

総合製品情報概要

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



目次

開発の経緯	1
特徴	3
製品情報(ドラッグインフォメーション)	4
臨床成績	9
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)	9
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の継続試験(111-302試験)	22
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)及び 継続試験(111-205試験)	29
日本人患者を含む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)及び 継続試験(111-208試験)	39
薬物動態	47
血漿中濃度	47
分布	50
代謝	50
排泄	50
薬物相互作用	50
薬効薬理	51
作用機序	51
臨床薬理試験	52
非臨床試験	54
安全性薬理試験及び毒性試験	58
安全性薬理試験	58
毒性試験	59
有効成分に関する理化学的知見	62
製剤学的事項	62
取扱い上の注意	63
包装	63
関連情報	64
主要文献	64
製造販売業者の氏名又は名称及び住所(文献請求先及び問い合わせ先を含む)	66

開発の経緯

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及びボックスゾゴ[®]皮下注用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)^{*}の治療を目的として開発された、C型ナトリウム利尿ペプチド(CNP)の類縁体である。本剤は1日1回投与の皮下注射製剤である。

ACHは、骨系統疾患の中で最も頻度が高い疾患の一つであり、不均衡な低身長がみられ、腕及び下肢の近位部短縮を特徴とする疾患である^{1,2)}。ACHでは、頭蓋骨基部と顔の骨、脊椎、四肢に影響を与える一連の骨格構造の変化がみられ¹⁻³⁾、出生時から四肢短縮を認めるが、出生身長はさほど小さくはない。成長とともに低身長が目立つようになり、思春期の成長スパートがほぼみられない。また、頭蓋が相対的に大きい、前額部の突出など、顔貌の特徴は出生時からみられる。さらに、大後頭孔や脊柱管の狭窄症など深刻となり得る合併症がみられ、それらは症状の悪化と死亡率の増加を引き起こす^{4,5)}。大後頭孔狭窄は乳幼児期(3歳頃まで)、脊柱管狭窄症は年長児から成人でよくみられるなど、生涯にわたって様々な合併症が問題となる。

ACH患者にとって平均的な身長の人向けに設計された環境での日常的な活動は困難であり、低身長はそれ自体が健康関連の生活の質(HRQoL)の低下の要因である。ACH患者は著明な四肢短縮のため、頭頂部、背部中央部、臀部に手が届かないなど⁶⁾、日常生活で様々な制約を受ける。そのため、ACH患者での低身長の重症度は、平均的な身長の同年齢の人と比較して、非常に早い年齢から日常生活機能、HRQoL及び寿命に大きな悪影響を及ぼす^{2,6-9)}。したがって、ACH患者の全般的な幸福度を考慮した場合、小児期の成長速度の正常化は望ましい治療目標であり、最終身長の改善は、日常生活上の活動に対して重要かつ機能的な影響を与える可能性がある。

ACHの管理では、合併症の管理を目的とした治療が重要な役割を果たす。しかし、ACHの治療については、これまで治療手段が限られていた。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異栄養症(軟骨無形成症・軟骨低形成症)における低身長」の効能又は効果でヒト成長ホルモン(遺伝子組換え)製剤が承認されている。しかし、成長ホルモン製剤については、ACH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、また欧米ではACHの治療薬として承認されていない。他方、非薬物療法については、外科的処置及び補助療法に限られている。

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。この遺伝子変異の結果、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分化が阻害され、軟骨内骨化(内軟骨性骨化)が障害される。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、FGFR3シグナル伝達を阻害することにより、成長板における軟骨内骨化促進作用を有している¹⁰⁾。

BioMarin社では、上記の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。このような特性を持つ本剤は、日本人が参加した6試験[5～14歳のACH患者を対象にした第Ⅱ相試験(111-202試験)及び第Ⅱ相継続試験(111-205試験)、5～18歳のACH患者を対象にした第Ⅲ相試験(111-301試験)及び第Ⅲ相継続試験(111-302試験)、60ヵ月齢未満のACH患者を対象にした第Ⅱ相試験2試験(111-206/111-208試験)]などにより有効性と安全性が確認されたことから、日本において2022年6月に「骨端線閉鎖を伴わない軟骨無形成症」を効能又は効果として承認を取得した。

なお、ACHは世界的に希少疾病と考えられている。日本ではACHは指定難病に登録されており、本剤は希少疾病用医薬品に指定されている(指定番号:(R3薬)第521号、令和3年8月24日付け薬生審査発0824第5号)。

※: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」

特徴

1

本剤は、「骨端線閉鎖を伴わない軟骨無形成症」に対して適応を有するC型ナトリウム利尿ペプチド(CNP)の類縁体である。

(51頁)

2

本剤は、ナトリウム利尿ペプチド受容体B(NPR-B)に結合することにより、ACH患者にて異常に活性化されているFGFR3の下流のシグナル伝達を拮抗的に抑制することで、軟骨内骨化を促進する。

(51頁)

3

小児ACH患者において、年間成長速度及び身長Zスコアの改善が認められた。

・111-301試験において、主要評価項目である年間成長速度のベースラインから投与52週時までの変化量について、本剤群のプラセボ群に対する優越性が示された($p < 0.0001$ 、ANCOVA、両側p値)。

(11頁)

・111-301試験において、身長Zスコアのベースラインから投与52週時までの変化量について、本剤群のプラセボ群に対する優越性が示された($p < 0.0001$ 、ANCOVA、両側p値)。

(13頁)

4

小児ACH患者において、5年間にわたる有効性の持続性が示された。

・111-202/205試験において、60ヵ月時までの全投与期間にわたって、年間成長速度のベースラインからの統計学的に有意な改善が認められた($p < 0.05$ 、対応のあるt検定)。

(33頁)

・111-202/205試験において、小児ACH患者の5年後の身長増加は、未治療のACH患者^{*}と比較して統計学的に有意に高かった($p = 0.0002$ 、両側p値)。

^{*}ACHの自然経過観察(AchNH)研究:ACH患者の成長(身長、身長速度、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)

(34頁)

5

主な副作用(10%以上)として、低血圧、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。

電子添文の副作用の項及び臨床成績の項の安全性の結果を参照すること。



「禁忌を含む注意事項等情報」の改訂に十分ご注意ください。

製品情報(ドラッグインフォメーション)

2023年12月改訂(第3版)

注)電子添文に記載すべき内容がない項目については欠番となっている。

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
	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(生理食塩水に対する比)

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。



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。

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。

臨床成績

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)¹¹⁾ (検証試験)

11)【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、CTD2.7.6.5)

試験概要

主要目的	52週時の年間成長速度のベースラインからの変化量を本剤群とプラセボ群で比較する。
試験デザイン	第Ⅲ相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照
対象	5~18歳未満のACH小児患者121例(日本人7例含む)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・試験登録時に5歳以上、18歳未満の患者 ・臨床データの記録があり、遺伝子検査によってACHであることが確認された患者 ・歩行可能、かつ、介助なしに起立可能な患者など
試験方法	<p>本剤群又はプラセボ群に1:1の比で無作為割り付けした。本剤15 µg/kg又はプラセボを1日1回52週皮下投与した。成長ホルモン製剤は併用しないこととされた。</p> <p style="text-align: center;">1日1回、皮下注射で52週間投与</p> <p style="text-align: center;">成長速度、安全性、その他指標のベースラインからの変化量を評価</p> <p style="text-align: center;">ベースラインの成長に関する自然歴研究に6か月以上参加</p> <p style="text-align: center;">ボックスゴ 15 µg/kg (n=60)</p> <p style="text-align: center;">プラセボ (n=61)</p> <p style="text-align: center;">最初の3回の本剤又はプラセボ投与は治験実施医療機関で実施</p> <p style="text-align: center;">本剤群又はプラセボ群に無作為割り付け(比率1:1)</p>
評価項目	<p>成長測定項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・立位身長、座高、体重、頭囲、上腕及び下腕の長さ、下肢長、腕を広げた長さ、並びにBMIなど <p>主要評価項目(検証的解析項目)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・立位身長に基づく、52週時の年間成長速度のベースラインからの変化量 年間成長速度：$[(\text{ベースライン後来院時の身長}-\text{ベースライン時の身長})\div(\text{ベースライン後来院日}-\text{ベースライン評価日})]\times 365.25$ <p>主な副次評価項目(検証的解析項目)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・52週時の身長Zスコア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 <p>その他の副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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(座高、頭囲、上腕及び下腕の長さ等のベースラインからの変化量) <p>探索的評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・睡眠検査スコア(睡眠ポリグラフ)(任意)：血中酸素飽和度、脈拍数及び気流で測定した夜間睡眠呼吸障害の有無及び重症度 ・ポリリチド活性のバイオマーカー：尿中クレアチニン値で調整した尿中cGMP ・ゲノムバイオマーカー：NPR-B、BRAF遺伝子及びCNPシグナル伝達と関連するその他の遺伝子を含む <p>安全性評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・有害事象、重篤な有害事象、臨床検査(血液学的検査、生化学検査及び尿検査)、バイタルサイン、身体的検査、12誘導心電図、画像評価(X線検査による骨年齢の評価、並びに二重エネルギーX線吸収測定法による骨密度及び骨塩量の評価)、子供の行動チェックリスト(CBCL)、股関節の臨床評価及び視床下部-下垂体-副腎皮質系の活性化 <p>免疫原性評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・総抗ポリリチド抗体、総抗ポリリチド抗体の内在性CNP、ANP(心房性ナトリウム利尿ペプチド)及びBNP(B型ナトリウム利尿ペプチド)との交差反応性、中和抗体



評価項目	<p>薬物動態評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・C_{max}、t_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、CL/F、Vz/F及び$t_{1/2}$ <p>骨代謝バイオマーカー</p> <ul style="list-style-type: none"> ・CXM(X型コラーゲンマーカー)、BSAP(骨型アルカリホスファターゼ)
解析計画	<p>有効性の主解析(主要評価項目及び主な副次評価項目)</p> <p>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。</p> <p>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)</p> <p>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)</p> <p>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)</p> <p>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。</p> <p>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、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)を共変量として、共分散分析(ANCOVA)を用いて解析した。</p> <p>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。</p> <p>その他の副次評価項目</p> <p>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。</p> <p>サブグループ解析:</p> <p>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、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。</p>

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(抜粋)

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® 皮下注射 0.4 mg	ボックスゾゴ® 皮下注射 0.56 mg	ボックスゾゴ® 皮下注射 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) パ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® 皮下注射 0.4 mg	ボックスゾゴ® 皮下注射 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

患者背景

		プラセボ群 (n=61)	本剤群 (n=60)
年齢(Day 1)(歳)、平均値±SD		9.06±2.47	8.35±2.43
性別、n(%)	男性	33(54.1)	31(51.7)
	女性	28(45.9)	29(48.3)
人種、n(%)	白人	41(67.2)	45(75.0)
	アジア人	13(21.3)	10(16.7)
	日本人	4(6.6)	3(5.0)
	混血	5(8.2)	2(3.3)
	黒人もしくはアフリカ系アメリカ人	2(3.3)	3(5.0)
タナー分類、n(%)	I	48(78.7)	48(80.0)
	>I	13(21.3)	12(20.0)
立位身長(cm)、平均値±SD		102.94±10.98	100.20±11.90
座高(cm)、平均値±SD		68.46±6.29	66.24±6.17
体重(kg)、平均値±SD		24.62±9.07	22.88±7.96
BMI(kg/m ²)、平均値±SD		22.64±5.43	22.22±3.44
年間成長速度(cm/年)、平均値±SD		4.06±1.20	4.26±1.53
身長Zスコア、平均値±SD		-5.14±1.07	-5.13±1.11
上体と下体の身体比率、平均値±SD		2.01±0.21	1.98±0.20

有効性

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・サブグループ解析)

・52週時の年間成長速度のベースラインからの変化量(ANCOVAモデル)(主要評価項目)(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最小二乗平均変化量は、プラセボ群0.13cm/年、本剤群1.71cm/年、両群の差は1.57cm/年であり、本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証された。

	プラセボ群(n=61)		本剤群(n=60)	
	ベースライン	52週時	ベースライン	52週時
年間成長速度、平均値±SD	4.06±1.20	3.94±1.07	4.26±1.53	5.61±1.05 ^a
ベースラインからの変化量、平均値±SD	-0.12±1.74		1.35±1.71 ^a	
最小二乗平均変化量(95%信頼区間)	0.13(-0.18~0.45)		1.71(1.40~2.01)	
最小二乗平均変化量の差(95%信頼区間) p値	1.57(1.22~1.93) p<0.0001 ^b			

(cm/年)

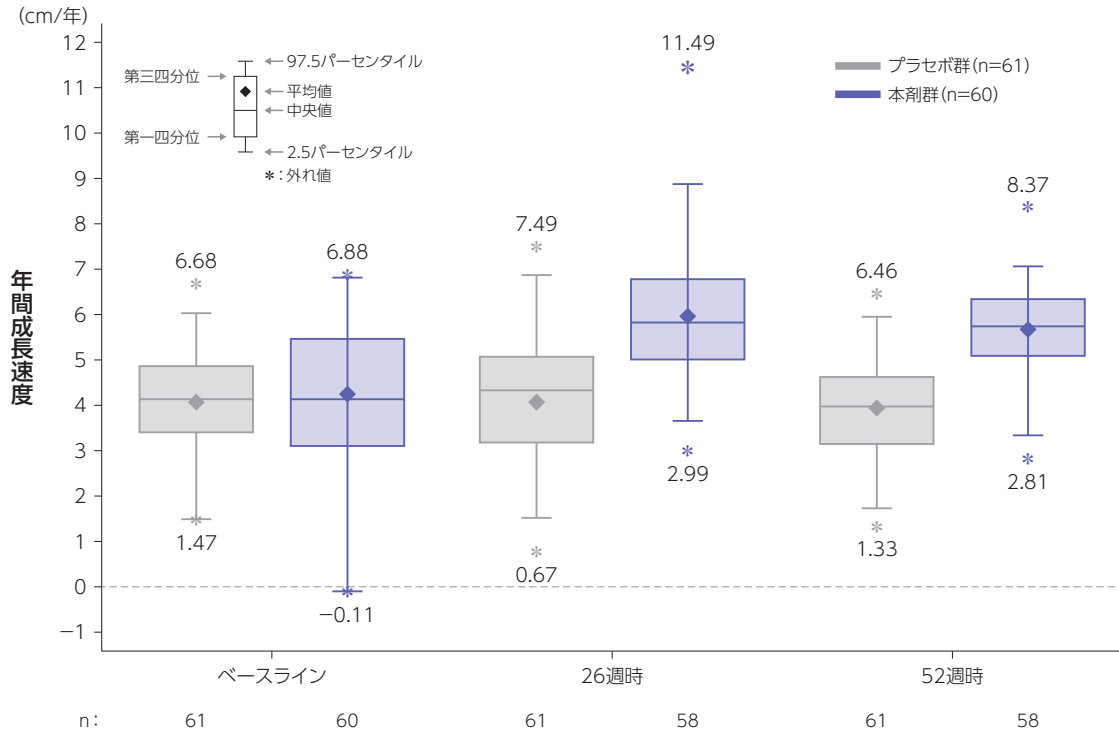
a: 52週までに2例が試験を中止した。結果は2例のデータを補完した。

b: 両側p値[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モデル]



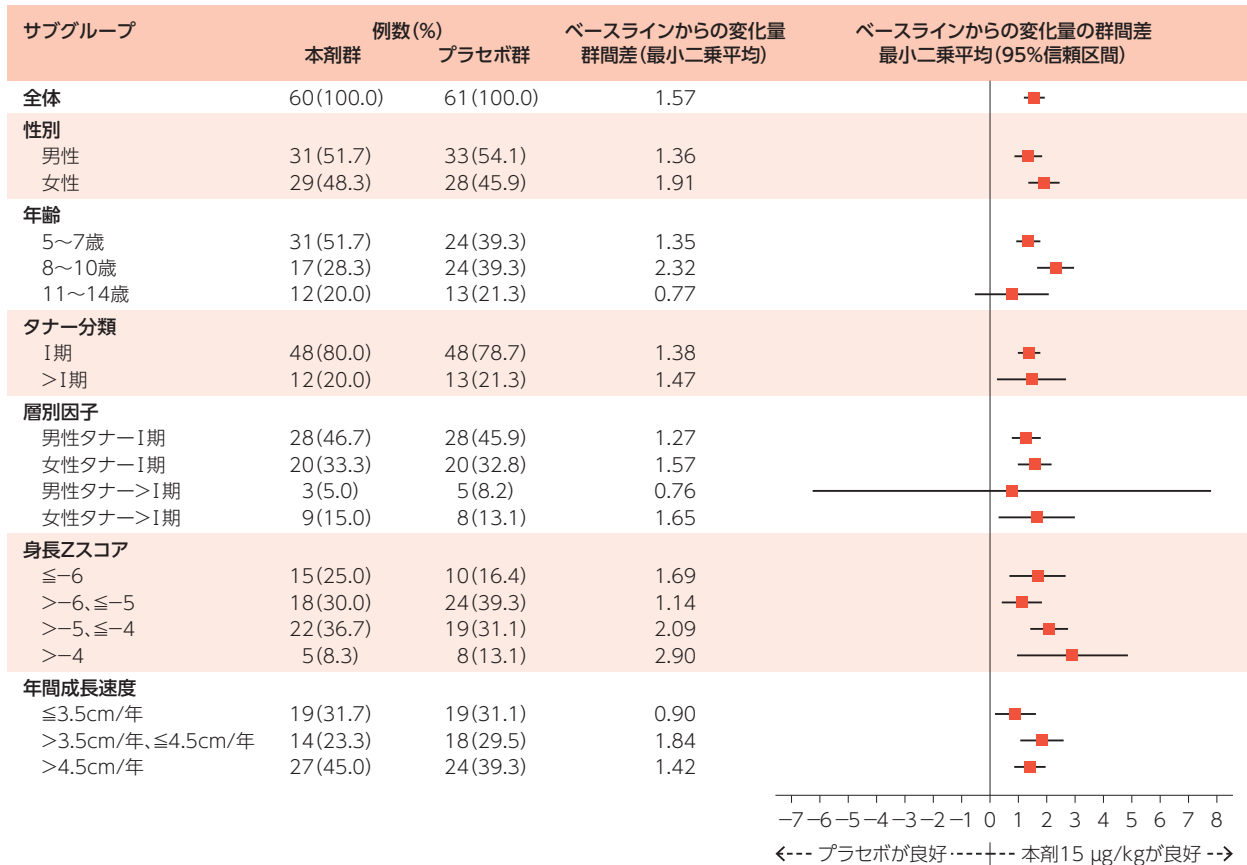
・経時的な年間成長速度

経時的な年間成長速度は下記のような推移を示した。



・52週時の年間成長速度のベースラインからの最小二乗平均変化量のフォレストプロット (ANCOVAモデル) (サブグループ解析)

52週時の年間成長速度のベースラインからの最小二乗平均変化量をサブグループ (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) で解析を行ったところ、下記のとおりであった。



② 52週時の身長Zスコアのベースラインからの変化量(副次評価項目・サブグループ解析)

・52週時の身長Zスコアのベースラインからの変化量(ANCOVAモデル)(副次評価項目)(検証的解析結果)

