

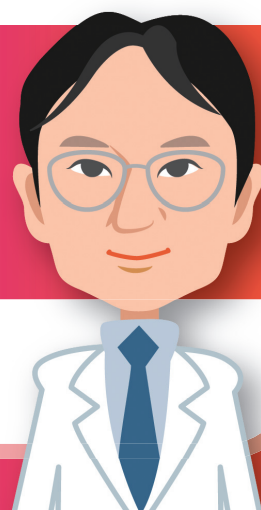
患者背景別

# ACH診療のポイントと ボックスゾゴ<sup>®</sup>

症例  
1

## 0歳2ヵ月 女児 主訴が四肢短縮のケース

《監修》  
医療法人医誠会 医誠会国際総合病院 小児科 部長  
北岡 太一 先生



本症例は臨床症例の一部を紹介したもので、全ての症例が同様な結果を示すわけではありません。

軟骨無形成症(ACH)の治療は2022年に承認・販売された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<sup>®</sup>の登場により、革新的な進化を遂げています。

本冊子では、未治療ACH患者さんの仮想症例を取り上げて、ACH診療のポイントとボックスゾゴ<sup>®</sup>を検討する際の注意点を医療法人医誠会 医誠会国際総合病院 小児科 部長 北岡 太一 先生にご解説いただきました。

軟骨無形成症治療薬

薬価基準収載

**ボックスゾゴ<sup>®</sup> 皮下注用0.4mg**  
**ボックスゾゴ<sup>®</sup> 皮下注用0.56mg**  
**ボックスゾゴ<sup>®</sup> 皮下注用1.2mg**

Voxzogo<sup>®</sup> for Subcutaneous Injection

ボソリチド(遺伝子組換え)製剤

処方箋医薬品<sup>注)</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

## 症例紹介



0歳2ヵ月・女児

|          |                                                                                                           |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 【主訴】     | 四肢短縮                                                                                                      |
| 【現病歴】    | 胎児エコーで四肢短縮を指摘され、軟骨無形成症を疑われて出生した。                                                                          |
| 【出生歴】    | 在胎37週3日<br>身長45.0cm (-1.65 SD) 体重2519g (-0.85 SD)                                                         |
| 【現症】     | 身長49.9cm (-3.09 SD)<br>指極長46.9cm (指極長/身長比0.94)<br>前額部突出あり、狭胸郭あり、脊柱の後弯あり、三尖手あり<br>軽度の大後頭孔狭窄あり、睡眠時無呼吸が認められる |
| 【遺伝学的検査】 | FGFR3遺伝子にp.Gly380Arg変異あり                                                                                  |

SD: 標準偏差

## 本症例のACH診療時に注目すべきポイント

ACHは、患者さんによって重症度に幅があるため、低身長や合併症の程度に注目し経過をフォローします。そのうえで、本症例で注目すべきポイントは以下2つと考えます。

### ポイント 1

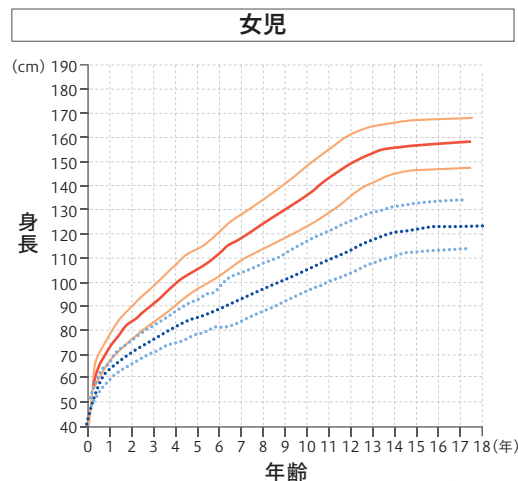
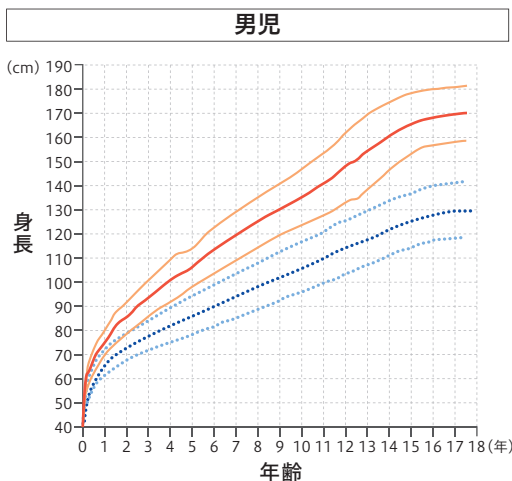
健常児の平均と比べた身長SDがACHの平均と比較した場合にどれくらい離れているか

