

これまでの 軟骨無形成症治療の 課題とボックスゾゴ[®]



《ご監修》
徳島大学医学部 名誉教授
安井 夏生 先生

2022年にC型ナトリウム利尿ペプチド(CNP)類縁体であるボックスゾゴ[®]が軟骨無形成症(ACH)の治療選択肢に加わりました。

長年多くのACH患者さんの治療に携わってこられた徳島大学医学部 名誉教授の安井 夏生 先生にACH治療の課題とボックスゾゴ[®]登場後の変化について小児整形外科医の視点からお伺いいたしました。

Question

ACH診療ではどのようなことを目指して治療をすべきでしょうか。

ACHの治療はいつから開始すればよいでしょうか。

ボックスゾゴ[®]登場前までのACH治療の有用性と限界を教えてください。

これまでのACH治療の課題から期待されることについて教えてください。

新たな作用機序をもつ治療薬として登場したボックスゾゴ[®]の特徴について教えてください。

ボックスゾゴ[®]の登場がACH治療にどのような変化をもたらしたか教えてください。

ボックスゾゴ[®]を早期から使用する場合、患者さんのご家族へどのようなコミュニケーションを取ればよいでしょうか。

ボックスゾゴ[®]は電子添文¹³⁾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。」とされています。どのように骨端線閉鎖を評価すればよいでしょうか。

ボックスゾゴ[®]の課題と展望について教えてください。

軟骨無形成症治療薬

薬価基準収載

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

ボンリチド(遺伝子組換え)製剤

処方箋医薬品^{注)} 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

ACH診療では どのようなことを目指して 治療をすべきでしょうか。

軟骨無形成症(ACH)は、成人の患者さんの身長が男性130cm程度、女性124cm程度という身体的な特徴を持つ¹⁾ことから、四肢短縮型低身長に目がいきがちである。また、ボックスゾゴ[®]登場前の治療では内科的治療、外科的治療を問わず、低身長に対する対症療法しかなかった。そのため、医師も患者さんも身長を伸ばすことを治療のゴールとして捉えてきた。しかし、ACHは、低身長以外にも様々な臨床症状があり、小児期には問題とならなかった脊柱管狭窄症が成人になってから両下肢麻痺として大きな障害となる場合もある。低身長を主訴として紹介された患者さんを診ていても、大後頭孔狭窄や脊柱管狭窄、中耳炎、アデノイド肥大などの合併症が大きな問題であることに気が付く。

したがって低身長も問題となるが、ACH治療における本来のゴールは、低身長の治療だけでなく、将来起こり得る生活の障害を出生時から見据えて解消していくことだと私は考えている。

ACHの治療は いつから開始すれば よいでしょうか。

ACHはできるだけ早期から治療に介入していくことが理想的であると考えている。理由はふたつある。

ひとつめは、ACH患者さんは出生後から著しい成長障害が起こるためである²⁾。実際に、出生時の身長は約47cm前後と健常児の50cmと大きく変わらなかったACH患者さんも、その後に成長障害が顕著に現れ、1年後には健常児と10cm以上の差が生じる。したがって、ACHと診断されたらできるだけ早い介入が望ましい。

ふたつめは、早期に成長が終了してしまう大後頭孔や脊柱管へのアプローチも期待できることである。ACH患者さんは、大後頭孔や脊柱管に存在するシンコンドロシス(軟骨結合)と呼ばれる成長帯と類似した構造の閉鎖がFGFR3遺伝子変異によって健常児より早まっているとされている³⁾。実際に、ACH患者さんの大後頭孔は1歳くらいからほとんど拡張しなくなる⁴⁾。また脊柱

管のシンコンドロシスは健常児でも5~11歳くらいで閉鎖するが⁵⁾、ACH患者さんはそれより早く閉塞する。新生児期から治療に介入することでシンコンドロシスが閉鎖する前の大後頭孔や脊柱管へのアプローチも期待できると考えている。