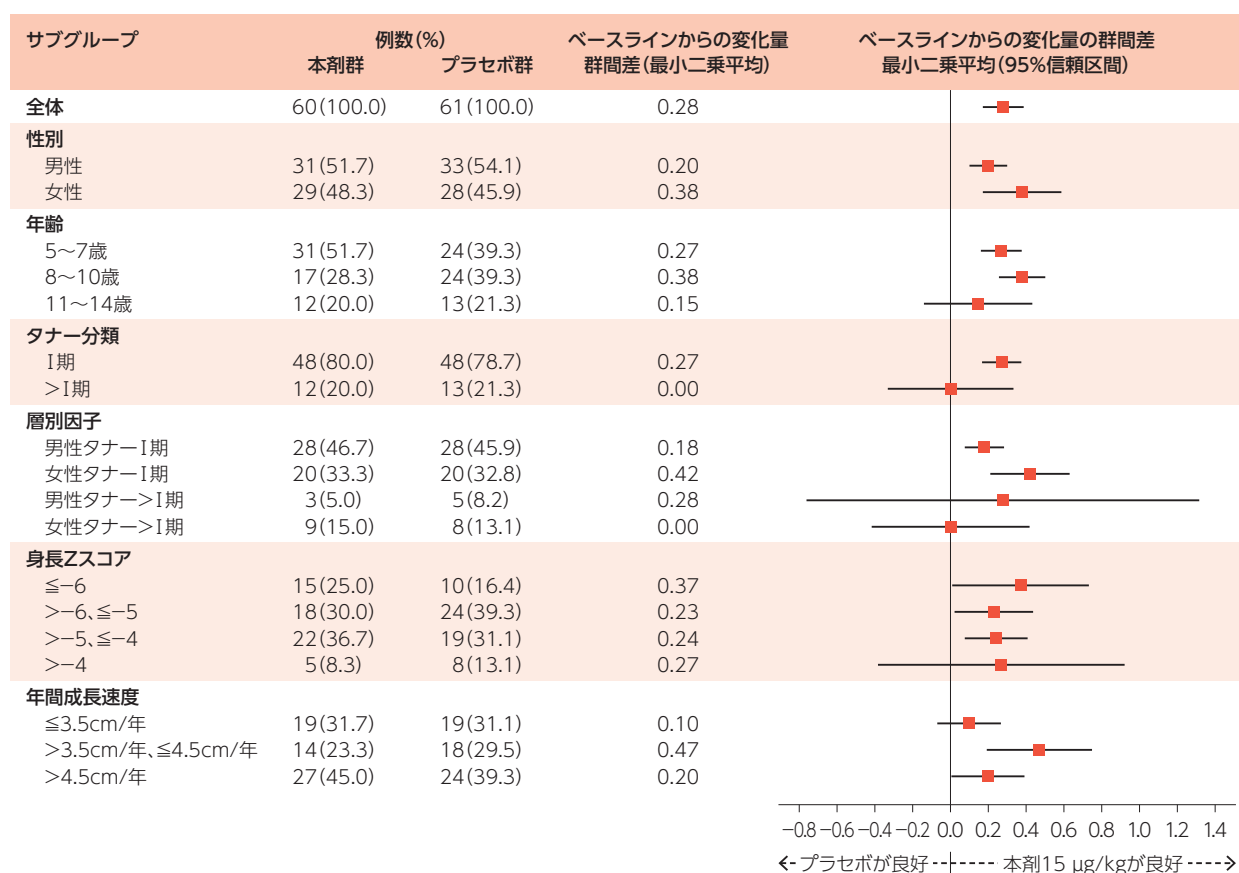
52週時の身長Zスコアのベースラインからの最小二乗平均変化量は、プラセボ群-0.01、本剤群0.27、両群の差は0.28であり、本剤群はプラセボ群と比較して有意な改善が検証された。

	プラセボ群(n=61)		本剤群(n=60)	
	ベースライン	52週時	ベースライン	52週時
身長Zスコア、平均値±SD	-5.14±1.07	-5.14±1.09	-5.13±1.11	-4.89±1.09
ベースラインからの変化量、平均値±SD	0.00±0.28		0.24±0.32	
最小二乗平均変化量(95%信頼区間)	-0.01(-0.10~0.09)		0.27(0.18~0.36)	
最小二乗平均変化量の差(95%信頼区間) p値	0.28(0.17~0.39) p<0.0001 ^a			

a: 両側p値[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モデル]

・52週時の身長Zスコアのベースラインからの最小二乗平均変化量のフォレストプロット(ANCOVAモデル)(サブグループ解析)

52週時の身長Zスコアのベースラインからの最小二乗平均変化量をサブグループ(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)で解析を行ったところ、下記のとおりであった。





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(副次評価項目・サブグループ解析)

・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(ANCOVAモデル)(副次評価項目)(検証的解析結果)

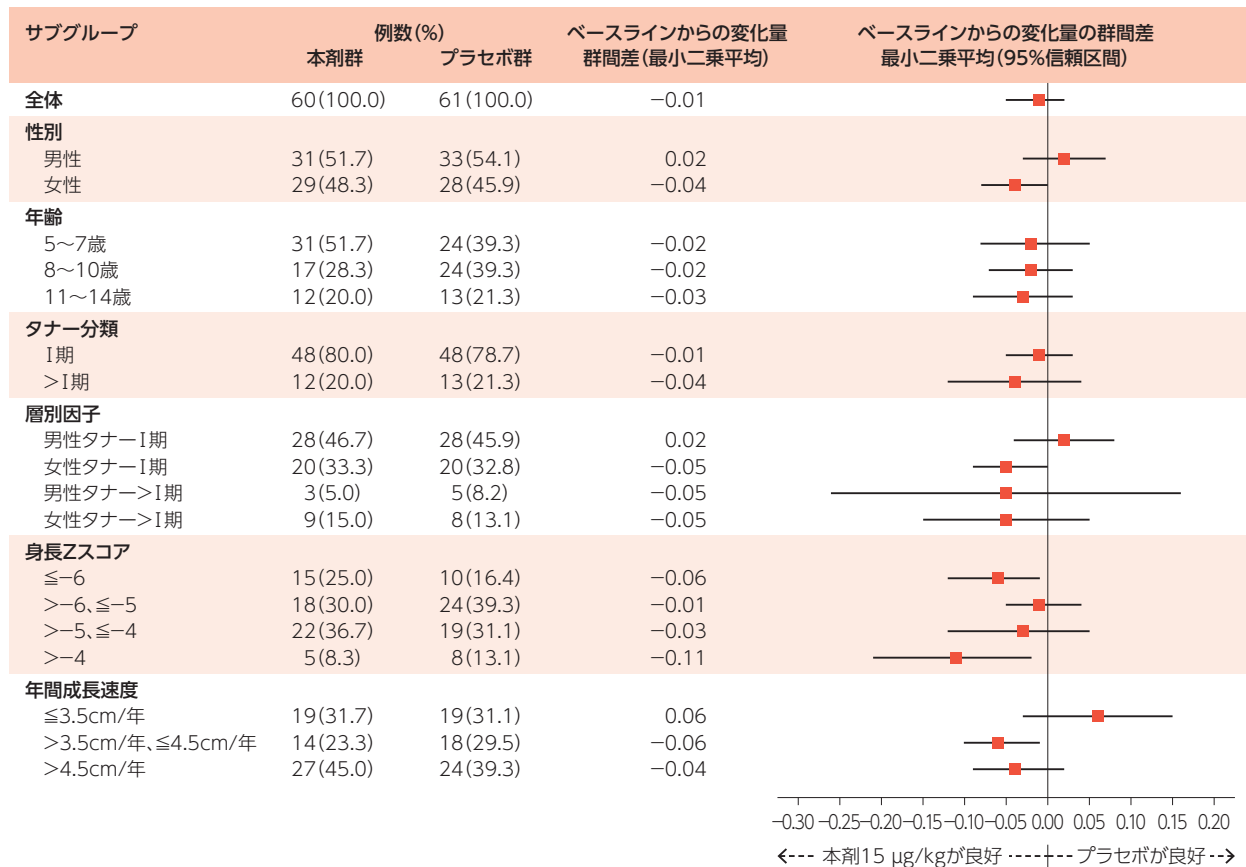
52週時の上体と下体の身体比率のベースラインからの最小二乗平均変化量は、プラセボ群 -0.02 、本剤群 -0.03 、両群の差は -0.01 であり、群間差は認められなかった。

	プラセボ群 (n=61)		本剤群 (n=60)	
	ベースライン	52週時	ベースライン	52週時
上体と下体の身体比率、平均値±SD	2.01±0.21	1.98±0.18	1.98±0.20	1.95±0.20
ベースラインからの変化量、平均値±SD	-0.03±0.09		-0.03±0.11	
最小二乗平均変化量(95%信頼区間)	-0.02(-0.05~0.01)		-0.03(-0.06~0.00)	
最小二乗平均変化量の差(95%信頼区間) p値	-0.01(-0.05~0.02) p=0.5060 ^a			

a: 両側p値[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モデル]

・52週時の上体と下体の身体比率のベースラインからの最小二乗平均変化量のフォレストプロット(ANCOVAモデル)(サブグループ解析)

52週時の上体と下体の身体比率のベースラインからの最小二乗平均変化量をサブグループ(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)で解析を行ったところ、下記のとおりであった。



④ 52週時の立位身長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最小二乗平均変化量は、プラセボ群4.29cm、本剤群5.86cm、両群の差は1.57cmであり、本剤群はプラセボ群に比較して有意に立位身長が成長した。

	プラセボ群 (n=61)		本剤群 (n=60)	
	ベースライン	52週時	ベースライン	52週時
立位身長、平均値±SD	102.94±10.98	106.87±10.84	100.20±11.90	105.80±12.03
ベースラインからの変化量、平均値±SD	3.93±1.08		5.59±1.06	
最小二乗平均変化量(95%信頼区間)	4.29(3.97~4.61)		5.86(5.56~6.17)	
最小二乗平均変化量の差(95%信頼区間) p値	1.57(1.21~1.93) p<0.0001 ^a (名目上のp値)			

(cm)

a: 両側p値[治療群、ベースラインの年齢、年間成長速度、身長Zスコア及び立位身長、並びに層別因子(男性ターナーI期、女性ターナーI期、男性ターナー>I期、女性ターナー>I期)を共変量としたANCOVAモデル]



⑤52週時の各成長データのベースラインからの変化量(その他の副次評価項目)

52週時の各成長データのベースラインからの最小二乗平均変化量において、本剤群はプラセボ群に比べて、座高、下半身長、膝から踵までの長さ、脛骨の長さで有意差が認められた。

		プラセボ群 (n=61)	本剤群 (n=60)
座高	最小二乗平均変化量(95%信頼区間)	2.61(2.23~3.00)	3.44(3.06~3.83) ^a
	最小二乗平均変化量の差(95%信頼区間) p値	0.83(0.38~1.28) p=0.0004 ^b (名目上のp値)	
頭囲	最小二乗平均変化量(95%信頼区間)	0.38(0.14~0.62)	0.47(0.24~0.70) ^c
	最小二乗平均変化量の差(95%信頼区間) p値	0.09(-0.18~0.36) p=0.5007 ^b (名目上のp値)	
腕を広げた長さ	最小二乗平均変化量(95%信頼区間)	4.09(3.21~4.98)	4.76(3.89~5.63) ^c
	最小二乗平均変化量の差(95%信頼区間) p値	0.67(-0.34~1.67) p=0.1908 ^b (名目上のp値)	
上腕の長さ	最小二乗平均変化量(95%信頼区間)	0.94(0.58~1.30)	0.91(0.56~1.27) ^c
	最小二乗平均変化量の差(95%信頼区間) p値	-0.02(-0.43~0.38) p=0.9070 ^b (名目上のp値)	
下腕の長さ	最小二乗平均変化量(95%信頼区間)	0.48(0.19~0.78)	0.63(0.34~0.92) ^c
	最小二乗平均変化量の差(95%信頼区間) p値	0.15(-0.19~0.49) p=0.3839 ^b (名目上のp値)	
下半身長	最小二乗平均変化量(95%信頼区間)	1.67(1.30~2.03)	2.36(2.00~2.72) ^c
	最小二乗平均変化量の差(95%信頼区間) p値	0.69(0.27~1.11) p=0.0015 ^b (名目上のp値)	
上腿長(大腿)	最小二乗平均変化量(95%信頼区間)	1.34(0.89~1.79)	1.77(1.32~2.21) ^c
	最小二乗平均変化量の差(95%信頼区間) p値	0.42(-0.09~0.94) p=0.1035 ^b (名目上のp値)	
膝から踵までの長さ	最小二乗平均変化量(95%信頼区間)	1.29(0.98~1.61)	2.00(1.69~2.30) ^c
	最小二乗平均変化量の差(95%信頼区間) p値	0.70(0.34~1.07) p=0.0002 ^b (名目上のp値)	
脛骨の長さ	最小二乗平均変化量(95%信頼区間)	0.73(0.34~1.11)	1.41(1.03~1.79) ^c
	最小二乗平均変化量の差(95%信頼区間) p値	0.68(0.24~1.12) p=0.0027 ^b (名目上のp値)	

(cm)

a: 52週までに2例が試験を中止した。結果は2例のデータを補完した。

b: 両側p値[治療群、ベースラインの年齢、年間成長速度、身長Zスコア、及び各項目のベースライン値、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モデル]

c: 試験を中止した2例のデータは補完しなかった。

安全性

有害事象は、プラセボ群60/61例(98.4%)、本剤群59/60例(98.3%)にみられた。主なものは、プラセボ群で注射部位紅斑40例(65.6%)、注射部位反応29例(47.5%)、上咽頭炎18例(29.5%)、本剤群で注射部位反応44例(73.3%)、注射部位紅斑41例(68.3%)、注射部位腫脹23例(38.3%)であった。

治験薬と関連のある有害事象は、プラセボ群51例(83.6%)、本剤群53例(88.3%)にみられた。主なものは、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%)、注射部位内出血及び注射部位出血各7例(11.5%)、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%)であった。

重篤な有害事象は、プラセボ群に4例(虫垂炎、アデノイド肥大、呼吸困難及び頭蓋内圧上昇・脊髄圧迫)、本剤群に3例(インフルエンザ、橈骨骨折及びアデノイド肥大・睡眠時無呼吸症候群)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、本剤群で1例(処置による不安)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

	プラセボ群 (n=61)	本剤群 (n=60)
治験薬と関連のある有害事象発現例(%)	51(83.6)	53(88.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	49(80.3)	51(85.0)
注射部位反応	28(45.9)	43(71.7)
注射部位紅斑	39(63.9)	41(68.3)
注射部位腫脹	6(9.8)	23(38.3)
注射部位蕁麻疹	2(3.3)	7(11.7)
注射部位内出血	7(11.5)	5(8.3)
注射部位腫瘍	1(1.6)	4(6.7)
疲労	0	2(3.3)
注射部位硬結	0	2(3.3)
注射部位炎症	1(1.6)	2(3.3)
注射部位疼痛	4(6.6)	2(3.3)
注射部位発疹	0	2(3.3)
注射部位小水疱	3(4.9)	2(3.3)
注射部位変色	0	1(1.7)
注射部位出血	7(11.5)	1(1.7)
注射部位そう痒感	4(6.6)	1(1.7)
発熱	1(1.6)	1(1.7)
注射部位血腫	1(1.6)	0
臨床検査	3(4.9)	7(11.7)
血圧低下	3(4.9)	7(11.7)
胃腸障害	0	5(8.3)
嘔吐	0	4(6.7)
悪心	0	2(3.3)
腹痛	0	1(1.7)
神経系障害	2(3.3)	5(8.3)
浮動性めまい	0	3(5.0)
頭痛	2(3.3)	2(3.3)
嗜眠	0	1(1.7)
片頭痛	0	1(1.7)

[例数(%)]

MedDRA/J version 22.0

(次ページへ続く)



治験薬と関連のある有害事象(続き)

	プラセボ群 (n=61)	本剤群 (n=60)
血管障害	0	2(3.3)
低血圧	0	1(1.7)
蒼白	0	1(1.7)
耳および迷路障害	2(3.3)	1(1.7)
耳痛	0	1(1.7)
耳不快感	1(1.6)	0
耳漏	1(1.6)	0
傷害、中毒および処置合併症	1(1.6)	1(1.7)
処置によるめまい	0	1(1.7)
関節脱臼	1(1.6)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1(1.7)
関節障害	0	1(1.7)
四肢痛	0	1(1.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1(1.7)
口腔咽頭痛	0	1(1.7)
皮膚および皮下組織障害	0	1(1.7)
多汗症	0	1(1.7)
感染症および寄生虫症	2(3.3)	0
上咽頭炎	2(3.3)	0
代謝および栄養障害	2(3.3)	0
低ナトリウム血症	1(1.6)	0
ビタミンD欠乏	1(1.6)	0

[例数(%)]

MedDRA/J version 22.0

○ 血圧低下

血圧低下事象(血圧低下、低血圧)は、プラセボ群3例(4.9%)3件、本剤群8例(13.3%)11件に認められた。本剤群の1例のみ、血圧低下に浮動性めまい、蒼白、悪心・嘔吐の症状を伴ったが、それ以外は無症候性であった。

血圧低下事象の初回発現までの平均時間(SD)は、プラセボ群が2.3(1.2)日(中央値:3日、範囲:1~3日)、本剤群が58.9(81.3)日(中央値:7日、範囲1~184日)であった。本剤群では1件が2時間以内に消失、それ以外は1時間以内に消失した。血圧低下事象はいずれも一過性かつ軽度であり、治療介入なしに消失した。血圧低下事象のために治験薬の投与を中止した患者はいなかった。

○ 骨密度

スクリーニング時、26週時、52週時に二重エネルギーX線吸収測定法にて全身(頭部以外)、腰椎の骨塩量及び骨密度を測定した。プラセボ群、本剤群ともに52週にわたって骨塩量及び骨密度に明らかな変化は認められなかった。

○ 骨年齢

ベースライン、26週時、52週時に左手及び左手首のX線検査を実施し骨年齢を評価した。ベースラインの骨年齢は両群とも約8歳であった。プラセボ群、本剤群ともに52週時のベースラインからの平均変化量は約1歳であり、52週にわたって正常な骨成熟がみられた。

○ 免疫原性

本剤群では25/60例(41.7%)で総抗ボソリチド抗体が陽性となったが、中和抗体が検出された患者はいなかった。



参考情報 日本人における結果

骨端線閉鎖を伴わないACHIは希少疾病であり、本試験に組み入れた日本人患者は7例です。限られたデータではありますが、適正使用情報提供のため紹介します。紹介したデータは臨床症例の一部を紹介したもので、すべての症例が同様な結果を示すわけではありません。

患者背景(日本人患者)

		プラセボ群 (n=4)	本剤群 (n=3)
年齢(Day 1)(歳)、平均値±SD		8.22±3.76	7.49±2.18
性別、n(%)	男性	2(50.0)	0
	女性	2(50.0)	3(100.0)
タナー分類、n(%)	I	3(75.0)	2(66.7)
	>I	1(25.0)	1(33.3)
立位身長(cm)、平均値±SD		100.05±21.10	92.52±7.70
座高(cm)、平均値±SD		67.67±10.17	63.02±4.92
体重(kg)、平均値±SD		23.68±15.39	22.63±7.58
BMI(kg/m ²)、平均値±SD		21.63±4.24	25.86±4.57
年間成長速度(cm/年)、平均値±SD		4.92±1.21	5.71±0.88
身長Zスコア、平均値±SD		-5.20±1.00	-6.26±0.14
上体と下体の身体比率、平均値±SD		2.18±0.35	2.14±0.05

52週時の年間成長速度のベースラインからの変化量(日本人患者)

日本人患者における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、プラセボ群-1.03cm/年、本剤群-0.29cm/年であった。

	プラセボ群(n=4)		本剤群(n=3)	
	ベースライン	52週時	ベースライン	52週時
年間成長速度、平均値±SD	4.92±1.21	3.90±0.64	5.71±0.88	5.42±0.79
ベースラインからの変化量、平均値±SD	-1.03±1.82		-0.29±1.67	

(cm/年)
ANCOVAモデル

○ 52週時の身長Zスコアのベースラインからの変化量(日本人患者)

日本人患者における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、プラセボ群 -0.15 、本剤群 0.39 であった。

