

医療関係者用

骨端線が閉鎖していない軟骨無形成症

# ボックスゾゴ<sup>®</sup>皮下注用 0.4mg 0.56mg 1.2mg による治療を ご検討の患者さんにご家族の方へ



本ツールは医療関係者がボックスゾゴ<sup>®</sup>皮下注用0.4mg/0.56mg/1.2mg(以下、ボックスゾゴ<sup>®</sup>)による治療を検討される患者さんにご家族の方へ説明を行うための資料です。

# 軟骨無形成症とは

# 軟骨無形成症とは

骨の成長に関わる遺伝子の変異により、骨の成長に影響がでる病気です。

## どんな病気？

- 全身的な骨の成長のしくみに影響がでる病気です。
- 骨の成長がうまくいかないことで、身長が低くなったり、腕や脚、指が短くなったりするほか、全身の骨にさまざまな変化がみられます。

## 原因は？

- 原因は、*FGFR3*\*という骨の成長（形成や伸長）に関わる遺伝子の変異です。
- 軟骨無形成症患者さんの多くは、病気のない両親から遺伝子の新たな突然変異によって生まれることがわかっています<sup>1)</sup>。

## 症状は？

- 軟骨無形成症自体の症状は、低身長や特徴的な顔立ちなどの見た目に関するものが主ですが、骨や軟骨への影響は、生涯を通じてさまざまな合併症を引き起こす可能性があります<sup>1)</sup>。
- 合併症があっても充実した日常生活を送ることは可能です。

## 患者さんはどのくらいいる？

- 軟骨無形成症の患者さんは、日本では2万人に1人くらいの割合で生まれ、患者数は約6,000人と推定されています<sup>2)</sup>。世界では1～3万人に1人くらいの割合で生まれ、患者数は25万人以上と考えられています<sup>1,3)</sup>。

\* fibroblast growth factor receptor 3:線維芽細胞増殖因子受容体3

1) Unger S et al. Curr Osteoporos Rep. 2017; 15(2): 53-60.

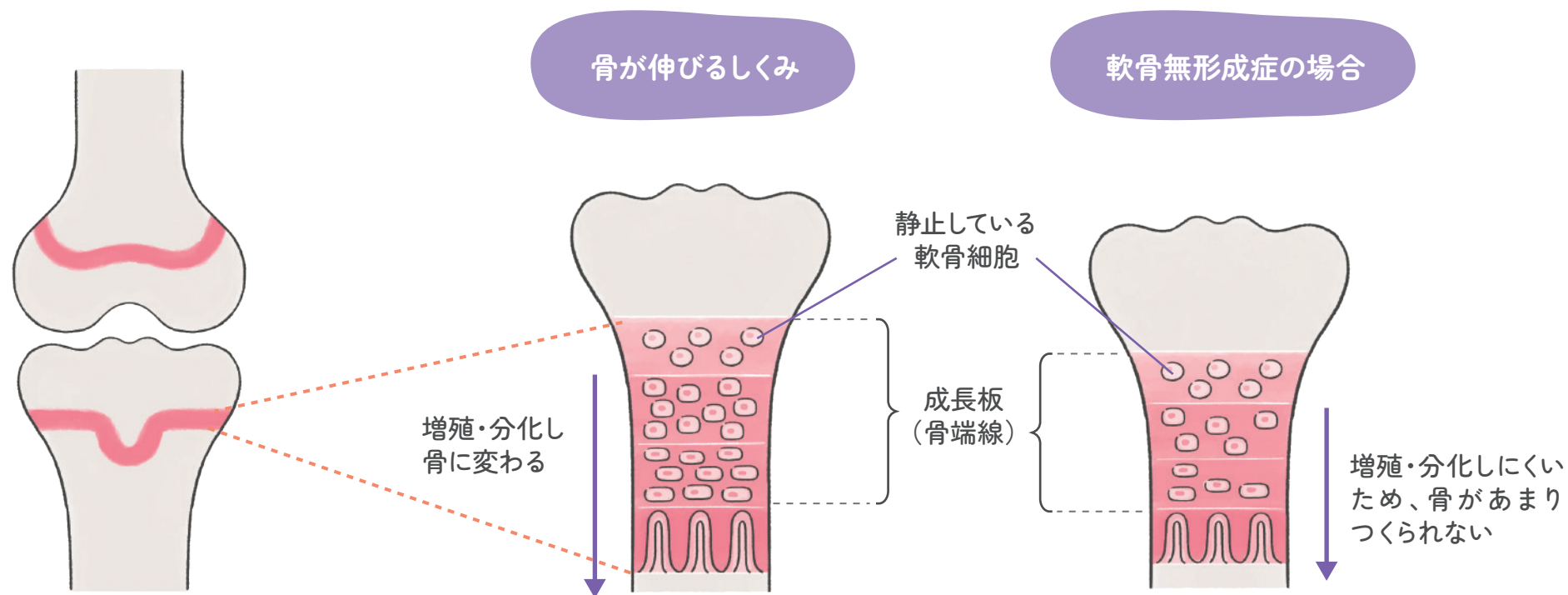
2) 難病情報センター ホームページ;軟骨無形成症(指定難病276):<https://www.nanbyou.or.jp/entry/4570>(2025年2月現在)

3) Foreman PK et al. Am J Med Genet A. 2020; 182(10): 2297-2316.

# 骨が伸びるしくみと軟骨無形成症

大部分の骨は、成長板（こったんせん骨端線）にある軟骨の中で成長します。

骨の中の“成長板（骨端線）”と呼ばれる部分に存在する軟骨細胞が増え（増殖）、性質を変える（分化）ことで骨が伸びていきます。  
ところが、軟骨無形成症の場合は、骨の成長（形成や伸長）に関わる遺伝子の変異により、増殖や分化が妨げられることで、低身長などの症状をきたします。



※ 成長板（骨端線）の位置の例

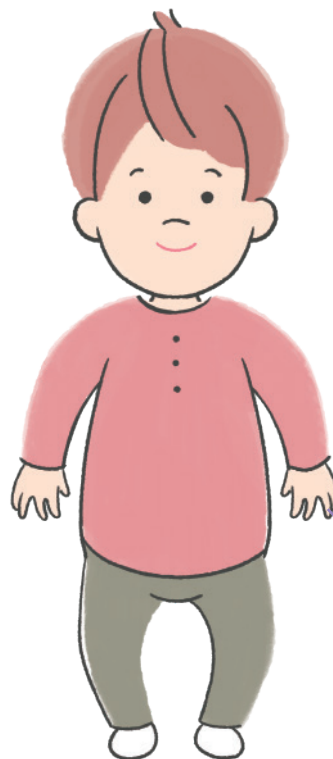


# 軟骨無形成症の症状

## 低身長

軟骨無形成症の代表的な症状は低身長です。  
出生時の身長はさほど小さくないものの、成長期でも  
身長が伸びにくく、

治療を受けなかった場合、成人のときの身長は、  
男性で130cm程度、女性で124cm程度  
になるといわれています<sup>1)</sup>。

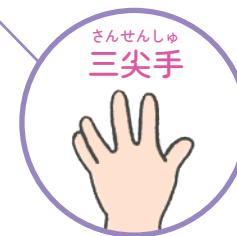


## 特徴的な顔立ち

頭が相対的に大きい、おでこと下あごが前方に突き  
出ている、顔の中央部がややへこんでいる、鼻の周囲  
が低いなど、顔立ちにも特徴があることが知られて  
います。

## 腕や脚が短い、三尖手

腕や脚が短い、指が短い、手を広げたときに中指と  
薬指の間が離れる（三尖手<sup>さんせんしゅ</sup>）といった特徴もみられます。



軟骨無形成症は多くの場合、知的発達には影響しないとされています<sup>2)</sup>。

1) 立花克彦ほか. 小児科診療 1997; 60(8): 1363-1369.

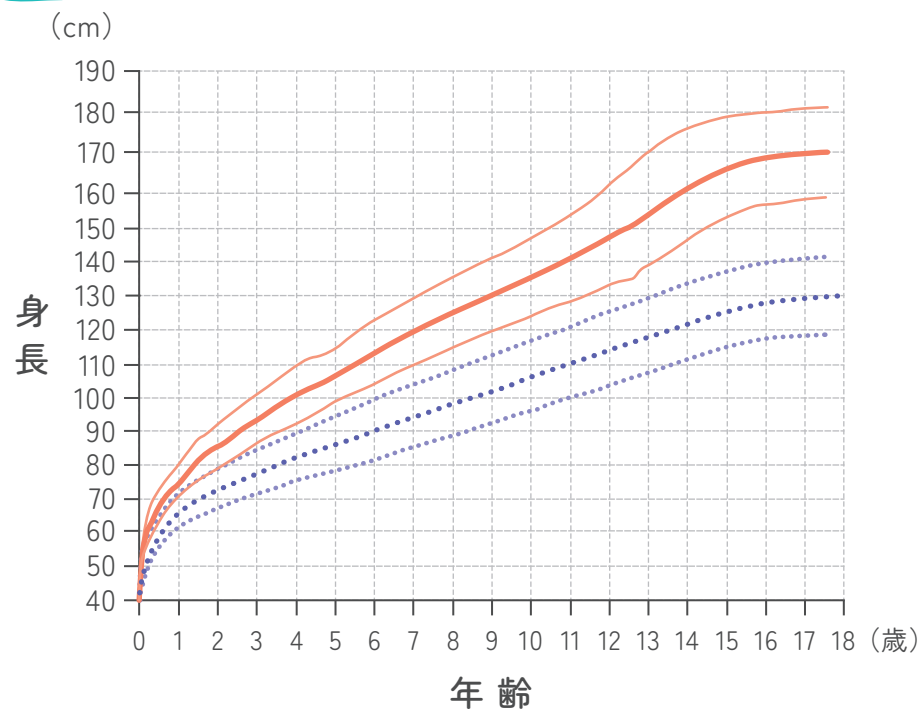
2) Hunter AG et al. J Med Genet. 1998; 35(9): 705-712.

