

最近治療法が開発された

稀少疾患について

—小児疾患を中心に—

三井哲夫 山形大学病院小児科

難病診療連携センター研修会

2022年2月2日 Web

近年の遺伝子操作技術を利用した薬剤の進歩は著しい

- 欠損(障害)酵素の補充治療
- 欠損蛋白の補充治療
- 遺伝子改変による治療

難治性急性リンパ性白血病/B細胞性リンパ腫

World first use of gene-edited immune cells to treat 'incurable' leukaemia

05 November 2015

遺伝子操作で白血病治療 世界初、1歳女児に実施

臨床 2015年11月9日(月)配信 共同通信社

[コミュニティの投稿を見る](#) [コメントを投稿する](#)



【ロンドン共同】英国ロンドンのグレート・オーモンド・ストリート病院は7日までに、白血病を患う1歳の女児に対し、がん細胞を攻撃するよう遺伝子操作した免疫細胞を使った治療を世界で初めて実施したと発表した。女児からがん細胞は消え、健康状態は良好という。

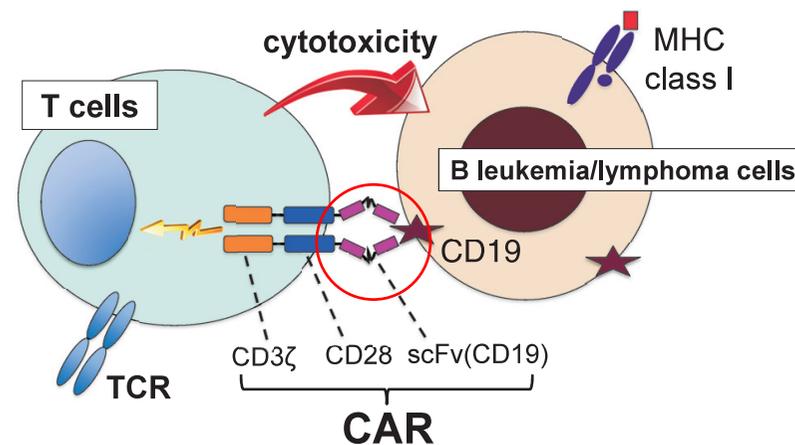
病院によると、女児は生後14週で急性リンパ性白血病と診断された。その後、骨髄移植手術などを受けたものの再発。ほかに治療法はないと見込まれていたが、医師がまだ研究段階の治療法を提案、家族が受け入れた。

新たな治療法は、血液中の免疫を担うT細胞を健康なドナーから採取し、薬剤耐性のあるがん細胞を攻撃するよう遺伝子操作を行った上で女児に注入。数週間後に効果が表れた。医師の一人は「初の試みなので、いつ効果が表れるのか分からなかった。奇跡に近い」とコメントしている。

A new treatment that uses 'molecular scissors' to edit genes and create designer immune cells programmed to hunt out and kill drug resistant leukaemia has been used at Great Ormond Street Hospital (GOSH).

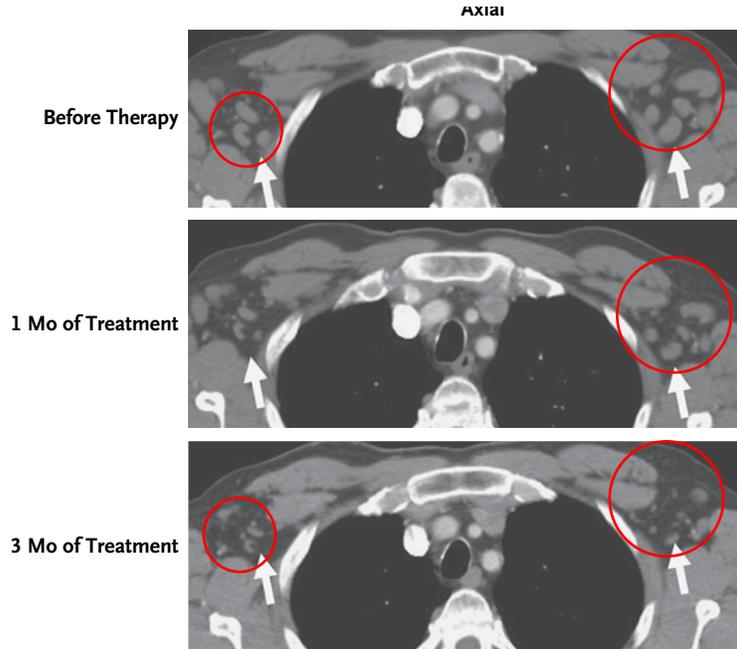
The treatment, previously only tested in the laboratory, was used in one-year-old, Layla, who had relapsed acute lymphoblastic leukaemia (ALL). She is now cancer free and doing well.

