

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

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

| | |
|---------------------------------|---|
| 剤形 | 用時溶解して用いる注射用凍結乾燥製剤（溶解液付） |
| 製剤の規制区分 | 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること） |
| 規格・含量 | ボックスゾゴ [®] 皮下注用0.4 mg： 1バイアル中 ボソリチド（遺伝子組換え）0.4 mg ボックスゾゴ [®] 皮下注用0.56 mg： 1バイアル中 ボソリチド（遺伝子組換え）0.56 mg ボックスゾゴ [®] 皮下注用1.2 mg： 1バイアル中 ボソリチド（遺伝子組換え）1.2 mg |
| 一般名 | 和名：ボソリチド（遺伝子組換え） 洋名：Vosoritide (Genetical Recombination) |
| 製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日 | 製造販売承認年月日：2022年6月20日 薬価基準収載年月日：2022年8月18日 販売開始年月日：2022年8月25日 |
| 製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名 | 製造販売業者：BioMarin Pharmaceutical Japan株式会社 製造業者：BioMarin International Limited, Ireland |
| 医薬情報担当者の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | BioMarin Pharmaceutical Japan株式会社 メディカルインフォメーション 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/ |

本IFは2023年12月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

IF利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ (<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>) にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規制や医療用医薬品の販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

略語表

I. 概要に関する項目

| | |
|----------------------|---|
| 1. 開発の経緯 | 1 |
| 2. 製品の治療学的特性 | 1 |
| 3. 製品の製剤学的特性 | 2 |
| 4. 適正使用に関して周知すべき特性 | 2 |
| 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 | 2 |
| (1) 承認条件 | 2 |
| (2) 流通・使用上の制限事項 | 2 |
| 6. RMPの概要 | 2 |

II. 名称に関する項目

| | |
|-------------------|---|
| 1. 販売名 | 3 |
| (1) 和名 | 3 |
| (2) 洋名 | 3 |
| (3) 名称の由来 | 3 |
| 2. 一般名 | |
| (1) 和名(命名法) | 3 |
| (2) 洋名(命名法) | 3 |
| (3) ステム | 3 |
| 3. 構造式又は示性式 | 3 |
| 4. 分子式及び分子量 | 4 |
| 5. 化学名(命名法)又は本質 | 4 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 | 4 |

III. 有効成分に関する項目

| | |
|----------------------|---|
| 1. 物理化学的性質 | 5 |
| (1) 外観・性状 | 5 |
| (2) 溶解性 | 5 |
| (3) 吸湿性 | 5 |
| (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点 | 5 |
| (5) 酸塩基解離定数 | 5 |
| (6) 分配係数 | 5 |
| (7) その他の主な示性値 | 5 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性 | 5 |
| 3. 有効成分の確認試験法、定量法 | 5 |

IV. 製剤に関する項目

| | |
|------------------------|---|
| 1. 剤形 | 6 |
| (1) 剤形の区別 | 6 |
| (2) 製剤の外観及び性状 | 6 |
| (3) 識別コード | 6 |
| (4) 製剤の物性 | 6 |
| (5) その他 | 6 |
| 2. 製剤の組成 | 7 |
| (1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤 | 7 |
| (2) 電解質等の濃度 | 7 |
| (3) 熱量 | 7 |
| 3. 添付溶解液の組成及び容量 | 7 |

| | |
|---------------------------------------|---|
| 4. 力価 | 7 |
| 5. 混入する可能性のある夾雑物 | 7 |
| 6. 製剤の各種条件下における安定性 | 7 |
| 7. 調製法及び溶解後の安定性 | 7 |
| 8. 他剤との配合変化(物理化学的变化) | 8 |
| 9. 溶出性 | 8 |
| 10. 容器・包装 | 8 |
| (1) 注意が必要な容器・包装、 外観が特殊な容器・包装に関する情報 | 8 |
| (2) 包装 | 8 |
| (3) 予備容量 | 8 |
| (4) 容器の材質 | 8 |
| 11. 別途提供される資材類 | 8 |
| 12. その他 | 8 |

V. 治療に関する項目

| | |
|--|----|
| 1. 効能又は効果 | 9 |
| 2. 効能又は効果に関連する注意 | 9 |
| 3. 用法及び用量 | 9 |
| (1) 用法及び用量の解説 | 9 |
| (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠 | 9 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意 | 10 |
| 5. 臨床成績 | 12 |
| (1) 臨床データパッケージ | 12 |
| (2) 臨床薬理試験 | 13 |
| (3) 用量反応探索試験 | 16 |
| (4) 検証的試験 | 27 |
| 1) 有効性検証試験 | 27 |
| 2) 安全性試験 | 36 |
| (5) 患者・病態別試験 | 36 |
| (6) 治療的使用 | 36 |
| 1) 使用成績調査(一般使用成績調査、 特定使用成績調査、使用成績比較調査)、 製造販売後データベース調査、 製造販売後臨床試験の内容 | 36 |
| 2) 承認条件として実施予定の内容又は 実施した調査・試験の概要 | 36 |
| (7) その他 | 36 |

VI. 薬効薬理に関する項目

| | |
|-----------------------|----|
| 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 | 37 |
| 2. 薬理作用 | 37 |
| (1) 作用部位・作用機序 | 37 |
| (2) 薬効を裏付ける試験成績 | 38 |
| (3) 作用発現時間・持続時間 | 41 |

VII. 薬物動態に関する項目

| | |
|--------------------|----|
| 1. 血中濃度の推移 | 42 |
| (1) 治療上有効な血中濃度 | 42 |
| (2) 臨床試験で確認された血中濃度 | 42 |

| | | | |
|---------------------------------|----|--|----|
| (3) 中毒域 | 44 | 10. 過量投与 | 51 |
| (4) 食事・併用薬の影響 | 44 | 11. 適用上の注意 | 51 |
| 2. 薬物速度論的パラメータ | 44 | 12. その他の注意 | 51 |
| (1) 解析方法 | 44 | (1) 臨床使用に基づく情報 | 51 |
| (2) 吸収速度定数 | 44 | (2) 非臨床試験に基づく情報 | 51 |
| (3) 消失速度定数 | 44 | | |
| (4) クリアランス | 44 | IX. 非臨床試験に関する項目 | |
| (5) 分布容積 | 44 | 1. 薬理試験 | 52 |
| (6) その他 | 44 | (1) 薬効薬理試験 | 52 |
| 3. 母集団（ポピュレーション）解析 | 44 | (2) 安全性薬理試験 | 52 |
| 4. 吸収 | 44 | (3) その他の薬理試験 | 53 |
| 5. 分布 | 44 | 2. 毒性試験 | 53 |
| (1) 血液-脳関門通過性 | 44 | (1) 単回投与毒性試験 | 53 |
| (2) 血液-胎盤関門通過性 | 44 | (2) 反復投与毒性試験 | 53 |
| (3) 乳汁への移行性 | 44 | (3) 遺伝毒性試験 | 55 |
| (4) 髄液への移行性 | 45 | (4) がん原性試験 | 55 |
| (5) その他の組織への移行性 | 45 | (5) 生殖発生毒性試験 | 55 |
| (6) 血漿蛋白結合率 | 45 | (6) 局所刺激性試験 | 56 |
| 6. 代謝 | 45 | (7) その他の特殊毒性 | 56 |
| (1) 代謝部位及び代謝経路 | 45 | X. 管理的事項に関する項目 | |
| (2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、 寄与率 | 45 | 1. 規制区分 | 57 |
| (3) 初回通過効果の有無及びその割合 | 45 | 2. 有効期間 | 57 |
| (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 | 45 | 3. 包装状態での貯法 | 57 |
| 7. 排泄 | 46 | 4. 取扱い上の注意 | 57 |
| 8. トランスポーターに関する情報 | 46 | 5. 患者向け資材 | 57 |
| 9. 透析等による除去率 | 46 | 6. 同一成分・同効薬 | 57 |
| 10. 特定の背景を有する患者 | 46 | 7. 国際誕生年月日 | 57 |
| 11. その他 | 46 | 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日 | 57 |
| VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 | | 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容 | 57 |
| 1. 警告内容とその理由 | 47 | 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容 | 57 |
| 2. 禁忌内容とその理由 | 47 | 11. 再審査期間 | 57 |
| 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 | 47 | 12. 投薬期間制限に関する情報 | 58 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 | 47 | 13. 各種コード | 58 |
| 5. 重要な基本的注意とその理由 | 47 | 14. 保険給付上の注意 | 58 |
| 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 | 47 | XI. 文献 | |
| (1) 合併症・既往歴等のある患者 | 47 | 1. 引用文献 | 59 |
| (2) 腎機能障害患者 | 48 | 2. その他の参考文献 | 59 |
| (3) 肝機能障害患者 | 48 | XII. 参考資料 | |
| (4) 生殖能を有する者 | 48 | 1. 主な外国での発売状況 | 60 |
| (5) 妊婦 | 48 | 2. 海外における臨床支援情報 | 63 |
| (6) 授乳婦 | 48 | XIII. 備考 | |
| (7) 小児等 | 48 | 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報 | 65 |
| (8) 高齢者 | 48 | 2. その他の関連資料 | 65 |
| 7. 相互作用 | 48 | | |
| (1) 併用禁忌とその理由 | 48 | | |
| (2) 併用注意とその理由 | 48 | | |
| 8. 副作用 | 49 | | |
| (1) 重大な副作用と初期症状 | 49 | | |
| (2) その他の副作用 | 49 | | |
| 9. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 51 | | |

略語表

なし（個別に各項目において解説する。）

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ボックスゾゴ®皮下注用0.4 mg/0.56 mg/1.2 mg [一般名: ボソリチド (遺伝子組換え)] は、小児における軟骨無形成症 (ACH) の治療を目的としたヒトC型ナトリウム利尿ペプチド (CNP) 類縁体である。

ACHは、軟骨細胞増殖及び分化の負の調節因子である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る疾患で、日本では難病指定されている。ACHの主な原因は、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であり、FGFR3が異常に活性化されることにより成長板軟骨細胞の増殖と最終分化、及び細胞外マトリックスの合成が阻害され、軟骨内骨化が障害される。そのため、四肢短縮型低身長を呈し日常生活に著しい支障をきたすほか、大後頭孔や脊柱管狭窄症などの潜在的に深刻な合併症により予後不良となることもあるが、これまで有効な薬物治療は確立されていなかった。日本では、ACHの薬物療法として、「骨端線閉鎖を伴わない軟骨栄養症 (軟骨無形成症・軟骨低形成症) における低身長」の効能又は効果で遺伝子組換えヒト成長ホルモン製剤が承認されているが、現在のGCPに遵守した軟骨無形成症の患者を対象とするプラセボ対照盲検試験は行われておらず、欧米では、成長ホルモン製剤はACHの治療薬として承認されていない。

CNPは、1990年に日本で発見された内在性のナトリウム利尿ペプチドファミリーの一つで、ナトリウム利尿ペプチド受容体B (NPR-B) を活性化し、軟骨の成長を抑制するFGFR3シグナル伝達を阻害することにより成長板軟骨における軟骨内骨化促進作用を有している。BioMarin社では、CNPの作用機序に基づき、CNPと類似する薬理活性を有する本剤を開発した。本剤は、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おり、内因性CNPに比べて半減期が長く、1日1回皮下投与で望ましい薬理効果を得ることができる。

2011年より海外において健康成人を対象とした第1相試験 (111-101試験) を開始し、ACH患者を対象とした臨床試験に登録予定患者のベースラインの成長データを収集するプロスペクティブ多施設国際共同観察研究 (111-901試験) を経て、日本人を含む5~14歳のACH患者を対象とした第2相試験 (111-202試験及びその継続試験111-205試験)、5~18歳未満のACH患者を対象とした第3相試験 (111-301試験及びその継続試験111-302試験)、ならびに日本人を含む5歳未満のACH患者を対象とした第2相試験 (111-206試験及びその継続試験111-208試験) が実施された。その結果、未治療の同年齢層のACH患者、あるいはプラセボ投与患者と比較し、立位身長に意味のある増加と年間成長速度の改善が示され、安全性及び忍容性プロファイルは良好であった。

これらの試験結果に基づき、2021年8月26日に欧州で、同年11月19日に米国で販売承認を取得した。

日本では、本剤は「骨端線閉鎖を伴わない軟骨無形成症」を予定される効能又は効果として2021年8月24日に厚生労働省により希少疾病用医薬品に指定され (指定番号: (R3薬) 第521号、薬生審査発0824第5号)、2022年6月に承認された。

2. 製品の治療学的特性

1. 本剤は、軟骨無形成症 (ACH) の病態生理に直接作用し、軟骨内骨化を促進する初めての治療薬である。
(「I. 1. 開発の経緯」の項参照)
2. 本剤は、ナトリウム利尿ペプチド受容体-B (NPR-B) に結合し、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により軟骨内骨化の促進作用を示す。
(「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照)
3. 2歳以上の骨端線閉鎖を伴わないACH患者において、本剤15 µg/kg1日1回皮下投与により有効性が認められた。
 - 第3相試験 (111-301試験) で、52週時における年間成長速度のベースラインからの変化量 (最小二乗平均) は、本剤群1.71 cm/年、プラセボ群0.13 cm/年であった (群間差1.57 cm/年、95%信頼区間: 1.22~1.93、両側P値< 0.0001、ANCOVA)。
 - 第2相試験 (111-202/205試験) で、5年後の身長増加を年齢及び性別を一致させた外部対照 (未治療ACH患者の自然経過観察データ) と比較したところ、本剤群で有意な身長増加が示された (5年後の身長のベースラインからの平均変化量の群間差9.08 cm、95%信頼区間: 5.77~12.38、両側P値=0.0002、t検定)。
 - 第2相試験 (111-206/208試験) で本剤15 µg/kg投与を受けた2歳以上5歳未満のACH患者において、身長Zスコアの改善傾向が示された。
(「V. 5. (3) 用量反応探索試験」、「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照)
4. 2歳未満の骨端線閉鎖を伴わないACH患者において、本剤30 µg/kg1日1回皮下投与により有効性が認められた。
 - 第2相試験 (111-206/208試験) で本剤30 µg/kg投与を受けた2歳未満のACH患者において、身長Zスコアの改善傾向が示された。
(「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照)

5. 安全性

主な副作用 (10%以上) として、嘔吐、注射部位反応、血中アルカリホスファターゼ増加が報告されている。
(「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

本剤は白色～淡黄色の粉末 (凍結乾燥品) であり、専用の注射用水を用いて溶解の上、皮下注射にて自己投与できる製剤である。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

| 適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等 | 有無 | タイトル、参照先 |
|------------------------------|----|----------------------|
| RMP | 有 | (「I. 6. RMPの概要」の項参照) |
| 追加のリスク最小化活動として作成されている資材 | 無 | |
| 最適使用推進ガイドライン | 無 | |
| 保険適用上の留意事項通知 | 無 | |

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

- 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
(「I. 6. RMPの概要」の項参照)
- 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。
(「V. 5. (6) 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要」の項参照)

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

| 安全性検討事項 | | |
|---------------|-------------|-----------|
| 【重要な特定されたリスク】 | 【重要な潜在的リスク】 | 【重要な不足情報】 |
| 血圧低下関連事象 | 該当なし | 長期投与時の安全性 |
| 有効性に関する検討事項 | | |
| 長期投与時の有効性 | | |

↓上記に基づく安全性監視のための活動

| 医薬品安全性監視計画 |
|---------------------|
| 通常の医薬品安全性監視活動 |
| 追加の医薬品安全性監視活動 |
| ・市販直後調査 ・使用成績調査 |
| 有効性に関する調査・試験の計画 |
| 「医薬品安全性監視計画の概要」に準じる |

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

| リスク最小化計画 |
|----------------|
| 通常のリスク最小化活動 |
| 追加のリスク最小化活動 |
| ・市販直後調査による情報提供 |

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

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

(2) 洋名

Voxzogo[®] for Subcutaneous Injection

(3) 名称の由来

VOX (VOはVosoritideより、またVOXはラテン語で「声」を意味する) +ZO (接続) +GO (英語のGO) に由来する。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ボソリチド (遺伝子組換え) (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Vosoritide (Genetical Recombination) (JAN)
Vosoritide (INN)

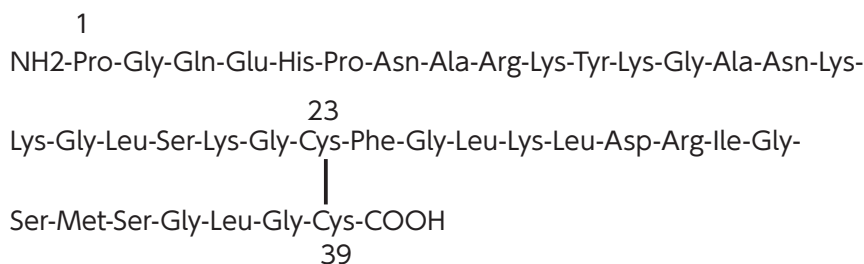
(3) ステム

ナトリウム利尿ペプチド: -ritide

3. 構造式又は示性式

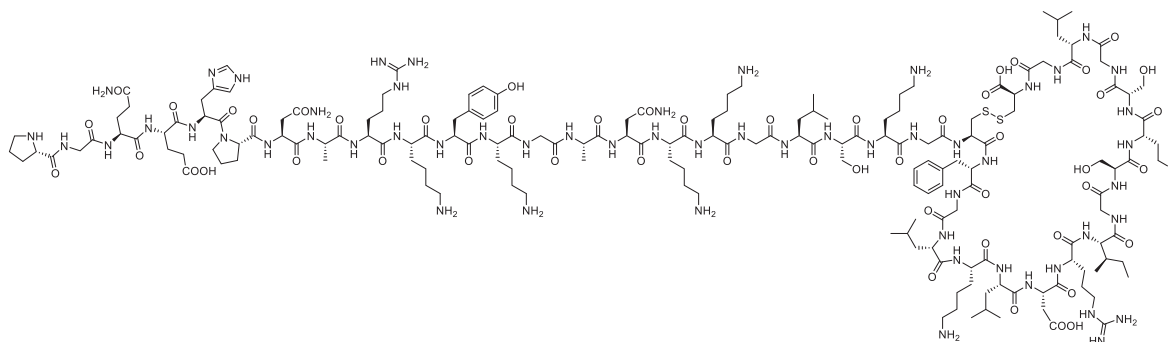
ボソリチドは39個のアミノ酸からなるペプチドで、ヒトC型ナトリウム利尿ペプチド (CNP-53) のC末端から37個のアミノ酸残基のN末端にアミノ酸 (Pro-Gly) を付加した類縁体である。

ボソリチドのアミノ酸配列



ボソリチドの化学構造を下図に示す。2個のシステイン残基 (Cys23及びCys39) がジスルフィド結合して環状ペプチドを形成し、生物活性を発現する。

ボソリチドの構造



4. 分子式及び分子量

分子式： $C_{176}H_{290}N_{56}O_{51}S_3$

分子量：4102.73

5. 化学名(命名法)又は本質

ボソリチドは、遺伝子組換えヒトC型ナトリウム利尿ペプチド(CNP)類縁体であり、ヒトCNP-53の17～53番目のアミノ酸残基に相当し、N末端に2個のアミノ酸残基(Pro-Gly)が付加している。ボソリチドは39個のアミノ酸残基からなるペプチドである。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード：BMN 111

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～淡黄色の粉末（凍結乾燥品）

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

等電点：9.9（理論値）

吸光係数：1 mg/mL=0.41 AU at 273 nm（アミノ酸分析により決定したペプチド濃度から求めた計算値）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

| 試験 | 保存条件 | 保存形態 | 保存期間 | 結果 |
|--------|---|--------------------------|-------|-----------------------------|
| 長期保存試験 | -20℃±5℃ | S71フィルム*を使用した50 mL 容器 | 24ヵ月 | 安定 |
| 加速試験 | 5℃±3℃ | | 6ヵ月 | 安定 |
| 光安定性試験 | 120万lux・hr以上 200Wt・hr/m ² 以上 (温度15℃) | | 180時間 | 含量、類縁物質、凝集体及び脱アミノ体の増加が認められた |

測定項目：性状、多量体、脱アミド体、類縁物質、ペプチド含量、pH、浸透圧

*S71フィルム：エチレン・酢酸ビニル共重合体の単一素材（EVAM）を製品接触層とし、構造支持層であるエチレン・酢酸ビニル共重合体（EVA）及びガスバリア層であるエチレン・ビニルアルコール共重合体（EVOH）からなる多層フィルム

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：ペプチドマップー逆相液体クロマトグラフィー（トリプシン分解）

定量法：ペプチド含量－紫外可視吸光度測定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤（用時溶解して用いる凍結乾燥製剤）

溶解液シリンジ（プレフィルドシリンジ「日本薬局方 注射用水」）を添付したコンビネーション製品である。

(2) 製剤の外観及び性状

| 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 |
|-----|----------------------------------|---|---|---|
| 外観 | 薬剤バイアル (キャップの色) |  (白) |  (赤紫) |  (濃灰色) |
| | プレフィルドシリンジ (ラベルの色) | 日局注射用水0.5 mL  (白) | 日局注射用水0.7 mL  (赤紫) | 日局注射用水0.6 mL  (濃灰色) |
| | 溶解アダプター (ツートック [®]) |  | | |
| 性状 | | 白色～淡黄色の粉末（凍結乾燥品） 溶解後、無色～黄色の液体となる | | |

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH: 5.0～6.0^{注)}

浸透圧比: 0.8～1.1（生理食塩液に対する比）^{注)}

注) 添付溶解液で溶解したとき

(5) その他

バイアルに気体置換はなく、常圧である

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

| 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 |
|---------------------------------|------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|
| 有効成分 ^{注1)} (1バイアル中) | 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 (1バイアル中) | 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。

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

| 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 |
|-------------------|--------|-----------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|
| 添付溶解液 (1シリンジ中) | 日局注射用水 | 0.5 mL | 0.7 mL | 0.6 mL |

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

目的物質由来不純物：脱アミド化体、多量体、酸化体、環開裂体など

製造工程由来不純物：宿主細胞（大腸菌）由来タンパク質、宿主細胞由来DNAなど

6. 製剤の各種条件下における安定性

<ボックスゾゴ[®] 皮下注用0.4 mg/0.56 mg/1.2 mg、注射剤>

| 試験 | 保存条件 | 保存容器 | 保存期間 | 結果 |
|--------|--------------------------------------|------------------------|------|----|
| 長期保存試験 | 5±3℃ | プロモブチルゴム栓 及びガラスバイアル | 24ヵ月 | 安定 |
| 加速試験 | 25±2℃/60±5%RH 又は 30±2℃/75±5%RH | | 6ヵ月 | 安定 |
| 苛酷試験 | 40±2℃/75±5%RH | | 6ヵ月 | 安定 |

測定項目：性状、多量体、脱アミド体、類縁物質、ペプチド含量、pH、浸透圧など

<ボックスゾゴ[®] 皮下注用0.4 mg/0.56 mg/1.2 mg、添付溶解液>

日局注射用水（容器入り）適合品であるため、記載を省略する

7. 調製法及び溶解後の安定性

薬剤調製時の注意は、「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 11. 適用上の注意」の項参照。

溶解後安定性試験の結果、添付の注射用水（日局）に溶解後、製剤バイアル内で24時間保持したものを投与用シリンジに移し、さらに24時間保持したところ（保持条件：25℃/60%RH）、製剤の品質は規格内であった。

8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 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)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

<ボックスゾゴ[®] 皮下注用0.4 mg/0.56 mg/1.2 mg、注射剤>

バイアル: ガラス製

栓: プロモブチルゴム製

フリップオフキャップ: アルミニウムシール及びポリプロピレン製フタ

<ボックスゾゴ[®] 皮下注用0.4 mg/0.56 mg/1.2 mg、添付溶解液>

シリンジ: ガラス製

ストッパー: プロモブチルゴム製

栓: プロモブチルゴム製チップキャップ、ルアーロック及び不正開封防止シール

11. 別途提供される資材類

インジェクションセット:

投与用注射針、投与用シリンジ、溶解アダプター (ツートック[®])、アルコール綿、円型絆創膏、廃棄用袋、セーフティキャップ

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

骨端線閉鎖を伴わない軟骨無形成症

(解説)

5～14歳のACH患者を対象とした第2相試験(111-202試験)及び継続試験(111-205試験)、5～18歳未満のACH患者を対象とした第3相試験(111-301試験)及び継続試験(111-302試験)、ならびに5歳未満のACH患者を対象とした第2相試験(111-206試験)及び継続試験(111-208試験)において、本剤の有効性及び安全性が裏付けられたことから、本剤の効能又は効果を「骨端線閉鎖を伴わない軟骨無形成症」と設定した。

日本人を含む5～18歳未満のACH患者を対象とした第3相試験(111-301試験)では、主要評価項目である52週時の年間成長速度のベースラインからの変化量について、プラセボと比較して本剤群で有意な改善が示された。第2相試験(111-202試験)及び継続試験(111-205試験)にて本剤を5年間投与したACH患者では、年齢及び性別を一致させた未治療の自然観察集団と比較して9 cmを超える立位身長が改善が認められ、年間成長速度に対する持続的な効果が示された。本剤の骨格成長に対する効果の持続性は、特異性の高い軟骨内骨化のマーカーであるCXMの持続的な増加からも裏付けられた。5歳未満のACH患者を対象とした第2相試験(111-206試験)及び継続試験(111-208試験)の中間解析では、本剤投与により縦方向の成長に一貫して良好な改善傾向が認められることが示唆された。これら臨床試験において本剤の安全性及び忍容性プロファイルは良好であり、有害事象の大部分はグレード1で、生命を脅かす又は死亡に至った有害事象の報告はなく、副作用のために試験を中止した患者はいなかった。

