

# ACH Web Seminar

2024年11月5日(火)

18:30～19:00開催



## 軟骨無形成症への 早期診断並びに ボックスゾゴ<sup>®</sup>導入効果



熊本大学病院 新生児学寄付講座 特任教授  
松本 志郎 先生



## 軟骨無形成症の特徴と病因並びに CNPを標的とした治療

軟骨無形成症(ACH)は四肢短縮性低身長を呈し、前額部の突出、鼻根部の陥凹、下顎突出などの特徴的な顔貌、三尖手などを特徴とする先天性の骨系統疾患である<sup>1)</sup>。加えて、軟骨の形成異常により、出生時から成人期において多様な臨床症状が生涯を通じて合併症としてあらわれる(表1)<sup>2)-7)</sup>。例えば、乳幼児期では大後頭孔狭窄や水頭症、中枢性もしくは上気道閉塞性の睡眠時無呼吸症などが起こり、乳幼児突然死症候群につながりうる。また、小児期には脊柱管狭窄症、腰椎の過度な前弯などがQOLを低下させるほか、思春期・成人期以降は脊椎の問題が継続し、QOLの低下に影響する。

ACHでは染色体領域4p16.3に存在する線維芽細胞増殖因子受容体3(FGFR3)に変異が認められるが、その約80%以上が新規突然変異で、健常な両親から生まれるため<sup>1),8)</sup>、ACHの予測は困難となる。FGFR3遺伝子の膜貫通領域(TM)において380番目のグリシンがアルギニンに置換されるG380R点変異がACH患者の97%以上で認められ<sup>1)</sup>、治療においてはTMの異常により生じる他の疾患と鑑別するためにACHの診断確定が重要となる。

正常軟骨細胞においてはFGFR3のシグナルは軟骨細胞の増殖抑制に働き、CNP(C型ナトリウム利尿ペプチド)はそのシグナルをブロックする。しかし、ACHの病因である変異型FGFR3は受容体シグナルが過剰に活性化される機能獲得型変異であるため、FGFR3下流のシグナル伝達が異常に活性化され、成長板における軟骨細胞の増殖と分化が過剰に抑制されて、軟骨内骨化の障害が起こる<sup>3)</sup>。このACHに影響するシグナル伝達異常にかかわるCNPに着目してボックスゾゴ®[一般名:ボソリチド

(遺伝子組換え)]が開発された。CNPはナトリウム利尿ペプチド受容体(NPR)-Bに結合することでFGFR3下流シグナルを抑制するが、体内では不安定であるという課題があった。ボックスゾゴ®は遺伝子組換えヒトCNP類縁体で、内因性CNPと比較して半減期が長い。そのため、安定的にNPR-Bを介してFGFR3下流シグナル伝達(MAPK経路)を拮抗的に阻害する作用機序を有し<sup>9)</sup>、ACHで過剰に抑制されていた無骨細胞の増殖と分化を回復し、軟骨内骨成長を促す。つまり、ボックスゾゴ®はACHの病態生理に基づく薬剤であり、2022年8月、骨端線閉鎖を伴わない軟骨無形成症を適応として使用が可能となった。

## 軟骨無形成症の早期診断・ 早期治療に向けた体制整備

ACHでは早期診断と治療が重要であるため、当院では早期治療開始に向けて早期診断の取り組みを進めている。近年、ACHの多くは、妊婦健診の胎児超音波検査の形態評価で疑われるが、当院にACHの可能性のある胎児の相談があった際には、まず当院にて低線量CT、もしくはMRIを撮影のうえ、骨系統疾患コンソーシウムへ診断申請を申し込み出生前診断を行う。そして、出生後の遺伝学的検査による確定診断を行い、小児慢性特定疾患の医療費助成の申請を行ったうえでボックスゾゴ®の投与を開始している。前述した通り、ACHは早期治療が重要となるため、当院では熊本県の医療政策に関する部署と相談のもと、出生後約30日でボックスゾゴ®の投与を開始できる体制を整備してきた。確定診断や医療費助成の申請などについては、各自治体で要する期間が異なるため、ACHの可能性のある胎児の相談があった時点で、担当の自治体に事前に相談することをお勧めする。

