

Japan-Australia Achondroplasia Scientific Exchange

開催日 | 2024年9月26日

会場 | Murdoch Children's Research Institute,
The University of Melbourne (オーストラリア)



講演1

軟骨無形成症に対する ボソリチドによる早期介入

松本 志郎 先生

熊本大学病院新生児学寄附講座 特任教授

講演2

小児整形外科医からみた ボソリチドの評価 ～アラインメントに対する影響～

岡田 慶太 先生

東京大学医学部附属病院整形外科 講師

講演3

小児脳神経外科医からみた 軟骨無形成症の治療

安藤 亮 先生

千葉県こども病院脳神経外科 主任医長

ディスカッション

|| Chair Person ||

Ravi Savarirayan 先生

(Murdoch Children's Research Institute,
The University of Melbourne, オーストラリア)

|| Discussants ||

安藤 亮 先生(千葉県こども病院脳神経外科 主任医長)

岡田 慶太 先生(東京大学医学部附属病院整形外科 講師)

松本 志郎 先生(熊本大学病院 新生児寄附講座 特任教授)

Melita Irving 先生(Evelina London, イギリス)

Patrick Yap 先生(Auckland City Hospital, ニュージーランド)

Svein Fredwall 先生(Sunnaas Rehabilitation Hospital, ノルウェー)



講演1 軟骨無形成症に対するボソリチドによる早期介入

松本 志郎 先生 熊本大学病院新生児学寄附講座 特任教授

5歳以下でボソリチドを開始した 当院の症例

軟骨無形成症(ACH)の合併症である大後頭孔狭窄、水頭症、睡眠時無呼吸、呼吸障害などがボソリチドによって抑制できるかどうかはclinical questionとなっている。当院では、これまでに9例の患者にボソリチドを導入し、9例中7例は5歳以下で治療を開始した症例であった。いくつかの症例について具体的に紹介したい。

■ 症例1(図1)

呼吸障害で当院の新生児集中治療室(NICU)に入院し、経鼻的持続陽圧呼吸療法(CPAP)を施行した。生後11ヵ月で反復性中耳炎となったため、チューブ治療を行った。2歳1ヵ月でボソリチドを開始したところ、いびき・呼吸障害が徐々に軽減し、2歳6ヵ月の時点でCPAPからの離脱が可能となった。身長SDスコアは、ボソリチド開始時の-3.1SDから、5歳半ばに-2.4SDとなった。

■ 症例2(図2)

呼吸障害で当院のNICUに搬送され、CPAPを施行した。1歳6ヵ月で反復性中耳炎となった。2歳1ヵ月でボソリチドを開始したところ、いびき・呼吸障害が改善し、

ボソリチド開始から6ヵ月後にはCPAPからの離脱が可能となった。身長SDスコアは、ボソリチド開始時の-4.1SDから、13ヵ月後に-3.0SDとなった。

■ 症例3(図3)

水頭症を呈しており、頭蓋内圧亢進症状のため手術を検討していたが、生後8ヵ月でボソリチドを開始したところ症状が軽減したため手術を回避した。CPAPからの離脱も可能となった。身長SDスコアは、ボソリチド開始時の-4.8SDから、約2年後に-3.9SDとなった。ボソリチド治療前のMRIではCSF(脳脊髄液)フローの異常と頭蓋頸椎移行部の狭窄が確認されたが、治療後のMRIでは狭窄は認められず、CSFフローの改善(図4)及び頭蓋内圧の低下が認められた。

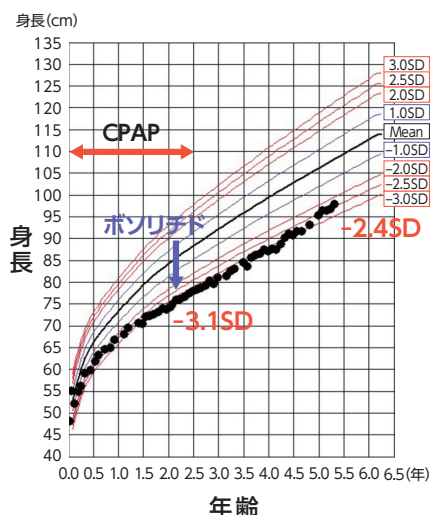
ボソリチド治療後の身長SDスコア、 睡眠時無呼吸、顔面形態の変化

次に、5歳以下のACH患者に対する2年間のボソリチド治療後の転帰を紹介したい。

① 身長SDスコア

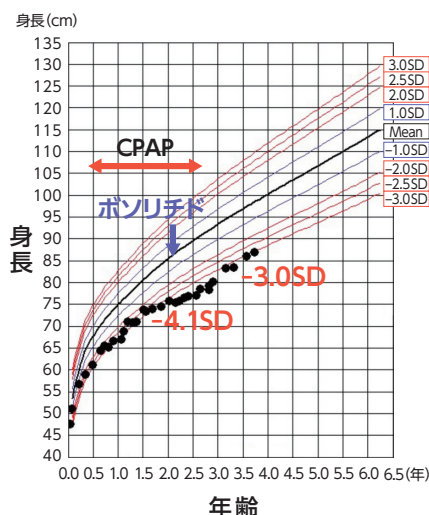
ACH患者の成長の自然経過は、世界の国・地域で同様の傾向を示している(表)。男児では、出生時の身長SD

図1 症例1



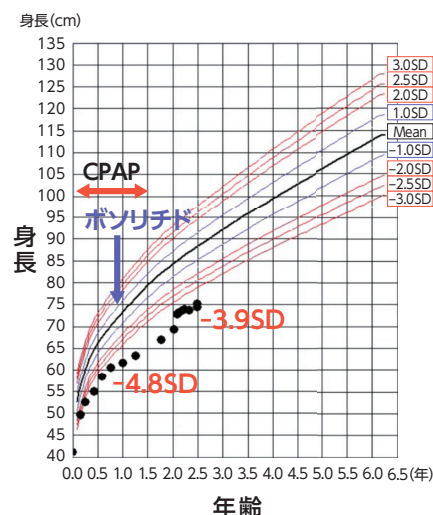
提供 松本志郎先生

図2 症例2



提供 松本志郎先生

図3 症例3



提供 松本志郎先生

スコアは-1SD程度だが、1歳になると-4SD程度にまで低下し、成人までに-6SDまで低下している。女兒でも同様の傾向である。-4SDの身長を治療することは困難なことが多いため、1歳未満で治療を開始すべきであることを示唆している。

われわれの症例データでも、ボソリチドによりACH患者の成長曲線の+2SDにキャッチアップするが、その効果が現れるには少なくとも1年を要するため、治療は早く開始し、最初の1年間は治療効果が現れなくても諦めずに続けることが重要である。

② 睡眠時無呼吸

図5は、Masimoパルスオキシメーターによる酸素飽和度(SpO₂)のトレンドデータをボソリチドによる治療前・後で示している。ボソリチド治療後は全例でSpO₂が安定しており、睡眠時無呼吸の改善が示唆された。

