

2022年4月25日

厚生労働省 保険局
保険局長 濱谷 浩樹 殿

日本小児内分泌学会
理事長 長谷川 奉延



ボソリチド（遺伝子組換え）の在宅自己注射に関する
保険適用の要望書

軟骨無形成症は四肢短縮型低身長を呈する骨系統疾患で、およそ2万出生に1人の割合で発生します。本症では、近位肢節により強い四肢短縮型の著しい低身長、特徴的な顔貌（頭蓋が相対的に大きい、前額部の突出、鼻根部の陥凹、顔面正中部の低形成、下顎が相対的に突出）、三尖手などがみられます。また、本症は身長発育の著しい障害のみならず、大後頭孔狭窄や脊柱管狭窄症のような深刻な合併症を伴う可能性があり、これらはいずれも神経障害などの二次的な症状や死亡率の増加を引き起こします。

本症を引き起こす変異 FGFR3（線維芽細胞増殖因子受容体3型）は機能獲得型であるため、その下流の細胞内シグナル伝達分子の RAF/MEK/ERK および STAT1 の活性化を引き起こします。その結果、軟骨細胞の分化に異常を来し、また軟骨細胞の増殖および軟骨基質の産生が抑制されます。このようにして、身体の骨格形成の主要なメカニズムである軟骨内骨化が障害されます。そのため、長管骨の伸長が不良となり四肢短縮型低身長を呈し、また骨形成の不全により、頭蓋や脊柱などに多くの合併症が生じる可能性があります。

本症患者の成人身長は男性で約130cm、女性で約125cmと著しい低身長ですが、身長が非常に低い人にとって、平均的な身長の人向けに設計された環境では、買い物、公共交通機関の使用、バスルーム・トイレの衛生等の日常的な活動は困難となります。身長はそれ自体が健康関連の生活の質（HRQoL）の要因であると報告されており、本症における低身長は、乳幼児期から、日常生活の機能、HRQoL 及び寿命に大きな悪影響を及ぼし得ると報告されています。

現在、本症では合併症の管理や治療が中心となっています。一方、本症そのものの予防、治療、又は治療を目的とした薬剤は乏しい状況です。本邦では、骨端線閉鎖を伴わない軟骨異栄養症（軟骨無形成症を含む）による低身長に対して成長ホルモン（GH）製剤の保険適応が認められており、身長が同年齢/性と比較して-3SD 以下の場合など、いくつかの条件を満たした場合に GH による治療を開始することが可能です。しかし、GH 製剤の有効性（平均成長速度の改善）は約2年間であることが示され、その効果はその後次第に減弱するという課題があります。また、欧米では、軟骨無形成症に対する GH 製剤の使用は承認されておられません。非薬物療法としては、脚延長術が行われます。長管骨に対する脚延長術により身長は15~30cm増加しますが、侵襲性の高い手術で長期の入院生活を要するため患者負担が大きく、また多くの創外固定器を長期間使用することになります。さらに、体表の創傷による感染症に加え、神経や血管など骨以外の組織が伸張されることによる合併症の可能性が高まるという課題があります。

軟骨無形成症の新規治療薬として現在国内申請中のボソリチド（遺伝子組換え）は1日1回、皮下注射による治療薬です。本剤は、軟骨無形成症の原因である FGFR3 遺伝子の変異による FGFR3 下流のシグ

ナルの調節異常を改善する働きがあります。これまでの臨床試験成績（第3相無作為化二重盲検試験）では、52週時の年間成長速度がプラセボ群と比較して統計学的に有意に改善し、本症小児患者と同年齢の標準的身長小児との年間成長速度の推定差である約2cm/年を、かなり回復することができました。欧州及び米国ではこれらの臨床試験成績に基づいてすでに承認を取得しています（それぞれ2021年8月及び11月）。

ボソリチド（遺伝子組換え）治療の対象は軟骨無形成症と診断された、骨端線の閉鎖していない患者となる予定です。具体的な時期としては、乳幼児期に軟骨無形成症と診断された直後に開始され、骨端線が閉鎖する青年期まで投与が継続されることが予想されています。特に病態生理および作用機序の観点からは、できるだけ成長過程の早い時期から使用することが望ましいことから、ボソリチド（遺伝子組換え）による長期治療が行われることが想定されます。ボソリチド（遺伝子組換え）は毎日投与が必要な薬剤ですが、軟骨無形成症は低身長に加え大後頭孔狭窄、腰部脊柱管狭窄及び脊柱後弯症など多くの合併症を伴う疾患であるため、頻回の通院は小児患者及び保護者に大きな負担を強いることとなります。

ボソリチド（遺伝子組換え）の開発を行った製薬会社の複数の臨床試験では、登録された全ての症例（日本人症例を含む）において、介護者により在宅自己注射が実施され、被験者の試験継続率及び投与遵守率は一貫して高い結果でした。また、米国および欧州ではすでに実臨床において在宅自己注射が行われております。

ボソリチド（遺伝子組換え）の在宅自己注射にあたっては、事前に、小児患者及び保護者に対し専門医をはじめとする医療従事者から、適切な薬剤の管理、投与方法や投与タイミング、廃棄物の処理方法等を十分に説明・指導し、きちんと理解しているかを確認することで、適正かつ安全に実施していただくことが可能であると考えます。また、ボソリチド（遺伝子組換え）の製造販売業者が自己注射に関する患者及び保護者向けの適正使用ガイド（投与ガイド）、患者向け医薬品ガイド、使用手順書（以上紙およびWEB版）、自己注射トレーニング動画、及び自己注射トレーニングキット、等を準備していると聞いております。

以上を鑑み、日本小児内分泌学会はボソリチド（遺伝子組換え）の在宅自己注射保険適用を強く要望するものであります。何卒、宜しくお願い申し上げます。

以上