

## ボソリチド（遺伝子組換え）の「使用上の注意」等の改訂について

一般名 販売名	一般名	販売名（承認取得者）
	ボソリチド（遺伝子組換え）	ボックスゾゴ皮下注用 0.4 mg、同皮下注用 0.56 mg、同皮下注用 1.2 mg（BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社）
効能・効果	骨端線閉鎖を伴わない軟骨無形成症	
改訂の概要	<ol style="list-style-type: none"><li>「用法及び用量に関連する注意」の項について、2歳未満で体重 3 kg の患者における本剤の投与量の目安を改訂する。</li><li>「副作用」の項について、5歳未満の軟骨無形成症患者を対象とした国際共同第 II 相試験（111-206 試験）の結果を踏まえて改訂する。</li><li>「その他の注意」、「薬物動態」及び「臨床成績」の項について、111-206 試験の結果を反映する。</li></ol>	
改訂の理由及び調査の結果	111-206 試験の結果等を踏まえ、改訂することは可能と判断した。	

## 【新旧対照表】

下線は変更箇所

改訂前			改訂後		
7. 用法及び用量に関連する注意 7.1 (略) 7.2 2歳未満の患者には、下表を参考に投与量を決定し、投与すること。[14.1.1参照]			7. 用法及び用量に関連する注意 7.1 (略) 7.2 2歳未満の患者には、下表を参考に投与量を決定し、投与すること。[14.1.1参照]		
	ボックスゾゴ皮下注用 0.4mg	ボックスゾゴ皮下注用 0.56mg		ボックスゾゴ皮下注用 0.4mg	ボックスゾゴ皮下注用 0.56mg
溶解後液量	0.5 mL	0.7 mL	溶解後液量	0.5 mL	0.7 mL
溶解後濃度	0.8 mg/mL	0.8 mg/mL	溶解後濃度	0.8 mg/mL	0.8 mg/mL
採取可能量	0.3 mL	0.5 mL	採取可能量	0.3 mL	0.5 mL
患者の体重(kg)	投与量 (mL)		患者の体重(kg)	投与量 (mL)	
3	<u>0.10</u>		3	<u>0.12</u>	
4	<u>0.15</u>		4	<u>0.15</u>	
5	0.20		5	0.20	
6-7	0.25		6-7	0.25	
8	0.30		8	0.30	
9		0.35	9		0.35
10-11		0.40	10-11		0.40
12		0.45	12		0.45
13		0.50	13		0.50
11. 副作用 11.2 その他の副作用			11. 副作用 11.2 その他の副作用		
	10%以上	10%未満		10%以上	10%未満
神経系障害		(略)	神経系障害		(略)
血管障害	<u>低血圧</u>		血管障害		<u>低血圧</u>
胃腸障害	<u>嘔吐 (27%)</u>	悪心	胃腸障害	<u>嘔吐 (26%)</u>	悪心
全身障害及び投与	(略)	(略)	全身障害及び投与部位の	(略)	(略)

