

軟骨無形成症

2023

10

創刊準備号

Knowledge Sharing

Topic

1

Round Table Discussion

軟骨無形成症治療の課題と
これからの展望

Topic

2

Message of Editor

創刊にあたって

編集主幹

長谷川 奉延 先生 慶應義塾大学医学部 教授 小児科学教室

編集委員 (五十音順)

鬼頭 浩史 先生

あいち小児保健医療総合センター 副センター長

道上 敏美 先生

大阪母子医療センター研究所 骨発育疾患研究部門 部長

澤井 英明 先生

兵庫医科大学病院 遺伝子医療部 / 産科婦人科 教授

室月 淳 先生

宮城県立こども病院 産科 部長

軟骨無形成症治療の課題と これからの展望

軟骨無形成症(ACH)は低身長を呈する骨系統疾患のなかでも代表的な疾患であり、ほぼ全身の骨に影響を生じる。従来、ACHは症状の確認、X線検査、鑑別診断と遺伝学的検査により確定診断がなされ、成長ホルモン(GH)治療、骨延長術が用いられてきたが、2022年にはC型ナトリウム利尿ペプチド(CNP)類縁体治療が治療選択肢として加わった。また、全身に合併症が生じるため、多数の診療科と専門家が治療にかかわる点もACHの特徴である。本座談会ではACH診療全般を見渡し、診療上の課題や今後の展望について理解を深めるため、各診療科のエキスパートにディスカッションいただいた。



日時/場所 2023年7月17日(月) /ステーションコンファレンス東京

司会 長谷川 奉延 先生 慶應義塾大学医学部 教授 小児科学教室

出席
(五十音順) 鬼頭 浩史 先生
あいち小児保健医療総合センター 副センター長

澤井 英明 先生
兵庫医科大学病院遺伝子医療部/産科婦人科 教授

道上 敏美 先生
大阪母子医療センター研究所 骨発育疾患研究部門 部長

室月 淳 先生
宮城県立こども病院 産科 部長



長谷川 奉延 先生

長谷川 軟骨無形成症(achondroplasia: ACH)は四肢短縮型低身長を呈する骨系統疾患で、成人身長は男性130cm程度、女性124cm程度です¹⁾。全世界で約250,000人以上がACHに罹患しており、その頻度は出生10,000~30,000に1人と報告されています^{2, 3)}。

希少疾患であるため、産科、新生児科、小児科でもACHの理解は必ずしも十分ではなく、ほかの診療科を含めて疾患知識の周知が求められています。

ACHの治療薬が登場して約1年が経過した今、改めてACH治療のあり方を整理し、各診療科のACH診療の取り組みを共有していくことが重要です。そこで『軟骨無形成症 Knowledge Sharing』創刊準備号として、座談会「軟骨無形成症治療の課題とこれからの展望」を開催する運びとなりました。

本誌の編集委員の先生方をお招きし、ACH治療の現状とその課題、今後の展望についてディスカッションしていきたいと思えます。

ACH治療の現状

1. ACHの病態と疫学

長谷川 はじめに、ACHの臨床的特徴および分子メカニズムについて室月先生、道上先生にご解説いただきます。

室月 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(fibroblast growth factor receptors: FGFR)3遺伝子の機能獲得型変異によって内軟骨性骨化(または軟骨内骨化)が阻害される疾患です⁴⁾。骨格は内軟骨性骨化と膜性骨化の2つのプロセスで形成されますが、本疾患ではこのうち内軟骨性骨化のみが阻害されるため、長管骨の骨幹端の幅が広く不整となる、盃状変形

表1 軟骨無形成症の診断基準

A. 症状

1. 近位肢節により強い四肢短縮型の著しい低身長
(-3SD以下の低身長, 指極/身長<0.96の四肢短縮)
2. 特徴的な顔貌(頭蓋が相対的に大きい, 前額部の突出, 鼻根部の陥凹, 顔面正中部の低形成, 下顎が相対的に突出): 頭囲 >+1SD
3. 三尖手(手指を広げた時に中指と環指の間が広がる指)

