**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）（1/2）**

| SOC<br>PT | 純粋な 15 µg/kg 集団<br>(N = 131) | | 最大 15 µg/kg 集団<br>(N = 148) | | 全投与集団<br>(N = 164) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 発現割合<br>n (%)[a] | 発現率<br>m (件/人年)[b] | 発現割合<br>n (%)[a] | 発現率<br>m (件/人年)[b] | 発現割合<br>n (%)[a] | 発現率<br>m (件/人年)[b] |
| **総曝露期間、人年** | - | **149.86** | - | **217.88** | - | **255.13** |
| **治験薬と関連のある有害事象** | **69 (52.7)** | **9456 (63.10)** | **84 (56.8)** | **13857 (63.60)** | **99 (60.4)** | **18475 (72.41)** |
| **一般・全身障害および投与部位の状態** | **61 (46.6)** | **9407 (62.77)** | **76 (51.4)** | **13778 (63.24)** | **90 (54.9)** | **18384 (72.06)** |
| 注射部位反応 | 52 (39.7) | 3673 (24.51) | 66 (44.6) | 6252 (28.70) | 80 (48.8) | 8463 (33.17) |
| 注射部位紅斑 | 50 (38.2) | 4442 (29.64) | 64 (43.2) | 6198 (28.45) | 77 (47.0) | 8361 (32.77) |
| 注射部位腫脹 | 28 (21.4) | 752 (5.02) | 36 (24.3) | 776 (3.56) | 40 (24.4) | 824 (3.23) |
| 注射部位蕁麻疹 | 9 (6.9) | 215 (1.43) | 12 (8.1) | 223 (1.02) | 17 (10.4) | 338 (1.32) |
| 注射部位そう痒感 | 3 (2.3) | 220 (1.47) | 4 (2.7) | 221 (1.01) | 5 (3.0) | 223 (0.87) |
| 注射部位疼痛 | 4 (3.1) | 10 (0.07) | 4 (2.7) | 10 (0.05) | 7 (4.3) | 70 (0.27) |
| 注射部位腫瘤 | 4 (3.1) | 34 (0.23) | 4 (2.7) | 34 (0.16) | 4 (2.4) | 34 (0.13) |
| 注射部位小水疱 | 2 (1.5) | 28 (0.19) | 2 (1.4) | 28 (0.13) | 2 (1.2) | 28 (0.11) |
| 注射部位内出血 | 5 (3.8) | 19 (0.13) | 7 (4.7) | 21 (0.10) | 9 (5.5) | 24 (0.09) |
| 注射部位出血 | 2 (1.5) | 2 (0.01) | 3 (2.0) | 3 (0.01) | 4 (2.4) | 5 (0.02) |
| 注射部位硬結 | 2 (1.5) | 2 (0.01) | 2 (1.4) | 2 (0.01) | 3 (1.8) | 3 (0.01) |
| 注射部位炎症 | 2 (1.5) | 3 (0.02) | 2 (1.4) | 3 (0.01) | 2 (1.2) | 3 (0.01) |
| 注射部位発疹 | 2 (1.5) | 3 (0.02) | 2 (1.4) | 3 (0.01) | 2 (1.2) | 3 (0.01) |
| 疲労 | 2 (1.5) | 2 (0.01) | 2 (1.4) | 2 (0.01) | 2 (1.2) | 2 (0.01) |
| 注射部位変色 | 1 (0.8) | 1 (0.01) | 1 (0.7) | 1 (0.00) | 2 (1.2) | 2 (0.01) |
| **血管障害** | **9 (6.9)** | **10 (0.07)** | **15 (10.1)** | **26 (0.12)** | **20 (12.2)** | **32 (0.13)** |
| 低血圧 | 8 (6.1) | 8 (0.05) | 14 (9.5) | 24 (0.11) | 19 (11.6) | 30 (0.12) |
| **神経系障害** | **7 (5.3)** | **11 (0.07)** | **9 (6.1)** | **14 (0.06)** | **10 (6.1)** | **15 (0.06)** |
| 浮動性めまい | 4 (3.1) | 4 (0.03) | 5 (3.4) | 6 (0.03) | 5 (3.0) | 6 (0.02) |
| 頭痛 | 2 (1.5) | 4 (0.03) | 2 (1.4) | 4 (0.02) | 3 (1.8) | 5 (0.02) |
| 失神寸前の状態 | 1 (0.8) | 1 (0.01) | 2 (1.4) | 2 (0.01) | 2 (1.2) | 2 (0.01) |

**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）（2/2）**

| SOC<br>PT | 純粋な 15 µg/kg 集団<br>(N = 131) | | 最大 15 µg/kg 集団<br>(N = 148) | | 全投与集団<br>(N = 164) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 発現割合<br>n (%)[a] | 発現率<br>m (件/人年)[b] | 発現割合<br>n (%)[a] | 発現率<br>m (件/人年)[b] | 発現割合<br>n (%)[a] | 発現率<br>m (件/人年)[b] |
| **臨床検査** | **10 (7.6)** | **12 (0.08)** | **10 (6.8)** | **12 (0.06)** | **10 (6.1)** | **12 (0.05)** |
| 血圧低下 | 8 (6.1) | 10 (0.07) | 8 (5.4) | 10 (0.05) | 8 (4.9) | 10 (0.04) |
| **胃腸障害** | **5 (3.8)** | **7 (0.05)** | **5 (3.4)** | **7 (0.03)** | **6 (3.7)** | **8 (0.03)** |
| 嘔吐 | 4 (3.1) | 4 (0.03) | 4 (2.7) | 4 (0.02) | 5 (3.0) | 5 (0.02) |
| 悪心 | 2 (1.5) | 2 (0.01) | 2 (1.4) | 2 (0.01) | 2 (1.2) | 2 (0.01) |

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、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、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 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 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：ISS（5.3.5.3.1）Table 14.3.1.3

### 2.7.4.2.1.5 年ごとの有害事象の分析

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を表 2.7.4.2.1.5.1 に示す。

統合解析対象集団の安全性データを年ごと（1、2、3、4、5、6 年目）に解析した。本解析は、全投与集団に焦点を当てて検討した。

年ごとの安全性評価では、各投与年の開始時に On-treatment（投与下）にある被験者又は投与中止後 30 日以内の被験者を対象とした。統合解析対象集団の安全性解析では、データカットオフ時点で 164 例及び 96 例をそれぞれ 1 年目及び 2 年目の安全性評価に含めた。その後の評価に含めた被験者は少なく、3 年目は 33 例、4 年目は 29 例、5 年目は 29 例、及び 6 年目はわずか 15 例であった。

年ごとの解析では、1 から 6 年目までの各投与年で、大部分の被験者（各投与年での範囲：62.1%～90.9%）に 1 件以上の有害事象がみられた。この解析では、被験者の観察期間のばらつきが多いため、曝露程度で調整した発現率が臨床的に重要と考えられた。すべての有害事象及び治験薬と関連のある有害事象の発現率は投与開始後 1 年目が最も高く（それぞれ、124.84 及び 116.98 件/人年）、年々低下傾向がみられた（2～6 年目の有害事象：88.91、18.46、4.52、3.82、5.45 件/人年、治験薬と関連のある有害事象：83.00、12.73、0.07、0.14、0.21 件/人年）。3 年目以降の発現率に大きな差がみられたが、これは長期継続試験で ISR 事象の報告方法を変更したことによる影響が大きいと考えられた。

最も多くみられた注目すべき事象は、過敏症及び ISR、次いで血圧低下が多かったが、これらの事象の発現割合が最も高かったのは投与開始後 1 年目であった。注目すべき事象は、2.7.4.2.1.10 項に詳述する。

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 2.7.4.2.1.5.1 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）（1/2）**

| | 1年目 (N = 164) | | 2年目 (N = 96) | | 3年目 (N = 33) | | 4年目 (N = 29) | | 5年目 (N = 29) | | 6年目 (N = 15) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 発現割合 n[a] | 発現率 m[b] | 発現割合 n[a] | 発現率 m[b] | 発現割合 n[a] | 発現率 m[b] | 発現割合 n[a] | 発現率 m[b] | 発現割合 n[a] | 発現率 m[b] | 発現割合 n[a] | 発現率 m[b] |
| **年ごとの曝露期間、人年** | - | **117.43** | - | **52.30** | - | **30.72** | - | **28.98** | - | **20.93** | - | **4.77** |
| **すべての AE** | **134 (81.7)** | **14660 (124.84)** | **72 (75.0)** | **4650 (88.91)** | **30 (90.9)** | **567 (18.46)** | **24 (82.8)** | **131 (4.52)** | **18 (62.1)** | **80 (3.82)** | **10 (66.7)** | **26 (5.45)** |
| 減量に至った AE | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 投与中断に至った AE | 26 (15.9) | 67 (0.57) | 10 (10.4) | 14 (0.27) | 8 (24.2) | 14 (0.46) | 5 (17.2) | 10 (0.35) | 3 (10.3) | 9 (0.43) | 4 (26.7) | 6 (1.26) |
| 投与中止に至った AE | 2 (1.2) | 2 (0.02) | 0 | 0 | 1 (3.0) | 1 (0.03) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 試験中止に至った AE | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 投与中止又は試験中止に至った AE | 2 (1.2) | 2 (0.02) | 0 | 0 | 1 (3.0) | 1 (0.03) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **SAE** | **5 (3.0)** | **6 (0.05)** | **3 (3.1)** | **3 (0.06)** | **0** | **0** | **0** | **0** | **1 (3.4)** | **1 (0.05)** | **0** | **0** |
| 減量に至った SAE | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 投与中断に至った SAE | 3 (1.8) | 4 (0.03) | 3 (3.1) | 3 (0.06) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 投与中止に至った SAE | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 試験中止に至った SAE | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 投与中止又は試験中止に至った SAE | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **治験薬と関連のある AE[c]** | **97 (59.1)** | **13737 (116.98)** | **36 (37.5)** | **4341 (83.00)** | **12 (36.4)** | **391 (12.73)** | **2 (6.9)** | **2 (0.07)** | **1 (3.4)** | **3 (0.14)** | **1 (6.7)** | **1 (0.21)** |
| 治験薬と関連のある SAE | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **CTCAE グレード 3 以上** | **8 (4.9)** | **10 (0.09)** | **1 (1.0)** | **1 (0.02)** | **0** | **0** | **0** | **0** | **1 (3.4)** | **1 (0.05)** | **0** | **0** |
| **死亡** | **0** | **0** | **0** | **0** | **0** | **0** | **0** | **0** | **0** | **0** | **0** | **0** |

## 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）（2/2）

| | 1年目 (N = 164) | | 2年目 (N = 96) | | 3年目 (N = 33) | | 4年目 (N = 29) | | 5年目 (N = 29) | | 6年目 (N = 15) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 発現割合 n[a] | 発現率 m[b] | 発現割合 n[a] | 発現率 m[b] | 発現割合 n[a] | 発現率 m[b] | 発現割合 n[a] | 発現率 m[b] | 発現割合 n[a] | 発現率 m[b] | 発現割合 n[a] | 発現率 m[b] |
| **注目すべき事象** | | | | | | | | | | | | |
| 投与開始から1年以内の注射部位反応[d] | 89 (54.3) | 13705 (116.71) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 注射部位反応[e] | 33 (20.1) | 179 (1.52) | 8 (8.3) | 15 (0.29) | 0 | 0 | 1 (3.4) | 1 (0.03) | 1 (3.4) | 2 (0.10) | 0 | 0 |
| 血圧低下 | 27 (16.5) | 42 (0.36) | 4 (4.2) | 4 (0.08) | 2 (6.1) | 2 (0.07) | 1 (3.4) | 2 (0.07) | 1 (3.4) | 1 (0.05) | 0 | 0 |
| 心拍数変化 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 (0.02) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (6.7) | 1 (0.21) |
| 過敏症（SMQ 狭義） | 39 (23.8) | 374 (3.18) | 7 (7.3) | 10 (0.19) | 1 (3.0) | 1 (0.03) | 2 (6.9) | 2 (0.07) | 1 (3.4) | 1 (0.05) | 1 (6.7) | 2 (0.42) |
| 虚血性骨壊死及び骨壊死 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 大腿骨頭すべり症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 骨折 | 2 (1.2) | 2 (0.02) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

発現割合：n（%）、発現率：m（件/人年）

AE：有害事象、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：各年の全投与集団（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、SAE：重篤な有害事象、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。

有害事象は、各年の期間中に開始した事象のみ、その年の評価に含めた。

a：割合は、統合安全性解析対象集団の総被験者数（各年の全投与集団の 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：曝露程度で調整した発現率は、事象の総発現件数（m）を各年の全投与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。

c：治験薬との因果関係は治験責任医師によって判断された。

d：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。

e：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。

出典：ISS（5.3.5.3.1）Table 14.3.1.1.1.3、Table 14.3.1.1.1.4

BMN 111 投与開始後の各投与年で最も多くみられた有害事象は、ISR 事象又は小児でよくみられる感染症状であり、ほとんどの有害事象は投与開始後 1 年目の発現率が最も高かった。全体の安全性解析対象集団のデータと同様に（表 2.7.4.2.1.2.2.4）、全期間をとおして注射部位反応、注射部位紅斑、注射部位腫脹、上咽頭炎の発現が多かった（表 2.7.4.2.1.5.2）。ISR 事象の発現割合低下は、長期継続試験で ISR 事象の報告方法を変更したことによる影響が大きいと考えられた（2.7.4.2.1.10.1 項に詳述）。SOC 及び年ごとの曝露程度で調整した発現率は、ISS（5.3.5.3.1）の Table 14.3.1.2.2 に示した。

いずれかの投与年で発現率が 2 件/人年以上であった有害事象は ISR 事象のみであり、注射部位紅斑、注射部位反応、注射部位腫脹、注射部位蕁麻疹が含まれた。その他の有害事象の発現率は、2 件/人年未満であった［ISS（5.3.5.3.1）Table 14.3.1.2.4］。

**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）**

| PT | 1年目 (N = 164) | | 2年目 (N = 96) | | 3年目 (N = 33) | | 4年目 (N = 29) | | 5年目 (N = 29) | | 6年目 (N = 15) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 発現割合 n[a] | 発現率 m[b] | 発現割合 n[a] | 発現率 m[b] | 発現割合 n[a] | 発現率 m[b] | 発現割合 n[a] | 発現率 m[b] | 発現割合 n[a] | 発現率 m[b] | 発現割合 n[a] | 発現率 m[b] |
| **すべての有害事象** | **134 (81.7)** | **14660 (124.84)** | **72 (75.0)** | **4650 (88.91)** | **30 (90.9)** | **567 (18.46)** | **24 (82.8)** | **131 (4.52)** | **18 (62.1)** | **80 (3.82)** | **10 (66.7)** | **26 (5.45)** |
| 注射部位紅斑 | 76 (46.3) | 6613 (56.31) | 18 (18.8) | 1695 (32.41) | 5 (15.2) | 66 (2.15) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 注射部位反応 | 75 (45.7) | 5913 (50.35) | 28 (29.2) | 2238 (42.79) | 9 (27.3) | 321 (10.45) | 0 | 0 | 1 (3.4) | 3 (0.14) | 0 | 0 |
| 注射部位腫脹 | 37 (22.6) | 485 (4.13) | 9 (9.4) | 338 (6.46) | 1 (3.0) | 2 (0.07) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 上咽頭炎 | 40 (24.4) | 61 (0.52) | 12 (12.5) | 22 (0.42) | 3 (9.1) | 3 (0.10) | 5 (17.2) | 8 (0.28) | 2 (6.9) | 4 (0.19) | 1 (6.7) | 1 (0.21) |
| 嘔吐 | 31 (18.9) | 51 (0.43) | 7 (7.3) | 14 (0.27) | 4 (12.1) | 5 (0.16) | 0 | 0 | 2 (6.9) | 2 (0.10) | 0 | 0 |
| 頭痛 | 29 (17.7) | 49 (0.42) | 10 (10.4) | 29 (0.55) | 5 (15.2) | 14 (0.46) | 6 (20.7) | 19 (0.66) | 3 (10.3) | 12 (0.57) | 0 | 0 |
| 発熱 | 27 (16.5) | 30 (0.26) | 8 (8.3) | 8 (0.15) | 3 (9.1) | 4 (0.13) | 7 (24.1) | 8 (0.28) | 4 (13.8) | 4 (0.19) | 1 (6.7) | 1 (0.21) |
| 咳嗽 | 23 (14.0) | 30 (0.26) | 10 (10.4) | 17 (0.33) | 6 (18.2) | 8 (0.26) | 2 (6.9) | 2 (0.07) | 1 (3.4) | 1 (0.05) | 0 | 0 |
| 上気道感染 | 21 (12.8) | 33 (0.28) | 4 (4.2) | 4 (0.08) | 5 (15.2) | 5 (0.16) | 4 (13.8) | 6 (0.21) | 2 (6.9) | 2 (0.10) | 1 (6.7) | 1 (0.21) |
| 耳感染 | 19 (11.6) | 32 (0.27) | 6 (6.3) | 11 (0.21) | 3 (9.1) | 7 (0.23) | 5 (17.2) | 9 (0.31) | 1 (3.4) | 1 (0.05) | 2 (13.3) | 2 (0.42) |
| 低血圧 | 19 (11.6) | 30 (0.26) | 4 (4.2) | 4 (0.08) | 1 (3.0) | 1 (0.03) | 1 (3.4) | 2 (0.07) | 1 (3.4) | 1 (0.05) | 0 | 0 |
| 注射部位蕁麻疹 | 17 (10.4) | 338 (2.88) | 1 (1.0) | 1 (0.02) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 中耳炎 | 17 (10.4) | 20 (0.17) | 8 (8.3) | 9 (0.17) | 3 (9.1) | 6 (0.20) | 4 (13.8) | 5 (0.17) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 耳痛 | 16 (9.8) | 23 (0.20) | 7 (7.3) | 7 (0.13) | 5 (15.2) | 8 (0.26) | 2 (6.9) | 5 (0.17) | 1 (3.4) | 1 (0.05) | 0 | 0 |
| 口腔咽頭痛 | 15 (9.1) | 24 (0.20) | 8 (8.3) | 15 (0.29) | 5 (15.2) | 8 (0.26) | 5 (17.2) | 6 (0.21) | 3 (10.3) | 3 (0.14) | 0 | 0 |
| ウイルス感染 | 11 (6.7) | 21 (0.18) | 12 (12.5) | 14 (0.27) | 1 (3.0) | 6 (0.20) | 2 (6.9) | 2 (0.07) | 1 (3.4) | 1 (0.05) | 1 (6.7) | 1 (0.21) |
| 四肢痛 | 11 (6.7) | 18 (0.15) | 7 (7.3) | 9 (0.17) | 2 (6.1) | 2 (0.07) | 3 (10.3) | 3 (0.10) | 1 (3.4) | 2 (0.10) | 0 | 0 |
| 関節痛 | 11 (6.7) | 13 (0.11) | 5 (5.2) | 7 (0.13) | 5 (15.2) | 8 (0.26) | 1 (3.4) | 1 (0.03) | 5 (17.2) | 5 (0.24) | 0 | 0 |
| 鼻閉 | 7 (4.3) | 8 (0.07) | 3 (3.1) | 5 (0.10) | 6 (18.2) | 7 (0.23) | 2 (6.9) | 2 (0.07) | 1 (3.4) | 1 (0.05) | 0 | 0 |
| 季節性アレルギー | 6 (3.7) | 6 (0.05) | 1 (1.0) | 1 (0.02) | 2 (6.1) | 2 (0.07) | 3 (10.3) | 3 (0.10) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ビタミンD欠乏 | 5 (3.0) | 5 (0.04) | 1 (1.0) | 1 (0.02) | 5 (15.2) | 5 (0.16) | 1 (3.4) | 1 (0.03) | 1 (3.4) | 1 (0.05) | 2 (13.3) | 2 (0.42) |

発現割合：n（%）、発現率：m（件/人年）
MedDRA：ICH 国際医薬用語集、m：事象の総発現件数、N：各年の全投与集団（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。
有害事象は、各年の期間中に開始した事象のみ、その年の評価に含めた。
a：割合は、統合安全性解析対象集団の総被験者数（各年の全投与集団の 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：曝露程度で調整した発現率は、事象の総発現件数（m）を全投与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 14.3.1.2.4

### 2.7.4.2.1.6 軟骨無形成症（ACH）に関連する有害事象

ACH に関連する有害事象は、BioMarin 社が事前に規定した一覧を使用し、ACH 関連の病歴の評価にも用いた特定の PT を医学的に評価して特定した。この事前に規定した PT の一覧は、ISS（5.3.5.3.1）Listing 16.2.7.0 に示した。

**二重盲検プラセボ対照データ**

ACH に関連する有害事象全体の発現割合及び曝露程度で調整した発現率は、BMN 111 群［35 例（58.3%）、94 件（1.6 件/人年）］とプラセボ群［34 例（55.7%）、87 件（1.4 件/人年）］で同程度であった（表 2.7.4.2.1.6.1）。

SOC 及び PT 別の ACH に関連する有害事象の発現割合及び曝露程度で調整した発現率は、BMN 111 群とプラセボ群でおおむね同程度であった。

SOC 別の ACH に関連する有害事象は「神経系障害」が最も多く、次いで「筋骨格系および結合組織障害」、「感染症および寄生虫症」、「耳および迷路障害」が多かった。

「神経系障害」に分類された有害事象で最も多くみられたのは、いずれの投与群も頭痛であり、プラセボ群で 16 例（26.2%、0.5 件/人年）、BMN 111 群で 14 例（23.3%、0.4 件/人年）であった。ACH に関連する重要な神経学的合併症として、頭蓋内圧上昇及び脊髄圧迫がプラセボ群で各 1 件認められた。

ほとんどの「筋骨格系および結合組織障害」に分類された有害事象は疼痛に関連しており、最も多くみられた有害事象は関節痛、次いで四肢痛であった。曝露程度で調整した発現率は、関節痛（プラセボ群：0.1 件/人年、BMN 111 群：0.2 件/人年）、四肢痛（両群とも 0.1 件/人年）であり、両群で同程度であった。

「感染症および寄生虫症」に分類された有害事象は、すべて耳に限局した感染症であった。最も多くみられた有害事象は耳感染及び中耳炎で、その発現割合及び曝露程度で調整した発現率はプラセボ群と BMN 111 群で同程度であった。

「耳および迷路障害」に分類された有害事象は、ほとんどが耳の痛みに関連するものであり、最も多くみられた有害事象は耳痛及び耳漏であった。

耳に関連した疾患は両群ともに多く認められ、その発現割合は同程度であった。これは ACH に関連する既知の合併症とも同様であった。

日本人に発現した ACH に関連する有害事象を表 2.7.4.2.1.6.2 に示す。日本人での ACH に関連する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。ACH に関連する有害事象は、プラセボ群で 3 例（75.0%）（関節痛、頚部痛、中耳炎）、BMN 111 群で 1 例（33.3%）（関節障害、四肢痛）に認められた。

**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）**

| SOC<br>PT | プラセボ群<br>(N = 61) | | BMN 111 群<br>(N = 60) | |
|---|---|---|---|---|
| | 発現割合<br>n (%)[a] | 発現率<br>m (件/人年)[b] | 発現割合<br>n (%)[a] | 発現率<br>m (件/人年)[b] |
| **総曝露期間、人年** | - | **60.93** | - | **57.99** |
| **ACH に関連する有害事象** | **34 (55.7)** | **87 (1.4)** | **35 (58.3)** | **94 (1.6)** |
| **神経系障害** | **20 (32.8)** | **36 (0.6)** | **17 (28.3)** | **27 (0.5)** |
| 頭痛 | 16 (26.2) | 30 (0.5) | 14 (23.3) | 23 (0.4) |
| 錯感覚 | 1 (1.6) | 1 (0.0) | 2 (3.3) | 2 (0.0) |
| 注意力障害 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 1 (0.0) |
| 反射亢進 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 1 (0.0) |
| 感覚鈍麻 | 2 (3.3) | 2 (0.0) | 0 | 0 |
| 頭蓋内圧上昇 | 1 (1.6) | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 睡眠の質低下 | 1 (1.6) | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 脊髄圧迫 | 1 (1.6) | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| **筋骨格系および結合組織障害** | **12 (19.7)** | **19 (0.3)** | **16 (26.7)** | **24 (0.4)** |
| 関節痛 | 4 (6.6) | 7 (0.1) | 9 (15.0) | 11 (0.2) |
| 四肢痛 | 4 (6.6) | 4 (0.1) | 5 (8.3) | 8 (0.1) |
| 頚部痛 | 2 (3.3) | 2 (0.0) | 2 (3.3) | 3 (0.1) |
| 関節障害 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 1 (0.0) |
| 背部痛 | 3 (4.9) | 4 (0.1) | 1 (1.7) | 1 (0.0) |
| 膝関節変形 | 1 (1.6) | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 筋骨格硬直 | 1 (1.6) | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| **感染症および寄生虫症** | **12 (19.7)** | **16 (0.3)** | **12 (20.0)** | **16 (0.3)** |
| 耳感染 | 6 (9.8) | 6 (0.1) | 6 (10.0) | 8 (0.1) |
| 中耳炎 | 6 (9.8) | 9 (0.1) | 6 (10.0) | 7 (0.1) |
| 急性中耳炎 | 1 (1.6) | 1 (0.0) | 1 (1.7) | 1 (0.0) |
| **耳および迷路障害** | **7 (11.5)** | **10 (0.2)** | **10 (16.7)** | **20 (0.3)** |
| 耳痛 | 3 (4.9) | 3 (0.0) | 6 (10.0) | 11 (0.2) |
| 耳漏 | 3 (4.9) | 5 (0.1) | 3 (5.0) | 6 (0.1) |
| 鼓膜穿孔 | 1 (1.6) | 1 (0.0) | 2 (3.3) | 2 (0.0) |
| 中耳滲出液 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 1 (0.0) |
| 聴力低下 | 1 (1.6) | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| **胃腸障害** | **1 (1.6)** | **1 (0.0)** | **1 (1.7)** | **1 (0.0)** |
| 転位歯 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 1 (0.0) |
| 齲歯 | 1 (1.6) | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| **一般・全身障害および投与部位の状態** | **0** | **0** | **1 (1.7)** | **1 (0.0)** |
| 歩行障害 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 1 (0.0) |
| **精神障害** | **2 (3.3)** | **2 (0.0)** | **1 (1.7)** | **1 (0.0)** |
| 遺尿 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 1 (0.0) |
| 注意欠陥多動性障害 | 1 (1.6) | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| うつ病 | 1 (1.6) | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| **呼吸器、胸郭および縦隔障害** | **2 (3.3)** | **3 (0.0)** | **1 (1.7)** | **4 (0.1)** |
| アデノイド肥大 | 1 (1.6) | 1 (0.0) | 1 (1.7) | 1 (0.0) |
| 睡眠時無呼吸症候群 | 1 (1.6) | 1 (0.0) | 1 (1.7) | 3 (0.1) |
| 副鼻腔障害 | 1 (1.6) | 1 (0.0) | 0 | 0 |

