

ACH Forum

開催日時

2024年9月21日(土)
13:00~16:55

開催場所

グランドプリンスホテル高輪
B1F「プリンスルーム」

Opening Remarks

慶應義塾大学医学部 教授 小児科学教室 長谷川 奉延 先生



本日は、軟骨無形成症（ACH）の診療にフロントラインで携わっておられる先生方とともに、ACHについて学びたいと思います。我が国では、長らく3歳以上のACHの患者さんに対して成長ホルモン（GH）治療が行われてきました。しかし、GH治療は新生児や3歳未満の患者さんに対しては適応とならないため、早期診断を実施したとしても早期治療に結びつかないという課題がありました。

2022年に、ACHに対する治療として出生後早期より投与可能なC型ナトリウム利尿ペプチド（CNP）製剤ボックスゾゴ®が登場したことは、極めてエポックメイキングな出来事であったと言えるでしょう。現在までにボックスゾゴ®は国内の572例に投与され、このうち100例強が0歳からの投与開始、約20例は新生児期からの投与開始です。我が国は、現在、新生児期からACH治療が可能な極めて重要な地位にいます。この新しい治療の有効性・安全性について、我が国から情報を発信していかなければならないと考えています。

本日は、ACHの疾患概要に加えて、新生児期・小児期からの治療を考えるうえで極めて重要な様々な合併症について、各診療科の先生方からご講演をいただきます。また、症例発表においては、早期治療の症例、GH治療からの切り替え症例についてパネルディスカッションにより議論したいと思います。さらに、ボックスゾゴ®の新たなエビデンスと臨床経験から考えられるBest Useについても講演していただきます。

Index

Opening Remarks	慶應義塾大学医学部 教授 小児科学教室 長谷川 奉延 先生	1
Session 1		
「軟骨無形成症の疾患概要」～早期からの合併症管理及び介入の重要性～		3
座長	兵庫医科大学病院 遺伝子医療部・産科婦人科 教授 澤井 英明 先生	
演者	大阪母子医療センター 研究所 研究所長/骨発育疾患研究部門 部長 道上 敏美 先生	
Session 2		
座長	慶應義塾大学医学部 教授 小児科学教室 長谷川 奉延 先生 医誠会国際総合病院 小児科/難病医療推進センター センター長 大藺 恵一 先生	
Session 2-1		
「小児脳神経外科医からみた軟骨無形成症」～大後頭孔狭窄の評価/管理/治療～		4
演者	千葉県こども病院 脳神経外科 主任医長 安藤 亮 先生	
Session 2-2		
「小児耳鼻咽喉科医からみた軟骨無形成症」～睡眠時無呼吸症の評価/管理/治療～		5
演者	東邦大学医療センター大橋病院 耳鼻咽喉科 助教 山口 宗太 先生	
Session 2-3		
「小児整形外科医からみた軟骨無形成症」～下肢アライメント・脊柱管狭窄の評価/管理/治療～		6
演者	東京大学医学部附属病院 整形外科 講師 岡田 慶太 先生	
Session 2-4		
「小児科医からみた軟骨無形成症診療と多診療科連携」		7
演者	岡山大学病院 小児科 講師 長谷川 高誠 先生	
Session 3		
座長	徳島大学医学部 名誉教授 安井 夏生 先生 大阪母子医療センター 研究所 研究所長/骨発育疾患研究部門 部長 道上 敏美 先生	
「ボックスゾゴ®の症例発表① 早期使用例」		8
演者	熊本大学病院 新生児学寄附講座 特任教授 松本 志郎 先生	
パネルディスカッション		
パネリスト	千葉県こども病院 脳神経外科 主任医長 安藤 亮 先生 東邦大学医療センター大橋病院 耳鼻咽喉科 助教 山口 宗太 先生 東京大学医学部附属病院 整形外科 講師 岡田 慶太 先生 JCHO大阪病院 小児科 医長 原田 大輔 先生	
「ボックスゾゴ®の症例発表② 成長ホルモン切替症例」		10
演者	JCHO大阪病院 小児科 医長 原田 大輔 先生	
パネルディスカッション		
パネリスト	千葉県こども病院 脳神経外科 主任医長 安藤 亮 先生 東邦大学医療センター大橋病院 耳鼻咽喉科 助教 山口 宗太 先生 東京大学医学部附属病院 整形外科 講師 岡田 慶太 先生 熊本大学病院 新生児学寄附講座 特任教授 松本 志郎 先生	
Session 4		
「ボックスゾゴ®の新たなエビデンスと臨床経験から考えるBest Use」		12
座長	仙台市立病院 副院長/小児科部長 藤原 幾磨 先生	
演者	医誠会国際総合病院 小児科 部長 北岡 太一 先生	
Closing Remarks	徳島大学医学部 名誉教授 安井 夏生 先生	14

軟骨無形成症の疾患概要

～早期からの合併症管理及び介入の重要性～

座長 兵庫医科大学病院 遺伝子医療部・産科婦人科 教授 澤井 英明 先生

演者 大阪母子医療センター 研究所 研究所長/骨発育疾患研究部門 部長 道上 敏美 先生

軟骨無形成症の疾患概要とライフステージ別の合併症

軟骨無形成症 (ACH) は四肢短縮型の著しい低身長をきたす代表的な骨系統疾患であり、約2万出生に1人の割合で発生し、国内には約6,000人の患者がいると推定されている^{1, 2)}。低身長や特徴的な顔貌、三尖手などの身体所見を示すのみならず、全身に様々な合併症を呈する疾患である。乳幼児期には大後頭孔狭窄、頸延髄の圧迫、水頭症、筋緊張低下などの神経系の合併症に加えて、胸腰椎後弯、睡眠時無呼吸症候群、上気道閉塞、慢性中耳炎などが問題となり、症例によっては突然死のリスクもある。また、小児期になると骨格系の合併症が顕著となり、症候性の脊柱管狭窄症、胸腰椎後弯、腰椎過前弯、股関節屈曲拘縮、内反膝、肘関節の伸展制限などが生じ、聴覚障害、歯列不正、言葉やセルフケアの遅れなども問題となる。思春期では脊椎に関する障害、肥満、痛み、社会的適応の問題が生じ、成人期においても脊椎に関する障害、車椅子生活、心血管疾患、生活の質の低下などが問題となる。

低身長に対する治療としては従来から成長ホルモン (GH) 治療や創外固定を用いた四肢延長術が行われているが、近年では内軟骨性骨化の障害を標的とする原因治療であるC型ナトリウム利尿ペプチド (CNP) 製剤³⁾が臨床に登場した。その他の合併症に対しては、大後頭孔狭窄に対する減圧手術、水頭症のシャント手術、脊柱管狭窄の外科的減圧術 (椎弓形成術や固定術)、睡眠時無呼吸症候群に対する扁桃腺・アデノイド摘出術、持続陽圧呼吸療法 (CPAP) などが施行される。

我が国におけるACH小児患者の管理及び介入の実態

我々は、日本人のACH小児患者における合併症の実態を明らかにすることを目的として、国内12施設の共同による後ろ向きコホート研究を実施した⁴⁾。対象は生後6カ月まで及びその後少なくとも5歳未満まで1年ごとの診療記録が得られたACH患者37例である。このうち、76%が3歳もしくは4歳で成長ホルモン (GH) 治療を開始していたが、何らかの合併症が認められた例が全体の89.2%と大半を占め、大後頭孔狭窄は73.0%、脊柱後弯は29.7%、内反膝/外反膝や

脛骨彎曲は24.3%、閉塞性無呼吸は32.4%、アデノイド肥大や扁桃腺肥大は51.4%、中耳炎は62.2%に認められた (図1)。また、これらの合併症に対する手術や介入として、アデノイド切除術・扁桃摘出術が35.1%、鼓膜換気チューブ留置術が35.1%、大後頭孔減圧術が18.9% (再手術例を含む) に施行されていた (図2)。その他の手術や介入は51.4%で実施されていた。

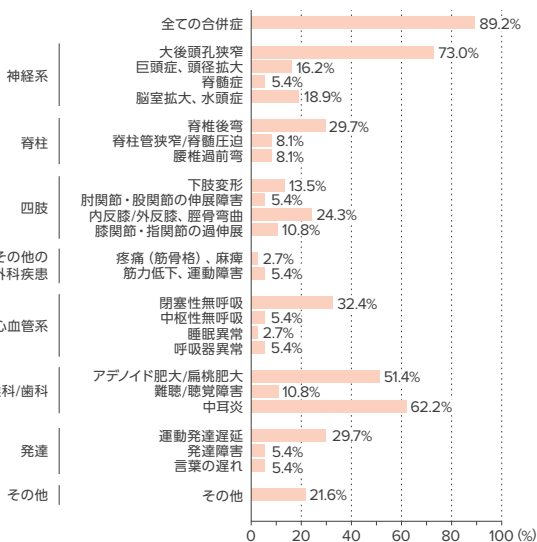
また、CNP製剤ボックスゾゴ®の国際共同第II相試験111-206試験では、日本人8例を含む0～5歳未満のACH乳幼児患者75例を対象として安全性と有効性が検討され (コホート1: 月齢24～60カ月未満 (15μg/kgを1日1回皮下投与)、コホート2: 月齢6～24カ月未満 (同30μg/kg)、コホート3: 月齢6カ月未満 (同30μg/kg))、各群センチネル患者において主要評価項目である身長/体長Zスコアのベースラインからの変化量に改善が認められた^{5, 6)}。6カ月未満で投与開始したコホート3では、MRI検査における大後頭孔面積、副鼻腔容積、顔面容積がプラセボ群に比べ改善傾向を示したことから、今後の検討に期待がもたれる。

ACHにおいては乳幼児期より種々の合併症を呈するため、早期からの管理及び介入が重要である。また、多岐にわたる合併症のため多診療科・多職種による集学的管理を要することも強調しておきたい。近年、生後より投与可能なボックスゾゴ®が開発され低身長に対する有用性が示唆されているが^{7, 8)}、合併症に対する有用性は現時点では証明されていない。市販後調査や今後予定されている新たな第IV相臨床試験に対し多くの先生方にご協力いただき、我が国からのエビデンスを発信できることに期待したい。

引用文献

- 1) 難病情報センター: <https://www.nanbyou.or.jp/entry/4571> (2022年6月現在)
- 2) 小児慢性特定疾病情報センター: https://www.shouman.jp/disease/details/15_02_002/ (2022年6月現在)
- 3) Savarirayan R, et al. N Engl J Med. 2019; 381(1): 25-35
- 4) Saitou H, et al. Am J Med Genet A. 2024; 194(8): e63612
- 5) 【承認時評価資料】国際共同第II相試験: 111-206/208試験 (承認年月日: 2022年6月20日、CTD2.7.6.7)
- 6) 【社内資料】国際共同第II相試験: 111-206試験 Interim Efficacy and Safety Data Analyses from 111-206/208 (Data cut-off 07 September 2021)
- 7) Savarirayan R, et al. Genet Med. 2021; 23(12): 2443-2447
- 8) Savarirayan R, et al. Lancet. 2020; 396(10252): 684-692

図1 多施設共同後ろ向きコホート研究: 0歳から5歳未満の日本人ACH小児患者37例における合併症 (3歳もしくは4歳で76%が成長ホルモン (GH) 治療を開始)



Saitou H, et al. Am J Med Genet A. 2024; 194(8): e63612

図2 多施設共同後ろ向きコホート研究: 日本人ACH小児患者37例の合併症に対する手術または介入 (年齢別)

患者数 (%)	1歳未満	1歳	2歳	3歳	4歳	全体
アデノイド切除術及び/もしくは扁桃摘出術	0 (0.0)	1 (2.7)	3 (8.1)	6 (16.2)	4 (10.8)	13 (35.1)
鼓膜換気チューブ留置術	0 (0.0)	2 (5.4)	2 (5.4)	5 (13.5)	4 (10.8)	13 (35.1)
大後頭孔減圧術	4 (10.8)	2 (5.4)	0 (0.0)	2 (5.4)	1 (2.7)	7 (18.9)
持続陽圧呼吸療法 (CPAP)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	2 (5.4)	0 (0.0)	3 (8.1)
脳室-腹腔シャント術 (VPシャント術)	0 (0.0)	2 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.4)
その他*	7 (18.9)	11 (29.7)	14 (37.8)	5 (13.5)	6 (16.2)	19 (51.4)

