

審議結果報告書

令和4年6月8日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名]	ボックスゾゴ皮下注用0.4mg、同皮下注用0.56mg、同皮下注用1.2mg
[一般名]	ボソリチド（遺伝子組換え）
[申請者名]	BioMarin Pharmaceutical Japan株式会社
[申請年月日]	令和3年9月28日

[審議結果]

令和4年6月2日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は10年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[承認条件]

- 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- 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。

令和4年6月8日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

審査報告書の修正表

[販売名] ボックスゾゴ皮下注用 0.4 mg、同皮下注用 0.56 mg、同皮下注用 1.2 mg

[一般名] ボソリチド（遺伝子組換え）

[申請者] BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社

[申請年月日] 令和3年9月28日

令和4年5月18日付の上記品目の審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
39*	表 48 コホート 2 上体と下体の身体比率・ 投与 24 カ月時	1.96±0.10 (5 例)	1.9 <u>6</u> ±0.10 (5 例)
49*	表 66 コホート 2 ベースライン時	-4.72±0.53 (4 例)	-4.51±0.33 (4 例)
49*	表 66 コホート 3 ベースライン時	-4.18±0.77 (3 例)	-4.51±0.33 (3 例)

*審査報告 (1)

(下線部変更)

以上

審査報告書

令和4年5月18日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

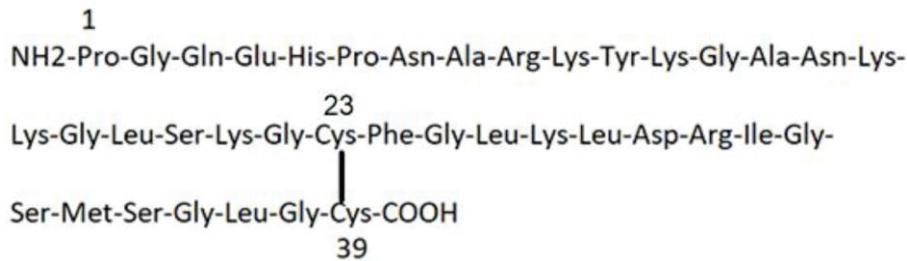
承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] ボックスゾゴ皮下注用 0.4 mg、同皮下注用 0.56 mg、同皮下注用 1.2 mg
[一般名] ボソリチド（遺伝子組換え）
[申請者] BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社
[申請年月日] 令和3年9月28日
[剤形・含量] 1バイアル中にボソリチド（遺伝子組換え）0.4 mg、0.56 mg 又は 1.2 mg を含有する凍結乾燥注射剤
[申請区分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[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
Vosoritide is a recombinant human C-type natriuretic peptide (CNP) analog, which corresponds to amino acid residues at positions 17–53 of human CNP-53, and two amino acid residues (Pro-Gly) are attached to the N-terminus. Vosoritide is a peptide consisting of 39 amino acid residues

[構造]

アミノ酸配列：



鎖内ジスルフィド結合：実線

分子式：C₁₇₆H₂₉₀N₅₆O₅₁S₃

分子量：4102.73

- [特記事項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（R3薬）第521号、令和3年8月24日付け薬生薬審発0824第5号）

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の骨端線閉鎖を伴わない軟骨無形成症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

骨端線閉鎖を伴わない軟骨無形成症

[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1mgを超えないこと。

[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。

審査報告 (1)

令和4年4月15日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販 売 名] ボックスゾゴ皮下注用 0.4 mg、同皮下注用 0.56 mg、同皮下注用 1.2 mg
[一 般 名] ボソリチド（遺伝子組換え）
[申 請 者] BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社
[申請年月日] 令和3年9月28日
[剤形・含量] 1バイアル中にボソリチド（遺伝子組換え）0.4 mg、0.56 mg 又は 1.2 mg を含有する
凍結乾燥注射剤

[申請時の効能・効果]

骨端線閉鎖を伴わない軟骨無形成症

[申請時の用法・用量]

通常、ボソリチド（遺伝子組換え）として 15 µg/kg を 1 日 1 回、皮下注射する。
なお、患者の年齢に応じて適宜增量する。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	6
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	15
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	19
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	23
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	37
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	60
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価.....	61

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本剤は、BioMarin Pharmaceutical Inc.により創製された遺伝子組換えヒトC型ナトリウム利尿ペプチド(CNP)類縁体を有効成分とする注射剤である。

軟骨無形成症(ACH)は、成長板における軟骨細胞の増殖及び分化の負の調節因子である線維芽細胞増殖因子受容体3(FGFR3)の機能獲得型変異に起因する疾患である。ACHは、一般的な成人と比較して男性で約45cm、女性で約40cmの低身長、腕及び下肢の近位部分の不均衡な短縮等の骨格構造の変化が認められる(Am J Med Genet A 2018; 176: 1723-34、Endocr Rev 2000; 21: 23-39)。また、死亡率が高く、平均寿命は一般集団より約10年短い(Am J Med Genet A 2007; 143A: 2502-11)。本邦におけるACHの推定有病率は2万人当たり約1人と報告されており、本邦の患者数は約6000人と推定されている(https://www.nanbyou.or.jp/wp-content/uploads/upload_files/File/276-201704-kijyun.pdf)。

本薬は、ヒトCNPのアミノ酸残基のN末端にプロリン残基及びグリシン残基を付加したCNPの類縁体であり、内因性CNPと比較して半減期が長くなるよう設計されている。CNPはナトリウム利尿ペプチド受容体B(NPR-B)を活性化し、FGFR3シグナルカスケードの下流に阻害効果を示すことから、ACH患者の軟骨細胞における恒常的なFGFR3活性化を抑制することが期待される。

今般、申請者は、臨床試験成績等により骨端線閉鎖を伴わない軟骨無形成症に対する本剤の有効性及び安全性が確認できたとして、製造販売承認申請を行った。

海外においては、本剤は、2022年3月現在、米国、欧州及びブラジルにおいて承認されている。

なお、本剤は骨端線閉鎖を伴わない軟骨無形成症を予定する効能・効果として希少疾病医薬品に指定(指定番号(R3薬)第521号、令和3年8月24日付け薬生薬審発0824第5号)されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

ヒトC型ナトリウム利尿ペプチド(CNP-53)の17~53番目のアミノ酸残基のN末端にプロリンとグリシンを付加したアミノ酸配列及び封入体内に発現させるための融合タンパク質として[REDACTED]

[REDACTED]のアミノ酸配列をコードする遺伝子配列を含む遺伝子断片がPCRにより作製された。この遺伝子断片を発現ベクターに挿入することにより、ボソリチド前駆体(不純物 C)の遺伝子発現構成体が構築された。当該遺伝子発現構成体を *E. coli* BL21に導入し、得られた細胞株から製造に最適なクローニングを起源として、MCB及びWCBが調製された。

MCB、WCB及びEOPCに対する特性解析及び純度試験がICH Q5B及びQ5Dガイドラインに従って実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、実施された試験項目の範囲で、*E. coli*以外の微生物による汚染は認められなかった。

MCB及びWCBは液体窒素の気相で保管される。MCBの更新予定はないが、WCBは必要に応じて更新される。

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、増殖・拡大培養、生産培養、細胞回収、封入体回収、[REDACTED]、[REDACTED]クロマトグラフィー、酸化還元制御、[REDACTED]クロマトグラフィー、[REDACTED]処理、[REDACTED]クロマトグラフィー及び処方化・無菌ろ過・分注・試験・保管工程からなる。

重要工程は、[]、[]、[] クロマトグラフィー、[]
■ クロマトグラフィー、[] 处理、[] クロマトグラフィー及び処方化・無菌ろ過・分注・試験・保管工程とされている。

製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程において、生物由来の原料等は使用されていない。

MCB、WCB 及び EOPC について、純度試験が実施されている（「2.1.1 細胞基材の調製及び管理」の項を参照）。また、生産培養後の培養液に対して、工程内管理試験として、微生物純度が設定されている。

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更点は、以下のとおりである（それぞれの製法を製法 1、2 及び申請製法とする）。なお、第 III 相試験においては、これらすべての製法の原薬を用いて製造された製剤が用いられている（「6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」の項を参照）。

- ・ 製法 1 から製法 2 : [] の変更、[] 及び [] 工程の最適化
- ・ 製法 2 から申請製法 : [] 及び [] の最適化、並びに [] の変更

これらの製法変更時には、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、変更前後の原薬の同等性／同質性が確認されている。

製造工程の開発には QbD の手法が利用されている（「2.3 QbD」の項を参照）。

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

表 1 に示す特性解析が実施された。

表 1 特性解析における評価項目

一次/高次構造	アミノ酸配列、ジスルフィド結合、翻訳後修飾（酸化体、脱アミド体、関連物質 A* 不純物 A*、不純物 B*、不純物 C*）、不純物 D、* 配列パリアント、二次構造、三次構造
物理的化学的性質	分子量、UV、吸光係数、多量体
生物学的性質	cGMP の產生亢進（[]）

生物学的性質について、NPR-B を発現する [] 細胞に本薬を曝露し、細胞内に產生される cGMP 量を競合的 ELISA により評価することにより、本薬が cGMP 產生を亢進させることが確認された。

2.1.5.2 目的物質関連物質／目的物質由来不純物

「2.1.5.1 構造及び特性」における特性解析結果等に基づき、関連物質 A* が目的物質関連物質とされた。また、酸化体、脱アミド体、不純物 A、不純物 B、不純物 C、不純物 D、不純物 E、* 不純物 F、不純物 G* 及び多量体が目的物質由来不純物とされた。いずれの目的物質由来不純物も、原薬及び製剤の規格及び試験方法により適切に管理される。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

不純物 G、不純物 H^{*} HCP、宿主細胞由来DNA、カナマイシン

IPTG、消泡剤、銅及び EDTA が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も、製造工程で十分に除去されることが確認されている。なお、HCP は、原薬の規格及び試験方法により管理される。

2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ペプチドマップ）、浸透圧、pH、純度試験（類縁物質（RP-HPLC）、多量体（SE-HPLC）、脱アミド体（SCX-HPLC）、HCP）、エンドトキシン、微生物限度、定量法（UV）及びポリソルベート 80 含量（HPLC）が設定されている。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主な安定性試験は、表 2 のとおりである。

表 2 原薬の主な安定性試験の概略

	原薬の製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	製法 2	2	-20±5°C	48 カ月	エチレン・酢酸ビニル 共重合体製バッグ ^{b)}
	申請製法	4		30 カ月 ^{a)}	
加速試験	製法 2	2	5±3°C	6 カ月	
	申請製法	4			
光安定性試験	製法 2	1	総照度 120 万 lux·h 以上及び総近紫外放射エネルギー 200 W·h/m ² 以上		
	申請製法	1			

a) 48 カ月まで安定性試験継続中

b) 接液面がエチレン・酢酸ビニル共重合体の多層構造のバッグ

長期保存試験では、実施期間を通して品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、RP-HPLC における主ピークの減少傾向及び目的物質由来不純物の増加傾向、SCX-HPLC における脱アミド体の増加傾向が認められた。

光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

以上より、原薬の有効期間は、接液面がエチレン・酢酸ビニル共重合体の多層構造のバッグを用いて、遮光下、-20°C以下で保存するとき、24 カ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、バイアル製剤及び注射用水が予めシリンジに充てんされた添付溶解液からなるコンビネーション製品である。

バイアル製剤は、1 ガラスバイアル (2 mL) 中に本薬 0.4、0.56 又は 1.2 mg を含有する凍結乾燥注射剤である。各バイアル製剤には、対応する添付溶解液が同梱されており、各添付溶解液は、ガラス製シリンジ中に日局注射用水がそれぞれ 0.5、0.7 又は 0.6 mL 充てんされている。添付溶解液を用いて溶解した際に、濃度はそれぞれ 0.8、0.8 又は 2 mg/mL であり、採取可能量はそれぞれ 0.3、0.5 又は 0.4 mL である。

バイアル製剤には、クエン酸水和物、クエン酸ナトリウム水和物、トレハロース水和物、D-マンニトール、L-メチオニン及びポリソルベート 80 が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

バイアル製剤の製造工程は、緩衝液の調製、原薬の解凍・製剤処方の調製、無菌ろ過、充てん、凍結乾燥及び包装・試験・保管工程からなる。

重要工程は、████████████████████████████████████工程とされている。

製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

バイアル製剤の開発段階における製造方法の主な変更点は、████████及び██████の変更であった。

これらの製法変更時には、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、変更前後の製剤の同等性／同質性が確認されている。

バイアル製剤の製造工程の開発にはQbDの手法が利用されている（「2.3 QbD」の項を参照）。

2.2.4 製剤の管理

バイアル製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、再溶解時間、確認試験（ドットプロット法）、浸透圧、pH、純度試験（類縁物質（RP-HPLC）、多量体（SE-HPLC）、脱アミド体（SCX-HPLC））、水分、エンドトキシン、製剤均一性（質量偏差試験）、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、定量法（UV）及びポリソルベート80含量（HPLC）が設定されている。なお、審査の過程において、ボソリチド含量（UV及びRP-HPLC）が設定された。

2.2.5 製剤の安定性

バイアル製剤の主な安定性試験は、表3のとおりである。

表3 バイアル製剤の主な安定性試験の概略

	原薬の製法 ^{a)}	ロット数			保存条件	実施期間	保存形態
		0.4 mg 製剤	0.56 mg 製剤	1.2 mg 製剤			
長期保存試験	製法2	1	2	1	5±3°C	24カ月	プロモブチルゴム栓 及び ガラスバイアル
	申請製法	2	2	2		24カ月 ^{b)}	
加速試験	製法2	1	2	1	25±2°C/60±5%RH	6カ月	プロモブチルゴム栓 及び ガラスバイアル
	申請製法	2	2	2	30±2°C/75±5%RH		
光安定性試験	申請製法	1	—	—	総照度 120万 lux·h以上及び 総近紫外放射エネルギー 200 W·h/m ² 以上		

a) 製法2又は申請製法で製造された原薬を用い、申請製法で製造された製剤を用いて実施された

b) 48カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験及び加速試験では、実施期間を通して品質特性に明確な変化は認められなかった。

光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

以上より、バイアル製剤の有効期間は、ガラスバイアルに充てんしてプロモブチルゴム栓で密封し、2~8°Cで保存するとき、24カ月とされた。

2.3 QbD

原薬及びバイアル製剤の開発にはQbDの手法が利用され、以下のCQAが特定された。また、実験計画法、品質リスクアセスメント等による検討に基づき、CQAに影響を及ぼす工程パラメータ等の検討が行われ、CPPの特定及び管理戦略の設定がなされた。

- CQA の特定

原薬の CQA : 性状、同一性、pH、浸透圧、ポリソルベート 80 含量、ペプチド含量、力価、エンドトキシン、微生物限度、多量体、脱アミド体、類縁物質、不純物G^{*}、不純物H^{*}、宿主細胞由来 DNA、HCP、消泡剤、硫酸銅、EDTA、IPTG 及び硫酸カナマイシン

バイアル製剤の CQA : 性状、同一性、pH、浸透圧、ポリソルベート 80 含量、ペプチド含量、力価、エンドトキシン、不溶性異物、不溶性微粒子、製剤均一性、無菌、水分、再溶解時間、多量体、脱アミド体、類縁物質、容器完全性

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討等から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 生物活性の管理について

申請者が力価の管理として開発時に行っていたバイオアッセイである cGMP assay (██████ 細胞を用いた cGMP 産生亢進) を実生産では実施せず、RP-HPLC の活性画分により力価を管理すると説明されていることについて、機構は、本薬の生物活性を管理するために cGMP assay を規格及び試験方法として引き続き設定する必要はないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。CD スペクトル等を踏まえると本薬は複雑な高次構造をとらないことが予測され、強制劣化試料による検討から、cGMP assay による活性と RP-HPLC による活性画分の含量には相関性が認められている。また、RP-HPLC と比較して、細胞を用いる cGMP assay のばらつきは大きかった（室内再現性の相対標準偏差は cGMP assay : █████%、RP-HPLC による活性画分 : █████%）。原薬及び製剤で認められた主な類縁物質は HPLC を用いた複数の純度試験において管理されており、cGMP assay による活性に影響しない範囲で規格値を設定している。さらに、製剤中のボソリチド含量を保証するため、タンパク質濃度と RP-HPLC の主ピークの割合（%）から算出したボソリチド含量を規格及び試験方法に設定して管理する。したがって、cGMP assay のばらつき等を踏まえると、cGMP assay を規格及び試験方法に設定する意義は低く、RP-HPLC 等を用いた管理により、本薬の力価を管理することは可能と考える。

機構は、以下のように考える。申請者の説明について一定の理解はするものの、現時点では製造実績が限られていること、提示された相関性の検討から劣化の検出には cGMP assay の方が優れている可能性があること等を踏まえ、規格及び試験方法に cGMP assay を設定しない場合でも、少なくとも標準物質や継続中の安定性試験における評価、品質への影響が大きい製造方法の変更等の品質の重要な評価の際には、cGMP assay により本薬の生物活性が一定であることを確認する必要がある。したがって、これらの cGMP assay を用いた評価に関する対応を申請者に求めたところ、申請者は適切に対応する旨を回答し、機構はこれを了承した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、*in vitro* で cGMP 産生作用、ナトリウム利尿ペプチド受容体に対する作用、FGFR3 のシグナル伝達経路に対する作用等、*in vivo* で ACH モデル動物及び正常動物を用いた骨成長に対する作用等が検討された。副次的薬理試験として各種受容体又はイオンチャネルに対する結合能が検

討された。安全性薬理試験として、中枢神経系、呼吸系及び心血管系に及ぼす影響が検討された。薬力学的薬物相互作用試験は実施されなかった。以下に主な試験の成績を記述する。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *in vitro* 試験

3.1.1.1 cGMP 産生作用 (CTD4.2.1.1-2)

NPR-B を発現する NIH/3T3 細胞株に本薬又は CNP¹⁾ (それぞれ 0.001~10 μmol/L) を添加し、NPR-B の活性化により產生される cGMP の細胞溶解液中濃度を測定した結果、cGMP 濃度は本薬及び CNP のいずれについても濃度依存的に増加し、その増加は本薬と CNP とで概ね同程度であった。

3.1.1.2 ヒト NPR-A、NPR-B 及び NPR-C に対する作用 (CTD4.2.1.1-3)

ヒト NPR-B を一過性に遺伝子導入した HEK293T 細胞とヒト NPR-C 又はベクターのみを一過性に遺伝子導入した HEK293T 細胞とを共培養し、それぞれに本薬又は CNP¹⁾ (それぞれ 1 pmol/L~100 μmol/L) を添加し、本薬及び CNP の NPR-B に対する活性を細胞溶解液中の cGMP 濃度を指標として評価した。その結果、ヒト NPR-B を一過性に遺伝子導入した HEK293T 細胞及びベクターのみを一過性に遺伝子導入した HEK293T 細胞の共培養下での本薬の EC₅₀ 値 (個別値) は 3.5 及び 10 nmol/L、CNP の EC₅₀ 値 (平均値±標準偏差) は 13.4±11.2 nmol/L であった。ヒト NPR-B を一過性に遺伝子導入した HEK293T 細胞及びヒト NPR-C を一過性に遺伝子導入した HEK293T 細胞の共培養下での本薬の EC₅₀ 値 (個別値) は 20.6 及び 113.5 nmol/L、CNP の EC₅₀ 値 (平均値±標準偏差) は 57.5±35.8 nmol/L であった。

ヒト NPR-A を一過性に遺伝子導入した HEK293T 細胞とヒト NPR-C 又はベクターのみを一過性に遺伝子導入した HEK293T 細胞とを共培養し、それぞれに本薬又は CNP (それぞれ 1 pmol/L~100 μmol/L) を添加し、本薬及び CNP の NPR-A に対する活性を細胞溶解液中の cGMP 濃度を指標として評価した結果、いずれの共培養下においても本薬及び CNP の EC₅₀ 値はいずれも 100 μmol/L 超であった。

3.1.1.3 ヒト及び各動物種の NPR-B に対する作用 (CTD4.2.1.1-4)

ヒト²⁾、マウス、ラット又はウサギの NPR-B を一過性に遺伝子導入した HEK293T 細胞に本薬 (1.6 nmol/L~5 μmol/L) 又は CNP¹⁾ (0.32 nmol/L~5 μmol/L) を添加し、本薬及び CNP の NPR-B に対する活性を細胞溶解液中の cGMP 產生量を指標として評価した結果、ヒト、マウス、ラット又はウサギの NPR-B のそれぞれに対する EC₅₀ 値 (個別値) は、本薬で 1.7 及び 1.7 (ヒト)、2.4 及び 2.8 (マウス)、1.4 及び 2.2 (ラット)、並びに 2.9 及び 4.4 pmol/L (ウサギ) であり、CNP で 4.1 及び 5.3 (ヒト)、7.0 及び 9.3 (マウス)、5.2 及び 5.6 (ラット)、並びに 24.1 及び 75.4 pmol/L (ウサギ) であった。

ヒト、マウス、ラット又はウサギの NPR-B を固相化したプレートに N 末端をビオチン化した本薬 (0.1 pmol/L~2 nmol/L) を添加し、HRP 標識ストレプトアビジンで検出し EC₅₀ を算出した結果、それぞれの EC₅₀ 値 (個別値) は、24、12、21 及び 20 pmol/L であった。さらに非標識の本薬 (3 pmol/L~20 nmol/L) を漸増しながら添加して IC₅₀ を算出した結果、ヒト、マウス、ラット又はウサギでの IC₅₀ 値 (個別値) は、それぞれ 1.081、0.702、0.820 及び 0.894 nmol/L であった。

1) 2つの内因性 CNP (CNP-22、CNP-53) のうち、CNP-22 を用いた

2) ヒト及びカニクイザルはリガンド結合ドメインの cDNA 配列が同一

3.1.1.4 MAPK リン酸化阻害作用、細胞増殖抑制並びに細胞外マトリックスタンパク質の産生及び沈着抑制の低減作用（CTD4.2.1.1-7）

ラット軟骨肉腫細胞に対し、本薬（200 nmol/L）を30分間前処理した後にFGF2（0.3 nmol/L）を添加し7.5～60分間インキュベートした。MAPK（ERK-1/2）のリン酸化に対する作用をウエスタンプロット法により検討した結果、いずれのインキュベート時間でもFGF2によるMAPK（ERK-1/2）リン酸化の亢進は本薬で前処理した場合には阻害された。

ラット軟骨肉腫細胞に対し、1日1回本薬（200 nmol/L）を30分間前処理した後にFGF2（0.3 nmol/L）を添加して本薬及びFGF2の両存在下でインキュベート（連続処理）、又は1日1回若しくは1日2回本薬を60分間前処理した後に本薬を除去しFGF2を添加してインキュベートし、この操作を3日間繰り返した。また、対照として本薬、FGF2のいずれも添加しない未処理群及びFGF2のみを添加する群を設定した。細胞増殖について固定した細胞をヘキスト染色して核を定量化し、細胞外マトリックスタンパク質産生及び沈着について、アリシアンブルーで染色された領域（細胞外マトリックス）の割合を解析することで評価した。結果は、それぞれ表4及び表5のとおりであり、FGF2による細胞増殖抑制並びに細胞外マトリックスタンパク質産生及び沈着抑制は本薬処理により低減した。

表4 細胞増殖に対する作用

本薬の処理方法	未処理	FGF2	本薬+FGF2
連続処理	100±2.75, 100±1.34	64.08±4.70, 72.61±2.58	75.46±5.49, 86.24±0.85
1日1回処理	100±2.21, 100±0.61	61.86±2.79, 67.99±1.47	70.71±2.40, 85.92±0.90
1日2回処理	100±2.01, 100±1.63	56.65±1.87, 68.38±3.48	68.61±2.96, 79.04±1.22

未処理群の細胞数を100%としたときの割合（%）

平均値±標準偏差、3検体

2回の独立した実験の結果を併記

表5 細胞外マトリックスタンパク質産生及び沈着に対する作用

本薬の処理方法	未処理	FGF2	本薬+FGF2
連続処理	79.55±2.03	23.56±10.28	71.46±8.94
1日1回処理	78.30±2.46	32.73±7.73	61.34±20.83
1日2回処理	75.87±3.42	8.90±1.79	65.92±6.99

アリシアンブルーで染色された領域の割合（%）

平均値±標準偏差、3又は4検体

3.1.1.5 TDマウスの胚性大腿骨の培養による骨成長の評価（CTD4.2.1.1-8）

*Fgfr3Y367C/+*変異を有するタナトフォリック骨異形成症マウス（TDマウス）又は野生型マウスの胚（いずれも胚齢16.5日）から採取した大腿骨に本薬（1000 nmol/L）又は溶媒³⁾を添加して6日間培養し、培養1及び7日目に大腿骨長を測定した。また、培養7日目にTDマウス溶媒群及び本薬群並びに野生型マウス溶媒群において、HE染色により組織学的構造を、また、KI67及びX型コラーゲンの免疫染色により軟骨細胞の増殖及び分化を評価した。

培養1及び7日目における野生型及びTDマウスの大腿骨長は表6のとおりであり、培養7日目のTDマウス及び野生型マウスの大腿骨長は本薬の添加により伸長が促進された。また、TDマウスの大腿骨長について、培養7日目の野生型マウス溶媒群との差は本薬添加により小さくなった。

³⁾ 3.5 mmol/L 塩酸

表 6 培養 1 及び 7 日目における野生型及び TD マウスの大腿骨長

投与群	培養 1 日目 ^{a)}	培養 7 日目 溶媒群	培養 7 日目 本薬群
野生型マウス ^{b)}	2.91±0.29 (33 検体)	3.83±0.38 (16 検体)	4.33±0.42 (15 検体)
TD マウス ^{b)}	2.74±0.14 (25 検体)	3.18±0.17 (11 検体)	3.40±0.16 (13 検体)

単位 : mm、平均値±標準偏差

a) 溶媒又は本薬添加前に測定されたすべての大腿骨長の平均値

b) 1 例につき左右の骨長を測定した

遠位大腿骨成長板の組織学的評価では、TD マウス溶媒群は野生型マウス溶媒群と比較し、成長板の小型化、前肥大帯の欠如、柱状配列の欠如、並びに前肥大軟骨細胞様の肥大細胞の異常な形状及び小型化が認められたが、TD マウス本薬群では肥大帯の幅が増加し、肥大軟骨細胞は野生型マウス溶媒群と同様に球形で大型化が認められた。TD マウス溶媒群は野生型マウス溶媒群と比較して成長板における細胞分裂の異常な亢進が認められたが TD マウス本薬群ではその亢進は低減した。また、軟骨細胞分化については、TD マウス溶媒群で野生型マウス溶媒群と比較し肥大軟骨細胞への分化が抑制され、TD マウス本薬群で抑制が低減した。

3.1.2 *in vivo* 試験

3.1.2.1 TD マウスの本薬 10 日間反復皮下投与による骨成長等の評価 (CTD4.2.1.1-9)

TD マウス（7 日齢、9~10 例/群）に、本薬（240、800 µg/kg）又は溶媒⁴⁾が 1 日 1 回 10 日間皮下投与された。また、野生型マウス（7 日齢、9 例）に溶媒⁴⁾が 1 日 1 回 10 日間皮下投与された。

体重は、TD マウス溶媒群及び TD マウス本薬群のいずれも野生型マウス溶媒群と比較して低値を示し、本薬投与により明らかな変化は認められなかった。投与 11 日目において、尾長、頭胴長、長骨（大腿骨、脛骨、上腕骨、尺骨）及び第 4-6 腰椎の骨長並びに頭蓋骨前後径を測定した結果、表 7 のとおりであった。また、TD マウス本薬 800 µg/kg 群では頭蓋骨の外観（TD マウスで特徴的なドーム型の頭蓋骨）の改善傾向が認められた。

表 7 投与 11 日目における骨長等に関するパラメータ

投与群	尾長	頭胴長	大腿骨 ^{a)}	脛骨 ^{a)}	上腕骨 ^{a)}	尺骨 ^{a)}	第 4-6 腰椎	頭蓋骨前後径
野生型マウス 溶媒群	48 ±3 (9 検体)	69.08 ±2.20 (9 検体)	9.84 ±0.17 (17 検体)	12.99 ±0.56 (18 検体)	8.48 ±0.19 (17 検体)	10.74 ±0.38 (18 検体)	5.83 ±0.43 (8 検体)	20.25 ±0.86 (9 検体)
TD マウス 溶媒群	25 ±3 (9 検体)	45.14 ±1.43 (9 検体)	5.31 ±0.15 (18 検体)	5.41 ±0.40 (18 検体)	4.99 ±0.18 (18 検体)	5.18 ±0.37 (14 検体)	4.16 ±0.30 (9 検体)	14.18 ±0.50 (9 検体)
TD マウス 本薬 240 µg/kg 群	25 ±2 (10 検体)	47.17 ±2.46 (10 検体)	5.49 ±0.19 (20 検体)	5.61 ±0.35 (18 検体)	5.11 ±0.23 (20 検体)	4.93 ±0.32 (18 検体)	4.28 ±0.33 (10 検体)	14.59 ±0.63 (10 検体)
TD マウス 本薬 800 µg/kg 群	27 ±2 (9 検体)	47.52 ±1.40 (9 検体)	5.58 ±0.16 (16 検体)	5.77 ±0.23 (18 検体)	5.20 ±0.29 (18 検体)	5.26 ±0.31 (17 検体)	4.29 ±0.37 (9 検体)	14.86 ±0.53 (9 検体)

単位 : mm、平均値±標準偏差

a) 1 例につき左右の骨長を測定した

投与 11 日目において、全大後頭孔及び環椎を含む頭蓋骨を CT スキャンし全大後頭孔及び環椎の矢状径及び横径、並びに全大後頭孔の面積を測定した。TD マウス溶媒群において、野生型マウス溶媒群と比較し全大後頭孔及び環椎の矢状径及び横径、並びに全大後頭孔の面積が減少し、本薬投与群では TD マウス溶媒投与群と比較し全大後頭孔及び環椎の矢状径及び横径、並びに全大後頭孔面積の明らかな変化は認められなかった。

4) 0.03 mol/L 酢酸、1%ベンジルアルコール、10%スクロース水溶液 (pH 4.0)

投与 11 日目における遠位大腿骨成長板の組織学的検査を行った結果、TD マウス溶媒群において野生型マウス溶媒群と比較し、骨端頭の小型化、二次骨化の遅延、成長板の小型化、肥大帶の欠如、柱状配列の欠如、並びに肥大細胞の異常形状及び小型化が認められたが、TD マウス本薬群では当該所見の程度は TD マウス溶媒群と比較し軽度であった。

3.1.2.2 TD マウスの本薬 20 日間反復投与による骨成長等の評価 (CTD4.2.1.1-10)

TD マウス (7 日齢、9~12 例/群) に、本薬 800 µg/kg 又は溶媒⁴⁾ が 1 日 1 回 20 日間皮下投与された。また、野生型マウス (7 日齢、7 例) に溶媒⁴⁾ が 1 日 1 回 20 日間皮下投与された。

体重は、TD マウス溶媒群及び TD マウス本薬群ではいずれも野生型マウス溶媒群と比較して低値を示し、本薬投与により明らかな変化は認められなかった。投与 21 日目において、尾長、頭胴長、長骨（大腿骨、脛骨、上腕骨、尺骨、橈骨）及び第 4-6 腰椎の骨長並びに頭蓋骨前後径を測定した結果、表 8 のとおりであった。また、目視及びマイクロ CT での観察では、TD マウス溶媒群と比較して、TD マウス本薬群で TD マウスに特徴的なドーム型の頭蓋骨の扁平化、足蹠及び指の大型化等の改善傾向が認められた。