B. 検査所見

単純X線検査

1. 四肢(正面) 管状骨は太く短い, 長管骨の骨幹端は幅が広く不整で盃状変形(カップリング), 大腿骨頸部の短縮, 大腿骨近位部の帯状透亮像, 大腿骨遠位骨端は特徴的な逆V字型, 腓骨が脛骨より長い(腓骨長/脛骨長>1.1, 骨化が進行していないため乳幼児期には判定困難)。
2. 脊椎(正面, 側面) 腰椎椎弓根間距離の狭小化(椎弓根間距離L4/L1<1.0)(乳児期には目立たない), 腰椎椎体後方の陥凹。
3. 骨盤(正面) 坐骨切痕の狭小化, 腸骨翼は低形成で方形あるいは円形, 臼蓋は水平, 小骨盤腔はシャンパングラス様。
4. 頭部(正面, 側面) 頭蓋底の短縮, 顔面骨低形成。
5. 手(正面) 三尖手, 管状骨は太く短い。

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

骨系統疾患(軟骨低形成症, 変容性骨異形成症, 偽性軟骨無形成症など。臨床症状, X線所見で鑑別し, 鑑別困難な場合, 遺伝子診断を行う)

D. 遺伝学的検査

線維芽細胞増殖因子受容体3型(FGFR3)遺伝子のG380R変異を認める。

<診断のカテゴリー>

Definite: Aのうち3項目+Bのうち5項目すべてを満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの。または, Probable, PossibleのうちDを満たしたもの。

Probable: Aのうち2項目以上+, Bのうち3項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの。

Possible: Aのうち2項目以上+Bのうち2項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの。

(指定難病276: <http://www.nanbyou.or.jp/entry/4571>)

(文献5より引用)



鬼頭 浩史 先生

(カップリング)などのX線検査上の特徴がみられます。また、頭蓋底の骨形成阻害や頭囲拡大傾向などの特徴的な顔貌がみられます(表1)⁵⁾。

産科医の立場では胎児期のACHが対象となりますが、骨系統疾患はX線診断学が確立しているため、出生前の超音波

(エコー)検査でACHが疑われた場合は出生後にX線所見や遺伝学的検査結果で確定診断がなされていました。しかし、新たな治療法の登場により出生前確定診断の臨床的意義が生まれ、最近では出生前にACHが疑われた段階で胎児CT検査を施行し、確定診断まで進むことが多くなっています。

道上 ACHの遺伝様式は常染色体顕性遺伝ですが、約80%は健常な両親から生まれる新規突然変異であることがわかっています²⁾。ACHにおいては、FGFR3遺伝子のGly380Arg変異によりFGFR3が恒常的に活性化された状態となり、FGFR3の自己リン酸化をもたらし、下流の細胞内シグナル伝達分子であるRaf/MEK/ERKやStat1の活性化を引き起こします⁴⁾。その結果、軟骨細胞の分化、軟骨基質の産生・増殖が抑制され、内軟骨性骨化が障害されるため、四肢短縮型低身長を呈することになります。

長谷川 ACHでは四肢短縮型低身長に加え、重篤になりうる大後頭孔狭窄、アデノイドや扁桃肥大、閉塞性睡眠時無呼吸、脊柱管狭窄症などの多岐にわたる合併症が生じます。このため、合併症に対する治療もまた多岐にわたり、複数の診療科の連携が不可欠といえるでしょう。

2. ACH患者さんに対するこれまでの治療法

長谷川 ACHに対する治療は、外科的治療と内科的治療に分けられます。外科的治療には四肢短縮型低身長に対する四肢延長術があり、内科的治療では従来成長ホルモン(growth hormone:GH)治療が実施されてきました。いずれも合併症に対する対症療法ですが、GH治療によってどの程度の効果が得られるのでしょうか。

道上 日本ではGHが「骨端線閉鎖を伴わない軟骨異栄養

症(軟骨無形成症・軟骨低形成症)における低身長」の適用で承認されています。GH治療の長期的な効果については、2017年に成人身長で男性 0.60 ± 0.52 SD(3.5cm)の増加、女性 0.51 ± 1.29 SD(2.8cm)の増加が報告されています⁶⁾。また、ACH患者を対象とするGH治療はプラセボ対照盲検試験が実施されていない、日本以外の国でACH治療薬として承認されていない、といった課題がありました。

長谷川 それでは鬼頭先生、骨延長術について概要をご解説いただけますか。

鬼頭 ACHに対する骨延長術は日本、韓国、欧州では実施されていますが、北米ではほとんど実施されていません。具体的には延長部位で骨切りし、延長する骨に創外固定器(骨延長器)を装着して骨を延長させる治療法です。たくさん伸ばそうとすると、例えば骨を10cm伸ばすにはほぼ1年間かかるなど⁷⁾治療期間が非常に長く、その間は歩行能力を含めたADLが低下したり、合併症として延長している骨の隣接関節が拘縮したり、ピン周囲の感染が多いことなど、さまざまな課題があります。