CAR-T細胞治療

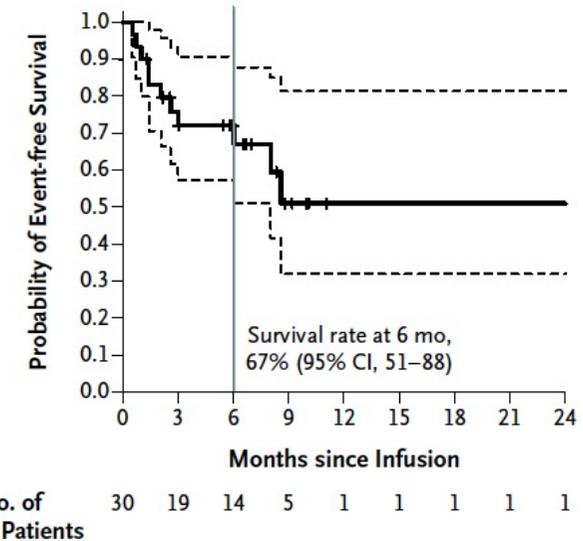


Chimeric Antigen Receptor
キメラ抗原受容体

キムラ抗原受容体T細胞治療 難治性ALL 小児25例、成人5例



NEJM 2011:365: 725-



NEJM 2014:371: 1507-

キムリア 医療関係者向けサイト

NOVARTIS

TOP キムリアの製品特性 作用機序 臨床試験成績 キムリアの治療

ホーム > 医療関係者向けTOP

B ALL

I AM KYMRIAH

わたしには希望があるから。

B細胞性急性リンパ芽球性白血病 製品特性

キムリアの治療施設/医師要件

(2019年発売時) 3411万3655円
(改定後) → 3264万7761円 (4.3%引下げ)

キムリアの製品特性 作用機序

● ひまわり性大細胞型B細胞リンパ腫 ● CAR-T療法とは

● B細胞性急性リンパ芽球性白血病 ● キムリアの作用機序

全国のキムリア

脊髄性筋萎縮症 (Spinal Muscular Atrophy)