### ポイント 2

どのような合併症(脊柱の後弯、大後頭孔狭窄、睡眠時無呼吸)がどの程度問題となっているか

図1 小児軟骨無形成症患者と一般集団の身長

- 小児ACH患者(点線)と一般集団(実線)の身長差をグラフに示す<sup>1)</sup>。
- 一般集団と比較すると、小児ACH患者の出生時の身長は低く、身長差は年齢とともに大きくなる<sup>1)</sup>。



【対象・方法】

全国調査<sup>2)</sup>による小児ACH患者の成長記録のうち、無治療状態で定期的な身長計測値を有する135人(男児64人、女児71人)のデータに基づき平均身長増加率(成長速度)を求め、作成した成長曲線を一般集団<sup>3)</sup>と比較した。

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

小児ACH患者の平均身長 $\pm 2SD$ (点線)と一般集団(実線)の成長曲線の比較。ACHの男児64人と女児71人の全国調査データ<sup>2)</sup>、および一般集団の曲線<sup>3)</sup>に基づく。

○: 一般集団の身長SD値<sup>3)</sup>から算出した $\pm 2SD$

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

2) 西山宗六、松田一郎、小児科臨床 1995; 48(7): 1832-1836.

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

## ポイント

1

### 健常児の平均と比べた身長SDがACHの平均と比較した場合にどれくらい離れているか

ACH患者さんの出生時の身長は健常な子どもの平均身長と同程度かそれより少し小さい程度ということもあり、必ずしも出生時から身長SDが-3SDを下回るわけではありません<sup>1)</sup>。出生後から3歳くらいにかけて年間成長速度が徐々に低下し、健常な子どもとの身長差が開いていきます(図1)。

今回の症例について見ると、出生時45.0cm(-1.65 SD)、かつ生後2ヵ月で49.9cm(-3.09 SD)ですが、ACHの成長曲線にプロットするとACH平均の-1SDラインに沿って推移してい

ます。健常な子どもと比べると目に見えて身長が離れていることで親御さんはとても心配されると思います。この症例の低身長に対する治療を考えるにあたり大切なことは、現時点ではACHとして標準的な成長を示していることを親御さんに十分に理解していただいた上で、今後のお子さんの身長に対する治療についてどのようなアプローチをしていくかということです。

## ポイント

2

### どのような合併症(脊柱の後弯、大後頭孔狭窄、睡眠時無呼吸)がどの程度問題となっているか

ACHの合併症は、将来の生活に大きな影響を及ぼすことから、経過も含めて注目することがポイントです。乳児期には脊柱の後弯、大後頭孔狭窄、睡眠時無呼吸が主な合併症となり<sup>2)</sup>、それぞれ異なる対応が求められます(図2)。

脊柱の後弯は程度の差こそあれほとんどのACH乳児に認められますが、歩行獲得とともに多くは自然軽快します<sup>2)</sup>。一方で粗大運動発達の遅れと相まって後弯がなかなか改善せず強くなってくる乳児もいて、そういう場合は椎体の楔状変形が生じていたりもするので、画像評価を行い整形外科の先生への相談が必要です。

大後頭孔狭窄については頭部MRI検査での確認と共に粗大運動の発達の遅れや神経学的所見について評価します。最初のMRI検査で狭窄を認めた場合はそれが軽度であっても進行

していないかを半年を目処に再評価し、必要に応じて脳神経外科の先生へのコンサルトも検討します。

睡眠時無呼吸については睡眠中・お昼寝中のいびきなどの呼吸の様子をご家族から伺い、無呼吸が疑わしければ検査を行います。軽度から中等度の睡眠時無呼吸の場合でもアデノイドや扁桃腺肥大の有無について耳鼻咽喉科の先生に相談します。中耳炎を繰り返すことも多いので定期フォローしてもらえ体制が望ましいです。

今回の症例は脊柱の後弯、軽度の大後頭孔狭窄、睡眠時無呼吸が認められていますので、上記のようなフォローが必要であると考えます。ACHの合併症の重症度は患者さんによって幅があるため、個々の患者さんの状況に応じて、増悪の有無をしっかりと評価することが大切です。

図2 ACHにおける疾患別合併症のタイムライン



## 本症例における ボックスゾゴ®活用のポイント

本症例は身長および合併症の点から早期の治療開始を検討したい患者さんと言えます。ボックスゾゴ®は投与開始年齢に制限がないことから、このような年齢の患者さんにも治療の選択肢となります。

ACHではFGFR3が恒常的に活性化しているため軟骨細胞の増殖・分化が過剰に抑制されています。ボックスゾゴ®はFGFR3の下流のシグナル伝達を抑制することで軟骨細胞の増殖・分化を回復させる点が特徴です<sup>3,4)</sup>(図3)。この作用機序の点から、FGFR3異常によってみられるACHの成長障害や合併症に対して良い影響がもたらされることが期待されます。

