目次

1　緒言 3

2　参考文献 5

略号一覧

記号	日本語	英語
ALGLU	アルグルコシダーゼ アルファ	alglucosidase alfa
AT2221	ミグルスタット	miglustat
ATB200	シパグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）	cipaglucosidase alfa (genetical recombination)
bis-M6P	ビスマンノース-6-リン酸	bis-phosphorylated high mannose 6-phosphate
CI-MPR	カチオン非依存性マンノース-6-リン酸受容体	cation independent mannose 6-phosphate receptor
ERT	酵素補充療法	enzyme replacement therapy
rhGAA	遺伝子組換えヒト酸性 α-グルコシダーゼ	recombinant human acid α-glucosidase

1　緒言

シパグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）［ATB200、遺伝子組換えヒト酸性 α-グルコシダーゼ（rhGAA）］（以下、シパグルコシダーゼ アルファ）は、ポンペ病患者に対する次世代の酵素補充療法（ERT）として開発された新規生物学的製剤である。ミグルスタット（AT2221、*N*-ブチルデオキシノジリマイシン）は既知の有効成分であり、現在多くの国々でゴーシェ病 1 型及び／又はニーマン・ピック病 C 型の治療薬として、日本ではニーマン・ピック病 C 型の治療薬として承認されている。申請者は、ポンペ病患者の治療を目的として、シパグルコシダーゼ アルファとミグルスタットとの併用療法（以下、本併用）を開発している。

ポンペ病は、ライソゾーム内のグリコーゲンの分解に関与する酵素であるヒト酸性 α-グルコシダーゼをコードする遺伝子（*GAA*）の変異によって引き起こされる、まれな常染色体劣性遺伝子疾患である。この酵素の機能障害により、ライソゾーム内にグリコーゲンが蓄積し、細胞機能の破壊が進行する。

日本ではすべてのポンペ病患者を対象として、2007 年にアルグルコシダーゼ アルファ（販売名：マイオザイム®点滴静注用 50mg、以下 ALGLU）が承認され、2021 年にアバルグルコシダーゼ アルファ（販売名：ネクスビアザイム®点滴静注用 100mg）が新たな ERT として承認された。

ポンペ病患者にとっては、約 15 年にわたり、治療選択肢は ALGLU のみであった。ALGLU を用いた治療により、多くの患者では初期には疾患の進行が改善／安定化されるが、数年後にはほとんどの患者で筋機能、運動機能、肺機能が持続的に低下する。ALGLU の効果が不十分であることの主な原因として、筋肉への取込みが非効率的であること及び静脈内投与後に血中で不安定であることが考えられ、これらが重要な作用機序的要因である。

シパグルコシダーゼ アルファは可溶性ライソゾーム酵素を識別してヒト酸性 α-グルコシダーゼ（GAA）をライソゾームに送達するための天然構造であるマンノース-6-リン酸（M6P）を ALGLU よりも多く含む。シパグルコシダーゼ アルファには、2 箇所がリン酸化されたビスマンノース-6-リン酸（bis-M6P）を有する糖鎖が付加されている点が重要である（ATB200 CTD Module 2.6.2, Section 2.1.1.1）。Bis-M6P 含有糖鎖は、カチオン非依存性マンノース-6-リン酸受容体（CI-MPR）への結合親和性がすべての既知の糖鎖の中で最も高い。この特徴的な糖鎖付加により細胞表面の CI-MPR に対する結合が大幅に改善され（Tong and Kornfeld 1989）、rhGAA の細胞内取込み及びライソゾームへの送達が改善される。その結果、シパグルコシダーゼ アルファは、ALGLU と比較して、筋組織での標的指向性及び細胞内取込みが著しく改善され、グリコーゲン減少作用が増強される。

他のライソゾーム酵素と同様に、シパグルコシダーゼ アルファは中性 pH で不安定であり、静脈内投与後に循環血中で変性／不活性化されやすい。非臨床試験では、ミグルスタットは *in vitro* でシパグルコシダーゼ アルファを安定化し（ATB200 CTD Module 2.6.2, Section 2.2.1, AT2221 CTD Module 2.6.2, Section 2.1.1）、*in vivo* で血中及び筋肉中のシパグルコシダーゼ アルファ曝露量を増加させた（ATB200 CTD Module 2.6.4, Sections 3.2.2, and 3.2.3, AT2221 CTD Module 2.6.4, Sections 3.2.2, and 3.2.3）。シパグルコシダーゼ アルファをミグルスタットと併用投

与することにより、シパグルコシダーゼ アルファの血中及び筋肉中のシパグルコシダーゼ アルファ曝露量が増加して、より多くの活性酵素がライソゾームへ送達された結果、ポンペ病モデルであるマウス酸性 α-グルコシダーゼをコードする遺伝子（*Gaa*）を欠損したマウスで筋組織のグリコーゲン減少作用が促進され（ATB200 CTD Module 2.6.2, Sections 2.2.2.1, and 2.2.2.2, AT2221 CTD Module 2.6.2, Sections 2.1.2.1, and 2.1.2.2）、筋機能及び筋力が改善した（ATB200 CTD Module 2.6.2, Section 2.2.2.7, AT2221 CTD Module 2.6.2, Section 2.1.2.7）。

成人ポンペ病患者で、ミグルスタットはシパグルコシダーゼ アルファの分布相の曝露量を増加させることが示されている。これにより、血中のシパグルコシダーゼ アルファを安定化させ、罹患組織への取込みを増加させてバイオアベイラビリティを改善する（Module 2.7.2, Section 2.2.1.1.1）。

本併用の臨床開発プログラムにおいて、第 1/2 相試験（ATB200-02 試験）では、運動機能、筋力、肺機能、患者報告アウトカム（PRO）、及びバイオマーカーの評価項目すべてで効果の持続性を示す強力なエビデンスが得られ、本併用による改善及び安定化は 48 ヵ月まで持続していた（Module 5.3.3.2, ATB200-02 iCSR version 2）。第 3 相ピボタル、無作為化比較試験（ATB200-03 試験）では、ポンペ病で影響を受ける身体部位や機能（運動機能、肺機能及び筋力）において、本併用は ALGLU/プラセボに比べて一貫した臨床的ベネフィットが示された（Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR）。また、本併用による効果の持続性は、ATB200-03 試験の長期継続投与試験である ATB200-07 試験でさらに評価中であり、ATB200-03 試験から ATB200-07 試験期間を通じて本併用を継続した被験者では、本併用による治療のベネフィットが 24 ヵ月を超えて維持された（Module 5.3.3.2, ATB200-07 iCSR version 2）。

以上より、成人ポンペ病患者における本併用のベネフィット・リスクプロファイルは良好であり、本併用は ALGLU よりも優れた点を有する重要な治療選択肢の一つであると考える。したがって、総合的な有効性及び安全性データに基づき、本併用を製造販売承認申請する。

2　参考文献

Tong PY, Kornfeld S. Ligand interactions of the cation-dependent mannose 6-phosphate receptor. Comparison with the cation-independent mannose 6-phosphate receptor. *J Biol Chem*. 1989;264(14):7970-7975.