表1 軟骨無形成症でみられる年代別の合併症

| 乳幼児期                                                                                                                                                                                                      | 小児期                                                                                                                                                                                                                  | 思春期                                                                                                   | 成人期                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>・大後頭孔狭窄</li> <li>・頸延髄圧迫</li> <li>・水頭症</li> <li>・筋緊張低下</li> <li>・胸腰椎後弯</li> <li>・睡眠時無呼吸症</li> <li>・上気道閉塞</li> <li>・慢性中耳炎</li> <li>・全身運動の遅れ</li> <li>・突然死</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・症候性の脊柱管狭窄症</li> <li>・腰椎の過度な前弯</li> <li>・股関節屈曲拘縮</li> <li>・内反膝</li> <li>・肘関節の伸展制限</li> <li>・胸腰椎後弯</li> <li>・聴覚障害</li> <li>・歯列不正</li> <li>・言葉の遅れ</li> <li>・セルフケアの遅れ</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・脊椎の問題</li> <li>・肥満</li> <li>・痛み</li> <li>・社会的適応の課題</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・車椅子生活</li> <li>・脊椎の問題</li> <li>・心血管疾患</li> <li>・生活の質の低下</li> <li>・寿命の短縮</li> </ul> |

神経系  
背部・脊椎  
呼吸器系・循環器系  
耳鼻咽喉・歯科  
その他

## 熊本大学病院におけるボックスゾゴ®導入症例

### 症例紹介

当院におけるACH患者へのボックスゾゴ®使用例を紹介する。まず、使用した患者は表2に示す通り、全例で呼吸障害が認められ、2例で水頭症を有していた。また、以降、当院でボックスゾゴ®を使用した症例のうち、臨床経過や各項目において特徴的な症例についてご紹介する。

**導入症例:**新生児期より両側滲出性中耳炎、呼吸障害があり、在宅にて酸素療法・持続陽圧呼吸療法(CPAP)を使用していた。2歳時よりボックスゾゴ®を開始し、開始時の身長は-3.1SDであったが、投与3年後に-2.4SDとなった。また、投与2ヵ月後にいびきの軽減、3ヵ月後にいびき消失・CPAP終了、8ヵ月後に両側滲出性中耳炎所見の改善を認め、1年4ヵ月後に在宅酸素療法を終了した。

**導入症例:**呼吸障害があり、在宅にて酸素療法・CPAPを導入しており、2歳時よりボックスゾゴ®を開始し、開始時の身長は-4.1SDであったが、投与2年後に-3.0SDとなった。また、投与2ヵ月後にいびきがほぼ消失、3ヵ月後に滲出性中耳炎の軽快を認めた。5ヵ月後にCPAP中止、11ヵ月後に在宅での酸素療法の中止が可能となっていた。

**導入症例:**水頭症があり、新生児期より呼吸障害があり、在宅にて酸素療法・CPAPを導入していた。1歳時よりボックスゾゴ®を開始し、開始時の身長は-4.8SDであったが、投与半年後に-3.9SDとなった。呼吸症状に改善が認められ、CPAPは投与半年後強で終了した。

**導入症例:**大後頭孔狭窄による頭蓋内圧亢進症状が強く、生後9ヵ月より嘔吐、哺乳低下が認められ、10ヵ月時よりボックスゾゴ®を開始した。生後11ヵ月時に緊急手術を予定していたが、ボックスゾゴ®開始後から症状改善を認めたため手術は延期された。生後12ヵ月には嘔吐消失・哺乳回復し、1歳時にはいびき消失、食欲改善、在宅での酸素療法からの離脱が可能となった。

表2 熊本大学病院でのボックスゾゴ®使用症例

| 開始年齢   | 遺伝型   | 治療期間 | 呼吸障害 | 持続陽圧呼吸療法 | 水頭症 |
|--------|-------|------|------|----------|-----|
| 7歳6ヵ月  | G380R | 22ヵ月 | あり   | あり       | なし  |
| 2歳1ヵ月  | G375C | 24ヵ月 | あり   | あり       | なし  |
| 11歳5ヵ月 | G380R | 15ヵ月 | あり   | なし       | あり  |
| 3歳10ヵ月 | G380R | 13ヵ月 | あり   | あり       | なし  |
| 1歳2ヵ月  | G380R | 21ヵ月 | あり   | あり       | なし  |
| 2歳2ヵ月  | G380R | 21ヵ月 | あり   | あり       | なし  |
| 3歳10ヵ月 | G380R | 23ヵ月 | あり   | あり       | なし  |
| 8ヵ月    | G380R | 23ヵ月 | あり   | あり       | あり  |
| 2ヵ月    | G380R | 24ヵ月 | あり   | あり       | なし  |