# 軟骨無形成症の身長

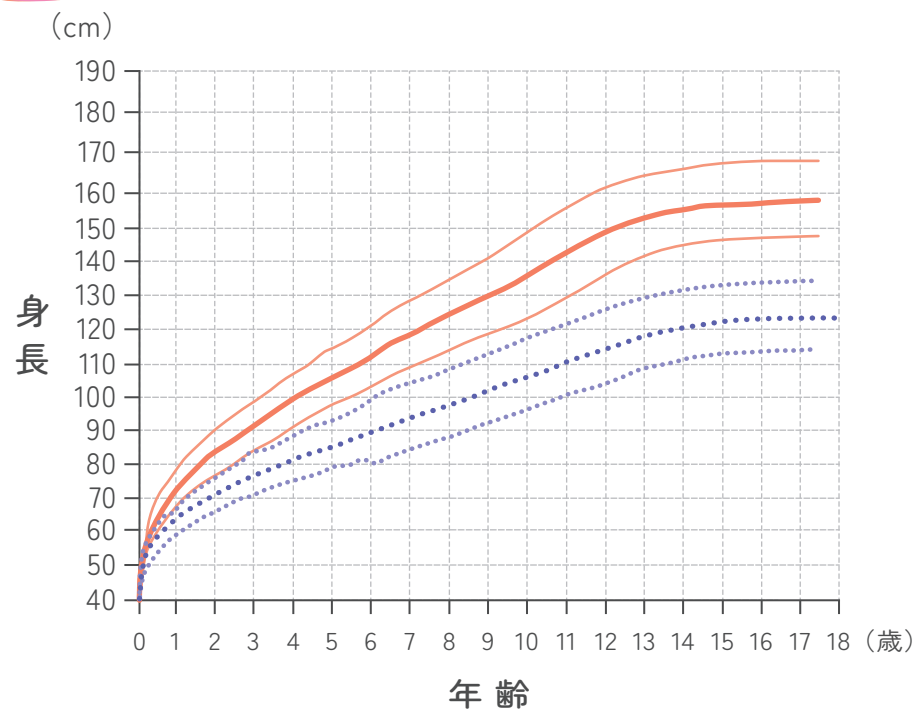
標準身長の子どもと比較すると、身長差は年齢とともに大きくなります<sup>1)</sup>。

オレンジ色の実線が標準身長の子ども、青色の点線は軟骨無形成症の子どもの身長データです。

## 男児



## 女児



※ 小児軟骨無形成症患者の平均身長 $\pm 2SD$ (点線)と健常児(実線)の成長曲線の比較。軟骨無形成症の男児64例と女児71例の全国調査データ<sup>2)</sup>、および健常児の曲線<sup>3)</sup>に基づく

●: 健常児の身長SD値<sup>3)</sup>から算出した $\pm 2SD$

1) 立花克彦ほか. 全国調査に基づいた軟骨無形成症患者の身長の検討. 小児科診療 1997; 60(8): 1363-1369. より改変

2) 西山宗六ほか. 小児科臨床 1995; 48(7): 1832-1836.

3) Suwa S et al. Clin Pediatr Endocrinol. 1992; 1(1): 5-13.

# 成長板の閉鎖と治療のタイミング

治療を行う場合、早期に開始することが推奨されています<sup>1)</sup>。

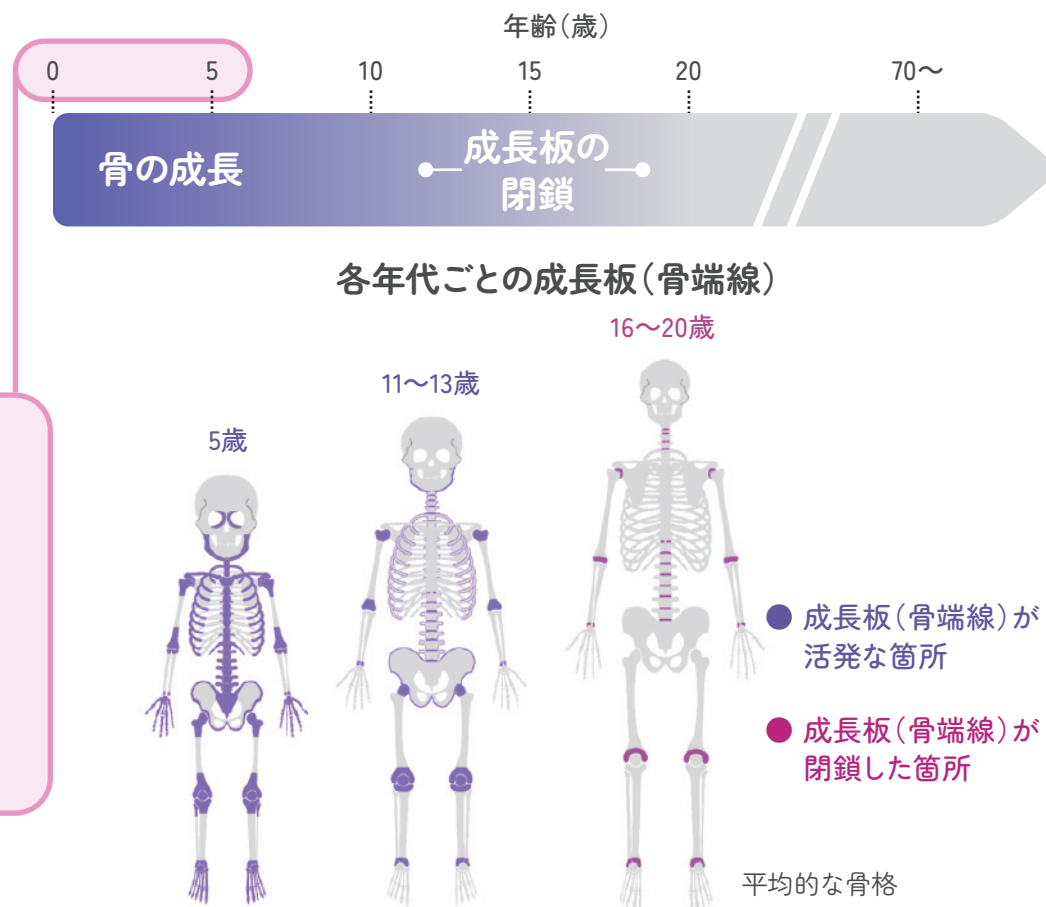
「成長期」と聞くと10代をイメージされる方もいらっしゃいますが、骨の成長に関わる成長板（骨端線）がもっとも活発なのは、生後5年間で

軟骨無形成症における成長障害は  
主に5歳までに起こり

5歳時点で標準身長よりも  
約23cm\*身長が低くなります<sup>1)</sup>

\*成人期に確認される低身長が、5歳までに男性で約51%、女性で約59%生じる<sup>1)</sup>。

1) Merker A et al. Am J Med Genet A. 2018; 176(8): 1723-1734.  
Ornitz DM et al. Dev Dyn. 2017; 246(4): 291-309.



年齢が低いほど全身の成長板（骨端線）が活発ですが、骨格の発達とともに成長板（骨端線）は癒合、閉鎖します。



# 合併症と 軟骨無形成症の治療



# 軟骨無形成症の主な合併症

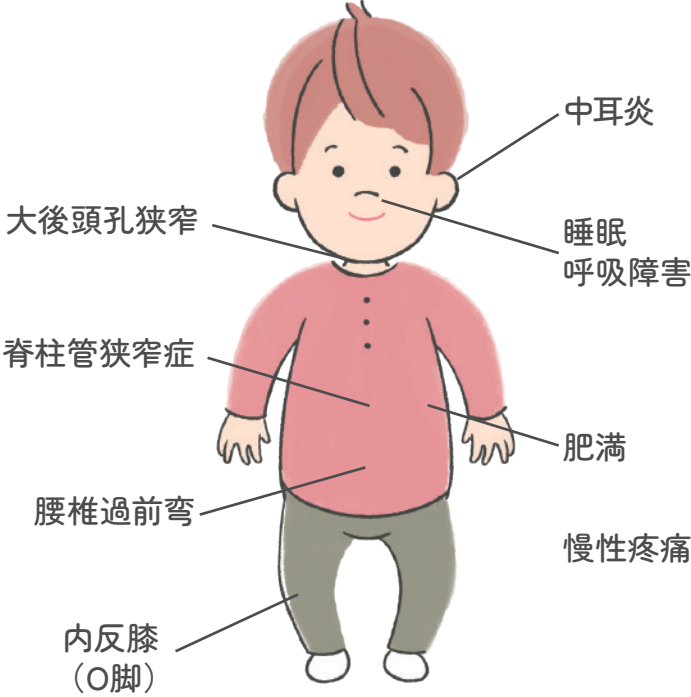
軟骨無形成症は、生涯にわたってさまざまな合併症を引き起こす可能性があるため<sup>1-3)</sup>、  
医師と相談しながら適切に対応していくことが大切です。

▼ 生涯にわたる  
合併症管理の一例

|                                                                                             | <br>乳児期<br>(2歳未満) | <br>幼児期<br>(2～4歳) | <br>小児期<br>(5～14歳) | <br>思春期<br>(15～18歳) | <br>成人期<br>(18歳超) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  突然死のリスク増加 |                                                                                                    |                                                                                                    |                                                                                                     |                                                                                                        |                                                                                                      |
|  大後頭孔狭窄    |                                                                                                    |                                                                                                    |                                                                                                     |                                                                                                        |                                                                                                      |
|  中耳炎       |                                                                                                    |                                                                                                    |                                                                                                     |                                                                                                        |                                                                                                      |
|  睡眠呼吸障害    |                                                                                                    |                                                                                                    |                                                                                                     |                                                                                                        |                                                                                                      |
|  腰椎過前弯    |                                                                                                    |                                                                                                    |                                                                                                     |                                                                                                        |                                                                                                      |
|  内反膝(O脚) |                                                                                                    |                                                                                                    |                                                                                                     |                                                                                                        |                                                                                                      |
|  慢性疼痛    |                                                                                                    |                                                                                                    |                                                                                                     |                                                                                                        |                                                                                                      |
|  脊柱管狭窄症  |                                                                                                    |                                                                                                    |                                                                                                     |                                                                                                        |                                                                                                      |
|  肥満      |                                                                                                    |                                                                                                    |                                                                                                     |                                                                                                        |                                                                                                      |
|  心理社会的影響 |                                                                                                    |                                                                                                    |                                                                                                     |                                                                                                        |                                                                                                      |

※ 軟骨無形成症の合併症については個人差があり、この表は軟骨無形成症の患者さんがいつどのような合併症を生じるかを示すものではありません

▼ 身体的な合併症の一例



1) Ireland PJ et al. Appl Clin Genet. 2014; 7: 117-125.  
2) Hoover-Fong J et al. Pediatrics. 2020; 145 (6): e20201010.  
3) Wright MJ et al. Arch Dis Child. 2012; 97 (2): 129-134.