(「V. 5. 臨床成績」の項参照)

2. 効能又は効果に関連する注意

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。

(解説)

骨端線閉鎖を中止基準とするのは、臨床試験で採用されているため設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

2歳以上の患者における推奨用量15 µg/kgは、111-202/111-205試験、111-301/111-302試験、及び111-206/111-208試験に基づいた。5～14歳のACH患者を対象に本剤2.5 µg/kg、7.5 µg/kg、15 µg/kg又は30 µg/kgを1日1回皮下投与した第2相用量漸増試験(111-202試験)において、用量設定期間の6ヵ月時点で2.5 µg/kgから15 µg/kgまでは年間成長速度に用量反応性が認められたが、30 µg/kgでは曝露量が用量比を超えたにもかかわらずそれ以上のベネフィットは得られなかった。そのため、6ヵ月後に2.5及び7.5 µg/kg群の患者は15 µg/kgに増量した結果、15及び30 µg/kg群と同程度の年間成長速度の改善が認められ、24ヵ月まで効果の持続が認められた。15及び30 µg/kg群の効果は同程度で、継続試験である111-205試験の48ヵ月目まで長期にわたって認められたが、30 µg/kgでは年間成長速度に15 µg/kgで得られる以上の改善効果は認められないことが示された。15 µg/kgでみられた改善効果の飽和は、成長板での軟骨細胞活性のマーカーであるCXMについても同様にみられ、15 µg/kgまでは用量依存的にCXMが増加したが30 µg/kgでは追加的な増加は認められなかった。曝露-反応解析では、年間成長速度及びCXMのベースラインからの変化量のいずれも、15 µg/kgで得られる曝露でプラトーに達することが示された。以上より、第3相試験の投与量として15 µg/kgを選択し、5～18歳未満のACH患者を対象とした第3相試験(111-301試験)において、本剤15 µg/kg投与の有効性及び安全性が確認された。

2歳以上5歳未満の患者における推奨用量を定めるにあたっては、曝露が5歳以上の患者において安全性及び有効性が確認されている曝露と同程度となる用量とした。111-202、111-301及び111-206試験の本剤のPKの比較から、2歳以上5歳未満と5歳以上のACH小児患者間で15 µg/kgでの曝露量が同程度であったことから、2歳以上5歳未満のACH患者に対する用量は15 µg/kgとすることの妥当性が裏付けられた。

また、本剤15 µg/kg投与で体重と曝露量に正の相関傾向が認められ、母集団PKモデルにおいて、本剤のクリアランス及び分布容積に影響を与える唯一の有意な共変量が体重であったことから、曝露量を確実に臨床試験で認められた範囲内とするため、体重が重い患者 (64 kg以上) に対しては投与量制限を導入し1 mgを上限とした。2歳未満の患者における推奨用量30 µg/kgは、5歳未満の患者を対象とした111-206/111-208試験に基づいた。曝露量データから、2歳未満の患者においては30 µg/kg投与で2歳以上の患者に対する15 µg/kg投与と同等の曝露が得られることが示されている。111-206試験及び111-202、111-301試験の本剤のPKの比較から、111-206試験での30 µg/kg投与時の平均曝露量は、111-202及び111-301試験の15 µg/kg投与時より高かったが、各患者の曝露量は111-301試験で認められた範囲内であった。2歳未満の患者において単位体重 (キログラム) あたりの用量が増量となる理由は、幼若な集団では体重で標準化した際の本剤のクリアランスが大きいためである。

4. 用法及び用量に関連する注意

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。

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 | 0.12 | |
| 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。

(解説)

7.1、7.2 本剤は2歳以上の患者には15 µg/kg、2歳未満の患者には30 µg/kgを投与するが、本剤は用時溶解して用いる注射剤で自己注射が行われる場合もあることから、溶解後に採取する注射液の量を患者の年齢及び体重に基づき算出した。

なお、本剤15 µg/kg投与で体重と曝露量に正の相関傾向が認められ、母集団PKモデルにおいて、本剤のクリアランス及び分布容積に影響を与える唯一の有意な共変量が体重であったことから、曝露量を確実に臨床試験で認められた範囲内とするため、体重が重い患者 (64 kg以上) に対しては投与量制限を導入し1 mgを上限とした。

また、2歳以上の患者の用量表に記載されている体重の下限は2歳の軟骨無形成症患者の5パーセントイル体重に基づき8 kg、2歳未満の患者の用量表に記載されている体重の上限は2歳の軟骨無形成症患者の95パーセントイルを超える体重に基づき13 kgとした。

7.3 臨床試験で「可能な限り毎日ほぼ同じ時間に本剤を単回投与すること」を採用していたため、設定した。

7.4 臨床試験では規定として設定はしていなかったが、111-301試験の結果から、本剤の平均半減期は約30分 (範囲: 10~70分) であるため、投与予定時刻から12時間以内に投与した場合、薬物の蓄積がないために投与の遅延とはならず、1日1回の投与と同等の曝露となる。同様の結果は、111-206試験で認められている。以上により、投与予定時刻から12時間以内の投与であれば安全性が高いと考えられるが、投与予定時刻から12時間を超えての投与は薬物蓄積のリスクが高まることから、投与予定時刻から12時間を超過 (すなわち次回投与までの時間が12時間未満) の場合、その当日は投与せず、次のあらかじめ定めた時間帯に投与することとした。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

| 試験番号 試験の相実施国 (区分) | 試験デザイン | 試験の目的 | 対象 | 投与方法 | 投与期間 |
|---|-------------------------|---------------------|--|---|---|
| 111-101 ¹⁾ 海外第1相米国 (評価資料) | 2パート 二重盲検 プラセボ対照 | 安全性 忍容性 | 健康成人男性48例 | パート1: 5、10又は15 µg/kg を単回皮下投与 パート2: 0.5～8 µg/kgを1日1 回皮下投与 | パート1:9日間 パート2:25日間 |
| 111-202 ^{2,4)} 海外第2相米国、 オーストラリア、 英国、フランス (評価資料) | 非盲検 連続コホート 用量漸増 | 安全性 忍容性 | 5～14歳のACH小児患 者35例 (米国で試験に参加し た日本人1例を含む) | 2.5、7.5、15又は 30 µg/kgを1日1回 皮下投与 | 最長24ヵ月 (用量設定期間6ヵ月 間と任意の継続期間 18ヵ月) |
| 111-205 ^{3,6)} 海外第2相米国、 オーストラリア、 英国、フランス (評価資料) | 非盲検 111-202試験の 継続 | 長期安全性 忍容性 有効性 | 111-202試験で2年間 の本剤投与を完了した ACH小児患者30例 (米国で試験に参加し た日本人1例を含む) | 15又は30 µg/kgを1 日1回皮下投与 | 5年又は最終身長 [*] に 達するまでのいずれか 遅い方 (データカットオフ日: 2019年11月20日) |
| 111-206 ⁸⁾ 国際共同第2相米 国、オーストラリ ア、英国、日本 (評価資料) | 無作為 二重盲検 プラセボ対照 | 安全性 有効性 | 月齢60ヵ月未満のACH 乳幼児患者62例 (日本人8例を含む) | 2～5歳未満: 15 µg/kgを1日1回 皮下投与 2歳未満: 30 µg/kgを1日1回 皮下投与 | 52週間 (データカットオフ日: 2022年2月14日) |
| 111-208 ⁸⁾ 国際共同第2相米 国、オーストラリ ア、英国、日本 (評価資料) | 非盲検 111-206試験の 継続 | 長期安全性 忍容性 有効性 | 111-206試験を完了し たACH小児患者37例 | 2～5歳未満: 15 µg/kgを1日1回 皮下投与 2歳未満: 30 µg/kgを1日1回 皮下投与 | 最終身長 [*] に達するま で (継続中) |
| 111-301 ^{4,5)} 国際共同第3相米 国、オーストラリ ア、英国、ドイツ、 スペイン、トルコ、 日本 (評価資料) | 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 | 有効性 安全性 | 5～18歳未満のACH小 児患者121例 (日本人7例を含む) | 15 µg/kgを1日1回 皮下投与 | 52週間 |
| 111-302 ^{10,11)} 国際共同第3相米 国、オーストラリ ア、英国、ドイツ、 スペイン、トルコ、 日本 (評価資料) | 非盲検 111-301試験の 継続 | 長期安全性 忍容性 有効性 | 111-301試験を完了した ACH小児患者119例 (日本人6例を含む) | 15 µg/kgを1日1回 皮下投与 | 5年又は最終身長 [*] に 達するまでのいずれか 遅い方 (データカットオフ日: 2019年10月31日) |
| 111-901 (参考資料) | プロスペクティ ブ非介入 | ベースラインの 成長データ収集 | 111-202、111-206及び 111-301試験に登録予 定の18歳未満のACH 患者342例 (日本人16例を含む) | 該当せず | 観察期間:最長7年 (データカットオフ日: 2019年5月31日) |

※最終身長:骨端線の閉鎖が画像検査によって確認され、かつ6ヵ月ごとの年間成長速度が1.5 cm/年未満と定義

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験 (単回及び反復投与)

海外第1相試験 (111-101試験、外国人データ)¹⁾

外国人健康成人48例を対象とした二重盲検プラセボ対照試験である。パート1 (用量漸増単回投与試験) に22例を組み入れ、本剤群のコホート1 (5 µg/kg) 及びコホート2 (10 µg/kg) に各5例、コホート3 (15 µg/kg) に4例、プラセボ群に8例を割り付け、単回皮下投与した。パート2 (用量漸増連日投与試験) には26例を組み入れ、本剤群のコホート1 (2.5 µg/kg) に6例、コホート2 (5 µg/kg) に6例、コホート3 (0.5~8 µg/kg) に8例、プラセボ群に6例を割り付け、1日1回10日間皮下投与した。

副作用は、パート1において本剤群全体で14例中11例 (78.6%)、プラセボ群で8例中3例 (37.5%) に発現した。主な副作用は起立性低血圧で、本剤群で8例 (57.1%)、プラセボ群で3例 (37.5%) であった。最大耐量は、5 µg/kgに決定した。パート2では、本剤群全体で20例中13例 (65.0%)、プラセボ群で6例中2例 (33.3%) に副作用が発現した。主な副作用は起立性低血圧で、本剤群で10例 (50.0%)、プラセボ群で1例 (16.7%) であった。パート1及びパート2いずれも、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び死亡は認められなかった。また、血液学的検査、生化学検査、及び尿検査の結果、臨床的に意義のあるベースラインからの変化は認められなかった。

注) 本剤の承認された効能又は効果は「骨端線閉鎖を伴わない軟骨無形成症」、用法及び用量は「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。」である。

2) 薬力学試験

本剤の薬力学的活性は、尿中環状グアノシナーリン酸 (cGMP)、血清X型コラーゲンマーカー (CXM) の測定により評価した。

cGMPは、細胞表面受容体のNPR-BにリガンドCNPが結合した後、同受容体のグアニル酸シクラーゼ領域により細胞内で産生される。本剤はCNPのアナログであり、CNPと同様、NPR-Bに結合してcGMPの産生を促進する。このため、尿中cGMP増加は、標的組織 (成長板/骨) 及びその他のNPR-Bを発現する組織 (血管系など) に存在する標的受容体NPR-Bを媒介した本剤の薬力学的作用を反映している。

CXMはX型コラーゲンの分解断片で、活性化した成長板での軟骨細胞の骨形成活性の特異的なマーカーとして知られていることから、本剤による成長板活性のバイオマーカーとしてその血清中濃度を測定した。

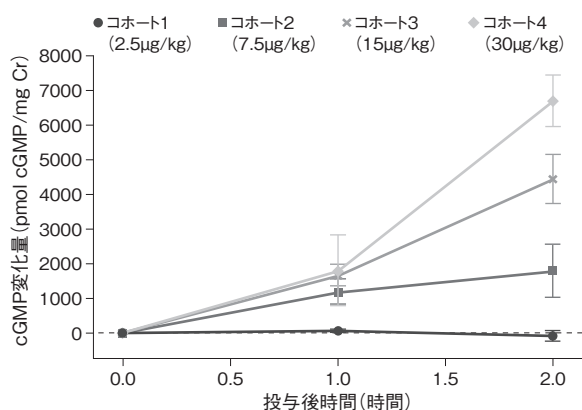
① 海外第2相試験 (111-202試験、日本人及び外国人データ)²⁻⁴⁾

5~14歳の軟骨無形成症 (ACH) 小児患者35例 (米国内日本人1例) を、順次コホート1~4に登録し、最初の6ヵ月間 (用量設定期間) は本剤2.5 µg/kg (コホート1)、7.5 µg/kg (コホート2)、15 µg/kg (コホート3)、又は30 µg/kg (コホート4) を1日1回皮下投与した。6ヵ月経過後は年間成長速度の用量依存的な増加に基づき、コホート1及び2の患者は15 µg/kg、コホート3及び4の患者は初回用量を18ヵ月間投与した。

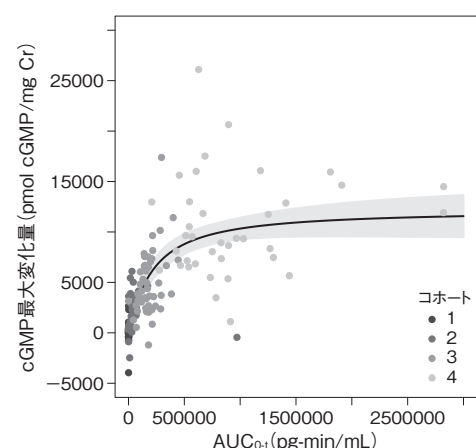
■ 尿中cGMP濃度

クレアチニン補正した尿中cGMP (cGMP/Cr) は、投与1日目において投与2時間後には用量依存的な増加がみられ、その傾向は用量設定期間のすべての来院時で一貫して認められた。曝露-反応解析の結果、最高用量である30 µg/kgの曝露で、本剤の薬理活性がほぼ最大又は飽和することが示された。

尿中cGMP/Crの投与1日目における投与前値からの変化量
(平均値±標準誤差)

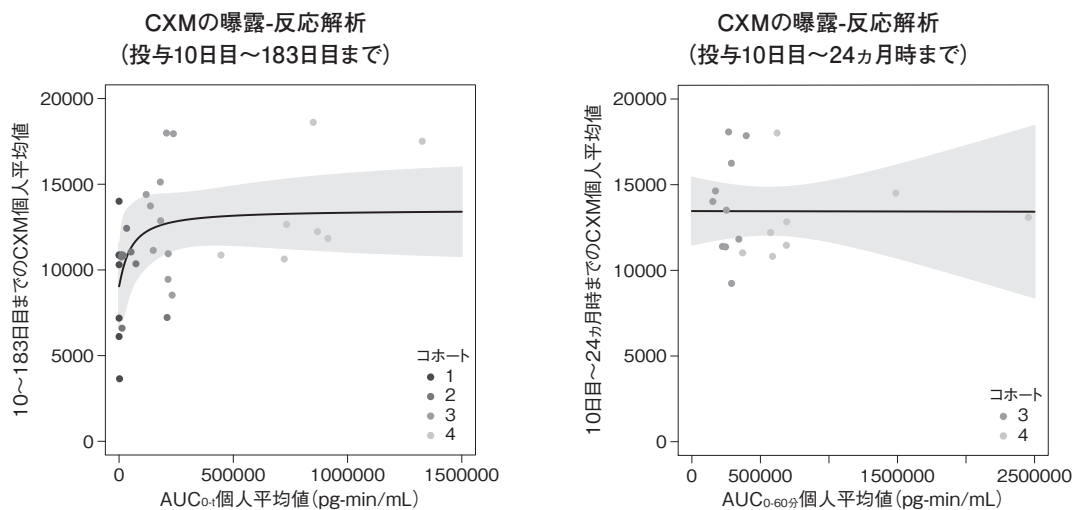


尿中cGMP/Crの曝露-反応解析
(各受診時における個々の尿中cGMP/CrとAUC)



■血清CXM濃度

血清CXMは、本剤の曝露量の増加に伴う急激な増加が認められ、15及び30 µg/kg投与で得られた曝露量においてプラトーに到達したことから、成長板活性の増加は15 µg/kg投与によって最大に達したことが示唆された。



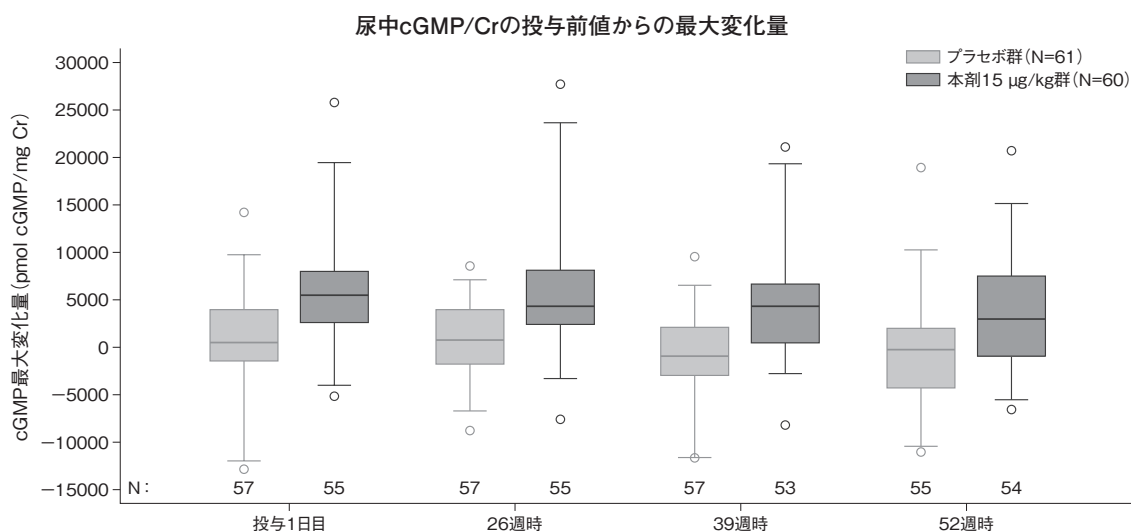
注) 本剤の承認された効能又は効果は「骨端線閉鎖を伴わない軟骨無形成症」、用法及び用量は「通常、ボソリチド（遺伝子組換え）として、2歳以上の患者には15 µg/kgを、2歳未満の患者には30 µg/kgを1日1回、皮下注射する。ただし、1回投与量は1 mgを超えないこと。」である。

② 海外第3相試験 (111-301試験、日本人及び外国人データ) 4,5)

5～18歳未満のACH患者121例（日本人7例）を、本剤群（15 µg/kg）又はプラセボ群に1:1の比で無作為割り付けし、1日1回52週間皮下投与し、投与1日、26週時、39週時及び52週時にバイオマーカーを測定した。

■尿中cGMP濃度

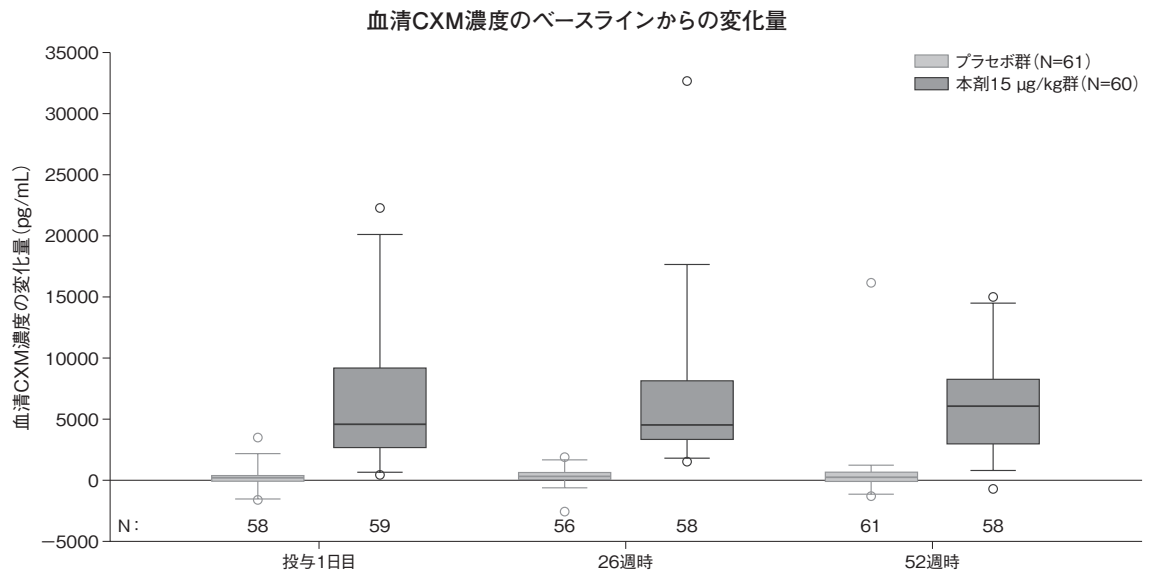
本剤群では投与1日目より尿中cGMP/Crが増加し、投与前値からの尿中cGMP/Crの増加は52週間を通してプラセボ群より大きかった。



■ 血清CXM濃度

本剤群では投与1日目より血清CXMの増加が認められ、52週間の投与期間をとおして、プラセボ群と比較し本剤群で投与前値からの血清CXMの増加が維持された。

曝露-反応解析では、15 µg/kg投与で得られた曝露量で、血清CXM濃度が曝露-反応曲線のプラトーに到達することが示された。



3) QT/QTc評価試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

1) 日本人患者を含む軟骨無形成症患者を対象とした海外臨床試験 [111-202試験、第2相非盲検用量漸増試験] 及び継続試験 [111-205試験、継続中 (2019年11月データカットオフ)]^{2,3,6)}

| | |
|--------|--|
| 目的 | <p>111-202試験 本剤の安全性及び忍容性、ならびに有効性を評価する</p> <p>111-205試験 本剤の長期安全性及び忍容性を評価する</p> |
| 試験デザイン | 非盲検、逐次用量漸増 |
| 対象 | <p>111-202試験 5~14歳の軟骨無形成症 (ACH) 小児患者35例 (米国内日本人1例)[*] ※コホート1:8例、コホート2:8例 (米国内日本人1例)、コホート3:10例、コホート4:9例</p> <p>111-205試験 111-202試験を完了したACH小児患者30例 (米国内日本人1例)</p> |
| 主な選択基準 | <p>111-202試験</p> <ul style="list-style-type: none"> 臨床データ及び遺伝子検査でACHと確定診断された5~14歳の患者 先行する111-901試験 (前向き非介入多施設国際共同による観察研究) で6ヵ月以上のベースラインとなる成長評価データがあり、本試験スクリーニング来院の6ヵ月 (±10日) 以上前の立位身長が記録されていること 歩行可能、かつ、介助なしに起立可能で、本試験のすべての手順を自らの意思で実施できる患者 親又は介護者が患者に1日1回皮下投与ができること <p>111-205試験</p> <ul style="list-style-type: none"> 111-202試験で24ヵ月間 (±14日) の本剤投与を完了した患者 本試験のすべての手順を自らの意思で実施できる患者 親又は介護者が患者に1日1回皮下投与ができること |
| 主な除外基準 | <p>111-202試験</p> <ul style="list-style-type: none"> 試験期間中に外科的介入を必要とする可能性のある不安定な状態 (進行性の頸髄圧迫を含む) にある患者、骨端線が閉鎖している患者 時期を問わずACH又は低身長の治療として何らかの治験薬又は治験用医療機器を使用したことがある患者、過去6ヵ月以内に成長ホルモン、インスリン様成長因子1、若しくはタンパク質同化ステロイドの投与を受けた患者、又は時期を問わず、長期 (3ヵ月超) にわたりこれらの投与を受けたことがある患者 本試験期間中に脚延長術が計画されている、又は見込まれる患者 (脚延長術の既往を有する場合、スクリーニングの18ヵ月前までに手術を行い、後遺症なく完全に治癒している場合は登録可) 腎機能障害 (血清クレアチニン>2 mg/dL)、貧血、再発性症候性低血圧又は再発性症候性起立性低血圧、心機能障害を伴う先天性心疾患等の心疾患又は血管疾患の既往歴がある患者、ベースラインのSBPが75 mmHg未満の患者 <p>111-205試験</p> <ul style="list-style-type: none"> 本試験の完了前に他の治験薬を必要とする患者、治療の遵守不良又は本試験未完了のリスクが高いと判断される状態にある患者、何らかの理由によって本試験での安全性評価が妨げられると治験責任医師が予想する疾患又は状態が併存する患者、低血圧になりやすい疾患 (直近の胃腸炎又は何らかの理由による脱水症等) を有する患者 降圧薬、ACE阻害薬、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、利尿薬、β遮断薬、カルシウムチャネル遮断薬、強心配糖体、全身性抗コリン薬、代償性頻脈を阻害又は亢進する可能性がある薬剤、利尿薬、腎臓又は尿細管の機能を変化させることが知られているその他の薬剤による長期治療を受けている患者、など |

