

ボックスゾゴ[®] 投与ガイド

自己注射指導者向け

軟骨無形成症治療薬

薬価基準収載

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

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

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

CONTENTS

ご使用の前に	3
効能又は効果	3
効能又は効果に関連する注意	3
特定の背景を有する患者に関する注意	3
相互作用	3
在宅自己注射の適用に関する注意	4
投与にあたって	5
用法及び用量	5
用法及び用量に関連する注意	5
投与の実際	7
投与前、投与後の注意事項	7
注射に必要な資材	7
注射の準備	8
注射の手順	10
器具の廃棄・処分	11
注意を要する副作用とその対策	12
注意を要する副作用	12
(1) 血圧低下に関する注意点	13
(2) 注射部位反応に関する注意点	14
《参考》	
● 本剤の臨床試験の概要	15

ご使用の前に

効能又は効果

骨端線閉鎖を伴わない軟骨無形成症

本剤の使用に際しては、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を適切に行ってください。

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には、本剤の投与を中止してください。

特定の背景を有する患者に関する注意

患者背景	注意事項
重篤な心疾患のある患者	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、本剤の第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験から除外されました。
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してください。
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してください。

相互作用

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。

ご使用前に

在宅自己注射の適用に関する注意

- 本剤の自己注射にあたっては、以下の点に留意してください。
 - ・投与方法について十分な教育訓練を実施したのち、患者又はその家族が薬剤を確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。
 - ・すべ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。
- 本剤による副作用が疑われる場合には、医療機関に連絡するよう指導してください。
また、在宅自己注射の継続が困難と判断された場合には医師の管理のもとで慎重に観察や指導を行うなど、適切な対応を行ってください。

投与にあたって

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。

用法及び用量に関連する注意

- 患者の体重及び年齢に基づき、下表を参考に本剤の投与量を決定し、投与してください。
- 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してください。
- 本剤の投与を忘れた場合は、次回投与までの間隔が12時間以上であれば気づいた時点で投与し、以降は通常投与する時間帯に投与してください。次回投与までの間隔が12時間未満であれば投与せず、次回の通常投与する時間帯に1日分を投与してください。

■ 2歳以上の患者における投与量

	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。

投与にあたって

■ 2歳未満の患者における投与量

	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

投与の実際

投与前、投与後の注意事項

■ 投与前

- ・患者又はその家族に対し、副作用とその対処法について十分に説明をした上で、本剤投与後に副作用の症状がみられた場合には、医療機関に連絡するよう指導してください。
- ・本剤は子供の手の届かない、凍結を避けた2～8℃の場所(家庭での場合は冷蔵庫等)で保管してください。冷蔵庫で保管できなかった場合、又は使用するために室温に戻した場合は、再度冷蔵庫には入れず、3ヵ月以内に使用するようになしてください。また、溶解液入りのシリンジは振らないよう指導してください。
- ・本剤投与時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)を予防するため、**本剤投与時には適切な水分補給を行うよう患者に指導してください**。投与の約30分前に、軽食やコップ1杯程度の水分(水、牛乳、ジュース等)を摂取することが望ましいとされています。

■ 投与後

- ・血圧低下に伴う症状(めまい、吐き気、疲労等)がみられないか、十分に注意するよう説明してください。症状がみられた場合は、速やかに医療機関に連絡するよう指導してください。
- ・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するよう指導してください**。

注射に必要な資材

◆ 薬剤ボックス



◆ 機器ボックス(インジェクションセット)



投与の実際

注射の準備

■ 注射の前に

- ・投与前に、本剤の使用手順書又は自己注射マニュアルをよく読み、注射に必要な資材及び事前準備について確認するよう指導してください。
- ・本剤は、溶解液入りシリンジを用いて薬剤を溶解後に投与します。
- ・注射の準備の前に、石鹸でよく手を洗い、清潔で平らな場所で注射の準備を行ってください。
- ・医師・薬剤師等により指示された種類の薬剤ボックス（バイアル及び溶解用シリンジ）であることを、事前に確認するよう指導してください。

※薬剤ボックスと機器ボックスの箱に記載された使用期限を確認します。

※シリンジや針等の器具に破損がないか、またシリンジ内の溶解液（注射用水）に異物や変色が認められないか確認します。

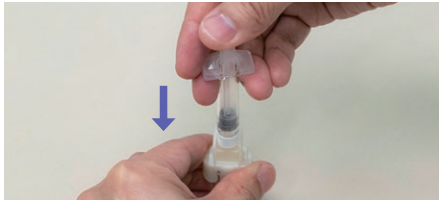
■ 薬剤の調製



- 1 患者の体重及び年齢に基づき（P5、6参照）、投与量、並びに投与に必要なバイアル数を確認します。バイアル、シリンジ（溶解液）は調製前に室温に戻しておいてください。
※各バイアルに添付された溶解液以外は使用しないでください。
- 2 清潔で平らな面にバイアルを置き、キャップを外し、瓶上部をアルコール綿で拭きます。
※清拭後、ゴム栓には触れないでください。
- 3 バイアルと溶解アダプターを奥までしっかりと接続させます。
- 4 溶解用シリンジのキャップを、軽く曲げながら外します。
- 5 溶解用シリンジを溶解アダプターに回しながらしっかりと取り付けます。
※シリンジ及びアダプターの接続部分には触れないでください。
※シリンジを取り付ける際に、強く締めすぎないでください。

