2.7.4.6.3 結論及びアクション

PBRER の調査対象期間に報告された安全性データのレビュー結果から、BMN 190 のベネフィット・リスクのプロファイルに変更はなかった。報告された生命を脅かす髄膜炎とそれに伴う発熱、痙攣発作、医療機器使用部位紅斑及び嚥下障害などの症状の重症度から、添付文書に記載された不顕性感染及び髄膜炎のリスクが顕在化し、髄膜炎は重要な特定されたリスクに分類された。

全体として、推奨される使用条件下では、CLN2 患者に対する長期酵素補充療法としての BMN 190 のベネフィット・リスクはこれまでと同様に良好である。長期的な安全性と有効性を検証するための臨床試験が継続中であり、BMN 190 投与に対する特定されたリスク又は潜在的なリスクに変更がないかどうかは、市販後の使用状況下で引き続き監視する。

2.7.4.7 付録

2.7.4.7.1 髄膜炎のための検索語

髄膜炎は下記の MedDRA PT により定義された。

髄膜炎	Meningitis
無菌性髄膜炎	Meningitis aseptic
アスペルギルス性髄膜炎	Meningitis aspergillus
細菌性髄膜炎	Meningitis bacterial
ボレリア性髄膜炎	Meningitis borrelia
カンジダ性髄膜炎	Meningitis candida
化学性髄膜炎	Meningitis chemical
コクシジオイデス性髄膜炎	Meningitis coccidioides
コクサッキーウイルス性髄膜炎	Meningitis coxsackie viral
クロノバクター性髄膜炎	Meningitis cronobacter
クリプトコッカス性髄膜炎	Meningitis cryptococcal
エコーウイルス性髄膜炎	Meningitis echo viral
腸球菌性髄膜炎	Meningitis enterococcal
エンテロウイルス性髄膜炎	Meningitis enteroviral
好酸球性髄膜炎	Meningitis eosinophilic
エクセロヒルム性髄膜炎	Meningitis exserohilum
真菌性髄膜炎	Meningitis fungal
淋菌性髄膜炎	Meningitis gonococcal
ヘモフィルス性髄膜炎	Meningitis haemophilus
ヘルペス性髄膜炎	Meningitis herpes
ヒストプラスマ性髄膜炎	Meningitis histoplasma
レプトスピラ性髄膜炎	Meningitis leptospiral
リステリア菌性髄膜炎	Meningitis listeria
髄膜炎菌性髄膜炎	Meningitis meningococcal
ムンプス性髄膜炎	Meningitis mumps
新生児髄膜炎	Meningitis neonatal
非感染性髄膜炎	Meningitis noninfective
肺炎球菌性髄膜炎	Meningitis pneumococcal
サルモネラ菌性髄膜炎	Meningitis salmonella
ブドウ球菌性髄膜炎	Meningitis staphylococcal
レンサ球菌性髄膜炎	Meningitis streptococcal
トキソプラズマ性髄膜炎	Meningitis toxoplasmal
トリパノソーマ性髄膜炎	Meningitis trypanosomal
結核性髄膜炎	Meningitis tuberculous

ウイルス性髄膜炎	Meningitis viral
帯状疱疹性髄膜炎	Herpes zoster meningitis
単純ヘルペス髄膜炎	Herpes simplex meningitis
硬膜炎	Pachymeningitis
緑膿菌性髄膜炎	Pseudomonas aeruginosa meningitis

2.7.4.7.2 有害事象の要約表

表 2.7.4.7-1 SOC 及び PT 別の有害事象（190-201/202 試験：安全性解析対象集団、全投与期）

SOC/PT	190-201/202 (N = 24*)
有害事象が 1 件以上見られた被験者	24* (100%)
血液およびリンパ系障害	4 (17%)
貧血	2 (8%)
溶血	1 (4%)
血小板減少症	2 (8%)
心臓障害	4 (17%)
徐脈	2 (8%)
心血管障害	1 (4%)
洞性徐脈	1 (4%)
内分泌障害	1 (4%)
思春期早発症	1 (4%)
眼障害	5 (21%)
眼の障害	1 (4%)
眼瞼ミオクローヌス	1 (4%)
斜視	1 (4%)
視力低下	2 (8%)
視力障害	1 (4%)
胃腸障害	20* (83%)
腹痛	3 (13%)
アフタ性潰瘍	1 (4%)
便秘	8 (33%)
齲歯	3 (13%)
下痢	7 (29%)
嚥下障害	7* (29%)
胃腸障害	1 (4%)
消化管運動過剰	1 (4%)
胃食道逆流性疾患	1 (4%)
悪心	1 (4%)
食道炎	2 (8%)
口腔内分泌物	1 (4%)
口腔粘膜水疱形成	1 (4%)
流涎過多	1 (4%)
口内炎	1 (4%)
生歯	1 (4%)
舌水疱形成	1 (4%)
歯痛	2 (8%)

SOC/PT	190-201/202 (N = 24*)
嘔吐	15* (63%)
一般・全身障害および投与部位の状態	19* (79%)
医療機器関連合併症	1 (4%)
泣き	1 (4%)
発育遅延	4 (17%)
疲労	1 (4%)
びくびく感	2 (8%)
歩行障害	7 (29%)
全身健康状態低下	1 (4%)
低体温	1 (4%)
医療機器使用部位瘢痕	1 (4%)
疼痛	2 (8%)
活動状態低下	1 (4%)
発熱	17* (71%)
免疫系障害	10* (42%)
過敏症	9* (38%)
季節性アレルギー	1 (4%)
感染症および寄生虫症	24* (100%)
アデノウイルス性上気道感染	1 (4%)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (4%)
結膜炎	4 (17%)
コロナウイルス感染	1 (4%)
膀胱炎	1 (4%)
医療機器関連感染	1 (4%)
大腸菌感染	1 (4%)
大腸菌性尿路感染	1 (4%)
皮膚真菌感染	1 (4%)
胃腸炎	7 (29%)
ウイルス性胃腸炎	2 (8%)
消化管感染	1 (4%)
真菌性性器感染	1 (4%)
歯肉炎	1 (4%)
感染	1 (4%)
インフルエンザ	2 (8%)
下気道感染	1 (4%)
メタニューモウイルス感染	1 (4%)
鼻咽頭炎	10* (42%)
口腔カンジダ症	1 (4%)
口腔ヘルペス	2 (8%)
中耳炎	1 (4%)

SOC/PT	190-201/202 (N = 24*)
ウイルス性中耳炎	1 (4%)
パラインフルエンザウイルス感染	1 (4%)
耳下腺炎	1 (4%)
咽頭炎	7 (29%)
細菌性咽頭炎	2 (8%)
肺炎	2 (8%)
プロピオニバクテリウム感染	1 (4%)
気道感染	4 (17%)
ウイルス性気道感染	1 (4%)
鼻炎	10* (42%)
ライノウイルス感染	4 (17%)
猩紅熱	1 (4%)
皮膚感染	1 (4%)
扁桃炎	5 (21%)
細菌性扁桃炎	2 (8%)
上気道感染	13* (54%)
尿路感染	3 (13%)
水痘	1 (4%)
ウイルス感染	8 (33%)
ウイルス性咽頭炎	1 (4%)
ウイルス性上気道感染	6 (25%)
傷害、中毒および処置合併症	19 (79%)
骨挫傷	1 (4%)
挫傷	2 (8%)
眼挫傷	1 (4%)
転倒	7 (29%)
胃瘻造設不成功	1 (4%)
頭部損傷	3 (13%)
注入に伴う反応	1 (4%)
裂傷	2 (8%)
靱帯捻挫	1 (4%)
四肢損傷	1 (4%)
口唇損傷	1 (4%)
下肢骨折	1 (4%)
処置後血腫	1 (4%)
術後発熱	1 (4%)
処置による疼痛	2 (8%)
処置による嘔吐	1 (4%)
皮膚擦過傷	1 (4%)
ストーマ部反応	1 (4%)

SOC/PT	190-201/202 (N = 24*)
硬膜下血腫	1 (4%)
歯牙破折	1 (4%)
外傷性血腫	1 (4%)
創合併症	1 (4%)
創傷出血	1 (4%)
臨床検査	7 (29%)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (4%)
体温上昇	1 (4%)
CSF 赤血球陽性	3 (13%)
CSF 検査異常	3 (13%)
心雑音	1 (4%)
握力低下	1 (4%)
ヘマトクリット減少	1 (4%)
ヘモグロビン減少	1 (4%)
肝機能検査値上昇	1 (4%)
酸素飽和度低下	2 (8%)
血小板数減少	1 (4%)
赤血球数減少	1 (4%)
全身性血管抵抗増加	1 (4%)
代謝および栄養障害	9 (38%)
アシドーシス	1 (4%)
食欲減退	3 (13%)
脱水	2 (8%)
栄養補給障害	1 (4%)
体液貯留	1 (4%)
ヘモジデリン沈着症	1 (4%)
ビタミン D 欠乏	1 (4%)
筋骨格系および結合組織障害	6 (25%)
関節炎	1 (4%)
運動性低下	1 (4%)
筋痙縮	3 (13%)
筋緊張	1 (4%)
筋攣縮	1 (4%)
筋力低下	1 (4%)
骨壊死	1 (4%)
神経系障害	24* (100%)
運動失調	2 (8%)
アテトーゼ	4 (17%)
脱力発作	2 (8%)
平衡障害	2 (8%)

SOC/PT	190-201/202 (N = 24*)
間代性痙攣	1 (4%)
間代	1 (4%)
複雑部分発作	1 (4%)
よだれ	1 (4%)
転倒発作	2 (8%)
頭部下垂症候群	2 (8%)
ジスキネジア	1 (4%)
ジストニア	5 (21%)
てんかん	12* (50%)
伸展性足底反応	5 (21%)
全身性強直性間代性発作	12 (50%)
頭蓋内出血	1 (4%)
頭痛	4 (17%)
不全片麻痺	1 (4%)
筋緊張亢進	1 (4%)
筋緊張低下	2 (8%)
言語障害	3* (13%)
嗜眠	1 (4%)
運動機能障害	1 (4%)
運動障害	1 (4%)
筋痙直	1 (4%)
ミオクロニーてんかん	1 (4%)
ミオクローヌス	8 (33%)
口下顎ジストニア	1 (4%)
部分発作	2 (8%)
小発作てんかん	7 (29%)
髄液細胞増加症	4* (17%)
痙攣発作	14 (58%)
群発発作	2 (8%)
傾眠	2 (8%)
てんかん重積状態	1 (4%)
強直性痙攣	1 (4%)
振戦	7* (29%)
製品の問題	7 (29%)
医療機器接続不具合	1 (4%)
医療機器装着の問題	1 (4%)
医療機器による注入の問題	1 (4%)
医療機器リーク	2 (8%)
医療機器機能不良	1 (4%)
医療機器閉塞	1 (4%)

SOC/PT	190-201/202 (N = 24*)
注射針の問題	5 (21%)
精神障害	14 (58%)
異常行動	4 (17%)
攻撃性	1 (4%)
激越	3 (13%)
ディスフェミア	1 (4%)
感情的苦悩	1 (4%)
不眠症	5 (21%)
易刺激性	4 (17%)
絶叫	1 (4%)
睡眠障害	4 (17%)
凝視	1 (4%)
早朝覚醒型不眠症	1 (4%)
腎および尿路障害	1 (4%)
腎結石症	1 (4%)
生殖系および乳房障害	2 (8%)
腟分泌物	1 (4%)
外陰腟紅斑	1 (4%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12* (50%)
アデノイド肥大	1 (4%)
誤嚥	1 (4%)
咳嗽	8* (33%)
鼻出血	2 (8%)
呼吸障害	3 (13%)
呼吸器症状	1 (4%)
鼻漏	2 (8%)
睡眠時無呼吸症候群	1 (4%)
扁桃肥大	1 (4%)
皮膚および皮下組織障害	7 (29%)
脱毛症	1 (4%)
皮膚炎	1 (4%)
アトピー性皮膚炎	1 (4%)
接触皮膚炎	2 (8%)
おむつ皮膚炎	2 (8%)
汗疹	1 (4%)
発疹	2 (8%)
皮膚刺激	1 (4%)
蕁麻疹	2 (8%)
外科および内科処置	4 (17%)
抜歯	3 (13%)

SOC/PT	190-201/202 (N = 24*)
歯修復	1 (4%)
血管障害	4 (17%)
血腫	2 (8%)
低血圧	2 (8%)

同一被験者で同一の MedDRA SOC 又は PT の有害事象が複数見られた場合は、それぞれ 1 回のみカウントした。
MedDRA/J version 19.1
* 日本人被験者 1 例を含む。
出典：190-202 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.2 及び Listing 16.2.7.1

表 2.7.4.7-2 SOC 及び PT 別の有害事象（190-203 試験：安全性解析対象集団、全投与期）

SOC/PT	190-203 (N = 4)
有害事象が 1 件以上見られた被験者	4 (100%)
胃腸障害	2 (50%)
腹痛	1 (25%)
便秘	1 (25%)
嘔吐	1 (25%)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (75%)
倦怠感	1 (25%)
発熱	2 (50%)
免疫系障害	1 (25%)
過敏症	1 (25%)
感染症および寄生虫症	3 (75%)
気管支炎	1 (25%)
胃腸炎	2 (50%)
インフルエンザ	1 (25%)
上気道感染	2 (50%)
神経系障害	2 (50%)
転倒発作	1 (25%)
全身性強直性間代性発作	1 (25%)
部分発作	1 (25%)
痙攣発作	1 (25%)
精神障害	1 (25%)
睡眠障害	1 (25%)

同一被験者で同一の MedDRA SOC 又は PT の有害事象が複数見られた場合は、それぞれ 1 回のみカウントした。
MedDRA/J version 19.1
出典：190-203 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.2

表 2.7.4.7-3 SOC、PT、及び期間別の有害事象（190-201/202 試験：安全性解析対象集団、全投与期）

SOC/PT	190-201/202					
	>0～24 週 (N = 24)	>24～48 週 (N = 23)	>48～72 週 (N = 23)	>72～96 週 (N = 23)	>96 週 (N = 21)	全体 (N = 24)
有害事象が 1 件以上見られた被験者	24 (100%)	23 (100%)	22 (96%)	21 (91%)	20 (95%)	24 (100%)
血液およびリンパ系障害	2 (8%)	1 (4%)	0	1 (4%)	0	4 (17%)
貧血	2 (8%)	0	0	0	0	2 (8%)
溶血	0	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
血小板減少症	1 (4%)	0	0	1 (4%)	0	2 (8%)
心臓障害	2 (8%)	1 (4%)	0	1 (4%)	0	3 (13%)
徐脈	2 (8%)	0	0	1 (4%)	0	2 (8%)
洞性徐脈	0	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
内分泌障害	0	0	0	1 (4%)	0	1 (4%)
思春期早発症	0	0	0	1 (4%)	0	1 (4%)
眼障害	1 (4%)	1 (4%)	2 (9%)	0	1 (5%)	5 (21%)
眼の障害	0	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
眼瞼ミオクローヌス	1 (4%)	0	0	0	0	1 (4%)
斜視	1 (4%)	0	0	0	0	1 (4%)
視力低下	0	0	1 (4%)	0	1 (5%)	2 (8%)
視力障害	0	0	1 (4%)	0	0	1 (4%)
胃腸障害	15 (63%)	10 (43%)	8 (35%)	8 (35%)	11 (52%)	20 (83%)
腹痛	1 (4%)	0	1 (4%)	0	2 (10%)	3 (13%)
アフタ性潰瘍	0	0	0	0	1 (5%)	1 (4%)
便秘	2 (8%)	3 (13%)	5 (22%)	1 (4%)	1 (5%)	8 (33%)
齲歯	1 (4%)	1 (4%)	1 (4%)	0	0	3 (13%)
下痢	1 (4%)	4 (17%)	1 (4%)	3 (13%)	2 (10%)	7 (29%)

SOC/PT	190-201/202					
	>0～24 週 (N = 24)	>24～48 週 (N = 23)	>48～72 週 (N = 23)	>72～96 週 (N = 23)	>96 週 (N = 21)	全体 (N = 24)
嚥下障害	4 (17%)	2 (9%)	0	1 (4%)	5 (24%)	7 (29%)
胃腸障害	1 (4%)	0	0	0	0	1 (4%)
消化管運動過剰	1 (4%)	0	0	0	0	1 (4%)
胃食道逆流性疾患	0	0	0	1 (4%)	0	1 (4%)
悪心	0	0	0	1 (4%)	0	1 (4%)
食道炎	0	1 (4%)	0	0	1 (5%)	2 (8%)
口腔内分泌物	0	0	1 (4%)	0	0	1 (4%)
口腔粘膜水疱形成	1 (4%)	0	0	0	0	1 (4%)
流涎過多	1 (4%)	0	0	0	0	1 (4%)
口内炎	0	0	0	0	1 (5%)	1 (4%)
生歯	0	0	1 (4%)	0	0	1 (4%)
舌水疱形成	1 (4%)	0	0	0	0	1 (4%)
歯痛	0	1 (4%)	1 (4%)	1 (4%)	0	2 (8%)
嘔吐	5 (21%)	4 (17%)	5 (22%)	5 (22%)	4 (19%)	13 (54%)
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (54%)	11 (48%)	14 (61%)	7 (30%)	8 (38%)	19 (79%)
医療機器関連合併症	0	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
泣き	1 (4%)	0	0	1 (4%)	1 (5%)	1 (4%)
発育遅延	0	0	3 (13%)	0	1 (5%)	4 (17%)
疲労	1 (4%)	0	0	0	0	1 (4%)
びくびく感	2 (8%)	0	0	1 (4%)	0	2 (8%)
歩行障害	5 (21%)	2 (9%)	1 (4%)	0	0	7 (29%)
全身健康状態低下	1 (4%)	0	0	0	0	1 (4%)
低体温	1 (4%)	0	0	0	0	1 (4%)
医療機器使用部位瘢痕	0	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)

SOC/PT	190-201/202					
	>0～24 週 (N = 24)	>24～48 週 (N = 23)	>48～72 週 (N = 23)	>72～96 週 (N = 23)	>96 週 (N = 21)	全体 (N = 24)
疼痛	0	0	1 (4%)	0	0	1 (4%)
活動状態低下	0	0	0	1 (4%)	0	1 (4%)
発熱	9 (38%)	11 (48%)	11 (48%)	7 (30%)	8 (38%)	17 (71%)
免疫系障害	4 (17%)	5 (22%)	2 (9%)	1 (4%)	0	10 (42%)
過敏症	4 (17%)	5 (22%)	1 (4%)	1 (4%)	0	9 (38%)
季節性アレルギー	0	0	1 (4%)	0	0	1 (4%)
感染症および寄生虫症	18 (75%)	18 (78%)	18 (78%)	15 (65%)	11 (52%)	24 (100%)
アデノウイルス性上気道感染	0	0	0	1 (4%)	0	1 (4%)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (4%)	0	0	0	0	1 (4%)
結膜炎	1 (4%)	1 (4%)	0	0	2 (10%)	4 (17%)
コロナウイルス感染	0	0	1 (4%)	0	0	1 (4%)
膀胱炎	0	0	1 (4%)	0	0	1 (4%)
医療機器関連感染	0	0	1 (4%)	0	0	1 (4%)
大腸菌感染	0	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
大腸菌性尿路感染	0	0	0	0	1 (5%)	1 (4%)
皮膚真菌感染	0	0	0	0	1 (5%)	1 (4%)
胃腸炎	3 (13%)	2 (9%)	2 (9%)	0	3 (14%)	7 (29%)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (4%)	0	0	1 (5%)	2 (8%)
消化管感染	0	0	1 (4%)	0	0	1 (4%)
真菌性性器感染	0	0	1 (4%)	0	0	1 (4%)
歯肉炎	0	0	1 (4%)	0	0	1 (4%)
感染	0	0	1 (4%)	0	0	1 (4%)
インフルエンザ	2 (8%)	0	0	0	0	2 (8%)
下気道感染	0	0	1 (4%)	0	0	1 (4%)

SOC/PT	190-201/202					
	>0～24 週 (N = 24)	>24～48 週 (N = 23)	>48～72 週 (N = 23)	>72～96 週 (N = 23)	>96 週 (N = 21)	全体 (N = 24)
メタニューモウイルス感染	0	0	1 (4%)	0	0	1 (4%)
鼻咽頭炎	5 (21%)	2 (9%)	2 (9%)	2 (9%)	4 (19%)	10 (42%)
口腔カンジダ症	0	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
口腔ヘルペス	2 (8%)	0	1 (4%)	0	2 (10%)	2 (8%)
中耳炎	0	0	1 (4%)	0	0	1 (4%)
ウイルス性中耳炎	0	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
パラインフルエンザウイルス感染	0	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
耳下腺炎	0	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
咽頭炎	3 (13%)	4 (17%)	0	1 (4%)	2 (10%)	7 (29%)
細菌性咽頭炎	0	2 (9%)	0	1 (4%)	0	2 (8%)
肺炎	1 (4%)	0	1 (4%)	0	0	2 (8%)
プロピオニバクテリウム感染	0	1 (4%)	1 (4%)	0	0	1 (4%)
気道感染	2 (8%)	0	1 (4%)	1 (4%)	0	4 (17%)
ウイルス性気道感染	0	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
鼻炎	0	4 (17%)	5 (22%)	2 (9%)	3 (14%)	10 (42%)
ライノウイルス感染	1 (4%)	1 (4%)	2 (9%)	2 (9%)	0	4 (17%)
猩紅熱	0	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
皮膚感染	0	0	0	1 (4%)	0	1 (4%)
扁桃炎	2 (8%)	1 (4%)	2 (9%)	3 (13%)	0	5 (21%)
細菌性扁桃炎	0	1 (4%)	0	1 (4%)	0	2 (8%)
上気道感染	6 (25%)	2 (9%)	6 (26%)	2 (9%)	5 (24%)	13 (54%)
尿路感染	1 (4%)	1 (4%)	0	1 (4%)	1 (5%)	3 (13%)
水痘	0	0	0	1 (4%)	0	1 (4%)
ウイルス感染	2 (8%)	1 (4%)	4 (17%)	2 (9%)	0	8 (33%)

SOC/PT	190-201/202					
	>0～24 週 (N = 24)	>24～48 週 (N = 23)	>48～72 週 (N = 23)	>72～96 週 (N = 23)	>96 週 (N = 21)	全体 (N = 24)
ウイルス性咽頭炎	1 (4%)	0	0	0	0	1 (4%)
ウイルス性上気道感染	0	0	4 (17%)	4 (17%)	2 (10%)	6 (25%)
傷害、中毒および処置合併症	12 (50%)	8 (35%)	7 (30%)	4 (17%)	2 (10%)	17 (71%)
骨挫傷	1 (4%)	0	0	0	0	1 (4%)
挫傷	0	1 (4%)	1 (4%)	1 (4%)	0	2 (8%)
眼挫傷	0	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
転倒	4 (17%)	4 (17%)	3 (13%)	1 (4%)	1 (5%)	7 (29%)
胃瘻造設不成功	1 (4%)	0	0	0	0	1 (4%)
頭部損傷	0	1 (4%)	2 (9%)	1 (4%)	1 (5%)	3 (13%)
注入に伴う反応	1 (4%)	0	0	0	0	1 (4%)
裂傷	2 (8%)	2 (9%)	1 (4%)	0	0	2 (8%)
靱帯捻挫	1 (4%)	0	0	0	0	1 (4%)
四肢損傷	0	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
口唇損傷	1 (4%)	0	0	0	0	1 (4%)
下肢骨折	0	0	1 (4%)	0	0	1 (4%)
処置後血腫	1 (4%)	0	0	0	0	1 (4%)
皮膚擦過傷	0	0	0	1 (4%)	0	1 (4%)
ストーマ部反応	1 (4%)	0	1 (4%)	0	0	1 (4%)
硬膜下血腫	1 (4%)	0	0	0	0	1 (4%)
歯牙破折	1 (4%)	0	0	0	0	1 (4%)
外傷性血腫	1 (4%)	0	0	0	0	1 (4%)
創合併症	1 (4%)	0	0	0	0	1 (4%)
創傷出血	1 (4%)	0	0	0	0	1 (4%)
臨床検査	1 (4%)	2 (9%)	2 (9%)	4 (17%)	2 (10%)	7 (29%)

SOC/PT	190-201/202					
	>0～24 週 (N = 24)	>24～48 週 (N = 23)	>48～72 週 (N = 23)	>72～96 週 (N = 23)	>96 週 (N = 21)	全体 (N = 24)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	1 (5%)	1 (4%)
体温上昇	0	0	0	0	1 (5%)	1 (4%)
CSF 赤血球陽性	0	1 (4%)	1 (4%)	1 (4%)	0	3 (13%)
CSF 検査異常	0	2 (9%)	0	1 (4%)	0	3 (13%)
心雑音	0	0	0	1 (4%)	0	1 (4%)
握力低下	0	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
ヘマトクリット減少	0	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
ヘモグロビン減少	0	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
肝機能検査値上昇	0	0	0	1 (4%)	0	1 (4%)
酸素飽和度低下	1 (4%)	1 (4%)	2 (9%)	1 (4%)	0	2 (8%)
血小板数減少	0	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
赤血球数減少	0	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
全身性血管抵抗増加	0	0	0	1 (4%)	0	1 (4%)
代謝および栄養障害	2 (8%)	2 (9%)	2 (9%)	1 (4%)	3 (14%)	9 (38%)
アシドーシス	0	0	1 (4%)	0	0	1 (4%)
食欲減退	1 (4%)	1 (4%)	0	1 (4%)	0	3 (13%)
脱水	0	0	0	0	2 (10%)	2 (8%)
栄養補給障害	0	0	0	0	1 (5%)	1 (4%)
体液貯留	0	0	1 (4%)	0	0	1 (4%)
ヘモジデリン沈着症	1 (4%)	0	0	0	0	1 (4%)
ビタミンＤ欠乏	0	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (4%)	0	2 (9%)	1 (4%)	3 (14%)	6 (25%)
関節炎	0	0	0	0	1 (5%)	1 (4%)
運動性低下	1 (4%)	0	0	0	0	1 (4%)

SOC/PT	190-201/202					
	>0～24 週 (N = 24)	>24～48 週 (N = 23)	>48～72 週 (N = 23)	>72～96 週 (N = 23)	>96 週 (N = 21)	全体 (N = 24)
筋痙縮	0	0	2 (9%)	0	1 (5%)	3 (13%)
筋緊張	0	0	0	0	1 (5%)	1 (4%)
筋攣縮	0	0	0	0	1 (5%)	1 (4%)
筋力低下	0	0	0	1 (4%)	0	1 (4%)
骨壊死	0	0	0	0	1 (5%)	1 (4%)
神経系障害	23 (96%)	19 (83%)	18 (78%)	13 (57%)	11 (52%)	24 (100%)
運動失調	0	1 (4%)	0	1 (4%)	0	2 (8%)
アテトーゼ	0	1 (4%)	0	1 (4%)	2 (10%)	4 (17%)
脱力発作	1 (4%)	1 (4%)	0	0	0	2 (8%)
平衡障害	0	0	1 (4%)	0	1 (5%)	2 (8%)
間代性痙攣	0	0	1 (4%)	0	0	1 (4%)
間代	0	0	1 (4%)	0	0	1 (4%)
複雑部分発作	0	0	0	0	1 (5%)	1 (4%)
よだれ	0	0	0	0	1 (5%)	1 (4%)
転倒発作	2 (8%)	0	0	0	0	2 (8%)
頭部下垂症候群	1 (4%)	1 (4%)	1 (4%)	0	1 (5%)	2 (8%)
ジスキネジア	1 (4%)	1 (4%)	1 (4%)	0	0	1 (4%)
ジストニア	3 (13%)	1 (4%)	0	1 (4%)	1 (5%)	5 (21%)
てんかん	8 (33%)	8 (35%)	6 (26%)	6 (26%)	1 (5%)	12 (50%)
伸展性足底反応	2 (8%)	2 (9%)	1 (4%)	0	0	5 (21%)
全身性強直性間代性発作	2 (8%)	1 (4%)	2 (9%)	9 (39%)	5 (24%)	12 (50%)
頭痛	2 (8%)	2 (9%)	3 (13%)	1 (4%)	0	4 (17%)
不全片麻痺	1 (4%)	0	0	0	0	1 (4%)
筋緊張亢進	1 (4%)	0	0	0	0	1 (4%)

SOC/PT	190-201/202					
	>0～24 週 (N = 24)	>24～48 週 (N = 23)	>48～72 週 (N = 23)	>72～96 週 (N = 23)	>96 週 (N = 21)	全体 (N = 24)
筋緊張低下	2 (8%)	0	0	0	0	2 (8%)
言語障害	0	2 (9%)	2 (9%)	0	1 (5%)	3 (13%)
嗜眠	0	0	0	0	1 (5%)	1 (4%)
運動機能障害	1 (4%)	0	0	0	0	1 (4%)
運動障害	0	0	0	1 (4%)	0	1 (4%)
筋痙直	0	0	0	0	1 (5%)	1 (4%)
ミオクロニーてんかん	0	0	1 (4%)	0	0	1 (4%)
ミオクローヌス	5 (21%)	3 (13%)	2 (9%)	1 (4%)	1 (5%)	8 (33%)
口下顎ジストニア	0	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
部分発作	1 (4%)	1 (4%)	0	0	0	2 (8%)
小発作てんかん	1 (4%)	1 (4%)	4 (17%)	4 (17%)	1 (5%)	7 (29%)
髄液細胞増加症	3 (13%)	0	0	0	1 (5%)	4 (17%)
痙攣発作	11 (46%)	10 (43%)	8 (35%)	3 (13%)	3 (14%)	13 (54%)
群発発作	1 (4%)	2 (9%)	1 (4%)	0	0	2 (8%)
傾眠	1 (4%)	0	0	1 (4%)	1 (5%)	2 (8%)
てんかん重積状態	0	0	1 (4%)	0	0	1 (4%)
強直性痙攣	0	0	0	0	1 (5%)	1 (4%)
振戦	2 (8%)	2 (9%)	1 (4%)	2 (9%)	0	7 (29%)
製品の問題	1 (4%)	2 (9%)	5 (22%)	4 (17%)	2 (10%)	7 (29%)
医療機器接続不具合	0	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
医療機器装着の問題	0	0	1 (4%)	0	0	1 (4%)
医療機器による注入の問題	0	0	1 (4%)	0	0	1 (4%)
医療機器リーク	0	0	1 (4%)	2 (9%)	2 (10%)	2 (8%)
医療機器機能不良	0	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)

SOC/PT	190-201/202					
	>0～24 週 (N = 24)	>24～48 週 (N = 23)	>48～72 週 (N = 23)	>72～96 週 (N = 23)	>96 週 (N = 21)	全体 (N = 24)
医療機器閉塞	0	0	1 (4%)	0	0	1 (4%)
注射針の問題	1 (4%)	1 (4%)	2 (9%)	2 (9%)	0	5 (21%)
精神障害	6 (25%)	8 (35%)	5 (22%)	1 (4%)	4 (19%)	13 (54%)
異常行動	0	2 (9%)	2 (9%)	0	0	4 (17%)
攻撃性	1 (4%)	0	0	0	0	1 (4%)
激越	1 (4%)	0	1 (4%)	0	0	2 (8%)
ディスフェミア	0	0	0	0	1 (5%)	1 (4%)
感情的苦悩	0	0	1 (4%)	0	0	1 (4%)
不眠症	0	4 (17%)	0	0	1 (5%)	5 (21%)
易刺激性	2 (8%)	3 (13%)	0	0	0	4 (17%)
絶叫	1 (4%)	0	0	0	0	1 (4%)
睡眠障害	2 (8%)	1 (4%)	1 (4%)	0	2 (10%)	4 (17%)
凝視	1 (4%)	0	0	0	0	1 (4%)
早朝覚醒型不眠症	0	0	0	1 (4%)	0	1 (4%)
腎および尿路障害	0	0	1 (4%)	0	0	1 (4%)
腎結石症	0	0	1 (4%)	0	0	1 (4%)
生殖系および乳房障害	0	0	1 (4%)	1 (4%)	0	2 (8%)
腟分泌物	0	0	1 (4%)	0	0	1 (4%)
外陰腟紅斑	0	0	0	1 (4%)	0	1 (4%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (13%)	5 (22%)	2 (9%)	4 (17%)	4 (19%)	12 (50%)
アデノイド肥大	0	0	0	1 (4%)	0	1 (4%)
誤嚥	1 (4%)	0	0	0	0	1 (4%)
咳嗽	2 (8%)	3 (13%)	2 (9%)	1 (4%)	3 (14%)	7 (29%)
鼻出血	1 (4%)	0	0	1 (4%)	0	2 (8%)

SOC/PT	190-201/202					
	>0～24 週 (N = 24)	>24～48 週 (N = 23)	>48～72 週 (N = 23)	>72～96 週 (N = 23)	>96 週 (N = 21)	全体 (N = 24)
呼吸障害	1 (4%)	2 (9%)	0	0	0	3 (13%)
呼吸器症状	0	0	0	1 (4%)	0	1 (4%)
鼻漏	1 (4%)	0	0	0	1 (5%)	2 (8%)
睡眠時無呼吸症候群	0	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
扁桃肥大	0	0	0	1 (4%)	0	1 (4%)
皮膚および皮下組織障害	4 (17%)	3 (13%)	3 (13%)	3 (13%)	2 (10%)	7 (29%)
脱毛症	0	0	1 (4%)	0	0	1 (4%)
皮膚炎	0	0	1 (4%)	0	0	1 (4%)
アトピー性皮膚炎	0	0	0	0	1 (5%)	1 (4%)
接触皮膚炎	2 (8%)	1 (4%)	0	0	0	2 (8%)
おむつ皮膚炎	1 (4%)	0	2 (9%)	1 (4%)	0	2 (8%)
汗疹	0	0	1 (4%)	0	0	1 (4%)
発疹	2 (8%)	1 (4%)	1 (4%)	1 (4%)	1 (5%)	2 (8%)
皮膚刺激	0	0	0	1 (4%)	0	1 (4%)
蕁麻疹	1 (4%)	1 (4%)	0	0	0	2 (8%)
外科および内科処置	1 (4%)	0	2 (9%)	0	1 (5%)	4 (17%)
抜歯	1 (4%)	0	1 (4%)	0	1 (5%)	3 (13%)
歯修復	0	0	1 (4%)	0	0	1 (4%)
血管障害	2 (8%)	0	1 (4%)	1 (4%)	0	4 (17%)
血腫	1 (4%)	0	1 (4%)	0	0	2 (8%)
低血圧	1 (4%)	0	0	1 (4%)	0	2 (8%)

同一被験者で同一の MedDRA SOC 又は PT の有害事象が複数見られた場合は、それぞれ 1 回のみカウントした。
MedDRA/J version 19.1
出典：190-202 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.9

表 2.7.4.7-4 SOC 及び PT 別の治験薬と関連のある有害事象
(190-201/202 試験：安全性解析対象集団、全投与期)

SOC/PT	190-201/202 (N = 24*)
治験薬と関連のある有害事象が 1 件以上見られた被験者	23* (96%)
心臓障害	1 (4%)
徐脈	1 (4%)
胃腸障害	8* (33%)
腹痛	1 (4%)
胃腸障害	1 (4%)
悪心	1 (4%)
口腔粘膜水疱形成	1 (4%)
舌水疱形成	1 (4%)
嘔吐	5* (21%)
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (50%)
びくびく感	2 (8%)
歩行障害	1 (4%)
疼痛	1 (4%)
発熱	11 (46%)
免疫系障害	9* (38%)
過敏症	9* (38%)
感染症および寄生虫症	2 (8%)
結膜炎	1 (4%)
上気道感染	1 (4%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (4%)
注入に伴う反応	1 (4%)
臨床検査	1 (4%)
CSF 検査異常	1 (4%)
神経系障害	18 (75%)
脱力発作	1 (4%)
頭部下垂症候群	1 (4%)
ジスキネジア	1 (4%)
ジストニア	1 (4%)
てんかん	4 (17%)
全身性強直性間代性発作	1 (4%)
頭痛	3 (13%)
ミオクローヌス	2 (8%)
部分発作	1 (4%)
髄液細胞増加症	1 (4%)
痙攣発作	9 (38%)
振戦	1 (4%)

SOC/PT	190-201/202 (N = 24*)
製品の問題	1 (4%)
医療機器リーク	1 (4%)
精神障害	2 (8%)
易刺激性	1 (4%)
凝視	1 (4%)
皮膚および皮下組織障害	2 (8%)
発疹	1 (4%)
蕁麻疹	1 (4%)

同一被験者で同一の MedDRA SOC 又は PT の有害事象が複数見られた場合は、それぞれ 1 回のみカウントした。
MedDRA/J version 19.1
* 日本人被験者 1 例を含む。
出典：190-202 試験総括報告書 Table 14.3.1.3.1 及び Listing 16.2.7.1

表 2.7.4.7-5 SOC 及び PT 別の治験薬と関連のある有害事象
（190-203 試験：安全性解析対象集団、全投与期）

SOC/PT	190-203 (N = 4)
治験薬と関連のある有害事象が 1 件以上見られた被験者	3 (75%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (50%)
発熱	2 (50%)
免疫系障害	1 (25%)
過敏症	1 (25%)

同一被験者で同一の MedDRA SOC 又は PT の有害事象が複数見られた場合は、それぞれ 1 回のみカウントした。
MedDRA/J version 19.1
出典：190-203 試験総括報告書 Table 14.3.1.3.1

表 2.7.4.7-6 SOC、PT、及び期間別の治験薬と関連のある有害事象（190-201/202 試験：安全性解析対象集団、全投与期）

SOC/PT	190-201/202					
	>0～24 週 (N = 24)	>24～48 週 (N = 23)	>48～72 週 (N = 23)	>72～96 週 (N = 23)	>96 週 (N = 21)	全体 (N = 24)
治験薬と関連のある有害事象が 1 件以上見られた被験者	16 (67%)	17 (74%)	10 (43%)	9 (39%)	2 (10%)	23 (96%)
心臓障害	0	0	0	1 (4%)	0	1 (4%)
徐脈	0	0	0	1 (4%)	0	1 (4%)
胃腸障害	4 (17%)	2 (9%)	1 (4%)	3 (13%)	0	8 (33%)
腹痛	1 (4%)	0	0	0	0	1 (4%)
胃腸障害	1 (4%)	0	0	0	0	1 (4%)
悪心	0	0	0	1 (4%)	0	1 (4%)
口腔粘膜水疱形成	1 (4%)	0	0	0	0	1 (4%)
舌水疱形成	1 (4%)	0	0	0	0	1 (4%)
嘔吐	1 (4%)	2 (9%)	1 (4%)	3 (13%)	0	5 (21%)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (33%)	11 (48%)	7 (30%)	3 (13%)	2 (10%)	12 (50%)
びくびく感	2 (8%)	0	0	0	0	2 (8%)
歩行障害	1 (4%)	0	0	0	0	1 (4%)
疼痛	0	0	1 (4%)	0	0	1 (4%)
発熱	5 (21%)	11 (48%)	6 (26%)	3 (13%)	2 (10%)	11 (46%)
免疫系障害	4 (17%)	5 (22%)	1 (4%)	1 (4%)	0	9 (38%)
過敏症	4 (17%)	5 (22%)	1 (4%)	1 (4%)	0	9 (38%)
感染症および寄生虫症	2 (8%)	0	0	0	0	2 (8%)
結膜炎	1 (4%)	0	0	0	0	1 (4%)
上気道感染	1 (4%)	0	0	0	0	1 (4%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (4%)	0	0	0	0	1 (4%)

SOC/PT	190-201/202					
	>0～24 週 (N = 24)	>24～48 週 (N = 23)	>48～72 週 (N = 23)	>72～96 週 (N = 23)	>96 週 (N = 21)	全体 (N = 24)
注入に伴う反応	1 (4%)	0	0	0	0	1 (4%)
臨床検査	0	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
CSF 検査異常	0	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
神経系障害	12 (50%)	8 (35%)	3 (13%)	1 (4%)	0	18 (75%)
脱力発作	1 (4%)	0	0	0	0	1 (4%)
頭部下垂症候群	1 (4%)	0	0	0	0	1 (4%)
ジスキネジア	1 (4%)	0	0	0	0	1 (4%)
ジストニア	1 (4%)	0	0	0	0	1 (4%)
てんかん	3 (13%)	1 (4%)	0	0	0	4 (17%)
全身性強直性間代性発作	1 (4%)	0	0	0	0	1 (4%)
頭痛	2 (8%)	2 (9%)	1 (4%)	1 (4%)	0	3 (13%)
ミオクローヌス	2 (8%)	0	0	0	0	2 (8%)
部分発作	1 (4%)	0	0	0	0	1 (4%)
髄液細胞増加症	1 (4%)	0	0	0	0	1 (4%)
痙攣発作	5 (21%)	5 (22%)	1 (4%)	0	0	9 (38%)
振戦	0	0	1 (4%)	0	0	1 (4%)
製品の問題	0	0	1 (4%)	0	0	1 (4%)
医療機器リーク	0	0	1 (4%)	0	0	1 (4%)
精神障害	2 (8%)	0	0	0	0	2 (8%)
易刺激性	1 (4%)	0	0	0	0	1 (4%)
凝視	1 (4%)	0	0	0	0	1 (4%)
皮膚および皮下組織障害	2 (8%)	0	0	1 (4%)	0	2 (8%)
発疹	1 (4%)	0	0	1 (4%)	0	1 (4%)
蕁麻疹	1 (4%)	0	0	0	0	1 (4%)

同一被験者で同一の MedDRA SOC 又は PT の有害事象が複数見られた場合は、それぞれ 1 回のみカウントした。
MedDRA/J version 19.1
出典：190-202 試験総括報告書 Table 14.3.1.3.8