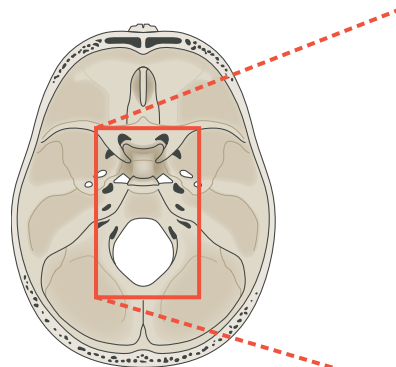
## 軟骨無形成症の主な合併症

# だいこうとうこう 大後頭孔狭窄について

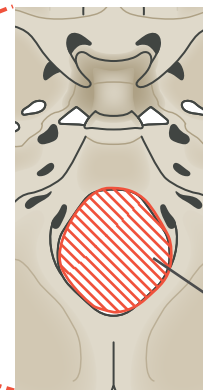
頭蓋骨の底にある大後頭孔と呼ばれる穴が狭くなった状態で、  
脳幹や脊髄を圧迫し、睡眠時無呼吸や乳幼児突然死症候群（SIDS）の  
原因となる可能性があります<sup>1)</sup>。

健常児では生後1～2年ごろにかけて大後頭孔が広がりますが、  
軟骨無形成症の患者さんでは、生後1年目で発達の障害がみられ、  
その後も発達が遅延することが知られています。

大後頭孔は  
どこにある？

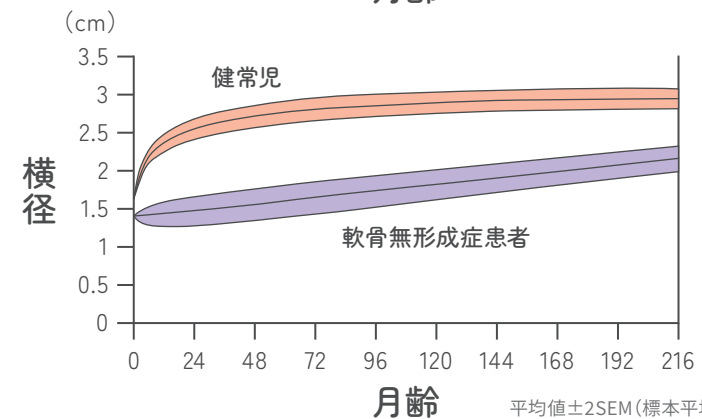
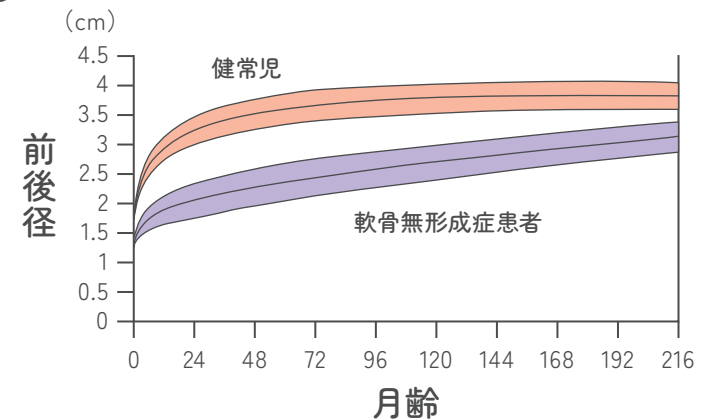


※ 頭蓋骨の断面を上から見たもの



大後頭孔

実際にどのくらい違う？



1) Hecht JT et al. Am J Med Genet. 1989; 32(4): 528-535.

Copyright © 1989 Wiley - Liss, Inc., A Wiley Company. Reproduced with permission of John Wiley & Sons Inc.

## 軟骨無形成症の主な合併症

# 脊柱管狭窄症について

脊柱管狭窄症は、軟骨無形成症で多くみられる合併症で、痛みやしびれにより、生活の質に関わることがあります。

### どのくらいの患者さんにみられる？

軟骨無形成症では、20歳までに6.5%の患者さんが、40歳までに17%の患者さんが脊柱管狭窄症の診断を受け、そのうち、約40%の患者さんが手術を受けているといわれています。

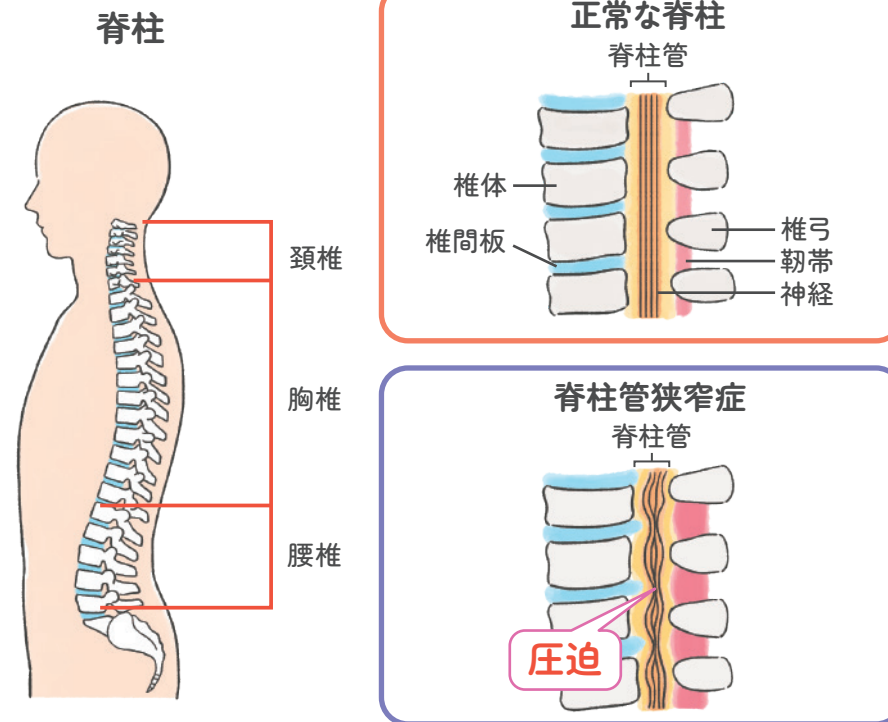
ノルウェーで行われた調査では、軟骨無形成症患者さんで脊柱管狭窄症の症状があらわれるのはおよそ33歳で、65%の患者さんが40歳までに、83%の患者さんが45歳までに発症すると報告されました<sup>1)</sup>。

### 主な症状は？

四肢の痛み、しびれ、筋力低下、運動障害、間欠性跛行\*、膀胱直腸障害 などです。

\* 少し歩くと、痛みやしびれで歩行が困難となるものの、少し休むと再び歩けるようになる症状

### ▼ 正常な脊柱管と脊柱管狭窄症



1) Fredwall SO et al. Orphanet J Rare Dis. 2020; 15(1): 123. (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) [COI: 著者にBioMarin Pharmaceutical社から支援を受けた者が含まれる]

## 軟骨無形成症の主な合併症

# 睡眠呼吸障害について

睡眠呼吸障害は、軟骨無形成症にたびたびみられる合併症です。

睡眠呼吸障害に代表される症状の一つである睡眠時無呼吸は、無呼吸時にも努力呼吸\*を伴い、いびきのある**閉塞性**と、努力呼吸を伴わない**中枢性**の2タイプにわけられます。

### どのくらいの患者さんにみられる？

睡眠時無呼吸も含めた睡眠呼吸障害は、30～60%の患者さんにみられるといわれています。

ある調査では、軟骨無形成症の未就学児では、95%にいびきがみられるのに対し、健常児では5.9%と、睡眠呼吸障害の症状が多く観察されました<sup>1)</sup>。

### 軟骨無形成症と睡眠呼吸障害に関連があるのはなぜ？

顔周りの骨の低形成により、鼻腔が狭くなることや、特に幼児期では鼻の奥のリンパ組織が大きくなる（アデノイド肥大）ことなどが原因の一つと考えられています。

### 主な症状は？

**閉塞性タイプ**では、いびき、日中の眠気などの自覚症状が多くみられます。一方、**中枢性タイプ**では自覚症状を伴わないこともあり、詳しい検査が必要です。



\* 普段の呼吸では通常使わない、呼吸補助筋という筋肉を使い、胸を大きく動かしてする呼吸

1) Onodera K et al. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2005; 69(4): 457-461.