*その他: VPシャント除去、Ommaya reservoir留置、Ommaya reservoir除去、シャント再建、第三脳室解放術、投薬、入院管理、う歯治療、鼓膜切開術、装具、リハビリテーション、リハビリ及び教育のサポート、酸素投与、人工呼吸管理、鼓膜換気チューブ再建、頸帯血移植、化学療法、大後頭孔減圧術及び頸椎椎弓形成術、二相性陽圧呼吸療法 (BiPAP)、理学療法/作業療法、経管栄養、胃瘻、栄養療法/指導、補聴器、足底装具、脊椎固定術 (C1椎弓切除術)、舌根切除術

Saitou H, et al. Am J Med Genet A. 2024; 194(8): e63612

小児脳神経外科医からみた 軟骨無形成症 ～大後頭孔狭窄の評価/管理/治療～

座長 慶應義塾大学医学部 教授 小児科学教室 長谷川 奉延 先生

演者 千葉県こども病院 脳神経外科 主任医長 安藤 亮 先生

大後頭孔狭窄に対する評価の重要性

小児軟骨無形成症 (ACH) の大後頭孔狭窄に対する評価と治療に関する国際的コンセンサスでは、患者の病歴や身体所見、ポリソムノグラフィー (PSG) 検査などのスクリーニングにて異常が認められる場合にMRI検査を実施すべきとされているが、無症候の患者にルーチンに実施するかについては否定的見解が示されている¹⁾。

しかし、このMRI実施基準は再考すべき点があると考えられる。1980年代の報告をみると、突然死した小児ACH患者の剖検で高率に大後頭孔狭窄が認められた^{2,3)} (図1)。最近も、国内において生後2日齢のCTで正常大後頭孔であったACH患者がチャイルドシート乗車中に心肺停止となったとの報告がある⁴⁾。無症候であっても大後頭孔狭窄を呈する症例は存在し、病態生理や組織学的可逆性の観点からみて、画像検査を不要としてよいか疑問が残る。千葉県内の新生児出生数とACHの頻度に基づく、MRI検査が必要となる患者は年間1～2例であり大きな負担となるものではない。現状として、当科では生後1歳未満に約7割、生後6カ月以内では約4割の患者において画像検査を実施している。

また、軟骨無形成症大後頭孔スコア (Achondroplasia Foramen Magnum Score: AFMS) についても再考すべき点があると考えられる。我々の減圧手術施行例では、除圧前には脊髄に信号変化がないが、除圧後一時的に認められる例があり、AFMS3と4の重症度の順位が適切なのか慎重に考える必要がある⁵⁾ (図2)。また、当科への紹介患者で手術適応と判断し手術を施行した患者群と経過観察した患者群について大後頭孔を比較すると、MRI上の有効脊柱管前後径 (space available for the cord: SAC) や大後頭孔断面積は、非手術群に比して手術群において有意に小さかった。手術の適応を判断するには、大後頭孔狭窄や脊髄変形の有無のみならず、大後頭孔の形態異常にも注目すべきである。大後頭孔周囲の軟骨結合が早期に癒合する例では骨肥厚が強くなり、クローバー型やクロワッサン型に変形した形態を示す。こうした例では大後頭孔に骨棘を伴って脊髄に直接影響を及ぼし、神経障害のリスクが高まると考えられる。

ACH患者のリスクに対する小児脳神経外科の役割

最近報告された減圧手術153例に関するシステマティック・レビューでは、無呼吸、ミエロパシー、運動発達遅延などの神経症候

や症状を伴っていた割合は15～48%と低かった⁶⁾。無呼吸の要因としては中枢性よりも閉塞性が多く、アデノイド・口蓋扁桃切除術が施行される (図3)。また、ACH患者は膜性骨化が障害されないため頭径が拡大しやすく、脳室拡大・水頭症も合併し、さらに低緊張によって頭部の支持力が弱く、大後頭孔の部分は不安定になり神経障害が発生するリスクが高くなる。呼吸停止に至る状況では、おそらく、前屈に伴う気道の閉塞に加え、延髄圧迫が関与していると考えられる。小児脳神経外科の役割としては、リスク評価や日常生活における姿勢・ポジショニングの指導が重要である。また、高リスクな患者に対しては大後頭孔狭窄に対する減圧手術施行によりリスクを低減させることが重要である。内軟骨性骨化障害という根本的病態に対しては外科治療には限界があるため、長期的な神経機能予後の改善において内科的治療の役割にも期待したい。

引用文献

- 1) White K K, et al. Am J Med Genet A. 2016; 170A(1): 42-51
- 2) Pauli R M, et al. J Pediatr. 1984; 104(3): 342-348
- 3) Hecht J T, et al. Am J Hum Genet. 1987; 41(3): 454-464
- 4) 長谷有紗, 他. 小児科臨床. 2018; 71: 20-24
- 5) Cheung M S, et al. Arch Dis Child. 2021; 106(2): 180-184
- 6) Akinusot O, et al. J Neurosurg Pediatr. 2023; 32(5): 597-606

図2 軟骨無形成症大後頭孔スコア (AFMS)

AFMS 0	正常大後頭孔
AFMS 1	矢状断面及び体軸断面T2画像から示唆される脳脊髄液 (CSF) 腔は保たれた大後頭孔狭窄
AFMS 2	脊髄周囲のCSF腔の消失を伴う大後頭孔狭窄であるが、脊髄圧迫の所見はない
AFMS 3	大後頭孔における脊髄圧迫があるが、脊髄の信号変化は認められない
AFMS 4	脊髄圧迫とT2画像における脊髄の信号変化

脊髄の信号変化があると、より重症？
信号変化出現まで待つことが、必ずしも適当とは限らない

Cheung M S, et al. Arch Dis Child. 2021; 106(2): 180-184

図1 突然死した小児ACH患者における大後頭孔狭窄の頻度 (剖検)

11例	無呼吸エピソード無し 91% (10/11)
月齢中央値: 3カ月 (2.0-10.5カ月)	神経系正常 100% (11/11)
	大後頭孔狭窄 70% (7/10 ※剖検での評価)

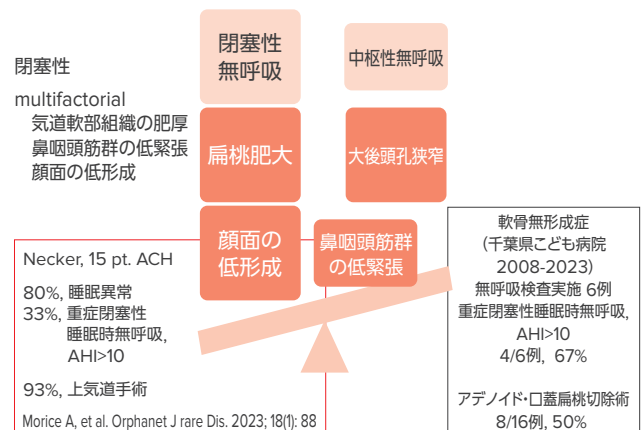
Pauli R M, et al. J Pediatr. 1984; 104(3): 342-348より作表

9例	大後頭孔狭窄 75% (3/4 ※剖検での評価)
0～4歳	

Hecht J T, et al. Am J Hum Genet. 1987; 41(3): 454-464

図3 無呼吸の要因

ACH患者では閉塞性の要素が主体の無呼吸を呈しやすい



小児耳鼻咽喉科医からみた 軟骨無形成症 ～睡眠時無呼吸症の評価/管理/治療～

座長 慶應義塾大学医学部 教授 小児科学教室 長谷川 奉延 先生

演者 東邦大学医療センター大橋病院 耳鼻咽喉科 助教 山口 宗太 先生

小児・乳幼児ACH患者における睡眠時無呼吸症のリスク

咽頭扁桃（アデノイド）や口蓋扁桃は生下時には小さいが、成長に伴って生理的に肥大し、アデノイドは5～7歳、口蓋扁桃は6～8歳で最大となる。いびきや睡眠時無呼吸症は3～8歳頃に出現する例が多く、一般的な小児の睡眠時無呼吸症の有病率は1～4%である¹⁾。一方、軟骨無形成症（ACH）患者では睡眠時無呼吸症が出現しやすく、就学前の年齢における有病率は45%との報告がある²⁾。成育医療研究センターにおける2002年3月～2015年3月の期間の自験例では、小児・乳幼児のACH患者47例のうち10例（21.3%）においてアデノイド切除術・扁桃摘出術が必要であった。手術時の年齢は平均3歳11カ月と低く、3歳未満が10例中4例であった。

小児・乳幼児のACH患者が睡眠時無呼吸症を呈しやすい理由として、生理的なアデノイド肥大・口蓋扁桃肥大に加え、顔面正中部の低形成や大後頭孔狭窄、成長ホルモン（GH）治療など、いくつかの要因が考えられる（図1）。生理的なアデノイド肥大と顔面正中部の低形成が相まって鼻咽腔が狭窄することにより、閉塞性無呼吸が生じやすくなる。また、大後頭孔狭窄は延髄・上部頸髄の圧迫により中枢性無呼吸の要因となる。さらに、一部の患者では胸郭低形成や慢性肺疾患などの下気道疾患合併による低換気が影響する。これらの合併症の影響に加えて、GH治療がアデノイド増殖に関連する可能性が指摘されている^{3,4)}（図2）。アデノイドの生理的な肥大がはじまる3歳前後よりGH治療を開始する例が多いため、その関連性は確定的とは言えないが、閉塞性無呼吸のリスクに留意し、GH投与開始前及び投与開始後も定期的にいびきや無呼吸を評価することが重要である。

睡眠時無呼吸症を呈する小児・乳幼児ACH患者の治療

小児・乳幼児ACH患者に大後頭孔狭窄がある場合、後弓反張や運動発達遅滞などの神経症状に加えて中枢性無呼吸が生じる可能性があり、減圧術の施行を考慮することとなる。一方、こうした神経症状がないもののいびきを伴っている症例では、睡眠検査を実施し、閉塞性無呼吸を鑑別する必要がある。閉塞性無呼吸が疑われる場合にはアデノイド切除術・扁桃摘出術の施行を考慮する。ただし、ACH患者は鼻咽腔が狭いため術後も無呼吸が残存することがあり、アデノイドの再増殖や中枢性無呼吸、下気道疾患の増悪が術後に生じる例もある。アデノイド切除術・扁桃摘出術のみで症状が改善しない例もあるが、改善しない理由を適切に評価することが重要である。術後もいびきや無呼吸が残存する例では、経鼻エアウェイ、持続陽圧呼吸療法（CPAP）、在宅酸素療法（HOT）の導入を考慮する。

図1 小児・乳幼児のACH患者が睡眠時無呼吸症をきたしやすい理由

✓ 生理的なアデノイド肥大・口蓋扁桃肥大



✓ 顔面正中部の低形成・頭蓋底急峻 ⇒ 鼻咽腔狭窄 ⇒ OSA

✓ 大後頭孔狭窄 ⇒ 延髄・上部頸髄圧迫 ⇒ 神経症状・CSA

✓ 下気道疾患（胸郭低形成・慢性肺疾患）⇒ 低換気による呼吸障害

✓ GH治療 ⇒ アデノイドが増殖する可能性 ⇒ OSA

OSA：閉塞性睡眠時無呼吸、CSA：中枢性睡眠時無呼吸

睡眠時無呼吸を呈する患者の治療フローチャートを図3に示す。いびきや無呼吸に加えて神経症状が伴っている場合には大後頭孔減圧術を検討し、神経症状がない場合には睡眠検査で重症度を確認のうえ、軽度・中等度であれば保存的治療と定期診察とする。一方、重症の場合には耳鼻科と連携してアデノイド切除術・扁桃摘出術を検討する。鼻咽腔狭窄に対しては経鼻エアウェイ・CPAPを検討する。アデノイド肥大・口蓋扁桃肥大や鼻咽腔狭窄を認めない場合には、ポリソムノグラフィー（PSG）等で中枢性無呼吸を鑑別し、大後頭孔狭窄・下気道疾患を確認することも重要である。

閉塞性無呼吸の抑制に関しては、近年登場したC型ナトリウム利尿ペプチド（CNP）製剤の役割にも期待がもたれる。ACH患者の低身長に対しては臨床試験において有用性を示しており^{5,6)}、CNP製剤治療を選択することでGH治療によるアデノイド増殖の可能性を回避することができる。CNP製剤治療によって閉塞性無呼吸の抑制効果が得られるのかについては今後の検討が必要である。

