

開催日時 2022年10月10日(月・祝) 11:30-13:00

軟骨無形成症座談会

ホテルグランヴィア大阪20F 桐A



軟骨無形成症治療戦略: 専門的多職種チーム (MDT:Multi-Disciplinary Team) について

Moderator



大藪 恵一 先生
大阪大学大学院医学系研究科
小児科学

Discussant



安井 夏生 先生
徳島市民病院



道上 敏美 先生
大阪母子医療センター
骨発育疾患研究部門



香川 尚己 先生
大阪大学医学部 脳神経外科



Dr. Ravi Savarirayan
Murdoch Children's
Research Institute

※先生方のご所属は、座談会開催当日時点での表記となっております

軟骨無形成症 (ACH:Achondroplasia)は、四肢短縮や低身長症を呈する代表的な骨系統疾患であり、およそ10,000~30,000例に1人の割合で発生するとされる¹⁾。ACHでは著明な四肢短縮により日常生活で制約を受けるほか、大後頭孔狭窄や脊柱管狭窄症など生涯にわたる複数の合併症が問題となり¹⁾、幅広い職種の専門家が連携して診療にあたることが求められる。

近年、ACHの原因遺伝子である線維芽細胞増殖因子受容体3 (FGFR3)の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)の類縁体、ボソリチド(ボックスゾゴ[®])が本邦でも使用可能となり、注目を集めている。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、専門的多職種チームによるACH診療の現状と課題について議論いただいた。

豪州における軟骨無形成症を含む骨系統疾患 に対する専門的多職種チームによる医療

大藪：軟骨無形成症（ACH）は多種多様な合併症を伴うことから、幅広い職種の専門家が集まって合併症の管理や診療にかかわることが求められます。初めに、Savarirayan先生から豪州における先生のご施設の事例を紹介いただきます。

Savarirayan：私が骨系統疾患を学んだ米国の施設では、整形外科医や脳神経外科医、遺伝カウンセラーなどによる専門的多職種チーム（MDT：Multi-Disciplinary Team）があり、1999年に豪州に帰国後も、同様に骨系統疾患をMDTで診療する体制を構築したいと考えました。経済的な問題もあり時間がかかりましたが、Murdoch Children's Research Instituteの支援を得て、私が小児科医として、そして整形外科医、遺伝専門医、作業療法士、栄養士、ソーシャルワーカー、必要に応じて内分泌科医、神経外科医、理学療法士にも参加してもらい、小児の骨系統疾患を多職種で診療する専門外来（クリニック）を開設するに至りました。当外来では多職種が参加するミーティングを設け、全症例について医学的問題にとどまらず、心理的な問題、学校や幼稚園などでの問題についても話し合っています。専門外来では私や整形外科医がすべての患者を診療しますが、それ以外にも患者は必要に応じて専門的な診療が受けられ、1回の来院であらゆる合併症の診療が受けられる体制をとっています。このような体制を作るまでに20年かかりましたが、ACHのような種々の合併症を伴う疾患ではMDTによる診療が重要と考えています。

大藪：先生の外来では何歳のACH患者から診療されているのでしょうか。

Savarirayan：州内では、生後2週間後には当外来に紹介され、その後18歳までフォローしています。MDTによる診療は、小児期では比較的容易なもの、成人診療科へ移行すると定期的なフォローが難しくなります。そのため、われわれは成人診療科へ移行後も、5年間は定期的にフォローする形で成人診療科への移行を実施しています。



大藪：わが国では約20年前に成長ホルモン（GH）製剤がACHに対する適応を取得して以来、小児内分泌科医が各施設でGH治療を進めており、必要に応じて脳神経外科や整形外科へ紹介しています。他診療科への紹介は比較的スムーズですが、Savarirayan先生の施設のように骨系統疾患を専門とする施設は存在せず、診療や情報が集約されていない面があると思います。

Savarirayan：わが国でも他州では骨系統疾患の専門施設がないことから、他州から多くの患者さんが来院されます。これは、骨系統疾患に関心のある医師や専門的知識を有する医療者が少ないことを意味していると思います。

国内小児専門施設での軟骨無形成症 診療における多職種連携

大藪：日本は超高齢化社会を迎えていることもあり、整形外科医の多くが高齢者の骨・関節疾患の診療にシフトしており、小児専門の整形外科医が育ちにくい側面があります。一方、国内には小児専門の医療センターも存在するので、代表的な施設の1つである大阪母子医療センターの道上先生から現状についてお話ししたいと思っています。

道上：当センターは、周産期と小児の総合医療機関であり、新生児科、産婦人科、遺伝診療科、小児整形外科、腎・代謝科、脳神経外科、口腔外科のほか栄養管理室など、ACHの診療に関わる診療科が1つ

