

**ボックスゾゴ<sup>®</sup>皮下注用 0.4mg**  
**ボックスゾゴ<sup>®</sup>皮下注用 0.56mg**  
**ボックスゾゴ<sup>®</sup>皮下注用 1.2mg**

### **2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法**

**BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社**

## 目次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法.....	4
2.7.1.1 背景及び概観.....	4
2.7.1.1.1 分析法の概観.....	7
2.7.1.1.1.1 ヒト血漿中の BMN 111 濃度測定.....	9
2.7.1.1.1.2 BMN 111 の免疫原性を評価する ADA 分析法.....	13
2.7.1.1.1.3 血清中の X 型コラーゲンバイオマーカの測定.....	26
2.7.1.1.1.4 尿中及び血漿中の cGMP の測定.....	31
2.7.1.1.1.5 探索的バイオマーカ分析法.....	37
2.7.1.2 個々の試験結果の要約.....	39
2.7.1.3 全試験をとおしての結果の比較と解析.....	39
2.7.1.4 付録.....	39

## 表目次

表 2.7.1.1.1 臨床試験用製剤 (10 mL バイアル中) の組成.....	5
表 2.7.1.1.2 市販製剤 (2 mL バイアル中) の組成.....	6
表 2.7.1.1.1.1 生物学的分析法の要約.....	8
表 2.7.1.1.1.1.1 BMN 111 の PK 分析法の性能.....	10
表 2.7.1.1.1.2.1.1 TAb 分析法 (ECLA) の性能.....	14
表 2.7.1.1.1.2.1.1.1 TAb 分析法のカットポイント [報告書番号: M102119-02 (5.3.1.4.3) (111-301/302 試験) 及び M110619-03 (5.3.1.4.3) (111-202/205 試験)].....	16
表 2.7.1.1.1.2.2.1 抗 BMN 111 NAb 分析法の性能 [バリデーション報告書番号: BMN111-13-044 (5.3.1.4.4)].....	19
表 2.7.1.1.1.2.2.1.1 抗 BMN 111 NAb 分析法のカットポイント [報告書番号: M102119-02 (5.3.1.4.3) (111-301/302 試験) 及び M110619-03 (5.3.1.4.3) (111-202/205 試験)].....	22
表 2.7.1.1.1.2.3.1 抗 BMN 111 IgE 抗体の分析法の性能.....	24
表 2.7.1.1.1.3.1 X 型コラーゲンバイオマーカ測定法 (ECLA) の性能.....	27
表 2.7.1.1.1.4.1 尿中 cGMP 測定法 (ELISA) の性能.....	32
表 2.7.1.1.1.4.2 血漿中 cGMP 測定法 (ELISA) の性能.....	34

## 図目次

該当なし

## 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	achondroplasia	軟骨無形成症
AChE	acetylcholinesterase	アセチルコリンエステラーゼ
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
ANP	atrial natriuretic peptide	心房性ナトリウム利尿ペプチド
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
BSAP	bone-specific alkaline phosphatase	骨型アルカリホスファターゼ
CDER	Center for Drug Evaluation and Research	FDA 医薬品評価研究センター
cGMP	cyclic guanosine monophosphate	環状グアノシンーリン酸
CNP	C-type natriuretic peptide	C型ナトリウム利尿ペプチド
CTX-II	cross linked C-telopeptide of type II collagen	II型コラーゲン架橋 C-テロペプチド
CXM	collagen type X marker	X型コラーゲンマーカー
ECL	electrochemiluminescence	電気化学発光
ECLA	electrochemiluminescence assay	電気化学発光測定法
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
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
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
NAb	neutralizing antibody	中和抗体
NPR-B	natriuretic peptide receptor type B	B型ナトリウム利尿ペプチド受容体
NPR-C	natriuretic peptide receptor type C	C型ナトリウム利尿ペプチド受容体
NT-ProCNP	N-terminal pro C-type natriuretic peptide	N末端プロ C型ナトリウム利尿ペプチド
PINP	N-terminal pro-peptide of pro-collagen I	1型プロコラーゲン N末端ペプチド
PD	pharmacodynamics	薬力学
PK	pharmacokinetics	薬物動態
QC	quality control	品質管理
RAST	radioallergosorbent test	放射性アレルゲン吸着試験
RIA	radioimmunoassay	放射免疫測定
TAb	total anti-BMN 111 antibody	総抗 BMN 111 抗体

## 2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

### 2.7.1.1 背景及び概観

BMN 111 [JAN : ボソリチド (遺伝子組換え)] は、遺伝子組換えヒト 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。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。このヒト転写因子 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 の処方原薬の製造工程は、培養、封入体の回収、融合タンパク質の切断、並びに精製及び製剤化の工程からなる。BMN 111 原薬は最新の「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理に関する基準」に従って製造される。

BMN 111 は白色から淡黄色の凍結乾燥粉末であり注射用水に溶解して使用する皮下注射用である。保存剤は添加していない。滅菌済みの単回投与用ホウケイ酸ガラスバイアル (タイプ 1) に充填し、フッ化炭素でコーティングされたプロモプチルゴム栓 (タイプ 1) 及びアルミニウムのフリップオフキャップで密封して提供される。臨床試験用製剤は 10 mL バイアルで提供したが、市販製剤は 2 mL バイアルで提供される。バイアルサイズは異なるが、容器施栓系の材質は臨床試験用製剤と市販製剤で同一であった。

臨床試験用製剤では、10 mL バイアル中に 0.8、2 又は 10 mg の BMN 111 粉末が充填され、1 mL の注射用水で再溶解して 0.8、2 又は 10 mg/mL の濃度となる。市販製剤と第 3 相試験に用いた製剤は、薬剤濃度 (0.8 又は 2 mg/mL)、添加物組成が同一であった。

市販製剤では、2 mL バイアル中に 0.4、0.56、又は 1.2 mg の BMN 111 粉末が充填される。市販する際は、注射用水 0.5、0.6 及び 0.7 mL のプレフィルドシリンジと BMN 111 製剤のバイアルを組み合わせたキットとして提供する。0.4 及び 0.56 mg バイアルは、それぞれ 0.5 及び 0.7 mL の注射用水で溶解して 0.8 mg/mL の BMN 111 注射用液とする。1.2 mg バイアルは 0.6 mL の注射用水で溶解して 2.0 mg/mL の BMN 111 注射用液とする。

溶解後の液体製剤は無色から黄色で pH の目標値は 5.5 である。BMN 111 製剤の添加物はいずれもヒト由来又は動物由来ではなく、新規のものでもない。臨床試験用製剤及び市販製剤の組成は同一であり、それぞれ表 2.7.1.1.1 及び表 2.7.1.1.2 に示す。

表 2.7.1.1.1 臨床試験用製剤（10 mL バイアル中）の組成

組成	規格	機能	分量 (mg/mL)	分量 (mg/vial) <sup>a</sup>
BMN 111 原薬	別紙規格	有効成分	0.8、2.0、又は 10.0	0.8、2.0、又は 10.0
クエン酸水和物	USP/NF、Ph. Eur.、JP	緩衝剤	0.28	0.28
クエン酸ナトリウム水和物	USP/NF、Ph. Eur.、JP	緩衝剤	1.08	1.08
トレハロース二水和物	USP/NF、Ph. Eur.	賦形剤	58.01	58.01
D-マンニトール	USP/NF、Ph. Eur.、JP	賦形剤	15.00	15.00
L-メチオニン	USP/NF、Ph. Eur.、JP	安定剤	0.73	0.73
ポリソルベート 80	USP/NF、Ph. Eur.、JP	界面活性剤	0.05	0.05
注射用水 (q.s.) <sup>b</sup>	USP/NF、Ph. Eur.、JP	溶剤	q.s. 1 mL	NA

JP：日本薬局方、NA：該当なし、NF：国民医薬品集、Ph. Eur.：欧州薬局方、q.s.：必要量、USP：米国薬局方

a：第1相、2相及び3相の治験製剤。凍結乾燥前に各バイアルに 1.00 ± 0.03 mL を充填する。

b：注射用水は凍結乾燥中に除去される。

表 2.7.1.1.2 市販製剤（2 mL バイアル中）の組成

組成	規格	機能	分量 <sup>a</sup> (mg/mL)	分量 (mg/vial) <sup>b</sup>		
				0.4	0.56	1.2
BMN 111 原薬	別紙規格	有効成分	0.8 又は 2.0	0.4	0.56	1.2
クエン酸水和物	USP/NF、Ph. Eur.、JP	緩衝剤	0.28	0.14	0.20	0.17
クエン酸ナトリウム水和物	USP/NF、Ph. Eur.、JP	緩衝剤	1.08	0.54	0.76	0.65
トレハロース二水和物	USP/NF、Ph. Eur.	賦形剤	58.01	29.01	40.61	34.81
D-マンニトール	USP/NF、Ph. Eur.、JP	賦形剤	15.00	7.50	10.50	9.00
L-メチオニン	USP/NF、Ph. Eur.、JP	安定剤	0.73	0.36	0.51	0.44
ポリソルベート 80	USP/NF、Ph. Eur.、JP	界面活性剤	0.05	0.025	0.035	0.030
注射用水 (q.s.) <sup>c</sup>	USP/NF、Ph. Eur.、JP	溶剤	1.0	NA	NA	NA

JP：日本薬局方、NA：該当なし、NF：国民医薬品集、Ph. Eur.：欧州薬局方、q.s.：必要量、USP：米国薬局方

a：再溶解後 1 mL 中の名目濃度

b：製剤含量 0.4、0.56 mg/vial は、それぞれ 0.5 mL、0.7 mL の注射用水で再溶解され、0.8 mg/mL の BMN 111 溶液が得られる。製剤含量 1.2 mg/vial は、0.6 mL の注射用水で再溶解され、2.0 mg/mL の BMN 111 溶液が得られる。

c：注射用水は凍結乾燥中に除去される。

### 2.7.1.1.1 分析法の概観

薬物動態 (PK)、薬力学 (PD)、及び免疫原性を解析するために生物学的分析法を開発した (表 2.7.1.1.1.1)。

血漿中薬物濃度の測定には、バリデートした PK 分析法を用いた。総抗 BMN 111 抗体 (TA<sub>b</sub>)、中和抗体 (NA<sub>b</sub>)、及び血清中免疫グロブリン E (IgE) 抗体を含む抗薬物抗体 (ADA) の半定量的測定には、バリデートした免疫原性分析法を用いた。TA<sub>b</sub> 分析では、内在性ナトリウム利尿ペプチド [CNP、心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP)、又は B 型ナトリウム利尿ペプチド (BNP)] と交差反応する TA<sub>b</sub> を *in vitro* で検出するバリデートされた定量分析法を用いた。

*In vivo* で潜在的 BMN 111 活性バイオマーカー [環状グアノシンーリン酸 (cGMP)、骨型アルカリホスファターゼ (BSAP)、I 型プロコラーゲン N 末端ペプチド (PINP)、II 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド (CTX-II)、X 型コラーゲンマーカー (CXM)、ANP、及び N 末端プロ C 型ナトリウム利尿ペプチド (NT-ProCNP)] を測定する探索的分析法は、測定前に十分に特性を検討し、バリデートした。

PK、TA<sub>b</sub> 及び NA<sub>b</sub> の分析法は、バリデーション時の最新の以下のガイドラインに準じてバリデートされた。

- Bioanalytical Method Validation, FDA (Center for Drug Evaluation and Research; CDER) Guidance for Industry, 2001 年 5 月
- Guideline on Bioanalytical Method Validation, European Medicines Agency (EMA)、2012
- Guideline on Immunogenicity Assessment of Biotechnology-Derived Therapeutic Proteins, EMA、2008 年 4 月
- ICH Harmonized Tripartite Guideline: Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2 (R1)、2005 年 11 月
- Assay Development and Validation for Immunogenicity Testing of Therapeutic Protein Products, FDA (CDER)、2016 年 4 月

表 2.7.1.1.1.1 生物学的分析法の要約

バリデーション/ 評価報告書	分析法	臨床試験の相 <sup>a</sup>	添付資料番号
BMN111-12-005	Quantitative Measurement of BMN 111 in Human K <sub>2</sub> EDTA and K <sub>3</sub> EDTA Plasma by ELISA	1、2	5.3.1.4.1
BMN111-15-095	Quantitative Measurement of BMN 111 in Human K <sub>3</sub> EDTA Plasma by ECLA	3	5.3.1.4.2
BMN111-12-022	Detection of Anti-BMN 111 (ProCNP38) Total Antibodies in Human Serum	1、2、3	5.3.1.4.3
BMN111-13-044	Cell-Based Assay to Measure BMN 111 Neutralizing Antibodies in Human Serum	2、3	5.3.1.4.4
BMN111-13-057	Determination of Drug Specific Anti-BMN 111 IgE by Conventional RAST <sup>b</sup>	1	5.3.1.4.5
21120-5955	Detection of Anti-BMN 111 IgE Antibodies in Human Serum using the Immunocap <sup>®</sup> Platform	2、3	5.3.1.4.6
BAS-DR-13-001	Detection of cGMP in Human Urine using a Ligand Binding Assay	1、2	5.3.1.4.7
N16-001VR-1	Cayman Chemical cGMP ELISA <sup>c</sup> kit on the Molecular Device SpectraMax	2、3	5.3.1.4.9
BAS-QR-06-002	Determination of cGMP in Human Plasma by Immunoassay	1	5.3.1.4.8
BMN111-18-088	Relative Quantitation of cGMP in Human K <sub>3</sub> -EDTA Plasma by ELISA <sup>c</sup>	2	5.3.1.4.10
BMN111-18-075	Relative Quantitative Measurement of Collagen Type X in Human Serum by ECLA	2、3	5.3.1.4.11
N08-024VR-1,4	Quantitative Determination of Bone Specific Alkaline Phosphatase in Human Serum by ELISA	2、3	5.3.1.4.12
N06-016VR	Intact N-terminal Propeptide of Type I Procollagen	2	5.3.1.4.13
N06-114VR	Quantitative Measurement of Degradation Products of C-Terminal Telopeptides of Type II Collagen in Urine by Immunodiagnostic Systems ELISA	2	5.3.1.4.14
Yandle 1986 <sup>b</sup>	Human ANP Radioimmunoassay	2	5.4
Prickett 2001 <sup>c</sup>	Plasma NT-ProCNP Radioimmunoassay	2	5.4

ANP : 心房性ナトリウム利尿ペプチド、cGMP : 環状グアノシンーリン酸、ECLA : 電気化学発光測定法、EDTA : エチレンジアミン四酢酸、ELISA : 酵素結合免疫吸着測定法、IgE : 免疫グロブリン E、NT-ProCNP : N 末端プロ C 型ナトリウム利尿ペプチド、RAST : 放射性アレルギー吸着試験

a : 第 1 相試験 : 111-101 試験、第 2 相試験 : 111-202、111-205、111-206、及び 111-208 試験、第 3 相試験 : 111-301 及び 111-302 試験

b : Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, and Duff H, Radioimmunoassay and characterization of atrial natriuretic peptide in human plasma, J Clin Endocrinol Metab.(1986), Jul;63(1):72-9.

c : Prickett, T.C.R.; Yandle, T.G.; Nicholls, M.G.; Espiner, E.A.; Richards, A.M., Identification of Amino-Terminal Pro-C-Type Natriuretic Peptide in Human Plasma, Biochem. and Biophys. Res. Com. 286(3), 513-517 (2001).



#### 2.7.1.1.1.1 ヒト血漿中の BMN 111 濃度測定

第 1 相試験 (111-101 試験) 及び第 2 相試験 (111-202/205 試験) に参加した被験者の血漿中 BMN 111 濃度の測定に用いる酵素結合免疫吸着測定法 (ELISA) が開発され、BioMarin 社でバリデーションを行った [バリデーション報告書番号: BMN111-12-005 (5.3.1.4.1)]。

本分析法では、捕捉抗体にマウス抗 BMN 111 モノクローナル免疫グロブリン G (IgG)、一次検出抗体にウサギ抗 CNP ポリクローナル IgG を用いた。また、二次検出抗体として西洋ワサビペルオキシダーゼで標識したヤギ抗ウサギ IgG、発色基質としてテトラメチルベンジジンをを用いた。各ウェルプレートの 450 nm での吸光度は分光光度計の SpectraMax<sup>®</sup> (Molecular Devices 社、カリフォルニア州サンノゼ、米国) で測定した。実試料の BMN 111 濃度は、4 パラメータロジスティック曲線を適用して作成した標準検量曲線に、各試料の吸光度の原データを内挿することによって定量した。本分析法による未希釈血漿中の BMN 111 濃度の検出限界は 391 pg/mL であった。

その後、第 2 相試験 (111-206/208 試験) 及び第 3 相試験 (111-301/302 試験) でのデータ分析法として、ELISA よりも感度が高く、定量範囲が広い電気化学発光測定法 (ECLA) が開発され、BioMarin 社でバリデーションを行った [バリデーション報告書番号: BMN111-15-095

(5.3.1.4.2)]。ECLA では、捕捉抗体にビオチン化マウス抗 BMN 111 モノクローナル IgG、検出抗体にルテニル化ウサギ抗 BMN 111 ポリクローナル IgG を用いた。Meso Scale Discovery (MSD) 社のリードバッファーを用いて電気化学発光 (ECL) シグナルを発生させ、MSD 製 Quickplex (MesoScale Diagnostics LLC 社、メリーランド州ロックビル、米国) で記録した。実試料中の BMN 111 濃度は、4 パラメータロジスティック曲線を適用して作成した標準検量曲線に、各試料の吸光度の原データを内挿することによって定量した。

ELISA と ECLA での PK 分析結果の比較可能性を評価するため、ブリッジング試験を実施した [報告書番号: BAS-GR-20-025 (5.3.1.4.15)]。ELISA で分析した 111-205 試験の 30 試料について、ECLA を用いて分析した。その結果、30 試料中 26 試料 (86.7%) では、各分析法で測定した平均濃度の差が 30%以内であったため、許容基準を満たした。30 試料全体での平均比率の差は 0.21%であり、ELISA と ECLA で分析した結果の同等性が示された。

BMN 111 の PK 分析法の性能を表 2.7.1.1.1.1 に要約した。

表 2.7.1.1.1.1.1 BMN 111 の PK 分析法の性能 (1/3)

パラメータ	PK ELISA バリデーション [報告書番号 : BMN111-12-005 (5.3.1.4.1)]	PK ECLA バリデーション [報告書番号 : BMN111-15-095 (5.3.1.4.2)]
測定内の精度及び真度	BMN111-12-005 A2 :   %RE   : ≤ 7.1 (QC)、≤ 10.7 (LOQ) %CV : ≤ 7.1 (QC)、≤ 10.0 (LOQ) %TE : ≤ 12.8 (QC)、≤ 20.7 (LOQ)	%RE   : ≤ 3.8 (QC)、≤ 2.8 (LOQ) %CV : ≤ 4.4 (QC)、≤ 6.3 (LOQ) %TE : ≤ 8.2 (QC)、≤ 9.1 (LOQ)
測定間の精度及び真度	BMN111-12-005 A2 :   %RE   : ≤ 7.1 (QC)、≤ 10.7 (LOQ) %CV : ≤ 7.4 (QC)、≤ 15.2 (LOQ) %TE : ≤ 12.8 (QC)、≤ 25.9 (LOQ)	%RE   : ≤ 3.8 (QC)、≤ 2.8 (LOQ) %CV : ≤ 10.8 (QC)、≤ 10.1 (LOQ) %TE : ≤ 14.2 (QC)、≤ 12.9 (LOQ)
定量範囲	未希釈血漿中 : 391 ~ 25,000 pg/mL	未希釈血漿中 : 0.137 ~ 100 ng/mL
感度	未希釈血漿中 : 391 pg/mL	未希釈血漿中 : 0.137 ng/mL
標準曲線の性能	BMN111-12-005 A2 : 平均 R <sup>2</sup> : 0.999   %RE   : ≤ 1.1、≤ 0.6 (LOQ) %CV : ≤ 6.9、≤ 7.1 (LOQ)	平均 R <sup>2</sup> : 0.999   %RE   : 4.1、≤ 2.4 (LOQ) %CV : ≤ 1.8、≤ 1.7 (LOQ)
希釈線形性	BMN111-12-005 A2 : 各希釈の平均 :   %RE   ≤ 8.4 各希釈段階 : %CV ≤ 5.8 未希釈血漿中の BMN 111 濃度 1 µg/mL までは付着効果が認められなかった。	各希釈の平均 :   %RE   ≤ 5.0 各希釈段階 : %CV ≤ 4.1 未希釈血漿中の BMN 111 濃度 1 µg/mL までは付着効果は認められなかった。

表 2.7.1.1.1.1 BMN 111 の PK 分析法の性能 (2/3)

パラメータ	PK ELISA バリデーション [報告書番号: BMN111-12-005 (5.3.1.4.1)]	PK ECLA バリデーション [報告書番号: BMN111-15-095 (5.3.1.4.2)]
選択性	<p>BMN111-12-005 A1 :</p> <p><u>正常試料 (血漿)</u> 低添加試料の 90% :  %RE  及び %CV &lt; 20.0% 添加していない試料の 100% : BLQ</p> <p><u>溶血試料 (血漿)</u> 低添加試料の 33.3% :  %RE  及び %CV &lt; 20.0%</p> <p><u>高脂血試料 (血漿)</u> 低添加試料の 80% :  %RE  及び %CV &lt; 20.0%</p> <p>本分析法は、正常及び高脂血漿試料に対して選択性を示したが、溶血血漿試料で干渉の可能性が認められた。</p>	<p><u>正常試料 (血漿)</u> 高添加試料の 100% :  %RE  及び %CV &lt; 25.0% 低添加試料の 90% :  %RE  及び %CV &lt; 25.0% 添加していない試料の 100% : BLQ</p> <p><u>溶血試料 (血漿)</u> 高添加試料の 100% :  %RE  及び %CV &lt; 25.0% 低添加試料の 75% :  %RE  及び %CV &lt; 25.0%</p> <p><u>高脂血試料 (血漿)</u> 高添加試料の 100% :  %RE  及び %CV &lt; 25.0% 低添加試料の 100% :  %RE  及び %CV &lt; 25.0%</p> <p>本分析法は、正常及び高脂血漿試料に対して選択性を示したが、溶血血漿試料で干渉の可能性が認められた。</p>
特異性	<p><u>BMN111-12-005 :</u> 25,000 ng/mL の ANP では干渉なし 25,000 ng/mL の BNP では干渉なし</p> <p><u>BMN111-12-005 A1 :</u> 15 ng/mL の CNP では干渉なし</p>	0.700 ng/mL の CNP では干渉なし
測定物質の安定性 長期安定性	<p><u>BMN111-12-005 :</u> ヒト血漿中の BMN 111 は、-60°C~-80°C の温度条件で最長 18 カ月まで安定</p>	ヒト血漿中の BMN 111 は、-60°C~-80°C の温度条件で最長 4 年間まで安定

表 2.7.1.1.1.1.1 BMN 111 の PK 分析法の性能 (3/3)

パラメータ	PK ELISA バリデーション [報告書番号: BMN111-12-005 (5.3.1.4.1)]	PK ECLA バリデーション [報告書番号: BMN111-15-095 (5.3.1.4.2)]
マトリックス効果/ 平行性	<u>BMN111-12-005</u> : 高濃度試料 (5/5 試料) : 定量の範囲内での連続希釈法 で、%CV ≤ 8.7 <u>BMN111-12-005 A1</u> : 高濃度試料 (5/5 試料) : 定量の範囲内での連続希釈法 で、%CV ≤ 26.3	111-301 試験で検査した試料は、いずれも最小希釈倍率で定量 の範囲内であった。したがって、マトリックス効果は評価し なかった。
ISR	<u>111-101 試験</u> : ISR 試料 : 45/60 (75.0%)、 %誤差  : ≤ 30% <u>111-202/205 試験</u> : ISR 試料 : 126/132 (95.5%)、 %誤差  : ≤ 30%	<u>111-301/302 試験</u> : ISR 試料 : 232/260 (89.2%)、 %誤差  : ≤ 30%

ANP : 心房性ナトリウム利尿ペプチド、BLQ : 定量限界未満、BNP : B型ナトリウム利尿ペプチド、CNP : C型ナトリウム利尿ペプチド、CV : 変動係数、ECLA : 電気化学  
 発光測定法、ELISA : 酵素結合免疫吸着測定法、ISR : 実サンプルの再分析、LOQ : 定量限界、PK : 薬物動態、QC : 品質管理、R<sup>2</sup> : 決定係数、RE : 相対誤差、TE : 合計  
 誤差

### 2.7.1.1.2 BMN 111 の免疫原性を評価する ADA 分析法

TA<sub>b</sub>、NA<sub>b</sub>、及び IgE の分析法をバリデートし、臨床開発中の BMN 111 の免疫原性をモニタリングするために導入された。定性分析法は、抗 BMN 111 抗体と内在性ナトリウム利尿ペプチドの CNP、ANP 及び BNP の交差反応を検出する TA<sub>b</sub> 分析法の一つとしてバリデートした。NA<sub>b</sub> 分析及び NA<sub>b</sub> との交差反応は、投与前のベースライン試料及び TA<sub>b</sub> 陽性試料についてのみ検査した。抗 BMN 111 IgE 検査は、ベースライン試料及び有害事象発現時の試料についてのみ実施した。

#### 2.7.1.1.2.1 血清中の TA<sub>b</sub> 測定

111-101、111-202/205、111-206/208、及び 111-301/302 試験で得られたヒト血清中 TA<sub>b</sub> の測定に用いる半定量ブリッジング ECLA のバリデーションを BioMarin 社で行った [バリデーション報告書番号：BMN111-12-022 (5.3.1.4.3)]。本 TA<sub>b</sub> 分析法は、ビオチン標識 BMN 111 試薬とルテニウム標識 BMN 111 試薬のブリッジングを利用しており、これによってヒト血清試料中の全アイソタイプの抗 BMN 111 抗体を検出した。標識した試薬は、最小希釈倍率 (1:10) で希釈したヒト血清試料でインキュベートした。血清試料中に存在する抗 BMN 111 抗体は、標識した BMN 111 試薬との混液中で結合する。この BMN 111-抗体複合体を捕捉するため、次にストレプトアビジンでコーティングしたプレート上に本混合液を添加してインキュベートした。最終洗浄後、MSD 社製の緩衝液 (界面活性剤を含むリードバッファー T) を添加した。電気刺激を加えることによってプレートに捕捉されたルテニウムが基質であるトリプロピルアミン (TPA) と化学的に反応し、このルテニウムが発する ECL シグナルを Sector™ Imager 測定器 (MesoScale Diagnostics LLC 社、メリーランド州ロックビル、米国) で測定した。

ECL シグナルは、スクリーニングカットポイント以上のシグナルが得られた場合に反応性ありとし、非標識 BMN 111 存在下のシグナル阻害が分析法バリデーションで決定した Confirmation cut point を超えた場合に陽性とした。シグナルが抗体価カットポイントと交差するまで各試料を段階希釈し、陽性となった試料では半定量的抗体価を測定した。希釈曲線のシグナルと抗体価カットポイントの交点から得られる補正抗体価希釈係数を試料抗体価とした。分析法の検出限界は 37.5 ng/mL であった。

バリデートされた TA<sub>b</sub> 分析法の性能を表 2.7.1.1.2.1.1 に要約した。

表 2.7.1.1.2.1.1 TAb 分析法 (ECLA) の性能

パラメータ	バリデーション結果
カットポイント <sup>a</sup>	スクリーニング：1.11 × CC RLU、偽陽性率：5.21% Confirmation：23.2% SI、偽陽性率：1.39% 抗体価：1.24 × CC RLU、偽陽性率：目標 0.1% ANP 交差反応性：30.8% SI、偽陽性率：目標 0.1% BNP 交差反応性：21.9% SI、偽陽性率：目標 0.1% CNP 交差反応性：21.6% SI、偽陽性率：目標 0.1%
精度 <sup>b</sup>	%CV：≤ 16.3%
最小希釈倍率	1:10
検出限界 <sup>c</sup>	37.5 ng/mL (未希釈)
選択性	<u>正常試料 (血清)</u> 添加した試料の 100%が LQC でスクリーニングされ、陽性で%CV < 25% スクリーニングされた 87.5%が、LQC の許容範囲内 添加していない血清の 100%がスクリーニングされ陰性 <u>高脂血試料 (血清)</u> 添加した試料の 100%が LQC でスクリーニングされ、陽性で%CV < 25% 50%が LQC の許容範囲内 添加していない血清の 100%が陰性 <u>溶血試料 (血清)</u> 添加した試料の 66.7%が LQC でスクリーニングされ、陽性 添加した試料の 16.7%が LQC の許容範囲内 添加した試料の 100%が HQC でスクリーニングされ、陽性 添加した試料の 16.7%が HQC で許容範囲内 溶血及び高脂血漿試料で干渉の可能性が認められた。
特異性	試料中の ANP 又は BNP が 100 µg/mL までは干渉なし
薬剤干渉	試料中の BMN 111 が 1 µg/mL までは干渉なし
安定性 <sup>d</sup>	分析前の標識試薬は氷上で最長 2 時間まで安定 血清試料中の抗 BMN 111 抗体は室温で最長 24 時間、凍結融解サイクル 4 回まで安定

ANP：心房性ナトリウム利尿ペプチド、BNP：B型ナトリウム利尿ペプチド、CC：陰性コントロール血清のカットポイント、CNP：C型ナトリウム利尿ペプチド、CV：変動係数、ECLA：電気化学発光測定法、HQC：高濃度域の品質管理、LQC：低濃度域の品質管理、RLU：相対発光量、SI：シグナル阻害、TAb：総抗 BMN 111 抗体

a：健康成人の血清に基づくカットポイントの試験前のバリデーションが示される。試験固有のカットポイントは、111-202/205 試験及び 111-301/302 試験の被験者の投与前の血清から決定された。バリデーションで決定された偽陽性率は健康成人の血清に基づいている。

b：報告値には、品質管理試料の標準化スクリーニング分析シグナル (RLU/CC RLU) の精度と Log<sub>3</sub> (力価) の結果が含まれる。

c：報告された検出限界は、バリデーションスクリーニングカットポイントを用いた陽性コントロールの検出に基づいている。

d：-60°C~-80°Cで保存した場合の血清中抗体の安定性は、これまで最長 2 年間確立されている [Harlow and Lane (1998)、Michaut et al (2014)、Pihls et al (2014)]。したがって、長期安定性は評価されなかった。

### 2.7.1.1.2.1.1 TAb 分析法のカットポイント

分析法のスクリーニング用カットポイント、Confirmation cut point、交差反応性用カットポイント及び抗体価カットポイントは、薬剤未投与健康成人の正常血清パネルを用いた分析バリデーションを試験前に実施して設定した [バリデーション報告書番号：BMN111-12-022 (5.3.1.4.3)]。

TAab 分析のスクリーニングカットポイントは偽陽性率を約 5%、Confirmation cut point は偽陽性率を約 1%、交差反応性カットポイントは偽陽性率を約 0.1%、及び抗体価カットポイントは偽陽性率を約 0.1%に設定した。

試験実施前の分析法のバリデーションで決定したカットポイントは、健康成人ドナーから採取した 48 血清パネルの分析結果に基づいた。111-202/205 試験及び 111-301/302 試験では、試験登録が完了した後、バリデーションで決定したカットポイントを各試験の治療前ベースライン試料の分析結果で評価した。ACH 小児患者の治療前ベースライン試料と試験実施前の分析法バリデーションで評価した健康成人血清の反応性に明らかな差がみられたため、試験固有の ADA 分析カットポイントを導入した (表 2.7.1.1.2.1.1.1)。試験固有の TAb 分析用スクリーニングカットポイント、Confirmation cut point、及び交差反応性カットポイントは、M102119-02 [BMN111-12-022 (5.3.1.4.3) Appendix 3] (111-301/302 試験) 及び M110619-03 [BMN111-12-022 (5.3.1.4.3) Appendix 2] (111-202/205 試験) にそれぞれ記録した。111-202/205 試験及び 111-301/302 試験での TAb 分析用抗体価カットポイントは、M112219-01 に記録した。試験固有の TAb 分析用抗体価カットポイントは偽陽性率を約 1.0%に設定し、低陽性率の試料からも抗体価を検出できるように、試験実施前のバリデーションで決定したカットポイント (偽陽性率が約 0.1%) よりも高くした。試験固有のカットポイントを用いて各試験の治療前ベースライン陽性率を評価し、試験固有のカットポイントが適切に設定されていることが示唆された。

111-206/208 試験では試験への登録が継続中であるため、試験実施前のバリデーションのカットポイントに基づき結果を示した。111-206 試験に登録完了後、治療前ベースライン試料のフルセットを用いて試験固有の分析カットポイントを決定し、111-206 試験最終報告書には ADA 分析結果を記載する予定である。111-301/302 試験及び 111-202/205 試験の結果にみられるように、111-206/208 試験の試験固有カットポイントを導入することで、111-206/208 試験中間報告書の ADA 陽性率がわずかに上昇し、抗体価も現時点の報告よりもわずかに増加する可能性がある。ただし、それらの変化によって BMN 111 の免疫原性に対する全体の評価、結果の解釈、及び結論は大きく影響されないと予想する。

表 2.7.1.1.2.1.1.1 TAb 分析法のカットポイント

[報告書番号 : M102119-02 (5.3.1.4.3) (111-301/302 試験) 及び M110619-03 (5.3.1.4.3) (111-202/205 試験)]

試験	分析カットポイント	目標ベースライン陽性率 <sup>a</sup>	試験実施前のバリデーションカットポイント	バリデーションカットポイントベースライン陽性率 <sup>a</sup>	試験カットポイント	試験カットポイントベースライン陽性率 <sup>a</sup>
111-202/205	TAbs Screen	5.0%	1.11 × CC RLU	0.0%	1.01 × CC RLU	5.6%
111-202/205	TAbs Titer	0.1% / 1.0% <sup>b</sup>	1.11 × CC RLU	0.0%	1.05 × CC RLU	2.9%
111-202/205	TAbs Confirm	1.0%	23.2% SI	0.0%	14.7% SI	0.0%
111-202/205	ANP XAb	0.1%	30.8% SI	5.4%	35.4% SI	2.7%
111-202/205	BNP XAb	0.1%	21.9% SI	0.0%	9.2% SI	2.7%
111-202/205	CNP XAb	0.1%	21.6% SI	0.0%	14.7% SI	0.0%
111-301/302	TAbs Screen	5.0%	1.11 * CC RLU	0.0%	1.02 * CC RLU	5.0%
111-301/302	TAbs Titer	0.1% / 1.0% <sup>b</sup>	1.11 * CC RLU	0.0%	1.05 * CC RLU	1.7%
111-301/302	TAbs Confirm	1.0%	23.2% SI	0.0%	15.3% SI	2.5%
111-301/302	ANP XAb	0.1%	30.8% SI	0.0%	14.1% SI	7.4%
111-301/302	BNP XAb	0.1%	21.9% SI	0.0%	7.1% SI	0.8%
111-301/302	CNP XAb	0.1%	21.6% SI	0.0%	9.7% SI	1.7%
111-206/208	TAbs Screen	5.0%	1.11 * CC RLU	NA <sup>c</sup>	NA <sup>c</sup>	NA <sup>c</sup>
111-206/208	TAbs Titer	0.1% / 1.0% <sup>b</sup>	1.11 * CC RLU	NA <sup>c</sup>	NA <sup>c</sup>	NA <sup>c</sup>
111-206/208	TAbs Confirm	1.0%	23.2% SI	NA <sup>c</sup>	NA <sup>c</sup>	NA <sup>c</sup>
111-206/208	ANP XAb	0.1%	30.8% SI	NA <sup>c</sup>	NA <sup>c</sup>	NA <sup>c</sup>
111-206/208	BNP XAb	0.1%	21.9% SI	NA <sup>c</sup>	NA <sup>c</sup>	NA <sup>c</sup>

ANP : 心房性ナトリウム利尿ペプチド、BNP : B型ナトリウム利尿ペプチド、CC : 陰性コントロール血清のカットポイント、CNP : C型ナトリウム利尿ペプチド、NA : 該当なし、RLU : 相対発光量、SI : シグナル阻害、TAbs : 総抗 BMN 111 抗体、XAb : 抗体交差反応分析

a : 総被験者 120 例 (111-301 試験) 又は総被験者 35 例 (111-202 試験) のうち、投与開始前に陽性と判定された被験者の割合

b : 試験前バリデーションでの TAb 分析の力価カットポイントは、偽陽性率約 0.1% に設定された。TAbs 分析での試験特異的な力価カットポイントは、偽陽性率約 1.0% に設定された。

c : 111-206/208 試験のベースライン偽陽性率及び試験カットポイントは、試験への登録が継続中であるため決定されていない。



### 2.7.1.1.2.2 血清中の抗 BMN 111 NAb の測定

第2相試験（111-202/205 試験、111-206/208 試験）及び第3相試験（111-301/302 試験）で得られた血清中 NAb の測定に用いる半定量細胞ベース分析法のバリデーションを BioMarin 社で行った [バリデーション報告書番号：BMN111-13-044 (5.3.1.4.4)]。本分析法では、内因性 B 型ナトリウム利尿ペプチド受容体 (NPR-B) を発現し、BMN 111 に反応して cGMP を産生する NIH-3T3 (マウス胎児線維芽細胞) を用いた。

D10 培地 [10%ウシ胎仔血清を含むダルベッコ改変イーグル培地 (高濃度グルコース)] を加えた 96 ウェル培養プレートに凍結 ready-to-assay NIH-3T3 細胞を播種し、36°C~38°C に保った 5% CO<sub>2</sub> インキュベータで一晩培養した。その後、培養した細胞を希釈したヒト血清試料存在下で 5 ng/mL BMN 111 で刺激した。試料中の抗 BMN 111 NAb は細胞性 NPR-B の活性化を阻害し、cGMP の産生量を減少させた。刺激後、細胞を溶解し、細胞溶解液中の cGMP 濃度を競合法 ELISA キット (Cayman Chemical 社、ミシガン州アナーバー、米国) を用いて測定した。

cGMP ELISA は、限られた数の cGMP 特異的ウサギ抗血清結合部位に対する、非標識 cGMP と、アセチルコリンエステラーゼ (AChE) で標識した cGMP (cGMP トレーサー) との競合的な結合に基づき実施した。ウサギポリクローナル抗 CNP 抗血清及び cGMP-AChE トレーサーを含めた cGMP 含有細胞溶解液をインキュベートし、cGMP-ウサギ抗血清複合体を予めアッセイプレートに塗布していたマウス抗ウサギ IgG モノクローナル抗体で捕捉した。プレートを洗浄して未結合の試薬を除去した後、エルマン試薬 (AChE の基質を含む) をウェルに添加した。AChE 酵素反応産物は黄色を呈し、各ウェルの 420 nm での吸光度を分光光度計の SpectraMax<sup>®</sup> (Molecular Devices 社、カリフォルニア州サンノゼ、米国) で測定した。分析シグナルの強度は、ウェルに結合した cGMP トレーサーの量に比例し、各溶解液中の非標識 cGMP 濃度に反比例した。したがって、NAb を含む試料では cGMP 産生量が少ないため分析シグナルの強度が強くなり、NAb が陰性の試料では分析シグナルの強度が弱かった。

最初のバリデーション [バリデーション報告書番号：BMN111-13-044 (5.3.1.4.4)] では、抗体特異性に関わらず、IgG 及び IgM 抗体を免疫除去する確認ステップでプロテイン A/G アガロース樹脂を用いた。この方法による非特異性の確認ステップでは、治療前ベースラインの試料にて許容できないほど高率に偽陽性がみられた。偽陽性率を減少させるため、BMN 111 特異的抗体のみを除去する BMN 111 共役セファロース樹脂を採用した第2世代の確認ステップを開発し、バリデーションを実施した [バリデーション報告書番号：BMN111-13-044 A1 (5.3.1.4.4)]。NAb 分析結果は、すべてこの第2世代の確認ステップを用いたものである。

スクリーニングカットポイント以上の吸光度を示す試料を陽性とし、確認ステップでさらに検査した。免疫除去後の試料が Confirmation cut point と同等以上の阻害率を示した場合に陽性とした。スクリーニング及び確認ステップで陽性が確認された試料は段階希釈し、半定量的抗体価を測定した。希釈曲線のシグナルと抗体価カットポイントの交点から得られる補正希釈係数を試料抗体価とした。スクリーニングで陽性が確認されたものの確認ステップで陽性と判定されなかった試料は偽陽性とし、陰性として報告した。ヒト血清中の抗 BMN 111 IgG の検出限界は

227 ng/mL であった。バリデートされた抗 BMN 111 NAb 分析法の性能は表 2.7.1.1.1.2.2.1 に要約した。

表 2.7.1.1.1.2.2.1 抗 BMN 111 NAb 分析法の性能 [バリデーション報告書番号 : BMN111-13-044 (5.3.1.4.4)] (1/2)

パラメータ	目標許容基準/報告	バリデーション結果
カットポイント <sup>a</sup>	スクリーニング、抗体価：約 5% FPR Confirmation：約 1% FPR	SCP/TCP = CC AU + 0.0663 AU (9.0% FPR) CCP = 16.0% SI (1.0% FPR)
測定内及び測定間の精度	<u>HQC、LQC</u> ： %CV ≤ 20.0% <u>NQC</u> ： %CV を報告する。 <u>TQC</u> ： Log <sub>3</sub> (抗体価) の%CV を報告する。	<u>測定内の精度 (%CV)</u> HQC : 3.5%、LQC : 5.1%、NQC : 6.3% TQC [Log <sub>3</sub> (抗体価)] : 4.5% <u>測定間の精度 (%CV)</u> HQC : 8.3%、LQC : 9.8%、NQC : 14.7% TQC [Log <sub>3</sub> (titer)] : 8.1%
感度/検出限界	スクリーニングカットポイントでの平均 TQC 濃度を報告する。	未希釈血清中の抗 BMN 111 NAb は 227 ng/mL
選択性	<u>正常個別血清</u> ： 各レベル (HQC : 3.0 µg/mL、LQC : 0.6 µg/mL) で添加した正常個別血清の ≥ 80% が QC 許容範囲内でスクリーニング陽性の必要がある。 <u>全マトリックスカテゴリー</u> ： QC 許容範囲内でスクリーニング陽性の試料の割合が報告される。測定内の重複%CV > 20.0%の試料の割合が報告される。	<u>正常及び高脂血血清試料</u> ： 添加した個々の血清の 100.0% が QC 許容範囲内でスクリーニング陽性 未添加の個々の血清の 100.0% がスクリーニング陰性 %CV > 20.0%の試料は 0.0% <u>溶血血清</u> ： 添加した個々の血清の 100.0% がスクリーニング陽性： LQC - 添加血清スクリーニングの 25% は LQC 許容範囲超 未添加血清スクリーニングの 50.0% が陽性 溶血血清の 5.9% は%CV > 20.0% 正常血清及び高脂血血清での選択的測定 一部の溶血血清からの干渉
特異性	非特異的マウス又はヒト IgG の NQC では陰性を確認する必要がある。 LQC ± 非特異的マウス又はヒト IgG はスクリーニング陽性の必要がある。 LQC 試料の結果が許容範囲内にあるかどうか報告される。	非特異的マウス又はヒト IgG の NQC では陰性を確認した。 LQC ± 非特異的 IgG は LQC 許容範囲内でスクリーニング陽性。

表 2.7.1.1.1.2.2.1 抗 BMN 111 NAb 分析法の性能 [バリデーション報告書番号 : BMN111-13-044 (5.3.1.4.4)] (2/2)

パラメータ	目標許容基準/報告	バリデーション結果
薬剤耐性	BMN 111 を含まない LQC 試料はスクリーニング陽性の必要がある。 BMN 111 添加の最高濃度で LQC 試料のスクリーニング陽性が報告される。	LQC 試料は陽性であった。 BMN 111 10 ng/mL までの LQC 試料はスクリーニング陽性であった。
安定性 <sup>b</sup>	各安定性の状態では、HQC、LQC 及び NQC の結果の $\geq 66.7\%$ で、 $\%CV \leq 20.0\%$ の QC 許容範囲内の必要がある。	<u>湿った氷上 6 時間</u> : QC 試料の結果の 100.0%が $\leq 20.0\%$ CV の許容範囲内であった。 <u>凍結/融解での安定性</u> : QC 試料の結果の 100.0%は、6 回の凍結/融解サイクルまで $\leq 20.0\%$ CV の許容範囲内であった。
長期安定性 <sup>c</sup>	$-60^{\circ}\text{C} \sim -80^{\circ}\text{C}$ での血清中及び BMN 111 作業株中の抗 BMN 111 NAb 並びに $-100^{\circ}\text{C}$ 未満で保存された ready-to-assay NIH/3T3 細胞の長期安定性は QC 試料の経時的傾向の分析によって示された。	血清中の抗 BMN 111 NAb は $-60^{\circ}\text{C} \sim -80^{\circ}\text{C}$ で少なくとも 2 年間安定であった。 BMN 111 作業株及び ELISA キット試薬は $-60^{\circ}\text{C} \sim -80^{\circ}\text{C}$ で少なくとも 16 カ月間安定であった。 NIH/3T3 細胞は液体窒素 ( $-100^{\circ}\text{C}$ 未満) で保存し 43 カ月まで安定であった。

AU : 吸光度単位、CC : 陰性コントロール血清のカットポイント、CCP : confirmation cut point、CV : 変動係数、ELISA : 酵素結合免疫吸着測定法、FPR : 偽陽性率、HQC : 高濃度域の品質管理、IgG : 免疫グロブリン G、LQC : 低濃度域の品質管理、NAb : 中和抗体、NQC : 陰性の品質管理、QC : 品質管理、SCP : スクリーニングカットポイント、SI : シグナル阻害、TCP : 抗体価カットポイント、TQC : 抗体価の品質管理

a : 48 例の健康成人の血清を用いたバリデーション [BMN111-13-044 A1 (5.3.1.4.4)] でバリデーションカットポイントと偽陽性率を決定した。

b :  $-60^{\circ}\text{C} \sim -80^{\circ}\text{C}$ で保存した血清中抗体の安定性は、これまで最長 2 年間と決定されている (Harlow and Lane 1998、Michaut et al 2014、Pihls et al 2014)。そのため、長期安定性は評価されなかった。

c : NAb 長期安定性データは、BMN111-13-044 A2 (5.3.1.4.4) で報告された。

### 2.7.1.1.2.2.1 抗 BMN 111 NAb 分析法のカットポイント

NAb 分析のスクリーニングカットポイント、Confirmation cut point、及び抗体価カットポイントは、試験実施前の分析法のバリデーションで BMN 111 未投与健康成人の血清パネルを用いて決定した [バリデーション報告書番号：BMN111-13-044 (5.3.1.4.4)]。

NAb 分析のスクリーニングカットポイントは偽陽性率を約 5%、Confirmation cut point は偽陽性率を約 1%、及び抗体価カットポイントは偽陽性率を約 1.0%に設定した。すべての試験の試料抗体価曲線が NAb 分析スクリーニングカットポイントと交差したため、この分析法は更新され、スクリーニングカットポイント（偽陽性率が約 5.0%）を使用して抗体価を決定することとなった [バリデーション報告書番号：BMN111-13-044 A1 (5.3.1.4.4)]。当初のカットポイント（偽陽性率が約 1%）よりも抗体価カットポイントをわずかに低く設定することで、低陽性率の試料からも抗体価を検出できるようにした。NAb 分析の結果は、いずれもスクリーニングカットポイントを使用して抗体価を測定した。

試験実施前の分析法のバリデーションで決定したカットポイントは、健康成人ドナーから採取した 48 血清パネルの分析結果に基づいた。111-202/205 試験及び 111-301/302 試験では、試験登録が完了した後、バリデーションで決定したカットポイントを各試験の治療前ベースライン試料の分析結果で評価した。ACH 小児患者の治療前ベースライン試料と試験実施前の分析法のバリデーションで評価した健康成人血清の反応性に明らかな差がみられたため、試験固有の ADA 分析カットポイントを導入した (表 2.7.1.1.2.2.1.1)。試験固有の NAb 分析用スクリーニングカットポイント、抗体価カットポイント、及び Confirmation cut point は、M102119-02 [BMN111-12-022 (5.3.1.4.3) Appendix 3] (111-301/302 試験) 及び M110619-03 [BMN111-12-022 (5.3.1.4.3) Appendix 2] (111-202/205 試験) にそれぞれ記録した。試験固有のカットポイントを用いて各試験の治療前ベースライン陽性率を評価し、試験固有のカットポイントが適切に設定されていることが示唆された。

111-206/208 試験ではデータカットオフ時点で登録が完了していないため、試験実施前のバリデーションのカットポイントに基づき結果を示した。111-206 試験の登録完了後、治療前ベースライン試料のフルセットを用いて試験固有の分析カットポイントを決定し、111-206 及び 111-208 試験の最終試験総括報告書には ADA 分析結果を含める予定である。111-301/302 試験及び 111-202/205 試験の結果にみられるように、111-206/208 試験の試験固有カットポイントを導入することで、111-206/208 試験中間報告書の ADA 陽性率がわずかに上昇し、抗体価も現時点の報告よりもわずかに増加する可能性がある。ただし、それらの変化によって BMN 111 の免疫原性に対する全体の評価、結果の解釈、及び結論は大きく影響されないと予想する。

表 2.7.1.1.1.2.2.1.1 抗 BMN 111 NAb 分析法のカットポイント  
 [報告書番号：M102119-02 (5.3.1.4.3) (111-301/302 試験) 及び M110619-03 (5.3.1.4.3) (111-202/205 試験)]

試験	分析カットポイント	目標ベースライン陽性率	試験実施前のバリデーションのカットポイント	ベースライン陽性率のバリデーションのカットポイント <sup>a</sup>	試験カットポイント	ベースライン陽性率の試験カットポイント <sup>a</sup>
111-202/205	NAb スクリーニング/抗体価	5.0%	CC + 0.0663 RLU	76.9%	CC + 0.2129 RLU	5.1%
111-202/205	NAb 確認	1.0%	16.0 %SI	2.6%	13.2 %SI	5.1%
111-301/302	NAb スクリーニング/抗体価	5.0%	CC + 0.0663 RLU	30.8%	CC + 0.1913 RLU	3.3%
111-301/302	NAb 確認	1.0%	16.0 %SI	0.0%	7.1 %SI	0.0%
111-206/208	NAb スクリーニング/抗体価	5.0%	CC + 0.0663 RLU	N/A <sup>b</sup>	N/A <sup>b</sup>	N/A <sup>b</sup>
111-206/208	NAb 確認	1.0%	16.0 %SI	N/A <sup>b</sup>	N/A <sup>b</sup>	N/A <sup>b</sup>

CC：陰性コントロール血清のカットポイント、NA：該当なし、NAb：中和抗体分析、RLU：相対発光量、SI：シグナル阻害

a：総被験者 120 例（111-301 試験）又は総被験者 35 例（111-202 試験）のうち、投与開始前に陽性と判定された被験者の割合

b：111-206/208 試験のベースラインの偽陽性率及び試験カットポイントは、試験への登録が継続中であるため決定されていない。

### 2.7.1.1.1.2.3 血清中 IgE 抗体の測定

111-101 試験の血清試料中の抗 BMN 111 IgE 抗体を測定するために定量放射性アレルゲン吸着試験 (RAST) を開発し、バリデーションを実施した [バリデーション報告書番号: BMN111-13-057 (5.3.1.4.5)]。

ストレプトアビジンをコーティングした 6.3 mm のペーパーディスクでビオチン結合 BMN 111 をインキュベートした。すべてのアイソタイプの抗 BMN 111 抗体を捕捉するため、抗原コートしたディスクをブロック、洗浄し、個々のチューブ中の未希釈血清試料とインキュベートした。非結合血清を洗浄後、捕捉した抗 BMN 111 IgE 抗体を検出するため、<sup>125</sup>I 標識抗ヒト IgE 検出試薬を用いてディスクをインキュベートし、洗浄して Wallac 1470 Wizard ガンマカウンターでガンマ放射線の値 (原データ) を測定した。各ディスクに吸着されたガンマ放射線量は、各試料中の抗 BMN 111 IgE 濃度に比例していた。各試料中の抗 BMN 111 IgE 値は、世界保健機関の IgE 国際標準で調整したヒト抗ライ麦 IgE 標準曲線 (多年草ライ麦コーティングのディスクで捕捉) にガンマ放射線計数の原データを内挿することによって測定した。

スクリーニングで陽性となった試料の特異性は、可溶性 BMN 111 存在下の試料をプレインキュベートし、ディスク上に固定した抗原に対する結合を比較することで確認した。RAST での抗 BMN 111 IgE の検出限界は 0.32 kU/L であった。

RAST の試薬が製造中止となったため、第 2 相 (111-202/205 試験、111-206/208 試験) 及び第 3 相 (111-301/302 試験) の試験のために、ImmunoCAP 1000 platform を用いた第 2 世代の抗 BMN 111 IgE 分析法が開発された [バリデーション報告書番号: 21120-5955 (5.3.1.4.6)]。

ImmunoCAP スポンジに共有結合した BMN 111 は、患者の血清試料中の抗 BMN 111 IgE に捕捉された。洗浄後、β ガラクトシダーゼ標識マウス抗ヒト IgE モノクローナル抗体を添加した。インキュベーション後、ImmunoCAP を洗浄し、4 methylumbelliferyl-β-D galactoside 及び β ガラクトシダーゼ発光基質を含む ImmunoCAP Development Solution を用いてインキュベートした。反応停止液 (4%炭酸ナトリウム溶液) で反応を停止した後、溶出液の蛍光を測定した。蛍光は、各試料中の抗 BMN 111 IgE 濃度に正比例した。各試料中の抗 BMN 111 IgE 濃度は、標準検量曲線に分析シグナルの原データを内挿することによって定量した。

スクリーニングで陽性となった試料は、BMN 111 存在下のシグナル阻害が試験実施前の分析法のバリデーションで決定した Confirmation cut point を超えた場合、2 回目の検査で陽性を確認した。ImmunoCAP 分析を用いたヒト未希釈血清中の抗 BMN 111 IgE の検出限界は 0.13 kU/L であった。バリデートした抗 BMN 111 IgE の ImmunoCAP 分析法の性能は、表 2.7.1.1.1.2.3.1 に要約した。

表 2.7.1.1.2.3.1 抗 BMN 111 IgE 抗体の分析法の性能 (1/2)