引用文献

- 1) International Classification of Sleep Disorders, 3rd : Diagnostic and coding manual. American Academy of Sleep Medicine; 2014
- 2) Onodera K, et al. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2005; 69(4): 457-461
- 3) 菅原大輔, 他. 日本内分泌学会雑誌. 2015; 91(suppl): 27-29
- 4) 山口宗太, 他. 日本口腔・咽喉科. 2021; 34(1): 53-60
- 5) Savarirayan R, et al. Genet Med. 2021; 23(12): 2443-2447
- 6) Savarirayan R, et al. Lancet. 2020; 396(10252): 684-692

図2 成長ホルモン（GH）治療によりアデノイドが増殖する可能性

- ・菅原大輔, 他¹⁾：軟骨無形成症患者にGH投与し**16.1%**にアデノイドの増殖を認めた
- ・自験例（成育）²⁾：GH投与後1年以内にアデ切・扁桃摘：10例中2例（**20.0%**）

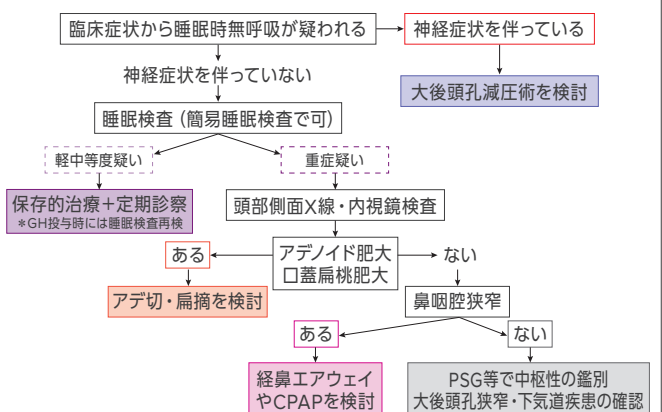
- ・3歳前後からGH投与する例が多いが、アデノイドが生理的に肥大するのと同時期
- ・GH投与のみがアデノイド増殖の原因になっているとは限らない
- ・ただ、GH投与がアデノイド増殖、睡眠時無呼吸悪化に関連している可能性はある

✓ GH投与開始前に無呼吸の評価

✓ GH投与開始後も定期的にいびき、無呼吸の評価

- 1) 菅原大輔, 他. 日本内分泌学会雑誌. 2015; 91(suppl): 27-29
- 2) 山口宗太, 他. 日本口腔・咽喉科. 2021; 34(1): 53-60

図3 睡眠時無呼吸を呈する軟骨無形成症児の治療フローチャート¹⁾



1) 山口宗太, 他. 日本口腔・咽喉科. 2021; 34(1): 53-60

小児整形外科医からみた軟骨無形成症

～下肢アライメント・脊柱管狭窄の評価/管理/治療～

座長 医誠会国際総合病院 小児科/難病医療推進センター センター長 大園 恵一 先生

演者 東京大学医学部附属病院 整形外科 講師 岡田 慶太 先生

ACH患者におけるライフステージ別の整形外科的問題

軟骨無形成症 (ACH) では生後は主に小児科・内科的な治療管理を必要とするが、ライフステージが進むに従い、脊柱後弯、低身長、O脚・X脚などの整形外科的問題によってQOLが低下するようになる(図1)。国内のACH患者184例(10～67歳)を対象として健康関連QOL (SF-36) を調査した結果では、身長139cm以下、脊椎手術歴などが低QOLの因子であることが示されている¹⁾。また、米国のACH患者1,374例(平均15.4±13.9歳)を長期追跡した研究では50歳までに約50%が脊椎手術を受けていた²⁾。下肢に対しては脚延長術が施行されるが、合併症の頻度が高く、骨癒合遅延、感染、関節拘縮、成長障害などの身体的影響、ADL・QOL低下、心理的ストレス、教育(学校)への影響などが伴い、患者の負担が大きい治療である。脚延長術に伴って生じる成長障害は、骨端線への負荷が掛かることで成長の正常速度の低下及び骨端線の早期閉鎖が生じることが要因とされ、大腿骨と下腿骨を両方延長した場合には、通常の成長よりも4cmほどロスするとの報告がある³⁾。近年、骨系統疾患の下肢変形治療において、低侵襲なイトプレート(ORTHOFIX社)を用いて、骨端線を部分的に抑制し成長とともに変形を徐々に矯正するguided growth法が施行されている。最近ACH患者でも、6歳前後の早期に実施することで有効であることが報告された⁴⁾。

また、ACH患者では重い頭部や低緊張などの要因が相まって脊柱後弯が進行する。特に胸腰椎移行部の後弯が生じやすく、3歳頃に高度の変形があれば進行予防的に装具療法も検討すべきである。成人期になると脊柱管狭窄症による下肢の痺れや疼痛、間欠跛行などの症状が出現する例がある。

当院におけるCNP製剤ボックスゾゴ®の使用実績と治療効果への期待

当院では2022年11月以降にC型ナトリウム利尿ペプチド(CNP)製剤ボックスゾゴ®を16例に投与している。これら16例における投与開始年齢は平均3歳3カ月であり、1歳未満での投与例も多い。解析時までの平均使用期間は14カ月(2～18カ月)である。副作用は注射部関連(出血・紫斑・皮膚肥厚)7例、多毛6例が認められたほか、0歳6カ月の患者で外来での注射時に意識消失発作が生じたため⁵⁾、現在は1歳未満は入院で導入するよう対応している。

ボックスゾゴ®の治療効果は、小児科・脳神経外科・整形外科と連携のうえ、成長、大後頭孔狭窄、睡眠時無呼吸、運動器への影響を評価している。ボックスゾゴ®投与開始後の身長の推移を図2に示す。一般小児における身長の標準偏差に対して大半の症例が数値の改善を示している。また、独歩可能かつ投与期間が1年以上経過した10例に

ついて、下肢アライメントへの影響を検討した結果が図3である。一般に大腿骨の長軸と脛骨の長軸のなす角度(大腿脛骨角:FTA)は174～175度が適切とされ、この値に近づきつと改善例とみなせる。身長が改善した患者は下肢アライメントも良好な傾向があり、筋トーンの強さも関係している可能性が考えられる。胸腰椎移行部における後弯は0～10度に収束すると比較的良好と見なせるが、改善傾向にある症例が多い(図4)。

内軟骨性骨化障害の機序を標的とする新規治療薬ボックスゾゴ®の登場によって、ACHの低身長が治療できる時代となった。今後、下肢や脊柱のアライメント異常に対する効果についてより長期に評価し症例を蓄積したい。

引用文献

- 1) Matsushita M, et al. Calcif Tissue Int. 2019; 104(4): 364-372
- 2) Nahm NJ, et al. Orphanet J Rare Dis. 2023; 18(1): 139-154
- 3) Song SH, et al. J Bone Joint Surg Br. 2012; 94(4): 556-563
- 4) Armagan C, et al. J Ped Orth. 2023; 43(3): 168-173
- 5) Nishioka A, et al. Cureus. 2024; 16(5): e59695

図2 ボックスゾゴ®投与開始後の身長の推移

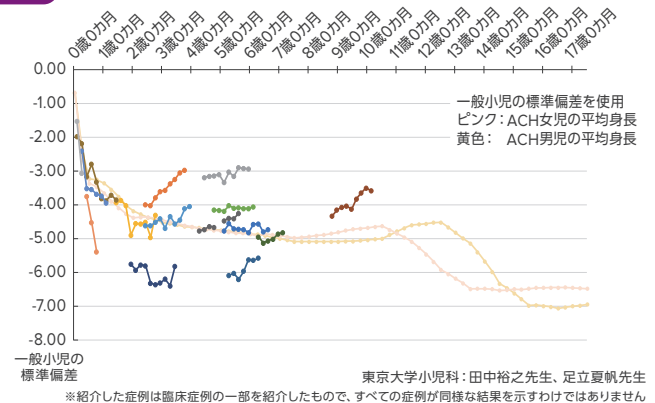


図3 下肢アライメント異常への影響

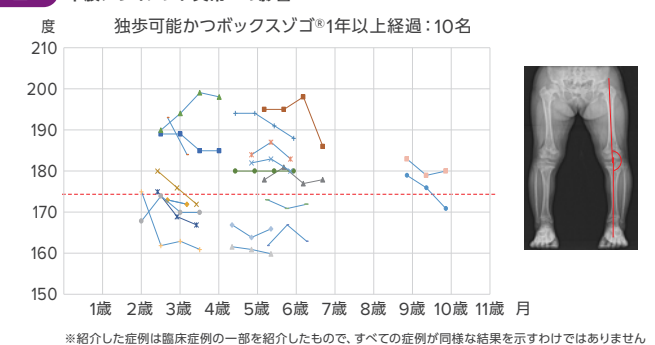


図4 脊柱アライメント異常への影響: 胸腰椎移行部後弯

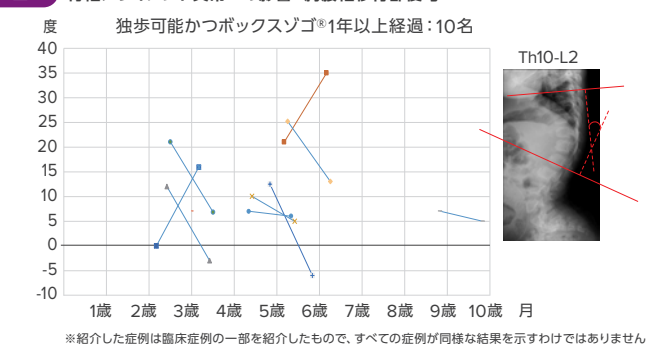


図1 軟骨無形成症

FGFR3 c.1138G>A G380R
恒常活性型変異
軟骨内骨化障害

四肢短縮型低身長

胎児期	乳幼児期	青年期	成人期
● 診断	● 水頭症 ● 大後頭孔狭窄 ● 呼吸 ● 運動発達遅滞、低緊張 ● 脊柱後弯	● 肩腕関節肥大、中耳炎 ● 低身長・側弯症 ● O脚・X脚	● 難聴、肥満、高血圧 ● 腰部脊柱管狭窄症 ● 変形性関節症

QOL: ADL

内科

整形外科

小児科医からみた 軟骨無形成症診療と多診療科連携

座長 医誠会国際総合病院 小児科/難病医療推進センター センター長 大園 恵一 先生

演者 岡山大学病院 小児科 講師 長谷川 高誠 先生

新しい時代のACH診療と多診療科連携の重要性

軟骨無形成症（ACH）は近年の検査技術の向上により診断時期が早まり、出生前診断される例も増えてきている^{1,2)}。また、ACHの低身長に対する治療として出生後早期より投与可能なC型ナトリウム利尿ペプチド（CNP）製剤ボックスゾゴ[®]が登場したことにより治療環境も大きく様変わりしつつある。一方で、ACHの合併症は多岐にわたり、ライフステージによって各合併症の頻度がそれぞれ変化する³⁾

（図1）。そのため、小児科としては必要な時期に耳鼻科、脳神経外科、整形外科、歯科などの多診療科と連携して診療にあたることが重要である。日本及び欧米各国においてACHの診療ガイドラインが作成されており、2022年には国際コンセンサスステートメントも発行された⁴⁾。これらのガイドラインやコンセンサスステートメントにおいては、ACH患者に対する臨床的・心理的なケアを多職種による管理のもとで生涯にわたり継続すべきことが指摘されている。

当院における小児科と他科・他施設の連携の実例

当院での出生患者及び紹介患者における大後頭孔狭窄や脳室拡大・水頭症に関しては、脳神経外科との連携のもと評価・手術を行っている（図2）。最近では、出生前検査の結果に基づいて周産期部門から小児科に連絡される例が増えており、このような症例ではNICU入院中に最初のMRIもしくはCTを実施することが多い。その後、3～6カ月ごとの呼吸状態及び神経学的な所見に基づき、必要に応じたMRIまたはCTでの評価を3歳頃まで継続する。また、1～2歳の歩行開始頃より整形外科の小児整形グループの先生方と連携し、下肢アライ

メントや脊椎変形について経過観察をしていただいている。低身長に対する骨切り術後に脚延長を行う患者については、リハビリが可能な院内学級を併設している療育医療センターとも連携している（図3）。