表 8 投与 21 日目における骨長等に関するパラメータ

投与群	尾長	頭胴長	大腿骨 ^{a)}	脛骨 ^{a)}	上腕骨 ^{a)}	尺骨 ^{a)}	橈骨 ^{a)}	第 4-6 腰椎	頭蓋骨前後径
野生型マウス 溶媒群	55.52 ±1.63 (6 検体)	73.79 ±1.82 (7 検体)	—	—	—	—	—	—	22.23 ±0.60 (7 検体)
TD マウス 溶媒群	32.98 ±2.22 (5 検体)	51.55 ±1.21 (5 検体)	7.17 、 7.28 (2 検体)	9.19、 9.51 (2 検体)	6.68、 6.72 (2 検体)	9.13、 9.24 (2 検体)	7.06、 7.24 (2 検体)	4.58 (1 検体)	16.54、 16.81 (2 検体)
TD マウス 本薬 800 µg/kg 群	37.16 ±3.91 (4 検体)	55.62 ±3.90 (5 検体)	8.50 ±0.94 (4 検体)	10.79 ±1.12 (4 検体)	7.35 ±0.74 (4 検体)	9.75 ±0.74 (4 検体)	7.55 ±0.69 (4 検体)	4.92、 5.15 (4 検体)	18.84 ±2.26 (3 検体)

単位 : mm、平均値±標準偏差、2 検体以下は個別値、— : 未測定

TD マウス溶媒群の 4/9 例、TD マウス本薬群の 7/12 例は、歯のトリミング処理等が原因の本薬投与に関連しない死亡又は TD マウスの表現型の特性である成長障害が原因と考えられる体重減少 (20%以上) による安楽殺がなされたため評価されていない。

a) 1 例につき左右の骨長を測定した

投与 21 日目における近位及び遠位大腿骨成長板の組織学的検査を行った結果、TD マウス本薬群において TD マウス溶媒群と比較して、成長板の幅及び構造、増殖帯における増殖軟骨細胞の柱状配列、肥大帶における分化した軟骨細胞の柱状配列、増殖帯及び肥大帶の形状及びサイズの回復が認められた。

3.1.2.3 ACH マウスの本薬 36 日間皮下投与による軟骨内骨成長等の評価 (CTD4.2.1.1-11)

Fgfr3^{G380R} 変異を有する軟骨無形成症マウス (ACH マウス) (3 週齢、8 例/群) に、本薬 (20、80、280 µg/kg) 又は溶媒⁵⁾ が 1 日 1 回 36 日間皮下投与された。また、野生型マウス (3 週齢、10 例/群) に溶媒⁵⁾ が 1 日 1 回 36 日間皮下投与された。

試験開始時の体重は ACH マウスで野生型マウス溶媒群と比較し低値であったが、ACH マウス本薬群では ACH マウス溶媒群と比較し体重増加が大きく、ACH マウス本薬 280 µg/kg 群では野生型マウス溶媒群と比較し投与 25~36 日目の体重に差異は認められなかった。投与 36 日目における尾長、頭胴長、長骨（大腿骨、脛骨、上腕骨、尺骨）及び第 4-6 腰椎の骨長並びに頭蓋骨前後径を測定した結果は表 9 のとおりであった。

⁵⁾ 0.005 mol/L クエン酸、5.25%スクロース、1.5%マンニトール、0.727 mg/mL メチオニン、0.005% ポリソルベート 80 水溶液 (pH 5.5)

表9 投与36日目における骨長等に関するパラメータ

投与群	尾長	頭胴長	大腿骨 ^{a)}	脛骨 ^{a)}	上腕骨 ^{a)}	尺骨 ^{a)}	第4-6腰椎	頭蓋骨前後径
野生型マウス 溶媒群	8.43 ±0.25 (10検体)	9.40 ±0.24 (10検体)	14.91 ±0.26 (20検体)	18.24 ±0.44 (20検体)	12.04 ±0.25 (20検体)	14.16 ±0.30 (20検体)	9.74 ±0.33 (10検体)	24.17 ±0.66 (10検体)
ACHマウス 溶媒群	8.10 ±0.35 (8検体)	8.82 ±0.44 (8検体)	14.36 ±0.86 (16検体)	17.91 ±0.77 (16検体)	12.17 ±0.68 (16検体)	13.81 ±1.09 (16検体)	9.74 ±0.44 (8検体)	21.30 ±0.79 (8検体)
ACHマウス 本薬20μg/kg群	8.05 ±0.39 (8検体)	9.00 ±0.18 (8検体)	14.90 ±0.36 (16検体)	18.49 ±0.41 (16検体)	12.09 ±0.40 (16検体)	13.95 ±0.38 (16検体)	9.59 ±0.38 (8検体)	21.90 ±1.28 (8検体)
ACHマウス 本薬80μg/kg群	8.29 ±0.25 (8検体)	9.25 ±0.27 (8検体)	14.64 ±0.89 (16検体)	18.12 ±0.76 (16検体)	12.05 ±0.28 (16検体)	14.11 ±0.35 (16検体)	10.18 ±0.24 (8検体)	21.42 ±0.77 (8検体)
ACHマウス 本薬280μg/kg群	8.68 ±0.30 (8検体)	9.76 ±0.16 (8検体)	15.43 ±0.37 (16検体)	19.10 ±0.48 (16検体)	12.28 ±0.33 (16検体)	14.42 ±0.18 (16検体)	10.40 ±0.19 (8検体)	22.19 ±0.70 (8検体)

単位：mm、平均値±標準偏差

a) 1例につき左右の骨長を測定した

投与36日目における大腿骨及び脛骨の組織形態学的検査を行った結果、ACHマウス本薬280μg/kg群ではACHマウス溶媒群と比較し軟骨補充帯、増殖帯及び肥大帯の面積及び幅の増加等の遠位大腿骨の成長板構造の正常化が認められた。

3.1.2.4 正常マウスの本薬36日間反復皮下投与による骨成長等の評価（CTD4.2.1.1-13）

正常マウス（3週齢、10例/群）に、本薬（80、280μg/kg）又は溶媒⁴⁾が1日1回36日間皮下投与された。

体重は、本薬280μg/kg群で溶媒群と比較して投与20日目以降に高値であった。投与37日目における尾長、頭胴長、長骨（大腿骨、脛骨、上腕骨、尺骨）、第3腰椎及び第4-6腰椎の骨長並びに頭蓋骨前後径を測定した結果、表10のとおりであった。

表10 投与37日目における骨長等に関するパラメータ

投与群	尾長	頭胴長	大腿骨 ^{a)}	脛骨 ^{a)}	上腕骨 ^{a)}	尺骨 ^{a)}	第3腰椎	第4-6腰椎	頭蓋骨前後径
溶媒群	8.25 ±0.15 (10検体)	94.62 ±1.59 (9検体)	15.01 ±0.18 (20検体)	17.83 ±0.23 (20検体)	12.03 ±0.29 (20検体)	14.08 ±0.28 (20検体)	3.60 ±0.26 (10検体)	10.03 ±0.39 (10検体)	21.82 ±0.45 (10検体)
本薬80μg/kg群	8.93 ±0.18 (10検体)	101.31 ±1.60 (10検体)	16.12 ±0.26 (20検体)	18.57 ±0.52 (20検体)	12.40 ±0.17 (20検体)	14.49 ±0.57 (20検体)	3.83 ±0.23 (10検体)	11.07 ±0.47 (10検体)	22.17 ±0.70 (10検体)
本薬280μg/kg群	9.53 ±0.24 (10検体)	106.66 ±1.81 (10検体)	16.48 ±0.29 (20検体)	19.06 ±0.47 (20検体)	12.52 ±0.17 (20検体)	14.80 ±0.55 (20検体)	3.92 ±0.29 (10検体)	11.32 ±0.35 (10検体)	22.24 ±0.55 (10検体)

単位：mm、平均値±標準偏差

a) 1例につき左右の骨長を測定した

本薬280μg/kg群及び溶媒群において組織形態計測学的検査を行った結果、本薬280μg/kg群において溶媒群と比較し軟骨細胞の増殖による成長板の幅の増加が認められた。

3.1.2.5 正常カニクイザルの本薬6ヶ月間反復皮下投与による骨成長等の評価（4.2.1.1-16）

正常カニクイザル（2~4歳、4例/群）に、本薬（9、33μg/kg）又は溶媒⁴⁾が1日1回6ヶ月間皮下投与された。

体高、上腕骨長、前肢長、大腿骨長、後肢長及び尾長を経時的（投与前、投与4、8、13、19及び26週目）に測定した結果、本薬各群において、概ね投与後のすべての測定時点でいずれの部位についても溶媒群と比較し伸長が認められた。デジタルX線撮影により脛骨長及び右脛骨近位成長板の幅を、並びに

MRI により右脛骨近位成長板の幅及び体積を経時的（投与前、投与 4、8、13、23 週目）に測定した結果、脛骨長の投与開始時からの変化量は投与 23 週目において本薬各群で溶媒群と比較し大きく、その変化量は用量依存的であった。右脛骨近位成長板の幅は本薬 33 μg/kg 群で溶媒群と比較し投与 4 及び 8 週目で増加し、MRI における右脛骨近位成長板の体積は本薬 33 μg/kg 群で溶媒群と比較し投与 4 週目に増加したが、いずれも投与 23 週間後には概ね投与前値に戻った。CT により第 2～4 腰椎の椎孔領域の面積を測定した結果、本薬 33 μg/kg 群では溶媒群と比較し第 2 腰椎の椎孔大後頭孔並びに第 3 及び第 4 腰椎の椎孔の平均面積は大きい傾向を示した。

血中 ALP を測定した結果、本薬各群において溶媒群と比較し投与 21 日目以降に ALP 値の上昇が認められた。

投与 36 日目における組織学的検査を行った結果、左大腿骨遠位成長板の肥大帯の軟骨細胞の数及び大きさの増加によるごくわずか又は軽度の拡大が、本薬 9 μg/kg 群の 2 例及び本薬 33 μg/kg 群の全例に認められた。左脛骨近位成長板の組織形態計測学的評価を行った結果、成長板、増殖帶及び肥大帯の厚さ並びに長軸方向の成長速度は、本薬 33 μg/kg 群で溶媒群と比較して増加し、用量依存的に肥大細胞の体積が増加する傾向が認められた。

3.2 副次的薬理試験

165 種類の各種受容体又はイオンチャネルに対する本薬 (11.44 μmol/L) の結合阻害活性が検討された結果、カリウムチャネル (SK_{Ca})、アペリン受容体、NPR-A、N 型カルシウムチャネル、ニューロメジン U2 受容体、NPBW2 受容体、ソマトスタチン受容体 (sst3) 及びプロゲステロン受容体 B に対して 50% 以上の阻害活性が認められた。これらの受容体又はイオンチャネルの IC₅₀ 値は 2.1～11.4 μmol/L であり、ヒトにおける臨床用量投与時の本薬の曝露量 (C_{max}) ⁶⁾ の 1500 倍超であった。

3.3 安全性薬理試験

本薬の中枢神経系、呼吸系及び心血管系に及ぼす影響は、安全性薬理試験において表 11 のとおり評価された。

⁶⁾ 小児 ACH 患者に臨床用量である本剤 15 mg/kg を 1 日 1 回投与したときの投与 52 週における C_{max} の平均値 0.0014 μmol/L (5.8 ng/mL)

表 11 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量	投与経路	所見	CTD
中枢神経系	SD ラット (雌雄各 6 例/群)	Irwin 法	0、30、100、 300 µg/kg	皮下	本薬 300 µg/kg 群の雌性動物で体温の低下が認められた。 ^{a)}	4.2.1.3-3
呼吸系	SD ラット (雄性 8 例/群)	1 回換気量、呼吸数、分時換気量	0、30、100、 300 µg/kg	皮下	影響なし	4.2.1.3-4
心血管系	HEK293 細胞 (3 標本/群)	hERG 電流	0、50 µg/mL	in vitro	影響なし	4.2.1.3-1
心血管系	カニクイザル (雄性 8 例)	フェーズ I: 血圧、心拍数、 体温、心電図 フェーズ II: 血圧、心拍数、 体温 テレメトリー法	フェーズ I: 0、10、50、 200 µg/kg ^{b)} フェーズ II: 200 µg/kg 1 日 1 回 7 日間	皮下	フェーズ I: 血圧について、本薬 50 及び 200 µg/kg 投与時にはそれぞれ投与後 1.75 時間及び 30 分に最大の低下が認められ、投与後 15 分から 4 時間ににおいてそれぞれ平均 6.8% 及び 12.2% 低下し、投与後 10 時間までに回復した。 心拍数について、本薬 10 µg/kg 投与時には投与後 1.25 時間の 1 時点で 8.8% の増加が認められた。本薬 50 及び 200 µg/kg 投与時には投与後 30 分に最大の増加が認められ（36.5% 及び 48.7% 増加）、それぞれ投与後 3.75 時間及び 13 時間までに回復した。 心電図について、PR、QT、QTcB 間隔に短縮が認められた。 フェーズ II: 血圧について、投与 1 日目の本薬投与後 30 分に 54 mmHg と最も低くなり、フェーズ I の本薬 200 µg/kg 投与時の最低血圧 58 mmHg と同程度であった。投与 2～7 日目に血圧変化の減少が認められた。 心拍数について、投与 1～7 日目の本薬投与後 15～30 分に 176～198 回/分と最大になり、フェーズ I の本薬 200 µg/kg 投与時の最大心拍数 195 回/分と同程度であった。 本薬の投与に関連した一般状態の変化として、反復投与の投与後 1 時間までに 3/8 例に姿勢異常が認められた。	4.2.1.3-7

a) 本試験の雄性動物及び単回投与毒性試験 (CTD4.2.3.2-1) において本薬 800 µg/kg 投与時には当該所見が認められなかつたことから、偶発的なものである可能性が高いと判断された

b) ラテン方格法が用いられ、1、4、8、11 日目に 0、10、50、200 µg/kg のいずれかの用量が 1 回ずつ皮下投与された

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の作用機序について

申請者は以下のように説明している。本薬は、軟骨細胞の増殖及び分化を促進する軟骨内骨成長の正の調節因子であるヒト CNP (CNP-53) の 37 残基のアミノ酸断片の N 末端にアミノ酸 2 残基（プロリン残基及びグリシン残基）を付加して修飾した遺伝子組換え CNP アナログである。CNP は、ナトリウム利尿ペプチド受容体のうち CNP の薬理活性の発現に関する NPR-B 及びクリアランスの誘導に関する NPR-C に結合する。CNP は、NPR-B へ結合した後、細胞内 cGMP 産生を亢進し (J Hypertens 1992; 10: 1111-14、J Biol Chem 1998; 273: 11695-700)、cGMP のシグナル伝達は PKGII によって仲介され、軟骨内骨成長の負の調節因子である FGFR3 の MAPK (ERK1/2) 経路を RAF-1 で阻害することにより、FGFR3 の下流シグナル伝達を阻害する (J Cell Sci 2005; 118: 5089-100、Biochem Biophys Res Commun 2017; 483: 82-7 等)。FGFR3 の機能獲得型変異が原因で発症する ACH 患者では、CNP 及び FGFR3 のシグナル伝達経路の拮抗作用が悪化し軟骨内骨形成の欠陥がもたらされるが、CNP の投与により、この欠陥を改善する可能性が示唆されている (Nat Med 2004; 10: 80-86、Endocrinology 2009; 150: 3138-44)。

効力を裏付ける試験において、*in vitro* 試験では、本薬は CNP と同様に NPR-B 及び NPR-C に高い親和性を示すことが確認された（CTD4.2.1.1-3）。本薬は NPR-B を発現する NIH/3T3 細胞株において、NPR-B の活性化により産生される細胞内 cGMP 産生を増加させ、その増加は CNP と同程度であった（CTD4.2.1.1-2）。また、CNP における報告（J Cell Sci 2005; 118: 5089-100）と同様に、本薬はラット軟骨肉腫細胞において FGFR3 を活性化させる FGF2 の添加による MAPK (ERK1/2) リン酸化の亢進を阻害し、ラット軟骨肉腫細胞においては本薬処理により、FGF2 によって引き起こされる軟骨細胞増殖及び細胞外マトリックスタンパク質の産生及び沈着の抑制を低減した（CTD4.2.1.1-7）。さらに、重度の ACH 表現型を有する TD マウスの胚から採取した大腿骨に本薬を添加して培養した結果、本薬は成長板の大きさの改善、成長板における細胞周期亢進の低減、細胞増殖及び軟骨細胞分化抑制の低減が認められた（CTD4.2.1.1-8）。

in vivo 試験では、疾患モデル動物である TD マウス（CTD4.2.1.1-9、CTD4.2.1.1-10）及び ACH マウス（CTD4.2.1.1-11）並びに正常動物（マウス、カニクイザル等）（CTD4.2.1.1-13、CTD4.2.1.1-16 等）において、成長板が閉鎖前の成長期における本薬の骨成長に対する作用等を検討した。重度の四肢短縮型矮小発育症の表現型を有する TD マウスにおいて、本薬は中軸骨格及び四肢骨格いずれの成長も促進し、特に中軸骨格と比較し四肢骨格の成長をより促進することで四肢短縮の改善が認められた。軽度の四肢短縮型矮小発育症の表現型を有する ACH マウスにおいて、用量依存的な中軸骨格及び四肢骨格の成長が認められ、その表現型の一部は野生型マウスと同程度まで改善した。正常マウスでは、成長速度の増加並びに中軸骨格及び四肢骨格の骨長の増加が認められ、正常サルでは、全ての本薬投与群で骨成長が認められた。また、いずれの疾患モデル動物又は正常動物の検討における組織学的評価でも、本薬は軟骨細胞の増殖及び分化を促進し、成長板の拡大及びそれに続く骨成長が認められた。なお、TD マウスでは本薬の投与により全大後頭孔及び環椎の矢状径及び横径の減少がわずかに改善し、正常サルでは本薬の投与により第 2 腰椎の椎孔大後頭孔並びに第 3 及び第 4 腰椎の椎孔の平均面積は大きい傾向を示したことから、ACH 患者で高頻度に認められる大後頭孔狭窄や脊髄圧迫を悪化させないことが示唆された。

以上より、本薬は CNP と同様の作用機序及び薬理活性を示すことが期待され、ACH 患者の四肢骨格の成長障害を改善する可能性が示唆された。

機構は、以下のように考える。効力を裏付ける試験において、*in vitro* 試験では、本薬は NPR-B に結合し（CTD4.2.1.1-3）、cGMP 産生増加を伴う細胞応答を介して FGFR3 のシグナル伝達経路である MAPK (ERK1/2) 経路を抑制し軟骨細胞増殖及び細胞外マトリックスタンパク質の産生及び沈着の抑制を低減することが示された（CTD4.2.1.1-2、CTD4.2.1.1-7）。また、*in vivo* 試験では、疾患モデル動物において本薬の骨成長に対する作用が認められていることから（CTD4.2.1.1-9～11）、本薬は CNP と同様の作用を有すると考えられ、本薬の ACH に対する効果は期待できる。

3.R.2 心血管系への影響について

申請者は以下のように説明している。CNP が結合し薬理活性を発現する NPR-B は、軟骨細胞のほか、脳、肺、腎臓、血管平滑筋及び生殖器官に主に発現する（J Hypertension 1992; 10:1111-14、Circulation Res 1995; 77: 750-8 等）。脳、肺、腎臓、血管平滑筋及び生殖器官に対し、本薬の毒性試験（「5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略」の項を参照）並びに呼吸系及び中枢神経系に対する安全性薬理試験（CTD4.2.1.3-3、CTD4.2.1.3-4）において、特段の影響は認められなかった。

血管平滑筋に対する影響に関しては、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（Hypertens Res 1998; 21: 7-13、J Cardiovasc Pharmacol 1996; 28: 397-401）。心血管系に対する安全性薬理試験（CTD4.2.1.3-7）において、カニクイザルに本薬 10、50 又は 200 µg/kg を単回皮下投与したとき、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たが、この結果は、本薬が CNP と同様に血管平滑筋を弛緩させたことにより、血圧の低下及び心拍数の代償性の増加が誘導されたためと考えられる。また、反復投与では、投与 1 日目に比べて投与 2～7 日目では本薬投与による血圧変化の程度は小さくなつた。CNP の連続曝露により NPR-B の脱リン酸化が誘導され、その後に脱感作が引き起こされるとの報告があり（Handb Exp Pharmacol 2009; 191: 341-66）、当該所見は高用量の本薬による NPR-B の脱感作に起因する可能性が考えられた。なお、一部の心電図間隔（PR 間隔、QT 間隔、QTcB 間隔）に短縮が認められたが、QRS 時間に影響は認められなかつたことから、心拍数の増加に続発する変化と判断され、生理学的懸念はないと考えられた。

機構は、以下のように考える。安全性薬理試験において、本薬は CNP と同様に、その薬理作用に基づくと考えられる血圧低下及び心拍数の増加が認められている。ヒトにおける血圧等への影響については、臨床試験成績も踏まえ、「7.R.2 安全性について」の項で引き続き検討する。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の非標識体又は ¹²⁴I 標識体をマウス、ラット又はサルに単回皮下又は静脈内投与したときの薬物動態が検討された。また、ラット、ウサギ及びサルを用いた毒性試験におけるトキシコキネティクスに基づき、本薬を反復皮下投与したときの薬物動態が検討された。血漿中本薬濃度の測定には ELISA 法又は ECL 法が用いられ、定量下限は、ELISA 法では、ラットで 0.50 ng/mL、サルで 0.25 ng/mL であり、ECL 法では、マウスで 0.14 ng/mL、ラット及びウサギで 0.10 ng/mL、サルで 0.08 ng/mL であった。生体試料中の放射能の測定にはガンマカウンターが用いられた。血清中抗本薬抗体は ECL 法で測定された。以下に主な試験の成績を記述する。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与（CTD4.2.2.2-1、4.2.3.1-1～2）

幼若マウス、ラット及びサルに本薬を単回皮下又は単回静脈内投与したときの本薬の薬物動態パラメータは、表 12 のとおりであった。

表 12 本薬を単回投与したときの本薬の薬物動態パラメータ

動物種	投与経路	用量(μg/kg)	性別	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng·min/mL)	t _{max} (min)	t _{1/2} (min)	CL/F ^{a)} (mL/min/kg)	V _z /F ^{b)} (mL/kg)
幼若野生型マウス	皮下	280	雄	4例/時点	51.2	962	15	23.8	286	9830
			雌	4例/時点	84.1	2190	5	—	—	—
		600	雄	8例/時点	84.2	2080	15	17.4	287	7190
			雌	8例/時点	90.3	2430	15	15.0	247	5330
幼若 ACHマウス	皮下	280	雄	4例/時点	35.4	799	15	16.0	349	8080
			雌	4例/時点	77.7	1120	5	15.7	249	5640
		600	雄	8例/時点	99.1	2700	15	14.8	222	4740
			雌	8例/時点	54.9	1480	15	14.5	403	8460
ラット	皮下	80	雄	3例/時点	13.1	347	5	15.00	227	4917
			雌	3例/時点	10.1	234	5	43.47	306	19205
		240	雄	3例/時点	31.0	1244	5	26.07	184	6932
			雌	3例/時点	20.2	549	5	15.81	430	9802
	静脈内	800	雄	3例/時点	130	6367	15	22.26	125	4008
			雌	3例/時点	77.4	2454	5	13.51	326	6345
		15	雄	3例/時点	111	832	1	8.78	17.90	227
			雌	3例/時点	142	1338	5	—	—	—
		50	雄	3例/時点	1227	5160	1	15.07	9.68	210
			雌	3例/時点	339	2093	1	14.28	23.12	476
サル	皮下	150	雄	3例/時点	2035	16695	1	20.45	8.98	265
			雌	3例/時点	891	8388	1	17.64	17.87	455
		20	雄	3例	0.83±0.34	2.07±0.85	5 [5, 5]	—	—	—
			雌	3例	2.24±0.85	33.9±16.8	5 [5, 5]	8.97, 15.28 ^{c)}	359.72, 402.25 ^{c)}	4657, 8869 ^{c)}
	静脈内	60	雄	3例	5.84±2.76	59.7±34.5	5 [5, 5]	7.39 ^{d)}	614.75 ^{d)}	6555 ^{d)}
			雌	3例	8.38±4.32	225±219	5 [5, 15]	16.47±11.31	386.37±498.03	8480±7260
		200	雄	3例	52.5±20.3	2018±1615	5 [5, 5]	20.96±6.53	145.97±95.29	3896±1941
			雌	3例	49.8±1.60	1203±323	5 [5, 5]	17.19±4.80	172.27±51.7	4036±106
		2	雄	3例	16.9±2.93	122±14.7	1 [1, 1]	6.59±0.80	15.90±2.07	151±25
			雌	3例	15.8±7.17	170±138	1 [1, 1]	12.36±9.46	16.75±12.73	197±65
	静脈内	6	雄	3例	42.3±12.4	418±156	1 [1, 1]	12.00, 13.26 ^{c)}	9.77, 16.53 ^{c)}	187, 286 ^{c)}
			雌	3例	65.9±14.8	848±435	1 [1, 1]	11.38±2.65	8.00±3.17	139±77
		20	雄	3例	216±48.1	2730±355	1 [1, 1]	21.84±1.70	7.31±0.99	232±49
			雌	3例	203±15.4	3049±543	1 [1, 1]	21.94±0.82	6.60±1.08	208±28

平均値又は平均値±標準偏差、t_{max}は中央値又は中央値〔範囲〕、2例以下の場合は個々の値、—：未算出

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{0-t}：濃度測定が可能な最終測定時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積

t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、t_{1/2}：消失半減期、CL/F：見かけの全身クリアランス、V_z/F：見かけの分布容積

a) 静脈内投与は CL、b) 静脈内投与は V_z、c) 2例、d) 1例

4.1.2 反復投与 (CTD4.2.3.2-3、4、6)

ラット及びサルに本薬を 1 日 1 回反復皮下投与したときの本薬の薬物動態パラメータは、表 13 のとおりであった。

表 13 本薬を反復皮下投与したときの本薬の薬物動態パラメータ

動物種	用量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	性別	測定時点	例数	C_{\max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·min/mL)	t_{\max} (min)	$t_{1/2}$ (min)
幼若ラット	10	雄	1日目	3例/時点	3.29	—	5	—
		雄	182日目	3例/時点	0.68	22.8	30	—
		雌	1日目	3例/時点	0	0	—	—
		雌	182日目	3例/時点	0.53	10.1	15	—
	30	雄	1日目	3例/時点	2.95	—	5	—
		雄	182日目	3例/時点	3.86	140.2	15	—
		雌	1日目	3例/時点	0.24	—	5	—
		雌	182日目	3例/時点	1.99	84.2	15	—
	90	雄	1日目	3例/時点	2.80	—	5	—
		雄	182日目	3例/時点	26.2	735	15	40.1
		雌	1日目	3例/時点	3.21	—	5	—
		雌	182日目	3例/時点	16.9	460	5	44.1
ラット	50	雄	1日目	3例/時点	12.7	404	5	17.5
		雄	85日目	3例/時点	50.4	1851	15	—
		雄	176日目	1~3例/時点	19.8	593	15	27.6
		雌	1日目	3例/時点	6.06	145	15	20.9
		雌	85日目	3例/時点	18.9	783	15	38.5
		雌	176日目	2~3例/時点	16.8	636	15	72.3
	150	雄	1日目	3例/時点	22.1	763	5	—
		雄	85日目	3例/時点	99.4	4465	15	—
		雄	176日目	3例/時点	38.1	1437	15	—
		雌	1日目	3例/時点	32.6	682	5	18.3
		雌	85日目	3例/時点	54.7	2673	15	28.8
		雌	176日目	3例/時点	27.8	1317	15	21.7
	500	雄	1日目	3例/時点	101	4781	15	—
		雄	85日目	2~3例/時点	555	29685	5	—
		雄	176日目	2~3例/時点	496	25411	15	—
		雌	1日目	3例/時点	99.5	2634	5	15.1
		雌	85日目	3例/時点	134	8581	15	19.2
		雌	176日目	2~3例/時点	163	8715	5	24.4
サル	20	雄	1日目	4例	2.68±1.36	38.8, 316 ^{b)}	5 [5, 15]	7.65, 69.5 ^{b)}
		雄	85日目	1例	0.56	52.7	60	—
		雄	176日目	1例	0.40	39.1	60	—
		雌 ^{a)}	1日目	4例	1.05±0.28	—	5 [5, 5]	—
		雌 ^{a)}	85日目	2例	0.39, 0.55	9.61 ^{c)}	15, 15	—
		雄	1日目	4例	19.8±10.1	1210±1521	5 [5, 15]	28.9±8.9
	90	雄	85日目	4例	24.7±37.9	1907±3315	15 [7, 30]	36.6±11.4 ^{d)}
		雄	176日目	3例	9.26±2.62	575±556	30 [5, 60]	28.6, 92.5 ^{d)}
		雌	1日目	4例	19.7±7.78	849±471	10 [5, 15]	28.3±11.5
		雌	85日目	4例	20.7±6.79	675±250	15 [5, 15]	60.7±67.7 ^{d)}
		雌	176日目	4例	12.3±7.14	426±306	15 [15, 15]	16.3, 21.1 ^{c)}
		雄	1日目	7例	102±76.2	5671±6459	5 [5, 15]	39.6±31.4
	300	雄	85日目	7例	154±130	18290±20011	30 [15, 120]	126±55 ^{c)}
		雄	176日目	7例	66.8±39.2	4081±3578	15 [5, 60]	40.9±21.0 ^{c)}
		雌	1日目	7例	65.3±26.0	2899±1615	5 [5, 15]	31.0±10.2
		雌	85日目	7例	205±142	19089±25562	15 [5, 60]	—
		雌	176日目	7例	152±124	14868±22268	15 [15, 60]	68.5±23.2 ^{c)}

平均値又は平均値±標準偏差、 t_{\max} は中央値又は中央値〔範囲〕、2例以下の場合は個々の値、—:未算出 C_{\max} :最高血漿中濃度、 AUC_{0-t} :濃度測定が可能な最終測定時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積 t_{\max} :最高血漿中濃度到達時間、 $t_{1/2}$:消失半減期

a) 176日目は全例でPKパラメータを算出できる血漿中濃度が得られなかった

b) 2例、c) 1例、d) 3例、e) 6例

抗体について、幼若ラットでは抗本薬抗体陽性例は投与開始後 188 日目に 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群（雄雌の順、以下同様）で 5/9 例及び 7/9 例、30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群で 6/9 例及び 4/9 例、90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群で 6/9 例及び 5/9 例、230 日目に 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群で 2/9 例及び 5/9 例、30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群で 4/9 例及び 6/9 例、90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群で 2/9 例及び 5/9 例に認められた。ラットでは抗本薬抗体陽性例は投与開始後 176 日目に 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群で 10/13 例及び 9/14 例、150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群で 11/15 例及び 11/15 例、500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群で 5/19 例及び 12/24 例に認められた。サルでは、85 日

目に 20 µg/kg 群で 3/4 例及び 1/4 例、90 µg/kg 群で 1/4 例及び 0/4 例、300 µg/kg 群で 1/7 例及び 0/7 例、176 日目に 20 µg/kg 群で 3/4 例及び 4/4 例、90 µg/kg 群で 1/4 例及び 1/4 例、300 µg/kg 群で 2/7 例及び 3/7 例に認められた。

4.2 分布 (CTD 4.2.2.3-3~4、4.2.3.5.2-3)