長谷川 従来からの骨延長術やGH治療に加え、自己注射可能なボソリチド(遺伝子組換え)製剤(以下、ボソリチド)が「骨端線閉鎖を伴わない軟骨無形成症」を適応として2022年8月に発売されたことで、ACH診療における治療選択肢が増えていきます。この点については、各科の課題を踏まえて後ほどディスカッションしたいと思います。

各診療科が考えるACH治療の課題

1. 小児内分泌科

長谷川 続いて、各診療科のお立場からACH治療の現状と課題についてご解説いただきたいと思います。まずは小児内分泌科での課題について、道上先生にお伺いします。

道上 GH治療を行う小児内分泌科医は、合併症の管理のためにACH患者さんをほかの診療科へ紹介するハブ的な役割を果たしてきました。たとえば大後頭孔狭窄は脳神経外科、四肢延長術は小児整形外科、脊柱管狭窄症は整形外科、アデノイドや扁桃肥大、中耳炎、難聴は耳鼻咽喉科、歯列不正は矯正歯科への紹介が必要になります(図1)⁸⁾。

どのタイミングでそれぞれの診療科に紹介するか、院内連携で対応が難しい場合にどの病院に相談するかなどの課題があります。また、例えば、四肢延長術時のGH治療の継続・中断時期の判断について定まった基準がないことも、スムーズな連携の妨げとなってきました。ボソリチドによりACHの治療選択肢が増えた今こそ、診療科連携のための何らかの基準や指針の作成が望まれます。

長谷川 ACH患者さんとそのご家族を支えるチーム医療の実現が難しかったということですね。

道上 希少疾患であることに加え、根本的な治療法がなかったこともあり、ACHに関心をもつ関連診療科の医師の数が少なく、チーム診療にあたるための連携体制の構築が難しいという問題があります。本誌が発刊されることでACHに関心をもつ医師が増え、多診療科・多職種によるACH診療チームの構築につながるのではないかと期待しています。

2. 小児整形外科

長谷川 次に、小児整形外科の立場からみたACH治療の現状と課題について、鬼頭先生にお伺いします。

鬼頭 ACHの合併症で小児整形外科医がかかわるものとしては四肢短縮型低身長および脊柱後弯、内反膝などがあり、このうち四肢短縮型低身長に対する骨延長術の施行が最も大きな役割です(図1)⁸⁾。一方、脊椎・脊髄病変は成人期に症状が出現することが多いため、成人の整形外科医、脊椎外科医が診療にあたることになりますが、成人への移行期にフォローアップが途切れ、早期であれば手術介入で改善するはずの脊柱管狭窄症が不可逆性になってしまうケースが少なくありません。小児整形外科医の主な課題として、成人整形外科医、成人脊椎外科医との連携が充分でないことがあげられるかと思えます。また、骨延長術ではリハビリテーションも必要となります。多診療科間の連携だけでなく、理学療法士をはじめとするメディカルスタッフも含めた連携が求められます。

長谷川 ハブ的な役割を果たす小児内分泌科医が、成人診療科にどのタイミングで紹介するかが問題になりますね。



澤井 英明 先生

ACHにおける疾患別合併症のタイムライン



図1 ACHにおける疾患特異的合併症の出現時期

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>
(文献8より引用改変)



道上 敏美 先生

道上 当センターの場合、GH治療が終了した後も小児整形外科に年1回通院されていれば、継続して小児内分泌科医を受診いただきます。しかし通学や就職で平日の通院が困難になった方、転居された方は小児整形外科の受診が途切れ、小児内分泌科医によるフォロー

アップも困難となってしまいます。「将来的にどのような合併症が生じるか」についての疾患リテラシーを小児期に高めておけば、何らかの合併症が生じた際でも小児期に通院していた医療機関に再度ご連絡いただき、フォローアップの再開ないし通院可能な医療機関への紹介が可能になるのではないかと思います。

3. 産科, 遺伝科

長谷川 続いて、産科、遺伝科でのACH治療の現状と課題について、室月先生、澤井先生にお伺いします。

室月 ACHの胎児が長管骨短縮を認めるのは妊娠24～25週以降になってからです。そのため週数的には出生前診断の結果による選択的中絶の問題が起きない代わりに、ご両親に病気の告知をした後、分娩に至る前に子どもの病気を受容してもらうために、遺伝カウンセリングには多くの困難が伴いました。