パラメータ	判定基準	バリデーション結果
スクリーニングカットポイント	SCP は偽陽性率約 5%として算出した。	SCP = 63 RU
Confirmation cut point	CCP は偽陽性率約 1%として算出した。	CCP = 56.80% SI
感度/定量下限	CV ≤ 25.0%で測定できる最低濃度	抗 BMN 111 IgE 0.13 kU/L
測定内の精度	QC、IQC 及び LQC での平均 kU/L は CV ≤ 15.0%の必要がある。 NQC での平均 RU は CV ≤ 20.0%の必要がある。	HQC (kU/L) : 0.76~8.74%CV IQC (kU/L) : 1.91~3.57%CV LQC (kU/L) : 1.42~6.04%CV NQC (RU) : 1.59~4.72%CV
測定間の精度	HQC、IQC 及び LQC での測定間の CV は ≤ 20.0%の必要がある。 NQC RU 値での測定間の CV は ≤ 30.0%の必要がある。	HQC (kU/L) : 7.35%CV IQC (kU/L) : 4.60%CV LQC (kU/L) : 5.13%CV NQC (RU) : 22.17%CV
安定性	各条件での HQC、IQC、LQC 及び NQC 試料は、CV ≤ 20.0%、安定性条件のない QC 試料の結果は 20.0%以内を示す必要がある。	抗 BMN 111 IgE サロゲート陽性対照を含む品質管理は、室温 (15°C~25°C)、2°C~8°Cで最長 1 週間及び少なくとも 3 回の凍結/融解サイクルで安定していた。
選択性/マトリックス干渉	SPC を添加した高脂血及び溶血試料がスクリーニングされ、陽性と確認された割合が報告された。	9/10 例 (90%) の高脂血及び溶血試料をスクリーニングし、陽性を確認した。
特異性： 抗 BMN 111 IgG 干渉	LQC 及び IQC 濃度の抗 BMN 111 IgG を含まない SPC を添加した試料はスクリーニング陽性の必要がある。 抗 BMN 111 IgG の未希釈の最も高い濃度で、低 SPC 添加試料のスクリーニング陽性が報告された。	LQC 及び IQC 濃度で抗 BMN 111 IgG を含まない SPC を添加した試料では、スクリーニング陽性であった。本分析法は 100 µg/mL までの抗 BMN 111 IgG (最高濃度分析) に耐性があった。
特異性： 総 IgE 干渉	スクリーニング及び確認分析では、総 IgE 高値を含む血清陰性が分析された。スクリーニング分析では総 IgE からの干渉が報告された。	総 IgE 値が上昇した 4/5 試料 (80.0%) では、スクリーニング分析で陽性 (偽陽性) とされた。 総 IgE 値が上昇している試料の 100%で確認分析での陰性が確認された。



表 2.7.1.1.1.2.3.1 抗 BMN 111 IgE 抗体の分析法の性能 (2/2)

パラメータ	判定基準	バリデーション結果
安定性 <sup>a</sup>	短期保存条件下での QC 試料の結果を、融解直後に分析した QC 試料と比較した。結果は $\pm 20.0\%$ 以内の必要がある。	QC 試料は室温 (15°C~25°C) 又は 2°C~8°C で最長 1 週間安定であり、凍結/融解サイクル 3 回まで安定であった。

CCP : confirmation cut point、CV : 変動係数、HQC : 高濃度域の品質管理、IgE : 免疫グロブリン E、IgG : 免疫グロブリン G、IQC : 中濃度域の品質管理、LQC : 低濃度域の品質管、NQC : 陰性の品質管理、RU : 反応単位、SCP : スクリーニングカットポイント、SPC : サロゲート陽性コントロール (ヒト IgE 結合ウサギ抗 CNP IgG)

a : -60°C~-80°C で保存した血清中抗体の安定性は、これまで最長 2 年間と決定されている [Harlow and Lane (1998)、Michaut et al (2014)、Pihls et al (2014)]。そのため、長期安定性は評価されなかった。

### 2.7.1.1.1.3 血清中の X 型コラーゲンバイオマーカーの測定

X 型コラーゲンバイオマーカー (CXM ; Coghlan 2017) は X 型コラーゲンの分解断片であり、発達中の成長板から放出される。CXM は、BMN 111 投与によって誘導される成長変化と CXM の変化との関連性を検証するための探索的な成長板の活性バイオマーカーとして測定した。

観察試験 (111-901 試験)、第 2 相 (111-202/205 試験、111-206/208 試験)、及び第 3 相 (111-301/302 試験) の試験で CXM を測定するため、BioMarin 社でバイオマーカー相対定量法の ECLA が開発され、バリデーションを実施した [バリデーション報告書番号 : BMN111-18-075 (5.3.1.4.11)]。Meso Scale Discovery (MSD) 社のストレプトアビジンでコーティングした 96 ウェルプレートでブロッキングバッファの StartingBlock リン酸緩衝生理食塩水及び Tween-20 (ThermoFisher Scientific 社、マサチューセッツ州ウォルサム、米国) でブロックした。ブロッキングバッファを別の容器に移した後、ビオチン化抗ヒト X 型コラーゲン NC1 ドメインを結合した SOMAmer をプレート上でインキュベートした。標準原液 [検体希釈液 (AD 液) 中のヒト組換え X 型コラーゲン NC1 ドメイン] を順次希釈し、血清の品質管理 (QC) 試料及び実試料を AD 中で 1:100 に希釈した。分析プレートを洗浄後、希釈した QC 試料及び実試料をプレート上でインキュベートした。再度洗浄後、(検出用の) ルテニウム標識したマウス抗 X 型コラーゲン NC1 ドメイン IgG モノクローナル抗体をプレート上でインキュベートした。その後、プレートを洗浄し、MSD 社製 Read Buffer T with surfactant を添加し、MSD 社製 Quickplex でプレートを測定した。各ウェルのシグナルは各試料中の CXM 濃度に比例した。各不明試料中の CMX 濃度は、標準検量曲線に用いた分析シグナルの原データを内挿することによって定量した。Watson LIMS を用いた標準回帰分析では、 $1/Y^2$  で重み付けした 4 パラメータロジスティック Marquardt 回帰モデルを用いた。

本分析法でのヒト血清中の CXM の検出限界は 914 pg/mL であった。バリデートした CXM 測定法である ECLA の性能は、表 2.7.1.1.1.3.1 に要約した。

表 2.7.1.1.1.3.1 X型コラーゲンバイオマーカー測定法 (ECLA) の性能 (1/4)

パラメータ	判定基準/報告	バリデーション結果
測定内の精度及び真度 <sup>a</sup>	<u>組換え QC</u>  %RE  ≤ 25.0、≤ 30.0 (LOQ) %CV ≤ 25.0、≤ 30.0 (LOQ) %TE ≤ 35.0、≤ 45.0 (LOQ) <u>内因性 QC</u> %CV ≤ 25.0	<u>組換え QC</u>  %RE  ≤ 15.3 (QC)、≤ 11.6 (LOQ) %CV ≤ 5.8 (QC)、≤ 9.6 (LOQ) %TE ≤ 20.7 (QC)、≤ 21.2 (LOQ) <u>内因性 QC</u> %CV ≤ 11.1
測定間の精度及び真度 <sup>a</sup>	<u>組換え QC</u>  %RE  ≤ 25.0、≤ 30.0 (LOQ) %CV ≤ 25.0、≤ 30.0 (LOQ) %TE ≤ 35.0、≤ 45.0 (LOQ) <u>内因性 QC</u> %CV ≤ 25.0	<u>組換え QC</u>  %RE  ≤ 15.3、≤ 11.6 (LOQ) %CV ≤ 8.1、≤ 10.3 (LOQ) %TE ≤ 22.2、≤ 21.8 (LOQ) <u>内因性 QC</u> %CV ≤ 14.4
定量範囲	未希釈血清中の ROQ を報告する。	ROQ = 914 pg/mL ~ 6,000,000 pg/mL
感度	未希釈血清中の定量下限を報告する。	LLOQ = 914 pg/mL
標準曲線性能	平均 R <sup>2</sup> は ≥ 0.980 の必要がある。 各標準物質は ROQ 以内：  %RE  ≤ 25.0、30.0 (LOQ) %CV ≤ 25.0、30.0 (LOQ)	平均 R <sup>2</sup> = 0.988 各標準物質は ROQ 以内：  %RE  ≤ 15.5、≤ 13.0 (LOQ) %CV ≤ 6.3、≤ 4.4 (LOQ)
希釈線形性	すべての希釈系列にわたる ROQ 内の各希釈での平均未希釈濃度の結果は  %RE  ≤ 25.0% を示す必要がある。 各希釈系列にわたる未希釈濃度の %CV の結果は 25.0 以下の必要がある。 希釈系列のプロット。フック効果の有無を報告する。	ROQ の各希釈での平均未希釈濃度の結果：  %RE  ≤ 22.1 各希釈系列にわたる未希釈濃度結果での %CV： %CV ≤ 13.6 14 µg/mL までフック効果なし (未希釈)

表 2.7.1.1.1.3.1 X型コラーゲンバイオマーカー測定法 (ECLA) の性能 (2/4)

パラメータ	判定基準/報告	バリデーション結果
選択性	<p>各検体レベルで添加した正常成人血清試料の少なくとも80.0%は、以下を示す必要がある：</p> <p><math>70.0 \leq \% \text{回復率} \leq 130.0</math></p> <p><math>\%CV \leq 30.0</math></p> <p>BLQの未添加健康成人血清試料の割合を報告する。</p> <p>血清の多くのカテゴリーから観察された干渉を報告する。</p>	<p><u>許容される標準試料</u></p> <p>[100 ng/mL] : 100.0 %</p> <p>[1.90 ng/mL] : 100.0 %</p> <p><u>許容される溶血試料</u></p> <p>[100 ng/mL] : 100.0 %</p> <p>[1.90 ng/mL] : 100.0 %</p> <p><u>許容される高脂血試料</u></p> <p>[100 ng/mL] : 100.0 %</p> <p>[1.90 ng/mL] : 100.0 %</p> <p>未添加血清の100.0%はBLQであった。</p>
特異性	<p>組換え Col X 添加血清 +/- Col II or Col VIII :</p> <p><math>75.0 \leq \% \text{回復率} \leq 125.0</math></p> <p><math>\%CV \leq 25.0</math></p> <p>Col II 又は Col VIII で添加されたブランク血清はBLQの必要がある。120 ng/mL の Col II 又は 100 ng/mL の Col VIII が干渉を示すかどうかを報告する。</p>	<p><u>血清 + Col X + コラーゲン II :</u></p> <p>%回復率 = 95.2</p> <p><math>\%CV \leq 10.3</math></p> <p><u>血清 + Col X + コラーゲン VIII :</u></p> <p>%回復率 = 101.6</p> <p><math>\%CV \leq 5.8</math></p> <p>Col II 又は Col VIII で添加したブランク血清はBLQであった。</p>

表 2.7.1.1.1.3.1 X型コラーゲンバイオマーカー測定法 (ECLA) の性能 (3/4)

パラメータ	判定基準/報告	バリデーション結果
測定物質の安定性： 室温、2°C~8°C	<p><u>プレート許容基準</u>： 少なくとも 4/6 QC (2 HQC、2 MQC、2 LQC) 及び内因性 QC の 3/4 (2 High 及び 2 Low) は、それぞれのレベルで少なくとも 50.0%を示す必要がある：  <u>%RE</u>  ≤ 25.0 <u>%CV</u> ≤ 25.0 <u>短期安定性 QC</u>： 各状態に対して、各レベルの安定性 QC のうち少なくとも 2/3 が以下を示す必要がある：  <u>%RE</u>  ≤ 25.0 <u>%CV</u> ≤ 25.0</p>	<p><u>プレート許容性</u>： プレートの許容基準が満たされた。 <u>QC 試料の室温安定性</u>： 最大 4 時間 <u>2°C~8°Cでの QC 試料安定性</u>： 最大 168 時間 <u>緩衝液で希釈後、2°C~8°Cでの QC 試料安定性</u>： 最大 48 時間</p>
測定物質の安定性： 凍結/融解	<p><u>プレート許容</u>： 室温及び 2°C~8°C 超での測定物質の安定性と同じ <u>凍結/融解安定性</u>： 各状態に対して、各レベルで少なくとも安定性 QC の 2/3 を示す必要がある：  <u>%誤差</u>  ≤ 25.0 <u>%CV</u> ≤ 25.0</p>	<p><u>プレート許容</u>： プレートの許容基準が満たされた。 <u>凍結/融解安定性</u>： 試料は 6 F/T サイクルまで安定であった。</p>
測定物質の安定性： 長期安定性	<p><u>プレート許容</u>： <u>fresh QC</u>：室温及び 2°C~8°C超での測定物質の安定性と同じ。 <u>LTS 評価</u>： 各レベル (少なくとも 1/1、2/2、2/3 プレート) で安定性 QC の少なくとも 2/3：  <u>%RE</u>  ≤ 25.0 及び <u>%CV</u> ≤ 25.0</p>	<p><u>プレート許容</u>： プレートの許容基準が満たされた <u>-60°C~-80°Cでの凍結安定性</u>： <u>組換え QC</u>：最長 582 日 <u>内因性 QC</u>：最長 422 日</p>

表 2.7.1.1.1.3.1 X型コラーゲンバイオマーカー測定法 (ECLA) の性能 (4/4)

パラメータ	判定基準/報告	バリデーション結果
平行性	各系列内の ROQ の希釈液間の BCC 値の%CV は $\leq 35.0$ の必要がある。 %CV 基準を満たす試料の割合と、試料ごとに得られた調整済み (未希釈) BCC 結果を報告する。	各希釈系列内の ROQ で得られる未希釈濃度結果の精度： %CV $\leq 18.5$ 100.0%の試料が基準を満たした。

BCC : 逆算濃度、BLQ : 定量限界未満、CV : 変動係数、F/T : 凍結/融解、HQC : 高濃度域の品質管理、LLOQ : 定量下限値、LOQ : 定量限界、LQC : 低濃度域の品質管理、LTS : 長期安定性、MQC : 中濃度域の品質管理、QC : 品質管理、 $R^2$  : 決定係数、ROQ : 定量の範囲、RE : 相対誤差、TE : 合計誤差  
a : |%RE| 及び%TE 許容基準は内因性 QC には適用されなかった。

#### 2.7.1.1.4 尿中及び血漿中の cGMP の測定

環状グアノシンーリン酸 (cGMP) は、推定上の PD バイオマーカーであり、BMN 111 が標的受容体である NPR-B に結合後、放出される。このため、BMN 111 投与後の尿中及び血漿中の cGMP 増加は、標的組織に対する薬理活性を反映する。111-202/205 試験の尿試料 [報告書番号 : BAS-DR-13-001 (5.3.1.4.7)] 及び 111-101 試験 [報告書番号 : BAS-QR-06-002 (5.3.1.4.8)] の血漿試料中の cGMP を測定し、時間経過に伴う BMN 111 の PD 変化をモニターするため、Cayman Chemical 社 (ミシガン州アナーバー、米国) の測定キットに基づく相対定量の競合 ELISA が開発され、BioMarin 社で評価を行った。本分析法は、その後、111-206/208 試験及び 111-301/302 試験の尿中 cGMP を測定するため、[REDACTED] (「[REDACTED]」 [REDACTED] [REDACTED]、米国) でバリデーションを行った [バリデーション報告書番号 : N16-001VR-1 (5.3.1.4.9)]。cGMP 測定 ELISA キットは、試料中の cGMP と限られた cGMP 特異的ウサギ抗血清結合部位に結合した cGMP と AChE の複合体試薬 (cGMP-AChE) との競合に基づいている。血漿試料は、エタノールで沈殿させ、遠心分離で干渉するマトリック要素を除去した。その後、上澄みを蒸発させ、緩衝液で再調製した。抽出した血漿及び尿試料を緩衝液で希釈し、ウサギポリクローナル抗 GMP 抗血清及び cGMP-AChE とインキュベートした。cGMP 又は cGMP-AChE 複合体及びウサギ IgG を予めアッセイプレートに塗布していたマウス抗ウサギ IgG モノクローナル抗体で捕捉した。プレートを洗浄した後、エルマン試薬 (AChE の基質を含む) をウェルに添加した。AChE 酵素反応産物は黄色を生じ、420 nm での吸光度を分光光度計の SpectraMax® (Molecular Devices 社、カリフォルニア州サンノゼ、米国) で測定した。分析シグナルの強度は、ウェルに結合した cGMP-AChE の濃度に比例し、各試料中の cGMP の濃度に反比例した。各試料中の cGMP 濃度は、1/Y で重み付けした 4 パラメータロジスティック曲線を適用して作成した標準検出曲線に内挿することによって定量した。cGMP の定量下限は、未希釈ヒト尿中では 138 pmol/mL、未希釈ヒト血漿中では 0.234 pmol/mL であった。

111-206/208 試験では、小児、幼児、新生児の ACH 患者から採取する少量の血漿試料で、cGMP 測定が可能となる血漿中 cGMP 分析法をさらに開発した。2 世代目の血漿中 cGMP ELISA は、BioMarin 社でバリデーションを行った [バリデーション報告書番号 : BMN111-18-088 (5.3.1.4.10)]。血漿中 cGMP 測定の定量下限は 1.29 pmol/mL であった。

尿中 cGMP 測定法 (ELISA) の性能を表 2.7.1.1.4.1、血漿中 cGMP 測定法 (ELISA) の性能を表 2.7.1.1.4.2 に示す。

表 2.7.1.1.1.4.1 尿中 cGMP 測定法 (ELISA) の性能 (1/2)

パラメータ	許容基準	バリデーション結果
校正検証	<p>≥ 5 試料 × ≥ 5 複製試料</p> <p>正確性と報告可能な範囲は検証される必要がある。</p>	<p>正確性及び報告可能な範囲の試験は、バリデーション計画に示された基準に従って実施され合格した。</p>
精度	<p>≥ 5 試料 × ≥ 5 複製試料</p> <p>TE 評価可能。デフォルト TE = 30%</p> <p>又は</p> <p>名目上の目標は、バイアス &lt; 25%、CV &lt; 25% の範囲内及び LOQ で最大 30% とすべきである。</p>	<p>定量範囲を正確に測定。</p> <p>精度は TE 30%、SEB 57% で <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> 許容基準に合格した。</p>
報告可能な範囲 (LLOQ/ULOQ)	<p>≥ 5 試料 × ≥ 5 複製試料</p> <p>近接限界：下端での基準は、単位で上部 TE の 50% 及び AMR の上端で 20% の範囲内の必要がある。</p> <p>又は</p> <p>名目上の目標は、範囲内ではバイアス &lt; 25%、CV &lt; 25% の範囲内及び LOQ で最大 30% とすべきである。</p>	<p>0.23~30.00 pmol/mL (分析内) の報告可能な範囲を受け入れる。</p> <p>LLOQ = 138 pmol/mL (未希釈尿中)</p> <p>精度は TE 30%、SEB 57% で <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> 許容基準に合格した。</p>
線形性	<p>≥ 5 試料 × ≥ 5 複製試料</p> <p>傾き：0.8~1.2</p> <p>インターセプト：&lt; LLOQ</p> <p>TEa の 33.3% 以内のベストフィットライン</p>	<p>傾き：0.897</p> <p>インターセプト：0.008</p> <p>線形性試験は、バリデーション計画に示された基準に従って実施され合格した。</p>



表 2.7.1.1.1.4.1 尿中 cGMP 測定法 (ELISA) の性能 (2/2)

パラメータ		許容基準	バリデーション結果
真度	測定内	<p>1回の分析実行で ROQ の範囲 <math>\geq 3</math> 試料 <math>\times \geq 5</math> 複製試料：各濃度レベルでの精度は、<math>\% CV \leq TEa</math> の 1/3 を示すべきである。</p> <p>系統的及びランダム誤差の合計が TEa の 100%を超えない限り、ランダム誤差はデフォルトで TE の 33%、最大で TE の 50%とすべきである。又は</p> <p>SEB は TE の 25~50%の間であり、不正確さが添付文書に記載されている値の 95 パーセントイル信頼限界を超えないとすべきである。</p> <p>1回の分析実行で ROQ の範囲 <math>\geq 3</math> 試料 <math>\times \geq 5</math> 複製試料：各濃度レベルでの精度は、<math>\% CV \leq TEa</math> の 1/3 を示すべきである。</p> <p>系統的及びランダム誤差の合計が TE の 100%を超えない限り、ランダム誤差はデフォルトで TE の 33%、最大で TE の 50%とすべきである。又は</p> <p>SEB は TE の 25~50%の間であり、不正確さが添付文書に記載されている値の 95 パーセントイル信頼限界を超えないとすべきである。</p>	<p><math>\% CV</math> は 0.198 pmol/mL で 12.1%と最も大きかった。</p> <p>真度試験ではすべてのレベルで<math>\% CV</math> は 25%以下であった。</p> <p><u>観察された平均及び<math>\% CV</math></u></p> <p>15.8% (0.490 pmol/mL)</p> <p>12.7% (1.207 pmol/mL)</p> <p>12.3% (9.685 pmol/mL)</p> <p>11.6% (21.242 pmol/mL)</p> <p>真度試験ではすべてのレベルで<math>\% CV</math> 25%以下であった。</p>
希釈回収		希釈された試料は、期待される濃度との違いが TE の 2/3 を超えるべきではない。希釈された濃度は、分析の不正確さの許容範囲内にすべきである。	1:600 の希釈が確認された。
添加回収率 (特異性)		添加された試料は、少なくとも 80%の試料について無添加レベルの調製後、目標値の $\pm 25\%$ 以内にするべきである。	合格
クオリティコントロール		製造業者の QC：提供された範囲を使用したすべてのバリデーション試験で $\geq 2$ レベルが実行される。	QC 値は確立された許容範囲内であった。

AMR：分析測定範囲、CV：変動係数、LLOQ：定量下限値、LOQ：定量限界、QC：品質管理、ROQ：定量の範囲、SEB：系統的誤差、TEa：合計許容誤差、TE：合計誤差、ULOQ：定量上限値

表 2.7.1.1.1.4.2 血漿中 cGMP 測定法 (ELISA) の性能 (1/2)

パラメータ	許容基準/報告	バリデーション結果
測定内の精度及び真度	$ \%RE  \leq 25.0, \leq 30.0$ (LOQ) $\%CV \leq 25.0, \leq 30.0$ (LOQ) $\%TE \leq 30.0, \leq 40.0$ (LOQ)	$ \%RE  : \leq 13.2, \leq 15.3$ (LOQ) $\%CV : \leq 12.7, \leq 21.2$ (LOQ) $\%TE : \leq 23.7, \leq 36.5$ (LOQ)
測定間の精度及び真度	$ \%RE  \leq 25.0, \leq 30.0$ (LOQ) $\%CV \leq 25.0, \leq 30.0$ (LOQ) $\%TE \leq 30.0, \leq 40.0$ (LOQ)	$ \%RE  : \leq 13.2, \leq 15.3$ (LOQ) $\%CV : \leq 16.6, \leq 24.3$ (LOQ) $\%TE : \leq 29.8, \leq 39.6$ (LOQ)
定量の範囲	ROQ と定量下限を報告する。	ROQ (未希釈) : 0.234~30.0 pmol/mL LLOQ (未希釈) : 0.234 pmol/mL
抽出後の分析物の回収	各 QC 濃度での抽出%回収率の平均と範囲を報告する。	HQC : 81.2% (範囲 75.7%~84.8%) MQC : 82.9% (範囲 78.3%~90.9%) LQC : 84.4% (範囲 77.8%~88.5%)
標準曲線の性能	平均 $R^2 \geq 0.980$ 各標準物質については ROQ の範囲内： $ \%RE  \leq 25.0, 30.0$ (LOQ) $\%CV \leq 25.0, 30.0$ (LOQ)	平均 $R^2 = 0.998$ 各標準物質については ROQ の範囲内： $ \%RE  \leq 6.1, \leq 9.9$ (LOQ) $\%CV \leq 6.9, \leq 26.0$ (LOQ)
選択性/並列性	ROQ 内の希釈では、希釈系列の調製済み (未希釈) 濃度の $\%CV$ は $\leq 30.0$ の必要がある。 各血漿カテゴリーにおける個々の試料の許容基準を満たした割合を報告する。	<u>試験試料</u> 希釈試料の 95.0%が $\%CV \leq 26.7$ の基準を満たした。 <u>溶血試料</u> 100%の試料が $\%CV \leq 9.6$ の基準を満たした。
特異性	cGMP QC ± cAMP は最大 100 pmol/mL で以下を示す必要がある： $ \%RE  \leq 25.0, \leq 30.0$ (LOQ) $\%CV \leq 25.0, \leq 30.0$ (LOQ) cGMP は 0.00 pmol/mL を BLQ とする必要がある。 ブランクマトリックスの cAMP を BLQ とする必要がある。	<u>cGMP QC ± 100 pmol/mL cAMP :</u> $ \%RE  \leq 26.6^a, \leq 22.2$ (LOQ) $\%CV \leq 6.9, \leq 13.7$ (LOQ) cAMP 試料は最大 100 pmol/mL 及び cGMP は 0.0 pmol/mL が BLQ であった。 分析は cGMP に特異的であった。

表 2.7.1.1.1.4.2 血漿中 cGMP 測定法 (ELISA) の性能 (2/2)

パラメータ	許容基準/報告	バリデーション結果
血漿中 cGMP の短期安定性	各条件下の各レベルで安定性 QC のうち少なくとも 2/3 が以下を示す必要がある：  %RE  ≤ 25.0 %CV ≤ 25.0  少なくとも 2/2 又は 2/3 の許容実行が、許容基準を満たす必要がある。	<u>湿った氷上 2 時間</u> 2/2 の評価で合格  %RE  ≤ 21.6、%CV ≤ 9.5  <u>2°C～8°Cで一晩</u> 2/2 の評価で合格  %RE  ≤ 23.9、%CV ≤ 19.3  <u>5 F/T サイクル</u> 2/2 の評価で合格  %RE  ≤ 24.6、%CV ≤ 16.3
血漿中 cGMP の長期安定性	各時点で、少なくとも 2/2 又は 2/3 のプレート上の各レベルで少なくとも 2/3 の安定性 QC が以下を示す必要がある：  %RE  ≤ 25.0 及び %CV ≤ 25.0	<u>-60°C～-80°Cで 13 カ月</u> 2/2 LTS 評価で合格 HQC :  %RE  ≤ 18.1、%CV ≤ 9.5 LQC :  %RE  ≤ 20.9、%CV ≤ 2.0
短期重要試薬安定性	各時点で、2°C～8°Cで保存された臨界試薬を使用した分析で少なくとも 2/3 の安定性 HQC 及び LQC が以下を示す必要がある： 少なくとも 2/2 又は 2/3 のプレートで  %RE  ≤ 25.0 及び %CV ≤ 25.0	2/2 の評価で合格 HQC :  %RE  ≤ 24.2、%CV ≤ 3.2 LQC :  %RE  ≤ 20.6、%CV ≤ 10.4 1 × EIA 緩衝液、トレーサー及び抗血清は 2°C～8°Cで最長 1 週間の保存で安定であった。
長期臨界安定性 <sup>b</sup>	各時点で、少なくとも 2/2 又は 2/3 のプレート上で、LTS 凍結標準ストックから調製されたキャリブレーションで測定された少なくとも 2/3 の HQC、MQC 及び LQC が以下を示す必要がある：  %RE  ≤ 25.0 及び %CV ≤ 25.0	<u>14 カ月での標準 stok 評価</u> 2/2 の評価で合格 HQC :  %RE  ≤ 20.0、%CV ≤ 5.4 MQC :  %RE  ≤ 21.8、%CV ≤ 4.8 LQC :  %RE  ≤ 20.9、%CV ≤ 8.8

BLQ : 定量限界未満、cAMP : 環状アデノシンリン酸、cGMP : 環状グアノシンリン酸、CV : 変動係数、EIA : 酵素免疫測定法、ELISA : 酵素結合免疫吸着測定法、F/T : 凍結/融解、HQC : 高濃度域の品質管理、LLOQ : 定量下限値、LOQ : 定量限界、LQC : 低濃度域の品質管理、LTS : 長期安定性、MQC : 中濃度域の品質管理、QC : 品質管理、R<sup>2</sup> : 決定係数、RE : 相対誤差、ROQ : 定量の範囲、TE : 合計誤差

- a: 1 試料が許容基準を満たさなかった。全体の結果は cAMP による干渉を示さなかった。
- b: 各ロットの cGMP ELISA キット試薬の長期安定性はキットメーカーによりモニタリングされた。

### 2.7.1.1.1.5 探索的バイオマーカー分析法

*In vivo* での BMN 111 作用の薬力学的バイオマーカーを臨床開発中に幾つか探索的に検証した。尿中及び血漿中の cGMP 測定では投与後数分で薬力学的活性が観察された一方で、CXM 測定では投与開始から数カ月で成長板の活性上昇が示された。試験の早期に探索的に検証した骨代謝マーカー (PINP、CTX-II、及び BSAP) などのその他のバイオマーカーは、ばらつきが大きく、BMN 111 投与に対する一貫した変化は認められなかった。111-202/205 試験では内因性ナトリウムペプチド (CNP 生成のマーカーである ANP 及び NT-proCNP) を観察したが、有効性又は安全性との関連性は認められず、その後の試験では検討しなかった。これらの探索的バイオマーカーの分析方法を簡単に以下に示す。

#### 2.7.1.1.1.5.1 血清中 BSAP の測定

BSAP は、成長板及び石灰化した骨の骨芽細胞及び破骨細胞で生成される探索的バイオマーカーである。BSAP の変化は、成長板又は骨再構築の活性を反映している。111-202/205 試験、111-206/208 試験、及び 111-301/302 試験で得られたヒト血清中 BSAP を測定するための酵素免疫測定法は、XXXXXXXXXX ( XXXXXXXXXX、米国) でバリデーションを実施した [バリデーション報告書番号: N08-024VR-1,4 (5.3.1.4.12)]。本測定法では、抗 BSAP モノクローナル抗体をコーティングしたウェルを用いて試料中の BSAP を捕捉した。捕捉した BSAP の酵素活性は、基質としてパラニトロフェニルリン酸 (p-Nitrophenyl phosphate) を用いて検出した。分析シグナルの測定には、分光光度計の SpectraMax<sup>®</sup> (Molecular Devices 社、カリフォルニア州サンノゼ、米国) を用いた。各試料の BSAP 濃度は、標準検量曲線の線形カーブフィッティングを用いた内挿で定量した。未希釈血清中の BSAP の定量限界は 2 U/L であった。

#### 2.7.1.1.1.5.2 血清中 PINP の測定

1 型プロコラーゲン N 末端プロペプチド (PINP) は骨成長の潜在的なバイオマーカーであり、1 型コラーゲンの生成中に放出される。PINP の変化は、成長板の活性、骨成長、及び骨再構築の変化を反映する可能性がある。UniQ PINP RIA 分析キット (Orion Diagnostica 社、エスポー、フィンランド) を用いた定量的競合放射免疫測定 (RIA) は、XXXXXXXXXX ( XXXXXXXXXX、米国) でバリデーションを実施した。[バリデーション報告書番号: N06-016VR、(5.3.1.4.13)]。既知量の <sup>125</sup>I 標識 PINP と未知量の非標識 PINP を試料中でウサギ抗 PINP IgG ポリクローナル抗体の限られた高親和性結合部位に対して競合させた。次に、抗ウサギ IgG 抗体でコーティングした固形カオリン粒子を用いてマトリックス構成要素から抗体結合 PINP を分離した。<sup>125</sup>I 標識 PINP の放射エネルギーを WIZARD 自動ガンマカウンター (Perkin Elmer 社、マサチューセッツ州ウォルサム、米国) で測定した。各チューブの放射エネルギーは、各試料中の PINP 濃度に反比例した。各試料中の PINP 濃度は、標準検量曲線及び線形回帰カーブフィッティングを用いた内挿で定量した。未希釈ヒト血清中の PINP の定量下限は 5 µg/L であった。

### 2.7.1.1.1.5.3 血清中 CTX-II の測定

CTX-II は骨成長の潜在的なバイオマーカーであり、II 型コラーゲンの分解時に放出される。CTX-II の変化は、成長板の活性、骨成長、並びに骨及び関節軟骨の再構築の変化を反映する可能性がある。111-202/205 試験で得られたヒト尿中の CTX-II を測定する CartiLaps ELISA キット (ImmunoDiagnostic Systems 社、イースト・ボルドン、英国) を用いた定量的競合 ELISA は、  
[REDACTED] ( [REDACTED]、米国) でバリデーションを実施した [バリデーション報告書番号: N06-114VR (5.3.1.4.14)]。本分析法は、マウスモノクローナル抗 CTX-II 抗体の尿中 II 型コラーゲン断片又はストレプトアビジンでコーティングしたマイクロタイタープレートの表面に結合したビオチン化合成ペプチドへの競合的結合に基づいた。最初に、ビオチン化された合成ペプチドは、マイクロタイタープレートのストレプトアビジンでコーティングされたウェルの表面に結合した。洗浄後、標準、コントロール、及び非標識 CTX-II を含む尿試料をピペットでウェルに移し、マウスモノクローナル抗 CTX-II IgG 溶液を添加した。ウェルを洗浄し、ペルオキシダーゼ結合のウサギ抗マウス IgG 溶液をウェルに添加した。2 回目の洗浄後、発色基質であるテトラメチルベンジジンをすべてのウェルに添加した。黄色の発色反応を硫酸で停止し、450 nm での吸光度を分光光度計の SpectraMax® (Molecular Devices 社、カリフォルニア州サンノゼ、米国) で測定した。各ウェルのシグナルは、各試料の CTX-II 濃度に反比例した。各試料の CTX-II 濃度は、標準検量曲線及び線形カーブフィッティングを用いた内挿で定量した。未希釈尿中 CTX-II の定量下限は 0.60 ng/mL であった。

### 2.7.1.1.1.5.4 血漿中 ANP の測定

ANP は CNP に関連するナトリウム利尿ペプチドで、ANP、BNP、CNP 及び BMN 111 等のナトリウム利尿ペプチドのクリアランスに関与する共通の受容体である C 型ナトリウム利尿ペプチド受容体 (NPR-C) によって除去される。投与前から投与 2 時間後までの血漿中 ANP 値を測定し、NPR-C が BMN 111 で占有されることによる血漿中 ANP 値の増加を観察した。血漿中 ANP を測定するために定量的 RIA を開発し、[REDACTED] ( [REDACTED]、NZ ; Yandle 1986) で評価した。血漿試料は SepPac vac C18 逆相固相抽出カートリッジ (Millipore-Waters、マサチューセッツ州ミルフォード、米国) を用いて抽出した。洗浄前の Sep-Pac カートリッジに試料をゆっくりと流した後、カートリッジを 4%酢酸で洗浄し、0.1%トリフルオロ酢酸の 80%イソプロパノールで溶出した。抽出物を自然乾燥させた後、アッセイバッファーで再調製した。アッセイバッファー中の試料抽出物及び標準キャリブレーションを <sup>125</sup>I 標識 ANP 及びポリクローナルウサギ抗 CNP 抗血清でインキュベートした。抽出試料中 ANP と <sup>125</sup>I 標識 ANP を抗血清への結合について競合させた。二次抗体にヤギ抗ウサギ IgG 抗体を用いて ANP-ウサギ IgG 複合体を固相に捕捉した。洗浄後、ガンマカウンターを用いて各チューブの放射線を測定した。各チューブのガンマ放射線量は、各試料中の ANP 濃度に反比例した。各試料中の ANP 濃度は、4 パラメータロジスティック曲線を適用して作成した標準検量曲線に内挿することによって定量した。未希釈血漿中 ANP の検出限界は 2.4 pmol/L であった。

#### 2.7.1.1.1.5.5 血漿中 NT-ProCNP の測定

NT-proCNP は CNP 産生の探索的なバイオマーカーであり、血漿中 CNP よりも半減期が長い (Prickett 2001)。BMN 111 投与が内因性 CNP 産生に及ぼす影響を観察するために血漿中 NT-proCNP を測定した。ヒト血漿中の NT-proCNP (proCNP<sub>1-15</sub>) を測定する定量的 RIA を開発し、XXXXXXXXXX ( XXXXXXXXXX、NZ) で評価した。血漿試料は、SepPac C18 カートリッジ (Millipore-Waters 社、マサチューセッツ州ミルフォード、米国) を用いて抽出し、乾燥させた後、アッセイバッファーで再調製した。抽出試料及び標準検量用試料 (バッファー中の合成ヒト proCNP<sub>1-15</sub> ペプチド) をそれぞれ合成ヒト proCNP<sub>1-15</sub> に対するウサギ抗血清 (J39 ; EndoLab 社) (一次抗体) とともにインキュベートした。その後、放射性標識トレーサー (<sup>125</sup>I-proCNP<sub>1-15</sub> Tyr<sup>16</sup>) を添加してインキュベートした。抽出試料中の NT-proCNP と放射性標識トレーサーで抗血清への結合を比較した。二次抗体に抗ウサギ IgG ロバポリクローナル抗体 (ImmunoDiagnostic Systems 社、East Boldon、UK) を用いて NT-proCNP-抗ウサギ IgG 複合体を固相化して捕捉した。洗浄後、ガンマカウンターを使用して各チューブの放射エネルギーを測定した。各チューブのガンマ放射エネルギーは、各試料中の NT-proCNP 濃度に反比例した。各試料中の NT-proCNP 濃度は、4 パラメータロジスティック曲線を適用して作成した標準検量曲線に内挿することによって定量した。未希釈血漿中 NT-proCNP の検出限界は 1.2 pmol/L であった。

#### 2.7.1.2 個々の試験結果の要約

BMN 111 の臨床開発では、すべての試験で単一の剤形を用いた (第 2.7.1.1 項)。剤形中の添加剤の定量的及び定性的な量は、臨床開発期間中を通じて変更しなかった。また、市販予定の BMN 111 製剤で使用する添加剤及び原薬濃度、希釈物を含めた製剤組成は、第 3 相試験で使用されているものと同一である。

BMN 111 の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。

#### 2.7.1.3 全試験をとおしての結果の比較と解析

該当なし

#### 2.7.1.4 付録

すべての図表は本文中に記載した。

**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**

## **2.7.2 臨床薬理試験**

**BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社**



## 目次

2.7.2	臨床薬理試験.....	7
2.7.2.1	背景及び概観.....	7
2.7.2.1.1	臨床薬理試験及び臨床開発プログラム.....	7
2.7.2.2	個々の試験結果の要約.....	15
2.7.2.2.1	ヒト生体試料を用いた個々の <i>in vitro</i> 試験結果の要約.....	15
2.7.2.2.1.1	ヒト肝ミクロソームを用いた BMN 111 のチトクローム P450 代謝安定性の評価：BMN 111-18-101 試験.....	15
2.7.2.2.1.2	ヒト肝ミクロソームを用いたチトクローム P450 酵素阻害剤としての BMN 111 の <i>in vitro</i> 特性評価：BMN 111-18-093.....	15
2.7.2.2.1.3	サンドイッチ培養肝細胞 (Transporter Certified™) を用いた潜在的チトクローム P450 誘導に対する BMN 111 の <i>in vitro</i> 特性評価：BMN 111-18-102.....	16
2.7.2.2.1.4	ヒト OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1、MATE2-K、BCRP、P-gp、及び BSEP 介在性輸送の阻害剤としての BMN 111 の評価：BMN 111-21-004.....	16
2.7.2.2.2	BMN 111 の臨床薬理を評価する個々の臨床試験の要約.....	16
2.7.2.2.2.1	第1相 111-101 試験.....	16
2.7.2.2.2.2	第2相 111-202 試験.....	17
2.7.2.2.2.3	第2相 111-205 試験.....	24
2.7.2.2.2.4	第2相 111-206 試験.....	25
2.7.2.2.2.5	第3相 111-301 試験.....	36
2.7.2.2.2.6	第3相 111-302 試験.....	42
2.7.2.3	全試験をとおしての結果の比較と解析.....	49
2.7.2.3.1	ヒト薬物動態試験.....	49
2.7.2.3.1.1	ACH 患者での吸収、分布、代謝、及び排泄.....	49
2.7.2.3.1.2	単回投与と連日投与での薬物動態の比較.....	50
2.7.2.3.1.3	母集団薬物動態解析.....	52
2.7.2.3.1.4	投与パラダイム.....	53
2.7.2.3.1.5	特別な集団.....	54
2.7.2.3.2	バイオマーカー解析.....	54
2.7.2.3.3	用量－反応関係と濃度－反応関係.....	59
2.7.2.3.3.1	用量－反応関係.....	59
2.7.2.3.3.2	濃度－反応関係.....	61
2.7.2.3.4	薬物間相互作用又は薬物疾患相互作用.....	71
2.7.2.3.5	ヒト生体試料、薬物動態、又は薬力学データベースでの重要な矛盾点.....	72
2.7.2.4	特別な試験.....	72
2.7.2.4.1	5歳未満の ACH 患者に対する用量選択を裏付ける外挿.....	72
2.7.2.4.2	免疫原性の併合解析結果.....	77

2.7.2.4.2.1	全試験をとおした免疫原性結果の要約 .....	77
-------------	-------------------------	----

### 表目次

表 2.7.2.1.1.1	BMN 111 の臨床薬理を評価した試験の概要 .....	9
表 2.7.2.1.1.2	BMN 111 の臨床薬理を評価した臨床試験の概要 .....	10
表 2.7.2.2.2.2.1	単回投与時の BMN 111 の血漿中薬物動態パラメータ (111-202 試験) .....	20
表 2.7.2.2.2.2.2	日本人 (被験者番号: ■■■-1014) での BMN 111 の PK パラメータ (111-202 試験) .....	22
表 2.7.2.2.2.3.1	日本人 (被験者番号: ■■■-1014) での BMN 111 の PK パラメータ (111-205 試験) .....	25
表 2.7.2.2.2.4.1	BMN 111 の PK パラメータ (111-206 試験コホート 1, N=4) .....	31
表 2.7.2.2.2.4.2	BMN 111 の PK パラメータ (111-206 試験コホート 2, N=4) .....	33
表 2.7.2.2.2.4.3	BMN 111 の PK パラメータ (111-206 試験コホート 3, N=4) .....	35
表 2.7.2.2.2.5.1	5~18 歳未満の ACH 患者での BMN 111 の PK パラメータ (111-301 試験、N=60) .....	38
表 2.7.2.2.2.5.2	日本人の 5~18 歳未満の ACH 患者での PK パラメータ (111-301 試験、N=3) .....	41
表 2.7.2.2.2.6.1	BMN 111 の PK パラメータ (111-302 試験) .....	44
表 2.7.2.2.2.6.2	日本人での BMN 111 の PK パラメータ (111-302 試験) .....	48
表 2.7.2.3.3.1.1	年間成長速度のベースラインからの用量依存的変化量 (111-202 試験及び 111-205 試験) .....	60
表 2.7.2.4.1.1	BMN 111 の AUC <sub>0-t</sub> 及び C <sub>max</sub> の試験間比較 .....	74
表 2.7.2.4.1.2	BMN 111 15 及び 30 µg/kg 投与時の身長 Z スコアの変化量の試験間比較 .....	76

### 図目次

図 2.7.2.2.2.2.1	単回投与時の血漿中 BMN 111 濃度-時間プロファイル (全体集団及び日本人) (111-202 試験) .....	19
図 2.7.2.2.2.2.2	コホート 3 (15 µg/kg) での BMN 111 の C <sub>max</sub> 及び AUC <sub>0-60</sub> の分布 (111-202 試験) .....	23
図 2.7.2.2.2.4.1	BMN 111 濃度-時間プロファイル (111-206 試験) .....	28
図 2.7.2.2.2.5.1	血漿中 BMN 111 濃度-時間プロファイル (全体集団及び日本人) (111-301 試験) .....	37
図 2.7.2.2.2.6.1	血漿中 BMN 111 濃度-時間プロファイル (全体集団及び日本人) (111-302 試験) .....	47
図 2.7.2.3.2.1	ACH 患者での BMN 111 投与後の血清中 CXM 濃度の上昇 .....	55
図 2.7.2.3.2.2	ACH 患者での BMN 111 投与後の尿中 cGMP 濃度の上昇 .....	57

---

図 2.7.2.3.3.2.1.1	CXM の曝露－反応解析.....	62
図 2.7.2.3.3.2.1.2	cGMP のベースラインからの変化量の曝露－反応解析.....	64
図 2.7.2.3.3.2.2.1	年間成長速度のベースラインからの変化量（曝露－反応解析） .....	66
図 2.7.2.3.3.2.3.1	来院時点別の BMN 111 の血漿中 $C_{max}$ とバイタルサインの最大変化量 ...	69

## 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	achondroplasia	軟骨無形成症
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
ANP	atrial natriuretic peptide	心房性ナトリウム利尿ペプチド
AUC <sub>0-60</sub>	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 <sub>0-120</sub>	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 120 minutes	0 時間から 120 分までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC <sub>0-∞</sub>	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
AUC <sub>0-t</sub>	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
BCRP	breast cancer resistance protein	薬剤排出トランスポーター蛋白
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
BSAP	bone-specific alkaline phosphatase	骨型アルカリホスファターゼ
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸排出トランスポーター
cGMP	cyclic guanosine monophosphate	環状グアノシンーリン酸
cGMP/Cr	cGMP normalized to creatinine	クレアチニン補正した cGMP
CI	confidence interval	信頼区間
CNP	C-type natriuretic peptide	C 型ナトリウム利尿ペプチド
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
C <sub>max</sub>	maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
CTX-II	cross linked C-telopeptide of type II collagen	II 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド
CXM	collagen type X marker	X 型コラーゲンマーカー
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DBP	diastolic blood pressure	拡張期血圧
ECLA	electrochemiluminescence assay	電気化学発光測定法
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
ERK1/2	extracellular signal-regulated kinase, isomers 1 and 2	細胞外シグナル調節キナーゼ、異性体 1 及び 2
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FGFR3 ( <i>Fgfr3</i> )	fibroblast growth factor receptor 3	線維芽細胞増殖因子受容体 3
HLM	human liver microsomes	ヒト肝ミクロソーム
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IC <sub>50</sub>	half-maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
IgE	immunoglobulin E	免疫グロブリン E
ISR	injection site reactions	注射部位反応

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)
MAPK	mitogen-activated protein kinase	分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NAb	neutralizing antibody	中和抗体
NADPH	Reduced $\beta$ -nicotinamide adenine dinucleotide 2' phosphate	還元型 $\beta$ -ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド 2'-リン酸
NEP	neutral endopeptidase	中性エンドペプチダーゼ
NPR-B	natriuretic peptide receptor type B	B型ナトリウム利尿ペプチド受容体
NPR-C	natriuretic peptide receptor type C	C型ナトリウム利尿ペプチド受容体
NT-proCNP	N-terminal pro C-type natriuretic peptide	N末端プロC型ナトリウム利尿ペプチド
PD	pharmacodynamics	薬力学
P-gp	P-glycoprotein	P糖タンパク質
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PT	preferred term	基本語
SBP	systolic blood pressure	収縮期血圧
SD	standard deviation	標準偏差
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
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
$V_d/F$	apparent volume of distribution	見かけの分布容積

## 2.7.2 臨床薬理試験

### 2.7.2.1 背景及び概観

BioMarin Pharmaceutical Inc. (BioMarin 社) は、小児の軟骨無形成症 (ACH) 治療薬として、修飾組換えヒト C 型ナトリウム利尿ペプチド (CNP) である BMN 111 を開発した。ACH は、繊維芽細胞増殖因子受容体 3 型 (*Fgfr3*) の機能獲得型変異に起因する常染色体性顕性遺伝性の軟骨異形成である。*Fgfr3* の下流シグナル伝達は、軟骨細胞の増殖と分化に対する負の調節因子である (Foldynova-Trantirkova 2012)。ACH 患者では、*Fgfr3* の機能獲得型変異によってこの阻害作用が悪化し、軟骨内骨形成の異常を引き起こす。分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ

(MAPK) / 細胞外シグナル調節キナーゼ、異性体 1 及び 2 (ERK1/2) 経路 (以下、MAPK/ERK 経路) は、FGFR3 による軟骨細胞の増殖と分化の阻害を媒介する。MAPK/ERK 経路は、軟骨細胞の増殖と分化の正の調節因子である CNP によって制御される。CNP とナトリウム利尿ペプチド受容体 B (NPR-B) の結合は、MAPK/ERK 経路を RAF-1 のレベルで阻害し、*Fgfr3* 下流のシグナル伝達に拮抗する (Krejci 2005、Yasoda 2004、Yasoda 2009、Pejchalova 2007)。

BMN 111 は 39 個のアミノ酸から成るペプチドアナログで、ヒト CNP53 配列の 37 個の C 末端アミノ酸残基と N 末端に付加した 2 個のアミノ酸 (Pro-Gly) を含む。BMN 111 は、受容体結合及び薬理活性の観点で CNP と類似する活性を有し、かつ CNP と比較して半減期を延長し、標的成長板への BMN 111 の曝露量を増加するために中性エンドペプチダーゼ (NEP) 分解に抵抗性を有するように設計された。BMN 111 と CNP は構造が類似しているため、同じ作用機序と薬理活性を有すると考えられる。CNP と同様に、BMN 111 が NPR-B に結合することにより、細胞内の環状グアノシンーリン酸 (cGMP) 産生を刺激することが予測される。軟骨細胞では、cGMP シグナル伝達は軟骨細胞の増殖と分化及び軟骨内骨形成を調節する cGMP 依存性チロシンキナーゼ II に媒介される。この経路をとおして、BMN 111 が軟骨細胞の増殖と分化を刺激し、軟骨内の骨成長を促進することが期待される。

BMN 111 は大腸菌で産生され、分子量は 4.1 kDa である。

#### 2.7.2.1.1 臨床薬理試験及び臨床開発プログラム

ヒトでの BMN 111 の薬物動態 (PK) 及び薬力学 (PD) は、ヒト生体試料を用いた 4 つの *in vitro* 試験及び 7 つの臨床試験で評価した。臨床試験のデザインに関する詳細は、5.2 項及び 2.7.6 項に示した。ヒト生体試料を用いた試験及び臨床試験の報告書を第 5 部に添付した。BMN 111 の第 1 相、第 2 相、及び第 3 相試験での PK、PD 及び免疫原性を分析するため、複数の生物学的分析法を開発した (2.7.1.1.1 項)。被験者の血漿検体中の BMN 111 濃度を定量するため、2 つの PK 分析法が臨床開発の異なる段階でそれぞれバリデートされた。第 1 相及び第 2 相試験の PK 評価用検体は、定量的酵素結合免疫吸着測定法 (ELISA) で測定した。第 2 相及び第 3 相試験の PK 評価用検体測定には、ELISA を改良して感度及び定量範囲を向上させた電気化学発光法 (ECLA) を用いた。これら 2 つの生物学的分析法で得られた結果の同等性を確認するた

め、PK 分析法のブリッジング試験を実施した。BMN 111 の PD 活性及び骨代謝を定量するため、BMN 111 投与被験者に対して cGMP、X 型コラーゲンマーカー (CXM)、骨型アルカリホスファターゼ (BSAP)、1 型プロコラーゲン N 末端ペプチド、II 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド (CTX-II)、心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP)、及び N 末端プロ C 型ナトリウム利尿ペプチド (NT-proCNP) などのバイオマーカーを評価し、妥当性を検証した (2.7.1.1.1.3 項～2.7.1.1.1.5 項)。

BMN 111 の臨床試験では、免疫原性の分析用に生物学的分析法を開発した。免疫原性の分析法は、血清中の総抗 BMN 111 抗体 (TAb)、中和抗体 (NAb)、及び薬物特異的免疫グロブリン E (IgE) の半定量的測定を目的としてバリデートされた。TAb の内因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) 及び CNP] との交差反応性を検出するために、TAb 分析法の一部として定性分析法がバリデートされた。TAb 及び NAb 分析法は、バリデーション実施時の米国食品医薬品局 (FDA) 及び業界ガイドラインに従ってバリデートされた。分析法の開発、最適化、及びバリデーションについては 2.7.1 項に詳述した。

ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の要約、並びに BMN 111 の PK、PD 及び免疫原性を評価した 7 つの臨床試験の要約を、それぞれ表 2.7.2.1.1.1 及び表 2.7.2.1.1.2 に示す。

表 2.7.2.1.1.1 BMN 111 の臨床薬理を評価した試験の概要

試験名	試験の目的	BMN 111 濃度範囲	概要	試験の状況	結果の要約	添付資料 番号
ヒト肝ミクロソームを用いた BMN 111 のチトクローム P450 代謝安定性の評価 (報告書：BMN111-18-101)	ヒト肝ミクロソームでの BMN 111 の代謝安定性を 評価する。	40 µg/mL	CYP は、BMN 111 の分解に関与しな い。	完了	2.7.2.2.1.1 項	5.3.2.2.1
ヒト肝ミクロソームを用いたチ トクローム P450 酵素阻害剤と しての BMN 111 の <i>in vitro</i> 特性 評価 (報告書：BMN111-18-093)	BMN 111 による CYP 酵素 阻害の可能性を評価す る。	0、0.000001、 0.00001、0.0001、 0.001、0.01、 0.1、及び 1 µg/mL	最大 1 µg/mL の BMN 111 では、 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、 CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、 CYP3A4/5 を可逆的又は時間依存的に阻 害しない。	完了	2.7.2.2.1.2 項	5.3.2.2.2
サンドイッチ培養肝細胞 (Transporter Certified™) を用い た潜在的チトクローム P450 誘 導に対する BMN 111 の <i>in vitro</i> 特性評価 (報告書：BMN111-18-102)	BMN 111 による CYP 酵素 誘導の可能性を評価す る。	0.01、0.1、及び 1 µg/mL	BMN 111 は、培養ヒト肝細胞で CYP1A2、CYP2B6、CYP3A4/5 を誘導せ ず、核内受容体の活性化を直接介して臨 床的に重要な CYP 誘導をもたらす可能 性は低い。	完了	2.7.2.2.1.3 項	5.3.2.2.3
ヒト OAT1、OAT3、OCT1、 OCT2、OATP1B1、OATP1B3、 MATE1、MATE2-K、BCRP、P- gp、及び BSEP 介在性輸送の阻 害剤としての BMN 111 の評価 (報告書：BMN111-21-004)	BMN 111 による OAT1、 OAT3、OCT1、OCT2、 OATP1B1、OATP1B3、 MATE1、MATE2-K、 BCRP、P-gp、BSEP を介 した輸送の阻害を評価す る。	0.01、0.1、及び 1 µg/mL	BMN 111 の推奨用量 (2 歳以上の ACH 患者に 15 µg/kg 又は 2 歳未満の ACH 患 者に 30 µg/kg) では、OAT1、OAT3、 OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、 MATE1、MATE2-K、BCRP、P-gp、 BSEP を介した輸送の阻害は想定されな い。	完了	2.7.2.2.1.4 項	5.3.2.2.4

ACH：軟骨無形成症、BCRP：薬剤排出トランスポーター蛋白、BSEP：胆汁酸排出トランスポーター、CYP：チトクローム P450、P-gp：P 糖タンパク質



表 2.7.2.1.1.2 BMN 111 の臨床薬理を評価した臨床試験の概要 (1/3)

