表 2.7.3.2.6.3.1 111-206 試験の有効性の結果（センチネル被験者、FAS）(1/2)

	コホート 1 (N = 4)	コホート 2 (N = 4)	コホート 3 (N = 4)	計 (N = 11)
主要評価 － 身長 Z スコア				
ベースライン				
n	4	4	3	11
平均値（SD）	-4.51 (0.33)	-4.72 (0.53)	-4.18 (0.77)	-4.50 (0.53)
中央値	-4.49	-4.69	-4.48	-4.49
最小値、最大値	-4.9, -4.2	-5.4, -4.1	-4.8, -3.3	-5.4, -3.3
26 週時のベースラインからの変化量 [a]				
n	4	4	1	9
平均値（SD）	0.15 (0.19)	0.43 (0.69)	0.08 (NA)	0.27 (0.46)
中央値	0.11	0.33	0.08	0.19
最小値、最大値	0.0, 0.4	-0.3, 1.3	0.1, 0.1	-0.3, 1.3
52 週時のベースラインからの変化量 [a]				
n	4	4	0	8
平均値（SD）	0.34 (0.27)	0.84 (0.25)		0.59 (0.36)
中央値	0.33	0.83		0.62
最小値、最大値	0.1, 0.7	0.6, 1.1		0.1, 1.1
副次評価 － 年間成長速度、cm/年				
ベースライン				
n	4	4	3	11
平均値（SD）	6.21 (1.73)	11.93 (1.32)	24.78 (5.39)	13.35 (8.22)
中央値	5.72	12.09	24.63	11.53
最小値、最大値	4.7, 8.7	10.3, 13.3	19.5, 30.2	4.7, 30.2
26 週時のベースラインからの変化量 [a]				
n	4	4	1	9
平均値（SD）	0.69 (1.70)	-1.53 (3.03)	-5.03 (NA)	-0.93 (2.85)
中央値	0.65	-0.26	-5.03	-0.24
最小値、最大値	-1.1, 2.6	-6.0, 0.4	-5.0, -5.0	-6.0, 2.6

表 2.7.3.2.6.3.1 111-206 試験の有効性の結果（センチネル被験者、FAS）（2/2）

	コホート 1 (N = 4)	コホート 2 (N = 4)	コホート 3 (N = 4)	計 (N = 11)
52 週時のベースラインからの変化量 [a]				
n	4	4	0	8
平均値（SD）	0.57 (0.91)	-2.75 (1.65)		-1.09 (2.16)
中央値	0.79	-2.14		-1.07
最小値、最大値	-0.6, 1.3	-5.2, -1.5		-5.2, 1.3
副次評価 － 上体と下体の身体比率				
ベースライン				
n	4	4	3	11
平均値（SD）	2.25 (0.36)	2.56 (0.25)	3.12 (0.37)	2.60 (0.46)
中央値	2.29	2.58	3.29	2.57
最小値、最大値	1.9, 2.6	2.3, 2.9	2.7, 3.4	1.9, 3.4
26 週時のベースラインからの変化量 [a]				
n	4	4	1	9
平均値（SD）	-0.04 (0.06)	-0.07 (0.05)	-0.37 (NA)	-0.09 (0.12)
中央値	-0.04	-0.06	-0.37	-0.06
最小値、最大値	-0.1, 0.0	-0.1, 0.0	-0.4, -0.4	-0.4, 0.0
52 週時のベースラインからの変化量 [a]				
n	4	4	0	8
平均値（SD）	-0.02 (0.12)	-0.19 (0.28)		-0.11 (0.22)
中央値	-0.02	-0.17		-0.10
最小値、最大値	-0.1, 0.1	-0.5, 0.1		-0.5, 0.1

FAS：最大の解析対象集団、N：投与群の被験者総数、n：被験者数、SAP：統計解析計画書、SD：標準偏差
ベースラインは Day 1 又は Day 1 の測定値がない場合はスクリーニング時。
身長 Z スコアは、アメリカ疾病管理予防センター（CDC）の標準身長の性別及び年齢別の参照データ及び標準マクロ、又は WHO の参照データ及び標準マクロを用いて、立位身長／体長に基づき算出した（111-206/208 試験中間 SAP）。
年間成長速度は立位身長又は体長を使用して得られた（111-206/208 試験中間 SAP）。
各来院時の年間成長速度は経時的に前の 12 カ月間から得られた。例えば、ベースラインから 12 カ月までの年間成長速度＝［(12 カ月来院時の立位身長－ベースライン来院時の立位身長）÷（12 カ月来院の日付－ベースライン来院時の日付)］×365.25。
体長及び頭頂から臀部の長さは立位身長又は座高のどちらかが収集されなかった場合に使用する（111-206/208 試験中間 SAP）。

a：ベースラインからの変化量は、両時点の測定値のある被験者データに基づく。
出典：111-206/208 試験中間報告書（5.3.5.1.2）Table 14.2.1.1、Table 14.2.2.1、Table 206.14.2.4.1

2.7.3.2.7 第 2 相 111-208 試験

2.7.3.2.7.1 重要なデザインの特徴

111-208 試験は、実施中の第 2 相、非盲検、多施設共同、長期継続試験であり、111-206 試験を完了した ACH 小児患者を対象に BMN 111 の安全性及び有効性を評価する。

111-206 試験を完了した被験者は、最終身長（骨端線の閉鎖が確認され、かつ年間成長速度が 1.5 cm/年未満になった場合と定義）に達するまで実施予定の非盲検試験（111-208 試験、実施中）で評価を継続する。通常の投与は 1 日 1 回皮下投与とする。バイアスを最小化するために、111-208 試験の投与中、治験担当医師及び被験者は 111-206 試験で割り付けられた投与の盲検化を試験が完了してデータベースを固定するまで持続する。

2.7.3.2.7.2 主要な結果

データカットオフ時点で、37 例が 111-206 試験を完了し、111-208 試験に移行した。そのコホート別のセンチネル被験者と無作為化被験者の内訳は、コホート 1 がそれぞれ 4 例と 26 例、コホート 2 がそれぞれ 4 例と 3 例であり、コホート 3 では 111-206 試験を完了した被験者はいなかった。BMN 111 投与又は 111-208 試験を中止した被験者はいなかった。日本人で 111-206 試験を完了し、111-208 試験に登録された被験者はいなかった。

この実施中の試験では、中間データにコホート 1 及び 2 のセンチネル被験者の利用可能な非盲検での有効性データを含む。

人口統計学的特性

各コホートのセンチネル被験者は、111-206 試験で 1 年間の BMN 111 投与を完了した後に 111-208 試験を継続しているため、1 歳年上であった。

111-208 試験のコホート 1 のセンチネル被験者の Day 1 の平均年齢（SD）は、60.48（13.07）カ月（範囲：42.1～71.6 カ月）であった。センチネル被験者の 3/4 例が男児であった。

コホート 2 では、センチネル被験者の Day 1 の平均年齢（SD）は、27.88（4.26）カ月（範囲：23.1～33.3 カ月）であった。センチネル被験者の多く（3/4 例）は白人であり、非ヒスパニック又はラテン系であった。

コホート 3 では、中間報告書のデータカットオフ時点で 111-208 試験に移行したセンチネル被験者はいなかった。

コホート 1 及び 2 の無作為化被験者の人口統計学的特性を 2.7.4.1.1.6.7 項に示す。

有効性の結果

111-208 試験のセンチネル被験者に基づく予備的なデータでは、BMN 111 投与後に明らかな成長の傾向が認められた（表 2.7.3.2.7.2.1）。より年齢の高い ACH 小児患者での所見と同様に、コホート 1 及び 2 のセンチネル被験者でも身長 Z スコアの改善が認められた。

コホート 1 のセンチネル被験者では、111-208 試験 52 週時の年間成長速度の 111-206 試験ベースラインからの平均変化量（SD）は−0.27（1.09）cm/年に低下した。

111-208 試験の 26 週来院を完了したコホート 2 のセンチネル被験者 1 例では、年間成長速度の低下が認められ、−3.26 cm/年であった。

コホート 3 では、111-208 試験に移行したセンチネル被験者はいなかった。

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

センチネル被験者での経時的な立位身長／体長のスパゲッティプロットを図 2.7.3.2.7.2.1 に示す。コホート 1 の被験者では 2 年間の投与により、身長は中央値未満（111-901 試験の期間）から投与後に ACH±2 SD 超へ増加した。

表 2.7.3.2.7.2.1 111-208 試験の有効性の結果（センチネル被験者、FAS）(1/3)

	コホート 1 (N = 4)	コホート 2 (N = 4)	コホート 3 (N = 3)	計 (N = 11)
主要評価 － 身長 Z スコア				
ベースライン				
n	4	4	3	11
平均値（SD）	-4.51 (0.33)	-4.72 (0.53)	-4.18 (0.77)	-4.50 (0.53)
中央値	-4.49	-4.69	-4.48	-4.49
最小値、最大値	-4.9, -4.2	-5.4, -4.1	-4.8, -3.3	-5.4, -3.3
111-208 試験の 26 週時の 111-206 試験ベースラインからの変化量 [a]				
n	4	1	0	5
平均値（SD）	0.45 (0.29)	0.78 (NA)	NA (NA)	0.51 (0.29)
中央値	0.44	0.78	NA	0.61
最小値、最大値	0.1, 0.8	0.8, 0.8	NA, NA	0.1, 0.8
111-208 試験の 52 週時の 11-206 試験ベースラインからの変化量 [a]				
n	3	0	0	3
平均値（SD）	0.62 (0.36)	NA (NA)	NA (NA)	0.62 (0.36)
中央値	0.77	NA	NA	0.77
最小値、最大値	0.2, 0.9	NA, NA	NA, NA	0.2, 0.9
副次評価 － 年間成長速度、cm/年				
ベースライン				
n	4	4	3	11
平均値（SD）	6.21 (1.73)	11.93 (1.32)	24.78 (5.39)	13.35 (8.22)
中央値	5.72	12.09	24.63	11.53
最小値、最大値	4.7, 8.7	10.3, 13.3	19.5, 30.2	4.7, 30.2

表 2.7.3.2.7.2.1 111-208 試験の有効性の結果（センチネル被験者、FAS）(2/3)

	コホート 1 (N = 4)	コホート 2 (N = 4)	コホート 3 (N = 3)	計 (N = 11)
111-208 試験の 26 週時の 11-206 試験ベースラインからの変化量 [a]				
n	4	1	0	5
平均値（SD）	0.27 (1.13)	-3.26 (NA)	NA (NA)	-0.43 (1.86)
中央値	0.15	-3.26	NA	-0.07
最小値、最大値	-1.0, 1.8	-3.3, -3.3	NA, NA	-3.3, 1.8
111-208 試験の 52 週時の 11-206 試験ベースラインからの変化量 [a]				
n	3	0	0	3
平均値（SD）	-0.27 (1.09)	NA (NA)	NA (NA)	-0.27 (1.09)
中央値	0.09	NA	NA	0.09
最小値、最大値	-1.5, 0.6	NA, NA	NA, NA	-1.5, 0.6
副次評価 －上体と下体の身体比率				
ベースライン				
n	4	4	3	11
平均値（SD）	2.25 (0.36)	2.56 (0.25)	3.12 (0.37)	2.60 (0.46)
中央値	2.29	2.58	3.29	2.57
最小値、最大値	1.9, 2.6	2.3, 2.9	2.7, 3.4	1.9, 3.4
111-208 試験の 26 週時の 11-206 試験ベースラインからの変化量 [a]				
n	4	1	0	5
平均値（SD）	-0.11 (0.08)	-0.29 (NA)	NA (NA)	-0.14 (0.11)
中央値	-0.09	-0.29	NA	-0.14
最小値、最大値	-0.2, 0.0	-0.3, -0.3	NA, NA	-0.3, 0.0

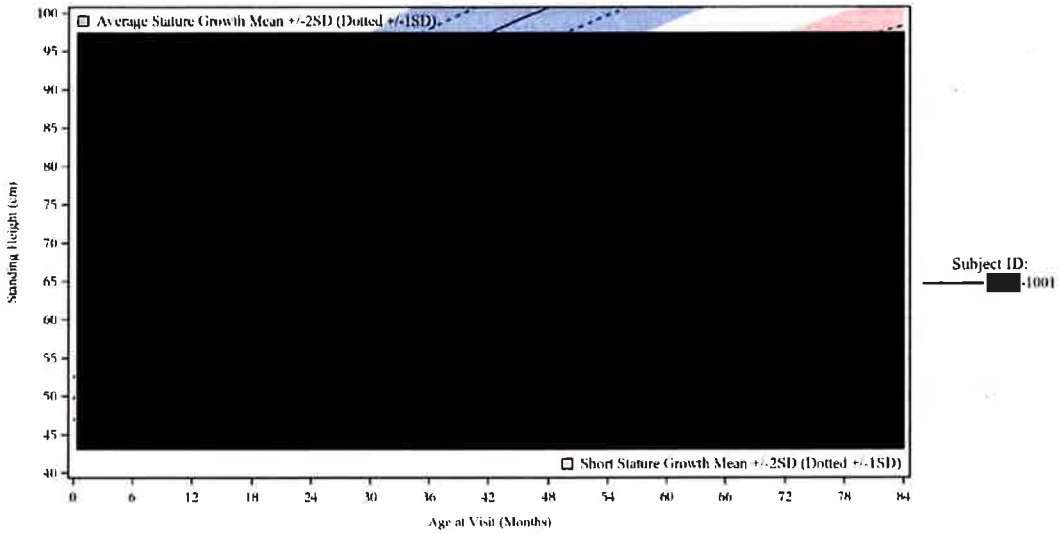
表 2.7.3.2.7.2.1 111-208 試験の有効性の結果（センチネル被験者、FAS）（3/3）

	コホート 1 (N = 4)	コホート 2 (N = 4)	コホート 3 (N = 3)	計 (N = 11)
111-208 試験の 52 週時の 11-206 試験ベースラインからの変化量 [a]				
n	3	0	0	3
平均値（SD）	-0.19 (0.10)	NA (NA)	NA (NA)	-0.19 (0.10)
中央値	-0.21	NA	NA	-0.21
最小値、最大値	-0.3, -0.1	NA, NA	NA, NA	-0.3, -0.1

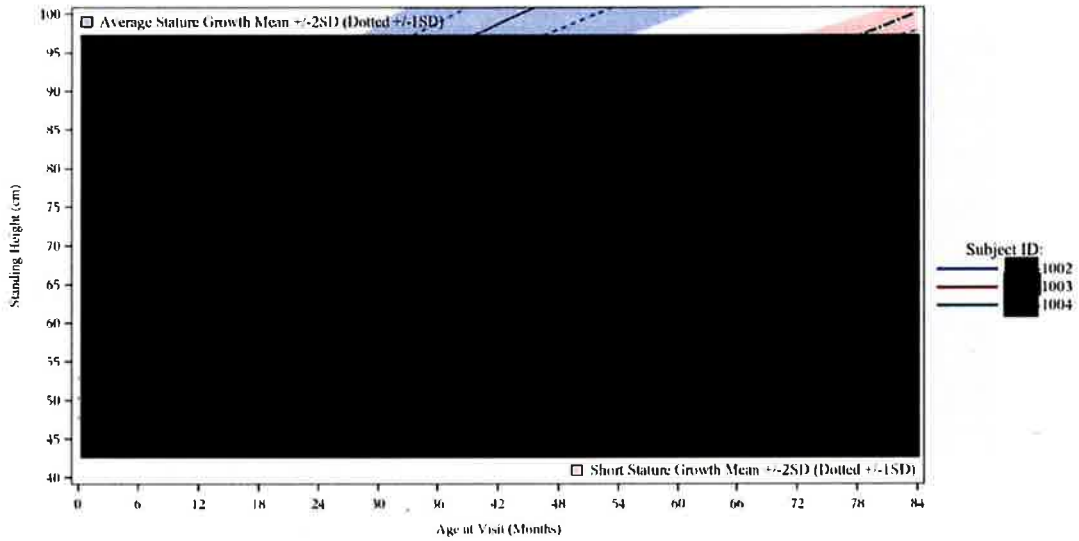
FAS：最大の解析対象集団、N：投与群の被験者総数、n：被験者数、NA：該当なし、SAP：統計解析計画書、SD：標準偏差
ベースラインは Day 1 又は Day 1 の測定値がない場合はスクリーニング時。
身長 Z スコアは、アメリカ疾病管理予防センター（CDC）の標準身長の性別及び年齢別の参照データ及び標準マクロ、又は WHO の参照データ及び標準マクロを用いて、立位身長／体長に基づき算出した（111-206/208 試験中間 SAP）。
年間成長速度は立位身長又は体長を使用して得られた（111-206/208 試験中間 SAP）。
各来院時の年間成長速度は経時的に前の 12 カ月間から得られた。例えば、ベースラインから 12 カ月までの年間成長速度＝［(12 カ月来院時の立位身長－ベースライン来院時の立位身長）÷（12 カ月来院の日付－ベースライン来院時の日付)］×365.25。
体長及び頭頂から臀部の長さは立位身長又は座高のどちらかが収集されなかった場合に使用する（111-206/208 試験中間 SAP）。
a：ベースラインからの変化量は、両時点の測定値のある被験者データに基づく。
出典：111-206/208 試験中間報告書（5.3.5.1.2）Table 14.2.1.1、Table 14.2.2.1、Table 206.14.2.4.1

図 2.7.3.2.7.2.1 コホート別及び性別の経時的な立位身長のスパゲッティプロット（センチネル被験者、111-206 及び 111-208 試験：FAS）（1/3）

コホート 1：女児



コホート 1：男児

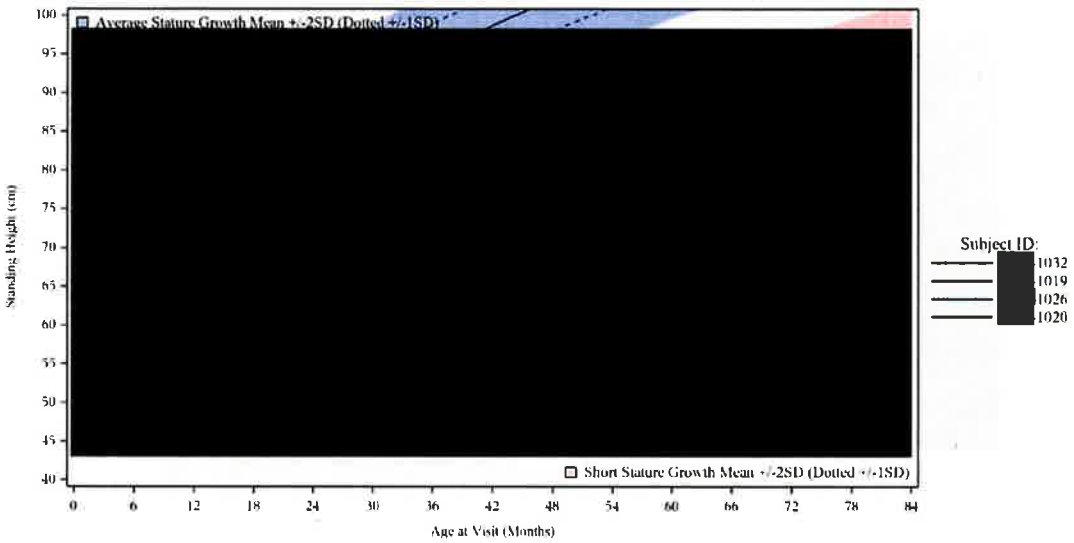


コホート 2：女児

該当なし

図 2.7.3.2.7.2.1 コホート別及び性別の経時的な立位身長のスパゲッティプロット（センチネル被験者、111-206 及び 111-208 試験：FAS）（2/3）

コホート 2：男児



コホート 3：女児

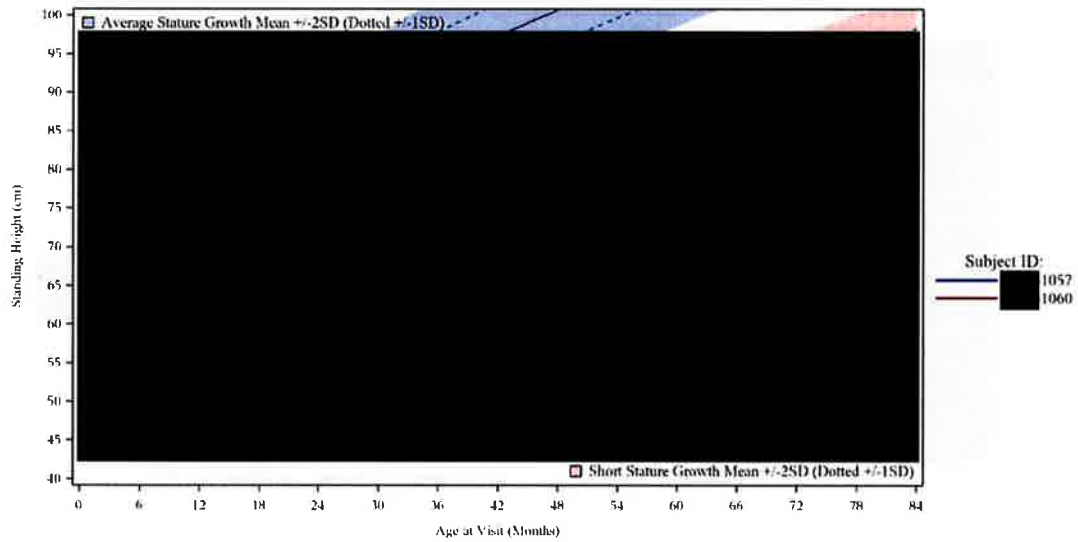
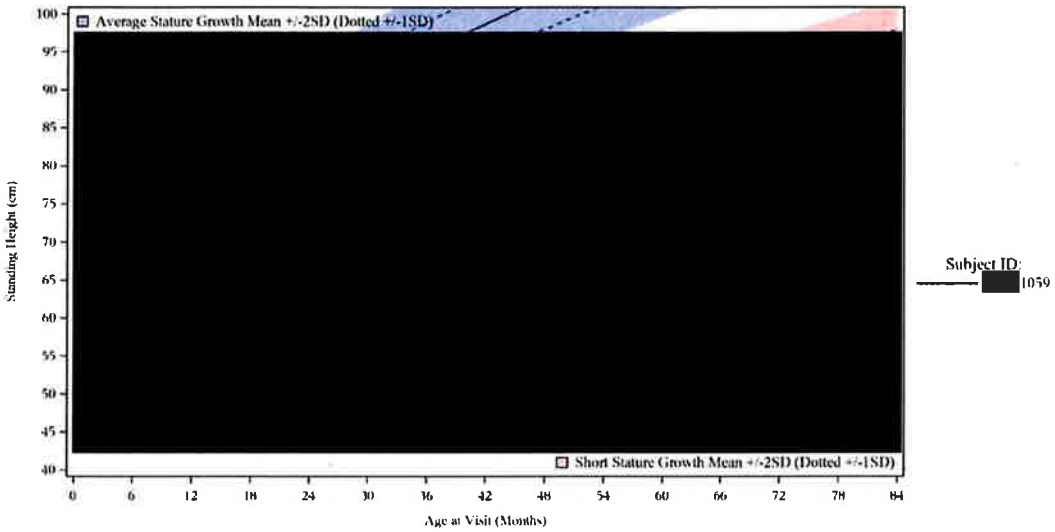


図 2.7.3.2.7.2.1 コホート別及び性別の経時的な立位身長のスパゲッティプロット（センチネル被験者、111-206 及び 111-208 試験：FAS）(3/3)

コホート 3：男児



FAS：最大の解析対象集団、SD：標準偏差
破線は 111-901 試験、実線は 111-206 試験、破線／実線は 111-208 試験のデータをそれぞれ参照している。
標準身長のデータはアメリカ疾病管理予防センター（CDC）の性別及び年齢別の参照データ、低身長のデータは年齢－性別に応じた公表データ（Hoover-Fong 2017）に準拠。
出典：111-206/208 試験中間報告書（5.3.5.1.2）Figure 14.2.2.1.1A、Figure 14.2.2.1.2A、Figure 14.2.2.1.3A、Figure 14.2.2.1.4A、Figure 14.2.2.1.5A、Figure 14.2.2.1.6A

詳細は 111-206/208 試験中間報告書（5.3.5.1.2）に示した。

2.7.3.2.8 自然経過試験

リアルワールドエビデンスは、複数の地域と幅広い小児年齢層の未治療 ACH 患者を対象とした 4 試験の観察研究から収集した。各 NH データのデータソースは 2.7.3.1.2 項に要約した。

本申請に用いた主要な NH データのデータソースは AchNH 研究であり、主解析の結果を裏付ける補助的なデータソースとして 111-901 試験、LIAISE、及び KAISER 研究を用いた。

主要な NH データ（AchNH）は、ACH の確定診断を受けた患者の成長を特徴づけるためのレトロスペクティブな医師主導の試験であった。AchNH は、米国の高度専門骨格異形成センター4 施設で実施され、体系的かつ包括的にデータを収集した。これは、BMN 111 試験に登録した被験者の年齢範囲の豊富な身長データを含む大規模なデータであり、大量の測定値が縦断的に収集されている。主要な NH データのデータセットの概要を表 2.7.3.2.8.1 に示す。このデータは、ACH の確定診断が記録されている 1374 例からなる。このうち、5～16 歳（BMN 111 の臨床開発プログラムに該当する適切な年齢層）の 791 例が、測定時年齢の明らかな身長評価データを 1 つ以上有した。

表 2.7.3.2.8.1 主要な NH データのデータセットの概要（全被験者）

	AchNH n (%)
データセットに含まれる被験者数、n（%）	1374 (100.0)
解析に適した被験者数	1329 (96.7)
5～16 歳で 1 つ以上の身長測定値を有する NH 記述的母集団の被験者数	791 (57.6)
除外した被験者数	45 (3.3)
介入試験に登録された被験者数	10 (0.7)
測定時年齢の明らかな身長評価を有さない被験者数	28 (2.0)
成長ホルモン治療又は脚延長術を受けた被験者数	7 (0.5)

AchNH：軟骨無形成症の自然経過観察、n：被験者数、NH：自然経過観察
この表はデータセットの単純化した内訳を示しており、NH データのデータソースに基づく外部対照の完全な記載ではない。外部対照の詳細は、自然経過統計解析計画書（Appendix 1）に示した。
出典：NH Integrated Analyses Report（5.3.5.3.4）Table 1.1

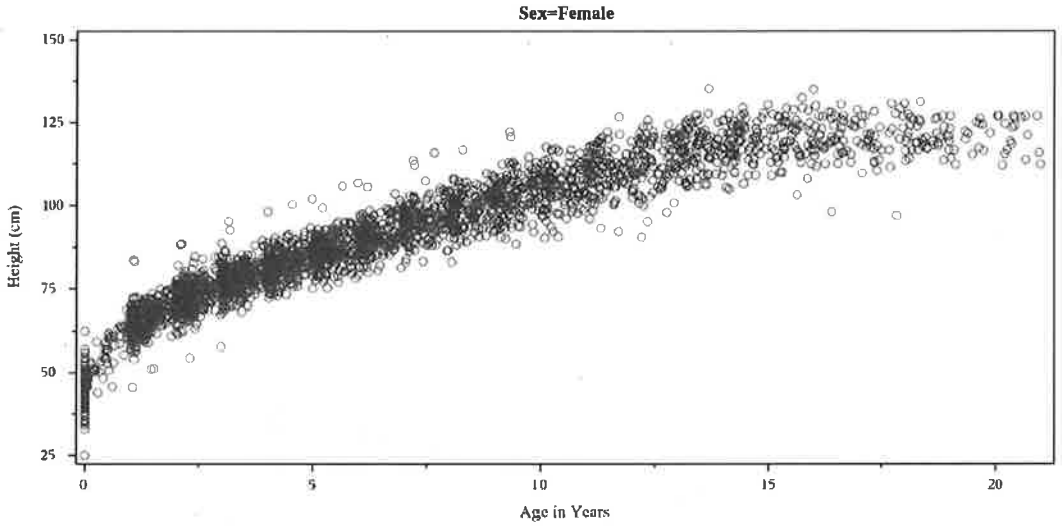
AchNH のデータセットでは、男児（51.3%）と女児（48.7%）の割合は均等であり、大部分（77.4%）が白人に分類された。この分布は、BMN 111 の臨床試験の分布と類似している。

本データセットの解析は、BMN 111 試験に登録した小児の年齢範囲の身長データの完全性と同時性を評価するために行った。

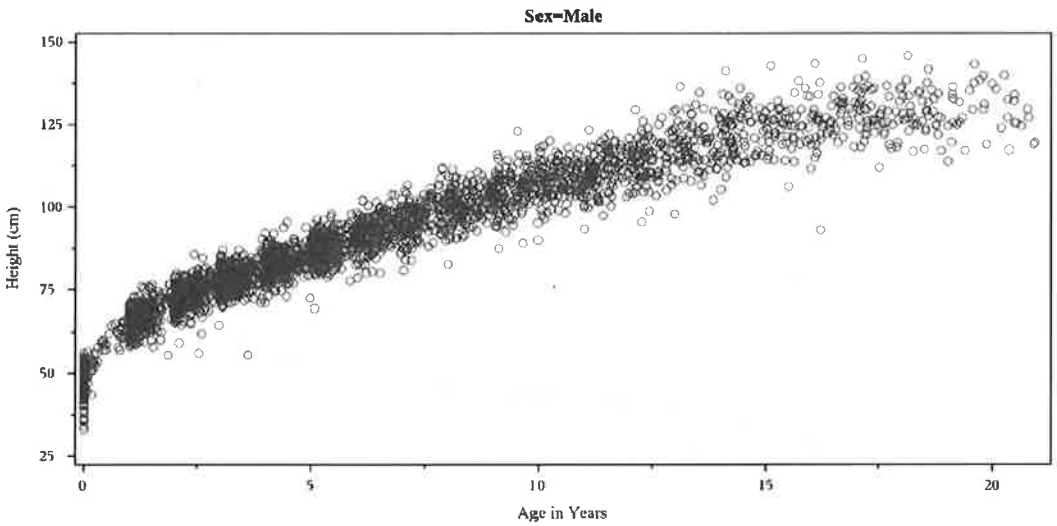
20 歳以下の性別及び評価時年齢別の身長の散布図を図 2.7.3.2.8.1 に要約した。計 268 例（33.9%）に 5 年以上の追跡データがあり、本データセットの豊富なデータが利用可能であることが確認された。

図 2.7.3.2.8.1 性別及び評価時年齢別の身長の散布図（主要な NH 記述的母集団）

女児



男児



NH：自然経過観察
出典：NH Integrated Analyses Report（5.3.5.3.4）Figure 1.1.1.1.1、Figure 1.1.2.1.1

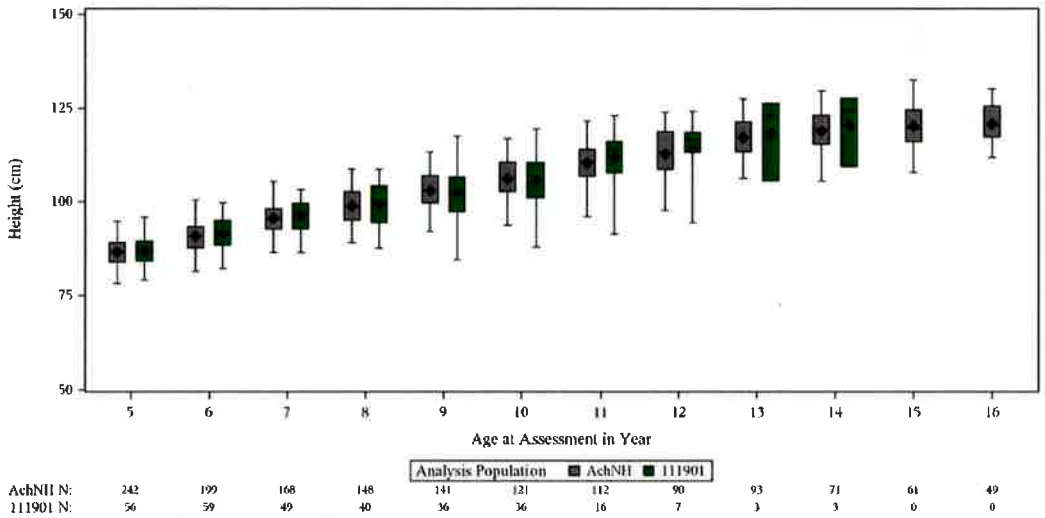
5～16 歳の平均身長は、男女ともに、2000 年以前に生まれた被験者と 2000 年以降に生まれた被験者で差がなく、収集した身長データに時間的傾向や同時性は確認されなかった［NH Integrated Analyses Report（5.3.5.3.4）、2.1.2.1 項］。

身長データはレトロスペクティブに収集したものであるが、すべての年齢及び性別でプロスペクティブデザインの 111-901 試験又は公表データ（Merker 2018）と同様であり、差がみられなか

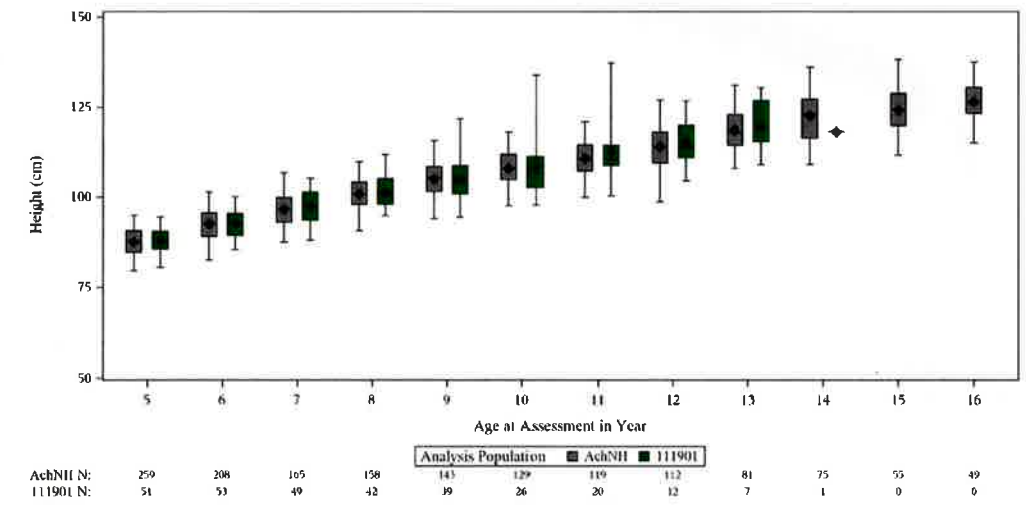
った（図 2.7.3.2.8.2）。全体として、BMN 111 の成長に対する長期効果を比較解析する外部対照として AchNH データを用いることの同時性、完全性、妥当性が示され、ACH 患者の成長パターンが十分に特徴づけられていることが確認された。詳細は、NH Integrated Analyses Report（5.3.5.3.4）の 2.1.3 項に示した。

図 2.7.3.2.8.2 性別及び年齢別の経時的な身長のボックスプロット（主要な NH 記述的母集団及び 111-901 試験母集団）

女児



男児



AchNH：軟骨無形成症の自然経過観察、N：被験者数、NH：自然経過観察
ボックスプロットは、25 及び 75 パーセンタイルの四分位数（枠線の端）、中央値（中央線）、平均値（ひし形記号）、2.5 及び 97.5 パーセンタイル（ひげ）を示す。アスタリスクは外れ値を示す。
性別は統計出力と本文中の表の間で互換的に使用され、男児又は女児と定義した。
出典：NH Integrated Analyses Report（5.3.5.3.4）Figure 1.5.1.6、Figure 1.5.2.6

その他の補助的な NH データ

主要のデータ比較解析結果の一貫性を支持するため、小規模な NH 研究である 111-901 試験、LIAISE、及び KAISER 研究のリアルワールドエビデンスを補助的なデータソースとして使用した。性別及び年齢別の身長の要約では、111-901 試験と主要な NH データ（AchNH）で 95% CI は重なっていた。身長は 3 つのデータソース（111-901 試験、LIAISE、及び KAISER 研究）間で同様であったため、これらのデータを統合して、より大きなデータセットを提供することが適切であると考えた。詳細は、NH Integrated Analyses Report（5.3.5.3.4）の 2.2.5 項に示した。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

日本人のデータは個々の試験結果の要約（2.7.3.2 項）で検討し、各試験とも全体集団との一貫性が示された（表 2.7.3.2.3.2.2、図 2.7.3.2.4.2.1 及び図 2.7.3.2.7.2.1）。そのため、グローバルな全体集団と日本人での BMN 111 の有効性評価は一貫していると考えられ、本項では日本人の部分集団を分けて記載していない。

本項では、BMN 111 の臨床試験 4 試験（111-202/205 試験及び 111-301/302 試験）］に基づく短期及び長期有効性の比較解析結果を示した（2.7.3.1.4.2 項を参照）。統合データは 5 歳以上の被験者を対象とした。111-206 試験の 5 歳未満の被験者の予備データは、個々の試験の結果の要約（2.7.3.2.6 項）に示した。

短期及び長期の有効性解析は、個々の評価項目について、プラセボ、観察データとプラセボデータの組み合わせ、及び NH データを比較対照に設定して示した（表 2.7.3.1.4.2.1）。

被験者は、投与された BMN 111 の用量に応じて、純粋な 15 µg/kg 集団又は最大 15 µg/kg 集団に含めた（2.7.3.1.4.1 項）。統合データの一部である各試験の投与群の結果は、統合データと並列で示した。また、最大 15 µg/kg 集団を対象に、低用量から開始した被験者を再ベースライン化（15 µg/kg 初回投与日を Day 1 とする）して感度分析を行った。

これらの統合集団の解析には経時的な被験者内比較を含み、統計学的検定を用いてベースラインと投与後 6 カ月ごとのデータを比較した。要約表には 111-901 試験の来院時点も含めた。

2.7.3.3.1 試験対象集団

111-301/302 及び 111-202/205 試験には小児及び青年の ACH 患者、111-206/208 試験にはより若年の 60 カ月未満の ACH 患者を登録した。いずれも臨床的根拠を示す記録があり、遺伝子検査で確定診断された ACH 患者とした。選択及び除外基準は、先行試験（111-202、111-206 及び 111-301 試験）と長期継続試験（111-205、111-208 及び 111-302 試験）で類似していた。

111-301/302、111-202/205 及び 111-206/208 試験の主な選択／除外基準を表 2.7.3.3.1.1 に要約した。

表 2.7.3.3.1.1 主な選択／除外基準（111-301/302、111-202/205、111-206/208 試験）

選択基準	第 2 相試験	第 3 相試験
臨床的根拠の記録があり、遺伝子検査で ACH の確定診断を受けた患者	111-202 111-206	111-301
登録時年齢が 5～18 歳未満	NA	111-301
登録時年齢が 5～14 歳以下	111-202	NA
登録時年齢が 60 カ月未満	111-206	NA
少なくとも投与前 6 カ月間の立位身長を含む成長評価があり、現時点で 111-901 試験に参加中の患者	111-202 111-206[a]	111-301
投与前 3 カ月以上の観察データを有する。なお、この観察データは、1）111-901 試験に登録、又は 2）投与開始前に 3 カ月以上の無治療観察期間を設けることで入手可能である。	111-206[b]	NA
BMN 111 の先行試験での投与を完了した	111-205 111-208	111-302
補助なしに歩行及び起立できる	111-202	111-301/302
身体的にすべての試験手順を実施可能でありその意志がある	111-202 111-206	111-301/302
除外基準		
ACH 以外の軟骨低形成症又は低身長状態（ダウン症、偽 ACH など）を有する患者	111-202 111-206	111-301/302
骨端線閉鎖	111-202/205	111-301/302
本試験期間中に脚延長術が計画されている又は見込まれる。 脚延長術の既往を有する被験者では、スクリーニングの 18 カ月前までに手術を行い、後遺症なく完全に治癒している場合には登録可。	111-202/205	111-301/302
成長ホルモンによる治療中	NA	111-301/302
成長ホルモン製剤を過去 6 カ月以内に投与又は時期を問わない 3 カ月超の長期投与	111-202 111-206	NA

ACH：軟骨無形成症、NA：該当なし
a：コホート 1 及び 2 のみ
b：コホート 3 のみ

2.7.3.3.1.1 被験者の内訳

個々の試験のデータカットオフ日までに、5 歳以上の計 131 例が 15 µg/kg の BMN 111 投与を受け、純粋な 15 µg/kg 集団に含めた。内訳は、111-202/205 試験のコホート 3 の 10 例、111-301 試験で BMN 111 投与を受けた 60 例［58 例は 111-302 試験で BMN 111 投与を継続（vos/vos 群）、日本人 3 例を含む］、111-301 試験でプラセボ投与を受けた 111-302 試験の 61 例（plc/vos 群、日本人 4 例を含む）であった（表 2.7.3.3.1.2.1）。5 歳未満の 62 例が 111-206/208 試験で BMN 111 15 µg/kg 又は 30 µg/kg の投与を受けた（日本人 8 例を含む）（2.7.3.2.6.3 項）。111-206/208 試験の患者は統合解析に含めなかった。

純粋な 15 µg/kg 集団を対象に、統合した全試験及び各試験の追跡期間を表 2.7.3.3.1.1.1 に要約した。また、最大 15 µg/kg 集団の追跡期間（来院日及びデータカットオフ日に基づく）及び感度分析の概要を ISE（5.3.5.3.2）の Table 14.1.13.19 及び Table 14.1.13.20 にそれぞれ示した。

投与量及びデータカットオフ日に基づく追跡期間は、ISE（5.3.5.3.2）の Table 14.1.13.14（純粋な 15 µg/kg 集団）、Table 14.1.13.15（最大 15 µg/kg 集団）、及び Table 14.1.13.16（最大 15 µg/kg 集団の感度分析）に要約した。

表 2.7.3.3.1.1.1 来院日及びデータカットオフ日に基づく追跡期間の要約（純粋な 15 µg/kg 集団、FAS）

	111-202/205 試験 コホート 3 (N = 10)	111-301/302 試験 Vos/Vos 群 (N = 60[c])	111-302 試験 Plc/Vos 群 (N = 61[d])	純粋な 15 µg/kg 集団 (N = 131)
追跡期間（月）[a]				
n	10	60	61	131
平均値（SD）	60.6 (0.8)	16.1 (4.4)	4.5 (4.0)	14.1 (15.1)
中央値	60.3	15.5	3.7	12.8
最小値、最大値	60, 62	0, 35	0, 23	0, 62
追跡対象被験者数、n (%)[b]				
6 カ月未満	0	1 (1.7)	48 (78.7)	49 (37.4)
6 カ月以上	10 (100.0)	59 (98.3)	13 (21.3)	82 (62.6)
1 年以上	10 (100.0)	58 (96.7)	4 (6.6)	72 (55.0)
2 年以上	10 (100.0)	3 (5.0)	0	13 (9.9)
3 年以上	10 (100.0)	0	0	10 (7.6)
4 年以上	10 (100.0)	0	0	10 (7.6)
5 年以上	8 (80.0)	0	0	8 (6.1)
追跡期間、人年[a]	50.49	80.50	22.87	153.85

FAS：最大の解析対象集団、N：投与群の総被験者数、n：被験者数、plc：プラセボ、SD：標準偏差、Vos：BMN 111
Day 1 は 15 µg/kg の初回投与日
a：追跡期間は、完了した試験の場合は初回投与日から最終来院日（又は試験中止日）までの期間、実施中の試験の場合は初回投与日からデータカットオフ日までの期間と定義した。
追跡期間の最小値は 1 日（四捨五入のため 0 カ月と表示）であり、111-302 試験の 1 例で報告された。
b：割合は、FAS の総被験者数（各試験／統合集団の N）を分母として算出した。
c：日本人 3 例を含む。このうち 1 例は Day 15 に試験を中止し、111-301 試験で 2 回のみ投与を受けた。
d：日本人 4 例を含む。
出典：ISE（5.3.5.3.2）Table 14.1.13.18

計 4 例（3.1%）が 15 µg/kg の BMN 111 投与を中止し（中止理由は、有害事象が 2 例、被験者の希望が 1 例、医師の判断が 1 例）、そのうち 3 例（2.3%）は試験を中止した。これらの被験者では、On-treatment（投与中止±42 日以内）の評価のみ解析に含めた（表 2.7.3.3.1.1.2）。111-202/205 試験の 3 例（コホート 2 の 1 例、コホート 3 の 2 例）は、最終身長の基準である 1）6 カ月以上の期間で評価された年間成長速度が 1.5 cm/年未満に低下、かつ 2）大腿骨遠位部及び脛骨近位部の X 線画像検査で骨端線の閉鎖を確認の両方を満たした［ISE（5.3.5.3）Listing 16.2.6.1、Listing 16.2.6.2］。この 3 例は、データカットオフ時点で試験を継続していた。詳細は、111-205 試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）の 9.1 項に示した。

各試験のデータカットオフ時点で、純粋な 15 µg/kg 集団の 128 例（97.7%）が 111-205 又は 111-302 試験のいずれかで投与を継続していた。規定の来院時の被験者数を、ISE（5.3.5.3.2）の Table 14.1.1.4（純粋な 15 µg/kg 集団）及び Table 14.1.1.5（最大 15 µg/kg 集団）に要約した。

5 歳未満の乳幼児患者のうち、37 例が 111-206 試験を完了し、111-208 試験に登録された。コホート 1 では、センチネル被験者 4 例及び無作為化被験者 26 例、コホート 2 では、センチネル被験者 4 例及び無作為化被験者 3 例であった。111-206/208 試験又は治験薬投与を中止した被験者はいなかった。センチネル被験者の内訳を 2.7.3.2.6.3 項に示す。

各試験のデータカットオフ日に基づき、4 試験のデータ統合は 24 カ月までであり、それ以降は 111-205 試験の被験者のみ追跡した点に留意すべきである。

表 2.7.3.3.1.1.2 被験者の内訳（純粋な 15 µg/kg 集団、FAS）

	111-202/205 試験 コホート 3 (N = 10)	111-301/302 試験 Vos/Vos (N = 60[c])	111-302 試験 Plc/Vos (N = 61[d])	純粋な 15 µg/kg 集団 (N = 131)
登録被験者数、n（%）[a]	10 (100.0)	60 (100.0)	61 (100.0)	131 (100.0)
被験者の投与／試験の状況、n（%）[a]				
投与	10 (100.0)	60 (100.0)	61 (100.0)	131 (100.0)
投与完了	0	0	0	0
投与継続中	8 (80.0)	58 (96.7)	61 (100.0)	127 (96.9)
投与中止	2 (20.0)	2 (3.3)	0	4 (3.1)
試験完了[b]	0	0	0	0
試験継続中	1 (10.0)	0	0	1 (0.8)
試験中止	1 (10.0)	2 (3.3)	0	3 (2.3)
早期中止の理由				
有害事象	*1 (10.0)*	*1 (1.7)*	*0*	*2 (1.5)*
被験者の希望	*0*	*1 (1.7)*	*0*	*1 (0.8)*
治験担当医師判断	*1 (10.0)*	*0*	*0*	*1 (0.8)*
試験の中止	1 (10.0)	2 (3.3)	0	3 (2.3)
早期中止の理由				
被験者の希望	*0*	*2 (3.3)*	*0*	*2 (1.5)*
その他	*1 (10.0)*	*0*	*0*	*1 (0.8)*
被験者の試験状況、n（%）[a]				
試験完了[b]	0	0	0	0
試験継続中	9 (90.0)	58 (96.7)	61 (100.0)	128 (97.7)
試験中止	1 (10.0)	2 (3.3)	0	3 (2.3)

FAS：最大の解析対象集団、N：投与群の総被験者数、n：被験者数、plc：プラセボ、Vos：BMN 111
中止理由は、当該試験の記載を引用した。
a：割合は、FAS の被験者総数（各試験／統合集団の N）を分母として算出した。
b：最終身長に到達して投与を中止した被験者、又は 5 年間の試験期間終了前に最終身長に達した場合には 5 年間追跡した被験者を含む。
c：日本人 3 例を含む。このうち 1 例は、Day 15 に試験を中止し、111-301 試験で 2 回のみ投与を受けた。
d：日本人 4 例を含む。
出典：ISE（5.3.5.3.2）Table 14.1.1.1、Table 14.1.2.1

最大 15 µg/kg 集団及び感度分析について、被験者の内訳及び中止理由をそれぞれ ISE（5.3.5.3.2）の Table 14.1.1.2 及び Table 14.1.2.2 に要約した。最大 15 µg/kg 集団の計 143 例は、最大 15 µg/kg の用量で BMN 111 投与を受けた（低用量の 2.5 及び 7.5 µg/kg 投与を含む）。内訳は、111-202/205 試験のコホート 1、2 及び 3 の 22 例、111-301 試験で BMN 111 投与を受けた 60 例［58 例は 111-302 試験で BMN 111 投与を継続（vos/vos 群）］、111-301 試験でプラセボ投与を受けた 111-302 試験の 61 例（plc/vos 群）であった。計 6 例（4.2%）が投与を中止し、そのうち 5 例（3.5%）が試験を中止した。111-206/208 試験の中止理由は、111-206/208 試験中間報告書（5.3.5.1.2）9.1 項に示した。

2.7.3.3.1.2 コンプライアンス

純粋な 15 µg/kg 集団（FAS）を構成する各試験の投与群での治験実施計画書に規定された用法・用量の投与遵守率は表 2.7.3.3.1.2.1 に要約し、最大 15 µg/kg 集団（FAS）での投与遵守率は ISE（5.3.5.3.2）の Table 14.1.12.2 に要約した。乳幼児被験者での 15 µg/kg 又は 30 µg/kg の投与遵守率は 90%以上であった［111-206/208 試験中間報告書（5.3.5.1.2）］。

純粋な 15 µg/kg 集団の試験ごとの投与遵守率の平均値は、111-202/205 試験のコホート 3、111-301/302 試験の vos/vos 群、及び 111-302 試験の plc/vos 群のいずれも 90%以上で、同程度であった。

純粋な 15 µg/kg 集団での投与遵守率の平均値（SD）は 98.71（3.00）%であり、すべての被験者が 80.0%以上の投与遵守率であった。

各試験の 1 日投与量の平均値の範囲は、14.15 µg/kg（111-202/205 試験のコホート 3）から 14.80 µg/kg（111-301/302 試験 vos/vos 群）であり、純粋な 15 µg/kg 集団の 1 日投与量の平均値（SD）は 14.69（0.70）µg/kg であった［ISE（5.3.5.3.2）Table 14.1.13.5］。

曝露状況の詳細は 2.7.4.1.2 項に記載した。統合集団の曝露状況は、ISE（5.3.5.3.2）の Table 14.1.13.1（純粋な 15 µg/kg 集団）、Table 14.1.13.2（最大 15 µg/kg 集団）、及び Table 14.1.13.3（最大 15 µg/kg 集団の感度分析）に示した。

表 2.7.3.3.1.2.1 投与遵守率（純粋な 15 µg/kg 集団、FAS）

	111-202/205 試験 コホート 3 (N = 10)	111-301/302 試験 Vos/Vos (N = 60[c])	111-302 試験 Plc/Vos (N = 61[d])	純粋な 15 µg/kg 集団 (N = 131)
治験実施計画書で規定した用法・用量の投与遵守率、%[b]				
n	10	60	61	131
平均値（SD）	95.21 (6.25)	99.07 (2.40)	98.93 (2.40)	98.71 (3.00)
中央値	97.23	99.54	100.00	99.71
最小値、最大値	80.0, 100.0	91.7, 111.6	85.7, 103.3	80.0, 111.6
治験実施計画書で規定した用法・用量の投与遵守率、n (%)[a,b]				
≥80%	10 (100.0)	60 (100.0)	61 (100.0)	131 (100.0)
≥90%	9 (90.0)	60 (100.0)	60 (98.4)	129 (98.5)
100%	1 (10.0)	17 (28.3)	36 (59.0)	54 (41.2)

FAS：最大の解析対象集団、N：投与群の総被験者数、n：被験者数、plc：プラセボ、SD：標準偏差、Vos：BMN 111
a：割合は、FAS の総被験者数（各試験の N／統合集団）を分母として算出した。
b：（投与した総単位数÷実際の投与期間中に計画された総単位数）×100 の式から算出した。
c：日本人 3 例を含む。このうち 1 例は Day 15 に試験を中止し、111-301 試験で 2 回のみ投与を受けた。
d：日本人 4 例を含む。
出典：ISE（5.3.5.3.2）Table 14.1.12.1