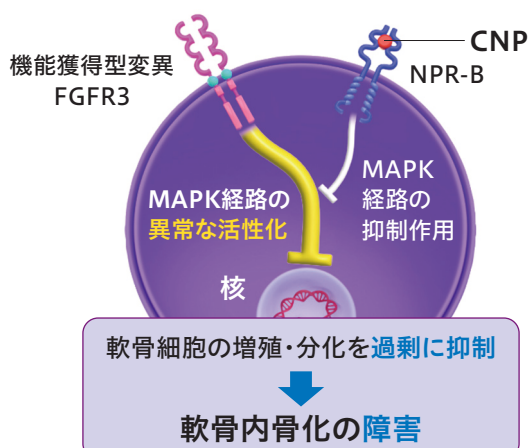
従来、ACHの低身長に対する内科的治療は成長ホルモン(GH)治療しか選択肢がありませんでした。ただしGH治療は3歳以上でないと導入できません<sup>5)</sup>。一方、ボックスゾゴ®は年齢制限なく使用できます。さらに5歳未満の患者さんを対象としたボックスゾゴ®の臨床研究では大後頭孔の面積、顔面・副鼻腔の容積などの検討があり<sup>6)</sup>、生後6ヵ月未満のコホートにおける結果は注目されています(図4)。

3歳未満での治療が可能で大後頭孔狭窄や睡眠時無呼吸に対して良い影響がもたらされることを期待して、生後2ヵ月である本症例に対してボックスゾゴ®の導入は治療の選択肢として検討できると思います。ボックスゾゴ®はまだ十分にエビデンスが整っていない部分もあるため、期待する治療効果と現実とのギャップが生じないようにエビデンスについて丁寧に説明することを心がけながら、ご家族と治療管理についての相談をしていくことが大切だと思います。

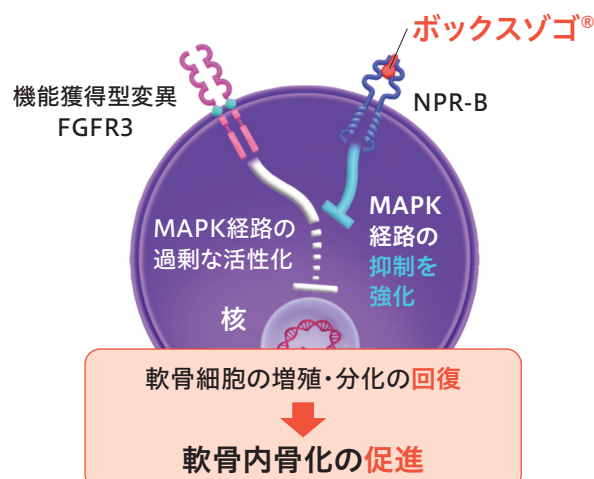
図3 作用機序<sup>1,2)</sup>

- 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



### ボックスゾゴ®の作用



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.

■ 安全性解析対象集団における顔面容積の変化量(平均値±SD)

|                    | 安全性解析対象集団          |                 | コホート1<br>(月齢24～60ヵ月未満) |                 | コホート2<br>(月齢6～24ヵ月未満) |                | コホート3<br>(月齢6ヵ月未満) |                |
|--------------------|--------------------|-----------------|------------------------|-----------------|-----------------------|----------------|--------------------|----------------|
|                    | ボックスゾゴ®群<br>(n=43) | プラセボ群<br>(n=32) | ボックスゾゴ®群<br>(n=19)     | プラセボ群<br>(n=16) | ボックスゾゴ®群<br>(n=12)    | プラセボ群<br>(n=8) | ボックスゾゴ®群<br>(n=12) | プラセボ群<br>(n=8) |
| 顔面容積               |                    |                 |                        |                 |                       |                |                    |                |
| ベースライン[n]          | 39                 | 29              | 16                     | 13              | 12                    | 8              | 11                 | 8              |
| 平均値±SD(cm³)        | 473.85±121.79      | 480.22±118.70   | 582.41±88.15           | 573.83±91.02    | 451.48±61.45          | 450.79±71.20   | 340.37±38.68       | 357.53±51.16   |
| 52週時[n]            | 30                 | 21              | 14                     | 8               | 7                     | 7              | 9                  | 6              |
| 変化量<br>平均値±SD(cm³) | 80.53±59.21        | 78.11±33.37     | 34.95±39.15            | 61.45±23.21     | 89.58±42.33           | 68.80±24.63    | 144.38±24.11       | 111.17±33.09   |
| 変化率<br>平均値±SD(%)   | 20.79±18.46        | 19.18±12.22     | 6.32±7.82              | 11.85±4.96      | 20.56±10.48           | 15.08±5.66     | 43.49±10.33        | 33.74±12.66    |