雄性ラット（2 又は 3 例/時点）に本薬の ^{124}I 標識体 90 µg/kg を単回皮下投与したときの投与後 0.25、0.5 及び 1 時間の組織分布を検討した。放射能濃度は投与部位を除いて投与後 0.5 又は 1 時間で最高値を示した。血漿中の最高放射能濃度は 191 ng Eq/g であり、各組織の最高放射能濃度は投与部位を除いて、腎臓（259 ng Eq/g）、胃（236 ng Eq/g）、肺（108 ng Eq/g）、心臓（65.4 ng Eq/g）、脾臓（60.4 ng Eq/g）、小腸（54.5 ng Eq/g）、肝臓（51.8 ng Eq/g）、大腿骨（49.0 ng Eq/g）、脛骨（45.9 ng Eq/g）、筋肉（42.5 ng Eq/g）、大腸（37.0 ng Eq/g）、精巣（35.1 ng Eq/g）、脳（19.6 ng Eq/g）の順に高かった。

雄性ラット（各 3 例/群）に本薬の ^{124}I 標識体 50 µg/kg を単回静脈内投与又は 90 µg/kg を単回皮下投与したときの組織分布について、PET イメージングを用いて検討した。静脈内投与では、各組織における単位組織重量あたりの投与放射能に対する割合（平均値、投与後 90 分まで）は、心臓で投与後 10 分に 0.51%/g、肝臓及び腎臓で投与後 20 分に 0.98 及び 3.30%/g と最高値を示し、その後経時的に低下した。膝関節、脳及び精巣では測定期間を通じて 0.32～0.51、0.12～0.16 及び 0.13～0.26%/g であった。一方、膀胱及び胃については経時的な増加を示し、投与後 90 分にそれぞれ 2.60 及び 1.99%/g と最高値を示した。皮下投与では、各組織における単位組織重量あたりの投与放射能に対する割合（平均値、投与後 24 時間まで）は、胃において投与後 4 時間に最高値（4.17%/g）を示し、投与後 24 時間に 0.83%/g であった。脳及び精巣においては投与 4 時間後に 0.08 及び 0.17%/g、投与後 24 時間に 0.01 及び 0.03%/g であった。

妊娠ウサギ（各 3 例/群）に妊娠 7～20 日目まで、本薬 45、135 又は 240 µg/kg を 1 日 1 回反復皮下投与したとき、妊娠 7 日目の投与後 30 分の母体血漿中本薬濃度（平均値土標準偏差）は、それぞれ 20.3±3.02、122±29.4 及び 216±46.7 ng/mL、妊娠 19 日目の投与後 30 分の母体血漿中本薬濃度は、それぞれ 32.6±13.0、142±31.5 及び 318±124 ng/mL であった。また、妊娠 20 日目の投与後 30 分の胎児の血漿中本薬濃度（平均値土標準偏差）は、本薬 45 µg/kg 投与では定量下限未満であり、本薬 135 及び 240 µg/kg 投与では、それぞれ 0.253±0.171 及び 0.460±0.598 ng/mL であった。

4.3 代謝

代謝に関する試験は実施されていない。

4.4 排泄 (CTD4.2.3.5.3-1)

授乳ラット（分娩後 14 日、各 5 例/群）に本薬 90、270 又は 540 µg/kg を 1 日 1 回反復皮下投与したとき、投与後 30 分の乳汁/母体血漿中本薬濃度比は、本薬 90 µg/kg 群では乳汁又は母体血漿中本薬濃度が定量下限以下であったため算出できなかったが、本薬 270 µg/kg 群では 0.01～0.05、本薬 540 µg/kg 群では 0.02～0.05 であった。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された非臨床薬物動態試験成績から、特段の問題は認められなかつたものと判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験の成績が提出された。なお、特記しない限り、溶媒として 5.25%スクロース、1.5%マンニトール、0.727 mg/ml メチオニン、0.005%ポリソルベート 80 を含む 0.005 mol/L クエン酸緩衝液 (pH 5.5) が用いられた。

5.1 単回投与毒性試験

ラット及びカニクイザル単回皮下及び静脈内投与毒性試験が実施された（表 14）。皮下投与による概略の致死量はラットで 800 µg/kg 超、カニクイザルで 200 µg/kg 超と判断された。また、静脈内投与による概略の致死量は、ラットで 150 µg/kg 超、カニクイザルで 20 µg/kg 超と判断された。

表 14 単回投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	用量 (µg/kg)	主な所見	概略の致死量 (µg/kg)	添付資料 CTD
雌雄 ラット (SD)	皮下	0、80、240、800	800 : ALP の高値 (雄)	>800	4.2.3.1-1
	静脈内	0、15、50、150	特記所見なし	>150	
雌雄 カニク イザル	皮下	0、20、60、200	特記所見なし	>200	4.2.3.1-2
	静脈内	0、2、6、20	特記所見なし	>20	

5.2 反復投与毒性試験

ラット及びカニクイザルを用いたそれぞれ最長 26 週間及び最長 44 週間の反復投与毒性試験が実施された（表 15）。主な毒性所見は本薬の薬理作用に起因する軟骨内骨化の促進とそれに伴う軟骨及び骨の変化であった。また、幼若ラットを用いた 26 週間の反復投与毒性試験が実施され（表 16）、幼若動物特異的な毒性は認められなかった。

ラットに 1 日 1 回、26 週間投与したときの無毒性量 (50 µg/kg/日) における C_{max} (雄 : 19.8 ng/mL、雌 : 16.8 ng/mL) 及び AUC_{0-t} (雄 : 592.7 ng·min/mL、雌 : 635.8 ng·min/mL) は、臨床用量 (15 µg/kg、1 日 1 回、以下同様) 投与時の曝露量⁷⁾と比較して、雄及び雌で C_{max} は約 3.4 倍及び約 2.9 倍、 AUC_{0-t} は約 2.0 倍及び約 2.1 倍であった。また、カニクイザルに 1 日 1 回、26 週間投与したときの無毒性量 (90 µg/kg/日) における C_{max} (雄 : 9.3 ng/mL、雌 : 12.3 ng/mL) 及び AUC_{0-t} (雄 : 574.9 ng·min/mL、雌 : 426.2 ng·min/mL) は、臨床用量投与時の曝露量と比較して、雄及び雌で C_{max} は約 1.6 倍及び約 2.1 倍、 AUC_{0-t} は約 2.0 倍及び約 1.5 倍であった。カニクイザルに 1 日 1 回、44 週間投与したときの無毒性量 (25 µg/kg/日) における C_{max} (雄 : 2.4 ng/mL、雌 : 2.4 ng/mL)⁸⁾ は、臨床用量投与時の曝露量と比較して、雄及び雌で C_{max} は約 0.4 倍及び約 0.4 倍であった。

⁷⁾ 小児 ACH 患者に臨床用量である本剤 15 mg/kg を 1 日 1 回投与したときの投与 52 週における曝露量 (C_{max} : 5.8 ng/mL、 AUC_{0-t} : 290 ng·min/mL)。

⁸⁾ C_{max} は投与 4 週時の値、AUC は算出されていない。

表 15 反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量(μg/kg/日)	主な所見	無毒性量(μg/kg/日)	添付資料CTD
雌雄ラット(SD)	皮下	28日間 (1回/日) +休薬7日	0、50、 150、500	≥50 : 大腿骨(雌)・胸骨の肥厚帯の厚みの増加、足根骨の成長板肥厚・軟骨内骨化の増加・成長板閉鎖の遅延 ≥150 : 足根関節の腫脹(雄)、脛骨長・大腿骨長の伸長(雄)、大腿骨(雄)・胸骨の肥厚帯の厚みの増加・無秩序な軟骨細胞の配列を伴う肥厚/石灰化帯の肥厚、足根骨の成長板の濃縮核/細胞残渣を含む膿胞及び赤血球が存在する超好酸性軟骨細胞領域を伴う変性/出血・骨梁の増加 500 : 足根関節の腫脹(雌)・形態異常、後肢の可動域の低下、体重増加(雌)、大腿骨長・脛骨長の伸長(雌)、大腿骨・脛骨の形態異常、大腿骨・胸骨の一次海綿骨の肥厚及び組織性欠如(雄)、足根関節周囲の膠原線維性又は淡色の好塩基性基質内に星状細胞及び線維芽細胞を有する線維腫性／粘液腫性組織 回復性：あり	150 ^{a)}	4.2.3.2-2
雌雄ラット(SD)	皮下	26週間 (1回/日) +休薬28日	0、50、 150、500	死亡 : 500(雌1/15例) ^{b)} ≥50 : 曲尾(雄)、膝関節・手根関節の形態異常(雄)、尾の形態異常(雄)、脛骨・胸椎・脊椎の形態異常(雄)、大腿骨・胸骨・膝/手根関節骨・脛骨・脊椎・尾椎の軟骨細胞数の増加と組織性欠如及び/又は成長板の異形成を特徴とする成長板の肥厚(雄) ≥150 : 四肢不自由、曲尾(雌)、歩行異常、外反足(雄)、トリグリセリドの低値(雄)、ALPの高値(雄)、尿量の高値(雌)、尿中γ-GGT/クレアチニン比の高値(雌)、後膝関節・手根関節の形態異常(雌)、尾の形態異常(雌)、大腿骨(雄)・胸骨(雌)の形態異常、大腿骨・胸骨・膝/手根関節骨・脛骨・脊椎・尾椎の軟骨細胞数の増加と組織性欠如及び/又は成長板の異形成を特徴とする成長板の肥厚(雌)、精子数の減少 500 : 外反足(雄)、白血球数・リンパ球数の高値(雌)、クレアチニン(雌)・コレステロール(雄)の低値、無機リンの高値、ALPの高値(雌)、肺重量・副腎重量(雄)の高値、脛骨(雌)・胸椎(雌)・脊椎(雌)・大腿骨(雌)・胸骨(雄)の形態異常 回復性：なし	50 ^{c)}	4.2.3.2-3
雌雄カニクイザル(2~3歳齢)	皮下	28日間 (1回/日) +休薬7日	0、20、 90、300	≥20 : 増殖・成熟・肥大帯の軟骨細胞層の増加を特徴とする胸骨成長板の肥厚、大腿骨の一次海綿骨の厚みの高値・壞死・血管進入の減少、大腿骨の骨梁の線維化・出血 ≥90 : 大腿骨遠位部成長板の増殖帶・肥厚帯の厚みと面積の高値、血中cGMPの高値 300 : 一過性の心拍数の高値、大腿骨遠位部成長板の幅(雌)及び面積の高値、血中CTX-IIの高値 回復性：あり	300 ^{d)}	4.2.3.2-5
雌雄カニクイザル(2~3歳齢)	皮下	26週間 (1回/日) +休薬28日	0、20、 90、300	≥20 : 胸骨の成長板幅の高値、大腿骨の骨端軟骨増殖帯及び肥大/石灰化帯の厚みの増加を伴う近位成長板の面積・幅の高値・一次海綿骨の肥厚 ≥90 : 脛骨・上腕骨の成長増加、脛骨成長板幅の増加(雄)、大腿骨の骨端軟骨の増殖帶軟骨細胞の配列の乱れ、血中cGMP(雌)・CTX-II・P1NP・BSAP(雌)の高値 300 : 大腿骨の成長増加(雌)、後肢の可動域の減少(雄)、股関節の可動域の減少・非可動(雄)、脛骨成長板幅の増加(雌)、大腿骨頭の異常(寛骨臼蓋窩の硝子軟骨成長中心の組織性欠如・肥大、多巣性のびらん・線維化、関節軟骨の変性・肉芽組織への置換・軟骨下裂・限局性囊胞性変化) ^{e)} 、血中cGMP・BSAPの高値(雄) 回復性：あり	90 ^{f)}	4.2.3.2-6

表 15 反復投与毒性試験成績の概略（続き）

試験系	投与経路	投与期間	用量(μg/kg/日)	主な所見	無毒性量(μg/kg/日)	添付資料CTD
雌雄 カニクイ ザル (4~5歳 齢)	皮下	44週間 (1回/日) + 休薬13週間	0、25、 75、250	≥25: 胸骨成長板の肥厚（雌）、血中cGMPの高値 ≥75: 後肢の可動域低下（雄）、右大腿骨・右脛骨・右上腕骨長の高値、脛骨の近位成長板閉鎖の遅延・成長板幅の高値、大腿骨の陥凹/隆起（雄）、投与部位における単核細胞の血管周囲性浸潤・線維化（雌）、寛骨臼・脛骨・上腕骨・肩甲骨・尺骨の関節軟骨のびらん（雄）・関節包の線維化（雄）、大腿骨成長板の軟骨細胞の増殖（増殖帶）、血中CTX-IIの高値 250: 後肢の可動域低下（雌）、一過性の活動性低下（雄）・横臥（雄）、心拍数増加、QT間隔の短縮、尿pHの低値（雌）、大腿骨の形態異常・陥凹/隆起（雌）・骨折・関節包の肥厚、寛骨臼・脛骨・膝蓋骨・上腕骨・肩甲骨・尺骨の形態異常（雄）・陥凹/隆起、脱臼（雌）、寛骨臼・脛骨・上腕骨・肩甲骨・尺骨の成長板肥厚・関節軟骨のびらん（雌）・外骨腫（雌）・骨折（雄）、上腕骨・骨頭部の不完全断裂（雄）、大腿骨遠位部の増殖帶及び成長板の面積・幅の増大（雄） 回復性：あり	25 ^{a)}	4.2.3.2-7

- a) 50及び150 μg/kg/日群で認められた所見は、動物の全般的な健康状態や歩行に影響がなかったことから、毒性学的意義は低いと判断されている
 b) 本薬の薬理作用により変形性関節疾患の進展及び歩行制限に起因するものと考察されている
 c) 50 μg/kg/日群で認められた所見は動物の歩行に影響がなかったことから、毒性学的意義は低いと判断されている
 d) 当該試験で認められた所見は本薬の薬理作用に起因したものが主であり、回復期間終了時には部分的な回復が認められたことから、毒性学的意義は低いと判断されている
 e) 両側の大腿骨頭に異常が認められた300 μg/kg/日群の雄1例について、寛骨臼蓋窓の病理組織学的検査を実施した
 f) 90 μg/kg/日以下の群で認められた所見は、骨及び関節の臨床症状が認められなかつたことから、毒性学的意義は低いと判断されている
 g) 25 μg/kg/日の雌で認められた胸骨成長板の肥厚は、骨及び関節の臨床症状が認められなかつたことから、毒性学的意義は低いと判断されている

表 16 幼若動物試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量(μg/kg/日)	主な所見	無毒性量(μg/kg/日)	添付資料CTD
幼若 雌雄 ラット (SD) ^{a)}	皮下	26週間 (出生後7 日から188 日) + 休薬6週	0、10、 30、90	≥30: 成長（頭殿長・尾長）増加（雄）、身体の菲薄状態（雌）、両端脛骨の遠位骨幹及び骨幹端（雄）・上腕骨近位部骨端（雄）・橈骨骨端（雄）・尺骨/肘頭骨端・踵骨骨端（雄）・中足骨骨端（雄）の骨位置異常/断裂及び骨膜反応と関連したX線透過性亢進、血清リンの高値（雄）、大腿骨頭及び頸部の変色・陥凹・隆起部位・断裂・サイズ異常、大腿骨の成長板肥厚、第4腰椎の骨全体及び骨梁部のBMD・BMCの低値（雌）、大腿骨の最大荷重・剛性・破断エネルギー・強度の低値（雄）、P1NPの低値（雄） 90 ^{b)} : 後足/後肢の外形・機能異常、歩行異常、外反足、背骨突出、円背姿勢、曲尾、成長（頭殿長及び尾長）増加（雌）、自発運動の低下（雄）、水迷路課題の遂行時間の延長（雄）、両端脛骨の遠位骨幹及び骨幹端（雌）・大腿骨遠位部（雄）・脛骨近位部（雄）の骨位置異常/断裂及び骨膜反応と関連したX線透過性亢進、脛骨遠位部の位置異常と関連した踵骨の形状異常、尾椎の椎間腔縮小（雄）・側弯/後弯（雄）・X線透過性亢進（雄）・形状異常（雄）、大腿骨・腰椎・脛骨近位骨幹端のBMC・BMDの低値、脛骨骨幹のBMC・皮質面積・皮質厚の低値、頭蓋骨長（雄）・上腕骨長（雄）・大腿骨長・脛骨長・腰椎長の高値、ALPの高値（雄）、クレアチニンの低値（雄）、寛骨臼の肥厚、大腿骨・寛骨臼関節の腫大・隆起部位、脛骨・脛骨・足根関節の腫大・隆起部位（雄）、大腿骨頭/頸部及び寛骨臼の変性/壊死、脛骨の軟骨構造及び骨成長の乱れ、脛骨・足根関節/関節周囲の炎症、胸骨長の高値、踵骨・上腕骨（雄）・中足骨・橈骨・胸骨・尺骨・椎骨の成長板肥厚、大腿骨頭/頸部の断裂又は石灰化遲延、大腿骨骨幹の総面積（雄）・皮質面積・皮質BMC・BMC（雄）・皮質厚（雄）・骨内膜周囲長（雄）・骨膜周囲長（雄）の低値、第4腰椎の骨全体及び骨梁部のBMD・BMCの低値（雄）、大腿骨の最大荷重・剛性・破断エネルギー・強度の低値（雌）、第4腰椎の最大荷重・合成・破断エネルギーの低値、P1NPの低値（雌）、TRACP-5b・CTX-IIの高値（雄） 回復性：あり	10	4.2.3.2-4

- a) 検査項目：一般状態観察、体重、摂餌量、成長評価（頭殿長及び尾長）、性成熟評価、生殖能評価、眼科的検査、骨検査（X線写真、BMD、BMC、骨面積、骨膜・骨内膜周囲長・皮質厚、骨長・骨幅、生体力学試験）、機能観察（ホームケージ観察、ハンドリング反応、オープントールド、空中立ち直り反射、握力、後肢の開脚、体温測定、運動量）、聴覚性驚愕反応、学習・記憶課題の遂行能評価、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、器官重量、病理組織学的検査、TK、中和抗体
- b) 後肢の機能異常に起因して、伸筋突き上げ、つま先つまり、姿勢位置活動、後肢握力等の機能観察の一部の試験が実施できなかつた

5.3 遺伝毒性試験

本薬は、天然アミノ酸で構成されるペプチドであり、合成リンカーを含まないことから、DNA 及びその他の染色体物質に直接相互作用する可能性は低いと判断され、『「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」について』（平成 24 年 3 月 23 日付け薬食審査発 0323 第 1 号）に基づき、遺伝毒性試験は実施されなかった。

5.4 がん原性試験

本薬のがん原性試験は実施されていない。申請者は、本薬のがん原性リスクについて、以下のように説明している。

本薬又は CNP の発がんに及ぼす影響に関する直接的なデータはないものの、CNP は弱い発がん抑制作用を有することが報告されている（Clin Exp Pharmacol Physiol 2006; 33: 169-76、Anticancer Res 2016; 36: 5693-700）。また、CNP の受容体として機能する NPR-B の機能獲得型変異を有する家系が報告されているが、当該家系においてがん発生率の増加は報告されていない（PLoS One 2012; 7: e42180、Am J Med Genet A 2104; 164A: 156-63）。本薬は ACH 患者における FGFR3 の機能獲得型変異による FGFR3 経路の活性化を阻害するが、汎 FGFR 阻害薬 erdafitinib は FGFR3 感受性遺伝子変異を有する尿路上皮癌を効能・効果として米国で承認されているほか、FGFR3 阻害薬 vofatamab は FGFR3 変異陽性の尿路上皮細胞癌を対象に開発が進められている。本薬を用いた長期反復投与毒性試験において、病理組織学的検査で増殖性病変、前がん病変及び腫瘍性病変の増加は認められておらず、これまでに得られた臨床データにおいて、本薬の発がんリスクを示すエビデンスは認められていない。以上を踏まえると、本薬に発がん性の懸念はないと考える。

5.5 生殖発生毒性試験

ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギ胚・胎児発生に関する試験、ラット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が実施された（表 17）。ウサギ胚・胎児発生に関する予備試験において母動物の毒性に起因する胚・胎児発生への影響が認められたが、本試験で同様の所見は認められなかった。

ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験での無毒性量（ラット：540 µg/kg、ウサギ：240 µg/kg）における C_{max} （ラット：64.5 ng/mL、ウサギ：379 ng/mL）及び AUC_{0-t} （3950 ng·min/mL 及び 57966 ng·min/mL）は、臨床用量投与時の曝露量⁹⁾と比較して、それぞれ C_{max} は約 11 倍及び約 65 倍、 AUC_{0-t} は約 14 倍及び約 200 倍であった。

以上の成績及び本薬はラットにおいて乳汁への移行が示唆されていること（「4.4 排泄」の項を参照）を踏まえ、申請者は、妊婦に対しては治療上の有益性がリスクを上回ると判断された場合にのみ投与すること、及び授乳婦に対しては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旨を注意喚起すると説明している。

⁹⁾ 小児 ACH 患者に臨床用量である本剤 15 mg/kg を 1 日 1 回投与したときの投与 52 週における曝露量 (C_{max} : 5.8 ng/mL、 AUC_{0-t} : 290 ng·min/mL)。

表 17 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量(μg/kg/日)	主な所見	無毒性量(μg/kg/日)	添付資料CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	雄ラット(SD)	皮下	交配前 28 日～交配期間(22 日間)及び剖検の前日まで(1 回/日)	0 ^{a)} 、90、270、540	親動物： ≥90：円背姿勢、異常歩行、精囊重量の低値 ≥270：接触に対する感受性の増大(異常発声)、後肢の可動性の低下、立毛、体重増加量の低値、体重の低値 540：尾の屈曲・ねじれ、色素鼻漏、活動性低下、交配が確認されるまでの日数増加、精巢の肥大、精巢の精子数及び密度の低値	親動物(一般毒性) ：90 ^{b)} 親動物(生殖能) ：540 ^{c)}	4 2 3 5.1-1
	雌ラット(SD)		交配前 15 日～妊娠 7 日(1 回/日)		親動物： ≥270：円背姿勢、異常歩行、後肢の可動域低下 540：交配が確認されるまでの日数増加	親動物(一般毒性) ：90 親動物(生殖能) ：540 ^{c)}	
胚・胎児発生試験	雌ラット(SD)	皮下	妊娠 6 日～17 日(1 回/日)	0、90、270、540	母動物： 所見なし 胎児： 所見なし	親動物(一般毒性) ：540 胚・胎児発生 ：540	4 2 3 5.2-1
	雌ウサギ(NZW)	皮下	妊娠 7～19 日(1 回/日)	0、45、135、240	母動物： 240：軟便・液状便 胎児： 240：吸収胚の発現率増加		参考 4 2 3 5.2-2
	雌ウサギ(NZW)	皮下	妊娠 7 日～19 日(1 回/日)	0、45、135、240	母動物： 所見なし 胎児： 所見なし	親動物(一般毒性) ：240 胚・胎児発生 ：240	4 2 3 5.2-3
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験	雌ラット(SD)	皮下	母動物： 妊娠 6 日～分娩後 20 日(1 回/日)	0、90、270、540	母動物： 所見なし F1 出生児： 所見なし	母動物(一般毒性) ：540 F1 出生児の発生 ：540	4 2 3 5.3-1

a) 溶媒として 0.005 mol/L クエン酸溶液(pH5.5) が用いられた

b) 90 μg/kg/日群で認められた所見は、疼痛やストレスを示す所見を伴わなかったこと等から、毒性学的意義は低いと判断されている

c) 交配までの日数の増加、精子数の減少等の所見は、受胎率への影響がないことから毒性学的意義は低いと判断されている

5.6 局所刺激性試験

ラット及びカニクイザル反復投与毒性試験の一部として本薬の皮下投与による局所刺激性が評価され、本薬は溶媒単独と比較してやや刺激性が強いことが示唆された。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、毒性学的観点から本薬の臨床使用時において特段の懸念は認められないと判断した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本剤の開発において、臨床試験で用いられた主な製剤の内訳は、表 18 のとおりであった。なお、以降においては、例えば 111-302 試験を 302 試験と記載するように、試験番号のうち「111-」を省略して記載する。

表 18 臨床試験で用いられた主な製剤の内訳

原薬の製法	製剤中の 本薬濃度 ^{a)}	開発の相（試験番号）	
		国際共同試験	海外試験
製法 1	2 mg/mL	第 III 相試験（301 試験）	第 I 相試験（101 試験） 第 II 相試験（202 及び 205 試験）
製法 2	0.8 mg/mL 2 mg/mL	第 II 相試験（206 及び 208 試験） 第 III 相試験（301 及び 302 試験）	第 II 相試験（202 ^{b)} 及び 205 試験 ^{b)}
申請製法	0.8 mg/mL ^{d)} 2 mg/mL ^{d)}	第 II 相試験（206 ^{c)} 及び 208 試験） 第 III 相試験（302 試験）	第 II 相試験（205 試験）

a) 凍結乾燥製剤を注射用水で溶解したときの濃度

b) 202 及び 205 試験では 2 mg/mL 製剤が用いられた

c) 206 試験では 2 mg/mL 製剤が用いられた

d) 申請製剤

ヒト血漿中の本薬の定量には、ELISA 法又は ECL 法が用いられた。血漿中本薬濃度の定量下限は、ELISA 法で 391 ng/mL、ECL 法で 0.137 ng/mL であった。血清中抗薬物抗体は ECL 法で、中和抗体の測定にはセルベースアッセイ法で測定された。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、海外第 I 相試験（101 試験）、海外第 II 相試験（202 試験及び 205 試験）、国際共同試験第 II 相試験（206 試験）及び国際共同第 III 相試験（301 試験及び 302 試験）の成績及び母集団薬物動態解析の結果が提出された。その他、ヒト生体試料を用いた試験成績が提出された。以下に、主な試験の成績を記述する。

6.2.1 ヒト生体試料を用いた試験（CTD4.2.2.4-1、5.3.2.2.1～4）

本薬の NEP による分解に対する抵抗性の程度を検討するため、本薬又は内因性 CNP（CNP-22）
■ μmol/L を含む溶媒¹⁰⁾に遺伝子組換えヒト NEP（1 μg/mL）を添加し、37°Cで 160 分間インキュベーションしたとき、CNP-22 の残存率（平均値）は NEP 添加後 40 分及び 140 分でそれぞれ 50.4% 及び 2.4% であったが、本薬の残存率（平均値）は NEP 添加後 140 分でも 99% 以上であった。

ヒト肝ミクロソームと本薬（40 μg/mL）を NADPH 存在下又は非存在下でインキュベーションしたとき、NADPH の添加の有無で本薬の残存率に大きな違いは認められなかった。

ヒト肝ミクロソームを用いて、本薬（1 pg/mL～1 μg/mL）の各 CYP 分子種（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5）に対する阻害作用を検討した結果、いずれの CYP 分子種に対しても本薬の IC₅₀ は 1 μg/mL 超であり、本薬の直接阻害作用及び時間依存的阻害作用は認められなかった。

ヒト肝細胞を用いて、本薬（0.01～1 μg/mL）の各 CYP 分子種（CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4/5）に対する誘導作用を検討した結果、いずれの CYP 分子種に対しても誘導作用は認められなかった。

OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1、MATE2-K、BCRP 及び P-gp の発現細胞並びに BSEP 発現膜ベシクルを用いて、本薬（0.006～2 μmol/L）の各トランスポーターに対する阻害作用を検討した結果、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1、MATE2-K、BCRP 及び BSEP では阻害作用が認められず、P-gp に対する IC₅₀ は 0.883 μmol/L であった。

10) ■■■■■ (pH ■■■) 中に ■■ mmol/L ■■ 緩衝液、■■ mmol/L の ■■■■■ が含まれる溶媒

6.2.2 健康成人における検討

6.2.2.1 外国人健康成人を対象とした第I相試験 (CTD5.3.3.1.1 : 101 試験<2012年2月～6月>)

外国人健康成人男性（目標症例数 74 例（パート 1 : 48 例（各コホート 8 例）、パート 2 : 26 例（コホート 1～2 : 各 8 例、コホート 3 : 10 例）））を対象に、本剤を単回又は反復皮下投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検試験が実施された。

本試験は、パート 1（単回皮下投与）及びパート 2（反復皮下投与）から構成され、パート 1 完了後、パート 2 へ移行した。また、パート 1 はコホート 1～6、パート 2 はコホート 1～3 で構成され、パート 2 のコホート 3 は、コホート 3a として最初の 2 例に本剤を投与し、当該 2 例の安全性に問題がないと判断された後に、以降の被験者を登録することとされた。

用法・用量は、パート 1 では、各コホートでプラセボ又は本剤 5、10 又は 15 µg/kg を単回皮下投与とされた¹¹⁾。また、パート 2 のコホート 1 では、プラセボ又は本剤 2.5 µg/kg、コホート 2 では、プラセボ又は本剤 5 µg/kg を 1 日 1 回 10 日間反復皮下投与とされた。コホート 3 の 8 例のうち、2 例（コホート 3a）には、本剤を 0.5、1.5、3、5、5、6.5、6.5、8、8、8 µg/kg の順に漸増し、各用量を 1 日 1 回、10 日間反復皮下投与、6 例（コホート 3b）には、本剤を 0.5、1.5、3、3、1.5、1.5、1.5、1.5、1.5 µg/kg の順に 1 日 1 回、10 日間反復皮下投与とされた¹²⁾。

無作為に割り付けられた 48 例（パート 1 : 22 例、パート 2 : 26 例）全例が安全性解析対象集団とされた。そのうち、薬物動態に関する情報が得られた 39 例（パート 1 : 22 例、パート 2 : 17 例）が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本剤を単回又は反復皮下投与したときの本薬の薬物動態パラメータは、表 19 及び表 20 のとおりであった。

表 19 本剤を単回投与したときの本薬の薬物動態パラメータ（パート 1）

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

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値〔範囲〕、2 例以下の場合は個々の値、— : 未算出

C_{max} : 最高血漿中濃度、AUC_{0-t} : 濃度測定が可能な最終測定時点までの血漿中濃度一時間曲線下面積、

t_{max} : 最高血漿中濃度到達時間、t_{1/2} : 消失半減期、CL/F : 見かけの全身クリアランス、V_d/F : 見かけの分布容積

a) 4 例、b) 2 例、c) 3 例

11) 計画した本剤の用量は 5、10、30、60、100 又は 150 µg/kg であったが、コホート 2 (10 µg/kg) の 2 例の被験者において起立性低血圧の投与量制限毒性 (DLT) が認められ、試験計画書で定義された試験中止基準に該当していたものの、1 例では起立性低血圧に特徴的な代償性頻脈を伴う低血圧反応は認められなかった。したがって、コホート 3 として、センチネル投与を含む適切な安全対策を講じた上で、15 µg/kg の用量で投与することとされた。コホート 4 以後 (30 µg/kg) は実施されなかった。

12) コホート 3b の用量は、コホート 3a の結果に基づき決定された。

表20 本剤を反復投与したときの本薬の薬物動態パラメータ（パート2）

コホート	用量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	評価時点	例数	C_{\max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·min/mL)	t_{\max} (min)
コホート1	2.5	1日目	4	0.75±0.44	129 ^{a)}	15 [14, 60]
		6日目	5	0.80±0.41	63.8 ^{a)}	15 [15, 15]
		10日目	6	0.74±0.31	110 ^{a)}	15 [15, 60]
コホート2	5	1日目	6	1.41±0.60	74.2±12.5 ^{b)}	15 [15, 16]
		6日目	6	1.42±0.72	83.0±41.2 ^{c)}	30 [15, 56]
		10日目	5	1.40±0.69	69.5±20.7 ^{c)}	15 [15, 30]
コホート3a	5	4日目	2	1.14, 1.16	39.6 ^{a)}	18, 30
		6日目	2	2.20, 3.02	93.4, 121	15, 35
		10日目	2	3.89, 4.01	132, 229	15, 30
コホート3b	1.5	4日目	6	2.21±1.66	377±454 ^{c)}	30 [15, 60]
		6日目	3	1.24±0.79	83, 662 ^{d)}	26 [15, 60]
		10日目	3	1.11±0.78	79.5, 744 ^{d)}	30 [17, 60]