| <p>試験方法</p> | <p>111-202試験 用量設定期間 (6ヵ月) : 患者を順次コホート1~4に登録し、本剤2.5 µg/kg (コホート1)、7.5 µg/kg (コホート2)、15 µg/kg (コホート3)、又は30 µg/kg (コホート4) を1日1回皮下投与した。 継続投与期間: 年間成長速度の用量依存的な増加に基づき、コホート1又は2の患者は15 µg/kgに増量し、コホート3又は4の患者は初回用量を継続した。 なお、成長ホルモン製剤は併用しないこととされた。</p> <p>111-205試験 111-202試験完了時と同用量の本剤 (15又は30 µg/kg) を、最終身長 (骨端線閉鎖の確認及び6ヵ月ごとの年間成長速度が1.5 cm/年未満) に達するまで、又は5年以内に最終身長に達した場合は5年間継続投与した。 ※データカットオフ日: 2019年11月20日</p> <table border="1" data-bbox="475 510 1439 913"> <thead> <tr> <th>111-901試験</th> <th colspan="2">111-202試験</th> <th>111-205試験</th> </tr> <tr> <th>≥6ヵ月 無治療</th> <th>用量設定期間(6ヵ月)</th> <th>継続期間(18ヵ月)</th> <th>最終身長に達する まで又は5年間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4"> ベースラインの 成長観察研究 (111-202試験登録 のための6ヵ月間の 成長データ収集) </td> <td>コホート1 (2.5 µg/kg) N=8</td> <td rowspan="2"> 用量増量 (15 µg/kg) N=12 </td> <td rowspan="4"> 継続試験 N=30 </td> </tr> <tr> <td>コホート2 (7.5 µg/kg) N=8</td> </tr> <tr> <td>コホート3 (15 µg/kg) N=10</td> <td>コホート3 (15 µg/kg) N=10</td> </tr> <tr> <td>コホート4 (30 µg/kg) N=9</td> <td>コホート4 (30 µg/kg) N=8</td> </tr> </tbody> </table> | 111-901試験 | 111-202試験 | | 111-205試験 | ≥6ヵ月 無治療 | 用量設定期間(6ヵ月) | 継続期間(18ヵ月) | 最終身長に達する まで又は5年間 | ベースラインの 成長観察研究 (111-202試験登録 のための6ヵ月間の 成長データ収集) | コホート1 (2.5 µg/kg) N=8 | 用量増量 (15 µg/kg) N=12 | 継続試験 N=30 | コホート2 (7.5 µg/kg) N=8 | コホート3 (15 µg/kg) N=10 | コホート3 (15 µg/kg) N=10 | コホート4 (30 µg/kg) N=9 | コホート4 (30 µg/kg) N=8 |
|--|--|--------------------------|---------------------|--|-----------|-------------|-------------|------------|---------------------|--|--------------------------|-------------------------|--------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 111-901試験 | 111-202試験 | | 111-205試験 | | | | | | | | | | | | | | | |
| ≥6ヵ月 無治療 | 用量設定期間(6ヵ月) | 継続期間(18ヵ月) | 最終身長に達する まで又は5年間 | | | | | | | | | | | | | | | |
| ベースラインの 成長観察研究 (111-202試験登録 のための6ヵ月間の 成長データ収集) | コホート1 (2.5 µg/kg) N=8 | 用量増量 (15 µg/kg) N=12 | 継続試験 N=30 | | | | | | | | | | | | | | | |
| | コホート2 (7.5 µg/kg) N=8 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | コホート3 (15 µg/kg) N=10 | コホート3 (15 µg/kg) N=10 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | コホート4 (30 µg/kg) N=9 | コホート4 (30 µg/kg) N=8 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>評価項目</p> | <p>111-202/205試験 <主要評価項目> 安全性: 用量設定期間 (最初の6ヵ月間) 及び全試験期間の有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図、免疫原性 (抗薬物抗体) など <副次評価項目> 有効性: 用量設定期間及び全試験期間の年間成長速度^{*1}、身長Zスコア^{*2}及び上体と下体の身体比率^{*3}のベースラインからの変化 薬物動態: 単回及び反復投与後の血漿中濃度及び薬物動態 (PK) パラメータ <探索的評価項目> 薬力学: 尿中cGMP、血清CXM</p> <p>※1 年間成長速度: 6ヵ月ごとの立位身長の測定値に基づき算出 $\text{年間成長速度 (cm/年)} = \frac{\text{日付2の立位身長} - \text{日付1の立位身長}}{\text{期間 (日)}} \times 365.25$ 注) 期間 (日) は日付2-日付1</p> <p>※2 身長Zスコア: 立位身長の測定値を、アメリカ疾病管理予防センター (CDC) の標準身長の性別及び年齢別の参照データ (平均値及びSD) を用いてZスコア [年齢-性別に応じた標準偏差値 (SDS)] に変換</p> <p>※3 上体と下体の身体比率: $\text{座高} \div (\text{立位身長} - \text{座高})$ から算出</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>解析計画</p> | <p>解析対象集団: 治験薬を1回以上投与されたすべての患者を安全性解析対象集団、治験薬を1回以上投与され、最初の6ヵ月間に有効性評価項目の治験薬投与後データが得られたすべての患者を有効性解析対象集団とした。</p> <p>有効性解析: 成長速度のベースラインは、先行する観察研究の111-901試験で得られた本試験登録前6ヵ月間の立位身長に基づき決定した。その他の有効性評価項目のベースラインは、初回投与前の欠測のない最後の評価とした。 年間成長速度、身長Zスコア、上体と下体の身体比率は、各時点で記述的に要約し、ベースラインからの変化量について対応のあるt検定を行った。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | |

【患者の内訳】

111-202試験

- ・ 35例が登録され、コホート1に8例、コホート2に8例（米国内日本人1例）、コホート3に10例、コホート4に9例が割り付けられた。
- ・ 用量設定期間（6ヵ月）に、コホート1で1例（同意撤回）、コホート2で1例（針恐怖症）、コホート4で1例（無症候性ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群と診断）が試験を中止した（コホート2の1例は用量設定期間終了まで参加継続）。
- ・ 継続投与期間（18ヵ月）に、コホート1で1例（針恐怖症）、コホート2で1例（治験責任医師の判断）が試験を中止した。
- ・ 継続投与期間にコホート1の7例が2.5 µg/kgから7.5 µg/kgに増量し、そのうち6例がさらに15 µg/kgに増量した。コホート2では日本人1例を含む6例が7.5 µg/kgから15 µg/kgに増量した。
- ・ 安全性解析対象集団は35例、有効性解析対象集団は34例である。

111-205試験

- ・ 111-202試験を完了し111-205試験に移行した患者は計30例であった（コホート1が6例、コホート2が6例 [日本人1例を含む]、コホート3が10例、コホート4が8例）。
- ・ データカットオフ時点（2019年11月20日）で、26例が投与継続中である。コホート1の2例（脚延長術を受けるため）、コホート3の2例（治験責任医師の判断1例、有害事象1例）が投与を中止した。
- ・ データカットオフ時点の最長投与期間は、コホート1が69.3ヵ月、コホート2が65.6ヵ月、コホート3が62.2ヵ月、コホート4が51.4ヵ月であった。
- ・ データカットオフ時点での追跡期間は、コホート1、2及び3で111-202試験の投与開始から最長5年（60ヵ月）、コホート4で最長4年（48ヵ月）であった。

【患者背景】

111-202試験

患者背景は以下のとおりであった。

ベースラインの人口統計学的特性

| | コホート1 (2.5 µg/kg) (N=8) | コホート2 (7.5 µg/kg) (N=8*) | コホート3 (15 µg/kg) (N=10) | コホート4 (30 µg/kg) (N=9) | 合計 (N=35) |
|---------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|------------------------------|--------------|
| スクリーニング時年齢、歳 | | | | | |
| 平均値±SD | 7.3±1.6 | 8.3±2.2 | 8.0±1.6 | 6.9±1.2 | 7.6±1.7 |
| 中央値（範囲） | 7.0(5, 10) | 9.5(5, 10) | 8.0(6, 11) | 7.0(5, 8) | 7.0(5, 11) |
| スクリーニング時年齢区分、例数 (%) | | | | | |
| 5～7歳 | 6(75.0%) | 3(37.5%) | 4(40.0%) | 5(55.6%) | 18(51.4%) |
| 8～9歳 | 1(12.5%) | 1(12.5%) | 4(40.0%) | 4(44.4%) | 10(28.6%) |
| 10～14歳 | 1(12.5%) | 4*(50.0%) | 2(20.0%) | 0 | 7(20.0%) |
| 性別、例数 (%) | | | | | |
| 女性 | 5(62.5%) | 3(37.5%) | 6(60.0%) | 5(55.6%) | 19(54.3%) |
| 男性 | 3(37.5%) | 5*(62.5%) | 4(40.0%) | 4(44.4%) | 16(45.7%) |
| 人種、例数 (%) | | | | | |
| 白人 | 7(87.5%) | 6(75.0%) | 5(50.0%) | 6(66.7%) | 24(68.6%) |
| アジア人 | 0 | 1*(12.5%) | 3(30.0%) | 3(33.3%) | 7(20.0%) |
| 黒人又はアフリカ系アメリカ人 | 1(12.5%) | 0 | 1(10.0%) | 0 | 2(5.7%) |
| その他 | 0 | 1(12.5%) | 1(10.0%) | 0 | 2(5.7%) |
| タナー分類1、n/評価例 | | | | | |
| 陰毛の発達# | 7/7(100%) | 8/8(100%) | 10/10(100%) | 9/9(100%) | 34/34(100%) |
| 乳房の発達 | 5/5(100%) | 3/3(100%) | 6/6(100%) | 5/5(100%) | 19/19(100%) |
| 男性器の発達# | 2/2(100%) | 5/5(100%) | 4/4(100%) | 4/4(100%) | 15/15(100%) |

*米国内日本人患者1例を含む

#コホート1の1例を除く

[有効性]

■年間成長速度

111-202試験

- ・用量設定期間において、年間成長速度のベースラインからの変化量はコホート1～3 (15 µg/kgまで) で用量依存性が認められ、コホート4 (30 µg/kg) はコホート3 (15 µg/kg) と比較して臨床的に意義のある差はなかった。
- ・用量設定期間にコホート3及びコホート4で認められた年間成長速度のベースラインからの増加は、18ヵ月間の継続投与期間をとおして24ヵ月目まで維持された。

年間成長速度 (111-202試験)

| 年間成長速度 (cm/年) | | コホート1 (2.5 µg/kg) (N=8) | コホート2 (7.5 µg/kg) (N=8) | コホート3 (15 µg/kg) (N=10) | コホート4 (30 µg/kg) (N=8) |
|---------------------------------|--|---------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| ベースライン ^a | (n) 平均値±SD | (7 ^b) 3.76±1.11 | (8) 2.89±1.39 | (10) 4.04±2.28 | (8) 4.49±1.19 |
| 6ヵ月目 | (n) 平均値±SD | (7) 3.38±0.89 | (8) 4.17±1.28 | (10) 6.06±1.07 | (8) 6.58±1.18 |
| 6ヵ月目のベースラインからの変化量 ^c | 平均値±SD [95%信頼区間] 名目上のP値 ^d | -0.37±1.59 [-1.84, 1.10] 0.5600 | 1.28±1.44 [0.07, 2.48] 0.0405 | 2.01±2.00 [0.58, 3.44] 0.0111 | 2.08±2.14 [0.30, 3.87] 0.0282 |
| 24ヵ月目 | (n) 平均値±SD | (6) 4.53±0.89 | (5) 4.96±0.58 | (10) 5.79±0.69 | (8) 6.03±0.44 |
| 24ヵ月目のベースラインからの変化量 ^c | 平均値±SD [95%信頼区間] 名目上のP値 ^d | 1.34±1.34 [-0.06, 2.75] 0.0577 | 2.12±0.85 [1.06, 3.17] 0.0051 | 1.75±1.80 [0.46, 3.03] 0.0134 | 1.54±1.34 [0.42, 2.66] 0.0141 |

N: 投与群の総患者数、n: 評価例数、SD: 標準偏差

a: ベースライン値は111-901試験の過去6ヵ月間のデータに基づく

b: 1例は6ヵ月目の来院前に試験を中止した

c: ベースラインからの変化量は、両方の時期の測定値が欠測していない患者に基づく

d: 対応のあるt検定

111-202/205試験

- ・すべてのコホートで、60ヵ月目にベースラインからの年間成長速度の改善が認められた。
- ・全期間を通して本剤15 µg/kgを長期投与したコホート3において、60ヵ月時の年間成長速度のベースラインからの変化量 (平均値±SD) は1.34±1.31 cm/年であった。

年間成長速度 (111-202/205試験)

| 年間成長速度 (cm/年) | | コホート1 (2.5 µg/kg) (N=6) | コホート2 (7.5 µg/kg) (N=6) | コホート3 (15 µg/kg) (N=10) | コホート4 (30 µg/kg) (N=8) |
|---------------------------------|--|--------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|
| ベースライン ^a | (n) 平均値±SD | (6) 3.18±1.24 | (6) 3.22±1.06 | (10) 4.04±1.41 | (8) 4.19±1.19 |
| 48ヵ月 | (n) 平均値±SD | (6) 4.85±0.76 | (6) 4.98±0.84 | (9) 5.52±1.01 | (8) 5.82±0.46 |
| 48ヵ月目のベースラインからの変化量 ^b | 平均値±SD [95%信頼区間] 名目上のP値 ^c | 1.67±1.20 [0.41~2.93] 0.0190 | 1.76±0.96 [0.75~2.77] 0.0066 | 1.58±1.27 [0.60~2.55] 0.0058 | 1.62±1.30 [0.54~2.71] 0.0096 |
| 60ヵ月 | (n) 平均値±SD | (4) 4.66±0.73 | (6) 4.81±0.82 | (9) 5.28±0.98 | (0) ^d |
| 60ヵ月目のベースラインからの変化量 ^b | 平均値±SD [95%信頼区間] 名目上のP値 ^c | 1.03±0.75 [-0.16, 2.22] 0.0703 | 1.59±0.93 [0.61, 2.57] 0.0087 | 1.34±1.31 [0.33, 2.34] 0.0154 | |

N: 投与群の総患者数、n: 評価例数、SD: 標準偏差

a: ベースライン値は111-901試験の過去6ヵ月間のデータに基づく

b: ベースラインからの変化量は、両方の時期の測定値が欠測していない患者に基づく

c: 対応のあるt検定

d: データカットオフ時点でコホート4の患者は48ヵ月までのデータのみ

■身長Zスコア

111-202試験

- ・用量設定期間において、身長Zスコアのベースラインからの変化量はコホート1～3 (15 µg/kgまで) で用量依存性が認められたが、コホート3 (15 µg/kg) 及びコホート4 (30 µg/kg) は類似していた。
- ・コホート3及びコホート4では、用量設定期間に身長Zスコアのベースラインからの有意な改善が認められ、その効果は18ヵ月間の継続投与期間をととして24ヵ月まで維持された。

身長Zスコア (111-202試験、2年間)

| | | コホート1 (2.5 µg/kg) (N=8) | コホート2 (7.5 µg/kg) (N=8) | コホート3 (15 µg/kg) (N=10) | コホート4 (30 µg/kg) (N=8) |
|-------------------------------------|--|--------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| ベースライン ^a | (n) 平均値±SD | (7 ^b) -6.06±0.63 | (8) -5.15±0.85 | (10) -4.61±1.14 | (8) -5.19±0.75 |
| 6ヵ月時 | (n) 平均値±SD | (7) -6.06±0.53 | (8) -5.07±0.76 | (10) -4.38±1.06 | (8) -4.93±0.82 |
| 6ヵ月時のベースライン からの変化量 ^c | 平均値±SD [95%信頼区間] 名目上のP値 ^d | -0.01±0.18 [-0.17～0.16] 0.9060 | 0.08±0.14 [-0.04～0.20] 0.1699 | 0.23±0.15 [0.12～0.34] 0.0009 | 0.27±0.19 [0.11～0.42] 0.0051 |
| 24ヵ月時 | (n) 平均値±SD | — | — | (10) -3.83±1.06 | (8) -4.30±0.87 |
| 24ヵ月時のベースライン からの変化量 ^c | 平均値±SD [95%信頼区間] 名目上のP値 ^d | — | — | 0.79±0.28 [0.58～0.99] <0.0001 | 0.90±0.30 [0.64～1.15] <0.0001 |

N: 投与群の総患者数、n: 評価例数、SD: 標準偏差

a: ベースライン値は111-202試験のスクリーニング時に測定した初回投与前の最後の評価可能な測定値

b: 1例は6ヵ月目の来院前に試験を中止した

c: ベースラインからの変化量は、両方の時期の測定値が欠測していない患者に基づく

d: 対応のあるt検定 (両側)

111-202/205試験

- ・すべてのコホートで経時的な改善が認められた。
- ・コホート3及びコホート4では、それぞれ60ヵ月時及び48ヵ月時のベースラインからの平均変化量は統計学的に有意であった。

身長Zスコア (111-202/205試験)

| | | コホート1 (2.5 µg/kg) (N=6) | コホート2 (7.5 µg/kg) (N=6) | コホート3 (15 µg/kg) (N=10) | コホート4 (30 µg/kg) (N=8) |
|-------------------------------------|--|-------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|
| ベースライン ^a | (n) 平均値±SD | (6) -6.06±0.69 | (6) -4.91±0.77 | (10) -4.61±1.14 | (8) -5.19±0.75 |
| 48ヵ月時 | (n) 平均値±SD | (6) -5.00±1.38 | (6) -4.39±1.14 | (9) -3.72±1.27 | (8) -3.73±0.64 |
| 48ヵ月時のベースライン からの変化量 ^b | 平均値±SD [95%信頼区間] 名目上のP値 ^c | 1.06±0.94 [0.07～2.05] 0.0398 | 0.52±0.53 [-0.03～1.08] 0.0598 | 1.00±0.69 [0.47～1.53] 0.0024 | 1.46±0.36 [1.16～1.76] <0.0001 |
| 60ヵ月目 | (n) 平均値±SD | (4) -5.29±1.07 | (6) -4.33±1.19 | (9) -3.86±1.30 | (0) ^d |
| 60ヵ月目のベースライン からの変化量 ^b | 平均値±SD [95%信頼区間] 名目上のP値 ^c | 0.93±0.86 [-0.44～2.30] 0.1183 | 0.58±0.57 [-0.02～1.18] 0.0553 | 0.85±0.75 [0.27～1.43] 0.0093 | |

N: 投与群の総患者数、n: 評価例数、SD: 標準偏差

a: ベースライン値は111-202試験のスクリーニング時に測定した初回投与前の最後の評価可能な測定値

b: ベースラインからの変化量は、両方の時期の測定値が欠測していない患者に基づく

c: 対応のあるt検定 (両側)

d: データカットオフ時点でコホート4の患者は48ヵ月までのデータのみ

■上体と下体の身体比率

111-202試験

- ・成長の改善に伴う身体比率の悪化は認められなかった。
- ・用量設定期間におけるベースラインからの上体と下体の身体比率の変化量(平均値±SD)は、コホート1 (2.5 µg/kg) -0.021 ± 0.06 、コホート2 (7.5 µg/kg) 0.003 ± 0.051 、コホート3 (15 µg/kg) -0.024 ± 0.037 、コホート4 (30 µg/kg) -0.030 ± 0.081 であった。
- ・コホート3及び4ともに、24ヵ月の全試験期間をととして上体と下体の身体比率にベースラインから臨床的に意義のある変化は認められなかった。24ヵ月時の上体と下体の身体比率のベースラインからの平均変化量は、コホート3で -0.067 [95% CI: $-0.10 \sim -0.03$, P=0.0012, 名目上のP値]、コホート4で -0.121 [95% CI: $-0.21 \sim -0.03$, P=0.0142, 名目上のP値]であった。

111-202/205試験

- ・上体と下体の身体比率に悪化は認められず、経時的な改善傾向がみられた。48ヵ月時のベースラインからの変化量(平均値±SD)は、コホート1~4でそれぞれ -0.14 ± 0.11 、 -0.19 ± 0.17 、 -0.09 ± 0.10 、及び -0.20 ± 0.08 であった。
- ・全体集団における上体と下体の身体比率のベースラインからの変化量(平均値±SD)は、48ヵ月時が -0.15 ± 0.12 、60ヵ月時が -0.14 ± 0.11 であった (P<0.0001, 名目上のP値)。

■111-202/205試験のコホート3での5年間の比較解析

111-202/205試験

- ・本剤15 µg/kg投与から5年後の身長増加を、年齢と性別を一致させた外部対照(未治療ACH患者)と比較した。5年後における本剤群(111-202/205試験のコホート3の10例)と外部対照(主要な自然経過観察データであるAchNH研究*から性別と年齢を一致させた外部対照[未治療ACH患者]データ)の身長のベースラインからの変化量の差は9.08cmであった(95% CI: 5.77~12.38, P=0.0002, 名目上のP値)。

※AchNH研究(achondroplasia natural history: 軟骨無形成症の自然経過観察)⁷⁾ :

ACHの確定診断を受けた患者の成長を特徴づけるための医師主導レトロスペクティブ多施設共同研究(治験責任医師: Julie Hoover-Fong, MD, PhD)。米国の高度専門骨格異形成センター4施設で実施され、体系的かつ包括的にデータが収集された。ACHの確定診断が記録されている1,374例からなり、このうち5~16歳の791例が測定時年齢の明らかな身長評価データを1つ以上有した。

111-202/205試験のコホート3と外部対照のベースラインと5年時の身長差の比較(5年横断比較解析)

| | | 本剤15 µg/kg (コホート3) | 主要外部対照 |
|------------------------------|-------------------------------------|------------------------------|----------------------|
| ベースラインの身長 (cm) | N | 10 | 559 |
| | 平均値±SD | 104.61±8.75 | 99.64±6.53 |
| | 中央値(範囲) | 103.95(93.6, 126.1) | 99.44(90.8, 110.7) |
| 身長差 | 平均 [95%信頼区間] 名目上のP値 ^a | 4.97 [0.19~9.74] 0.0431 | |
| 5年後の身長 (cm) | N | 10 | 360 |
| | 平均値±SD | 130.94±10.77 | 116.90±5.44 |
| | 中央値(範囲) | 130.53(115.8, 158.0) | 116.76(110.2, 126.6) |
| 身長差 | 平均 [95%信頼区間] 名目上のP値 ^a | 14.04 [7.29~20.79] 0.0011 | |
| 身長差の変化量 (cm) (5年後-ベースライン) | 平均 [95%信頼区間] 名目上のP値 ^a | 9.08 [5.77~12.38] 0.0002 | |

N: 総患者数

a: t検定(両側)

[安全性]

111-202試験

用量設定期間 (6ヵ月間) :

- ・有害事象は35例全例 (100%) に認められた。主な有害事象は、注射部位紅斑29例 (82.9%)、注射部位反応25例 (71.4%)、低血圧13例 (37.1%)、注射部位腫脹12例 (34.3%)、頭痛11例 (31.4%)、咳嗽及び発熱が各10例 (28.6%)、鼻咽頭炎8例 (22.9%)、耳感染及び注射部位蕁麻疹が各7例 (20.0%) であった。
- ・副作用は、35例中33例 (94.3%) に認められた。主な副作用は、一過性の投与部位反応31例 (88.6%)、低血圧10例 (28.6%) であった。報告された低血圧イベントはいずれも無症候性であり、一過性かつ非重篤で、治療を要することなく回復した。その他の副作用は、いずれも1例のみの発現であった。
- ・重篤な有害事象は認められなかった。
- ・投与中止に至った有害事象は、コホート4 (30 µg/kg) で1例 (間欠性ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群) に認められ、治験責任医師により治験薬との因果関係は関連ありと判断された。
- ・死亡例は認められなかった。

全試験期間 (24ヵ月) :

- ・有害事象は35例全例 (100%) に認められた。主な有害事象 (発現率20%以上) は、注射部位紅斑30例 (85.7%)、注射部位反応30例 (85.7%)、低血圧16例 (45.7%)、注射部位腫脹16例 (45.7%)、発熱が15例 (42.9%)、咳嗽14例 (40.0%)、頭痛及び鼻咽頭炎各12例 (34.3%)、耳感染、注射部位蕁麻疹及び嘔吐各9例 (25.7%)、耳痛及び転倒各8例 (22.9%)、上腹部痛、中耳炎、四肢痛及び上気道感染各7例 (20.0%) であった。
- ・全試験期間でみられた主な有害事象の種類は、コホート別及び用量別ともに、用量設定期間にみられた有害事象と同様で、有害事象の発現率及び種類にコホート間で明らかな差はみられなかった。
- ・副作用は、35例中33例 (94.3%) に認められた。主な副作用は、投与部位反応及び低血圧であった。いずれも軽度 (グレード1) で、1例のみグレード2の失神寸前の状態が報告されたが、その後の投与で再発はみられなかった。
- ・重篤な有害事象は、3例 (8.6%) に3件認められた。内訳は、閉塞性睡眠時無呼吸 (グレード3)、扁桃肥大 (グレード1)、甲状舌管嚢胞 (グレード3) が各1例であった。
- ・投与中止に至った有害事象は、用量設定期間に認められた1例 (間欠性ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群) のみであった。
- ・重篤な副作用及び死亡例は認められなかった。

111-202/205試験

- ・有害事象は30例全例 (100%) に認められた。主な有害事象 (全体で発現率50%以上) は、注射部位紅斑27例 (90.0%)、注射部位反応26例 (86.7%)、発熱18例 (60.0%)、咳嗽16例 (53.3%)、上咽頭炎及び上気道感染各15例 (50.0%) であった。
- ・副作用は30例中29例 (96.7%) に認められた。主な副作用 (発現例数10例超) は、注射部位紅斑、注射部位反応、及び注射部位腫脹であった。これら注射部位反応以外で2例以上に発現した副作用は低血圧 (12例 [40%]) のみで、その他はいずれも各1例の発現であった。
- ・重篤な有害事象は4例 (13.3%) (コホート1:2例、コホート3:1例、コホート4:1例) 発現し、いずれも治験薬と関連なしと判断された。3例 (閉塞性睡眠時無呼吸、扁桃肥大、甲状舌管嚢胞) は111-202試験で発現し、1例 (脊髓空洞症) のみ111-205試験で発現した。
- ・試験の中止又は治験薬投与の中止に至った有害事象及び死亡は報告されなかった。

