ボックスゾゴ®皮下注用 0.4mg
ボックスゾゴ®皮下注用 0.56mg
ボックスゾゴ®皮下注用 1.2mg

2.5　臨床に関する概括評価

BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社

目次

2.5 臨床に関する概括評価 7
2.5.1 製品開発の根拠 7
2.5.1.1 臨床病態生理学的側面 10
2.5.1.2 臨床開発プログラムの概要と申請時期 11
2.5.1.2.1 規制上の考察と助言 18
2.5.1.2.1.1 規制ガイドラインと前例 18
2.5.1.2.1.2 規制当局の状況と相談の要約 19
2.5.1.2.1.2.1 日本の規制当局との相談 21
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 23
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 24
2.5.3.1 臨床薬理試験の要約 24
2.5.3.2 薬物動態 24
2.5.3.3 薬力学 25
2.5.3.4 免疫原性 26
2.5.3.4.1 試験全体での免疫原性の結果 26
2.5.3.4.2 薬物動態への影響 27
2.5.3.5 臨床薬理の結論 27
2.5.4 有効性の概括評価 28
2.5.4.1 計画の主要な側面 28
2.5.4.1.1 有効性に関する臨床試験 28
2.5.4.1.2 自然経過観察データ 34
2.5.4.2 被験者集団 34
2.5.4.3 統計学的手法 35
2.5.4.4 有効性の結果 37
2.5.4.4.1 年間成長速度 38
2.5.4.4.2 身長 Z スコア 42
2.5.4.4.3 立位身長 45
2.5.4.4.4 上体と下体の身体比率 48
2.5.4.4.5 5 歳未満の被験者での有効性 49
2.5.4.4.6 健康関連の QoL 50
2.5.4.4.7 有効性の免疫学的効果 51
2.5.4.4.8 有効性及び用法・用量の根拠 51
2.5.4.4.9 有効性の結論 52
2.5.5 安全性の概括評価 53
2.5.5.1 特定の有害事象のモニタリングに対する特別なアプローチ 53
2.5.5.2 安全性の結果 54
2.5.5.3 安全性解析対象集団及び曝露の程度 54

2.5.5.3.1 最もよくみられた有害事象 55
2.5.5.3.2 死亡 56
2.5.5.3.3 重篤な有害事象 56
2.5.5.3.4 その他の重要な有害事象 57
2.5.5.3.4.1 治験薬の投与中断に至った有害事象 57
2.5.5.3.4.2 治験薬投与又は試験の中止に至った有害事象 57
2.5.5.3.5 注目すべき事象 58
2.5.5.3.5.1 注射部位反応（ISR） 58
2.5.5.3.5.2 血圧低下 59
2.5.5.3.5.3 過敏症 60
2.5.5.3.5.4 骨折 61
2.5.5.3.5.5 心拍数の変化 62
2.5.5.4 特別な患者集団及び状況下における安全性 62
2.5.5.4.1 年齢区分別の有害事象の発現割合 62
2.5.5.5 臨床検査値の評価 62
2.5.5.6 バイタルサイン、身体的検査、及び安全性に関連する他の観察項目 63
2.5.5.7 12 誘導心電図 64
2.5.5.8 免疫原性の安全性に対する影響 64
2.5.5.9 画像評価 65
2.5.5.9.1 骨年齢 65
2.5.5.9.2 下肢 X 線検査 65
2.5.5.9.3 腰椎 X 線検査 65
2.5.5.9.4 骨密度及び骨塩量 65
2.5.5.9.5 股関節の臨床評価 65
2.5.5.10 子供の行動チェックリスト（CBCL） 66
2.5.5.11 視床下部－下垂体－副腎皮質系の評価 66
2.5.5.12 臨床経験の限界 66
2.5.5.13 投薬過誤 67
2.5.5.14 申請者による有害反応の評価 68
2.5.5.15 安全性の結論 69
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 70
2.5.6.1 病態の分析 70
2.5.6.2 現在の治療選択肢 71
2.5.6.3 臨床上のベネフィット 72
2.5.6.4 リスク及びリスク管理 75
2.5.6.4.1 リスク管理 76
2.5.6.5 承認後の開発計画 77
2.5.6.6 リスク・ベネフィットの結論 77

2.5.7 参考文献 79
2.5.8 付録（臨床概要） 85

表目次

表 2.5.1.2.1 BMN 111 臨床開発プログラムでの臨床試験概要 13
表 2.5.1.2.2 第 2 相及び第 3 相試験の BMN 111 曝露期間（安全性解析集団） 16
表 2.5.1.2.1.2.1 規制当局との相談概要 20
表 2.5.4.1.1.1 有効性評価項目の概要 29
表 2.5.4.1.1.2 主な有効性評価項目の概要 29
表 2.5.4.3.1 有効性評価項目及び主要な時期別の比較対照 37
表 2.5.4.4.1.1 日本人の 52 週時の年間成長速度の平均値（SD）（111-301 試験） 38
表 2.5.4.4.1.2 日本人の 52 週時の年間成長速度の被験者一覧（111-301 試験） 39
表 2.5.4.4.2.1 日本人の 52 週時の身長 Z スコアの平均値（SD）（111-301 試験） 43
表 2.5.4.4.2.2 日本人の 52 週時の身長 Z スコアの被験者一覧（111-301 試験） 43
表 2.5.4.4.3.1 日本人の 52 週時の立位身長の被験者一覧（111-301 試験） 46
表 2.5.4.4.4.1 日本人の 52 週時の上体と下体の身体比率（111-301 試験） 48
表 2.5.4.4.4.2 日本人の 52 週時の上体と下体の身体比率の被験者一覧（111-301 試験） 49
表 2.5.1.2.1.2.1.1 SOC 別の有害事象［111-301 試験：日本人（安全性解析対象集団）］ 56
表 2.5.6.4.1.1 リスク管理及びリスク最小化活動の概要 77

図目次

図 2.5.1.1 軟骨細胞での *Fgfr3* と CNP/BMN 111 シグナル伝達経路 7
図 2.5.1.2 0～16 歳の少年及び少女の成長速度曲線 9
図 2.5.1.2.1 BMN 111 の臨床開発プログラム 12
図 2.5.1.2.2 第 2 相及び第 3 相試験の被験者の内訳 16
図 2.5.4.4.1.1 経時的な年間成長速度の群間差を示すフォレストプロット（FAS） 40
図 2.5.4.4.1.2 純粋な 15 μg/kg 集団での経時的な累積年間成長速度のボックスプロット（FAS） 41
図 2.5.4.4.1.3 ベースラインからの経時的な累積年間成長速度の平均変化量（純粋な 15 μg/kg 集団及び NH 参照の年間成長速度） 42
図 2.5.4.4.2.1 経時的な身長 Z スコアの群間差を示したフォレストプロット（FAS） 44
図 2.5.4.4.3.1 経時的な身長の群間差を示したフォレストプロット（FAS） 47

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
ACH (Ach)	achondroplasia	軟骨無形成症
AchNH	achondroplasia natural history	軟骨無形成症の自然経過観察
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
ADR	adverse drug reaction	有害反応
ANP	atrial natriuretic peptide	心房性ナトリウム利尿ペプチド
AUC_{0-60}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 60 minutes	0 時間から 60 分までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-t}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last measurable concentration	0 時間から最終測定時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity	0 時間から無限時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BMN 111	vosoritide [recombinant]	ボソリチド（遺伝子組換え）
BNP	B-type natriuretic peptide	B 型ナトリウム利尿ペプチド
CBCL	Child Behavior Checklist	子供の行動チェックリスト
cGMP	cyclic guanosine monophosphate	環状グアノシン一リン酸
CI	confidence interval	信頼区間
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
C_{max}	maximum observed 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
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
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
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FAAN	Food Allergy and Anaphylaxis Network	食物アレルギー及びアナフィラキシーネットワーク
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FGFR3	fibroblast growth factor receptor-3	線維芽細胞増殖因子受容体 3 型
FSH	follicle stimulating hormon	卵胞刺激ホルモン
HRQoL	Health related quality of life	健康関連の QoL
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IgE	immunoglobulin E	免疫グロブリン E
ISI	Integrated Summary of Immunogenicity	－
ISR	injection site reaction	注射部位反応
ISS	Integrated Summary of Safety	－
ITT	intention to treat	－
LH	luteinizing hormone	黄体形成ホルモン
LS	least square	最小二乗
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NAb	neutralizing antibody	中和抗体

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
NEP	neutral endopeptidase	中性エンドペプチダーゼ
NIH	National Institutes of Health	―
NH	natural history	自然経過観察
NIAID	National Institute of Allergy and Infectious Diseases	米国アレルギー感染症国立研究所
NPR-B	natriuretic peptide receptor type B	B 型ナトリウム利尿ペプチド受容体
PD	pharmacodynamics	薬力学
PedsQL	Pediatric Quality of Life inventory	子供の生活の質
PIP	pediatric investigation plan	小児治験計画
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PT	preferred term	基本語
QoL	quality of life	生活の質
QoLISSY	Quality of Life in Short Stature Youth	発育期における低身長児の生活の質
QTcB	Bazett's corrected QT interval	Bazett 式によって補正した QT 間隔
QTcF	Fridericia's corrected QT interval	Fridericia 式によって補正した QT 間隔
SBP	systolic blood pressure	収縮期血圧
SD	standard deviation	標準偏差
SDS	standard deviation score	標準偏差値
SMQ	standard MedDRA query	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
$t_{1/2}$	half-life	半減期
TAb	total anti-BMN 111 antibody	総抗 BMN 111 抗体
T_{max}	time to peak concentration	最高血中濃度到達時間
Vz/F	apparent volume of distribution	見かけの分布容積
WeeFIM	Functional Independence Measure for children	こどものための機能的自立度評価法

2.5 臨床に関する概括評価

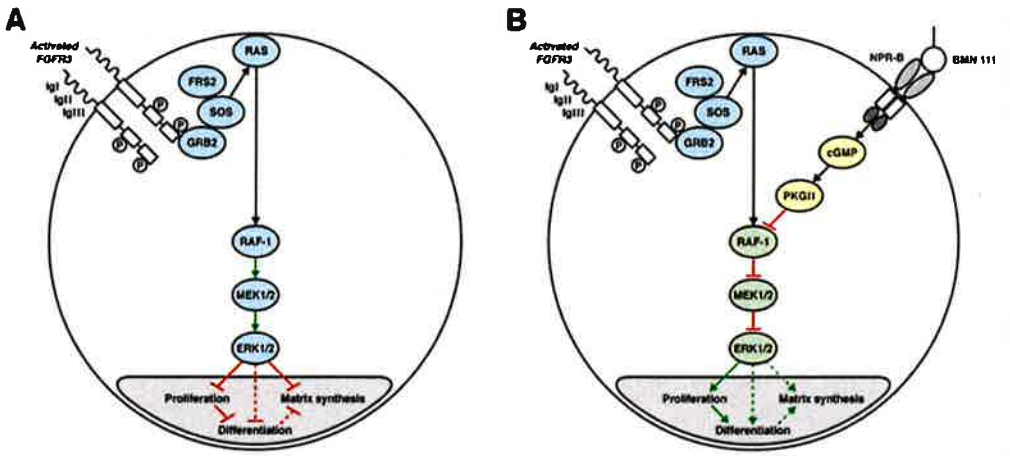
2.5.1 製品開発の根拠

BMN 111［JAN：ボソリチド（遺伝子組換え）］は、修飾組換えヒトC型ナトリウム利尿ペプチド（CNP）であり、軟骨無形成症（ACH）の小児患者に対する治療薬としてBioMarin Pharmaceutical Inc.（BioMarin社）が開発中の薬剤である。

ACH治療を目的とした医薬品としての修飾組換えCNPの使用は、CNPの作用機序に基づいている。ACHの主な原因は機能獲得型変異した線維芽細胞増殖因子受容体3型（FGFR3）であり、これは軟骨細胞の有糸分裂と細胞分化を阻害し、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（図2.5.1.1）。CNPはB型ナトリウム利尿ペプチド受容体（NPR-B）を活性化し、*Fgfr3*シグナル伝達カスケードの下流に阻害効果をもたらし、軟骨細胞機能に対する恒常的*Fgfr3*活性化の影響を抑制する。注目すべきことに、NPR-B経路でのシグナル伝達を恒常的に増加させる自然発生の突然変異は、他の重大な健康への影響なしに成長期間全体をとおして成長を促進する（2.5.1.1項）。

BMN 111は、CNPと類似する薬理活性を有するように設計されており（図2.5.1.1）、*Fgfr3*シグナル伝達を下方制御することにより軟骨内骨形成を促進し、十分な治療期間をとおしてACH患者の症状を改善する可能性がある。BMN 111は中性エンドペプチダーゼ（NEP）分解に耐性を有するように設計されているため内因性CNPと比較して$t_{1/2}$が長くなり、標的とする成長板への曝露量が増加し、1日1回の皮下投与を行うことで、望ましい薬理効果をもたらす。

図 2.5.1.1 軟骨細胞での *Fgfr3* と CNP/BMN 111 シグナル伝達経路



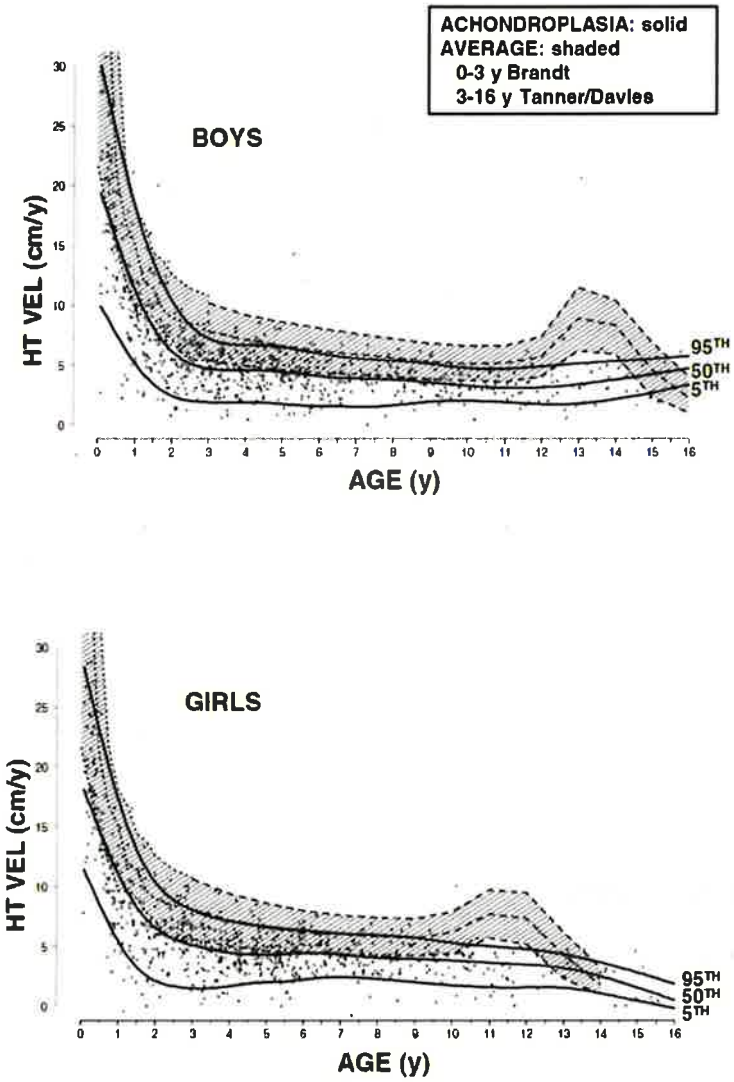
cGMP：環状グアノシン一リン酸、CNP：C型ナトリウム利尿ペプチド、FGFR3：線維芽細胞増殖因子受容体3、GRB2：増殖因子受容体結合タンパク質2、PKG：プロテインキナーゼG
A：活性化*Fgfr3*は軟骨細胞の増殖（赤矢印）及び分化を抑制し、軟骨基質合成を阻害する。
B：BMN 111は、39個のアミノ酸からなるCNPアナログ製剤であり、成長板における*Fgfr3*の下流シグナル伝達をRaf 1で阻害して軟骨細胞の増殖及び分化を誘導する（緑矢印）（Lorget 2012）。

ACH は、日本で約 10,000 人出生に 5 人の割合で発症し、患者に深刻な影響を与える（http://www.nanbyou.or.jp/entry/4570/）。また、ACH の診断法は、日本と米国及び英国で類似しており、日本人と非日本人で ACH の病態に差はない（1.5.2.2 項参照）。最もよくみられる症状は不均衡な低身長であり、一般的な成人と比較して男性で約 45 cm、女性で約 40 cm［標準身長と比較して約−6 標準偏差値（SDS）］の低身長、腕及び脚の近位部分の不均衡な短縮に代表されるように、頭蓋骨基部と顔の骨、脊椎、四肢に影響を与える一連の骨格構造の変化がみられる（Vajo 2000、Wright 2012、Merker 2018）。重度の身長障害に加えて、ACH は大後頭孔や脊柱管狭窄症などの潜在的に深刻な合併症と関連しており、それらは症状の悪化と死亡率の増加を引き起こす（Pauli 2019、Fredwall 2020）。

寿命に関する研究では、特に 5 歳未満の乳幼児、若年及び中年成人で、ACH の全体的及び年齢別の死亡率がすべての年齢で高いことが示されている（Wynn 2007、Hecht 1987）。近年、小児の突然死及び神経学的合併症や呼吸器合併症による死亡が明らかに減少している（これは積極的な評価と介入によるものである可能性が高い）が、この改善は一般集団で観察された寿命の延長には追いついていない（Hashmi 2018）。25～55 歳の成人では、死亡率が高いのは主に心血管疾患によるものであり、身体活動の欠如及び ACH による肥満に関連すると考えられている（Pauli 2019、Wynn 2007、Hecht 1987、Saint-Laurent 2019）。ACH 成人患者では高血圧が認められる頻度が高い（Hoover-Fong 2019）。全体として、平均寿命は一般集団より約 10 年短い（Wynn 2007）。

ACH 成人患者の平均身長は、男性で約 130 cm（範囲：120～145 cm）、女性で 125 cm（範囲：115～137 cm）である（Pauli 2019）。ACH 小児患者では、よく特徴付けられた安定した予測可能な成長パターンを示す。約 5 歳までの ACH 患者の成長速度は標準身長の小児に比較して急速に低下し、その後 5 歳から 15 歳まで徐々に低下するという特徴がある。ACH 小児患者の成長チャート（Hoover-Fong 2008、Merker 2018）では、最初の 10 年間で成長速度の減少が続き、標準身長小児の約 3 パーセンタイルまで低下する。また、思春期の成長スパートがなく、その結果、骨格成長の全期間をとおして明らかな低身長をもたらす（図 2.5.1.2）。

図 2.5.1.2 0～16 歳の少年及び少女の成長速度曲線



HT VEL：身長速度（又は成長速度）、y：年
0～16 歳の ACH の男児及び女児の身長速度曲線（5、50、95 パーセンタイル）（実線）を、Brandt 1986（0～3 歳：10、50、90 パーセンタイル）及び Tanner and Davies 1985（3～16 歳：3、50、97 パーセンタイル）の標準身長データ（点線及び斜線部）と比較した。
出典：Hoover-Fong 2008

ACH 小児患者の中には心理社会的に不利な状況にあっても、その身長によく順応する場合もあるかもしれないが（Lee 2009）、全般的な幸福度への様々な影響を考慮すると小児期の成長速度の正常化は望ましい治療目標である。ACH 患者の個々の最終身長の改善は、日常生活上の活動に対して重要かつ機能的な影響を与える可能性がある。実際に身長が非常に低い人にとって平均的な身長の人向けに設計された環境では、買い物、公共交通機関の利用、バスルーム、トイレの衛生等の日常的な活動は困難である。

身長は、それ自体が健康関連の生活の質（HRQoL）の要素であるという報告と同様に、ACH 患者での低身長の重症度は、平均的な身長の同年齢の人と比較して、非常に早い年齢から日常生

活機能、HRQoL 及び寿命に大きな悪影響を及ぼす可能性がある（Wright 2012、Ireland 2014、Miccoli 2016、Matsushita 2019、Lorne 2020）。

日本では、軟骨異栄養症（ACH 及び軟骨低形成症）による低身長の治療薬として成長ホルモン製剤が承認されており、同年齢／性の標準身長小児と比較して−3 SD 以下の場合に治療を開始することができる（Kubota 2020）。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った（Wright 2012、Harada 2017）。欧米では、成長ホルモン製剤は治療薬として承認されていない。

日本では、ACH 患者の低身長及び四肢短縮に対する治療として、回復に長時間を要する脚延長術が実施されるが、この複雑な手技は 12 歳以上の患者でのみ検討することが推奨されている。脚延長術によって 15～30 cm の身長増加が達成できるが、長期間に及ぶ辛い手技であり、依然として賛否がある（Pauli 2019、Horton 2007）。

要約すると、ACH 小児患者の治療選択肢として BMN 111 を開発した根拠は、ACH の根本的な病態生理を直接の標的として軟骨内骨形成を促進することが期待されるためである。BMN 111 治療は、軟骨内骨形成を回復させることで年間成長速度を持続的に改善し、標準身長の年間成長速度に近づけることを目的とする。また、軟骨内成長に対してより広範な影響を及ぼし、ACH でみられる多くの合併症の根底にある骨格の構造的な変化を改善することを目的とする。

なお、BMN 111 は現時点で欧州連合（2021 年 8 月 26 日）、米国（2021 年 11 月 19 日）及びブラジル（2021 年 11 月 29 日）で承認を受けている。

2.5.1.1 臨床病態生理学的側面

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。新規症例の大半（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（98%）である（Gardner 1977、Oberklaid 1979、Martinez-Frias 1991、Orioli 1986、Waller 2008）。*Fgfr3* の突然変異は軟骨内成長板の活性に障害を起こし、不均衡性低身長のほか、合併症の原因となる構造的な骨格変化を直接的に引き起こす。ACH 患者にみられる合併症には、異常歩行、弓状脚、脊髄圧迫、大後頭孔狭窄、及び整形外科的問題などがある。間接的には、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、平均的な身長の人に合わせて設計された環境の中での著しい低身長に起因する機能障害、並びに骨格変化に起因するリーチ距離や歩行の変化をもたらす可能性がある。また、骨格構造の変化によって肥満、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、並びに心理的課題が生じる可能性がある（Wright 2012、Hunter 1998）。

ヒトにおいて、CNP 過剰発現を引き起こす変異は、異常な高身長と関連している。重要な点として、この効果は時間の経過とともに減少せず、成長期間全体をとおして持続し、比例的かつ広範で、成長のすべての側面に等尺性に作用する（Miura 2012、Miura 2014）。同様に、FGFR3

過剰活性の複数の動物モデルでは、骨格の発達に対する CNP 治療の効果は持続的かつ非タキフィラキシー、比例的、かつ ACH の表現型を改善することが示された。CNP を軟骨細胞に特異的に過剰発現させると、軸状の虫垂骨格と頭蓋顔面骨格の骨格過成長をもたらし、*Fgfr3*^{ach} マウスの表現型を回復させる（Yasoda 2004）。さらに、肝臓で CNP を過剰発現させて血清 CNP 濃度を上昇させ、継続的に CNP を投与することで *Fgfr3*^{ach} マウスの骨格異常、特に頭蓋顔面異常と大後頭孔異常が改善された（Kake 2009、Yamanaka 2017、Yasoda 2009）。このことは、CNP の全身療法により骨格全体で ACH の表現型が改善され、その効果は長骨に限定されるものではないという仮説を支持するものである。

CNP 活性は骨成長に特異的ではなく、CNP とその標的受容体の両方がヒトの体内の至る所に存在する。CNP は脳（Bohara 2014、Hodes 2014）及び精漿（Xia 2016）に豊富に存在する。CNP の生理作用には、軟骨細胞や骨芽細胞の増殖と分化を標的とした軟骨内骨形成の刺激、末梢血管抵抗の低下による血管弛緩、病的な心臓リモデリングの抑制、神経発達や形態及び視床下部・下垂体・副腎系軸の機能の調節、並びに男女の生殖器系の発達及び生理の調節などがある。

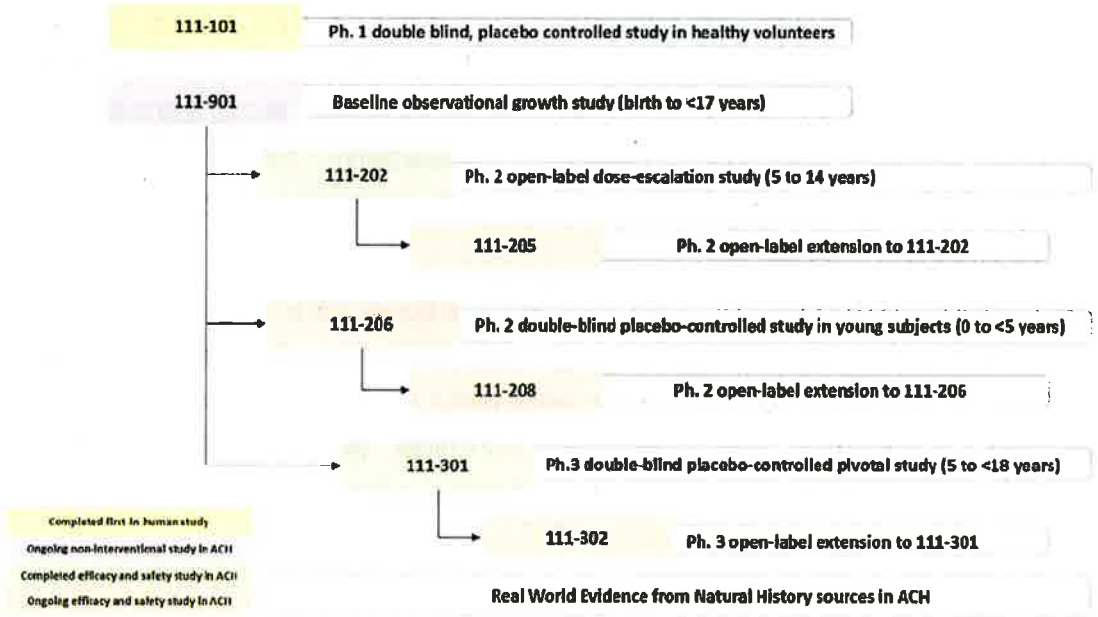
2.5.1.2 臨床開発プログラムの概要と申請時期

BMN 111 臨床開発プログラムは、BMN 111 の成長に対する短期的及び長期的な効果、最終身長への影響、並びに市販後長期追跡調査によって他の臨床的に意義のあるアウトカムを評価できるように計画された（2.5.6 項）。

本申請には、7 つの臨床試験（111-101、111-202、111-205、111-206、111-208、111-301、11-302 試験）、1 つの観察研究（111-901 試験）、及び骨端線が閉鎖していない ACH 患者を対象とした BMN 111 の適応を裏付けるための自然経過に基づくリアルワールドエビデンスからなる包括的な臨床データパッケージを含めた（図 2.5.1.2.1）。BMN 111 臨床開発プログラムに含まれる全試験の概要を表 2.5.1.2.1 に示す。

また、頚髄狭窄のある 2 歳未満の小児を対象に BMN 111 の有効性を検討する 2 年間の非盲検無作為化試験を開始した（https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04554940）。

図 2.5.1.2.1 BMN 111 の臨床開発プログラム



ACH：軟骨無形成症

表 2.5.1.2.1 BMN 111 臨床開発プログラムでの臨床試験概要（1/2）

試験番号	主要目的	試験デザイン	用量レジメン	被験者数	対象集団	試験期間	試験開始日	試験の状況	報告書の種類 添付資料番号
111-101	健康成人男性を対象にBMN 111 単回及び連日皮下投与（用量漸増）の安全性及び忍容性をプラセボ投与との比較で評価する	第 1 相、2 パート、二重盲検、プラセボ対照	パート 1：BMN 111 を 5、10、又は 15 μg/kg でを単回皮下投与 パート 2：BMN 111 を 0.5～8 μg/kg で連日皮下投与	48 例	健康成人男性	パート 1：9 日間 パート 2：25 日間	2012 年 2 月 14 日	完了	最終 CSR 5.3.3.1.1
111-901	111-202、111-206、及び 111-301 試験に登録予定の小児で一定のベースラインの成長データを収集する	プロスペクティブ、非介入	該当せず	342 例（日本人 16 例を含む）	17 歳以下の ACH 患者	観察期間：最長 7 年	2012 年 4 月 20 日	実施中	中間 CSR（データカットオフ日：2019 年 5 月 31 日） 5.3.5.4.1
111-202	ACH 小児患者を対象にBMN 111 連日皮下投与の安全性及び忍容性を評価する	第 2 相、非盲検、連続コホート、用量漸増、多施設、国際共同	BMN 111 を 2.5、7.5、15 又は 30 μg/kg で連日皮下投与	35 例（米国で試験に参加した日本人 1 例を含む）	5～14 歳の ACH 小児患者	最長 24 カ月（最初の 6 カ月間と任意の継続期間 18 カ月）	2014 年 1 月 13 日	完了	最終 CSR 5.3.5.2.1-1
111-205	ACH 小児患者を対象にBMN 111 連日皮下投与の長期安全性、忍容性及び有効性を評価する	第 2 相、非盲検、111-202 試験の継続	BMN 111 を 15 又は 30 μg/kg で連日皮下投与	30 例（米国で試験に参加した日本人 1 例を含む）	111-202 試験で 2 年間の BMN 111 投与を完了した ACH 小児患者	5 年又は最終身長（骨端線閉鎖の確認及び 6 カ月ごとの AGV が 1.5 cm/年未満）に達するまでのいずれか遅い方	2016 年 1 月 26 日	実施中	中間 CSR（データカットオフ日：2019 年 11 月 20 日） 5.3.5.2.2-1
111-206	ACH 乳幼児患者を対象にBMN 111 連日皮下投与の安全性及び有効性を評価する	第 2 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設、国際共同	2～5 歳未満：BMN 111 を 15 μg/kg で連日皮下投与 2 歳未満：BMN 111 を 30 μg/kg で連日皮下投与	62 例（センチネル被験者 11 例、無作為化被験者 51 例）（日本人の無作為化被験者 8 例を含む）	月齢 60 カ月未満の ACH 小児患者	60～72 週 ［スクリーニング 4 週間、投与 52 週間、安全性追跡 4 週間（コホート 3 はスクリーニング後に観察期間 12 週間）を追加］	2018 年 6 月 13 日	実施中	中間 CSR（データカットオフ日：2020 年 9 月 7 日） 5.3.5.1.2