ACH：軟骨無形成症、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、m：事象の総発現件数、N：各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。
ACH に関連した有害事象は、特定の PT の医学的評価に基づき特定された。
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 14.3.1.6

**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）］**

| SOC<br>PT | プラセボ群<br>(N = 4) | | BMN 111 群<br>(N = 3) | |
|---|---|---|---|---|
| | 発現割合<br>n (%)[a] | 発現率<br>m (件/人年)[b] | 発現割合<br>n (%)[a] | 発現率<br>m (件/人年)[b] |
| **総曝露期間、人年** | - | **4.01** | - | **1.97** |
| **ACH に関連する有害事象** | **3 (75.0)** | **3 (0.7)** | **1 (33.3)** | **3 (1.5)** |
| **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)** |
| 関節障害 | 0 | 0 | 1 (33.3) | 1 (0.5) |
| 四肢痛 | 0 | 0 | 1 (33.3) | 2 (1.0) |
| 関節痛 | 1 (25.0) | 1 (0.2) | 0 | 0 |
| 頚部痛 | 1 (25.0) | 1 (0.2) | 0 | 0 |
| **感染症および寄生虫症** | **1 (25.0)** | **1 (0.2)** | **0** | **0** |
| 中耳炎 | 1 (25.0) | 1 (0.2) | 0 | 0 |

ACH：軟骨無形成症、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、m：事象の総発現件数、N：各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
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。
ACH に関連した有害事象は、特定の PT の医学的評価に基づき特定された。
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 14.3.1.6

## 統合安全性データ

全体で、全投与集団の 91 例（55.5%）に ACH に関連する有害事象が認められた（発現率：1.91 件/人年）。2 例以上にみられた ACH に関連する有害事象は、表 2.7.4.2.1.6.3 に示す。

主な SOC 別の ACH に関連する有害事象は、「筋骨格系および結合組織障害」［46 例（28.0%）、0.47 件/人年］、「感染症および寄生虫症」［42 例（25.6%）、0.42 件/人年］、及び「神経系障害」［37 例（22.6%）、0.51 件/人年］であった。

主な PT 別の ACH に関連する事象は、頭痛［31 例（18.9%）］、中耳炎［25 例（15.2%）］、耳痛［24 例（14.6%）］、耳感染［23 例（14.0%）］、関節痛及び四肢痛［各 22 例（13.4%）］であった。

ACH に関連する有害事象の発現率は、いずれも 1 件/人年未満であった。

ACH に関連する有害事象の発現割合及び発現率は、公表文献で報告された合併症の発現率（Fredwall 2019、Ireland 2014、Horton 2007）、また 111-301 試験のプラセボ群のデータとも同様であった（表 2.7.4.2.1.6.1）。ACH の合併症には、耳鼻咽頭の障害、及び慢性疼痛（四肢及び狭窄や脊柱後弯症などの脊椎の変形によることが多い）が含まれる。耳鼻咽頭の合併症には、耳感染に伴う持続性又は再発性の中耳炎、聴覚障害、アデノイド口蓋扁桃摘出を必要とする扁桃腺及びアデノイドの肥大、及び鼓膜換気チューブの挿入などがある。「神経系障害」に分類される有害事象では、頭痛が最も多くみられた。

年ごとの ACH に関連する有害事象の発現割合及び発現率を解析し、最も多くみられた SOC を評価した（表 2.7.4.2.1.6.4）。曝露量は 1 及び 2 年目が最も多く、その後 3、4、5 年目と低下した。全体の解析結果と同様に、年ごとの最も多くみられた SOC 別の ACH に関連する有害事象は、「筋骨格系および結合組織障害」（主に関節痛及び四肢痛）、「感染症および寄生虫症」（主に耳感染及び耳痛）及び「神経系障害」（主に頭痛）であった。年ごとの SOC 及び PT 別の ACH に関連する有害事象の発現割合及び発現率は、同程度であった。

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。

**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）（1/2）**

| SOC<br>PT | 純粋な 15 µg/kg 集団<br>(N = 131) | | 最大 15 µg/kg 集団<br>(N = 148) | | 全投与集団<br>(N = 164) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 発現割合<br>n (%)[a] | 発現率<br>m (件/人年)[b] | 発現割合<br>n (%)[a] | 発現率<br>m (件/人年)[b] | 発現割合<br>n (%)[a] | 発現率<br>m (件/人年)[b] |
| **総曝露期間、人年** | - | **149.86** | - | **217.88** | - | **255.13** |
| **ACH に関連する有害事象** | **67 (51.1)** | **248 (1.65)** | **83 (56.1)** | **423 (1.94)** | **91 (55.5)** | **488 (1.91)** |
| **神経系障害** | **25 (19.1)** | **85 (0.57)** | **32 (21.6)** | **120 (0.55)** | **37 (22.6)** | **130 (0.51)** |
| 頭痛 | 22 (16.8) | 81 (0.54) | 28 (18.9) | 111 (0.51) | 31 (18.9) | 119 (0.47) |
| 錯感覚 | 2 (1.5) | 2 (0.01) | 3 (2.0) | 3 (0.01) | 3 (1.8) | 3 (0.01) |
| 会話障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.2) | 2 (0.01) |
| **筋骨格系および結合組織障害** | **29 (22.1)** | **58 (0.39)** | **41 (27.7)** | **100 (0.46)** | **46 (28.0)** | **119 (0.47)** |
| 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) |
| 背部痛 | 6 (4.6) | 7 (0.05) | 12 (8.1) | 14 (0.06) | 12 (7.3) | 14 (0.05) |
| 頚部痛 | 4 (3.1) | 7 (0.05) | 7 (4.7) | 10 (0.05) | 8 (4.9) | 11 (0.04) |
| 関節可動域低下 | 1 (0.8) | 1 (0.01) | 2 (1.4) | 2 (0.01) | 3 (1.8) | 4 (0.02) |
| 四肢の変形 | 2 (1.5) | 3 (0.02) | 2 (1.4) | 3 (0.01) | 2 (1.2) | 3 (0.01) |
| 脊柱前弯症 | 1 (0.8) | 1 (0.01) | 3 (2.0) | 3 (0.01) | 3 (1.8) | 3 (0.01) |
| **感染症および寄生虫症** | **26 (19.8)** | **41 (0.27)** | **37 (25.0)** | **87 (0.40)** | **42 (25.6)** | **108 (0.42)** |
| 耳感染 | 13 (9.9) | 17 (0.11) | 21 (14.2) | 48 (0.22) | 23 (14.0) | 62 (0.24) |
| 中耳炎 | 13 (9.9) | 21 (0.14) | 21 (14.2) | 35 (0.16) | 25 (15.2) | 42 (0.16) |
| 慢性中耳炎 | 1 (0.8) | 1 (0.01) | 2 (1.4) | 2 (0.01) | 2 (1.2) | 2 (0.01) |
| **耳および迷路障害** | **19 (14.5)** | **35 (0.23)** | **28 (18.9)** | **63 (0.29)** | **31 (18.9)** | **75 (0.29)** |
| 耳痛 | 12 (9.2) | 18 (0.12) | 21 (14.2) | 34 (0.16) | 24 (14.6) | 44 (0.17) |
| 耳漏 | 5 (3.8) | 10 (0.07) | 7 (4.7) | 12 (0.06) | 8 (4.9) | 13 (0.05) |
| 鼓膜穿孔 | 3 (2.3) | 3 (0.02) | 5 (3.4) | 7 (0.03) | 5 (3.0) | 7 (0.03) |
| 聴力低下 | 1 (0.8) | 1 (0.01) | 3 (2.0) | 4 (0.02) | 3 (1.8) | 4 (0.02) |
| 中耳滲出液 | 1 (0.8) | 1 (0.01) | 2 (1.4) | 2 (0.01) | 2 (1.2) | 2 (0.01) |
| 鼓膜充血 | 0 | 0 | 2 (1.4) | 2 (0.01) | 2 (1.2) | 2 (0.01) |

**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）（2/2）**

| SOC<br>PT | 純粋な 15 µg/kg 集団<br>(N = 131) | | 最大 15 µg/kg 集団<br>(N = 148) | | 全投与集団<br>(N = 164) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 発現割合<br>n (%)[a] | 発現率<br>m (件/人年)[b] | 発現割合<br>n (%)[a] | 発現率<br>m (件/人年)[b] | 発現割合<br>n (%)[a] | 発現率<br>m (件/人年)[b] |
| **呼吸器、胸郭および縦隔障害** | **6 (4.6)** | **12 (0.08)** | **9 (6.1)** | **18 (0.08)** | **10 (6.1)** | **19 (0.07)** |
| 睡眠時無呼吸症候群 | 6 (4.6) | 8 (0.05) | 8 (5.4) | 12 (0.06) | 9 (5.5) | 13 (0.05) |
| 扁桃肥大 | 2 (1.5) | 2 (0.01) | 3 (2.0) | 3 (0.01) | 3 (1.8) | 3 (0.01) |
| アデノイド肥大 | 1 (0.8) | 1 (0.01) | 2 (1.4) | 2 (0.01) | 2 (1.2) | 2 (0.01) |
| **胃腸障害** | **5 (3.8)** | **7 (0.05)** | **10 (6.8)** | **16 (0.07)** | **10 (6.1)** | **16 (0.06)** |
| 転位歯 | 3 (2.3) | 3 (0.02) | 5 (3.4) | 6 (0.03) | 5 (3.0). | 6 (0.02) |
| 齲歯 | 1 (0.8) | 1 (0.01) | 4 (2.7) | 4 (0.02) | 4 (2.4) | 4 (0.02) |
| 不正咬合 | 1 (0.8) | 1 (0.01) | 2 (1.4) | 4 (0.02) | 2 (1.2) | 4 (0.02) |
| **外科および内科処置** | **2 (1.5)** | **3 (0.02)** | **5 (3.4)** | **7 (0.03)** | **7 (4.3)** | **9 (0.04)** |
| 耳チューブ挿入 | 1 (0.8) | 1 (0.01) | 2 (1.4) | 2 (0.01) | 4 (2.4) | 4 (0.02) |
| **精神障害** | **3 (2.3)** | **3 (0.02)** | **4 (2.7)** | **7 (0.03)** | **4 (2.4)** | **7 (0.03)** |
| 注意欠陥多動性障害 | 1 (0.8) | 1 (0.01) | 2 (1.4) | 2 (0.01) | 2 (1.2) | 2 (0.01) |

ACH：軟骨無形成症、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、m：事象の総発現件数、N：各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、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。

ACH に関連した有害事象は、特定の PT の医学的評価に基づき特定された。

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 SOC/PT の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 の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：ISS（5.3.5.3.1）Table 14.3.1.5.1

## 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）（1/2）

| SOC<br>PT | 1年目<br>(N = 164) | | 2年目<br>(N = 96) | | 3年目<br>(N = 33) | | 4年目<br>(N = 29) | | 5年目<br>(N = 29) | | 6年目<br>(N = 15) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 発現割合<br>n[a] | 発現率<br>m[b] | 発現割合<br>n[a] | 発現率<br>m[b] | 発現割合<br>n[a] | 発現率<br>m[b] | 発現割合<br>n[a] | 発現率<br>m[b] | 発現割合<br>n[a] | 発現率<br>m[b] | 発現割合<br>n[a] | 発現率<br>m[b] |
| **総曝露期間、人年** | - | **117.43** | - | **52.30** | - | **30.72** | - | **28.98** | - | **20.93** | - | **4.77** |
| **ACH に関連する有害事象** | **83**<br>**(50.6)** | **222 (1.89)** | **35**<br>**(36.5)** | **92**<br>**(1.76)** | **18**<br>**(54.5)** | **57**<br>**(1.86)** | **15**<br>**(51.7)** | **53**<br>**(1.83)** | **11**<br>**(37.9)** | **30**<br>**(1.43)** | **4**<br>**(26.7)** | **6**<br>**(1.26)** |
| **神経系障害** | **30**<br>**(18.3)** | **49**<br>**(0.42)** | **10**<br>**(10.4)** | **29**<br>**(0.55)** | **5**<br>**(15.2)** | **14**<br>**(0.46)** | **7**<br>**(24.1)** | **21**<br>**(0.72)** | **5**<br>**(17.2)** | **14**<br>**(0.67)** | **0** | - |
| 頭痛 | 27 (16.5) | 45 (0.38) | 10 (10.4) | 29 (0.55) | 5 (15.2) | 14 (0.46) | 6 (20.7) | 19 (0.66) | 3 (10.3) | 12 (0.57) | 0 | - |
| 錯感覚 | 2 (1.2) | 2 (0.02) | 0 | - | 0 | - | 0 | - | 1 (3.4) | 1 (0.05) | 0 | - |
| 会話障害 | 0 | - | 0 | - | 0 | - | 0 | - | 0 | - | 0 | - |
| **筋骨格系および結合組織障害** | **31**<br>**(18.9)** | **49**<br>**(0.42)** | **15**<br>**(15.6)** | **24**<br>**(0.46)** | **8**<br>**(24.2)** | **12**<br>**(0.39)** | **7**<br>**(24.1)** | **8**<br>**(0.28)** | **8**<br>**(27.6)** | **11**<br>**(0.53)** | **3**<br>**(20.0)** | **3**<br>**(0.63)** |
| 関節痛 | 11 (6.7) | 13 (0.11) | 5 (5.2) | 7 (0.13) | 5 (15.2) | 8 (0.26) | 1 (3.4) | 1 (0.03) | 5 (17.2) | 5 (0.24) | 0 | - |
| 四肢痛 | 11 (6.7) | 18 (0.15) | 7 (7.3) | 9 (0.17) | 2 (6.1) | 2 (0.07) | 3 (10.3) | 3 (0.10) | 1 (3.4) | 2 (0.10) | 0 | - |
| 背部痛 | 6 (3.7) | 7 (0.06) | 3 (3.1) | 3 (0.06) | 0 | - | 1 (3.4) | 1 (0.03) | 2 (6.9) | 2 (0.10) | 1 (6.7) | 1 (0.21) |
| 頚部痛 | 5 (3.0) | 6 (0.05) | 1 (1.0) | 2 (0.04) | 0 | - | 1 (3.4) | 1 (0.03) | 1 (3.4) | 1 (0.05) | 1 (6.7) | 1 (0.21) |
| 関節可動域低下 | 0 | - | 1 (1.0) | 2 (0.04) | 0 | - | 0 | - | 0 | - | 0 | - |
| 四肢の変形 | 0 | - | 0 | - | 0 | - | 0 | - | 0 | - | 0 | - |
| 脊柱前弯症 | 1 (0.6) | 1 (0.01) | 0 | - | 0 | - | 0 | - | 0 | - | 0 | - |
| **感染症および寄生虫症** | **34**<br>**(20.7)** | **53**<br>**(0.45)** | **15**<br>**(15.6)** | **21**<br>**(0.40)** | **6**<br>**(18.2)** | **13**<br>**(0.42)** | **8**<br>**(27.6)** | **14**<br>**(0.48)** | **1**<br>**(3.4)** | **1**<br>**(0.05)** | **2**<br>**(13.3)** | **2**<br>**(0.42)** |
| 耳感染 | 19 (11.6) | 32 (0.27) | 6 (6.3) | 11 (0.21) | 3 (9.1) | 7 (0.23) | 5 (17.2) | 9 (0.31) | 1 (3.4) | 1 (0.05) | 2 (13.3) | 2 (0.42) |
| 中耳炎 | 16 (9.8) | 19 (0.16) | 8 (8.3) | 9 (0.17) | 3 (9.1) | 6 (0.20) | 4 (13.8) | 5 (0.17) | 0 | - | 0 | - |
| 慢性中耳炎 | 1 (0.6) | 1 (0.01) | 0 | - | 0 | - | 0 | - | 0 | - | 0 | - |

## 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）（2/2）

| SOC<br>PT | 1 年目<br>(N = 164) | | 2 年目<br>(N = 96) | | 3 年目<br>(N = 33) | | 4 年目<br>(N = 29) | | 5 年目<br>(N = 29) | | 6 年目<br>(N = 15) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 発現割合<br>n[a] | 発現率<br>m[b] | 発現割合<br>n[a] | 発現率<br>m[b] | 発現割合<br>n[a] | 発現率<br>m[b] | 発現割合<br>n[a] | 発現率<br>m[b] | 発現割合<br>n[a] | 発現率<br>m[b] | 発現割合<br>n[a] | 発現率<br>m[b] |
| **耳および迷路障害** | **25<br>(15.2)** | **42<br>(0.36)** | **9<br>(9.4)** | **9<br>(0.17)** | **8<br>(24.2)** | **13<br>(0.42)** | **4<br>(13.8)** | **8<br>(0.28)** | **2<br>(6.9)** | **2<br>(0.10)** | **0** | - |
| 耳痛 | 16 (9.8) | 23 (0.20) | 7 (7.3) | 7 (0.13) | 5 (15.2) | 8 (0.26) | 2 (6.9) | 5 (0.17) | 1 (3.4) | 1 (0.05) | 0 | - |
| 耳漏 | 6 (3.7) | 10 (0.09) | 1 (1.0) | 1 (0.02) | 1 (3.0) | 1 (0.03) | 1 (3.4) | 1 (0.03) | 0 | - | 0 | - |
| 鼓膜穿孔 | 3 (1.8) | 3 (0.03) | 0 | - | 2 (6.1) | 3 (0.10) | 1 (3.4) | 1 (0.03) | 0 | - | 0 | - |
| 聴力低下 | 1 (0.6) | 1 (0.01) | 0 | - | 1 (3.0) | 1 (0.03) | 1 (3.4) | 1 (0.03) | 1 (3.4) | 1 (0.05) | 0 | - |
| 中耳滲出液 | 2 (1.2) | 2 (0.02) | 0 | - | 0 | - | 0 | - | 0 | - | 0 | - |
| 鼓膜充血 | 1 (0.6) | 1 (0.01) | 1 (1.0) | 1 (0.02) | 0 | - | 0 | - | 0 | - | 0 | - |

発現割合：n（%）、発現率：m（件/人年）

ACH：軟骨無形成症、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、m：事象の総発現件数、N：各年の全投与集団（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、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。

有害事象は、各年の期間中に開始した事象のみ、その年の評価に含めた。

表 2.7.4.2.1.6.3 で最も多くみられた 4 つの SOC に含まれる PT のみ、発現割合及び曝露程度で調整した発現率を示した。

a：割合は、各年の開始時に安全性が追跡されている統合安全性解析対象集団の総被験者数（各年の全投与集団の N）を分母として算出した。同一被験者に同一の SOC/PT の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）を各年の全投与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 の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：ISS（5.3.5.3.1）Table 14.3.1.5.2

#### 2.7.4.2.1.7 死亡

いずれの試験でも死亡は認められなかった。

#### 2.7.4.2.1.8 その他の重篤な有害事象

二重盲検プラセボ対照データ

111-301 試験で報告された重篤な有害事象は、プラセボ群 4 例（6.6%）に 5 件［虫垂炎、呼吸困難、及びアデノイド肥大が各 1 例、並びに脊髄圧迫及び頭蓋内圧上昇（同一被験者に各 1 件）］、BMN 111 群 3 例（5.0%）に 4 件の［インフルエンザ 1 例（1 件）、橈骨骨折 1 例（1 件）、並びに睡眠時無呼吸症候群及びアデノイド肥大（同一被験者に各 1 件）］であった［111-301 試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）Listing 16.2.7.3］。重篤な有害事象として報告された事象は、いずれも ACH 小児で予想された事象と同様であった。重篤な有害事象はいずれも治験薬と関連なしと判断され、治験薬の投与中止に至ったものはなかった［111-301 試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）11.3.1.2 項）。日本人で重篤な有害事象は報告されていない（表 2.7.4.2.1.1.2）。

重篤な有害事象の叙述を 2.7.6.5.4 項に示す。

統合安全性データ

SOC 及び PT 別の重篤な有害事象の発現割合の要約は、ISS（5.3.5.3.1）の Table 14.3.1.4.1（全体）及び Table 14.3.1.4.2（年ごと）に示した。

統合安全性解析対象集団では、BMN 111 の用量によらず、重篤な有害事象を発現した被験者は少なかった［9 例（5.5%）、10 件］。重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.2.1.8.1 に示す。

重篤な有害事象の種類は、小児によくみられる疾患又は ACH 小児で予想される事象と同様であった。発現した重篤な有害事象はいずれも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。10 件の重篤な有害事象のうち、7 件では BMN 111 投与を一時的に中断し、2 件は用量変更しなかった。残りの 1 件（脊髄空洞症）は、予定していた脚延長術のために MRI 検査を実施した際に明らかとなったものであり、本被験者は脚延長術の準備ために投与を中止した［111-205 試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）11.3.3.1 項］。

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。

重篤な有害事象の叙述は、モジュール 2.7.6 及び各試験総括報告書（5.3.5）の 14.3.3 項に示した。

## 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）

| 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 (Day)[c] | 持続期間 | CTCAE グレード | 因果関係 | 治験薬に対する処置 | 重篤性（基準） | 転帰 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted]-1005 (111-202 試験) | [redacted].85/F | 2.5 | Sleep apnoea syndrome（睡眠時無呼吸症候群） | 224 | 4 日 | 3 | 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]-1031 (111-202 試験) | [redacted].93/F | 15 | Tonsillar hypertrophy（扁桃肥大） | 446 | 2 日 | 1 | 関連なし | 投与中断（追加治療） | 重篤（入院） | 回復／消失 |
| [redacted]-1039 (111-202 試験) | [redacted].23/M | 30 | Thyroglossal cyst（甲状舌管嚢胞） | 651 | 2 日 | 3 | 関連なし | 投与中断 | 重篤（入院） | 回復／消失 |
| [redacted]-1002 (111-205 試験) | [redacted].02/F | 15 | Syringomyelia（脊髄空洞症） | 1467 | 継続中 | 3 | 関連なし | 該当せず（待機的脚延長術の準備のため、Day 1471 に投与中止）[111-205 試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）11.3.3.1 項] | 重篤（入院） | 未回復／未消失 |
| [redacted]-1035 (111-301 試験) | [redacted].22/M | 15 | Influenza（インフルエンザ） | 208 | 14 日 | 3 | 関連なし | 投与中断（併用薬） | 重篤（入院） | 回復／消失 |
| [redacted]-1075 (111-301 試験) | [redacted].43/F | 15 | Sleep apnoea syndrome（睡眠時無呼吸症候群）<br><br>Adenoidal hypertrophy（アデノイド肥大） | 78<br><br>79 | 13 日<br><br>31 日 | 3<br><br>2 | 関連なし<br><br>関連なし | 投与中断（併用薬、BiPAP 開始）<br><br>投与中断［併用薬、アデノイド切除（待機的手術）］ | 重篤（入院）<br><br>重篤（入院） | 回復／消失<br><br>回復／消失 |
| [redacted]-1119 (111-301 試験) | [redacted].49/M | 15 | Radius fracture（橈骨骨折） | 338 | 継続中 | 3 | 関連なし | 用量変更なし（併用薬） | 重篤（入院） | 軽快 |
| [redacted]-1022 (111-302 試験) | [redacted].06/F | 15 | Otitis media chronic（慢性中耳炎） | 71 | 2 日 | 3 | 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 |
| [redacted]-1025 (111-302 試験) | [redacted].53/M | 15 | Generalised tonic-clonic seizure（全身性強直性間代性発作） | 397 | < 1 日 (5 分) | 2 | 関連なし | 投与中断 | 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 16.2.7.3 及び Listing 16.2.5.3、111-301 試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）Listing 16.2.7.3、111-302 試験中間報告書（5.3.5.2.3-1）Listing 16.2.7.3、111-206/208 試験中間報告書（5.3.5.1.2）Listing 16.2.7.3。111-206 試験の無作為化被験者 1 例に追加の重篤な有害事象（治験薬と関連なし）が 1 件発現したが、統合安全性解析対象集団には含めず、2.7.4.1.1.6.6 項（111-206 試験、安全性の叙述）に記載した。

### 2.7.4.2.1.9 その他の重要な有害事象

#### 2.7.4.2.1.9.1 治験薬の投与中断に至った有害事象

試験期間中に有害事象が発現した場合、治験責任医師の判断で被験者の状態が回復／事象が消失するまで治験薬の投与中断が可能であった。

二重盲検プラセボ対照データ

治験薬の投与中断に至った有害事象又は重篤な有害事象を認めた被験者の割合は、BMN 111 群［有害事象：10 例（16.7%）、重篤な有害事象：2 例（3.3%）、以下同順］とプラセボ群［10 例（16.4%）、2 例（3.3%）］で同程度であった（表 2.7.4.2.1.1.1）。いずれの投与群でも治験薬の投与中断に至った有害事象は、主に試験の対象集団でよくみられる急性小児疾患であった。

2 例以上にみられた治験薬の投与中断に至った有害事象は、BMN 111 群では嘔吐［6 例（10.0%）］、インフルエンザ［3 例（5.0%）］、ウイルス性胃腸炎、頭痛、及び発熱［各 2 例（3.3%）］であり、プラセボ群では嘔吐［3 例（4.9%）］、頭痛、倦怠感、上咽頭炎、及び悪心［各 2 例（3.3%）］であった。その他の治験薬の投与中断に至った有害事象は、各 1 例の発現であった［111-301 試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）Table 14.3.1.5.2］。治験薬の投与中断に至った有害事象のうち、プラセボ群の頭痛（グレード 2）及び BMN 111 群の発熱（グレード 1）の各 1 件が治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。いずれも消失し、同用量で治験薬投与を再開し、治験薬の減量又は投与中止には至らなかった。治験薬の投与中断に至った重篤な有害事象は、プラセボ群及び BMN 111 群で各 2 例（3.3%）の発現であった（表 2.7.4.2.1.1.1）。内訳は、プラセボ群では呼吸困難及びアデノイド肥大が各 1 例であり、BMN 111 群ではインフルエンザが 1 例、並びに睡眠時無呼吸症候群及びアデノイド肥大が 1 例（同一被験者に発現）であった。治験薬の投与中断に至った重篤な有害事象は、いずれも治験薬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 16.2.7.5］。

