

2022年8月改訂

— 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。使用前に必ずお読み下さい。 —

新医薬品の「使用上の注意」の解説

軟骨無形成症治療薬

薬価基準収載

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

Voxzogo[®] for Subcutaneous Injection

ボソリチド(遺伝子組換え)製剤

処方箋医薬品^{注)} 注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

製造販売元 BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社

はじめに

ボックスゾゴ®皮下注用0.4 mg/0.56 mg/1.2 mg [一般名：ボソリチド（遺伝子組換え）]（以下、本剤）は、小児における軟骨無形成症（ACH）の治療を目的としたヒトC型ナトリウム利尿ペプチド（CNP）類縁体です。

本剤はBioMarin Pharmaceutical社によって開発され、2011年より臨床試験が実施されて、その結果に基づき、2021年8月26日に欧州で、同年11月19日に米国で販売承認を取得しました。

本邦においては、本剤は「骨端線閉鎖を伴わない軟骨無形成症」を予定される効能又は効果として2021年8月24日に厚生労働省により希少疾病用医薬品に指定され（指定番号：(R3薬)第521号、薬生審査発0824第5号）、2022年6月に承認されました。承認された用法及び用量は、「通常、ボソリチド（遺伝子組換え）として、2歳以上の患者には15 µg/kgを、2歳未満の患者には30 µg/kgを1日1回、皮下注射する。ただし、1回投与量は1 mgを超えないこと。」です。

本冊子では、本剤の使用に際しての注意事項を添付文書の項目ごとに解説しました。本剤の適正使用の一助となれば幸甚です。

なお、本剤のご使用にあたり、電子添文、投与ガイド、総合製品情報概要、インタビューフォームもご参照いただきますようお願い申し上げます。

電子添文の掲載場所

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ：
<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

弊社コーポレートウェブサイト（医療関係者向けページ）：
<https://www.bmrn.co.jp/physicians/voxzogo/>

目次

2. 禁忌	1
4. 効能又は効果	1
5. 効能又は効果に関連する注意	2
6. 用法及び用量	2
7. 用法及び用量に関連する注意	2
8. 重要な基本的注意	4
9. 特定の背景を有する患者に関する注意	4
9.1 合併症・既往歴等のある患者	4
9.5 妊婦	4
9.6 授乳婦	4
10. 相互作用	5
10.2 併用注意	5
11. 副作用	5
11.2 その他の副作用	5
14. 適用上の注意	8
15. その他の注意	8
15.1 臨床使用に基づく情報	8
20. 取扱い上の注意	8

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

<解説>

- 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、重篤なアレルギー反応を呈する可能性があるため、注意喚起として記載した。
- 統合安全性解析対象集団 (全投与集団164例) において、注目すべき有害事象である過敏症の曝露程度で調整した発現率は投与開始後1年目が最も高く (6ヵ月未満: 0.27件/人年、6~12ヵ月: 0.22件/人年)、その後低下した (投与開始後2年目: 0.14件/人年、3年目: 0.06件/人年、4年目: 0.07件/人年、5年目: 0.04件/人年、6年目: 0.18件/人年)。投与開始後6年目の過敏症事象の発現率が高いのは、発現件数は2件のみであったものの6年目の曝露期間が短かったことに起因している。
- 日本人 (8例) における過敏症有害事象の発現割合は12.5%であり、最大15 µg/kg 集団 (日本人を除く) (20.7%) 及び全投与集団 (日本人を除く) (21.4%) と比較して低かった。また、日本人8例での曝露程度で調整した発現率は0.08件/人年であったのに対して、最大15 µg/kg 集団 (日本人を除く) では0.17件/人年、全投与集団 (日本人を除く) では0.18件/人年であった。日本人8例で認められた過敏症は非重篤かつグレード1の薬疹で、治験薬と関連なしと判断された。