ボックスゾゴ[®]登場前までの ACH治療の 有用性と限界を教えてください。

ACHに対する治療は、内科的治療では成長ホルモン(Growth Hormone:GH)治療、外科的治療では骨延長術が従来行われてきた。

GH治療は無治療と比べて2.8cm~3.5cmの増加が認められている⁶⁾。

骨延長術は身長を高くする、あるいは四肢を長くするという意味では有意義だ。たとえば、身長が130cmくらいの子どもが下肢の延長術を行えば150cmを超えることもある。しかし、手術は患者さんにとっても負担が大きく、様々な合併症を伴うリスクがある。術後は創外固定器具を長い間装着していなければならず、その間患者さんは痛みを伴い、不自由を強いられる。手術により下肢アライメントを改善することも可能であるが、逆に悪化してしまうこともあり、その場合は運動機能が低下する。また上腕だけ10cm以上延長すると肘が遠くにいつてしまい、口に手が届かなくなる。またACHの患者さんのほとんどに肘関節の伸展制限を認める。私は上腕延長の手術をするときは、上腕骨の変形矯正も同時に行っていた。しかし、やはり手術には様々なリスクを伴う。私自身、薬物治療で骨を伸ばすことができるのであれば手術による延長はやらないに越したことはないと考えている。

GH治療や骨延長術は、低身長または四肢短縮にのみアプローチする対症療法である。ACH患者さんでは低身長のみならず、生涯にわたって様々な臨床症状が生じる⁷⁾。その中でも、思春期以降のACH患者さんを診療している中で気になるのは脊柱管狭窄症であり、それによる成人期以降の車椅子生活だ。ACHに伴う脊柱管狭窄は神経麻痺が発症すると治すことが非常に難しい。脊柱管狭窄は健常人でも加齢とともに増加する。ACHの患者さんはもともと脊柱管が狭いため、多くは30歳ごろから、早ければ10代後半から脊柱管狭窄症に伴う両下肢麻痺を発症する⁸⁾。50歳を過ぎたACH患者

さんでは対麻痺のために車椅子生活を余儀なくされる方も多く見てきた。

このように、今まで行われてきたGH療法や骨延長術は、低身長に対する対症療法に過ぎず、ACHの重大な合併症である大後頭孔狭窄や脊柱管狭窄などの改善は期待できないことが課題として残されていた。

窄だけでなく、滲出性中耳炎やアデノイド肥大などACHの合併症のすべてがFGFR3遺伝子の変異によって起こっていると考えられる。したがって、この疾患の原因であるFGFR3にアプローチし、身長だけでなくACHに合併する症状も改善させる、より本質的な治療が期待される。

**これまでのACH治療の
課題から期待される
ことについて教えて下さい。**

ACHは軟骨細胞増殖・分化の負の調節因子である線維芽細胞増殖因子受容体3型(fibroblast growth factor receptors-3:FGFR3)遺伝子の機能獲得型変異によって内軟骨性骨化が阻害される疾患である⁹⁾。軟骨細胞の分化、軟骨基質の産生・増殖が抑制されることから、四肢短縮型低身長をはじめとする様々な臨床症状が生じている。一方で、ACHではFGFR3遺伝子変異以外の異常は報告されていない。大後頭孔狭窄や脊柱管狭

**新たな作用機序をもつ
治療薬として登場した
ボックスゾゴ®の
特徴について教えて下さい。**

ボックスゾゴ®は、ナトリウム利尿ペプチド受容体B(NPR-B)に結合することで、ACH患者さんにて異常に活性化されているFGFR3の下流のシグナル伝達を拮抗的に抑制し、内軟骨性骨化を促進させる^{10,11)}。今後、データを蓄積していく必要はあるものの、このような病態に則した作用機序から、ボックスゾゴ®は内軟骨性骨化の障害によって生じる様々な臨床症状に対しても理論的には効果があると考えられる。

図1 成長ホルモン治療、四肢延長術

成長ホルモン治療¹⁾

本症のヒトGH治療開始時の適応基準は次の①～⑤を全て満たすことが必要である：

- ①男子、女子とも3歳程度以上(立位の身長測定が可能のこと)、②骨年齢：男子17歳未満、女子15歳未満、
 - ③現在の身長が同性、同年齢の標準値-3SD以下、④本症の身体的特徴、
 - ⑤合併症：手術的治療を考慮する程の大孔狭窄、脊柱管狭窄、水頭症、脊髄・馬尾圧迫等がMRI・CT上認められないこと。
- また、これらのための圧迫による臨床問題となる神経症状が認められないこと。