■ 安全性解析対象集団における副鼻腔容積の変化量(平均値±SD)

|                    | 安全性解析対象集団          |                 | コホート1<br>(月齢24～60ヵ月未満) |                 | コホート2<br>(月齢6～24ヵ月未満) |                | コホート3<br>(月齢6ヵ月未満) |                |
|--------------------|--------------------|-----------------|------------------------|-----------------|-----------------------|----------------|--------------------|----------------|
|                    | ボックスゾゴ®群<br>(n=43) | プラセボ群<br>(n=32) | ボックスゾゴ®群<br>(n=19)     | プラセボ群<br>(n=16) | ボックスゾゴ®群<br>(n=12)    | プラセボ群<br>(n=8) | ボックスゾゴ®群<br>(n=12) | プラセボ群<br>(n=8) |
| 副鼻腔容積              |                    |                 |                        |                 |                       |                |                    |                |
| ベースライン[n]          | 43                 | 32              | 19                     | 16              | 12                    | 8              | 12                 | 8              |
| 平均値±SD(cm³)        | 6.06 ± 4.63        | 6.49 ± 4.46     | 9.48 ± 4.20            | 8.90 ± 3.91     | 4.35 ± 3.46           | 5.38 ± 4.48    | 2.33 ± 1.62        | 2.78 ± 2.20    |
| 52週時[n]            | 35                 | 24              | 17                     | 11              | 8                     | 7              | 10                 | 6              |
| 変化量<br>平均値±SD(cm³) | 2.36 ± 3.58        | 1.20 ± 3.77     | 3.25 ± 4.02            | 3.11 ± 3.47     | 1.11 ± 3.73           | 0.08 ± 3.43    | 1.86 ± 2.39        | -1.01 ± 3.40   |
| 変化率<br>平均値±SD(%)   | 72.33 ± 100.93     | 81.97 ± 169.74  | 52.01 ± 82.95          | 100.90 ± 177.15 | 44.91 ± 78.80         | 80.91 ± 160.39 | 128.81 ± 128.18    | 48.49 ± 191.74 |

■ 安全性解析対象集団における大後頭孔面積の変化量(平均値±SD)

|                    | 安全性解析対象集団          |                 | コホート1<br>(月齢24～60ヵ月未満) |                 | コホート2<br>(月齢6～24ヵ月未満) |                | コホート3<br>(月齢6ヵ月未満) |                |
|--------------------|--------------------|-----------------|------------------------|-----------------|-----------------------|----------------|--------------------|----------------|
|                    | ボックスゾゴ®群<br>(n=43) | プラセボ群<br>(n=32) | ボックスゾゴ®群<br>(n=19)     | プラセボ群<br>(n=16) | ボックスゾゴ®群<br>(n=12)    | プラセボ群<br>(n=8) | ボックスゾゴ®群<br>(n=12) | プラセボ群<br>(n=8) |
| 大後頭孔面積             |                    |                 |                        |                 |                       |                |                    |                |
| ベースライン[n]          | 43                 | 32              | 19                     | 16              | 12                    | 8              | 12                 | 8              |
| 平均値±SD(cm²)        | 1.26 ± 0.35        | 1.24 ± 0.30     | 1.40 ± 0.21            | 1.36 ± 0.22     | 1.40 ± 0.32           | 1.30 ± 0.31    | 0.91 ± 0.33        | 0.94 ± 0.26    |
| 52週時[n]            | 35                 | 25              | 17                     | 12              | 8                     | 7              | 10                 | 6              |
| 変化量<br>平均値±SD(cm²) | 0.02 ± 0.34        | 0.06 ± 0.20     | -0.12 ± 0.34           | 0.00 ± 0.22     | -0.01 ± 0.22          | 0.06 ± 0.18    | 0.29 ± 0.29        | 0.18 ± 0.18    |
| 変化率<br>平均値±SD(%)   | 9.19 ± 47.36       | 7.50 ± 19.88    | -7.26 ± 21.86          | 0.93 ± 16.07    | 0.76 ± 14.82          | 4.00 ± 11.99   | 43.89 ± 74.44      | 24.74 ± 26.07  |