試験番号	試験デザイン	試験の目的	用量レジメン	BMN 111 投与被験者数	対象集団	試験期間	試験の状況	報告書の種類	結果の要約	添付資料番号
111-101	第1相、2パート、二重盲検、プラセボ対照	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	パート1：BMN 111 を5、10又は15 µg/kg で単回皮下投与 パート2：BMN 111 を0.5～8 µg/kg を連日皮下投与	34例 （日本人は含まない）	健康成人男性	パート1：9日間 パート2：10日間	完了	最終 CSR、臨床薬理試験報告書	2.7.2.2.1 項	53311
111-202	第2相、非盲検、連続コホート、用量漸増、多施設、国際共同	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	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）	完了	最終 CSR、臨床薬理試験報告書	2.7.2.2.2 項	53521-1
111-205	第2相、非盲検、111-202 試験の継続	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	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	実施中	中間 CSR（データカットオフ：2019年11月20日）、中間臨床薬理試験報告書	2.7.2.2.3 項	53522-1

表 2.7.2.1.1.2 BMN 111 の臨床薬理を評価した臨床試験の概要 (2/3)

試験番号	試験デザイン	試験の目的	用量レジメン	BMN 111 投与 被験者数	対象集団	試験期間	試験の状況	報告書の種類	結果の要約	添付資料 番号
111-206	第2相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設、国際共同	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	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	中間報告では、センチネル被験者 11 例のデータのみ示した（日本人の無作為化被験者 8 例は含まない）	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]	実施中	中間 CSR (データカットオフ：2020 年 9 月 7 日)、中間臨床薬理試験報告書	2.7.2.2.4 項	5.3.5.1.2
111-208	第2相、非盲検、111-206 試験の継続	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	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	中間報告では、センチネル被験者 8 例のデータのみ示した（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	実施中	111-206 試験と組み合わせた中間 CSR (データカットオフ：2020 年 9 月 7 日)、臨床薬理の解析は未実施 <sup>a</sup>	2.7.2.2.4 項	5.3.5.1.2

表 2.7.2.1.1.2 BMN 111 の臨床薬理を評価した臨床試験の概要 (3/3)

試験番号	試験デザイン	試験の目的	用量レジメン	BMN 111 投与被験者数	対象集団	試験期間	試験の状況	報告書の種類	結果の要約	添付資料番号
111-301	第3相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設、国際共同	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	BMN 111 を 15 µg/kg で連日皮下投与	BMN 111 群の 60 例 (日本人 3 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)	完了	最終 CSR、臨床薬理試験報告書	2.7.2.2.5 項	5.3.5.1.1-1
111-302	第3相、非盲検、111-301 試験の継続	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	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	実施中	中間 CSR (データカットオフ: 2019 年 10 月 31 日)、中間臨床薬理試験報告書	2.7.2.2.6 項	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

a: 本申請のデータカットオフ時点で、111-208 試験の薬物動態/薬力学又は免疫原性データは入手していないため、本申請には含めなかった。

BMN 111 の推奨用量（2 歳以上の ACH 患者：15  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、2 歳未満の ACH 患者：30  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）を支持する主要な PK、PD 及び免疫原性の結論は、以下のとおりである。

- 111-101 試験：健康成人に BMN 111 15  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を皮下投与したとき、BMN 111 は速やかに吸収され、 $T_{\text{max}}$  の中央値は 15～30 分の範囲であった。用量の増加に伴う  $C_{\text{max}}$  の上昇は 2.5～15  $\mu\text{g}/\text{kg}$  の範囲、 $\text{AUC}_{0-t}$  の増加は 5～15  $\mu\text{g}/\text{kg}$  の範囲で、それぞれ用量比例をおおむね上回った。15  $\mu\text{g}/\text{kg}$  投与後の  $\text{CL}/F$  及び  $V_d/F$  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 日間の連日投与後の BMN 111 の曝露量 ( $C_{\text{max}}$  及び  $\text{AUC}_{0-t}$ ) の変化は、全体的に軽微であった。
- 111-202 試験：5～14 歳の ACH 患者での BMN 111 の曝露量 ( $C_{\text{max}}$  及び  $\text{AUC}_{0-t}$ ) の増加は、用量 2.5～30  $\mu\text{g}/\text{kg}$  で用量比を上回った。用量 15 及び 30  $\mu\text{g}/\text{kg}$  では、BMN 111 の血漿中曝露量が 24 カ月をとおして安定していた。長期継続投与試験である 111-205 試験で観察された BMN 111 の曝露量は、111-202 試験の同用量で認められた曝露量と同様であった。
- 111-202 試験：5～14 歳の ACH 患者での年間成長速度及び CXM の変化量は、2.5～15  $\mu\text{g}/\text{kg}$  の範囲で用量依存的に増加し、15  $\mu\text{g}/\text{kg}$  でプラトーに達した。15  $\mu\text{g}/\text{kg}$  投与と比較して、30  $\mu\text{g}/\text{kg}$  投与では年間成長速度及び CXM に対する BMN 111 投与の更なるベネフィットは認められなかった。また、曝露－反応解析の結果、15  $\mu\text{g}/\text{kg}$  投与による曝露量で、年間成長速度のベースラインからの変化量及び CXM が曝露－反応曲線のプラトーに達したことが一貫して示され、15  $\mu\text{g}/\text{kg}$  で成長板活性の増加が最大に達したことを示唆した。
- 111-301 試験：5～18 歳未満の ACH 患者では、BMN 111 は皮下投与後速やかに吸収され、 $T_{\text{max}}$  の中央値は 15 分であった。15  $\mu\text{g}/\text{kg}$  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 分の範囲であった。 $C_{\text{max}}$ 、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 、 $\text{CL}/F$  及び  $V_d/F$  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 の範囲であった。PK パラメータは 12 カ月間をとおして一貫しており、111-202 試験のコホート 3（15  $\mu\text{g}/\text{kg}$  投与）で得られた 12 カ月間の PK パラメータの結果と同様であった。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。
- 111-301 試験：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 試験及び 111-301 試験：5～18 歳未満の ACH 患者（日本人を含む）を対象とした曝露－cGMP 反応解析では、30  $\mu\text{g}/\text{kg}$  投与による曝露量で全身の薬理活性がおおむね最大又はピークに達することが示唆された。年間成長速度及び CXM の変化量の曝露－反応関係が 15  $\mu\text{g}/\text{kg}$  投与でピークに達したことを考慮すると、曝露範囲の上限（すなわち、30  $\mu\text{g}/\text{kg}$  の曝露）では、cGMP の増加によって示された付加的な全身の薬理活性は、軟骨内の骨形成に関連しない組織で生じた可能性があった。
- 5～18 歳未満の ACH 患者（日本人を含む）では、2.5～30  $\mu\text{g}/\text{kg}$  の BMN 111 でおおむね良好な忍容性が認められた。111-202 及び 111-301 試験のいずれでも、BMN 111 の血漿中曝露量

と心拍数の増加に浅い相関が認められ、BMN 111 の血漿中曝露量と収縮期血圧 (SBP) 及び拡張期血圧 (DBP) の低下に相関は認められなかった。全体として、認められた相関に臨床的な意味があるとは考えられなかった。

- 111-301 及び 111-302 試験：5～18 歳未満の ACH 患者（日本人を含む）での心臓に対する安全性の解析では、心再分極に対する臨床的に意義のある BMN 111 の影響は認められず、臨床的に重要な曝露量では 20 ms 以上の QT 延長効果はみられなかった。
- 母集団 PK 解析：BMN 111 のクリアランス及び分布容積に対する唯一の意義のある共変量として体重が示唆され、小児への体重に基づく投与を支持した。人種、性別、年齢、及び抗薬物抗体 (ADA) は、BMN 111 のクリアランス及び分布容積の意義のある共変量ではなかった。投与期間も相対的バイオアベイラビリティに正の影響を及ぼすことが示唆された。しかし、総投与量は体重及び時間と交絡しており、バイオアベイラビリティに対する時間の影響には、これらの因子も関与している可能性がある。
- BMN 111 の PK を臨床試験間で比較した結果、2～5 歳未満の ACH 患者に対する 15 µg/kg 投与と 2 歳未満の ACH 患者に対する 30 µg/kg 投与後の曝露量は、5 歳以上の年長患者で認められた曝露量の範囲内であることが示された。また、6 カ月～5 歳未満の患者での成長（身長 Z スコア）とバイオマーカー (CXM 及び cGMP) の間に正の傾向が認められた。この対象集団での BMN 111 の忍容性はおおむね良好で、5 歳以上の ACH 患者で認められた安全性プロファイルと同様であった。試験の結果から、2 歳以上の ACH 患者では 15 µg/kg、2 歳未満の ACH 患者では 30 µg/kg の推奨用量が支持された。
- 111-202、111-205、111-301、及び 111-302 試験：日本人と全体集団の PK パラメータは同程度であった。111-301 試験での日本人の PK パラメータは、全体集団の結果と同様に、12 カ月間をとおして一貫していた。
- BMN 111 は異化の経路で代謝され、小さなペプチド断片及びアミノ酸に分解されると考えられており、BMN 111 の薬物相互作用は想定していない。In vitro のチトクローム P450 (CYP) 阻害及び誘導試験では、BMN 111 は臨床的に重要な濃度で CYP 1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 又は 3A4/5 を阻害せず、CYP 1A2、2B6、3A4/5 を誘導しないことが示された。この結果は、in vitro ミクロソーム安定性試験の結果からも裏付けられた。
- 第 2 相及び第 3 相試験の免疫原性の結果から、ADA は試験全体で約 34%～63%の被験者から検出された。全投与集団（111-202、111-205、111-301、及び 111-302 試験で、いずれかの用量の BMN 111 が投与されたすべての ACH 患者）での ADA 発現率は 38% (59/156 例) であり、最も早い ADA の発現は Day 85 であった。全投与集団の 2% (3/156 例) では、1 回の来院時点で NAb 陽性となった後に NAb 陰性に戻り、その後も陰性の状態を維持した。免疫原性の解析結果から、ADA の発現による安全性プロファイルの悪化、PK 若しくはバイオマーカー測定値の変化、又は有効性への影響（ベースラインから最終評価時点までの年間成長速度若しくは身長 Z スコアの変化量）は認められなかった。日本人での免疫原性に関する臨床的な影響は認められなかった。

- 全体的に、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は、ACH 患者に対する BMN 111 の推奨用量として、2 歳以上に 15 µg/kg、2 歳未満に 30 µg/kg を支持するものであった。

### 2.7.2.2 個々の試験結果の要約

本項では、個々の試験での *in vitro* 薬物相互作用、並びに臨床 PK、PD、及び免疫原性の結果を要約する。試験間の結果に関する比較及び解析を、本項及び 2.7.2.3 項に示す。ACH 患者に対する用量選択を支持する外挿については 2.7.2.4.1 項、全臨床試験の免疫原性結果を併合した全体的な要約を 2.7.2.4.2 項に示す。

#### 2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた個々の *in vitro* 試験結果の要約

##### 2.7.2.2.1.1 ヒト肝ミクロソームを用いた BMN 111 のチトクローム P450 代謝安定性の評価：BMN 111-18-101 試験

プール品のヒト肝ミクロソーム (HLM) を用いて、BMN 111 の代謝安定性を評価した。BMN 111 40 µg/mL と *in vitro* CYP™ プール HLM (タンパク質 1 mg/mL) を還元型 β-ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド 2'-リン酸 (NADPH) の有無別に 37°C で培養した。BMN 111 と緩衝液及び緩衝液のみを陰性対照、クマリンを陽性対照として用いた。BMN 111 は、緩衝液のみの場合に培養時間 120 分まで安定していた。BMN 111 濃度は、NADPH 有無のいずれでも、培養時間に応じて単指数関数的に低下した。NADPH の有無による消失速度定数の差は認められず、HLM での BMN 111 の分解に NADPH が影響しないことが示された。BMN 111 が緩衝液中で安定であったこと及び BMN 111 の分解がプール HLM に添加した NADPH に影響されないことから、CYP が BMN 111 の分解に関与しないことが示唆された。

##### 2.7.2.2.1.2 ヒト肝ミクロソームを用いたチトクローム P450 酵素阻害剤としての BMN 111 の *in vitro* 特性評価：BMN 111-18-093

BMN 111 の潜在的な CYP 酵素阻害 (可逆的及び時間依存的な阻害作用) を、HLM を用いて評価した。CYP1A2 (フェナセチン O-脱アルキル化)、CYP2B6 (ブプロピオン水酸化)、CYP2C8 (アモジアキン N-脱アルキル化)、CYP2C9 (ジクロフェナク 4'-水酸化)、CYP2C19 (S-メフェニトイン 4'-水酸化)、CYP2D6 (デキストロメトルファン O-脱メチル化) 及び CYP3A4/5 (ミダゾラム 1'-水酸化及びテストステロン 6β-水酸化) 活性に対する BMN 111 の影響を測定した。本試験では、BMN 111 (最高濃度 1 µg/mL) が、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5 活性を可逆的又は時間依存的に阻害しないことが示された。

### 2.7.2.2.1.3 サンドイッチ培養肝細胞 (Transporter Certified™) を用いた潜在的チトクローム P450 誘導に対する BMN 111 の *in vitro* 特性評価 : BMN 111-18-102

様々な濃度の被験物質、陰性対照、及び CYP 誘導を媒介する 3 つの主要な核内受容体経路を誘導する陽性対照を用いて、ヒト肝細胞培養物を処理した。誘導を測定するためにすべての対象物の遺伝子発現を定量した。また、遺伝子発現解析の結果を確認するために、標的 CYP の酵素活性を測定した。

酵素	プローブ基質	濃度 (μM)	測定代謝物
CYP1A2	フェナセチン	100	アセトアミノフェン
CYP2B6	ブプロピオン	500	ヒドロキシブプロピオン
CYP3A4/5	ミダゾラム	10	1'-ヒドロキシミダゾラム

本試験では、培養ヒト肝細胞での CYP1A2、CYP2B6 又は CYP3A4/5 の BMN 111 による誘導は認められず、BMN 111 が核内受容体活性をとおして臨床的に意義のある CYP 誘導を直接的に引き起こす可能性は低いことが確認された。

### 2.7.2.2.1.4 ヒト OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1、MATE2-K、BCRP、P-gp、及び BSEP 介在性輸送の阻害剤としての BMN 111 の評価 : BMN 111-21-004

本試験は、ヒト OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1、MATE2-K、BCRP、P 糖タンパク質 (P-gp) 及び BSEP 介在性の輸送に対する BMN 111 の阻害作用を確認する目的で実施した。その結果、50%阻害濃度 (IC<sub>50</sub>) は、第 3 相試験の 15 μg/kg で観察された平均 C<sub>max</sub> の 290 倍超であり、BMN 111 の推奨用量である 2 歳以上の ACH 患者で 15 μg/kg 及び 2 歳未満の ACH 患者で 30 μg/kg では、トランスポーター OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1、MATE2-K、BCRP、P-gp 又は BSEP を阻害しないことが示唆された。

### 2.7.2.2.2 BMN 111 の臨床薬理を評価する個々の臨床試験の要約

#### 2.7.2.2.2.1 第 1 相 111-101 試験

111-101 試験は、22~45 歳の健康成人男性 (48 例) を対象とした第 1 相、2 パート [パート 1 : 用量漸増単回投与 (5、10、15 μg/kg)、パート 2 : 用量漸増連日投与 (2.5、5 μg/kg/日、0.5~8.0 μg/kg/日)]、二重盲検、プラセボ対照試験であった。治験薬投与前及び投与後 5、15、30、60、120、240 及び 480 分に PK 解析用の血液検体を採取した。

BMN 111 群では、2.5~15 μg/kg を単回皮下投与後に BMN 111 は速やかに吸収され、T<sub>max</sub> の中央値は 15~30 分の範囲であった。その後、BMN 111 は血漿から速やかに消失し、単回投与時の t<sub>1/2</sub> の平均値は 53.8~69.5 分の範囲であった。10~15 μg/kg を単回投与したときの CL/F 及び V<sub>d</sub>/F は、それぞれ 5.76~32.5 mL/min/kg 及び 632~2050 mL/kg の範囲であった。用量の増加に伴う血

漿中の  $C_{max}$  の上昇は、2.5～15  $\mu\text{g}/\text{kg}$  の範囲でおおむね用量比を上回り、 $AUC_{0-t}$  の増加は、5～15  $\mu\text{g}/\text{kg}$  の範囲でおおむね用量比を上回った。連日投与による BMN 111 の蓄積性は、ほとんど又はまったく認められなかった。

血漿中及び尿中 cGMP 濃度は BMN 111 の用量増加に伴って上昇し、この反応は 10 日間の連日投与と同様であった。BMN 111 の曝露量 ( $C_{max}$  及び  $AUC_{0-t}$ ) と ANP 濃度の変化量に明確な相関は認められず、BMN 111 がナトリウム利尿ペプチド受容体 C (NPR-C) を媒介した ANP のクリアランスを競合的に阻害しないことが示唆された。血漿中の NT-proCNP 濃度の一貫した又は BMN 111 の用量に関連した変化は認められず、BMN 111 が CNP の内因性産生を変化させないことが示唆された。

パート 1 では、13 例 (59%) に 17 件の心血管関連有害事象が発現した。このうち、14 件が起立性低血圧 [ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) 基本語 (PT)、以下同様] であった。起立性低血圧のうち、11 件 (9 例) が無症候性の起立性低血圧、2 件が起立性低血圧、1 件が症候性の起立性低血圧と報告された。その他 3 件の心血管関連有害事象は、低血圧、潮紅及び浮動性めまい (各 1 件、1 例) であった。パート 2 では、13 例 (50%) に 42 件の心血管関連有害事象が発現した。このうち、35 件 (11 例) が起立性低血圧であった。起立性低血圧のうち、29 件 (10 例) が無症候性の起立性低血圧、6 件 (4 例) が症候性の起立性低血圧と報告された。すべての心血管関連有害事象の重症度は軽度で、BMN 111 と関連あるかもしれない又はたぶん関連ありと判断された (2.7.4.1.1.6.1 項)。そのため、安全性評価項目に対する BMN 111 の影響を評価した。各被験者の仰臥位心拍数に対する BMN 111 曝露量の線形回帰では、仰臥位心拍数の増加と  $C_{max}$  に統計学的に有意な関係は認められなかったが、 $AUC_{0-t}$  では、緩やかな傾きではあるものの、統計学的に有意な関係が認められた。各被験者の立位心拍数に対する BMN 111 曝露量の線形回帰では、立位心拍数の増加と  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-t}$  のいずれでも統計学的に有意な関係が認められた。各被験者の仰臥位 SBP に対する BMN 111 曝露量の線形回帰では、仰臥位 SBP の低下と  $C_{max}$  に統計学的に有意な傾向が示され、 $AUC_{0-t}$  では統計学的に有意な関係が認められた。各被験者の立位 SBP に対する BMN 111 曝露量の線形回帰では、立位 SBP の低下と  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-t}$  のいずれでも統計学的に有意な関係は認められなかった。各被験者の仰臥位及び立位 DBP に対する BMN 111 曝露量の線形回帰では、仰臥位及び立位 DBP のベースラインからの低下と  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-t}$  に、統計学的に有意な関係は認められなかった。起立性低血圧を発現した被験者では BMN 111 曝露量の中央値が高かったが、発現していない被験者のデータ分布と大部分で重複していた。

血清中 TAb の評価を、パート 1 では Day 1 及び 4、パート 2 では Day 1 及び 17 に実施した。本試験のパート 1 及びパート 2 のすべての被験者で、いずれの評価時点でも TAb は陰性であった [111-101 試験総括報告書 (5.3.3.1.1) 11.4.5 項]。

#### 2.7.2.2.2.2 第 2 相 111-202 試験

111-202 試験は、5～14 歳の ACH 小児患者 35 例を対象に BMN 111 を連日投与したときの安全性及び忍容性を評価する第 2 相、非盲検、用量漸増試験である。本試験の最初の 6 カ月間に、被験者は BMN 111 2.5、7.5、15 又は 30  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$  を投与された。米国で、1 例の日本人がコホート 2



(7.5 µg/kg) に登録された。Day 1、10、29、85 及び 183 の治験薬投与前、投与後 5±2、15±2、30±5、60±5、90±5、120±5、及び 180±5 分に、すべての PK 評価用検体を採取した。任意参加の非盲検継続投与期間に用量を変更しなかった被験者（すなわち、15 又は 30 µg/kg を継続）では、すべての PK 評価用検体を 12 及び 24 カ月目に採取し、一部の PK 評価用検体を 8、10、15、18、及び 21 カ月目の 4 時点（治験薬投与前、投与後 15、30 及び 60 分）に採取した。任意参加の非盲検継続投与期間に用量を調整（2.5 又は 7.5 µg/kg から 15 µg/kg に増量）した被験者では、すべての PK 評価用検体を用量調整来院時に、一部の PK 評価用検体を用量調整から 4 週後に採取し、その後の検体採取は増量しなかった被験者と同様に実施した。

BMN 111 は速やかに吸収され、2.5~30 µg/kg 投与後の  $T_{max}$  の中央値は単回投与で 5~16 分、連日投与で 15~30 分の範囲であった（図 2.7.2.2.2.1 及び表 2.7.2.2.2.1）。BMN 111 は血漿から速やかに消失し、 $t_{1/2}$  の平均値は単回投与で 24.4~27.0 分、連日投与で 21.2~42.7 分の範囲であった。用量の増加に伴う曝露量 ( $C_{max}$  及び  $AUC_{0-t}$ ) の増加は、2.5~30 µg/kg の範囲で用量比を上回った。コホート 3 (15 µg/kg) の被験者では、BMN 111 曝露量のばらつき及び PK パラメータの平均値が最初の 6 カ月間の後に増加した（図 2.7.2.2.2.2）が、この傾向はコホート 4

(30 µg/kg) 及び 111-301 試験の被験者では認められなかった。これは、サンプルサイズが小さいこと及び PK のばらつきが大きかったことに起因する可能性があった。コホート 1 及び 2 で 15 µg/kg に増量した被験者では、Day 1 に 15 µg/kg 投与を受けた被験者と同程度に曝露量が増加し、増量後から 24 カ月目まで曝露量 ( $C_{max}$  及び  $AUC_{0-60}$ ) は安定していた。

クレアチニン補正した尿中 cGMP (cGMP/Cr) は各来院で用量依存的に増加し、この傾向は 24 カ月間にわたって維持された（図 2.7.2.3.2.2）。曝露-反応解析の結果、30 µg/kg 投与で得られた曝露量から、尿中 cGMP/Cr の測定値に基づく BMN 111 活性がおおむね最大又はピークに達することが示された（図 2.7.2.3.2.2）。コホート 3 及び 4 (15 及び 30 µg/kg) では、CXM 濃度の中央値が上昇し、24 カ月目まで維持されたことから、成長板活性の持続的な増加が示唆された

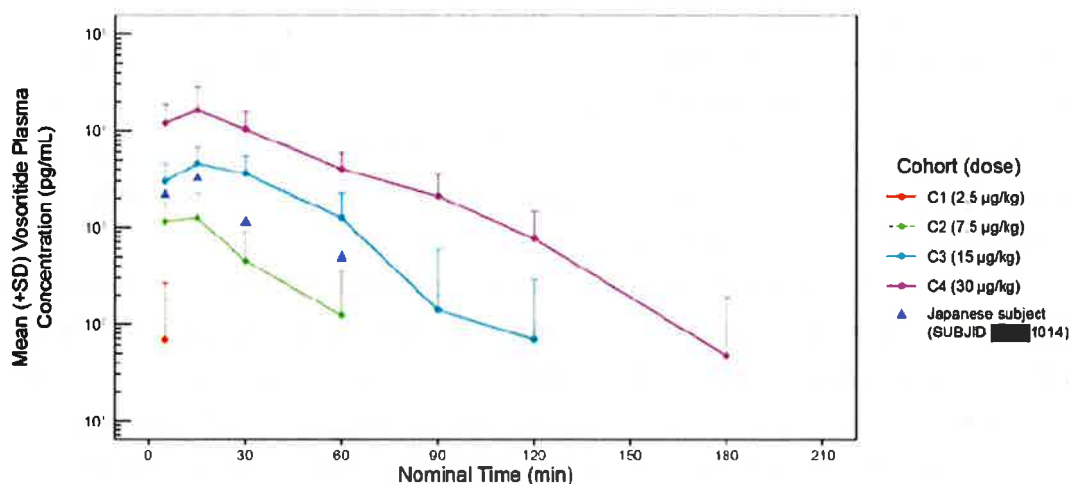
（図 2.7.2.3.2.1）。曝露量 ( $C_{max}$  及び  $AUC_{0-t}$ ) の増加に伴う急激な CXM 反応が認められ、15 及び 30 µg/kg 投与で得られた曝露量で、この反応がプラトーに到達したことから、15 µg/kg 投与によって成長板活性の増加が最大に達したことが示唆された（図 2.7.2.3.3.2.1.1）。

曝露量 ( $C_{max}$  及び  $AUC_{0-t}$ ) の増加に伴う急激な年間成長速度反応が認められ、15 及び 30 µg/kg 投与で得られた曝露量で、この反応がプラトーに到達したことから、15 µg/kg 投与によって年間成長速度の増加が最大に達したことが示唆された（図 2.7.2.3.3.2.2.1）。

BMN 111 の曝露量 ( $C_{max}$ 、 $AUC_{0-t}$  及び  $AUC_{0-60}$ ) とベースラインからの心拍数増加に浅い関係性が認められたが、臨床的に意義のあるものではなかった。線形回帰の結果では、 $C_{max}$  が 503~72400 pg/mL、 $AUC_{0-t}$  が  $1.28 \times 10^3 \sim 2.82 \times 10^6$  pg-min/mL の範囲で、ベースラインからの心拍数の最大増加は 6 bpm 未満であった。BMN 111 の曝露量 ( $C_{max}$ 、 $AUC_{0-t}$  及び  $AUC_{0-60}$ ) とベースラインからの SBP 又は DBP の低下に、相関は認められなかった。注射部位反応 (ISR) が発現した被験者では、発現しなかった被験者よりも BMN 111 の曝露量 ( $C_{max}$ 、 $AUC_{0-t}$  及び  $AUC_{0-60}$ ) の中央値がわずかに高かったが、発現しなかった被験者のデータ分布と大部分で重複していたため、意味のある差ではないと考えられた。BMN 111 の曝露量 ( $C_{max}$ 、 $AUC_{0-t}$  及び  $AUC_{0-60}$ ) と低血圧の発現に、相関は認められなかった。

本試験での単回投与時の血漿中 BMN 111 濃度—時間プロファイル [全体集団及び日本人 (コホート 2 の 1 例、被験者番号 ■■■-1014)] を図 2.7.2.2.2.1 に、日本人 1 例の BMN 111 の PK パラメータを表 2.7.2.2.2.2 に示す。PK パラメータは、この日本人と全体集団で同程度であった。本試験終了までに、35 例中 14 例 (40%) の血清中に TAb が検出され、このうち 2 例で NAb が検出された。NAb が検出された 2 例は、いずれも治験薬投与開始後の 1 回の来院時点でのみ、NAb 陽性が確認された (一過性の陽性) [111-202 試験総括報告書 (5.3.5.2.1-1) 12.3.2.5 項]。TAbs 抗体価の検出有無にかかわらず、BMN 111 の血漿中曝露量 ( $C_{max}$  及び  $AUC_{0-60}$ ) はいずれの来院時点でも同程度であり、BMN 111 の血漿中曝露量に血清中の TAb は影響しないことが示唆された。

図 2.7.2.2.2.1 単回投与時の血漿中 BMN 111 濃度—時間プロファイル  
(全体集団及び日本人) (111-202 試験)



min : 分、SD : 標準偏差

日本人 (被験者番号: ■■■-1014) はコホート 2 に登録された。

図中の線は、Day 1 に BMN 111 2.5、7.5、15 又は 30 µg/kg を投与された被験者の血漿中 BMN 111 濃度の平均値を示す。

エラーバーは平均値の SD (対数プロットでは上方向のみ) を示す。

表 2.7.2.2.2.1 単回投与時の BMN 111 の血漿中薬物動態パラメータ (111-202 試験) (1/2)

コホート	用量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )	来院		$T_{\text{max}}$ (分)	$C_{\text{max}}$ (pg/mL)	$AUC_{0-t}$ (pg-min/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (pg-min/mL)	CL/F (mL/min/kg)	$V_z/F$ (mL/kg)	$t_{1/2}$ (分)
C1 (N = 8)	2.5	Day 1	n	1	1	1	0	0	0	0
			平均値	5.00	549	1370	NA	NA	NA	NA
C2 (N = 8)*	7.5	Day 1	n	7*	7*	7*	0	0	0	0
			平均値	13.7	1360	32200	NA	NA	NA	NA
			SD	6.26	901	28100	NA	NA	NA	NA
			最小値	5.00	512	1280	NA	NA	NA	NA
			中央値	16.0	1130	24000	NA	NA	NA	NA
			最大値	21.0	3220	85900	NA	NA	NA	NA
			CV%	45.7	66.3	87.3	NA	NA	NA	NA
C3 (N = 10)	15	Day 1	n	10	10	10	2	2	2	2
			平均値	15.8	4750	175000	293000	83.7	2560	24.4
			SD	5.98	1990	113000	NC	NC	NC	NC
			最小値	5.00	1990	44100	110000	31.6	1340	19.3
			中央値	15.0	4410	170000	293000	83.7	2560	24.4
			最大値	30.0	9360	446000	475000	136	3780	29.4
			CV%	37.8	41.8	64.6	88.1	88.1	67.5	29.4

表 2.7.2.2.2.1 単回投与時の BMN 111 の血漿中薬物動態パラメータ (111-202 試験) (2/2)

コホート	用量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )	来院		$T_{\text{max}}$ (分)	$C_{\text{max}}$ ( $\text{pg}/\text{mL}$ )	$\text{AUC}_{0-t}$ ( $\text{pg}\cdot\text{min}/\text{mL}$ )	$\text{AUC}_{0-\infty}$ ( $\text{pg}\cdot\text{min}/\text{mL}$ )	$\text{CL}/\text{F}$ ( $\text{mL}/\text{min}/\text{kg}$ )	$V_z/\text{F}$ ( $\text{mL}/\text{kg}$ )	$t_{1/2}$ (分)
C4 (N = 9)	30	Day 1	n	9	9	9	8	8	8	8
			平均値	14.4	16800	689000	779000	49.2	1830	27.0
			SD	7.26	11500	383000	393000	28.4	1020	7.72
			最小値	5.00	7400	255000	272000	19.5	962	17.8
			中央値	15.0	15800	544000	716000	43.5	1490	23.9
			最大値	30.0	43800	1440000	1540000	110	3750	40.9
			CV%	50.3	68.7	55.6	50.5	57.7	55.6	28.6

$\text{AUC}_{0-\infty}$ : 0 時間から無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、 $\text{AUC}_{0-t}$ : 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、 $\text{CL}/\text{F}$ : 見かけのクリアランス、 $C_{\text{max}}$ : 最高血漿中濃度、

CV: 変動係数、N: 各コホートの被験者数、n: 統計値算出に用いた PK パラメータの数、NA: 該当せず、NC: 算出せず (2 例のため)、PK: 薬物動態、SD: 標準偏差、 $t_{1/2}$ : 消失半減期、

$T_{\text{max}}$ : 最高血漿中濃度到達時間、 $V_z/\text{F}$ : 見かけの分布容積

すべての要約統計量は、有効数字が 3 桁となるように四捨五入した。

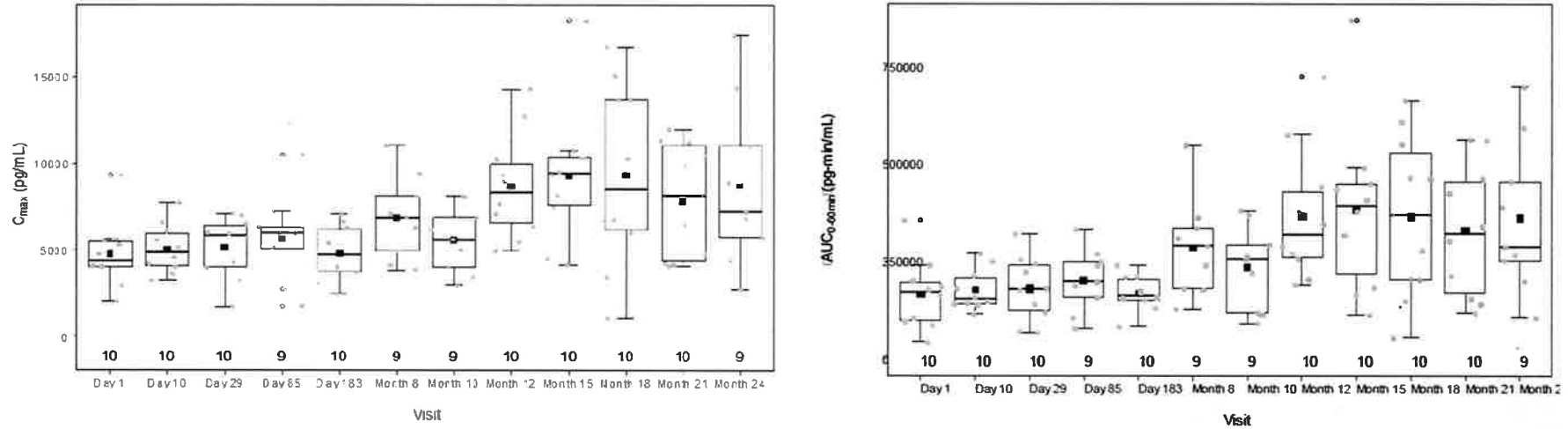
\* 日本人 1 例 (被験者番号: ■■■-1014) を含む。

出典: 111-202 試験臨床薬理報告書 (5.3.5.2.1-1) Table 9.1.1.1.1

表 2.7.2.2.2.2.2 日本人（被験者番号：■■■■-1014）での BMN 111 の PK パラメータ  
(111-202 試験)

来院	用量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )	$T_{\text{max}}$ (分)	$C_{\text{max}}$ ( $\text{pg}/\text{mL}$ )	$\text{AUC}_{0-t}$ ( $\text{pg}\cdot\text{min}/\text{mL}$ )	$\text{AUC}_{0-\infty}$ ( $\text{pg}\cdot\text{min}/\text{mL}$ )	CL/F ( $\text{mL}/\text{min}/\text{kg}$ )	$V_z/F$ ( $\text{mL}/\text{kg}$ )	$t_{1/2}$ (分)
Day 1	7.5	16.0	3220	85900	NC	NC	NC	NC
Day 183	7.5	16.0	1470	31300	NC	NC	NC	NC
12 カ月目	15	14.0	13700	272000	NC	NC	NC	NC
18 カ月目	15	15.0	9800	73500	NC	NC	NC	NC
24 カ月目	15	30.0	2790	168000	NC	NC	NC	NC

$\text{AUC}_{0-\infty}$  : 0 時間から無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、 $\text{AUC}_{0-t}$  : 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、CL/F : 見かけのクリアランス、 $C_{\text{max}}$  : 最高血漿中濃度、NC : 算出せず（解析に必要な濃度-時点が不十分であるため）、 $t_{1/2}$  : 消失半減期、 $T_{\text{max}}$  : 最高血漿中濃度到達時間、 $V_z/F$  : 見かけの分布容積

図 2.7.2.2.2.2 コホート 3 (15 µg/kg) での BMN 111 の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-60}$  の分布 (111-202 試験)

$AUC_{0-60}$  : 0 時間から 60 分までの血漿中濃度-時間曲線下面積、 $C_{max}$  : 最高血漿中濃度、IQR : 四分位範囲

箱内の線は中央値を示す。箱はデータ中央半分範囲を示す。箱の範囲である第一四分位 (Q1) から第三四分位 (Q3) を IQR と定義する。データの標準間隔は  $Q1 - 1.5 \cdot IQR \sim Q3 + 1.5 \cdot IQR$  の範囲内と定義する。ひげは標準間隔の範囲を超えない最も近い値を示し、個々の丸は範囲超の値を示す。灰色の丸は特定の来院時に測定された各被験者の曝露量を示し、黒色の四角は当該来院時の曝露量の平均値を示す。サンプルサイズを X 軸上に示す。

出典 : 111-202 試験臨床薬理報告書 (5.3.5.2.1-1) Figure 9.1.2.1.1

**2.7.2.2.3 第2相 111-205 試験**

111-205 試験は、111-202 試験を完了した小児 30 例を対象に、BMN 111 を連日投与したときの長期的な安全性及び有効性を評価する継続中の第2相、多施設共同、非盲検継続投与試験である。被験者は、111-202 試験完了時と同用量（コホート 1~3 : 15 µg/kg、コホート 4 : 30 µg/kg）の BMN 111 を投与された。米国で、日本人 1 例が 111-202 試験（コホート 2）を完了し、本試験に継続参加した。PK 評価用の血漿検体を、治験薬投与前、投与後 5±2、15±2、30±5、45±5、60±5、75±5 及び 90±5 分に 12 カ月ごとに採取した。コホート 1~3 の被験者は 24~60 カ月目に固定用量 15 µg/kg、コホート 4 の被験者は 24~48 カ月目に 30 µg/kg を皮下投与された。

本試験で認められた BMN 111 の曝露量 ( $C_{max}$  及び  $AUC_{0-t}$ ) は、111-202 試験の同用量で認められた曝露量と同様であり、両試験をとおした PK に明確な時間依存性がないことが示唆された。連日の皮下投与後、BMN 111 は速やかに吸収され、すべての来院、コホート、並びに 15 及び 30 µg/kg 投与で、 $T_{max}$  の中央値は 15.0~30.0 分の範囲であった。BMN 111 は血漿から速やかに消失し、 $t_{1/2}$  の平均値は 13.0~30.3 分の範囲であった。 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-t}$  の平均値は、15 µg/kg 投与（コホート 1、2 及び 3）でそれぞれ 6890~14200 pg/mL 及び 353000~859000 pg-min/mL、30 µg/kg 投与（コホート 4 ; 36 カ月、48 カ月）でそれぞれ 20400~24600 pg/mL 及び 1240000~1470000 pg-min/mL の範囲であった。

尿中 cGMP/Cr の用量依存的な増加は、すべての来院をとおして一貫しており、ばらつきが大きかったにもかかわらず血清中 CXM 濃度の上昇が持続し、標的組織での BMN 111 活性の耐久性が示唆されたことから、BMN 111 15~30 µg/kg の投与が成長板活性の持続的な増加を誘導したことが示唆された。

日本人 1 例（被験者番号：■■■■-1014）の PK パラメータを表 2.7.2.2.3.1 に示す。日本人の PK パラメータは、全体集団と同程度であった。

本試験の中間データカットオフ日（コホート 1~3 : 60 カ月以上、コホート 4 : 48 カ月）までに、30 例中 19 例（63%）の血清中に TAb が検出された。このうち、3 例が NAb 陽性であったが、3 例とも陽性が確認されたのは 1 回の来院時のみ（一過性の陽性）で、その他の時点ではすべて NAb 陰性であった。来院時点を一致させた解析の結果、ADA 発現による BMN 111 の血漿中  $C_{max}$  又は  $AUC_{0-t}$  に対する影響はないことが示された。

**表 2.7.2.2.2.3.1 日本人（被験者番号：■■■■-1014）での BMN 111 の PK パラメータ（111-205 試験）**

来院	用量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )	$T_{\text{max}}$ (分)	$C_{\text{max}}$ ( $\text{pg}/\text{mL}$ )	$\text{AUC}_{0-t}$ ( $\text{pg}\cdot\text{min}/\text{mL}$ )	$\text{AUC}_{0-\infty}$ ( $\text{pg}\cdot\text{min}/\text{mL}$ )	$\text{CL}/\text{F}$ ( $\text{mL}/\text{min}/\text{kg}$ )	$V_d/\text{F}$ ( $\text{mL}/\text{kg}$ )	$t_{1/2}$ (分)
36 カ月目	15	29	2760	138000	152000	98.3	2880	20.3
48 カ月目	15	31	11200	685000	980000 <sup>a</sup>	15.4 <sup>a</sup>	900 <sup>a</sup>	40.6 <sup>a</sup>
60 カ月目 時	15	30	10900	665000	708000	21	449	14.8

AUC：血漿中濃度-時間曲線下面積、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ ：0 時間から無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、 $\text{AUC}_{0-t}$ ：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、 $\text{CL}/\text{F}$ ：見かけのクリアランス、 $C_{\text{max}}$ ：最高血漿中濃度、PK：薬物動態、 $R^2$ ：決定係数、 $t_{1/2}$ ：消失半減期、 $T_{\text{max}}$ ：最高血漿中濃度到達時間、 $V_d/\text{F}$ ：見かけの分布容積  
a：AUC の外挿は 20% 超及び／又は  $R^2$  が 80% 未満であった。

#### 2.7.2.2.2.4 第 2 相 111-206 試験

111-206 試験は、月齢 60 カ月（5 歳）未満の ACH を有する乳幼児を対象に、BMN 111 の安全性及び成長に対する効果を評価する継続中の 52 週間、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験である。患者は年齢別に、コホート 1（月齢 24～60 カ月未満）、コホート 2（月齢 6～24 カ月未満）及びコホート 3（月齢 6 カ月未満）の 3 つのコホートに登録された。111-202 試験に登録した 5 歳以上の ACH 小児患者で安全性と有効性が確認された用量（1 日あたり 15  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）と同様の曝露量を達成することを目標とし、本試験の若年患者で安全性と有効性が得られる適切な曝露量を保証するため、体重に基づく用量調整を行った。コホート 1 のセンチネル被験者 4 例に 15  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を投与し、無作為化被験者（BMN 111 投与群）に 15  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を投与した。コホート 2 のセンチネル被験者では、当初、全例に 1 日あたり 15  $\mu\text{g}/\text{kg}$  が投与されたが、投与したセンチネル被験者の PK データから、望ましい曝露を達成するための適切な用量は 1 日あたり 30  $\mu\text{g}/\text{kg}$  であることが示された。このため、センチネル被験者 3 例は 1 日あたり 30  $\mu\text{g}/\text{kg}$  に変更され、残りのセンチネル被験者 1 例は 1 日あたり 15  $\mu\text{g}/\text{kg}$  が投与された。センチネル被験者 2 例は 111-206 試験中に 2 歳に達したため、1 日あたり 15  $\mu\text{g}/\text{kg}$  に戻された。無作為化被験者（BMN 111 投与群）には初めから 1 日あたり 30  $\mu\text{g}/\text{kg}$  が投与された。コホート 3 のセンチネル被験者と無作為化被験者には、1 日あたり 30  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を投与した。

日本での承認申請用データカットオフ時点では、日本人 8 例は、二重盲検下の無作為化コホート（コホート 1：5 例、コホート 2：2 例、コホート 3：1 例）に登録されている。本試験は継続中の二重盲検試験であり、日本人のセンチネル被験者はいないことから、日本での承認申請時点では日本人を特定した結果は得られていない。すべての被験者で、血漿検体を治験薬投与前、投与後 5 $\pm$ 2、15 $\pm$ 2、30 $\pm$ 5、45 $\pm$ 5、60 $\pm$ 5、90 $\pm$ 5 及び 120 $\pm$ 5 分に採取することとした。また、Day 1 の治験薬投与後 180 $\pm$ 5 及び 240 $\pm$ 5 分に、追加の PK 検体を採取することとした。本試験は実施中の二重盲検試験のため、センチネル被験者の PK データのみ入手可能である。

コホート 1（月齢 24～60 カ月未満）、コホート 2（月齢 6～24 カ月未満）、及びコホート 3（6 カ月未満）のセンチネル被験者での BMN 111 の PK 結果を図 2.7.2.2.2.4.1、表 2.7.2.2.2.4.1、表 2.7.2.2.2.4.2、及び表 2.7.2.2.2.4.3 に要約する。



Day 1 に、コホート 1 のセンチネル被験者 4 例に 15  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を投与した。Day 1 の  $\text{AUC}_{0-t}$  の平均値は 167000  $\text{pg}\cdot\text{min}/\text{mL}$  で、111-202 試験の 15  $\mu\text{g}/\text{kg}$  投与で得られた曝露量の範囲内であり、1 日あたり 15  $\mu\text{g}/\text{kg}$  の BMN 111 投与が他のコホートでも適切であることが示された。

52 週間の BMN 111 15  $\mu\text{g}/\text{kg}$  投与で、コホート 1 のセンチネル被験者での  $C_{\text{max}}$ 、 $\text{AUC}_{0-t}$ 、 $\text{AUC}_{0-120}$ 、及び  $\text{AUC}_{0-\infty}$  の平均値は、それぞれ 3810~6860  $\text{pg}/\text{mL}$ 、114000~327000  $\text{pg}\cdot\text{min}/\text{mL}$ 、117000~328000  $\text{pg}\cdot\text{min}/\text{mL}$ 、及び 118000~350000  $\text{pg}\cdot\text{min}/\text{mL}$  の範囲であり、111-202 試験の 15  $\mu\text{g}/\text{kg}$  投与で得られた曝露量と同様であった。 $T_{\text{max}}$  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  $V_d/F$  の平均値は、それぞれ 82.1~150  $\text{mL}/\text{min}/\text{kg}$  及び 2650~3800  $\text{mL}/\text{kg}$  の範囲であった。

Day 1 に、コホート 2 のセンチネル被験者に BMN 111 15  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を投与した。 $\text{AUC}_{0-t}$  の平均値は 65900  $\text{pg}\cdot\text{min}/\text{mL}$  で、111-202 試験の 15  $\mu\text{g}/\text{kg}$  投与で得られた  $\text{AUC}_{0-t}$  の平均値より有意に小さかった (表 2.7.2.2.2.1)。コホート 2 では、センチネル被験者と無作為化被験者の 1 日用量を 30  $\mu\text{g}/\text{kg}$  に増量した。また、コホート 3 のセンチネル被験者と無作為化被験者にも BMN 111 30  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を投与した (コホート 2 及び 3 とともに、2 歳に達するまで 30  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を投与し、以降は 15  $\mu\text{g}$  を投与した)。

コホート 2 のセンチネル被験者から得られた 15  $\mu\text{g}/\text{kg}$  の PK パラメータは、 $T_{\text{max}}$  の中央値が 10.0~20.0 分、 $t_{1/2}$  の平均値が 12.5~37.6 分の範囲であった。 $C_{\text{max}}$ 、 $\text{AUC}_{0-t}$ 、 $\text{AUC}_{0-120}$ 、及び  $\text{AUC}_{0-\infty}$  の平均値は、それぞれ 1940~10100  $\text{pg}/\text{mL}$ 、47400~398000  $\text{pg}\cdot\text{min}/\text{mL}$ 、17700~83100  $\text{pg}\cdot\text{min}/\text{mL}$  及び 82500~423000  $\text{pg}\cdot\text{min}/\text{mL}$  の範囲であった。CL/F 及び  $V_d/F$  の平均値は、それぞれ 35.4~182  $\text{mL}/\text{min}/\text{kg}$  及び 1920~5550  $\text{mL}/\text{kg}$  の範囲であった。

コホート 2 の被験者から得られた 30  $\mu\text{g}/\text{kg}$  の PK パラメータは、 $T_{\text{max}}$  の中央値が 6.0~15.0 分、 $t_{1/2}$  の平均値が 6.41~25.8 分の範囲であった。 $C_{\text{max}}$ 、 $\text{AUC}_{0-t}$ 、 $\text{AUC}_{0-120}$  及び  $\text{AUC}_{0-\infty}$  の平均値は、それぞれ 6180~17600  $\text{pg}/\text{mL}$ 、243000~798000  $\text{pg}\cdot\text{min}/\text{mL}$ 、244000~526000  $\text{pg}\cdot\text{min}/\text{mL}$  及び 244000~835000  $\text{pg}\cdot\text{min}/\text{mL}$  の範囲であった。CL/F 及び  $V_d/F$  の平均値は、それぞれ 35.9~123  $\text{mL}/\text{min}/\text{kg}$  及び 1130~2770  $\text{mL}/\text{kg}$  の範囲であった。

コホート 3 のセンチネル被験者から得られた 30  $\mu\text{g}$  の Day 1 の PK パラメータは、 $T_{\text{max}}$  の中央値が 5 分、 $t_{1/2}$  の平均値が 60.4 分であった。 $C_{\text{max}}$ 、 $\text{AUC}_{0-t}$ 、 $\text{AUC}_{0-120}$  及び  $\text{AUC}_{0-\infty}$  の平均値は、それぞれ 12300  $\text{pg}/\text{mL}$ 、372000  $\text{pg}\cdot\text{min}/\text{mL}$ 、346000  $\text{pg}\cdot\text{min}/\text{mL}$  及び 390000  $\text{pg}\cdot\text{min}/\text{mL}$  であった。CL/F 及び  $V_d/F$  の平均値は、それぞれ 82.0  $\text{mL}/\text{min}/\text{kg}$  及び 6800  $\text{mL}/\text{kg}$  であった。13 週時の PK パラメータは、センチネル被験者 1 例のデータのみ得られ、Day 1 と同様であった。

コホート 2 及び 3 のセンチネル被験者での 30  $\mu\text{g}/\text{kg}$  投与後の  $\text{AUC}_{0-t}$  の平均値は、111-202 及び 111-301 試験の 15  $\mu\text{g}/\text{kg}$  投与後の結果より高かったが、個々の被験者の  $\text{AUC}_{0-t}$  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  $\mu\text{g}/\text{kg}$  に調整することの適切性が示唆された。

コホート 1 及び 2 のセンチネル被験者では、評価を実施したすべての来院時点で、一貫して血漿中 cGMP 濃度が BMN 111 投与後に正の最大変化を示した。この変化の大きさは、コホート 1

では各来院時点でほぼ同じであったが、コホート2ではDay 1から13週にかけて増大した。これは、コホート2では15 µg/kgから30 µg/kgへの用量調整が行われたことに起因すると考えられる。コホート1の投与後の尿中cGMP/Crは、52週時(111-208試験)に1例で顕著な低下がみられたものの、それ以外はDay 1後のすべての来院でBMN 111投与前と比較して一貫して上昇した。BMN 111投与後の初回評価日であるDay 8から39週時までの期間、コホート1及び2のCXM濃度(平均値及び中央値)は、ベースラインを超えたまま推移した。サンプルサイズが小さかったにもかかわらず、コホート1及び2のセンチネル被験者でのBSAP濃度又は尿中CTX-IIには、一貫した傾向が認められなかった。以上の結果から、BMN 111の薬理活性とそれによる骨形成の促進が試験期間をとおして持続したことが示唆された。

BMN 111のTAbは、いずれのセンチネル被験者からも検出されなかった。検体測定は継続中であり、本試験は盲検試験であるため、最終的な結果は最終試験総括報告書に示す予定である。

図 2.7.2.2.4.1 BMN 111 濃度-時間プロファイル (111-206 試験) (1/3)

コホート 1 (15 µg/kg)

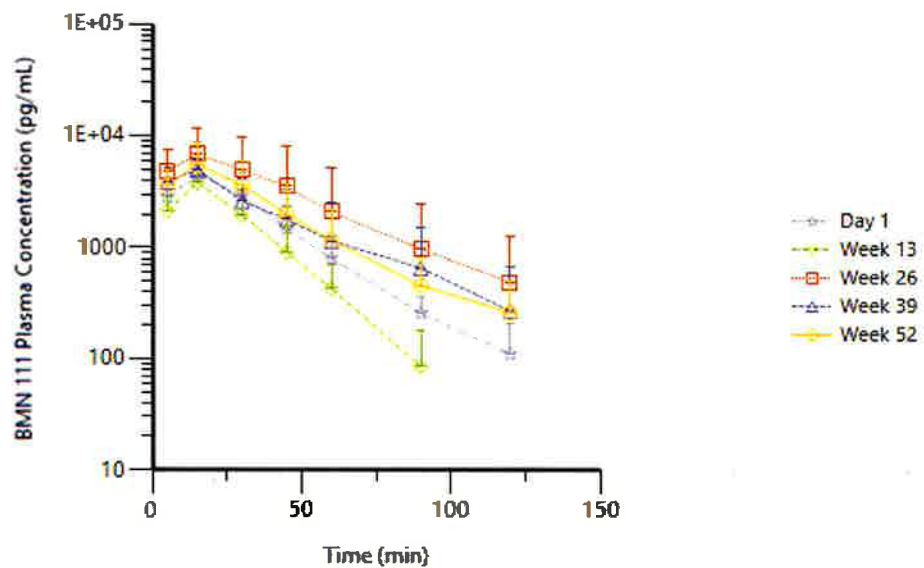


図 2.7.2.2.4.1 BMN 111 濃度-時間プロファイル (111-206 試験) (2/3)

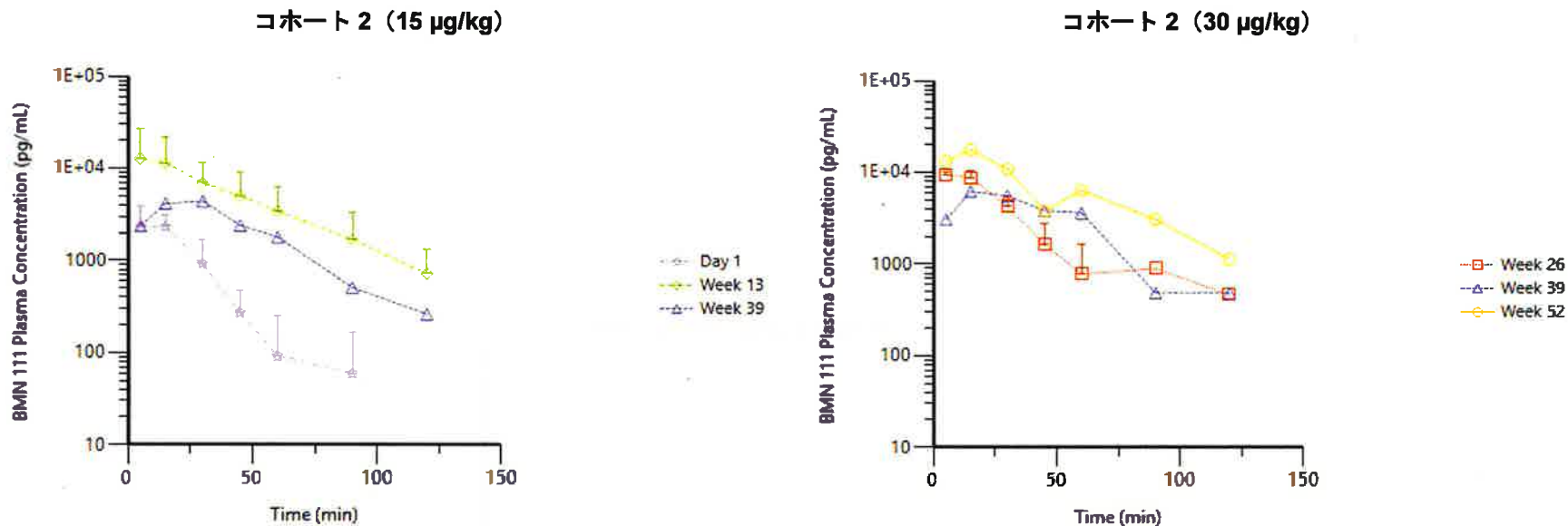
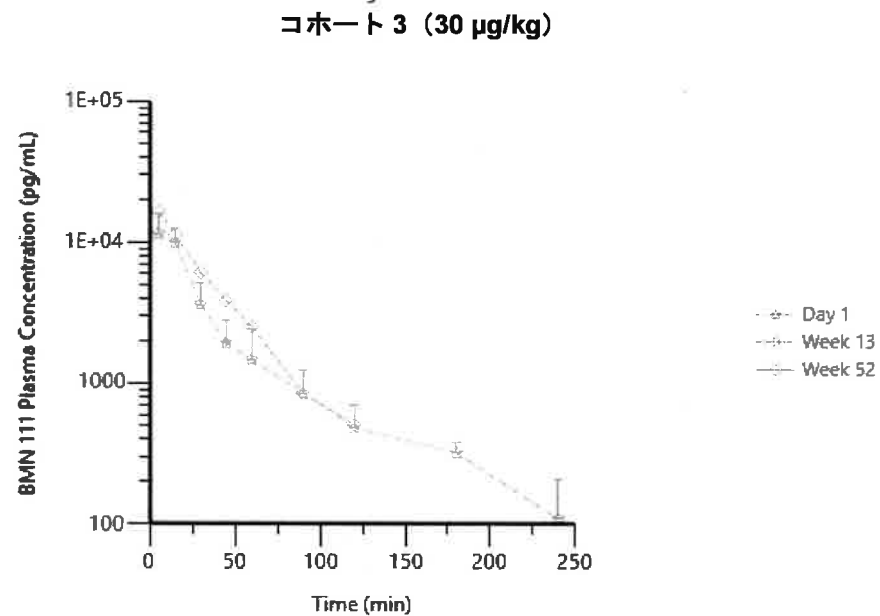