(熊本大学病院 松本 志郎先生ご提供)

### 身長SDの経過

ACH患者の身長は健常人の身長と比較して、成長とともに差が開き、低身長が目立つようになることから(表3)<sup>10)</sup>、身長SDスコアが低下する前にボックスゾゴ®による治療を開始することが重要と考えられる。当院において早期にボックスゾゴ®を投与した症例では、男児・女児ともに平均的な身長SDに対して+2SDの変化が認められた(図1)。ただし、身長の伸び率の改善に関してはボックスゾゴ®投与後1~1.5年程度を要しており、治療開始後の根気強いフォローアップが求められる。

### 呼吸障害の経過

ボックスゾゴ®による治療開始後、ACH患者の呼吸障害は改善や消失を示した。なお、乳幼児の無呼吸テストは正確性に欠けるため、24時間の動脈血酸素飽和度(SpO<sub>2</sub>)をボックスゾゴ®治療介入前・介入後で5例に実施しモニタリングした。その結果、全例でSpO<sub>2</sub>が96~100%を示す割合が上昇を示した(図2)。この、SpO<sub>2</sub>上昇が上気道閉塞の改善に起因するかどうかは今後のさらなる検討を要する。

### 顔面骨の形成評価

ボックスゾゴ®治療介入前・介入後に顔面骨の形成を4例で評価した。ボックスゾゴ®による治療開始後、Nasal floor length(外鼻孔から咽頭までの長さ)、Point A length(外鼻孔から前歯までの長さ)に図3で示す変化が認められた。頭蓋底部の軟骨形成が変化することにより、いびきなどの改善につながった可能性が示唆される。

### 注意すべきボックスゾゴ®の安全性

ボックスゾゴ®の副作用として、失神、失神寸前の状態、浮動性めまい、低血圧、悪心などが10%未満に認められる<sup>11)</sup>。十分な

表3 軟骨無形成症患者の一般集団との年齢毎の身長差※(海外データ含)

| 年齢 | 男性   |                 |                 |                 |                     | 女性   |                 |                 |                 |                     |
|----|------|-----------------|-----------------|-----------------|---------------------|------|-----------------|-----------------|-----------------|---------------------|
|    | 欧州   | 米国 <sup>1</sup> | 米国 <sup>2</sup> | 日本 <sup>3</sup> | アルゼンチン <sup>4</sup> | 欧州   | 米国 <sup>1</sup> | 米国 <sup>2</sup> | 日本 <sup>3</sup> | アルゼンチン <sup>4</sup> |
| 0  | -1.2 | -0.6            |                 | -1.3            | -2.1                | -1.0 | -0.8            |                 | -1.2            | -1.3                |
| 1  | -4.1 | -4.6            | -4.6            | -4.0            | -4.5                | -3.6 | -3.7            | -3.9            | -3.8            | -4.2                |
| 2  | -4.9 | -4.7            | -5.3            | -4.9            | -4.8                | -4.6 | -4.5            | -5.0            | -4.7            | -4.8                |
| 6  | -4.9 | -4.9            | -5.3            | -5.2            | -5.0                | -4.9 | -5.1            | -5.0            | -4.9            | -5.1                |
| 9  | -4.9 | -4.7            | -5.1            | -5.0            | -4.9                | -5.0 | -4.9            | -5.2            | -5.0            | -5.3                |
| 16 | -5.9 | -5.8            | -5.9            | -5.7            | -6.1                | -5.8 | -5.6            | -6.3            | -5.7            | -6.7                |
| 18 | -6.0 | -6.1            |                 | -6.1            | -6.4                | -5.9 | -5.7            |                 | -5.9            | -6.5                |
| 20 | -6.1 |                 |                 |                 |                     | -5.9 |                 |                 |                 |                     |