4. 効能又は効果

骨端線閉鎖を伴わない軟骨無形成症

<解説>

- 5~14歳の ACH 患者を対象とした第2相試験 (111-202試験) 及び継続試験 (111-205試験)、5~18歳未満の ACH 患者を対象とした第3相試験 (111-301試験) 及び継続試験 (111-302試験)、ならびに5歳未満の ACH 患者を対象とした第2相試験 (111-206試験) 及び継続試験 (111-208試験) において、本剤の有効性及び安全性が裏付けられたことから、本剤の効能又は効果を「骨端線閉鎖を伴わない軟骨無形成症」と設定した。
- 日本人を含む5~18歳未満の ACH 患者を対象とした第3相試験 (111-301試験) では、主要評価項目である52週時の年間成長速度のベースラインからの変化量について、プラセボと比較して本剤群で有意な改善が示された。第2相試験 (111-202試験) 及び継続試験 (111-205試験) にて5年間本剤を投与した ACH 患者では、年齢及び性別を一致させた未治療の自然観察集団と比較して9 cm を超える立位身長が改善が認められ、年間成長速度に対する持続的な効果が示された。本剤の骨格成長に対する効果の持続性は、特異性の高い軟骨内骨化のマーカーである CXM の持続的な増加からも裏付けられた。5歳未満の ACH 患者を対象とした第2相試験 (111-206試験) 及び継続試験 (111-208試験) の中間解析では、本剤投与により縦方向の成長に一貫して良好な改善傾向が認められることが示唆された。これら臨床試験において本剤の安全性及び忍容性プロファイルは良好であり、有害事象の大部分はグレード1で、生命を脅かす又は死亡に至った有害事象の報告はなく、副作用のために試験を中止した患者はいなかった。

5. 効能又は効果に関連する注意

骨端線の閉鎖により成長の可能性がないことが確認された場合、本剤の投与を中止すること。

<解説>

- 骨端線閉鎖を中止基準とすることは、臨床試験で採用されているため設定した。

6. 用法及び用量

通常、ボソリチド（遺伝子組換え）として、2歳以上の患者には15 µg/kgを、2歳未満の患者には30 µg/kgを1日1回、皮下注射する。ただし、1回投与量は1 mgを超えないこと。

<解説>

- 軟骨無形成症患者における本剤の皮下注射による有効性及び安全性は、本製造販売承認申請で提出した試験データ及び解析結果により認められている。
- 2～5歳未満の患者における推奨用量15 µg/kg、及び2歳未満の患者における推奨用量30 µg/kgは、出生時から5歳未満の患者を含む継続中の111-206試験/111-208試験での用量に基づいている。軟骨無形成症では、身長増加の主な減少は生後1年以内に認められるため、乳児期から治療開始することで成長とプロポーションに関してより大きなベネフィットが得られると考えられる。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 2歳以上の患者には、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0.4 mg	ボックスゾゴ® 皮下注用0.56 mg	ボックスゾゴ® 皮下注用1.2 mg
溶解後液量	0.5 mL	0.7 mL	0.6 mL
溶解後濃度	0.8 mg/mL	0.8 mg/mL	2.0 mg/mL
採取可能量	0.3 mL	0.5 mL	0.4 mL
患者の体重 (kg)	投与量 (mL)		
8 - 9	0.15		
10 - 11	0.20		
12 - 14	0.25		
15 - 17	0.30		
18 - 19		0.35	
20 - 22		0.40	
23 - 25		0.45	
26 - 27		0.50	
28 - 29			0.20
30 - 36			0.25
37 - 43			0.30
44 - 49			0.35
50 - 56			0.40
57 - 63			0.45 ^{a)}
≥64			0.50 ^{a)}

a) 2バイアルを使用して投与量を採取する。

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0.4 mg	ボックスゾゴ® 皮下注用0.56 mg
溶解後液量	0.5 mL	0.7 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
患者の体重 (kg)	投与量 (mL)	
3	0.10	
4	0.15	
5	0.20	
6-7	0.25	
8	0.30	
9		0.35
10-11		0.40
12		0.45
13		0.50

7.3 本剤は1日1回投与する薬剤であり、可能な限り同一時間帯に投与すること。

7.4 本剤の投与を忘れた場合は、次回投与までの期間が12時間以上であれば気づいた時点で投与し、その後はあらかじめ定めた時間帯に投与すること。次回投与までの期間が12時間未満であれば投与せず、次のあらかじめ定めた時間帯に投与すること。