	プラセボ群(n=4)		本剤群(n=3)	
	ベースライン	52週時	ベースライン	52週時
身長Zスコア、平均値±SD	-5.20 ± 1.00	-5.36 ± 1.19	-6.26 ± 0.14	-5.87 ± 0.55
ベースラインからの変化量、平均値±SD	-0.15 ± 0.26		0.39 ± 0.52	

ANCOVAモデル

○ 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(日本人患者)

日本人患者における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、プラセボ群 -0.05 、本剤群 -0.03 であった。

	プラセボ群(n=4)		本剤群(n=3)	
	ベースライン	52週時	ベースライン	52週時
上体と下体の身体比率、平均値±SD	2.18 ± 0.35	2.13 ± 0.30	2.14 ± 0.05	2.11 ± 0.10
ベースラインからの変化量、平均値±SD	-0.05 ± 0.09		-0.03 ± 0.08	

ANCOVAモデル

○ 安全性(日本人患者)

日本人患者における有害事象の発現率は、プラセボ群4例、本剤群3例のいずれも100.0%であった。内訳は、プラセボ群で便秘2例(50.0%)、注射部位反応、注射部位紅斑、上咽頭炎、注射部位出血、発熱、手足口病、中耳炎、関節痛、頸部痛、接触皮膚炎、悪心、嘔吐及び陰部そう痒症各1例(25.0%)、本剤群で注射部位反応及び上咽頭炎各2例(66.7%)、注射部位紅斑、注射部位腫脹、四肢痛、胃腸炎、レンサ球菌感染、関節障害及び薬疹が各1例(33.3%)であった。

治験薬と関連のある有害事象は、プラセボ群1例(25.0%)、本剤群3例(100.0%)にみられた。内訳は、プラセボ群で注射部位出血1例(25.0%)、本剤群で注射部位反応2例(66.7%)、注射部位紅斑、注射部位腫脹、関節障害及び四肢痛各1例(33.3%)であった。

重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、死亡例は認められなかった。



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の継続試験 (111-302試験)¹²⁾

12)【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、CTD2.7.6.6)

111-302試験は実施中。2019年10月31日データカットオフまでのデータを紹介する。

試験概要

主要目的	ACH小児患者に本剤を長期投与し、安全性、忍容性及び成長に関する有効性を評価する。
試験デザイン	第Ⅲ相、多施設共同、非盲検、長期継続投与
対象	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例含む)
主な選択基準	・111-301試験を完了した患者 など
試験方法	<p>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6ヵ月ごとの年間成長速度が1.5cm/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。 成長ホルモン製剤は併用しないこととされた。</p> <p style="text-align: center;">患者が最終身長に達するまで、1日1回皮下投与</p> <div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-right: 10px;"> <p style="text-align: center;">111-301試験で 52週間投与 (プラセボ又はボックスゾゴ)</p> </div> <div style="width: 200px; height: 20px; background-color: #4a7ebb; margin-right: 10px;"></div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-left: 10px;"> <p style="text-align: center;">ボックスゾゴ長期投与 での安全性及び 有効性の評価</p> </div> </div> <p style="text-align: center;">↑ 111-301試験を完了したすべての患者が組み入れに適格となり得る。</p> <p style="text-align: center;">試験参加期間は、最終身長に達するまで、又は5年以内に最終身長に達した場合は最低5年間</p>
評価項目	<p>成長測定項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・身体測定：立位身長、座高、頭囲、腕を広げた長さ、上腕と下腕の長さ、上腿長(大腿)、膝から踵までの長さ、脛骨長、体重及びBMIなど ・身体比率：上腕長対下腕長比率、上腿長対下腿長比率、上腿長対脛骨長比率及び腕を広げた長さ対立位身長比率 <p>主要評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・年間成長速度のベースラインからの変化量 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 ・身長Zスコア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 <p>その他の評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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 ・HRQoL及び機能的自立度：PedsQL、QoLISSY及びWeeFIM <p>安全性評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・有害事象、重篤な有害事象、臨床検査(血液学的検査、生化学検査及び尿検査)、バイタルサイン、身体的検査、12誘導心電図、画像評価、CBCL、股関節の臨床評価及び視床下部-下垂体-副腎皮質系の活性化

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. 用法及び用量に関する注意(抜粋)

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]

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]

※ 7. 用法及び用量に関する注意の詳細に関しては、製品情報又は10ページをご参照ください。

評価項目	<p>画像評価</p> <ul style="list-style-type: none"> ・X線検査による骨年齢の評価、及び二重エネルギーX線吸収測定法による骨密度及び骨塩量の評価 <p>免疫原性評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・総抗ボソリチド抗体、総抗ボソリチド抗体の内在性CNP・ANP・BNPとの交差反応性、中和抗体及び薬剤特異的IgE <p>薬物動態評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・C_{max}、t_{max}、$AUC_{0-60min}$、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、CL/F、Vz/F及び$t_{1/2}$ <p>ボソリチド活性のバイオマーカー</p> <ul style="list-style-type: none"> ・尿中cGMP <p>骨代謝バイオマーカー</p> <ul style="list-style-type: none"> ・CXM、BSAP <p>探索的評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ゲノムバイオマーカー：NPR-B、<i>BRAF</i>遺伝子及びCNPシグナル伝達と関連するその他の遺伝子を含む
解析計画	<p>有効性、安全性の解析において、111-301試験で本剤の投与を受けた患者(以下、本剤/本剤群)は111-301試験の初回投与日をDay 1、111-301試験でプラセボの投与を受けた患者(以下、プラセボ/本剤群)は本試験の初回投与日をDay 1とした。つまり、本剤/本剤群の最初の52週間のデータは111-301試験に基づき、プラセボ/本剤群の最初の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本剤の初回投与日(Day 1)を起点として来院時点(週数)を数えた。</p> <p>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、SD、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、及び上体と下体の身体比率について、プラセボ/本剤群(111-302試験の26週時来院を完了した一部の患者のみ)と本剤/本剤群の26週時(111-301試験)のデータを比較した。同様に、78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の標準身長性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。</p>



患者背景

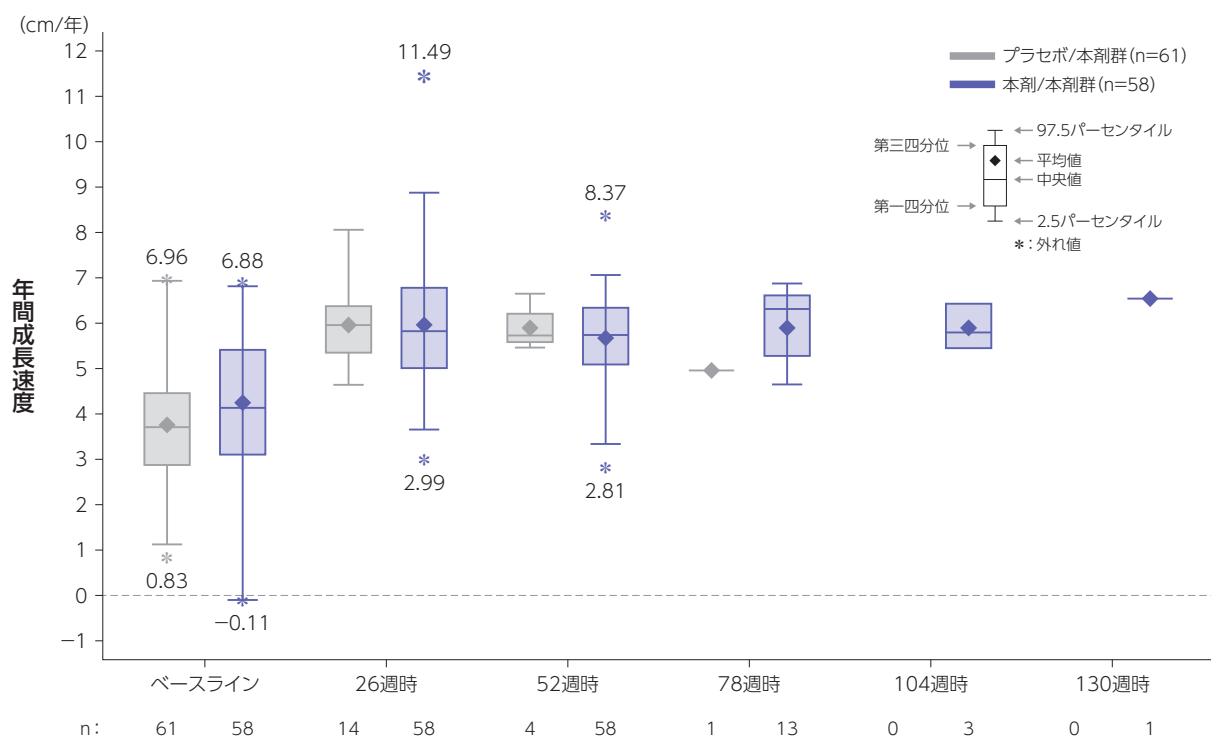
		プラセボ/本剤群 (n=61)	本剤/本剤群 (n=58)
年齢 (Day 1) (歳)、平均値±SD		10.07±2.48	8.26±2.42
性別、n(%)	男性	33(54.1)	30(51.7)
	女性	28(45.9)	28(48.3)
人種、n(%)	白人	41(67.2)	44(75.9)
	アジア人	12(19.7)	9(15.5)
	日本人	4(6.6)	2(3.4)
	混血	6(9.8)	2(3.4)
	黒人もしくはアフリカ系アメリカ人	2(3.3)	3(5.2)
タナー分類、n(%)	I	42(68.9)	47(81.0)
	>I	18(29.5)	11(19.0)
	未評価	1(1.6)	0
立位身長 (cm)、平均値±SD		106.87±10.84	100.10±12.08
座高 (cm)、平均値±SD		70.75±6.10	66.16±6.26
体重 (kg)、平均値±SD		27.53±9.92	22.73±8.02
BMI (kg/m ²)、平均値±SD		23.52±5.90	22.09±3.29
年間成長速度 (cm/年)、平均値±SD		3.77±1.29	4.26±1.54
身長Zスコア、平均値±SD		-5.14±1.09	-5.09±1.11
上体と下体の身体比率、平均値±SD		1.98±0.18	1.98±0.20

○ 有効性

① 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)

・経時的な年間成長速度(111-301/302試験)

プラセボ/本剤群及び本剤/本剤群にて、本剤投与1日目をベースラインとし、その後の年間成長速度の変化を検討した。ベースラインにおける年間成長速度の平均値は、プラセボ/本剤群3.80cm/年、本剤/本剤群4.26cm/年であった。26週時以降の年間成長速度は下記のような推移を示した。



・経時的な累積年間成長速度(78週完了患者)(111-301/302試験)

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例において、下記のような推移を示した。

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

(平均値±SD)



②身長Zスコアのベースラインからの変化量(主要評価項目)

・経時的な身長Zスコア(78週完了患者)(111-301/302試験)

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例において、下記のような推移を示した。

	プラセボ/本剤群 (n=1)	本剤/本剤群 (n=13)
≥24ヵ月前	-5.91	-
≥18ヵ月前	-5.80	-
≥12ヵ月前	-5.52	-4.85±0.69 ^a
≥6ヵ月前	-5.21	-4.95±0.86
ベースライン	-5.08	-4.90±0.76
26週	-4.94	-4.72±0.77
ベースラインからの変化量	0.14	0.18±0.13
52週	-4.94	-4.61±0.87
ベースラインからの変化量	0.14	0.28±0.27
78週	-5.27	-4.41±0.85
ベースラインからの変化量	-0.20	0.49±0.34

(平均値±SD)

a:n=12

③上体と下体の身体比率のベースラインからの変化量(主要評価項目)

・経時的な上体と下体の身体比率(78週完了患者)(111-301/302試験)

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例において、下記のような推移を示した。

	プラセボ/本剤群 (n=1)	本剤/本剤群 (n=13)
≥24ヵ月前	2.14	-
≥18ヵ月前	2.25	-
≥12ヵ月前	2.11	2.04±0.16 ^a
≥6ヵ月前	2.13	2.07±0.13
ベースライン	2.12	2.03±0.10
26週	2.03	2.00±0.14
ベースラインからの変化量	-0.09	-0.04±0.10
52週	2.07	1.97±0.11
ベースラインからの変化量	-0.05	-0.07±0.06
78週	2.10	1.95±0.12
ベースラインからの変化量	-0.02	-0.09±0.07

(平均値±SD)

a:n=11

安全性(111-301/302試験)

有害事象は、90/119例(75.6%)にみられた。主なものは、注射部位反応43例(36.1%)、注射部位紅斑41例(34.5%)、上咽頭炎27例(22.7%)であった。

治験薬と関連のある有害事象は、57例(47.9%)にみられた。主なものは、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例認められ、そのうち2例(慢性中耳炎、全身性強直間代発作)は111-302試験中の発現であった。その他の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)は111-301試験開始1年以内に発現した。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、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(111-301/302試験)

	プラセボ/本剤群 (n=61)	本剤/本剤群 (n=58)	全体 (n=119)
治験薬と関連のある有害事象発現例(%)	5(8.2)	52(89.7)	57(47.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	1(1.6)	49(84.5)	50(42.0)
注射部位反応	1(1.6)	41(70.7)	42(35.3)
注射部位紅斑	0	41(70.7)	41(34.5)
注射部位腫脹	0	23(39.7)	23(19.3)
注射部位蕁麻疹	0	6(10.3)	6(5.0)
注射部位内出血	0	5(8.6)	5(4.2)
注射部位腫瘍	0	4(6.9)	4(3.4)
疲労	0	2(3.4)	2(1.7)
注射部位硬結	0	2(3.4)	2(1.7)
注射部位炎症	0	2(3.4)	2(1.7)
注射部位疼痛	0	2(3.4)	2(1.7)
注射部位発疹	0	2(3.4)	2(1.7)
注射部位小水疱	0	2(3.4)	2(1.7)
注射部位変色	0	1(1.7)	1(0.8)
注射部位出血	0	1(1.7)	1(0.8)
注射部位そう痒感	0	1(1.7)	1(0.8)
発熱	0	1(1.7)	1(0.8)
臨床検査	1(1.6)	7(12.1)	8(6.7)
血圧低下	1(1.6)	7(12.1)	8(6.7)
神経系障害	1(1.6)	6(10.3)	7(5.9)
浮動性めまい	1(1.6)	3(5.2)	4(3.4)
頭痛	0	2(3.4)	2(1.7)
嗜眠	0	1(1.7)	1(0.8)
片頭痛	0	1(1.7)	1(0.8)
失神寸前の状態	0	1(1.7)	1(0.8)
胃腸障害	0	5(8.6)	5(4.2)
嘔吐	0	4(6.9)	4(3.4)
悪心	0	2(3.4)	2(1.7)
腹痛	0	1(1.7)	1(0.8)
血管障害	2(3.3)	3(5.2)	5(4.2)
低血圧	2(3.3)	2(3.4)	4(3.4)
蒼白	0	1(1.7)	1(0.8)

[例数(%)]

MedDRA/J version 22.0

(次ページへ続く)



治験薬と関連のある有害事象(続き)

	プラセボ/本剤群 (n=61)	本剤/本剤群 (n=58)	全体 (n=119)
皮膚および皮下組織障害	0	2(3.4)	2(1.7)
多汗症	0	1(1.7)	1(0.8)
発疹	0	1(1.7)	1(0.8)
耳および迷路障害	0	1(1.7)	1(0.8)
耳痛	0	1(1.7)	1(0.8)
傷害、中毒および処置合併症	0	1(1.7)	1(0.8)
処置によるめまい	0	1(1.7)	1(0.8)
筋骨格系および結合組織障害	0	1(1.7)	1(0.8)
関節障害	0	1(1.7)	1(0.8)
四肢痛	0	1(1.7)	1(0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1(1.7)	1(0.8)
咳嗽	0	1(1.7)	1(0.8)
口腔咽頭痛	0	1(1.7)	1(0.8)

[例数(%)]

MedDRA/J version 22.0

○ 免疫原性

データカットオフ(111-301試験開始から130週以内)までに、プラセボ/本剤群で9/60例(15.0%)、本剤/本剤群で31/56例(55.4%)、全体で40/116例(34.5%)が総抗ボソリチド抗体陽性となった。

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)及び継続試験(111-205試験)^{13,14)}

13)【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、CTD2.7.6.3)

14)【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、CTD2.7.6.4)

111-205試験は実施中。2019年11月20日データカットオフまでのデータを紹介する。

2.5 µg/kg、7.5 µg/kg、30 µg/kgの投与群は、承認外の用法及び用量であるため、有効性データは削除した。

試験概要

主要目的	<p>111-202試験 本剤連日皮下投与の安全性及び忍容性について、24カ月の試験期間を以下の2つの期間で評価する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・最初の6か月間 ・18カ月の継続投与期間(任意) <p>111-205試験 ACH小児患者に本剤を連日皮下投与し、長期安全性及び忍容性を評価する。</p>
試験デザイン	<p>111-202試験 第II相、多施設共同、非盲検、連続コホート、用量漸増</p> <p>111-205試験 第II相、多施設共同、非盲検、長期継続投与</p>
対象	<p>111-202試験 5～14歳のACH小児患者35例(米国内日本人患者1例含む)</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(米国内日本人患者1例含む)</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によりACHと診断された5～14歳以下の患者 ・歩行可能、かつ、介助なしに起立可能な患者など <p>111-205試験</p> <ul style="list-style-type: none"> ・111-202試験で24か月間(±14日)の本剤投与を完了した患者など
試験方法	<p>111-202試験 以下のいずれかの用量で、本剤を1日1回連日皮下投与した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・コホート1：毎朝2.5 µg/kg ・コホート2：毎朝7.5 µg/kg ・コホート3：毎朝15 µg/kg ・コホート4：毎朝30 µg/kg <p>成長ホルモン製剤は併用しないこととされた。</p> <p>最初の6か月間 各コホートにはセンチネル患者を2例ずつ登録し、Day 10に達した時点でデータモニタリング委員会(DMC)によるレビューを行った。2例のセンチネル患者が中止基準に合致しなかった場合、DMCによるレビュー及び承認後に残りの患者を登録した。投与開始後、最初の6か月間は固定用量を投与した。コホート内のすべての患者が最初の10日間の投与期間を完了後、すべての患者がコホートの投与中止基準に合致しなかった場合、DMCによるレビュー及び承認後に次の高用量コホートの登録を開始した。</p>

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. 用法及び用量に関する注意(抜粋)

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]

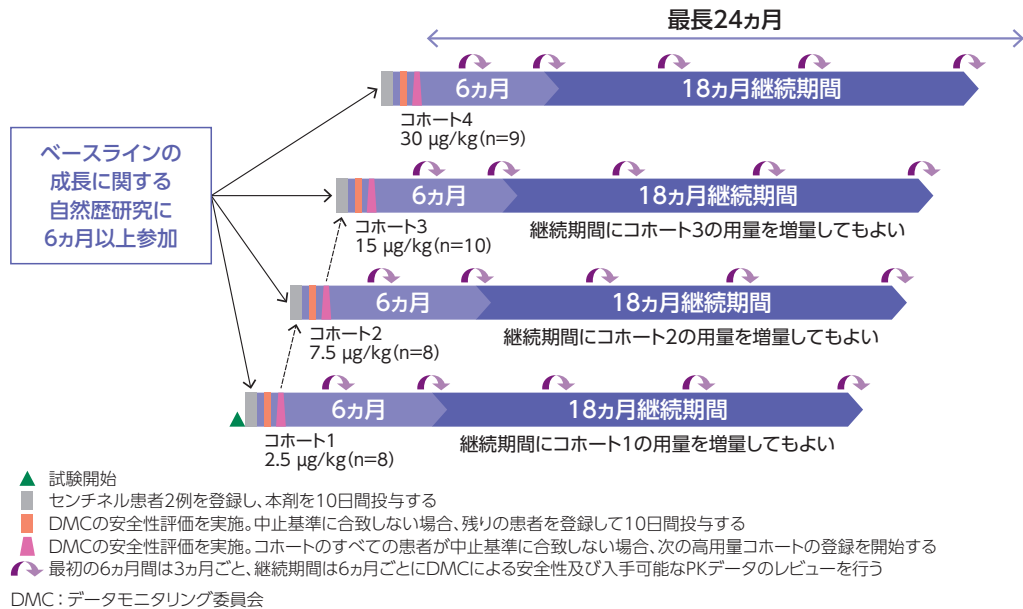
7.2 2歳未満の患者には、下表を参考に投与量を決定し、投与すること。[14.1.1参照]