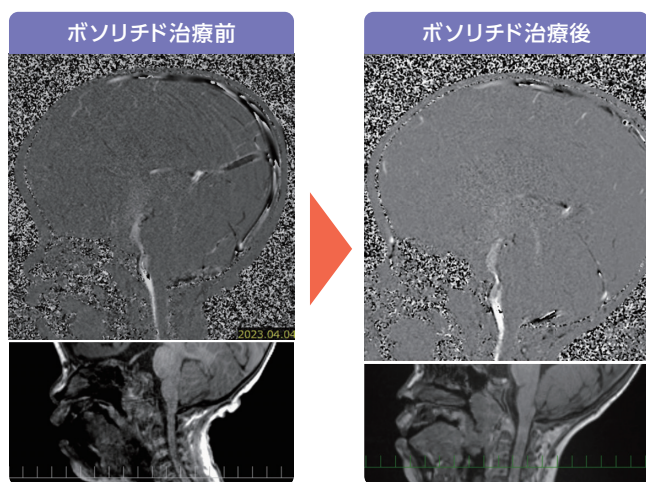
③ 顔面形態

頭部X線検査では、ボソリチド治療による鼻腔底長(nasal floor length)及びPoint A(鼻中隔と鼻腔底の接合部)長のSDの上昇が認められ、顔面形態の改善が示唆された。

Take Home Message

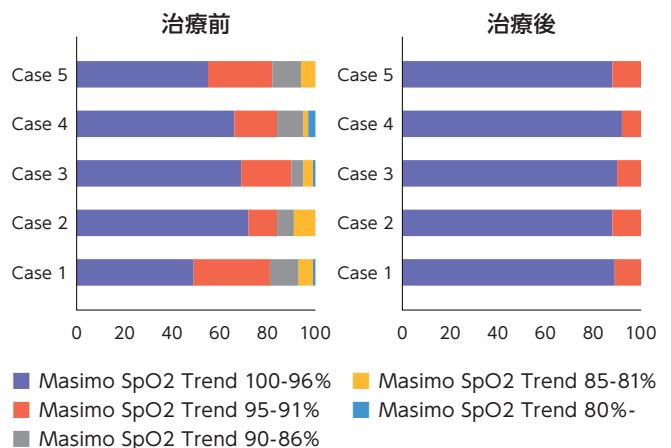
ボソリチドによる早期介入によって、身長SDスコアが上昇し、睡眠時無呼吸・顔面形態の改善が示唆された。ボソリチドの身長SDスコアに対する効果が現れるまでには1年以上要することが多い。ボソリチド治療でより良い転帰を得るには、1歳未満の早期に治療を開始することが重要であると考えている。

図4 症例3



提供：松本志郎先生

図5 ボソリチド治療前後のSpO₂



Masimo Trend Data
Cut off : Signal IQ <1.0

提供：松本志郎先生

表 ACHの身長SDスコアの自然経過(世界保健機関[WHO]基準との比較)^[1,2]

年齢	男児					女児				
	欧州 [本試験]	米国 [3]	米国 [4]	日本 [5]	アルゼンチン [6]	欧州 [本試験]	米国 [3]	米国 [4]	日本 [5]	アルゼンチン [6]
0	-1.2	-0.6	-4.6	-1.3	-2.1	-1.0	-0.8	-3.9	-1.2	-1.3
1	-4.1	-4.6	-5.3	-4.0	-4.5	-3.6	-3.7	-5.0	-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	-5.1	-5.2	-5.0	-4.9	-5.1	-5.2	-4.9	-5.1
9	-4.9	-4.7	-5.9	-5.0	-4.9	-5.0	-4.9	-6.3	-5.0	-5.3
16	-5.9	-5.8		-5.7	-6.1	-5.8	-5.6		-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				

[1] WHO Multicenter Growth Reference Study Group: Acta Paediatr. Suppl 450: 76-85, 2006.

[2] de OnisM, et al.: Bull World Health Organ 85: 660-667, 2007.

[3] Horton WA, et al.: J Pediatr 93: 435-438, 1978.

[4] Hoover-Fong J, et al.: Am J Med Genet A 173: 1226-1230, 2017.

[5] Tachibana K, et al.: J Pediatr Pr 60: 1363-1369, 1997.

[6] Del Pino M, et al.: Eur J Pediatr 170: 453-459, 2011.

Merker A, et al.: Am J Med Genet A 176: 1723-1734, 2018.

Copyright © 2018 Wiley Periodicals, Inc. Reproduced with permission of John Wiley & Sons Inc..

講演2

小児整形外科医からみたボソリチドの評価 ～アラインメントに対する影響～

岡田 慶太 先生 東京大学医学部附属病院整形外科 講師

ACHが抱える問題と治療目標

軟骨無形成症(ACH)のQOLの低下は、若年齢では内科的問題の中心となるが、年齢が進むにつれて整形外科的問題の影響が大きくなる。日本のACH患者184例(10-67歳)に対するSF-36質問票を用いたアンケート調査では、低身長(139cm未満)や脊椎手術などが健康関連QOLの低下に関連していることが報告されている¹⁾。そのため、身長獲得や脊柱管狭窄症の予防が重要である。

ACH患者における手術の実施率については、20歳までに約3分の1の患者がなんらかの下肢手術を受けており、50歳までに約半数の患者が脊椎手術を受けていたことが報告されている(図1)²⁾。

ACH患者の 下肢アラインメント異常の現状

20歳以上のACH患者の約4割が下肢アラインメントの異常を有していたことが報告されている³⁾。下肢ア

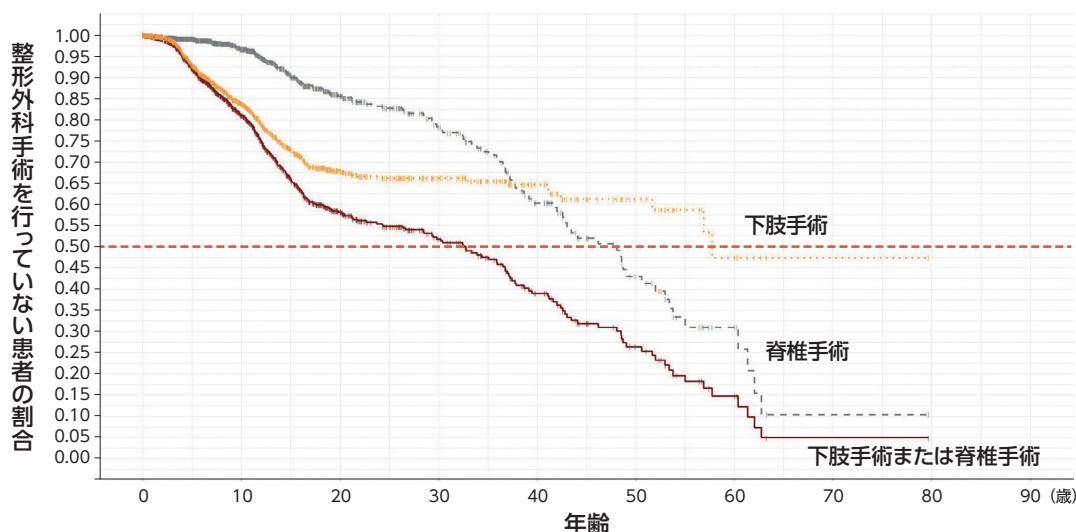
ラインメントの自然経過は十分に解明されていないものの、相対的に腓骨が長いこと、側副靱帯の弛緩、骨端線の脆弱性などによって内反膝、足関節内反が生じると考えられている。

ACH患者の骨は弯曲していることが多く、下肢アラインメントの評価が難しい。まっすぐな骨であれば大腿骨軸と脛骨軸を結んだ線の外角(FTA)を測定するが、弯曲が強い場合には機能軸(大腿骨頭中心-膝関節中心-足関節中心)を測定したり、米国のPaleyが提唱したアラインメント角度⁴⁾を用いて測定することもある。