GH治療の身長に対する短期的な効果はいくつか報告されている。5年間に身長SDSが低用量で1.3SD、高用量で1.6SD改善したという報告²⁾や、治療開始前に比べて成長速度が1年目に2.6cm/年、2年目に0.7cm/年増加したという報告³⁾がある。一方、3年間のGH治療で身長SDSの改善が0.3SDにとどまったという報告もある⁴⁾。成人身長の検討では、男性で0.6SD(3.5cm)の増加、女性で0.5SD(2.8cm)の増加がみられたと報告されている⁵⁾。

【参考】ソマトロピン(遺伝子組換え)の「軟骨異常養症における低身長」に対する効能又は効果に関連する注意

5.4 適用基準

現在の身長が同性、同年齢の[標準値-3SD]以下である場合。

5.5 治療継続基準

1年ごとに以下の基準を満たしているかどうかを判定し、いずれかを満たしたときに治療の継続をする。

- ・成長速度 ≥ 4.0 cm/年
- ・治療中1年間の成長速度と治療前1年間の成長速度の差が、 ≥ 1.0 cm/年の場合
- ・治療2年目以降で、治療中1年間の成長速度が下記の場合
 - 2年目 ≥ 2.0 cm/年
 - 3年目以降 ≥ 1.0 cm/年

[ソマトロピン(遺伝子組換え)電子添文 2022年4月改訂(第1版)より抜粋]

四肢延長術¹⁾

本症の低身長、四肢短縮の改善のため実施されることが多い。創外固定器を用いた下肢延長術は長期の治療期間、高頻度の合併症が見られるため、脚延長術開始の意思決定は患者自身で行うことが望ましく、意思決定が可能となる年齢を考慮し、12歳以降が推奨されている⁶⁾。本症と軟骨低形成症の下肢延長術のメタ解析では、平均年齢は14.5歳、平均獲得身長は9.5cm、healing index(骨を1cm伸ばすのにかかる日数)は30.8日/cm、下腿もしくは大腿延長術当たりの合併症は0.68であった⁷⁾。後遺症として、尖足、腓骨神経麻痺の残存、膝関節・足関節の外反変形が報告されている。韓国の下肢延長術の報告では、平均年齢は14歳4か月、平均獲得身長は大腿骨で8.4cm、脛骨で9.8cm、healing indexは大腿骨で28.1日/cm、脛骨で10.7日/cm、骨延長術当たりの合併症は大腿骨で0.41、脛骨で0.41であった⁸⁾。合併症として、創外固定器除去後の骨折、股関節の拘縮などが報告されている。本症では、上腕骨延長術も施行されているがまとまった報告は少ない。平均獲得延長は8.3～9.8cm、healing indexは24.8～31.1日/cm、上腕骨延長術当たりの合併症は0.79～0.88であった^{9,10)}。後遺症として、関節の可動域制限、骨折などが報告されている。患者、家族、整形外科医と、術前に十分に話し合っておくことが重要である。

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) Hertel NT et al. Acta Paediatr. 2005; 94(10): 1402-1410.
3) Tanaka H et al. Eur J Endocrinol. 1998; 138(3): 275-280.
4) Tanaka N et al. Endocr J. 2003; 50(1): 69-75.
5) Harada D et al. Eur J Pediatr. 2017; 176(7): 873-879.

6) Schiedel F et al. Disabil Rehabil. 2012; 34(12): 982-987.
7) Kim S-J et al. Acta Orthop. 2014; 85(2): 181-186.
8) Park K-W et al. Yonsei Med J. 2015; 56(6): 1656-1662.
9) Koczewski P et al. Ortop Traumatol Rehabil. 2013; 15(6): 591-599.
10) Kim S-J et al. J Bone Joint Surg Br. 2012; 94(1): 128-133.

