

軟骨無形成症に対するボソリチドの継続した成長促進効果は、健康に関連した生活の質を身体的、社会的側面から改善させることと関連する

Persistent growth-promoting effects of vosoritide in children with achondroplasia are accompanied by improvements in physical and social aspects of health-related quality of life

Ravi Savarirayan, Melita Irving, William R Wilcox, Carlos A Bacino, Julie E Hoover-Fong, Paul Harmatz, Lynda E Polgreen, Klaus Mohnike, Carlos E Prada, Takuo Kubota, Paul Arundel, Antonio Leiva-Gea, Richard Rowell, Andrea Low, Ian Sabir, Alice Huntsman-
doi: 10.1016/j.gim.2024.101274. Labeled, Jonathan Day

Genet Med. 2024;26:101274.

doi: 10.1016/j.gim.2024.101274.

要約

軟骨無形成症(ACH)は *FGFR3* 遺伝子の機能獲得型変異によって *FGFR3* が過剰活性化し、軟骨内骨化を損なうことで四肢短縮型の著しい低身長を来す疾患である。C ナトリウム利尿ペプチド類似体であるボソリチドは、これまでの臨床試験結果から ACH の患者において開始時と比較して投与後 1 年間の成長率の増加、投与 2 年後の上節下節比(上半身と下半身の比率)の改善傾向が示されている。これらの身長増加、体のバランス改善が ACH 患者に対する身体的社会的な健康関連の生活の質(HRQoL)に影響するかを検討した。

ACH 111-301 試験(ボソリチドのプラセボ対照試験)参加者のうち、引き続いて 111-302 試験で $15 \mu\text{g/kg}$ のボソリチドを投与された 119 名の患者について、低身長若年者の生活の質の評価(QoLISSY)のスコアを、ボソリチド開始時と投与 3 年後で比較した。初回評価時の平均値は年齢 9.2 ± 2.6 歳、身長 z-score(平均とどれくらい離れているかの指標) -5.12 ± 1.09 SD、上節下節比 1.98 ± 0.19 であり、治療期間は平均 4 ± 0.78 年であった。QoLISSY 全体スコアの変化は保護者評価で $+3.25 \pm 15.48$ 、本人評価で $+5.43 \pm 17.74$ でありいずれも HRQoL の改善を認めた。また身長 z-score が +1SD 以上の増加を認めた群においては、保護者評価で $+6.94 \pm 13.13$ 、本人評価で $+8.31 \pm 19.75$ であり、上節下節比が 0.2 以上減少した群では $+5.58 \pm 13.00$ 、本人評価 $+4.93 \pm 24.82$ であった。評価項目のうち、身体評価および社会的評価が最もスコアの変化が大きい項目であった。身体評価のスコアの変化は保護者評価が $+5.99 \pm 19.41$ 、本人評価が $+6.32 \pm 20.15$ であった。身長 z-score が +1SD 以上増加した患者群においては保護者評価 $+11.36 \pm 19.51$ 、本人評価 $+8.48 \pm 21.83$ であり、上節下節比が 0.2 以上減少した患者群では保護者評価 $+12.67 \pm 16.42$ 、本人評価 $+10.71 \pm$

29.55 といずれも改善がみられた。社会的評価のスコアの3年間の変化は保護者評価で $+2.85 \pm 18.29$ 、本人評価で $+6.76 \pm 22.64$ であり、身長 z-score が +1SD 以上増加した患者群では保護者評価 $+5.84 \pm 15.45$ 、本人評価 $+9.79 \pm 22.80$ といずれも改善が見られたが、上節下節比が 0.2 以上減少した患者群では保護者評価でのみ $+1.88 \pm 17.24$ と改善が見られた。その他の評価では一貫した傾向が示されなかった。深刻な副作用の報告はなく、アドヒランスは良好であった。

身体的、社会的評価スコアの改善は保護者、本人で一貫しており、その改善は身長 SD の増加と関連していると考えられた。既報の ACH 患者における研究においても、身長 Z スコアは生活の質に関連しているとされている。また、既報と同様に本人のほうが親よりも HRQoL を高く評価している。この研究の結果は、ボソリチドで治療された軟骨無形成症の子供で観察された低身長の改善に関連する生活の質の利点があることを示唆している。低身長や身体のバランスが改善した症例でその改善が顕著に見られるという点は、ボソリチドの治療効果が影響していることであると考えられる。また治療の早期開始が大後頭孔狭窄などにも有益である可能性があり、現在調査中である。

コメント

ACH の低身長に対し、1997 年より日本では成長ホルモンが治療に用いられてきましたが、FGFR3 の過剰なシグナルを抑制して軟骨の成長を促す薬剤であるボソリチドが 2022 年に日本でも認可され、成長ホルモンから移行する症例も増えてきています。この薬剤の承認にあたり多数の治験が行われており、この研究はその結果の一部となります。ボソリチド投与によって身長やプロポーションが改善し、それにより生活の質の改善が示唆される点は注目すべきであり、治療選択肢の一つとして考慮することです。なお、QoLISSY は低身長患者を対象とした、本人および保護者に対し行われる HRQoL の質のアンケート調査で、身体的、社会的、感情的スコアおよび、コーピング(ストレスへの対処)、信仰、未来、親への影響の項目からなります(未来、親への影響は本人のみ)。