

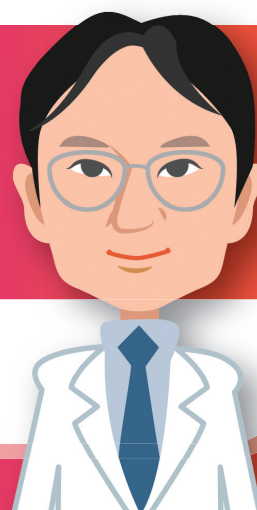
患者背景別

ボックスゾゴ[®] 検討時の ポイント

症例
2

9歳 男児 主訴が低身長のカース

《監修》
医療法人医誠会 医誠会国際総合病院 小児科 部長
北岡 太一 先生



本症例は臨床症例の一部を紹介したもので、全ての症例が同様な結果を示すわけではありません。

軟骨無形成症(ACH)の治療は2022年に承認・販売されたC型ナトリウム利尿ペプチド(CNP)類縁体であるボックスゾゴ[®]の登場により、革新的な進化を遂げています。

本冊子では、9歳のACH患者さんの仮想症例を取り上げて、ACHの診療のポイントとボックスゾゴ[®]を検討する際の注意点を医療法人医誠会 医誠会国際総合病院 小児科 部長 北岡 太一 先生にご解説いただきました。

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

症例紹介



9歳・男児

【主訴】	低身長
【現病歴】	3歳時に成長ホルモン(GH)治療開始・継続
【既往歴】	いびき、睡眠時無呼吸のためアデノイド切除、繰り返す中耳炎
【現症】	身長108.1cm(+1.1 SD*) 体重29.3kg(BMI 25.1) 年間成長速度:3.8cm/年 特異顔貌あり、三尖手あり、内反膝あり(下肢痛) Tanner分類:陰毛1度
【遺伝学的検査】	FGFR3遺伝子にp.Gly380Arg変異あり

*: ACHの平均身長¹⁾より算出

本症例のACH診療時に注目すべきポイント

年間成長速度だけでなく、合併症に影響する体重にも注意してフォローをします。

そのうえで、本症例で注目すべきポイントは以下3つと考えます。

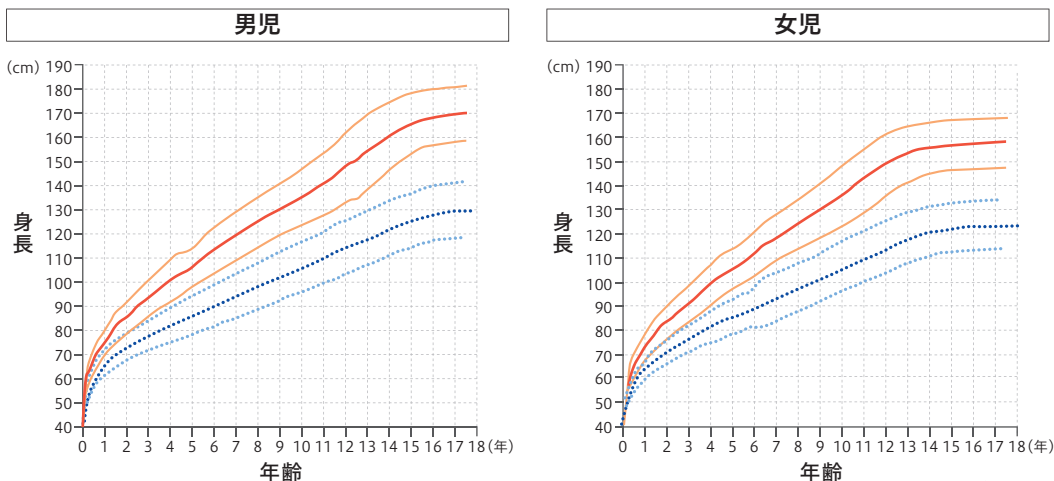
ポイント 1 年間成長速度はどれくらいか

ポイント 2 治療した合併症(アデノイド肥大など)が再増悪していないか

ポイント 3 下肢痛が起こっていることから内反膝へ影響を及ぼす問題にも注目する。たとえば身長に対して体重が増えすぎていないか

図1 小児軟骨無形成症患者と一般集団の身長

- 小児ACH患者(点線)と一般集団(実線)の身長差をグラフに示す¹⁾。
- 一般集団と比較すると、小児ACH患者の出生時の身長は低く、身長差は年齢とともに大きくなる¹⁾。



【対象・方法】
全国調査²⁾による小児ACH患者の成長記録のうち、無治療状態で定期的な身長計測値を有する135人(男児64人、女児71人)のデータに基づき平均身長増加率(成長速度)を求め、作成した成長曲線を一般集団³⁾と比較した。

立花克彦ほか、小児科診療 1997; 60(8): 1363-1369. より改変

小児ACH患者の平均身長 $\pm 2SD$ (点線)と一般集団(実線)の成長曲線の比較。ACHの男児64人と女児71人の全国調査データ²⁾、および一般集団の曲線³⁾に基づく。

○: 一般集団の身長SD値³⁾から算出した $\pm 2SD$

1) 立花克彦ほか、全国調査に基づいた軟骨無形成症児の身長の検討。小児科診療 1997; 60(8): 1363-1369.

2) 西山宗六、松田一郎、小児科臨床 1995; 48(7): 1832-1836.

3) Suwa S et al. Clin Pediatr Endocrinol. 1992; 1(1): 5-13.

