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

2.2 緒言

BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社

目次

2.2 緒言 3
2.2.1 緒言 3
2.2.2 引用文献 4

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
ACH	achondroplasia	軟骨無形成症
BMN 111	vosoritide [recombinant]	ボソリチド（遺伝子組換え）
CNP	C-type natriuretic peptide	C 型ナトリウム利尿ペプチド
FGFR3	fibroblast growth factor receptor-3	線維芽細胞増殖因子受容体 3 型
HRQoL	health-related quality of life	健康関連 QoL
NPR-B	natriuretic peptide receptor type B	ナトリウム利尿ペプチド受容体 B
rhCNP	recombinant human C-type natriuretic peptide	組換えヒト C 型ナトリウム利尿ペプチド

2.2　緒言

2.2.1　緒言

BioMarin Pharmaceutical Inc. は、小児における軟骨無形成症（ACH）の治療のために修飾組換えヒト C 型ナトリウム利尿ペプチド（rhCNP）であるボソリチド（遺伝子組換え）（BMN 111）を開発した。本剤は、自己皮下注射製剤であり、通常、15 µg/kg を 1 日 1 回投与する。

ACH は、骨系統疾患の中で最も頻度が高く、不均衡な低身長がよくみられ、腕及び下肢の近位部短縮を特徴とする（Vajo, 2000、Wright 2012）。ACH は一般的な成人と比較して男性で約 45 cm、女性で約 40 cm［標準身長と比較して約-6 標準偏差値］の低身長、腕及び下肢の近位部分の不均衡な短縮に代表されるように、頭蓋骨基部と顔の骨、脊椎、四肢に影響を与える一連の骨格構造の変化がみられる（Vajo 2000、Wright 2012、Merker 2018）。また、重度の低身長に加えて、ACH は大後頭孔や脊柱管狭窄症などの潜在的に深刻な合併症と関連しており、それらは症状の悪化と死亡率の増加を引き起こす（Pauli 2019、Fredwall 2020）。

寿命に関する研究では、特に 5 歳未満の乳幼児、若年及び中年成人で、ACH の全体的及び年齢別の死亡率がすべての年齢で高いことが示唆されている（Wynn 2007、Hecht 1987）。近年、小児の突然死及び神経学的合併症や呼吸器合併症による死亡が明らかに減少している（これは積極的な評価と介入によるものである可能性が高い）が、この改善は一般集団で観察された寿命の延長には追いついていない（Hashmi 2018）。25～55 歳の成人では、死亡率が高いのは主に心血管疾患によるものであり、身体活動の欠如及び ACH による肥満に関連すると考えられている（Pauli 2019、Wynn 2007、Hecht 1987、Saint-Laurent 2019）。ACH 成人患者では高血圧が認められる頻度が高い（Hoover-Fong 2019）。全体として、平均寿命は一般集団より約 10 年短い（Wynn 2007）。

約 5 歳までの ACH 患者の成長速度は標準身長の小児に比較して急速に低下し、その後 5 歳から 15 歳まで徐々に低下するという特徴がある。ACH 小児患者の成長チャート（Hoover-Fong 2008、Merker 2018）では、最初の 10 年間で成長速度の減少が続き、標準身長小児の約 3 パーセンタイルまで低下する。また思春期の成長スパートがなく、その結果、骨格成長の全期間をとおして明らかな低身長をもたらす。

ACH 小児患者の中には心理社会的に不利な状況にあっても、その身長によく順応する場合もあるかもしれないが（Lee 2009）、全般的な幸福度への様々な影響を考慮すると小児期の成長速度の正常化は望ましい治療目標である。ACH 患者の個々の最終身長の改善は、日常生活上の活動に対して重要かつ機能的な影響を与える可能性がある。実際に身長が非常に低い人にとって平均的な身長の人向けに設計された環境では、買い物、公共交通機関の使用、バスルーム、トイレの衛生等の日常的な活動は困難である。

身長は、それ自体が健康関連の生活の質（HRQoL）の要因であるという報告と同様に、ACH 患者での低身長の重症度は、平均的な身長の同年齢の人と比較して、非常に早い年齢から日常生活機能、HRQoL 及び寿命に大きな悪影響を及ぼす可能性がある（Wright 2012、Ireland 2014、Miccoli 2016、Matsushita 2019、Lorne 2019）。