- 2) 日本人を含む5歳未満の軟骨無形成症患者を対象とした国際共同臨床試験 [111-206試験、第2相無作為化二重盲検プラセボ対照試験 (2022年2月14日データカットオフ)] 及び継続試験 [111-208試験、継続中]^{8,9,10)}
 ※111-206試験について2022年2月14日データカットオフまでのデータを紹介する。

| | |
|--------|--|
| 目的 | <p>111-206試験 5歳未満の軟骨無形成症 (ACH) 患者での本剤の安全性、忍容性及び有効性を評価する</p> <p>111-208試験 5歳未満のACH患者での本剤の長期安全性、忍容性及び有効性を評価する</p> |
| 試験デザイン | 無作為化、二重盲検、プラセボ対照 |
| 対象 | <p>111-206試験 5歳未満のACH乳幼児患者75例 (日本人8例) コホート1: 35例 (日本人5例)、コホート2: 20例 (日本人2例)、コホート3: 7例 (日本人1例)</p> <p>111-208試験 111-206試験を完了したACH乳幼児患者</p> |
| 主な選択基準 | <p>111-206試験</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 遺伝子検査でACHと確定診断され、試験登録時に月齢60ヵ月未満の患者 (コホート3は、生後3ヵ月以内であること) ・ コホート1及び2への登録では、スクリーニング直前に111-901試験で6ヵ月以上にわたって収集した成長評価データがあり、本試験のスクリーニング来院の6ヵ月以上前の身長/体長が記録されていること。コホート3への登録では、投与開始前に3ヵ月以上の観察期間があること (本試験組入れ前の111-901試験、又は本試験での投与開始前の前観察期間のいずれでもよい) ・ 親又は介護者が必須のトレーニングを完了し、患者に1日1回皮下投与ができること <p>111-208試験</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 111-206試験で治験薬投与を完了していること |
| 主な除外基準 | <p>111-206試験</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重が5.0 kg未満 (コホート1及び2) 又は4.0 kg未満 (コホート3) ・ スクリーニングから60日以内に外科的処置を必要とする可能性が高い頸髄延髄圧迫症を有すると判断された患者、今後6ヵ月以内に外科的処置を必要とする可能性が高い不安定な医学的状態である患者、又は本試験期間中に脊椎又は長骨の手術を予定している患者 ・ 時期を問わずACH又は低身長の治療として何らかの治験薬又は治験用医療機器を使用したことがある患者、過去6ヵ月以内又は時期を問わず長期 (3ヵ月超) にわたり、成長ホルモン、インスリン様成長因子1、又はタンパク質同化ステロイドの投与を受けたことがある患者 ・ 頸髄延髄部減圧術の手術歴 (コホート2及び3のみ)、脊椎又は長骨の手術歴、又は慢性の合併症を伴う骨関連手術歴を有する患者、脚延長術の手術歴があるか又は本試験期間に脚延長術を計画している患者、スクリーニング前6ヵ月以内に長骨又は脊椎の骨折の既往を有する患者 <p>111-208試験</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 本試験の完了前に他の治験薬を必要とする患者、治療の遵守不良又は本試験未完了のリスクが高いと判断される状態にある患者、何らかの理由によって本試験での安全性評価が妨げられると治験責任医師が予想する疾患又は状態が併存する患者 ・ 降圧薬、ACE阻害薬、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、利尿薬、β遮断薬、カルシウムチャネル遮断薬、強心配糖体、全身性抗コリン薬、GnRH作動薬、代償性頻脈を阻害又は亢進する可能性がある薬剤、腎臓又は尿細管の機能を変化させることが知られているその他の薬剤の治療を現在受けている患者 |

| | |
|-------------|---|
| <p>試験方法</p> | <p>111-206試験 患者を、年齢に応じてコホート1 (24～60ヵ月未満：本剤15 µg/kg)、コホート2 (6～24ヵ月未満：本剤30 µg/kg)、又はコホート3 (6ヵ月未満：本剤30 µg/kg) に順次登録し、本剤を1日1回52週間皮下投与した。</p> <p>いずれのコホートでも、センチネル群 (試験期間をとおして非盲検下で本剤を投与) として3例以上に本剤を8日間投与して本剤の短期安全性及び薬物動態 (PK) を評価した後、残りの患者をコホート内で年齢 (6ヵ月未満、6～15ヵ月未満、15～24ヵ月未満、24～36ヵ月未満、36～60ヵ月未満) により層別化して本剤群又はプラセボ群に1対1の比で無作為に割り付け、本剤を投与した。</p> <p>なお、コホート2では、センチネル患者に当初15 µg/kgを投与したが、PKデータの評価の結果、望ましい曝露量を得るための最適用量は30 µg/kg/日であるとされたため、センチネル患者3例はその後30 µg/kgに増量し、コホート2のすべての無作為化患者には30 µg/kgを投与した。なお、患者が2歳になった時点で、15 µg/kg1日1回皮下投与に切り替えた。</p> <p>111-208試験 111-206試験を完了した患者は、最終身長 (骨端線の閉鎖が画像検査によって確認され、年間成長速度が1.5 cm/年未満と定義) に達するまで、本剤を1日1回皮下投与した。投与量は、111-206試験の52週来院時と同一用量とし、患者が2歳になった時点で15 µg/kg1日1回皮下投与に切り替えた。</p> <p>なお、111-206試験が完了してデータベースが固定されるまでは、本試験でも引き続き盲検下で治験薬投与を行った。本試験のベースライン日は、111-206試験の最終投与日 (すなわち、試験完了日) と同日の52週時とした。</p> <p>いずれの試験においても成長ホルモン製剤は併用しないこととされた。</p> <div style="text-align: center;"> <p>111-206試験 ※各コホート3例以上に本剤を非盲検投与した後、 本剤群とプラセボ群に無作為化 (二重盲検)</p> </div> <p style="text-align: right;">111-208試験</p> |
| <p>評価項目</p> | <p>111-206試験 <主要評価項目> 安全性：有害事象、バイタルサイン、心電図、心エコー検査、放射線画像診断、臨床検査など 有効性：52週時の身長/体長Zスコア^{※1}のベースラインからの変化量</p> <p><副次評価項目> 有効性：52週時の上体と下体の身体比率、身長/体長、年間成長速度のベースラインからの変化量 薬物動態：単回及び反復投与後の血漿中濃度及び薬物動態 (PK) パラメータ 安全性：免疫原性 薬力学：尿中cGMP、血清CXMなど</p> <p>※1 身長/体長Zスコア： 2歳以上の患者では年齢・性別に応じたCDCの参照データを用いて立位身長に基づき、2歳未満の患者ではWHO参照データを用いて体長に基づき算出し、Zスコアの結果は年齢・性別に応じた標準値 (0に相当) を上回った又は下回ったSDSとして示した (低身長はSDSが-2.0を下回る場合と定義)</p> |
| <p>解析計画</p> | <p>111-206試験 有効性の解析対象集団は無作為化された患者のみを含む集団とした。主要評価項目及び副次評価項目は、欠測値を多重補完法により補完した後に、治療、性別、年齢層、ベースラインの年齢、評価項目のベースライン値を説明変数としたANCOVAモデルを用いて52週時のベースラインからの変化量について本剤群とプラセボ群の差を推定した。すべての解析は記述的であり、仮説検定は行わなかった。</p> |

111-206試験について2022年2月14日データカットオフまでのデータを紹介する。

■患者の内訳

- ・センチネル群に11例、無作為化群に64例（本剤群32例、プラセボ群32例）、計75例が登録された。内訳は、それぞれコホート1が4例及び31例（本剤群15例、プラセボ群16例）、コホート2が4例及び16例（本剤群8例、プラセボ群8例）、コホート3が3例及び17例（本剤群9例、プラセボ群8例）であった。75例中、日本人は8例で、全例が無作為化群に登録され、コホート1が5例（本剤群2例、プラセボ群3例）、コホート2が2例（本剤群1例、プラセボ群1例）、コホート3が1例（本剤群）であった。

■患者背景

- ・無作為化群64例の投与初日の平均年齢（±SD）は、コホート1が本剤群39.62±10.11ヵ月、プラセボ群44.33±11.54ヵ月、コホート2がそれぞれ17.00±5.79ヵ月、16.87±6.21ヵ月、コホート3がそれぞれ5.56±0.44ヵ月、5.76±0.59ヵ月であった。性別（男児/女児）は、コホート1が本剤群7/8例、プラセボ群7/9例、コホート2がそれぞれ5/3例、5/3例、コホート3がそれぞれ5/4例、1/7例であった。

[有効性]

■52週時の身長/体長Zスコア（主要評価項目）

- ・52週時における身長/体長Zスコアのベースラインからの平均変化量は、以下のとおりであった。

52週時の身長/体長Zスコアのベースラインからの変化量

| | 無作為化集団全体 | | コホート1 (月齢24~60ヵ月未満) | | コホート2 (月齢6~24ヵ月未満) | | コホート3 (月齢6ヵ月未満) | |
|------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|
| | 本剤群 (n=32) | プラセボ群 (n=32) | 本剤群 (n=15) | プラセボ群 (n=16) | 本剤群 (n=8) | プラセボ群 (n=8) | 本剤群 (n=9) | プラセボ群 (n=8) |
| ベースライン | -3.79±0.97 | -4.28±1.48 | -4.27±0.81 | -5.13±1.15 | -3.39±0.84 | -4.21±1.24 | -3.34±1.02 | -2.65±0.79 |
| 52週時 | -3.92±0.78 ^b | -4.52±1.19 | -4.14±0.72 | -5.06±1.01 | -3.40±0.80 | -4.36±1.33 | -4.04±0.73 ^c | -3.59±0.76 |
| 変化量 ^a | -0.06 [-0.26, 0.15] | -0.31 [-0.48, -0.13] | 0.27 [0.04, 0.50] | -0.06 [-0.28, 0.16] | 0.02 [-0.38, 0.41] | -0.19 [-0.58, 0.20] | -0.68 [-1.21, -0.15] | -0.91 [-1.36, -0.45] |
| 群間差 ^a | 0.25 [-0.02, 0.53] | | 0.33 [0.00, 0.67] | | 0.21 [-0.37, 0.79] | | 0.23 [-0.45, 0.91] | |

平均値±SD（標準偏差）、変化量：最小二乗平均値 [95%信頼区間]、群間差：最小二乗平均値の差 [95%信頼区間]

a: 欠測値を多重補完法により補完した後に、治療、性別、年齢層、ベースラインの年齢、ベースラインの年間成長速度及びベースラインの身長Zスコアを説明変数としたANCOVAモデル

b: n=31

c: n=8

■52週時の年間成長速度（副次評価項目）

- ・52週時における年間成長速度のベースラインからの平均変化量は、以下のとおりであった。

52週時の年間成長速度のベースラインからの変化量

| | 無作為化集団全体 | | コホート1 (月齢24~60ヵ月未満) | | コホート2 (月齢6~24ヵ月未満) | | コホート3 (月齢6ヵ月未満) | |
|------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|----------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|---------------------------|
| | 本剤群 (n=32) | プラセボ群 (n=32) | 本剤群 (n=15) | プラセボ群 (n=16) | 本剤群 (n=8) | プラセボ群 (n=8) | 本剤群 (n=9) | プラセボ群 (n=8) |
| ベースライン | 11.06±7.57 | 9.60±7.74 | 4.74±1.68 | 4.20±1.78 | 11.51±4.66 | 10.55±4.78 | 21.19±2.80 | 19.45±7.55 |
| 52週時 | 8.08±2.50 ^b | 7.35±2.44 | 6.35±1.70 | 5.45±0.87 | 8.66±2.12 | 8.05±1.85 | 10.74±1.22 ^c | 10.43±1.30 |
| 変化量 ^a | -2.17 [-2.76, -1.58] | -2.95 [-3.45, -2.45] | 1.99 [1.31, 2.67] | 0.89 [0.23, 1.55] | -2.36 [-3.22, -1.50] | -3.00 [-3.86, -2.13] | -9.34 [-10.78, -7.91] | -10.14 [-11.48, -8.79] |
| 群間差 ^a | 0.78 [0.02, 1.54] | | 1.10 [0.13, 2.07] | | 0.63 [-0.60, 1.87] | | 0.79 [-1.08, 2.67] | |

平均値±SD（標準偏差）、変化量：最小二乗平均値 [95%信頼区間]、群間差：最小二乗平均値の差 [95%信頼区間]

a: 欠測値を多重補完法により補完した後に、治療、性別、年齢層、ベースラインの年齢及びベースラインの年間成長速度を説明変数としたANCOVAモデル

b: n=31

c: n=8

■52週時の上体と下体の身体比率のベースラインからの変化量（副次評価項目）

・52週時における上体と下体の身体比率のベースラインからの平均変化量は、以下のとおりであった。

52週時の上体と下体の身体比率のベースラインからの変化量

| | 無作為化集団全体 | | コホート1 (月齢24～60ヵ月未満) | | コホート2 (月齢6～24ヵ月未満) | | コホート3 (月齢6ヵ月未満) | |
|------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|-------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|
| | 本剤群 (n=32) | プラセボ群 (n=32) | 本剤群 (n=15) | プラセボ群 (n=16) | 本剤群 (n=8) | プラセボ群 (n=8) | 本剤群 (n=9) | プラセボ群 (n=8) |
| ベースライン | 2.60±0.07 | 2.52±0.06 | 2.35±0.17 | 2.25±0.19 | 2.65±0.30 | 2.68±0.33 | 2.99±0.16 | 2.87±0.07 |
| 変化量 ^a | -0.20 [-0.28, -0.13] | -0.13 [-0.21, -0.06] | -0.14 [-0.24, -0.04] | -0.08 [-0.18, 0.01] | -0.28 [-0.43, -0.14] | -0.08 [-0.22, 0.07] | -0.24 [-0.43, -0.05] | -0.27 [-0.47, -0.07] |
| 群間差 ^a | -0.07 [-0.17, 0.04] | | -0.06 [-0.20, 0.09] | | -0.21 [-0.42, 0.00] | | 0.03 [-0.27, 0.32] | |

平均値±SD（標準偏差）、変化量：最小二乗平均値 [95%信頼区間]、群間差：最小二乗平均値の差 [95%信頼区間]

a: 欠測値を多重補完法により補完した後に、治療、性別、年齢層、ベースラインの年齢、ベースラインの年間成長速度及びベースラインの上体と下体の身体比率を説明変数としたANCOVAモデル

[安全性]

111-206試験（データカットオフ：2022年2月14日）

■有害事象

- ・有害事象の発現率は、プラセボ群32例、本剤群43例（センチネル患者11例、無作為化患者32例）のいずれも100.0%であった。主なものは、プラセボ群で発熱19例（59.3%）、嘔吐17例（53.1%）、注射部位反応及び注射部位紅斑各13例（40.6%）、本剤群で注射部位反応34例（79.1%）、注射部位紅斑33例（76.7%）、発熱及び上気道感染各16例（37.2%）であった。
- ・治験薬と関連のある有害事象は、プラセボ群17例（53.1%）、本剤群37例（86.0%）にみられた。主なものは、プラセボ群で注射部位反応及び注射部位紅斑各13例（40.6%）、注射部位内出血5例（15.6%）、本剤群で注射部位反応34例（79.1%）、注射部位紅斑33例（76.7%）、注射部位腫脹8例（18.6%）、注射部位蕁麻疹 6例（14.0%）、注射部位内出血及び注射部位硬結各5例（11.6%）であった。
- ・重篤な有害事象は、プラセボ群で6例（小発作てんかん、自閉症スペクトラム障害、胃腸炎、呼吸困難各1例、嘔吐及びパラインフルエンザウイルス感染症1例、頭蓋骨骨折及び中耳炎1例）、本剤群で3例（酸素飽和度低下、肺炎各1例、RSウイルス細気管支炎及び乳児突然死症候群1例）に認められ、いずれも治験薬と関連なしと判断された。
- ・投与中止に至った有害事象は認められなかった。
- ・死亡例は、本剤群で1例（RSウイルス細気管支炎及び乳児突然死症候群）が報告された。

■免疫原性

- ・本剤群の43例中8例（18.6%）に抗ボソリチド抗体が検出された。抗ボソリチド抗体陽性患者からは、すべての時点において中和抗体は検出されなかった。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

日本人患者を含む軟骨無形成症患者を対象とした国際共同臨床試験 [111-301試験、第3相無作為化二重盲検プラセボ対照試験] 及び継続試験 [111-302試験、継続中、2019年10月31日データカットオフ]^{5,11,12)}

| | |
|--------|---|
| 目的 | <p>111-301試験 本剤の有効性及び安全性を検証する</p> <p>111-302試験 本剤長期投与の安全性、忍容性及び有効性を評価する</p> |
| 試験デザイン | <p>111-301試験 無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験</p> <p>111-302試験 非盲検</p> |
| 対象 | <p>111-301試験 5歳以上18歳未満のACH患者121例 (日本人7例) 本剤群: 60例 (日本人3例)、プラセボ群: 61例 (日本人4例)</p> <p>111-302試験 111-301試験を完了したACH患者119例 (日本人6例) 111-301試験で本剤群 (本剤/本剤群): 58例 (日本人2例) 111-301試験でプラセボ群 (プラセボ/本剤群): 61例 (日本人4例)</p> |
| 主な選択基準 | <p>111-301試験</p> <ul style="list-style-type: none"> 臨床データ及び遺伝子検査によりACHと確定診断され、本試験登録時に5歳以上18歳未満の患者 現在111-901試験に参加しており、立位身長を含む成長評価が6ヵ月以上行われている患者 歩行可能、かつ、介助なしに起立可能で、本試験のすべての手順を自らの意思で実施できる患者 介護者が必要な訓練を完了し患者に毎日皮下投与を行う意思があること <p>111-302試験</p> <ul style="list-style-type: none"> 111-301試験を完了した患者 本試験のすべての手順を自らの意思で実施できる患者 |
| 主な除外基準 | <p>111-301試験</p> <ul style="list-style-type: none"> X線検査で骨端線 (脛骨近位部、大腿骨遠位部) の閉鎖が認められた患者 脚延長術をスクリーニング前18ヵ月以内に受けた、又は本試験期間中に予定している患者、骨関連手術 (骨皮質の断裂を伴う手術、ただし抜歯は除く) をスクリーニング前6ヵ月以内に受けた、又は本試験期間中に予定している患者 本試験中に外科的介入を必要とする可能性のある不安定な状態 (進行性の頸髄圧迫など) の患者 未治療の重症睡眠時無呼吸症候群を有するか又は既往のある患者、スクリーニング前2ヵ月以内に睡眠時無呼吸の治療 (持続的気道陽圧法、睡眠時無呼吸緩和手術等) を新たに開始した患者 成長に影響を与えることが知られている疾患や治療を受けたことのある患者 <p>111-302試験</p> <ul style="list-style-type: none"> 6ヵ月以上の期間で評価した成長速度の低下 (年間成長速度1.5 cm/年未満)、又はX線検査で骨端線の閉鎖 (脛骨近位部、大腿骨遠位部) が認められた患者 本試験の完了前に他の治験薬投与を必要とする患者、治療の遵守不良又は本試験未完了のリスクが高いと判断される状態にある患者、何らかの理由によって本試験での安全性評価が妨げられると治験責任医師が予想する疾患又は状態が併存する患者 降圧薬、ACE阻害薬、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、利尿薬、β遮断薬、カルシウムチャネル遮断薬、強心配糖体、全身性抗コリン薬、GnRH作動薬、代償性頻脈を阻害又は亢進する可能性がある薬剤、利尿薬、腎臓又は尿細管の機能を変化させることが知られているその他の薬剤による長期治療を受けている患者、など |

| <p>試験方法</p> | <p>111-301試験 適格患者を本剤群 (15 µg/kg) 又はプラセボ群に1:1の比で無作為割り付けし、1日1回52週間皮下投与した (投与部位は、2日連続で同部位は避け、大腿上部、上腕の外側、腹部又は臀部の4箇所でのローテーション)。</p> <p>111-302試験 本剤15 µg/kg1日1回皮下投与を、最終身長 (骨端線の閉鎖が画像検査によって確認され、年間成長速度が1.5 cm/年未満と定義) に達するまで、又は5年以内に最終身長に達した場合は5年間継続した。なお、本試験のDay 1は、111-301試験の最終投与来院及び試験完了来院 (52週時来院) と同日とし、本試験での本剤初回投与はDay 1に院内で行った。 ※データカットオフ日:2019年10月31日 いずれの試験においても成長ホルモン製剤は併用しないこととされた。</p> <table border="1" data-bbox="475 510 1439 701"> <thead> <tr> <th data-bbox="475 510 683 544">111-901試験</th> <th data-bbox="691 510 1273 544">111-301試験</th> <th data-bbox="1281 510 1439 544">111-302試験</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="475 544 683 600">≥6ヵ月 無治療</td> <td data-bbox="691 544 1273 600">52週間</td> <td data-bbox="1281 544 1439 600">最終身長に達する まで又は5年間</td> </tr> <tr> <td data-bbox="475 600 683 701">ベースラインの 成長観察研究</td> <td data-bbox="691 600 1273 701"> 本剤15 µg/kg (N=60) プラセボ (N=61) </td> <td data-bbox="1281 600 1439 701">継続試験 N=119</td> </tr> </tbody> </table> | 111-901試験 | 111-301試験 | 111-302試験 | ≥6ヵ月 無治療 | 52週間 | 最終身長に達する まで又は5年間 | ベースラインの 成長観察研究 | 本剤15 µg/kg (N=60) プラセボ (N=61) | 継続試験 N=119 |
|-------------------|--|---------------------|-----------|-----------|-------------|------|---------------------|-------------------|----------------------------------|---------------|
| 111-901試験 | 111-301試験 | 111-302試験 | | | | | | | | |
| ≥6ヵ月 無治療 | 52週間 | 最終身長に達する まで又は5年間 | | | | | | | | |
| ベースラインの 成長観察研究 | 本剤15 µg/kg (N=60) プラセボ (N=61) | 継続試験 N=119 | | | | | | | | |
| <p>評価項目</p> | <p>111-301試験 <主要評価項目> (検証的解析項目) 52週時の年間成長速度^{*1}のベースラインからの変化量 <主な副次評価項目> (検証的解析項目) 52週時の身長Zスコア^{*2}及び上体と下体の身体比率のベースラインからの変化量</p> <p>111-302試験 <主要評価項目> 年間成長速度^{*1}、身長Zスコア^{*2}及び上体と下体の身体比率のベースラインからの変化量 <その他の評価項目> 四肢の身体比率及びその他の身体測定値のベースラインからの変化量</p> <p>111-301/302試験 <安全性・免疫原性評価項目> 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図、画像評価、総抗ボソリチド抗体、中和抗体など <薬物動態・薬力学評価項目> 血漿中ボソリチド濃度、尿中cGMP、血清CXMなど</p> <p>^{*1} 年間成長速度: (ベースライン後来院時の身長-ベースライン時の身長) ÷ (ベースライン後来院日-ベースライン評価日)] ×365.25 ^{*2} 身長Zスコア: 立位身長の測定値を、CDCの標準身長の性別及び年齢別の参照データと比較し年齢-性別に応じた標準偏差値 (SDS) に変換</p> | | | | | | | | | |

| | |
|------|---|
| 解析計画 | <p>解析対象集団： 同意取得後に無作為化されたすべての患者（最大の解析対象集団：FAS）を有効性解析対象集団、治験薬を1回以上投与されたすべての患者を安全性解析対象集団とした。</p> <p>111-301試験 有効性解析（主解析）（主要評価項目及び主な副次評価項目）： 主要評価項目及び2つの主な副次評価項目について、以下の3ステップのシリアルゲートキーピング法を用いて多重性を調整し検証的に解析した。 ・ステップ1：52週時の年間成長速度のベースラインからの変化量（主要評価項目） ・ステップ2：52週時の身長Zスコアのベースラインからの変化量（主な副次評価項目） ・ステップ3：52週時の上体と下体の身体比率のベースラインからの変化量（主な副次評価項目） すべての仮説検定は両側、有意水準0.05とし、本剤群とプラセボ群の間に有意差が認められた場合に限り次のステップに進むこととした。主解析で有意性が認められ（$P < 0.05$）、本剤が有意とされた場合に、本試験の結果が肯定的であると判断した。 52週時の本剤群とプラセボ群の治療効果の差は、治療群、ベースラインの年齢、年間成長速度及び身長Zスコア、ならびに層別因子（男性タナーI期、女性タナーI期、男性タナー>I期、女性タナー>I期）を共変量として、共分散分析（ANCOVA）を用いて解析した。52週時の立位身長の測定値が欠測している場合、ベースラインの年間成長速度（cm/年）を最後に測定した身長に適用することにより、52週時の身長を推定した。また、立位身長の各測定値は、アメリカ疾病管理予防センター（CDC）の標準身長の性別及び年齢別の参照データ（平均値及びSD）を用いてZスコアに変換した。上体と下体の身体比率は、座高及び立位身長から算出した。 なお、主要評価項目及び2つの主な副次評価項目については、性別、ベースラインの年齢層、ベースラインのタナー分類と層別因子別、ベースラインの身長Zスコア及び年間成長速度別のサブグループ解析を行うこととした。</p> <p>111-302試験 有効性解析： 有効性の評価項目は、規定の来院時ごとに、要約統計量（例数、平均値、SD、中央値、最小値、最大値）を用いて要約した。ベースラインからの変化量も同様に要約統計量を用いて要約し、加えて平均値に対する95%信頼区間を算出した。</p> |
|------|---|

■患者の内訳

111-301試験

- ・ 121例（日本人7例）が登録され、本剤群に60例（日本人3例）、プラセボ群に61例（日本人4例）が割り付けられた。
- ・ 121例全例が治験薬投与を受け、119例（本剤群58例、プラセボ群61例）が52週の投与期間を終了し、試験を完了した。
- ・ 本剤群の2例（日本人1例）は、1例（日本人）が患者の希望（注射時疼痛）でDay 15に、1例が有害事象（注射に対する不安）でDay 286に、それぞれ試験を中止した。

