1 年以内に死亡する。その他、発症年齢が遅く、症状の進行が緩徐な症例もある。現在のところ、本剤以外に有効な治療法はなく対症的に治療されているが、実質的な効果は期待できない。</p> <p>[本剤の医療上の有用性について]</p> <p>本剤は遺伝子組換え技術により作られたヒト型酸性α-グルコシダーゼ (rhGAA) である。本剤により、ライソゾーム内に GAA が供給され、ライソゾーム機能が回復し、症状を改善する。</p> <p>臨床試験は、米国と EU で同時に行われ、本年 3 月に EU で承認された。乳児型に対する治療の比較対照は、本剤の投与を受けていない 168 症例のコホート研究 (AGLU-004-00) の症例から選択された。ピボタル試験 (AGLU01602) は、初回投与時が生後 6 ヶ月以下の 18 例に対する無作為化多施設オープンⅡ/Ⅲ相 PK/PD 試験で、9 例に 20mg/kg、他の 9 例には 40mg/kg 相当量を隔週で 52 週投与され、ヒストリカル対照群 42 症例と比較された。生後 18 か月時の対照群での生存率は 1 例/42 例であったのに対し、本剤投与群の生存率は 100%であった。また、侵襲的な人工呼吸補助なしの生存率は、18 か月時で 83.3% (20mg/kg 投与群で 88.9%、40mg/kg 投与群で 77.8%) であった。治療開始後 52 週における治療群の生存率は、無治療のヒストリカル対照群に比べて延長していた。</p> <p>多施設オープン第Ⅱ相 PK/PD 試験 (AGLU01702) は、発症時 12 か月以下で、初回投与時月齢が 6 から 36 か月の非典型的乳児型を主とした 21 例を対象としたもので、20mg/kg の隔週投与が行われた。投与開始 52 週後の生存率は 73%で、ヒストリカル対照群 86 例の生存率は 37%であった。87%の症例で左室心筋容量の低下が認められるなど、心筋機能の改善も認められた。成長の改善/維持も多くの患者で認められ、40%の患者では、運動機能の改善も認められた。EMEA (欧州医薬</p>	

品庁)の報告書によると、乳児型ポンペ病に対する本剤の有効性は明らかであるが、より遅発の症例に対する有効性のデータは限られており、ジェンザイム社は無作為化プラセボ対照二重盲検試験等を実施するとしている。

安全性についての評価は、2005年3月までに登録された61例について行われた。大半の患者で、1件以上の有害事象が出現したが、ほとんどは本剤と関連がないと判定された。本剤と関連があると判定された有害事象の多くは軽症から中等症で、82%は投与に関連した反応とみなされた。投与中に9例が死亡したが、本剤との関連はなしと判定された。また、有害事象により治療を中止した患者はなかった。最も頻度の高い有害事象は発熱であるが、そのうち本剤との関連性があると判断されたものは静注投与時の発熱で、一過性であった。静注投与時あるいはその直後におきる皮膚の発赤、蕁麻疹、発熱、発疹等は **Infusion associated reactions**

(IARs) と呼ばれ、AGLU01602/01702の39症例中18症例におきるなど、高頻度であるが、投与スピードの減速や中断により対応可能であり、IARsにより投与量の減少や中止が必要な症例はなかった。重篤な有害事象としては、呼吸不全(9例、23件)、肺炎(7例、9件)、カテーテル関連の感染(7例、9件)、呼吸窮迫(7例、9件)、発熱(5例、6件)、嚥下性肺炎(4例、15件)、細気管支炎(4例、5件)、酸素飽和度低下(4例、4件)があった。これらのうち70%は軽度から中等度で、重度の有害事象15例62件は本剤との因果関係はないと判定された。

GAAに対する抗体(anti-rhGAA)は、本剤投与開始後3か月以内にほとんどの症例で認められた。中和抗体の出現(2例)や免疫複合体形成による腎障害発生の報告(1例、製造法が異なる)もあり、十分なモニタリングが必要と考えられる。

乳児型ポンペ病日本人患者のうち1名は、英国でのAGLU01702の臨床試験に参加し、帰国後もコンパッショネートユースとして本剤の投与を継続的に受けている。

[検討結果]

本剤は、これまで有効な治療法の無かったポンペ病の進行を抑制できる唯一の治療法である。安全性は比較的高く、その効果は生命予後を大きく改善するのみならず、心筋機能/運動機能の改善等にも効果がある。人工呼吸器装着が不要になることにより、生活の質にも劇的な改善をもたらす。このように臨床的重要性のきわめて高い希少疾病用医薬品であることを踏まえ、日本人患者のデータを含む欧米での臨床試験データをもって申請を認め、承認後は長期にわたる製造販売後調査などで可能な限り国内情報を収集することが望ましいと考える。本疾患は重篤であるのみならず、早期の治療開始が予後を大きく左右するため、迅速な審査による早期の承認を期待する。また、製薬企業に対しては、人道的倫理的見地から、本剤の審査期間中、国内患者に対する本剤のコンパッショネートユース的な供給を希望したい。さらに、治療にあたる医師においては、関連学会等で研究班を組織し、本剤の治療経過を科学的に分析し学術誌等に報告することが望ましいと考える。