最大 15 µg/kg 集団の試験ごとの投与遵守率の平均値は 90%を超え、111-202/205 試験のコホート 1、2 及び 3、111-301/302 試験の vos/vos 群、及び 111-302 試験の plc/vos 群の投与遵守率の平均値は同程度であった。

最大 15 µg/kg 集団での投与遵守率の平均値（SD）は 98.70（2.90）%であり、すべての被験者で 80.0%以上であった［ISE（5.3.5.3.2）Table 14.1.12.2］。

各試験の投与群の 1 日投与量の平均値は、13.52 µg/kg（111-202/205 試験のコホート 1、2 及び 3）～14.80 µg/kg（111-301/302 試験の vos/vos 群）の範囲であり、最大 15 µg/kg 集団の 1 日投与量の平均値（SD）は 14.55（0.86）µg/kg であった［ISE（5.3.5.3.2）Table 14.1.13.6］。

最大 15 µg/kg 集団の感度分析の投与遵守率及び投与情報は、ISE（5.3.5.3.2）の Table 14.1.12.3 及び Table 14.1.13.7 にそれぞれ示した。

1 年ごとの投与遵守率は、ISE（5.3.5.3.2）の Table 14.1.12.5（純粋な 15 µg/kg 集団）、Table 14.1.12.6（最大 15 µg/kg 集団）、及び Table 14.1.12.7（最大 15 µg/kg 集団の感度分析）に示した。

投与不遵守の理由は、ISE（5.3.5.3.2）の Table 14.1.13.9（純粋な 15 µg/kg 集団）、Table 14.1.13.10（最大 15 µg/kg 集団）、及び Table 14.1.13.11（最大 15 µg/kg 集団の感度分析）に示した。

2.7.3.3.1.3 人口統計学的特性

それぞれの試験は世界各国で実施され、試験全体で大部分の被験者は北米（47.6%）及び欧州（27.3%）で募集された。111-202/205 試験のコホート 1、2 及び 3 では、大部分が北米（68.2%）で募集され、残りは英国、フランス、オーストラリアで募集された。111-301 試験では、北米、

英国、オーストラリアに加え、ドイツ、スペイン、トルコ、日本でも被験者が募集された［ISE（5.3.5.3.2）Table 14.1.6.2］。

純粋な 15 µg/kg 集団の人口統計学的特性は、表 2.7.3.3.1.3.1 に要約した。データは、BMN 111 の初回投与以降のものを示した。

BMN 111 15 µg/kg 又は 30 µg/kg を投与された 60 カ月未満の乳幼児患者の人口統計学的特性を、2.7.3.2.6.3 項に示す。各コホートの Day 1 の平均年齢（SD）は、試験デザインを反映し、コホート 1 のセンチネル被験者で 48.45（13.28）カ月、コホート 2 のセンチネル被験者で 15.79（4.02）カ月であった。センチネル被験者の多くは白人男児であった。

試験間の人口統計学的特性はおおむね同様であった。

BMN 111 初回投与前の平均年齢（SD）は、111-202/205 試験のコホート 3 が 8.54（1.54）歳、111-301/302 試験の vos/vos 群が 8.35（2.43）歳であり、同程度であった。111-302 試験の plc/vos 群のベースライン年齢は vos/vos 群と比較して高かったが、vos/vos 群のベースライン年齢は plc/vos 群のベースラインの 1 年前（111-301 試験開始時）に記録されたものであることから、この結果は予測されていた。これに関しては、年齢区分別に示した数値の差にも反映されている。111-202/205 試験と 111-301/302 試験の vos/vos 群では、大部分が 5～8 歳未満又は 8～11 歳未満の年齢区分であるのに対して、111-302 試験の plc/vos 群では大部分が 11～15 歳未満の年齢区分であった。

男女の割合は均等であった。被験者の大部分は白人で、次いでアジア人が多かった。体格指数（BMI）の平均値に試験間で意義のある差は認められなかった。ベースライン時、被験者の大部分はタナーステージ 1 であった。111-302 試験の plc/vos 群ではタナーステージ >1 が多かったが、これは BMN 111 投与開始時の年齢が高いことを反映している。

純粋な 15 µg/kg 集団の平均年齢（SD）は 9.16（2.53）歳で、大部分は 5～8 歳未満（38.2%）であり、次いで 8～11 歳未満が 32.8%、11～15 歳未満が 28.2%であった。15～18 歳未満は 1 例であった。留意点として、被験者の約 22%がタナーステージ >1 であり、そのほとんどは女児であった。経時的なタナーステージは ISE（5.3.5.3.2）の Table 14.1.14.1（純粋な 15 µg/kg 集団）、Table 14.1.14.2（最大 15 µg/kg 集団）、及び Table 14.1.14.3（最大 15 µg/kg 集団の感度分析）に示した。

表 2.7.3.3.1.3.1 人口統計学的特性及びベースライン特性（純粋な 15 µg/kg 集団、FAS）（1/2）

	111-202/205 試験 コホート 3 (N = 10)	111-301/302 試験 Vos/Vos (N = 60[d])	111-302 試験 Plc/Vos (N = 61[e])	純粋な 15 µg/kg 集団 (N = 131)
Day 1 の年齢、歳				
n	10	60	61	131
平均値（SD）	8.54 (1.54)	8.35 (2.43)	10.07 (2.48)	9.16 (2.53)
中央値	8.40	7.78	10.29	9.00
最小値、最大値	6.3, 11.1	5.1, 13.1	6.1, 15.9	5.1, 15.9
Day 1 の年齢、n（%）[a]				
5～8 歳未満	4 (40.0)	31 (51.7)	15 (24.6)	50 (38.2)
8～11 歳未満	5 (50.0)	17 (28.3)	21 (34.4)	43 (32.8)
11～15 歳未満	1 (10.0)	12 (20.0)	24 (39.3)	37 (28.2)
15～18 歳未満	0	0	1 (1.6)	1 (0.8)
性別、n（%）[a]				
男児	4 (40.0)	31 (51.7)	33 (54.1)	68 (51.9)
女児	6 (60.0)	29 (48.3)	28 (45.9)	63 (48.1)
人種、n（%）[a]				
白人	5 (50.0)	45 (75.0)	41 (67.2)	91 (69.5)
アジア人	3 (30.0)	10 (16.7)	13 (21.3)	26 (19.8)
日本人	0	3 (5.0)	4 (6.6)	7 (5.3)
その他	3 (30.0)	7 (11.7)	9 (14.8)	19 (14.5)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	1 (10.0)	3 (5.0)	2 (3.3)	6 (4.6)
混血	0	2 (3.3)	5 (8.2)	7 (5.3)
その他	1 (10.0)	0	0	1 (0.8)
民族集団、n（%）[a]				
ヒスパニック又はラテン	1 (10.0)	1 (1.7)	6 (9.8)	8 (6.1)
非ヒスパニック又はラテン	9 (90.0)	59 (98.3)	55 (90.2)	123 (93.9)

表 2.7.3.3.1.3.1 人口統計学的特性及びベースライン特性（純粋な 15 µg/kg 集団、FAS）（2/2）

	111-202/205 試験 コホート 3 (N = 10)	111-301/302 試験 Vos/Vos (N = 60[d])	111-302 試験 Plc/Vos (N = 61[e])	純粋な 15 µg/kg 集団 (N = 131)
地域、n（%）[a]				
北アメリカ	7 (70.0)	27 (45.0)	26 (42.6)	60 (45.8)
ヨーロッパ	2 (20.0)	18 (30.0)	18 (29.5)	38 (29.0)
日本	0	3 (5.0)	4 (6.6)	7 (5.3)
その他の地域[b]	1 (10.0)	12 (20.0)	13 (21.3)	26 (19.8)
タナーステージ[c], n (%)[a]				
1	10 (100.0)	48 (80.0)	42 (68.9)	100 (76.3)
>1	0	12 (20.0)	17 (27.9)	29 (22.1)
性別とタナーステージ[c], n (%)[a]				
男児タナーステージ 1	4 (40.0)	28 (46.7)	27 (44.3)	59 (45.0)
女児タナーステージ 1	6 (60.0)	20 (33.3)	15 (24.6)	41 (31.3)
男児タナーステージ >1	0	3 (5.0)	6 (9.8)	9 (6.9)
女児タナーステージ >1	0	9 (15.0)	11 (18.0)	20 (15.3)
体重（kg）				
n	10	60	60	130
平均値（SD）	24.29 (6.03)	22.88 (7.96)	27.46 (9.99)	25.10 (9.06)
中央値	23.95	21.33	25.70	23.95
最小値、最大値	16.7, 36.4	13.6, 53.0	13.0, 74.5	13.0, 74.5
BMI（kg/m^2）				
n	10	60	60	130
平均値（SD）	21.98 (2.64)	22.22 (3.44)	23.49 (5.95)	22.79 (4.74)
中央値	21.20	21.56	22.48	21.98
最小値、最大値	19.7, 27.5	17.7, 34.6	16.8, 61.0	16.8, 61.0

BMI：体格指数、FAS：最大の解析対象集団、N：投与群の被験者総数、n：被験者数、plc：プラセボ、SD：標準偏差、Vos：BMN 111
Day 1 は 15 µg/kg の初回投与日である。
a：割合は、FAS の総被験者数（各試験の N／統合集団）を分母として算出した。
b：その他の地域は、オーストラリアやトルコなどの他のすべての地域又は国が含まれる。
c：タナーステージ（1、>1）は、男児は生殖器、女児は乳房のタナーステージを用いて決定した。

d：日本人 3 例を含む。このうち 1 例は Day 15 に試験を中止し、111-301 試験で 2 回のみ投与を受けた。
e：日本人 4 例を含む。
出典：ISE（5.3.5.3.2）Table 14.1.6.1、Table 14.1.7.1

人口統計学的特性及びベースライン特性は、最大 15 µg/kg 集団［ISE（5.3.5.3.2）Table 14.1.6.2 及び Table 14.1.7.2）と最大 15 µg/kg 集団の感度分析［ISE（5.3.5.3.2）Table 14.1.6.3 及び Table 14.1.7.3］のいずれも 15 µg/kg の初回投与日を Day 1 としたため、111-202/205 試験のコホート 1、2、及び 3 の平均年齢（SD）［8.91（17.76）歳］を除き、同様であった。

18 カ月の無作為化群の人口統計学的特性及びベースライン特性は、ISE（5.3.5.3.2）の Table 14.1.6.4.2 及び Table 14.1.7.4.2 にそれぞれ示した。

2.7.3.3.1.4 ベースラインの成長データ

ベースライン成長データによって評価した純粋な 15 µg/kg 集団の主要な疾患特性を表 2.7.3.3.1.4.1 に示す。ベースラインの身体測定値及び身体比率の結果から、各試験に登録した被験者の平均身長 Z スコアが標準より約−5 の不均衡な低身長を有することが示され、また公表文献の同年齢の ACH 小児患者ともおおむね同様のデータであった（Hoover-Fong 2008、Hoover-Fong 2017、Merker 2018、del Pino 2019）。

ベースライン成長データには、各試験の投与群でわずかな差が認められた。年間成長速度の最小値と身長欠損（年齢及び性別に応じた標準身長の参照データを使用）の最大値は、111-302 試験の plc/vos 群で認められた。このことは、この群の年齢が他より高いこと、また未治療 ACH 患者で報告された年間成長速度の自然な低下によるものと考えられる（2.7.3.5 項）。年齢の高い群で予想されたように、立位身長は他の投与群の患者に比べて高かった（表 2.7.3.3.1.4.1）。

年間成長速度は、111-202/205 試験のコホート 3 と 111-301/302 試験の vos/vos 群で同程度であったが、身長 Z スコアには差が認められた（それぞれ−4.61、−5.13）。

上体と下体の身体比率は、すべての試験の投与群でおおむね同様であった。

純粋な 15 µg/kg 集団では、ベースライン年間成長速度の平均値（SD）は 4.04（1.41）cm/年、身長 Z スコアは標準に対して−5.09（1.11）、立位身長は 103.58（11.61）cm、及び上体と下体の身体比率は 1.98（0.19）であった。

111-206/208 試験で BMN 111 15 µg/kg 又は 30 µg/kg 投与された 60 カ月未満の乳幼児患者のベースラインの成長データを 2.7.3.2.6.3 項に示す。

表 2.7.3.3.1.4.1 ベースライン成長データ（純粋な 15 µg/kg 集団、FAS）

成長データ（単位）	111-202/205 試験 コホート 3 (N = 10)	111-301/302 試験 Vos/Vos (N = 60[a])	111-302 試験 Plc/Vos (N = 61[b])	純粋な 15 µg/kg 集団 (N = 131)
年間成長速度（cm/年）				
n	10	60	60	130
平均値（SD）	4.04 (1.41)	4.26 (1.53)	3.81 (1.26)	4.04 (1.41)
中央値	3.94	4.14	3.73	3.97
最小値、最大値	1.6, 6.0	-0.1, 6.9	0.8, 7.0	-0.1, 7.0
身長 Z スコア				
n	10	60	60	130
平均値（SD）	-4.61 (1.14)	-5.13 (1.11)	-5.13 (1.09)	-5.09 (1.11)
中央値	-4.85	-5.27	-5.09	-5.07
最小値、最大値	-6.3, -2.6	-7.7, -1.1	-7.8, -2.8	-7.8, -1.1
立位身長（cm）				
n	10	60	60	130
平均値（SD）	104.61 (8.75)	100.20 (11.90)	106.78 (10.91)	103.58 (11.61)
中央値	103.95	98.58	107.82	103.43
最小値、最大値	93.6, 126.1	80.1, 136.8	84.9, 134.0	80.1, 136.8
上体と下体の身体比率				
n	10	60	60	130
平均値（SD）	1.91 (0.23)	1.98 (0.20)	1.98 (0.18)	1.98 (0.19)
中央値	1.98	2.01	1.96	1.99
最小値、最大値	1.4, 2.2	1.3, 2.3	1.6, 2.4	1.3, 2.4

FAS：最大の解析対象集団、N：投与群の被験者総数、n：被験者数、plc：プラセボ、SD：標準偏差、Vos：BMN 111
ベースライン後来院日の年間成長速度は、[(ベースライン後来院日の身長ーベースライン身長）÷（ベースライン後来院日ーベースライン評価日)] ×365.25 と定義した。
身長 Z スコアは、アメリカ疾病管理予防センター（CDC）の標準身長の性別及び年齢別の参照データ（平均値及び SD）を用いて算出した。
ベースライン測定値は、111-301/302 試験の vos/vos 群では 111-301 試験の Day 1、111-202/205 試験のコホート 3 では 111-202 試験の Day 1、111-302 試験 plc/vos 群では 111-302 試験の Day 1 に評価した。
a：日本人 3 例を含む、このうち 1 例は Day 15 に試験を中止し、111-301 試験で 2 回のみ投与を受けた。
b：日本人 4 例を含む。
出典：ISE（5.3.5.3.2）Table 14.1.7.6

最大 15 µg/kg 集団及び感度分析のベースライン成長データは、ISE（5.3.5.3.2）の Table 14.1.7.7 及び Table 14.1.7.8 にそれぞれ示した。最大 15 µg/kg 集団でのベースライン年間成長速度の平均値（SD）は 3.97（1.40）cm/年、身長 Z スコアは標準に対して−5.13（1.09）、立位身長は 103.11（11.38）cm、及び上体と下体の身体比率は 1.99（0.19）であった。

18 カ月の無作為化群のベースライン成長データは、ISE（5.3.5.3.2）の Table 14.1.9.4.2 に示した。

2.7.3.3.1.5 試験被験者での投与前治療

米国及び欧州では ACH に対する薬理学的治療法は承認されていない。現在の治療法は外科的介入と薬剤による対症療法に限られている。日本では、軟骨形成異常症による ACH の治療薬として組換えヒト成長ホルモン（rhGH）が適応されている。

表 2.7.3.3.1.1 に示したように、試験期間中に脚延長術が計画されている又は見込まれる患者は試験から除外した。患者が脚延長術の既往を有する場合、スクリーニングの 18 カ月前までに手術を行い、後遺症なく完全に治癒している場合には登録可とした。また、試験期間中は成長ホルモン製剤の使用が禁止された。過去 6 カ月以内に成長ホルモン又は成長促進剤による治療を受けたことがある又は治療中の被験者は、試験に参加不適格とした。

ベースラインの成長を観察した 111-901 試験では、投与前治療として成長ホルモン製剤を使用したことのある被験者はいなかった。1 例は、思春期を遅らせるために 111-901 試験中に約 4 カ月間（Day 268～401）にわたって Gonapeptyl（triptorelin acetate）が筋肉内投与された。本被験者は後に 111-301 試験に登録され、プラセボに無作為化された後も、思春期を遅らせるために、3 カ月ごとの Gonapeptyl 筋肉内投与を継続した。本被験者はその後、111-302 継続試験に移行した。過去に成長促進治療（成長ホルモン製剤を含む）を受けた日本人はいなかった。

111-901 試験では、5 例に脚延長術の既往歴があり、そのうち 4 例が後に臨床試験に登録された。内訳は、111-202 試験のコホート 3 に 1 例、111-301 試験に 3 例（BMN 111 群 2 例、プラセボ群 1 例）であった。すべての処置は登録の 18 カ月以上前に行われた。登録前に脚延長術を受けた日本人はいなかった。

2.7.3.3.1.6 臨床現場で想定される全患者集団

ACH の特徴は、成長、臨床症状、及び併存疾患に関する様々な公表データによって十分に明らかにされている（Hoover-Fong 2017、Fredwall 2019、Horton 2007）。ACH 患者の成長曲線から、成長速度が標準身長の約 3 パーセンタイルに低下し、10 歳までそのままであることが明らかとなった。標準身長の男女とは異なり、ACH 小児患者には思春期の成長スパートがないことが報告されている（Hoover Fong 2008、Horton 1978、Merker 2018）。様々な地域の公表文献から、ACH 小児患者の成長パターンには一貫性があることが示された（Hoover-Fong 2008、Merker 2018、del Pino 2013、Tofts 2017）。

ACH に対する現在の治療法は、外科的介入及び薬物による対症療法に限られている。BMN 111 臨床プログラムでは、5 例に脚延長術の既往歴があった（2.7.3.3.1.5 項）。

BMN 111 の臨床試験に登録する前、ACH の診断を受けた患者は 111-901 観察研究に参加してベースライン成長の評価を行った。BMN 111 開発プログラムへの登録患者が、同年齢の ACH 小児患者を代表することを確認するために、111-901 試験で収集した成長及び ACH の疾病負荷を主要な NH データ（AchNH）及び公表文献と比較した。平均身長は非常に一致しており、すべての年齢と性別で 95% CI が重なっており、比較可能であった（表 2.7.3.2.1.2.1、図 2.7.3.2.8.2）。

全体として、BMN 111 の試験に登録した被験者としなかった被験者で、性別及び年齢別の身体測定データに明らかな差は認められず、被験者登録に偏りがないことを支持した。

ACH 患者の認知機能は基準範囲内であると思われるが、機能的自立には遅れがみられ、ACH 小児患者は日常的な作業に多くの支援を必要とする（Ireland 2011）。これと同様に、111-901 試験では認知機能に疾患による影響はみられなかったが、身の回りのケアと運動に関しては、すべての年齢層で標準的データに対して機能的な遅れが認められた。また、111-901 試験では小児及び青年の HRQoL を測定する臨床アウトカム評価ツールである PedsQL を用いて QoL を評価した。その結果、健康小児のデータ（Varni 2007）と比較して、ACH 小児患者とその両親／介護者は小児の QoL を全般的に低く評価していた。これは、最近公表された ACH 患者を対象とした試験結果（Witt 2019）と同様であった。

111-901 試験で報告された併存疾患及び疾病負荷（病歴及び有害事象）は、公表文献（Ireland 2014、Horton 2007）の報告と同様であった。

BMN 111 臨床プログラムに登録した ACH 患者全体は、先進国で標準的治療によって管理されている ACH 小児患者の一般的な集団を反映している。以上のことから、BMN 111 臨床プログラムで得られたデータは、BMN 111 が適切な薬理学的治療法となり得る幅広い年齢層の ACH 小児患者に適用可能と考えることができる。

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

本項では、15 μg/kg の BMN 111 投与を受けた 5 歳以上の被験者を対象として、有効性評価項目である年間成長速度、身長 Z スコア、立位身長、上体と下体の身体比率（2.7.3.1.3 項）の評価に焦点を当てる。111-301 試験では、すべての P 値は両側であり、主要評価項目及び 2 つの主要な副次評価項目の解析では第 1 種の過誤のみ制御された。5 歳未満の被験者の有効性データは、5 歳以上の被験者のデータと統合しなかったため（2.7.3.1.4.1 項）、5 歳未満の被験者での 15 μg/kg 投与の有効性の評価は 2.7.3.2.6 項に示す。また、2 歳未満の被験者での 30 μg/kg 投与の有効性評価についても同項に示す。日本人では、5 歳未満の被験者はいなかった。

5 歳以上の被験者の全体集団のうち、有効性の解析には日本人が 8 例含まれる。111-301/302 試験の 7 例（BMN 111 群 3 例、プラセボ群 4 例）で最大 1 年、及び 111-202/205 試験の 1 例で 5 年

の投与データがあった。111-301 試験の BMN 111 群の日本人 1 例は、初回評価前に試験を中止したため（2.5.4.1.1 項、111-301 試験の要約を参照）、解析用にデータを補完した。

2.7.3.3.2.1 年間成長速度に対する効果

2.7.3.3.2.1.1 短期有効性

1 年間のプラセボ対照との比較

111-301 試験の主要評価項目は、プラセボ及び BMN 111 のベースラインから 1 年目までの年間成長速度の平均変化量であった。プラセボ群と BMN 111 群の LS 平均変化量の差は 1.57 cm/年（95% CI：1.22, 1.93、P < 0.0001）であり、BMN 111 で良好な年間成長速度の改善が認められ、統計学的に有意であった。26 週時にプラセボ群と BMN 111 群での年間成長速度に対する効果の差が認められ、52 週まで効果が維持された（2.7.3.2.4 項、表 2.7.3.2.4.2.1、図 2.7.3.2.4.2.1）。

18 カ月間の観察／プラセボ対照との比較

1 年間の主要な試験である 111-301 試験のデータを支持するために、18 カ月目の年間成長速度に対する BMN 111 15 µg/kg の投与効果を観察／プラセボ対照と無作為化比較した。観察／プラセボ群では 111-901 試験の観察データ、BMN 111 群では 111-302 試験の追跡データを使用してそれぞれの投与期間を延長した。この解析では、観察／プラセボ群のすべての被験者は 111-901 試験の−6 カ月時点（111-301 試験のプラセボ初回投与から 6 カ月前）で 5 歳以上であることを必須とした。これにより、観察／プラセボ群の 42 例、BMN 111 群の 14 例が本解析に含まれた。

性別を除き、各群の人口統計学的特性及びベースラインの成長データはおおむね同程度であった。性別は、男児の割合が観察／プラセボ群（男児 57%、女児 43%）と比較して、BMN 111 群（男児 71%、女児 29%）で多かった［ISE（5.3.5.3.2）Table 14.1.7.4.1、Table 14.1.9.4.1、Table 14.1.6.4.1］。

18 カ月目の累積年間成長速度の評価には、111-301 試験の主要な有効性評価項目の解析と同じ ANCOVA モデルと共変量を適用した。共変量には、ベースライン年齢、ベースライン年間成長速度、ベースライン身長 Z スコア、投与群、性別、及びタナーステージが含まれ、これらの共変量で調整して解析した。同じ被験者群を用いた解析を、6 カ月目と 12 カ月目も行った。

6 カ月目の BMN 111 群対観察／プラセボ群の年間成長速度の LS 平均変化量の差は 1.88 cm/年（95% CI：1.17, 2.59、P < 0.0001）であり、BMN 111 で良好であった。

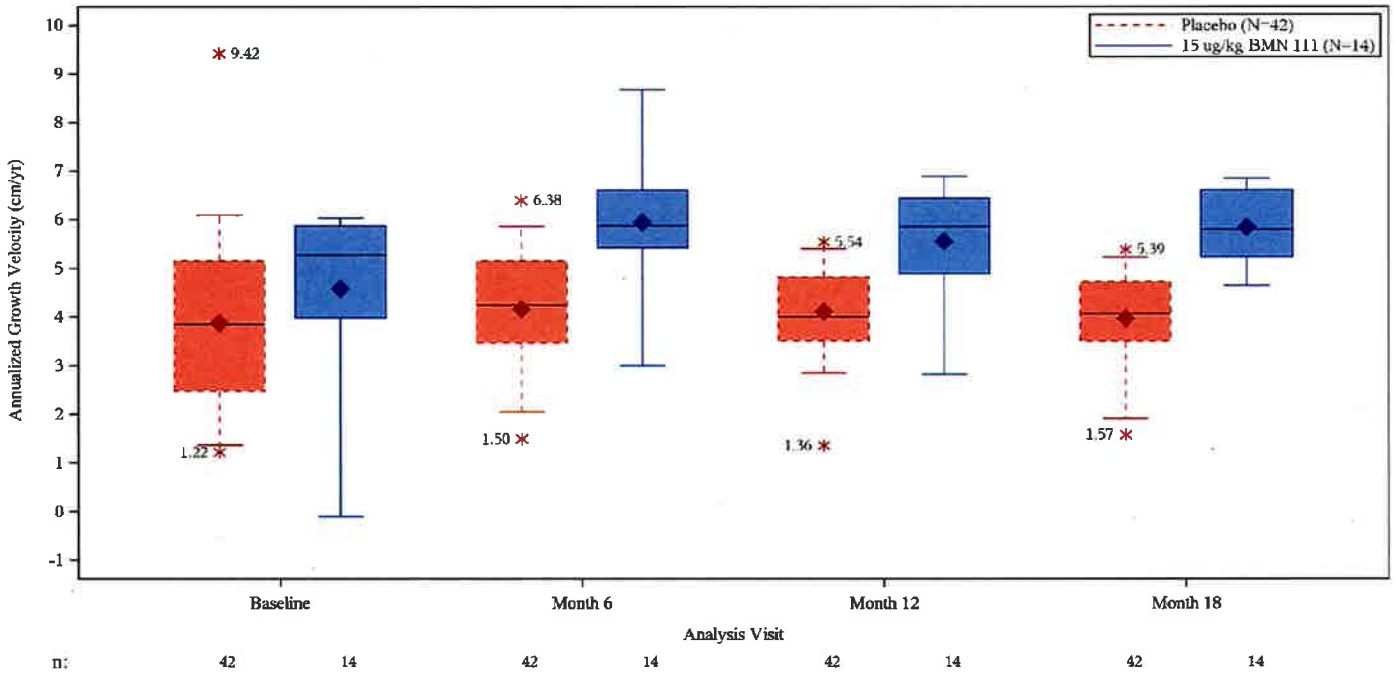
12 カ月目の BMN 111 群対観察／プラセボ群の年間成長速度の LS 平均変化量の差は 1.42 cm/年（95% CI：0.85, 1.99、P < 0.0001）であり、BMN 111 で良好であった。

18 カ月目の BMN 111 群対観察／プラセボ群の年間成長速度の LS 平均変化量の差は 1.84 cm/年（95% CI：1.37, 2.30、P < 0.0001）であり、BMN 111 で良好であった（表 2.7.3.3.2.1.1）。

観察／プラセボ対照と比較したこれらのデータから、BMN 111 群で認められた 6 及び 12 カ月目の年間成長速度の改善効果は、BMN 111 投与を継続することで 18 カ月目まで維持されていることが示された。

経時的な年間成長速度のボックスプロットを図 2.7.3.3.2.1.1.1 に示す。観察／プラセボ群と BMN 111 群の年間成長速度に対する効果の差は 6 カ月目に認められ、18 カ月目まで維持された。

図 2.7.3.3.2.1.1.1 投与群ごとの経時的な累積年間成長速度のボックスプロット（18 カ月無作為化群、FAS）



FAS：最大の解析対象集団、N：投与群の総被験者数、n：被験者数
ボックスプロットは、25 及び 75 パーセンタイルの四分位数（枠線の端）、中央値（中央線）、平均値（ひし形記号）、2.5 及び 97.5 パーセンタイル（ひげ）を表示している。アスタリスクは外れ値を示す。
ベースライン後来院日の年間成長速度は、[(ベースライン後来院日の身長－ベースライン時の身長）÷（ベースライン後来院日－ベースライン評価日)] ×365.25 として定義した。
111-301 試験の無作為化被験者には、BMN 111（111-301/302 試験）又はプラセボ（111-901/301 試験）で少なくとも 18 カ月の有効性データを有する被験者が含まれている。
出典：ISE（5.3.5.3.2）Figure 14.2.2.1a

表 2.7.3.3.2.1.1 6、12 及び 18 カ月目の累積年間成長速度の共分散分析（18 カ月無作為化群、FAS）

年間成長速度（cm/年）	観察／プラセボ (N = 42)	BMN 111 15 µg/kg (N = 14)
ベースライン		
平均値（SD）	3.88 (1.63)	4.58 (1.70)
最小値、最大値	1.2, 9.4	-0.1, 6.0
6 カ月目		
平均値（SD）	4.16 (1.18)	5.94 (1.26)
最小値、最大値	1.5, 6.4	3.0, 8.7
6 カ月目のベースラインからの変化量		
平均値（SD）	0.29 (2.06)	1.37 (2.40)
最小値、最大値	-5.7, 4.7	-2.6, 6.0
ベースラインからの LS 平均変化量（95% CI）	0.27 (-0.20, 0.74)	2.15 (1.47, 2.83)
ベースラインからの LS 平均変化量の差（95% CI）[a]	1.88 (1.17, 2.59)	
P 値[b]	<0.0001	
12 カ月目		
平均値（SD）	4.11 (0.87)	5.55 (1.18)
最小値、最大値	1.4, 5.5	2.8, 6.9
12 カ月目のベースラインからの変化量		
平均値（SD）	0.23 (1.85)	0.98 (1.76)
最小値、最大値	-5.1, 4.3	-1.9, 4.1
ベースラインからの LS 平均変化量（95% CI）	0.31 (-0.06, 0.69)	1.73 (1.19, 2.28)
ベースラインからの LS 平均変化量の差（95% CI）[a]	1.42 (0.85, 1.99)	
P 値[b]	<0.0001	
18 カ月目		
平均値（SD）	3.98 (0.85)	5.84 (0.78)
最小値、最大値	1.6, 5.4	4.6, 6.9
18 カ月目のベースラインからの変化量		
平均値（SD）	0.10 (1.81)	1.26 (1.84)
最小値、最大値	-5.0, 3.7	-0.7, 4.8
ベースラインからの LS 平均変化量（95% CI）	0.12 (-0.19, 0.43)	1.96 (1.51, 2.40)
ベースラインからの LS 平均変化量の差（95% CI）[a]	1.84 (1.37, 2.30)	
P 値[b]	<0.0001	

CI：信頼区間、FAS：最大の解析対象集団、N：投与群の総被験者数、SD：標準偏差、LS：最小二乗

プラセボ群では、6 カ月来院時の 183 日前が 111-901 試験の新たなベースラインとなるよう線形補間を行った。

LS 平均値及び LS 平均値の差は共分散分析モデルから得た。モデルの項には、性別及びベースラインのタナーステージ、投与群、ベースライン年齢、ベースライン年間成長速度、並びにベースライン身長 Z スコア（標準身長のデータを参照）が含まれた。

各来院時点の年間成長速度は、[（ベースライン後来院日の身長－ベースライン時の身長）÷（ベースライン後来院日－ベースライン評価日）] ×365.25 と定義した。

6、12、及び 18 カ月目の評価の欠測は補完しなかった。

111-301 試験の無作為化被験者には、BMN 111 群（111-301/302 試験）又はプラセボ群（111-901/301 試験）で 18 カ月以上の有効性データを有する被験者を含めた。

a：BMN 111 15 µg/kg からプラセボを引いた差

b：両側 P 値

出典：ISE（5.3.5.3.2）Table 14.2.2.1.1、Table 14.2.2.1.2、Table 14.2.2.1.7

111-901 試験の観察データを観察／プラセボ群に含めることによる影響を判定するために、感度分析を行った。111-301 試験の 12 カ月目の年間成長速度について、観察／プラセボ群と BMN 111 群のサブセットを対象に解析した結果、LS 平均変化量の差は 1.43（95% CI：0.76, 2.11、P < 0.0001）であり［ISE（5.3.5.3.2）、Table 14.2.2.1.5］、12 カ月目の主解析結果（表 2.7.3.3.2.1.1）と同様であった。これにより、111-901 試験の観察データが観察／プラセボ群で用いるデータソースとして信頼性が高いことが示された。

また、年齢と性別を一致させた追加の感度分析を、観察／プラセボ群の 27 例、BMN 111 群の 14 例を対象に行った。BMN 111 群と観察／プラセボ群での年間成長速度の LS 平均変化量の差は、6 カ月目が 1.79（95% CI：0.80, 2.78、P = 0.0012）、12 カ月目が 1.42（95% CI：0.72, 2.13、P = 0.0004）、18 カ月目が 1.93（95% CI：1.37, 2.49、P < 0.0001）であり、BMN 111 群で良好であった［ISE（5.3.5.3.2）Table 14.2.2.1.9.2、Table 14.2.2.1.9.1、Table 14.2.2.1.9］。この結果は、主解析の結果と同様であった。

2 年間の NH データとの比較解析

BMN 111 15 μg/kg の投与 1 年目の年間成長速度に対する効果が 2 年目も維持されるか否かを判断するために、2 年間の 15 μg/kg 投与データのある 111-202 試験の被験者（15 μg/kg 投与時のデータのみ含むコホート 1、2 及び 3）及び 111-301/302 試験で BMN 111 投与を受けた被験者からなる BMN 111 群の比較解析を行った。AchNH から性別と年齢を一致させた 2 年間の追跡データを外部対照として、1 年目及び 2 年目の BMN 111 群と比較した。

この 2 年間の縦断比較解析には、BMN 111 群 25 例［111-202 試験 22 例（コホート 1 が 6 例、コホート 2 が 6 例、コホート 3 が 10 例）、111-302 試験 3 例］及び外部対照 159 例を含めた。各群のベースライン特性は、NH Integrated Analyses Report（5.3.5.3.4）の Table 3.9.1 及び Table 3.9.2 にそれぞれ示した。

ベースライン年間成長速度、ベースライン身長 Z スコア、投与群、性別、及び年齢を一致させた指標変数を固定効果とした ANCOVA モデルに基づいて推定した BMN 111 群と外部対照の年間成長速度のベースラインからの平均変化量の差は、1 年目が 1.54 cm/年（95% CI：0.93, 2.15、P < 0.0001）であり、BMN 111 群で良好であった。同モデルを用いて推定した 2 年目の年間成長速度の平均変化量の差は 1.61 cm/年（95% CI：1.21, 2.01、P < 0.0001）であり、BMN 111 群で良好であった。BMN 111 群で 1 年目に認められた年間成長速度の改善効果は 2 年目も維持された（表 2.7.3.3.2.1.2）。

表 2.7.3.3.2.1.2　純粋な 15 µg/kg 集団と主要な外部対照（AchNH）の年間成長速度の 1 及び 2 年目のベースラインからの変化量に関する共分散の縦断解析（2 年間の縦断比較解析）

	外部対照（主要） (N = 159)	BMN 111 15 µg/kg (N = 25)
1 年目の年間成長速度のベースラインからの変化量		
平均値（SD）	-0.49 (3.60)	2.05 (1.32)
中央値（最小値、最大値）	-0.42 (-14.3, 9.7)	2.15 (-0.7, 5.2)
25、75 パーセンタイル	-1.80, 1.296	1.25, 2.78
ベースラインからの平均変化量（95% CI））	-0.35 (-0.57, -0.14)	1.19 (0.62, 1.75)
ベースラインからの平均変化量の差	1.54 (0.93, 2.15)	
P 値	<0.0001	
2 年目の年間成長速度のベースラインからの変化量		
平均値（SD）	-0.52 (3.08)	1.89 (1.14)
中央値（最小値、最大値）	-0.46 (-11.1, 10.7)	1.94 (0.0, 4.2)
25、75 パーセンタイル	-1.81, 0.69	0.94, 2.47
ベースラインからの平均変化量（95% CI）	-0.42 (-0.56, -0.28)	1.19 (0.82, 1.56)
ベースラインからの平均変化量の差	1.61 (1.21, 2.01)	
P 値	<0.0001	

AchNH：軟骨無形成症の自然経過観察、 CI：信頼区間、N：投与群の被験者総数、SD：標準偏差
出典：NH Integrated Analyses Report（5.3.5.3.4）Table 4.4.1、Table 4.5.1

2.7.3.3.2.1.2 長期有効性

プラセボ対照試験の 111-301 試験での 1 年間に認められた年間成長速度の改善は、111-202/205 試験での年間成長速度の 1 年ごとの変化（ベースラインとの比較）と同様であった（図 2.7.3.3.2.1.1.1）。経時的な累積年間成長速度の最大 15 µg/kg 集団及び感度分析の結果は、ISE（5.3.5.3.2）の Figure 14.2.1.1a に示した。

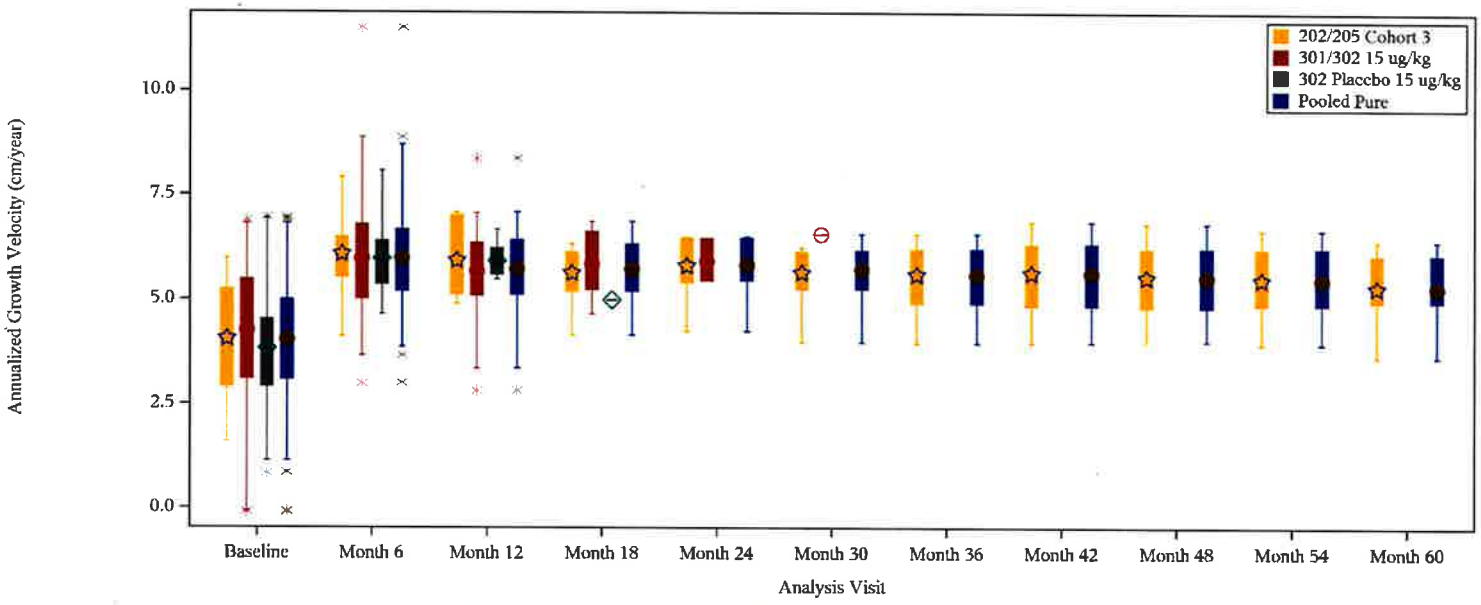
この長期有効性は統合データでも確認した。24 カ月目までの経時的な累積年間成長速度は表 2.7.3.3.2.1.3 に示し、3～5 年までの経時的な累積成長速度は ISE（5.3.5.3.2）の Table 14.2.1.1.1 に示した。純粋な 15 µg/kg 集団での 1 年目のベースラインからの年間成長速度の平均変化量（SD）は 1.49（1.62）cm/年であり、5 年目（60 カ月目）では 1.34（1.31）cm/年であった。

試験に含めた年齢範囲と同じ未治療 ACH 患者では年間成長速度の自然な低下傾向（推定 0.2 cm/年）がみられたのに対して、BMN 111 投与後の被験者ではベースラインからの改善は 5 年間にわたって毎年維持された（図 2.7.3.3.2.1.3）。

最大 15 µg/kg 集団での経時的な累積年間成長速度のベースラインからの平均変化量及び感度分析の結果を、ISE（5.3.5.3.2）の Figure 14.2.4.0c 及び Figure 14.2.4.0d にそれぞれ示した。

統合集団及び各投与群別の経時的な累積年間成長速度のボックスプロットを図 2.7.3.3.2.1.2 に示す。

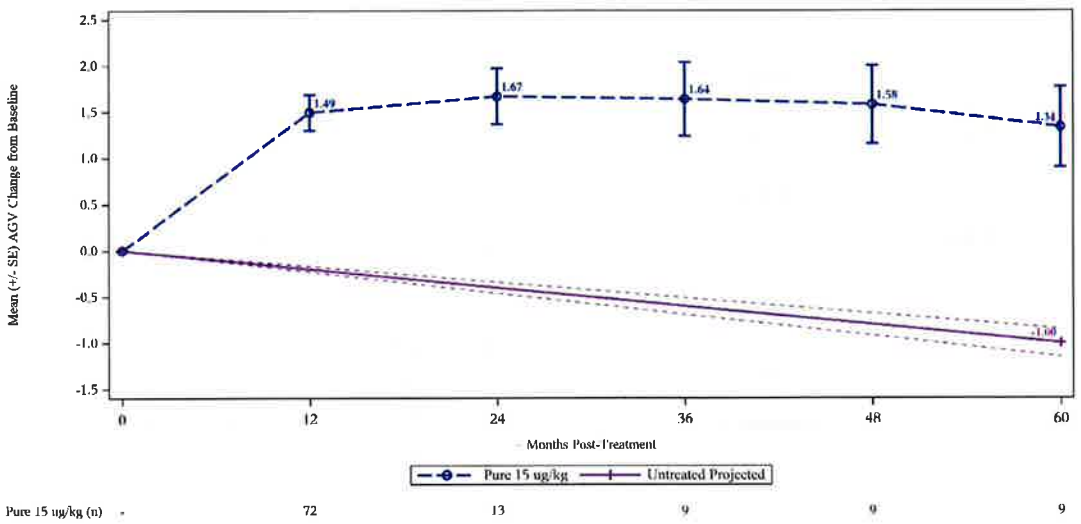
図 2.7.3.3.2.1.2 統合集団及び各投与群別の経時的な累積年間成長速度のボックスプロット（FAS）



202/205 Cohort 3	10	10	10	10	10	10	9	9	9	9	9
301/302 15 ug/kg	60	58	58	14	3	1	0	0	0	0	0
302 Placebo 15 ug/kg	60	14	4	1	0	0	0	0	0	0	0
Pooled Pure	130	82	72	25	13	11	9	9	9	9	9

FAS：最大の解析対象集団
ボックスプロットは、25 及び 75 パーセンタイルの四分位数（枠線の端）、中央値（中央線）、平均値（ひし形記号）、2.5 及び 97.5 パーセンタイル（ひげ）を表示している。
アスタリスクは外れ値を示す。
ベースライン年間成長速度は、純粋な 15 μg/kg 集団の初回投与量 15 μg/kg に対して相対的に計算された。
ベースライン後来院日の年間成長速度は、[(ベースライン後来院日の身長－ベースライン時の身長）÷（ベースライン後来院日－ベースライン評価日)] ×365.25 として定義した。
純粋な 15 μg/kg 集団には、15 μg/kg 投与を受けた被験者のみ含まれる。
出典：ISE（5.3.5.3.2）Figure 14.2.1.1a

図 2.7.3.3.2.1.3 ベースラインからの経時的な累積年間成長速度の平均変化量（純粋な 15 µg/kg 集団及び NH 対照の年間成長速度）



AchNH：軟骨無形成症の自然経過観察、AGV：年間成長速度、NH：自然経過観察、n：被験者数、SE：標準誤差

ベースライン後来院日の年間成長速度は、[(ベースライン後来院日の身長－ベースライン時の身長）÷（ベースライン後来院日－ベースライン評価日)] ×365.25 と定義した。

AchNH Projected（実線）は、NH データのデータセットの未治療軟骨無形成症患者（355 例）から得られた 849 個の年間成長速度データを用いて算出した年齢に対する年間成長速度の線形回帰の傾き（各年−0.2 cm）に基づく。点線は、モデルの傾きパラメータの平均値（0.03 cm/年）の標準誤差に基づく回帰区間推定値を示す。投与を受けた被験者については、時点ごとに平均値の標準誤差をバーで示す。

出典：ISE（5.3.5.3.2）Figure 14.2.4.0b

表 2.7.3.3.2.1.3 経時的な累積年間成長速度（純粋な 15 µg/kg 集団、FAS）（1/2）

	111-202/205 試験 コホート 3 (N = 10)	111-301/302 試験 Vos/Vos (N = 60[b])	111-302 試験 Plc/Vos (N = 61[c])	純粋な 15 µg/kg 集団 (N = 131)
累積年間成長速度（cm/年）				
ベースライン				
n	10	60	60	130
平均値（SD）	4.04 (1.41)	4.26 (1.53)	3.81 (1.26)	4.04 (1.41)
中央値	3.94	4.14	3.73	3.97
最小値、最大値	1.6, 6.0	-0.1, 6.9	0.8, 7.0	-0.1, 7.0
12 カ月目				
n	10	58	4	72
平均値（SD）	5.91 (0.92)	5.67 (0.98)	5.90 (0.52)	5.71 (0.95)
中央値	5.57	5.75	5.73	5.75
最小値、最大値	4.9, 7.1	2.8, 8.4	5.5, 6.7	2.8, 8.4
12 カ月目のベースラインからの変化量[a]				
n	10	58	4	72
平均値（SD）	1.87 (1.34)	1.41 (1.71)	1.81 (0.53)	1.49 (1.62)
中央値	2.06	1.53	1.89	1.70
最小値、最大値	-0.7, 4.0	-2.1, 6.5	1.1, 2.4	-2.1, 6.5
95%信頼区間	0.92, 2.83	0.96, 1.86	0.96, 2.66	1.11, 1.87
P 値（Student's t test）				<0.0001
24 カ月目				
n	10	3	0	13
平均値（SD）	5.79 (0.69)	5.90 (0.50)		5.81 (0.63)
中央値	5.93	5.80		5.89
最小値、最大値	4.2, 6.5	5.5, 6.4		4.2, 6.5

表 2.7.3.3.2.1.3 経時的な累積年間成長速度（純粋な 15 µg/kg 集団、FAS）（2/2）

	111-202/205 試験 コホート 3 (N = 10)	111-301/302 試験 Vos/Vos (N = 60[b])	111-302 試験 Plc/Vos (N = 61[c])	純粋な 15 µg/kg 集団 (N = 131)
24 カ月目のベースラインからの変化量[a]				
n	10	3	0	13
平均値（SD）	1.75 (1.10)	1.41 (1.25)		1.67 (1.09)
中央値	1.74	1.74		1.74
最小値、最大値	0.0, 3.8	0.0, 2.5		0.0, 3.8
95%信頼区間	0.96, 2.54	-1.70, 4.53		1.01, 2.33
P 値（Student's t test）				0.0001

FAS：最大の解析対象集団、N：投与群の総被験者数、n：被験者数、plc：プラセボ、SD：標準偏差、Vos：BMN 111
ベースラインは、15 µg/kg 初回投与前の最後の評価である。
ベースライン後来院日の年間成長速度は、[(ベースライン後来院日の身長－ベースライン時の身長) ÷ (ベースライン後来院日－ベースライン評価日)] ×365.25 として定義した。
a：ベースラインからの変化量は、投与下で両時点の測定値を有する被験者に基づく。
b：日本人 3 例を含む。このうち 1 例は Day 15 に試験を中止し、111-301 試験で 2 回のみ投与を受けた。
c：日本人 4 例を含む。
出典：ISE（5.3.5.3.2）Table 14.2.1.1.1

最大 15 µg/kg 集団での経時的な累積年間成長速度及び感度分析の結果を、それぞれ ISE（5.3.5.3.2）の Table 14.2.1.1.2 及び Table 14.2.1.1.3 に、統合集団ごとの経時的な累積年間成長速度のボックスプロットは ISE（5.3.5.3.2）の Figure 14.2.1.1a に示した。最大 15 µg/kg 集団での年間成長速度及び感度分析の結果は、純粋な 15 µg/kg 集団と同様であった。

12 カ月間隔での経時的な年間成長速度の換算値は、ISE（5.3.5.3.2）の Table 14.2.1.3.1（純粋な 15 µg/kg 集団）、Table 14.2.1.3.2（最大 15 µg/kg 集団）、及び Table 14.2.1.3.3（最大 15 µg/kg 集団の感度分析）に要約されている。

2.7.3.3.2.1.3 結果の要約

年間成長速度に対する BMN 111 投与効果の短期解析では、以下が示された。

- 主要なプラセボ対照試験（111-301 試験）での 1 年目の年間成長速度は、プラセボ群と比較して BMN 111 群で有意に増加した（$P < 0.0001$）。
- 111-301/302 試験の BMN 111 群と 111-901/301 試験の観察／プラセボ群の比較では、BMN 111 群の 6 及び 12 カ月目にみられた年間成長速度の改善が、BMN 111 投与によって 18 カ月まで維持された。
- 111-202、111-301、及び 111-302 試験で 15 µg/kg の BMN 111 投与を受けた被験者と、自然経過の外部対照との比較では、BMN 111 投与後 1 年目の年間成長速度の改善が 2 年目も維持された。

BMN 111 投与による年間成長速度改善の長期解析では、以下が示された。

- 試験に含めた年齢範囲と同じ未治療 ACH 患者では、年間成長速度の自然な低下傾向がみられたのに対して、BMN 111 投与後の被験者ではベースラインからの改善は 5 年間にわたって毎年維持された。

全体として、BMN 111 による年間成長速度の改善効果によって、試験に含めた年齢範囲の標準身長の小児及び ACH 小児患者で認められる推定 2 cm/年の年間成長速度の差をかなりの割合で回復させることが示された（Hoover-Fong 2008、Kelly 2014）。

2.7.3.3.2.2 標準身長のデータを参照した身長 Z スコアに対する効果

2.7.3.3.2.2.1 短期有効性

1 年間のプラセボ対照比較

111-301 試験の有効性の主要な副次評価項目は、ベースラインから 1 年目までの身長 Z スコアの平均変化量であった。第 1 種の過誤確率の制御は BMN 111 群とプラセボ群の比較で行われ、LS 平均変化量の差は 0.28（95% CI：0.17, 0.39、$P < 0.0001$）であり、プラセボ群と比較して BMN 111 群で良好な改善効果が認められ、その差は統計学的に有意であった（2.7.3.2.4.2 項）。

18 カ月間の観察／プラセボ対照との比較

年間成長速度の解析と同様に、18 カ月目の身長 Z スコアに対する BMN 111 15 μg/kg の投与効果を観察／プラセボと無作為化比較した。観察／プラセボ群では 111-901 試験の観察データ、BMN 111 群では 111-302 試験の追跡データを使用してそれぞれの投与期間を延長した。この解析には、111-901 及び 111-301 試験（観察／プラセボ群）から 57 例、111-301 及び 111-302 試験の BMN 111 群から 14 例のデータを含めた。年間成長速度とは異なり、解析対象の被験者には Day 1 の 6 カ月前の時点のデータが必要とされなかった。そのため、より多くの被験者を観察／プラセボ群に含めることができたが、ベースライン年間成長速度を得ることができなかったため、モデルの共変量として含めることはできなかった。本解析に含めたすべての被験者は、111-901 試験の新たなベースライン時点で 5 歳以上であることを必須とした。ANCOVA モデルでは、ベースラインの共変量の差を調整した。

