

開催日時 2022年10月9日(日) 10:30-12:00

軟骨無形成症座談会

ステーションコンファレンス東京 601号室



軟骨無形成症の 合併症管理について

Moderator



長谷川 奉延 先生
慶應義塾大学医学部 小児科学

Discussant



鬼頭 浩史 先生
あいち小児保健医療総合センター
整形外科



藤原 幾磨 先生
仙台市立病院 小児科



安藤 亮 先生
千葉県こども病院 脳神経外科



Dr. Ravi Savarirayan
Murdoch Children's
Research Institute

軟骨無形成症 (ACH: Achondroplasia) は代表的な骨系統疾患の1つであり、軟骨細胞増殖に抑制的に働く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引き起こされ、四肢短縮や低身長症を呈する。これまでわが国ではACHに対してヒト成長ホルモン (GH) 製剤が承認されており、growth promoting effectを期待してGH治療が行われてきたが、ACHに対するプラセボ対照盲検試験が行われていないことから、欧米ではACHの治療薬としてGHは承認されていない^{1,2)}。

そのような状況の中、FGFR3シグナル伝達を阻害する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 (ボックスゾゴ®) が登場し、ACHに対する新たな治療選択肢となっている。そこで、ACHの診療に携わっておられる先生方にお集まりいただき、ACHで問題となる合併症を改めて見直し、今後の課題も含めた合併症管理について議論いただいた。

軟骨無形成症の合併症の概要

長谷川：軟骨無形成症（ACH）の症状として低身長が知られますが、それ以外にも多種多様な症状や合併症があります。ACHの合併症やその管理の重要性についてSavarirayan先生からお話しいただけますか。

Savarirayan：ACHについて解決すべき問題は低身長だけではなく、ほとんどのACH患者で内科的あるいはそれ以外の問題が生涯にわたって発生します。最も深刻な合併症は大後頭孔狭窄によって引き起こされますが、大後頭孔狭窄はすべてのACH患児に認められます。ACH患者の5歳までの突然死の発生率は非ACH患者の50倍³⁾であり、すべての年齢層においてSMR（standardized mortality ratio：標準化死亡比）が高い傾向が報告⁴⁾されています。これは大後頭孔狭窄による脊髄圧迫が大きな原因と考えられています。また、大後頭孔は5歳までに成長が完了するので、この問題に対して内科的なアプローチが可能な期間は短いといえます。一方、大後頭孔の減圧手術の介入基準については、神経病理学的所見や重大な狭窄、睡眠時無呼吸がある場合に適応となるものの、部分的な合意にとどまっております⁵⁾、現在も各国で議論が続いています。

ACHの乳幼児に多く見られる睡眠時の呼吸障害も大きな問題です。これは顔面正中部の低形成や上気道閉塞、また大後頭孔狭窄による頸髄延髄移行部の圧迫が要因とされています。さらにACH患者が成長するに従い、さまざまな整形外科的な問題が発生しますが、重要な合併症に脊柱管狭窄症があります。ノルウェーの成人ACH患者50例を対象とした研究では、70%が症候性の脊柱管狭窄症であったと報告⁶⁾されています。それ以外にも、内反膝や椎体の後弯及び前弯、疲労や倦怠感、肥満や中耳炎など多くの医学的問題が存在します。さらにACH患者の低身長は、公共交通機関の利用や車の運転など、社会環境においても不利な状況に直面します。また、ACH患者の80%は家族歴がなく、新規突然変異により発生⁷⁾するので、患者家族に対する心理カウンセリングも必要となります。



このようにACH患者は一生を通じて、さまざまな医学的・社会的な問題に直面します。ACH治療薬の開発目的には、身長を伸ばすだけではなく、合併症軽減による身体機能性の改善も含まれます。また、医学的な問題が減ることで、大後頭孔減圧手術や脊椎除圧術の頻度や手術難易度の軽減も期待できると考えています。日本では軟骨無形成症診療ガイドラインが公開されており、近年、ACH国際コンセンサスステートメントも発表されています。これらを活用し、ACHの合併症管理やモニタリング法が標準化されることを望んでいます。

最も深刻な合併症である大後頭孔狭窄

1. 大後頭孔狭窄の評価方法と注意点

長谷川：ACH患者さんは単に低身長であるだけではなく、さまざまな医学的・社会的問題を抱えていることをお話しいただきました。その中から初めに最も深刻な合併症とされる大後頭孔狭窄について、藤原先生にお話しいただきます。