の施設に存在するため、多領域にまたがる診療が可能です。私自身は小児内分泌科医として腎・代謝科という診療科で骨系統疾患に関わっており、ACH患者へのGH治療などを担当しています。当センターでフォローしているACH患者の約半数は、胎児期の画像診断によりACHが疑われて出産前に紹介されてくるため、新生児科医が患者を最初に診療します。その後、速やかに整形外科医が臨床的な診断を行い、遺伝診療科がご家族に説明をして遺伝子検査を行って、生後3~4ヵ月頃までには確定診断されます。希望があれば整形外科医が11歳前後で脚延長術を行い、術後管理にはリハビリテーション科が関与します。新生児期から診療している患者さんの場合は、各診療科への橋渡し役は、遺伝診療科が中心となることが多く、肥満傾向が認められた場合は栄養管理室での栄養指導、精神的な問題を有する場合は当センターの「子どものこころの診療科」に紹介するなど、各診療科での診療をコーディネートしています。一方、小児期にACHが疑われて他施設から紹介された患者は、紹介を受けた整形外科や腎・代謝科などの医師が中心となって他の診療科への橋渡し役を担っています。

Savarirayan : 各診療科の先生方が集まってコミュニケーションを図り、協力してACHの診療にあたる仕組みも大切ではないでしょうか。

安井 : 私はかつて大阪母子医療センターに小児整形外科医として勤務していましたが、当時は全国的にもACHに興味のある医師が少なく、他の診療科に

相談したくてもACHの知識がないため、私自身が1人で対応をせざるを得ない状況でした。現在、大阪母子医療センターは道上先生のような骨系統疾患に興味のある先生方が中心となって連携を図っていますが、わが国を見渡してもACHを含む骨系統疾患に対して施設単位のMDTを実施している施設はほとんどないと思います。診療報酬の仕組みもMDTに対応しておらず、ACHへの興味関心も国内ではまだ低いことから、それぞれの診療科が集まってACHの症例を多角的に検討する診療はできていないと思います。ACHは、大後頭孔や脊柱管の狭窄が全員に認められても²⁾その程度は千差万別で、家族の受け入れ状態も違うことから、本来はSavarirayan先生の施設のように1例ずつ関与していくことが求められると思います。日本のMDTは、先生が20年かけて作り上げた体制のまだ1年目の状態ではないかと感じています。

Savarirayan : ACHへの興味関心が少ないという指摘は重要です。関心があれば知識を持つことができるため、そこがスタートになります。私たちは啓蒙のために学校や幼稚園を訪問したり、支援団体の活動にも参加したりしています。州内ではACH患者の通う幼稚園に作業療法士が手紙を出し、トイレや椅子などの調整も依頼します。しかし、わが国でも多くの地域ではACHと診断後のフォローはなく、何らかの症状があらわれたときが次の診察という状況です。日本ではボンリチドが承認されたことから、状況が変わるかもしれません。ボンリチドの投与に





あたり、医師や看護師の研修、そしてご家族への指導法も考える必要があり、患者のモニタリングや診療科を超えた連携、そしてコミュニケーションが重要になります。

大後頭孔狭窄の管理と多職種による連携

大藪：それでは続いてACHの合併症管理における連携について、脳神経外科医の立場から香川先生にお話しいただきます。

香川：脳神経外科が関与するACHの合併症には、睡眠時無呼吸や突然死の要因となり得る頭蓋頸椎移行部狭窄、そして脳室拡大や水頭症が挙げられます。

いずれも非常に若年で発症する³⁾のが特徴です。日本の軟骨無形成症診療ガイドラインでは、神経学的症状や中枢性呼吸障害を伴う脊髄圧迫による大後頭孔狭窄に対しては大後頭孔減圧術が推奨されています¹⁾。しかし、脳神経外科医はover indicationを避けるため、ACH患者では発達が比較的遅れることも念頭に、小児科医と共に患者の発達状況や神経症状を慎重に評価することが大切です。また、整形外科と連携して脊柱管狭窄や四肢合併症の評価を行うことや、画像検査を実施する放射線科とも情報共有することが欠かせません(表1)。手術時もまた、麻酔科や臨床検査部とのかかわりが重要です。そして長期フォローアップでは、発達や薬剤管理を行う小児科と共に、合併症に対応する整形外科やリハビリテーション科、耳鼻咽喉科、歯科などより多くの診療科との連携も重要になります。