平均値±標準偏差、 t_{\max} は中央値〔範囲〕、2例以下の場合は個々の値 C_{\max} ：最高血漿中濃度、 AUC_{0-t} ：濃度測定が可能な最終測定時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積 t_{\max} ：最高血漿中濃度到達時間

a) 1例、b) 3例、c) 4例、d) 2例

安全性について、有害事象及び副作用は、パート1において、プラセボ群で3/8例及び3/8例、5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群で3/5例及び3/5例、10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群で4/5例及び4/5例、15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群で4/4例及び4/4例、パート2において、プラセボ群で3/6例及び2/6例、コホート1(2.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$)で4/6例及び3/6例、コホート2(5 $\mu\text{g}/\text{kg}$)で5/6例及び4/6例、コホート3a(0.5~8 $\mu\text{g}/\text{kg}$)で2/2例及び1/2例、コホート3b(0.5~3 $\mu\text{g}/\text{kg}$)で6/6例及び5/6例に認められた。

死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

抗本薬抗体について、パート1及びパート2いずれも抗本薬抗体陽性となった被験者は認められなかった。

6.2.3 患者における検討

6.2.3.1 海外第II相試験 (CTD5.3.5.2.1-1 : 202 試験<2014年1月~2018年10月>)

5~14歳のACH患者（目標被験者数36例）を対象に、本剤の安全性、有効性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された（試験デザインの詳細、有効性及び安全性の試験成績については「7.1.1 海外第II相試験」の項を参照）

薬物動態について、本剤を反復皮下投与したときの本薬の薬物動態パラメータは、表21のとおりであった。

表21 本剤を反復投与したときの本薬の薬物動態パラメータ

コホート	用量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	評価時点	例数	C_{\max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·min/mL)	t_{\max} (min)	$t_{1/2}$ (min)	CL/F (mL/min/kg)	V_z/F (mL/kg)
コホート1	2.5	1日目	1	0.55	1.37	5	—	—	—
		183日目	2	0.58, 0.70	1.44, 7.59	5, 5	—	—	—
コホート2	7.5	1日目	7	1.36±0.90	32.2±28.1	16 [5, 21]	—	—	—
		183日目	7	1.09±0.51	23.4±14.5	16 [15, 30]	—	—	—
コホート3	15	1日目	10	4.75±1.99	175±113	15 [5, 30]	19.3, 29.4 ^{b)}	31.6, 136 ^{b)}	1340, 3780 ^{b)}
		183日目	10	4.81±1.61	178±57.0	15 [5, 30]	18.8, 28.3 ^{b)}	59.2, 62.5 ^{b)}	1700, 2420 ^{b)}
コホート4	30	1日目	9	16.8±11.5	689±383	15 [5, 30]	27.0±7.72 ^{c)}	49.2±28.4 ^{c)}	1830±1020 ^{c)}
		183日目 ^{a)}	7	14.5±42.1	1300±798	19.0 [15, 60]	42.7±22.7 ^{d)}	27.3±18.5 ^{d)}	1250±592 ^{d)}

平均値±標準偏差、 t_{\max} は中央値〔範囲〕、2例以下の場合は個々の値、—：未算出 C_{\max} ：最高血漿中濃度、 AUC_{0-t} ：濃度測定が可能な最終測定時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積 t_{\max} ：最高血漿中濃度到達時間、 $t_{1/2}$ ：消失半減期、CL/F：見かけの全身クリアランス、 V_z/F ：見かけの分布容積

a) 他の被験者と比較して原因不明の高い曝露が認められた1例が解析から除外された。

b) 2例、c) 8例、d) 6例

薬力学的作用について、尿中 cGMP/Cr の各評価時点における投与前からの変化量は表 22、血清 CXM のベースラインからの変化量の推移は表 23 のとおりであった。

表 22 尿中 cGMP/Cr の各評価時点における投与前からの変化量

コホート	用量 ($\mu\text{g/kg}$)	測定時点	1 日目	10 日目	29 日目	85 日目	183 日目
コホート 1	2.5	投与前	1273±383 (8 例)	1106±489 (8 例)	2603±2691 (8 例)	1694±559 (8 例)	1659±309 (7 例)
		1 時間後	70.7±90.8 (7 例)	143±282 (8 例)	-550±1777 (8 例)	-32.5±703 (8 例)	138±1047 (7 例)
		2 時間後	-81.8±393 (7 例)	172±504 (7 例)	-458±1499 (8 例)	139±1125 (8 例)	16.2±448 (7 例)
コホート 2	7.5	投与前	1538±698 (7 例)	1547±1025 (8 例)	1776±993 (7 例)	1926±1215 (8 例)	1740±877 (8 例)
		1 時間後	1194±991 (7 例)	1275±1892 (5 例)	717±2594 (6 例)	701±2535 (6 例)	1482±2143 (7 例)
		2 時間後	1795±1894 (6 例)	2163±1490 (7 例)	823±1787 (7 例)	1008±2013 (7 例)	1411±1320 (7 例)
コホート 3	15	投与前	1602±1330 (10 例)	1654±827 (10 例)	1781±604 (8 例)	1982±835 (10 例)	1498±456 (10 例)
		1 時間後	1669±890 (8 例)	1919±2807 (10 例)	2537±1919 (7 例)	2735±2273 (10 例)	2329±1724 (9 例)
		2 時間後	4453±2132 (9 例)	5263±4836 (10 例)	3657±2628 (7 例)	6102±3021 (10 例)	4508±2527 (10 例)
コホート 4	30	投与前	1418±379 (8 例)	1398±402 (7 例)	1991±934 (8 例)	1590±252 (7 例)	1821±517 (8 例)
		1 時間後	1803±2500 (6 例)	3055±2271 (6 例)	3125±3492 (7 例)	4028±3235 (7 例)	5062±3642 (8 例)
		2 時間後	6713±1988 (7 例)	10070±3265 (6 例)	12207±8744 (6 例)	9537±4795 (7 例)	11346±3344 (8 例)
		4 時間後	5739±3260 (6 例)	10560±5877 (7 例)	9341±3127 (7 例)	3990±1255 (4 例)	6553 (1 例)

平均値±標準偏差 (例数)、1 例の場合は個別値、- : 未算出、単位 : pmol cGMP /mg Cr

表 23 血清 CXM^{a)}の各評価時点におけるベースラインからの変化量

コホート	用量 ($\mu\text{g/kg}$)	ベースライン	10 日目	29 日目	85 日目	183 日目
コホート 1	2.5	8273±2554 (8 例)	612±1491 (8 例)	-236±2985 (8 例)	554±1829 (8 例)	1361±767 (7 例)
コホート 2	7.5	9337±3525 (8 例)	-181±2567 (8 例)	-79±2383 (8 例)	1371±2525 (8 例)	1608±3452 (8 例)
コホート 3	15	10982±2729 (10 例)	635±2280 (10 例)	1477±3851 (10 例)	4312±3367 (10 例)	2499±4647 (10 例)
コホート 4	30	10071±1837 (9 例)	-67.1±1380 (9 例)	3197±2587 (8 例)	5762±4311 (8 例)	4310±3547 (8 例)

平均値±標準偏差 (例数)、単位 : pg/mL

a) 血清 CXM は、本剤投与前の値を用いて検討された

抗本薬抗体について、投与開始前から 24 カ月までに抗本薬抗体陽性となった被験者は 14/35 例であり、そのうち、中和抗体は 2 例に認められた。

6.2.3.2 海外第 II 相試験 (CTD5.3.5.2.2-1 : 205 試験<2016 年 1 月～2019 年 11 月データカットオフ>)

202 試験で本剤投与を完了した小児 ACH 患者を対象とした非盲検非対照試験が実施された(試験デザインの詳細、有効性及び安全性の試験成績については「7.1.2 海外第 II 相試験」の項を参照)

薬物動態について、本剤を反復皮下投与したときの本薬の薬物動態パラメータは、表 24 のとおりであった。

表 24 本剤を反復皮下投与したときの本薬の薬物動態パラメータ

202 試験のコホート	用量(μg/kg)	評価時点 ^{a)}	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng·min/mL)	t _{max} (min)	t _{1/2} (min)	CL/F(mL/min/kg)	V _d /F(mL/kg)
コホート 1	15	36 カ月時	6	8.59±2.94	517±241	30 [15, 45]	14.4, 20.7 ^{b)}	27.4, 84.6 ^{b)}	816, 1760 ^{b)}
		48 カ月時	5	6.89±3.86	467±310	30 [15, 45]	21.6 ^{c)}	58.2 ^{c)}	1810 ^{c)}
		60 カ月時	4	14.2±3.35	859±254	22.5 [5, 90]	13.0 ^{c)}	30.1 ^{c)}	566 ^{c)}
コホート 2	15	36 カ月時	6	7.02±3.76	353±162	30 [6, 61]	21.0±4.55 ^{d)}	52.8±39.7 ^{d)}	1560±1140 ^{d)}
		48 カ月時	6	8.59±2.69	467±248	23 [14, 40]	17.7, 21.7 ^{b)}	39.6, 70.3 ^{b)}	1010, 2200 ^{b)}
		60 カ月時	6	7.55±3.56	391±259	15.5 [5, 30]	22.3±5.07 ^{c)}	36.6±18.0 ^{c)}	1180±632 ^{c)}
コホート 3	15	36 カ月時	9	11.9±5.27	723±406	15 [13, 45]	19.6±3.20 ^{c)}	39.0±25.6 ^{c)}	1070±681 ^{c)}
		48 カ月時	9	10.4±3.10	622±305	28 [6, 78]	20.1±7.98 ^{f)}	41.6±16.3 ^{f)}	1090±406 ^{f)}
		60 カ月時	7	12.9±4.87	790±354	30 [15, 73]	20.6±4.21 ^{d)}	29.0±12.4 ^{d)}	812±224 ^{d)}
コホート 4	30	36 カ月時	8	24.6±17.8	1470±1010	28.5 [7, 33]	26.1±4.28 ^{d)}	20.0±12.1 ^{d)}	724±399 ^{d)}
		48 カ月時	8	20.4±7.37	1240±432	15 [15, 60]	30.3±3.75 ^{d)}	30.6±14.3 ^{d)}	1290±434 ^{d)}

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値〔範囲〕、2例以下の場合は個々の値C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{0-t}：濃度測定が可能な最終測定時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、t_{1/2}：消失半減期、CL/F：見かけの全身クリアランス、V_d/F：見かけの分布容積

a) 202 試験のベースライン時からの投与期間、b) 2 例、c) 1 例、d) 3 例、e) 5 例、f) 4 例

薬力学的作用について、尿中 cGMP/Cr の各評価時点における投与前からの変化量は表 25、血清 CXM のベースラインからの変化量の推移は表 26 のとおりであった。

表 25 尿中 cGMP/Cr の各評価時点における投与前からの変化量

202 試験のコホート	用量(μg/kg)	測定時点	36 カ月 ^{a)}	48 カ月 ^{a)}	60 カ月 ^{a)}
コホート 1	15	投与前	1346±228 (6 例)	1466±261 (5 例)	1083±219 (4 例)
		1 時間後	2859±2024 (6 例)	2393±515 (5 例)	2872±1090 (4 例)
		2 時間後	6681±2859 (6 例)	7381±3108 (5 例)	4909±902 (4 例)
		4 時間後	4561±1785 (6 例)	3655±2822 (5 例)	6065±2202 (4 例)
コホート 2	15	投与前	1439±246 (4 例)	1396±543 (5 例)	839±286 (5 例)
		1 時間後	2124±680 (4 例)	7783±10403 (4 例)	1160±554 (5 例)
		2 時間後	6610±2294 (4 例)	6772±3560 (5 例)	3373±1843 (5 例)
		4 時間後	3499±3076 (4 例)	3651±441 (4 例)	3063±1374 (4 例)
コホート 3	15	投与前	1608±514 (8 例)	1469±974 (7 例)	785±192 (7 例)
		1 時間後	3717±3406 (8 例)	2401±1700 (6 例)	1722±1325 (6 例)
		2 時間後	9686±5611 (8 例)	6960±4441 (7 例)	5490±2209 (7 例)
		4 時間後	5320±3879 (8 例)	5676±4307 (7 例)	4337±2253 (7 例)
コホート 4	30	投与前	1716±345 (8 例)	1354±355 (6 例)	—
		1 時間後	3343±2997 (8 例)	3473±2448 (6 例)	—
		2 時間後	9414±5225 (8 例)	9830±2977 (6 例)	—
		4 時間後	6884±2728 (6 例)	8064±2635 (6 例)	—

平均値±標準偏差(例数)、—：未算出、単位：pmol cGMP/mg Cr

a) 202 試験のベースライン時からの投与期間

表 26 血清 CXM^{a)}の各評価時点におけるベースラインからの変化量

202 試験のコホート	用量(μg/kg)	ベースライン ^{b)}	36 カ月 ^{c)}	48 カ月 ^{c)}	60 カ月 ^{c)}
コホート 1	15	8273±2554 (8 例)	2012±1807 (6 例)	3835±2193 (6 例)	4240±2467 (6 例)
コホート 2	15	9337±3525 (8 例)	1883±2769 (6 例)	2304±1828 (5 例)	4590±5143 (5 例)
コホート 3	15	10982±2729 (10 例)	3685±4161 (10 例)	2400±3938 (10 例)	1425±5338 (8 例)
コホート 3	30	10071±1837 (9 例)	3642±2069 (8 例)	2008±2312 (8 例)	6552±4694 (7 例)

平均値±標準偏差(例数)、単位：pg/mL

a) 血清 CXM は本剤投与前の値を用いて検討された

b) 202 試験のベースライン時の値

c) 202 試験のベースライン時からの投与期間

抗本薬抗体について、投与開始前からデータカットオフ時までに抗本薬抗体陽性となった被験者は 19/30 例であり、そのうち、中和抗体は 3 例に認められた。

6.2.3.3 國際共同第 II 相試験(CTD5.3.5.1.2:206 試験<2018年6月～2020年9月データカットオフ>)

月齢 60 カ月未満の ACH 患者（目標被験者数 70 例以上：コホート 1（月齢 24 カ月以上 60 カ月未満）30 例以上、コホート 2（月齢 6 カ月以上 24 カ月未満）20 例以上、コホート 3（月齢 0 カ月以上 6 カ月未満）20 例以上）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された（試験デザインの詳細、有効性及び安全性の試験成績については「7.1.3 國際共同第 II 相試験」の項を参照）

薬物動態について、本剤を 1 日 1 回反復皮下投与したときの本薬の薬物動態パラメータは、表 27 のとおりであった。なお、薬物動態パラメータはセンチネル被験者¹³⁾のみを対象に解析された。

表 27 本剤を反復皮下投与したときの本薬の薬物動態パラメータ

コホート (月齢区分)	用量 (μg/kg)	評価時点	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng·min/mL)	t _{max} (min)	t _{1/2} (min)	CL/F (mL/min/kg)	V _v /F (mL/kg)
コホート 1 (24 カ月以上 60 カ月未満)	15	1 日目	3	4.47±3.30	167±110	15.0 [15.0, 15.0]	21.9±3.4	111±58.6	3700±2410
		13 週時	4	3.81±1.67	114±64.3	15.5 [15.0, 16.0]	15.2±2.7	150±58.5	3240±1180
		26 週時	4	6.86±4.59	327±336	15.0 [15.0, 17.0]	29.3±11.0	82.1±57.6	3800±3950
		39 週時	4	4.98±1.33	204±123	15.0 [15.0, 21.0]	27.1±9.0	90.3±51.6	3170±1350
		52 週時	4	5.65±3.01	218±138	14.0 [7.0, 17.0]	21.8±4.2	85.7±44.4	2650±1470
コホート 2 (6 カ月以上 24 カ月未満)	15	1 日目	3	2.84±1.23	65.9±33.6	15.0 [4.0, 15.0]	26.1 ^{a)}	147 ^{a)}	5550 ^{a)}
		26 週時	1	10.1	398	17.0	37.6	35.4	1920
		39 週時	2	1.01, 4.39	29.9, 229	5.0, 35.0	22.1 ^{a)}	63.1 ^{a)}	2010 ^{a)}
		52 週時	2	1.01, 2.87	17.7, 77.1	5.0, 15.0	12.5 ^{a)}	182 ^{a)}	3290 ^{a)}
	30	13 週時	3	12.5±9.19	530±370	13.0 [5.0, 16.0]	25.8±4.67	77.3±54.2	2740±1820
		26 週時	1	8.96	243	6.0	6.41	123	1130
		39 週時	1	6.18	333	15.0	22.3	86.0	2770
		52 週時	1	17.6	798	14.0	22.6	35.9	1170
コホート 3 (6 カ月未満)	30	1 日目	3	12.3±3.68	372±119	5.0 [5.0, 13.0]	60.4±14.9	82.0±25.9	6800±577
		13 週時	1	16.4	489	5.0	23.3	59.3	1990
		39 週時	1	23.6	638	12.0	—	—	—

平均値士標準偏差、t_{max}は中央値〔範囲〕、2 例以下の場合は個々の値、—：未算出

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{0-t}：濃度測定が可能な最終測定時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積

t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、t_{1/2}：消失半減期、CL/F：見かけの全身クリアランス、V_v/F：見かけの分布容積

a) 1 例

薬力学的作用について、尿中 cGMP/Cr の各評価時点における投与前からの変化量は表 28、血清 CXM のベースラインからの変化量の推移は表 29 のとおりであった。なお、薬力学的パラメータはコホート 1 及び 2 のセンチネル被験者のみを対象に解析された。

表 28 尿中 cGMP/Cr の各評価時点における投与前からの変化量

コホート (月齢区分)	用量 (μg/kg)	測定時点	1 日目	13 週時	26 週時	39 週時	52 週時
コホート 1 (24 カ月以上 60 カ月未満)	15	投与前	4620±1730 (4 例)	3350±515 (4 例)	3290±917 (4 例)	3420±1230 (4 例)	3290±400 (3 例)
		2～4 時間後	4880±6710 (4 例)	2450±1130 (4 例)	6290±4790 (4 例)	7620±4220 (4 例)	4820±4110 (3 例)
コホート 2 (6 カ月以上 24 カ月未満)	15	投与前	6770±3440 (3 例)	9020 (1 例)	4940 (1 例)	—	—
		2～4 時間後	-1260±2230 (3 例)	-1260 (1 例)	6040 (1 例)	—	—
	30	投与前	—	3340 (1 例)	5600±1120 (3 例)	8900 (1 例)	—
		2～4 時間後	—	10300 (1 例)	5090±5140 (3 例)	4910 (1 例)	—

平均値士標準偏差（例数）、2 例以下の場合は個々の値、—：未算出、単位：pmol cGMP/mg Cr

a) 投与後約 2～4 時間の値を用いて検討された

13) いずれのコホートでも、少数例での安全性及び薬物動態を評価することを目的に、センチネル被験者として 3 例以上確保することとした。

表 29 血清 CXM^{a)}の各評価時点におけるベースラインからの変化量

コホート	用量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	ベースライン	8 日目	6 週目	20 週目	39 週目
コホート 1 (24 カ月以上 60 カ月未満)	15	8050±1017 (4 例)	3645±4392 (4 例)	10325±7962 (4 例)	5750±2859 (4 例)	4880±3724 (4 例)
コホート 2 (6 カ月以上 24 カ月未満)	15	8920±3662 (4 例)	5180±2963 (4 例)	2325±1633 (4 例)	10300 (1 例)	—
	30	—	—	—	-2790, 6210 (2 例)	—

平均値±標準偏差（例数）、2 例以下の場合は個々の値、—：未算出、単位： pg/mL

a) 血清 CXM は、本剤投与前の値を用いて検討された

抗本薬抗体について、データカットオフ時までに抗本薬抗体陽性となった被験者は認められなかった。

6.2.3.4 國際共同第 III 相試験 (CTD5.3.5.1.1-1 : 301 試験<2016 年 11 月～2019 年 10 月>)

小児 ACH 患者（目標被験者数 110 例以上）を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された（試験デザインの詳細、有効性及び安全性の試験成績については「7.2.1 國際共同第 III 相試験」の項を参照）

薬物動態について、本剤を反復皮下投与したときの本薬の薬物動態パラメータは、表 30 のとおりであった。

表 30 本剤を反復皮下投与したときの本薬の薬物動態パラメータ

評価時点	例数	C_{\max} (ng/mL)	AUC_{0-t} ($\text{ng} \cdot \text{min}/\text{mL}$)	t_{\max} (min)	$t_{1/2}$ (min)	CL/F ($\text{mL}/\text{min}/\text{kg}$)	V_z/F (mL/kg)
1 日目	58	7.18±9.65	242±232	15.0 [5.0, 35.0]	21.0±4.67 ^{a)}	104±98.8 ^{a)}	2880±2450 ^{a)}
26 週時	55	6.52±7.89	256±211	15.0 [0, 35.0]	26.6±9.08 ^{b)}	85.2±53.2 ^{b)}	3020±1980 ^{b)}
52 週時	56	5.80±3.68	290±235	15.0 [5.0, 60.0]	27.9±9.91 ^{c)}	79.4±53.0 ^{c)}	2910±1660 ^{c)}

平均値±標準偏差、 t_{\max} は中央値 [範囲] C_{\max} ：最高血漿中濃度、 AUC_{0-t} ：濃度測定が可能な最終測定時点までの血漿中濃度一時間曲線下面積 t_{\max} ：最高血漿中濃度到達時間、 $t_{1/2}$ ：消失半減期、 CL/F ：見かけの全身クリアランス、 V_z/F ：見かけの分布容積

a) 55 例、b) 53 例、c) 48 例

薬力学的作用について、尿中 cGMP/Cr の各評価時点における投与前からの変化量は表 31、血清 CXM のベースラインからの変化量の推移は表 32 のとおりであった。

表 31 尿中 cGMP/Cr の各評価時点における投与前からの変化量

投与群	測定時点	1 日目	26 週時	52 週時
プラセボ群	投与前	2135±1418 (58 例)	1751±792 (58 例)	1876±697 (61 例)
	1 時間後	-220±931 (57 例)	56±643 (54 例)	-131±621 (58 例)
	2 時間後	-184±726 (56 例)	41±556 (53 例)	151±2219 (59 例)
	4 時間後	-209±828 (56 例)	-19±645 (53 例)	-168±738 (60 例)
本剤群	投与前	2229±1144 (59 例)	1993±775 (58 例)	2023±1104 (58 例)
	1 時間後	2779±1937 (57 例)	3181±2659 (55 例)	2895±3347 (56 例)
	2 時間後	5910±4942 (57 例)	6145±5485 (56 例)	5539±3646 (55 例)
	4 時間後	2879±3035 (57 例)	2973±3356 (56 例)	3336±2763 (55 例)

平均値±標準偏差（例数）、単位： $\text{pmol cGMP}/\text{mg Cr}$

表 32 血清 CXM^{a)}の各評価時点におけるベースラインからの変化量

投与群	ベースライン	13 週時	26 週時	39 週時	52 週時
プラセボ群	10205±5094 (58 例)	778±4785 (57 例)	847±3839 (57 例)	-631±3970 (57 例)	-847±5364 (55 例)
本剤群	10818±4340 (58 例)	5801±5751 (55 例)	5719±5983 (55 例)	4583±5709 (53 例)	3668±5742 (54 例)

平均値±標準偏差（例数）、単位：pg/mL

a) 血清 CXM は本剤投与前の値を用いて検討された

抗本薬抗体について、投与開始前から 52 週までに抗本薬抗体陽性となった被験者は 25/60 例であったが、中和抗体陽性例は認められなかった。

6.2.3.5 国際共同第 III 相試験 (CTD5.3.5.2.3-1 : 302 試験<2017 年 12 月～2019 年 10 月データカットオフ>)

301 試験を完了した小児 ACH 患者を対象に、非盲検非対照継続投与試験が実施された（試験デザインの詳細、有効性及び安全性の試験成績については「7.2.2 国際共同第 III 相試験」の項を参照）

薬物動態について、301 試験でプラセボが投与され、本試験で本剤が投与された群（プラセボ/本剤群）、及び 301 試験で本剤が投与され、本試験でも本剤が投与された群（本剤/本剤群）の本薬の薬物動態パラメータは、表 33 のとおりであった。

表 33 本剤を反復投与したときの本薬の薬物動態パラメータ

投与群	評価時点 ^{a)}	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng·min/mL)	t _{max} (min)	t _{1/2} (min)	CL/F (mL/min/kg)	V _d /F (mL/kg)
プラセボ/ 本剤群	1 日目	59	5.39±2.98	220±130	15 [5, 48]	23.8±6.16 ^{b)}	88.0±62.7 ^{b)}	3030±2370 ^{b)}
	26 週時	14	8.47±6.14	434±414	15 [5, 45]	25.6±6.43 ^{c)}	46.6±24.7 ^{c)}	1590±785 ^{c)}
	52 週時	3	7.30±2.86	611±86.3	46 [45, 47]	28.9 ^{d)}	19.0 ^{d)}	791 ^{d)}
	78 週時	1	8.83	763	42	—	—	—
本剤/本剤群	52 週時	56	7.33±6.54	355±273	15 [4, 55]	30.6±7.40 ^{e)}	65.7±45.1 ^{e)}	2920±2600 ^{e)}
	78 週時	12	6.21±3.21	341±185	16 [14, 99]	31.1±7.09 ^{f)}	58.4±40.0 ^{f)}	2630±2150 ^{f)}
	104 週時	3	5.22±2.09	224±93.7	16 [15, 25]	30.2±10.1	73.4±37.4	3560±3010
	130 週時	1	5.61	460	16	—	—	—

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値〔範囲〕、1 例の場合は個別値、—：未算出C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{0-t}：濃度測定が可能な最終測定時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、t_{1/2}：消失半減期、CL/F：見かけの全身クリアランス、V_d/F：見かけの分布容積

a) プラセボ/本剤群の 1 日目、及び本剤/本剤群の 52 週時の薬物動態は、301 試験で規定された 52 週時の来院の翌日に評価された

b) 57 例、c) 13 例、d) 1 例、e) 50 例、f) 11 例

薬力学的作用について、尿中 cGMP/Cr の各評価時点における投与前からの変化量は表 34、血清 CXM のベースラインからの変化量の推移は表 35 のとおりであった。

表 34 尿中 cGMP/Cr の各評価時点^{a)}における投与前からの変化量

投与群	測定時点	1 日目	26 週時	52 週時	78 週時	104 週時	130 週時
プラセボ/ 本剤群	投与前	1965±805 (59 例)	2480±1825 (12 例)	1776±849 (4 例)	3358 (1 例)	—	—
	1 時間後	2609±1903 (55 例)	2711±3714 (10 例)	3496±3300 (4 例)	3629 (1 例)	—	—
	2 時間後	5568±2997 (53 例)	7320±6378 (11 例)	7249±2679 (3 例)	16818 (1 例)	—	—
	4 時間後	2941±2053 (50 例)	5462±4822 (11 例)	8405±4742 (4 例)	20131 (1 例)	—	—
本剤/本剤群	投与前	2258±1153 (57 例)	1993±775 (58 例)	1930±673 (58 例)	1714±662 (12 例)	1783±714 (3 例)	1251 (1 例)
	1 時間後	2773±1962 (55 例)	3181±2659 (55 例)	2683±1896 (56 例)	2103±2328 (12 例)	671±607 (3 例)	711 (1 例)
	2 時間後	5929±4977 (55 例)	6145±5485 (56 例)	6618±4334 (56 例)	6663±6686 (11 例)	4797±1181 (3 例)	7517 (1 例)
	4 時間後	2877±3022 (55 例)	2973±3356 (56 例)	3617±2841 (53 例)	3618±2970 (10 例)	2244±1666 (3 例)	4783 (1 例)

平均値±標準偏差（例数）、1例の場合は個別値、—：未算出、単位：pmol cGMP /mg Cr

a) プラセボ/本剤群は本剤投与開始時から、本剤/本剤群は 301 試験の本剤投与開始時からの評価時点

表 35 血清 CXM^{a)}の各評価時点におけるベースラインからの変化量^{b)}

投与群	ベースライン	13 週時	26 週時	52 週時	78 週時	104 週時	130 週時
プラセボ/ 本剤群	10343±5330 (61 例)	4575±5330 (37 例)	4396±6067 (14 例)	9628±10633 (4 例)	6190 (1 例)	—	—
本剤/本剤群	10845±4416 (56 例)	5801±5751 (55 例)	5719±5983 (55 例)	5182±6239 (56 例)	7090±3494 (11 例)	8870±7012 (3 例)	6190 (1 例)

平均値±標準偏差（例数）、1例の場合は個別値、—：未算出、単位：pg/mL

a) 血清 CXM は本剤投与前の値を用いて検討された、

b) プラセボ/本剤群は本剤投与時からの結果、本剤/本剤群は 301 試験のベースライン時からの結果を示す

抗本薬抗体について、投与開始前からデータカットオフ時までに抗本薬抗体陽性となった被験者は 40/116 例であったが、中和抗体陽性であった被験者は認められなかった。

6.2.4 母集団薬物動態解析 (CTD5.3.3.5.1)

小児 ACH 患者を対象に実施された第 II 相及び第 III 相試験 5 試験 (202、205、206、301 及び 302 試験) の 158 例 (性：男性 84 例、女性 74 例、人種：白人 114 例、黒人 6 例、アジア人 (日本人も含む) 28 例、その他 10 例) から得られた 4741 点の血漿中本薬濃度データを用いて、母集団薬物動態解析が実施された (使用したソフトウェア : NONMEM (ver.7.4)) 。

母集団薬物動態解析対象とされた被験者の各背景項目 (中央値 [範囲] 、以下同様) について、年齢 8 [0.95, 15] 歳、体重 22.2 [9, 74.5] kg であった。

基本モデルとして、1 次吸収過程及び 1 次消失過程を伴う 1 コンパートメントモデルが構築され、CL/F 及び V/F に対する共変量として予め体重が、並びにバイオアベイラビリティに対する共変量として予め時間効果が組み込まれた。各パラメータ (ka、CL/F 及び V/F) に対する共変量として、人種、性別、年齢、本剤の投与液濃度及び抗本薬抗体の有無がフルモデル法により検討された。その結果、予め基本モデルに組み込まれた共変量に加え、バイオアベイラビリティに対する共変量として本剤の投与液濃度が最終モデルに組み込まれた。

最終モデルから、本剤 15 µg/kg 投与したときの CL/F 及び V/F は、体重が 20 kg の被験者に対し、体重 40 kg ではそれぞれ 1.28 倍及び 2.12 倍であり、体重 60 kg ではそれぞれ 1.48 倍及び 3.31 倍であった。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 国内外の薬物動態及び薬力学的作用の比較について

申請者は、日本人及び外国人の薬物動態及び薬力学的作用について、以下のように説明している。301 試験及び 302 試験において、日本人及び外国人 ACH 患者に本剤 15 µg/kg を反復皮下投与したときの本薬の薬物動態パラメータは表 36 のとおりであり、日本人の薬物動態は外国人の薬物動態のばらつきの範囲内であり、日本人と外国人で薬物動態は同様であった。