<解説>

- 5～18歳未満の患者における推奨用量15 µg/kgは、111-202試験/111-205試験、及び111-301試験/111-302試験で有効性と安全性が確立されている。
- 2～5歳未満の患者における推奨用量15 µg/kg、及び2歳未満の患者における推奨用量30 µg/kgは、出生時から5歳未満の患者を含む継続中の111-206試験/111-208試験での用量に基づいている。軟骨無形成症では、身長増加の主な減少は生後1年以内に認められるため、乳児期から治療開始することで成長とプロポーションに関してより大きなベネフィットが得られると考えられる。
- 5歳未満の患者における推奨用量を定めるにあたっては、曝露が5歳以上の軟骨無形成症の小児にて安全性及び有効性が確認されている曝露と同程度となるように用量を調整した。2歳未満の患者において単位体重(キログラム)あたりの用量を増量する理由は、幼若な集団では体重で標準化した際の本剤のクリアランスが大きいためである。
- 継続中の111-206試験/111-208試験の盲検データは、5歳未満の被験者の安全性プロファイルが5歳以上の被験者の安全性プロファイルと一致していることを示している。
- 7.3の規定について、臨床試験で「可能な限り毎日ほぼ同じ時間に本剤を単回投与すること」を採用していたため、設定した。
- 7.4の規定について、臨床試験では規定として設定はしていなかったが、111-301試験の結果から、本剤の平均半減期は約30分(範囲:10～70分)であるため、投与予定時刻から12時間以内に投与した場合、薬物の蓄積がないために投与の遅延とはならず、1日1回の投与と同等の曝露となる。同様の結果は、111-206試験で認められている。以上により、投与予定時刻から12時間以内の投与であれば安全性が高いと考えられる。また、投与予定時刻から12時間を超えての投与は、薬物蓄積のリスクが高まることから、「次回投与までの期間が12時間未満であれば投与せず、次のあらかじめ定めた時間帯に投与すること。」とした。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 一過性の血圧低下や血圧低下に伴う症状（めまい、吐き気、疲労、失神等）があらわれることがあるので、本剤投与時には適切な水分補給を行うよう患者に指導すること。
- 8.2 一過性の血圧低下があらわれることがあるので、高所での作業、自動車の運転等危険を伴う作業に従事する場合には注意させること。
- 8.3 本剤の自己注射にあたっては、以下の点に留意すること。
 - ・投与方法について十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。
 - ・全ての器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。
 - ・注射方法の説明書を必ず読むよう指導すること。

<解説>

- 血管機能に対する CNP の生物学的効果と同様に、ほぼ無症候性かつ自己限定的な拡張期血圧の一時的な低下が、臨床試験で規定されているバイタルサイン測定時に観察された。
- 血圧低下に関連するイベントのリスクを減らすために、患者は投与前に水分と食物を十分に摂取する必要がある。当該予防措置は、臨床試験で採用されている。
- 治療に対する患者の反応を考慮し、必要に応じて、高所での作業、運転、サイクリング、機械の使用について注意を促す必要がある。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 重篤な心疾患のある患者

臨床試験では除外されている。

<解説>

- 血管機能に対する C 型ナトリウム利尿ペプチドの生物学的効果のため、降圧薬の服用を含む様々な心血管系疾患を有する軟骨無形成症患者は本剤の第2相及び第3相臨床試験から除外された。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

<解説>

- 妊婦を対象とした本剤の投与データは得られていない。また、動物実験では生殖に関する直接的又は間接的な有害な影響は示されていない。予防的措置として、妊娠中の本剤の投与は避けることが推奨される。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

<解説>

- 動物の薬力学的/毒物学的データでは、授乳を受けた出生仔の血漿中からボソリチドは検出されなかったものの、授乳中ラットの乳汁中にボソリチドが検出されたことから、新生児及び幼児に対するリスクは排除できないため設定した。

10. 相互作用

10.2 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
降圧剤 (カルシウム拮抗薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、利尿薬、β遮断薬、等)	血圧低下があらわれる可能性がある。	本剤は血管拡張作用による降圧作用を有するため、併用による降圧作用が増強する可能性がある。

