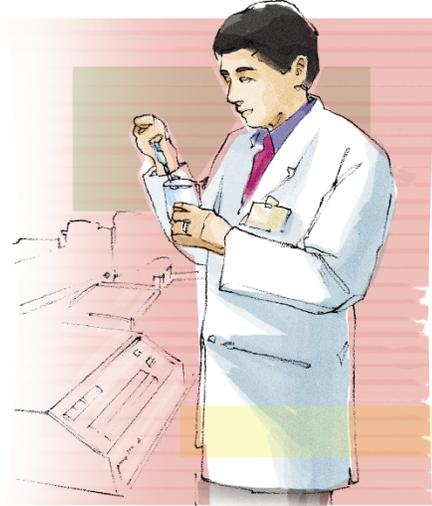




ポンペ病における医療の進歩

1932年、オランダの病理学者であった JC.ポンペは、入院した直後に死亡した、大きく肥大した心臓を持つ7カ月の乳児について発表しました。これが後にポンペ病として知られることになる障害について最初に言及したものでした(ポンペ博士の歴史については、添付資料1をご覧ください)。30年後、ベルギーの科学者がポンペ病患者は**酸性 α グルコシダーゼ**または**酸性マルターゼ**と呼ばれる酵素を失っていることを発見しました。この酵素は通常**ライソゾーム**と呼ばれる細胞内コンパートメントで見られるものです。あらゆる酵素がそうであるように、酸性 α グルコシダーゼも特異的な機能を持っています。筋細胞に



貯蔵され、体がエネルギーを必要とするときに放出される糖の一形態であるグリコーゲンの分解を助けます。この酵素がない場合、グリコーゲンが細胞内に蓄積し、体中の筋肉を弱めます。酸性 α グルコシダーゼとポンペ病の関連が発見されて以来、世界中の研究者が失われた酵素を補充する方法を追及し続けてきました。ポンペ病の治癒法はまだわかっていませんが、酵素補充療法(ERT)は、患者に不足している酵素(α グルコシダーゼ)を提供します。補充酵素はグリコーゲンの分解を助け、細胞内にグリコーゲンが異常に蓄積するのを阻止します。

ERTは、ポンペ病と診断された患者に欠乏または著しく不足している酵素を補充することを目的とした治療です。ERTによる治療はポンペ病を治癒するものではありません。つまり、根底にある遺伝的欠陥を修正するものではありません。

Q: 酵素補充療法とは何ですか？ ポンペ病患者にどのように役立つものですか？

A: ポンペ病患者は、酸性 α グルコシダーゼ(GAA)と呼ばれるライソゾーム酵素をほとんどまたはまったく持っていません。酵素補充療法(ERT)は、欠乏または不足しているGAA酵素を補充するものです。酵素補充療法は、1型ゴーシェ病やファブリー病などのほかのライソゾーム蓄積障害で用いられてきた治療法です。

ERT製剤は、遺伝子組換え技術を用いて製造されます。遺伝子組換え技術とは、科学者が酵素などのヒタンパク質を作るために、生物の遺伝子構造を変化させることを可能にするプロセスです。このプロセスには以下の3つの段階があります。

ポンペ病における医療の進歩

第 1 段階 - 細胞を培養してヒト酵素を作る

ERT 製剤の製造は、酸性 α グルコシダーゼ (GAA) 酵素 (ポンペ病患者に不足している酵素) を産生するヒト遺伝子を細胞株に移入することから始まります。

遺伝子に移入した細胞は、ヒト GAA 酵素の産生を開始します。そのために、細胞はバイオリアクターと呼ばれる大きな容器に入れられ、特別な条件下で保管されます。毎日、バイオリアクターから液体を取り出し、細胞が産生した酵素を回収して精製を行います。

第 2 段階 - 酵素の精製

ERT 製剤は、純度と安全性に関して非常に高い基準を満たさなければなりません。酵素は、カラムクロマトグラフィーと呼ばれるプロセスを用いて精製されます。クロマトグラフィーとは、混合物の一部を分離および単離して望ましくない物質を取り除く方法です。複数のクロマトグラフィーカラム間を移動するにつれて、酵素はさらに精製されます。

第 3 段階 - 充填と仕上げ

精製が終わったら、酵素を滅菌ガラスバイアルに入れます。バイアルへの充填後、凍結乾燥器に約 48 時間入れます。凍結乾燥器内で酵素から水分が蒸発し、固形化した乾燥物質が残ります。この形の酵素はより安定性が高くなります。治療が最高基準を満たしていることを確認するため、製造プロセスを通して複数の試験が実施されます。各バイアルは、発売されて患者に提供される前に検品されます。

ERT 製剤の製造は数ヶ月を要する複雑なプロセスであり、何年もの開発と試験を経て初めて達成できるものです。

ERT 製剤は、**静脈内に投与** (血流に直接注入) されます。酵素が筋肉に到達し、細胞内に蓄積されると傷害を引き起こすグリコーゲンを分解できるようにします。ERT はポンペ病の治癒法ではありませんが、筋力低下の進行を遅延させ、筋肉の機能を改善させることができます。ERT は定期的な間隔で行われる長期の治療です。用量は患者の体重や年齢をもとに決定されます。

複数の次世代治療法があり、現在研究が進められています。詳しい情報については、Pompe Connections の情報セクションまたは IPA のホームページをご覧ください。または、お住まいの国の患者団体までお問い合わせください。