藤原：当院では、大後頭孔の状態を確認するための頭部MRIを、生後1カ月までに実施するようにしています。重篤な狭窄が認められない場合は、頭囲を測定しつつ、1歳までは2～3カ月に1度の頻度でMRIを行い、明らかな狭窄が認められた場合は脳神経外科に手術の必要性について相談します。すでに上肢の運動障害があらわれている場合は、脳神経外科に早急に減圧手術を依頼します。1歳以降では頭

囲を測定しつつ、半年に1回の頻度で頭部MRIを継続しています。

また、これまで当院では乳幼児突然死の危険性が高まった症例を2例経験しています。1例目は生後4カ月の症例で、MRI検査を目的とした入院中に病室で呼吸停止が確認されましたが、蘇生に成功しました。2例目は患者家族が車で当院の近隣を通りかかった際に、車内で無呼吸発作を起こしたケースです。ご家族が蘇生に成功し、当院に搬送されましたが、その後MRI撮影を経て、脳神経外科に減圧手術を依頼しました。

鬼頭：患者がチャイルドシートで移動中に、恐らく頸椎が前屈したことで脊髄が圧迫されたと考えられる死亡事故を私も1例経験しています。乳児早期は頸髄延髄接合部の脊髄圧迫を軽減するため、チャイルドシート利用時は前屈しないよう見守ることを家族にも伝えていきます。

Savarirayan：私はACH患者の両親に対して、チャイルドシートの設置状況を確認するようにしています。実際にチャイルドシートの設置が適切ではないケースが非常に多く、ACH患者の突然死の原因となります。そして、長距離を運転する際はこまめに休憩を取り、患者の状態の確認が必要であるとアドバイスしています。

頭部MRIに関しては、画像上で脊髄の圧迫やT2シグナルの変化が見られる患者は脳神経外科に紹介し、すぐに減圧手術を行うべきと考えます。一方、MRIにすぐにアクセスできる環境にない場合は診療

ガイドラインを参考に、臨床評価における手術介入の判断が推奨されます。

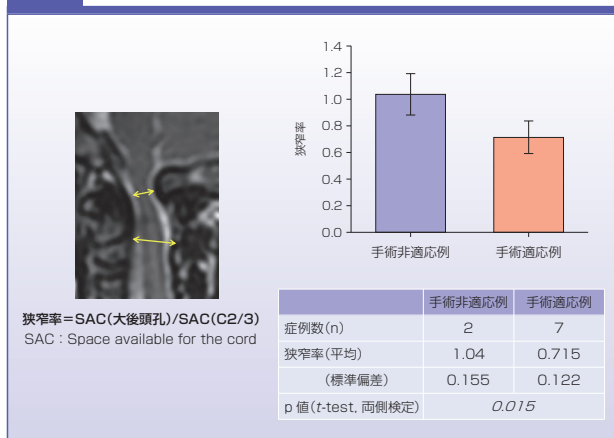
2. 大後頭孔狭窄の減圧手術

長谷川：続いて脳神経外科の立場から、大後頭孔狭窄の病態や減圧手術について安藤先生にお話しいただきたいと思います。

安藤：当院の脳神経外科には、2012年から2016年の間に9例のACH患者が紹介されています。9例中7例が手術適応となり、施術月齢の平均値は20.2カ月でした。神経学的所見の有無にかかわらず、MRI画像上での脊髄の変形もしくは信号変化が認められる場合に減圧手術の適応としました。MRIでの評価は、大後頭孔自体が小さいために、従来の2D MRIはthin sliceの条件で撮影されないと脊髄圧迫の正確な評価が難しいため、3D MRI撮影による細かいスライス画像と組み合わせて、評価することが重要と考えています。

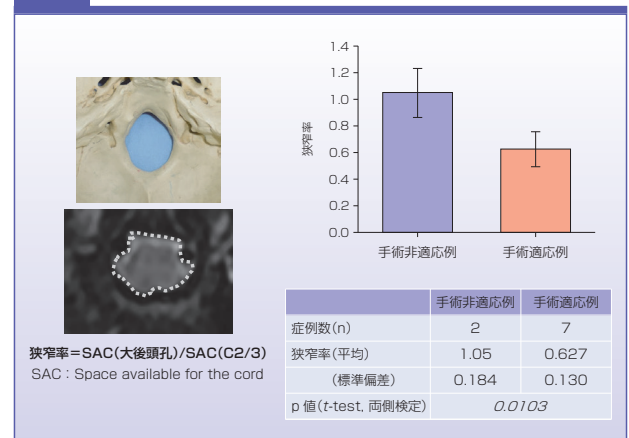
手術適応患者の矢状断面のSAC (Space Available for the cord) における、狭窄率、すなわち大後頭孔部位 (FM) とC2及びC3頸椎部位の比 [SAC (FM) / SAC (C2,C3)] を求めたところ、0.715と手術非適応患者の1.04と比べ有意に狭くなっていました (図1)。また、横断面におけるFMとC2及びC3頸椎部位の面積の比 (FM/C2,C3) は、手術適応患者で0.627であり、非適応患者の1.05と比較して有意に狭く (図2)、これらが手術適応の指標と