中耳炎やアデノイドの問題については耳鼻科による診療が重要であるが、大学病院内での連携に留まらず、保護者に対しては普段から風邪などの場合に近隣の小児科クリニックに加えて耳鼻科クリニックにも診てもらおうようアドバイスしている。また、歯科については、成長に伴い咬合の問題が出る場合があるので、1～2歳頃から紹介して定期的に評価してもらうようにしている。学校・園との関係も大切であり、椅子の問題（背もたれに背中がつかない、床に足がつかない）に対する工夫、排泄・トイレの施設面の配慮、可能な運動と避けるべき運動の種目などについて伝えることで対応していただいている⁵⁾（図4）。

以上のように小児科あるいは新生児科などの内科的管理を担う医師が中心となり、院内・院外の各診療科、教育機関などと緊密に連携することが重要である。その際、なるべく顔の見える関係、Face to Faceでの情報共有があるとよいが、教育機関への訪問などが困難な場合には手紙でも十分に伝達できることがある。また、出生前診断の技術や生後早期から投与可能なCNP製剤治療が登場したことで、小児科としても出生前から周産期部門と連携し、保護者との関係性を構築することが求められる時代となった。

引用文献

- 1) Hoover-Fong J E, et al. Genet Med. 2021; 23(8): 1498-1505
- 2) Cormier-Daire V, et al. Orphanet J Rare Dis. 2022; 17(1): 293
- 3) Maghnie M, et al. Orphanet J Rare Dis. 2023; 18(1): 56
- 4) Savarirayan R, et al. Nat Rev Endocrinol. 2022; 18(3): 173-189
- 5) Pauli RM, et al. Orphanet J Rare Dis. 2019; 14(1): 1

図1 出生後の年齢ごとの軟骨無形成症の合併症の頻度

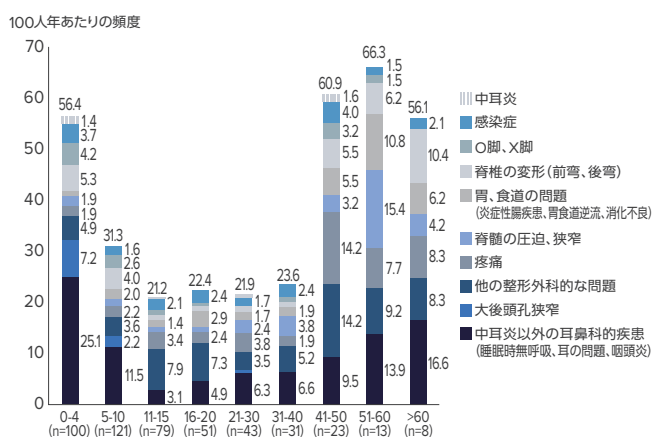


図2 当院出生やご紹介の場合の大後頭孔狭窄、脳室拡大/水頭症の経過観察と対応

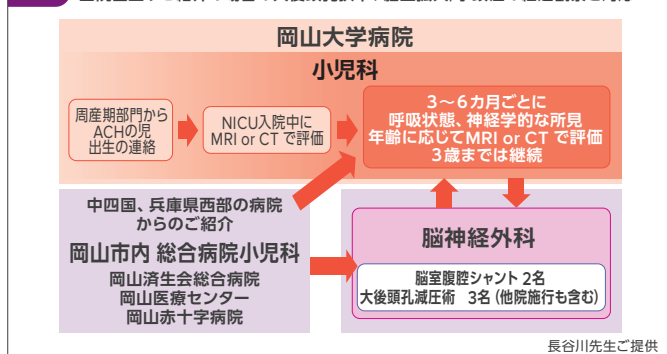


図3 整形外科への紹介

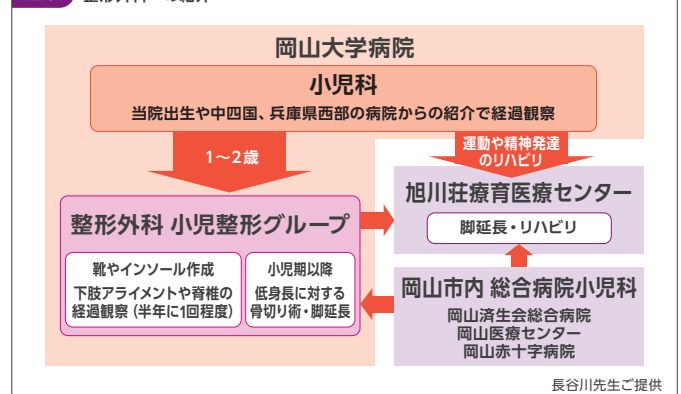
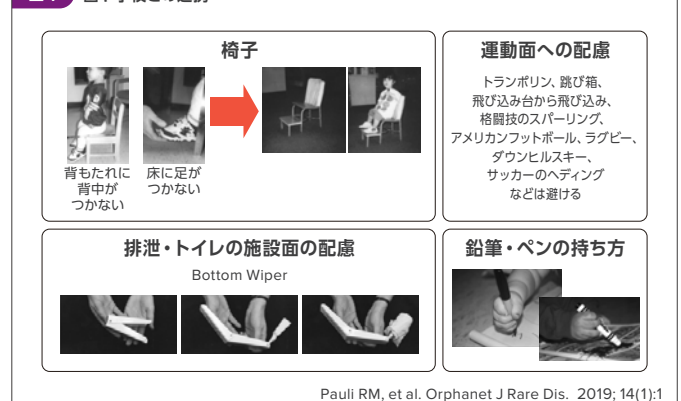


図4 園や学校との連携



ボックスゾゴ®の症例発表① 早期使用例



座長 徳島大学医学部 名誉教授 安井 夏生 先生
大阪母子医療センター 研究所 研究所長/骨発育疾患研究部門 部長 道上 敏美 先生

演者 熊本大学病院 新生児学寄附講座 特任教授 松本 志郎 先生

パネリスト 千葉県こども病院 脳神経外科 主任医長 安藤 亮 先生
東邦大学医療センター大橋病院 耳鼻咽喉科 助教 山口 宗太 先生
東京大学医学部附属病院 整形外科 講師 岡田 慶太 先生
JCHO大阪病院 小児科 医長 原田 大輔 先生

ボックスゾゴ®早期使用例の臨床経過

現在までに当院では9例の患者に対してボックスゾゴ®を導入した。投与開始時年齢は0歳2カ月～11歳5カ月、治療期間は13～38カ月である。全症例ともに胎児期から骨系統疾患コンソーシウムにコンサルテーションを依頼し、出生後に実施した遺伝子検査により軟骨無形成症(ACH)の確定診断に至っている。全症例とも生後は新生児集中治療室(NICU)にて管理し、特に無呼吸や中枢性・混合性の呼吸障害については注意深くモニタリングした。全症例において重症度は異なるものの何らかの呼吸障害が認められた。

これら9例のうち代表的な3例についてボックスゾゴ®による治療経過を述べる。症例1は、2歳よりボックスゾゴ®の投与を開始した両側滲出性中耳炎を有する症例である。ボックスゾゴ®投与開始後、上気道閉塞の改善がみられ、2～3カ月でいびきが改善し、持続陽圧呼吸療法からの離脱が可能となった。さらに8カ月後には両側の中耳炎所見の改善が認められ、在宅酸素療法も必要としなくなった。ボックスゾゴ®投与開始時の身長はSDスコアは-3.1SDであったが、約2年弱の投与で-2.4SDに改善した。

症例2は、出生後1カ月のMRI検査で脳室拡大と軽度の大後頭孔狭窄が認められ、ボックスゾゴ®を1歳8カ月で投与開始した症例である。治療期間中に頭蓋内圧亢進症の出現による嘔吐のイベントがあったものの、その後、頭蓋内圧亢進やうっ血乳頭が急激に改善したため手術は回避できた。ボックスゾゴ®開始時の身長は-4.8SDであったが、約1年の投与で-3.9SDに改善した。

症例3はボックスゾゴ®を月齢10カ月で投与開始した症例である(図1)。月齢9カ月時に嘔吐・哺乳低下があったが1歳0カ月頃には消失し、その後、いびきの消失及び食欲改善が認められ、在宅酸素療法も離脱できた。嘔吐・哺乳低下があった時期には脳外科において手術予定も立てられていたが、急激に回復したために手術は回避された。この症例は、ボックスゾゴ®投与前には頭蓋内圧亢進や第4脳室から延髄-上位頸髄にかけての脳脊髄液(CSF) flow低下が認められていたが、投与1年後において大後頭孔狭窄は殆ど認められず、CSF flowの改善も示された(図2)。

介入による上気道閉塞の改善

在宅酸素療法を実施している5例における72時間動脈血酸素飽和度(SpO₂)測定結果を図3に示す。ボックスゾゴ®投与前と比べて、

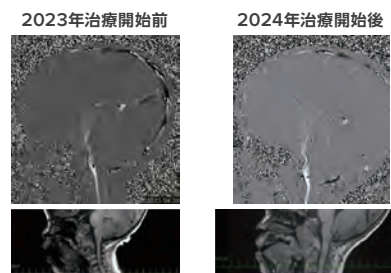
ボックスゾゴ®投与開始後にはSpO₂≥96%の割合が増加し血中内酸素濃度が安定するようになったことが確認できた。ACH患者の乳幼児期にみられる上気道閉塞は、注意すべき合併症の一つである。少数の症例経験ではあるものの、ボックスゾゴ®早期使用例で上気道閉塞の改善が得られて血中内酸素濃度が安定するようになったことは興味深い。今後もさらなる症例の集積とともに、長期観察に基づく知見が得られることに期待したい。

1歳未満からの投与例における身長のキャッチアップ効果

ACH患者の自然経過における身長SDスコアの推移に関する検討では、0歳男児で平均-1.3SD、同女児で平均-1.2SDであるが、成長とともに低下し、18歳ではそれぞれ平均-6.1SDと平均-5.9SDまで低下することが報告されている¹⁾。

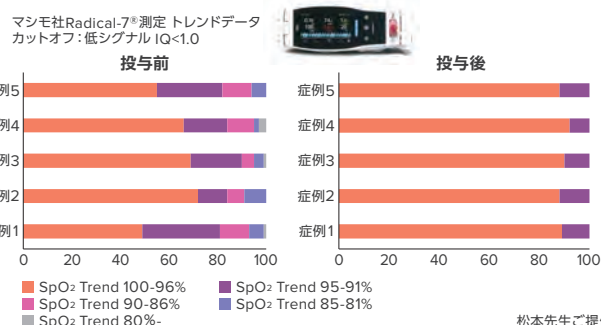
当院におけるボックスゾゴ®投与症例の成長を健常者及びACH患者の成長曲線と比較した結果、1歳未満で投与開始した患者では、ACH患者の成長曲線に対して+2SDの成長が示された(図4)。早期にボックスゾゴ®を投与開始することにより身長のキャッチアップ効果が得られる可能性が期待される。

図2 症例3: ボックスゾゴ®投与開始前後のMRI画像(CSF flow低下の改善と大後頭孔の開存状況)



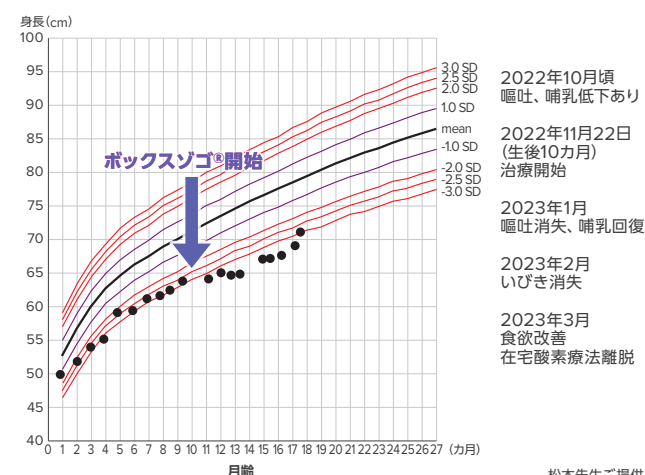
松本先生ご提供

図3 ボックスゾゴ®投与前後における動脈血酸素飽和度(SpO₂)