※ 7. 用法及び用量に関する注意の詳細に関しては、製品情報又は10ページをご参照ください。

試験方法

18カ月の継続投与期間(任意)

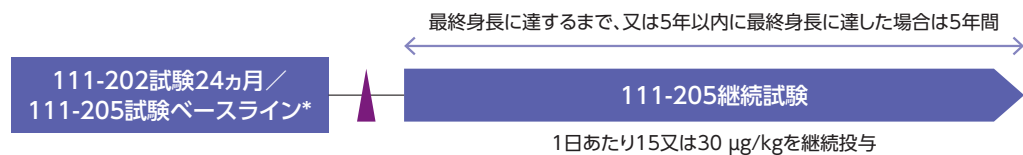
Day 183(6か月目)の来院時、継続投与期間に参加することを選択した患者は継続投与期間の初回投与を受けた。低用量コホートでは、治験実施計画書で事前に規定した基準に基づき、継続投与期間中の増量が許容された。目標臨床用量は、良好な忍容性及び改善効果が認められた最初の6か月間と同じ用量とした。



111-205試験

111-202試験完了時と同用量(コホート1～3は15 µg/kg、コホート4は30 µg/kg)を1日1回連日皮下投与した。

投与期間は、最終身長(骨端線閉鎖の確認及び6か月ごとの年間成長速度が1.5cm/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。



* 111-205試験のベースラインは、111-202試験の24ヵ月来院と同日

▲ 111-205試験の初回投与は、ベースラインの翌日(Day 1)に治験実施医療期間で実施する
試験期間中は約6か月ごとに、DMCの安全性データレビューを行う

評価項目

111-202試験

成長測定項目

- ・立位身長、座高、体重、頭囲、上腕及び下腕の長さ、下肢長、腕を広げた長さなど

有効性評価項目

- ・立位身長に基づく年間成長速度のベースラインからの変化量

$$\text{年間成長速度} = \frac{(\text{投与期間終了後の身長} - \text{投与期間開始時の身長})}{(\text{投与期間終了日} - \text{投与期間開始日})} \times 365.25$$

- ・成長データ(立位身長、座高、体重、頭囲、上腕及び下腕の長さ、下肢長、腕を広げた長さなど)のベースラインからの変化量

- ・身体比率(上腕長対下腕長比率、上腿長対下腿長比率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

$$\text{上体と下体の身体比率} = \frac{\text{座高}}{(\text{立位身長} - \text{座高})}$$

$$\text{上腿と下腿の比率} = \frac{\text{上腿長(大腿)}}{\text{下腿長(膝から踵までの長さ)}}$$

$$\text{上腿長(大腿)} \div \text{脛骨長}$$

<p>評価項目</p>	<p>安全性評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・有害事象、重篤な有害事象、臨床検査(血液学的検査、生化学検査、尿検査)、バイタルサイン、身体的検査、12誘導心電図、心エコー、画像評価、股関節の臨床評価及び免疫原性 <p>免疫原性評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・総抗ボンリチド抗体、総抗ボンリチド抗体と内因性CNP、BNP又はANPとの交差反応性及び中和抗体 <p>薬物動態評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・AUC_{0-∞}、AUC_{0-t}、C_{max}、t_{max}、t_{1/2}、CL/F及びVz/F 連日投与後の用量比例性及び薬物蓄積も評価。Day 183(6ヵ月目来院)のPKパラメータをDay 1、10、29及び85と比較。 <p>探索的評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・画像評価(脊椎、長骨及び四肢の測定、成長板、骨年齢及び骨密度) ・肘関節の可動域(関節可動域測定法) ・睡眠時無呼吸(睡眠ポリグラフ検査) ・バイオマーカー: 軟骨の代謝回転[CTX-II(II型コラーゲン架橋C-テロペプチド)]、軟骨細胞及び骨芽細胞活性(BSAP)、骨形成[P1NP(1型プロコラーゲンN末端ペプチド)]、成長板活性(CXM)及びボンリチド活性のマーカー(cGMP、NT-proCNP及びANP) <p>111-205試験</p> <p>有効性評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・立位身長に基づく年間成長速度の111-202試験のベースラインからの変化量 ・成長データの111-202試験のベースラインからの変化量 ・身体比率(上腕長対下腕長比率、上腿長対下腿長比率及び上体と下体の身体比率)の111-202試験のベースラインからの変化量 <p>安全性評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・有害事象、重篤な有害事象、臨床検査(血液学的検査、生化学検査、尿検査)、バイタルサイン、身体的検査、12誘導心電図、心エコー、X線検査、定量的CT及び股関節の臨床評価 <p>探索的評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・画像評価(脊椎、長骨及び四肢の測定、成長板、骨年齢及び骨密度) ・肘関節可動域(関節可動域測定法) ・睡眠時無呼吸(睡眠ポリグラフ検査) ・バイオマーカー: 軟骨のターンオーバー(CTX-II)、軟骨細胞及び骨芽細胞活性(BSAP)、骨形成(P1NP)、成長板活性(CXM)、及びボンリチド活性バイオマーカー(cGMP) ・PK(長期投与による曝露プロファイル、並びに抗体発現が安全性、PK及び有効性に及ぼす影響を評価) ・免疫原性
<p>解析計画</p>	<p>111-202試験</p> <p>有効性について、年間成長速度は、6ヵ月ごとの立位身長の測定値に基づき、要約統計量(平均値、SD、中央値、最小値、最大値)を用いて要約した。「年間成長速度がベースラインと比較して差がない」という仮説に対して、最初の6ヵ月の結果で対応のあるt検定を行うが、p値は記述分析的なもののみなされた。身体比率のベースラインからの変化量についても、同様に最初の6ヵ月の結果を要約し、検定を行った。立位身長の測定値はZスコア[年齢-性別に応じた標準偏差値(SDS)]に変換し、Zスコアを成長速度と同様に要約した。結果は用量別及びコホート全体で要約した。Zスコアは、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)を用いて算出した。その他の成長データ(座高、体重、頭囲、上腕及び下腕の長さ、腕を広げた長さなど)は、各時点で要約し、ベースラインからの変化量を評価した。</p> <p>111-205試験</p> <p>有効性について、年間成長速度、立位身長、身長Zスコア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に関する追加解析では多重性を調整していないため、p値は検証目的では用いられない(対応のあるt検定を用いて検定し、要約表には両側p値を示した)。</p> <p>コホート3での5年間の比較解析</p> <p>自然経過観察(AchNH研究^a)データを用いて、外部対照との長期有効性データの比較解析を行った。主要な解析として5年の横断解析を事前に規定した。ベースラインと5年目の身長の差を、コホート3(本剤15 µg/kg)と性別と年齢を一致させた外部対照のデータと比較した。</p> <p>a: Ach患者の成長(身長、身長速度、体重及び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。</p>



患者背景(111-202試験)

		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)
年齢(スクリーニング時)(歳)、 平均値±SD		7.3±1.58	8.3±2.19	8.0±1.63	6.9±1.17
性別、n(%)	男性	3(37.5)	5 ^a (62.5)	4(40.0)	4(44.4)
	女性	5(62.5)	3(37.5)	6(60.0)	5(55.6)
人種、n(%)	白人	7(87.5)	6(75.0)	5(50.0)	6(66.7)
	アジア人	0	1 ^a (12.5)	3(30.0)	3(33.3)
	黒人又はアフリカ 系アメリカ人	1(12.5)	0	1(10.0)	0
	その他	0	1(12.5)	1(10.0)	0
タナー分類、 n(%)	I	7(87.5)	8(100.0)	10(100.0)	9(100.0)
	未評価	1 ^b (12.5)	0	0	0
立位身長(cm)、平均値±SD		96.04±3.415	101.32±7.627	104.61±8.752	97.70±6.932 ^c
座高(cm)、平均値±SD		64.54±2.189	67.66±3.933	68.31±4.265	64.55±4.108 ^c
体重(kg)、平均値±SD		18.58±2.223	22.50±4.099	25.13±5.736 ^d	19.59±2.859 ^c
BMI(kg/m ²)、平均値±SD		20.13±2.089	21.78±2.100	22.21±2.694 ^d	20.44±1.038 ^c

a:米国内日本人患者1例含む

b:18ヵ月時点でのタナー分類Iと評価された

c:n=8

d:n=9

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(抜粋)

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]

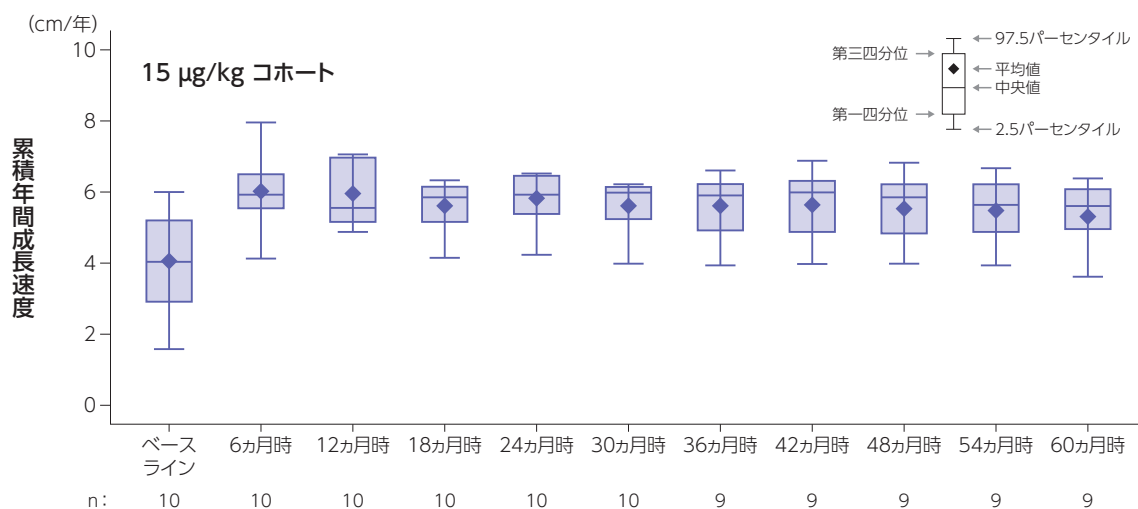
7.2 2歳未満の患者には、下表を参考に投与量を決定し、投与すること。[14.1.1参照]

※ 7. 用法及び用量に関連する注意の詳細に関しては、製品情報又は10ページをご参照ください。

○ 有効性

① 年間成長速度のベースラインからの変化量

本剤投与による年間成長速度のベースラインからの平均変化量は、60ヵ月時で1.34cm/年であり、60ヵ月時までの全投与期間にわたって、ベースラインからの改善が認められた。



コホート3 (15 µg/kg)	例数	年間成長速度、 平均値±SD	ベースラインからの変化量、 平均値±SD	p値 ^a
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(名目上のp値)
24ヵ月	10	5.79±0.69	1.75±1.10	0.0007(名目上のp値)
36ヵ月	9	5.58±0.88	1.64±1.19	0.0033(名目上のp値)
48ヵ月	9	5.52±1.01	1.58±1.27	0.0058(名目上のp値)
60ヵ月	9	5.28±0.98	1.34±1.31	0.0154(名目上のp値)

(cm/年)
a: 対応のあるt検定

② 身長Zスコアのベースラインからの変化量

本剤投与による身長Zスコアのベースラインからの平均変化量は、60ヵ月時で0.85であり、60ヵ月時までの全投与期間にわたって、ベースラインからの改善が認められた。

コホート3 (15 µg/kg)	例数	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	p値 ^a
≥12ヵ月前	10	-4.46±1.14		
≥6ヵ月前	10	-4.59±1.11		
ベースライン	10	-4.61±1.14		
12ヵ月	10	-4.19±1.12	0.42±0.07	<0.0001(名目上のp値)
24ヵ月	10	-3.82±1.06	0.79±0.28	<0.0001(名目上のp値)
36ヵ月	9	-3.73±1.11	0.99±0.53	0.0005(名目上のp値)
48ヵ月	9	-3.72±1.27	1.00±0.69	0.0024(名目上のp値)
60ヵ月	9	-3.86±1.30	0.85±0.75	0.0093(名目上のp値)

a: 対応のあるt検定



③ 上体と下体の身体比率のベースラインからの変化量

本剤投与によ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、60ヵ月時で-0.12であり、60ヵ月時までの全投与期間にわたって、ベースラインからの改善が認められた。

コホート3 (15 µg/kg)	例数	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	p値 ^a
≥12ヵ月前	10	1.92±0.20		
≥6ヵ月前	10	1.95±0.21		
ベースライン	10	1.91±0.23		
12ヵ月	10	1.88±0.22	-0.03±0.04	0.0498(名目上のp値)
24ヵ月	10	1.84±0.21	-0.07±0.05	0.0012(名目上のp値)
36ヵ月	9	1.87±0.21	-0.08±0.06	0.0066(名目上のp値)
48ヵ月	9	1.85±0.25	-0.09±0.10	0.0251(名目上のp値)
60ヵ月	9	1.82±0.26	-0.12±0.10	0.0078(名目上のp値)

a: 対応のあるt検定

④ 立位身長

身長のベースラインと5年後の差を本剤群と外部対照 (AchNH研究) のデータで比較したところ、その差は9.08cmであった。

	ベースライン		5年後	
	本剤 15 µg/kg群 (n=10)	外部対照 (n=559)	本剤 15 µg/kg群 (n=10)	外部対照 (n=360)
立位身長、平均値±SD	104.61±8.75	99.64±6.53	130.94±10.77	116.90±5.44
両群差、平均値(95%信頼区間) p値 ^a	4.97(0.19~9.74) p=0.0431(名目上のp値)		14.04(7.29~20.79) p=0.0011(名目上のp値)	
身長差(5年後-ベースライン)、 平均値(95%信頼区間) p値 ^a	9.08(5.77~12.38) p=0.0002(名目上のp値)			

(cm)

a: 両側p値、t検定

AchNH研究: ACHの自然経過観察研究

ACH患者の成長(身長、身長速度、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。

安全性

・111-202試験

有害事象の発現率は、最初の6ヵ月間、全試験期間において、いずれのコホートも100.0%(コホート1:8例、コホート2:8例、コホート3:10例、コホート4:9例)であった。主なものは、最初の6ヵ月間では、コホート1で注射部位紅斑、注射部位腫脹、頭痛、咳嗽及び発熱各4例(50.0%)、コホート2で注射部位紅斑7例(87.5%)、注射部位反応6例(75.0%)、低血圧4例(50.0%)、コホート3で注射部位紅斑9例(90.0%)、注射部位反応8例(80.0%)、低血圧及び注射部位腫脹各4例(40.0%)、コホート4で注射部位紅斑及び注射部位反応各9例(100.0%)、咳嗽4例(44.4%)であった。全試験期間では、コホート1で注射部位反応6例(75.0%)、注射部位紅斑、低血圧、注射部位腫脹、発熱及び咳嗽各5例(62.5%)、コホート2で注射部位紅斑及び注射部位反応各7例(87.5%)、低血圧5例(62.5%)、コホート3で注射部位紅斑9例(90.0%)、注射部位反応8例(80.0%)、注射部位腫脹、発熱及び鼻咽頭炎各5例(50.0%)、コホート4で注射部位紅斑及び注射部位反応各9例(100.0%)、咳嗽、注射部位蕁麻疹及び四肢痛各4例(44.4%)であった。

治験薬と関連のある有害事象は、最初の6ヵ月間では、コホート1で7例(87.5%)、コホート2で8例(100.0%)、コホート3で9例(90.0%)、コホート4で9例(100.0%)にみられた。主なものはコホート1で注射部位紅斑及び注射部位腫脹各4例(50.0%)、注射部位反応及び低血圧各2例(25.0%)、コホート2で注射部位紅斑7例(87.5%)、注射部位反応6例(75.0%)、低血圧4例(50.0%)、コホート3で注射部位紅斑9例(90.0%)、注射部位反応8例(80.0%)、注射部位腫脹及び低血圧各4例(40.0%)、コホート4で注射部位紅斑及び注射部位反応各9例(100.0%)、注射部位蕁麻疹3例(33.3%)であった。

全試験期間では、コホート1で7例(87.5%)、コホート2で8例(100.0%)、コホート3で9例(90.0%)、コホート4で9例(100.0%)にみられた。主なものはコホート1で注射部位反応6例(75.0%)、注射部位紅斑及び注射部位腫脹各5例(62.5%)、コホート2で注射部位紅斑及び注射部位反応各7例(87.5%)、低血圧5例(62.5%)、コホート3で注射部位紅斑9例(90.0%)、注射部位反応8例(80.0%)、注射部位腫脹5例(50.0%)、コホート4で注射部位紅斑及び注射部位反応各9例(100.0%)、注射部位蕁麻疹4例(44.4%)であった。

重篤な有害事象は、最初の6ヵ月間では認められなかった。全試験期間では、コホート1に1例(睡眠時無呼吸症候群)、コホート3に1例(扁桃肥大)、コホート4に1例(甲状舌管嚢胞)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、コホート4に1例(間欠性ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群)認められ、治験薬と関連ありと判断された。

死亡例は認められなかった。

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(抜粋)

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]

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]

※ 7. 用法及び用量に関連する注意の詳細に関しては、製品情報又は10ページをご参照ください。



治験薬と関連のある有害事象(全試験期間)

	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=9)
治験薬と関連のある有害事象発現例(%)	7(87.5)	8(100.0)	9(90.0)	9(100.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	6(75.0)	8(100.0)	9(90.0)	9(100.0)
注射部位紅斑	5(62.5)	7(87.5)	9(90.0)	9(100.0)
注射部位反応	6(75.0)	7(87.5)	8(80.0)	9(100.0)
注射部位腫脹	5(62.5)	4(50.0)	5(50.0)	2(22.2)
注射部位蕁麻疹	1(12.5)	2(25.0)	2(20.0)	4(44.4)
注射部位疼痛	0	0	2(20.0)	3(33.3)
注射部位そう痒感	1(12.5)	0	2(20.0)	1(11.1)
注射部位内出血	0	2(25.0)	0	1(11.1)
注射部位出血	0	0	1(10.0)	1(11.1)
注射部位変色	0	0	0	1(11.1)
注射部位硬結	0	0	0	1(11.1)
血管障害	4(50.0)	5(62.5)	4(40.0)	2(22.2)
低血圧	4(50.0)	5(62.5)	4(40.0)	2(22.2)
神経系障害	1(12.5)	1(12.5)	0	1(11.1)
浮動性めまい	1(12.5)	0	0	0
頭痛	0	0	0	1(11.1)
失神寸前の状態	0	1(12.5)	0	0
皮膚および皮下組織障害	1(12.5)	0	0	1(11.1)
紅斑	1(12.5)	0	0	0
そう痒症	1(12.5)	0	0	0
そう痒性皮疹	0	0	0	1(11.1)
心臓障害	0	0	0	1(11.1)
ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群	0	0	0	1(11.1)
胃腸障害	0	0	0	1(11.1)
嘔吐	0	0	0	1(11.1)
感染症および寄生虫症	0	0	0	1(11.1)
耳感染	0	0	0	1(11.1)
臨床検査	0	0	1(10.0)	0
好酸球数増加	0	0	1(10.0)	0
筋骨格系および結合組織障害	1(12.5)	0	0	0
関節痛	1(12.5)	0	0	0
背部痛	1(12.5)	0	0	0
頸部痛	1(12.5)	0	0	0
精神障害	0	1(12.5)	0	0
情動障害	0	1(12.5)	0	0