本剤の取り扱い及び薬剤調製時の注意

- ・本剤は凍結させないようにしてください。本剤は室温で最大3か月間保管できますが、室温で保管した場合には冷蔵庫に戻さないでください。
- ・バイアル、シリンジ（溶解液）ともに、調製前に室温に戻してください。
- ・患者の体重及び年齢に基づいて、手順開始前に投与量、並びに投与に必要なバイアル数を確認してください。



- 6 溶解用シリンジのプランジャーを押して、溶解液をバイアルに全量入れます。



- 7 粉末状の薬剤が完全に溶けるまで、バイアルを水平面で静かに円を描くように回して完全に溶解してください(溶解後、溶液は無色～黄色の液体となります)。

※激しく振らないでください。

※溶解後に目視にて確認し、異物や変色が認められる場合には使用しないでください。



- 8 溶解アダプターから溶解用シリンジを取り外し、代わりに投与用シリンジに付け替えます。



※薬液を全量採取する場合は、バイアルをシリンジの真上にくるように持ち、プランジャーを引いてください。

- 9 バイアルを逆さにし、投与用シリンジのプランジャーを引いて、必要量の薬液をゆっくりとシリンジ内に採取します。

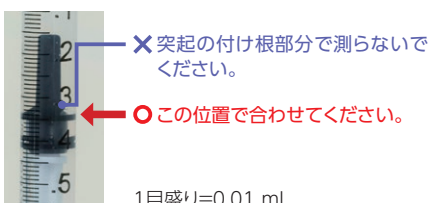
バイアルを2本使用する場合は、①～⑦の操作を2回繰り返し、2本分の薬液を1本の投与用シリンジに採取します(⑧、⑨)。



- 10 溶解アダプターから投与用シリンジを取り外します。投与用シリンジに、キャップを付けたままの投与用注射針を取り付けます。
※シリンジと注射針の接続部分には触れないでください。



- 11 シリンジ内に気泡がある場合は、薬液中の気泡が上部に集まるように、プランジャーを上下に動かす、又はシリンジの側面を軽くたたき等してください。その後、プランジャーをゆっくり押し、気泡を抜きます。



×突起の付け根部分で測らないでください。

○この位置で合わせてください。

1目盛り=0.01 mL

- 12 投与用シリンジを真上に向けて、正確な処方量となるようシリンジのプランジャーをゆっくりと慎重に押し、薬液の量を調整してください。

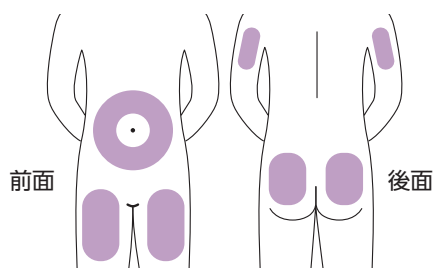
薬剤調製時の注意

- ・溶解後の薬液はただちに使用し、溶解から室温で3時間以上経過したものは廃棄してください。
- ・各バイアルは1回限りの使用とし、残った薬液は廃棄してください。

投与の実際

注射の手順

■ 注射部位の選択



- ・本剤は皮下脂肪層に注射してください。皮下脂肪が厚く、血管や神経などから離れている、大腿部、腹部、臀部又は上腕部に注射してください。
- ・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てください。
- ・発赤、腫脹、圧痛、硬結等のある部位には本剤を注射しないでください。

■ 薬剤の投与



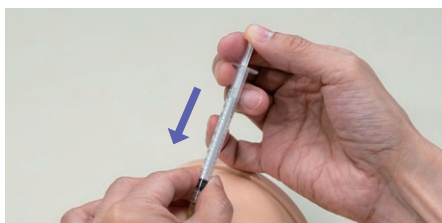
- 1 注射部位とその周辺をアルコール綿で消毒し、皮膚を自然乾燥させます。
※注射前に消毒部分に触れないでください。



- 2 注射針のキャップを外します。



- 3 アルコール綿で消毒した注射部位の皮膚をつまみ、皮膚に対して45度の角度を目安として注射針を刺します(針を刺す角度や深さについては皮下脂肪の厚さによって異なることから、必要に応じて適宜調整を図り、患者に指導してください)。