表 2.5.1.2.1 BMN 111 臨床開発プログラムでの臨床試験概要（2/2）

試験番号	主要目的	試験デザイン	用量レジメン	被験者数	対象集団	試験期間	試験開始日	試験の状況	報告書の種類 添付資料番号
111-208	ACH 小児患者を対象に BMN 111 連日皮下投与の長期安全性、忍容性及び有効性を評価する	第 2 相、非盲検、111-206 試験の継続	2～5 歳未満：BMN 111 を 15 µg/kg で連日皮下投与 2 歳未満：BMN 111 を 30 µg/kg でを連日皮下投与	37 例（センチネル被験者 8 例、無作為化被験者 29 例）（日本人は含まない）	111-206 試験を完了した ACH 小児患者	最終身長（骨端線閉鎖の確認及び 6 カ月ごとの AGV が 1.5 cm/年未満）に達するまで	2019 年 6 月 13 日	実施中	中間 CSR（データカットオフ日：2020 年 9 月 7 日） 5.3.5.1.2
111-301	ACH 小児患者を対象に BMN 111 連日皮下投与の有効性及び安全性を評価する	第 3 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設、国際共同	BMN 111 を 15 µg/kg で連日皮下投与	121 例（日本人 7 例を含む）	5～18 歳未満の ACH 小児患者	60 週（スクリーニング 4 週間、投与 52 週間、安全性追跡 4 週間）	2016 年 11 月 24 日	完了	最終 CSR 5.3.5.1.1-1
111-302	ACH 小児患者を対象に BMN 111 連日皮下投与の長期安全性、忍容性及び有効性を評価する	第 3 相、非盲検、111-301 試験の継続	BMN 111 を 15 µg/kg で連日皮下投与	119 例（日本人 6 例を含む）	111-301 試験を完了した ACH 小児患者	5 年又は最終身長（骨端線閉鎖の確認及び 6 カ月ごとの AGV が 1.5 cm/年未満）に達するまでのいずれか遅い方	2017 年 12 月 11 日	実施中	中間 CSR（データカットオフ日：2019 年 10 月 31 日） 5.3.5.2.3-1

ACH：軟骨無形成症、AGV：年間成長速度、CSR：試験総括報告書

実施中の 111-205、111-206、111-208、及び 111-302 試験の有効性及び安全性に関しては、各試験のデータカットオフ日までに得られたデータを示した。

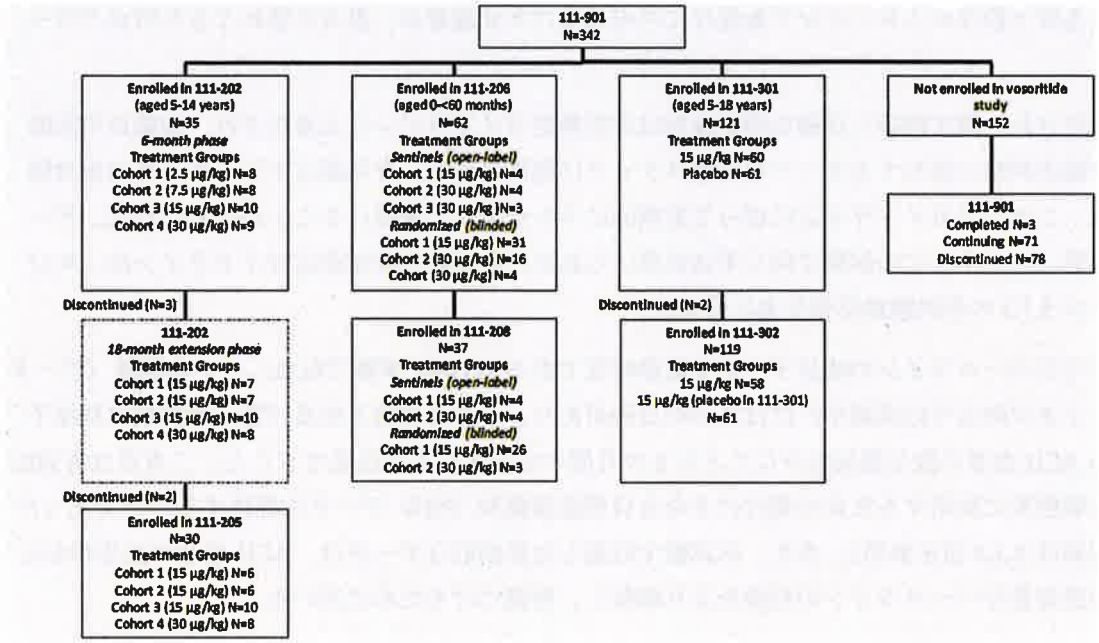
すべての臨床試験で介護者による自宅での投与が認められた。通常 Day 4 以降に、治験担当医師による皮下投与のトレーニングを受けて許可を受けた介護者が、投与に慣れてきた時点で行った。

標準化された測定機器と詳細な測定技術は身体測定ガイドラインに文書化され、治験担当医師及び臨床試験に関与するすべての医療スタッフに提供された。身体測定を行うすべての施設職員は、これらのガイドラインに従って定期的にトレーニングを受けることが求められた。データ収集には、すべての試験で同じ手法が用いられた。各試験の身体測定ガイドラインは、モジュール 5.3.5 の各試験総括報告書に含めた。

すべてのベースラインの成長データを観察研究である 111-901 試験で収集した。本試験（データカットオフ時点では実施中）には 2 つの目的があり、一点目は第 2 相及び第 3 相試験に登録予定の ACH 患者の投与開始前少なくとも 6 カ月間の成長データを収集すること、二点目は有効性の比較解析に利用するための裏付けとなる自然経過観察（NH）データを提供することであった（詳細は 2.5.4 項を参照）。また、本試験で収集した長期的なデータは、ACH 患者の出生時からの疾患背景やベースラインの特徴をより理解し、特徴づけるために用いた。

第 2 相及び第 3 相試験（111-202、111-205、111-206、111-208、111-301、111-302 試験）は、成長、身体比率、及びその他の臨床的に意義のあるアウトカムに対する BMN 111 の効果を評価する目的で計画した。第 2 相及び第 3 相試験での被験者の要約を図 2.5.1.2.2 に示し、BMN 111 の曝露期間（総曝露期間：255.13 人年）を表 2.5.1.2.2 に示す。

図 2.5.1.2.2 第 2 相及び第 3 相試験の被験者の内訳



N：総被験者数
111-901 試験に不参加で投与開始前 6 カ月以上（111-206 試験登録時に生後 3 カ月未満の被験者では 3 カ月以上）の成長データがない被験者は、第 2 相及び第 3 相試験に登録不適格とした。
111-901 試験の被験者数はデータカットオフ時点（2019 年 5 月 31 日）のものである。実施中の 111-205、111-206、111-208、及び 111-302 試験の有効性及び安全性データは、各試験のデータカットオフまでのデータを示す（データカットオフ日は表 2.5.1.2.1 参照）。
a：後続する試験に登録されなかった 152 例には、データカットオフ時点で 111-206 試験の登録に必要な観察期間を完了していなかった患者を含む。このため 111-901 試験の総被験者数は、第 2 相及び第 3 相試験に登録された総被験者数と一致しない。

表 2.5.1.2.2 第 2 相及び第 3 相試験の BMN 111 曝露期間（安全性解析集団）

曝露期間（期間別）	全投与被験者（164 例）
6 カ月未満	58 (35.4)
6 カ月以上	106 (64.6)
1 年以上	96 (58.5)
1.5 年以上	42 (25.6)
2 年以上	33 (20.1)
3 年以上	29 (17.7)
4 年以上	29 (17.7)
5 年以上	15 (9.1)
総曝露期間（人年）	255.13

例数（割合）
ACH：軟骨無形成症
全投与被験者には、いずれかの用量の BMN 111 連日投与を受けた年齢を問わないすべての ACH 小児患者を含めた。111-206 試験は実施中の二重盲検試験のため、統合安全性データには、2019 年 9 月 12 日までに得られた非盲検下で BMN 111 投与を受けたコホート 1 及び 2 のセンチネル被験者（8 例）のデータのみ含めた。
111-206 試験の無作為化被験者 51 例の総曝露期間の結果は、盲検下のため含めなかった。データカットオフまでに得られたセンチネル被験者及び無作為化被験者の安全性データはすべて 111-206/208 試験中間報告書（5.3.5.1.2）に示した。

主要な第3相試験の111-301試験で選択した治療用量は、第2相用量漸増試験の111-202試験の結果に基づき決定された（111-202試験の試験デザインの詳細は2.5.4.1.1項参照）。

111-301試験は、日本人を含めた5～18歳未満のACH患者を対象とした1年間の二重盲検無作為化プラセボ対照の国際共同試験であり、規制当局との協議に従って設計された（2.5.1.2.1.2項）。主要有効性評価項目には、他の低身長疾患に対するこれまでの医薬品承認における規制当局の前例に基づき、骨格成長の重要な指標である年間成長速度を選択した。規制当局との協議にて、年間成長速度には臨床的意義があり、ACH患者の成長と最終身長の改善を評価するために最も適切であるとの合意に至った（試験デザインの詳細は2.5.4.1.1項参照）。

111-206試験は、0～60カ月未満のACH患者を対象とした1年間の二重盲検無作為化プラセボ対照の国際共同試験である。本試験は、規制当局からのフィードバックに従い、乳幼児を組み入れ、年齢コホート別（コホート1：24～60カ月未満、コホート2：6～24カ月未満、コホート3：出生～6カ月未満）に層別化し、登録期間をずらした逐次登録でプラセボを対照として評価できるように設計された（試験デザインの詳細は2.5.4.1.1項参照）。本試験は二重盲検試験として実施中のため、中間成績はコホート1、2及び3のセンチネル被験者での非盲検の有効性及び安全性に関する入手可能なデータからなり、日本人は含まれていない。本試験の中間報告には、コホート1、2又は3に無作為割り付けされた被験者の盲検下での安全性データも含まれる。

実施中の非盲検継続試験である111-205試験（111-202試験の継続試験）、111-208試験（111-206試験の継続試験）、111-302試験（111-301試験の継続試験）では、ACH患者の長期データを評価した。本申請のデータカットオフ時点での先行試験からのBMN 111の総曝露期間は、111-205試験で最長5.8年、111-302試験で最長2.9年、及び111-208試験で最長2.2年であった。

BMN 111臨床開発プログラムの重要な要素は、未治療のACHを有する小児及び成人に関するリアルワールドエビデンスの収集と解析である。BMN 111の有効性解析を裏付けるため、自然経過をデータとするリアルワールドエビデンスを用いて外部対照を設定した。未治療ACH患者を対象とした4つの自然経過観察研究（プロスペクティブ又はレトロスペクティブ）からデータを収集し、複数の地域と幅広い小児年齢層をカバーした。

これらのNHデータのうち、主要なものは以下の独立したレトロスペクティブ多施設共同データであり、BMN 111試験に登録した全年齢範囲の被験者に関する膨大な身長データがあり、ACH患者の成長を明らかにするように設計された。

- ACHの自然経過観察（AchNH）研究：レトロスペクティブ多施設共同研究（治験責任医師：Julie Hoover-Fong、MD、PhD）

以下の小規模な3つのNH研究のデータは、いずれも結果の一貫性を評価する裏付けとなるデータとして提供された。

- 111-901試験：プロスペクティブ多施設国際共同観察研究（第2相及び第3相のいずれのBMN 111試験でも、被験者が登録前に参加する必要がある観察研究。BMN 111試験に登録さ

れなかった被験者のデータ及び後続する BMN 111 試験に登録した被験者の登録前収集データを利用した）
- 111-501 試験（LIAISE）：レトロスペクティブ観察研究。患者の生活の質（QoL）、医療資源の利用、個人の臨床、社会経済的及び心理社会的状態に及ぼす ACH の影響
- ACH の自然経過観察（KAISER）研究：レトロスペクティブ観察研究。学際的プログラムによって管理される患者のレトロスペクティブ研究

各 NH データに関する詳細は、Natural History Integrated Analyses Report（5.3.5.3.4）に示した。外部対照を利用した統計解析の詳細は、2.5.4.3 項に示した。

BMN 111 臨床開発プログラムでは身長に重点を置いて有効性を評価しているが、ACH 患者によくみられる多くの重要な合併症についても副次評価項目として評価した（2.5.4 項）。

2.5.1.2.1 規制上の考察と助言

2.5.1.2.1.1 規制ガイドラインと前例

ACH の治療では、医薬品の臨床試験に関する特定のガイドラインはない。BMN 111 の開発では、希少疾患を含む一般的な医薬品開発規制当局のガイダンス文書、類似疾患の規制上の前例、及び規制当局との相談を通じて得られた助言を考慮した。

希少疾患のため有病率が低く、小児患者を多く組み入れることが難しいことから、試験の実施可能性に制限があることを踏まえ、規制当局のガイダンスに従って、BMN 111 臨床開発プログラムでは適切かつ十分にコントロールされた主要な第 3 相試験 1 試験と、その補完として第 2 相及び第 3 相試験からの長期間の追跡、広範なリアルワールドエビデンスの収集、並びに複数の統計解析手法を用いて、BMN 111 の治療効果及びデータ全体の一貫性と安定性を強化することとした（Guideline on Clinical Trials in Small Populations [CHMP/EWP/83561/2005]; Points to Consider on Application with 1. Meta-analyses; 2. One pivotal trial [CPMP/EWP/2330/99] FDA Draft Guidance for Industry Demonstrating Substantial Evidence of Effectiveness for Human Drug and Biological Products [December 2019]）。

規制当局の意思決定を支持するデータとして、NH データ（レトロスペクティブな NH データを含む）からの外部対照を使用することは、特に対象の小児患者の疾患進行が緩徐な希少疾患の試験では珍しくない。外部対照として NH データの使用を含めた試験デザインの柔軟性は、規制当局のガイダンスで明示されている（FDA Draft Guidance for Industry Demonstrating Substantial Evidence of Effectiveness for Human Drug and Biological Products [December 2019]、CHMP Guideline on Clinical Trials in Small Populations [CHMP/EWP/83561/2005]）。主要な NH データを選択する際には、レトロスペクティブな NH データの最適利用を保証するための要素を概説した FDA's Draft Guidance for Industry: Rare Disease Natural History Studies for Drug Development（March 2019）を慎重に検討した。なお、NH データからレトロスペクティブに収集した年齢を一致させたヒス

トリカル対照データは、ヌーナン症候群及びターナー症候群の初回承認取得時に対照群として使用された。

第3相試験の主要評価項目として年間成長速度を選択する際には、規制上の前例も考慮した。成長ホルモン欠乏症の小児に対する治療薬としてプロトロピン®（注射用ソマトレム）が米国で初めて承認された1985年以降、成長速度は規制当局から認可を受けるために必要な指標として支持され、臨床試験での使用が確立された客観的評価項目である。それ以来、年間成長速度は、成長に関連した疾患及び成長ホルモン欠乏症以外の疾患を対象とした多くの臨床試験の主要評価項目として使用されてきた。同様に、様々な年齢層の標準身長を参照データとして用いる身長SDS（身長Zスコア）が、低身長患者を対象とした幾つかの試験の有効性評価項目として使用された。ターナー症候群など一部の例外を除き、承認時の最終身長データは大半の低身長患者で未入手又は限定的入手であり、承認後の登録試験（National Cooperative Growth Study [NCGS]、NCT00097539; International Cooperative Growth Study, NutropinAq® European Registry [iNCGS]、EUPAS7948）でデータを収集している。

2.5.1.2.1.2 規制当局の状況と相談の要約

BMN 111は、米国食品医薬品局（FDA）、欧州医薬品庁（EMA）、及び日本の厚生労働省からACHの治療を目的とした希少疾病用医薬品指定（オーファン指定）を、それぞれ2013年1月17日、2013年1月24日、2021年8月24日に取得している。また、米国では2020年5月29日に小児でのACHの治療を目的とした小児希少疾病用医薬品指定を取得し、当該指定に関連した小児希少疾病用医薬品承認について指定されている。また欧州では、2017年12月19日付ですべての小児年齢を対象としたACHの治療を目的とした小児治験計画（PIP）を適用した（EMEA-002033-PIP01-16）。

申請者は、世界各国の規制当局、特に米国、欧州、日本の規制当局からBMN 111のすべての臨床開発の段階で規制当局の正式なガイダンスを得ている（表2.5.1.2.1.2.1）。日本、米国、欧州の規制当局との相談の議事録はモジュール1.13に示し、日本の規制当局からのフィードバックは2.5.1.2.1.2.1項に要約した。

表 2.5.1.2.1.2.1 規制当局との相談概要（1/2）

日付	相談の種類	相談の内容
欧州（central or national process）		
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	MHRA scientific advice meeting	[redacted]
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	MHRA scientific advice meeting	[redacted]
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	MPA scientific advice meeting	[redacted]
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	MHRA scientific advice meeting	[redacted]
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	BfArM scientific advice meeting	[redacted]
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Centralized scientific advice (EMA/CHMP/SAWP/269336/2016)	[redacted]
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Centralized scientific advice (EMA/CHMP/SAWP/634988/2017)	[redacted]
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Pre-submission meeting with Rapporteur (BfArM/DE)	[redacted]
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Pre-submission meeting with Co-Rapporteur (AGES/AT)	[redacted]
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Pre-submission meeting with EMA	[redacted]
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Pre-submission meeting with PRAC-Rapporteur (ZVA/LV)	[redacted]
米国（FDA）		
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Type[redacted] Meeting（書面）	BMN 111[redacted]
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Type[redacted] Meeting（電話会議）	[redacted]
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Type[redacted] Meeting（電話会議）	[redacted]
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Type[redacted] Meeting（書面）	[redacted]
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Type[redacted] Meeting（対面）	[redacted]
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Type[redacted] Meeting（書面）	[redacted]
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	FDA Advice Letter	[redacted]
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	PAC/EMDAC（非公開）	[redacted] BMN 111 [redacted]
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	PAC/EDMAC（公開）	[redacted]
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	FDA Advice Letter	[redacted]
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Post-PAC/EMDAC（電話会議）	[redacted]
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Type[redacted] Meeting（書面）	BMN 111[redacted]
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Type[redacted] Meeting（書面）	[redacted]
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	FDA Advice Letter	[redacted]
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Type[redacted] Meeting（書面）	[redacted]
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	FDA Advice Letter	[redacted]
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	FDA Advice Letter	[redacted]
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	FDA Advice Letter	[redacted]

表 2.5.1.2.1.2.1 規制当局との相談概要（2/2）

日付	相談の種類	相談の内容
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	Type[redacted] ([redacted]) Meeting（対面）	[redacted]
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	Type[redacted] Meeting（書面）	[redacted]
日本（PMDA）		
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	[redacted]相談	[redacted]
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	[redacted]相談	[redacted]
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	[redacted]相談	[redacted]
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	[redacted]相談	[redacted]
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	[redacted]相談	[redacted]

[redacted]：[redacted]、AGES/AT：Austrian Medicines and Medical Devices Agency (Austria)、BfArM/DE：Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (Deutschland)、CHMP：Committee for Medicinal Product for Human Use、[redacted]：[redacted]、[redacted]：[redacted]、EMA：欧州医薬品庁、EMDAC：内分泌・代謝薬諮問委員会、FDA：米国食品医薬品局、[redacted]：[redacted]薬、MHRA：Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (the United Kingdom)、MPA：Medical Products Agency (Sweden)、[redacted]：[redacted]、[redacted]：[redacted]、PAC：小児諮問委員会、PMDA：医薬品医療機器総合機構、PRAC：Pharmacovigilance Risk Assessment Committee、SAWP：Scientific Advice Working Party、[redacted]：[redacted]、[redacted]：[redacted]、ZVA/LV：State Agency of Medicines of the Republic of Latvia (Latvia)

なお、BMN 111 は現時点で欧州連合（2021 年 8 月 26 日）、米国（2021 年 11 月 19 日）及びブラジル（2021 年 11 月 29 日）で承認を受けている。

2.5.1.2.1.2.1 日本の規制当局との相談

申請者は、20[redacted] 年[redacted] 月（#[redacted]）、20[redacted] 年[redacted] 月（#[redacted]）、及び 20[redacted] 年[redacted] 月（#[redacted]）に日本の規制当局との[redacted]相談を実施し、臨床開発プログラムに関する規制当局の正式な開発ガイダンスを得ている（議事録はモジュール 1.13 を参照）。ガイダンスの内容は以下のとおりである。

1) [redacted]相談（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、#[redacted]）

[redacted]適切性

規制当局は[redacted]適切性について、以下の点から受入れ可能と考えた。

1. [redacted]
2. [redacted]

[redacted]推奨した。

規制当局は、[redacted]同意した。

2) [redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、#[redacted]）

[redacted]試験（[redacted]）[redacted]

規制当局は[redacted]同意した。

[redacted]留意するように求めた。

BioMarin 社は、[redacted]（Hoover-Fong 2008）。これにより、[redacted]考えた。

BioMarin 社は、[redacted]明示した。[redacted]

[redacted]

また、BioMarin 社は[redacted]同意した。

臨床薬物相互作用の実施について

臨床薬物相互作用試験について、規制当局は[redacted]引き続き検討することを求めた。BioMarin 社は、[redacted]必要性を検討する予定であると説明した。

3) [redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、#[redacted]）

[redacted]

規制当局は、[redacted]受け入れ可能であるとした（表 2.5.1.2.1）。[redacted]［111-206/208 試験中間報告書（5.3.5.1.2）］。

[redacted]（5.3.2.2.1、5.3.2.2.2、5.3.2.2.3）。[redacted]

規制当局は[redacted]実施しなかった。

[redacted]は、[redacted]によって作成された［Cardiac Safety Report for Vosoritide（5.3.5.3.5）］。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

BMN 111 は、ヒト CNP53 の C 末端側 37 個のアミノ酸配列の N 末端に 2 個のアミノ酸（Pro-Gly）を付加した 39 個のアミノ酸からなる遺伝子組換えペプチドアナログであり、ヒト転写因子 12 との融合タンパク質として大腸菌（*Escherichia coli*）に発現させる。ヒト転写因子 12 によって BMN 111 の発現が増加し、封入体の形成が誘導される。

BMN 111 の臨床開発プログラムでは、すべての臨床試験で 1 種類の製剤のみを用いた。そのため、バイオアベイラビリティ試験、生物学的同等性試験、及び溶出試験は実施しなかった。第 3 相試験で使用した製剤は、市販予定のものと同じである。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 臨床薬理試験の要約

PK／薬力学（PD）及び免疫原性は、7つの臨床試験（111-101、111-202、111-205、111-206、111-208、111-301、及び111-302試験）で健康成人男性及びACHの確定診断を受けた小児患者を対象に評価した。本承認申請のデータカットオフ時点では、111-208試験のPK及び免疫原性データはなく、PDデータは限定的であったため本申請には含めなかった。

日本人でのPK/PD及び免疫原性の要約を、図2.7.2.2.2.2.1、図2.7.2.2.2.5.1、表2.7.2.2.2.2.1、及び表2.7.2.2.2.5.1に示す。日本人の内訳は、111-202/205及び111-301/302試験の計12例と111-206試験の無作為化被験者8例であり、PK/PD及び免疫原性評価の結果は全体集団と同様であった。

BMN 111のPD活性は、環状グアノシン一リン酸（cGMP）及びX型コラーゲンマーカー（CXM）の2つの特異的マーカーで評価した。CXMは、X型コラーゲンの分解断片で、活性化した成長版での軟骨細胞の骨形成活性の極めて特異的なマーカーであり（Coghlan 2017）、成長板活性の探索的バイオマーカーとしてその血清中濃度を測定した。cGMPは、細胞表面受容体であるNPR-BにリガンドCNPが結合した後、同受容体のグアニル酸シクラーゼ領域により細胞内で産生される。標的組織（成長板／骨）及びその他のNPR-Bを発現する組織（血管系など）の両方での標的受容体NPR-Bを媒介した全体的なBMN 111活性に対する探索的バイオマーカーとして、尿中cGMPを測定した。尿中cGMPの変化は、主に非標的組織のNPR-Bへの結合を反映しているが、CXM濃度はBMN 111の成長板への影響と直接関連している。ACH患者でのBMN 111投与後のPD反応を評価する目的で、第2相及び第3相試験の血清中CXM及び尿中cGMP濃度の変化量を解析した。

2.5.3.2 薬物動態

111-101試験では、健康成人にBMN 111 15 μg/kgを皮下投与後、BMN 111は速やかに吸収され、T_{max}の中央値は15～30分の範囲であった。用量に伴うC_{max}の上昇は2.5～15 μg/kgの範囲、AUC_{0-t}の増加は5～15 μg/kgの範囲で、それぞれ用量比例をおおむね上回った。15 μg/kg投与後のCL/F及びV_z/Fの平均値±標準偏差（SD）は、それぞれ20.3±11.3 mL/min/kg及び1500±530 mL/kgで、$t_{1/2}$の平均値は69.5分であった。10日間連日投与後のBMN 111の曝露量（C_{max}及びAUC_{0-t}）の変化は、全体的に軽微であった。

5歳以上のACH患者を対象とした111-202/205及び111-301/302試験では、15 μg/kgを連日皮下投与後、BMN 111は速やかに吸収され、T_{max}の中央値は15分であった。15 μg/kgを12カ月間（52週間）投与したときの$t_{1/2}$の平均値は21.0～27.9分であった。C_{max}、$AUC_{0-\infty}$、CL/F及びV_z/Fの平均値は、それぞれ4710～7180 pg/mL、244000～283000 pg-min/mL、79.4～104 mL/min/kg及び2880～3020 mL/kgであった。BMN 111の曝露量（C_{max}及びAUC_{0-t}）の増加は、用量2.5～30 μg/kgで用量比を上回った。

111-301 試験では、BMN 111 15 μg/kg 投与後の PK パラメータは 12 カ月間をとおして一貫していた。111-202 及び 111-205 試験では、15 又は 30 μg/kg 投与後の PK パラメータは最長 60 カ月間まで一貫していた。BMN 111 の 1 日 1 回投与による蓄積性を示すデータは示されなかった。また、母集団 PK 解析の結果、BMN 111 のクリアランス及び分布容積に対する唯一の有意な共変量として体重が示唆され、体重に基づく投与を支持した。

臨床試験での BMN 111 15 μg/kg 投与で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、曝露量を確実に臨床試験で認められた範囲内とするため、111-205 及び 111-302 試験の治験実施計画書を改訂し、体重が重い患者（70 kg 以上）に対して 1 mg の用量キャッピング法を導入した。注意すべき点は、15 μg/kg の場合に体重 64～69 kg の被験者の総投与量も 1 mg となることである。日本人の ACH 患者に BMN 111 を投与する場合にも、同用量のキャッピング法が推奨される。

111-206 試験では、52 週間の BMN 111 15 μg/kg 投与後の 5 歳未満の ACH 患者から得られた C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の平均値は、それぞれ 3810～6860 pg/mL 及び 118000～350000 pg-min/mL の範囲で、15 μg/kg 投与後の 5～18 歳の ACH 患者から得られた結果とおおむね同様であった。T_{max} の中央値は 14.0～15.5 分、$t_{1/2}$ の平均値は 15.2～29.3 分の範囲であった。CL/F 及び V_z/F の平均値は、それぞれ 82.1～150 mL/min/kg 及び 2650～3800 mL/kg の範囲であった。

111-206 試験のコホート 2 のセンチネル被験者には、Day 1 に 15 μg/kg が投与された。このコホートでは、センチネル被験者及び無作為化被験者の投与量を 30 μg/kg に調整し、被験者が 2 歳になるまでこの投与量を継続した。また、コホート 3 のセンチネル被験者及び無作為化被験者にも、BMN 111 30 μg/kg を投与した。コホート 2 及び 3 のセンチネル被験者での 30 μg/kg 投与後の AUC_{0-t} の平均値は、111-202 及び 111-301 試験の 15 μg/kg 投与後の結果より高かったが、個々の被験者の AUC_{0-t} は 111-301 試験で得られた曝露量の範囲内であった。全体的な結果から、コホート 2 及び 3 の 2 歳未満の被験者では、BMN 111 の 1 日用量を 30 μg/kg に調整することの適切性が示唆された（2.7.2.2.2.4 項）。

2.5.3.3 薬力学

構造的類似性より、BMN 111 と CNP は同様の作用機序及び薬理活性を有することが期待される。ACH 患者に BMN 111 を投与後の成長板活性を評価する探索的バイオマーカーとして及び標的受容体 NPR-B を媒介した標的組織上の BMN 111 活性を評価する探索的バイオマーカーとして、それぞれ血清 CXM 及び尿中 cGMP を測定した。

ACH 患者に対する BMN 111 投与により、すべての臨床試験で一貫して持続的な CXM 及び cGMP 濃度のベースラインからの上昇が認められた。5～18 歳の ACH 患者では、尿中 cGMP 及び血清 CXM 濃度の変化量は 2.5～30 μg/kg で用量依存的であった。曝露－反応解析の結果、CXM で測定した成長板活性の増大は 15 μg/kg 投与で最大に達し、尿中 cGMP で測定した全身の薬理活性は 30 μg/kg 投与後の曝露量でピークに達することが示唆された。15 μg/kg 投与によって、年間成長速度及び CXM の変化量の曝露－反応関係がピークに達したことから、曝露範囲の