睡眠時無呼吸症候群(SAS)の診療ガイドライン作成委員会、日本呼吸器学会 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究」班、睡眠時無呼吸症候群(SAS)の診療ガイドライン2020 軟骨無形成症診療ガイドライン作成委員会、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業「診療ガイドライン策定を目指した骨系統疾患の診療ネットワークの構築」研究班(研究代表者 大園恵一)、軟骨無形成症診療ガイドライン



# 軟骨無形成症の治療

現在、乳児期から思春期までの患者さんに行われる治療には、以下のような選択肢があります。  
医師と相談しながら、患者さんに合った治療法を選択します。

## CNP類縁体治療

ボックスゾゴ®(一般名:ボソリチド〔遺伝子組換え])は、体内のCNPという分子に類似した構造を持つ薬剤です。

CNPと同様に、軟骨無形成症でみられるFGFR3シグナルの過剰な働きを抑えることで、骨の成長を促します。

## 成長ホルモン治療

成長ホルモン剤を投与する治療です。成長ホルモンは体内で分泌されるものですが、体の外からも投与することで、骨の成長を刺激します。

## 四肢延長術

外科手術によって脚や腕の骨を伸ばす方法です。骨に切れ目をつくり、器具を使って、修復されるとき骨をゆっくり引っ張ることで、少しずつ骨を伸ばします。



# 軟骨無形成症治療薬 ボックスゾゴ<sup>®</sup>について

# ボックスゾゴ®の働き

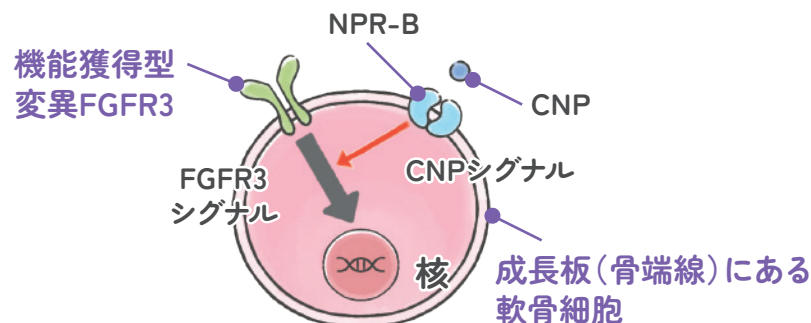
ボックスゾゴ®は、“骨の成長を抑制する過剰なシグナル”を抑えるお薬です。

軟骨無形成症の患者さんでは、過剰なFGFR3シグナルが骨の成長（形成や伸長）を妨げています。

ボックスゾゴ®は、FGFR3シグナルを抑制するCNPと同様の働きをしますが、体内のCNPよりも安定しているため、CNPで調整しきれない過剰なFGFR3シグナルを抑えて、骨の成長を促します。

## 軟骨無形成症の場合

FGFR3シグナルが過剰となり、成長板（骨端線）での骨の成長（形成や伸長）が妨げられます。

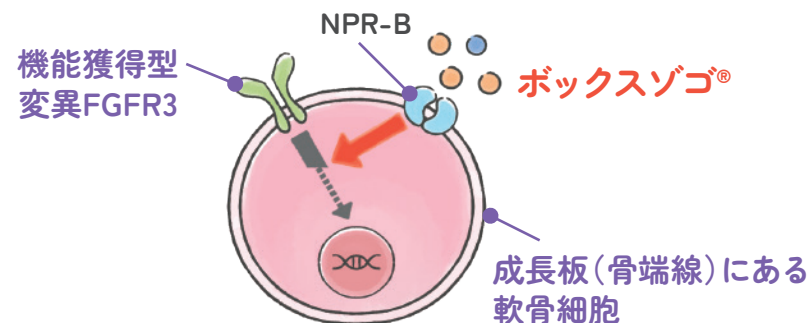


強いFGFR3シグナルが核に伝わる

軟骨細胞の増殖・分化が抑えられる

## ボックスゾゴ®を投与した場合

過剰なシグナルを抑制しきれない体内のCNPに代わって、ボックスゾゴ®がFGFR3シグナルを抑制し、成長板（骨端線）での骨の成長（形成や伸長）を促します。



核に伝わるFGFR3シグナルが弱まる

軟骨細胞の増殖・分化が促される

Forget F et al. Am J Hum Genet. 2012; 91 (6): 1108-1114. [COI: 本試験はBioMarin Pharmaceutical社の支援により実施された。また、著者にBioMarin Pharmaceutical社の社員が複数含まれる]

Krejci P et al. J Cell Sci. 2005; 118 (Pt 21): 5089-5100.

Horton WA et al. Lancet. 2007; 370 (9582): 162-172.

# ボックスゾゴ®の治療の対象となる方

医師がボックスゾゴ®による治療が適切と判断した以下の患者さんに投与されます。

こっ たん せん

骨端線が閉鎖していない軟骨無形成症の患者さん

- 人の骨では成長期を過ぎると成長板（骨端線）がなくなります。このことを「骨端線が閉鎖する」といい、骨端線の閉鎖は身長伸びが止まることを意味します。各年代ごとの成長板（骨端線）の状況は右に示します。
- ボックスゾゴ®による治療の対象となるのは、骨端線が閉鎖しておらず、骨がまだ伸びる可能性のある軟骨無形成症の患者さんです。

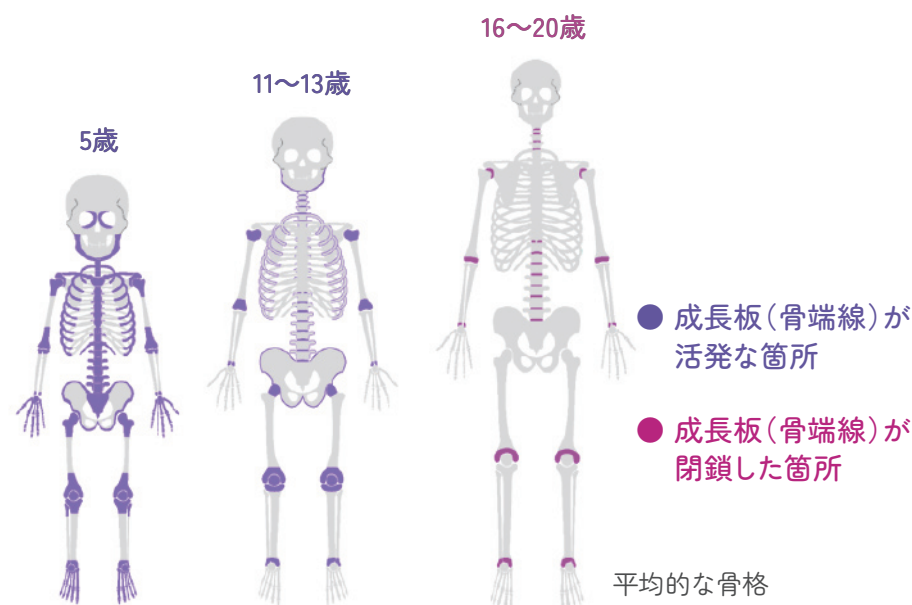
## ボックスゾゴ®による治療を受けられない患者さん

- ボックスゾゴ®の成分に対して過敏症（かゆみ、発疹などの症状、アレルギー）を起こしたことがある患者さん

## ボックスゾゴ®による治療を受けるのに注意が必要な患者さん

- 重大な心臓の病気がある患者さん
- 血圧を下げる薬を服用している患者さん
- 妊婦または授乳中の方

## 各年代ごとの成長板（骨端線）



年齢が低いほど全身の成長板（骨端線）が活発ですが、骨格の発達とともに成長板（骨端線）は癒合、閉鎖します。



# ボックスゾゴ®の投与方法および投与量

ボックスゾゴ®は、粉状の薬剤を溶解液で溶かしてから皮下に投与するお薬です。

投与量は患者さんの年齢や体重によって異なります。  
バイアルと投与量は医師の指示に従ってください。

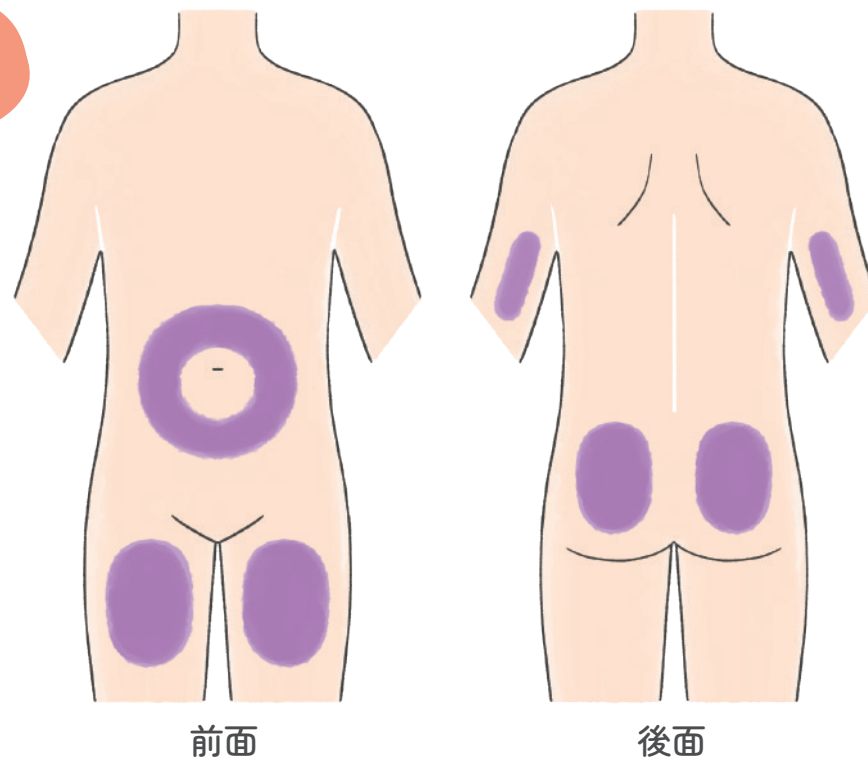
ボックスゾゴ®は1日1回、

2歳以上であれば体重1kgあたり15 $\mu$ g、

2歳未満であれば体重1kgあたり30 $\mu$ gを皮下注射します\*。

\* ただし、1回投与量は1mgを超えない

おなか、おしり、太ももの前面、上腕部に注射できます。



# ボックスゾゴ®の投与 投与の流れ〈簡易版〉

ボックスゾゴ®は、担当医などの医療従事者から指導を受けることで、在宅での自己注射が可能です。

## 1 注射の準備

ボックスゾゴ®と溶解液を室温に戻し、必要なものをそろえます。

治療開始時にお渡しする  
「自己注射準備マット」を  
ご活用ください

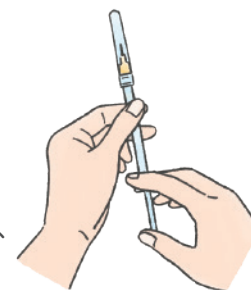
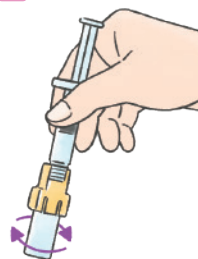