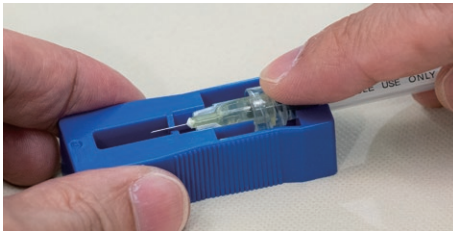


- 4 皮膚をつまんだ手を放し、薬液がすべて注入されるまで、投与用シリンジのプランジャーをゆっくりと押し切ります。
- 5 投与後は速やかに注射針を抜いてください。
- 6 注射部位を確認し、付属の絆創膏を貼ってください。
※注射部位をこすらないでください。

薬剤投与時、投与後の注意

- ・薬剤が手に付いたり目に入った場合には、水で洗い流すよう指導してください。
- ・投与後は、注射部位反応の症状に注意してください。
- ・投与後に、めまい、吐き気、疲労感等、血圧低下の症状がないか注意深く観察してください。これらの症状が認められた場合には、患者の体を仰向けに寝かせ足を少し上げた体勢にし、医療機関に連絡するよう指導してください。

器具の廃棄・処分



※セーフティキャップを装着する際は、平らな場所に置き、安定させた状態で作業してください。

※針先部分と針もと部分(針の黄色の部分)を写真のそれぞれの位置に合わせ、真上から押し込むように装着してください。

・投与用シリンジ、針にセーフティキャップを付け、しっかりと装着されていることを確認した後、付属の廃棄用袋に入れてください。その後、インジェクションセットの箱に入れて医療機関に持参してください。

・その他注射に使用したものは、担当医の医療機関、又は患者が居住する自治体の指示に従い、廃棄してください。

使用済みのバイアル、シリンジ等、付属品を含めてすべて再利用せず、安全な手段で廃棄を行ってください。

患者さん又はそのご家族向け資料のご案内

本剤の治療を適切かつ安全に行っていただくために、疾患や本剤の治療及び副作用等についてまとめた患者さん向け資料「ボックスゾゴ®皮下注用0.4 mg/0.56 mg/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」、患者さん向け専門サイト「ボックスゾゴ フレンズ」(<https://voxzogo-friends.jp>)等を作成しています。患者さん又はそのご家族への説明にご活用ください。



<https://voxzogo-friends.jp> 又は



注意を要する副作用とその対策

注意を要する副作用

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ってください。

■ 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	

(1) 血圧低下に関する注意点

■ 主な症状

冷汗、蒼白、めまい、悪心・嘔吐、疲労、失神等

■ 臨床試験における有害事象発現頻度

111-301/302試験全体において、血圧低下関連有害事象は本剤群で10.1%(12/119例)に認められ、その内訳は、本剤/本剤群が15.5%(9/58例)、プラセボ/本剤群が4.9%(3/61例)でした。いずれも症候性、非重篤及び一過性(持続時間の中央値:31分)で、治療介入なしに自然に消失しました。

(111-301/302試験のデータカットオフ日:2019年10月31日)

111-206試験において、血圧低下関連有害事象は本剤群(無作為化群)で4.7%(2/43例)に認められ、いずれもGrade 1で、治療介入なしに自然に消失しました。症候性の血圧低下関連有害事象は1例(コホート3)に認められました。

(111-206試験のデータカットオフ日:2022年2月14日)

■ 投与前及び投与後の注意事項

- ・一過性の血圧低下や血圧低下に伴う症状(めまい、悪心・嘔吐、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(投与の約30分前に、軽食やコップ1杯程度の水分[水、牛乳、ジュース等]を摂取する等)を行うよう患者に指導してください。
- ・投与後は血圧低下の症状がみられないか、注意深く観察してください。症状がみられた場合は、速やかに医療機関に連絡するよう指導してください。
- ・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、自動車の運転等の危険を伴う作業に従事する場合は注意するよう指導してください。

注意を要する副作用とその対策

(2) 注射部位反応に関する注意点

■ 主な症状

注射部位の紅斑、腫脹、疼痛、炎症、そう痒感、発疹、硬結等

■ 臨床試験における有害事象発現頻度

111-301/302試験全体において、注射部位反応関連有害事象は本剤群で42.0% (50/119例)に認められ、主な事象は、注射部位反応(36.1%)、注射部位紅斑(34.5%)及び注射部位腫脹(19.3%)でした。重篤な事象は認められませんでした。

(111-301/302試験のデータカットオフ日:2019年10月31日)

111-206試験において、注射部位反応関連有害事象は本剤群で86.0% (37/43例)に認められ、その内訳は、センチネル群で72.7% (8/11例)、無作為化群で90.6% (29/32例)でした。センチネル群及び無作為化群の両方で報告された主な事象は、注射部位反応(それぞれ72.7%、81.3%)及び注射部位紅斑(72.7%、78.1%)でした。

(111-206試験のデータカットオフ日:2022年2月14日)

