

ボックスゾゴ[®] 皮下注用0.4mg
皮下注用0.56mg による
皮下注用1.2mg
治療を受ける
患者さんとそのご家族へ



はじめに



ボックスゾゴ®皮下注用0.4mg／皮下注用0.56mg／皮下注用1.2mg（以下、ボックスゾゴ®）〔一般名：ボソリチド（遺伝子組換え）〕は、軟骨無形成症の治療薬です。

この冊子では、ボックスゾゴ®による治療を受ける患者さんやご家族、サポートされる方に向けて、軟骨無形成症の症状や原因、ボックスゾゴ®の働き、副作用、投与方法などをご紹介します。

ボックスゾゴ®は、ご自宅などで皮下注射して使用する薬剤です。患者さんやご家族、サポートされる方が、医師などの専門家から十分なトレーニングを受けた後に治療をスタートします。

治療を受ける患者さんにご家族をサポートするウェブサイト「ボックスゾゴフレンズ」では、ご自宅で行うボックスゾゴ®治療をサポートするために、さまざまな情報やツールをご提供しています。皮下注射の方法を詳細に示したマニュアルと動画もご用意しておりますので、この冊子と併せてご利用ください。



ボックスゾゴ®による治療を受ける
患者さんとそのご家族へ

ボックスゾゴ フレンズ

<https://voxzogo-friends.jp>



目次



軟骨無形成症について



軟骨無形成症とは？	4
どのような症状がみられるの？	5
軟骨無形成症の原因は？	6
あらわれやすい合併症は？	8
どのような治療法があるの？	9

ボックスゾゴ®について

ボックスゾゴ®はどのように働くの？	10
ボックスゾゴ®による治療はどのような患者さんが受けられるの？	11
ボックスゾゴ®の治療はどのように始まるの？	12
ボックスゾゴ®にはどのような副作用があるの？	13
ボックスゾゴ®の投与前に注意することは？	14
ボックスゾゴ®の投与後に注意することは？	15
ボックスゾゴ®はどのように投与するの？	16
ボックスゾゴ®による治療についてほかに注意することは？	17

患者さんサポートプログラムについて

ボックスゾゴ フレンズのご案内	18
-----------------------	----



軟骨無形成症とは？

軟骨無形成症は、骨が成長する仕組みの一部がうまく働かず、身長が低くなったり、腕や脚(四肢)・指が短くなったりする病気です。こうした特徴のほかにも、全身の骨にさまざまな変化がみられます。

この病気の原因は、*Fgfr3*[※]と呼ばれる遺伝子の変異です。*Fgfr3* 遺伝子は骨がつくられるときに重要な働きをしています。

軟骨無形成症患者さんの一部は両親からの遺伝によって生まれますが、多くの場合は病気のない両親から遺伝子の突然変異によって生まれることが分かっています¹⁾。

また、軟骨無形成症患者さんは、日本では2万人に1人くらいの割合で生まれ²⁾、患者数は約6,000人²⁾と推定されています。世界では1～3万人に1人くらいの割合で生まれ、患者数は25万人以上とされています^{1,3)}。

※ Fibroblast Growth Factor Receptor 3: 線維芽細胞増殖因子受容体3

1) Unger S et al. Curr Osteoporos Rep. 2017; 15: 53-60.

2) 難病情報センター ホームページ: 軟骨無形成症(指定難病276): <https://www.nanbyou.or.jp/entry/4570>
(2022年6月現在)から引用

3) Foreman PK et al. Am J Med Genet A. 2020; 182: 2297-2316.



どのような症状がみられるの？



軟骨無形成症の代表的な症状は低身長です。出生時の身長はさほど小さいものの、成長期でも身長が伸びにくく、治療を受けなかった場合、成人のときの身長は、男性で130cm程度、女性で124cm程度になるといわれています¹⁾。

そのほか、腕や脚が短い、指が短く、手を広げたときに中指と薬指の間が離れる^{さんせんしゅ}（三尖手）といった特徴もみられます。また、頭が相対的に大きい、おでこと下あごが前方に突き出ている、顔の真ん中がややへこんでいる、鼻の周囲が低いなど、顔だちにも特徴があることが知られています。

軟骨無形成症は多くの場合、知的発達には影響しないとされています²⁾。

1) 立花克彦ほか. 小児科診療 1997; 60: 1363-1369.

2) Hunter AG et al. J Med Genet. 1998; 35: 705-712.