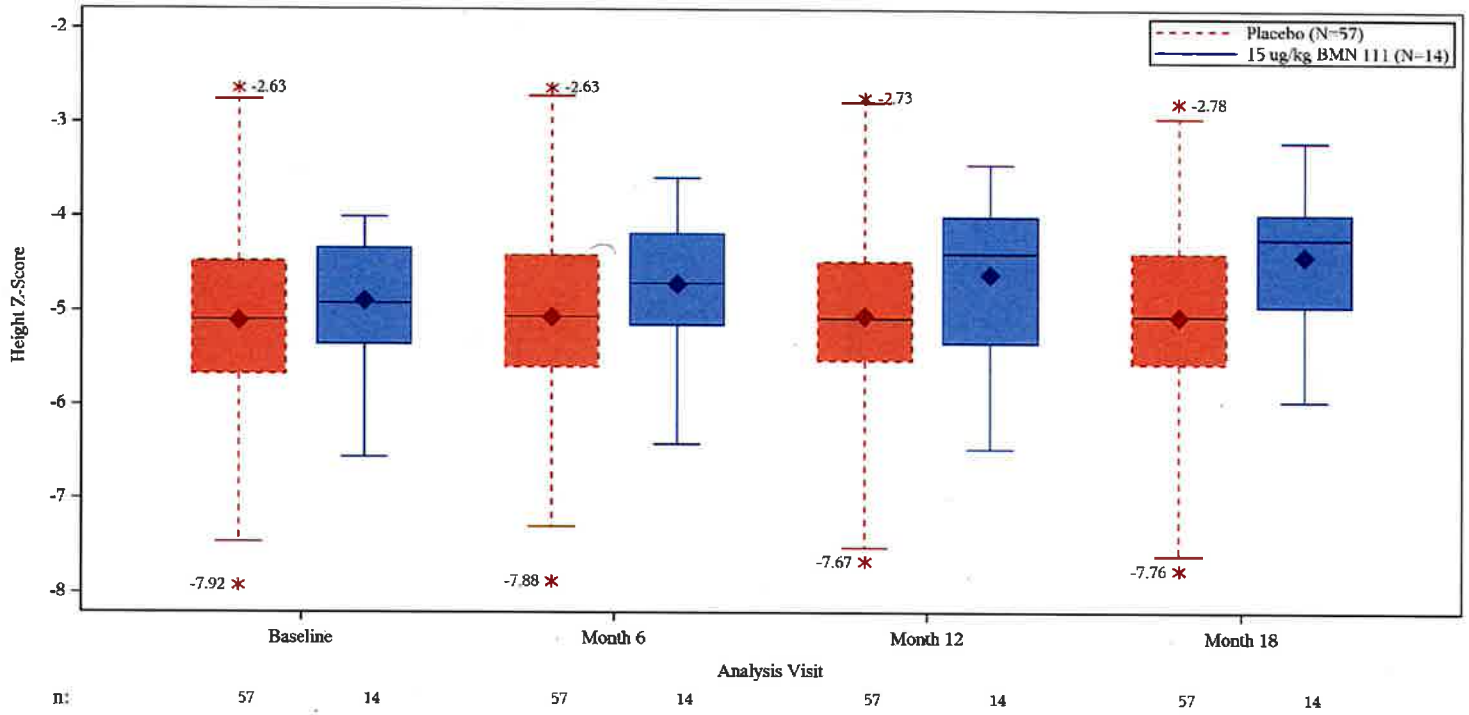
6 カ月目の BMN 111 群対観察／プラセボ群の身長 Z スコアの LS 平均変化量の差は 0.16（95% CI：0.08, 0.25、P = 0.0005）であり、BMN 111 群で良好であった［ISE（5.3.5.3.2）Table 14.2.2.1.8］。

12 カ月目の BMN 111 群対観察／プラセボ群の身長 Z スコアの LS 平均変化量の差は 0.25（95% CI：0.09, 0.41、P = 0.0029.0）であり、BMN 111 群で良好であった［ISE（5.3.5.3.2）Table 14.2.2.1.4］。

18 カ月目の BMN 111 群対観察／プラセボ群の身長 Z スコアの LS 平均変化量の差は 0.45（95% CI：0.23, 0.67、P = 0.0001）であり、BMN 111 群で良好であった［ISE（5.3.5.3.2）Table 14.2.2.1.3］。

経時的な身長 Z スコアのボックスプロットを図 2.7.3.3.2.2.1.1 に示す。観察／プラセボ群と比較したこれらのデータから、BMN 111 群で 6 カ月目に認められた身長 Z スコアの改善効果は、BMN 111 投与を継続することで 18 カ月目まで維持されていることが示された。

図 2.7.3.3.2.2.1.1 投与群ごとの経時的な身長Ｚスコア（標準身長のデータを参照）のボックスプロット（18 カ月無作為化群、FAS）



FAS：最大の解析対象集団、N：投与群の総被験者数、n：被験者数
ボックスプロットは、25 及び 75 パーセンタイルの四分位数（枠線の端）、中央値（中央線）、平均値（ひし形記号）、2.5 及び 97.5 パーセンタイル（ひげ）を表示している。
　アスタリスクは外れ値を示す。
身長Ｚスコアは、アメリカ疾病管理予防センター（CDC）の標準身長の性別及び年齢別の参照データ（平均値及び SD）を用いて算出した。
BMN 111（111-301/302 試験）又はプラセボ（111-901/301 試験）で 18 カ月以上の有効性データを有する 111-301 試験の無作為化被験者を含む。
出典：ISE（5.3.5.3.2）Figure 14.2.2.2a

111-901 試験の観察データを観察／プラセボ群に含めることによる影響を判定するために、感度分析を行った。111-301 試験の 12 カ月目の身長 Z スコアについて、観察／プラセボ群と BMN 111 群のサブセットを対象に解析した結果、LS 平均変化量の差は 0.29（95% CI：0.12, 0.47、P = 0.0011）であり［ISE（5.3.5.3.2）、Table 14.2.2.1.6］、12 カ月目の主解析結果［ISE（5.3.5.3.2）Table 14.2.2.1.4］と同様であった。これにより、111-901 試験の観察データが観察／プラセボ群で用いるデータソースとして信頼性が高いことが示された。

また、年齢と性別を一致させた追加の感度分析を、観察／プラセボ群の 34 例、BMN 111 群の 14 例を対象に行った。BMN 111 群と観察／プラセボ群での身長 Z スコアの LS 平均変化量の差は、6 カ月目が 0.16（95% CI：0.08, 0.23、P = 0.0001）、12 カ月目が 0.24（95% CI：0.13, 0.34、P = 0.0001）、18 カ月目が 0.47（95% CI：0.35, 0.60、P < 0.0001）であり、BMN 111 で良好であった［ISE（5.3.5.3.2）Table 14.2.2.1.10.2、Table 14.2.2.1.10.1、Table 14.2.2.1.10］。この結果は主解析の結果と一致した。

2 年間の NH データとの比較解析

BMN 111 15 µg/kg の投与 1 年目の身長 Z スコアに対する効果が 2 年目も維持されるか否かを判断するために、2 年間の 15 µg/kg 投与データのある 111-202 試験の被験者（15 µg/kg 投与時のデータのみ含むコホート 1、2 及び 3）及び 111-301/302 試験で BMN 111 投与を受けた被験者からなる BMN 111 群の比較解析を行った。AchNH から性別と年齢を一致させた 2 年間の追跡データを外部対照として、1 年目及び 2 年目の BMN 111 群と比較した。

ベースライン年間成長速度、ベースライン身長 Z スコア、投与群、性別、及び年齢を一致させた指標項目を固定効果とした ANCOVA モデルに基づいて推定した 1 年目の BMN 111 群と外部対照の身長 Z スコアのベースラインからの平均変化量の差は 0.30（95% CI：0.18, 0.42、P < 0.0001）であり、BMN 111 群で良好であった。同モデルを用いて推定した 2 年目の身長 Z スコアの平均変化量の差は 0.53、（95% CI：0.38, 0.69、P < 0.0001）であり、BMN 111 群で良好であった。BMN 111 群では 1 年目に身長 Z スコアが改善し、2 年目にはさらに改善した［NH Integrated Analyses Report（5.3.5.3.4）、Table 4.4.3、Table 4.5.3］。

2.7.3.3.2.2.2 長期有効性

身長 Z スコア（標準身長のデータを参照）の長期データは、111-202/205 試験の 2 年目（24 カ月）以降のデータが主体であった。純粋な 15 µg/kg 集団での身長 Z スコアの 5 年目（60 カ月）までの経時的なデータを表 2.7.3.3.2.2.1 に示し、経時的な折れ線グラフを図 2.7.3.3.2.2.2 に示した。

純粋な 15 µg/kg 集団での身長 Z スコアのベースラインの平均値（SD）は−5.09（1.11）であり、1 年目のベースラインからの平均変化量（SD）は 0.26（0.30）であった。身長 Z スコアの改善は 1 年目に認められ、その後 4 年目までさらに改善した［4 年目のベースラインからの平均変化量

（SD）、1.00（0.69）］。5 年目の身長 Z スコアのベースラインからの平均変化量（SD）は 0.85（0.75）であった。なお、女児では 11 歳頃から低身長の改善が平坦化し始める［111-205 試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）］。女児での身長 Z スコアの経時的なスパゲッティプロットを、ISE（5.3.5.3.2）の Figure 14.2.5.2.1a（純粋な 15 µg/kg 集団）、Figure 14.2.5.2.2a（最大 15 µg/kg 集団）、Figure 14.2.5.2.3a（最大 15 µg/kg 集団の感度分析）に示した。ACH 患者内でも身長差は非常に大きく（−4〜−6 SD）、また ACH の成長のメカニズムが特異的であることから、標準身長の参照データを用いて算出する Z スコアの使用には限界があるものの、この身長 Z スコアにみられる影響は、標準身長の女児では 11 歳頃から思春期の成長を経験するのに対して（Kelly 2014）、ACH 女児では思春期の成長スパートの欠如によって引き起こされる可能性がある。結果として、急速に成長する標準身長の女児に比べて、ACH 女児の成長は遅れ始める（Hoover Fong 2008、Horton 1978、Merker 2018）。現時点では、身長 Z スコアに関して、標準身長の集団でみられる思春期の成長スパートが潜在的な交絡因子であるか否かは、治療を受けた ACH 男児では明らかではなかった。標準身長の男児では、思春期の成長のピークが女児より遅い 13 歳でみられる（Kelly 2014）。

表 2.7.3.3.2.2.1 標準身長のデータを参照した経時的な身長 Z スコア（純粋な 15 µg/kg 集団、FAS）（1/4）

項目 来院時点	111-202/205 試験 コホート 3 (N = 10)	111-301/302 試験 Vos/Vos (N = 60[b])	111-302 試験 Plc/Vos (N = 61[c])	純粋な 15 µg/kg 集団 (N = 131)
身長 Z スコア				
ベースライン				
n	10	60	60	130
平均値（SD）	-4.61 (1.14)	-5.13 (1.11)	-5.13 (1.09)	-5.09 (1.11)
中央値	-4.85	-5.27	-5.09	-5.07
最小値、最大値	-6.3, -2.6	-7.7, -1.1	-7.8, -2.8	-7.8, -1.1
6 カ月目				
n	10	58	14	82
平均値（SD）	-4.38 (1.06)	-4.94 (1.09)	-4.89 (0.87)	-4.86 (1.06)
中央値	-4.57	-4.94	-4.93	-4.89
最小値、最大値	-6.2, -2.5	-7.5, -1.0	-6.3, -2.9	-7.5, -1.0
6 カ月目のベースラインからの変化量[a]				
n	10	58	14	82
平均値（SD）	+0.23 (0.15)	+0.15 (0.20)	+0.16 (0.14)	+0.16 (0.18)
中央値	+0.26	+0.14	+0.13	+0.14
最小値、最大値	0.0, 0.5	-0.2, 0.6	-0.1, 0.5	-0.2, 0.6
95%信頼区間	0.12, 0.34	0.10, 0.20	0.08, 0.24	0.12, 0.20
P 値（Student's t test）				<0.0001
12 カ月目				
n	10	58	4	72
平均値（SD）	-4.19 (1.12)	-4.85 (1.09)	-4.72 (0.41)	-4.75 (1.08)
中央値	-4.37	-4.79	-4.69	-4.72
最小値、最大値	-5.9, -2.3	-7.5, -1.1	-5.2, -4.3	-7.5, -1.1

表 2.7.3.3.2.2.1 標準身長のデータを参照した経時的な身長 Z スコア（純粋な 15 µg/kg 集団、FAS）（2/4）

項目 来院時点	111-202/205 試験 コホート 3 (N = 10)	111-301/302 試験 Vos/Vos (N = 60[b])	111-302 試験 Plc/Vos (N = 61[c])	純粋な 15 µg/kg 集団 (N = 131)
12 カ月目のベースラインからの変化量[a]				
n	10	58	4	72
平均値（SD）	+0.42 (0.07)	+0.24 (0.31)	+0.26 (0.34)	+0.26 (0.30)
中央値	+0.43	+0.19	+0.32	+0.30
最小値、最大値	0.3, 0.5	-0.4, 1.0	-0.2, 0.6	-0.4, 1.0
95%信頼区間	0.37, 0.47	0.15, 0.32	-0.29, 0.80	0.19, 0.33
P 値（Student's t test）				<0.0001
18 カ月目				
n	10	14	1	25
平均値（SD）	-4.06 (1.06)	-4.41 (0.82)	-5.27 (NA)	-4.31 (0.93)
中央値	-4.09	-4.23	-5.27	-4.18
最小値、最大値	-5.9, -2.4	-6.0, -3.2	-5.3, -5.3	-6.0, -2.4
18 カ月目のベースラインからの変化量[a]				
n	10	14	1	25
平均値（SD）	+0.55 (0.19)	+0.48 (0.33)	-0.20 (NA)	+0.48 (0.31)
中央値	+0.53	+0.43	-0.20	+0.53
最小値、最大値	0.39, 0.74	0.24, 0.83	-0.20, -0.20	0.34, 0.77
95%信頼区間	0.42, 0.69	0.29, 0.67	NA, NA	0.36, 0.61
P 値（Student's t test）				<0.0001
24 カ月目				
n	10	3	0	13
平均値（SD）	-3.82 (1.06)	-3.92 (0.59)		-3.85 (0.95)
中央値	-3.89	-4.01		-4.01
最小値、最大値	-5.7, -2.4	-4.5, -3.3		-5.7, -2.4

表 2.7.3.3.2.2.1 標準身長のデータを参照した経時的な身長 Z スコア（純粋な 15 µg/kg 集団、FAS）（3/4）

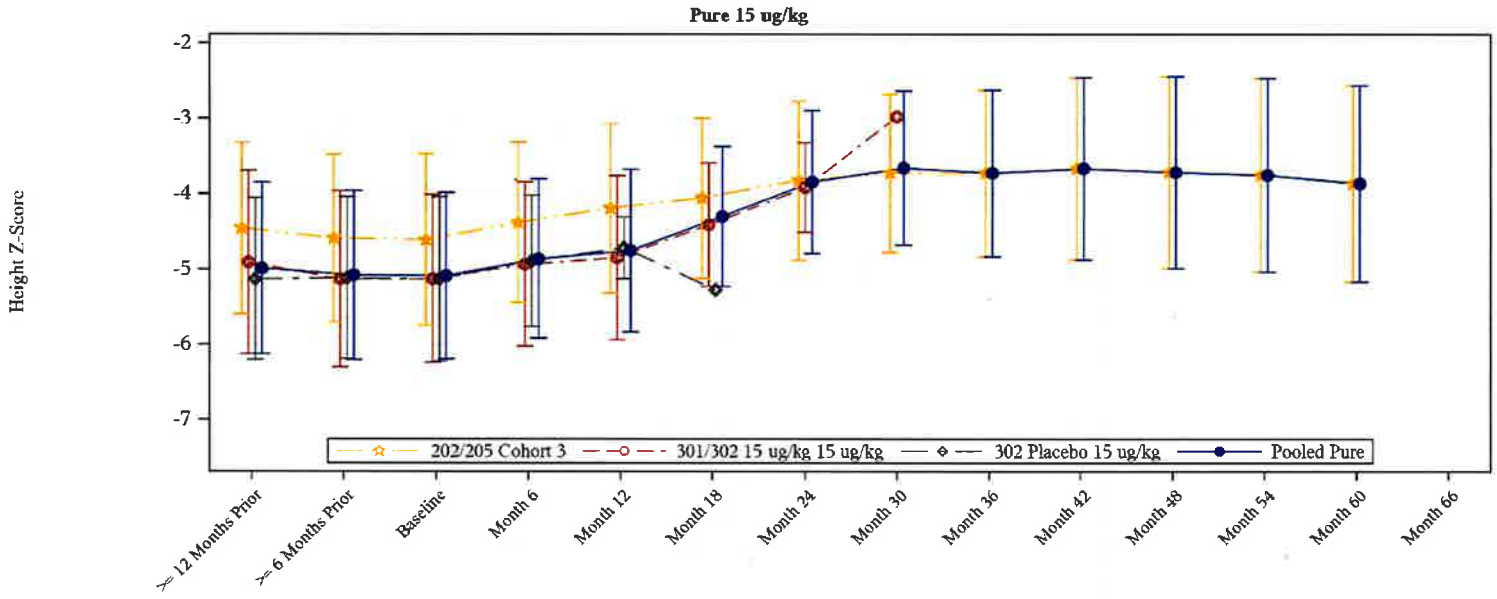
項目 来院時点	111-202/205 試験 コホート 3 (N = 10)	111-301/302 試験 Vos/Vos (N = 60[b])	111-302 試験 Plc/Vos (N = 61[c])	純粋な 15 µg/kg 集団 (N = 131)
24 カ月目のベースラインからの変化量[a]				
n	10	3	0	13
平均値（SD）	+0.79 (0.28)	+0.66 (0.56)		+0.76 (0.34)
中央値	+0.83	+0.89		+0.85
最小値、最大値	0.2, 1.2	0.0, 1.1		0.0, 1.2
95%信頼区間	0.58, 0.99	-0.72, 2.04		0.55, 0.96
P 値（Student's t test）				<0.0001
36 カ月目				
n	9	0	0	9
平均値（SD）	-3.73 (1.11)			-3.73 (1.11)
中央値	-3.53			-3.53
最小値、最大値	-5.7, -2.3			-5.7, -2.3
36 カ月目のベースラインからの変化量[a]				
n	9	0	0	9
平均値（SD）	+0.99 (0.53)			+0.99 (0.53)
中央値	+0.79			+0.79
最小値、最大値	0.3, 1.8			0.3, 1.8
95%信頼区間	0.58, 1.39			0.58, 1.39
P 値（Student's t test）				0.0005
48 カ月目				
n	9	0	0	9
平均値（SD）	-3.72 (1.27)			-3.72 (1.27)
中央値	-3.67			-3.67
最小値、最大値	-5.6, -2.0			-5.6, -2.0

表 2.7.3.3.2.2.1 標準身長のデータを参照した経時的な身長 Z スコア（純粋な 15 µg/kg 集団、FAS）（4/4）

項目 来院時点	111-202/205 試験 コホート 3 (N = 10)	111-301/302 試験 Vos/Vos (N = 60[b])	111-302 試験 Plc/Vos (N = 61[c])	純粋な 15 µg/kg 集団 (N = 131)
48 カ月目のベースラインからの変化量[a]				
n	9	0	0	9
平均値（SD）	+1.00 (0.69)			+1.00 (0.69)
中央値	+1.03			+1.03
最小値、最大値	-0.4, 1.8			-0.4, 1.8
95%信頼区間	0.47, 1.53			0.47, 1.53
P 値（Student's t test）				0.0024
60 カ月目				
n	9	0	0	9
平均値（SD）	-3.86 (1.30)			-3.86 (1.30)
中央値	-4.16			-4.16
最小値、最大値	-5.7, -2.0			-5.7, -2.0
60 カ月目のベースラインからの変化量[a]				
n	9	0	0	9
平均値（SD）	+0.85 (0.75)			+0.85 (0.75)
中央値	+0.90			+0.90
最小値、最大値	-0.7, 2.1			-0.7, 2.1
95%信頼区間	0.27, 1.43			0.27, 1.43
P 値（Student's t test）				0.0093

FAS：最大の解析対象集団、N：投与群の総被験者数、n：被験者数、plc：プラセボ、SD：標準偏差、Vos：BMN 111
ベースラインは、15 µg/kg 初回投与前の最後の評価である。
身長 Z スコアは、アメリカ疾病管理予防センター（CDC）の標準身長の性別及び年齢別の参照データ（平均値及び SD）を用いて算出した。
a：ベースラインからの変化量は、投与下で両時点の測定値を有する被験者に基づく。
b：日本人 3 例を含む。このうち 1 例は Day 15 に試験を中止し、111-301 試験で 2 回のみ投与を受けた。
c：日本人 4 例を含む。
出典：ISE（5.3.5.3.2）Table 14.2.1.5.1

図 2.7.3.3.2.2.2 統合集団及び各投与群の経時的な身長 Z スコアの平均値±SD（標準身長のデータを参照）（FAS）



202/205 Cohort 3	10	10	10	10	10	10	10	10	9	9	9	9	9
301/302 15 ug/kg 15 ug/kg	43	60	60	58	58	14	3	1	0	0	0	0	0
302 Placebo 15 ug/kg	61	60	60	14	4	1	0	0	0	0	0	0	0
Pooled Pure	114	130	130	82	72	25	13	11	9	9	9	9	9

FAS：最大の解析対象集団、SD：標準偏差
身長 Z スコアは、アメリカ疾病管理予防センター（CDC）の標準身長の性別及び年齢別の参照データ（平均値及び SD）を用いて算出した。
Day 1 は純粋な 15 μg/kg 集団の被験者での 15 μg/kg の初回投与日。
純粋な 15 μg/kg 集団には、15 μg/kg 投与を受けた被験者のみ含まれる。
出典：ISE（5.3.5.3.2）Figure 14.2.4.1a

最大 15 µg/kg 集団での経時的な身長 Z スコア（標準身長のデータを参照）及び感度分析の結果を、ISE（5.3.5.3.2）の Table 14.2.1.5.2 及び Table 14.2.1.5.3 にそれぞれ示した。最大 15 µg/kg 集団での身長 Z スコア及び感度分析の結果は、純粋な 15 µg/kg 集団と同様であった。

経時的な性別の身長 Z スコア（標準身長のデータを参照）のスパゲッティプロットを、ISE（5.3.5.3.2）の Figure 14.2.5.2.1a（純粋な 15 µg/kg 集団）、Figure 14.2.5.2.2a（最大 15 µg/kg 集団）、及び Figure 14.2.5.2.3a（最大 15 µg/kg 集団の感度分析）に示した。

5 年間の NH データとの比較解析

111-202/205 試験のコホート 3 の 10 例を対象に、BMN 111 を 5 年間投与後の身長 Z スコア（標準身長のデータを参照）について、効果の持続性を外部対照との比較で評価した［NH Integrated Analyses Report（5.3.5.3.4）3.3.4 項］。

AchNH から性別と年齢を一致させた未治療 ACH 患者を外部対照として比較した解析で、5 年目の身長 Z スコアの平均変化量（95% CI）は BMN 111 投与患者で良好であり、その差は統計学的に有意であった［0.77（0.40, 1.14）、P = 0.0012］。この解析結果は、統合した補助的な NH データから性別と年齢を一致させた外部対照での結果とも同様であった［0.75（0.35, 1.15）、P = 0.0022］［NH Integrated Analyses Report（5.3.5.3.4）、Table 3.3.4.1］。

ACH 小児患者のデータを参照した身長 Z スコアに対する効果

BMN 111 投与を受けた ACH 小児患者の成長を考慮しつつ、標準身長のデータを参照として用いる方法論的な複雑さから、データの解釈に課題が生じる可能性がある。被験者内の経時的な身長 Z スコアの変化は、その被験者の身長の変化を反映するが、参照した標準身長のデータの変化も反映する可能性がある。ACH 小児患者は、標準身長の小児ほど顕著な成長スパートを経験しないことが示されている（Hoover Fong 2008）。そのため、ACH 患者での身長 Z スコアの低下がこの時期に拡大し、急速に成長する標準身長の小児に対して遅れが生じる可能性がある。

ACH 小児患者の成長を考慮しつつ、標準身長の小児を参照として用いる方法論的な複雑さを軽減するために、身長 Z スコアは未治療 ACH 患者（Hoover-Fong 2017）を参照として算出した。

身長 Z スコア（ACH の小児データを参照）は、ベースラインを超える改善が経時的に持続して認められ、投与後 4〜5 年目においても低下はみられなかった。全体での 5 年目の身長 Z スコアのベースラインからの平均変化量（SD）は 1.00（0.56）であった［ISE（5.3.5.3.2）、表 2.7.3.3.2.2.2］。

身長 Z スコア（ACH の小児データを参照）の性別の経時的なスパゲッティプロットを ISE（5.3.5.3.2）の Figure 14.2.5.2.4a（純粋な 15 µg/kg 集団）、Figure 14.2.5.2.5a（最大 15 µg/kg 集団）、及び Figure 14.2.5.2.6a（最大 15 µg/kg の感度分析）に示した。このスパゲッティプロットでは、標準身長のデータを参照とした身長 Z スコアでみられたような、11 歳以降の女児での顕著な低下は認められなかった。

表 2.7.3.3.2.2.2 ACH 小児患者のデータを参照した経時的な身長 Z スコア（純粋な 15 µg/kg 集団、FAS）（1/3）

項目 来院時点	111-202/205 試験 コホート 3 (N = 10)	111-301/302 試験 Vos/Vos (N = 60[b])	111-302 試験 Plc/Vos (N = 61[c])	純粋な 15 µg/kg 集団 (N = 131)
身長 Z スコア				
ベースライン				
n	10	60	60	130
平均値（SD）	1.12 (1.15)	0.36 (1.16)	0.43 (1.04)	0.45 (1.11)
中央値	0.99	0.21	0.40	0.41
最小値、最大値	-0.6, 2.8	-2.0, 4.4	-1.7, 3.0	-2.0, 4.4
12 カ月目				
n	10	58	4	72
平均値（SD）	1.42 (1.16)	0.74 (1.12)	0.88 (0.73)	0.84 (1.12)
中央値	1.30	0.60	1.06	0.75
最小値、最大値	-0.2, 3.2	-1.6, 4.3	-0.1, 1.5	-1.6, 4.3
12 カ月目のベースラインからの変化量[a]				
n	10	58	4	72
平均値（SD）	0.30 (0.16)	0.34 (0.23)	0.40 (0.13)	0.34 (0.22)
中央値	0.28	0.36	0.38	0.35
最小値、最大値	0.0, 0.5	-0.2, 0.9	0.3, 0.5	-0.2, 0.9
95%信頼区間	0.19, 0.41	0.28, 0.40	0.19, 0.61	0.29, 0.39
P 値（Student's t test）				<0.0001
24 カ月目				
n	10	3	0	13
平均値（SD）	1.68 (1.15)	1.59 (0.66)		1.66 (1.03)
中央値	1.66	1.68		1.68
最小値、最大値	-0.2, 3.3	0.9, 2.2		-0.2, 3.3

表 2.7.3.3.2.2.2 ACH 小児患者のデータを参照した経時的な身長 Z スコア（純粋な 15 µg/kg 集団、FAS）（2/3）

項目 来院時点	111-202/205 試験 コホート 3 (N = 10)	111-301/302 試験 Vos/Vos (N = 60[b])	111-302 試験 Plc/Vos (N = 61[c])	純粋な 15 µg/kg 集団 (N = 131)
24 カ月目のベースラインからの変化量[a]				
n	10	3	0	13
平均値（SD）	0.56 (0.19)	0.60 (0.05)		0.57 (0.17)
中央値	0.53	0.58		0.57
最小値、最大値	0.3, 0.9	0.6, 0.7		0.3, 0.9
95%信頼区間	0.43, 0.70	0.48, 0.73		0.47, 0.67
P 値（Student's t test）				<0.0001
36 カ月目				
n	9	0	0	9
平均値（SD）	1.78 (1.18)			1.78 (1.18)
中央値	2.03			2.03
最小値、最大値	-0.3, 3.4			-0.3, 3.4
36 カ月目のベースラインからの変化量[a]				
n	9	0	0	9
平均値（SD）	0.77 (0.37)			0.77 (0.37)
中央値	0.76			0.76
最小値、最大値	0.3, 1.3			0.3, 1.3
95%信頼区間	0.49, 1.06			0.49, 1.06
P 値（Student's t test）				0.0002
48 カ月目				
n	9	0	0	9
平均値（SD）	1.94 (1.29)			1.94 (1.29)
中央値	2.31			2.31
最小値、最大値	-0.2, 3.5			-0.2, 3.5

表 2.7.3.3.2.2.2 ACH 小児患者のデータを参照した経時的な身長 Z スコア（純粋な 15 µg/kg 集団、FAS）（3/3）

項目 来院時点	111-202/205 試験 コホート 3 (N = 10)	111-301/302 試験 Vos/Vos (N = 60[b])	111-302 試験 Plc/Vos (N = 61[c])	純粋な 15 µg/kg 集団 (N = 131)
48 カ月目のベースラインからの変化量[a]				
n	9	0	0	9
平均値（SD）	0.93 (0.53)			0.93 (0.53)
中央値	0.71			0.71
最小値、最大値	0.3, 1.8			0.3, 1.8
95%信頼区間	0.52, 1.34			0.52, 1.34
P 値（Student's t test）				0.0008
60 カ月目				
n	8	0	0	8
平均値（SD）	1.78 (1.27)			1.78 (1.27)
中央値	2.05			2.05
最小値、最大値	-0.3, 3.5			-0.3, 3.5
60 カ月目のベースラインからの変化量[a]				
n	8	0	0	8
平均値（SD）	1.00 (0.56)			1.00 (0.56)
中央値	0.85			0.85
最小値、最大値	0.3, 1.8			0.3, 1.8
95%信頼区間	0.53, 1.46			0.53, 1.46
P 値（Student's t test）				0.0015

ACH：軟骨無形成症、FAS：最大の解析対象集団、N：投与群の総被験者数、n：被験者数、plc：プラセボ、SD：標準偏差、Vos：BMN 111
ベースラインは、15 µg/kg 初回投与前の最後の評価である。
身長 Z スコアは、ACH 小児患者の年齢ー性別が特定された参照データ（平均及び SD）（Hoover-Fong et al AM J Med Genet. 2017:173A:1226-30）を用いて算出した。参照データは 16 歳未満の被験者のみ。
P 値は 1 標本の t 検定に基づく。
a：ベースラインからの変化量は、投与下で両時点の測定値を有する被験者に基づく。
b：日本人 3 例を含む。このうち 1 例は Day 15 に試験を中止し、111-301 試験で 2 回のみ投与を受けた。
c：日本人 4 例を含む。
出典：ISE（5.3.5.3.2）Table 14.2.1.5.4

最大 15 µg/kg 集団での経時的な身長 Z スコア（ACH の小児データを参照）及び感度分析の結果を、ISE（5.3.5.3.2）の Table 14.2.1.5.5 及び Table 14.2.1.5.6 に示した。最大 15 µg/kg 集団の身長 Z スコア及び感度分析の結果は、純粋な 15 µg/kg 集団と同様であった。

2.7.3.3.2.2.3 結果の要約

身長 Z スコア（標準身長のデータを参照）に対する BMN 111 投与効果の短期解析では、以下の良好な結果が示された。

- 主要なプラセボ対照試験（111-301 試験）では、1 年目の身長 Z スコアはプラセボ群と比較して、BMN 111 群で統計学的に有意な改善が示された（$P < 0.0001$）。
- 111-301/302 試験の BMN 111 群と 111-901/301 試験の観察／プラセボ群の比較では、BMN 111 群で身長 Z スコアの改善が 6、12 及び 18 カ月目まで持続して認められた。
- 111-202、111-302、及び 111-301 試験で 15 µg/kg の BMN 111 投与を受けた被験者と、自然経過の外部対照との比較では、BMN 111 群で投与 1 年目の身長 Z スコアが投与 2 年目でさらに改善した。

身長 Z スコア（標準身長のデータを参照）に対する BMN 111 投与効果の長期解析では、以下の良好な結果が示された。

- 身長 Z スコアは、ベースラインと比較して経時的に改善し、長期にわたって持続した。個々のスパゲッティプロットでは、投与 4～5 年目に身長 Z スコア改善のわずかな低下を認める場合があった。この低下は、参照した標準身長の女児では 11 歳頃から思春期の成長スパートが始まる一方で、ACH 女児では思春期の成長スパートがみられず、同じ時期に成長の平坦化がみられることによると考えられる。
- 111-202/205 試験で 15 µg/kg の BMN 111 投与を 5 年間受けた被験者と、NH データの外部対照との比較では、BMN 111 群での身長 Z スコアの改善が確認された。
- 未治療 ACH 患者のデータを参照した身長 Z スコアの長期データでは、ベースラインから 5 年目まで持続的な改善が示された。また、身長 Z スコアのスパゲッティプロットからは、標準身長のデータを参照した身長 Z スコアでみられたような、11 歳以降の女児でのスコア低下は認められなかった。このことは、標準身長のデータを参照した身長 Z スコアの解析には、ACH 小児患者と標準身長の成長パターンの違いが交絡する可能性があることを裏付けた。

2.7.3.3.2.3 立位身長

2.7.3.3.2.3.1 短期有効性

1 年間のプラセボ対照との比較

12 カ月目の年間成長速度の改善と同様に、立位身長でも改善が認められた。111-301 試験での 1 年目の LS 平均変化量の差（BMN 111 群 － プラセボ群）は 1.57 cm（95% CI：1.21, 1.93、P < 0.0001）であった［111-301 試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）、10.4.3.1 項］。

2 年間の NH データとの比較解析

BMN 111 15 μg/kg の投与 1 年目の立位身長に対する効果が 2 年目も維持されるか否かを判断するために、2 年間の 15 μg/kg 投与データのある 111-202 試験の被験者（15 μg/kg 投与時のデータのみ含むコホート 1、2 及び 3）及び 111-301/302 試験で BMN 111 投与を受けた被験者からなる BMN 111 群の比較解析を行った。AchNH から性別と年齢を一致させた 2 年間の追跡データを外部対照として、1 年目及び 2 年目の BMN 111 群と比較した。

ベースライン年間成長速度、ベースライン身長、投与群、性別、及び年齢を一致させた指標項目を固定効果とした ANCOVA モデルに基づいて推定した 1 年目の BMN 111 群と外部対照の立位身長のベースラインからの平均変化量の差は 1.71 cm（95% CI：1.09, 2.34、P<0.0001）であり、BMN 111 群で良好であった。同モデルを用いて推定した 2 年目の立位身長の平均変化量は 3.43 cm（95% CI：2.61, 4.24、P<0.0001）であり、BMN 111 群で良好であった。BMN 111 群では、1 年目に認められた立位身長の改善が 2 年目にさらに改善した［NH Integrated Analyses Report（5.3.5.3.4）Table 4.4.2 及び Table 4.5.2］。

2.7.3.3.2.3.2 長期有効性

立位身長の経時的な改善が認められた。純粋な 15 μg/kg 集団での 1 年目のベースラインからの平均変化量（SD）は 5.73（0.97）cm であった。また、5 年目のベースラインからの平均変化量（SD）は 26.62（4.88）cm であり、経時的に着実に増加した。純粋な 15 μg/kg 集団での経時的な立位身長を ISE（5.3.5.3.2）の Table 14.2.1.7.1、統合集団別の経時的な立位身長の平均値（SD）の折れ線グラフを Figure 14.2.4.2a、性別の経時的な立位身長のスパゲッティプロットを Figure 14.2.5.1.1a に示した。

経時的な立位身長の要約を、ISE（5.3.5.3.2）の Table 14.2.1.7.2（最大 15 μg/kg 集団）、Table 14.2.1.7.3（最大 15 μg/kg 集団の感度分析）に示し、性別の立位身長のスパゲッティプロットを ISE（5.3.5.3.2）の Figure 14.2.5.1.2a 及び Figure 14.2.5.1.3a に示した。

111-202/205 試験のコホート 3 での 5 年間の比較解析

NH データのデータソースでは経時的な評価が不規則であるため、NH データの外部対照との長期有効性データの比較解析は、主要な評価項目である身長を横断解析で評価した。事前に規定した主要な解析は 5 年の横断解析であり、ベースラインと 5 年目の身長の差を、BMN 111 群（未投与時データを含む、111-202/205 試験のコホート 3 の 10 例）と AchNH から性別と年齢を一致させた外部対照（5 年目が 360 例、ベースラインが 559 例）のデータで比較した。

BMN 111 群と外部対照の人口統計学特性及び一致させた特性の詳細は、NH Integrated Analyses Report（5.3.5.3.4）の 2.1.1 項に示した。

5 年目のベースラインで調整した平均変化量は、外部対照（未治療 ACH 患者）と比較して BMN 111 で良好であり、その差は統計学的に有意であった（9.08、95% CI：5.77, 12.38、P = 0.0002）。

この解析は、統合した補助的な NH データから性別と年齢を一致させた外部対照（84 例）を使用した結果とも同様であった（8.74、95% CI：5.37, 12.11、P = 0.0002）（表 2.7.3.3.2.3.2.1）。

15 μg/kg の BMN 111 投与を 5 年間受けた被験者での身長増加は、NH データの外部対照を超え、主要な 111-301 試験で 1 年間に認められた身長増加の約 5 倍に相当した。

表 2.7.3.3.2.3.2.1 111-202/205 試験のコホート 3 と外部対照でのベースラインと 5 年目の身長差の t 検定（5 年横断比較解析）

	主要な統合解析		補助的な統合解析	
	BMN 111 15 µg/kg	外部対照（主要）	**BMN 111 15 µg/kg**	外部対照（補助的な統合）
5 年目の身長（cm）				
N	10	360	10	84
平均値（SD）	130.94 (10.77)	116.90 (5.44)	130.94 (10.77)	117.88 (5.32)
中央値（最小値、最大値）	130.53 (115.8, 158.0)	116.76 (110.2, 126.6)	130.53 (115.8, 158.0)	117.08 (111.9, 129.2)
25、75 パーセンタイル	124.65, 131.70	112.16, 119.29	124.65, 131.70	112.98, 121.11
差の平均（95% CI）	14.04 (7.29, 20.79)		13.06 (6.49, 19.62)	
両側 P 値	0.0011		0.0015	
ベースラインの身長（cm）				
N	10	559	10	236
平均値（SD）	104.61 (8.75)	99.64 (6.53)	104.61 (8.75)	100.29 (6.33)
中央値（最小値、最大値）	103.95 (93.6, 126.1)	99.44 (90.8, 110.7)	103.95 (93.6, 126.1)	100.37 (91.2, 112.3)
25、75 パーセンタイル	100.90, 106.55	95.91, 102.77	100.90, 106.55	96.72, 104.00
差の平均（95% CI）	4.97 (0.19, 9.74)		4.32 (0.13, 8.51)	
両側 P 値	0.0431		0.0447	
身長差（5 年目 － ベースライン）（cm）				
平均（95% CI）	**9.08 (5.77, 12.38)**		8.74 (5.37, 12.11)	
両側 P 値	**0.0002**		0.0002	

N：投与群の被験者総数、SD：標準偏差、CI：信頼区間
太字の数字は主要な解析の結果である。
主要な統合解析及び補助的な統合解析の結果は、2 つの異なるモデルに基づく。
出典：NH Integrated Analyses Report（5.3.5.3.4）Table 2.4.1.1、Table 2.4.1.2、Table 2.5.1.1、Table 2.5.1.2、Table 2.6.1.1、Table 2.6.1.2

111-202/205 試験のコホート 3 での 5 年間の縦断比較解析

5 年間の縦断的解析では、111-202/205 試験のコホート 3 の 10 例と、NH データのデータソースから「年齢と性別の一致プロセス」に従って一致させて抽出した患者の 5 年のデータを用いて、ベースラインから 5 年目までの身長の差を比較した（表 2.7.3.3.2.3.2.2）。

BMN 111 群と外部対照（未治療 ACH 患者）で推定した身長の平均変化量の差は 8.40 cm（95% CI：6.13, 10.67、P < 0.0001）であり、BMN 111 群で良好であった。

表 2.7.3.3.2.3.2.2 111-202/205 試験のコホート 3 での身長のベースラインからの変化量に関する共分散の縦断解析（主要な外部対照と比較した 5 年間の縦断比較解析）

5 年目の身長のベースラインからの変化量	外部対照 (N = 98)	BMN 111 15 µg/kg (N = 10)
平均値（SD）	17.91 (3.43)	26.33 (4.70)
中央値（最小値、最大値）	17.80 (7.8, 26.0)	27.12 (18.1, 32.0)
25, 75 パーセンタイル	15.70, 20.20	23.70, 30.15
ベースラインからの LS 平均変化量（95% CI）	17.91 (17.22, 18.59)	26.31 (24.15, 28.47)
ベースラインからの LS 平均の差	8.40 (6.13, 10.67)	
両側 P 値	<0.0001	

CI：信頼区間、LS：最小二乗、SD：標準偏差
結果は、投与群及びマッチングの指標変数を固定効果とした共分散分析モデルに基づく。
出典：NH Integrated Analyses Report（5.3.5.3.4）Table 2.10.1

また、投与群、性別、ベースライン年齢、及びベースライン身長を一致させずに共変量に含める縦断解析を行い、5 年目の身長のベースラインからの変化を評価した。マッチングなしの場合、外部対照に含めた被験者数は 98 例から 217 例に増加した。BMN 111 群と外部対照（未治療 ACH 患者）の 5 年目の身長のベースラインからの推定平均変化量の差は 8.57 cm（95% CI：6.50, 10.63、P < 0.0001）であり、BMN 111 で良好であった［NH Integrated Analyses Report（5.3.5.3.4）Table 3.3.3.3］。一致なしの大規模コホートの結果は、性別及び年齢を一致させた小規模コホートの結果と同様であった。

111-202/205 試験のコホート 1、2 及び 3 での 5 年間の比較解析

5 年間の横断解析を繰り返して、ベースラインと 5 年目の身長の差を、111-202/205 試験のコホート 1、2 及び 3 の 20 例（最大 15 µg/kg 集団）と主要な NH データから性別及び年齢を一致させた外部対照と比較した。

5 年目の身長のベースラインからの平均変化量（95% CI）は、性別と年齢を一致させた外部対照（未治療 ACH 患者）と比較して BMN 111 で良好であり、その差は統計学的に有意であった（8.36 cm、6.38, 10.33 cm、P < 0.0001）。この結果は、主解析の結果と一貫していた（表 2.7.3.3.2.3.2.3）。留意すべき点として、この解析に含めた 111-202/205 試験のコホート 1 及

び2の10例は、15 µg/kg投与に切り替える前に最大15カ月間にわたって治療量以下のBMN 111投与を受けていた。

表 2.7.3.3.2.3.2.3 111-202/205試験のコホート1、2及び3と主要な外部対照でのベースラインと5年目の身長差のt検定（5年横断比較解析）

BMN 111群と一致させたAchNH対照群の身長差	ベースライン (N = 20)	5年目 (N = 20)
平均値（SD）	2.22 (6.06)	10.58 (8.64)
中央値（最小値、最大値）	2.82 (-7.2, 15.4)	11.92 (-1.9, 31.5)
25、75パーセンタイル	-3.63, 5.40	4.79, 15.51
平均値（95% CI）	8.36 (6.38, 10.33)	
P値	<0.0001	

AchNH：軟骨無形成症の自然経過観察［多施設共同臨床研究（治験責任医師：[redacted], MD, phD)］、CI：信頼区間、N：投与群の総被験者数、SD：標準偏差
出典：NH Integrated Analyses Report（5.3.5.3.4）Table 2.4.1.1.c123

2.7.3.3.2.3.3 結果の要約

立位身長に対するBMN 111投与効果の短期解析では、以下の良好な結果が示された。

- 主要なプラセボ対照試験（111-301試験）では、1年目の身長はプラセボ群と比較してBMN 111群で統計学的に有意な改善を示した（P < 0.0001）。
- 111-202、111-301、及び111-302試験で15 µg/kgのBMN 111投与を受けた被験者と、自然経過の外部対照との比較では、BMN 111群で投与1年目と同様に2年目も引き続き慎重の改善が認められた。

立位身長に対するBMN 111投与効果の長期解析では、以下の良好な効果の持続が認められた。

- 外部対照（未治療ACH患者）との比較によって、投与5年目でも身長の増加が認められた。主要な111-301試験で1年間に認められた身長増加の約5倍に相当した。これらの結果は、BMN 111投与の成長に対する改善効果が毎年維持されていることを示す。

2.7.3.3.2.4 上体と下体の身体比率

2.7.3.3.2.4.1 短期有効性

<u>1年間のプラセボ対照との比較</u>

111-301試験での有効性の主要な副次評価項目の2つ目は、プラセボと比較したときの1年目の上体と下体の身体比率のベースラインからの変化量であった。この評価項目の検定では、第1種の過誤が制御された。上体と下体の身体比率のLS平均変化量の差は−0.01（95% CI：−0.05, 0.02、P = 0.5060）であり、投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった。上体と下体の

身体比率に悪化は認められなかったことは、成長の改善に伴う身体比率の悪化がないことを示し、臨床的に重要である（2.7.3.2.4.2 項）。

18 カ月間の観察／プラセボ対照との比較

年間成長速度及び身長 Z スコアの解析結果と同じく、18 カ月目の上体と下体の身体比率に対する BMN 111 15 μg/kg の投与効果を観察／プラセボと無作為化比較した。観察／プラセボ群では 111-901 試験のデータ、BMN 111 群では 111-302 試験のデータを使用してそれぞれの投与期間を延長した。

この解析には、111-901/301 試験（観察／プラセボ群）の 57 例と 111-301/302 試験（BMN 111 群）の 14 例のデータを含めた。

上体と下体の身体比率の経時的なボックスプロットは、ISE（5.3.5.3.2）の Figure 14.2.2.3a に示した。解析結果から、観察／プラセボ群と比較して、BMN 111 群では 18 カ月目まで上体と下体の身体比率の減少が大きくなる傾向がみられ、悪化は認められなかった（表 2.7.3.3.2.4.1.1）。

表 2.7.3.3.2.4.1.1 6、12 及び 18 カ月目の上体と下体の身体比率の共分散解析（18 カ月無作為化群、FAS）（1/2）

上体と下体の身体比率	観察／プラセボ (N = 57)	BMN 111 15 μg/kg (N = 14)
ベースライン		
平均値（SD）	1.98 (0.18)	2.02 (0.11)
最小値、最大値	1.6, 2.4	1.8, 2.2
6 カ月目		
平均値（SD）	1.99 (0.19)	1.98 (0.14)
最小値、最大値	1.5, 2.4	1.8, 2.3
6 カ月目のベースラインからの変化量		
平均値（SD）	0.00 (0.11)	-0.03 (0.09)
最小値、最大値	-0.2, 0.4	-0.1, 0.2
ベースラインからの LS 平均変化量（95% CI）	0.01 (-0.02, 0.05)	-0.02 (-0.08, 0.04)
ベースラインからの LS 平均変化量の差（95% CI）[a]	-0.03 (-0.10, 0.03)	
P 値[b]	0.2871	
12 カ月目		
平均値（SD）	1.97 (0.18)	1.96 (0.12)
最小値、最大値	1.6, 2.4	1.8, 2.2
12 カ月目のベースラインからの変化量		
平均値（SD）	-0.02 (0.11)	-0.06 (0.06)
最小値、最大値	-0.2, 0.6	-0.2, 0.0
ベースラインからの LS 平均変化量（95% CI）	-0.02 (-0.05, 0.01)	-0.05 (-0.11, 0.01)
ベースラインからの LS 平均変化量の差（95% CI）[a]	-0.03 (-0.09, 0.03)	
P 値[b]	0.3172	

表 2.7.3.3.2.4.1.1 6、12 及び 18 カ月目の上体と下体の身体比率の共分散解析（18 カ月無作為化群、FAS）（2/2）

上体と下体の身体比率	観察／プラセボ (N = 57)	BMN 111 15 µg/kg (N = 14)
18 カ月目		
平均値（SD）	1.96 (0.17)	1.94 (0.12)
最小値、最大値	1.6, 2.4	1.7, 2.1
18 カ月目のベースラインからの変化量		
平均値（SD）	-0.02 (0.08)	-0.08 (0.07)
最小値、最大値	-0.2, 0.2	-0.2, 0.0
ベースラインからの LS 平均変化量（95% CI）	-0.01 (-0.04, 0.01)	-0.05 (-0.10, -0.01)
ベースラインからの LS 平均変化量の差（95% CI）[a]	-0.04 (-0.09, 0.00)	
P 値[b]	0.0621	

CI：信頼区間、FAS：最大の解析対象集団、LS：最小二乗、N：投与群の総被験者数、SD：標準偏差
a：BMN 111 15 µg/kg からプラセボを引いた差。
b：両側 p 値。
LS 平均及び LS 平均の差は、共分散分析モデルから得た。モデルの項には、性別*ベースラインタナーステージ、投与群、ベースライン年齢、ベースライン身長 Z スコア（標準身長のデータを参照）、及びベースライン上体と下体の身体比率が含まれた。
6、12 及び 18 カ月時点の評価の欠測は考慮されていない。
BMN 111（111-301/302 試験）又はプラセボ／投与前（111-901/301 試験）で 18 カ月以上の有効性データがある 111-301 試験の無作為化被験者を含む。
出典：ISE（5.3.5.3.2）Table 14.2.2.1.11、Table 14.2.2.1.12、Table 14.2.2.1.13

111-901 試験の観察データを観察／プラセボ群に含めることによる影響を判定するために、感度分析を行った。111-301 試験の 12 カ月目の上体と下体の身体比率について、観察／プラセボ群と BMN 111 群のサブセットを対象に解析した結果、ベースラインからの LS 平均変化量の差は −0.02（95% CI：−0.06, 0.2、P = 0.2684）であり［ISE（5.3.5.3.2）Table 14.2.2.1.14］、12 カ月目の主解析結果（表 2.7.3.3.2.4.1.1）と同様であった。これにより、111-901 試験の観察データが観察／プラセボ群で用いるデータソースとして信頼性が高いことが示された。

また、年齢と性別を一致させた追加の感度分析を、観察／プラセボ群の 34 例、BMN 111 群の 14 例を対象に行った。BMN 111 群と観察／プラセボ群での上体と下体の身体比率のベースラインからの LS 平均変化量の差は 6 カ月目が−0.01（95% CI：−0.09, 0.06、P = 0.7690）、12 カ月目が −0.03（95% CI：−0.11, 0.05、P = 0.4699）、18 カ月目が−0.04（95% CI：−0.09, 0.00、P = 0.1565）であった［ISE（5.3.5.3.2）Table 14.2.2.1.15.2、Table 14.2.2.1.15.1、Table 14.2.2.1.15］。この結果は、主解析の結果と同様であった。

2.7.3.3.2.4.2 長期有効性

5 年間の継続投与によって、上体と下体の身体比率に経時的な改善傾向がわずかに認められた。

純粋な 15 µg/kg 集団での上体と下体の身体比率のベースラインの平均値（SD）は 1.98（0.19）であり、1 年目のベースラインからの平均変化量（SD）は−0.03（0.10）、5 年目は−0.12（0.11）であった（それぞれ P = 0.0113 及び P = 0.0078）［表 2.7.3.3.2.4.2、ISE（5.3.5.3.2）Table 14.2.1.9.1］。

純粋な 15 µg/kg 集団での 2 年目（24 カ月）までの経時的な上体と下体の身体比率の要約を表 2.7.3.3.2.4.2 に示し、折れ線グラフを図 2.7.3.3.2.4.1 に示す。

2 年目（24 カ月）以降の上体と下体の身体比率は、111-202/205 試験の被験者データが主体であった［ISE（5.3.5.3.2）、Table 14.2.1.9.1］。