図 2.7.2.2.2.4.1 BMN 111 濃度-時間プロファイル (111-206 試験) (3/3)



min : 分、SD : 標準偏差

図は、コホート 1、2 及び 3 のセンチネル被験者での来院ごとの BMN 111 濃度の平均値 (+SD) 一時間プロファイルを対数スケールで示す。

線は各来院での BMN 111 濃度の平均値を示す。

エラーバーは平均値の SD (上方向のみ) を示す。

出典 : 111-206 試験中間臨床薬理報告書 (5.3.5.1.2) Figure 9.1.1.1~9.1.3.1

表 2.7.2.2.4.1 BMN 111 の PK パラメータ (111-206 試験コホート 1、N = 4) (1/2)

来院	用量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )		$T_{\text{max}}$ (分)	$C_{\text{max}}$ ( $\text{pg}/\text{mL}$ )	$\text{AUC}_{0-1}$ ( $\text{pg}\cdot\text{min}/\text{mL}$ )	$\text{AUC}_{0-120}$ ( $\text{pg}\cdot\text{min}/\text{mL}$ )	$\text{AUC}_{0-\infty}$ ( $\text{pg}\cdot\text{min}/\text{mL}$ )	CL/F ( $\text{mL}/\text{min}/\text{kg}$ )	$V_z/F$ ( $\text{mL}/\text{kg}$ )	$t_{1/2}$ (分)
Day 1	15.0	n	3	3	3	3	3	3	3	3
		平均値	15.0	4470	167000	168000	172000	111	3700	21.9
		SD	0.00	3300	110000	108000	109000	58.6	2410	3.43
		最小値	15.0	2250	82500	86300	89400	50.7	1370	18.8
		中央値	15.0	2910	126000	126000	131000	115	3530	21.3
		最大値	15.0	8260	291000	291000	296000	168	6190	25.6
		CV%	0.00	73.7	66.0	64.6	63.5	52.8	65.3	15.7
13 週時	15.0	n	4	4	4	4	4	4	4	4
		平均値	15.5	3810	114000	117000	118000	150	3240	15.2
		SD	0.577	1670	64300	63500	63800	58.5	1180	2.71
		最小値	15.0	2410	69900	74400	74600	70.9	1490	12.5
		中央値	15.5	3310	88700	92400	93400	164	3740	14.7
		最大値	16.0	6220	208000	211000	212000	201	4020	19.0
		CV%	3.72	43.9	56.5	54.0	53.9	39.1	36.5	17.8
26 週時	15.0	n	4	4	4	4	4	4	4	4
		平均値	15.5	6860	327000	328000	350000	82.1	3800	29.3
		SD	1.00	4590	336000	335000	366000	57.6	3950	11.0
		最小値	15.0	2560	92200	92200	101000	16.9	723	20.1
		中央値	15.0	5880	198000	200000	205000	81.7	2470	26.2
		最大値	17.0	13100	818000	818000	889000	148	9540	44.7
		CV%	6.45	66.8	103	102	105	70.2	104	37.7

表 2.7.2.2.4.1 BMN 111 の PK パラメータ (111-206 試験コホート 1、N = 4) (2/2)

来院	用量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )		$T_{\max}$ (分)	$C_{\max}$ ( $\text{pg}/\text{mL}$ )	$AUC_{0-t}$ ( $\text{pg}\cdot\text{min}/\text{mL}$ )	$AUC_{0-120}$ ( $\text{pg}\cdot\text{min}/\text{mL}$ )	$AUC_{0-\infty}$ ( $\text{pg}\cdot\text{min}/\text{mL}$ )	CL/F ( $\text{mL}/\text{min}/\text{kg}$ )	$V_d/F$ ( $\text{mL}/\text{kg}$ )	$t_{1/2}$ (分)
39 週時	15.0	n	4	4	4	4	4	4	4	4
		平均値	16.5	4980	204000	205000	220000	90.3	3170	27.1
		SD	3.00	1330	123000	122000	141000	51.6	1350	8.97
		最小値	15.0	3230	89400	92200	94100	35.6	1780	17.9
		中央値	15.0	5240	174000	176000	182000	83.2	3070	27.7
		最大値	21.0	6190	377000	377000	421000	159	4770	34.9
		CV%	18.2	26.6	60.6	59.4	64.3	57.2	42.6	33.1
52 週時	15.0	n	4	4	4	4	4	4	4	4
		平均値	13.0	5650	218000	219000	227000	85.7	2650	21.8
		SD	4.32	3010	138000	137000	143000	44.4	1470	4.21
		最小値	7.00	2690	104000	107000	111000	35.0	1150	15.7
		中央値	14.0	5040	177000	179000	185000	86.1	2390	23.3
		最大値	17.0	9840	413000	413000	429000	136	4680	25.0
		CV%	33.2	53.2	63.4	62.4	63.1	51.8	55.6	19.3

$AUC_{0-\infty}$  : 0 時間から無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、 $AUC_{0-t}$  : 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、 $AUC_{0-120}$  : 0 時間から 120 分までの血漿中濃度-時間曲線下面積、CL/F : 見かけのクリアランス、 $C_{\max}$  : 最高血漿中濃度、CV : 変動係数、N : 各コホートの被験者数、n : 統計値算出に用いた PK パラメータの数、PK : 薬物動態、SD : 標準偏差、 $t_{1/2}$  : 消失半減期、 $T_{\max}$  : 最高血漿中濃度到達時間、 $V_d/F$  : 見かけの分布容積

すべての要約統計量は、有効数字が 3 桁となるように四捨五入した。

被験者番号：■■■■-1003 は Day 1 に治験薬を 2 回に分けて投与されたため、当該被験者の Day 1 の PK パラメータは集計から除外された。

出典 : 111-206 試験中間臨床薬理報告書 (5.3.5.1.2) Table 9.1.1.1

表 2.7.2.2.4.2 BMN 111 の PK パラメータ (111-206 試験コホート 2、N = 4) (1/2)

来院	用量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )		$T_{\text{max}}$ (分)	$C_{\text{max}}$ (pg/mL)	$\text{AUC}_{0-1}$ (min*pg/mL)	$\text{AUC}_{0-120}$ (min*pg/mL)	$\text{AUC}_{0-\infty}$ (min*pg/mL)	CL/F (mL/min/kg)	$V_z/F$ (mL/kg)	$t_{1/2}$ (分)
Day 1	15.0	n	3	3	3	3	1	1	1	1
		平均値	11.3	2840	65900	83100	102000	147	5550	26.1
		SD	6.35	1230	33600	48300	NA	NA	NA	NA
		最小値	4.00	1520	29100	29100	102000	147	5550	26.1
		中央値	15.0	3030	73600	98300	102000	147	5550	26.1
		最大値	15.0	3970	94900	122000	102000	147	5550	26.1
		CV%	56.0	43.5	51.0	58.1	NA	NA	NA	NA
13 週時	30.0	n	3	3	3	3	3	3	3	3
		平均値	11.3	12500	530000	526000	556000	77.3	2740	25.8
		SD	5.69	9190	370000	363000	393000	54.2	1820	4.67
		最小値	5.00	4220	210000	211000	220000	30.4	1360	22.0
		中央値	13.00	10900	446000	446000	462000	65.0	2060	24.3
		最大値	16.0	22400	936000	923000	987000	137	4790	31.0
		CV%	50.2	73.6	69.8	68.9	70.6	70.1	66.3	18.1
26 週時	15.0	n	1	1	1	0	1	1	1	1
		平均値	17.0	10100	398000	NA	423000	35.4	1920	37.6
26 週時	30.0	n	1	1	1	1	1	1	1	1
		平均値	6.00	8960	243000	244000	244000	123	1130	6.41



表 2.7.2.2.4.2 BMN 111 の PK パラメータ (111-206 試験コホート 2、N = 4) (2/2)

来院	用量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )		$T_{\text{max}}$ (分)	$C_{\text{max}}$ ( $\text{pg}/\text{mL}$ )	$\text{AUC}_{0-t}$ ( $\text{min} \cdot \text{pg}/\text{mL}$ )	$\text{AUC}_{0-120}$ ( $\text{min} \cdot \text{pg}/\text{mL}$ )	$\text{AUC}_{0-\infty}$ ( $\text{min} \cdot \text{pg}/\text{mL}$ )	CL/F ( $\text{mL}/\text{min}/\text{kg}$ )	$V_z/F$ ( $\text{mL}/\text{kg}$ )	$t_{1/2}$ (分)
39 週時	15.0	n	2	2	2	0	1	1	1	1
		平均値	20.0	2700	130000	NA	238000	63.1	2010	22.1
		最小値	5.00	1010	29900	NA	238000	63.1	2010	22.1
		中央値	20.0	2700	130000	NA	238000	63.1	2010	22.1
		最大値	35.0	4390	229000	NA	238000	63.1	2010	22.1
39 週時	30.0	n	1	1	1	0	1	1	1	1
		平均値	15.0	6180	333000	NA	349000	86.0	2770	22.3
52 週時	15.0	n	2	2	2	1	1	1	1	1
		平均値	10.0	1940	47400	17700	82500	182	3290	12.5
		最小値	5.00	1010	17700	17700	82500	182	3290	12.5
		中央値	10.0	1940	47400	17700	82500	182	3290	12.5
		最大値	15.0	2870	77100	17700	82500	182	3290	12.5
52 週時	30.0	n	1	1	1	0	1	1	1	1
		平均値	14.0	17600	798000	NA	835000	35.9	1170	22.6

$\text{AUC}_{0-\infty}$ : 0 時間から無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、 $\text{AUC}_{0-t}$ : 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、 $\text{AUC}_{0-120}$ : 0 時間から 120 分までの血漿中濃度-時間曲線下面積、CL/F: 見かけのクリアランス、 $C_{\text{max}}$ : 最高血漿中濃度、CV: 変動係数、N: 各コホートの被験者数、n: 統計値算出に用いた PK パラメータの数、NA: 該当なし、PK: 薬物動態、SD: 標準偏差、 $t_{1/2}$ : 消失半減期、 $T_{\text{max}}$ : 最高血漿中濃度到達時間、 $V_z/F$ : 見かけの分布容積  
すべての要約統計量は、有効数字が 3 桁となるように四捨五入した。

被験者番号: ■■■-1019 では Day 1 の投与後 5、15 及び 30 分の BMN 111 濃度が得られなかったため、当該被験者の PK パラメータは集計から除外された。また、2 歳となった以降の BMN 111 用量は  $15 \mu\text{g}/\text{kg}$  であった。

被験者番号: ■■■-1020 の Day 1 の PK パラメータは外挿により算出された。 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 、CL/F、 $V_z/F$  及び  $t_{1/2}$  は集計から除外された。また、静脈穿刺が成功しなかったため同被験者の 13 週時の PK パラメータは得られず、26 週時の投与後の PK 評価用検体は採取されなかった。なお、本被験者は BMN111  $15 \mu\text{g}/\text{kg}$  のみ投与された。

被験者番号: ■■■-1032 では、2 歳となった以降の BMN 111 用量は  $15 \mu\text{g}/\text{kg}$  であった。

出典: 111-206 試験中間臨床薬理報告書 (5.3.5.1.2) Table 9.1.2.1

表 2.7.2.2.2.4.3 BMN 111 の PK パラメータ (111-206 試験コホート 3、N = 4)

来院	用量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )		$T_{\text{max}}$ (分)	$C_{\text{max}}$ ( $\text{pg}/\text{mL}$ )	$\text{AUC}_{0-t}$ ( $\text{min} \cdot \text{pg}/\text{mL}$ )	$\text{AUC}_{0-120}$ ( $\text{min} \cdot \text{pg}/\text{mL}$ )	$\text{AUC}_{0-\infty}$ ( $\text{min} \cdot \text{pg}/\text{mL}$ )	CL/F ( $\text{mL}/\text{min}/\text{kg}$ )	$V_z/F$ ( $\text{mL}/\text{kg}$ )	$t_{1/2}$ (分)
Day 1	30.0	n	3	3	3	3	3	3	3	3
		平均値	7.67	12300	372000	346000	390000	82.0	6800	60.4
		SD	4.62	3680	119000	104000	116000	25.9	577	14.9
		最小値	5.00	9620	249000	249000	272000	59.6	6370	46.8
		中央値	5.00	10800	379000	333000	394000	76.1	6570	58.1
		最大値	13.0	16500	487000	456000	503000	110	7450	76.3
		CV%	60.2	29.9	32.1	30.1	29.7	31.6	8.49	24.6
13 週時	30.0	n	1	1	1	1	1	1	1	1
		平均値	5.00	16400	489000	489000	506000	59.3	1990	23.3

$\text{AUC}_{0-\infty}$ : 0 時間から無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、 $\text{AUC}_{0-t}$ : 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、 $\text{AUC}_{0-120}$ : 0 時間から 120 分までの血漿中濃度-時間曲線下面積、CL/F: 見かけのクリアランス、 $C_{\text{max}}$ : 最高血漿中濃度、CV: 変動係数、N: 各コホートの被験者数、n: 統計値算出に用いた PK パラメータの数、PK: 薬物動態、SD: 標準偏差、 $t_{1/2}$ : 消失半減期、 $T_{\text{max}}$ : 最高血漿中濃度到達時間、 $V_z/F$ : 見かけの分布容積

すべての要約統計量は、有効数字が 3 桁となるように四捨五入した。

出典: 111-206 試験中間臨床薬理報告書 (5.3.5.1.2) Table 9.1.3.1

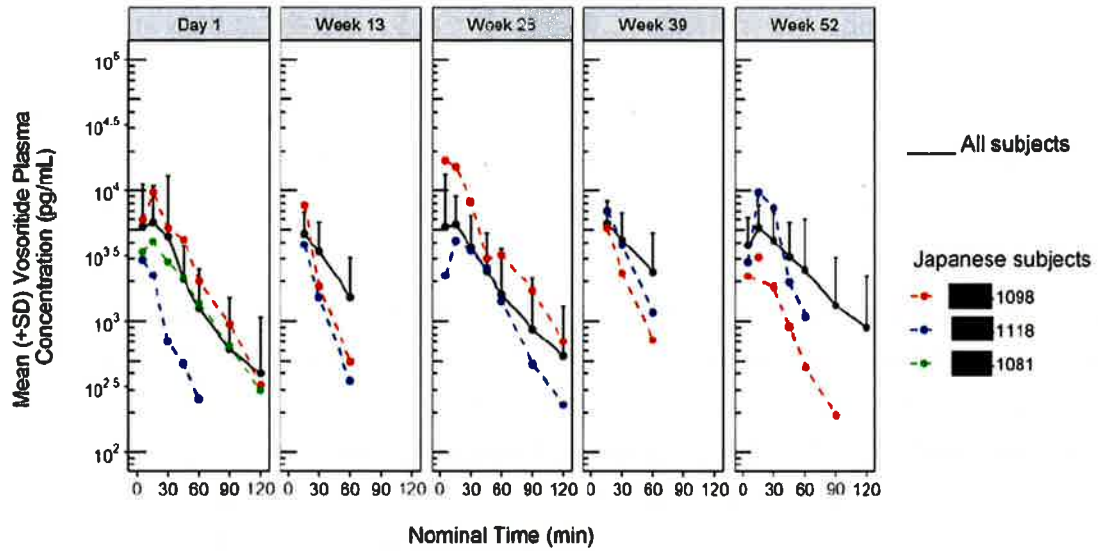
**2.7.2.2.5 第3相 111-301 試験**

111-301 試験は、5～18 歳未満の ACH 小児患者を対象に BMN 111 の成長に対する効果を評価する多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験である。被験者には BMN 111 15 µg/kg 又はプラセボを連日投与した。本試験には日本人 7 例が登録され、このうち 3 例が BMN 111 群に、4 例がプラセボ群に割り付けられた。すべての PK 評価用検体を、Day 1、26 週及び 52 週来院時の治験薬投与前、投与後 5±2、15±2、30±5、45±5、60±5、90±5 及び 120±5 分に採取した。一部の PK 評価用検体を、13 及び 39 週来院時の治験薬投与前、投与後 15±2、30±5 及び 60±5 分に採取した。

BMN 111 群に無作為化された日本人 3 例のうち、1 例が Day 15 後に投与及び試験を中止した。試験を完了した BMN 111 群の 60 例（日本人 2 例を含む）では、BMN 111 の血漿中曝露量（ $C_{max}$ 、 $AUC_{0-60}$ 、 $AUC_{0-t}$  及び  $AUC_{0-\infty}$ ）の平均値及び中央値は 52 週間をとおして一貫しており、52 週間の BMN 111 投与で明らかな蓄積性又は時間依存的な PK はみられなかった（図 2.7.2.2.5.1）。本試験で得られた PK パラメータを表 2.7.2.2.5.1（全体集団）及び表 2.7.2.2.5.2（日本人）に示す。 $C_{max}$ 、 $AUC_{0-60}$ 、 $AUC_{0-t}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  の平均値は、それぞれ 4710～7180 pg/mL、160000～212000 pg-min/mL、161000～290000 pg-min/mL、及び 244000～283000 pg-min/mL の範囲であった。 $T_{max}$  の中央値は 15 分、 $t_{1/2}$  の平均値は 21.0～27.9 分の範囲であった。 $CL/F$  及び  $V_d/F$  の平均値は、それぞれ 79.4～104 mL/min/kg 及び 2880～3020 mL/kg であった。PK パラメータは、日本人と全体集団で同程度であった。

BMN 111 群の尿中 cGMP/Cr 反応の程度は 52 週間をとおして一貫しており、BMN 111 の薬理活性が 52 週間の投与期間にわたって持続したことが示唆された（図 2.7.2.3.2.2）。CXM の平均値及び中央値は、BMN 111 群で 13 週時（治験薬投与後の最初の評価時点）までにベースラインを超えたまま 52 週時まで維持されたが、プラセボ群では相対的に変化がみられなかった（図 2.7.2.3.2.1）。

図 2.7.2.2.5.1 血漿中 BMN 111 濃度—時間プロファイル (全体集団及び日本人)  
(111-301 試験)



min : 分、SD : 標準偏差

3例の日本人のデータ、このうち1例はDay 15に試験を中止した。

線は各来院での血漿中 BMN 111 濃度の平均値を示す。

エラーバーは平均値の SD (上方向のみ) を示す。

表 2.7.2.2.5.1 5~18 歳未満の ACH 患者での BMN 111 の PK パラメータ (111-301 試験、N = 60) (1/2)

来院		T <sub>max</sub> (分)	C <sub>max</sub> (pg/mL)	AUC <sub>0-60</sub> (pg-min/mL)	AUC <sub>0-t</sub> (pg-min/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (pg-min/mL)	CL/F (mL/min/kg)	V <sub>z</sub> /F (mL/kg)	t <sub>1/2</sub> (分)
Day 1	n	58	58	58	58	55	55	55	55
	平均値	13.8	7180	208000	242000	244000	104	2880	21.0
	SD	7.23	9650	198000	232000	224000	98.8	2450	4.67
	最小値	5.00	1040	19500	17900	21800	9.62	340	12.1
	中央値	15.0	4700	151000	171000	180000	83.4	2590	20.8
	最大値	35.0	66300	1420000	1540000	1560000	689	18200	35.9
	CV%	52.4	134	95.2	95.8	91.8	95.2	85.1	22.2
13 週時	n	56	56	56	56	0	0	0	0
	平均値	18.6	4710	160000	161000	NA	NA	NA	NA
	SD	8.26	2320	97900	98100	NA	NA	NA	NA
	最小値	12.0	1100	36600	37800	NA	NA	NA	NA
	中央値	15.0	4260	137000	138000	NA	NA	NA	NA
	最大値	60.0	10500	403000	411000	NA	NA	NA	NA
	CV%	44.5	49.3	61.0	60.8	NA	NA	NA	NA
26 週時	n	55	55	55	55	53	53	53	53
	平均値	14.5	6520	205000	256000	283000	85.2	3020	26.6
	SD	7.62	7890	151000	211000	249000	53.2	1980	9.08
	最小値	0.00	1020	35700	35700	57400	11.8	718	10.5
	中央値	15.0	5130	166000	199000	211000	70.9	2610	25.5
	最大値	35.0	59800	799000	1040000	1270000	261	11200	50.3
	CV%	52.6	121	73.5	82.6	87.9	62.5	65.7	34.2

表 2.7.2.2.5.1 5~18 歳未満の ACH 患者での BMN 111 の PK パラメータ (111-301 試験、N = 60) (2/2)

来院		T <sub>max</sub> (分)	C <sub>max</sub> (pg/mL)	AUC <sub>0-60</sub> (pg-min/mL)	AUC <sub>0-t</sub> (pg-min/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (pg-min/mL)	CL/F (mL/min/kg)	V <sub>d</sub> /F (mL/kg)	t <sub>1/2</sub> (分)
39 週時	n	54	54	54	54	0	0	0	0
	平均値	18.0	5720	204000	205000	NA	NA	NA	NA
	SD	7.98	2760	128000	129000	NA	NA	NA	NA
	最小値	11.0	1760	44200	44200	NA	NA	NA	NA
	中央値	15.0	5200	178000	178000	NA	NA	NA	NA
	最大値	59.0	13800	597000	597000	NA	NA	NA	NA
	CV%	44.4	48.3	62.9	62.9	NA	NA	NA	NA
52 週時	n	56	56	56	56	48	48	48	48
	平均値	16.8	5800	212000	290000	276000	79.4	2910	27.9
	SD	11.7	3680	133000	235000	187000	53.0	1660	9.91
	最小値	5.00	1980	39600	39600	54100	15.3	744	10.1
	中央値	15.0	5320	176000	208000	218000	68.8	2440	25.8
	最大値	60.0	23100	674000	1130000	978000	277	7640	70.2
	CV%	69.6	63.4	62.9	81.2	67.5	66.8	57.1	35.5

ACH：軟骨無形成症、AUC<sub>0-∞</sub>：0 時間から無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、AUC<sub>0-t</sub>：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<sub>0-60</sub>：0 時間から 60 分までの血漿中濃度-時間曲線下面積、CL/F：見かけのクリアランス、C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度、CV：変動係数、N：各コホートの被験者数、n：統計値算出に用いた PK パラメータの数、NA：該当せず、PK：薬物動態、SD：標準偏差、t<sub>1/2</sub>：消失半減期、T<sub>max</sub>：最高血漿中濃度到達時間、V<sub>d</sub>/F：見かけの分布容積

すべての要約統計量は、有効数字が 3 桁となるように四捨五入した。

日本人 3 例を含む。このうち 1 例は、Day 15 に試験を中止した。

2 例の被験者が、それぞれ Day 7 及び 15 に治験薬投与を中止した。当該被験者からは Day 1 の PK データを得られたが、以降の来院では得られなかった。

Day 1 に、1 例の被験者が BMN 111 44.4 µg/kg を投与されたため関連する PK データを集計から除外した。別の 1 例では、すべての PK 評価用検体を規定時間に採取できなかったため PK パラメータを得られなかった。

13 週時に、1 例で投与時間が不明のため PK パラメータを得られなかった。別の 1 例では PK 評価用検体が採取されなかった。

26 週時に、2 例で治験薬投与前の PK 評価用検体のみ採取されたため PK パラメータを得られなかった。1 例で、治験薬投与後 15 分の PK 評価用検体が 2 つ採取されたため PK パラメータを得られなかった。

39 週時に、1 例で規定の検体採取時間と実際の検体採取時間の差が 60 分超ですべての治験薬投与後の血漿中濃度が PK 解析から除外されたため、PK パラメータを得られなかった。3 例では PK 評価用検体が採取されなかった。

52 週時に、2 例で PK 評価用検体が採取されなかった。

出典：111-301 試験臨床薬理報告書 (5.3.5.1.1-1) Table 9.1.1

表 2.7.2.2.5.2 日本人の5~18歳未満のACH患者でのPKパラメータ (111-301 試験、N = 3)

来院		T <sub>max</sub> (分)	C <sub>max</sub> (pg/mL)	AUC <sub>0-60</sub> (pg-min/mL)	AUC <sub>0-t</sub> (pg-min/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (pg-min/mL)	CL/F (mL/min/kg)	V <sub>d</sub> /F (mL/kg)	t <sub>1/2</sub> (分)
Day 1	n	3	3	3	3	3	3	3	3
	平均値	11.7	5540	182000	216000	226000	107	2890	22.3
	SD	5.86	3600	127000	156000	158000	93.4	1620	6.65
	CV%	50.2	65.0	69.6	72.0	70.1	87.5	56.0	29.8
13週時	n	2	2	2	2	0	0	0	0
	平均値	13.0	5800	131000	131000	NA	NA	NA	NA
26週時	n	2	2	2	2	2	2	2	2
	平均値	9.50	10500	325000	390000	407000	48.7	1580	23.4
39週時	n	2	2	2	2	0	0	0	0
	平均値	13.0	6090	169000	169000	NA	NA	NA	NA
52週時	n	2	2	2	2	2	2	2	2
	平均値	9.50	5940	184000	187000	197000	101	2230	13.7

ACH：軟骨無形成症、AUC<sub>0-∞</sub>：0時間から無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、AUC<sub>0-t</sub>：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<sub>0-60</sub>：0時間から60分までの血漿中濃度-時間曲線下面積、CL/F：見かけのクリアランス、C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度、CV：変動係数、N：被験者数、n：統計値算出に用いたPKパラメータの数、NA：該当せず、PK：薬物動態、SD：標準偏差、t<sub>1/2</sub>：消失半減期、T<sub>max</sub>：最高血漿中濃度到達時間、V<sub>d</sub>/F：見かけの分布容積

すべての要約統計量は、有効数字が3桁となるように四捨五入した。

日本人3例のデータを示す。このうち1例は、Day 15に試験を中止した。中止した被験者のPKデータはDay 1のみ利用可能であり、以降の来院データはなかった。



BMN 111 の血漿中曝露量は、男女で同程度であり、性別によって明らかな影響を受けないことが示唆された。

BMN 111 の血漿中曝露量は、白人、アジア人（日本人を含む）、又は混血で同程度であったが、黒人又はアフリカ系アメリカ人での平均値は、他の人種と比較して高かった。この結果に関しては、本解析に含めた黒人又はアフリカ系アメリカ人が3例と少数であった点を考慮する必要がある。

BMN 111 の血漿中曝露量と体重及び年齢に正の相関が認められ、 $AUC_{0-60}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  では統計学的に有意（いずれも  $P < 0.005$ ）であったが、 $C_{max}$  では有意ではなかった（ $P > 0.05$ ）。年長の年齢区分では、血漿中曝露量の中央値が高かったが、 $C_{max}$ 、 $AUC_{0-60}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  の分布は、3つの年齢区分（5～8歳未満、8～11歳未満、11～15歳未満）で重複していた。

BMN 111 群の曝露－反応解析の結果、15  $\mu\text{g}/\text{kg}$  投与後の曝露－反応曲線で、ベースラインからの年間成長速度の変化量及び CXM の平均値がプラトーに到達したことが示され、15  $\mu\text{g}/\text{kg}$  投与によって最大の治療効果が得られることが示唆された。この結果は、111-202 試験で得られた知見と同様であった。曝露－cGMP データの最大効果モデルから、曝露範囲の上限で付加的な全身の薬力活性がみられる可能性が示され、軟骨内骨形成に関連のない組織に付加的な活性がみられる可能性が示唆された。BMN 111 の血漿中曝露量と BSAP のベースラインからの変化量に相関は認められなかった。

BMN 111 投与前からの心拍数の最大増加と曝露量（ $C_{max}$  及び  $AUC_{0-60}$ ）に、弱い正の相関が認められたが、臨床的に意味のあるものではなかった。線形回帰の結果では、 $C_{max}$  が 1020～66300  $\text{pg}/\text{mL}$ 、 $AUC_{0-60}$  が  $1.95 \times 10^4 \sim 1.42 \times 10^6 \text{ pg}\cdot\text{min}/\text{mL}$  の範囲で、ベースラインからの心拍数の最大増加は 20 bpm 未満であった。BMN 111 投与前からの SBP 又は DBP の最大低下と曝露量には相関が認められなかった。日本人を含む BMN 111 群の被験者では、BMN 111 の血漿中曝露量と心拍数、SBP 及び DBP の変化量に意味のある相関は認められなかった。

52 週間の試験期間終了時までには、BMN 111 群の 42%（25/60 例）の被験者で血清中 TAb が検出された。プラセボ群では、全例がすべての評価時点で TAb 陰性であった。TAb 陽性となった被験者は、いずれもすべての評価時点で NAb 陰性であった。TAb 抗体価の検出有無にかかわらず、BMN 111 の血漿中曝露量はいずれの来院時でも同程度であり、血清中 TAb は BMN 111 の血漿中曝露量に影響しないことが示唆された。

#### 2.7.2.2.6 第3相 111-302 試験

111-302 試験は、111-301 試験を完了した ACH 小児患者 119 例を対象に BMN 111 の成長速度に対する長期効果を評価する継続中の多施設共同、非盲検、長期継続投与試験である。本試験には、日本人 6 例を登録した。本試験の被験者には、全例に BMN 111 15  $\mu\text{g}/\text{kg}$  が連日投与された。PK 評価用検体は、Day 1 及び以降は 6 カ月ごとの治験薬投与前、投与後  $5 \pm 2$ 、 $15 \pm 2$ 、 $30 \pm 5$ 、 $45 \pm 5$ 、 $60 \pm 5$ 、 $90 \pm 5$  及び  $120 \pm 5$  分に採取した。

PK パラメータの要約を表 2.7.2.2.2.6.1 に示す。111-301 試験でプラセボ (plc) を投与され、本試験で BMN 111 (vos) 投与に切り替えた被験者 (plc/vos 群、日本人 4 例を含む) の PK パラメータは、これまでの BMN 111 15  $\mu\text{g}/\text{kg}$  投与で得られた結果と同程度であった。Day 1~52 週時の  $C_{\text{max}}$ 、 $\text{AUC}_{0-60}$ 、 $\text{AUC}_{0-t}$  及び  $\text{AUC}_{0-\infty}$  の平均値は、それぞれ 5390~8470  $\text{pg}/\text{mL}$ 、186000~341000  $\text{pg}\cdot\text{min}/\text{mL}$ 、220000~611000  $\text{pg}\cdot\text{min}/\text{mL}$  及び 237000~789000  $\text{pg}\cdot\text{min}/\text{mL}$  の範囲であった (Day 1 が 59 例、26 週時が 14 例、52 週時が 3 例)。 $T_{\text{max}}$  の中央値は 15.0~46.0 分、 $t_{1/2}$  の平均値は 23.8~28.9 分であった。CL/F 及び  $V_d/F$  の平均値は、それぞれ 19.0~88.0  $\text{mL}/\text{min}/\text{kg}$  及び 791~3030  $\text{mL}/\text{kg}$  の範囲であった。plc/vos 群の PK パラメータは、日本人と全体集団で同程度であった。

111-301 試験及び本試験で BMN 111 投与を受けた被験者 (vos/vos 群、日本人 2 例を含む) の PK パラメータは、両試験をとおして同程度で、本試験の plc/vos 群とも同程度であった。52~104 週時の  $C_{\text{max}}$ 、 $\text{AUC}_{0-60}$ 、 $\text{AUC}_{0-t}$  及び  $\text{AUC}_{0-\infty}$  の平均値は、それぞれ 5220~7330  $\text{pg}/\text{mL}$ 、184000~262000  $\text{pg}\cdot\text{min}/\text{mL}$ 、224000~355000  $\text{pg}\cdot\text{min}/\text{mL}$  及び 237000~372000  $\text{pg}\cdot\text{min}/\text{mL}$  の範囲であった (52 週時が 56 例、78 週時が 12 例、104 週時が 3 例)。 $T_{\text{max}}$  の中央値は 15.0~16.0 分、 $t_{1/2}$  の平均値は 30.2~31.1 分の範囲であった。CL/F 及び  $V_d/F$  の平均値は、それぞれ 58.4~73.4  $\text{mL}/\text{min}/\text{kg}$  及び 2630~3560  $\text{mL}/\text{kg}$  の範囲であった。vos/vos 群の PK パラメータは、日本人と全体集団で同程度であった。

表 2.7.2.2.6.1 BMN 111 の PK パラメータ (111-302 試験) (1/3)

plc/vos 群 : 111-301 試験でプラセボを投与され、111-302 試験で BMN 111 投与に切り替えた被験者 (N = 61)

来院		T <sub>max</sub> (分)	C <sub>max</sub> (pg/mL)	AUC <sub>0-60</sub> (pg-min/mL)	AUC <sub>0-t</sub> (pg-min/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (pg-min/mL)	CL/F (mL/min/kg)	V <sub>z</sub> /F (mL/kg)	t <sub>1/2</sub> (分)
Day 1	n	59	59	59	59	57	57	57	57
	平均値	15.9	5390	186000	220000	237000	88.0	3030	23.8
	SD	9.81	2980	106000	130000	133000	62.7	2370	6.16
	最小値	5.00	1310	25900	25900	37500	20.8	771	11.5
	中央値	15.0	5000	156000	194000	207000	72.5	2310	22.9
	最大値	48.0	19200	630000	702000	720000	400	13600	43.0
	CV%	61.5	55.3	57.2	59.0	56.1	71.3	78.3	25.9
26 週時	n	14	14	14	14	13	13	13	13
	平均値	23.0	8470	313000	434000	506000	46.6	1590	25.6
	SD	12.4	6140	258000	414000	512000	24.7	785	6.43
	最小値	5.00	3110	110000	110000	149000	7.28	437	20.5
	中央値	15.0	7130	245000	291000	312000	48.1	1610	23.7
	最大値	45.0	24700	1110000	1720000	2060000	101	3470	41.5
	CV%	54.1	72.5	82.3	95.5	101	53.0	49.3	25.2
52 週時	n	3	3	3	3	1	1	1	1
	平均値	46.0	7300	341000	611000	789000	19.0	791	28.9
	SD	1.00	2860	117000	86300	NA	NA	NA	NA
	最小値	45.0	5520	270000	550000	789000	19.0	791	28.9
	中央値	46.0	5770	278000	572000	789000	19.0	791	28.9
	最大値	47.0	10600	476000	709000	789000	19.0	791	28.9
	CV%	2.17	39.2	34.2	14.1	NA	NA	NA	NA

表 2.7.2.2.6.1 BMN 111 の PK パラメータ (111-302 試験) (2/3)

来院		T <sub>max</sub> (分)	C <sub>max</sub> (pg/mL)	AUC <sub>0-60</sub> (pg-min/mL)	AUC <sub>0-t</sub> (pg-min/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (pg-min/mL)	CL/F (mL/min/kg)	V <sub>z</sub> /F (mL/kg)	t <sub>1/2</sub> (分)
78 週時	n	1	1	1	1	0	0	0	0
	平均値	42.0	8830	372000	763000	NA	NA	NA	NA

vos/vos 群 : 111-301 試験及び 111-302 試験で BMN 111 を投与された被験者 (N = 58)

来院		T <sub>max</sub> (分)	C <sub>max</sub> (pg/mL)	AUC <sub>0-60</sub> (pg-min/mL)	AUC <sub>0-t</sub> (pg-min/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (pg-min/mL)	CL/F (mL/min/kg)	V <sub>z</sub> /F (mL/kg)	t <sub>1/2</sub> (分)
52 週時	n	56	56	56	56	50	50	50	50
	平均値	16.0	7330	262000	355000	352000	65.7	2920	30.6
	SD	10.1	6540	173000	273000	275000	45.1	2600	7.40
	最小値	4.00	1620	38500	44600	54000	11.2	520	17.3
	中央値	15.0	6080	207000	250000	256000	58.7	2310	29.4
	最大値	55.0	50500	792000	1150000	1340000	278	16800	54.1
	CV%	63.4	89.2	66.0	76.7	78.1	68.6	89.0	24.2
78 週時	n	12	12	12	12	11	11	11	11
	平均値	25.1	6210	252000	341000	372000	58.4	2630	31.1
	SD	23.9	3210	130000	185000	235000	40.0	2150	7.09
	最小値	14.0	1580	63200	83900	94100	16.7	1130	22.2
	中央値	16.0	5670	220000	336000	338000	44.4	1560	30.7
	最大値	99.0	12700	499000	723000	897000	159	8450	46.8
	CV%	95.3	51.8	51.5	54.1	63.1	68.5	82.0	22.8

表 2.7.2.2.6.1 BMN 111 の PK パラメータ (111-302 試験) (3/3)

来院		T <sub>max</sub> (分)	C <sub>max</sub> (pg/mL)	AUC <sub>0-60</sub> (pg-min/mL)	AUC <sub>0-t</sub> (pg-min/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (pg-min/mL)	CL/F (mL/min/kg)	V <sub>z</sub> /F (mL/kg)	t <sub>1/2</sub> (分)
104 週時	n	3	3	3	3	3	3	3	3
	平均値	18.7	5220	184000	224000	237000	73.4	3560	30.2
	SD	5.51	2090	71900	93700	95800	37.4	3010	10.1
	最小値	15.0	3000	105000	119000	129000	48.0	1640	23.7
	中央値	16.0	5520	201000	256000	268000	56.0	2020	25.1
	最大値	25.0	7150	246000	299000	313000	116	7030	41.9
	CV%	29.5	40.0	39.1	41.8	40.5	50.9	84.4	33.5
130 週時	n	1	1	1	1	0	0	0	0
	平均値	16.0	5610	271000	460000	NA	NA	NA	NA

AUC<sub>0-∞</sub>: 0 時間から無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、AUC<sub>0-t</sub>: 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<sub>0-60</sub>: 0 時間から 60 分までの血漿中濃度-時間曲線下面積、CL/F: 見かけのクリアランス、C<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度、CV: 変動係数、N: 被験者数、n: 統計値算出に用いた PK パラメータの数、NA: 該当せず、PK: 薬物動態、plc: プラセボ、

SD: 標準偏差、t<sub>1/2</sub>: 消失半減期、T<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度到達時間、vos: BMN 111、V<sub>z</sub>/F: 見かけの分布容積

52 週時に、1 例で治験薬投与後 5 及び 45 分の PK 評価用検体のみ採取されたため PK パラメータを得られなかった。

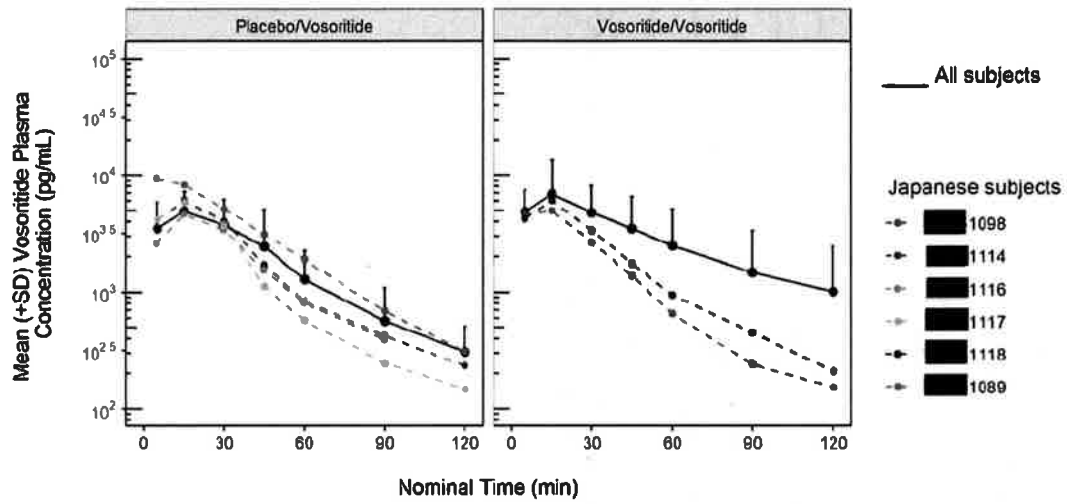
52 週時に、1 例ですべての PK 評価用検体を規定採取時間に採取できなかったため PK パラメータを得られなかった。

すべての要約統計量は、有効数字が 3 桁となるように四捨五入した。

日本人 2 例を含む。

出典: 111-302 試験中間臨床薬理報告書 (5.3.5.2.3-1) Table 9.1.1

図 2.7.2.2.6.1 血漿中 BMN 111 濃度—時間プロファイル (全体集団及び日本人)  
(111-302 試験)



min : 分, SD : 標準偏差

図は対数スケールである。

線は、Day 1 に BMN 111 15  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を投与された被験者での血漿中 BMN 111 濃度の平均値を示す。

エラーバーは平均値の標準偏差 (上方向のみ) を示す。

表 2.7.2.2.6.2 日本人での BMN 111 の PK パラメータ (111-302 試験)

plc/vos 群 : 111-301 試験でプラセボを投与され、111-302 試験で BMN 111 投与に切り替えた日本人 (N = 4)

来院		T <sub>max</sub> (分)	C <sub>max</sub> (pg/mL)	AUC <sub>0-60</sub> (pg-min/mL)	AUC <sub>0-t</sub> (pg-min/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (pg-min/mL)	CL/F (mL/min/kg)	V <sub>z</sub> /F (mL/kg)	t <sub>1/2</sub> (分)
Day 1	n	4	4	4	4	4	4	4	4
	平均値	11.8	6480	213000	242000	252000	64.2	2570	27.3
	SD	4.57	2010	71100	88600	88000	18.1	890	5.15
	CV%	38.9	31.1	33.3	36.7	34.9	28.1	34.7	18.9

vos/vos 群 : 111-301 試験及び 111-302 試験で BMN 111 を投与された日本人 (N = 2)

来院		T <sub>max</sub> (分)	C <sub>max</sub> (pg/mL)	AUC <sub>0-60</sub> (pg-min/mL)	AUC <sub>0-t</sub> (pg-min/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (pg-min/mL)	CL/F (mL/min/kg)	V <sub>z</sub> /F (mL/kg)	t <sub>1/2</sub> (分)
52 週時	n	2	2	2	2	2	2	2	2
	平均値	14.5	5500	174000	198000	205000	74.8	3070	28.3

AUC<sub>0-∞</sub> : 0 時間から無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、AUC<sub>0-t</sub> : 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<sub>0-60</sub> : 0 時間から 60 分までの血漿中濃度-時間曲線下面積、CL/F : 見かけのクリアランス、C<sub>max</sub> : 最高血漿中濃度、CV : 変動係数、N : 被験者数、n : 統計値算出に用いた PK パラメータの数、PK : 薬物動態、plc : プラセボ、SD : 標準偏差、

t<sub>1/2</sub> : 消失半減期、T<sub>max</sub> : 最高血漿中濃度到達時間、vos : BMN 111、V<sub>z</sub>/F : 見かけの分布容積  
すべての要約統計量は、有効数字が 3 桁となるように四捨五入した。

### 2.7.2.3 全試験をとおしての結果の比較と解析

#### 2.7.2.3.1 ヒト薬物動態試験

##### 2.7.2.3.1.1 ACH 患者での吸収、分布、代謝、及び排泄

###### 2.7.2.3.1.1.1 吸収

臨床試験では、市販後の投与経路として申請予定の皮下投与のみを評価したため、BMN 111 を皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティを推定しなかった。5～14 歳の ACH 患者を対象とした 111-202 試験では、BMN 111 2.5～30 µg/kg での曝露量 ( $C_{max}$  及び  $AUC_{0-t}$ ) の増加が用量比を上回っていた。5～18 歳未満の ACH 患者を対象とした第 3 相 111-301 試験では、BMN 111 群の被験者に 15 µg/kg を 12 カ月間投与したとき、BMN 111 は速やかに吸収され、 $T_{max}$  の中央値は 15 分であった。BMN 111 の血漿中曝露量は 12 カ月間をとおして一貫しており、 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  の平均値は、それぞれ 4710～7180 pg/mL 及び 244000～283000 pg-min/mL の範囲であった (図 2.7.2.2.2.5.1 及び表 2.7.2.2.2.5.1)。111-301 試験では、日本人と全体集団の  $T_{max}$ 、 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  は同程度であった。第 2 相 111-206 試験では、コホート 1 のセンチネル被験者 (2～5 歳) に BMN 111 15 µg/kg を 52 週間投与したときの  $C_{max}$  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、111-301 試験の 15 µg/kg 投与で得られた曝露量と同様であった (図 2.7.2.2.2.4.1 及び表 2.7.2.2.2.4.1)。

###### 2.7.2.3.1.1.2 分布

5～18 歳未満の ACH 患者を対象とした 111-301 試験で、BMN 111 15 µg/kg 投与後の  $V_d/F$  の平均値は 2880～3020 mL/kg の範囲 (表 2.7.2.2.2.5.1) であり、日本人と全体集団で同程度であった。111-301 試験の  $V_d/F$  の平均値は、111-206 試験のコホート 1 のセンチネル被験者 (2～5 歳未満の ACH 患者、15 µg/kg 投与) での BMN 111 の  $V_d/F$  の平均値 (範囲：2650～3800 mL/kg) (表 2.7.2.2.2.4.1) と同程度であった。

###### 2.7.2.3.1.1.3 代謝

BMN 111 は、CNP22 (内因性 CNP) より *in vivo* 半減期を長くする目的で、NEP に抵抗性を有するように設計された。小さいペプチドである BMN 111 は、主にプロテアーゼを媒介した異化作用により消失すると予測される。また、アナログペプチドである BMN 111 は、NPR-C 受容体を媒介した細胞取込により消失することも予測される (Potter 2011)。*In vitro* ミクロソーム安定性試験並びに CYP 阻害試験及び誘導試験の結果から、BMN 111 では CYP を媒介した薬物相互作用が生じる可能性は極めて低いと考えられる (2.7.2.2.1.1 項、2.7.2.2.1.2 項、2.7.2.2.1.3 項)。



#### 2.7.2.3.1.1.4 排泄

BMN 111 は分子量 4.1 kDa の小さいペプチドである。腎排泄は、BMN 111 の排泄経路の一つとして推測される。5～18 歳未満の ACH 患者に BMN 111 15  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を投与後の  $t_{1/2}$  及び CL/F の平均値は、それぞれ 21.0～27.9 分及び 79.4～104 mL/min/kg の範囲であった (表 2.7.2.2.2.5.1)。日本人での  $t_{1/2}$  は 111-301 試験の全体集団と同程度であった。2～5 歳未満の ACH 患者に BMN 111 15  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を投与したときの  $t_{1/2}$  及び CL/F の平均値は、それぞれ 15.2～29.3 分及び 82.1～150 mL/min/kg の範囲であった (表 2.7.2.2.2.4.1)。

#### 2.7.2.3.1.1.5 吸収、分布、代謝、及び排泄に関する日本人と全体集団の民族差

プロテアーゼ媒介異化作用や NPR-C 受容体媒介細胞取り込みなどの BMN 111 の主要なクリアランスメカニズムでは、民族差による影響は想定されない。これに関しては、111-202 試験 (2.7.2.2.2.2 項)、111-205 試験 (2.7.2.2.2.3 項)、111-301 試験 (2.7.2.2.2.5 項)、及び 111-302 試験 (2.7.2.2.2.6 項) で、日本人と全体集団で同程度の PK パラメータが得られたことから確認されている。上記の試験結果から、BMN 111 の吸収、分布、代謝、及び排泄に、日本人と全体集団の民族差は認められないことが示唆された。

#### 2.7.2.3.1.2 単回投与と連日投与での薬物動態の比較

第 1 相 111-101 試験では、健康成人被験者を対象に BMN 111 の PK を評価した。BMN 111 を 2.5～15  $\mu\text{g}/\text{kg}$  で単回皮下投与したときの  $T_{\text{max}}$  の中央値は 15～30 分、 $t_{1/2}$  の平均値は 53.8～69.5 分の範囲であり、BMN 111 が速やかに吸収及び消失されたことが示された。用量の増加に伴う  $C_{\text{max}}$  の上昇は、2.5～15  $\mu\text{g}/\text{kg}$  の範囲でおおむね用量比を上回り、 $\text{AUC}_{0-t}$  の増加は 5～15  $\mu\text{g}/\text{kg}$  の範囲でおおむね用量比を上回った。BMN 111 10～15  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を単回投与したときの CL/F 及び  $V_z/F$  は、それぞれ 5.76～32.5 mL/min/kg 及び 632～2050 mL/kg の範囲であった。BMN 111 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を 10 日間連日投与したとき、Day 1、6 及び 10 の血漿中 BMN 111 濃度-時間曲線がいずれも同様であったことから、BMN 111 には蓄積性が認められないことが示唆された。健康成人での BMN 111 の曝露量 ( $C_{\text{max}}$  及び  $\text{AUC}_{0-t}$ ) の全体的な変化量は、10 日間の連日投与をとおして、ごくわずかであった。

111-202 及び 111-301 試験、並びにこれらの長期継続投与試験である 111-205 及び 111-302 試験では、5 歳以上の ACH 患者を対象に BMN 111 の PK を評価した。111-202 試験では、ACH 患者に BMN 111 2.5～30  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を 6 カ月間投与した後に、BMN 111 15 又は 30  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を 18 カ月間継続投与した。BMN 111 2.5～30  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を単回皮下投与したときの  $T_{\text{max}}$  の中央値は 5～16 分、 $t_{1/2}$  の平均値は 24.4～27.0 分の範囲で、BMN 111 が速やかに吸収及び消失されたことが示された

(図 2.7.2.2.2.2.1 及び表 2.7.2.2.2.2.1)。用量の増加に伴う BMN 111 の曝露量 ( $C_{\text{max}}$  及び  $\text{AUC}_{0-t}$ ) の増加は用量比を上回った。15  $\mu\text{g}/\text{kg}$  投与後の BMN 111 の血漿中曝露量は 24 カ月間をとおして一貫しており、 $C_{\text{max}}$  及び  $\text{AUC}_{0-\infty}$  の平均値は、それぞれ 4750～9340 pg/mL 及び 229000～643000 pg-min/mL の範囲であった (図 2.7.2.2.2.2.2)。24 カ月間での CL/F 及び  $V_z/F$  の平均値

は、それぞれ 31.9~83.7 mL/min/kg 及び 1210~2560 mL/kg の範囲であった。長期継続投与試験の 111-205 試験で認められた BMN 111 の曝露量は、111-202 試験の同用量で得られた曝露量と同様であった。

111-301 試験では、BMN 111 群の ACH 患者に 15 µg/kg を 12 カ月 (52 週) 間投与した。52 週の投与期間での  $T_{max}$  の中央値は 15 分、 $t_{1/2}$  の平均値は 21.0~27.9 分の範囲であった。血漿中の BMN 111 曝露量は 52 週間をとおして一貫しており、 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  の平均値は、それぞれ 4710~7180 pg/mL 及び 244000~283000 pg-min/mL の範囲であった (図 2.7.2.2.2.5.1 及び表 2.7.2.2.2.5.1)。CL/F 及び  $V_z/F$  の平均値は、それぞれ 79.4~104 mL/min/kg 及び 2880~3020 mL/kg の範囲であった。PK 解析の結果、BMN 111 投与を受けた ACH 患者の血漿中曝露量は、111-202 試験で 15 µg/kg 投与を受けた被験者での結果と同程度であった。長期継続投与試験である 111-302 試験で 15 µg/kg 投与後に得られた曝露量は、111-301 試験の結果と同様であった。

111-206 試験では、5 歳未満の ACH 患者を対象に BMN 111 の PK を評価した。本試験は実施中の二重盲検試験であり、盲検性を維持するために、本申請資料にはセンチネル被験者から得られた非盲検の PK データのみを含めた。日本での承認申請用データカットオフ時点では、コホート 1 のセンチネル被験者 4 例のすべての来院時点の PK 評価データが利用可能であった。52 週間の BMN 111 15 µg/kg 投与で、コホート 1 のセンチネル被験者から得られた  $C_{max}$  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、111-301 試験の 15 µg/kg 投与で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。コホート 2 のセンチネル被験者から得た 15 µg/kg 投与後の PK パラメータは、 $T_{max}$  の中央値が 10.0~20.0 分、 $t_{1/2}$  の平均値が 12.5~37.6 分の範囲であった。 $C_{max}$ 、 $AUC_{0-t}$ 、 $AUC_{0-120}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  の平均値は、それぞれ 1940~10100 pg/mL、47400~398000 pg-min/mL、17700~83100 pg-min/mL 及び 82500~423000 pg-min/mL の範囲であった。CL/F 及び  $V_z/F$  の平均値は、それぞれ 35.4~182 mL/min/kg 及び 1920~5550 mL/kg の範囲であった。コホート 2 のセンチネル被験者から得られた 30 µg/kg 投与後の PK パラメータは、 $T_{max}$  の中央値が 6.0~15.0 分、 $t_{1/2}$  の平均値が 6.41~25.8 分の範囲であった。 $C_{max}$ 、 $AUC_{0-t}$ 、 $AUC_{0-120}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  の平均値は、それぞれ 6180~17600 pg/mL、243000~798000 pg-min/mL、244000~526000 pg-min/mL 及び 244000~835000 pg-min/mL の範囲であった。CL/F 及び  $V_z/F$  の平均値は、それぞれ 35.9~123 mL/min/kg 及び 1130~2770 mL/kg の範囲であった。

コホート 3 の Day 1 に 30 µg/kg 投与を受けたセンチネル被験者 3 例では、 $T_{max}$  の中央値は 5 分、 $t_{1/2}$  の平均値は 60.4 分であった。 $C_{max}$ 、 $AUC_{0-t}$ 、 $AUC_{0-120}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  の平均値は、それぞれ 12300 pg/mL、372000 pg-min/mL、346000 pg-min/mL 及び 390000 pg-min/mL であった。CL/F 及び  $V_z/F$  の平均値は、それぞれ 82.0 mL/min/kg 及び 6800 mL/kg であった。13 及び 39 週時の PK データは、センチネル被験者 1 例からのみ得られ、Day 1 の結果と同様であった。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、個々の被験者の値は 111-301 試験で得られた曝露量の範囲内であった。