軟骨無形成症患者さんの特徴



手を広げたときに
中指と薬指の間が離れる



- 身長が低い
- 腕や脚が短い
- 頭が相対的に大きい
- おでこと下あごが前方に出ている
- 顔の真ん中がややへこんでいる など

軟骨無形成症の原因は？

骨が成長するときには軟骨が働く

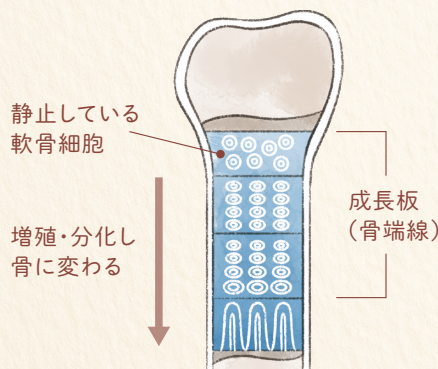
成長期の子どもの骨には、成長板^{せいちょうばん}（または骨端線^{こつたんせん}）と呼ばれる軟骨細胞でできた部分があります（下図左）。骨が伸びるときには、この成長板が大事な役割を担っています。成長板では、軟骨細胞が数を増やし^{ぞうしよく}（増殖し）、性質を変えながら^{ぶんか}（分化しながら）、徐々に硬い骨に変わっていきます。体の大部分の骨は、このように伸びます。

骨の成長にかかわる *Fgfr3* 遺伝子

軟骨無形成症の原因は、*Fgfr3* と呼ばれる遺伝子の変異です。*Fgfr3* 遺伝子に変異があると、*Fgfr3* 遺伝子からつくられるFGFR3分子の働きに異常が起こり、成長板にある軟骨細胞がうまく働かなくなります（下図右）。骨の成長に必要な軟骨細胞の増殖と分化が、うまく進まなくなってしまうのです。

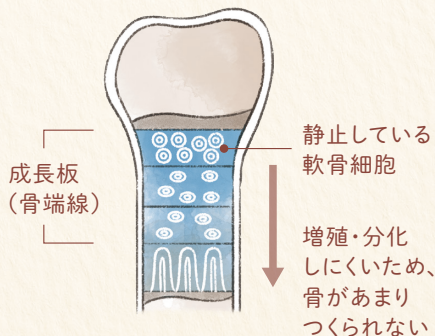
骨が伸びるメカニズムと軟骨無形成症

通常の場合



増殖：数が増えること、分化：性質が変わること

軟骨無形成症の場合





軟骨細胞におけるFGFR3の働きと軟骨無形成症

FGFR3の働きをもう少し詳しくみてみましょう。FGFR3は軟骨細胞の表面にある受容体と呼ばれる分子(下図)で、FGFR3は骨の成長を抑えるシグナル(信号)を軟骨細胞の中に送ります。

軟骨無形成症では、*Fgfr3* 遺伝子の変異により、FGFR3シグナルが過剰に活発な状態になります。つまり、骨の成長を抑えるシグナルが強すぎるため、骨の成長が妨げられてしまうのです。

CNPの働きとボックスゾゴ®

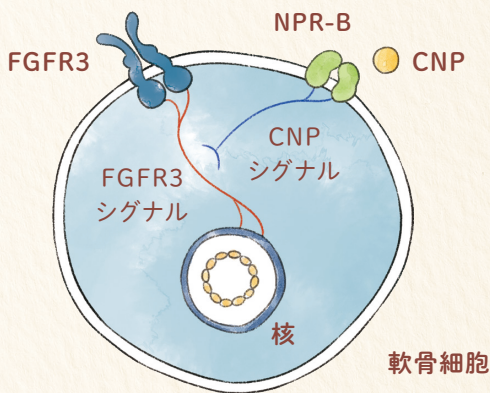
軟骨細胞には、骨の成長を促すシグナルを送る受容体もあります。NPR-B※¹に、CNP※²と呼ばれる分子が細胞の外側でくっつく、骨の成長を促すシグナルが送られます。このように、CNPはFGFR3シグナルを抑える働きをします。

ボックスゾゴ®は、このCNPと同じ働きをすることによって、骨の成長を促します。

※1 ナトリウム利尿ペプチド受容体B

※2 C型ナトリウム利尿ペプチド

FGFR3シグナルと CNPシグナル



あらわれやすい合併症は？

軟骨無形成症では、乳幼児期から成人期まで、生涯を通じてさまざまな合併症があらわれます。

乳幼児期からあらわれる大後頭孔狭窄^{だいこうとうこうきょうさく}は、頭蓋骨の底の部分にある神経^{えんずい}（延髄）が通る穴が狭いために、神経を圧迫してしまう疾患です。症状として、呼吸障害^{せきずいしょう}、脊髄症^{すいみんじむこきゅう}、突然死などがみられます。

睡眠時無呼吸、中耳炎、難聴、歯並びの乱れもよくみられる合併症です。

合併症の種類により、診療科が異なる場合があります。担当医とよく相談して治療を進めていくことが大切です。

参考：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年
Pauli RM. Orphanet J Rare Dis. 2019; 14: 1.