111-302試験

- ・ 111-301試験を完了した119例（日本人6例を含む）が111-302試験に組み入れられ、本剤15 µg/kg 1日1回投与を受けた。
- ・ 111-301試験での初回投与日を起点として、データカットオフ時点（2019年10月31日）で、本剤/本剤群では58例全例が26及び52週時の来院（111-301試験）を完了し、58例中13例が78週時、3例が104週時の来院（いずれも111-302試験）を完了した。プラセボ/本剤群では61例中14例が26週時、4例が52週時、1例が78週時の来院（いずれも111-302試験）を完了した。

■患者背景

111-301試験

患者背景は以下のとおりであった。

ベースラインの人口統計学的特性及び成長データ

| | 本剤15 µg/kg群 (N=60) | プラセボ群 (N=61) | 合計 (N=121) |
|-----------------|-----------------------|---------------------|---------------------|
| 無作為化時年齢、歳 | | | |
| 平均値±SD | 8.35±2.43 | 9.06±2.47 | 8.71±2.47 |
| 中央値（範囲） | 7.78(5.1, 13.1) | 9.31(5.1, 14.9) | 8.99(5.1, 14.9) |
| 無作為化時年齢区分、例数（%） | | | |
| 5～7歳 | 31(51.7%) | 24(39.3%) | 55(45.5%) |
| 8～10歳 | 17(28.3%) | 24(39.3%) | 41(33.9%) |
| 11～14歳 | 12(20.0%) | 13(21.3%) | 25(20.7%) |
| 性別、例数（%） | | | |
| 男性 | 31(51.7%) | 33(54.1%) | 64(52.9%) |
| 女性 | 29(48.3%) | 28(45.9%) | 57(47.1%) |
| 人種、例数（%） | | | |
| 白人 | 45(75.0%) | 41(67.2%) | 86(71.1%) |
| アジア人 | 10(16.7%) | 13(21.3%) | 23(19.0%) |
| 日本人 | 3(5.0%) | 4(6.6%) | 7(5.8%) |
| その他 | 7(11.7%) | 9(14.8%) | 16(13.2%) |
| 複数 | 2(3.3%) | 5(8.2%) | 7(5.8%) |
| 黒人又はアフリカ系アメリカ人 | 3(5.0%) | 2(3.3%) | 5(4.1%) |
| タナー分類 | | | |
| I | 48(80.0) | 48(78.7) | 96(79.3) |
| >I | 12(20.0) | 13(21.3) | 25(20.7) |
| 体重 (kg) | | | |
| 平均値±SD | 22.88±7.96 | 24.62±9.07 | 23.76±8.55 |
| 中央値（範囲） | 21.33(13.6, 53.0) | 23.00(11.6, 68.9) | 21.50(11.6, 68.9) |
| 立位身長 (cm) | | | |
| 平均値±SD | 100.20±11.90 | 102.94±10.98 | 101.58±11.48 |
| 中央値（範囲） | 98.58(80.1, 136.8) | 104.63(79.9, 129.3) | 101.47(79.9, 136.8) |
| 座高 (cm) | | | |
| 平均値±SD | 66.24±6.17 | 68.46±6.29 | 67.36±6.30 |
| 中央値（範囲） | 65.83(55.5, 80.5) | 69.43(54.7, 80.9) | 67.87(54.7, 80.9) |

[有効性]

111-301試験

■52週時の年間成長速度 (主要評価項目)

<全体集団> (検証的解析結果)

- ・52週時の年間成長速度のベースラインからの変化量の群間差 (最小二乗平均) は1.57 cm/年 (95% CI:1.22~1.93、両側P値<0.0001、ANCOVA) であり、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検証された。

52週時の年間成長速度のベースラインからの変化量 (FAS)

| 年間成長速度 (cm/年) | | 本剤15 µg/kg群 (N=60) | プラセボ群 (N=61) |
|------------------------------|---------------------------|----------------------------|------------------|
| ベースライン | 平均値±SD | 4.26±1.53 | 4.06±1.20 |
| | 中央値 (範囲) | 4.14(-0.1, 6.9) | 4.13(1.5, 6.7) |
| 52週時 | 平均値±SD | 5.61±1.05 | 3.94±1.07 |
| | 中央値 (範囲) | 5.75(2.3, 8.4) | 3.97(1.3, 6.5) |
| ベースラインからの変化量 ^a | 最小二乗平均 [95%CI] | 1.71[1.40~2.01] | 0.13[-0.18~0.45] |
| 群間差 (本剤群-プラセボ群) ^a | 最小二乗平均 [95%CI] P値 (両側) | 1.57[1.22~1.93] <0.0001 | |

N: 投与群の総患者数、SD: 標準偏差

a: 治療群、ベースラインの年齢、年間成長速度及び身長Zスコア、並びに層別因子 (男性タナーI期、女性タナーI期、男性タナー>I期、女性タナー>I期) を共変量としたANCOVA

<日本人集団>

- ・日本人7例での52週時の年間成長速度のベースラインからの平均変化量は、本剤群が-0.29 cm/年、プラセボ群が-1.03 cm/年であった。

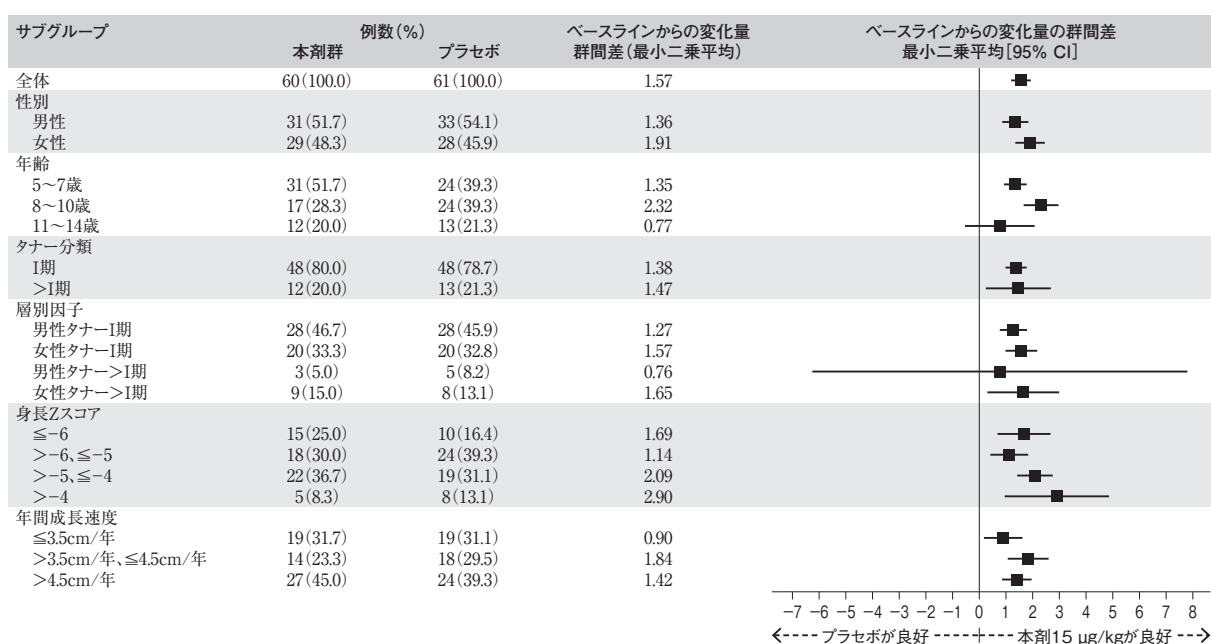
52週時の年間成長速度のベースラインからの変化量 (日本人集団)

| 年間成長速度 (cm/年) | | 本剤15 µg/kg群 (N=3) | プラセボ群 (N=4) |
|---------------|--------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| ベースライン | 平均値±SD | 5.71±0.88 | 4.92±1.21 |
| | 中央値 (範囲) | 5.59(4.9, 6.6) | 4.54(3.9, 6.7) |
| 52週時 | 平均値±SD | 5.42±0.79 | 3.90±0.64 |
| | 中央値 (範囲) | 5.59(4.6, 6.1) | 3.93(3.1, 4.6) |
| ベースラインからの変化量 | 平均値±SD 中央値 (範囲) | -0.29±1.67 0.00(-2.1, 1.2) | -1.03±1.82 -0.60(-3.6, 0.7) |

N: 投与群の総患者数、SD: 標準偏差

■52週時の年間成長速度（サブグループ解析）

・事前に規定したすべてのサブグループにおいて、本剤群で一貫した年間成長速度の改善が示された。



■52週時の身長Zスコア（副次評価項目）

<全体集団>（検証的解析結果）

・52週時の身長Zスコアのベースラインからの変化量の群間差（最小二乗平均）は0.28（95% CI: 0.17~0.39、両側P値<0.0001、ANCOVA）であり、プラセボ群と比較して本剤群で有意な改善が認められた。

52週時の身長Zスコアのベースラインからの変化量（FAS）

| | | 本剤15 μg/kg群 (N=60) | プラセボ群 (N=61) |
|-----------------------------|--------------------------|-----------------------------|--------------------|
| ベースライン | 平均値±SD | -5.13±1.11 | -5.14±1.07 |
| | 中央値（範囲） | -5.27（-7.7, -1.1） | -5.15（-7.9, -2.7） |
| 52週時 | 平均値±SD | -4.89±1.09 | -5.14±1.09 |
| | 中央値（範囲） | -4.86（-7.5, -1.1） | -5.11（-7.8, -2.8） |
| ベースラインからの変化量 ^a | 最小二乗平均 [95%CI] | 0.27 [0.18~0.36] | -0.01 [-0.10~0.09] |
| 群間差（本剤群-プラセボ群） ^a | 最小二乗平均 [95%CI] P値（両側） | 0.28 [0.17~0.39] <0.0001 | |

a: 治療群、ベースラインの年齢、年間成長速度及び身長Zスコア、並びに層別因子（男性タナーI期、女性タナーI期、男性タナー>I期、女性タナー>I期）を共変量としたANCOVA

<日本人集団>

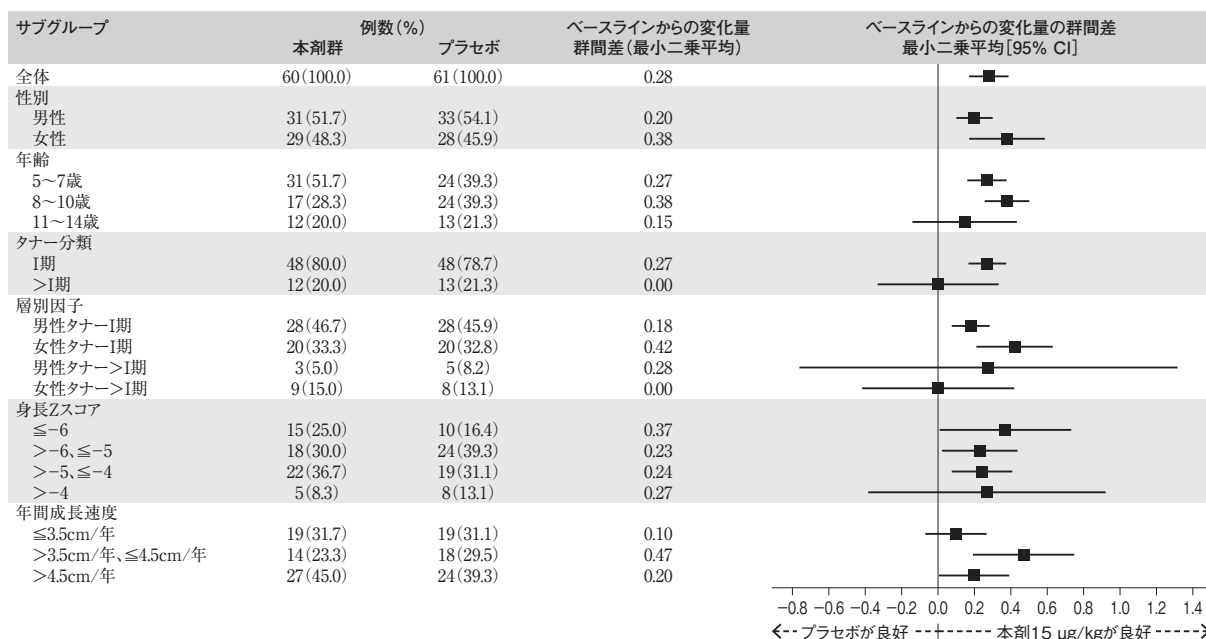
・日本人7例での52週時の身長Zスコアのベースラインからの平均変化量は、本剤群が0.39、プラセボ群が-0.15であった。

52週時の身長Zスコアのベースラインからの変化量（日本人集団）

| | | 本剤15 μg/kg群 (N=3) | プラセボ群 (N=4) |
|--------------|-------------------|------------------------------|--------------------------------|
| ベースライン | 平均値±SD | -6.26±0.14 | -5.20±1.00 |
| | 中央値（範囲） | -6.33（-6.3, -6.1） | -5.52（-6.0, -3.8） |
| 52週時 | 平均値±SD | -5.87±0.55 | -5.36±1.19 |
| | 中央値（範囲） | -5.58（-6.5, -5.5） | -5.60（-6.4, -3.8） |
| ベースラインからの変化量 | 平均値±SD 中央値（範囲） | 0.39±0.52 0.51（-0.2, 0.8） | -0.15±0.26 -0.11（-0.5, 0.1） |

■52週時の身長Zスコア (サブグループ解析)

・事前に規定したすべてのサブグループにおいて、タナー分類>1を除き、本剤群で一貫した身長Zスコアの改善が示された。



■上体と下体の身体比率 (副次評価項目)

<全体集団> (検証的解析結果)

・52週時の上体と下体の身体比率のベースラインからの変化量の群間差 (最小二乗平均) は-0.01 (95% CI: -0.05~0.02) であり、本剤群とプラセボ群との間に有意差はなかった。

52週時の上体と下体の身体比率のベースラインからの変化量 (FAS)

| | | 本剤15 µg/kg群 (N=60) | プラセボ群 (N=61) |
|------------------------------|---------------------------|------------------------------|--------------------|
| ベースライン | 平均値±SD | 1.98±0.20 | 2.01±0.21 |
| | 中央値 (範囲) | 2.01 (1.3, 2.3) | 1.99 (1.5, 2.6) |
| 52週時 | 平均値±SD | 1.95±0.20 | 1.98±0.18 |
| | 中央値 (範囲) | 1.97 (1.3, 2.3) | 1.96 (1.6, 2.4) |
| ベースラインからの変化量 ^a | 最小二乗平均 [95%CI] | -0.03[-0.06, 0.00] | -0.02[-0.05, 0.01] |
| 群間差 (本剤群-プラセボ群) ^a | 最小二乗平均 [95%CI] P値 (両側) | -0.01[-0.05, 0.02] 0.5060 | |

a: 治療群、ベースラインの年齢、年間成長速度、身長Zスコア及び上体と下体の身体比率、並びに層別因子 (男性タナーI期、女性タナーI期、男性タナー>I期、女性タナー>I期) を共変量としたANCOVA

<日本人集団>

・日本人7例での52週時の上体と下体の身体比率のベースラインからの平均変化量は、本剤群が-0.03、プラセボ群が-0.05であった。

52週時の上体と下体の身体比率のベースラインからの変化量 (日本人集団)

| | | 本剤15 µg/kg群 (N=3) | プラセボ群 (N=4) |
|--------------|--------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| ベースライン | 平均値±SD | 2.14±0.05 | 2.18±0.35 |
| | 中央値 (範囲) | 2.13 (2.1, 2.2) | 2.30 (1.7, 2.4) |
| 52週時 | 平均値±SD | 2.11±0.10 | 2.13±0.30 |
| | 中央値 (範囲) | 2.15 (1.99, 2.17) | 2.26 (1.96, 2.29) |
| ベースラインからの変化量 | 平均値±SD 中央値 (範囲) | -0.03±0.08 -0.04 (-0.1, 0.0) | -0.05±0.09 -0.04 (-0.2, 0.0) |

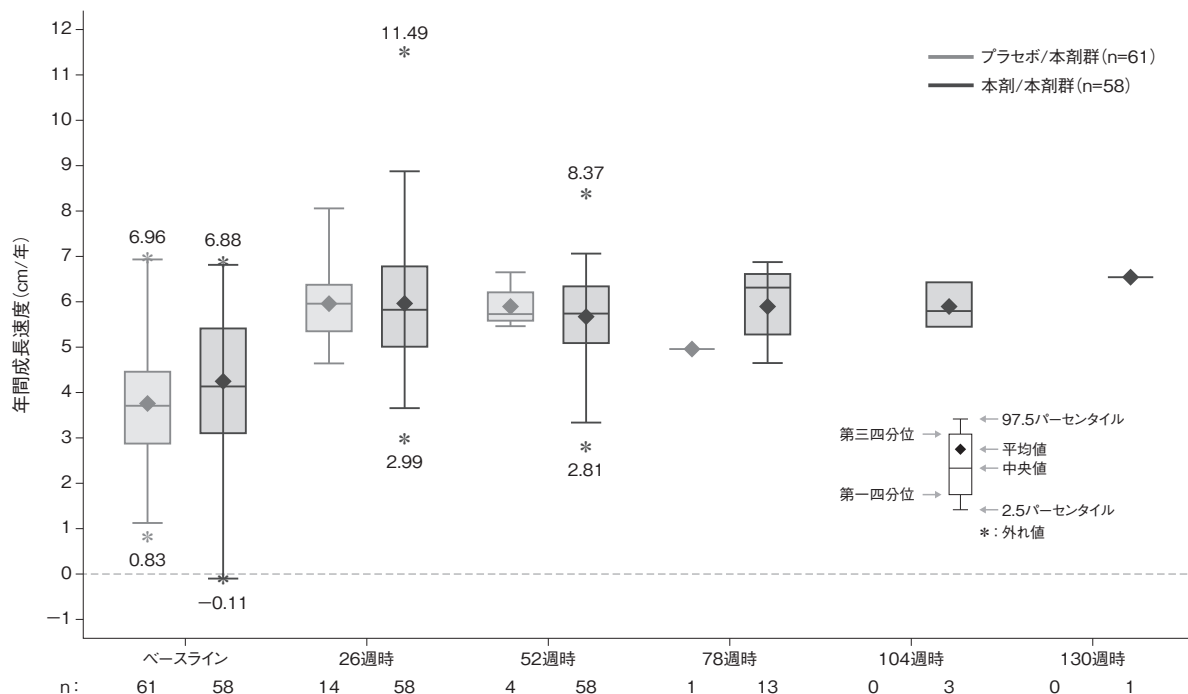
111-301/302試験

■経時的な年間成長速度

<全体集団>

- 本剤投与開始後の年間成長速度のベースラインからの変化量は、本剤/本剤群及びプラセボ/本剤群のいずれも同程度で、本剤の投与を受けた患者では一貫してベースラインからの年間成長速度の改善が認められた。

経時的な年間成長速度のボックスプロット (FAS)



- データカットオフ時点で78週の本剤投与を完了した本剤/本剤群の13例において、投与期間を通して年間成長速度の改善が維持された。

経時的な累積年間成長速度 (78週完了患者) (FAS)

| 年間成長速度 (cm/年) : 累積 | | 本剤/本剤群 (N=13) | プラセボ/本剤群 (N=1) | 全体 (N=14) | |
|--|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------|
| ベースライン | 平均値±SD | 4.52±1.75 | 3.34±NA | 4.44±1.71 | |
| | 中央値 (範囲) | 5.20(-0.1, 6.0) | 3.34(3.3, 3.3) | 4.67(-0.1, 6.0) | |
| 本剤投与開始後における ベースラインからの変化量 ^a | 26週時 | (n) | (13) | (1) | (14) |
| | | 平均値±SD | 1.43±2.48 | 1.94±NA | 1.46±2.39 |
| | 中央値 (範囲) | 0.87(-2.6, 6.0) | 1.94(1.9, 1.9) | 1.14(-2.6, 6.0) | |
| | 52週時 | (n) | (13) | (1) | (14) |
| | | 平均値±SD | 1.07±1.80 | 2.35±NA | 1.16±1.76 |
| | 中央値 (範囲) | 0.85(-1.9, 4.1) | 2.35(2.4, 2.4) | 1.50(-1.9, 4.1) | |
| | 78週時 | (n) | (13) | (1) | (14) |
| | | 平均値±SD | 1.37±1.87 | 1.63±NA | 1.39±1.80 |
| 中央値 (範囲) | 0.69(-0.7, 4.8) | 1.63(1.6, 1.6) | 1.16(-0.7, 4.8) | | |

N: 投与群の患者総数、n: 評価例数、SD: 標準偏差

a: ベースラインからの変化量は、両時点の測定値のある患者データに基づく

[安全性]

111-301試験

■有害事象

- 有害事象の発現率は、本剤群59/60例 (98.3%)、プラセボ群60/61例 (98.4%)、であった。主な有害事象 (いずれかの投与群で発現割合20%以上) は、注射部位反応 (本剤群: 73.3%、プラセボ群: 47.5%、以下同順)、注射部位紅斑 (68.3%、65.6%)、注射部位腫脹 (38.3%、9.8%)、上咽頭炎 (26.7%、29.5%)、嘔吐 (26.7%、19.7%)、頭痛 (23.3%、26.2%)、及び発熱 (16.7%、21.3%) であった。

- ・副作用は、本剤群で53例 (88.3%)、プラセボ群で51例 (83.6%) に認められた。そのうち重篤又はグレード3以上と判断された副作用はなかった。主な副作用 (いずれかの投与群で発現割合10%以上) は、注射部位反応 (本剤群: 71.7%、プラセボ群: 45.9%、以下同順)、注射部位紅斑 (68.3%、63.9%)、注射部位腫脹 (38.3%、9.8%)、注射部位蕁麻疹 (11.7%、3.3%)、注射部位内出血 (8.3%、11.5%)、注射部位出血 (1.7%、11.5%)、血圧低下 (11.7%、4.9%) であった。
- ・重篤な有害事象は、本剤群で3例 (5.0%) に4件 (インフルエンザ及び橈骨骨折が各1例、アデノイド肥大の睡眠時無呼吸症候群の重複が1例)、プラセボ群で4例 (6.6%) に5件 (虫垂炎、呼吸困難及びアデノイド肥大が各1例、脊髄圧迫と頭蓋内圧上昇の重複が1例) 認められた。いずれも治験責任医師によって、治験薬と関連なしと判断された。
- ・投与中止に至った有害事象は、本剤群で処置による不安が1例 (1.7%) のみであった。
- ・死亡は報告されなかった。

■画像評価

- ・左手及び左手首のX線検査によりGreulich and Pyle Atlas法を用いて骨年齢を評価した。52週時のベースラインからの変化量 (平均値±SD) は、本剤群 1.02 ± 0.83 歳、プラセボ群 1.14 ± 0.82 歳であり、52週間にわたって正常な骨成熟がみられた。また、性別によらず同様の骨成熟がみられた。
- ・下肢X線検査では、52週時の左右の脛骨の弯曲角度に関して、いずれの投与群でもベースラインからの明らかな変化はみられず、脛骨及び腓骨間の成長率が一定であることから、内反膝の症状の悪化もみられなかった。また、52週時の足首関節から腓骨遠位成長板までの左右の脛骨幅に関して、いずれの投与群でもベースラインからの明らかな変化はみられず、脛骨及び腓骨間の成長率に不均衡はみられなかった。
- ・腰椎X線検査では、いずれの投与群でも腰椎長に比例して身長が増加が認められ、52週時までに腰椎長の比率には明らかな変化は認められなかった。各年齢区分とも、52週の時点で、いずれの投与群でも椎弓根間距離又は脊柱管矢状径のベースラインからの変化は認められなかった。仙骨傾斜、脊椎前弯、及び脊椎後弯の平均角度のベースラインからの変化量はわずかであり、いずれの投与群及び年齢区分でも同程度で、また年齢による明らかな傾向も認められなかった。
- ・二重エネルギーX線吸収測定法により頭部を除く全身及び腰椎の骨塩量及び骨密度を52週間にわたって評価した結果、いずれかの部位の骨密度及び骨塩量は本剤群とプラセボ群とで明らかな差はなかった。

■免疫原性

- ・血清中総抗ボソリチド抗体 (TAb) が本剤群の42% (25/60例) で検出され、最も早い検出時期は13週時であった。すべてのTAb陽性患者は、全評価時点で抗ボソリチド中和抗体 (NAb) 陰性であった。プラセボ群では、すべての患者が全評価時点でTAb陰性であった。本試験中にグレード3以上の過敏症又はアナフィラキシーは報告されなかったため、薬剤特異的IgE検査は実施しなかった。
- ・日本人患者では、本剤群3例中1例でTAbが検出された (TAb陰性の1例は、Day 15に本試験を中止したため、その後の評価結果は得られなかった)。

111-301/302試験

■有害事象 (データカットオフ: 2019年10月31日)

- ・安全性解析対象集団119例において、90例 (75.6%) に有害事象が認められた。本剤/本剤群で100% (58/58例)、プラセボ/本剤群で52.5% (32/61例) であった。主な有害事象は、注射部位反応 (36.1%) で、次いで注射部位紅斑 (34.5%)、上咽頭炎 (22.7%)、注射部位腫脹 (19.3%)、嘔吐 (16.8%)、頭痛及び発熱 (各15.1%)、上気道感染 (12.6%)、及び咳嗽 (11.8%) の順であった。
- ・副作用は57例 (47.9%) にみられた。本剤/本剤群で89.7% (52/58例)、プラセボ/本剤群で8.2% (5/61例) であった。重篤又はグレード3以上の副作用はなかった。
- ・重篤な有害事象は、111-301/302試験で5例 (4.2%) に認められ、そのうち111-302試験で発現したのは2例 (2件) であった。
- ・投与中止に至った有害事象又は試験中止に至った有害事象、及び死亡は認められなかった。