ACH 小児患者では、健康成人と比較して半減期が短く、CL/F が高く、 $V_z/F$  が大きい傾向が認められた。この差が疾患状態又は年齢や体重等の被験者背景に起因するかは明らかではない。いずれにせよ、ACH 小児患者で、BMN 111 の PK は 2.5~30 µg/kg の広い用量範囲にわたって確認されているため、健康成人と ACH 小児患者との差に臨床的な影響はないと考える。

BMN 111 の PK を単回投与と連日投与でそれぞれ比較したとき、日本人と全体集団に差は認められなかった。111-202、111-205、111-301、及び 111-302 試験の結果から、日本人と全体集団の PK パラメータが同程度であることが示された。また、全体集団と同様に、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。

BMN 111 の単回投与及び連日投与時の PK は、0~18 歳未満の年齢範囲で同程度であった。

BMN 111 の PK に明確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。

### 2.7.2.3.1.3 母集団薬物動態解析

第 2 相及び第 3 相の計 5 試験 (111-202、111-205、111-301、111-302、及び 111-206 試験)

(5.3.3.5 項) から得られたデータを統合し、母集団 PK 解析を実施した。第 1 相試験を母集団 PK 解析に含めるか検討したが、ACH 小児患者と健康成人での BMN 111 の PK が異なるため、第 1 相試験を含めることは適切ではないと考えた。母集団 PK 解析の結果から、BMN 111 のクリアランスと分布容積に対する有意な共変量は体重のみであることが示され、小児への体重に基づく投与を支持した。人種、性別、年齢、及び ADA は、BMN 111 のクリアランス又は分布容積に対する有意な共変量ではなかった。BMN 111 の投与液濃度 0.2 mg/mL (111-202 試験の用量 2.5 及び 7.5 µg/kg 投与で使用。市販用製剤では使用しない) 及び投与期間も相対的バイオアベイラビリティに対して正の影響を及ぼすことが示唆されたが、総投与量が体重及び時間と交絡しており、バイオアベイラビリティに対する時間の影響には、これらの因子も関与している可能性があった。母集団モデルの詳細及び解析結果を Population PK Modeling Report (5.3.3.5 項) に示す。

また、母集団 PK 解析では、さらにノンコンパートメント PK 解析から得られた BMN 111 の PK に対する被験者の人口統計学的特性 (2.7.2.2.2.2 項、2.7.2.2.2.3 項、2.7.2.2.2.5 項、2.7.2.2.2.6 項) 及び免疫原性 (2.7.2.4.2.1.1.1 項) の影響を評価する目的で、探索的解析を実施した。

BMN 111 の血漿中曝露量は男女で同程度であり、被験者の性別は血漿中曝露量に明確な影響を与えないことが示唆された。BMN 111 の血漿中曝露量は、白人、アジア人 (日本人を含む) 又は混血で同程度であったが、黒人又はアフリカ系アメリカ人では他の人種と比較して血漿中曝露量の平均値が高かった。この点に関しては、本解析に含めた黒人又はアフリカ系アメリカ人の被験者数が少ない (N=3) ことを考慮する必要がある。BMN 111 の血漿中曝露量 ( $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$ ) と体重及び年齢の間に、統計学的に有意な正の相関が認められた。アジア人 (日本人

を含む) の PK パラメータは、全体集団と同程度であった。ADA の発現は、BMN 111 の血漿中 PK に影響しなかった。

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) 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。

#### 2.7.2.3.1.4 投与パラダイム

臨床試験では、5 歳以上の ACH 患者に BMN 111 15 µg/kg を 1 日 1 回皮下投与したときの安全性と有効性が確認された。また、2~5 歳未満の ACH 患者に対して 15 µg/kg、2 歳未満の ACH 患者に対して 30 µg/kg の BMN 111 を 1 日 1 回皮下投与することに関しては、111-206 試験の PK、有効性、バイオマーカー、及び安全性データに基づく部分的外挿により支持された。そのため、推奨用量は、2 歳未満の ACH 患者では 30 µg/kg、2 歳以上の ACH 患者では 15 µg/kg とする。また、臨床試験の 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観察された範囲内とするため、体重が重い患者 (≥ 70 kg) に 1 mg の用量キャッピング法が推奨される。

非臨床試験でのエビデンスに基づき最大の治療効果が予測されたため、BMN 111 では 1 日 1 回の投与レジメンが選択された。ACH のマウスモデルでは、ACH マウスの成長を野生型マウスが到達した成長と同程度に戻すために、BMN 111 の 1 日 1 回投与が適切であった (2.6.2.2.5.1.3 項)。さらに、*in vitro* 試験では、BMN 111 の 1 日 1 回投与レジメンが 1 日 2 回投与又は継続的な曝露と同程度の軟骨細胞増殖をもたらすことが示された (2.6.2.2.3.7 項)。この知見は、標的受容体 (NPR-B) では、長期にわたって活性化後に一過性の脱感作が生じることを示唆するエビデンスと同様である (Potter 2009)。

5 歳以上の ACH 患者に対して BMN 111 15 µg/kg を支持する有効性、バイオマーカー、及び安全性の用量-反応解析及び曝露-反応解析を 2.7.2.3.3 項に示す。これらの解析結果では、年間成長速度と CXM のベースラインからの変化量が、いずれも 15 µg/kg 投与後の曝露量で曝露-反応曲線のプラトーに到達したことが一貫して示された。また、BMN 111 の曝露量が用量比例的な増加を上回ったにも関わらず、最長 5 年の投与期間で得られた年間成長速度に対する 30 µg/kg 投与の改善効果は、15 µg/kg 投与による改善効果を上回るものではなかった。安全性の曝露-反応解析では、BMN 111 投与を受けた被験者での血漿中曝露量とバイタルサインの間に意義のある相関が認められなかった。BMN 111 の投与は、2.5~30 µg/kg の範囲でおおむね良好な忍容性を示し、経時的な安全性プロファイルの変化は認められなかった。

ACH 患者に対する BMN 111 の用量 (2~5 歳未満 : 15 µg/kg、2 歳未満 : 30 µg/kg) の妥当性を裏付ける目的で、部分的外挿を行った (2.7.2.4.1 項)。臨床試験間の BMN 111 の PK を比較した結

果、15 µg/kg 投与後の曝露量は2～5歳未満のACH患者と5歳以上のACH患者で同程度であった。111-202及び111-301試験での15 µg/kg 投与と比較して、111-206試験のコホート2及び3のセンチネル被験者に対する30 µg/kg 投与ではBMN 111曝露量の平均値が高かったが、個々の被験者の値は111-301試験で得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）に対するBMN 111の15 µg/kg 投与及びコホート2のセンチネル被験者（6カ月～2歳未満）に対する30 µg/kg 投与で、成長とcGMP及びCXMのベースラインからの変化量との間に正の傾向が認められた。111-206試験の出生～5歳未満の被験者での安全性プロファイルは、111-202、111-205、111-301、及び111-302試験での5歳以上の被験者で認められた安全性プロファイルと同様であった。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歳未満の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。

#### 2.7.2.3.1.5 特別な集団

対象の患者集団がACH小児患者であり、小児の肝及び腎機能は一般的に正常であるため、正式な肝機能障害又は腎機能障害試験は実施しなかった。また、BMN 111の主要なクリアランスメカニズムは異化及びNPR-C受容体を媒介した細胞取込であることから、肝機能障害又は腎機能障害がBMN 111のPKに影響することは想定されない。

対象の患者集団がACH小児患者であるため、高齢者集団を対象とした試験は実施していない。

#### 2.7.2.3.2 バイオマーカー解析

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。CXMは軟骨内骨化プロセスの一部として血液循環中に放出されるX型コラーゲンの分解断片であり（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を媒介した標的組織上の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。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。

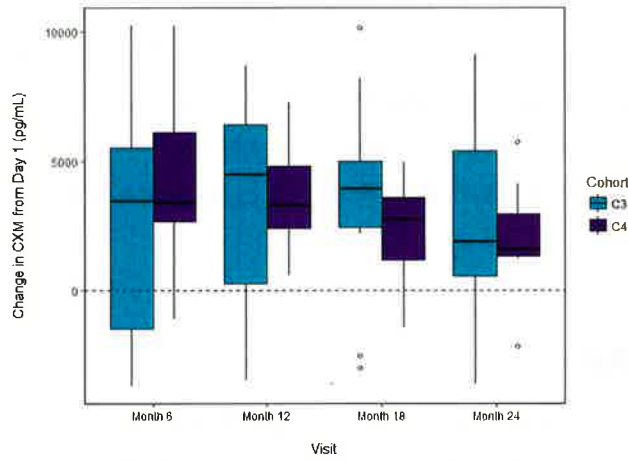
111-202及び111-205試験では、BMN 111 15及び30 µg/kgを投与後の血清中CXM濃度が、最長期間（15 µg/kg：60カ月間、30 µg/kg：48カ月間）までベースライン値を超えたまま維持され、BMN 111投与によって成長板活性の持続的な増大が誘導されたことが示唆された

（図2.7.2.3.2.1）。111-301試験では、52週間の投与期間をとおして、プラセボ群と比較して

BMN 111 群で CXM 濃度の上昇が維持され、BMN 111 の CXM に対する持続的な効果が確認された (図 2.7.2.3.2.1)。日本人の CXM 濃度は、全体集団の結果と同様であった。

図 2.7.2.3.2.1 ACH 患者での BMN 111 投与後の血清中 CXM 濃度の上昇 (1/2)

A. 111-202 試験



B. 111-205 試験

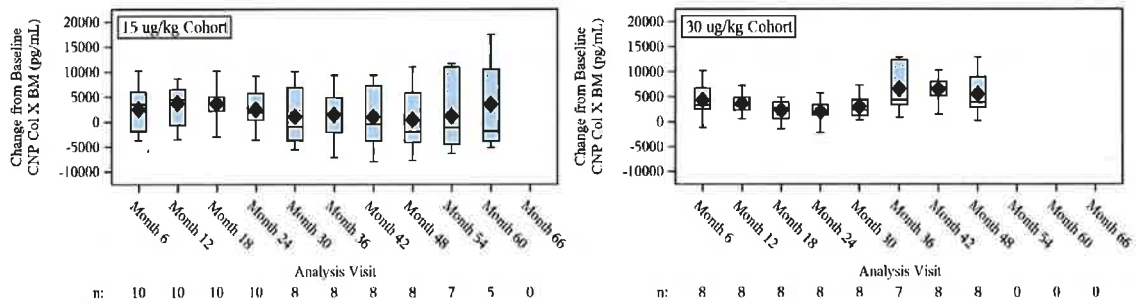
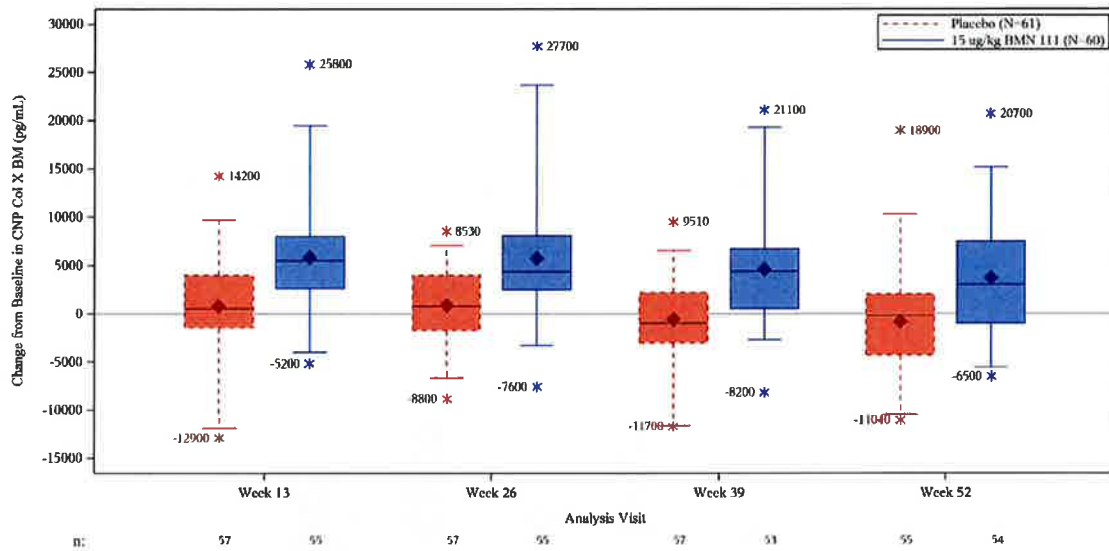
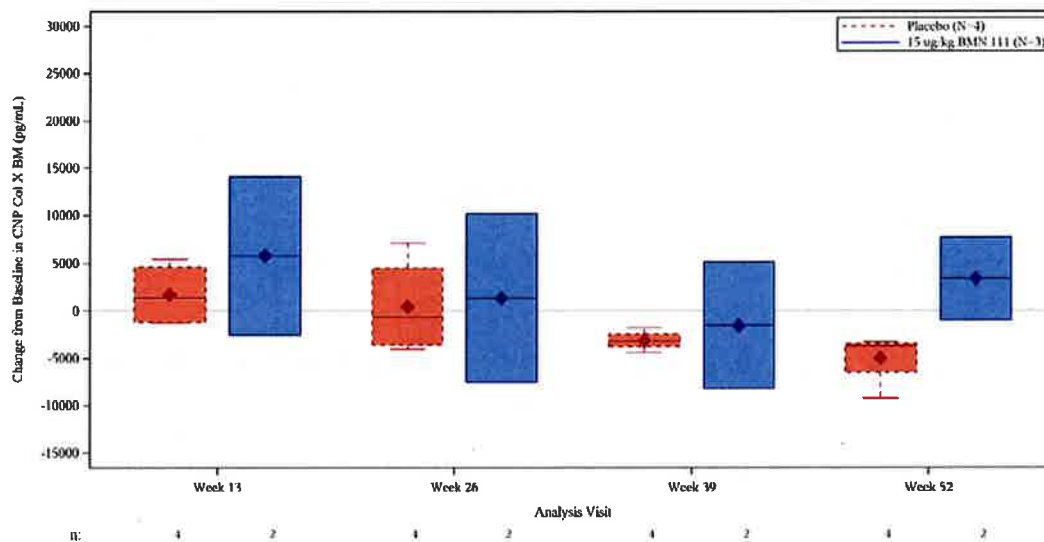


図 2.7.2.3.2.1 ACH 患者での BMN 111 投与後の血清中 CXM 濃度の上昇 (2/2)

## C. 111-301 試験



## D. 111-301 試験 (日本人)



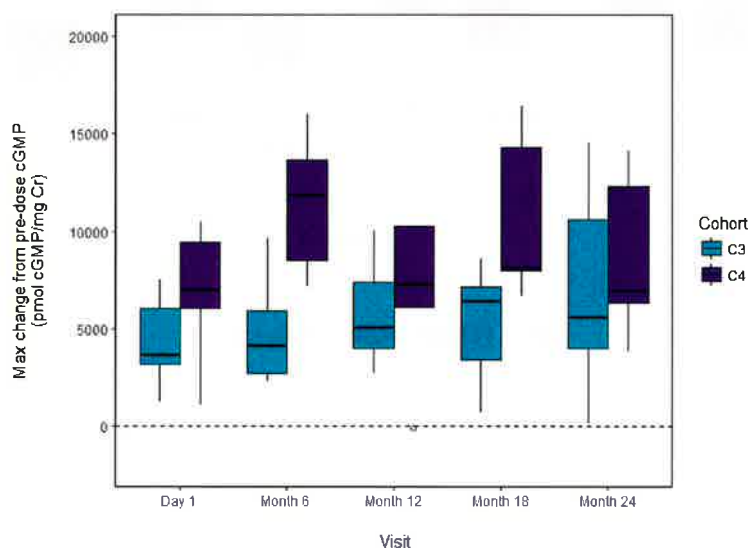
ACH : 軟骨無形成症、BM : バイオマーカー、Col : コラーゲン、CNP : C型ナトリウム利尿ペプチド、  
 CXM : X型コラーゲンマーカー、N : 被験者数、n : 解析に含まれた被験者数  
 A 及び B : コホート 3 (15 µg/kg) 及びコホート 4 (30 µg/kg)。111-202 試験及び 111-205 試験では、日本人 1 例  
 が含まれたが、コホート 2 (7.5 µg/kg) であったため日本人のみのプロット図は作成していない。  
 出典 : 111-202 試験臨床薬理報告書 (5.3.5.2.1-1) Figure 9.2.1.3.2、111-205 試験中間報告書 (5.3.5.2.2-1)  
 Figure 14.3.5.4.5A)、111-301 試験総括報告書 (5.3.5.1.1-1) Figure 14.3.5.4B

ACH 患者に BMN 111 を投与した後に、尿中 cGMP 濃度が上昇した。一般的に、尿中 cGMP 濃度は、投与前濃度に戻る前に投与後 4 時間以内に最高値まで上昇する。111-202 試験及び 111-205 試験では、BMN 111 15 及び 30 µg/kg 投与時の尿中 cGMP 濃度の最高値の上昇の程度は、得

られた最長期間（15 µg/kg：60 カ月間、30 µg/kg：48 カ月間）をとおして同程度に維持され、BMN 111 投与が NPR-B 受容体への結合を媒介する薬理活性の持続的な増大を誘導したことが示唆された（図 2.7.2.3.2.2）。111-301 試験では、52 週間の投与期間をとおしてプラセボ群と比較して BMN 111 群で cGMP 濃度の上昇が維持され、BMN 111 の cGMP に対する持続的な効果が確認された（図 2.7.2.3.2.2）。日本人の cGMP 濃度は、全体集団の結果と同様であった。

図 2.7.2.3.2.2 ACH 患者での BMN 111 投与後の尿中 cGMP 濃度の上昇 (1/2)

A. 111-202 試験



B. 111-205 試験

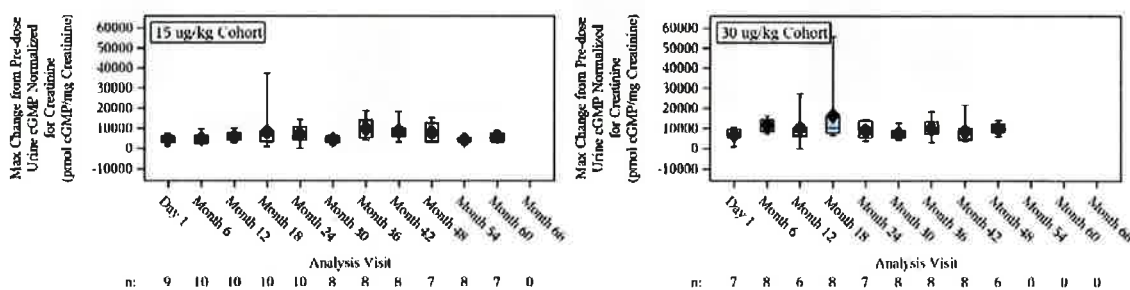
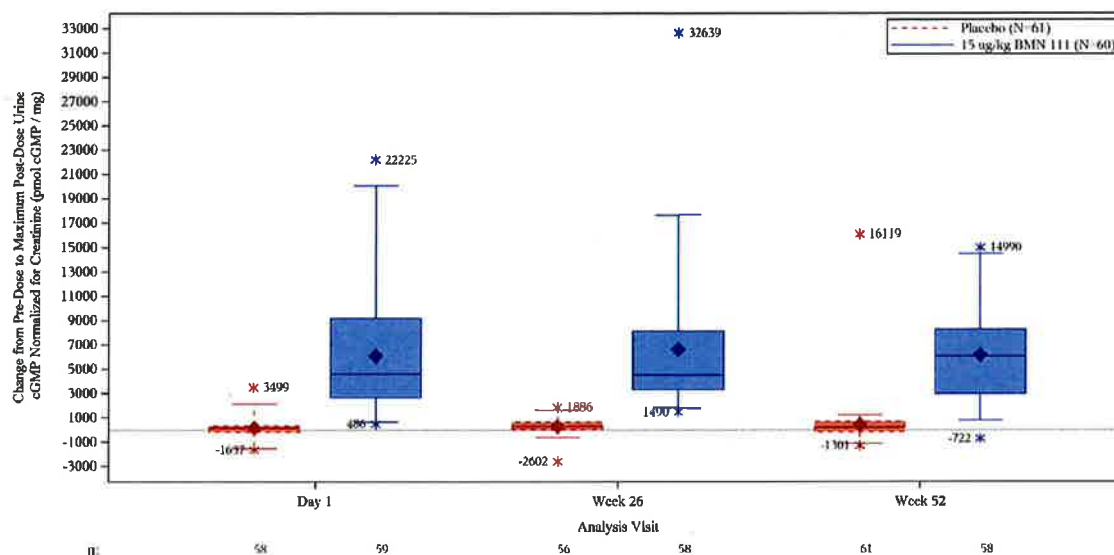


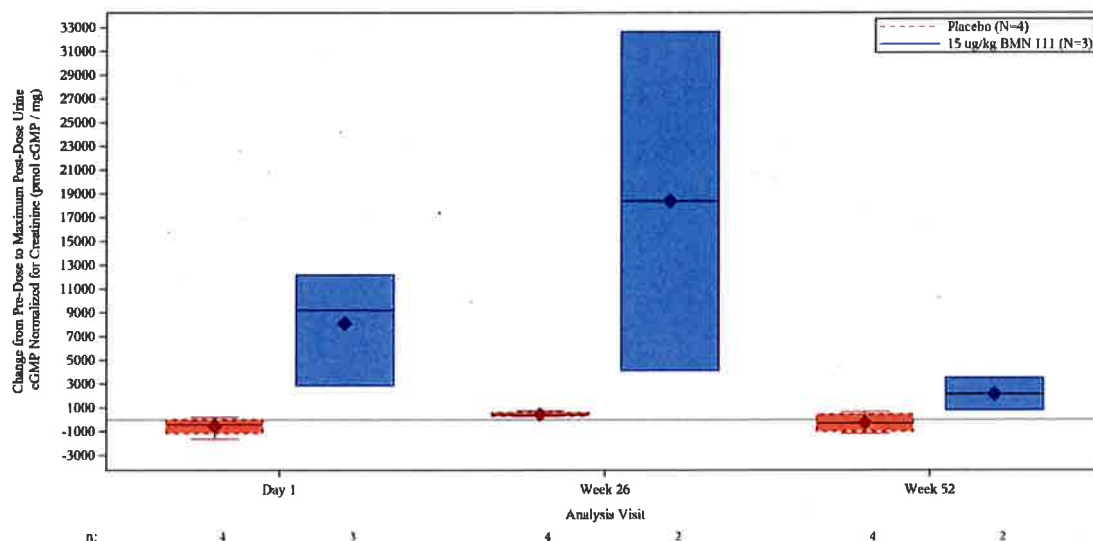


図 2.7.2.3.2.2 ACH 患者での BMN 111 投与後の尿中 cGMP 濃度の上昇 (2/2)

## C. 111-301 試験



## D. 111-301 試験 (日本人)



ACH : 軟骨無形成症、cGMP : 環状グアノシンーリン酸、Cr : クレアチニン、Max : 最大、N : 被験者数、n : 解析に含まれた被験者数

A 及び B : コホート 3 (15  $\mu$ g/kg) 及びコホート 4 (30  $\mu$ g/kg)。111-202 試験及び 111-205 試験では、日本人 1 例が含まれたがコホート 2 (7.5  $\mu$ g/kg) であったため、日本人のみのプロット図は作成していない。ボックスプロット中、箱の上下はそれぞれ第三及び第一四分位、箱中央の線は中央値、菱形は平均値、ひげの上下はそれぞれ 97.5 及び 2.5 パーセントイルを示す。米印は外れ値を示す。

出典 : 111-202 試験臨床薬理報告書 (5.3.5.2.1-1) Figure 9.2.1.1.2、111-205 試験中間報告書 (5.3.5.2.2-1) Figure 14.3.5.5.6A、111-301 試験総括報告書 (5.3.5.1.1-1) Figure 14.3.5.5.3A

### 2.7.2.3.3 用量－反応関係と濃度－反応関係

#### 2.7.2.3.3.1 用量－反応関係

BMN 111 の用量と年間成長速度の改善の関係を第2相及び第3相試験をとおして評価した（表 2.7.2.3.3.1.1）。111-202 試験では、5～14 歳の ACH 患者に BMN 111 2.5～30 µg/kg/日を投与した。2.5～15 µg/kg を投与した被験者の 6 カ月目の年間成長速度に正の用量依存的反応が認められ、15 µg/kg（コホート 3）及び 30 µg/kg（コホート 4）ではプラトーに到達した。コホート 3 及び 4 の年間成長速度のベースラインからの変化量の平均値に、臨床的に意義のある差は認められなかった。2.5 µg/kg（コホート 1）又は 7.5 µg/kg（コホート 2）が投与され、6 カ月目以降に 15 µg/kg に増量した被験者では、コホート 3 及び 4 と同程度の年間成長速度のベースラインからの改善が認められ、24 カ月の試験期間をとおして維持された。実施中の 111-205 試験での年間成長速度の改善は、コホート 3 及び 4 で最長 48 カ月間（得られた最長期間）にわたって同程度であった。この結果から、30 µg/kg 投与では、15 µg/kg 投与によって得られる以上の年間成長速度に対する意義のある改善がみられないことが裏付けられた。111-301 試験では、52 週時の年間成長速度のベースラインからの変化量の最小二乗平均値の差（BMN 111 群－プラセボ群）は 1.57 cm/年 [95%信頼区間 (CI) : 1.22, 1.93、両側 P 値 < 0.0001] であり、BMN 111 投与で良好な効果が示された。

BMN 111 の投与は、用量 2.5～30 µg/kg/日の範囲でおおむね良好な忍容性を示し、臨床開発期間をとおして安全性プロファイルに変化は認められなかった。

用量－反応関係と有効性及び安全性の結果から、2 歳以上の ACH 患者では 15 µg/kg、2 歳未満の ACH 患者では 30 µg/kg が BMN 111 の推奨用量として支持された。2.7.2.3.1 項に詳述したとおり、日本人と全体集団の間で BMN 111 の PK に差は認められなかったことから、日本人でも同じ用法・用量が推奨される。

表 2.7.2.3.3.1.1 年間成長速度のベースラインからの用量依存的変化量 (111-202 試験及び 111-205 試験)

コホート		111-202 試験 (Day 183)				111-205 試験 (48 カ月目)	
		コホート 1 2.5 µg/kg (N = 8)	コホート 2 7.5 µg/kg (N = 8)	コホート 3 15 µg/kg (N = 10)	コホート 4 30 µg/kg (N = 8)	コホート 3 15 µg/kg (N = 10)	コホート 4 30 µg/kg (N = 8)
n		7	8	10	8	9	8
年間成長速度 の変化量 (cm/年)	平均値 (SD)	-0.37 (1.59)	1.28 (1.44)	2.01 (2.00)	2.09 (2.14)	1.58 (1.27)	1.62 (1.30)
	中央値	-0.15	1.35	2.65	2.90	1.42	1.61
	最小値、最大値	-2.61, 2.01	-0.59, 3.75	-2.08, 4.89	-1.73, 4.53	-0.4, 3.2	-0.5, 3.2
	95% CI	-1.84, 1.10	0.07, 2.48	0.58, 3.44	0.30, 3.87	0.60, 2.55	0.54, 2.71

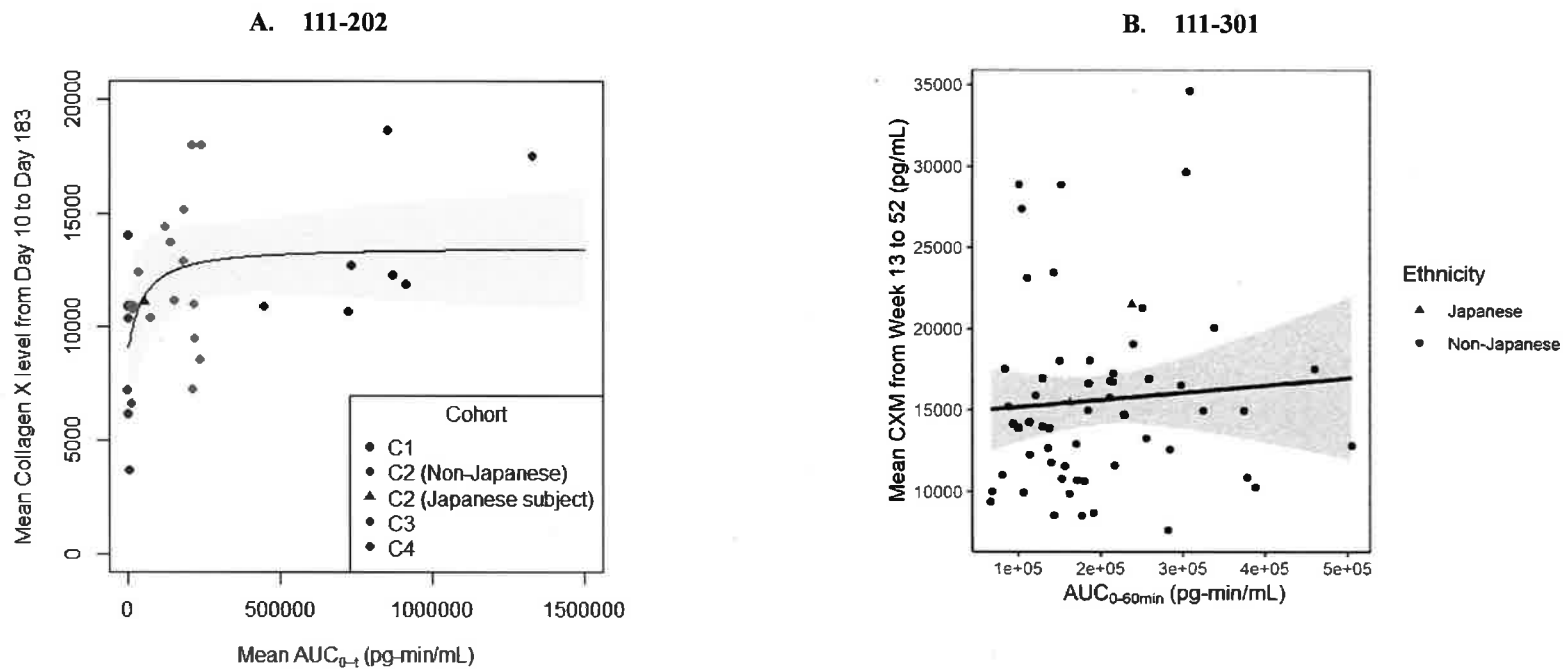
CI : 信頼区間、N : 登録被験者数、n : ベースライン及び投与後の両方の評価可能なデータを有する被験者数、SD : 標準偏差  
 出典 : 111-202 試験総括報告書 (5.3.5.2.1-1) Table 14.2.2.1、111-205 試験中間報告書 (5.3.5.2.2-1) Table 14.2.1.6

**2.7.2.3.3.2 濃度－反応関係****2.7.2.3.3.2.1 濃度及びバイオマーカー**

ACH 患者での BMN 111 の血漿中曝露量と活性バイオマーカーである cGMP 及び骨代謝バイオマーカーである CXM の変化量の関係を複数の臨床試験で評価し、一貫した曝露－反応関係が認められた (図 2.7.2.3.3.2.1.1 及び図 2.7.2.3.3.2.1.2)。

111-202 試験では、2.5～7.5 µg/kg 投与で得られた曝露量の範囲で、BMN 111 の血漿中曝露量の増加に伴う急激な CXM 反応が認められ、15 及び 30 µg/kg 投与で得られた曝露量では、この反応がプラトーに到達したことから、15 µg/kg 投与で最大の CXM 反応が得られたことが示された (図 2.7.2.3.3.2.1.1)。CXM の増加は 24 カ月目まで維持され、成長板活性の持続的な増大が示唆された。111-301 試験の BMN 111 群を対象とした曝露－反応解析では、15 µg/kg 投与後に得られた曝露量で、CXM 濃度が曝露－反応曲線のプラトーに到達し、これは年間成長速度の改善に関する曝露－反応曲線とも同様であった。このことから、成長板活性の増大は 15 µg/kg 投与で最大に達することが示唆された (図 2.7.2.3.3.2.1.2)。

図 2.7.2.3.3.2.1.1 CXM の曝露-反応解析



AUC<sub>0-t</sub> : 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<sub>0-60</sub> : 0 時間から投与後 60 分までの血漿中濃度-時間曲線下面積、CXM : X 型コラーゲンマーカー、min : 分

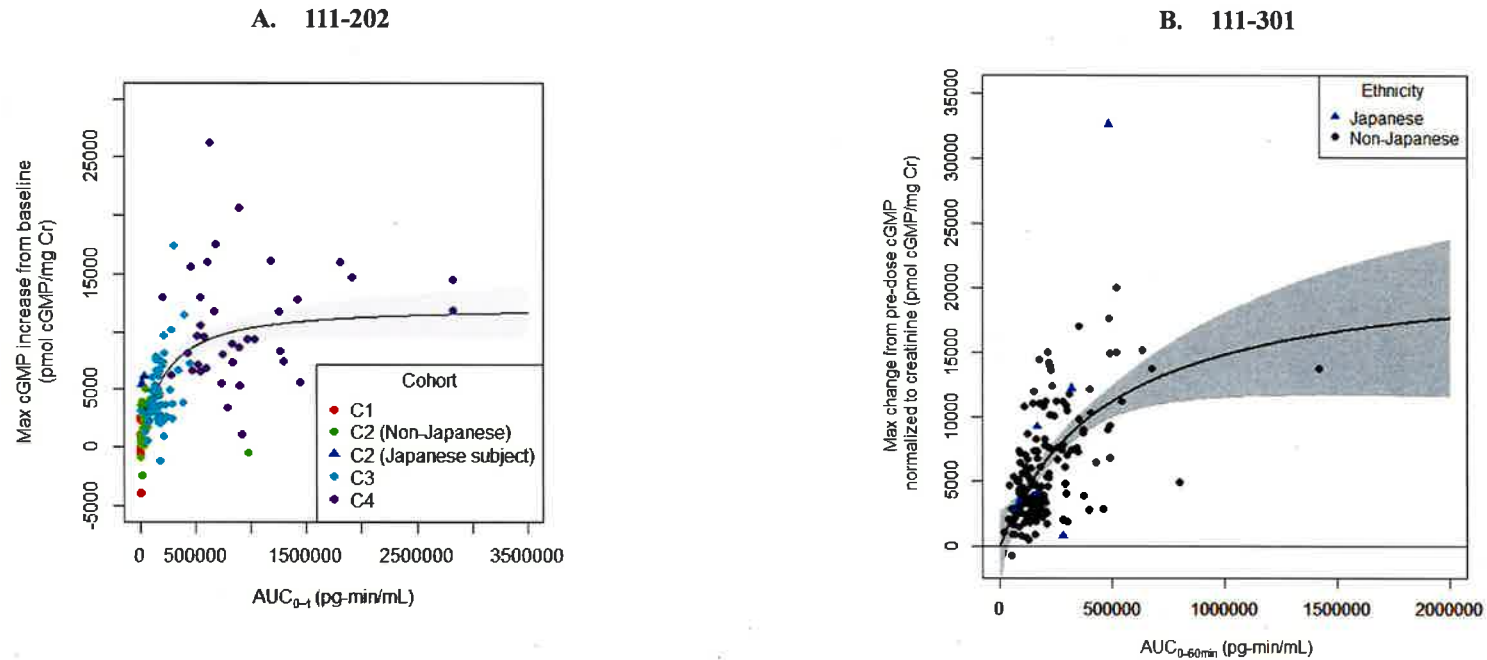
A : コホート 1 (2.5 μg/kg)、コホート 2 (7.5 μg/kg)、コホート 3 (15 μg/kg) 及びコホート 4 (30 μg/kg)。111-202 試験では、最初の 6 カ月間のデータが含まれた。

B : 15 μg/kg

実線はデータに対する近似値を示し、灰色の網掛けは 95%信頼区間を示す。

111-202 及び 111-301 試験では、各来院時点での尿中 cGMP/Cr の平均値が、BMN 111 投与後 1 時間後増加し、投与後 2 時間以内に最大値となり、投与後 4 時間までに減少した。111-301 試験のプラセボ群では、52 週間をとおして尿中 cGMP 濃度に変化は認められなかった。曝露-cGMP 反応解析から、30 µg/kg 投与後に得られた曝露量で全身の薬理活性がおおむね最大又はピークに達することが示唆された (図 2.7.2.3.3.2.1.2)。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 の曝露量) の cGMP/Cr の増加が示した追加の全身の薬理活性は、細胞内骨形成に関係しない組織内で認められたものと考えられる。

図 2.7.2.3.3.2.1.2 cGMP のベースラインからの変化量の曝露-反応解析



AUC<sub>0-t</sub> : 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<sub>0-60</sub> : 0 時間から投与後 60 分までの血漿中濃度-時間曲線下面積、cGMP : 環状グアノシンーリン酸、Cr : クレアチニン、Max : 最大、min : 分

A : コホート 1 (2.5 μg/kg)、コホート 2 (7.5 μg/kg)、コホート 3 (15 μg/kg) 及びコホート 4 (30 μg/kg)。111-202 試験では、最初の 6 カ月間のデータが含まれた。

B : 15 μg/kg

実線はデータに対する近似値を示し、灰色の網掛けは 95%信頼区間を示す。

**2.7.2.3.3.2.2 BMN 111 の血漿中濃度と有効性**

BMN 111 の血漿中曝露量と年間成長速度のベースラインからの変化量の関係を、第 2 相及び第 3 相試験で解析した (図 2.7.2.3.3.2.2.1)。

111-202 試験では、最初の 6 カ月間での個々の BMN 111 曝露量とベースラインから Day 183 までの年間成長速度の変化量を評価した結果、2.5~7.5 µg/kg 投与で得られた曝露量で急激な曝露-反応関係が認められた。また、15 及び 30 µg/kg 投与後の曝露量では、日本人と全体集団の間で比較的同程度の反応が認められた (図 2.7.2.3.3.2.2.1)。24 カ月にわたる連日投与では、15~30 µg/kg 投与後の曝露量で、BMN 111 の血漿中曝露量と年間成長速度の変化量に意義のある相関は認められず、年間成長速度に対する改善は最大かつピークに達したことを示唆した。

長期継続投与試験である 111-205 試験では、15 及び 30 µg/kg 投与後の BMN 111 の血漿中曝露量と年間成長速度のベースラインからの変化量に、最長 48 カ月にわたって相関が認められなかった (図 2.7.2.3.3.2.2.1)。この結果は 111-202 試験の結果と同様であり、長期データからも、15 µg/kg 投与後の曝露量で曝露-反応曲線のプラトーに到達することが裏付けられた。

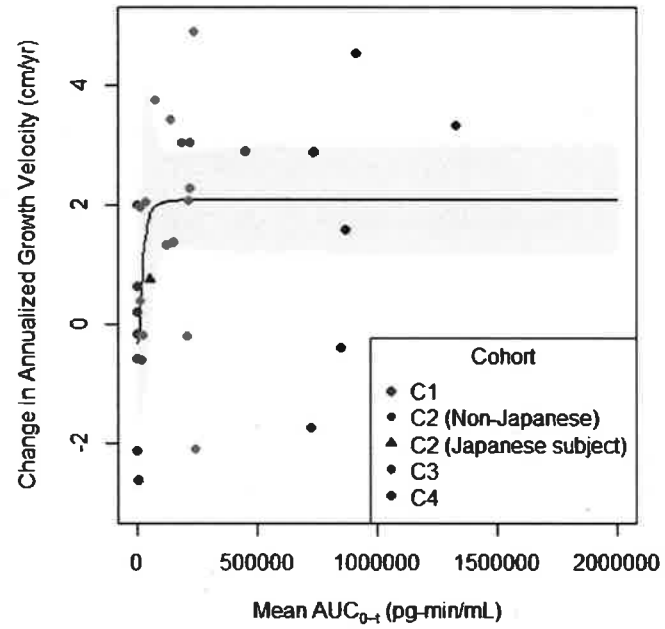
111-301 試験の結果では、BMN 111 15 µg/kg 投与を受けた被験者 (日本人及び全体集団) の曝露量と年間成長速度の変化量との間に相関がみられなかったことから、15 µg/kg 投与後の曝露量で年間成長速度のベースラインからの変化量が曝露-反応曲線のプラトーに到達したことが更に確認された (図 2.7.2.3.3.2.2.1)。

全体として、曝露-反応解析の結果、BMN 111 15 µg/kg 投与後の曝露量に基づく曝露-反応曲線では、年間成長速度のベースラインからの変化量がプラトーに到達し、30 µg/kg 投与では、15 µg/kg 投与で得られる以上の意義のある年間成長速度の改善が認められないことが一貫して示された。



図 2.7.2.3.3.2.2.1 年間成長速度のベースラインからの変化量 (曝露-反応解析) (1/2)

A. 111-202 試験



B. 111-205 試験

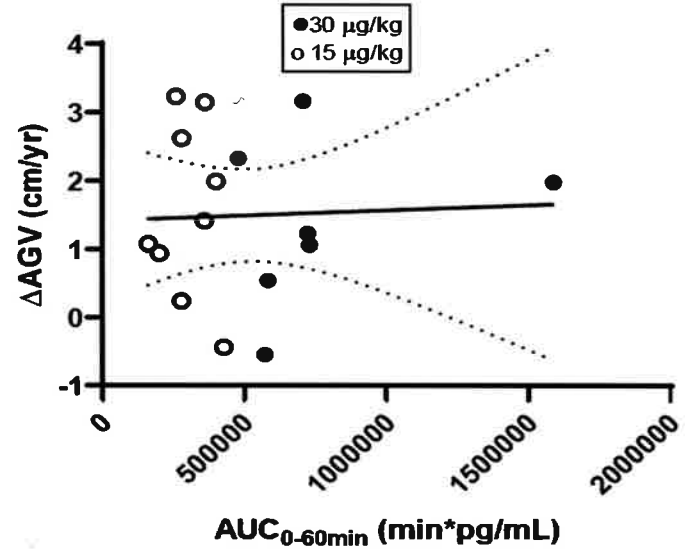
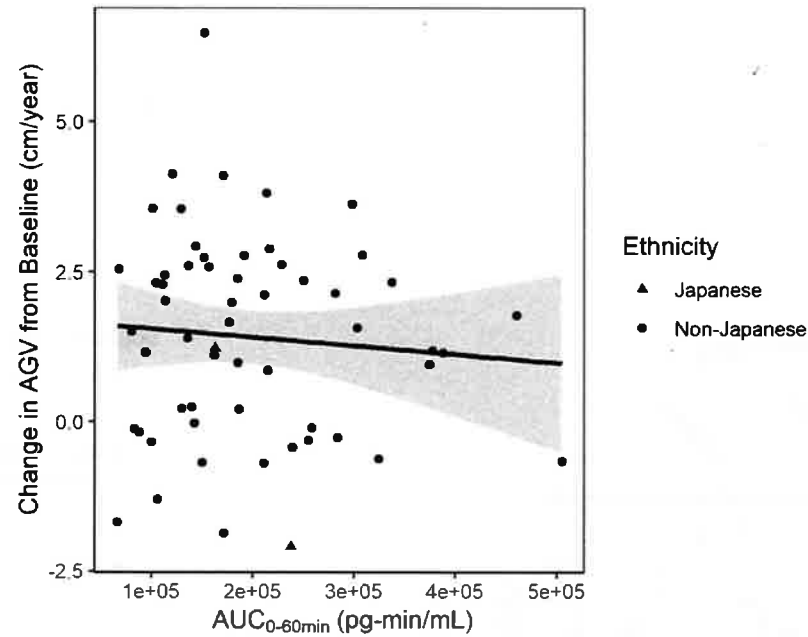


図 2.7.2.3.3.2.2.1 年間成長速度のベースラインからの変化量（曝露－反応解析）（2/2）

## C. 111-301 試験



AGV：年間成長速度、 $AUC_{0-t}$ ：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、 $AUC_{0-60}$ ：0 時間から投与後 60 分までの血漿中濃度－時間曲線下面積、min：分、yr：年

A：コホート 1 (2.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ )、コホート 2 (7.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ )、コホート 3 (15  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) 及びコホート 4 (30  $\mu\text{g}/\text{kg}$ )。111-202 試験では、最初の 6 カ月間のデータが含まれた。実線はデータに対する近似値を示し、灰色の網掛けは 95%信頼区間を示す。

B：コホート 3 (15  $\mu\text{g}/\text{kg}$ )、コホート 4 (30  $\mu\text{g}/\text{kg}$ )。111-205 試験では、コホート 3 及び 4 の被験者のデータのみが曝露－反応解析に含まれたため、コホート 2 の日本人のデータは含まれていない。

**2.7.2.3.3.2.3 BMN 111 の血漿中濃度と安全性**

ACH 小児患者に BMN 111 2.5~30 µg/kg を皮下投与したときの忍容性はおおむね良好であった。第2相及び第3相試験（111-202 及び 111-301 試験）では、BMN 111 投与を受けた ACH 患者のバイタルサイン（心拍数、SBP、DBP）の変化等の安全性評価項目に対する曝露-反応解析を実施した。両試験の結果から、BMN 111 の血漿中曝露量と心拍数の増加にわずかな相関が認められ、SBP 及び DBP の低下との間には相関が認められなかった。全体的に、BMN 111 投与を受けた被験者（日本人を含む）では、BMN 111 の血漿中曝露量とバイタルサインの間に意義のある相関は認められなかった。

111-202 試験では、ISR 及び低血圧に関する曝露-反応解析を実施した。BMN 111 の血漿中曝露量といずれの安全性評価項目の間にも、意義のある相関は認められなかった。

111-301 及び 111-302 試験の 5~18 歳未満の ACH 患者（日本人を含む）を対象に心臓に関する安全性解析を行った。その結果、BMN 111 の心再分極に対する臨床的に意義のある影響は認められず、臨床的に重要な曝露量では 20 ms 以上の QT 延長は認められなかった [Cardiac Safety Report for Vosoritide (5.3.5.3.5) 5.3.5.3 項]。

111-202 及び 111-301 試験での BMN 111 の  $C_{max}$  とバイタルサインの変化量の関係を示す代表的なプロットを、図 2.7.2.3.3.2.3.1 に示す。いずれの試験でも、他の血漿中曝露パラメータを用いた解析でも、同様の関係性が認められた [111-202 試験臨床薬理報告書 (5.3.5.2.1-1)、111-301 試験臨床薬理報告書 (5.3.5.1.1-1)]。

図 2.7.2.3.3.2.3.1 来院時点別の BMN 111 の血漿中  $C_{max}$  とバイタルサインの最大変化量 (1/3)

A : 111-202 試験

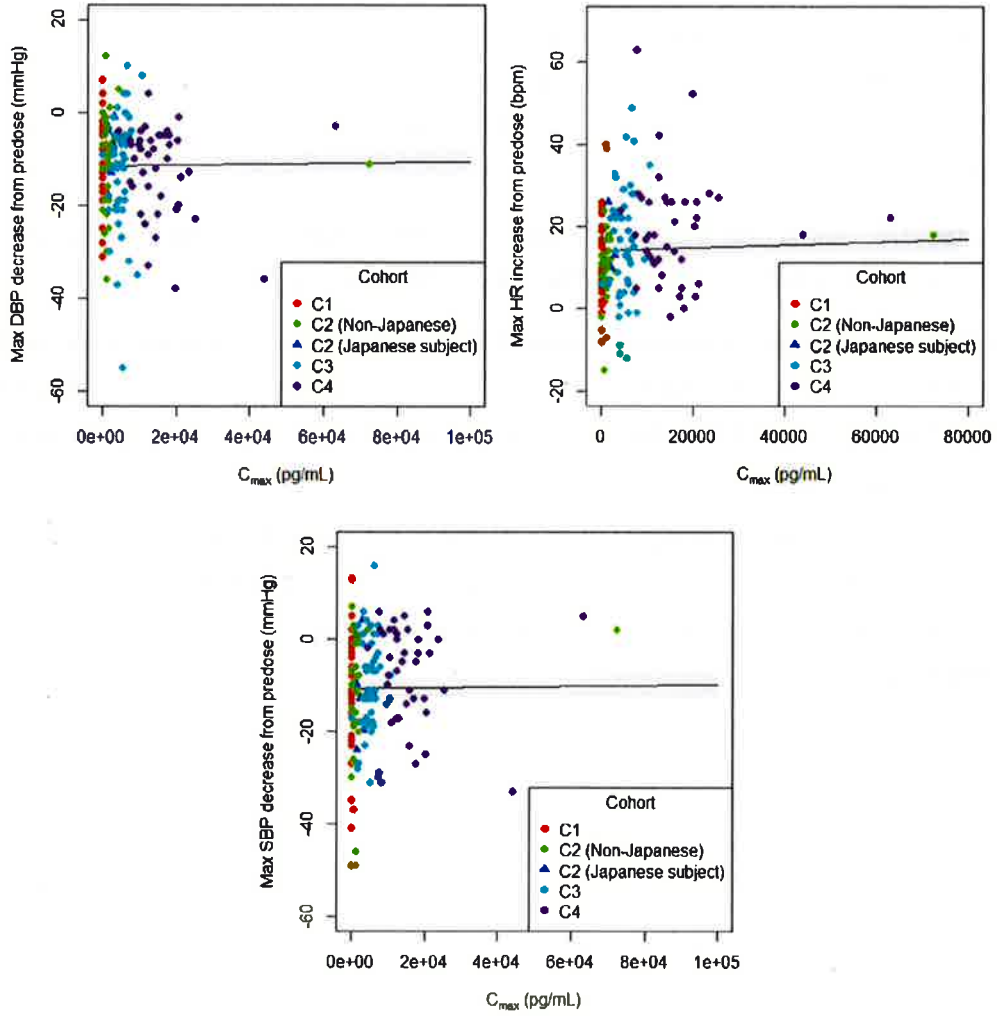


図 2.7.2.3.3.2.3.1 来院時点別の BMN 111 の血漿中  $C_{max}$  とバイタルサインの最大変化量 (2/3)

B : 111-301 試験

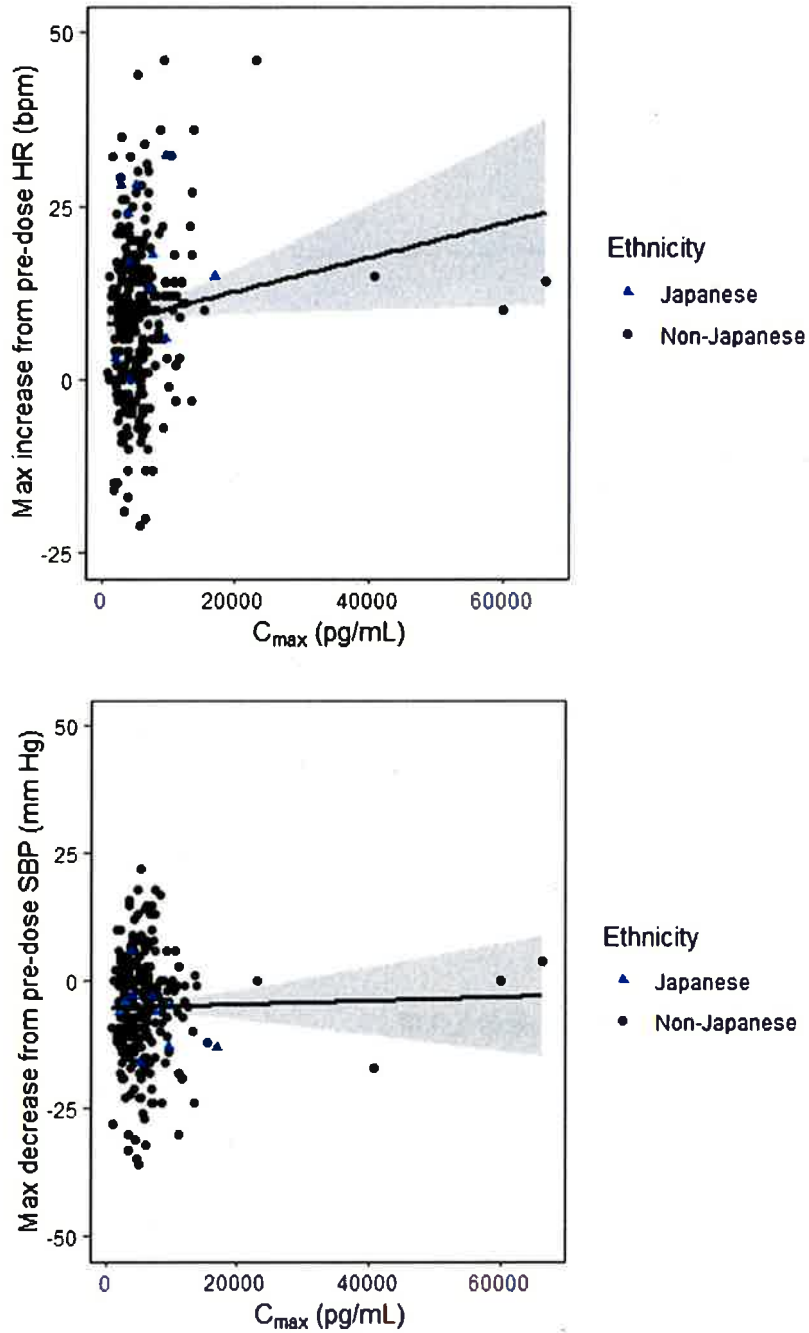
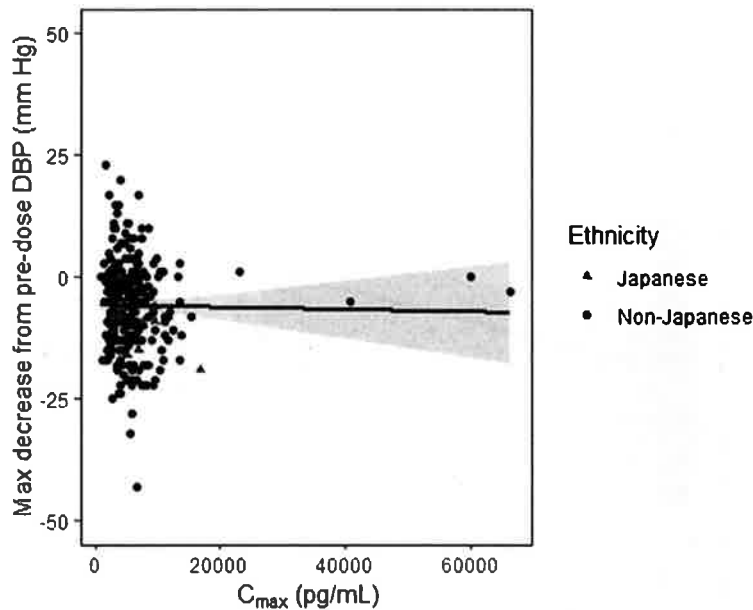