■ 投与時及び投与後の注意事項

- ・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てください。
- ・発赤、腫脹、圧痛、硬結等のある部位には本剤を注射しないでください。
- ・投与後は注射部位反応の有無や程度を注意深く観察してください。
- ・注射部位を搔破しない、揉まない、こすらない、過度に触らないようにしてください。
- ・注射部位反応の多くは数日～1週間程度で自然に消失しますが、症状の程度により、ステロイド薬や抗ヒスタミン薬の外用剤等が用いられることもあります。

6. 用法及び用量

通常、ポンリチド(遺伝子組換え)として、2歳以上の患者には15 µg/kgを、2歳未満の患者には30 µg/kgを1日1回、皮下注射する。ただし、1回投与量は1 mgを超えないこと。

《参考》本剤の臨床試験の概要

海外第Ⅱ相試験(111-202/205試験)

【承認時評価資料】海外第Ⅱ相試験:111-202試験(承認年月日:2022年6月20日、CTD 2.7.6.3)

【承認時評価資料】海外第Ⅱ相試験:111-205試験(承認年月日:2022年6月20日、CTD 2.7.6.4)
(データカットオフ日:2019年11月20日)

主要目的	<p>111-202試験 軟骨無形成症(ACH)小児患者を対象に、本剤の連日皮下投与の安全性及び忍容性を検討する。</p> <p>111-205試験 111-202試験を完了したACH小児患者を対象に、本剤の連日皮下投与の長期安全性、忍容性及び有効性を検討する。</p>
試験デザイン	<p>111-202試験 国際共同、多施設、非盲検、用量漸増、第Ⅱ相試験</p> <p>111-205試験 国際共同、多施設、非盲検、第Ⅱ相、長期継続投与試験</p>
対象	<p>111-202試験 5～14歳のACH小児患者35例(日本人1例を含む)</p> <p>111-205試験 111-202試験で2年間の本剤投与を完了し、適格と判断されたACH小児患者30例(日本人1例を含む)</p>
試験方法	<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(18ヵ月):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。</p>
評価項目	<p>111-202/205試験 <主要評価項目> 安全性 <副次評価項目> 有効性:年間成長速度のベースラインからの変化量 等</p>
結果	<p><安全性></p> <p>111-202試験 全試験期間(24ヵ月)において治験薬と関連性のある有害事象は33/35例(94.3%)に認められ、主な事象は注射部位紅斑、注射部位反応が各30例(85.7%)、注射部位腫脹16例(45.7%)、低血圧15例(42.9%)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、その内訳は、睡眠時無呼吸症候群(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、コホート4(30 µg/kg)で1例(間欠性ウォルフ・パーキンソン・ホワイツ症候群)に認められ、治験薬との関連ありと判断された。重篤な副作用及び死亡例は認められなかった。</p>

《参考》本剤の臨床試験の概要

海外第Ⅱ相試験(111-202/205試験)(続き)

結果

111-202/205試験

治験薬と関連性のある有害事象は29/30例(96.7%)に認められ、主な事象(発現率30%以上)は、注射部位紅斑27例(90.0%)、注射部位反応26例(86.7%)、注射部位腫脹14例(46.7%)、低血圧12例(40.0%)であった。

重篤な有害事象は4例(13.3%)に認められ、3例(睡眠時無呼吸症候群、扁桃肥大、甲状舌管嚢胞)は111-202試験で発現し、1例(脊髄空洞症)は111-205試験で発現した。いずれも治験薬との関連なしと判断された。投与中止に至った有害事象は111-205試験で1例(トランスアミナーゼ上昇)に認められ、治験薬との関連ありと判断された。死亡例は認められなかった。

<有効性>

111-202/205試験

・年間成長速度のベースラインからの変化量(副次評価項目)

全期間を通して本剤15 µg/kgを長期投与されたコホート3において、年間成長速度のベースラインからの変化量(平均値±標準偏差)は、60ヵ月時で1.34±1.31 cm/年であった。

コホート3 (15 µg/kg)	例数	年間成長速度(cm/年) (平均値±SD)	ベースラインからの変化量(cm/年) (平均値±SD)	p値*
ベースライン	10	4.04±1.41		
12ヵ月	10	5.91±0.92	1.87±1.34	0.0017
24ヵ月	10	5.79±0.69	1.75±1.10	0.0007
36ヵ月	9	5.58±0.88	1.64±1.19	0.0033
48ヵ月	9	5.52±1.01	1.58±1.27	0.0058
60ヵ月	9	5.28±0.98	1.34±1.31	0.0154

SD:標準偏差

* 対応のあるt検定、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

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ヒストリカル対照データと比較した。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¹⁾から性別と年齢を一致させて選択したヒストリカル対照データ)のベースラインからの身長変化量の差は9.08 cm(95% CI:5.77~12.38)で、統計学的に有意であった(p=0.0002、名目上のp値、t検定)。

1)Hoover-Fong JE et al. Orphanet J Rare Dis. 2021; 16: 522.

