

**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に係る
医薬品リスク管理計画書**

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はBioMarin Pharmaceutical Japan株式会社にあります。当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社

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 に係る
 医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	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	有効成分	ボソリチド (遺伝子組換え)
製造販売業者	BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社	薬効分類	873999
提出年月日		令和6年8月13日	

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

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
市販直後調査
使用成績調査
製造販売後臨床試験 (111-208試験)
製造販売後臨床試験 (111-302試験)
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
使用成績調査
製造販売後臨床試験 (111-208試験)
製造販売後臨床試験 (111-302試験)

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
電子化された添付文書、患者向医薬品ガイド及び注射方法の説明書による情報提供
追加のリスク最小化活動
市販直後調査

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式 1)

医薬品リスク管理計画書

会社名 : BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社

品目の概要			
承認年月日	2022年6月20日	薬効分類	873999
再審査期間	10年	承認番号	1. 30400AMX00212000 2. 30400AMX00213000 3. 30400AMX00214000
国際誕生日	2021年8月26日		
販売名	1. ボックスゾゴ [®] 皮下注用 0.4 mg 2. ボックスゾゴ [®] 皮下注用 0.56 mg 3. ボックスゾゴ [®] 皮下注用 1.2 mg		
有効成分	ボソリチド (遺伝子組換え)		
含量及び剤形	1 バイアル中、皮下注射用の凍結乾燥粉末としてボソリチド (遺伝子組換え) 0.4 mg、0.56 mg、1.2 mg を含有する。		
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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を、2 歳未満の患者には 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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。		
効能又は効果	骨端線閉鎖を伴わない軟骨無形成症		
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。		
備考			

変更の履歴

前回提出日：令和5年1月11日

変更内容の概要：

（別紙様式2）提出年月日、「添付文書」を「電子化された添付文書」に記載変更し用語の統一。

（別紙様式1）「変更の履歴」前回提出日、市販直後調査終了に伴い「2. 医薬品安全性監視計画の概要」及び「4. リスク最小化計画の概要」の該当箇所から記載削除し、「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」及び「5.3 リスク最小化計画の一覧」の市販直後調査の実施状況を「終了」に記載変更、「添付文書」を「電子化された添付文書」に記載変更し用語の統一。

変更理由：

軽微な変更として市販直後調査終了に伴う記載整備、及び「添付文書」の用語整備を行う

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1. 1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
血圧低下関連事象	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 本剤は遺伝子組換え C 型ナトリウム利尿ペプチド（CNP）の類縁体であり、CNP は血管平滑筋を弛緩させ、低血圧及び心拍数の代償性増加を引き起こすことが報告されている。本剤の安全性薬理試験において、投与量に依存した血圧の低下及び心拍数の増加が認められている。</p> <p>本剤の臨床試験において、重篤な血圧低下関連事象は認められていないが、疲労、悪心、失神寸前の状態、浮動性めまい等の症候性低血圧に関連する事象が認められている。また、血圧低下関連事象の有害事象発現割合は本剤群で 13.3%（8/60 例）、プラセボ群で 4.9%（3/61 例）であり、プラセボ群よりも本剤群で高い傾向にあった。</p> <p>以上より、本剤投与中に血圧低下関連事象が発現する可能性があることから、重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">－通常の医薬品安全性監視活動－追加の医薬品安全性監視活動 <p>使用成績調査 製造販売後臨床試験（111-208 試験） 製造販売後臨床試験（111-302 試験）</p> <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動に加えて、追加の医薬品安全性監視活動として 使用成績調査等を実施し、使用実態下における血圧低下関連事象の発現状況、重篤性を検討するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>通常のリスク最小化活動として、電子化された添付文書及び患者向医薬品ガイドに記載して、注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>血圧低下関連事象の発現を早期に発見し、重篤化を防ぐため、血圧低下関連事象の初期症状、水分補給の必要性、危険を伴う作業時の注意等に関する情報を医療従事者及び患者に対して情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
重要な潜在的リスク	
該当なし	

重要な不足情報	
長期投与時の安全性	
	<p>重要な不足情報とした理由： 国際共同第 III 相試験における検討症例数は 121 例（うち日本人 7 例）であり、臨床試験における安全性情報は限定的であることから、重要な不足情報として設定し、製造販売後も継続して情報を収集する必要があると考えた。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 <ul style="list-style-type: none"> －通常の医薬品安全性監視活動 －追加の医薬品安全性監視活動 使用成績調査 製造販売後臨床試験（111-208 試験） 製造販売後臨床試験（111-302 試験） 【選択理由】 臨床試験にて得られた情報は限られていることから、使用成績調査等において長期投与における安全性情報を収集し、必要に応じて安全対策を実施する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 該当なし 【選択理由】 現時点で特記すべき注意喚起内容はないことから、新たな情報が得られた時点で検討を行い、適切に対応する。</p>

1. 2 有効性に関する検討事項

長期投与時の有効性	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由： 臨床試験において本剤が投与された症例数は限られており、有効性に関する情報が限られているため。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称： <ul style="list-style-type: none"> －使用成績調査 －製造販売後臨床試験（111-208 試験） －製造販売後臨床試験（111-302 試験） </p>
	<p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 使用成績調査等により、軟骨無形成症（ACH）患者に対する本剤の使用実態下における有効性に関する情報を収集する。 製造販売後臨床試験 111-208 試験では身長/体重の Z-スコアの変化を評価し、111-302 試験では長期投与後の参加患者の立位身長測定に基づく身長成長速度を評価する。</p>