表 2.7.4.7-7 SOC、PT、及び CTCAE グレード別の有害事象
（190-201/202 試験：安全性解析対象集団、全投与期）

SOC/PT	190-201/202 (N = 24)				
	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4	全体
有害事象が 1 件以上見られた被験者	1* (4%)	9* (38%)	13* (54%)	1 (4%)	24* (100%)
血液およびリンパ系障害	3 (13%)	0	1 (4%)	0	4 (17%)
貧血	1 (4%)	0	1 (4%)	0	2 (8%)
溶血	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
血小板減少症	1 (4%)	0	1 (4%)	0	2 (8%)
心臓障害	4 (17%)	0	0	0	4 (17%)
徐脈	2 (8%)	0	0	0	2 (8%)
心血管障害	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
洞性徐脈	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
内分泌障害	0	1 (4%)	0	0	1 (4%)
思春期早発症	0	1 (4%)	0	0	1 (4%)
眼障害	4 (17%)	1 (4%)	0	0	5 (21%)
眼の障害	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
眼瞼ミオクローヌス	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
斜視	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
視力低下	1 (4%)	1 (4%)	0	0	2 (8%)
視力障害	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
胃腸障害	11* (46%)	8 (33%)	1 (4%)	0	20* (83%)
腹痛	1 (4%)	2 (8%)	0	0	3 (13%)
アフタ性潰瘍	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
便秘	6 (25%)	2 (8%)	0	0	8 (33%)
齲歯	1 (4%)	2 (8%)	0	0	3 (13%)
下痢	5 (21%)	2 (8%)	0	0	7 (29%)
嚥下障害	4* (17%)	2 (8%)	1 (4%)	0	7* (29%)
胃腸障害	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
消化管運動過剰	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
胃食道逆流性疾患	0	1 (4%)	0	0	1 (4%)
悪心	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
食道炎	1 (4%)	1 (4%)	0	0	2 (8%)
口腔内分泌物	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
口腔粘膜水疱形成	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
流涎過多	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
口内炎	0	1 (4%)	0	0	1 (4%)
生歯	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
舌水疱形成	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
歯痛	2 (8%)	0	0	0	2 (8%)
嘔吐	12* (50%)	3 (13%)	0	0	15* (63%)

SOC/PT	190-201/202 (N = 24)				
	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	全体
一般・全身障害および投与部位の状態	10* (42%)	9 (38%)	0	0	19* (79%)
医療機器関連合併症	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
泣き	0	1 (4%)	0	0	1 (4%)
発育遅延	4 (17%)	0	0	0	4 (17%)
疲労	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
びくびく感	1 (4%)	1 (4%)	0	0	2 (8%)
歩行障害	7 (29%)	0	0	0	7 (29%)
全身健康状態低下	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
低体温	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
医療機器使用部位瘢痕	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
疼痛	2 (8%)	0	0	0	2 (8%)
活動状態低下	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
発熱	8* (33%)	9 (38%)	0	0	17* (71%)
免疫系障害	3 (13%)	4 (17%)	3* (13%)	0	10* (42%)
過敏症	2 (8%)	4 (17%)	3* (13%)	0	9* (38%)
季節性アレルギー	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
感染症および寄生虫症	6* (25%)	12 (50%)	6 (25%)	0	24* (100%)
アデノウイルス性上気道感染	0	1 (4%)	0	0	1 (4%)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	1 (4%)	0	1 (4%)
結膜炎	1 (4%)	3 (13%)	0	0	4 (17%)
コロナウイルス感染	0	1 (4%)	0	0	1 (4%)
膀胱炎	0	1 (4%)	0	0	1 (4%)
医療機器関連感染	0	0	1 (4%)	0	1 (4%)
大腸菌感染	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
大腸菌性尿路感染	0	1 (4%)	0	0	1 (4%)
皮膚真菌感染	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
胃腸炎	3 (13%)	4 (17%)	0	0	7 (29%)
ウイルス性胃腸炎	2 (8%)	0	0	0	2 (8%)
消化管感染	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
真菌性性器感染	0	1 (4%)	0	0	1 (4%)
歯肉炎	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
感染	0	1 (4%)	0	0	1 (4%)
インフルエンザ	1 (4%)	1 (4%)	0	0	2 (8%)
下気道感染	0	1 (4%)	0	0	1 (4%)
メタニューモウイルス感染	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
鼻咽頭炎	7* (29%)	3 (13%)	0	0	10* (42%)

SOC/PT	190-201/202 (N = 24)				
	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	全体
口腔カンジダ症	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
口腔ヘルペス	1 (4%)	1 (4%)	0	0	2 (8%)
中耳炎	0	1 (4%)	0	0	1 (4%)
ウイルス性中耳炎	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
パラインフルエンザウイルス感染	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
耳下腺炎	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
咽頭炎	2 (8%)	4 (17%)	1 (4%)	0	7 (29%)
細菌性咽頭炎	1 (4%)	0	1 (4%)	0	2 (8%)
肺炎	1 (4%)	0	1 (4%)	0	2 (8%)
プロピオニバクテリウム感染	0	0	1 (4%)	0	1 (4%)
気道感染	3 (13%)	1 (4%)	0	0	4 (17%)
ウイルス性気道感染	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
鼻炎	10* (42%)	0	0	0	10* (42%)
ライノウイルス感染	3 (13%)	1 (4%)	0	0	4 (17%)
猩紅熱	0	1 (4%)	0	0	1 (4%)
皮膚感染	0	0	1 (4%)	0	1 (4%)
扁桃炎	0	5 (21%)	0	0	5 (21%)
細菌性扁桃炎	0	2 (8%)	0	0	2 (8%)
上気道感染	4* (17%)	7 (29%)	2 (8%)	0	13* (54%)
尿路感染	1 (4%)	2 (8%)	0	0	3 (13%)
水痘	0	1 (4%)	0	0	1 (4%)
ウイルス感染	7 (29%)	1 (4%)	0	0	8 (33%)
ウイルス性咽頭炎	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
ウイルス性上気道感染	2 (8%)	4 (17%)	0	0	6 (25%)
傷害、中毒および処置合併症	12 (50%)	7 (29%)	0	0	19 (79%)
骨挫傷	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
挫傷	2 (8%)	0	0	0	2 (8%)
眼挫傷	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
転倒	5 (21%)	2 (8%)	0	0	7 (29%)
胃瘻造設不成功	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
頭部損傷	3 (13%)	0	0	0	3 (13%)
注入に伴う反応	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
裂傷	0	2 (8%)	0	0	2 (8%)
靭帯捻挫	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
四肢損傷	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
口唇損傷	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
下肢骨折	0	1 (4%)	0	0	1 (4%)

SOC/PT	190-201/202 (N = 24)				
	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4	全体
処置後血腫	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
術後発熱	0	1 (4%)	0	0	1 (4%)
処置による疼痛	2 (8%)	0	0	0	2 (8%)
処置による嘔吐	0	1 (4%)	0	0	1 (4%)
皮膚擦過傷	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
ストーマ部反応	0	1 (4%)	0	0	1 (4%)
硬膜下血腫	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
歯牙破折	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
外傷性血腫	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
創合併症	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
創傷出血	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
臨床検査	4 (17%)	3 (13%)	0	0	7 (29%)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (4%)	0	0	1 (4%)
体温上昇	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
CSF 赤血球陽性	3 (13%)	0	0	0	3 (13%)
CSF 検査異常	3 (13%)	0	0	0	3 (13%)
心雑音	0	1 (4%)	0	0	1 (4%)
握力低下	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
ヘマトクリット減少	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
ヘモグロビン減少	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
肝機能検査値上昇	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
酸素飽和度低下	1 (4%)	1 (4%)	0	0	2 (8%)
血小板数減少	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
赤血球数減少	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
全身性血管抵抗増加	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
代謝および栄養障害	5 (21%)	2 (8%)	2 (8%)	0	9 (38%)
アシドーシス	0	0	1 (4%)	0	1 (4%)
食欲減退	2 (8%)	0	1 (4%)	0	3 (13%)
脱水	0	2 (8%)	0	0	2 (8%)
栄養補給障害	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
体液貯留	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
ヘモジデリン沈着症	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
ビタミン D 欠乏	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
筋骨格系および結合組織障害	3 (13%)	3 (13%)	0	0	6 (25%)
関節炎	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
運動性低下	0	1 (4%)	0	0	1 (4%)
筋痙縮	1 (4%)	2 (8%)	0	0	3 (13%)
筋緊張	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)

SOC/PT	190-201/202 (N = 24)				
	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	全体
筋攣縮	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
筋力低下	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
骨壊死	0	1 (4%)	0	0	1 (4%)
神経系障害	6* (25%)	13* (54%)	4 (17%)	1 (4%)	24* (100%)
運動失調	2 (8%)	0	0	0	2 (8%)
アテトーゼ	4 (17%)	0	0	0	4 (17%)
脱力発作	1 (4%)	1 (4%)	0	0	2 (8%)
平衡障害	2 (8%)	0	0	0	2 (8%)
間代性痙攣	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
間代	0	1 (4%)	0	0	1 (4%)
複雑部分発作	0	1 (4%)	0	0	1 (4%)
よだれ	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
転倒発作	1 (4%)	1 (4%)	0	0	2 (8%)
頭部下垂症候群	1 (4%)	1 (4%)	0	0	2 (8%)
ジスキネジア	-	1 (4%)	0	0	1 (4%)
ジストニア	4 (17%)	1 (4%)	0	0	5 (21%)
てんかん	3 (13%)	9* (38%)	0	0	12* (50%)
伸展性足底反応	5 (21%)	0	0	0	5 (21%)
全身性強直性間代性発作	4 (17%)	8 (33%)	0	0	12 (50%)
頭蓋内出血	0	0	1 (4%)	0	1 (4%)
頭痛	1 (4%)	3 (13%)	0	0	4 (17%)
不全片麻痺	0	1 (4%)	0	0	1 (4%)
筋緊張亢進	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
筋緊張低下	1 (4%)	1 (4%)	0	0	2 (8%)
言語障害	3* (13%)	0	0	0	3* (13%)
嗜眠	0	1 (4%)	0	0	1 (4%)
運動機能障害	0	0	1 (4%)	0	1 (4%)
運動障害	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
筋痙直	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
ミオクロニーてんかん	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
ミオクローヌス	4 (17%)	4 (17%)	0	0	8 (33%)
口下顎ジストニア	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
部分発作	1 (4%)	1 (4%)	0	0	2 (8%)
小発作てんかん	6 (25%)	1 (4%)	0	0	7 (29%)
髄液細胞増加症	3* (13%)	0	1 (4%)	0	4* (17%)
痙攣発作	4 (17%)	9 (38%)	1 (4%)	0	14 (58%)
群発発作	1 (4%)	1 (4%)	0	0	2 (8%)
傾眠	2 (8%)	0	0	0	2 (8%)
てんかん重積状態	0	0	0	1 (4%)	1 (4%)
強直性痙攣	0	1 (4%)	0	0	1 (4%)

SOC/PT	190-201/202 (N = 24)				
	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	全体
振戦	7* (29%)	0	0	0	7* (29%)
製品の問題	6 (25%)	0	1 (4%)	0	7 (29%)
医療機器接続不具合	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
医療機器装着の問題	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
医療機器による注入の問題	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
医療機器リーク	1 (4%)	0	1 (4%)	0	2 (8%)
医療機器機能不良	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
医療機器閉塞	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
注射針の問題	5 (21%)	0	0	0	5 (21%)
精神障害	10 (42%)	4 (17%)	0	0	14 (58%)
異常行動	4 (17%)	0	0	0	4 (17%)
攻撃性	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
激越	3 (13%)	0	0	0	3 (13%)
ディスフェミア	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
感情的苦悩	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
不眠症	4 (17%)	1 (4%)	0	0	5 (21%)
易刺激性	2 (8%)	2 (8%)	0	0	4 (17%)
絶叫	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
睡眠障害	3 (13%)	1 (4%)	0	0	4 (17%)
凝視	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
早朝覚醒型不眠症	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
腎および尿路障害	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
腎結石症	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
生殖系および乳房障害	1 (4%)	0	1 (4%)	0	2 (8%)
腟分泌物	0	0	1 (4%)	0	1 (4%)
外陰腟紅斑	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9* (38%)	0	3 (13%)	0	12* (50%)
アデノイド肥大	0	1 (4%)	0	0	1 (4%)
誤嚥	0	0	1 (4%)	0	1 (4%)
咳嗽	8* (33%)	0	0	0	8* (33%)
鼻出血	2 (8%)	0	0	0	2 (8%)
呼吸障害	3 (13%)	0	0	0	3 (13%)
呼吸器症状	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
鼻漏	2 (8%)	0	0	0	2 (8%)
睡眠時無呼吸症候群	0	0	1 (4%)	0	1 (4%)
扁桃肥大	0	0	1 (4%)	0	1 (4%)
皮膚および皮下組織障害	4 (17%)	3 (13%)	0	0	7 (29%)
脱毛症	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)

SOC/PT	190-201/202 (N = 24)				
	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4	全体
皮膚炎	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
アトピー性皮膚炎	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
接触皮膚炎	2 (8%)	0	0	0	2 (8%)
おむつ皮膚炎	0	2 (8%)	0	0	2 (8%)
汗疹	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
発疹	0	2 (8%)	0	0	2 (8%)
皮膚刺激	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
蕁麻疹	2 (8%)	0	0	0	2 (8%)
外科および内科処置	1 (4%)	2 (8%)	1 (4%)	0	4 (17%)
抜歯	1 (4%)	2 (8%)	0	0	3 (13%)
歯修復	0	0	1 (4%)	0	1 (4%)
血管障害	3 (13%)	1 (4%)	0	0	4 (17%)
血腫	2 (8%)	0	0	0	2 (8%)
低血圧	1 (4%)	1 (4%)	0	0	2 (8%)

同一被験者で同一の MedDRA SOC 又は PT の有害事象が複数見られた場合は、それぞれ 1 回のみカウントした。
MedDRA/J version 19.1
* 日本人被験者 1 例を含む。
出典：190-202 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.3 及び Listing 16.2.7.1

表 2.7.4.7-8 SOC、PT、及び CTCAE グレード別の有害事象
（190-203 試験：安全性解析対象集団、全投与期）

SOC/PT	190-203 (N = 4)				
	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4	全体
有害事象が 1 件以上見られた被験者	0	4 (100%)	0	0	4 (100%)
胃腸障害	1 (25%)	1 (25%)	0	0	2 (50%)
腹痛	0	1 (25%)	0	0	1 (25%)
便秘	0	1 (25%)	0	0	1 (25%)
嘔吐	1 (25%)	0	0	0	1 (25%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (25%)	2 (50%)	0	0	3 (75%)
倦怠感	1 (25%)	0	0	0	1 (25%)
発熱	0	2 (50%)	0	0	2 (50%)
免疫系障害	0	1 (25%)	0	0	1 (25%)
過敏症	0	1 (25%)	0	0	1 (25%)
感染症および寄生虫症	1 (25%)	2 (50%)	0	0	3 (75%)
気管支炎	-	1 (25%)	0	0	1 (25%)
胃腸炎	2 (50%)	0	0	0	2 (50%)
インフルエンザ	0	1 (25%)	0	0	1 (25%)
上気道感染	2 (50%)	0	0	0	2 (50%)
神経系障害	1 (25%)	1 (25%)	0	0	2 (50%)
転倒発作	1 (25%)	0	0	0	1 (25%)
全身性強直性間代性発作	0	1 (25%)	0	0	1 (25%)
部分発作	1 (25%)	0	0	0	1 (25%)
痙攣発作	1 (25%)	0	0	0	1 (25%)
精神障害	0	1 (25%)	0	0	1 (25%)
睡眠障害	0	1 (25%)	0	0	1 (25%)

同一被験者で同一の MedDRA SOC 又は PT の有害事象が複数見られた場合は、それぞれ 1 回のみカウントした。
MedDRA/J version 19.1
出典：190-203 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.3

表 2.7.4.7-9 SOC、PT、及び期間別の過敏症事象（190-201/202 試験：安全性解析対象集団、全投与期）

SOC/PT	190-201/202					
	>0～24 週 (N = 24)	>24～48 週 (N = 23)	>48～72 週 (N = 23)	>72～96 週 (N = 23)	>96 週 (N = 21)	全体 (N = 24)
過敏症事象[a]が 1 件以上見られた被験者	8 (33%)	9 (39%)	4 (17%)	2 (9%)	4 (19%)	15 (63%)
胃腸障害	0	0	0	0	1 (5%)	1 (4%)
口内炎	0	0	0	0	1 (5%)	1 (4%)
免疫系障害	4 (17%)	5 (22%)	2 (9%)	1 (4%)	0	10 (42%)
過敏症	4 (17%)	5 (22%)	1 (4%)	1 (4%)	0	9 (38%)
季節性アレルギー	0	0	1 (4%)	0	0	1 (4%)
感染症および寄生虫症	1 (4%)	1 (4%)	0	0	2 (10%)	4 (17%)
結膜炎	1 (4%)	1 (4%)	0	0	2 (10%)	4 (17%)
皮膚および皮下組織障害	4 (17%)	3 (13%)	2 (9%)	1 (4%)	2 (10%)	6 (25%)
皮膚炎	0	0	1 (4%)	0	0	1 (4%)
アトピー性皮膚炎	0	0	0	0	1 (5%)	1 (4%)
接触皮膚炎	2 (8%)	1 (4%)	0	0	0	2 (8%)
発疹	2 (8%)	1 (4%)	1 (4%)	1 (4%)	1 (5%)	2 (8%)
蕁麻疹	1 (4%)	1 (4%)	0	0	0	2 (8%)

同一被験者で同一の MedDRA SOC 又は PT の有害事象が複数見られた場合は、それぞれ 1 回のみカウントした。
MedDRA/J version 19.1
a：過敏症事象とは、SMQ の広域検索で「過敏症」又は広域アルゴリズムで「アナフィラキシー反応」として特定された有害事象と定義した。SMQ の広域アルゴリズムでは、治験薬投与開始後 24 時間以内に発現し、統計解析計画書に記載された基準に該当する「アナフィラキシー反応」を検索した。
出典：190-202 試験総括報告書 Table 14.3.1.7.8

表 2.7.4.7-10 SOC 及び PT 別の治験薬と時間的関連のある有害事象
（190-201/202 試験：安全性解析対象集団、全投与期）

SOC/PT	190-201/202 (N = 24*)
時間的関連のある有害事象[a]が 1 件以上見られた被験者	24* (100%)
血液およびリンパ系障害	3 (13%)
貧血	2 (8%)
溶血	1 (4%)
血小板減少症	1 (4%)
心臓障害	3 (13%)
徐脈	2 (8%)
洞性徐脈	1 (4%)
内分泌障害	1 (4%)
思春期早発症	1 (4%)
眼障害	2 (8%)
斜視	1 (4%)
視力低下	1 (4%)
胃腸障害	13* (54%)
腹痛	2 (8%)
便秘	4 (17%)
下痢	3 (13%)
嚥下障害	2 (8%)
胃腸障害	1 (4%)
悪心	1 (4%)
口腔内分泌物	1 (4%)
口腔粘膜水疱形成	1 (4%)
流涎過多	1 (4%)
口内炎	1 (4%)
歯痛	1 (4%)
嘔吐	7* (29%)
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (46%)
医療機器関連合併症	1 (4%)
びくびく感	2 (8%)
歩行障害	4 (17%)
疼痛	1 (4%)
発熱	11 (46%)
免疫系障害	9* (38%)
過敏症	9* (38%)
感染症および寄生虫症	15 (63%)
アデノウイルス性上気道感染	1 (4%)
コロナウイルス感染	1 (4%)

SOC/PT	190-201/202 (N = 24*)
大腸菌性尿路感染	1 (4%)
胃腸炎	3 (13%)
インフルエンザ	1 (4%)
下気道感染	1 (4%)
パラインフルエンザウイルス感染	1 (4%)
耳下腺炎	1 (4%)
細菌性咽頭炎	1 (4%)
プロピオニバクテリウム感染	1 (4%)
気道感染	2 (8%)
鼻炎	1 (4%)
ライノウイルス感染	1 (4%)
皮膚感染	1 (4%)
上気道感染	4 (17%)
尿路感染	1 (4%)
ウイルス性咽頭炎	1 (4%)
傷害、中毒および処置合併症	5 (21%)
転倒	3 (13%)
頭部損傷	1 (4%)
注入に伴う反応	1 (4%)
裂傷	1 (4%)
ストーマ部反応	1 (4%)
創傷出血	1 (4%)
臨床検査	4 (17%)
CSF 赤血球陽性	1 (4%)
CSF 検査異常	1 (4%)
心雑音	1 (4%)
酸素飽和度低下	2 (8%)
血小板数減少	1 (4%)
全身性血管抵抗増加	1 (4%)
代謝および栄養障害	6 (25%)
アシドーシス	1 (4%)
食欲減退	1 (4%)
脱水	2 (8%)
体液貯留	1 (4%)
ビタミンD欠乏	1 (4%)
筋骨格系および結合組織障害	2 (8%)
筋痙縮	1 (4%)
筋力低下	1 (4%)
神経系障害	19* (79%)
アテトーゼ	1 (4%)

SOC/PT	190-201/202 (N = 24*)
平衡障害	1 (4%)
転倒発作	1 (4%)
頭部下垂症候群	2 (8%)
ジスキネジア	1 (4%)
ジストニア	1 (4%)
てんかん	2 (8%)
伸展性足底反応	2 (8%)
全身性強直性間代性発作	5 (21%)
頭痛	4 (17%)
筋緊張亢進	1 (4%)
筋緊張低下	2 (8%)
言語障害	2 (8%)
筋痙直	1 (4%)
ミオクローヌス	4 (17%)
部分発作	1 (4%)
小発作てんかん	1 (4%)
髄液細胞増加症	1 (4%)
痙攣発作	8 (33%)
群発発作	2 (8%)
振戦	6* (25%)
製品の問題	5 (21%)
医療機器接続不具合	1 (4%)
医療機器による注入の問題	1 (4%)
医療機器リーク	2 (8%)
医療機器機能不良	1 (4%)
注射針の問題	5 (21%)
精神障害	9 (38%)
異常行動	1 (4%)
激越	2 (8%)
不眠症	2 (8%)
易刺激性	2 (8%)
睡眠障害	3 (13%)
凝視	1 (4%)
腎および尿路障害	1 (4%)
腎結石症	1 (4%)
生殖系および乳房障害	1 (4%)
外陰腟紅斑	1 (4%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (8%)
アデノイド肥大	1 (4%)
咳嗽	1 (4%)

SOC/PT	190-201/202 (N = 24*)
鼻出血	1 (4%)
皮膚および皮下組織障害	3 (13%)
アトピー性皮膚炎	1 (4%)
おむつ皮膚炎	1 (4%)
汗疹	1 (4%)
発疹	2 (8%)
血管障害	1 (4%)
低血圧	1 (4%)

同一被験者で同一の MedDRA SOC 又は PT の有害事象が複数見られた場合は、それぞれ 1 回のみカウントした。
MedDRA/J version 19.1
a：時間的関連のある有害事象とは、治験薬投与開始又は再開後 24 時間以内に発現した有害事象と定義した。
* 日本人被験者 1 例を含む。
出典：190-202 試験総括報告書 Table 14.3.1.8 及び Listing 16.2.7.9

表 2.7.4.7-11 SOC 及び PT 別の治験薬と時間的関連のある有害事象
（190-203 試験：安全性解析対象集団、全投与期）

SOC/PT	190-203 (N = 4)
時間的関連のある有害事象[a]が 1 件以上見られた被験者	4 (100%)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (75%)
倦怠感	1 (25%)
発熱	2 (50%)
免疫系障害	1 (25%)
過敏症	1 (25%)
神経系障害	1 (25%)
転倒発作	1 (25%)
全身性強直性間代性発作	1 (25%)
精神障害	1 (25%)
睡眠障害	1 (25%)

同一被験者で同一の MedDRA SOC 又は PT の有害事象が複数見られた場合は、それぞれ 1 回のみカウントした。
MedDRA/J version 19.1
a：時間的関連のある有害事象とは、治験薬投与開始又は再開後 24 時間以内に発現した有害事象と定義した。
出典：190-203 試験総括報告書 Table 14.3.1.8

表 2.7.4.7-12 SOC、PT、及び期間別の医療機器と関連のある有害事象（190-201/202 試験：安全性解析対象集団、全投与期）

SOC/PT	190-201/202					
	>0～24 週 (N = 24)	>24～48 週 (N = 23)	>48～72 週 (N = 23)	>72～96 週 (N = 23)	>96 週 (N = 21)	全体 (N = 24)
医療機器と関連のある有害事象が 1 件以上見られた被験者	4 (17%)	3 (13%)	6 (26%)	4 (17%)	3 (14%)	12 (50%)
胃腸障害	0	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
嘔吐	0	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
医療機器関連合併症	0	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
感染症および寄生虫症	0	1 (4%)	2 (9%)	0	0	2 (8%)
医療機器関連感染	0	0	1 (4%)	0	0	1 (4%)
プロピオニバクテリウム感染	0	1 (4%)	1 (4%)	0	0	1 (4%)
傷害、中毒および処置合併症	2 (8%)	0	0	0	0	2 (8%)
処置後血腫	1 (4%)	0	0	0	0	1 (4%)
創合併症	1 (4%)	0	0	0	0	1 (4%)
臨床検査	0	1 (4%)	0	1 (4%)	0	2 (8%)
CSF 検査異常	0	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
全身性血管抵抗増加	0	0	0	1 (4%)	0	1 (4%)
代謝および栄養障害	0	0	1 (4%)	0	0	1 (4%)
体液貯留	0	0	1 (4%)	0	0	1 (4%)
神経系障害	3 (13%)	0	0	0	1 (5%)	4 (17%)
髄液細胞増加症	3 (13%)	0	0	0	1 (5%)	4 (17%)
製品の問題	0	2 (9%)	5 (22%)	4 (17%)	2 (10%)	7 (29%)
医療機器接続不具合	0	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
医療機器装着の問題	0	0	1 (4%)	0	0	1 (4%)

SOC/PT	190-201/202					
	>0～24 週 (N = 24)	>24～48 週 (N = 23)	>48～72 週 (N = 23)	>72～96 週 (N = 23)	>96 週 (N = 21)	全体 (N = 24)
医療機器による注入の問題	0	0	1 (4%)	0	0	1 (4%)
医療機器リーク	0	0	1 (4%)	2 (9%)	2 (10%)	2 (8%)
医療機器機能不良	0	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
医療機器閉塞	0	0	1 (4%)	0	0	1 (4%)
注射針の問題	0	1 (4%)	2 (9%)	2 (9%)	0	5 (21%)

同一被験者で同一の MedDRA SOC 又は PT の有害事象が複数見られた場合は、それぞれ 1 回のみカウントした。
MedDRA/J version 19.1
出典：190-202 試験総括報告書 Table 14.3.1.4.8

表 2.7.4.7-13 SOC 別の有害事象（190-201/202 試験：安全性解析対象集団、全投与期）

SOC	190-201/202 (N = 24*)
有害事象が 1 件以上見られた被験者	24* (100%)
血液およびリンパ系障害	4 (17%)
心臓障害	4 (17%)
内分泌障害	1 (4%)
眼障害	5 (21%)
胃腸障害	20* (83%)
一般・全身障害および投与部位の状態	19* (79%)
免疫系障害	10* (42%)
感染症および寄生虫症	24* (100%)
傷害、中毒および処置合併症	19 (79%)
臨床検査	7 (29%)
代謝および栄養障害	9 (38%)
筋骨格系および結合組織障害	6 (25%)
神経系障害	24* (100%)
製品の問題	7 (29%)
精神障害	14 (58%)
腎および尿路障害	1 (4%)
生殖系および乳房障害	2 (8%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12* (50%)
皮膚および皮下組織障害	7 (29%)
外科および内科処置	4 (17%)
血管障害	4 (17%)

同一被験者で同一の MedDRA SOC の有害事象が複数見られた場合は、それぞれ 1 回のみカウントした。
MedDRA/J version 19.1
* 日本人被験者 1 例を含む。
出典：190-202 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.1 及び Listing 16.2.7.1

表 2.7.4.7-14 SOC 別の有害事象（190-203 試験：安全性解析対象集団、全投与期）

SOC	190-203 (N = 4)
有害事象が 1 件以上見られた被験者	4 (100%)
胃腸障害	2 (50%)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (75%)
免疫系障害	1 (25%)
感染症および寄生虫症	3 (75%)
神経系障害	2 (50%)
精神障害	1 (25%)

同一被験者で同一の MedDRA SOC の有害事象が複数見られた場合は、それぞれ 1 回のみカウントした。
MedDRA/J version 19.1
出典：190-203 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.1

表 2.7.4.7-15 SOC、PT、及び年齢別の有害事象
(190-201/202 試験：安全性解析対象集団、全投与期)

SOC/PT	190-201/202		
	5 歳以下 (N = 20)	5 歳超 (N = 4*)	全体 (N = 24*)
有害事象が 1 件以上見られた被験者	20 (100%)	4* (100%)	24* (100%)
血液およびリンパ系障害	3 (15%)	1 (25%)	4 (17%)
貧血	2 (10%)	0	2 (8%)
溶血	1 (5%)	0	1 (4%)
血小板減少症	1 (5%)	1 (25%)	2 (8%)
心臓障害	4 (20%)	0	4 (17%)
徐脈	2 (10%)	0	2 (8%)
心血管障害	1 (5%)	0	1 (4%)
洞性徐脈	1 (5%)	0	1 (4%)
内分泌障害	1 (5%)	0	1 (4%)
思春期早発症	1 (5%)	0	1 (4%)
眼障害	4 (20%)	1 (25%)	5 (21%)
眼の障害	1 (5%)	0	1 (4%)
眼瞼ミオクローヌス	1 (5%)	0	1 (4%)
斜視	1 (5%)	0	1 (4%)
視力低下	2 (10%)	0	2 (8%)
視力障害	0	1 (25%)	1 (4%)
胃腸障害	17 (85%)	3* (75%)	20* (83%)
腹痛	3 (15%)	0	3 (13%)
アフタ性潰瘍	0	1 (25%)	1 (4%)
便秘	7 (35%)	1 (25%)	8 (33%)
齲歯	3 (15%)	0	3 (13%)
下痢	6 (30%)	1 (25%)	7 (29%)
嚥下障害	4 (20%)	3* (75%)	7* (29%)
胃腸障害	1 (5%)	0	1 (4%)
消化管運動過剰	1 (5%)	0	1 (4%)
胃食道逆流性疾患	1 (5%)	0	1 (4%)
悪心	1 (5%)	0	1 (4%)
食道炎	1 (5%)	1 (25%)	2 (8%)
口腔内分泌物	1 (5%)	0	1 (4%)
口腔粘膜水疱形成	1 (5%)	0	1 (4%)
流涎過多	1 (5%)	0	1 (4%)
口内炎	1 (5%)	0	1 (4%)
生歯	0	1 (25%)	1 (4%)
舌水疱形成	1 (5%)	0	1 (4%)
歯痛	1 (5%)	1 (25%)	2 (8%)
嘔吐	13 (65%)	2* (50%)	15* (63%)

SOC/PT	190-201/202		
	5 歳以下 (N = 20)	5 歳超 (N = 4*)	全体 (N = 24*)
一般・全身障害および投与部位の状態	16 (80%)	3* (75%)	19* (79%)
医療機器関連合併症	1 (5%)	0	1 (4%)
泣き	1 (5%)	0	1 (4%)
発育遅延	4 (20%)	0	4 (17%)
疲労	1 (5%)	0	1 (4%)
びくびく感	2 (10%)	0	2 (8%)
歩行障害	7 (35%)	0	7 (29%)
全身健康状態低下	0	1 (25%)	1 (4%)
低体温	1 (5%)	0	1 (4%)
医療機器使用部位瘢痕	1 (5%)	0	1 (4%)
疼痛	1 (5%)	1 (25%)	2 (8%)
活動状態低下	1 (5%)	0	1 (4%)
発熱	15 (75%)	2* (50%)	17* (71%)
免疫系障害	7 (35%)	3* (75%)	10* (42%)
過敏症	6 (30%)	3* (75%)	9* (38%)
季節性アレルギー	1 (5%)	0	1 (4%)
感染症および寄生虫症	20 (100%)	4* (100%)	24* (100%)
アデノウイルス性上気道感染	1 (5%)	0	1 (4%)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (5%)	0	1 (4%)
結膜炎	4 (20%)	0	4 (17%)
コロナウイルス感染	1 (5%)	0	1 (4%)
膀胱炎	1 (5%)	0	1 (4%)
医療機器関連感染	1 (5%)	0	1 (4%)
大腸菌感染	1 (5%)	0	1 (4%)
大腸菌性尿路感染	1 (5%)	0	1 (4%)
皮膚真菌感染	1 (5%)	0	1 (4%)
胃腸炎	5 (25%)	2 (50%)	7 (29%)
ウイルス性胃腸炎	2 (10%)	0	2 (8%)
消化管感染	1 (5%)	0	1 (4%)
真菌性性器感染	1 (5%)	0	1 (4%)
歯肉炎	0	1 (25%)	1 (4%)
感染	1 (5%)	0	1 (4%)
インフルエンザ	2 (10%)	0	2 (8%)
下気道感染	1 (5%)	0	1 (4%)
メタニューモウイルス感染	1 (5%)	0	1 (4%)
鼻咽頭炎	7 (35%)	3* (75%)	10* (42%)
口腔カンジダ症	1 (5%)	0	1 (4%)
口腔ヘルペス	1 (5%)	1 (25%)	2 (8%)
中耳炎	1 (5%)	0	1 (4%)

SOC/PT	190-201/202		
	5 歳以下 (N = 20)	5 歳超 (N = 4*)	全体 (N = 24*)
ウイルス性中耳炎	1 (5%)	0	1 (4%)
パラインフルエンザウイルス感染	1 (5%)	0	1 (4%)
耳下腺炎	1 (5%)	0	1 (4%)
咽頭炎	7 (35%)	0	7 (29%)
細菌性咽頭炎	1 (5%)	1 (25%)	2 (8%)
肺炎	2 (10%)	0	2 (8%)
プロピオニバクテリウム感染	1 (5%)	0	1 (4%)
気道感染	4 (20%)	0	4 (17%)
ウイルス性気道感染	1 (5%)	0	1 (4%)
鼻炎	8 (40%)	2* (50%)	10* (42%)
ライノウイルス感染	4 (20%)	0	4 (17%)
猩紅熱	1 (5%)	0	1 (4%)
皮膚感染	1 (5%)	0	1 (4%)
扁桃炎	5 (25%)	0	5 (21%)
細菌性扁桃炎	1 (5%)	1 (25%)	2 (8%)
上気道感染	10 (50%)	3* (75%)	13* (54%)
尿路感染	3 (15%)	0	3 (13%)
水痘	1 (5%)	0	1 (4%)
ウイルス感染	8 (40%)	0	8 (33%)
ウイルス性咽頭炎	1 (5%)	0	1 (4%)
ウイルス性上気道感染	5 (25%)	1 (25%)	6 (25%)
傷害、中毒および処置合併症	17 (85%)	2 (50%)	19 (79%)
骨挫傷	1 (5%)	0	1 (4%)
挫傷	2 (10%)	0	2 (8%)
眼挫傷	1 (5%)	0	1 (4%)
転倒	7 (35%)	0	7 (29%)
胃瘻造設不成功	1 (5%)	0	1 (4%)
頭部損傷	3 (15%)	0	3 (13%)
注入に伴う反応	1 (5%)	0	1 (4%)
裂傷	2 (10%)	0	2 (8%)
靭帯捻挫	1 (5%)	0	1 (4%)
四肢損傷	1 (5%)	0	1 (4%)
口唇損傷	1 (5%)	0	1 (4%)
下肢骨折	0	1 (25%)	1 (4%)
処置後血腫	1 (5%)	0	1 (4%)
術後発熱	0	1 (25%)	1 (4%)
処置による疼痛	2 (10%)	0	2 (8%)
処置による嘔吐	0	1 (25%)	1 (4%)
皮膚擦過傷	1 (5%)	0	1 (4%)

SOC/PT	190-201/202		
	5 歳以下 (N = 20)	5 歳超 (N = 4*)	全体 (N = 24*)
ストーマ部反応	1 (5%)	0	1 (4%)
硬膜下血腫	1 (5%)	0	1 (4%)
歯牙破折	1 (5%)	0	1 (4%)
外傷性血腫	1 (5%)	0	1 (4%)
創合併症	1 (5%)	0	1 (4%)
創傷出血	0	1 (25%)	1 (4%)
臨床検査	6 (30%)	1 (25%)	7 (29%)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (25%)	1 (4%)
体温上昇	1 (5%)	0	1 (4%)
CSF 赤血球陽性	3 (15%)	0	3 (13%)
CSF 検査異常	3 (15%)	0	3 (13%)
心雑音	1 (5%)	0	1 (4%)
握力低下	1 (5%)	0	1 (4%)
ヘマトクリット減少	1 (5%)	0	1 (4%)
ヘモグロビン減少	1 (5%)	0	1 (4%)
肝機能検査値上昇	1 (5%)	0	1 (4%)
酸素飽和度低下	2 (10%)	0	2 (8%)
血小板数減少	1 (5%)	0	1 (4%)
赤血球数減少	1 (5%)	0	1 (4%)
全身性血管抵抗増加	1 (5%)	0	1 (4%)
代謝および栄養障害	9 (45%)	0	9 (38%)
アシドーシス	1 (5%)	0	1 (4%)
食欲減退	3 (15%)	0	3 (13%)
脱水	2 (10%)	0	2 (8%)
栄養補給障害	1 (5%)	0	1 (4%)
体液貯留	1 (5%)	0	1 (4%)
ヘモジデリン沈着症	1 (5%)	0	1 (4%)
ビタミン D 欠乏	1 (5%)	0	1 (4%)
筋骨格系および結合組織障害	6 (30%)	0	6 (25%)
関節炎	1 (5%)	0	1 (4%)
運動性低下	1 (5%)	0	1 (4%)
筋痙縮	3 (15%)	0	3 (13%)
筋緊張	1 (5%)	0	1 (4%)
筋攣縮	1 (5%)	0	1 (4%)
筋力低下	1 (5%)	0	1 (4%)
骨壊死	1 (5%)	0	1 (4%)
神経系障害	20 (100%)	4* (100%)	24* (100%)
運動失調	2 (10%)	0	2 (8%)
アテトーゼ	4 (20%)	0	4 (17%)

SOC/PT	190-201/202		
	5 歳以下 (N = 20)	5 歳超 (N = 4*)	全体 (N = 24*)
脱力発作	2 (10%)	0	2 (8%)
平衡障害	2 (10%)	0	2 (8%)
間代性痙攣	1 (5%)	0	1 (4%)
間代	1 (5%)	0	1 (4%)
複雑部分発作	1 (5%)	0	1 (4%)
よだれ	1 (5%)	0	1 (4%)
転倒発作	2 (10%)	0	2 (8%)
頭部下垂症候群	2 (10%)	0	2 (8%)
ジスキネジア	1 (5%)	0	1 (4%)
ジストニア	5 (25%)	0	5 (21%)
てんかん	10 (50%)	2* (50%)	12* (50%)
伸展性足底反応	5 (25%)	0	5 (21%)
全身性強直性間代性発作	12 (60%)	0	12 (50%)
頭蓋内出血	0	1 (25%)	1 (4%)
頭痛	3 (15%)	1 (25%)	4 (17%)
不全片麻痺	0	1 (25%)	1 (4%)
筋緊張亢進	1 (5%)	0	1 (4%)
筋緊張低下	2 (10%)	0	2 (8%)
言語障害	2 (10%)	1* (25%)	3* (13%)
嗜眠	1 (5%)	0	1 (4%)
運動機能障害	1 (5%)	0	1 (4%)
運動障害	1 (5%)	0	1 (4%)
筋痙直	1 (5%)	0	1 (4%)
ミオクロニーてんかん	1 (5%)	0	1 (4%)
ミオクローヌス	7 (35%)	1 (25%)	8 (33%)
口下顎ジストニア	1 (5%)	0	1 (4%)
部分発作	2 (10%)	0	2 (8%)
小発作てんかん	7 (35%)	0	7 (29%)
髄液細胞増加症	2 (10%)	2* (50%)	4* (17%)
痙攣発作	12 (60%)	2 (50%)	14 (58%)
群発発作	2 (10%)	0	2 (8%)
傾眠	2 (10%)	0	2 (8%)
てんかん重積状態	1 (5%)	0	1 (4%)
強直性痙攣	1 (5%)	0	1 (4%)
振戦	6 (30%)	1* (25%)	7* (29%)
製品の問題	6 (30%)	1 (25%)	7 (29%)
医療機器接続不具合	1 (5%)	0	1 (4%)
医療機器装着の問題	1 (5%)	0	1 (4%)
医療機器による注入の問題	1 (5%)	0	1 (4%)

SOC/PT	190-201/202		
	5 歳以下 (N = 20)	5 歳超 (N = 4*)	全体 (N = 24*)
医療機器リーク	2 (10%)	0	2 (8%)
医療機器機能不良	1 (5%)	0	1 (4%)
医療機器閉塞	1 (5%)	0	1 (4%)
注射針の問題	4 (20%)	1 (25%)	5 (21%)
精神障害	14 (70%)	0	14 (58%)
異常行動	4 (20%)	0	4 (17%)
攻撃性	1 (5%)	0	1 (4%)
激越	3 (15%)	0	3 (13%)
ディスフェミア	1 (5%)	0	1 (4%)
感情的苦悩	1 (5%)	0	1 (4%)
不眠症	5 (25%)	0	5 (21%)
易刺激性	4 (20%)	0	4 (17%)
絶叫	1 (5%)	0	1 (4%)
睡眠障害	4 (20%)	0	4 (17%)
凝視	1 (5%)	0	1 (4%)
早朝覚醒型不眠症	1 (5%)	0	1 (4%)
腎および尿路障害	1 (5%)	0	1 (4%)
腎結石症	1 (5%)	0	1 (4%)
生殖系および乳房障害	2 (10%)	0	2 (8%)
腟分泌物	1 (5%)	0	1 (4%)
外陰腟紅斑	1 (5%)	0	1 (4%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (55%)	1* (25%)	12* (50%)
アデノイド肥大	1 (5%)	0	1 (4%)
誤嚥	1 (5%)	0	1 (4%)
咳嗽	7 (35%)	1* (25%)	8* (33%)
鼻出血	2 (10%)	0	2 (8%)
呼吸障害	3 (15%)	0	3 (13%)
呼吸器症状	1 (5%)	0	1 (4%)
鼻漏	2 (10%)	0	2 (8%)
睡眠時無呼吸症候群	1 (5%)	0	1 (4%)
扁桃肥大	1 (5%)	0	1 (4%)
皮膚および皮下組織障害	7 (35%)	0	7 (29%)
脱毛症	1 (5%)	0	1 (4%)
皮膚炎	1 (5%)	0	1 (4%)
アトピー性皮膚炎	1 (5%)	0	1 (4%)
接触皮膚炎	2 (10%)	0	2 (8%)
おむつ皮膚炎	2 (10%)	0	2 (8%)
汗疹	1 (5%)	0	1 (4%)
発疹	2 (10%)	0	2 (8%)