SD: 標準偏差

52週時の変化量および変化率は、ベースライン(投与初日またはスクリーニング時)と52週時の両時点の測定値がある患者のデータ

データカットオフ日: 2022年2月14日

【社内資料】111-206試験総括報告書



## ボックスゾゴ®を提案する際の患者さんとご家族へのIC(インフォームド・コンセント)のポイント

患者さんとご家族を守る小児科医の立場として、毎日の注射を要する治療であり注射に伴う負担が生じることも丁寧に説明して理解を促します。

ACHと診断されたお子さんのご家族は、ACHに関する説明を受けた直後は不安でいっぱいになります。「いちばん心配なところは何ですか?」とオープンな問いかけをして、ご家族に不安を言語化してもらうことも大切です。心配されている点を中心にACHという病気を伝えるようにすることはACHについての理解を深め不安を和らげていくひとつの有効な手立てだと思います。

出生前の説明で不安でいっぱいだったご家族も、実際に生まれてきた元気な赤ちゃんの姿を見ると安心されることも多いです。そこであらためて成長障害や合併症についてしっかりと説明します。ACHに対する治療を早期から開始する意味について理解していただくためにも身長のことだけではなく、大後頭孔狭窄、睡眠時無呼吸、繰り返す中耳炎などこれから起こる可能性のある合併症について順に説明する必要があります。ご家族にある程度見通しを持っていただくことが納得して早期から治療を進めていく上でも大切です。

ボックスゾゴ®を紹介する際は、安全性についても説明します(図5)。

たとえばボックスゾゴ®の副作用のひとつに低血圧があります。私の経験から1歳以上では低血圧でお困りの患者さんはあまり多くない印象ですが、低月齢では低血圧に関連した症状が問題になっているようです。低血圧は今回の症例のように年齢が低いと起こりやすい可能性があるため、処方医はその点に注意し個々に対応する必要があると思います。通院中の患者さんで「ボックスゾゴ®の導入初期はミルクを戻してしまうことが少し多かった気がします」というような低血圧関連と考えられる嘔吐のエピソードの話も聞きました。起こりうる副作用とその対応についてもご家族に理解いただくことが大切です。

一方、ボックスゾゴ®で最も多い副作用は注射部位反応です。

あらかじめ注射部位を冷やしたり、痛みが和らぐクリームを処方し、注射前に塗布するなどの痛み対策が有効です。

ボックスゾゴ®は1日1回皮下注射する製剤です。本症例くらいの月齢であれば、注射のときに赤ちゃんを押さえて打つことも可能ですが、毎日注射をされる赤ちゃんは大変ですし、また、注射をすることにご家族も罪悪感が伴います。小児科医は、患者さんにご家族を守る立場にもあります。ご納得して治療していただくためにも、ボックスゾゴ®を毎日注射する必要性に加えて、赤ちゃんにご家族双方の負担を説明しながら導入の相談を進めることが重要です。

## ACH診療をされる先生方へのメッセージ

ACH患者さんは、周りの子たちから「どうしてそんなに背が低いの?」と言われたり、特徴的なプロポーションに対して視線を向けられるなどしてスティグマを抱えることがあります。ボックスゾゴ®はACHの原因であるFGFR3の恒常活性による軟骨細胞の分化・増殖の過剰な抑制を緩める作用があります。これによって、ACH患者さんの成長障害が緩和して、プロポーションに対しても良い影響が期待できるかもしれませんし、理論的には、FGFR3の恒常活性によって引き起こされている合併症の緩和も期待されます。ボックスゾゴ®は、ACH患者さんのポテンシャルを上げられる可能性があるということです。

一方で、ボックスゾゴ®には毎日注射しなければならないなど治療の負担もあります。そのため、処方医は患者さんやご家族の治療のストレスなどを軽減させる工夫も求められます。ACHでは、合併症、治療の負担、社会的負担などをトータルに診療することを柱として、治療戦略を考えることが大切です。その中で、ボックスゾゴ®を上手に活用していただけたらと思います。

今回は生後2ヵ月のACH患者さんの仮想症例を取り上げ、ACHの診療のポイントとボックスゾゴ®を検討する際の注意点について北岡先生にご解説いただきました。

### 引用文献

- 1) 立花克彦ほか. 全国調査に基づいた軟骨無形成症患者の身長長の検討. 小児科診療 1997; 60(8): 1363-1369.
- 2) Unger S et al. Curr Osteoporos Rep. 2017; 15(2):53-60.
- 3) 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. 2025年4月改訂(第5版)(2025年5月閲覧)
- 4) 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]
- 5) 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
- 6) 【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、CTD 2.7.6.7)