日本人では、プラセボ群の 1 例（25.0%）が有害事象（関節痛、便秘、悪心、嘔吐）のために治験薬の投与を中断した。BMN 111 群では、有害事象による治験薬の投与中断はみられなかった［111-301 試験総括報告書（5.3.5.1.1-2）Table 14.3.1.5.2］。

統合安全性データ

いずれかの統合安全性解析対象集団で 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を表 2.7.4.2.1.9.1.1 に示す。

最も多くみられた治験薬の投与中断に至った有害事象は、嘔吐、ウイルス性胃腸炎、胃腸炎、発熱、ウイルス感染であった。これらの事象は、いずれも急性の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 集団の結果は、全投与集団のものと同様であった。

有害事象による治験薬の減量はみられなかった［ISS（5.3.5.3.1）Table 14.3.1.4.5］。

**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）**

| 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) |
|---|---|---|---|
| **治験薬の投与中断に至った有害事象、n（%）[a]** | **22 (16.8)** | **29 (19.6)** | **33 (20.1)** |
| 嘔吐 | 8 (6.1) | 12 (8.1) | 13 (7.9) |
| ウイルス性胃腸炎 | 2 (1.5) | 5 (3.4) | 7 (4.3) |
| 胃腸炎 | 2 (1.5) | 4 (2.7) | 6 (3.7) |
| 発熱 | 4 (3.1) | 5 (3.4) | 6 (3.7) |
| ウイルス感染 | 4 (3.1) | 4 (2.7) | 5 (3.0) |
| 耳感染 | 2 (1.5) | 4 (2.7) | 4 (2.4) |
| インフルエンザ | 3 (2.3) | 3 (2.0) | 4 (2.4) |
| 腹痛 | 2 (1.5) | 3 (2.0) | 3 (1.8) |
| 下痢 | 2 (1.5) | 3 (2.0) | 3 (1.8) |
| 上咽頭炎 | 2 (1.5) | 3 (2.0) | 3 (1.8) |
| 処置による疼痛 | 0 | 3 (2.0) | 3 (1.8) |
| 上気道感染 | 3 (2.3) | 3 (2.0) | 3 (1.8) |
| 薬物過敏症 | 1 (0.8) | 2 (1.4) | 2 (1.2) |
| ウイルス性消化管感染 | 1 (0.8) | 2 (1.4) | 2 (1.2) |
| 頭痛 | 2 (1.5) | 2 (1.4) | 2 (1.2) |
| 中耳炎 | 0 | 2 (1.4) | 2 (1.2) |
| 肺炎 | 1 (0.8) | 2 (1.4) | 2 (1.2) |
| 睡眠時無呼吸症候群 | 1 (0.8) | 2 (1.4) | 2 (1.2) |
| 扁桃肥大 | 2 (1.5) | 2 (1.4) | 2 (1.2) |
| ウイルス性上気道感染 | 1 (0.8) | 2 (1.4) | 2 (1.2) |

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、PT：基本語、n：事象の発現被験者数
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 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。
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。
出典：ISS（5.3.5.3.1）Table 14.3.1.4.4

### 2.7.4.2.1.9.2 治験薬の投与中止及び／又は試験の中止に至った有害事象

二重盲検プラセボ対照データ

52 週間の 111-301 試験では、BMN 111 群の 1 例（1.7%）（1[redacted] 歳）が Day 7 にグレード 1（軽度）の処置に対する不安（治験薬投与に関連する不安）を訴え、治験薬の投与中止に至った。本事象は消失し、治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。本被験者の叙述は、111-301 試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）の 14.3.3 項に示した。プラセボ群では、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

日本人では、試験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（表 2.7.4.2.1.1.2）。

統合安全性データ

最長 69.3 カ月の BMN 111 投与期間で、全投与集団の 3 例（1.8%）が有害事象のために治験薬の投与を中止した。

治験薬の投与中止に至った有害事象を以下に示す。

- グレード 2（非重篤）のトランスアミナーゼ上昇が 111-202/205 試験で BMN 111 の 15 µg/kg 投与を受けた 1[redacted] 歳の被験者に発現した。病歴には好酸球増加症及び IgE 増加があり、治験薬と関連ありと判断された。111-202 試験で 2 年の投与期間を完了後、ロールオーバー試験（111-205 試験）の開始が 3 カ月遅れたため、Day 744 に治験薬投与を中止した。試験開始の遅延理由は、治験実施計画書の改訂に伴うオペレーションの問題であった。Day 821 の 111-205 試験での初回投与前に、以下の臨床検査結果（Day 820）が得られた：ALT 35 U/L（基準範囲：5～30 U/L）、AST 41 U/L（0～37 U/L）、絶対好酸球数 0.82 × $10^9$/L（0.05～0.22 × $10^9$/L）、絶対好中球数 0.99 × $10^9$/L（2.77～6.34 × $10^9$/L）［111-205 試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）Listing 16.2.8.1.1 及び Listing 16.2.8.1.2］。次の Day 1018 の臨床検査結果で、ALT 増加（108 U/L）、AST 増加（87 U/L）、絶対好酸球数増加（0.44 × $10^9$/L）、及び絶対好中球数低下（0.93 × $10^9$/L）がみられ、グレード 2 の有害事象（トランスアミナーゼ上昇、好酸球増加症、好中球減少症）として報告された。被験者には抗寄生虫薬が投与されたが、改善しなかった。Day 1026、肝酵素悪化のために治験薬投与が中断された。肝臓、自己免疫、及び代謝の検査結果は、ガンマグロブリンがわずかに増加していたことを除き、特記すべき所見はみられなかった。肝臓の超音波検査では、ごくわずかな脂肪肝がみられた。また、アレルギー性結膜炎もみられた。投与中断後にトランスアミナーゼが低下したが、変動がみられた。投与中断から 7 カ月後の Day 1276 に基準値に戻った。肝生検の結果、わずかな細胆管反応、わずかな門脈の炎症性浸潤、及び不特定の線維症（星型）がみられたが、慢性／急性肝炎又は薬剤性障害を示す組織学的な所見は得られなかった。被験者は 1 年にわたって治験薬を投与しなかったため、治験薬の投与中止が決定された（最終投与日は Day 1025）。ただし、安全性モニタリングのために試験は継続した。最後の追跡調

査の時点では、被験者の状態は治験薬未投与のまま良好であり、肝酵素増加の再発はみられなかった［111-205 試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）11.3.1.4 項］。本症例に対して助言を依頼した独立した小児肝臓専門医は、被験者の病歴及び認められた所見から、トキソカラなどの寄生虫感染、パルボウイルス B19、アデノウイルス、又は E 型肝炎ウイルスなどの市中感染を含む感染による軽度の肝炎に起因する可能性を示唆した［111-205 試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）14.3.3 項 Appendix 1（Expert Report）］。BioMarin 社の見解として、明確な病因や機序が不明であり、薬剤誘発性肝障害を示すデータがないことから、BMN 111 が本事象に作用した可能性は低いと考えた。

- グレード 1（非重篤）のウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群が 111-202 試験で BMN 111 の 30 µg/kg 投与を受けた[redacted]歳の被験者に発現した。本事象は、治験実施計画書で規定した Day 10 の心電図モニタリング中に偶然明らかになり、治験薬に関連する可能性があると判断された。本事象に関連する臨床症状はみられず、また試験期間中に上室性頻脈の発現はなく、無症候のまま経過した。被験者は治験薬投与を中止し、その後、試験を中止した［111-202 試験総括報告書（5.3.5.2.1-1）12.3.1.3 項］。
- グレード 1（非重篤）の治験薬投与に関連する処置に対する不安が、111-301 試験で 15 µg/kg の BMN 111 投与を受けた1[redacted]歳の被験者に発現した（Day 7）。治験薬投与を中止し、Day 17 に事象は消失した。治験責任医師は、本事象は BMN 111 投与と関連なしと判断した［111-301 試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）11.3.1.3 項］。

#### 2.7.4.2.1.10 注目すべき事象

注目すべき事象として、注射部位反応（2.7.4.2.1.10.1 項）、血圧低下（2.7.4.2.1.10.2 項）、過敏症（SMQ 狭義）（2.7.4.2.1.10.3 項）、骨折（2.7.4.2.1.10.4 項）、及び心拍数変化（2.7.4.2.1.10.5 項）を特定した。すべての試験の BMN 111 群で、大腿骨頭すべり症［ISS（5.3.5.3.1）Listing 16.2.7.4）、並びに虚血性骨壊死及び骨壊死［ISS（5.3.5.3.1）Listing 16.2.7.5］は認められなかった。

総括的評価のため、以降の項では、広範な安全性解析対象集団である全投与集団に焦点を当てて、結果を要約した。全投与集団には、純粋な 15 µg/kg 集団及び最大 15 µg/kg 集団のデータも含まれる。

純粋な 15 µg/kg 集団及び最大 15 µg/kg 集団の結果は、全投与集団との間に臨床的に意義のある差が認められた場合に記載した。

#### 2.7.4.2.1.10.1 注射部位反応（ISR）

ISR は、MedDRA HLT の「注射部位反応」に分類される有害事象とした。

2.7.4.1.1.5 項で示したとおり、ISR の症状又は徴候が一つのみ（注射部位紅斑など）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 症状の結果も別途示した。

**二重盲検プラセボ対照データ**

111-301 試験では、重症度や持続期間を問わず、すべての ISR を報告することとした。

ISR の発現例数は、プラセボ群が 50 例（82.0%）、BMN 111 群が 51 例（85.0%）であり、両群で同程度であった。発現件数は、プラセボ群［1776 件（29.2 件/人年）］と比較して BMN 111 群［6983 件（120.4 件/人年）］で多かった（表 2.7.4.2.1.10.1.1）。いずれかの投与群（BMN 111 群又はプラセボ群）で発現割合が 10%以上かつ発現率が 1 件/人年を超えた PT 別の ISR 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、注射部位疼痛、及び注射部位そう痒感であった。その他の PT 別の注射部位反応の発現率は、いずれも 1 件/人年未満であった。

日本人での ISR の発現例数は、プラセボ群が 1/4 例（25.0%）、BMN 111 群が 2/3 例（66.7%）であった。ISR の発現率は、プラセボ群が 1.5 件/人年、BMN 111 群が 30.4 件/人年であった（全体集団：プラセボ群 29.2 件/人年、BMN 111 群 120.4 件/人年）（表 2.7.4.2.1.10.1.2）。日本人での ISR はいずれも一過性、グレード 1、非重篤であり、治験薬の投与を中断又は中止した被験者はいなかった。ほとんどの ISR は 24 時間以内に自然に消失した［111-301 試験、日本人帳票（5.3.5.1.1-2）Listing 16.2.7.6］。

**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）**

| PT | プラセボ群 (N = 61) | | BMN 111 群 (N = 60) | |
|---|---|---|---|---|
| | 発現割合 (%)[a] | 発現率 m (件/人年)[b] | 発現割合 (%)[a] | 発現率 m (件/人年)[b] |
| **総曝露期間、人年** | - | **60.93** | - | **57.99** |
| **すべての注射部位反応** | **50 (82.0)** | **1776 (29.2)** | **51 (85.0)** | **6983 (120.4)** |
| 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) |
| 注射部位蕁麻疹 | 2 (3.3) | 5 (0.1) | 8 (13.3) | 71 (1.2) |
| 注射部位内出血 | 8 (13.1) | 16 (0.3) | 5 (8.3) | 19 (0.3) |
| 注射部位腫瘤 | 1 (1.6) | 1 (0.0) | 4 (6.7) | 34 (0.6) |
| 注射部位発疹 | 0 | 0 | 3 (5.0) | 5 (0.1) |
| 注射部位出血 | 7 (11.5) | 15 (0.2) | 2 (3.3) | 4 (0.1) |
| 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 | 5 (8.2) | 104 (1.7) | 2 (3.3) | 7 (0.1) |
| 注射部位小水疱 | 3 (4.9) | 14 (0.2) | 2 (3.3) | 28 (0.5) |
| 注射部位変色 | 2 (3.3) | 2 (0.0) | 1 (1.7) | 1 (0.0) |
| 注射部位そう痒感 | 4 (6.6) | 102 (1.7) | 1 (1.7) | 220 (3.8) |
| 注射部位血腫 | 1 (1.6) | 3 (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
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 14.3.1.7.1.1

**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）］**

| 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** |
| **すべての注射部位反応** | **1 (25.0)** | **6 (1.5)** | **2 (66.7)** | **60 (30.4)** |
| 注射部位反応 | 1 (25.0) | 1 (0.2) | 2 (66.7) | 53 (26.8) |
| 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) |
| 注射部位出血 | 1 (25.0) | 4 (1.0) | 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
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 14.3.1.7.1.1

52 週の試験期間での、1 日 1 回皮下投与による 1 例あたりの平均 ISR 発現件数（SD）は、プラセボ群が 35.5（70.0）件（中央値：7.5 件、範囲：1～355 件）、BMN 111 群が 136.9（137.9）件（中央値：76.0 件、範囲：1～365 件）であった。初回投与から ISR 初回発現までの期間の中央値は、プラセボ群が 3.0（範囲：1～366）日、BMN 111 群が 1.0（範囲：1～269）日であった。また、直近の投与から ISR 発現までの期間の中央値は、プラセボ群が 0.02 時間（約 1 分）（範囲：0～25.2 時間））、BMN 111 群が 0.08 時間（約 5 分）（範囲：0～12.1 時間）であった。ISR の平均持続時間（SD）は、プラセボ群が 117.4（823.9）分（中央値：24 分）、BMN 111 群が 92.1（623.5）分（中央値：35 分）であった［ISS（5.3.5.3.1）Table 14.3.1.7.5］。ISR の重症度は、BMN 111 群の 2 例に発現したグレード 2（中等度）の 5 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）を除き、いずれもグレード 1（軽度）であった。ほとんどの事象は治療なしに自然に消失した。BMN 111 群の 1 例のみ、3 件の ISR に対して局所用酸化亜鉛と経口抗ヒスタミン薬の併用治療を行った。大部分は 24 時間未満で消失し、24 時間以上持続した事象は、注射部位反応（プラセボ群：6 件、BMN 111 群：15 件、以下同順）、注射部位内出血（10 件、15 件）、注射部位紅斑（4 件、4 件）、注射部位腫脹（0 件、1 件）、注射部位変色（2 件、0 件）、注射部位出血（1 件、0 件）であった［111-301 試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）、11.2.3.5.1 項］。

試験期間中に発現した ISR は、いずれも一過性、非重篤、かつ大部分は軽度であり、治療介入なしに消失した。ISR 事象のため治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。

ISR 関連症状の詳細は、111-301 試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）の 11.2.3.5.1 項に示す。

**統合安全性データ**

2.7.4.1.1.5 項に示したように、ISR の報告方法は試験間で異なった。111-301、111-202 及び 111-206 試験では、重症度及び持続期間に関わらず、すべての ISR を有害事象として報告した。一方、長期継続試験（111-302［111-301 試験でプラセボ投与を受け、111-302 試験で BMN 111 投与を受けた者を含む］、111-205、及び 111-208 試験）では、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。111-202 試験の 2 年間のデータ、111-301 試験の 52 週のデータに基づき、ISR を特定されたリスクに分類した。ほとんどの ISR 反応は、軽度（グレード 1）、一過性であり（数時間以内に消失）、治療介入なしに消失した。長期継続試験の予定試験期間を踏まえ、長期継続試験の治験実施計画書では、連日投与の長期作用を確認するための反応の傾向、重症度、及び持続時間の変化を反映した ISR の収集に焦点を当てた。安全性の統合解析では、これらを考慮に入れて、以下の確実に一貫性のあるデータを示した。

- すべての ISR：重症度及び持続期間に関わらず、111-301、111-202、及び 111-206 試験で BMN 111 投与開始から 1 年以内に発現したすべての ISR を報告した。111-301 試験は、BMN 111 群のデータのみ対象とした（すなわち、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のデータは除外した）。
- 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）：すべての試験（111-301/302、111-202/205、及び 111-206/208 試験）で発現した ISR を報告した。111-301/302 試験では、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のデータも対象とした。

ISR 症状に関しても上記と同様の手順でデータを示し、プラセボを投与した被験者のデータは除外した。

**BMN 111 投与 1 年目に発現したすべての ISR**

BMN 111 投与 1 年目に、全投与集団の 88 例（53.7%）に 13704 件の ISR が発現した。最も多くみられた ISR の PT（全投与集団の 10%以上に発現）は、注射部位紅斑（46.3%、6613 件）、注射部位反応（45.1%、5912 件）、注射部位腫脹（22.6%、485 件）、注射部位蕁麻疹（10.4%、338 件）であった（表 2.7.4.2.1.10.1.3）。

111-301 試験でプラセボ群に無作為化され、111-302 試験から BMN 111 投与を開始した 61 例（日本人 4 例を含む）では、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 に限り報告した。そのため、統合解析での BMN 111 投与 1 年目の ISR 発現割合の算出には、この 61 例に発現した ISR データは除外した。ただし、発現割合の算出に用いた安全性解析対象集団の母数には、この 61 例も含まれた。その結果、統合解析での BMN 111 投与 1 年目の ISR 発現割合（全投与集団の 53.7%）は、52 週の 111-301 試験で得られた BMN 111 投与群の ISR 発現割合を下回った。111-301 試験での ISR 発現割合は 85.0%であり、これは BMN 111 投与 1 年目の ISR の発現割合を正確に示している。

**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）**

| 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** | - | **89.14** | - | **105.62** | - | **117.43** |
| **すべての注射部位反応** | **60 (45.8)** | **8286 (92.96)** | **74 (50.0)** | **10899 (103.19)** | **88 (53.7)** | **13704 (116.70)** |
| 注射部位紅斑 | 50 (38.2) | 4111 (46.12) | 63 (42.6) | 5465 (51.74) | 76 (46.3) | 6613 (56.31) |
| 注射部位反応 | 51 (38.9) | 3185 (35.73) | 60 (40.5) | 4411 (41.76) | 74 (45.1) | 5912 (50.35) |
| 注射部位腫脹 | 28 (21.4) | 447 (5.01) | 33 (22.3) | 458 (4.34) | 37 (22.6) | 485 (4.13) |
| 注射部位蕁麻疹 | 10 (7.6) | 216 (2.42) | 13 (8.8) | 224 (2.12) | 17 (10.4) | 338 (2.88) |
| 注射部位そう痒感 | 3 (2.3) | 222 (2.49) | 3 (2.0) | 222 (2.10) | 3 (1.8) | 222 (1.89) |
| 注射部位内出血 | 5 (3.8) | 19 (0.21) | 8 (5.4) | 32 (0.30) | 10 (6.1) | 34 (0.29) |
| 注射部位腫瘤 | 4 (3.1) | 34 (0.38) | 4 (2.7) | 34 (0.32) | 4 (2.4) | 34 (0.29) |
| 注射部位小水疱 | 2 (1.5) | 28 (0.31) | 2 (1.4) | 28 (0.27) | 2 (1.2) | 28 (0.24) |
| 注射部位疼痛 | 3 (2.3) | 8 (0.09) | 3 (2.0) | 8 (0.08) | 5 (3.0) | 18 (0.15) |
| 注射部位出血 | 3 (2.3) | 5 (0.06) | 4 (2.7) | 6 (0.06) | 5 (3.0) | 8 (0.07) |
| 注射部位発疹 | 3 (2.3) | 5 (0.06) | 3 (2.0) | 5 (0.05) | 3 (1.8) | 5 (0.04) |
| 注射部位炎症 | 2 (1.5) | 3 (0.03) | 2 (1.4) | 3 (0.03) | 2 (1.2) | 3 (0.03) |
| 注射部位変色 | 1 (0.8) | 1 (0.01) | 1 (0.7) | 1 (0.01) | 2 (1.2) | 2 (0.02) |
| 注射部位硬結 | 2 (1.5) | 2 (0.02) | 2 (1.4) | 2 (0.02) | 2 (1.2) | 2 (0.02) |

MedDRA：ICH 国際医薬用語集、m：事象の総発現件数、N：各統合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

n 及び m には、主要な試験（111-206、111-202、111-301 試験）での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 ISR のみを含めた。総曝露期間及び割合の分母には、111-301 試験でプラセボ群に割り付けられた 111-302 試験の被験者も含まれた。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（すわなち、111-301 試験でプラセボ群に割り付けられた 111-302 試験の被験者も含まれた）。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。総曝露期間には、111-301 試験でプラセボ群に割り付けられた被験者での 111-302 試験の 1 年目の曝露期間が含まれた。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 14.3.1.6.1

ISR のプロファイルには、すべての被験者（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除く）の投与 1 年目に認められたすべての ISR を考慮した。BMN 111 投与 1 年目に発現した ISR の平均件数（SD）は 155.7（145.7）件であり、中央値は 108.5（範囲：1～367）件であった。全投与集団での BMN 111 初回投与から ISR 初回発現までの平均時間（SD）は 9.3（34.2）日であり、直近の BMN 111 投与から ISR 発現までの時間は 0.42（1.64）時間であった。BMN 111 初回投与から ISR 初回発現までの時間の中央値は 1（範囲：1～269）日であり、直近の BMN 111 投与から ISR 発現までの時間の中央値は 0.07（範囲：0.0～12.1）時間（約 4 分）であった。ISR の平均持続時間（SD）は 1.37（8.19）時間、中央値は 0.62 時間（約 37 分）であった。グレード 2（中等度）の ISR が 2 例に 5 件（いずれも 111-301 試験で）発現したが、それ以外の投与 1 年目に発現した 13699 件の ISR はいずれもグレード 1（軽度）であった。ISR はいずれも消失（大部分が 24 時間未満）し、非重篤であり、治験薬の投与中断又は投与中止に至った被験者はいなかった［ISS（5.3.5.3.1）Table 14.3.1.7.1］。

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。

**グレード 2 以上又は 24 時間を超えて持続した ISR**

臨床試験の BMN 111 投与期間は最長 69.3 カ月であり、計 38 例（23.2%）に 197 件の ISR（グレード 2 以上又は 24 時間を超えて持続）が発現した。発現率は 0.77 件/人年であった。発現割合 5%以上の PT 別の ISR は、注射部位反応［27 例（16.5%）、144 件］、注射部位紅斑［16 例（9.8%）、35 件］であった（表 2.7.4.2.1.10.1.4）。3 例に発現した 7 件のグレード 2 の ISR のうち、2 例に発現した 5 件の ISR は、BMN 111 投与 1 年目に認められた。また、111-302 試験の 1 例（111-301 試験でプラセボ投与）では Day 1 にグレード 2 の注射部位反応（1 件）が発現し、別の 1 例（111-301 試験で BMN 111 投与）では Day 369 にグレード 2 の注射部位反応が発現した。この被験者は 111-301 試験の Day 9 に注射部位小水疱（グレード 2）、Day 186 に注射部位反応（グレード 2）を発現していた。ISR の平均持続時間（SD）は 27.67（51.47）時間であり、中央値は 5.50 時間であった。ISR はいずれも非重篤であり、消失（1 例のみ、転帰不明）し、治験薬の投与中断は必要としなかった［ISS（5.3.5.3.1）Table 14.3.1.7.2；111-302 試験中間報告書（5.3.5.2.3-1）Listing 16.2.7.6］。

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 2.7.4.2.1.10.1.4 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）**

| 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** |
| **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** | **25 (19.1)** | **168 (1.12)** | **30 (20.3)** | **175 (0.80)** | **38 (23.2)** | **197 (0.77)** |
| 注射部位反応 | 18 (13.7) | 122 (0.81) | 20 (13.5) | 124 (0.57) | 27 (16.5) | 144 (0.56) |
| 注射部位紅斑 | 13 (9.9) | 30 (0.20) | 14 (9.5) | 33 (0.15) | 16 (9.8) | 35 (0.14) |
| 注射部位腫脹 | 3 (2.3) | 10 (0.07) | 4 (2.7) | 11 (0.05) | 4 (2.4) | 11 (0.04) |
| 注射部位蕁麻疹 | 2 (1.5) | 3 (0.02) | 2 (1.4) | 3 (0.01) | 2 (1.2) | 3 (0.01) |
| 注射部位発疹 | 1 (0.8) | 1 (0.01) | 2 (1.4) | 2 (0.01) | 2 (1.2) | 2 (0.01) |
| 注射部位腫瘤 | 1 (0.8) | 1 (0.01) | 1 (0.7) | 1 (0.00) | 1 (0.6) | 1 (0.00) |
| 注射部位小水疱 | 1 (0.8) | 1 (0.01) | 1 (0.7) | 1 (0.00) | 1 (0.6) | 1 (0.00) |

ISR：注射部位反応、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、m：事象の総発現件数、N：各統合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）を使用してコード化した。
注記：24 時間を超えて持続した ISR（注射部位内出血を除く）事象を集計した。
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 14.3.1.6.2

**ISR 症状**

BMN 111 投与 1 年目に認められた ISR 症状の発現割合及び発現率を ISS（5.3.5.3.1）Table 14.3.1.8.1、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 ISS（5.3.5.3.1）Table 14.3.1.8.2、及び年ごとのグレード 2 以上又は 24 時間を超えて持続した ISR（内出血を除く）を ISS（5.3.5.3.1）Table 14.3.1.8.3 に示した。

### 2.7.4.2.1.10.2 血圧低下

BMN 111 は CNP アナログであり、血管緊張に対する生物学的作用が知られていることから BMN 111 は末梢血管拡張剤として作用する可能性があり、臨床試験中の血圧低下を観察し、注目すべき事象とした。