上限（30 µg/kg 投与後の曝露量）の cGMP 増加が示した追加の全身の薬理活性は、軟骨内骨形成に関係しない組織内で認められたことが考えられる。

111-301 試験では、尿中 cGMP の増加が BMN 111 群で認められ、プラセボ群では認められなかったことから、BMN 111 の薬理活性が確認された。CXM のベースラインからの増加は、BMN 111 群では 52 週時まで持続したが、プラセボ群では相対的に変化がなかった。111-202 及び 111-205 試験では、15 又は 30 µg/kg 投与後の血清中 CXM 濃度が、最長期間（111-202 試験：60 カ月間、111-205 試験：48 カ月間）までベースライン値を超えたまま維持され、BMN 111 投与によって成長板活性の持続的な増大が誘導されたことが示唆された。

111-206 試験では、コホート 1 のセンチネル被験者（2～5 歳未満）に対する BMN 111 15 µg/kg 投与後及びコホート 2 のセンチネル被験者（6 カ月～2 歳未満）に対する 30 µg/kg 投与後に、成長に対する改善傾向が認められ、また cGMP 及び CXM の両方のバイオマーカー反応がベースラインから上昇した。111-206 試験の 5 歳未満の被験者で認められた安全性プロファイルは、111-202、111-205、111-301、及び 111-302 試験の 5 歳以上の被験者で認められた結果と同様であった。全体として、PK、有効性、バイオマーカー、及び安全性のデータから、2～5 歳の ACH 患者に BMN 111 15 µg/kg、2 歳未満の ACH 患者に 30 µg/kg を投与することは適切であると考えられる。

2.5.3.4 免疫原性

BMN 111 臨床開発プログラムの免疫原性の解析計画として、5 歳以上の ACH 小児患者を対象とした第 2 相及び第 3 相試験（111-202、111-205、111-301、及び 111-302 試験）で、血清中の抗薬物抗体（ADA）反応の特性を評価し、安全性、曝露量、及び有効性に対する ADA の影響を評価した。これら 4 つの試験でいずれかの用量の BMN 111 投与を受けた被験者を、全投与集団と定義した（本集団の定義を 2.5.5.2 項にも示す）。安全性に対する免疫原性の潜在的な影響を確認するため、総抗 BMN 111 抗体（TAb）及び薬物特異的免疫グロブリン E（IgE）と過敏症の有害事象、注射部位反応（ISR）、又はアナフィラキシーとの関連を評価した。*in vitro* での TAb と BMN 111 に対応する内因性物質との交差反応結合の発現が及ぼす高血圧、電解質均衡異常、及び腎機能障害等の臨床的影響について評価した。また、曝露量又は有効性に対する免疫原性の潜在的な影響を確認するため、TAb 及び中和抗体（NAb）を測定した。BMN 111 に対する免疫原性反応は、Integrated Summary of Immunogenicity（5.3.5.3.3）に詳述した。

2.5.3.4.1 試験全体での免疫原性の結果

第 2 相及び第 3 相試験の免疫原性の結果では、ADA 反応は約 34%～63%の被験者で検出され、全投与集団での ADA 発現頻度は 38%（59/156 例）、ADA が発現した最も早い時期は Day 85 であった。

TAb 抗体価は 14～18500 の範囲で、35%の TAb 陽性者では投与期間終了までに抗体価がベースラインと同程度まで低下した。NAb 反応は全投与集団の 2%（3/156 例）に検出されたが、いずれの NAb 陽性者でも 1 回の来院時に検出された後は NAb 陰性となり、その後も陰性のままであった。*in vitro* での TAb と心房性ナトリウム利尿ペプチド（ANP）、B 型ナトリウム利尿ペプチド（BNP）又は CNP との交差反応結合は、全投与集団でそれぞれ 30%（47/156 例）、3%（4/156 例）、又は 19%（30/156 例）の被験者に 1 回以上の来院時に検出されたが、いずれの試験でも陽性の結果と安全性シグナルとの相関はみられなかった。

また、日本人では免疫原性に関する臨床的な影響は認められなかった。

2.5.3.4.2 薬物動態への影響

111-202、111-205、及び 111-301 試験の免疫原性及び PK 解析の結果から、血清中の ADA 反応は BMN 111 の血漿中 PK に影響しないことが示された。第 2 相及び第 3 相試験のいずれでも、TAb 陽性時と TAb 陰性時の BMN 111 の来院時を一致させた PK パラメータ（C_{max} 及び AUC_{0-60}）の分布に差は認められなかった。PK と免疫原性との間に相関が認められないことを示す詳細な解析を、各試験の臨床薬理報告書に記載する。

2.5.3.5 臨床薬理の結論

ACH 患者に対する BMN 111 投与により、すべての臨床試験で一貫して持続的な CXM 及び cGMP 濃度のベースラインからの上昇が認められた。

ACH 小児患者では、BMN 111 の単回投与後及び連日投与後の PK は同程度であった。BMN 111 の PK に明らかな時間依存性は認められず、蓄積性を示すエビデンスはなかった。ACH 患者に対する BMN 111 投与により、すべての臨床試験で一貫して持続的な CXM 及び cGMP 濃度のベースラインからの上昇が認められた。尿中 cGMP 及び血清 CXM 濃度の変化量は、2.5～30 μg/kg で用量依存的であった。曝露－反応解析の結果、尿中 cGMP で測定した BMM 111 の全身の薬理活性は 30 μg/kg 投与後の曝露量でピークに達し、CXM で測定した成長板活性の増大は 15 μg/kg 投与後の曝露量で最大に達することが示唆された。

また、日本人と全体集団で BMN 111 の単回投与後及び連日投与後の PK をそれぞれ比較した結果、両集団に差は認められず、111-202、111-205、111-301、及び 111-302 試験のいずれの結果も日本人と全体集団の PK パラメータは同程度であった。全体集団の結果と同様に、111-301 試験の 12 カ月間の投与期間をとおして、日本人の PK パラメータは一貫していた。

免疫原性解析の結果、BMN 111 に対する血清中 ADA の発現は血漿中 PK に影響せず、日本人では免疫原性に関する臨床的な影響は認められなかった。

全体として、PK、PD、ADA、並びに有効性、バイオマーカー、及び安全性の曝露－反応解析を含む臨床薬理の結果から、BMN 111 の推奨用量（2 歳以上の ACH 患者：15 μg/kg、2 歳未満の ACH 患者：30 μg/kg）の妥当性が支持された。

2.5.4 有効性の概括評価

本承認申請には、臨床試験で得られた有効性データ（表 2.5.1.2.1 及び 2.5.4.1.1 項）及び NH データから抽出したリアルワールドエビデンス（2.5.4.1.2 項）を含めた。有効性に関する結果の概要は、モジュール 2.7.3 に示す。

2.5.4.1 計画の主要な側面

2.5.4.1.1 有効性に関する臨床試験

BMN 111 の申請用量（2 歳以上の ACH 患者：15 μg/kg、2 歳未満の ACH 患者：30 μg/kg）の有効性は、本承認申請用のデータカットオフまでに得られた観察研究 1 試験と臨床試験 6 試験の結果で評価した（図 2.5.1.2.2）。

観察研究である 111-901 試験で収集した投与前の成長データを、主要な 111-202、111-206、及び 111-301 試験のベースライン年間成長速度の算出に用いた。

111-202/205 試験のコホート 4 の 8 例には、1 日あたり 30 μg/kg の BMN 111 を投与したため、2 歳以上の ACH 患者に対する治療用量（1 日あたり 15 μg/kg）の有効性解析には含めなかった。111-202/205 試験のコホート 4 の被験者に関する詳細は、2.7.3.2.2 項及び 2.7.3.2.3 項に示した。

ACH 患者の成長障害による骨格構造不全を考慮した上で、軟骨内骨成長及び臨床アウトカムの改善を測定する全試験で確立された評価項目を用いて有効性を評価した（表 2.5.4.1.1.1）。臨床開発プログラムに用いた主要な有効性評価項目を表 2.5.4.1.1.2 に示し、詳細を 2.7.3.1.4 項で検討する。

年間成長速度（111-301 試験の主要有効性評価項目であり、すべての臨床試験で評価した）は、以下の特定期間の立位身長の変化によって算出した。

$$\text{年間成長速度（cm/年）} = \frac{\text{日付 2 の立位身長} - \text{日付 1 の立位身長}}{\text{区間長（日）}} \times 365.25$$

注）区間長（日）は日付 2－日付 1 で算出した。

各評価項目の計算方法の詳細は、ISE SAP（5.3.5.3.2）に記載した。

表 2.5.4.1.1.1 有効性評価項目の概要

有効性評価項目	観察研究	第 2 相試験				第 3 相試験	
	111-901[a]	111-202	111-205[a]	111-206[a]	111-208[a]	111-301	111-302[a]
年間成長速度	X	X	X	X	X	X	X
身長	X	X	X	X	X	X	X
身長 Z スコア	X	X	X	X	X	X	X
上体と下体の身体比率	X	X	X	X	X	X	X
身体測定成長項目[e]	X	X	X	X	X	X	X
四肢の身体比率	X	X	X	X	X	X	X
健康関連の QoL	X[b,c]	NA	NA	X[b,c]	X[b,c]	X[b]	X[b]
機能的自立[d]	X	NA	NA	X	X	X	X
コラーゲン X	X	X	X	X	X	X	X

NA：評価せず、QoL：生活の質
a：本申請のデータカットオフ時点で実施中
b：子供の生活の質（PedsQL）、発育期における低身長児の生活の質（QoLISSY）
c：Bayley Scale of Infant Development（BSID-111）、乳幼児 QOL（ITQoL）
d：こどものための機能的自立度評価法（WeeFIM）
e：身体測定成長項目には、立位身長、座高、頭囲、上腕及び下腕の長さ、上脚の長さ、膝から踵までの長さ、脛骨の長さ、腕を広げた長さが含まれるが、これらに限定されない。
乳幼児患者では、立位身長が計測できない場合は体長を用いて解析した。同様に、座高が計測できない場合は、頭頂部から臀部までの長さを用いた。
出典：111-202 試験治験実施計画書（5.3.5.2.1-1）、111-205 試験治験実施計画書（5.3.5.2.2-1）、111-206 試験治験実施計画書（5.3.5.1.2）、111-208 試験治験実施計画書（5.3.5.1.2）、111-301 試験治験実施計画書（5.3.5.1.1-1）、111-302 試験治験実施計画書（5.3.5.2.3-1）、111-901 試験治験実施計画書（5.3.5.4.1）

表 2.5.4.1.1.2 主な有効性評価項目の概要

有効性評価項目	詳細／目的
年間成長速度	111-301 試験の主要有効性評価項目 骨格成長の重要な指標。小児の年齢全般にわたって十分な報告がある。成長に影響を与えるマイナス又はプラスの要因に非常に敏感である。 正確かつ非侵襲的方法で簡単かつ客観的に測定可能。
身長 Z スコア	CDC 又は WHO の標準身長の年齢別標準値（0 に相当）[a]を基準とし、それを上回る又は下回る標準偏差値（SDS）として示した。
上体と下体の身体比率	111-301 試験の主要な副次有効性評価項目 上体と下体の身体比率の変化の指標。標準身長では当該比率が約 10 歳までに 1 に低下するが、未治療 ACH 患者では 1 まで低下することはない。
立位身長	年間成長速度に対する持続的で一貫した改善効果は、最終的に立位身長の有意な増加をもたらすと考えられたため、立位身長を用いて長期間の成長に対する効果を定量化した。
健康関連の QoL と機能的自立[b]	以下の指標を用いて日常生活動作と機能的自立を評価した 1. WeeFIM：3 つの領域（身の回りのケア、運動及び認知）全体の機能的能力を測定する ADL 評価ツール。 2. PedsQL 4.0-generic score scales：小児及び青年の健康に関連する QoL を測定するようにデザインされた測定持てる。身体的、感情的、社会的、及び学習的機能を含み、小児による自己評価及び親による代理評価の 2 バージョンある。 3. QoLISSY：疾患特異的な患者アウトカム（PRO）ツールとして 7 つの領域（身体的 QoL、社会的 QoL、感情的 QoL。対処、.身長に関する新年、将来、親に及ぼす影響）の質問で構成され、小児による自己評価及び親による代理評価の 2 バージョンがある。
CXM	成長板に対する BMN 111 の直接的かつ継続的な効果の指標

ACH：軟骨無形成症、CDC：米国疾病管理予防センター、CXM：X 型コラーゲンマーカー、QoL：生活の質、PedsQL：子供の生活の質、QoLISSY：発育期における低身長児の生活の質、WeeFIM：こどものための機能的自立度評価法、WHO：世界保健機関
a：低身長は、年齢と性別に応じた標準身長よりも 2.0 SD 以上低い身長と定義する。

b：証拠書類は、BMN 111 臨床開発プログラムにおける健康関連の生活の質及び機能的自立性ツールの使用をサポートするために開発された［PedsQL Evidence Dossier、QoLISSY Evidence Dossier、WeeFIM Evidence Dossier（5.3.5.4）］

有効性に関する試験の目的を表 2.5.1.2.1 に示し、試験の概要を以下に述べる。

111-901 試験

データカットオフ時点で実施中の観察研究である 111-901 試験は、BMN 111 の臨床試験に登録を検討していた ACH 小児の連続的な成長データを収集することを目的とした多施設国際共同試験である。111-202、111-206、及び 111-301 試験への登録前に、正確性と一貫性を確保するため、少なくとも 6 カ月にわたって同じ方法で身体測定値を収集した。ベースラインの成長測定は、その後 111-202、111-301、及び 111-206 試験に被験者を登録した施設で行った。このアプローチと一貫した身体測定トレーニングにより、111-901 試験で得られたベースライン年間成長速度と、111-202、111-206、及び 111-301 試験の On-treatment で得られた年間成長速度の比較可能性、正確性及び一貫性が確保された。なお、BMN 111 の初回投与日からデータカットオフ日、投与中止から 45 日後、又は脚延長術施行日／成長治療法実施日のいずれか早い日までを On-treatment とした。

BMN 111 の臨床試験に登録されなかった被験者は、111-901 試験に継続参加することが可能であった。

本試験のデータカットオフ時点（2019 年 5 月 31）で、日本人 16 例を含む 342 例が登録された。そのうち 152 例（44.4%）は他の試験に未登録である。この 152 例は、実施中の 111-206 試験に登録される可能性があり、登録の条件となる必要な観察期間の途中にある。152 例中 3 例（2.0%）は 111-901 試験を完了、71 例（46.7%）は試験継続中、78 例（51.3%）は試験を中止した。中止理由の大半は被験者の希望（54/78 例、69.2%）であり、時間不足、家族や患者自身の決断、興味の欠如、採血への恐怖などの個人的な理由が多かった。将来的に治験薬投与の機会が得られず、経過観察による調査のみ継続することは被験者にとって利点が少なく、また BMN 111 試験への競争的登録も 111-901 試験の中止割合に影響を与えていたと考えられる。未登録 152 例の観察期間の平均値（SD）は、19.32（13.90）カ月（範囲：0～75 カ月）であった。

111-202 試験

111-202 試験は、ACH 小児を対象とした非盲検の逐次用量漸増試験であった。本試験には、遺伝子検査で確定診断を受けた 5～14 歳の ACH 患者で、111-901 試験で 6 カ月以上の治療前成長評価データがあるものを適格とした。111-202 試験は、最初の 6 カ月間と任意の 18 カ月の継続投与期間の 2 つのフェーズに分けられる。

最初の 6 カ月間では、被験者をコホート 1～4 に分け、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）の BMN 111 をそれぞれ 1 日 1 回皮下投与した。2.5、7.5 及び 15 μg/kg 投与後の年間成長速度の用量依存的な増加に基づき、最初に 2.5 又は 7.5 μg/kg を投与されたコホート 1 又は 2 の被験者は、6 カ月目以降に 15 μg/kg に増量

することとした。最初に 15 又は 30 μg/kg を投与されたコホート 3 又は 4 の被験者は 6 カ月目以降も初回用量を継続した。

111-202 試験で 24 カ月間の評価を完了した被験者には、長期継続試験である 111-205 試験に移行する選択肢があった。

111-202 試験には 35 例を登録し、内訳はコホート 1 及び 2（コホート 2 には日本人 1 例を含む）が各 8 例、コホート 3 が 10 例、コホート 4 が 9 例であった。最初の 6 カ月間で 3 例が試験を中止した。中止理由は、コホート 1 及び 2 の各 1 例は治験担当医師による判断、コホート 4 の 1 例は有害事象であった。18 カ月の継続投与期間には、別の 2 例が試験を中止した。中止理由は、コホート 2 の 1 例が骨端線閉鎖、コホート 1 の 1 例が同意撤回であった。

111-205 試験

111-202 試験で 2 年間の BMN 111 投与を完了して適格と判断された被験者には、111-202 試験完了時と同用量の BMN 111（15 又は 30 μg/kg）を継続して投与した。本試験の観察期間は、被験者が最終身長（骨端線の閉鎖が確認され、かつ 6 カ月間隔の年間成長速度が 1.5 cm/年未満になった場合と定義）に達するまで、又は 5 年間の試験期間終了前に最終身長に達した場合は 5 年とした。試験は実施中のため、データカットオフ時点（2019 年 11 月 20 日）のデータを示した。

111-202 試験に登録した 35 例のうち、30 例が 111-202 試験完了後に 111-205 試験に移行した。内訳は、コホート 1 が 6 例、コホート 2 が 6 例（日本人 1 例を含む）、コホート 3 が 10 例、コホート 4 が 8 例であった。データカットオフ時点で、コホート 1 の 2 例、コホート 3 の 1 例の計 3 例が投与を中止した。コホート 3 の 1 例は投与中止後も試験参加を継続している。コホート 1、2 及び 3 で投与継続中の 19 例には 60 カ月以上の追跡データがあり、コホート 4 の 8 例には 48 カ月の追跡データがあった。On-treatment のデータは、主要な結果の項に示した。

タナーステージの進行度で示されるように、BMN 111 投与を受けた男女の思春期発達は、標準身長児の発育とほぼ一致した。ベースラインのタナーステージは、報告がなかった男児 1 例を除き、29/30 例（96.7%）（男児 12/13 例、女児 17/17 例）でタナーステージ 1（思春期前）であった。60 カ月（5 年）時点では、データが得られた 19 例のうち、14 例（73.7%）がタナーステージ> 1 に達した。

データカットオフ時点では、3 例が最終身長の定義の基準（6 カ月以上の期間で評価した年間成長速度が 1.5 cm/年未満、かつ大腿骨遠位部及び脛骨近位部の画像評価による骨端線の閉鎖）を満たした。このうち、2 例はコホート 3 の女児（タナーステージ 3 の 1[redacted] 歳、タナーステージ 4 の 1[redacted] 歳）であり、残りの 1 例はコホート 2 の女児（タナーステージ 4 の 1[redacted] 歳）であった。3 例は、いずれもデータカットオフ時点で試験継続中である。

111-301 試験

111-301 試験は、完了した第 3 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であり、遺伝子検査で ACH の確定診断を受けた 5～18 歳未満の小児を対象に、BMN 111（15 μg/kg）を 52 週間投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較した。

無作為化は、性別及びタナーステージ（1 又は 1 超）により層別して行い、タナーステージ 1 超の被験者が全登録被験者の 20%を超えないこととした。

本試験に登録された 121 例のうち、61 例（日本人 4 例を含む）をプラセボ群、60 例（日本人 3 例を含む）を BMN 111 群（15 μg/kg 投与）に割り付けた。52 週の投与期間を終了したプラセボ群の全 61 例及び BMN 111 群の 58 例が試験を完了し、BMN 111 群の 2 例は試験を中止した。中止理由は有害事象（注射に対する不安）が 1 例、被験者の希望（日本人、注射時の疼痛）が 1 例であった。

本試験での有効性の主要評価項目及び 2 つの主要な副次評価項目を以下に示す。

- 52 週時の年間成長速度のベースラインからの変化量を BMN 111 群とプラセボ群で比較する（有効性の主要評価項目）
- 52 週時の身長 Z スコアのベースラインからの変化量を BMN 111 群とプラセボ群で比較する（有効性の主要な副次評価項目）
- 52 週時の上体と下体の身体比率のベースラインからの変化量を BMN 111 群とプラセボ群で比較する（有効性の主要な副次評価項目）

第 I 種の過誤確率を制御する検証的検定を、主要評価項目及び主要な副次評価項目で行い、3 ステップのシリアルゲートキーピング多重比較手順を用いて両側有意水準 0.05 で制御した。

111-302 試験

111-301 試験で 1 年間（52 週）の BMN 111 又はプラセボ投与を完了した被験者は、継続試験である 111-302 試験への登録に適格とした。111-301 試験で BMN 111 群の被験者は 15 μg/kg 投与を継続し、プラセボ群の被験者は 111-302 試験から BMN 111 15 μg/kg の投与を開始した。試験期間は、被験者が最終身長に達するか、5 年間の試験期間終了前に最終身長に達した場合は 5 年間とした。本試験は現在実施中であり、本概要にはデータカットオフ時点（2019 年 10 月 31 日）までに得られた結果を示した。

本試験には、119 例（日本人 6 例を含む）が登録され、全例に BMN 111 15 μg/kg を投与した。投与群別の内訳は、BMN 111 群 58 例、プラセボ群 61 例であった。

111-206 試験

111-206 試験は、52 週間の多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であり、現在実施中で盲検下にある。本試験は、遺伝子検査で ACH の確定診断を受けた出生から 60 カ月（5 歳）までの患者を対象とした。

被験者は、年齢に応じてコホート 1（24～60 カ月未満）、コホート 2（6～24 カ月未満）、又はコホート 3（生後 6 カ月未満）のいずれかに登録した。また、各コホート内で年齢（6 カ月未満、6～15 カ月未満、15～24 カ月未満、24～36 カ月未満、36～60 カ月未満）による層別無作為化を行った。

組入れは、最も年齢の高いコホート 1 から順次開始した。各コホートには、先行して BMN 111 を投与するセンチネル被験者を少なくとも 3 例含め、BMN 111 の短期安全性及び PK を評価した。その後、残りの被験者（無作為化被験者）への投与を開始した。

試験中に被験者の年齢が上がることから、被験者にはその時点の年齢に適切と判断された用量を投与した。無作為化被験者には、各コホートのセンチネル被験者の PK データ評価を踏まえて決定された BMN 111 の 1 日用量を投与した。111-202 試験に登録した 5 歳以上の ACH 小児患者で安全かつ有効と判断された 15 μg/kg と同じ曝露量を得ることが目標であり、本試験の乳幼児患者に対して安全性に問題がない投与量で有効性が得られる適切な曝露量を達成するため、体重で調整した用量を投与することとした。

コホート 1 のセンチネル被験者及び無作為化被験者には、全例に 15 μg/kg を投与した。コホート 2 では、最初はすべてのセンチネル被験者に 15 μg/kg を投与したが、PK データを評価した結果、望ましい曝露量を得るための最適用量は 1 日あたり 30 μg/kg であるとされた。このため、コホート 2 の 2 歳未満のセンチネル被験者 3 例には、その後 30 μg/kg に増量した BMN 111 を投与した。コホート 2 のすべての無作為化被験者には 30 μg/kg を投与した。コホート 3 の被験者の投与は、同様に評価した。

データカットオフ時点（2020 年 9 月 7 日）で、62 例を 111-206 試験に登録し、治験薬を投与した。センチネル被験者と無作為化被験者の内訳は、コホート 1 がそれぞれ 4 例と 31 例、コホート 2 が 4 例と 16 例、及びコホート 3 が 3 例と 4 例であった。データカットオフ時点で、試験又は治験薬投与を中止した被験者はいなかった。

111-206 試験に登録された 62 例のうち、8 例が日本人であり、全例が無作為化群に割り付けられた（コホート 1：5 例、コホート 2：2 例、コホート 3：1 例）。

111-206 試験では、コホート 1 及び 2 のすべてのセンチネル被験者（各 4 例）が 52 週時来院を完了した。コホート 3 では、センチネル被験者全 3 例が 39 週時来院を完了した。データカットオフ時点で、試験（111-206 又は 111-208 試験）又は治験薬投与を中止した被験者はいなかった。

111-208 試験

111-206 試験を完了した被験者は、非盲検継続試験である 111-208 試験への登録に適格とした。投与期間は最終身長に達するまでとし、BMN 111 15 µg/kg 又は 30 µg/kg を継続投与した。

データカットオフ時点（2020 年 9 月 7 日）で、37 例が 111-206 試験を完了し、111-208 試験に移行した。コホート別のセンチネル被験者と無作為化被験者の内訳は、コホート 1 がそれぞれ 4 例と 26 例、コホート 2 が 4 例と 3 例であり、コホート 3 では、データカットオフ時点で 111-206 試験を完了した被験者はいなかった。

2.5.4.1.2 自然経過観察データ

NH データは、BMN 111 臨床開発プログラムに不可欠な要素である。頑健で包括的な NH データを用いて外部対照を設定し、BMN 111 の投与効果の特徴や持続性を主に主要な NH データである AchNH から特定した。

主要な NH データ（AchNH）は、ACH の確定診断を受けた患者の成長を特徴づけるためのレトロスペクティブな医師主導試験であった。AchNH は、米国の高度専門骨格異形成センター4 施設で実施され、体系的かつ包括的にデータを収集した。これは、BMN 111 試験に登録した被験者の年齢範囲の豊富な身長データを含む大規模なデータであり、大量の測定値が縦断的に収集されている。このデータは、ACH の確定診断が記録されている 1374 例からなる。このうち、5～16 歳（BMN 111 臨床開発プログラムに該当する適切な年齢層）の 791 例が、測定時年齢の明らかな身長評価データを 1 つ以上有した。

身長データはレトロスペクティブに収集したものであるが、すべての年齢及び性別でプロスペクティブデザインの 111-901 試験又は公表データとよく一致し、差がみられなかった。また、BMN 111 の成長に対する長期効果を比較解析する外部対照として AchNH を用いることの同時性、完全性、妥当性が示され、ACH 患者の成長パターンが十分に特徴づけられていることが確認された（2.7.3.2.7 項）。

また、NH 研究である 111-901、LIASE、及び KAISER 試験を補助的な統合 NH データとして使用し、AchNH（主要な NH データ）を用いた解析結果を裏付けた。[Natural History Integrated Analyses Report（5.3.5.3.4）]。

2.5.4.2 被験者集団

BMN 111 の臨床試験では、北米、欧州（英国、フランス、ドイツ、スペイン）、オーストラリア、トルコ、及び日本から被験者を募集し、臨床的背景の記録があり、かつ遺伝子検査によって確定診断を受けた ACH 患者で、骨成長の可能性がある小児及び青年を対象とした。

111-202/205 及び 111-301/302 試験は、いずれも対象被験者の年齢が 5 歳以上と類似していたが、111-206 試験ではより若い被験者を募集した。本項では、15 µg/kg の BMN 投与のみ受けた集団

［純粋な 15 μg/kg 集団（2.5.4.3 項）］の結果を示す。当該集団には、111-202/205 試験コホート 3 の 10 例、111-301 試験の BMN 111 群 60 例、111-301 試験でプラセボ投与を受けて 111-302 試験から BMN 111 の 15 μg/kg 投与を開始した 61 例、及び 111-206 試験コホート 1 の 4 例を含めた。各試験デザインの要約を 2.5.4.1.1 項に示す。

111-202/205 及び 111-301/302 試験の男女比に偏りはなかった。111-202 及び 111-301 試験の初回投与前の平均年齢（SD）は、それぞれ、8.54（1.54）歳及び 8.35（2.43）歳と差がみられなかったが、111-302 試験から BMN 111 投与を開始した被験者では平均年齢が高かった［10.07（2.48）歳］。これは、111-301 試験でプラセボ投与を 1 年間受けた後に BMN 111 が開始されたことによる。大部分（全試験の 65%超）の被験者がベースライン時にタナーステージ 1 であり、タナーステージ>1 の被験者は女児がほとんどであった。また、過半数が白人（全試験の 50%超）であった。

111-301 試験に組み入れた日本人 7 例のベースライン平均年齢（SD）は、プラセボ群 4 例が 8.22（3.76）歳、BMN 111 群 3 例が 7.49（2.18）歳であった。性別は、プラセボ群が男児 2/4 例、BMN 111 群が女児 3/3 例であった。

111-202 試験に組み入れた日本人は 1 例であった（ベースライン時：タナーステージ 1、1[redacted]歳、男児）。

111-206 試験では、コホート 1 のセンチネル被験者 4 例の平均年齢（SD）は 48.45（13.28）カ月であり、3 例が男児、1 例が女児で、全例が白人であった。コホート 2 のセンチネル被験者 4 例の平均年齢（SD）は 15.79（4.02）カ月（範囲：11.3～21.0 カ月）であり、全例が男児で、ほとんどが白人（3/4 例）であった。コホート 3 のセンチネル被験者 3 例の平均年齢（SD）は、4.96（0.62）カ月（範囲：4.5～5.7 カ月）であり、女児が 2 例、白人が 1 例であった。センチネル被験者に日本人はいなかった。

被験者のベースライン時の人口統計学的特性及び身体測定値は、ACH の疫学及び参加国の地理的分布を反映しており、同年齢の ACH 患者で典型的な不均衡な低身長がみられた（Hoover-Fong 2008、Hoover-Fong 2017、Merker 2018、Del Pino 2018）。日本人でのベースライン身体測定値は、全体集団のベースライン値の範囲内であった（2.7.3.2.2.2 項、2.7.3.2.4.2 項、2.7.3.2.6.3 項、図 2.7.3.2.7.2.1）。

以上の結果から、BMN 111 臨床プログラムに登録された ACH 患者は、先進国の標準治療で管理されている ACH 小児患者の一般集団を反映していると考えられる。

2.5.4.3 統計学的手法

成長に関する主要な有効性評価項目の解析目的は、BMN 111 による治療効果の一貫性及び持続性を評価することであった。一貫性は、投与開始から最初の 2 年間の短期データを BMN 111 投与群と様々な対照群（プラセボ、観察／プラセボ、NH データの外部対照）で比較して評価し