ボックスゾゴ®は投与開始年齢に制限がないことも特徴だ。新生児の安全性データがないため、0歳からボックスゾゴ®を使用することの安全性を懸念する意見も聞かれますが、大切なのは何を安全と考えるかだ。安全性データがないからといってボックスゾゴ®の使用を遅らせると、本来であれば可能であったACHへの早期介入ができなくなる。ACHを治療しないことによる大後頭孔狭窄や脊柱管狭窄のリスクは高い。

GH治療では3年目以降にほとんど身長が伸びないが¹¹⁾、これまでの経験を考慮すると、年間成長速度の変化もボックスゾゴ®の特徴として注目される。202/205試験におけるボックスゾゴ®の累積年間成長速度のベースラインからの変化量は投与5年(60ヶ月)時点で1.34cm/年であった。ボックスゾゴ®のこの特徴に小児科の先生方も期待されているのではないだろうか。

肢として登場した。ボックスゾゴ®はC型ナトリウム利尿ペプチド(CNP)の類縁体であり、ナトリウム利尿ペプチド受容体B(NPR-B)に結合することで、ACH患者にて異常に活性化されているFGFR3の下流のシグナル伝達を拮抗的に抑制し、内軟骨性骨化を促進させる^{10,11)}。この作用機序を踏まえると、ボックスゾゴ®は、成長促進剤ではなく、病態生理に直接作用して正常成長に近づけるACH治療薬と言える。ボックスゾゴ®は年齢制限がなく、新生児期から使用することが可能だ。こういった特徴もあることから、治療介入時期などACH治療に対する考え方が小児科医師をはじめとして急激に変化が起こったように思う。まだデータが不足している部分もあるが、新たな作用機序を持つボックスゾゴ®の登場によってACH治療は対症療法から本質的な治療に近づきつつあるのではないだろうか。

4. 効能又は効果(ボックスゾゴ®電子添文より抜粋)
骨端線閉鎖を伴わない軟骨無形成症

ボックスゾゴ®の登場がACH治療にどのような変化をもたらしたか教えてください。

これまで話してきた課題があるなかで、2022年に「骨端線閉鎖を伴わない軟骨無形成症」に対して適応を有するボックスゾゴ®がACHに対する新たな治療の選択

ボックスゾゴ®を早期から使用する場合、患者さんのご家族へどのようなコミュニケーションを取ればよいでしょうか。

前述の通り、ボックスゾゴ®は新生児から使用可能で

図2 作用機序^{1,2)}

- ACHは、線維芽細胞増殖因子受容体3(FGFR3)遺伝子の機能獲得型変異によって、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る。その結果、軟骨内骨化の障害が起きる。
- ボックスゾゴ®は内在性のC型ナトリウム利尿ペプチド(CNP)の類縁体で、CNPより長い半減期を有する。
- ボックスゾゴ®はナトリウム利尿ペプチド受容体B(NPR-B)に結合し、FGFR3下流のシグナル伝達(MAPK経路)を拮抗的に阻害する。その結果、軟骨内骨化による骨形成を促進する。