常染色体潜性(劣性)遺伝

脊髄の運動神経細胞(脊髄前角細胞)の変性
筋萎縮症。進行性の体幹や四肢の筋力低下・筋萎縮

→ I型 (Werdnig-Hoffmann disease) からIV型 (成人型) まで

小児期発症 1~2人/10万人

早期治療で生命予後の改善

SMN蛋白の産生障害が病態

SMN1: 完全型SMN蛋白,

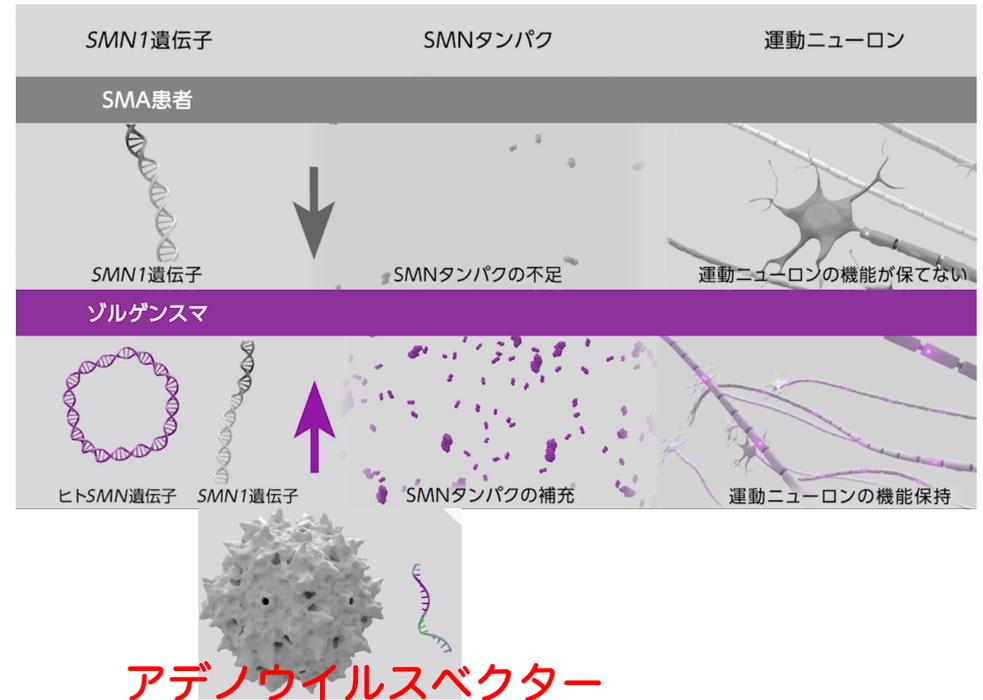
SMN2: 90%はエクソン7欠失 (不活性), 10%が完全型

SMN1の欠失が95%

SMN1が欠失するとSMN蛋白の産生が不十分で発症

脊髄筋萎縮症 (SMA)

病型	0	I	II	III	IV
発症年齢	胎児期	0~6カ月	<18カ月	18カ月<	20歳<
最高到達運動機能	なし	独座不可能	独歩不可能	独歩可能	正常
Subtype : 詳細な最高到達運動機能	0:なし	Ia: 頸定なし Ib: 頸定あり	IIa: 8カ月以降に独座 IIb: 8カ月以前に独座	IIIa: 階段上り不可能 IIIb: 階段上り可能	IV: すべて正常に到達



脊髄筋萎縮症 (SMA) の治療

オナセムノゲン アベパルボベク (ゾルゲンスマ®点滴静注) Novartis

SMN遺伝子導入 (アデノウイルス随伴ベクター使用)
適応: 2歳未満, 単回静注 **1億6700万円**

ヌシネルセン (スピラザ®髄注) Biogen
SMN2 mRNAのイントロン7に結合し, エクソン7のスキッピングを防ぎ, 機能するSMN蛋白を産生させるアンチセンスオリゴヌクレオチド
適応: 乳児型 0, 2, 4, 9週, 以降4か月間隔で髄注 **1回分 949万円**
それ以外 0, 4, 12週, 以降6か月間隔で髄注 **初年度 8,643万円**

リスジプラム (エプリスディ®ドライシロップ) 中外
ヌシネルセン類似の作用機序を有する低分子化合物
適応: 2か月以降, 1回/日内服 **1瓶 97.4万円**
10kgの児 1か月分

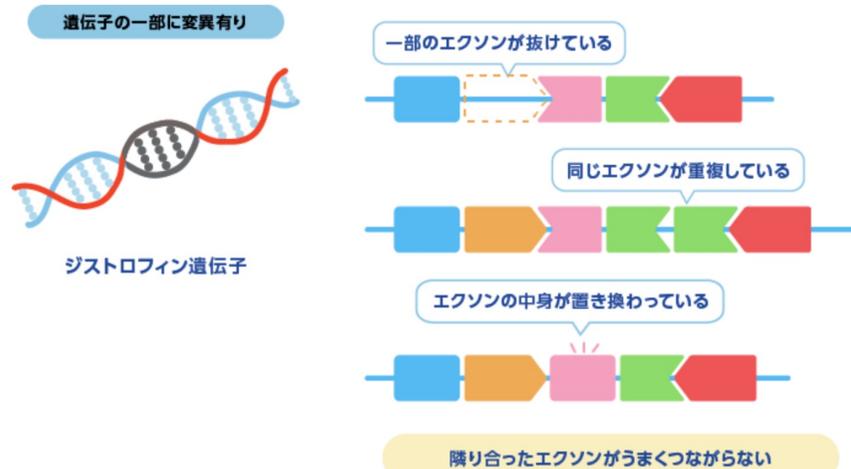
デュシェンヌ型筋ジストロフィー



X連鎖遺伝
主に男児に発症進行性致死性の筋萎縮症
1/3000人

AST/ALT
100-300 U/I
CK
数万 U/I

デュシェンヌ型筋ジストロフィー



エクソンスキッピング

FGF23関連低リン血症性くる病・骨軟化症

くる病：骨基質にカルシウム・リンが十分に沈着しない疾患
(身長が止まった後は骨軟化症と呼称が変わる)