軟骨無形成症の主な合併症とあらわれやすい時期

	乳幼児期	小児期	思春期	成人期
大後頭孔狭窄				
中耳炎				
睡眠時無呼吸				
内反膝 ^{ないはんしつ} ※1				
肘のこわばり				
胸腰椎後弯 ^{きょうようついこうわん} ※2・腰椎過前弯 ^{ようついかぜんわん} ※3				
歯の問題				
脊柱管狭窄症 ^{せきちゅうかんきょうさくしょう} ※4				
肥満				
慢性疼痛				
心理社会的影響				

※1 膝から下の脚が外側に曲がった状態（O脚）のことです。

※2 背中のあたりの骨が後ろ側に大きく曲がった状態のことです。

※3 腰のあたりの骨が前側に大きく曲がった状態のことです。

※4 背骨の変形により、神経の通り道（脊柱管）が狭くなることで起こる病気です。

腕や脚の痛み、しびれ、筋力低下などの症状がみられます。

どのような治療法があるの？



軟骨無形成症の治療法は、患者さんの年齢やどのような合併症があるかなどによって、患者さんごとに異なってきます。

現在、乳児期から思春期までの患者さんに行われる治療には、次のような選択肢があります。

この冊子では、以降のページでボックスゾゴ®による治療についてご紹介しています。各治療法の詳細については担当医にご相談ください。

■ CNP類縁体治療

ボックスゾゴ®[一般名：ボソリチド(遺伝子組換え)]は、CNP(7ページ参照)に類似した構造を持つ薬剤です。CNPと同様に、軟骨無形成症でみられるFGFR3シグナルの過剰な働きを抑えることで、骨の成長を促します。

■ 成長ホルモン治療

成長ホルモン剤を投与する治療です。成長ホルモンは体内で分泌されるものですが、体の外からも投与することで、骨の成長を刺激します。

■ 四肢延長術

外科手術によって脚や腕の骨を伸ばす方法です。骨に切れ目をつくり、修復されるとき骨を、器具を使ってゆっくり引っ張ることで、少しずつ骨を伸ばします。



ボックスゾゴ®はどのように働くの？

■ ボックスゾゴ®とは

ボックスゾゴ®は、軟骨無形成症でみられるFGFR3シグナルの過剰な働きを抑える薬剤です。患者さんの皮下に注射して投与します。

■ ボックスゾゴ®の働き

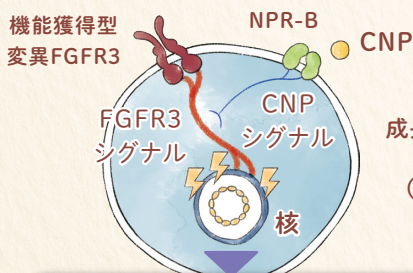
軟骨無形成症の患者さんでは、過剰なFGFR3シグナルが骨の伸長を妨げています。

ボックスゾゴ®は、体の中にあるCNPと同様の働きにより、過剰なFGFR3シグナルを抑え、成長板(骨端線)における軟骨細胞の増殖と分化を助けて、骨の形成・伸長を促します。

FGFR3シグナルとボックスゾゴ®の働き

軟骨無形成症の場合

FGFR3シグナルが過剰になる

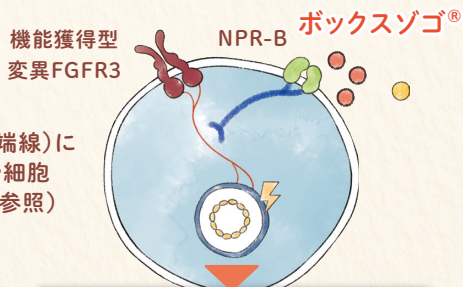


強いFGFR3シグナルが核に伝わる

軟骨細胞の増殖・分化が抑えられる

ボックスゾゴ®を注射した場合

ボックスゾゴ®が
過剰なFGFR3シグナルを抑える



核に伝わるFGFR3シグナルが弱まる

増殖・分化が促される

ボックスゾゴ®による治療は どのような患者さんが受けられるの？



医師がボックスゾゴ®による治療が適切と判断した以下の患者さんに投与されます。

こつたんせん

骨端線が閉鎖していない軟骨無形成症の患者さん

骨は通常、成長板（骨端線）があるときに伸長します。人の骨では成長期を過ぎると成長板（骨端線）がなくなります。このことを「骨端線が閉鎖する」といい、骨端線の閉鎖は身長伸びが止まることを意味します。