SOC/PT	190-201/202		
	5 歳以下 (N = 20)	5 歳超 (N = 4*)	全体 (N = 24*)
皮膚刺激	1 (5%)	0	1 (4%)
蕁麻疹	2 (10%)	0	2 (8%)
外科および内科処置	3 (15%)	1 (25%)	4 (17%)
抜歯	2 (10%)	1 (25%)	3 (13%)
歯修復	1 (5%)	0	1 (4%)
血管障害	4 (20%)	0	4 (17%)
血腫	2 (10%)	0	2 (8%)
低血圧	2 (10%)	0	2 (8%)

同一被験者で同一の MedDRA SOC 又は PT の有害事象が複数見られた場合は、それぞれ 1 回のみカウントした。
MedDRA/J version 19.1
* 日本人被験者 1 例を含む。
出典：190-202 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.4 及び Listing 16.2.7.1

表 2.7.4.7-16 SOC、PT、及び性別の有害事象
(190-201/202 試験：安全性解析対象集団、全投与期)

SOC/PT	190-201/202		
	男性 (N = 9)	女性 (N = 15*)	全体 (N = 24*)
有害事象が 1 件以上見られた被験者	9 (100%)	15* (100%)	24* (100%)
血液およびリンパ系障害	1 (11%)	3 (20%)	4 (17%)
貧血	0	2 (13%)	2 (8%)
溶血	0	1 (7%)	1 (4%)
血小板減少症	1 (11%)	1 (7%)	2 (8%)
心臓障害	3 (33%)	1 (7%)	4 (17%)
徐脈	2 (22%)	0	2 (8%)
心血管障害	1 (11%)	0	1 (4%)
洞性徐脈	0	1 (7%)	1 (4%)
内分泌障害	0	1 (7%)	1 (4%)
思春期早発症	0	1 (7%)	1 (4%)
眼障害	4 (44%)	1 (7%)	5 (21%)
眼の障害	1 (11%)	0	1 (4%)
眼瞼ミオクローヌス	0	1 (7%)	1 (4%)
斜視	0	1 (7%)	1 (4%)
視力低下	2 (22%)	0	2 (8%)
視力障害	1 (11%)	0	1 (4%)
胃腸障害	7 (78%)	13* (87%)	20* (83%)
腹痛	1 (11%)	2 (13%)	3 (13%)
アフタ性潰瘍	1 (11%)	0	1 (4%)
便秘	5 (56%)	3 (20%)	8 (33%)
齲歯	1 (11%)	2 (13%)	3 (13%)
下痢	4 (44%)	3 (20%)	7 (29%)
嚥下障害	3 (33%)	4* (27%)	7* (29%)
胃腸障害	1 (11%)	0	1 (4%)
消化管運動過剰	0	1 (7%)	1 (4%)
胃食道逆流性疾患	1 (11%)	0	1 (4%)
悪心	0	1 (7%)	1 (4%)
食道炎	1 (11%)	1 (7%)	2 (8%)
口腔内分泌物	1 (11%)	0	1 (4%)
口腔粘膜水疱形成	0	1 (7%)	1 (4%)
流涎過多	0	1 (7%)	1 (4%)
口内炎	0	1 (7%)	1 (4%)
生歯	1 (11%)	0	1 (4%)
舌水疱形成	0	1 (7%)	1 (4%)
歯痛	1 (11%)	1 (7%)	2 (8%)
嘔吐	4 (44%)	11* (73%)	15* (63%)

SOC/PT	190-201/202		
	男性 (N = 9)	女性 (N = 15*)	全体 (N = 24*)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (89%)	11* (73%)	19* (79%)
医療機器関連合併症	1 (11%)	0	1 (4%)
泣き	0	1 (7%)	1 (4%)
発育遅延	1 (11%)	3 (20%)	4 (17%)
疲労	1 (11%)	0	1 (4%)
びくびく感	1 (11%)	1 (7%)	2 (8%)
歩行障害	3 (33%)	4 (27%)	7 (29%)
全身健康状態低下	0	1 (7%)	1 (4%)
低体温	0	1 (7%)	1 (4%)
医療機器使用部位瘢痕	1 (11%)	0	1 (4%)
疼痛	1 (11%)	1 (7%)	2 (8%)
活動状態低下	0	1 (7%)	1 (4%)
発熱	7 (78%)	10* (67%)	17* (71%)
免疫系障害	4 (44%)	6* (40%)	10* (42%)
過敏症	4 (44%)	5* (33%)	9* (38%)
季節性アレルギー	0	1 (7%)	1 (4%)
感染症および寄生虫症	9 (100%)	15* (100%)	24* (100%)
アデノウイルス性上気道感染	0	1 (7%)	1 (4%)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	1 (7%)	1 (4%)
結膜炎	1 (11%)	3 (20%)	4 (17%)
コロナウイルス感染	1 (11%)	0	1 (4%)
膀胱炎	0	1 (7%)	1 (4%)
医療機器関連感染	0	1 (7%)	1 (4%)
大腸菌感染	1 (11%)	0	1 (4%)
大腸菌性尿路感染	0	1 (7%)	1 (4%)
皮膚真菌感染	0	1 (7%)	1 (4%)
胃腸炎	3 (33%)	4 (27%)	7 (29%)
ウイルス性胃腸炎	2 (22%)	0	2 (8%)
消化管感染	1 (11%)	0	1 (4%)
真菌性性器感染	0	1 (7%)	1 (4%)
歯肉炎	1 (11%)	0	1 (4%)
感染	0	1 (7%)	1 (4%)
インフルエンザ	1 (11%)	1 (7%)	2 (8%)
下気道感染	1 (11%)	0	1 (4%)
メタニューモウイルス感染	0	1 (7%)	1 (4%)
鼻咽頭炎	3 (33%)	7* (47%)	10* (42%)
口腔カンジダ症	0	1 (7%)	1 (4%)
口腔ヘルペス	2 (22%)	0	2 (8%)
中耳炎	1 (11%)	0	1 (4%)

SOC/PT	190-201/202		
	男性 (N = 9)	女性 (N = 15*)	全体 (N = 24*)
ウイルス性中耳炎	0	1 (7%)	1 (4%)
パラインフルエンザウイルス感染	0	1 (7%)	1 (4%)
耳下腺炎	1 (11%)	0	1 (4%)
咽頭炎	2 (22%)	5 (33%)	7 (29%)
細菌性咽頭炎	2 (22%)	0	2 (8%)
肺炎	1 (11%)	1 (7%)	2 (8%)
プロピオニバクテリウム感染	0	1 (7%)	1 (4%)
気道感染	2 (22%)	2 (13%)	4 (17%)
ウイルス性気道感染	0	1 (7%)	1 (4%)
鼻炎	6 (67%)	4* (27%)	10* (42%)
ライノウイルス感染	1 (11%)	3 (20%)	4 (17%)
猩紅熱	0	1 (7%)	1 (4%)
皮膚感染	1 (11%)	0	1 (4%)
扁桃炎	1 (11%)	4 (27%)	5 (21%)
細菌性扁桃炎	1 (11%)	1 (7%)	2 (8%)
上気道感染	6 (67%)	7* (47%)	13* (54%)
尿路感染	0	3 (20%)	3 (13%)
水痘	1 (11%)	0	1 (4%)
ウイルス感染	5 (56%)	3 (20%)	8 (33%)
ウイルス性咽頭炎	0	1 (7%)	1 (4%)
ウイルス性上気道感染	3 (33%)	3 (20%)	6 (25%)
傷害、中毒および処置合併症	6 (67%)	13 (87%)	19 (79%)
骨挫傷	1 (11%)	0	1 (4%)
挫傷	1 (11%)	1 (7%)	2 (8%)
眼挫傷	0	1 (7%)	1 (4%)
転倒	4 (44%)	3 (20%)	7 (29%)
胃瘻造設不成功	0	1 (7%)	1 (4%)
頭部損傷	1 (11%)	2 (13%)	3 (13%)
注入に伴う反応	0	1 (7%)	1 (4%)
裂傷	1 (11%)	1 (7%)	2 (8%)
靭帯捻挫	1 (11%)	0	1 (4%)
四肢損傷	0	1 (7%)	1 (4%)
口唇損傷	0	1 (7%)	1 (4%)
下肢骨折	1 (11%)	0	1 (4%)
処置後血腫	0	1 (7%)	1 (4%)
術後発熱	0	1 (7%)	1 (4%)
処置による疼痛	0	2 (13%)	2 (8%)
処置による嘔吐	0	1 (7%)	1 (4%)
皮膚擦過傷	1 (11%)	0	1 (4%)

SOC/PT	190-201/202		
	男性 (N = 9)	女性 (N = 15*)	全体 (N = 24*)
ストーマ部反応	0	1 (7%)	1 (4%)
硬膜下血腫	0	1 (7%)	1 (4%)
歯牙破折	0	1 (7%)	1 (4%)
外傷性血腫	0	1 (7%)	1 (4%)
創合併症	0	1 (7%)	1 (4%)
創傷出血	0	1 (7%)	1 (4%)
臨床検査	4 (44%)	3 (20%)	7 (29%)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (11%)	0	1 (4%)
体温上昇	0	1 (7%)	1 (4%)
CSF 赤血球陽性	2 (22%)	1 (7%)	3 (13%)
CSF 検査異常	1 (11%)	2 (13%)	3 (13%)
心雑音	0	1 (7%)	1 (4%)
握力低下	1 (11%)	0	1 (4%)
ヘマトクリット減少	1 (11%)	0	1 (4%)
ヘモグロビン減少	1 (11%)	0	1 (4%)
肝機能検査値上昇	1 (11%)	0	1 (4%)
酸素飽和度低下	2 (22%)	0	2 (8%)
血小板数減少	1 (11%)	0	1 (4%)
赤血球数減少	1 (11%)	0	1 (4%)
全身性血管抵抗増加	0	1 (7%)	1 (4%)
代謝および栄養障害	3 (33%)	6 (40%)	9 (38%)
アシドーシス	1 (11%)	0	1 (4%)
食欲減退	2 (22%)	1 (7%)	3 (13%)
脱水	0	2 (13%)	2 (8%)
栄養補給障害	0	1 (7%)	1 (4%)
体液貯留	0	1 (7%)	1 (4%)
ヘモジデリン沈着症	0	1 (7%)	1 (4%)
ビタミンD欠乏	0	1 (7%)	1 (4%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (11%)	5 (33%)	6 (25%)
関節炎	1 (11%)	0	1 (4%)
運動性低下	0	1 (7%)	1 (4%)
筋痙縮	0	3 (20%)	3 (13%)
筋緊張	0	1 (7%)	1 (4%)
筋攣縮	0	1 (7%)	1 (4%)
筋力低下	0	1 (7%)	1 (4%)
骨壊死	1 (11%)	0	1 (4%)
神経系障害	9 (100%)	15* (100%)	24* (100%)
運動失調	2 (22%)	0	2 (8%)
アテトーゼ	1 (11%)	3 (20%)	4 (17%)

SOC/PT	190-201/202		
	男性 (N = 9)	女性 (N = 15*)	全体 (N = 24*)
脱力発作	2 (22%)	0	2 (8%)
平衡障害	1 (11%)	1 (7%)	2 (8%)
間代性痙攣	1 (11%)	0	1 (4%)
間代	0	1 (7%)	1 (4%)
複雑部分発作	1 (11%)	0	1 (4%)
よだれ	1 (11%)	0	1 (4%)
転倒発作	0	2 (13%)	2 (8%)
頭部下垂症候群	0	2 (13%)	2 (8%)
ジスキネジア	0	1 (7%)	1 (4%)
ジストニア	2 (22%)	3 (20%)	5 (21%)
てんかん	4 (44%)	8* (53%)	12* (50%)
伸展性足底反応	2 (22%)	3 (20%)	5 (21%)
全身性強直性間代性発作	6 (67%)	6 (40%)	12 (50%)
頭蓋内出血	0	1 (7%)	1 (4%)
頭痛	0	4 (27%)	4 (17%)
不全片麻痺	0	1 (7%)	1 (4%)
筋緊張亢進	1 (11%)	0	1 (4%)
筋緊張低下	2 (22%)	0	2 (8%)
言語障害	0	3* (20%)	3* (13%)
嗜眠	0	1 (7%)	1 (4%)
運動機能障害	0	1 (7%)	1 (4%)
運動障害	0	1 (7%)	1 (4%)
筋痙直	0	1 (7%)	1 (4%)
ミオクロニーてんかん	0	1 (7%)	1 (4%)
ミオクローヌス	4 (44%)	4 (27%)	8 (33%)
口下顎ジストニア	0	1 (7%)	1 (4%)
部分発作	0	2 (13%)	2 (8%)
小発作てんかん	4 (44%)	3 (20%)	7 (29%)
髄液細胞増加症	1 (11%)	3* (20%)	4* (17%)
痙攣発作	6 (67%)	8 (53%)	14 (58%)
群発発作	1 (11%)	1 (7%)	2 (8%)
傾眠	0	2 (13%)	2 (8%)
てんかん重積状態	1 (11%)	0	1 (4%)
強直性痙攣	0	1 (7%)	1 (4%)
振戦	2 (22%)	5* (33%)	7* (29%)
製品の問題	4 (44%)	3 (20%)	7 (29%)
医療機器接続不具合	1 (11%)	0	1 (4%)
医療機器装着の問題	0	1 (7%)	1 (4%)
医療機器による注入の問題	1 (11%)	0	1 (4%)

SOC/PT	190-201/202		
	男性 (N = 9)	女性 (N = 15*)	全体 (N = 24*)
医療機器リーク	1 (11%)	1 (7%)	2 (8%)
医療機器機能不良	0	1 (7%)	1 (4%)
医療機器閉塞	1 (11%)	0	1 (4%)
注射針の問題	3 (33%)	2 (13%)	5 (21%)
精神障害	6 (67%)	8 (53%)	14 (58%)
異常行動	2 (22%)	2 (13%)	4 (17%)
攻撃性	0	1 (7%)	1 (4%)
激越	1 (11%)	2 (13%)	3 (13%)
ディスフェミア	1 (11%)	0	1 (4%)
感情的苦悩	1 (11%)	0	1 (4%)
不眠症	3 (33%)	2 (13%)	5 (21%)
易刺激性	2 (22%)	2 (13%)	4 (17%)
絶叫	0	1 (7%)	1 (4%)
睡眠障害	1 (11%)	3 (20%)	4 (17%)
凝視	0	1 (7%)	1 (4%)
早朝覚醒型不眠症	1 (11%)	0	1 (4%)
腎および尿路障害	1 (11%)	0	1 (4%)
腎結石症	1 (11%)	0	1 (4%)
生殖系および乳房障害	0	2 (13%)	2 (8%)
腟分泌物	0	1 (7%)	1 (4%)
外陰腟紅斑	0	1 (7%)	1 (4%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (56%)	7* (47%)	12* (50%)
アデノイド肥大	1 (11%)	0	1 (4%)
誤嚥	0	1 (7%)	1 (4%)
咳嗽	3 (33%)	5* (33%)	8* (33%)
鼻出血	1 (11%)	1 (7%)	2 (8%)
呼吸障害	1 (11%)	2 (13%)	3 (13%)
呼吸器症状	1 (11%)	0	1 (4%)
鼻漏	2 (22%)	0	2 (8%)
睡眠時無呼吸症候群	1 (11%)	0	1 (4%)
扁桃肥大	1 (11%)	0	1 (4%)
皮膚および皮下組織障害	2 (22%)	5 (33%)	7 (29%)
脱毛症	1 (11%)	0	1 (4%)
皮膚炎	1 (11%)	0	1 (4%)
アトピー性皮膚炎	1 (11%)	0	1 (4%)
接触皮膚炎	1 (11%)	1 (7%)	2 (8%)
おむつ皮膚炎	1 (11%)	1 (7%)	2 (8%)
汗疹	0	1 (7%)	1 (4%)
発疹	1 (11%)	1 (7%)	2 (8%)

SOC/PT	190-201/202		
	男性 (N = 9)	女性 (N = 15*)	全体 (N = 24*)
皮膚刺激	0	1 (7%)	1 (4%)
蕁麻疹	0	2 (13%)	2 (8%)
外科および内科処置	2 (22%)	2 (13%)	4 (17%)
抜歯	2 (22%)	1 (7%)	3 (13%)
歯修復	0	1 (7%)	1 (4%)
血管障害	2 (22%)	2 (13%)	4 (17%)
血腫	1 (11%)	1 (7%)	2 (8%)
低血圧	1 (11%)	1 (7%)	2 (8%)

同一被験者で同一の MedDRA SOC 又は PT の有害事象が複数見られた場合は、それぞれ 1 回のみカウントした。
MedDRA/J version 19.1
* 日本人被験者 1 例を含む。
出典：190-202 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.5 及び Listing 16.2.7.1

表 2.7.4.7-17 SOC、PT、及び実施国別の有害事象
(190-201/202 試験：安全性解析対象集団、全投与期)

SOC/PT	190-201/202				
	ドイツ (N = 12*)	英国 (N = 3)	イタリア (N = 6)	米国 (N = 3)	全体 (N = 24*)
有害事象が 1 件以上見られた被験者	12* (100%)	3 (100%)	6 (100%)	3 (100%)	24* (100%)
血液およびリンパ系障害	2 (17%)	0	1 (17%)	1 (33%)	4 (17%)
貧血	1 (8%)	0	0	1 (33%)	2 (8%)
溶血	0	0	1 (17%)	0	1 (4%)
血小板減少症	1 (8%)	0	0	1 (33%)	2 (8%)
心臓障害	0	2 (67%)	2 (33%)	0	4 (17%)
徐脈	0	1 (33%)	1 (17%)	0	2 (8%)
心血管障害	0	0	1 (17%)	0	1 (4%)
洞性徐脈	0	1 (33%)	0	0	1 (4%)
内分泌障害	0	0	1 (17%)	0	1 (4%)
思春期早発症	0	0	1 (17%)	0	1 (4%)
眼障害	2 (17%)	0	3 (50%)	0	5 (21%)
眼の障害	0	0	1 (17%)	0	1 (4%)
眼瞼ミオクローヌス	0	0	1 (17%)	0	1 (4%)
斜視	0	0	1 (17%)	0	1 (4%)
視力低下	1 (8%)	0	1 (17%)	0	2 (8%)
視力障害	1 (8%)	0	0	0	1 (4%)
胃腸障害	10* (83%)	3 (100%)	4 (67%)	3 (100%)	20* (83%)
腹痛	0	1 (33%)	2 (33%)	0	3 (13%)
アフタ性潰瘍	1 (8%)	0	0	0	1 (4%)
便秘	4 (33%)	2 (67%)	2 (33%)	0	8 (33%)
齲歯	1 (8%)	1 (33%)	0	1 (33%)	3 (13%)
下痢	3 (25%)	2 (67%)	2 (33%)	0	7 (29%)
嚥下障害	5* (42%)	1 (33%)	1 (17%)	0	7* (29%)
胃腸障害	1 (8%)	0	0	0	1 (4%)
消化管運動過剰	1 (8%)	0	0	0	1 (4%)
胃食道逆流性疾患	1 (8%)	0	0	0	1 (4%)
悪心	0	0	1 (17%)	0	1 (4%)
食道炎	2 (17%)	0	0	0	2 (8%)
口腔内分泌物	0	1 (33%)	0	0	1 (4%)
口腔粘膜水疱形成	0	1 (33%)	0	0	1 (4%)
流涎過多	0	0	1 (17%)	0	1 (4%)
口内炎	1 (8%)	0	0	0	1 (4%)
生歯	1 (8%)	0	0	0	1 (4%)
舌水疱形成	0	1 (33%)	0	0	1 (4%)
歯痛	2 (17%)	0	0	0	2 (8%)

SOC/PT	190-201/202				
	ドイツ (N = 12*)	英国 (N = 3)	イタリア (N = 6)	米国 (N = 3)	全体 (N = 24*)
嘔吐	7* (58%)	2 (67%)	3 (50%)	3 (100%)	15* (63%)
一般・全身障害および投与部位の状態	7* (58%)	3 (100%)	6 (100%)	3 (100%)	19* (79%)
医療機器関連合併症	0	1 (33%)	0	0	1 (4%)
泣き	0	1 (33%)	0	0	1 (4%)
発育遅延	3 (25%)	1 (33%)	0	0	4 (17%)
疲労	0	0	1 (17%)	0	1 (4%)
びくびく感	0	2 (67%)	0	0	2 (8%)
歩行障害	1 (8%)	1 (33%)	5 (83%)	0	7 (29%)
全身健康状態低下	0	1 (33%)	0	0	1 (4%)
低体温	0	0	0	1 (33%)	1 (4%)
医療機器使用部位瘢痕	0	1 (33%)	0	0	1 (4%)
疼痛	1 (8%)	0	1 (17%)	0	2 (8%)
活動状態低下	1 (8%)	0	0	0	1 (4%)
発熱	6* (50%)	2 (67%)	6 (100%)	3 (100%)	17* (71%)
免疫系障害	10* (83%)	0	0	0	10* (42%)
過敏症	9* (75%)	0	0	0	9* (38%)
季節性アレルギー	1 (8%)	0	0	0	1 (4%)
感染症および寄生虫症	12* (100%)	3 (100%)	6 (100%)	3 (100%)	24* (100%)
アデノウイルス性上気道感染	1 (8%)	0	0	0	1 (4%)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	0	1 (33%)	1 (4%)
結膜炎	3 (25%)	1 (33%)	0	0	4 (17%)
コロナウイルス感染	1 (8%)	0	0	0	1 (4%)
膀胱炎	1 (8%)	0	0	0	1 (4%)
医療機器関連感染	1 (8%)	0	0	0	1 (4%)
大腸菌感染	1 (8%)	0	0	0	1 (4%)
大腸菌性尿路感染	0	1 (33%)	0	0	1 (4%)
皮膚真菌感染	1 (8%)	0	0	0	1 (4%)
胃腸炎	7 (58%)	0	0	0	7 (29%)
ウイルス性胃腸炎	0	0	1 (17%)	1 (33%)	2 (8%)
消化管感染	1 (8%)	0	0	0	1 (4%)
真菌性性器感染	1 (8%)	0	0	0	1 (4%)
歯肉炎	1 (8%)	0	0	0	1 (4%)
感染	0	1 (33%)	0	0	1 (4%)
インフルエンザ	0	0	1 (17%)	1 (33%)	2 (8%)
下気道感染	0	1 (33%)	0	0	1 (4%)
メタニューモウイルス感染	0	0	0	1 (33%)	1 (4%)
鼻咽頭炎	9* (75%)	1 (33%)	0	0	10* (42%)
口腔カンジダ症	1 (8%)	0	0	0	1 (4%)

SOC/PT	190-201/202				
	ドイツ (N = 12*)	英国 (N = 3)	イタリア (N = 6)	米国 (N = 3)	全体 (N = 24*)
口腔ヘルペス	2 (17%)	0	0	0	2 (8%)
中耳炎	1 (8%)	0	0	0	1 (4%)
ウイルス性中耳炎	1 (8%)	0	0	0	1 (4%)
パラインフルエンザウイルス感染	0	0	0	1 (33%)	1 (4%)
耳下腺炎	0	0	1 (17%)	0	1 (4%)
咽頭炎	2 (17%)	1 (33%)	4 (67%)	0	7 (29%)
細菌性咽頭炎	2 (17%)	0	0	0	2 (8%)
肺炎	1 (8%)	0	0	1 (33%)	2 (8%)
プロピオニバクテリウム感染	0	0	1 (17%)	0	1 (4%)
気道感染	2 (17%)	1 (33%)	1 (17%)	0	4 (17%)
ウイルス性気道感染	1 (8%)	0	0	0	1 (4%)
鼻炎	6* (50%)	2 (67%)	2 (33%)	0	10* (42%)
ライノウイルス感染	1 (8%)	0	0	3 (100%)	4 (17%)
猩紅熱	1 (8%)	0	0	0	1 (4%)
皮膚感染	1 (8%)	0	0	0	1 (4%)
扁桃炎	5 (42%)	0	0	0	5 (21%)
細菌性扁桃炎	2 (17%)	0	0	0	2 (8%)
上気道感染	9* (75%)	2 (67%)	1 (17%)	1 (33%)	13* (54%)
尿路感染	0	1 (33%)	1 (17%)	1 (33%)	3 (13%)
水痘	0	1 (33%)	0	0	1 (4%)
ウイルス感染	2 (17%)	2 (67%)	2 (33%)	2 (67%)	8 (33%)
ウイルス性咽頭炎	1 (8%)	0	0	0	1 (4%)
ウイルス性上気道感染	1 (8%)	2 (67%)	2 (33%)	1 (33%)	6 (25%)
傷害、中毒および処置合併症	7 (58%)	3 (100%)	6 (100%)	3 (100%)	19 (79%)
骨挫傷	0	0	0	1 (33%)	1 (4%)
挫傷	1 (8%)	0	1 (17%)	0	2 (8%)
眼挫傷	0	0	1 (17%)	0	1 (4%)
転倒	0	1 (33%)	6 (100%)	0	7 (29%)
胃瘻造設不成功	0	0	0	1 (33%)	1 (4%)
頭部損傷	1 (8%)	2 (67%)	0	0	3 (13%)
注入に伴う反応	0	1 (33%)	0	0	1 (4%)
裂傷	0	1 (33%)	0	1 (33%)	2 (8%)
靱帯捻挫	0	0	0	1 (33%)	1 (4%)
四肢損傷	0	0	1 (17%)	0	1 (4%)
口唇損傷	0	0	0	1 (33%)	1 (4%)
下肢骨折	1 (8%)	0	0	0	1 (4%)
処置後血腫	1 (8%)	0	0	0	1 (4%)
術後発熱	0	1 (33%)	0	0	1 (4%)

SOC/PT	190-201/202				
	ドイツ (N = 12*)	英国 (N = 3)	イタリア (N = 6)	米国 (N = 3)	全体 (N = 24*)
処置による疼痛	2 (17%)	0	0	0	2 (8%)
処置による嘔吐	0	1 (33%)	0	0	1 (4%)
皮膚擦過傷	0	0	0	1 (33%)	1 (4%)
ストーマ部反応	0	1 (33%)	0	0	1 (4%)
硬膜下血腫	0	0	0	1 (33%)	1 (4%)
歯牙破折	1 (8%)	0	0	0	1 (4%)
外傷性血腫	1 (8%)	0	0	0	1 (4%)
創合併症	1 (8%)	0	0	0	1 (4%)
創傷出血	0	1 (33%)	0	0	1 (4%)
臨床検査	1 (8%)	2 (67%)	3 (50%)	1 (33%)	7 (29%)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (8%)	0	0	0	1 (4%)
体温上昇	0	1 (33%)	0	0	1 (4%)
CSF 赤血球陽性	0	1 (33%)	1 (17%)	1 (33%)	3 (13%)
CSF 検査異常	0	1 (33%)	2 (33%)	0	3 (13%)
心雑音	0	1 (33%)	0	0	1 (4%)
握力低下	0	1 (33%)	0	0	1 (4%)
ヘマトクリット減少	0	1 (33%)	0	0	1 (4%)
ヘモグロビン減少	0	1 (33%)	0	0	1 (4%)
肝機能検査値上昇	0	0	1 (17%)	0	1 (4%)
酸素飽和度低下	0	1 (33%)	0	1 (33%)	2 (8%)
血小板数減少	0	1 (33%)	0	0	1 (4%)
赤血球数減少	0	1 (33%)	0	0	1 (4%)
全身性血管抵抗増加	0	1 (33%)	0	0	1 (4%)
代謝および栄養障害	3 (25%)	1 (33%)	4 (67%)	1 (33%)	9 (38%)
アシドーシス	0	0	1 (17%)	0	1 (4%)
食欲減退	0	0	2 (33%)	1 (33%)	3 (13%)
脱水	2 (17%)	0	0	0	2 (8%)
栄養補給障害	0	1 (33%)	0	0	1 (4%)
体液貯留	0	1 (33%)	0	0	1 (4%)
ヘモジデリン沈着症	0	0	1 (17%)	0	1 (4%)
ビタミンＤ欠乏	1 (8%)	0	0	0	1 (4%)
筋骨格系および結合組織障害	2 (17%)	1 (33%)	2 (33%)	1 (33%)	6 (25%)
関節炎	1 (8%)	0	0	0	1 (4%)
運動性低下	0	1 (33%)	0	0	1 (4%)
筋痙縮	0	1 (33%)	1 (17%)	1 (33%)	3 (13%)
筋緊張	1 (8%)	0	0	0	1 (4%)
筋攣縮	0	1 (33%)	0	0	1 (4%)
筋力低下	0	0	1 (17%)	0	1 (4%)

SOC/PT	190-201/202				
	ドイツ (N = 12*)	英国 (N = 3)	イタリア (N = 6)	米国 (N = 3)	全体 (N = 24*)
骨壊死	1 (8%)	0	0	0	1 (4%)
神経系障害	12* (100%)	3 (100%)	6 (100%)	3 (100%)	24* (100%)
運動失調	1 (8%)	0	1 (17%)	0	2 (8%)
アテトーゼ	4 (33%)	0	0	0	4 (17%)
脱力発作	1 (8%)	1 (33%)	0	0	2 (8%)
平衡障害	0	0	2 (33%)	0	2 (8%)
間代性痙攣	0	0	1 (17%)	0	1 (4%)
間代	0	0	1 (17%)	0	1 (4%)
複雑部分発作	0	0	1 (17%)	0	1 (4%)
よだれ	0	0	1 (17%)	0	1 (4%)
転倒発作	2 (17%)	0	0	0	2 (8%)
頭部下垂症候群	0	1 (33%)	1 (17%)	0	2 (8%)
ジスキネジア	0	1 (33%)	0	0	1 (4%)
ジストニア	3 (25%)	1 (33%)	1 (17%)	0	5 (21%)
てんかん	11* (92%)	0	1 (17%)	0	12* (50%)
伸展性足底反応	5 (42%)	0	0	0	5 (21%)
全身性強直性間代性発作	6 (50%)	1 (33%)	5 (83%)	0	12 (50%)
頭蓋内出血	0	1 (33%)	0	0	1 (4%)
頭痛	1 (8%)	2 (67%)	1 (17%)	0	4 (17%)
不全片麻痺	0	1 (33%)	0	0	1 (4%)
筋緊張亢進	0	0	1 (17%)	0	1 (4%)
筋緊張低下	0	0	2 (33%)	0	2 (8%)
言語障害	1* (8%)	0	2 (33%)	0	3* (13%)
嗜眠	0	1 (33%)	0	0	1 (4%)
運動機能障害	0	0	1 (17%)	0	1 (4%)
運動障害	0	1 (33%)	0	0	1 (4%)
筋痙直	0	0	1 (17%)	0	1 (4%)
ミオクロニーてんかん	0	1 (33%)	0	0	1 (4%)
ミオクローヌス	1 (8%)	2 (67%)	5 (83%)	0	8 (33%)
口下顎ジストニア	0	1 (33%)	0	0	1 (4%)
部分発作	2 (17%)	0	0	0	2 (8%)
小発作てんかん	1 (8%)	2 (67%)	4 (67%)	0	7 (29%)
髄液細胞増加症	3* (25%)	0	1 (17%)	0	4* (17%)
痙攣発作	2 (17%)	3 (100%)	6 (100%)	3 (100%)	14 (58%)
群発発作	0	0	1 (17%)	1 (33%)	2 (8%)
傾眠	1 (8%)	1 (33%)	0	0	2 (8%)
てんかん重積状態	0	0	1 (17%)	0	1 (4%)
強直性痙攣	1 (8%)	0	0	0	1 (4%)

SOC/PT	190-201/202				
	ドイツ (N = 12*)	英国 (N = 3)	イタリア (N = 6)	米国 (N = 3)	全体 (N = 24*)
振戦	1* (8%)	2 (67%)	3 (50%)	1 (33%)	7* (29%)
製品の問題	2 (17%)	2 (67%)	2 (33%)	1 (33%)	7 (29%)
医療機器接続不具合	0	1 (33%)	0	0	1 (4%)
医療機器装着の問題	0	0	1 (17%)	0	1 (4%)
医療機器による注入の問題	0	1 (33%)	0	0	1 (4%)
医療機器リーク	0	2 (67%)	0	0	2 (8%)
医療機器機能不良	0	1 (33%)	0	0	1 (4%)
医療機器閉塞	0	0	0	1 (33%)	1 (4%)
注射針の問題	2 (17%)	2 (67%)	1 (17%)	0	5 (21%)
精神障害	5 (42%)	2 (67%)	6 (100%)	1 (33%)	14 (58%)
異常行動	0	2 (67%)	2 (33%)	0	4 (17%)
攻撃性	0	0	0	1 (33%)	1 (4%)
激越	2 (17%)	0	1 (17%)	0	3 (13%)
ディスフェミア	0	0	1 (17%)	0	1 (4%)
感情的苦悩	0	1 (33%)	0	0	1 (4%)
不眠症	0	1 (33%)	3 (50%)	1 (33%)	5 (21%)
易刺激性	0	0	4 (67%)	0	4 (17%)
絶叫	0	1 (33%)	0	0	1 (4%)
睡眠障害	3 (25%)	1 (33%)	0	0	4 (17%)
凝視	0	1 (33%)	0	0	1 (4%)
早朝覚醒型不眠症	0	0	1 (17%)	0	1 (4%)
腎および尿路障害	0	0	1 (17%)	0	1 (4%)
腎結石症	0	0	1 (17%)	0	1 (4%)
生殖系および乳房障害	0	1 (33%)	1 (17%)	0	2 (8%)
腟分泌物	0	1 (33%)	0	0	1 (4%)
外陰腟紅斑	0	0	1 (17%)	0	1 (4%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5* (42%)	2 (67%)	2 (33%)	3 (100%)	12* (50%)
アデノイド肥大	1 (8%)	0	0	0	1 (4%)
誤嚥	0	0	0	1 (33%)	1 (4%)
咳嗽	4* (33%)	2 (67%)	1 (17%)	1 (33%)	8* (33%)
鼻出血	1 (8%)	1 (33%)	0	0	2 (8%)
呼吸障害	0	0	0	3 (100%)	3 (13%)
呼吸器症状	0	0	0	1 (33%)	1 (4%)
鼻漏	0	1 (33%)	1 (17%)	0	2 (8%)
睡眠時無呼吸症候群	0	1 (33%)	0	0	1 (4%)
扁桃肥大	1 (8%)	0	0	0	1 (4%)
皮膚および皮下組織障害	1 (8%)	2 (67%)	1 (17%)	3 (100%)	7 (29%)
脱毛症	0	1 (33%)	0	0	1 (4%)

SOC/PT	190-201/202				
	ドイツ (N = 12*)	英国 (N = 3)	イタリア (N = 6)	米国 (N = 3)	全体 (N = 24*)
皮膚炎	0	0	0	1 (33%)	1 (4%)
アトピー性皮膚炎	0	1 (33%)	0	0	1 (4%)
接触皮膚炎	0	0	0	2 (67%)	2 (8%)
おむつ皮膚炎	0	2 (67%)	0	0	2 (8%)
汗疹	0	1 (33%)	0	0	1 (4%)
発疹	0	1 (33%)	0	1 (33%)	2 (8%)
皮膚刺激	0	0	0	1 (33%)	1 (4%)
蕁麻疹	1 (8%)	0	1 (17%)	0	2 (8%)
外科および内科処置	3 (25%)	1 (33%)	0	0	4 (17%)
抜歯	2 (17%)	1 (33%)	0	0	3 (13%)
歯修復	1 (8%)	0	0	0	1 (4%)
血管障害	2 (17%)	0	2 (33%)	0	4 (17%)
血腫	1 (8%)	0	1 (17%)	0	2 (8%)
低血圧	1 (8%)	0	1 (17%)	0	2 (8%)

同一被験者で同一のMedDRA SOC又はPTの有害事象が複数見られた場合は、それぞれ1回のみカウントした。
MedDRA/J version 19.1
* 日本人被験者1例を含む。
出典：190-202 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.7 及び Listing 16.2.7.1

ブリニューラ®脳室内注射液 150 mg

医薬品製造販売承認申請書添付資料

第 2 部（モジュール 2）

2.7.5　参考文献

BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社

目次

2.7.5 参考文献.....3
2.7.5.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法（2.7.1）.....3
2.7.5.2 臨床薬理試験（2.7.2）.....3
2.7.5.3 臨床的有効性（2.7.3）.....4
2.7.5.4 臨床的安全性（2.7.4）.....5
2.7.5.5 個々の試験のまとめ（2.7.6）.....5

2.7.5 参考文献

2.7.5.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法（2.7.1）

Golabek AA, Walus M, Wisniewski KE, Kida E. Glycosaminoglycans modulate activation, activity, and stability of tripeptidyl-peptidase I in vitro and in vivo. J Biol Chem. 2005;280(9):7550-61.

Golabek AA, Wujek P, Walus M, Bieler S, Soto C, Wisniewski KE, et al. Maturation of human tripeptidyl-peptidase I in vitro. J Biol Chem. 2004;279(30):31058-67.

Guhaniyogi J, Sohar I, Das K, Stock AM, Lobel P. Crystal structure and autoactivation pathway of the precursor form of human tripeptidyl-peptidase 1, the enzyme deficient in late infantile ceroid lipofuscinosis. J Biol Chem. 2009;284(6):3985-97.

Seagroatt V, Anderson SG. The second international reference preparation for human serum immunoglobulin E and the first British standard for human serum immunoglobulin E. J Biol Stand. 1981;9(4):431-7.

Shankar G, Devanarayan V, Amaravadi L, Barrett YC, Bowsher R, Finco-Kent D, et al. Recommendations for the validation of immunoassays used for detection of host antibodies against biotechnology products. J Pharm Biomed Anal. 2008;48(5):1267-81.

Sleat DE, Donnelly RJ, Lackland H, Liu CG, Sohar I, Pullarkat RK, et al. Association of mutations in a lysosomal protein with classical late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. Science. 1997;277(5333):1802-5.

Wlodawer A, Durell SR, Li M, Oyama H, Oda K, Dunn BM. A model of tripeptidyl-peptidase I (CLN2), a ubiquitous and highly conserved member of the sedolisin family of serine-carboxyl peptidases. BMC Struct Biol. 2003;3:8.

2.7.5.2 臨床薬理試験（2.7.2）

Hendriksz CJ, Burton B, Fleming TR, Harmatz P, Hughes D, Jones SA, et al. Efficacy and safety of enzyme replacement therapy with BMN 110 (elosulfase alfa) for Morquio A syndrome (mucopolysaccharidosis IVA): a phase 3 randomised placebo-controlled study. J Inherit Metab Dis. 2014;37(6):979-90.

Lin L, Lobel P. Production and characterization of recombinant human CLN2 protein for enzyme-replacement therapy in late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. Biochem J. 2001;357(Pt 1):49-55.

2.7.5.3 临床的有效性（2.7.3）

Brain Development Cooperative Group. Total and regional brain volumes in a population-based normative sample from 4 to 18 years: the NIH MRI Study of Normal Brain Development. Cereb Cortex. 2012;22(1):1-12.

Brooks R. EuroQol: the current state of play. Health Policy. 1996;37(1):53-72.

Dyke JP, Sondhi D, Voss HU, Shungu DC, Mao X, Yohay K, et al. Assessment of disease severity in late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis using multiparametric MR imaging. AJNR Am J Neuroradiol. 2013 ;34(4):884-9.

EuroQol Group. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. Health Policy. 1990;16(3):199-208.

Giedd JN, Snell JW, Lange N, Rajapakse JC, Casey BJ, Kozuch PL, et al. Quantitative magnetic resonance imaging of human brain development: ages 4-18. Cereb Cortex. 1996;6(4):551-60.

FreeSurfer. "FreeSurfer" FreeSurfer. http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/ (accessed 2019-8-8)

Lin L, Lobel P. Production and characterization of recombinant human CLN2 protein for enzyme-replacement therapy in late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. Biochem J. 2001;357(Pt 1):49-55.

Löbel U, Sedlacik J, Nickel M, Lezius S, Fiehler J, Nestrasil I, et al. Volumetric Description of Brain Atrophy in Neuronal Ceroid Lipofuscinosis 2: Supratentorial Gray Matter Shows Uniform Disease Progression. AJNR Am J Neuroradiol. 2016;37(10):1938-43.

Msall ME. Measuring functional skills in preschool children at risk for neurodevelopmental disabilities. Ment Retard Dev Disabil Res Rev. 2005;11(3):263-73.

Paniagua Bravo A, Forkert ND, Schulz A, Löbel U, Fiehler J, Ding X, et al. Quantitative t2 measurements in juvenile and late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. Clin Neuroradiol. 2013;23(3):189-96.

Seitz D, Grodd W, Schwab A, Seeger U, Klose U, Nägele T. MR imaging and localized proton MR spectroscopy in late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. AJNR Am J Neuroradiol. 1998;19(7):1373-7.

Steinfeld R, Heim P, von Gregory H, Meyer K, Ullrich K, Goebel HH, et al. Late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis: quantitative description of the clinical course in patients with CLN2 mutations. Am J Med Genet. 2002;112(4):347-54.

Vuillemenot BR, Katz ML, Coates JR, Kennedy D, Tiger P, Kanazono S, et al. Intrathecal tripeptidyl-peptidase 1 reduces lysosomal storage in a canine model of late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. Mol Genet Metab. 2011;104(3):325-37.

Worgall S, Kekatpure MV, Heier L, Ballon D, Dyke JP, Shungu D, et al. Neurological deterioration in late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. Neurology. 2007;69(6):521-35.

Worgall S, Sondhi D, Hackett NR, Kosofsky B, Kekatpure MV, Neyzi N, et al. Treatment of late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis by CNS administration of a serotype 2 adeno-associated virus expressing CLN2 cDNA. Hum Gene Ther. 2008;19(5):463-74.

Wyrwich K. The 0-6 Hamburg Scale (HML and ML) in Patients with Neuronal Ceroid Lipofuscinosis Type 2 (CLN2). 2016.