[例数(%)]

MedDRA version19.1

・111-202/205試験

有害事象の発現率は、いずれのコホートも100.0%(コホート1:6例、コホート2:6例、コホート3:10例、コホート4:8例)であった。主なものは、コホート1で発熱6例(100.0%)、注射部位反応、咳嗽及び頭痛各5例(83.3%)、コホート2で注射部位紅斑6例(100.0%)、注射部位反応、耳感染及び耳痛各5例(83.3%)、コホート3で注射部位紅斑9例(90.0%)、注射部位反応及び上咽頭炎各8例(80.0%)、コホート4で注射部位紅斑及び注射部位反応各8例(100.0%)、発熱、中耳炎及び四肢痛各4例(50.0%)であった。

治験薬と関連のある有害事象は、コホート1で5例(83.3%)、コホート2で6例(100.0%)、コホート3で10例(100.0%)、コホート4で8例(100.0%)にみられた。主なものは、コホート1で注射部位反応5例(83.3%)、注射部位紅斑及び注射部位腫脹各4例(66.7%)、コホート2で注射部位紅斑6例(100.0%)、注射部位反応5例(83.3%)、注射部位腫脹及び低血圧各3例(50.0%)、コホート3で注射部位紅斑9例(90.0%)、注射部位反応8例(80.0%)、注射部位腫脹5例(50.0%)、コホート4で注射部位紅斑及び注射部位反応各8例(100.0%)、注射部位蕁麻疹及び注射部位疼痛各3例(37.5%)であった。

重篤な有害事象は、コホート1に2例(睡眠時無呼吸症候群、脊髄空洞症)、コホート3に1例(扁桃肥大)、コホート4に1例(甲状舌管嚢胞)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、111-205試験で1例(トランスアミナーゼ上昇)認められ、治験薬と関連ありと判断された。

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

	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)
治験薬と関連のある有害事象発現例(%)	5(83.3)	6(100.0)	10(100.0)	8(100.0)
注射部位紅斑	4(66.7)	6(100.0)	9(90.0)	8(100.0)
注射部位反応	5(83.3)	5(83.3)	8(80.0)	8(100.0)
注射部位腫脹	4(66.7)	3(50.0)	5(50.0)	2(25.0)
低血圧	3(50.0)	3(50.0)	4(40.0)	2(25.0)
注射部位蕁麻疹	0	2(33.3)	2(20.0)	3(37.5)
注射部位疼痛	0	0	2(20.0)	3(37.5)
注射部位そう痒感	1(16.7)	0	2(20.0)	1(12.5)
注射部位内出血	0	2(33.3)	0	1(12.5)
注射部位出血	0	0	1(10.0)	1(12.5)
関節痛	1(16.7)	0	0	0
背部痛	1(16.7)	0	0	0
浮動性めまい	1(16.7)	0	0	0
耳感染	0	0	0	1(12.5)
情動障害	0	1(16.7)	0	0
好酸球数増加	0	0	1(10.0)	0
紅斑	1(16.7)	0	0	0
頭痛	0	0	0	1(12.5)
注射部位変色	0	0	0	1(12.5)
注射部位硬結	0	0	0	1(12.5)
脊柱後弯症	0	1(16.7)	0	0
頸部痛	1(16.7)	0	0	0
失神寸前の状態	0	1(16.7)	0	0
そう痒症	1(16.7)	0	0	0
そう痒性皮疹	0	0	0	1(12.5)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	1(10.0)	0
嘔吐	0	0	0	1(12.5)

[例数(%)]

MedDRA/J version 22.0



○ 免疫原性

・ 111-202試験

抗薬物抗体(ADA)は14/35例(40.0%)の血清中に検出された。最も早く確認されたのは、コホート4でDay 85、コホート1~3でDay 183であった。ADAの発現が確認された患者のうち、7/14例(50.0%)では、血清中の総抗ボソリチド抗体の抗体価は一過性で、試験終了時まで定量限界を下回った。また、総抗ボソリチド抗体陽性患者14例のうち2例で中和抗体の抗体価が検出されたがいずれも一過性であった。

・ 111-205試験

総抗ボソリチド抗体は19/30例(63.3%)の血清中に検出された。総抗ボソリチド抗体陽性患者19例のうち16例は、111-205試験で総抗ボソリチド抗体陽性となり、残りの3例は111-202試験期間中に一時的に抗体陽性となったが、111-205試験まで持続しなかった。

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(抜粋)

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]

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]

※ 7. 用法及び用量に関連する注意の詳細に関しては、製品情報又は10ページをご参照ください。

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)及び継続試験(111-208試験)¹⁵⁻¹⁷⁾

15)【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、CTD2.7.6.7)

16)【社内資料】111-206試験総括報告書

17)Savarirayan R et al. Lancet Child Adolesc Health. 2024; 8: 40-50.[利益相反:本試験はバイオマリンの支援のもと実施された。バイオマリン社員が著者に含まれている。バイオマリンよりコンサルティング料、助成金等を受領している者が著者に含まれている。]

111-208試験は実施中。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。

試験概要

主要目的	111-206試験 <ul style="list-style-type: none">・月齢0～60ヵ月未満のACH小児患者での本剤の安全性及び忍容性を評価する。・身長/体長Zスコアのベースラインからの変化量に対する本剤の効果を評価する。 111-208試験 <ul style="list-style-type: none">・本剤の長期安全性及び忍容性を評価する。・本剤を投与したACH小児患者での身長/体長Zスコアの変化を評価する。
試験デザイン	111-206試験 第II相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照 111-208試験 第II相、多施設共同、非盲検、長期継続投与
対象	111-206試験 60ヵ月(5歳)未満のACH小児患者75例(日本人8例含む) 111-208試験 111-206試験を完了したACH小児患者
主な選択基準	111-206試験 <ul style="list-style-type: none">・遺伝子検査でACHの確定診断を受けた患者・試験登録時に60ヵ月未満の患者(コホート3は生後3ヵ月以内の患者)など 111-208試験 <ul style="list-style-type: none">・111-206試験を完了した患者など

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(抜粋)

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]

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]

※ 7. 用法及び用量に関連する注意の詳細に関しては、製品情報又は10ページをご参照ください。

試験方法

111-206試験

スクリーニング時の年齢に基づいて患者を3つのコホートに登録し、以下の用量で本剤を1日1回52週間皮下投与した。

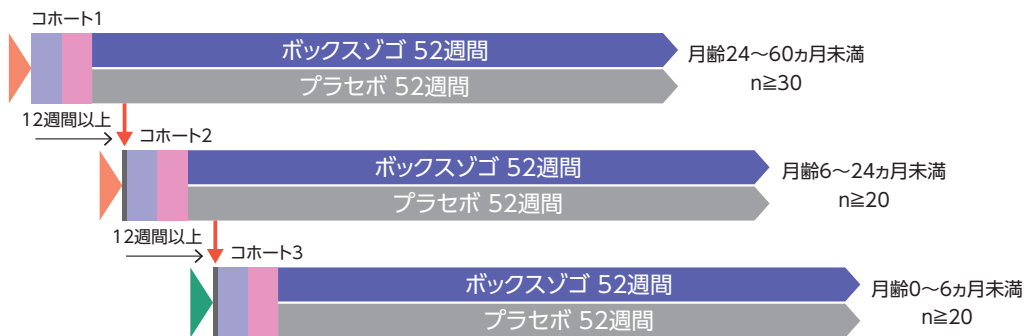
- ・コホート1 (月齢24~60ヵ月未満): 15 µg/kg
- ・コホート2 (月齢6~24ヵ月未満): 30 µg/kg
- ・コホート3 (月齢6ヵ月未満): 30 µg/kg

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。

成長ホルモン製剤は併用しないこととされた。

試験は最年長のコホートから開始した。いずれのコホートでも、最初にセンチネル患者3例以上に非盲検で本剤を投与し、その後、残りの患者をプラセボ群又は本剤群に1:1の比で層別無作為化を行った。日本人について別途計画された無作為化計画に従って各コホートに無作為に割り付けた。コホート1及び2では、患者を月齢で層別化した。

- ・コホート1: 24~36ヵ月未満、36~60ヵ月未満で層別化
- ・コホート2: 6~15ヵ月未満、15~24ヵ月未満で層別化



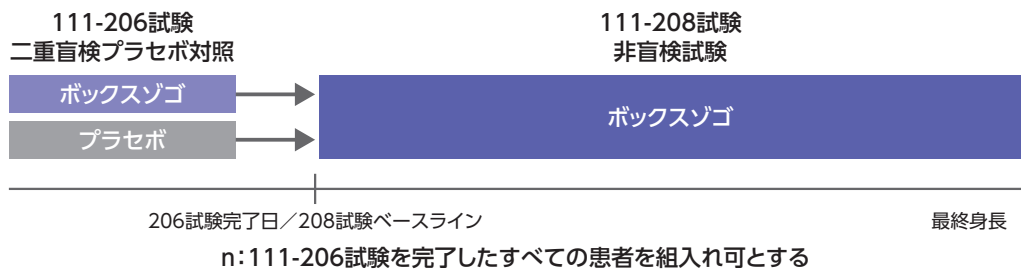
- ▶ コホート1と2の患者は、自然歴研究に最低6ヵ月間登録
 - ▶ コホート3の患者は、自然歴研究又は111-206試験(観察期間のみ)に最低3ヵ月間登録
 - 3例のセンチネル患者を安全性・PKを確認する導入フェーズに登録し、各コホートの開始前に用量調整を行う
 - 全コホートで3例のセンチネル患者に本剤を8日間投与した。中止基準に一致しない場合、残りの患者を登録し、本剤群とプラセボ群に1:1の比で無作為化(1日1回を52週間投与)
 - ↓ センチネル患者が12週に達した後、安全性・PKデータのDMCレビュー
 - DMCは次のコホートの登録前にセンチネル患者3例の安全性・PKデータをレビュー。DMCの承認後、次のコホートの3例のセンチネル患者を登録。
- DMC: データモニタリング委員会

111-208試験

111-206試験で決定した年齢別用量の本剤を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。

成長ホルモン製剤は併用しないこととされた。



評価項目

111-206試験

成長測定項目

- ・身体測定: 立位身長/体長、座高/頭頂部から臀部までの長さ、頭囲、上腕及び下腕の長さ、上脚の長さ、腕を広げた長さ及び下半身長(立位身長-座高)
- ・身体比率: 上体と下体の身体比率、上腕長対下腕長比率、上腿長対膝から踵までの長さの比率、上腿長対脛骨長比率及び腕を広げた長さ対立位身長比率

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

<p>評価項目</p>	<p>副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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 ・52週時の身長/体長のベースラインからの変化量 ・52週時の年間成長速度のベースラインからの変化量 <p>安全性評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・有害事象、重篤な有害事象、バイタルサイン、身体的検査、12誘導心電図、心エコー検査、股関節の臨床評価、放射線画像診断(X線及びMRI)及び臨床検査(血液学的検査、生化学検査及び尿検査) ・画像評価:全身及び脊椎の二重エネルギーX線吸収測定法、両下肢の前後像のX線検査、並びに腰椎X線検査。3歳までの患者にはMRI検査(大後頭孔、脳室及び脳実質の大きさなどの頭蓋骨及び脳の形態に対する影響を評価) <p>免疫原性評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・総抗ボソリチド抗体、中和抗体、総抗ボソリチド抗体の内因性CNP、BNP及びANPとの交差反応性 <p>薬物動態評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・111-206試験及び111-208試験のセンチネル患者(ノンコンパートメント解析を用いて推定):$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t}、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、CL/F及びVz/F <p>骨代謝及び薬力学バイオマーカー</p> <ul style="list-style-type: none"> ・CXM、BSAP、CTX-II及びcGMP
<p>解析計画</p>	<p>111-206試験</p> <p>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>



患者背景(111-206試験)

		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)		
		センチネル (n=4)	無作為化		センチネル (n=4)	無作為化		センチネル (n=3)	無作為化	
			プラセボ群 (n=16)	本剤群 (n=15)		プラセボ群 (n=8)	本剤群 (n=8)		プラセボ群 (n=8)	本剤群 (n=9)
年齢 (Day 1) (月)、 平均値±SD		48.45 ±13.28	44.33 ±11.54	39.62 ±10.11	15.79 ±4.02	16.87 ±6.21	17.00 ±5.79	4.96± 0.62	5.76± 0.59	5.56± 0.44
性別、 n (%)	男性	3(75.0)	7(43.8)	7(46.7)	4(100.0)	5(62.5)	5(62.5)	1(33.3)	1(12.5)	5(55.6)
	女性	1(25.0)	9(56.3)	8(53.3)	0	3(37.5)	3(37.5)	2(66.7)	7(87.5)	4(44.4)
人種、 n (%)	白人	4(100.0)	13(81.3)	8(53.3)	3(75.0)	6(75.0)	6(75.0)	1(33.3)	6(75.0)	7(77.8)
	アジア人	0	3(18.8)	6(40.0)	0	1(12.5)	2(25.0)	1(33.3)	2(25.0)	2(22.2)
	日本人	0	3(18.8)	2(13.3)	0	1(12.5)	1(12.5)	0	0	1(11.1)
	混血	0	0	1(6.7)	1(25.0)	0	0	1(33.3)	0	0
	ハワイ先住民/その他 太平洋諸島系住民	0	0	0	0	1(12.5)	0	0	0	0
調整した立位身長 (cm)、 平均値±SD		83.12 ±5.11	79.38 ±6.79	79.77 ±4.87	67.43 ±2.21	66.45 ±6.68	69.16 ±5.60	55.04± 0.51	58.15± 2.83	57.65± 1.91
体重 (kg)、 平均値±SD		14.30 ±0.50	13.74 ±3.69	13.42± 2.78	9.37 ±0.44	8.38 ±1.95	9.00 ±1.31	5.54± 0.41	6.36± 0.72	5.91± 0.65
BMI (kg/m ²)、 平均値±SD		20.85 ±2.49	21.46 ±2.34	20.87± 2.48	20.61 ±0.54	18.82 ±1.64	18.80 ±1.58	18.27± 1.05	18.80± 1.68	17.78± 1.74
身長Zスコア、 平均値±SD		-4.51 ±0.33	-5.13 ±1.15	-4.27± 0.81	-4.25 ±0.49	-4.21 ±1.24	-3.39 ±0.84	-3.54± 0.87	-2.65± 0.79	-3.34± 1.02
年間成長速度 (cm/年)、 平均値±SD		6.28 ±1.63	4.20 ±1.78	4.74± 1.68	11.96 ±5.18	10.55 ±4.78	11.51 ±4.66	24.78± 5.39	19.45± 7.55	21.19± 2.80
上体と下体の身体比率、 平均値±SD		2.25 ±0.36	2.25 ±0.19	2.35± 0.17	2.56 ±0.25	2.68 ±0.33	2.65 ±0.30	3.12± 0.37	2.87± 0.21	2.99± 0.47

○有効性

① 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)

本剤投与による身長/体長Zスコアのベースラインからの平均変化量は、下記のとおりであった。

	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)	
	プラセボ群 (n=32)	本剤群 (n=32)	プラセボ群 (n=16)	本剤群 (n=15)	プラセボ群 (n=8)	本剤群 (n=8)	プラセボ群 (n=8)	本剤群 (n=9)
ベースライン	-4.28± 1.48	-3.79± 0.97	-5.13± 1.15	-4.27± 0.81	-4.21± 1.24	-3.39± 0.84	-2.65± 0.79	-3.34± 1.02
52週時	-4.52± 1.19	-3.92± 0.78 ^b	-5.06± 1.01	-4.14± 0.72	-4.36± 1.33	-3.40± 0.80	-3.59± 0.76	-4.04± 0.73 ^c
変化量 ^a	-0.31 (-0.48~-0.13)	-0.06 (-0.26~0.15)	-0.06 (-0.28~0.16)	0.27 (0.04~0.50)	-0.19 (-0.58~0.20)	0.02 (-0.38~0.41)	-0.91 (-1.36~-0.45)	-0.68 (-1.21~-0.15)
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、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

② 52週時の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)

本剤投与による年間成長速度のベースラインからの平均変化量は、下記のとおりであった。

	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)	
	プラセボ群 (n=32)	本剤群 (n=32)	プラセボ群 (n=16)	本剤群 (n=15)	プラセボ群 (n=8)	本剤群 (n=8)	プラセボ群 (n=8)	本剤群 (n=9)
ベースライン	9.60± 7.74	11.06± 7.57	4.20± 1.78	4.74± 1.68	10.55± 4.78	11.51± 4.66	19.45± 7.55	21.19± 2.80
52週時	7.35± 2.44	8.08± 2.50 ^b	5.45± 0.87	6.35± 1.70	8.05± 1.85	8.66± 2.12	10.43± 1.30	10.74± 1.22 ^c
変化量 ^a	-2.95 (-3.45~-2.45)	-2.17 (-2.76~-1.58)	0.89 (0.23~1.55)	1.99 (1.31~2.67)	-3.00 (-3.86~-2.13)	-2.36 (-3.22~-1.50)	-10.14 (-11.48~-8.79)	-9.34 (-10.78~-7.91)
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)	

(cm/年)

平均値±SD、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



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(副次評価項目)

本剤投与によ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、下記のとおりであった。

	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)	
	プラセボ群 (n=32)	本剤群 (n=32)	プラセボ群 (n=16)	本剤群 (n=15)	プラセボ群 (n=8)	本剤群 (n=8)	プラセボ群 (n=8)	本剤群 (n=9)
ベースライン	2.52± 0.06	2.60± 0.07	2.25± 0.19	2.35± 0.17	2.68± 0.33	2.65± 0.30	2.87± 0.07	2.99± 0.16
52週時の 変化量 ^a	-0.13 (-0.21~-0.06)	-0.20 (-0.28~-0.13)	-0.08 (-0.18~0.01)	-0.14 (-0.24~-0.04)	-0.08 (-0.22~0.07)	-0.28 (-0.43~-0.14)	-0.27 (-0.47~-0.07)	-0.24 (-0.43~-0.05)
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、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

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(59.4%)、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、プラセボ群に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)、本剤群に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)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)認められた。

治験薬と関連のある有害事象

コホート1 (月齢24~60ヵ月未満)	本剤群		無作為化	
	全例 (n=19)	センチネル (n=4)	プラセボ群 (n=16)	本剤群 (n=15)
治験薬と関連のある有害事象発現例(%)	16(84.2)	4(100.0)	7(43.8)	12(80.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	16(84.2)	4(100.0)	7(43.8)	12(80.0)
注射部位反応	16(84.2)	4(100.0)	6(37.5)	12(80.0)
注射部位紅斑	14(73.7)	4(100.0)	4(25.0)	10(66.7)
注射部位腫脹	7(36.8)	1(25.0)	1(6.3)	6(40.0)
注射部位蕁麻疹	3(15.8)	1(25.0)	1(6.3)	2(13.3)
注射部位内出血	3(15.8)	0	4(25.0)	3(20.0)
注射部位硬結	4(21.1)	0	0	4(26.7)
注射部位出血	3(15.8)	1(25.0)	1(6.3)	2(13.3)
注射部位腫瘍	1(5.3)	0	1(6.3)	1(6.7)
胃腸障害	1(5.3)	0	0	1(6.7)
下痢	1(5.3)	0	0	1(6.7)
臨床検査	1(5.3)	0	0	1(6.7)
血圧低下	1(5.3)	0	0	1(6.7)