ポイント 1 年間成長速度はどれくらいか

ACH治療では3歳以上からGHが内科的治療として使用され²⁾、無治療と比べて2.8~3.5cmの増加が認められています³⁾。一方で、5年の経過で身長に対する効果が乏しくなること、思春期においては効果が得られないことも知られています。

今回の症例は、GHを使用している9歳の患者さんで身長が108.1cmです。この身長をACHの成長曲線に当てはめると、+1.1 SDであり、ACHとしての平均身長よりは高いことがわか

ります(図1)。しかし年間成長速度は3.8cm/年であり、この年齢のACHとしては平均的な年間成長速度です。つまりGH開始当初よりも年間成長速度は低下してきており、さらなるキャッチアップは期待できない可能性があります。このように、ACH患者さんの身長はACHの成長曲線で確認し、年間成長速度を評価することも大切です。

ポイント 2 治療した合併症(アデノイド肥大など)が再増悪していないか

顔面中央部の低形成があるためACH患者さんでは上気道が狭く、相対的にアデノイドや扁桃が気道を占拠しやすいです。そのため睡眠時無呼吸、繰り返す中耳炎はACH患者さんにはよくみられる症状の一つです⁴⁾。閉塞性睡眠時無呼吸のためアデノイド切除術を受ける患者さんも少なくありません。ただしア

デノイドは切除後に数年かけて再増殖することがあります。

今回の症例も既往にアデノイド切除とあるので、いつ手術を受けたのかを確認し、術後長期間経過しているようであればアデノイドの再増殖を念頭において、いびきなどがいないか睡眠時無呼吸に対するフォローも必要です。

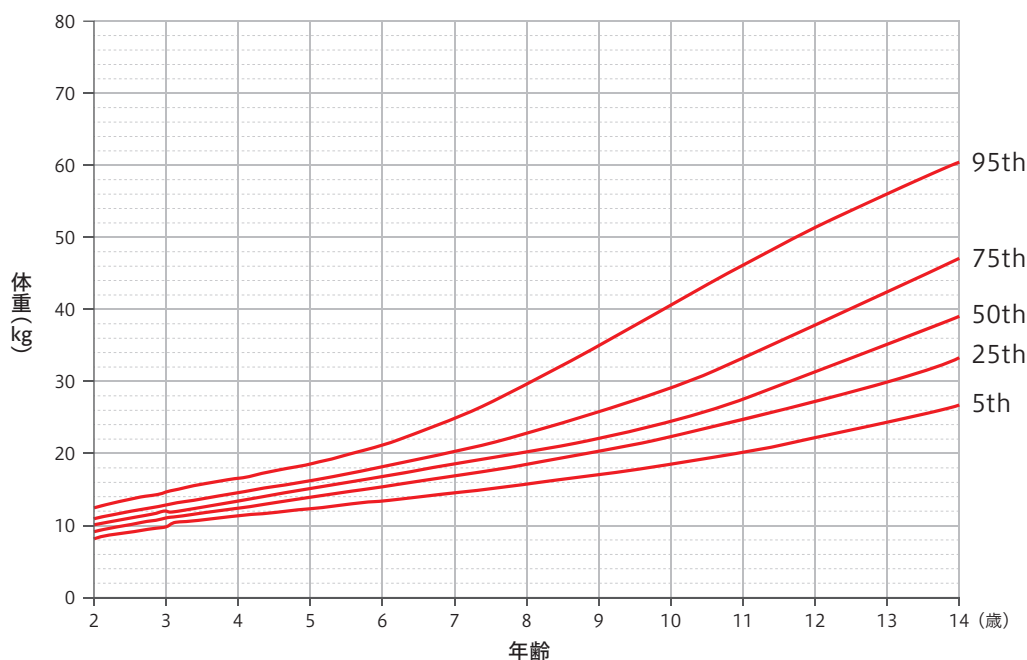
ポイント 3 下肢痛が起こっていることから内反膝へ影響を及ぼす問題にも注目する。たとえば身長に対して体重が増えすぎているか

ACHの患者さんは低身長のため体重が相対的に重くBMIは高値となります。したがって健常の方と同じようにBMIで肥満を評価することは必ずしも適切とは言えません。年齢を重ねるほど体重のコントロールが重要になるのは健常の方と同じですが、合併症のリスクがあるためACHの患者さんではより大切です。身長に対して体重が増えすぎると、内反膝や睡眠時無呼吸といった合併症に悪影響を及ぼします。ACHの患者さんの体重コントロールのためには、ACHの身長体重曲線での評価

が有用です(図2)。

今回の症例はBMIは高めですが、ACHの成長曲線で見ると体重はおおよそ+1.5 SDで極端な体重増加ではありません。一方で内反膝によって下肢痛が認められていますので、身長に比し体重の増加が過ぎると内反膝の増悪とともに下肢痛が増していく可能性もあるため、今後の体重コントロールを意識していくとともに内反膝については整形外科との併診も考慮することが望ましい症例と考えます。

図2 男性軟骨無形成症患者における体重成長曲線(95,75,50,25,5パーセンタイル)[海外データ]



【対象・方法】

出生から75歳までの軟骨無形成症患者1,374名の体重のデータを使用して年齢別体重を作成した

【研究の限界】

本研究は後ろ向き研究であり、事前に決められた時間間隔で収集されていない

Hoover-Fong JE et al. Orphanet J Rare Dis. 2021; 16(1): 522.より改変
著者にBioMarin Pharmaceutical社からコンサルタント料を受領している者が含まれる

本症例における ボックスゾゴ®活用のポイント

本症例は、思春期前でこれからIGF-1値が増えていく時期であり、年間成長速度の改善を期待してボックスゾゴ®への切り替えを検討します。

思春期は健康なお子さんにとって身長獲得の上で重要な時期です。ACHではFGFR3の恒常活性により成長軟骨帯での軟骨内骨化が抑制されており⁵⁾、思春期の身長スパートが欠如します。ボックスゾゴ®はFGFR3の下流のシグナル伝達を抑制することで成長抑制への影響が緩むため、思春期の成長抑制の軽減が期待できます。

