


2023年2月16日

厚生労働省 保険局
保険局長 伊原 和人 殿

日本先天代謝異常学会 理事 中村
理事長 中村


ペグバリアーゼ（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

フェニルケトン尿症（以下、PKU）は、体内でフェニルアラニン（以下、Phe）を分解できないことが原因の常染色体潜性（劣性）遺伝性の希少疾患であり、フェニルアラニン水酸化酵素（以下、PAH）をコードする遺伝子の変異が原因となります。日本では PKU は難病指定されており、新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン（2019年）には、PKU の発症率はおよそ 70,000 人に 1 人であり、年間約 20 人の新たな患者が発生しているとされています。

PKU の病態生理は、Phe 濃度の上昇によりヒト及び動物の脳細胞に直接毒性を及ぼしてタンパク質合成を阻害し、髄鞘を構成するタンパク質の正常な形態に影響を与え、大脳皮質における樹状突起やシナプスの発達を停止・遅延させることが多数のエビデンスにより示されています。PKU 患者における血中 Phe 濃度のコントロール不良は、実行機能不全、鬱病、不安症、気分及び注意持続能力への悪影響を含む、重度の行動及び精神医学的問題と関連しており、患者の生活の質に悪影響を及ぼします。PKU 患者は一般の方と比較して精神・神経症状の有病率が高く、遂行機能障害も多いことから、重度の疾病負荷を経験します。

PKU 患者に対する治療法は限られており、食事療法による厳格な Phe 摂取制限、補助薬としてサプロプロテリンが使用されています。食事療法の長期の維持が困難であること、サプロプロテリンの有効性が一部の患者集団に限定されること、及びサプロプロテリンを服用しても血中 Phe 濃度を十分に下げることが困難である PKU 患者がいることから、コントロール不良な PKU 患者に対する新たな治療法は大きなアンメットメディカルニーズがあります。

PKU の新規治療薬として現在国内申請中のペグバリアーゼ（遺伝子組換え）（以下、本剤）は PKU 患者の血中 Phe 濃度を低下させるための自己注射可能な皮下投与による酵素代替療法として開発されました。本剤は、PAH とは違い血漿中で活性を有し Phe を分解します。臨床試験では、血中 Phe 濃度のコントロール不良な被験者において、本剤投与により血中 Phe 濃度の有意かつ持続的な減少が達成されました。また、安全性においては、注射部位反応、関節痛、過敏症反応及び急性全身性過敏反応などが認められましたが、本剤は忍容性の観点から許容可能な安全性プロファイルを有することが示されています。

本剤の投与が開始された後は、血中 Phe 濃度を目標範囲内にコントロールし続けるために、本剤が継続的に投与されることが予想されています。投与経路は皮下注射であり、投与頻度は週 1 回投与から開始し、維持期（投与開始後 9 週目以降）には毎日投与となる予定です。従って、本剤の投与のための毎日の通院は、PKU 患者に大きな負担を強いることとなります。

本剤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、在宅自己注射が実施されました。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。

本剤の在宅自己注射にあたっては、事前に、PKU 患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、本剤の製造販売業者が自己注射に関する患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、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、日本先天代謝異常学会はペグバリアーゼ（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