2.7.4.1.1.1 項に記したとおり、治験実施計画書に従って、来院時に血圧低下関連事象を厳格な血圧モニタリングにより特定した。治験責任医師は、事前に規定した血圧の変化を基準とせず、自らの臨床的判断に基づき CTCAE を用いて血圧低下関連の有害事象を報告した。2.7.4.4.1 項に詳述したとおり、バイタルサインの変化として報告された血圧低下を有害事象として評価することは重要である。血圧低下の記録がある症状の報告に関する具体的なガイダンスを治験責任医師に提供し、個別の症例報告書（症候性低血圧の記録）の頁で症候性の血圧低下を報告した。無症候性の血圧低下を有害事象として報告するか否かは、治験責任医師が判断した。

血圧低下の有害事象は、次の PT を用いて特定した（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）。また、症候性低血圧に関連する事象を特定するために、以下の PT を用いた（PT：疲労、悪心、意識消失、霧視、冷汗、浮動性めまい、失神、失神寸前の状態）。

血圧低下及びバイタルサインのパラメータに関する客観的な概要とともに、血圧及び心拍数の詳細な解析結果は、バイタルサインの項（2.7.4.4.1 項）に示した。

**二重盲検プラセボ対照データ**

上述した血圧低下の有害事象を特定するための検索基準に基づき、2 つの PT が特定された。プラセボ群では 3 例（4.9%）に 3 件、BMN 111 群では 8 例（13.3%）に 11 件の血圧低下の有害事象が認められた（表 2.7.4.2.1.10.2.1）。

日本人では、上記の検索基準に基づき特定された血圧低下の有害事象はなかった（表 2.7.4.2.1.1.2）。

**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）**

| 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** |
| **血圧低下の有害事象[c]** | **3 (4.9)** | **3 (0.0)** | **8 (13.3)** | **11 (0.2)** |
| 血圧低下 | 3 (4.9) | 3 (0.0) | 7 (11.7) | 10 (0.2) |
| 低血圧 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 1 (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 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。
c：111-301 試験の注目すべき事象の一覧には、低血圧と記載している。
出典：111-301 試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）Table 14.3.1.7.2

血圧低下の有害事象の BMN 111 初回投与から初回発現までの平均時間（SD）は、プラセボ群で 2.3（1.2）日（中央値：3 日、範囲：1～3 日）、BMN 111 群で 58.9（81.3）日（中央値：7 日、範囲：1～184 日）であった。直近の投与から初回発現までの平均時間（SD）は、プラセボ群で 8.44（13.07）時間（中央値：1.55 時間、範囲：0.3～23.5 時間）、BMN 111 群で 0.82（0.65）時間（約 49 分）［中央値：0.52 時間（約 31 分）、範囲：0.3～2.0 時間（18～120 分）］であった。BMN 111 群の 1 件のみ 2 時間以内に消失し、その他は 1 時間以内［平均値（SD）：37.0（28.6）分、中央値：31.0 分、範囲：5～90 分］に消失した。血圧低下の有害事象は、いずれも一過性、グレード 1（軽度）であり、治療介入なしに消失した。血圧低下の有害事象のために治験薬投与を中止した被験者はいなかった［111-301 試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）11.2.3.5.2 項、ISS（5.3.5.3.1）Table 14.3.1.7.6］。

BMN 111 群の 1 例（1.7%）にグレード 1 の症候性低血圧が 1 件認められたが、その他の血圧低下の有害事象はいずれも無症候性であった。症候性低血圧は Day 179 に、規定のバイタルサイン測定（心電図検査）及び投与後採血のあと、被験者が速やかに上体を起こしたときに発現し［投与後の SBP 低下は 20 mmHg 未満、DBP 低下は 10 mmHg 未満］、浮動性めまい及び悪心の症状を伴った。本事象は治療介入なしに消失した。簡単な叙述を 111-301 試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）の 11.2.3.5.2 項に示し、詳細は 14.3.3 項に示した。日本人では、症候性低血圧は認められなかった［111-301 試験、日本人帳票（5.3.5.1.1-2）Listing 16.2.7.8］。

上述の治験責任医師によって報告された症候性低血圧に加えて、本試験で発現したすべての有害事象を事前に規定した PT の一覧を用いて精査し、血圧低下に関連する可能性のある有害事象として以下の事象を特定した（上述の症候性低血圧を除く）。疲労［プラセボ群：0 例、BMN 111 群：4 例（6.7%）4 件（以下同順）］、悪心［4 例（6.6%）6 件、3 例（5.0%）3 件］、失神寸前の状態（発現中に血圧低下なし）［0 例、2 例（3.3%）2 件］、及び浮動性めまい［1 例（1.6%）1 件、4 例（6.7%）5 件（うち、浮動性めまい 4 件、処置によるめまい 1 件）］。日本人

では、プラセボ群の 1 例（25.0%）に 1 件の悪心が発現したが、BMN 111 群では上記に規定した PT は認められなかった（表 2.7.4.2.1.2.2.3）。

BMN 111 群で認められた事象の多くは自宅で発現しており、対応する血圧測定値は得られなかった。事象発生時の血圧測定値が得られていないため、報告された有害事象は血圧低下と関連なしと考えられた。また、意識消失、霧視、失神、又は冷汗は認められなかった。

血圧低下の有害事象のうち、事前に規定した SBP 又は DBP の閾値を下回る血圧低下（血圧測定値に基づく）と一致した事象はなかった（2.7.4.4.1 項）。

結論として、SBP 低下の発現割合に明らかな群間差はみられなかった。一方、DBP 低下は、プラセボ群と比較して BMN 111 群で発現割合が高く、血管緊張に対する CNP の生物学的作用と一致していた。BMN 111 群の 1 例にみられた 1 件の事象を除き、すべての血圧変化は無症候性であった。いずれの事象も非重篤、グレード 1（軽度）、一過性であり、治療介入なしに消失した。

## 統合安全性データ

BMN 111 の試験期間中に、全投与集団の 28 例（17.1%）に 51 件の上記基準に合致する血圧低下の有害事象（低血圧、血圧低下、起立性低血圧）が認められた。発現率は 0.20 件/人年であった（表 2.7.4.2.1.10.2.2）［ISS（5.3.5.3.1）Listing 16.2.8.2］。発現率の 95%信頼区間（CI）は、ISS（5.3.5.3.1）の Table 14.3.1.6.3.2 に示した。

**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）**

| 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** |
| **血圧低下の有害事象[c]** | **16 (12.2)** | **20 (0.13)** | **23 (15.5)** | **41 (0.19)** | **28 (17.1)** | **51 (0.20)** |
| 低血圧 | 8 (6.1) | 8 (0.05) | 15 (10.1) | 29 (0.13) | 20 (12.2) | 38 (0.15) |
| 血圧低下 | 8 (6.1) | 11 (0.07) | 8 (5.4) | 11 (0.05) | 9 (5.5) | 12 (0.05) |
| 起立性低血圧[d] | 1 (0.8) | 1 (0.01) | 1 (0.7) | 1 (0.00) | 1 (0.6) | 1 (0.00) |

MedDRA：ICH 国際医薬用語集、m：事象の総発現件数、N：各統合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）を使用してコード化した。

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。

c：注目すべき事象の一覧には、低血圧と記載している。

d：本事象の医師記載用語は「起立して測定中の症候性低血圧（symptomatic hypotension while standing while doing measurement）」であったが、起立性低血圧としてコードされた（以下の叙述を参照）

出典：ISS（5.3.5.3.1）Table 14.3.1.6.3.1

全投与集団では、28 例（17.1%）に血圧低下がみられ、大多数（22/28 例）ではグレード 1（43/51 件）の事象発現であった。グレード 2（7/51 件）の事象を認めたのは 6/28 例であった（なお、1 件はグレード不明）。グレード 3 又はグレード 4 の事象はみられず、重篤又は治験薬の投与中止に至った血圧低下事象は認められなかった。28 例にみられた血圧低下の発現件数は、1 件が 14 例、2 件が 8 例、3 件が 3 例、及び 4 件が 3 例であった。BMN 111 初回投与後から初回発現までの平均時間（SD）は 82.0（126.8）日であり、中央値は 10（範囲：1～449）日であった。また、直近の投与から事象発現までの平均時間（SD）は 0.69（0.50）時間であり、中央値は 0.52（範囲：0.2～2.0）時間であった。血圧低下の発現率は、BMN 111 投与 1 年目が最も高く（0.36 件/人年）、年々低下した（0.00～0.08 件/人年）（表 2.7.4.2.1.5.1）。投与 1 年目には厳格な血圧モニタリングを実施し、2 年目以降と比較して高頻度に長期にわたって血圧を測定した。1 年目の発現頻度の高さは、その影響を受けている可能性がある。51 件のうち、結果が得られた 44 件の大部分は 1 時間以内に消失し、持続時間の平均値（SD）は 0.78（1.01）時間（約 47 分）、中央値は 0.33（範囲：0～4.2）時間（約 20 分）であった。すべての血圧低下事象は、投与中断又は投与中止を必要とすることなく消失した（なお、データ欠落が 1 件あった）［ISS（5.3.5.3.1）Table 14.3.1.7.3］。

すべての試験で、事前に規定した検索基準に従って特定した血圧低下事象の大部分は、無症候性であった（45/51 件）。

症候性の血圧低下事象を特定するため、治験実施計画書に従って、報告されたすべての有害事象の PT を精査した。全投与集団の計 8 例（4.9%）に症候性低血圧が認められ、全例が 15 μg/kg の BMN 111 投与を受けていた。事前に規定した血圧低下の検索基準に従って特定された事象が 6 件で、その他に失神及び失神寸前の状態が各 1 件であった［ISS（5.3.5.3.1）Listing 16.2.7.1］。症候性低血圧は、いずれも同日内に消失し、治験薬の投与中断や投与中止に至った被験者はいなかった。1 件を除き、いずれの事象も治療介入なしに消失した。症候性低血圧を発現した被験者の簡単な叙述を以下に示し、詳細な叙述は各試験総括報告書に示した。

- 111-202 試験の Day 246（初回発現）、1 例（1[redacted] 歳、日本人）に 2 件の状況失神が発現した。本事象は、看護師が採血の静脈確保に失敗し、2 回目の採血準備をしているところを座った状態で見ているときに発現した。発現時、被験者は蒼白となり発汗がみられた（血圧測定値：投与前 131/69 mmHg、事象発現中 60/37 mmHg、回復後 127/68 mmHg）。2 回目の発現は 111-202 試験の Day 366 であり、看護師が採血のための静脈経路の確保を 4 回試み、5 回目の静脈確保を試みているのを座ったまま見ているとき、被験者は蒼白となり発汗がみられた（血圧測定値：投与前 127/65 mmHg、事象発現中 118/56 mmHg、回復後 131/68 mmHg）。その後、失神の再発はなく、長期継続試験（111-205 試験）で治験薬の投与を継続している［111-202 試験総括報告書（5.3.5.2.1-1）12.3.2.3 項］。
- 111-202 試験の Day 451（投与 47 分後）、1 例（[redacted] 歳）に 1 件のグレード 2 の失神寸前の状態が発現した。本事象は大量の排尿に伴って発現し、被験者には蒼白、冷汗、疲労の症状がみられた（血圧測定値：投与前 117/68 mmHg、事象発現中 91/63 mmHg、回復後 106/52 mmHg）。その後、失神寸前の状態が再発することはなく、長期継続試験（111-205 試

験）で治験薬投与を継続している［111-202 試験総括報告書（5.3.5.2.1-1）12.3.2.3 項；111-205 試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）Listing 16.2.8.2.1］。

- 111-205 試験の Day 1017（投与 30 分後）、1 例（[redacted] 歳）に 1 件のグレード 2 の浮動性めまいを伴う症候性低血圧が発現した（血圧測定値：投与前 122/73 mmHg、事象発現中 88/54 mmHg、回復後 111/60 mmHg）。事象は投与後 45 分以内に消失し、その後、同様の事象の再発はなく、被験者は試験を継続している［111-205 試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）11.3.2.2 項］。
- 111-202 試験の Day 1088（投与 1 時間 51 分後）、1 例（[redacted] 歳）に 1 件のグレード 1 の症候性低血圧が発現した。本被験者は、これ以前に Day 718 にもグレード 1 の失神寸前の状態（血圧低下の記録なし）の発現があった。Day 1088、事象は身体測定で起立姿勢のときに発現し、浮動性めまい、目が据わって動かない状態、悪心、蒼白などの症状を伴った（PT：起立性低血圧）［血圧測定値：投与前 115/67 mmHg、事象発現中 90/60 mmHg、回復後（クリニックから出る際）116/63 mmHg］。血圧は 5 分でベースライン値に戻ったが、その間に心拍数及び血圧はわずかに変動した。投与から 1 時間 56 分後の血圧測定値は 114/58 mmHg、投与 2 時間 4 分後は 102/69 mmHg であった。横になって飲み物を飲んだところ気分が改善し、クリニックを出る際の血圧測定値は 116/63 mmHg であった［111-205 試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）11.3.2.2 項）。
- 111-301 試験の Day 179（投与 32 分後）、[redacted] 歳の被験者に浮動性めまい及び嘔吐の症状を伴うグレード 1 の低血圧が 1 件発現した（血圧測定値：投与前 108/65 mmHg、事象発現中 90/57 mmHg、回復後 103/67 mmHg）。小児科医の診察時、被験者の状態は安定していたが、被験者は規定の心電図検査（バイタルサイン測定）及び規定時間内の投与後採血が終わると、すぐに起き上がった。本事象は 5 分持続した後、投与から 37 分後に治療介入なしに消失した。その後、事象の再発はみられず、被験者は長期継続試験（111-302 試験）で BMN 111 投与を継続している［111-301 試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）11.2.3.5.2 項］。
- 111-302 試験の Day 1（投与 45 分後）、[redacted] 歳の被験者にグレード 1 の嘔吐を伴う低血圧が 1 件発現した（血圧測定値：投与前 111/57 mmHg、事象発現中 72/57 mmHg、回復後 107/62 mmHg）。本被験者は 111-301 試験でプラセボ投与を受けていた。本事象は治療介入なしに消失し、バイタルサインは投与から 1.5 時間で基準値に戻った。治験薬に対する処置はなく、その後、事象の再発はみられず、被験者は 111-302 試験で BMN 111 投与を継続している［111-302 試験中間報告書（5.3.5.2.3-1）11.2.3.5.2 項］。
- 111-302 試験の Day 178（投与 40 分後）、[redacted] 歳の被験者に浮動性めまい、蒼白、活動性低下を伴うグレード 2 の低血圧が 1 件発現した（血圧測定値：投与前 126/77 mmHg、事象発現中 52/32 mmHg、回復後 112/48 mmHg）。本被験者は、111-301 試験のプラセボ投与中にも血圧低値（最低 SBP/DBP：75/33 mmHg）がみられ、111-302 試験の投与前血圧も 52/32 mmHg と低値であった。治験薬投与は試験看護師の前で行われ、合併症はみられなかった。投与 40 分後、被験者に蒼白及びめまいがみられ、バイタルサインのモニターで顕著な低血圧が認められた。試験看護師は、被験者が前日の夜から昼頃（午前 11:45）まで何も飲食してい

なかったため、治験薬投与時に脱水状態であったと考え、治験責任医師に相談せずに静脈内（IV）カテーテルで輸液投与を開始した。知らせを受けた治験責任医師は、診察及び継続モニターで血圧が上昇していたため、経口補液で十分と考えてIV輸液を中止した。その時点で、約100 mLの生理食塩水が投与されていた。被験者の血圧は105/48 mmHg（治験薬投与から約1時間後）に回復し、さらに112/48 mmHg（治験薬投与から約1.5時間後）まで回復した。本事象発現中、被験者は意識を保ったままであった。被験者は、翌日も治験実施医療機関で治験薬投与と血圧モニタリングを受けるように指示された。翌日、被験者は投与の約1時間前に食事と水分（200 mL以上の水又はジュース）を摂取し、その日は投与後に血圧低下はみられなかった。家族は、投与の1時間前に200 mL以上の水又はジュースを被験者に与え、投与後は家庭の血圧モニターで血圧を測定し、血圧が低下した場合はすぐに連絡するように指示された（その後、家族から血圧低下の報告はなかった）。治験薬に対する処置はなかった。その後、同事象の再発はみられず、被験者は治験薬投与を継続している［111-302試験中間報告書（5.3.5.2.3-1）11.2.3.5.2項］。

- 111-302試験のDay 1（111-301試験のBMN 111投与開始時からDay 359）（投与30分後）、[redacted]歳の被験者は、グレード1の浮動性めまいを伴う低血圧（血圧測定値：投与前115/90 mmHg、事象発現中76/46 mmHg、回復後98/69 mmHg）を1件発現した。本被験者は111-301試験でもBMN 111投与を受けていた。本事象は25分持続し、治療介入なしに投与後55分で消失した。治験薬に対する処置はなかった。その後、同事象の再発はみられず、被験者は治験薬投与を継続している［111-302試験中間報告書（5.3.5.2.3-1）11.2.3.5.2項］。

BioMarin社は、治験責任医師から報告された症候性低血圧の記録がある上記症例に加えて、予め定義したPTの一覧を用いて発現したすべての有害事象を評価し、血圧低下と関連している可能性がある症状を特定した。その結果、疲労［7例（4.3%）10件］、悪心［8例（4.9%）、13件］、失神寸前の状態［4例（2.4%）、5件］、及び浮動性めまい［10例（6.1%）、15件（うち、浮動性めまい14件、処置による浮動性めまい1件）］の有害事象を特定した（上述した症候性低血圧を除く）。これらの事象の多くは自宅で発現しており、対応する血圧測定値がなく、本事象発現時の血圧の値がないことから、報告された有害事象は血圧低下と関連なしと考えられた。意識消失、霧視、又は冷汗は認められなかった［ISS（5.3.5.3.1）Table 14.3.1.2.3］。

BMN 111の臨床試験中、2件の有害事象（グレード2の洞性頻脈、グレード1の頻脈が各1例）が注目すべき事象である心拍数の変化の検索基準と一致した。いずれの事象も孤発性であり、治験薬と関連なしと判断された。上記事象については、2.7.4.2.1.10.5項で検討する。

結論として、事象の大部分はグレード1（軽度）かつ無症候性であった。すべての事象は、非重篤、一過性（1時間以内に消失）であり、治療介入なしに消失した。

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。

### 2.7.4.2.1.10.3 過敏症

過敏症事象は、過敏症（SMQ の狭義）に含まれる PT を用いた検索基準に基づき特定した。また、BioMarin 社が定義したアルゴリズム的アナフィラキシー（SMQ）は、MedDRA SMQ の「アナフィラキシー反応」に含まれる PT を用いて検索し、次の時間的制約を規定した。狭義検索した PT には時間的制約を設けず、広義検索した PT では、異なる 2 つクラスの 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。

重大な過敏症が発現した場合や、治験責任医師又は BioMarin 社が必要と判断した場合に、総 IgE 及び薬剤特異的 IgE 検査用検体を採取した。重大な過敏症とは、グレード 3 以上、又は BMN 111 の投与中断若しくは投与中止に至った過敏症、あるいは治験責任医師又は BioMarin 社が重大と判断した過敏症（単発の限局性 ISR を除く）と定義した。

試験期間中にグレード 3 以上の過敏症又はアナフィラキシーの発現は認められず、投与開始後に IgE 検査は行われなかった。Day 1（投与前）では、すべての検体の薬剤特異的 IgE 検査が陰性であった。

**二重盲検プラセボ対照データ**

過敏症の発現割合は、プラセボ群［7 例（11.5%）13 件］と比較して BMN 111 群［16 例（26.7%）81 件］で高かった。これは、BMN 111 群で注射部位蕁麻疹が多くみられたことによる影響が大きい。最も多くみられた過敏症（PT）は、注射部位蕁麻疹［プラセボ群：2 例（3.3%）5 件、BMN 111 群：8 例（13.3%）71 件、以下同順］であり、次いで注射部位発疹［0 例、3 例（5.0%）5 件］が多かった。その他の過敏症（PT）は、両群とも各 1 例の発現であった［111-301 試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）Table 11.2.3.5.3.1］。

BMN 111 群の 1 例にグレード 2（中等度）の注射部位蕁麻疹が 2 件発現したが、その他の過敏症はいずれもグレード 1（軽度）であった。試験中にグレード 3 以上の過敏症は認められず、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［111-301 試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）11.2.3.5.3 項］。

日本人では、BMN 111 群で 1/3 例、プラセボ群で 1/4 例に過敏症事象が発現した。BMN 111 群の 1 例でみられた過敏症は、グレード 1 の薬疹（医師記載用語：セフゾンによる発疹）であり、治験薬と関連なしと判断された。本事象は、外用ゲンタマイシン硫酸塩及び経口レボセチリジン塩酸塩で治療後に消失した。プラセボ群の 1 例でみられた過敏症は、グレード 1 の接触皮膚炎（医師記載用語：接触皮膚炎の悪化）であり、治験薬と関連なしと判断された［111-301 試験、日本人帳票（5.3.5.1.1-2）Listing 16.2.7.10］。

統合安全性データ

PT 別の過敏症事象の発現割合及び曝露程度で調整した発現率を表 2.7.4.2.1.10.3.1 に示す。

BMN 111 試験期間中、全投与集団の 44 例（26.8%）に計 393 件の過敏症事象（過敏症の検索基準に一致）が発現し、発現率は 1.54 件/人年であった。最も多くみられた過敏症事象（PT）は、注射部位蕁麻疹［18 例（11.0%）339 件］であり、次いで発疹［11 例（6.7%）14 件］が多かった。その他の 3 例以上にみられた過敏症事象（PT）は、注射部位発疹（4 例）、蕁麻疹（4 例）、薬物過敏症（3 例）であった。注射部位蕁麻疹（1.3 件/人年）を除き、すべての過敏症事象（PT）の発現率は 1 件/人年未満であった。

いずれの試験でも、グレード 3 以上の過敏症事象は認められず、治験薬の投与中止に至った過敏症事象もなかった。2 例が計 3 件の過敏症事象のため治験薬の投与を中断したが、いずれも治験薬と関連なしと判断された。中断した 1 例は、Day 248 に薬物過敏症［扁桃摘出後の経口抗生物質に起因するアレルギー反応（発疹）］を発現し、Day 477 にも発疹を発現した。もう 1 例は、Day 327 に薬物過敏症（アモキシシリンに起因する全身性蕁麻疹）を発現した。これら 3 件の過敏症事象は、いずれも消失した。［ISS（5.3.5.3.1）Table 14.3.1.4.4；111-205 試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）Listing 16.2.7.10］。

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［ISS（5.3.5.3.1）Listing 16.2.7.2］。

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 2.7.4.2.1.10.3.1 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）**

| 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** |
| **過敏症（SMQ 狭義）** | **29 (22.1)** | **245 (1.63)** | **37 (25.0)** | **271 (1.24)** | **44 (26.8)** | **393 (1.54)** |
| 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) |
| 発疹 | 5 (3.8) | 5 (0.03) | 9 (6.1) | 12 (0.06) | 11 (6.7) | 14 (0.05) |
| 注射部位発疹 | 3 (2.3) | 5 (0.03) | 4 (2.7) | 6 (0.03) | 4 (2.4) | 6 (0.02) |
| 皮膚炎 | 1 (0.8) | 3 (0.02) | 2 (1.4) | 5 (0.02) | 2 (1.2) | 5 (0.02) |
| 薬物過敏症 | 1 (0.8) | 1 (0.01) | 3 (2.0) | 4 (0.02) | 3 (1.8) | 4 (0.02) |
| そう痒性皮疹 | 1 (0.8) | 1 (0.01) | 1 (0.7) | 1 (0.00) | 2 (1.2) | 4 (0.02) |
| 蕁麻疹 | 2 (1.5) | 2 (0.01) | 4 (2.7) | 4 (0.02) | 4 (2.4) | 4 (0.02) |
| 全身性皮疹 | 1 (0.8) | 1 (0.01) | 2 (1.4) | 3 (0.01) | 2 (1.2) | 3 (0.01) |
| 湿疹 | 2 (1.5) | 2 (0.01) | 2 (1.4) | 2 (0.01) | 2 (1.2) | 2 (0.01) |
| 過敏症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 2 (0.01) |
| アレルギー性鼻炎 | 1 (0.8) | 1 (0.01) | 2 (1.4) | 2 (0.01) | 2 (1.2) | 2 (0.01) |
| 血中免疫グロブリンＥ増加 | 1 (0.8) | 1 (0.01) | 1 (0.7) | 1 (0.00) | 1 (0.6) | 1 (0.00) |
| アレルギー性皮膚炎 | 1 (0.8) | 1 (0.01) | 1 (0.7) | 1 (0.00) | 1 (0.6) | 1 (0.00) |
| 薬疹 | 1 (0.8) | 1 (0.01) | 1 (0.7) | 1 (0.00) | 1 (0.6) | 1 (0.00) |
| 口唇腫脹 | 1 (0.8) | 1 (0.01) | 1 (0.7) | 1 (0.00) | 1 (0.6) | 1 (0.00) |
| 複合アレルギー | 1 (0.8) | 1 (0.01) | 1 (0.7) | 1 (0.00) | 1 (0.6) | 1 (0.00) |
| 口囲皮膚炎 | 1 (0.8) | 1 (0.01) | 1 (0.7) | 1 (0.00) | 1 (0.6) | 1 (0.00) |
| 紅斑性皮疹 | 1 (0.8) | 1 (0.01) | 1 (0.7) | 1 (0.00) | 1 (0.6) | 1 (0.00) |
| 膿疱性皮疹 | 1 (0.8) | 1 (0.01) | 1 (0.7) | 1 (0.00) | 1 (0.6) | 1 (0.00) |

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、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）を使用してコード化した。
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 14.3.1.6.5

### 2.7.4.2.1.10.4 骨折

骨折は、「骨折」を含むPT、並びにMedDRA PTの骨の分断化、骨亀裂、肩甲骨胸郭解離、及びフレイルチェストを用いた検索基準に基づき特定した。

**二重盲検プラセボ対照データ**

111-301試験では、BMN 111群の1例で1件の橈骨骨折（重篤な有害事象）が認められた。当該被験者（1[redacted]歳）には、ACH関連の病歴（骨切り術及び四肢再建手術）があった。Day 338にキックスクーターから転落し、左腕に橈骨遠位端骨折（重篤、グレード3）を負った。治験責任医師は、本事象はBMN 111投与と関連なしと判断した。被験者には、橈骨骨幹の非観血的整復、骨接合、及び弾性安定髄内釘の挿入が施行された。骨折は合併症なく治癒した［111-301試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）11.2.3.5.4項］。