■免疫原性 (データカットオフ: 2019年10月31日)

- ・111-301試験開始から130週以内までに、血清中にTAbが検出された患者の割合は全体で34% (40/116) であり、TAb陽性率は本剤/本剤群が55% (31/56例)、プラセボ/本剤群が15% (9/60例) であった。

2) 安全性試験
該当資料なし

(5) 患者・病態別試験
該当資料なし

(6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容
使用成績調査

| | |
|---------|--|
| 目的 | ACH患者に対する本剤の長期投与時の使用実態下における安全性、有効性に関する情報を収集する。 |
| 安全性検討事項 | 血圧低下関連事象、長期投与時の安全性 |
| 調査方法 | 全例調査方式 |
| 目標症例数 | 本剤が投与されたACH患者全例 |
| 調査期間 | 9年間 |
| 登録期間 | 8年間 |
| 観察期間 | 投与開始日より投与終了後1年間、又は調査終了日まで（最長9年間） |

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

承認条件に基づき、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。

承認条件は、「I. 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項」の項参照。

(7) その他
該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

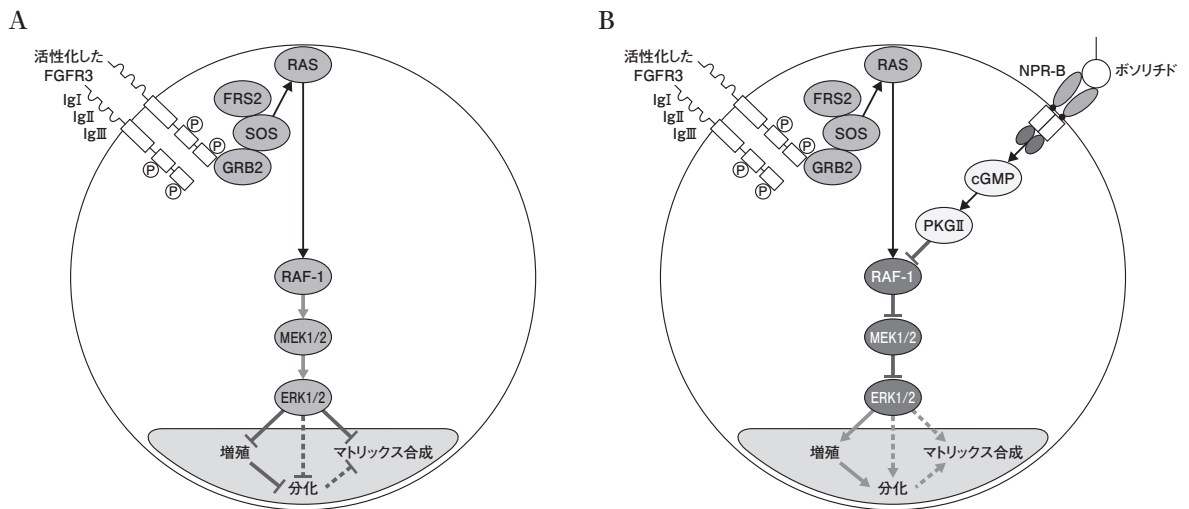
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群
なし

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{13,14)}

本剤は、天然に存在し組織に発現されるCNPの37残基のアミノ酸断片のN末端にアミノ酸2残基 (Pro-Gly) を付加して修飾した、39個のアミノ酸からなるC型ナトリウム利尿ペプチド (CNP) の類縁体である。

軟骨無形成症は、軟骨細胞の増殖及び分化の負の調節因子である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る。本剤はナトリウム利尿ペプチド受容体-B (NPR-B) に結合することでFGFR3の下流シグナル伝達を阻害し、軟骨細胞の増殖及び分化を促進する。



cGMP: 環状グアノシンーリン酸、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タンパク質2、PKG: プロテインキナーゼG

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

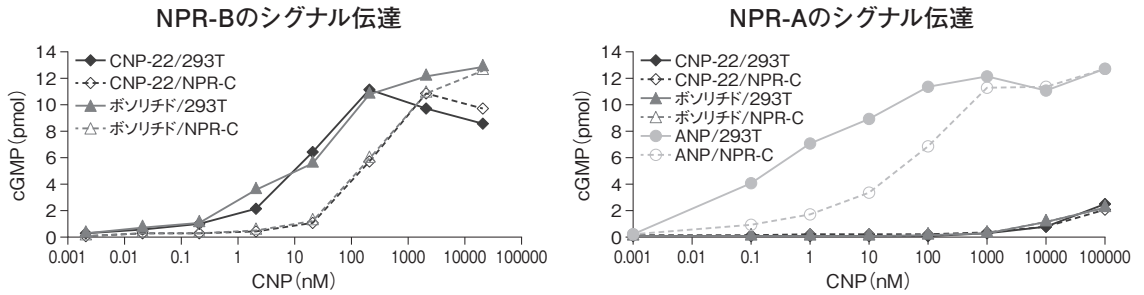
B: ボソリチドは、39個のアミノ酸からなるCNPアナログ製剤であり、成長板におけるFGFR3の下流シグナル伝達をRAF-1で阻害して軟骨細胞の増殖及び分化を促進する

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) NPR-Bに対する親和性 (*in vitro*)¹⁵⁾

方法: NPR-A、NPR-B及びNPR-Cを過剰発現するHEK293T細胞 (293T) に、種々の濃度のボソリチド、CNP22及びANPを単独で、又はNPR-Cの共存下で反応させ、細胞溶解液中のcGMP産生量を測定した。

ボソリチドのNPR-A、NPR-B及びNPR-Cに対する結合親和性を、シグナル伝達競合アッセイを用いcGMP産生量を指標に評価した結果、ボソリチドはCNP22と同様、NPR-B及びNPR-Cに対して用量依存的な結合親和性を示した。NPR-Bに対する相対的結合親和性の50%効果濃度 (EC_{50}) は、ボソリチドが3.5~10 nmol/L、CNP22が13.4±11.2 nmol/Lであった。一方、ボソリチド及びCNP22はNPR-Aに対して結合親和性を示さなかった (いずれも EC_{50} は>10,000 nmol/L)。

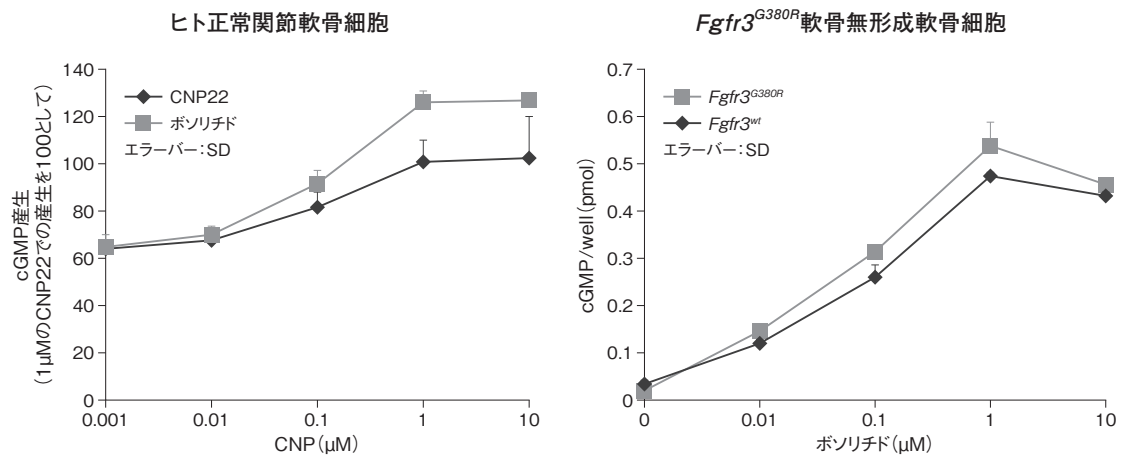


2) 初代培養ヒト軟骨細胞でのcGMP産生 (*in vitro*)¹⁶⁾

方法: 健康人ドナーから採取されたヒト正常関節軟骨細胞、ならびにヒト正常関節軟骨細胞に*Fgfr3^{G380R}*を遺伝子導入した軟骨無形成関節軟骨細胞にボソリチド及びCNP22 (0.001~10 μmol/L) を添加培養し、細胞溶解液中のcGMP量を測定した。

初代培養ヒト正常及び軟骨無形成関節軟骨細胞のヒトNPR-Bの下流メディエーターであるcGMPを測定し、ボソリチド及びCNP22のヒトNPR-B受容体活性化能を比較した結果、いずれも正常軟骨細胞においてcGMP産生の濃度依存性の増加が認められ、ボソリチドはCNP22と同様にヒト関節軟骨細胞のNPR-Bを活性化することが示された。また、ボソリチドの活性 (cGMP産生) は、*Fgfr3^{wt}*及び*Fgfr3^{G380R}*ヒト軟骨無形成関節軟骨細胞で同程度であった。

初代培養ヒト軟骨細胞でのボソリチドによるcGMP産生

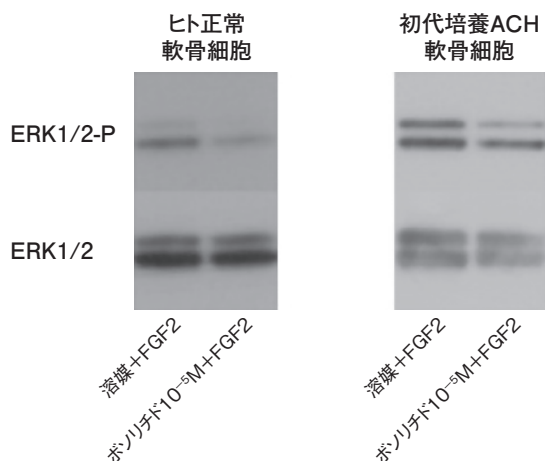


3) 軟骨細胞におけるFGFを介したMAPKリン酸化亢進の部分的抑制 (*in vitro*)¹³⁾

方法: ヒト不死化正常軟骨細胞及び初代培養ヒトACH軟骨細胞をボソリチド (10^{-5} mol/L) と反応させた後、線維芽細胞増殖因子 (FGF) (100 ng/mL FGF18) と反応させ、細胞溶解液を調製してウェスタンブロット法によりリン酸化ERK1/2及びERK1/2を検出した。

ヒト不死化正常軟骨細胞及び初代培養ヒトACH軟骨細胞を用い、MAPK (ERK1/2) のリン酸化に対するボソリチドの作用を評価した結果、ボソリチド前処理によりFGFを介したMAPK (ERK1/2) リン酸化の亢進が部分的に抑制されることが示された。

初代培養軟骨無形成症 (ACH) 成長板軟骨細胞のFGFを介したMAPKリン酸化亢進に対するボソリチドの抑制作用

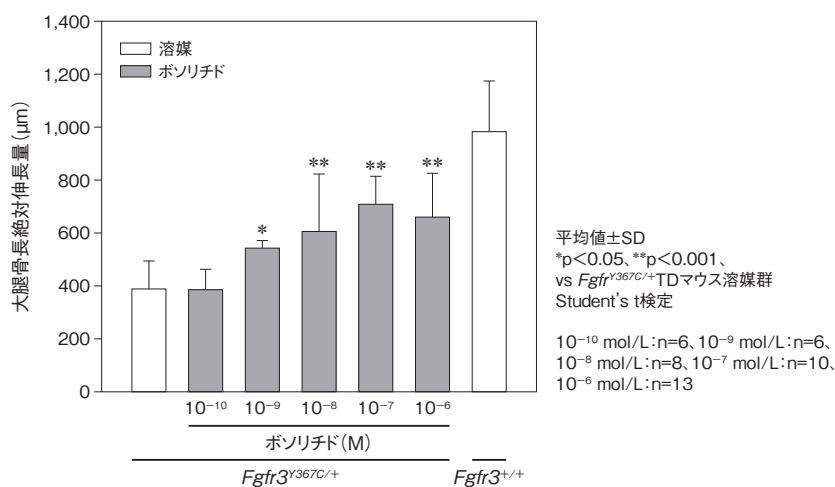


4) *Fgfr3*^{Y367C} タナトフォリック骨異形成症 (TD) マウス骨外植片に対するボソリチドの軟骨内骨成長作用 (*ex vivo*)¹³⁾

方法: *Fgfr3*^{Y367C/+} TDマウス及び野生型マウス胚 (胚16.5日目) から摘出した大腿骨を、種々の濃度のボソリチド (10^{-10} ~ 10^{-6} mol/L) 及び溶媒と6日間共培養し、ベースライン及び培養7日目に大腿骨の長さを測定するとともに組織学的検査を行った。

Fgfr3^{Y367C/+} TDマウスから摘出した大腿骨をボソリチドと6日間共培養したところ、濃度依存的に大腿骨長が伸長し、ボソリチド 10^{-9} mol/L以上で溶媒群と比較し有意差が認められた。

Fgfr3^{Y367C} TDマウス大腿骨のボソリチドによる伸長



5) 重度の四肢短縮型矮小発育症の表現型を有するタナトフォリック骨異形成症モデルマウス (*Fgfr3*^{Y367C}マウス; TDマウス) に対するボソリチドの作用 (*in vivo*)¹³⁾

方法: 7日齢の*Fgfr3*^{Y367C/+}TDマウスに、溶媒ならびにボソリチド (240及び800 µg/kg) を1日1回10日間、又は20日間皮下投与した。経時的に尾長及び頭胴長を測定し、投与終了翌日に、全身のマイクロX線透視画像を撮影するとともに、骨 (大腿骨、脛骨、第4~6腰椎など) 及び頭蓋骨を採取して各部の測定を行った。

7日齢のTDマウスを用いて、ボソリチド1日1回反復皮下投与の骨成長等に対する作用を検討した。10日間投与後、800 µg/kg群で頭胴長及び尾長の伸長、ならびに頭蓋骨の外観の変化が観察され、投与量に依存した四肢骨格及び中軸骨格の成長が認められた。240 µg/kg及び800 µg/kg群でそれぞれ大腿骨は3.4%及び5.2%、鼻腔長は4.5%及び5.3%、いずれも有意に伸長し ($p < 0.05$)、800 µg/kg群では脛骨 (6.6%)、頭蓋骨前後径 (4.8%) 及び尾 (9.8%) の有意な伸長も示された ($p < 0.05$)。また、20日間投与後、溶媒群と比較して800 µg/kg群で、扁平化した頭蓋に対し明らかな鼻の突出を示す外観、顎前突の減少、足蹠及び指の大型化、ならびに脛骨及び大腿骨の伸長及び直線化など顕著な表現型の変化が認められた。

TDマウスにボソリチド1日1回10日間皮下投与時の骨伸長率及び絶対長

| | 溶媒に対する伸長率 | | | | | | 絶対長 (mm、平均±SD) | | | |
|-----------|-----------|-------|--------|-------|-------|--------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | 頭胴長 | 尾長 | 頭蓋骨前後径 | 大腿骨 | 脛骨 | 第4~6腰椎 | 全大後頭孔矢状径 | 全大後頭孔横径 | 環椎矢状径 | 環椎横径 |
| 溶媒 | — | — | — | — | — | — | 2.95±0.22 (n=4) | 3.16±0.22 (n=4) | 2.37±0.10 (n=4) | 2.28±0.12 (n=4) |
| 240 µg/kg | 4.5%* | 差なし | 2.9% | 3.4%* | 3.7% | 2.8% | 2.90±0.12 (n=4) | 3.13±0.29 (n=4) | 2.45±0.11 (n=3) | 2.32±0.24 (n=3) |
| 800 µg/kg | 5.3%* | 8.0%* | 4.8%* | 5.2%* | 6.6%* | 3.3% | 3.08±0.20 (n=6) | 3.19±0.19 (n=6) | 2.41±0.20 (n=6) | 2.49±0.16 (n=6) |

* $p < 0.05$ 、一元配置分散分析 (ANOVA) 及びTukey事後検定

TDマウスにボソリチド1日1回20日間皮下投与時の骨格のX線写真



6) 軽度の四肢短縮型矮小発育症の表現型を有する軟骨異形成症モデルマウス (*Fgfr3*^{G380R}マウス: Achマウス) に対するボソリチドの作用 (*in vivo*)¹⁷⁾

方法: 3週齢の雄性 *Fgfr3*^{G380R} (Ach) マウス及びその野生型同腹仔 (n=8~10/群) に、溶媒ならびにボソリチド (20, 80及び 280 µg/kg) を1日1回36日間皮下投与し、経時的に尾長を測定した。投与終了後に剖検でX線画像ならびに頭胴長、尾長、頭蓋骨の長さを評価するとともに、長骨 (大腿骨、脛骨など) を採取して長さを測定した。

Achマウスに対するボソリチド1日1回36日間皮下投与の作用を検討した。

溶媒投与Achマウスは、溶媒投与野生型マウスと比較し長骨及び頭蓋骨前後径の長さの短縮が観察された。ボソリチド280 µg/kgの36日間皮下投与により、頭蓋骨前後径の短縮の改善傾向と、頭胴長、大腿骨及び脛骨左右長、第4~6腰椎長の有意な伸長が示された。

Achマウスにボソリチド1日1回36日間皮下投与時の最終成長測定及び溶媒投与野生型マウスに対する成長の変化量 (絶対差及び伸長率) *

| | 投与 (µg/kg) | 溶媒投与野生型マウスに対する絶対差* | | | | | | 溶媒投与野生型マウスに対する伸長率 (%) * | | | | | |
|------------|---------------|--------------------|---------|------------|------------|-----------|------------|-------------------------|------|------------|------------|-----------|------------|
| | | 頭胴長 | 尾長 | 頭蓋骨 前後長 | 大腿骨 左右長 | 脛骨 左右長 | 第4~6 腰椎 | 頭胴長 | 尾長 | 頭蓋骨 前後長 | 大腿骨 左右長 | 脛骨左 右長 | 第4~6 腰椎 |
| 野生型 マウス | 溶媒 | 9.40 cm | 8.43 cm | 24.17 mm | 14.91 mm | 18.24 mm | 9.74 mm | — | — | — | — | — | — |
| Ach マウス | 溶媒 | -0.58 cm | — | -2.87 mm | -0.55 mm | — | — | -6.2 | — | -11.7 | -11.9 | -3.7 | — |
| | 20 | -0.40 cm | 0.38 cm | -2.27 mm | -0.55 mm | -0.33 mm | — | -4.3 | -4.5 | -8.5 | -9.4 | -3.7 | -1.8 |
| | 80 | — | — | -2.75 mm | — | — | — | — | — | -11.4 | — | — | — |
| | 280 | +0.36 cm | — | -1.98 mm | +0.52 mm | +0.86 mm | +0.66 mm | +3.8 | — | -8.2 | +3.5 | +4.7 | +6.8 |

* 溶媒投与野生型マウスに対して有意差 (p<0.05, ANOVA) があるもののみ示した

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

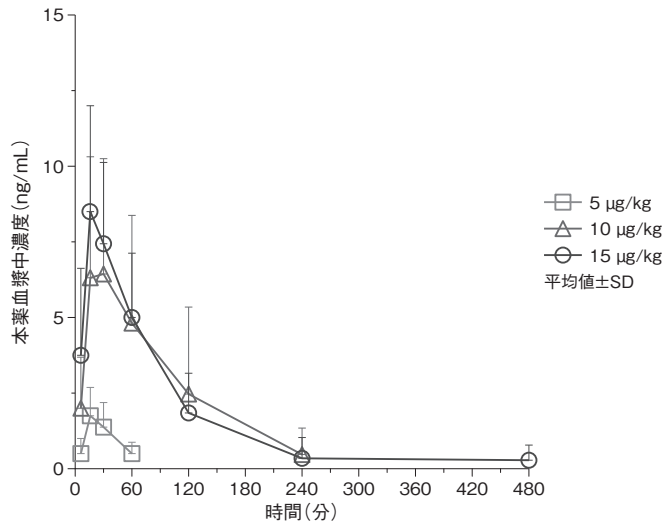
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与（外国人健康成人） [111-101試験、外国人のデータ]¹⁸⁾

外国人健康成人（14例）に本剤5、10又は15 µg/kgを単回皮下投与したときの血漿中薬物濃度推移及び本薬の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

外国人健康成人に本剤を単回皮下投与したときの血漿中薬物濃度推移



外国人健康成人に本剤を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

| 用量 (µg/kg) | n | C _{max} (ng/mL) | AUC _{0-t} (ng·min/mL) | t _{max} (min) | t _{1/2} (min) | CL/F (mL/min/kg) | V _z /F (mL/kg) |
|------------|---|--------------------------|--------------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------------|
| 5 | 5 | 2.30±1.07 | 90.0±15.3 ^a | 15(15,30) | — | — | — |
| 10 | 5 | 6.75±4.08 | 607±562 | 30(15,30) | 31.6, 76.0 ^b | 5.76, 15.1 ^b | 632, 688 ^b |
| 15 | 4 | 8.83±2.88 | 687±424 | 20(15,30) | 69.5±61.2 ^c | 20.3±11.3 ^c | 1500±530 ^c |

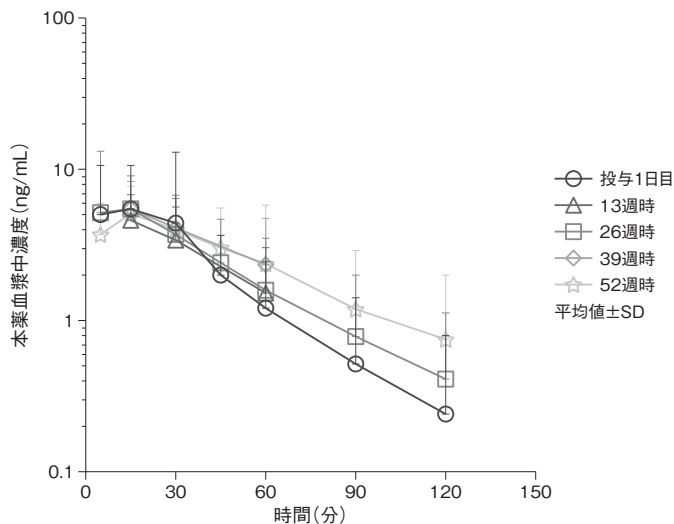
平均値±SD、t_{max}:中央値(範囲)、2例以下の場合は個々の値、—:未算出
a:n=4、b:n=2、c:n=3

2) 反復投与

i) 5歳以上18歳未満のACH患者における反復投与 [111-301試験、日本人及び外国人のデータ]^{4,18)}

5歳以上18歳未満のACH患者58例（日本人3例含む）に本剤15 µg/kgを1日1回、52週間皮下投与したときの血漿中薬物濃度推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりであった。

5歳以上18歳未満のACH患者に本剤15 µg/kg1日1回52週間皮下投与時の血漿中ボソリチド濃度平均値の推移



5歳以上18歳未満のACH患者における本剤15 µg/kg1日1回52週間皮下投与時の薬物動態パラメータ

| 時点 | n | C _{max} (ng/mL) | AUC _{0-t} (ng·min/mL) | t _{max} (min) | t _{1/2} (min) | CL/F (mL/min/kg) | V _z /F (mL/kg) |
|------|----|-----------------------------|-----------------------------------|---------------------------|---------------------------|------------------------|------------------------------|
| 1日目 | 58 | 7.18±9.65 | 242±232 | 15.0 (5, 35) | 21.0±4.67 ^a | 104±98.8 ^a | 2880±2450 ^a |
| 52週目 | 56 | 5.80±3.68 | 290±235 | 15.0 (5, 60) | 27.9±9.91 ^b | 79.4±53.0 ^b | 2910±1660 ^b |

平均値±SD、t_{max}：中央値（範囲）、C_{max}：最大血漿中濃度

a：n=55、b：n=48

ii) 5歳未満のACH患者における反復投与 [111-206試験、外国人のデータ]¹⁹⁾

5歳未満のACH患者を対象に本剤の安全性及び有効性を評価した国際共同臨床試験において、5歳未満の軟骨無形成症患者に本剤15又は30 µg/kgを1日1回反復皮下投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

5歳未満のACH患者に本剤15又は30 µg/kgを1日1回反復皮下投与したときの薬物動態パラメータ

| | 年齢 | | | | | |
|--------------------------------|----------------------|----------------------|---------------------|----------------------|---------------------|---------------------|
| | 2歳以上5歳未満 | | 6カ月以上2歳未満 | | 6カ月未満 | |
| 用量 (µg/kg) | 15 | 15 | 30 | 30 | 30 | 30 |
| 時点 | 1日目 | 52週時 | 1日目 | 52週時 | 1日目 | 52週時 |
| C _{max} (ng/mL) | 4.43±3.67 (18例) | 5.64±2.74 (16例) | 14.5±5.90 (7例) | 12.9±6.26 (3例) | 13.4±5.71 (11例) | 13.5±6.77 (8例) |
| AUC _{0-t} (ng·min/mL) | 132±97.3 (18例) | 258±169 (16例) | 547±279 (7例) | 672±334 (3例) | 323±129 (11例) | 557±401 (8例) |
| t _{max} (min) | 15.0[4, 30] (18例) | 15.0[7, 31] (16例) | 14.0[4, 30] (7例) | 14.0[13, 16] (3例) | 5.0[5, 14] (11例) | 15.5[6, 17] (8例) |
| t _{1/2} (min) | 21.7±7.99 (16例) | 29.0±9.12 (15例) | 33.3±8.41 (7例) | 40.1±15.2 (3例) | 41.1±18.8 (8例) | 24.3±6.58 (7例) |
| CL/F (mL/min/kg) | 134±59.8 (16例) | 69±41.2 (15例) | 65.9±31.6 (7例) | 49.7±32 (3例) | 95.9±34.0 (8例) | 76.5±49.8 (7例) |
| V _z /F (mL/kg) | 4070±2310 (16例) | 2660±1420 (15例) | 3190±1790 (7例) | 3040±2630 (3例) | 5240±1890 (8例) | 2620±1950 (7例) |