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動	
通常 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動の概要： 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討 (及び実行)	
追加 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動	
該当なし	
使用成績調査	
	<p>【安全性検討事項】 血圧低下関連事象、長期投与時の安全性</p> <p>【目的】 ACH 患者に対する本剤の長期投与時の使用実態下における安全性、有効性に関する情報を収集する。</p> <p>【実施計画】 目標症例数：本剤が投与された ACH 患者全例 調査期間：9 年間 登録期間：8 年間 観察期間：投与開始日より投与終了後 1 年間、又は調査終了日まで（最長 9 年間） 実施方法：全例調査方式にて実施する。 調査事項：患者背景、投与状況、有害事象、年間成長速度（AGV）、身長 Z スコア</p> <p>【実施計画の根拠】 本剤の対象患者は極めて少ないことから、登録期間中に ACH 患者に対して本剤が投与された全例について調査を実施することとした。 また、長期投与時における安全性、有効性に関する情報を収集することから、観察期間を「投与開始日より投与終了後 1 年間、又は調査終了日まで（最長 9 年間）」と設定した。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行うため。 最終報告書作成時：データを固定した時点で安全性情報及び有効性情報について包括的な検討を行うため。</p>

	<p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・得られた結果を踏まえ、新たな医薬品安全性監視活動の実施要否を検討する。 ・得られた結果から新たなリスクが見いだされた場合には、新たなリスク最小化策を検討する。
<p>製造販売後臨床試験（111-208 試験）</p>	
	<p>【安全性検討事項】</p> <p>血圧低下関連事象、長期投与時の安全性</p> <p>【目的】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 本剤の長期安全性及び忍容性を評価する。 2. 本剤を投与された ACH の小児患者における身長/体重の Z-スコアの変化を評価する。 <p>【実施計画】</p> <p>対象集団：111-206 試験において本剤又はプラセボを 52 週間投与された被験者 調査期間：111-206 試験の最終来院から被験者の最終身長到達まで。 試験デザイン：非盲検、多施設共同、国際共同、長期継続投与試験 予定症例数：日本人 8 例（計 70 例）</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <p>111-206 試験で 1 年間のプラセボ又は本剤の投与を完了した被験者を対象として、本試験の実施により、本剤の連日投与が安全性、忍容性、成長速度、身長及び身体比率に及ぼす影響を長期的に評価するため。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <p>安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行うため。 最終報告書作成時：データを固定した時点で安全性情報及び有効性情報について包括的な検討を行うため。</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 医薬品リスク管理計画の見直しを行う。 ・ 解析された調査結果から新たな安全性リスクが見いだされた場合、新たなリスク最小化策を検討する。

製造販売後臨床試験（111-302 試験）

【安全性検討事項】

血圧低下関連事象、長期投与時の安全性

【目的】

本剤を投与された ACH の小児患者における長期安全性、忍容性及び成長に対する有効性を評価する。

【実施計画】

対象集団：111-301 試験で本剤又はプラセボによる治療を 1 年間完了し、ACH が確認されている小児

調査期間：111-301 試験の最終来院から、被験者が最終身長に近い成人身長に達する（成長板閉鎖のエビデンスが認められ、年間成長速度が 1.5 cm/年未満）まで、又は 5 年間が経過する前に最終身長に近い成人身長に達した場合は 5 年間。

試験デザイン：非盲検、多施設共同、国際共同、長期継続投与試験

予定症例数：日本人 6 例（計 119 例）

【実施計画の根拠】

本試験により、111-301 試験で 1 年間のプラセボ又は本剤の投与を完了した被験者を対象として、本剤の連日投与が安全性、忍容性、成長速度、身長及び身体比率に及ぼす影響を長期的に評価するため。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行うため。

最終報告書作成時：データを固定した時点で安全性情報及び有効性情報について包括的な検討を行うため。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

- ・ 医薬品リスク管理計画の見直しを行う。
- ・ 解析された調査結果から新たな安全性リスクが見いだされた場合、新たなリスク最小化策を検討する。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

使用成績調査	
	「2. 医薬品安全性監視計画の概要」に準じる
製造販売後臨床試験（111-208 試験）	
	「2. 医薬品安全性監視計画の概要」に準じる
製造販売後臨床試験（111-302 試験）	
	「2. 医薬品安全性監視計画の概要」に準じる

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動
通常のリスク最小化活動の概要： <u>電子化された添付文書</u> 、患者向医薬品ガイド及び注射方法の説明書による情報提供
追加のリスク最小化活動
<u>該当なし</u>

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5. 1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
市販直後調査	該当なし	販売開始後 6ヵ月	終了	作成済み (2023年4月19日)
使用成績調査	本剤が投与された 患者全例	安全性定期報告時 再審査申請時	実施中	安全性定期報告時 再審査申請時 (2032年8月)
製造販売後臨床試験 (111-208 試験)	8 例	安全性定期報告時 最終報告書作成時	実施中	2037年8月
製造販売後臨床試験 (111-302 試験)	6 例	安全性定期報告時 最終報告書作成時	実施中	2030年8月

5. 2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
使用成績調査	本剤が投与された 患者全例	安全性定期報告時 再審査申請時	実施中	安全性定期報告時 再審査申請時 (2032年8月)
製造販売後臨床試験 (111-208 試験)	8 例	安全性定期報告時 最終報告書作成時	実施中	2037年8月
製造販売後臨床試験 (111-302 試験)	6 例	安全性定期報告時 最終報告書作成時	実施中	2030年8月

5. 3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動
電子化された添付文書、患者向医薬品ガイドによる情報提供

追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる 予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	販売開始から 6ヵ月後	<u>終了</u>