## 2 薬液の準備

※ 溶解アダプターは、必ず垂直に  
取り付けてください。

バイアルに入っている粉状の薬剤に、  
溶解アダプターを使って溶解用シリンジ  
の溶解液を注入します。

薬剤が完全に溶解したら投与用シリンジ  
に付け替え、指示された投与量をはかり取り、  
注射針をセットします。

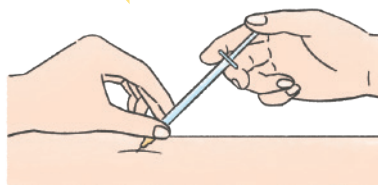


## 3 薬液の投与

注射部位を消毒し、注射針のキャップ  
を外して薬液を投与します。

※ 投与後は、めまいや吐き気、注射部位  
反応などの副作用があらわれていないか  
観察してください。

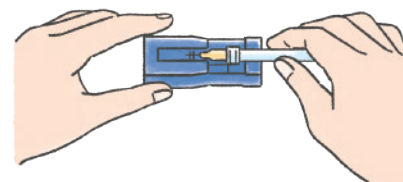
安全に投与ができる補助具  
「マイ ボックスゾゴ」をご活用  
ください



## 4 器具の廃棄

セーフティキャップに注射針をはめ、投与用  
シリンジと一緒に空箱へ入れ、安全な場所に  
保管しておきます。

使用済みの投与用シリンジと注射針を入れた  
箱は、次の受診日に病院に持参してください。  
それ以外の再利用しないものは、お住まいの  
分別方法に従って廃棄してください。



ボックスゾゴ®の具体的な投与手順については  
「ボックスゾゴ®自己注射マニュアル」で解説しています。  
よくお読みいただき、必ず十分に理解してから投与を実施して  
ください。



ボックスゾゴ®の投与手順の詳細は動画でもご覧いただけます。  
こちらからボックスゾゴ フレンズにアクセスしてください。

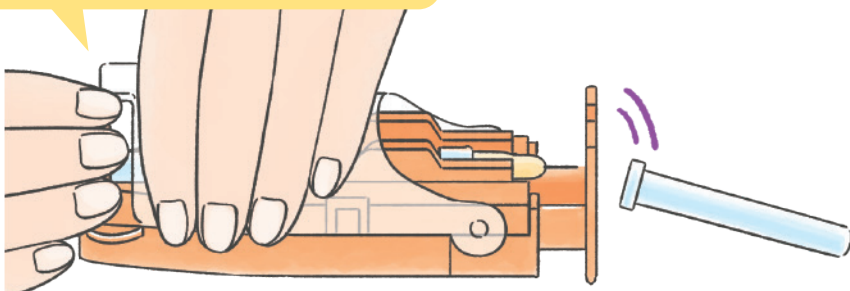
※ ボックスゾゴ フレンズについては「サポートのご案内」の項目をご参照  
ください。

ボックスゾゴ®の投与

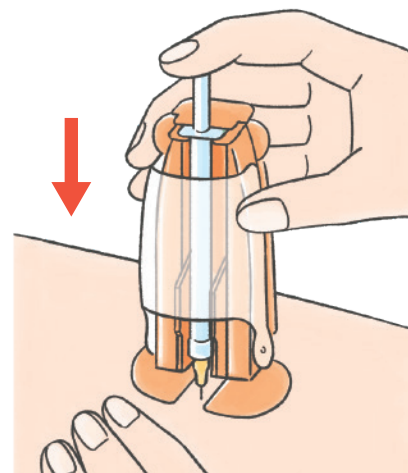
## 注射サポートツール「マイ ボックスゾゴ」のご案内

より安全に、安心してボックスゾゴ®を投与していただけるよう、  
ボックスゾゴ®専用補助具「マイ ボックスゾゴ」をご用意しています。

注射カバーを開いて投与用シリンジを  
セットし、注射カバーを閉じるだけで  
注射針のキャップが外れます



注射針のキャップに触れることなく、  
安全に取り外すことができます。



針カバーを注射部位に垂直に押し当てることで  
針が皮膚に刺さるしくみになっているため、  
投与時以外は針がむき出しになりません。

● ボックスゾゴ®の処方を受ける際、ご希望の方に配布しています。処方医に、ご希望の旨をお伝えください。



ボックスゾゴ®の具体的な投与手順については  
「ボックスゾゴ®自己注射マニュアル」で解説しています。  
よくお読みいただき、必ず十分に理解してから投与を実施して  
ください。



マイ ボックスゾゴの使い方の詳細は動画でご覧いただけます。  
こちらからボックスゾゴ フレンズにアクセスしてください。  
※ ボックスゾゴ フレンズについては「サポートのご案内」の項目をご参照  
ください。



# ボックスゾゴ<sup>®</sup>の 効果や安全性

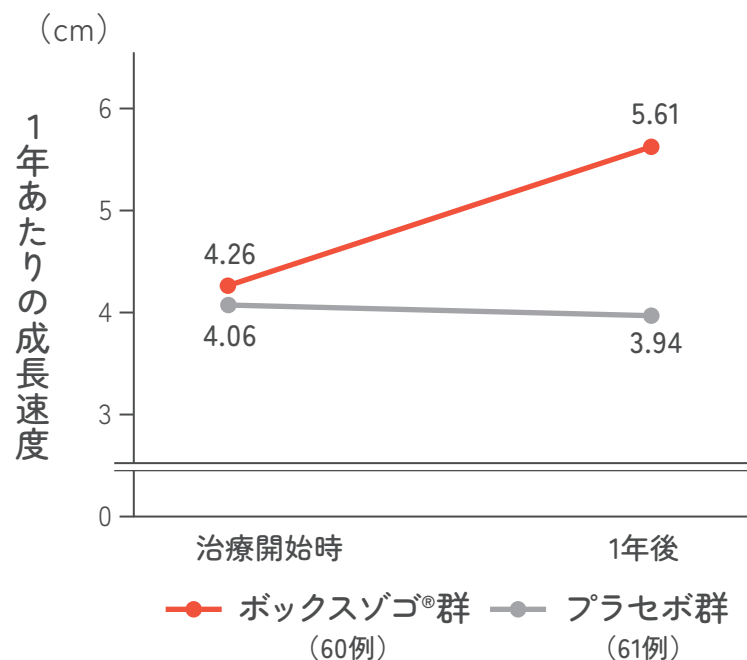


## ボックスゾゴ®の効果(111-301試験)

# 1年あたりの成長速度

ボックスゾゴ®を52週間投与したところ、1年間に伸びる身長(1年あたりの成長速度)に改善がみられました。

1年あたりの成長速度の推移(主要評価項目／111-301試験)



ボックスゾゴ®を投与した患者さんの  
1年あたりの成長速度は、治療開始から  
1年後、**5.61cm**になりました。

プラセボと比べると、  
1年あたり**1.57cm**の  
改善がみられました。

※ プラセボ:有効成分を含まない偽の薬

**111-301試験**(52週時の年間成長速度のベースラインからの変化量をボックスゾゴ®群とプラセボ群で比較した試験)

対象・方法: 5~18歳未満の軟骨無形成症小児患者121例(日本人7例含む)をボックスゾゴ®(15 $\mu$ g/kg)群またはプラセボ群に1:1の比で無作為割り付けし、1日1回52週間皮下投与した。

評価項目: <主要評価項目>立位身長に基づく、52週時の年間成長速度のベースラインからの変化量、<副次評価項目>52週時の身長Zスコアのベースラインからの変化量、52週時の上体と下体の身体比率のベースラインからの変化量 など

ボックスゾゴ®の効果(111-301試験)

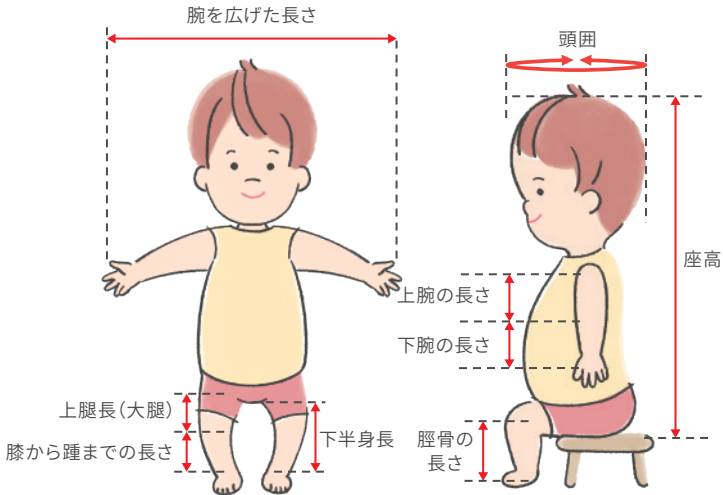
各成長データ

ボックスゾゴ®の投与により、座高、下半身長、膝から踵までの長さ、脛骨の長さにおいて、プラセボに比べて改善がみられました。 ※ プラセボ:有効成分を含まない偽の薬

52週時の各成長データの治療開始時からの変化量（その他の副次評価項目／111-301試験）

|               | ボックスゾゴ®群<br>(60例) | プラセボ群<br>(61例)   | 群間差                |
|---------------|-------------------|------------------|--------------------|
| 座高(cm)        | 3.44 (3.06~3.83)  | 2.61 (2.23~3.00) | 0.83 (0.38~1.28)   |
| 頭囲(cm)        | 0.47 (0.24~0.70)  | 0.38 (0.14~0.62) | 0.09 (-0.18~0.36)  |
| 腕を広げた長さ(cm)   | 4.76 (3.89~5.63)  | 4.09 (3.21~4.98) | 0.67 (-0.34~1.67)  |
| 上腕の長さ(cm)     | 0.91 (0.56~1.27)  | 0.94 (0.58~1.30) | -0.02 (-0.43~0.38) |
| 下腕の長さ(cm)     | 0.63 (0.34~0.92)  | 0.48 (0.19~0.78) | 0.15 (-0.19~0.49)  |
| 下半身長(cm)      | 2.36 (2.00~2.72)  | 1.67 (1.30~2.03) | 0.69 (0.27~1.11)   |
| 上腿長(大腿)(cm)   | 1.77 (1.32~2.21)  | 1.34 (0.89~1.79) | 0.42 (-0.09~0.94)  |
| 膝から踵までの長さ(cm) | 2.00 (1.69~2.30)  | 1.29 (0.98~1.61) | 0.70 (0.34~1.07)   |
| 脛骨の長さ(cm)     | 1.41 (1.03~1.79)  | 0.73 (0.34~1.11) | 0.68 (0.24~1.12)   |