コホート2 (月齢6~24ヵ月未満)	本剤群		無作為化	
	全例 (n=12)	センチネル (n=4)	プラセボ群 (n=8)	本剤群 (n=8)
治験薬と関連のある有害事象発現例(%)	10(83.3)	2(50.0)	3(37.5)	8(100.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	10(83.3)	2(50.0)	3(37.5)	8(100.0)
注射部位反応	8(66.7)	2(50.0)	2(25.0)	6(75.0)
注射部位紅斑	9(75.0)	2(50.0)	3(37.5)	7(87.5)
注射部位腫脹	1(8.3)	0	0	1(12.5)
注射部位蕁麻疹	1(8.3)	0	0	1(12.5)
注射部位内出血	2(16.7)	1(25.0)	0	1(12.5)
注射部位出血	0	0	1(12.5)	0
注射部位腫瘍	2(16.7)	0	0	2(25.0)
臨床検査	0	0	1(12.5)	0
血圧低下	0	0	1(12.5)	0



コホート3 (月齢6ヵ月未満)	本剤群		無作為化	
	全例 (n=12)	センチネル (n=3)	プラセボ群 (n=8)	本剤群 (n=9)
治験薬と関連のある有害事象発現例(%)	11(91.7)	2(66.7)	7(87.5)	9(100.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	11(91.7)	2(66.7)	6(75.0)	9(100.0)
注射部位反応	10(83.3)	2(66.7)	5(62.5)	8(88.9)
注射部位紅斑	10(83.3)	2(66.7)	6(75.0)	8(88.9)
注射部位腫脹	0	0	1(12.5)	0
注射部位蕁麻疹	2(16.7)	1(33.3)	0	1(11.1)
注射部位内出血	0	0	1(12.5)	0
注射部位硬結	1(8.3)	0	0	1(11.1)
注射部位出血	1(8.3)	0	0	1(11.1)
注射部位腫瘤	1(8.3)	1(33.3)	1(12.5)	0
注射部位発疹	1(8.3)	0	0	1(11.1)
血管障害	1(8.3)	0	0	1(11.1)
低血圧	1(8.3)	0	0	1(11.1)
感染症および寄生虫症	0	0	1(12.5)	0
COVID-19	0	0	1(12.5)	0

[例数(%)]
MedDRA/J version 24.1

・111-208試験

有害事象は、コホート1のセンチネル患者4/4例(100.0%)、無作為化患者29/31例(93.5%)、コホート2のセンチネル患者4/4例(100.0%)、無作為化患者14/15例(93.3%)、コホート3のセンチネル患者3/3例(100.0%)、無作為化患者6/6例(100.0%)にみられた。主なものは、コホート1のセンチネル患者で耳感染、嘔吐、転倒、発疹、副鼻腔炎及び中耳炎各2例(50.0%)、無作為化患者で発熱及び上気道感染各7例(22.6%)、嘔吐6例(19.4%)、コホート2のセンチネル患者でウイルス感染及び転倒各2例(50.0%)、無作為化患者で発熱7例(46.7%)、上気道感染及びウイルス感染各5例(33.3%)、発疹4例(26.7%)、コホート3のセンチネル患者でウイルス感染2例(66.7%)、無作為化患者でウイルス感染3例(50.0%)、鼻漏2例(33.3%)であった。

治験薬と関連のある有害事象は、コホート1の無作為化患者5/31例(16.1%)、コホート2の無作為化患者2/15例(13.3%)にみられた。

重篤な有害事象は、コホート1の無作為化患者に3例(頸髄圧迫1例、頭蓋内圧上昇及び睡眠時無呼吸症候群各2例)、コホート2の無作為化患者に2例(RSウイルス感染症及びアデノイド肥大各1例)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、死亡例は認められなかった。

(2021年9月7日データカットオフ)

○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。

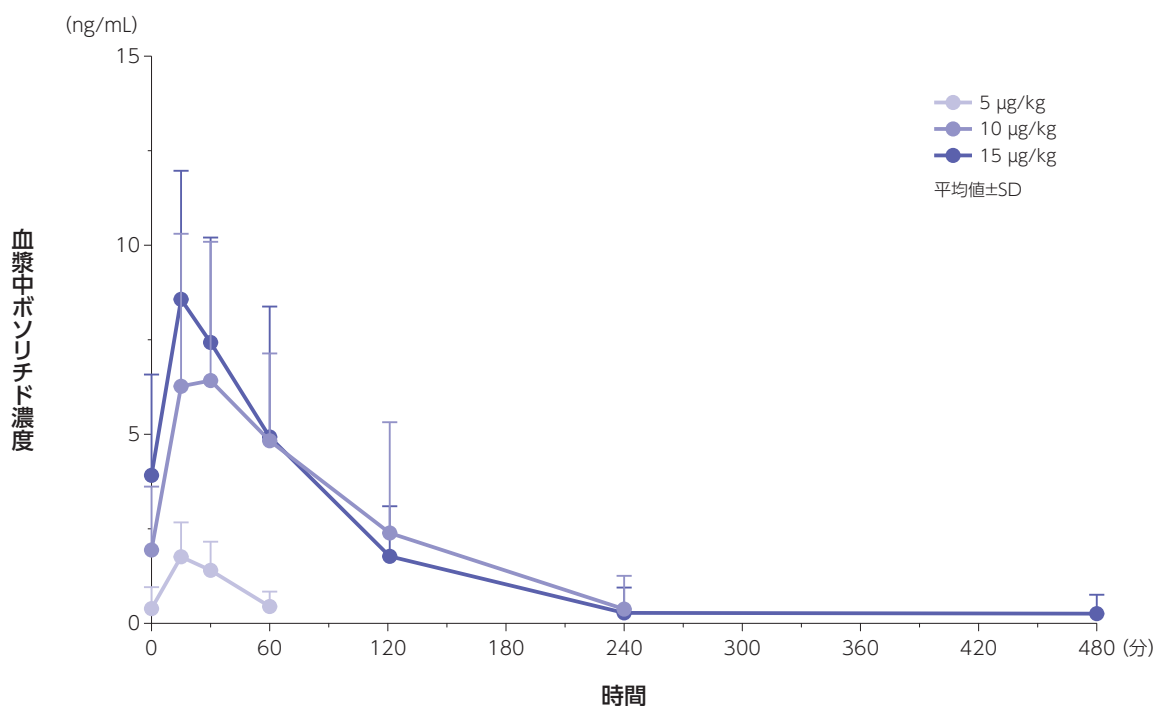
薬物動態

血漿中濃度

○ 単回投与(健康成人)(外国人データ)¹⁸⁾

外国人健康成人男性14例を対象に本剤5、10又は15 µg/kgを単回皮下投与したとき、本剤は速やかに吸収され、 t_{max} の中央値は15~30分の範囲であった。 C_{max} 到達後、血漿から速やかに消失した。

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)		
	5	10	15
例数	5	5	4
C_{max} (ng/mL)	2.30±1.07	6.75±4.08	8.83±2.88
AUC_{0-t} (ng·min/mL)	90.0±15.3 ^a	607±562	687±424
t_{max} (min)	15[15, 30]	30[15, 30]	20[15, 30]
$t_{1/2}$ (min)	—	31.6, 76.0 ^b	69.5±61.2 ^c
CL/F (mL/min/kg)	—	5.76, 15.1 ^b	20.3±11.3 ^c
VzF (mL/kg)	—	632, 688 ^b	1500±530 ^c

(平均値±SD)

t_{max} は中央値[範囲]、2例以下の場合には個々の値

—:未算出

a:4例

b:2例

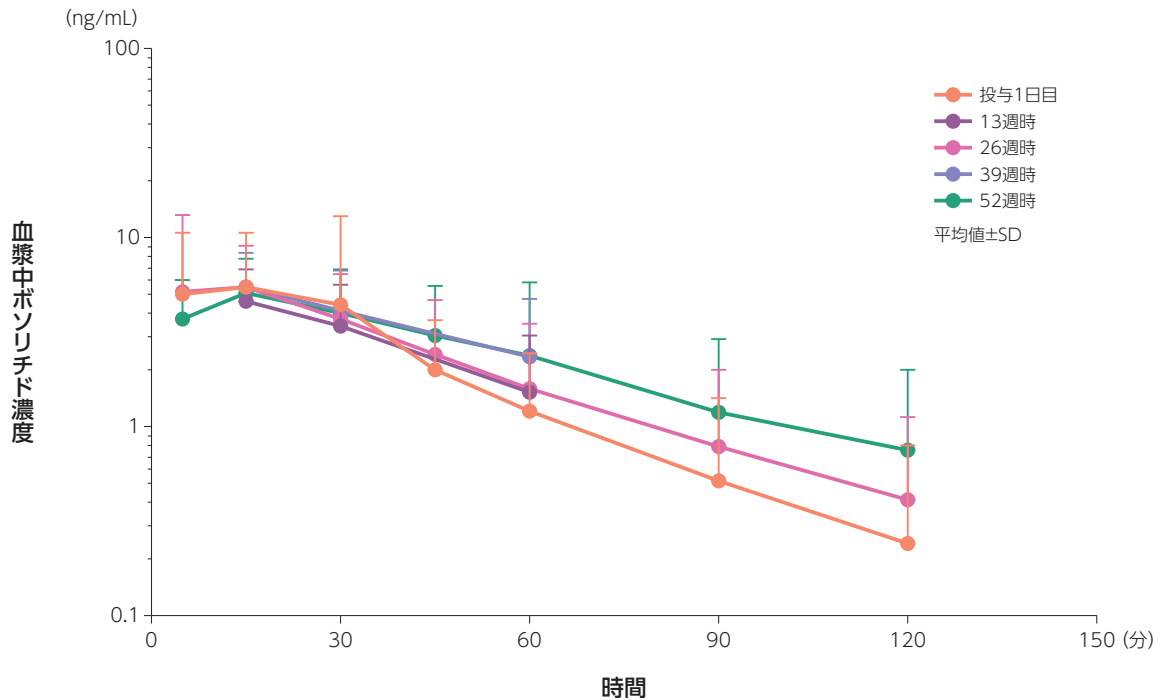
c:3例



○ 反復投与(5歳以上18歳未満のACH患者)(日本人及び外国人データ)¹⁸⁾

5歳以上18歳未満のACH患者58例を対象とした第Ⅲ相試験において、本剤15 µg/kgを1日1回52週間皮下投与したときの C_{max} 、 AUC_{0-t} は52週の投与期間をとおして一貫しており、明らかな蓄積性又は時間依存性は認められないことが示された。日本人における本剤の薬物動態パラメータは、全体の薬物動態母集団に類似していた。

5歳以上18歳未満のACH患者に本剤15 µg/kgを1日1回52週間皮下投与したときの血漿中濃度推移



5歳以上18歳未満のACH患者に本剤15 µg/kgを1日1回52週間皮下投与したときの薬物動態パラメータ

	時点	
	1日目	52週時
例数	58	56
C_{max} (ng/mL)	7.18±9.65	5.80±3.68
AUC_{0-t} (ng·min/mL)	242±232	290±235
t_{max} (min)	15.0 [5, 35]	15.0 [5, 60]
$t_{1/2}$ (min)	21.0±4.67 ^a	27.9±9.91 ^b
CL/F (mL/min/kg)	104±98.8 ^a	79.4±53.0 ^b
VzF (mL/kg)	2880±2450 ^a	2910±1660 ^b

(平均値±SD)

t_{max} は中央値[範囲]

a:55例

b:48例

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(抜粋)

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]

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]

※ 7. 用法及び用量に関連する注意の詳細に関しては、製品情報又は10ページをご参照ください。

○ 反復投与(5歳未満のACH患者)(外国人データ)¹⁹⁾

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本剤の薬物動態パラメータは下記のとおりであった。

5歳未満のACH患者に本剤15又は30 µg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]

○ 母集団薬物動態解析(ACH患者、日本人及び外国人データ)²⁰⁾

第Ⅱ相及び第Ⅲ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。



分布 (ACH患者、日本人及び外国人データ)²¹⁾

5歳以上18歳未満のACH患者を対象とした第Ⅲ相試験において、本剤を15 µg/kg皮下投与したときの見かけの分布容積 (V_z/F) の平均値は2880~3020 mL/kgの範囲であり、日本人と全体集団で同程度であった。本試験のV_z/Fの平均値は、60ヵ月齢未満のACH患者を対象とした第Ⅱ相試験において、コホート1の2~5歳未満のACH患者に本剤を15 µg/kg皮下投与したときのV_z/Fの平均値 (範囲: 2650~3800 mL/kg) と同程度であった。

代謝²²⁾

本剤は、中性エンドペプチダーゼによる分解に対して抵抗性があることが示された (*in vitro* 試験)。

排泄 (ACH患者、日本人及び外国人データ)²³⁾

本剤は分子量4.1kDaの小さいペプチドである。本剤の排泄経路の一つとして腎排泄が推測される。5~18歳未満のACH患者を対象とした第Ⅲ相試験において、本剤を15 µg/kg皮下投与したときのt_{1/2}及びCL/Fの平均値は、それぞれ21.0~27.9分及び79.4~104 mL/min/kgの範囲であった。日本人でのt_{1/2}は全体集団と同程度であった。2~5歳未満のACH患者を対象とした第Ⅱ相試験において、本剤を15 µg/kg皮下投与したときのt_{1/2}及びCL/Fの平均値は、それぞれ15.2~29.3分及び82.1~150 mL/min/kgの範囲であった。

薬物相互作用 (*in vitro*)²⁴⁾

臨床薬物の相互作用試験は実施していない。チトクローム P450 (CYP) 阻害及び誘導試験 (*in vitro*) において、ボンリチドは臨床的に意義のある濃度でCYP 1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、又は3A4/5を阻害せず、またCYP 1A2、2B6、又は3A4/5を誘導することもなかった。輸送試験 (*in vitro*) において、ボンリチド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。

薬効薬理

作用機序^{25,26)}

25) Lorget F et al. Am J Hum Genet. 2012; 91: 1108-1114.

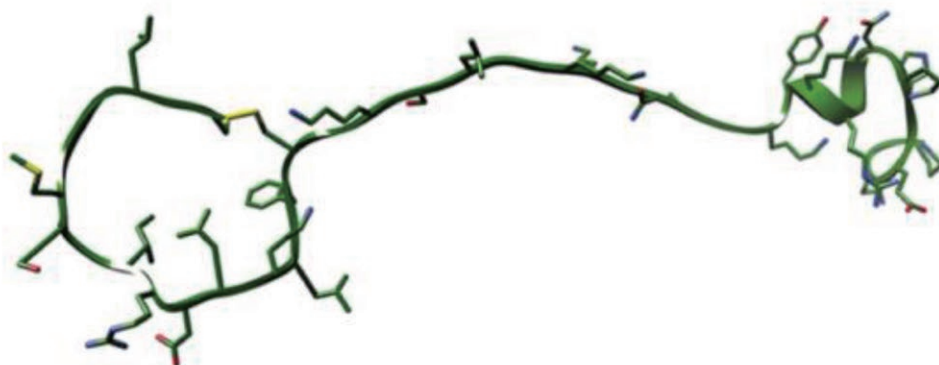
[利益相反:本研究はバイオマリンの支援のもと実施された。バイオマリン社員が著者に含まれている。]

本剤は遺伝子組換えヒトC型ナトリウム利尿ペプチド(CNP)類縁体である。天然に存在し組織に発現されるCNP(CNP53)のC末端側37残基の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ペプチドである。

・アミノ酸配列

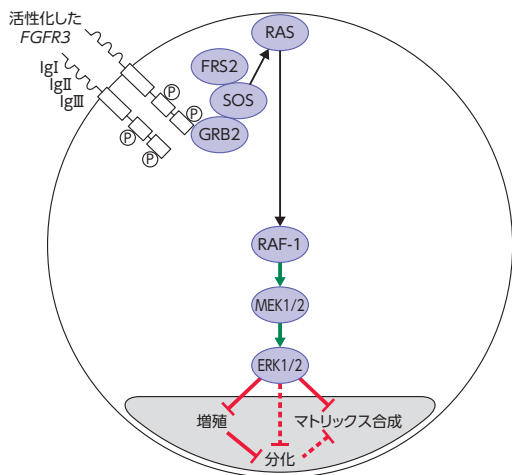
PGQEHPNARK YKGANKKGLS KGCFGLKLDL IGSM SGLGC

・構造

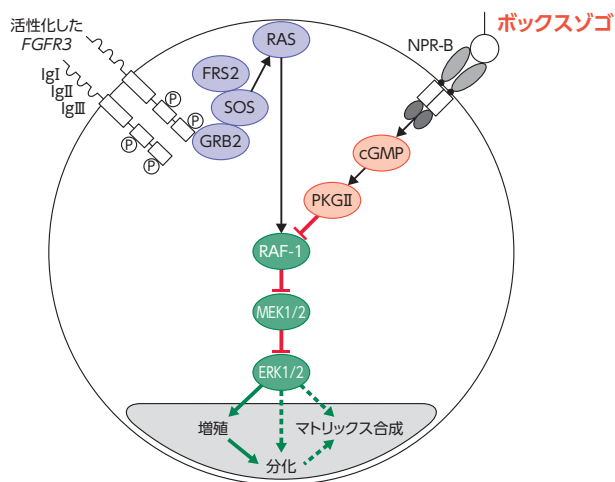


軟骨無形成症は、軟骨細胞増殖と軟骨細胞分化の負の調節因子である線維芽細胞増殖因子受容体 3 (*Fgfr3*) 遺伝子における機能獲得型変異によって引き起こされる。*Fgfr3*の突然変異は、成長板における軟骨内骨化の障害を引き起こす。本剤はナトリウム利尿ペプチド受容体B (NPR-B) に結合し、線維肉腫セリン/スレオニンタンパク質キナーゼ (RAF-1) のレベルでマイトジェン活性化タンパク質キナーゼ (MAPK) 経路に作用し、細胞外シグナル調節キナーゼ1及び2 (ERK1/2) を阻害することにより、*Fgfr3*の下流のシグナル伝達に対して拮抗する。その結果、CNPと同様に、軟骨細胞増殖及び軟骨細胞分化を促進して軟骨内骨成長の正の調節因子として作用する。