表 36 本剤 15 µg/kg を反復投与したときの薬物動態パラメータ

試験	投与群	評価時点	例数	対象	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng·min/mL)	t _{max} (min)	t _{1/2} (min)
301 試験	本剤群	1 日目	3	日本人	5.54±3.60	216±156	14 [5, 16]	22.3±6.65
			55	外国人	7.27±9.89	244±236	15 [5, 35]	21.0±4.61 ^{b)}
		26 週時	2	日本人	4.15, 16.9	199, 582	7, 12	21.5, 25.2
			53	外国人	6.36±7.90	250±210	15 [0, 35]	26.7±9.23 ^{c)}
		52 週時	2	日本人	2.21, 9.66	95, 279	6, 13	10.1, 17.2
			54	外国人	5.79±3.67	293±238	15 [5, 60]	28.5±9.62 ^{d)}
	302 試験 ^{a)}	1 日目	4	日本人	6.48±2.01	242±88.6	13.5 [5, 15]	27.3±5.15
			55	外国人	5.31±3.03	218±133	15 [5, 48]	23.6±6.20 ^{e)}
	本剤/本剤群	52 週時	2	日本人	4.94, 6.06	168, 227	14, 15	26.7, 29.8
			54	外国人	7.40±6.65	361±276	15 [4, 55]	30.7±7.53 ^{f)}

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値 [範囲] 、2 例以下の場合は個々の値

C_{max} : 最高血漿中濃度、AUC_{0-t} : 濃度測定が可能な最終測定時点までの血漿中濃度一時間曲線下面積

t_{max} : 最高血漿中濃度到達時間、t_{1/2} : 消失半減期

a) プラセボ/本剤群の 1 日目、及び本剤/本剤群の 52 週時の薬物動態は、301 試験で規定された 52 週時の来院の翌日に評価された
b) 52 例、c) 51 例、d) 46 例、e) 53 例、f) 48 例

また、薬力学的作用について、301 試験及び 302 試験における日本人及び外国人 ACH 患者に本剤 15 µg/kg を反復皮下投与したときの尿中 cGMP/Cr の各評価時点における投与前からの最大変化量¹⁴⁾は表 37、血清 CXM のベースラインからの変化量の推移は表 38 のとおりであり、小児 ACH 患者での薬力学的作用に関するパラメータの個体間変動が大きいことから国内外での本剤の薬力学的作用の比較には限界があるものの、日本人と外国人で薬力学的作用に大きな違いはないと判断した。

表 37 尿中 cGMP/Cr の各評価時点^{a)}における投与前からの最大変化量

対象	1 日目 ^{a)}		26 週時		52 週時	
	投与前	投与後 最大変化量	投与前	投与後 最大変化量	投与前	投与後 最大変化量
日本人	1903 [1246, 6095] (5 例)	9104 [2854, 12197] (5 例)	2961, 3040 (2 例)	4108, 32639 (2 例)	2020, 2428 (2 例)	4442, 5330 (2 例)
外国人	1777 [805, 4643] (111 例)	4941 [-204, 22225] (107 例)	1779 [744, 6549] (68 例)	4692 [1490, 24302] (67 例)	1783 [925, 3889] (60 例)	5893 [754, 17747] (59 例)

中央値 [範囲] (例数) 、2 例以下の場合は個々の値、単位 : pmol cGMP/mg Cr

a) プラセボ/本剤群は本剤投与開始時から、本剤/本剤群は 301 試験の本剤投与開始時からの評価時点

表 38 血清 CXM^{a)}の各評価時点におけるベースラインからの変化量^{b)}

対象	ベースライン ^{b)}	13 週時 ^{c)}	26 週時 ^{c)}	39 週時 ^{c)}	52 週時 ^{c)}
日本人	11800 [8790, 20300] (6 例)	-2600, 14100 (2 例)	-7600, 10200 (2 例)	-8200, 5100 (2 例)	4300, 7700 (2 例)
外国人	9580 [1820, 34500] (111 例)	5515 [-17500, 25800] (90 例)	4200 [-3300, 27700] (67 例)	4600 [-2710, 21100] (55 例)	4040 [-5050, 25100] (58 例)

中央値 [範囲] (例数) 、2 例以下の場合は個々の値、単位 : pg/mL

a) 血清 CXM は本剤投与前の値を用いて検討された、

b) プラセボ/本剤群は本剤投与時からの結果、本剤/本剤群は 301 試験のベースライン時からの結果を示す

以上より、日本人及び外国人における本剤の薬物動態及び薬力学的作用について大きな違いは認められないないと考える。

14) 各被験者において、投与後 1、2 及び 4 時間ににおける投与前からの変化量が最大のときの変化量

機構は、301 試験及び 302 試験に組み入れられた日本人 ACH 患者数は限られていることから、国内外の薬物動態及び薬力学的作用の類似性を明確に結論付けることは困難と考えるが、提出された試験成績からは日本人と外国人 ACH 患者で大きく異なることを示す結果は認められていないことを確認した。

6.R.2 薬物動態等に基づく用法・用量等の検討について

申請者は、以下のように説明している。5 歳以上の ACH 患者を対象とした 301 試験において本剤 15 µg/kg を投与した結果、有効性が認められ、安全性は許容可能であったことから、申請用法・用量としては、5 歳以上の患者に対する用法・用量は 15 µg/kg とすることが適切と考えた。また、ACH 患者から得られた血漿中本薬濃度に基づき構築した母集団薬物動態モデル（「6.2.4 母集団薬物動態解析」の項を参照）から、本剤の見かけのクリアランス及び見かけの分布容積に影響を及ぼす共変量として体重が特定され、本剤 15 µg/kg 投与時に体重と曝露量に正の相関傾向が認められたことを考慮し、有効性及び安全性が評価された臨床試験で観察された曝露量の範囲内¹⁵⁾とするため、体重 64 kg 以上の患者に対しては本剤の投与量を 1 mg と設定することが適切と考え、用法・用量に関連する注意の項において体重 64 kg 以上の患者に対する用量は 1 mg である旨を記載することとした。なお、205 試験及び 302 試験においても同様に、70 kg 以上の患者に対しては体重あたりの用量でなく、体重 64 kg 以上 70 kg 未満の患者における投与量である本剤 1 mg を上限とするように治験実施計画書を改訂した。その結果、302 試験の 2 例の被験者において本剤の投与継続中に 70 kg 以上となったことから、当該被験者に本剤 1 mg が投与された。いずれの被験者においても薬物動態の結果は得られておらず、有効性の結果が得られた 1 例（1 歳、女児）については、投与 104 週時までにタナ一段階 V に到達していた症例であり、年間成長速度はベースライン時、投与 78 週時（本剤 1 mg 投与開始時）及び投与 104 週時でそれぞれ、0.83、3.15 及び 3.03 cm/年、身長 Z スコアは、それぞれ -5.06、-5.54 及び -5.85 であった。また、当該被験者は本剤 1 mg 投与後に有害事象（頭痛、発熱、疲労）により治験薬の投与中断に至ったものの、いずれの有害事象も軽度であり、治験薬との因果関係は否定された。また、もう 1 例（1 歳、男児）についても投与継続されている。

5 歳未満の ACH 患者を対象とした 206 試験では、5 歳以上の患者において有効性及び安全性が確認されている曝露量と同程度となるように、2 歳以上 5 歳未満の患者（コホート 1）に対しては本剤 15 µg/kg を投与することとした。また、6 カ月以上 2 歳未満の患者（コホート 2）に対しては当初 15 µg/kg を投与することとしたが、コホート 2 のセンチネル被験者に 15 µg/kg を投与した結果、得られた曝露量が 202 試験で 15 µg/kg を投与した際に得られた曝露量を下回ったことから、このコホート 2 のセンチネル被験者及び無作為化被験者の両方に対し、2 歳未満の期間は 30 µg/kg を投与することと変更した。また、6 カ月未満の患者（コホート 3）に対しても、本剤 30 µg/kg を投与することとした。その結果、2 歳以上 5 歳未満の患者に本剤 15 µg/kg 投与したときの C_{max} 及び AUC_{0-t} の範囲はそれぞれ 2.25～13.1 ng/mL 及び 69.9～818 ng·min/mL、2 歳未満の患者に本剤 30 µg/kg 投与したときでは 4.22～23.6 ng/mL 及び 210～936 ng·min/mL であり、いずれの年齢層においても、301 試験で認められた曝露量の範囲内であった。以上より、2 歳以上 5 歳未満の患者に対しては本剤 15 µg/kg、2 歳未満の患者に対しては本剤 30 µg/kg とすることが適切と考え、用法・用量として、患者の年齢に応じて適宜增量する旨を設定した上で、用法・用量に関連する注意の項において 2 歳未満に対する用量（30 µg/kg）を記載することとした。

¹⁵⁾ 301 試験で認められた C_{max} 及び AUC_{0-t} の範囲はそれぞれ 1.02～66.3 ng/mL 及び 17.9～1540 ng·min/mL であった。

機構は、以下のように考える。体重 64 kg 以上の ACH 患者に対して本剤 15 µg/kg の投与でなく 1 mg の投与とすることについて、体重と本薬の曝露量に正の相関関係が認められることを考慮すると、安全性の観点からは、体重が一定以上になった場合に本剤の投与量を制限する方針自体は理解できる。実際に 302 試験において、高体重の患者に対して体重換算した用量を下回る 1 mg の用量で投与した症例も認められている。当該症例数は限られているため、その用量設定の妥当性を評価することに限界はあるものの、少なくとも安全性と有効性の観点から大きな問題はなく投与継続されていたことは確認した。また、5 歳未満の用法・用量について、本剤が投与された 5 歳未満の ACH 患者は限られるものの、2 歳未満に本剤 30 µg/kg、2 歳以上 5 歳未満に本剤 15 µg/kg 投与したときの曝露量は 301 試験で認められた曝露量の範囲内であったことを確認した。用法・用量の適切性については、「7.R.4 用法・用量について」の項において引き続き検討する。

6.R.3 抗体産生による薬物動態及び薬力学的作用への影響について

申請者は、以下のように説明している。301 試験及び 302 試験において、本剤 15 µg/kg を反復投与したときの抗本薬抗体陰性例及び陽性例における各評価時点の本薬の曝露量 (C_{\max} 及び AUC_{0-t}) は表 39、尿中 cGMP/Cr の各評価時点における投与前からの最大変化量は表 40、血清 CXM のベースラインからの変化量の推移は表 41 のとおりであり、抗本薬抗体の有無別で本薬の曝露量及び薬力学的作用に大きな違いは認められなかった。

表 39 抗本薬抗体陰性及び陽性例における薬物動態パラメータ

試験	コホート/投与群	用量(µg/kg)	評価時点	C_{\max} (ng/mL)		AUC_{0-t} (ng·min/mL)	
				抗本薬抗体陰性	抗本薬抗体陽性	抗本薬抗体陰性	抗本薬抗体陽性
301	本剤群	15	1 日目	7.15±7.46 (27 例)	7.21±11.4 (31 例)	260±198 (27 例)	226±260 (31 例)
			26 週時	6.01±3.65 (24 例)	6.91±10.1 (31 例)	270±246 (24 例)	244±183 (31 例)
			52 週時	5.28±3.01 (25 例)	6.21±4.14 (31 例)	275±236 (25 例)	302±238 (31 例)
302 ^{a)}	プラセボ/本剤群	15	1 日目	5.72±3.07 (50 例)	3.54±1.47 (9 例)	235±135 (50 例)	138±46.4 (9 例)
	本剤/本剤群		52 週時	6.16±2.53 (25 例)	8.27±8.44 (31 例)	297±214 (25 例)	402±307 (31 例)

平均値±標準偏差

C_{\max} ：最高血漿中濃度、 AUC_{0-t} ：濃度測定が可能な最終測定時点までの血漿中濃度一時間曲線下面積

a) プラセボ/本剤群の 1 日目、及び本剤/本剤群の 52 週時の薬物動態は、301 試験で規定された 52 週時の来院の翌日に評価された

表 40 抗本薬抗体陰性及び陽性例における尿中 cGMP/Cr の各評価時点^{a)}における投与前からの最大変化量

評価時点	抗本薬抗体陰性		抗本薬抗体陽性	
	投与前	投与後最大変化量	投与前	投与後最大変化量
1 日目	2150±975 (77 例)	6247±4245 (74 例)	2027±1049 (39 例)	5173±3562 (38 例)
26 週時	2097±892 (32 例)	8022±6495 (32 例)	2060±1146 (38 例)	5768±4357 (37 例)
52 週時	2005±691 (28 例)	6955±4174 (27 例)	1849±671 (34 例)	6928±4346 (34 例)

平均値±標準偏差、2 例以下の場合は個別値、単位 : pmol cGMP /mg Cr

a) プラセボ/本剤群は本剤投与開始時から、本剤/本剤群は 301 試験の本剤投与開始時からの評価時点

表 41 抗本薬抗体陰性及び陽性例における血清 CXM^{a)}の各評価時点におけるベースラインからの変化量^{b)}

評価時点	抗本薬抗体陰性	抗本薬抗体陽性
ベースライン	10683±5245 (77 例)	10179±4040 (39 例)
13 週時	5025±5849 (54 例)	5710±5246 (38 例)
26 週時	6166±6376 (32 例)	4831±5627 (37 例)
39 週時	5211±4939 (25 例)	4681±6434 (32 例)
52 週時	4496±6230 (27 例)	6282±6840 (33 例)

平均値±標準偏差、2 例以下の場合は個別値、単位 : pg/mL

a) 血清 CXM は本剤投与前の値を用いて検討された、

b) プラセボ/本剤群は本剤投与時からの結果、本剤/本剤群は 301 試験のベースライン時からの結果を示す

また、第 III 相試験（301 試験及び 302 試験）では、中和抗体陽性例は認められなかったことから、中和抗体陽性例が認められた 202 試験及び 205 試験の結果から中和抗体の有無別の薬物動態及び薬力学的作用を評価した。中和抗体陰性例及び陽性例における各評価時点の本薬の曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-t}）は表 42、尿中 cGMP/Cr の投与前からの最大変化量は表 43、血清 CXM のベースラインからの変化量の推移は表 44 のとおりであり、中和抗体の有無別で本薬の曝露量及び薬力学的作用に大きな違いは認められなかった。

表 42 中和抗体陰性及び陽性例における薬物動態パラメータ

用量 (μg/kg)	評価時点	C _{max} (ng/mL)		AUC _{0-t} (ng·min/mL)	
		中和抗体陰性	中和抗体陽性	中和抗体陰性	中和抗体陽性
15	36 カ月時	10.3 [4.2, 12.1] (5 例)	6.4 (1 例)	619 [158, 845] (5 例)	346 (1 例)
	48 カ月時	9.0 [1.5, 10.8] (4 例)	4.2 (1 例)	654 [49.8, 744] (4 例)	231 (1 例)
	60 カ月時	13.7 [10.1, 14.8] (3 例)	18.2 (1 例)	923 [484, 994] (3 例)	1040 (1 例)
30	1 日目	10.4 [7.4, 21.2] (7 例)	15.8, 43.8 (2 例)	544 [255, 967] (7 例)	465, 1440 (2 例)
	183 日目	14.5 [8.6, 839] (6 例)	15.8, 20.7 (2 例)	1070 [524, 16300] (6 例)	1810, 2820 (2 例)
	36 カ月時	17.1 [13.5, 36.4] (6 例)	12.0, 64.5 (2 例)	1110 [900, 2090] (6 例)	685, 3740 (2 例)
	48 カ月時	20.5 [10.2, 32.8] (6 例)	13.0, 22.4 (2 例)	1290 [556, 1790] (6 例)	862, 1710 (2 例)

中央値 [範囲] (例数)、2 例以下の場合は個々の値

C_{max} : 最高血漿中濃度、AUC_{0-t} : 濃度測定が可能な最終測定時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積

表 43 中和抗体陰性及び陽性例における尿中 cGMP/Cr の投与前からの最大変化量

用量 (μg/kg)	評価時点	中和抗体陰性		中和抗体陽性	
		投与前	投与後最大変化量	投与前	投与後最大変化量
15	36 カ月時	1271 [1045, 1641] (4 例)	7090 [3754, 8402] (4 例)	1315 (1 例)	3634 (1 例)
	48 カ月時	1560 [1351, 1823] (3 例)	8537 [7770, 9178] (3 例)	1481 (1 例)	2252 (1 例)
	60 カ月時	841, 1162 (2 例)	5484, 6946 (2 例)	983 (1 例)	4653 (1 例)
30	1 日目	1330 [1156, 1695] (4 例)	7785 [1106, 10524] (4 例)	952, 1163 (2 例)	5664, 6684 (2 例)
	183 日目	1712 [1450, 2143] (5 例)	11744 [8189, 16006] (5 例)	1243, 1835 (2 例)	11916, 15943 (2 例)
	36 カ月時	1591 [1407, 2195] (5 例)	9178 [7591, 18345] (5 例)	1315, 2242 (2 例)	3058, 6982 (2 例)
	48 カ月時	1435 [1155, 1960] (4 例)	9163 [5927, 12450] (4 例)	917 (1 例)	13901 (1 例)

中央値 [範囲]、2 例以下の場合は個別値、単位 : pmol cGMP /mg Cr

表 44 中和抗体陰性及び陽性例における血清 CXM のベースラインからの変化量の推移

用量 (μg/kg)	評価時点	中和抗体陰性		中和抗体陽性	
		36 カ月時	48 カ月時	60 カ月時	ベースライン
15	36 カ月時	4593 [-190, 6999] (4 例)		5680 (1 例)	
	48 カ月時	2677 [978, 4400] (4 例)		-2297 (1 例)	
	60 カ月時	-3217, 4390 (2 例)		-2788 (1 例)	
30	ベースライン	9133 [7472, 9728] (5 例)		10490, 10980 (2 例)	
	183 日目	3137 [2355, 5482] (5 例)		-1121, 10240 (2 例)	
	36 カ月時	8077 [3358, 12915] (5 例)		920 (1 例)	
	48 カ月時	7197 [2883, 12942] (5 例)		260, 2680 (2 例)	

中央値 [範囲]、2 例以下の場合は個別値、単位 : pg/mL

以上より、抗本薬抗体又は中和抗体の産生により本薬の薬物動態及び薬力学的作用に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

機構は、以下のように考える。中和抗体陽性例であった患者については限られていることから厳密な検討は困難ではあるが、抗本薬抗体又は中和抗体陽性例で、陰性例と比較して薬物動態パラメータ及び薬力学的作用に大きな違いは認められていないことを確認した。抗本薬抗体産生が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響については、「7.R.2.4 抗体産生による影響」の項で引き続き検討する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 45 に示す 5 試験の成績が提出された。

表 45 有効性及び安全性に関する評価資料の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	海外	202	II	軟骨無形成症 (5 歳以上 14 歳未満)	35	本剤 2.5 µg/kg (コホート 1)、7.5 µg/kg (コホート 2)、15 µg/kg (コホート 3) 又は 30 µg/kg (コホート 4) を 1 日 1 回皮下投与、6 カ月間及び投与継続期間として 18 カ月	有効性 安全性 薬物動態
		205	II	軟骨無形成症 (202 試験を完了した患者)	30	15 µg/kg 又は 30 µg/kg を 1 日 1 回皮下投与	安全性 有効性
	国際共同	206/208	II	軟骨無形成症 (5 歳未満)	206 試験 : 51 208 試験 : 37	206 試験 : コホート 1 は プラセボ又は本剤 15 µg/kg、コホート 2 及び 3 は プラセボ又は本剤 30 µg/kg (2 歳未満) 若しくは 15 µg/kg (2 歳以上) を 1 日 1 回皮下投与、6 カ月間 208 試験 : 206 試験で設定された年齢別の用量を 1 日 1 回皮下投与	有効性 安全性 薬物動態
		301	III	軟骨無形成症 (5 歳以上 18 歳未満)	121	本剤 15 µg/kg を 1 日 1 回皮下投与、52 週間	有効性 安全性 薬物動態
		302	III	軟骨無形成症 (301 試験を完了した患者)	119	本剤 15 µg/kg を 1 日 1 回皮下投与	安全性 有効性

7.1 第 II 相試験

7.1.1 海外第 II 相試験 (CTD5.3.5.2.1 : 202 試験<2014 年 1 月～2017 年 10 月>)

骨端線閉鎖を伴わない 5 歳以上 14 歳未満の軟骨無形成症患者（目標被験者数 35 例（コホート 1 及び 2 : 各 8 例、コホート 3 及び 4 : 各 8～10 例））を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が海外で実施された（薬物動態については「6.2.3.1 海外第 II 相試験」の項を参照）。

主な選択基準は、901 試験¹⁶⁾に組み入れられ、6 カ月間以上立位身長を含む成長評価が行われ、遺伝子検査により確定診断された、歩行可能かつ介助なしに起立可能な 5～14 歳の軟骨無形成症患者とされた。骨端線の閉鎖が認められる患者は除外された。

本試験は固定用量の投与期間（6 カ月）及び任意の継続投与期間（18 カ月）から構成された。

用法・用量は、固定用量の投与期間ではコホート 1～4 のそれぞれで本剤 2.5 µg/kg、7.5 µg/kg、15 µg/kg 又は 30 µg/kg を 1 日 1 回、大腿上部、上腕外側、腹部及び臀部のいずれかに皮下投与とされ、2 日連続で同じ部位に注射することは避けることとされた。継続投与期間ではコホート 1 は 7.5 µg/kg に增量後に 15 µg/kg まで、コホート 2 は 15 µg/kg まで增量することが可能とされ¹⁷⁾、コホート 3 及び 4 はそれぞれ 15 µg/kg 及び 30 µg/kg を継続することとされた。

総投与症例 35 例（コホート 1 : 8 例、コホート 2 : 8 例（うち日本人 1 例）、コホート 3 : 10 例、コホート 4 : 9 例）全例が安全性解析対象集団とされ、ベースライン以降の測定値を有さないコホート 4 の 1 例を除いた 34 例が主たる有効性解析対象集団とされた。固定用量の投与期間を完了した 32 例全例が継続投与期間に移行した。治験中止例は 5 例（コホート 1 : 2 例（同意撤回 2 例）、コホート 2 : 2 例（治験責任医師の判断、成長板閉鎖、各 1 例）、コホート 4 : 1 例（有害事象））であった。

¹⁶⁾ 本剤の各臨床試験への登録を検討していた小児軟骨無形成症患者を対象に、成長に関するデータを収集することを目的とした自然歴研究

¹⁷⁾ 治験中止例を除き、全ての症例で 15 µg/kg まで增量された。

有効性について、年間成長速度、身長 Z スコア及び身体比率のベースラインからの変化量は表 46 のとおりであった。なお、日本人における年間成長速度は、ベースライン時に 3.54 cm/年、投与 6 カ月時に 4.29 cm/年であり、ベースラインからの変化量は 0.75 cm/年であった。

表 46 投与 6 カ月時における年間成長速度、身長 Z スコア及び身体比率のベースラインからの変化量
(202 試験：有効性解析対象集団)

評価項目	評価時点	コホート 1 2.5 µg/kg (8 例)	コホート 2 7.5 µg/kg (8 例)	コホート 3 15 µg/kg (10 例)	コホート 4 30 µg/kg (8 例)
年間成長速度 (cm/年)	ベースライン ^{a)}	3.76±1.11	2.89±1.39	4.04±2.28	4.49±1.19
	投与 6 カ月時 ^{b)}	3.38±0.89	4.17±1.28	6.06±1.07	6.58±1.18
	ベースラインからの変化量	-0.371±1.59	1.28±1.44	2.01±2.00	2.09±2.14
身長 Z スコア	ベースライン	-6.06±0.633	-5.15±0.853	-4.61±1.14	-5.19±0.749
	投与 6 カ月時	-6.06±0.526	-5.07±0.763	-4.38±1.06	-5.04±1.01
	ベースラインからの変化量	-0.008±0.179	0.078±0.144	0.229±0.264	0.265±0.187
上体と下体の 身体比率	ベースライン	2.09±0.0984	2.03±0.179	1.91±0.229	1.96±0.182
	投与 6 カ月時	2.07±0.0773	2.03±0.190	1.89±0.210	1.93±0.129
	ベースラインからの変化量	-0.021±0.063	0.003±0.051	-0.024±0.0370	-0.030±0.081

平均値士標準偏差

a) 901 試験の過去 6 カ月間以上のデータに基づいて算出された

b) 投与開始時及び投与 6 カ月時の身長のデータに基づいて算出された

安全性について、固定用量の投与期間においていずれかのコホートで 3 例以上に認められた有害事象及びその副作用の発現状況は、表 47 のとおりであった。また、日本人 1 例において認められた有害事象は、注射部位紅斑、注射部位反応、注射部位内出血、低血圧、嘔吐、失神、鼻漏、肉離れ、浮動性めまい、鼻閉であり、注射部位紅斑、注射部位反応、注射部位内出血及び低血圧は副作用と判断された。

表 47 いずれかのコホートで 3 例以上に認められた有害事象及びその副作用の発現状況 (202 試験：安全性解析対象集団)

事象名	コホート 1 2.5 µg/kg (8 例)		コホート 2 7.5 µg/kg (8 例)		コホート 3 15 µg/kg (10 例)		コホート 4 30 µg/kg (9 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	100 (8)	87.5 (7)	100 (8)	100 (8)	100 (10)	90.0 (9)	100 (9)	100 (9)
注射部位紅斑	50.0 (4)	50.0 (4)	87.5 (7)	100 (8)	90.0 (9)	90.0 (9)	100 (9)	100 (9)
注射部位反応	25.0 (2)	25.0 (2)	75.0 (6)	75.0 (6)	80.0 (8)	80.0 (8)	100 (9)	100 (9)
咳嗽	50.0 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	20.0 (2)	0 (0)	44.4 (4)	0 (0)
頭痛	50.0 (4)	0 (0)	25.0 (2)	0 (0)	20.0 (2)	0 (0)	33.3 (3)	11.1 (1)
注射部位蕁麻疹	12.5 (1)	12.5 (1)	12.5 (1)	12.5 (1)	20.0 (2)	20.0 (2)	33.3 (3)	33.3 (3)
低血圧	37.5 (3)	25.0 (2)	50.0 (4)	50.0 (4)	40.0 (4)	40.0 (4)	22.2 (2)	0 (0)
注射部位腫脹	50.0 (4)	50.0 (4)	25.0 (2)	25.0 (2)	40.0 (4)	40.0 (4)	22.2 (2)	22.2 (2)
発熱	50.0 (4)	0 (0)	12.5 (1)	0 (0)	30.0 (3)	0 (0)	22.2 (2)	0 (0)
上気道感染	0 (0)	0 (0)	12.5 (1)	0 (0)	30.0 (3)	0 (0)	22.2 (2)	0 (0)
鼻咽頭炎	12.5 (1)	0 (0)	37.5 (3)	0 (0)	30.0 (3)	0 (0)	11.1 (1)	0 (0)

発現割合% (発現例数) 、MedDRA/J ver 22.0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、コホート 1 の 1 例（睡眠時無呼吸症候群）、コホート 3 の 1 例（扁桃肥大）、コホート 4 の 1 例（甲状腺管嚢胞）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は、コホート 4 の 1 例（間欠性ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群）に認められ、副作用と判断された。

7.1.2 海外第 II 相試験 (CTD5.3.5.2.2 : 205 試験<2016 年 1 月～継続中 (データカットオフ : 2019 年 11 月)>)

202 試験を完了した骨端線閉鎖を伴わない軟骨無形成症患者を対象に、本剤を長期投与した時の安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が海外で実施された。

用法・用量は、202 試験完了時と同用量を 1 日 1 回、上腕、大腿、腹部、臀部等の一般的な部位のいずれかに皮下投与（自己投与）とされ、2 日連続で同じ部位に注射することは避けることとされた。投

与期間は最終身長（骨端線閉鎖の確認及び6カ月ごとの年間成長速度が1.5cm/年未満）に達するまでとされた。

総投与症例30例（コホート1：6例、コホート2：6例（うち日本人1例）、コホート3：10例、コホート4：8例）全例が安全性解析対象集団及び主たる有効性解析対象集団とされた。治験中止例は4例（コホート1：2例（患者の希望2例）、コホート3：2例（有害事象、治験責任医師の判断（コンプライアンスの問題）、各1例））であった。

有効性について、202試験及び205試験における年間成長速度、身長Zスコア及び身体比率のベースラインからの変化量は、表48のとおりであった。

表48 年間成長速度、身長Zスコア及び身体比率のベースラインからの変化量（202/205試験：有効性解析対象集団）

評価項目	評価時点 ^{a)}	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）
累積年間成長速度(cm/年) ^{c)}	ベースライン ^{b)}	3.18±1.24（6例）	3.22±1.06（6例）	4.04±1.41（10例）	4.19±1.19（8例）
	投与12カ月時	4.14±0.69（6例）	4.67±1.23（6例）	5.91±0.92（10例）	6.08±0.70（8例）
	ベースラインからの変化量	0.96±1.18（6例）	1.45±0.91（6例）	1.87±1.34（10例）	1.88±1.66（8例）
	投与24カ月時	4.53±0.89（6例）	4.96±0.58（5例）	5.79±0.69（10例）	6.03±0.44（8例）
	ベースラインからの変化量	1.34±1.34（6例）	2.12±0.85（5例）	1.75±1.10（10例）	1.84±1.33（8例）
	投与36カ月時	4.75±0.76（6例）	5.25±0.85（6例）	5.58±0.88（9例）	5.82±0.40（8例）
	ベースラインからの変化量	1.56±1.24（6例）	2.03±0.78（6例）	1.64±1.19（9例）	1.63±1.33（8例）
	投与48カ月時	4.85±0.76（6例）	4.98±0.84（6例）	5.52±1.01（9例）	5.82±0.46（8例）
	ベースラインからの変化量	1.67±1.20（6例）	1.76±0.96（6例）	1.58±1.27（9例）	1.62±1.30（8例）
	投与60カ月時	4.66±0.73（4例）	4.81±0.82（6例）	5.28±0.98（9例）	—
	ベースラインからの変化量	1.03±0.75（4例）	1.59±0.93（6例）	1.34±1.31（9例）	—
身長Zスコア	ベースライン	-6.06±0.69（6例）	-4.91±0.77（6例）	-4.61±1.14（10例）	-5.19±0.75（8例）
	投与12カ月時	-5.93±0.62（6例）	-4.80±0.70（6例）	-4.19±1.12（10例）	-4.77±0.85（8例）
	ベースラインからの変化量	0.14±0.17（6例）	0.11±0.21（6例）	0.42±0.07（10例）	0.42±0.21（8例）
	投与24カ月時	-5.62±0.95（6例）	-4.68±0.78（5例）	-3.82±1.06（10例）	-4.30±0.86（8例）
	ベースラインからの変化量	0.44±0.47（6例）	0.30±0.14（5例）	0.79±0.28（10例）	0.90±0.30（8例）
	投与36カ月時	-5.27±1.29（6例）	-4.47±1.03（6例）	-3.37±1.11（9例）	-3.96±0.82（8例）
	ベースラインからの変化量	0.80±0.94（6例）	0.44±0.35（6例）	0.99±0.53（9例）	1.23±0.38（8例）
	投与48カ月時	-5.00±1.38（6例）	-4.39±1.14（6例）	-3.72±1.27（9例）	-3.73±0.64（8例）
	ベースラインからの変化量	1.06±0.94（4例）	0.52±0.53（6例）	1.00±0.69（9例）	1.46±0.36（例）
	投与60カ月時	-5.29±1.07（4例）	-4.33±1.19（6例）	-3.86±1.30（9例）	—
	ベースラインからの変化量	0.93±0.86（4例）	0.58±0.57（6例）	0.85±0.75（9例）	—
上体と下体の身体比率	ベースライン	2.12±0.08（6例）	2.05±0.17（6例）	1.91±0.23（10例）	1.96±0.18（8例）
	投与12カ月時	2.03±0.09（6例）	2.04±0.18（6例）	1.88±0.22（10例）	1.91±0.16（8例）
	ベースラインからの変化量	-0.09±0.07（6例）	-0.01±0.03（6例）	-0.03±0.04（10例）	-0.05±0.08（8例）
	投与24カ月時	2.01±0.09（6例）	1.9、6±0.10（5例）	1.84±0.21（10例）	1.84±0.13（8例）
	ベースラインからの変化量	-0.11±0.05（6例）	-0.03±0.07（5例）	-0.07±0.05（10例）	-0.12±0.11（8例）
	投与36カ月時	1.99±0.08（6例）	1.93±0.11（6例）	1.87±0.21（9例）	1.80±0.14（8例）
	ベースラインからの変化量	-0.13±0.08（6例）	-0.13±0.11（6例）	-0.08±0.06（9例）	-0.16±0.10（8例）
	投与48カ月時	1.98±0.09（6例）	1.86±0.16（6例）	1.85±0.25（9例）	1.76±0.17（8例）
	ベースラインからの変化量	-0.14±0.11（6例）	-0.19±0.17（6例）	-0.09±0.10（9例）	-0.20±0.08（8例）
	投与60カ月時	2.00±0.08（4例）	1.88±0.13（6例）	1.82±0.26（9例）	—
	ベースラインからの変化量	-0.15±0.08（4例）	-0.18±0.14（6例）	-0.12±0.10（9例）	—