た。持続性は、BMN 111 を長期投与（5 年間）した被験者での成長に対する効果を、外部対照（NH データ）及びベースライン時と比較して評価した。

111-301 試験の有効性評価項目は、いずれも最大の解析対象集団（FAS）（同意説明文書に署名したすべての無作為化被験者）を用いて評価した。また、有効性の主要評価項目及び主要な副次評価項目は、更に治験実施計画書に適合した解析対象集団（FAS の被験者のうち、治験実施計画書から重要な逸脱が認められなかった被験者）を用いて評価した。

111-202/205 試験（第 2 相）及び 111-301/302 試験（第 3 相）のデータは、対象集団、有効性評価項目、及びデータ収集方法が類似していることから統合し、2 つの統合集団を定義した。

- 純粋な 15 μg/kg 集団（131 例）：すべての期間で 15 μg/kg の BMN 111 投与のみ受けた 5 歳以上のすべての ACH 患者。この集団では、申請推奨用量である 1 日あたり 15 μg/kg の BMN 111 投与の効果の頑健な評価が可能である。
- 最大 15 μg/kg 集団（143 例）：15 μg/kg の BMN 111 投与を少なくとも 1 回受け、用量が 15 μg/kg を超えなかった 5 歳以上のすべての ACH 患者。この集団では、intention to treat（ITT）に基づき、より広範の ACH 患者を解析に含めることが可能である。15 μg/kg の BMN 111 投与のみ受けた ACH 患者に加えて、111-202 試験のコホート 1 及び 2 で 15 μg/kg 投与前に低用量から投与を開始した患者も含まれる。

111-206/111-208 試験のセンチネル被験者 11 例は、年齢が低く、成長プロファイルが異なるため、統合集団には含めなかった。2～5 歳未満の被験者での 15 μg/kg と 2 歳未満の被験者に対する 30 μg/kg の有効性評価は、2.5.4.4.5 項に示した。

有効性の評価には、4 種類の比較対照を用いた。

- プラセボ：111-301 試験の試験デザインに基づき、BMN 111 群に 60 例（日本人 3 例を含む）、プラセボ群に 61 例（日本人 4 例を含む）を無作為に割り付けた。
- 観察／プラセボ：111-301 試験でのプラセボ群の 52 週時のデータに加えて、111-901 試験での少なくとも 6 カ月間の投与前成長データを含めた［評価項目ごとに、各群の例数をフォレストプロットに示す（2.5.4.4 項）］。
- 外部対照：NH データ（主要な AchNH、並びに 111-901 試験、LIASE、及び KAISER の統合データ）の患者は、BMN 111 群の被験者の性別及び身長評価時点の年齢（整数）と一致させた。このマッチングによって、BMN 111 群の各被験者と 1 対多数の NH 患者との一致が生じた［評価項目ごとに、各群の例数をフォレストプロットに示す（2.5.4.4 項）。］
- 被験者内（ベースライン）対照：第 2 相及び第 3 相試験では、6 カ月ごとの各パラメータのベースラインからの変化量について被験者内比較を行った。ベースライン年間成長速度を算出するための投与前成長データは、111-901 試験で収集した（試験ごとに、各群の例数を 2.7.3.2 項に示す）。また、第 2 相及び第 3 相試験の解析では、増量前後（111-202 試験）又はプラセボから BMN 111 に切替え前後（111-302 試験）の年間成長速度の変化量の評価が可能であった。

有効性の評価では、統合集団を用いて最長 5 年間のデータを経時的に要約した。最大 15 μg/kg 集団での有効性の解析結果は同様であったため、純粋な 15 μg/kg 集団の要約のみを示す。経時的な解析は、1 年目から 5 年目まで評価した。

評価項目及び時期別の比較解析に用いた対照群を表 2.5.4.3.1 に要約した。比較解析は、1 年目、18 カ月目、2 年目、及び 5 年目の結果を示す。4 年目の解析結果は 5 年目と同様であり、詳細は、Natural History Integrated Analyses（5.3.5.3.4）の 3.6 項に示した。

外部対照を用いた比較解析を除き、すべての解析には On-treatment のデータを用いた。

表 2.5.4.3.1 有効性評価項目及び主要な時期別の比較対照

有効性評価項目	対照群			
	1 年 [a]	18 カ月 [a,b]	2 年	5 年
年間成長速度（cm/年）	Vos vs プラセボ	Vos vs 観察/プラセボ	Vos vs NH	—[c]
身長 Z スコア	Vos vs プラセボ	Vos vs 観察/プラセボ	Vos vs NH	Vos vs NH
立位身長（cm）	Vos vs プラセボ	—	Vos vs NH	Vos vs NH
上体と下体の身体比率 [d]	Vos vs プラセボ	Vos vs 観察/プラセボ	—	—

Vos：BMN 111、vs：versus、NH：自然経過観察（外部対照）
注：各評価項目のベースラインからの変化量の被験者内比較は 6 カ月ごとに実施した。
1 年目の比較解析には 111-301 試験の日本人 7 例を含め、2 及び 5 年目の比較解析には 111-202/205 試験の日本人 1 例を含めた。
a：111-301 試験の無作為割付を用いた比較解析。
b：プラセボ群の被験者の 111-901 試験での観察期間を含む。
c：年間成長速度の経時的なデータは、NH の年間成長速度の参照線との対比で示した。
d：上体と下体の身体比率のデータは、NH では得られなかったため、この評価項目での NH の比較解析は実施しなかった。

111-301、111-202、及び 111-206 試験に登録されたすべての被験者の個々の成長チャートを以下に示した［ISE（5.3.5.3.2）Figure 14.2.7.1a、Figure 14.2.7.2a、Figure 14.2.7.3a、Figure 14.2.7.4a（111-301 及び 111-202 試験）；図 2.7.3.2.7.2.1（111-206 試験）］。上記試験の被験者について、観察研究、主要試験、及び継続試験で得られたすべての身長データを含めた。タナーステージの変化は用量の変化とともに示した。

2.5.4.4 有効性の結果

全体集団のうち、日本人 8 例を有効性の解析に含めた。解析には、111-301/302 試験の 7 例（BMN 111 群：3 例、プラセボ群：4 例）から最長 1 年、また 111-202/205 試験の 1 例から 5 年間のデータを含めた。111-301 試験では、7 例のうち BMN 111 群の 1 例が初回評価前に試験を中止したため、解析では当該被験者のデータを補完した（2.5.4.1.1 項の 111-301 試験の要約を参照）。

全体として、外部対照の種類によらず、解析の結果から全体集団及びサブグループの両方で BMN 111 の 15 μg/kg 及び 30 μg/kg 投与の成長に対する一貫した効果がみられた。また、効果は

年々維持され、5 年以上にわたって持続した。複数の解析手法を用いた解析で、BMN 111 の短期及び長期的効果が一貫して示された。さらに、BMN 111 の骨年齢に対する影響を Greulich and Pyle Atlas 法を用いて評価した結果、早期骨成熟との相関は認められなかった（2.7.4.4.4.1 項）。

2.5.4.4.1 年間成長速度

111-301 試験の有効性の主要評価項目である年間成長速度の短期解析から、52 週時（1 年目）のプラセボ群と BMN 111 群の年間成長速度のベースラインからの最小二乗（LS）平均変化量の差は 1.57 cm/年［95%信頼区間（CI）：1.22, 1.93、両側 $P < 0.0001$］であり、BMN 111 で良好な改善が認められ、統計学的に有意であった。

また、ベースラインから 52 週時（1 年目）の年間成長速度に対する BMN 111 の効果の一貫性を評価するため、予め規定したサブグループ別（性別、年齢区分、タナーステージ、層別、ベースライン身長 Z スコア、及びベースライン年間成長速度）に解析した。これに加えて、人種及び地域別のサブグループ解析も行った（図 2.7.3.3.3.1）。

111-301 試験の日本人 7 例での 52 週時の年間成長速度の平均値（SD）を表 2.5.4.4.1.1 に示し、日本人での年間成長速度の被験者一覧を表 2.5.4.4.1.2 に示す。

表 2.5.4.4.1.1 日本人の 52 週時の年間成長速度の平均値（SD）（111-301 試験）

	プラセボ群 (N = 4)	BMN 111 15 µg/kg 群 (N = 3)
ベースライン		
平均値（SD）	4.92 (1.21)	5.71 (0.88)
中央値	4.54	5.59
最小値、最大値	3.9, 6.7	4.9, 6.6
52 週時		
平均値（SD）	3.90 (0.64)	5.42 (0.79)
中央値	3.93	5.59
最小値、最大値	3.1, 4.6	4.6, 6.1
ベースラインからの変化量		
平均値（SD）	-1.03 (1.82)	-0.29 (1.67)
中央値	-0.60	0.00
最小値、最大値	-3.6, 0.7	-2.1, 1.2

SD：標準偏差
年間成長速度は、［(ベースライン後来院日の身長－ベースライン時の身長）÷（ベースライン後来院日－ベースライン評価日)］×365.25 と定義する。
52 週時の評価が欠測の場合、111-301 試験の SAP の記載に従って補完した。試験を中止した BMN 111 群 1 例の 52 週時の身長はベースラインの年間成長速度から算出し、52 週時の年間成長速度に変化はなかった。
出典：モジュール 2.7.3、表 2.7.3.2.4.2.2

表 2.5.4.4.1.2 日本人の 52 週時の年間成長速度の被験者一覧（111-301 試験）

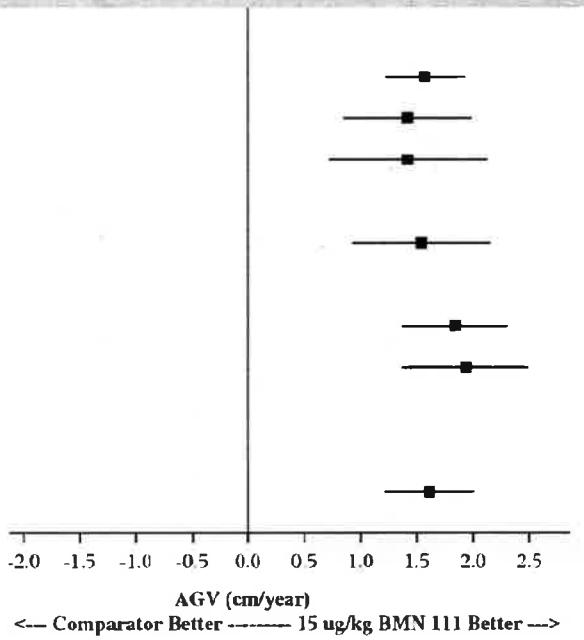
被験者番号	性別	ベースライン時の年齢	ベースライン (cm/年)	52 週 (cm/年)	ベースラインからの変化量
BMN 111 群					
[redacted]-1098	Female	[redacted].52	6.64	4.56	−2.08
[redacted]-1118	Female	[redacted].10	4.89	6.10	1.21
[redacted]-1081[a]	Female	[redacted].84	5.59	NA	NA
プラセボ群					
[redacted]-1114	Female	[redacted].92	6.68	3.09	−3.60
[redacted]-1116	Male	[redacted].39	4.60	4.06	−0.55
[redacted]-1117	Female	[redacted].97	4.47	3.81	−0.66
[redacted]-1089	Male	1[redacted].61	3.93	4.63	0.70

NA：該当なし
a：Day 15 に試験を中止した。52 週時の評価の欠測は、年間成長速度を 5.59 cm/年、52 週時のベースラインからの変化量を 0 cm/年として補完した。
出典：111-301 試験、日本人帳票（5.3.5.1.1-2）Listing 16.2.6.10

年間成長速度の比較解析には、観察／プラセボ対照の 18 カ月、外部対照の 2 年の追跡データを用いた。その結果、投与 1 年目にみられた年間成長速度に対する BMN 111 の効果は、18 カ月及び 2 年まで維持され、効果の持続性が認められた（図 2.5.4.4.1.1）。年間成長速度に対する BMN 111 の効果の程度から、試験に含めた年齢範囲の標準身長の小児及び ACH 小児患者で認められる推定 2 cm/年の年間成長速度の差をかなりの割合で回復させることが示された（Hoover-Fong 2008、Kelly 2014）。

図 2.5.4.4.1.1 経時的な年間成長速度の群間差を示すフォレストプロット（FAS）

Timepoint Studies	Comparator	No. of Subjects 15ug/kg BMN111	No. of Subjects Comparator	Treatment Difference (cm/year)	P-value
1 Year					
Study 111-301^a	Placebo	60	61	1.57	<.0001
Studies 111-301/302^a	Obs/Placebo	14	42	1.42	<.0001
Studies 111-301/302^b	Matched Obs/Placebo	14	27	1.42	0.0004
Studies 111-202/205 Cohorts 1,2,3					
+ 111-301/302^c	Matched AchNH	25	159	1.54	<.0001
18 Months					
Studies 111-301/302^a	Obs/Placebo	14	42	1.84	<.0001
Studies 111-301/302^b	Matched Obs/Placebo	14	27	1.93	<.0001
2 Years					
Studies 111-202/205 Cohorts 1,2,3					
+ 111-301/302^c	Matched AchNH	25	159	1.61	<.0001



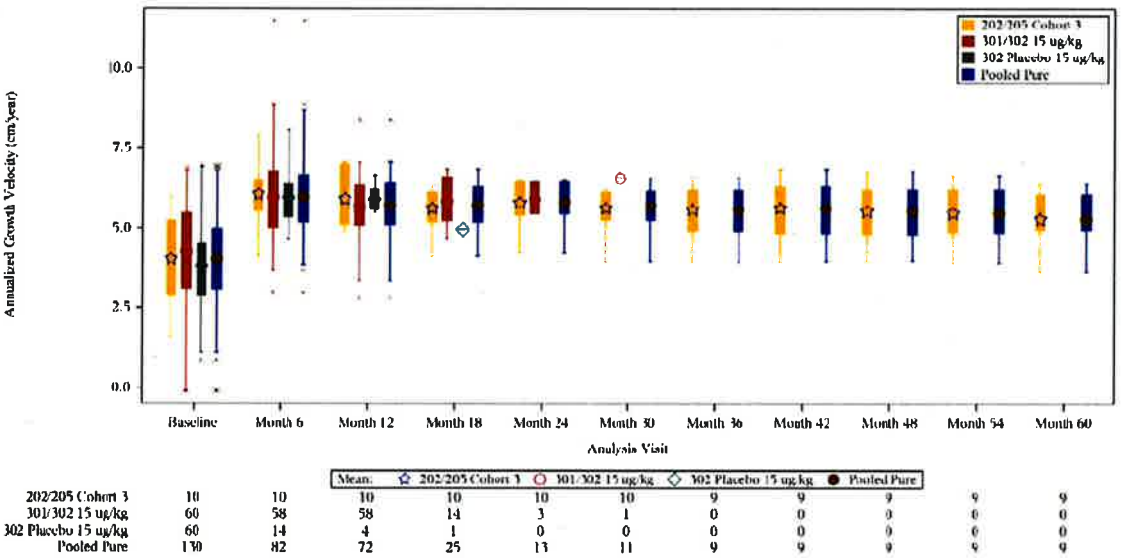
AchNH：軟骨無形成症の自然経過観察、AGV：年間成長速度、CI：信頼区間、FAS：最大の解析対象集団、matched AchNH：外部対照（詳細は、2.5.4.3 項及び ISE SAP を参照）、Obs/placebo：観察／プラセボ群（詳細は、2.5.4.3 項及び ISE SAP を参照）
年間成長速度を、[(ベースライン後来院日の身長－ベースライン時の身長）÷（ベースライン後来院日－ベースライン評価日)］×365.25 と定義する。
a：累積年間成長速度のベースラインからの変化量に関する共分散モデルから求めた群間差。このモデルには、性別*ベースラインのタナーステージ、投与群、ベースライン年齢、ベースライン年間成長速度、及びベースライン身長 Z スコア（標準身長を参照）が含まれる。
b：累積年間成長速度のベースラインからの変化に関する共分散モデルから求めた群間差。このモデルには、性別*ベースラインのタナーステージ、投与群、ベースライン年齢、ベースライン年間成長速度、ベースライン身長 Z スコア（標準身長を参照)、及びマッチングの指標変数が含まれる。
c：累積年間成長速度のベースラインからの変化に関する共分散モデルから求めた群間差。このモデルには、投与群、ベースライン年間成長速度、ベースライン身長 Z スコア（標準身長を参照)、及びマッチングの指標変数が含まれる。
両側 P 値
出典：ISE（5.3.5.3.2）Figure 14.2.11.1

年間成長速度の長期解析の結果、52 週間（1 年間）の 111-301 試験でみられた年間成長速度の改善は、5 年間の 111-202/205 試験で 1 年ごとにみられた変化（ベースラインとの比較）と同様であり、BMN 111 の年間成長速度に対する改善効果の持続性が確認された。また、111-301 試験でプラセボ投与を受け、111-302 試験から BMN 111 の 15 µg/kg 投与を開始した被験者の投与 6 カ月後の年間成長速度でも、これと同様の改善がみられた（2.7.3.2.5 項）。

純粋な 15 µg/kg 集団での年間成長速度のベースラインからの平均変化量（SD）は、1 年目で 1.49（1.62）cm/年、5 年目（60 カ月）で 1.34（1.31）cm/年であった（図 2.5.4.4.1.2）。

111-202/111-205 試験のコホート 2 で BMN 111 投与を 5 年間受けた日本人（1[redacted] 歳男児、ベースライン年間成長速度は 3[redacted] cm/年）では、4 年目のベースラインからの変化量が 2.41 cm/年、5 年目の変化量が 1.99 cm/年であった［111-205 試験、日本人帳票（5.3.5.2.2-2）Table 14.2.1.6］。

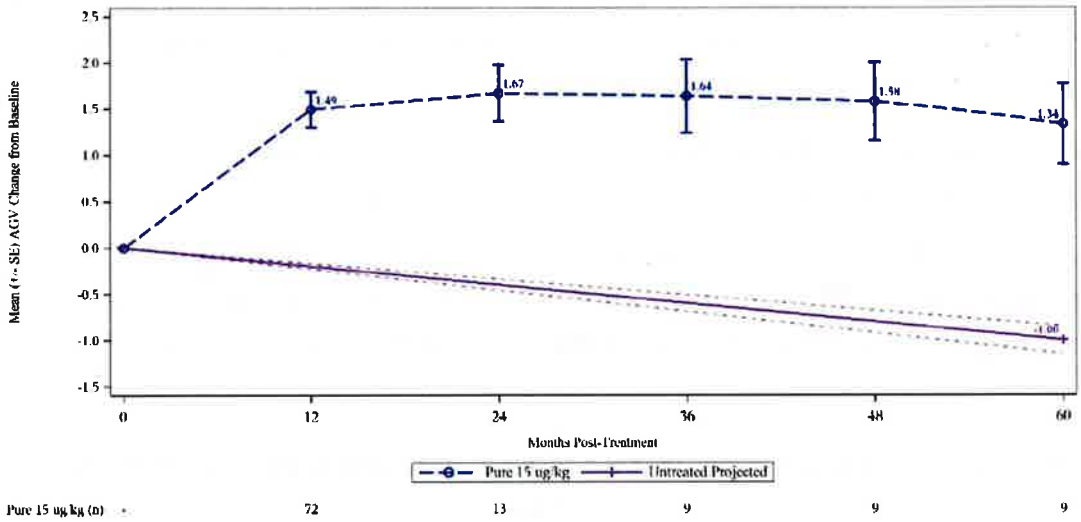
図 2.5.4.4.1.2 純粋な 15 µg/kg 集団での経時的な累積年間成長速度のボックスプロット（FAS）



FAS：最大の解析対象集団
ボックスプロットは、25 及び 75 パーセンタイルの四分位数（枠線の端）、中央値（中央線）、平均値（ひし形記号）、2.5 及び 97.5 パーセンタイル（ひげ）を表示している。アスタリスクは外れ値を示す。
ベースライン年間成長速度は、純粋な 15 µg/kg 集団の初回投与量 15 µg/kg に対して相対的に計算された。
ベースライン後来院日の年間成長速度は、［(ベースライン後来院日の身長－ベースライン時の身長）÷（ベースライン後来院日－ベースライン評価日)］×365.25 として定義した。
5 歳以上のみを対象とする。純粋な 15 µg/kg 集団には、15 µg/kg 投与を受けた被験者のみ含まれる。
出典：モジュール 2.7.3、図 2.7.3.3.2.1.2

AchNH データベースに基づくリアルワールドエビデンスを用いた回帰分析を行い、BMN 111 投与後の年間成長速度の経時的な改善を参照として、5～15 歳の未治療 ACH 患者での年間成長速度の自然低下を定量化した。同年齢層の未治療 ACH 患者では成長速度の自然低下傾向（推定 0.2 cm/年）が認められるのに対して、BMN 111 投与後の年間成長速度（ベースラインとの対比）は年単位で改善がみられ、5 年間にわたって持続した（図 2.5.4.4.1.3）。

図 2.5.4.4.1.3 ベースラインからの経時的な累積年間成長速度の平均変化量（純粋な 15 µg/kg 集団及び NH 参照の年間成長速度）



AchNH：軟骨無形成症の自然経過観察、AGV：年間成長速度、NH：自然経過観察、SE：標準誤差
ベースライン後来院日の年間成長速度は、[(ベースライン後来院日の身長－ベースライン時の身長）÷（ベースライン後来院日－ベースライン評価日)] ×365.25 と定義する。
AchNH Projected（実線）は、NH データセットの未治療軟骨無形成症患者（355 例）から得られた 849 個の年間成長速度データを用いて算出した年齢に対する年間成長速度の線形回帰の傾き（各年−0.2 cm）に基づく。点線は、モデルの傾きパラメータの平均値（0.03 cm/年）の標準誤差に基づく回帰区間推定値を示す。投与を受けた被験者については、時点ごとに平均値の標準誤差をバーで示す。
出典：モジュール 2.7.3、図 2.7.3.3.2.1.3

2.5.4.4.2 身長 Z スコア

身長 Z スコア（標準身長を参照）の改善に関する短期解析では、年間成長速度に対して改善効果が示された。111-301 試験の BMN 111 群では、1 年間（52 週）の BMN 111 投与で良好な改善効果が認められ、プラセボ群との差は統計学的に有意であった。身長 Z スコアの平均値（SD）は、プラセボ群ではベースラインが−5.14（1.07）、52 週時が−5.14（1.09）、BMN 111 群ではベースラインが−5.13（1.11）、52 週時が−4.89（1.09）であった。また、52 週時のプラセボ群と BMN 111 群のベースラインからの LS 平均変化量の差は、0.28 であった（95% CI：0.17, 0.39、P < 0.0001）。

111-301 試験の日本人 7 例での経時的な身長 Z スコアの平均値（SD）を表 2.5.4.4.2.1 に、日本人の身長 Z スコアの被験者一覧を表 2.5.4.4.2.2 に示す。日本人の例数が少ないため、投与群間の比較には限界があるが、52 週時の身長 Z スコアの改善はプラセボ群に比べて BMN 111 群で良好であり、この結果は全体集団とも同様であった。

比較解析の結果、投与から 18 カ月後も 2 年間の投与期間にわたって、一貫して効果の持続がみられた（図 2.5.4.4.2.1）。

表 2.5.4.4.2.1 日本人の 52 週時の身長 Z スコアの平均値（SD）（111-301 試験）

	プラセボ群 (N = 4)	BMN 111 15 µg/kg 群 (N = 3)
ベースライン		
平均値（SD）	-5.20 (1.00)	-6.26 (0.14)
中央値	-5.52	-6.33
25、75 パーセンタイル	-5.94, -4.46	-6.35, -6.09
最小値、最大値	-6.0, -3.8	-6.3, -6.1
52 週時		
平均値（SD）	-5.36 (1.19)	-5.87 (0.55)
中央値	-5.60	-5.58
25、75 パーセンタイル	-6.30, -4.42	-6.51, -5.51
最小値、最大値	-6.4, -3.8	-6.5, -5.5
ベースラインからの変化量		
平均値（SD）	-0.15 (0.26)	0.39 (0.52)
中央値	-0.11	0.51
25、75 パーセンタイル	-0.36, 0.05	-0.18, 0.83
最小値、最大値	-0.5, 0.1	-0.2, 0.8

SAP：解析計画書、SD：標準偏差
52 週時の評価の欠測は、111-301 試験の SAP に従って補完した。
出典：モジュール 2.7.3、表 2.7.3.2.4.2.2

表 2.5.4.4.2.2 日本人の 52 週時の身長 Z スコアの被験者一覧（111-301 試験）

被験者番号	性別	ベースライン年齢	ベースライン	52 週時	ベースラインからの変化量
BMN 111 群					
[redacted]-1098	女児	[redacted].52	−6.33	−6.51	−0.18
[redacted]-1118	女児	[redacted].10	−6.09	−5.58	0.51
[redacted]-1081[a]	女児	[redacted].84	−6.35	NA	NA
プラセボ群					
[redacted]-1114	女児	[redacted].92	−5.92	−6.42	−0.49
[redacted]-1116	男児	[redacted].39	−5.95	−6.18	−0.22
[redacted]-1117	女児	[redacted].97	−5.11	−5.01	0.10
[redacted]-1089	男児	1[redacted].61	−3.82	−3.82	0

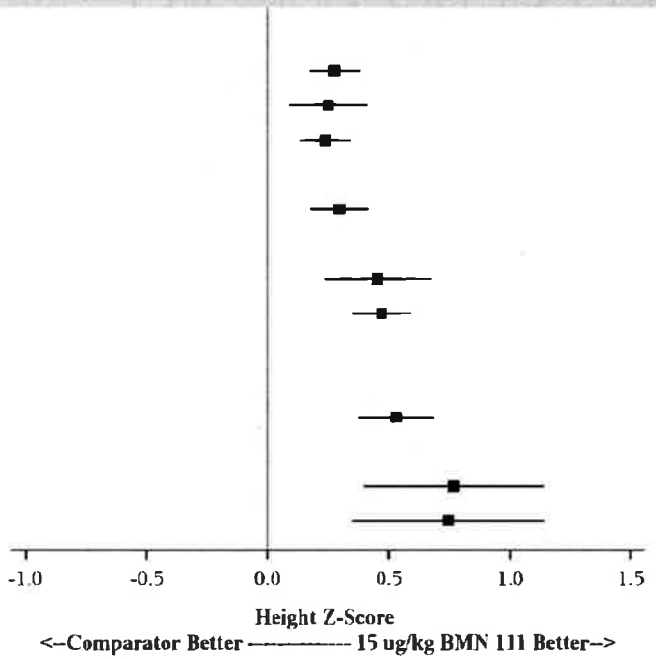
NA：該当なし、SDS：標準偏差値
a：Day 15 に試験を中止した。52 週時の評価の欠測は、身長 Z スコア（SDS）を−5.51、52 週時のベースラインからの変化量を 0.83 として補完した。
出典：111-301 試験、日本人帳票（5.3.5.1.1-2）Listing 16.2.6.10

111-202/205 試験の被験者を対象とした長期解析では、BMN 111 の身長 Z スコアに対する効果の持続性を 5 年目の身長 Z スコアで NH 比較解析を用いて評価した。

解析の結果、身長 Z スコアに対する BMN 111 の経時的かつ一貫した改善効果が示され、標準身長と比較して身長 Z スコアの改善を確認した（図 2.5.4.4.2.1）。

図 2.5.4.4.2.1 経時的な身長Ｚスコアの群間差を示したフォレストプロット（FAS）

Timepoint Studies	Comparator	No. of Subjects 15ug/kg BMN111	No. of Subjects Comparator	Treatment Difference	P-value
1 Year - Longitudinal					
Study 111-301^a	Placebo	60	61	0.28	<.0001
Study 111-301/302^a	Obs/Placebo	14	57	0.25	0.0029
Study 111-301/302^a	Matched Obs/Placebo	14	34	0.24	<.0001
Studies 111-202/205 Cohorts 1,2,3					
- 111-301/302^b	Matched AchNH	25	159	0.30	<.0001
18 Months - Longitudinal					
Study 111-301/302^a	Obs/Placebo	14	57	0.45	0.0001
Study 111-301/302^a	Matched Obs/Placebo	14	34	0.47	<.0001
2 Years - Longitudinal					
Studies 111-202/205 Cohorts 1,2,3					
- 111-301/302^b	Matched AchNH	25	159	0.53	<.0001
5 Years - Cross Sectional^c					
Studies 111-202/205 Cohort 3	Matched AchNH	10	559/ 360	0.77	0.0012
Studies 111-202/205 Cohort 3	Matched Pooled Other	10	236/ 84	0.75	0.0022



AchNH：軟骨無形成症の自然経過観察、CI：信頼区間、FAS：最大の解析対象集団、LS：最小二乗、matched AchNH：外部対照（詳細は、2.5.4.3 項及び ISE SAP を参照）、Obs/placebo：観察／プラセボ群（詳細は、2.5.4.3 項及び ISE SAP を参照）

a：身長Ｚスコアのベースラインからの変化に関する共分散モデルから求めた群間差。このモデルには、性別*ベースラインのタナーステージ、投与群、ベースライン年齢、ベースライン身長Ｚスコア（標準身長を参照）が含まれる。111-301 試験の 1 年目の解析では、ベースライン年間成長速度がモデルに含まれる。マッチング解析では、マッチングの指標変数がモデルに含まれる。

b：身長Ｚスコアのベースラインからの変化に関する共分散モデルから求めた群間差。このモデルには、投与群、ベースライン年間成長速度、ベースライン身長Ｚスコア（標準身長を参照）、及びマッチングの指標変数が含まれる。

c：2 標本 t 検定を用いて評価した群間差であり、事前に各群のベースライン平均値を差し引いた 5 年目の身長Ｚスコア平均値の投与群間差である。

外部対照の例数は、ベースライン及び 5 年目の値がある被験者数である。

両側 P 値

出典：ISE（5.3.5.3.2）Figure 14.2.11.2

経時的な身長 Z スコアの改善は、5 年間の投与期間をとおして認められた（図 2.7.3.3.2.2.2）。111-205 試験の日本人（ベースライン身長 Z スコア：−4.40）では、4 年目のベースラインからの身長 Z スコアの変化量は 0.86、5 年目の変化量は 0.68 であった［111-205 試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）Table 14.2.2.1］。