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値 [範囲]

- (3) 中毒域
該当資料なし
- (4) 食事・併用薬の影響
該当資料なし
- 2. 薬物速度論的パラメータ
 - (1) 解析方法
ノンコンパートメント解析
 - (2) 吸収速度定数
該当資料なし
 - (3) 消失速度定数
該当資料なし
 - (4) クリアランス
「Ⅶ. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照
 - (5) 分布容積
「Ⅶ. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照
 - (6) その他
該当しない
- 3. 母集団 (ポピュレーション) 解析
 - (1) 解析方法
1-コンパートメントモデル解析
 - (2) パラメータ変動要因
第2相及び第3相の計5試験 (111-202、111-205、111-301、111-302、及び111-206試験) から得られたデータを統合し、母集団薬物動態解析を実施した。その結果、本剤のクリアランスと分布容積に対する有意な共変量は体重のみであることが示された。また、本剤の薬物動態に対する患者の人口統計学的特性及び免疫原性の影響を評価する目的で探索的解析を実施したところ、患者の性別は血漿中曝露量に明確な影響を与えないことが示唆された。血漿中曝露量は、白人、アジア人 (日本人を含む) 又は混血で同程度であったが、黒人又はアフリカ系アメリカ人では他の人種と比較して血漿中曝露量の平均値が高かった。この点に関しては、本解析に含めた黒人又はアフリカ系アメリカ人の患者数が少ない (N=3) ことを考慮する必要がある。本剤の血漿中曝露量 (C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$) と体重及び年齢の間に、統計学的に有意な正の相関が認められた。ADAの発現は、本剤の血漿中薬物動態に影響しなかった。
母集団薬物動態解析にて、軟骨無形成症患者における体重の増加 (9~74.5 kg) に伴い本剤の体重あたりでの見かけ上のクリアランスが減少した。投与量はこの偏差を考慮し、全ての体重範囲において同程度の曝露となるように、標準用量15 µg/kgを超える用量 (体重3~16 kgの患者)、又は下回る用量 (体重44 kg以上の患者) としている。
- 4. 吸収
該当資料なし
- 5. 分布
 - (1) 血液-脳関門通過性
該当資料なし
 - (2) 血液-胎盤関門通過性
該当資料なし
 - (3) 乳汁への移行性
該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(参考:ラット)²⁰⁾

雄性ラット (n=8) に、放射能投与量500 $\mu\text{Ci}/\text{kg}$ に相当する90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の¹²⁴I-ボソリチドを単回皮下投与したとき、初回測定時 (投与後15分) に採取したすべての組織で被験物質関連放射能が検出され、投与部位を除き、投与後30分又は1時間に最大となった。濃度 (ng当量¹²⁴I-ボソリチド/g) は、投与部位>腎臓>胃>肺>心臓>脾臓>小腸>肝臓の順で高く、投与部位を除き組織:血漿中濃度比はおおむね1未満で、オフターゲット組織と関連する被験物質関連放射能はほとんどないことが示された。標的組織である大腿骨及び脛骨は、投与後30分又は1時間で最大濃度を示した。

ラットに¹²⁴I-ボソリチドを単回皮下投与したときの血漿及び組織中放射能濃度の平均値

| | ng等量 ¹²⁴ I-ボソリチド/g | | |
|------|-------------------------------|-----------|--------------|
| | 15分 (平均値±SD) | 30分 (平均値) | 1時間 (平均値±SD) |
| 血漿 | 101±33.4 | 140 | 191±1.34 |
| 大腿骨 | 27.9±8.07 | 48.9 | 49.0±7.01 |
| 脳 | 11.1±1.60 | 19.6 | 18.5±1.25 |
| 心臓 | 45.8±12.4 | 65.4 | 61.0±8.29 |
| 腎臓 | 202±63.0 | 259 | 112±10.2 |
| 大腸 | 26.4±4.06 | 34.7 | 37.0±5.11 |
| 肝臓 | 34.6±4.18 | 51.8 | 39.8±9.90 |
| 肺 | 34.4±23.3 | 108 | 88.6±8.13 |
| 筋肉 | 25.4±6.35 | 41.1 | 42.5±4.94 |
| 注射部位 | 2740±2540 | 1120 | 1470±1010 |
| 小腸 | 25.3±3.51 | 41.6 | 54.5±14.7 |
| 脾臓 | 38.4±7.63 | 60.4 | 47.2±11.2 |
| 胃腸 | 35.8±14.1 | 98.8 | 236±91.1 |
| 睾丸 | 11.3±2.92 | 25.9 | 35.1±2.48 |
| 脛骨 | 27.7±8.38 | 45.8 | 45.9±4.17 |

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(本剤は、内因性CNPより*in vivo*半減期を長くする目的で、中性エンドペプチダーゼによる分解に対して抵抗性を有するように設計されている。本剤は、異化経路で代謝され、小さなペプチド断片及びアミノ酸に分解されると考えられる。)

(2) 代謝に關与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率

(参考:*in vitro*)

*In vitro*のCYP阻害/誘導試験の結果から、本剤はCYP 1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6又は3A4/5を阻害せず、CYP 1A2、2B6又は3A4/5を誘導しない。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当しない

7. 排泄

該当資料なし

(本剤は、異化経路を通じて代謝され、小さなペプチド断片及びアミノ酸に分解されると推察されることから、排泄試験は実施しなかった。)

8. トランスポーターに関する情報

輸送試験 (*in vitro*) において、本剤は臨床的に意義のある濃度で薬物輸送体OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1、MATE2-K、BCRP、P-gp、又はBSEPを阻害しないとの予測が示された。

ヒトOAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1、MATE2-K、BCRP、P糖タンパク質 (P-gp) 及びBSEP介在性の輸送に対する本剤の阻害作用を検討した結果、50%阻害濃度 (IC₅₀) は、第3相試験の15 µg/kgで観察された平均C_{max}の290倍超であり、本剤の推奨用量である2歳以上のACH患者15 µg/kg及び2歳未満のACH患者30 µg/kgでは、トランスポーターOAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1、MATE2-K、BCRP、P-gp又はBSEPを阻害しないことが示唆された。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由
設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

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

（解説）

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、重篤なアレルギー反応を呈する可能性があるため、注意喚起として記載した。

なお、統合安全性解析対象集団（全投与集団164例）において、注目すべき有害事象である過敏症の曝露程度で調整した発現率は投与開始後1年目が最も高く（6ヵ月未満：0.27件/人年、6～12ヵ月：0.22件/人年）、その後低下した（投与開始後2年目：0.14件/人年、3年目：0.06件/人年、4年目：0.07件/人年、5年目：0.04件/人年、6年目：0.18件/人年）。投与開始後6年目の過敏症事象の発現率が高いのは、発現件数は2件のみであったものの6年目の曝露期間が短かったことに起因している。

日本人（8例）における過敏症有害事象の発現割合は12.5%であり、最大15 µg/kg集団（日本人を除く）（20.7%）及び全投与集団（日本人を除く）（21.4%）と比較して低かった。また、日本人8例での曝露程度で調整した発現率は0.08件/人年であったのに対して、最大15 µg/kg集団（日本人を除く）では0.17件/人年、全投与集団（日本人を除く）では0.18件/人年であった。日本人8例で認められた過敏症は非重篤かつグレード1の薬疹で、治験薬と関連なしと判断された。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

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。

（解説）

8.1 本剤の臨床試験において、血管機能に対するCNPの生物学的作用に一致して、一過性の拡張期血圧低下（ほとんどが無症候性）が観察されたことから、血圧低下に関連するイベントのリスクを減らす対策として設定した（当該予防措置は、臨床試験で採用されている）。

8.2 治療に対する患者の反応を考慮し、必要に応じて、高所での作業、自動車の運転等に従事する場合は注意を促す必要があることから設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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。

(解説)

血管機能に対するC型ナトリウム利尿ペプチドの生物学的効果のため、降圧薬の服用を含む様々な心血管系疾患を有する軟骨無形成症患者は本剤の臨床試験から除外された。

(2) 腎機能障害患者
設定されていない

(3) 肝機能障害患者
設定されていない

(4) 生殖能を有する者
設定されていない

(5) 妊婦

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。

(解説)

妊婦を対象とした本剤の投与データは得られていない。また、動物実験では生殖に関する直接的又は間接的な有害な影響は示されていない。予防的措置として、妊娠中の本剤の投与は避けることが推奨される。

(6) 授乳婦

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。

(解説)

動物の薬力学的/毒物学的データでは、乳汁中への本剤の排出が示されている。

(7) 小児等
設定されていない

(8) 高齢者
設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由
設定されていない

(2) 併用注意とその理由

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。 |

(解説)

臨床試験で認められた血圧の変化は無症候性、一過性であり臨床的に重要ではないと判断されるものの、降圧剤を併用している患者での経験が限られており、本剤の作用機序からこれらの患者では心血管系への作用が増強されるリスクが増大する可能性があると考えられることから設定した。

(「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

(解説)

本剤の臨床試験において、いずれの重篤な有害事象も本剤との関連は認められず、また本剤の投与中止には至らなかった。また、日本人患者において、重篤な有害事象は確認されなかった。

(2) その他の副作用

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 (26%) | 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 | |

(解説)

BioMarin社は、本剤の臨床試験で報告されたすべての有害事象及び重篤な有害事象を再評価した。111-301試験で、本剤群での発現割合が5%以上かつプラセボ群よりも高かった有害事象を潜在的副作用の一次情報として評価した上で、111-202/205試験で20%以上の患者に発現した有害事象及び111-206試験のコホート1で3例以上の患者に発現した有害事象を評価し、さらに、発現割合に関わらずいずれかの試験で発現した臨床的に重要な有害事象を潜在的副作用として追加した。有害事象と治験薬との因果関係の評価には、本剤の既知の薬理作用、生物学的妥当性、発現頻度、及び治験担当医師の評価を考慮した。ACH患者集団と一般的な小児集団での有害事象の自然発現割合を検討し、111-301試験の本剤群とプラセボ群の交絡因子を比較した。

これらを評価し、注射部位反応、低血圧、嘔吐、悪心、疲労、浮動性めまい、失神寸前の状態、失神、血中アルカリホスファターゼ増加を副作用として記載した(発現頻度は111-301試験の有害事象データに基づく)。

評価基準に合致したものの、BioMarin社が治験薬と関連なしと判断したその他の有害事象には、関節痛、四肢痛、下痢、胃腸炎、ウイルス性胃腸炎、上腹部痛、インフルエンザ、ウイルス感染、ウイルス性上気道感染、口腔咽頭痛、扁桃炎、耳痛、季節性アレルギー、鼻漏、骨折、皮膚乾燥、節足動物咬傷があった。これらの有害事象は、ACH患者集団又は一般的な小児集団でともに発現割合が高く、本剤の因果関係を示すデータが得られなかった。

なお、臨床試験実施中に報告されたすべての注射部位反応イベントは一時的で重篤ではなく、大部分は軽度であり、医学的介入なしで回復した。注射部位反応関連のイベントのために投与を中止した患者はいなかった。また、血中アルカリホスファターゼ増加は、骨特異的アルカリホスファターゼ (BSAP) の増加によるものであった。

治験薬と関連のある有害事象

111-301試験における治験薬と関連のある有害事象の発現状況を下表に示す。

| | 本剤群 (N=60) | プラセボ群 (N=61) |
|-------------------|---------------|-----------------|
| 治験薬と関連のある有害事象発現例 | 53 (88.3) | 51 (83.6) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 51 (85.0) | 49 (80.3) |
| 注射部位反応 | 43 (71.7) | 28 (45.9) |
| 注射部位紅斑 | 41 (68.3) | 39 (63.9) |
| 注射部位腫脹 | 23 (38.3) | 6 (9.8) |
| 注射部位蕁麻疹 | 7 (11.7) | 2 (3.3) |
| 注射部位内出血 | 5 (8.3) | 7 (11.5) |

| | 本剤群 (N=60) | プラセボ群 (N=61) |
|----------------------|----------------|-----------------|
| 注射部位腫瘍 | 4(6.7) | 1(1.6) |
| 疲労 | 2(3.3) | 0 |
| 注射部位硬結 | 2(3.3) | 0 |
| 注射部位炎症 | 2(3.3) | 1(1.6) |
| 注射部位疼痛 | 2(3.3) | 4(6.6) |
| 注射部位発疹 | 2(3.3) | 0 |
| 注射部位小水疱 | 2(3.3) | 3(4.9) |
| 注射部位変色 | 1(1.7) | 0 |
| 注射部位出血 | 1(1.7) | 7(11.5) |
| 注射部位そう痒感 | 1(1.7) | 4(6.6) |
| 発熱 | 1(1.7) | 1(1.6) |
| 注射部位血腫 | 0 | 1(1.6) |
| 臨床検査 | 7(11.7) | 3(4.9) |
| 血压低下 | 7(11.7) | 3(4.9) |
| 胃腸障害 | 5(8.3) | 0 |
| 嘔吐 | 4(6.7) | 0 |
| 悪心 | 2(3.3) | 0 |
| 腹痛 | 1(1.7) | 0 |
| 神経系障害 | 5(8.3) | 2(3.3) |
| 浮動性めまい | 3(5.0) | 0 |
| 頭痛 | 2(3.3) | 2(3.3) |
| 嗜眠 | 1(1.7) | 0 |
| 片頭痛 | 1(1.7) | 0 |
| 血管障害 | 2(3.3) | 0 |
| 低血压 | 1(1.7) | 0 |
| 蒼白 | 1(1.7) | 0 |
| 耳および迷路障害 | 1(1.7) | 2(3.3) |
| 耳痛 | 1(1.7) | 0 |
| 耳不快感 | 0 | 1(1.6) |
| 耳漏 | 0 | 1(1.6) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 1(1.7) | 1(1.6) |
| 処置によるめまい | 1(1.7) | 0 |
| 関節脱臼 | 0 | 1(1.6) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 1(1.7) | 0 |
| 関節障害 | 1(1.7) | 0 |
| 四肢痛 | 1(1.7) | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1(1.7) | 0 |
| 口腔咽頭痛 | 1(1.7) | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 1(1.7) | 0 |
| 多汗症 | 1(1.7) | 0 |
| 感染症および寄生虫症 | 0 | 2(3.3) |
| 上咽頭炎 | 0 | 2(3.3) |
| 代謝および栄養障害 | 0 | 2(3.3) |
| 低ナトリウム血症 | 0 | 1(1.6) |
| ビタミンD欠乏 | 0 | 1(1.6) |

例数 (%)

MedDRA/J version 22.0

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

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。

(解説)

適用上の注意は、臨床試験での指示に基づき設定した。

14.1.2 本剤は2～8℃の冷蔵保存であり、本剤投与前に室温に戻してから薬剤調製を行うことが望まれるため設定した。

14.1.6 本剤は無菌製剤であり、防腐剤は含まれていないため、使い残した薬剤は再使用しないよう、注意喚起のために設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

臨床試験において、5歳以上の軟骨無形成症患者の37.8% (59/156例) に抗ボソリチド抗体の産生が報告され、1.9% (3/156例) に中和抗体の産生が報告された。

5歳未満の軟骨無形成症患者では、18.6% (8/43例) に抗ボソリチド抗体産生が報告され、抗ボソリチド抗体陽性患者からは中和抗体は検出されなかった。

(解説)

5歳以上の軟骨無形成症患者を対象とした試験 (111-202、111-205、111-301及び111-302試験) の全投与集団 (いずれかの用量の本剤が投与されたすべてのACH患者) において、抗ボソリチド抗体が発現した最も早い時期はDay 85であった。中和抗体は全投与集団で3例に検出されたが、いずれの中和抗体陽性者でも1回の来院時に検出された後は中和抗体陰性となり、その後も陰性のままであった。

5歳未満の軟骨無形成症患者を対象とした111-206試験では、18.6% (8/43例) に抗ボソリチド抗体の産生が報告された。抗ボソリチド抗体が発現した最も早い時期はWeek 26であった。抗ボソリチド抗体陽性患者から中和抗体は検出されなかった。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験²¹⁾

| 試験の種類 | 動物種 | 投与方法 投与量 | 性別 例数/群 | 主な所見 |
|--------------------------------|----------------------------|--|-----------------|---|
| 心血管系に及ぼす影響 | | | | |
| hERGチャネル 阻害作用 (パッチクランプ法) | hERGチャネル 発現HEK293 細胞 | <i>in vitro</i> 0, 50 µg/mL | (n=3) | ・ hERG電流の阻害は認められなかった (IC ₅₀ 値>50 µg/mL) |
| 血圧、心拍数 | 麻酔下マウス | 単回皮下投与 0, 80, 280, 800, 8000 µg/ kg | 雄3/群 | ・ 平均動脈圧の低下 (80, 280, 800, 8000 µg/kgでそれぞれ-11%、-13%、-16%、-29%)、及び心拍数の増加 (80, 800, 8000 µg/kgで+3%、15%、+10%) が認められた |
| 血圧、心拍数、心電図 (テレメトリー) | カニクイザル | フェーズⅠ: 1, 3, 4, 7日目に麻酔下で0, 1.4, 7, 14, 28, 70 µg/kg, 9及び10日目に覚醒下で0, 28, 49, 70, 140 µg/kgを単回皮下投与 | 雌2 雄2~3/群 | ・ 麻酔下1.4 µg/kgでは平均動脈圧及び心拍数に変化は認められなかった ・ 覚醒下28 µg/kgで心拍数が約25%増加した (一過性、投与後10~20分で最大) ・ MTDは28 µg/kgと決定された |
| | | フェーズⅡ: 1日1回7日間0, 28, 70 µg/kgを覚醒下皮下投与 | 雌雄 各1/群 | ・ 投与量に依存した一過性の血圧低下とこれに伴う心拍数の増加を認めた が、反復投与で血圧低下は減衰し、脱感作が示唆された ・ 心電図パラメータの変化は認められなかった |
| 血圧、心拍数 (テレメトリー) | カニクイザル | グループ1: 1, 8, 11, 22, 24, 25日目に0, 250 µg/kgを覚醒下单回皮下投与 ^a | 雄4 ^a | ・ 平均動脈圧の低下は、投与後30分~120分にみられ、30~60分が最下点であった ・ 2日間連日投与により血圧低下が減衰した ・ 2日間以上のウォッシュアウト期間で投与すると、心血管系に対してナイーブ動物に類似した応答が認められた ・ 心拍数の代償性増加は投与後90分まで認められ、適応応答は認められなかった ・ 血行動態の変化は、投与後360分までにベースラインに回復した |
| | | グループ2: 1, 11, 14, 16, 17日目に0, 250 µg/kgを覚醒下单回皮下投与 ^a | 雄4 ^a | |
| 血行動態、体温、心電図 (テレメトリー) | カニクイザル | フェーズⅠ: 1, 4, 8, 11日目に0, 10, 50, 200 µg/kgを覚醒下单回皮下投与 ^b | 雄8 ^b | ・ 10 µg/kgでは、血圧及び心拍数の変化は認められなかった ・ 50 µg/kgでは投与後1.75時間、200 µg/kgでは15~30分に最大の変化が認められ、血圧はそれぞれ6.8%、12.2%低下、心拍数は37%、49%増加し、投与後19時間以内に回復した ・ フェーズⅡでも1日目はフェーズⅠと同様の変化が認められたが、2日目以降の血圧変化は小さく遅延傾向を示した ・ 心血管系への影響に対する無影響量は10 µg/kgと判断された |
| | | フェーズⅡ: 1日1回7日間、200 µg/kgを覚醒下皮下投与 | 雄8 ^c | |

| | | | | |
|--|-----|----------------------------|------------|--------------|
| 中枢神経系 | | | | |
| Irwin変法 | ラット | 単回皮下 0、30、100、300 µg/kg | 雌雄 各6/群 | ・影響は認められなかった |
| 呼吸器系 | | | | |
| 1回換気量、呼吸数、分 時換気量 (ヘッドアウトプレチス モグラフィ) | ラット | 単回皮下 0、30、100、300 µg/kg | 雄8/群 | ・影響は認められなかった |

a 1～7日間のウォッシュアウト期間を設けるラテン方格配置

b ラテン方格配置のダブルクロスオーバー法

c フェーズIと同じ動物

(3) その他の薬理試験²²⁾

NPR-Aを含む165種類の受容体又はイオンチャネルに対するボソリチドの結合アッセイを行ったところ、APJ (アペリン受容体)、カリウムチャネル (SK_{CA})、ソマトスタチン受容体sst3、NPR-A、ニューロメジンU受容体 (NMU2)、プロゲステロン受容体B (PR-B)、ニューロペプチド受容体 (NPBW2/GPR8) 及びカルシウムチャネルN型の8種類の受容体又はイオンチャネルを50%以上阻害し、50%阻害濃度 (IC₅₀値) は2.1～11.4 µmol/L (8～46 µg/mL) であった。特定されたIC₅₀値は、第Ⅲ相臨床試験 (111-301試験) で測定されたボソリチドの第52週の最高血漿中濃度 (C_{max}) 平均値0.0014 µmol/L (5.8 ng/mL) に対して1500倍以上であるため、これらの受容体又はイオンチャネルに対するオフターゲットの薬理活性はないと考えられた。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験²³⁾

| 動物種 | 性別 匹数/群 | 投与経路 | 投与量 (µg/kg) | 主な所見 | 無毒性量 (µg/kg) |
|--------|-------------|------|----------------|-----------------------------|-----------------|
| ラット | 雌雄 各10/群 | 皮下 | 0、80、240、800 | 800 µg/kg: 総アルカリホスファターゼ活性上昇 | 800 |
| | | 静脈内 | 0、15、50、150 | 所見なし | 150 |
| カニクイザル | 雌雄 各3/群 | 皮下 | 0、20、60、200 | 200 µg/kg: 尿量増加 | 200 |
| | | 静脈内 | 0、2、6、20 | 所見なし | 20 |

(2) 反復投与毒性試験²⁴⁾

| 動物種 | 投与期間 /投与経路 | 投与量 (µg/kg) | 性別 匹数/群 | 主な所見 | 無毒性量 (µg/kg) |
|----------------|---------------------------------|------------------|-------------------------|--|-----------------|
| 幼若ラット (7日齢) | 28日間 (1日1回) /皮下投与 | 0、90 | 雌雄各4 | 90 µg/kg: 体重低値 (雄)、尾長増加 (鼻殿長と 大腿骨長は対照と差はなし) | — |
| ラット (7～8週齢) | 28日間 (1日1回) +7日間回復性 /皮下投与 | 0、50、150、 500 | 雌雄各20 (回復性: 雌雄各5) | 50 µg/kg: 肥厚帯厚増加 (雌)、投与部位浸潤 150 µg/kg以上: 足根関節腫脹、成長板の変性・出血 500 µg/kg: 後肢可動性低下及び成長板肥厚、大 腿骨及び足根関節の形態異常、関節 周囲の線維腫性/粘液腫性組織増 加 回復性: 後肢可動性低下、足根関節 腫脹及びそれに関連した肉眼的及び 病理組織学的変化を除きおおむね回 復 | 150 |

| 動物種 | 投与期間 ／投与経路 | 投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$) | 性別 匹数/群 | 主な所見 | 無毒性量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$) |
|-------------------|--|------------------------------------|--|--|-------------------------------------|
| ラット (35～39週齢) | 26週間(1日1回) +28日間回復性 ／皮下投与 | 0、50、150、 500 | 雌雄各15 (回復性： 0、500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の み雌雄各5) | <u>50 $\mu\text{g}/\text{kg}$以上：</u> 曲尾、骨の形態異常、成長板異形成 <u>150 $\mu\text{g}/\text{kg}$：</u> 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群と同様の所見が高頻度 かつ重度、四肢不自由、歩行異常、 外反、精子数減少(対照群と比べ -30.5%) <u>500 $\mu\text{g}/\text{kg}$：</u> 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ と同様の所見が高頻 度かつ重度、白血球数及びリンパ 球数増加、血清リン高値、肺重量 増加、精子数減少(対照群と比べ -26.5%) 回復性：骨形態異常や500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群 の精子数減少は回復せず | 50 |
| 幼若ラット (7日齢) | 26週間(生後7～ 188日まで1日1回) +6週間回復性 ／皮下投与 | 0、10、30、 90 | 雌雄各10 (回復性： 雌雄各16) | <u>30 $\mu\text{g}/\text{kg}$以上：</u> X線透過性亢進の菲薄状態(雌)、 成長板、関節・関節軟骨の変化、血 清リン増加 <u>90 $\mu\text{g}/\text{kg}$：</u> 後足/後肢の外形・機能異常、歩行異 常、外反足、背骨突出、円背姿勢及 び曲尾、骨塩量/骨密度低下、寛骨臼 の肥厚、脛骨足根骨関節の肥大、頭 殿長及び尾長増加、BMC及びBMD 減少、好中球増加、血清ALP増加、 クレアチニン減少 回復性： 臨床観察所見に明らかな回復なし | 10 |
| カニクイザル (2～3歳齢) | 28日間(1日1回) +7日間回復性 ／皮下投与 | 0、20、90、 300 | 0、300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ： 雌雄各7 20、90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ： 雌雄各4 (回復性： 0、300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の み雌雄各3) | <u>20 $\mu\text{g}/\text{kg}$以上：</u> 大腿骨骨端軟骨の成長板拡大、増殖 帯及び肥大/石灰化帯における軟骨 細胞の厚みの増加及び配列崩壊、一 次海綿骨厚の増加・壊死及び血管浸 潤減少、骨梁の線維化及び出血 <u>90 $\mu\text{g}/\text{kg}$：</u> 低用量と同様の所見が高頻度かつ重 度 <u>300 $\mu\text{g}/\text{kg}$：</u> 一過性の心拍数増加 回復性：部分的に回復 | 300 |
| カニクイザル (2～3歳齢) | 26週間(1日1回) +28日間回復性 ／皮下投与 | 0、20、90、 300 | 雌雄各4 (回復性：0、 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ のみ 雌雄各3) | <u>20 $\mu\text{g}/\text{kg}$以上：</u> 一次海綿骨の肥厚、骨端軟骨の増殖 帯及び肥大/石灰化帯厚増加、成長 板幅増加、注射部位の炎症 <u>90 $\mu\text{g}/\text{kg}$以上：</u> 軟骨細胞の配列の乱れ、CTxII増加 <u>300 $\mu\text{g}/\text{kg}$：</u> 股関節の運動制限及び後肢の可動 域の減少、大腿骨頭の異常、寛骨臼 の軟骨の変性 回復性：部分的に回復 | 90 |

| 動物種 | 投与期間 ／投与経路 | 投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$) | 性別 匹数/群 | 主な所見 | 無毒性量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$) |
|-------------------|---------------------------------|------------------------------------|--|--|-------------------------------------|
| カニクイザル (4～5歳齢) | 44週間(1日1回) +13週間回復性 ／皮下投与 | 0、25、75、 250 | 雌雄各4 (回復性: 0、250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の み雌雄各3) | <u>75 $\mu\text{g}/\text{kg}$:</u> 後肢の可動性低下(雄)、大腿骨頭異常(雄) <u>75 $\mu\text{g}/\text{kg}$以上:</u> 骨長増加、軟骨のびらん、線維軟骨の存在、関節周囲性外骨腫、滑膜の肥厚/線維化、注射部位の浸潤、CTxII増加 <u>250 $\mu\text{g}/\text{kg}$:</u> 後肢の可動性低下、大腿骨頭異常、活動性低下、心拍数増加とそれに伴うQT間隔短縮 回復性:部分的に回復 | 25 |