ACH 治療を目的とした医薬品としての rhCNP の使用は、CNP の作用機序に基づいている。ACH の主な原因は機能獲得型変異した線維芽細胞増殖因子受容体 3 型（FGFR3）であり、これは軟骨細胞の有糸分裂と細胞分化を抑制し、さらに活性化した成長板での軟骨基質の沈着を阻害することにより、骨格の成長と発達に悪影響を及ぼす。CNP はナトリウム利尿ペプチド受容体 B（NPR-B）を活性化し、FGFR3 シグナル伝達カスケードの下流に阻害効果をもたらし、軟骨細胞機能に対する恒常的 FGFR3 活性化の影響を抑制する。注目すべきことに、NPR-B 経路のシグナル伝達を恒常的に増加させる自然発現の突然変異は、他の重大な健康への影響なしに成長期間全体をとおして成長を促進する。

BMN 111 は、CNP と類似する薬理活性を有するように設計されており、FGFR3 シグナル伝達を下方制御することにより軟骨内骨形成を促進し、十分な治療期間をとおして ACH 患者の症状を改善する可能性がある。BMN 111 は中性エンドペプチダーゼ分解に耐性を有するように設計されているため内因性 CNP に比較して半減期が長くなり、標的成長板への曝露量が増加し、1 日 1 回皮下投与を行うことで、望ましい薬理効果をもたらす。

本剤の製造販売承認申請における予定される効能又は効果並びに用法及び用量は、以下のとおりである。

効能又は効果	骨端線閉鎖を伴わない軟骨無形成症
用法及び用量	通常、ボソリチド（遺伝子組換え）として、15 μg/kg を 1 日 1 回、皮下注射する。 なお、患者の年齢に応じて適宜増量する。

2.2.2　引用文献

Fredwall SO, Maanum G, Johansen H, Snekkevik H, Savarirayan R, Lidal IB. Current knowledge of medical complications in adults with achondroplasia: A scoping review. Clin Genet. 2020;97(1):179-97.

Hashmi SS, Gamble C, Hoover-Fong J, Alade AY, Pauli RM, Modaff P, et al. Multicenter Study of Mortality in Achondroplasia. Am J Med Genet A. 2018;176(11):2359-64.

Hecht JT, Francomano CA, Horton WA, Annegers JF. Mortality in Achondroplasia. Am J Hum Genet. 1987;41(3):454-64.

Hoover-Fong JE, Schulze KJ, McGready J, Barnes H, Scott CI. Age-appropriate body mass index in children with achondroplasia: interpretation in relation to indexes of height. Am J Clin Nutr. 2008;88(2):364-71.

Hoover-Fong J, Alade AY, Ain M, Berkowitz I, Bober M, Carter E, et al. Blood pressure in adults with short stature skeletal dysplasias. Am J Med Genet. 2019;1-12.

Ireland PJ, Pacey V, Zankl A, Edwards P, Johnston LM, Savarirayan R. Optimal management of complications associated with achondroplasia. Appl Clin Genet. 2014;7:117-25.

Lee JM, Appugliese D, Coleman SM, Kaciroti N, Corwyn RF, Bradley RH, et al. Short Stature in a Population-Based Cohort: Social, Emotional, and Behavioral Functioning. Pediatrics. 2009;124(3):903-10.

Lorne H, Newman CJ, Unger S. Is height important for quality of life in children with skeletal dysplasias? Eur J Med Genet. 2020;63(4):103816.

Matsushita M, Kitoh H, Mishima K, Yamashita S, Haga N, Fujiwara S, et.al. Physical, Mental, and Social Problems of Adolescent and Adult Patients with Achondroplasia. Calcif Tissue Int. 2019;104(4):364-72.

Merker A, Neumeyer L, Hertel NT, Grigelioniene G, Mäkitie O, Mohnike K, et al. Growth in achondroplasia: Development of height, weight, head circumference, and body mass index in a European cohort. Am J Med Genet A. 2018;1-12.

Miccoli M, Bertelloni S, Massart F. Height outcome of recombinant human growth hormone treatment in achondroplasia children: A meta-analysis. Horm Res Paediatr. 2016;86(1):27-34.

Pauli RM. Achondroplasia: a comprehensive clinical review. Orphanet J Rare Dis. 2019;14(1):1-49.

Saint-Laurent C, Garde-Etayo L, Gouze E. Obesity in achondroplasia patients: from evidence to medical monitoring. Orphanet J Rare Dis. 2019;14(1):253.

Vajo Z, Francomano CA, Wilkin DJ. The molecular and genetic basis of fibroblast growth factor receptor 3 disorders: the achondroplasia family of skeletal dysplasias, Muenke craniosynostosis, and Crouzon syndrome with acanthosis nigricans. Endocr Rev. 2000;21(1):23-39.

Wright MJ, Irving MD. Clinical management of achondroplasia. Arch Dis Child. 2012;97(2):129-34.

Wynn J, King TM, Gambello MJ, Waller DK, Hecht JT. Mortality in Achondroplasia Study: a 42-Year Follow-Up. Am J Med Genet A. 2007;143A(21):2502-11.