6. 用法及び用量

通常、ボンリチド(遺伝子組換え)として、2歳以上の患者には15 µg/kgを、2歳未満の患者には30 µg/kgを1日1回、皮下注射する。ただし、1回投与量は1 mgを超えないこと。

国際共同第Ⅲ相試験(111-301/302試験)

【承認時評価資料】国際共同第Ⅲ相試験:111-301試験(承認年月日:2022年6月20日、CTD 2.7.6.5)

【承認時評価資料】国際共同第Ⅲ相試験:111-302試験(承認年月日:2022年6月20日、CTD 2.7.6.6)
(データカットオフ日:2019年10月31日)

主要目的	<p>111-301試験 軟骨無形成症(ACH)小児患者を対象に、本剤の連日皮下投与の有効性及び安全性をプラセボとの比較において検討する。</p> <p>111-302試験 111-301試験を完了したACH小児患者を対象に、本剤の連日皮下投与の長期安全性、忍容性及び有効性を検討する。</p>
試験デザイン	<p>111-301試験 国際共同、多施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第Ⅲ相試験(検証試験)</p> <p>111-302試験 国際共同、多施設、非盲検、第Ⅲ相、長期継続投与試験</p>
対象	<p>111-301試験 5歳以上18歳未満のACH小児患者121例(日本人7例を含む)</p> <p>111-302試験 111-301試験で1年間の本剤又はプラセボ投与を完了し、適格と判断されたACH小児患者119例(日本人6例を含む)</p>
試験方法	<p>111-301試験 本剤群(60例)とプラセボ群(61例)に1:1の割合で無作為に割り付け、本剤(15 µg/kg)又はプラセボを1日1回、52週間皮下投与した。</p> <p>111-302試験 本剤15 µg/kgを1日1回皮下投与した。投与期間は、最終身長(骨端線閉鎖の確認及び年間成長速度が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>
評価項目	<p>111-301試験 <主要評価項目> 52週時の年間成長速度のベースラインからの変化量(検証的解析項目) <主な副次評価項目> 52週時の身長Zスコアのベースラインからの変化量(検証的解析項目)、 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(検証的解析項目) <安全性評価項目>有害事象 等</p> <p>111-302試験 <主要評価項目>年間成長速度、身長Zスコア、上体と下体の身体比率 <安全性評価項目>有害事象 等</p>
結果	<p><有効性></p> <p>111-301試験</p> <ul style="list-style-type: none"> •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) 52週時の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(95% CI: 1.40~2.01)、プラセボ群0.13cm/年(95%CI:-0.18~0.45)、両群の差は1.57cm/年(95% CI: 1.22~1.93)であり、プラセボ群に対する本剤群の優越性が示された(p<0.0001、ANCOVA^{*1})。 •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) 52週時の身長Zスコアのベースラインからの変化量(最小二乗平均)は、本剤群0.27(95%CI:0.18~0.36)、プラセボ群-0.01(95%CI:-0.10~0.09)、両群の差は0.28(95%CI:0.17~0.39)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(p<0.0001、ANCOVA^{*1})。

《参考》本剤の臨床試験の概要

国際共同第Ⅲ相試験(111-301/302試験)(続き)

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(主な副次評価項目)

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(最小二乗平均)は、本剤群 -0.03 (95%CI: $-0.06\sim 0.00$)、プラセボ群 -0.02 (95%CI: $-0.05\sim 0.01$)、両群の差は -0.01 (95%CI: $-0.05\sim 0.02$)であり、群間差は認められなかった($p=0.5060$, ANCOVA^{*2})。

*1 共変量:治療群、ベースラインの年齢・年間成長速度・身長Zスコア、層別因子(タナー分類 I期 vs >I期)

*2 共変量:治療群、ベースラインの年齢・年間成長速度・身長Zスコア・上体と下体の身体比率、層別因子(タナー分類 I期 vs >I期)

111-302試験

・年間成長速度(主要評価項目)

データカットオフ時点で78週間の本剤投与を完了した本剤/本剤群の13例における経時的な累積年間成長速度及びベースラインからの変化量は、以下のとおりであった。

	本剤/本剤群(n=13)		プラセボ/本剤群(n=1)	
	年間成長速度(cm/年) (平均値±SD)	ベースラインからの 変化量(cm/年) (平均値±SD)	年間成長速度(cm/年) (平均値±SD)	ベースラインからの 変化量(cm/年) (平均値±SD)
ベースライン	4.52±1.75		3.34	
26週	5.95±1.31	1.43±2.48	5.28	1.94
52週	5.59±1.22	1.07±1.80	5.70	2.35
78週	5.89±0.79	1.37±1.87	4.97	1.63

SD:標準偏差

・身長Zスコア(主要評価項目)