<解説>

- 臨床試験で認められた血圧の変化は無症候性、一過性であり臨床的に重要ではないと判断されるものの、心血管系の疾患のある患者又は降圧剤を併用している患者での経験が限られており、本剤の作用機序からこれらの患者では心血管系への作用が増強されるリスクが増大する可能性があると考えられる。
- 添付文書の注意喚起として、潜在的风险を軽減するための手順について、[8. 重要な基本的注意]を参考に追記した。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	10%以上	10%未満
神経系障害		失神 失神寸前の状態 浮動性めまい
血管障害	低血圧	
胃腸障害	嘔吐 (27%)	悪心
全身障害及び投与部位の状態	注射部位反応 (85%)	疲労
臨床検査	血中アルカリホスファターゼ増加	

<解説>

- BioMarin社は、本剤の臨床試験で報告されたすべての有害事象及び重篤な有害事象を再評価した。111-301試験で、本剤群での発現割合が5%以上かつプラセボ群よりも高かった有害事象を潜在的有害反応 (ADR) の一次情報として評価した上で、111-202試験 /111-205試験で20%以上の患者に発現した有害事象及び111-206試験のコホート1で3例以上の患者に発現した有害事象を評価し、さらに、発現割合に関わらずいずれかの試験で発現した臨床的に重要な有害事象を潜在的 ADR として追加した。有害事象と治験薬との因果関係の評価には、本剤の既知の薬理作用、生物学的妥当性、発現頻度、及び治験担当医師の評価を考慮した。ACH 患者集団と一般的な小児集団での有害事象の自然発現割合を検討し、111-301試験の本剤群とプラセボ群の交絡因子を比較した。
- 111-301試験で、本剤群での発現割合が5%以上かつプラセボ群よりも高かった ADR は、注射部位反応 (85%)、嘔吐 (27%)、アルカリホスファターゼ増加 (17%*)、低血圧 (13%)、浮動性めまい (7%)、疲労 (7%) であった。また、失神寸前の状態は、111-301試験の本剤群で発現割合が3%であったが、血圧低下を伴わず、プラセボ群61例では1例も発現しなかったことから、臨床的に重要な ADR と考えられた。さらに、111-202試験35例において、採血に関連して1例 (3%) に2件の失神が発現したことから、失神を ADR に追加した。

- 臨床試験実施中に報告されたすべての注射部位反応は一時的で重篤ではなく、大部分は軽度であり、医学的介入なしで回復した。なお、注射部位反応関連のイベントのために投与を中止した患者はいなかった。
- なお、評価基準に合致したものの、BioMarin 社が治験薬と関連なしと判断したその他の有害事象には、関節痛、四肢痛、下痢、胃腸炎、ウイルス性胃腸炎、上腹部痛、インフルエンザ、ウイルス感染、ウイルス性上気道感染、口腔咽頭痛、扁桃炎、耳痛、季節性アレルギー、鼻漏、骨折、皮膚乾燥、節足動物咬傷があった。これらの有害事象は、ACH 患者集団又は一般的な小児集団とともに発現割合が高く、本剤の因果関係を示すデータが得られなかった。

*アルカリホスファターゼの発現割合は、有害事象の報告数ではなく、臨床検査結果に基づいた。本剤群のアルカリホスファターゼの増加は、骨特異的アルカリホスファターゼ (BSAP) の増加によるものであった。

治験薬と関連のある有害事象

111-301試験における治験薬と関連のある有害事象の発現状況を下表に示す。

	本剤群 (N=60)	プラセボ群 (N=61)
治験薬と関連のある有害事象発現例	53 (88.3)	51 (83.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	51 (85.0)	49 (80.3)
注射部位反応	43 (71.7)	28 (45.9)
注射部位紅斑	41 (68.3)	39 (63.9)
注射部位腫脹	23 (38.3)	6 (9.8)
注射部位蕁麻疹	7 (11.7)	2 (3.3)
注射部位内出血	5 (8.3)	7 (11.5)
注射部位腫瘤	4 (6.7)	1 (1.6)
疲労	2 (3.3)	0
注射部位硬結	2 (3.3)	0
注射部位炎症	2 (3.3)	1 (1.6)
注射部位疼痛	2 (3.3)	4 (6.6)
注射部位発疹	2 (3.3)	0
注射部位小水疱	2 (3.3)	3 (4.9)
注射部位変色	1 (1.7)	0
注射部位出血	1 (1.7)	7 (11.5)
注射部位そう痒感	1 (1.7)	4 (6.6)
発熱	1 (1.7)	1 (1.6)
注射部位血腫	0	1 (1.6)
臨床検査	7 (11.7)	3 (4.9)
血压低下	7 (11.7)	3 (4.9)
胃腸障害	5 (8.3)	0
嘔吐	4 (6.7)	0
悪心	2 (3.3)	0
腹痛	1 (1.7)	0
神経系障害	5 (8.3)	2 (3.3)
浮動性めまい	3 (5.0)	0
頭痛	2 (3.3)	2 (3.3)
嗜眠	1 (1.7)	0
片頭痛	1 (1.7)	0