Savarirayan：ACHでは100%の患者に大後頭孔狭窄が認められますが²⁾、手術を必要とする割合は低いとされます¹⁾。ACHの大後頭孔狭窄において手術適応の世界的なコンセンサスを形成するのは難しい状況ですが、豪州でも日本でも重要なことは、まず国内での合意形成だと思います。国内であれば同等の評価が行われ、同等の治療が受けられるといった標準化が必要でしょう。さらに、日本は現在世界で唯一、0歳からボソリチドを使用できる国で

表1 頭蓋頸椎移行部狭窄や水頭症への対応における多職種連携

治療適応の有無について

小児科（発達評価、神経症状、睡眠時無呼吸などの評価）
整形外科（脊柱管狭窄、四肢合併症など）
放射線科（CT・MRI評価：CCJS、VMの評価）

手術時の多職種連携

麻酔科（気管内挿管、体位）、臨床検査部（モニタリング）

長期follow up

小児科（発達評価、薬剤の管理）、整形外科、リハビリ
耳鼻咽喉科（中耳炎、難聴）、歯科（歯列不整など）
麻酔科（疼痛管理）、臨床心理士

香川 尚己 先生 ご提供

す。軟骨内骨化に影響するボソリチドが、これまで評価されていない大後頭孔狭窄に安全性や有効性の面でどのような影響をもたらすかを評価項目として設定した上でモニタリングを継続し、その情報を世界に発信していただきたいと思います。

脊柱管狭窄症の管理と今後への期待

大菌：ACHのもう一つの大きな合併症である脊柱管狭窄症へのアプローチについて安井先生からお話しいただけますか。

安井：脊柱管狭窄症は加齢とともに誰にでも発症する可能性があり、日本では整形外科医が脊柱管狭窄症に対する手術を行っています。しかし、ACH患者の脊柱管狭窄症は早ければ10代、およそ30代で症状が出現し⁴⁾、高齢者に多く発症する脊柱管狭窄



症とは異なります。まず、ACH患者では脊椎やその周辺組織の形態が独特であり、傍脊柱筋群も極めて薄いため、メスを入れればすぐに椎弓に突き当たります。しかしながら、ACHの病態について十分知識のある整形外科は極めて少なく、ACH患者に対して通常の椎弓切除術を実施し、結果的に後弯に至ってしまうケースも何例か経験しています。脊柱管狭窄症の管理は、成人ACH患者のQOLを大きく左右するのです。

通常、脊柱管の拡大は5歳までに8割程度が完了し、それ以降は拡大速度も低下します⁵⁾。わが国ではACHに対してボソリチドが0歳から使用可能になったため、大後頭孔や脊柱管に対して、安全性や有効性の観点からどのような影響を与えるかフォローしていきたいと考えています。当院はACH患者の脚延長術を行うことで、ACHに興味を持つ整形外科医が増えた経緯がありますが、かつてACHに対してGH製剤が承認されたことで、ACHに興味を持つ小児科医も増えました。そのため、2022年にボソリチドが承認されたことで、より多くの整形外科医、小児科医、そして他の診療科の医療者がACHに興味を持ってくれることを期待しています。そしてこれを契機に、ACHに関するさまざまな問題をMDTにより解決していく体制を構築できればと考えています。

Savarirayan：日本ではボソリチドによるACHの治療が可能となり、エビデンスを蓄積できる環境となりました。日本の先生方には、MRIやSleep study、





神経学的検査によりACH患者をモニタリングして、その自然史がボソリチドによりどのように変化するか、薬剤との因果関係を検証し、エビデンスとして蓄積していただきたいと思います。ボソリチドを処方するからには必ずフォローアップが必要です。評価・検証されたデータを基にACHの子どもたちの大後頭孔や脊柱管狭窄に対する手術が不要となり、ACHに関する種々の問題が軽減されることを願っています。

大藪：ACHに対するボソリチドの安全性や有効性

を評価するためにも長期的なフォローアップの仕組みが重要です。日本においては多職種がACH診療に関わっているものの、Savarirayan先生の施設とは異なり、1つのチームとしてはアプローチできていない状況です。国の医療体制や背景も異なりますが、ボソリチドが承認されたのを機に、多職種のチームによるフォローアップの仕組みも考えていければと思います。本日はありがとうございました。

References

- 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(研究開発代表者 大藪恵一)：軟骨無形成症診療ガイドライン. 2019
- 2) White KK, et al.: Am J Med Genet A. 2016;170A(1): 42-51.
- 3) Hecht JT, et al.: Am J Hum Genet. 1987; 41(3): 454-464.
- 4) Hunter AG, et al.: J Med Genet. 1998; 35(9): 705-712.
- 5) Ogden JA, et al. Postnatal development and growth of the musculoskeletal system. Albright JA, Brand RA, editors. The Scientific Basis of Orthopaedics. 2nd edition. Appleton & Lange; 1987. p91-160

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