改訂前				改訂後																																																																																																			
部位の状態				状態																																																																																																			
臨床検査	(略)			臨床検査	(略)																																																																																																		
<p>15. その他の注意</p> <p>15.1 臨床使用に基づく情報</p> <p>臨床試験において、軟骨無形成症患者のうち37.8% (59/156例) に抗ボソリチド抗体の産生が認められ、1.9% (3/156例) に中和抗体の産生が認められた。</p>				<p>15. その他の注意</p> <p>15.1 臨床使用に基づく情報</p> <p>臨床試験において、5歳以上の軟骨無形成症患者の37.8% (59/156例) に抗ボソリチド抗体の産生が報告され、1.9% (3/156例) に中和抗体の産生が報告された。</p> <p>5歳未満の軟骨無形成症患者では、18.6% (8/43例) に抗ボソリチド抗体産生が報告され、抗ボソリチド抗体陽性患者からは中和抗体は検出されなかった。</p>																																																																																																			
<p>16. 薬物動態</p> <p>16.1 血中濃度</p> <p>16.1.1 (略)</p> <p>16.1.2 反復投与 (略)</p> <p>5歳未満の軟骨無形成症患者 (9例) に本剤15又は30 µg/kgを1日1回反復皮下投与したときの本薬の薬物動態パラメータは表3のとおりであった。</p> <p>表3 5歳未満の軟骨無形成症患者に本剤15又は30 µgを1日1回反復皮下投与したときの薬物動態パラメータ</p>				<p>16. 薬物動態</p> <p>16.1 血中濃度</p> <p>16.1.1 (略)</p> <p>16.1.2 反復投与 (略)</p> <p>5歳未満の軟骨無形成症患者に本剤15又は30 µg/kgを1日1回反復皮下投与したときの本薬の薬物動態パラメータは表3のとおりであった。</p> <p>表3 5歳未満の軟骨無形成症患者に本剤15又は30 µgを1日1回反復皮下投与したときの薬物動態パラメータ</p>																																																																																																			
<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="4">年齢</th> </tr> <tr> <th>2歳以上5歳未満</th> <th colspan="2">6カ月以上2歳未満</th> <th>6カ月未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>用量 (µg/kg)</td> <td>15</td> <td>15</td> <td>30</td> <td>30</td> </tr> <tr> <td>時点</td> <td>1日目</td> <td>1日目</td> <td>13週時</td> <td>1日目</td> </tr> <tr> <td>例数</td> <td>3</td> <td>3</td> <td>3</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>C<sub>max</sub> (ng/mL)</td> <td>4.47 ± 3.30</td> <td>2.84 ± 1.23</td> <td>12.5 ± 9.19</td> <td>12.3 ± 3.68</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>0-t</sub> (ng・min/mL)</td> <td>167 ± 110</td> <td>65.9 ± 33.6</td> <td>530 ± 370</td> <td>372 ± 119</td> </tr> <tr> <td>t<sub>max</sub> (min)</td> <td>15.0 [15.0, 15.0]</td> <td>15.0 [4.0, 15.0]</td> <td>13.0 [5.0, 16.0]</td> <td>5.0 [5.0, 13.0]</td> </tr> </tbody> </table>					年齢				2歳以上5歳未満	6カ月以上2歳未満		6カ月未満	用量 (µg/kg)	15	15	30	30	時点	1日目	1日目	13週時	1日目	例数	3	3	3	3	C <sub>max</sub> (ng/mL)	4.47 ± 3.30	2.84 ± 1.23	12.5 ± 9.19	12.3 ± 3.68	AUC <sub>0-t</sub> (ng・min/mL)	167 ± 110	65.9 ± 33.6	530 ± 370	372 ± 119	t <sub>max</sub> (min)	15.0 [15.0, 15.0]	15.0 [4.0, 15.0]	13.0 [5.0, 16.0]	5.0 [5.0, 13.0]	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="6">年齢</th> </tr> <tr> <th colspan="2">2歳以上5歳未満</th> <th colspan="2">6カ月以上2歳未満</th> <th colspan="2">6カ月未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>用量 (µg/kg)</td> <td colspan="2">15</td> <td colspan="2">15</td> <td colspan="2">30</td> </tr> <tr> <td>時点</td> <td colspan="2">1日目</td> <td colspan="2">52週時</td> <td colspan="2">1日目</td> </tr> <tr> <td>C<sub>max</sub> (ng/mL)</td> <td>4.43 ± 3.67 (18例)</td> <td>5.64 ± 2.74 (16例)</td> <td>14.5 ± 5.90 (7例)</td> <td>12.9 ± 6.26 (3例)</td> <td>13.4 ± 5.71 (11例)</td> <td>13.5 ± 6.77 (8例)</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>0-t</sub> (ng・min/mL)</td> <td>132 ± 97.3 (18例)</td> <td>258 ± 169 (16例)</td> <td>547 ± 279 (7例)</td> <td>672 ± 334 (3例)</td> <td>323 ± 129 (11例)</td> <td>557 ± 401 (8例)</td> </tr> <tr> <td>t<sub>max</sub> (min)</td> <td>15.0 [4, 30] (18例)</td> <td>15.0 [7, 