ビタミンD欠乏性、ビタミンD依存性、**低リン血症性**など

<FGF23関連(原発性)低リン血症性くる病> 1人/数万人

骨から分泌されるリン利尿因子FGF23の過剰が原因のくる病
低リン血症、**血清FGF23の高値**が特徴。

X連鎖性遺伝 (*PHEX*) が多い

プロスマブ (クリースピータ®皮下注) 協和キリン

ヒト型抗FGF23モノクローナル抗体

20mg瓶 608,282円
0.8~1.0mg/kg 4週1回

デュシェンヌ型筋ジストロフィー治療

医療関係者の皆様へ

資材請求 > お問い合わせ >

動画コンテンツ 製品情報概要 適正使用ガイド Q&A 病態/作用機序 エクソンマップと蛋白質ドメイン 製品関連情報 (資材、コード等)

日本標準品分類番号 07190
医薬品リスク管理計画対象製品

デュシェンヌ型筋ジストロフィー治療剤
ビルテプソ® 点滴静注 250mg
Vitepro injection

処方箋医薬品 (注書・説明書の処方集により使用する)
条件付き承認医薬品

ビルトラルセン (ビルテプソ®点滴静注)

エクソン53スキッピング

適応：遺伝子の欠失が確認されているデュシェンヌ型筋ジストロフィー

250mg1瓶 91,136円
80mg/kg 週1回

ライソゾーム病

ライソゾーム内の加水分解酵素の障害

対応する基質(脂質、ムコ多糖)が分解できない

症状

60種以上の疾患群

**肝臓、脾臓の腫大、骨変形、
神経障害 (痙攣、知能障害など)、
眼障害、腎障害、心不全**

身体奇形、皮膚所見、心雑音、肝脾腫、角膜混濁、関節拘縮

神経学的診察では精神・運動発達、眼底所見、眼球運動、筋萎縮、錐体路徴候、錐体外路徴候、小脳失調

ライソゾーム病の治療

ライソゾーム内の加水分解酵素の障害

対応する基質(脂質、ムコ多糖)が分解できず、蓄積し細胞・組織毒性を呈する

酵素補充療法： 点滴静注，脳室内投与する薬剤もある
加水分解酵素をライソゾーム内に導入
遺伝子型に依存しない
酵素はそのままでは脳血液関門を通らない

薬理的シャペロン療法： 内服
変異蛋白と結合し，小胞体での分解を阻害
遺伝子型に依存

基質抑制療法： 内服
基質合成を阻害する
薬物を代謝する酵素の遺伝子型に依存

2022年2月時点で治療可能なライソゾーム病

ムコ多糖症I型（拡大スクリーニング）
骨髄移植，酵素補充療法

ムコ多糖症II型（拡大スクリーニング）
酵素補充療法（BBB通過薬剤や脳室内投与薬も）

ムコ多糖症IVA型，VI型，VII型
酵素補充療法，
VIA型，VI型は一部地域で拡大スクリーニング

ニーマン・ピックC病
膜蛋白，分泌蛋白の異常によりライソゾーム内に
遊離コレステロールが蓄積
基質抑制療法

神経性セロイドリポフスチノーシスII型
酵素補充療法（脳室内投与）

2022年2月時点で治療可能なライソゾーム病

Fabry病（拡大スクリーニング）
酵素補充療法，薬理的シャペロン療法

Gaucher病（拡大スクリーニング）
酵素補充療法，基質抑制療法
注意点：肝脾腫，貧血，血小板減少

Pompe病（拡大スクリーニング）
酵素補充療法（**早期治療が極めて重要**）
注意点：筋力低下，呼吸筋の早期障害が特徴

ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症
酵素補充療法
注意点：家族性高コレステロール血症との鑑別

Fabry病

病因 α -galactosidase (GLA) の欠損により糖脂質が蓄積。
特に血管の内皮細胞や平滑筋細胞，汗腺，腎臓，心筋等に蓄積する。X連鎖性遺伝疾患（女性も発症の可能性）

頻度 1/1,250-4,600人。

古典型： 学童期まで **四肢末端疼痛（発作性，痛みのみ）**，
低汗症，被角血管腫
20代から 渦状角膜混濁，
30-40代から 進行性の腎障害
心合併症（心肥大，不整脈）
脳血管障害などがみられる。