2.7.5.4 臨床的安全性（2.7.4）

Brouwer AJ, Groenendaal F, van den Hoogen A, Verboon-Maciolek M, Hanlo P, Rademaker KJ, et al. Incidence of infections of ventricular reservoirs in the treatment of post-haemorrhagic ventricular dilatation: a retrospective study (1992-2003). Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2007;92(1):F41-3.

Bruinsma N, Stobberingh EE, Herpers MJ, Vles JS, Weber BJ, Gavilanes DA. Subcutaneous ventricular catheter reservoir and ventriculoperitoneal drain-related infections in preterm infants and young children. Clin Microbiol Infect. 2000;6(4):202-6.

Levy ML, Masri LS, McComb JG. Outcome for preterm infants with germinal matrix hemorrhage and progressive hydrocephalus. Neurosurgery. 1997;41(5):1111-7; discussion 1117-8.

Peyrl A, Chocholous M, Azizi AA, Czech T, Dorfer C, Mitteregger D, et al. Safety of Ommaya reservoirs in children with brain tumors: a 20-year experience with 5472 intraventricular drug administrations in 98 patients. J Neurooncol. 2014;120(1):139-45.

Pompe R, von Bueren AO, von Hoff K, Friedrich C, Treulieb W, Lindow C, et. al. Feasibility and toxicity of intraventricular methotrexate for primary therapy of patients with childhood medulloblastoma treated within the hit 2000 trial. Neuro-oncol. 2012;14(Suppl 1):i97.

2.7.5.5 個々の試験のまとめ（2.7.6）

Brain Development Cooperative Group. Total and regional brain volumes in a population-based normative sample from 4 to 18 years: the NIH MRI Study of Normal Brain Development. Cereb Cortex. 2012;22(1):1-12.

Dyke JP, Sondhi D, Voss HU, Shungu DC, Mao X, Yohay K, et al. Assessment of disease severity in late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis using multiparametric MR imaging. AJNR Am J Neuroradiol. 2013;34(4):884-9.

Goebel HH, Wisniewski KE. Current state of clinical and morphological features in human NCL. Brain Pathol. 2004;14(1):61-9.

Kohan R, Carabelos MN, Xin W, Sims K, Guelbert N, Cismondi IA, et al. Neuronal ceroid lipofuscinosis type CLN2: a new rationale for the construction of phenotypic subgroups based on a survey of 25 cases in South America. Gene. 2013;516(1):114-21.

Löbel U, Sedlacik J, Nickel M, Lezius S, Fiehler J, Nestrasil I, et al. Volumetric Description of Brain Atrophy in Neuronal Ceroid Lipofuscinosis 2: Supratentorial Gray Matter Shows Uniform Disease Progression. AJNR Am J Neuroradiol. 2016;37(10):1938-43.

Pérez-Poyato MS, Marfa MP, Abizanda IF, Rodriguez-Revenga L, Sánchez VC, González MJ, et al. Late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis: mutations in the CLN2 gene and clinical course in Spanish patients. J Child Neurol. 2013;28(4):470-8.

Santorelli FM, Garavaglia B, Cardona F, Nardocci N, Bernardina BD, Sartori S, et al. Molecular epidemiology of childhood neuronal ceroid-lipofuscinosis in Italy. Orphanet J Rare Dis. 2013;8:19.

Schulz A, Kohlschütter A, Mink J, Simonati A, Williams R. NCL diseases - clinical perspectives. Biochim Biophys Acta. 2013;1832(11):1801-6.

Steinfeld R, Heim P, von Gregory H, Meyer K, Ullrich K, Goebel HH, et al. Late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis: quantitative description of the clinical course in patients with CLN2 mutations. Am J Med Genet. 2002;112(4):347-54.

Williams RE, Gottlob I, Lake BD, Goebel HH, Winchester BG, Wheeler RB. CLN2-Classic late infantile NCL. In: Goebel HH, Mole SE, Lake BD, editors. The Neuronal Ceroid Lipofuscinoses (Batten Disease). Amsterdam: IOS Press, 1999:37-54.

Worgall S, Kekatpure MV, Heier L, Ballon D, Dyke JP, Shungu D, et al. Neurological deterioration in late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. Neurology. 2007;69(6):521-35.

ブリニューラ®脳室内注射液 150 mg

医薬品製造販売承認申請書添付資料

第 2 部（モジュール 2）

2.7.6　個々の試験のまとめ

BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社

目次

2.7.6 個々の試験のまとめ....9
2.7.6.1 臨床試験一覧....9
2.7.6.2 190-201 試験の概要（添付資料番号：5.3.5.2.1 項）....12
2.7.6.2.1 試験方法....12
2.7.6.2.2 試験結果....22
2.7.6.2.2.1 被験者の内訳....22
2.7.6.2.2.2 人口統計学的特性....22
2.7.6.2.2.3 曝露状況....26
2.7.6.2.2.4 有効性の結果....27
2.7.6.2.2.5 安全性の結果....37
2.7.6.2.2.6 PK....52
2.7.6.2.2.7 免疫原性....56
2.7.6.2.3 結論....56
2.7.6.2.4 死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述....57
2.7.6.3 190-202 試験（中間報告）の概要（添付資料番号：5.3.5.2.2 項）....85
2.7.6.3.1 試験方法....85
2.7.6.3.2 試験結果....95
2.7.6.3.2.1 被験者の内訳....95
2.7.6.3.2.2 人口統計学的特性....95
2.7.6.3.2.3 曝露状況....96
2.7.6.3.2.4 有効性の結果....97
2.7.6.3.2.5 安全性の結果....107
2.7.6.3.2.6 免疫原性....124
2.7.6.3.3 結論....125
2.7.6.3.4 日本人被験者（被験者番号[redacted]-1004）の叙述....125
2.7.6.3.5 死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述....132
2.7.6.4 190-203 試験（中間報告）の概要（添付資料番号：5.3.5.2.3 項）....149
2.7.6.4.1 試験方法....149
2.7.6.4.2 試験結果....155
2.7.6.4.2.1 被験者の内訳....155
2.7.6.4.2.2 有効性の結果....155
2.7.6.4.2.3 曝露状況....155
2.7.6.4.2.4 安全性の結果....156
2.7.6.4.2.5 免疫原性....157
2.7.6.4.3 結論....157
2.7.6.4.4 死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述....157
2.7.6.5 190-901 試験の概要（添付資料番号：5.3.5.4.1 項）....161

2.7.6.5.1 試験方法 161
2.7.6.5.2 試験結果 163
2.7.6.5.3 結論 166
2.7.6.6 190-901 試験補遺の概要（添付資料番号：5.3.5.4.2 項） 168
2.7.6.6.1 試験方法 168
2.7.6.6.2 試験結果 171
2.7.6.6.3 結論 173

表目次

表 2.7.6.1-1 臨床試験の一覧（1/3） 9
表 2.7.6.2-1 改良 CLN2 臨床評価尺度（190-201 試験） 16
表 2.7.6.2-2 被験者の内訳（190-201 試験） 22
表 2.7.6.2-3 人口統計学的特性（190-201 試験：登録集団） 23
表 2.7.6.2-4 ベースライン時の疾患特性（190-201 試験：登録集団） 25
表 2.7.6.2-5 BMN 190 曝露状況（190-201 試験：安全性解析対象集団） 26
表 2.7.6.2-6 レスポンダー解析：投与開始後 48 週時の ML 尺度で 2 点以上の 不可逆的低下が見られない、又は 0 点とならない被験者の割合 （190-201 試験：ITT 集団、300 mg 投与期） 27
表 2.7.6.2-7 レスポンダー解析：投与開始後 48 週時の ML 尺度で 1 点以上の 不可逆的低下が見られない被験者の割合（190-201 試験：ITT 集団、300 mg 投与期） 28
表 2.7.6.2-8 運動及び言語尺度それぞれで評価したレスポンダーの割合 （190-201 試験：ITT 集団、300 mg 投与期） 28
表 2.7.6.2-9 48 週間あたりの ML 尺度の低下率（190-201 試験：ITT 集団、300 mg 投与期） 31
表 2.7.6.2-10 改良 CLN2 臨床評価尺度におけるスコア平均値及び中央値（190-201 試験：ITT 集団、300 mg 投与期） 32
表 2.7.6.2-11 300 mg 投与期の ML 尺度（190-201 試験：ITT 集団、300 mg 投与期） 33
表 2.7.6.2-12 300 mg 投与期の運動尺度（190-201 試験：ITT 集団、300 mg 投与期） 34
表 2.7.6.2-13 300 mg 投与期の言語尺度（190-201 試験：ITT 集団、300 mg 投与期） 35
表 2.7.6.2-14 BMN 190 300 mg 投与開始後 49 週時に MRI で評価した脳容量の 300 mg ベースラインからの変化量（190-201 試験：ITT 集団、300 mg 投与期） 36
表 2.7.6.2-15 有害事象の要約（190-201 試験：安全性解析対象集団、全投与期） 37
表 2.7.6.2-16 器官別大分類（SOC）及び PT 別の有害事象（全体の発現率 10%以上）（190-201 試験：安全性解析対象集団、全投与期）（1/2） 38
表 2.7.6.2-17 SOC、PT、及び有害事象共通用語基準（CTCAE）グレード別の 治験薬と関連ありの有害事象（全体の発現例数 3 例以上） （190-201 試験：安全性解析対象集団、全投与期）（1/2） 39

表 2.7.6.2-18 重篤な有害事象の一覧(190-201 試験:安全性解析対象集団、全投与期)(1/3) 42
表 2.7.6.2-19 治験薬の投与中断に至った有害事象の一覧 (190-201 試験 : 安全性解析対象集団、全投与期) 46
表 2.7.6.2-20 SOC 及び PT 別の医療機器と関連のある有害事象 (190-201 試験 : 安全性解析対象集団、全投与期) 48
表 2.7.6.2-21 SOC、PT、及び CTCAE グレード別の過敏症事象 (190-201 試験 : 安全性解析対象集団、全投与期) 49
表 2.7.6.2-22 SOC、PT、及び CTCAE グレード別の時間的関連のある有害事象 (全体の発現例数 3 例以上) (190-201 試験 : 安全性解析対象集団、全投与期) (1/2) 50
表 2.7.6.2-23 BMN 190 の CSF 中及び血漿中 PK パラメータ (300 mg を 14 日間隔で約 4 時間かけて脳室内投与) (190-201 試験) 53
表 2.7.6.2-24 CSF 中 BMN 190 の PK パラメータの比較 (日本人及び日本人以外の被験者) (190-201 試験) 55
表 2.7.6.3-1 改良 CLN2 臨床評価尺度 (190-202 試験) 89
表 2.7.6.3-2 190-201/202 試験の被験者の内訳 (190-202 試験 : 190-201 試験の登録集団) 95
表 2.7.6.3-3 曝露状況 (190-202 試験 : 安全性解析対象集団、全投与期) 96
表 2.7.6.3-4 レスポンダー解析 : 96 週時の ML 尺度で 2 点以上の 不可逆的低下が見られない又は 0 点とならない被験者の割合 (190-202 試験:ITT 集団、300 mg 投与期) 98
表 2.7.6.3-5 レスポンダー解析 : 96 週時の ML 尺度で 2 点以上の 不可逆的低下が見られない被験者の割合 (190-202 試験 : ITT 集団及び有効性解析対象集団、300 mg 投与期) 98
表 2.7.6.3-6 レスポンダー解析 : 96 週時の ML 尺度で 1 点以上の 不可逆的低下が見られない被験者の割合 (190-202 試験 : ITT 集団及び有効性解析対象集団、300 mg 投与期) 99
表 2.7.6.3-7 96 週時の ML 尺度で評価したレスポンダーの割合 (190-202 試験:ITT 集団、300 mg 投与期) 99
表 2.7.6.3-8 ML 尺度の低下率 (190-202 試験 : ITT 集団、300 mg 投与期) 102
表 2.7.6.3-9 97 週時及び最終評価時の ML 尺度 (190-202 試験:ITT 集団、300 mg 投与期) 103
表 2.7.6.3-10 97 週時及び最終評価時点の運動尺度 (190-202 試験 : ITT 集団、300 mg 投与期) 104
表 2.7.6.3-11 97 週時及び最終評価時点の言語尺度 (190-202 試験 : ITT 集団、300 mg 投与期) 104
表 2.7.6.3-12 ML 尺度、MLV 尺度、及び総合 CLN2 尺度の評価時点別要約 (190-202 試験 : ITT 集団、300 mg 投与期) 105

表 2.7.6.3-13 有害事象の要約（190-201/202 試験：安全性解析対象集団、全投与期）.....107
表 2.7.6.3-14 SOC 及び PT 別の有害事象（発現率 20%以上） （190-201/202 試験：安全性解析対象集団、全投与期）.....108
表 2.7.6.3-15 SOC、PT、及び CTCAE グレード別の有害事象（発現率 20%以上）（190-201/202 試験：安全性解析対象集団、全投与期）（1/2）.....109
表 2.7.6.3-16 重篤な有害事象の一覧（190-201/202 試験：安全性解析対象集団、全投与期）（1/5）.....111
表 2.7.6.3-17 治験薬の投与中断に至った有害事象の一覧（190-201/202 試験：安全性解析対象集団、全投与期）（1/2）.....117
表 2.7.6.3-18 SOC 及び PT 別の治験薬と時間的関連のある有害事象（発現例数 2 例以上）（190-201/202 試験：安全性解析対象集団、全投与期）（1/2）.....119
表 2.7.6.3-19 SOC、PT、及び CTCAE グレード別の治験薬と関連のある有害事象 （発現例数 2 例以上）（190-201/202 試験：安全性解析対象集団、全投与期）.....121
表 2.7.6.3-20 SOC、PT、及び CTCAE グレード別の過敏症事象 （190-201/202 試験：安全性解析対象集団、全投与期）.....122
表 2.7.6.3-21 SOC 及び PT 別の医療機器と関連のある有害事象 （安全性解析対象集団、全投与期）.....123
表 2.7.6.6-1 HML 尺度の低下率（始点／終点アルゴリズム）（190-901 試験：評価可能患者）.....171
表 2.7.6.6-2 HML 尺度の 2 点低下までの時間（月数）（190-901 試験：評価可能患者）.....173

図目次

図 2.7.6.2-1 試験デザイン（190-201 試験）.....14
図 2.7.6.2-2 ML 尺度による評価で最初の不可逆的低下が見られるまでの時間：Kaplan-Meier 曲線（190-201 試験：ITT 集団、300 mg 投与期）.....29
図 2.7.6.2-3 ML 尺度による評価で 2 点以上の不可逆的低下又は 0 点となるまでの時間：Kaplan-Meier 曲線（190-201 試験：ITT 集団、300 mg 投与期）.....29
図 2.7.6.2-4 CSF 中 BMN 190 濃度の推移（日本人被験者）（190-201 試験）.....54
図 2.7.6.2-5 CSF 中 BMN 190 の PK プロファイル（日本人及び日本人以外の被験者）（190-201 試験）.....55
図 2.7.6.3-1 ML 尺度による評価で最初の不可逆的低下が見られるまでの時間：Kaplan-Meier 曲線（190-202 試験：ITT 集団、300 mg 投与期）.....100
図 2.7.6.3-2 ML 尺度による評価で 2 点以上の不可逆的低下又は 0 点となるまでの時間：Kaplan-Meier 曲線（190-202 試験：ITT 集団、300 mg 投与期）.....101
図 2.7.6.5-1 年齢別に評価した HML 尺度（190-901 試験）.....164
図 2.7.6.5-2 患者ごとの HML 尺度の低下率（190-901 試験）.....165
図 2.7.6.5-3 年齢別に評価した HML 尺度（190-901 試験）.....165

図 2.7.6.6-1　HML 尺度低下の患者別推定（始点／終点アルゴリズム）　（190-901 試験：評価可能患者）　172

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）
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
ADC	apparent diffusion coefficient	見かけの拡散係数
AUC_{∞}	area under the concentration-time curve from zero to infinity	0 時間から無限時間までの濃度時間曲線下面積
AUC_{0-t}	area under the concentration-time curve from zero to last observation	0 時間から最終評価時間までの濃度時間曲線下面積
BMI	body mass index	体格指数
BMN 190	cerliponase alfa	セルリポナーゼ　アルファ（遺伝子組換え）
C4	complement component 4	補体第 4 成分
CL	clearance of drug	全身クリアランス
CL/F	apparent clearance of drug	見かけの全身クリアランス
CLN2	neuronal ceroid lipofuscinosis type 2	セロイドリポフスチン症 2 型
C_{max}	maximum concentration	最高濃度
CRP	C-reactive protein	C-反応性タンパク
CSF	cerebrospinal fluid	脳脊髄液
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語基準
DEM-CHILD	A treatment oriented Research Project of NCL Disorders as a Major Cause of Dementia in Childhood	—
ECG	electrocardiogram	心電図
EQ-5D-5L	EuroQol 5-dimensional 5-level questionnaire	—
HLGT	high level group term	高位グループ語
HLT	high level term	高位語
HML	Hamburg motor and language	ハンブルグ運動・言語
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
IL	interleukin	インターロイキン
ITT	intent-to-treat	—
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
ML	motor-language	運動・言語
MLV	motor-language-vision	運動・言語・視力
MRI	magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
mUBDRS	modified unified Batten disease rating scale	—
NA	not applicable	該当せず
NAb	neutralizing antibody	中和抗体
OCT	optical coherence tomography	光干渉断層撮影
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PedsQL	pediatric quality of life inventory	小児用生活の質調査票
PK	pharmacokinetics	薬物動態

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）
PP	per protcol	治験実施計画書に適合した
PT	preferred term	基本語
QOL	quality of life	生活の質
rhTPP1	recombinant human tripeptidyl peptidase-1	遺伝子組換えヒトトリペプチジルペプチダーゼ 1
r^2	correlation coefficient	相関係数
SD	standard deviation	標準偏差
SMQ	standardized MedDRA query	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
TAb	total antibody	総抗薬物抗体
TEAE	treatment-emergent adverse event	試験治療下で発現した有害事象
T_{max}	time to reach C_{max}	最高濃度到達時間
TPP1	tripeptidyl peptidase-1	トリペプチジルペプチダーゼ 1
VAS	visual analogue scale	視覚的アナログ尺度
Vz	volume of distribution based on terminal phase	終末相における分布容積
Vz/F	apparent volume of distribution based on terminal phase	終末相における見かけの分布容積
WCMC	Weill Cornell Medical College	－

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7.6.1 臨床試験一覧

表 2.7.6.1-1 臨床試験の一覧（1/3）

試験の相	試験番号 実施国 (評価/参考)	試験の目的	試験デザイン	主要評価項目	治験薬 投与方法	被験者数： 登録/完了	対象被験者	投与期間	試験の状況 報告書の種類 添付資料番号
第 1/2 相	190-201 ドイツ、英国、米国、イタリア （評価）	• BMN 190 の安全性及び忍容性を評価する。 • 投与開始後 48 週時の改良 CLN2 臨床評価尺度を無治療の自然経過患者のデータと比較することにより有効性を評価する。	非盲検、用量漸増	運動・言語（ML）尺度	BMN 190 を 14 日間隔で脳室内投与。投与時間は約 4 時間 用量漸増期：BMN 190 30、100、及び／又は 300 mg を各用量 4 週間以上（2 回以上）投与 固定用量投与期：BMN 190 300 mg を 48 週間投与	登録：24 例* 完了：23 例*	3～15 歳の CLN2 患者	用量漸増期：各用量 4 週間以上（4～22 週間） 固定用量投与期：48 週間	完了 完全な報告書 5.3.5.2.1
第 1/2 相	190-202 ドイツ、英国、米国、イタリア （評価）	• BMN 190 の長期安全性を評価する。 • 改良 CLN2 臨床評価尺度の ML 尺度の変化量を評価する。	非盲検、継続投与	ML 尺度	BMN 190 300 mg を 14 日間隔で脳室内投与。投与時間は約 4 時間	190-201 試験への登録：24 例* 190-202 試験への登録：190-201 試験を完了した 23 例*	190-201 試験を完了した CLN2 患者	最長 239 週間	継続中 中間報告書 5.3.5.2.2

表 2.7.6.1-1 臨床試験の一覧（2/3）

試験の相	試験番号 実施国 (評価/参考)	試験の目的	試験デザイン	主要評価項目	治験薬 投与方法	被験者数： 登録/完了	対象被験者	投与期間	試験の状況 報告書の種類 添付資料番号
第 2 相	190-203 ドイツ、米国 （評価）	• BMN 190 の安全性及び忍容性を評価する。 • 改良 CLN2 臨床評価尺度（ML 尺度）に基づいて治療効果（疾患進行抑制）を評価する。	非盲検	ML 尺度	BMN 190 300 mg を 14 日間隔で脳室内投与。投与時間は約 4 時間 [a]	データカットオフ時点（2016 年 11 月 1 日）では 4 例が登録され、BMN 190 の投与を受けた。	CLN2 と確定診断され、190-201 試験に登録された兄弟姉妹が 1 名以上いる 1 歳以上の患者 [a]	96 週間 [a]	継続中 中間報告 5.3.5.2.3
該当なし	190-901 ドイツ、米国 （参考）	• 臨床症状発現後の疾患進行速度及びそのばらつきを疾患特有の臨床評価尺度を用いて評価する。 • 初回臨床症状（発症時）の発現時期及びそのばらつきを特定する。 • 初回臨床症状を特徴付ける。 • 診断時の年齢分布を記述する。 • 遺伝子型と臨床経過の関連を評価する。	自然経過試験	HML 尺度	無治療	2 つの独立した患者登録データベースを使用。ハンブルグコホート 30 例 ニューヨークコホート 49 例	遅発性乳児型 CLN2 患者	該当なし	完了 完全な報告書 5.3.5.4.1

表 2.7.6.1-1 臨床試験の一覧（3/3）

試験の相	試験番号 実施国 (評価/参考)	試験の目的	試験デザイン	主要評価項目	治験薬 投与方法	被験者数： 登録/完了	対象被験者	投与期間	試験の状況 報告書の種類 添付資料番号
	190-901 ドイツ、米国 （参考） （続き）	• 核磁気共鳴画像法（MRI）評価と臨床的重症度・患者年齢との関連をモデル化する。 • 2つの独立したコホートの患者の年齢と疾患重症度を比較する。							
該当なし	190-901 補遺 ドイツ、イタリア （参考）	• BMN 190の臨床試験で使用する疾患進行速度の歴史的対照を得るため、DEM-CHILDデータベースの患者の自然経過データを解析する。 • 疾患進行速度及び臨床症状発現後のばらつきについて、より大きなDEM-CHILDデータベースを用いて疾患特有の臨床評価尺度で評価する。 • 患者の疾病特性に関する記述統計量を示す。	自然経過試験	HML尺度	無治療	2施設の49例（最初の190-901試験で対象となったハンブルグの29例のうち、26例が重複）	CLN2患者	該当なし	完了 完全な報告書 5.3.5.4.2

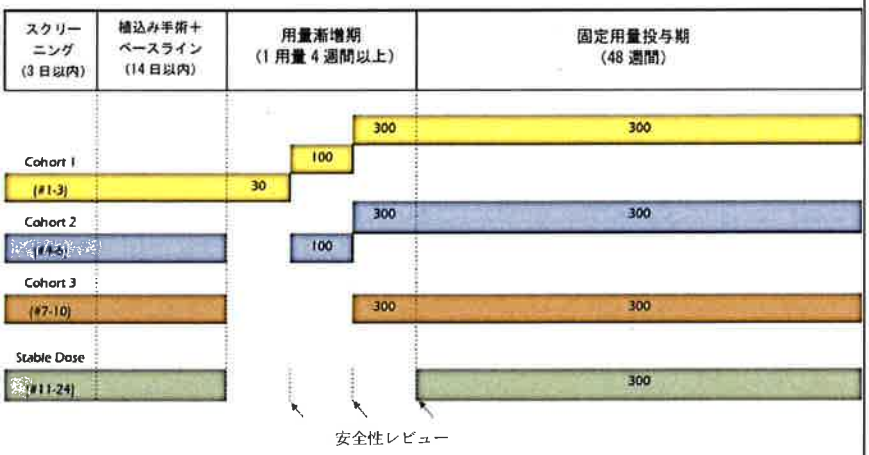
CLN2：セロイドリポフスチン症2型、DEM-CHILD：A treatment oriented research project of NCL disorders as a major cause of dementia in childhood、
HML：ハンブルグ運動・言語、ML：運動・言語
a：中間解析のデータカットオフ後、190-203試験の治験実施計画書を改訂し、各項目を以下のとおり変更した。
対象被験者：対象の年齢を生後～18歳未満とし、190-201試験に登録された兄弟姉妹が1名以上いる患者との条件を撤廃した。
対象被験者数：10例以上に引き上げた。
投与方法：投与量を年齢別に設定した（6箇月未満100 mg、6箇月以上1歳未満150 mg、1歳以上2歳未満200 mg［最初の4回］、300 mg［5回目以降］、2歳以上300 mg）。
投与期間：144週間に延長した。
*日本人被験者1例を含む。

2.7.6.2 190-201 試験の概要（添付資料番号：5.3.5.2.1 項）

2.7.6.2.1 試験方法

項目	内容
治験薬	セルリポナーゼ　アルファ（遺伝子組換え）（BMN 190） （遺伝子組換えヒトトリペプチジルペプチダーゼ 1［rhTPP1］）
試験番号	190-201
試験の標題	遅発性乳児型セロイドリポフスチン症 2 型（CLN2）患者を対象に BMN 190 脳室内投与による安全性、忍容性、薬物動態、及び有効性を評価する第 1/2 相非盲検用量漸増試験
治験依頼者	BioMarin Pharmaceutical Inc.
治験責任医師及び実施医療機関	• Angela Schulz/Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf（ハンブルグ、ドイツ） • Paul Gissen/Great Ormond Street Hospital（ロンドン、英国） • Emily de los Reyes/Nationwide Children's Hospital, Columbus（オハイオ、米国） • Ruth Williams/Evelina London Children's Hospital（ロンドン、英国） • Nicola Specchio/Bambino Gesù Children's Hospital（ローマ、イタリア）
試験の相	第 1/2 相
試験実施期間	脳室アクセスデバイス植込み手術後の回復期間（14 日以内）＋用量漸増期（各用量投与後 4 週以上の観察期間；被験者登録率及び忍容性に依存、9 例）＋固定用量投与期（全被験者に対し 300 mg を 14 日間隔で 48 週間、脳室内投与） 最初の登録日：2013 年 9 月 13 日 最終投与日　：2015 年 11 月 30 日
目的	主要目的： • CLN2 患者への植込み型脳室アクセスデバイス（リザーバー及びカニューレ）を用いた BMN 190 投与の安全性及び忍容性を評価する。 • 投与開始後 48 週時の改良 CLN2 臨床評価尺度を無治療の自然経過患者のデータと比較することにより有効性を評価する。 副次目的： • 投与開始後 48 週時の脳萎縮への影響を CLN2 の無治療の自然経過患者のデータと比較することにより評価する。

項目	内容
目的（続き）	• 単回及び反復投与による脳脊髄液（CSF）及び血漿中薬物動態（PK）を評価する。 • CSF 及び血清での免疫原性を確認する。 探索的目的： • 疾患に関連する CSF 及び血漿中バイオマーカーに対する BMN 190 投与の影響を評価する。 • 年齢に応じた発達指標を評価する。 • CLN2 特有の生活の質（QOL）を評価する。
試験デザイン及び方法	本試験は、*CLN2* 遺伝子変異を有する CLN2 患者を対象とした first-in-human、第 1/2 相非盲検用量漸増試験である。BMN 190 投与に先立ち実施した脳室アクセスデバイス（リザーバー及びカニューレ）の植込み手術後 14 日以内の術後回復後に、BMN 190 を 14 日間隔で脳室内投与した。実務上及び倫理的な懸念から、本試験で無治療対照患者を設定することは困難と考えられたため、過去に無治療の自然経過患者集団で評価した臨床評価スコアの低下率と本試験の結果を比較することとした。 本試験における目標被験者数は 22 例とした。用量漸増期に 3 つの用量コホートに各 3 例（計 9 例）を登録し、用量漸増期に得られた結果から決定した固定用量（最大耐性用量）を投与する 13 例を固定用量投与期に追加登録することとした。用量漸増期では 1 例が 1 回投与後に中止となったため合計 10 例が登録され、固定用量投与期では新たに 14 例が登録された。このため、190-201 試験の登録被験者数は合計 24 例となった。 用量漸増期に登録された 10 例は、BMN 190 30、100 及び／又は 300 mg を投与する 3 つの用量コホートのうち 1 用量に割り当てられた（図 2.7.6.2-1）。各コホートの用量漸増、及び次コホートへの登録判断は、当該コホートの最終被験者の投与後 4 週以上の安全性データ（臨床所見及び臨床検査値）に基づき、独立データモニタリング委員会が治験依頼者のメディカルモニターと協議の上で決定した。固定用量投与期に先立つ用量漸増期では、被験者に 30、100 及び／又は 300 mg を投与し、各投与量による治療期間は 4～22 週間とした。用量漸増期終了後、用量漸増を完了した全被験者に加え、BMN 190 未投与の 14 例に対し固定用量（最大耐性用量 300 mg）の BMN 190 を 14 日間隔で 48 週間投与した（固定用量投与期）。

項目	内容
試験デザイン及び方法（続き）	**図 2.7.6.2-1 試験デザイン（190-201 試験）**  出典：190-201 試験総括報告書 Synopsis 被験者は、固定用量投与期の 47 週時に固定用量の最終投与（24 回目の固定用量投与）を受け、49 週時の評価を完了した。したがって、用量漸増期から投与開始した被験者は、48 週間超にわたって BMN 190 を投与された。190-201 試験を完了した被験者は、BMN 190 の継続投与試験（190-202 試験）に登録できることとした。 脳室アクセスデバイス植込み手術後の初回投与及び用量漸増期では、被験者は各投与終了後 48 時間以上入院管理下でモニターされた。そのうち 24 時間は小児集中治療室で集中管理された。固定用量投与期では、各投与後最長 48 時間、入院管理下で厳重にモニターされた。安全性に問題がなく被験者の症状が安定している場合は、24 時間後に退院した。 BMN 190 投与中及び投与終了後、安全性を評価した。過敏症反応に該当する有害事象若しくはその徴候が見られた場合、投与中断、投与速度の調節、又は抗ヒスタミン薬、酸素、輸液、若しくはステロイド投与を行うこととした。投与を再開するときの投与開始速度は、有害事象発現時の半分程度から開始することとした。
被験者数	登録被験者数：24 例、試験完了被験者数：23 例
適格基準	主な適格基準は以下のとおりとした。 • トリペプチジルペプチダーゼ 1（TPP1）酵素活性（乾燥血液スポット）及び CLN2 遺伝子型解析の両方に基づき、CLN2 と確定診断された患者

項目	内容
適格基準（続き）	• 改良 CLN2 臨床評価尺度による 2 つの下位尺度（運動［歩行］・言語［ML］尺度）が 3～6 点で、運動及び言語尺度がいずれも 1 点以上である軽度～中等度 CLN2 進行中の患者 • 試験登録時の年齢が 3～15 歳の患者 • CLN2 に対する幹細胞治療、遺伝子治療又は酵素補充療法治療歴のない患者 • CLN2 以外に、痙攣発作又は認知機能低下を引き起こすおそれのある神経疾患を有していない患者 • 神経外科処置が禁忌となる疾患（先天性心疾患又は重度の呼吸器障害等）を有していない患者 • BMN 190 の初回投与予定日の 4 週間前以内に、全般性運動てんかん重積又は重度の感染症を罹患していない患者 • 脳室内シャント（水頭症又は脳室シャントなど）使用により、合併症リスクを生じるような症状のない患者
治験薬の用法・用量及びロット番号	全被験者に BMN 190 を 14 日間隔で連続脳室内投与した（注入速度 2.5 mL/時間、約 4 時間）。投与は朝、2 時間以上の絶食後に実施した。 用量漸増期では、3 用量（30、100 及び 300 mg）の BMN 190 を投与し、ある用量の投与開始から 4 週間以上経過後（投与 2 回）、次の用量レベルの投与に移行した。 固定用量投与期では、いずれの被験者にも最大耐性用量となった 300 mg の BMN 190 を 48 週間投与した。 BMN 190 のロット番号： [redacted] 希釈液／フラッシュ用溶液のロット番号： [redacted]
投与期間	固定用量投与期では、全被験者に BMN 190 300 mg を 14 日間隔で 48 週間投与した（計 24 回）。用量漸増期から登録された被験者では、48 週間の固定用量投与期に先立ち、割り当てられた用量コホートに従い BMN 190（30、100 及び／又は 300 mg）を 4～22 週間投与した。
対照薬の用法・用量及びロット番号	実務上及び倫理的な懸念から、本試験で無治療対照患者を設定することは困難と考えられたため、過去に無治療の自然経過患者で評価した臨床評価スコアの低下率と本試験の結果を比較することとした。

<table>
<tr><td>項目</td><td>内容</td></tr>
<tr><td>評価基準</td><td>有効性：
録画を用いた改良 CLN2 臨床評価尺度（表 2.7.6.2-1）
ML 尺度：0～6 点
運動・言語・視力尺度（MLV 尺度）：0～9 点
運動・言語・視力・痙攣発作尺度（総合 CLN2 尺度）：0～12 点
表 2.7.6.2-1 改良 CLN2 臨床評価尺度（190-201 試験）
<table>
<tr><td rowspan="4">運動（M）</td><td>3</td><td>正常に歩行
すなわち際立った運動失調又は病的な転倒がない</td><td rowspan="4">視力（V）</td><td>3</td><td>正常
すなわち複数の物を認識でき、適切に反応する（おもちゃに手をのばすなど）</td></tr>
<tr><td>2</td><td>独歩は可能（介助なしに 10 歩以上歩ける）であるが、明らかに不安定な歩き方、頻回に転倒することがある</td><td>2</td><td>一部の物を見ることが困難である
例えば大きい物、テレビ、動く物は識別できるが、明瞭には見えない等
本スコアは以前と比べて視力が低下していることを意味する</td></tr>
<tr><td>1</td><td>介助なしには歩行できない又は四つ這いのみ</td><td>1</td><td>光にのみ反応する</td></tr>
<tr><td>0</td><td>歩行又は四つ這いができない</td><td>0</td><td>光に対して無反応</td></tr>
<tr><td rowspan="5">言語（L）</td><td>3</td><td>正常
すなわち明瞭かつ年齢相応の言語を話し、言語能力の低下はまだ認められない</td><td rowspan="5">痙攣発作（S）</td><td>3</td><td>12 週間のうちに痙攣発作がない</td></tr>
<tr><td>2</td><td>明らかな異常を認める
すなわち理解しにくい単語がある
ただし、考え、要望、必要なものを短い文で伝えることはできる
本スコアは、これまでの獲得言語（それぞれの患者が最も獲得した到達点）からの低下を意味する</td><td>2</td><td>12 週間のうちに痙攣発作が 1～2 回</td></tr>
<tr><td>1</td><td>ほとんど理解不能
すなわち理解できる言葉をほとんど発しない</td><td>1</td><td>12 週間のうちに痙攣発作が 3 回（4 週間あたり 1 回）</td></tr>
<tr><td>0</td><td>理解できる言葉及び発声がない</td><td>0</td><td>12 週間のうちに痙攣発作が 3 回を超える（4 週間あたり 1 回を超える）</td></tr>
</table>
出典：190-201 試験治験実施計画書 Appendix 1</td></tr>
</table>

項目	内容
評価基準 （続き）	• 脳容量、CSF 容量、皮質灰白質容量、白質容量、及び脳全体の見かけの拡散係数（ADC） • QOL 調査 • Denver II 発達判定法 • バイオマーカー 安全性： • 有害事象及び併用薬 • 臨床検査（血液学的検査、生化学検査、及び尿検査） • CSF 検査（細胞数、タンパク質、及びグルコース） • バイタルサイン（血圧、心拍数、呼吸数、及び体温） • 理学的検査 • 12 誘導心電図（ECG） • 覚醒時における脳電図 免疫原性： CSF 中総抗薬物抗体（TAb）及び中和抗体（NAb）の抗体価、並びに血清中 TAb 抗体価及び免疫グロブリン E（IgE）陽性 PK： • 0 時間から無限時間までの濃度時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$） • 0 時間から最終評価時間までの濃度時間曲線下面積（AUC_{0-t}） • 最高濃度（C_{max}） • 最高濃度到達時間（T_{max}） • 消失半減期（$t_{1/2}$） • 見かけの全身クリアランス（CL/F） • 終末相における見かけの分布容積（Vz/F） • 蓄積性（トラフ値に基づく）

項目	内容
解析方法	解析対象集団： Intent-to-treat 集団（ITT 集団）（N = 23）： BMN 190 を投与され、有効性の結果が得られた全被験者とした。ただし、190-201 試験の用量漸増期に BMN 190 の投与を 1 回受けた後に、試験手順を継続できずに同意撤回となった 1 例（被験者番号 1287-1007）は除外した。 治験実施計画書に適合した集団（PP 集団）： ITT 集団と同一であることが確認されたため、PP 集団を対象とした解析は実施しなかった。 感度解析集団： 有効性解析対象集団（N = 21）： ITT 集団のうち、ベースライン時の ML 尺度が 6 点（最大スコア）、かつ BMN 190 300 mg を投与した 48 週間の固定用量投与期終了時に ML 尺度の低下が認められなかった 2 例を除く被験者とした。これら 2 例を除外した理由は、ML 尺度の低下率を解析する前提として臨床的機能低下期に至った被験者を組み入れることになっていたが、当該被験者の ML 尺度は本試験期間中に最大スコアから低下が見られず、臨床的機能低下期に至っていないと判断されたためであった。 有効性解析対象集団のサブ解析集団（N = 18）： 300 mg ベースライン時（定義は後述）の ML 尺度が 3、4、又は 5 点の被験者とした。 登録集団（N = 24）： 190-201 試験の参加に同意した全被験者とした。投与を 1 回のみ受け、中止となった 1 例（算出された 48 週間あたりのスコア変化量が 4 点低下に相当する被験者）も含めた。 登録集団のサブ解析集団（N = 22）： ML 尺度が 6 点のまま不変であった 2 例を除く全被験者とした。投与を 1 回のみ受け、中止となった 1 例（算出された 48 週間あたりのスコア変化量が 4 点低下に相当する被験者）は含めた。 安全性解析対象集団（N = 24）： 脳室アクセスデバイスの植込み手術が施行された全被験者とした。

項目	内容
解析方法 （続き）	ベースライン： 有効性解析は 300 mg 投与期（最初の 300 mg 投与から開始）及び全投与期（最初の用量投与から開始）に対して実施したため、解析項目によって 2 つのベースラインを定義した。 • BMN 190 300 mg を投与したときの改良 CLN2 臨床評価尺度及び MRI 測定に関する有効性評価では、最初の 300 mg 投与の直前のデータをベースラインとして用いた。このベースラインを「300 mg ベースライン」とし、本報告における主要な有効性解析及び感度解析に用いた。この定義により、用量漸増期に登録された被験者の有効性評価期間は48週間を超えることとなった。 • 各用量での BMN 190 の有効性評価には、最初の BMN 190 投与の直前のデータをベースラインとして用いた。このベースラインを「試験ベースライン」とし、ハンブルグ及び Weill Cornell Medical College（WCMC）CLN2 臨床評価尺度の全スコアの推移（感度解析）、小児用生活の質調査票（PedsQL）の Generic Core Scale, Parent Report for Toddlers 及び Family Impact Module、並びに CLN2 関連 QOL の全投与期の有効性解析に用いた。 主要有効性評価項目： 主要有効性評価項目では ML 尺度を評価した。主要解析は ITT 集団に対するレスポンダー解析とし、ML 尺度で評価した 300 mg 投与期のレスポンダーを検討することとした。レスポンダーとしての治療効果判定基準は、投与開始後 48 週時（300 mg 初回投与から起算して 340 日）までに、ML 尺度で 300 mg ベースラインから 2 点以上の不可逆的低下が見られないこと、又は ML 尺度が 0 点とならないこととした。2 点の不可逆的低下とは、本試験の最終評価時点のベースラインからの変化が 1 点を超える低下と定義した。なお、投与開始後 48 週時までに 2 点低下という治療効果判定基準は、過去に無治療の自然経過患者で評価した低下率（48 週間あたり 2.0 点低下）と合致する。300 mg ベースライン時の ML 尺度が 1 点の 1 例では、本試験期間中に 0 点に低下しなかった場合に「治療効果あり」として、レスポンダーとすることとした。また、下位尺度（運動及び言語尺度）それぞれの評価では、最終評価時に各下位尺度で 1 点以上の低下が見られなかった被験者を「治療効果あり」として、レスポンダーとした。レスポンダーの割合は、二項確率及び Kaplan-Meier 推定値として示した。 他の重要な有効性評価項目として、被験者の ML 尺度の低下率を 300 mg 投与期の 48 週間あたりのスコア低下として報告した。スロープ解析では、本試験で得られた低下率を、過去に無治療の自然経過患者で評価した低下率（48 週間あたり 2.0 点）と比較した。低下率は、最終評価時とベースライン時の ML 尺

項目	内容
解析方法（続き）	度から 48 週間あたりの変化量を被験者ごとに算出した。 ML 尺度の解析に加えて、MLV 尺度及び総合 CLN2 尺度についても低下率の解析を行った。 ML 尺度、MLV 尺度、及び総合 CLN2 尺度に対する 300 mg ベースラインから最終評価時点までのスコア変化量を解析した。 副次有効性評価項目： 副次有効性評価項目は、脳容量、CSF 容量、皮質灰白質容量、白質容量及び脳全体の ADC を含む脳 MRI パラメータ評価とした。結果は経時的に要約統計量で示し、評価時点ごとに表形式で要約した。 探索的有効性評価項目： Denver II 発達判定法を用いて発達指標を評価し、評価時点ごとに表形式で要約した。 QOL は、3 種類の評価尺度（調査票）を使用して評価した。 • PedsQL の Generic Core Scale, Parent Report for Toddlers • PedsQL の Family Impact Module • CLN2 関連 QOL これらの評価尺度は複数のモジュールで構成されているため、モジュールごとにスコアを算出した後、合計して総合スコアとした。結果は経時的に要約統計量で示し、評価時点ごとに表形式で要約した。 バイオマーカーについては、補足的な探索的評価項目として解析を計画していたが、本試験完了時にバイオマーカーが特定されなかったため、解析を行わなかった。 安全性解析： 安全性は、有害事象（重篤な有害事象及び特に注目すべき有害事象を含む）、臨床検査（血液学的検査、生化学検査、尿検査、及び CSF 検査）、バイタルサイン、ECG、脳電図及び免疫原性から評価した。安全性データは要約統計量で示した。 有害事象は、医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）version 18.1（日本語訳は MedDRA/J Version 18.1）によりコード化した。試験治療下で発現した有害事象（TEAE）のみを要約対象とした。TEAE の定義は、BMN 190 投与を受けたか否かにかかわらず、脳室アクセスデバイス植込み手術後に新たに発現した有害事象、頻度が増加した有害事象又は重症度が悪化した有害事象