日本人で骨折の有害事象は報告されなかった（表2.7.4.2.1.1.2）。

**統合安全性データ**

15 μg/kgのBMN 111投与を受けた2例で骨折（注目すべき事象）が報告された。いずれもグレード3（重度）で、治験薬と関連なしと判断された。2例とも回復し、治験薬の投与中断はなかった［表2.7.4.2.1.1.3；ISS（5.3.5.3.1）Listing 16.2.7.3］。

2件の骨折のうち1件は、上述した111-301試験の1例であり、Day 338に橈骨骨折を負った。もう1件は、111-206試験の粗大運動遅延及び筋力低下の病歴を有する[redacted]歳のセンチネル被験者での骨幹端骨折であった。被験者は、直前にベッドから滑り落ち、母親が落下を防ぐために被験者の左手を掴んだ。その後、Day 185に被験者は手関節痛及び腫脹［非重篤、グレード1（軽度）の靭帯痛］を訴え、左腕を使わないようになった。緊急X線検査及び整形外科研修医による初期評価で肘関節の脱臼が認められた。Day 186にグレード3（重度）の骨幹端骨折として報告され、7～10日後のテキサス州の専門医による追跡調査で左手首の若木骨折が認められた。不快感を軽減するため、取り外し可能なスプリントを装着した。整形外科の経過観察来院時のX線検査で、転位のない左遠位骨幹端骨折の治癒を認め、それ以上の介入は不要であった。本事象は、治験責任医師により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）11.3.1.4.4項］。

### 2.7.4.2.1.10.5 心拍数の変化

BMN 111はCNPアナログであり、血管緊張に対する生物学的作用が知られている。また、前臨床試験では高用量における心拍数の増加を認めていることから、臨床試験中の心拍数の変化を観察し、注目すべき事象とした。

心拍数の変化は、MedDRA PT の心房頻脈、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、徐脈を用いた検索基準に基づき特定した。

二重盲検プラセボ対照データ

111-301 試験では、事前に規定した検索基準に基づく心拍数変化に関連する事象は認められなかった。

統合安全性データ

事前に規定した検索基準に基づき、2 件の心拍数の変化に関連する事象（洞性頻脈及び頻脈が各 1 例）が特定された。2 例にみられた事象は、以下のとおりである。

- 111-205 試験で、Day 1122 に非心臓性胸痛の訴えがあった[redacted] 歳の被験者で、Day 2025 に孤発性の洞性頻脈（グレード 2、非重篤）が発現した。QTcB 延長がみられたが、QTcF は正常であった。詳細な心臓学的評価を実施したところ、心電図及び心エコー図の結果に病的所見は認められなかった。頻脈はみられず、心電図間隔はすべて正常であった。心臓病専門医は、胸痛について非心臓性の胸壁痛と評価し、治験薬との関連なしと判断した。治療介入は必要なく、治験薬の投与中断はなかった。被験者は治験薬投与を継続しており、洞性頻脈などの心血管系事象の再発は認められなかった［111-205 試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）11.3.2.3 項］。
- 111-302 試験で 15 μg/kg の BMN 111 投与を受けた 1[redacted] 歳の被験者で、Day 457 に孤発性の頻脈（グレード 1、非重篤）が発現した。本事象は治療介入せずに同日消失し、治験薬と関連なしと判断された。頻脈に併発した事象はなく、血圧低下も認められなかった［111-302 試験中間報告書（5.3.5.2.3-1）11.2.3.5.1 項］。

心拍数の変化に関連する事象のプロファイルは、ISS（5.3.5.3.1）の Table 14.3.1.7.4 に示した。

### 2.7.4.2.2 器官別又は症候群別有害事象の解析

BMN 111 の臨床試験で認められた有害事象の発現割合を、SOC 別に表 2.7.4.2.1.2.1.3 に示した。結果は、2.7.4.2.1.2.1 項で考察した。

### 2.7.4.2.3 個別有害事象の文章による説明

すべての重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、特定の注目すべき事象（症候性低血圧、骨折、虚血性骨壊死）、及び妊娠に関する叙述は、個々の試験総括報告書（5.3.5）に示した。

### 2.7.4.3 臨床検査値の評価

#### 2.7.4.3.1 各臨床検査項目の評価

臨床検査パラメータの経時的な変動について、投与後のベースラインからの悪化を評価した。可能な場合は、臨床検査値に National Cancer Institute Common Terminology Criteria（NCI-CTC）の臨床検査値グレードを適用した。

#### 2.7.4.3.1.1 血液学的検査

二重盲検プラセボ対照データ

全体として、111-301 試験では、経時的な血液学的検査パラメータの平均値に臨床的に意義のある変化はみられなかった。

いずれの投与群（BMN 111 及びプラセボ）でも、ほぼすべての CTCAE グレードの変化は、基準値又はグレード 1（ベースライン）からグレード 1 又は 2（投与後）への変化であった（表 2.7.4.3.1.1.1）。日本人での血液学的検査パラメータの CTCAE グレードの変化は、表 2.7.4.3.1.1.2 に示す。

**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）**

| 臨床検査値異常、n (%)[a] | 基準値からグレード 1 | | 基準値からグレード 2 | | グレード 1 から 2 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ群 (N = 61) | BMN 111 群 (N = 60) | プラセボ群 (N = 61) | BMN 111 群 (N = 60) | プラセボ群 (N = 61) | BMN 111 群 (N = 60) |
| 貧血 | 3 (4.9%) | 5 (8.3%) | 1 (1.6%) | 0 | 0 | 0 |
| ヘモグロビン増加 | 8 (13.1%) | 13 (21.7%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 白血球低下 | 27 (44.3%) | 20 (33.3%) | 0 | 1 (1.7%) | 2 (3.3%) | 1 (1.7%) |
| 血小板低下 | 11 (18.0%) | 6 (10.0%) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7%) |
| 好中球低下 | 22 (36.1%) | 16 (26.7%) | 3 (4.9%) | 3 (5.0%) | 4 (6.6%) | 9 (15.0%) |
| リンパ球低下 | 1 (1.6%) | 4 (6.7%) | 1 (1.6%) | 2 (3.3%) | 0 | 0 |
| リンパ球増加 | 0 | 0 | 5 (8.2%) | 11 (18.3%) | 0 | 0 |

CTCAE：有害事象共通用語規準、N：投与群の総被験者数、n：事象の総発現被験者数、NCI：米国国立がん研究所
臨床検査値異常の重症度（グレード）は、NCI CTCAE version 4.0 を用いて評価した。
ベースライン値は、治験薬投与前の最後の測定値とした。臨床検査結果は、治験薬投与開始から投与終了後 30 日までのデータを含めた。
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。
出典：111-301 試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）Table 14.3.5.2.2

**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）]**

| 臨床検査値異常、n (%)[a] | 基準値からグレード 1 | | 基準値からグレード 2 | |
|---|---|---|---|---|
| | プラセボ群 (N = 4) | BMN 111 群 (N = 3) | プラセボ群 (N = 4) | BMN 111 群 (N = 3) |
| 白血球低下 | 2 (50.0) | 2 (66.7) | - | - |
| 好中球低下 | 1 (25.0) | 2 (66.7) | - | - |
| リンパ球低下 | - | - | - | 1 (33.3) |

CTCAE：有害事象共通用語規準、N：投与群の総被験者数、n：事象の総発現被験者数、NCI：米国国立がん研究所
臨床検査値異常の重症度（グレード）は、NCI CTCAE version 4.0 を用いて評価した。
ベースライン値は、治験薬投与前の最後の測定値とした。臨床検査結果は、治験薬投与開始から投与終了後 30 日までのデータを含めた。
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。
出典：111-301 試験、日本人帳票（5.3.5.1.1-2）Table 14.3.5.2.2

全体として、グレード 0 又は 1（ベースライン）から投与後グレード 1 又は 2 に変化した全体の被験者数は、BMN 111 群とプラセボ群で同程度であった。貧血は BMN 111 群 5 例、プラセボ群 4 例（以下同順）、ヘモグロビン増加は 13 例と 8 例、白血球低下は 22 例と 29 例、血小板低下は 7 例と 11 例、好中球低下は 28 例と 29 例、リンパ球低下は 6 例と 2 例、及びリンパ球増加は 11 例と 5 例にみられた。

グレード 3 への変化は、以下の 3 例でみられた［111-301 試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）11.4.2.1.2 項］。

- 白血球低下：BMN 111 群の 1 例（1.7%）（グレード 1 からグレード 3 に変化）
- 好中球低下：BMN 111 群の 1 例（1.7%）（基準値からグレード 3 に変化）、プラセボ群の 1 例（1.6%）（グレード 1 からグレード 3 に変化）

上記の 3 例の変化は、自然治癒性であり、次の来院時には消失していた。

事象の発現時期に一定の傾向はみられず、変化は一過性であり、治療介入なしに自然に消失した。いずれの臨床検査値変動も有害事象との関連がみられなかったことから、臨床的な意義はないと考えられた。両群間の臨床検査値に一定の傾向はみられなかった。

日本人では、血液学的検査パラメータの白血球低下及び好中球低下で、基準値（ベースライン）から投与後グレード 1 に変化した被験者数は、BMN 111 群とプラセボ群で同程度であった。BMN 111 群の 1 例では、リンパ球（低下）が基準値（ベースライン）から投与後グレード 2 に変化した（表 2.7.4.3.1.1.2）。全体として、日本人での臨床検査値変動の傾向及び種類は、111-301 試験の全体集団の結果と同様であった。

111-301 試験では、血液学的検査パラメータに関連するグレード 3 の有害事象は認められなかった。詳細は、111-301 試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）の 11.4.2.1.2 項に示した。

統合安全性データ

全体として、経時的な血液学的検査パラメータの平均値に臨床的に意義のある変化はみられなかった［ISS（5.3.5.3.1）Table 14.3.4.1.1～Table 14.3.4.1.10］。経時的な血液学的パラメータの平均値のプロットを、ISS（5.3.5.3.1）の Figure 14.3.4.1a に示した。血液学的検査値のベースラインから投与後最悪時の CTCAE グレードの変化は ISS（5.3.5.3.1）の Table 14.3.4.1.11、ベースラインからの臨床検査結果（基準値／異常値）の変化は ISS（5.3.5.3.1）の Table 14.3.4.1.12 に要約した。

全投与集団での基準値（ベースライン）から投与後グレード 1 への変化には、以下が含まれた。

- 貧血 15 例（9.1%）、ヘモグロビン増加 26 例（15.9%）、白血球低下 58 例（35.4%）、血小板低下 23 例（14.0%）、好中球低下 53 例（32.3%）、及びリンパ球低下 9 例（5.5%）

基準値（ベースライン）から投与後グレード 2 への変化には、以下が含まれた。

- 貧血 1 例（0.6%）、ヘモグロビン増加 1 例（0.6%）、白血球低下 4 例（2.4%）、血小板低下 3 例（1.8%）、好中球低下 3 例（1.8%）、リンパ球低下 3 例（1.8%）、及びリンパ球増加 18 例（11.0%）

グレード 1（ベースライン）から投与後グレード 2 への変化には、以下が含まれた。

- ヘモグロビン増加 1 例（0.6%）、白血球低下 3 例（1.8%）、血小板低下 1 例（0.6%）、及び好中球低下 12 例（7.3%）

計 9 例で、基準値、グレード 1、又はグレード 2（ベースライン）から投与後グレード 3 への変化が認められた。詳細は、111-301 試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）11.4.2.1.2 項、及び 111-205 試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）11.4.2.2 項に示した。

- 白血球低下：グレード 1 からグレード 3 が 1 例（0.6%）
- 好中球低下：基準値からグレード 3 が 5 例（3.0%）、グレード 1 からグレード 3 が 1 例（0.6%）、及びグレード 2 からグレード 3 が 1 例（0.6%）
- リンパ球低下：基準値からグレード 3 が 1 例（0.6%）

なお、ベースライン（BMN 111 初回投与前）の時点で、69 例（42.0%）にグレード 1 又はグレード 2 の好中球低下、52 例（31.7%）にグレード 1 の白血球低下、及び 20 例（12.2%）にグレード 1 のヘモグロビン増加がみられた。

全投与集団での血液学的検査値の変化の頻度は、111-301 試験のプラセボ群の結果と同様であった。全投与集団の 10%超にみられた基準値からグレード 1 への変化は、ヘモグロビン増加（15.9%）、白血球低下（35.4%）、血小板低下（14.0%）、及び好中球低下（32.3%）であった

［ISS（5.3.5.3.1）Table 14.3.4.1.11］。上記の結果は、111-301 試験のプラセボ群での基準値（ベースライン）からグレード 1 への変化の結果と同様であった［プラセボ群：ヘモグロビン増加（13.1%）、白血球低下（44.3%）、血小板低下（18.0%）、及び好中球低下（36.1%）］（表 2.7.4.3.1.1.1）。

試験期間中、全体でベースラインから投与後最悪時の変動が最も多くみられた検査項目は、白血球低下及び好中球低下であった。事象の発現時期に一定の傾向はみられず、大部分は自然治癒性であり、次の来院時には消失していた。

111-202 試験の用量漸増期に用量依存性は認められず、時間依存性も認められなかった。さらに、二重盲検プラセボ対照試験の 111-301 試験では、グレード 1 又はグレード 2 の白血球低下及び好中球低下がみられた被験者数は、BMN 111 群とプラセボ群で同程度であった。

BMN 111 の臨床試験中に、血液学的検査パラメータに関連するグレード 3 の有害事象は認められなかった。

### 2.7.4.3.1.2 生化学検査

**二重盲検プラセボ対照データ**

全体として、111-301 試験では、経時的な生化学検査パラメータの平均値に臨床的に意義のある変化はみられなかった。

いずれの投与群（BMN 111 及びプラセボ）でも、ほぼすべての CTCAE グレードの変化は、基準値又はグレード 1（ベースライン）からグレード 1 又は 2（投与後）への変化であった（表 2.7.4.3.1.2.1）。

日本人での生化学検査パラメータの CTCAE グレードの変化は、111-301 試験の日本人帳票（5.3.5.1.1-2）Table 14.3.5.2.1 に示した。試験期間中、日本人では生化学検査パラメータの CTCAE グレードに変化はみられなかった。

**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）**

| 臨床検査値異常、n (%)[a] | 基準値からグレード 1 | | 基準値からグレード 2 | | グレード 1 から 2 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ群 (N = 61) | BMN 111 群 (N = 60) | プラセボ群 (N = 61) | BMN 111 群 (N = 60) | プラセボ群 (N = 61) | BMN 111 群 (N = 60) |
| アルカリホスファターゼ増加 | 4 (6.6%) | 10 (16.7%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ALT 増加 | 11 (18.0%) | 13 (21.7%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| AST 増加 | 4 (6.6%) | 6 (10.0%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 低血糖 | 2 (3.3%) | 1 (1.7%) | 0 | 1 (1.7%) | 0 | 0 |
| 高血糖 | 8 (13.1%) | 6 (10.0%) | 0 | 1 (1.7%) | 0 | 0 |
| 低ナトリウム血症 | 12 (19.7%) | 7 (11.7%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血中ビリルビン増加 | 1 (1.6%) | 1 (1.7%) | 2 (3.3%) | 0 | 0 | 1 (1.7%) |

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、CTCAE：有害事象共通用語規準、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
臨床検査値異常の重症度（グレード）は、NCI CTCAE version 4.0 を用いて評価した。
ベースライン値は、治験薬投与前の最後の測定値とした。臨床検査結果は、治験薬投与開始から投与終了後 30 日までのデータを含めた。
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。
出典：111-301 試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）Table 14.3.5.2.1

- 111-301 試験全体で、基準値又はグレード 1（ベースライン）からグレード 1 又は 2（投与後）に変化した被験者数は、BMN 111 群とプラセボ群でおおむね同程度であった。アルカリホスファターゼ増加は BMN 111 群 10 例、プラセボ群 4 例（以下同順）、ALT 増加は 13 例と 11 例、AST 増加は 6 例と 4 例、低血糖は 2 例と 2 例、高血糖は 7 例と 8 例、低ナトリウム血症は 7 例と 12 例、及びビリルビン増加は 2 例と 3 例であった。
- 全体で、BMN 111 群の 10 例とプラセボ群の 4 例で、アルカリホスファターゼ増加が基準値（ベースライン）から投与後グレード 1 に変化した。BMN 111 群でのアルカリホスファターゼ増加は、BMN 111 の骨の成長に対して期待される効果である軟骨細胞及び骨芽細胞の活性増加に一致した骨型アルカリホスファターゼ増加に由来するものである［111-301 試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）12.2.2 項］。
- グレード 3 への変化は認められなかった。
- BMN 111 を投与した 1 例で、基準値からグレード 4 への変化（高ナトリウム血症）が認められた（ベースライン：141 mmol/L、6 週時：189 mmol/L、範囲：136～145 mmol/L）。この検査結果は、臨床検査の参照データによってエラーであることが確認されたため、有害事象としては報告されなかったが、トライアルマスターファイルには記録された。

事象の発現時期に一定の傾向はみられず、変化は一過性であり、治療介入なしに自然に消失した。いずれの臨床検査値変動も有害事象との関連がみられなかったことから、臨床的な意義はないと考えられた。両群間の臨床検査値に一定の傾向はみられなかった。

111-301 試験では、生化学検査パラメータに関連するグレード 3 の有害事象は認められなかった。詳細は、111-301 試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）の 11.4.2.1.1 項に示した。

統合安全性データ

全体として、経時的な生化学検査パラメータの平均値に臨床的に意義のある変化はみられなかった［ISS（5.3.5.3.1）Table 14.3.4.2.1～Table 14.3.4.2.20］。経時的な生化学パラメータの平均値のプロットを、ISS（5.3.5.3.1）の Figure 14.3.4.2a に示した。

生化学検査値のベースラインから投与後最悪時の CTCAE グレードの変化は ISS（5.3.5.3.1）の Table 14.3.4.2.21、ベースラインからの臨床検査結果（基準値／異常値）の変化は ISS（5.3.5.3.1）の Table 14.3.4.2.22 に要約した。

全投与集団での基準値（ベースライン）から投与後グレード 1 への変化には、以下が含まれた。

- アルカリホスファターゼ増加 31 例（18.9%）、ALT 増加 31 例（18.9%）、AST 増加 14 例（8.5%）、ガンマグロブリン増加 1 例（0.6%）、低血糖 6 例（3.7%）、高血糖 22 例（13.4%）、高カリウム血症 3 例（1.8%）、低ナトリウム血症 19 例（11.6%）、高ナトリウム血症 1 例（0.6%）、ビリルビン増加 5 例（3.0%）、及びコレステロール高値 13 例（7.9%）

基準値（ベースライン）から投与後グレード 2 への変化には、以下が含まれた。

- ALT 増加 1 例（0.6%）、低血糖 1 例（0.6%）、高血糖 5 例（3.0%）、低カリウム血症 3 例（1.8%）、高カリウム血症 1 例（0.6%）、高ナトリウム血症 1 例（0.6%）、及びビリルビン増加 2 例（1.2%）

また、1 例（0.6%）でビリルビン増加がグレード 1 からグレード 2 に変化した。

なお、1 例はトランスアミナーゼ上昇のために治験薬投与を中止し、111-205 試験でモニタリングを継続中である。本被験者で、111-202 試験から 111-205 試験に移行後、111-205 試験の開始時（Day 820）にグレード 1 の ALT 増加及び AST 増加を認めた。Day 1018 にグレード 2 の AST 増加が 1 回みられたが、それ以外は試験期間をとおしてグレード 1 までの変動であった。ALT 及び AST ともに、Day 1276 には基準値に戻った。本被験者の叙述は、2.7.4.2.1.9.2 項に示した。

生化学検査パラメータに関するグレード 3 への変化は 10 件で認められた。詳細は、111-202 試験総括報告書（5.3.5.2.1-1）の 12.4.2.3 項で考察した。基準値からグレード 3 への変化には、以下が含まれた。

- 低カリウム血症 1 例（0.6%）、低ナトリウム血症 2 例（1.2%）［111-202 試験総括報告書（5.3.5.2.1-1）の 12.4.2.3 項で考察］
- 高尿酸血症 7 例（4.3%）（CTCAE グレードの機械的な分類の限界によるものであり、医学的評価では 7 例ともグレード 3 の変化は無症候性であった）

基準値からグレード 4 への変化が 1 件認められた。

- 高ナトリウム血症 1 例（上述した臨床検査値のエラー）

事象の発現時期に一定の傾向はみられなかった。全体の 10%以上にみられたグレード 1 の臨床検査値異常は、アルカリホスファターゼ増加（18.9%）、ALT 増加（18.9%）、高血糖（13.4%）、

低ナトリウム血症（11.6%）であった［ISS（5.3.5.3.1）Table 14.3.4.2.21］。上記の4つのパラメータは、アルカリホスファターゼ増加を除き、発現頻度が111-301試験のプラセボ群と同程度であった［アルカリホスファターゼ増加（6.6%）、ALT増加（18.0%）、高血糖（13.1%）、低ナトリウム血症（19.7%）］（表2.7.4.3.1.2.1）。

全体集団では、いずれの時点でも生化学検査パラメータに臨床的に意義のある変化は認められなかった。

BMN 111の臨床試験中に、生化学検査パラメータに関連するグレード3の有害事象は認められなかった。

#### 2.7.4.3.1.3 尿検査

いずれの臨床試験でも、尿検査の結果でベースラインからの一貫した変化又は臨床的に意義のある変化は認められなかった［111-301試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）11.4.2.1.3項、111-302試験中間報告書（5.3.5.2.3-1）11.4.2.4項、111-202試験総括報告書（5.3.5.2.1-1）12.4.2.1.3項、111-205試験中間報告書（5.3.5.2.1-1）11.4.2.1.3項］。尿検査パラメータの幾つかで、基準値から高値への変化が認められたが、臨床的に重要とは考えられなかった。

111-301試験の数例では、試験期間中の幾つかの時点で、尿PH上昇、尿中蛋白高値、及び高ケトンが認められた（臨床検査評価時は空腹下が多かったことから、予想の範囲内であった）。ただし、これらの異常はBMN 111群とプラセボ群で同程度に認められた［111-301試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）11.4.2.1.3項］。111-301試験の日本人での尿検査の結果は、111-301試験の全体集団の結果と同様であった［111-301試験、日本人帳票（5.3.5.1.1-2）Table 14.3.5.3.3］。

#### 2.7.4.3.1.4 臨床的に問題となる個別の検査値異常

##### 2.7.4.3.1.4.1 有害事象と関連のある検査値異常

治験計画書に準じて、治験責任医師によって臨床的に重要と判断された臨床検査値異常を有害事象として報告した。

BMN 111の一連の臨床試験期間中、14例に計15件の臨床検査値異常に関連する有害事象が認められた。8例（9件）の有害事象のSOCは、臨床検査値異常に関連する「臨床検査」、5例（5件）は「血液およびリンパ系障害」であった［111-205試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）11.4.2.3項、Table 14.3.5.2.2、Listing 16.2.8.1.2、Listing 16.2.8.1.1］。全血球数異常が111-302試験の1例で有害事象として報告され、111-302試験のDay 1時点で持続していた（発現日はDay −1であったため、有害事象一覧には含まれたが要約表には含まれなかった）［111-302試験中間報告書（5.3.5.2.3-1）Listing 16.2.7.1］。14例のうち、12例は111-202/205試験、2例は111-301/302試験の被験者であった。15件の有害事象のうち、8件はグレード1（血中免疫グロブリンE増加、好中球減少症、全血球数異常が各1件、ビタミンD減少が2件、好酸球数減少が3件）、4件はグレード2（トランスアミナーゼ上昇、ビタミンD減少が各1件、好中球減少症が2件）、及び3

件はグレードが不明であった。15 件のうち、11 件の有害事象は BMN 111 投与と関連なし、2 件（111-202 試験の好酸球数増加、111-205 試験のトランスアミナーゼ上昇）は関連ありと判断され、残りの 2 件は治験責任医師による因果関係評価の報告がなかった。1 例（被験者番号：[redacted]-1030）には、4 件の臨床検査値異常が発現した。本被験者は、トランスアミナーゼ上昇のために 111-205 試験で治験薬の投与を中止した。本被験者の叙述は、2.7.4.2.1.9.2 項及び 111-205 試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）の 11.3.1.4 項に示した。

有害事象として報告されたすべての臨床検査値異常は、各試験総括報告書（5.3.5）で考察した。

### 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

#### 2.7.4.4.1 バイタルサイン

2.7.4.1.1.1 項で述べたように、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ことから、初回来院時から最初の数日間（Day 3 まで）は投与後 2～4 時間、その後の来院時は投与後 1 時間まで血圧及び心拍数を頻繁にモニタリングした。血圧及び心拍数の測定結果を詳細に解析し、これらのパラメータの客観的な概要を示した。有害事象として報告する血圧低下は、予め特定した血圧閾値に基づくものではなく、CTCAE グレードを用いて治験責任医師が判断した。「血圧低下」の検索基準に基づき特定された血圧低下関連の有害事象は、2.7.4.2.1.10.2 項で考察した。

BioMarin 社のこれまでの小児を対象とした臨床試験の経験と米国国立衛生研究所（NIH）ガイドライン（Pediatric Basic and Advanced Life Support）に基づき、事前に規定した以下の血圧閾値を用いて血圧低下を特定した。以下の閾値をそれぞれ満たす血圧低下の発現回数を、治験実施計画書に規定した来院時点の測定値に基づいて記載した。

- SBP：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
- DBP：投与後値が投与前値から 20%以上低下
- DBP：投与前 40 mmHg 以上で投与後 40 mmHg 未満
- DBP：投与前 45 mmHg 以上で投与後 45 mmHg 未満

**二重盲検プラセボ対照データ**

血管緊張に対する CNP の生物学的作用に一致して、治験実施計画書に規定した頻回のバイタルサイン測定では、一過性の DBP 低下を認めた（ほとんどが無症候性かつ自然治癒性）。

BMN 111 群及びプラセボ群ともに、SBP の平均値に明らかな変化はみられなかった。BMN 111 群では DBP 及び心拍数の平均値にはわずかな変化がみられたが、臨床的な意義があるとは考えられなかった。

