

ファブリー病に対する酵素補充療法の現状と今後の展望

大橋 十也^{1)2)*}

要旨：ファブリー病はαガラクトシダーゼAの欠損によりグロボトリアオシルセラミドなど糖脂質が、全身の様々な細胞、組織に沈着し、非常に多彩な症状を呈する疾患である。小児期には手足の痛み、発汗障害、被角血管腫、などの症状が出現し、大人になると腎障害、心障害、脳血管障害などの症状が出現する。以前は、対症療法しか出来なかったが、2000年初めより欠損する酵素を補充する治療法が臨床試験を経て、承認された。現時点で二つの製剤が承認されている。承認後、10年以上を経て、長期の安全性有効性を示すデータが発表された。また今年の8月には酵素を安定化させる薬理的シャペロンも承認され、新しいコンセプトに基づく経口薬として注目を浴びている。

(臨床神経 2019;59:335-338)

Key words：ファブリー病、酵素補充療法、アガルシダーゼ・アルファ、アガルシダーゼ・ベータ、薬理的シャペロン

はじめに

ファブリー病 (FD) はαガラクトシダーゼA (GLA) が欠損し、グロボトリアオシルセラミド (GL3) を始めとする糖脂質が、腎臓、心臓、血管、神経、汗腺などに蓄積し様々な臨床症状を呈する疾患である。GLAはX染色体に存在するためFDはX連鎖性の遺伝形式で遺伝する。

1998年にドイツのJohann Fabry博士、イギリスのWilliam Anderson博士により同時期に初めて報告された。

臨床症状

臨床症状は、非常に多岐に渡る (Table 1)。小児期は皮膚の被角血管腫、低汗症、末梢神経障害として四肢疼痛、先端感覚異常 (acroparaesthesia) などがある。目では角膜混濁が比較的頻度も高く、FDに特異度の高い症状として知られている。また結膜の血管の拡張などもある。これらの症状は視力に影響しないと言われている。大人になると心臓、腎臓、中枢神経障害などを呈する。本症はX連鎖性劣性の遺伝性疾患であるが、多くの場合ヘテロ接合でも症状が出る。Fig. 1A, Bは本学小児科の小林が纏めた本邦の男性女性の臨床症状の累積発症頻度である¹⁾。例えば左室肥大は男女でその累積発症頻度に差があるものの女性でもかなり発症しているのがわかる (Fig. 1A)。腎障害に関しては (Fig. 1B)、これも蛋白尿を

Table 1 ファブリー病の臨床症状.

・ 皮膚	・ 心臓
・ 被角血管腫	・ 心肥大
・ 低汗症	・ 心不全
・ 末梢神経	・ 虚血性心疾患
・ 四肢疼痛	・ 弁膜症 (弁の変形)
・ 先端感覚異常	・ 不整脈
・ 消化器	・ 刺激伝導障害
・ 下痢, 吐き気	・ 腎臓
・ 目	・ タンパク尿
・ 角膜混濁	・ 腎機能不全, 腎不全
・ 網膜中心動脈閉塞症	・ 中枢神経系
・ 結膜血管拡張	・ TIA
・ 耳	・ 脳梗塞
・ 耳鳴り	
・ 難聴	
・ 突発性難聴様の発作	

呈するのは女性でも相当数いるが、透析まで至る例は女性では少ない。

治療

FDの治療は大きくわけて対症療法と根本治療に分けられ

*Corresponding author: 東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター遺伝子治療研究部 [〒105-8461 東京都港区西新橋3-25-8]

¹⁾ 東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター遺伝子治療研究部

²⁾ 東京慈恵会医科大学小児科

(Received November 1, 2018; Accepted April 2, 2019; Published online in J-STAGE on May 29, 2019)