ボックスゾゴ®による治療の対象となるのは、骨端線が閉鎖しておらず、骨がまだ伸びる可能性のある軟骨無形成症の患者さんです。新生児期から思春期ぐらいまでの小児の患者さんが該当します。

ボックスゾゴ®による治療を受けられない患者さん

- ボックスゾゴ®の成分に対して過敏症（かゆみ、発疹などの症状、アレルギー）を起こしたことがある患者さん

ボックスゾゴ®による治療を受けるのに注意が必要な患者さん

- 重大な心臓の病気がある患者さん
- 血圧を下げる薬を服用している患者さん
- 妊婦または授乳中の方



ボックスゾゴ®の治療はどのように始まるの？

■在宅自己注射についてのトレーニング

ご自宅でのボックスゾゴ®の自己注射は、患者さんやご家族、サポートされる方が医師などの専門家から十分なトレーニングを受けた後に実施します。実施前に注射方法の説明書を必ず読んでください。

■ボックスゾゴ®の投与回数と投与量

ボックスゾゴ®は1日1回、2歳以上であれば体重1kgあたり15 μ g、2歳未満であれば体重1kgあたり30 μ gを皮下注射します。投与量は患者さんの年齢と体重によって異なります。バイアルと投与量は医師によって定められますので、医師の指示に従ってください。

1日1回
できるだけ
同じ時間帯に
投与します



ボックスゾゴ フレンズに会員登録し、設定していただくと、注射の時間をお知らせするメールが届きます。



ボックスゾゴ[®]には どのような副作用があるの？



ボックスゾゴ[®]の投与により、以下のような副作用があらわれることがあります。

注射部位反応

注射した部位(主に皮膚)に以下のような症状があらわれることがあります。

・赤み ・腫れ ・じんましん蕁麻疹 ・内出血 ・しこり ・発疹

おう吐

低血圧

血圧低下に伴って、めまい、吐き気、疲労、しっしんすんぜん失神寸前の状態、失神などがあらわれることがあります。

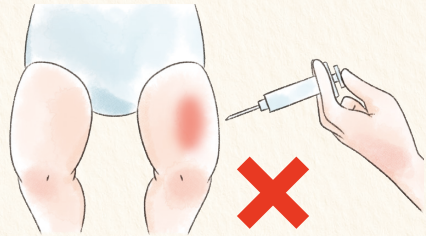
ボックスゾゴ[®]を投与後に上記の症状や、いつもと違う症状があらわれた場合には、速やかに医療従事者に連絡してください。



ボックスゾゴ®の投与前に注意することは？

■ 注射部位反応を予防するために

- ・同じ部位へくり返し注射することは避け、投与ごとに注射部位を変えてください。
- ・赤み、腫れ、痛み、しこりなどがある部位には注射しないようにしてください。



■ 低血圧を予防するために

- ・血圧低下とそれに関連するめまい、吐き気、疲労、失神^{しっしん}などの症状があらわれるのを防ぐために、ボックスゾゴ®を注射する約30分前に、軽食や、コップ1杯程度の水・牛乳・ジュースなどの飲み物をとるようにしてください。



ボックスゾゴ®の投与後に注意することは？



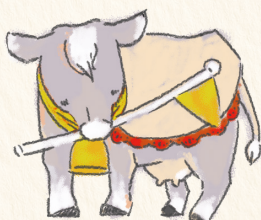
■投与後にあらわれる注射部位反応について

- ・投与後は、注射した部位に何か変化がないかよく観察してください。
- ・注射した部位を掻いたり、揉んだり、こすったり、過度に触ったりしないでください。
- ・注射部位に起こる反応の多くは数日～1週間程度で自然になります。症状が強い場合には、担当医にご相談ください。

■投与後に血圧低下の兆候があらわれたときは？

- ・投与後は、お子さんにめまい、吐き気、疲労、失神^{しっしん}など、血圧低下の兆候がないか観察してください。
- ・投与後に血圧低下の兆候があらわれた場合には、担当医または医療従事者に速やかに連絡してください。そのうえで、お子さんを寝かせて、足を頭より高くした状態にします。
- ・投与後には血圧低下があらわれることがあるので、高い所での作業、自動車の運転などの危険を伴う作業を行う際は注意してください。