性別及びコホート別の経時的な身長 Z スコアのスパゲッティプロット［ISE（5.3.5.3.2）Figure 14.2.7.1a、Figure 14.2.7.2a、Figure 14.2.7.3a、Figure 14.2.7.4a］が示すように、ACH 女児では約 11 歳から身長欠損の改善がプラトーに達し始める［111-205 試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）］。標準身長と ACH 患者集団では身長に極めて大きな差があり、また ACH の成長のメカニズムが特異的であることから、標準身長の参照データを用いて算出する Z スコアの使用には限界があるものの、この身長 Z スコアにみられる影響は、標準身長の女児では 11 歳頃から思春期の成長を経験するのに対して（Kelly 2014）、ACH 女児では思春期の成長スパートの欠如によって引き起こされる可能性がある。結果として、急速に成長する標準身長の女児に比べて、ACH 女児の成長は遅れ始める（Hoover Fong 2008、Horton 1978、Merker 2018）。現時点では、身長 Z スコアに関して、標準身長の集団でみられる思春期の成長スパートが潜在的な交絡因子であるか否かは、治療を受けた ACH 男児では明らかではなかった。標準身長の男児では、思春期の成長のピークが女児より遅い 13 歳でみられる（Kelly 2014）。

ACH 小児患者の成長を考慮しつつ、標準身長を参照として用いる方法論的な複雑さを軽減するために、身長 Z スコアは未治療 ACH 患者（Hoover-Fong 2017）を参照して算出した。その結果、身長 Z スコアの長期データは、ベースラインから 5 年後まで持続的に改善した。身長 Z スコアの 5 年目のベースラインからの累積平均変化量（SD）は 1.00（0.56）であった。また、未治療 ACH 患者を参照した身長 Z スコアの個々のプロットでは、標準身長を参照した場合にみられた 11 歳以降の女児での効果の減衰はみられなかった。標準身長を参照する Z スコアの算出には限界が認められるものの、このことから標準身長を参照した身長 Z スコアの解析には、ACH 小児と標準身長の小児の成長パターンの違いが交絡する可能性があることが裏付けられた。

2.5.4.4.3 立位身長

15 μg/kg 投与後の年間成長速度の改善が 5 年にわたって持続した結果、立位身長に有意な改善がみられた。複数の解析結果から、BMN 111 の立位身長に対する効果の一貫性及び持続性が示された（図 2.5.4.4.3.1）。

年間成長速度の結果と同様に、111-301 試験の 1 年間（52 週）の短期解析の結果、立位身長でも BMN 111 投与後の改善が認められた［LS 平均変化量の差：1.57 cm（95% CI：1.21, 1.93、$P < 0.0001$）］。

111-301 試験での日本人立位身長の被験者一覧を表 2.5.4.4.3.1 に示す。

表 2.5.4.4.3.1 日本人の 52 週時の立位身長の被験者一覧（111-301 試験）

被験者番号	性別	ベースライン年齢	ベースライン	52 週時	ベースラインからの変化量
BMN 111 群					
[redacted]-1098	女児	[redacted].52	8[redacted].47	8[redacted].93	4.46
[redacted]-1118	女児	[redacted].10	9[redacted].30	9[redacted].30	6.00
[redacted]-1081[a]	女児	[redacted].84	9[redacted].80	NA	NA
プラセボ群					
[redacted]-1114	女児	[redacted].92	8[redacted].13	9[redacted].20	3.07
[redacted]-1116	男児	[redacted].39	8[redacted].73	8[redacted].80	4.07
[redacted]-1117	女児	[redacted].97	10[redacted].00	10[redacted].77	3.77
[redacted]-1089	男児	1[redacted].61	12[redacted].33	13[redacted].03	4.70

NA：該当なし
a：Day 15 に試験を中止した。52 週時の評価の欠測は、立位身長を 10[redacted].4 cm、52 週時のベースラインからの変化量を 5.6 cm として補完した。
出典：111-301 試験、日本人帳票（5.3.5.1.1-2）Listing 16.2.6.10

比較解析の結果、2 年の投与期間をとおして、毎年同程度の身長増加がみられた［1 年目 1.71 cm、95% CI：1.09, 2.34、P < 0.0001；累積 2 年目 3.43 cm、95% CI：2.61, 4.24、P < 0.0001（図 2.5.4.4.3.1）］。

身長増加に対する長期的な効果については、5 年間の BMN 111 投与後の立位身長を未治療 ACH 患者と比較することで BMN 111 の持続的効果を定量化し、複数の感度分析を用いた外部対照との横断解析及び縦断解析で評価した。

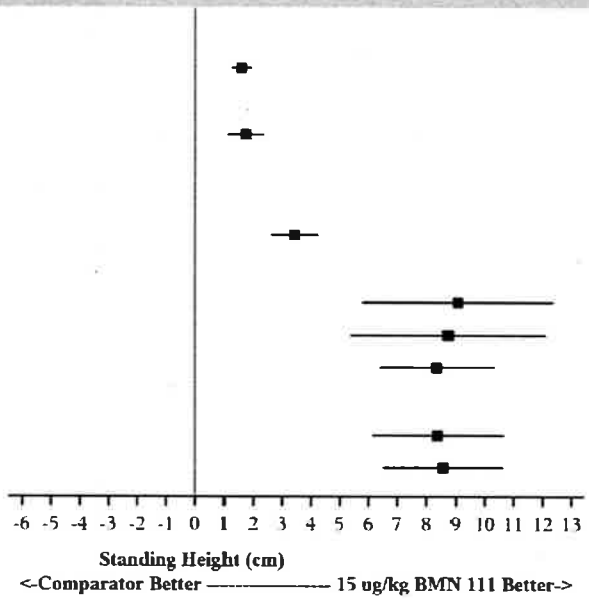
事前に規定した主解析は 5 年間の横断解析であり、BMN 111 群（111-202/205 試験の 1 例の Off-treatment データを含む）と主要な NH データである AchNH（外部対照）とで、ベースラインと 5 年目の累積身長増加の差を比較した。ベースラインで調整した 5 年目の平均変化量の BMN 111 群と外部対照との差は 9.08 cm であり、BMN 111 群で良好な改善がみられ、その差は統計学的に有意であった（95% CI：5.77, 12.38、P = 0.0002）。この解析結果は、補助的な統合 NH データの結果、及び 111-202/205 試験の最大 15 μg/kg 集団での結果とも同様であった。
また、この結果は 5 年目の立位身長の縦断解析でも確認した。BMN 111 群と外部対照の未治療 ACH 患者の身長増加の推定平均値の差は 8.40 cm（95% CI：6.13, 10.67、P < 0.0001）であり、BMN 111 で良好であった。111-202/205 試験の最大 15 μg/kg 集団のすべて被験者と、これらの被験者と性別及び年齢（整数）をマッチングしないように設定した AchNH の外部対照データを含めた解析でも、同様の結果が得られた。

BMN 111 投与 5 年目の身長増加は、ピボタル試験である 111-301 試験の 1 年目（52 週時）の身長増加の約 5 倍と一致した。これらの結果は、BMN 111 の成長に対する改善効果が 5 年間持続していることを示唆している。

111-202/205 試験の日本人 1 例（ベースライン身長：11[redacted].2 cm）では、立位身長のベースラインからの変化量は、4 年目が 24.5 cm、5 年目が 28.2 cm であった。全体の結果と同様に、立位身長は経時的に徐々に安定して増加した［111-205 試験、日本人帳票（5.3.5.2.2-2）Listing 16.2.6.6］。

図 2.5.4.4.3.1 経時的な身長の群間差を示したフォレストプロット（FAS）

Timepoint Studies	Comparator	No. of Subjects 15ug/kg BMN111	No. of Subjects Comparator	Treatment Difference (cm)	P-value
1 Year - Longitudinal					
Study 111-301^a	Placebo	60	61	1.57	<.0001
Studies 111-202/205 Cohorts 1,2,3					
+ 111-301/302^b	Matched AchNH	25	159	1.71	<.0001
2 Years - Longitudinal					
Studies 111-202/205 Cohorts 1,2,3					
+ 111-301/302^b	Matched AchNH	25	159	3.43	<.0001
5 Years - Cross Sectional^c					
Studies 111-202/205 Cohort 3	Matched AchNH	10	559/ 360	9.08	0.0002
Studies 111-202/205 Cohort 3	Matched Pooled Other	10	236/ 84	8.74	0.0002
Studies 111-202/205 Cohorts 1,2,3	Matched AchNH	20	658/ 423	8.36	<.0001
5 Years - Longitudinal					
Studies 111-202/205 Cohort 3^d	Matched AchNH	10	98	8.40	<.0001
Studies 111-202/205 Cohort 3^e	Non-matched AchNH	10	217	8.57	<.0001



AchNH：軟骨無形成症の自然経過観察、CI：信頼区間、FAS：最大の解析対象集団、LS：最小二乗、Matched AchNH：外部対照（詳細は、2.5.4.3 項及び ISE SAP を参照）
a：立位身長のベースラインからの変化に関する共分散モデルから求めた群間差。このモデルには、性別*ベースラインのタナーステージ、投与群、ベースライン年齢、ベースライン身長 Z スコア（標準身長）、ベースライン年間成長速度、及びベースライン立位身長が含まれる。
b：身長のベースラインからの変化に関する共分散モデルから求めた群間差。このモデルには、投与群、ベースライン年間成長速度、ベースライン身長（標準身長）、及びマッチングの指標変数が含まれる。
c：2 標本 t 検定を用いて評価した群間差であり、事前に各群のベースライン平均値を差し引いた 5 年目の立位身長の平均値の投与群間差である。外部対照の例数は、ベースライン及び 5 年目の値がある被験者数である。
d：身長のベースラインからの変化量に関する共分散モデルから求めた群間差。このモデルには、投与群及びマッチングの指標変数が含まれる。
e：身長のベースラインからの変化量に関する共分散モデルから求めた群間差。このモデルには、投与群、ベースライン時年齢、性別、及びベースライン身長が含まれる。
両側 P 値
出典：ISE（5.3.5.3.2）Figure 14.2.11.3

身長増加に対する効果を反映して、BMN 111 投与を受けた大半の被験者では、成長の持続的な加速は、標準身長の分布に向かって伸びる成長曲線の軌跡の変化によって示された。留意すべき点として、数例の男女では、タナーステージ 3 に到達した前後で、対照の未治療 ACH 患者の身長変化の軌跡と同じような低下がみられた。これは驚くべきことではなく、思春期の発達とともに成長スピードが低下するという観察結果と同様であった（Hoover-Fong 2008、Horton 1978）。

2.5.4.4.4 上体と下体の身体比率

111-301 試験の主要な副次評価項目である上体と下体の身体比率の短期解析では、1 年間（52 週）の BMN 111 投与後の結果に BMN 111 群とプラセボ群で差はなかった（LS 平均変化量の差：−0.01、95% CI：−0.05, 0.02、両側 P 値 = 0.5060）。

111-301 試験での日本人の 52 週時の上体と下体の身体比率の平均値（SD）を表 2.5.4.4.4.1 に、日本人の上体と下体の身体比率の被験者一覧を表 2.5.4.4.4.2 に示す。

表 2.5.4.4.4.1 日本人の 52 週時の上体と下体の身体比率（111-301 試験）

	プラセボ群 (N = 4)	BMN 111 15 µg/kg 群 (N = 3)
ベースライン		
平均値（SD）	2.18 (0.35)	2.14 (0.05)
中央値	2.30	2.13
最小値、最大値	1.7, 2.4	2.1, 2.2
52 週時		
平均値（SD）	2.13 (0.30)	2.11 (0.10)
中央値	2.26	2.15
最小値、最大値	1.7, 2.3	2.0, 2.2
ベースラインからの変化量		
平均値（SD）	-0.05 (0.09)	-0.03 (0.08)
中央値	-0.04	-0.04
最小値、最大値	-0.2, 0.0	-0.1, 0.0

SD：標準偏差
出典：モジュール 2.7.3、表 2.7.3.2.4.2.2

表 2.5.4.4.4.2 日本人の 52 週時の上体と下体の身体比率の被験者一覧（111-301 試験）

被験者番号	性別	ベースライン年齢	ベースライン	52 週時	ベースラインからの変化量
BMN 111 群					
[redacted]-1098	女児	[redacted].52	2.20	2.15	−0.04
[redacted]-1118	女児	[redacted].10	2.10	1.99	−0.11
[redacted]-1081[a]	女児	[redacted].84	2.13	NA	NA
プラセボ群					
[redacted]-1114	女児	[redacted].92	2.33	2.25	−0.07
[redacted]-1116	男児	[redacted].39	2.45	2.27	−0.17
[redacted]-1117	女児	[redacted].97	2.27	2.30	0.04
[redacted]-1089	男児	1[redacted].61	1.67	1.67	0

NA：該当なし
a：Day 15 に試験を中止した。52 週時の評価の欠測は、上体と下体の身体比率が 2.17、52 週時のベースラインからの変化量が 0.05 として補完した。
出典：111-301 試験、日本人帳票（5.3.5.1.1-2）Listing 16.2.6.10

長期データでは、5 年間の BMN 111 投与で成長の改善及び上体と下体の身体比率が経時的にわずかに改善する傾向が認められた。純粋な 15 μg/kg 集団では、ベースラインの上体と下体の身体比率の平均値（SD）は 1.98（0.19）、1 年目のベースラインからの平均変化量（SD）は−0.03（0.10）（P = 0.0113）、5 年目では−0.12（0.11）（P = 0.0078）であった［ISE（5.3.5.3.2）Table 14.2.1.9.1］。

111-202/205 試験の日本人 1 例（ベースラインの上体と下体の身体比率：1[redacted]）では、4 年目の上体と下体の身体比率のベースラインからの変化量は−0.11、5 年目では−0.08 であった。全体の結果と同様に身体比率に悪化はみられず、上体と下体の身体比率には経時的な改善傾向がみられた［111-205 試験、日本人帳票（5.3.5.2.2-2）Table 14.2.3.1］。

上体と下体の身体比率の 18 カ月目の観察／プラセボ群との比較解析では、BMN 111 群で上体と下体の身体比率の減少が大きくなる傾向が示された［1 年目の LS 平均変化量の差：−0.03（95% CI：−0.09, 0.03、P = 0.3172）、18 カ月の LS 平均変化量の差：−0.04（95% CI：0.09, 0.00、P = 0.0621）］。これにより、BMN 111 投与によって身体比率の悪化はみられないことが確認された。この結果は、上体と下体の身体比率に改善傾向がみられる可能性を示唆しており、実施中の試験でも継続して評価する予定である（2.5.6.5 項）。

2.5.4.4.5 5 歳未満の被験者での有効性

111-206/208 試験の 5 歳未満の少数のセンチネル被験者から得られた予備的有効性データ（日本人は含まれない）では、BMN 111 投与後に成長に対する改善傾向が示された。

身長 Z スコアの改善は、15 μg/kg の BMN 111 投与を受けた 2〜5 歳未満のセンチネル被験者、30 μg/kg の BMN 111 投与を受けた 2 歳未満のセンチネル被験者で認められた。

52 週時の身長 Z スコアのベースラインからの平均変化量（SD）は、コホート 1 のセンチネル被験者で 0.34（0.27）、コホート 2 のセンチネル被験者で 0.84（0.25）であった。コホート 3 ではセンチネル被験者 1 例が 26 週時に到達し、26 週時の身長 Z スコアのベースラインからの平均変化量（SD）は 0.08 であった。得られたデータには限りがあり、未治療 ACH 患者との比較は行っていないが、予想された身長 Z スコアの低下は認められず、むしろ 2 試験をとおして、すべてのコホートで身長 Z スコアの改善が認められた。

乳幼児では成長曲線の急降下が自然にみられるが、ACH 小児患者では標準身長の小児と比較してさらに顕著である（Hoover-Fong 2008、del Pino 2019）。コホート 1 及び 2 のセンチネル被験者では、1 年間の BMN 111 投与によって年間成長速度の低下に対して改善がみられた。52 週時の年間成長速度のベースラインからの平均変化量は、コホート 1 が 0.57（0.91）cm/年、コホート 2 が–2.75（1.65）cm/年であった。

センチネル被験者では、BMN 111 投与後に上体と下体の身体比率の変化による身体比率の悪化は認められなかった。

2.5.4.4.6 健康関連の QoL

BMN 111 臨床開発プログラムでは、111-901、111-301、及び 111-302 試験のデータに対して探索的事後解析を実施し、低身長の 1 SDS の軽減が HRQoL に及ぼす影響を評価した［The Relationship Between Height Deficit and Health-Related Quality of Life in Subjects with Achondroplasia（5.3.5.4）］。

111-301 試験で無作為割付けした全 121 例について、111-901、111-301、及び 111-302 試験で得られた HRQoL と身長 Z スコアのデータを評価時点で一致させて統合し、解析用の統合データセットとした。統合したデータセットに対して統計的モデリングを実施し、投与の割付けや時点に関わらず、身長 Z スコアの 1 SDS の変化がもたらす HRQoL スコアの推定変化量を求めた。各評価時点での小児の年齢は 4～15 歳であった。

低身長の軽減に伴う HRQoL への好ましい影響が、使用したすべての尺度［子供の生活の質（PedsQL）、発育期における低身長児の生活の質（QoLISSY）及びこどものための機能的自立度評価法（WeeFIM）］の個々の領域及び合計スコアでみられ、身長 Z スコアが–4 SDS を下回る低身長の場合に HRQoL 及び機能的自立度のスコアが高まる傾向がみられた。1 SDS の低身長の軽減と、PedsQL 及び QoLISSY 質問票の介護者評価及び患者の自己評価による合計スコア、更には WeeFIM で評価した機能的自立度の合計スコアの増加に相関が認められた。

合計スコアの増加及び全体的な HRQoL の向上は重要な所見であるが、個々の領域のスコアを個別に評価することで、身長増加によって最も大きく影響を受ける HRQoL の側面が明確となる。PedsQL 質問票の介護者評価で、学校、社会面、身体面、及び心理社会面での健康のサマリースコアが高く、患者の自己評価では、学校及び身体面でのスコアが高かった。QoLISSY 質問票の介護者評価及び患者の自己評価では、いずれも身体面及び社会面のスコアが高かった。

111-301 試験では、52 週時の HRQoL 及び機能的パフォーマンスのベースラインからの変化に、プラセボ群と BMN 111 群の間で明らかな差は認められなかった。

ACH 患者では他の低身長疾患と比べて深刻な低身長がみられるが、身長は時間経過とともに徐々に改善するため、HRQoL の結果に意義のある変化がみられるまでには相当の時間を要するものと思われる。

2.5.4.4.7 有効性の免疫学的効果

111-202、111-205、111-301、及び 111-302 試験から得られた免疫原性及び有効性データの解析では、TAb 陽性と有効性の主要評価項目（52 週時の年間成長速度のベースラインからの変化量）又は有効性の副次評価項目（52 週時の身長 Z スコアのベースラインからの変化量）との間に相関はみられなかった。また、TAb 陽性被験者では、TAb 抗体価（平均値又はピーク）と最終評価時点の年間成長速度又は身長 Z スコアのベースラインからの変化量との間に相関はみられなかった。したがって、抗体価が最も高かった被験者の年間成長速度又は身長 Z スコアの変化量は、TAb 陰性被験者での変化量と同程度であった。純粋な 15 μg/kg 集団の TAb 陽性被験者 131 例からは、NAb は検出されなかった［Integrated Summary of Immunogenicity（5.3.5.3.3）8 項］。

免疫原性解析によって、BMN 111 に対する ADA 発現は、年間成長速度又は身長 Z スコアの最終評価時点のベースラインからの変化量で評価した有効性の結果に影響を及ぼさなかった。

2.5.4.4.8 有効性及び用法・用量の根拠

臨床試験では、ACH 患者に対する 15 及び 30 μg/kg の 1 日 1 回皮下投与の安全性及び有効性を評価した。また、2～5 歳未満の ACH 患者に対する 15 μg/kg の 1 日 1 回皮下投与、2 歳未満の ACH 患者に対する 30 μg/kg の 1 日 1 回皮下投与は、111-206 試験の PK、有効性、バイオマーカー、及び安全性のデータに基づく部分的な外挿により支持される。

曝露量を確実に臨床試験で認められた範囲内とするため、111-205 及び 111-302 試験の治験実施計画書を改訂し、体重が重い患者（70 kg 以上）には 1 mg の用量キャッピング法を導入した。注意すべき点は、15 μg/kg の場合に体重 64～69 kg の被験者の総投与量も 1 mg となることである。日本で ACH 患者に BMN 111 を投与する場合でも、同様の用量キャッピング法が推奨される。

15 μg/kg でみられた投与効果の飽和は、成長版での軟骨細胞活性のマーカーである CXM と同様であった。15 μg/kg までは用量依存的な CXM の持続的な増加が認められたが、30 μg/kg では追加的な増加は認められなかった。曝露－反応解析では、15 μg/kg 曝露時に年間成長速度及び CXM のベースラインからの変化量が、曝露－反応曲線のプラトーに達したことを一貫して示した（2.7.2.3.3.1 項）。

111-206 試験のコホート 2 及び 3 のセンチネル被験者に 30 μg/kg 投与後の平均曝露量は、111-202 及び 111-301 試験の 15 μg/kg 投与後の平均曝露量より高かった。しかし、111-206 試験で

30 µg/kg 投与後のコホート 2 及び 3 のセンチネル被験者の曝露量は、111-301 試験で認められた曝露量の範囲内であった。

111-206 試験では、コホート 1 のセンチネル被験者（2～5 歳未満）に 15 µg/kg を投与後、及びコホート 2 のセンチネル被験者（0.5～2 歳未満）に 30 µg/kg を投与後に、成長に対する改善傾向、cGMP 及び CXM のベースラインからの増加がみられた。さらに、111-206 試験の 5 歳未満での安全性プロファイルは、111-202/205 及び 111-301/302 試験での 5 歳以上での所見と同様であった。全体として、111-206 試験のコホート 1 から得られた PK、有効性、バイオマーカー、及び安全性データに基づき、2 歳以上及び 2 歳未満の ACH 患者にそれぞれ 15 µg/kg 及び 30 µg/kg を投与することは妥当と考えられた。

2.5.4.4.9 有効性の結論

全体として、使用した外部対照の種類によらず、日本人を含むすべての被験者及びサブグループで成長に対する BMN 111 の一貫した効果が認められ、その効果は最長 5 年間にわたって持続した。

複数の解析アプローチを用いて、BMN 111 の成長に対する短期及び長期効果が示された。

年間成長速度に対する BMN 111 の改善効果の大きさは、検討した年齢範囲の ACH 小児と標準身長の小児との間で認められる推定 2 cm/年の年間成長速度の差をかなりの割合で回復させるものであった（Hoover-Fong 2008、Kelly 2014）。

年間成長速度に対する効果を反映して、身長増加でも一貫して改善がみられた。身長 Z スコアの使用には潜在的な限界があるものの、標準身長又は ACH 小児を基準に算出した Z スコアには、一貫した改善が認められた。

年間成長速度の改善効果は 5 年間にわたって維持され、長期投与によって立位身長に明らかな増加がみられた。5 年投与後の追加的な身長増加は、未治療 ACH 患者の NH データ（外部対照）との比較によって確認された。また、5 年間の BMN 111 投与によって得られた身長増加は、ピボタル試験の 111-301 試験で 1 年間の BMN 111 投与によって得られた身長増加の約 5 倍に相当した。BMN 111 を投与した大部分の被験者では、成長曲線が標準身長の分布に向かって傾斜を示し、成長の持続的な加速を認め、結果として最終身長に影響を与えることが示唆された。BMN 111 の成長に対する効果と骨の早期成熟との間には関連性が認められなかった。

成長の改善と身体比率の悪化との間には関連性は認められなかった。111-202/205 試験の 5 年間の BMN 111 投与によって、上体と下体の身体比率の改善（低下）は経時的に小さくなる傾向がみられ、年齢の増加とともに未治療 ACH 患者で認められる自然の低下と同様であった（Merker 2018）。ただし、18 カ月時の上体と下体の身体比率の比較解析では、観察／プラセボ群よりも BMN 111 群で上体と下体の身体比率の低下が大きく、わずかな改善傾向が示唆された。

上記の結果に加え、111-206/208 試験の予備的データでは、5 歳未満の被験者での BMN 111 投与の成長に対する一貫した改善傾向が示唆された。

本申請資料に要約した BMN 111 の成長に対する短期的効果は、年間成長速度及び身長測定によって容易に確認可能であるが、軟骨内成長に対する持続的かつより広範な効果によって、ACH 患者にみられる様々な合併症の根本的な原因である骨格構造の変化を改善できる可能性がある。ACH 患者の身長以外に対する BMN 111 の潜在的な影響を、2.5.6 項に示す。

2.5.5 安全性の概括評価

本申請書の臨床データパッケージには、111-101（BMN 111 を最大 15 μg/kg）、111-202（BMN 111 を 2.5、7.5、15 又は 30 μg/kg）、111-205、111-206、111-208 試験（BMN 111 を 15 又は 30 μg/kg）、111-301、111-302 試験（BMN 111 を 15 μg/kg）の 7 つの介入試験から得られた安全性データを含めた。

この 7 試験から得られた安全性データは、試験治療下で発現した有害事象、注目すべき事象、臨床検査結果、バイタルサイン、身体的検査、12 誘導心電図、画像評価、視床下部－下垂体－副腎皮質系の評価、及び子供の行動チェックリスト（CBCL）の結果で評価した。

BMN 111 のリスク管理計画（案）は、2.5.6.4 項に示した。

2.5.5.1 特定の有害事象のモニタリングに対する特別なアプローチ

動物での主な有害安全性所見は、CNP に知られている生理学的作用と同様であった。*In vivo* で、骨格成長に対する BMN 111 の効果が確認された。一過性かつ可逆性の血行動態変化（血圧低下及び代償性頻脈）からなる心血管系影響が麻酔下のマウス及び覚醒下のサルを用いた心血管系安全性薬理試験で用量依存的に認められ、サルを用いた毒性試験でも認められた。肝臓、腎臓、中枢神経系、呼吸器系及び生殖器系に対する副作用はみられず、標的組織以外又は他の可能性のある標的組織の毒性もみられなかった（2.6.6 項、2.6.2.4 項）。

非臨床データ、健康志願者の臨床データ及び ACH 患者集団に考えられる安全性の問題並びに主なオピニオンリーダーや規制当局からのフィードバックに基づき、潜在的な骨格、血管、中枢神経系及び腎機能に対する副作用を評価するため臨床開発プログラムに広範な安全性モニタリングを組み込んだ。

ISR、血圧低下、心拍数変化、過敏症、骨折、大腿骨頭すべり症、骨壊死、虚血性壊死からなる特定の有害事象を注目すべき事象に指定した。

CNP は血管緊張に対する生物学的作用があり、BMN 111 が末梢血管拡張薬として作用する可能性があることから、初回来院時、投与の最初の数日間（Day 3 まで）は投与後 2～4 時間、その後の来院時は 1 時間にわたって血圧及び心拍数を頻繁にモニタリングした。有害事象としての血圧低下の報告は、予め特定した血圧変化に基づくものではなく、有害事象共通用語規準（CTCAE）グレードを用いて治験責任医師が判断した。症状を伴う血圧低下が記録された場合の報告に関するガイダンス（詳細は 2.5.5.3.5.2 項参照）を治験責任医師に提供した。血圧の詳細

な解析は、血圧測定値に基づいて予め規定した血圧閾値を用いて実施した（2.5.5.6 項の閾値を参照）。

2.5.5.2 安全性の結果

安全性の評価には、臨床的背景を提供するための第 3 相二重盲検プラセボ対照比較試験（111-301 試験）の 52 週間のデータ（BMN 111 15 μg/kg 又はプラセボ）のほか、6 件の第 2 相及び第 3 相試験の統合解析（111-202、111-205、111-206、111-208、111-301、及び 111-302 試験）に由来する統合安全性データが含まれる。第 2 相及び第 3 相臨床試験のデザインはおおむね同様で、データの統合が可能と考えた。これにより、最も長期間にわたって BMN 111 を投与された ACH 患者の最大数を対象とした BMN 111 の長期安全性の評価が可能になる。

111-206 試験は実施中の二重盲検比較試験であるため、試験の盲検性を維持するために、統合安全性データにはデータカットオフ時点（2019 年 9 月 12 日）までに登録したコホート 1 及び 2 の非盲検センチネル被験者 8 例のみを含めた。これに対し、111-206/208 試験の中間報告書には、データカットオフ時点（無作為化被験者では 2020 年 6 月 30 日、センチネル被験者では 2020 年 9 月 7 日）までに登録した全被験者の安全性データを含む（非盲検センチネル被験者 11 例、無作為化被験者 51 例）［111-206/208 試験中間報告書（5.3.5.1.2-1）12 項］。

ACH 患者での BMN 111 の安全性プロファイルを評価するため、以下の 3 つの統合集団を定義した。

- 全投与集団：年齢又は用量を問わず、BMN 111 の投与を 1 回以上受けたすべての ACH 患者（164 例、日本人 7 例を含む）
- 最大 15 μg/kg/日集団：15 μg/kg の BMN 111 投与を少なくとも 1 回受け、用量が 15 μg/kg を超えなかった 5 歳以上のすべての ACH 患者（148 例、日本人 7 例を含む）
- 純粋な 15 μg/kg 集団：すべての期間で 15 μg/kg の BMN 111 投与のみ受けた 5 歳以上のすべての ACH 患者（131 例、日本人 7 例を含む）