- 治験薬と関連のある有害事象は、ボックスゾゴ®群37/43例(86.0%)、プラセボ群17/32例(53.1%)に認められ、主な事象(頻度10%以上)はボックスゾゴ®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、注射部位硬結が各5例(11.6%)、プラセボ群で注射部位反応、注射部位紅斑が各13例(40.6%)、注射部位内出血5例(15.6%)であった。コホート別の事象は下表の通りであった。
- 重篤な有害事象は、ボックスゾゴ®群で3例(7.0%;酸素飽和度低下、肺炎が各1例、RSウイルス細気管支炎および乳児突然死症候群1例)、プラセボ群で6例(18.8%;小発作てんかん、自閉症スペクトラム障害、胃腸炎、呼吸困難が各1例、嘔吐およびパラインフルエンザウイルス感染症1例、頭蓋骨骨折および中耳炎1例)に認められ、いずれも治験薬との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、ボックスゾゴ®群で1例(RSウイルス細気管支炎および乳児突然死症候群)に認められた。

#### ■ 治験薬と関連のある有害事象(いずれかのコホートで20%以上)[コホート1]

| コホート1<br>(月齢24～60カ月未満) | ボックスゾゴ®群                     |                  | 無作為化集団全体           |                 |
|------------------------|------------------------------|------------------|--------------------|-----------------|
|                        | 全例<br>(センチネル患者を含む)<br>(n=19) | センチネル患者<br>(n=4) | ボックスゾゴ®群<br>(n=15) | プラセボ群<br>(n=16) |
|                        | n(%)                         |                  | n(%)               |                 |
| 治験薬と関連のある有害事象発現例数      | 16 (84.2)                    | 4 (100.0)        | 12 (80.0)          | 7 (43.8)        |
| 注射部位反応                 | 16 (84.2)                    | 4 (100.0)        | 12 (80.0)          | 6 (37.5)        |
| 注射部位紅斑                 | 14 (73.7)                    | 4 (100.0)        | 10 (66.7)          | 4 (25.0)        |
| 注射部位腫脹                 | 7 (36.8)                     | 1 (25.0)         | 6 (40.0)           | 1 (6.3)         |
| 注射部位蕁麻疹                | 3 (15.8)                     | 1 (25.0)         | 2 (13.3)           | 1 (6.3)         |
| 注射部位内出血                | 3 (15.8)                     | 0                | 3 (20.0)           | 4 (25.0)        |
| 注射部位硬結                 | 4 (21.1)                     | 0                | 4 (26.7)           | 0               |
| 注射部位出血                 | 3 (15.8)                     | 1 (25.0)         | 2 (13.3)           | 1 (6.3)         |

#### ■ 治験薬と関連のある有害事象(いずれかのコホートで20%以上)[コホート2]

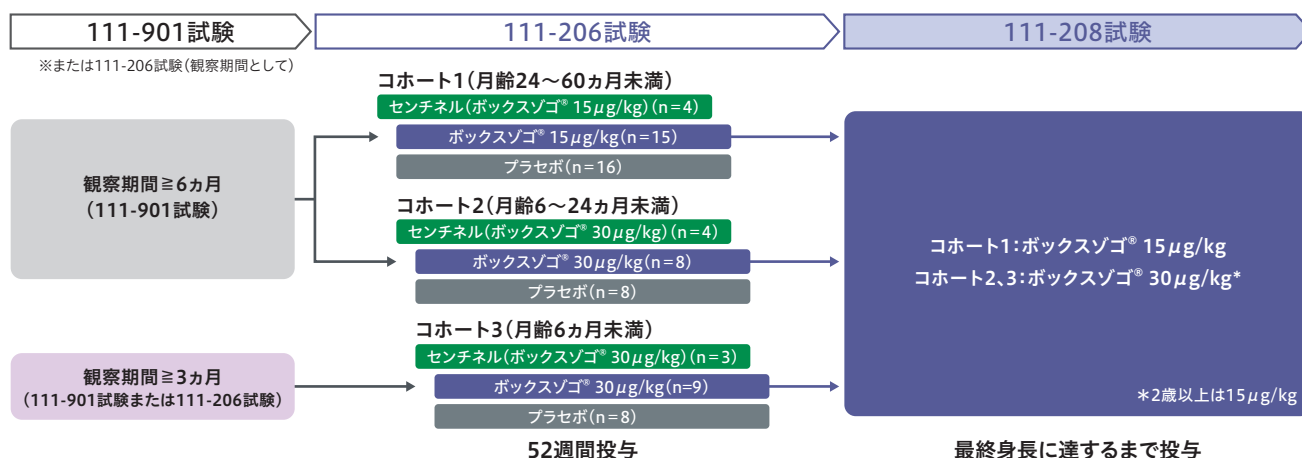
| コホート2<br>(月齢6～24カ月未満) | ボックスゾゴ®群                     |                  | 無作為化集団全体          |                |
|-----------------------|------------------------------|------------------|-------------------|----------------|
|                       | 全例<br>(センチネル患者を含む)<br>(n=12) | センチネル患者<br>(n=4) | ボックスゾゴ®群<br>(n=8) | プラセボ群<br>(n=8) |
|                       | n(%)                         |                  | n(%)              |                |
| 治験薬と関連のある有害事象発現例数     | 10 (83.3)                    | 2 (50.0)         | 8 (100.0)         | 3 (37.5)       |
| 注射部位反応                | 8 (66.7)                     | 2 (50.0)         | 6 (75.0)          | 2 (25.0)       |
| 注射部位紅斑                | 9 (75.0)                     | 2 (50.0)         | 7 (87.5)          | 3 (37.5)       |
| 注射部位内出血               | 2 (16.7)                     | 1 (25.0)         | 1 (12.5)          | 0              |
| 注射部位腫瘍                | 2 (16.7)                     | 0                | 2 (25.0)          | 0              |