ACH患者の軟骨細胞では、FGFR3が活性化し変異している。これにより、軟骨細胞の増殖(赤矢印)及び分化が抑制され、軟骨基質合成が阻害されている。



本剤投与により、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誘導する(緑矢印)。



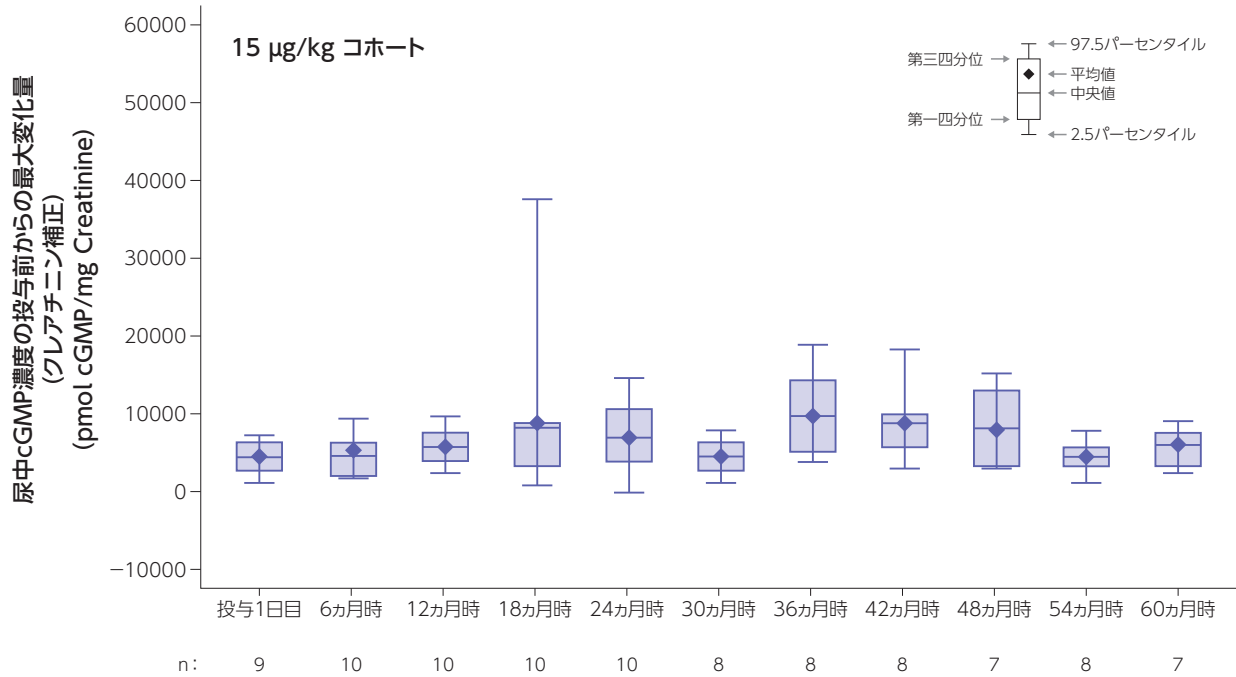


臨床薬理試験

尿中cGMP濃度²⁷⁾

cGMPは、細胞表面受容体である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。

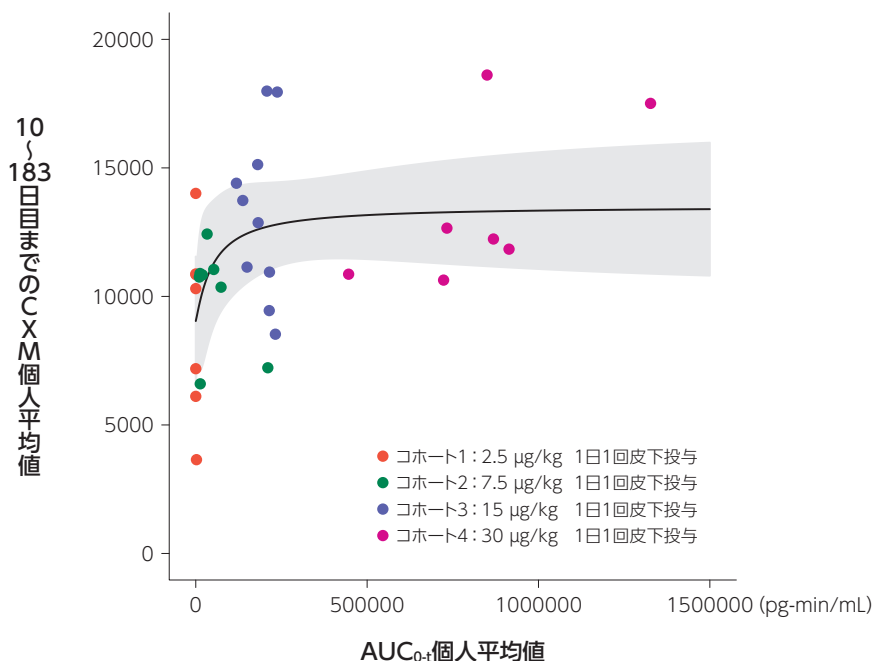
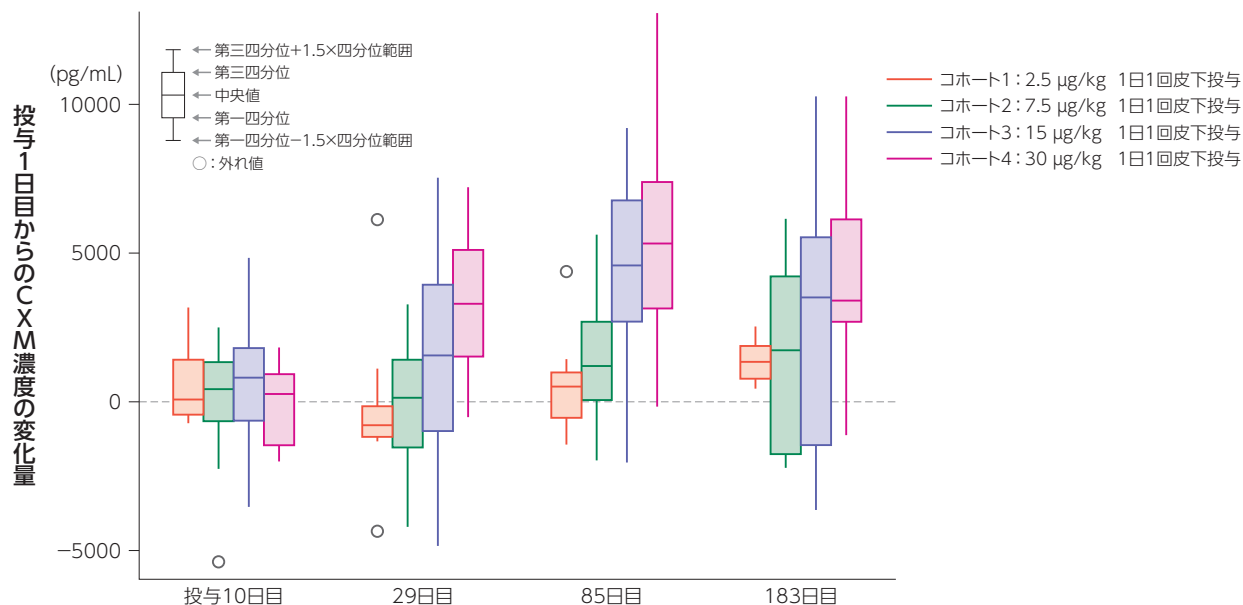
ACH患者に本剤を投与した後に、尿中cGMP濃度が上昇した。一般的に尿中cGMP濃度は、投与後4時間以内に最高値まで上昇する。111-205試験では、本剤15 µg/kg投与による尿中cGMP濃度の上昇は60カ月間を通して維持された。



血清CXM濃度¹³⁾

CXMIは、軟骨内骨化プロセスの一部として血液循環中に放出されるX型コラーゲンの分解断片であり、成長板活性の探索的バイオマーカーである。

111-202試験では、血清CXM濃度の中央値は、本剤15 µg/kg投与29日目までにベースラインを超えた(上図)。また、本剤15 µg/kgで得られた曝露量(AUC)で、CXM濃度が曝露-反応曲線のプラトーに達した(下図)。



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(抜粋)

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]

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]

※ 7. 用法及び用量に関連する注意の詳細に関しては、製品情報又は10ページをご参照ください。



非臨床試験

○ NPR-Bに対する親和性 (*in vitro*)²⁸⁾

NPR-A、NPR-B、NPR-Cを過剰発現するHEK293T細胞に種々の濃度(0.000001~100 μmol/L)のCNP22、ボンリチド、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EC₅₀(50%効果濃度)を算出した。ボンリチドはCNP22と同様にNPR-B、NPR-Cに対しては高い親和性を示し、NPR-Aに対しては低い親和性を示した。

Peptide	EC ₅₀ NPR-B (nmol/L)	EC ₅₀ NPR-A (nmol/L)	EC ₅₀ NPR-C (nmol/L)	EC ₅₀ NPR-C / EC ₅₀ Primary Receptor ^a	n
CNP22	13.4±11.2	>10 μmol/L	57.5±35.8	7.2±8.1	4
ボンリチド	3.5-10	>10 μmol/L	20.6-113.5	5.9-11.4	2
ANP	>10 μmol/L	0.04-0.14	5-8.7	62.1-125	2

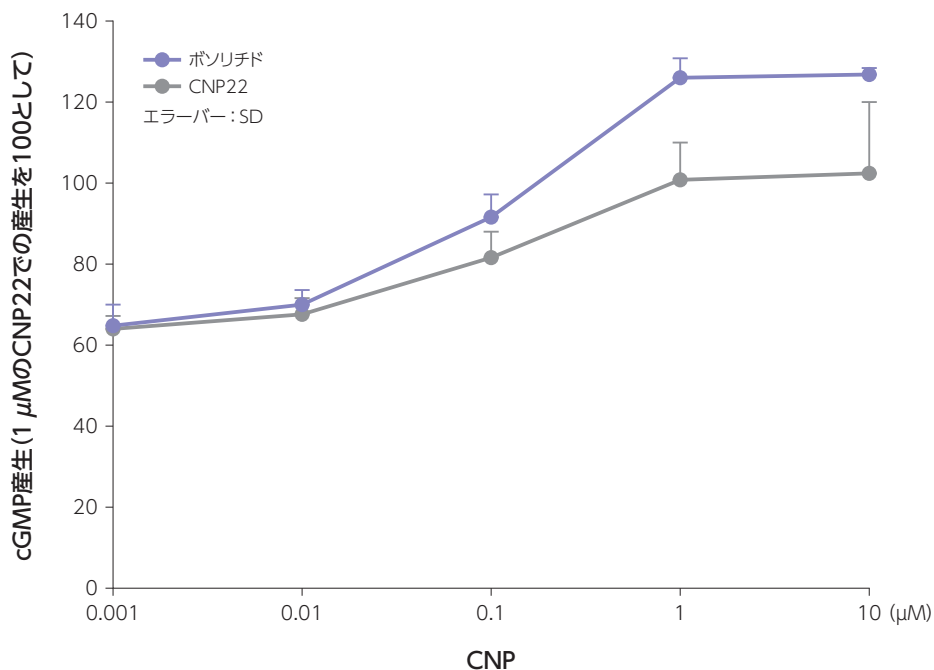
EC₅₀: 50%効果濃度。値は平均値±SD又は範囲。

a: CNP22及びボンリチド; EC₅₀ NPR-C / EC₅₀ NPR-B、ANP; EC₅₀ NPR-C / EC₅₀ NPR-A

- ・CNP22: 内在性CNPの一つ。血液中に存在し(血管内皮細胞で産生)、骨細胞と骨芽細胞の両方の増殖と分化を標的とした軟骨内骨形成の促進などに関与している。
- ・ANP: 心房性ナトリウム利尿ペプチド。心房、心室、腎臓などに存在し、心筋-心肥大及び心筋線維化の抑制、糸球体濾過速度の増加などに関与している。
- ・NPR-A: ANPとBNP(B型ナトリウム利尿ペプチド)活性のトランスデューサー
- ・NPR-B: CNP活性のトランスデューサー
- ・NPR-C: クリアランス受容体

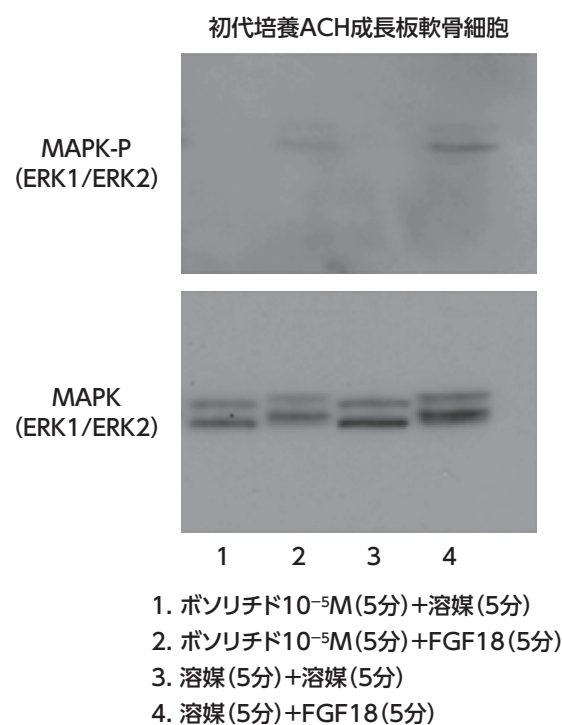
○ 初代培養ヒト軟骨細胞でのcGMP産生 (*in vitro*)²⁹⁾

健康人ドナーから採取されたヒト正常関節軟骨細胞をボンリチド及びCNP22(0.001~10 μmol/Lの濃度範囲)とインキュベートし、細胞溶解液中のcGMP量を測定した。ボンリチド及びCNP22と反応後、軟骨細胞でcGMP産生の濃度依存性の増加が認められ、ヒト関節軟骨細胞のNPR-Bを活性化することが確認された。



○ 初代培養軟骨無形成症成長板軟骨細胞のFGFを介したMAPKリン酸化亢進の部分的抑制 (*in vitro*)³⁰⁾

ACHヒト胎児から採取した初代培養ACH成長板軟骨細胞にボンリチド 10^{-5} mol/Lもしくは溶媒を添加し5分間インキュベートし、その後FGF18(100 ng/mL)と5分間インキュベートしたところ、ボンリチドの前処理により、FGFを介したMAPK(ERK1/ERK2)リン酸化の亢進が部分的に抑制された。



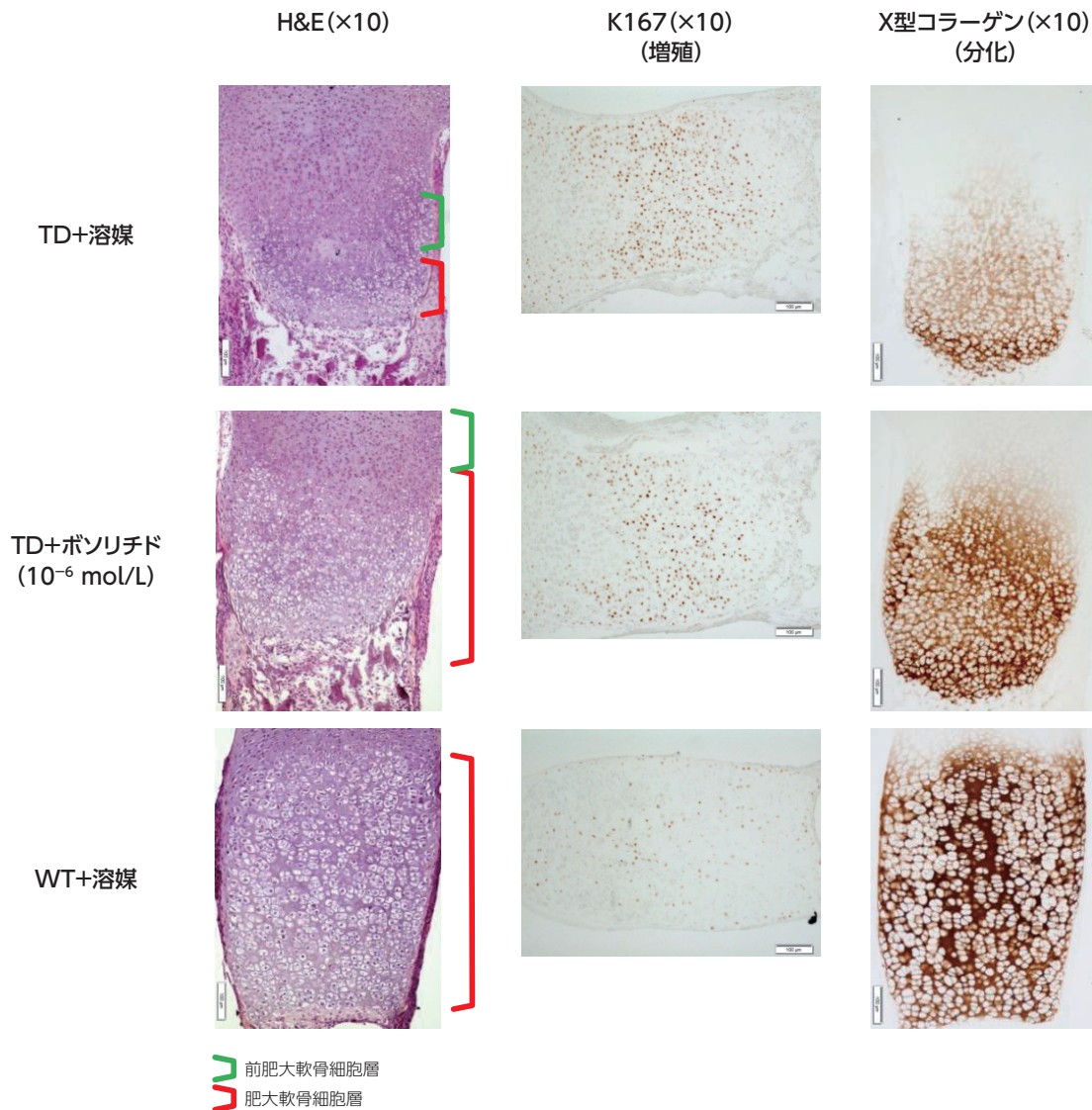


○ *Fgfr3*^{Y367C} タナトフォリック骨異形成症モデルマウス骨外植片を用いた軟骨内骨成長の評価 (*ex vivo*)³¹⁾

培養1日目に野性型 (WT) マウス胚及びタナトフォリック骨異形成症 (TD) (*Fgfr3*^{Y367C/+}変異) マウス胚から大腿骨を分離し、ボンリチド(左大腿骨: $10^{-10} \sim 10^{-6}$ mol/L) 及び溶媒(右大腿骨: 3.5 mmol/L HCL) と6日間培養した。

培養7日目にヘマトキシリン及びエオシン (H&E) 染色で遠位大腿骨の組織学的構造を評価したところ、TDマウスで成長板のサイズの縮小、前肥大帯の欠如、柱状配列の欠如、前肥大軟骨細胞様肥大細胞の異常な形状及びサイズの縮小が認められたが、ボンリチドの添加培養により、濃度依存で肥大帯の幅の増加がもたらされた。肥大軟骨細胞は、WTマウスの成長板で観察されたのと同様に球形で大型化した。

また、K167 (細胞増殖のマーカー) の免疫染色を行ったところ、TDマウスで成長板大腿骨の細胞分裂の亢進がみられたのに対し、ボンリチドを添加培養した大腿骨では減少し、細胞周期の欠陥の部分的な回復が示唆された。X型コラーゲン (軟骨細胞分化のマーカー) の免疫染色では、TDマウスの大腿骨でX型コラーゲンの発現が減少しており不完全な軟骨細胞分化が裏付けられたが、ボンリチドを添加培養した大腿骨では顕著な増加が認められた。



○ *Fgfr3*^{Y367C} タナトフォリック骨異形成症モデルマウスの反復皮下投与による軟骨内骨成長³²⁾

7日齢のTD (*Fgfr3*^{Y367C/+}変異) マウスに溶媒又はボンリチド240、800 µg/kgを、1日1回10日間皮下投与した。正常な成長の比較対照として、野生型同腹仔 (WT) に溶媒を投与した。試験終了後、骨を採取し長さを測定したところ、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、大腿骨、脛骨、上腕骨で有意な成長が認められた。一方、第4～6腰椎では有意差は認められなかった。

投与群	大腿骨	脛骨	第4～6腰椎	頭蓋骨の前後径	頭胴長
WT+溶媒	9.84	12.99	5.83	20.25	69.08
TD+溶媒	5.31	5.41	4.16	14.18	45.14
TD+ボンリチド240 µg/kg	5.49	5.61	4.28	14.59	47.17
	3.41%*	3.69%	2.84%	2.88%	4.51%*
TD+ボンリチド800 µg/kg	5.58	5.77	4.29	14.86	47.52
	5.23%*	6.64%*	3.26%	4.77%*	5.29%*

*: p<0.05 [one-way ANOVA (post hoc Tukey's), vs 溶媒投与のTDマウス]

(mm)