国際共同第Ⅲ相試験である111-301試験において、ボックス

ゾゴ®はACH患者さんのベースラインからの年間成長速度をプラセボと比較して1.57cm/年上乗せさせたことが報告されており(図3)、さらに長期継続投与試験である111-302試験においては、年齢、性別ごとの年間成長速度の検討において思春期のスパートこそ認めないものの、年間成長速度の上乗せは比較的維持されていることから(図4)、思春期における成長も期待できる点がポイントです。

今回の症例は、Tanner分類が1度であることから思春期前であることが伺えます。これから徐々にIGF-1値は増加し自身の身長増加のポテンシャルが上がっていく段階に入ります。ボックスゾゴ®へ切り替えることで、今後のさらなる成長の可能性にも期待できるのではないのでしょうか。

図3 年間成長速度

111-301試験(国際共同第Ⅲ相試験)

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、ボックスゾゴ®群1.71cm/年、プラセボ群0.13cm/年、両群の差は1.57cm/年(95%CI:1.22~1.93、 $p<0.0001$ 、ANCOVA)であり、ボックスゾゴ®群のプラセボ群に対する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) (主要評価項目)(検証的解析結果)

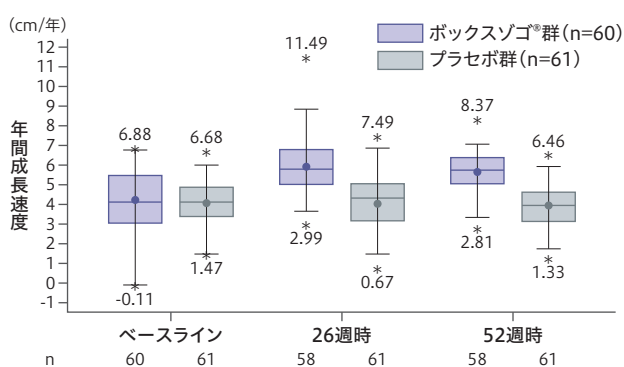
	ボックスゾゴ®群 (n=60)*1		プラセボ群 (n=61)	
	ベース ライン	52週時	ベース ライン	52週時
年間成長速度(cm/年) (平均値±SD)	4.26 ± 1.53	5.61 ± 1.05	4.06 ± 1.20	3.94 ± 1.07
ベースラインからの 変化量(cm/年) 最小二乗平均(95%CI)	1.71(1.40～2.01)		0.13(-0.18～0.45)	
ベースラインからの 変化量の群間差(cm/年) 最小二乗平均(95%CI) p値	1.57(1.22～1.93) p<0.0001*2			

CI:信頼区間、FAS:最大の解析対象集団、SD:標準偏差

*1 52週までに試験を中止した2例のデータを補完した。

*2 ANCOVA [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(性別ごとのタナー分類 I期 vs >I期)]

■ ベースラインから52週時までの経時的な年間成長速度



ボックスの下端/上端:第一四分位/第三四分位、ボックス内の横線/●:中央値/平均値、ひげの下端/上端:2.5パーセンタイル/97.5パーセンタイル、*:外れ値

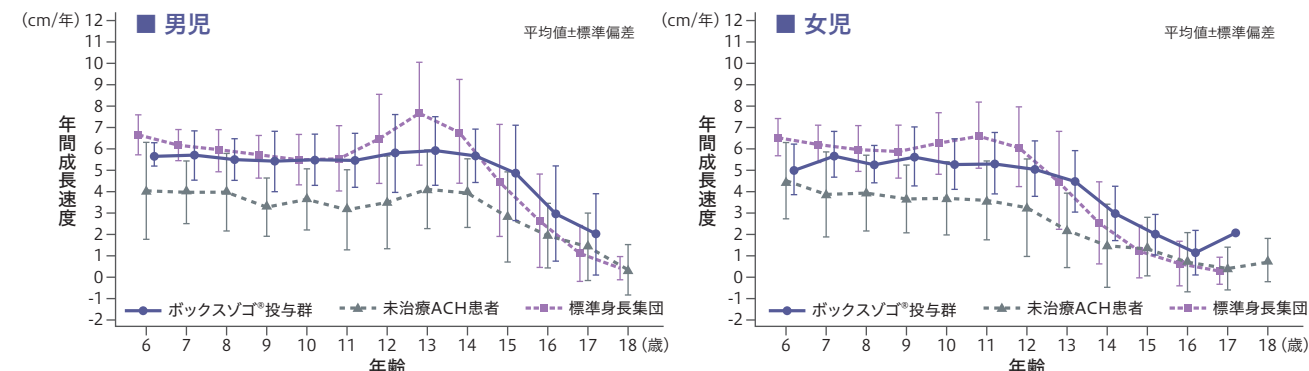
【承認時評価資料】国際共同第Ⅲ相試験:111-301試験(承認年月日:2022年6月20日、CTD 2.7.6.5)

図4 年齢・性別ごとの年間成長速度

111-302試験(国際共同第Ⅲ相長期継続投与試験)

- 111-302試験でボックスゾゴ®による治療を受けた患者(平均治療期間4.0年)、未治療ACH患者ならびに標準身長的一般集団における年齢・性別ごとの経時的な年間成長速度は、以下のような推移を示した。
- ボックスゾゴ®投与群および未治療ACH患者における年間成長速度の平均差は、男児で1.84cm/年、女児で1.44cm/年であった(6~16歳)。

■ 年齢・性別ごとにみた年間成長速度(FASおよび外部対照※)



ボックスゾゴ®投与群: 9 21 26 28 28 27 22 22 15 11 7 4 0
未治療ACH患者: 117 88 79 62 62 52 45 35 24 20 21 19 8
標準身長集団: 37 105 85 100 116 144 186 150 151 168 163 163 105

ボックスゾゴ®投与群: 本試験のボックスゾゴ®/ボックスゾゴ®群およびプラセボ/ボックスゾゴ®群でボックスゾゴ®による治療を受けた集団、FAS:最大の解析対象集団