方法: 欧州の軟骨無形成症患者466例のデータおよび他の国の軟骨無形成症のデータを比較した。  
※: WHOの標準<sup>5,6</sup>との差(SDスコア)

1. Neumeyer L et al. Am J Med Genet A. 2021; 185(2): 401-412. 2. Hoover-Fong J et al. Am J Med Genet A. 2017; 173(5): 1226-1230. 3. 立花 克彦 他. 小児科診療. 1997; 60(8): 1363-1369. 4. Del Pino M et al. Eur J Pediatr. 2011; 170(4): 453-459. 5. WHO Multicenter Growth Reference Study Group. Acta Paediatr. 2006; 450 Suppl: 76-85. 6. de Onis M et al. Bull World Health Organ. 2007; 85(9): 660-667.

Merker A et al. Am J Med Genet A. 2018; 176(8): 1723-1734.  
Copyright © 2018 Wiley Periodicals, LLC.  
Reproduced with permission of John Wiley & Sons Ltd.

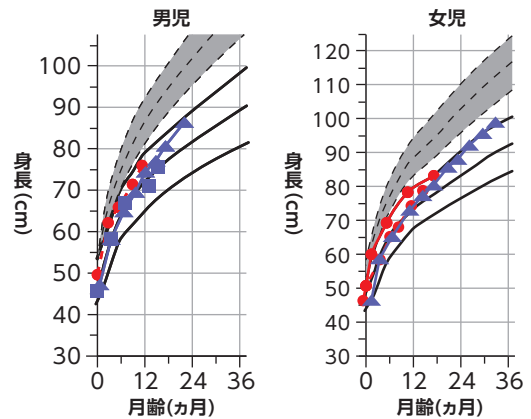
観察および水分摂取が求められる。ただし投与直前の哺乳は誤嚥などのリスクがあるため、投与1～2時間前に十分な哺乳を行うようご注意ください。

※使用症例での副作用確認はないため、電子添文に記載される一般的なものを紹介する。

### 当院での投与経験からのボックスゾゴ®への期待

ACH患者の身長は、成長とともに健常人との差が広がっていくことから、ACHと診断後、なるべく早期でのボックスゾゴ®投与が有用であることが示唆される。実際、当院ではボックスゾゴ®による早期介入によって、ACH患者の身長SDが増加し、また、SpO<sub>2</sub>の上昇や顔面骨形成の変化が確認された。ただし、副作用については十分ご注意ください。本でご紹介した症例が、先生方のACHの診療、また、ボックスゾゴ®処方の一助となると幸いです。

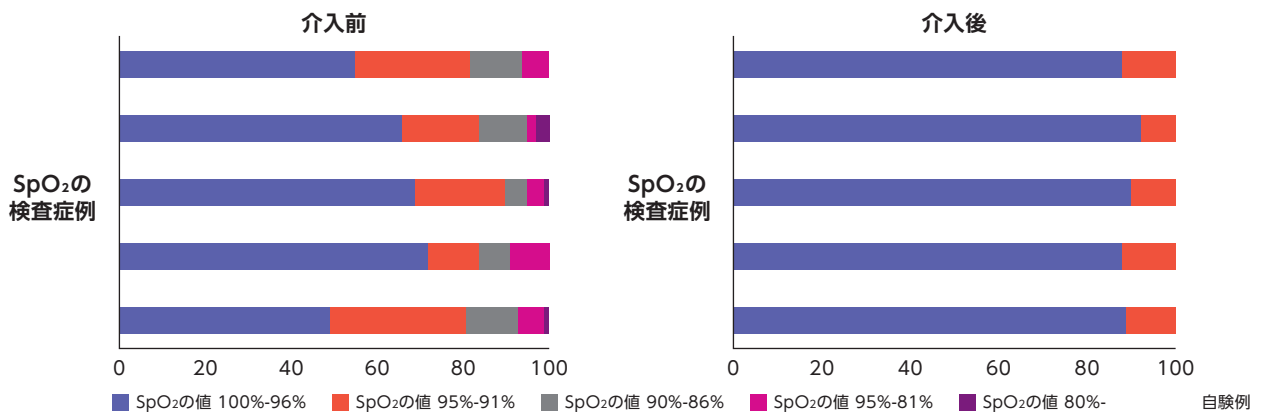
図1 熊本大学病院でのボックスゾゴ®使用症例の身長の変化(自験例)