データカットオフ時点で78週間の本剤投与を完了した本剤/本剤群の13例における経時的な身長Zスコア及びベースラインからの変化量は、以下のとおりであった。

	本剤/本剤群(n=13)		プラセボ/本剤群(n=1)	
	身長Zスコア (平均値±SD)	ベースラインからの 変化量 (平均値±SD)	身長Zスコア (平均値±SD)	ベースラインからの 変化量 (平均値±SD)
ベースライン	-4.90±0.76		-5.08	
26週	-4.72±0.77	0.18±0.13	-4.94	0.14
52週	-4.61±0.87	0.28±0.27	-4.94	0.14
78週	-4.41±0.85	0.49±0.34	-5.27	-0.20

SD:標準偏差

・上体と下体の身体比率(主要評価項目)

データカットオフ時点で78週間の本剤投与を完了した本剤/本剤群の13例における経時的な上体と下体の身体比率及びベースラインからの変化量は、以下のとおりであった。

	本剤/本剤群(n=13)		プラセボ/本剤群(n=1)	
	上体と下体の 身体比率 (平均値±SD)	ベースラインからの 変化量 (平均値±SD)	上体と下体の 身体比率 (平均値±SD)	ベースラインからの 変化量 (平均値±SD)
ベースライン	2.03±0.10		2.12	
26週	2.00±0.14	-0.04 ± 0.10	2.03	-0.09
52週	1.97±0.11	-0.07 ± 0.06	2.07	-0.05
78週	1.95±0.12	-0.09 ± 0.07	2.10	-0.02

SD:標準偏差

結果	<p><安全性></p> <p>111-301試験 治験薬と関連性のある有害事象は、本剤群53/60例(88.3%)、プラセボ群51/61例(83.6%)に認められ、主な事象は、本剤群で注射部位反応43例(71.7%)、注射部位紅斑41例(68.3%)、注射部位腫脹23例(38.3%)、プラセボ群で注射部位紅斑39例(63.9%)、注射部位反応28例(45.9%)、注射部位内出血、注射部位出血が各7例(11.5%)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、アデノイド肥大と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、いずれも治験薬との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1例(処置による不安)に認められた。死亡例は認められなかった。</p> <p>111-301/302試験 治験薬と関連性のある有害事象は57/119例(47.9%)に認められ、主な事象は、注射部位反応42例(35.3%)、注射部位紅斑41例(34.5%)、注射部位腫脹23例(19.3%)であった。 重篤な有害事象は5例(4.2%)に認められ、その内訳は、インフルエンザ、慢性中耳炎、橈骨骨折、全身性強直性間代性発作、アデノイド肥大、睡眠時無呼吸症候群が各1例(0.8%)であった。いずれも治験薬との関連なしと判断された。投与中止に至った有害事象、死亡例は認められなかった。</p>
----	---

国際共同第II相試験(111-206/208試験)

【承認時評価資料】国際共同第II相試験：111-206/208試験(承認年月日：2022年6月20日、CTD 2.7.6.7)

社内資料：111-206試験総括報告書

Savarirayan R et al. Lancet Child Adolesc Health. 2024; 8: 40-50.

(COI:本試験はBioMarin Pharmaceutical Inc.の支援により行われた。本論文の著者のうち7名はBioMarin Pharmaceutical Inc.の社員である。

著者にBioMarin Pharmaceutical Inc.よりコンサルティング料、助成金等を受領している者が含まれる。)

(データカットオフ日：111-206試験：2022年2月14日、111-208試験は実施中)

主要目的	<p>111-206試験 軟骨無形成症(ACH)小児患者を対象に、本剤の連日皮下投与の安全性、忍容性及び有効性を検討する。</p> <p>111-208試験 111-206試験を完了したACH小児患者を対象に、本剤の連日皮下投与の長期安全性、忍容性及び有効性を検討する。</p>
試験デザイン	<p>111-206試験 国際共同、多施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第II相試験</p> <p>111-208試験 国際共同、多施設、非盲検、第II相、長期継続投与試験</p>
対象	<p>111-206試験 5歳未満のACH小児患者75例(日本人8例を含む)</p> <p>111-208試験 111-206試験で1年間の本剤投与を完了し、適格と判断されたACH小児患者</p>
試験方法	<p>111-206試験 患者を、年齢に応じてコホート1(月齢24~60ヵ月未満：本剤15 µg/kg)、コホート2(月齢6~24ヵ月未満：本剤30 µg/kg)、コホート3(月齢6ヵ月未満：本剤30 µg/kg)に登録し、本剤を1日1回、52週間皮下投与した。いずれのコホートでもセンチネル患者として3~4例に非盲検下で本剤を投与し、安全性及び薬物動態を評価した後、残りの患者をコホート内で年齢により層別化して本剤群又はプラセボ群に1:1の割合で無作為に割り付け、本剤又はプラセボを投与した。なお、コホート2及びコホート3については、患者が2歳になった時点で、15 µg/kgの1日1回皮下投与に切り替えることとした。</p> <p>111-208試験 111-206試験で決定した本剤の年齢別用量を1日1回皮下投与した。投与期間は、最終身長(骨端線閉鎖の確認及び年間成長速度が1.5 cm/年未満)に達するまでとした。 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>