表 2.7.3.3.2.4.2 経時的な上体と下体の身体比率（純粋な 15 µg/kg 集団、FAS）（1/2）

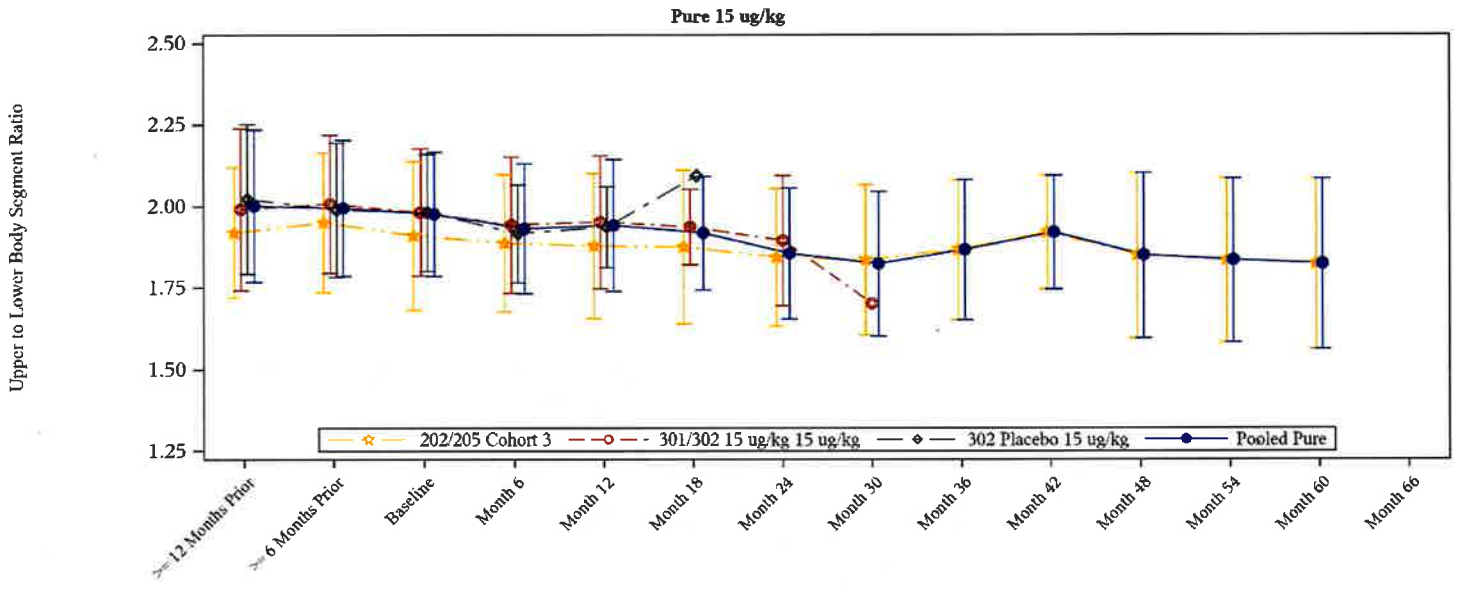
評価項目 来院時点	111-202/205 試験 コホート 3 (N = 10)	111-301/302 試験 Vos/Vos (N = 60[b])	111-302 試験 Plc/Vos (N = 61[c])	純粋な 15 µg/kg 集団 (N = 131)
上体と下体の身体比率				
6 カ月以上前				
n	10	60	60	130
平均値（SD）	1.95 (0.21)	2.01 (0.21)	1.99 (0.21)	1.99 (0.21)
中央値	2.00	2.02	1.97	1.99
最小値、最大値	1.5, 2.1	1.2, 2.6	1.6, 2.8	1.2, 2.8
ベースライン				
n	10	60	60	130
平均値（SD）	1.91 (0.23)	1.98 (0.20)	1.98 (0.18)	1.98 (0.19)
中央値	1.98	2.01	1.96	1.99
最小値、最大値	1.4, 2.2	1.3, 2.3	1.6, 2.4	1.3, 2.4
12 カ月目				
n	10	58	4	72
平均値（SD）	1.88 (0.22)	1.95 (0.20)	1.94 (0.12)	1.94 (0.20)
中央値	1.92	1.97	1.95	1.96
最小値、最大値	1.4, 2.1	1.3, 2.3	1.8, 2.1	1.3, 2.3
12 カ月目のベースラインからの変化量[a]				
n	10	58	4	72
平均値（SD）	-0.03 (0.04)	-0.03 (0.11)	-0.05 (0.08)	-0.03 (0.10)
中央値	-0.03	-0.04	-0.03	-0.04
最小値、最大値	-0.1, 0.1	-0.2, 0.6	-0.2, 0.0	-0.2, 0.6
95%信頼区間	-0.06, 0.00	-0.06, 0.00	-0.17, 0.07	-0.06, -0.01
P 値（Student's t test）				0.0113

表 2.7.3.3.2.4.2 経時的な上体と下体の身体比率（純粋な 15 µg/kg 集団、FAS）（2/2）

評価項目 来院時点	111-202/205 試験 コホート 3 (N = 10)	111-301/302 試験 Vos/Vos (N = 60[b])	111-302 試験 Plc/Vos (N = 61[c])	純粋な 15 µg/kg 集団 (N = 131)
24 カ月目				
n	10	3	0	13
平均値（SD）	1.84 (0.21)	1.90 (0.20)		1.86 (0.20)
中央値	1.88	2.00		1.90
最小値、最大値	1.4, 2.1	1.7, 2.0		1.4, 2.1
24 カ月目のベースラインからの変化量[a]				
n	10	3	0	13
平均値（SD）	-0.07 (0.05)	-0.10 (0.11)		-0.08 (0.06)
中央値	-0.05	-0.06		-0.06
最小値、最大値	-0.1, 0.0	-0.2, 0.0		-0.2, 0.0
95%信頼区間	-0.10, -0.03	-0.37, 0.16		-0.11, -0.04
P 値（Student's t test）				0.0008

FAS：最大の解析対象集団、N：投与群の総被験者数、n：被験者数、plc：プラセボ、SD：標準偏差、Vos：BMN 111
ベースラインは、15 µg/kg 初回投与前の最後の評価である。
a：ベースラインからの変化量は、投与下で両時点の測定値を有する被験者に基づく。
b：日本人 3 例を含む。このうち 1 例は Day 15 に試験を中止し、111-301 試験で 2 回のみ投与を受けた。
c：日本人 4 例を含む。
出典：ISE（5.3.5.3.2）Table 14.2.1.9.1

図 2.7.3.3.2.4.1 統合集団ごとの上体と下体の身体比率の平均値±SD（FAS）



202/205 Cohort 3	10	10	10	10	10	10	10	10	9	9	9	9	9
301/302 15 ug/kg 15 ug/kg	41	60	60	58	58	14	3	1	0	0	0	0	0
302 Placebo 15 ug/kg	61	60	60	14	4	1	0	0	0	0	0	0	0
Pooled Pure	112	130	130	82	72	25	13	11	9	9	9	9	9

FAS：最大の解析対象集団、SD：標準偏差
Day 1 は 15 µg/kg の初回投与日である。
純粋な 15 µg/kg 集団には、15 µg/kg 投与を受けた被験者のみ含まれる。
出典：ISE（5.3.5.3.2）Figure 14.2.4.3a

最大 15 μg/kg 集団での経時的な上体と下体の身体比率及び感度分析の結果は、ISE（5.3.5.3.2）の Table 14.2.1.9.2 及び Table 14.2.1.9.3 に示した。最大 15 μg/kg 集団の上体と下体の身体比率及び感度分析の結果は、純粋な 15 μg/kg 集団と高い一貫性がみられ、ベースラインからの変化量は統計学的に有意であり、経時的にわずかな改善傾向を示した。

2.7.3.3.2.4.3 結果の要約

以下に示すように、BMN 111 の短期効果と身体比率の悪化の間に関連性が認められなかった。

- 主要なプラセボ対照試験（111-301 試験）では、投与 1 年目で BMN 111 とプラセボの間に差は認められず、成長の改善に伴う身体比率の悪化は認められなかった。
- 111-301/302 試験の BMN 111 群と 111-901/301 試験の観察／プラセボ群との比較では、18 カ月目まで身体比率に悪化はみられず、BMN 111 群では観察／プラセボ群と比較して身体比率の改善傾向が大きかった。

5 年間の長期データから、成長の改善に伴って上体と下体の身体比率に経時的な改善傾向がわずかに認められた。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

111-301 試験での 1 年目の年間成長速度のベースラインからの変化量に対する BMN 111 投与効果の一貫性を検討するために、事前に規定したサブグループ解析を実施した。解析には主要解析と同じ ANCOVA モデルを用い、以下のサブグループ（性別、年齢区分、タナーステージ、層別、ベースライン身長 Z スコア、ベースライン年間成長速度）について解析した。これに加え、人種及び地域のサブグループ解析も行った。

2.7.3.3.3.1 サブグループ別の 1 年目の年間成長速度のベースラインからの変化量（111-301 試験）

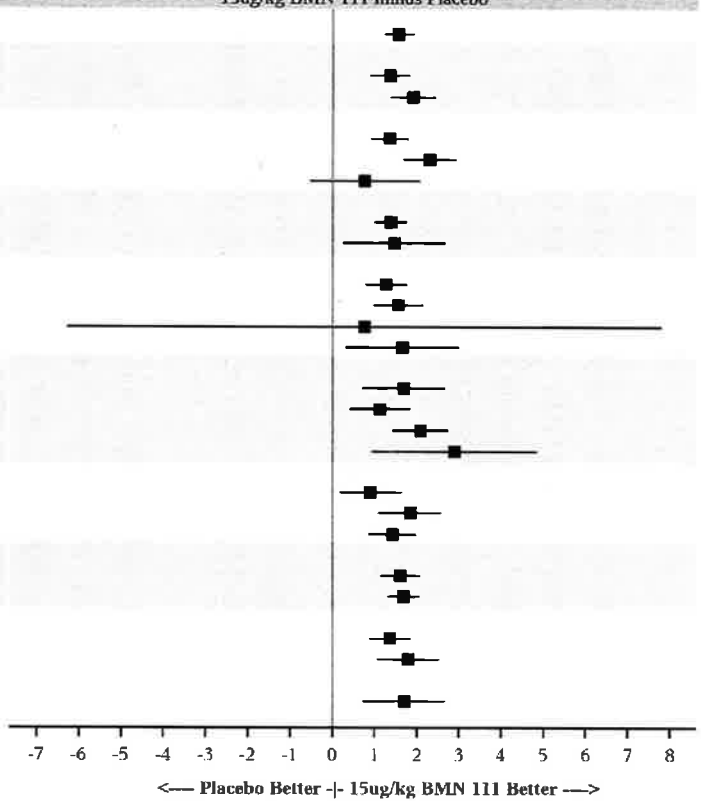
1 年目のサブグループ別の年間成長速度のベースラインからの LS 平均変化量の差（BMN 111－プラセボ）及び差の 95% CI を図 2.7.3.3.3.1 に示す。サブグループのすべての項目で 95% CI が重なっており、BMN 111 群の良好な投与効果が一貫して認められた。男児＋タナーステージ>1 のサブグループでは、改善効果の点推定値は BMN 111 の方が良好であったが、95% CI は広範で 0 を含んでいた。ただし、このサブグループに分類された被験者は 8 例のみであった（プラセボ群 5 例、BMN 111 群 3 例）［111-301 試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）Table 14.2.1.10］。

施設別のサブグループ解析では、各施設の被験者数が少なかったため ANCOVA モデルを適用できなかった。最大 11 例を登録したのが 1 施設のみであったため、要約統計量のみ提示した。ただし、地域別のサブグループ解析で示したように、BMN 111 の年間成長速度に対する効果は、北米、欧州、及びその他の地域で同様であった［ISE（5.3.5.3.2）、Table 14.2.7.2］。

1 年目の年間成長速度のベースラインからの変化量の要約は、ISE（5.3.5.3.2）の Table 14.2.7.5 に示した。人種別及び地域別での年間成長速度の結果（ANCOVA）は、ISE（5.3.5.3.2）の Table 14.2.7.1 及び Table 14.2.7.2 にそれぞれ示した。

図 2.7.3.3.3.1 1 年目（52 週時）の年間成長速度のベースラインからの LS 平均変化量のフォレストプロット（サブグループ解析、111-301 試験：FAS）

Subgroup	No. of Subjects (%) 15ug/kg BMN 111	No. of Subjects (%) Placebo	LS Mean Change from Baseline Difference (cm/yr)
Overall	60 (100.0)	61 (100.0)	1.57
Sex			
Male	31 (51.7)	33 (54.1)	1.36
Female	29 (48.3)	28 (45.9)	1.91
Age Group			
>= 5 to < 8 years	31 (51.7)	24 (39.3)	1.35
>= 8 to < 11 years	17 (28.3)	24 (39.3)	2.32
>= 11 to < 15 years	12 (20.0)	13 (21.3)	0.77
Tanner Stage			
I	48 (80.0)	48 (78.7)	1.38
> I	12 (20.0)	13 (21.3)	1.47
Strata			
Male Tanner Stage I	28 (46.7)	28 (45.9)	1.27
Female Tanner Stage I	20 (33.3)	20 (32.8)	1.57
Male Tanner Stage > I	3 (5.0)	5 (8.2)	0.76
Female Tanner Stage > I	9 (15.0)	8 (13.1)	1.65
Height Z-Score Category			
<= -6	15 (25.0)	10 (16.4)	1.69
> -6 to <= -5	18 (30.0)	24 (39.3)	1.14
> -5 to <= -4	22 (36.7)	19 (31.1)	2.09
> -4	5 (8.3)	8 (13.1)	2.90
AGV Category			
<= 3.5 cm/yr	19 (31.7)	19 (31.1)	0.90
> 3.5 to <= 4.5 cm/yr	14 (23.3)	18 (29.5)	1.84
> 4.5 cm/yr	27 (45.0)	24 (39.3)	1.42
Race			
White	45 (75.0)	41 (67.2)	1.61
Non-White	15 (25.0)	20 (32.8)	1.69
Region			
North America	27 (45.0)	26 (42.6)	1.37
Europe	18 (30.0)	18 (29.5)	1.80
Japan	3 (5.0)	4 (6.6)	Non-Est
Rest of World	12 (20.0)	13 (21.3)	1.70



AGV：年間成長速度、CI：信頼区間、cm/yr：cm/年、FAS：最大の解析対象集団、LS：最小二乗、Non-Est：推定不可能
出典：ISE（5.3.5.3.2）Figure 14.2.10.1

2.7.3.3.3.2 サブグループ別の1年目の身長Zスコアのベースラインからの変化量（111-301試験）

1年目のサブグループ別の身長Zスコアのベースラインからの LS 平均変化量の差（BMN 111 － プラセボ）及び差の 95% CI は、ISE（5.3.5.3.2）の Table 14.2.7.3（人種別）、Table 14.2.7.4（地域別）、Table 14.2.7.6（施設別）、及び Figure 14.2.10.2 に示した。概して、BMN 111 に良好な効果が一貫して認められ、すべての項目で 95% CI は重なっていた。

2.7.3.3.4 全般的結論

全体として、使用した対照の種類によらず、すべての被験者（日本人を含む）とサブグループで成長に対する BMN 111 の効果の大きさは一貫しており、最大 5 年の追跡期間にわたって効果が持続していた。

BMN 111 の短期及び長期効果は、複数の解析アプローチを用いた解析で一貫性が示された。投与 1 年後の年間成長速度の改善は、1 年を超えても維持された。年間成長速度に対する BMN 111 の改善効果の大きさは、検討した年齢範囲の ACH 小児患者と標準身長の小児との間で認められる推定 2 cm/年の年間成長速度の差をかなりの割合で回復させるものであった（Hoover-Fong 2008、Kelly 2014）。

年間成長速度に対する効果を反映して、身長 Z スコアと身長でも改善が認められた。5 年間の治療後にみられた追加的な身長増加は、未治療 ACH 小児患者の NH データ（外部対照）を用いて確認された。5 年間の BMN 111 投与によって得られた身長増加は、主要な試験である 111-301 試験で 1 年間の BMN 111 投与によって得られた身長増加の約 5 倍に相当した。これらの結果は、BMN 111 による成長の改善効果が年を追っても持続し、結果として最終身長に影響を与えることを示唆している。

性別、年齢区分、タナーステージ、層別、ベースライン年間成長速度、身長 Z スコア、人種及び地域別のサブグループ解析では、すべてのサブグループで成長の改善効果が認められた。

この結果に加えて、111-206 試験の予備データでは、BMN 111 15 µg/kg 投与を受けた 2～5 歳未満、30 µg/kg 投与を受けた 2 歳未満の被験者において一貫した成長の改善傾向が認められ、これは 5 歳以上の ACH 被験者で認められた結果と同様であることが示された。

成長の改善と身体比率の悪化との関連性は認められなかった。111-205 試験での 5 年にわたる BMN 111 投与では、上体と下体の身体比率の改善（低下）は経時的に小さくなる傾向がみられ、年齢の増加とともに未治療 ACH 患者で認められる自然の低下と一致した（Merker 2018）。ただし、18 カ月目の上体と下体の身体比率の比較解析では、観察／プラセボ群と比較して BMN 111 群では上体と下体の身体比率の低下が大きい傾向を示し、改善効果がわずかにみられることを示唆した。

BMN 111 臨床プログラムでは、投与開始時の被験者の平均年齢は 9.16（5.1～15.9）歳であった。ACH では、生後 1 年目に身長増加の主な減少がみられることが示されている。予想される

ように、早期にみられる身体比率の不均衡は、経時的に悪化する脚や腕の成長速度の低下によって引き起こされる（Merker 2018）。そのため、乳児期から投与を開始することで、成長と身体比率に対するベネフィットがさらに大きくなる可能性があり、ACH 小児患者の不均衡な成長に付随する合併症の一部を回避できる。これに関しては、現在実施中の 111-206/111-208 試験で継続して評価する予定である。

BMN 111 の長期投与によって身体比率に改善傾向が認められたことは、BMN 111 の効果が線形成長だけにとどまらないことを意味し、治療薬として有望である。BMN 111 の効果は、軟骨内骨化障害が主な原因で引き起こされている多くの ACH 関連症状に対しても改善を期待することができる。幼児期には、大後頭孔の狭窄（軟骨内骨化の欠損が後頭鱗の前方伸展を引き起こし、これが後軟骨の早期融合と相まって大後頭孔の異常な成長をもたらす）が重度の合併症を引き起こす。小児後期には、頭蓋骨基部の成長障害による中耳炎及びその合併症、また脚の湾曲などの奇形に対する外科的矯正が多くなる。成人期には、ACH 患者の約 40%が慢性的な背部の問題を抱え、そのうちの約半数は、おそらく脊柱管周縁部の軟骨内骨化による成長の低下が原因の腰部脊柱管狭窄症に対して外科的介入を必要とする。腰部脊柱管狭窄症の臨床症状は、神経性跛行を伴う腰部痛から、膀胱・腸機能障害を伴う対麻痺まで多岐にわたる（Huet 2020）。ACH 患者に生じる腰部脊柱管狭窄症は、先天性形成異常と後天的な退行性変化の両方が原因となる。ACH での脊柱の形成不全は、軟骨内骨化の障害によって椎弓根が早期に椎体に融合することで起こる（Matsushita 2009）。これらの臨床アウトカムに対する効果は、小児の成長期をとおして継続して投与した後に期待されるため、市販後に評価することが好ましいと考える。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

臨床試験では、5 歳以上の ACH 患者に対する 15 及び 30 µg/kg の 1 日 1 回皮下投与の安全性及び有効性を評価した。また、2～5 歳未満の ACH 患者に対する 15 µg/kg の 1 日 1 回皮下投与、2 歳未満の ACH 患者に対する 30 µg/kg の 1 日 1 回皮下投与は、111-206 試験の PK、有効性、バイオマーカー、及び安全性のデータに基づく部分的な外挿により支持される。そのため、推奨用量は、2 歳未満の ACH 患者では 30 µg/kg、2 歳以上の ACH 患者では 15 µg/kg とした。また、臨床試験の 15 µg/kg で観察された体重と曝露量に正の相関傾向が認められたことを考慮して、臨床試験で観察された範囲内の曝露とするため、体重が重い患者（≥ 64 kg）には 1 mg の用量キャッピング法が推奨される。

BMN 111 での用量反応と曝露反応の関係は、111-202 試験の最初の 6 カ月間の用量設定段階で十分に評価された。6 カ月目には、2.5～15 µg/kg で年間成長速度の用量依存性のプラスの反応が認められたが、より高用量の 30 µg/kg では BMN 111 の曝露量が用量比を超えたにもかかわらず、それ以上のベネフィットは認められなかった。また、曝露－反応解析では、ベースラインからの年間成長速度の変化は、15 µg/kg で得られる曝露で曝露－反応曲線のプラトーに達することが一貫して示された。

投与6カ月後に、コホート1及び2の被験者はそれぞれ2.5及び7.5 µg/kgから15 µg/kgに増量し、コホート3及び4と同程度のベースライン年間成長速度の改善が認められ、24カ月の試験期間をとおして効果の持続が認められた。

コホート3（15 µg/kg）とコホート4（30 µg/kg）の投与効果は同程度であり、111-205試験の48カ月目まで長期にわたって認められた。また、これによって30 µg/kgでは年間成長速度に15 µg/kgで得られる以上の改善効果は認められないことが示された（2.7.3.2.3項）。

15 µg/kgで認められた改善効果の飽和は、成長板での軟骨細胞活性のマーカーであるCXMと同様であった。用量依存性の持続的な増加は、15 µg/kgまでCXMで認められたが、30 µg/kgではそれ以上の増加はみられなかった。曝露－反応解析では、年間成長速度とCXMのいずれも、ベースラインからの変化は15 µg/kg投与で曝露－反応曲線のプラトーに達したことを示した（2.7.2.3.3.1項）。

5～18歳未満のACH患者を対象とした主要な第3相試験である111-301試験では、第2相試験で得られた所見が確認された。52週間のプラセボとの比較では、BMN 111の成長に対する良好な改善効果が示され、年間成長速度のベースラインからの変化量はプラセボと比較して有意に高く、この結果はすべてのサブグループで一貫していた。

成長速度に対する効果は、CXMの持続的な増加によってさらに裏付けられた（2.7.3.2.3.2項）。15 µg/kg投与を受けた被験者では、曝露量と年間成長速度の変化の間に一定の関係が認められた（2.7.2.3.3.2.2項）。また、対ベースラインの年間成長速度に対する効果が、15 µg/kgの曝露量で曝露－反応曲線のプラトーに達することを確認した。

2～5歳未満及び2歳未満のACH患者に対する用量を、それぞれBMN 111を15及び30 µg/kgとすることの妥当性を裏付けるため、111-202、111-301、及び111-206試験のデータを用いて部分的な外挿を行った（2.7.2.4.1項）。異なる臨床試験でのBMN 111のPKの比較から、15 µg/kgでの曝露量は、2～5歳未満と5歳以上のACH小児患者間で同程度であった。111-206試験のコホート2及び3のセンチネル被験者での30 µg/kg投与時の平均曝露量は、111-202及び111-301試験の15 µg/kg投与時より高かった。しかし、111-206試験で30 µg/kg投与時のコホート2及び3のセンチネル被験者の各被験者の曝露量は、十分に111-301試験で認められた範囲内であった。

111-206試験のコホート1のセンチネル被験者（2～5歳未満）への15 µg/kg投与時及びコホート2のセンチネル被験者（0.5～2歳未満）への30 µg/kg投与時には、明らかな成長の傾向並びに環状グアノシン一リン酸（cGMP）及びCXMのベースラインからの増加が示された。さらに、111-206試験の5歳未満での安全性プロファイルは、111-202/205及び111-301/302試験での5歳以上での所見と同様であった。全体として、111-206試験のコホート1で収集されたPK、有効性、バイオマーカー、及び安全性データから、2～5歳及び2歳未満の被験者にそれぞれ15 µg/kg及び30 µg/kgを投与することは妥当と考えられた。

1日あたり2.5から30 µg/kgのBMN 111の投与は、おおむね良好な忍容性を示した。1日あたり30 µg/kgの安全性データは、1日あたり15 µg/kgのものと同様であった（2.7.4.1.1.6.2項及び

2.7.4.1.1.6.3 項)。2.5～30 µg/kg の曝露量で、BMN 111 の血漿中曝露とバイタルサインの変化との間に、意義のある相関関係は認められなかった（2.7.2.3.3.2.3 項)。

母集団 PK 解析では、体重が BMN 111 のクリアランスに対する唯一の有意な共変量であり、体重に基づく投与量を支持した（2.7.2.3.1.3 項)。臨床試験の 15 µg/kg 投与で体重と曝露量に正の相関傾向が認められることを考慮し、曝露量が臨床試験で認められた範囲内であることを確認するため、111-205 及び 111-302 試験の治験実施計画書を改訂し、体重が重い患者（≥ 70 kg）には 1 mg の用量キャッピング法を導入した。注意すべき点は、15 µg/kg 未満の場合に、体重 64～69 kg の被験者の総投与量も 1 mg となることである。日本で ACH 患者に BMN 111 を投与する場合でも、同様の用量キャッピング法が推奨される。

全体として、第 2 相及び第 3 相試験での有効性、バイオマーカー、及び安全性の用量曝露反応解析では、ACH 患者での推奨用量として 15 µg/kg を選択することが支持された。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

ACH 治療を目的とした BMN 111 の使用は、ACH の根本的な病態生理を直接の標的とする C 型ナトリウム利尿ペプチドの作用機序に基づいている。BMN 111 の使用によって、線維芽細胞増殖因子受容体 3 型（*Fgfr3*）遺伝子の機能獲得型変異を克服し、軟骨内骨形成を促進させることによって、経時的な成長を持続させることができる。

BMN 111 投与を受けた被験者の個々の成長データでは、同年齢の未治療 ACH 小児患者で成長速度に自然な低下傾向（約 0.2 cm/年と推定）がみられたのに対して、投与下の成長速度が持続的に改善していた。未治療 ACH 小児患者で予想される成長速度との比較では、BMN 111 投与後の年間成長速度は漸増的に増加し、その効果は減衰することなく毎年持続した。また、年齢と性別を一致させた NH データの外部対照（2.7.3.2.3 項）との比較では、投与 5 年後の立位身長に有意な増加がみられた。このような効果の持続性は、ACH 患者に対する成長ホルモン治療では認められないことに留意すべきである。成長ホルモン製剤の試験では、最初の 1～2 年間の投与での身長に対する初期効果が大きく、その後数年間の投与ではそれ以上の改善はみられないとの報告がある（Wright 2012、Miccoli 2016)。Greulich and Pyle Atlas 法（2.7.4.4.1 項）を用いて骨年齢に対する BMN 111 の影響を評価したが、BMN 111 の成長に対する効果と骨の早期成熟との間には関連性が認められなかった。重要な点として、骨格成長に対する BMN 111 の効果持続性は軟骨内骨化の高い特異性マーカーである CXM の持続的な増加と連動しており、CXM によって BMN 111 の成長板に対する効果持続性が確認されたことである（2.7.2.3.2 項)。

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

したがって、治療戦略の重要な要素は、いつ投与を中止するかの決定である。BMN 111 の長期継続試験では、成長不能のために投与によるベネフィットを受けることができない（最終身長に達した）被験者が確実に治療を中止できるように、投与の中止基準を事前に以下のとおり定義した。最終身長は、大腿骨遠位部と脛骨近位部の画像評価によって骨端線の閉鎖が確認され、かつ 6 カ月以上の期間で評価された年間成長速度が 1.5 cm/年未満に低下した場合と定義した。この中止基準は、BMN 111 の臨床開発中に欧米規制当局と協議し、合意を得たものである。最終身長を定義するためには、臨床と X 線撮影の両方の要素を組み合わせることが重要であるが、2 つの基準のいずれかの単独使用には限界がある（X 線撮影の 2 次元的な性質と年間成長速度の自然な変動性）。現在までに 111-205 試験の 3 例が臨床評価と X 線検査の両方の基準を満たし、臨床プログラムで最終身長に到達した（2.7.3.2.3.2 項）。

BMN 111 投与による治療効果喪失のもう 1 つの潜在的要因は、抗薬物抗体（ADA）の発現である。臨床開発プログラムでは、BMN 111 に対する免疫応答の特性及び ADA 応答が有効性に及ぼす影響を評価した。免疫原性解析では、ADA を発現した被験者と発現しなかった被験者の年間成長速度の変化を評価し、ADA 発現が有効性に影響を与えないことを明らかにした。免疫原性に関する詳細は、臨床薬理試験の概要（2.7.2）及び Integrated Summary of Immunogenicity（5.3.5.3.3）に示した。

BMN 111 治療のベネフィットを最大限に享受するには、幼少期から投与開始する必要があり、成長する可能性のある小児の全年齢範囲にわたって投与を継続することが求められる。したがって、連日皮下注射での BMN 111 の持続的な曝露がすべての被験者に適切か否かを明確にすることが重要である。BMN 111 の連日皮下注射によるベネフィットがほとんど得られない、又は全く得られない被験者を特定するため、111-301 試験の BMN 111 とプラセボ対照データに基づく累積分布機能曲線を使用し、レスポンダーとノンレスポンダーを最もよく識別できる評価項目の潜在的なカットオフポイントを検討した。その結果、52 週時の年間成長速度の累積分布機能曲線からは、改善効果を得られない ACH 患者のサブグループをプロスペクティブに特定することはできなかった［ISE（5.3.5.3.2）Figure 14.2.7.1a、Figure 14.2.7.2a、Figure 14.2.7.3a、及び Figure 14.2.7.4a］。主要試験である 111-301 試験のサブグループ解析では、年齢、性別、発育状態、及びベースライン成長に基づき事前に定義した多くのサブグループで、BMN 111 に良好な改善効果が一貫して認められた［111-301 試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）Figure 10.4.1.1.2］。

2.7.3.6 付録

該当なし

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

2.7.4　臨床的安全性

BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社

目次

2.7.4 臨床的安全性 9
2.7.4.1 医薬品への曝露 9
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 9
2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験 9
2.7.4.1.1.2 全体の安全性評価計画 11
2.7.4.1.1.3 安全性解析に用いた統合解析対象集団 13
2.7.4.1.1.4 解析方法（統合解析） 16
2.7.4.1.1.5 安全性評価－統合解析 17
2.7.4.1.1.6 個々の試験の要約 23
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 44
2.7.4.1.2.1 投薬過誤 48
2.7.4.1.3 試験集団の人口統計学的特性及びその他の特性 51
2.7.4.1.3.1 人口統計学的特性及びベースライン特性 51
2.7.4.1.3.2 病歴 56
2.7.4.1.3.3 過去治療薬／併用薬の使用 57
2.7.4.2 有害事象 58
2.7.4.2.1 有害事象の分析 58
2.7.4.2.1.1 全体的な有害事象の要約 59
2.7.4.2.1.2 比較的よくみられた有害事象 63
2.7.4.2.1.3 重症度別の有害事象 73
2.7.4.2.1.4 治験薬と関連のある有害事象 79
2.7.4.2.1.5 年ごとの有害事象の分析 84
2.7.4.2.1.6 軟骨無形成症（ACH）に関連する有害事象 90
2.7.4.2.1.7 死亡 98
2.7.4.2.1.8 その他の重篤な有害事象 98
2.7.4.2.1.9 その他の重要な有害事象 101
2.7.4.2.1.10 注目すべき事象 104
2.7.4.2.2 器官別又は症候群別有害事象の解析 123
2.7.4.2.3 個別有害事象の文章による説明 123
2.7.4.3 臨床検査値の評価 124
2.7.4.3.1 各臨床検査項目の評価 124
2.7.4.3.1.1 血液学的検査 124
2.7.4.3.1.2 生化学検査 127
2.7.4.3.1.3 尿検査 130
2.7.4.3.1.4 臨床的に問題となる個別の検査値異常 130
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 131
2.7.4.4.1 バイタルサイン 131

2.7.4.4.2 心電図 143
2.7.4.4.3 心エコー検査 144
2.7.4.4.4 画像評価 144
2.7.4.4.4.1 骨年齢 145
2.7.4.4.4.2 下肢 X 線検査 146
2.7.4.4.4.3 腰椎 X 線検査 147
2.7.4.4.4.4 骨密度及び骨塩量 148
2.7.4.4.5 股関節の臨床評価 149
2.7.4.4.6 子供の行動チェックリスト（CBCL） 149
2.7.4.4.7 視床下部－下垂体－副腎系の評価 150
2.7.4.4.8 免疫原性評価 150
2.7.4.4.8.1 免疫原性のリスク評価方法 150
2.7.4.4.8.2 免疫原性の結果の要約 150
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 152
2.7.4.5.1 内因性要因 152
2.7.4.5.1.1 性別の有害事象発現割合 152
2.7.4.5.1.2 年齢区分別の有害事象の発現割合 156
2.7.4.5.1.3 人種・民族別の有害事象の発現割合 160
2.7.4.5.2 外因性要因 163
2.7.4.5.2.1 実施国／地域別の有害事象の発現割合 163
2.7.4.5.3 薬物相互作用 166
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 166
2.7.4.5.5 過量投与 166
2.7.4.5.6 薬物乱用 167
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 167
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 167
2.7.4.6 市販後データ 167
2.7.4.7 申請者による有害反応の評価 167

表目次

表 2.7.4.1.1.1.1 ACH 患者を対象に BMN 111 を投与した臨床試験のデータカットオフ日 9
表 2.7.4.1.1.1.2 BMN 111 の安全性評価計画の要約 10
表 2.7.4.1.1.3.1 各統合安全性解析対象集団に含めた試験／被験者の要約 15
表 2.7.4.1.1.5.1 注目すべき事象の定義 18
表 2.7.4.1.2.1 BMN 111 の曝露状況（統合安全性解析対象集団） 46
表 2.7.4.1.2.2 BMN 111 の投与期間（統合安全性解析対象集団） 47
表 2.7.4.1.2.3 体重で調整した BMN 111 の投与量（統合安全性解析対象集団） 48

表 2.7.4.1.2.1.1 投薬過誤（111-301 試験：安全性解析対象集団） 49
表 2.7.4.1.2.1.2 投薬過誤（統合解析：全投与集団） 50
表 2.7.4.1.3.1.1 人口統計学的特性及びベースライン特性（111-301 試験：FAS） 52
表 2.7.4.1.3.1.2 人口統計学的特性及びベースライン特性［111-301 試験：日本人（FAS）］ 53
表 2.7.4.1.3.1.3 人口統計学的特性及びベースライン特性（統合安全性解析対象集団） 55
表 2.7.4.2.1.1.1 有害事象の要約（111-301 試験：安全性解析対象集団） 60
表 2.7.4.2.1.1.2 有害事象の要約［111-301 試験：日本人（安全性解析対象集団）］ 61
表 2.7.4.2.1.1.3 有害事象の要約（統合安全性解析対象集団） 62
表 2.7.4.2.1.2.1.1 SOC 別の有害事象（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）（111-301 試験：安全性解析対象集団） 64
表 2.7.4.2.1.2.1.2 SOC 別の有害事象［111-301 試験：日本人（安全性解析対象集団）］ 64
表 2.7.4.2.1.2.1.3 SOC 別の有害事象（いずれかの統合解析対象集団で発現割合 10%以上）（統合安全性解析対象集団） 66
表 2.7.4.2.1.2.2.1 PT 別の有害事象（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）（111-301 試験：安全性解析対象集団） 68
表 2.7.4.2.1.2.2.2 発現割合の差が 5%以上の PT 別の有害事象（プラセボ群対 BMN 111 群）（111-301 試験：安全性解析対象集団） 69
表 2.7.4.2.1.2.2.3 PT 別の有害事象［111-301 試験：日本人（安全性解析対象集団）］ 69
表 2.7.4.2.1.2.2.4 PT 別の有害事象（いずれかの統合解析対象集団で発現割合 10%以上）（統合安全性解析対象集団） 71
表 2.7.4.2.1.3.1 グレード別の有害事象（111-301 試験：安全性解析対象集団） 74
表 2.7.4.2.1.3.2 グレード別の有害事象［111-301 試験：日本人（安全性解析対象集団）］ . 74
表 2.7.4.2.1.3.3 グレード別の有害事象の発現割合及び曝露程度で調整した発現率（統合安全性解析対象集団） 75
表 2.7.4.2.1.3.4 グレード 3 の有害事象の一覧（統合安全性解析対象集団） 77
表 2.7.4.2.1.4.1 いずれかの投与群で発現割合 2%以上の治験薬と関連のある有害事象（治験責任医師による評価）（111-301 試験：安全性解析対象集団） 80
表 2.7.4.2.1.4.2 治験薬と関連のある有害事象（治験責任医師による評価）［111-301 試験：日本人（安全性解析対象集団）］ 81
表 2.7.4.2.1.4.3 全投与集団で 2 例以上に発現した治験薬と関連のある有害事象（治験責任医師による評価）（統合安全性解析対象集団） 82
表 2.7.4.2.1.5.1 年ごとの有害事象の発現割合及び曝露程度で調整した発現率（統合解析：全投与集団） 85
表 2.7.4.2.1.5.2 発現割合 10%以上の有害事象の年ごとの発現割合及び曝露程度で調整した発現率（統合解析：全投与集団） 88
表 2.7.4.2.1.6.1 ACH に関連する有害事象（111-301 試験：安全性解析対象集団） 91

表 2.7.4.2.1.6.2 ACH に関連する有害事象［111-301 試験：日本人（安全性解析対象集団）］ 92
表 2.7.4.2.1.6.3 全投与集団で 2 例以上に発現した ACH に関連する有害事象（統合安全性解析対象集団） 94
表 2.7.4.2.1.6.4 年ごとの ACH に関連する有害事象（統合解析：全投与集団） 96
表 2.7.4.2.1.8.1 重篤な有害事象の一覧（統合安全性解析対象集団） 99
表 2.7.4.2.1.9.1.1 いずれかの統合解析対象集団で 2 例以上に発現した治験薬の投与中断に至った有害事象（統合安全性解析対象集団） 102
表 2.7.4.2.1.10.1.1 PT 別の注射部位反応（111-301 試験：安全性解析対象集団） 106
表 2.7.4.2.1.10.1.2 PT 別の注射部位反応［111-301 試験：日本人（安全性解析対象集団）］ 106
表 2.7.4.2.1.10.1.3 投与 1 年目に発現した注射部位反応（統合安全性解析対象集団） 109
表 2.7.4.2.1.10.1.4 PT 別の注射部位反応（グレード 2 以上又は 24 時間を超えて持続）（統合安全性解析対象集団） 111
表 2.7.4.2.1.10.2.1 PT 別の血圧低下の有害事象（111-301 試験：安全性解析対象集団） .. 113
表 2.7.4.2.1.10.2.2 PT 別の血圧低下の有害事象（統合安全性解析対象集団） 114
表 2.7.4.2.1.10.3.1 PT 別の過敏症事象の発現割合及び曝露で調整した発現率（統合安全性解析対象集団） 120
表 2.7.4.3.1.1.1 血液学的検査値のベースラインから投与後最悪時の CTCAE グレードへの変化 （111-301 試験：安全性解析対象集団） 124
表 2.7.4.3.1.1.2 血液学的検査値のベースラインから投与最悪時 CTCAE グレードへの変化［111-301 試験：日本人（安全性解析対象集団）］ 125
表 2.7.4.3.1.2.1 生化学検査値のベースラインから投与後最悪時の CTCAE グレードへの変化 （111-301 試験：安全性解析対象集団） 128
表 2.7.4.4.1.1 SBP、DBP、及び心拍数の投与前後の変化 （111-301 試験：安全性解析対象集団） 133
表 2.7.4.4.1.2 試験期間中のいずれかの時点の測定値に基づく血圧低下及び／又は有害事象として特定された血圧低下の発現割合 （111-301 試験：安全性解析対象集団） 136
表 2.7.4.4.1.3 SBP、DBP、及び心拍数の投与前後の変化（統合解析：全投与集団） 138
表 2.7.4.4.1.4 試験期間中のいずれかの時点での測定結果に基づく血圧低下又は有害事象として特定された血圧低下の発現割合 （統合安全性解析対象集団） 142
表 2.7.4.5.1.1.1 性別の有害事象の要約（統合解析：全投与集団） 154
表 2.7.4.5.1.2.1 年齢別の有害事象の要約（統合解析：全投与集団） 157
表 2.7.4.5.1.3.1 人種・民族別の有害事象の要約（統合解析：全投与集団） 161
表 2.7.4.5.2.1.1 地域別の発現割合及び曝露程度で調整した発現率（統合解析：全投与集団） 164
表 2.7.4.7.1 BMN 111 群で発現割合 5%以上かつプラセボ群よりも高かった ADR （111-301 試験） 168

表 2.7.4.7.2 BMN 111 投与を受けた被験者に発現した ADR..... 169

図目次

図 2.7.4.4.4.1.1 ベースライン及び 52 週時の骨年齢 Z スコア対年齢の散布図（X 線検査）（全体）（111-301 試験：安全性解析対象集団） 145
図 2.7.4.4.4.4.1 二重エネルギーX 線吸収測定法：スキャナー別の全身（頭部以外）の経時的な骨密度 Z スコアのボックスプロット（試験中のスキャナー切り替え被験者を除く） （111-301 試験：安全性解析対象集団） 148

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
ACH	achondroplasia	軟骨無形成症
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
ADR	adverse drug reaction	有害反応
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANP	atrial natriuretic peptide	心房性ナトリウム利尿ペプチド
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC_{0-60}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 60 minutes	0 時間から 60 分までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-t}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last measurable concentration	0 時間から最終測定時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BMN 111	vosoritide [recombinant]	ボソリチド（遺伝子組換え）
BNP	B-type natriuretic peptide	B 型ナトリウム利尿ペプチド
CBCL	Child Behavior Checklist	子供の行動チェックリスト
cGMP	cyclic guanosine monophosphate	環状グアノシン一リン酸
CI	confidence interval	信頼区間
C_{max}	maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
CNP	C-type natriuretic peptide	C 型ナトリウム利尿ペプチド
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
DBP	diastolic blood pressure	拡張期血圧
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
FAAN	Food Allergy and Anaphylaxis Network	食物アレルギー及びアナフィラキシーネットワーク
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬局
FSH	follicle stimulating hormone	卵胞刺激ホルモン
HLT	high level term	高位語
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
ISI	Integrated Summary of Immunogenicity	—
ISR	injection site reaction	注射部位反応
ISS	Integrated Summary of Safety	—
IV	intravenous	静脈内
LH	luteinizing hormone	黄体形成ホルモン
MAD	multiple ascending dose	用量漸増連日投与

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）
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MRI	magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像検査
NAb	neutralizing antibody	中和抗体
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NCI-CTC	National Cancer Institute Common Terminology Criteria	—
NIAID	National Institutes of Allergy and Infectious Diseases	米国アレルギー感染症国立研究所
NIH	National Institutes of Health	米国国立衛生研究所
NSAIDs	non-steroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド性抗炎症薬
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PT	preferred term	基本語
QTcB	Bazett's corrected QT interval	Bazett 式によって補正した QT 間隔
QTcF	Fridericia's corrected QT interval	Fridericia 式によって補正した QT 間隔
SAP	Statistical Analysis Plan	統計解析計画書
SBP	systolic blood pressure	収縮期血圧
SD	standard deviation	標準偏差
SMQ	standard 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 anti-BMN 111 antibody	総抗 BMN 111 抗体
T_{max}	time to peak concentration	最高血中濃度到達時間
WHO DD	World Health Organization Drug Dictionary	世界保健機関の医薬品辞書

2.7.4 臨床的安全性

BMN 111 は、遺伝子組換えヒトC型ナトリウム利尿ペプチド（CNP）であり、軟骨無形成症（ACH）の小児患者に対する治療薬として BioMarin Pharmaceutical Inc.（BioMarin 社）が開発中の薬剤である。本臨床的安全性では、骨端線が閉鎖していない ACH 患者に対する治療薬として、BMN 111 の 1 日用量を 2 歳以上では 15 μg/kg、2 歳未満では 30 μg/kg とすることの妥当性を支持するデータを示す。

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験

BMN 111 の臨床的安全性は、以下の 7 つの臨床試験の結果に基づき評価した。

- 111-101 試験（5.3.3.1.1）：パート 1 及び 2［パート 1：用量漸増単回投与、パート 2：用量漸増連日投与（MAD）］からなる健康成人を対象とした第 1 相二重盲検プラセボ対照試験（BMN 111：最大 15 μg/kg 投与）
- 111-202/205 試験（5.3.5.2.1 / 5.3.5.2.2）：5～14 歳の ACH 小児患者を対象とした第 2 相非盲検連続コホート用量漸増試験（BMN 111：2.5、7.5、15 又は 30 μg/kg 投与）及び実施中の非盲検長期継続試験（BMN 111：15 又は 30 μg/kg 投与）
- 111-206/208 試験（5.3.5.1.2）：0～5 歳未満の ACH 乳幼児患者を対象とした実施中の第 2 相無作為化二重盲検プラセボ対照試験及びその非盲検長期継続試験（BMN 111：15 又は 30 μg/kg 投与）
- 111-301/302 試験（5.3.5.1.1 / 5.3.5.2.3）：5～18 歳未満の ACH 患者を対象とした第 3 相二重盲検プラセボ対照試験（プラセボ又は BMN 111：15 μg/kg 投与）及びその非盲検長期継続試験（BMN 111：15 μg/kg 投与）

上記 7 試験のうち、6 試験（第 2 相 4 試験、第 3 相 2 試験）は ACH 患者を対象に BMN 111 を投与した国際共同試験であり、以下の表（表 2.7.4.1.1.1.1）に示したデータカットオフ日までに得られた安全性データを含めた。

表 2.7.4.1.1.1.1 ACH 患者を対象に BMN 111 を投与した臨床試験のデータカットオフ日

試験番号	データカットオフ／LSLV	試験の状況	添付資料番号
111-202	LSLV：2017 年 10 月 2 日	完了	5.3.5.2.1
111-205	データカットオフ：2019 年 11 月 20 日	実施中	5.3.5.2.2
111-206/208	データカットオフ： センチネル被験者（非盲検下）：2020 年 9 月 7 日 無作為化被験者（盲検下）：2020 年 6 月 30 日	実施中	5.3.5.1.2
111-301	LSLV：2019 年 10 月 30 日	完了	5.3.5.1.1
111-302	データカットオフ：2019 年 10 月 31 日	実施中	5.3.5.2.3

LSLV：最後の被験者の最終来院日
出典：ISS SAP（5.3.5.3.1）Table 4.1

本概要では、各試験の個別の安全性データの要約に加えて、ACH 患者を対象に BMN 111 を投与した 6 試験の安全性統合解析結果を示す。

第 1 相の First-in-human 試験は、ACH を有さない 48 例の健康成人男性を対象に BMN 111 の安全性、忍容性、薬物動態（PK）を評価した［111-101 試験（5.3.3.1.1）］。BMN 111 の忍容性はおおむね良好であり、健康被験者では未知のオフターゲットの安全性イベントは認められなかった。プラセボ群と比較して、BMN 111 群では起立性低血圧／低血圧の発現頻度が高く、パート 1 ではプラセボ群 3/8 例（37.5%）、BMN 111 群 9/14 例（64.3%）、パート 2 ではプラセボ群 1/6 例（16.7%）、BMN 111 群 10/20 例（50%）に報告された。低血圧事象の重症度はいずれも軽度であり、治療介入なしに自然に消失した。低血圧事象の大部分は無症候性であり、横臥位から直立姿勢となった際に認められた。低血圧事象は用量を問わず認められた。この心血管（低血圧）所見を除き、用量制限毒性（DLT）は特定されなかった。BMN 111 投与を受けた被験者に発現した有害事象は、起立性低血圧、接触皮膚炎、背部痛、及び注射部位反応であった。ほとんどの有害事象は軽度であり、重篤な有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった（2.7.4.1.1.6.1 項に詳述）。

非臨床データ、健康被験者の臨床データ、並びに主要なオピニオンリーダー及び規制当局からの助言に基づき、臨床開発プログラムでは潜在的な有害反応を評価するために、広範囲の安全性モニタリングを行った（表 2.7.4.1.1.1.2）。

表 2.7.4.1.1.1.2 BMN 111 の安全性評価計画の要約

潜在的影響	安全性評価 [a]
血管系	• バイタルサイン、心電図、心エコー検査での頻回のモニタリング ○ 血圧及び脈拍は、初回来院時（初回投与）から数日間（最長 3 日間）は投与後 2～4 時間、その後の来院時は 15 分ごとに投与後 1 時間まで頻回のモニタリングを実施
骨格系	• 下肢 X 線画像所見に基づく成長板及び骨病理の評価、腰椎X線画像所見での骨の形態／病理の評価、左手及び手首のX線画像所見での骨年齢の評価 • 二重エネルギーX 線吸収測定法による骨密度及び骨塩量の評価（111-301 試験、111-302 試験、111-206 試験） • 定量的コンピューター断層撮影（CT）による骨密度及び骨塩量の評価（111-202 試験、111-205 試験） • 股関節可動域による股関節機能又は痛みの変化の股関節モニタリング評価
中枢神経系（CNS）	• 唾液コルチゾール、血清プロラクチン、卵胞刺激ホルモン及び黄体形成ホルモンが視床下部－下垂体－副腎系に及ぼす影響の評価 • 子供の行動チェックリスト（CBCL）を用いた不安に対する潜在的影響の評価
腎機能	• 定期的な血液生化学検査及び尿検査
生殖器系	• 女児及び男児の生殖器の発育及び生理の調節 ○ タナー分類による思春期の発達評価

a：各評価の時期／頻度の詳細は、各試験の評価スケジュールを参照

注射部位反応（ISR）、血圧低下、心拍数変化、過敏症、骨折、大腿骨頭すべり症、並びに虚血性骨壊死及び骨壊死を注目すべき事象として指定した。各注目すべき事象の検索基準を表 2.7.4.1.1.5.1 に示す。

試験期間中の ISR 及び ISR 症状の報告方法の詳細は、2.7.4.1.1.5 項に示す。

CNP には血管緊張に対する生物学的作用があり、BMN 111 が末梢血管拡張薬として作用する可能性がある。そのため、初回来院時（初回投与）から数日間（最長 3 日間）は、投与後 2～4 時間、その後の来院時は投与後 1 時間まで血圧及び脈拍を頻回に測定した（測定時点の詳細は、2.7.4.1.1.5 項）。血圧低下の有害事象は、事前に規定した血圧低下の変化ではなく、有害事象共通用語規準（CTCAE）を用いた治験責任医師の判断に基づき報告することとした。症状を伴う血圧低下の報告に関する具体的な指針を治験責任医師に提供した（2.7.4.2.1.10.2 項）。血圧低下に関する詳細な解析は、血圧測定値に基づき、事前に規定した血圧の閾値を用いて行った（2.7.4.4.1 項）。

本臨床開発計画では BMN 111 の安全性を包括的に評価し、本概要では第 3 相無作為化二重盲検プラセボ対象試験（111-301 試験）並びに第 2 相及び第 3 相試験の安全性統合データを要約することを目的とした。また、長期的な安全性は、現在実施中の長期継続試験（111-205 及び 111-302 試験）で評価した。

すべての試験で介護者による家庭での治験薬投与が認められ、実施された。介護者による治験薬の投与は、治験責任医師によるトレーニング及び承認を受けた後に、介護者が投与に慣れてきた段階（通常 Day 4 以降）から実施した。

BMN 111 の試験登録前に、すべての被験者がベースラインの成長観察試験の 111-901 試験に参加した。111-901 試験は、実施中の前向き非介入多施設国際共同試験であり、BioMarin 社が治験依頼者として実施を計画していた介入試験に登録を予定していた ACH 小児患者を対象に、ベースラインの成長データ、合併症、病状、及び生活の質などのデータを収集した。111-901 試験の中間報告書（データカットオフ：2019 年 5 月 15 日）は 5.3.5.4.1 項に示し、試験の結果は 2.7.3.2.1 項に要約した。介入試験に登録されなかった被験者や 111-206 試験への登録待機被験者は、111-901 試験で経過観察を継続した。

BMN 111 臨床開発計画の概要は、2.7.3.1.2 項に示した。また、対象集団、試験デザイン、試験期間、投与群、及び評価項目などは、モジュール 2.7.3 の表 2.7.3.1.2.1 に要約した。

各試験で得られた安全性情報の詳細は、モジュール 5.3.5 の各試験総括報告書に記載した。

2.7.4.1.1.2 全体の安全性評価計画

本臨床的安全性の概要では、BMN 111 を投与した ACH 患者の統合した安全性データを示し、比較のために 52 週間の第 3 相試験（111-301 試験）のプラセボ群のデータを示した。111-301 試験の安全性評価及び解析方法の詳細は、111-301 試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）の付録 16.1.9 項［統