項目	内容
解析方法（続き）	とした。植込み手術から BMN 190 初回投与までの間に報告された TEAE については別途解析を実施した。 特に注目すべき有害事象は以下のとおりとした。 • 過敏症事象（MedDRA 標準検索式［SMQ］の検索用語により定義） • 時間的関連のある有害事象（BMN 190 投与開始又は投与再開［投与中断があった場合］後 24 時間以内に発現した有害事象） • 医療機器と関連のある有害事象（治験担当医師による判定） • てんかん重積状態（MedDRA 基本語［PT］で「てんかん重積状態」及び「小発作てんかん」） • 水頭症（MedDRA PT で「水頭症」及び「先天性水頭症」） • 髄膜炎（事前に特定した MedDRA PT に該当する事象） • 他の原因に起因しない ML 尺度の予期しない急速な低下（臨床的検討による） 臨床検査の実測値及びベースラインからの変化量を要約統計量で示し、基準範囲と比較した。バイタルサインは要約統計量で示した。理学的検査所見については、被験者別一覧のみを示した。 ECG パラメータを要約統計量で示し、ベースラインからの変化についても同様に要約した。また、異常又は臨床的に重要な異常と判定された ECG 所見が 1 件以上認められた被験者数を要約した。 脳電図は、ベースライン及び BMN 190 投与開始後にてんかん様活動及び／又は周波数遅延（焦点対全般）が見られた被験者の割合を要約した。また、ベースラインと比較して脳電図に新たな活動が見られた被験者の割合を要約した。 免疫原性： 血清中 TAb、並びに CSF 中 TAb 及び NAb について、発現率及び抗体価を要約統計量として示した。抗薬物抗体（ADA）が PK、有効性及び安全性に及ぼす影響、並びに免疫原性と過敏症事象との関連性を探索的に検討した。
試験の進行状況	完了
報告書作成日	2016 年 4 月 27 日

2.7.6.2.2 試験結果

2.7.6.2.2.1 被験者の内訳

本試験に登録された 24 例を安全性解析対象集団とした。ITT 集団は 23 例であり、いずれの被験者も BMN 190 を 2 回以上投与された。用量漸増期では 10 例を 3 コホートのいずれかに登録し、その後の固定用量投与期に新たな 14 例を追加登録した。用量漸増期を完了したすべての被験者が固定用量投与期に移行した。用量漸増期では、コホート 3 に登録された 1 例が BMN 190 300 mg を1 回のみ投与された後に試験を中止した。残りの 23 例（用量漸増期にコホート2 に登録された日本人被験者1 例［被験者番号[redacted]-1004］を含む）は本試験を完了し、引き続き非盲検継続投与試験（190-202 試験）に移行した。被験者の内訳を表 2.7.6.2-2 に示した。

表 2.7.6.2-2 被験者の内訳（190-201 試験）

	登録時点				全体 (N = 24*)
	用量漸増期			固定用量投与期 300 mg (N = 14)	
	コホート 1 30 mg (N = 3)	コホート 2 100 mg (N = 3*)	コホート 3 300 mg (N = 4)		
全体 [a]					
登録被験者	3 (100%)	3* (100%)	4 (100%)	14 (100%)	24* (100%)
治験薬投与被験者	3 (100%)	3* (100%)	4 (100%)	14 (100%)	24* (100%)
試験完了被験者	3 (100%)	3* (100%)	3 (75%)	14 (100%)	23* (96%)
試験中止被験者	0	0	1 (25%)	0	1 (4%)
安全性解析対象集団 [b]	3 (100%)	3* (100%)	4 (100%)	14 (100%)	24* (100%)
ITT 集団 [c]	3 (100%)	3* (100%)	3 (75%)	14 (100%)	23* (96%)

ITT：intent-to-treat
a：各コホート及び全体に登録された被験者数を分母として割合を算出した。
b：脳室アクセスデバイスの植込み手術が施行されたすべての被験者を安全性解析対象集団に含めた。
c：ITT 集団には、BMN 190 を 1 回以上投与され、有効性の結果が得られた全被験者を含めた。ただし、BMN 190 を 1 回投与後に試験中止となったコホート 3 の 1 例（被験者番号[redacted]-1007）は除外した。
* 日本人被験者 1 例を含む。
出典：190-201 試験総括報告書 Table 10.1.1

2.7.6.2.2.2 人口統計学的特性

48 週間の固定用量投与期では、24 例中 23 例に BMN 190（300 mg、14 日間隔）を投与した。登録集団は男性 9 例（38%）、女性 15 例（63%）であり、登録時の年齢（平均値 ±標準偏差［SD］）は 4.3 ± 1.24 歳（範囲：3～8 歳）であった。人種別の内訳は、白色人種 23 例（96%）、アジア人（日本人）1 例（4%）であった（表 2.7.6.2-3）。

表 2.7.6.2-3 人口統計学的特性（190-201 試験：登録集団）

	登録時点				全体 (N = 24*)
	用量漸増期			固定用量投与期 300 mg (N = 14)	
	コホート 1 30 mg (N = 3)	コホート 2 100 mg (N = 3*)	コホート 3 300 mg (N = 4)		
登録時年齢（歳）					
平均値（SD）	4.3 (1.53)	4.7 (1.15)	5.5 (1.91)	3.9 (0.83)	4.3 (1.24)
中央値	4.0	4.0	5.0	4.0	4.0
最小値, 最大値	3.0, 6.0	4.0, 6.0	4.0, 8.0	3.0, 5.0	3.0, 8.0
性別					
女性	1 (33%)	2* (67%)	3 (75%)	9 (64%)	15* (63%)
男性	2 (67%)	1 (33%)	1 (25%)	5 (36%)	9 (38%)
妊娠可能性（女性のみ）					
なし	1 (100%)	2* (100%)	3 (100%)	9 (100%)	15* (100%)
人種					
アジア人	0	1* (33%)	0	0	1* (4%)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	0	0	0	0	0
白色人種	3 (100%)	2 (67%)	4 (100%)	14 (100%)	23 (96%)
その他	0	0	0	0	0
民族性					
ヒスパニック又はラテン系	0	0	0	1 (7%)	1 (4%)
その他	3 (100%)	3* (100%)	4 (100%)	13 (93%)	23* (96%)

SD：標準偏差
* 日本人被験者 1 例を含む。
出典：190-201 試験総括報告書 Table 11.2.1

CLN2 発症時の年齢は 3.4 ± 1.07 歳（範囲：2.5～6.3 歳）であった。ML 尺度は、スクリーニング時で 3.7 ± 0.95 点（範囲：3～6 点）、試験ベースライン時で 3.6 ± 1.06 点（範囲：2～6 点）であった。スクリーニングから試験ベースラインまでの間に 2 例の ML 尺度が 2 点に低下したが、適格性判定はスクリーニング時の評価を基に決定されたため、これらの被験者は適格として試験に組み入れられた。300 mg ベースラインにおける ML 尺度は 3.5 ± 1.20 点であった。スクリーニングから 300 mg ベースラインまでの間に 3 例の ML 尺度が 2 点（2 例）又は 1 点（1 例）となり、登録時の適格基準（3～6 点）から外れていた。

スクリーニング時と試験ベースライン時の ML 尺度が 6 点であった 2 例（兄弟姉妹がいたため CLN2 が早期に検出された）が登録された（表 2.7.6.2-4）。

日本人被験者の発症時及び本試験登録時の年齢はそれぞれ[redacted]歳及び[redacted]歳であった。 遺伝子型は[redacted]であり、「その他」に分類された。ML

尺度は、スクリーニング時及びベースライン時のいずれも 3 点であった（5.3.7.1.1 項 Listing 16.2.4.2 及び Listing 16.2.6.1）。

表 2.7.6.2-4 ベースライン時の疾患特性（190-201 試験：登録集団）

	登録時点				全体 (N = 24*)
	用量漸増期			固定用量投与期 300 mg (N = 14)	
	コホート 1 30 mg (N = 3)	コホート 2 100 mg (N = 3*)	コホート 3 300 mg (N = 4)		
CLN2 発症時の年齢（歳）					
3 歳未満	0	1 (33%)	0	6 (43%)	7 (29%)
3 歳以上 5 歳未満	1 (33%)	1 (33%)	2 (50%)	8 (57%)	12 (50%)
5 歳以上	1 (33%)	1* (33%)	2 (50%)	0	4* (17%)
発症前	1 (33%)	0	0	0	1 (4%)
被験者数	2	3*	4	14	23*
平均値（SD）	4.0 (1.36)	3.6 (1.42)	4.7 (1.59)	3.0 (0.29)	3.4 (1.07)
中央値	4.0	3.0	4.7	3.0	3.0
最小値，最大値	3.1, 5.0	2.5, 5.2	3.2, 6.3	2.6, 3.6	2.5, 6.3
遺伝子型					
c.622C>T	0	1 (33%)	1 (25%)	3 (21%)	5 (21%)
c.509-1G>C	0	1 (33%)	0	1 (7%)	2 (8%)
c.622C>T 及び c.509-1G>C	0	0	0	2 (14%)	2 (8%)
c.622C>T 及びその他の変異	1 (33%)	0	2 (50%)	1 (7%)	4 (17%)
c.509-1G>C 及びその他の変異	2 (67%)	0	1 (25%)	1 (7%)	4 (17%)
その他	0	1* (33%)	0	6 (43%)	7* (29%)
スクリーニング時の ML 尺度（点）					
6	1 (33%)	0	1 (25%)	0	2 (8%)
5	0	0	0	2 (14%)	2 (8%)
4	0	0	1 (25%)	6 (43%)	7 (29%)
3	2 (67%)	3* (100%)	2 (50%)	6 (43%)	13* (54%)
被験者数	3	3*	4	14	24*
平均値（SD）	4.0 (1.73)	3.0 (0.00)	4.0 (1.41)	3.7 (0.73)	3.7 (0.95)
中央値	3.0	3.0	3.5	4.0	3.0
最小値，最大値	3, 6	3, 3	3, 6	3, 5	3, 6
試験ベースライン時の ML 尺度（点）					
6	1 (33%)	0	1 (25%)	0	2 (8%)
5	0	0	0	2 (14%)	2 (8%)
4	0	0	1 (25%)	5 (36%)	6 (25%)
3	2 (67%)	3* (100%)	1 (25%)	6 (43%)	12* (50%)
2	0	0	1 (25%)	1 (7%)	2 (8%)
被験者数	3	3*	4	14	24*
平均値（SD）	4.0 (1.73)	3.0 (0.00)	3.8 (1.71)	3.6 (0.85)	3.6 (1.06)
中央値	3.0	3.0	3.5	3.5	3.0
最小値，最大値	3, 6	3, 3	2, 6	2, 5	2, 6
300 mg ベースライン時の ML 尺度（点）					
6	1 (33%)	0	1 (33%)	0	2 (9%)
5	0	0	0	2 (14%)	2 (9%)
4	0	0	0	5 (36%)	5 (22%)
3	2 (67%)	2* (67%)	1 (33%)	6 (43%)	11* (48%)
2	0	0	1 (33%)	1 (7%)	2 (9%)
1	0	1 (33%)	0	0	1 (4%)
被験者数	3	3*	3	14	23*
平均値（SD）	4.0 (1.73)	2.3 (1.15)	3.7 (2.08)	3.6 (0.85)	3.5 (1.20)
中央値	3.0	3.0	3.0	3.5	3.0
最小値，最大値	3, 6	1, 3	2, 6	2, 5	1, 6

* 日本人被験者 1 例を含む。
出典：190-201 試験総括報告書 Table 11.2.2

2.7.6.2.2.3 曝露状況

全試験期間の BMN 190 曝露量（平均値 ± SD）は、1 例あたり 7379.1 ± 1692.4 mg であった。全試験期間では計画された用量の 99.3%、300 mg 投与期では計画された用量の 99.2%を投与した（いずれも投与量［mg］から算出）。全試験期間で実施された投与は合計 616 回であった（用量漸増期では 30 mg で 12 回、100 mg で 17 回、300 mg で 36 回、固定用量投与期では 300 mg で 551 回）。医療機器感染により固定用量投与期の投与を 1 回実施しなかったため、投与回数に基づく投与遵守率は 99.8%であった。投与中断及び不十分は少なかった（それぞれ 2.6%及び 1.3%）。

本試験では、24 例中 23 例に BMN 190 を 48 週間以上投与した。固定用量投与期に移行した被験者は、50～69 週間にわたりBMN 190 の曝露を受けた。用量漸増期では、1 例（被験者番号 [redacted]-1007）が1 回（300 mg）投与後、同意撤回により試験を中止した。日本人被験者はコホート2 に登録され、用量漸増期ではBMN 190 100 及び 300 mg を各 5 回投与された。固定用量投与期では、BMN 190 300 mg を24 回投与された（5.3.7.1.1 項Listing 16.2.5.2）。BMN 190 の曝露状況を表 2.7.6.2-5 に示した。

表 2.7.6.2-5 BMN 190 曝露状況（190-201 試験：安全性解析対象集団）

曝露量（mg）	登録時点				全体 (N = 24*)
	用量漸増期			固定用量投与期 300 mg (N = 14)	
	コホート 1 30 mg (N = 3)	コホート 2 100 mg (N = 3*)	コホート 3 300 mg (N = 4)		
30 mg 投与期					
被験者数	3	NA	NA	NA	3
平均値（SD）	120.0 (60.0)	—	—	—	120.0 (60.0)
中央値	120.0	—	—	—	120.0
最小値, 最大値	60.0, 180.0	—	—	—	60.0, 180.0
100 mg 投与期					
被験者数	3	3*	NA	NA	6*
平均値（SD）	233.3 (57.7)	333.3 (152.8)	—	—	283.3 (116.9)
中央値	200.0	300.0	—	—	250.0
最小値, 最大値	200.0, 300.0	200.0, 500.0	—	—	200.0, 500.0
300 mg 投与期					
被験者数	3	3*	4	14	24*
平均値（SD）	7975.0 (156.1)	8800.0 (458.3)	6225.0 (3960.1)	7129.5 (159.0)	7293.3 (1628.4)
中央値	8025.0	8700.0	8100.0	7200.0	7200.0
最小値, 最大値	7800.0, 8100.0	8400.0, 9300.0	300.0, 8400.0	6711.0, 7200.0	300.0, 9300.0
合計					
被験者数	3	3*	4	14	24*
平均値（SD）	8328.3 (135.3)	9133.3 (404.1)	6225.0 (3960.1)	7129.5 (159.0)	7379.1 (1692.4)
中央値	8285.0	9200.0	8100.0	7200.0	7200.0
最小値, 最大値	8220.0, 8480.0	8700.0, 9500.0	300.0, 8400.0	6711.0, 7200.0	300.0, 9500.0

曝露量（mg）は投与量（mL）及び薬剤濃度（mg/mL）から算出した。特に症例報告書に記載がない限り、投与量は 10 mL とし、薬剤濃度は 3、10 又は 30 mg/mL とした。
* 日本人被験者 1 例を含む。
出典：190-201 試験総括報告書 Table 12.1.1

2.7.6.2.2.4 有効性の結果

190-201 試験の主要な有効性評価項目は、改良 CLN2 臨床評価尺度の ML 尺度に関して複数の解析方法を用いて評価した。主要な有効性解析では、ITT 集団における 300 mg 投与期の ML 尺度に基づくレスポンダーを評価した。

1. レスポンダー解析

レスポンダー（治療効果あり）の定義は、48 週間あたりの ML 尺度の低下率が無治療の自然経過患者の低下率に相当する 2.0 点を下回る（1 点低下、不変又は改善）被験者、又は ML 尺度が 0 点とならない被験者とした。レスポンダーの割合は 87%（20/23 例）であり、無治療の自然経過患者で推定された割合である 50%を有意に上回った（p=0.0002、正確二項検定、有意水準片側 2.5%、表 2.7.6.2-6）。

表 2.7.6.2-6 レスポンダー解析：投与開始後 48 週時の ML 尺度で 2 点以上の不可逆的低下が見られない、又は 0 点とならない被験者の割合（190-201 試験：ITT 集団、300 mg 投与期）

	ITT 集団 (N = 23*)	95%信頼区間	片側 P 値
治療効果あり	20* (87%)	(66%, 97%)	0.0002
治療効果なし	3 (13%)		

ITT：intent-to-treat、ML：運動・言語
投与開始後 48 週時の ML 尺度（0～6 点）で 2 点以上の不可逆的低下が見られない場合（1 点低下、不変又は改善）、又は ML 尺度が 0 点とならない場合を「治療効果あり」と定義した。
帰無仮説 H_0：治療効果を示す集団が 0.50 以下、対立仮説 H_1：治療効果を示す集団が 0.50 を上回ると仮定し、正確二項検定（有意水準片側 2.5%）を実施した。信頼区間は正確区間とした。
300 mg 投与開始から 340 日までの ML 尺度評価を本表に反映した。
* 日本人被験者 1 例を含む。
出典：190-201 試験総括報告書 Table 11.4.1.1.1

1 点以上の不可逆的低下が見られない（不変又は改善）被験者と定義したレスポンダーの割合は 65%（15/23 例）であり、無治療の自然経過患者で推定された割合である 25%を有意に上回った（p<0.0001、表 2.7.6.2-7）。運動及び言語の各下位尺度に対しても同様に解析を実施し、いずれでも治療の有効性が示された。

表 2.7.6.2-7 レスポンダー解析：投与開始後 48 週時の ML 尺度で 1 点以上の不可逆的低下が見られない被験者の割合（190-201 試験：ITT 集団、300 mg 投与期）

	ITT 集団 (N = 23*)	95%信頼区間	片側 P 値
治療効果あり	15* (65%)	(43%, 84%)	< 0.0001
治療効果なし	8 (35%)		

ITT：intent-to-treat、ML：運動・言語
投与開始後 48 週時の ML 尺度（0～6 点）で 1 点以上の不可逆的低下が見られない場合（不変又は改善）を「治療効果あり」と定義した。
帰無仮説 H_0：治療効果を示す集団が 0.25 以下、対立仮説 H_1：治療効果を示す集団が 0.25 を上回ると仮定し、正確二項検定を実施した。信頼区間は正確区間とした。
300 mg 投与開始から 340 日までの ML 尺度評価を本表に反映した。
* 日本人被験者 1 例を含む。
出典：190-201 試験総括報告書 Table 11.4.1.1.3

運動及び言語尺度それぞれの評価では、レスポンダーの定義は最終評価時点で 1 点以上の不可逆的低下が見られない被験者とした。この定義に該当した ITT 集団の被験者は、運動及び言語尺度でそれぞれ 70%（16/23 例）及び 78%（18/23 例）であった（表 2.7.6.2-8）。

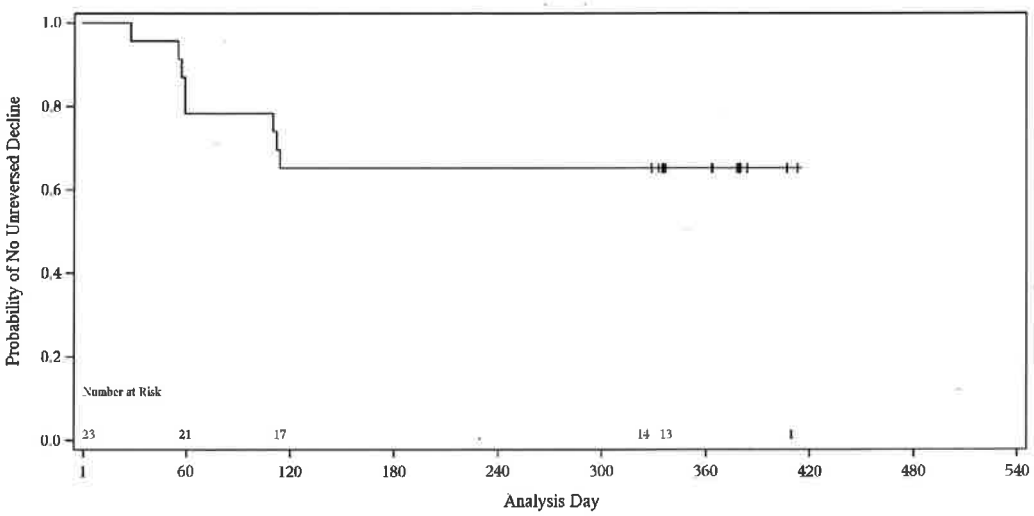
表 2.7.6.2-8 運動及び言語尺度それぞれで評価したレスポンダーの割合（190-201 試験：ITT 集団、300 mg 投与期）

	ITT 集団 (N = 23*)	
	治療効果あり	治療効果なし
運動尺度で 1 点以上の不可逆的低下が見られない被験者	16* (70%)	7 (30%)
言語尺度で 1 点以上の不可逆的低下が見られない被験者	18* (78%)	5 (22%)

ITT：intent-to-treat
* 日本人被験者 1 例を含む。
出典：190-201 試験総括報告書 Table 11.4.1.1.2

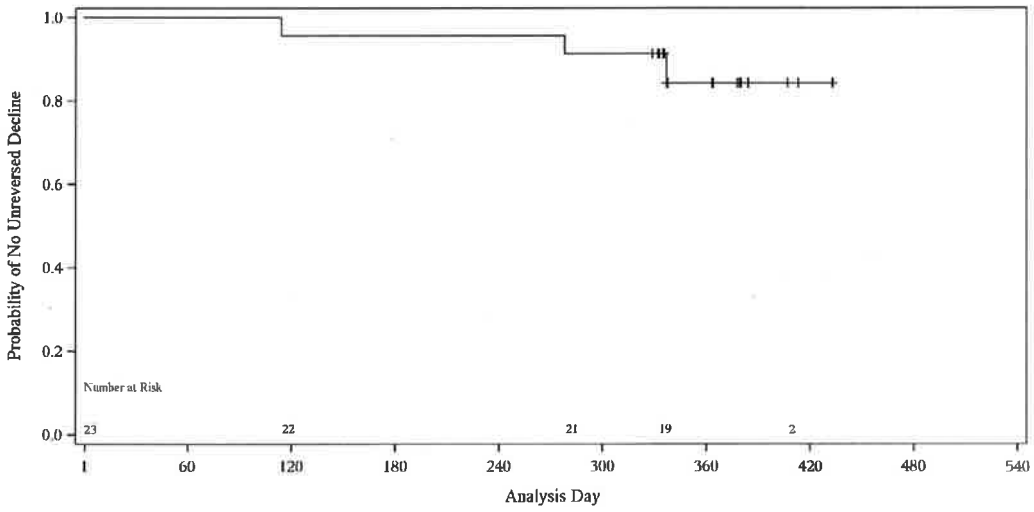
ITT 集団 23 例中 15 例（65%）では、300 mg 投与期に ML 尺度の低下は見られなかった。この 15 例のうち 2 例では改善が認められた。一方、8 例では ML 尺度が低下し、5 例は 1 点低下、3 例は 2 点低下した。「不可逆的低下（300 mg ベースラインと比較して低下し、本試験の最終評価時までに 300 mg ベースライン値まで回復しないものと定義）」を検討する Time-to-event 分析では、ML 尺度の低下が見られた 8 例すべてが 300 mg 投与開始後 16 週時までに 1 点の不可逆的低下となった。それ以降、5 例は 1 点低下のまま安定し、2 回目の不可逆的低下が認められた被験者はわずか 3 例であった。ML 尺度で最初の不可逆的低下が見られるまでの時間、及び 2 点以上の不可逆的低下又は 0 点となるまでの時間について、それぞれ Kaplan-Meier 曲線で示した（図 2.7.6.2-2 及び図 2.7.6.2-3）。

図 2.7.6.2-2 ML 尺度による評価で最初の不可逆的低下が見られるまでの時間：Kaplan-Meier 曲線（190-201 試験：ITT 集団、300 mg 投与期）



ITT：intent-to-treat、ML：運動・言語
Day 1 は最初の 300 mg 投与日。
出典：190-201 試験総括報告書 Figure 11.4.1.1.1.1

図 2.7.6.2-3 ML 尺度による評価で 2 点以上の不可逆的低下又は 0 点となるまでの時間：Kaplan-Meier 曲線（190-201 試験：ITT 集団、300 mg 投与期）



ITT：intent-to-treat、ML：運動・言語
Day 1 は最初の 300 mg 投与日。
出典：190-201 試験総括報告書 Figure 11.4.1.1.1.2

前述した解析対象集団（有効性解析対象集団及び登録集団）を対象に感度解析を実施した。これらの解析では、ML 尺度で 48 週間あたり 2 点以上の不可逆的低下が見られなかった被験者の

割合は、ITT 集団の結果と同様であった。感度解析として、複数の被験者集団に対してレスポンダー解析を繰り返した。これらの解析における 48 週間あたりの ML 尺度で 2 点以上の不可逆的低下が見られない被験者の割合も、ITT 集団の結果と同様であった。

2. CLN2 臨床評価尺度の解析

CLN2 臨床評価尺度の解析として、1) 48 週間あたりの低下率を無治療の自然経過患者と比較評価するスロープ解析、及び 2) 最終評価時点のベースラインからのスコア変化量の解析を実施した。

1) スロープ解析

スロープ解析では、48 週間あたりの低下率を無治療の自然経過患者と比較した。本解析は ML 尺度に対してのみ実施し、正の値（プラスの低下率）が臨床的機能低下、負の値（マイナスの低下率）が臨床的機能改善を表す。BMN 190 を投与された被験者（BMN 190 300 mg を 14 週間隔で 48 週間投与された ITT 集団の 23 例）では、ML 尺度の低下率の平均値（95%信頼区間）は 0.40（0.05～0.75）点であった。無治療の自然経過患者では、ML 尺度の低下率は 48 週間あたり 2.0 点である。本解析では、ITT 集団を対象に評価した ML 尺度の低下率が、無治療の自然経過患者と比較して BMN 190 を投与された被験者で統計学的有意に改善(機能低下を抑制)したことを示した（$p < 0.0001$、表 2.7.6.2-9)。

主要な有効性解析結果から得られた CLN2 臨床評価尺度の低下に対する抑制の頑健性及び再現性を確認するため、複数の感度解析を追加の解析対象集団(有効性解析対象集団及び登録集団)に対して実施した。それぞれの解析による 48 週間あたりの ML 尺度の低下率の平均値は、ITT 集団での解析結果と同程度であり、範囲は 0.43～0.60 点であった。

表 2.7.6.2-9 48 週間あたりの ML 尺度の低下率（190-201 試験：ITT 集団、300 mg 投与期）

48 週間あたりの低下率	登録時点				全体	両側 P 値
	用量漸増期			固定用量投与期 300 mg		
	コホート 1 30 mg	コホート 2 100 mg	コホート 3 300 mg			
被験者数	3	3*	3	14	23*	< 0.0001
平均値（SD）	0.00 (0.000)	-0.00 (0.783)	-0.29 (0.510)	0.71 (0.826)	0.40 (0.809)	
中央値	0.00	0.00	0.00	0.49	0.00	
最小値, 最大値	0.00, 0.00	-0.79, 0.78	-0.88, 0.00	0.00, 2.02	-0.88, 2.02	
95%信頼区間	0.00, 0.00	-1.95, 1.94	-1.56, 0.97	0.24, 1.19	0.05, 0.75	

ITT：intent-to-treat、ML：運動・言語、SD：標準偏差
正の値は臨床的機能低下、負の値は臨床的機能改善を示す。
48 週間あたりの低下率を「(ベースライン時の ML 尺度 − 最終評価時の ML 尺度) / (48 週間単位での時間経過)」により推定した。
両側 t 検定により求められた P 値（帰無仮説 H_0：低下率が 2.0 点低下／48 週に対し、対立仮説 H_1：低下率が 2.0 点低下／48 週でない）
* 日本人被験者 1 例を含む。
出典：190-201 試験総括報告書 Table 11.4.1.2.1.1

2) ベースラインからの変化量の解析

ベースラインからの変化量の解析では、最終評価時のベースラインからの変化量を要約統計量で示した。本解析では、変化量が正の値は機能改善、負の値は機能低下を表す。

ITT 集団における 300 mg 投与期の最終評価時点では、ML 尺度の変化量（平均値 ± SD、以下同様）は-0.4 ± 0.84 点（機能低下）、MLV 尺度の変化量は-0.7 ± 1.07 点（機能低下）であった。MLV 尺度では、ML 尺度と比較してベースラインからの変化量が減少していたが、これは視力尺度の低下が影響したためであった（変化量の平均値：MLV 尺度-0.7、ML 尺度-0.4）。ただし、このわずかな低下を考慮しても、依然として臨床的機能低下に対する抑制が示された。

4 つの下位尺度の評価を含む総合 CLN2 尺度でも同様の傾向を示したが、ベースラインからの変化量は-0.2 ± 2.01 点（機能低下）となり、300 mg 投与期では痙攣発作尺度の改善が示唆された。視力及び痙攣発作尺度の追加により、CLN2 の臨床的機能低下に対する幅広い範囲での抑制が示され、BMN 190 の治療効果が特定の尺度（機能）に限定されたものではないことが裏付けられた。

ITT 集団における ML 尺度、MLV 尺度、総合 CLN2 尺度の試験完了時点での 300 mg ベースラインからの変化量（平均値及び中央値）の要約を表 2.7.6.2-10 に示した。

表 2.7.6.2-10 改良 CLN2 臨床評価尺度におけるスコア平均値及び中央値（190-201 試験：ITT 集団、300 mg 投与期）

尺度	ML 尺度	MLV 尺度	総合 CLN2 尺度
スコア範囲（点）	0～6	0～9	0～12
被験者数	23*	23*	23*
平均値（300 mg ベースライン）[a]	3.5 (1.20)	6.3 (1.34)	8.0 (1.83)
平均値（試験完了時）[a]	3.1 (1.41)	5.7 (1.45)	7.8 (2.21)
中央値（試験完了時）	3.0	6.0	8.0
300 mg ベースラインからの変化量[a]	-0.4 (0.84)	-0.7 (1.07)	-0.2 (2.01)
300 mg ベースラインからの変化量の中央値	0.0	0.0	0.0

a：平均値（SD）
* 日本人被験者 1 例を含む。
出典：190-201 試験総括報告書 Table 11.4.1.2.5.1、11.4.1.2.5.2、及び 11.4.1.2.5.3

300 mg ベースラインの ML 尺度、及び最終評価時の 300 mg ベースラインからの ML 尺度の変化量を表 2.7.6.2-11 に示した。

表 2.7.6.2-11 300 mg 投与期の ML 尺度（190-201 試験：ITT 集団、300 mg 投与期）

	登録時点				
	用量漸増期			固定用量投与期 300 mg (N = 14)	全体 (N = 23*)
	コホート 1 30 mg (N = 3)	コホート 2 100 mg (N = 3*)	コホート 3 300 mg (N = 3)		
300 mg ベースライン、ML 尺度（点）					
6	1 (33%)	0	1 (33%)	0	2 (9%)
5	0	0	0	2 (14%)	2 (9%)
4	0	0	0	5 (36%)	5 (22%)
3	2 (67%)	2* (67%)	1 (33%)	6 (43%)	11* (48%)
2	0	0	1 (33%)	1 (7%)	2 (9%)
1	0	1 (33%)	0	0	1 (4%)
0	0	0	0	0	0
最終評価時、ML 尺度（点）					
6	1 (33%)	0	1 (33%)	0	2 (9%)
5	0	0	0	1 (7%)	1 (4%)
4	0	1* (33%)	1 (33%)	3 (21%)	5* (22%)
3	2 (67%)	0	0	5 (36%)	7 (30%)
2	0	1 (33%)	1 (33%)	3 (21%)	5 (22%)
1	0	1 (33%)	0	2 (14%)	3 (13%)
0	0	0	0	0	0
最終評価時の 300 mg ベースラインからの変化量、ML 尺度（点）					
3（機能改善）	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0
1	0	1* (33%)	1 (33%)	0	2* (9%)
0（不変）	3 (100%)	1 (33%)	2 (67%)	7 (50%)	13 (57%)
-1	0	1 (33%)	0	4 (29%)	5 (22%)
-2	0	0	0	3 (21%)	3 (13%)
-3（機能低下）	0	0	0	0	0

ITT：intent-to-treat、ML：運動・言語
* 日本人被験者 1 例を含む。
出典：190-201 試験総括報告書 Table 11.4.1.2.4.1

3) ML 尺度の下位尺度（運動及び言語尺度）

ML 尺度（最大 6 点）は、2 つの下位尺度（運動及び言語尺度、いずれも最大 3 点）を含む。運動及び言語尺度について、300 mg ベースライン値及び最終評価時の 300 mg ベースラインからの変化量をそれぞれ表 2.7.6.2-12（運動尺度）及び表 2.7.6.2-13（言語尺度）に示した。

ITT 集団では、300 mg ベースラインの運動尺度は 23 例中 20 例（87%）で 2 又は 3 点であり、0 点の被験者はいなかった。最終評価時の 300 mg ベースラインからの変化量は、不変が 16 例

（70%）、1 点低下が 7 例（30%）であった。運動尺度が改善した被験者及び 2 点以上低下した被験者は見られなかった。

表 2.7.6.2-12 300 mg 投与期の運動尺度（190-201 試験：ITT 集団、300 mg 投与期）

	登録時点				全体 (N = 23*)
	用量漸増期			固定用量投与期 300 mg (N = 14)	
	コホート 1 30 mg (N = 3)	コホート 2 100 mg (N = 3*)	コホート 3 300 mg (N = 3)		
300 mg ベースライン、運動尺度（点）					
3	1 (33%)	0	1 (33%)	2 (14%)	4 (17%)
2	2 (67%)	2* (67%)	1 (33%)	11 (79%)	16* (70%)
1	0	1 (33%)	1 (33%)	1 (7%)	3 (13%)
0	0	0	0	0	0
最終評価時、運動尺度（点）					
3	1 (33%)	0	1 (33%)	1 (7%)	3 (13%)
2	1 (33%)	1* (33%)	1 (33%)	8 (57%)	11* (48%)
1	1 (33%)	2 (67%)	1 (33%)	5 (36%)	9 (39%)
0	0	0	0	0	0
最終評価時の 300 mg ベースラインからの変化量、運動尺度（点）					
3（機能改善）	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0
1	0	0	0	0	0
0（不変）	2 (67%)	2* (67%)	3 (100%)	9 (64%)	16* (70%)
-1	1 (33%)	1 (33%)	0	5 (36%)	7 (30%)
-2	0	0	0	0	0
-3（機能低下）	0	0	0	0	0

ITT：intent-to-treat
* 日本人被験者 1 例を含む。
出典：190-201 試験総括報告書 Table 11.4.1.2.4.1.1

ITT 集団では、300 mg ベースラインの言語尺度は 23 例中 9 例（39%）で 2 又は 3 点であり、1 例（4%）は 0 点であった。最終評価時の 300 mg ベースラインからの変化量は、不変が 15 例（65%）、1 点低下が 5 例（22%）、1 点改善が 3 例（13%）であった。言語尺度が 2 点以上低下した被験者は見られなかった。

表 2.7.6.2-13 300 mg 投与期の言語尺度（190-201 試験：ITT 集団、300 mg 投与期）

	登録時点				全体 (N = 23*)
	用量漸増期			固定用量投与期 300 mg (N = 14)	
	コホート 1 30 mg (N = 3)	コホート 2 100 mg (N = 3*)	コホート 3 300 mg (N = 3)		
300 mg ベースライン、言語尺度（点）					
3	1 (33%)	0	1 (33%)	0	2 (9%)
2	0	0	0	7 (50%)	7 (30%)
1	2 (67%)	2* (67%)	2 (67%)	7 (50%)	13* (57%)
0	0	1 (33%)	0	0	1 (4%)
最終評価時、言語尺度（点）					
3	1 (33%)	0	1 (33%)	0	2 (9%)
2	1 (33%)	1* (33%)	1 (33%)	4 (29%)	7* (30%)
1	1 (33%)	1 (33%)	1 (33%)	8 (57%)	11 (48%)
0	0	1 (33%)	0	2 (14%)	3 (13%)
最終評価時の 300 mg ベースラインからの変化量、言語尺度（点）					
3（機能改善）	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0
1	1 (33%)	1* (33%)	1 (33%)	0	3* (13%)
0（不変）	2 (67%)	2 (67%)	2 (67%)	9 (64%)	15 (65%)
-1	0	0	0	5 (36%)	5 (22%)
-2	0	0	0	0	0
-3（機能低下）	0	0	0	0	0

ITT：intent-to-treat
* 日本人被験者 1 例を含む。
出典：190-201 試験総括報告書 Table 11.4.1.2.4.1.2

ITT 集団を対象とした 300 mg ベースライン時の評価では、運動尺度と比較して言語尺度の低い被験者が多かった（50%超の被験者の言語尺度は 1 又は 0 点）。ただし、最終評価時の 300 mg ベースラインからの変化量は、いずれの尺度でも半数超の被験者が不変であり、言語尺度では 3 例で改善が見られた。なお、ML 尺度に対して、運動及び言語尺度のいずれかが大きく影響するとの根拠は認められなかった。

本試験の主要な有効性評価項目について、日本人被験者では試験期間中に ML 尺度に基づく疾患進行は見られず、本試験完了時には改善が認められた。当該被験者の ML 尺度はスクリーニング時及びベースライン時でともに 3 点であり、本試験完了時には 4 点に改善した（5.3.7.1.1 項 Listing 16.2.6.1）。

3. MRI による評価

副次有効性評価項目は、MRI 評価による脳検査での容量及び拡散変化とした。ITT 集団では、皮質灰白質及び CSF が全脳容量に占める割合の変化は 300 mg 投与期をとおしてわずかであった。全脳容量に占める CSF の割合の平均値は 2.1%増加し、皮質灰白質では 2.2%減少した。皮質灰白質容量欠失の範囲は、全脳容量に対する割合で 5.8%減少から 3.1%増加であった。MRI 評価による脳容量の 300 mg ベースラインからの変化量を表 2.7.6.2-14 に要約した。

表 2.7.6.2-14 BMN 190 300 mg 投与開始後 49 週時に MRI で評価した脳容量の 300 mg ベースラインからの変化量（190-201 試験：ITT 集団、300 mg 投与期）

	ベースライン	300 mg 投与開始後 49 週		
	容量（cm^3）	容量（cm^3）	ベースラインからの変化量	変化率（%）
脳全体	1104.9 (188.94)	1054.5 (191.27)	-50.5 (74.88)	-4.4 (8.46)
皮質灰白質	452.0 (87.70)	408.3 (88.53)	-43.8 (30.70)	-9.7 (8.08)
白質	342.6 (54.57)	328.8 (63.70)	-13.8 (30.81)	-4.2 (9.58)
CSF	310.3 (72.19)	317.4 (70.17)	7.1 (40.18)	3.6 (15.30)

CSF：脳脊髄液、ITT：intent-to-treat、MRI：核磁気共鳴画像法、SD：標準偏差
平均値（SD）
出典：190-201 試験総括報告書 Table 11.4.1.3.1.3

300 mg 投与開始後 49 週時では、全脳容量の 300 mg ベースラインからの変化率の平均値は-4.4%であった。しかし、変化率のばらつきが大きく（全脳容量-18.4%～26.7%）、減少は緩やかであった。皮質灰白質容量及び白質容量では、ばらつきは大きいが減少が見られ（それぞれ -9.7%±8.08、-4.2%±9.58、平均値±SD、以下同様）、CSF 容量は増加した（3.6%±15.30）。健康な小児を対象としたデータベースによると、4～12 歳の集団では皮質灰白質が毎年わずかに減少（<1%）していると考えられた（Brain Development Cooperative Group. 2012）。2016 年に報告された CLN2 患者を対象とした自然経過試験では、長期的な MRI 分析の結果、皮質灰白質容量減少は 1 年あたり 14.5%と報告されている（Löbel et al. 2016）。

ITT 集団では、最終評価時点の脳全体の ADC で 300 mg ベースラインから 0.03±0.026 mm^2/s の上昇が認められた。

日本人被験者の結果は、ITT 集団全体の結果と同様であった（5.3.7.1.1 項 Listing 16.2.6.6）。

4. Denver II 発達判定法による評価

被験者の発達段階到達は、Denver II 発達判定法を用いて評価した。ITT 集団を対象に評価した結果、試験ベースライン時では 23 例全例の発達が「疑わしい」、本試験完了時では評価された 22 例全例の発達が「疑わしい」であった。言語又は総運動尺度におけるデータの解釈に明確な傾向及びパターンはなかった。日本人被験者の結果は、ITT 集団全体の結果と同様であった（5.3.7.1.1 項 Listing 16.2.6.5）。

5. QOL

QOL は、3 種類の異なる評価尺度を用いて評価した。使用した質問票は PedsQL（Generic Core Scale, Parent Report for Toddlers、Family Impact Module）及び CLN2 関連 QOL であった。QOL 評価でも広範にわたる改善が見られ、それぞれの評価尺度の総合スコア改善の平均値は 4.3%～10.9%の範囲であった。日本人被験者の結果は、ITT 集団全体の結果と同様であった（5.3.7.1.1 項 Listing 16.2.6.2、Listing 16.2.6.3、及び Listing 16.2.6.4）。

2.7.6.2.2.5 安全性の結果

全投与期ではすべての被験者（24 例）で 1 件以上の有害事象が見られた。治験薬と関連ありの有害事象は 24 例中 23 例（96%）で発現した。死亡、投与中止に至った有害事象、及び試験中止に至った有害事象は見られなかった（表 2.7.6.2-15）。日本人被験者では、18 件の有害事象が見られた（5.3.7.2.1 項 Listing 16.2.7.1）。