31] (16例)</td> <td>14.0 [4, 30] (7例)</td> <td>14.0 [13, 16] (3例)</td> <td>5.0 [5, 14] (11例)</td> <td>15.5 [6, 17] (8例)</td> </tr> <tr> <td>t<sub>1/2</sub> (min)</td> <td>21.7 ± 7.99 (16例)</td> <td>29.0 ± 9.12 (15例)</td> <td>33.8 ± 8.41 (7例)</td> <td>40.1 ± 15.2 (3例)</td> <td>41.1 ± 18.8 (8例)</td> <td>24.3 ± 6.58 (7例)</td> </tr> </tbody> </table>							年齢						2歳以上5歳未満		6カ月以上2歳未満		6カ月未満		用量 (µg/kg)	15		15		30		時点	1日目		52週時		1日目		C <sub>max</sub> (ng/mL)	4.43 ± 3.67 (18例)	5.64 ± 2.74 (16例)	14.5 ± 5.90 (7例)	12.9 ± 6.26 (3例)	13.4 ± 5.71 (11例)	13.5 ± 6.77 (8例)	AUC <sub>0-t</sub> (ng・min/mL)	132 ± 97.3 (18例)	258 ± 169 (16例)	547 ± 279 (7例)	672 ± 334 (3例)	323 ± 129 (11例)	557 ± 401 (8例)	t <sub>max</sub> (min)	15.0 [4, 30] (18例)	15.0 [7, 31] (16例)	14.0 [4, 30] (7例)	14.0 [13, 16] (3例)	5.0 [5, 14] (11例)	15.5 [6, 17] (8例)	t <sub>1/2</sub> (min)	21.7 ± 7.99 (16例)	29.0 ± 9.12 (15例)	33.8 ± 8.41 (7例)	40.1 ± 15.2 (3例)	41.1 ± 18.8 (8例)	24.3 ± 6.58 (7例)
	年齢																																																																																																						
	2歳以上5歳未満	6カ月以上2歳未満		6カ月未満																																																																																																			
用量 (µg/kg)	15	15	30	30																																																																																																			
時点	1日目	1日目	13週時	1日目																																																																																																			
例数	3	3	3	3																																																																																																			
C <sub>max</sub> (ng/mL)	4.47 ± 3.30	2.84 ± 1.23	12.5 ± 9.19	12.3 ± 3.68																																																																																																			
AUC <sub>0-t</sub> (ng・min/mL)	167 ± 110	65.9 ± 33.6	530 ± 370	372 ± 119																																																																																																			
t <sub>max</sub> (min)	15.0 [15.0, 15.0]	15.0 [4.0, 15.0]	13.0 [5.0, 16.0]	5.0 [5.0, 13.0]																																																																																																			
	年齢																																																																																																						
	2歳以上5歳未満		6カ月以上2歳未満		6カ月未満																																																																																																		
用量 (µg/kg)	15		15		30																																																																																																		
時点	1日目		52週時		1日目																																																																																																		
C <sub>max</sub> (ng/mL)	4.43 ± 3.67 (18例)	5.64 ± 2.74 (16例)	14.5 ± 5.90 (7例)	12.9 ± 6.26 (3例)	13.4 ± 5.71 (11例)	13.5 ± 6.77 (8例)																																																																																																	
AUC <sub>0-t</sub> (ng・min/mL)	132 ± 97.3 (18例)	258 ± 169 (16例)	547 ± 279 (7例)	672 ± 334 (3例)	323 ± 129 (11例)	557 ± 401 (8例)																																																																																																	
t <sub>max</sub> (min)	15.0 [4, 30] (18例)	15.0 [7, 31] (16例)	14.0 [4, 30] (7例)	14.0 [13, 16] (3例)	5.0 [5, 14] (11例)	15.5 [6, 17] (8例)																																																																																																	
t <sub>1/2</sub> (min)	21.7 ± 7.99 (16例)	29.0 ± 9.12 (15例)	33.8 ± 8.41 (7例)	40.1 ± 15.2 (3例)	41.1 ± 18.8 (8例)	24.3 ± 6.58 (7例)																																																																																																	