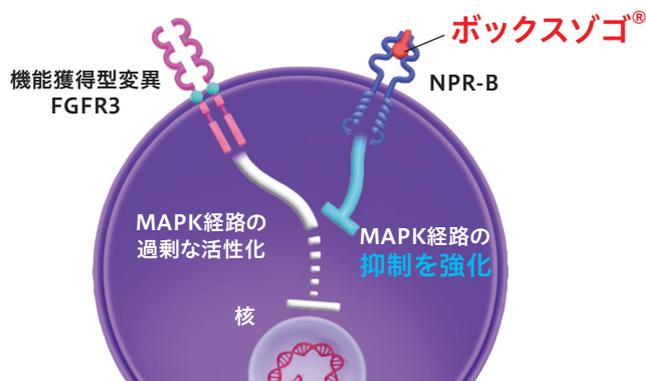
軟骨無形成症



軟骨細胞の増殖・分化を過剰に抑制

軟骨内骨化の障害

ボックスゾゴ®の作用



軟骨細胞の増殖・分化の回復

軟骨内骨化の促進

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

ある。しかし、患者さんのご両親に早期からボックスゾゴ®を使用することへ同意していただくには、妊娠中から疾患に対して正しく理解してもらうことが必要だ。これまで述べてきたように、ACH患者さんでは、年齢を重ねると出てくる脊柱管狭窄などの臨床症状も問題になってくる。そのため、身長が高いことだけが正しいという価値観を与えてしまうようなコミュニケーションをすることは望ましくない。「お母さん、大丈夫です。150cmを目指しましょう。」というようなコミュニケーションをしてしまうと、ご両親は低身長が一番の問題であると認識してしまう。そして、そのような価値観はいずれ患者さん本人にも伝わってしまう。

私は、ACHに限らず、先天性疾患を持った患者さんのご両親には、疾患と障害の受容をしていただくような説明が必要であると考えている。ACH患者さんの身長は低いですがそれは日常生活を送るうえで致命的とならない、この疾患が原因で知能低下は起きない、この疾患の平均寿命は悪くない、ただし、いくつかの臨床症状には注意が必要¹²⁾、というような説明で疾患を受け入れてもらう。重いものを持つ仕事などは避けていただく必要があるけど、ACH患者さんの中には銀行マンもいるし医師だって。こういう説明から、ACHという疾患を持ちながらも自分の力で生きていけると前向きになってもらうことが大切ではないだろうか。その上で、「今は病因にアプローチできるボックスゾゴ®という薬があるので0ヶ月から使ってみませんか」と私が処方医であればご両親へ提案をしたい。

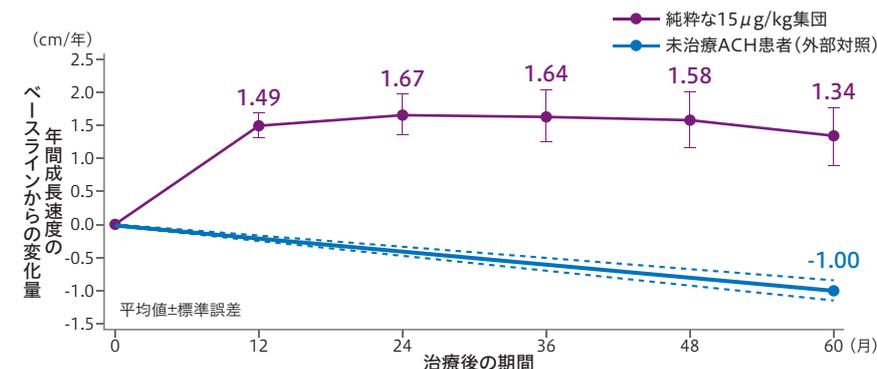
ボックスゾゴ®は電子添文¹³⁾において「骨端線の閉鎖により成長の可能性がないことが確認された場合、本剤の投与を中止すること。」とされています。どのように骨端線閉鎖を評価すればよいでしょうか。

私は、ボックスゾゴ®の臨床試験でも投与終了の評価指標として使用されている大腿骨遠位部の骨端線をX線撮影して評価するのが有効であると考えている。骨端線を評価する際、手根骨などの骨化の始まりと骨端線の閉鎖をX線撮影で評価する、いわゆる骨年齢を見ている先生も多いのではないだろうか。しかし、手で評価した骨年齢というものは参考にならないことも多い。というのも、骨端線は体の様々な部位にあって、それぞれ伸びる速度も、骨端線が閉鎖する時期も異なるからだ¹⁴⁾。例えば、大腿骨だと近位では股関節の近く、遠位では膝の部分に骨端線がある。大腿骨は平均して遠位:近位が7:3で伸びる¹⁵⁾。仮に大腿骨が10cm伸びたら、そのうち7cmは遠位で伸びて、3cmは近位で伸びるということだ。このほか、脛骨、下腿骨は遠位:近位が45:55くらい¹⁵⁾、上腕骨であれば遠位:近位が2:8で伸びる¹⁶⁾。大腿骨近位の骨端線は15歳より手前で閉じているのに対して、遠位ではその後もしばらく伸びることもある。加えて、骨盤も広がる可能性がある。このように、骨の成長は部位によって異なり、これらはACH患者さんのO脚、肘の伸展制限にも関わるため、ACH患者さんを診療される先生方にぜひ把握していただきたい内容のひとつである。