表 2.7.4.4.1.1 に示すように、26 及び 52 週時での投与前の SBP、DBP、及び心拍数のベースラインからの平均変化量に、BMN 111 群とプラセボ群との間に明らかな差は認められなかった。全体として、SBP、DBP 及び心拍数の中央値に群間差はなく、どの来院時でも両群の投与前の SBP、DBP 及び心拍数の平均値に臨床的に意義のあるベースラインからの変化はみられなかった。しかし、プラセボ群に比べて、BMN 111 群では Day 1、26 及び 52 週時の DBP 低下の幅が投与前から投与後にかけてわずかに大きく、心拍数のわずかな代償的増加がみられた。

111-301 試験の被験者のバイタルサイン（SBP、DBP、及び心拍数）の変化に対する曝露－反応解析では、BMN 111 の血漿中曝露量と心拍数の増加に浅い相関が認められ、線形回帰モデルで推定した心拍数のベースラインからの最大増加は 20 bpm 未満であった。BMN 111 の血漿中曝露量と SBP 及び DBP の低下との間には相関は認められなかった。全体として、本試験で BMN 111 投与を受けた被験者では、BMN 111 の血漿中曝露量と SBP、DBP、及び心拍数との間に意義のある相関は認めれらなかった（2.7.2.2.2.5 項）。

**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）**

| 投与前値<br>同日の投与前値からの平均変化量[a] | プラセボ群<br>SBP<br>(mmHg)<br>(N = 61) | BMN 111 群<br>SBP<br>(mmHg)<br>(N = 60) | プラセボ群<br>DBP<br>(mmHg)<br>(N = 61) | BMN 111 群<br>DBP<br>(mmHg)<br>(N = 60) | プラセボ群<br>心拍数<br>(bpm)<br>(N = 61) | BMN 111 群<br>心拍数<br>(bpm)<br>(N = 60) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Day 1（投与前）、n** | **61** | **60** | **61** | **60** | **61** | **60** |
| **平均値（SD）** | **110.3 (12.7)** | **106.9 (10.8)** | **62.6 (9.3)** | **61.1 (10.1)** | **89.7 (14.0)** | **94.7 (13.7)** |
| 投与後 15 分、n | 61 | 59 | 61 | 59 | 61 | 59 |
| 平均変化量（SD） | 0.4 (14.6) | 3.7 (12.8) | 2.9 (12.8) | 1.0 (12.2) | -0.1 (12.4) | 3.7 (11.9) |
| 投与後 30 分、n | 59 | 60 | 59 | 60 | 59 | 60 |
| 平均変化量（SD） | 0.5 (16.0) | 2.9 (13.3) | 2.0 (9.6) | 0.7 (11.7) | -0.8 (11.7) | 3.2 (13.2) |
| 投与後 45 分、n | 61 | 60 | 61 | 60 | 61 | 60 |
| 平均変化量（SD） | 2.0 (14.7) | 1.9 (13.5) | 3.3 (10.4) | 0.8 (11.6) | -1.8 (13.2) | 5.6 (13.1) |
| 投与後 60 分、n | 61 | 60 | 61 | 60 | 61 | 60 |
| 平均変化量（SD） | 3.1 (14.5) | 2.5 (11.6) | 3.7 (9.8) | 0.7 (10.4) | -1.4 (13.0) | 4.8 (13.6) |
| 投与後 90 分、n | 61 | 60 | 61 | 60 | 61 | 60 |
| 平均変化量（SD） | 1.5 (12.7) | 1.8 (12.7) | 2.4 (9.1) | 0.3 (12.2) | 2.1 (11.9) | 0.5 (12.7) |
| 投与後 120 分、n | 61 | 60 | 61 | 60 | 61 | 60 |
| 平均変化量（SD） | 3.5 (13.9) | 1.6 (13.0) | 3.2 (11.5) | -0.1 (10.4) | -0.8 (13.3) | -0.7 (14.8) |
| **26 週（投与前）、n** | **61** | **58** | **61** | **58** | **61** | **58** |
| **平均値（SD）** | **111.3 (11.0)** | **109.1 (10.2)** | **63.6 (11.3)** | **63.2 (9.3)** | **89.7 (14.4)** | **90.3 (12.4)** |
| 投与後 30 分、n | 61 | 58 | 61 | 58 | 61 | 58 |
| 平均変化量（SD） | -0.4 (12.3) | -1.1 (9.6) | 1.0 (12.8) | -1.3 (8.5) | -1.7 (11.1) | 5.0 (11.7) |
| 投与後 60 分、n | 61 | 58 | 61 | 58 | 61 | 58 |
| 平均変化量（SD） | 1.0 (11.2) | -2.2 (9.9) | 0.8 (13.8) | -3.3 (9.8) | -1.2 (12.7) | 2.7 (10.7) |
| **52 週（投与前）、n** | **61** | **58** | **61** | **58** | **61** | **58** |
| **平均値（SD）** | **111.0 (12.3)** | **108.4 (10.5)** | **64.5 (8.4)** | **62.8 (8.9)** | **87.1 (12.5)** | **90.4 (11.8)** |
| 投与後 30 分、n | 61 | 57 | 61 | 57 | 61 | 57 |
| 平均変化量（SD） | 1.2 (12.5) | -1.6 (9.6) | -0.1 (10.5) | -2.7 (7.0) | -1.7 (9.6) | 3.9 (11.5) |
| 投与後 60 分、n | 61 | 57 | 61 | 57 | 61 | 57 |
| 平均変化量（SD） | 2.7 (11.4) | -0.7 (10.4) | 2.2 (9.2) | -1.1 (8.5) | 0.0 (11.7) | 3.3 (13.1) |

DBP：拡張期血圧、N：投与群の総被験者数、n：被験者数、SBP：収縮期血圧、SD：標準偏差
治験薬の投与中止後 30 日までに測定したバイタルサインを含めた。
a：ベースラインからの変化量は、両方の時点の測定値が得られた被験者のデータに基づいた。
出典：111-301 試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）Table 14.3.6.1.2

上述したように、BioMarin 社のこれまでの小児を対象とした臨床試験の経験と NIH ガイドライン（Pediatric Basic and Advanced Life Support）に基づき、以下の閾値をそれぞれ満たす血圧低下の発現回数を、治験実施計画書に規定した来院時点（投与後 2 時間まで）の測定値に基づいて評価した。

1. SBP：10 歳以下の場合は投与後 70 mmHg 未満（+ 2 × 年齢）、11 歳以上の場合は投与後 90 mmHg 未満：
   潜在的に臨床的意義のある SBP 低下がみられた被験者の割合に、BMN 111 群とプラセボ群で明らかな差はなかった。全体として、BMN 111 群の 12/60 例（20%）及びプラセボ

群の 14/61 例（23%）が、試験期間のいずれかの時期に以下の基準のいずれかを満たした。基準の年齢は来院時点の年齢に基づいた［ISS（5.3.5.3.1）Table 14.3.6.1.7.1.1］：

- 10 歳以下の場合：投与前 70 mmHg 以上（+ 2 × 年齢）から投与後 70 mmHg 未満（+ 2 × 年齢）への変化（同日内）
- 11 歳以上の場合：投与前 90 mmHg 以上から投与後 90 mmHg 未満への変化（同日内）

基準は来院時点の年齢に基づくため、各被験者の閾値は 10 歳に達した時点で 70 mmHg（+ 2 × 年齢）から 90 mmHg に変更された。

報告された最低 SBP 値は、BMN 111 群が 70 mmHg、プラセボ群が 69 mmHg であった。

日本人では、上記基準を満たす SBP 変化が BMN 111 群の 1 例（33.3%）にみられたが、プラセボ群ではみられなかった［111-301 試験、日本人帳票（5.3.5.1.1-2）Table 14.3.6.1.6.2］。

2. DBP：BMN 111 群の大部分の被験者で、潜在的に臨床的意義のある DBP 低下（以下の事前に規定した閾値を用いて特定）が試験期間のいずれかの時点でみられた。報告された最低 DBP 値は、BMN 111 群が 32 mmHg、プラセボ群が 25 mmHg であった。

   a. 投与前値から 20%以上低下（同日内）：BMN 111 群で 52/60 例（86.7%）、プラセボ群で 43/61 例（70.5%）にみられた。

   b. 投与前 DBP 45 mmHg 以上から投与後 45 mmHg 未満への変化（同日内）：BMN 111 群で 27/60 例（45.0%）、プラセボ群で 20/61 例（32.8%）にみられた。
   日本人では、上記基準を満たす DBP 変化が BMN 111 群の 3 例全例（100.0%）及びプラセボ群の 3/4 例（75.0%）にみられた［111-301 試験、日本人帳票（5.3.5.1.1-2）Table 14.3.6.1.5.2］。

   c. 投与前 DBP 40 mmHg 以上から投与後 40 mmHg 未満への変化（同日内）：BMN 111 群で 10/60 例（16.7%）、プラセボ群で 6/61 例（9.8%）にみられた。日本人では、上記基準を満たす DBP 変化が BMN 111 群の 2/3 例（66.7%）及びプラセボ群の 1/4 例（25.0%）にみられた［111-301 試験、日本人帳票（5.3.5.1.1-2）Table 14.3.6.1.4.2］。

血圧低下は治験薬投与と時間的に関連していたが、試験期間をとおして散発的にみられた。上記の閾値を満たした血圧低下のうち、有害事象の「血圧低下」の検索基準に基づき特定された事象と一致したものはなかった［111-301 試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）11.5.1 項］。

血圧低下（記録された測定値）の発現割合を評価するため、事前に規定した血圧の閾値［SBP：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、DBP：投与後 40 mmHg 未満）］を用いて追加解析を実施した。また、「血圧低下」の検索基準に基づき報告された有害事象との関連を評価した（表 2.7.4.4.1.2）。

試験期間のいずれかの時点で、事前に規定した血圧低下（SBP 若しくは DBP、又はその両方）の基準を満たした被験者、又は「血圧低下」の検索基準に基づき特定された有害事象が報告された被験者の割合は、BMN 111 群の方が高かった［BMN 111 群：25 例（41.7%）、プラセボ群：18 例（29.5%）］。また、測定基準に基づく血圧低下と有害事象の血圧低下の両方が認められた被験者の割合は、両群で同程度であった［BMN 111 群 3 例（5.0%）、プラセボ群 3 例（4.9%）］。一方、測定基準に基づく血圧低下と有害事象の血圧低下のいずれも認められなかった被験者は、BMN 111 群が 5 例（8.3%）であり、プラセボ群ではいなかった。測定基準に基づく血圧低下は認められたが、有害事象の血圧低下は認められなかった被験者は、BMN 111 群が 17 例（28.3%）、プラセボ群が 15 例（24.6%）であった。

いずれか時点での、呼吸数及び体温の投与前値のベースラインからの平均変化量、並びに呼吸数及び体温の投与前後の平均変化量に、BMN 111 群とプラセボ群の間で明らかな差はみられなかった。

**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）**

| | プラセボ群 (N = 61) | | BMN 111 群 (N = 60) | |
|---|---|---|---|---|
| **DBP（mm Hg）** | | | | |
| ベースライン（平均値） | 62.6 | | 61.1 | |
| 投与後の最低 DBP | 25 | | 32 | |
| **SBP（mm Hg）** | | | | |
| ベースライン（平均値） | 110.3 | | 106.9 | |
| 投与後の最低 SBP | 69 | | 70 | |
| | **発現割合 n (%)[a]** | **95% CI** | **発現割合 n (%)[a]** | **95% CI** |
| **事前に規定した血圧低下の基準を満たした被験者数[c]** | | | | |
| DBP：投与前 40 mmHg 以上で投与後 40 mmHg 未満 | 6 (9.8) | 3.70 - 20.19 | 10 (16.7) | 8.29 - 28.52 |
| SBP：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 | 14 (23.0) | 13.15 – 35.50 | 12 (20.0) | 10.78 – 32.33 |
| **有害事象（注目すべき事象）として血圧低下を報告した被験者数[b]** | | | | |
| 血圧低下 | 3 (4.9) | 1.03 - 13.71 | 8 (13.3) | 5.94 - 24.59 |
| **以下に該当する被験者数[b, c]** | | | | |
| 血圧低下を有害事象として報告した、又は事前に規定した血圧低下の基準（SBP 若しくは DBP、又はその両方）を満たした被験者[d] | 18 (29.5) | 18.52 – 42.57 | 25 (41.7) | 29.07 – 55.12 |
| 血圧低下を有害事象として報告し、かつ事前に規定した血圧低下の基準（SBP 若しくは DBP、又はその両方）を満たした被験者[d] | 3 (4.9) | 1.03 - 13.71 | 3 (5.0) | 1.04 - 13.92 |
| 血圧低下を有害事象として報告したが、事前に規定した血圧低下の基準（SBP 若しくは DBP、又はその両方）は満たさなかった被験者[d] | 0 | 0.00 - 5.87 | 5 (8.3) | 2.76 - 18.39 |
| 事前に規定した血圧低下の基準（SBP 若しくは DBP、又はその両方）を満たしたが、血圧低下を有害事象として報告しなかった被験者[d] | 15 (24.6) | 14.46 – 37.29 | 17 (28.3) | 17.45 – 41.44 |

CI：信頼区間、DBP：拡張期血圧、N：投与群の総被験者数、n：事象の発現被験者数、SBP：収縮期血圧
治験薬の投与中止後 30 日までに測定したバイタルサインを含めた。
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。
b：有害事象として報告した血圧低下（注目すべき事象）は、表 2.7.4.1.1.5.1 に規定した検索基準に基づき特定した。
c：これらのデータは、Day 1、2 及び 3 の投与 2 時間後、並びにその後の来院時の投与 1 時間後の血圧測定値を反映している。

d：血圧低下（SBP 若しくは DBP、又はその両方）並びに有害事象としての血圧低下は同時に発現しなかった。
出典：表 2.7.4.4.1.2 及び ISS（5.3.5.3.1）Table 14.3.6.1.1.3、Table 14.3.6.1.8.1.1、Table 14.3.6.8.2.1

統合安全性データ

2.7.4.1.1.5 項で述べたように、治験実施医療機関でのバイタルサイン測定時点は事前に治験実施計画書で規定され、第 2 相と第 3 相試験では測定時点が異なった。

BMN 111 を最長 69 カ月投与したいずれの試験でも、SBP、DBP 及び心拍数の平均値に明らかな変化はみられず、平均値にわずかな変化がみられたものの、臨床的に意義があるとは考えられなかった。各統合解析対象集団での投与前のバイタルサイン（平均値）の経時的なプロット図を ISS（5.3.5.3.1）Figure 14.3.6.1.1a に示し、投与前後のバイタルサイン（平均値）の経時的なプロット図を ISS（5.3.5.3.1）Figure 14.3.6.1.2a に示した。

表 2.7.4.4.1.3 に示したように、投与前の SBP、DBP 又は心拍数のベースラインから 60 カ月目（投与 5 年目）までの全体の平均変化量に明らかな差はみられなかった。ただし、DBP 低下の幅が投与前から投与後にかけてわずかに大きく、心拍数のわずかな代償的増加がみられた。

第 2 相（111-202 試験）及び第 3 相（111-301 試験）の ACH 患者でのバイタルサイン（心拍数、SBP 及び DBP）の変化に対して曝露－反応解析を実施した。その結果、BMN 111 の血漿中濃度と心拍数増加の間にわずかな相関がみられ、線形回帰モデルではベースラインからの心拍数の最大変化量は、20 bpm 未満までと推定された。BMN 111 の血漿中濃度と SBP 及び DMP の間には相関はみられなかった。全体として、BMN 111 の血漿中濃度と心拍数、SBP 及び DBP の変化の間には意義のある相関はないと考えられた（2.7.2.3.3.2.3 項）。

**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）（1/2）**

| 投与前値<br>同日の投与前値からの平均変化量[a] | 全投与集団 | | |
|---|---|---|---|
| | SBP (mmHg)<br>(N = 164) | DBP (mmHg)<br>(N = 164) | 心拍数 (bpm)<br>(N = 164) |
| **Day 1（投与前）、n** | **164** | **164** | **163** |
| **平均値（SD）** | 109.4 (12.0) | 63.3 (9.6) | 93.0 (15.4) |
| 投与後 15 分、n | 162 | 162 | 161 |
| 平均変化量（SD） | 2.1 (12.6) | 0.2 (10.4) | 4.9 (12.4) |
| 投与後 30 分、n | 164 | 164 | 163 |
| 平均変化量（SD） | 1.7 (12.4) | -0.6 (11.2) | 5.9 (14.0) |
| 投与後 45 分、n | 163 | 163 | 162 |
| 平均変化量（SD） | 1.5 (12.5) | -0.2 (11.6) | 5.4 (14.1) |
| 投与後 60 分、n | 164 | 164 | 163 |
| 平均変化量（SD） | 1.2 (12.8) | -0.3 (11.1) | 4.6 (13.9) |
| 投与後 90 分、n | 162 | 162 | 42 |
| 平均変化量（SD） | 0.0 (11.2) | -1.0 (11.5) | 5.2 (12.9) |
| 投与後 120 分、n | 162 | 162 | 161 |
| 平均変化量（SD） | 1.9 (12.6) | -0.5 (9.8) | 1.5 (12.4) |

**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）（2/2）**

| 投与前値<br>同日の投与前値からの平均変化量[a] | 全投与集団 | | |
|---|---|---|---|
| | SBP (mmHg) | DBP (mmHg) | 心拍数 (bpm) |
| | (N = 164) | (N = 164) | (N = 164) |
| **6 カ月（投与前）、n** | **113** | **113** | **113** |
| **平均値（SD）** | 108.8 (9.9) | 62.5 (9.3) | 90.7 (13.4) |
| 投与後 30 分、n | 112 | 112 | 112 |
| 平均変化量（SD） | 0.3 (9.9) | -0.7 (9.4) | 6.1 (12.3) |
| 投与後 60 分、n | 112 | 112 | 112 |
| 平均変化量（SD） | -0.3 (13.0) | -1.9 (11.8) | 6.0 (12.6) |
| **12 カ月（投与前）、n** | **97** | **97** | **97** |
| **平均値（SD）** | 110.0 (11.1) | 64.3 (8.9) | 93.2 (13.8) |
| 投与後 30 分、n | 97 | 97 | 97 |
| 平均変化量（SD） | 0.4 (10.6) | -2.0 (11.1) | 4.5 (14.7) |
| 投与後 60 分、n | 97 | 97 | 97 |
| 平均変化量（SD） | 0.2 (11.2) | -2.2 (9.8) | 1.8 (14.3) |
| **24 カ月（投与前）、n** | **32** | **32** | **32** |
| **平均値（SD）** | 109.8 (12.1) | 60.9 (9.9) | 85.3 (9.1) |
| 投与後 30 分、n | 32 | 32 | 32 |
| 平均変化量（SD） | 2.4 (10.9) | 1.8 (9.5) | 10.3 (9.4) |
| 投与後 60 分、n | 32 | 32 | 32 |
| 平均変化量（SD） | 0.5 (9.0) | -0.9 (8.2) | 8.1 (10.2) |
| **36 カ月（投与前）、n** | **29** | **29** | **29** |
| **平均値（SD）** | 110.8 (14.5) | 63.5 (11.5) | 83.0 (11.6) |
| 投与後 30 分、n | 29 | 29 | 29 |
| 平均変化量（SD） | 2.2 (8.9) | -1.3 (8.6) | 10.3 (12.9) |
| 投与後 60 分、n | 28 | 28 | 28 |
| 平均変化量（SD） | 2.7 (12.6) | -2.9 (9.7) | 9.8 (12.6) |
| **48 カ月（投与前）、n** | **28** | **28** | **28** |
| **平均値（SD）** | 112.1 (12.1) | 62.6 (10.5) | 80.8 (12.2) |
| 投与後 30 分、n | 28 | 28 | 28 |
| 平均変化量（SD） | 1.0 (9.1) | -1.5 (10.3) | 5.9 (12.7) |
| 投与後 60 分、n | 28 | 28 | 28 |
| 平均変化量（SD） | 1.6 (10.6) | 1.1 (10.5) | 10.5 (11.8) |
| **60 カ月（投与前）、n** | **18** | **18** | **18** |
| **平均値（SD）** | 112.3 (11.3) | 63.3 (10.5) | 78.2 (11.6) |
| 投与後 30 分、n | 18 | 18 | 18 |
| 平均変化量（SD） | -0.7 (10.2) | 0.6 (9.9) | 11.4 (14.1) |
| 投与後 60 分、n | 18 | 18 | 18 |
| 平均値（SD） | -3.0 (12.5) | -3.9 (10.7) | 12.7 (15.0) |

DBP：拡張期血圧、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、SBP：収縮期血圧、SD：標準偏差
治験薬の投与中止後 30 日までに測定したバイタルサインを含めた。
a：ベースラインからの変化量は、両方の時点の測定値が得られた被験者のデータに基づいた。
出典：ISS（5.3.5.3.1）Table 14.3.6.1.5.1、Table 14.3.6.1.5.2、Table 14.3.6.1.5.3、Table 14.3.6.1.6.1、Table 14.3.6.1.6.2、Table 14.3.6.1.6.3

上述したように、BioMarin 社のこれまでの小児を対象とした臨床試験の経験と NIH ガイドライン（Pediatric Basic and Advanced Life Support）に基づき、以下の閾値をそれぞれ満たす血圧低下の発現回数を、治験実施計画書に規定した来院時点の測定値に基づき評価した。

1. SBP：10 歳以下の場合は投与後 70 mmHg 未満（+ 2 × 年齢）、11 歳以上の場合は投与後 90 mmHg 未満：
   全体として、全投与集団の 39/164 例（23.8%）が試験期間のいずれかの時点で以下の基準のいずれかを満たした。基準の年齢は来院時点の年齢に基づいた［ISS（5.3.5.3.1）Table 14.3.6.1.7.1］：
   - 10 歳以下の場合：投与前 70 mmHg 以上（+ 2 × 年齢）から投与後 70 mmHg 未満（+ 2 × 年齢）への変化（同日内）
   - 11 歳以上の場合：投与前 90 mmHg 以上から投与後 90 mmHg 未満への変化（同日内）

   基準は来院時点の年齢に基づくため、各被験者の閾値は 10 歳に達した時点で、70 mmHg（+ 2 × 年齢）から 90 mmHg に変更された。

   全投与集団で認められた最低 SBP 値は 52 mmHg であり、111-302 試験の 1 例で Day 178 に測定された［ISS（5.3.5.3.1）Table 14.3.6.1.8.2］。本被験者は、同日に症候性低血圧を発現した。叙述は 2.7.4.2.1.10.2 項に記載した。

2. DBP：BMN 111 投与期間は最長 66 カ月であった。
   a. 投与前値から 20%以上低下（同日内）：全投与集団の 112/164 例（68.3%）にみられた［ISS（5.3.5.3.1）Table 14.3.6.1.2.1］。
   b. 投与前 DBP 45 mmHg 以上から投与後 45 mmHg 未満に低下（同日内）：全投与集団の 69/164 例（42.1%）にみられた［ISS（5.3.5.3.1）Table 14.3.6.1.4.2］。
   c. 投与前 40 mmHg 以上から投与後 40 mmHg 未満に低下（同日内）：全投与集団の 32/164 例（19.5%）にみられた［ISS（5.3.5.3.1）Table 14.3.6.1.4.1］。

   全投与集団で認められた最低 DBP 値は 15 mmHg であり、111-202 試験の BMN 111 群 1 例（被験者番号：[redacted]-1038）で Day 1 に測定された［ISS（5.3.5.3.1）Table 14.3.6.1.8.1］。本被験者の投与前血圧は 95/53 mmHg、投与 4 時間後の血圧は 100/15 mmHg であった［111-205 試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）Listing 16.2.8.2.1］。同日、2 件の有害事象（ISR 及び下痢）が発現したが、血圧低下とは関連がなかった。DBP の低値はデータ入力ミスと考えられた。

血管緊張に対する CNP の生物学的作用に一致して、治験実施計画書に規定された頻回のバイタルサイン測定で、一過性の DBP 低下（ほとんどが無症候性かつ自然治癒性）が認められた。血圧低下は治験薬投与と時間的に関連していたが、試験期間をとおして散発的に認められた。

血圧低下（記録された測定値）を評価するため、事前に規定した血圧の閾値［SBP：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、DBP：投与後 40 mmHg 未満）］を用いて追加解析を実施した。また、「血圧低下」の検索基準に基づき特定した有害事象との関連性を評価した（表 2.7.4.4.1.4）。

試験期間のいずれかの時点で、「血圧低下」の検索基準に基づき特定された有害事象を報告した、又は事前に規定した血圧低下の基準（SBP、DBP、又はその両方）を満たした被験者は、全投与集団で 65 例（39.6%）であった。血圧低下を有害事象として報告し、かつ事前に規定した血圧低下の基準（SBP、DBP、又はその両方）を満たした被験者は、17 例（10.4%）であった。事前に規定した血圧低下の基準（SBP、DBP、又はその両方）を満たしたが、血圧低下を有害事象として報告しなかった被験者は、37 例（22.6%）であった。血圧低下を有害事象として報告したが、事前に規定した血圧低下の基準（SBP、DBP、又はその両方）は満たさなかった被験者は、11 例（6.7%）であった。

試験期間中のいずれか時点での、呼吸数及び体温の投与前値のベースラインからの平均変化量、並びに呼吸数及び体温の投与前後の平均変化量に、BMN 111 群とプラセボ群の間で明らかな差はみられなかった。