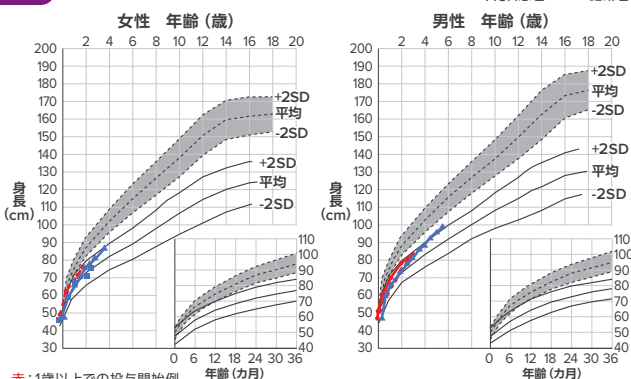
松本先生ご提供

図1 症例3: 生後10カ月でボックスゾゴ®を投与開始した患者の経過



松本先生ご提供

図4 ACH患者の成長曲線



Pauli RM, et al. Orphanet J Rare Dis. 2019; 14(1): 1より改変(松本先生ご提供)

パネルディスカッション

早期介入における多職種連携

道上：パネルディスカッションに先立ち、フロアの先生方へのアンケートの結果をお示しします。ボックスゾゴ®は何歳から投与開始することが多いかとの問いに対して、最も多い回答は生後6カ月以内で61%、次いで3歳以上が16%、1〜2歳が12%、7カ月〜1歳未満が11%でした。また、何歳から使用するのが理想かという問いに対しては、生後6カ月以内という回答が94%を占めました（図5）。多くの先生方が、ボックスゾゴ®は生後早期から使用すべきとお考えであることがうかがわれます。

この点を踏まえまして、ボックスゾゴ®の早期使用例について議論していきたいと思います。まず多職種連携についてですが、胎児期から各科との連携を構築するうえでどのような工夫を行っていますか。

松本：まず、産婦人科において出生前にACHの可能性が疑われた際に小児科にコンサルトの依頼がきます。産婦人科、小児科、小児科内の遺伝カウンセリングチーム、整形外科医、胎児に脳室拡大がみられるケースでは脳神経外科医にも加わってもらい、多職種カンファレンスを2回程度実施します。骨系統疾患コンソーシアムの協力を得て確定診断を行い、出生後はNICUのスタッフが中心となり、小児整形外科医や耳鼻咽喉科医と連携しながら治療にあたっています。

道上：遺伝学的診断はどのようなタイミングで行っていますか。

松本：ボックスゾゴ®治療を開始するにあたり医療費の問題があるため、まず小児慢性特定疾病の認定を受けるために、生後すぐに遺伝子検査を実施しています。遺伝学的診断が確定次第、小児慢性特定疾病の申請を行います。それでも、最短で生後1カ月半ほど経過してからボックスゾゴ®を投与開始できるというのが現状です。

道上：生後、特に6カ月未満の時期に合併症を早期発見することは重要ですが、MRI検査を行うべきタイミングについてご意見を願います。

安藤：当院に紹介を受けたタイミングで患者さんの状態が安定しているか否かにもよりますが、可能であれば生後3カ月から6カ月ぐらいのタイミングで一度はMRI検査を行いたいと考えています。私はMRI検査は1回だけでなく再評価を行うべきと考えており、再評価のタイミングは初回のMRI検査の結果によって変わります。

道上：ボックスゾゴ®が導入されて以降、確定診断のタイミングが早まっていると感じます。投与開始前のMRI検査の必要性に関してはどのようにお考えですか。

安藤：MRI検査を早期に行うかどうかについては議論の余地があると思います。早期に行ったMRI検査結果からは大後頭孔狭窄が認められなくても、後に狭窄が生じるケースもあります。患者への負担も考慮して検討する必要があると思います。しかし、早期診断・早期介入へとシフトしている状況もあり、大後頭孔狭窄に伴う神経圧迫や突然死のリスクを鑑みて早期に一度は評価すべきという流れになってきていることは確かです。

道上：CT検査は行いますか。

安藤：放射線被曝の観点から、大後頭孔狭窄が認められ手術を考慮する患者に限定してCT検査を行っています。

道上：耳鼻咽喉科の視点から、睡眠時ポリソムノグラフィー（PSG）検査や自宅での簡易睡眠検査の実施についてご意見を願います。

山口：乳児に対して家族が機具を装着するのは困難ですし、その結果はあくまでも参考程度にしかありません。そこで、MRI検査などで入院するタイミングがあれば、その際に入院下で睡眠検査を行うことをお勧めします。PSG検査を十分に実施できる医療機関は限られていますので、その場合は医療者のアattend下で簡易睡眠検査を実施するのも一つの方法です。また、新生児では鼻の気流センサーで無呼吸を判断することが困難であるため、SpO₂測定のみでもよいかと思っています。SpO₂の急激な低下があり、脈拍増加がみられないSpO₂低下を認める場合には中枢性の無呼吸を疑い、新生児科と連携して対処します。

道上：整形外科の視点から、日常生活での注意点について、特に生後6カ月未満の患者の保護者に対してどのようなことを説明されますか。

岡田：ACH患者では頭部が大きく重たいことによる脊椎への負荷を軽減する必要があります。保護者は同月齢の子どもたちと同様な運動発達を望まれますが、この時期の患者はなるべく脊椎に後弯を起こさせないようにすることが重要であり、縦抱きも含めて体を起こさないようにと説明しています。下肢に関しては、まだ荷重しない時期ですので問題ないと伝えています。

早期介入による身長及び合併症改善への期待

道上：ボックスゾゴ®を早期から投与することで、どのような臨床的メリットが得られると期待されるでしょうか。

松本：前述しましたように、当院の使用経験ではボックスゾゴ®をより早期に投与開始した患者ほど身長が改善する傾向がみられておりますので、早期介入が有用であると考えます。ただし、効果発現が半年〜10カ月ほど経過してからみられるケースもありますので、短期間では家族が満足できる効果を得られない可能性があることを説明しておく必要があります。また、早期介入の注意点として、新生児にボックスゾゴ®を導入する際には血圧低下のモニタリングが難しいことなどに留意し、添付文書に従って十分注意して導入していただきたいと思っています。

原田：健常児の身長は乳児期のスパートが最も大きいので、早期からのボックスゾゴ®投与により少しでもそれに近い成長率が得られれば、その後の身長が良好になると期待されます。また、今後のデータ蓄積は必要ですが、ボックスゾゴ®の早期投与により大後頭孔狭窄やアデノイド肥大などの合併症が抑制されるのであれば、メリットはさらに大きくなると考えられます。

山口：耳鼻咽喉科としては、ボックスゾゴ®の早期投与により、いびきや無呼吸の軽快、滲出性中耳炎のリスク低下などの有用性が得られるのではないかと期待しています。今後、鼻咽腔や上咽頭の狭窄に対する影響を評価することが重要であると考えています。

岡田：整形外科領域では、ボックスゾゴ®の早期投与により将来の脊柱管狭窄症を抑制・改善できるのではないかと期待をもっています。当院ではこれまで頭部MRIを中心に診てきたのですが、ボックスゾゴ®を使用開始するにあたって脊椎のMRI像についてもデータを集積し始めました。

安藤：大後頭孔の狭窄や異常形態が形成されるプロセスである蝶後頭軟骨結合や前後頭内軟骨結合、後後頭内軟骨結合の癒合が、一部の患者では胎児期などのかなり早い段階からみられることが分かっています。ボックスゾゴ®に期待されている大後頭孔の拡張効果が、これら軟骨結合の癒合とどのように関係しているのかは今後の研究課題ですが、新生児期から大後頭孔狭窄による脊髄圧迫が認められるような重症例を除き、比較的軽症であれば早期介入することにより、大後頭孔や後頭蓋窩の拡張効果が得られるのではないかと期待しています。

原田：ACHの病態生理を考えると、現時点でボックスゾゴ®を0歳などの早い時期から投与開始することを妨げる理由は特にないと思います。国内においてすでに500例以上に投与されており、今後重要なことはそれらの情報を積極的に集積することであると思います。

道上：早期介入の有用性に関して、実臨床におけるエビデンスが構築されることに期待したいと思います。

引用文献

1) Achondroplasia Growth Charts. 2024年12月12日にアクセス
<https://www.achondroplasia-growthcharts.com/height-development/>

図5 フロアへのアンケート回答数：88名

ボックスゾゴ®は何歳から使用するのが理想だとお考えでしょうか？



ボックスゾゴ®の症例発表② 成長ホルモン切替症例



座長 徳島大学医学部 名誉教授 安井 夏生 先生
大阪母子医療センター 研究所 研究所長/骨発育疾患研究部門 部長 道上 敏美 先生

演者 JCHO大阪病院 小児科 医長 原田 大輔 先生

パネリスト 千葉県こども病院 脳神経外科 主任医長 安藤 亮 先生
東邦大学医療センター大橋病院 耳鼻咽喉科 助教 山口 宗太 先生
東京大学医学部附属病院 整形外科 講師 岡田 慶太 先生
熊本大学病院 新生児学寄附講座 特任教授 松本 志郎 先生

成長ホルモン治療からボックスゾゴ®治療に切り替えた症例の経過

軟骨無形成症 (ACH) の低身長に対する従来の治療法は限られており、成長ホルモン (GH) 治療や手術が施行される時代が長きにわたり続いてきたが、2022年にボックスゾゴ®が登場したことで治療の選択肢が広がった。従来は小児期にGH療法を開始したのちに、患者の成長過程を見守りながら適切と考えられる時期に脚延長術を施行することで身長を確保する方針が採られてきた。我々がGH療法施行患者を成人期まで長期追跡したデータでは、GH療法単独によって獲得される身長は約3cmであることが示されている¹⁾(図1)。ボックスゾゴ®の登場以降、当院においても使用経験が集積されており、今回は、GH療法中の患者においてボックスゾゴ®治療へ切り替えた際の経過について、当院における症例を紹介する。

症例1は、9歳1カ月の時点でGH療法からボックスゾゴ®に切り替えた女児である。ボックスゾゴ®の約2年間の投与により身長SDスコアは-4.71SDから-4.41SDに改善した。切り替え直後に成長率が若干低下したが、1年後にはGH療法期間中と同レベルに回復した。切り替え前後で変化した項目の一つは血中IGF-1のZスコアである。GH療法期間では±0SD程度で推移していたのに対し、ボックスゾゴ®投与期間では-1.5SD程度で推移している。

症例2は、思春期の時期 (13歳) にボックスゾゴ®治療に切り替えた女児である。GH療法を5歳で開始し、身長SDスコアは-5.27SDから-4.30SDまで改善。ボックスゾゴ®治療に切り替え後、約2年経過したものの-6.56SDと低下した。このように、本症例では健常者の平均身長に対するSDスコアは低下したものの、ACH患者の平均身長に対するSDスコアは低下しておらず、同年齢の患者における平均的な身長を獲得している。

ボックスゾゴ®への切り替え時期と成長率への影響

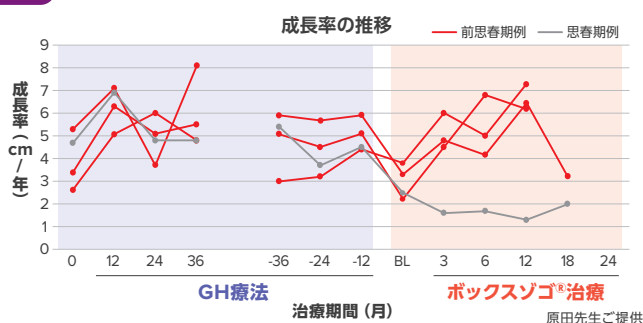
当院においてGH療法からボックスゾゴ®治療へ切り替えた4例 (上記の2例を含む) について、切り替え前後における成長率の推移をみると、いずれの症例においても成長率はGH療法を終了した際に一旦低下し、GH療法開始前と同レベルとなった。その後、ボックスゾゴ®を開始することにより、思春期前の症例では成長率が徐々に高まっていく傾向が認められた (図2)。一方、思春期にボックスゾゴ®に切り替えた症例では、骨端線がほぼ閉鎖しつつある状況であったことから成長率の改善には至らなかったものと推察される。

血中IGF-1値は、いずれの症例においてもGH療法期間に比べてボ

ックスゾゴ®治療への切り替え後に低下し、GH療法開始前と同レベルで推移した。ボックスゾゴ®治療によるボディバランスへの影響についても検討したが、各症例とも現時点までの指極長/身長比や下肢長/身長比に大きな変化は認められず、この点については今後も継続して評価する必要があると考えられた。