※未治療ACH患者は、Hoover-Fongら(2021)のAchNH研究[ACHの自然経過観察研究:ACH患者の成長(身長、成長速度、体重、BMI)を特徴づける目的で設計された医師主導のレトロスペクティブ多施設共同試験。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、包括的にデータを収集した]、標準身長集団は、Kellyら(2014)の小児非ACHの研究、それぞれのデータに基づく

データカットオフ日:2023年2月25日

【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)

Savarirayan R et al. Med. 2024; 100566. [COI:本研究はBioMarin Pharmaceutical社の支援のもと実施された。著者にBioMarin Pharmaceutical社から資金提供を受けた者、BioMarin Pharmaceutical社の社員が含まれる]

ボックスゾゴ®を提案する際の患者さんとご家族へのIC(インフォームド・コンセント)のポイント

ボックスゾゴ®へ切り替える際には、患者さんやご家族が治療を諦めてしまわないよう、ネガティブな面もポジティブに捉えていただけるような説明が大切です。

ボックスゾゴ®へ治療を切り替える話をすると、患者さんやご家族は、GH治療で伸び悩んでいた身長が一気に伸びるような

イメージを描いて、過剰な効果を期待されることがあります。しかしながら、ボックスゾゴ®による身長増加には個人差があり、比較的速やかにぐっと伸びる子もいれば、効果が見られるまで半年や一年かかる子もいます。中にはあまり期待したほどの伸びを示さないこともあります。治験で報告されている年間成長速度の上乗せ分は平均値である点を説明すると理解が進むかと思えます。身長効果には幅があり、その評価には期間を要することも丁寧に説明することが大切です(図5)。

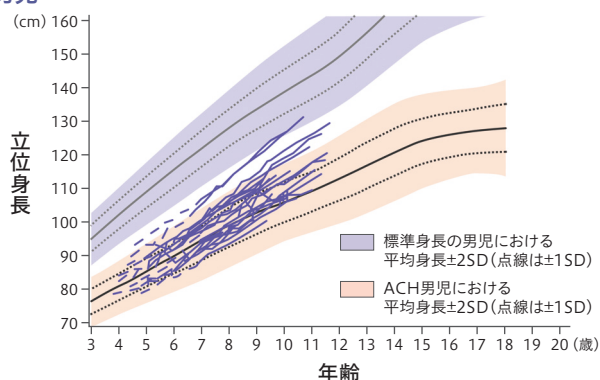
図5 経時的な立位身長

111-302試験(国際共同第Ⅲ相長期継続投与試験)

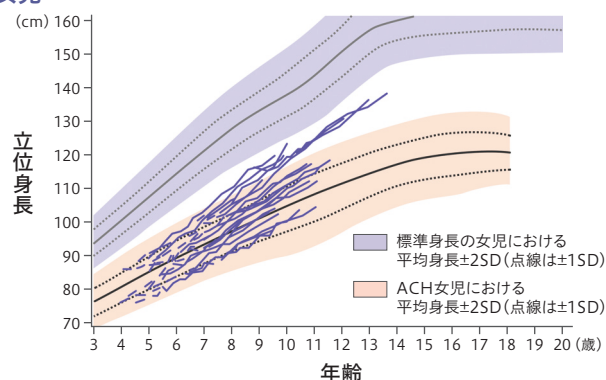
標準身長¹⁾の小児および小児ACH患者の身長の分布に、111-302試験でボックスゾゴ®による治療を受けた(受けている)個々の患者における、経時的な立位身長をプロットした図を以下に示す。