純粋な 15 μg/kg 集団では、事前に規定した閾値を満たす DBP 及び SBP 低下がみられた被験者の割合は、全投与集団と比較して低かった。

**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）**

| | 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] | 95% CI | 発現割合 n (%)[a] | 95% CI | 発現割合 n (%)[a] | 95% CI |
| **事前に規定した血圧低下の基準を満たした被験者数[c]** | | | | | | |
| DBP：投与前 40 mmHg 以上から投与後 40 mmHg 未満 | 17 (13.0) | 7.74 - 19.96 | 23 (15.5) | 10.11 - 22.40 | 32 (19.5) | 13.75 - 26.41 |
| SBP：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 | 23 (17.6) | 11.47-25.17 | 33 (22.3) | 15.87-29.86 | 39 (23.8) | 17.49-31.04 |
| **有害事象（注目すべき事象）として血圧低下を報告した被験者数[b]** | | | | | | |
| 血圧低下 | 16 (12.2) | 7.15 – 19.08 | 23 (15.5) | 10.11 – 22.40 | 28 (17.1) | 11.65 – 23.72 |
| **報告があった被験者数[b,c]** | | | | | | |
| 血圧低下を有害事象として報告した、又は事前に規定した血圧低下の基準（SBP、DBP、又はその両方）を満たした被験者[d] | 41 (31.3) | 23.48 – 39.98 | 53 (35.8) | 28.11 – 44.10 | 65 (39.6) | 32.09 – 47.56 |
| 血圧低下を有害事象として報告し、かつ事前に規定した血圧低下の基準（SBP、DBP、又はその両方）を満たした被験者[d] | 8 (6.1) | 2.67 – 11.68 | 15 (10.1) | 5.78 – 16.17 | 17 (10.4) | 6.16 – 16.08 |
| 血圧低下を有害事象として報告したが、事前に規定した血圧低下の基準（SBP、DBP、又はその両方）は満たさなかった被験者[d] | 8 (6.1) | 2.67 – 11.68 | 8 (5.4) | 2.36 – 10.37 | 11 (6.7) | 3.40 – 11.68 |
| 事前に規定した血圧低下の基準（SBP、DBP、又はその両方）を満たしたが、血圧低下を有害事象として報告しなかった被験者[d] | 25 (19.1) | 12.75 – 26.87 | 30 (20.3) | 14.11 – 27.66 | 37 (22.6) | 16.41 – 29.73 |

CI：信頼区間、DBP：拡張期血圧、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、SBP：収縮期血圧
治験薬の投与中止後 30 日までに測定したバイタルサインを含めた。
年齢で規定した SBP の基準：規定来院時点で 10 歳以下の場合は、投与前 70 mmHg 以上（+ 2 × 年齢）から投与後 70 mmHg 未満（+ 2 × 年齢）に低下、11 歳以上の場合は、投与前 90 mmHg 以上から投与後 90 mmHg 未満に低下。
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：有害事象として報告した血圧低下（注目すべき事象）は、表 2.7.4.1.1.5.1 に規定した検索基準に基づき特定した。
c：これらのデータは、Day 1、2 及び 3 の投与 2 時間後、並びにその後の来院時の投与 1 時間後の血圧測定値を反映している。
d：血圧低下（SBP、DBP、又はその両方）並びに有害事象としての血圧低下は同時に発現しなかった。出典：ISS（5.3.5.3.1）,Table 14.3.6.1.1.2

### 2.7.4.4.2 心電図

規制当局の合意を得て、以下の理由から正式な Thorough QT 試験は実施しなかった。

1) BMN 111 と内因性 CNP ペプチドの配列相同性
2) 生物学的ペプチドが大きく、心臓のイオンチャネルへの影響がほとんどない
3) 非臨床開発プログラムで、QT 延長の可能性が低いことが特徴づけられている（2.6.2.4.7 項、2.6.6.3.7 項、2.6.6.3.8 項）
4) ヒト *ether-á-go-go* 関連遺伝子アッセイが陰性である（2.6.2.4.1 項）
5) 臨床開発の初期の相（111-101 試験及び 111-202 試験の心電図データ）で、いかなるシグナルも得られていない

独立した第三者によって、第 3 相試験の 111-301 試験及び 111-302 試験を対象として、曝露－反応モデリングを含む包括的な心臓安全性報告書が作成された［Cardiac Safety Report for BMN 111（5.3.5.3.5）］。このデータから、BMN 111 による心再分極に対する臨床的に重要な影響は示されず、臨床用量の曝露量では 20 msec 以上の QT 延長作用はないことが示された。PR 間隔の延長はわずかであり、臨床的に重要な影響はみられなかった。111-301 試験では、プラセボで補正した ΔPR（ΔΔPR）の平均値は、−10.9 msec（52 週時）～−7.0 msec（Day 10）であった。QRS に対する臨床的に重要な影響はみられず、治療に関連した有意な形態変化も観察されなかった。

各試験の心電図データは、各試験総括報告書で考察した［111-301 試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）11.5.2 項、111-302 試験中間報告書（5.3.5.2.3-1）11.5.2 項、111-205 試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）11.5.2 項］。111-301 試験の日本人の心電図データは、111-301 試験の日本人帳票（5.3.5.1.1-2）Listing 16.2.8.3.1 に示した。111-301 試験の日本人では、450 msec 超の QTcF はみられなかった。

心電図の結果（心拍数、PR 間隔、QRS、QT 間隔、QTcF、RR 間隔の平均値）は、統合解析対象集団ごとに要約した［ISS（5.3.5.3.1）Table 14.3.6.2.1］。試験期間中（66 カ月まで）、心電図の結果の平均値に意義のある変化はみられなかった。

PR 間隔延長（PR 間隔がベースラインから 25%超かつ 200 msec 超の延長）及び QRS 延長（QRS がベースラインから 25%超かつ 120 msec 超の延長）の頻度を評価する解析を実施した。試験期間中（66 カ月まで）、上記の基準を満たした被験者はいなかった［ISS（5.3.5.3.1）Table 14.3.6.2.3］。

QTcF 延長の頻度を評価し、以下の QTc の閾値を用いて解析結果を示した。

1. ベースラインの投与前から 30 msec 超かつ 60 msec 以下の延長、又はベースラインの投与前から 60 msec 超の延長
2. 絶対値が 450 msec 以下、450 msec 超かつ 480 msec 以下、又は 480 msec 超

全投与集団の 22 例（13.4%）で、投与前値から投与後に 30 msec 超かつ 60 msec 以下の QTcF 延長がみられた。また、1 例（0.6%）に 60 msec 超の QTcF 延長がみられた［ISS（5.3.5.3.1）Table 14.3.6.2.3、Table 14.3.6.2.2.1～Table 14.3.6.2.2.5（年ごとのデータ）］。

すべての 30 msec 超かつ 60 msec 以下の QTcF 延長は一過性かつ自然に消失し、臨床的に重要であるとは考えられなかったことから、投与スケジュールの変更は必要としなかった。60 msec 超の QTcF 延長がみられたのは、111-202 試験で 30 μg/kg 投与を受けた 1 例（[redacted] 歳男児）で、本被験者は最初の 6 カ月間の規定の心電図モニタリング中にウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群（グレード 1）と診断された。本事象に関連する臨床的に重要な症状はみられなかった（詳細は 2.7.4.2.1.9.2 項を参照）。

全体で 450 msec 超の QTcF 延長が 1 件みられた［ISS（5.3.5.3.1）Table 14.3.6.2.4）］。本事象は、投与 54 カ月目に [redacted] 歳女児に孤発性の 460 msec の QTcF 延長として報告されたが、臨床的に重要ではないと判断された［111-205 試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）11.5.2 項］。

これまでの臨床開発プログラムでは、事前に規定した検索用語に従って検索した結果、心拍数の変化に関連する有害事象が 2 例に 2 件報告されている（グレード 1 の頻脈、グレード 2 の洞性頻脈）。いずれも一過性であり、治療介入なしに消失し、その後の再発はなかった（2.7.4.2.1.10.5 項）。

#### 2.7.4.4.3 心エコー検査

111-301/302 試験及び 111-202/205 試験でエコー検査を実施した。エコー検査の結果に関しては、データの統合は行わなかった。

111-301/302 試験では、エコー検査はベースライン時のみ実施した。

111-202/205 試験では、エコー検査はベースライン時、130 週、260 週、及び安全性追跡調査（BMN 111 最終投与から 4 週間後）に実施した。記録されたデータには、心室の大きさ、弁の特性（弁狭窄又は逆流の有無、及び臨床的重要性）、心室壁の厚さ、局所壁運動、左室心筋重量、及び心膜特性が含まれた。111-202/205 試験では、エコー検査で臨床的に意義のある変化は認められなかった［111-205 試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）11.5.3 項］。

#### 2.7.4.4.4 画像評価

骨格成長（2.7.4.1.1.1 項参照）に及ぼす BMN 111 の有害反応をみるため、111-301/302 試験及び 111-202/205 試験で画像評価を実施した。これらの評価には、1）成長評価のための下肢 X 線検査、2）骨形態及び病態評価の腰椎 X 線検査、3）骨年齢評価のための左手及び左手首の X 線検査が含まれた。また、111-301/302 試験では二重エネルギーX 線吸収測定法、111-202/205 試験では定量的コンピューター断層撮影（CT）により骨密度及び骨塩量を評価した。

111-301/302 試験と 111-202/205 試験で画像評価の方法が異なるため、試験間のデータ統合はしなかった。本項では、111-301 試験の 52 週間のプラセボ対照データ、その後に 111-202/205 試験の 48 カ月までのデータについて記載した。

各試験の画像データは、各試験総括報告書で考察した［111-301 試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）11.5.4 項、111-302 試験中間報告書（5.3.5.2.3-1）11.5.4 項、111-202 試験総括報告書（5.3.5.2.1-1）11.4.2 項、111-205 試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）11.5.4 項］。

要約すると、BMN 111 投与によって、不均衡な骨格成長、骨年齢の促進、骨の形態異常、骨密度、又は骨塩量に対するマイナスの変化は認められなかった。

### 2.7.4.4.4.1 骨年齢

骨年齢は左手及び左手首の X 線画像に基づき、Greulich and Pyle Atlas 法を用いて評価した（Greulich 1971、Tanner 1976）。BMN 111 の骨年齢に対する影響から評価した結果、成長の改善と早期骨成熟との間に相関はみられなかった。

#### 111-301 試験

ベースラインの骨年齢は、プラセボ群及び BMN 111 群ともに約 8 歳であった。52 週時のベースラインからの変化量［平均値（SD）］は、両群ともに約 1 歳［(BMN 111 群 1.02（0.83）歳、プラセボ群 1.14（0.82）歳］であり、52 週間にわたって正常な骨成熟がみられた。また、性別によらず同様の骨成熟がみられた［111-301 試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）11.5.4.1 項］。

**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）（1/2）**

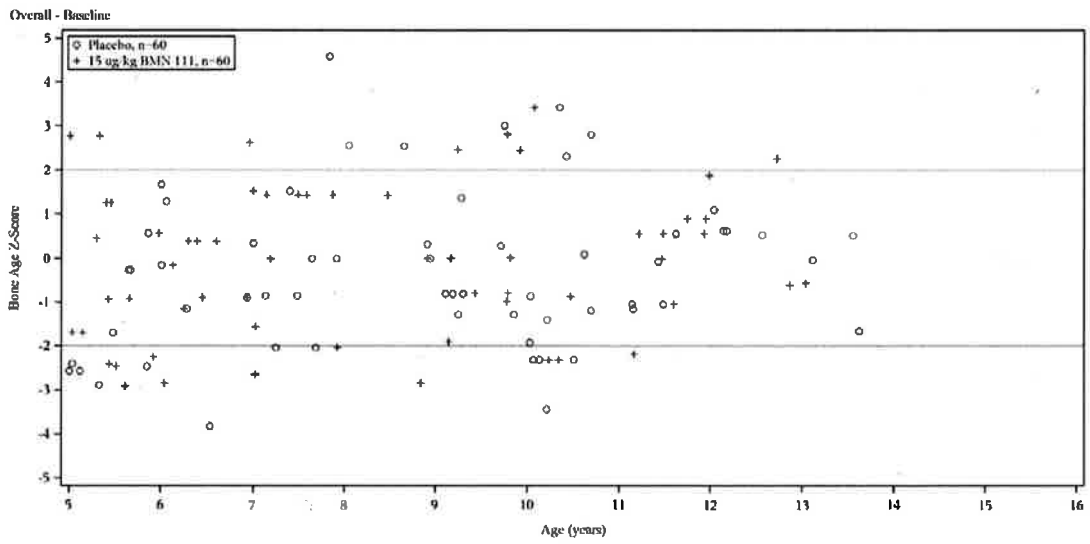
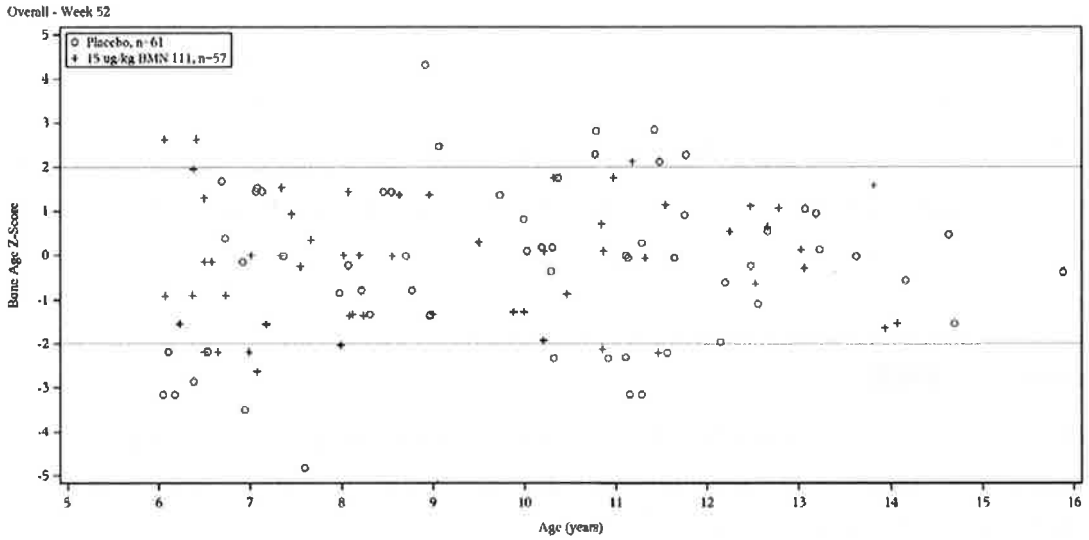


**図 2.7.4.4.4.1.1 ベースライン及び 52 週時の骨年齢 Z スコア対年齢の散布図（X 線検査）（全体）（111-301 試験：安全性解析対象集団）（2/2）**




SD：標準偏差
Z スコアは、Greulich and Pyle 法を用いた手首／手の骨格の発達評価に基づき、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。
出典：111-301 試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）Figure 14.3.6.4.1A

**111-202/205 試験**

111-301 試験でみられた所見と同様に、Greulich and Pyle 法を用いた骨年齢の評価では、48 カ月までに BMN 111 投与による骨成熟の異常な加速や変化は認められなかった［111-205 試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）11.5.4.4 項］。

### 2.7.4.4.4.2 下肢 X 線検査

下肢長骨の成長、成長軟骨板の状態及び脛骨弯曲を評価するため、X 線検査を実施した。

下肢長骨の不均衡な成長を示唆するデータはなかった。脛骨と腓骨の長さは、経時的に比例して増加した。内反膝（脛骨弯曲）の症状の悪化はなかった。

**111-301 試験**

52 週時の左右の脛骨の弯曲角度に関して、いずれの投与群でもベースラインからの一貫した明らかな変化はみられず、脛骨及び腓骨間の成長率が一定であることから、内反膝の症状の悪化もみられなかった。

52 週時の足首関節から腓骨遠位成長板までの左右の脛骨幅に関して、いずれの投与群でもベースラインからの一貫した明らかな変化はみられず、脛骨及び腓骨間の成長率に不均衡はみられなかった［111-301 試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）11.5.4.1.1 項］。

**111-202/205 試験**

脛骨及び腓骨は経時的に 1：1 の比率で伸長した［111-205 試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）11.5.4.3 項］。

年齢区分別の脛骨の弯曲角度に、ベースラインからの臨床的に意義のある変化はみられなかった。成長に関する長期的な改善効果は、BMN 111 長期投与下での下肢骨の病理学的変化を示す所見と関連がみられなかった。

#### 2.7.4.4.4.3 腰椎 X 線検査

椎体又は脊柱管の成長に対する悪影響を示唆するデータは認められず、ACH に関連する骨格異常（前弯症や後弯症など）の悪化はなかった。

**111-301 試験**

脊柱管矢状径、椎弓根間距離、及び腰椎長を腰椎ごとに測定し、個々の腰椎（L1～L5）の前側と中央の高さ、前側と後側の高さ、及び中央と後側の高さの比をそれぞれ算出した。仙骨傾斜角、脊椎前弯角（脊椎の内向き曲線）及び後弯角（脊椎の凸状弯曲）も評価した。

いずれの投与群でも腰椎長に比例して身長の増加が認められ、52 週時までに腰椎長の比率には明らかな変化は認められなかった。

各年齢区分とも、52 週の時点で、いずれの投与群でも椎弓根間距離又は脊柱管矢状径のベースラインからの変化は認められなかった。

仙骨傾斜、脊椎前弯、及び脊椎後弯の平均角度のベースラインからの変化量はわずかであり、いずれの投与群及び年齢区分でも同程度で、また年齢による明らかな傾向も認められなかった［111-301 試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）11.5.4.1.2～11.5.4.1.5 項］。

**111-202/205 試験**

48 カ月まで、椎骨の高さの比、腰椎の椎弓根間距離、又は脊柱管径に明らかな変化は認められなかった。コホート 2 の 1 例（被験者番号：[redacted]-1009）を除き、胸腰椎後弯又は腰仙椎前弯角に一定の明らかな経時的変化は認められなかった。コホート 2 の 1 例（ベースラインの年齢 1[redacted].58 歳、男児）は、ベースライン時に 38 度の胸腰椎後弯角がみられた。試験開始から最初の 2 年間は後弯角に重大な変化は認められなかったが、48 カ月目に後弯角が 55 度に悪化し、装具の使用を指示されたものの遵守せず、矯正手術が予定された。本事象は有害事象として収集された［111-205 試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）11.5.4.2 項］。

### 2.7.4.4.4.4 骨密度及び骨塩量

111-301 試験では、二重エネルギーX 線吸収測定スキャンを実施し、頭部を除く全身及び腰椎の骨塩量及び骨密度のデータを収集した。二重エネルギーX 線吸収測定データは、スキャナーの種類ごとに要約した（GE-Lunar 社製 Prodigy 又は Hologic 社製 Discovery Horizon）［111-301 試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）11.5.4.1.6 項］。

52 週間にわたって検討した、いずれかの部位の骨密度及び骨塩量について、プラセボ群と BMN 111 群との間に明らかな差は認められなかった（図 2.7.4.4.4.4.1）。

**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）（1/2）**

GE-Lunar 社製 Prodigy

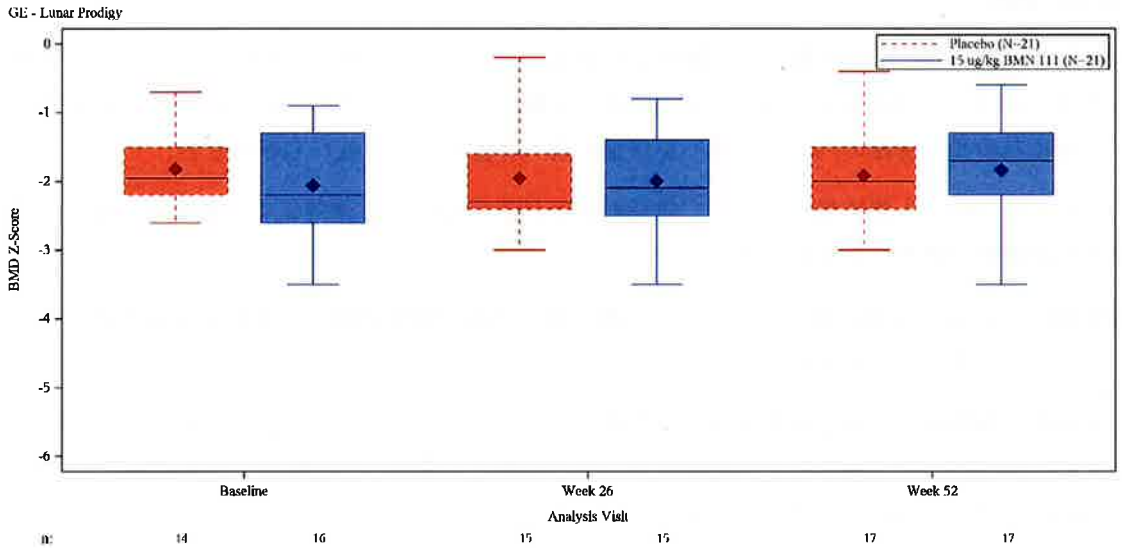
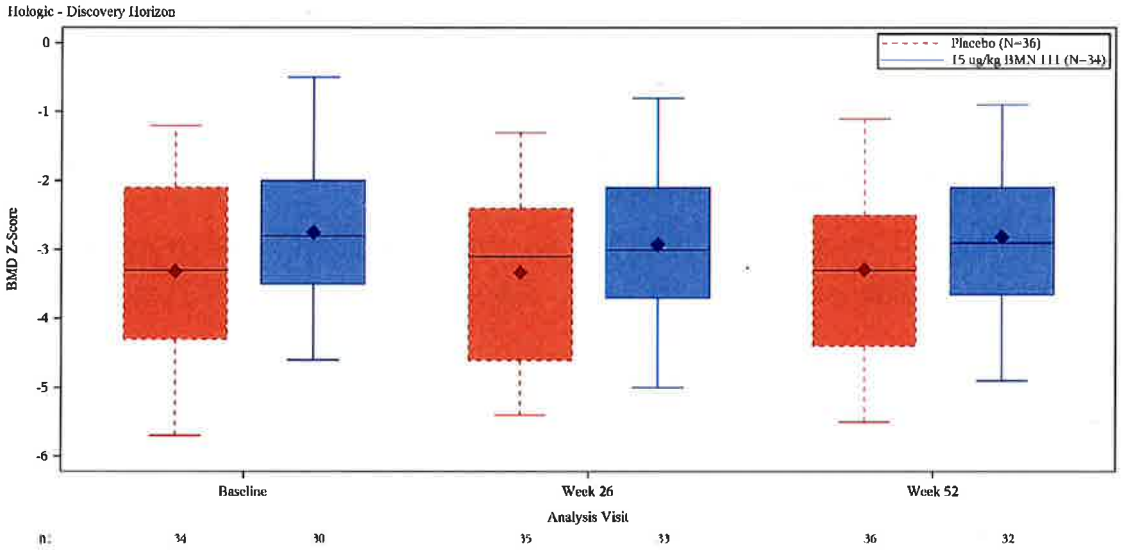


**図 2.7.4.4.4.1 二重エネルギーX 線吸収測定法：スキャナー別の全身（頭部以外）の経時的な骨密度 Z スコアのボックスプロット（試験中のスキャナー切り替え被験者を除く）（111-301 試験：安全性解析対象集団）（2/2）**

Hologic 社製 Discovery Horizon




BMD：骨密度、SD：標準偏差
ボックスプロットは、25 及び 75 パーセンタイル（ボックスの両端）、中央値（中央線）、平均値（◆）、2.5 及び 97.5 パーセンタイル（ひげ）で示した。
Z スコアは、スキャンした参照データ（scanner-specific reference data）ごとに、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。
出典：111-301 試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）Figure 14.3.6.4.2A

111-202/205 試験で収集した定量的 CT による骨密度及び骨塩量データは、111-205 試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）の 11.5.4.1 項に記載した。

### 2.7.4.4.5 股関節の臨床評価

111-301/302 試験及び 111-202/205 試験で股関節のモニタリング及び回旋を実施した。股関節の臨床評価に関してデータの統合は行わなかった。

いずれの BMN 111 試験でも股関節の評価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［111-301 試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）11.5.6 項、111-302 試験中間報告書（5.3.5.2.3-1）11.5.6 項、111-202 試験総括報告書（5.3.5.2.1-1）12.5.3 項、111-205 試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）11.5.5 項］。

### 2.7.4.4.6 子供の行動チェックリスト（CBCL）

不安（2.7.4.1.1.1 項）に対する BMN 111 の潜在的影響を評価するため、111-301/302 試験では CBCL を用いて行動の変化を評価した。CBCL 1.5-5（5～6 歳未満）及び CBCL 6-18（6～18 歳以

下）は、親／介護者の評価で、気分、行動の問題、及び睡眠障害に関連する症状で構成される質問票であり、スコアが高いほど問題が大きいことを示す。なお、本評価は臨床試験の後半で追加されたため、データが限られていることに注意が必要である。

入手したデータから、111-301/302 試験では CBCL に関して、臨床的に重要な経時的変化はないことが示唆された［111-301 試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）11.5.3 項、111-302 試験中間報告書（5.3.5.2.3-1）11.5.3 項］。

#### 2.7.4.4.7 視床下部－下垂体－副腎系の評価

視床下部－下垂体－副腎系の活性化（2.7.4.1.1.1 項）に対する BMN 111 の潜在的影響を評価するため、111-301/302 試験中に唾液中コルチゾール、血清プロラクチン濃度、及び FSH/LH を観察した。

111-301/302 試験では、いずれの被験者にも唾液中コルチゾール又はプロラクチンの濃度に関する臨床的に重要な所見はみられなかった［111-301 試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）11.5.7 項、111-302 試験中間報告書（5.3.5.2.3-1）11.5.7 項］。

投与 1 年目に甲状腺機能低下症と診断された 2 例を除き、最長 5 年間の投与を受けたすべての被験者で、内分泌障害の有害事象は報告されなかった。これらの結果から、BMN 111 投与の視床下部－下垂体－副腎系への影響はないと考えられる。

#### 2.7.4.4.8 免疫原性評価

##### 2.7.4.4.8.1 免疫原性のリスク評価方法

BMN 111 臨床開発プログラムの免疫原性の評価方法は、2.7.4.1.1.5.2 項に示した。

##### 2.7.4.4.8.2 免疫原性の結果の要約

###### 2.7.4.4.8.2.1 二重盲検プラセボ対照データ

111-301 試験では、血清中 TAb が BMN 111 群の 42%（25/60 例）で検出され、最も早い検出時期は 13 週時であった。すべての TAb 陽性被験者は、全評価時点で NAb 陰性であった。プラセボ群では、すべての被験者が全評価時点で TAb 陰性であった。Day 1 の薬剤特異的 IgE は、いずれも陰性であり、本試験中にグレード 3 以上の過敏症又はアナフィラキシーは報告されなかった。そのため、治験実施計画書に従って、投与開始後の IgE 検査は実施しなかった。BMN 111 に対する TAb 発現は、BMN 111 の安全性（過敏症事象又は ISR の頻度又は重症度）と関連性がみられなかった。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。血清中 ADA は、BMN 111 の血漿中 PK に影響を及ぼさなかった［111-301 試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）11.5.8 項］。