最小二乗平均(95%信頼区間)



頭囲: 前方は左右の眉の直上、後方は後頭部の一番突出しているところを通る  
周径を計測(前方はひたいの最突部を通らない)  
(こども家庭庁 乳幼児身体発育評価マニュアルより)  
下半身長: 立位身長－座高

ボックスゾゴ®の安全性(111-301試験)

副作用

111-301試験では、ボックスゾゴ®群で53例(88.3%)、プラセボ群で51例(83.6%)に副作用が確認されましたが、重篤なもの、投与中止を要するもの、死亡例はありませんでした。

副作用(いずれかの群で5%以上)

| 副作用      | 111-301試験     |        |            |        |
|----------|---------------|--------|------------|--------|
|          | ボックスゾゴ®群(60例) |        | プラセボ群(61例) |        |
|          | 例数            | (%)    | 例数         | (%)    |
|          | 53            | (88.3) | 51         | (83.6) |
| 注射部位反応   | 43            | (71.7) | 28         | (45.9) |
| 注射部位紅斑   | 41            | (68.3) | 39         | (63.9) |
| 注射部位腫脹   | 23            | (38.3) | 6          | (9.8)  |
| 注射部位蕁麻疹  | 7             | (11.7) | 2          | (3.3)  |
| 注射部位内出血  | 5             | (8.3)  | 7          | (11.5) |
| 注射部位腫瘤   | 4             | (6.7)  | 1          | (1.6)  |
| 注射部位疼痛   | 2             | (3.3)  | 4          | (6.6)  |
| 注射部位出血   | 1             | (1.7)  | 7          | (11.5) |
| 注射部位そう痒感 | 1             | (1.7)  | 4          | (6.6)  |
| 血圧低下     | 7             | (11.7) | 3          | (4.9)  |
| おう吐      | 4             | (6.7)  | 0          | (0)    |
| 浮動性めまい   | 3             | (5.0)  | 0          | (0)    |

※ 111-302試験の原著論文中には有害事象発生件数等の安全性情報の記載がないため、本項では承認時評価資料における2019年10月31日データカットオフまでのデータを紹介する

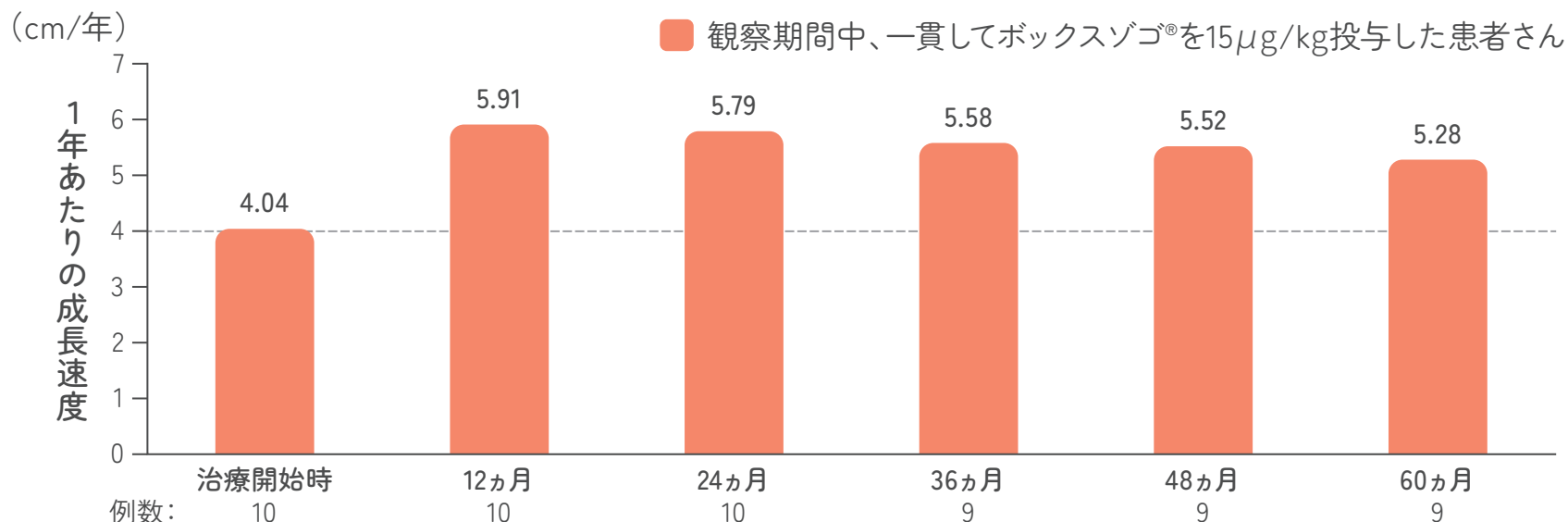
【承認時評価資料】国際共同第Ⅲ相試験：111-301試験(承認年月日：2022年6月20日、CTD2.7.6.5)

## ボックスゾゴ®の効果(111-202/205試験)

# 1年あたりの成長速度(5年データ)

ボックスゾゴ®を投与した患者さんで、1年間に伸びる身長(1年あたりの成長速度)に改善がみられました。

1年あたりの成長速度の推移(有効性評価項目/111-202/205試験)



**111-202試験**(ボックスゾゴ®を連日投与した場合の安全性や許容性について、最初の6ヵ月間と18ヵ月の任意継続投与期間の2つの期間、最大計24ヵ月間で評価した試験)

対象・方法: 5~14歳の軟骨無形成症小児患者35例(米国内日本人患者1例含む)のうち、コホート3(10例)にボックスゾゴ® 15μg/kgを1日1回連日皮下投与した。

評価項目: <有効性評価項目>立位身長に基づく年間成長速度のベースラインからの変化量、<安全性評価項目>有害事象 など

**111-205試験**(ボックスゾゴ®を連日投与した場合の安全性や許容性について、5年間にわたって長期的に評価した試験)

対象・方法: 111-202試験で2年間の本剤投与を完了し、適格と判断された軟骨無形成症小児患者30例(米国内日本人患者1例含む)のうち、コホート3(9例)に111-202試験完了時と同用量(15μg/kg)を1日1回連日皮下投与した。投与期間は、最終身長(骨端線閉鎖の確認および6ヵ月ごとの年間成長速度が1.5cm/年未満)に達するまでとした。

評価項目: <有効性評価項目>立位身長に基づく年間成長速度の111-202試験のベースラインからの変化量、<安全性評価項目>有害事象 など



## ボックスゾゴ®の効果(111-202/205試験)

# 上体と下体の身体比率(5年データ)

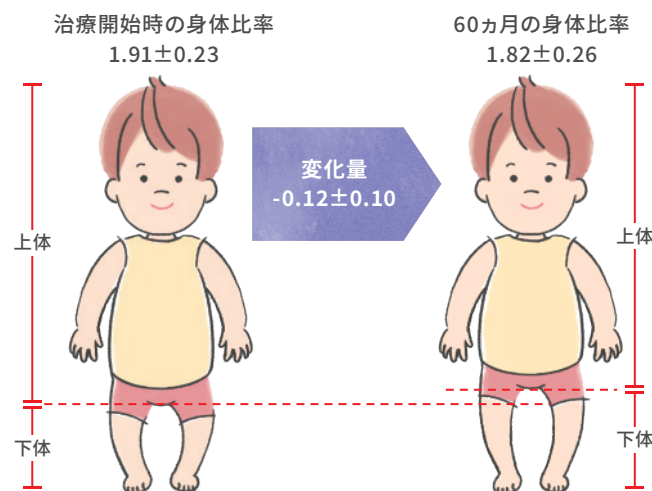
上体と下体の身体比率は、ボックスゾゴ®を投与した患者さんで改善がみられました。

上体と下体の身体比率および治療開始時からの変化量  
(有効性評価項目/111-202/205試験)

| ボックスゾゴ®<br>15µg/kg群 | 例数 | 上体と下体の<br>身体比率<br>(平均値±SD) | 治療開始時からの<br>変化量<br>(平均値±SD) |
|---------------------|----|----------------------------|-----------------------------|
| ≥12ヵ月前              | 10 | 1.92 ± 0.20                |                             |
| ≥6ヵ月前               | 10 | 1.95 ± 0.21                |                             |
| 治療開始時               | 10 | 1.91 ± 0.23                |                             |
| 12ヵ月                | 10 | 1.88 ± 0.22                | -0.03 ± 0.04                |
| 24ヵ月                | 10 | 1.84 ± 0.21                | -0.07 ± 0.05                |
| 36ヵ月                | 9  | 1.87 ± 0.21                | -0.08 ± 0.06                |
| 48ヵ月                | 9  | 1.85 ± 0.25                | -0.09 ± 0.10                |
| 60ヵ月                | 9  | 1.82 ± 0.26                | -0.12 ± 0.10                |

SD:標準偏差  
データカットオフ日:2019年11月20日

治療開始時および  
60ヵ月の身体比率のイメージ図



### 上体と下体の身体比率とは？

上体と下体の身体比率は、10歳ごろまでに1に低下しますが、軟骨無形成症の患者さんでは特に手足の成長に制限があるため、この比率は標準身長に比べて高い値を示します。上体と下体の身体比率が**1に近づき低下するほど、値が改善した**といえます。

ボックスゾゴ®の効果(111-202/205試験)

立位身長(5年データ)