ボックスゾゴ®を投与後にいつもと違う症状があらわれた場合には、速やかに医療従事者に連絡してください。



ボックスゾゴ®はどのように投与するの？

ボックスゾゴ®を皮下注射する際は、次のような手順で行います。より詳しい手順は「ボックスゾゴ®自己注射マニュアル」で解説しています。その内容をよく読み、十分に理解してから投与を実施してください。



大まかな流れ

1

ボックスゾゴ®を受け取り
適切な方法で保管する

- ①薬剤ボックスと機器ボックス
(インジェクションセット)を医療機関から持ち帰る
- ②薬剤ボックス(ボックスゾゴ®と溶解液)を
冷蔵庫で保管する

2

必要なものを事前に
そろえて確認する

- ①ボックスゾゴ®と溶解液を室温に戻す
- ②投与に必要なものをそろえてならべる

3

薬液を準備する

- ①粉末状のボックスゾゴ®に
溶解液を加えて溶かす
- ②投与用シリンジに注射針をセットし、
薬液量を調整する

4

薬液を投与する

- ①注射する体の部位を選ぶ
- ②皮下注射する

5

使用したものを
廃棄する

ボックスゾゴ®の投与手順の詳細は動画でもご覧いただけます。
こちらからボックスゾゴ フレンズにアクセスしてください。



ボックスゾゴ[®]による治療について ほかに注意することは？



■ ボックスゾゴ[®]を注射し忘れたら？

注射し忘れるのを防ぐために、ボックスゾゴ[®]は毎日同じ時間帯に注射するようにしてください。

注射し忘れたときは、次の注射までの時間が12時間以上であれば、気づいた時点で注射してください。その後はあらかじめ決めておいた時間帯に注射してください。

次の注射までの時間が12時間より短いようであれば、注射しないで、次のあらかじめ決めておいた時間帯に注射してください（2回分まとめて投与しないでください）。

■ ほかの薬を併用しても大丈夫？

血圧を下げる薬を服用中の方は、ボックスゾゴ[®]を投与することで、血圧がさらに下がり治療に影響が生じる可能性があります。血圧を下げる薬を服用している場合には、担当医に相談してください。

■ 旅行や外泊のときはどうすればよいの？

旅行や外泊時の投薬については、担当医とよく相談し、指示に従ってください。

■ 副作用があらわれたら？

注射後にいつもと違う症状があらわれた場合には、すぐに担当医または担当医のいる医療機関に連絡し、指示に従ってください。



ボックスゾゴ フレンズのご案内

ボックスゾゴ フレンズでは、ボックスゾゴ®を処方された軟骨無形成症の患者さんご家族に、ボックスゾゴ®の自己注射を始めていただき、毎日続けていただくための情報やサポートツールをご提供しています。



ボックスゾゴ フレンズにあるコンテンツとサポートツール

コンテンツ

- ボックスゾゴ®の働き
- ボックスゾゴ®自己注射
- 軟骨無形成症
- お役立ち情報

サポートツール

- 自己注射ムービー
- 「注射のお時間です」メール
- わたしのきろく
- おくすりカレンダー
- 成長曲線

ボックスゾゴ フレンズ

<https://voxzogo-friends.jp>



※ボックスゾゴ フレンズの利用を始める際には、利用規約にご同意のうえ、会員登録していただく必要があります。



■ サポートツールのご紹介

● 自己注射ムービー

自己注射のひとつひとつの手順を丁寧に関画で解説します。



● おくすりカレンダー

記録するとフレンズの足跡スタンプがつき、後で日々のがんばりを振り返ることができます。

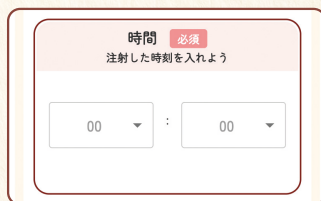


● 「注射のお時間です」メール

毎日決まった時間に「注射のお時間です」メールが届きます。

● わたしのきろく

毎日の注射部位、注射した時刻、身長、体重を記録することができます。



ボックスゾゴ®による治療を受ける患者さん向けに
サポートプログラムをご提供しています。

ボックスゾゴ フレンズ

<https://voxzogo-friends.jp>



B:OMARIN®

BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社

施設名

あなたの氏名