下肢アラインメントの矯正は脚延長術の際に行われることが多い。ただし、脚延長術は負担の大きな治療であり、感染症・関節の拘縮・QOLの低下・心理的ストレス・教育上の問題など多くの課題がある。さらに、骨端線の負荷による成長速度の低下や骨端線の早期閉鎖が起こり、成長障害をきたすことが報告されている⁵⁾。

現在、世界で広く実施されているのが「guided growth」と呼ばれる方法で、プレートによって骨端線の成長を部分的に抑制することで下肢アラインメントを矯正する⁶⁾。ただし、この方法は早期に行うことが必須である⁷⁾。

図1 整形外科手術、下肢手術、脊椎手術を受けた患者のカプランマイヤー曲線(海外データ)



手術の累積確率をy軸、年齢をx軸で表している。10歳の時点で患者の19.0%が整形外科手術を受けており、そのうち16.2%が下肢手術、3.4%が脊椎手術を受けていた。20歳の時点で患者の41.8%が整形外科手術を受けており、そのうち32.0%が下肢手術、14.4%が脊椎手術を受けていた。40歳の時点で患者の60.9%が整形外科手術を受けており、そのうち35.3%が下肢手術、39.6%が脊椎手術を受けていた。60歳の時点で患者の85.3%が整形外科手術を受けており、そのうち52.6%が下肢手術、68.9%が脊椎手術を受けていた。80歳では、95.1%が整形外科手術を受けており、52.6%が下肢手術、89.6%が脊椎手術を受けていた。

対象・方法：1957～2018年に米国の4つの骨系統疾患センターで治療を受けた軟骨無形成症患者のうち、すべての手術歴が確認できた1,365例における下肢手術と脊椎手術のカプランマイヤー解析を行った。

Nahm NJ, et al.: Orphanet Rare Dis 18: 139, 2023. (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

頭の重さや椎体の構造、筋緊張低下、 靱帯弛緩が前弯・後弯の原因

小児のACH患者では、頭の重さ・骨形態・筋緊張低下・靱帯弛緩により、胸腰椎後部の後弯・腰椎の前弯が問題となる。筋緊張低下により運動発達の遅れも認められる⁸⁾。脊柱の後弯を防ぐために生後6ヵ月頃から定期的にX線検査を行い、変形の進行が認められれば、コルセットを用いて矯正する⁹⁾。

名古屋大学の報告¹⁰⁾では、1歳時点で85.7%、3歳時点で33%のACH患者に脊柱後弯が認められ、3歳時点で後弯が20度を超えていた患者では、その後も成長とともにアラインメントが悪化した。また、3歳で後弯が20度を超えていた患者は20度未満の患者に比べ歩き始める時期が遅かった(31.4ヵ月 vs. 16.1ヵ月)。

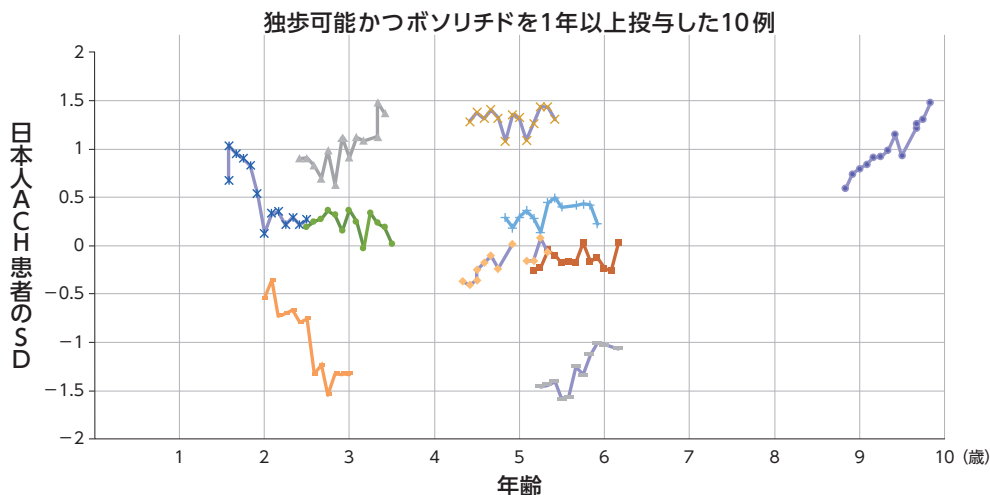
そのため、3歳までに脊柱後弯を予防することが重要である。

成人のACH患者に画像検査を行うと、ほとんどの患者で腰部脊柱管狭窄症が見られる。特に上位腰椎(L1、L2、L3)に狭窄がある場合は有症状になりやすいことが報告されている¹¹⁾。

当院におけるボソリチドの使用経験

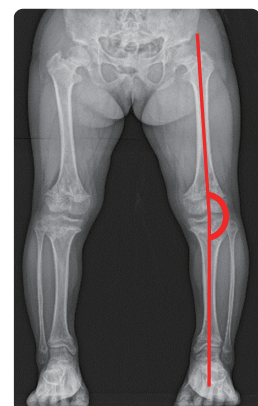
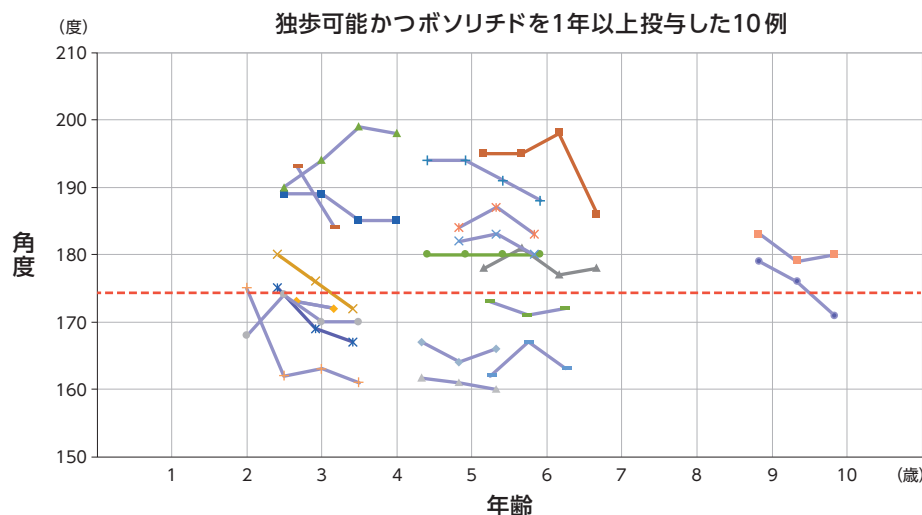
当院では2022年11月～2024年7月に0～8歳の16例にボソリチドを開始し、そのうち5例は1歳未満であった。平均開始年齢は3歳3ヵ月、平均使用期間は14ヵ月(2～18ヵ月)、遺伝子型は全例G380Rであった。脳神経外科・小児科・整形外科が連携し、成長・大後頭孔狭窄・睡眠時無呼吸等の評価を行っている。

図2 ボソリチド開始後の身長



提供：岡田 慶太先生

図3 ボソリチド開始後の下肢アラインメント



提供：岡田 慶太先生

図2は、独歩可能かつボソリチド開始から1年以上経過した10例における身長の変化を日本人のACH患者のSDとの比較で示したものである。最初のプロットよりも最後のプロットが上回っている「responder」が6例、最初のプロットよりも最後のプロットが下回っている「non responder」が4例であった。