先ほど出生前診断でACHの確定診断まで進むケースが増えているとお話しましたが、ACHの診療経験がないクリニックなどで出産した場合、3ヵ月児検診ないし6ヵ月児検診までACHと診断されない場合もあります。できれば出生時に確定診断まで至るように、産科が対応していくことが望ましいと考えています。

澤井 周産期医療の観点では、室月先生が指摘されたように家族歴がない胎児に長管骨の短縮が認められた場合、候補となる疾患名を提示し、ACHであれば出生後すぐに治療を開始できることをご両親にお伝えします。一方、両親のどちらかがACHの常染色体顕性遺伝であった場合、遺伝カウンセリングで胎児に2分の1の確率で遺伝する可能性などについてご説明していくこととなります。出生後

に臨床症状、X線所見で鑑別し、遺伝学的検査で確定診断という流れになりますが、ACHは遺伝学的検査を行うことで確実に診断可能であるため、遺伝学的検査を行う意義が高い疾患です。

遺伝子医療の観点では、成人で遺伝学的検査を希望して受診されるACH患者さんの場合、ハブとなる診療科が明確でないという課題があります。小児内分泌科のフォローから外れた成人例について、遺伝子医療の観点からもハブ的な診療科を設定する必要性を感じています。

道上 成人ACH患者さんが遺伝学的検査を希望される場合、主な目的は指定難病の申請でしょうか。

澤井 指定難病の申請のほか、臨床症状でACHと確定診断されていた患者さんが妊娠を計画する際に遺伝学的検査を受けるケースも経験しています。さらに、小児期に「ACHと思われる」などの不明確な診断で成人した方が遺伝学的検査を希望される場合もあります。

道上 従来はACHと軟骨低形成症を総称する軟骨異栄養症という疾患名が使用されてきたこと、GH治療が軟骨異栄養症を適応としていたことから、ACHと軟骨低形成症を明確に鑑別せずにきた経緯があります。軟骨低形成症はボソリチドの適応ではないため、今後ACHに対するボソリチド治療の開始にあたっては遺伝学的検査による確定診断の必要性が増すと考えられますね。

長谷川 確かに四肢短縮型低身長が軟骨異栄養症として一括りにされていた時代が長く、中壮年の患者さんで軟骨低形成症、変容性骨異形成症、偽性軟骨無形成症などとACHを鑑別するために遺伝学的検査を行う必要性が今後増していくかもしれませんね。

ACH治療の今後

1. ACHに対する治療薬の登場

長谷川 では次に、ACHの治療薬であるボソリチドが登場したことでACH治療が今後どのように変わっていくのかを考えていきたいと思います。はじめに、ボソリチドの分子メカニズムとACH治療における役割について、道上先生にご解説をお願いします。

道上 ボソリチドはC型ナトリウム利尿ペプチド(C-type natriuretic peptide : CNP)の類縁体で、内因性CNPより *in vivo*半減期を延長するよう設計された薬剤です。ボソリチドはナトリウム利尿ペプチド受容体(natriuretic peptide receptor : NPR)-Bに結合し、FGFR3変異により異常に活性化されたFGFR3シグナル伝達を下方制御することで内軟骨性骨化の促進作用を示します(図2)^{9,10}。ボソリチドはこれまでの治療法とは異なり、ACHの病態生理に直接作用して内軟骨性骨化を促進する初のACH治療薬となります。

長谷川 GH治療や骨延長術は低身長に対する対症療法ですが、ボソリチドは病態生理そのものへの効果が期待できる治療法ですね。

道上 ボソリチド投与には年齢制限がなく、新生児期から使用することも可能です。理論的には内軟骨性骨化の障害によって生じるさまざまな合併症に対しても効果があると考えられますが、今後、成人身長に対する効果や合併症に

ついて市販後調査などからデータを蓄積し、適切な治療法を確立していく必要があります。

2. ボソリチドの登場による各診療科の変化

長谷川 ボソリチドの分子メカニズムを踏まえて、それぞれの診療科でどのような臨床的变化が期待できるかをお伺いしたいと思います。室月先生、産科のお立場からはいかがでしょう。