以上をまとめると、当院の切り替え症例においては、ボックスゾゴ®による成長促進効果がGH療法と同等程度に認められ、これは血中IGF-1値の推移からみてGH療法とは異なる作用機序によるものと考えられた。また、GH療法の中断時に成長率が一時的に低下するが、その理由としては1) GH療法の効果がまだ持続していた可能性、2) ボックスゾゴ®の効果発現に時間を要する可能性などが考えられた。ボックスゾゴ®の注射部位の痛みはGH療法よりやや強いものの、治療継続の障害となるような有害事象は認められなかった。

図2 成長ホルモン(GH)治療からボックスゾゴ®治療への切り替え前後の成長率の推移



パネルディスカッション

合併症の早期発見のために

安井: パネルディスカッションに先立ち、フロアの先生方へのアンケートの結果をお示します。GH療法からボックスゾゴ®治療に切り替える際に期待することは何か (複数回答) との問いに対して、最も多かった回答は「合併症 (睡眠時無呼吸、脊椎管狭窄など) に対する影響」で81%でした。次いで「長期の有効性」が74%、「年間成長速度」と「プロポーションの改善」がいずれも68%でした。GHからボックスゾゴ®への切り替えはしないと回答された先生はおられませんでした (0%) (図3)。これらのご意見を踏まえ、ディスカッションさせていただきます。まず、3歳以降の合併症を早期に発見するうえで各診療科において臨牀的に把握しておくべき評価項目について伺います。

安藤: 脳神経外科からの視点では、大後頭孔狭窄発生の有無やその影響を知るために、例えば年齢に相応な運動のパフォーマンスより低下していないかに気を付けたり、外来時に簡単に神経学的診察を行い、腱反射の亢進やクローヌスなどミエロパチーを示唆するような所見がないかを確認しています。

図3 フロアへのアンケート結果 回答数: 78名

GHからボックスゾゴ®に切り替える際に、どのような点に期待されていますか? あてはまるものを全て選んでください。

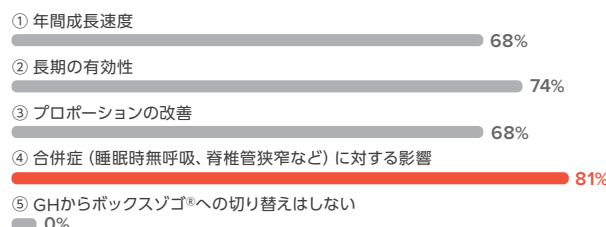
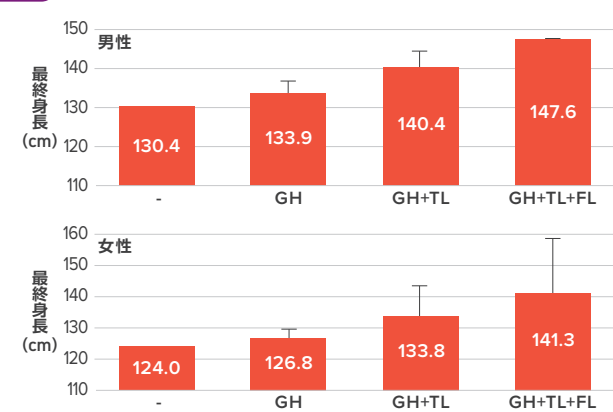


図1 従来の軟骨無形成症治療の効果



TL: 脛骨延長術, FL: 大腿骨延長術

Harada D, et al. Eur J Pediatr. 2017; 176(7): 873-879

山口:耳鼻咽喉科としては無呼吸や滲出性中耳炎に注意する必要があります。鼻水や軽い上気道炎であっても、これらが悪化する要因となることがありますので耳鼻科に相談していただきたいです。その際、かならずしも高度な医療施設内の耳鼻科でなくともよく、かかりつけの耳鼻科、特に小児耳鼻咽喉科に精通した先生と連携できるとよいと思います。滲出性中耳炎の鼓膜切開やチューブ留置術を施行していただける先生でしたら望ましいですし、さらにアデノイド肥大や扁桃肥大を客観的に評価していただけると手術の適応例を選別できると思います。

岡田:整形外科の視点では、下肢のアライメント異常や脊椎の変形が生じてくる時期ですので、それらをX線画像で評価すべきと考えます。

成長ホルモン治療からボックスゾゴ®治療への切り替えのメリットと注意点

安井:GH療法からボックスゾゴ®治療への切り替えにより期待できるメリットや注意点についてご意見を伺います。

松本:私が、GH療法からボックスゾゴ®治療への切り替えについて家族に説明した際に感じたことは、新しい治療薬への期待はあるものの、GH療法を中止することへの不安があったことです。家族には、ボックスゾゴ®はFGFR3の過剰活性化というACHの病態そのものにアプローチする治療薬であることを説明して理解していただく必要があります。また、身長への影響を気にされている場合には、切り替えにより一時的に成長率が低下したとしてもボックスゾゴ®治療を継続することで改善できる可能性があり、そのためには、なるべく早期に切り替えることが重要であることを説明します。患者さんの年齢を鑑みたくて、身長だけでなく将来の合併症リスクについても家族と十分に話し合うことが肝要です。

原田:GH療法の効果が無治療の成長曲線に近似してくる時期があり、ボックスゾゴ®治療はその時期に切り替えることでさらなる成長率の改善が期待できることがメリットであると考えます。また、患者や家族にとっては、この治療がACHの病態に即した疾患特異的な治療法であることを理解し、納得したうえで治療に取り組むことができる点が大きなメリットになると思います。

安井:GH療法の効果が減じてきたと感じておられる患者や家族でしたら、ボックスゾゴ®への切り替えに大きな抵抗はないかもしれませんが、しかし、GH療法を開始して1~2年程度の頃は、まだGH療法への期待があると思います。そのようなタイミングでもボックスゾゴ®への切り替えを勧めますか。

原田:GH療法が著効している場合には治療法の変更には抵抗感が生じるとは思いますが、患者や家族とよく話し合うなかで適切な選択をすることが基本です。当院ではGH療法を継続したままボックスゾゴ®を併用したケースもありました。また、切り替えた際に成長率が一時的に低下したことに対して不満を述べられたケースは少ないですが、そのような場合も、粘り強く継続していきましょうと説得しています。その際、最もモチベーション維持に寄与したのは、ボックスゾゴ®は疾患そのものの原因を抑えていく治療薬であるとの説明です。

岡田:整形外科としては、ボックスゾゴ®への切り替えにより四肢の延長がみられたらよいと思っています。最近、海外の医師から肘関節の伸展制限が改善した例があると聞き、当院の症例をみると確かに2例ほどで改善している印象がありました。ボックスゾゴ®が導入されて2年ほどですので不明な点も多いですが、切り替え後のくらいで成長が止まるのかについては気になっています。

原田:思春期となり、そろそろ成長が止まるかと思われる患者でも、まだ少しずつ成長し続けており、治療終了の判断が難しい例があります。X線画像上では骨端線がほとんど閉鎖しているようにも見受けられるため興味深いです。

安井:骨端線の閉鎖は、健常者の男性で18歳頃、女性では16歳頃にみられると一般的には言われていますが、大腿骨の遠位と近位では閉鎖に1年ほどの差がありますし、その他の部位も骨によってかなり異なります。ACH患者の四肢の長管骨についても、骨端線が閉鎖しているように見えるのにまだ伸びる例があり、18~20歳で未治療であるにもかかわらず身長が伸びた症例を経験しました。こうした時期の骨形成に対してボックスゾゴ®がどのように影響するのかは今

後の検討課題でしょう。それでは、ボックスゾゴ®への切り替えは何歳ぐらいまでに行くとメリットが得られるとお考えでしょうか。

松本:ACHの病態機序を修飾するという意味では骨端線が閉鎖するまではボックスゾゴ®の有効性が得られると考えられますが、ボックスゾゴ®の投与開始が遅くなるほど成長率の改善が減弱する傾向がありますので、切り替え時期はなるべく早期であった方がよいと思います。

原田:従来、ACH患者では思春期のスパートがないといわれていましたが、ボックスゾゴ®を導入することによって思春期のスパートが得られる可能性があるのではないかと考えています。理想的には思春期到来前にボックスゾゴ®に切り替えるべきだと考えています。

安井:身長への効果についての話題が中心となりましたが、耳鼻咽喉科的視点からは、ボックスゾゴ®に切り替えるメリットは何であるとお考えでしょうか。

山口:GH療法によってアデノイドの増殖が亢進するのではないかと懸念が呈されています。この懸念を回避できることはメリットの一つですし、フロアへのアンケートの結果にもありましたように、身長の改善のみならず様々な合併症のリスクが低減することを期待して、なるべく早期にボックスゾゴ®に切り替えるべきであると考えています。

切り替えの際に必要なインフォームドコンセントのポイント

安井:ボックスゾゴ®に切り替える際のインフォームドコンセントにおいて、どのようなことを伝えるべきか、ポイントを教えてください。

松本:ボックスゾゴ®はACHの原因を抑える治療薬であり、GH療法は成長をサポートする治療である、両者の違いを明確に説明することが重要です。

原田:その点に加えて、患者さんの現在の状況を一緒に確認することも理解を促します。具体的にはACH患者における成長曲線のなかに、患者本人の成長の過程を書きながら示し、GH療法を開始した頃にはSDスコアが大きく改善したが、現在は鈍化してきていることを共有します。そのうえでボックスゾゴ®について機序や期待される効果などを説明していきます。その際、切り替え後に一過性のキャッチダウンが起こる可能性があることも説明しておくとういでしょう。切り替え後3~6カ月程度で焦って効果を判断せず、粘り強く治療を継続していくことが大切だと前もって説明しておけば、治療の満足度を低下させることなく継続することができます。

合併症のモニタリング頻度について

松本:ACH患者は様々な合併症のリスクがあり、定期的な評価を行うために多くの診療科を回って苦労されていると思います。各診療科において必要な合併症モニタリング頻度について教えてください。

山口:無呼吸に関しては、いびきがあるか否かが一つの目安になりますので、定期的ではなく、いびきが出現してきたら、かかりつけの耳鼻科などでアデノイドや扁桃を診ていただければよいと思います。また、滲出性中耳炎については、聴力低下が目安になります。3歳児健診で難聴評価がありますが、それ以外にも、声掛けに反応しにくいとか、テレビの音をよく上げるなど難聴の症状がある場合に耳鼻科に相談していただきたいです。長期的に言葉の発育が遅れている場合も難聴や滲出性中耳炎の可能性があるので相談してください。

岡田:歩行開始前は3~4カ月ごとに脊椎の評価を行いたいです。歩行開始後は脊椎もしっかりしてきますので、6カ月~1年ごとに評価できればよいと考えます。

安藤:当院の脳神経外科では、乳児期は約3カ月ごと、1~2歳は4カ月ごと、2歳以降では6カ月ごとにモニタリングを行うようにしています。学童期以降は概ね1年ごとですが、個々の患者のリスク等を加味してモニタリングの頻度を提案するようにしています。通院の頻度に関しては、当科の受診日を整形外科や内分泌科(ボックスゾゴ®の投与を担当)と合わせることでなるべく負担を減らすようにしています。

安井:多科による長期的な管理・介入が必要なACHですので、通院による負担を軽減することも大切な視点だと思います。皆様、活発な議論をありがとうございました。

ボックスゾゴ®の新たなエビデンスと臨床経験から考えるBest Use

座長 仙台市立病院 副院長/小児科部長 藤原 幾磨 先生

演者 医誠会国際総合病院 小児科 部長 北岡 太一 先生

国際共同第Ⅲ相臨床試験継続試験の最新情報

—身長とQOLの変化

日本人患者を含む軟骨無形成症 (ACH) 小児患者を対象にボックスゾゴ®の有効性と安全性について検討した国際共同第Ⅲ相臨床試験の継続試験が実施され、その長期追跡の結果が2024年5月に開催されたPediatric Endocrine Society (PES) の年次集会で報告された¹⁾。本継続試験では、プラセボ対照試験²⁾を完了し、適格と判断されたACH小児患者119例 (日本人6例含む) に対して、ボックスゾゴ®15μg/kgを1日1回皮下投与した。年齢平均値 (標準偏差; SD) は9.7 (2.6) 歳で、男性の割合が52.9%であった。2023年2月25日のカットオフ時点における主要評価項目である年間成長速度のベースラインからの変化をみると (図1)、自然経過である未治療のACH患者群³⁾と比較して、ボックスゾゴ®による治療を受けた群では年間成長速度が改善し、健常群⁴⁾の平均値に近値となる傾向がみられた。健常者にみられる第二次性徴期における「成長のスパート」までは治療群でも認められないものの、治療群での第二次性徴期後の年間成長速度が健常者を上回っている傾向がみられることは興味深い。これらの傾向は、性別にかかわらず示されている。