下肢アラインメントについて大腿骨と脛骨の骨軸の外角の角度を見ると、responderでは理想的な角度である175度に収束しつつある傾向が見てとれる(図3)。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)。

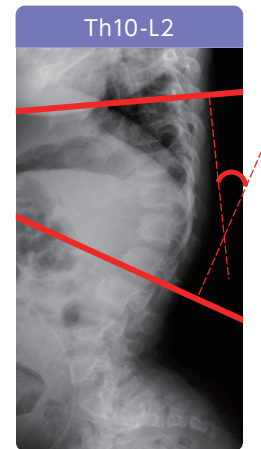
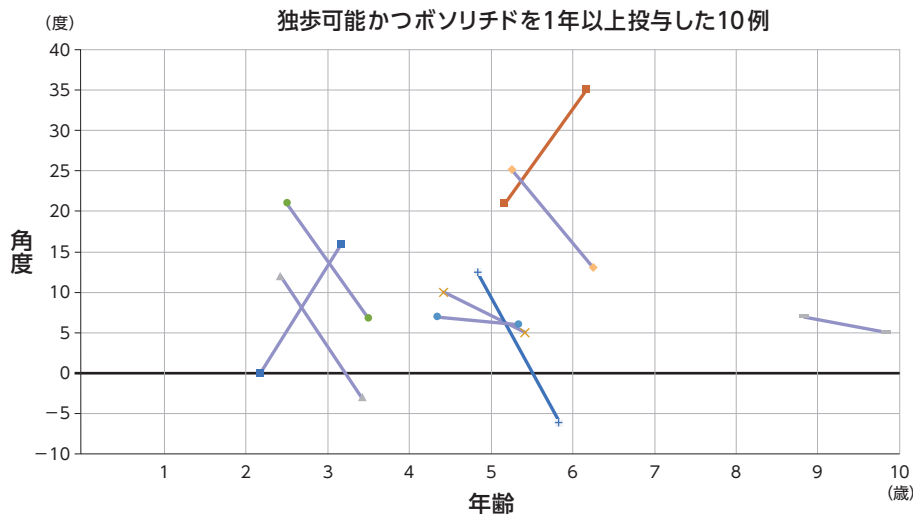
ACH患者の脊柱管をMRIで撮ると急峻なV字型(図5-A)をしていることが多いが、ボソリチドを生後6ヵ月から1年間投与した患者では脊柱管が広がっていることが確認できた(図5-B)。ボソリチドにより脊柱管の形が改善するかどうかについてはさらなる検討が必要だが、

これまでの投与経験からは少なくとも悪化はしていない印象である。

今後は、下肢や脊椎のアラインメントを改善するためのボソリチドの投与開始時期や運動発達への影響について検討する必要がある。ただし、計測の難しさが常に問題となり、患者数も少ないことから、多施設共同研究の実施が望まれる。ボソリチドの下肢・脊椎のアラインメントに対する影響について、継続して評価する必要がある。

- 1) Matsushita M, et al.: Calcif Tissue Int 104(4): 364-372, 2019.
- 2) Nahm NJ, et al.: Orphanet J Rare Dis 18(1): 139, 2023.
- 3) Hunter AG, et al.: J Med Genet 35(9): 705-712, 1998.
- 4) Marques Luis N, et al.: EFORT Open Rev 6(6): 487-494, 2021.
- 5) Song SH, et al.: J Bone Joint Surg Br 94(4): 556-563, 2012.
- 6) Makarewich CA, et al.: J Pediatr Orthop 43(8): e639-e642, 2023.
- 7) Ulusaloglu AC, et al.: J Pediatr Orthop 43(3): 168-173, 2023.
- 8) Ireland PJ, et al.: Dev Med Child Neurol 54(6): 532-537, 2012.
- 9) Pauli RM, J Pediatr Orthop. 17(6): 726-733, 1997.
- 10) Ando K, et al.: N Am Spine Soc J 6: 100070, 2021.
- 11) Jeong ST, et al.: J Bone Joint Surg Br 88(9): 1192-1196, 2006.

図4 ボソリチド開始後の脊椎アラインメント：胸腰椎移行部後弯



提供：岡田 慶太先生

図5 ACH患者の脊柱管 (MRI)



提供：岡田 慶太先生



講演3 小児脳神経外科医からみた軟骨無形成症の治療

安藤 亮 先生 千葉県こども病院脳神経外科 主任医長

ACH患者の突然死リスク回避のためのMRI検査の意義

乳幼児の軟骨無形成症(ACH)患者で突然死に至る例があることが1980年代から報告されている(表)^{1,2)}。ACH患者に対してMRI検査をルーチンに行うべきか否かについては、身体診察やポリソムノグラフィーが脊髄圧迫や手術の必要性の予測因子とは必ずしもならないため、生後6ヵ月以内にMRIを実施すべきとの意見もある³⁾。

千葉県では新規のACH患者は年間1~2例であるので、MRIの実施は日常診療の中で十分に実施可能である。当院における初回のMRI評価の年齢は1歳以下が72%を占め、6ヵ月以下が38%であった(図1)。MRIの利点は神経構造の描出が可能であること、髄液腔の有無の確認が可能であること、放射線被曝がないことであり、欠点は撮影時間の長さや鎮静の必要性などである。

大後頭孔狭窄に対する手術の適応

当院で手術適応となったACH患者の画像評価の例を図2に示す。これらの症例では、大後頭孔狭窄による神経圧迫や脊髄変形、骨棘が確認された。一方、大後頭孔

狭窄があっても、脊髄変形や神経圧迫を伴わない患者については経過観察を基本方針としている。

このような治療方針に基づくと、2008年~2024年に当科に紹介されたACH患者18例のうち、13例が手術適応、5例が非手術(保存的治療)適応となった。両群を比較すると、有効脊柱管前後径(space available for the spinal cord; SAC)(平均値)は手術群が5.2mm、非手術群が10.7mm($p<0.05$, t検定)、脊柱管の断面積(平均値)は手術群が50mm²、非手術群が84mm²($p<0.05$, t検定)であり、いずれも手術群で有意に低値であった。

次に大後頭孔の形態に着目する。頭蓋底部は内軟骨性骨化であり、蝶形骨後頭骨軟骨結合(spheno-occipital synchondrosis)が早期に癒合すると斜台が短縮する。さらに大後頭孔の後方にある後後頭骨内軟骨結合(posterior intraoccipital synchondrosis; PIOS)が早期に癒合すると大後頭孔の後方への拡張が不十分となり、狭窄が生じる(図3)。通常、PIOSは4歳頃に完全閉鎖するが、手術群では全例でPIOSの早期癒合が認められた(図4)。また、大後頭孔の左右差がある症例、大後頭孔の辺縁が肥厚している症例、骨棘が形成された症例も認められた(図5)。

骨棘はKerckring's ossicles(ケルクリング小骨)に

表 ACH患児における突然死

11例 年齢中央値3ヵ月 年齢範囲2.0-10.5ヵ月	無呼吸エピソードなし	91%(10/11例)
	神経学的に正常	100%(11/11例)
	大後頭孔狭窄*	70%(7/10例)

*死後評価

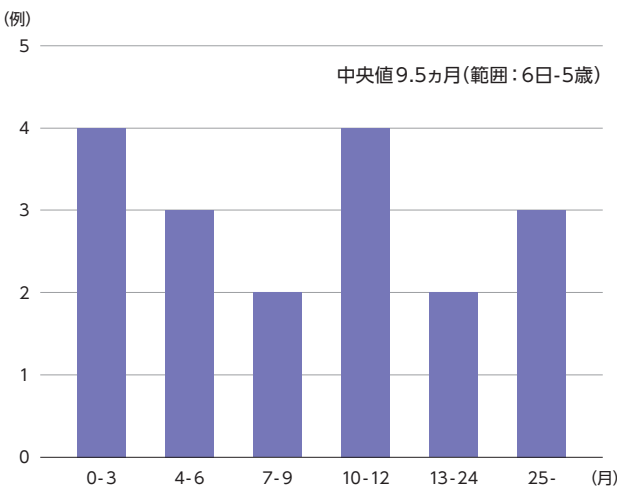
Pauli RM, et al.: J Pediatr 104: 342-348, 1984.