5. 効能又は効果に関連する注意(ボックスゾゴ®電子添文より抜粋)
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。

**【参考】111-202/205試験および111-301/302試験の統合集団と外部対照データとの比較
経時的な累積年間成長速度**

すべての期間でボックスゾゴ®15μg/kgを投与されたACH患者と未治療ACH患者(外部対照データ[AchNH研究^{*}])のベースラインから60ヵ月時までの経時的な累積年間成長速度の変化量は以下の通りであった。



【対象・方法】
111-202/205試験および111-301/302試験においてすべての期間でボックスゾゴ®15μg/kgのみ投与されたACH患者(純粋な15μg/kg集団)131例の経時的な累積年間成長速度の平均変化量を、外部対照(AchNH研究^{*})の5~15歳の未治療ACH患者と比較した。未治療ACH患者のデータは、AchNHデータベースに基づくリアルワールドエビデンス(355例から得られた849個の年間成長速度データ)を用い、回帰分析により年間成長速度の自然低下を定量化した。

※AchNH研究(ACHの自然経過観察研究):ACH患者の成長(身長、成長速度、体重、BMI)を特徴づける目的で設計された医師主導のレトロスペクティブ多施設共同試験。米国の高度専門骨格異形成センター4施設で実施され、体系的、包括的にデータを収集した。

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。

【承認時評価資料】海外第II相試験:111-202試験、111-205試験、国際共同第III相試験:111-301試験、111-302試験、ACH自然経過観察データ(外部対照)(CTD 2.5.4.4)

ボックスゾゴ®の 課題と展望について 教えて下さい。

ACH治療における本来のゴールは、出生時から将来起こり得る生活の障害も見据えてACHの問題を解消していくことである。ボックスゾゴ®はFGFR3遺伝子変異によるシグナルをブロックするACHの病態生理にアプローチした薬剤だ。ボックスゾゴ®の登場によって、ACH

治療は急激な変化が起こった。おそらく、これからも変わるだろう。しかし、注射時の手間をもっと簡便にする必要があるし、疼痛を緩和する方法も考えるべきである。できればより簡便な投与方法の薬剤開発が望まれるところである。

忘れてならないのはACHの低身長以外の臨床症状に対してボックスゾゴ®がどれだけ有効であるか、まだ明らかになっていない部分もある。0ヶ月から使用した際の大後頭孔や脊柱管への影響や長期安全性など、さらなるデータの蓄積によりボックスゾゴ®の適切な治療法が確立することを期待したい。

引用文献

- 1) 立花克彦. 他. 小児科診療.1997;60:1363-9.
- 2) 全国調査に基づいた軟骨無形成症の身長の変動, p1364-1365、小児科診療 診断と治療社1997.
- 3) Matsushita T. et al. Hum Mol Genet.2009 Jan 15;18(2):227-40.
- 4) Hecht JT, et al. Am J Med Genet. 1989 Apr;32(4):528-35.
- 5) Blakemore L. et al. J Pediatr Orthop. 2018 Mar;38(3):181-184.
- 6) Harada D, et al. Eur J Pediatr.2017;176:873-9.
- 7) Unger S. et al. Curr Osteoporos Rep. 2017 Apr;15(2):53-60.
- 8) Hunter AG. et al. J Med Genet.1998;35(9):705-712.
- 9) Ornitz DM, et al. Genes Dev. 2015;29:1463-86.
- 10) BioMarin Pharmaceutical Japan.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医薬品インタビューフォーム. 2024年10月改訂(第4版)(2024年12月 閲覧)
- 11) Lorget F et al. Am J Hum Genet.2012;91:1108-14. [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]
- 12) Unger S. et al. Curr Osteoporos Rep. 2017 Apr;15(2):53-60.
- 13) BioMarin Pharmaceutical Japan.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電子添文 2024年10月改訂(2024年12月閲覧)
- 14) M.O. Tachdjian. :Tachdjian's Pediatric Orthopaedics [3rd Edition]. W. B. Saunders Company, Philadelphia(2011).
- 15) Pritchett JW. Clin Orthop Relat Res. 1992 Feb;(275):274-9.
- 16) Pritchett JW. Clin Orthop Relat Res. 1991 Jul;(268):235-42.