平均値±標準偏差、—：未測定

a) 202試験開始時からの期間

b) 901試験の過去6カ月間以上の身長のデータに基づいて算出された

c) 各評価時点における累積年間成長速度は、投与開始時及び各測定時点の身長のデータに基づいて算出された

また、日本人における年間成長速度、身長Zスコア及び身体比率のベースラインからの変化量は、表49のとおりであった。

表49 年間成長速度、身長Zスコア及び身体比率のベースラインからの変化量（202/205 試験：日本人被験者）

評価項目	評価時点 ^{a)}	年間成長速度	ベースラインからの変化量
年間成長速度 (cm/年) ^{c)}	ベースライン ^{b)}	3.54	—
	投与 12 カ月時	5.74	2.19
	投与 24 カ月時	5.40	1.85
	投与 36 カ月時	5.82	2.27
	投与 48 カ月時	5.95	2.18
	投与 60 カ月時	5.53	1.99
身長 Z スコア	ベースライン	-4.40	—
	投与 12 カ月時	-4.08	0.32
	投与 24 カ月時	-3.99	0.42
	投与 36 カ月時	-3.68	0.72
	投与 48 カ月時	-3.55	0.86
	投与 60 カ月時	-3.72	0.68
上体と下体の身体比率	ベースライン	1.84	—
	投与 12 カ月時	1.84	0.00
	投与 24 カ月時	1.83	-0.01
	投与 36 カ月時	1.79	-0.05
	投与 48 カ月時	1.73	-0.11
	投与 60 カ月時	1.75	-0.08

平均値±標準偏差、—：未測定

a) 202 試験開始時からの期間

b) 901 試験の過去 6 カ月間以上の身長のデータに基づいて算出された

c) 各評価時点における累積年間成長速度は、投与開始時及び各測定時点の身長のデータに基づいて算出された

安全性について、202 試験及び 205 試験においてコホート全体で 10 例以上に認められた有害事象及びその副作用の発現状況は、表 50 のとおりであった。また、日本人 1 例において認められた有害事象は、注射部位紅斑、睡眠時無呼吸症候群、ビタミン D 欠乏、失神であり、注射部位紅斑は副作用と判断された。

表50 コホート全体で 10 例以上に認められた有害事象及びその副作用の発現状況（202/205 試験：安全性解析対象集団）

事象名	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)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	100 (6)	83.3 (5)	100 (6)	100 (6)	100 (10)	90.0 (9)	100 (8)	100 (8)
注射部位紅斑	66.7 (4)	66.7 (4)	100 (6)	100 (6)	90.0 (9)	80.0 (8)	100 (8)	100 (8)
注射部位反応	83.3 (5)	83.3 (5)	83.3 (5)	83.3 (5)	80.0 (8)	80.0 (8)	100 (8)	100 (8)
発熱	100 (6)	0 (0)	33.3 (2)	0 (0)	60.0 (6)	0 (0)	50.0 (4)	0 (0)
中耳炎	50.0 (3)	0 (0)	33.3 (2)	0 (0)	20.0 (2)	0 (0)	50.0 (4)	0 (0)
四肢痛	50.0 (3)	0 (0)	50.0 (3)	0 (0)	10.0 (1)	0 (0)	50.0 (4)	0 (0)
咳嗽	83.3 (5)	0 (0)	33.3 (2)	0 (0)	60.0 (6)	0 (0)	37.5 (3)	0 (0)
上気道感染	50.0 (3)	0 (0)	66.7 (4)	0 (0)	50.0 (5)	0 (0)	37.5 (3)	0 (0)
頭痛	83.3 (5)	0 (0)	16.7 (1)	0 (0)	40.0 (4)	0 (0)	37.5 (3)	12.5 (1)
嘔吐	50.0 (3)	0 (0)	33.3 (2)	0 (0)	40.0 (4)	0 (0)	37.5 (3)	12.5 (1)
関節痛	66.7 (4)	16.7 (1)	16.7 (1)	0 (0)	30.0 (3)	0 (0)	37.5 (3)	0 (0)
上咽頭炎	16.7 (1)	0 (0)	66.7 (4)	0 (0)	80.0 (8)	0 (0)	25.0 (2)	0 (0)
注射部位腫脹	66.7 (4)	66.7 (4)	50.0 (3)	50.0 (3)	50.0 (5)	50.0 (5)	25.0 (2)	25.0 (2)
低血圧	66.7 (4)	50.0 (3)	50.0 (3)	50.0 (3)	40.0 (4)	40.0 (4)	25.0 (2)	25.0 (2)
耳感染	33.3 (2)	0 (0)	83.3 (5)	0 (0)	30.0 (3)	0 (0)	25.0 (2)	12.5 (1)
耳痛	50.0 (3)	0 (0)	83.3 (5)	0 (0)	10.0 (1)	0 (0)	25.0 (2)	0 (0)
鼻閉	66.7 (4)	0 (0)	50.0 (3)	0 (0)	20.0 (2)	0 (0)	25.0 (2)	0 (0)
口腔咽頭痛	66.7 (4)	0 (0)	33.3 (2)	0 (0)	40.0 (4)	0 (0)	12.5 (1)	0 (0)
ウイルス感染	66.7 (4)	0 (0)	16.7 (1)	0 (0)	40.0 (4)	0 (0)	12.5 (1)	0 (0)
ビタミン D 欠乏	50.0 (3)	0 (0)	33.3 (2)	0 (0)	50.0 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver 22.0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、コホート 1 の 1 例（脊髄空洞症）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は、コホート 3 の 1 例（トラスアミナーゼ上昇）に認められ、副作用と判断された。

7.1.3 国際共同第 II 相試験（CTD5.3.5.1.2 : 206/208 試験<2018 年 6 月～継続中（データカットオフ：2020 年 6 月（無作為化被験者）、2020 年 9 月（センチネル被験者））>）

骨端線閉鎖を伴わない 5 歳未満の軟骨無形成症患者（目標被験者数 70 例、コホート 1（生後 24～60 カ月未満）：30 例、コホート 2（生後 6～24 カ月未満）：20 例、コホート 3（生後 0～6 カ月未満）：20 例）¹⁸⁾ を対象に、206 試験として本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本を含む 4 カ国¹⁹⁾で実施され、208 試験として本剤を長期投与した時の安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された（薬物動態については「6.2.3.3 国際共同第 II 相試験」の項を参照）。

主な選択基準は、206 試験では、成長評価（コホート 1 及び 2 : 901 試験¹⁶⁾で 6 カ月間以上、コホート 3 : 901 試験又は 206 試験で 3 カ月間以上）が行われ、遺伝子検査で確定診断された生後 60 カ月未満（コホート 1 : 生後 24～60 カ月未満、2 : 生後 6～24 カ月未満、コホート 3 : 生後 0～6 カ月未満）の軟骨無形成症患者とされ、208 試験では、206 試験を完了した患者とされた。

206 試験は、コホート 1 及び 2 ではスクリーニング期間（1～30 日）、投与期間（52 週間）及び追跡期間（4 週間）から構成され、コホート 3 ではスクリーニング期間（1～30 日）、観察期間（12 週間）、投与期間（52 週間）及び追跡期間（4 週間）から構成された。208 試験では、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 1.5cm/年未満）に達するまでとされた。

用法・用量は、206 試験ではコホート 1 はプラセボ又は本剤 15 µg/kg、コホート 2²⁰⁾及び 3 はプラセボ又は本剤 30 µg/kg（2 歳未満）若しくは 15 µg/kg（2 歳以上）、208 試験では 206 試験で設定された年齢別の用量を投与することとされた。いずれの試験においても 1 日 1 回、大腿上部、上腕外側、腹部及び臀部のいずれかに皮下投与とされ、2 日連続で同じ部位に注射することは避けることとされた。

206 試験では、総投与症例 62 例（コホート 1 : センチネル被験者 4 例及び無作為化被験者 31 例（うち日本人 5 例）、コホート 2 : センチネル被験者 4 例及び無作為化被験者 16 例（うち日本人 2 例）、コホート 3 : センチネル被験者 3 例及び無作為化被験者 4 例（うち日本人 1 例））全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。データカットオフ時点で 206 試験を完了した 37 例全例が 208 試験に移行し、208 試験において、総投与症例 37 例（うち日本人 8 例）全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。なお、206 試験及び 208 試験は実施中であり、データカットオフ時点では無作為化被験者は盲検性を維持されていることから、以降はセンチネル被験者における結果を記載する。

有効性について、206 試験における年間成長速度、身長 Z スコア及び身体比率のベースラインからの変化量は、表 51 のとおりであった。

18) いずれのコホートでも、安全性及び薬物動態を評価することを目的に、センチネル被験者として 3 例以上に非盲検で本剤を 8 日間以上投与した後、残りの被験者をプラセボ群又は本剤群に無作為割付けした。

19) 米国、オーストラリア、英国、日本

20) コホート 2 では当初 15 µg/kg を投与することとしたが、コホート 2 のセンチネル被験者に 15 µg/kg を投与した結果、得られた曝露量が 202 試験で 15 µg/kg を投与した際に得られた曝露量を下回ったことから、このコホート 2 のセンチネル被験者及び無作為化被験者の両方に対し、2 歳未満の期間は 30 µg/kg を投与することと変更した。

表 51 年間成長速度、身長 Z スコア及び身体比率のベースラインからの変化量 (206/208 試験 : センチネル被験者)

評価項目	評価時点 ^{a)}	コホート 1 (4 例)	コホート 2 (4 例)	コホート 3 (3 例)
年間成長速度 (cm/年) ^{c)}	ベースライン ^{b)}	6.21±1.73 (4 例)	11.93±1.32 (4 例)	24.78±5.39 (3 例)
	投与 26 週時	6.90±1.64 (4 例)	10.40±2.15 (4 例)	14.43 (1 例)
	ベースラインからの変化量	0.69±1.70 (4 例)	-1.53±3.03 (4 例)	-5.03 (1 例)
	投与 52 週時	6.78±1.00 (4 例)	9.17±1.06 (4 例)	-
	ベースラインからの変化量	0.57±0.91 (4 例)	-2.75±1.65 (4 例)	-
	投与 78 週時	6.48±0.90 (4 例)	9.39 (1 例)	-
	ベースラインからの変化量	0.27±1.13 (4 例)	-3.26 (1 例)	-
	投与 104 週時	6.45±0.70 (3 例)	-	-
	ベースラインからの変化量	-0.27±1.09 (3 例)	-	-
身長 Z スコア	ベースライン	-4.51±0.33 (4 例)	-4.72±0.53 (4 例)	-4.18±0.77 (3 例)
	投与 26 週時	-4.35±0.23 (4 例)	-4.29±0.65 (4 例)	-4.39 (1 例)
	ベースラインからの変化量	0.15±0.19 (4 例)	0.43±0.69 (4 例)	0.08 (1 例)
	投与 52 週時	-4.16±0.47 (4 例)	-3.88±0.35 (4 例)	-
	ベースラインからの変化量	0.34±0.27 (4 例)	0.84±0.25 (4 例)	-
	投与 78 週時	-4.06±0.50 (4 例)	-3.35 (1 例)	-
	ベースラインからの変化量	0.45±0.29 (4 例)	0.78 (1 例)	-
	投与 104 週時	-3.77±0.41 (3 例)	-	-
	ベースラインからの変化量	0.62±0.36 (3 例)	-	-
上体と下体の身体比率	ベースライン	2.25±0.36 (4 例)	2.56±0.25 (4 例)	3.12±0.37 (3 例)
	投与 26 週時	2.21±0.35 (4 例)	2.49±0.22 (4 例)	3.00 (1 例)
	ベースラインからの変化量	-0.04±0.06 (4 例)	-0.07±0.05 (4 例)	-0.37 (1 例)
	投与 52 週時	2.23±0.24 (4 例)	2.37±0.21 (4 例)	-
	ベースラインからの変化量	-0.02±0.12 (4 例)	-0.19±0.28 (4 例)	-
	投与 78 週時	2.15±0.29 (4 例)	2.30 (1 例)	-
	ベースラインからの変化量	-0.11±0.08 (4 例)	-0.29 (1 例)	-
	投与 104 週時	2.19±0.22 (3 例)	-	-
	ベースラインからの変化量	-0.19±0.10 (3 例)	-	-

平均値±標準偏差、2 例以下の場合は個別の値、- : 未測定

a) 206 試験開始時からの期間

b) コホート 1 及び 2 については 901 試験の過去 6 カ月間以上の身長のデータ、コホート 3 については 901 試験の過去 3 カ月間以上の身長のデータに基づいて算出された

c) 各評価時点における年間成長速度は、過去 12 カ月間の身長のデータを用いて算出された

安全性について、206 試験及び 208 試験センチネル被験者で認められた有害事象及び副作用の発現状況は、表 52 及び表 53 のとおりであった。

表 52 いざれかのコホートで 2 例以上に認められた有害事象及びその副作用の発現状況
(206 試験 : 安全性解析対象集団のうちセンチネル被験者のみ)

事象名	コホート 1		コホート 2		コホート 3	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	100 (4)	100 (4)	100 (4)	50.0 (2)	100 (3)	66.7 (2)
注射部位反応	100 (4)	100 (4)	50.0 (2)	50.0 (2)	66.7 (2)	66.7 (2)
注射部位紅斑	100 (4)	100 (4)	50.0 (2)	50.0 (2)	66.7 (2)	66.7 (2)
上気道感染	25.0 (1)	0 (0)	25.0 (1)	0 (0)	66.7 (2)	0 (0)
嘔吐	50.0 (2)	0 (0)	75.0 (3)	0 (0)	33.3 (1)	0 (0)
上咽頭炎	25.0 (1)	0 (0)	75.0 (3)	0 (0)	33.3 (1)	0 (0)
転倒	50.0 (2)	0 (0)	50.0 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
生歯	0 (0)	0 (0)	50.0 (2)	0 (0)	66.7 (2)	0 (0)
中耳炎	75.0 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
耳感染	25.0 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	66.7 (2)	0 (0)
ウイルス感染	0 (0)	0 (0)	50.0 (2)	0 (0)	33.3 (1)	0 (0)
鼻漏	0 (0)	0 (0)	50.0 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数) 、MedDRA/J ver 22.0

表 53 いざれかのコホートで 2 例以上に認められた有害事象及びその副作用の発現状況
(208 試験：安全性解析対象集団のうちセンチネル被験者のみ)

事象名	コホート 1		コホート 2	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	100 (4)	0 (0)	100 (4)	0 (0)
嘔吐	50.0 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
転倒	25.0 (1)	0 (0)	50.0 (2)	0 (0)
発疹	50.0 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
副鼻腔炎	50.0 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
中耳炎	50.0 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver 22.0

センチネル被験者においては、206 試験及び 208 試験のいずれでも死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2 第 III 相試験

7.2.1 國際共同第 III 相試験（CTD5.3.5.1.1 : 301 試験<2016 年 12 月～2019 年 10 月>）

骨端線閉鎖を伴わない 5 歳以上 18 歳未満の軟骨無形成症患者（目標被験者数 110 例²¹⁾、プラセボ群及び本剤群各 55 例）を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本を含む 7 カ国²²⁾で実施された（薬物動態については「6.2.3.4 國際共同第 III 相試験」の項を参照）。

主な選択基準は、901 試験¹⁶⁾に組み入れられ、6 カ月間以上立位身長を含む成長評価が行われ、遺伝子検査により確定診断された、歩行可能かつ介助なしに起立可能な 5 歳以上 18 歳未満の軟骨無形成症患者とされた。骨端線の閉鎖が認められた患者は除外された。

本試験は、スクリーニング期（4 週間）、二重盲検期（52 週間）、安全性追跡調査期間（4 週間）で構成された。

用法・用量は、プラセボ又は本剤 15 µg/kg を 1 日 1 回、大腿上部、上腕外側、腹部及び臀部のいずれかに皮下投与（自己投与）とされ、2 日連続で同じ部位に注射することは避けることとされた。

総投与症例 121 例（プラセボ群 61 例（うち日本人 4 例）、本剤群 60 例（うち日本人 3 例））全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。治験中止例は本剤群の 2 例（有害事象、被験者の希望、各 1 例）であった。

有効性について、主要評価項目である 52 週時の年間成長速度のベースラインからの変化量は、表 54 のとおりであった。

表 54 投与 52 週時の年間成長速度（cm/年）のベースラインからの変化量（301 試験：FAS）

投与群	例数	ベースライン ^{a)}	投与 52 週時 ^{b)}	ベースラインからの変化量 ^{c)}	プラセボ群との群間差 ^{c,d)} p 値 ^{c,d)}
プラセボ群	61	4.06±1.20	3.94±1.07	0.13 [-0.18, 0.45]	1.57 [1.22, 1.93]
本剤群	60	4.26±1.53	5.61±1.05	1.71 [1.40, 2.01]	<0.0001

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

a) 901 試験の過去 6 カ月間以上の身長のデータに基づいて算出された

b) 投与開始時及び投与 52 週時の身長に基づいて算出された

c) 性及びタナーステージ、投与群、ベースライン年齢、ベースライン年間成長速度、並びにベースライン身長 Z スコアを固定効果として含めた ANCOVA モデルから算出した。欠測値は、まず 52 週時の立位身長の欠測を補完し、その補完の値を用いて補完された 52 週時の立位身長の欠測の補完は、最後に測定した身長にベースライン年間成長速度（cm/年）を適用して補完した

d) 両側有意水準 5%

21) 202 試験及び 901 試験のデータをもとに、主要評価項目（年間成長速度のベースラインからの変化量）における両群のプールされた標準偏差を 2.80 と仮定すると、両側有意水準 0.05 の t 検定によって群間差 1.75cm/年を約 90% の確率で検出するための症例数が各群 55 例と算出されたことから、治験全体の目標症例数を 110 例と設定した。

22) 米国、オーストラリア、英国、ドイツ、スペイン、トルコ及び日本

主な副次評価項目である 52 週時の身長 Z スコア及び身体比率のベースラインからの変化量は、表 55 のとおりであった。

表 55 投与 52 週時の身長 Z スコア及び身体比率のベースラインからの変化量（301 試験：FAS）

評価項目	投与群	例数	ベースライン	投与 52 週時	ベースラインからの変化量
身長 Z スコア	プラセボ群	61	-5.14±1.07	-5.14±1.09	-0.01 [-0.10, 0.09]
	本剤群	60	-5.13±1.11	-4.89±1.09	0.27 [0.18, 0.36]
上体と下体の身体比率	プラセボ群	61	2.01±0.21	1.98±0.18	-0.02 [-0.05, 0.01]
	本剤群	60	1.98±0.20	1.95±0.20	-0.03 [-0.06, 0.00]

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

日本人部分集団における 52 週時の年間成長速度、身長 Z スコア及び身体比率のベースラインからの変化量は、表 56 のとおりであった。

表 56 投与 52 週時の身長 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（301 試験：日本人部分集団）

評価項目	投与群	例数	ベースライン	投与 52 週時 b)	ベースラインからの変化量
年間成長速度 (cm/年) a)	プラセボ群	4	4.92±1.21	3.90±0.64	-1.03±1.82
	本剤群	3	5.71±0.88	5.42±0.79	-0.29±1.67
身長 Z スコア	プラセボ群	4	-5.20±1.00	-5.36±1.19	-0.15±0.26
	本剤群	3	-6.26±0.14	-5.87±0.55	0.39±0.52
上体と下体の身体比率	プラセボ群	4	2.18±0.35	2.13±0.30	-0.05±0.09
	本剤群	3	2.14±0.05	2.11±0.10	-0.03±0.08

平均値±標準偏差

a) ベースライン値は 901 試験の過去 6 カ月間以上の身長のデータに基づいて算出され、投与 52 週時の値は投与開始時及び投与 52 週時の身長に基づいて算出された

b) 本剤群 1 例は欠測しており、補完された値が用いられた

安全性について、いずれかの群で 10%以上に認められた有害事象及びその副作用の発現状況は、表 57 のとおりであった。

表 57 いずれかの群で 10%以上に認められた有害事象及びその副作用の発現状況（301 試験：安全性解析対象集団）

事象名	プラセボ群 (61 例)		本剤群 (60 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	98.4 (60)	83.6 (51)	98.3 (59)	88.3 (53)
注射部位反応	47.5 (29)	45.9 (28)	73.3 (44)	71.7 (43)
注射部位紅斑	65.6 (40)	63.9 (39)	68.3 (41)	68.3 (41)
注射部位腫脹	9.8 (6)	9.8 (6)	38.3 (23)	38.3 (23)
上咽頭炎	29.5 (18)	3.3 (2)	26.7 (16)	0 (0)
嘔吐	19.7 (12)	0 (0)	26.7 (16)	6.7 (4)
頭痛	26.2 (16)	3.3 (2)	23.3 (14)	3.3 (2)
発熱	21.3 (13)	1.6 (1)	16.7 (10)	1.7 (1)
関節痛	6.6 (4)	0 (0)	15.0 (9)	0 (0)
注射部位蕁麻疹	3.3 (2)	3.3 (2)	13.3 (8)	11.7 (7)
上気道感染	16.4 (10)	0 (0)	13.3 (8)	0 (0)
血圧低下	4.9 (3)	4.9 (3)	11.7 (7)	11.7 (7)
咳嗽	13.1 (8)	0 (0)	11.7 (7)	0 (0)
下痢	3.3 (2)	0 (0)	10.0 (6)	0 (0)
耳感染	9.8 (6)	0 (0)	10.0 (6)	0 (0)
耳痛	4.9 (3)	0 (0)	10.0 (6)	1.7 (1)
インフルエンザ	4.9 (3)	0 (0)	10.0 (6)	0 (0)
口腔咽頭痛	6.6 (4)	0 (0)	10.0 (6)	1.7 (1)
中耳炎	9.8 (6)	0 (0)	10.0 (6)	0 (0)
注射部位内出血	13.1 (8)	11.5 (7)	8.3 (5)	8.3 (5)
ビタミン D 欠乏	11.5 (7)	1.6 (1)	5.0 (3)	0 (0)
注射部位出血	11.5 (7)	11.5 (7)	3.3 (2)	1.7 (1)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver 22.0

日本人部分集団において 2 例以上に認められた有害事象及びその副作用の発現状況は、表 58 のとおりであった。

表 58 合計で 2 例以上に認められた有害事象及びその副作用の発現状況（301 試験：日本人部分集団）

事象名	プラセボ群 (61 例)		本剤群 (60 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	100 (4)	25.0 (1)	100 (3)	100 (3)
注射部位反応	25.0 (1)	0 (0)	66.7 (2)	66.7 (2)
上咽頭炎	25.0 (1)	0 (0)	33.3 (1)	0 (0)
注射部位紅斑	25.0 (1)	0 (0)	33.3 (1)	33.3 (1)
便秘	50.0 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver 22.0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群 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、各 1 例）、本剤群 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、各 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は、本剤群 1 例（処置による不安）に認められ、治験薬との因果関係は否定された。日本人においては、死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2.2 長期投与試験（CTD5.3.5.2.3 : 302 試験<2017 年 12 月～継続中（2019 年 10 月データカットオフ）>）

301 試験を完了した骨端線閉鎖を伴わない軟骨無形成症患者を対象に、本剤を長期投与した時の安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 15 µg/kg を 1 日 1 回、大腿上部、上腕外側、腹部及び臀部のいずれかに皮下投与（自己投与）とされ、2 日連続で同じ部位に注射することは避けることとされた。

総投与症例 119 例全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。治験中止例は認められなかった。

有効性について、年間成長速度、身長 Z スコア及び身体比率のベースラインからの変化量は、表 59 のとおりであった。また、日本人部分集団における有効性の結果は、表 60 のとおりであった。

表 59 年間成長速度、身長 Z スコア及び身体比率のベースラインからの変化量（301/302 試験：FAS）

評価項目	評価時点	プラセボ/本剤群 (61 例)	本剤/本剤群 (58 例)
累積年間成長速度 (cm/年) ^{b)}	ベースライン ^{a)}	3.77±1.29 (61 例)	4.26±1.54 (58 例)
	投与 26 週時	5.96±0.87 (14 例)	5.96±1.51 (58 例)
	ベースラインからの変化量	2.15±1.35 (14 例)	1.70±2.45 (58 例)
	投与 52 週時	5.90±0.52 (4 例)	5.67±0.98 (58 例)
	ベースラインからの変化量	1.81±0.53 (4 例)	1.41±1.71 (58 例)
	投与 78 週時	4.97 (1 例)	5.89±0.79 (13 例)
	ベースラインからの変化量	1.63 (1 例)	1.37±1.87 (13 例)
	投与 104 週時	—	5.90±0.50 (3 例)
	ベースラインからの変化量	—	1.41±1.25 (3 例)
	投与 130 週時	—	6.55 (1 例)
身長 Z スコア	ベースライン	-5.14±1.09 (61 例)	-5.09±1.11 (58 例)
	投与 26 週時	-4.89±0.87 (14 例)	-4.94±1.09 (58 例)
	ベースラインからの変化量	0.16±0.14 (14 例)	0.15±0.20 (58 例)
	投与 52 週時	-4.72±0.41 (4 例)	-4.85±1.09 (58 例)
	ベースラインからの変化量	0.26±0.34 (4 例)	0.24±0.31 (58 例)
	投与 78 週時	-5.27 (1 例)	-4.41±0.85 (13 例)
	ベースラインからの変化量	0.20 (1 例)	0.49±0.34 (13 例)
	投与 104 週時	—	-3.92±0.59 (3 例)
	ベースラインからの変化量	—	0.66±0.56 (3 例)
	投与 130 週時	—	-2.98 (1 例)
上体と下体の身体 比率	ベースライン	1.98±0.18 (61 例)	1.98±0.20 (58 例)
	投与 26 週時	1.92±0.15 (14 例)	1.94±0.21 (58 例)
	ベースラインからの変化量	-0.05±0.06 (14 例)	-0.04±0.09 (58 例)
	投与 52 週時	1.94±0.12 (4 例)	1.95±0.20 (58 例)
	ベースラインからの変化量	-0.05±0.08 (4 例)	-0.03±0.11 (58 例)
	投与 78 週時	2.10 (1 例)	1.95±0.12 (13 例)
	ベースラインからの変化量	-0.02 (1 例)	-0.09±0.07 (13 例)
	投与 104 週時	—	1.90±0.20 (3 例)
	ベースラインからの変化量	—	-0.10±0.11 (3 例)
	投与 130 週時	—	1.70 (1 例)
	ベースラインからの変化量	—	-0.19 (1 例)

平均値±標準偏差、2 例以下の場合は個別の値、—：未測定

プラセボ/本剤群は本剤投与時からの結果、本剤/本剤群は 301 試験のベースライン時からの結果を示す。

- a) プラセボ/本剤群では、過去 6 カ月以上 (301 試験のプラセボ投与期間) の身長のデータが用いられ、本剤/本剤群では 301 試験のベースラインの値が用いられた

- b) 各評価時点における累積年間成長速度は、投与開始時及び各測定時点の身長のデータに基づいて算出された

表 60 日本人部分集団における年間成長速度、身長 Z スコア及び身体比率のベースラインからの変化量（301/302 試験：FAS）

評価項目	評価時点	プラセボ/本剤群 (4 例)	本剤/本剤群 (2 例)
累積年間成長速度 (cm/年) ^{b)}	ベースライン ^{a)}	3.70±0.55 (4 例)	4.9, 6.6 (2 例)
	投与 26 週時	—	5.2, 3.9 (2 例)
	ベースラインからの変化量	—	0.3, -2.7 (2 例)
	投与 52 週時	—	6.1, 4.6 (2 例)
	ベースラインからの変化量	—	1.2, -2.1 (2 例)
身長 Z スコア	ベースライン	-5.36±1.19 (4 例)	-6.3, -6.1 (2 例)
	投与 26 週時	—	-6.5, -6.0 (2 例)
	ベースラインからの変化量	—	-0.2, 0.1 (2 例)
	投与 52 週時	—	-6.5, -5.6 (2 例)
	ベースラインからの変化量	—	-0.2, 0.5 (2 例)
上体と下体の身体 比率	ベースライン	2.13±0.30 (4 例)	2.1, 2.2 (2 例)
	投与 26 週時	—	2.2, 2.3 (2 例)
	ベースラインからの変化量	—	0.1, 0.1 (2 例)
	投与 52 週時	—	2.0, 2.2 (2 例)
	ベースラインからの変化量	—	-0.1, 0.0 (2 例)

平均値±標準偏差、2 例以下の場合は個別の値、—：未測定

プラセボ/本剤群は本剤投与時からの結果、本剤/本剤群は 301 試験のベースライン時からの結果を示す

- a) プラセボ/本剤群は過去 6 カ月以上 (301 試験のプラセボ投与期間) の身長のデータが用いられ、本剤/本剤群では 301 試験のベースラインの値が用いられた

- b) 各評価時点における累積年間成長速度は、投与開始時及び各測定時点の身長のデータに基づいて算出された

安全性について、いずれかの群で 10%以上に認められた有害事象及びその副作用の発現状況は、表 61 のとおりであった。また、日本人部分集団において 2 例以上に認められた有害事象は、上咽頭炎（プラセボ/本剤群 25.0% (1/4 例)、本剤/本剤群 100% (2/2 例)）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

表 61 いずれかの群で 10%以上に認められた有害事象及びその副作用の発現状況 (301/302 試験：安全性解析対象集団)

事象名	プラセボ/本剤群 ^{a)} (61 例)		本剤/本剤群 (58 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	52.5 (32)	8.2 (5)	100 (58)	89.7 (52)
注射部位反応	1.6 (1)	1.6 (1)	72.4 (42)	70.7 (41)
注射部位紅斑	0 (0)	0 (0)	70.7 (41)	70.7 (41)
注射部位腫脹	0 (0)	0 (0)	39.7 (23)	39.7 (23)
上咽頭炎	16.4 (10)	0 (0)	29.3 (17)	0 (0)
嘔吐	4.9 (3)	0 (0)	29.3 (17)	6.9 (4)
頭痛	4.9 (3)	0 (0)	25.9 (15)	3.4 (2)
発熱	4.9 (3)	0 (0)	25.9 (15)	1.7 (1)
咳嗽	4.9 (3)	0 (0)	19.0 (11)	1.7 (1)
耳痛	1.6 (1)	0 (0)	17.2 (10)	1.7 (1)
上気道感染	9.8 (6)	0 (0)	15.5 (9)	0 (0)
関節痛	1.6 (1)	0 (0)	15.5 (9)	0 (0)
四肢痛	4.9 (3)	0 (0)	13.8 (8)	1.7 (1)
中耳炎	6.6 (4)	0 (0)	12.1 (7)	0 (0)
耳感染	4.9 (3)	0 (0)	12.1 (7)	0 (0)
口腔咽頭痛	3.3 (2)	0 (0)	12.1 (7)	1.7 (1)
血圧低下	1.6 (1)	1.6 (1)	12.1 (7)	12.1 (7)
インフルエンザ	0 (0)	0 (0)	12.1 (7)	0 (0)
注射部位蕁麻疹	0 (0)	0 (0)	12.1 (7)	10.3 (6)
ウイルス感染	8.2 (5)	0 (0)	10.3 (6)	0 (0)
胃腸炎	6.6 (4)	0 (0)	10.3 (6)	0 (0)
下痢	0 (0)	0 (0)	10.3 (6)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver 22.0

a) 本剤投与開始後に発現した事象

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ/本剤群 1 例（慢性中耳炎）、本剤/本剤群 4 例（インフルエンザ、橈骨骨折、全身性強直性間代発作、アデノイド肥大/睡眠時無呼吸症候群、各 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は認められなかった。日本人においては、死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