ポンペ病における医療の進歩

Q: 新しい治療法を開発する過程はどうなっていますか？

A: 新しい治療法の開発、試験、承認取得の過程には多くの重要な段階があり、前臨床開発から医薬品承認まで約10年かかる可能性があります。以下は、米国における医薬品開発の段階についての概要です。

前臨床試験

前臨床試験は、ヒトに投与する前に実験的治療の安全性を評価し、治療が病気に影響を与える可能性を評価するために実施されます。この段階では、科学者は安全性に関するデータを収集し、対象の病気に対する生物学的活性を評価するために、実験室や動物実験で治療を検証します。

臨床試験

臨床試験とは、新しい医学的アプローチが人に対してどの程度効果があるかを調べる研究試験です。それぞれの試験で科学的な疑問に回答し、病気を予防、スクリーニング、診断、治療するためのより良い方法を追求します。臨床試験では、新しい治療法を現在の治療法と比較することもあります。

すべての臨床試験には、試験を実施するためのプロトコール(試験計画書)または実行計画書があります。計画書では、試験で行われること、試験の実施方法、試験の各部分が必要な理由が説明されています。各試験には、参加できる人について独自の規則があります。特定の疾患を持つボランティアを求める試験もあります。健康な人が対象の試験もあります。男性のみ、または女性のみが対象の試験もあります。

米国では、医師、統計学者、地域住民からなる独立委員会がプロトコールを承認し、監視しなければなりません。委員会は、試験のリスクが小さく、潜在的な利益に値することを確認します。

臨床試験には以下の4つの段階(相)があります。

第Ⅰ相臨床試験

第Ⅰ相臨床試験は、新しい生物医学的介入の初めての試験を少人数(20~80人など)で行い、安全性を評価するため(安全な用量範囲を決定し、副作用を特定するためなど)に実施されます。²

ポンペ病における医療の進歩

第 II 相臨床試験

第 II 相臨床試験は、より多くの人々(数百人)を対象に介入を研究し、有効性(意図したとおりに作用するかどうか)を判断し、安全性をさらに評価するために実施されます。²

第 III 相臨床試験

第 III 相試験は、大規模な試験参加者群(数百人から数千人)を対象に、介入をほかの標準的または実験的介入(あるいは介入を伴わない標準治療)と比較することにより、介入の有効性を検討するために実施されます。第 III 相試験は、副作用のモニタリングや、介入を安全に使用するための情報の収集にも使用されます。²

第 IV 相臨床試験

第 IV 相試験は、介入が市場にリリースされた後に実施されます。第 IV 相試験は、承認された介入の一般集団における有効性をモニタリングし、より長期間にわたる広範な使用に関連する有害作用に関する情報を収集することを目的としています。²

治療が市場にリリースされた後、通常の使用時の治療の有効性と安全性を評価するため、あるいは新しい患者層を対象に治療を評価するために、さらなる試験が実施されることがあります。¹

Q: 臨床試験に参加する利益とリスクは何ですか？

A: ポンペ病のような希少疾患については、研究に参加すれば、患者の生活を改善する、命を救う、または延ばすことができる実験的治療に患者が接することが可能になります。適用拡大プログラムは、重症であるため臨床試験に適格とならない患者に治療を提供することができます。さらに多数の患者を登録する(しかし、治療を比較するために患者をさまざまな群に割り付ける)無作為化試験は、それほど重症でない患者に、筋力低下が進行して軽度の障害の範囲

¹ Understanding Clinical Trials: <http://clinicaltrials.gov/ct2/info/understand>

² <https://www.australianclinicaltrials.gov.au/what-clinical-trial/phases-clinical-trials>

ポンペ病における医療の進歩

を超えてしまう前に治療を始める機会を与えます。患者の健康状態は綿密に監視されるため、臨床試験に登録することは、ポンペ病の専門家による医療に接する機会も与えてくれます。

臨床試験への参加を決める前に、利益だけでなく、起こり得るリスクを押し量ることが重要です。プロトコルを読み、かかりつけの医療従事者（またはお子さまのかかりつけの医療従事者）と話し合っ、臨床試験に参加するチャンスや治療が開始されるまでにどのくらいの期間があるかについて、賢明に判断できるようにしてください。臨床試験に参加することがあなたの健康状態、家族、仕事、あなたに関係するあらゆる事柄にどのような影響を与えうかを考えましょう。登録を決めた場合は、どのような種類のサポートが利用可能であるか質問しましょう。また、試験が実施される医療機関まで移動する必要がある場合、かかる費用は一部でも負担してもらえるのかを必ず質問するようにしましょう。

Q: わたしの住む地方で進行中の臨床試験を検索するにはどのようにすればよいでしょうか？「さらに詳しい情報を得るには」のセクションとPompe Connectionsの遺伝子治療に関するパンフレットをご覧ください。

本発行物は扱っている事柄に関する一般情報を提供することを目的として作成されています。International Pompe Association が医療などの専門サービスを提供していないという理解のもと、International Pompe Association による公共サービスとして本発行物が提供されています。医療は常に変化する科学です。診療においては人的ミスや変更が発生するため、このような複雑な資料の精確さを保証することは不可能です。本発行物の情報については別の情報源、特にかかりつけの医師に確認することが必要です。