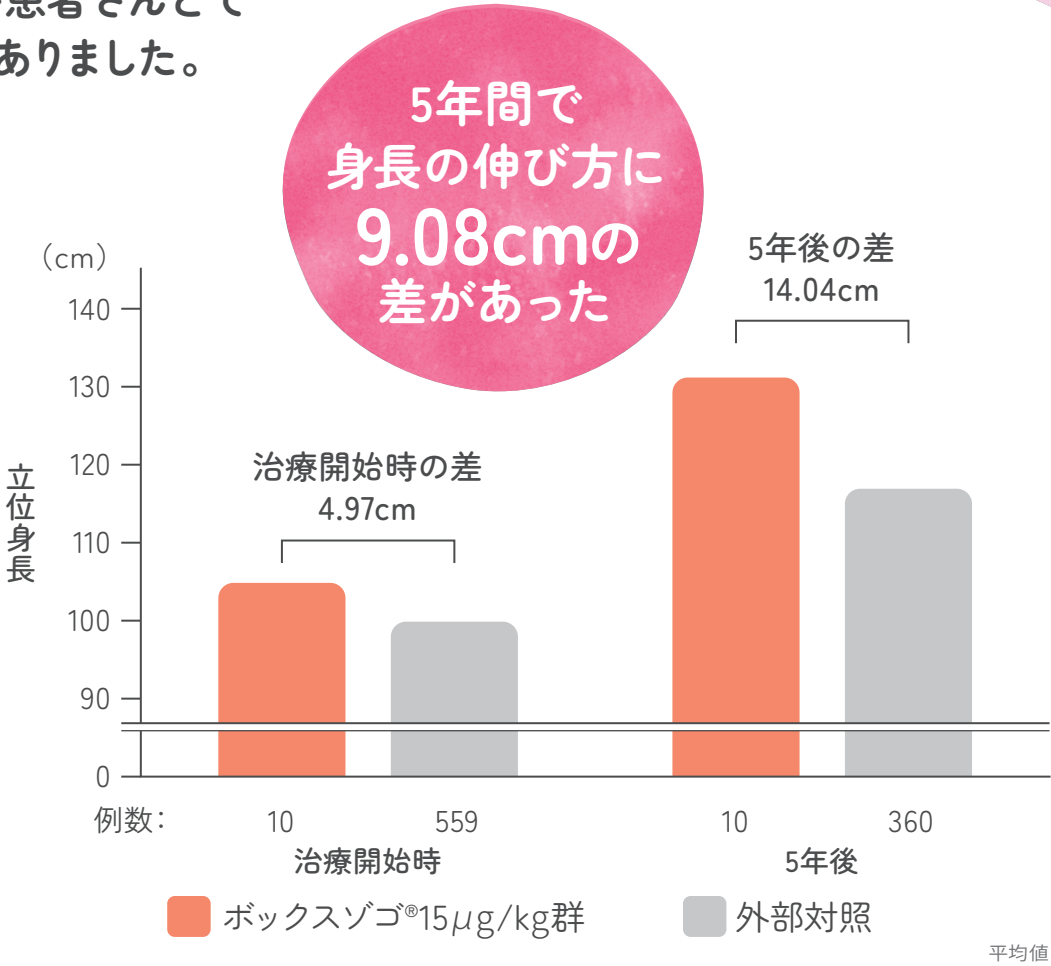
ボックスゾゴ®を投与した患者さんと、投与していない患者さんとの5年間の身長の伸び方を比べたところ、9.08cmの差がありました。

治療開始から5年後の身長の推移はグラフの通りでした。

治療開始時および5年後の身長差の比較  
(有効性評価項目/111-202/205試験)

|                                       | 治療開始時                        |                 | 5年後                          |                 |
|---------------------------------------|------------------------------|-----------------|------------------------------|-----------------|
|                                       | ボックスゾゴ®<br>15μg/kg群<br>(10例) | 外部対照*<br>(559例) | ボックスゾゴ®<br>15μg/kg群<br>(10例) | 外部対照*<br>(360例) |
| 立位身長(cm)<br>(平均値±SD)                  | 104.61 ± 8.75                | 99.64 ± 6.53    | 130.94 ± 10.77               | 116.90 ± 5.44   |
| 群間差(cm)<br>平均値(95%CI)                 | 4.97(0.19～9.74)              |                 | 14.04(7.29～20.79)            |                 |
| 治療開始時からの<br>変化量の群間差(cm)<br>平均値(95%CI) | 9.08(5.77～12.38)             |                 |                              |                 |

CI:信頼区間、SD:標準偏差  
データカットオフ日:2019年11月20日



\* 軟骨無形成症の患者さんの成長に関する研究に登録されているデータから、比較に適当なデータを抜粋したもの

ボックスゾゴ®の安全性(111-202/205試験)

副作用

111-202/205試験期間全体を通して10例(100.0%)に副作用が確認されましたが、重篤なもの、死亡例はありませんでした。  
投与中止を要するものは、肝機能の数値(トランスアミナーゼ)の中程度の上昇が1例でした。

副作用(いずれかの群で20%以上)

| 副作用      | 111-202試験            |        | 111-202/205試験        |         |
|----------|----------------------|--------|----------------------|---------|
|          | ボックスゾゴ®15μg/kg群(10例) |        | ボックスゾゴ®15μg/kg群(10例) |         |
|          | 例数                   | (%)    | 例数                   | (%)     |
|          | 9                    | (90.0) | 10                   | (100.0) |
| 注射部位紅斑   | 9                    | (90.0) | 9                    | (90.0)  |
| 注射部位反応   | 8                    | (80.0) | 8                    | (80.0)  |
| 注射部位腫脹   | 5                    | (50.0) | 5                    | (50.0)  |
| 低血圧      | 4                    | (40.0) | 4                    | (40.0)  |
| 注射部位蕁麻疹  | 2                    | (20.0) | 2                    | (20.0)  |
| 注射部位疼痛   | 2                    | (20.0) | 2                    | (20.0)  |
| 注射部位そう痒感 | 2                    | (20.0) | 2                    | (20.0)  |

データカットオフ日:2019年11月20日



# 5歳未満における ボックスゾゴ®の安全性



ボックスゾゴ®の安全性(111-206試験)

5歳未満の患者さんにおける安全性①

5歳未満の患者さんを対象とした臨床試験では、ボックスゾゴ®群で37例(86.0%)※に副作用が確認されましたが、投与中止を要するものではありませんでした。

そのうち、重篤なものが3例\*、死亡例が1例†でした。

2～5歳未満のグループで確認された副作用(いずれかの群で20%以上)

| 2～5歳<br>未満のグループ | 111-206試験(無作為化集団) |        |            |        |
|-----------------|-------------------|--------|------------|--------|
|                 | ボックスゾゴ®群(15例)     |        | プラセボ群(16例) |        |
|                 | 例数                | (%)    | 例数         | (%)    |
| 副作用             | 12                | (80.0) | 7          | (43.8) |
| 注射部位反応          | 12                | (80.0) | 6          | (37.5) |
| 注射部位紅斑          | 10                | (66.7) | 4          | (25.0) |
| 注射部位腫脹          | 6                 | (40.0) | 1          | (6.3)  |
| 注射部位内出血         | 3                 | (20.0) | 4          | (25.0) |
| 注射部位硬結          | 4                 | (26.7) | 0          | (0)    |

データカットオフ日:2022年2月14日

**111-206試験**(月齢0～60ヵ月未満の軟骨無形成症小児患者でのボックスゾゴ®の安全性や許容性ならびに、身長/体長Zスコアのベースラインからの変化量に対するボックスゾゴ®の効果を評価した試験)

対象・方法: 60ヵ月(5歳)未満の軟骨無形成症小児患者75例(日本人8例含む)を、スクリーニング時の年齢に基づいて3つのコホートに登録し、次の用量でボックスゾゴ®を1日1回52週間皮下投与した。

・コホート1(月齢24～60ヵ月未満):15μg/kg    ・コホート2(月齢6～24ヵ月未満):30μg/kg    ・コホート3(月齢6ヵ月未満):30μg/kg

なお、コホート2およびコホート3については、患者が2歳になった時点で、15μg/kgの1日1回皮下投与に切り替えることとした。

評価項目:〈主要評価項目〉52週時の身長/体長Zスコアのベースラインからの変化量、〈安全性評価項目〉有害事象 など

※ 111-206試験でボックスゾゴ®が投与された43例のうち

\* 7.0%:酸素飽和度低下、肺炎が各1例、RSウイルス細気管支炎および乳児突然死症候群1例

† RSウイルス細気管支炎および乳児突然死症候群1例

ボックスゾゴ®の安全性(111-206試験)

5歳未満の患者さんにおける安全性②

生後6ヵ月～2歳未満、生後6ヵ月未満の各グループで確認された主な副作用は以下の通りでした。

生後6ヵ月～2歳未満のグループで確認された副作用(いずれかの群で20%以上)

| 生後6ヵ月～<br>2歳未満のグループ |   | 111-206試験(無作為化集団) |     |           |     |
|---------------------|---|-------------------|-----|-----------|-----|
|                     |   | ボックスゾゴ®群(8例)      |     | プラセボ群(8例) |     |
|                     |   | 例数                | (%) | 例数        | (%) |
|                     |   | 副作用               | 8   | (100.0)   | 3   |
| 注射部位反応              | 6 | (75.0)            | 2   | (25.0)    |     |
| 注射部位紅斑              | 7 | (87.5)            | 3   | (37.5)    |     |
| 注射部位腫瘍              | 2 | (25.0)            | 0   | (0)       |     |

生後6ヵ月未満のグループで確認された副作用(いずれかの群で20%以上)

| 生後6ヵ月<br>未満のグループ |  | 111-206試験(無作為化集団) |         |           |        |
|------------------|--|-------------------|---------|-----------|--------|
|                  |  | ボックスゾゴ®群(9例)      |         | プラセボ群(8例) |        |
|                  |  | 例数                | (%)     | 例数        | (%)    |
| 副作用              |  | 9                 | (100.0) | 7         | (87.5) |
| 注射部位反応           |  | 8                 | (88.9)  | 5         | (62.5) |
| 注射部位紅斑           |  | 8                 | (88.9)  | 6         | (75.0) |