(3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験は実施していない(ボソリチドは全て天然アミノ酸で構成されるペプチドであり、合成リンカーを含まないため、DNAと直接反応することは予想されない)

(4) がん原性試験

がん原性試験は実施していない

(5) 生殖発生毒性試験²⁵⁾

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験(ラット)

SD系(Crl:CD [SD])ラットに、本剤90、270、540 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 又は溶媒を1日1回、雄には交配開始28日前から剖検前日まで(計50～52回)、雌には交配開始15日前から交配期間を通して妊娠7日まで皮下投与した。ボソリチドの骨成長に対する薬理作用と関連した影響が全用量の雌雄で観察され、270 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上の用量では有害所見と考えられた。その結果、雌雄ラットに対する無毒性量は共に90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ であった。540 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ で、交配までの日数のわずかな増加、精子数の減少及び精嚢重量の減少が観察されたが、受胎率への影響がないことから有害所見とは判断しなかった。ラットの生殖毒性に関する無毒性量は540 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ であった。

2) 胚・胎児発生に関する試験

① ラット

妊娠ラットにボソリチドを0、90、270又は540 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ の用量で、胚の着床(妊娠6日)から器官形成期を通して硬口蓋閉鎖(妊娠17日)まで投与し、胚・胎児の発生に及ぼす影響を評価した。妊娠雌ラットにボソリチドを妊娠6～17日まで連日皮下投与した結果、母動物毒性及び発生毒性は認められなかった。ラットにおけるボソリチドの母動物及び胚・胎児発生に関する無毒性量は540 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ と判断された。

② ウサギ

ウサギの胚・胎児発生に関する用量設定試験において、妊娠ウサギにボソリチドを240 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ の用量で投与したときの忍容性は良好であった。用量設定試験の結果に基づき、妊娠ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では、ボソリチドを0、45、135又は240 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ の用量で、着床(妊娠7日)から硬口蓋閉鎖(妊娠19日)まで投与した。妊娠ウサギにボソリチドを妊娠7～19日まで連日皮下投与したとき、忍容性が良好であった。母動物の妊娠及び胚・胎児発生に及ぼす影響は認められなかった。その結果、ウサギにおける母動物毒性及び胚・胎児発生に関する無毒性量は240 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ と判断された。

3) 出生前及び出生後の発生ならびに母体の機能に関する試験

雌ラットにボソリチドを0、90、270又は540 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ の用量で、胚の着床からF1世代の離乳(妊娠6日～授乳20日)まで毎日投与し、出生児の胚・胎児発生から性成熟に至るまでの発達に及ぼす影響を評価した。F1世代の評価として、出生児の成長、生後発達、神経行動学的発達、性的発達及び生殖能力の検査を実施した。妊娠及び授乳中の雌ラットにボソリチドを妊娠6日～授乳20日まで連日皮下投与した場合、忍容性が良好であった。ボソリチドを投与した雌の出生児では、出生前及び出生後の生存性、発達及び哺育に影響は認められなかった。ボソリチドを投与した雌の乳汁中で低濃度のボソリチドが検出され、出生児から薬物が検出されたのは血漿採取前に授乳していない例のみであったが、特に高用量群で出生後にF1世代がボソリチドに曝露される可能性が示された。ラットにおける母動物毒性、ならびに出生前及び出生後の発生に関する無毒性量は540 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ と判断された。

生殖発生毒性試験一覧

| 試験の種類 | 動物種 | 投与経路 投与期間 | 投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$) | 生殖毒性に関する 無毒性量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$) |
|------------------------------------|----------------|--|------------------------------------|---|
| 受胎能及び着床までの 初期胚発生に関する試験 | ラット (雌雄各25) | 皮下投与 雄：交配前28日～剖検前日 雌：交配前15日～妊娠7日 | 0、90、270、540 | 540 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ |
| 胚・胎児発生に関する試験 | ラット (雌25) | 皮下投与 妊娠6～17日 | 0、90、270、540 | 540 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ |
| | ウサギ (雌8) | 皮下投与 妊娠7～19日 | 0、45、135、240 | — |
| | ウサギ (雌20) | 皮下投与 妊娠7～19日 | 0、45、135、240 | 母動物：240 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 胚・胎児：240 |
| 出生前及び出生後の発生 ならびに母体の機能に 関する試験 | ラット (雌24) | 皮下投与 妊娠6～授乳20日 | 0、90、270、540 | 母動物：540 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 出生児：540 ※雌の乳汁中で低濃度の ボンリチドが検出された |

(6) 局所刺激性試験

独立した局所刺激性試験は実施していない。反復投与毒性試験の一部として局所刺激性を評価したところ、ラット及びカンクイザルで観察された皮下投与部位の所見から、ボンリチドは溶媒単独よりもやや刺激性が強いことが示唆された。

(7) その他の特殊毒性

その他の毒性試験は実施していない。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：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
処方箋医薬品^{注)}
注) 注意-医師等の処方箋により使用すること
有効成分：ボソリチド (遺伝子組換え)

2. 有効期間

有効期間：2年

3. 包装状態での貯法

凍結を避けて、2～8℃保存

4. 取扱い上の注意

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。

「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：なし

その他の患者向け資材：

- ・ボックスゾゴ[®] 皮下注用0.4 mg/皮下注用0.56 mg/皮下注用1.2 mg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[®] 自己注射マニュアル
- ・軟骨無形成症ってどんな病気？

6. 同一成分・同効薬

該当しない

7. 国際誕生年月日

2021年8月26日 (欧州)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日：2022年6月20日

承認番号：ボックスゾゴ[®] 皮下注用0.4 mg 30400AMX00212000

ボックスゾゴ[®] 皮下注用0.56 mg 30400AMX00213000

ボックスゾゴ[®] 皮下注用1.2 mg 30400AMX00214000

薬価基準収載年月日：2022年8月18日

販売開始年月日：2022年8月25日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

10年：2022年6月20日～2032年6月19日 (希少疾病用医薬品)

12. 投薬期間制限に関する情報

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。

13. 各種コード

| 販売名 | 厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード | 個別医薬品コード (YJコード) | HOT (13桁) 番号 | レセプト電算処理 システム用コード |
|------------------------|-----------------------|---------------------|---------------|----------------------|
| ボックスゾゴ® 皮下注用0.4 mg | 3999465D1028 | 3999465D1028 | 1991697010101 | 629916901 |
| ボックスゾゴ® 皮下注用0.56 mg | 3999365D2024 | 3999365D2024 | 1991710010101 | 629917101 |
| ボックスゾゴ® 皮下注用1.2 mg | 3999465D3020 | 3999465D3020 | 1991727010101 | 629917201 |

14. 保険給付上の注意

本製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）。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 【承認時評価資料】海外第1相試験: 111-101試験 (承認年月日: 2022年6月20日、CTD 2.7.6.2)
- 2) 【承認時評価資料】海外第2相試験: 111-202試験 (承認年月日: 2022年6月20日、CTD 2.7.6.3)
- 3) Savarirayan R et al. N Engl J Med. 2019; 381: 25-35. (PMID: 31269546)
- 4) Chan ML et al. Clin Pharmacokinet. 2022; 61: 263-280. (PMID: 34431071)
- 5) 【承認時評価資料】国際共同第3相試験: 111-301試験 (承認年月日: 2022年6月20日、CTD 2.7.6.5)
- 6) 【承認時評価資料】海外第2相試験: 111-205試験 (承認年月日: 2022年6月20日、CTD 2.7.6.4)
- 7) Hoover-Fong JE et al. Orphanet J Rare Dis. 2021; 16: 522. (PMID: 34949201)
- 8) 【承認時評価資料】国際共同第2相試験: 111-206/208試験 (承認年月日: 2022年6月20日、CTD 2.7.6.7)
- 9) 【社内資料】国際共同第2相試験: 111-206試験総括報告書
- 10) Savarirayan R et al. Lancet Child Adolesc Health. 2024; 8: 40-50. (PMID: 37984383)
- 11) 【承認時評価資料】国際共同第3相非盲検継続試験: 111-302試験 (承認年月日: 2022年6月20日、CTD 2.7.6.6)
- 12) Savarirayan R et al. Genet Med. 2021; 23: 2443-2447. (PMID: 34341520)
- 13) Lorget F et al. Am J Hum Genet. 2012; 91: 1108-1114. (PMID: 23200862)
- 14) Krejci P et al. J Cell Sci. 2005; 118: 5089-5100. (PMID: 16234329)
- 15) 【承認時評価資料】NPR-A、NPR-B及びNPR-Cに対するボソリチドの相対的親和性 (承認年月日: 2022年6月20日、CTD 2.6.2.2.3.3)
- 16) 【承認時評価資料】初代培養ヒト軟骨細胞でのボソリチドの活性 (*in vitro*) (承認年月日: 2022年6月20日、CTD 2.6.2.2.3.5)
- 17) 【承認時評価資料】*Fgfr3^{ach}* (Ach) マウスのボソリチドの36日間皮下投与による骨の成長 (承認年月日: 2022年6月20日、CTD 2.6.2.2.5.1.3)
- 18) 【承認時評価資料】薬物動態 (承認年月日: 2022年6月20日、CTD 2.7.2.2)
- 19) 【社内資料】薬物動態: 111-206 Clinical Pharmacology Report
- 20) 【承認時評価資料】ラットに皮下投与したときの¹²⁴I-ボソリチドの生体内分布 (承認年月日: 2022年6月20日、CTD 2.6.4.4.4)
- 21) 【承認時評価資料】安全性薬理試験 (承認年月日: 2022年6月20日、CTD 2.6.2.4)
- 22) 【承認時評価資料】副次的薬理試験 (承認年月日: 2022年6月20日、CTD 2.6.2.3)
- 23) 【承認時評価資料】単回投与毒性試験 (承認年月日: 2022年6月20日、CTD 2.6.6.2)
- 24) 【承認時評価資料】反復投与毒性試験 (承認年月日: 2022年6月20日、CTD 2.6.6.3)
- 25) 【承認時評価資料】生殖発生毒性試験 (承認年月日: 2022年6月20日、CTD 2.6.6.6)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

海外での承認状況 (2024年3月時点)

| 国又は地域 | 米国 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------|---|--------------------|-----------------------------------|------|------------------|---------|--------|---------|--------|----------|---------|---------|---------|----------|---------|---------|--------|----------|---------|--------|--------|----------|--------|--------|---------|----------|--------|--------|--------|----------|--------|--------|---------|--------|--------|--------|--------|
| 会社名 | BioMarin Pharmaceutical Inc. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 販売名 | VOXZOGO | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 承認日 | 2021年11月19日 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 剤形・規格 | VOXZOGO (vosoritide) for injection, is a sterile, preservative-free white-to-yellow lyophilized powder, for subcutaneous administration after reconstitution with Sterile Water for Injection, USP. VOXZOGO is provided as a single-dose vial containing 0.4 mg, 0.56 mg, or 1.2 mg of vosoritide per vial. A pre-filled syringe containing Sterile Water for Injection, USP for use as a diluent is also provided. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 効能又は効果 | 1 INDICATIONS AND USAGE VOXZOGO is indicated to increase linear growth in pediatric patients with achondroplasia with open epiphyses. This indication is approved under accelerated approval based on an improvement in annualized growth velocity [<i>see Clinical Studies (14)</i>]. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in confirmatory trial(s). | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 用法及び用量 | 2.2 Recommended Dosage and Administration Have adequate food intake prior to VOXZOGO administration. Drink approximately 240-300 mL of fluid in the hour prior to VOXZOGO administration. Recommended Dosage and Administration The recommended dosage of VOXZOGO is based on the patient's actual body weight (see Table 1). VOXZOGO is administered by subcutaneous injection once daily [<i>see Dosage and Administration (2.4)</i>]. Inject VOXZOGO at approximately the same time each day, if possible. The volume of VOXZOGO to be administered (injection volume) is based on the patient's actual body weight and the concentration of reconstituted VOXZOGO (0.8 mg/mL or 2 mg/mL) (Table 1). VOXZOGO must be reconstituted prior to use [<i>see Dosage and Administration (2.4)</i>]. Table 1: Recommended VOXZOGO Daily Dosage and Injection Volume <table border="1"> <thead> <tr> <th>Actual Body Weight</th> <th>Vial Strength for Reconstitution*</th> <th>Dose</th> <th>Injection Volume</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>8-11 kg</td> <td>0.4 mg</td> <td>0.24 mg</td> <td>0.3 mL</td> </tr> <tr> <td>12-16 kg</td> <td>0.56 mg</td> <td>0.28 mg</td> <td>0.35 mL</td> </tr> <tr> <td>17-21 kg</td> <td>0.56 mg</td> <td>0.32 mg</td> <td>0.4 mL</td> </tr> <tr> <td>22-32 kg</td> <td>0.56 mg</td> <td>0.4 mg</td> <td>0.5 mL</td> </tr> <tr> <td>33-43 kg</td> <td>1.2 mg</td> <td>0.5 mg</td> <td>0.25 mL</td> </tr> <tr> <td>44-59 kg</td> <td>1.2 mg</td> <td>0.6 mg</td> <td>0.3 mL</td> </tr> <tr> <td>60-89 kg</td> <td>1.2 mg</td> <td>0.7 mg</td> <td>0.35 mL</td> </tr> <tr> <td>≥90 kg</td> <td>1.2 mg</td> <td>0.8 mg</td> <td>0.4 mL</td> </tr> </tbody> </table> <p>*The concentration of vosoritide in reconstituted 0.4 mg vial and 0.56 mg vial is 0.8 mg/mL. The concentration of vosoritide in reconstituted 1.2 mg vial is 2 mg/mL.</p> | Actual Body Weight | Vial Strength for Reconstitution* | Dose | Injection Volume | 8-11 kg | 0.4 mg | 0.24 mg | 0.3 mL | 12-16 kg | 0.56 mg | 0.28 mg | 0.35 mL | 17-21 kg | 0.56 mg | 0.32 mg | 0.4 mL | 22-32 kg | 0.56 mg | 0.4 mg | 0.5 mL | 33-43 kg | 1.2 mg | 0.5 mg | 0.25 mL | 44-59 kg | 1.2 mg | 0.6 mg | 0.3 mL | 60-89 kg | 1.2 mg | 0.7 mg | 0.35 mL | ≥90 kg | 1.2 mg | 0.8 mg | 0.4 mL |
| Actual Body Weight | Vial Strength for Reconstitution* | Dose | Injection Volume | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 8-11 kg | 0.4 mg | 0.24 mg | 0.3 mL | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 12-16 kg | 0.56 mg | 0.28 mg | 0.35 mL | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 17-21 kg | 0.56 mg | 0.32 mg | 0.4 mL | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 22-32 kg | 0.56 mg | 0.4 mg | 0.5 mL | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 33-43 kg | 1.2 mg | 0.5 mg | 0.25 mL | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 44-59 kg | 1.2 mg | 0.6 mg | 0.3 mL | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 60-89 kg | 1.2 mg | 0.7 mg | 0.35 mL | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ≥90 kg | 1.2 mg | 0.8 mg | 0.4 mL | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| 国又は地域 | 欧州連合 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------------|--|--|---|------------------|---|--|---|-----------------------------|--|--|--|------|---------|--|--|-------|--|---------|--|-------|--|---------|--|-------|--|---------|--|-------|--|--|---------|-------|--|--|---------|-------|--|--|---------|------|--|--|---------|
| 会社名 | BioMarin International Limited | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 販売名 | Voxzogo 0.4 mg powder and solvent for solution for injection Voxzogo 0.56 mg powder and solvent for solution for injection Voxzogo 1.2 mg powder and solvent for solution for injection | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 承認日 | 2021年8月26日 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 剤形・規格 | <p><u>Voxzogo 0.4 mg powder and solvent for solution for injection</u> Each vial of powder contains 0.4 mg of vosoritide*. After reconstitution, each vial contains 0.4 mg vosoritide in 0.5 mL of solution, corresponding to a concentration of 0.8 mg/mL.</p> <p><u>Voxzogo 0.56 mg powder and solvent for solution for injection</u> Each vial of powder contains 0.56 mg of vosoritide*. After reconstitution, each vial contains 0.56 mg vosoritide in 0.7 mL of solution, corresponding to a concentration of 0.8 mg/mL.</p> <p><u>Voxzogo 1.2 mg powder and solvent for solution for injection</u> Each vial of powder contains 1.2 mg of vosoritide*. After reconstitution, each vial contains 1.2 mg vosoritide in 0.6 mL of solution, corresponding to a concentration of 2 mg/mL.</p> <p>*produced in <i>Escherichia coli</i> cells by recombinant DNA technology.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 効能又は効果 | Voxzogo is indicated for the treatment of achondroplasia in patients 4 months of age and older whose epiphyses are not closed. The diagnosis of achondroplasia should be confirmed by appropriate genetic testing. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 用法及び用量 | <p>Treatment with vosoritide should be initiated and directed by a physician appropriately qualified in the management of growth disorders or skeletal dysplasias.</p> <p><u>Posology</u></p> <p>It is important to initiate treatment in children as young as possible.</p> <p>The volume of vosoritide to be administered at the recommended dose is based on the patient's weight and the vosoritide concentration (see Table 1). The usual dose is 15 µg/kg body weight. For practicality reasons and to account for weight-related PK changes (see section 5.2), the following dosing is recommended.</p> <p>Table 1: Single dose volumes by body weight</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Body weight (kg)</th> <th>Vosoritide 0.4 mg solvent (water for injections): 0.5 mL concentration: 0.8 mg/mL</th> <th>Vosoritide 0.56 mg solvent (water for injections): 0.7 mL concentration: 0.8 mg/mL</th> <th>Vosoritide 1.2 mg solvent (water for injections): 0.6 mL concentration: 2 mg/mL</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">Daily injection volume (mL)</td> </tr> <tr> <td>8-11</td> <td colspan="2" style="text-align: center;">0.30 mL</td> <td></td> </tr> <tr> <td>12-16</td> <td></td> <td style="text-align: center;">0.35 mL</td> <td></td> </tr> <tr> <td>17-21</td> <td></td> <td style="text-align: center;">0.40 mL</td> <td></td> </tr> <tr> <td>22-32</td> <td></td> <td style="text-align: center;">0.50 mL</td> <td></td> </tr> <tr> <td>33-43</td> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;">0.25 mL</td> </tr> <tr> <td>44-59</td> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;">0.30 mL</td> </tr> <tr> <td>60-89</td> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;">0.35 mL</td> </tr> <tr> <td>≥ 90</td> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;">0.40 mL</td> </tr> </tbody> </table> | | | Body weight (kg) | Vosoritide 0.4 mg solvent (water for injections): 0.5 mL concentration: 0.8 mg/mL | Vosoritide 0.56 mg solvent (water for injections): 0.7 mL concentration: 0.8 mg/mL | Vosoritide 1.2 mg solvent (water for injections): 0.6 mL concentration: 2 mg/mL | Daily injection volume (mL) | | | | 8-11 | 0.30 mL | | | 12-16 | | 0.35 mL | | 17-21 | | 0.40 mL | | 22-32 | | 0.50 mL | | 33-43 | | | 0.25 mL | 44-59 | | | 0.30 mL | 60-89 | | | 0.35 mL | ≥ 90 | | | 0.40 mL |
| Body weight (kg) | Vosoritide 0.4 mg solvent (water for injections): 0.5 mL concentration: 0.8 mg/mL | Vosoritide 0.56 mg solvent (water for injections): 0.7 mL concentration: 0.8 mg/mL | Vosoritide 1.2 mg solvent (water for injections): 0.6 mL concentration: 2 mg/mL | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Daily injection volume (mL) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 8-11 | 0.30 mL | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 12-16 | | 0.35 mL | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 17-21 | | 0.40 mL | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 22-32 | | 0.50 mL | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 33-43 | | | 0.25 mL | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 44-59 | | | 0.30 mL | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 60-89 | | | 0.35 mL | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ≥ 90 | | | 0.40 mL | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果

骨端線閉鎖を伴わない軟骨無形成症

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。

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 | 0.12 | |
| 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。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

1) 本邦添付文書抜粋

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。

2) 米国添付文書抜粋

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no available data on vosoritide use in pregnant women to evaluate for a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes. In animal reproduction studies, there was no evidence of embryo-fetal toxicity or congenital malformations when pregnant rats and rabbits were administered vosoritide subcutaneously at doses equivalent to 14-times and 200-times, respectively, the exposure at the maximum recommended human dose (MRHD) (*see Data*).

The estimated background risk of major birth defects for the indicated population is higher than the general population. The estimated background risk of miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.

Data

Animal Data

In an embryofetal developmental toxicity study in rats, vosoritide was administered at 90, 270, 540 mcg/kg once daily by subcutaneous injection during the period of major organogenesis from gestation day (GD) 6 – 17. There were no effects on maternal animals or on embryofetal development at the highest dose administered (14-times the exposure at the MRHD).

In an embryofetal developmental toxicity study in rabbits, vosoritide was administered at 45, 135, 240 mcg/kg once daily by subcutaneous injection during the period of major organogenesis (GD 7 – 19). No effects were observed in maternal animals or on embryofetal development at the highest dose administered (200-times the exposure at the MRHD).

In a pre- and postnatal toxicity study in rats, vosoritide was administered at 90, 270, and 540 mcg/kg once daily by subcutaneous injection during the period of major organogenesis and continuing to weaning (GD 6 through postpartum day 20). There were no effects on maternal animals, including maintenance of pregnancy, parturition, or care of offspring, and no effects were noted on offspring growth and development or ability to reproduce at the highest dose (14-times the exposure at the MRHD).

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of vosoritide in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Vosoritide is present in rat milk. When a drug is present in animal milk, it is likely that the drug will be present in human milk. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for VOXZOGO and any potential adverse effects on the breastfed child from VOXZOGO or from the underlying maternal condition.

3) 欧州添付文書抜粋

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no or limited amount of data from the use of vosoritide in pregnant women. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity (see section 5.3). As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of vosoritide during pregnancy.

Breast-feeding

Available pharmacodynamic/toxicological data in animals have shown excretion of vosoritide in milk (see section 5.3). A risk to newborns/infants cannot be excluded. Vosoritide should not be used during breast-feeding.

Fertility

No impairment of male or female fertility has been observed in nonclinical studies (see section 5.3).

(2) 小児等への投与に関する情報

1) 本邦添付文書抜粋

記載なし

2) 米国添付文書抜粋

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of VOXZOGO have been established in pediatric patients for the improvement in linear growth in patients with achondroplasia with open epiphyses.

Use of VOXZOGO for this indication is supported by evidence from an adequate and well-controlled study in 121 pediatric patients aged 5 to 15 years with achondroplasia, pharmacokinetic data in pediatric patients aged 4.5 months to 15 years, and additional safety data in pediatric patients aged 4.4 months to <5 years [see *Adverse Reactions (6.1)*, *Clinical Pharmacology (12.3)*, and *Clinical Studies (14)*].

3) 欧州添付文書抜粋

4.2 Posology and method of administration

Special populations

Paediatric population

The safety and efficacy of Voxzogo in children aged less than 4 months of age is limited. Currently available data are described in sections 4.8, 5.1 and 5.2, but no recommendation on a posology can be made.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報
 - (1) 粉碎
該当しない
 - (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性
該当しない
2. その他の関連資料
ボックスゾゴ[®] 投与ガイド (<https://www.bmrn.co.jp/physicians/voxzogo/>を参照)

B:OMARIN®

BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社

東京都新宿区新宿四丁目1番6号

2024年3月作成 (第3版)

APAC-VOX-00021