図 2.7.2.3.3.2.3.1 来院時点別の BMN 111 の血漿中  $C_{max}$  とバイタルサインの最大変化量  
(3/3)



bpm : 1 分間当たりの拍動数、 $C_{max}$  : 最高血漿中濃度、DBP : 拡張期血圧、HR : 心拍数、Max : 最大、SBP : 収縮期血圧

A : コホート 1 (2.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ )、コホート 2 (7.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ )、コホート 3 (15  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) 及びコホート 4 (30  $\mu\text{g}/\text{kg}$ )。111-202 試験では、最初の 6 カ月間のデータが含まれた。

B : 15  $\mu\text{g}/\text{kg}$

散布図は、BMN 111 の血漿中  $C_{max}$  と投与前心拍数からの最大上昇又は投与前 SBP 若しくは DBP からの最大低下を示す。実線はデータに対する近似値を示し、灰色の網掛けは 95%信頼区間を示す。

総合的に、第 2 相及び第 3 相試験での有効性、バイオマーカー及び安全性の曝露-反応解析から、2 歳以上の ACH 患者に対する BMN 111 の推奨用量 15  $\mu\text{g}/\text{kg}$  の選択が一貫して支持された。

#### 2.7.2.3.4 薬物間相互作用又は薬物疾患相互作用

BMN 111 は小さいペプチドであり、主にプロテアーゼに媒介される異化作用で消失し、腎排泄されることが予測される。また、BMN 111 はアナログペプチドでもあることから、NPR-C 受容体に媒介される細胞取込により消失することも予測される。

BMN 111 では、ミクロソーム安定性試験並びに CYP 阻害試験及び誘導試験を実施した

(2.7.2.2.1.1 項、2.7.2.2.1.2 項、2.7.2.2.1.3 項)。予測されたとおり、ミクロソーム安定性試験の結果から、CYP に媒介される代謝の第 1 相反応は、BMN 111 の主要なクリアランスメカニズムではないことが示唆された。*In vitro* の CYP 阻害試験及び誘導試験の結果から、BMN 111 は CYP 1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 又は 3A4/5 を阻害せず、CYP 1A2、2B6 又は 3A4/5 を誘導しないことが示唆された。ミクロソーム安定性試験並びに CYP 阻害試験及び誘導試験の結果から、BMN 111 では CYP に媒介される薬物相互作用が生じる可能性はほとんどないと考えられる。また、ヒト OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1、MATE2-K、

BCRP、P-gp 及び BSEP 介在性の輸送に対する BMN 111 の阻害を確認する目的で、*in vitro* 試験を実施した。その結果、IC<sub>50</sub> は第 3 相試験の 15 µg/kg 投与で得られた平均 C<sub>max</sub> の 290 倍以上であり、BMN 111 の推奨用量（2 歳以上の ACH 患者に 15 µg/kg、2 歳未満の ACH 患者に 30 µg/kg）では、これらのトランスポーターを阻害しないことが示唆された。（2.7.2.2.1.4 項）。

BMN 111 臨床開発プログラムに参加した被験者は、正常な肝機能及び腎機能を有していたため、肝機能障害及び腎機能障害の影響は評価できなかった。BMN 111 の対象集団は ACH 小児患者であり、一般的に正常な肝機能及び腎機能を有しているため、肝機能障害及び腎機能障害の影響を評価する公式な試験を実施する必要はないと考える。また、BMN 111 の主要なクリアランスメカニズム（異化及び NPR-C 受容体を媒介した細胞取込）から、肝機能障害及び腎機能障害が BMN 111 の PK に明かな影響を及ぼすことは想定されない。

BMN 111 の短い t<sub>1/2</sub>（30 分未満）は、BMN 111 の 1 日 1 回の投与レジメン及び予測されるペプチドの加水分解による薬物異化作用と関連するが、これにより他剤の薬理作用に影響する可能性が低くなるため、BMN 111 では薬物相互作用が生じる可能性はほとんどないと考える。

#### 2.7.2.3.5 ヒト生体試料、薬物動態、又は薬力学データベースでの重要な矛盾点

ヒト生体試料、PK 又は PD データベースでは、重要な矛盾点は認められなかった。第 1 相、第 2 相、及び第 3 相試験では、BMN 111 の血漿中 PK 解析を支持する 2 種類の生物学的分析法を開発した。これら 2 種類の生物学的分析法で測定した血漿中濃度結果の同等性を確認する目的で、PK 分析法のブリッジング試験を実施した（2.7.1.1.1.1 項）。

#### 2.7.2.4 特別な試験

##### 2.7.2.4.1 5 歳未満の ACH 患者に対する用量選択を裏付ける外挿

5～18 歳未満の ACH 小児患者に対する BMN 111 15 µg/kg 投与の有効性及び安全性は、4 つの臨床試験（111-202、111-205、111-301、及び 111-302 試験）の総合データから確立された。実施中の 111-206 試験からは、BMN 111 投与を受けた 5 歳未満の ACH 患者から、有効性、安全性、PK 及びバイオマーカーのデータが得られた。遺伝性疾患である ACH の病態生理は、5 歳未満の患者と 5 歳以上の患者で類似している。*Fgfr3* の機能獲得型変異を修正する BMN 111 の作用機序、及び成長促進の期待される結果は、年少及び年長いずれの小児患者でも同様である（Pauli 2019）。ACH 患者集団の類似性や全試験で使用したアウトカム評価項目及びデータ収集方法の類似性を踏まえ、PK、有効性、バイオマーカー及び安全性データに基づく部分的外挿アプローチを行ったところ、BMN 111 の 1 日用量として 2～5 歳未満の ACH 患者では 15 µg/kg、2 歳未満の ACH 患者では 30 µg/kg を選択する妥当性が示された（FDA draft guidance in December 2014、EMA reflection paper in October 2018、2017 ICH Addendum adopted in Japan on 31 December 2017）。

111-206 試験では、コホート 1 では全例に 15 µg/kg（2～5 歳以上のセンチネル被験者、BMN 111 群への無作為化被験者）、コホート 2 及び 3 では 2 歳未満の場合に 30 µg/kg を投与した。本試験

は実施中の二重盲検試験であることから、試験の盲検性を維持するため、センチネル被験者から得られた非盲検下の PK データのみを外挿に含めた。臨床試験間の BMN 111 の PK データ比較では、個々の ACH 患者の曝露量 (2~5 歳未満 : 15  $\mu\text{g}/\text{kg}$  投与、2 歳未満 : 30  $\mu\text{g}/\text{kg}$  投与) は、5 歳以上の被験者で得られた結果の範囲内であった。表 2.7.2.4.1.1 に示すとおり、コホート 1 のセンチネル被験者での Day 1 の  $\text{AUC}_{0-t}$  及び  $\text{C}_{\text{max}}$  の平均値は、111-202 及び 111-301 試験の同用量で得られた曝露量と同程度であった。コホート 2 及び 3 で 30  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を投与されたセンチネル被験者の  $\text{AUC}_{0-t}$  及び  $\text{C}_{\text{max}}$  の平均値は、111-202 及び 111-301 試験の 15  $\mu\text{g}/\text{kg}$  投与後の結果より高かったが、111-206 試験の個々のセンチネル被験者の  $\text{AUC}_{0-t}$  及び  $\text{C}_{\text{max}}$  は、111-301 試験で得られた結果の範囲内であった。全体的な結果から、BMN 111 の用量 (2 歳以上 : 15  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、2 歳未満 : 30  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) は適切であることが示唆された。



表 2.7.2.4.1.1 BMN 111 の AUC<sub>0-t</sub> 及び C<sub>max</sub> の試験間比較

PK パラメータ <sup>a</sup>		111-206 試験 コホート 1 センチネル被験者	111-206 試験 コホート 2 センチネル被験者	111-206 試験 コホート 3 センチネル被験者	111-202 試験 コホート 3	111-301 試験 BMN 111 群
	年齢	2~5 歳未満	6 カ月~2 歳未満	6 カ月未満	5~14 歳	5~18 歳未満
	n	3	3	3	10	58
	用量 (µg/kg)	15	30	30	15	15
	AUC <sub>0-t</sub> (pg-min/mL) <sup>b</sup>					
平均値 (SD)	167000 (110000)	530000 (370000)	372000 (119000)	175000 (113000)	242000 (232000)	
中央値	126000	446000	379000	170000	171000	
最小値、 最大値	82500, 291000	210000, 936000	249000, 487000	44100, 446000	17900, 1540000	
C <sub>max</sub> (pg/mL)						
平均値 (SD)	4470 (3300)	12500 (9190)	12300 (3680)	4750 (1990)	7180 (9650)	
中央値	2910	10900	10800	4410	4700	
最小値、 最大値	2250, 8260	4220, 22400	9620, 16500	1990, 9360	1040, 66300	

AUC<sub>0-∞</sub> : 0 時間から無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、AUC<sub>0-t</sub> : 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、C<sub>max</sub> : 最高血漿中濃度、n : ベースラインと投与後来院のいずれでも評価可能なデータを有する被験者数、PK : 薬物動態、SD : 標準偏差

a : 111-206 試験コホート 2 のセンチネル被験者を除き、すべての被験者の PK パラメータは Day 1 に得た。111-206 試験コホート 2 のセンチネル被験者では、13 週時に PK パラメータを得た。

b : サンプルサイズを最大化させるため、比較用の曝露量パラメータとして AUC<sub>0-∞</sub> に代わって AUC<sub>0-t</sub> を用いた。

出典 : 111-202 試験臨床薬理報告書 (5.3.5.2.1-1) Table 9.1.1.1.1、111-206 試験中間臨床薬理報告書 (5.3.5.1.2) Table 9.1.1、111-301 試験臨床薬理報告書 (5.3.5.1.1-1) Table 9.1.1

BMN 111 15 µg/kg を投与したとき、111-206 試験コホート 1 のセンチネル被験者の成長に正の傾向が示された。身長 Z スコアで測定したセンチネル被験者と標準身長の小児の間の身長欠損の差は、BMN 111 投与によって減少した。身長 Z スコアのベースラインからの変化量（平均値）の改善は、52 週時点では 2～5 歳未満と 5～18 歳未満の ACH 患者で同程度（表 2.7.2.4.1.2）であった。また、111-206 試験コホート 2 の 6 カ月～2 歳未満の被験者では、5～18 歳未満でみられた改善を上回った。また、111-206 試験コホート 1 及び 2 のセンチネル被験者に BMN 111 投与後、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、5～18 歳未満の ACH 患者の結果と同様であった [111-206 試験中間報告書 (5.3.5.1.2) 12.2 項]。日本での承認申請用データカットオフまでに、111-206 試験コホート 3 のバイオマーカーに関する結果は得られなかった。111-206 試験の 5 歳未満の被験者の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 [111-206 試験中間報告書 (5.3.5.1.2) 11 章]。

表 2.7.2.4.1.2 BMN 111 15 及び 30 µg/kg 投与時の身長 Z スコアの変化量の試験間比較

		111-206 試験	111-206 試験	111-206 試験	111-202 試験	111-301 試験
		コホート 1 センチネル被験者 <sup>a</sup>	コホート 2 センチネル被験者 <sup>b</sup>	コホート 3 センチネル被験者 <sup>b</sup>	コホート 3 <sup>a</sup>	BMN 111 群 <sup>a</sup>
	年齢 (歳)	2~5 未満	0.5~2 未満	0.5 未満	5~14	5~18
	n	4	4	0	10	60
52 週時の身長 Z スコアの変化量	平均値 (SD)	0.34 (0.27)	0.84 (0.25)	NA	0.42 (0.07)	0.24 (0.32)
	中央値	0.33	0.83	NA	0.43	0.19
	最小値、最大値	0.1, 0.7	0.6, 1.1	NA	0.30, 0.53	-0.4, 1.0

n : ベースラインと投与後来院のいずれでも評価可能なデータを有する被験者数、NA : 該当せず、SD : 標準偏差

111-206 試験コホート 3 のセンチネル被験者では、本邦での承認申請のためのデータカットオフまでに身長 Z スコアを得られなかった。

a : BMN 111 15 µg/kg のみ投与された被験者を含む。

b : BMN 111 15 及び 30 µg/kg を投与された被験者を含む。

出典 : 111-202 試験総括報告書 (5.3.5.2.1-1) Table 11.4.1.2.2、111-206 試験中間報告書 (5.3.5.1.2) Table 14.2.1.1、111-301 試験総括報告書 (5.3.5.1.1-1) Table 10.4.2.1.1

以上のとおり、PK、バイオマーカー、有効性、及び安全性の結果から、ACH 患者に対する BMN 111 の推奨用量（2 歳以上：15 µg/kg、2 歳未満：30 µg/kg）は適切であることが示唆された。

#### 2.7.2.4.2 免疫原性の併合解析結果

免疫原性の併合解析の要約（5.3.5.3 項）に詳述したとおり、免疫原性の解析計画には血清中の 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 の影響を評価することが含まれた。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、BMN 111 の TAb 及び薬物特異的 IgE と過敏症の有害事象、ISR、又はアナフィラキシーとの関連を評価した。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、TAbs 及び NAb を測定した。本試験の測定計画は、定性分析（陽性/陰性）により陽性が確認された TAb 検体について TAb 抗体価、NAb 抗体価、及び内因性 ANP、BNP 又は CNP との抗体交差反応を更に評価する段階的アプローチで構成された。BMN 111 と対応する内因性物質との TAb 交差反応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。薬物特異的 IgE は、ベースライン来院時（Day 1）の治験薬投与前に採取され、予め決められた対象となるイベントの発現後に採取された検体との比較用に用いられた。対象となるイベントには、グレード 3 以上又は重篤な過敏症の有害事象、アナフィラキシー、又は治験責任医師や治験依頼者の裁量で採取される可能性のある検体が含まれていた。

##### 2.7.2.4.2.1 全試験をとおした免疫原性結果の要約

BMN 111 に対する免疫原性反応を、Integrated Summary of Immunogenicity（5.3.5.3）に詳述した。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（111-202、111-205、111-301、又は 111-302 試験でいずれかの用量の BMN 111 投与を受けた ACH 患者）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。TAbs 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）で検出されたが、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 ANP、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、陽性の結果は安全性シグナルと関連しなかった。免疫原性の解析結果から、BMN 111 に対する ADA 反応の発現は過敏症又は ISR の発現頻度や重症化に関連しておらず、PK 又はバイオマーカーの測定値の変化や年間成長速度若しくは身長 Z スコアのベースラインから最終評価時点までの変化量で測定される有効性への影響とも関連しないことが明らかとなった。日本人での免疫原性の結果は、全体集団の結果と同様であった。

**2.7.2.4.2.1.1 薬物動態及び薬力学での抗体の影響****2.7.2.4.2.1.1.1 薬物動態での抗体の影響**

111-202、111-205、及び 111-301 試験の免疫原性及び PK 解析の結果、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 [111-202 試験臨床薬理報告書 (5.3.5.2.1-1) 9.2.4 項、111-205 試験臨床薬理報告書 (5.3.5.2.2-1) 8.6 項、111-301 試験臨床薬理報告書 (5.3.5.1.1-1) 9.1.2 項]。第 2 相又は第 3 相試験のいずれでも、TAb 陽性時と TAb 陰性時の来院時点を一致させた BMN 111 の 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 と免疫原性との関係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。

**2.7.2.4.2.1.1.2 薬力学での抗体の影響**

111-202 試験では、BMN 111 の TAb の発現が BMN 111 活性に及ぼす潜在的な影響を評価するため、各被験者での尿中 cGMP/Cr の治験薬投与前からの最大変化量 (来院時) を TAb 陽性時と TAb 陰性時で比較した。解析の結果、尿中 cGMP/Cr の治験薬投与前からの最大変化量は TAb 陽性時と TAb 陰性時で同程度であり、血清中 TAb の発現が BMN 111 の薬理活性に明確な影響を及ぼさないことが示された [111-202 試験臨床薬理報告書 (5.3.5.2.1-1) 9.2.4 項]。

**2.7.2.4.2.1.2 有効性に対する抗体の影響**

111-202、111-205、111-301、及び 111-302 試験の免疫原性と有効性の解析結果から、TAb 陽性と有効性の主要評価項目 (ベースラインから最終評価時点までの年間成長速度の変化量) の結果又は副次評価項目 (ベースラインから最終評価時点までの身長 Z スコアの変化量) の測定結果に関連がないことが確認された。また、TAb 陽性者では、TAb 抗体価の平均値若しくは最大値とベースラインから最終評価時点までの年間成長速度若しくは身長 Z スコアの変化量に関連がなく、高い抗体価を有する被験者の年間成長速度及び身長 Z スコアの変化量が、抗体を発現しなかった被験者と同程度であったことが示された。

**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**

### **2.7.3 臨床的有効性**

**BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社**

## 目次

2.7.3	臨床的有効性.....	7
2.7.3.1	背景及び概観.....	7
2.7.3.1.1	有効性に関する臨床試験.....	7
2.7.3.1.2	リアルワールドエビデンス.....	11
2.7.3.1.3	有効性評価項目.....	12
2.7.3.1.3.1	年間成長速度.....	13
2.7.3.1.3.2	身長 Z スコア.....	14
2.7.3.1.3.3	身体比率.....	14
2.7.3.1.3.4	立位身長及び他の成長パラメータ.....	15
2.7.3.1.3.5	健康関連の生活の質及び機能的自立.....	15
2.7.3.1.3.6	骨代謝バイオマーカー.....	16
2.7.3.1.4	統計解析の概要.....	16
2.7.3.1.4.1	統合の方針.....	16
2.7.3.1.4.2	様々な対照群との比較解析.....	18
2.7.3.1.4.3	サブグループ別の有効性の検討.....	23
2.7.3.2	個々の試験結果の要約.....	24
2.7.3.2.1	111-901 試験.....	26
2.7.3.2.1.1	重要なデザインの特徴.....	26
2.7.3.2.1.2	主要な結果と考察.....	26
2.7.3.2.2	第 2 相 111-202 試験.....	31
2.7.3.2.2.1	重要なデザインの特徴.....	31
2.7.3.2.2.2	主要な結果.....	31
2.7.3.2.3	第 2 相 111-205 試験.....	35
2.7.3.2.3.1	重要なデザインの特徴.....	35
2.7.3.2.3.2	主要な結果.....	35
2.7.3.2.4	主要な第 3 相 111-301 試験.....	40
2.7.3.2.4.1	重要なデザインの特徴.....	40
2.7.3.2.4.2	主要な結果.....	41
2.7.3.2.5	第 3 相 111-302 試験.....	46
2.7.3.2.5.1	重要なデザインの特徴.....	46
2.7.3.2.5.2	主要な結果.....	46
2.7.3.2.6	第 2 相 111-206 試験.....	52
2.7.3.2.6.1	重要なデザインの特徴.....	52
2.7.3.2.6.2	COVID-19 パンデミックによる影響.....	53
2.7.3.2.6.3	主要な結果.....	53

2.7.3.2.7	第2相 111-208 試験.....	59
2.7.3.2.7.1	重要なデザインの特徴.....	59
2.7.3.2.7.2	主要な結果.....	59
2.7.3.2.8	自然経過試験.....	66
2.7.3.3	全試験を通しての結果の比較と解析.....	70
2.7.3.3.1	試験対象集団.....	70
2.7.3.3.1.1	被験者の内訳.....	71
2.7.3.3.1.2	コンプライアンス.....	75
2.7.3.3.1.3	人口統計学的特性.....	76
2.7.3.3.1.4	ベースラインの成長データ.....	81
2.7.3.3.1.5	試験被験者での投与前治療.....	83
2.7.3.3.1.6	臨床現場で想定される全患者集団.....	83
2.7.3.3.2	全有効性試験の結果の比較検討.....	84
2.7.3.3.2.1	年間成長速度に対する効果.....	85
2.7.3.3.2.2	標準身長データを参照した身長 Z スコアに対する効果.....	96
2.7.3.3.2.3	立位身長.....	111
2.7.3.3.2.4	上体と下体の身体比率.....	115
2.7.3.3.3	部分集団における結果の比較.....	122
2.7.3.3.3.1	サブグループ別の1年目の年間成長速度のベースラインからの変化量 (111-301 試験).....	122
2.7.3.3.3.2	サブグループ別の1年目の身長 Z スコアのベースラインからの変化量 (111-301 試験).....	125
2.7.3.3.4	全般的結論.....	125
2.7.3.4	推奨用法・用量に関する臨床情報の解析.....	126
2.7.3.5	効果の持続、耐薬性.....	128
2.7.3.6	付録.....	129

## 表目次

表 2.7.3.1.1.1	ACH 患者を対象とした BMN 111 試験の概要.....	9
表 2.7.3.1.2.1	リアルワールドエビデンスのデータソース.....	12
表 2.7.3.1.3.1	有効性評価項目の概要.....	13
表 2.7.3.1.4.1.1	5年間の長期有効性の評価に用いた統合集団.....	17
表 2.7.3.1.4.2.1	主要な有効性アウトカム及びデータソースの要約ー有効性比較解析.....	18
表 2.7.3.1.4.2.2	有効性評価項目及び主要な時期別の比較対照.....	18
表 2.7.3.1.4.2.3	NH データを用いた5年間の長期解析.....	22
表 2.7.3.2.1.2.1	111-901 試験及び2つの公表データ (Hoover Fong 2017 及び Merker 2018) での ACH 小児患者の性別及び年齢別の身長/体長の比較.....	29



表 2.7.3.2.2.2.1	経時的な年間成長速度 (111-202 試験：有効性解析集団)	33
表 2.7.3.2.2.2.2	日本人での経時的な年間成長速度 (111-202 試験：有効性解析集団)	34
表 2.7.3.2.3.2.1	経時的な有効性評価項目 (111-205 試験：FAS)	38
表 2.7.3.2.3.2.2	経時的な有効性評価項目 [111-205 試験：日本人 (FAS)]	39
表 2.7.3.2.4.2.1	主要評価項目及び主要な副次評価の結果：ANCOVA モデル (111-301 試験：FAS)	43
表 2.7.3.2.4.2.2	主要及び主要な副次評価の経時的な要約 (ベースラインからの変化量) [111-301 試験：日本人 (FAS)]	43
表 2.7.3.2.6.3.1	111-206 試験の有効性の結果 (センチネル被験者、FAS)	56
表 2.7.3.2.7.2.1	111-208 試験の有効性の結果 (センチネル被験者、FAS)	61
表 2.7.3.2.8.1	主要な NH データのデータセットの概要 (全被験者)	67
表 2.7.3.3.1.1	主な選択/除外基準 (111-301/302、111-202/205、111-206/208 試験)	71
表 2.7.3.3.1.1.1	来院日及びデータカットオフ日に基づく追跡期間の要約 (純粋な 15 µg/kg 集団、FAS)	72
表 2.7.3.3.1.1.2	被験者の内訳 (純粋な 15 µg/kg 集団、FAS)	74
表 2.7.3.3.1.2.1	投与遵守率 (純粋な 15 µg/kg 集団、FAS)	76
表 2.7.3.3.1.3.1	人口統計学的特性及びベースライン特性 (純粋な 15 µg/kg 集団、FAS)	78
表 2.7.3.3.1.4.1	ベースライン成長データ (純粋な 15 µg/kg 集団、FAS)	82
表 2.7.3.3.2.1.1	6、12 及び 18 カ月目の累積年間成長速度の共分散分析 (18 カ月無作為化群、FAS)	88
表 2.7.3.3.2.1.2	純粋な 15 µg/kg 集団と主要な外部対照 (AchNH) の年間成長速度の 1 及び 2 年目のベースラインからの変化量に関する 共分散の縦断解析 (2 年間の縦断比較解析)	90
表 2.7.3.3.2.1.3	経時的な累積年間成長速度 (純粋な 15 µg/kg 集団、FAS)	94
表 2.7.3.3.2.2.1	標準身長データを参照した経時的な身長 Z スコア (純粋な 15 µg/kg 集団、FAS)	101
表 2.7.3.3.2.2.2	ACH 小児患者のデータを参照した経時的な身長 Z スコア (純粋な 15 µg/kg 集団、FAS)	107
表 2.7.3.3.2.3.2.1	111-202/205 試験のコホート 3 と外部対照でのベースラインと 5 年目の身長差の t 検定 (5 年横断比較解析)	113
表 2.7.3.3.2.3.2.2	111-202/205 試験のコホート 3 での身長ベースラインからの変化量に関する共分散の縦断解析 (主要な外部対照と比較した 5 年間の縦断比較解析)	114
表 2.7.3.3.2.3.2.3	111-202/205 試験のコホート 1、2 及び 3 と主要な外部対照での ベースラインと 5 年目の身長差の t 検定 (5 年横断比較解析)	115
表 2.7.3.3.2.4.1.1	6、12 及び 18 カ月目の上体と下体の身体比率の共分散解析 (18 カ月無作為化群、FAS)	116
表 2.7.3.3.2.4.2	経時的な上体と下体の身体比率 (純粋な 15 µg/kg 集団、FAS)	119

## 図目次

図 2.7.3.1.1.1	BMN 111 の有効性評価に用いた試験の概要	8
図 2.7.3.1.4.2.2.1	年間成長速度の評価に用いた 18 カ月の観察/プラセボデータ	20
図 2.7.3.1.4.2.2.2	身長 Z スコア及び上体と下体の身体比率の評価に用いた 18 カ月の観察 /プラセボデータ	21
図 2.7.3.1.4.1	個々の試験の被験者の内訳	25
図 2.7.3.2.1.2.1	評価時年齢別の年間成長速度 (cm/年) のボックスプロット (女兒、FAS)	27
図 2.7.3.2.1.2.2	評価時年齢別の年間成長速度 (cm/年) のボックスプロット (男児、FAS)	28
図 2.7.3.2.3.2.1	コホート別の経時的な累積年間成長速度 (cm/年) のボックスプロット (111- 205 試験 : FAS)	37
図 2.7.3.2.2	日本人 (■■■■-1014) の経時的な立位身長のスパゲッティプロット (111-205 試 験 : FAS)	40
図 2.7.3.2.4.2.1	経時的な年間成長速度 (cm/年) のボックスプロット (111-301 試験 : FAS)	45
図 2.7.3.2.4.2.2	CXM のベースラインからの経時変化のボックスプロット (111-301 試験 : 安全性解析集団)	46
図 2.7.3.2.5.2.1	日本人 7 例の経時的な立位身長のスパゲッティプロット (111-301/302 試 験 : FAS)	48
図 2.7.3.2.7.2.1	コホート別及び性別の経時的な立位身長のスパゲッティプロット (センチ ネル被験者、111-206 及び 111-208 試験 : FAS)	64
図 2.7.3.2.8.1	性別及び評価時年齢別の身長散布図 (主要な NH 記述的母集団)	68
図 2.7.3.2.8.2	性別及び年齢別の経時的な身長ボックスプロット (主要な NH 記述的母集 団及び 111-901 試験母集団)	69
図 2.7.3.3.2.1.1.1	投与群ごとの経時的な累積年間成長速度のボックスプロット (18 カ月無作 為化群、FAS)	87
図 2.7.3.3.2.1.2	統合集団及び各投与群別の経時的な累積年間成長速度のボックスプロット (FAS)	92
図 2.7.3.3.2.1.3	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 対照の年間成長速度)	93
図 2.7.3.3.2.2.1.1	投与群ごとの経時的な身長 Z スコア (標準身長のデータを参照) のボック スプロット (18 カ月無作為化群、FAS)	98
図 2.7.3.3.2.2.2	統合集団及び各投与群の経時的な身長 Z スコアの平均値±SD (標準身長のデ ータを参照) (FAS)	105
図 2.7.3.3.2.4.1	統合集団ごとの上体と下体の身体比率の平均値±SD (FAS)	121
図 2.7.3.3.3.1	1 年目 (52 週時) の年間成長速度のベースラインからの LS 平均変化量のフォ レストプロット (サブグループ解析、111-301 試験 : FAS)	124

## 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	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
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
BMI	body mass index	体格指数
BMN 111	vosoritide [recombinant]	ボソリチド (遺伝子組換え)
CDC	Centers for Disease Control and Prevention	アメリカ疾病管理予防センター
cGMP	cyclic guanosine monophosphate	環状グアノシンーリン酸
cGMP/Cr	cyclic guanosine monophosphate/ creatinine	クレアチニン補正した cGMP
CI	confidence interval	信頼区間
CNP	C-type natriuretic peptide	C型ナトリウム利尿ペプチド
CXM	collagen type X marker	X型コラーゲンマーカー
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
<i>Fgfr3</i>	fibroblast growth factor receptor-3 gene	線維芽細胞増殖因子受容体3型
HRQoL	Health-related quality of life	健康関連の QoL
ISE	Integrated Summary of Efficacy	—
LS	least square	最小二乗
NH	natural history	自然経過観察
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory	子供の生活の質
PK	pharmacokinetics	薬物動態
plc	placebo	プラセボ
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
rhGH	recombinant human growth hormone	組換えヒト成長ホルモン
SAP	statistical analysis plan	統計解析計画書
SD	standard deviation	標準偏差
vos	vosoritide	BMN 111 (ボソリチド)
WHO	World Health Organization	世界保健機関
WeeFIM	Functional Independence Measure for children	こどものための機能的自立度評価法

## 2.7.3 臨床的有効性

### 2.7.3.1 背景及び概観

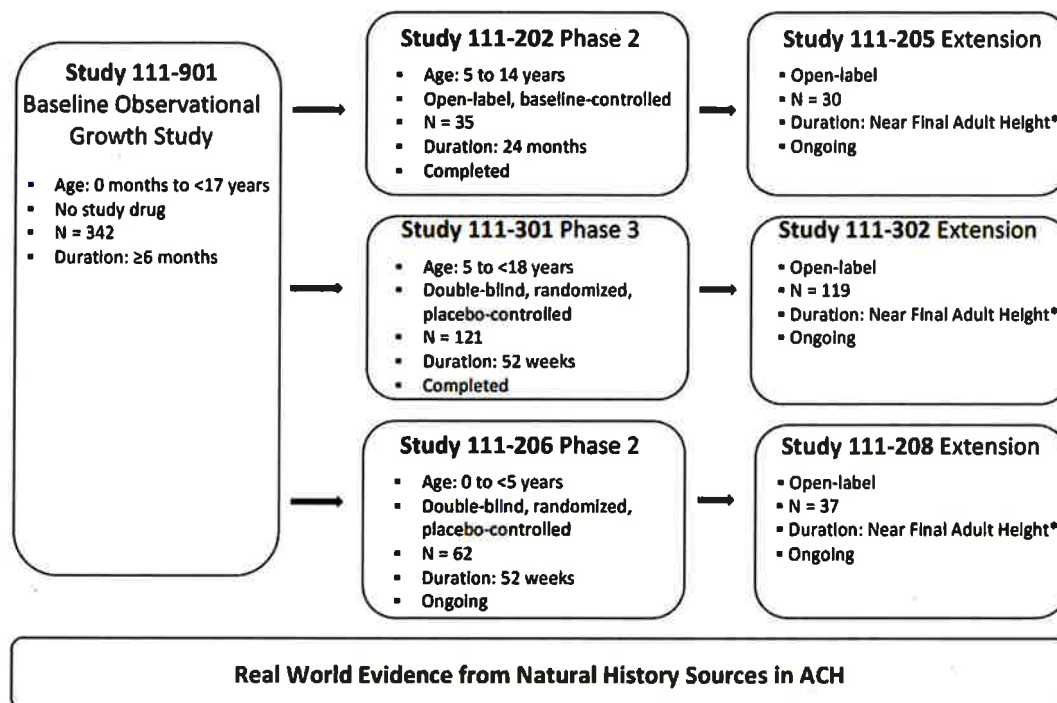
#### 2.7.3.1.1 有効性に関する臨床試験

BMN 111 の臨床開発プログラム全体の目標は、軟骨無形成症（ACH）を有する小児の成長や医学的、機能的、身体的、又は心理社会的側面に BMN 111 が及ぼす影響を明らかにし、評価することである。BMN 111 治療の目的は、軟骨内骨形成を回復させることにより ACH 小児患者の年間成長速度（骨格の成長を示す重要な指標）を標準に近づけることである。本申請の有効性評価では BMN 111 の成長に対する短期的効果に焦点をあてており、それらは年間成長速度や身長改善から容易に確認できる。一方、軟骨内成長に対する持続的で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が改善されることも考えられる (2.5.6)。

有効性の概要には、BMN 111 の観察研究 1 試験及び 6 つの臨床試験のデータを含めた (図 2.7.3.1.1.1)。

- 17 歳未満の患者を対象とした最長 7 年の多施設、国際共同、臨床評価、観察研究 (111-901 試験)。臨床試験 (111-202 試験、111-301 試験、111-206 試験) に登録予定の被験者は、111-901 試験に最低 6 カ月間 (111-206 試験のコホート 3 の被験者では最低 3 カ月間) 参加し、臨床試験に登録された時点で観察研究を完了した。臨床試験に登録されなかった被験者の観察期間は最長 7 年であった。
- 5～14 歳の患者を対象に、66 カ月時来院まで最長 5.8 年の投与期間を評価した第 2 相用量漸増試験 (111-202 試験) 及び非盲検長期継続試験 (111-205 試験)
- 5～18 歳未満の患者を対象に、143 週時来院まで最長 2.9 年の投与期間を評価したピボタル試験である 1 年間の第 3 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験 (111-301 試験) 及び非盲検長期継続試験 (111-302 試験)
- 60 カ月未満の患者を対象に、78 週時来院まで最長 2.2 年の投与期間を評価した実施中の 1 年間の第 2 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験 (111-206 試験) 及び非盲検長期継続試験 (111-208 試験)

図 2.7.3.1.1.1 BMN 111 の有効性評価に用いた試験の概要



ACH：軟骨無形成症、N：被験者数

\*最終身長（NFAH）は、骨端線の閉鎖が画像検査によって確認され、年間成長速度が1.5 cm/年未満となった場合と定義した。

試験実施及びデータ収集の手順は、治験担当医師及び治験評価（身体測定を含む）に携わるすべての治験スタッフにトレーニングを行うことによって、試験間の一貫性を担保した。また、すべての試験で介護者による自宅での皮下投与が許容され、実施された。通常はDay 4以降に、治験担当医師からトレーニング及び許可を受けた介護者が投与に慣れてきた時点で開始した。

これらによって、臨床試験の解釈に用いる頑健で質の高いデータが得られた。測定方法の詳細は、各試験の総括報告書に記載した。

完了及び実施中のすべての臨床試験について、BMN 111の有効性に関する主要なデザインを表 2.7.3.1.1.1 に要約する。各試験の詳細は 2.7.3.2 に示す。

表 2.7.3.1.1.1 ACH 患者を対象とした BMN 111 試験の概要 (1/2)

試験番号	試験デザイン	試験の目的	対象集団	主要評価項目	主要な副次有効性評価項目	用量レジメン	試験期間	被験者数	試験の状況 添付資料番号	評価/ 参考
111-901*	プロスペクティブ、非介入	111-202、111-206 及び 111-301 試験に登録を検討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	17 歳以下の ACH 患者	該当せず	該当せず	治験薬の投与なし	観察期間：最長 7 年	342 例 (日本人 16 例を含む)	実施中 データカット オフ：2019 年 5 月 31 日 5.3.5.4.1	参考
111-202	第 2 相、非盲検、連続コホート、用量漸増、多施設、国際共同	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	5~14 歳の ACH 小児患者	安全性及び忍容性	AGV、成長データ及び身体比率のベースラインからの変化量	BMN 111 を 2.5、7.5、15 又は 30 µg/kg で連日皮下投与	最長 24 カ月 (最初の 6 カ月間と任意の継続期間 18 カ月)	35 例 (米国で試験に参加した日本人 1 例を含む)	完了 5.3.5.2.1-1	評価
111-205	第 2 相、非盲検、111-202 の継続	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	111-202 試験で 2 年間の BMN 111 投与を完了した ACH 小児患者	長期安全性及び忍容性	AGV、成長データ及び身体比率のベースラインからの変化量	BMN 111 を 15 又は 30 µg/kg で連日皮下投与	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	30 例 (米国で試験に参加した日本人 1 例を含む)	実施中 データカット オフ：2019 年 11 月 20 日 5.3.5.2.2-1	評価
111-206	第 2 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設、国際共同	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	月齢 60 カ月未満の ACH 小児患者	安全性、忍容性及び 52 週時の身長/体長 Z スコアのベースラインからの変化量	1) 52 週時の AGV のベースラインからの変化量 2) 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	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	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]	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)] ※有効性データはセンチネル被験者のみ	実施中 データカット オフ：2020 年 9 月 7 日 5.3.5.1.2	評価

表 2.7.3.1.1.1 ACH 患者を対象とした BMN 111 試験の概要 (2/2)

試験番号	試験デザイン	試験の目的	対象集団 (登録時)	主要評価項目	主要な副次有効性評価項目	用量レジメン	試験期間	被験者数	申請時の試験の状況 添付資料番号	評価/参考資料
111-208	第2相、非盲検、111-206試験の継続	ACH 小児患者を対象に BMN 111 を連日皮下投与したときの長期安全性、忍容性及び有効性を評価する	111-206 試験を完了した ACH 小児患者	長期安全性、忍容性及び身長/体長 Z スコアのベースラインからの変化量	1) AGV のベースラインからの変化量 2) 上体と下体の身体比率のベースラインからの変化量	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	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	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） ※有効性データはセンチネル被験者のみ	実施中 データカットオフ：2020 年 9 月 7 日 5.3.5.1.2	評価
111-301	第3相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設、国際共同	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	5~18 歳未満の ACH 小児患者	52 週時の AGV のベースラインからの変化量	1) 52 週時の身長 Z スコアのベースラインからの変化量 2) 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	BMN 111 を 15 µg/kg で連日皮下投与	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）	121 例 （日本人 7 例を含む）	完了 5.3.5.1.1-1	評価
111-302	第3相、非盲検、111-301試験の継続	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	111-301 試験を完了した ACH 小児患者	安全性、忍容性及び成長に関する有効性	1) 身長 Z スコアのベースラインからの変化量 2) 上体と下体の身体比率のベースラインからの変化量	BMN 111 を 15 µg/kg で連日皮下投与	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	119 例 （日本人 6 例を含む）	継続中 データカットオフ：2019 年 10 月 31 日 5.3.5.2.3-1	評価

ACH：軟骨無形成症、AGV：年間成長速度

a：111-901 試験はデータカットオフ時点で実施中であつたが、有効性解析に関連するデータ収集は完了していた。

出典：111-901 試験中間報告書（5.3.5.4.1）、111-202 試験総括報告書（5.3.5.2.1-1）、111-205 試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）、111-301 試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）、111-302 試験中間報告書（5.3.5.2.3-1）、111-206/208 試験中間報告書（5.3.5.1.2）

### 2.7.3.1.2 リアルワールドエビデンス

自然経過観察 (NH) データは、BMN 111 の臨床開発計画に不可欠な要素である。ACH 患者の小児期及び青年期における成長の自然経過を明確に定義するために、BMN 111 の臨床開発では未治療の ACH 小児患者及び成人患者のリアルワールドエビデンスを収集し、解析した。これらの NH データを用いて外部対照を設定し、BMN 111 の介入試験に参加した被験者のデータと比較することで BMN 111 の効果を特定し、その持続性を確認した。

規制当局が承認可否の判断を行うための、自然経過観察研究 (NH データソース) に基づくリアルワールドエビデンスを利用することは、特に希少疾患の開発では珍しいことではなく、規制当局のガイダンスに沿ったものである [CHMP Guideline on Clinical Trials in Small Populations (CHMP/EWP/83561/2005)、FDA Draft Guidance for Industry Demonstrating Substantial Evidence of Effectiveness for Human Drug and Biological Products (December 2019)、FDA Draft Guidance for Industry: Rare Disease Natural History Studies for Drug Development (March 2019)]。

リアルワールドエビデンスは、複数の地域と幅広い年齢の ACH 小児患者を対象とした 4 つの観察研究 (プロスペクティブ又はレトロスペクティブ) に基づき収集した (表 2.7.3.1.2.1)。ACH 小児患者の NH データは、BioMarin 社が主導したプロスペクティブな 111-901 試験でも収集したが、参加した被験者数が非常に少なく、外部対照となる主要な NH データの役割を果たすには不十分であった。そのため、BMN 111 試験に登録した被験者の年齢を網羅する豊富な身長データを保有する独立したレトロスペクティブな医師主導の多施設データソースを主要な NH データのデータソースに選択した。

有効性の解析に用いた主要な NH データのデータソースを以下に示す。

- ACH の自然経過観察 (AchNH) 研究：ACH 患者の成長を特徴づける目的で設計されたレトロスペクティブ多施設共同試験

3 つの補助的な NH データのデータソースを以下に示す。

- 111-901 試験：プロスペクティブ多施設国際共同観察研究 (BMN 111 の臨床試験に登録しなかった被験者のデータ、及び BMN 111 の臨床試験に登録した被験者の登録前データを使用)
- 111-501 試験 (LIAISE)：患者の生活の質 (QoL)、医療資源の利用、個人の臨床、社会経済及び心理社会的状態に及ぼす ACH の影響を調査したレトロスペクティブ観察研究
- ACH の自然経過観察 (KAISER) 研究：学際的プログラムによって管理された患者を対象としたレトロスペクティブ観察研究

リアルワールドエビデンスのデータソースの詳細を表 2.7.3.1.2.1 に示す。NH データを外部対照として用いた統計解析の詳細を 2.7.3.1.4.2.3 項及び 2.7.3.1.4.2.4 項に示す。



表 2.7.3.1.2.1 リアルワールドエビデンスのデータソース

試験番号	デザイン	施設数	試験の目的	試験対象母集団 <sup>a</sup>	データ収集の方法	登録被験者数
<b>主要な NH データ</b>						
AchNH	観察	4	ACH 患者の成長（身長、身長速度、体重、BMI）を評価した医師主導試験	参加施設で現在又は過去に ACH の確定診断を受けた全年齢の患者	医療記録に基づくレトロスペクティブ調査	1374
<b>補助的 NH データ</b>						
111-901	観察	27	111-202、111-301 及び 111-206 試験に登録予定の患者のベースラインの成長データを収集する	17 歳以下の ACH 患者	最長 7 年のプロスペクティブな観察	352
LIAISE	観察	11	ACH 患者の QoL、臨床的負担、医療資源使用、社会経済的負担、心理社会的負担への影響を追跡する	欧州の試験実施施設に参加している全年齢の ACH 患者	医療記録に基づくレトロスペクティブ調査	128
KAISER	観察	1	ACH 患者のベースラインの特徴及び自然経過を評価する医師主導試験	Kaiser Permanente、Northern California Skeletal Dysplasia Program に参加している ACH 患者	医療記録に基づくレトロスペクティブ調査	114

ACH：軟骨無形成症、AchNH：軟骨無形成症の自然経過観察（多施設共同試験）、BMI：体格指数、KAISER：ACH の自然経過観察 [レトロスペクティブ多施設共同試験（治験責任医師：██████████, ██████████, LCGC)]、LIAISE：患者の生活の質、医療資源の利用、個人の臨床、社会経済及び心理社会的状態に及ぼす ACH の影響（レトロスペクティブ観察研究；111-501 試験）、NH：自然経過観察、QoL：生活の質

a：試験登録時の試験対象母集団

出典：NH Integrated Analyses Report（5.3.5.3.4）Table 2.1

### 2.7.3.1.3 有効性評価項目

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、及び身長、機能的障害、健康関連の QoL（HRQoL）などの臨床アウトカム（表 2.7.3.1.3.1）の改善を測定する確立された評価項目を用いて有効性を評価した。

臨床開発プログラム全体で、成長速度、立位身長、身長 Z スコア（線形成長促進薬の臨床試験及び承認取得時に採用された全評価項目）及び上体と下体の身体比率の変化を、主要な有効性評価項目とした。これらの身体測定値を収集するタイミング及び技術は、各試験内及び試験横断的に標準化された。身体測定値の集積に責任を持つすべての治験スタッフは試験開始前にトレーニングを受けた。

表 2.7.3.1.3.1 有効性評価項目の概要

有効性評価項目	第2相試験					第3相試験	
	111-901 <sup>a</sup>	111-202	111-205 <sup>a</sup>	111-206 <sup>a</sup>	111-208 <sup>a</sup>	111-301	111-302 <sup>a</sup>
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 <sup>e</sup>	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 <sup>b,c</sup>	NA	NA	X <sup>b,c</sup>	X <sup>b,c</sup>	X <sup>b</sup>	X <sup>b</sup>
機能的自立 <sup>d</sup>	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）、乳幼児の 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。

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）

主要な有効性評価項目を以下の項に示す。各試験の有効性評価項目の詳細は、個々の総括報告書に記載した（5.3.5）。

### 2.7.3.1.3.1 年間成長速度

ACH 小児患者の成長速度は十分に評価されてきた実績がある。年間成長速度は骨格成長の重要な指標であり、小児の広い年齢範囲にわたって十分な報告がある。また、年間成長速度は、成長にマイナス又はプラスに影響する要因に非常に敏感ではあるが、正確な非侵襲的方法で簡単かつ客観的に測定できる。

年間成長速度は、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。

立位身長は、標準化された器具や技術を使用して容易かつ正確に測定することができる。年間成長速度の算出は、拡大解釈すると、長骨又は軟骨内骨化を介して発達するあらゆる骨の成長と発達に関連する客観的な測定項目ともいえる。

米国、欧州及び日本の複数の保健当局との協議の結果、52 週時の年間成長速度のベースラインからの変化量を主要な第3相試験（111-301 試験）の主要評価項目とし、第2相試験の副次評価項目とした（表 2.7.3.1.1.1）。各試験のベースライン年間成長速度は、第2相又は第3相試験に登録前の少なくとも 111-901 試験で 6 カ月間収集した身長データを用いて算出した。

### 2.7.3.1.3.2 身長Zスコア

#### 標準身長データを参照

ACH 小児患者の身長と標準身長との比較には、身長 Z スコアを用いた。生後 24 カ月以上の被験者では、既知の年齢及び性別による成長の違いを考慮して、アメリカ疾病管理予防センター (CDC) の標準身長の参照データを用いて、立位身長から身長 Z スコアを算出した。生後 24 カ月未満の被験者では、世界保健機関 (WHO) の参照データを用いて、体長から身長 Z スコアを算出した。ただし、特に対照群を設定していない試験で Z スコアの結果を解釈する場合、標準身長を基準にした身長 Z スコアを用いることの複雑さ、特に ACH 小児患者と標準身長の小児の成長パターンの違いを考慮に入れる必要がある。身長 Z スコアの変化量は、実施中の 111-206 及び 111-208 試験の主要評価項目、111-202 及び 111-205 試験の副次評価項目、並びに 111-301 試験の主要な副次評価項目とした (表 2.7.3.1.1.1)。

#### ACH 小児患者データを参照

標準身長データを参照して ACH 小児患者の身長 Z スコアを評価する場合、BMN 111 投与後の身長 Z スコアの経時変化は、ACH 小児患者と標準身長の小児の成長パターンの違いによる経時変化と交絡する可能性がある。

ACH 小児患者の成長を考慮しつつ、標準身長データ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 スコアは未治療の ACH 小児患者 (Hoover-Fong 2017) を参照して算出した。詳細は、Integrated Summary of Efficacy (ISE) の統計解析計画書 (SAP) (5.3.5.3.2) に記載した。

### 2.7.3.1.3.3 身体比率

ACH の典型的な表現型は、四肢 (特に上肢と下肢の近位セグメント) の体幹に対する相対的な短縮である (Hoover Fong 2008)。標準身長の小児では体幹に比べて長骨のほうが長くなるため、約 10 歳までに上体と下体の身体比率が 1 に低下する。一方、ACH 小児患者では正常な体幹の成長に対して四肢の成長に制限があり、年齢の増加に伴って四肢の成長が自然に低下し、上体と下体の身体比率が 1 まで低下することはない (Hoover-Fong 2008、Merker 2018)。

身体比率は、上体と下体の身体比率のベースラインからの変化量で評価した。上体と下体の身体比率の変化量は、第 2 相試験の副次評価項目、111-301 試験の主要な副次評価項目として評価した (表 2.7.3.1.1.1)。

#### 2.7.3.1.3.4 立位身長及び他の成長パラメータ

年間成長速度に対する一貫した持続的な改善効果によって、最終的に立位身長に意義のある増加をもたらされる。長期の NH データとの比較解析では、BMN 111 の成長に対する効果を立位身長で定量化した (2.7.3.1.4.2.3 項、2.7.3.1.4.2.4 項)。

全身のあらゆる部分の成長を評価するため、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、並びに腕を広げた長さなどを測定した。立位身長については、性別及び年齢別の標準身長と ACH 小児患者の身長参照データを用いた評価が可能であったため、参照データを含むスパゲッティプロットに基づき、各被験者のベネフィットに関するより深い洞察が可能であった。

#### 2.7.3.1.3.5 健康関連の生活の質及び機能的自立

ACH 小児患者の知的能力は一般的に正常であるが、複雑な筋骨格の機能障害によって運動機能、日常生活の遂行能力、及びコミュニケーションに遅れが生じ、小児期には介護者の援助の必要性が増加する。ACH 小児患者は身の回りのケア、運動、認知の領域で様々な機能的パフォーマンスに障害があるため、日常の作業に身体的な支援を必要とし、家族の介護負担が増大することが示唆される (Ireland 2011、Ireland 2012)。

被験者の日常生活動作と機能的自立は、111-901、111-301、及び 111-302 試験で 3 つの領域 (身の回りのケア、運動、認知) の機能的パフォーマンスを測定する評価ツールであるこどものための機能的自立度評価法 (WeeFIM) を用いて評価した (Ireland 2011、Ireland 2012)。WeeFIM は患者本人及び介護者が入力し、臨床医によって評価された。

低身長の小児及び青年では、身体的障害に加えて、身長が HRQoL に影響を与えることを示したデータがある (Abe 2009、Bullinger 2015、Christensen 2007)。111-901、111-301、及び 111-302 試験では、以下の HRQoL ツールを用いて被験者の HRQoL を評価した。

子供の生活の質 (PedsQL) 質問票 (4.0-generic score scales) は、小児及び青年の HRQoL を測定するための一般的なツールで、小児の自己評価版と親による評価版があり、4 つの領域の質問で構成される。

発育期における低身長児の生活の質 (QoLISSY) 質問票は、低身長の青少年のために設計された疾患別の患者報告型アウトカムツールで、小児の自己評価版と親による評価版があり、7 つの領域の質問で構成される。

Evidence Dossier は、BMN 111 開発プログラムで用いた各種の臨床アウトカム評価ツールの使用を支援するために開発された [PedsQL Evidence Dossier、QoLISSY Evidence Dossier、WeeFIM Evidence Dossier (5.3.5.4)]。

BMN 111 の HRQoL 及び機能的自立への影響を評価するために用いたデータは、データカットオフ時点では限られており、詳細な解析結果は個々の試験総括報告書にのみ示した。低身長が QoL 及び機能性に及ぼす一般的な影響の評価のため、HRQoL のデータを解析した。この解析に

よって得られた所見は、The Relationship Between Height Deficit and Health-Related Quality of Life in Achondroplasia (5.3.5.4)、及びモジュール2.5の臨床に関する概括評価に詳述した。

#### 2.7.3.1.3.6 骨代謝バイオマーカー

X型コラーゲンマーカー (CXM) は、CXMのNCIドメインの断片で、活発な成長板で見られる軟骨細胞の骨形成活性に特異性の高いバイオマーカーである。CXMは軟骨内骨化の分解産物であり、成長板全体の活性に比例して循環血液中に放出される。CXMの血清中濃度は、標準身長の人々の年間成長速度と相関することが示されている (Coghlan 2017)。CXMの濃度は、111-901試験、並びに第2相及び第3相試験で評価した。

#### 2.7.3.1.4 統計解析の概要

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 (短期) のデータを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) と比較して評価し、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それぞれ比較して評価した。

有効性の解析計画は、各試験の統計解析計画書 (SAP) に示した。各試験の有効性の結果は2.7.3.2項に要約し、詳細な結果は各試験の総括報告書 (5.3.5) に示した。2.7.3.3項では、各試験の結果を並列及び統合して示した。また、4つの対照群 (2.7.3.1.4.2項) を用いて、短期間 (1年、18カ月、2年) 及び長期間 (5年まで) の有効性を評価項目別に比較解析した。

統合解析の詳細はISE SAP (5.3.5.3.2) に示し、統合解析に含めた臨床データのソース、被験者データの統合方針、有効性評価項目、計画した解析、及び関連する統計手法などを記載した。有効性統合解析の結果は2.7.3.3.2項に要約した。

本項では、統合解析の概要を示す。

##### 2.7.3.1.4.1 統合の方針

個々の試験結果を並列で示すとともに、統合解析の結果を示した (2.7.3.3項)。111-202/205試験 (第2相) 及び111-301/302試験 (第3相) のデータ統合の妥当性は、対象集団 (2.7.3.3.1項)、有効性評価項目及びデータ収集方法 (2.7.3.1.3項) の類似性から判断した。

統合解析には、BMN 111の投与量に基づいて2つの統合集団を用いた (表2.7.3.1.4.1.1)。

表 2.7.3.1.4.1.1 5年間の長期有効性の評価に用いた統合集団

統合集団	定義	根拠	被験者数 (FAS)
純粋な 15 µg/kg 集団： 111-202、111-205 (コホート 3)、111-301 (BMN 111 群)、及び 111-302 試験 (BMN 111 を 1 回以上投与されたすべての被験者)	BMN 111 を 15 µg/kg の用量で投与されたすべての ACH 患者	申請用量である 15 µg/kg を投与したときの効果の確実な評価	131 例
最大 15 µg/kg 集団： 111-202、111-205 (コホート 1、2 及び 3)、111-301 (BMN 111 群)、及び 111-302 試験 (BMN 111 を 1 回以上投与されたすべての被験者)	BMN 111 を最大 15 µg/kg の用量で投与されたすべての ACH 患者  低用量で開始し、15 µg/kg まで増量した場合、BMN 111 の初回投与を Day 1、15 µg/kg の初回投与を Day 1 (再ベースライン) として再度使用し、すべての有効性を要約した。	ITT に基づき、より広範に ACH 患者を含めることができる。  15 µg/kg の BMN 111 投与前に低用量の投与を受けた 111-202 試験のコホート 1 及び 2 の被験者を対象とする。	143 例

ACH：軟骨無形成症、FAS：最大の解析対象集団 (ACH の確定診断を受け、同意説明文書に署名し、

BMN 111 を 1 回以上投与されたすべての被験者)、ITT：intent-to-treat

111-202/205 試験 (表 2.7.3.1.1.1) のコホートの定義及び詳細は 2.7.3.2.3 項を参照。

有効性の統合データでは、データの許容範囲を試験総括報告書の適用範囲よりも広い予定来院日の±42 日とした。

111-206 試験を完了し、111-208 試験で 15 又は 30 µg/kg の BMN 111 投与を受けたセンチネル被験者は、成長プロファイルが異なるため統合集団に含めなかった。コホート 1、2 及び 3 のセンチネル被験者の非盲検有効性データは 2.7.3.2.6 項に要約し、詳細は 111-206/208 試験中間報告書 (5.3.5.1.2) に示した。本試験は実施中であり、盲検下のため、無作為化された被験者の有効性データは未入手である。