5歳以上8歳未満

■ 男児

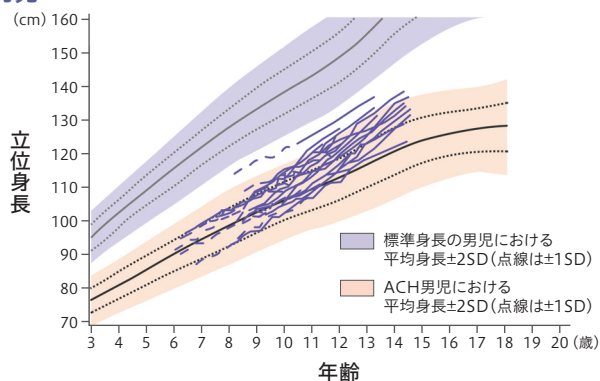


■ 女児

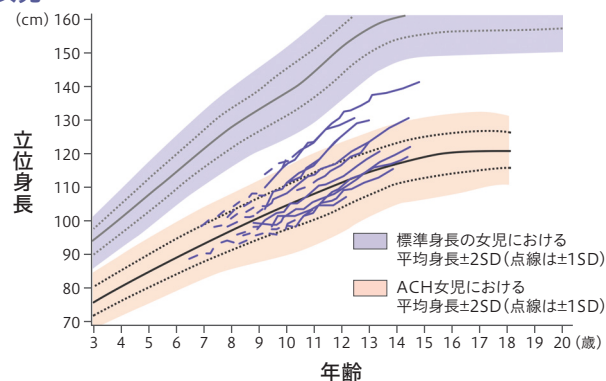


8歳以上11歳未満

■ 男児

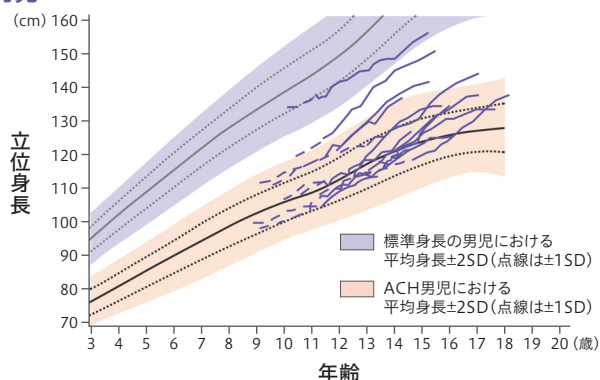


■ 女児

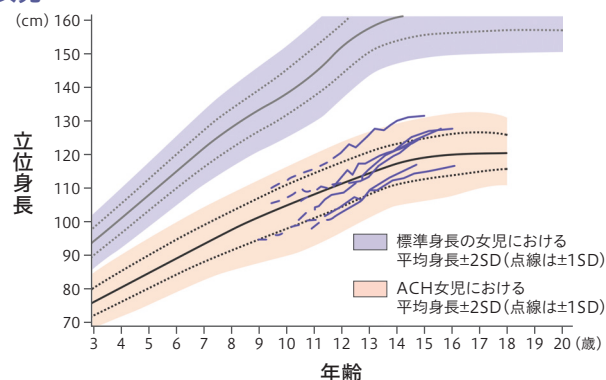


11歳以上15歳未満

■ 男児



■ 女児



SD:標準偏差

標準身長の分布はアメリカ疾病管理予防センター(CDC)の性別および年齢別のデータベース、小児ACH患者の分布はHoover-Fongらの論文¹⁾に基づき作成した。

破線はボックスゾゴ®による治療前のデータ、実線はボックスゾゴ®による治療中のデータを示す。

データカットオフ日:2023年2月25日

1) Hoover-Fong J et al. Am J Med Genet A. 2017; 173(5): 1226-1230. [COI:著者にBioMarin Pharmaceutical社から研究助成金、コンサルタント料を受領している者が含まれる]
【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)

Savarirayan R et al. Med. 2024; 100566. [COI:本研究はBioMarin Pharmaceutical社の支援のもと実施された。著者にBioMarin Pharmaceutical社から資金提供を受けた者、BioMarin Pharmaceutical社の社員が含まれる]

また、ボックスゾゴ®の注射はGHよりも痛みが強いです。刺した瞬間ではなく特に注入中に痛みを感じるようです。注射中に痛いと言わないので十分に我慢できていると思っていた子が、注射が終わってこちらに顔を向けたら泣いていたということを私も経験しました。

患者さんやご家族には身長増加効果などのポジティブなことだけが伝わりやすいです。ボックスゾゴ®治療に対する導入前の過度な期待感のため、思った効果が得られていないと感じ、注射の痛みに対するネガティブな気持ちから、治療を諦めてしまうことは好ましいとは言えません。たとえば注射の痛みについては、「GHに比べると注射がとても痛いというお友達がいるよ」などとあらかじめやや強調して伝えておくことで、「打ってみたら想像したほどには痛くなかったよ」とポジティブな表現を引き出せるかもしれません。疼痛緩和に対する前処置も積極的に講じるのが良いと考えます。ネガティブに思えることでもポジティブに捉えてもらい、治療継続へのモチベーションにつながるようなサポートを心がけることが大切だと思っています。

GH使用中の患者さんが ボックスゾゴ®へ切り替えるタイミング

ACHの成長曲線を参照して、身長の推移が曲線に沿うように傾きが緩やかになってきたらボックスゾゴ®への切り替えを提案します。

ACHの成長曲線は健常な子の成長曲線よりももとの傾きが緩やかです¹⁾。そのため、健常な子の成長曲線にACH患者さんの身長をプロットすると、年齢とともに曲線から引き離されていくことになるため、治療効果の判断を誤ってしまう可能性があります。一方でACHの成長曲線にプロットしてみると、GHを使用している患者さんではACHの成長曲線よりも身長が上向きに推移していることがみとれます。そして身長推移を見ると、GH治療導入初期は比較的急な傾きですが、治療経過が長くなってくると傾きは緩やかになっていきます。ACHの成長曲線に沿うように身長の伸びが緩やかになってきたら、ボックスゾゴ®への切り替えを提案します。

切り替えのタイミングは、一律に年齢で考えるのではなく、GH開始からの治療期間、治療効果、IGF-1値、そして思春期の段階などを考慮します。またご本人が治療継続についてどうしたいと思っているのかということも尊重するようにしています。治療継続のためには骨端線が閉鎖していないことが前提ですが、本人がもっと伸びたいと思っているのか、毎日注射することが辛いのか、そういった思いを汲み上げていくことも大切です。

ACH診療をされる先生方への メッセージ

ACH患者さんは、周りの子たちから「どうしてそんなに背が低いの?」といわれるなどして、スティグマの問題が生じてしまうことがあります。本人にとっても親御さんにとっても、低身長や四肢短縮はとても大きな心配事といえます。ACHの原因である軟骨の分化・増殖の抑制に対して作用する点から、ボックスゾゴ®はACHの成長障害や合併症に対する治療として期待がもたれています。決して合併症を無くし、プロポーションを正常化させるわけではありませんが、ACH患者さんの成長に関わるポテンシャルを引き出せる可能性があると言えるかもしれません。

一方で、ボックスゾゴ®による治療は毎日の注射という負担もあります。処方医は治療のストレスを軽減させるために疼痛緩和などへの工夫も求められます。成長障害、合併症、社会的・精神的負担、治療の負担など、トータルなサポートも加味して治療プランを考えることが大切です。その中で、ボックスゾゴ®を有効に活用していただければと思います。

今回は9歳のACH患者さんの仮想症例を取り上げ、ACHの診療のポイントとボックスゾゴ®を検討する際の注意点について北岡先生にご解説いただきました。

引用文献

- 1) 立花克彦ほか. 全国調査に基づいた軟骨無形成症患者の身長の検討. 小児科診療 1997; 60(8): 1363-1369.
- 2) 軟骨無形成症診療ガイドライン作成委員会、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業「診療ガイドライン策定を目指した骨系統疾患の診療ネットワークの構築」研究班(研究代表者 大藺恵一). 軟骨無形成症診療ガイドライン
- 3) Harada D et al. Eur J Pediatr. 2017; 176(7): 873-879.
- 4) Unger S et al. Curr Osteoporos Rep. 2017; 15(2): 53-60.
- 5) Ornitz DM, Marie PJ. Genes Dev. 2015; 29(14): 1463-1486.