改訂前					改訂後							
t <sub>1/2</sub> (min)	21.9±3.4	26.1 <sup>a)</sup>	25.8±4.67	60.4±14.9	CL/F (mL/min/kg)	134±59.8 (16例)	69±41.2 (15例)	65.9±31.6 (7例)	49.7±32 (3例)	95.9±34.0 (8例)	76.5±49.8 (7例)	
CL/F (mL/min/kg)	111±58.6	147 <sup>a)</sup>	77.3±54.2	82.0±25.9	V <sub>z</sub> F (mL/kg)	4070±2310 (16例)	2660±1420 (15例)	3190±1790 (7例)	3040±2630 (3例)	5240±1890 (8例)	2620±1950 (7例)	
V <sub>z</sub> F (mL/kg)	3700±2410	5550 <sup>a)</sup>	2740±1820	6800±577	平均値±標準偏差、t <sub>max</sub> は中央値〔範囲〕							
平均値±標準偏差、t <sub>max</sub> は中央値〔範囲〕、2例以下の場合には個々の値												
a) 1例												
17. 臨床成績					17. 臨床成績							
17.1 有効性及び安全性に関する試験					17.1 有効性及び安全性に関する試験							
17.1.1 (略)					17.1.1 (略)							
17.1.2 国際共同第II相試験					17.1.2 国際共同第II相試験							
5歳未満の骨端線閉鎖を伴わない軟骨無形成症患者62例（日本人8例を含む）を対象に、コホート1（2歳以上5歳未満）では本剤15 µg/kg又はプラセボを1日1回、コホート2（6カ月以上2歳未満）及びコホート3（6カ月未満）では本剤30 µg/kg又はプラセボを1日1回、52週間皮下投与した。なお、成長ホルモン製剤は併用しないこととされた。					5歳未満の骨端線閉鎖を伴わない軟骨無形成症患者75例（日本人8例を含む）を対象に、コホート1（2歳以上5歳未満）では本剤15 µg/kg又はプラセボを1日1回、コホート2（6カ月以上2歳未満）及びコホート3（6カ月未満）では本剤30 µg/kg又はプラセボを1日1回、52週間皮下投与した。なお、成長ホルモン製剤は併用しないこととされた。いずれのコホートにおいても、センチネル被験者として3~4例に対して非盲検下で本剤を投与し、安全性及び薬物動態を評価した後、64例を本剤群又はプラセボ群に無作為割り付けした。無作為化された被験者64例における主な有効性評価項目の結果は表5のとおりであった。							
センチネル被験者 <sup>注)</sup> における主な有効性評価項目の結果は表5のとおりであった。					センチネル被験者 <sup>注)</sup> における主な有効性評価項目の結果は表5のとおりであった。							
表5 主な有効性評価項目の結果					表5 主な有効性評価項目の結果							
評価項目	評価時点	コホート1 (4例)	コホート2 (4例)	コホート3 (3例)	全体		コホート1		コホート2		コホート3	
					プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
身長Zスコア（主要評価項目）												
年間成長速度 (cm/年) <sup>b)</sup>	ベースライン <sup>a)</sup>	6.21±1.73 (4例)	11.93±1.32 (4例)	24.78±5.39 (3例)	-4.28±1.48 (32例)	-3.79±0.97 (32例)	-5.13±1.15 (16例)	-4.27±0.81 (15例)	-4.21±1.24 (8例)	-3.39±0.84 (8例)	-2.65±0.79 (8例)	-3.34±1.02 (9例)
	投与26週時	6.90±1.64 (4例)	10.40±2.15 (4例)	14.43 (1例)	-4.52±1.19 (32例)	-3.92±0.78 (31例)	-5.06±1.01 (16例)	-4.14±0.72 (15例)	-4.36±1.33 (8例)	-3.40±0.80 (8例)	-3.59±0.76 (8例)	-4.04±0.73 (8例)
	投与52週時	6.78±1.00 (4例)	9.17±1.06 (4例)	—	-0.31	-0.06	-0.06	0.27	-0.19	0.02	-0.91	-0.68
身長	ベース	-4.51±	-4.72±	-4.18±								