表 2.7.6.2-15 有害事象の要約（190-201 試験：安全性解析対象集団、全投与期）

	登録時点				全体 (N = 24*)
	用量漸増期			固定用量投与期 300 mg (N = 14)	
	コホート 1 30 mg (N = 3)	コホート 2 100 mg (N = 3*)	コホート 3 300 mg (N = 4)		
有害事象	3 (100%)	3* (100%)	4 (100%)	14 (100%)	24* (100%)
治験薬と関連ありの有害事象	3 (100%)	3* (100%)	4 (100%)	13 (93%)	23* (96%)
重篤な有害事象	1 (33%)	3* (100%)	3 (75%)	9 (64%)	16* (67%)
治験薬と関連ありの重篤な有害事象	1 (33%)	3* (100%)	1 (25%)	2 (14%)	7* (29%)
試験中止に至った有害事象／重篤な有害事象	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象／重篤な有害事象	0	0	0	0	0
治験薬の投与中断に至った有害事象	0	0	0	5 (21%)	5 (21%)
死亡	0	0	0	0	0

* 日本人被験者 1 例を含む。
出典：190-201 試験総括報告書 Table 12.2.1.1 及び Listing 16.2.7.5

試験中に発現した主な有害事象は痙攣発作（58%）、発熱（54%）、てんかん（46%）、嘔吐（46%）、上気道感染（42%）、及び過敏症（33%）であった（表 2.7.6.2-16）。日本人被験者に発現した主な有害事象は痙攣発作（12/18 件）であった（5.3.7.2.1 項 Listing 16.2.7.1）。

表 2.7.6.2-16 器官別大分類（SOC）及び PT 別の有害事象（全体の発現率 10%以上）（190-201 試験：安全性解析対象集団、全投与期）（1/2）

	登録時点				全体 (N = 24*)
	用量漸増期			固定用量投与期 300 mg (N = 14)	
	コホート 1 30 mg (N = 3)	コホート 2 100 mg (N = 3*)	コホート 3 300 mg (N = 4)		
有害事象が 1 件以上見られた被験者	3 (100%)	3* (100%)	4 (100%)	14 (100%)	24* (100%)
胃腸障害	3 (100%)	3* (100%)	3 (75%)	10 (71%)	19* (79%)
便秘	1 (33%)	2 (67%)	1 (25%)	3 (21%)	7 (29%)
下痢	1 (33%)	0	0	3 (21%)	4 (17%)
嚥下障害	0	1 (33%)	1 (25%)	2 (14%)	4 (17%)
嘔吐	1 (33%)	1* (33%)	1 (25%)	8 (57%)	11* (46%)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (100%)	1 (33%)	2 (50%)	10 (71%)	16 (67%)
発育遅延	2 (67%)	0	1 (25%)	0	3 (13%)
歩行障害	1 (33%)	0	0	6 (43%)	7 (29%)
発熱	1 (33%)	1 (33%)	1 (25%)	10 (71%)	13 (54%)
免疫系障害	2 (67%)	2* (67%)	2 (50%)	2 (14%)	8* (33%)
過敏症	2 (67%)	2* (67%)	2 (50%)	2 (14%)	8* (33%)
感染症および寄生虫症	3 (100%)	3* (100%)	4 (100%)	13 (93%)	23* (96%)
胃腸炎	1 (33%)	1 (33%)	1 (25%)	2 (14%)	5 (21%)
鼻咽頭炎	3 (100%)	1 (33%)	2 (50%)	1 (7%)	7 (29%)
咽頭炎	0	2 (67%)	0	4 (29%)	6 (25%)
鼻炎	1 (33%)	2 (67%)	0	2 (14%)	5 (21%)
上気道感染	2 (67%)	3* (100%)	2 (50%)	3 (21%)	10* (42%)
ウイルス感染	1 (33%)	2 (67%)	0	2 (14%)	5 (21%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (33%)	1 (33%)	3 (75%)	12 (86%)	17 (71%)
転倒	0	0	0	6 (43%)	6 (25%)
神経系障害	3 (100%)	3* (100%)	4 (100%)	14 (100%)	24* (100%)
ジストニア	0	1 (33%)	1 (25%)	2 (14%)	4 (17%)
てんかん	2 (67%)	2* (67%)	3 (75%)	4 (29%)	11* (46%)
伸展性足底反応	2 (67%)	1 (33%)	0	1 (7%)	4 (17%)
頭痛	0	1 (33%)	1 (25%)	1 (7%)	3 (13%)
ミオクローヌス	0	0	2 (50%)	5 (36%)	7 (29%)
髄液細胞増加症	1 (33%)	1* (33%)	0	1 (7%)	3* (13%)
痙攣発作	1 (33%)	1 (33%)	2 (50%)	10 (71%)	14 (58%)
振戦	0	0	0	4 (29%)	4 (17%)

表 2.7.6.2-16 器官別大分類（SOC）及び PT 別の有害事象（全体の発現率 10%以上）（190-201 試験：安全性解析対象集団、全投与期）（2/2）

	登録時点				全体 (N = 24*)
	用量漸増期			固定用量投与期 300 mg (N = 14)	
	コホート 1 30 mg (N = 3)	コホート 2 100 mg (N = 3*)	コホート 3 300 mg (N = 4)		
精神障害	2 (67%)	2 (67%)	1 (25%)	7 (50%)	12 (50%)
異常行動	0	1 (33%)	0	2 (14%)	3 (13%)
不眠症	0	0	0	4 (29%)	4 (17%)
易刺激性	0	0	0	4 (29%)	4 (17%)
睡眠障害	0	2 (67%)	1 (25%)	0	3 (13%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (33%)	0	1 (25%)	4 (29%)	6 (25%)
咳嗽	1 (33%)	0	1 (25%)	3 (21%)	5 (21%)

同一被験者で同一の MedDRA SOC 又は PT の有害事象が複数見られた場合は、それぞれ 1 回のみカウントした。
MedDRA/J version 18.1
* 日本人被験者 1 例を含む。
出典：190-201 試験総括報告書 Table 12.2.3.1.1

治験薬と関連ありの主な有害事象は、発熱（46%）、過敏症及び痙攣発作（各 33%）、てんかん（17%）、並びに頭痛及び嘔吐（各 13%）であった（表 2.7.6.2-17）。日本人被験者で見られた治験薬と関連ありの有害事象は 4 件（過敏症 3 件、嘔吐 1 件）であった。これら過敏症 3 件の詳細は 2.7.6.3.4 項に示した。

表 2.7.6.2-17 SOC、PT、及び有害事象共通用語基準（CTCAE）グレード別の治験薬と関連ありの有害事象（全体の発現例数 3 例以上）（190-201 試験：安全性解析対象集団、全投与期）（1/2）

	登録時点				全体 (N = 24*)
	用量漸増期			固定用量投与期 300 mg (N = 14)	
	コホート 1 30 mg (N = 3)	コホート 2 100 mg (N = 3*)	コホート 3 300 mg (N = 4)		
治験薬と関連ありの有害事象が 1 件以上見られた被験者	3 (100%)	3* (100%)	4 (100%)	13 (93%)	23* (96%)
グレード 1	1 (33%)	1 (33%)	2 (50%)	3 (21%)	7 (29%)
グレード 2	0	1 (33%)	2 (50%)	10 (71%)	13 (54%)
グレード 3	2 (67%)	1* (33%)	0	0	3* (13%)
胃腸障害	1 (33%)	2 (67%)	0	3 (21%)	6 (25%)
グレード 1	1 (33%)	2 (67%)	0	2 (14%)	5 (21%)
グレード 2	0	0	0	1 (7%)	1 (4%)
嘔吐	0	1* (33%)	0	2 (14%)	3* (13%)
グレード 1	0	1* (33%)	0	2 (14%)	3* (13%)

表 2.7.6.2-17 SOC、PT、及び有害事象共通用語基準（CTCAE）グレード別の治験薬と関連ありの有害事象（全体の発現例数 3 例以上）（190-201 試験：安全性解析対象集団、全投与期）（2/2）

	登録時点				全体 (N = 24*)
	用量漸増期			固定用量投与期 300 mg (N = 14)	
	コホート 1 30 mg (N = 3)	コホート 2 100 mg (N = 3*)	コホート 3 300 mg (N = 4)		
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (33%)	1 (33%)	0	10 (71%)	12 (50%)
グレード 1	1 (33%)	0	0	7 (50%)	8 (33%)
グレード 2	0	1 (33%)	0	3 (21%)	4 (17%)
発熱	0	1 (33%)	0	10 (71%)	11 (46%)
グレード 1	0	1 (33%)	0	7 (50%)	8 (33%)
グレード 2	0	0	0	3 (21%)	3 (13%)
免疫系障害	2 (67%)	2* (67%)	2 (50%)	2 (14%)	8* (33%)
グレード 1	0	1 (33%)	1 (25%)	0	2 (8%)
グレード 2	0	0	1 (25%)	2 (14%)	3 (13%)
グレード 3	2 (67%)	1* (33%)	0	0	3* (13%)
過敏症	2 (67%)	2* (67%)	2 (50%)	2 (14%)	8* (33%)
グレード 1	0	1 (33%)	1 (25%)	0	2 (8%)
グレード 2	0	0	1 (25%)	2 (14%)	3 (13%)
グレード 3	2 (67%)	1* (33%)	0	0	3* (13%)
神経系障害	3 (100%)	2 (67%)	4 (100%)	8 (57%)	17 (71%)
グレード 1	2 (67%)	1 (33%)	3 (75%)	4 (29%)	10 (42%)
グレード 2	1 (33%)	1 (33%)	1 (25%)	4 (29%)	7 (29%)
てんかん	2 (67%)	0	1 (25%)	1 (7%)	4 (17%)
グレード 1	1 (33%)	0	1 (25%)	0	2 (8%)
グレード 2	1 (33%)	0	0	1 (7%)	2 (8%)
頭痛	0	1 (33%)	1 (25%)	1 (7%)	3 (13%)
グレード 1	0	0	0	1 (7%)	1 (4%)
グレード 2	0	1 (33%)	1 (25%)	0	2 (8%)
痙攣発作	1 (33%)	1 (33%)	1 (25%)	5 (36%)	8 (33%)
グレード 1	1 (33%)	1 (33%)	1 (25%)	2 (14%)	5 (21%)
グレード 2	0	0	0	3 (21%)	3 (13%)

同一被験者で同一の MedDRA SOC 又は PT の有害事象が複数見られた場合は、最もグレードが高かった SOC 又は PT で 1 回のみカウントした。
MedDRA/J version 18.1
* 日本人被験者 1 例を含む。
出典：190-201 試験総括報告書 Table 12.2.3.2.1.1

重篤な有害事象は 24 例中 16 例（67%）に合計 32 件見られた（表 2.7.6.2-18）。主な重篤な有害事象は過敏症（25%）並びに発熱、てんかん及び細菌性咽頭炎（各 8%）であった。治験薬と関連ありの重篤な有害事象は、7 例に 10 件（過敏症 8 件、注入に伴う反応 2 件）見られた。日本人被験者では、治験薬と関連ありの重篤な有害事象（過敏症）が 1 件見られた（5.3.7.3.1 項 Listing 16.2.7.3）。

表 2.7.6.2-18 重篤な有害事象の一覧（190-201 試験：安全性解析対象集団、全投与期）（1/3）

被験者番号／コホート／年齢／性別	有害事象発現前直近投与量	有害事象（SOC／PT）	発現／消失日時（Day）	CTCAEグレード	因果関係	治験薬に対する処置	転帰
[redacted]-1002／コホート 1／[redacted]歳／[redacted]性	300 mg	Immune Reaction （免疫系障害／過敏症）	2014-03-20T16:00 (156) 2014-03-26T12:00 (162)	3	関連あり	用量変更なし	回復
	300 mg	Immune reaction （免疫系障害／過敏症）	2014-09-30T13:15 (350) 2014-09-30T15:15 (350)	1	関連あり	用量変更なし	回復
[redacted]-1004*／コホート 2／[redacted]歳／[redacted]性	300 mg	Immune Reaction （免疫系障害／過敏症）	2014-03-28T14:30 (101) 2014-03-31T08:00 (104)	3	関連あり	用量変更なし	回復
[redacted]-1006／コホート 2／[redacted]歳／[redacted]性	300 mg	Gastroenteritis （感染症および寄生虫症／胃腸炎）	2014-05-25T22:00 (124) 2014-06-01T08:00 (131)	1	関連なし	用量変更なし	回復
	300 mg	Immune reaction （免疫系障害／過敏症）	2014-09-17T19:00 (239) 2014-09-17T22:00 (239)	1	関連あり	用量変更なし	回復
	300 mg	bacterial pharyngitis （感染症および寄生虫症／細菌性咽頭炎）	2014-10-14T12:09 (266) 2014-10-23T10:00 (275)	2	関連なし	用量変更なし	回復
	300 mg	Immune reaction （免疫系障害／過敏症）	2014-11-29T05:10 (312) 2014-11-29T08:30 (312)	1	関連あり	用量変更なし	回復
	300 mg	Pneumonia （感染症および寄生虫症／肺炎）	2015-01-08T22:49 (352) 2015-01-18T10:00 (362)	3	関連なし	用量変更なし	回復
[redacted]-1005／コホート 2／[redacted]歳／[redacted]性	300 mg	Fever （一般・全身障害および投与部位の状態／発熱）	2014-05-10T15:00 (116) 2014-05-11T20:00 (117)	1	関連なし	用量変更なし	回復
	300 mg	IAR （傷害、中毒および処置合併症／注入に伴う反応）	2014-05-24T01:00 (130) 2014-05-25 (131)	1	関連あり	用量変更なし	回復
	300 mg	Infusion Associated Reaction （傷害、中毒および処置合併症／注入に伴う反応）	2014-06-07T12:00 (144) 2014-06-11 (148)	1	関連あり	用量変更なし	回復
	300 mg	Vaginal discharge （生殖系および乳房障害／膣分泌物）	2015-01-24 (375) 2015-02-09 (391)	3	関連なし	用量変更なし	回復
[redacted]-1009／コホート 3／[redacted]歳／[redacted]性	300 mg	Carious tooth （胃腸障害／齲歯）	2015-02-04T08:00 (323) 2015-02-07T10:00 (326)	2	関連なし	用量変更なし	回復

表 2.7.6.2-18 重篤な有害事象の一覧（190-201 試験：安全性解析対象集団、全投与期）（2/3）

被験者番号／コホート／年齢／性別	有害事象発現前直近投与量	有害事象（SOC／PT）	発現／消失日時（Day）	CTCAE グレード	因果関係	治験薬に対する処置	転帰
[redacted]-1010／コホート 3／[redacted]歳／[redacted]性	300 mg	Immune reaction （免疫系障害／過敏症）	2014-09-19T19:30 (170) 2014-09-19T22:30 (170)	1	関連あり	用量変更なし	回復
	300 mg	bacterial pharyngitis （感染症および寄生虫症／細菌性咽頭炎）	2014-10-17T03:38 (198) 2014-10-20T10:00 (201)	1	関連なし	用量変更なし	回復
[redacted]-1007／コホート 3／[redacted]歳／[redacted]性	-	Peri operative intracranial haemorrhage （神経系障害／頭蓋内出血）	2014-02-21T20:00 (-11) 2014-02-23 (-9)	3	関連なし	非該当	回復
	300 mg	Acute right hemiparesis （神経系障害／不全片麻痺）	2014-03-24T07:00 (21) 2014-03-28 (25)	2	関連なし	非該当	回復
[redacted]-1020／固定用量投与期／[redacted]歳／[redacted]性	300 mg	Obstructive Sleep Apnea （呼吸器、胸郭および縦隔障害／睡眠時無呼吸症候群）	2015-10-21T09:30 (317) 2015-10-22T10:00 (318)	3	関連なし	用量変更なし	回復
[redacted]-1022／固定用量投与期／[redacted]歳／[redacted]性	300 mg	C Difficile Colitis （感染症および寄生虫症／クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎）	2015-03-26T22:54 (101) 2015-06-03T15:39 (170)	3	関連なし	非該当	回復
[redacted]-1023／固定用量投与期／[redacted]歳／[redacted]性	300 mg	Right Parietal subdural hematoma （傷害、中毒および処置合併症／硬膜下血腫）	2015-06-08T09:52 (168) 2015-11-24T07:24 (337)	1	関連なし	非該当	回復
[redacted]-1011／固定用量投与期／[redacted]歳／[redacted]性	300 mg	Epileptic seizure （神経系障害／てんかん）	2015-01-06T19:30 (196) 2015-01-06T20:30 (196)	2	関連なし	用量変更なし	回復
[redacted]-1012／固定用量投与期／[redacted]歳／[redacted]性	300 mg	Immune reaction （免疫系障害／過敏症）	2015-03-30T13:45 (265) 2015-03-31T10:00 (266)	2	関連あり	用量変更なし	回復
[redacted]-1017／固定用量投与期／[redacted]歳／[redacted]性	300 mg	viral pharyngitis （感染症および寄生虫症／ウイルス性咽頭炎）	2014-11-12T12:00 (43) 2014-11-14T19:00 (45)	1	関連なし	用量変更なし	回復

表 2.7.6.2-18 重篤な有害事象の一覧（190-201 試験：安全性解析対象集団、全投与期）（3/3）

被験者番号／コホート／年齢／性別	有害事象発現前直近投与量	有害事象（SOC／PT）	発現／消失日時（Day）	CTCAEグレード	因果関係	治験薬に対する処置	転帰
[redacted]-1024／固定用量投与期／[redacted]歳／[redacted]性	300 mg	Epileptic seizure（神経系障害／てんかん）	2015-04-24T09:22 (113) 2015-04-24T09:26 (113)	2	関連なし	用量変更なし	回復
	300 mg	Rhinovirus infection（感染症および寄生虫症／ライノウイルス感染）	2015-07-16T14:45 (196) 2015-07-16T20:00 (196)	2	関連なし	用量変更なし	回復
	300 mg	Immun reaction（免疫系障害／過敏症）	2015-07-31T07:30 (211) 2015-07-31T10:00 (211)	2	関連あり	用量変更なし	回復
[redacted]-1015／固定用量投与期／[redacted]歳／[redacted]性	300 mg	worsening of motor skills（神経系障害／運動機能障害）	2014-10-17 (26) 2014-10-19 (28)	3	関連なし	用量変更なし	回復
	300 mg	pharyngitis（感染症および寄生虫症／咽頭炎）	2014-10-17 (26) 2014-10-19 (28)	3	関連なし	用量変更なし	回復
	300 mg	PROPIONIBACTERIUM DEVICE INFECTION（感染症および寄生虫症／プロピオニバクテリウム感染）	2015-04-08 (199) 2015-04-23 (214)	3	関連なし	投与中断	回復
[redacted]-1018／固定用量投与期／[redacted]歳／[redacted]性	-	Epileptic crisis（神経系障害／てんかん）	2014-09-24 (-33) 2014-09-25 (-32)	2	関連なし	非該当	回復
	-	Fever（一般・全身障害および投与部位の状態／発熱）	2014-10-10 (-17) 2014-10-14 (-13)	2	関連なし	非該当	回復
	300 mg	Influenza B Syndrome（感染症および寄生虫症／インフルエンザ）	2015-02-17T16:20 (114) 2015-02-26T13:37 (123)	2	関連なし	用量変更なし	回復

MedDRA/J version 18.1

* 日本人被験者 1 例を含む。

出典：190-201 試験総括報告書 Listing 16.2.7.3

治験薬の投与中断に至った有害事象は24例中5例(21%)に合計6件見られた(表 2.7.6.2-19)。治験薬の投与中断に至った有害事象は、医療機器機能不良、注射針の問題、医療機器合併症、プロピオニバクテリウム感染、発熱、及び痙攣発作であり、いずれも1例1件の発現であった。いずれの事象も転帰は回復であった。

日本人被験者1例では、治験薬の投与中断に至った有害事象は見られなかった（5.3.7.2.1項 Listing 16.2.7.1)。

表 2.7.6.2-19 治験薬の投与中断に至った有害事象の一覧（190-201 試験：安全性解析対象集団、全投与期）

被験者番号／コホート／年齢／性別	有害事象発現前直近投与量	有害事象（SOC/PT）	発現／消失日時（Day）	CTCAE グレード 重篤度	因果関係	治験薬に対する処置	転帰
[redacted]-1005／コホート 2／[redacted]歳／[redacted]性	300 mg	Device malfunction of the syring pump（一般・全身障害および投与部位の状態／医療機器機能不良）	2014-11-03T15:30 (293) 2014-11-03T15:35 (293)	1 非重篤	関連なし	投与中断	回復
	300 mg	Needle displacement（一般・全身障害および投与部位の状態／注射針の問題）	2014-11-03T16:13 (293) 2014-11-03T16:15 (293)	1 非重篤	関連なし	投与中断	回復
[redacted]-1020／固定用量／[redacted]歳／[redacted]性	300 mg	Leak in In-Line filter（一般・全身障害および投与部位の状態／医療機器合併症）	2015-09-01T13:01 (267) 2015-09-01T13:06 (267)	1 非重篤	関連なし	投与中断	回復
[redacted]-1015／固定用量／[redacted]歳／[redacted]性	300 mg	PROPIONIBACTERIUM DEVICE INFECTION（感染症および寄生虫症／プロピオニバクテリウム感染）	2015-04-08 (199) 2015-04-23 (214)	3 重篤	関連なし	投与中断	回復
[redacted]-1016／固定用量／[redacted]歳／[redacted]性	300 mg	FEVER,IAR（一般・全身障害および投与部位の状態／発熱）	2015-04-14T15:15 (182) 2015-04-16T10:00 (184)	2 非重篤	関連あり	投与中断	回復
[redacted]-1019／固定用量／[redacted]歳／[redacted]性	300 mg	Seizure,IAR（神経系障害／痙攣発作）	2015-03-17T11:02 (138) 2015-03-17T11:03 (138)	1 非重篤	関連なし	投与中断	回復

MedDRA/J version 18.1
出典：190-201 試験総括報告書 Listing 16.2.7.5

医療機器と関連のある有害事象は 24 例中 7 例（29%）に合計 15 件見られた。主な医療機器と関連のある有害事象は、髄液細胞増加症（3 例［13%］、日本人被験者を含む）であった。医療機器と関連のある有害事象は、後述の 1 件（CTCAE グレード 3 のプロピオニバクテリウム感染）を除いていずれも CTCAE グレード 1 かつ非重篤であった。日本人以外の 1 例で見られた脳室アクセスデバイスへのプロピオニバクテリウム感染が CTCAE グレード 3 と評価され、医療機器と関連のある重篤な有害事象と判定された。脳室アクセスデバイスは抜去され、治療後に再留置された。当該被験者はその後も試験を継続した。日本人被験者に発現した髄液細胞増加症の詳細を 2.7.6.3.4 項に示した。

本試験では、投与を開始したものの完遂できなかった 8 回のうち 6 回は医療機器の不具合によるものであった（医療機器と関連のある有害事象 3 件、医療機器の不具合 3 件［有害事象として報告されていない］）。医療機器と関連のある有害事象が見られたいずれの被験者も投与を継続し、その後の投与にも忍容性を示した（表 2.7.6.2-20）。

表 2.7.6.2-20 SOC 及び PT 別の医療機器と関連のある有害事象
（190-201 試験：安全性解析対象集団、全投与期）

	登録時点				全体 (N = 24*)
	用量漸増期			固定用量投与期 300 mg (N = 14)	
	コホート 1 30 mg (N = 3)	コホート 2 100 mg (N = 3*)	コホート 3 300 mg (N = 4)		
医療機器と関連のある有害事象が 1 件以上見られた被験者	2 (67%)	2 (67%)	0	3 (21%)	7 (29%)
胃腸障害	0	0	0	1 (7%)	1 (4%)
嘔吐	0	0	0	1 (7%)	1 (4%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (33%)	1 (33%)	0	1 (7%)	3 (13%)
医療機器接続不具合	0	0	0	1 (7%)	1 (4%)
医療機器リーク	0	1 (33%)	0	0	1 (4%)
医療機器機能不良	0	1 (33%)	0	0	1 (4%)
医療機器合併症	0	0	0	1 (7%)	1 (4%)
注射針の問題	0	1 (33%)	0	0	1 (4%)
疼痛	1 (33%)	0	0	0	1 (4%)
感染症および寄生虫症	0	0	0	1 (7%)	1 (4%)
プロピオニバクテリウム感染	0	0	0	1 (7%)	1 (4%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (33%)	0	0	1 (7%)	2 (8%)
処置後血腫	0	0	0	1 (7%)	1 (4%)
創合併症	1 (33%)	0	0	0	1 (4%)
臨床検査	0	0	0	1 (7%)	1 (4%)
CSF 検査異常	0	0	0	1 (7%)	1 (4%)
代謝および栄養障害	0	1 (33%)	0	0	1 (4%)
体液貯留	0	1 (33%)	0	0	1 (4%)
神経系障害	1 (33%)	1 (33%)	0	1 (7%)	3 (13%)
髄液細胞増加症	1 (33%)	1 (33%)	0	1 (7%)	3 (13%)

同一被験者で同一の MedDRA SOC 又は PT の有害事象が複数見られた場合は、それぞれ 1 回のみカウントした。
MedDRA/J version 18.1
* 日本人被験者 1 例を含む。
出典：190-201 試験総括報告書 Table 12.3.1.3.2.3.1

SMQ の広域検索で「過敏症」として特定された有害事象（過敏症事象）は 14 例（58%）（日本人被験者を含む）で見られた。一方、広域検索で「アナフィラキシー反応」に該当する有害事象を発現した被験者は見られなかった。過敏症事象のうち、PT が過敏症となる事象は 8 例（33%）に見られた。結膜炎、接触性皮膚炎、発疹、及び蕁麻疹は各 2 例（8%）に見られた。アナフィラキシー反応は見られなかった（表 2.7.6.2-21）。

表 2.7.6.2-21 SOC、PT、及び CTCAE グレード別の過敏症事象
（190-201 試験：安全性解析対象集団、全投与期）

	登録時点				全体 (N = 24*)
	用量漸増期			固定用量投与期 300 mg (N = 14)	
	コホート 1 30 mg (N = 3)	コホート 2 100 mg (N = 3*)	コホート 3 300 mg (N = 4)		
過敏症事象が 1 件以上見られた被験者	3 (100%)	3* (100%)	2 (50%)	6 (43%)	14* (58%)
グレード 1	1 (33%)	2 (67%)	1 (25%)	3 (21%)	7 (29%)
グレード 2	0	0	1 (25%)	3 (21%)	4 (17%)
グレード 3	2 (67%)	1* (33%)	0	0	3* (13%)
免疫系障害	2 (67%)	2* (67%)	2 (50%)	2 (14%)	8* (33%)
グレード 1	0	1 (33%)	1 (25%)	0	2 (8%)
グレード 2	0	0	1 (25%)	2 (14%)	3 (13%)
グレード 3	2 (67%)	1* (33%)	0	0	3* (13%)
過敏症	2 (67%)	2* (67%)	2 (50%)	2 (14%)	8* (33%)
グレード 1	0	1 (33%)	1 (25%)	0	2 (8%)
グレード 2	0	0	1 (25%)	2 (14%)	3 (13%)
グレード 3	2 (67%)	1* (33%)	0	0	3* (13%)
感染症および寄生虫症	0	1 (33%)	0	1 (7%)	2 (8%)
グレード 1	0	1 (33%)	0	1 (7%)	2 (8%)
結膜炎	0	1 (33%)	0	1 (7%)	2 (8%)
グレード 1	0	1 (33%)	0	1 (7%)	2 (8%)
皮膚および皮下組織障害	1 (33%)	1 (33%)	0	3 (21%)	5 (21%)
グレード 1	1 (33%)	1 (33%)	0	2 (14%)	4 (17%)
グレード 2	0	0	0	1 (7%)	1 (4%)
接触性皮膚炎	0	0	0	2 (14%)	2 (8%)
グレード 1	0	0	0	2 (14%)	2 (8%)
発疹	0	1 (33%)	0	1 (7%)	2 (8%)
グレード 1	0	1 (33%)	0	0	1 (4%)
グレード 2	0	0	0	1 (7%)	1 (4%)
蕁麻疹	1 (33%)	0	0	1 (7%)	2 (8%)
グレード 1	1 (33%)	0	0	1 (7%)	2 (8%)

同一被験者で同一の MedDRA SOC 又は PT の有害事象が複数見られた場合は、最もグレードが高かった SOC 又は PT で 1 回のみカウントした。
過敏症事象とは、SMQ の広域検索で「過敏症」又は広域アルゴリズムで「アナフィラキシー反応」として特定された有害事象と定義した。
SMQ の広域アルゴリズムでは、治験薬投与開始後 24 時間以内に発現し、統計解析計画書に記載された基準に該当する「アナフィラキシー反応」を検索した。
MedDRA/J version 18.1
* 日本人被験者 1 例を含む。
出典：190-201 試験総括報告書 Table 12.3.1.3.2.1.1

時間的関連のある有害事象（投与開始後 24 時間以内に発現した有害事象。治験担当医師により判定された治験薬との関連は問わない）はすべての被験者（24 例、100%）で認められた。主な時間的関連のある有害事象は発熱（46%）、過敏症及び痙攣発作（各 33%）、並びに嘔吐（21%）であった。時間的関連のある有害事象の大多数は CTCAE グレード 1～2 であった。日本人被験者では、時間的関連のある有害事象が 4 件（過敏症 3 件、嘔吐 1 件）報告された。時間的関連のある有害事象が見られたいずれの被験者も投与を継続し、その後の投与にも忍容性を示した。

表 2.7.6.2-22 SOC、PT、及び CTCAE グレード別の時間的関連のある有害事象（全体の発現例数 3 例以上）（190-201 試験：安全性解析対象集団、全投与期）（1/2）

	登録時点				全体 (N = 24*)
	用量漸増期			固定用量投与期 300 mg (N = 14)	
	コホート 1 30 mg (N = 3)	コホート 2 100 mg (N = 3*)	コホート 3 300 mg (N = 4)		
時間的に関連のある有害事象が 1 件以上見られた被験者	3 (100%)	3* (100%)	4 (100%)	14 (100%)	24* (100%)
グレード 1	1 (33%)	0	2 (50%)	1 (7%)	4 (17%)
グレード 2	0	2 (67%)	2 (50%)	11 (79%)	15 (63%)
グレード 3	2 (67%)	1* (33%)	0	2 (14%)	5* (21%)
胃腸障害	1 (33%)	2* (67%)	0	7 (50%)	10* (42%)
グレード 1	1 (33%)	2* (67%)	0	6 (43%)	9* (38%)
グレード 2	0	0	0	1 (7%)	1 (4%)
便秘	0	1 (33%)	0	2 (14%)	3 (13%)
グレード 1	0	1 (33%)	0	2 (14%)	3 (13%)
嘔吐	0	1* (33%)	0	4 (29%)	5* (21%)
グレード 1	0	1* (33%)	0	4 (29%)	5* (21%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (33%)	0	10 (71%)	11 (46%)
グレード 1	0	0	0	7 (50%)	7 (29%)
グレード 2	0	1 (33%)	0	3 (21%)	4 (17%)
歩行障害	0	0	0	4 (29%)	4 (17%)
グレード 1	0	0	0	4 (29%)	4 (17%)
発熱	0	1 (33%)	0	10 (71%)	11 (46%)
グレード 1	0	1 (33%)	0	7 (50%)	8 (33%)
グレード 2	0	0	0	3 (21%)	3 (13%)
免疫系障害	2 (67%)	2* (67%)	2 (50%)	2 (14%)	8* (33%)
グレード 1	0	1 (33%)	1 (25%)	0	2 (8%)
グレード 2	0	0	1 (25%)	2 (14%)	3 (13%)
グレード 3	2 (67%)	1* (33%)	0	0	3* (13%)
過敏症	2 (67%)	2* (67%)	2 (50%)	2 (14%)	8* (33%)
グレード 1	0	1 (33%)	1 (25%)	0	2 (8%)
グレード 2	0	0	1 (25%)	2 (14%)	3 (13%)
グレード 3	2 (67%)	1* (33%)	0	0	3* (13%)

表 2.7.6.2-22 SOC、PT、及びCTCAEグレード別の時間的関連のある有害事象（全体の発現例数3例以上）（190-201試験：安全性解析対象集団、全投与期）（2/2）

	登録時点				全体 (N = 24*)
	用量漸増期			固定用量投与期 300 mg (N = 14)	
	コホート1 30 mg (N = 3)	コホート2 100 mg (N = 3*)	コホート3 300 mg (N = 4)		
神経系障害	1 (33%)	1 (33%)	1 (25%)	13 (93%)	16 (67%)
グレード1	1 (33%)	1 (33%)	0	6 (43%)	8 (33%)
グレード2	0	0	1 (25%)	7 (50%)	8 (33%)
頭痛	0	1 (33%)	1 (25%)	1 (7%)	3 (13%)
グレード1	0	1 (33%)	0	1 (7%)	2 (8%)
グレード2	0	0	1 (25%)	0	1 (4%)
ミオクローヌス	0	0	0	4 (29%)	4 (17%)
グレード1	0	0	0	3 (21%)	3 (13%)
グレード2	0	0	0	1 (7%)	1 (4%)
痙攣発作	0	1 (33%)	0	7 (50%)	8 (33%)
グレード1	0	1 (33%)	0	3 (21%)	4 (17%)
グレード2	0	0	0	4 (29%)	4 (17%)
振戦	0	0	0	3 (21%)	3 (13%)
グレード1	0	0	0	3 (21%)	3 (13%)

同一被験者で同一のMedDRA SOC又はPTの有害事象が複数見られた場合は、最もグレードが高かったSOC又はPTで1回のみカウントした。
時間的関連のある有害事象の定義は、治験薬の投与開始後又は投与再開後24時間以内に発現した有害事象とした。
MedDRA/J version 18.1
* 日本人被験者1例を含む。
出典：190-201試験総括報告書 Table 12.3.1.3.2.2.1

痙攣発作はCLN2の典型的な症状であり、本試験の対象集団に発現することが予想された。てんかん重積状態の定義に該当する有害事象を発現した被験者は2例（8%）であった（いずれも「小発作てんかん」を発現した）。いずれの事象の重症度もCTCAEグレード1であり、治験薬と関連なしと判定され、用量変更なしに回復した。SMQの広域検索で「痙攣」として特定された有害事象が1件以上見られた被験者は23例（96%）であった。いずれの有害事象の重症度もCTCAEグレード1～2であり、約90%の事象は治験薬と関連なしと判定された。重篤と判断された痙攣発作が2例（8%）で発現したが、いずれも治験薬と関連なしと判定された。有害事象として報告された「痙攣」の約19%（42/218件）はBMN 190投与開始後24時間以内に発現し、約3%（7/218件）は脳室アクセスデバイス植込み手術からBMN 190投与開始までの間に発現した。

水頭症及び髄膜炎は見られなかった。

BMN 190投与中に臨床検査値異常が認められた被験者は、血液学的検査及び血液生化学検査ではいずれも100%、尿検査では88%であった。主な臨床検査値異常は、貧血、血小板減少（血液学的検査）、塩化物上昇、二酸化炭素上昇及び低下、乳酸脱水素酵素（LDH）上昇、低アルブミン血症、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ上昇、及びビリルビン上昇（生化学検

査)、並びに pH 上昇（尿検査）であった。BMN 190 投与中に認められたいずれの臨床検査値異常も臨床的に意味のあるものではなかった。

主な CSF 検査異常は、細胞数増加（ベースライン時の平均細胞数：41.77）であった。最初の BMN 190 投与時に脳脊髄液細胞数増加症が見られた被験者は 4 例（17%）であり、この 4 例のうち 2 例でその後の投与期間においても細胞数増加が継続し、本試験期間中に新たな 9 例で脳脊髄液細胞数増加症が認められた。細胞型には多様性があったが、得られた情報からは概して好中球優位であった。多くの細胞数異常は正常範囲をわずかに超えた程度であり、ピークは 5～20 細胞数/μL であった。また、一過性で臨床的に問題ない範囲のタンパク質上昇（17%）及びグルコース減少（13%）が見られた。

バイタルサイン及び理学的検査所見については臨床的に意味のある変化は見られなかった。バイタルサイン又は理学的検査に関係のある有害事象はほとんど見られなかった。

ECG 検査結果に異常が認められた被験者は、試験ベースライン時では 4 例（17%）、試験ベースライン後では 16 例（67%）であった。試験期間中に臨床的に意味のある ECG の変化は認められなかった。

試験ベースライン時の脳電図（焦点及び／又は全般）検査結果からてんかん様活動異常が検出され被験者は 21 例（88%）であり、13 例（54%）で焦点及び／又は全般頻度の異常遅延が認められた。試験ベースライン後の評価では、新たな焦点てんかん様活動が 3 例（13%）、全般てんかん様活動が 6 例（25%）、焦点及び全般てんかん様活動が 6 例（25%）に見られた。ベースライン後の頻度遅延評価では、新たな焦点遅延が 8 例（33%）、全般遅延が 3 例（13%）、焦点及び全般遅延が 4 例（17%）となった。

2.7.6.2.2.6 PK

最初の脳室内投与後、CSF 中の BMN 190 曝露はほぼ 30 mg から 300 mg の用量レベルに応じて上昇した。30 mg と 300 mg の用量（10 倍）による投与を比較すると、CSF 中の平均 C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}t}$ はそれぞれ 6.74 倍及び 5.94 倍に上昇していた。一方、PK 用血漿試料は、試験開始初期の試料の取り扱い手違いにより 30 mg の試料は評価できず、100 mg の試料もほとんど評価できなかった。しかし、評価可能な試料を解析した結果、血漿中の BMN 190 曝露は 100 mg から 300 mg の用量増加に伴い上昇していた。

BMN 190 300 mg を投与したときの CSF 中及び血漿中の PK パラメータを表 2.7.6.2-23 に示した。この要約には、固定用量投与期に登録され、評価可能な PK データを有するすべての被験者を含めた。すべての観察時期にわたり CSF 中の BMN 190 曝露は同様であり、BMN 190 300 mg を 14 日間隔で脳室内投与（投与時間は約 4 時間）したときの CSF 中及び血漿中 PK において明らかな蓄積又は時間依存性はないものと考えられた。

表 2.7.6.2-23 BMN 190 の CSF 中及び血漿中 PK パラメータ（300 mg を 14 日間隔で約 4 時間かけて脳室内投与）（190-201 試験）

パラメータ 平均（SD）	投与開始日		投与開始後 5 週時		投与開始後 13 週時	
	CSF (N = 13)	血漿 (N = 12)	CSF (N = 14)	血漿 (N = 12)	CSF (N = 13)	血漿 (N = 9)
T_{max} [hr]	4.50 (4.25, 5.75)	12.0 (4.25, 24.5)	4.25 (3.83, 4.50)	12.0 (7.50, 24.2)	4.25 (4.00, 4.50)	12.3 (4.25, 75.9)
C_{max} [ng/mL]	1.43×10^6 (1.04×10^6)	1430 (1080)	1.77×10^6 (9.80×10^5)	2400 (1300)	1.50×10^6 (3.82×10^5)	1080 (964)
AUC_{0-t} [ng-hr/mL]	9.45×10^6 (4.63×10^6)	25900 (23200)	1.30×10^7 (5.17×10^6)	40900 (24300)	1.17×10^7 (3.64×10^6)	17000 (17500)
Vz [mL]	480 (460)	356000 (NC)	261 (106)	NA	289 (92.2)	NA
CL [mL/hr]	40.8 (22.2)	21000 (NC)	26.8 (12.7)	NA	27.8 (8.13)	NA
$t_{1/2}$ [hr]	7.74 (3.02)	11.8 (NC)	7.10 (1.69)	NA	7.34 (1.68)	NA

CL：全身クリアランス、NA：該当せず（データなし）、NC：算出せず、Vz：終末相における分布容積
T_{max} は約 4 時間の投与開始後からの中央値（最小値, 最大値）を表す。
出典：190-201 試験 PK 解析報告書 Table 9.1.2.2.1 及び Table 9.1.2.5.1

ピーク時の BMN 190 濃度は、血漿中では CSF 中の約 1000 分の 1 であり、脳室内投与による CSF 及び血漿中曝露の間に明らかな関連は見られなかった。BMN 190 300 mg を 14 日間隔で脳室内投与したときの CSF 中及び血漿中 PK に対して、ベースライン時の性別、年齢、人種、体重、体格指数（BMI）又は ML 尺度が与える明確な影響はなかった。

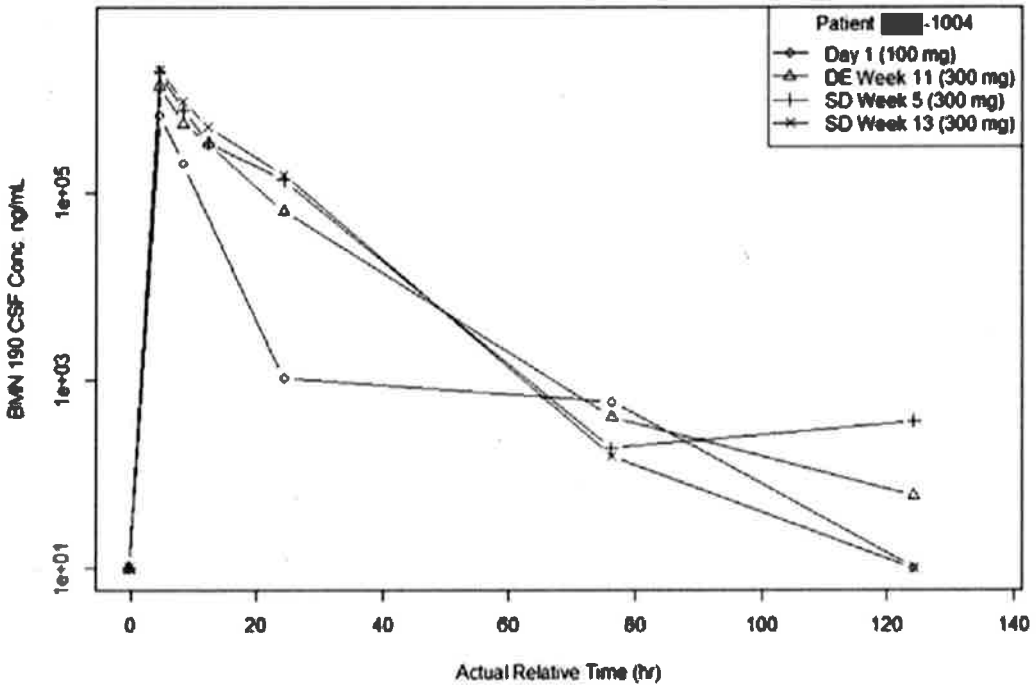
CSF 中及び血清中の ADA 産生は、BMN 190 の CSF 中及び血漿中 PK に影響を示さなかった。また、300 mg を 14 日間隔で投与したときの曝露量範囲では、CSF 中の BMN 190 曝露量は CSF 中の ADA 産生に影響を与えなかった。血漿中 PK の評価は、300 mg 投与を 14 日間隔で開始した 13 例で可能であった。これら 13 例中 12 例で血清中 ADA が陽性となったことから、血漿中の BMN 190 曝露が血清 ADA 陽性を誘導する可能性があると考えられた。ただし、血漿中 BMN 190 の曝露量と血清 ADA 産生又は産生までの期間との間に明らかな相関は認められなかった。