doi: 10.5692/clinicalneurolog.cn-001246

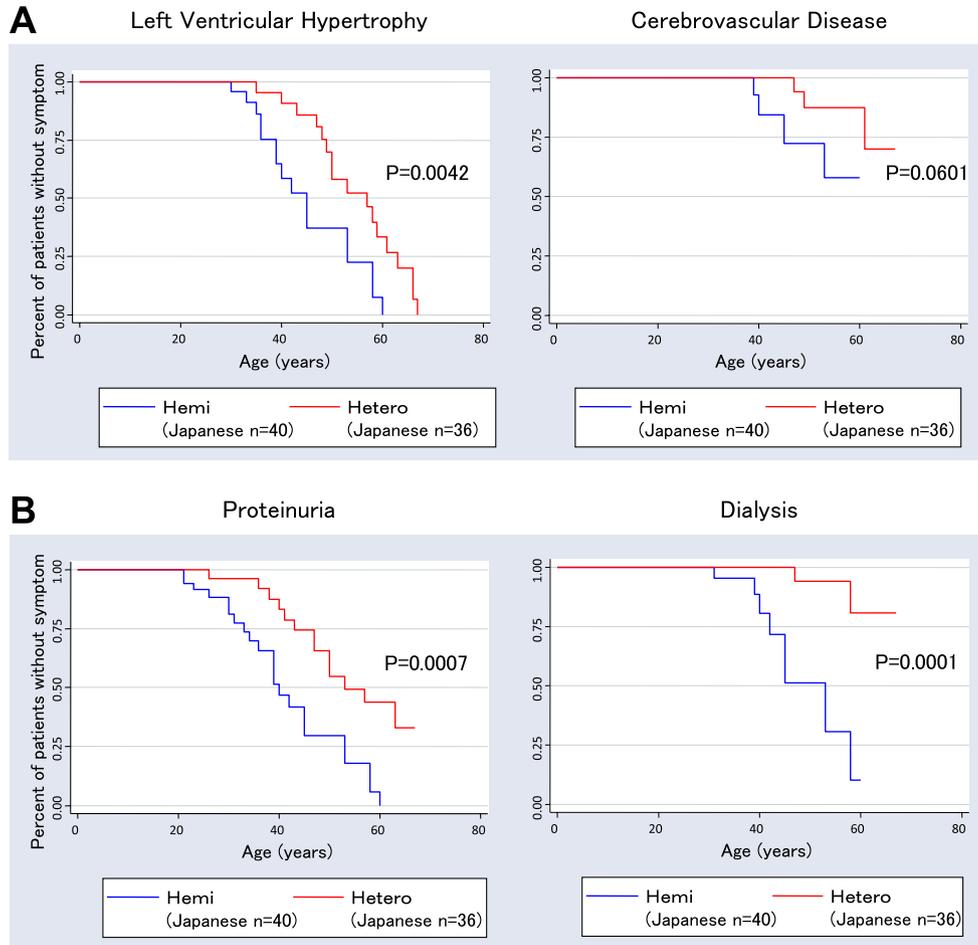


Fig. 1 本邦におけるファブリー病 hemi, hetero 接合の臨床症状.

LVH: Interventricular Septum \geq 12 mm, Posterior Wall of Left Ventricle \geq 10 mm.

文献 1. より許可を得て転載

る (Table 2). 対症療法は他の疾患に起因する場合と変りない. 根本治療は現時点では酵素補充療法そして, 本稿を執筆時点では新規に薬理学的シャペロンが承認された.

酵素補充療法

酵素補充療法には agalsidase alfa (リプレガル[®]以降 alfa) と agalsidase beta (ファブラザイム[®]以降 beta) がある. 前者はヒト細胞で gene activation という方法で作成され, 後者はチャイニーズハムスターの卵巣細胞にヒト GLA の cDNA を導入して, それぞれ作成された. 両者の治療上の違いは, その投与量であり alfa は 0.2 mg/kg を beta は 1 mg/kg を隔週で静脈内投与をする. 承認に向けての第 3 相試験は alfa の場合は痛みの改善を主要評価項目にした RCT (Randomized Controlled Trial) が行われた²⁾. 対象は 18 歳以上の男性ファブリー病患者で無作為に実薬群と偽薬群に分けられ, 6 ヶ月間, 薬の投与を受けた. 結果として実薬群では偽薬群に比して有意に痛みが改善していた. この結果は 2001 年の JAMA 誌に発表さ

れた. 一方 beta も第 3 相試験は RCT であり, 主要評価項目は腎病理の改善であった³⁾. 投与 6 ヶ月後に評価した病理所見は腎間質毛細血管の血管内皮細胞より蓄積物質の軽減の度合いであった. これも実薬は偽薬に比べて優位に腎臓の蓄積物質を減少させた. この結果は 2001 年の New England Journal of Medicine 誌に発表された. ただ beta の場合は病理が主要評価項目であったため, どれくらい clinical benefit があるか不明であったため, 第 4 相の主要評価項目を臨床的な症状においた試験が行われた⁴⁾. 対象は中等度の腎疾患が既にある患者さんであり, 実薬 2 に対して偽薬 1 の割合で無作為に割り付けられた. 様々に定義された臨床イベントを起こすまでの時間が評価され, 実薬が偽薬にくらべて病理ばかりではなくて臨床的有益性があることが示された. 両薬剤とも日本人を対象にした試験もブリッジングスタディーという形で非常によく似たプロトコルで行われた. 結果は本邦の試験も既報と同様の結果であった⁵⁾.

以上により本邦でも alfa は 2006 年に, beta は 2004 年に承認された.

Table 2 Fabry 病の治療.