安全性の結果は全投与集団を対象とする。低年齢群（2～5 歳未満の 8 例）の安全性データは、111-206/208 試験のセンチネル被験者のデータである。

111-101 試験の健康志願者 48 例での個々の安全性データは、2.7.4.1.1.6.1 項に要約した。

2.5.5.3 安全性解析対象集団及び曝露の程度

111-301 試験では、計 60 例（日本人 3 例を含む）に BMN 111 を投与し、61 例（日本人 4 例を含む）にプラセボを投与した。投与期間の平均値（SD）は、BMN 111 群［353.0（65.6）日］とプラセボ群［364.8（4.38）日］との間に差がなく、総曝露期間はそれぞれ 57.99 人年及び 60.93 人年であった。52 週間の試験期間での投与回数の平均値（SD）は、BMN 111 群及びプラセボ群で

それぞれ 348.8（65.1）回及び 359.6（9.5）回であり、投与未実施の平均値（SD）はそれぞれ 4.4（7.0）回及び 5.3（10.1）回であり、差がなかった。

111-301 試験では、日本人 3 例での BMN 111 群の投与期間の中央値は 359.0 日（範囲：2～360 日）であり、平均値（SD）は 240.3（206.4）日であった。そのうち 1 例（2 日間投与を受けたが、以降の治療は拒否した）は、Day 15 に試験からの脱落を希望した（2.7.4.1.2 項）。プラセボ群での投与期間の中央値は 365.5 日（範囲：362～372 日）、平均値（SD）は 366.3（4.3）日であった。

日本人での投与未実施の平均値（SD）は、BMN 111 群が 0.3（0.6）、プラセボ群が 12.3（24.5）回であった（2.7.4.1.2 項）。BMN 111 群の 1 例では、治験実施医療機関の過失により 1 回の投与未実施があった。プラセボ群では以下の理由により、49 回の投与未実施があった：親／介護者の過失［24 回（全投与未実施の 49.0%）］、有害事象［13 回（全投与未実施の 26.5%）］、及びその他［12 回（全投与未実施の 24.5%）］（2.7.4.1.2 項）。

本申請のデータカットオフ時点で、全投与集団では、第 2 相及び第 3 相試験の計 164 例にいずれかの用量の BMN 111 が投与された。このうち、148 例が 15 μg/kg 以下の BMN 111 を 1 回以上投与されており、131 例は 15 μg/kg の BMN 111 のみ投与された。

データカットオフ時点で、全投与集団の被験者はいずれかの用量の BMN 111 を 1 日～69.3 カ月間（5 年超）にわたって投与され、曝露期間の中央値は 13.7 カ月間、総曝露期間は 255.13 人年であった。なお、最長期間の 69.3 カ月は、111-202/205 試験のデータである。

2.5.5.3.1 最もよくみられた有害事象

111-301 試験で、BMN 111 又はプラセボの投与被験者にみられた主な有害事象は、治療薬の局所投与後に認められる ISR 関連事象や、一般的によくみられる小児期感染症と同様であった。具体的には、ISR［BMN 111 群：73.3%、プラセボ群：47.5%（以下同順）］、注射部位紅斑（68.3%、65.6%）、注射部位腫脹（38.3%、9.8%）、鼻咽頭炎（26.7%、29.5%）、嘔吐（26.7%、19.7%）、頭痛（23.3%、26.2%）及び発熱（16.7%、21.3%）であった（2.7.4.2.1.2.2.1 項）。

111-301 試験の日本人でみられた有害事象は、111-301 試験の全体集団の結果と同様であった（表 2.5.1.2.1.2.1.1）。日本人でみられた主な器官別大分類（SOC）別有害事象は、「一般・全身障害および投与部位の状態」がプラセボ群 1 例（25.0%）、BMN 111 群 2 例（66.7%）、「感染症および寄生虫症」がプラセボ群 3 例（75.0%）、BMN 111 群 2 例（66.7%）であった。日本人での曝露程度で調整した SOC 別有害事象の発現率は、「一般・全身障害および投与部位の状態」がプラセボ群（1.7 件/人年）と比較して BMN 111 群（30.4 件/人年）で高かった。その他の SOC（「一般・全身障害および投与部位の状態」以外の SOC）の発現率は、2.0 件/人年以下であった。

表 2.5.1.2.1.2.1.1 SOC 別の有害事象［111-301 試験：日本人（安全性解析対象集団）］

SOC	プラセボ群 (N=4)		BMN 111 15 µg/kg 群 (N=3)	
	発現割合 n (%)[a]	発現率 m (件/人年)[b]	発現割合 n (%)[a]	発現率 m (件/人年)[b]
総曝露期間、人年	-	**4.01**		**1.97**
すべての有害事象	**4 (100.0)**	**19 (4.7)**	**3 (100.0)**	**68 (34.4)**
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (25.0)	7 (1.7)	2 (66.7)	60 (30.4)
感染症および寄生虫症	3 (75.0)	4 (1.0)	2 (66.7)	4 (2.0)
胃腸障害	2 (50.0)	4 (1.0)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (50.0)	2 (0.5)	1 (33.3)	3 (1.5)
皮膚および皮下組織障害	1 (25.0)	1 (0.2)	1 (33.3)	1 (0.5)
生殖系および乳房障害	1 (25.0)	1 (0.2)	0	0

MedDRA：ICH 国際医薬用語集、m：事象の総発現件数、N：投与群の総被験者数、n：事象の発現被験者数、SOC：器官別大分類
有害事象は、治験薬の投与開始から投与中止後 30 日までに発現又は悪化した事象を含む。有害事象は MedDRA Version 22.0（日本語翻訳に MedDRA/J Version 22.0）を用いてコード化した。
a：割合は、安全性解析対象集団の総被験者数（各投与群の N）を分母として算出した。同一被験者に同一の SOC の有害事象が複数回みられた場合は、その SOC で 1 回のみカウントした。
b：曝露程度で調整した発現率は、事象の総発現件数（m）を各投与群の総曝露期間で除して算出した。同一被験者に同一の SOC の有害事象が複数回みられた場合は、その SOC で 1 回のみカウントした。
出典：モジュール 2.7.4、表 2.7.4.2.1.2.1.2.

全投与集団に最も多く報告された AE は、ISR（49.4%）、注射部位紅斑（47.0%）、鼻咽頭炎（28.7%）、注射部位腫脹（24.4%）、咳嗽（20.1%）、頭痛（20.1%）、発熱（23.2%）及び嘔吐（22.6%）であった。ほとんどの有害事象はグレード 1（軽度）であった。

2.5.5.3.2 死亡

本申請のデータカットオフ時点で、BMN 111 試験のいずれでも死亡は報告されていない。

2.5.5.3.3 重篤な有害事象

111-301 試験では、BMN 111 群の 3 例（5.0%）に 4 件の重篤な有害事象（インフルエンザ及び橈骨骨折各 1 例、睡眠時無呼吸症候群・アデノイド肥大 1 例）を認め、プラセボ群の 4 例（6.6%）に 5 件の重篤な有害事象（虫垂炎、呼吸困難及びアデノイド肥大各 1 例、脊髄圧迫・頭蓋内圧上昇 1 例）を認めた。重篤な有害事象として報告された事象の種類は、ACH 小児患者に予想される事象と同様であった。治験薬と関連ありとされた重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象はなかった（2.7.4.2.1.8 項）。また、日本人に重篤な有害事象はなかった。

本申請のデータカットオフ時点で、第 2 相及び第 3 相の 9 例に計 10 件の重篤な有害事象［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、甲状舌管嚢胞、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が各 1 例］が発現した。この重篤な有害事象として報告された事象の種類は、一般的によくみられる小児疾患や

ACH 小児患者に予想される事象と同様であった。

治験薬と関連のある重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象はなかった。10 件のうち、BMN 111 の投与を一時的に中断したものが 7 件、用量変更しなかったものが 2 件、残る 1 件は脊髄空洞症（予定されていた脚延長術のために実施した核磁気共鳴画像検査中に判明した）であり、この被験者はその後、脚延長術に備えて治験薬投与を中止した［111-205 中間報告書（5.3.5.2.2-1）11.3.3.1 項］。

2.5.5.3.4 その他の重要な有害事象

2.5.5.3.4.1 治験薬の投与中断に至った有害事象

111-301 試験で、治験薬の投与中断に至った有害事象又は重篤な有害事象を発現した被験者の割合は、BMN 111 群［それぞれ 10 例（16.7%）及び 2 例（3.3%）］とプラセボ群［それぞれ 10 例（16.4%）及び 2 例（3.3%）］で同程度であった（表 2.7.4.2.1.1.1）。治験薬の投与中断に至った主な有害事象は、両群ともに小児でよくみられる急性小児疾患であった。2 例以上に発現した治験薬の投与中断に至った有害事象は、BMN 111 群では嘔吐（6 例、［10.0%］）、インフルエンザ［3 例（5.0%）］、ウイルス性胃腸炎、頭痛、及び発熱［各 2 例（3.3%）］であり、プラセボ群では嘔吐［3 例（4.9%）］、頭痛、倦怠感、鼻咽頭炎、及び悪心［各 2 例（3.3%）］であった（表 2.7.4.2.1.2.1.2）。

BMN 111 群の日本人では、治験薬の投与中断に至った有害事象の発現はなかったが、プラセボ群の日本人では、1 例（25.0%）に関節痛、便秘、悪心、及び嘔吐の治験薬の投与中断に至った有害事象が発現した（表 2.7.4.2.1.2.1.2）。

全投与集団で、一過性の治験薬投与中断に至った主な有害事象は小児の急性疾患と同様であり、嘔吐［13 例（7.9%）］、ウイルス性胃腸炎［7 例（4.3%）］、胃腸炎［6 例（3.7%）］、発熱［6 例（3.7%）］及びウイルス感染［5 例（3.0%）］であった。

2.5.5.3.4.2 治験薬投与又は試験の中止に至った有害事象

111-301 試験では、BMN 111 群の 1 例（1.7%）（11 歳）が Day 7 にグレード 1（軽度）の処置に対する不安（治験薬投与に関連する不安）を訴え、治験薬の投与中止に至ったが、プラセボ群ではみられなかった。当該事象は回復し、治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された（2.7.4.2.1.9.2 項）。

日本人では、治験薬投与又は試験の中止に至った有害事象は認められなかった（2.7.4.2.1.9.2 項）。

全投与集団では、3 例（1.8%）が試験を中止した。中止理由は、グレード 2（中等度）の非重篤なトランスアミナーゼ上昇、グレード 1 の非重篤なウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群、及びグレード 1 の非重篤な処置に対する不安であった。

2.5.5.3.5 注目すべき事象

注目すべき事象には、ISR、血圧低下、過敏症［MedDRA 標準検索式（SMQ）狭義用語］、骨折及び心拍数の変化がある。いずれの試験でも、BMN 111 群に大腿骨頭すべり症、虚血性壊死、又は骨壊死は認められなかった。

2.5.5.3.5.1 注射部位反応（ISR）

ISR の報告方法は試験により異なっており、111-301、111-202 及び 111-206 試験では、重症度及び持続時間に関わらず、すべての ISR を有害事象として報告したのに対して、長期継続投与試験［111-302（111-301 試験でプラセボ投与を受け、111-302 試験で BMN 111 投与を受けた被験者を含む）、111-205、及び 111-208 試験］では、グレード 2 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 ISR と比較して持続期間又は頻度が変化した ISR のみを有害事象として報告した。試験によって報告方法が異なることを考慮し、BMN 111 投与の 1 年目に報告された ISR 及びグレード 2 以上又は 24 時間を超えて持続した（内出血を除く）ISR を示す。

111-301 試験では、ISR の発現例数は BMN 111 群［51 例（85.0%）］とプラセボ群［50 例（82.0%）］で差がなかったが、事象の総発現件数は BMN 111 群（6983 件、発現率 120.4 件/人年）の方がプラセボ群（1776 件、発現率 29.2 件/人年）よりも多かった。いずれかの投与群（BMN 111 又はプラセボ）で被験者の 10%以上に報告された又は発現率が 1 件/人年超であった ISR の基本語（PT）は、注射部位反応、注射部位紅斑、注射部位腫脹、注射部位蕁麻疹、注射部位疼痛、及び注射部位そう痒感であった。その他の ISR 関連事象は、いずれも発現率が 1 件/人年未満であった。

ISR 事象の持続時間の平均値（SD）は、BMN 111 群が 92.1（623.5）分、プラセボ群が 117.4（823.9）分であり、中央値はそれぞれ 35 分及び 24 分であった［Integrated Summary of Safety（ISS）（5.3.5.3.1）Table 14.3.1.7.5］。BMN 111 群では、2 例に認めたグレード 2（中等度）の 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）を除き、いずれの事象もグレード 1（軽度）であり、大部分の事象は自然に消失した。BMN 111 群の 1 例のみ、注射部位反応 3 件のために局所用酸化亜鉛と経口抗ヒスタミン薬による併用治療を要した（2.7.4.2.1.10.1 項）。

日本人では、BMN 111 群の 2/3 例（66.7%）及びプラセボ群の 1/4 例（25.0%）に ISR が発現した。ISR の曝露程度で調整した発現率は、BMN 111 群が 30.4 件/人年及びプラセボ群が 1.5 件/人年であった（全体集団では、BMN 111 群が 120.4 件/人年及びプラセボ群が 29.2 件/人年）。日本人に発現した ISR はいずれもグレード 1 であり、一過性で、非重篤で、治験薬の投与中断又は投与中止に至ったものはなく、大部分が発現から 24 時間以内に自然に消失した（2.7.4.2.1.10.1 項）。

全投与集団において、BMN 111 投与 1 年目に 88 例（53.7%）に ISR が発現した。全投与集団の 10%以上にみられた主な ISR は、注射部位紅斑（46.3%、6613 件）、注射部位反応（45.1%、5912

件）、注射部位腫脹（22.6%、485 件）及び注射部位蕁麻疹（10.4%、338 件）であった。ISR の持続時間の平均値（SD）は 1.37（8.19）時間であり、中央値は 0.62 時間（約 37 分）であった。BMN 111 群では、2 例に認めたグレード 2（中等度）の 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）を除き、最初の 1 年間に発現した事象はいずれもグレード 1（軽度）であった。2 年目以降に、2 件のグレード 2 の事象が報告された。連日投与しても ISR の重症度や発現傾向に経時的な変化はなく、注射部位に長期的な影響や変化はなかった（2.7.4.2.1.10.1 項）。

結論として、ISR はいずれも一過性であり（数時間以内に消失）、非重篤であり、大部分がグレード 1（軽度）で治療介入なしに消失した。ISR 関連事象により治験薬投与を中止した被験者はいなかった。ISR の重症度及び発現傾向には、経時的な変化又は悪化がみられなかった。

2.5.5.3.5.2 血圧低下

収縮期血圧（SBP）や拡張期血圧（DBP）の低下を、治験実施計画書に従って来院時に厳格な血圧モニタリングにより特定した。治験責任医師は、事前に規定した血圧の変化を基準とせず、自らの臨床的判断に基づき CTCAE を用いて血圧低下関連の有害事象を報告した。血圧低下の記録がある症状の報告に関する具体的なガイダンスを治験責任医師に提供し、個別の症例報告書（症候性低血圧の記録）の頁で症候性の血圧低下を報告した。無症候性の血圧低下を有害事象として報告するか否かは、治験責任医師が判断した。

111-301 試験では、血圧低下事象を特定するための予め規定した検索方法により、BMN 111 群の 8 例（13.3%）に 11 件の事象を特定したのに対して、プラセボ群では 3 例（4.9%）に 3 件の事象を特定した。いずれの事象も非重篤、グレード 1（軽度）であり、血圧低下の有害事象によって治験薬投与を中止した被験者はいなかった。

全投与集団では、28 例（17.1%）に血圧低下がみられた。被験者の大多数（22/28 例）に発現した血圧低下は、グレード 1（43/51 件）であり、グレード 2（7/51 件）は 6/28 例でみられた（なお、1 件のグレードは不明であった）。グレード 3 又は 4 の事象はみられず、重篤又は治験薬の投与中止に至った事象もみられなかった。

症状を伴う血圧低下の記録がある事象を特定するため、治験実施計画書に従って報告されたすべての有害事象の PT をさらに評価した。

111-301 試験では、BMN 111 群の 1 例（1.7%）に認められたグレード 1 の症候性の血圧低下 1 件を除き、血圧低下の有害事象はいずれも無症候性であった。症候性の血圧低下は Day 179 に、規定のバイタルサイン測定（12 誘導心電図検査）及び投与後採血のあと、被験者が速やかに上体を起こしたときに発現し（投与後の SBP 低下は 20 mmHg 未満、DBP 低下は 10 mmHg 未満）、浮動性めまい及び嘔吐の症状を伴った。本事象は、治療介入なしに 5 分以内に消失し、これによる治験薬投与の変更はなかった。

日本人では、事前に規定した検索基準に基づく血圧低下の有害事象は報告されなかった。また、症候性低血圧として記録された事象もみられなかった［111-301 試験、日本人帳票（5.3.5.1.1-2）Listing 16.2.7.8］。

全投与集団の計 8 例（4.9%）に症候性低血圧が認められ、全例が 15 μg/kg の BMN 111 投与を受け、投与後 2 時間以内に発現していた。事前に規定した血圧低下の検索基準に従って特定された事象が 6 件で、その他に失神及び失神寸前の状態が各 1 件であった［ISS（5.3.5.3.1）Listing 16.2.7.1］。症候性低血圧は、いずれも同日内に消失し、治験薬の投与中断や投与中止に至った被験者はいなかった。1 件を除き、いずれの事象も治療介入なしに消失した。症候性低血圧を発現した被験者の簡単な叙述は 2.7.4.2.1.10.2 項に示し、詳細な叙述は各試験総括報告書に示した。

治験依頼者は、治験責任医師から報告された症候性低血圧の記録がある上記症例に加えて、予め定義した PT の一覧を用いて発現したすべての有害事象を評価し、血圧低下と関連している可能性がある症状を特定した。その結果、疲労［7 例（4.3%）10 件］、悪心［8 例（5.0%）、13 件］、失神寸前の状態［4 例（2.0%）、5 件］、及び浮動性めまい［10 例（6.1%）、15 件（うち、浮動性めまい 14 件、処置によるめまい 1 件）］の有害事象を特定した（上述した症候性低血圧を除く）。

日本人では、プラセボ群の 1 例（25.0%）に 1 件の悪心が発現したが、BMN 111 群では上記に規定した PT は認められなかった。認められた事象の多くは自宅で発現しており、対応する血圧測定値は得られなかった。事象発生時の血圧測定値が得られていないため、報告された有害事象と血圧低下との因果関係は判断できなかった。また、意識消失、霧視、又は冷汗は認められなかった［ISS（5.3.5.3.1）Table 14.3.1.2.3］。

BMN 111 の臨床試験中、2 件の有害事象（グレード 2 の洞性頻脈、グレード 1 の頻脈が各 1 例）が注目すべき事象である心拍数の変化の検索基準と一致した。いずれの事象も孤発性であり、治験薬と関連なしと判断された。上記事象については、2.5.5.3.5.5 項で検討する。

2.5.5.3.5.3 過敏症

重大な過敏症が発現した場合や、治験担当医師又は治験依頼者が必要と判断した場合に、総 IgE 及び薬剤特異的 IgE 検査用検体を採取した。重大な過敏症とは、グレード 3（重度）以上、又は BMN 111 の投与中断若しくは投与中止に至った過敏症、あるいは治験担当医師又は治験依頼者が重大と判断した過敏症（単発の限局性 ISR を除く）と定義した。

過敏症の発現割合は、プラセボ群［7 例（11.5%）］と比較して BMN 111 群［16 例（26.7%）］で高かった。これは、BMN 111 群で注射部位蕁麻疹が多くみられたことによる影響が大きい。最も多くみられた過敏症は、注射部位蕁麻疹［プラセボ群：2 例（3.3%）、BMN 111 群：8 例（13.3%）、以下同順］であり、次いで注射部位発疹［0 例、3 例（5.0%）］が多かった。その他の過敏症（PT）は、両群とも各 1 例の発現であった（2.7.4.2.1.10.3 項）。

BMN 111 群の 1 例にグレード 2（中等症）の注射部位蕁麻疹が 2 件発現したが、その他の過敏症はいずれもグレード 1（軽症）であった。試験中にグレード 3 以上の過敏症は認められず、アナフィラキシーの米国アレルギー感染症国立研究所（NIAID）／食物アレルギー及びアナフィラキシーネットワーク（FAAN）臨床基準を満たした被験者はいなかった。

日本人では、BMN 111 群で 1/3 例、プラセボ群で 1/4 例に過敏症事象が発現した。BMN 111 群の 1 例でみられた過敏症は、グレード 1 の薬疹（医師記載用語：セフゾンによる発疹）であり、治験薬と関連なしと判断された。本事象は、外用ゲンタマイシン硫酸塩及び経口レボセチリジン塩酸塩で治療後に消失した。プラセボ群の 1 例でみられた過敏症は、グレード 1 の接触皮膚炎（医師記載用語：接触皮膚炎の悪化）であり、治験薬と関連なしと判断された（2.7.4.2.1.10.3 項）。

全投与集団の 44 例（26.8%）に過敏症事象が発現した。最も多くみられた過敏症事象は、注射部位蕁麻疹［18 例（11.0%）に 339 件］であり、次いで発疹［11 例（6.7%）に 14 件］が多かった。その他の 3 例以上にみられた過敏症事象は、注射部位発疹（4 例）、蕁麻疹（4 例）、薬物過敏症（3 例）であった。注射部位蕁麻疹（1.3 件/人年）を除き、すべての過敏症事象の発現率は 1 件/人年未満であった。

いずれの試験でも、グレード 3 以上の過敏症事象は認められず、治験薬の投与中止に至った過敏症事象もなかった。2 例が計 3 件の過敏症事象のため治験薬の投与を中断したが、いずれも治験薬と関連なしと判断された。中断した 1 例は、Day 248 に薬物過敏症（扁桃摘出後の経口抗生物質に起因）を発現し、Day 477 にも発疹を発現した。もう 1 例は、Day 327 に発疹（アモキシシリンに対する反応に起因する全身性蕁麻疹）を発現した。3 件の過敏症事象はいずれも消失した［ISS（5.3.5.3.1）Table 14.3.1.4.4、111-205 試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）Listing 16.2.7.1］。アナフィラキシーの NIAID/FAAN 臨床診断基準を満たした過敏症事象はなかった［111-205 試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）Listing 16.2.7.2］。

2.5.5.3.5.4 骨折

15 μg/kg の BMN 111 投与を受けた 2 例で骨折（注目すべき事象）が報告されたため、本項に記述する。

111-301 試験で、ACH 関連の病歴（骨切り術及び四肢再建手術）を有する 1[redacted] 歳の被験者に橈骨骨折が認められた。本被験者は、Day 338 にキックスクーターから転落し、左腕に橈骨遠位端骨折（重篤、グレード 3）を負った。治験責任医師は、本事象は BMN 111 投与と関連なしと判断した。被験者には、橈骨骨幹の非観血的整復、骨接合、及び弾性安定髄内釘の挿入が施行された。骨折は合併症なく治癒した。治験薬の投与中断はなかった。

日本人で骨折の有害事象は報告されなかった。

111-206 試験で、粗大運動遅延及び筋力低下の病歴を有する[redacted] 歳のセンチネル被験者に橈骨骨折が認められた。被験者は、ベッドから滑り落ちそうになったところを、母親に左手を掴まれ

た。その後、Day 185 に手関節痛及び腫脹［非重篤、グレード 1（軽度）の靭帯痛］を訴え、左腕を使わないようになった。X 線検査及び整形外科研修医による初期評価で肘関節の脱臼が認められた。Day 186 にグレード 3（重度）の骨幹端骨折として報告され、7～10 日後のテキサス州の専門医による追跡調査で左手首の若木骨折が認められた。不快感を軽減するため、取り外し可能なスプリントを装着した。経過観察来院時の整形外科での X 線検査で、転位のない左遠位骨幹端骨折の治癒が認められ、それ以上の治療介入は不要となった。本事象は、治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。治験薬の投与中断はなかった。

2.5.5.3.5.5 心拍数の変化

全体投与集団では、2 件の心拍数の変化に関連する事象（洞性頻脈及び頻脈が各 1 例）が認められた（2.7.4.2.1.10.5 項）。2 例でみられた事象は、以下のとおりである。

- 111-205 試験で、Day 1122 に非心臓性胸痛の訴えがあった[redacted]歳の被験者で、Day 2025 に孤発性の洞性頻脈（グレード 2、非重篤）が発現した。Bazett 式によって補正した QT 間隔（QTcB）延長がみられたが、Fridericia 式によって補正した QT 間隔（QTcF）は正常であった。詳細な心臓学的評価を実施したところ、12 誘導心電図及び心エコー図の結果に病的所見は認められなかった。頻脈はみられず、心電図間隔はすべて正常であった。心臓病専門医は、胸痛について非心臓性の胸壁痛と評価し、治験薬との関連なしと判断した。治療介入は必要なく、治験薬の投与中断はなかった。被験者は治験薬投与を継続しており、洞性頻脈などの心血管系事象の再発は認められなかった。
- 15 μg/kg の BMN 111 投与を受けた[redacted]歳の被験者で、Day 457 に孤発性の頻脈（グレード 1、非重篤）が発現した。本事象は治療介入せずに同日消失し、治験薬と関連なしと判断された。頻脈に併発した事象はなく、血圧低下も認められなかった。

2.5.5.4 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.4.1 年齢区分別の有害事象の発現割合

2～5 歳未満の被験者でみられた有害事象（全体）の発現割合、種類、症状は、5 歳以上の統合解析結果と同様であり、多くみられた有害事象の大部分が ISR であった。データカットオフ時点で、年齢の低い 111-206 試験の被験者で、治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象、グレード 3 以上の有害事象、症候性血圧低下は報告されなかった。

2.5.5.5 臨床検査値の評価

血液学的検査、生化学検査、及び尿検査の経時的なパラメータの平均値に、臨床的に意義のある変化は認められなかった。

2.5.5.6 バイタルサイン、身体的検査、及び安全性に関連する他の観察項目

血管機能に対するCNPの生物学的作用に一致して、治験実施計画書に規定された頻回のバイタルサイン測定で、一過性のDBP低下（ほとんどが無症候性で自然治癒性）が認められた。

BMN 111を最長69カ月投与したいずれの試験でも、SBP、DBP及び心拍数の平均値に著明な変化はみられなかった。ただし、DBP低下の幅が投与前から投与後にかけてわずかに大きく、心拍数のわずかな代償的増加がみられた。

111-301試験では、BMN 111群及びプラセボ群ともに、SBPの平均値に顕著な変化はみられなかった。DBP及び心拍数の平均値にはわずかな変化がみられたが、臨床的な意義があるとは考えられなかった。投与前のSBP、DBP及び心拍数のベースラインからの変化量の平均値に、BMN 111群及びプラセボ群の間で大きな差はなかった。全体として、SBP、DBP及び心拍数の中央値に群間差はなく、どの来院時でも両群の投与前のSBP、DBP及び心拍数の平均値に臨床的に明らかなベースラインからの変化はみられなかった。しかし、プラセボ群に比べて、BMN 111群ではDBP低下の幅が投与前から投与後にかけてわずかに大きく、心拍数のわずかな代償的増加がみられた。

治験依頼者のこれまでの小児を対象とした臨床試験の経験とNational Institutes of Health（NIH）ガイドライン（Pediatric Basic and Advanced Life Support）に基づき、事前に規定した以下の血圧閾値を用いて血圧低下を特定した。以下の閾値をそれぞれ満たす血圧低下の発現回数を、治験実施計画書に規定されている来院時点の測定値に基づいて評価した。

事前に規定したSBPの血圧閾値は、被験者が10歳以下の場合は投与前70 mmHg以上（+2×年齢）で投与後70 mmHg未満（+2×年齢）、11歳以上の場合は投与前90 mmHg以上で投与後90 mmHg未満であった。DBPの血圧閾値は、投与後値が投与前値から20%以上低下、投与前DBP 40 mmHg以上で投与後40 mmHg未満、又は投与前45 mmHg以上で投与後45 mmHg未満であった。

111-301試験では、潜在的に臨床的意義のあるSBP低下がみられた被験者の割合に、BMN 111群とプラセボ群で明かな差はなかった。BMN 111群では、大部分の被験者で、潜在的に臨床的意義のあるDBP低下［事前に規定した閾値（DBPが投与前値から20%以上低下、DBPが40 mmHg以上、DBPが45 mmHg以上）を用いて特定］が試験期間のいずれかの時点でみられた。

血圧低下は、治験薬投与と時間的に関連していたが、試験期間をとおして散発的にみられた。上記の閾値を満たした血圧低下のうち、有害事象の「血圧低下」の検索方法で特定された事象と一致したものはなかった。

いずれか時点での投与前又は投与後の経時的な呼吸数又は体温のベースラインからの平均変化量に、BMN 111群とプラセボ群の間で明かな差はみられなかった。

2.5.5.7 12 誘導心電図

規制当局の合意を得て、以下の理由から正式な Thorough QT 試験は実施しなかった：1）BMN 111 と内因性 CNP ペプチドの配列相同性、2）生物学的ペプチドが大きく、心臓のイオンチャネルへの影響がほとんどない、3）非臨床開発プログラムで、QT 延長の可能性が低いことが特徴付けられている（2.6.2.4.7 項、2.6.6.3.7 項、2.6.6.3.8 項）、4）ヒト *ether-á-go-go* 関連遺伝子アッセイが陰性である（2.6.2.4.1 項）、及び 5）臨床開発の初期の相（111-101 試験及び 111-202 試験の心電図データ）で、いかなるシグナルも得られていない。