計解析計画書（SAP）］及び Integrated Summary of Safety の SAP（ISS SAP）（5.3.5.3.1）に記載した。

安全性統合解析には、BMN 111 投与を受けた ACH 患者を対象とした 6 試験（第 2 相 4 試験、第 3 相 2 試験）の計 164 例からデータカットオフ日までに得られたデータを含めた。BMN 111 の曝露期間は、最長 69.3 カ月間（総曝露期間：255.13 人年）であった。実施中の 4 試験（111-302、111-205、111-206、111-208 試験）の安全性データには、データカットオフ直前の来院時までのデータを含めた（表 2.7.4.1.1.1.1）。なお、111-206/208 試験に関しては、米国申請時のデータカットオフ（2019 年 9 月 12 日）までに得られたセンチネル被験者のデータを統合解析に含めた。BMN 111 の長期安全性は、同じ ACH 患者の解析対象集団を用いて、同じ投与経路（皮下注射）で BMN 111 を長期投与した先行試験と継続試験の安全性データを組み合わせることによって評価した。111-301/302 試験全体の投与期間は最長 34.6 カ月間［111-302 試験中間報告書（5.3.5.2.3-1）Table 14.1.13.1］、111-202/205 試験全体の投与期間は最長 69.3 カ月間［111-205 試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）Table 14.1.13.1］であった。これらの第 2 相及び第 3 相試験では、対象集団である ACH 患者の主要な選択／除外基準（Table 2.7.3.3.1.1）、主要な有効性及び安全性評価項目（有害事象、臨床検査、免疫原性、バイタルサイン、心電図、X 線画像評価、四肢比率など）、並びに評価項目の評価時点などの試験デザインがおおむね同様であった。これにより、第 2 相及び第 3 相試験の結果を統合することで、最長期間の BMN 111 投与を受けた ACH 患者数を最大にし、長期投与の安全性評価を容易にした。

また、健康成人男性（非 ACH 患者）を対象とした第 1 相試験（111-101 試験）、並びに ACH 小児患者を対象とした第 2 相（111-202、111-205、111-206、及び 111-208 試験）及び第 3 相試験（111-301 及び 111-302 試験）の安全性の結果は、2.7.4.1.1.6 項に個別に要約した。

なお、111-206 試験は実施中の二重盲検試験であり、盲検性を維持するために、安全性の統合解析にはセンチネル被験者（コホート 1 及び 2）のデータのみ含めた。上述したように、統合解析にはデータカットオフ日（2019 年 9 月 12 日）までに得られたセンチネル被験者（コホート 1 及び 2 の 8 例）のデータのみ含めた。統合解析のデータカットオフ時点では、111-206 試験のコホート 1 及び 2 に各 4 例のセンチネル被験者が登録され、そのうちコホート 1 の 4 例が継続試験である 111-208 試験に移行した。111-208 試験に移行した 4 例のうち、111-208 試験でベースライン後の初回来院である 13 週に到達した被験者はいなかった。

111-206/208 試験の個々の安全性データの要約は、2.7.4.1.1.6.6 項及び 2.7.4.1.1.6.7 項に示した。本申請用のデータカットオフ日は、センチネル被験者が 2020 年 9 月 7 日、無作為化被験者が 2020 年 6 月 30 日であった。つまり、統合解析のデータカットオフ日の後、コホート 3 にセンチネル被験者 3 例のデータが追加された（センチネル被験者：計 11 例）。安全性データは、センチネル被験者（非盲検 11 例）と無作為化被験者［盲検下（BMN 111 又はプラセボ）51 例］の両方の結果を示した。本申請用のデータカットオフ時点で、センチネル被験者 8 例及び無作為化被験者 29 例が 111-208 試験に移行し［111-206/208 中間報告書（5.3.5.1.2）］、結果は個々の試験の要約に示した（2.7.4.1.1.6.6 項及び 2.7.4.1.1.6.7 項）。111-206 試験に登録した 62 例のうち、8 例

は日本人であった。8 例の日本人は、いずれも無作為化被験者群に登録された（コホート 1：5 例、コホート 2：2 例、コホート 3：1 例）。

2.7.4.1.1.3 安全性解析に用いた統合解析対象集団

統合安全性解析対象集団は、同意説明文書（及びアセント、該当する場合）に署名して試験に登録された ACH 患者のうち、BMN 111 の投与を 1 回以上受けたすべての被験者と定義した。

各試験での BMN 111 の用量は 2.7.4.1.1.1 項に、詳細はモジュール 2.7.3 の表 2.7.3.1.2.1 に示した。

統合安全性解析のため、111-101 試験を除く 6 試験の安全性データを統合した。ACH 患者に対する BMN 111 の安全性プロファイルを評価するため、3 つの統合安全性解析対象集団を定義した。

- **全投与集団（164 例）**：年齢や投与量に関わらず、BMN 111 の投与を 1 回以上受けたすべての ACH 患者とした。本集団には、最高用量の 30 µg/kg を連日投与した被験者も含めた。また、111-206 試験の 6 カ月以上 5 歳未満の乳幼児患者（センチネル被験者 8 例全例）も含めた。本集団を用いることで、投与量によらない BMN 111 の総合的な安全性プロファイルの評価が可能であった。全投与集団には、日本人 8 例［111-202/205 試験から 1 例、111-301/302 試験から 7 例（111-301 試験で BMN 111 投与を受けた 3 例、111-301 試験でプラセボ投与を受け、111-302 試験で BMN 111 投与を受けた 4 例）も含まれる。
- **最大 15 µg/kg 集団（148 例）**：最大 15 µg/kg の BMN 111 投与を 1 回以上受けたすべての ACH 患者とした。本集団には、治療用量を下回る低用量から 15 µg/kg に増量した被験者も含めた（111-202/205 試験のコホート 1 及び 2 の被験者）。また、本集団には年齢制限を設けず、111-206 試験の 6 カ月以上 5 歳未満の乳幼児患者（高用量に増量しなかったコホート 1 のセンチネル被験者 4 例、コホート 2 のセンチネル被験者 1 例）も含めた。本集団を用いることで、いずれかの時点で 15 µg/kg の投与を受けた ACH 患者での広範な安全性評価が可能であった。最大 15 µg/kg 集団には、全投与集団の日本人 8 例も含まれる。
- **純粋な 15 µg/kg 集団（131 例）**：すべての期間で 15 µg/kg の BMN 111 投与のみ受けた 5 歳以上のすべての ACH 患者を含めた。本集団では、臨床開発計画にわたって申請用量である 1 日あたり 15 µg/kg を一貫して投与された集団での BMN 111 のベネフィットーリスクプロファイル評価が可能であった。また、モジュール 2.7.3 では、これに対応する有効性の統合解析対象集団を用いて有効性を評価した。純粋な 15 µg/kg 集団には、111-301/302 試験の 7 例の日本人（111-301 試験で BMN 111 投与を受けた 3 例、111-301 試験でプラセボ投与を受け、111-302 試験で BMN 111 投与を受けた 4 例）が含まれた。

免疫原性対象集団には、安全性解析対象集団のうち、評価可能な免疫原性評価用検体が 1 つ以上得られたすべての被験者（ただし、111-206 及び 111-208 試験の被験者を除く）を含めた。

統合安全性解析対象集団に含めた各試験の被験者を、表 2.7.4.1.1.3.1 に要約する。なお、実施中の 111-206 試験では試験の盲検性を維持するため、無作為化した被験者は統合解析対象集団には含めず、コホート 1 及び 2 のセンチネル被験者のみ含めた。

表 2.7.4.1.1.3.1 各統合安全性解析対象集団に含めた試験／被験者の要約

統合安全性解析対象集団 試験名	各試験の 被験者数	定義	解析集団の設定根拠	被験者数 （合計）
全投与集団				
111-202 及び 111-205 試験（全コホート：1～4）	35 例 [b]	年齢や投与量に関わらず、BMN 111 投与を受けたすべての ACH 患者	ACH 患者を対象に臨床開発プログラムで使用したすべての用量（最高用量 30 µg/kg を含む）の BMN 111 の安全性プロファイル評価	164 例
111-206 及び 111-208 試験 （コホート 1 及び 2 のセンチネル被験者のみ）	8 例			
111-301 及び 111-302 試験 （111-301 試験で BMN 111 群に無作為化された被験者）	60 例 [c]			
111-302 試験 （111-301 試験でプラセボ群に無作為化された被験者）	61 例 [d]			
最大 15 µg/kg 集団				
111-202 及び 111-205 試験［コホート 1 及び 2（15 µg/kg の投与を 1 回以上受けた被験者）、コホート 3］	22 例 [b]	年齢に関わらず、15 µg/kg の BMN 111 投与を 1 回以上受けたすべての ACH 患者	申請用量の 15 µg/kg 投与を 1 回以上受けた ACH 患者での広範な安全性評価	148 例
111-206 及び 111-208 試験［コホート 1（センチネル被験者のみ）、コホート 2（センチネル被験者 1 例 [a] のみ）］	5 例			
111-301 及び 111-302 試験 （111-301 試験で BMN 111 群に無作為化された被験者）	60 例 [c]			
111-302 試験 （111-301 試験でプラセボ群に無作為化された被験者）	61 例 [d]			
純粋な 15 µg/kg 集団				
111-202 及び 111-205 試験（コホート 3）	10 例	15 µg/kg の BMN 111 投与のみを受けた 5 歳以上の ACH 患者で、有効性の統合解析対象集団と同じ。	申請用量の 15 µg/kg のみを 1 回以上受けた ACH 患者での安全性評価	131 例
111-301 試験（BMN 111 群に無作為化された被験者）	60 例 [c]			
111-302 試験 （111-301 試験でプラセボ群に無作為化された被験者）	61 例 [d]			

ACH：軟骨無形成症
a：コホート 2 のセンチネル被験者 1 例（被験者番号：[redacted]-1020）は用量調整前に 2 歳に到達したため、30 µg/kg に漸増せず 15 µg/kg 投与を継続した。
b：コホート 2 の日本人 1 例を含む
c：日本人 3 例を含む
d：日本人 4 例を含む
注記：盲検性を維持するため、実施中の 111-206 試験からはセンチネル被験者のみ統合解析に含めた。そのため、無作為化被験者はいずれの統合解析対象集団にも含まれなかった。

結果の要約表には、3 つの統合安全性解析対象集団（純粋な 15 µg/kg 集団、最大 15 µg/kg 集団、全投与集団）の結果を横並びで示した。

本概要では、主に全投与集団に焦点を当てて検討し、用量を問わず BMN 111 を投与したすべての ACH 小児患者、すなわち、2.5、7.5、及び 15 µg/kg（申請用量）に加え、試験で検討した最高用量である 30 µg/kg を投与した被験者の結果をすべて含めて、最大の曝露量で BMN 111 の安全性プロファイルを包括的に評価した。また、必要に応じて 3 つの統合安全性解析対象集団の間の相違点や類似点を説明し、安全性イベントの全体的な傾向を示した。

2.7.4.1.1.4 解析方法（統合解析）

安全性データの解析には安全性解析対象集団を用い、各統合解析対象集団の結果は横並びで示した。複数の試験に参加した被験者は、各統合解析対象集団で 1 回のみカウントした。先行試験の BMN 111 最終投与日から継続試験の初回投与まで 1 日以上の間隔が空いた場合、非投与期間は投与中断として解析に含めた。また、この期間に発現した有害事象も評価に含めた。

来院時ごとの要約では、解析に用いる来院時点を調整し、すべての試験で治験薬投与後の同じ時点のデータが示されるようにした。被験者の評価結果は、ISS SAP（5.3.5.3.1）の Table 6.5.1 に規定した評価日の解析許容範囲に従って分類した。

継続試験である 111-205 及び 111-208 試験の Day 1 は、それぞれの先行試験である 111-202 及び 111-206 試験の BMN 111 初回投与日と同日とした。111-302 試験の Day 1 は、先行試験である 111-301 試験で BMN 111 群に無作為化された被験者の場合、111-301 試験の初回投与日と同日とした。一方、111-301 試験でプラセボ群に無作為化された被験者の場合、111-302 試験での BMN 111 初回投与日を Day 1 とした。111-301 試験でプラセボ群に無作為化され、111-302 試験で BMN 111 投与を開始した被験者の病歴は、111-301 試験登録時のデータに基づいた。また、人口統計学的特性及びベースライン特性は、111-302 試験の BMN 111 初回投与前に収集したデータに基づいた。

曝露及び安全性に関しては、各試験のデータカットオフ前の最終来院時までのデータを収集した。ただし、重篤な有害事象は、データカットオフ日までに発現したすべての事象を報告した。統合データでは、曝露程度で調整した有害事象の発現率は小数点第二位までを示した。最大 15 µg/kg 集団及び全投与集団では、有害事象の報告件数が 1 件のみの場合、曝露程度で調整した発現率は 0.005 未満となるため 0.00 と報告した。ただし、111-301 試験のみなど、試験個別の発現率は、小数点第一位まで報告した。

有害事象及び病歴は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 22.0（日本語訳は MedDRA/J Version 22.0）を用いてコード化した。また、前治療薬及び併用薬は、世界保健機関の医薬品辞書（WHO DD）2019 年 3 月版を用いてコード化した。ただし、111-202 試験のみ、最終報告書作成時点の MedDRA Version 19.1（日本語訳は MedDRA/J Version 19.1）及び WHO DD 2016 年 9 月版を用いてコード化した。111-205 試験総括報告書の正誤表（5.3.5.2.2-1）には、111-202 試験の

データ報告に適用した MedDRA Version 19.1 と 22.0 のコーディングの違いの概要を示した。この 2 つの MedDRA Version の違いによる結果の解釈への影響はなかった。

要約表には、投与中止 30 日後までに得られたすべての安全性事象及び評価を含めた。

SAS 統計ソフトウェアパッケージの Version 9.4 を用いて、すべての試験の安全性データセットの要約表を作成した。

データの統合戦略及び解析手法の詳細は ISS SAP（5.3.5.3.1）、各試験の統計解析計画はそれぞれの試験総括報告書（5.3.5）に示した。

2.7.4.1.1.5 安全性評価ー統合解析

安全性の統合解析結果について、発現割合、頻度、重症度、重篤性、及び治験薬との因果関係別に有害事象を要約し、曝露程度で調整した発現率（人年）を示した。有害事象の重症度は、治験責任医師が National Cancer Institute（NCI）-CTCAE Version 4.0 を用いてグレード 1 からグレード 5 で評価した。先行試験の終了時点で発現した又は持続中の有害事象は、継続試験では病歴として記録された（転帰日は、有害事象の一覧表に含まれた）。発現日不明の有害事象は、発現日に関する説明が特にない限り、いずれも試験治療下で発現した有害事象として要約表に含めた。年ごとの要約では、各年の初日に治験薬投与を継続していたすべての被験者又は投与中止後 30 日以内で安全性追跡調査期間中にある被験者での有害事象を検討した（発現日不明の有害事象は、年ごとの要約表には含めなかった）。ACH に関連する有害事象及び病歴は、特定の基本語（PT）に対する医学的評価を受けて BioMarin 社が定義した一覧表を用いて特定した［ISS（5.3.5.3.1）Listing 16.2.7.0］。

BMN 111 の安全性モニタリング計画では、特定の有害事象を注目すべき事象として指定し、表 2.7.4.1.1.5.1 のように定義した。注目すべき事象ごとに被験者一覧を作成し、治験薬投与から事象発現までの時間や持続時間などの解析結果を要約した［ISS SAP（5.3.5.3.1）11.1.2 項］。

表 2.7.4.1.1.5.1 注目すべき事象の定義

注射部位反応（ISR）

- MedDRA HLT の「注射部位反応」に分類される有害事象

血圧低下 [a]

- MedDRA PT：外来血圧低下、血圧低下、拡張期血圧低下、起立血圧低下、収縮期血圧低下、吸気時収縮期血圧低下、拡張期低血圧、低血圧、起立性低血圧

心拍数変化

- MedDRA PT：心房頻脈、起立性頻脈症候群、リバウンド頻脈、洞性頻脈、上室性頻脈、頻脈、発作性頻脈、心室性頻脈、徐脈

過敏症

- MedDRA SMQ「過敏症」（狭義用語）に分類される PT

アナフィラキシー

- MedDRA SMQ「アナフィラキシー反応」に分類される PT で、以下の時間的制約を設けた。狭義検索の PT には時間的制約を設けなかった。広義検索の PT の場合は、異なる 2 つのクラスの PT がいずれも同じ用量を投与後 24 時間以内に発現した場合とした。

骨折

- PT に「骨折」を含む有害事象、並びに MedDRA PT：骨の分断化、骨亀裂、肩甲骨胸郭解離、フレイルチェスト

大腿骨頭すべり症

- MedDRA PT：骨端障害、骨端損傷

虚血性骨壊死及び骨壊死

- MedDRA PT：骨壊死、顎骨壊死、外耳道骨壊死、虚血性壊死

HLT：高位語、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、PT：基本語、SMQ：MedDRA 標準検索式
a：統合解析及び個々の試験の総括報告書の要約表では、「低血圧」として一覧化された。PT の「低血圧」と区別するために、本概要の注目すべき事象では「血圧低下」を使用した。
出典：ISS SAP（5.3.5.3.1）Appendix 1

ISR の報告方法は試験ごとに異なった。111-301、111-202、及び 111-206 試験では、重症度や持続時間に関わらず、すべての ISR を有害事象として報告した。長期継続試験である 111-302、111-205、及び 111-208 試験では、重症度グレード 2 以上、24 時間超の持続（内出血を除く）、直近の投与から 24 時間を超えて再発若しくは発現、又は前回の ISR と比較して持続期間又は頻度が変化した ISR のみを有害事象として報告した。ISR 報告方法の変更に関する詳細は、2.7.4.2.1.10.1 項に示した。

すなわち：

- 以下のすべての ISR を示した。
  - 111-202、111-206、111-301、及び 111-302 試験の BMN 111 投与 1 年目のデータ（111-301 試験でプラセボ投与を受け、111-302 試験から BMN 111 投与を開始した被験者を含む）
  - 111-202、111-206、及び 111-301 試験の BMN 111 投与 1 年目のデータ（111-301 試験でプラセボ投与を受け、111-302 試験から BMN 111 投与を開始した被験者は除外する）
- グレード 2 以上又は 24 時間を超えて持続した ISR（内出血を除く）を示した。
  - すべての試験［111-301/302 試験（111-301 試験でプラセボ投与を受け、111-302 試験から BMN 111 投与を開始した被験者を含む）、111-202/205 試験、及び 111-206/208 試験］のデータ

なお、それぞれの長期継続試験の中間報告書には、24 時間を超えて持続した ISR の解析に注射部位内出血（PT）を含めたが、安全性の統合解析には含めなかった。

ISR の症状又は徴候が一つのみであれば、発現した症状又は徴候は症例報告書の「有害事象」の欄に記録した。ISR が複数の症状又は徴候からなる場合は、「有害事象」の欄に「注射部位反応」として記録した。また、注射部位反応に関連する個々の症状又は徴候は「注射部位反応の関連症状」の欄に記録した。ISR の性質を特徴づける ISR に付随する関連症状を網羅するため、「有害事象」の頁に記録された ISR の結果に加えて、「有害事象」と「注射部位反応の関連症状」の両方のデータを合わせた ISR 症状の結果も示した。

バイタルサイン、心電図、及び臨床検査結果は、3、6、9、12、18、24 カ月、その後は 6 カ月ごとに要約した。加えて、Day 1、2、3、及び 10 の投与後のバイタルサイン、Day 1 の投与後の心電図、並びに Day 10 の臨床検査結果を要約した。

バイタルサインは、投与前値及び投与後の以下の時点での結果を示した（該当する場合）。

- Day 1 及び 2、並びに 12 カ月目：0～2 時間（15 分間隔）、2～4 時間（30 分間隔）、4～8 時間（60 分間隔）
- Day 3 及び 10：0～2 時間（15 分間隔）、2～4 時間（30 分間隔）
- その他の来院日（3、6、9、18、24 カ月目、その後は 6 カ月ごと）：0～1 時間（15 分間隔）

なお、各来院のバイタルサイン測定時点は試験ごとに異なる。第 2 相試験では、Day 1 及び 2 は投与後 8 時間まで、Day 3、4、及び 8（統合解析では Day 10 としてカウントした）は投与後 4 時間まで測定し、第 3 相試験では Day 1、2、及び 3 は投与後 2 時間まで測定した。その後は第 2 相及び第 3 相試験ともに、投与後 1 時間まで測定した。

バイタルサインに関しては、投与前値から投与後の最低拡張期血圧（DBP）又は収縮期血圧（SBP）へのシフトテーブル及び要約表を来院時点別及び全体で作成した。統合安全性解析対象集団については、以下の基準に基づき、投与前値から変化が認められた被験者の例数と割合を来院時点別及び全体で要約した。

- 投与後の DBP が投与前値から 20%以上低下
- DBP が投与前 40 mmHg 以上で投与後 40 mmHg 未満
- DBP が投与前 45 mmHg 以上で投与後 45 mmHg 未満
- 年齢に基づき規定した SBP：来院時点で被験者が 10 歳以下の場合は、投与前 70 mmHg 以上（+ 2 × 年齢）で投与後 70 mmHg 未満（+ 2 × 年齢）、11 歳以上の場合は、投与前 90 mmHg 以上で投与後 90 mmHg 未満

また、試験期間中の血圧低下は、有害事象の「血圧低下」（表 2.7.4.1.1.5.1 に検索基準を定義）及びバイタルサインの血圧測定結果に基づき要約した。バイタルサインの血圧低下は、年齢によって基準を規定した［DBP が投与前 40 mmHg 以上で投与後 40 mmHg 未満。被験者が 10 歳以下の場合は、SBP が投与前 70 mmHg（+ 2 × 年齢）以上で投与後 70 mmHg（+ 2 × 年齢）未満、11 歳以上の場合は、SBP が投与前 90 mmHg 以上で投与後 90 mmHg 未満］。BMN 111 の投与開始後のいずれかの時点で報告された血圧低下について、以下の分類で該当する被験者の例数及び割合を要約した。

- 「血圧低下」を有害事象（表 2.7.4.1.1.5.1 に定義した検索基準で特定した注目すべき事象）として報告した、又は血圧低下の基準（SBP、DBP、又はその両方）を満たした被験者
- 「血圧低下」を有害事象（表 2.7.4.1.1.5.1 に定義した検索基準で特定した注目すべき事象）として報告し、かつ血圧低下の基準（SBP、DBP、又はその両方）を満たした被験者
- 「血圧低下」を有害事象（表 2.7.4.1.1.5.1 に定義した検索基準で特定した注目すべき事象）として報告したが、血圧低下の基準（SBP、DBP、又はその両方）は満たさなかった被験者
- 血圧低下の基準（SBP、DBP、又はその両方）は満たしたが、「血圧低下」を有害事象として報告しなかった被験者（表 2.7.4.1.1.5.1 に定義した検索基準で特定した注目すべき事象）

心電図に関しては、統合安全性解析対象集団を対象に、BMN 111 投与開始後のいずれかの時点で、以下の基準を満たすベースラインからの変化がみられた被験者の例数及び割合を要約した（複数の測定値が記録された場合、心電図評価の平均結果を用いた）。

- 60 msec 超の Fridericia 式によって補正した QT 間隔（QTcF）間隔延長
- 30 msec 超かつ 60 msec 以下の QTcF 間隔の変化
- PR 間隔が 25%超かつ 200 msec 超の延長
- QRS が 25%超かつ 120 msec 超の延長
- 平均 QTcF 間隔の最大値が、以下のいずれかの区分に該当：

- 450 msec 超～480 msec 以下
- 480 msec 超～500 msec 以下
- 500 msec 超

また、心臓に関する包括的安全性報告書が独立した第三者によって作成された。本報告書には、111-301 及び 111-302 試験の被験者を対象とした心電図（QTcF 間隔）の曝露－反応解析結果が含まれた［Cardiac Safety Report for Vosoritide（5.3.5.3.5）］。

臨床検査値は中央検査室で、各臨床検査項目の基準範囲に基づき、「低値／正常／高値」で判定された。CTC グレードは、CTCAE Version 4.0 を用いて機械的に判定された。CTC グレード（基準値～グレード 5）に基づき、ベースラインから投与後最悪値へのシフトテーブルを作成した。安全性統合解析では、以下の検査値データを統合した。

血液学的検査	生化学検査	
ヘモグロビン	ALT	直接ビリルビン
ヘマトクリット	アルブミン	グルコース
赤血球	アルカリホスファターゼ	LDH
血小板	AST	リン酸塩
白血球	重炭酸塩	カリウム
好中球	ビリルビン	蛋白質
好塩基球	BUN	ナトリウム
好酸球	カルシウム	甲状腺刺激ホルモン
リンパ球	クロール	尿酸
単球	コレステロール	ビタミン D
	クレアチニン	

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、BUN：血中尿素窒素、LDH：乳酸脱水素酵素
出典：ISS SAP（5.3.5.3.1）11.2 項

特定の試験でのみ収集した画像検査結果（X 線検査及び二重エネルギーX 線吸収測定法による骨の形態及び質の評価、X 線による四肢及び脊椎の評価）、子供の行動チェックリスト（CBCL）、股関節のモニタリング結果、及び視床下部－下垂体－副腎系の測定値［唾液コルチゾール、血清プロラクチン、卵胞刺激ホルモン（FSH）、黄体形成ホルモン（LH）］は、安全性評価項目の統合解析に含めず、個々の試験の結果として個別に評価した。

2.7.4.1.1.5.1 サブグループ解析

統合解析対象集団について、以下のサブグループ別に安全性データを要約し、人口統計学的特性又はベースライン特性によって、BMN 111 の安全性プロファイルに差があるか否かを検討した。

- ベースライン時の年齢（5 歳未満、5～8 歳未満、8～11 歳未満、11～15 歳未満、15～18 歳未満）
- 性別（男児、女児）
- 人種／民族（白人、白人以外）
- 地域（北米、欧州、日本、その他の地域）

2.7.4.1.1.5.2 免疫原性評価

BMN 111 臨床開発計画の免疫原性戦略では、血清中の抗薬物抗体（ADA）反応の評価、並びに安全性、曝露量、及び有効性に及ぼす ADA の影響を評価した。安全性に及ぼす免疫原性の潜在的な影響を評価するため、過敏症反応、ISR、又はアナフィラキシーとの関連について総抗 BMN 111 抗体（TAb）及び薬剤特異的免疫グロブリン E（IgE）を測定することとした。また、曝露量又は有効性に及ぼす免疫原性の潜在的な影響を評価するため、TAb 及び抗 BMN 111 中和抗体（NAb）を測定した。抗体検査は段階的に行われ、TAb 陽性が確認された検体のみ、追加で NAb の測定と心房性ナトリウム利尿ペプチド（ANP）、B 型ナトリウム利尿ペプチド（BNP）、及び CNP との交差反応性を検査した。ナトリウム利尿ペプチドと TAb の交差反応性は、高血圧、電解質平衡異常、及び腎機能障害などの臨床所見で評価した。TAb 及び NAb の分析法は、いずれも現行の業界向けガイダンス及び米国食品医薬局（FDA）ガイドラインに従ってバリデートした。分析法の開発、最適化、及びバリデーションに関する詳細は、2.7.1.1.1.2 項に示した。

薬剤特異的 IgE 測定用検体は Day 1 来院時の投与前に採取し、試験期間中のイベント発現時に採取した検体との比較対照として用いることとした。IgE の評価対象となるイベントは、グレード 3 以上若しくは重篤な過敏症事象、又はアナフィラキシーとした。また、治験責任医師又は BioMarin 社の判断によって検体採取することとした。

免疫原性の統合解析では、111-202、111-205、111-301、及び 111-302 試験の結果を統合した。111-206 試験のデータは、データカットオフ時に利用できる非盲検のデータセットが限られていたため統合しなかった。同様に、111-208 試験の免疫原性データも、センチネル被験者 4 例が 26 週に達していなかったため、統合しなかった。

各試験のデータは、それぞれ Day 1（ベースライン）及びそれ以降 12 週ごとに統合した。ベースライン後の TAb 発現状況は以下のように分類した。

- TAb 陰性：ベースライン後のいずれの来院時でも TAb 陽性が確認されなかった被験者。TAb 分析法によるスクリーニング及び確認用抗体検査のいずれでも TAb 陰性であった場合。
- TAb 陽性：ベースライン後、1 回以上の来院時に TAb 陽性が確認された被験者。TAb 分析法によるスクリーニング及び確認用抗体検査のいずれでも、抗体価が 10 を超えた場合。

抗体検査の方法に関する詳細、個々の試験の免疫原性データ、及び試験の統合データは Integrated Summary of Immunogenicity（ISI）（5.3.5.3.3）に示した。PK と TAb との関連性は、各試験の Clinical Pharmacology Report 及び ISI の要約に示した。

2.7.4.1.1.6 個々の試験の要約

本項では、111-202、111-205、111-206、111-208、111-301、及び 111-302 試験で得られた安全性に関する結果の要約、並びに 111-101 試験で得られたすべての結果を示した。111-202、111-205、111-206、111-208、111-301、及び 111-302 試験の主要な試験デザイン、被験者の内訳、人口統計学的特性、ベースライン特性、及び有効性の結果は、2.7.3.2 項に要約した。各試験の詳細は、モジュール 2.7.6 及びそれぞれの試験総括報告書（5.3.5）に示した。

2.7.4.1.1.6.1 111-101 試験

111-101 試験は第 1 相の First-in-human の単施設、2 パート（パート 1：用量漸増単回投与、パート 2：MAD）、二重盲検プラセボ対照試験であり、ACH を有さない 22～45 歳、体重 65～97 kg の健康成人男性 48 例を対象に、BMN 111 の単回及び連日投与の安全性、忍容性、及び PK を評価した。パート 1 では、BMN 111（5、10、15 μg/kg）を単回皮下投与し、パート 2 では BMN 111（0.5～8 μg/kg）を 10 日間連日投与した。

<u>被験者の内訳と曝露状況</u>

計 22 例をパート 1 に登録し、BMN 111 群のコホート 1（5 μg/kg）及びコホート 2（10 μg/kg）に各 5 例、コホート 3（15 μg/kg）に 4 例、プラセボ群に 8 例を割り付けた。22 例のうち、21 例がパート 1 を完了した。最大耐量は、パート 1 で 5 μg/kg に決定した。

計 26 例をパート 2 に登録し、BMN 111 群のコホート 1（2.5 μg/kg）に 6 例、コホート 2（5 μg/kg）に 6 例、コホート 3a（0.5～8 μg/kg）にセンチネル被験者 2 例、コホート 3b（0.5～8 μg/kg）に残りの 6 例、プラセボ群に 6 例を割り付けた。26 例のうち、22 例がパート 2 を完了した。

<u>薬物動態と安全性</u>

健康成人男性に BMN 111 2.5～15 μg/kg を単回皮下投与後、BMN 111 は速やかに吸収され（T_{max} の中央値は 15～30 分）、吸収後は速やかに消失した（$t_{1/2}$ の平均値は 53.8～69.5 分）。BMN 111 10～15 μg/kg を単回皮下投与後のクリアランス及び分布容積は、それぞれ 5.76～32.5 mL/min/kg 及び 632～2050 mL/kg であった。血漿中 C_{max} の増加は、2.5～15 μg/kg の用量比を上回っていた。AUC_{0-t} の増加に線形性及び用量比例性は認められなかった。連日投与による蓄積性はほと

んど認められなかった。予想されたように、血漿中及び尿中環状グアノシン一リン酸（cGMP）は用量依存性に上昇し、BMN 111 の薬理効果が確認された。

BMN 111 の血行動態（臥位及び立位の心拍数、SBP、DBP）及び安全性イベント（起立性低血圧）に対する影響を評価した。BMN 111 曝露と起立性低血圧の発現割合との相関は、起立性低血圧を発現した被験者で C_{max} 及び AUC_{0-t} の中央値が高値を示したが、低血圧事象を発現しなかった被験者の C_{max} 及び AUC_{0-t} の分布と大きく重なっていた（2.7.2.2.2.1 項）。

安全性の結果

BMN 111 の忍容性はおおむね良好であり、健康被験者では未知のオフターゲットの安全性イベントは認められなかった。

ほとんどの有害事象は軽度であった。2 例以上に発現した有害事象は、BMN 111 群では起立性低血圧、接触皮膚炎、背部痛、及び注射部位反応であり、プラセボ群では起立性低血圧及び接触皮膚炎であった。

重篤な有害事象、及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。パート 1 では、治験薬投与に関連しない「その他の理由」（毎日のアルコール摂取による乳酸脱水素酵素増加を認めたが、4 週間後に治療なしに回復した）で、コホート 2 の 1 例が Day 51 に脱落した。パート 2 では、4 例が有害事象以外の理由で試験を中止した。BMN 111 群 3 例は交通の問題、家族の死亡、及び同意撤回による脱落であり、プラセボ群の 1 例は追跡不能による脱落であった。

パート 1 では、計 13 例（59%）（BMN 111 群 10 例、プラセボ群 3 例）に 17 件の心血管関連事象が発現した（BMN 111 群 12 件、プラセボ群 5 件）。17 件のうち、11 例に発現した 14 件（BMN 111 群 8 例に 10 件、プラセボ群 3 例に 4 件）は起立性低血圧であった。また、14 件の起立性低血圧のうち、11 件（9 例）は治験責任医師によって「無症候性起立性低血圧」、2 件は「起立性低血圧」、残りの 1 件は「症候性起立性低血圧」として報告された。それ以外の 3 件の心血管関連事象は、低血圧及び潮紅が BMN 111 群で各 1 例、浮動性めまいがプラセボ群で 1 例であった。心血管関連事象は、いずれも軽度であり、治験薬と関連あるかもしれない又は多分関連ありと判断された［111-101 試験総括報告書（5.3.3.1.1）Listing 16.2.7-2a］。パート 1 で発現した起立性低血圧 3 件と低血圧 1 件は、DLT として報告された。

パート 2 では、13 例（50%）（BMN 111 群 11 例、プラセボ群 2 例）に 42 件の心血管関連事象が発現した（BMN 111 群 39 件、プラセボ群 3 件）。42 件のうち、11 例に発現した 35 件（BMN 111 群 10 例に 34 件、プラセボ群 1 例に 1 件）は起立性低血圧であった。また、35 件の起立性低血圧のうち、29 件（10 例）は治験責任医師によって「無症候性起立性低血圧」、6 件（4 例）は「症候性起立性低血圧」として報告された。心血管関連事象は、いずれも軽度であり、治験薬と関連あるかもしれない又は多分関連ありと判断された。パート 2 では、BMN 111 群 10 例に発現した無症候性起立性低血圧が DLT として報告された［111-101 試験総括報告書（5.3.3.1.1）Listing 16.2.7-2b］。

パート 1 及び 2 で最も多くみられた有害事象は起立性低血圧であり、すべての用量の BMN 111 投与被験者及びプラセボ群で認められた。起立性低血圧はいずれも軽度、一過性であり、自然に消失した。また、大部分が無症候性で、治験薬の投与中止を必要とした事象はなかった。

血液学的検査、生化学検査、及び尿検査の結果、臨床的に意義のあるベースラインからの変化は認められなかった。

横臥位での血圧及び心拍数のベースラインからの平均変化量はわずかであり、投与後のいずれかの測定時点、又はいずれかの BMN 111 用量コホートで臨床的に意義のある所見は認められなかった。

心電図検査の結果、治験責任医師の判定による臨床的に意義のある所見は認められなかった。起立性低血圧が DLT として報告されたことを受けて、第 2 相及び第 3 相試験では、治験実施計画書に従って、バイタルサインを頻繁にモニタリングすることとした。また、これまでの小児の臨床試験で用いられた SBP 及び DBP の閾値に基づき、バイタルサインの詳細な解析を行った。

規定の時点での BMN 111 の ADA は、3 つのコホートのいずれの被験者からも検出されなかった。免疫応答による有害事象又は重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.4.1.1.6.2 111-202 試験

111-202 試験は ACH 小児患者を対象にした BMN 111 の第 2 相非盲検連続コホート用量漸増試験である。主要な試験デザイン、被験者の内訳、人口統計学的特性、ベースライン特性、及び有効性の結果は、2.7.3.2.2 項に要約した。

被験者の内訳と曝露状況

5～14 歳未満の計 35 例（1[redacted] 歳の日本人男児 1 例を含む）に BMN 111 が連日投与された。用量は、コホート 1 が 2.5 µg/kg（8 例）、コホート 2 が 7.5 µg/kg（8 例、日本人 1 例を含む）、コホート 3 が 15 µg/kg（10 例）、コホート 4 が 30 µg/kg（9 例）であった。最初の 6 カ月間で年間成長速度に用量依存的な増加が認められたことを踏まえ、準最適有効用量である 2.5 µg/kg（コホート 1）及び 7.5 µg/kg（コホート 2）の投与を受けた被験者は、18 カ月の継続投与期間中に 1 日用量を 15.0 µg/kg に増量することとした。一方、最初の 6 カ月間に 15 µg/kg（コホート 3）又は 30 µg/kg（コホート 4）の投与を受けた被験者は、継続投与期間中も初回用量を維持した。本試験を中止した被験者は 5 例であった。内訳は、最初の 6 カ月間ではコホート 1 の 1 例（同意撤回）、コホート 2 の 1 例（治験責任医師の判断）、及びコホート 4 の 1 例（有害事象）であり、18 カ月の継続投与期間では、コホート 1 の 1 例（同意撤回）及びコホート 2 の 1 例（骨端線の閉鎖）であった。全試験期間のコホート 1～4 の平均曝露期間は、それぞれ 298.8 日、175.5 日、549.6 日、及び 650.9 日であった。2 年間の BMN 111 投与を完了して適格と判断された被験者は、長期継続試験である 111-205 試験に登録された。コホート 2 に登録された日本人 1 例（1[redacted] 歳男児）の曝露期間は、1 日用量別では 7.5 µg/kg が 245 日、15 µg/kg が 485 日であり、BMN 111

の総曝露期間は 730 日であった。投与遵守率は 100.1%であり、7.5 µg/kg で 1 回のみ投与未実施があった。本被験者は、継続試験で投与を継続している［111-202 試験、日本人帳票（5.3.5.2.1-2）Table 14.1.4.3 及び Table 14.1.4.4］。

安全性の結果

BMN 111 を 2.5～30 µg/kg の用量で最長 24 カ月間にわたって連日投与し、おおむね良好な忍容性が示された。各コホートで報告された有害事象に臨床的意義のある違いはなかった。

全体で 35 例に 1 件以上の有害事象が認められた。全試験期間で最も多くみられた有害事象は、注射部位紅斑、注射部位反応（各 85.7%）などの ISR 事象であった。その他の主な有害事象は、低血圧、注射部位腫脹（各 45.7%）、発熱（42.9%）、咳嗽（40.0%）、頭痛、鼻咽頭炎（各 34.3%）、耳感染、注射部位蕁麻疹、及び嘔吐（各 25.7%）であった。

大部分の有害事象（99%超）はグレード 1（軽度）であった。グレード 2 のすべての事象（失神寸前の状態 1 件を除く）及びグレード 3 の 4 件（睡眠時無呼吸症候群、扁桃肥大、甲状舌管嚢胞、失神）は、いずれも BMN 111 と関連なしと判断された。上記のグレード 2 及び 3 の事象は、試験対象の小児患者では一般的によくみられる事象であった。

試験期間中に死亡又は治験薬に関連のある重篤な有害事象は認められなかった。試験期間中に発現した 3 件の重篤な有害事象は（グレード 3 の閉塞性睡眠時無呼吸、グレード 1 の扁桃肥大、グレード 3 の甲状舌管嚢胞）は、いずれも BMN 111 と関連なしと判断された。いずれも ACH で知られる症状、又は試験対象の小児集団では一般的によくみられる症状であった。

1 例（コホート 4、30 µg/kg）は、規定の心電図モニタリングで稀な先天性心伝導異常（心電図でのウォルフ・パーキンソン・ホワイトパターン）が確認されたため、Day 10 に投与を中止した。当該事象は無症候性で関連する臨床症状は認められず、試験期間中に上室性頻脈の徴候もなかった。予防的理由で本被験者は試験参加を中止した。

日本人 1 例では、最初の 6 カ月間（7.5 µg/kg 投与）に嘔吐、注射部位内出血、注射部位紅斑、肉離れ、浮動性めまい、鼻閉、鼻漏、及び低血圧が発現した。継続期間の 7.5 µg/kg 投与時に注射部位紅斑が認められ、15 µg/kg 投与時には注射部位紅斑、注射部位反応、失神、及び低血圧が認められた。治験薬と関連なしと判断されたグレード 3 及び 2 の失神（医師記載用語：状況失神）を除き、重症度はいずれの有害事象もグレード 1 であった［111-202 試験、日本人帳票（5.3.5.2.1-2）Listing 16.2.7.1 及び Listing 16.2.7.2］。本被験者に発現した有害事象のうち、ISR 事象及び低血圧事象は治験薬と関連ありと判断された［111-202 試験、日本人帳票（5.3.5.2.1-2）Table 14.3.1.2.1、Table 14.3.1.2.2、Table 14.3.1.3.5］。重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。治験薬の投与中断に至った有害事象は、嘔吐のみであった［111-202 試験、日本人帳票（5.3.5.2.1-2）Listing 16.2.7.3、Listing 16.2.7.4.1、Listing 16.2.7.4.2］。

注目すべき事象

すべてのコホートで最も多くみられた有害事象は、注射部位反応（ISR の MedDRA HLT でマッピング）であり、被験者の 91.4%に発現した。ISR 事象はいずれも非重篤、グレード 1、一過性（全コホートの持続時間の中央値：28～60 分）かつ限局性であり、治療介入なしに自然に消失した。PT 別の主な ISR 事象は、注射部位紅斑、注射部位反応（各 85.7%）、注射部位腫脹（45.7%）、注射部位蕁麻疹（25.7%）、注射部位疼痛（14.3%）、注射部位内出血及び注射部位そう痒感（各 11.4%）であった。ISR 事象による治験薬の投与中断又は中止は認められなかった。コホート間の ISR 発現率に、臨床的に重要な差は認められなかった。日本人 1 例での ISR の発現率は 139.1 件/人年であり［111-202 試験、日本人帳票（5.3.5.2.1-2）Table 14.3.1.7.3.5］、111-202 試験の全体集団（157.5 件/人年）及びコホート 2（173.2 件/人年）の結果と同程度であった［111-202 試験総括報告書（5.3.5.2.1-1）Table 14.3.1.7.3.5］。日本人で最も多くみられた ISR は注射部位紅斑であり、発現率は 138.1 件/人年であった。その他の ISR は、注射部位内出血及び注射部位反応であり、発現率はいずれも 0.5 件/人年であった［111-202 試験、日本人帳票（5.3.5.2.1-2）Table 14.3.1.7.3.5］。

過敏症 SMQ（狭義）にマッピングされた有害事象は、68.6%の被験者に 309 件発現した。過敏症事象の大部分は、ISR 事象［最も多くみられた事象は、軽度かつ一過性の自己制限注射部位膨疹（PT：注射部位蕁麻疹）］であり、1 件を除き、いずれも一過性、グレード 1、限局性であり、治療介入なしに消失した。1 件は、反応性気道疾患の既往を有する被験者に発現した非重篤、グレード 2 の喘鳴であったが、BMN 111 投与と関連なしと判断された［111-202 試験総括報告書（5.3.5.2.1-1）Table 14.3.1.2.5、Listing 16.2.7.7、Listing 16.2.4.2）。重篤又はグレード 3 以上の過敏症事象は認められず、またアナフィラキシーの米国アレルギー感染症国立研究所（NIAID）／食物アレルギー及びアナフィラキシーネットワーク（FAAN）臨床基準を満たした被験者はいなかった。日本人 1 例に過敏症事象の発現はみられなかった［111-202 試験、日本人帳票（5.3.5.2.1-2）Listing 16.2.7.7］。

事前に規定した検索基準（表 2.7.4.1.1.5.1）に基づく「血圧低下」が 16 例（45.7%）に 30 件発現した。日本人 1 例では、全試験期間で 4 件の低血圧事象が発現し、いずれも無症候性かつグレード 1 であった［111-202 試験、日本人帳票（5.3.5.2.1-2）Table 14.3.1.6.4.5］。グレード 1 の事象は、いずれも非重篤かつ一過性であり、治療介入なしに消失した。低血圧によって治験薬の投与中断又は投与中止に至った被験者はなく、用量依存性も認められなかった。「血圧低下」が発現した 16 例のうち、1 例（被験者番号：[redacted]-1008）は Day 14 に自宅で低血圧に伴うめまいを発現した（血圧測定は未実施）。本事象は投与 56 分後に発現したが、治療介入なしに 5 分後に消失した。

また、別の 2 例には一過性の血圧低下がみられた。2 例のうち 1 例（日本人）では状況失神（PT：失神）が 2 回発現し、1 回目の失神（Day 246）は症候性低血圧と記録され［111-202 試験、日本人帳票（5.3.5.2.1-2）Listing 16.2.7.5］、2 回目の失神（Day 366）は無症候性であった［111-202 試験、日本人帳票（5.3.5.2.1-2）Listing 16.2.7.1］。いずれの失神も採血が原因で、血圧及び心拍数の低下を伴った。もう 1 例は、Day 451 に排尿による血圧低下（大量の排尿後）を伴

う失神寸前の状態となった。両被験者の簡単な叙述を 2.7.4.2.1.10.2 項に示し、日本人 1 例の詳細な叙述は以下に示す。1 例（被験者番号：[redacted]-1020）は、Day 718 に測定のために起立した際、血管迷走神経性反応（PT：失神寸前の状態）が発現し、治験責任医師によって報告された。本事象は BMN 111 投与の 1 時間 51 分後に発現し、治療介入なしに消失した。いずれの被験者も再発は認めず、試験を継続している。重篤な心血管系イベントの発現はなく、心血管系合併症のために治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。

日本人（被験者番号：[redacted]-1014）に発現した症候性低血圧の要約

被験者は 1[redacted] 歳の男児で、椎間板腔狭窄、慢性中耳炎、遺尿、難聴、多汗症、関節痛、四肢痛、歯矯正、及び睡眠時無呼吸の既往歴があった。失神の既往歴はなく、スクリーニング来院時に実施された心電図及び心エコー図検査では心臓の異常は認められなかった。

被験者はコホート 2（7.5 µg/kg 投与）で BMN 111 の投与を開始し、Day 246 に 15 µg/kg に増量した。Day 246 に状況失神に関連する血圧低下（1 回目）が発現した。BMN 111 15 µg/kg 投与の 40 分後、看護師が 1 度目の採血に失敗し、2 度目の静脈確保の準備をしているところを座って見ている際に本事象は発現した。被験者は頭部を横にうなだれ、目を閉じ、蒼白、発汗していた（BMN 111 投与前の血圧：131/69 mmHg、有害事象発現時の血圧：60/37 mmHg、有害事象発現後の血圧：127/68 mmHg）。本事象は発現から 1 分以内に消失した。治験責任医師は、本事象は静脈へのアクセスに失敗後に行った採血に起因する脱水及び不安によるものと判断した。しかし、当該治験実施医療機関からは不安及び脱水に関連する特定の症状や、脱水を示すデータ又は原因に関する情報提供はなかった。本事象はグレード 3、非重篤、治験薬との関連なしと判断された。

Day 366 に失神に関連する 2 回目の血圧低下が発現した。本事象は、規定の採血日に看護師が静脈確保を 4 度試み、5 度目の静脈アクセスの準備をしているところを座って見ている際に発現し、被験者は再び発汗し、蒼白となった（BMN 111 投与前の血圧：127/65 mmHg、有害事象発現時の血圧：118/56 mmHg、有害事象発現後の血圧：131/68 mmHg）。被験者は名前の呼びかけに反応し、両目を軽く閉じた。本事象は 1 分未満（推定 3～5 秒）で消失した。被験者は呼びかけや接触に反応があり、慎重に水分摂取した後、治験責任医師に「血を見る」ことが苦手であると説明した。

治験責任医師は、被験者が自宅では失神又は失神に関連する症状を発現していないことを確認した。また、治験実施医療機関でも静脈アクセスに問題なく、正常に採血が実施された際には、失神の発現はなかったことを確認した。治験責任医師は、2 件の事象は採血に伴う不安に関連したものであり、治験薬と関連なしと判断した。本事象に関連する安全性データは、治験責任医師の評価に同意をした独立したデータモニタリング委員会によりレビューされた。その後、失神、失神寸前の状態、及び低血圧の再発は確認されず、被験者は 111-205 試験で治験薬の投与を継続している。治験責任医師は 2 件の失神は、いずれも治験薬と関連なしと判断した。

その他の安全性評価

血液学的検査及び生化学検査パラメータのベースライン時の基準範囲内から基準範囲外への変動は、ほとんどが軽度かつ一過性であり、用量依存性又は曝露依存性を示すエビデンスはなく、臨床的に重要ではないと考えられた。Day 183 の来院時に、日本人 1 例ではグレード 3 の低ナトリウム血症が報告された［111-202 試験、日本人帳票（5.3.5.2.1-2）Listing 16.2.8.1.6］。試験統括報告書に示したように、被験者の採取検体に著明な溶血が認められた［111-202 試験総括報告書（5.3.5.2.1-1）12.4.2.2 項］。その後の臨床検査では、血漿中ナトリウム濃度は基準範囲内であった。治験責任医師からの当該臨床検査結果に関する臨床的に重要な所見の報告はなかった。

試験期間のいずれの時点でも、SBP 及び DBP の平均値に変化や傾向は認められなかった。心電図又は心エコー図検査でも、臨床的に重要な所見は認められなかった。

不均衡な骨格成長、骨年齢の促進、骨密度の低下、骨折、大腿骨頭すべり症又は虚血性骨壊死などの有害事象は認められなかった。2 年間の試験期間中、骨成熟に異常はみられず、骨年齢の推定平均値は期待された変化率どおりの 2 年増であった。近位部及び遠位部の四肢セグメントの均衡や上体と下体の身体比率の悪化は認められなかった。

TAb は 14 例（40%）で検出され、最も早い発現時期は Day 85 であった。NAb は 2/14 例の TAb 陽性被験者で検出され、いずれも投与開始後の 1 回の来院時でのみ陽性を示した（一過性の陽性）。ADA 陽性、並びに過敏症事象や ISR の発現割合及び重症度との間に相関は認められなかった。ADA の発現による有害事象の安全性プロファイルの変更や治療効果の低下は想定されず、BMN 111 の血漿中 PK 濃度に対する影響もみられなかった。日本人 1 例では、ベースライン後のすべての来院時点で、TAb は検出されなかった［111-202 試験、日本人帳票（5.3.5.2.1-2）Listing 16.2.8.7.1、Listing 16.2.8.7.2、Listing 16.2.8.7.3、Listing 16.2.8.7.4、Listing 16.2.8.7.5、Listing 16.2.8.7.6、Listing 16.2.8.7.7］。

2.7.4.1.1.6.3 111-205 試験

111-205 試験は、ACH 小児患者を対象とした BMN 111 の長期安全性、忍容性及び有効性を評価する実施中の第 2 相非盲検継続試験である。111-202 試験で 2 年間の BMN 111 投与を完了した被験者を本試験に登録し、111-202 試験完了時と同一用量の BMN 111 投与（15 又は 30 µg/kg）を継続した。追跡期間は、被験者が最終身長に達するまで、又は 5 年間の試験期間終了のいずれか遅いほうまでとした。主要な試験デザイン、被験者の内訳、人口統計学的及びベースライン特性、並びに有効性の結果は、2.7.3.2.3 項に要約した。

被験者の内訳、曝露、安全性の結果は、先行試験である 111-202 試験での割り付けコホート別（すなわち、コホート 1：2.5 µg/kg、コホート 2：7.5 µg/kg、コホート 3：15 µg/kg、コホート 4：30 µg/kg）に BMN 111 投与開始以降のデータを示した。

被験者の内訳と曝露状況

本試験には、111-202 試験に登録した 35 例のうち、日本人 1 例を含む 30 例を登録した。2019 年 11 月 20 日のデータカットオフ時点で、本試験に登録した 30 例のうち 26 例（日本人 1 例を含む）が投与を継続し、4 例が投与を中止した。中止理由の内訳は、脚延長術 2 例、コンプライアンスの問題による治験責任医師の判断 1 例、及び有害事象 1 例であった。この 4 例のうち、3 例が試験を中止した。111-202 試験の投与開始からデータカットオフ前の最後の来院時までの投与量を問わない最長追跡期間は、69.3 カ月間であった。また、111-202 試験開始から 15 μg/kg 投与のみ受けたコホート 3 の被験者での最長追跡期間は、62.2 カ月間であった。投与期間の平均値［標準偏差（SD）］は、コホート 3（15 μg/kg）が 57.17（9.22）カ月、コホート 4（30 μg/kg）が 50.12（0.61）カ月（111-202 試験のコホート 4 の最終投与から間隔を空けずに投与を継続したことによる）であった。データカットオフ時点で、3 例が治験実施計画書に規定した最終身長の定義の基準を満たした。このうちの 1 例（1[redacted] 歳の女児、タナーステージ 3）は、治験実施計画書に定義した年間成長速度の低下に関する基準に基づき、次回来院時に治験責任医師が投与の中止を検討していた。残り 2 例（1[redacted] 及び 1[redacted] 歳の女児、ともにタナーステージ 4）は、次回来院時に年間成長速度の低下を再確認し、治験責任医師と投与の中止について相談予定としていた。