有効性の要約では、ベースラインの定義を、治験薬の初回投与前に行った最後の欠測のない測定結果、又は年間成長速度のように過去のデータを組み合わせた測定結果とした。ベースライン後の評価には、投与下の最終評価時までの全データを含めた。最大 15 µg/kg 統合集団では、ベースラインの違いを考慮し、1) 用量を問わない BMN 111 の初回投与後と 2) 15 µg/kg の初回投与後 (再ベースライン：データ出力では「sensitivity」と記載) の 2 つのデータセットを用意した。

統合集団の解析では、ベースラインからの変化量の被験者内比較を評価に含めた。111-901 試験のデータは、ベースライン前 24 カ月までと、一部の被験者でのベースライン後 66 カ月までを含めた。

各評価項目の解析結果について、ベースライン後 6 カ月目のベースラインからの変化量の差が 2 群間で 0 か否かを判定するために、対応のある t 検定を適用した。

これらの解析の詳細は ISE SAP (5.3.5.3.2) に示した。

## 2.7.3.1.4.2 様々な対照群との比較解析

BMN 111 の臨床開発プログラムでは、BMN 111 の有効性評価結果を裏付ける目的で、プラセボ、観察/プラセボ、NH データ（外部対照）、及び被験者内（ベースライン）を対照群として、BMN 111 との比較解析を実施した（表 2.7.3.1.4.2.1）。評価項目別の BMN 111 と対照群の概要を表 2.7.3.1.4.2.2 に示す。

表 2.7.3.1.4.2.1 主要な有効性アウトカム及びデータソースの要約－有効性比較解析

主要な有効性アウトカム	解析	比較解析でのデータソース	対照
主要な有効性	プラセボ群と比較した BMN 111 投与 52 週後の AGV、身長 Z スコア、U:L のベースラインからの変化量	111-301 試験 <sup>a</sup>	プラセボ
短期有効性	BMN 111 投与後の経時的な AGV、身長 Z スコア、U:L のベースラインからの変化量（18 カ月まで）	111-301/302 試験及び 111-901/301/302 試験 <sup>a</sup>	観察/プラセボ
	外部対照と比較した BMN 111 投与後の経時的な身長、身長 Z スコア及び AGV のベースラインからの変化量（2 年まで）	111-301/302 試験、111-202/205 試験、及び NH データ	外部対照
長期有効性（5 年まで）	BMN 111 投与後の経時的な身長 Z スコア、AGV 及び U:L のベースラインからの変化量	111-202/205 試験	被験者内（ベースライン）
	BMN 111 群と外部対照の身長及び身長 Z スコアの比較	111-202/205 試験及び NH データ	外部対照

AGV：年間成長速度、NH；自然経過観察、U:L：上体と下体の身体比率

注：各評価項目の統合した要約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。

a：無作為化比較

表 2.7.3.1.4.2.2 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 <sup>a</sup>	18 カ月 <sup>a,b</sup>	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	— <sup>c</sup>
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	Vos vs プラセボ	Vos vs 観察/プラセボ	—	—

NH：自然経過観察（外部対照）、Vos：BMN 111、vs：versus

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。

a：111-301 試験の無作為割付を用いた比較解析。

b：無作為割付プラセボ群の 111-901 試験の観察期間を含む。

c：年間成長速度の経時的なデータは、自然経過の年間成長速度の参照線との対比で示した（2.7.3.3.2.1.2 項）

**2.7.3.1.4.2.1 主要な有効性—1年間（52週）の無作為化プラセボ対照解析（111-301試験）**

主要な有効性解析結果として、52週間の無作為化プラセボ対照試験である111-301試験の結果を示した。統計手法の詳細は111-301試験のSAP [111-301試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）Appendix 16.1.9] に示し、結果は2.7.3.2.4.2項に要約した。111-301試験に登録した日本人7例のうち3例がBMN 111群に割り付けられ、そのうち1例はベースライン以降の身体測定データが得られないまま、試験を中止した。主要解析では、中止した1例の52週時身長データを補完した。

**2.7.3.1.4.2.2 短期有効性—18カ月間の観察／プラセボ対照比較解析**

111-302試験のデータカットオフ時点で、111-301試験のBMN 111群14例で78週（18カ月）までの投与データが得られ、18カ月間の短期有効性評価が可能であった。日本人はこの比較解析14例に含まれなかった。観察／プラセボ対照群では、111-301試験でのプラセボ投与データに加えて、同じ被験者の111-901試験のデータを含めることで18カ月間の評価が可能であった。

**BMN 111群の解析：**111-301試験でBMN 111に割り付けられ、111-302試験で少なくとも26週までのデータが得られた14例を含めた。On-treatment評価は、111-301試験のベースライン時（111-301試験Day 1）から111-302試験の26週までを対象とした（図2.7.3.1.4.2.2.1）。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。

**観察／プラセボ群での年間成長速度の解析：**111-901試験で12カ月以上観察された後、111-301試験のプラセボ群に割り付けられ、52週時の評価を完了した被験者を含めた。ベースライン時の年間成長速度の算出には少なくともベースライン前6カ月の観察期間が必要であるため、111-901試験の6カ月目をベースラインとし、それまでの6カ月間をこの観察期間として取り扱った。そして、111-901試験後半6カ月及び111-301試験52週までの18カ月間と比較した（図2.7.3.1.4.2.2.1）。本解析に含まれた被験者は、いずれもベースライン時の年齢が5歳以上であった。

**観察／プラセボ群での身長Zスコア及び上体と下体の身体比率の解析：**

111-901試験で6カ月以上観察された後、111-301試験のプラセボ群に割り付けられ、52週時の評価を完了した被験者を含めた（図2.7.3.1.4.2.2.2）。新たなベースライン評価のタイミングと111-301試験開始後の来院スケジュールを合わせられるように、111-301試験のプラセボ初回投与（Day 1）の6カ月前（111-901試験中）に、観察／プラセボ群のベースライン評価（-6カ月）の線形補正が適用された。投与群については、以下の共変量 [層別（男児タナーステージ1、女児タナーステージ1、男児タナーステージ>1、女児タナーステージ>1）、ベースライン年齢、年間成長速度、身長Zスコア] を含む共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて、6、12及び18カ月目のデータと比較した。本解析に含まれた被験者は、いずれもベースライン時の年齢が5歳以上であった。

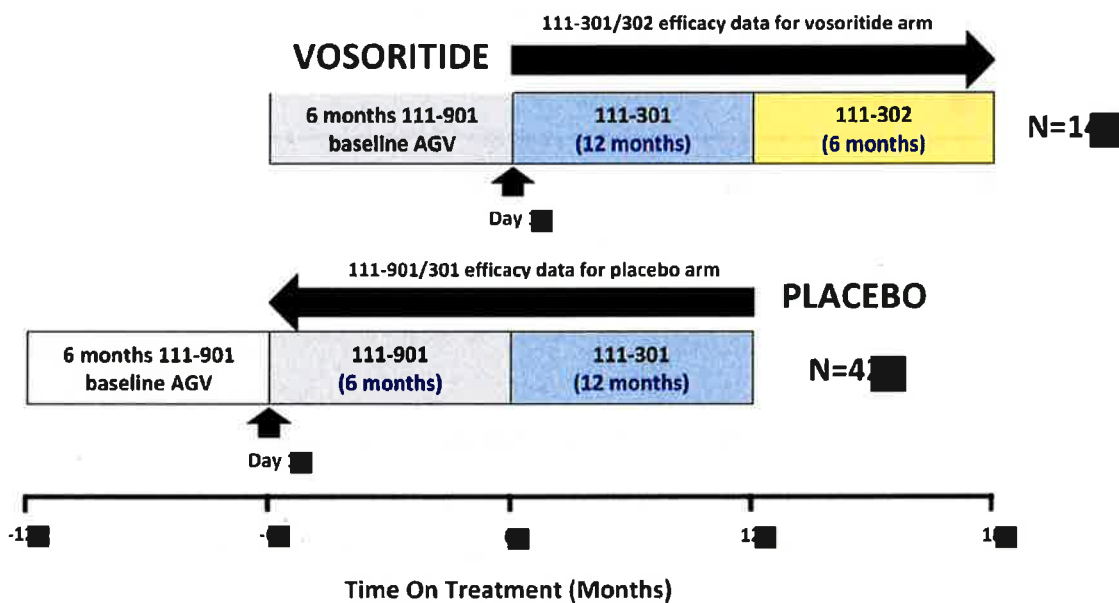


また、観察／プラセボ群の被験者の年齢及び性別を BMN 111 群の被験者と一致させて感度分析を実施した。

111-901 試験の観察データを含めた影響を評価するため、同じ解析集団を用いて 111-301 試験の 12 カ月間のデータを解析した。観察／プラセボ群で 111-901 試験の観察データを含めた影響を評価するため感度分析を行い、111-901 試験の最初の 6 カ月間のデータを含む 12 カ月間の解析結果と、111-301 試験のプラセボ群のデータのみ使用した 12 カ月間の解析結果を比較した。

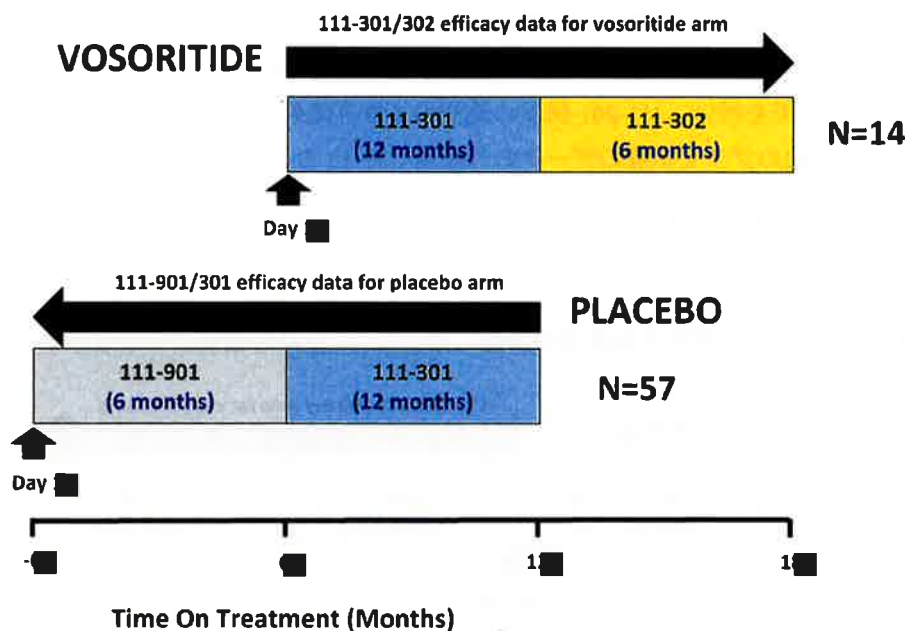
統計手法の詳細は ISE SAP (5.3.5.3.2) に示した。

図 2.7.3.1.4.2.2.1 年間成長速度の評価に用いた 18 カ月の観察／プラセボデータ



AGV : 年間成長速度、N : 投与群の被験者数

図 2.7.3.1.4.2.2 身長Zスコア及び上体と下体の身体比率の評価に用いた 18 カ月の観察/プラセボデータ



N: 投与群の被験者数

#### 2.7.3.1.4.2.3 短期有効性—2年間のNHデータ（外部対照）との比較解析

2年間のNHデータ（外部対照）との比較解析では、111-301/302試験及び111-202試験でBMN 111 15 µg/kgを最低2年間投与した被験者と外部対照のデータを比較した。

111-302試験のデータカットオフ時点で、3例から2年間のOn-treatmentデータが得られた。2年の短期有効性を評価するために、3例のデータを111-202/205試験のコホート1、2又は3に登録した計22例（コホート2には日本人1例を含む）のデータと統合した。コホート1及び2では、15 µg/kgの初回投与（ベースライン再設定）以降のデータを使用した。外部対照は、主要なNHデータ（AchNH）から「性別と年齢を一致させるプロセス」に従って選択され、十分な長期追跡調査が可能な被験者で構成された [Natural History (NH) Integrated Analyses Report (5.3.5.3.4) 3.1項]。

**BMN 111群の解析:** 111-301試験でBMN 111群に無作為化された被験者のうち、111-302試験でBMN 111 15 µg/kg投与を1年以上受けた被験者と、111-202/205試験でコホート1、2又は3に登録され、BMN 111 15 µg/kg投与を2年間以上受けた被験者のデータを統合した。

**外部対照 (AchNH) の解析:** ベースライン評価前6~12カ月、並びにベースライン評価後12±3カ月及び24±3カ月に少なくとも1回の身長評価を行っており、ベースライン評価時の性別と年齢をBMN 111群に一致させた被験者を含めた。

投与群間の解析では、ベースラインの共変量（年間成長速度、身長 Z スコア、及び立位身長、並びに性別と年齢に基づくマッチングの指標変数）を含む ANCOVA モデルを用いて、1 及び 2 年目の結果を比較した。

これらの解析の詳細は Natural History Integrated Analyses Report の SAP (NH SAP) (5.3.5.3.4) に示した。

#### 2.7.3.1.4.2.4 長期有効性—5年間の NH データ（外部対照）比較解析

成長に対する BMN 111 の効果持続性は、111-202/205 試験の 5 年間の投与データを用いて、NH データ（外部対照）との比較によって評価した。主要な NH データは AchNH であった。他の 3 つの NH データは補助的に使用し、NH データのデータソース間の結果の一貫性を示すために用いた。4 つの NH データのデータソースの詳細は、2.7.3.1.2 項に示した。

表 2.7.3.1.4.2.3 NH データを用いた 5 年間の長期解析

グループ	定義	解析
AchNH 研究	主要な NH 集団	身長と身長 Z スコアの横断及び縦断解析（多重感度分析を含む） (5.3.5.3.4、NH 統合解析報告書)
111-901 試験、LIAISE、及び KAISER 研究を含むその他の NH データ	統合した補助的な NH 集団	身長と身長 Z スコア <sup>a</sup> の横断解析（多重感度分析を含む） (5.3.5.3.4、NH 統合解析報告書)

AchNH：軟骨無形成症の自然経過観察、NH：自然経過観察

a：主要な自然経過集団（NH 記述的母集団）の解析と同様のアプローチを用いる。

事前に規定した主解析は、5 年間の横断解析であった。この解析では、111-202/205 試験のコホート 3 で BMN 111 投与を受けた被験者の 5 年目とベースラインの差を、主要な NH データである AchNH から性別及び年齢を一致させた外部対照と比較した。また、111-202/205 試験のコホート 3 の被験者データを用いた縦断解析と、コホート 1、2 及び 3（コホート 2 には日本人 1 例を含む）で 5 年間の BMN 111 投与を受けた被験者のデータを用いた、より大きな例数での横断解析を補助解析として実施した。解析したすべてのデータセットは、NH SAP 及び Natural History (NH) Integrated Analyses Report (5.3.5.3.4) に示した。主要な解析結果の頑健性を評価するために、感度分析及び補助解析を追加で実施した [NH Integrated Analyses Report (5.3.5.3.4)]。

**BMN 111 群**：5 年目の身長評価をすべて含む 111-202/205 試験のコホート 3 の被験者。主要なデータ比較結果の一貫性を示すため、111-202/205 試験のコホート 1、2 及び 3 について補助解析を実施した。

**外部対照**：身長比較の横断解析では、ベースラインと 5 年目について、それぞれ AchNH データから性別と年齢を一致させた対照群を作成した。同様に、統合した 3 つの補助的な NH データを用いて外部対照を作成した。

横断解析では、対応のある t 検定を用いて投与群を比較した。5 年目の投与の影響を評価した最終解析では、ベースラインの身長差を調整した [NH SAP (5.3.5.3.4)]。

5 年目の身長のベースラインからの変化量の縦断解析では、AchNH データから、ベースライン及びベースライン後 60±3 カ月に少なくとも 1 回ずつ身長測定を行った被験者の性別と年齢を一致させたサブセットを抽出し、外部対照として用いた。投与群については、性別と年齢を一致させるための指標共変量を含む ANCOVA モデルを用いて、5 年目の身長のベースラインからの変化量を比較した。

より多くの被験者を対照群に含めるために、性別と年齢を一致させない縦断解析を追加で行った。この解析には、2 群間のベースラインの差を調整するために、年齢、性別、及びベースライン身長を共変量として含めた。

解析を実施したすべてのデータセットの詳細は NH SAP に示した。

NH SAP に示した記述解析及び比較解析のほか、AchNH 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 小児患者での年間成長速度の自然低下を定量化した。この解析結果は、純粋な 15 µg/kg 集団の年間成長速度の長期データを評価する際に参照した。詳細は ISE SAP (5.3.5.3.2) に示した。

#### 2.7.3.1.4.3 サブグループ別の有効性の検討

各サブグループに関連する投与ベネフィットの違いを特定するためには、比較対照を設定した解析を実施する必要がある。このため、本有効性概要に含めたサブグループ解析は、プラセボ対照試験である 111-301 試験についてのみ評価された。111-301 試験では、主要評価項目及び主要な副次評価項目について、ベースラインの人口統計学的特性 [性別、年齢、タナーステージ、無作為化層、人種、地域 (日本を含めた)、施設] と成長指標 (身長 Z スコア及び年間成長速度) のサブグループ解析を行った。

主解析及び主要な副次解析のサブグループ解析には、各サブグループ分類での投与効果を推定するために ANCOVA モデルを用いた。検定は実施しなかった。

本有効性概要では、111-301 試験のプラセボ対照データを用いて、さらに人種、地域、及び施設別のサブグループ結果を要約した。各施設の登録被験者数が少ないため、要約表のみを示した。サブグループ解析の詳細は、ISE SAP (5.3.5.3.2) 及び 111-301 試験の SAP [111-301 試験総括報告書 (5.3.5.1.1-1)、Appendix 16.1.9] に示した。

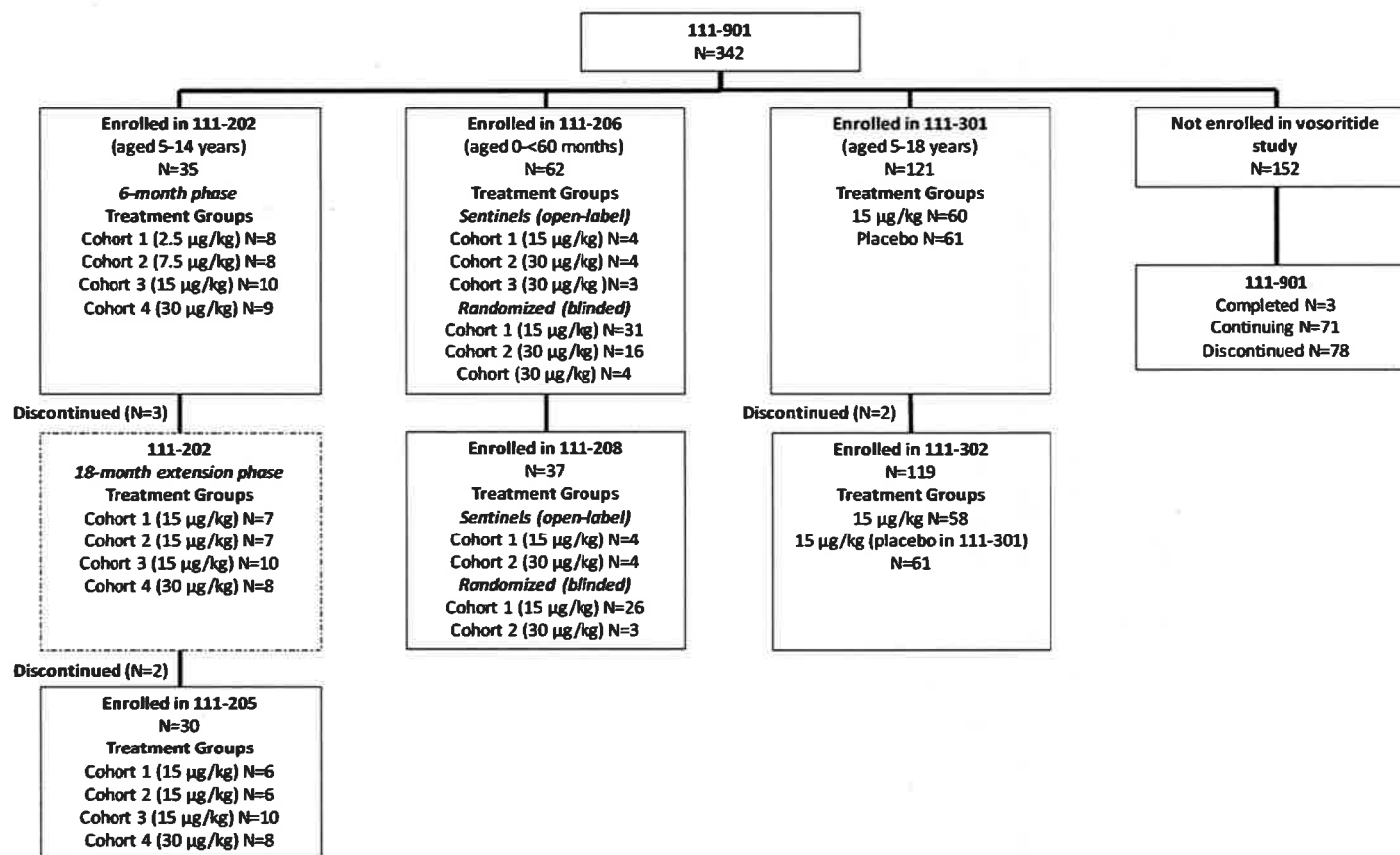
### 2.7.3.2 個々の試験結果の要約

本項では、有効性評価に用いたすべての完了済み及び継続中の BMN 111 臨床試験の結果を要約した。各試験の要約には、重要な試験デザインの特徴、被験者の内訳、ベースライン特性、及び有効性の結果を含み、各試験の安全性の結果は 2.7.4.1.1.7 項に要約した。

各試験の詳細は、個々の試験総括報告書 (5.3.5.1、5.3.5.2、5.3.5.3、5.3.5.4) に示した。各試験の統計解析に関する詳細は、各試験総括報告書の Appendix 16.1.9 の SAP に示した。個々の試験の被験者の内訳を図 2.7.3.1.4.1 に示す。

データカットオフ時点で継続中の 111-901 試験 (NH データ)、111-205、111-206、111-208 及び 111-302 試験の有効性データは、以下の個々の試験結果の要約に示した。データのカットオフ日は、中間報告書のカットオフ日に対応しており、2019 年 5 月 31 日 (111-901 試験)、2019 年 11 月 20 日 (111-205 試験)、2020 年 9 月 7 日 (111-206 及び 111-208 試験)、及び 2019 年 10 月 31 日 (111-302 試験) である。実施中の 111-206/208 試験は COVID-19 パンデミックの影響について要約を示し、実施中の 111-205 及び 111-302 試験のデータのカットオフ日をパンデミックの前とした。

図 2.7.3.1.4.1 個々の試験の被験者の内訳



N : 被験者数

111-901 試験に十分参加せず、6 カ月以上（登録時年齢が 3 カ月未満の被験者では 3 カ月以上）の投与前の成長データがない被験者は、第 2 相及び第 3 相試験の登録に不適格とした。

111-901 試験の被験者数は、本申請用データカットオフ（2019 年 5 月 31 日）時点のものである（データカットオフ日は表 2.7.3.1.1.1 を参照）。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（データカットオフ日は表 2.7.3.1.1.1 を参照）。後続の臨床試験に登録されなかった 152 例は、データカット時点で実施中の 111-206 試験に登録される可能性があり、登録の前提条件となる観察期間を完了していた患者が含まれるため、111-901 試験の被験者数は第 2 相及び第 3 相試験に登録された被験者数の合計とは一致しない。

### 2.7.3.2.1 111-901 試験

#### 2.7.3.2.1.1 重要なデザインの特徴

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 小児患者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、111-206、及び 111-301 試験に被験者を登録した施設で行われた。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 試験の投与下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。

BMN 111 の臨床試験に登録されなかった被験者は、最長 7 年まで 111-901 試験に継続参加することが可能であった。

#### 2.7.3.2.1.2 主要な結果と考察

本試験のデータカットオフ（2019 年 5 月 31 日）時点で、日本人 16 例を含む 342 例を登録した。そのうち 152 例（44.4%）は別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%）が 111-901 試験を完了し、71 例（46.7%）は試験継続中であり、78 例（51.3%）が試験を中止した（表 2.7.3.1.1.1）。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、家族や子供の決断、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 [標準偏差 (SD)] は、19.32 (13.90) カ月（範囲：0～75 カ月）であった。

#### 人口統計学的特性

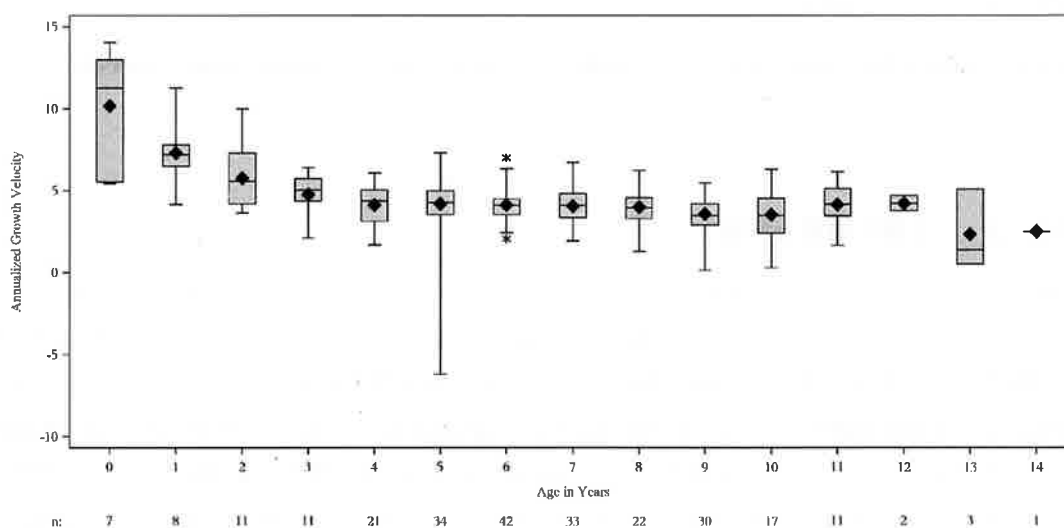
本試験に参加した被験者は新生児から 13.5 歳までの小児で、平均年齢 (SD) は 5.45 (3.17) 歳であった。男女比は均衡しており、ほとんどが白人（全体の 75.7%）であり、試験開始時はほとんどがタナーステージ 1 であった。BMN 111 試験に登録された被験者と登録されなかった被験者の人口統計学的特性は同様であった。

#### 成長データ

同年齢の標準身長 (Hoover-Fong 2008) と比較して、111-901 試験に登録した ACH 小児患者の年間成長速度は男女ともに全年齢層で低かった。乳児では、年間成長速度の平均値は出生直後が

最も高く、その後4歳頃まで低下し、11歳までは緩やかに低下しながらも比較的安定していた。年間成長速度の平均値 (SD) は、女兒では4歳で4.11 (1.22) cm/年、10歳で3.53 (1.67) cm/年、男児では4歳で4.76 (1.23) cm/年、10歳で3.53 (0.87) cm/年であった。12歳以上の被験者数は少なかったが、男女ともに思春期の年間成長速度に明らかな増加は認められなかった。これはACH患者では思春期の成長スパイクが欠如するとの公表データ (Hoover-Fong 2008、Horton 1978、Merker 2018) でも裏付けられている。111-901試験に登録した被験者の評価時年齢別の年間成長速度を、図2.7.3.2.1.2.1 (女兒) 及び図2.7.3.2.1.2.2 (男児) に示す。

図 2.7.3.2.1.2.1 評価時年齢別の年間成長速度 (cm/年) のボックスプロット (女兒、FAS)



FAS: 最大の解析対象集団、n: 被験者数

年間成長速度の計算では、最初の身長評価は、考慮された年齢内で最も早い評価である。2回目の身長評価は、被験者の次の誕生日から90日以内の最新の評価である。

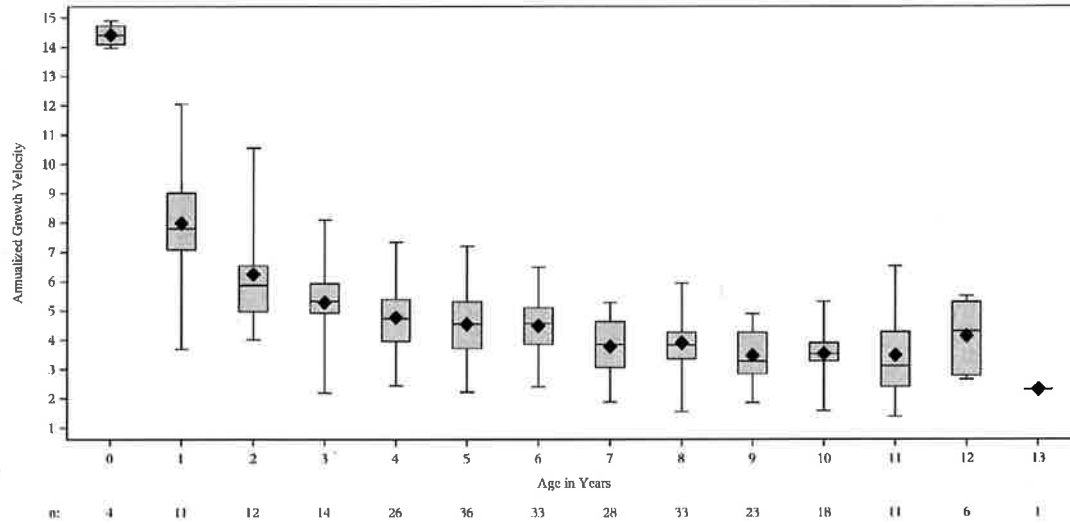
6カ月以上離れた2つの最も長い間隔の評価を選択した。

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) を表示した。アスタリスクは外れ値を示す。

出典: 111-901試験中間報告書 (5.3.5.4.1) Figure 14.2.1.1



図 2.7.3.2.1.2.2 評価時年齢別の年間成長速度 (cm/年) のボックスプロット (男児、FAS)



FAS : 最大の解析対象集団、n : 被験者数

年間成長速度の計算では、最初の身長評価は、考慮された年齢内で最も早い評価である。2回目の身長評価は、被験者の次の誕生日から90日以内の最新の評価である。

6か月以上離れた2つの最も長い間隔の評価を選択した。

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）を表示した。アスタリスクは外れ値を示す。

出典：111-901 試験中間報告書（5.3.5.4.1）Figure 14.2.1.2

111-901 試験の ACH 患者の身長データは、米国又は欧州のものが大半であり、米国（Hoover-Fong 2017）及び欧州（Merker 2018）の ACH 患者の公表データと同様であった。このことは、111-901 試験の ACH 患者の性別及び年齢別の身長が、世の ACH 患者母集団全体に近いことを裏付けている。111-901 試験及び2つの公表データでの ACH 小児患者の性別及び年齢別の身長／体長の比較を表 2.7.3.2.1.2.1 に示す。

表 2.7.3.2.1.2.1 111-901 試験及び 2 つの公表データ (Hoover Fong 2017 及び Merker 2018) での ACH 小児患者の性別及び年齢別の身長/体長の比較

年齢 (歳)	男児						女児					
	111-901 試験		公表された試験 (Hoover-Fong 2017)		公表された試験 (Merker 2018)		111-901 試験		公表された試験 (Hoover-Fong 2017)		公表された試験 (Merker 2018)	
	N	平均身長 (SD) (cm)	N	平均身長 (SD) (cm)	N	平均身長 (SD) (cm)	N	平均身長 (SD) (cm)	N	平均身長 (SD) (cm)	N	平均身長 (SD) (cm)
1	26	66.3 (2.9)	37	64.9 (2.3)	133	65.9 (2.2)	18	64.9 (2.9)	34	63.9 (2.6)	155	64.6 (2.4)
2	26	73.1 (2.9)	41	71.8 (2.6)	92	72.9 (2.4)	21	72.6 (3.5)	30	70.4 (2.8)	93	71.5 (2.7)
3	23	78.1 (2.7)	38	76.7 (3.0)	63	78.4 (2.7)	25	77.9 (3.7)	37	76.0 (3.2)	69	76.8 (3.0)
4	43	84.5 (3.9)	33	81.7 (3.2)	95	82.9 (2.9)	35	83.4 (3.9)	34	80.9 (3.4)	97	81.4 (3.4)
5	51	87.8 (3.6)	34	86.1 (3.5)	83	87.2 (3.1)	54	86.9 (3.9)	32	85.2 (3.7)	122	85.7 (3.9)
6	55	92.5 (4.5)	30	89.9 (3.7)	84	91.6 (3.4)	59	91.5 (4.4)	32	89.6 (3.9)	85	90.2 (4.3)
7	49	97.2 (4.9)	15	93.8 (4.1)	72	95.8 (3.8)	49	96.1 (4.6)	26	94.0 (4.3)	78	94.4 (4.5)
8	41	101.7 (4.7)	15	98.0 (4.6)	59	99.6 (4.1)	41	99.1 (6.2)	22	97.2 (4.9)	75	98.3 (4.7)
9	39	105.0 (5.7)	19	101.6 (5.2)	59	103.1 (4.3)	37	102.6 (6.5)	14	101.0 (5.4)	65	102.0 (4.9)
10	26	108.4 (7.8)	12	104.9 (5.8)	55	106.2 (4.4)	36	105.5 (7.2)	13	105.0 (6.0)	67	105.7 (5.0)
11	21	112.3 (8.2)	11	108.4 (6.2)	47	109.8 (4.6)	16	110.7 (7.8)	15	107.2 (6.5)	52	109.5 (5.2)
12	13	115.0 (6.5)	10	112.5 (6.6)	43	113.6 (4.7)	8	113.6 (8.7)	6	108.5 (6.9)	50	113.3 (5.3)
13	8	119.1 (7.0)	5	116.3(6.9)	30	117.0 (4.9)	3	118.2 (11.1)	6	113.0 (7.2)	49	116.7 (5.3)
14	1	118 (NA)	4	119.7 (7.4)	37	120.2 (5.0)	2	118.5 (13.0)	4	116.3 (7.6)	34	119.6 (5.2)

ACH : 軟骨無形成症、N : 被験者数、NA : 該当なし、SD : 標準偏差

Merker A, Neumeyer L, Hertel NT, Grigelioniene G et al. Growth in ACH: Development of height, weight, head circumference, and body mass index in a European cohort. Am J Med Genet Part A 1-12. 2018. Merker 試験 (2018) のデータセットは、ヨーロッパ出身の小児の横断的データと縦断的データが混在していた。Merker 試験では、身長測定値のほとんどをプロスペクティブに収集し、出生記録、小児の健康、学校の記録からレトロスペクティブに収集した。

Hoover-Fong JE, McGready J, Schulze KJ et. al. A height-for-age growth reference for children with ACH: Expanded applications and comparison with original reference data. Am J Med Genet. 9999, 1-5. 2017. Hoover-Fong 試験 (2017 年) のデータセットは、米国出身の小児のレトロスペクティブな縦断的データであった。

出典 : 111-901 試験中間報告書 (5.3.5.4.1) Table 11.3.1.3.2

身長欠損（身長 Z スコア）の平均値（SD）は、男女ともに同年齢の標準身長と比較して、1 歳未満の乳児で高く [男児：-3.88 (1.16)、女児：-3.68 (0.89)]、身長／体長の欠損（Z スコア）の平均値（SD）は 5 歳まで増加した [男児：-4.62 (0.78)、女児：-5.31 (1.08)]。5 歳以降は変動が大きかったものの、身長 Z スコアは試験期間にわたって、すべての年齢群の男女で高値であった。

111-901 試験に登録した被験者の上体と下体の身体比率の平均値（SD）は、男女ともに 1 歳未満が最も高く [男児：2.86 (0.40)、女児：3.02 (0.70)]、4 歳以降は男女ともに約 2 まで徐々に低下した。その後、14 歳までは 2 前後で推移した。これらのデータは上体と下体の身体比率の不均衡を示しており、ACH 小児患者の公表データ (Hoover-Fong 2008) と同様である。後に臨床試験に登録された被験者と登録されなかった被験者の身体測定データに顕著な差はみられず、BioMarin 社が実施した臨床試験の被験者登録に偏りが無いことを支持した [111-901 試験中間報告書 (5.3.5.4.1) 11.3.1 項]。

WeeFIM の結果では、機能的パフォーマンスは年齢とともに改善しているが、身の回りのケアを用いた評価と運動のマイルストーンは標準的なデータ (Msall 1994) と比較してすべての年齢で遅れていた。これらの所見は、ACH ではない標準的な発育小児に比べて、ACH 患者ではより長期にわたって介護者の援助を必要とすることを示しており、ACH 患者の公表データ (Ireland 2011) と同様である。

PedsQL は、小児及び青年の HRQoL を測定するための臨床アウトカム評価ツールである。本試験では、健康小児集団 (Varni 2007) と比較して、患者本人及びその両親又は介護者のいずれも患者の QoL を全般的に低く評価した。ただし、情緒的機能領域（不安、悲しみ、怒り、心配、睡眠障害などの感情表現）は例外で、ACH 小児患者の結果は健康小児集団と同程度であった。これらの所見は、ACH 患者集団を対象とした最近の試験結果 (Witt 2019) と同様である。

QoLISSY は、低身長の青少年のために考案された疾患別患者報告アウトカムツールである。本試験では、5 つの被験者評価領域（身体面、社会面、感情面、対処、身長に対する考え）のうち、身体面、社会面、及び感情面の結果は年齢を問わず同程度であり、対処が最も低スコアであった。ただし、10 歳以上では対処と身長に対する考えのスコアが高い傾向があり、これは子供が年齢を重ねるにつれ、親子がその状態にうまく対処し、全般的な身長に対する考えが改善することを示唆している。

詳細は、111-901 試験中間報告書 (5.3.5.4.1) に示した。

### 2.7.3.2.2 第2相 111-202 試験

#### 2.7.3.2.2.1 重要なデザインの特徴

111-202 試験は、ACH 小児患者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、遺伝子検査により確定診断を受けた5~14歳のACH患者で、111-901試験で6か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か月間と任意の18か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か月間では、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か月経過後に15 µg/kgに増量することとした。コホート3又は4の被験者は6か月経過後も初回用量を継続した。

111-202試験で24か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。

#### 2.7.3.2.2.2 主要な結果

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か月間で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か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。

#### 人口統計学的特性及びベースライン特性

登録時の平均年齢 (SD) は7.6 (1.68) 歳 (範囲: 5~11歳) であり、半数が5~8歳であった。男女比では女兒が多く (男児: 46%、女児 54%)、大部分が白人 (68.6%) であった。また、全例が思春期前 (思春期発達のタナーステージ1) であった。

本試験に登録した日本人1例は1歳7か月の男児であり、ベースラインの立位身長は111.2 cm、座高77.3 cm、体重21.3 kg、身長Zスコア-4.1、及び体重Zスコア-1.1、タナーステージ1であった。

#### 有効性の結果

最初の6か月間の年間成長速度は用量依存的に変化し、15 µg/kgでプラトーに達した。30 µg/kgを6か月間投与後の年間成長速度に対する効果は、15 µg/kgと比較して、追加的な効果は認められなかった。コホート3 (15 µg/kg) 及びコホート4 (30 µg/kg) で最初の6か月間に認められた年間成長速度の増加は、18か月間の継続期間をとおして24か月目まで持続した

(表 2.7.3.2.2.2.1)。投与開始から 6 カ月後に、コホート 1 又は 2 の被験者は 15  $\mu\text{g}/\text{kg}$  に増量した。コホート 1 では 2.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  から 7.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、7.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  から 15  $\mu\text{g}/\text{kg}$  の 2 段階で用量漸増し、用量漸増期間は約 6~9 カ月間であった。15  $\mu\text{g}/\text{kg}$  に増量後のコホート 1 及び 2 では、コホート 3 及び 4 と同程度の年間成長速度の改善効果がみられ、24 カ月の試験期間をとおして維持された。

コホート 2 の日本人 1 例の結果を表 2.7.3.2.2.2.2 に示す。本患者は 7.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  で投与を開始したため、ベースラインから Day 183 までの年間成長速度は 7.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  投与中の結果、Day 246 以降は 15  $\mu\text{g}/\text{kg}$  に増量後の結果である。

表 2.7.3.2.2.1 経時的な年間成長速度 (111-202 試験 : 有効性解析集団)

	コホート 1 2.5 µg/kg (N = 8)	コホート 2 7.5 µg/kg (N = 8)	コホート 3 15 µg/kg (N = 10)	コホート 4 30 µg/kg (N = 8 <sup>a</sup> )
<b>年間成長速度 (cm/年)</b>				
ベースライン、n	7	8	10	8
平均値 (SD)	3.76 (1.109)	2.89 (1.392)	4.04 (2.275)	4.49 (1.189)
中央値 (最小値、最大値)	3.71 (1.8, 5.4)	3.20 (0.4, 4.9)	4.05 (0.7, 7.6)	4.49 (2.9, 6.7)
<b>Day 183、n</b>	7	8	10	8
平均値 (SD)	3.38 (0.888)	4.17 (1.276)	6.06 (1.067)	6.58 (1.180)
中央値 (最小値、最大値)	3.40 (1.9, 4.7)	4.01 (2.7, 7.0)	5.88 (4.1, 7.9)	6.96 (4.9, 7.7)
<b>Day 183 のベースラインからの変化量、n</b>	7	8	10	8
平均値 (SD)	-0.37 (1.592)	1.28 (1.439)	2.01 (1.999)	2.08 (2.137)
中央値 (最小値、最大値)	-0.15 (-2.6, 2.0)	1.35 (-0.6, 3.8)	2.65 (-2.1, 4.9)	2.90 (-1.7, 4.5)
95% CI	-1.84, 1.10	0.07, 2.48	0.58, 3.44	0.30, 3.87
P 値 (両側)	0.5600	0.0405	0.0111	0.0282
<b>24 カ月、n</b>	6	5 <sup>b</sup>	10	8
平均値 (SD)	4.53 (0.89)	4.96 (0.58)	5.79 (0.6911)	6.03 (0.4444)
中央値 (最小値、最大値)	4.44 (3.4, 6.1)	4.69 (4.3, 5.7)	5.931 (4.23, 6.48)	6.201 (5.25, 6.44)
<b>24 カ月のベースラインからの変化量、n</b>	6	5	10	8
平均値 (SD)	1.34 (1.34)	2.12 (0.85)	1.75 (1.7974)	1.54 (1.3387)
中央値 (最小値、最大値)	1.13 (-0.2, 3.6)	1.85 (1.1, 3.3)	2.066 (-1.13, 3.81)	1.603 (-0.34, 3.50)
95% CI	-0.06, 2.75	1.06, 3.17	0.46, 3.03	0.42, 2.66
P 値 (両側)	0.0577	0.0051	0.0134	0.0141

CI : 信頼区間、N : 投与群の総被験者数、n : 被験者数、SD : 標準偏差

ベースライン年間成長速度は、111-901 試験の過去 6 カ月間のデータに基づいて設定した。

n はベースライン及び Day 183 の年間成長速度の両方が欠測していない被験者数。コホート 1 の 1 例は Day 183 の来院前に試験を中止した。

a : コホート 4 の 1 例は、有効性解析集団の基準を満たさなかった。

b : コホート 2 の 1 例は、24 カ月時来院の許容範囲内での来院がなかった。

出典 : 111-202 試験総括報告書 (5.3.5.2.1-1) Table 14.2.2.1、111-205 試験中間報告書 (5.3.5.2.2-1) Table 10.4.1.1.1

表 2.7.3.2.2.2.2 日本人での経時的な年間成長速度 (111-202 試験：有効性解析集団)

年間成長速度 (cm/年)	コホート 2 (N = 1)
ベースライン	3
Day 183	4
Day 183 のベースライン <sup>b</sup> からの変化量	0.75
15 µg/kg に増量後の初回来院時 <sup>a</sup>	5
15 µg/kg に増量後の初回来院時のベースライン <sup>b</sup> からの変化量 <sup>a</sup>	1.83
15 µg/kg に増量後 12 カ月目以降の初回来院時	5
15 µg/kg に増量後 12 カ月目以降の初回来院時のベースライン <sup>b</sup> からの変化量	1.70

N：被験者数

ベースライン年間成長速度は、111-202 試験のスクリーニング来院前 6 カ月間の 111-901 試験でのデータに基づき算出した。

15 µg/kg に増量後 6 カ月以降の初回来院時の年間成長速度は、立位身長を用いて以下の式で算出した値と定義した [(15 µg/kg に増量後 6 カ月以降の初回来院時の身長 - 15 µg/kg に増量後初回来院時の身長) ÷ (15 µg/kg に増量後 6 カ月以降の初回来院時の日付 - 15 µg/kg 増量後初回来院時の日付)] × 365.25。他の時点の年間成長速度値も同様の定義とした。

a：Day 183 より後の異なる来院日に 15 µg/kg に変更した被験者。被験者は Day 246 に 15 µg/kg へ変更した。

b：ベースラインからの変化量 = 最新の測定値 - ベースライン値

出典：111-202 試験、日本人帳票 (5.3.5.2.1-2) Table 14.2.2.3

年間成長速度と同様に、身長 Z スコアのベースラインからの変化量にも用量反応性が認められた。6 カ月にわたって BMN 111 投与後の身長 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 (2.5 µg/kg) で -0.01 (0.18)、コホート 2 (7.5 µg/kg) で 0.08 (0.1440)、コホート 3 (15 µg/kg) で 0.23 (0.15)、コホート 4 (30 µg/kg) で 0.27 (0.19) であった。コホート 3 及び 4 で最初の 6 カ月間に認められた身長 Z スコアの改善効果は、18 カ月間の継続期間をとおして 24 カ月目まで持続した。立位身長 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 3 及び 4 でそれぞれ 0.80 (0.28) 及び 0.90 (0.30) であった。コホート 3 及び 4 での改善効果は類似しており、一貫性があった。成長の改善に伴う身体比率の悪化は認められなかった。

年間成長速度及び身長 Z スコアの用量反応関係は、15 µg/kg で投与効果がピークに達し、30 µg/kg での効果は BMN 111 の曝露量が用量比を超えたにもかかわらず 15 µg/kg と同程度であった (2.7.2.2.2.2 項)。このような投与効果の飽和は、成長板でみられる軟骨細胞活性マーカーである CXM でも認められた。15 µg/kg までは用量依存的に持続性の CXM 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。

日本人 1 例での年間成長速度、立位身長、身長 Z スコア、及び上体と下体の身体比率は、111-202 試験の日本人帳票 (5.3.5.2.1-2) の Listing 16.2.6.5.1 に示した。

詳細は、111-202 試験総括報告書 (5.3.5.2.1-1) に示した。

### 111-202 試験結果に基づく第 3 相試験での用量設定根拠

BMN 111 の用量反応関係は、111-202 試験の最初の 6 カ月間の用量設定段階で十分に明らかにされた。6 カ月時点で、2.5 µg/kg から 15 µg/kg までの年間成長速度に用量反応性が認められ、

BMN 111 曝露量が用量比を超えたにもかかわらず、高用量の 30 µg/kg ではそれ以上のベネフィットは得られなかった。

投与開始から 6 カ月以降に 2.5 又は 7.5 µg/kg から 15 µg/kg に増量したコホート 1 及び 2 の被験者では、コホート 3 及び 4 と同程度の年間成長速度の改善効果がみられ、24 カ月の試験期間をとおして持続した。

15 µg/kg でみられた投与効果の飽和は、成長板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 (2.7.2.2.2.2 項)。

BMN 111 投与では、1 日あたり 2.5 から 30 µg/kg までの忍容性はおおむね良好であった。30 µg/kg での安全性データは 15 µg/kg と同様であった (2.7.4.1.1.6.2 項)。2.5~30 µg/kg の用量範囲では、BMN 111 曝露とバイタルサインの変化に明らかな相関関係は認められなかった (2.7.2.2.2.2 項)。

24 カ月にわたって BMN 111 を投与した第 2 相試験で、1 日あたり 15 及び 30 µg/kg の用量では、有効性又は安全性に関して臨床的に意義のある違いが認められなかったため、第 3 相試験では 2 用量のうち低用量を選択した。

### 2.7.3.2.3 第 2 相 111-205 試験

#### 2.7.3.2.3.1 重要なデザインの特徴

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 (2019 年 11 月 20 日) 時点のデータを示した。

#### 2.7.3.2.3.2 主要な結果

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 で投与継続中の被験者 (日本人 1 例を含む計 19 例) には 60 カ月以上の追跡データがあり、コホート 4 (8 例) には 48 カ月の追跡データがあった。On-treatment 評価成績は、主要な結果の項に示した。



### 人口統計学的特性及びベースラインの特徴

111-205 試験に移行した 30 例の人口統計学的特性は、111-202 試験の Day 1 に収集されたデータに基づいている。111-205 試験に参加した被験者での 111-202 試験の Day 1 の平均年齢 (SD) の範囲は 7.50 (0.95) 歳 (コホート 4) から 8.54 (1.54) 歳 (コホート 3) であり、コホート 4 の登録被験者は他の 3 つのコホートと比較して平均的に年齢が低かった。コホート全体では、登録時の年齢が 5~8 歳未満が 50%と半数を占め、残りは 8~11 歳未満が 46.7%、11~15 歳未満が 3.3%であった。性別では、男児が 43.3%、女児が 56.7%であった。人種別では、大半が白人 (70%) であり、アジア人は 20%であった。

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、標準身長の小児の発育と同様であった。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 超に達した。

データカットオフ時点では、3 例が最終身長定義の基準 (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 歳、タナーステージ 4 の 1 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 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。

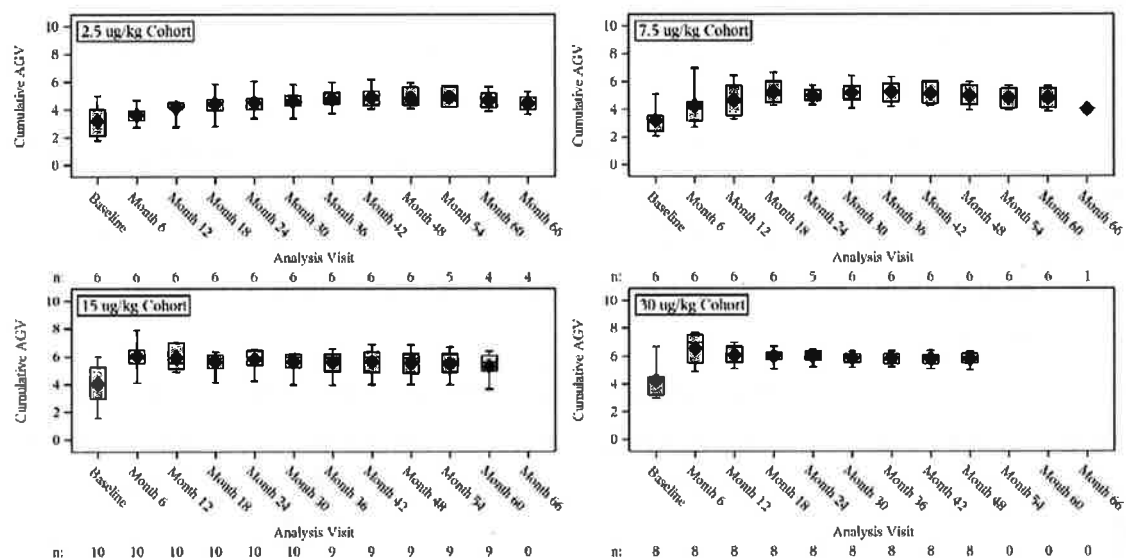
### 有効性の結果

有効性の評価には、投与下の被験者で測定したすべての項目を含めた。本試験の結果では、登録時年齢 5~11 歳の ACH 患者に対して、最大 5.8 年の BMN 111 長期投与による成長に対する効果を示した。

すべてのコホートで、ベースラインと比較して、経時的かつ 1 年ごとの年間成長速度の一貫した改善が認められた。コホート 1、2、3 及び 4 の年間成長速度のベースラインから 48 カ月目までの平均変化量 (SD) は、それぞれ 1.67 (1.20) cm/年、1.76 (0.96) cm/年、1.58 (1.27) cm/年、1.62 (1.30) cm/年であった。コホート 3 (15 µg/kg 投与) と比較して、コホート 4 (30 µg/kg 投与) の年間成長速度の改善度に追加の効果は認められなかった。BMN 111 を長期投与したコホート 1、2 及び 3 では、60 カ月目まで改善効果が持続した。コホート全体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、48 カ月目で 1.65 (1.14) cm/年、60 カ月目で 1.35 (1.07) cm/年であり、両時点ともベースラインとの差は統計学的に有意であった (いずれも  $P < 0.0001$ )。60 カ月目での年間成長速度のベースラインからの変化量にはわずかな低下がみられたが、同年齢の ACH 小児患者でも成長速度に自然な減少傾向がみられる (Hoover-Fong 2008)。コホート別の経時的な累積年間成長速度のボックスプロットを図 2.7.3.2.3.2.1 に示す。日本人 1 例 (コホート 2) のベースラインの累積年間成長速度は 3 cm/年であった。48 カ月目

の年間成長速度のベースラインからの変化量は 2.41 cm/年であり、60 カ月目では 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 2.7.3.2.3.2.1 コホート別の経時的な累積年間成長速度 (cm/年) のボックスプロット (111-205 試験 : FAS)



AGV : 年間成長速度、FAS : 最大の解析対象集団、n : 被験者数

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。

出典 : 111-205 試験中間報告書 (5.3.5.2.2-1) Figure 14.2.1.1.3

年間成長速度に対する効果を反映して、身長 Z スコアにも経時的な改善が認められた。身長 Z スコアのベースラインから 48 カ月目までの平均変化量 (SD) は、コホート 1 で 1.06 (0.94)、コホート 2 で 0.52 (0.53)、コホート 3 で 1.00 (0.69)、コホート 4 で 1.46 (0.36) であった。コホート全体では、身長 Z スコアのベースラインから 48 及び 60 カ月目までの平均変化量 (SD) は、それぞれ 1.04 (0.70) 及び 0.78 (0.70) であった [111-205 試験中間報告書 (5.3.5.2.2-1) Table 14.2.2.1]。日本人 1 例のベースライン身長 Z スコアは -4 であり、ベースラインから 48 及び 60 カ月目までの変化量は、それぞれ 0.86 及び 0.68 であった [111-205 試験、日本人帳票 (5.3.5.2.2-2) Table 14.2.2.1]。本被験者の投与前の成長データは、AchNH に基づく ACH 患者の参照成長データと同様であった (図 2.7.3.2.2)。