《参考》本剤の臨床試験の概要

国際共同第Ⅱ相試験(111-206/208試験)(続き)

評価項目	111-206/208試験 <主要評価項目>安全性、身長/体長Zスコアのベースラインからの変化量 <副次評価項目>年間成長速度のベースラインからの変化量、 上体と下体の身体比率のベースラインからの変化量 等							
結果	<有効性> 111-206試験 ・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(主要評価項目) 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は、以下のとおりであった。							
	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*2	-4.52± 1.19	-4.14± 0.72	-5.06± 1.01	-3.40± 0.80	-4.36± 1.33	-4.04± 0.73*3	-3.59± 0.76
変化量*1	-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*1	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±標準偏差、変化量:最小二乗平均(95%CI)、群間差:最小二乗平均の差(95%CI) *1 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 *2 n=31 *3 n=8							
	<安全性> 111-206試験 治験薬と関連性がある有害事象は、本剤群で37/43例(86.0%)、プラセボ群で17/32例(53.1%)に認められ、主な事象は、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%)、プラセボ群で注射部位反応、注射部位紅斑が各13例(40.6%)、注射部位内出血5例(15.6%)、注射部位腫脹、注射部位出血、注射部位腫瘤が各2例(6.3%)であった。 重篤な有害事象は、本剤群で3例(7.0%;酸素飽和度低下、肺炎が各1例、RSウイルス細気管支炎及び乳児突然死症候群1例)、プラセボ群で6例(18.8%;小発作てんかん、自閉症スペクトラム障害、胃腸炎、呼吸困難が各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)に認められ、いずれも治験薬との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)に認められた。							

軟骨無形成症治療薬

ボックスゾゴ[®]皮下注用0.4mg

ボックスゾゴ[®]皮下注用0.56mg

ボックスゾゴ[®]皮下注用1.2mg

Voxzogo[®] for Subcutaneous Injection

ボンリチド(遺伝子組換え)製剤

処方箋医薬品^(注1) (注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ボックスゾゴ [®] 皮下注用0.4 mg (1バイアル中)	ボックスゾゴ [®] 皮下注用0.56 mg (1バイアル中)	ボックスゾゴ [®] 皮下注用1.2 mg (1バイアル中)	
有効成分 ^(注1)	ボンリチド(遺伝子組換え) ^(注2)	0.4 mg	0.56 mg	1.2 mg
添加剤	トレハロース水和物	29.01 mg	40.61 mg	34.81 mg
	D-マンニトール	7.50 mg	10.50 mg	9.00 mg
	クエン酸ナトリウム水和物	0.54 mg	0.76 mg	0.65 mg
	レメチオニン	0.36 mg	0.51 mg	0.44 mg
	クエン酸水和物	0.14 mg	0.20 mg	0.17 mg
	ポリソルベート80	0.025 mg	0.035 mg	0.030 mg

注1) 1バイアルからそれぞれ0.24 mg、0.4 mg又は0.8 mgが採取できるよう、充填されている。

注2) 本剤は大腸菌を用いて製造される。

添付溶解液	日局注射用水	0.5 mL	0.7 mL	0.6 mL
-------	--------	--------	--------	--------

3.2 製剤の性状

販売名	ボックスゾゴ [®] 皮下注用0.4 mg ボックスゾゴ [®] 皮下注用0.56 mg ボックスゾゴ [®] 皮下注用1.2 mg
性状	白色～淡黄色の粉末(凍結乾燥品)
pH	5.0～6.0
浸透圧比	0.8～1.1(生理食塩液に対する比)

4. 効能又は効果

骨端線閉鎖を伴わない軟骨無形成症

5. 効能又は効果に関連する注意

骨端線の閉鎖により成長の可能性がないことが確認された場合、本剤の投与を中止すること。

6. 用法及び用量

通常、ボンリチド(遺伝子組換え)として、2歳以上の患者には15 µg/kgを、2歳未満の患者には30 µg/kgを1日1回、皮下注射する。ただし、1回投与量は1 mgを超えないこと。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 2歳以上の患者には、下表を参考に投与量を決定し、投与すること。[14.1.1参照]

	ボックスゾゴ [®] 皮下注用0.4 mg	ボックスゾゴ [®] 皮下注用0.56 mg	ボックスゾゴ [®] 皮下注用1.2 mg
溶解後液量	0.5 mL	0.7 mL	0.6 mL
溶解後濃度	0.8 mg/mL	0.8 mg/mL	2.0 mg/mL
採取可能量	0.3 mL	0.5 mL	0.4 mL
患者の体重(kg)	投与量(mL)		
8-9	0.15		
10-11	0.20		
12-14	0.25		
15-17	0.30		
18-19		0.35	
20-22		0.40	
23-25		0.45	
26-27		0.50	
28-29			0.20
30-36			0.25
37-43			0.30
44-49			0.35
50-56			0.40
57-63			0.45 ^{a)}
≥64			0.50 ^{a)}

a) 2バイアルを使用して投与量を採取する。

日本標準商品分類番号	873999
------------	--------

	0.4 mg	0.56 mg	1.2 mg
承認番号	30400AMX00212000	30400AMX00213000	30400AMX00214000
承認年月	2022年6月	2022年6月	2022年6月
薬価収載	2022年8月	2022年8月	2022年8月
販売開始	2022年8月	2022年8月	2022年8月