申請者は、以下のように説明している。301 試験の有効性の主要評価項目である年間成長速度について、ベースラインから投与 52 週時までの年間成長速度のプラセボ群と本剤群の差（最小二乗平均値の差 [95%信頼区間]）は 1.57 [1.22, 1.93] cm/年であり、プラセボ群に対する本剤群の優越性が示された（表 54）。また、身長 Z スコアの平均値（標準偏差）は、プラセボ群ではベースライン時に -5.14 (1.07)、投与 52 週時に -5.14 (1.09)、本剤群ではベースライン時に -5.13 (1.11)、投与 52 週時に -4.89 (1.09) であり、プラセボ群に比較して改善が認められた。上体と下体の身体比率については、投与 52 週時までの変化量について、本剤群とプラセボ群で大きな差は認められず、身体比率の悪化は認められなかった（表 55）。

年間成長速度について、301 試験への登録前 6 カ月以上 301 試験と同様の方法で身長等の各情報を収集した 901 試験¹⁶⁾、301 試験及びその延長試験である 302 試験の結果を用いて、本剤を 18 カ月間投与し

た結果と、901 試験における 6 カ月分の観察期の情報を含むプラセボ投与例との結果を比較したところ、本剤投与例に対するプラセボ投与例の年間成長速度の変化量の差(最小二乗平均値の差[95%信頼区間])は 1.84 [1.37, 2.30] cm/年であり、年間成長速度に対する本剤の効果は維持された。

長期投与時の有効性について、202 試験及び 205 試験のコホート 3 (本剤 15 µg/kg の継続投与例) における投与 5 年間の結果は、表 62 のとおりであった。

表 62 コホート 3 (本剤 15 µg/kg の継続投与例) における有効性の結果 (202 試験及び 205 試験の有効性解析対象集団)

	累積年間成長速度 (cm/年)	身長 Z スコア
ベースライン時	4.04±1.41 (10 例)	-4.61±1.14 (10 例)
投与 12 カ月時	5.91±0.92 (10 例)	-4.19±1.12 (10 例)
投与 24 カ月時	5.79±0.69 (10 例)	-3.82±1.06 (10 例)
投与 36 カ月時	5.58±0.88 (9 例)	-3.73±1.11 (9 例)
投与 48 カ月時	5.52±1.01 (9 例)	-3.72±1.27 (9 例)
投与 60 カ月時	5.28±0.98 (9 例)	-3.86±1.30 (9 例)
平均値±標準偏差 (評価例数)		

さらに、202 試験及び 205 試験のコホート 3 の結果について、外部対照との比較を行った。外部対照は、ACH 患者の成長の観察を目的として多施設共同で実施された臨床研究 (AChNH 試験)²³⁾における、ACH 患者の自然経過を後ろ向きに収集した情報から、202 試験及び 205 試験のコホート 3 の患者と性及び年齢を一致させた対照を作成した。外部対照では年間成長速度が自然低下傾向 (推定値 (標準誤差) : -0.2 (0.03) cm/年、355 例) であったのに対し、本剤投与では改善が認められた (表 62)。また、身長 Z スコアの結果は表 63 のとおりであった。

表 63 長期投与時の身長 Z スコアの外部対照との比較

	202 試験及び 205 試験のコホート 3	AChNH 試験
ベースライン時	-4.61±1.14 (10 例)	-5.61±0.34 (10 例)
60 カ月時	-3.80±1.25 (10 例)	-5.56±0.56 (10 例)
平均値±標準偏差 (評価例数)		

日本人における有効性について、301 試験の本剤群及びプラセボ群、並びに 301 試験及び 302 試験で本剤が投与された期間における結果は表 64 及び表 65 のとおりであり、日本人においても本剤投与により身長が改善する傾向が認められた。

表 64 301 試験における日本人被験者の有効性の結果

本剤群					プラセボ群					
被験者番号	性別	評価時点	年間成長速度 (cm/年)	身長 Z スコア	被験者番号	性別	評価時点	年間成長速度 (cm/年)	身長 Z スコア	
1	女児	ベースライン	6.64	-6.33	4	女児	ベースライン	6.68	-5.92	
		投与 52 週時	4.56	-6.51			投与 52 週時	3.09	-6.42	
2	女児	ベースライン	4.89	-6.09	5	男児	ベースライン	4.60	-5.95	
		投与 52 週時	6.10	-5.58			投与 52 週時	4.06	-6.18	
3 ^{a)}	女児	ベースライン	5.59	-6.35	6	女児	ベースライン	4.47	-5.11	
		投与 52 週時	-	-			投与 52 週時	3.81	-5.01	
- : 未測定 a) Day 15 に試験を中止した					7	男児	ベースライン	3.93	-3.82	
							投与 52 週時	4.63	-3.82	

²³⁾ ACH 患者における成長 (身長、身長速度、体重、BMI) を評価することを目的とし、医療記録に基づき後ろ向きに情報を収集した調査であり、ACH の確定診断がなされた全ての年齢の患者 (登録患者数 : 1374 例) が対象とされた。

表 65 301/302 試験において本剤が投与された期間における年間成長速度及び身長 Z スコア

被験者番号	性別	評価時点	年間成長速度 (cm/年)	身長 Z スコア
1	女児	ベースライン	6.64	-6.33
		投与 52 週時	4.56	-6.51
		投与 104 週時	4.56	-6.44
2	女児	ベースライン	4.89	-6.09
		投与 52 週時	6.10	-5.58
		投与 104 週時	5.32	-5.26
4	女児	ベースライン	3.52	-6.42
		投与 52 週時	7.29	-5.63
5	男児	ベースライン	3.12	-6.18
		投与 52 週時	5.21	-6.33
6	女児	ベースライン	3.73	-5.01
		投与 52 週時	6.39	-4.30
7	男児	ベースライン	4.44	-3.82
		投与 52 週時	5.42	-3.84

5 歳未満の ACH 患者を対象とした 206/208 試験²⁴⁾においては、コホート 1 (24 カ月以上 60 カ月未満) の患者に対しては 15 µg/kg を、コホート 2 (6 カ月以上 24 カ月未満) 及びコホート 3 (6 カ月未満) 患者に対しては 30 µg/kg を投与し、センチネル被験者から得られた有効性の結果は、表 66 及び表 67 のとおりであった。

表 66 206/208 試験における身長 Z スコアの推移 (センチネル被験者)

評価期間	コホート 1 (24 カ月以上 60 カ月未満)	コホート 2 (6 カ月以上 24 カ月未満)	コホート 3 (6 カ月未満)
ベースライン時	-4.51±0.33 (4 例)	-4.51±0.33 (4 例)	-4.51±0.33 (3 例)
投与 26 週時	-4.35±0.23 (4 例)	-4.29±0.65 (4 例)	-4.39 (1 例)
投与 52 週時	-4.16±0.47 (4 例)	-3.88±0.35 (4 例)	-5.3, -4.5 (2 例)
投与 78 週時	-4.06±0.50 (4 例)	-4.12±0.59 (4 例)	-5.1, -4.1 (2 例)
投与 104 週時	-3.77±0.41 (3 例)	-3.82±0.42 (3 例)	-
投与 130 週時	-4.01±0.57 (4 例)	-3.27 (1 例)	-
投与 156 週時	-3.98±0.51 (4 例)	-	-

平均値土標準偏差 (評価例数)、2 例以下の場合は個別の値、- : 未測定

表 67 206/208 試験における年間成長速度 (cm/年) の推移 (センチネル被験者)

評価期間 a)	コホート 1 (24 カ月以上 60 カ月未満)	コホート 2 (6 カ月以上 24 カ月未満)	コホート 3 (6 カ月未満)
ベースライン時	6.21±1.73 (4 例)	11.93±1.32 (4 例)	24.78±5.39 (3 例)
投与 26 週時	6.90±1.64 (4 例)	10.40±2.15 (4 例)	14.43 (1 例)
投与 52 週時	6.65±1.38 (4 例)	8.04±1.29 (4 例)	9.67 (1 例)
投与 78 週時	5.91±1.50 (4 例)	5.91±1.13 (4 例)	7.0, 11.2 (2 例)
投与 104 週時	6.30±0.74 (3 例)	7.12±0.81 (3 例)	-
投与 130 週時	4.94±0.85 (3 例)	7.80 (1 例)	-
投与 156 週時	5.42±0.91 (4 例)	-	-

平均値土標準偏差 (評価例数)、2 例以下の場合は個別の値、- : 未測定

a) 各評価時点における年間成長速度は、過去 6 カ月間の身長のデータを用いて算出された

身長 Z スコアについて、コホート 1 及び 2 のセンチネル被験者においてベースラインから比較して改善が認められた。また、コホート 1 及び 2 のセンチネル被験者について、外部対照として 901 試験¹⁶⁾及び 301 試験のプラセボ群での被験者から年齢 (コホート 1 は±3 カ月、コホート 2 は±1.5 カ月以内) 及び性別を一致させた集団を抽出し、ベースラインから 52 週までの立位身長及び身長 Z スコアの変化量を比較した結果、立位身長及び身長 Z スコアとともに、いずれの患者においても外部対照での平均値と比較して変化量が大きく、改善傾向を示した。

また、コホート 3 のセンチネル被験者では、身長 Z スコアはベースライン時に比較して低下が認められた。901 試験において、未治療の患者における身長 Z スコア (平均値土標準偏差) は、0~1 歳で-2.86

²⁴⁾ 20 ■ 年 ■ 月データカットオフ時点の結果

± 1.17 (58例)、1~2歳で -4.08 ± 1.08 (47例)であり、当該年齢層では身長Zスコアの急速な低下が認められるが、投与52週時のデータが得られたセンチネル被験者2例における身長Zスコアのベースラインからの変化量は-0.6及び-0.1であり、投与78週時では、1例は+0.3の改善、もう1例は-0.3のわずかな低下であったことから、未治療の患者と比較してセンチネル被験者での身長Zスコアの低下は緩やかと考えられた。

ACH小児患者では標準的な成長に比較して推定2cm/年の年間成長速度の差が生じるとされているが(Am J Clin Nutr 2008; 88: 364-71、J Clin Endocrinol Metab 2014; 99: 2104-12)、以上の結果を踏まえると、ACH患者において本剤投与により年間成長速度が改善し、その有効性は長期にわたって持続することが示されたものと考える。

機構は、以下のように考える。301試験においては、5歳以上の骨端線閉鎖を伴わないACH患者が対象とされ、主要評価項目とされた年間成長速度のベースライン時から投与52週時までの変化量について、プラセボ群に対する本剤群の優越性が示されており、また、身長Zスコアについても改善が認められている。長期投与時の有効性についても、症例数は限られるものの、202試験及びその継続試験である205試験の結果等から、本剤の有効性は維持される傾向が示されている。以上より、5歳以上のACH患者に対する本剤の有効性は示されていると考える。206試験及び208試験において対象とされた5歳未満のACH患者については、現時点で得られている結果はセンチネル被験者における結果のみであり、各被験者の身長Zスコアの結果等から一部有効性を示唆する結果も得られてはいるものの、本剤の有効性を明確に判断することは困難である。これらの患者に対する投与の適否及び用法・用量の適切性については、「7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について」及び「7.R.4 用法・用量について」の項において議論する。

7.R.2 安全性について

申請者は、以下のように説明している。301試験及び統合安全性解析対象集団²⁵⁾での有害事象の発現状況は、表68のとおりであった。

表68 本剤を投与された被験者における有害事象の発現状況

	301試験		統合安全性解析対象集団(164例)
	プラセボ群(61例)	本剤群(60例)	
すべての有害事象	98.4(60)	98.3(59)	82.3(135)
すべての副作用	83.6(51)	88.3(53)	60.4(99)
重篤な有害事象	6.6(4)	5.0(3)	5.5(9)
死亡	0(0)	0(0)	0(0)
投与中止に至った有害事象	0(0)	1.7(1)	1.8(3)
投与中断に至った有害事象	16.4(10)	16.7(10)	20.1(33)
重症度	軽度	57.4(35)	65.0(39)
	中等度	36.1(22)	28.3(17)
	重度	4.9(3)	5.0(3)
発現割合% (発現例数)			

301試験において、有害事象の発現状況はプラセボ群と同程度であった。また、いずれかの群で10%以上に認められた有害事象の発現状況は表57のとおりであり、プラセボ群と比べて本剤群では注射部位反応に関する有害事象の発現割合が高い傾向にあったが、それ以外ではその発現割合に大きな違いはない。

²⁵⁾ ACH患者を対象とした202試験、205試験、206/208試験(センチネル被験者のみ)、301試験及び302試験において本剤が投与された被験者における情報

認められなかった。重篤な有害事象はプラセボ群の4例（虫垂炎、呼吸困難、アデノイド肥大、脊髄圧迫/頭蓋内圧上昇）、本剤群の3例（インフルエンザ、橈骨骨折、睡眠時無呼吸症候群/アデノイド肥大）に発現し、いずれも治験薬との因果関係は否定され、投与中止には至っていない。また、発現した有害事象は概ね軽度又は中等度であり、重度であった有害事象の発現割合もプラセボ群と本剤群で同程度であった。投与中止に至った有害事象は、本剤群で処置に対する不安の1例のみであった。日本人では、7例（本剤群3例、プラセボ群4例）全例に有害事象が発現したが、死亡、重篤な有害事象、及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

統合安全性解析対象集団において、死亡例は認められず、重篤な有害事象は9例（睡眠時無呼吸症候群、睡眠時無呼吸症候群/アデノイド肥大、扁桃肥大、甲状腺管囊胞、脊髄空洞症、インフルエンザ、橈骨骨折、慢性中耳炎、全身性強直性間代性発作）に発現し、いずれも治験薬との因果関係は否定された。発現した有害事象は概ね軽度又は中等度であった。

統合安全性解析対象集団における発現時期別の有害事象の発現状況は表69のとおりであり、本剤の長期投与に伴い有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められなかった。

表69 発現時期別の有害事象の発現状況（統合安全性解析対象集団）

発現時期	0～6カ月 (164例)	6～12カ月 (159例)	12～24カ月 (121例)	24～36カ月 (54例)	36～48カ月 (30例)	48～60カ月 (29例)	60～72カ月 (19例)
すべての有害事象	86.2 (144)	69.2 (110)	73.6 (46)	59.3 (32)	85.3 (25)	79.3 (23)	84.2 (16)
重篤な有害事象	2.4 (4)	2.5 (4)	5.0 (6)	0 (0)	0 (0)	6.9 (2)	5.3 (1)
注射部位反応 ^{a)}	13.2 (22)	8.2 (13)	7.4 (9)	9.3 (5)	0 (0)	3.4 (1)	0 (0)
血圧低下 ^{b)}	13.8 (23)	3.8 (6)	4.1 (5)	3.7 (2)	3.3 (1)	3.4 (1)	0 (0)
過敏症	12.0 (20)	6.9 (11)	7.4 (9)	3.7 (2)	6.7 (2)	3.4 (1)	5.3 (1)

発現割合%（発現例数）

a) MedDRA HLT の「注射部位反応」に分類される有害事象

b) MedDRA PT で以下に該当する事象：外来血圧低下、血圧低下、拡張期血圧低下、起立血圧低下、収縮期血圧低下、吸気時収縮期血圧低下、拡張期低血圧、低血圧、起立性低血圧

5歳未満のACH患者を対象とした206試験について、2021年7月データカットオフ時点においては、センチネル被験者11例全例が206試験を完了し、208試験に組み入れられた²⁶⁾。206試験においては、11例全例に有害事象が発現し、センチネル被験者全体で3例以上に認められた有害事象は表70のとおりであり、いずれも小児に一般的に認められる事象であった。

表70 センチネル被験者で3例以上に認められた有害事象及び発現状況（206試験：安全性解析対象集団のうちセンチネル被験者）

	コホート1(4例)	コホート2(4例)	コホート3(3例)	全体(11例)
注射部位反応	100 (4)	50.0 (2)	66.7 (2)	72.7 (8)
注射部位紅斑	100 (4)	50.0 (2)	66.7 (2)	72.7 (8)
嘔吐	50.0 (2)	75.0 (3)	33.3 (1)	54.5 (6)
上咽頭炎	25.0 (1)	75.0 (3)	33.3 (1)	45.5 (5)
転倒	50.0 (2)	50.0 (2)	0 (0)	36.4 (4)
上気道感染	25.0 (1)	25.0 (1)	66.7 (2)	36.4 (4)
生歯	0 (0)	50.0 (2)	66.7 (2)	36.4 (4)
耳感染	25.0 (1)	0 (0)	66.7 (2)	27.3 (3)
ウイルス感染	0 (0)	50.0 (2)	33.3 (1)	27.3 (3)
発疹	25.0 (1)	25.0 (1)	33.3 (1)	27.3 (3)
便秘	25.0 (1)	25.0 (1)	33.3 (1)	27.3 (3)

発現割合%（発現例数）

認められた事象の多くは軽度又は中等度であり、重度であった事象はコホート3の骨幹端骨折で、治験薬との因果関係は否定された。死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかつ

26) 2021年9月データカットオフ時点でのセンチネル被験者の208試験における投与期間（平均値±標準偏差）は、コホート1では777.0±35.8日、コホート2では531.5±25.4日、コホート3では317.3±14.8日

た。208試験では、センチネル被験者11例中全例に有害事象が発現し、3例以上に発現した事象はウイルス感染4例（コホート1、2及び3の順に0/4、2/4及び2/3例、以下同順）、転倒4例（2/4、2/4及び0/3例）、耳感染3例（2/4、0/4及び1/3例）、嘔吐3例（2/4、1/4及び0/3例）であり、死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

206試験及び208試験の無作為化被験者²⁷⁾においては、死亡例は認められず、重篤な有害事象は、206試験ではコホート1の2例（酸素飽和度低下、小発作てんかん）、コホート2の2例（胃腸炎、自閉症スペクトラム障害）、コホート3の5例（中耳炎/頭蓋骨骨折、パラインフルエンザウイルス感染/嘔吐、肺炎、RSウイルス細気管支炎、呼吸窮迫）、208試験ではコホート1の3例（頸髄圧迫、頭蓋内圧上昇、睡眠時無呼吸症候群）及びコホート2の2例（RSウイルス感染、アデノイド肥大）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は認められなかった。以上を踏まえると、5歳未満の本剤投与時の安全性プロファイルは5歳以上の被験者と同様であることが示唆されたものと考える。なお、206試験においては、データカットオフ後に死亡（乳児突然死症候群）が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

以上より、本剤の安全性プロファイルは許容可能であり、実施した臨床試験において概ね良好な忍容性が示されたものと判断した。

機構は、臨床試験における有害事象の発現状況を踏まえると、後述する各事象に関して適切な注意喚起がなされることを前提とすれば、本剤の安全性は許容可能と考える。ただし、臨床試験における検討例数は限られていることから、製造販売後も引き続き本剤投与時の安全性情報等の収集を行う必要がある。個別の事象については、7.R.2.1～7.R.2.4 項においてさらに検討した。

7.R.2.1 注射部位反応

申請者は、以下のように説明している。301 試験における注射部位反応²⁸⁾の発現割合は、本剤群 85.0%（51/60 例）、プラセボ群 82.0%（50/61 例）であり、群間で差はなかったが、事象の発現件数は本剤群（6983 件、単位時間あたりの発現件数：120.4 件/人年）でプラセボ群（1776 件、単位時間あたりの発現件数：29.2 件/人年）に比較して多かった。注射部位反応の持続時間（中央値 [25 パーセンタイル値, 75 パーセンタイル値]）は、本剤群で 35.0 [24.0, 65.0] 分、プラセボ群で 24.0 [14.0, 35.0] 分であった。本剤群の 2 例（5 件：注射部位反応 2 件、注射部位蕁麻疹 2 件、注射部位小水疱 1 件）は中等度であったが、他の事象はいずれも軽度であった。また、治療を要した事象は本剤群の 1 例（注射部位反応/注射部位反応）のみであった。

206 試験のセンチネル被験者においては、8/11 例に注射部位反応が発現し、いずれも非重篤、軽度であり、投与中止に至った事象はなかった。

統合安全性解析対象集団において、本剤投与開始 1 年以内²⁹⁾では 88 例（53.7%）に注射部位反応が発現し、10%以上に認められた注射部位反応に関する事象は、注射部位紅斑（46.3%）、注射部位反応（45.1%）、注射部位腫脹（22.6%）及び注射部位蕁麻疹（10.4%）であった。注射部位反応の持続時間（中央値 [25

²⁷⁾ 2021 年 9 月データカットオフ時点での無作為化被験者は盲検性を維持されており、プラセボ群の情報を含む。

²⁸⁾ MedDRA HLT の「注射部位反応」に分類される有害事象

²⁹⁾ 長期継続試験である302試験においては、中等度以上、24時間超の持続（内出血を除く）、直近の投与から24時間を超えて再発若しくは発現、又は前回の注射部位反応と比較して持続期間又は頻度が変化した注射部位反応に関する事象のみを有害事象として集計したことから、301試験でプラセボ群であった被験者における302試験での注射部位反応に関する事象は、投与1年目に発現した事象としての集計には含まれていないが、統合安全性解析対象集団の分母には当該集団も含まれている。

パーセンタイル値、75 パーセンタイル値) は 0.62 [0.42, 1.07] 時間であった。本剤投与 1 年以内に認められた事象は、301 試験において認められた 2 例の中等度の事象及び 302 試験のプラセボ/本剤群で発現した注射部位反応を除き、いずれも軽度であった。本剤投与開始 2 年目以降では、1 例(注射部位反応)の中等度の事象が報告されたが、重症度や発現傾向に経時的な変化はなく、注射部位における長期的な影響や変化はなかった。

以上、認められた注射部位反応について重篤な事象や投与を中止に至った事象はなかったことも踏まえると、本剤投与時の注射部位反応のリスクは許容可能と考える。

機構は、本剤投与に伴い注射部位反応は一定の頻度で認められるものの、認められた事象は概ね軽度であり、一過性であったこと等を考慮すると、本剤の注射部位反応に関するリスクは許容可能と考える。

7.R.2.2 血圧低下

申請者は、以下のように説明している。CNP は血管拡張作用を有することから、本剤投与時の血圧低下に関して検討した。301 試験における、投与開始時、投与 26 週時及び 52 週時での各投与における、投与前からの SBP、DBP 及び心拍数の変化量は表 71 のとおりであり、プラセボ群に比較して本剤群では血圧低下の幅がわずかに大きく、心拍数の代償的増加がみられた。

表 71 301 試験での各投与時点における SBP、DBP 及び心拍数の投与前からの変化量(安全性解析対象集団)

評価時点	測定時点	SBP		DBP		心拍数	
		プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
Day 1	投与 30 分後	0.5±16.0 (59 例)	2.9±13.3 (60 例)	2.0±9.6 (59 例)	0.7±11.7 (60 例)	-0.8±11.7 (59 例)	3.2±13.2 (60 例)
	投与 60 分後	3.1±14.5 (61 例)	2.5±11.6 (60 例)	3.7±9.8 (61 例)	0.7±10.4 (60 例)	-1.4±13.0 (61 例)	4.8±13.6 (60 例)
投与 26 週時	投与 30 分後	-0.4±12.3 (61 例)	-1.1±9.6 (58 例)	1.0±12.8 (61 例)	-1.3±8.5 (58 例)	-1.7±11.1 (61 例)	5.0±11.7 (58 例)
	投与 60 分後	1.0±11.2 (61 例)	-2.2±9.9 (58 例)	0.8±13.8 (61 例)	-3.3±9.8 (58 例)	-1.2±12.7 (61 例)	2.7±10.7 (58 例)
投与 52 週時	投与 30 分後	1.2±12.5 (61 例)	-1.6±9.6 (57 例)	-0.1±10.5 (61 例)	-2.7±7.0 (57 例)	-1.7±9.6 (61 例)	3.9±11.5 (57 例)
	投与 60 分後	2.7±11.4 (61 例)	-0.7±10.4 (57 例)	2.2±9.2 (61 例)	-1.1±8.5 (57 例)	0.0±11.7 (61 例)	3.3±13.1 (57 例)

平均値±標準偏差(評価症例数)

次に、治験実施計画書に規定した来院時点の測定値(投与後 2 時間まで)に基づき、SBP については 10 歳以下の場合は投与後 70 mmHg (+2×年齢) 未満、11 歳以上の場合は投与後 90 mmHg 未満となった症例、DBP については投与前 40 mmHg 以上から投与後 40 mmHg 未満となった症例(いずれも同日内の変化)について評価した。また、有害事象として血圧低下³⁰⁾を発現した症例、及び有害事象として血圧低下を発現、若しくは上記の SBP 又は DBP に関する基準のいずれかを満たした症例についても検討した結果、表 72 のとおりであった。

³⁰⁾ MedDRA PT で以下に該当する事象：外来血圧低下、血圧低下、拡張期血圧低下、起立血圧低下、収縮期血圧低下、吸気時収縮期血圧低下、拡張期低血圧、低血圧、起立性低血圧

表 72 301 試験における血圧低下に関する事象の発現割合（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (61 例)	本剤群 (60 例)
SBP に関する基準を満たした症例 ^{a)}	23.0 (14)	20.0 (12)
DBP に関する基準を満たした症例 ^{b)}	9.8 (6)	16.7 (10)
有害事象として血圧低下を発現した症例 ^{c)}	4.9 (3)	13.3 (8)
上記のいずれかを満たした症例	29.5 (18)	41.7 (25)

発現割合（発現例数）

a) 10 歳以下の場合：投与前 70 (+2×年齢) mmHg から投与後同日以内に 70 mmHg (+2×年齢) 未満に変化、11 歳以上の場合：投与前投与後 90 mmHg 以上から投与後同日以内に 90 mmHg 未満となった症例

b) 投与前 40 mmHg 以上から投与後同日以内に 40 mmHg 未満となった症例

c) 脚注 30 の事象

事前に規定した血圧低下 (DBP) の基準を満たした被験者、又は有害事象として血圧低下が発現した被験者の割合は、プラセボ群に比較して本剤群で高かった。有害事象として発現した血圧低下の事象は、いずれも一過性で軽度であり、治療介入なしに消失した。血圧低下の有害事象のために治験薬の投与を中止した被験者はなかった。また、症候性低血圧に関連する事象³¹⁾についても検討した結果、疲労（プラセボ群：0% (0 例)、本剤群：6.7% (4 例)、(以下同順))、悪心 (6.6% (4 例)、5.0% (3 例))、失神寸前の状態 (0% (0 例)、3.3% (2 例)) 及び浮動性めまい (1.6% (1 例)、6.7% (4 例)) が認められた。206 試験及び 208 試験のセンチネル被験者においては、事前に規定した血圧低下 (SBP 又は DBP) の基準を満たした被験者又は有害事象として血圧低下が発現した被験者は、コホート 2 の 1 例 (DBP に関する基準) であった。

統合安全性解析対象集団において、有害事象として血圧低下が発現した症例は 17.1% (28/164 例) であり、6 例を除き、軽度であった。重篤又は投与中止に至った事象は認められなかった。症候性低血圧に関連する事象の発現割合は、浮動性めまい 6.1% (10 例)、悪心 4.9% (8 例)、疲労 4.3% (7 例)、失神寸前の状態 3.0% (5 例) 及び失神 0.6% (1 例) であったが、いずれの事象も非重篤で一過性であり、治療介入なしに消失した。心拍数の変化に関連する有害事象³²⁾は、2 例 (洞性頻脈及び頻脈各 1 例) に認められた。

血圧低下に関する事象の大部分はバイタルサイン測定時に認められた事象であり、無症候性で治療介入なしに消失したこと、重症度や発現傾向に経時的な変化はみられなかったこと、血圧低下により治験薬の投与を中止した被験者はなかったことを考慮すると、血圧低下のリスクは許容可能と判断するが、添付文書において、本剤投与により血圧低下が生じる可能性があることから、投与時に水分摂取すること等も含め、血圧の低下に関する注意喚起をすることとする。

機構は、以下のように考える。本剤は血管拡張作用を有する CNP の誘導体であり、非臨床試験においても本剤投与により血圧低下が認められていることから、血圧低下に関する事象は本剤投与時のリスクである。301 試験の結果、各投与時の SBP、DBP 及び心拍数の投与前からの変化量を考慮すると、プラセボ群との比較では本剤投与により血圧が大きく減少する傾向は認められていないものの、規定された血圧低下に関する基準を満たした又は血圧低下に関する事象を発現した患者の割合はプラセボ群に比較して本剤群で高い傾向にあり、本剤が投与された症例において失神や失神寸前の状態を含む血圧低下に関する事象の発現が認められたことには留意する必要がある。これらの事象はいずれも非重篤であり一過性であったことを考慮すると、臨床試験で認められた安全性プロファイルは許容可能と考えられるが、

³¹⁾ MedDRA PT で以下に該当する事象：疲労、悪心、意識消失、霧視、冷汗、浮動性めまい、失神、失神寸前の状態³²⁾ MedDRA PT で以下に該当する事象：心房頻脈、起立性頻脈症候群、リバウンド頻脈、洞性頻脈、上室性頻脈、頻脈、発作性頻脈、心室性頻脈、徐脈

添付文書においては本剤による血圧低下に関する注意喚起を行うと共に、製造販売後においても血圧低下に関する事象について、情報収集することが適切である。

7.R.2.3 過敏症

申請者は、以下のように説明している。301 試験における過敏症関連の有害事象³³⁾の発現割合は、本剤群 26.7% (16/60 例) 、プラセボ群 11.5% (7/61 例) であり、本剤群で高かったが、比較的多くみられた事象は、注射部位蕁麻疹（本剤群：13.3% (8/60 例) 、プラセボ群：3.3% (2/61 例) ）、注射部位発疹（本剤群：5.0% (3/60 例) 、プラセボ群：0% (0/61 例) ）であり、プラセボ群との発現割合の差はこれらの事象が本剤群で多く認められたことによると考える。また、本剤群の 1 例に中等度の事象（注射部位蕁麻疹）が発現したが、その他の事象はいずれも軽度であった。

206 試験のセンチネル被験者においては、6/11 例に過敏症関連の有害事象が発現し、いずれも非重篤、軽度であり、投与中止に至った事象はなかった。

統合安全性解析対象集団において、過敏症関連の有害事象の発現割合は 26.8% (44/164 例) であり、3 例以上に認められた事象は、注射部位蕁麻疹 11.0% (18/164 例) 、発疹 6.7% (11/164 例) 、注射部位発疹 2.4% (4/164 例) 、蕁麻疹 2.4% (4/164 例) 、薬物過敏症 1.8% (3/164 例) であった。重度の事象及び治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった。

機構は、本剤投与に伴い過敏症関連の有害事象の発現が認められるものの、認められた事象は概ね注射部位反応と共通する事象であり、認められた事象の重症度等も考慮すると、過敏症に関するリスクは許容可能と判断する。