9例 年齢範囲0-4歳	大後頭孔狭窄*	75%(3/4例)
----------------	---------	-----------

*死後評価

Hecht JT, et al.: Am J Hum Genet 41: 454-464, 1987.

図1 千葉県こども病院における初回MRI評価時の月齢



72%は1歳以下
38%は生後6ヵ月以下

千葉県こども病院 2008年-2024年の18例
提供: 安藤 亮先生

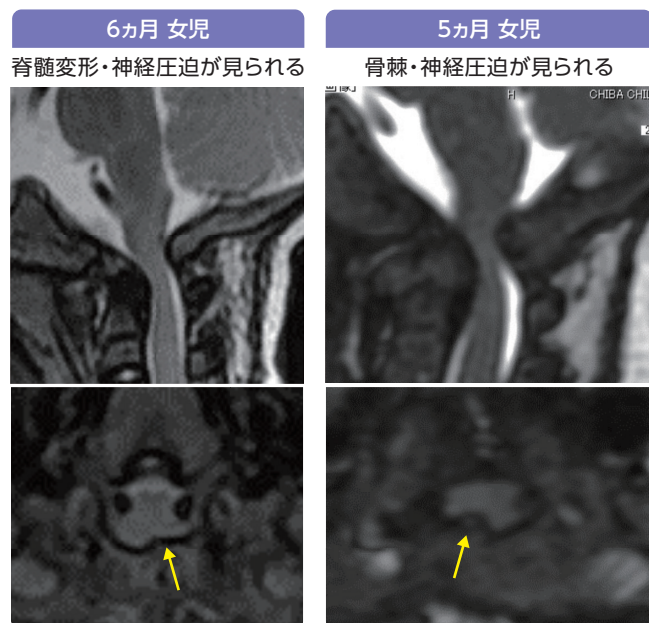
由来し、何らかの要因で異常骨形成を生じたものと考えられる。大後頭孔は三日月形(骨棘を伴う左右差のあるタイプ)やクローバー形(鏡餅様の形状)を呈することがあり、これらは神経圧迫・神経損傷のリスクが非常に高い形態と考える。

無呼吸と大後頭孔狭窄の手術適応の問題では、無呼吸自体が複合的な要因で生じている可能性を踏まえ、慎重に捉える必要があると考える。大後頭孔減圧術(FMD)を行った153例のシステマティック・レビュー⁴⁾では、必ずしも術前に症状を伴っていたわけではなく、術前に無呼吸/チアノーゼが見られた患者は50%に満たなかった。ACH患者は気道狭窄が複数の物理的要因で生じるため、閉塞性無呼吸の頻度が高い。当院においても無呼吸検査を行った6例の患者のうち4例

が重度の閉塞性睡眠時無呼吸(無呼吸低呼吸指数[AHI]>10)を呈していた(図6)。

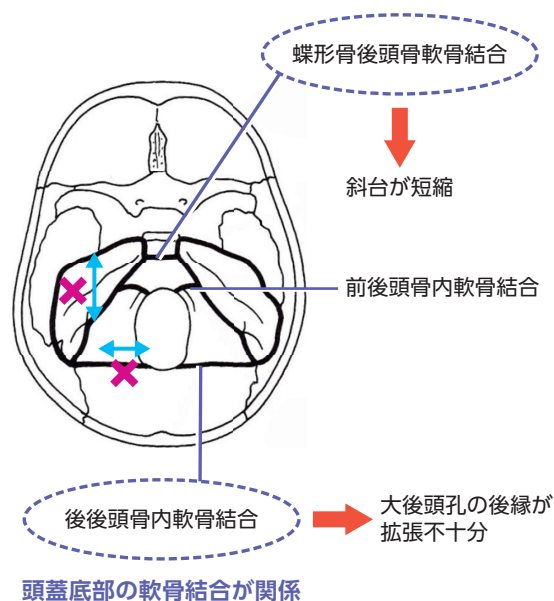
ACH患者では一般に大頭である。これは、頭蓋冠の膜性骨化が障害されないことで頭蓋が正常児に比べて過成長となるからである。さらに、頸静脈孔狭窄や髄液循環障害により、脳室拡大を呈する傾向がある。当院のACH患者のMRI所見から脳室拡大(Evans index $\geq$ 30%)を検討したところ、66%(12/18例)で脳室拡大が見られた。なお脳室拡大と、FMDの必要性や普通学級への就学は必ずしも関連しなかった。脳室拡大があっても、頭蓋が拡大することで、頭蓋内圧上昇はある程度代償されているものと考えられる。なお、頭蓋内圧亢進のサインであるうっ血乳頭が1例に認められたが、この患児に関してはFMDにより改善が得られた。

図2 手術適応例のMRI像



提供：安藤 亮先生

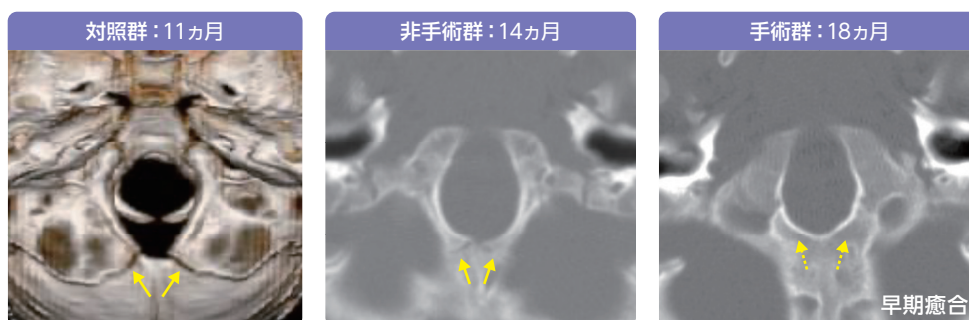
図3 大後頭孔狭窄



頭蓋底部の軟骨結合が関係

Furuya Y, et al.: J Neurosurg 61(1): 53-58, 1984より改変

図4 PIOS(後後頭骨内軟骨結合)の癒合



軟骨結合の不全が起こると、大後頭孔の後縁が拡張できなくなる

提供：安藤 亮先生

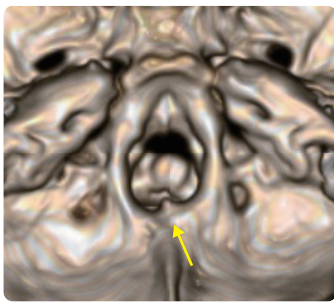
低緊張と頭蓋の重さが ACH乳児の神経障害リスク

乳児のACH患者では低緊張の傾向にある。大頭により頭蓋が重くなる一方、低緊張による支持力未発達が大後頭孔において相対的な不安定性をもたらし、神経障害発生リスクを高める。Dynamic MRIで見ると、脊柱管狭窄が脊髄の可動性を制限し、狭窄部位での圧迫をより強くしていることが確認できる。