#### ■ 治験薬と関連のある有害事象(いずれかのコホートで20%以上)[コホート3]

| コホート3<br>(月齢6カ月未満) | ボックスゾゴ®群                     |                  | 無作為化集団全体          |                |
|--------------------|------------------------------|------------------|-------------------|----------------|
|                    | 全例<br>(センチネル患者を含む)<br>(n=12) | センチネル患者<br>(n=3) | ボックスゾゴ®群<br>(n=9) | プラセボ群<br>(n=8) |
|                    | n(%)                         |                  | n(%)              |                |
| 治験薬と関連のある有害事象発現例数  | 11 (91.7)                    | 2 (66.7)         | 9 (100.0)         | 7 (87.5)       |
| 注射部位反応             | 10 (83.3)                    | 2 (66.7)         | 8 (88.9)          | 5 (62.5)       |
| 注射部位紅斑             | 10 (83.3)                    | 2 (66.7)         | 8 (88.9)          | 6 (75.0)       |
| 注射部位蕁麻疹            | 2 (16.7)                     | 1 (33.3)         | 1 (11.1)          | 0              |
| 注射部位腫瘍             | 1 (8.3)                      | 1 (33.3)         | 0                 | 1 (12.5)       |

## 試験概要

111-206/208試験(国際共同第Ⅱ相試験)



## ■ 111-206試験:国際共同、多施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第Ⅱ相試験

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 目的     | 小児軟骨無形成症(ACH)患者を対象に、ボックスゾゴ®連日皮下投与の安全性及び有効性を評価する                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 対象     | 5歳未満の小児ACH患者75例(日本人8例を含む)                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 試験方法   | 患者を年齢及びボックスゾゴ®用量に応じて、コホート1(月齢24~60ヵ月未満:15 µg/kg)、コホート2(月齢6~24ヵ月未満:30 µg/kg)、またはコホート3(月齢6ヵ月未満:30 µg/kg)に順次登録し、1日1回52週間皮下投与した。いずれのコホートでもセンチネル患者として3~4例に非盲検下でボックスゾゴ®を投与し、安全性および薬物動態を評価した後、残りの患者をコホート内で年齢により層別化してボックスゾゴ®群またはプラセボ群に1:1の割合で無作為に割り付けた。なお、コホート2および3については、患者が2歳になった時点でボックスゾゴ®の用量を15 µg/kgに切り替えた[データカットオフ日:2022年2月14日] |
| 主要評価項目 | 安全性、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                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

## ■ 111-208試験:国際共同、多施設、非盲検、第Ⅱ相、長期継続投与試験(111-206試験の継続試験)

|        |                                                                                  |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------|
| 目的     | 111-206試験を完了した小児ACH患者を対象に、ボックスゾゴ®連日皮下投与の長期安全性、忍容性および有効性を評価する                     |
| 対象     | 111-206試験を完了し、適格と判断された小児ACH患者                                                    |
| 試験方法   | 111-206試験で決定した年齢別用量のボックスゾゴ®1日1回皮下投与を、最終身長(骨端線閉鎖の確認および年間成長速度が1.5cm/年未満)に達するまで継続した |
| 主要評価項目 | 長期安全性、身長/体長Zスコアのベースラインからの変化量                                                     |

・111-206、111-208両試験とも成長ホルモン製剤は併用しないこととされた。

・111-901試験:国際共同、多施設、前向き、非介入観察研究。111-206試験に登録予定の小児ACH患者について連続成長データを収集することを目的に先行して実施され、6ヵ月以上のベースラインとなる成長データが収集された。