・ 対象療法
・ 心症状
・ 左室拡張機能障害：β 遮断薬, Ca 拮抗剤
・ 左室収縮機能障害：ACE, ARB, β 遮断薬, 利尿薬
・ 徐脈性不整脈：ペースメーカー
・ 心房細動：抗凝固薬, 抗不整脈薬
・ 虚血性心疾患：バイパス
・ 腎症状
・ ARB, ACE, 透析, 腎移植
・ 疼痛
・ カルバマゼピン, ギャバペンチン, フェニトイン
・ 脳血管障害
・ 抗血小板薬
・ 耳症状
・ 急性感音難聴：ステロイド
・ 根本治療
・ 酵素補充療法
・ Agalsidase alfa (リプレガル)
・ Agalsidase beta (ファブラザイム)
・ 薬理的シャペロン

酵素補充療法のその後

既に本邦で発売されてから、10年以上が経過し現時点では約700名くらいの患者さんが本邦で治療されている。2製剤の効果の比較を前向きに見た試験が発表された。CFDI (Canadian Fabry disease initiative) という試験である⁶⁾。これは両製剤を head to head に比較してイベントの発症を5年間で比較検討したものである。解析結果としては両製剤のイベントの累積発症率は有意な差が認められなかったと結論している。ただ累積投与量が多い程、腎病理の改善が良いという報告もある⁷⁾。

また長期予後を報告した論文もある。一つは FOS (Fabry outcome survey) という alfa で治療を受けている患者を中心としたレジストリーの解析である。治療群と未治療群の比較であり、未治療群データは以前に発表されている自然歴調査の結果を使用している⁸⁾。比較した項目は死亡率、様々なイベント発症率、腎機能障害の進行、心機能の変化、イベント発症率までの期間などである。結果としては男性およびベースライン時に eGFR が 60 未満の患者において腎障害の進行を遅らせた。ベースライン時に LVH のある患者で左室肥大の進行を遅らせた、あるいは維持した。イベントのリスクは治療を受けた患者で減少し生存率が延長した。結論として alfa の治療は、腎機能の低下を遅らせ、心筋症の進行を遅らせあるいは維持させ、イベント発症と死亡を遅らせたとしている。特に生命予後の改善は顕著であり 50% 生存年齢は、alfa 治療男性群が 77.5 歳、未治療男性群が 60 歳であり、生命予後を改善することが示唆されたと結論している。

もう一つは Fabry registry と言う、beta で治療を受けた患者

さんを中心としたレジストリーの解析結果であり、10年間に及ぶ治療効果を検討している⁹⁾。これは未治療群との比較ではないものの 94% の患者は 10 年間生存しており、81% の患者は 10 年間重度の臨床イベントを経験していなかった。またベースラインで腎機能障害が軽度な例では eGFR の低下が緩徐で、40 歳未満で開始した例では左室後壁厚、心室中隔厚の有意な肥大が認められず、早期、かつより軽症の時の治療開始が重要と言えた。

薬理的シャペロン

薬理的シャペロンとは変異を起こした酵素に結合し、酵素が正しく立体構造をとる事が出来るようにし小胞体での分解を逃れさせるという理論に基づき小児科医である鈴木義之博士によって考案された治療法である。

1999 年に GLA の阻害剤である 1-deoxy-galactonojirimycin (DGJ) (ミガラスタット) がその候補薬として注目を浴びた¹⁰⁾。これは Q279 や R301Q などの変異をもつ GLA の酵素活性を上昇させ、また R301Q 変異をもつファブリー病モデルマウスに経口投与すると心、腎、脾臓などの GLA 活性が上昇する事が示された¹¹⁾。この結果により本格的にファブリー病に対する薬理的シャペロンの薬事開発が行われた。

二つの RCT が行われた¹²⁾。薬理的シャペロンには、効果のある変異と効果のない変異があるが、ヒトの胎生腎の細胞である 293 細胞に遺伝子変異をもった GLA を発現させて DGJ を加える事により 1.2 倍以上の活性の上昇があり、かつ正常の GLA を発現させた場合の 3% 以上の活性があることが「効果のある変異」(アメンابل amenable) と定義して、この変異をもつファブリー病患者を組み入れた。その他の組み入れ基準は 16~74 歳、酵素補充療法を全く受けていないか、もしくは 6 ヶ月以上酵素補充を受けていない、eGFR が 30 ml/h/1.73 m² 以上であること、尿の GL3 が正常上限の 4 倍以上あることなどである。ミガラスタット群とプラセボ群に無作為に割り付けられた。最終的には 32 例が本試験に入っている。ミガラスタットは 150 mg を隔日 6 ヶ月投与した。6 ヶ月以降は全てミガラスタット群になり 12 ヶ月まで観察している。主要評価項目は腎間質毛細血管での病理学的スコア (封入体の数) であり副次的評価項目は尿中の GL3、腎機能、24 時間の蛋白尿、そして安全性であった。ミガラスタットに割り付けられた群では有意に封入体の数が減少し、その後も 12 ヶ月まではそれを維持していた。プラセボ群では最初の 6 ヶ月は封入体の数は上昇し 6 ヶ月の時点でミガラスタットに切り替えて以降減少している。つまりミガラスタットは腎間質毛細血管の GL3 蓄積による封入体の数を減らしている事がわかる。