データカットオフ日:2022年2月14日



# 主な副作用と対処法

# ボックスゾゴ®の注意すべき副作用

ボックスゾゴ®の投与により、以下のような副作用があらわれることがあります。

## 注射部位反応

注射した部位（主に皮膚）に以下のような症状があらわれることがあります。

- 赤み
- 腫れ
- じんましん蕁麻疹
- 内出血
- しこり
- 発疹

## おう吐

胃腸障害として、おう吐の症状があらわれることがあります。

## 低血圧

血圧低下に伴って、めまい、吐き気、疲労、失神寸前の状態、失神などがあらわれることがあります。

ボックスゾゴ®を投与後に上記の症状や、いつもと違う症状があらわれた場合には、速やかに医療従事者に連絡してください。

# ボックスゾゴ®の注意すべき副作用 低血圧への対処

## 投与前

### 低血圧を予防するために

- 血圧低下とそれに関連するめまい、吐き気、疲労、失神などの症状があらわれるのを防ぐために、ボックスゾゴ®を注射する**約30分前**に、**軽食や、コップ1杯程度の水・牛乳・ジュースなどの飲み物**をとるようにしてください。



## 投与後

### 血圧低下の徴候があらわれたら

- 投与後は、お子さんにめまい、吐き気、疲労、失神など、血圧低下の徴候がないか観察してください。
- 投与後に血圧低下の徴候があらわれた場合には、担当医または医療従事者に速やかに連絡してください。そのうえで、お子さんを寝かせて、足を頭より高くした状態にします。
- 投与後には血圧低下があらわれることがあるので、高い所での作業、自動車の運転などの危険を伴う作業を行う際は注意してください。

ボックスゾゴ®を投与後に上記の症状や、いつもと違う症状があらわれた場合には、速やかに医療従事者に連絡してください。

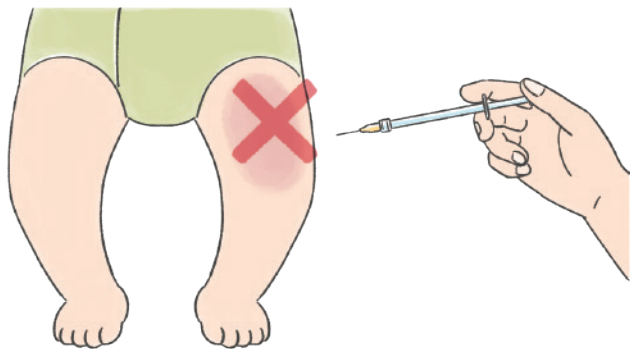


# ボックスゾゴ®の注意すべき副作用 注射部位反応への対処

## 投与前

### 注射部位反応を予防するために

- 同じ部位にくり返し注射することは避け、投与ごとに注射部位を変えてください。
- 赤み、腫れ、痛み、しこりなどがある部位には注射しないようにしてください。



## 投与後

### 注射部位反応があらわれたら

- 投与後は、注射した部位に何か変化がないかよく観察してください。
- 注射した部位を掻いたり、揉んだり、こすったり、過度に触ったりしないでください。
- 注射部位に起こる反応の多くは数日～1週間程度で自然になくなります。症状が強い場合には担当医にご相談ください。

ボックスゾゴ®を投与後に上記の症状や、いつもと違う症状があらわれた場合には、速やかに医療従事者に連絡してください。



# 保管方法／よくある質問

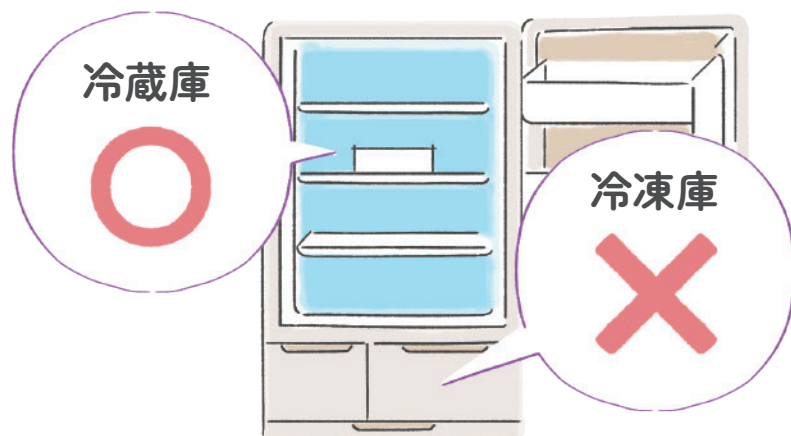
# ボックスゾゴ®の保管方法

ご自宅では、下記の通り保管してください。

## 薬剤ボックス

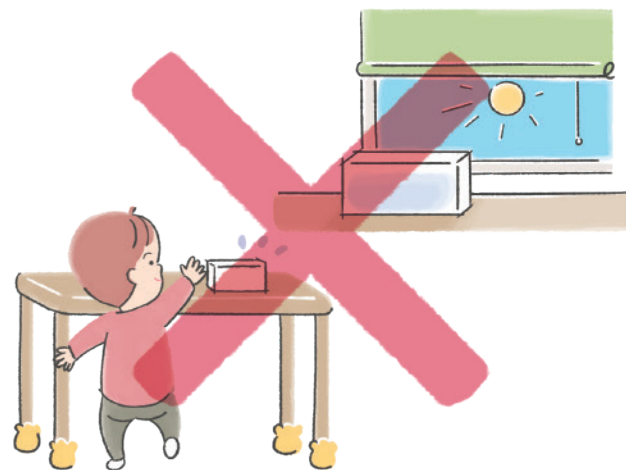
箱のまま**冷蔵庫**(2～8℃)

- ※ 冷蔵庫が難しい場合は室温で保管し、3ヵ月以内に使用してください。
- ※ 一度冷蔵庫から出して室温に戻した場合にも、室温で保管し3ヵ月以内に使用してください(冷蔵庫へは戻さないでください)。



## それ以外のもの

**直射日光を避け、  
お子さんの手の届かない場所**



# よくある質問

## Q. ボックスゾゴ®を注射し忘れてしまったら？

- 注射し忘れを防ぐため、できるだけ毎日同じ時間帯に注射するようにしてください。
- 注射し忘れたときは、次の注射までの時間が12時間以上であれば、気づいた時点で注射してください。その後はあらかじめ決めておいた時間帯に注射してください。
- 次の注射までの時間が12時間より短い場合は、注射せずに、次のあらかじめ決めておいた時間帯に注射してください(2回分をまとめて投与しないでください)。

## Q. ほかの薬を併用しても大丈夫？

- 血圧を下げる薬を服用中の方は、ボックスゾゴ®を投与することで血圧がさらに下がり、治療に影響が生じる可能性があります。
- 血圧を下げる薬を服用している場合には、担当医に相談してください。

## Q. 旅行や外泊のときはどうすればよいの？

- 旅行や外泊時の投薬については、担当医とよく相談し、指示に従ってください。

## Q. バイアル(薬剤が入っている瓶)や注射の器具が壊れてしまったら？

- 壊れてしまったバイアルや器具は使用せず、新しい薬剤と器具を使用してください。
- 次の受診までに投与する薬剤や器具が足りなくなるようであれば、医療機関にご連絡ください。

## Q. 投与量を間違えてしまったら？

- 間違えて投与してしまった量を記録し、担当医や医療機関に連絡し、指示に従ってください。

## Q. 注射前に体調が悪くても注射できる？

- お子さんの体調不良の程度が重い場合には、担当医や医療機関に相談してください。

## Q. 薬剤ボックスを冷蔵庫で保管できないときは？

- 薬剤ボックスを冷蔵庫で保管できない場合や、注射するために一度室温に戻した場合には、そのまま室温で保管し、3ヵ月以内に使用してください。

治療に関する不明点は自己解決せず、担当医または医療機関に相談しましょう。



# サポートのご案内



# ボックスゾゴ フレンズのご案内

**ボックスゾゴ フレンズ**は、ボックスゾゴ®をお使いの患者さんご家族の方に、安心して治療をスタートし、ボックスゾゴ®を毎日続けていただくための情報を紹介するwebサイトです。

ご登録により、軟骨無形成症やボックスゾゴ®に関するわかりやすい解説、治療にお役立ていただけるコンテンツをご覧ください。



## 自己注射ムービー

自己注射の詳しい手順やマイボックスゾゴの使い方を動画でわかりやすく解説しています。

## わたしのきろく

日々の注射部位・時間、身長や体重を記録することができます。

## 「注射のお時間です」メール

指定した時間に毎日、自己注射のお知らせメールが届きます。

## おくすりカレンダー

日替わりの“足跡スタンプ”機能で自己注射の継続をサポートします。

**ボックスゾゴ フレンズ**  
<https://voxzogo-friends.jp>



ボックスゾゴ フレンズの利用を始める際には、利用規約にご同意のうえ、会員登録していただく必要があります。

# 冷却パック「Buzzy ミニ」のご案内

ボックスゾゴ®による治療をされている方には、注射時の痛みを緩和するためのデバイスをご用意しています。

## Point 1

注射時の  
痛み緩和

## Point 2

固定しやすい  
小型設計

## Point 3

お子様に嬉しい  
可愛いデザイン



**Buzzy ミニは、注射時の痛みを緩和することが目的の医療機器です。  
注射部位に直接、Buzzy ミニを30～120秒間当てて使用します。  
使用前に必ず医師から説明を受け、各文書（添付文書、取扱説明書など）を  
よくお読みください。**



ボックスゾゴ®による治療が開始し、Buzzy ミニをご希望の場合は、  
ボックスゾゴ フレンズへのご登録ならびにボックスゾゴ®の処方医が配布する  
リーフレットに記載のシリアルナンバーが必要です。

※ 本製品は、米国 MMJ Labs, LLCが製造し、原田産業株式会社が製造販売を行うもので、BioMarin Pharmaceutical Japan株式会社との利益相反はありません。