(次ページへ続く)

	本剤群 (N=60)	プラセボ群 (N=61)
血管障害	2 (3.3)	0
低血圧	1 (1.7)	0
蒼白	1 (1.7)	0
耳および迷路障害	1 (1.7)	2 (3.3)
耳痛	1 (1.7)	0
耳不快感	0	1 (1.6)
耳漏	0	1 (1.6)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.7)	1 (1.6)
処置によるめまい	1 (1.7)	0
関節脱臼	0	1 (1.6)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.7)	0
関節障害	1 (1.7)	0
四肢痛	1 (1.7)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.7)	0
口腔咽頭痛	1 (1.7)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (1.7)	0
多汗症	1 (1.7)	0
感染症および寄生虫症	0	2 (3.3)
上咽頭炎	0	2 (3.3)
代謝および栄養障害	0	2 (3.3)
低ナトリウム血症	0	1 (1.6)
ビタミンD欠乏	0	1 (1.6)

例数 (%)

MedDRA/J version 22.0

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

- 14.1.1 患者の体重及び年齢に基づいて、投与に必要なバイアル数を決定すること。[7.1、7.2 参照]
- 14.1.2 バイアル及び添付溶解液を冷蔵庫で保存している場合は、調製前に室温に戻しておくこと。
- 14.1.3 各バイアルに添付された溶解液以外は使用しないこと。バイアルに添付の溶解液全量を加えた後、静かに円を描くように回して溶解すること（激しく振盪しないこと）。投与用シリンジで必要量を抜き取ること。
- 14.1.4 用時調製し、溶解後は直ちに使用すること。直ちに使用できない場合でも、溶解後、室温で3時間以内に使用すること。
- 14.1.5 溶解後に目視にてバイアル内を確認し、異物や変色が認められる場合は使用しないこと。溶解後、溶液は無色～黄色の液体となる。
- 14.1.6 各バイアルは1回限りの使用とし、残液は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

皮下投与は、大腿部、腹部、臀部又は上腕部に行うこと。同一部位へ繰り返し注射することは避け、投与毎に注射部位を変えること。

<解説>

- 適用上の注意は、臨床試験の指示と一致している。
- 14.1.2の規定について、本剤は2～8℃の冷蔵保存であり、本剤投与前に室温に戻してから薬剤調製を行うことが望まれるため設定した。
- 14.1.6の規定について、本剤は無菌製剤であり、防腐剤は含まれていないため、使い残した薬剤は再使用しないよう、注意喚起のために設定した。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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。

<解説>

- 全投与集団 (111-202、111-205、111-301 及び111-302 試験においていずれかの用量の本剤が投与されたすべての ACH 患者) のデータに基づき記載した。抗ボソリチド抗体が発現した最も早い時期は Day 85であった。中和抗体は全投与集団で3例に検出されたが、いずれの中和抗体陽性者でも1回の来院時に検出された後は中和抗体陰性となり、その後も陰性のままであった。

20. 取扱い上の注意

凍結を避けること。冷蔵庫 (2～8℃) で保管できない場合は、室温で保管することもできるが、3か月以内に使用すること。また、室温で保管した後は冷蔵庫に戻さないこと。

<解説>

- 製剤の安定性試験結果から、5 ± 3℃ で最大24か月間保管可能であること、患者の便宜的な保管 / 使用のために30 ± 2℃ /75 ± 5% RH で最大3か月保管可能であることが確認されている。溶解後の安定性は、3時間の使用目的で実証されている。

B:OMARIN®

BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社

東京都新宿区新宿四丁目1番6号

2022年8月作成 (第2版)

APAC-VOX-00022