## ■ 111-206試験:評価項目・解析計画

|      |                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                               |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 評価項目 | 主要評価項目                                                                                                                                                                                                                                           | 安全性:有害事象、画像評価 など<br>有効性:52週時の身長/体長Zスコア*1のベースラインからの変化量                                                         |
|      | 副次評価項目                                                                                                                                                                                                                                           | ・52週時の年間成長速度*2のベースラインからの変化量<br>・52週時の上体と下体の身体比率のベースラインからの変化量<br>・52週時の身長/体長のベースラインからの変化量<br>・薬物動態<br>・免疫原性 など |
| 解析計画 | <p>・有効性の解析対象集団は無作為化された患者のみを含む集団とした。治験薬を1回以上投与されたすべての患者を安全性の解析対象集団とした。</p> <p>・主要評価項目および副次評価項目は、欠測値を多重補完法により補完した後に、治療、性別、年齢層、ベースラインの年齢、評価項目のベースライン値を説明変数としたANCOVAモデルを用いて52週時のベースラインからの変化量についてボックスゾゴ®群とプラセボ群の差を推定した。すべての解析は記述的であり、仮説検定は行わなかった。</p> |                                                                                                               |

\*1 身長/体長Zスコア:月齢24ヵ月以上の患者では性別および年齢別のアメリカ疾病管理予防センター(CDC)の参照データを用いて立位身長に基づき算出し、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た。Zスコアの結果は、年齢・性別に応じた標準偏差値(SDS)として示した。

\*2 年間成長速度:[(ベースライン後来院時の身長-ベースライン時の身長)÷(ベースライン後来院日-ベースライン評価日)]×365.25



## 患者背景

111-206試験(国際共同第Ⅱ相試験)

|                          |                            | コホート1<br>(月齢24～60ヵ月未満) |                 | コホート2<br>(月齢6～24ヵ月未満) |                | コホート3<br>(月齢6ヵ月未満) |                |
|--------------------------|----------------------------|------------------------|-----------------|-----------------------|----------------|--------------------|----------------|
|                          |                            | ボックスゾゴ®群<br>(n=15)     | プラセボ群<br>(n=16) | ボックスゾゴ®群<br>(n=8)     | プラセボ群<br>(n=8) | ボックスゾゴ®群<br>(n=9)  | プラセボ群<br>(n=8) |
| 年齢(Day 1)(月)*            |                            | 39.62±10.11            | 44.33±11.54     | 17.00±5.79            | 16.87±6.21     | 5.56±0.44          | 5.76±0.59      |
| 性別、<br>n(%)              | 男性                         | 7(47)                  | 7(44)           | 5(63)                 | 5(63)          | 5(56)              | 1(13)          |
|                          | 女性                         | 8(53)                  | 9(56)           | 3(38)                 | 3(38)          | 4(44)              | 7(88)          |
| 人種、<br>n(%)              | 白人                         | 8(53)                  | 13(81)          | 6(75)                 | 6(75)          | 7(78)              | 6(75)          |
|                          | アジア人                       | 6(40)                  | 3(19)           | 2(25)                 | 1(13)          | 2(22)              | 2(25)          |
|                          | 日本人                        | 2(13)                  | 3(19)           | 1(13)                 | 1(13)          | 1(11)              | 0              |
|                          | 混血                         | 1(7)                   | 0               | 0                     | 0              | 0                  | 0              |
|                          | ハワイ先住民／<br>その他<br>太平洋諸島系住民 | 0                      | 0               | 0                     | 1(13)          | 0                  | 0              |
| 調整した立位身長(cm)*            |                            | 79.77±4.87             | 79.38±6.79      | 69.16±5.60            | 66.45±6.68     | 57.65±1.91         | 58.15±2.83     |
| 体重(kg)*                  |                            | 13.42±2.78             | 13.74±3.69      | 9.00±1.31             | 8.38±1.95      | 5.91±0.65          | 6.36±0.72      |
| BMI(kg/m <sup>2</sup> )* |                            | 20.87±2.48             | 21.46±2.34      | 18.80±1.58            | 18.82±1.64     | 17.78±1.74         | 18.80±1.68     |
| 身長Zスコア*                  |                            | -4.27±0.81             | -5.13±1.15      | -3.39±0.84            | -4.21±1.24     | -3.34±1.02         | -2.65±0.79     |
| 年間成長速度(cm/年)*            |                            | 4.74±1.68              | 4.20±1.78       | 11.51±4.66            | 10.55±4.78     | 21.19±2.80         | 19.45±7.55     |
| 上体と下体の身体比率*              |                            | 2.35±0.17              | 2.25±0.19       | 2.65±0.30             | 2.68±0.33      | 2.99±0.47          | 2.87±0.21      |

\* 平均値±標準偏差

【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、CTD 2.7.6.7)

【社内資料】111-206試験総括報告書

Savarirayan R et al. Lancet Child Adolesc Health. 2024; 8(1): 40-50. より抜粋

[COI:本研究はBioMarin Pharmaceutical社の支援のもと実施された。著者にBioMarin Pharmaceutical社から研究助成金、コンサルタント料を受領している者が含まれる]

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：3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<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