本継続研究では、副次評価項目として健康関連Quality of Life (QOL) に関して、Quality of Life in Short Stature Youth (QoLISSY) を用いて評価している。ベースラインにおけるQoLISSY総スコア平均値 (SD) は、保護者評価が57.5 (19.0)、本人評価が64.5 (18.4) であった。未治療の場合にはQoLISSY身体スコアの推定年間勾配平均値 (標準誤差; SE) は保護者評価で0.16 (0.55)、本人評価で1.45 (0.77) であった。一方で、治療群における3年時点でのベースラインからのQoLISSY身体スコアの変化量は、保護者評価で5.99 (19.41)、本人評価で6.32 (20.15) であった。ベースラインからのQoLISSY身体スコアの変化量は、身長Zスコアのベースラインからの変化量が1SD以上であった患者で最も高く、保護者評価で11.36 (19.51)、本人評価で8.48 (21.83) であったことから (図2、3)、身長Zスコアの顕著な改善が得られた患者ではQOLのより大きな改善が得られる可能性が示唆された。

自施設における臨床経験に基づいた

ボックスゾゴ®のBest Useについての考察

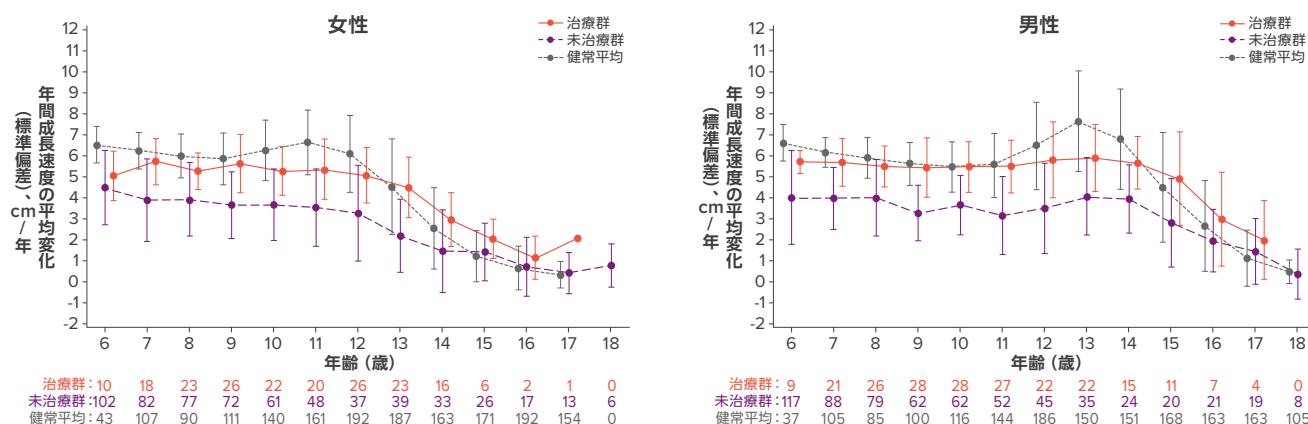
医誠会国際総合病院小児科では、ボックスゾゴ®の治験を除き、新規にボックスゾゴ®を投与した患者5例 (男性:3例、女性:2例)、成長ホルモン (GH) 製剤からボックスゾゴ®へと移行した患者18例 (男性:11例、女性:7例) の使用経験がある。これらの患者のうち、11例は1年以上にわたり治療を継続している。

新規にボックスゾゴ®を投与した患者5例では、ボックスゾゴ®投与開始時の年齢平均値1.7歳、身長65.1cm、身長SDは-4.6であった (図4)。治療開始が早い症例では0.3歳から治療を行っている。ボックスゾゴ®投与開始時年成長率は11.0cm/年、年成長率SDは-6.0であった。ボックスゾゴ®投与開始後の年成長率は8.5cm/年、年成長率SDは-1.8であった。ここで、年成長率は2歳になるまでの間に低下する時期があるということにご注意いただきたい。保護者としては、年成長率が低下すると「もっと伸びると思っていたのに伸びなかった」「全然変わらないんですけど」と心配されることが多い。年成長率が低下する時期があることや、無治療と比較した際の年成長率SDを対比させて丁寧に説明することで、保護者の心配を緩和させることが可能と考える。

つづいて、成長ホルモン製剤からボックスゾゴ®へと移行した患者18例のうち、ボックスゾゴ®投与期間が5カ月以上である14例について述べる。ボックスゾゴ®投与開始時の年齢平均値10.4歳、身長114.3cm、身長SDは-4.0であった。また、年成長率5.0cm/年、年成長率SD-0.8であった。なお、1例が脚延長術中である。

年成長率SDの上昇がみられた上昇群7例 (脚延長術中の1例を除外) と、年成長率SDの低下がみられた低下群6例 (図5) の差について検討した結果、成長ホルモン製剤投与開始時年齢平均値は上昇群3.7歳、低下群3.9歳、成長ホルモン製剤投与期間それぞれ7.1年と6.2年、ボックスゾゴ®投与開始時年齢10.8歳と10.0歳、身長114.6cmと112.8cm、身長SD-4.2と-4.0、年成長率SD-2.3と-0.6であり、これらに顕著な差はみられなかったが、年成長率は3.5cm/年と5.9cm/年で上昇群で成長ホルモン製剤投与期間の

図1 年間成長速度



6~17歳の全年齢における治療群と未治療群との年間成長速度の差の平均値 (SD) は、女性で1.46 (0.61) cm/年、男性で1.73 (0.52) cm/年であった。

年成長率に低い傾向がみられた。ただし、これらの結果の解釈にあたっては、症例数が少ないことやデータのばらつきが大きいことに注意する必要がある。

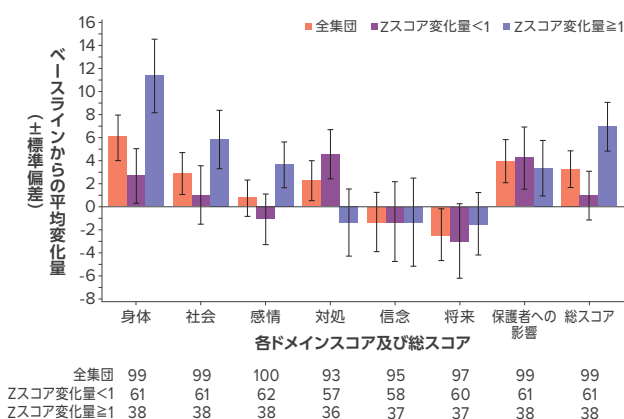
ボックスゾゴ®を用いた治療を開始するにあたっては、安全性を十分に考慮し大後頭孔狭窄や睡眠時無呼吸症等の評価のため検査やモニタリングを適切に進めていく必要があると考える。また、治療は長期に及ぶことから、保護者へは丁寧に説明し治療に対するの同意を得ておく必要がある。特に、新規にボックスゾゴ®を導入するケースでは、痛みにより患者が治療を嫌がることもあるため、痛みへの対策も大事であると考え。成長ホルモン製剤からボックスゾゴ®へ移行するタイミングとしては、成長ホルモン製剤投与中に年成長率が鈍化してくる時期にボックスゾゴ®へと移行することで年成長率の上昇が期待できる症例が存在するため、年成長率の鈍化をひとつの指標としてボックスゾゴ®への移行を検討してもよいかもしれない。しかし、成長ホルモン製剤治療開始からの経年時期によってはボックスゾゴ®へ移行しても年成長率の上昇が小さい可能性があることも十分に認識しておいていただきたい。

ボックスゾゴ®治療中の身長SDの推移には個人差があるため、患者・家族への説明にあたっては誤解が生じないように十分な配慮が必要であることを念頭におき、治療にあたっていただきたい。

引用文献

- 1) Savarirayan R, et al. Pediatric Endocrine Society (PES) 2024 Annual Meeting. May 2-5, 2024; Chicago, IL, USA.
- 2) Savarirayan R, et al. Lancet. 2020; 396(10252): 684-692
- 3) Hoover-Fong J, et al. Orphanet J Rare Dis. 2021; 16(1): 522
- 4) Kelly A, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99(6): 2104-2112

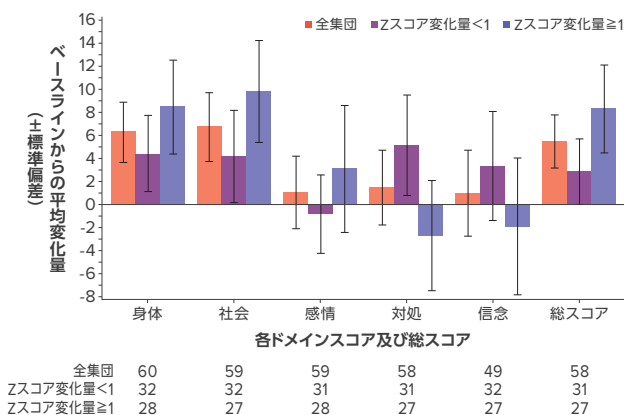
図2 QoLISSYスコアの変化量（保護者評価）



ACH, achondroplasia; QoLISSY, Quality of Life in Short Stature Youth; SDs, standard deviations; SE, standard error
Data cut-off February 25, 2023. A positive change in QoLISSY score is indicative of an improvement in QoL. Z-scores were derived using ACH age/sex-specific reference data (means and SDs) from CLARITY (Hoover-Fong J et al. Orphanet J Rare Dis. 2021; 16: 522)

Savarirayan R, et al. PES Annual Meeting 2024

図3 QoLISSYスコアの変化量（本人評価）



ACH, achondroplasia; QoLISSY, Quality of Life in Short Stature Youth; SDs, standard deviations; SE, standard error
Data cut-off February 25, 2023. A positive change in QoLISSY score is indicative of an improvement in QoL. Z-scores were derived using ACH age/sex-specific reference data (means and SDs) from CLARITY (Hoover-Fong J et al. Orphanet J Rare Dis. 2021; 16: 522)

Savarirayan R, et al. PES Annual Meeting 2024

図4 ボックスゾゴ®新規導入例における治療成績

	性別	ボックスゾゴ®開始時					直近の計測日までの期間[月]	ボックスゾゴ®導入後	
		年齢[歳]	身長[cm]	身長SD	年成長率[cm/年]	年成長率SD		年成長率[cm/年]	年成長率SD
VX01	F	1.5	65.5	-5.1	8.7	N/A	22.1	7.9	-0.6
VX02	M	0.5	57.3	-3.8	22.8	N/A	20.2	8.9	-2.4
VX03	M	2.1	69.4	-5.3	4.2	-6.6	19.8	5.6	-3.0
VX04	F	4.2	80.0	-5.2	3.1	-5.34	11.8	5.7	-1.4
VX05	M	0.3	53.5	-3.5	16.1	N/A	10.2	14.7	N/A
平均±SD		1.7±1.4	65.1±9.3	-4.6±0.8	11.0±7.5	-6.0±0.6	16.8±4.9	8.5±3.3	-1.8±0.9

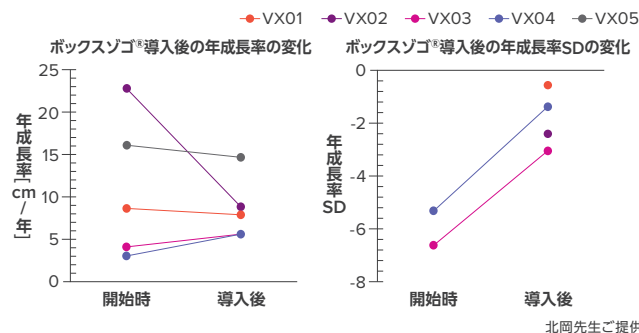
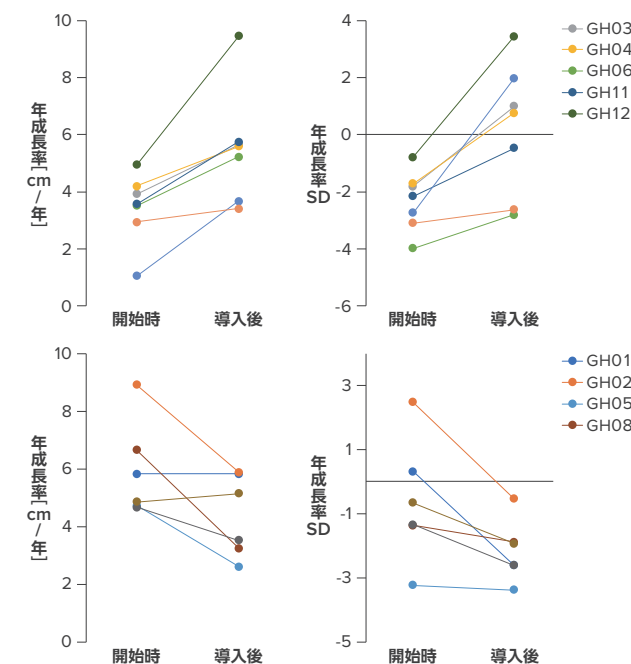