室月 分娩前に胎児のACHが判明したとしても、「生まれてすぐに始められる薬があります」とポジティブなメッセージをご両親にお伝えでき、希望をもって分娩に臨めることは非常に大きな意義があります。一方で、われわれ産科医や遺伝カウンセラーは出生後に小児科へバトンタッチする立場ですが、妊娠中のご両親から具体的な注射方法や



室月 淳先生

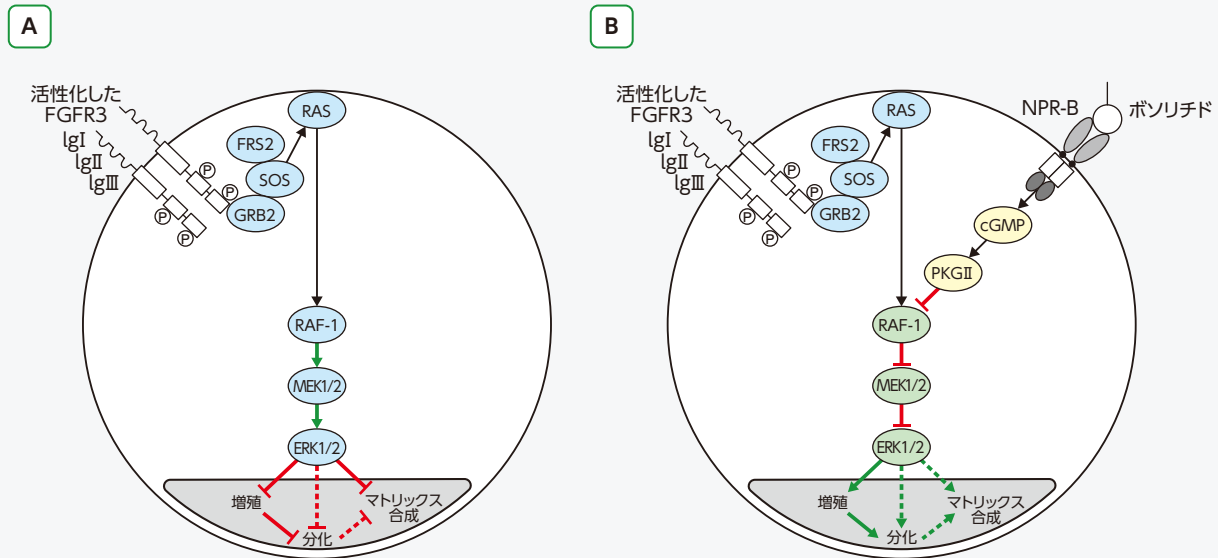


図2 ACHの分子メカニズムとボソリチドの作用機序

cGMP : 環状グアノシンリン酸, CNP : C型ナトリウム利尿ペプチド, FGFR3 : 線維芽細胞増殖因子受容体3, GRB2 : 増殖因子受容体結合蛋白質2, PKG : プロテインキナーゼG。

A : 活性化FGFR3は軟骨細胞の増殖および分化を抑制し、細胞外基質合成を阻害する。

B : ボソリチドは、39個のアミノ酸からなるCNPアナログ製剤であり、成長板におけるFGFR3の下流シグナル伝達をRAF-1で阻害して軟骨細胞の増殖および分化を促進する。

Reprinted from Am J Hum Genet, 91 /6, Lorget F, et al, Evaluation of the therapeutic potential of a CNP analog in a Fgfr3 mouse model recapitulating achondroplasia, 1108-14, Copyright (2012), with permission from Elsevier. (文献9,10より引用)

頻度、注意点、治療効果や副作用などを質問されるほか、自己注射への不安を相談されるため、ボソリチドについて十分な知識を身に付けておく必要があります。

また、出生前の確定診断が重要となってくることから、被曝の問題は留意すべきものの、胎児CTの意義はより高まっていくと感じています。また、今は母体血cell-free DNAを用いた検査により、常染色体顕性や*de novo*変異の遺伝性疾患が診断可能となっています。ただし22週以前に判明した場合は中期中絶の問題が生じるため、スクリーニングに関しては賛否両論あります。

長谷川 出生後の臨床症状、X線所見だけでなく、胎児エコーや胎児CT検査、遺伝学的検査などの進歩により確定診断が比較的容易になった今、胎児期から新生児科医、小児内分泌内科医などと情報を共有し、事前に診療連携を構築していくことが重要かと思います。