日本人 1 例（111-202 試験の登録時点で 1[redacted] 歳、男児）の 111-202/205 試験全体の用量を問わない曝露期間は 62.9 カ月間であり、データカットオフ時点で試験を継続していた。全体で 4 回の投与未実施があり、計 1910 回の投与を受け、投与遵守率は 99.77%であった［111-205 試験、日本人帳票（5.3.5.2.2-2）Table 14.1.12.1 及び Table 14.1.13.1］。

安全性の結果

安全性の結果は、安全性解析対象集団（30 例）を対象に、111-202/205 試験の累積データについて全体及び 111-202 試験の割付けコホート別に解析した。

最長 69.3 カ月間の長期にわたって BMN 111 を 1 日あたり 15 又は 30 μg/kg の用量で投与した結果、おおむね良好な忍容性が示され、時間経過に伴う安全性プロファイルに変化はみられなかった。また、コホート間で BMN 111 の安全性プロファイルに差はみられなかった。

111-202/-205 試験全体で、30 例全例に 1 件以上の有害事象が認められ、コホート間の有害事象の発現割合は同程度であった。69.3 カ月にわたる BMN 111 投与期間の年ごとの解析では、有害事象の発現割合及び曝露程度で調整した有害事象の発現率には、年々減少傾向が認められた。最も多くみられた有害事象（全体の 50%以上に発現）は、注射部位紅斑（90.0%）、注射部位反応（86.7%）、発熱（60.0%）、咳嗽（53.3%）、上咽頭炎、上気道感染（各 50.0%）であり、ISR 事象又は一般的に小児でよくみられる呼吸器系事象が多かった。次に多かった有害事象は、注射部位腫脹（46.7%）、頭痛、低血圧（各 43.3%）、耳感染、嘔吐（各 40.0%）であった。

すべての被験者にグレード 1（全事象の 97.9%）の有害事象が 1 件以上発現し、25 例（83.3%）にグレード 2 の有害事象（1.4%）、5 例（16.7%）にグレード 3 の有害事象（0.05%）が発現した。グレード 4 以上の有害事象は認められなかった。111-202/205 試験全体で報告された 5 件の

グレード3の有害事象は、いずれも治験薬と関連なしと判断された。111-205試験で発現したグレード3の有害事象は、重篤な有害事象と判断された1件の脊髄空洞症であり、投与5年目に15 μg/kg投与を受けた1例に認められた。本事象は、脚延長術の術前核磁気共鳴画像検査（MRI）中に偶然見つかった。残り4件のグレード3の有害事象は、いずれも2年間の111-202試験で発現し、このうち2件は重篤な有害事象と判断された。

死亡及び治験薬と関連のある重篤な有害事象は認められなかった。

111-205試験で投与3年目の1例が、Day 1018に発現したグレード2の非重篤なトランスアミナーゼ上昇（因果関係不明）のため、治験薬の投与を中止した。本被験者では、治験実施計画書の改訂に対する倫理承認が遅れたため、111-202試験（最終投与はDay 744）と111-205試験（初回投与はDay 821）の間に3カ月の投与中断期間があった。Day 744の臨床検査結果は、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）13 U/L（基準範囲：5～30 U/L）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）32 U/L（基準範囲：0～37 U/L）であり、いずれも基準範囲内であった。Day 820の臨床検査結果で、ALT（35 U/L）及びAST（41 U/L）の肝酵素に軽度増加がみられ、絶対好酸球数は0.82×10^9/L（基準範囲：0.05～0.22×10^9/L）、絶対好中球数は0.99×10^9/L（基準範囲：2.77～6.34×10^9/L）であった。BMN 111は投与継続され、Day 1018の再検査結果では、ALT（108 U/L）及びAST（87 U/L）の増加がみられ、また絶対好酸球数が高値（0.44×10^9/L）、絶対好中球数が低値（0.93×10^9/L）であった。トランスアミナーゼ上昇、好酸球増加症、及び好中球減少症がグレード2の有害事象として報告された。治験責任医師は、本事象はBMN 111と関係ありと判断した。独立した小児肝臓専門医によって、肝臓、自己免疫、血液代謝パネル、肝臓超音波検査、肝生検等の広範な検査のレビューが実施された。好酸球増加症は抗寄生虫薬で管理可能であったが、それ以外の検査結果は陰性又は結論が出なかった。最終投与日はDay 1026で、本事象はDay 1276に治療せずに自然に消失した。全体として、明らかな病因又は機序が不明であり、薬剤性肝障害の徴候がないため、BMN 111が原因であるとは考えにくいと判断された［111-205試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）11.3.1.4項］。この被験者の詳細な叙述は2.7.4.2.1.9.2項に示す。

日本人1例で最も多くみられた有害事象は、注射部位紅斑であった（発現率52.86件/人年）。それ以外の有害事象（低血圧、鼻漏、睡眠時無呼吸症候群、失神、嘔吐、浮動性めまい、注射部位内出血、注射部位反応、肉離れ、鼻閉、ビタミンD欠乏）の発現率は、いずれも1件/人年未満であった［111-205試験、日本人帳票（5.3.5.2.2-2）Table 14.3.1.2.2.1］。111-202試験で発現したグレード2及び3の失神（医師記載名：状況失神、関連なし）を除き、すべての有害事象はグレード1であった［111-205試験、日本人帳票（5.3.5.2.2-2）Listing 16.2.7.1］。ISR事象及び低血圧は、治験薬と関連ありと判断された［111-205試験、日本人帳票（5.3.5.2.2-2）Table 14.3.1.3.2］。重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象はみられなかったが、嘔吐による治験薬の投与中断が報告された（111-202試験）［111-205試験、日本人帳票（5.3.5.2.2-2）Listing 16.2.7.3、Listing 16.2.7.4、Listing 16.2.7.5］。

注目すべき事象

111-202/205 試験全体として、28 例（93.3%）に 1 件以上の ISR（MedDRA HLT）が認められた。なお、111-202 試験及び 111-205 試験の間で、ISR 報告方法に変更があった（2.7.4.1.1.5 項）。主な ISR の PT は、注射部位紅斑（90.0%）、注射部位反応（86.7%）、及び注射部位腫脹（46.7%）であった。いずれも非重篤、グレード 1、一過性（持続期間の中央値：39 分）、及び限局性の事象であり、治療せずに消失した。24 時間を超えて持続した ISR は、12 例（40.0%）に 24 件報告された。試験期間中に、ISR の発現傾向及び重症度に悪化はみられなかった。ISR による治験薬の投与中止又は試験の中止は認められなかった。特定の ISR 事象（PT）の発現割合及び発現率に、コホート間で臨床的に意義のある差はみられなかった。日本人 1 例での ISR の発現率は 53.24 件/人年であり［111-205 試験、日本人帳票（5.3.5.2.2-2）Table 14.3.1.7.1.1］、全体集団（68.14 件/人年）及びコホート 2（73.72 件/人年）の結果と同程度であった［111-205 試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）Table 14.3.1.7.1.1］。日本人で最も多くみられた ISR は、注射部位紅斑（発現率 52.86 件/人年）であった。その他に報告された ISR は、注射部位内出血及び注射部位反応であり、発現率はいずれも 0.2 件/人年であった［111-205 試験、日本人帳票（5.3.5.2.2-2）Table 14.3.1.7.1.1］。

過敏症 SMQ（狭義）にマッピングされた有害事象は、16 例（53.3%）に 192 件認められた。主な過敏症事象は、ISR 事象［最も多くみられた事象は、注射部位蕁麻疹（7 例、157 件）］であったが、いずれも一過性、グレード 1、限局性の事象であり、治療せずに自然に消失した。重篤又はグレード 3 以上の過敏症事象の発現はみられず、アナフィラキシーの NIAID／FAAN 臨床基準を満たした被験者はいなかった。日本人 1 例に過敏症事象はみられなかった［111-205 試験、日本人帳票（5.3.5.2.2-2）Listing 16.2.7.10］。

事前に規定した検索基準（表 2.7.4.1.1.5.1）に基づく「血圧低下」の有害事象が 13 例（43.3%）に 32 件認められた。このうち、11 例（36.7%）はグレード 1 の血圧低下、2 例（6.7%）はグレード 2［症候性低血圧 1 例、及び起立性低血圧 1 例（111-202 試験の身体測定時に起立姿勢のときに失神寸前の状態となった）］の血圧低下であった。111-205 試験の 2 例に発現した 2 件の症候性低血圧の叙述を、2.7.4.2.1.10.2 項に示す。発現した低血圧事象は、いずれも非重篤かつ一過性（持続期間の中央値：15 分）であり、治療介入なしに消失した。治験薬の投与中止又は試験の中止に至った被験者はいなかった。コホート間で低血圧事象の発現率に臨床的に意義のある差はみられなかった。日本人 1 例では、111-202 試験中にグレード 1 の血圧低下が 4 件発現したが、いずれも無症候性であった［111-205 試験、日本人帳票（5.3.5.2.2-2）Listing 16.2.7.7］。また、本被験者は 111-202 試験中に 2 件の失神（医師記載用語：状況失神）を発現したが、そのうち 1 件は、記録された症候性低血圧と関連があった（2.7.4.1.1.6.2 項）。111-205 試験では、症候性低血圧は認められなかった［111-205 試験、日本人帳票（5.3.5.2.2-2）Listing 16.2.7.8］。

非心臓性胸痛の既往歴がある 1 例で、孤発性の非重篤、グレード 2 の洞性頻脈が認められ、心電図で Bazett 式によって補正した QT 間隔（QTcB）延長が明らかとなった。QTcF は正常であった。詳細な心臓学的評価を実施したが、病理学的所見はみられなかった。本事象は治療介入なしに消失し、洞性頻脈及びその他の心血管事象の再発はなく、被験者は投与を継続している。

虚血性骨壊死及び骨壊死、骨折、並びに大腿骨頭すべり症は認められなかった。

その他の安全性の結果

血液学的検査及び生化学検査のパラメータに、臨床的に意義のある経時的な変化は認められなかった。日本人1例では、111-202試験でグレード3の低ナトリウム血症がみられたが、その他には血液学的検査及び生化学検査で、グレード2以上の検査値異常は認められなかった［111-205試験、日本人帳票（5.3.5.2.2-2）Listing 16.2.8.1.1、Listing 16.2.8.1.2］。

20例（66.7%）で治験薬投与前の70 mmHg以上（+2×年齢）から投与後70 mmHg未満（+2×年齢）へのSBP低下が認められ、14例（46.7%）で投与後40 mmHg未満へのDBP低下が認められた。これらの変化はいずれも一過性、無症候性であり、治療せずに消失した。試験期間のいずれの時点でも、SBP、DBP、及び心拍数の投与前後の平均値に明らかな変化はなく、血圧低下の閾値を満たすSBP又はDBP低下の発現時期にも特定の傾向はみられなかった。

いずれのコホートでも、試験期間をとおして、心電図の間隔に臨床的に意義のあるベースラインからの変化は認められなかった。

データカットオフ時点（コホート1～3では60カ月目以上、コホート4では48カ月目）で、19例（63.3%）にTAbが検出され、最も早期の発現はDay 85であった。NAbは、19例中3例で検出され、3例とも投与開始後の1回の来院時でのみ陽性を示した（一過性の陽性）。ADA陽性、並びに過敏症事象及びISRの発現割合、重症度との間に相関は認められなかった。BMN 111に対するADAの発現による有害事象の安全性プロファイルの変更や治療効果の低下は想定されず、BMN 111の血漿中PK濃度に対する影響もみられなかった。日本人1例では、ベースライン後のすべての来院時点で、TAbは検出されなかった［111-205試験、日本人帳票（5.3.5.2.2-2）Listing 16.2.8.7.1.1、Listing 16.2.8.7.1.2、Listing 16.2.8.7.2、Listing 16.2.8.7.3、Listing 16.2.8.7.4、Listing 16.2.8.7.5］。

2.7.4.1.1.6.4 111-301試験

111-301試験は、ACH小児患者121例（日本人7例を含む。BMN 111群3例、プラセボ群4例）を対象とした52週の第3相無作為化プラセボ対照試験である。主要な試験デザイン、被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン特性、並びに有効性の結果の要約は、2.7.3.2.4項に示した。本試験の安全性データは、統合した安全性の結果とともに、2.7.4.1.2項（曝露）、2.7.4.1.3項（人口統計学的及びベースライン特性）、2.7.4.2項（注目すべき事象を含む有害事象）、2.7.4.3項（臨床検査評価）、及び2.7.4.4項（バイタルサイン及びその他の安全性評価）で検討した。

2.7.4.1.1.6.5 111-302 試験

111-302 試験は、ACH 小児患者を対象とした BMN 111 の安全性及び有効性を評価する実施中の第 3 相非盲検長期継続試験である。111-301 試験で 1 年間の BMN 111 又はプラセボ投与を完了した被験者を 111-302 試験に登録し、最終身長に到達するか、5 年間のいずれか遅いほうまで 15 μg/kg の BMN 111 を投与した。主要な試験デザイン、被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン特性、並びに有効性の結果の要約は、2.7.3.2.5 項に示す。

被験者の内訳と曝露状況、及び安全性に関する以下の結果は、BMN 111 の初回投与を Day 1 として示した。すなわち、111-301 試験で BMN 111 投与を受けた被験者（以下、vos/vos 群）の場合、111-301 試験の初回投与日を Day 1 とし、111-301 試験でプラセボ投与を受けた被験者（以下、plc/vos 群）の場合、111-302 試験の初回投与日を Day 1 とした。

被験者の内訳と曝露状況

111-301 試験に登録した 121 例中 119 例（BMN 111 群：58 例、プラセボ群：61 例）が、111-302 試験に登録された。日本人は、111-301 試験に登録した 7 例中 6 例（BMN 111 群：2 例、プラセボ群：4 例）が 111-302 試験に登録され、1 例（BMN 111 群）は被験者の希望により 111-301 試験の Day 15 に試験を中止した（2.7.4.1.2 項）。本申請のデータカットオフ時点（2019 年 10 月 31 日）で、試験を中止した被験者はいなかった。111-301 試験でプラセボ投与を受け、111-302 試験で BMN 111 の 15 μg/kg 投与を開始した被験者は plc/vos 群、111-301 及び 111-302 試験の両方で BMN 111 投与を受けた被験者は vos/vos 群とした。投与開始時期の差を反映して、plc/vos 群の平均投与期間（SD）は、vos/vos 群と比較して短かった［plc/vos 群：135.6（121.7）日、vos/vos 群：498.3（119.3）日］。全体の平均投与期間（SD）は 312.4（218.1）日（約 34.6 カ月）であり、1～1054 日の範囲であった。データカットオフ時点で、最終身長に到達した被験者はいなかった。

日本人 6 例（女児：4 例、男児：2 例）の年齢の中央値は、7.01 歳（範囲：5.5～14.6 歳）であった。5～8 歳未満は 4 例、残り 2 例は 9.0 歳及び 14.6 歳であった。6 例中 5 例がタナーステージ 1 であった。ベースライン年間成長速度の中央値は 4.09 cm/年（範囲：3.1～6.6 cm/年）、身長 Z スコアの中央値は−6.14（範囲：−6.4～−3.8）であり、全体集団の結果と同程度であった［ベースライン年間成長速度（中央値）：3.97 cm/年（範囲：−0.1～7.0 cm/年）、身長 Z スコア（中央値）：−5.11（範囲：−7.8～−1.1）］［111-302 試験中間報告書（5.3.5.2.3-1）Table 10.2.2.2.1；111-302 試験、日本人帳票（5.3.5.2.3-2）Table 14.1.6、Listing 16.2.4.1、Table 14.1.7.1、Table 14.1.7.2］。vos/vos 群 2 例の投与日数は 375 日及び 416 日であり、plc/vos 群の投与日数の中央値は 30.0 日（範囲：1～63 日）であった。日本人 6 例のうち、plc/vos 群の 1 例に 9 回の投与未実施（親／介護者の過誤）、vos/vos 群の 1 例に 1 回の投与未実施（治験実施医療機関の過誤）があった。投与遵守率の中央値は、vos/vos 群が 99.87%、plc/vos 群が 100.0%であった［111-302 試験、日本人帳票（5.3.5.2.3-2）Table 14.1.13.1、Listing 16.2.5.2、Table 14.1.12.1］。

安全性の結果

安全性の結果は、BMN 111 の初回投与から 111-301 試験及び 111-302 試験の期間全体の安全性解析対象集団（N = 119）及び各治療群［plc/vos 群（N = 61）及び vos/vos 群（N = 58）］で累積的に解析を行った。

BMN 111 15 µg/kg の連日皮下投与は、1 年経過後も優れたリスク・ベネフィットプロファイルを保ち続けていた。

111-301 試験及び 111-302 試験の期間中、ほとんどの被験者［90 例（75.6%）］に 1 件以上の有害事象が認められた。全体で最も多くみられた有害事象は、注射部位反応（36.1%）、注射部位紅斑（34.5%）、上咽頭炎（22.7%）、注射部位腫脹（19.3%）、嘔吐（16.8%）、頭痛及び発熱（各 15.1%）であった。

有害事象の多くはグレード 1（42.0%）又はグレード 2（30.3%）であり、グレード 3 の有害事象は 4 例（3.4%）に 4 件認められた。グレード 4 以上の有害事象は認められなかった。
111-301/302 試験全体で報告された 4 件のグレード 3 の有害事象は、いずれも BMN 111 と関連なしと判断された。そのうち、111-302 試験で発現したグレード 3 の有害事象は慢性中耳炎（重篤な有害事象）の 1 件であり、発現から 2 日以内に消失した。残り 3 件のグレード 3 の有害事象（インフルエンザ、睡眠時無呼吸症候群、及び橈骨骨折の 3 件は、いずれも重篤な有害事象）は、いずれも 111-301 試験で投与開始後 1 年以内に発現した。

死亡又は治験薬に関連のある重篤な有害事象は認められなかった。111-301/302 試験全体で、5 例（4.2%）に重篤な有害事象が発現したが、いずれも BMN 111 と関連なしと判断された。そのうち、111-302 試験で発現した重篤な有害事象は、慢性中耳炎及び全身性強直間代発作の 2 件であった。慢性中耳炎は鼓膜ドレナージで入院中の被験者に発現した。全身性強直間代発作は、痙攣発作の既往歴のない被験者で Day 397 に発現した（臨床検査、神経学的検査、及び脳 MRI の結果は正常であった。一時的に BMN 111 投与を中断した後、同じ用量で投与を再開した。その後、痙攣発作は報告されなかった）。残り 3 件の重篤な有害事象は、いずれも 111-301 試験で投与開始後 1 年以内に発現した。

日本人 6 例のうち、3 例（50.0%）［plc/vos 群：1 例（25.0%）、vos/vos 群：2 例（100.0%）］に 1 件以上の有害事象が認められた。曝露程度で調整した有害事象の発現率は、vos/vos 群が 30.9 件/人年、plc/vos 群が 8.8 件/人年であった（全体集団：vos/vos 群が 94.2 件/人年、plc/vos 群が 4.9 件/人年）［111-302 試験中間報告書（5.3.5.2.3-1）Table 14.3.1.2.3.1］。グレード 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、及び治験薬の投与中断又は中止に至った有害事象は認められなかった。治験薬と関連のある有害事象は、vos/vos 群の 2 例（100.0%）に認められた ISR（1 例）、並びに四肢痛及び関節障害（同一被験者に発現）であり、plc/vos 群では治験薬と関連のある有害事象は認められなかった。plc/vos 群の 1 例でグレード 2 の上咽頭炎、中耳炎、百日咳が発現し、その他はいずれもグレード 1 の有害事象であった。最も多くみられた有害事象の器官別大分類（SOC）は、「感染症および寄生虫症」（3 件、50.0%）であり、最も多くみられた PT は上咽頭炎（3 件、50.0%）であった。その他の有害事象は、いずれも各 1 例に認められた（胃腸炎、中耳炎、百日

咳、レンサ球菌感染、注射部位紅斑、注射部位反応、注射部位腫脹、関節障害、四肢痛、及び薬疹)。日本人6例での投与1年目及び2年目の有害事象の発現率は、それぞれ29.5及び6.0件/人年であった［111-302試験、日本人帳票（5.3.5.2.3-2）Table 14.3.1.1.1、Table 14.3.1.2.1.3、Listing 16.2.7.1、Table 14.3.1.2.1.4.1、Table 14.3.1.2.1.4.2］。

注目すべき事象

111-301/302試験全体で、50例（42.0%）に1件以上のISR（MedDRA HLT）が認められた。なお、111-301試験と111-302試験でISRの報告方法に変更があった（2.7.4.1.1.5項）。最も多くみられたISRのPTは、注射部位反応（36.1%）、注射部位紅斑（34.5%）、及び注射部位腫脹（19.3%）であった。ISRはいずれも非重篤、一過性（持続時間の中央値：35分）であり、大半の事象が治療介入なしに消失した（1例で併用薬を要した）。グレード2のISRが3例（2.5%）に7件発現したが、それ以外はいずれもグレード1（軽度）であった。24時間を超えて持続したISRは、11例（9.2%）に35件発現した。ISRによる治験薬の投与中止又は試験の中止は認められなかった。

過敏症SMQ（狭義）にマッピングされた有害事象は、22例（18.5%）に83件認められた。主な過敏症事象はISR事象［最も多くみられた事象は、注射部位蕁麻疹（7例、66件）］であったが、いずれも一過性、グレード1、限局性の事象であり、治療せずに自然に消失した。重篤又はグレード3以上の過敏症事象の発現はみられず、アナフィラキシーのNIAID/FAAN臨床基準を満たした被験者はいなかった。

事前に規定した検索基準（表2.7.4.1.1.5.1）に基づく「血圧低下」の有害事象が12例（10.1%）に15件認められた。内訳は、vos/vos群が9例（15.5%）に12件（投与期間の長さを反映）、plc/vos群が3例（4.9%）に3件であった。重症度別では、8例（6.7%）にグレード1、4例（3.4%）に4件のグレード2［plc/vos群3例、vos/vos群1例（111-301試験中に発現した1件）］の血圧低下が発現し、いずれも症候性、非重篤、一過性（持続時間の中央値：31分）で、治療介入なしに自然に消失した。治験薬の投与中止又は試験中止は認められなかった。日本人では、症候性低血圧として記録された有害事象は認められなかった［111-302試験、日本人帳票（5.3.5.2.3-2）Listing 16.2.7.8］。

心拍数の変化による頻脈（非重篤）1件が、1例でDay 457の投与28分後に発現した。本事象は、短時間で消失した限定的な有害事象であった。治験薬と関連はないと判断され、その後の再発もなかった。

日本人6例に低血圧は認められなかった［111-302試験、日本人帳票（5.3.5.2.3-2）Table 14.3.1.7.2］。また、日本人6例のうち、vos/vos群の1例（50.0%）で注目すべき事象であるISR及び過敏症事象が認められたが、plc/vos群では認められなかった。すべてのISRはグレード1で、有害事象による治験薬の投与変更はなかった。過敏症事象として報告された有害事象は、グレード1の薬疹（医師記載用語：セフジニルによる発疹）で、治験薬と関連なしと判断

された。日本人では、低血圧、心拍数の変化、及び骨折は認められなかった［111-302 試験、日本人帳票（5.3.5.2.3-2）Table 14.3.1.1.1、Listing 16.2.7.6、Listing 16.2.7.10］。

虚血性骨壊死又は骨壊死、骨折、並びに大腿骨頭すべり症は認められなかった。単一の事象である橈骨骨折（111-301 試験）は外傷に関連するとされ、治験薬と関連なしと判断された。

その他の安全性評価

血液学的検査及び生化学検査のパラメータに、臨床的に意義のある経時的な変化は認められなかった。また、試験期間中、唾液コルチゾール、血清プロラクチン、及び FSH/LH に臨床的に重要な変化は認められなかった。日本人でも、血液学的検査及び生化学検査の結果、ベースラインからグレード 3 以上に変化した臨床検査値異常は認められなかった［111-302 試験、日本人帳票（5.3.5.2.3-2）Table 14.3.5.2.1、Table 14.3.5.2.2］。

21 例（17.6%）で治験薬投与前の 70 mmHg 以上（+ 2 × 年齢）から投与後 70 mmHg 未満（+ 2 × 年齢）への SBP 低下が認められ、13 例（10.9%）で投与後 40 mmHg 未満への DBP 低下が認められた。日本人では、SBP 低下は認められなかったが［111-302 試験、日本人帳票（5.3.5.2.3-2）Table 14.3.6.1.6.2］、1 例（16.7%）で DBP 低下が認められた［111-302 試験、日本人帳票（5.3.5.2.3-2）Table 14.3.6.1.4.2］。これらの変化はいずれも一過性、無症候性であり、治療せずに消失した。SBP、DBP、及び心拍数の投与前値（平均値）には、試験期間のいずれの時点でも差はみられなかった。また、SBP、DBP、及び心拍数のベースラインからの平均変化量も、試験期間のいずれの時点でも明らかな差はみられなかった。

心電図の間隔に、時間の経過に伴う臨床的に意義のある変化は認められなかった。

CBCL スコアに、時間の経過に伴う臨床的に意義のある変化は認められなかった。

データカットオフ時点で、治験実施計画書に規定された画像評価実施予定の来院時に到達した被験者が少なく、画像データには限りがあった。

本申請のデータカットオフ時点（BMN 111 投与開始から 130 週以内）で、116 例中 40 例（34.0%）で Tab が検出された［vos/vos 群：31/56 例（55%）、plc/vos 群：9/60 例（15%）］。最も早期の TAb 発現は 111-301 試験の 13 週時であった。TAb 陽性被験者は、いずれも NAb 陰性であった。ADA 陽性、並びに過敏症事象及び ISR の発現割合、重症度との間に相関は認められなかった。BMN 111 に対する ADA の発現による有害事象の安全性プロファイルの変更や治療効果の低下は示唆されず、BMN 111 の血漿中 PK 濃度に対する影響もみられなかった（111-301 試験で評価した）。

日本人では、plc/vos 群は全例が TAb 陰性、vos/vos 群は 1/2 例が TAb 陽性であった［111-302 試験、日本人帳票（5.3.5.2.3-2）Listing 16.2.8.7.1］。TAb 陽性被験者は、ベースライン後の 3 回の来院時（26、39、及び 52 週）に陽性となったが、NAb はすべての時点で陰性であった。plc/vos 群の 4 例は、全例がすべての時点での TAb 陰性であった。Day 1 の薬剤特異的 IgE の検査結果はすべて陰性であり、グレード 3 以上の過敏症事象又はアナフィラキシーは認められなかったた

め、治験実施計画書に従って、投与開始後に IgE 検査は実施しなかった。vos/vos 群の 2 例中 1 例で、ANP 及び CNP に対する TAb 交差反応性が陽性となったが、2 例とも BNP に対する TAb 交差反応性は陰性であった。ANP、BNP、CNP に対する *in vitro* の TAb 交差反応性と、心血管異常、腎機能異常、又は電解質平衡異常に関する事象との関連性は認められなかった。BMN 111 投与後の TAb 発現によって、過敏症事象及び ISR の発現頻度又は重症度の変化など、安全性プロファイルに変更はなかった［111-302 試験、日本人帳票（5.3.5.2.3-2）Listing 16.2.8.7.1、Listing 16.2.8.7.2、Listing 16.2.8.7.3、Listing 16.2.8.7.4、Listing 16.2.8.7.5、Figure 14.3.6.3.2A］。

2.7.4.1.1.6.6 111-206 試験

111-206 試験は、0～60 カ月未満の ACH 小児患者を対象とした BMN 111 の安全性及び有効性を評価する実施中の 52 週間の第 2 相多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験であり、データカットオフ時点で盲検下にある。111-206 試験を完了した被験者の評価は、実施中の非盲検継続投与試験（111-208 試験）で最終身長に達するまで継続することとした。主要な試験デザイン、センチネル被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性、有効性の結果は、2.7.3.2.6 項に要約した。データカットオフ日は、センチネル被験者では 2020 年 9 月 7 日、無作為化被験者では 2020 年 6 月 30 日であった。

被験者の内訳と曝露状況

被験者を 3 つの年齢コホートに登録した（コホート 1：24～60 カ月未満、コホート 2：6～24 カ月未満、コホート 3：0～6 カ月未満）。データカットオフ時点で、センチネル被験者 11 例（試験期間をとおして非盲検下で BMN 111 を投与）及び無作為化被験者 51 例の計 62 例を 111-206 試験に登録した。センチネル被験者及び無作為化被験者の内訳は、コホート 1 がそれぞれ 4 例及び 31 例、コホート 2 が 4 例及び 16 例、コホート 3 が 3 例及び 4 例であった。データカットオフ時点で、コホート 1 のセンチネル被験者 4 例及び無作為化被験者 26 例、並びにコホート 2 のセンチネル被験者 4 例全例及び無作為化被験者 3 例が 111-206 試験を完了し 111-208 試験に移行した。コホート 3 では、すべての被験者が 111-206 試験を継続中であった。111-206 試験では、データカットオフ時点で試験又は治験薬投与を中止した被験者はいなかった［111-206/208 試験中間報告書（5.3.5.1.2）Table 206.14.1.1.1］。

111-206 試験に登録した 62 例中、日本人は 8 例であった。日本人については、治療群間及び層間で確実に均等となるように、個別の無作為化計画を適用した。日本人 5 例をコホート 1 の無作為化群に、2 例をコホート 2 の無作為化群に、1 例をコホート 3 の無作為化群に登録した。データカットオフ時点で、111-206 試験を完了した日本人はいなかった。

111-206 試験でのセンチネル被験者及び無作為化被験者の Day 1 の平均年齢（SD）は、コホート 1 がそれぞれ 48.45（13.28）カ月（範囲：29.8～59.8 カ月）及び 42.05（10.96）カ月（範囲：25.4～59.8 カ月）、コホート 2 がそれぞれ 15.79（4.02）カ月（範囲：11.3～21.0 カ月）及び 16.93（5.80）カ月（範囲：8.7～23.7 カ月）、コホート 3 がそれぞれ 4.96（0.62）カ月（範囲：4.5～5.7 カ月）及び 5.65（0.50）カ月（範囲：4.9～5.9 カ月）であった［111-206/208 試験中間報告書

（5.3.5.1.2）Table 206.14.1.5］。
試験実施中に被験者の年齢が上がるため、被験者の現在の年齢に適切であると決定した用量を投与した。コホート 1 のすべての被験者（センチネル被験者及び無作為化被験者）には 1 日あたり 15 μg/kg の BMN 111 を投与した。コホート 2 のセンチネル被験者には、当初、全例に 1 日あたり 15 μg/kg を投与していたが、PK データに基づき、2 歳未満のコホート 2 のセンチネル被験者 3 例では、1 日あたり 30 μg/kg に増量した。コホート 2 の残りのセンチネル被験者 1 例は 2 歳に達していたため増量しなかった。コホート 2 の無作為化被験者には、試験期間をとおして、全例に 1 日あたり 30 μg/kg を投与した。コホート 3 のすべての被験者には 1 日あたり 30 μg/kg を投与した。センチネル被験者及び無作為化被験者での、治験薬の平均投与期間（SD）（継続中の被験者では初回投与からデータカットオフ日まで、試験を完了した被験者では初回投与から完了日までの期間に基づき算出）は、コホート 1 でそれぞれ 366.3（6.6）日及び 344.5（54.8）日、コホート 2 でそれぞれ 368.0（11.6）日及び 291.9（80.3）日、コホート 3 でそれぞれ 327.0（4.4）日及び 104.3（47.1）日であった［111-206/208 試験中間報告書（5.3.5.1.2）Table 206.14.1.12.1.2］。

安全性の結果

安全性の結果は、各コホート別（コホート 1、2 及び 3）及びセンチネル被験者と無作為化被験者別に解析した。無作為化被験者のすべてのデータは、データカットオフ時点で盲検下にある。
データカットオフ時点で 111-206 試験の 0～60 カ月未満の ACH 被験者から得られた安全性データに基づき、安全性プロファイルは 5 歳以上の被験者と同様であることが示唆された。
すべての被験者に 1 件以上の有害事象が発現し、曝露程度で調整した有害事象の発現率は、コホート 1、2 及び 3 のセンチネル被験者がそれぞれ 235.6 件/人年、162.3 件/人年、及び 189.1 件/人年であり、無作為化被験者がそれぞれ 98.7 件/人年、148.8 件/人年、及び 222.5 件/人年であった。最も多くみられた有害事象は、センチネル被験者及び無作為化被験者ともに ISR であり、発現率はコホート 1、2 及び 3 のセンチネル被験者がそれぞれ 223.6 件/人年、146.9 件/人年及び 179.3 件/人年であり、無作為化被験者がそれぞれ 88.0 件/人年、136.0 件/人年及び 212.0 件/人年であった［111-206/208 試験中間報告書（5.3.5.1.2）Table 206.14.3.1.1 及び Table 206.14.3.1.1.1］。
その他の主な有害事象は、センチネル被験者全体では嘔吐（54.5%）、上咽頭炎（45.5%）、並びに上気道感染、生歯及び転倒（各 36.4%）、無作為化被験者全体では発熱及び上気道感染（各 37.3%）、嘔吐（27.5%）、上咽頭炎（21.6%）であり、いずれも小児によくみられる疾患と一致していた［111-206/208 試験中間報告書（5.3.5.1.2）Table 206.14.3.1.2.2］。
有害事象の大部分はグレード 1 であり、センチネル被験者では 2040/2079 件（98.1%）、無作為化被験者では 4660/4802 件（97.0%）発現した。グレード 2 の有害事象は、センチネル被験者では 6/11 例（54.5%）に 38/2079 件（1.8%）、無作為化被験者では 29/51 例（56.9%）に 141/4802 件（2.9%）認められた。コホート 1 のセンチネル被験者 1 例にグレード 3 の骨幹端骨折（非重篤）が 1 件発現し、治験薬と関連なしと判断された。また、コホート 3 の無作為化被験者 1 例にグレード 3 の嘔吐が 1 件発現し、治験薬と関連なしと判断された［111-206/208 試験中間報告

書（5.3.5.1.2）Table 14.3.1.2.1.1］。
死亡又は治験薬と関連のある重篤な有害事象は認められなかった。センチネル被験者では重篤な有害事象の発現はなかった。無作為化被験者 4 例（コホート 1 が 2 例、コホート 2 及び 3 が各 1 例）に発現した重篤な有害事象は、次のとおりであった。コホート 1 では、グレード 2 の小発作てんかん（出生時仮死による軽度の基礎疾患としててんかんなどの病因があり、これが本事象の要因と判断された）、グレード 2 の酸素飽和度低下（扁桃摘出術、咽頭扁桃切除術、及びグロメット挿入後の術後回復期間中に発現し、気道閉塞に至る術後の口咽頭組織の腫脹及び麻酔後の残存で想定される呼吸抑制に関連した）が各 1 例、コホート 2 ではグレード 2 の胃腸炎が 1 例、コホート 3 では嘔吐が 1 例（胃食道逆流症が要因として疑われた）であった［111-206/208 試験中間報告書（5.3.5.1.2）Table 206.14.3.1.5］。
投与量の減量、試験又は治験薬投与の中止に至った有害事象は認められなかった。

注目すべき事象

全体で、センチネル被験者 8/11 例（72.7%）及び無作為化被験者 34/51 例（66.7%）に 1 件以上の ISR（MedDRA HLT）が発現した。センチネル被験者及び無作為化被験者の両方で報告された、最も多くみられた ISR は、注射部位反応及び注射部位紅斑であった［111-206/208 試験中間報告書（5.3.5.1.2）Table 206.14.3.1.8.1.2］。ISR はいずれも非重篤、グレード 1、一過性であった。試験又は治験薬投与の中止に至った ISR は認められなかった［111-206/208 試験中間報告書（5.3.5.1.2）Table 206.14.3.1.8.5.2］。
全体で、センチネル被験者 6/11 例（54.5%）及び無作為化被験者 15/51 例（29.4%）に、過敏症 SMQ（狭義）にマッピングされた有害事象が発現した。発疹がセンチネル被験者（27.3%）及び無作為化被験者（9.8%）ともに最も多くみられた過敏症事象であった［111-206/208 試験中間報告書（5.3.5.1.2）Table 206.14.3.1.8.4］。センチネル被験者では、すべての過敏症事象がグレード 1 であった。無作為化被験者の 12/51 例（23.5%）にグレード 1 の事象が発現し、3/51 例（5.9%）にグレード 2 の事象が発現した。すべての過敏症事象は一過性、非重篤、限局性であり、大部分は治療なしで、治験薬の用量変更せずに消失した。重篤又はグレード 3 以上の過敏症事象は認められなかった［111-206/208 試験中間報告書（5.3.5.1.2）Table 206.14.3.1.8.8］。アナフィラキシーの NIAD/FAAN 臨床基準を満たした被験者はいなかった［111-206/208 試験中間報告書（5.3.5.1.2）Table 206.14.3.1.1］。
事前に定義した検索基準に基づく症候性の血圧低下事象は認められなかった。また、事前に定義した検索基準に基づく「血圧低下」の有害事象は、センチネル被験者では認められず、無作為化被験者では 3 例（5.9%、コホート 1 が 2 例及びコホート 2 が 1 例）に 3 件発現し、いずれもグレード 1、非重篤、無症候性、一過性で、治療介入なしに自然に消失した［111-206/208 試験中間報告書（5.3.5.1.2）Table 206.14.3.1.8.6 及び Table 206.14.3.1.8.2］。コホート 1 の無作為化被験者 1 例が投与 20 分後に 2 件のめまいを発現したが、血圧低下との関連はなく、2 件とも治療介入なしに 1 時間以内に消失した。事前に定義した検索基準に基づく心拍数変化がみられた被験者はいなかった。
コホート 1 のセンチネル被験者 1 例に左腕の骨折が認められ、治験薬と関連なしと判断され

た。大腿骨頭すべり症又は虚血性骨壊死は認められなかった。不均衡な骨格成長、骨年齢促進、又は骨密度減少の有害事象は認められなかった。オフターゲット効果が疑われる有害事象は認められなかった。

その他の安全性評価

血液学的検査及び生化学検査パラメータのベースライン時の基準範囲内から基準範囲外への変動のほとんどは、軽度で一過性（検査値は治療介入なしに次の来院時に基準範囲内に戻った）であり、臨床的に重要でないと判断された。

試験期間をとおして、センチネル被験者及び無作為化被験者の投与前の SBP 又は DBP に変化はみられなかった。SBP の治験薬投与前 70 mmHg（+ 2 × 年齢）以上から投与後 70 mmHg 未満（+ 2 × 年齢）への低下は、センチネル被験者では認められず、無作為化被験者 10/51 例（19.6%、コホート 1 が 6 例、コホート 2 が 4 例）で認められた。DBP の投与後 30 mmHg 未満への低下は、センチネル被験者 2/11 例（18.2%、いずれもコホート 3）及び無作為化被験者 6/51 例（11.8%、コホート 1 及び 2 が各 3 例）で認められた。DBP の投与後 40 mmHg 未満への低下は、センチネル被験者 3/11 例（27.3%、コホート 2 が 1 例、コホート 3 が 2 例）及び無作為化被験者 23/51 例（45.1%、コホート 1 が 12 例、コホート 2 が 8 例、コホート 3 が 3 例）で認められた。これらの SBP 又は DBP の低下のうち、症候性のものはなかった。これらの血圧低下は一過性で、治療介入なしに消失した［111-206/208 試験中間報告書（5.3.5.1.2）Table 206.14.3.6.1.6、Table 206.14.3.6.1.4 及び Table 206.14.3.6.1.5］。

データカットオフ時点で、TAb が検出されたセンチネル被験者はいなかった。検体測定は継続中であり、追加データは得られていない。本試験は盲検下で実施中であり、抗体発現の影響を評価する解析結果は、試験総括報告書の最終版に含める予定である。

総じて、111-206 試験の年齢が低い集団（0〜5 歳未満）での安全性プロファイルは、111-202/111-205 試験及び 111-301/111-302 試験に登録した 5 歳以上の年齢が高い小児と同様であり、この集団での新たな安全性上の懸念はなかった。最も多くみられた有害事象は、他の全試験で報告されたものと同様であり、ISR 又は小児によくみられる疾患に関連していた。有害事象の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であった。治験薬と関連のある重篤な有害事象の報告はなかった。ISR の性質及び傾向は、年齢が高い被験者と同様であり、症候性の血圧低下の有害事象は認められなかった。センチネル被験者での過敏症事象の性質は、年齢が高い被験者と同様であり、重症度はいずれも軽度で、アナフィラキシーは認められなかった。コホート 3 の月齢 6 カ月未満の被験者にみられた有害事象は、コホート 2 及び 3 の年長被験者と同様の結果であった。

全体として、COVID-19 パンデミックは、試験実施中の参加者の安全性のモニタリング及び管理能力に重大な影響を及ぼさなかった。治験実施医療機関側の制約や被験者の施設来院控えのため、安全性のモニタリングを継続するために自宅訪問及びバーチャル診療を実施した。被験者には、治験実施医療機関のスタッフに有害事象の報告を継続するよう指示した。一部の評価（身体的所見、臨床検査、心電図、心エコー検査、画像評価、股関節の臨床評価、睡眠検査）は未実施又は延期されたが、BMN 111 の全体的に良好な安全性の経験を考慮すると、臨床試験

に参加する被験者の安全性に重大な影響はないと考えられる。試験の実施及び結果に対するCOVID-19パンデミック（推定期間：2020年1月1日～データカットオフ日）の影響を評価するために、以下の項目についてコホート別及び全体の結果を新たに出力した：

- 治験実施計画書に規定された来院回数
- COVID-19のため来院しなかった回数
- COVID-19のため来院が遅れた回数及び施設来院をバーチャル来院又は自宅訪問に変更した回数
- COVID-19特有の治験実施計画書からの逸脱
- COVID-19パンデミック開始後からの治験薬の曝露／投与遵守率
- MedDRA version 23.0に新たに追加されたCOVID-19に関する新用語を含むPTでコード化したすべての有害事象の一覧

パンデミック期間中、被験者のほとんどは治験実施医療機関で予定された時点に来院した。治験実施医療機関に来院した被験者の割合は、111-206試験ではセンチネル被験者及び無作為化被験者がそれぞれ88.2%及び87.4%（以下同順）、111-208試験で79.2%及び92.1%であり、バーチャル来院は111-206試験でそれぞれ11.8%及び5.2%、111-208試験で16.7%及び4.8%であった。自宅訪問を受けた被験者はいなかった。COVID-19の有害事象を認めた被験者はいなかった。

2.7.4.1.1.6.7 111-208試験

111-208試験は、ACH小児患者を対象としたBMN 111の安全性及び有効性を評価する実施中の第2相非盲検試験であり、111-206試験の長期継続試験である。111-208試験の安全性の要約には、111-208試験で治験薬投与を受けたすべての被験者データを含めた。Day 1は、111-208試験でのBMN 111初回投与日と定義した。111-208試験では、すべての被験者に非盲検下でBMN 111を投与したが、111-206試験の割付け投与群はデータカットオフ時点で盲検下にあり、111-206試験の無作為化被験者でのBMN 111の全体の曝露量を推定できないため、安全性プロファイルはセンチネル被験者と111-206試験での無作為化被験者に分けて示す。センチネル被験者は2020年9月7日まで、無作為化被験者は2020年6月30日までに得られたデータを示す。

被験者の内訳と曝露状況

データカットオフ時点で、111-208試験のセンチネル被験者8例（コホート1及び2の各4例）及び無作為化被験者29例（コホート1が26例、コホート2が3例）がBMN 111投与を受け、試験又は治験薬投与を中止した被験者はいなかった。平均投与期間（SD）は、センチネル被験者で289.3（134.3）日、無作為化被験者で110.5（80.0）日であった［111-206/208試験中間報告書（5.3.5.1.2）Table 208.14.1.12.1.2］。

安全性の結果

全体で、センチネル被験者6例（75.0%）及び無作為化被験者19例（65.5%）に有害事象が発現し、曝露程度で調整した有害事象の発現率は、センチネル被験者及び無作為化被験者でそれぞ

れ 6.3 件/人年及び 10.6 件/人年であった［111-206/208 試験中間報告書（5.3.5.1.2）Table 208.14.3.1.1 及び Table 208.14.3.1.1.1］。センチネル被験者 8 例のうち、最も多くみられた有害事象（2 例以上に発現）は転倒（3 例）、嘔吐、発疹、副鼻腔炎及び中耳炎（各 2 例）であった。無作為化被験者で最も多くみられた有害事象（発現割合 10%以上）は、発熱及び上気道感染（各 17.2%）、嘔吐（13.8%）、咳嗽（10.3%）であった［111-206/208 試験中間報告書（5.3.5.1.2）Table 208.14.3.1.2.2］。センチネル被験者では、グレード 3 の有害事象は認められなかった。無作為化被験者 2 例（6.9%、いずれもコホート 1）に 2 件のグレード 3 の有害事象（頚髄圧迫及び頭蓋内圧上昇）が発現し、これらはいずれも重篤な有害事象として報告され、BMN 111 と関連なしと判断された［111-206/208 試験中間報告書（5.3.5.1.2）Table 208.14.3.1.4］。有害事象のために治験薬の投与を中止した被験者はなかったが、コホート 1 の無作為化被験者 2 例は、有害事象のために治験薬の投与を中断した。

本試験では死亡は認められなかった。センチネル被験者では、重篤な有害事象は認められなかった。無作為化被験者 2 例（6.9%、いずれもコホート 1）に重篤な有害事象が発現し、内訳は[redacted]歳女児での頭蓋内圧上昇及び[redacted]歳女児でのグレード 3 の頚髄圧迫であった。治験責任医師は、いずれの重篤な有害事象も治験薬と関連なしと判断した。頭蓋内圧上昇に対する治験薬投与の変更はなかったが、頚髄圧迫では治験薬の投与を中断した。治験責任医師によると、重篤な有害事象の頭蓋内圧上昇は ACH の潜在的な合併症に起因すると考えられ、頚髄圧迫は、被験者の記録から、大後頭孔狭窄に対する過去の脊髄減圧術施行部位での骨再生による C2-3 の神経孔の狭窄に起因すると考えられた［111-206/208 試験中間報告書（5.3.5.1.2）11.3.1.2 項］。

注目すべき事象

111-208 試験では、治験実施計画書に従って、グレード 2 以上又は 24 時間を超えて持続する ISR（内出血を除く）を報告対象としたが、これに該当する ISR の発現はなかった。無作為化被験者 3 例（10.3%）で ISR が報告されたが、上記の ISR に該当しないため、本試験で誤って報告されたものであった。全体で、センチネル被験者 2 例（25.0%、いずれもコホート 1）及びコホート 1 の無作為化被験者 1 例（3.4%）に過敏症事象が認められた［111-206/208 試験中間報告書（5.3.5.1.2）Table 208.14.3.1.1］。血圧低下、心拍数の変化、虚血性骨壊死又は骨壊死、大腿骨頭すべり症、骨折、BioMarin 社が定義したアルゴリズム的アナフィラキシーの有害事象は認められなかった。不均衡な骨格成長、骨年齢の促進、又は骨密度減少の有害事象は認められなかった。オフターゲット効果が疑われる有害事象は認められなかった。

その他の安全性評価

センチネル被験者では、バイタルサインの心拍数、SBP、DBP の平均値に経時的変化はみられなかった。センチネル被験者及び無作為化被験者ともに、DBP が投与後 30 mmHg 未満に低下した被験者はいなかった。センチネル被験者 1 例（12.5%）及び無作為化被験者 3 例（10.3%）で、DBP が投与後 40 mmHg 未満に低下した。無作為化被験者 2 例（6.9%）で SBP が投与後 70 mmHg 未満（+2 × 年齢）に低下したが、センチネル被験者では認められなかった［111-206/208 試験中間報告書（5.3.5.1.2）Table 208.14.3.6.1.2、Table 208.14.3.6.1.5、

Table 208.14.3.6.1.4、Table 208.14.3.6.1.6]。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

二重盲検プラセボ対照データ

111-301 試験では、60 例に BMN 111、61 例にプラセボを投与した。このうち日本人は 7 例で、3 例に BMN 111、4 例にプラセボを投与した。BMN 111 群の 2 例（3.3%）が Day 2 及び 6 に治験薬投与を早期に中止し、それぞれ Day 15 及び 286 に試験を中止した［111-301 試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）Listing 16.2.5.1 及び Figure 9.1.1］。投与中止した 2 例のうち、1 例は[redacted]歳の日本人女児（被験者番号：[redacted]-1081）で、Day 15 に被験者自身の希望で試験を中止した。本被験者には、Day 1 及び 2 の投与後に軽度の ISR（非重篤）が発現し、Day 3～9 の投与を拒否していた。Day 10 に来院し、試験継続の可否について協議した。注射時の痛みに対して忍容性が得られなかったため、その後 Day 15 に被験者自身の希望により試験が中止された。治験薬の最終投与は Day 2 であった［111-301 試験、日本人帳票（5.3.5.1.1-2）Listing 16.2.1.1 及び Listing 16.2.5.1］。

平均投与期間（SD）は、プラセボ群が 364.8（4.8）日、BMN 111 群が 353.0（65.6）日であった。治験薬の総曝露期間は、プラセボ群が 60.93 人年、BMN 111 群が 57.99 人年であり、両群で差はみられなかった。52 週間の試験期間中の平均投与回数（SD）は、プラセボ群が 359.6（9.5）回、BMN 111 群が 348.8（65.1）回であった。投与未実施の平均回数（SD）は、プラセボ群が 5.3（10.1）回、BMN 111 群が 4.4（7.0）回であり、両群で同程度であった。連続 10 回超の投与未実施は BMN 111 群ではみられなかったが、プラセボ群で 1 例にみられた。

投与未実施の主な理由は、両群とも親／介護者の過誤、又はその他の手続き上の理由（介護者の不在、旅行など）であった。有害事象による投与未実施は、BMN 111 群が 52 回、プラセボ群が 61 回であった［111-301 試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）11.1 項］。治験薬の投与中断又は投与中止に至った有害事象は、111-301 試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）の 11.3.1.3 項に示した。

BMN 111 群の日本人 3 例での治験薬の平均投与日数（SD）は、240.3（206.4）日（中央値：359.0 日、範囲：2～360 日）、投与未実施の平均回数は 0.3（0.6）回、投与未実施の総件数は 1 回（治験実施医療機関の過誤）であった［111-301 試験、日本人帳票（5.3.5.1.1-2）Table 14.1.13.1 及び Table 14.1.13.2］。

プラセボ群の日本人 4 例では、治験薬の平均投与日数（SD）は、366.3（4.3）日（中央値：365.5 日、範囲：362～372 日）、投与未実施の平均回数は 12.3（24.5）回、投与未実施の総件数は 49 回（すべて同一被験者）［親／介護者の過誤が 24 回（全投与未実施の 49.0%）、有害事象が 13 回（26.5%）、その他の理由が 12 回（24.5%）］であった［111-301 試験、日本人帳票（5.3.5.1.1-2）Table 14.1.13.1 及び Table 14.1.13.2］。

統合安全性データ

統合安全性解析対象集団では、データカットオフ時点で、計 164 例がいずれかの用量の BMN 111 投与を受けた（全投与集団：111-206 試験の盲検下の無作為化被験者を除く、すべての BMN 111 投与被験者）。そのうち、148 例が最大 15 µg/kg（最大 15 µg/kg 集団）、131 例が 15 µg/kg のみ（純粋な 15 µg/kg 集団）の BMN 111 投与を受けた。統合解析対象集団別の BMN 111 の曝露状況は表 2.7.4.1.2.1 に要約し、被験者の内訳は図 2.7.3.1.5.1 に示した。投与期間は、データカットオフ前の最後の来院までを含めた。

データカットオフ時点で、全投与集団での BMN 111 の投与期間は 1 日～69.3 カ月（中央値：13.7 カ月）であり、曝露量は 255.13 人年に相当した。最長投与期間の 69.3 カ月は、111-202/205 試験の投与期間が主に影響している。全投与集団の 10 例（6.1%）では、連続 10 回超の投与未実施があった。投与未実施の理由は、親／介護者の過誤、又はその他の手続き上の理由（被験者又は親／介護者の不在、旅行など）が多かった。全投与集団では、試験期間中に有害事象による投与未実施が計 241 回（11.3%）みられた。投与中断又は投与中止に至った有害事象は、2.7.4.2.1.9 項に示す。