立位身長に対する BMN 111 の効果は、被験者ごとの成長曲線で示した [ISE (5.3.5.3.2)

Figure 14.2.5.4.1a 及び Figure 14.2.5.4.2a]。投与下では成長速度が持続的に改善し、公表データ (Hoover-Fong 2008) に基づく年齢及び性別を適合させた未治療 ACH 患者の成長曲線との比較で立位身長の増加が認められた。大部分の被験者では、成長曲線が標準身長の分布に向かうように変化し、成長の持続的な加速が認められた。

日本人 1 例のベースライン時の立位身長は 111.2 cm であり、60 カ月目は 141.5 cm であった [111-205 試験、日本人帳票 (5.3.5.2.2-2) Listing 16.2.6.6]。

立位身長に対する効果と同様に、その他の成長データ (座高、腕の長さ、四肢の長さなどが含まれるが、これらに限定されない) に対する効果も認められた。

成長の改善と身体比率の低下との関連性は認められなかった。上体と下体の身体比率には時間経過とともにわずかな改善傾向が認められた。

表 2.7.3.2.3.2.1 経時的な有効性評価項目 (111-205 試験 : FAS) (1/2)

評価項目	コホート 1 2.5 µg/kg (N = 6)	コホート 2 7.5 µg/kg (N = 6)	コホート 3 15 µg/kg (N = 10)	コホート 4 30 µg/kg (N = 8)
<b>年間成長速度 (cm/年)</b>				
ベースライン、n	6	6	10	8
平均値 (SD)	3.18 (1.24)	3.22 (1.06)	4.04 (1.41)	4.19 (1.19)
中央値	3.08	3.08	3.94	4.27
最小値、最大値	1.8, 5.0	2.1, 5.1	1.6, 6.0	2.9, 6.7
60 カ月目、n	4	6	9	0
平均値 (SD)	4.66 (0.73)	4.81 (0.82)	5.28 (0.98)	-
中央値	4.55	4.85	5.59	-
最小値、最大値	3.9, 5.6	3.8, 5.7	3.6, 6.4	-
60 カ月目のベースラインからの 変化量 <sup>a</sup> 、n	4	6	9	ND <sup>b</sup>
平均値 (SD)	1.03 (0.75)	1.59 (0.93)	1.34 (1.31)	-
中央値	0.82	1.47	1.00	-
最小値、最大値	0.4, 2.1	0.6, 2.9	-0.8, 3.4	-
95% CI	-0.16, 2.22	0.61, 2.57	0.33, 2.34	-
P 値 (student's t test)	0.0703	0.0087	0.0154	-
<b>身長 Z スコア (SDS)</b>				
ベースライン、n	6	6	10	8
平均値 (SD)	-6.06 (0.69)	-4.91 (0.77)	-4.61 (1.14)	-5.19 (0.75)
中央値	-6.21	-4.76	-4.85	-4.96
最小値、最大値	-6.7, -4.8	-6.0, -3.9	-6.3, -2.6	-6.4, -4.3
60 カ月目、n	4	6	9	
平均値 (SD)	-5.29 (1.07)	-4.33 (1.19)	-3.86 (1.30)	
中央値	-5.27	-4.13	-4.16	
最小値、最大値	-6.6, -4.0	-6.4, -3.1	-5.7, -2.0	-
60 カ月目のベースラインからの 変化量 <sup>a</sup> 、n	4	6	9	ND <sup>b</sup>
平均値 (SD)	0.93 (0.86)	0.58 (0.57)	0.85 (0.75)	-
中央値	1.10	0.75	0.90	-
最小値、最大値				
95% CI	-0.44, 2.30	-0.02, 1.18	0.27, 1.43	-
P 値 (student's t test)	0.1183	0.0553	0.0093	-

表 2.7.3.2.3.2.1 経時的な有効性評価項目 (111-205 試験 : FAS) (2/2)

評価項目	コホート 1 2.5 µg/kg (N = 6)	コホート 2 7.5 µg/kg (N = 6)	コホート 3 15 µg/kg (N = 10)	コホート 4 30 µg/kg (N = 8)
<b>上体と下体の身体比率</b>				
ベースライン、n	6	6	10	8
平均値 (SD)	2.12 (0.08)	2.05 (0.17)	1.91 (0.23)	1.96 (0.18)
中央値	2.12	2.02	1.98	1.89
最小値、最大値	2.0, 2.2	1.8, 2.4	1.4, 2.2	1.8, 2.2
60 カ月目、n	4	6	9	0
平均値 (SD)	2.00 (0.08)	1.88 (0.13)	1.82 (0.26)	-
中央値	2.00	1.83	1.83	-
最小値、最大値	1.9, 2.1	1.8, 2.1	1.3, 2.2	-
60 カ月目のベースラインからの 変化量 <sup>a</sup> 、n	4	6	9	ND <sup>b</sup>
平均値 (SD)	-0.15 (0.08)	-0.18 (0.14)	-0.12 (0.10)	-
中央値	-0.15	-0.18	-0.11	-
最小値、最大値				-
95% CI	-0.28, -0.01	-0.32, -0.03	-0.20, -0.04	-
P 値 (student's t test)	0.0411	0.0264	0.0078	-

FAS : 最大の解析対象集団、CI : 信頼区間、N : 投与群の総被験者数、n : 被験者数、ND : 未実施、SD : 標準偏差、SDS : 標準偏差値

ベースラインは、111-202 試験スクリーニング時に測定した初回投与前の最後の評価可能な測定値とする。

P 値は、両側の対応のある t 検定に基づく。

Z スコアは、アメリカ疾病管理予防センター (CDC) の標準身長性の性別及び年齢別の参照データを用いて算出した。

a : ベースラインからの変化量は両方の時期の測定が利用可能な被験者に基づいた。

b : コホート 4 の被験者は、48 カ月までのデータのみ。

出典 : 111-205 試験中間報告書 (5.3.5.2.2-1) Table 14.2.1.6、Table 14.2.2.1、Table 14.2.3.1

表 2.7.3.2.3.2.2 経時的な有効性評価項目 [111-205 試験 : 日本人 (FAS)]

評価項目	コホート 2 (N = 1)
<b>年間成長速度 (cm/年)</b>	
ベースライン	3
60 カ月目	5
60 カ月目のベースラインからの変化量 <sup>a</sup>	1.99
<b>身長 Z スコア (SDS)</b>	
ベースライン	-4
60 カ月目	-3
60 カ月目のベースラインからの変化量 <sup>a</sup>	0.68
<b>上体と下体の身体比率</b>	
ベースライン	1
60 カ月目	1
60 カ月目のベースラインからの変化量 <sup>a</sup>	-0.08

FAS : 最大の解析対象集団、N : 投与群の総被験者数、SD : 標準偏差、SDS : 標準偏差値

ベースラインの年間成長速度は、111-202 試験のスクリーニング来院前 6 カ月間の 111-901 試験でのデータから算出した。

ベースライン後の来院の年間成長速度は、[(ベースライン後の身長 - スクリーニング時の身長) ÷ (ベースライン後の日付 - スクリーニング評価時の日付)] × 365.25 と定義する。

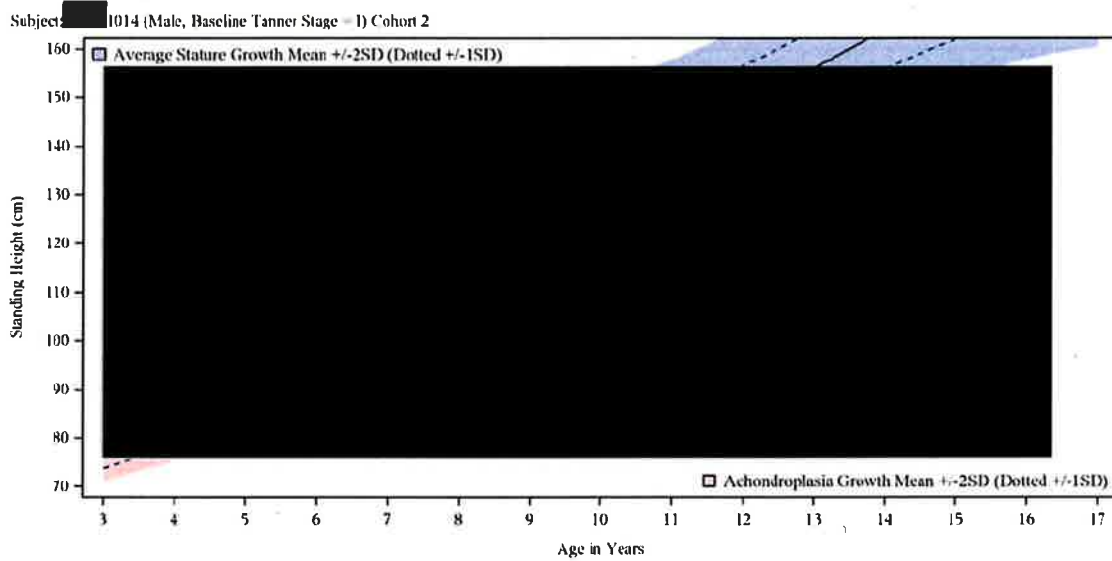
ベースラインの身長 Z スコア及び上体と下体の身体比率は、111-202 試験での治験薬初回投与前の最後の評価可能な測定値とする。

身長 Z スコアは、アメリカ疾病管理予防センター (CDC) の標準身長の性別及び年齢別の参照データ (平均値及び SD) を用いて算出した。

a : ベースラインからの変化量は両方の時期の測定が利用可能な被験者に基づいた。

出典 : 111-205 試験、日本人帳票 (5.3.5.2.2-2) Table 14.2.1.6

図 2.7.3.2.2 日本人 (■-1014) の経時的な立位身長のスパゲッティプロット (111-205 試験 : FAS)



FAS : 最大の解析対象集団、SD : 標準偏差

来院時年齢 (歳) は測定来院時の年齢

破線は実薬の Day 1 前又は投与中止後のデータを示す。実線は、Day 1 以降の投与下データを示す。点は増量の時点を示す。×は投与中止の時点を示す。▲はタナーステージが上がった時点を示す。

タナーステージは、男児は生殖器、女児は乳房のタナーステージを用いて決定した。

標準身長はアメリカ疾病管理予防センター (CDC) の性別及び年齢別の参照データ (平均値及び SD)、軟骨無形成症患者の身長は Hoover-Fong et al AM J Med Genet 2017 : 173A : 1226-30 の性別及び年齢別の参照データ (平均値及び SD)

Day 1 は BMN 111 の初回投与日

出典 : ISE (5.3.5.3.2) Figure 14.2.5.4.2A、111-205 試験中間報告書 (5.3.5.2.2-1) Figure 14.2.4.1.1

詳細は 111-205 試験中間報告書 (5.3.5.2.2-1) に示した。

### 2.7.3.2.4 主要な第 3 相 111-301 試験

#### 2.7.3.2.4.1 重要なデザインの特徴

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、遺伝子検査によって ACH の確定診断が確認された 5~18 歳未満の小児を対象に、BMN 111 15  $\mu$ g/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。

性別及び思春期発達のタナーステージ (ステージ 1 とステージ >1 に分類) に基づく層別無作為化を行い、タナーステージ >1 の被験者は登録予定数の 20%を超えないこととした。ただし、日

本人の無作為化については、全体及び層別内で均等に割り付けるために日本人だけで層別無作為化を実施した。日本人の無作為化には20%の上限を設けなかったことから、タナーステージ2の患者が2例登録され、21%を占めた。

#### 2.7.3.2.4.2 主要な結果

本試験に登録された121例のうち、61例（日本人4例を含む）がプラセボ群、60例（日本人3例を含む）がBMN 111群（15 µg/kg 投与）に無作為化された。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。

#### 人口統計学的特性とベースライン特性

人口統計学的特性及びベースラインの成長データは、プラセボ群とBMN 111群でおおむね同程度であった。ベースライン時の平均年齢は、プラセボ群（9.1歳）と比較してBMN 111群（8.4歳）で低かった。これは、BMN 111群では5～8歳未満が多く、8～11歳未満が少なかったことによる。全体の男女の割合はそれぞれ52.9%及び47.1%であり、ほとんどが白人（71%）であった。

日本人7例のベースライン時の平均年齢（SD）はプラセボ群が8.22（3.76）歳、BMN 111群が7.49（2.18）歳であった。性別では、プラセボ群はそれぞれ2例（50%）、BMN 111群では全3例（100%）が女兒であった。日本人のベースラインの成長特性は全体集団と比較しても大きな差がなく、同年齢の未治療のACH小児患者集団を代表するものと考えられた（図2.7.3.2.5.2.1）。

層別では、全体の大部分（79.3%）が思春期前のタナーステージ1であり、20.7%がタナーステージ>1であった。日本人では、5例（プラセボ群3例、BMN 111群2例）が思春期前のタナーステージ1であり、2例（各群1例）がタナーステージ>1であった。

ベースライン成長データは、両投与群でおおむね同程度であった。ベースラインの年間成長速度の平均値（SD）は、プラセボ群が4.06（1.20）cm/年、BMN 111群が4.26（1.53）cm/年であった。ベースラインの平均身長Zスコアは、標準身長と比較して約-5であり、有意な低身長が示された。

日本人のベースライン年間成長速度の平均値（SD）は、プラセボ群が4.92（1.21）cm/年、BMN 111群が5.71（0.88）cm/年であり、全体集団よりも高かった。日本人のベースライン成長に関する特徴は、おおむね全体集団と同様であり、深刻な低身長及び成長速度の低下が認められ、ACH小児患者集団を代表するものと考えられた。

### 有効性の結果

本試験では主要評価項目を達成した。52 週時のプラセボ群と BMN 111 群の年間成長速度の最小二乗 (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 値<0.0001] であり、BMN 111 群で良好な結果であった (表 2.7.3.2.4.2.1)。経時的な年間成長速度のボックスプロットを図 2.7.3.2.4.2.1 に示す。26 週時にプラセボ群と BMN 111 群での年間成長速度に対する効果の差が認められ、52 週まで効果が維持された。

試験を中止した日本人 1 例では、ベースライン後の身長評価は得られなかった。そのため、52 週時の身長はベースライン年間成長速度を用いて補完し、52 週時の年間成長速度は変化なしであった。

身長 Z スコアでも、プラセボ群と比較して BMN 111 群で一定の改善効果が認められた。52 週時のプラセボ群と BMN 111 群の身長 Z スコアのベースラインからの LS 平均変化量の差は 0.28 (95% CI : 0.17, 0.39, 両側 P < 0.0001) であり、BMN 111 群で良好な結果であった。52 週間の投与後、上体と下体の身体比率にベースラインからの変化はみられず、成長速度の改善が身体比率の悪化につながらないことが示された。

BMN 111 群に無作為化され、52 週間の投与を受けた日本人が 2 例と少なく、日本人と全体集団の有効性を直接比較することは困難であった。日本人での年間成長速度、身長 Z スコア、及び上体と下体の身体比率の結果は、各投与群の他の被験者とおおむね同様であった (

表 2.7.3.2.4.2.2)。日本人の年間成長速度、立位身長、身長 Z スコア、及び上体と下体の身体比率の被験者ごとの結果は 111-301 試験の日本人帳票 (5.3.5.1.1-2) の Listing 16.2.6.10 に示した。日本人での経時的な立位身長のスパゲッティプロットを図 2.7.3.2.5.2.1 に示す。

事前に規定したサブグループ解析の年間成長速度のベースラインからの変化量に関する結果は 2.7.3.3.3.1 項に示した。サブグループの結果は、全体集団の結果と同様であり、群間差の平均の点推定値は BMN 111 群で良好で、すべての 95% CI は重なっていた。

**表 2.7.3.2.4.2.1 主要評価項目及び主要な副次評価の結果：ANCOVA モデル  
(111-301 試験：FAS)**

	プラセボ N = 61	BMN 111 N = 60
主要一年間成長速度のベースラインからの変化量		
ベースラインからの LS 平均変化量 (95% CI)	0.13 (-0.18, 0.45)	1.71 (1.40, 2.01)
LS 平均の差 (95% CI) <sup>a</sup>	1.57 (1.22, 1.93)	
P 値 <sup>b</sup>	P < 0.0001	
主要な副次—身長 Z スコアのベースラインからの変化量		
ベースラインからの LS 平均変化量 (95% CI)	-0.01 (-0.10, 0.09)	0.27 (0.18, 0.36)
LS 平均の差 (95% CI) <sup>a</sup>	0.28 (0.17, 0.39)	
P 値 <sup>b</sup>	P < 0.0001	
主要な副次—上体と下体の身体比率のベースラインからの変化量		
ベースラインからの LS 平均変化量 (95% CI)	-0.02 (-0.05, 0.01)	-0.03 (-0.06, 0.00)
LS 平均の差 (95% CI) <sup>a</sup>	-0.01 (-0.05, 0.02)	
P 値 <sup>b</sup>	P = 0.5060	

ANCOVA：共分散分析、CI：信頼区間、FAS：最大の解析対象集団、LS：最小二乗、N：投与群の被験者数  
52 週時 (Day 365) の立位身長は、最後に測定した身長にベースライン年間成長速度 (cm/年) を適用し  
て補完した。

LS 平均及び LS 平均変化量は ANCOVA モデルから得た。モデル項には、性別及びタナーステージ、投与群、  
ベースライン年齢、ベースライン年間成長速度、並びにベースライン身長 Z スコアで定義された無作為化  
層を含めた。

a: BMN 111 15 µg/kg からプラセボを引いた差

b: 両側 P 値

出典：111-301 試験総括報告書 (5.3.5.1.1-1) Table 14.2.1.2、Table 14.2.2.2、Table 14.2.3.2

**表 2.7.3.2.4.2.2 主要及び主要な副次評価の経時的な要約 (ベースラインからの変化量)  
[111-301 試験：日本人 (FAS)] (1/2)**

	プラセボ N = 4	BMN 111 N = 3
主要評価一年間成長速度のベースラインからの変化量		
ベースライン		
n	4	3
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		
n	4	3
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		
n	4	3
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



**表 2.7.3.2.4.2.2 主要及び主要な副次評価の経時的な要約（ベースラインからの変化量）**  
**[111-301 試験：日本人（FAS）] (2/2)**

	プラセボ N = 4	BMN 111 N = 3
<b>主要な副次評価－身長 Z スコアのベースラインからの変化量</b>		
ベースライン		
n	4	3
平均値 (SD)	-5.20 (1.00)	-6.26 (0.14)
中央値	-5.52	-6.33
最小値、最大値	-6.0, -3.8	-6.3, -6.1
52 週時		
n	4	3
平均値 (SD)	-5.36 (1.19)	-5.87 (0.55)
中央値	-5.60	-5.58
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		
n	4	3
平均値 (SD)	-0.15 (0.26)	0.39 (0.52)
中央値	-0.11	0.51
最小値、最大値	-0.5, 0.1	-0.2, 0.8
<b>主要な副次評価－上体と下体の身体比率のベースラインからの変化量</b>		
ベースライン		
n	4	3
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		
n	4	3
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		
n	4	3
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

FAS：最大の解析対象集団、LS：最小二乗、N：投与群の被験者数、n：被験者数、SD：標準偏差

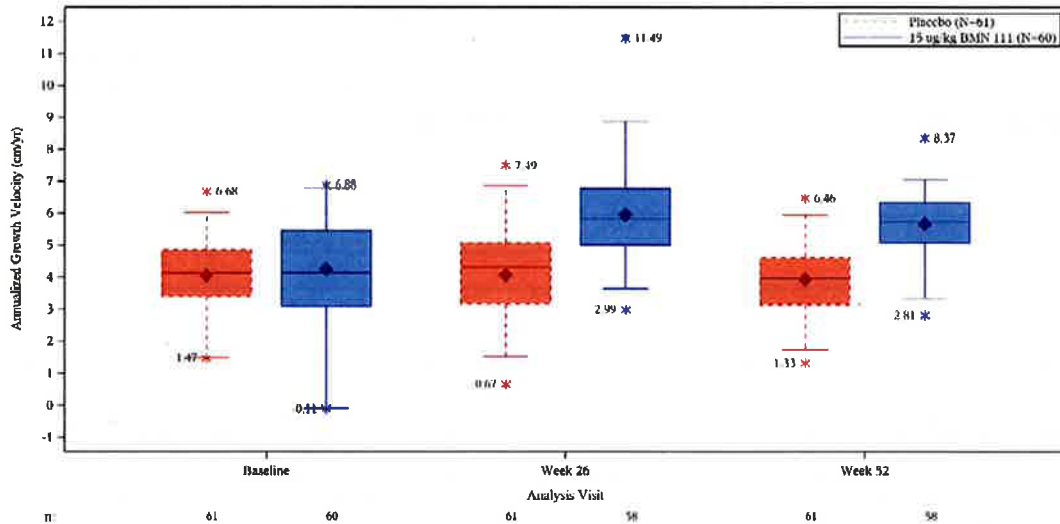
日本人は例数が少なく LS 平均及び LS 平均の差は共分散分析モデルから得られなかった。

ベースライン後の来院の年間成長速度は、[(ベースライン後の身長－ベースライン時の身長) ÷ (ベースライン後の日付－ベースライン評価時の日付)] × 365.25 と定義する。

52 週時の評価が欠測の場合、111-301 試験の統計解析計画書の記載に従って補完した。

出典：111-301 試験、日本人帳票 (5.3.5.1.1-2) Table 14.2.1.2、Table 14.2.2.2、Table 14.2.3.2

図 2.7.3.2.4.2.1 経時的な年間成長速度 (cm/年) のボックスプロット (111-301 試験 : FAS)



FAS : 最大の解析対象集団、N : 投与群の総被験者数、n : 被験者数

ボックスプロットは、25 及び 75 パーセントイルの四分位数 (枠線の端)、中央値 (中央線)、平均値 (ひし形記号)、2.5 及び 97.5 パーセントイル (ひげ) を表示している。アスタリスクは外れ値を示す。

出典 : 111-301 試験総括報告書 (5.3.5.1.1-1) Figure 14.2.1.1a

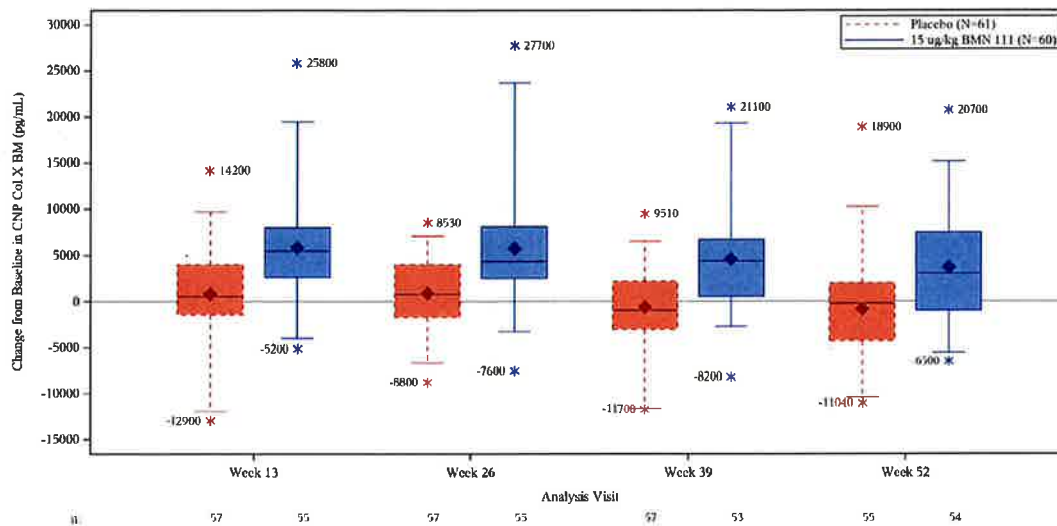
52 週時の HRQoL 及び機能的パフォーマンスのベースラインからの変化に、プラセボ群と BMN 111 群の間で明らかな差は認められなかった。身長と HRQoL の関係性を評価したデータ [The Relationship Between Height Deficit and Health Related Quality of Life with ACH (5.3.5.4.9)] によると、身長は時間経過とともに徐々に改善するため、HRQoL の結果に意義のある変化がみられるまでには相当の時間を要するものと思われる。

### 薬力学的結果

コラーゲン X は、活性成長板での軟骨細胞の骨形成活性に特異性の高いマーカーである。CXM の血清中濃度は、標準身長の間年成長速度とよく相関している。111-301 試験では、プラセボ群で CXM に変化が認められなかったのに対して、BMN 111 群では 52 週間の投与期間にわたって CXM の持続的な増加がみられたことから、BMN 111 の成長速度に対する改善効果が更に裏付けられた (図 2.7.3.2.4.2.2)。

詳細は、111-301 試験総括報告書 (5.3.5.1.1-1) に示した。

図 2.7.3.2.4.2.2 CXM のベースラインからの経時変化のボックスプロット  
(111-301 試験：安全性解析集団)



CNP：C型ナトリウム利尿ペプチド、CXM：コラーゲン X、N：投与群の総被験者数、n：被験者数  
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。  
出典：111-301 試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）Figure 14.3.5.4B

### 2.7.3.2.5 第3相 111-302 試験

#### 2.7.3.2.5.1 重要なデザインの特徴

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、111-302 継続試験への登録に適格とした。111-301 試験でBMN 111群に無作為化された被験者は15 µg/kg 投与を継続し、プラセボに無作為化された被験者は111-302 試験からBMN 111 15 µg/kgを投与開始した。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年とした。本試験は現在実施中であり、本有効性概要にはデータカットオフ（2019年10月31日）までの結果を示した。

#### 2.7.3.2.5.2 主要な結果

本試験には、計119例を登録し、BMN 111 15 µg/kgを投与した。投与群別の内訳は、BMN 111群58例（日本人2例を含む）、プラセボ群61例（日本人4例を含む）であった。解析には、BMN 111初回投与以降のデータを用いた。111-301 試験でプラセボ群に割り付けられた被験者はplc/vos群とし、ベースラインは111-302 試験のBMN 111初回投与前とした。111-301 試験でBMN 111群に割り付けられた被験者はvos/vos群とし、ベースラインは111-301 試験でのBMN 111初回投与前とした。

本試験の中間データの有効性解析の焦点は、以下の2点であった。

- BMN 111 初回投与後 26 週間にみられた有効性を vos/vos 群 (111-301 試験の結果) と plc/vos 群で比較し、類似性を評価する。
- vos/vos 群で 111-301 試験の 52 週の投与期間にみられた有効性が、52 週以降 78 週まで持続して認められるかを、規定の来院を完了した被験者を対象に評価する。

データカットオフ時点で、BMN 111 初回投与日から起算して、vos/vos 群 (58 例) では全例が 26 及び 52 週 (111-301 試験)、13 例が 78 週 (111-302 試験の 26 週)、3 例が 104 週 (111-302 試験の 52 週) の評価を完了した。日本人 2 例は 26 及び 52 週の評価を完了したが (111-301 試験)、78 週の評価は完了しなかった。plc/vos 群 (61 例) では、14 例が 26 週、4 例が 52 週、1 例が 78 週の評価 (いずれも 111-302 試験) を完了した。plc/vos 群の日本人 4 例は 26 週時の評価を完了しなかった。なお、当該時点±21 日の範囲のデータを解析に用いたため、vos/vos 群の 1 例の 78 週時データは解析から除外された。

#### 人口統計学的特性及びベースライン特性

Day 1 (BMN 111 初回投与日) の全体の平均年齢は 9.2 歳で、各年齢区分 (5~8 歳未満、8~11 歳未満、11~15 歳未満) の分布は同程度であった。plc/vos 群の被験者は、111-301 試験でプラセボを 1 年間投与後に BMN 111 の投与を開始したため、vos/vos 群よりも年齢が高かった。15 歳以上の被験者は全体で 1 例のみであった。男女の分布に偏りはなく、登録された男児が 52.9%、女児が 47.1%であった。被験者の大部分が白人 (71.4%) であり、思春期前のタナーステージ 1 (74.8%) であった。

#### 主要な有効性の結果

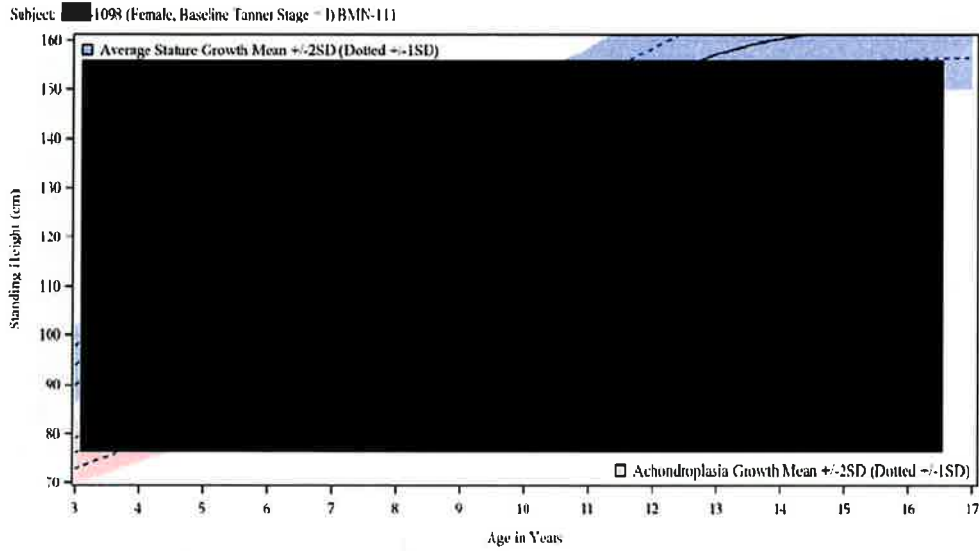
有効性の要約には On-treatment の評価をすべて含み、当該時点±21 日の範囲のデータを解析した。111-302 試験の中間成績では、26 週以内に BMN 111 の成長に対する改善効果が認められ、78 週まで持続した。

111-302 試験の中間報告書に要約したベースライン後データは、111-301 及び 111-302 試験それぞれの BMN 111 初回投与後のデータを統合したものである。すなわち、111-301 試験で BMN 111 投与を受けた被験者では 111-301 試験からの全データ、111-301 試験でプラセボ投与を受けた被験者では 111-302 試験の BMN 111 初回投与以降のデータが含まれる。

日本人については、6 カ月の投与 (データカットオフ時点で 111-302 試験の 26 週、111-301 試験の vos/vos 群では 78 週に相当) を完了した被験者が plc/vos 群及び vos/vos 群のいずれにもいなかったため、日本人の有効性解析は得られなかった。日本人の年間成長速度、立位身長、身長 Z スコア、及び上体と下体の身体比率の被験者ごとの要約は、111-302 試験の日本人帳票 (5.3.5.2.3-2) の Listing 16.2.6.8 に示した。また、日本人の経時的な立位身長のスパゲッティプロットを図 2.7.3.2.5.2.1 に示した。

図 2.7.3.2.5.2.1 日本人 7 例の経時的な立位身長のスパゲッティプロット  
(111-301/302 試験 : FAS) (1/4)

vos/vos 群 (被験者番号 : █████-1098、女兒)



vos/vos 群 (被験者番号 : █████-1118、女兒)

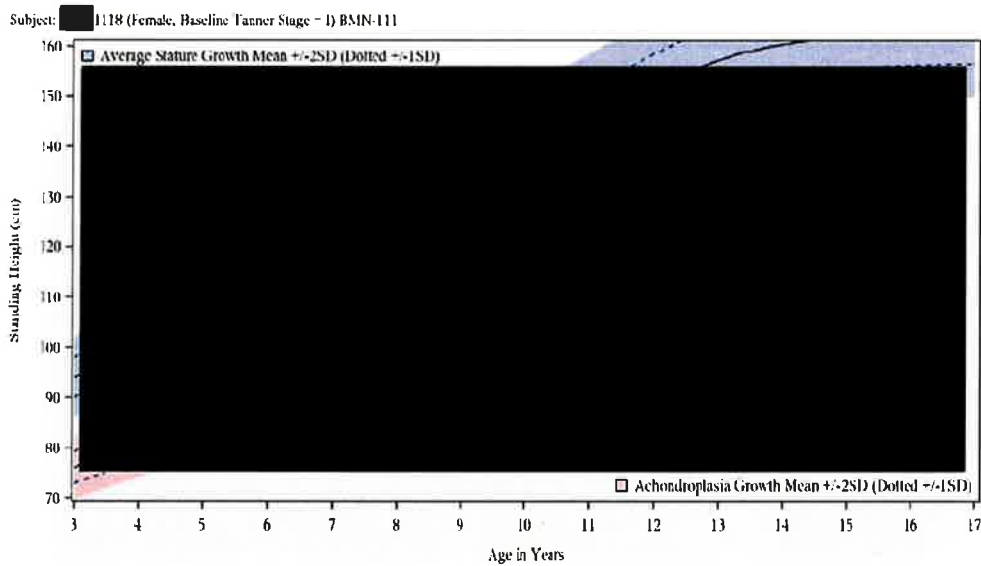
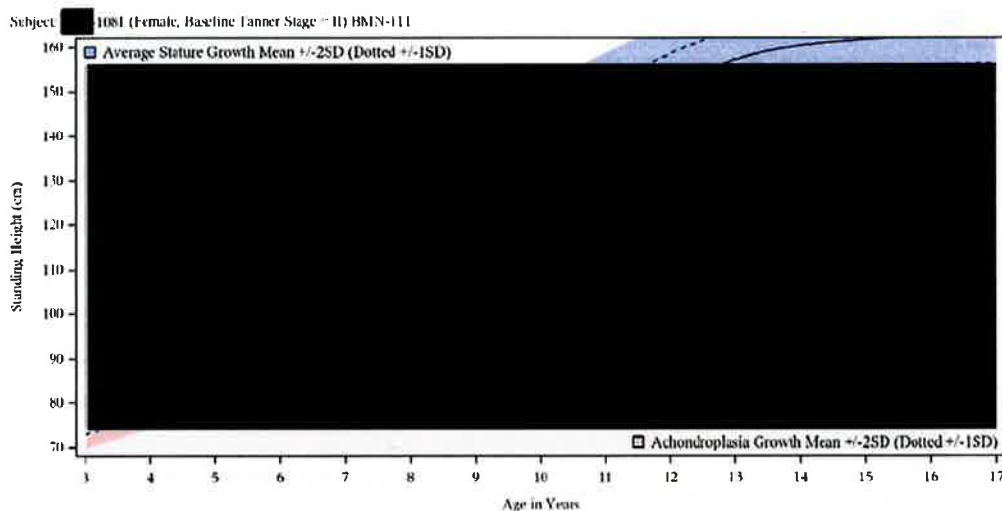


図 2.7.3.2.5.2.1 日本人7例の経時的な立位身長のスパゲッティプロット  
(111-301/302 試験 : FAS) (2/4)

vos/vos 群 (被験者番号 : █████-1081、女児)



注 : 本被験者は 111-301 試験の Day 15 に試験を中止した。

plc/vos 群 (被験者番号 : █████-1114、女児)

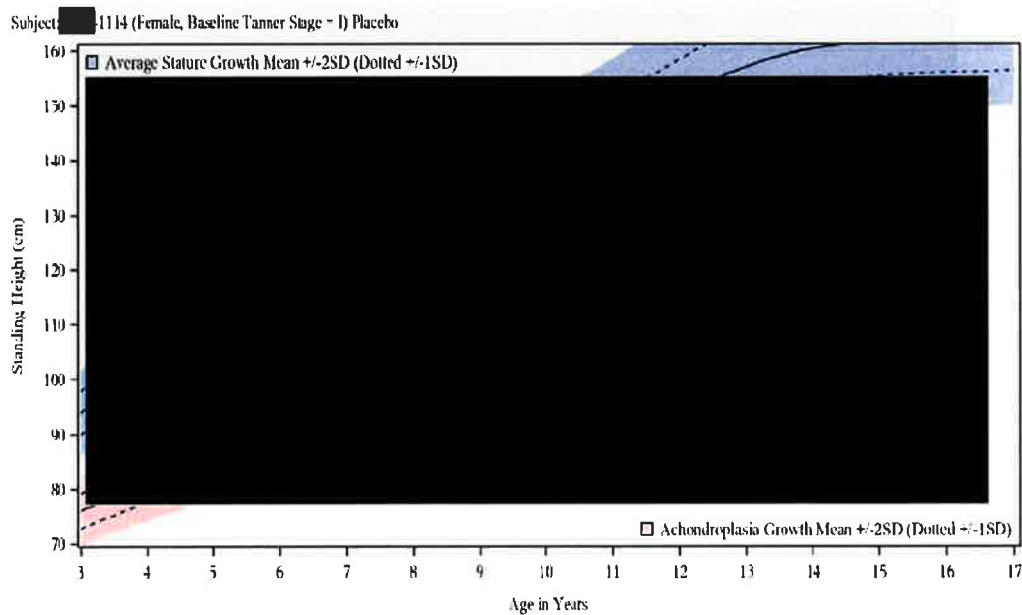
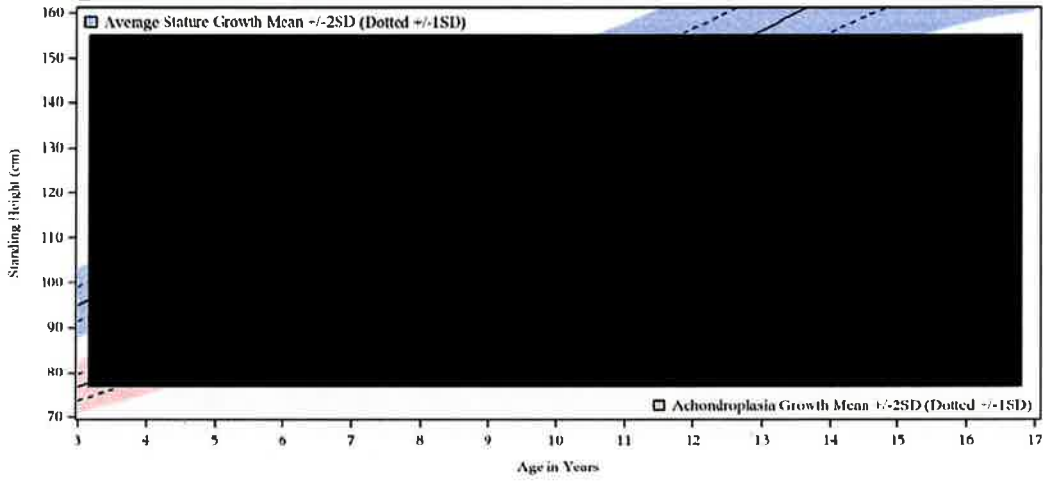


図 2.7.3.2.5.2.1 日本人 7 例の経時的な立位身長のスパゲッティプロット  
(111-301/302 試験 : FAS) (3/4)

plc/vos 群 (被験者番号 : █████-1116、男児)

Subject: █████-1116 (Male, Baseline Tanner Stage = 1) Placebo



plc/vos 群 (被験者番号 : █████-1117、女児)

Subject: █████-1117 (Female, Baseline Tanner Stage = 1) Placebo

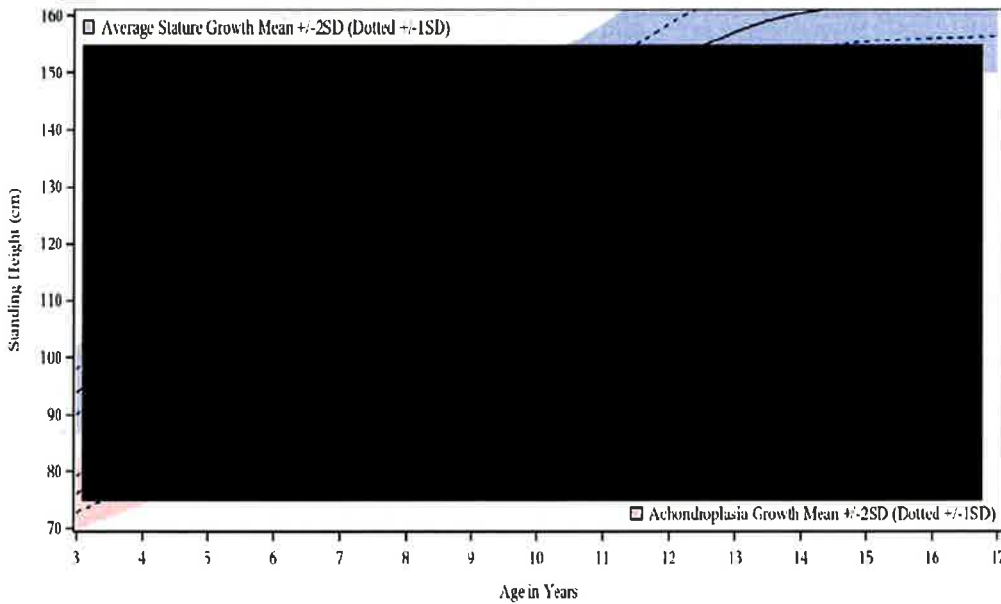
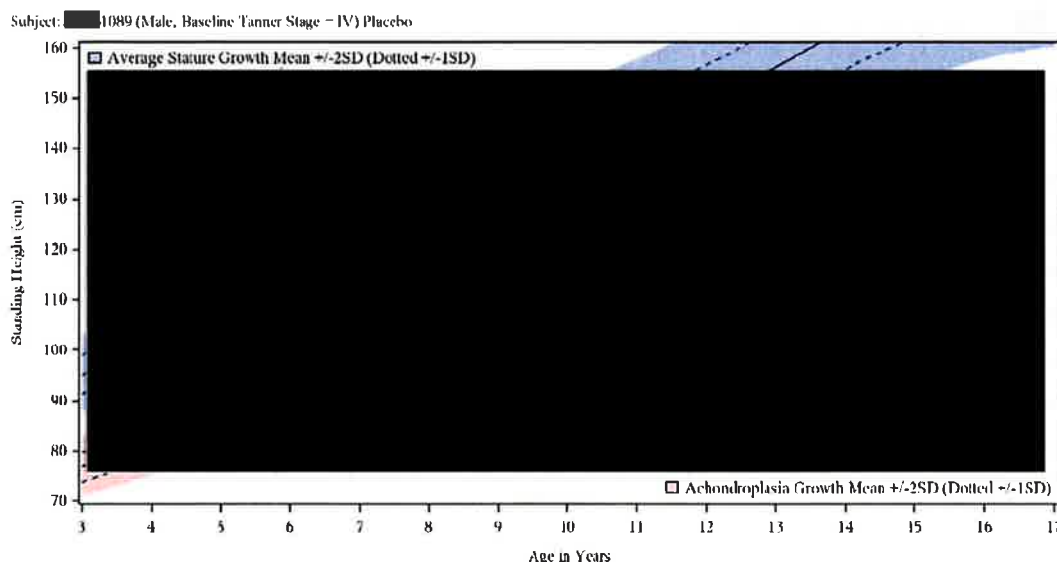


図 2.7.3.2.5.2.1 日本人 7 例の経時的な立位身長のスパゲティプロット  
(111-301/302 試験 : FAS) (4/4)

plc/vos 群 (被験者番号 : █████-1089、男児)



FAS : 最大の解析対象集団、plc : プラセボ、SD : 標準偏差、vos : BMN 111

来院時年齢 (歳) は測定来院時の年齢

破線は実薬の Day 1 前又は投与中止後のデータを示す。実線は、Day 1 以降の投与下データを示す。点は増量の時点を示す。×は投与中止の時点を示す。▲はタナーステージが上がった時点を示す。

タナーステージは、男児は生殖器、女児は乳房のタナーステージを用いて決定した。

標準身長はアメリカ疾病管理予防センター (CDC) の性別及び年齢別の参照データ (平均値及び SD)、軟骨無形成症患者の身長は Hoover-Fong et al AM J Med Genet 2017 : 173A : 1226-30 の性別及び年齢別の参照データ (平均値及び SD)

Day 1 は BMN 111 の初回投与日

出典 : ISE (5.3.5.3.2) Figure 14.2.5.4.1A

BMN 111 治療の最初の 26 週間で、年間成長速度は plc/vos 群及び vos/vos 群の両群ともに明らかに改善し、年間成長速度のベースラインからの変化量は両群で同程度であった。plc/vos 群 14 例では、ベースラインから 26 週時までに年間成長速度の平均値 (SD) が 3.80 (0.93) cm/年から 5.96 (0.87) cm/年に改善した。同様に、vos/vos 群の 58 例では 4.26 (1.54) cm/年から 5.96 (1.51) cm/年に改善した。26 週時の年間成長速度のベースラインからの平均変化量 (SD) は、plc/vos 群で 2.15 (1.35) cm/年、vos/vos 群で 1.70 (2.45) cm/年であった [111-302 試験中間報告書 (5.3.5.2.3-1)、Table 14.2.1.1.7.1]。

78 週間にわたって BMN 111 投与を受けた vos/vos 群の 13 例では、投与期間をとおして年間成長速度の改善効果が維持された。この 13 例の年間成長速度の平均値 (SD) は、ベースライン 4.52 (1.75)、26 週時 5.95 (1.31)、52 週時 5.59 (1.22)、及び 78 週時 5.89 (0.79) cm/年であった。年間成長速度のベースラインからの平均変化量 (SD) は、26 週時で 1.43 (2.48)、52 週時で 1.07 (1.80)、78 週時で 1.37 (1.87) cm/年であり、一貫してプラスの変化が認められた。

年間成長速度の改善と同様に、身長 Z スコアでも改善が認められた。BMN 111 治療の最初の 26 週間で、身長 Z スコアのベースラインからの変化量は、plc/vos 群と vos/vos 群で同程度であっ



た。plc/vos 群の 14 例では、ベースラインから 26 週時までに身長 Z スコアの平均値 (SD) は -5.05 (0.94) から -4.89 (0.87) に改善した。同様に、vos/vos 群の 58 例では -5.09 (1.11) から -4.94 (1.09) に改善した。26 週時の平均身長 Z スコアのベースラインからの平均変化量 (SD) は、plc/vos 群が 0.16 (0.14)、vos/vos 群が 0.15 (0.20) であった。

78 週間にわたって BMN 111 投与を受けた vos/vos 群の 13 例では、投与期間をとおして身長 Z スコアの改善効果が維持された。この 13 例の身長 Z スコアの平均値 (SD) は、ベースライン時 -4.90 (0.76)、26 週時 -4.72 (0.77)、52 週時 -4.61 (0.87)、78 週時 -4.41 (0.85) であった。身長 Z スコアのベースラインからの平均変化量 (SD) は、26 週時で 0.18 (0.13)、52 週時で 0.28 (0.27)、78 週時で 0.49 (0.34) であり、一貫してプラスの変化が認められた。

成長の改善による身体比率の悪化は認められなかった。78 週間にわたって BMN 111 投与を受けた vos/vos 群の 13 例では、上体と下体の身体比率にわずかな改善傾向がみられた。この 13 例の上体と下体の身体比率の平均値 (SD) は、ベースライン時 2.03 (0.10)、26 週時 2.00 (0.14)、52 週時 1.97 (0.11)、及び 78 週時 1.95 (0.12) であった。上体と下体の身体比率のベースラインからの平均変化量 (SD) は、26 週時で -0.04 (0.10)、52 週時で -0.07 (0.06)、78 週時で -0.09 (0.07) であった。

成長速度の改善効果と同様に、全身薬理活性のバイオマーカーであるクレアチニン補正した環状グアノシンーリン酸 (cGMP/Cr) 濃度及び軟膏内骨化に特異的なバイオマーカーである CXM 濃度の持続的な上昇が BMN 111 投与後に認められた。

本試験のデータカットオフ時点では、HRQoL スコアに意義のある変化はみられなかった。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。

詳細は 111-302 試験中間報告書 (5.3.5.2.3-1) に示した。

### 2.7.3.2.6 第 2 相 111-206 試験

#### 2.7.3.2.6.1 重要なデザインの特徴

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。本試験では、遺伝子検査により ACH の確定診断を受けた出生～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 (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。

登録は、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、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 の短期安全性及び薬物動態 (PK) を評価した後に、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 データ評価後に決定された BMN 111 の 1 日投与量を投与した。111-202 試験に登録された 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への投与で安全性に問題がなく、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。

111-206 試験を完了した被験者は、最終身長（骨端線の閉鎖が確認され、かつ年間成長速度が 1.5 cm/年未満になった場合と定義）に達するまで実施予定の非盲検試験（111-208 試験、実施中）で評価を継続する予定である。

#### 2.7.3.2.6.2 COVID-19 パンデミックによる影響

COVID-19 による施設閉鎖の影響や感染リスクを低減するために規定の来院日に家に留まることを選択した被験者を考慮して、自宅訪問による健康評価 [規定の来院日に予定していた体重、バイタルサイン、立位身長/体長（年齢に応じて）などの一部の測定項目] を導入した。自宅訪問に加え、バーチャル来院も計画されたが、身長測定ができないなど評価可能な測定項目は絞られた。健康関連 QoL（QoLISSY 及び PedsQL）及び WeeFIM は、必要に応じて遠隔操作（電話又はメールのやり取り）で入力し、バーチャル評価として記録した。施設では、電話（バーチャル来院）によって予定来院時点での有害事象や併用薬に関する情報収集を継続した。

症例報告書（CRF）の来院日は、自宅訪問による健康評価など来院の種類を判別できるように改訂した。自宅訪問による健康評価では、臨床検査、臨床転帰評価（Bayley-III）、心電図検査、心エコー検査、画像検査、股関節評価、睡眠検査、及び身体的所見の評価は実施しなかった。バーチャル来院では、これに加えてバイタルサインの評価も実施しなかった。

#### 2.7.3.2.6.3 主要な結果

データカットオフ時点で、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。111-206 試験又は治験薬投与を中止した被験者はいなかった。登録した 62 例のうち、37 例が 111-206 試験を完了し、111-208 試験に移行した。コホート 3 では 111-206 試験を完了した被験者はいなかった。

111-206 試験に登録した 62 例のうち、8 例が日本人であった。日本人の無作為化については、投与群及び各層に均等に割り付けるため、別途無作為化の手順が適用され、日本人だけの無作為化が行われた。日本人 8 例のうち、5 例がコホート 1 の無作為化群、2 例がコホート 2 の無作為化群、1 例がコホート 3 の無作為化群に割り付けられた。

111-206 試験のコホート 1 では、センチネル被験者 4 例全例が 52 週の投与期間を完了した。コホート 2 では、センチネル被験者 4 例全例が 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 3 例全例が 26 週時来院を完了した。日本人では、111-206 試験を完了した被験者はいなかった。111-206 試験又は治験薬投与を中止した被験者はいなかった。コホート 1、2 及び 3 の無作為化被験者の内訳を 2.7.4.1.1.6.6 項に示す。

本試験は、現在実施中の二重盲検試験である。本有効性の概要には、コホート 1、2 及び 3 のセンチネル被験者から得られた非盲検の有効性データを示した。

### 人口統計学的特性

コホート 1 の Day 1 の平均年齢 (SD) は、センチネル被験者が 48.45 (13.28) カ月 (範囲 : 29.8 ~ 59.8 カ月) であった。センチネル被験者には男児が多く (3/4 例)、センチネル被験者は全例が白人であった。

試験デザインを反映して、コホート 2 には次に年齢の低い被験者が含まれ、最も年少の被験者はコホート 3 に含まれた。コホート 2 の Day 1 の平均年齢 (SD) は、センチネル被験者が 15.79 (4.02) カ月 (範囲 : 11.3 ~ 21.0 カ月) であった。センチネル被験者は全例が男児であった。センチネル被験者は白人が多かった (3/4 例)。

コホート 3 の Day 1 の平均年齢 (SD) は、センチネル被験者が 4.96 (0.62) カ月 (範囲 : 4.5 ~ 5.7 カ月) であった。センチネル被験者の 2/3 が女児であった。1 例のセンチネル被験者は白人であった。

全体として、センチネル被験者には男児が多かった (8/11 例)。

コホート 1、2 及び 3 の無作為化被験者の人口統計学的特性を 2.7.4.1.1.6.6 項に示す。

### ベースライン特性

センチネル被験者でのベースラインの身長 Z スコアの平均値 (SD) は、コホート 1 が -4.51 (0.33)、コホート 2 が -4.72 (0.53)、及びコホート 3 が -4.18 (0.77) であった。これらのデータは、ACH 患者では幼少期から CDC の標準身長の参照データと比較して臨床的に明らかな低身長が認められることを示唆した。

年齢に基づく 3 コホートの間で、ベースラインの年間成長速度の平均値 (SD) には差が認められた。最年長のコホート 1 のセンチネル被験者 (24 ~ 60 カ月未満) では、ベースラインの年間成長速度の平均値 (SD) は 6.21 (1.73) cm/年であった。同様に、コホート 2 のセンチネル被験者 (6 ~ 24 カ月未満) では 11.93 (1.32) cm/年であり、コホート 1 よりも高かった。最年少のコホート 3 (6 カ月未満) のセンチネル被験者では、想定どおり 24.78 (5.39) cm/年と最も高かった。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)。

センチネル被験者でのベースラインの上体と下体の身体比率の平均値 (SD) は、コホート 1 が 2.25 (0.36)、コホート 2 が 2.56 (0.25)、及びコホート 3 が 3.12 (0.37) であった。

センチネル被験者でのベースラインの調整した立位身長の平均値 (SD) は、コホート 1 が 83.12 (5.11) cm、コホート 2 が 66.91 (2.53) cm、及びコホート 3 が 54.34 (0.51) cm であった。

コホート 1、2 及び 3 の無作為化被験者のベースライン特性を 2.7.4.1.1.6.6 項に示す。

### 有効性の結果

111-206 試験のセンチネル被験者に基づく予備的なデータでは、BMN 111 投与後に成長の改善傾向が認められた (表 2.7.3.2.6.3.1)。より年齢の高い ACH 小児患者での所見と同様に、コホート 1 及び 2 のセンチネル被験者でも身長 Z スコアの改善が認められた。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が 0.34 (0.27)、コホート 2 のセンチネル被験者が 0.84 (0.25) であった。コホート 3 では 1 例が 26 週時来院を完了し、26 週時のベースラインからの変化量は 0.08 であった。データは限定的であり、非投与対照群との比較はしていないものの、想定された身長 Z スコアの低下は認められず、すべてのコホートで身長 Z スコアの改善が認められた。

コホート 1 のセンチネル被験者では、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 (SD) は 0.57 (0.91) cm/年であった。

コホート 2 のセンチネル被験者では、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 (SD) は -2.75 (1.65) cm/年であった。

コホート 3 では 1 例が 111-206 試験の 26 週時来院を完了し、26 週時のベースラインからの平均変化量は -5.03 cm/年であった。

同じ年齢群で想定される年間成長速度の低下と比較した結果、全体的な傾向は年間成長速度の増加 (コホート 1) 又はわずかな低下 (コホート 2 及び 3) 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。

センチネル被験者での経時的な立位身長/体長のスパゲッティプロットを図 2.7.3.2.7.2.1 に示す。