BMN 190 300 mg を 14 日間隔で投与したときの CSF 中曝露と治療効果との相関について、ML 尺度の変化量を用いて検討した。300 mg を 14 日間隔で脳室内投与したときに得られた曝露量範囲では、ML 尺度で評価した治療効果は CSF 中の BMN 190 曝露と相関していなかった。

BMN 190 300 mg を 14 日間隔で投与したときの CSF 又は血漿中曝露と過敏症、発熱、痙攣発作、又はてんかんの発現率との明らかな相関は認められなかった。

全被験者から得られた CSF 中 PK プロファイルを本試験の PK 解析報告書の Appendix 8 に、被験者別の PK パラメータを Appendix 12 に示した。また、日本人被験者の CSF 中 BMN 190 濃度の推移を図 2.7.6.2-4 に示した。

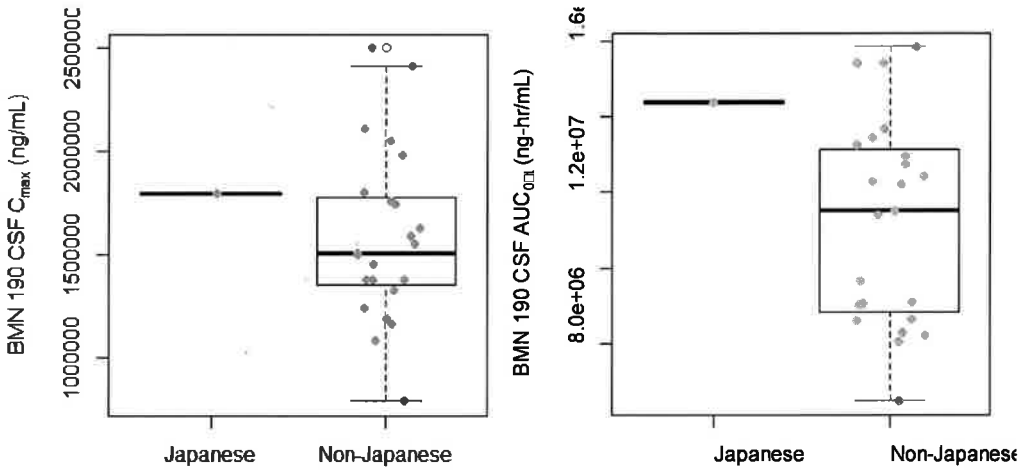
図 2.7.6.2-4 CSF 中 BMN 190 濃度の推移（日本人被験者）（190-201 試験）



出典：190-201 試験総括報告書 Listing 16.2.4.1 及び 190-201 試験 PK 解析報告書 Appendix 8

BMN 190 を投与したときの CSF 中 PK プロファイルは、日本人と日本人以外の被験者で同様であった。BMN 190 300 mg を投与したときの CSF 中 C_{max} 及び AUC_{0-t} の平均値について、日本人と日本人以外の被験者で比較した結果を本試験の PK 解析報告書の Appendix 16 及び図 2.7.6.2-5 に示した。

図 2.7.6.2-5 CSF 中 BMN 190 の PK プロファイル（日本人及び日本人以外の被験者）（190-201 試験）



出典：190-201 試験総括報告書 Listing 16.2.4.1 及び PK 解析報告書 Appendix 16

被験者別の PK プロファイルは、日本人と日本人以外の被験者で同様であった。また、日本人被験者の PK パラメータは、日本人以外の被験者の PK パラメータの分布の範囲内であった。

日本人被験者と、日本人被験者と同様のベースライン時の年齢及び体重である日本人以外の被験者で BMN 190 300 mg を投与したときの CSF 中の PK パラメータを比較した結果を表 2.7.6.2-24 に示した。

年齢及び体重を合わせて比較した場合でも、日本人と日本人以外の被験者の CSF 中 PK プロファイルは同様であることが示された。

表 2.7.6.2-24 CSF 中 BMN 190 の PK パラメータの比較（日本人及び日本人以外の被験者）（190-201 試験）

被験者番号	人種	年齢（歳）	体重（kg）	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng-hr/mL)
[redacted]-1004	日本人	[redacted]	[redacted]	1790000	14400000
[redacted]-1002	白人	[redacted]	[redacted]	1380000	12700000
[redacted]-1010	白人	[redacted]	[redacted]	1330000	8240000

出典：190-201 試験総括報告書 Listing 16.2.4.1、Listing 16.2.8.4.2、及び PK 解析報告書 Appendix 21

本疾患の特性を勘案すると、血漿中より CSF 中の PK プロファイルがより薬理作用に関係すると考えられる。日本人以外の被験者では、血漿中への曝露は CSF 中への曝露より低く（ピーク濃度：1000 分の 1 以下）、曝露と有害事象の発現率に相関関係は認められなかった。BMN 190 の異化を媒介するペプチド加水分解について日本人と日本人以外の間の差は知られておらず、

また予測されていない。さらに、BMN 190 は脳室内投与であり、全身投与ではないことから、体重、食事、及び代謝の差が CSF 中の PK に影響する可能性はわずかであると考えられる。したがって、日本人被験者と日本人以外の被験者の血漿中 PK プロファイルに臨床的に意味ある差があるとは考えられない。

2.7.6.2.2.7 免疫原性

血清中の ADA は、投与開始後 65 週時までに BMN 190 投与を受けた被験者の 79%（19/24 例）で検出された。最も早い ADA の検出は投与開始後 5 週時であり、ADA が検出された 19 例のうち、12 例は試験完了時まで ADA 陽性が持続し、7 例の ADA 陽性は一過性又は検出不能まで低下した。血清 ADA 抗体価の範囲は 0～299000（投与開始後 45 週時では平均値 = 18579、中央値 = 110、n = 23）であった。抗体産生までの期間については、同じ用量コホート内での被験者によっても差があり、用量依存性は見られなかった。日本人被験者では用量漸増期の 17 週時に初めて ADA が検出され、最後に検出されたのは固定用量投与期の 33 週時であった。血清 ADA 抗体価の範囲は 32～235 であった（5.3.7.4.1 項 Listing 16.2.8.2.5）。CSF 中の ADA は、投与開始後 73 週時までに BMN 190 の投与を受けた被験者の 21%（5/24 例）で検出された。CSF 中で最も早い ADA の検出は投与開始後 13 週時であった。ADA が検出された 5 例のうち、3 例は試験終了時まで ADA 陽性が持続し、2 例の ADA 陽性は一過性であった（安全性解析は、初回投与前から用量漸増期及び固定用量投与期まで継続した）。CSF 中 ADA 抗体価の範囲は 0～3350（投与開始後 25 週時では平均値 = 151、中央値 = 0、n = 23）であった。日本人被験者では、CSF 中の ADA は検出されなかった（5.3.7.4.1 項 Listing 16.2.8.2.5）。BMN 190 に対する NAb 活性は、いずれの被験者でも CSF 中からは検出されなかった（0/24 例、0%）。NAb 活性は、BMN 190 細胞取込み阻害を検出可能なアッセイ系を用いて測定した。

注入に伴う反応又は中等度から重度若しくは重篤の過敏症事象が発現した全被験者に対して薬剤特異的 IgE 検査を実施し、結果は陰性であった。血清 ADA 抗体価と過敏症事象の発現率又は重症度との間に関連は見られなかった。

CSF 中の ADA 産生が陰性であった被験者と陽性であった被験者を比較した結果、ADA と ML 尺度による治療効果の間に関連は見られなかった。

2.7.6.2.3 結論

本試験では、CLN2 患者を対象として、植込み型脳室アクセスデバイスを用いた BMN 190 投与の安全性、忍容性、及び有効性を評価した。BMN 190 300 mg を 14 日間隔で脳室内投与したときの忍容性は概ね良好であり、治験薬と関連のある主な有害事象は、発熱（46%）、過敏症（33%）、痙攣発作（33%）、てんかん（17%）、頭痛（13%）、及び嘔吐（13%）であった。有効性は改良 CLN2 臨床評価尺度を用いて評価し、48 週間あたりの無治療の自然経過患者データと比較した。「治療効果あり」の定義を 2 点以上の不可逆的低下が見られない、又は 1 点以上の不可逆的低下が見られないとした場合のレスポンダーの割合は、いずれも対照である無治療の自然経過患

者と比較して統計学的有意に高かった（それぞれ 87%、p = 0.0002 及び 65%、p < 0.0001）。治療効果の解析結果は、解析方法又は解析対象集団によらず頑健であり、いずれの結果も良好であった。

MRI 評価より脳パラメータを検討した。皮質灰白質及び白質容量は、CSF 容量の増加に対し補完的にベースラインから減少した。ベースライン時及び投与開始後 49 週時のばらつきは大きかったが、全脳容量の変化はわずかであり、これが全脳容量に対する皮質灰白質の割合低下（平均変化率-2.2%）に寄与したと考えられる。

本試験の用量は、TPP1 欠損ダックスフンドを用いた試験の用量を基に設定した。機能的改善及び寿命延長を含む薬理作用は、TPP1 欠損ダックスフンドに 4 及び 16 mg の用量を投与した際に認められた。臨床試験開始時にダックスフンドを用いた非臨床試験から得られていた無毒性量は 16 mg（脳室内投与）であり、ヒトに換算すると 320 mg であった。

BMN 190 を脳室内投与したときの PK 解析より、CSF 中の薬物濃度及び曝露量は、血漿中と比較して約 1000 倍高かった。

BMN 190 特異的 IgE を含む ADA と過敏症事象の発現率又は重症度との間に関連性は認められなかった。

BMN 190 の治療効果は、自然経過試験に基づく推定と比較して有意に機能低下を抑制しており、これはすべての評価方法及び感度解析をとおして一貫していた。多くの被験者（87%）において神経変性に対する抑制が見られ、急激な機能低下も阻止された（57%）。早期に 1 点の機能低下が見られたものの、その後低下しなかった被験者（22%）、又は治療により事実上、機能が改善していた被験者（9%）も見られた。

以上より、脳室内投与したときの BMN 190 は概ね安全で、忍容性も良好であった。また、BMN 190 による治療は、無治療の自然経過患者と比較して疾患進行の抑制において持続的かつ臨床的に意味のある治療効果を発揮した。

2.7.6.2.4 死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述

190-201 試験に登録され、重篤な有害事象を発現した日本人以外の被験者の叙述を本項及び 5.3.5.3.2 項に示した。日本人被験者（被験者番号[redacted]-1004）の叙述は2.7.6.3.4 項参照。なお、前述したように、本試験では死亡は認められなかった。

被験者番号	[redacted]-1002
人口統計学的特性	[redacted]歳、白人、[redacted]性
コホート	1（用量漸増 30 mg/100 mg/300 mg）
実施医療機関（治験責任医師）	[redacted]ドイツ
遺伝子型	[redacted]
CLN2 診断時年齢	[redacted]歳（20[redacted]年4 月18 日）
既往歴	収縮期雑音を伴う大動脈二尖弁、言語の退行（20[redacted]年～）、精神運動発達遅滞（20[redacted]年～）、運動失調(20[redacted]年～）、てんかん（20[redacted]年～）、乱視及び遠視（20[redacted]年～）
ベースライン時の併用療法	スルチアム（てんかん）、バルプロ酸ナトリウム（てんかん）

用量漸増期：

初回 30 mg 投与日	20[redacted]年10 月 16 日
30 mg 投与回数	4 回
投与未実施又は不十分	なし
30 mg 投与期間中に発現した特筆すべき有害事象： ・ 脳脊髄液細胞増加（髄液細胞増加症［PT］）：非重篤、CTCAE グレード 1、医療機器との関連あり	

初回 100 mg 投与日	20[redacted]年12 月11 日
100 mg 投与回数	3 回
投与未実施又は不十分	なし
100 mg 投与期間中に発現した特筆すべき有害事象：なし	

初回 300 mg 投与日	20[redacted]年 1 月24 日
300 mg 投与回数	2 回
投与未実施又は不十分	なし
300 mg 投与期間中に発現した特筆すべき有害事象：なし	

固定用量投与期：

固定用量投与期での初回 300 mg 投与日	20[redacted]年2 月20 日
固定用量投与期での投与回数	24 回
投与未実施又は不十分	なし
固定用量投与期の最終 300 mg 投与日	20[redacted]年1 月6 日
190-201 試験の進捗	完了
固定用量投与期に発現した特筆すべき有害事象： ・ 過敏症（過敏症事象）：重篤、CTCAE グレード 3 ・ 過敏症（過敏症事象）：重篤、CTCAE グレード 1	

過敏症（CTCAE グレード 3）

20[redacted]年3 月20 日（Day 156）、被験者は固定用量投与期に予定していたBMN 190 300 mg の3回目の投与を受けた。本投与の前治療はなかった。BMN 190 投与前の午前9 時15 分のバイタルサインは、血圧100/54 mmHg、心拍数100 回／分、呼吸数28 回／分、体温37.3°C であった。投与前のCSF 検査では、白血球数 6.3/μL、インターロイキン（IL）-6 8.52 ng/L、タンパク質186 mg/L、グルコース650 mg/L、乳酸2.04 mmol/L であった。血中の白血球数は7.6×10^9/L であった。

BMN 190 の投与は午前 9 時 45 分に開始し、午後 4 時に終了した。注入ポンプの問題による投与時間の延長（6.25 時間）が報告された。最初の 4 時間で BMN 190 の約半分の用量を投与し、その後の 2.25 時間で残りの用量を投与した。

投与終了前の 30 分間、被験者は非常に疲労しているようであったと報告された。午後 4 時の BMN 190 投与終了直後、被験者は大量に嘔吐した。抗ヒスタミン薬を静脈内投与し、嘔吐は消失した。投与終了 15 分後の CSF 検査では、白血球数 20/μL、IL-6 348 ng/L、タンパク質 1059 mg/L、グルコース 610 mg/L であった。血中の白血球数は 15.7×10^9/L であった。

その後 1 時間の間に、被験者に 38.9°C の発熱が発現した。アセトアミノフェン及びメタミゾールを投与した。疲労は持続していたが、バイタルサインは安定し嘔吐はなかった。午後 4 時 30 分のバイタルサインは、体温 37.6°C、脈拍数 112 回／分、血圧 120/53 mmHg であった。投与終了 4 時間後の CSF 検査では、白血球数 207/μL、IL-6 1206 ng/L、タンパク質 544 mg/L、グルコース 760 mg/L であった。血中の白血球数は 16×10^9/L であった。脳脊髄液細胞増加のため、細菌性脳室炎と免疫反応との鑑別診断を実施した。バンコマイシン、セフォタキシム、及びメチルプレドニゾロンの投与を開始した。

午後 10 時 15 分、大発作痙攣が 30 秒間持続した。本痙攣発作は自己終息性で、抗痙攣薬の追加は不要と判断された。

CSF 培養検査の結果、培養開始 24 時間後までに細菌の増殖は見られなかった。20[redacted]年3 月21 日、最初の症状が発現してから 16 時間後に脳波を測定した結果、脳炎の徴候は見られなかった。

投与 20 時間後の CSF 検査の結果は、白血球数 284/μL、IL-6 711 ng/L、タンパク質 308 mg/L、グルコース 930 mg/L であった。血中の白血球数は 12.0×10^9/L であった。被験者に発熱及び他の症状は見られなかった。

20[redacted]年3月23（Day 159）、投与72時間後のCSF検査の結果は、白血球数46/μL、IL-6 20.04 ng/L、タンパク質201 mg/L、グルコース 600 mg/L であった。血中の白血球数は8.7×10^9/L であった。CSF 培養検査では、 培養開始 72 時間後までに細菌の増殖は見られなかった。 また、CSF 試料を用いた16S及び18S rRNAのポリメラーゼ連鎖反応（PCR）検査結果も陰性であった。培養検査の結果に基づき、抗生物質の投与を中止した。 被験者の CSF 細胞数は減少し、発熱はなかった。20[redacted]年3 月26 日に被験者は退院し、本事象は同日に消失したと判断された。

本事象はCTCAE グレード3 の重篤な過敏症と判断された。20[redacted]年3 月20 日午後 4 時15 分の過敏症関連検査の結果は正常（総IgE 18 μg/L、C4 17.8 mg/dL）であった。本事象による治験薬投与に対する処置は行われなかった。20[redacted]年3 月31 日（Day 167）、BMN 190 の次の投与を受けたが、被験者に症状の再発は見られなかった。ただし、本投与を開始する前に前治療薬として抗ヒスタミン薬及び解熱薬を投与していた。治験担当医師は、本事象（過敏症）は治験薬と関連ありと判定した。

過敏症（CTCAE グレード 1）

20[redacted]年9 月30 日（Day 350）、被験者は固定用量投与期に予定していたBMN 190 300 mg の17 回目の投与を受けた。前治療薬はセチリジン、プレドニゾロン、及びアセトアミノフェンであった。投与前の午前10 時のバイタルサインは、血圧115/86 mmHg、脈拍 84回／分、体温37.3°C であった。投与前のCSF 検査では、細胞数 2/μL、タンパク質175 mg/L、グルコース 640 mg/L であった。午前10 時30 分にBMN 190 の投与を開始した。午前10 時30 分から午後1 時の被験者の体温は37.3～37.5°C であった。

午後 1 時、被験者に CTCAE グレード 1 の重篤な過敏症が発現した。体温は 37.7°C で、他に症状はなかった。午後 1 時 30 分、プレドニゾロンを投与した。その後数時間の体温は 37.5～37.7°C と上昇したままであったが、他に症状はなかった。午後 2 時 45 分、BMN 190 の投与は予定どおり終了した。本事象（過敏症）は、午後 3 時 15 分に消失したと判断された。この時点のバイタルサインは体温 37.7°C、血圧 120/62 mmHg、脈拍数 122 回／分であった。

被験者は経過観察のため、入院を 24 時間延長した。入院期間中に発熱はなかった。20[redacted]年9 月30 日午後 1 時30 分の過敏症関連検査では、総IgE 53.04 μg/L、C4 0.162 g/L、血清トリプターゼ2.63 μg/L であり、すべて基準範囲内であった。

本事象による治験薬投与に対する処置は行われなかった。20[redacted]年10 月14 日（Day 364）、BMN 190 の次の投与を受けたが、被験者に症状の再発はなかった。治験担当医師は、本事象は治験薬と関連ありと判定した。

被験者番号	[redacted]-1006
人口統計学的特性	[redacted]歳、白人、[redacted]性
コホート	2（用量漸増 100 mg/300 mg）
実施医療機関（治験責任医師）	[redacted]ドイツ [redacted]
遺伝子型	[redacted]
CLN2 診断時年齢	[redacted]歳（20[redacted]年6 月13 日）
既往歴	運動失調（20[redacted]年～）、精神運動発達遅滞（20[redacted]年～）、どもり（20[redacted]年～）、てんかん（20[redacted]年～）、明らかな言語の退行（20[redacted]年～）
ベースライン時の併用療法	バルプロ酸ナトリウム（てんかん）、クロナゼパム（てんかん）

用量漸増期：

初回 100 mg 投与日	20[redacted]年1 月22 日
100 mg 投与回数	2 回
投与未実施又は不十分	なし
100 mg 投与期間中に発現した特筆すべき有害事象：なし	

初回 300 mg 投与日	20[redacted]年2 月19 日
300 mg 投与回数	7 回
投与未実施又は不十分	なし
300 mg 投与期間中に発現した特筆すべき有害事象： ・ 胃腸炎：重篤、CTCAE グレード 1	

<u>胃腸炎（CTCAE グレード 1）</u>

20[redacted]年5 月25 日（Day 124）、被験者にCTCAE グレード 1 の重篤な胃腸炎が発現した。本事象発現前直近のBMN 190 の投与日は、20[redacted]年5 月15 日（Day 114）であった。20[redacted]年5 月25日の夜、被験者は数回嘔吐し飲食物を摂取できなかった。下痢、発熱、痙攣発作、及び他の神経症状はなかった。20[redacted]年5 月26 日、輸液投与のため入院し、本事象に対してジメンヒドリナートを投与した。治験担当医師は、被験者の白血球数は正常で、CSF 中の細胞数増加及び IL-6の上昇はなかったと報告した。20[redacted]年5 月27 日（Day 126）、嘔吐は12 時間なく、回復傾向であった。20[redacted]年5 月29 日（Day 128）、被験者は再び嘔吐したが、それ以外の経過は良好であった。20[redacted]年6 月1 日（Day 131）、胃腸炎は消失したと判断された。本事象による治験薬投与に対する処置は行われなかった。治験担当医師は、本事象は治験薬と関連なしと判定した。

固定用量投与期：

固定用量投与期での初回 300 mg 投与日	20[redacted]年5 月30 日
固定用量投与期での投与回数	24 回
投与未実施又は不十分	なし
固定用量投与期の最終 300 mg 投与日	20[redacted]年4 月16 日
190-201 試験の進捗	完了
固定用量投与期に発現した特筆すべき有害事象： ・ 過敏症（過敏症事象）（20[redacted]年9 月17 日）：重篤、CTCAE グレード1 ・ 細菌性咽頭炎：重篤、CTCAE グレード 2 ・ 過敏症（過敏症事象）（20[redacted]年11 月29 日）：重篤、CTCAE グレード1 ・ 肺炎：重篤、CTCAE グレード 3	

過敏症（20[redacted]年9 月17 日）（CTCAE グレード1）

20[redacted]年 9 月17 日（Day 239）のBMN 190 投与終了後、 被験者にCTCAE グレード1 の重篤な過敏症が発現した。前治療薬はセチリジンであった。BMN 190 の投与は午前9時45分に開始し、午後2 時に終了した。投与後の午後3 時のバイタルサインは、血圧101/54 mmHg、 脈拍数 100 回／分、体温36.9°C であった。

午後 7 時、被験者に発熱（37.9°C）が認められたが、他に症状はなかった。発熱に対する処置はなかった。被験者の体温は夜間（時刻不明）に基準範囲内まで低下した。他の詳細は報告されなかった。過敏症関連検査では、総 IgE 8.5 µg/L、C4 0.204 g/L、トリプターゼ 4.46 µg/L であり、すべて基準範囲内であった。

本事象（過敏症）は発現から 3 時間後に消失したと判断された。本事象による治験薬投与に対する処置は行われなかった。本事象発現の次の治験薬投与からアセトアミノフェンが前治療薬に追加された。次の治験薬投与で過敏症は再発しなかった。治験担当医師は、本事象は治験薬と関連ありと判定した。

細菌性咽頭炎（CTCAE グレード 2）

20[redacted]年10 月14 日（Day 266）、被験者にCTCAE グレード2 の重篤な細菌性咽頭炎が発現した。本事象発現前直近のBMN 190 の投与日は、 20[redacted]年 10 月1 日（Day 253）であった。20[redacted]年10 月14 日、被験者に発熱（38.5°C）が認められた。発熱に対しアセトアミノフェンが投与され、被験者は帰宅した。白血球数は 11.9 µmol/L であった。20[redacted]年10月18 日（Day 270）、発熱は持続し、咽頭痛も認められた。白血球数は 14.8 µmol/L であった。セフォタキシムの経口投与を開始した。20[redacted]年10 月20 日（Day 272）、血液検査の結果は白血球数18.5 µmol/L、C 反応性タンパク（CRP）が 72 mg/L であった。

20[redacted]年10 月21 日（Day 273）、被験者は細菌性咽頭炎のため入院した。発熱及び咽頭痛は持続し、脱水も認められた。セフロキシム及びアンピシリン／スルバクタムを追加した。血液検査

の結果、白血球数19.7 μmol/L、CRP 55 mg/L であった。20■年 10 月22 日（Day 274）、発熱は消失した。

細菌性咽頭炎は20■年10 月23 日（Day 275）に消失したと判断された。BMN 190 の次の投与は本事象により延期したが、20■年10 月24 日に投与したため、投与未実施はなかった。 20■年10 月24 日の白血球数は12 μmol/L であった。治験担当医師は、本事象は治験薬と関連なしと判定した。

過敏症（20■年11 月29日）（CTCAEグレード1）

20■年11 月29 日（Day 312）、被験者にCTCAE グレード1 の重篤な過敏症が発現した。

20■年11 月28 日（Day 311）、被験者はBMN 190の投与を受けた。前治療薬はセチリジン、アセトアミノフェン、及びプレドニゾロンであった。BMN 190 の投与は午前9 時45 分に開始し午後 時に終了した。投与終了後の午後 3 時15 分のバイタルサインは、血圧 93/79 mmHg、脈拍数 135 回／分、体温36.8°C であった。脈拍数は投与中継続して高かった（投与前 123 回／分、投与中108～146 回／分）。

翌朝午前 5 時 10 分、被験者に発熱（38.7°C）が認められたが、他に症状はなかった。発熱に対し、アセトアミノフェン及びプレドニゾロンを投与した。検査の結果、白血球数 17.9 μmol/L、CRP 5 mg/L であった。被験者は経過観察のため 24 時間入院した。他に症状は見られなかった。過敏症関連検査では、総 IgE 6.8 μg/L、C4 0.185 g/L、トリプターゼ 3.82 μg/L であり、すべて基準範囲内であった。CSF 培養検査の結果は陰性であった。

本事象（過敏症）は、発現から約 3.5 時間後に消失したと判断された。本事象による治験薬投与に対する処置は行われなかった。次の治験薬投与で過敏症は再発しなかった。治験担当医師は、本事象は治験薬と関連ありと判定した。

肺炎（CTCAE グレード 3）

20■年1月8日（Day 352）、被験者にCTCAE グレード3 の重篤な肺炎が発現した。本事象発現前直近のBMN 190 の投与日は、20■年1 月2日（Day 346）であった。20■年 1 月 8 日の夜、被験者に発熱（39°C）及び咳嗽が発現した。アセトアミノフェンを経口投与後に体温は基準範囲内まで低下したが、翌朝（Day 347）再び発熱し、咳嗽も悪化した。血液検査の結果、白血球数23.7 μmol/L、CRP 29 mg/L であり、X 線検査で右肺に浸潤が認められた。検査の結果より、右肺の肺炎と判明した。本事象に対して、イブプロフェン、メタミゾール、及びセフロキシムを投与した。それ以上の詳細は報告されなかった。

本事象（肺炎）は、20■年1月18日（Day 352）に消失したと判断された。本事象のため、 BMN 190の次の投与を20■年 1 月9 日から1 月13 日に延期した。治験担当医師は、本事象は治験薬と関連なしと判定した。

被験者番号	[redacted]-1005
人口統計学的特性	[redacted]歳、白人、[redacted]性
コホート	2（用量漸増 100 mg/300 mg）
実施医療機関（治験責任医師）	[redacted] 英国 [redacted]
遺伝子型	[redacted]
CLN2 診断時年齢	[redacted] 歳（20[redacted]年11 月13 日）
既往歴	言葉の遅れ（20[redacted]年～）、てんかん（20[redacted]年～）、浅眠（20[redacted]年～）、嚥下障害（20[redacted]年～）
ベースライン時の併用療法	ミダゾラム（てんかん）、抱水クロラール（不眠）、トピラマート（てんかん）、クロバザム（てんかん）、レベチラセタム（てんかん）、バルプロ酸ナトリウム（てんかん）

用量漸増期：

初回 100 mg 投与日	20[redacted]年1 月15 日
100 mg 投与回数	3 回
投与未実施又は不十分	なし
100 mg 投与期間中に発現した特筆すべき有害事象： ・ 発疹（過敏症事象）：非重篤、CTCAE グレード 1 ・ 結膜炎（過敏症事象）：非重篤、CTCAE グレード 1	

初回 300 mg 投与日	20[redacted]年2 月25 日
300 mg 投与回数	5 回
投与未実施又は不十分	なし
300 mg 投与期間中に発現した特筆すべき有害事象：なし	

固定用量投与期：

固定用量投与期での初回 300 mg 投与日	20[redacted]年5 月9 日
固定用量投与期での投与回数	24 回
投与未実施又は不十分	あり 27 週時（投与不十分）：投与量不明（注入ポンプの機能不良のため）
固定用量投与期の最終 300 mg 投与日	20[redacted] 年3 月23 日
190-201 試験の進捗	完了
固定用量投与期に発現した特筆すべき有害事象： ・ 発熱：重篤、CTCAE グレード 1 ・ 注入に伴う反応（20[redacted]年5 月24 日）：重篤、CTCAE グレード1 ・ 注入に伴う反応（20[redacted]年6 月7 日）：重篤、CTCAE グレード1 ・ 発疹（過敏症事象）：非重篤、CTCAE グレード 1 ・ 医療機器機能不良：非重篤、CTCAE グレード 1、医療機器との関連あり ・ 注射針の問題：非重篤、CTCAE グレード 1、医療機器との関連あり ・ 医療機器リーク：非重篤、CTCAE グレード 1、医療機器との関連あり ・ 腟分泌物：重篤、CTCAE グレード 3 ・ 体液貯留：非重篤、CTCAE グレード 1、医療機器との関連あり	

発熱（CTCAE グレード 1）

20[redacted]年5 月10 日（Day 116）、被験者にCTCAE グレード 1 の重篤な発熱が発現した。本事象発現前直近のBMN 190 の投与日は、 20[redacted]年5 月9 日（Day 115）であり、投与後の体温は36.4°C であった。本被験者では投与後に頭痛がよく見られるため、投与終了後にアセトアミノフェンを予防投与した。夜間に軽度の頻脈（脈拍数 110 回／分）が認められた。

翌朝の午前 6 時、被験者に発熱（38.9°C）が発現した。アセトアミノフェンを投与し、午前 8 時までに基準範囲内に低下した。脱水が認められ、栄養チューブから輸液を投与した。感染（局所）及び発作の徴候は見られなかった。午後 1 時の体温は 37.4°C で、イブプロフェンを投与し、経過観察のため入院をもう一晩入院することとした。同日は午後 1 時以降、軽度の発熱（37.2～37.7°C）及び頻脈（脈拍数 112～132 回／分）が持続したが、他に症状は見られなかった。

20[redacted]年 5 月 11 日（Day 117）の朝に被験者は退院し、本事象（発熱）は消失したと判断された。本事象による治験薬投与に対する処置は行われなかった。治験担当医師は、本事象は治験薬と関連なしと判定した。

注入に伴う反応（20[redacted]年5 月24日（CTCAE グレード 1）

20[redacted] 年 5 月 24 日（Day 130）、被験者にCTCAE グレード1 の重篤な注入に伴う反応が発現した。本事象発現前直近のBMN 190 の投与日は、20[redacted]年5 月23日（Day 129）であった。前治療薬はアリメマジン及びイブプロフェンであり、被験者は治験薬投与中から夕方まで眠っていたと報告された。

20[redacted]年5月24日の夜間、入院中に被験者に発熱（37.9°C）が認められた。他に症状はなかった。アセトアミノフェンを投与し、発熱は改善した。翌朝、被験者に再び発熱（38.8°C）が認められたが、午前11時までに消失した。それ以上の詳細は報告されなかった。過敏症関連検査の結果、C4（0.14 g/L）は基準範囲内であった。

20[redacted]年5月25日（Day 131）、本事象（注入に伴う反応）は消失したと判断された。本事象による治験薬投与に対する処置は行われなかった。治験担当医師は、本事象は治験薬と関連ありと判定した。治験担当医師は、本被験者ではこれまでにもBMN 190投与後に、消失した軽度の発熱が発現し、自然消失することが多かったことから、CLN2により体温調節機能が低下している可能性があると報告した。

注入に伴う反応（20[redacted]年6月7日）（CTCAEグレード1）

20[redacted]年 6月7日（Day 144）、再びCTCAEグレード1の重篤な注入に伴う反応が発現した。本事象発現前直近のBMN 190の投与日は、20[redacted]年6月6日（Day 143）であった。前治療薬は、アリメマジン及びイブプロフェンであった。合併症の発現はなく、治験薬投与を終了した。午後4時に被験者に発熱（37.4°C）が認められたため、アセトアミノフェンを投与した。発熱以外に症状はなかった。

発熱（範囲：36.3～38°C）は夜間に断続的に見られた。イブプロフェン及びアセトアミノフェンを追加で投与した。CSF検査の結果、更なる治療は不要と判断された。20[redacted]年6月7日の朝のCSF検査の結果は、赤血球数7、白血球数19であり、膿細胞はわずかであった。血中の白血球数は1.8（単位の報告なし）であった。

同日の正午に被験者の体温は39.2°Cまで上昇し、振戦、嗜眠、及び食欲減退も認められた。本事象（注入に伴う反応）に対してイブプロフェンが投与され、より詳しく経過観察するため、神経科に転科した。被験者は午後6時には改善して遊んでおり、血色がよく、発熱もなかった。その後、被験者は退院した。

翌朝（Day 145）、被験者に夜間、発熱が発現し、イブプロフェンとアセトアミノフェンを投与したと被験者の母親が報告した。診察時、被験者に発熱はなかった。日中、被験者に軽度の発熱と便秘が見られ、その後複数回の排便が認められた。20[redacted]年6月9日のCSF検査では、赤血球数4、白血球数32であった。それ以上の詳細は報告されなかった。過敏症関連検査は未実施であった。

本事象（注入に伴う反応）は、20[redacted]年6月11日（Day 148）に消失したと判断された。本事象による治験薬投与に対する処置は行われなかった。治験担当医師は、本事象は治験薬と関連ありと判定した。

本被験者では、次の治験薬投与（20[redacted]年6月20日［Day 157］）でもCTCAEグレード1の非重篤な注入に伴う反応が発現した。また、固定用量投与期を通して、治験薬投与中及び投与直後に非重篤な発熱事象が頻発した。

腟分泌物（CTCAE グレード3）

20■年1 月23 日（Day 374）、被験者の母親がおむつを交換する際に腟から排便されている可能性に気付いた。母親は被験者を連れて来院し、一晩入院して経過観察することとした。20■年1 月24 日（Day 375）、CTCAE グレード3 の重篤な腟分泌物と診断された。これまでに腟分泌物の既往はなく、婦人科医の診察を受けた後、被験者を帰宅させることが決まった。ただし、直腸腟瘻の可能性を考慮し、後日、実施医療機関で麻酔下の検査を実施することとした。被験者は帰宅し、状態は良好であると報告された。

20■年1 月26 日（Day 377）、被験者は次のBMN 190 投与を受け、合併症は見られなかった。腟からの排便が持続していたため、外科医の診察を受けた後、骨盤領域の検査を麻酔下で実施した。検査の結果、明らかな瘻孔及び異常な開口は見られなかった。腟からの便排泄は、便秘に伴い便があふれ出したことが原因である可能性が示された。下剤投与を開始し、良好な反応が得られた。

本事象（腟分泌物）は、20■年2 月9 日（Day 391）に消失したと判断された。本事象による治験薬投与に対する処置は行われなかった。治験担当医師は、本事象は治験薬と関連なしと判定した。

被験者番号	■-1009
人口統計学的特性	■歳、白人、■性
コホート	3（用量漸増 300 mg）
実施医療機関（治験責任医師）	■■■

固定用量投与期：

固定用量投与期での初回 300 mg 投与日	20[redacted]年5 月7 日
固定用量投与期での投与回数	24 回
投与未実施又は不十分	なし
固定用量投与期の最終 300 mg 投与日	20[redacted]年3 月25 日
190-201 試験の進捗	完了
固定用量投与期に発現した特筆すべき有害事象： ・ 過敏症（過敏症事象）：非重篤、CTCAE グレード 2 ・ 齲歯：重篤、CTCAE グレード 2	

齲歯（CTCAE グレード 2）

20[redacted]年12 月15 日（Day 272）、被験者にCTCAE グレード1 の非重篤な歯痛が食事中に発現した。被験者はCTCAE グレード2 の重篤な齲歯と診断され、20[redacted]年2 月4 日（Day 323）に3本の歯の外科的修復術を受けた。それ以上の詳細は報告されなかった。本事象（齲歯）は、20[redacted]年2 月7 日（Day 326）に消失したと判断された。本事象による治験薬投与に対する処置は行われなかった。治験担当医師は、本事象は治験薬と関連なしと判定した。

被験者番号	[redacted]-1010
人口統計学的特性	[redacted]歳、白人、[redacted]性
コホート	3（用量漸増 300 mg）
実施医療機関（治験責任医師）	[redacted]ドイツ [redacted]
遺伝子型	[redacted]
CLN2 診断時年齢	[redacted]歳（20[redacted]年12 月11 日）
既往歴	言語発達遅滞（20[redacted]年～）、階段の昇降困難（20[redacted]年～）、てんかん（20[redacted]年～）、軽度の認知障害（20[redacted]年～）
ベースライン時の併用療法	なし

用量漸増期：

初回 300 mg 投与日	20[redacted]年4 月3 日
300 mg 投与回数	2 回
投与未実施又は不十分	なし
300 mg 投与期間中に発現した特筆すべき有害事象：なし	

固定用量投与期：

固定用量投与期での初回 300 mg 投与日	20[redacted]年4 月30 日
固定用量投与期での投与回数	24 回
投与未実施又は不十分	なし
固定用量投与期の最終 300 mg 投与日	20[redacted]年3 月18 日
190-201 試験の進捗	完了
固定用量投与期に発現した特筆すべき有害事象： ・ 過敏症（過敏症事象）：重篤、CTCAE グレード 1 ・ 過敏症（過敏症事象）：非重篤、CTCAE グレード 1 ・ 細菌性咽頭炎：重篤、CTCAE グレード 1	

過敏症（CTCAE グレード 1）

20[redacted]年 9 月19 日（Day 170）の治験薬投与終了後、被験者にCTCAE グレード1 の重篤な過敏症が発現した。前治療薬はセチリジンであった。治験薬の投与は、問題なく午後2 時15 分に終了した。投与後のバイタルサインは、血圧107/72 mmHg、脈拍数 103 回／分、及び体温37.2℃であった。午後 7 時 30 分、被験者に発熱（38.5℃）が認められ、免疫反応の疑いで入院した。本事象に対して、アセトアミノフェン及びプレドニゾロンを静脈内投与した。被験者の体温は基準範囲内まで低下し、その 3 時間後に本事象は消失したと判断された。それ以上の詳細は報告されなかった。過敏症関連検査の結果、総 IgE は 475.2 μg/L（基準値上限 240 μg/L）に上昇し、C4（0.193 g/L）及びトリプターゼ（2.18 μg/L）は正常であった。

本事象による治験薬投与に対する処置は行われなかった。次の BMN 190 投与から前治療薬としてアセトアミノフェン及びプレドニゾロンを追加した。治験担当医師は、本事象は治験薬と関連ありと判定した。

細菌性咽頭炎（CTCAE グレード 1）

20[redacted]年 10 月16 日（Day 197）、被験者は予定していた20[redacted]年10 月17 日（Day 198）の治験薬投与の前日に入院した。体調は良好であった。夜間、被験者に発熱（37.9℃）が認められ、翌朝も発熱（37.6℃）が持続した。上気道感染の徴候も認められた。BMN 190 の投与は延期された。同日、被験者の体温は 39℃ まで上昇し、検査の結果、白血球数17.4、CRP 42 mg/L であった。被験者はCTCAE グレード1 の重篤な細菌性咽頭炎と診断され、セフロキシムを投与された。20[redacted]年10月19日、被験者の体温は基準範囲内まで低下し、細菌性咽頭炎は20[redacted]年10 月20 日（Day 201）に消失したと判断された。本事象消失日にBMN 190 の投与を再開した。治験担当医師は、本事象は治験薬と関連なしと判定した。

被験者番号	[redacted]-1007
人口統計学的特性	[redacted]歳、白人、[redacted]性
コホート	3（用量漸増 300 mg）
実施医療機関（治験責任医師）	[redacted]英国
遺伝子型	[redacted]
CLN2 診断時年齢	[redacted]歳（20[redacted]年8 月）
既往歴	睡眠時のチック（20[redacted]年～）、てんかん（20[redacted]年～）、入眠困難（20[redacted]年～）、不明瞭言語（20[redacted]年～）
ベースライン時の併用療法	クロナゼパム（てんかん）、バルプロ酸ナトリウム（てんかん）、ミダゾラム（レスキュー薬）、メラトニン（夜間の鎮静）

脳室アクセスデバイス植込み時の重篤な有害事象：

頭蓋内出血（CTCAE グレード 3）

20[redacted]年 2 月20 日（Day −12）、BMN 190 投与開始に先立ち、被験者は脳室アクセスデバイスの植込み手術を受けた。手術後24 時間以内に発熱及び嘔吐が発現し、自己終息性の強直性間代性発作も 1 回発現した。被験者の体温は基準範囲内になり、帰宅できるまで体調が改善したと判断されたが、被験者の両親は経過観察のためもう一晩入院を依頼した。

20[redacted]年 2 月21 日（Day −11）の午前6 時、被験者に発熱（37.9°C）が認められた。同日の日中、被験者は意識清明であり体調は良好と思われたが、午後5 時12 分に体温が38.2°C まで上昇し、嘔吐した。体温の上昇は持続した（午後6 時35 分に38.7°C）。被験者は体調が悪く、嗜眠状態で飲食困難であったため、輸液の静脈内投与が必要となった。 その夜、シクリジンに対する薬物反応で心拍数の増加（121 回／分）及び不随意の振戦が約10 分間認められた。

翌朝（Day −10）、被験者の体調は良好のようであり、体温は37.4°C に低下した。神経学的検査では、変化は見られなかった。発熱は改善し、被験者は20[redacted]年2月23日（Day −9）に体調が安定して退院した。20[redacted]年3 月2 日（Day −2）、経過観察のためMRI を実施したところ、脳室内カテーテルの先端がモンロー孔に認められた。また、問題となる圧排所見（mass effect）はなく、わずかな出血及び浮腫がシャントの跡に沿って前頭葉に認められた。