111-301/302試験(国際共同第Ⅲ相試験)

試験概要

111-301/302試験(国際共同第Ⅲ相試験)

目的・対象・方法など

111-901試験

111-301試験(検証試験)

111-302試験

ベースラインの成長観察研究

ボックスゾゴ® 15μg/kg(n=60)

プラセボ(n=61)

ボックスゾゴ® 15μg/kg(n=119)

無治療(≧6ヵ月)

52週間投与

最終身長に達するまで投与

■ 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)

目的	小児軟骨無形成症(ACH)患者を対象に、ボックスゾゴ®連日皮下投与の有効性および安全性を評価する
対象	5歳以上18歳未満の小児ACH患者121例(日本人7例を含む)
試験方法	ボックスゾゴ®群(15μg/kg)またはプラセボ群に1:1の割合で無作為割り付けし、1日1回52週間皮下投与した
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)

■ 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(111-301試験の継続試験)

目的	111-301試験を完了した小児ACH患者を対象に、ボックスゾゴ®連日皮下投与の長期安全性、忍容性および有効性を評価する
対象	111-301試験を完了し、適格と判断された小児ACH患者119例(日本人6例を含む)
試験方法	ボックスゾゴ®(15μg/kg)1日1回皮下投与を、最終身長(骨端線閉鎖が画像検査により確認され、年間成長速度が1.5cm/年未満)に達するまで継続した
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

・111-301、111-302両試験とも成長ホルモン製剤は併用しないこととされた。
・111-901試験:国際共同、多施設、前向き、非介入観察研究。111-301試験に登録予定の小児ACH患者について連続成長データを収集することを目的に先行して実施され、6ヵ月以上のベースラインとなる成長データが収集された。

評価項目

■ 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のベースラインからの変化量 ・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
その他の副次評価項目	・52週時の立位身長のベースラインからの変化量 ・52週時の各成長データのベースラインからの変化量
安全性評価項目	有害事象、臨床検査、画像評価(X線検査による骨年齢の評価、二重エネルギーX線吸収測定法による骨密度および骨塩量の評価) など

■ 111-302試験

主要評価項目	・年間成長速度*1 ・身長Zスコア*2 ・上体と下体の身体比率
安全性評価項目	有害事象、臨床検査 など

*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、アメリカ疾病管理予防センター(CDC)の標準身長の性別および年齢別の参照データ(平均値および標準偏差)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

解析計画

■ 111-301試験

●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。
●有効性の主解析(主要評価項目および主な副次評価項目):
主要評価項目および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、ボックスゾゴ®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)、ボックスゾゴ®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週時のボックスゾゴ®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、年間成長速度および身長Zスコア、並びに層別因子(性別ごとのタナー分類I期 vs >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)の標準身長の性別および年齢別の参照データ(平均値および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、座高および立位身長から算出した。
●その他の副次評価項目:
52週時の立位身長並びに各成長データのベースラインからの変化量は、主解析のANCOVAモデルを用いて非検証的に検定を実施した。ANCOVAモデルには、各項目のベースライン値も共変量として追加した。座高と立位身長を除き、52週時の欠測値は補完されなかった。
●サブグループ解析:
主要評価項目および2つの主な副次評価項目については、性別、年齢区分、タナー分類、層別因子、ベースライン身長Zスコア、ベースライン年間成長速度について、ANCOVAモデルを用いてサブグループ解析を行うことを事前に規定した。

■ 111-302試験

●同意取得後に無作為化されたすべての患者(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。
●有効性および安全性の解析において、111-301試験でボックスゾゴ®を投与された患者(以下、ボックスゾゴ®/ボックスゾゴ®群)は111-301試験の初回投与日をDay 1、111-301試験でプラセボを投与された患者(以下、プラセボ/ボックスゾゴ®群)は本試験(111-302試験)の初回投与日をDay 1とした。つまり、ボックスゾゴ®/ボックスゾゴ®群の最初の52週間のデータは111-301試験に基づき、プラセボ/ボックスゾゴ®群の最初の52週間のデータは本試験に基づく。このため、本試験では上記に示した各試験のボックスゾゴ®の初回投与日(Day 1)を起点として来院時点(週数)を数えた。

●有効性解析について、規定の来院時ごとに、ベースラインからの変化量は要約統計量(例数、平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値)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。また、年間成長速度、身長Zスコア、上体と下体の身体比率について、プラセボ/ボックスゾゴ®群(111-302試験の26週時来院を完了した一部の患者のみ)とボックスゾゴ®/ボックスゾゴ®群の26週時(111-301試験)のデータを比較した。同様に、各群で78週間のボックスゾゴ®投与を完了した患者を対象に、試験期間中の年間成長速度、身長Zスコア、上体と下体の身体比率を算出した。
[データカットオフ日:2019年10月31日]

【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)

111-301/302試験(国際共同第Ⅲ相試験)

安全性

111-301試験(国際共同第Ⅲ相試験)

- 治験薬と関連のある有害事象は、ボックスゾゴ®群53/60例(88.3%)、プラセボ群51/61例(83.6%)に認められ、主な事象は下表の通りであった。
- 重篤な有害事象は、ボックスゾゴ®群で3例(インフルエンザ、橈骨骨折、アデノイド肥大・睡眠時無呼吸症候群)、プラセボ群で4例(虫垂炎、アデノイド肥大、呼吸困難、頭蓋内圧上昇・脊髄圧迫)に認められ、いずれも治験薬とは関連なしと判断された。
- 投与中止に至った有害事象は、ボックスゾゴ®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。