○ *Fgfr3*^{ach} (Ach) マウスの反復皮下投与による骨の成長³³⁾

3週齢の雄性Achマウス (ACHのモデルマウス) に溶媒又はボンリチド20、80又は280 µg/kgを、1日1回36日間皮下投与した。正常な成長の比較対照として、野生型同腹仔 (WT) に溶媒を投与した。Achマウスの頭胴長はボンリチド80 µg/kgで伸長し、280 µg/kgで過度に伸長した。尾長は80及び280 µg/kgで正常化したが、第4～6腰椎は過成長した。体重は280 µg/kgでWTと統計学的に有意差は認められなかった。大腿骨及び脛骨の長さは、280 µg/kgで過成長が認められた。

投与群	頭胴長	尾長	体重	頭蓋骨の前後径	大腿骨	脛骨	第4～6腰椎
WT+溶媒	9.40cm	8.43cm	26.93g	24.17mm	14.91mm	18.24mm	9.74mm
Ach+溶媒	-0.58cm	-	-3.14g	-2.87mm	-0.55mm	-	-
	-6.2%	-	-11.7%	-11.9%	-3.7%	-	-
Ach+ボンリチド20 µg/kg	-0.40cm	0.38cm	-2.29g	-2.27mm	-	-	-
	-4.3%	-4.5%	-8.5%	-9.4%	-	-	-
Ach+ボンリチド80 µg/kg	-	-	-2.17g	-2.75mm	-	-	-
	-	-	-8.1%	-11.4%	-	-	-
Ach+ボンリチド280 µg/kg	+0.36cm	-	-	-1.98mm	+0.52mm	+0.86mm	+0.66mm
	+3.8%	-	-	-8.2%	+3.5%	+4.7%	+6.8%

各群8～10匹

Ach各群上段: Ach群の平均値-WT群の平均値

Ach各群下段: (Ach群の平均値-WT群の平均値)/WT群の平均値

-: 有意差なし (p>0.05 [ANOVA with Dunnett's test, vs WT])。WT群と有意差が認められたものについて数値を記載した。



安全性薬理試験及び毒性試験

安全性薬理試験³⁴⁾

試験項目	動物種	投与方法	投与量 (µg/kg)	例数 (各群)	結果
hERGチャンネル	hERGチャンネル遺伝子を導入したHEK293細胞	<i>In vitro</i>	0, 50 (µg/mL) [単回]	3細胞	hERGチャンネルカリウム電流に対する阻害効果はIC ₅₀ 値が50 µg/mL超と推定された。
心血管系	マウス (FVB)	皮下	0, 80, 280, 800, 8000 [単回]	雄3	低用量及び中用量で血圧の軽度低下及び心拍数増加が認められ、高用量ではより顕著であった。
			フェーズI 麻酔下: 0, 1.4, 7, 14, 28, 70 [1, 3, 4, 7日] 覚醒下: 0, 28, 49, 70, 140 [9, 10日]	雄2~3/ 雌2 (各用量)	一過性の軽度から中等度の血圧低下及び心拍数増加が認められ、投与後30分以内に最大となった。 反復投与により、血圧低下の減衰が認められた。 骨端の成長板にごくわずか~軽度の拡大がみられた。 注射部位の皮下に炎症と少量の出血がみられた。
	カニクイザル	皮下	0 [単回]	雄4	投与1日目に自発運動の抑制が認められ、これは血圧低下と関連がある可能性がある。 2日間連続投与すると、血圧低下の減衰が認められた。 2日間以上のウォッシュアウト期間を設けて投与すると、ナイーブ動物に類似した心血管系応答がみられた。
			250 [第1群: 1, 8, 11, 22, 24, 25日 第2群: 1, 11, 14, 16, 17日]		
		皮下	フェーズI 0, 10, 50, 200 [1, 4, 8, 11日]	雄8	フェーズIでは、時間及び用量依存的に、収縮期及び拡張期血圧、平均動脈圧、動脈拍動圧が急速に低下し、投与後19時間以内にコントロールレベルまで完全に回復した。 心拍数の代償性増加に伴い、PR間隔、QT間隔、QTcB間隔の短縮が予測通り認められた。
			フェーズII 200 [1日1回7日間]	雄8	血圧への影響は、2回目の投与で減衰し、その後の投与では応答はごくわずかであった。 フェーズIIでは、血圧低下との関連が予測される胸を地面につけて腹ばいになる姿勢もしくは側臥位が認められた。
中枢神経系	ラット (HSD:SD)	皮下	0, 30, 100, 300 [単回]	主試験: 雄6/雌6 トキシコキネティクス: 雄6/雌6	ボソリチド投与に関連する中枢神経系パラメータの変化は認められなかった。
呼吸器系	ラット (HSD:SD)	皮下	0, 30, 100, 300 [単回]	雄8	ボソリチド投与に関連する呼吸器系パラメータの変化は認められなかった。

毒性試験

○ 単回投与毒性試験³⁵⁾

(1) ラットにおける単回投与毒性試験

ラットにボソリチドを0、80、240又は800 µg/kgの用量で単回皮下投与、0、15、50又は150 µg/kgの用量で単回静脈内ポーラス投与した。ボソリチドを投与したときの忍容性は良好であり、毒性標的器官は認められなかった。ボソリチドをラットに単回皮下投与した場合の無毒性量は800 µg/kg、単回静脈内投与した場合の無毒性量は150 µg/kgであった。

(2) カニクイザルにおける単回投与毒性試験

カニクイザルにボソリチドを0、20、60又は200 µg/kgの用量で単回皮下投与、0、2、6又は20 µg/kgの用量で単回静脈内投与した。ボソリチドを投与したときの忍容性は良好であり、毒性標的器官は明らかではなかった。ボソリチドをカニクイザルに皮下投与した場合の無毒性量は200 µg/kg、静脈内投与した場合の無毒性量は20 µg/kgであった。

○ 反復投与毒性試験³⁶⁾

(1) ラットにおける28日間反復投与毒性試験

7～8週齢のラットにボソリチドを0、50、150又は500 µg/kg/日の用量で28日間連日皮下投与した後、7日間の回復期間を設けた。ボソリチドに関連する所見として、1) 過度の薬理作用を反映した骨格関連の変化につながる軟骨内骨化の促進、及び2) 毒性学的意義はないと考えられるボソリチド結合抗体 (ADA又は総抗ボソリチド抗体) の産生が認められた。一部の病理組織学的変化は、雌よりも雄の方が重度であると考えられた。これは、雌と比較して雄でおおむね曝露量が高値であったことに起因すると考えられた。ボソリチドを500 µg/kg/日投与したラットで認められた、後肢の可動性の低下、足根関節の腫脹、及びそれに関連した肉眼的及び病理組織学的変化を除いて、各所見はおおむね可逆的であった。500 µg/kg/日の用量で足根関節に後肢の可動性が低下する肉眼的及び病理組織学的変化が持続的に認められたことから、本試験におけるボソリチドの無毒性量は150 µg/kg/日と判断された。

(2) カニクイザルにおける28日間反復投与毒性試験

2～3歳齢のカニクイザルにボソリチドを0、20、90又は300 µg/kg/日の用量で28日間連日皮下投与した後、7日間の回復期間を設けた。ボソリチドを投与したときの忍容性は良好であった。予想されたボソリチド関連の影響として、1) 300 µg/kg群にのみ一過性の心拍数増加、2) すべてのボソリチド投与群で軟骨内骨化の促進、及び3) 曝露量が減少した雌1例でADAの産生が認められたのみであった。雄は大腿骨に雌と比べてより顕著な組織学的変化が認められ、これは雄で観察された高い曝露量と一致していた。胸骨及び大腿骨で観察された成長板の所見はボソリチドの作用機序と一致しており、回復期間終了時までには部分的な回復がみられたことから、これらの変化は有害所見とは判断しなかった。これらの組織学的変化は、高用量のボソリチドを投与した正常動物における、ボソリチドの過剰な薬理作用に起因すると考えられた。予想されたとおり、cGMP及びⅡ型コラーゲン架橋C-テロペプチド (CTX-II) 濃度がボソリチド投与に反応して増加した。ANP濃度に変化はなかった。本試験で毒性標的器官は特定されず、本試験における無毒性量は300 µg/kg/日であった。



(3) ラットにおける26週間反復投与毒性試験

生後8～9ヵ月齢のラットにボソリチドを0、50、150又は500 µg/kg/日の用量で26週間連日皮下投与した後、28日間の回復期間を設けた。ボソリチドを投与したときの忍容性が認められ、ボソリチドの薬理作用である軟骨内骨化の促進に関連した毒性所見が観察された。雌と比べて雄で重度の影響がみられたが、原因として雄の曝露量が高いことが考えられる。骨構造に対する持続的変化、*in vivo*で観察された一般状態への影響、及び150 µg/kg以上の用量で認められた精子数への影響に基づき、本試験における無毒性量は50 µg/kg/日と判断された。

(4) 幼若ラットにおける26週間反復投与毒性試験

生後7日齢の幼若ラットにボソリチドを0、10、30又は90 µg/kg/日の用量で、乳児期から成熟期まで26週間連日皮下投与した後、6週間の回復期間を設けた。ボソリチドを投与したとき、用量依存的な骨病変の増加、骨塩量(BMC)及び骨密度(BMD)の低下、並びに骨の生体力学的指標の低下が認められた。生体力学的変化は、*in vivo*観察で認められた四肢及び関節機能の低下、並びに関節の腫脹及び表面の変位による外形異常と相応した。これらの変化は、成長(頭殿長及び尾長)の促進及びBMC・BMDの低下はあるものの、幼若期には*in vivo*で観察されず、ラットが青年期から成熟期(約8～15週齢)に達するまで、骨の過成長に関連する臨床症状はほとんどあらわれなかった。体重の重いラットで曝露量が高いこと、及び大腿骨などの残り少ない骨端線が閉鎖していない骨に対する影響が相まって、過剰な薬理作用をもたらした可能性が考えられる。本試験では、骨格に対する影響の発現頻度及び重症度に性差が認められたが、これは雄でボソリチドの曝露量が高いためと考えられた。ボソリチドの投与に関連した幼若ラットの行動及び性成熟への明らかな影響は認められなかった。本試験における無毒性量は、この用量の所見の発現頻度及び重症度が低かったことから、10 µg/kg/日と判断された。

(5) カニクイザルにおける26週間反復投与毒性試験

若齢/青年期(2～3歳齢)のカニクイザルにボソリチドを0、20、90又は300 µg/kg/日の用量で26週間連日皮下投与した後、28日間の回復期間を設けた。ボソリチドを投与したときの忍容性は良好であった。ボソリチドに関連する影響は、骨格の過成長とそれに伴う、特に大腿骨の頭頸部及び股関節の機能に関連した変化に限られていた。雄では歩行困難及び姿勢の変化などの重要な臨床症状がみられ、85日目における各カニクイザルの曝露量(C_{max})の違いが反映されると考えられた。この曝露量との関連は、臨床症状に影響がみられた雌1例では明らかではなかった。注射部位における軽度の刺激性増加は、ボソリチドの連日投与に起因し、被験物質に対する免疫反応に関連する、あるいは、それによって増強された可能性が考えられた。300 µg/kgを投与したカニクイザルで持続的な骨及び関節の臨床症状が認められたことから、本試験における無毒性量は90 µg/kg/日と判断された。

(6) カニクイザルにおける44週間反復投与毒性試験

4～5歳齢のカニクイザルにボソリチドを0、25、75又は250 µg/kg/日の用量で44週間連日皮下投与した後、13週間の回復期間を設けた。ボソリチドを投与したときの忍容性が認められた。ボソリチドに関連する影響は、薬理作用に起因する骨格の成長及び成長板閉鎖に対する予想された影響、並びに投与直後に心拍数の増加が認められたのみであった。股関節の可動域の減少及び骨の変形を引き起こす持続的な骨及び関節の所見に基づき、本試験における無毒性量は25 µg/kg/日と判断された。

○ 生殖発生毒性試験³⁷⁾

(1) ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

雌雄ラットにボンリチドを0、90、270又は540 µg/kg/日の用量で、交配前に雄は28日間、雌は15日間連日投与した。22日間の交配期間を通じて雄は交配期間終了時まで、雌は妊娠7日の剖検時まで投与を継続した。雄ラットに交配前から交配期間を通じて合計50～52回、雌ラットに交配前2週間及び妊娠初期まで、ボンリチドを投与したとき、忍容性が認められた。ボン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 µg/kg/日以上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ともに90 µg/kg/日であった。540 µg/kg/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 µg/kg/日と判断された。

(2) ラットにおける胚・胎児発生に関する試験

妊娠ラットにボンリチドを0、90、270又は540 µg/kg/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)まで連日皮下投与したとき、母動物毒性及び発生毒性は認められなかった。ラットにおけるボンリチドの母動物及び胚・胎児発生に関する無毒性量は540 µg/kg/日と判断された。

(3) ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

妊娠及び授乳中の雌ラットにボンリチドを0、90、270又は540 µg/kg/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)まで連日皮下投与したときの忍容性は良好であった。ボン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。ボンリチドを投与した雌の乳汁中で低濃度のボンリチドが検出され、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1例のみであったが、特に高用量群で出生後にF₁世代がボン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、並びに出生前及び出生後の発生に関する無毒性量は540 µg/kg/日と判断された。

(4) ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験

妊娠ウサギにボンリチドを0、45、135又は240 µg/kg/日の用量で、着床(妊娠7日)から硬口蓋閉鎖(妊娠19日)まで連日皮下投与したときの忍容性は良好であった。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 µg/kg/日と判断された。



有効成分に関する理化学的知見

一般名: ボソリチド(遺伝子組換え)

(Vosoritide (Genetical Recombination))

分子式: $C_{176}H_{290}N_{56}O_{51}S_3$

分子量: 4102.73

化学構造式: アミノ酸配列及びジスルフィド結合

PGQEHPNARK YKGANKKGLS KGCFGLKLDL IGSMISGLGC

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。

製剤学的事項

製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件 ^a	ペプチド含量 (1バイアル中)	原薬製造工程 ^b	保存期間	結果
長期保存試験	5±3℃	0.4 mg	Gen 2	24ヵ月	安定
			Gen 2a	18ヵ月 ^c	安定
		0.56 mg	Gen 2	24ヵ月	安定
			Gen 2a	24ヵ月 ^c	安定
		1.2 mg	Gen 2	24ヵ月	安定
			Gen 2a	18ヵ月 ^c	安定
加速試験	Gen 2: 25±2℃/60±5%RH Gen 2a: 30±2℃/75±5%RH	0.4 mg	Gen 2	6ヵ月	安定
			Gen 2a	6ヵ月	安定
		0.56 mg	Gen 2	6ヵ月	安定
			Gen 2a	6ヵ月	安定
		1.2 mg	Gen 2	6ヵ月	安定
			Gen 2a	6ヵ月	安定
苛酷試験	40±2℃/75±5%RH	0.4 mg	Gen 2a	6ヵ月	安定
		0.56 mg	Gen 2a	6ヵ月	安定
		1.2 mg	Gen 2a	6ヵ月	安定

試験項目: 性状、水分、再溶解時間、不溶性微粒子、容器の完全性試験、純度試験、Cyclic GMP活性、力価、ペプチド含量、pH、浸透圧
光安定性試験を行い、光に対して安定であることが確認されている。

a: すべてにおいて、プロモプチルゴム栓付き2 mLガラスバイアルを用いた。

b: Gen 2aはGen 2の製造工程を一部変更したもので、両原薬の同等性/同質性は確認されている。

c: 48ヵ月まで継続予定

取扱い上の注意

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)

貯法

凍結を避けて、2～8℃保存

有効期間

2年

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。

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)



関連情報

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

承認年月

2022年6月

国際誕生年月

2021年8月

薬価基準収載年月

2022年8月

販売開始年月

2022年8月

再審査期間

10年(満了年月:2032年6月)

承認条件

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。
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。

保険給付上の注意

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。
2. 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)。

主要文献

- 1) Vajo Z et al. *Endocr Rev.* 2000; 21: 23-39.
- 2) Wright MJ et al. *Arch Dis Child.* 2012; 97: 129-134.
- 3) Merker A et al. *Am J Med Genet A.* 2018; 176: 1723-1734.
- 4) Pauli RM. *Orphanet J Rare Dis.* 2019; 14: 1.
- 5) Fredwall SO et al. *Clin Genet.* 2020; 97: 179-197.
- 6) Ireland PJ et al. *Appl Clin Genet.* 2014; 7: 117-125.
- 7) Miccoli M et al. *Horm Res Paediatr.* 2016; 86: 27-34.
- 8) Matsushita M et al. *Calcif Tissue Int.* 2019; 104: 364-372.
- 9) Lorne H et al. *Eur J Med Genet.* 2020; 63: 103816.
- 10) Sudoh T et al. *Biochem Biophys Res Commun.* 1990; 168: 863-870.

- 11) 【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、CTD2.7.6.5)
- 12) 【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、CTD2.7.6.6)
- 13) 【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、CTD2.7.6.3)
- 14) 【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、CTD2.7.6.4)
- 15) 【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、CTD2.7.6.7)
- 16) 【社内資料】111-206試験総括報告書
- 17) Savarirayan R et al. Lancet Child Adolesc Health. 2024; 8: 40-50.
- 18) 【承認時評価資料】薬物動態(承認年月日：2022年6月20日、CTD2.7.2.2)
- 19) 【社内資料】Clinical Pharmacology Report Study 111-206
- 20) 【承認時評価資料】母集団薬物動態解析(承認年月日：2022年6月20日、CTD2.7.2.3.1.3)
- 21) 【承認時評価資料】分布(承認年月日：2022年6月20日、CTD2.7.2.3.1.1.2)
- 22) 【承認時評価資料】代謝(承認年月日：2022年6月20日、CTD2.6.4.5)
- 23) 【承認時評価資料】排泄(承認年月日：2022年6月20日、CTD2.7.2.3.1.1.4)
- 24) 【承認時評価資料】薬物相互作用又は薬物疾患相互作用(承認年月日：2022年6月20日、CTD2.7.2.3.4)
- 25) Lorget F et al. Am J Hum Genet. 2012; 91: 1108-1114.
- 26) Krejci P et al. J Cell Sci. 2005; 118: 5089-5100.
- 27) 【承認時評価資料】バイオマーカー解析(承認年月日：2022年6月20日、CTD2.7.2.3.2)
- 28) 【承認時評価資料】NPR-A、NPR-B及びNPR-Cに対するボンリチドの相対的親和性(承認年月日：2022年6月20日、CTD2.6.2.2.3.3)
- 29) 【承認時評価資料】初代培養ヒト軟骨細胞でのボンリチドの活性(in vitro)(承認年月日：2022年6月20日、CTD2.6.2.2.3.5)
- 30) 【承認時評価資料】不死化及び初代培養ヒト正常、軟骨無形成症及びタナトフォリック骨異形成症成長板軟骨細胞でのボンリチドの効力の評価(承認年月日：2022年6月20日、CTD2.6.2.2.3.6)
- 31) 【承認時評価資料】胚性(E16.5) *Fgfr3*^{Y367C/+} タナトフォリック骨異形成症(TD) マウス骨外植片のボンリチドの添加培養による軟骨内骨成長の評価(承認年月日：2022年6月20日、CTD2.6.2.2.4.1)
- 32) 【承認時評価資料】 *Fgfr3*^{Y367C} タナトフォリック骨異形成症(TD) マウスのボンリチドの反復皮下投与による軟骨内骨成長の評価(承認年月日：2022年6月20日、CTD2.6.2.2.5.1.1)
- 33) 【承認時評価資料】 *Fgfr3*^{ach} (Ach) マウスのボンリチドの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、CTD2.6.2.2.5.1.3)
- 34) 【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、CTD2.6.2.4)
- 35) 【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、CTD2.6.6.2)
- 36) 【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、CTD2.6.6.3)
- 37) 【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、CTD2.6.6.6)



製造販売業者の氏名又は名称及び住所(文献請求先及び問い合わせ先を含む)

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
FAX:03-4560-4286

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

製造業者

BioMarin International Limited, Ireland


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-00023