※早期に導入した4例 破線は健常児、実線はACH患者の上から+2SD、Mean、-2SDを表す

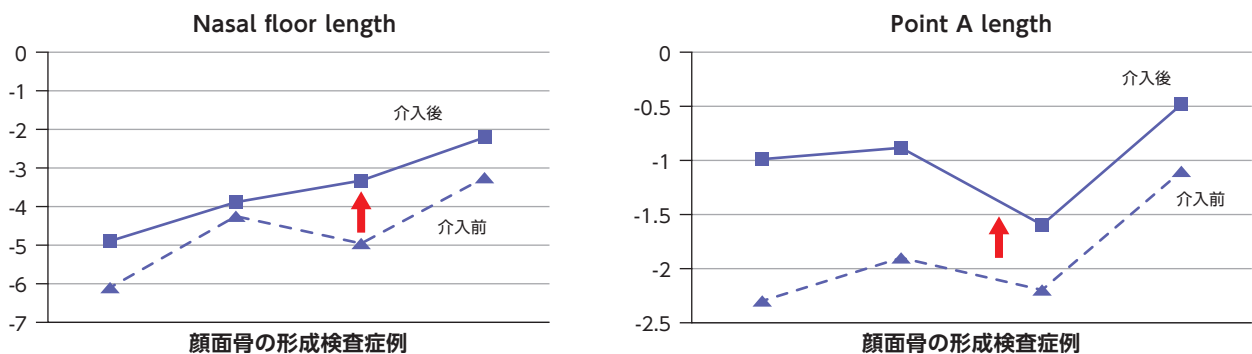
(熊本大学病院 松本 志郎先生ご提供)

図2 熊本大学病院でのボックスゾゴ®使用症例のSpO<sub>2</sub>の変化(自験例)



(熊本大学病院 松本 志郎先生ご提供)

図3 熊本大学病院でのボックスゾゴ®使用症例の顔面骨の形成変化(自験例)



(熊本大学病院 松本 志郎先生ご提供)

#### References

- 1) 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
- 2) Hecht JT et al. Handb Clin Neurol. 2014; 119: 551-563.
- 3) Horton WA et al. Lancet. 2007; 370(9582): 162-172.
- 4) Hunter AG et al. J Med Genet. 1998; 35(9): 705-712.
- 5) Ireland PJ et al. Appl Clin Genet. 2014; 7: 117-125.
- 6) Simmons K et al. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2014; 100(4): 247-249.
- 7) Fremion AS et al. J Pediatr. 1984; 104(3): 398-401.
- 8) Unger S et al. Curr Osteoporos Rep. 2017; 15(2): 53-60.
- 9) Horton WA. Growth, Genetics and Hormones. 2006; 22: 49-54.
- 10) Merker A et al. Am J Med Genet A. 2018; 176(8): 1723-1734.
- 11) ボックスゾゴ®電子添文[2024年10月改訂(第4版)]

#### 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15μg/kgを、2歳未満の患者には30μg/kgを1日1回、皮下注射する。ただし、1回投与量は1mgを超えないこと。

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<sup>注1)</sup> 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®<br>皮下注用0.4 mg<br>(1バイアル中) | ボックスゾゴ®<br>皮下注用0.56 mg<br>(1バイアル中) | ボックスゾゴ®<br>皮下注用1.2 mg<br>(1バイアル中) |
|---------------------|------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|
| 有効成分 <sup>注1)</sup> | ボソリチド(遺伝子組換え) <sup>注2)</sup> | 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<br>ボックスゾゴ®皮下注用0.56 mg<br>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®<br>皮下注用0.4 mg | ボックスゾゴ®<br>皮下注用0.56 mg | ボックスゾゴ®<br>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 <sup>a)</sup>    |
| ≥64       |                       |                        | 0.50 <sup>a)</sup>    |

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®<br>皮下注用0.4 mg | ボックスゾゴ®<br>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<br>(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<br>失神寸前の状態<br>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

製造販売元（文献請求先及び問い合わせ先）

**B:OMARIN®**

文献請求先  
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

- 詳細につきましては製品の電子添文をご覧ください。
- 電子添文の改訂にご留意下さい。

\*2024年10月改訂（第4版）