遺伝カウンセリングのお話が出ましたが、澤井先生は遺伝科のお立場からどうお考えでしょうか。

澤井 遺伝学的検査による確定診断は出生後になりますが、疾患を絞れば胎児期から遺伝カウンセリングを開始できます。室月先生が指摘されたように、出生前に「新生児期からボソリチドを投与できますよ」とあらかじめ情報提供することでご家族にも十分に備える時間ができるため、非常に意義があると感じています。今後は出生前にACHを疑い、周産期に診断確定して適切な治療につなげることで低身長以外のアウトカムにどのような変化があるかを検討し、エビデンスを蓄積していくことも重要かと思います。

長谷川 鬼頭先生、小児整形外科のお立場ではいかがでしょうか。

鬼頭 骨延長術に関しては、ACHの病態生理に直接作用する治療薬が登場したことで必要とする延長量を少なくできる可能性があります。あるいは骨延長術を大腿骨と下腿骨の両方ではなく、いずれか一方の施行で済ませることができるかもしれません。新たな治療薬により骨延長の治療期間を短縮できれば合併症頻度を減らせるのではないかと期待しています。

また、ACHでは脊柱管の容積が解剖学的に狭く、脊椎の軟骨結合が早期に閉鎖するという特徴があります。ボソリチドの早期投与が脊柱管の容積や脊椎の軟骨結合の閉鎖にどのような変化をもたらすか、小児整形外科医と

して非常に注目しています。

長谷川 道上先生、小児内分泌科のお立場ではいかがでしょうか。

道上 これまでのGHによる治療効果が限定的・短期的であることは、医療者はもちろん、ACH患者さんとそのご家族もよくわかっておられたと思います。ボソリチドにより骨延長術の負担が軽減されるかどうかは今後検討を要しますが、術後に起こりえるさまざまな合併症を考えると、患者さんご家族にとっては福音になると感じています。

長谷川 ありがとうございます。本日はACH診療にかかわる各診療科の先生方にお集まりいただき、診断や治療についてディスカッションしてまいりました。診断については胎児エコー検査や保険適用となった遺伝学的検査があり、ACHが疑われれば速やかに確定診断できる体制が整っているため、全国的に周産期での確定診断を進めていかなくはなりません。これに伴い、遺伝カウンセリングの視点が求められることとなります。

また、ACHは新生児期、小児期、成人期に至るまで全身に多彩な合併症を生じるため、各診療科による横断的なチーム医療が必要です。しかし、現状では十分な連携がとれているとはいえず、小児科・成人診療科のトランジションとフォローアップの継続が今後の重要な課題としてあげられます。そしてACH治療に関しては、これまでの低身長に対する対症療法に加えて、ACHの病態生理に直接作用するボソリチドが使用可能となり、治療選択肢が広がりました。これまでの課題や問題点を解消するために、改めてACH診療について考える絶好の機会ではないかと思います。

今後、関連するほかの診療科のエキスパートの先生にもご参加いただき、本誌上で各年齢別の合併症や管理、治療についてディスカッションを深め、全国のACH診療に携わる医療関係者に還元することがわれわれの重要な役割と考えています。皆様に改めてご協力をお願いして、本座談会を終わりたいと思います。本日はありがとうございました。

References

- 1) 立花克彦, 他. 小児科診療. 1997 ; 60 : 1363-9.
- 2) Unger S, et al. Curr Osteoporos Rep. 2017 ; 15 : 53-60.
- 3) Waller DK, et al. Am J Med Genet A. 2008 ; 146A : 2385-9.
- 4) Ornitz DM, et al. Genes Dev. 2015 ; 29 : 1463-86.
- 5) 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 軟骨無形成症診療ガイドライン作成委員会. 軟骨無形成症診療ガイドライン. 2019. http://jspe.umin.jp/medical/files/guide2_20190111.pdf(閲覧 : 2023-07-25)
- 6) Harada D, et al. Eur J Pediatr. 2017 ; 176 : 873-9.
- 7) Kim SJ, et al. Acta Orthop. 2014 ; 85 : 181-6.
- 8) Unger S, et al. Curr Osteoporos Rep. 2017 ; 15 : 53-60.
- 9) 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. 2022年8月作成(第2版). https://www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/641173_3999465D1028_1_1F.pdf(閲覧:2023-07-25)
- 10) Lorget F, et al. Am J Hum Genet. 2012 ; 91 : 1108-14.