7.R.2.4 抗体産生による影響

申請者は、以下のように説明している。301 試験において、本剤群では、本剤投与後に抗本薬抗体が陽性となった被験者の割合は 41.7% (25/60 例) であり、プラセボ群では、ベースライン時に抗本薬抗体陽性であった被験者は認められなかった。中和抗体の発現は、いずれの投与群でも認められなかった。

統合安全性解析対象集団における抗本薬抗体の有無別の有害事象の発現状況は、表 73 のとおりであり、有害事象の発現割合は、抗本薬抗体陽性例において陰性例と比較して高かったが、単位時間あたりの発現件数は同程度であった。重篤な有害事象の発現例数は抗本薬抗体陽性の被験者で多く、8 例（睡眠時無呼吸症候群、扁桃肥大、脊髄空洞症、甲状腺管囊胞、慢性中耳炎、橈骨骨折、全身性強直性間代性発作、A 型インフルエンザ）に認められたが、抗本薬抗体が確認された後に発現した事象は、甲状腺管囊胞、全身性強直性間代性発作、脊髄空洞症、A 型インフルエンザの 4 例であり、また、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。いずれも ACH 患者又は一般の小児患者でよく認められる事象と考えられ、抗体産生に起因する事象とは考えられなかった。

また、注射部位反応及び過敏症関連事象の単位時間あたりの発現件数も抗本薬抗体陽性例と陰性例で同程度であった。

以上より、本剤の安全性プロファイルは抗本薬抗体発現の有無によらず同様であると考える。

³³⁾ MedDRA SMQ の「過敏症（狭域）」に分類される有害事象

表 73 抗本薬抗体の有無別の有害事象の発現状況（統合安全性解析対象集団）

抗本薬抗体	陽性 (59例)	陰性 (97例)
すべての有害事象	98.3 (58)	69.1 (67)
	8.62 (1227)	7.91 (842)
重篤な有害事象	13.6 (8)	1.0 (1.0)
	0.06 (8)	0.02 (2)
注射部位反応 ^{a)}	37.3 (22)	14.4 (14)
	1.43 (203)	2.14 (228)
過敏症 ^{b)}	23.7 (14)	12.4 (12)
	0.20 (28)	0.21 (22)

上段：発現割合%（発現例数）、

下段：単位時間あたりの発現件数（人年）（発現件数）

a) MedDRA HLT の「注射部位反応」に分類される有害事象

b) MedDRA SMQ 「過敏症（狭域）」

301 試験における抗本薬抗体の有無別の主な有効性の結果は表 74 のとおりであり、抗本薬抗体の有無にかかわらず同様であった。

表 74 抗本薬抗体の有無別の主な有効性の結果（301 試験、FAS）

評価項目	測定時点	陽性 (25例)	陰性 (35例)
身長 Z スコア	ベースライン	-5.02±1.08	-5.21±1.15
	投与 52 週時	-4.79±1.08	-4.90±1.11
年間成長速度	ベースライン	4.27±1.49	4.25±1.58
	投与 52 週時	5.77±1.04	5.59±0.94

平均値±標準偏差

機構は、以下のように考える。抗本薬抗体が本剤の安全性及び有効性に及ぼす影響について、有効性に対しては抗本薬抗体の有無による明確な影響は認められない。安全性については、抗本薬抗体陽性例で陰性例に比較して有害事象の発現割合が高い傾向にあったものの、単位時間あたりの発現件数については、過敏症関連事象及び注射部位反応も含めて抗本薬抗体陽性例と陰性例で大きな差異は認められていない。抗本薬抗体陽性例で認められた重篤な有害事象の発現時期や事象の種類を考慮しても、抗本薬抗体陽性例における安全性プロファイルは許容可能と考えるが、製造販売後においても抗本薬抗体を測定した場合には情報収集し、抗本薬抗体陽性例における安全性等について引き続き検討することが適切と考える。

7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、以下のように説明している。ACH は、軟骨細胞の増殖及び分化に対する負の調節因子として働く *Fgfr3* 遺伝子の機能獲得型変異に起因して発症する。大半の症例（約 80%）は平均的な身長の両親から生まれており、最も多くみられる変異は FGFR3 受容体の膜貫通ドメインに存在する G380R の置換（約 98%）であり（Clin Genet 1977; 11: 31-8、J Med Genet 1986; 23: 328-32、Am J Med Genet A 2008; 146A: 2385-9）、当該変異は機能獲得型である。したがって、ACH 患者においては恒常的に FGFR3 が活性化されており、それに伴い、軟骨細胞において、有糸分裂及び分化の抑制、さらに活性化した成長板での軟骨基質の沈着を阻害することにより、骨格の成長と発達に悪影響を及ぼす。

ACH 患者において最もよく認められる症状は低身長であり、成人患者での身長は標準身長の約 -6 SD に相当する。また、腕及び脚の近位部分の短縮、頭蓋骨基部と顔の骨、脊椎、四肢の骨格構造の変化もみられる（Endocr Rev 2000; 21: 23-39、Arch Dis Child 2012; 97: 129-34、Am J Med Genet A 2018; 1-12）。大後頭孔や脊柱管狭窄症等を合併することもあり、これらの合併症により死亡に至ることもある（Orphanet J Rare Dis 2019; 14: 1-49、Clin Genet. 2020; 97: 179-97）。また、軟骨内骨化の異常による骨格

構造の変化が原因で、再発性の中耳感染による聴覚障害及び言語習得の遅延に起因する学習障害、骨格変化に起因するリーチ距離や歩行の変化、肥満、高血圧、中枢性及び末梢性睡眠時無呼吸による睡眠障害、骨のずれ及び脊柱管狭窄による慢性疼痛、社会的孤立並びに心理的課題等が生じることもある。

本邦では、軟骨異形成症（ACH及び軟骨低形成症）による低身長に対して、成長ホルモン製剤が承認されており、標準身長と比較して-3 SD以下の小児患者に投与することができる。しかしながら、成長ホルモン製剤には短期的（12～24カ月間）に成長を促す効果が認められたものの、長期的な効果はほとんど認められなかつたことが報告されている（Arch Dis Child 2012; 97: 129-34、Eur J Pediatr 2017; 176: 873-9）。なお、欧米では、成長ホルモン製剤はACHによる低身長に対しては治療薬として承認されていない。また、ACH患者の低身長及び四肢短縮に対する治療として、脚延長術が実施されることもあるが、推奨される患者は12歳以上であり、また、手技は複雑で回復に長時間を要する（Orphanet J Rare Dis 2019; 14: 1-49、Lancet 2007; 370: 162-72）。

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）の類縁体であり、CNPはNPR-Bを活性化することにより、FGFR3シグナルカスケードの下流の阻害作用を有する。ヒトにおいて、CNP過剰発現を引き起こす変異は、高身長を引き起こし、その作用は成長期を通して減少せずに持続し、成長に対して等尺性に作用する（PLoS One 2012; 7: e42180、Am J Med Genet A 2014; 164A: 156-63）ことや、FGFR3過剰活性状態となっている複数の動物モデルでは、骨格の発達に対するCNPの効果は持続的であり、また、長骨の伸長のみならず、頭蓋顔面異常や大後頭孔異常といった骨格異常を含むACHの表現型を改善することが報告されている（Endocrinology 2009; 150: 3138-44、Am J Physiol Endocrinol Metab 2009; 297: E1339-48、J Dent Res 2017; 96: 1526-34、Endocrinology 2009; 150: 3138-44）。

骨端線閉鎖前のACH患者を対象に実施した各臨床試験の結果、本剤の投与によって年間成長速度が持続的に増加することが示され、長期投与によって立位身長に意義のある増加が認められたものと考える。また、安全性も許容可能であることから、本剤は、骨端線が閉鎖していないACH患者に対する新たな治療薬であり、本剤の申請効能・効果は「骨端線閉鎖を伴わない軟骨無形成症」とした。また、ACH患者では、身長の増加の主な減少は生後1年以内に認められ、早期に本剤の投与を開始することでヒトの成長段階における軟骨形成に対してより長期に作用できることから、乳児期から骨端線が閉鎖するまでの間、患者の発育を観察しながら本剤による治療を継続することが有用と考える。

機構は、以下のように考える。実施された臨床試験において、本剤の骨端線閉鎖前のACH患者に対する有効性は期待でき、安全性は許容可能である（「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項を参照）。本邦において、ACH患者に対して承認を有する薬剤は成長ホルモン製剤のみであるが、FGFR3の経路に作用する本剤はACH患者に対する新たな治療の選択肢と考えられ、医療現場に提供する意義はあるものと考える。また、本剤は軟骨細胞に作用し、骨格への作用を期待するものであることから、投与対象は骨端線閉鎖前のACH患者であり、本剤の効能・効果は「骨端線閉鎖を伴わない軟骨無形成症」とすることは適切である。本剤の投与対象とする年齢層に関して、301試験では5歳以上の患者が対象とされ、また、5歳未満の患者について検討された206/208試験では現時点で得られている情報は限定的であり、2歳未満の患者に対しては異なる用量が設定されている。一方で、本疾患の治療の選択肢が限られていることや、ACH患者の身長の増加の減少は主に生後1年以内に認められるとの申請者の説明等も踏まえると、本剤を乳幼児期等のより早期から投与する有用性は理解でき、また、206/208試験における現時点までに得られている有効性及び安全性の結果等からは、5歳未満の患者に対して本

剤投与を制限すべき結果も得られていないと考えることから、5歳未満の患者への投与の適否及び用法・用量については、「7.R.4 用法・用量について」の項においても議論する。

7.R.4 用法・用量について

申請者は、以下のように説明している。5歳以上の ACH 患者を対象に実施した 202 試験において、本剤 2.5、7.5、15 及び 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を投与した結果、投与 6 カ月時における年間成長速度のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、それぞれ -0.371 ± 1.59 、 1.28 ± 1.44 、 2.01 ± 2.00 及び 2.09 ± 2.14 cm/年であり、15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ までの用量では用量依存的に増加したが、30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与では 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与と比較して差は認められなかった。以上の結果を踏まえ、5歳以上の ACH 患者を対象とした 301 試験における本剤の用量として 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を設定して試験を実施した結果、本剤の有効性が認められ、安全性は許容可能であった。また、母集団薬物動態モデルによると、本剤の見かけのクリアランス及び見かけの分布容積に影響を及ぼす共変量として体重が特定され、本剤 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与時に体重と曝露量に正の相関傾向が認められたことも考慮し、205 試験及び 302 試験においては 70 kg 以上の患者に対しては、体重 64 kg 以上 70 kg 未満の患者での用量である本剤 1 mg を上限とするように治験実施計画書を改訂し、302 試験において 70 kg 以上となった 2 例に対しては本剤 1 mg が投与された。5歳未満の ACH 患者については、5歳以上の患者において安全性及び有効性が確認されている曝露と同程度となるよう、2歳以上 5歳未満の患者に対しては本剤 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、2歳未満の患者については本剤 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ とすることが適切と考え、5歳未満の患者を対象とした 206 試験及び 208 試験を実施し、当該試験でのセンチネル被験者における検討の結果、症例数は限られるものの、一定の有効性が認められ、安全性は許容可能と判断した。以上を踏まえ、申請用法・用量としては 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ として年齢に患者の年齢に応じて適宜增量することと設定し、体重 64 kg 以上の患者に対しては本剤 1 mg を上限とすること、及び 2歳未満の患者に対する用量を 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ とすることは用法・用量に関連する注意の項に記載し、注意喚起することとした（「6.R.2 薬物動態等に基づく用法・用量等の検討について」の項を参照）。

次に、ACH に対する本剤の承認を既に有している欧米では、体重区分別の固定用量（表 75）が推奨されている。当該用量については、体重の重い ACH 患者では体重で標準化したクリアランスが低く、体重と本薬の曝露量に正の相関傾向が認められたこと、301 試験で得られたデータに基づいて本薬の曝露量と年間成長速度との関係を評価したところ（図 1）、一定の曝露量以上で平坦な曝露－反応関係が示されたことから、臨床試験において検討された体重あたりの用量（15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）から、体重区分が異なる被験者間で同程度の曝露量が得られるように体重区分別で用量を調整できるように設定されている。体重区分別の用量で投与したときの母集団薬物動態モデルに基づく曝露量の推定値は、301 試験で認められた曝露量と概ね一致することが推定されていることから、表 75 に関する内容を用法・用量に関連する注意の項で記載することとした。

表75 欧米での推奨用量

体重 (kg)	用量 (mg)	体重換算した用量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)
3	0.08	30
4	0.12	30
5	0.16	30
6-7	0.20	30
8-11	0.24	22-30
12-16	0.28	18-23
17-21	0.32	15-19
22-32	0.40	13-18
33-43	0.50	12-15
44-59	0.60	10-14
60-89	0.70	8-12
≥ 90	0.80	≤ 9

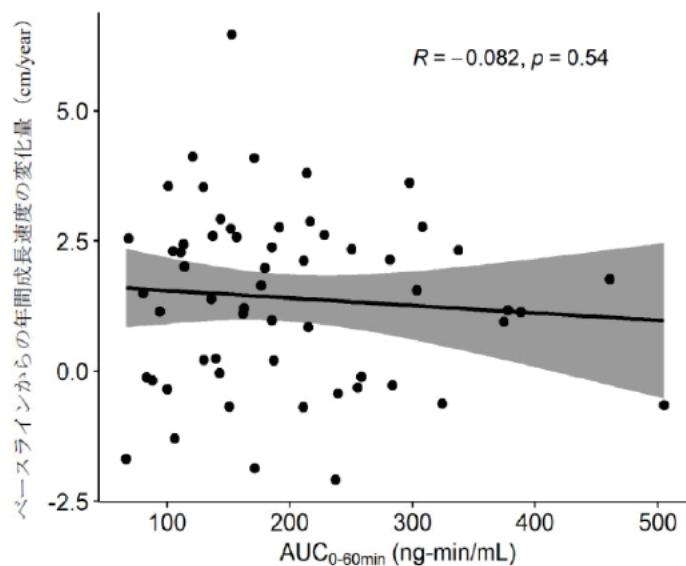


図1 301試験で認められた曝露量と年間成長速度の関係

機構は、以下のように考える。5歳以上のACH患者について、205試験の有効性の結果から301試験において $15\ \mu\text{g}/\text{kg}$ を設定したことは理解でき、301試験において本剤の有効性は示され、安全性も許容可能と考える。また、体重あたりの投与量を設定するにあたり、体重と本薬の曝露量に正の相関関係が認められることを考慮すると、安全性の観点からは、体重が一定以上になった場合に本薬の投与量を制限する方針自体は理解できる。したがって、本剤の用量としては、301試験及び302試験で検討された用量である体重あたりの用量($15\ \mu\text{g}/\text{kg}$)とし、一定以上の体重(64 kg)となった場合に投与量を1 mgと設定することは可能と考える。

5歳未満の患者については、現時点では206試験及び208試験におけるセンチネル被験者への投与時の情報のみが得られており、有効性及び安全性に関する情報が十分得られているとは言い難いものの、「7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における議論も踏まえ、206試験及び208試験の設定のとおり、2歳未満の患者について本剤 $30\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 、2歳以上5歳未満の患者について本剤 $15\ \mu\text{g}/\text{kg}$ の投与を用法・用量として設定することも可能と判断する。

次に、体重区分が異なる被験者間で同程度の曝露量が得られるように体重区別に調整した用量(表75)について、当該投与量により、各体重区分間で同程度の曝露量が得られる可能性はあるものの、図1等で示された本剤投与時の曝露量-反応関係については、有効性の指標であるベースラインからの年間成長速度の変化量の個体間変動は大きいと考えられ、また、臨床試験に組み入れられた被験者数が少

なく、本剤投与時の曝露量－反応関係を評価するには限界がある。以上を踏まえると、現時点までに得られている情報からは曝露量と有効性の間に一定の関係性が明確に認められているとは判断できず、301試験で規定されていない、体重区分別に調整する投与量により本剤のベネフィットリスクが向上することを支持する十分なエビデンスは現時点までに得られていないものと考える。

以上より、本剤の用量としては、2歳以上では15 µg/kg、2歳未満の患者は30 µg/kgとし、一定以上の体重(64 kg)となった場合の投与量を考慮して最大投与量として1 mgと設定することが現時点では適切であると判断できる。なお、206試験及び208試験については現在実施中であり、当該試験の全体での結果が得られた際には、5歳未満の患者に対する本剤の用法・用量の妥当性について改めて確認し、用法・用量や添付文書の注意喚起等について、得られた結果に応じて引き続き検討する必要があると考える。

以上、用法・用量の適切性については、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下のように説明している。先天性骨系統疾患の臨床情報を集積し、持続的・長期的に評価項目の検討を行うことで、各疾患における自然歴や予後因子を明らかにすることを目的とし、先天性骨系統疾患(軟骨無形成症・2型コラーゲン異常症関連疾患)と診断された患者を対象とした多施設共同レジストリ研究³⁴⁾を用いて、製造販売後データベース調査を実施する予定である。当該調査においては、本剤の使用状況、成長ホルモン製剤の使用状況、軟骨無形成症の症状、立位身長、骨関連の有害事象(骨折、大腿骨頭すべり症、骨壊死または阻血性骨壊死、脊髄・神経根障害、脊椎及び頸部の変形、関節障)等について情報収集する計画である。本製造販売後データベース調査の実施期間は9年間とし、アカデミア、患者会に対する働きかけも通じて登録を進め、可能な限り多くの症例を登録したいと考えている。

機構は、以下のように考える。申請者が提示する製造販売後データベース調査について実施することは有用と考えるが、どの程度の症例登録が可能なのか等、現時点での詳細は明らかではない。一方で、本邦において本剤が投与された症例数は限られ、特に5歳未満の患者に対する投与経験は限定的であること、安全性に関して血圧低下に関する作用を含む幅広い事象について情報収集する必要があると考えること等から、製造販売後において可能な限り多くの症例及び長期にわたる情報収集を速やかに行うことが必要と考える。したがって、本剤が投与された全症例について安全性及び有効性の情報の収集が可能な製造販売後調査を実施することが適切と考えるが、製造販売後調査の詳細については、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。ただし、試験全体の評価には大きな影響

³⁴⁾ 日本医療研究開発機構、難治性疾患政策研究事業、研究課題名「指定難病と小児慢性特定疾患に関連した先天性骨系統疾患の適切な診断の実施と医療水準およびQOLの向上を目指した研究」による疾患レジストリ

を与えないものの、CTD5.3.5.1.2において以下の事項が認められたため、承認申請者に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

治験依頼者

- ・治験責任医師が内容を確認していないデータを含む症例報告書を用いて総括報告書を作成していた。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD5.3.5.1.1-1、CTD5.3.5.1.2）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の骨端線閉鎖を伴わない軟骨無形成症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は FGFR3 シグナルカスケードの下流を阻害するヒト CNP の類縁体であり、骨端線閉鎖を伴わない軟骨無形成症における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告（2）

令和4年5月18日

申請品目

[販売名]	ボックスゾゴ皮下注用 0.4 mg、同皮下注用 0.56 mg、同皮下注用 1.2 mg
[一般名]	ボソリチド（遺伝子組換え）
[申請者]	BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社
[申請年月日]	令和3年9月28日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成20年12月25日付け20達第8号）の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、以下のように考えた。5歳以上の骨端線閉鎖を伴わないACH患者が対象とされた301試験においては、主要評価項目とされた年間成長速度のベースライン時から投与52週時までの変化量について、プラセボ群に対する本剤群の優越性が示されており、また、身長Zスコアについても改善が認められている。長期投与時の有効性についても、症例数は限られるものの、202試験及びその継続試験である205試験の結果等から、本剤の有効性は維持される傾向が示されている。以上より、5歳以上のACH患者に対する本剤の有効性は示されている。なお、206試験及び208試験において対象とされた5歳未満のACH患者については、現時点で得られている結果は限られており、5歳未満のACH患者における本剤の有効性を明確に判断することは困難である。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員により支持された。なお、5歳未満のACH患者に対する投与の適否等については、「1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について」及び「1.4 用法・用量について」の項に記載した。

1.2 安全性について

機構は、以下のように考えた。臨床試験において認められた主な有害事象の発現状況に加え、本剤投与時に注目すべき事象として、注射部位反応、血圧低下等について個別に検討も行った結果、安全性に係る注意喚起等が適切に対応されることを前提とすれば、本剤の安全性は許容可能と判断した。ただし、臨床試験における検討例数は限られていることから、製造販売後も引き続き本剤投与時の安全性情報等の収集を行う必要がある。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、以下のように考えた。実施された臨床試験において、本剤の骨端線閉鎖前の ACH 患者に対する有効性は期待でき、安全性は許容可能と考える。本邦において、ACH 患者に対して承認を有する薬剤は成長ホルモン製剤のみであり、FGFR3 の経路に作用する本剤は、ACH 患者に対する新たな治療選択肢と考えられ、医療現場に提供する意義はある。また、本剤は軟骨細胞に作用し、骨格への作用を期待するものであることから、投与対象は骨端線閉鎖前の ACH 患者であり、本剤の効能・効果は「骨端線閉鎖を伴わない軟骨無形成症」とすることは適切と判断した。

本剤の投与対象とする年齢層に関して、301 試験では 5 歳以上の患者が対象とされ、また、5 歳未満の患者について検討された 206/208 試験では現時点で得られている結果はセンチネル被験者における結果のみである。センチネル被験者における身長 Z スコアの結果等から一部有効性を示唆する結果も得られてはいるものの、5 歳未満の ACH 患者における本剤の有効性を明確に判断することは困難であり、さらに 2 歳未満の患者に対しては異なる用量が設定されている。一方で、本疾患の治療の選択肢が限られていることや、ACH 患者の身長の増加量の減少は主に生後 1 年以内に認められるとの申請者の説明等も踏まると、本剤を乳幼児期等のより早期から投与する有用性は理解でき、また、206/208 試験における現時点までに得られている有効性及び安全性の結果等からは、5 歳未満の患者に対して本剤投与を制限すべき結果も得られていない。したがって、5 歳未満の患者への投与も可能とすることが適切と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断について、専門委員により支持された上で、以下の意見が出された。

- ・ 本邦においては ACH に対して GH 製剤が承認されているが、本剤の臨床試験において GH 製剤は併用されておらず、本剤単独投与での有効性及び安全性が検討されていることから、本剤と GH 製剤の併用時のデータがないことに関する周知が必要である。

以上を踏まえ、機構は、申請者に対して臨床試験においては本剤と GH 製剤の併用はなされていない旨を医療現場に適切に情報提供するように求め、申請者は情報提供資材等を用いて適切に対応する旨回答したことから、機構はこれを了承した。

1.4 用法・用量について

機構は、以下のように考えた。5 歳以上の ACH 患者について、205 試験の有効性の結果から 301 試験において $15 \mu\text{g}/\text{kg}$ を設定したことは理解でき、301 試験において本剤の有効性は示され、安全性も許容可能と考える。また、体重あたりの投与量を設定するにあたり、体重と本薬の曝露量に正の相関関係が認められると、安全性の観点からは、体重が一定以上になった場合に本薬の投与量を制限する方針自体は理解できる。したがって、本剤の用量として、301 試験及び 302 試験で検討された用量である体重あたりの用量 ($15 \mu\text{g}/\text{kg}$) とし、一定以上の体重 (64 kg) となつた場合に投与量を 1 mg と設定することは可能である。

5 歳未満の患者については、現時点では 206 試験及び 208 試験におけるセンチネル被験者への投与時の情報のみが得られており、有効性及び安全性に関する情報が十分得られているとは言い難いものの、

「1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における議論も踏まえ、206 試験及び 208 試験の設定のとおり、2 歳未満の患者について本剤 $30 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、2 歳以上 5 歳未満の患者について本剤 $15 \mu\text{g}/\text{kg}$ の投与を用法・用量として設定することも可能と判断した。

次に、体重区分が異なる被験者間で同程度の曝露量が得られるように体重区分別に調整した用量（表 75）に関して、本剤投与時の曝露量-反応関係については、有効性の指標であるベースラインからの年

間成長速度の変化量の個体間変動は大きいと考えられ、また、臨床試験に組み入れられた被験者数が少なく、本剤投与時の曝露量－反応関係を評価するには限界がある。したがって、現時点までに得られている情報からは曝露量と有効性の間に一定の関係性が明確に認められているとは判断できず、体重区分別に調整する投与量により本剤のベネフィットリスクが向上することを支持する十分なエビデンスは現時点までに得られていないものと考える。

以上より、本剤の用量としては、2歳以上では15 µg/kg、2歳未満の患者は30 µg/kgとし、一定以上の体重(64 kg)となった場合の投与量を考慮して最大投与量として1 mgと設定することが現時点では適切である。なお、206試験及び208試験については現在実施中であり、206試験全体の結果が得られた際には、5歳未満の患者に対する本剤の用法・用量の妥当性について改めて確認し、用法・用量や添付文書の注意喚起等について、得られた結果に応じて引き続き検討する必要があると考える。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

以上を踏まえ、機構は、以下の用法・用量を設定することが適切と判断した。

[用法・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。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告(1)の「7.R.5 製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の判断は専門委員により支持されたことから、機構は、本剤が投与された全症例を対象とした製造販売後調査の実施を求めたところ、申請者より、本剤の製造販売後調査として、製造販売後データベース調査ではなく本剤が投与された全症例を対象とした使用成績調査を実施する旨が回答された。

以上を踏まえ、機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表76に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表77及び表78に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表76 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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

表77 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・使用成績調査（全例調査）	・使用成績調査（全例調査）	・市販直後調査による情報提供

表78 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における本剤の安全性及び有効性を検討する
調査方法	全例調査方式
対象患者	骨端線閉鎖を伴わない軟骨無形成症患者
観察期間	本剤投与開始から投与終了1年後又は調査期間終了まで（最大9年間）
予定症例数	本剤が投与された全症例
主な調査項目	患者背景、本剤の投与状況、年間成長速度、身長Zスコア、有害事象等

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は希少疾病用医薬品に指定されていることから再審査期間は10年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]

骨端線閉鎖を伴わない軟骨無形成症

[用法・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。

[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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACH	Achondroplasia	軟骨無形成症
ACH マウス	— (該当なし)	Fgfr3 ^{G380R} 変異を有する軟骨無形成症マウス
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ANCOVA	Analysis of Covariance	共分散分析
AUC	Area under the drug plasma concentration-time curve	血漿中薬物濃度一時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BMC	Bone mineral content	骨塩量
BMD	Bone mineral density	骨密度
BSAP	Bone-specific alkaline phosphatase	骨型アルカリホスファターゼ
BSEP	Bile salt export pump	胆汁酸排出トランスポーター
cGMP	Cyclic guanosine monophosphate	環状グアノシン一リン酸
CD スペクトル	Circular dichroism spectrum	円偏光二色性スペクトル
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Clearance	クリアランス
CL/F	Apparent clearance	見かけの全身クリアランス
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CNP	C-type natriuretic peptide	C型ナトリウム利尿ペプチド
CPP	Critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
Cr	Creatinine	クレアチニン
CT	Computed tomography	コンピュータ断層撮影法
CTX-II	C-terminal telopeptide of type II collagen	II型コラーゲン架橋 C-テロペプチド
CXM	Collagen type X marker	X型コラーゲンマーカー
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DBP	Diastolic blood pressure	拡張期血圧
DLT	Dose limiting toxicity	用量制限毒性
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
EC ₅₀	Half maximal effective concentration	50%有効濃度
ECL	Electrochemiluminescence	電気化学発光
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid	エチレンジアミン四酢酸
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫吸着測定法
EOPC	End of production cell	生産培養終了後の細胞
ERK-1/2	Extracellular signal-regulated kinases 1 and 2	細胞外シグナル調節キナーゼ 1 及び 2
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FGF	Fibroblast growth factor	線維芽細胞増殖因子
FGFR3	Fibroblast growth factor receptor-3	線維芽細胞増殖因子受容体 3 型
HCP	Host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
hERG	Human ether-á-go-go related gene	ヒト ether-á-go-go 関連遺伝子
HE 染色	Hematoxylin and eosin stain	ヘマトキシリン・エオジン染色
HLT	High level term	高位語

HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HRP	Horseradish peroxidase	セイヨウワサビペルオキシダーゼ
IC ₅₀	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH Q5B ガイドライン	－（該当なし）	「組換え DNA 技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析について」（平成 10 年 1 月 6 日付け医薬審第 3 号）
ICH Q5D ガイドライン	－（該当なし）	「『生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析』について」（平成 12 年 7 月 14 日付け医薬審第 873 号）
IPTG	Isopropyl β-D-thiogalactopyranoside	イソプロピル-β-D-チオガラクトピラノシド
Iso-Asp29 体	－（該当なし）	ボソリチドの 29 番目のアスパラギンがイソアスパラギンになったもの
Ka	Rate constant of absorption	吸収速度定数
LS	Least square	最小二乗
MAPK	Mitogen activated protein kinase	分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ
MATE	Multidrug and toxin extrusion proteins	多剤・毒性化合物排泄タンパク質
MCB	Master cell bank	マスター・セル・バンク
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
M34Nle 体	－（該当なし）	ボソリチドの 34 番目のメチオニンがノルイソロイシンに置き換わったもの
MTD	Maximum tolerated dose	最大耐用量
MRI	Magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像法
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen	ニコチンアミドアデニジヌクレオチドリン酸
NEP	Neutral endopeptidase	中性エンドペプチダーゼ
NPBW2	Neuropeptides B/W receptor type2	－（該当なし）
NPR-A	Natriuretic peptide receptor type A	ナトリウム利尿ペプチド受容体 A
NPR-B	Natriuretic peptide receptor type B	ナトリウム利尿ペプチド受容体 B
NPR-C	Natriuretic peptide receptor type C	ナトリウム利尿ペプチド受容体 C
OAT	Organic anion transporters	組織アニオン輸送トランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptides	組織アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporters	組織カチオントランスポーター
PCR	Polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
P-gp	P-glycoprotein	P 糖たん白
PINP	Procollagen type 1 N-terminal propeptide	I 型プロコラーゲン N 末端ペプチド
PKGII	cGMP-dependent tyrosine kinase II	II 型 cGMP 依存性チロシンキナーゼ
PT	Preferred terms	基本語
QbD	Quality by Design	クオリティ・バイ・デザイン
QTcB	Bazett-corrected QT Interval	Bazett 法により補正された QT 間隔
RAF-1	Fibrosarcoma serine/threonine protein kinase	線維肉腫セリン／スレオニンキナーゼ
RP-HPLC	Reverse phase high performance liquid chromatography	逆相高速液体クロマトグラフィー
SBP	Systolic blood pressure	収縮期血圧

SCX-HPLC	Strong cation exchange high performance liquid chromatography	強陽イオン交換高速液体クロマトグラフィー
SD	Sprangue-Dawley	－（該当なし）
SE-HPLC	Size exclusion high performance liquid chromatography	サイズ排除高速液体クロマトグラフィー
SMQ	Standardised MedDRA queries	標準検索式
S35N 体	－（該当なし）	ボソリチドの 35 番目のセリンがアスパラギンに置き換わったもの
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	－（該当なし）	[REDACTED]
TD	Thanatophoric dysplasia	タナトフォリック骨異形成症
TD マウス	－（該当なし）	FgfrY ^{367C/+} 変異を有するタナトフォリック骨異形成症骨異形成症マウス
t _{max}	Time taken to reach the maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
t _{1/2}	Elimination half-life at terminal phase	消失相の半減期
TRACP-5b	Tartrate-resistant acid phosphatase-5b	酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ-5b
UV	Ultraviolet	紫外吸收
WCB	Working cell bank	ワーキング・セル・バンク
機構	－（該当なし）	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	－（該当なし）	ボックスゾゴ皮下注
本葉	－（該当なし）	ボソリチド（遺伝子組換え）