図5 成長ホルモン製剤からボックスゾゴ®への移行例における治療成績

	性別	ボックスゾゴ®開始時		治療期間[月]	ボックスゾゴ®導入後	
		年成長率[cm/年]	年成長率SD		年成長率[cm/年]	年成長率SD
GH01	M	5.8	0.3	22.0	5.8	-2.6
GH02	M	8.9	2.5	22.4	5.9	-0.5
GH03	M	3.9	-1.8	21.5	5.7	1.0
GH04	M	4.2	-1.7	19.8	5.6	0.8
GH05	M	4.7	-3.2	14.6	2.6	-3.4
GH06	F	3.5	-4.0	12.1	5.2	-2.8
GH07	M	10.8	8.9	12.0	3.5	-2.3
GH08	F	6.7	-1.4	11.7	3.2	-1.9
GH09	M	4.7	-1.3	11.2	3.5	-2.6
GH10	F	4.9	-0.7	11.3	5.2	-1.9
GH11	M	3.6	-2.2	11.7	5.8	-0.5
GH12	F	5.0	-0.8	6.1	9.5	3.5
GH13	F	1.1	-2.7	7.7	3.7	2.0
GH14	M	3.0	-3.1	5.4	3.4	-2.6



Closing Remarks

徳島大学医学部 名誉教授 安井 夏生 先生



今回は、軟骨無形成症（ACH）の様々な合併症について各診療科の立場からみた治療の意義や臨床的課題、さらに、ボックスゾゴ®を投与した実際の症例についての議論を通じ、ACHの病態と治療を本質的な面から考えることができる良い機会になったと思います。

私見ではありますが、骨形成の部位別のプロセスについては、今後、組織学的な再検討が必要であると思っています。四肢の長管骨は内軟骨性骨化で正しいと思われるますが、頭蓋底の大後頭孔や脊柱のシンコンドロシスなどは内軟骨性骨化によるものなのか、ボックスゾゴ®の登場を受けてあらためて検討すべきではないでしょうか。また、画像診断上で骨端線が閉鎖すると骨成長は停止するため、それ以降の治療の意義がないといわれますが、骨端線が閉鎖する時期は骨の部位によって少しずつ異なっていますので、どの部位を基準とすべきなのかなども検討が必要でしょう。

このように、ACHの病態と治療の研究はまだ多くの課題が残されています。アイデア次第で有意義かつ画期的な研究が生まれる可能性があります。新しい治療法が登場したことにより、多くの診療科の先生方が集まり、このように議論が盛んになってきたことは大変嬉しい状況です。ACHの患者さんご家族のために、より良い医療が提供できるよう、私たちは研究と臨床を実践していく必要があります。幅広い議論の場である本ACH Forumも今後さらに発展することを期待したいと思います。



軟骨無形成症治療薬

ボックスゾゴ®皮下注用0.4mg
ボックスゾゴ®皮下注用0.56mg
ボックスゾゴ®皮下注用1.2mg

Voxzogo® for Subcutaneous Injection

ボソリチド(遺伝子組換え)製剤

処方箋医薬品^{注1)} 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名		ボックスゾゴ® 皮下注用0.4 mg (1バイアル中)	ボックスゾゴ® 皮下注用0.56 mg (1バイアル中)	ボックスゾゴ® 皮下注用1.2 mg (1バイアル中)
有効成分 ^{注1)}	ボソリチド(遺伝子組換え) ^{注2)}	0.4 mg	0.56 mg	1.2 mg
添加剤	トレハロース水和物	29.01 mg	40.61 mg	34.81 mg
	D-マンニトール	7.50 mg	10.50 mg	9.00 mg
	クエン酸ナトリウム水和物	0.54 mg	0.76 mg	0.65 mg
	L-メチオニン	0.36 mg	0.51 mg	0.44 mg
	クエン酸水和物	0.14 mg	0.20 mg	0.17 mg
	ポリソルベート80	0.025 mg	0.035 mg	0.030 mg

注1) 1バイアルからそれぞれ0.24 mg、0.4 mg又は0.8 mgが採取できるよう、充填されている。
注2) 本剤は大腸菌を用いて製造される。

添付溶解液	日局注射用水	0.5 mL	0.7 mL	0.6 mL
-------	--------	--------	--------	--------

3.2 製剤の性状

販売名	ボックスゾゴ®皮下注用0.4 mg ボックスゾゴ®皮下注用0.56 mg ボックスゾゴ®皮下注用1.2 mg
性状	白色～淡黄色の粉末(凍結乾燥品)
pH	5.0～6.0
浸透圧比	0.8～1.1(生理食塩液に対する比)

4. 効能又は効果

骨端線閉鎖を伴わない軟骨無形成症

5. 効能又は効果に関連する注意

骨端線の閉鎖により成長の可能性がないことが確認された場合、本剤の投与を中止すること。

6. 用法及び用量

通常、ボソリチド(遺伝子組換え)として、2歳以上の患者には15 µg/kgを、2歳未満の患者には30 µg/kgを1日1回、皮下注射する。ただし、1回投与量は1 mgを超えないこと。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 2歳以上の患者には、下表を参考に投与量を決定し、投与すること。[14.1.1参照]

	ボックスゾゴ® 皮下注用0.4 mg	ボックスゾゴ® 皮下注用0.56 mg	ボックスゾゴ® 皮下注用1.2 mg
溶解後液量	0.5 mL	0.7 mL	0.6 mL
溶解後濃度	0.8 mg/mL	0.8 mg/mL	2.0 mg/mL
採取可能量	0.3 mL	0.5 mL	0.4 mL
患者の体重 (kg)	投与量 (mL)		
8-9	0.15		
10-11	0.20		
12-14	0.25		
15-17	0.30		
18-19		0.35	
20-22		0.40	
23-25		0.45	
26-27		0.50	
28-29			0.20
30-36			0.25
37-43			0.30
44-49			0.35
50-56			0.40
57-63			0.45 ^{a)}
≥64			0.50 ^{a)}

a) 2バイアルを使用して投与量を採取する。

日本標準商品分類番号	873999
------------	--------

	0.4 mg	0.56 mg	1.2 mg
承認番号	30400AMX00212000	30400AMX00213000	30400AMX00214000
承認年月	2022年6月	2022年6月	2022年6月
薬価収載	2022年8月	2022年8月	2022年8月
販売開始	2022年8月	2022年8月	2022年8月

貯 法：凍結を避けて、2～8℃保存
有効期間：2年

7.2 2歳未満の患者には、下表を参考に投与量を決定し、投与すること。[14.1.1参照]

	ボックスゾゴ® 皮下注用0.4 mg	ボックスゾゴ® 皮下注用0.56 mg
溶解後液量	0.5 mL	0.7 mL
溶解後濃度	0.8 mg/mL	0.8 mg/mL
採取可能量	0.3 mL	0.5 mL
患者の体重 (kg)	投与量 (mL)	
3	0.12	
4	0.15	
5	0.20	
6-7	0.25	
8	0.30	
9		0.35
10-11		0.40
12		0.45
13		0.50

7.3 本剤は1日1回投与する薬剤であり、可能な限り同一時間帯に投与すること。

7.4 本剤の投与を忘れた場合は、次回投与までの期間が12時間以上であれば気づいた時点で投与し、その後はあらかじめ定めた時間帯に投与すること。次回投与までの期間が12時間未満であれば投与せず、次のあらかじめ定めた時間帯に投与すること。

8. 重要な基本的注意

8.1 一過性の血圧低下や血圧低下に伴う症状(めまい、吐き気、疲労、失神等)があらわれることがあるので、本剤投与時には適切な水分補給を行うよう患者に指導すること。

8.2 一過性の血圧低下があらわれることがあるので、高所での作業、自動車の運転等危険を伴う作業に従事する場合には注意させること。

8.3 本剤の自己注射にあたっては、以下の点に留意すること。

- ・投与方法について十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。
- ・全ての器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。
- ・注射方法の説明書を必ず読むよう指導すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 重篤な心疾患のある患者

臨床試験では除外されている。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
降圧剤 (カルシウム拮抗薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、利尿薬、β遮断薬、等)	血圧低下があらわれる可能性がある。	本剤は血管拡張作用による降圧作用を有するため、併用による降圧作用が増強する可能性がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	10%以上	10%未満	頻度不明
神経系障害		失神 失神寸前の状態 浮動性めまい	
血管障害		低血圧	
胃腸障害	嘔吐(26%)	悪心	
* 皮膚及び皮下組織障害			多毛症
全身障害及び投与部位の状態	注射部位反応(85%)	疲労	
臨床検査	血中アルカリホスファターゼ増加		

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 患者の体重及び年齢に基づいて、投与に必要なバイアル数を決定すること。[7.1、7.2参照]

14.1.2 バイアル及び添付溶解液を冷蔵庫で保存している場合は、調製前に室温に戻しておくこと。

- 14.1.3** 各バイアルに添付された溶解液以外は使用しないこと。バイアルに添付の溶解液全量を加えた後、静かに円を描くように回して溶解すること（激しく振盪しないこと）。投与用シリンジで必要量を抜き取ること。
- 14.1.4** 用時調製し、溶解後は直ちに使用すること。直ちに使用できない場合でも、溶解後、室温で3時間以内に使用すること。
- 14.1.5** 溶解後に目視にてバイアル内を確認し、異物や変色が認められる場合は使用しないこと。溶解後、溶液は無色～黄色の液体となる。
- 14.1.6** 各バイアルは1回限りの使用とし、残液は廃棄すること。
- 14.2 薬剤投与時の注意**
皮下投与は、大腿部、腹部、臀部又は上腕部を行うこと。同一部位へ繰り返し注射することは避け、投与毎に注射部位を変えること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

臨床試験において、5歳以上の軟骨無形成症患者の37.8% (59/156例) に抗ボソリチド抗体の産生が報告され、1.9% (3/156例) に中和抗体の産生が報告された。
5歳未満の軟骨無形成症患者では、18.6% (8/43例) に抗ボソリチド抗体産生が報告され、抗ボソリチド抗体陽性患者からは中和抗体は検出されなかった。

20. 取扱い上の注意

凍結を避けること。冷蔵庫 (2～8℃) で保管できない場合は、室温で保管することもできるが、3か月以内に使用すること。また、室温で保管した後は冷蔵庫に戻さないこと。

21. 承認条件

- 21.1** 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- 21.2** 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

- 〈ボックスゾゴ®皮下注用0.4 mg〉
1バイアル (日局注射用水0.5 mL/プレフィルドシリンジ 1シリンジ添付)
- 〈ボックスゾゴ®皮下注用0.56 mg〉
1バイアル (日局注射用水0.7 mL/プレフィルドシリンジ 1シリンジ添付)
- 〈ボックスゾゴ®皮下注用1.2 mg〉
1バイアル (日局注射用水0.6 mL/プレフィルドシリンジ 1シリンジ添付)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

BioMarin Pharmaceutical Japan株式会社
メディカルインフォメーション
〒160-0022 東京都新宿区新宿四丁目1番6号
JR新宿ミライナタワー
TEL: 03-4578-0638
<https://www.bmrn.co.jp/>

*25. 保険給付上の注意

本剤の効能又は効果に関連する注意において、「骨端線の閉鎖により成長の可能性がないことが確認された場合、本剤の投与を中止すること。」とされているので、使用にあたっては十分留意すること（保医発0817第4号:令和4年8月17日付）。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売業者

BioMarin Pharmaceutical Japan株式会社
東京都新宿区新宿四丁目1番6号

26.2 製造業者

BioMarin International Limited, Ireland