全投与集団の 7 例（4.3%）では、先行試験の完了から継続試験の開始までに間隔が空き、この間の投与中断日数は投与未実施として数えた。内訳は、111-202/205 試験が 3 例、111-301/302 試験が 4 例であった。111-202/205 試験の 3 例のうち、15 µg/kg 投与を受けていた 2 例は、それぞれ倫理承認とロールオーバー試験開始の遅延によって 76 日間にわたって投与が中断された。30 µg/kg 投与を受けていた 1 例での中断期間は 1 日であった［111-205 試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）10.3 項］。111-301/302 試験の 4 例では、いずれも中断期間は 10 日未満であり、3 例の理由は治験実施医療機関への治験薬の出荷遅れであった。また、トレーニングが不十分であったため、1 例で治験実施計画書の誤解が生じた［111-302 試験中間報告書（5.3.5.2.3-1）11.1 項］。

表 2.7.4.1.2.1 BMN 111 の曝露状況（統合安全性解析対象集団）

	純粋な 15 µg/kg (N = 131)	最大 15 µg/kg (N = 148)	全投与集団 (N = 164)
総曝露期間、人年	149.86	217.88	255.13
投与期間、月 [a]			
n	131	148	164
平均値（SD）	13.7 (14.6)	17.7 (19.4)	18.7 (19.9)
中央値	12.7	13.7	13.7
最小値、最大値	0[e], 62	0[e], 69	0[e], 69[f]
総投与回数			
n	131	148	164
平均値（SD）	405.2 (422.2)	524.3 (571.2)	555.5 (589.8)
中央値	384.0	407.0	407.0
最小値、最大値	1, 1851	1, 2108	1, 2108
投与未実施回数 [b]			
n	131	148	164
平均値（SD）	12.9 (37.9)	13.6 (36.6)	13.0 (34.9)
中央値	2.0	3.0	3.0
最小値、最大値	0, 356	0, 356	0, 356
該当する被験者、n（%） [c]			
1 回以上の投与未実施、n（%） [c]	92 (70.2)	108 (73.0)	119 (72.6)
1 回超の投与未実施、n（%） [c]	76 (58.0)	88 (59.5)	98 (59.8)
連続で 5 回超の投与未実施、n（%） [c]	15 (11.5)	19 (12.8)	20 (12.2)
連続で 10 回超の投与未実施、n（%） [c]	7 (5.3)	9 (6.1)	10 (6.1)
連続で 15 回超の投与未実施、n（%） [c]	4 (3.1)	5 (3.4)	5 (3.0)
先行試験（111-202 試験、111-301 試験）と継続試験（111-205 試験、111-302 試験）間の投与未実施、n（%） [b]	6 (4.6)	6 (4.1)	7 (4.3)
試験期間中の総投与未実施回数 [d]	1686	2015	2125
投与未実施の理由、n（%） [b]			
治験実施医療機関の過誤	5 (0.3)	5 (0.2)	5 (0.2)
親／介護者の過誤	591 (35.1)	720 (35.7)	742 (34.9)
在宅医療による過誤	1 (0.1)	1 (0.0)	1 (0.0)
有害事象	182 (10.8)	226 (11.2)	241 (11.3)
その他	496 (29.4)	649 (32.2)	718 (33.8)
不明	411 (24.4)	414 (20.5)	418 (19.7)

N：統合安全性解析対象集団の総被験者数、n：被験者数、SD：標準偏差
Day 1 は BMN 111 の初回投与日とした。
a：投与期間（月）は、完了した試験及び治験薬を投与中止した被験者では、BMN 111 の初回投与日から最終投与日まで、実施中の試験では BMN 111 の初回投与日からデータカットオフの直前の来院日までとした。
b：Day 1 から最終投与日までの期間の投与未実施の日数（暦日）とした。
c：割合は、安全性解析対象集団の総被験者数（各統合解析対象集団の N）を分母として算出した。
d：割合は、総投与未実施回数を分母として算出した。
e：最短の投与期間は 1 日（四捨五入により 0 カ月と表示）であり、111-301/302 試験の 4 例で報告された。
f：最長の投与期間は 69.3 カ月であり［111-205 試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）Table 14.1.13.1］、ISS では四捨五入して整数で示した。
出典：ISS（5.3.5.3.1）Table 14.1.13.4、Table 14.1.13.12、Table 14.3.1.1.1.2

曝露の代替評価を ISS（5.3.5.3.1）の Table 14.1.13.17 に示した。ここでは、正式に投与中止していない被験者は、データカットオフまで On-treatment（投与下）にあるとみなした。有害事象は来院時に報告されるため、最終来院日までの曝露を評価することが、安全性の報告及び曝露程度で調整した発現率の評価に最も適切であると考えた。治験薬の初回投与日からデータカットオフ日又は試験中止日までの追跡期間を、ISS（5.3.5.3.1）の Table 14.1.13.21 に示した。本概要では、報告された曝露量及び曝露程度で調整した発現率は、データカットオフ前の最後の来院日までの投与で算出した［ISS（5.3.5.3.1）Table 14.1.13.4］。BMN 111 の投与期間別の被験者数を表 2.7.4.1.2.2 に示した。データカットオフ時点で、BMN 111 を 1 年以上、2 年以上、及び 5 年以上にわたって投与された全投与集団の被験者数は、それぞれ 96 例（58.5%）、33 例（20.1%）、及び 15 例（9.1%）であった。

表 2.7.4.1.2.2 BMN 111 の投与期間（統合安全性解析対象集団）

投与期間（最短）	純粋な 15 µg/kg 集団 (N = 131)		最大 15 µg/kg 集団 (N = 148)		全投与集団 (N = 164)	
	n (%) [a]	人年	n (%) [a]	人年	n (%) [a]	人年
< 6 カ月	51 (38.9)	12.33	52 (35.1)	12.82	58 (35.4)	14.95
≥ 6 カ月	80 (61.1)	137.54	96 (64.9)	205.06	106 (64.6)	240.18
≥ 1 年	71 (54.2)	131.67	87 (58.8)	199.20	96 (58.5)	233.64
≥ 2 年	13 (9.9)	54.99	25 (16.9)	117.94	33 (20.1)	151.36
≥ 3 年	9 (6.9)	45.25	21 (14.2)	108.21	29 (17.7)	141.62
≥ 4 年	9 (6.9)	45.25	21 (14.2)	108.21	29 (17.7)	141.62
≥ 5 年	5 (3.8)	25.33	15 (10.1)	79.72	15 (9.1)	79.72
合計	131 (100.0)	149.86	148 (100.0)	217.88	164 (100.0)	255.13

N：統合安全性解析対象集団の総被験者数、n：被験者数
Day 1 は BMN 111 の初回投与日とした。
投与期間（月）は、完了した試験及び治験薬を投与中止した被験者では BMN 111 の初回投与日から最終投与日まで、実施中の試験では BMN 111 の初回投与日からデータカットオフの直前の来院日までとした。
a：割合は、安全性解析対象集団の総被験者数（各統合解析対象集団の N）を分母として算出した。
出典：ISS（5.3.5.3.1）Table 14.1.13.13、Table SIII.2

各統合安全性解析対象集団での、体重で調整した 1 日用量を表 2.7.4.1.2.3 に示す。

全投与集団での、全体の体重で調整した 1 日用量の平均値（SD）は 15.32（4.06）µg/kg であった。また、試験期間をとおして 15 µg/kg のみ投与された被験者（純粋な 15 µg/kg 集団）での体重で調整した 1 日用量（15 µg/kg 投与）の平均値（SD）は、14.69（0.70）µg/kg であった。同様に、15 µg/kg 投与を 1 回以上受けた被験者（最大 15 µg/kg 集団）での体重で調整した 1 日用量（15 µg/kg 投与）の平均値（SD）は、14.71（0.67）µg/kg であった。全投与集団に含まれた 30 µg/kg 投与を受けた 12 例での平均値（SD）は、29.86（0.45）µg/kg であった。

表 2.7.4.1.2.3 体重で調整した BMN 111 の投与量（統合安全性解析対象集団）

体重で調整した 1 日用量（μg/kg）	純粋な 15 μg/kg (N = 131)	最大 15 μg/kg (N = 148)	全投与集団 (N = 164)
全体 [a]			
n	131	148	164
平均値（SD）	14.69 (0.70)	14.57 (0.85)	15.32 (4.06)
中央値	14.79	14.76	14.79
最小値、最大値	11.1, 17.5	11.1, 17.5	2.4, 30.2
2.5 μg/kg [a]			
n	0	6	8
平均値（SD）	-	2.47 (0.04)	2.48 (0.05)
中央値	-	2.48	2.48
最小値、最大値	-	2.4, 2.5	2.4, 2.5
7.5 μg/kg [a]			
n	0	12	15
平均値（SD）	-	7.54 (0.27)	7.50 (0.27)
中央値	-	7.59	7.57
最小値、最大値	-	6.8, 7.8	6.8, 7.8
15 μg/kg [a]			
n	131	148	151
平均値（SD）	14.69 (0.70)	14.71 (0.67)	14.69 (0.69)
中央値	14.79	14.80	14.79
最小値、最大値	11.1, 17.5	11.1, 17.5	11.1, 17.5
30 μg/kg [a]			
n	0	0	12
平均値（SD）	-	-	29.86 (0.45)
中央値	-	-	29.80
最小値、最大値	-	-	29.4, 31.1

N：統合安全性解析対象集団の総被験者数、n：被験者数、SD：標準偏差
Day 1 は BMN 111 の初回投与日とした。
投与期間（月）は、完了した試験及び治験薬を投与中止した被験者では BMN 111 の初回投与日から最終投与日まで、実施中の試験では BMN 111 の初回投与日からデータカットオフの直前の来院日までとした。
a：体重で調整した総投与量÷投与期間により算出した。
出典：ISS（5.3.5.3.1）Table 14.1.13.8

2.7.4.1.2.1 投薬過誤

二重盲検プラセボ対照データ

投薬過誤は、治験実施医療機関での治験実施計画書からの逸脱として報告された。52 週の二重盲検プラセボ対照試験（111-301 試験）で報告された投薬過誤を表 2.7.4.1.2.1.1 に示す。

表 2.7.4.1.2.1.1 投薬過誤（111-301 試験：安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (N = 61)		BMN 111 群 (N = 60)		全投与群 (N = 121)	
曝露量、平均値（SD）						
投与期間（日数）	364.8 (4.8)		353.0 (65.6)		-	
被験者あたりの 1 日投与回数	359.6 (9.5)		348.8 (65.1)		-	
投薬過誤の分類	**件数**	**n (%)**	**件数**	**n (%)**	**件数**	**n (%)**
単回投与での過量投与	2	2 (3.3%)	6	5 (8.3%)	8	7 (5.8%)
予定用量の 20%以下の過量投与	0	0	4	3 (5.0%)	4	4 (3.3%)
予定用量の 20%超の過量投与	2	2 (3.3%)	2	2 (3.3%)	4	4 (3.3%)
過少量投与	4	3 (4.9%)	1	1 (1.7%)	5	4 (3.3%)
単回投与以外の製品使用過誤 [a]	6	3 (4.9%)	11	7 (11.7%)	17	10 (8.3%)

N：投与群の総被験者数、n：被験者数
a：単回投与以外の製品使用過誤は、単回投与での過量投与及び過少量投与を除くすべての過誤を含む。
出典：Study protocol deviation log、111-301 試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）Table 11.1.1

単回投与以外での製品使用過誤として、「1 日 2 回投与」、「溶解後 3 時間を過ぎた同日に薬剤を投与した」、「新たに調製したバイアルではなく前日のバイアルから投与した」があった。プラセボ群の日本人 1 例では、投薬過誤として 1 日 2 回投与の報告があった。これは重大な治験実施計画書からの逸脱として記録された。本被験者は毎日夜遅くに投与を受けており、投薬過誤が起きた日は、0 時 7 分に投与を受けたあと、通常通りに夜 23 時 14 分にも投与を受けた。同日に 2 回の投与を受けたため、重大な治験実施計画書からの逸脱として報告されたが、2 回の投与の間隔はほぼ 24 時間であった。本被験者では、52 週時の投与量が本来 35 単位のところ 40 単位となり、14%の過量投与となった。このため、軽微な治験実施計画書からの逸脱とされた（被験者番号：[redacted]-1089）［111-301 試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）Listing 16.2.2.1］。また、本被験者には、計 49 回の投与未実施があった（2.7.4.1.2 項）。

単回投与で予定用量を 20%超上回る用量を投与された 4 件の内訳は、BMN 111 群 2 例、プラセボ群 2 例であった。BMN 111 群の 2 例では、過量投与による有害事象は報告されていない（以下に示す）［111-301 試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）9.2 項］。

- BMN 111 群の 1 例は、1 日あたり 44 µg/kg を計 39 日間投与された。この期間中に予期しない安全性所見はみられなかった。この期間中に、本被験者ではグレード 1 の注射部位反応が数件、歯膿瘍が 1 件発現したが、臨床的に重要なバイタルサインの変化はみられなかった。本被験者は、111-302 試験で 15 µg/kg の投与を継続している。
- BMN 111 群の 1 例は、34 µg/kg を計 2 日間投与された。この期間中に臨床的に重要な安全性所見はみられなかった。

投薬過誤に関連する有害反応はみられなかった。

統合安全性データ

各治験実施医療機関の治験実施計画書逸脱ログ（Study specific protocol deviation logs）に記録された全投与集団での投薬過誤を表 2.7.4.1.2.1.2 に示す。

表 2.7.4.1.2.1.2 投薬過誤（統合解析：全投与集団）

	全投与集団 (N = 164)	
曝露量、平均値（SD）		
投与期間（日数）	18.7 (19.9)	
被験者あたりの 1 日投与回数	555.5 (589.8)	
投薬過誤の分類	**件数**	**n (%)**
単回投与での過量投与	8	7 (4.3%)
予定用量の 20%以下の過量投与	6	5 (3.0%)
予定用量の 20%超の過量投与	2	2 (1.2%)
過小量投与	11	10 (6.1%)
単回投与以外の製品使用過誤 [a]	15	11 (6.7%)

N：全投与集団（統合安全性解析対象集団）の総被験者数、n：被験者数
a：単回投与以外の製品使用過誤は、単回投与での過量投与及び過少量投与を除くすべての過誤を含む。
出典：Study specific protocol deviation logs、ISS（5.3.5.3.1）Table 14.1.13.4

単回投与以外での製品使用過誤として、「1 日 2 回投与」が 4 例、「溶解後 3 時間を過ぎた同日に薬剤を投与した」が 5 例、「新たに調製したバイアルではなく前日のバイアルから投与した」が 1 例、「シリンジから気泡を除去しなかった」が 1 例で報告された。

上述したように（二重盲検下のデータ）、単回投与で予定用量を 20%超上回る用量を投与された 2 例のうち、1 例は 1 日あたり 44 µg/kg を計 39 日間投与され、2 例目は 1 日あたり 34 µg/kg を計 2 日間投与された［111-301 試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）9.2 項］。また、単回投与で予定用量の 20%以下の用量を投与された 5 例のうち、1 例は 15 µg/kg のところ 16 µg/kg が投与され、後述のように、同日に症候性低血圧が発現した［111-302 試験中間報告書（5.3.5.2.3-1）9.2 項］。

- 111-302 試験の Day 1（111-301 試験の Day 359 であり、111-301 試験では適切に BMN 111 投与が実施された）、体重の記録ミスにより、医療機関にて本来 15 µg/kg のところ 16 µg/kg の用量が投与された。同日、被験者に浮動性めまいを伴う症候性低血圧が発現したが、治療介入なしに消失した（2.7.4.2.1.10.2 項に詳述）。本被験者は、その後自宅にて、1 日あたり 16 µg/kg の BMN 111 が計 73 日間にわたって継続投与された。この期間に、めまいや他の臨床的に重要な安全性所見は認められなかった。被験者に追加の臨床症状が発現しなかったことから、症候性低血圧は投薬過誤によるものではないと考えられた。

投薬過誤による有害事象が発現した被験者はいなかった。

結論

集団全体（全投与集団）での推定注射回数が 90,000 回を超えることを考えると、投薬過誤の数は極めて少ないと考えられる。臨床試験で製品使用過誤及び用量過誤が報告されたが、投薬過誤に起因する臨床症状や有害事象はなかった。臨床試験では 1 日あたり最大 30 µg/kg の BMN 111 投与を評価したが、短期的又は長期的な安全性の懸念は認められず、安全性プロファイルは 1 日あたり 15 µg/kg と同様であった。

市販予定のバイアルは、臨床試験で使用したものとは異なる予定である。市販用バイアルは、3 種類の最小管理単位（すなわち、最終的な調製用バイアル規格）で体重に従って処方される。これにより投与量が制限されることで正確な投与が容易となり、長期にわたる過量投与に関連する投薬過誤を減らすことを目的としている。添付文書では、各バイアルは単回使用し、未使用の医薬品は廃棄することを提案する予定である。また、注射針の長さは、大部分の患者で不慮の筋肉内投与が起こりにくいと考えられる 8 mm とする予定である。万一、偶発的な筋肉内投与が発生した場合、吸収がより速くなるものの、BMN 111 の血漿中曝露（C_{max}、AUC_{0-t}、AUC_{0-60}）と被験者のバイタルサイン（心拍数、SBP、DBP）の変動又は ISR 発現割合の変動との間に意義のある関連性が認められないことから、安全性上の懸念はないと考えられる（2.7.2.3.3.2.3 項）。加えて、処方者が介護者に対して投与の準備と皮下投与に対する十分なガイダンスを提供するとともに、各バイアルに図と段階を追って記載された説明書を同封する予定である。また、臨床試験の 15 µg/kg 投与で体重と曝露量に正の相関傾向が認められたことを考慮し、曝露量を確実に臨床試験で観察された範囲内とするため、体重が重い患者（≥ 70 kg）に 1 mg の用量キャッピング法が推奨される。

BMN 111 の安全性プロファイルが良好であり、また添付文書に用法・用量のガイダンスに関してリスク最小化策の概要を記載していることから、投薬過誤のリスクは BMN 111 のベネフィットーリスクの良好なバランスに対してマイナスの影響を与えないことが見込まれる。

2.7.4.1.3 試験集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 人口統計学的特性及びベースライン特性

<u>二重盲検プラセボ対照データ</u>

111-301 試験の人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.4.1.3.1.1 に示す。

111-301 試験に登録した被験者の年齢範囲は 5.1～14.9 歳であり、平均年齢（SD）はプラセボ群が 9.06（2.47）歳、BMN 111 群が 8.35（2.43）歳であり、両群で同程度であった。年齢区分ごとの分布は、5～8 歳未満がプラセボ群（39.3%）と比較して BMN 111 群（51.7%）で多く、8～11 歳未満はプラセボ群（39.3%）と比較して BMN 111 群（28.3%）で少なかった。性別は男児が 52.9%、女児が 47.1%であり、両群で同程度であった。人種別では、白人が 71.1%と最も多く、アジア人は 19.0%であった。両群とも大部分（79.3%）は思春期前（タナーステージ 1）であり、20.7%がタナーステージ> 1 であった。

111-301 試験の日本人の人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.4.1.3.1.2 に示す。

111-301 試験に登録した日本人の年齢の中央値（範囲）は、プラセボ群が 6.9（5.4～13.6）歳、BMN 111 群が 7.1（5.5～9.8）歳であった。性別は、7 例中 5 例（71.4%）が女児、2 例（28.6%）が男児であった。投与群別では、プラセボ群が男女各 2 例、BMN 111 群は全 3 例が女児であった。5/7 例（71.4%）は思春期前（タナーステージ 1）であり、2/7 例（28.6%）がタナーステージ > 1 であった。

表 2.7.4.1.3.1.1 人口統計学的特性及びベースライン特性（111-301 試験：FAS）（1/2）

	プラセボ群 (N = 61)	BMN 111 群 (N = 60)	全体 (N = 121)
Day 1 の年齢（歳）			
n	61	60	121
平均値（SD）	9.06 (2.47)	8.35 (2.43)	8.71 (2.47)
中央値	9.31	7.78	8.99
最小値、最大値	5.1, 14.9	5.1, 13.1	5.1, 14.9
Day 1 の年齢区分、n（%）[a]			
5～8 歳未満	24 (39.3)	31 (51.7)	55 (45.5)
8～11 歳未満	24 (39.3)	17 (28.3)	41 (33.9)
11～15 歳未満	13 (21.3)	12 (20.0)	25 (20.7)
性別、n（%）[a]			
男児	33 (54.1)	31 (51.7)	64 (52.9)
女児	28 (45.9)	29 (48.3)	57 (47.1)
人種、n（%）[a]			
白人	41 (67.2)	45 (75.0)	86 (71.1)
アジア人	13 (21.3)	10 (16.7)	23 (19.0)
その他	9 (14.8)	7 (11.7)	16 (13.2)
日本人	4 (6.6)	3 (5.0)	7 (5.8)
混血	5 (8.2)	2 (3.3)	7 (5.8)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	2 (3.3)	3 (5.0)	5 (4.1)
民族性、n（%）[a]			
ヒスパニック又はラテン系	6 (9.8)	1 (1.7)	7 (5.8)
ヒスパニック及びラテン系以外	55 (90.2)	59 (98.3)	114 (94.2)
タナーステージ[b]、n（%）[a]			
1	48 (78.7)	48 (80.0)	96 (79.3)
> 1	13 (21.3)	12 (20.0)	25 (20.7)
体重（kg）			
n	61	60	121
平均値（SD）	24.62 (9.07)	22.88 (7.96)	23.76 (8.55)
中央値	23.00	21.33	21.50
最小値、最大値	11.6, 68.9	13.6, 53.0	11.6, 68.9

表 2.7.4.1.3.1.1 人口統計学的特性及びベースライン特性（111-301 試験：FAS）（2/2）

	プラセボ群 (N = 61)	BMN 111 群 (N = 60)	全体 (N = 121)
BMI（kg/m²）			
n	61	60	121
平均値（SD）	22.64 (5.43)	22.22 (3.44)	22.43 (4.54)
中央値	21.88	21.56	21.78
最小値、最大値	16.3, 57.8	17.7, 34.6	16.3, 57.8

BMI：体格指数、FAS：最大の解析対象集団、N：投与群の総被験者数、n：被験者数、SD：標準偏差
a：割合は、FAS の総被験者数（各投与群の N）を分母として算出した。
b：タナーステージ（1、>1）は、男児は生殖器、女児は乳房のタナーステージを用いて決定した。
出典：111-301 試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）Table 14.1.6、Table 14.1.7.1

表 2.7.4.1.3.1.2 人口統計学的特性及びベースライン特性［111-301 試験：日本人（FAS）］

	プラセボ群 (N = 4)	BMN 111 群 (N = 3)	全体 (N = 7)
Day 1 の年齢（歳）			
n	4	3	7
平均値（SD）	8.22 (3.76)	7.49 (2.18)	7.91 (2.97)
中央値	6.94	7.10	7.10
最小値、最大値	5.4, 13.6	5.5, 9.8	5.4, 13.6
Day 1 の年齢区分、n（%）[a]			
5～8 歳未満	3 (75.0)	2 (66.7)	5 (71.4)
8～11 歳未満	0	1 (33.3)	1 (14.3)
11～15 歳未満	1 (25.0)	0	1 (14.3)
性別、n（%）[a]			
男児	2 (50.0)	0	2 (28.6)
女児	2 (50.0)	3 (100.0)	5 (71.4)
タナーステージ[b]、n（%）[a]			
1	3 (75.0)	2 (66.7)	5 (71.4)
> 1	1 (25.0)	1 (33.3)	2 (28.6)
体重（kg）			
n	4	3	7
平均値（SD）	23.68 (15.39)	22.63 (7.58)	23.23 (11.74)
中央値	18.10	20.70	19.60
最小値、最大値	12.2, 46.3	16.2, 31.0	12.2, 46.3
BMI（kg/m²）			
n	4	3	7
平均値（SD）	21.63 (4.24)	25.86 (4.57)	23.45 (4.59)
中央値	20.29	23.78	22.71
最小値、最大値	18.3, 27.7	22.7, 31.1	18.3, 31.1

BMI：体格指数、FAS：最大の解析対象集団、N：投与群の総被験者数、n：被験者数、SD：標準偏差
a：割合は、FAS の総被験者数（各投与群の N）を分母として算出した。
b：タナーステージ（1、>1）は、男児は生殖器、女児は乳房のタナーステージを用いて決定した。
出典：111-301 試験、日本人帳票（5.3.5.1.1-2）Table 14.1.6、Table 14.1.7.1

年間成長速度、身長 Z スコア、立位身長、座位身長、及び上体と下体の身体比率を含む有効性パラメータに関するベースラインの成長データを、111-301 試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）の 10.2.2.2 項に示す。ベースラインの成長データは、プラセボ群と BMN 111 群でおおむね同程度であった。

111-301 試験の日本人のベースライン特性は、以下のように全体集団と同様であった。日本人被験者と全体集団の年間成長速度の中央値（範囲）は、それぞれ 4.89（3.9～6.7）cm/年及び 4.14（−0.1～6.9）cm/年、身長 Z スコアは−5.95（−6.3～−3.8）及び−5.19（−7.9～−1.1）、立位身長は 93.30（81.7～129.3）cm 及び 101.47（79.9～136.8）cm、座高は 63.17（58.0～80.9）cm 及び 67.87（54.7～80.9）cm、上体と下体の身体比率は 2.20（1.7～2.4）及び 2.0（1.3～2.6）であった［111-301 試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）Table 10.2.2.2.1；111-301 試験、日本人帳票（5.3.5.1.1-2）Table 14.1.7.2］。

統合安全性データ

統合安全性解析対象集団の人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.4.1.3.1.3 に示す。本解析では、BMN 111 初回投与後のデータを示した。

全投与集団の Day 1 の平均年齢（SD）は、8.68（2.77）歳（範囲：0.9～15.9 歳）であった。年齢区分別では、11～15 歳未満（23.2%）と比較して、5～8 歳未満（38.4%）と 8～11 歳未満（32.9%）の割合が多かった。その他の年齢区分は、4 例（2.4%）以下であった。統合解析対象集団での性別の分布は、全投与集団ではわずかに男児（53.0%）が女児（47.0%）より多かったが、おおむね均衡していた。人種は、大部分が白人（71.3%）であり、次いでアジア人（18.3%）が多かった。試験は世界各国で実施しており、大部分の被験者は北米（49.4%）からで、欧州は 25.6%、その他の地域は 20.7%であった。日本人はわずかであった（111-301 試験、4.3%）。75%超が思春期前（タナーステージ 1）であり、残りがタナーステージ> 1 であった。

111-206/208 試験からの 6 カ月以上 5 歳未満の被験者数が、最大 15 µg/kg 集団で 5 例、全投与集団で 8 例と少なかったものの、年齢の平均値及び中央値に対する影響はなく、被験者の人口統計学的特性は統合解析対象集団の間でおおむね同様であった。

表 2.7.4.1.3.1.3 人口統計学的特性及びベースライン特性（統合安全性解析対象集団）（1/2）

	純粋な 15 µg/kg 集団 (N = 131)	最大 15 µg/kg 集団 (N = 148)	全投与集団 (N = 164)
Day 1 の年齢（歳）			
n	131	148	164
平均値（SD）	9.16 (2.53)	8.90 (2.65)	8.68 (2.77)
中央値	9.00	8.73	8.45
25、75 パーセンタイル	6.99, 11.17	6.79, 11.11	6.71, 10.83
最小値、最大値	5.1, 15.9	1.8, 15.9	0.9, 15.9
Day 1 の年齢区分、n（%）[a]			
2 歳未満	0	1 (0.7)	4 (2.4)
2～5 歳未満	0	4 (2.7)	4 (2.4)
5～8 歳未満	50 (38.2)	57 (38.5)	63 (38.4)
8～11 歳未満	43 (32.8)	48 (32.4)	54 (32.9)
11～15 歳未満	37 (28.2)	37 (25.0)	38 (23.2)
15～18 歳未満	1 (0.8)	1 (0.7)	1 (0.6)
性別、n（%）[a]			
男児	68 (51.9)	78 (52.7)	87 (53.0)
女児	63 (48.1)	70 (47.3)	77 (47.0)
人種、n（%）[a]			
白人	91 (69.5)	107 (72.3)	117 (71.3)
アジア人	26 (19.8)	27 (18.2)	30 (18.3)
日本人	7 (5.3)	8 (5.4)	8 (4.9)
その他	19 (14.5)	19 (12.8)	21 (12.8)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	6 (4.6)	6 (4.1)	7 (4.3)
混血	7 (5.3)	7 (4.7)	8 (4.9)
その他	1 (0.8)	1 (0.7)	2 (1.2)
民族性、n（%）[a]			
ヒスパニック又はラテン系	8 (6.1)	8 (5.4)	9 (5.5)
ヒスパニック及びラテン系以外	123 (93.9)	140 (94.6)	154 (93.9)
未記載	0	0	1 (0.6)
地域、n（%）[a]			
北米	60 (45.8)	73 (49.3)	81 (49.4)
欧州	38 (29.0)	39 (26.4)	42 (25.6)
日本	7 (5.3)	7 (4.7)	7 (4.3)
その他の地域[b]	26 (19.8)	29 (19.6)	34 (20.7)
タナーステージ[c]、n（%）[a]			
1	100 (76.3)	111 (75.0)	124 (75.6)
> 1	30 (22.9)	30 (20.3)	30 (18.3)
体重（kg）			
n	130	147	163
平均値（SD）	25.10 (9.06)	24.31 (8.93)	23.72 (8.81)
中央値	23.95	22.80	22.20
25、75 パーセンタイル	18.50, 30.05	18.00, 28.00	17.70, 27.40
最小値、最大値	13.0, 74.5	10.0, 74.5	9.0, 74.5

表 2.7.4.1.3.1.3 人口統計学的特性及びベースライン特性（統合安全性解析対象集団）（2/2）

	純粋な 15 µg/kg 集団 (N = 131)	最大 15 µg/kg 集団 (N = 148)	全投与集団 (N = 164)
BMI（kg/m^2）			
n	130	147	163
平均値（SD）	22.79 (4.74)	22.57 (4.55)	22.41 (4.38)
中央値	21.98	21.76	21.50
25、75 パーセンタイル	20.06, 24.31	19.98, 23.86	19.98, 23.78
最小値、最大値	16.8, 61.0	16.5, 61.0	16.5, 61.0

BMI：体格指数、N：統合安全性解析対象集団の総被験者数、n：被験者数、SD：標準偏差
Day 1 は BMN 111 の初回投与日とした。
a：割合は、安全性解析対象集団の総被験者数（各統合解析対象集団の N）を分母として算出した。
b：その他の地域とは、オーストラリア及びトルコといったその他のすべての地域及び国を指す。
c：タナーステージ（1、>1）は、男児は生殖器、女児は乳房のタナーステージを用いて決定した。
出典：ISS（5.3.5.3.1）Table 14.1.6.5、Table 14.1.7.5

有効性評価に関連するベースラインの成長データ（年間成長速度、身長 Z スコア、立位身長、座高、上体と下体の身体比率など）は、2.7.3.3.1.4 項に示した。

2.7.4.1.3.2 病歴

二重盲検プラセボ対照データ

111-301 試験で病歴又は ACH 関連症状を報告した被験者の割合は、プラセボ群（それぞれ 96.7% と 95.1%）と BMN 111 群（それぞれ 98.3%と 93.3%）で同程度であった。ほとんどの被験者の病歴は、メディカルレビューで特定された ACH に関連するものであった。病歴の SOC は、両群ともに「外科および内科処置」（全体の 67.8%）が最も多く、次いで「感染症および寄生虫症」（66.9%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（62.0%）、「筋骨格系および結合組織障害」（47.9%）が多かった［111-301 試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）Table 14.1.8.1］。病歴の PT は、小児期によくみられる疾患、小児又は ACH 小児患者でよく行われる手技と同様であり、両群で臨床的に意義のある差はみられなかった。全体の被験者の 20%以上で報告された主な病歴は、睡眠時無呼吸症候群（47.9%）、中耳炎（42.1%）、耳チューブ挿入（40.5%）、及びアデノイド切除（32.2%）など、ACH の合併症を反映したものであった。

日本人 7 例で報告された ACH 関連症状は、中耳炎（5 例）、先天性長骨弯曲（2 例）、聴力低下（2 例）、骨切り術（1 例）、睡眠時無呼吸症候群（1 例）、及び会話障害（1 例）であった。また、ベースライン時に報告された ACH に関連しない病歴は、接触皮膚炎、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、先天性白内障、片頭痛、頻尿、及び便秘（各 1 例）であった［111-301 試験、日本人帳票（5.3.5.1.1-2）Listing 16.2.4.2.1 及び Listing 16.2.4.2.2］。

詳細は 111-301 試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）の 10.2.3 項に示す。

統合安全性データ

統合安全性解析対象集団での病歴及びACH関連症状を、ISS（5.3.5.3.1）のTable 14.1.8.1及びTable 14.1.8.2にそれぞれ示した。ほぼ全例が、ベースライン時に病歴（統合解析対象集団：97.3%～97.7%）及びACH関連症状（93.3%～94.7%）を報告した。病歴のSOCは、「外科および内科処置」（全投与集団の72.6%）が最も多く、次いで「感染症および寄生虫症」（68.3%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（62.2%）、「筋骨格系および結合組織障害」（51.8%）が多かった。病歴のPTは、小児期によくみられる疾患、小児又はACH小児患者でよく行われる手技と同様であった。最も多くみられた病歴は、耳チューブ挿入（全投与集団の47.0%）、睡眠時無呼吸症候群（45.1%）、中耳炎（43.9%）、アデノイド切除（35.4%）など、ACHの合併症を反映したものであった。

被験者の人口統計学的特性のデータは、全投与集団、純粋な15 μg/kg集団、及び最大15 μg/kg集団で同様であった。

2.7.4.1.3.3 過去治療薬／併用薬の使用

二重盲検プラセボ対照データ

全体で、前治療薬（治験薬の初回投与前に投与終了）は19.0%の被験者（プラセボ群21.3%、BMN 111群16.7%）で報告された。全体で最も多かった前治療薬は、リドカイン／プロピトカイン配合剤（3.3%）、イブプロフェン（3.3%）、ビタミンD（不特定）（3.3%）、及びアセトアミノフェン（2.5%）であった。

全体で、併用薬（試験開始時に継続中又は試験期間中に開始）は91.7%の被験者（プラセボ群93.4%、BMN 111群90.0%）で報告された。このうち、試験期間中に併用薬を開始した被験者は、全体の87.6%（プラセボ群91.8%、BMN 111群83.3%）であった。最も多かった併用薬は、イブプロフェン（47.9%）であり、次いでアセトアミノフェン（43.8%）、ビタミンD（不特定）（32.2%）が多かった。試験期間中に開始した併用薬では、イブプロフェン（44.6%）及びアセトアミノフェン（41.3%）が多かった。試験期間中、鎮痛薬は試験の対象年齢によくみられる頭痛、感冒、及び発熱などの症状を管理するために使用された。

全体として、前治療薬及び併用薬の使用頻度、種類、及び適応症に、両群の間で臨床的に重要な差はみられなかった。試験期間中に使用された医薬品は、小児によくみられる疾患の管理、又は基礎疾患（ACH）及びその合併症治療のために処方される医薬品の種類と同様であった。

詳細は、111-301試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）の10.2.4項に示す。

日本人では、プラセボ群の3/4例、BMN 111群の2/3例で併用薬の報告があり、全体集団で報告された併用薬と同様であった［111-301試験、日本人帳票（5.3.5.1.1-2）Listing 16.2.4.4］。

統合安全性データ

統合安全性解析対象集団での前治療薬（BMN 111 初回投与前に投与終了）を ISS（5.3.5.3.1）の Table 14.1.10.1 に、併用薬（BMN 111 初回投与時に継続中又は初回投与後に開始）を ISS（5.3.5.3.1）の Table 14.1.11.1 に示した。

ベースライン時に、50%超の被験者（統合解析対象集団：52.7%～53.0%）に前治療薬の投与歴があった。最も多かった前治療薬（全投与集団の 5%以上）は、イブプロフェン（19.5%）、アセトアミノフェン（17.1%）、アモキシシリン（8.5%）、Emla /00675501/（局所麻酔薬）、インフルエンザワクチン、及びビタミン D（不特定）（各 5.5%）であった。

併用薬は、全被験者の 75%超（統合解析対象集団：75.6%～79.9%）で報告された。最も多かった併用薬（全投与集団の 10%以上）は、アセトアミノフェン（43.9%）、イブプロフェン（43.3%）、インフルエンザワクチン（23.2%）、アモキシシリン（18.9%）、ビタミン D（不特定）（15.2%）、コレカルシフェロール（12.2%）、リドカイン／プロピトカイン配合剤（11.6%）であった。

被験者の人口統計学的特性のデータは、全投与集団、純粋な 15 µg/kg 集団、及び最大 15 µg/kg 集団で同様であった。

非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）の使用（アセトアミノフェン、イブプロフェンなど）は、主に頭痛、耳鼻咽頭感染による疼痛、又は発熱の管理に使用された。局所麻酔は、小児に対してよく行われるように、臨床検査の採血部位の麻痺に使用された。試験期間中に使用された医薬品は、小児によくみられる疾患の管理、又は基礎疾患（ACH）及びその合併症治療のために処方される医薬品の種類とおおむね同様であった。

2.7.4.2 有害事象

本項には、BMN 111 臨床開発プログラムで実施した臨床試験で記録された有害事象の包括的な解析結果を示す。有害事象は、治験薬との因果関係を問わない BMN 111 投与開始後に新たに発現した、頻度が増加した、又は重症度が悪化したすべての事象とした。

有害事象の解析結果は 2.7.4.2.1 項に示し、比較的よくみられた有害事象（2.7.4.2.1.2 項）、治験薬と関連のある有害事象（2.7.4.2.1.4 項）、重症度別の有害事象（2.7.4.2.1.3 項）、投与期間別の有害事象（2.7.4.2.1.5 項）、死亡（2.7.4.2.1.7 項）、重篤な有害事象（2.7.4.2.1.8 項）、治験薬の投与中断、減量、又は投与中止に至った有害事象（2.7.4.2.1.9 項）、及び注目すべき事象（2.7.4.2.1.10 項）をそれぞれ示した。

2.7.4.2.1 有害事象の分析

安全性の評価では、52 週間の第 3 相二重盲検プラセボ対照試験である 111-301 試験の結果を示し、次に最長 69.3 カ月の BMN 111 投与データを含む統合安全性解析結果を示した。

111-301 試験の安全性は、15 μg/kg の BMN 111 を投与した 60 例とプラセボを投与した 61 例の結果（日本人 7 例のデータを含む）を示した。また、111-301 試験に登録した日本人 7 例（プラセボ群 4 例、BMN 111 群 3 例）のサブグループでも安全性を検討した。

統合安全性解析対象集団の要約表には、3 つの統合解析対象集団の解析結果を含めた。本概要では、いずれかの用量で BMN 111 投与を受けたすべての被験者を含めた全投与集団（164 例）に主に焦点を当てて検討した。つまり、全投与集団には低用量から 15 μg/kg（申請用量）まで増量した被験者に加えて、高用量の 30 μg/kg 投与を受けた被験者での安全性データを含めた。このように、全投与集団の安全性データには、包括的な評価が可能となる最長期間かつ最大被験者数での BMN 111 の曝露データが含まれる。3 つの統合解析対象集団間の違いや類似性は、安全性イベントの全体的な傾向を示すために検討する。

日本人 7 例のデータは個々の試験の要約で検討し（2.7.4.1.1.6 項）、各試験の全体集団との一貫性を示した。本項では、日本人のサブ集団での個別の検討はしなかった。

2.7.4.2.1.1 全体的な有害事象の要約

<u>二重盲検プラセボ対照データ</u>

111-301 試験の有害事象の要約を表 2.7.4.2.1.1.1 に示す。

ほとんどの被験者（98.0%超）に 1 件以上の有害事象が認められ、その発現割合はプラセボ群で 98.4%、BMN 111 群で 98.3%と同程度であった。重篤な有害事象はプラセボ群の 4 例（6.6%）、BMN 111 群の 3 例（5.0%）に発現し、いずれも治験薬と関連なしと判断され、試験又は治験薬投与の中止には至らなかった。大部分の有害事象はグレード 1（軽度）又は 2（中等度）であった。グレード 3（重度）の有害事象の発現割合は、プラセボ群で 4.9%、BMN 111 群で 5.0%と同程度であった。グレード 4 の有害事象又は死亡は認められなかった。BMN 111 群の 1 例（1.7%）は、グレード 1 の処置に対する不安（医師記載用語：注射に対する不安）のために治験薬の投与を中止した。プラセボ群では治験薬の投与中止に至った有害事象はみられなかった。

注目すべき事象のうち、最も多くみられたのは ISR であり、プラセボ群の 82.0%、BMN 111 群の 85.0%に発現した。過敏症及び血圧低下の発現割合は、プラセボ群（それぞれ 11.5%、4.9%）と比較して BMN 111 群（26.7%、13.3%）で高かった。虚血性骨壊死、骨壊死、及び大腿骨頭すべり症は、いずれの投与群でも認められなかった。注目すべき事象の曝露程度で調整した発現率は、2.7.4.2.1.10 項に示した。

111-301 試験の日本人に発現した有害事象の要約を表 2.7.4.2.1.1.2 に示す。

日本人 7 例全例に 1 件以上の有害事象が認められたが、いずれもグレード 1 又はグレード 2 であった。日本人及び全体集団での有害事象の発現率は、プラセボ群でそれぞれ 4.7 及び 34.8 件/人年、BMN 111 群で 34.4 及び 126.7 件/人年であった（表 2.7.4.2.1.2.2.1、表 2.7.4.2.1.2.2.3）。治験薬と関連のある有害事象は、プラセボ群で 1 例（23.0%）、BMN 111 群で 3 例（100.0%）に認

められ、ISR 事象がプラセボ群 1 例及び BMN 111 群 2 例、グレード 1 の「筋骨格系および結合組織障害」（PT：四肢痛、関節障害）が BMN 111 群 1 例にみられた（表 2.7.4.2.1.4.2）。死亡、重篤な有害事象、及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。注目すべき事象のうち、ISR 及び過敏症事象がプラセボ群で各 1 例（25.0%）、BMN 111 群でそれぞれ 2 例（66.7%）及び 1 例（33.3%）に認められた。血圧低下、心拍数変化、虚血性骨壊死、骨壊死、大腿骨頭すべり症、及び骨折はいずれの投与群でも認められなかった。BMN 111 群及びプラセボ群の日本人に発現した有害事象の性質及び種類は、111-301 試験の全体集団と同様であった。

表 2.7.4.2.1.1.1 有害事象の要約（111-301 試験：安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (N = 61)	BMN 111 群 (N = 60)
有害事象、n（%）[a]	**60 (98.4)**	**59 (98.3)**
減量に至った有害事象	0	0
投与中断に至った有害事象	10 (16.4)	10 (16.7)
投与中止に至った有害事象	0	1 (1.7)
試験中止に至った有害事象	0	0
投与中止又は試験中止に至った有害事象	0	1 (1.7)
重篤な有害事象、n（%）[a]	**4 (6.6)**	**3 (5.0)**
減量に至った重篤な有害事象	0	0
投与中断に至った重篤な有害事象	2 (3.3)	2 (3.3)
投与中止に至った重篤な有害事象	0	0
試験中止に至った重篤な有害事象	0	0
投与中止又は試験中止に至った重篤な有害事象	0	0
治験薬と関連のある有害事象、n（%）[a,b]	**51 (83.6)**	**53 (88.3)**
治験薬と関連のある重篤な有害事象	0	0
グレード 3 以上の有害事象、n（%）[a]	**3 (4.9)**	**3 (5.0)**
死亡、n（%）[a]	**0**	**0**
注目すべき事象、n（%）[a,c]		
注射部位反応	50 (82.0)	51 (85.0)
血圧低下	3 (4.9)	8 (13.3)
心拍数変化	0	0
過敏症（SMQ 狭義）	7 (11.5)	16 (26.7)
虚血性骨壊死及び骨壊死	0	0
大腿骨頭すべり症	0	0
骨折	0	1 (1.7)

CTCAE：有害事象共通用語規準、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、N：投与群の総被験者数、n：事象の発現被験者数、NCI：米国国立がん研究所、SMQ：MedDRA 標準検索式
有害事象は、治験薬の投与開始から投与中止後 30 日までに発現又は悪化した事象を含む。有害事象は MedDRA version 22.0（日本語翻訳は MedDRA/J version 22.0）を用いてコード化し、重症度は NCI CTCAE version 4.0 を用いて評価した。
a：割合は、安全性解析対象集団の総被験者数（各投与群の N）を分母として算出した。同一被験者に同一のカテゴリの有害事象が複数回みられた場合は、そのカテゴリで 1 回のみカウントした。
b：治験薬との因果関連は、治験責任医師によって評価された。
c：注目すべき事象の検索基準を表 2.7.4.1.1.5.1 に示した。
出典：111-301 試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）Table 14.3.1.1

表 2.7.4.2.1.1.2 有害事象の要約［111-301 試験：日本人（安全性解析対象集団）］

	プラセボ群 (N = 4)	BMN 111 群 (N = 3)
有害事象、n（%）[a]	**4 (100.0)**	**3 (100.0)**
減量に至った有害事象	0	0
投与中断に至った有害事象	1 (25.0)	0
投与中止に至った有害事象	0	0
試験中止に至った有害事象	0	0
重篤な有害事象、n（%）[a]	**0**	**0**
治験薬と関連のある有害事象、n（%）[a, b]	**1 (25.0)**	**3 (100.0)**
治験薬と関連のある重篤な有害事象	0	0
グレード 3 以上の有害事象、n（%）[a]	**0**	**0**
死亡、n（%）[a]	**0**	**0**
注目すべき事象、n（%）[a, c]		
注射部位反応	1 (25.0)	2 (66.7)
血圧低下	0	0
心拍数変化	0	0
過敏症（SMQ 狭義）	1 (25.0)	1 (33.3)
虚血性骨壊死及び骨壊死	0	0
大腿骨頭すべり症	0	0
骨折	0	0

CTCAE：有害事象共通用語規準、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、N：投与群の総被験者数、n：事象の発現被験者数、NCI：米国国立がん研究所、SMQ：MedDRA 標準検索式
有害事象は、治験薬の投与開始から投与中止後 30 日までに発現又は悪化した事象を含む。有害事象は MedDRA version 22.0（日本語翻訳は MedDRA/J version 22.0）を用いてコード化し、重症度は NCI CTCAE version 4.0 を用いて評価した。
a：割合は、安全性解析対象集団の総被験者数（各投与群の N）を分母として算出した。同一被験者に同一のカテゴリの有害事象が複数回みられた場合は、そのカテゴリで 1 回のみカウントした。
b：治験薬との因果関連は、治験責任医師によって評価された。
c：注目すべき事象の検索基準を表 2.7.4.1.1.5.1 に示した。
出典：111-301 試験、日本人帳票（5.3.5.1.1-2）Table 14.3.1.1

統合安全性データ

統合安全性解析対象集団での有害事象の要約は表 2.7.4.2.1.1.3、曝露程度で調整した発現率は ISS（5.3.5.3.1）の Table 14.3.1.1.1.2 に示した。

全投与集団の 82.3%に 1 件以上の有害事象が発現し、曝露程度で調整した発現率は 79.01 件/人年であった。重篤な有害事象は全投与集団の 9 例（5.5%）に発現し、いずれも治験薬と関連なしと判断された。試験又は治験薬投与の中止に至った重篤な有害事象は認められなかった。有害事象の大部分はグレード 1（軽度）又はグレード 2（中等度）であり、グレード 3（重度）は全投与集団の 10 例（6.1%）に発現した。グレード 4 の有害事象又は死亡は認められなかった。計 3 例（1.8%）が有害事象のために治験薬の投与を中止した。内訳は、30 µg/kg 投与被験者 1 例でのウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群（グレード 1）、15 µg/kg 投与被験者 2 例での処置に対する不安（グレード 1）及びトランスアミナーゼ上昇（グレード 2）（各 1 例）であった（2.7.4.2.1.9.2 項に詳述した）。

最も多くみられた注目すべき事象はISRであり、全投与集団の約半数［89例（54.3%）］に発現した。次いで多かったのは、過敏症［44例（26.8%）］及び血圧低下［28例（17.1%）］であった。虚血性骨壊死、骨壊死、及び大腿骨頭すべり症はいずれの試験でも認められなかった。注目すべき事象の発現率などの詳細は、2.7.4.2.1.10項に示した。

純粋な15 µg/kg集団及び最大15 µg/kg集団の結果は、全投与集団のものと同様であった。

表 2.7.4.2.1.1.3 有害事象の要約（統合安全性解析対象集団）

	純粋な15 µg/kg集団 (N = 131)	最大15 µg/kg集団 (N = 148)	全投与集団 (N = 164)
有害事象、n（%）[a]	**102 (77.9)**	**119 (80.4)**	**135 (82.3)**
減量に至った有害事象	0	0	0
投与中断に至った有害事象	22 (16.8)	29 (19.6)	33 (20.1)
投与中止に至った有害事象	2 (1.5)	2 (1.4)	3 (1.8)
試験中止に至った有害事象	0	0	0
投与中止又は試験中止に至った有害事象	2 (1.5)	2 (1.4)	3 (1.8)
重篤な有害事象、n（%）[a]	**6 (4.6)**	**8 (5.4)**	**9 (5.5)**
減量に至った重篤な有害事象	0	0	0
投与中断に至った重篤な有害事象	4 (3.1)	5 (3.4)	6 (3.7)
投与中止に至った重篤な有害事象	0	0	0
試験中止に至った重篤な有害事象	0	0	0
投与中止又は試験中止に至った重篤な有害事象	0	0	0
治験薬と関連のある有害事象、n（%）[a,b]	**69 (52.7)**	**84 (56.8)**	**99 (60.4)**
治験薬と関連のある重篤な有害事象	0	0	0
グレード3以上の有害事象、n（%）[a]	**5 (3.8)**	**9 (6.1)**	**10 (6.1)**
死亡、n（%）[a]	**0**	**0**	**0**
注目すべき事象、n（%）[a,c]			
投与開始から1年以内の注射部位反応[c]	61 (46.6)	75 (50.7)	89 (54.3)
注射部位反応[d]	25 (19.1)	30 (20.3)	38 (23.2)
血圧低下	16 (12.2)	23 (15.5)	28 (17.1)
心拍数変化	1 (0.8)	2 (1.4)	2 (1.2)
過敏症（SMQ狭義）	29 (22.1)	37 (25.0)	44 (26.8)
虚血性骨壊死及び骨壊死	0	0	0
大腿骨頭すべり症	0	0	0
骨折	1 (0.8)	2 (1.4)	2 (1.2)

CTCAE：有害事象共通用語規準、MedDRA：ICH国際医薬用語集、N：統合安全性解析対象集団の総被験者数、n：事象の発現被験者数、NCI：米国国立がん研究所、SMQ：MedDRA標準検索式

有害事象は、治験薬の投与開始から投与中止後30日までに発現又は悪化した事象を含む。有害事象はMedDRA version 22.0（日本語翻訳はMedDRA/J version 22.0）を用いてコード化し、重症度はNCI CTCAE version 4.0を用いて評価した。