貯法：凍結を避けて、2～8℃保存

有効期間：2年

*7.2 2歳未満の患者には、下表を参考に投与量を決定し、投与すること。[14.1.1参照]

	ボックスゾゴ [®] 皮下注用0.4 mg	ボックスゾゴ [®] 皮下注用0.56 mg
溶解後液量	0.5 mL	0.7 mL
溶解後濃度	0.8 mg/mL	0.8 mg/mL
採取可能量	0.3 mL	0.5 mL
患者の体重(kg)	投与量(mL)	
3	0.12	
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。

8. 重要な基本的注意

8.1 一過性の血圧低下や血圧低下に伴う症状(めまい、吐き気、疲労、失神等)があらわれることがあるので、本剤投与時には適切な水分補給を行うよう患者に指導すること。

8.2 一過性の血圧低下があらわれることがあるので、高所での作業、自動車の運転等危険を伴う作業に従事する場合には注意させること。

8.3 本剤の自己注射にあたっては、以下の点に留意すること。

・投与方法について十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。

・全ての器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。

・注射方法の説明書を必ず読むよう指導すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 重篤な心疾患のある患者

臨床試験では除外されている。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
降圧剤(カルシウム拮抗薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、利尿薬、β遮断薬、等)	血圧低下があらわれる可能性がある。	本剤は血管拡張作用による降圧作用を有するため、併用による降圧作用が増強する可能性がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	10%以上	10%未満
神経系障害		失神 失神寸前の状態 浮動性めまい
* 血管障害		低血圧
* 胃腸障害	嘔吐(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	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 患者の体重及び年齢に基づいて、投与に必要なバイアル数を決定すること。[7.1、7.2参照]

14.1.2 バイアル及び添付溶解液を冷蔵庫で保存している場合は、調製前に室温に戻しておくこと。

14.1.3 各バイアルに添付された溶解液以外は使用しないこと。バイアルに添付の溶解液全量を加え

た後、静かに円を描くように回して溶解すること(激しく振盪しないこと)。投与用シリンジで必要量を抜き取る。

14.1.4 用時調製し、溶解後は直ちに使用すること。直ちに使用できない場合でも、溶解後、室温で3時間以内に使用すること。

14.1.5 溶解後に目視にてバイアル内を確認し、異物や変色が認められる場合は使用しないこと。溶解後、溶液は無色～黄色の液体となる。

14.1.6 各バイアルは1回限りの使用とし、残液は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

皮下投与は、大腿部、腹部、臀部又は上腕部に行うこと。同一部位へ繰り返し注射することは避け、投与毎に注射部位を変えること。

15. その他の注意

*15.1 臨床使用に基づく情報

臨床試験において、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。

20. 取扱い上の注意

凍結を避けること。冷蔵庫(2～8℃)で保管できない場合は、室温で保管することもできるが、3か月以内に使用すること。また、室温で保管した後は冷蔵庫に戻さないこと。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

〈ボックスゾゴ®皮下注用0.4 mg〉

1バイアル(日局注射用水0.5 mL/プレフィルドシリンジ 1シリンジ添付)

〈ボックスゾゴ®皮下注用0.56 mg〉

1バイアル(日局注射用水0.7 mL/プレフィルドシリンジ 1シリンジ添付)

〈ボックスゾゴ®皮下注用1.2 mg〉

1バイアル(日局注射用水0.6 mL/プレフィルドシリンジ 1シリンジ添付)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

BioMarin Pharmaceutical Japan株式会社

メディカルインフォメーション

〒160-0022 東京都新宿区新宿四丁目1番6号

JR新宿ミライナタワー

TEL:03-4578-0638

<https://www.bmrn.co.jp/>

25. 保険給付上の注意

25.1 本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第97号(平成20年3月19日付)に基づき、2023年8月末日までは、1回14日分を限度として投薬すること。

25.2 本剤の効能又は効果に関連する注意において、「骨端線の閉鎖により成長の可能性がないことが確認された場合、本剤の投与を中止すること。」とされているので、使用にあたっては十分留意すること(保医発0817第4号:令和4年8月17日付)。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売業者

BioMarin Pharmaceutical Japan株式会社

東京都新宿区新宿四丁目1番6号

26.2 製造業者

BioMarin International Limited, Ireland

監修

医誠会国際総合病院 小児科 部長

北岡 太一 先生

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4月作成(第3版)
APAC-VOX-00277