軟骨無形成症とは

疾患概要

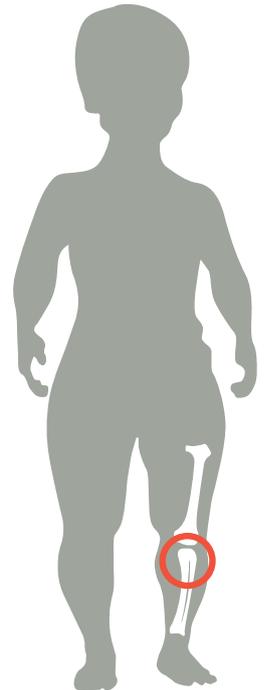
- 軟骨無形成症(achondroplasia:ACH)は四肢短縮型低身長をきたす代表的な骨系統疾患である(成人身長は男性で約130cm、女性で約125cm)^{1,2)}。
- およそ2万出生に1人の割合で発生し、本邦では約6,000人の患者がいると推定されている^{1,2)}。
- 身体所見**:近位肢節により強い四肢短縮型の著しい低身長、特徴的な顔貌(頭蓋が相対的に大きい、前顔部の突出、鼻根部の陥凹、顔面正中部の低形成、下顎が相対的に突出)、三尖手などがみられる³⁾。
- 臨床症状**:大後頭孔狭窄、脳室拡大、睡眠時無呼吸、上気道狭窄、中耳炎、狭胸郭、脊柱管狭窄、脊椎後弯、下肢変形、関節弛緩などがみられる³⁾。
- 診断・予後**^{1,2)}:
 - ☑身体所見およびX線検査により診断される。
 - ☑積極的な医学的評価を行わない場合、乳幼児全体の約2~5%で突然死が生じる。突然死の原因は主に無呼吸であると考えられている。大半が知能面では正常であり、平均余命も正常であるとされる。

病因

- 原因遺伝子は染色体領域4p16.3に存在する線維芽細胞増殖因子受容体3(fibroblast growth factor receptor-3:FGFR3)遺伝子である。
- 遺伝様式は常染色体優性遺伝であるが、約80%は新規突然変異によるものとされ^{3,4)}、健康な両親から生まれる。97%以上の症例にFGFR3のG380R点変異(380番目のグリシンがアルギニンに置換される変異)が認められる^{3,5)}。

病態

- FGFR3は軟骨細胞の増殖および分化の負の調節因子であり、ACHではFGFR3の機能獲得型変異により受容体シグナルが恒常的に活性化され^{1,2)}、その下流の細胞内シグナル伝達分子のRaf/MEK/ERKおよびStat1の活性化を引き起こす⁶⁾。その結果、軟骨細胞の分化、軟骨基質の産生および増殖が抑制される。軟骨組織を介して骨が形成される軟骨内骨化が障害されるため、長管骨の伸長が不良となり、四肢短縮型低身長を呈する³⁾。
- 椎体や頭蓋底を構成する骨の大部分も軟骨内骨化によって形成されるため、ACHでは上記の骨の骨化が障害され、大後頭孔狭窄、脳脊髄液の還流不良による脳室拡大・水頭症、脊柱管狭窄などが生じると考えられている³⁾。



- 1) 難病情報センター: <https://www.nanbyou.or.jp/entry/4571> (2024年12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/ (2024年12月現在)
- 3) 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
- 4) Unger S et al. Curr Osteoporos Rep. 2017; 15(2): 53-60.
- 5) Vajo Z et al. Endocr Rev. 2000; 21(1): 23-39.
- 6) Ornitz DM, Marie PJ. Genes Dev. 2015; 29(14): 1463-1486.

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
	レメチオニン	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、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) 本剤は大菌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