同一被験者に同一のカテゴリの有害事象が複数回みられた場合は、そのカテゴリで1回のみカウントした。

a：割合は、統合安全性解析対象集団の総被験者数（各統合解析対象集団のN）を分母として算出した。

b：治験薬との因果関連は、治験責任医師によって評価された。

c：CTCAEグレード及び持続時間を問わず、投与開始から1年以内に発現したすべての注射部位反応を含めた。111-301試験でプラセボ投与を受け、111-302試験でBMN 111投与を受けた被験者（111-302試験のplc/vos群）に発現したISR事象も含まれるが、この被験者ではグレード2以上又は24時間を超えて持続した注射部位反応のみ収集したことから、発現率の低さに反映された。

d：グレード2以上又は24時間を超えて持続した注射部位反応（内出血を除く）のみ含めた。

e：注目すべき事象の検索基準を表 2.7.4.1.1.5.1 に示した。
出典：ISS（5.3.5.3.1）Table 14.3.1.1.1.1

2.7.4.2.1.2 比較的よくみられた有害事象

2.7.4.2.1.2.1 SOC 別

二重盲検プラセボ対照データ

いずれかの投与群で発現率 10%以上の SOC 別の有害事象を投与群別に表 2.7.4.2.1.2.1.1 に示す。

SOC 別の有害事象の発現割合は、両群ともに「一般・全身障害および投与部位の状態」（プラセボ群：82.0%、BMN 111 群：90.0%、以下同順）が最も高く、次いで「感染症および寄生虫症」（75.4%、63.3%）が高かった。同様に、SOC 別の有害事象の曝露程度で調整した発現率は、「一般・全身障害および投与部位の状態」（プラセボ群：29.7 件/人年、BMN 111 群：120.8 件/人年）が最も高く、次いで「感染症および寄生虫症」（両群とも 1.7 件/人年）が高かった。その他の SOC 別の発現率は、いずれの投与群でも 1 件/人年未満であった。BMN 111 群では「一般・全身障害および投与部位の状態」に分類される有害事象の発現率が高かったが、これは主に ISR に関連する事象に起因していた（2.7.4.2.1.2.2 項）。

日本人に発現した SOC 別の有害事象を投与群別に表 2.7.4.2.1.2.1.2 に示す。

日本人に発現した SOC 別の有害事象の発現割合は、「一般・全身障害および投与部位」［プラセボ群 1 例（25.0%）、BMN 111 群 2 例（66.7%）］が最も高く、次いで「感染症および寄生虫症」［プラセボ群 3 例（75.0%）、BMN 111 群 2 例（66.7%）］が高かった。SOC 別の有害事象の発現率は、「一般・全身障害および投与部位の状態」がプラセボ群（1.7 件/人年）と比較して BMN 111 群（30.4 件/人年）で高かった。この日本人での結果は、111-301 試験の全体集団と同様であった。その他の SOC 別の発現率は、2 件/人年以下であった。

表 2.7.4.2.1.2.1.1 SOC 別の有害事象（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）（111-301 試験：安全性解析対象集団）

SOC	プラセボ群 (N = 61)		BMN 111 群 (N = 60)	
	発現割合 n (%)[a]	発現率 m (件/人年)[b]	発現割合 n (%)[a]	発現率 m (件/人年)[b]
総曝露期間、人年	-	**60.93**	-	**57.99**
すべての有害事象	**60 (98.4)**	**2121 (34.8)**	**59 (98.3)**	**7345 (126.7)**
一般・全身障害および投与部位の状態	50 (82.0)	1811 (29.7)	54 (90.0)	7003 (120.8)
感染症および寄生虫症	46 (75.4)	102 (1.7)	38 (63.3)	101 (1.7)
神経系障害	21 (34.4)	42 (0.7)	22 (36.7)	35 (0.6)
胃腸障害	24 (39.3)	47 (0.8)	20 (33.3)	46 (0.8)
筋骨格系および結合組織障害	13 (21.3)	20 (0.3)	16 (26.7)	24 (0.4)
傷害、中毒および処置合併症	13 (21.3)	22 (0.4)	15 (25.0)	24 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	16 (26.2)	30 (0.5)	14 (23.3)	32 (0.6)
耳および迷路障害	8 (13.1)	13 (0.2)	11 (18.3)	23 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	8 (13.1)	8 (0.1)	9 (15.0)	13 (0.2)
臨床検査	3 (4.9)	3 (0.0)	8 (13.3)	30 (0.5)
代謝および栄養障害	8 (13.1)	8 (0.1)	3 (5.0)	3 (0.1)

MedDRA：ICH 国際医薬用語集、m：事象の総発現件数、N：投与群の総被験者数、n：事象の発現被験者数、SOC：器官別大分類
有害事象は、治験薬の投与開始から投与中止後 30 日までに発現又は悪化した事象を含む。有害事象は MedDRA version 22.0（日本語翻訳は MedDRA/J version 22.0）を用いてコード化した。
a：割合は、安全性解析対象集団の総被験者数（各投与群の N）を分母として算出した。同一被験者に同一の SOC の有害事象が複数回みられた場合は、その SOC で 1 回のみカウントした。
b：曝露程度で調整した発現率は、事象の総発現件数（m）を各投与群の総曝露期間で除して算出した。同一被験者に同一の SOC の有害事象が複数回みられた場合は、その SOC で 1 回のみカウントした。
出典：111-301 試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）Table 14.3.1.2.3

表 2.7.4.2.1.2.1.2 SOC 別の有害事象［111-301 試験：日本人（安全性解析対象集団）］

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

MedDRA：ICH 国際医薬用語集、m：事象の総発現件数、N：投与群の総被験者数、n：事象の発現被験者数、SOC：器官別大分類
有害事象は、治験薬の投与開始から投与中止後 30 日までに発現又は悪化した事象を含む。有害事象は MedDRA version 22.0（日本語翻訳は MedDRA/J version 22.0）を用いてコード化した。
a：割合は、安全性解析対象集団の総被験者数（各投与群の N）を分母として算出した。同一被験者に同一の SOC の有害事象が複数回みられた場合は、その SOC で 1 回のみカウントした。
b：曝露程度で調整した発現率は、事象の総発現件数（m）を各投与群の総曝露期間で除して算出した。同一被験者に同一の SOC の有害事象が複数回みられた場合は、その SOC で 1 回のみカウントした。
出典：111-301 試験、日本人帳票（5.3.5.1.1-2）Table 14.3.1.2.1.1

統合安全性データ

いずれかの統合解析対象集団で発現割合 10%以上の SOC 別の有害事象を表 2.7.4.2.1.2.1.3 に示す。

全投与集団での SOC 別の有害事象の発現割合は、「感染症および寄生虫症」（63.4%）が最も高く、次いで「一般・全身障害および投与部位の状態」（61.0%）が高かった。発現率が 1 件/人年超であった SOC は、「一般・全身障害および投与部位の状態」（72.60 件/人年）及び「感染症および寄生虫症」（1.86 件/人年）であり、それ以外はいずれも 1 件/人年未満であった。「一般・全身障害および投与部位の状態」の発現率が高い理由として、ISR に関連する有害事象の影響が大きかった。ISR は局所投与後に予測された有害事象であった。「感染症および寄生虫症」の SOC に分類された有害事象は、一般的によくみられる小児疾患と同様であった。

純粋な 15 µg/kg 集団及び最大 15 µg/kg 集団の結果も同様の傾向であった。

表 2.7.4.2.1.2.1.3 SOC 別の有害事象（いずれかの統合解析対象集団で発現割合 10%以上）（統合安全性解析対象集団）

SOC	純粋な 15 µg/kg (N = 131)		最大 15 µg/kg (N = 148)		全投与集団 (N = 164)	
	発現割合 n (%)[a]	発現率 m (件/人年)[b]	発現割合 n (%)[a]	発現率 m (件/人年)[b]	発現割合 n (%)[a]	発現率 m (件/人年)[b]
総曝露期間、人年	-	**149.86**	-	**217.88**	-	**255.13**
すべての有害事象[a]	**102 (77.9)**	**10345 (69.03)**	**119 (80.4)**	**15293 (70.19)**	**135 (82.3)**	**20158 (79.01)**
一般・全身障害および投与部位の状態	70 (53.4)	9488 (63.31)	86 (58.1)	13907 (63.83)	100 (61.0)	18523 (72.60)
感染症および寄生虫症	76 (58.0)	265 (1.77)	91 (61.5)	402 (1.85)	104 (63.4)	475 (1.86)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	30 (22.9)	100 (0.67)	44 (29.7)	173 (0.79)	53 (32.3)	199 (0.78)
胃腸障害	34 (26.0)	101 (0.67)	48 (32.4)	158 (0.73)	57 (34.8)	194 (0.76)
神経系障害	33 (25.2)	103 (0.69)	43 (29.1)	149 (0.68)	51 (31.1)	166 (0.65)
筋骨格系および結合組織障害	29 (22.1)	58 (0.39)	41 (27.7)	108 (0.50)	46 (28.0)	129 (0.51)
傷害、中毒および処置合併症	23 (17.6)	46 (0.31)	37 (25.0)	96 (0.44)	44 (26.8)	111 (0.44)
耳および迷路障害	21 (16.0)	39 (0.26)	31 (20.9)	69 (0.32)	34 (20.7)	81 (0.32)
皮膚および皮下組織障害	26 (19.8)	37 (0.25)	34 (23.0)	57 (0.26)	40 (24.4)	70 (0.27)
臨床検査	15 (11.5)	45 (0.30)	17 (11.5)	47 (0.22)	20 (12.2)	55 (0.22)
血管障害	10 (7.6)	13 (0.09)	17 (11.5)	35 (0.16)	23 (14.0)	45 (0.18)
代謝および栄養障害	11 (8.4)	12 (0.08)	16 (10.8)	19 (0.09)	16 (9.8)	19 (0.07)

MedDRA：ICH 国際医薬用語集、m：事象の総発現件数、N：統合安全性解析対象集団の総被験者数、n：事象の発現被験者数、SOC：器官別大分類
有害事象は、治験薬の投与開始から投与中止後 30 日までに発現又は悪化した事象を含む。有害事象は MedDRA version 22.0（日本語翻訳は MedDRA/J version 22.0）を用いてコード化した。
同一被験者に同一の SOC の有害事象が複数回みられた場合は、その SOC で 1 回のみカウントした。
a：割合は、統合安全性解析対象集団の総被験者数（各統合解析対象集団の N）を分母として算出した。
b：曝露程度で調整した発現率は、事象の総発現件数（m）を各統合解析対象集団の総曝露期間で除して算出した。
出典：ISS（5.3.5.3.1）Table 14.3.1.2.1

2.7.4.2.1.2.2 PT 別

二重盲検プラセボ対照データ

111-301 試験で、いずれかの投与群の 10%以上にみられた PT 別の有害事象を投与群別に表 2.7.4.2.1.2.2.1 に示す。また、プラセボ群と BMN 111 群で発現割合に 5%以上の差がある有害事象を表 2.7.4.2.1.2.2.2 に示す。

試験期間に各投与群でみられた主な有害事象は、注射部位反応（プラセボ群：47.5%、BMN 111 群：73.3%、以下同順）、注射部位紅斑（65.6%、68.3%）、注射部位腫脹（9.8%、38.3%）、上咽頭炎（29.5%、26.7%）、嘔吐（19.7%、26.7%）、頭痛（26.2%、23.3%）、及び発熱（21.3%、16.7%）であり、ISR 事象や一般的によくみられる小児疾患と同様であった。ISR 事象の曝露程度で調整した発現率は、注射部位紅斑（プラセボ群：19.9 件/人年、BMN 111 群 68.7 件/人年、以下同順）、注射部位反応（3.8 件/人年、39.3 件/人年）、注射部位腫脹（0.9 件/人年、5.6 件/人年）、及び注射部位蕁麻疹（0.1 件/人年、1.2 件/人年）でプラセボ群と比較して BMN 111 群で高かった。その他の有害事象の発現率は BMN 111 群とプラセボ群で同程度であり、両群とも 1 件/人年未満であった［111-301 試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）Table 14.3.1.2.2］。

111-301 試験の日本人に発現した PT 別の有害事象を投与群別に表 2.7.4.2.1.2.2.3 に示す。

日本人で最も多くみられた有害事象は、両群とも ISR 事象又は一般的によくみられる小児疾患であり、有害事象の性質及び種類は 111-301 試験の全体集団と同様であった。主な PT 別の有害事象は、両群とも注射部位反応［プラセボ群：1 例（25.0%）、BMN 111 群：2 例（66.7%）、以下同順］、上咽頭炎［1 例（25.0%）、2 例（66.7%）］、及び便秘［2 例（50.0%）、0 例（0%）］であり、その他の有害事象は各 1 例に発現した。日本人での有害事象の発現率は、注射部位反応（プラセボ群：0.2 件/人年、BMN 111 群：26.8 件/人年、以下同順）及び注射部位紅斑（0.2 件/人年、2.5 件/人年）ではプラセボ群と比較して BMN 111 群で高かったが、これ以外は両群ともに 1 件/人年以下であった。

表 2.7.4.2.1.2.2.1 PT 別の有害事象（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）（111-301 試験：安全性解析対象集団）

PT	プラセボ群 (N = 61)		BMN 111 群 (N = 60)	
	発現割合 n (%)[a]	発現率 m (件/人年)[b]	発現割合 n (%)[a]	発現率 m (件/人年)[b]
総曝露期間、人年	-	**60.93**	-	**57.99**
すべての有害事象	**60 (98.4)**	**2121 (34.8)**	**59 (98.3)**	**7345 (126.7)**
注射部位反応	29 (47.5)	229 (3.8)	44 (73.3)	2280 (39.3)
注射部位紅斑	40 (65.6)	1215 (19.9)	41 (68.3)	3987 (68.7)
注射部位腫脹	6 (9.8)	53 (0.9)	23 (38.3)	322 (5.6)
上咽頭炎	18 (29.5)	29 (0.5)	16 (26.7)	26 (0.4)
嘔吐	12 (19.7)	16 (0.3)	16 (26.7)	25 (0.4)
頭痛	16 (26.2)	30 (0.5)	14 (23.3)	23 (0.4)
発熱	13 (21.3)	22 (0.4)	10 (16.7)	11 (0.2)
関節痛	4 (6.6)	7 (0.1)	9 (15.0)	11 (0.2)
注射部位蕁麻疹	2 (3.3)	5 (0.1)	8 (13.3)	71 (1.2)
上気道感染	10 (16.4)	12 (0.2)	8 (13.3)	8 (0.1)
血圧低下	3 (4.9)	3 (0.0)	7 (11.7)	10 (0.2)
咳嗽	8 (13.1)	10 (0.2)	7 (11.7)	8 (0.1)
下痢	2 (3.3)	2 (0.0)	6 (10.0)	8 (0.1)
耳感染	6 (9.8)	6 (0.1)	6 (10.0)	8 (0.1)
耳痛	3 (4.9)	3 (0.0)	6 (10.0)	11 (0.2)
インフルエンザ	3 (4.9)	3 (0.0)	6 (10.0)	8 (0.1)
口腔咽頭痛	4 (6.6)	4 (0.1)	6 (10.0)	13 (0.2)
中耳炎	6 (9.8)	9 (0.1)	6 (10.0)	7 (0.1)
注射部位内出血	8 (13.1)	16 (0.3)	5 (8.3)	19 (0.3)
ビタミン D 欠乏	7 (11.5)	7 (0.1)	3 (5.0)	3 (0.1)
注射部位出血	7 (11.5)	15 (0.2)	2 (3.3)	4 (0.1)

MedDRA：ICH 国際医薬用語集、m：事象の総発現件数、N：投与群の総被験者数、n：事象の発現被験者数、PT：基本語

有害事象は、治験薬の投与開始から投与中止後 30 日までに発現又は悪化した事象を含む。有害事象は MedDRA version 22.0（日本語翻訳は MedDRA/J version 22.0）を用いてコード化した。

a：割合は、安全性解析対象集団の総被験者数（各投与群の N）を分母として算出した。同一被験者に同一の PT の有害事象が複数回みられた場合は、その PT で 1 回のみカウントした。

b：曝露程度で調整した発現率は、事象の総発現件数（m）を各投与群の総曝露期間で除して算出した。同一被験者に同一の PT の有害事象が複数回みられた場合は、その PT で 1 回のみカウントした。

出典：111-301 試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）Table 14.3.1.2.2

プラセボ群と BMN 111 群での発現割合に 5%以上の差がみられ、かつ 5 例以上に発現した有害事象は、注射部位反応（プラセボ群：47.5%、BMN 111 群：73.3%、以下同順）、注射部位腫脹（9.8%、38.3%）、嘔吐（19.7%、26.7%）、関節痛（6.6%、15.0%）、注射部位蕁麻疹（3.3%、13.3%）、血圧低下（4.9%、11.7%）、下痢（3.3%、10.0%）、耳痛（4.9%、10.0%）、及びインフルエンザ（4.9%、10.0%）であった。

表 2.7.4.2.1.2.2.2 発現割合の差が 5%以上の PT 別の有害事象（プラセボ群対 BMN 111 群）（111-301 試験：安全性解析対象集団）

PT	プラセボ群 (N = 61)		BMN 111 群 (N = 60)	
	発現割合 n (%)[a]	発現率 m (件/人年)[b]	発現割合 n (%)[a]	発現率 m (件/人年)[b]
注射部位反応	29 (47.5)	229 (3.8)	44 (73.3)	2280 (39.3)
注射部位腫脹	6 (9.8)	53 (0.9)	23 (38.3)	322 (5.6)
嘔吐	12 (19.7)	16 (0.3)	16 (26.7)	25 (0.4)
関節痛	4 (6.6)	7 (0.1)	9 (15.0)	11 (0.2)
注射部位蕁麻疹	2 (3.3)	5 (0.1)	8 (13.3)	71 (1.2)
血圧低下	3 (4.9)	3 (0.0)	7 (11.7)	10 (0.2)
下痢	2 (3.3)	2 (0.0)	6 (10.0)	8 (0.1)
耳痛	3 (4.9)	3 (0.0)	6 (10.0)	11 (0.2)
インフルエンザ	3 (4.9)	3 (0.0)	6 (10.0)	8 (0.1)
浮動性めまい	1 (1.6)	1 (0.0)	4 (6.7)	4 (0.1)
疲労	0	0	4 (6.7)	4 (0.1)
ウイルス性胃腸炎	1 (1.6)	1 (0.0)	4 (6.7)	4 (0.1)
注射部位腫瘤	1 (1.6)	1 (0.0)	4 (6.7)	34 (0.6)
季節性アレルギー	1 (1.6)	1 (0.0)	4 (6.7)	4 (0.1)
皮膚乾燥	0	0	3 (5.0)	3 (0.1)
注射部位発疹	0	0	3 (5.0)	5 (0.1)

MedDRA：ICH 国際医薬用語集、m：事象の総発現件数、N：投与群の総被験者数、n：事象の発現被験者数、PT：基本語
有害事象は、治験薬の投与開始から投与中止後 30 日までに発現又は悪化した事象を含む。有害事象は MedDRA version 22.0（日本語翻訳は MedDRA/J version 22.0）を用いてコード化した。
a：割合は、安全性解析対象集団の総被験者数（各投与群の N）を分母として算出した。同一被験者に同一の PT の有害事象が複数回みられた場合は、その PT で 1 回のみカウントした。
b：曝露程度で調整した発現率は、事象の総発現件数（m）を各投与群の総曝露期間で除して算出した。同一被験者に同一の PT の有害事象が複数回みられた場合は、その PT で 1 回のみカウントした。
出典：111-301 試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）Table 11.2.3.2.2

表 2.7.4.2.1.2.2.3 PT 別の有害事象［111-301 試験：日本人（安全性解析対象集団）］（1/2）

PT	プラセボ群 (N = 4)		BMN 111 群 (N = 3)	
	発現割合 n (%)[a]	発現率 m (件/人年)[b]	発現割合 n (%)[a]	発現率 m (件/人年)[b]
総曝露期間、人年	**-**	**4.01**	**-**	**1.97**
すべての有害事象	**4 (100.0)**	**19 (4.7)**	**3 (100.0)**	**68 (34.4)**
注射部位反応	1 (25.0)	1 (0.2)	2 (66.7)	53 (26.8)
上咽頭炎	1 (25.0)	2 (0.5)	2 (66.7)	2 (1.0)
注射部位紅斑	1 (25.0)	1 (0.2)	1 (33.3)	5 (2.5)
注射部位腫脹	0	0	1 (33.3)	2 (1.0)
胃腸炎	0	0	1 (33.3)	1 (0.5)
レンサ球菌感染	0	0	1 (33.3)	1 (0.5)
関節障害	0	0	1 (33.3)	1 (0.5)
四肢痛	0	0	1 (33.3)	2 (1.0)
薬疹	0	0	1 (33.3)	1 (0.5)

表 2.7.4.2.1.2.2.3 PT 別の有害事象［111-301 試験：日本人（安全性解析対象集団）］（2/2）

PT	プラセボ群 (N = 4)		BMN 111 群 (N = 3)	
	発現割合 n (%)[a]	発現率 m (件/人年)[b]	発現割合 n (%)[a]	発現率 m (件/人年)[b]
便秘	2 (50.0)	2 (0.5)	0	0
注射部位出血	1 (25.0)	4 (1.0)	0	0
発熱	1 (25.0)	1 (0.2)	0	0
手足口病	1 (25.0)	1 (0.2)	0	0
中耳炎	1 (25.0)	1 (0.2)	0	0
関節痛	1 (25.0)	1 (0.2)	0	0
頚部痛	1 (25.0)	1 (0.2)	0	0
接触皮膚炎	1 (25.0)	1 (0.2)	0	0
悪心	1 (25.0)	1 (0.2)	0	0
嘔吐	1 (25.0)	1 (0.2)	0	0
陰部そう痒症	1 (25.0)	1 (0.2)	0	0

MedDRA：ICH 国際医薬用語集、m：事象の総発現件数、N：投与群の総被験者数、n：事象の発現被験者数、PT：基本語
有害事象は、治験薬の投与開始から投与中止後 30 日までに発現又は悪化した事象を含む。有害事象は MedDRA version 22.0（日本語翻訳は MedDRA/J version 22.0）を用いてコード化した。
a：割合は、安全性解析対象集団の総被験者数（各投与群の N）を分母として算出した。同一被験者に同一の PT の有害事象が複数回みられた場合は、その PT で 1 回のみカウントした。
b：曝露程度で調整した発現率は、事象の総発現件数（m）を各投与群の総曝露期間で除して算出した。同一被験者に同一の PT の有害事象が複数回みられた場合は、その PT で 1 回のみカウントした。
出典：111-301 試験、日本人帳票（5.3.5.1.1-2）Table 14.3.1.2.1.1

統合安全性データ

いずれかの統合解析対象集団で発現割合 10%以上の PT 別の有害事象を表 2.7.4.2.1.2.2.4 に示す。

全投与集団で多くみられた有害事象は、注射部位反応（49.4%）、注射部位紅斑（47.0%）、上咽頭炎（28.7%）、注射部位腫脹（24.4%）、発熱（23.2%）、嘔吐（22.6%）、咳嗽、頭痛（各 20.1%）であった。これらの有害事象は、局所投与後にみられる ISR 事象又は一般的によくみられる小児期感染症と同様であった。

いずれかの統合解析対象集団で発現率が 1 件/人年超の有害事象は、注射部位反応、注射部位紅斑、注射部位腫脹、注射部位蕁麻疹、注射部位そう痒感など、主に ISR に関連する事象であった。これ以外の事象の発現率は、いずれの統合解析対象集団でも 1 件/人年未満であった。

純粋な 15 μg/kg 集団及び最大 15 μg/kg 集団の結果も同様の傾向であった。

表 2.7.4.2.1.2.2.4 PT 別の有害事象（いずれかの統合解析対象集団で発現割合 10%以上）（統合安全性解析対象集団）

PT	純粋な 15 µg/kg 集団 (N = 131)		最大 15 µg/kg 集団 (N = 148)		全投与集団 (N = 164)	
	発現割合 n (%)[a]	発現率 m (件/人年)[b]	発現割合 n (%)[a]	発現率 m (件/人年)[b]	発現割合 n (%)[a]	発現率 m (件/人年)[b]
総曝露期間、人年	-	**149.86**	-	**217.88**	-	**255.13**
すべての有害事象[a]	**102 (77.9)**	**10345 (69.03)**	**119 (80.4)**	**15293 (70.19)**	**135 (82.3)**	**20158 (79.01)**
注射部位反応	53 (40.5)	3683 (24.58)	67 (45.3)	6264 (28.75)	81 (49.4)	8475 (33.22)
注射部位紅斑	50 (38.2)	4452 (29.71)	64 (43.2)	6210 (28.50)	77 (47.0)	8374 (32.82)
注射部位腫脹	28 (21.4)	753 (5.02)	36 (24.3)	777 (3.57)	40 (24.4)	825 (3.23)
注射部位蕁麻疹	10 (7.6)	216 (1.44)	13 (8.8)	224 (1.03)	18 (11.0)	339 (1.33)
頭痛	22 (16.8)	81 (0.54)	28 (18.9)	111 (0.51)	33 (20.1)	123 (0.48)
上咽頭炎	35 (26.7)	67 (0.45)	41 (27.7)	82 (0.38)	47 (28.7)	99 (0.39)
嘔吐	24 (18.3)	42 (0.28)	32 (21.6)	59 (0.27)	37 (22.6)	72 (0.28)
耳感染	13 (9.9)	17 (0.11)	21 (14.2)	48 (0.22)	23 (14.0)	62 (0.24)
咳嗽	20 (15.3)	32 (0.21)	27 (18.2)	46 (0.21)	33 (20.1)	58 (0.23)
口腔咽頭痛	13 (9.9)	36 (0.24)	20 (13.5)	54 (0.25)	21 (12.8)	56 (0.22)
発熱	24 (18.3)	34 (0.23)	32 (21.6)	47 (0.22)	38 (23.2)	55 (0.22)
上気道感染	20 (15.3)	27 (0.18)	28 (18.9)	43 (0.20)	31 (18.9)	51 (0.20)
ウイルス感染	15 (11.5)	34 (0.23)	20 (13.5)	39 (0.18)	22 (13.4)	45 (0.18)
耳痛	12 (9.2)	18 (0.12)	21 (14.2)	34 (0.16)	24 (14.6)	44 (0.17)
中耳炎	13 (9.9)	21 (0.14)	21 (14.2)	35 (0.16)	26 (15.9)	43 (0.17)
低血圧	8 (6.1)	8 (0.05)	15 (10.1)	29 (0.13)	20 (12.2)	38 (0.15)
関節痛	13 (9.9)	19 (0.13)	19 (12.8)	31 (0.14)	22 (13.4)	36 (0.14)
四肢痛	12 (9.2)	16 (0.11)	18 (12.2)	25 (0.11)	22 (13.4)	35 (0.14)
転倒	7 (5.3)	9 (0.06)	13 (8.8)	16 (0.07)	17 (10.4)	21 (0.08)

MedDRA：ICH 国際医薬用語集、m：事象の総発現件数、N：統合安全性解析対象集団の総被験者数、n：事象の発現被験者数、PT：基本語
有害事象は、治験薬の投与開始から投与中止後 30 日までに発現又は悪化した事象を含む。有害事象は MedDRA version 22.0（日本語翻訳は MedDRA/J version 22.0）を用いてコード化した。
a：割合は、統合安全性解析対象集団の総被験者数（各統合解析対象集団の N）を分母として算出した。同一被験者に同一の PT の有害事象が複数回みられた場合は、その PT で 1 回のみカウントした。

b：曝露程度で調整した発現率は、事象の総発現件数（m）を各統合解析対象集団の総曝露期間で除して算出した。同一被験者に同一の PT の有害事象が複数回みられた場合は、その PT で 1 回のみカウントした。
出典：ISS（5.3.5.3.1）Table 14.3.1.2.3

2.7.4.2.1.3 重症度別の有害事象

二重盲検プラセボ対照データ

CTCAE グレード別の有害事象を投与群別に表 2.7.4.2.1.3.1 に示す。

全グレードの有害事象の発現割合は、プラセボ群で 98.4%、BMN 111 群で 98.3%であり、両群で同程度であった。グレード 1（軽度）の有害事象は、プラセボ群で 2059/2121 件（97.1%）、BMN 111 群で 7294/7345 件（99.3%）認められ、両群とも有害事象の大部分を占めた。

グレード 2（中等度）の有害事象の発現割合は、プラセボ群（39.3%）と比較して BMN 111 群（31.7%）で低く、件数はプラセボ群が 57/2121 件（2.7%）、BMN 111 群が 46/7345 件（0.6%）であった。BMN 111 群で多くみられたグレード 2（最悪時の CTCAE グレード）の有害事象は、発熱［プラセボ群：2 例（3.3%）、BMN 111 群：3 例（5.0%）、以下同順］、上咽頭炎［3 例（4.9%）、3 例（5.0%）］、上気道感染［5 例（8.2%）、2 例（3.3%）］、中耳炎［3 例（4.9%）、0 例］、頭痛［3 例（4.9%）、3 例（5.0%）］、及び関節痛［3 例（4.9%）、2 例（3.3%）］であった［111-301 試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）11.2.3.4 項］。

グレード 3（重度）の有害事象の発現割合は、プラセボ群［3 例、（4.9%）］と BMN 111 群［3 例（5.0%）］で同程度であった。グレード 3 の有害事象は、BMN 111 群ではインフルエンザが 1 例、睡眠時無呼吸症候群が 1 例に 3 件、及び外傷性の橈骨骨折が 1 例であり、プラセボ群では虫垂炎が 1 例、脊髄圧迫及び頭蓋内圧上昇が 1 例、並びに中耳炎及びアデノイド肥大が 1 例であった。グレード 3 の有害事象は、いずれも治験責任医師によって BMN 111 と関連なしと判断された［111-301 試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）Listing 16.2.7.2］。

グレード 4 の有害事象又は死亡は、いずれの投与群でも認められなかった。

日本人に発現した CTCAE グレード別の有害事象を投与群別に表 2.7.4.2.1.3.2 に示す。日本人では、グレード 3 以上の有害事象は認められなかった。BMN 111 群で発現した事象はいずれもグレード 1 であった。プラセボ群で発現した事象は、ほとんどがグレード 1（15/19 件）であったが、2 例でグレード 2 の有害事象（中耳炎、便秘、関節痛、手足口病、各 1 件）が認められた［111-301 試験、日本人帳票（5.3.5.1.1-2）Listing 16.2.7.1］。

表 2.7.4.2.1.3.1 グレード別の有害事象（111-301 試験：安全性解析対象集団）

CTCAE グレード	プラセボ群 (N = 61)		BMN 111 群 (N = 60)	
	発現割合 n (%)[a]	発現率 m (件/人年)[b]	発現割合 n (%)[a]	発現率 m (件/人年)[b]
すべての有害事象	**60 (98.4)**	**2121 (34.8)**	**59 (98.3)**	**7345 (126.7)**
グレード 1	59 (96.7)	2059 (33.8)	58 (96.7)	7294 (125.8)
グレード 2	24 (39.3)	57 (0.9)	19 (31.7)	46 (0.8)
グレード 3	3 (4.9)	5 (0.1)	3 (5.0)	5 (0.1)
グレード 4 以上	0	0	0	0

CTCAE：有害事象共通用語規準、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、m：事象の総発現件数、N：投与群の総被験者数、n：事象の発現被験者数、NCI：米国国立がん研究所、PT：基本語、SOC：器官別大分類
有害事象は、治験薬の投与開始から投与中止後 30 日までに発現又は悪化した事象を含む。有害事象は MedDRA version 22.0（日本語翻訳は MedDRA/J version 22.0）を用いてコード化し、重症度は NCI CTCAE version 4.0 を用いて評価した。
a：割合は、安全性解析対象集団の総被験者数（各投与群の N）を分母として算出した。同一被験者に同一の SOC/PT/CTCAE グレードの有害事象が複数回みられた場合は、その SOC/PT/CTCAE グレードで 1 回のみカウントした。
b：曝露程度で調整した発現率は、事象の総発現件数（m）を各投与群の総曝露期間で除して算出した。同一被験者に同一の SOC/PT/CTCAE グレードの有害事象が複数回みられた場合は、その SOC/PT/CTCAE グレードで 1 回のみカウントした。
出典：111-301 試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）Table 14.3.1.2.1.1

表 2.7.4.2.1.3.2 グレード別の有害事象［111-301 試験：日本人（安全性解析対象集団）］

CTCAE グレード	プラセボ群 (N = 4)		BMN 111 群 (N = 3)	
	発現割合 n (%)[a]	発現率 m (件/人年)[b]	発現割合 n (%)[a]	発現率 m (件/人年)[b]
総曝露期間、人年	-	**4.01**	-	**1.97**
すべての有害事象	**4 (100.0)**	**19 (4.7)**	**3 (100.0)**	**68 (34.4)**
グレード 1	3 (75.0)	15 (3.7)	3 (100.0)	68 (34.4)
グレード 2	2 (50.0)	4 (1.0)	0	0
グレード 3 以上	0	0	0	0

CTCAE：有害事象共通用語規準、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、m：事象の総発現件数、N：投与群の総被験者数、n：事象の発現被験者数、NCI：米国国立がん研究所、PT：基本語、SOC：器官別大分類
有害事象は、治験薬の投与開始から投与中止後 30 日までに発現又は悪化した事象を含む。有害事象は MedDRA version 22.0（日本語翻訳は MedDRA/J version 22.0）を用いてコード化し、重症度は NCI CTCAE version 4.0 を用いて評価した。
a：割合は、安全性解析対象集団の総被験者数（各投与群の N）を分母として算出した。同一被験者に同一の SOC/PT/CTCAE グレードの有害事象が複数回みられた場合は、その SOC/PT/CTCAE グレードで 1 回のみカウントした。
b：曝露程度で調整した発現率は、事象の総発現件数（m）を各投与群の総曝露期間で除して算出した。同一被験者に同一の SOC/PT/CTCAE グレードの有害事象が複数回みられた場合は、その SOC/PT/CTCAE グレードで 1 回のみカウントした。
出典：111-301 試験、日本人帳票（5.3.5.1.1-2）Table 14.3.1.2.1.1

統合安全性データ

統合安全性解析対象集団でのグレード別の有害事象の発現割合及び曝露程度で調整した発現率を表 2.7.4.2.1.3.3 に示す。

BMN 111 投与を受けた被験者の約 80%（各統合解析対象集団での範囲：77.9%～82.3%）に 1 件以上の有害事象が発現した。BMN 111 の用量によらず、大部分の有害事象はグレード 1（軽度）であった（19791/20158 件、98.2%）。

全有害事象の 1.4%（279/20158 件）がグレード 2（中等度）であり、いずれかの用量の BMN 111 投与を受けた被験者の 41.5%に発現した。全投与集団で多くみられたグレード 2（最悪時のグレード）の有害事象（発現率 5%以上又は 5 例以上に発現）は、小児でよくみられる感染症状と同様であった。内訳は、上咽頭炎［13 例（7.9%）］、中耳炎［11 例（6.7%）］、発熱、耳感染［各 10 例（6.1%）］、上気道感染［9 例（5.5%）］、頭痛［7 例（4.3%）］、ウイルス性胃腸炎［5 例（3.0%）］であった［ISS（5.3.5.3.1）Table 14.3.1.2.6］。

グレード 3（重度）はわずかであり、いずれかの用量の BMN 111 投与を受けた 10 例（6.1%）に発現した（表 2.7.4.2.1.3.4）。グレード 3 の有害事象は、いずれも治験責任医師によって治験薬と関連なしと判断され、治験薬の投与中止には至らなかった。

いずれの統合解析対象集団でも、グレード 4 の有害事象又は死亡は認められなかった。

純粋な 15 µg/kg 集団及び最大 15 µg/kg 集団のデータは、全投与集団のものと同様であった。

表 2.7.4.2.1.3.3 グレード別の有害事象の発現割合及び曝露程度で調整した発現率（統合安全性解析対象集団）

CTCAE グレード	純粋な 15 µg/kg 集団 (N = 131)		最大 15 µg/kg 集団 (N = 148)		全投与集団 (N = 164)	
	発現割合 n (%)[a]	発現率 m (件/人年)[b]	発現割合 n (%)[a]	発現率 m (件/人年)[b]	発現割合 n (%)[a]	発現率 m (件/人年)[b]
総曝露期間、人年	-	**149.86**	-	**217.88**	-	**255.13**
すべての有害事象	**102 (77.9)**	**10345 (69.03)**	**119 (80.4)**	**15293 (70.19)**	**135 (82.3)**	**20158 (79.01)**
グレード 1	93 (71.0)	10175 (67.90)	110 (74.3)	14968 (68.70)	125 (76.2)	19791 (77.57)
グレード 2	47 (35.9)	132 (0.88)	61 (41.2)	257 (1.18)	68 (41.5)	279 (1.09)
グレード 3	5 (3.8)	7 (0.05)	9 (6.1)	11 (0.05)	10 (6.1)	12 (0.05)
グレード 3 超	0	-	0	-	0	-
不明	12 (9.2)	31 (0.21)	18 (12.2)	57 (0.26)	23 (14.0)	76 (0.30)

CTCAE：有害事象共通用語規準、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、m：事象の総発現件数、N：統合安全性解析対象集団の総被験者数、n：事象の発現被験者数、NCI：米国国立がん研究所、PT：基本語、SOC：器官別大分類

有害事象は、治験薬の投与開始から投与中止後 30 日までに発現又は悪化した事象を含む。有害事象は MedDRA version 22.0（日本語翻訳は MedDRA/J version 22.0）を用いてコード化し、重症度は NCI CTCAE version 4.0 を用いて評価した。

同一被験者に同一のカテゴリの有害事象が複数回みられた場合は、そのカテゴリで 1 回のみカウントした。

a：割合は、統合安全性解析対象集団の総被験者数（各統合解析対象集団の N）を分母として算出した。

b：曝露程度で調整した発現率は、事象の総発現件数（m）を各統合解析対象集団の総曝露期間で除して算出した。同一被験者に同一の SOC/PT/CTCAE グレードの有害事象が複数回みられた場合は、その SOC/PT/CTCAE グレードで 1 回のみカウントした。
出典：ISS（5.3.5.3.1）Table 14.3.1.2.7

なお、先行試験（111-202 及び 111-301 試験）で発現し、継続試験（111-205 及び 111-302 試験）まで持続している有害事象は、111-205 及び 111-302 試験では病歴として収集し、終了日を入手した場合に記録できるようにした。また、有害事象の要約表及び一覧にも含めた。結果として、76 件（111-205 試験 72 件、111-302 試験 4 件）が病歴として記録され、先行試験（111-202 及び 111-301 試験）の期間中に発現した有害事象は 111-205 試験が 28/72 件、111-302 試験は全 4 件であり、発現日不明は 111-205 試験の 44/72 件であった。なお、CTCAE グレードの情報は収集しなかった。統合解析では、上記同様に保守的なアプローチを行い、病歴として収集した事象（CTCAE グレードの情報なし）を治療下で発現した有害事象として扱った［111-205 試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）11.2 項、111-302 試験中間報告書（5.3.5.2.3-1）11.2 項］。病歴を含めた有害事象の解析結果によって、BMN 111 のこれまでの安全性に変更はなかった。

表 2.7.4.2.1.3.4 グレード3の有害事象の一覧（統合安全性解析対象集団）

被験者番号（試験番号）	年齢[a]（歳）/性別	用量[b] μg/kg	有害事象（PT）	発現日[c]（Day）	持続期間	因果関係	治験薬に対する処置	重篤性（基準）	転帰
[redacted]-1005（111-202）	[redacted].85 / F	2.5	Sleep apnoea syndrome（睡眠時無呼吸症候群）	224	4日	関連なし	投与中断［追加治療、睡眠下内視鏡検査、声門上形成術、舌扁桃摘出術、後中央舌切除術、UPPP、アデノイド切除後修正（revision）などの待機的手術］	重篤（入院）	回復／消失
[redacted]-1014（111-202）	1[redacted].78 / M	15	Syncope（失神）	246	1日未満（1時間）	関連なし	用量変更なし（翌日に規定外の来院にて次の投与を観察）	非重篤	回復／消失
[redacted]-1020（111-202）	1[redacted].12 / M	15	Tonsillar hypertrophy（扁桃肥大）	241	1日	関連なし	投与中断（扁桃腺肥大の手術）	非重篤	回復／消失
[redacted]-1039（111-202）	[redacted].23 / M	30	Thyroglossal cyst（甲状舌管嚢胞）	651	2日	関連なし	投与中断	重篤（入院）	回復／消失
[redacted]-1002（111-205）	[redacted].02 / F	15	Syringomyelia（脊髄空洞症）	1467	継続中	関連なし	該当せず	重篤（入院）	未回復／未消失
[redacted]-1002（111-206）	4[redacted].49 カ月 / M	15	Metaphyseal corner fracture（骨幹端骨折）	186	33日	関連なし	用量変更なし（手首の副木、レントゲン）	非重篤	回復／消失
[redacted]-1035（111-301）	[redacted].22 / M	15	Influenza（インフルエンザ）	208	14日	関連なし	投与中断（併用薬）	重篤（入院）	回復／消失
[redacted]-1075（111-301）	[redacted].43 / F	15	Sleep apnoea syndrome（睡眠時無呼吸症候群）	70	継続中	関連なし	当初は変更なし。その後、重篤な有害事象と判断され投与を中断し、回復後に本来の用量で投与を再開した。（併用薬、BiPAP 開始）	重篤（入院）Day 78～90	未回復／未消失（重篤な有害事象からは回復）
[redacted]-1119（111-301）	1[redacted].49 / M	15	Radius fracture（橈骨骨折）	338	継続中	関連なし	用量変更なし（併用薬）	重篤（入院）	軽快
[redacted]-1022（111-302）	[redacted].06 / F	15	Otitis media chronic（慢性中耳炎）	71	2日	関連なし	用量変更なし（併用薬、鼓膜ドレナージ、アデノイド切除）	重篤（入院）	回復／消失

BiPAP：両レベル設定陽圧呼吸、CTCAE：有害事象共通用語規準、F：女児、M：男児、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、NCI：米国国立がん研究所、UPPP：口蓋垂口蓋咽頭形成
有害事象は、治験薬の投与開始から投与中止後 30 日までに発現又は悪化した事象を含む。有害事象は MedDRA version 22.0（日本語翻訳は MedDRA/J version 22.0）を用いてコード化し、重症度は NCI CTCAE version 4.0 を用いて評価した。
a：BMN 111 初回投与時の年齢から算出した。
b：重篤な有害事象が発現したときの BMN 111 の用量を記載した。
c：事象の発現日は、BMN 111 初回投与日（Day 1）から起算した。
出典：111-205 試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）Listing 16.2.7.2 及び Listing 16.2.5.3、111-206/208 試験中間報告書（5.3.5.1.2）Listing 16.2.7.2 及び Listing 16.2.4.5、111-301 試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）Listing 16.2.7.2 及び Listing 16.2.7.3、111-302 試験中間報告書（5.3.5.2.3-1）Listing 16.2.7.2 及び Listing 16.2.7.3

2.7.4.2.1.4 治験薬と関連のある有害事象

二重盲検プラセボ対照データ

いずれかの投与群で発現割合2%以上の治験薬と関連のある有害事象（治験責任医師による評価）をSOC及びPT別に表2.7.4.2.1.4.1に示す。

治験薬と関連のある有害事象は、両群ともほとんど（80%超）の被験者で認められた。治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、プラセボ群（83.6%）と比較してBMN 111群（88.3%）で多かったが、これはBMN 111群でISRの発現が多かったことに影響を受けている。BMN 111群の10%以上にみられた治験薬と関連のある有害事象は、注射部位反応（プラセボ群：45.9%、BMN 111群：71.7%、以下同順）、注射部位紅斑（63.9%、68.3%）、注射部位腫脹（9.8%、38.3%）、注射部位蕁麻疹（3.3%、11.7%）、及び血圧低下（4.9%、11.7%）であった。

両群ともほとんど（99.9%以上）の治験薬と関連のある有害事象は、グレード1（軽度）であった。治験薬と関連のある全有害事象のうち、グレード1（軽度）の有害事象は、プラセボ群で1712/1713件、BMN 111群で6985/6991件であった［111-301試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）Table 14.3.1.3］。

グレード2（中等度）の治験薬と関連のある有害事象は、プラセボ群で1例（頭痛1件）、BMN 111群で3例に計6件（注射部位反応2件、注射部位蕁麻疹2件、注射部位小水疱1件、頭痛1件）認められ、ISR事象が多かった［111-301試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）Listing 16.2.7.1］。

重篤又はグレード3以上の治験薬と関連のある有害事象は、いずれの投与群でも認められなかった。

注射部位反応関連事象の詳細は2.7.4.2.1.10.1項、血圧低下関連事象の詳細は2.7.4.2.1.10.2項に示す。

日本人に発現した治験薬と関連のある有害事象（治験責任医師による評価）をSOC及びPT別に表2.7.4.2.1.4.2に示す。BMN 111群の3例全例及びプラセボ群の1例（25%）に1件以上の治験薬と関連のある有害事象が認められた。治験薬と関連のある有害事象の曝露程度で調整した発現率は、プラセボ群が0.5件/人年、BMN 111群が31.9件/人年であった（111-301試験の全体集団：プラセボ群28.1件/人年、BMN 111群120.5件/人年であった；表2.7.4.2.1.4.1）。両群間の発現率の差は、主にISR事象の発現率の差によるものであった。治験薬と関連のある有害事象は、いずれもグレード1であった。BMN 111群の1例で、関節障害が1件と四肢痛が2件認められた。2件の四肢痛（1件目はDay 52、2件目はDay 69に発現）はいずれも1日以内に消失した。関節障害（医師記載用語：左膝の関節障害）はDay 52に発現し、Day 359に消失した。この3件の有害事象に対して用量変更は行われず［111-301試験、日本人帳票（5.3.5.1.1-2）Listing 16.2.7.1］、関連する病歴も報告されなかった［111-301試験、日本人帳票（5.3.5.1.1-2）Listing 16.2.4.2.1］。

表 2.7.4.2.1.4.1 いずれかの投与群で発現割合 2%以上の治験薬と関連のある有害事象（治験責任医師による評価）（111-301 試験：安全性解析対象集団）

SOC PT	プラセボ群 (N = 61)		BMN 111 群 (N = 60)	
	発現割合 n (%)[a]	発現率 m (件/人年)[b]	発現割合 n (%)[a]	発現率 m (件/人年)[b]
治験薬と関連のある有害事象	**51 (83.6)**	**1713 (28.1)**	**53 (88.3)**	**6991 (120.5)**
一般・全身障害および投与部位の状態	**49 (80.3)**	**1701 (27.9)**	**51 (85.0)**	**6957 (120.0)**
注射部位反応	28 (45.9)	217 (3.6)	43 (71.7)	2270 (39.1)
注射部位紅斑	39 (63.9)	1214 (19.9)	41 (68.3)	3977 (68.6)
注射部位腫脹	6 (9.8)	53 (0.9)	23 (38.3)	321 (5.5)
注射部位蕁麻疹	2 (3.3)	5 (0.1)	7 (11.7)	70 (1.2)
注射部位内出血	7 (11.5)	12 (0.2)	5 (8.3)	19 (0.3)
注射部位腫瘤	1 (1.6)	1 (0.0)	4 (6.7)	34 (0.6)
疲労	0	0	2 (3.3)	2 (0.0)
注射部位硬結	0	0	2 (3.3)	2 (0.0)
注射部位炎症	1 (1.6)	17 (0.3)	2 (3.3)	3 (0.1)
注射部位疼痛	4 (6.6)	101 (1.7)	2 (3.3)	7 (0.1)
注射部位発疹	0	0	2 (3.3)	3 (0.1)
注射部位小水疱	3 (4.9)	14 (0.2)	2 (3.3)	28 (0.5)
注射部位出血	7 (11.5)	13 (0.2)	1 (1.7)	1 (0.0)
注射部位そう痒感	4 (6.6)	50 (0.8)	1 (1.7)	218 (3.8)
臨床検査	**3 (4.9)**	**3 (0.0)**	**7 (11.7)**	**9 (0.2)**
血圧低下	3 (4.9)	3 (0.0)	7 (11.7)	9 (0.2)
胃腸障害	**0**	**0**	**5 (8.3)**	**7 (0.1)**
嘔吐	0	0	4 (6.7)	4 (0.1)
悪心	0	0	2 (3.3)	2 (0.0)
神経系障害	**2 (3.3)**	**2 (0.0)**	**5 (8.3)**	**8 (0.1)**
浮動性めまい	0	0	3 (5.0)	3 (0.1)
頭痛	2 (3.3)	2 (0.0)	2 (3.3)	3 (0.1)
感染症および寄生虫症	**2 (3.3)**	**2 (0.0)**	**0**	**0**
上咽頭炎	2 (3.3)	2 (0.0)	0	0

MedDRA：ICH 国際医薬用語集、m：事象の総発現件数、N：投与群の総被験者数、n：事象の発現被験者数、PT：基本語、SOC：器官別大分類

治験薬と関連のある有害事象は、治験薬の投与開始から投与中止後 30 日までに発現又は悪化した事象を含む。有害事象は MedDRA version 22.0（日本語翻訳は MedDRA/J version 22.0）を用いてコード化した。

a：割合は、安全性解析対象集団の総被験者数（各投与群の N）を分母として算出した。同一被験者に同一の SOC/PT の治験薬と関連のある有害事象が複数回みられた場合は、その SOC/PT で 1 回のみカウントした。

b：曝露程度で調整した発現率は、事象の総発現件数（m）を各投与群の総曝露期間で除して算出した。同一被験者に同一の SOC/PT の治験薬と関連のある有害事象が複数回みられた場合は、その SOC/PT で 1 回のみカウントした。

出典：111-301 試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）Table 14.3.1.3

表 2.7.4.2.1.4.2 治験薬と関連のある有害事象（治験責任医師による評価）
[111-301 試験：日本人（安全性解析対象集団）]

SOC PT	プラセボ群 (N = 4)		BMN 111 群 (N = 3)	
	発現割合 n (%)[a]	発現率 m (件/人年)[b]	発現割合 n (%)[a]	発現率 m (件/人年)[b]
総曝露期間、人年	-	**4.01**	-	**1.97**
治験薬と関連のある有害事象	**1 (25.0)**	**2 (0.5)**	**3 (100.0)**	**63 (31.9)**
一般・全身障害および投与部位の状態	**1 (25.0)**	**2 (0.5)**	**2 (66.7)**	**60 (30.4)**
注射部位反応	0	0	2 (66.7)	53 (26.8)
注射部位紅斑	0	0	1 (33.3)	5 (2.5)
注射部位腫脹	0	0	1 (33.3)	2 (1.0)
注射部位出血	1 (25.0)	2 (0.5)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	**0**	**0**	**1 (33.3)**	**3 (1.5)**
関節障害	0	0	1 (33.3)	1 (0.5)
四肢痛	0	0	1 (33.3)	2 (1.0)

MedDRA：ICH 国際医薬用語集、m：事象の総発現件数、N：投与群の総被験者数、n：事象の発現被験者数、PT：基本語、SOC：器官別大分類
治験薬と関連のある有害事象は、治験薬の投与開始から投与中止後 30 日までに発現又は悪化した事象を含む。有害事象は MedDRA version 22.0（日本語翻訳は MedDRA/J version 22.0）を使用してコード化した。
a：割合は、安全性解析対象集団の総被験者数（各投与群の N）を分母として算出した。同一被験者に同一の SOC/PT の治験薬と関連のある有害事象が複数回みられた場合は、その SOC/PT で 1 回のみカウントした。
b：曝露程度で調整した発現率は、事象の総発現件数（m）を各投与群の総曝露期間で除して算出した。同一被験者に同一の SOC/PT の治験薬と関連のある有害事象が複数回みられた場合は、その SOC/PT で 1 回のみカウントした。
出典：111-301 試験、日本人帳票（5.3.5.1.1-2）Table 14.3.1.3

統合安全性データ

全投与集団で 2 例以上に発現した治験薬と関連のある有害事象（治験責任医師による評価）を SOC 及び PT 別に表 2.7.4.2.1.4.3 に示す。

いずれの統合解析対象集団でも、BMN 111 投与を受けた被験者の半数超（各統合解析対象集団での範囲：52.7%～60.4%）に治験薬と関連のある有害事象が発現した。治験薬と関連のある有害事象の大部分（99.5%、18384/18475 件）は、「一般・全身障害および投与部位の状態」に分類される有害事象であり、多くが ISR 事象であった。

全投与集団で多くみられた治験薬と関連のある有害事象（発現割合 10%以上）は、注射部位反応（48.8%）、注射部位紅斑（47.0%）、注射部位腫脹（24.4%）、低血圧（11.6%）、注射部位蕁麻疹（10.4%）であった。ISR 関連以外の治験薬と関連のある有害事象（2 例以上に発現）は、血圧低下（4.9%）、嘔吐（3.0%）、浮動性めまい（3.0%）、頭痛（1.8%）、疲労、失神寸前の状態、悪心（各 1.2%）であった。

いずれの統合解析対象集団でも、重篤又はグレード 3 の治験薬と関連のある有害事象は発現しなかった。

純粋な 15 μg/kg 集団及び最大 15 μg/kg 集団の結果は、全投与集団のものと同様であった。

ISR は 2.7.4.2.1.10.1 項で検討し、血圧低下関連事象は 2.7.4.2.1.10.2 項で検討する。