乳児のACH患者が呼吸停止に至る状況には、前屈に伴う気道閉塞や延髄圧迫が背景にあると思われる。このため、リスク評価や両親へのポジショニング指導が重要である。

われわれが大後頭孔減圧術を実施した13例の全例で除圧が得られ、大後頭部での神経障害は生じていない。

図5 大後頭孔の左右差・緑の肥厚・骨棘が認められた症例



骨棘形成によって重度の神経圧迫が引き起こされる可能性がある

提供：安藤 亮先生

また出血合併症、神経合併症、感染、髄液漏などの周術期合併症は認めなかった。術後1年以上経過した9例のうち3例で画像上の再狭窄が見られたが、現時点では無症状であり、再手術を行うことなく管理できている。フォローアップでは、1～2年ごとにMRIを撮影し、発達や神経学的状態を確認している。また学童期以降は、間欠性跛行にも注意している。

まとめ

大後頭孔狭窄の画像評価として、MRIでは神経圧迫・髄液腔を、CTでは形態・軟骨結合・骨棘を評価する。脳室拡大については、頭蓋拡大により頭蓋内圧亢進が代償されている場合が多く、シャント手術などの適応は限られていると思われる。神経障害発生を予防する観点から、大後頭孔狭窄の手術を行う際はメリットがリスクを上回る必要があり、安全性が最も優先される。また小児期後期には、再狭窄にも注意する必要がある。

なお外科治療はACHの内軟骨化障害という根本的な病態に対して、単独では限界がある。大後頭孔の高度狭窄を示す患者においては、手術により神経障害のリスクを回避しつつ、薬物療法を併用することで、長期的な神経予後の改善が期待できる可能性がある。

- 1) Pauli RM, et al.: J Pediatr 104: 342-348, 1984.
- 2) Hecht JT, et al.: Am J Hum Genet 41: 454-464, 1987.
- 3) Sanders VR, et al.: Genet Med 21: 459-463, 2019.
- 4) Akinnusotu O, et al.: J Neurosurg Pediatr 32: 597-606, 2023.

図6 睡眠時無呼吸

閉塞性睡眠時無呼吸

複数の要因

気道軟部組織の肥厚
鼻咽頭筋群の低緊張
顔面の低形成



千葉県こども病院(2008-2024年)

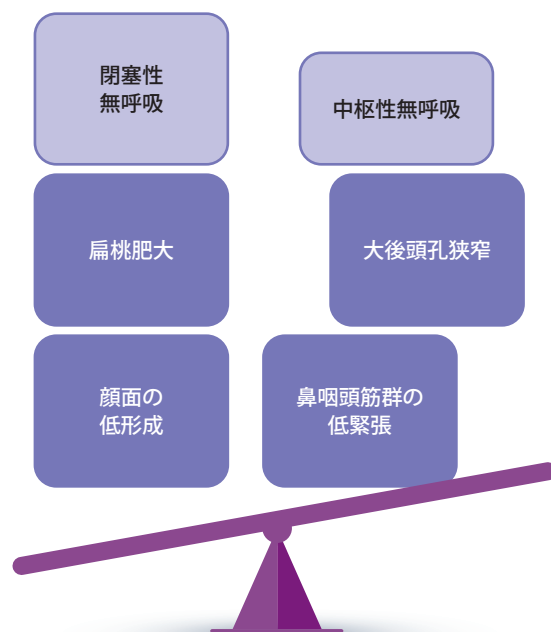
重度の閉塞性睡眠時無呼吸(AHI>10)
4/6例(67%)
アデノイド切除術+口蓋扁桃摘出術
8/16例(50%)



Necker病院(フランス)(2017-2021年)

睡眠障害 12/15例(80%)
重度の閉塞性睡眠時無呼吸(AHI>10)
5/15例(33%)
上気道手術 14/15例(93%)

Morice et al. Orphanet Journal of Rare Diseases, 2023



提供：安藤 亮先生

DISCUSSION

|| Chair Person ||

Ravi Savarirayan 先生 (Murdoch Children's Research Institute, The University of Melbourne, オーストラリア)

|| Discussants ||

岡田 慶太 先生 (東京大学医学部附属病院 整形外科)

Svein Fredwall 先生 (Sunnaas Rehabilitation Hospital, ノルウェー)

松本 志郎 先生 (熊本大学病院 新生児寄附講座 特任教授)

Melita Irving 先生 (Evelina London, イギリス)

安藤 亮 先生 (千葉県こども病院 脳神経外科)

Patrick Yap 先生 (Auckland City Hospital, ニュージーランド)

ACHの治療目標・治療開始タイミング

Savarirayan : 日本の3名の先生方から、ACHの合併症の現状について、ボソリチドの使用経験も含めてお話を伺いました。

ACHの合併症に対するボソリチドの影響については、5歳未満のACH患者を対象とした国際共同第Ⅱ相臨床試験(111-206試験)の結果が参考になります。本試験において、ボソリチド投与による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(主要評価項目)は表の通りであり、ボソリチド群とプラセボ群の差はコホート1(月齢24~60ヵ月未満)が0.33、コホート2(月齢6~24ヵ月未満)が0.21、コホート3(月齢6ヵ月未満)が0.23でした。また、コホート3のボソリチド群とプラセボ群における52週時の顔面容積・副鼻腔容積・大後頭孔面積の変化率(副次評価項目)は、顔面容積が43.5%と33.7%、副鼻腔容積が128.8%と48.5%、大後頭孔面積が43.9%と24.7%でした(図)。

大後頭孔面積の増加は、手術や突然死の減少につながる可能性があります。同様に、頭蓋・顔面の形態の変化は睡眠時無呼吸に関与している可能性があるため、顔面容積や副鼻腔容積の増加も重要です。ACH患者の5歳までの突然死の発生率は非ACH患者の50倍¹⁾ですが、私は睡眠時無呼吸と大後頭孔狭窄がACH患者の突然死の主な原因であると考えています。

軟骨癒合と大後頭孔狭窄を改善しようとする、治療の機会は生後の短い期間しかないと考えられます。現在、日本とオーストラリアでは、出生直後からボソリチドを使用できるという恵まれた環境にあります。出生直後からボソリチドが使用できる国で、ボソリチドが大後頭孔狭窄にどのような影響を及ぼすかを確認することが重要です。

Fredwall先生の施設におけるACHの合併症の状況はいかがですか。

Fredwall : 私たちの施設では約40例のACH患者を診ており、毎年3~4例の新生児のACH患者が新たに受診します。その中で、過去5年間にチャイルドシートで呼吸停止となった生後3~4ヵ月の患者は4例です。生後3ヵ月

表 111-206試験 : 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(full analysis set:FAS)(主要評価項目)