独立した第三者によって、第 3 相試験の 111-301 試験及び 111-302 試験を対象として、曝露－反応モデリングを含む包括的な心臓安全性報告書が作成された［Cardiac Safety Report for Vosoritide（5.3.5.3.5）］。このデータから、BMN 111 による心再分極に対する臨床的に重要な影響は示されず、臨床用量の曝露量では 20 msec 以上の QT 延長作用はないことが示された。PR 間隔の延長はわずかであり、臨床的に重要な影響はみられなかった。111-301 試験では、プラセボで補正した ΔPR（ΔΔPR）の平均値は、−10.9 msec（52 週時）～−7.0 msec（Day 10）であった。QRS に対する臨床的に重要な影響はみられず、治療に関連した有意な形態変化も観察されなかった。

2.5.5.8 免疫原性の安全性に対する影響

報告された ISR、過敏症事象及び交差反応性抗体による安全性への影響に関して、抗 BMN 111 抗体の影響を評価した。ISR の大部分はグレード 1（軽度）で自然に消失した。TAb 陰性被験者と陽性被験者で ISR の発現件数は同程度であり、ISR（グレード 2 以上）の発現割合と純粋な 15 µg/kg 集団での TAb 発現有無に関連性はみられなかった。また、ISR を発現した被験者での TAb 抗体価の平均値と ISR 持続期間に相関はみられなかった。いずれの試験でも、グレード 3 以上の過敏症又はアナフィラキシーは発現しなかった。このため、治験実施計画書に従って、IgE 検査は実施しなかった。純粋な 15 µg/kg 集団で報告された過敏症事象は、いずれもグレード 1 又はグレード 2（中等度）であった。過敏症事象の発現件数と TAb 発現有無に関連性はみられなかった。また、TAb 陽性被験者で高値であった TAb 抗体価の平均値と過敏症事象の重症度との間に相関はみられなかった［Integrated Summary of Immunogenicity（ISI）（5.3.5.3.3）8 項］。

最後に、ANP、BNP、CNP に対する *in vitro* の TAb 交差反応性と、心血管異常、腎機能異常、又は電解質平衡異常に関連する有害事象との関連性は認められなかった。SMQ の検索基準を用いて特定した有害事象は、いずれもグレード 1 であった［ISI（5.3.5.3.3）8 項］。

111-301 試験の日本人では、血清中 TAb は BMN 111 群の 1/3 の被験者で検出され、このうち BMN 111 群の 1 例が Day 15 に本試験を中止し、以降のベースライン後の評価結果は得られなかった。3 回のベースライン後の評価（26、39、及び 52 週時）で TAb が陽性であった被験者は、全評価時点で NAb 陰性であった。プラセボ群の 4 例は、全評価時点で TAb 陰性であった。本試験の Day 1 の薬剤特異的 IgE はいずれも陰性であり、グレード 3 以上の過敏症又はアナフィラキシーは報告されなかった。このため、治験実施計画書に従って、投与開始後の IgE 検査は実施しなかった。BMN 111 群では、2/3 の被験者で ANP に対する TAb 交差反応性が陽性であった。

BNP に対する TAb 交差反応性はみられず、1/3 の被験者で CNP に対する TAb 交差反応性が陽性であった。ANP、BNP、CNP に対する *in vitro* の TAb 交差反応性と、心血管異常、腎機能異常、又は電解質平衡異常に関する有害事象との関連性は認められなかった。BMN 111 に対する TAb 発現は、BMN 111 の安全性（過敏症事象又は ISR の頻度又は重症度）とは関連性がみられなかった（2.7.4.4.8.2.1 項）。

全体で、免疫原性の結果は臨床的に重要な所見を示さず、BMN 111 の安全性プロファイルが許容可能であることを裏付けている。

2.5.5.9 画像評価

2.5.5.9.1 骨年齢

骨年齢は左手及び左手首の X 線画像を用いて、Greulich and Pyle Atlas 法を用いて評価した（Greulich 1971、Gilsanz 2004、Tanner 1976）。BMN 111 の骨年齢に対する影響から早期骨成熟を評価した結果、成長の改善と早期骨成熟との間に相関はみられなかった。

2.5.5.9.2 下肢 X 線検査

下肢長骨の成長、成長軟骨板の状態、脛骨弯曲を評価するため、X 線検査を実施した。

下肢の長骨成長の不均衡を示唆するデータはなかった。脛骨と腓骨の長さは、経時的に比例して増加した。内反膝（脛骨弯曲）の症状の悪化はなかった。

2.5.5.9.3 腰椎 X 線検査

椎体又は脊柱管の成長に対する悪影響を示唆するデータは認められず、ACH に関連する骨格異常（前弯症や後弯症など）の治験薬投与に関連した悪化はなかった。

2.5.5.9.4 骨密度及び骨塩量

111-301 試験では、二重エネルギーX 線吸収測定スキャンを実施し、頭部を除く全身及び腰椎の骨塩量及び骨密度のデータを収集した。52 週間にわたって検討した、いずれかの部位の骨密度及び骨塩量について、プラセボ群と BMN 111 群との間に明かな差は認められなかった。

2.5.5.9.5 股関節の臨床評価

111-301/302 試験及び 111-202/205 試験で股関節のモニタリング及び回旋を実施した。股関節の臨床評価に関してデータの統合は行わなかった。

いずれの BMN 111 投与試験でも股関節の評価に臨床的に意義のあるベースラインからの変化は認められなかった。

2.5.5.10 子供の行動チェックリスト（CBCL）

111-301 及び 111-302 試験では、不安に対する BMN 111 の潜在的影響を評価するため、CBCL を用いて行動の変化を評価した。入手したデータから、111-301/302 試験では CBCL に関して、臨床的に重要な経時的変化はないことが示唆された。

2.5.5.11 視床下部－下垂体－副腎皮質系の評価

視床下部－下垂体－副腎皮質系の活性化に対する BMN 111 の潜在的影響を評価するため、111-301/302 試験で唾液中コルチゾール、血清プロラクチン濃度、及び卵胞刺激ホルモン（FSH）／黄体形成ホルモン（LH）を測定した。

111-301/302 試験では、いずれの被験者にも唾液中コルチゾール及びプロラクチンの濃度に関する臨床的に重要な所見はみられなかった（2.7.4.4.7 項）。また、投与 1 年目に甲状腺機能低下症と診断された 2 例を除き、最長 5 年間の投与を受けたすべての被験者で、内分泌障害の有害事象は報告されなかった。これらの結果から、BMN 111 投与による視床下部－下垂体－副腎皮質系への影響はないと考えられる。

2.5.5.12 臨床経験の限界

試験開始前 6 カ月以内にホルモン製剤（インスリン様成長因子）又はタンパク質同化ステロイドの治療を受けた患者は、臨床試験の組入れから除外した。その目的は、直近の治療薬使用による有効性の結果に対する交絡を排除することであった。また、治験実施計画書に従って、18 歳以上の患者は既に骨端線が閉鎖していることが予想されたため、組入れから除外した。重要な肝臓、腎臓、心臓、心血管、内分泌、又は免疫に障害を有する患者は、予防的措置として組入れから除外した。ただし、現時点ではこれらの状態に関連する安全性の懸念を示唆するデータは得られていない。正常な成長を妨げる可能性のある既存疾患のない健康な ACH 患者を組入れるため、重大なビタミン D 欠乏、貧血、又は重症若しくは新たに治療を開始した睡眠時無呼吸症を有する患者は、組入れから除外した。試験開始前 18 カ月以内に脚延長術を受けたか、試験期間中に手術を予定している患者、試験開始前 6 カ月以内に骨折した患者、又は股関節手術の既往若しくは重度の股関節形成不全を有する患者は、非臨床試験で得られた骨格に関する所見に基づき、予防的措置として組入れから除外した。ただし、臨床試験では、これらの状態に関連する安全性の懸念を示唆するデータは得られていない。したがって、添付文書案では、医療従事者及び ACH 患者が個々のケースに応じて、BMN 111 治療のベネフィットが BMN 111 の潜在的リスクを上回るか否かを判断できるように、これらの症状を有する患者での使用を制限しなかった。

5 歳未満の患者での使用経験は限られているが、臨床的ベネフィットの大きさは治療期間の長さに直接関わっていることを考慮することが重要である。したがって、より早期に治療を開始することで、成長に対するより大きな効果を得ることができる。入手したデータでは、5 歳未満と 5 歳以上の患者での BMN 111 の安全性プロファイルに差はみられなかった。

BMN 111 の臨床試験では妊婦又は授乳中の女性を除外し、BMN 111 投与中に妊娠試験は実施しなかった。妊娠自体が患者の性的な成熟を示しており、骨端線が閉鎖している場合が多く、それ以上の成長の可能性が少ないため、BMN 111 治療に反応する力が弱いと考えられる。また、妊娠中の BMN 111 の使用はリスク回避のため避けることが好ましい。妊娠中又は授乳中の女性での BMN 111 使用経験は、市販後の通常の医薬品安全性監視活動の中で観察する予定である。

2.5.5.13 投薬過誤

集団全体（全投与集団）での推定注射回数が 90,000 を超えることを考えると、投薬過誤の数は極めて少ないと考えられる。投薬過誤に起因する有害事象はなかった。

臨床試験で報告された投薬過誤は、過量投与、過少量投与、及び単回投与以外の製品使用過誤などであった。全投与集団では、7/164 例（4.3%）が予定用量よりも多い用量の投与を受けた。7 例のうち 2 例は、予定用量の 20%超の過量投与を受け、5 例は予定用量の 20%以下の過量投与を受けた。20%超の過量投与を受けた 2 例のうち、1 例は 1 日あたり 44 µg/kg を計 39 日間投与され、2 例目は 1 日あたり 34 µg/kg を計 2 日間投与された。この投薬による有害事象は認められなかった。

過量投与を受けた 7 例のうち、1 例のみ臨床的に重要な有害事象を発現した。本被験者は、20%以下の過量投与（15 µg/kg のところ 16 µg/kg）を 73 日間にわたって受けた。本被験者には、最初に過量投与を受けた日に、医療機関にて浮動性めまいを伴うグレード 1 の症候性低血圧が発現した。本事象は治療介入なしに 25 分後に消失した。本被験者は、その後自宅にて、1 日あたり 16 µg/kg の BMN 111 を 72 日間にわたって投与された。この期間に臨床的に重要な安全性所見は認められなかった。用量計算の過誤は、体重の記録ミスにより生じた。患者に追加の臨床症状が発現しなかったことから、症候性低血圧は投薬過誤によるものではないと考えられた。この他に、過量投与による臨床的に重要な有害事象を発現した被験者はいなかった。

10/164 例（6.1%）は予定用量に満たない過少用量が投与され、11/164（6.7%）では単回投与以外の製品使用過誤があった。単回投与以外での製品使用過誤として、「1 日 2 回投与した」が 4 例、「溶解後 3 時間を過ぎた同日に薬剤を投与した」が 5 例、「新たに調製したバイアルではなく前日のバイアルから投与した」が 1 例、「シリンジから気泡を除去しなかった」が 1 例で報告された。いずれの被験者でも、投薬過誤による有害事象は認められなかった。

日本人での投薬過誤は、プラセボ群の 1 例で 1 日 2 回投与の報告があった。本被験者は、深夜 0 時 7 分に投与を受けたあと、いつも通りに夜 23 時 14 分にも投与を受けた。同日に 2 回の投与を受けたため、重大な治験実施計画書からの逸脱として報告されたが、2 回の投与の間隔はほぼ 24 時間であった。当該患者では、この投薬過誤によって、52 週時の投与量が本来 35 単位のと

ころ 40 単位となり、14%の過量投与となった。このため、軽微な治験実施計画書からの逸脱とされた。本患者は、また、本被験者には、計 49 回の投与未実施があった（2.7.4.1.2 項）。

臨床試験では最大 30 μg/kg の BMN 111 投与を評価したが、短期的又は長期的な安全性の懸念は認められず、安全性プロファイルは 15 μg/kg と同様であった。市販予定のバイアルは、臨床試験で使用したものとは異なる予定である。市販用バイアルは、3 種類の最小管理単位で体重に応じて処方される。これにより投与量が制限されることで、30 μg/kg を超える長期の過量投与などの投薬過誤を減らすことを目的としている。

添付文書では、各バイアルは単回使用し、未使用の医薬品は廃棄することを提案する予定である。また、注射針の長さは、大部分の患者で不慮の筋肉内投与が起こりにくいと考えられる 8 mm とする予定である。万一、偶発的な筋肉内投与が発生した場合、吸収がより早くなるものの、BMN 111 の C_{max}、血圧、心拍数と PK-PD との間に相関が認められないことから、安全性上の懸念はないと考えられる

添付文書及び医薬品インタビューフォームでは、医療従事者が親／介護者に対して、BMN 111 の投与の準備と皮下投与を適切に行うように指示する。

2.5.5.14 申請者による有害反応の評価

111-301 試験で、BMN 111 群での発現割合がプラセボ群よりも高く、かつ 5%以上であった有害事象を潜在的有害反応（ADR）の一次情報として評価した。さらに、111-202/205 試験で 20%以上の被験者に発現した有害事象及び 111-206 試験のコホート 1 で 3 例以上の被験者に発現した有害事象を評価した。最後に、発現割合に関わらず、いずれかの試験で発現した臨床的に重要な有害事象を潜在的 ADR として追加した。
有害事象と治験薬との因果関係の評価には、BMN 111 の既知の薬理作用、生物学的妥当性、発現頻度、及び治験担当医師の評価を考慮した。ACH 患者集団と標準身長小児での有害事象の自然発現割合を検討し、111-301 試験の BMN 111 群とプラセボ群の交絡因子を比較した。これらを評価し、添付文書（案）に以下を ADR として記載した。

- 注射部位反応（ISR）
- 低血圧
- 嘔吐
- 悪心
- 疲労
- 浮動性めまい
- 失神寸前の状態
- 失神
- アルカリホスファターゼ増加

全体として、最も多くみられた ADR は、注射部位反応（85%）、嘔吐（27%）、アルカリホスファターゼ増加（17%）、及び低血圧（13%）であった。

111-301 試験の BMN 111 群 60 例で、発現割合 5%未満の臨床的に重要と考えられたその他の ADR は、失神寸前の状態（3%）であった。これは血圧低下を伴わず、プラセボ群 61 例では 1 例も発現しなかった。第 2 相非盲検試験である 111-202 試験の 35 例のうち、採血に関連して 1 例（3%）に 2 件の失神が発現したため、失神を ADR に追加した。111-301 試験では失神は認められなかった。

ADR を頻度カテゴリで分類した頻度の要約表を作成した。頻度カテゴリでは、60 例を分母として、6 例以上（10 例中 1 例以上）にみられた ADR を「非常に多い（very common）」とした。製品情報の「非常に多い（very common）」ADR には、失神、失神寸前の状態、浮動性めまい、嘔吐、ISR、疲労、及び低血圧を含めた。他の ADR は、「多い（common）」と分類された（表 2.7.4.7.1）。

2.5.5.15 安全性の結論

BMN 111 の安全性及び忍容性プロファイルは許容可能であり、良好なベネフィットーリスク評価を支持した。連日皮下注射は、第 2 相及び第 3 相試験の ACH 小児患者 164 例全例（111-202/205 及び 111-301/302 試験の日本人を含む）でおおむね良好な忍容性を示した。大部分の有害事象はグレード 1（軽度）で、予期しない安全性の所見はみられなかった。生命を脅かす有害事象又は死亡は報告されなかった。また、ADR によって治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。最も多くみられた有害事象は ISR であり、いずれも非重篤かつ一過性であった。

免疫原性の解析結果から、BMN 111 に対する ADA の発現と、過敏症事象又は ISR の発現頻度の増加や重症度との間には関連性がみられなかった。

血管機能に対する CNP の生物学的作用に一致して、治験実施計画書に規定された頻回のバイタルサイン測定で、一過性の DBP 低下（ほとんどが無症候性）が認められた。DBP 低下は、いずれも非重篤で自然に治癒した。臨床試験で報告された投薬過誤による臨床的に問題となる異常はみられなかった。治験薬に関連のある過敏症又はアナフィラキシーはみられなかった。

BMN 111 投与によって、不均衡な骨格成長、大腿骨頭すべり症、又は虚血性骨壊死などの有害事象は認められなかった。また、骨年齢促進又は骨密度に対するマイナスの変化を示すデータは認められなかった。さらに、腎臓や中枢神経系などの標的部位以外に対する作用を示唆するデータは認められなかった。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

全体として、BMN 111 投与を受けた日本人のデータは限られているが、得られたデータからは全体集団と同様なベネフィットーリスクプロファイルが示された。

2.5.6.1 病態の分析

今回申請した BMN 111 の適応症（効能・効果）は、骨端線が閉鎖していない ACH である。

ACH は、不均衡な低身長が最もよくみられ、腕と下肢の近位短縮を特徴とする（Vajo 2000、Wright 2012）。ACH の成人男性の平均身長は約 130 cm（範囲：120～145 cm）、女性は 125 cm（範囲：115～137 cm）（Pauli 2019）であり、標準身長より 6 SDS 程度低い。ACH で認められる身長の短縮は低身長を呈する他の疾患［成長ホルモン分泌不全症、small-for-gestational age（SGA）性低身長症、ターナー症候群、ヌーナン症候群、−2.11～−4.55 SDS の特発性低身長］と比較してより顕著かつ深刻である（Quitmann 2019、Stephen 2011、Massa 1991、Shaw 2007）。ACH では、軟骨内の成長板活性の異常がみられ、直接的に構造上の骨格変化をもたらす。不均衡な低身長のほか、脊髄圧迫、大後頭孔狭窄、整形外科的な問題など様々な問題が生じる。間接的には、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、並びに心理的課題などが生じる可能性がある（Wright 2012、Hunter 1998）。

2.5.1 項で述べたように、ACH の患者は自立した生産性のある生活を送ることが可能であるが、重度の低身長は機能面で相当な制限をもたらし、自立、運動及び身の回りのケアを損なうといった日常生活への悪影響を及ぼす（Alade 2013、Matsushita 2019）。ACH 患者の日常生活への影響の報告例として、入浴、着替え、排泄、料理、掃除（掃除機及びほこりを払う）及び買い物が挙げられている（Alade 2013）。

ACH は一部の子供にとっては社会心理的影響に関連している可能性があり、継続的な心理的サポートが必要となる（ALPE – ACH Review）。低身長の子供と青年の心理的問題と HRQoL の関連についての最近の調査（Quitmann, 2016）では、ACH 患者は仲間、教師及び両親からの評価が低く扱われる傾向があり、頻繁にからかわれ、拒絶され、あるいは過保護にされることから、孤立と差別を経験する可能性が高まることがわかった（Bullinger, 2009、Keselman, 2000）。さらに、低身長の若者は、汚名、いじめ、幼若化及び低い自尊心により社会心理的苦痛のリスクが高まることが示された（Sandberg, 2002）。様々な研究で、身長と治療による身長の変化の相関関係及び HRQoL との関連について評価されている。身長が−2～−3 SDS 未満の患者では HRQoL の著しい低下が認められ、感情の機能尺度と比較して、身体的機能尺度及び社会的機能尺度への影響が大きかった（Christensen, 2007、Bullinger, 2015、Quitmann, 2019、Briceño, 2019）。

申請者が臨床試験の結果から入手した ACH 患者における低身長と HRQoL 及び機能的自立の関連性は、公表文献の報告と同様であった［The Relationship Between Height Deficit and Health-Related Quality of Life in Achondroplasia（5.3.5.4.9）2.5.4.4.6 項］。介護者評価と患者の自己評価の

結果に幾つか相違があったものの、111-901、111-301、及び 111-302 試験を統合したデータセットでは、低身長の程度と HRQoL の身体的及び社会的側面のスコアに明らかな相関関係が認められ、公表データ（Briceño, 2019、Christensen, 2007、Lorne, 2020、Quitmann, 2019）とも同様であった。特に機能的自立を扱っている WeeFIM では身の回りのケアと運動の項目で改善がみられ、PedsQL 及び QoLISSY の結果から示された身体的機能の改善と完全に一致していた。

これらの結果は、公表文献の報告とも同様であった。

2.5.6.2 現在の治療選択肢

個々の ACH 患者は、生涯にわたり低身長という機能的な課題に直面し、合併症を経験する。

日本では、軟骨異栄養症（ACH 及び軟骨低形成症）による低身長の治療薬として成長ホルモン製剤が承認されており、身長が同年齢及び性別の標準身長の平均値と比較して−3 SD 以下の場合に治療を開始できる（Kubota T 2020）。成長ホルモンには短期的（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った（Wright 2012、Harada 2017）。欧米では、成長ホルモンは治療薬として承認されていない。

日本では、ACH 患者の低身長及び四肢短縮に対する治療として長期の回復期間を要する脚延長術が実施されるが、この複雑な手技は 12 歳以上の患者でのみ実施を検討することが推奨される。15〜30 cm の身長増加が達成できるが、脚延長術は長期間に及ぶ辛い手技であり、依然として議論されている（Pauli 2019、Horton, 2007）。

脚延長術に関する 2012 年の Schiedel らによるレビューでは、報告されている四肢延長の範囲（平均値）は 5.7〜20.5 cm であり、最小値と最大値の範囲は 2.5〜30 cm であった。著者となる 4 つのグループが平均値で 10 cm を超える延長を報告したが、患者ごとの延長された長さの合計が 1 回の手術によるのか複数回の手術によるのか明らかにされていなかった。2020 年に Hosny らは、早期（4〜6 歳）に手術を開始し、青年期（16 歳まで）まで手術を繰り返し、継続的に広範囲を延長させた場合、25〜30 cm の延長が得られる可能性があると報告したが、手術を受ける患者は年齢が高くなってから紹介されるため、実際に早期の年齢で手術を実施したことはない。Schiedel らがレビューした 12 報中 9 報の文献では、外科的介入の初回年齢が早くとも 11 歳であったことから、これと同様である（Schiedel 2012、Hosny 2020）。

上肢の延長の結果、頭の高さより上に手が届くようになり、患者が自身の衛生状態に対処できるようになるために重要であるかもしれない（Saleh 1991）。また、立位身長の延長によって姿勢が改善され、これによって腰痛の改善（Tjernström 1994）や日常生活活動の改善（Matsushita 2019）をもたらす可能性がある。しかし、四肢の延長が HRQoL の身体的側面に及ぼす影響を評価することを目的とした 2 つの研究では、一貫性のある結果は得られなかった（Matsushita 2019、Kim 2012）。また、ACH 患者は ACH 特有の軟部組織の弛緩のため、比較的大きな延長に耐えることができるが、大きく延長させると深刻な関節拘縮が頻繁に起こる（Kadono 2018）。

脚延長術は過去数十年で大きく発展した一方で、依然として侵襲性が高く、複雑かつ長期に及び、様々な合併症が高頻度に発現する（Aldegheri 2001、Donaldson 2015、Hosny 2020）。さらに、複数回にわたる手術、麻酔薬の使用、長期に渡る矯正装具の装着が必要であり、表在性創傷感染症や神経及び血管を含む非骨格組織の伸展に伴う合併症のリスクがある（Schiedel 2012、Shirley 2009、Horton 2007）。脚延長術に関連する合併症には、創外固定器脱着後の術後骨折及び下肢関節の可動域の低下と喪失（Donaldson 2015）、成長速度の低下と早期の骨端線閉鎖などが含まれる（Song 2012）。これらの処置には、患者とその家族に対して特別な心理学的アプローチを用いるため、ACH の小児だけでなく近親者の生活にもマイナスの影響をもたらす可能性がある（Wright 2012、Donaldson 2015）。

2.5.6.3 臨床上のベネフィット

ACH 治療を目的とした BMN 111 の使用は、ACH の根本的な病態生理を直接の標的とする CNP の作用機序に基づいている。BMN 111 の使用によって、*Fgfr3* 遺伝子の機能獲得型変異を克服し、軟骨内骨形成を促進させることができる。

BMN 111 の臨床データパッケージでは、1 日あたり 15 µg/kg の用量で BMN 111 を投与した合計 255.13 人年のデータに基づきその効果を評価し、以下のベネフィットが認められた。この結果は、複数の解析手法を用いた結果でも一貫性していた。

- 111-301 試験では、52 週時の年間成長速度がプラセボ群と比較して BMN 111 群（15 µg/kg）で統計学的に有意に改善した［ベースラインからの変化量（LS 平均値）：1.57 cm/年、95% CI：1.22, 1.93、両側 $P < 0.0001$］。この結果は、ACH 小児患者と同年齢の標準身長小児との年間成長速度の推定差である 2 cm/年のほとんどを回復したことを示す（Hoover Fong 2008）。年間成長速度に対する BMN 111 の効果は、すべてのサブグループで一貫していた。
- 年間成長速度の改善によって身長 Z スコアが改善した。BMN 111 を 1 年間投与し、プラセボ群と比較した 111-301 試験では、身長 Z スコア（標準身長を参照データとして使用）に対して、52 週時の BMN 111 群とプラセボ群の LS 平均値の差は 0.28（95% CI：0.17, 0.39、$P < 0.0001$）であり、BMN 111 群で統計学的に有意な改善が認められた。身長 Z スコアの使用には潜在的な制限があるものの、標準身長又は ACH 小児患者のデータを参照して算出したかに関わらず、一貫した経時的な改善が認められた。
- タキフィラキシーを伴わない年間成長速度に対する持続的な効果が認められ、BMN 111 を 5 年間投与した被験者では、年齢及び性別を一致させた NH 集団と比較して、9 cm を超える立位身長の改善が認められ、111-301 試験で 1 年間投与後に認められた効果の約 5 倍であった。縦方向への成長の持続的な加速は、標準身長の分布に向かう成長曲線の軌道の変化によって示される［ISE（5.3.5.3.2）Figure 14.2.7.1a、Figure 14.2.7.2a、Figure 14.2.7.3a、Figure 14.2.7.4a］。成長に対する持続的な効果と早期の骨成熟との間には関連が認められていない。BMN 111 の骨格成長に対する効果の持続性は、特異性の高い軟骨内骨化のマーカーである CXM の持続的な増加により裏付けられた。

- 縦方向の成長の改善と身体比率の悪化との間には関連が認められなかった。長期データでは、5 年間の成長の改善に伴い、上体と下体の身体比率の改善がわずかながら数値的に改善傾向にあることを示唆している。18 カ月時点のデータとの比較によって、上体と下体の身体比率にも改善の可能性が認められており、これは実施中の試験で継続して評価する予定である。
- 予備的データからは、BMN 111 投与後の 5 歳未満の被験者で縦方向の成長に一貫して良好な改善傾向が認められることが示唆された。

ACH の確定診断後すぐに BMN 111 治療を開始し、骨端線が閉鎖し最終身長に到達する青年期まで継続して使用することが期待される。

現在利用可能な治療薬と異なり、BMN 111 は ACH に特化して開発された薬剤である。*Fgfr3* 遺伝子変異による FGFR3 シグナル伝達の調節異常が ACH の根本的な原因であり、BMN 111 はこの FGFR3 の調節異常の抑制に作用する内在性の分子メカニズムを直接活性化させる。この点が成長ホルモン製剤とは異なる（Ornitz 2017, 2019）。BMN 111 は ACH の発症機序に対して拮抗的に作用する。

申請者は、医療現場では ACH 患者の一部は既に成長ホルモン製剤による治療を受けており、BMN 111 に切り替える可能性があることを認識している。成長ホルモン製剤から BMN 111 への切り替えを禁止する薬理学的な根拠はない。

身長改善の臨床的妥当性は、身長改善のみに基づき規制当局の承認を取得している他の低身長の疾患で既に確立されている（2.5.1.2.1.1 項）。ACH でみられる低身長の程度は、他の疾患よりも顕著かつ深刻であるが、BMN 111 投与によって認められた累計的な身長増加は、他の低身長疾患に対して承認された治療薬の範囲内にある。重要な点として、成長及び身長増加は、日常生活の機能的、心理社会的、感情的側面を改善するとともに様々な制限を緩和する重要な要因として ACH コミュニティー（2.5.6.2 項）に認識されている。

BMN 111 は、使用した外部対照の種類によらず、すべての被験者及びサブグループで成長に対して一貫性のある効果を示し、その効果は年単位で持続し、5 年間投与後の身長には意義のある増加が認められた。1 日あたり 15 μg/kg の BMN 111 を 5 年間投与した ACH 患者の立位身長は、未治療 ACH 患者と比較して 9 cm 超の増加がみられ、タキフィラキシーは認められなかった。BMN 111 を 10 年間投与することによって、最大 20 cm の身長増加が得られる可能性があると考えられた。これは、ACH 患者が繰り返しの脚延長術によって得られる平均的な身長増加に匹敵し、かつ BMN 111 治療では脚延長術に付随する合併症や困難を ACH 患者本人やその家族が負う必要がない（2.5.6.2 項）。さらに、5 年間で 9 cm 超の身長増加というのは、BMN 111 投与患者が成長し続けている限り、他の低身長疾患に対して成長ホルモン製剤が最終身長に与える効果と比較しても良好である。成長ホルモン製剤では、成長速度の改善が顕著にみられるのは短期的（1～2 年）で、その後に効果が減衰するのに対して、BMN 111 では 5 年間の治療期間にわたって持続的に効果が認められる。

注目すべき点として、身長増加の改善に加えて上体と下体の身体比率も改善される可能性があり、実施中の試験で継続して評価する予定である（2.5.6.5 項）。

良好な効果に対する不確実性

BMN 111 の臨床上のベネフィットは、年間成長速度や身長を指標とした成長に対する影響から容易に確認可能であるが、実際には、持続的かつ広範囲な成長によって、HRQoL や疾患による機能的な負の影響、さらには軟骨内骨化異常に付随する合併症等も改善することができると考えられる。BMN 111 によって得られる全体的な治療効果は、治療開始年齢及び治療期間に依存することが予想される。