図1 ACH患者の大後頭孔狭窄の狭窄率(矢状断面)



安藤 亮 先生 ご提供

図2 ACH患者の大後頭孔狭窄の狭窄率(横断面)



安藤 亮 先生 ご提供

して有用と考えられました⁸⁾。

大後頭孔後縁の発育不全は、posterior intra-occipital synchondrosis（後後頭内軟骨結合）の早期癒合を背景とします。通常、7歳前後で生じるこの部位の癒合が、ACHでは1歳頃に生じ、早期癒合による骨化の程度が強いほど、大後頭孔の後方への発育、拡張が不十分となり、脊髄方向に突出した形態となって脊髄圧迫を引き起こすと考えられます。

Savarirayan：世界的な大後頭孔狭窄の評価基準は現時点で存在せず、脳神経外科が個々人でリスクを評価している現状があります。近年、英国のグループが提唱したAFMS（Achondroplasia Foramen Magnum Score）や、安藤先生にご提示いただいた評価方法などを議論し、標準化されたリスク判断基準を作成する必要があると考えます。

安藤：ACHで減圧手術が必要となる患者は多くはありません。また、小児のACHでは大後頭孔周辺の形態が小さく、神経や血管の走行も非ACH患者

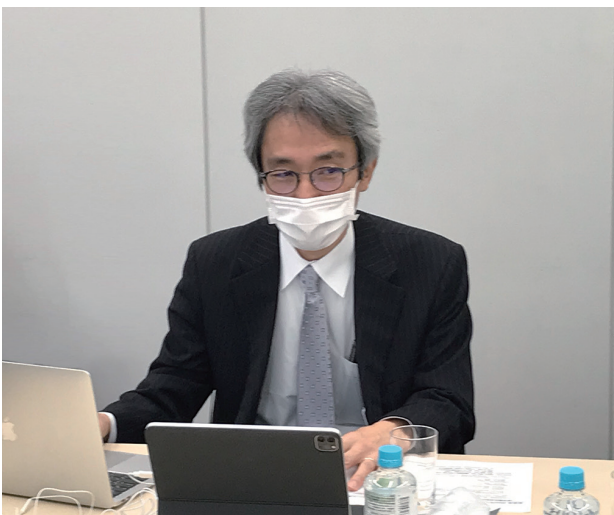
とは異なるため、手術合併症のリスクを避ける安全性の観点からも、経験ある専門医に紹介する方が望ましいと考えています。

睡眠状態の確認が重要な睡眠時無呼吸症

長谷川：それでは続いて、ACHの合併症として睡眠時無呼吸症について話を進めたいと思います。

藤原：ACHの睡眠時無呼吸にはさまざまな要因がありますが、上気道閉塞が大きく影響していると考えています。当院では受診のたびに、患者両親に患者の睡眠時の状態を確認し、いびきや無呼吸の徴候がある場合は、睡眠時無呼吸のモニタリングを行っています。必要であれば耳鼻咽喉科に紹介を行い、手術の必要性などを判断してもらいます。成長ホルモン（GH）治療後に、アデノイド肥大による無呼吸症状が悪化したケースを経験している^{9,10)}、ボソリチドの睡眠時無呼吸への影響についても興味があります。

長谷川：MRI検査を目的とした入院1日目に睡眠時無呼吸症のモニタリングを行い、2日目にMRI撮影を行うといった効率的な検査方法もありますが、入院の緊張感から正しい睡眠時データが取得できないとの報告もあります。患者の負担を最小限に、正確なデータを取得するプロトコルが求められると思います。また、GH製剤がリンパ組織の増殖を促進するとされているので、GH治療前にポリソムノグラフィーを行い、閉塞性睡眠時無呼吸症の状態を確認する必要があると考えます。



高い割合で発症する脊柱管狭窄症

長谷川：Savarirayan先生が最初に述べられたように、ACHの整形外科的な問題は多岐にわたります。その中でも脊柱管狭窄症について鬼頭先生にお話しいただきます。