改訂前					改訂後								
Zスコア	ライン	0.33 (4例)	0.53 (4例)	0.77 (3例)	量 <sup>a)</sup>	[-0.48, -0.13]	[-0.26, 0.15]	[-0.28, 0.16]	[0.04, 0.50]	[-0.58, 0.20]	[-0.38, 0.41]	[-1.36, -0.45]	[-1.21, -0.15]
	投与26週時	-4.35 ± 0.23 (4例)	-4.29 ± 0.65 (4例)	-4.39 (1例)	群間 差 <sup>a)</sup>	0.25 [-0.02, 0.53]		0.33 [0.00, 0.67]		0.21 [-0.37, 0.79]		0.23 [-0.45, 0.91]	
	投与52週時	-4.16 ± 0.47 (4例)	-3.88 ± 0.35 (4例)	—	年間成長速度 (cm/年)								
平均値±標準偏差、2例以下の場合は個々の値					ベース ライン	9.60 ± 7.74 (32例)	11.06 ± 7.57 (32例)	4.20 ± 1.78 (16例)	4.74 ± 1.68 (15例)	10.55 ± 4.78 (8例)	11.51 ± 4.66 (8例)	19.45 ± 7.55 (8例)	21.19 ± 2.80 (9例)
a) コホート1及び2については過去6カ月以上の身長データ、コホート3については過去3カ月以上の身長データに基づいて算出された。					52週 時	7.35 ± 2.44 (32例)	8.08 ± 2.50 (31例)	5.45 ± 0.87 (16例)	6.35 ± 1.70 (15例)	8.05 ± 1.85 (8例)	8.66 ± 2.12 (8例)	10.43 ± 1.30 (8例)	10.74 ± 1.22 (8例)
b) 各評価時点における年間成長速度は、投与開始時及び投与26週投与又は52週時の身長に基づいて算出された。					変化 量 <sup>b)</sup>	-2.95 [-3.45, -2.45]	-2.17 [-2.76, -1.58]	0.89 [0.23, 1.55]	1.99 [1.31, 2.67]	-3.00 [-3.86, -2.13]	-2.36 [-3.22, -1.50]	-10.14 [-11.48, -8.79]	-9.34 [-10.78, -7.91]
					群間 差 <sup>b)</sup>	0.78 [0.02, 1.54]		1.10 [0.13, 2.07]		0.63 [-0.60, 1.87]		0.79 [-1.08, 2.67]	
					平均値±標準偏差、変化量：最小二乗の平均値 [95%信頼区間]、群間差：最小二乗の平均値の差 [95%信頼区間]								
					a) 欠測値を多重補完法により補完した後に、治療、性別、年齢層、ベースラインの年齢、ベースラインの年間成長速度及びベースラインの身長Zスコアを説明変数とした共分散分析モデルに基づいて推定した。								
					b) 欠測値を多重補完法により補完した後に、治療、性別、年齢層、ベースラインの年齢及びベースラインの年間成長速度を説明変数とした共分散分析モデルに基づいて推定した。								
センチネル被験者 <sup>注)</sup> における副作用発現頻度はコホート1では100% (4/4例)、コホート2では50.0% (2/4例)、コホート3では66.7% (2/3例)であり、主な副作用は、コホート1では注射部位反応100% (4/4例)、注射部位紅斑100% (4/4例)及び注射部位蕁麻疹25.0% (1/4例)、コホート2では注射部位反応50.0% (2/4例)及び注射部位紅斑50.0% (2/4例)、コホート3では注射部位反応66.7% (2/3例)、注射部位紅斑66.7% (2/3例)及び注射部位蕁麻疹33.3% (1/3例)であった (2021年9月データカットオフ)。					本剤群における副作用発現頻度は86.0% (37/43例)であり、主な副作用は、注射部位反応79.1% (34/43例)、注射部位紅斑76.7% (33/43例)、注射部位腫脹18.6% (8/43例)、注射部位蕁麻疹14.0% (6/43例)、注射部位内出血11.6% (5/43例)及び注射部位硬結11.6% (5/43例)であった。プラセボ群における副作用発現頻度は53.1% (17/32例)であり、主な副作用は注射部位反応40.6% (13/32例)、注射部位紅斑40.6% (13/32例)及び注射部位内出血15.6% (5/32例)であった。								

改訂前	改訂後
<u>注) いずれのコホートにおいても、安全性及び薬物動態を評価することを目的に、センチネル被験者として3例以上に非盲検下で本剤を投与した後、残りの被験者を本剤群又はプラセボ群に無作為割付けした。</u>	