	無作為化集団		コホート1 (月齢24~60ヵ月未満)		コホート2 (月齢6~24ヵ月未満)		コホート3 (月齢6ヵ月未満)	
	ボソリチド群	プラセボ群	ボソリチド群	プラセボ群	ボソリチド群	プラセボ群	ボソリチド群	プラセボ群
N	32	32	15	16	8	8	9	8
ベースライン、平均値(SD)	-3.79(0.17)	-4.28(0.26)	-4.27(0.81)	-5.13(1.15)	-3.39(0.84)	-4.21(1.24)	-3.34(0.34)	-2.65(0.28)
ベースラインからの最小二乗平均の変化量(95%CI)	-0.06 (-0.26, 0.15)	-0.31 (-0.48, -0.13)	0.27 (0.04, 0.50)	-0.06 (-0.28, 0.16)	0.02 (-0.38, 0.41)	-0.19 (-0.58, 0.20)	-0.68 (-1.21, -0.15)	-0.91 (-1.36, -0.45)
最小二乗平均の差(95%CI)	0.25 (-0.02, 0.53)		0.33 (0.00, 0.67)		0.21 (-0.37, 0.79)		0.23 (-0.45, 0.91)	

最小二乗平均と最小二乗平均の差は、共分散分析(ANCOVA)による。治療・性別・年齢層・ベースラインの年齢・ベースラインの年間成長速度・ベースラインの身長Zスコアを説明変数とした。患者の年齢が24ヵ月未満の場合、身長よりも体長が優先された。ベースラインで24ヵ月未満、52週時で24ヵ月以上の患者の場合、体長が優先された。52週時の解析のための訪問期限内に身長を評価できなかった場合、52週時の身長Zスコアは補完した身長に基づいて算出した。

Savarirayan R et al.: Lancet Child Adolesc Health 8: 40-50, 2024.
[利益相反: 本試験はバイオマリンの支援のもと実施された。バイオマリン社員が著者に含まれている。バイオマリンよりコンサルティング料、助成金等を受領している者が著者に含まれている。]

頃に全例でMRI検査を行います。Achondroplasia Foramen Magnum Score (AFMS)が2の患者に対して、次のMRI検査をいつ行うべきか——6ヵ月後なのか、1年後なのか、2年後なのか——常に議論しています。経過観察だけでよい場合もあるのですが、1年以内に症状が悪化する患者も見えてきました。ノルウェーではボソリチドを新生児に使用することはできませんが、生後すぐに使用できる治療薬があれば、このような合併症の経過も変わるかもしれません。

岡田：生後1～2年の間は大後頭孔狭窄に関連する合併症を抑えることが治療目標となりますが、日本では幸運にもボソリチドを生後1日目から使用することができます。ボソリチドを開始する年齢も下がってきています。

Irving：生まれてすぐの患者にとって大後頭孔狭窄が重要な合併症であることは当然ですが、年長児でも脊柱管狭窄を抱えていることがあり、そうした患者もいずれ成人します。子どもの頃にこれらの合併症を改善できれば、成人してから恩恵を受けられる可能性があり、その影響は持続的であるだけでなく累積的といえます。できるだけ早期に治療を開始することで、あらゆる段階の経過が改善できる可能性があります。また、治療の効果が現れるまでに、少なくとも1年間は治療を継続する必要があると思います。

Fredwall：ACHの合併症は、成人すれば消失するわけではありません。成人患者の多くに脊柱管狭窄症が見られます。また、睡眠時無呼吸では成長に伴ってCPAPが不要になりますが、成人した後に再発することもあります。早い段階で治療を受けることができれば、成人後の合併症を回避できるかもしれません。

岡田：私たちのデータでは、生後6ヵ月でボソリチドを開始した患者において脊柱管後方の形状の改善が見られましたが、1歳半～2歳半以降に開始した患者では形状はあまり変化しませんでした。治療開始のタイミングは重要で、生後6ヵ月以内に開始することが望ましいと考えています。

合併症のスクリーニング

Savarirayan：睡眠時無呼吸を調べるためにポリソムノグラフィー (PSG) 検査を実施していますか？

岡田：当院ではPSG検査の実施が困難ですので、酸素飽和度 (SpO₂) のモニタリングを行っています。患者はMRI検査のために来院し、そのまま入院して、夜間にSpO₂のデータを収集しています。

松本：新生児に対するPSG検査は難しいので、現在はSpO₂や局所脳酸素飽和度 (rSO₂) などで睡眠時無呼吸を調べています。rSO₂は睡眠中に身体が動いてもデータが乱れないので、信頼性の高いデータを得ることができます。

Savarirayan：私たちは、PSG検査の予約が取れないときに、緊急のPSG検査が必要かどうかを調べるために夜間の酸素飽和度を測定しています。酸素飽和度測定は、優れたスクリーニング・ツールだと思います。

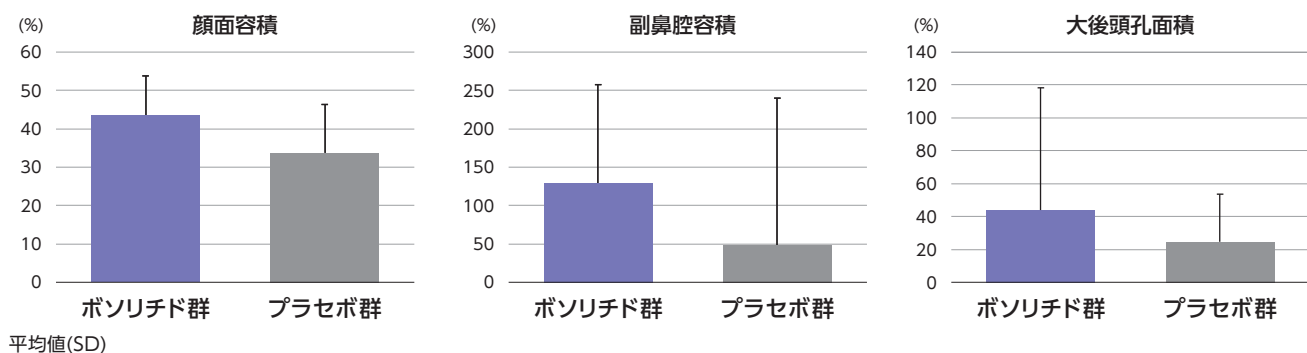
Yap：私も、酸素飽和度測定は優れたスクリーニング・ツールだと思います。ニュージーランドでは患者全員に夜間の酸素飽和度測定を行っており、何か問題があればPSG検査を受けることになります。

Irving：酸素飽和度測定は、PSG検査を受けるまでに時



111-206 試験：52週時の顔面容積・副鼻腔容積・大後頭孔面積のベースラインからの変化率 (安全性解析対象集団)(副次評価項目)

コホート3(月齢6ヵ月未満)



データはMRIにより得られた。ベースラインからの変化率は、ベースラインと投与52週時の両方の時点で測定可能な患者の数値に基づく。ベースラインは1日目、または1日目に評価されなかった場合はスクリーニング時と定義された。

Savarirayan R, et al.: Lancet Child Adolesc Health 8: 40-50, 2024より作図

Savarirayan R et al.: Lancet Child Adolesc Health 8: 40-50, 2024.