鬼頭：ACH患者において脊柱管狭窄症は10歳までに10%、60歳までに80%の割合で発症するとされており¹¹⁾、この中で手術適応となる患者は10~20%程度です。ACHにおける脊柱管狭窄症は加齢と共に悪化しますが、10代から下肢の痺れや痛みの所見が認められるケースや、脚延長術の最中にクローヌスが出る症例も存在します。脊柱管狭窄症の原因は大きく2点存在し、1つは胎生期からの形態形成異常による脊柱の狭小化が挙げられます。もう1つは脊椎の胸腰椎移行部の後弯変形や、腰椎前傾による仙骨の水平化など、脊柱アライメント異常です。

われわれが成人ACH患者を対象に行ったQOLの調査では、脊柱管狭窄症などに対する手術歴のある例で身体機能の低下が著しく、加齢とともにその低下が大きくなる傾向が認められました。手術を行う患者では、そもそも脊柱管狭窄症の症状が強い、または脊髄変性による神経症状がすでに不可逆化していて、手術後も劇的な改善が認められないなどの理由が考えられます。脊柱管の軟骨結合は、大後頭孔に比べると閉鎖時期が遅いと思われるので、低年齢からACHの治療を進めることで、成人期のQOLを左右する脊柱管狭窄症の発症にどの程度影響するの

か注目したいと思います。

Savarirayan：脊髄の不可逆性変化が進行する前の手術介入が望ましいです。そのためのモニタリングとして、問診で歩行距離や歩行の際の休憩頻度などの聞き取りが重要です。しかし、脊椎椎弓切除術を複数回行った結果、脊椎の不安定化が生じるケースもあり、今度は脊椎固定術を行う必要が出てきます。そして、その脊椎固定術が脊椎の柔軟性を低下させることでQOL低下にもつながるため非常に難しい問題です。脊柱管狭窄症はACH患者にとって最も重大な合併症ですが、手術の必要性はMRI画像とともに身体機能障害や神経学的所見の有無など多方面から判断する必要があります。

藤原：脊椎のアライメント維持の観点から、乳児期のACH患者は自分で起き上がれるようになるまで、無理に座らせないよう両親に指導することも必要だと思います。



クロージング

長谷川： 本日の先生方のお話を伺い、ACHは四肢短縮性低身長を呈するだけではなく、大後頭孔狭窄、睡眠時無呼吸症候群及び脊柱管狭窄症などの多くの合併症を有する疾患であることを今一度念頭に置く必要性を強く感じました。また、ボソリチドが登場したことにより、前述の合併症の管理をどのように検討するかが今後の課題になると思います。最後に、本日の議題にはなりませんでしたが、今後継続して検討が必要なACHに関する重要な課題を挙げ、本日の座談会を終了させていただきます。本日はありがとうございました。

ACHに関する重要な課題

1. 最適な診療科間連携の構築

脳神経外科や小児専門の整形外科医の存在しない施設での診療科間連携をどのように行うのか。

2. スムーズな移行期医療の構築

患者の成長と共に、自身の疾患について正しく理解してもらうシステムを構築する。小児期は、小児科医が診療科間連携のハブとなるケースが多いが、患者が成人となったときにどの診療科がハブとなるか。

3. 遺伝カウンセリングの必要性

ACHは顕性遺伝病のため、ご家族及び患者の結婚や出産といったライフイベントを含めた遺伝カウンセリングが重要となる。



References

- 1) Miccoli M, et al.: *Horm Res Paediatr.* 2016;86(1):27-34.
- 2) Harada D, et al.: *Eur J Pediatr.* 2017;176(7):873-879.
- 3) Wynn J, et al.: *Am J Med Genet A.* 2007;143A(21):2502-2511.
- 4) Hashmi SS, et al.: *Am J Med Genet A.* 2018;176(11):2359-2364.
- 5) White KK, et al.: *Am J Med Genet A.* 2016;170A(1):42-51.
- 6) Strom V. The Norwegian Adult Achondroplasia Study. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/2018).2018
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03780153>(2023年7月参照)
- 7) Unger S, et al.: *Curr Osteoporos Rep.* 2017;15(2):53-60.
- 8) Ryo A, et al.: *Spinal Surgery.* 2017;31(3):262-269.
- 9) 山口 宗太ほか. *口腔科* 2021;34(1):53-60.
- 10) 菅原 大輔ほか. *日本内分泌学会雑誌* 2015; 91 Suppl. Update: 27-29.
- 11) Horton WA, et al.: *Lancet.* 2007;370(9582):162-172.

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

ボンリチド(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)	ボンリチド(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、ボンリチド(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。

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