軟骨無形成症 Knowledge Sharing

創刊にあたって

Message of Editor

編集主幹

長谷川 奉延 先生 慶應義塾大学医学部 教授 小児科学教室

この度、定期冊子「軟骨無形成症Knowledge Sharing」を刊行させていただくことになりました。軟骨無形成症(Achondroplasia:ACH)は四肢の短縮を伴う低身長をきたす代表的な骨系統疾患です。2022年にACHに対する新しい治療選択肢が加わりました。すなわちC型ナトリウム利尿ペプチド類縁体治療です。一方で、医療関係者において、希少疾患であるがゆえに、ACHの病態や合併症の理解は十分とはいえないかもしれません。

「軟骨無形成症Knowledge Sharing」はACHの診療に重要な以下の2点を目的としています。第1に“円滑な診療間連携”をお手伝いします。言うまでもないことですが、ACHの診療には複数の診療科、複数の職種の連携が不可欠です。診療科としては小児科、新生児科、産婦人科、整形外科、脳神経外科、耳鼻咽喉科、歯科、リハビリテーション科、臨床遺伝科などが、また職種としては医師、看護師、理学療法士、遺伝カウンセラーなどがかわります。本冊子は各診療科に関連した合併症や医療的ケア、および各診療担当者の専門性の高い医療の実際をお互いが理解するツールとなることを目指します。第2に、“新しい情報”をお届けします。現在においても、ACHの診療において必ずしもエビデンスレベルの高いデータが多いわけではありません。しかし、新しい治療選択肢の登場と相まって、ACHの診療・ケアに関する情報は飛躍的に増えています。本冊子を通じて国内外の新しい情報をご理解いただいたうえで、それぞれの地域に最適化した医療をお考えいただきたいと思います。同時に、現時点の課題や今後の方向性が浮き彫りになることも期待しています。

本冊子がACHの診療にかかわる皆様の少しでもお役に立てば望外の喜びです。

編集委員

鬼頭 浩史 先生 あいち小児保健医療総合センター 副センター長

整形外科医として「軟骨無形成症Knowledge Sharing」の編集にかかわらせていただいております。本症に対して、整形外科医は小児期の骨延長術、O脚や脊柱後弯変形に対する治療、成人期の脊柱管狭窄症や脊髄症に対する治療など、医学的に重要な役割があります。一方で、小児期から成人期まで長期的なサポートができる立場にもあります。本症は、成長軟骨の機能不全による骨の長軸方向への成長障害が病態の本質ではありますが、四肢短縮型低身長などの運動器障害だけでなく、さまざまな疾患特異的な合併症(大後頭孔狭窄、閉塞性呼吸障害、中耳炎など)が生涯にわたって生じうる疾患でもあります。本冊子では、関連する各診療科のエキスパートが胎児期から成人期までの合併症、およびそれらに対する管理、治療などを系統的に解説し、疾患の全体像が理解しやすい構成になっています。また、このような全身性の疾患に対して重要となる多診療科間連携についても取り上げられています。

本症に起因する運動器の諸問題に向き合う際に、他科医師と連携し、疾患の全体像を理解したうえで対応することはきわめて重要だと思えます。本冊子を通して軟骨無形成症に関する知識を整理し、疾患理解をさらに深めていただき、先生方の今後の診療に役立つことができれば幸甚です。

編集委員

澤井 英明 先生 兵庫医科大学病院 遺伝子医療部／産科婦人科 教授

この度、「軟骨無形成症Knowledge Sharing」が創刊されました。骨系統疾患は疾患数が多く、一方で個別の疾患の患者さんの人数は少ない希少疾患です。そのなかでは軟骨無形成症は患者さんが比較的多く、しかも保険適用された治療薬(ボソリチド)があるという、診断と治療の両面から重要な疾患です。

遺伝医療の視点からは、原因がFGFR3遺伝子の病的バリエーションで、そのほぼ全例が同一のアミノ酸の置換でありながら、患者さんの多くは、突然変異として健常な両親から発症するという、遺伝カウンセリングがとても重要な疾患です。そして周産期医療の視点からは、妊娠後半には確定までは至らなくても、かなり診断が絞り込める疾患です。それにより出生後早期の診断がなされ、治療を開始できるということになります。ボソリチドの投与は海外では概ね3歳以上となっていますが、日本では年齢の制限がありません。出生後早期からの投与が低身長だけではなく、ほかの合併症に効果が期待できる一方で、その安全性については常に留意する必要があります。本冊子が効果と安全性というその両面の情報提供を行うことで、軟骨無形成症の患者さんのQOLの向上に貢献できるものと思います。