治験担当医師は、手術後の発熱及び嗜眠は、おそらく手術時に発現した CTCAE グレード 3 の重篤な頭蓋内出血（合併症として認識）に続発したものと判断した。本事象（頭蓋内出血）は20[redacted]年2月21日（Day −11）に発現し、20[redacted]年2 月23日（Day −9）に消失したと判断された。

用量漸増期：

初回 300 mg 投与日	20[redacted]年3 月4 日
300 mg 投与回数	1 回
投与未実施又は不十分	なし
試験中止日	20[redacted]年3 月9 日
中止理由	被験者の意思
300 mg 投与期間中に発現した特筆すべき有害事象：なし	

追跡調査期の重篤な有害事象：

不全片麻痺（CTCAE グレード 2）

20[redacted]年3 月24 日（Day 21）、被験者にCTCAE グレード 2 の重篤な急性の不全片麻痺が発現した。被験者は重度の上気道感染から回復途中であり、経過は良好であった。20[redacted]年3月24 日の朝、学校への支度中に被験者が右足を引きずっていることに気づいた。本症状は以前にも認められたが、被験者の母親には以前よりも悪化しているように見えた。下校中、被験者は通常より無気力に見え、顔面右側の下垂、右側の脱力及び右への傾きが認められた。

翌日（Day 22）も同様の症状が見られた。顔面の下垂はわずかに改善し、前日より活力があり、十分な食事を摂って学校に行った。痙攣発作は報告されなかった。同日の午後、被験者は小児科医の診察を受け、軽度の右不全片麻痺と診断された。他に症状はなかった。

20[redacted]年3 月26 日（Day 23）、症状は持続し、被験者は検査のため実施医療機関に来院した。診察時、症状は安定しており発熱及び嘔吐は認められなかった。治験担当医師はベースライン時の画像を確認したが本症状の原因は不明であった。20[redacted]年3 月27 日（Day 24）にMRI を実施したところ、Ommaya reservoir カテーテルの先端が前進し、右モンロー孔にあることが判明した。また、以前に血腫があった部位にヘモジデリン沈着及び浮腫が認められた。前回の画像から脳室径に変化はなかった。急性の梗塞又は出血は認められなかった。頸動脈及び脳底（ウイリス動脈輪）の血液循環は正常であった。CSF 試料を用いた PCR 検査の結果、単純ヘルペス、水痘帯状疱疹、エンテロウイルス、及びパレコウイルスは陰性であった。CSF 培養検査標本で染色はなく、培養から 48 時間後に増殖は見られなかった。CSF 中の白血球及び赤血球の細胞数は、いずれも 1 未満であった。

本事象（不全片麻痺）に対する処置は行われず、20[redacted]年3 月28 日（Day 25）に自然に消失したと判断された。治験担当医師は、本事象は治験薬と関連なしと判定した。

被験者番号	[redacted]-1020
人口統計学的特性	[redacted]歳、白人、[redacted]性
コホート	固定用量 300 mg
実施医療機関（治験責任医師）	[redacted]英国
遺伝子型	[redacted]
CLN2 診断時年齢	[redacted]歳（20[redacted]年7 月4 日）
既往歴	軽度の発育遅延、落ち着きのなさ、痙攣発作（いずれも20[redacted]年～）、強直性痙攣（20[redacted]年～）、強直性間代性発作（20[redacted]年11 月～）、扁桃肥大（本試験の病歴にはないが、睡眠時無呼吸症候群の有害事象報告時に既往歴として報告された）
ベースライン時の併用療法	バルプロ酸ナトリウム（痙攣発作）

固定用量投与期：

固定用量投与期での初回 300 mg 投与日	20[redacted]年12 月9 日
固定用量投与期での投与回数	24 回
投与未実施又は不十分	あり 1 週時（投与不十分）：300 mg 中 210 mg 投与された（投与不十分の理由は報告なし）。 39 週時（投与不十分）：300 mg 中投与量不明（医療機器のフィルター内に薬剤が漏れたため全量投与されなかった［有害事象として報告］）
固定用量投与期の最終 300 mg 投与日	20[redacted]年10 月26 日
190-201 試験の進捗	完了
固定用量投与期に発現した特筆すべき有害事象： ・ 嘔吐：非重篤、CTCAE グレード 1、医療機器との関連あり ・ CSF 検査異常：非重篤、CTCAE グレード 1、医療機器との関連あり ・ 医療機器合併症：非重篤、CTCAE グレード 1、医療機器との関連あり ・ 医療機器接続不具合：非重篤、CTCAE グレード 1、医療機器との関連あり ・ 睡眠時無呼吸症候群：重篤、CTCAE グレード 3 ・ 小発作てんかん（てんかん重積状態）：非重篤、CTCAE グレード 1	

睡眠時無呼吸症候群（CTCAE グレード 3）

本被験者には扁桃肥大の病歴があり、その結果睡眠時無呼吸に悩まされていたため、アデノイド口蓋扁桃摘出術が計画された。20[redacted]年10 月21 日（Day 317）、被験者はCTCAE グレード3の重篤な睡眠時無呼吸症候群に対する手術を受けた。それ以上の詳細は報告されなかった。20[redacted]年10月22日（Day 318）、本事象（睡眠時無呼吸症候群）は消失したと判断された。本事象による治験薬投与に対する処置は行われなかった。治験担当医師は、本事象は治験薬と関連なしと判定した。

被験者番号	[redacted]-1022
人口統計学的特性	[redacted]歳、白人、[redacted]性
コホート	固定用量 300 mg
実施医療機関（治験責任医師）	[redacted]米国 [redacted]
遺伝子型	[redacted]
CLN2 診断時年齢	[redacted]歳（20[redacted]年9 月18 日）
既往歴	言語発達遅滞（20[redacted]年～）、てんかん（20[redacted]年～）
ベースライン時の併用療法	クロバザム（痙攣発作）、バルプロ酸ナトリウム（痙攣発作）、ジアゼパム（痙攣発作）

固定用量投与期：

固定用量投与期での初回 300 mg 投与日	20[redacted]年12 月16 日
固定用量投与期での投与回数	24 回
投与未実施又は不十分	あり 1 週時（投与不十分）：300 mg 中 270 mg 投与された（投与用ポートの問題のため）。 15 週時（投与不十分）：300 mg 中 252 mg 投与された（注射針が外れたため）。
固定用量投与期の最終 300 mg 投与日	20[redacted]年11 月3 日
190-201 試験の進捗	完了
固定用量投与期に発現した特筆すべき有害事象： ・ クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎：重篤、CTCAE グレード 3	

クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎（CTCAE グレード 3）

本試験期間中、被験者にCLN2 と関連があると考えられる嚥下困難の症状が出始めた。20[redacted]年3 月20 日（Day 95）、嚥下機能検査を実施した結果、液体の誤嚥が認められた。被験者は嚥下を援助するための理学療法が必要と判断された。また、被験者は十分なカロリーを摂取していなかった。20[redacted]年3 月24 日（Day 99）、被験者は問題なくBMN 190 の投与を受けた。

20[redacted]年3月26日（Day 101）の夜間、BMN 190 投与終了の約50 時間後、被験者に発熱（39.3°C）が認められた。血中の白血球数は12×10^3（好中球41%、好中球桿状核球16%）（単位の報告なし）であった。CSF 検査では、赤血球数 34/μL 及び白血球数（主にリンパ球）9/μL であった。被験者にセフトリアキソン及びバンコマイシンを投与した。CSF、血液、尿の培養検査では、増殖は見られなかった。RS ウイルス検査の結果は陰性であった。原因不明の低CTCAE グレードの発熱（37.2～37.8°C）が持続し、酸素飽和度の低下及び疼痛も認められた。

20[redacted]年3月29日（Day 104）、被験者に持続性の激越が発現した。酸素飽和度の低下が持続し、下痢及び悪臭を伴う尿も認められた。培養検査を再度実施し（結果は報告されなかった）、抗生物質をアミカシン、ピペラシリン、タゾバクタム、バンコマイシンに変更した。血中の白血球数は10.3（単位の報告なし）であった。翌日（Day 105）、被験者はより意識清明となった。20[redacted]

年4月3日（Day 109）、食物嫌悪（以前より悪化）、誤嚥のリスクもあったため経鼻胃チューブを挿入した。

同日、栄養摂取を促すため胃瘻チューブを留置した。発熱及び下痢が持続しており、20[redacted]年4月8日（Day 114）、CTCAE グレード3 の重篤なクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎と診断された。治療薬をメトロニダゾールに変更し、20[redacted]年4 月10 日（Day 116）に被験者は退院した。

処方したメトロニダゾールの投与終了後も頻回な軟便が持続していた。20[redacted]年5 月20 日（Day 156）、きわめて重度の症状があり、便培養を再度実施した結果、クロストリジウム・ディフィシレは引き続き陽性であった。20[redacted]年 5 月21 日（Day 157）、メトロニダゾールを再開し、軟便は改善した。本時点で被験者の体調は改善し、再び独力で起き上がり、介助付きで歩行が可能となり、より意識清明で社交的であった。食物嫌悪は持続しており、嚥下を援助するための理学療法を継続中であった。

20[redacted]年6 月3 日（Day 170）、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎は消失したと判断された。本事象による治験薬投与に対する処置は行われず、本事象発現期間中に治験薬投与の未実施はなかった。治験担当医師は、本事象は治験薬と関連なしと判定した。

被験者番号	[redacted]-1023
人口統計学的特性	[redacted]歳、白人、[redacted]性
コホート	固定用量 300 mg
実施医療機関（治験責任医師）	[redacted]米国 [redacted]
遺伝子型	[redacted]
CLN2 診断時年齢	[redacted]歳（20[redacted]年11 月13 日）
既往歴	転倒、言語発達遅滞、軽度の脳症、痙攣発作（いずれも20[redacted]年～）
ベースライン時の併用療法	ジアゼパム（痙攣発作）、ルフィナミド（痙攣発作）、ゾニサミド（痙攣発作）、レベチラセタム（痙攣発作）

固定用量投与期：

固定用量投与期での初回 300 mg 投与日	20[redacted]年12 月23 日
固定用量投与期での投与回数	24 回
投与未実施又は不十分	あり 1 週時（投与不十分）：300 mg 中 270 mg 投与された（注射針が外れたため）。
固定用量投与期の最終 300 mg 投与日	20[redacted]年11 月9 日
190-201 試験の進捗	完了
固定用量投与期に発現した特筆すべき有害事象： ・ 接触皮膚炎（過敏症事象）：非重篤、CTCAE グレード 1 ・ 硬膜下血腫：重篤、CTCAE グレード 1	

硬膜下血腫（CTCAE グレード 1）

20[redacted]年6 月8 日（Day 168）、被験者にCTCAE グレード 1 の重篤な右頭頂部硬膜下血腫が発現した。それ以上の詳細は報告されず、本事象に対する処置は報告されなかった。20[redacted]年11 月24 日（Day 337）、本事象は消失したと判断された。本事象による治験薬投与に対する処置は行われなかった。治験担当医師は、本事象は治験薬と関連なしと判定した。

被験者番号	[redacted]-1011
人口統計学的特性	[redacted]歳、白人、[redacted]性
コホート	固定用量 300 mg
実施医療機関（治験責任医師）	[redacted]ドイツ [redacted]
遺伝子型	[redacted]
CLN2 診断時年齢	[redacted]歳（20[redacted]年5 月5 日）
既往歴	言語障害（20[redacted]年 ～）、近 視（ 20[redacted] 年～）、運動失調（20[redacted]年～）、精神運動発達遅滞（20[redacted]年～）、てんかん（20[redacted]年～）、伸展性足底反応（20[redacted]年～）
ベースライン時の併用療法	バルプロ酸ナトリウム（てんかん）、レベチラセタム（てんかん）、クロバザム（てんかん）

固定用量投与期：

固定用量投与期での初回 300 mg 投与日	20[redacted]年6 月25 日
固定用量投与期での投与回数	24 回
投与未実施又は不十分	なし
固定用量投与期の最終 300 mg 投与日	20[redacted]年5 月11 日
190-201 試験の進捗	完了
固定用量投与期に発現した特筆すべき有害事象： ・ 脳脊髄液細胞増加（髄液細胞増加症［PT］）：非重篤、CTCAE グレード 1、医療機器との関連あり ・ 処置後血腫：非重篤、CTCAE グレード 1、医療機器との関連あり ・ てんかん：重篤、CTCAE グレード 2 ・ 結膜炎（過敏症事象）：非重篤、CTCAE グレード 1	

てんかん（CTCAE グレード 2）

20[redacted]年11 月16 日（Day 145）、てんかん性活動が活発化し、抗てんかん薬のラモトリギンを追加した。痙攣発作が持続したため、6 週間かけて治療域に達するまでラモトリギンの投与量を漸増した。

20[redacted]年1 月6 日（Day 196）、BMN 190 投与終了の約4 時間後に被験者に大発作痙攣が発現した（CTCAE グレード 2 の重篤なてんかんと報告された）。本投与時に合併症の発現はなく、投与後のバイタルサインは基準範囲内であった。本事象に対してロラゼパム及びフェノバルビタールを投与し、ラモトリギンの投与量を更に増量した。

本事象（てんかん）は、発現の 1 時間後に消失したと判断された。本事象による治験薬投与に対する処置は行われなかった。治験担当医師は、本事象は治験薬と関連なしと判定した。本事象後に非重篤なてんかん事象が複数回発現したが、重篤な事象の報告はなかった。

被験者番号	[redacted]-1012
人口統計学的特性	[redacted]歳、白人、[redacted]性
コホート	固定用量 300 mg
実施医療機関（治験責任医師）	[redacted]ドイツ [redacted]
遺伝子型	[redacted]
CLN2 診断時年齢	[redacted] 歳（20[redacted]年12 月11 日）
既往歴	てんかん（20[redacted]年～）、言語の退行（20[redacted]年～）、運動失調（20[redacted]年～）、精神運動発達遅滞（20[redacted]年～）
ベースライン時の併用療法	なし

固定用量投与期：

固定用量投与期での初回 300 mg 投与日	20[redacted]年7 月9 日
固定用量投与期での投与回数	24 回
投与未実施又は不十分	なし
固定用量投与期の最終 300 mg 投与日	20[redacted]年5 月26 日
190-201 試験の進捗	完了
固定用量投与期に発現した特筆すべき有害事象： ・ 過敏症（過敏症事象）：重篤、CTCAE グレード 2	

過敏症（CTCAE グレード 2）

20[redacted]年3 月30 日（Day 265）、被験者にCTCAE グレード 2 の重篤な過敏症反応が発現した。同日のBMN 190 投与時の前治療薬はセチリジンであった。投与前のバイタルサインは血圧 116/61 mmHg、脈拍数107 回／分、体温37.3°C であった。BMN 190 の投与は午前9 時45 分に開始した。午後1 時45 分のバイタルサインは血圧117/52 mmHg、脈拍数100 回／分、体温37.8°Cであり、CTCAE グレード2 の重篤な過敏症反応と診断された。本事象に対してアセトアミノフェン及びプレドニゾロンを投与した。

BMN 190 の投与はそのまま継続し、午後 2 時に終了した。投与終了時の体温は 37.3°C であった。投与後に体温は再び上昇し（午後3 時に37.8°C）、CRP は8 mg/dL であった。被験者は入院し、24 時間経過観察を行うこととした。20[redacted]年3 月31 日（Day 266）午前10 時、本事象（過敏症）は消失したと判断された。過敏症関連検査では、総IgE（14.4 µg/L）及びC4（0.29 g/L）はいずれも基準範囲内で、血清トリプターゼは 1 µg/L 未満であった。

次の治験薬投与からアセトアミノフェン及びプレドニゾロンを前治療薬に追加した。本事象による治験薬投与に対する処置は行われず、次の治験薬投与時に過敏症は再発しなかった。治験担当医師は、本事象は治験薬と関連ありと判定した。

被験者番号	[redacted]-1017
人口統計学的特性	[redacted]歳、白人、[redacted]性
コホート	固定用量 300 mg
実施医療機関（治験責任医師）	[redacted]ドイツ
遺伝子型	[redacted]
CLN2 診断時年齢	[redacted]歳（20[redacted]年6 月18 日）
既往歴	言語発達遅滞（20[redacted]年～）、てんかん（20[redacted]年～）、運動失調（20[redacted]年～）、精神運動発達遅滞（20[redacted]年～）、言語の退行（20[redacted]年～）
ベースライン時の併用療法	バルプロ酸（てんかん）、クロバザム（てんかん）

固定用量投与期：

固定用量投与期での初回 300 mg 投与日	20[redacted]年10 月1 日
固定用量投与期での投与回数	24 回
投与未実施又は不十分	なし
固定用量投与期の最終 300 mg 投与日	20[redacted]年8 月20 日
190-201 試験の進捗	完了
固定用量投与期に発現した特筆すべき有害事象： ・ ウイルス性咽頭炎：重篤、CTCAE グレード 1	

ウイルス性咽頭炎（CTCAE グレード 1）

20[redacted]年11 月12 日（Day 43）、被験者は予定していたBMN 190 の投与を受けた。前治療薬はセチリジン及びミダゾラムであった。投与前のバイタルサインは血圧108/86 mmHg、脈拍数 101 回／分、体温 37.1°C であった。BMN 190 の投与は午前 10 時に開始した。12 時（正午）に発熱（37.7°C）が認められ、免疫反応が疑われた。アセトアミノフェン及びプレドニゾロンを投与し、治験薬の投与を継続した。発熱は治験薬投与中持続し（範囲：37.2～38.2°C）、他の症状は報告されなかった。過敏症関連検査の結果は、総 IgE 9.6 µg/L 未満、C4 0.166 g/L、トリプターゼ 3.43 µg/L であり、すべて基準範囲内であった。被験者は経過観察のため、入院を延長した。

20[redacted]年11 月13 日（Day 44）の夜間、被験者に軟便が認められたが、他の免疫反応の徴候は認められなかった。夜間に発熱は認められなかったが、翌朝に体温が38°C まで上昇した。咽頭発赤が認められ、培養検査ではライノウイルス陽性であり、CTCAE グレード1 の重篤なウイルス性咽頭炎と診断された。本事象に対する追加の処置はなかった。20[redacted]年11月14日（Day 45）、本事象（ウイルス性咽頭炎）は消失したと判断された。本事象による治験薬投与に対する処置は行われなかった。治験担当医師は、本事象は治験薬と関連なしと判定した。

被験者番号	[redacted]-1024
人口統計学的特性	[redacted]歳、白人、[redacted]性
コホート	固定用量 300 mg
実施医療機関（治験責任医師）	[redacted]ドイツ [redacted]
遺伝子型	[redacted]
CLN2 診断時年齢	[redacted]歳（20[redacted]年11 月19 日）
既往歴	斜視（20[redacted]年～）、てんかん（20[redacted]年～）、言語発達遅滞（20[redacted]年～）、運動失調（20[redacted]年～）、精神運動発達遅滞（20[redacted]年～）
ベースライン時の併用療法	トピラマート（てんかん）、レベチラセタム（てんかん）

固定用量投与期：

固定用量投与期での初回 300 mg 投与日	20[redacted]年1 月2 日
固定用量投与期での投与回数	24 回
投与未実施又は不十分	なし
固定用量投与期の最終 300 mg 投与日	20[redacted]年11 月17 日
190-201 試験の進捗	完了
固定用量投与期に発現した特筆すべき有害事象： ・ てんかん：重篤、CTCAE グレード 2 ・ ライノウイルス感染：重篤、CTCAE グレード 2 ・ 過敏症（過敏症事象）：重篤、CTCAE グレード 2	

てんかん（CTCAE グレード 2）

20[redacted]年4 月24 日（Day 113）、被験者にCTCAE グレード2 の重篤なてんかん発作が発現し、4 分間持続して消失した。本発作は欠神発作であり、被験者は臨床的に意識がなく呼びかけに反応しない状態であった。本発作は処置なく自然に消失したが、本事象に対する処置として20[redacted]年3 月26 日（Day 84）から併用しているラモトリギンの 1 日投与量を増量した。被験者は本事象発現前日の夜にラモトリギン及びトピラマートを未服用であったことを報告した。本事象による治験薬投与に対する処置は行わなかった。治験担当医師は、本事象は治験薬と関連なしと判定した。

ライノウイルス感染（CTCAE グレード 2）

20[redacted]年7 月16 日（Day 196）、被験者は予定していたBMN 190 の投与を受けた。前治療薬はセチリジンであった。投与前の検査ではCRP が15 mg/L と高値であった。投与前のバイタルサインは血圧111/51 mmHg、脈拍数 100 回／分、体温36.8°C であった。BMN 190 の投与は午前10時 30 分に開始した。

午後 2 時 45 分、BMN 190 の投与終了間際に、体温が 37.7°C まで上昇した。注入反応が疑われ、過敏症関連検査を実施したところ、総 IgE 66.72 µg/L、C4 0.159 g/L、トリプターゼ 1.57 µg/L で、すべて基準範囲内であった。体温は投与終了後も上昇したままであった（午後 3 時 45 分に 37.5°C）。咽頭拭い液の PCR 検査の結果、CTCAE グレード 2 の重篤なライノウイルス感染と診断された。被験者は精査及び経過観察のため入院した。本事象に対してアセトアミノフェン及びプレドニゾロンを投与し、発熱は消失した。

本事象（ライノウイルス感染）は発現の約 5 時間後に消失したと判断された。本事象による治験薬投与に対する処置は行わなかった。治験担当医師は、本事象は治験薬と関連なしと判定した。

過敏症（CTCAE グレード 2）

20[redacted]年7 月30 日（Day 210）、被験者は問題なくBMN 190 の投与を受けた。前治療薬はセチリジンであった。BMN 190 の投与は予定どおり午後2 時に終了し、投与後のバイタルサインは血圧105/68 mmHg、脈拍数101 回／分、体温37.2°C であった。

翌朝（Day 211）の午前 7 時 30 分、被験者に CTCAE グレード 2 の重篤な過敏症反応（体温 38°C）が発現した。本事象に対してアセトアミノフェン及びプレドニゾロンを投与した。被験者は経過観察のため入院を延長したが、それ以上の詳細は報告されなかった。白血球数は 6.3 µmol/L で基準範囲内であった。過敏症関連検査では、総 IgE（14.6 µg/L）、C4（0.112 g/L）、トリプターゼ（2.16 µg/L）のいずれも基準範囲内であった。

本事象は発現の 2.5 時間後に消失したと判断された。次の治験薬投与からアセトアミノフェン及びプレドニゾロンを前治療薬に追加することとした。本事象による治験薬投与に対する処置は行われず、次の治験薬投与で過敏症の再発はなかった。治験担当医師は、本事象は治験薬と関連ありと判定したが、本被験者に胃腸炎が発現していたことが要因となった可能性もあると報告した。

被験者番号	[redacted] -1015
人口統計学的特性	[redacted]歳、白人、[redacted]性
コホート	固定用量 300 mg
実施医療機関（治験責任医師）	[redacted] イタリア
遺伝子型	[redacted]
CLN2 診断時年齢	[redacted] 歳（20[redacted]年5 月14 日）
既往歴	精神運動機能退行（20[redacted]年～）、痙攣発作（20[redacted]年～）、構語障害（20[redacted]年～）、歩行障害（20[redacted]年～）
ベースライン時の併用療法	レベチラセタム（てんかん）

固定用量投与期：

固定用量投与期での初回 300 mg 投与日	20[redacted]年9 月22 日
固定用量投与期での投与回数	23 回
投与未実施又は不十分	あり 29 週時（投与不十分）：300 mg 中 111 mg が投与された（重篤な有害事象のプロピオニバクテリウム感染のため投与を中止した）。 31 週時（投与未実施）：重篤な有害事象のプロピオニバクテリウム感染のため
固定用量投与期の最終 300 mg 投与日	20[redacted]年8 月11 日
190-201 試験の進捗	完了
固定用量投与期に発現した特筆すべき有害事象： ・ 運動機能障害：重篤、CTCAE グレード 3 ・ 咽頭炎：重篤、CTCAE グレード 3 ・ プロピオニバクテリウム感染：重篤、CTCAE グレード 3、医療機器との関連あり ・ 蕁麻疹（過敏症事象）：非重篤、CTCAE グレード 1	

運動機能障害（CTCAE グレード 3）／咽頭炎（CTCAE グレード 3）

20[redacted]年10 月14 日（Day 23）、被験者に発熱（39°C）及び詳細不明の咽頭症状が認められた。20[redacted]年10 月17 日（Day 26）、被験者はCTCAE グレード3 の重篤な運動機能障害及び咽頭炎のため、実施医療機関に来院した。受診時、咳嗽があり、発熱はなかった。咳嗽及び運動機能悪化の精査及び経過観察のため、被験者は入院した。白血球数は2650（単位の報告なし、リンパ球59.7%）であった。本事象に対する処置を含むそれ以上の詳細は報告されなかった。本事象（運動機能障害及び咽頭炎）は 20[redacted]年10 月19 日（Day 28）に消失したと判断され、被験者は退院した。本事象による治験薬投与に対する処置は行われなかった。治験担当医師は、本事象（運動機能障害及び咽頭炎）はいずれも治験薬と関連なしと判定した。治験担当医師は、運動機能障害は咽頭炎に続発したものと判断した。

プロピオニバクテリウム感染（CTCAE グレード 3）

20[redacted]年4 月8 日（Day 199）、被験者は予定していたBMN 190 の投与を受けた。投与前の血液及びCSF 検体の目視検査では、CSF は著明に混濁しており、感染が疑われた。投与前のバイタルサインは、血圧107/41 mmHg、脈拍数 95 回／分、体温35.6°C であった。BMN 190 の投与は12 時（正午）から開始した。

午後 1 時 30 分、CSF 検査では白血球数 707/μL、タンパク質 0.736 g/L といずれも増加し、血中の白血球数は 8.17×10^9/L（好中球 46%、リンパ球 42%）であった。治験薬の投与を中止し、セフトリアキソン及びアミカシンを静脈内投与した。CT 画像では、神経学的病変及び Rickham デバイス内での炎症の徴候は認められなかった。CSF 培養、CRP、PCR（ウイルス）検査の結

果はいずれも陰性であった。CSF 検査では白血球数 580/μL、タンパク質 0.929 g/L であった。治験薬投与中止 6 時間後、被験者に発熱が認められた（詳細は報告なし）。

20[redacted]年4 月9 日（Day 200）、CT 画像は正常であった。20[redacted]年4 月10 日（Day 201）、セフトリアキソンの投与を中止し、バンコマイシンの投与を開始した。20[redacted]年4 月11 日（Day 202）の CSF 検査では白血球数940/μL、タンパク質 0.542 g/L であった。同日、メチルプレドニゾロンの投与を開始した。20[redacted]年4 月13 日（Day 204）までに、CSF 細胞数は182/μL に減少した。同日、腰椎穿刺を実施し、結果は正常であった。アミカシンの投与を 20[redacted]年4 月13 日に、バンコマイシンの投与を 20[redacted]年4 月14 日（Day 205）にそれぞれ中止した。

20[redacted]年4 月15 日（Day 206）、培養検査（詳細不明）の結果、プロピオニバクテリウム陽性であり、CTCAEグレード3の重篤なプロピオニバクテリウム感染と診断された。セフトリアキソンの投与を再開した。20[redacted]年4 月16 日（Day 207）、脳室アクセスデバイスを抜去した。抜去後の脳室アクセスデバイスの培養検査では、プロピオニバクテリウム アクネス陽性であった。被験者は入院し、抗生物質の投与を継続した。入院中に発熱が断続的に認められ、アセトアミノフェンを投与した。

20[redacted]年4 月23 日（Day 214）、本事象（プロピオニバクテリウム感染）は消失したと判断された。同日の血中の白血球数は3.43 × 10^9/L（リンパ球67%）であった。20[redacted]年4 月27 日（Day 218）、腰椎穿刺を実施し、CSF検査の結果は細胞数4/μL（基準値上限：3/μL）、タンパク質 0.188 g/L （基準範囲内）であった。

20[redacted]年5 月3 日（Day 224）、被験者は再び新しい脳室アクセスデバイスの植込み手術を受けた。20[redacted]年5 月7 日（Day 228）に再開したBMN 190 の投与は以降の試験期間を通して継続し、忍容性は良好であった。感染の再発はなかった。本事象のため、BMN 190 の投与が1 回未実施となった。

治験担当医師は、本事象（プロピオニバクテリウム感染）は治験薬と関連なしと判定した。

被験者番号	[redacted]-1018
人口統計学的特性	[redacted]歳、白人、[redacted]性
コホート	固定用量 300 mg
実施医療機関（治験責任医師）	[redacted] イタリア
遺伝子型	[redacted]
CLN2 診断時年齢	[redacted]歳（20[redacted]年9 月17 日）
既往歴	てんかん（20[redacted]年～）、不安定歩行（20[redacted]年～）、構語障害（20[redacted]年～）
ベースライン時の併用療法	トピラマート（てんかん）、ジアゼパム（痙攣発作）、バルプロ酸ナトリウム（てんかん）、アセチルカルニチン（てんかん）、クロナゼパム（てんかん）

脳室アクセスデバイス植込み時又は植込み前の重篤な有害事象：

てんかん（CTCAE グレード 2）

20[redacted]年9 月24 日（Day −33）、スクリーニング時のMRI 検査で実施した鎮静の約 1 時間後、被験者に CTCAE グレード2 の重篤なてんかん性発作が発現した。被験者の母親は、抗てんかん薬の1 日投与量を被験者に服用させていなかったことを報告した。他の短時間型鎮静薬投与した後、MRI 検査は終了した。麻酔科医の指示に従い、被験者は経過観察のため入院を継続した。 20[redacted]年9 月25 日（Day −32）、本事象（てんかん）は消失したと判断された。

発熱（CTCAE グレード 2）

20[redacted] 年10 月9 日（Day −18）、被験者は脳室アクセスデバイスの植込み手術を受けた。20[redacted]年10 月 10 日（Day −17）、CTCAE グレード2 の重篤な発熱（38.5°C）のため、被験者は入院した。他の徴候及び症状は認められなかった。血液及びCSF 培養検査はいずれも陰性であったが、白血球数（17.89、好中球73%）は増加した。植え込まれた脳室アクセスデバイスから感染の根拠を示す結果は得られず、感染の根拠は欠如していたが、テイコプラニン及びセファゾリンを5 日間投与した。発熱に対する処置として、アセトアミノフェン及びイブプロフェンを投与した。 20[redacted]年10 月14 日（Day −13）、本事象（発熱）は消失したと判断され、被験者は退院した。

固定用量投与期：

固定用量投与期での初回 300 mg 投与日	20[redacted]年10 月27 日
固定用量投与期での投与回数	24 回
投与未実施又は不十分	なし
固定用量投与期の最終 300 mg 投与日	20[redacted]年9 月16 日
190-201 試験の進捗	完了
固定用量投与期に発現した特筆すべき有害事象： インフルエンザ：重篤、CTCAE グレード 2	

インフルエンザ（CTCAE グレード 2）

20[redacted] 年2 月17 日（Day 114）、被験者は予定していたBMN 190 の投与を受けた。BMN 190 の投与は合併症なく終了し、投与後のバイタルサインは血圧101/60 mmHg、脈拍数 93 回／分、体温 37.1°C であった。被験者はアセトアミノフェン及びイブプロフェンの投与を受けていたが、本投与終了後、持続性の発熱が認められた。投与終了48 時間後、発熱は持続していた。20[redacted]年2 月20 日（Day 117）、血液培養の結果は陰性であったが、白血球数は7.29（単位の報告なし）、好中球 41%であった。

20[redacted]年2 月23 日（Day 120）、被験者は持続性の発熱のため入院した。咽頭拭い液を検査した結果、B型インフルエンザウイルス陽性であった。イブプロフェン及びアセトアミノフェンの投与を継続した。20[redacted]年2 月26 日（Day 123）、体温は基準範囲まで低下し、被験者は退院した。本事象（インフルエンザ）は同日に消失したと判断された。本事象による治験薬投与に対する処置は行われなかった。治験担当医師は、本事象は治験薬と関連なしと判定した。

2.7.6.3 190-202 試験（中間報告）の概要（添付資料番号：5.3.5.2.2 項）

2.7.6.3.1 試験方法

項目	内容
治験薬	セルリポナーゼ　アルファ（遺伝子組換え）（BMN 190）（rhTPP1）
試験番号	190-202
試験の標題	遅発性乳児型 CLN2 患者を対象に BMN 190 の長期有効性及び安全性を検討する国際多施設共同継続投与試験
治験依頼者	BioMarin Pharmaceutical Inc.
治験責任医師及び実施医療機関	• Angela Schulz/Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf（ハンブルグ、ドイツ） • Paul Gissen/Great Ormond Street Hospital（ロンドン、英国） • Emily de los Reyes/Nationwide Children's Hospital, Columbus（オハイオ、米国） • Ruth Williams/Evelina London Children's Hospital（ロンドン、英国）（190-202 試験期間中は治験実施の対象外） • Nicola Specchio/Bambino Gesù Children's Hospital（ローマ、イタリア）
試験の相	第 1/2 相
試験実施期間	最長 240 週 190-201 試験の最初の登録日：2013 年 9 月 13 日 190-202 試験の最初の登録日：2015 年 2 月 2 日 中間データカットオフ日：2016 年11 月1 日 試験完了予定日：20[redacted]年12 月15 日（被験者最終観察予定日）
目的	主要目的： • CLN2 患者に BMN 190 300 mg を 14 日間隔で投与したときの長期安全性を評価する。 • CLN2 患者に BMN 190 300 mg を 14 日間隔で投与したときの、改良 CLN2 臨床評価尺度の ML 尺度の変化量を評価する。 副次目的： • MRI による定量評価の変化量を評価する。 • CSF 中及び血清中の免疫原性を評価する。 • 改良 CLN2 臨床評価尺度の下位尺度の和の変化量を評価する。

項目	内容
目的（続き）	探索的目的： • CSF 中及び／又は血漿中の疾患関連バイオマーカーに対する BMN 190 投与の影響を評価する。 • BMN 190 を長期投与したときの年齢に応じた発達指標を評価する。 • BMN 190 を長期投与したときの QOL を評価する。
試験デザイン及び方法	本試験は、190-201 試験を完了した CLN2 患者を対象に BMN 190 投与の安全性及び有効性を評価する第 1/2 相非盲検国際多施設共同継続投与試験（継続中）である。190-202 試験への登録の適格基準は、190-201 試験で 48 週間の BMN 190 投与を完了した全被験者とした。 190-202 試験のスクリーニング期は、190-201 試験の 47 週時の観察と同時に開始した。190-202 試験のベースライン値は、190-202 試験の初回投与日（1 週時、Day 1）に記録した。なお、190-202 試験での BMN 190 の初回投与（1 週時、Day 1）は、190-201 試験の 49 週時の観察後に実施した。190-202 試験は非盲検であり、全被験者に BMN 190 300 mg を最長 239 週まで 14 日間隔で投与することとした。 190-202 試験では、以下の安全性及び有効性の評価を実施した。すなわち、CSF 検査（2 週ごと）、改良 CLN2 臨床評価尺度による評価（8 週ごと）、理学的検査、臨床検査評価、及び免疫原性検査（12 週ごと）、並びに MRI 及び QOL 評価（24 週ごと）を実施した。また、探索的バイオマーカー評価に用いる血液検体及び CSF 検体を 24 週ごとに採取した。 予防目的の抗ヒスタミン剤及び／又は解熱剤は、治験担当医師の判断で治験薬の各投与前に投与可能とした。バイタルサインは、治験薬の投与直前、投与中、投与直後に測定した。有害事象及び併用薬の変更は、試験期間を通じて記録した。アナフィラキシー反応、重篤な過敏症反応又は高度な過敏症反応（CTCAE グレード 3 以上の臨床的に高度な過敏症反応）が疑われた場合は、事象発現から 1 時間以内に血液検体を採取し、補体第 4 成分（C4）、血清トリプターゼ及び総 IgE を評価することとした。薬剤特異的 IgE を評価するため、事象発現から 8 時間経過後（又は次回投与の前に）血液検体を採取することとした。 被験者は自らの意思で治験薬投与をいつでも中止することができ、希望に応じていつでも試験への参加を中止できることとした。BMN 190 投与が中断された場合、最終投与から連続 2 回までの投与未実施であれば、BMN 190 の投与を再開できることとした。

項目	内容
被験者数	190-201 試験の登録被験者数：24 例 190-202 試験の登録被験者数（190-201 試験の完了被験者数）：23 例
適格基準	本試験の先行試験である 190-201 試験の主な適格基準は、以下のとおりとした。 • TPP1 酵素活性（乾燥血液スポット）及び CLN2 遺伝子型解析の両方に基づき、CLN2 と確定診断された患者 • 改良 CLN2 臨床評価尺度の 2 つの下位尺度（ML 尺度）が 3～6 点、かつ運動及び言語尺度がいずれも 1 点以上である軽度～中等度 CLN2 進行中の患者 • 試験登録時の年齢が 3～15 歳の患者 • CLN2 に対する幹細胞治療、遺伝子治療又は酵素補充療法の治療歴のない患者 • CLN2 以外に、痙攣発作又は認知機能低下を引き起こすおそれのある神経疾患を有していない患者 • 神経外科処置が禁忌となる疾患（先天性心疾患又は重度の呼吸器障害等）を有していない患者 • BMN 190 の初回投与予定日の 4 週間以内に、全般性運動てんかん重積又は重度の感染症を有していない患者 • 脳室内シャント（水頭症又は脳室シャントなど）使用により、合併症リスクを生じるような症状のない患者 190-202 試験の主な適格基準は以下のとおりとした。 • 190-201 試験で 48 週間の BMN 190 投与（300 mg、14 日間隔）を完了した患者 • 190-201 試験のベースラインから試験完了までに 3 点以上の ML 尺度低下が見られなかった患者で、治験担当医師により試験参加によってベネフィットが得られないだろうとの判断を受けなかった患者 • ML 尺度が 0 点でない患者
治験薬の用法・用量及びロット番号	全被験者に BMN 190 300 mg を 14 日間隔で連続脳室内投与した（注入速度 2.5 mL/時間、約 4 時間）。投与は可能な限り朝、2 時間以上の絶食後に実施した。夜間から翌朝にかけて栄養管により栄養補給を受ける被験者では、投与 2 時間前に栄養補給を一時中止することとした。

項目	内容
治験薬の用法・用量及びロット番号（続き）	BMN 190 のロット番号： [redacted]
投与期間	最長 239 週間、又は被験者が試験参加を中止するか治験依頼者が試験を中止するまで、BMN 190 300 mg を 14 日間隔で脳室内投与する。
対照薬の用法・用量及びロット番号	実務上及び倫理的な懸念から、本試験で無治療対照患者を設定することは困難と考えられたため、過去に無治療の自然経過患者で評価した臨床評価スコアの低下率と本試験の結果を比較することとした。
評価基準	有効性： • 録画を用いた改良 CLN2 臨床評価尺度（表 2.7.6.3-1） - ML 尺度：0～6 点 - MLV 尺度：0～9 点 - 総合 CLN2 尺度：0～12 点

項目	内容
評価基準 （続き）	**表 2.7.6.3-1 改良 CLN2 臨床評価尺度（190-202 試験）**

運動 （M）	3	正常に歩行 すなわち際立った運動失調又は病的な転倒がない	視力 （V）	3	正常 すなわち複数の物を認識でき、適切に反応する（おもちゃに手をのばすなど）
	2	独歩は可能（介助なしに10歩以上歩ける）であるが、明らかに不安定な歩き方、頻回に転倒することがある		2	一部の物を見ることが困難である 例えば大きい物、テレビ、動く物は識別できるが、明瞭には見えない等 本スコアは以前と比べて視力が低下していることを意味する
	1	介助なしには歩行できない又は四つ這いのみ		1	光にのみ反応する
	0	歩行又は四つ這いができない		0	光に対して無反応
言語 （L）	3	正常 すなわち明瞭かつ年齢相応の言語を話し、言語能力の低下はまだ認められない	痙攣発作 （S）	3	12週間のうちに痙攣発作がない
	2	明らかな異常を認める すなわち理解しにくい単語がある ただし、考え、要望、必要なものを短い文で伝えることはできる 本スコアは、これまでの獲得言語（それぞれの患者が最も獲得した到達点）からの低下を意味する		2	12週間のうちに痙攣発作が1～2回
	1	ほとんど理解不能 すなわち理解できる言葉をほとんど発しない		1	12週間のうちに痙攣発作が3回（4週間あたり1回）
	0	理解できる言葉及び発声がない		0	12週間のうちに痙攣発作が3回を超える（4週間あたり1回を超える）

出典：190-202 試験総括報告書 16.1.11 Rating Assessment Guidelines

- 脳容量、CSF 容量、皮質灰白質容量、白質容量及び脳全体の ADC
- QOL 調査
- Denver II 発達判定法
- バイオマーカー

項目	内容
評価基準 （続き）	安全性： • 有害事象及び併用薬 • 臨床検査（血液学的検査、生化学検査、尿検査） • CSF 検査（細胞数［分画含む］、タンパク質、グルコース） • バイタルサイン（血圧、心拍数、呼吸数、体温） • 理学的検査（身長含む） • 12 誘導 ECG • 覚醒時における脳電図 免疫原性： • CSF 中総抗 BMN 190 抗体（TAb）及び NAb、並びに血清中 TAb 及び抗 BMN 190 IgE 抗体
解析方法	本試験は、先行試験である 190-201 試験の継続投与試験である。190-201 試験の安全性及び有効性データを 190-202 試験のデータと併合し、BMN 190 を長期投与したときの安全性及び有効性を評価した。いずれのデータも要約統計量で示し、有効性の結果の一部は探索的に実施医療機関ごとに評価した。 本報告は 190-202 試験の中間報告である。解析対象は、試験が完了し、データベース固定された 190-201 試験の全観察データ、及び 2016 年 11 月 1 日（190-202 試験の中間データカットオフ日）までの 190-202 試験の全観察データとした。 解析対象集団： ITT 集団（N = 23）： BMN 190 を投与され、有効性の結果が得られた全被験者。ただし、190-201 試験の用量漸増期に BMN 190 の投与を 1 回受けた後に、試験手順を継続できずに試験中止となった 1 例（被験者番号 1287-1007）は除外した。 PP 集団： 治験実施計画書の投薬及び評価の要件に適合した ITT 集団のサブ解析集団。ITT 集団と PP 集団が同一であることが確認されたため、PP 集団を対象とした解析は実施しなかった。