治験薬と関連のある有害事象(いずれかの群で5%以上)

	ボックスゾゴ®群(n=60)		プラセボ群(n=61)	
	n	(%)	n	(%)
治験薬と関連のある有害事象発現例数	53	(88.3)	51	(83.6)
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)
注射部位腫瘍	4	(6.7)	1	(1.6)
注射部位疼痛	2	(3.3)	4	(6.6)
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)
血圧低下	7	(11.7)	3	(4.9)
嘔吐	4	(6.7)	0	0
浮動性めまい	3	(5.0)	0	0

MedDRA/J version 22.0

【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)

安全性 [78週]

111-302試験(国際共同第Ⅲ相長期継続投与試験)

- 治験薬と関連のある有害事象は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件(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。

治験薬と関連のある有害事象(いずれかの群で5%以上)

	ボックスゾゴ®/ ボックスゾゴ®群(n=58)	プラセボ/ ボックスゾゴ®群(n=61)	全体 (n=119)
	n(%)		
治験薬と関連のある有害事象発現例数	52 (89.7)	5 (8.2)	57 (47.9)
注射部位反応	41 (70.7)	1 (1.6)	42 (35.3)
注射部位紅斑	41 (70.7)	0	41 (34.5)
注射部位腫脹	23 (39.7)	0	23 (19.3)
注射部位蕁麻疹	6 (10.3)	0	6 (5.0)
注射部位内出血	5 (8.6)	0	5 (4.2)
注射部位腫瘍	4 (6.9)	0	4 (3.4)
血圧低下	7 (12.1)	1 (1.6)	8 (6.7)
浮動性めまい	3 (5.2)	1 (1.6)	4 (3.4)
嘔吐	4 (6.9)	0	4 (3.4)

MedDRA/J version 22.0

データカットオフ日:2019年10月31日

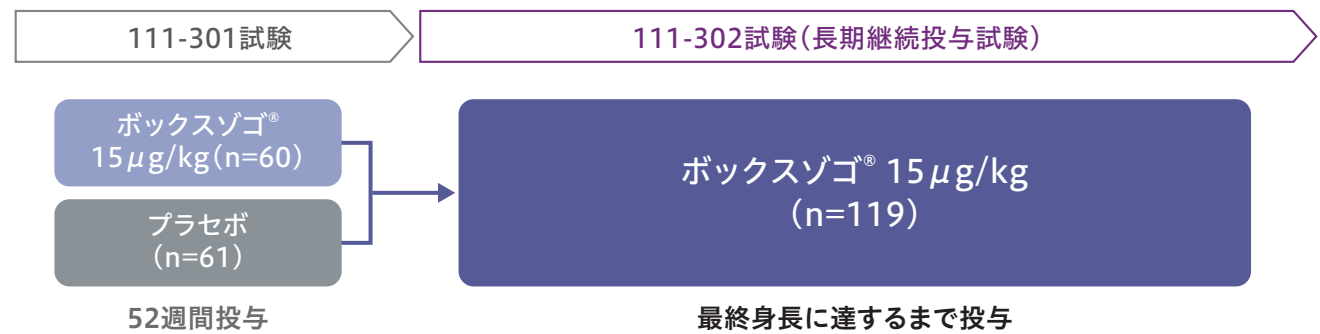
【承認時評価資料】国際共同第Ⅲ相試験:111-302試験(承認年月日:2022年6月20日、CTD 2.7.6.6)

111-302試験(国際共同第Ⅲ相長期継続投与試験)

試験概要

111-302試験(国際共同第Ⅲ相長期継続投与試験)

● 試験デザイン:国際共同、多施設、非盲検、第Ⅲ相、長期継続投与試験(111-301試験の継続試験)



目的	111-301試験を完了した小児軟骨無形成症(ACH)患者を対象に、ボックスゾゴ®連日皮下投与の長期安全性、忍容性および有効性を評価する
対象	111-301試験を完了し、適格と判断された小児ACH患者119例(日本人6例を含む)
試験方法	ボックスゾゴ®(15μg/kg)1日1回皮下投与を、最終身長(骨端線閉鎖が画像検査により確認され、年間成長速度が1.5cm/年未満)に達するまで継続した
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

・111-301試験:5~18歳未満の小児ACH患者を対象に、ボックスゾゴ®連日皮下投与の有効性および安全性をプラセボとの比較において検討することを目的に実施された、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

評価項目	主要評価項目	・年間成長速度*1 ・身長Zスコア*2 ・上体と下体の身体比率
	探索的評価項目	・ベースライン時の年間成長速度と年間成長速度のベースラインからの変化量との相関 ・ベースライン時の年間成長速度ごとにみた年間成長速度
	安全性評価項目	有害事象、臨床検査 など
解析計画	●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。 ●有効性および安全性の解析において、111-301試験でボックスゾゴ®を投与された患者(以下、ボックスゾゴ®/ボックスゾゴ®群)は111-301試験の初回投与日をDay 1、111-301試験でプラセボを投与された患者(以下、プラセボ/ボックスゾゴ®群)は本試験(111-302試験)の初回投与日をDay 1とした。つまり、ボックスゾゴ®/ボックスゾゴ®群の最初の52週間のデータは111-301試験に基づき、プラセボ/ボックスゾゴ®群の最初の52週間のデータは本試験に基づく。このため、本試験では上記に示した各試験のボックスゾゴ®の初回投与日(Day 1)を起点として来院時点(週数)を数えた。 ●有効性解析について、規定の来院時ごとに、ベースラインからの変化量は要約統計量(例数、平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値)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。また、最大312週時来院を完了した患者を対象に、試験期間中の年間成長速度、身長Zスコア、及び上体と下体の身体比率を算出した。立位身長の各測定値は、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。 ●探索的評価項目について、ベースライン時の年間成長速度を≤ 3.5、$> 3.5 \sim \leq 4.5$、> 4.5cm/年の3つのカテゴリーに分類して集計した。ベースライン時の年間成長速度と年間成長速度のベースラインからの変化量の相関の強さを定量化するため、ピアソン相関係数を算出した。	

*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、アメリカ疾病管理予防センター(CDC)の標準身長の性別および年齢別の参照データ(平均値および標準偏差)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

データカットオフ日: 2023年2月25日

【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)
Savarirayan R et al. Med. 2024; 100566.