編集委員

道上 敏美 先生 大阪母子医療センター研究所 骨発育疾患研究部門 部長

私はこれまで、小児科医の立場で軟骨無形成症患者さんの診療にかかわってきました。1997年に成長ホルモン投与が保険適用となって以降、本疾患は、小児科医が治療や管理にかかわることができる代表的な骨系統疾患となりました。本疾患では、著明な四肢短縮型低身長に加えて、大後頭孔狭窄、脳室拡大、水頭症、脊椎後弯、下肢変形、脊柱管狭窄、睡眠時無呼吸、中耳炎、歯列不正などの多彩な合併症を示し、脳神経外科、整形外科、耳鼻咽喉科、歯科、リハビリテーション科、遺伝診療科など多くの診療科・職種との連携を必要とします。患者さんをこれらの診療科・職種につなぐハブとしての機能も小児科医の重要な役割だと考えています。

近年、本疾患に対する新規治療薬の開発が進み、2022年8月からはC型ナトリウム利尿ペプチド(CNP)類縁体であるボソリチドが使用可能となりました。乳児期からも投与可能なボソリチドの導入に伴い、軟骨無形成症に対する治療・管理はパラダイムシフトを迎えています。このようなタイミングで「軟骨無形成症Knowledge Sharing」が創刊されることを大変嬉しく思います。本疾患にかかわる多くの皆様にご活用いただける内容を提供し、多診療科・多職種連携チームによる軟骨無形成症管理の推進に寄与することを目指します。

編集委員

室月 淳 先生 宮城県立こども病院 産科 部長

この度、「軟骨無形成症Knowledge Sharing」が創刊の運びとなりました。軟骨無形成症は低身長を示す骨系統疾患のなかでもっとも頻度が高く、産婦人科医にとっても出生前後にしばしば遭遇する疾患でもあります。近年、治療薬であるボソリチドが開発され、軟骨無形成症の治療は大きく変わりつつあります。軟骨無形成症の胎児は、 $-4 \sim -5SD$ の四肢長管骨短縮と $+1SD$ 程度の頭圍拡大といった特徴的な所見を認め、それが出生前診断のきっかけになります。逆に出生身長はそれほど小さくないため、出生時に特徴的顔貌といった所見に気がつかなければ、そのまま見逃されてしまうこともめずらしくありません。

ボソリチドは出生直後から投与が可能ですので、早期からの投与開始が大後頭孔狭窄や頭蓋底の低形成による症状、そして長管骨の長期的な成長にどのような影響を与えるか、今後の実臨床のデータに注目したいと思います。だから軟骨無形成症の児の管理にあたっては産婦人科医の役割も重要となります。より早期からボソリチドの投与が可能となるように、軟骨無形成症の児の超音波や胎児CT所見をあきらかにすることにより確実に出生前診断できるようにし、その知見が産婦人科医の間で共有されることを願っております。

軟骨無形成症治療薬

ボックスゾゴ®皮下注用0.4mg

ボックスゾゴ®皮下注用0.56mg

ボックスゾゴ®皮下注用1.2mg

Voxzogo® for Subcutaneous Injection

ボソリチド(遺伝子組換え)製剤

処方箋医薬品^{注1)} 注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

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

注1) 1バイアルからそれぞれ0.24 mg、0.4 mg又は0.8 mgが採取できるよう、充填されている。

注2) 本剤は大腸菌を用いて製造される。

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

3.2 製剤の性状

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

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	0.10	
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
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(27%)	悪心
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、軟骨無形成症患者のうち37.8% (59/156例)に抗ボソリチド抗体の産生が認められ、1.9% (3/156例)に中和抗体の産生が認められた。

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

25.1 本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第97号(平成20年3月19日付)に基づき、2023年8月末日までは、1回14日分を限度として投薬すること。

25.2 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



WE WORK FOR HOPE

*To bring more smiles to patients and families
One more patients, One day earlier*
一日も早く、一人でも多く

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 TEL : 0120-555-386 medinfoasia@bmrn.com

医療関係者向けサイト メディカルプラス

希少疾患(骨系統疾患や代謝性疾患など)に関する最新情報をお届けします



B•**O**MARIN®

BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社

〒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 16階

APAC-VOX-00238
September 2023