ACH 患者では、出生後数年のうちに身長増加の低下がみられることが示されている。予想されるように、早期の不均衡は脚と腕の成長速度の低下によって起こり、時間の経過とともに悪化する（Merker 2018）。つまり、乳児期から治療を開始することは、成長と身体比率のいずれに対しても大きな利益をもたらし、ACH 小児患者の不均衡な成長に伴う合併症を予防できる可能性がある。身体比率については、実施中の 111-206 及び 111-208 試験で継続して評価する予定である。同様に、最終身長に対する BMN 111 の影響は、治療期間だけでなく治療開始年齢によっても異なる。本申請時点では、最終身長（治験実施計画書で定義）に到達した被験者は 3 例であるが、長期データから BMN 111 が早期の骨成熟を促すことなく持続的な効果がみられており、最終身長に臨床的に意義のある影響をもたらす可能性があると考えられる。このことは、BMN 111 の効果を直接模倣する自然発生的な突然変異によって、タキフィラキシーを伴うことなく、成長期にわたって成長が促進されるとの観察結果からも裏付けられている（2.5.1.1 項）。

軟骨内骨化異常が主な原因で引き起こされる多くの ACH の臨床症状に対して、BMN 111 は良好に作用することが期待される。幼年期には、大後頭孔の狭窄（軟骨内骨化がないことによって後頭骨鱗部が前方に伸長し、後後頭内軟骨が早期に結合することによって、大後頭孔の異常成長がみられる）による深刻な合併症が現れる。小児期後期には、頭蓋底の成長障害による中耳炎及びその合併症、並びに脚の弯曲などの奇形に対する外科的矯正が主体となる。成人期には、ACH 患者の約 40%に慢性の腰痛がみられ、その約半数が脊柱管の軟骨内周辺の成長の低下による腰部脊柱管狭窄症に対する外科的介入が必要となる。腰部脊柱管狭窄症の臨床症状は、神経性跛行を伴う腰痛から、膀胱や腸の機能障害を伴う対麻痺まで多岐にわたる（Huet 2020）。ACH に関連する腰部脊柱管狭窄症は、先天性の形成異常及び後天性の変性による。ACH の脊椎管形成異常は、軟骨内骨化障害によって椎弓根が椎体に早期に融合することに起因する（Matsushita 2009）。これらの臨床症状の頻度と重症度は、軟骨内骨化の過程を生理学的に回復させる BMN 111 の作用機序の影響を受けると考えられる。これらの様々な合併症に対して、BMN 111 の有益な効果を最大限に発揮するため、乳児期から長期にわたって継続的に治療することが必要である。

ACH 患者では、低身長が日常生活上の身体的、社会的及び精神的な側面に負の影響を与えることが知られている（2.5.6 項）。公表文献及び BMN 111 の臨床試験で得られたデータのいずれ

も、身長が HRQoL の様々な側面及び機能的な自立と関連し、低身長の程度が大きい被験者ほど QoL スコアが顕著に低下することが示された［The Relationship Between Height Deficit and Health Related Quality of Life in Subjects with Achondroplasia（5.3.5.4）］。得られたデータは、身長 Z スコアの 1 SDS 増加と HRQoL の改善及び機能的な自立との間の相関関係を示唆した。

低身長を改善するための介入によって、HRQoL 及び機能的自立が改善されるという見解を支持する公表データの多くが、標準身長に対して 2 SDS 未満の低身長の程度がそれほど深刻ではない特発性低身長及び成長ホルモン分泌不全症を対象とした試験のものであることに留意する必要がある。ACH は、低身長の定義が標準身長に対して 6 SDS 超であり、低身長を改善するためのあらゆる介入も、HRQoL や機能的自立に影響を与えるには長期間の治療が必要となることが想定される。

臨床的に重要なエンドポイントの評価には、何年もの期間が必要であると考えられる。そのため、BMN 111 の開発中に取得した規制当局の意見に従って、最終身長及びその他の臨床的に意義のある評価項目に関するデータは、現在 BMN 111 の継続試験に組み入れられている被験者から市販後も継続して収集予定である。市販後の計画は 2.5.6.5 項に要約する。

2.5.6.4 リスク及びリスク管理

BMN 111 の安全性及び忍容性プロファイルは許容可能であり、ベネフィットーリスク評価は良好であった。第 2 相及び第 3 相試験の全 ACH 患者 164 例で最長 5.8 年（69.3 カ月）の連日投与の忍容性はおおむね良好であった。さらに、52 週間の第 3 相、無作為化、プラセボ対照試験の結果は、BMN 111 の安全性プロファイルを裏付けるものであった。BMN 111 に関連する重要なリスクはなかった。有害事象の大部分はグレード 1（軽度）であり、予測できない安全性に関する所見は認められなかった。生命を脅かす又は死亡に至った有害事象は認められず、ADR によって投与を中止した被験者はいなかった。

ISR は、最も多く認められた治験薬と関連のある事象であり、一時的な注射部位紅斑、注射部位膨疹、及び注射部位フレア反応が最も多く認められた。ISR は軽度、非重篤、一過性であり、治療介入なしに消失した。また、ISR 事象により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。添付文書（案）には、ISR のリスクを軽減するためのガイドラインを含めた。処方者は、親／介護者に対して皮下注射を行う部位をローテーションさせ、2 日連続で同じ部位に注射しないように指導するとともに、注射の推奨部位を指導することとした。

CNP には血管機能に対する生理作用があることに一致して、治験実施計画書に規定されたバイタルサイン測定では DBP の一過性の低下が認められたが、大半が無症候性であり自然に消失し、BMN 111 の良好なベネフィットーリスクバランスに影響を与えるものではなかった。添付文書（案）では血圧低下が副作用として特定され、血圧低下のリスクを減らす対策として、投与前に患者に十分な栄養と水分補給をすることを推奨している。

グレード 3 以上の過敏症事象が発現した被験者はなく、NIAID/FAAN の診断基準に合致した被験者はいなかった。不均衡な骨格形成、骨年齢の加速、骨密度の低下、大腿骨頭すべり症又は

虚血性壊死は認められなかった。2 例が投与中に外傷性骨折を負ったが、BMN 111 との関連はないと判断された。いずれの被験者も合併症又は後遺症なく回復した。骨格成熟の異常は認められず、骨年齢の平均値は推定変化率と同様に増加した。近位及び遠位の四肢セグメント比、並びに上体と下体の身体比率の悪化は認められなかった。全体として、腎臓又は中枢神経系を含むオフ・ターゲット効果を示唆するデータはなかった。

BMN 111 の臨床試験（111-202、111-205、11-206、111-208、111-301、111-302 試験）では、5 年にわたって、自宅での親／介護者による皮下投与の経験が集積された。被験者の BMN 111 に対する忍容性が良好な場合、治験担当医師によって訓練、許可された親／介護者は、通常 Day 3 から自宅での BMN 111 投与を開始する。これまでに有害事象として報告された医療過誤はない。処方者から介護者に対して、用量及び投与方法、また適切に設計された市販のバイアル及び針長について十分に説明することで、引き続き自宅での投与の安全性が保証できると考える。

リスクの不確実性

これまでに BMN 111 臨床開発プログラムで認められた安全性プロファイルは試験間で一貫しており、ADR は BMN 111 治療で発生する可能性が最も高い安全性の問題と考えられる。CNP アナログの重要な理論上の安全性の懸念として、骨格への影響を含む長期投与による影響がある。現時点では、BMN 111 の長期投与に関するリスクは報告されていないが、長期の安全性は長期継続投与試験を含む市販後の安全性対策の一環として監視する予定である。妊婦での BMN 111 の使用に関するデータはなく、市販後調査として通常の安全性監視活動によって監視する。また、現時点では 5 歳未満の小児での BMN 111 使用データは限られている。

医薬品リスク管理計画

リスクを最小限に抑え、ACH に対する BMN 111 治療に関する知識格差に対処するため、適切に医薬品リスク管理計画を策定した（1.11 項、医薬品リスク管理計画）。

2.5.6.4.1 リスク管理

BMN 111 の安全性及び忍容性プロファイルが許容可能であることを踏まえ、製品表示及び用法・用量に関するガイドラインは、BMN 111 の適正使用について十分に説明し、ADR の発現の可能性を低減していると考えられる。

通常の安全性監視活動に加えて、追加の安全性監視活動として、市販直後調査及び使用成績調査、BMN 111 の長期安全性及び忍容性に関する追加データを入手する目的で使用成績調査が計画された。

BMN 111 のリスク管理及びリスク最小化活動の概要を表 2.5.6.4.1.1 に示す。

表 2.5.6.4.1.1 リスク管理及びリスク最小化活動の概要

安全面の懸念事項	リスク最小化活動（案）	医薬品安全性監視活動（案）
重要な特定されたリスク 血圧低下関連事象	通常のリスク最小化活動として、電子化された添付文書及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。	通常の医薬品安全性監視活動 追加の医薬品安全性監視活動 使用成績調査
重要な潜在的リスク なし	該当なし	該当なし
不足情報 長期投与時の安全性	なし	通常の医薬品安全性監視活動 追加の医薬品安全性監視活動 使用成績調査

2.5.6.5 承認後の開発計画

BMN 111 のベネフィットーリスクプロファイルの理解をさらに深めるため、長期の安全性及び有効性データ（最終身長及び他の重要な臨床アウトカムを含む）は、現在、臨床開発プログラムの継続試験に組入れ中の被験者から、市販後も引き続き収集予定である。

申請者は、質の高い BMN 111 の長期データを収集することの重要性を認識しており、規制当局と連携して、これらの長期継続投与試験のデータ収集が主要な臨床エンドポイントに焦点を当てていることを確認する。将来的には、患者とその親／介護者に不要な負担がかかることによる、市販後の重要情報の長期収集の実現可能性への影響を回避するため、試験パラメータを変更する必要性があれば、それに対応していく予定である。申請者は、患者及びその親／介護者に対する負担を軽減するため、重要性が少ない又は全くない評価項目を削除又は減らすことで、被験者の試験への長期参加が可能となると考えている。

2.5.6.6 リスク・ベネフィットの結論

ACH は深刻かつ緩徐に進行するヘテロジニアスな希少疾患であり、小児期の骨格成長に影響を及ぼすことができる期間は限られている。BMN 111 は、ACH の根本的な病態生理を直接の標的として FGFR3 シグナル伝達を下方制御することによって、十分な投与期間をとおして軟骨内骨形成を促進し、深刻な ACH の合併症に影響を与え、ACH の表現型が改善される可能性がある。

BMN 111 の臨床試験の成績から、BMN 111 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、ACH 小児患者と標準身長小児の間に認められた年間成長速度の差（2 cm/年）がかなりの割合で回復した。数年にわたる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。BMN 111 の長期投与によって得られた累積身長の増加は、ACH 小児患者にとって臨床的に意味があり、身長が伸展しただけでなく、標準身長に合わせて設計された環境下での日常生活にも大きく影響する可能性がある。作用機序及びこれまでに認められた成長に対する持続的効

果により、ACH 患者は BMN 111 治療によって、身体比率の改善から軟骨内骨化の異常が主な原因の合併症に対する効果に至るまで、様々なベネフィットを享受できる可能性が示唆された。より早期に BMN 111 投与を開始することによって、軟骨形成に長く作用することができるため、1 日あたり 15 μg/kg 及び 30 μg/kg の BMN 111 治療効果を最大限に得るには、乳児期から骨端線が閉鎖するまで、小児期の全年齢範囲にわたって治療を継続する必要がある。長期投与の安全性は、255 人年を超える BMN 111 曝露によって得られた良好な安全性プロファイルで裏付けられる。既知及び未知の安全性に関する懸念は、通常の臨床管理及び適切な製品表示によって低減されるものと考えられる。

結論として、すべての臨床データの評価結果から、骨端線が閉鎖していない ACH 患者に対する治療薬として、BMN 111 は良好なベネフィットーリスクプロファイルを有すると考えられる。

2.5.7 参考文献

Ain MC, Abdullah MA, Ting BL, Skolasky RL, Carlisle ES, Schkrohowsky JG, et al. Progression of low back and lower extremity pain in a cohort of patients with achondroplasia. J Neurosurg Spine. 2010;13(3):335-40.

Alade Y, Tunkel D, Schulze K, McGready J, Jallo G, Ain M, et al. Cross-Sectional Assessment of Pain and Physical Function in Skeletal Dysplasia Patients. Clin Genet. 2013;84(3):237-43.

Aldegheri R, Dall'Oca C. Limb lengthening in short stature patients. J Pediatr Orthop B. 2001;10(3):238-47.

Bohara M, Kambe Y, Nagayama T, Tokimura H, Arita K, Miyata A. C-type natriuretic peptide modulates permeability of the blood-brain barrier. J Cereb Blood Flow Metab. 2014;34(4):589-96.

Briceño LGG, Viaud M, Beltrand J, Flechtner I, Dassa Y, Samara-Boustani D, et al. Improved general and height-specific quality of life in children with short stature after 1 year on growth hormone. J Clin Endocrinol Metab. 2019;104(6):2103-11.

Bullinger M, Kołtowska-Häggström M, Sandberg D, Chaplin J, Wollmann H, Noeker M, et al. Health-related quality of life of children and adolescents with growth hormone deficiency or idiopathic short stature - part 2: available results and future directions. Horm Res. 2009;72(2):74-81.

Bullinger M, Sommer R, Pleil A, Mauras N, Ross J, Newfield R, et al. Evaluation of the American-English Quality of Life in Short Stature Youth (QoLISSY) questionnaire in the United States. Health Qual Life Outcomes. 2015;13:43.

CHMP/EWP/83561/2005: Guideline on Clinical Trials in Small Populations. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-trials-small-populations_en.pdf (2006) [Accessed on 12 July 2021].

Christensen TL, Djurhuus CB, Clayton P, Christiansen JS. An evaluation of the relationship between adult height and health-related quality of life in the general UK population. Clin Endocrinol (Oxf). 2007;67(3):407-12.

Coghlan RF, Oberdorf JA, Sienko S, Aiona MD, Boston BA, Connelly KJ, et al. A degradation fragment of type X collagen is a real-time marker for bone growth velocity. Sci Transl Med. 2017;9(419):eaan4669.

Coi A, Santoro M, Garne E, Pierini A, Addor MC, Alessandri JL, et al. Epidemiology of achondroplasia: A population based study in Europe. Am J Med Genet A. 2019;179(9):1791-8.

CPMP/EWP/2330/99: Points to Consider on Application with 1. Meta-analyses; 2. One pivotal study. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/points-consider-application-1meta-analyses-2one-pivotal-study_en.pdf (2001) [Accessed on 12 July 2021].

Del Pino M, Fano V, Adamo P. Height growth velocity during infancy and childhood in achondroplasia. Am J Med Genet A. 2019;179(6):1-9.

Dhiman N, Albaghdadi A, Zogg CK, Sharma M, Hoover-Fong JE, Ain MC, et al. Factors associated with health-related quality of life (HRQOL) in adults with short stature skeletal dysplasias. Qual Life Res. 2017;26(5):1337-48.

Donaldson J, Aftab S, Bradish C. Achondroplasia and limb lengthening: Results in a UK cohort and review of the literature. J Orthop. 2015;12(1):31-4.

FDA: Draft Guidance for Industry. Demonstrating Substantial Evidence of Effectiveness for Human Drug and Biological Products. December 2019. Available from: https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/demonstrating-substantial-evidence-effectiveness-human-drug-and-biological-products [Accessed on 12 July 2021].

FDA: Draft Guidance for Industry. Rare Diseases: Natural History Studies for Drug Development. March 2019. Available from: https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/rare-diseases-natural-history-studies-drug-development [Accessed on 12 July 2021].

Fredwall SO, Maanum G, Johansen H, Snekkevik H, Savarirayan R, Lidal IB. Current knowledge of medical complications in adults with achondroplasia: A scoping review. Clin Genet. 2020;97(1):179-97.

Fundación ALPE Acondroplasia – ACH Review. Available from: https://fundacionalpe.org/en/achondroplasia/medicine-and-science [Accessed on 12 July 2021].

Gardner RJ. A new estimate of the achondroplasia mutation rate. Clin Genet. 1977;11(1):31-8.

Gilsanz V, Ratib O. Hand Bone Age: A Digital Atlas of Skeletal Maturity. Available from: https://www.chospab.es/biblioteca/DOCUMENTOS/Atlas_of_Hand_Bone_Age.pdf [Accessed on 12 July 2021].

Greulich W, Pyle S. Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist. 2nd ed. Stanford: Stanford University Press;1971.（本文献は書籍のため、本申請資料には添付していない）

Harada D, Namba N, Hanioka Y, Ueyama K, Sakamoto N, Nakano Y, et al. Final adult height in long-term growth hormone-treated achondroplasia patients. Eur J Pediatr. 2017; 176(7):873-9.

Hashmi SS, Gamble C, Hoover-Fong J, Alade AY, Pauli RM, Modaff P, et al. Multicenter Study of Mortality in Achondroplasia. Am J Med Genet A. 2018;176(11):2359-64.

Hecht JT, Francomano CA, Horton WA, Annegers JF. Mortality in Achondroplasia. Am J Hum Genet. 1987;41(3):454-64.

Hodes A, Lichtstein D. Natriuretic hormones in brain function. Front Endocrinol. 2014;5(201):1-13.

Hoover-Fong JE, Schulze KJ, McGready J, Barnes H, Scott CI. Age-appropriate body mass index in children with achondroplasia: interpretation in relation to indexes of height. Am J Clin Nutr. 2008;88(2):364-71.

Hoover-Fong J, McGready J, Schulze K, Alade AY, Scott CI. A height-for-age growth reference for children with achondroplasia: Expanded applications and comparison with original reference data. Am J Med Genet A. 2017;9999:1-5.

Hoover-Fong J, Alade AY, Ain M, Berkowitz I, Bober M, Carter E, et al. Blood pressure in adults with short stature skeletal dysplasias. Am J Med Genet. 2019;1-12.

Horton WA, Rotter JI, Rimoin DL, Scott CI, Hall JG. Standard growth curves for achondroplasia. J Pediatr. 1978;93(3):435-8.

Horton WA, Hall JG, Hecht JT. Achondroplasia. Lancet. 2007;370(9582):162-72.

Hosny G. Limb lengthening history, evolution, complications and current concepts. J Orthop Traumatol. 2020;21(1):3.

Huet T, Cohen-Solal M, Laredo JD, Collet C, Baujat G, Cormier-Daire V, et al. Lumbar spinal stenosis and disc alterations affect the upper lumbar spine in adults with achondroplasia. Sci Rep. 2020;10(1):1-7.

Hunter AG, Bankier A, Rogers JG, Sillence D, Scott CI Jr. Medical complications of achondroplasia: a multicentre patient review. J Med Genet. 1998;35(9):705-12.

Ireland PJ, Pacey V, Zankl A, Edwards P, Johnston LM, Savarirayan R. Optimal management of complications associated with achondroplasia. Appl Clin Genet. 2014;7:117-25.

Kadono I, Kitoh H, Mishima K, Matsushita M, Sato K, Kako M, et al. Changes in the range of motion of the lower limb joints during extensive tibial lengthening in achondroplasia. J Pediatr Orthop B. 2018;27(6):535-40.

Kake T, Kitamura H, Adachi Y, Yoshioka T, Watanabe T, Matsushita H, et al. Chronically elevated plasma C-type natriuretic peptide level stimulates skeletal growth in transgenic mice. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2009;297(6):E1339-48.

Kelly A, Winer KK, Kalkwarf H, Oberfield SE, Lappe J, Gilsanz V, et al. Age-based reference ranges for annual height velocity in US children. J Clin Endocrinol Metab. 2014 99(6):2104-12.

Keselman A, Martínez A, Pantano L, Bergadá C, Heinrich JJ. Psychosocial outcome in growth hormone deficient patients diagnosed during childhood. J Pediatr Endocrinol Metab. 2000;13(4):409-16.

Kim SJ, Balce GC, Agashe MV, Song SH, Song HR. Is bilateral lower limb lengthening appropriate for achondroplasia?: midterm analysis of the complications and quality of life. Clin Orthop Relat Res. 2012;470(2):616-21.

Kubota T, Adachi M, Kitaoka T, Hasegawa K, Ohata Y, Fujiwara M, et al. Clinical Practice Guidelines for Achondroplasia. Clin Pediatr Endocrinol. 2020:29(1):25-42.

Lee JM, Appugliese D, Coleman SM, Kaciroti N, Corwyn RF, Bradley RH, et al. Short Stature in a Population-Based Cohort: Social, Emotional, and Behavioral Functioning. Pediatrics. 2009;124(3):903-10.

Lorget F, Kaci N, Peng J, Benoist-Lasselin C, Mugniery E, Oppeneer T, et al. Evaluation of the Therapeutic Potential of a CNP Analog in a Fgfr3 Mouse Model Recapitulating Achondroplasia. Am J Hum Genet. 2012;91(6):1108-14.

Lorne H, Newman CJ, Unger S. Is height important for quality of life in children with skeletal dysplasias? Eur J Med Genet. 2020;63(4):103816.

Martínez-Frías ML, Bermejo E, Cereijo A, Sánchez M, López M, Gonzalo C. Epidemiological aspects of Mendelian syndromes in a Spanish population sample: II. Autosomal recessive malformation syndromes. Am J Med Genet. 1991;38(4):626-9.

Massa GG, Vanderscheueren-Lodeweyckx M. Age and Height at Diagnosis in turner Syndrome: Influence of Parental Height. Pediatrics. 1991;88(6);1148-52

Matsushita M, Kitoh H, Mishima K, Yamashita S, Haga N, Fujiwara S, et.al. Physical, Mental, and Social Problems of Adolescent and Adult Patients with Achondroplasia. Calcif Tissue Int. 2019;104(4):364-72.

Matsushita T, Wilcox WR, Chan YY, Kawanami A, Bükülmez H, Balmes G, et al. FGFR3 promotes synchondrosis closure and fusion of ossification centers through the MAPK pathway. Hum Mol Genet. 2009;18(2):227-40.

Mavris M, Furia Helms A, Bere N. Engaging Patients in Medicines Regulation: a Tale of Two Agencies. Nat Rev Drug Discov. 2019;18(12):885-6.

Merker A, Neumeyer L, Hertel NT, Grigelioniene G, Mäkitie O, Mohnike K, et al. Growth in achondroplasia: Development of height, weight, head circumference, and body mass index in a European cohort. Am J Med Genet A. 2018;1-12.

Miccoli M, Bertelloni S, Massart F. Height outcome of recombinant human growth hormone treatment in achondroplasia children: A meta-analysis. Horm Res Paediatr. 2016;86(1):27-34.

Miura K., Namba N, Fujiwara M, Ohata Y, Ishida H, Kitaoka T, et al. An overgrowth disorder associated with excessive production of cGMP due to a gain-of-function mutation of the natriuretic peptide receptor 2 gene. PLoS One, 2012;7(8):e42180.

Miura K, Kim OH, Lee HR, Namba N, Michigami T, Yoo WJ, et al. Overgrowth syndrome associated with a gain-of-function mutation of the natriuretic peptide receptor 2 (NPR2) gene. Am J Med Genet A. 2014;164A(1):156-63.

Oberklaid F, Danks DM, Jensen F, Stace L, Rosshandler S. Achondroplasia and hypochondroplasia. Comments on frequency, mutation rate, and radiological features in skull and spine. J Med Genet. 1979;16(2):140-6.

Orioli IM, Castilla EE, Barbosa-Neto JG. The birth prevalence rates for the skeletal dysplasias. J Med Genet. 1986;23(4):328-32.

Ornitz DM, Legeai-Mallet L. Achondroplasia: Development, pathogenesis, and therapy. Dev Dyn. 2017;246(4):291-309.

Ornitz DM, Marie PJ. Fibroblast growth factors in skeletal development. Curr Top Dev Biol. 2019;133:195-234.

Pauli RM. Achondroplasia: a comprehensive clinical review. Orphanet J Rare Dis. 2019;14(1):1-49.

Pfeiffer KM, Brod M, Viuff D, et al. Pediatric Achondroplasia: Impacts on Children's Functioning and Well Being. Poster – ISDS conference, 2019a.

Quitmann J, Bloemeke J, Silva N, Bullinger M, Witt S, Akkurt I, et.al. Quality of Life of Short-Statured Children Born Small for Gestational Age or Idiopathic Growth Hormone Deficiency Within 1 Year of Growth Hormone Treatment. Front Pediatr. 2019;7:164.

Quitmann JH, Bullinger M, Sommer R, Rohenkohl AC, Bernardino Da Silva NM. Associations between psychological problems and quality of life in pediatric short stature from patients' and parents' perspectives. PLoS One. 2016;11(4):e0153953.

Saint-Laurent C, Garde-Etayo L, Gouze E. Obesity in achondroplasia patients: from evidence to medical monitoring. Orphanet J Rare Dis. 2019;14(1):253.

Saleh M, Burton M. Leg lengthening: Patient selection and management of achondroplasia. Orthop Clin North Am. 1991;22(4):589-99.

Sandberg DE, Voss LD. The Psychosocial Consequences of Short Stature: a Review of the Evidence. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2002;16(3):449-63.

Schiedel F, Rödl R. Lower Limb Lengthening in Patients with Disproportionate Short Stature with Achondroplasia: a Systematic Review of the Last 20 Years. Disabil Rehabil. 2012;34(12):982-7.

Shaw AC, Kalidas K, Crosby AH, Jeffery S, Patton MA. The natural history of Noonan syndrome: a long-term follow-up study. Arch Dis Child. 2007;92(2):128-32.

Shirley ED, Ain MC. Achondroplasia: manifestations and treatment. J Am Acad Orthop Surg. 2009;17(4):231-41.

Song SH, Kim SE, Agashe MV, Lee H, Refai MA, Park YE, et al. Growth disturbance after lengthening of the lower limb and quantitative assessment of physeal closure in skeletally immature patients with achondroplasia. J Bone Joint Surg Br. 2012;94(4):556-63.

Stephen MD, Varni JW, Limbers CA, Yafi M, Heptulla RA, Renukuntla VS, et al. Health-related quality of life and cognitive functioning in pediatric short stature: comparison of growth-hormone-naïve, growth-hormone-treated, and healthy samples. Eur J Pediatr. 2011;170(3):351-8.

Tanner JM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. Arch Dis Child. 1976;51(3):170-9.

Tjernström B, Rehnberg L. Back pain and arthralgia before and after lengthening. 75 patients questioned after 6 (1-11) years. Acta Orthop Scand. 1994;65(3):328-32.

Vajo Z, Francomano CA, Wilkin DJ. The molecular and genetic basis of fibroblast growth factor receptor 3 disorders: the achondroplasia family of skeletal dysplasias, Muenke craniosynostosis, and Crouzon syndrome with acanthosis nigricans. Endocr Rev. 2000;21(1):23-39.

Waller DK, Correa A, Vo TM, Wang Y, Hobbs C, Langlois PH, et al. The population-based prevalence of achondroplasia and thanatophoric dysplasia in selected regions of the US. Am J Med Genet A. 2008;146A(18):2385-9.

Wright MJ, Irving MD. Clinical management of achondroplasia. Arch Dis Child. 2012;97(2):129-34.

Wynn J, King TM, Gambello MJ, Waller DK, Hecht JT. Mortality in Achondroplasia Study: a 42-Year Follow-Up. Am J Med Genet A. 2007;143A(21):2502-11.

Xia H, Chen Y, Wu KJ, Zhao H, Xiong CL, Huang DH. Role of C-type natriuretic peptide in the function of normal human sperm. Asian J Androl. 2016;18(1):80-4.

Yamanaka S, Nakao K, Koyama N, Isobe Y, Ueda Y, Kanai Y, et al. Circulatory CNP Rescues Craniofacial Hypoplasia in Achondroplasia. J Dent Res. 2017;96(13):1526-34.

Yasoda A, Komatsu Y, Chusho H, Miyazawa T, Ozasa A, Miura M, et al. Overexpression of CNP in chondrocytes rescues achondroplasia through a MAPK-dependent pathway. Nat Med. 2004;10(1):80-6.

Yasoda A, Kitamura H, Fujii T, Kondo E, Murao N, Miura M, et al. Systemic administration of C-type natriuretic peptide as a novel therapeutic strategy for skeletal dysplasias. Endocrinology. 2009;150(7):3138-44.

2.5.8 付録（臨床概要）

第 5 部に提示していない試験の一覧	
CTD のセクション	根拠の説明
5.3：試験報告書及び関連情報	
5.3.1：生物薬剤学試験報告書	
5.3.1.1：バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書	ヒトでのバイオアベイラビリティ試験は実施しなかった。 バイオアベイラビリティは、非臨床試験での測定結果が、ヒトでも同様であることが予測された。
5.3.1.2：比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書	ピボタルの臨床試験で使用した製剤と市販予定の製剤は同一の剤型であるため、本項に該当する試験は実施しなかった。
5.3.1.3：*In Vitro-In Vivo* の関連を検討した試験報告書	本項の試験によって重要かつ有益なデータが得られると考えられなかったため、本項に該当する試験は実施しなかった。
5.3.2：ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書	
5.3.2.1：血漿蛋白結合試験報告書	本項の試験によって重要かつ有益なデータが得られると考えられなかったため、本項に該当する試験は実施しなかった。
5.3.2.3：他のヒト生体試料を用いた試験報告書	本項の試験によって重要かつ有益なデータが得られると考えられなかったため、本項に該当する試験は実施しなかった。
5.3.3：臨床薬物動態（PK）試験報告書	
5.3.3.2：患者における PK 及び初期忍容性試験報告書	患者における PK 及び初期忍容性試験報告書は、5.3.5.2 項に示した。
5.3.3.3：内因性要因を検討した PK 試験報告書	BMN 111 に対する人口統計学的特性（性別、人種、年齢、及び体重等）を含む内因性要因を検討した PK 試験報告書は、5.3.5.2 項に示した。
5.3.3.4：外因性要因を検討した PK 試験報告書	BMN 111 の代謝経路から BMN 111 では薬物間相互作用は想定されず、*in vitro* の肝ミクロソーム代謝安定性試験及び CYP 阻害及び誘導試験によっても裏付けられた。
5.3.4：臨床薬力学（PD）試験報告書	
5.3.4.1：健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書	健康被験者における PD は 111-101 試験で評価し、5.3.3.1 項に示した。
5.3.6：市販後の使用経験に関する報告書	日本での申請時点で、BMN 111 が市販されている国はない。