【COI: 本研究はBioMarin Pharmaceutical社の支援のもと実施された。著者にBioMarin Pharmaceutical社から資金提供を受けた者、BioMarin Pharmaceutical社の社員が含まれる】

111-302試験(国際共同第Ⅲ相長期継続投与試験)

安全性[234週]

111-302試験(国際共同第Ⅲ相長期継続投与試験)

- データカットオフ時点において、有害事象は118例(99.2%)で認められた。
- 10%以上で確認された主な有害事象は下表の通りであった。
- 重篤な有害事象は、22例(18.5%)に認められ、うち1例(0.8%)が治療薬と関連のある重篤な有害事象(進行中の頸胸部脊柱後側弯症)により投与中止に至った。投与中断に至った有害事象は41例(34.5%)であった。
- 死亡例は認められなかった。

治療中に確認された有害事象ならびに曝露量で調整した発現率(全体で10%以上)
(111-302試験:安全性解析対象集団)

	全体(n=119)			全体(n=119)	
	発現例数(率) n(%) ^{*1}	発現件数(率) n(率) ^{*2}		発現例数(率) n(%) ^{*1}	発現件数(率) n(率) ^{*2}
総治療曝露量(人年)	-	464.05	総治療曝露量(人年)	-	464.05
すべての有害事象	118 (99.2)	1,834 (4.0)	すべての有害事象	118 (99.2)	1,834 (4.0)
発現率が10%以上の有害事象			試験薬の減量に至った	0 (0)	0 (0)
上咽頭炎	49 (41.2)	126 (0.3)	試験薬の投与中断に至った	41 (34.5)	143 (0.31)
発熱	46 (38.7)	71 (0.2)	試験薬の投与中止に至った	1 (0.8)	1 (0.00)
頭痛	41 (34.5)	183 (0.4)	試験中止に至った	0 (0)	0 (0)
嘔吐	33 (27.7)	59 (0.1)	試験薬の投与中止または試験中止に至った	1 (0.8)	1 (0.00)
上気道感染	32 (26.9)	47 (0.1)	重篤な有害事象	22 (18.5)	28 (0.06)
COVID-19	30 (25.2)	32 (0.1)	試験薬の減量に至った	0 (0)	0 (0)
関節痛	27 (22.7)	51 (0.1)	試験薬の投与中断に至った	11 (9.2)	14 (0.03)
四肢痛	26 (21.8)	48 (0.1)	試験薬の投与中止に至った	1 (0.8)	1 (0.00)
咳嗽	24 (20.2)	38 (0.1)	試験中止に至った	0 (0)	0 (0)
耳感染	24 (20.2)	51 (0.1)	試験薬の投与中止または試験中止に至った	1 (0.8)	1 (0.00)
耳痛	21 (17.6)	35 (0.1)	注目すべき事象		
口腔咽頭痛	19 (16.0)	42 (0.1)	CTCAEグレード2以上の注射部位反応	2 (1.7)	5 (0.01)
インフルエンザ	18 (15.1)	21 (0.0)	(内出血を除く)24時間を超えて持続する注射部位反応	11 (9.2)	32 (0.07)
中耳炎	18 (15.1)	31 (0.1)	CTCAEグレード2以上または(内出血を除く)24時間を超えて持続する注射部位反応	13 (10.9)	37 (0.08)
背部痛	17 (14.3)	31 (0.1)	血圧低下	16 (13.4)	21 (0.05)
ビタミンD欠乏	15 (12.6)	19 (0.0)	心拍数変化	1 (0.8)	1 (0.00)
上腹部痛	14 (11.8)	20 (0.0)	過敏症(SMQ狭義)	25 (21.0)	104 (0.22)
胃腸炎	14 (11.8)	15 (0.0)	虚血性骨壊死および骨壊死	0 (0)	0 (0)
ウイルス感染	13 (10.9)	42 (0.1)	大腿骨頭すべり症	0 (0)	0 (0)
ビタミンD減少	13 (10.9)	14 (0.0)	骨折	7 (5.9)	8 (0.02)
無症候性COVID-19	12 (10.1)	13 (0.0)			
浮動性めまい	12 (10.1)	18 (0.0)			
悪心	12 (10.1)	18 (0.0)			

CTCAE:有害事象共通用語基準

MedDRA/J version 24.0

※ ボックスゾゴ®による治療開始後、また観察期間終了後30日以内に発現または悪化した有害事象が対象となった。

データカットオフ日:2023年2月25日

*1 安全性解析対象集団の総数を分母として算出した。同一の事象が複数認められた場合のカウントは1回とした。

*2 人年あたりの発現率。曝露量で調整した有害事象発現率は、総発現件数を総治療曝露期間で割ることにより算出した。同一の事象が複数認められた場合のカウントは1回とした。

【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)
Savarirayan R et al. Med. 2024; 100566.

【COI:本研究はBioMarin Pharmaceutical社の支援のもと実施された。著者にBioMarin Pharmaceutical社から資金提供を受けた者、BioMarin Pharmaceutical社の社員が含まれる】

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

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)}	ボソリチド(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
	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。

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。

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：3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	頻度不明
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	
皮膚及び皮下組織障害			多毛症
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、臀部又は上腕部を行うこと。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

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

- 詳細につきましては製品の電子添文をご覧ください。
- 電子添文の改訂にご留意下さい。

*2025年4月改訂(第5版)