[利益相反：本試験はバイオマリンの支援のもと実施された。バイオマリン社員が著者に含まれている。バイオマリンよりコンサルティング料、助成金等を受領している者が著者に含まれている。]

間がかかりそうな場合の優れたスクリーニング・ツールだと思いますが、必要なすべてのパラメータを収集することはできません。私自身は、すべての新生児にPSG検査を実施すべきだと考えています。

Savarirayan : 顔の形態の変化は、どのようにモニタリングしていますか。

松本 : 当院では、毎月、側面の単純X線検査を実施しています。CT検査は放射線被曝量が大きいため、ルーチンには実施していません。

Savarirayan : 私は、睡眠障害・呼吸障害・大後頭孔狭窄が組み合わさることで突然死が起こると考えていますが、安藤先生はどのようにお考えでしょうか。

安藤 : ACH児では、特有の気道狭窄がまず前提としてあります。これに加え、大きな頭や頸部の過大な前屈を引き起こす睡眠時の姿勢、筋緊張の低下、大後頭孔狭窄による延髄の圧迫などが重なることで、呼吸停止が生じると考えられます。さらに、大後頭孔狭窄が延髄の呼吸中枢の成熟を妨げると、酸素飽和度の自然回復が阻害される可能性があります。

Savarirayan : 生後1年以内に開始する治療では、身長についてはもちろんですが、顔面骨格の成長、大後頭孔の成長、睡眠の改善、死亡率や合併症の改善について重視すべきだと思いますが、いかがでしょうか。

Fredwall : 同感です。重要なのは、命を救うことです。睡眠時無呼吸を改善できれば、死亡率の低下にも寄与すると思います。

ACH患者に対する手術の適応

Savarirayan : AFMSと大後頭孔の直径・面積・形などから、高リスクの大後頭孔狭窄患者を選別することが重要です。

安藤 : 高リスク患者の選別は非常に重要です。狭窄が重度の場合は、神経損傷や突然死を避けるために手術を考慮します。特にMRIで大後頭孔の有効脊柱管前後径が5mm以下の場合は高リスクだと思います。

Savarirayan : 私は複数の国で診療を行ってきましたが、ACH患者の大後頭孔狭窄の手術実施率は国によって5-50%と幅がありました。以前は神経学的検査とPSG検査が最善の方法だと思っていましたが、多くのものを見逃す可能性があります。MRIを実施できる国では、MRIを行うべきです。日本の経験から多くのデータが得られれば、検査方法が標準化されていくかもしれません。それらのツールを使用することで、ボソリチドや他の治療法がどのように合併症のリスクを低下させるかを理解できるようになるのではないのでしょうか。

本日は多くのことを学び、素晴らしい議論ができました。これからもお互いの国の状況を知ること、さまざまな協力の機会が生まれることを願っています。

1) Wynn J, et al.: Am J Med Genet A 143A (21): 2502-2511, 2007.



Patrick Yap 先生

Svein Fredwall 先生

Ravi Savarirayan 先生

岡田 慶太 先生

Melita Irving 先生

安藤 亮 先生

松本 志郎 先生

5歳未満の軟骨無形成症患者を対象とした 国際共同臨床試験(111-206試験)

【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）

【社内資料】：111-206試験総括報告書

Savarirayan R et al.: Lancet Child Adolesc Health 8: 40-50, 2024.

〔利益相反：本試験はバイオマリンの支援のもと実施された。バイオマリン社員が著者に含まれている。
バイオマリンよりコンサルティング料、助成金等を受領している者が著者に含まれている。〕

試験概要

主要目的

- ・月齢0～60ヵ月未満のACH小児患者での本剤の安全性及び忍容性を評価する。
- ・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本剤の効果を評価する。

試験デザイン

第Ⅱ相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照

対象

60ヵ月(5歳)未満のACH小児患者62例(日本人8例含む)

主な選択基準

- ・遺伝子検査でACHの確定診断を受けた患者。
- ・試験登録時に60ヵ月未満の患者(コホート3は生後3ヵ月以内の患者)。

試験方法

スクリーニング時の年齢に基づいて患者を3つのコホートに登録し、以下の用量で本剤を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)：15 μ g/kg
- ・コホート2(月齢6～24ヵ月未満)：30 μ g/kg
- ・コホート3(月齢6ヵ月未満)：30 μ g/kg

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

成長ホルモン製剤は併用しないこととされた。

試験は最年長のコホートから開始した。いずれのコホートでも、最初にセンチネル患者3例以上に非盲検で本剤を投与し、その後、残りの患者をプラセボ群又は本剤群に1:1の比で層別無作為化を行った。日本人について別途計画された無作為化計画に従って各コホートに無作為に割り付けた。コホート1及び2では、患者を月齢で層別化した。

- ・コホート1：24～36ヵ月未満、36～60ヵ月未満で層別化
- ・コホート2：6～15ヵ月未満、15～24ヵ月未満で層別化

評価項目

主要評価項目

- ・身長/体長Zスコアのベースラインからの変化量

副次評価項目

- ・52週時の顔面容積・副鼻腔容積・大後頭孔面積のベースラインからの変化量

6. 用法及び用量

通常、ボンリチド(遺伝子組換え)として、2歳以上の患者には15 μ g/kgを、2歳未満の患者には30 μ g/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。

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

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]

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]

※7. 用法及び用量に関連する注意の詳細に関しては、製品情報又はDIページをご参照ください。

試験概要

解析計画

有効性データの解析には要約統計量を用いた。身長Zスコア並びに52週時の身長Zスコアのベースラインからの変化量を要約し、コホート別及び全体の結果を要約した。ベースラインからの成長データは、測定時間を問わないDay 1の測定データである。ただし、Day 1に測定結果が得られなかった場合は、Day 1前の最後の欠測のない評価日のデータを用いた。身長/体長のZスコアは、月齢24ヵ月以上の患者では年齢-性別に応じたCDCの参照データを用いて立位身長に基づき算出した。月齢24ヵ月未満の患者ではWHO参照データを用いて体長に基づき算出し、感度分析としてCDCの参照データを用いた身長Zスコアも算出した。Zスコアの結果は、年齢-性別に応じた標準値(0に相当)を上回った又は下回ったSDSとして示した。低身長はSDSが-2.0を下回る場合と定義した。

安全性

有害事象の発現率は、プラセボ群32例、本剤群43例(センチネル患者11例、無作為化患者32例)のいずれも100.0%であった。主なものは、プラセボ群で発熱19例(59.4%)、嘔吐17例(53.1%)、注射部位反応及び注射部位紅斑各13例(40.6%)、本剤群で注射部位反応34例(79.1%)、注射部位紅斑33例(76.7%)、発熱及び上気道感染各16例(37.2%)であった。

治験薬と関連のある有害事象は、プラセボ群17例(53.1%)、本剤群37例(86.0%)にみられた。主なものは、プラセボ群で注射部位反応及び注射部位紅斑各13例(40.6%)、注射部位内出血5例(15.6%)、本剤群で注射部位反応34例(79.1%)、注射部位紅斑33例(76.7%)、注射部位腫脹8例(18.6%)、注射部位蕁麻疹6例(14.0%)、注射部位内出血及び注射部位硬結各5例(11.6%)であった。

重篤な有害事象は、プラセボ群に6例(小発作てんかん、自閉症スペクトラム障害、胃腸炎、呼吸困難各1例、嘔吐及びパラインフルエンザウイルス感染症1例、頭蓋骨骨折及び中耳炎1例)、本剤群に3例(酸素飽和度低下、肺炎各1例、RSウイルス細気管支炎及び乳児突然死症候群1例)認められ、いずれも治験薬と関連なしと判断された。

投与中止に至った有害事象は認められなかった。

死亡例は、本剤群で1例(RSウイルス細気管支炎及び乳児突然死症候群)認められた。

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、臀部又は上腕部に行うこと。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

- 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）

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

2025年2月作成
APAC-VOX-00465