次に証明すべきは現行の治療に対して非劣性である。これは酵素補充療法に対する非劣性試験として行われた¹³⁾。この研究は酵素補充療法からのスイッチである。酵素補充療法を受けていた 57 例のミガラスタットに反応性のある患者さんが 1.5 : 1 の割合で無作為にミガラスタット群、酵素群に割り付

けられた。観察期間は18ヶ月である。この治験には日本人症例も組み入れられた。結果として主要評価項目である $eGFR_{CKI-EPI}$ 、 $mGFR_{Iohexol}$ 、 $eGFR_{MDRD}$ 全てミグlustatと酵素補充療法では差がなかった。

以上より、2018年3月23日に本邦でも承認され、同年5月22日に薬価収載された。現在、EU、スイス、カナダ、イスラエル、オーストラリアにて承認されている。

ファブリー病では遺伝子治療、基質合成阻害療法などの開発も進んでおり、今後どのような治療法をどのような患者さんに使用すべきかが重要な課題となる事が予測される。

※本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業・組織や団体
講演料：大日本住友製薬株式会社

奨学（奨励）寄付：大日本住友株式会社、AVROBIO INC

文 献

- 1) Kobayashi M, Ohashi T, Sakuma M, et al. Clinical manifestations and natural history of Japanese heterozygous females with Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* 2008;31 Suppl 3:483-487.
- 2) Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA, 3rd, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:2743-2749.
- 3) Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, et al. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A-replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med* 2001;345:9-16.
- 4) Banikazemi M, Bultas J, Waldek S, et al. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:77-86.
- 5) Eto Y, Ohashi T, Utsunomiya Y, et al. Enzyme replacement therapy in Japanese Fabry disease patients: the results of a phase 2 bridging study. *J Inherit Metab Dis* 2005;28:575-583.
- 6) Sirrs SM, Bichet DG, Casey R, et al. Outcomes of patients treated through the Canadian Fabry disease initiative. *Mol Genet Metab* 2014;111:499-506.
- 7) Tondel C, Bostad L, Larsen KK, et al. Agalsidase benefits renal histology in young patients with Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:137-148.
- 8) Beck M, Hughes D, Kampmann C, et al. Long-term effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: A Fabry outcome survey analysis. *Mol Genet Metab Rep* 2015; 3:21-27.
- 9) Germain DP, Charrow J, Desnick RJ, et al. Ten-year outcome of enzyme replacement therapy with agalsidase beta in patients with Fabry disease. *J Med Genet* 2015;52:353-358.
- 10) Fan JQ, Ishii S, Asano N, Accelerated transport and maturation of lysosomal alpha-galactosidase A in Fabry lymphoblasts by an enzyme inhibitor. *Nat Med* 1999;5:112-115.
- 11) Khanna R, Soska R, Lun Y, et al. The pharmacological chaperone 1-deoxygalactonojirimycin reduces tissue globotriaosylceramide levels in a mouse model of Fabry disease. *Mol Ther* 2010;18: 23-33.
- 12) Germain DP, Hughes DA, Nicholls K, et al. Treatment of Fabry's disease with the pharmacologic chaperone migalastat. *N Engl J Med* 2016;375:545-555.
- 13) Hughes DA, Nicholls K, Shankar SP, et al. Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 18-month results from the randomised phase III ATTRACT study. *J Med Genet* 2017;54:288-296.

Abstract

Current status and future prospect of enzyme replacement therapy for Fabry disease

Toya Ohashi, M.D.^{1,2)}

¹⁾Division of Gene Therapy, Research Center for Medical Sciences, The Jikei University School for Medicine

²⁾Department of Pediatrics, The Jikei University School of Medicine

Fabry disease is characterized by deficient activity of α -galactosidase A, which results in accumulation of glycolipids, such as globotriaosylceramide, in various tissue. Clinical symptoms are varied. In childhood, pain in extremities, hypohidrosis, and angiokeratoma are main symptoms, In adulthood, renal, cardiac and cerebrovascular symptoms are occurred In past, only symptomatic treatments were available. In early 2000th, enzyme replacement therapy was developed after positive results of clinical trials. Ten years after approval, the data of long term safety and efficacy of enzyme replacement.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2019;59:335-338)

Key words: Fabry disease, enzyme replacement therapy, agalsidase alpha, agalsidase beta, pharmacological chaperon