（一般検査で検出できるのは尿中のマルベリー小体のみ）

遅発型： 心亜型：中年期に心疾患のみで発症する
腎亜型：心亜型 + 腎不全



Fabry病治療薬

アガルシダーゼベータ（ファブラザイム®点滴静注） サノフィ
 酵素補充 **35mg 642,385円/瓶**
 用法：1mg/kg隔週静注

アガルシダーゼアルファ（リプレガル®静注） 大日本住友
 酵素補充 **3.5mg 372,665円/瓶**
 用法：0.2mg/kg隔週静注

ミガーラスタット塩酸塩（ガラフォルド®cap）
 Amicus Therapeutics
 シャペロン機能を有する低分子化合物
 用法：16歳以上は123mg 隔日経口
123mg 145,304円/cap

Gaucher病治療薬

イミグルセラゼ（セレザイム®点滴静注） サノフィ
 酵素補充 **400U 291,790円/瓶**
 用法：60 IU/kg隔週静注

バラグルセラゼアルファ（ビプリプ®静注） 武田
 酵素補充 **400U 305,550円/瓶**
 用法：60 IU/kg隔週静注

エリグルスタット（サテルガ®cap） サノフィ
 グルコシルセラミド合成酵素阻害剤
 用法：成人 200mg/日 分2 経口
100mg 78,350円/cap

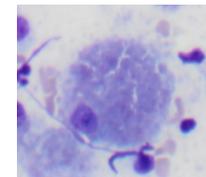
Gaucher病

病因

グルコセレブロシダーゼ (glucocerebrosidase) 遺伝子異常
 常染色体潜性(劣性)

頻度 1/33万人。

肝脾腫、病的骨折、貧血、血小板減少



	1型（非神経型）	2型（急性神経型）	3型（亜急性神経型）
神経症状	(-)	(+++)	(+)
発症時期	幼少期～成人	乳児期	乳児期～成人
肝脾腫	(-) ~ (+++)	(+)	(+) ~ (+++)
骨症状	(-) ~ (+++)	(-)	(-) ~ (+++)
予後	良好	不良	良好～不良

Pompe病（糖原病2型）

病因 グリコーゲンを分解する酵素である
 酸性α-グルコシダーゼ（GAA）の遺伝子変異
 常染色体潜性(劣性) 遺伝
 頻度 1/10～20万人

	乳児型	遅発型	
		小児型	成人型
発症時期	生後早期	6か月～12か月以降	青年期以降
症状	強い筋緊張低下、巨舌、肝腫大、心筋障害、呼吸筋障害、高CK血症	運動発達遅滞、近位筋筋力低下、脊柱前弯・側弯、呼吸不全、心肥大（2歳以前に発症）	近位筋筋力低下（緩徐進行性）、呼吸筋障害、高CK血症
予後	1年以内に心不全か呼吸不全により死亡	20歳以前に呼吸不全、呼吸器感染により死亡	呼吸筋、特に横隔膜の筋力低下による呼吸器障害の進行により死亡

Pompe病治療

アバルグルコシダーゼ アルファ

(ネクスピアザイム®点滴静注) サノフィ

酵素補充
用法：40mg/kg隔週静注 **100mg 196,940円/瓶**

アルグルコシダーゼ アルファ (マイオザイム®静注) サノフィ

酵素補充
用法：20mg/kg隔週静注 **50mg 98,470円/瓶**

まとめ

- それぞれ頻度が低い、多くの稀少難治疾患に病因に基づく治療が可能になってきた。
- 各疾患の特性を踏まえ早期のスクリーニングが必要
- 蓄積病 肝脾腫、中耳炎
- 運動発達遅滞、低身長、顔つき
- 進行性筋力低下、心臓障害、腎障害

その他治療可能なライソゾーム病

ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症

酵素補充療法

注意点：家族性高コレステロール血症との鑑別

ムコ多糖症I型

骨髄移植、酵素補充療法

ムコ多糖症II型

酵素補充療法（BBB通過薬剤や脳室内投与薬も）

ムコ多糖症IVA型、VI型、VII型

酵素補充療法、

ニーマン・ピックC病

膜蛋白、分泌蛋白の異常によりライソゾーム内に遊離コレステロールが蓄積
基質抑制療法

神経性セロイドリポフスチノーシスII型

酵素補充療法（脳室内投与）