111-301 試験の日本人では、BMN 111 群 3 例のうち、1 例で血清中 TAb が検出された（TAb 陰性の 1 例は、Day 15 に本試験を中止したため、その後の評価結果は得られなかった）。ベースライン後 3 回の評価時点（26、39、及び 52 週時）で TAb が陽性であったが、NAb は全評価時点で陰性であった。プラセボ群の 4 例は、全評価時点で TAb 陰性であった。本試験の Day 1 の薬剤特異的 IgE はいずれも陰性であり、グレード 3 以上の過敏症又はアナフィラキシーは報告されなかった。そのため、治験実施計画書に従って、投与開始後の IgE 検査は実施しなかった。BMN 111 群では、2/3 例の被験者で ANP に対する TAb 交差反応性が陽性であった。BNP に対する TAb 交差反応性はみられず、1/3 例の被験者で CNP に対する TAb 交差反応性が陽性であった。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 に対する TAb 発現は、BMN 111 の安全性（過敏症事象又は ISR の頻度又は重症度）と関連性がみられなかった［111-301 試験、日本人帳票（5.3.5.1.1-2）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、Figure 14.3.6.3.2A］。

#### 2.7.4.4.8.2.2 統合安全性データ

BMN 111 に対する免疫原性の詳細は、ISI（5.3.5.3.3）に記載した。全体として、第 2 相試験（111-202/205 試験）及び第 3 相試験（111-301/302 試験）で認められた免疫原性の結果、ADA は試験全体の約 34～63%の被験者で検出され、5 歳以上の全投与集団［111-202 試験、111-205 試験、111-301 試験、又は 111-302 試験でいずれかの用量の BMN 111 投与を受けたすべての ACH 小児患者］の 38%（59/156 例）で検出された。最も早い ADA 発現時期は Day 85 であった。TAb 抗体価は 14～18,500 であり、TAb 陽性被験者の 35%では各試験の投与期間終了までに抗体価がベースライン値に戻った。NAb は、5 歳以上の全投与集団の 2%（3/156 例）で 1 回の評価時点でのみ検出されたが、その後、NAb 陰性に戻り、そのまま陰性を維持した。全投与集団での *in vitro* の ANP、BNP 及び CNP に対する TAb の交差反応性は、1 回以上の評価時点でそれぞれ 30%（47/156 例）、3%（4/156 例）、及び 19%（30/156 例）の被験者で検出された。しかし、いずれの試験でも TAb 交差反応性と安全性シグナルとの関連性は認められなかった。免疫原性の解析結果から、BMN 111 に対する ADA 発現によって、過敏症事象又は ISR の発現頻度の増加又は重症度の悪化はみられず、PK パラメータにも影響を及ぼさなかった［ISI（5.3.5.3.3）］。

なお、モジュール 2.7.4 に要約した免疫原性の統合解析に用いた統合解析対象集団は、モジュール 2.7.3 に示した統合解析対象集団と同じである。

##### 2.7.4.4.8.2.2.1 安全性に対する影響

3 つの統合安全性解析対象集団のいずれでも、ISR の大部分はグレード 1（軽度）で、自然に消失した［ISS（5.3.5.3.1）Table 14.3.1.7.1］。TAb 陰性被験者と TAb 陽性被験者で ISR の発現件数は同程度であり、ISR（グレード 2 以上）の発現割合と純粋な 15 μg/kg 集団での TAb 発現有無に関連性はみられなかった［ISS（5.3.5.3.1）Figure 14.3.6.3.10a］。また、ISR を発現した被験者で

の TAb 抗体価の平均値と ISR 持続期間に相関はみられなかった［ISS（5.3.5.3.1）Figure 14.3.6.3.5a］。いずれの試験でも、グレード 3 以上の過敏症事象又はアナフィラキシーは発現しなかった。純粋な 15 µg/kg 集団で報告された過敏症事象は、ISR を除き、いずれもグレード 1 又はグレード 2 であった。過敏症事象の発現件数と TAb 発現有無に関連性はみられなかった。また、TAb 陽性被験者でより高値であった TAb 抗体価の平均値と過敏症事象の重症度にも相関はみられなかった。ANP、BNP、CNP に対する 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連する事象との関連性は認められなかった［ISS（5.3.5.3.1）Listing 16.2.8.1］。SMQ の検索基準を用いて特定した有害事象は、いずれもグレード 1 であった。

#### 2.7.4.4.8.2.2.2 薬物動態に対する影響

111-202、111-205、及び 111-301 試験の免疫原性及び PK 解析の結果から、ADA 発現は BMN 111 の PK に影響を及ぼさないことが示された。来院時点を一致させて比較した BMN 111 の PK パラメータ（$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}60}$）の分布は、第 2 相及び第 3 相試験のいずれでも、TAb 陽性被験者と Tab 陰性被験者で同様であった。PK と免疫原性の関連性に関する詳細な解析は、個々の臨床薬理報告書に含めたが、関連性は認められなかった（2.7.2.4.2.1.1.1 項）。

#### 2.7.4.4.8.2.2.3 免疫原性に関する結論

全体として、ACH 患者では、BMN 111 投与後の ADA 発現による安全性プロファイルへの有害な影響又は PK 測定値の変動は想定されなかった。

### 2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

111-301 試験では、安全性データに関するサブグループ解析は実施していない。

統合安全性解析対象集団を用いたサブグループ解析では、全投与集団に焦点を当てて検討した。BMN 111 投与による安全性への影響に、内因性又は外因性の要因が関連しているか否かを判断するため、性別、年齢、人種及び民族、並びに地理的地域ごとに安全性を評価した。

全体として、これらのサブグループごとの有害事象プロファイルに臨床的に意義のある差はみられなかった。

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。

#### 2.7.4.5.1 内因性要因

##### 2.7.4.5.1.1 性別の有害事象発現割合

治験薬を投与した被験者の性別は、男児 53.0%（87 例）、女児 47.0%（77 例）であり、男女の割合は均衡していた（表 2.7.4.1.3.1.3）。有害事象（全体）の発現割合は、男児 79.3%、女児 85.7%

であった。治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、男児（58.6%）と比較して女児（62.3%）でやや高かった。男女での重篤な有害事象、高度の有害事象（グレード3）、又は注目すべき事象の発現割合に差はみられなかった。試験期間中、有害事象による治験薬の投与中止が3例報告され、いずれも男児での発現あった（女児での報告なし）（表2.7.4.5.1.1.1）。男女ともに最も多くみられた有害事象は、注射部位紅斑（男児：46.0%、女児：48.1%、以下同順）、注射部位反応（48.3%及び50.6%）、上咽頭炎（29.9%及び27.3%）、及び注射部位腫脹（25.3%及び23.4%）であり、いずれも発現割合は同程度であった［ISS（5.3.5.3.1）Table 14.3.1.2.5.1］。全体として、性別による有害事象プロファイルに臨床的に意義のある差はみられなかった。

**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）（1/2）**

| | 全投与集団 (N = 164) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 男児 (n = 87) | | 女児 (n = 77) | |
| | 発現割合 n (%) | 発現率 m (件/人年) | 発現割合 n (%) | 発現率 m (件/人年) |
| **総曝露期間、人年** | - | **122.20** | - | **132.94** |
| **すべての有害事象** [a,b] | **69 (79.3)** | **8793 (71.96)** | **66 (85.7)** | **11365 (85.49)** |
| 減量に至った有害事象 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 投与中断に至った有害事象 | 18 (20.7) | 54 (0.44) | 15 (19.5) | 66 (0.50) |
| 治験薬の投与中止に至った有害事象 | 3 (3.4) | 3 (0.02) | 0 | 0 |
| 試験中止に至った有害事象 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象 | 3 (3.4) | 3 (0.02) | 0 | 0 |
| **重篤な有害事象** [a,b] | **4 (4.6)** | **4 (0.03)** | **5 (6.5)** | **6 (0.05)** |
| 減量に至った重篤な有害事象 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 投与中断に至った重篤な有害事象 | 3 (3.4) | 3 (0.02) | 3 (3.9) | 4 (0.03) |
| 治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 試験中止に至った重篤な有害事象 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 治験薬の投与中止又は試験中止に至った重篤な有害事象 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **治験薬と関連のある有害事象** [a,b,c] | **51 (58.6)** | **8031 (65.72)** | **48 (62.3)** | **10444 (78.56)** |
| 治験薬と関連のある重篤な有害事象 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **グレード3以上の有害事象** [a,b] | **6 (6.9)** | **6 (0.05)** | **4 (5.2)** | **6 (0.05)** |
| **死亡** [a,b] | **0** | **0** | **0** | **0** |

**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）(2/2)**

| | 全投与集団 (N = 164) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 男児 (n = 87) | | 女児 (n = 77) | |
| | 発現割合 n (%) | 発現率 m (件/人年) | 発現割合 n (%) | 発現率 m (件/人年) |
| **注目すべき事象** [a,b] | | | | |
| 投与 1 年以内の注射部位反応 [d] | 46 (52.9) | 6296 (51.52) | 43 (55.8) | 7409 (55.73) |
| 注射部位反応 [e] | 21 (24.1) | 65 (0.53) | 17 (22.1) | 132 (0.99) |
| 血圧低下 | 15 (17.2) | 26 (0.21) | 13 (16.9) | 25 (0.19) |
| 心拍数変化 | 2 (2.3) | 2 (0.02) | 0 | 0 |
| 過敏症（SMQ 狭義） | 24 (27.6) | 54 (0.44) | 20 (26.0) | 339 (2.55) |
| 虚血性骨壊死又は骨壊死 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 大腿骨頭すべり症 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 骨折 | 2 (2.3) | 2 (0.02) | 0 | 0 |

CTCAE：有害事象共通用語規準、m：事象の総発現件数、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、N：全投与集団（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、SMQ：MedDRA 標準検索式

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有害事象を含めた。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（グレード）は NCI CTCAE version 4.0 を用いて評価した。

a：割合は、統合安全性解析対象集団の総被験者数（全投与集団の N）を分母として算出した。同一被験者に同一のカテゴリで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：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/CTCAE グレードの有害事象が複数回みられた場合は、その PT/CTCAE グレードで 1 回のみカウントした。

c：治験薬との因果関係は治験責任医師によって判断された。

d：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。

e：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。

出典：ISS（5.3.5.3.1）Table 14.3.1.1.2.1 及び Table 14.3.1.1.2.2

### 2.7.4.5.1.2 年齢区分別の有害事象の発現割合

登録した被験者のベースライン時の年齢区分は、5～8 歳未満が 63 例（38.4%）、8～11 歳未満が 54 例（32.9%）、11～15 歳未満が 38 例（23.2%）であった。2 歳未満（4 例、2.4%）、2～5 歳未満（4 例、2.4%）、及び 15～18 歳未満（1 例、0.6%）の被験者は非常に少なかったため、いずれの年齢区分でも 1 件以上の有害事象の発現があったが、臨床的に意義のある比較はできなかった（表 2.7.4.1.3.1.3）。有害事象（全体）の発現割合は、年齢が低いほど高く、8～11 歳未満で 77.8%、11～15 歳未満で 73.7%であったのに対し、5～8 歳未満では 88.9%であった。これは、ISR 及び過敏症事象の発現割合が、5～8 歳未満が最も高く、次いで 8～11 歳未満、11～15 歳未満の順に高かったことによる影響と考えられた。年齢区分別で、重篤又は高度な有害事象の発現割合に差はみられなかった（表 2.7.4.5.1.2.1）。すべての年齢区分で最も多くみられた有害事象は、ISR の注射部位紅斑及び注射部位反応であり、これは統合解析の結果と同様であった［ISS（5.3.5.3.1）Table 14.3.1.2.5.2］。年齢区分による有害事象プロファイルに臨床的に意義のある差はみられなかった。

なお、統合解析で、全投与集団の低年齢区分［2 歳未満（4 例）、2～5 歳未満（4 例）］の安全性データは、111-206 試験のセンチネル被験者 8 例のものである。

111-206 試験の 5 歳未満の無作為化被験者（BMN 111 又はプラセボ）36 例の統合安全性データ（盲検下）は、2.7.4.1.1.6.6 項で検討した。この低年齢の被験者集団でみられた有害事象（全体）の発現割合、種類、及び症状は、他の年齢区分の統合解析結果と同様であり、多くみられた有害事象の大部分が ISR 事象であった。データカットオフ時点で、111-206 試験では治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象、グレード 3 以上の有害事象、及び症候性血圧低下は報告されなかった。

## 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）（1/2）

| | 全投与集団 (N = 164) | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 2 歳未満 (n = 4) | | 2～5 歳未満 (n = 4) | | 5～8 歳未満 (n = 63) | | 8～11 歳未満 (n = 54) | | 11～15 歳未満 (n = 38) | | 15～18 歳未満 (n = 1) | |
| | 発現割合 n | 発現率 m | 発現割合 n | 発現率 m | 発現割合 n | 発現率 m | 発現割合 n | 発現率 m | 発現割合 n | 発現率 m | 発現割合 n | 発現率 m |
| **総曝露期間、人年** | - | **1.84** | - | **4.57** | - | **120.00** | - | **97.52** | - | **30.71** | - | **0.50** |
| **すべての AE[a,b]** | **4 (100.0)** | **327 (177.73)** | **4 (100.0)** | **951 (208.12)** | **56 (88.9)** | **10089 (84.08)** | **42 (77.8)** | **7304 (74.90)** | **28 (73.7)** | **1479 (48.16)** | **1 (100.0)** | **8 (16.05)** |
| 減量に至った AE | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 投与中断に至った AE | 0 | 0 | 2 (50.0) | 3 (0.66) | 12 (19.0) | 54 (0.45) | 15 (27.8) | 43 (0.44) | 4 (10.5) | 20 (0.65) | 0 | 0 |
| 治験薬の投与中止に至った AE | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (3.2) | 2 (0.02) | 0 | 0 | 1 (2.6) | 1 (0.03) | 0 | 0 |
| 試験中止に至った AE | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 治験薬の投与中止又は試験中止に至った AE | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (3.2) | 2 (0.02) | 0 | 0 | 1 (2.6) | 1 (0.03) | 0 | 0 |
| **SAE [a,b]** | **0** | **0** | **0** | **0** | **4 (6.3)** | **5 (0.04)** | **3 (5.6)** | **3 (0.03)** | **2 (5.3)** | **2 (0.07)** | **0** | **0** |
| 減量に至った SAE | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 投与中断に至った SAE | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (4.8) | 4 (0.03) | 2 (3.7) | 2 (0.02) | 1 (2.6) | 1 (0.03) | 0 | 0 |
| 治験薬の投与中止に至った SAE | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 試験中止に至った SAE | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 治験薬の投与中止又は試験中止に至った SAE | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

## 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）（2/2）

| | 全投与集団 (N = 164) | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 2 歳未満 (n = 4) | | 2～5 歳未満 (n = 4) | | 5～8 歳未満 (n = 63) | | 8～11 歳未満 (n = 54) | | 11～15 歳未満 (n = 38) | | 15～18 歳未満 (n = 1) | |
| | 発現割合 n | 発現率 m | 発現割合 n | 発現率 m | 発現割合 n | 発現率 m | 発現割合 n | 発現率 m | 発現割合 n | 発現率 m | 発現割合 n | 発現率 m |
| **治験薬と関連のある AE [a,b,c]** | **2 (50.0)** | **289 (157.08)** | **4 (100.0)** | **894 (195.65)** | **45 (71.4)** | **9248 (77.07)** | **34 (63.0)** | **6752 (69.24)** | **14 (36.8)** | **1292 (42.07)** | **0** | **0** |
| 治験薬と関連のある SAE | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **グレード 3 以上の AE [a,b]** | **0** | **0** | **1 (25.0)** | **1 (0.22)** | **3 (4.8)** | **5 (0.04)** | **4 (7.4)** | **4 (0.04)** | **2 (5.3)** | **2 (0.07)** | **0** | **0** |
| **死亡 [a,b]** | **0** | **0** | **0** | **0** | **0** | | **0** | **0** | **0** | **0** | **0** | **0** |
| **注目すべき事象 [a,b]** | | | | | | | | | | | | |
| 投与 1 年以内の注射部位反応 [d] | 2 (50.0) | 289 (157.08) | 4 (100.0) | 897 (196.30) | 41 (65.1) | 6667 (55.56) | 32 (59.3) | 4606 (47.23) | 10 (26.3) | 1246 (40.58) | 0 | 0 |
| 注射部位反応 [e] | 1 (25.0) | 5 (2.72) | 1 (25.0) | 1 (0.22) | 18 (28.6) | 64 (0.53) | 14 (25.9) | 31 (0.32) | 4 (10.5) | 96 (3.13) | 0 | 0 |
| 血圧低下 | 0 | 0 | 0 | 0 | 12 (19.0) | 21 (0.18) | 12 (22.2) | 24 (0.25) | 4 (10.5) | 6 (0.20) | 0 | 0 |
| 心拍数変化 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.6) | 1 (0.01) | 0 | 0 | 1 (2.6) | 1 (0.03) | 0 | 0 |
| 過敏症（SMQ 狭義） | 1 (25.0) | 1 (0.54) | 2 (50.0) | 6 (1.31) | 18 (28.6) | 120 (1.00) | 15 (27.8) | 250 (2.56) | 8 (21.1) | 16 (0.52) | 0 | 0 |
| 虚血性骨壊死又は骨壊死 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 大腿骨頭すべり症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 骨折 | 0 | 0 | 1 (25.0) | 1 (0.22) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.6) | 1 (0.03) | 0 | 0 |

発現割合：n（%）、発現率：m（件/人年）

AE：有害事象、CTCAE：有害事象共通用語規準、m：事象の総発現件数、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、N：全投与集団（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、SAE：重篤な有害事象、SMQ：MedDRA 標準検索式

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有害事象を含めた。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（グレード）は NCI CTCAE version 4.0 を用いて評価した。

a：割合は、統合安全性解析対象集団の総被験者数（全投与集団の N）を分母として算出した。同一被験者に同一のカテゴリで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：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/CTCAE グレードの有害事象が複数回みられた場合は、その PT/CTCAE グレードで 1 回のみカウントした。

c：治験薬との因果関係は治験責任医師によって判断された。

d：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。
e：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。
出典：ISS（5.3.5.3.1）Table 14.3.1.1.2.3 及び Table 14.3.1.1.2.4

#### 2.7.4.5.1.3 人種・民族別の有害事象の発現割合

統合解析に含めた試験で治験薬が投与された被験者のうち、白人は71.3%（117例）であり、白人以外は28.7%（47例、うち、アジア人30例、黒人又はアフリカ系アメリカ人7例、混血8例、その他2例）であった（表2.7.4.1.3.1.3）。有害事象（全体）の発現割合は、白人が85.5%であったのに対し、白人以外は74.5%であった。全体として、重篤な有害事象、重度の有害事象、及び注目すべき事象の発現割合は白人と比較して白人以外で低かったが、これは白人以外の被験者数が少ないことに起因すると考えられた（表2.7.4.5.1.3.1）。白人及び白人以外（以下同順）で最も多くみられた有害事象は、注射部位反応（55.6%及び34.0%）、注射部位紅斑（53.8%及び29.8%）、上咽頭炎（30.8%及び23.4%）、注射部位腫脹（25.6%及び21.3%）、及び頭痛（25.6%及び6.4%）であった［ISS（5.3.5.3.1）Table 14.3.1.2.5.4］。全体として、人種・民族による有害事象プロファイルに臨床的に意義のある差はみられなかった。

**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）（1/2）**

| | 全投与集団 (N = 164) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 白人 (n = 117) | | 白人以外 (n = 47) | |
| | 発現割合 n (%) | 発現率 m (件/人年) | 発現割合 n (%) | 発現率 m (件/人年) |
| **総曝露期間、人年** | - | **192.50** | - | **62.63** |
| **すべての有害事象** [a,b] | **100 (85.5)** | **17190 (89.30)** | **35 (74.5)** | **2968 (47.39)** |
| 減量に至った有害事象 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 投与中断に至った有害事象 | 23 (19.7) | 97 (0.50) | 10 (21.3) | 23 (0.37) |
| 治験薬の投与中止に至った有害事象 | 1 (0.9) | 1 (0.01) | 2 (4.3) | 2 (0.03) |
| 試験中止に至った有害事象 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象 | 1 (0.9) | 1 (0.01) | 2 (4.3) | 2 (0.03) |
| **重篤な有害事象** [a,b] | **7 (6.0)** | **8 (0.04)** | **2 (4.3)** | **2 (0.03)** |
| 減量に至った重篤な有害事象 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 投与中断に至った重篤な有害事象 | 4 (3.4) | 5 (0.03) | 2 (4.3) | 2 (0.03) |
| 治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 試験中止に至った重篤な有害事象 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 治験薬の投与中止又は試験中止に至った重篤な有害事象 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **治験薬と関連のある有害事象** [a,b,c] | **76 (65.0)** | **15745 (81.79)** | **23 (48.9)** | **2730 (43.59)** |
| 治験薬と関連のある重篤な有害事象 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **グレード3以上の有害事象** [a,b] | **7 (6.0)** | **9 (0.05)** | **3 (6.4)** | **3 (0.05)** |
| **死亡** [a,b] | **0** | **0** | **0** | **0** |

**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）（2/2）**

| | 全投与集団 (N = 164) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 白人 (n = 117) | | 白人以外 (n = 47) | |
| | 発現割合 n (%) | 発現率 m (件/人年) | 発現割合 n (%) | 発現率 m (件/人年) |
| **注目すべき事象** [a,b] | | | | |
| 投与 1 年以内の注射部位反応 [d] | 70 (59.8) | 11869 (61.66) | 19 (40.4) | 1836 (29.31) |
| 注射部位反応 [e] | 30 (25.6) | 166 (0.86) | 8 (17.0) | 31 (0.49) |
| 血圧低下 | 21 (17.9) | 39 (0.20) | 7 (14.9) | 12 (0.19) |
| 心拍数変化 | 2 (1.7) | 2 (0.01) | 0 | 0 |
| 過敏症（SMQ 狭義） | 32 (27.4) | 259 (1.35) | 12 (25.5) | 134 (2.14) |
| 虚血性骨壊死又は骨壊死 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 大腿骨頭すべり症 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 骨折 | 2 (1.7) | 2 (0.01) | 0 | 0 |

CTCAE：有害事象共通用語規準、m：事象の総発現件数、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、N：全投与集団（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、SMQ：MedDRA 標準検索式

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有害事象を含めた。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（グレード）は NCI CTCAE version 4.0 を用いて評価した。

a：割合は、統合安全性解析対象集団の総被験者数（全投与集団の N）を分母として算出した。同一被験者に同一のカテゴリで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：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/CTCAE グレードの有害事象が複数回みられた場合は、その PT/CTCAE グレードで 1 回のみカウントした。

c：治験薬との因果関係は、治験責任医師によって判断された。

d：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。

e：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。

出典：ISS（5.3.5.3.1）Table 14.3.1.1.2.7 及び Table 14.3.1.1.2.8

### 2.7.4.5.2 外因性要因

#### 2.7.4.5.2.1 実施国／地域別の有害事象の発現割合

BMN 111 の臨床試験は世界各国で実施された。登録した被験者の内訳は、北米、欧州、日本、及びその他の地域（以下同順）でそれぞれ 81 例（49.4%）、42 例（25.6%）、7 例（4.3%）、及び 34 例（20.7%）であった（表 2.7.4.1.3.1.3）。各地域の有害事象の発現割合は、それぞれ 81.5%、83.3%、57.1%、及び 88.2%であった（表 2.7.4.5.2.1.1）。なお、被験者の地域分布は均等ではなく、北米が大多数であり、日本はわずか 7 例であった。すべての地域で最も多くみられた有害事象は、ISR 事象である注射部位反応（それぞれ 51.9%、50.0%、28.6%、及び 47.1%）、並びに注射部位紅斑（それぞれ 50.6%、45.2%、14.3%、及び 47.1%）であった［ISS（5.3.5.3.1）Table 14.3.1.2.5.5］。日本人の例数が少なかったため、他の地域との意義のある比較はできなかった。全体として、実施国／地域による有害事象プロファイルに臨床的に意義のある差はみられなかった。

**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）（1/2）**

| | 全投与集団 (N = 164) | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 北米 (n = 81) | | 欧州 (n = 42) | | 日本 (n = 7) | | その他の地域 (n = 34) | |
| | 発現割合 n (%) | 発現率 m (件/人年) | 発現割合 n (%) | 発現率 m (件/人年) | 発現割合 n (%) | 発現率 m (件/人年) | 発現割合 n (%) | 発現率 m (件/人年) |
| **総曝露期間、人年** | - | **150.04** | - | **49.66** | - | **2.51** | - | **52.92** |
| **すべての AE[a,b]** | **66 (81.5)** | **10047 (66.96)** | **35 (83.3)** | **4945 (99.57)** | **4 (57.1)** | **72 (28.68)** | **30 (88.2)** | **5094 (96.26)** |
| 減量に至った AE | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 投与中断に至った AE | 24 (29.6) | 93 (0.62) | 3 (7.1) | 5 (0.10) | 0 | 0 | 6 (17.6) | 22 (0.42) |
| 治験薬の投与中止に至った AE | 0 | 0 | 2 (4.8) | 2 (0.04) | 0 | 0 | 1 (2.9) | 1 (0.02) |
| 試験中止に至った AE | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 治験薬の投与中止又は試験中止に至った AE | 0 | 0 | 2 (4.8) | 2 (0.04) | 0 | 0 | 1 (2.9) | 1 (0.02) |
| **SAE[a,b]** | **6 (7.4)** | **7 (0.05)** | **3 (7.1)** | **3 (0.06)** | **0** | **0** | **0** | **0** |
| 減量に至った SAE | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 投与中断に至った SAE | 5 (6.2) | 6 (0.04) | 1 (2.4) | 1 (0.02) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 治験薬の投与中止に至った SAE | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 試験中止に至った SAE | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 治験薬の投与中止又は試験中止に至った SAE | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **治験薬と関連のある AE[a,b,c]** | **51 (63.0)** | **9193 (61.27)** | **25 (59.5)** | **4523 (91.08)** | **3 (42.9)** | **63 (25.09)** | **20 (58.8)** | **4696 (88.74)** |
| 治験薬と関連のある SAE | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **グレード 3 以上の AE[a,b]** | **8 (9.9)** | **10 (0.07)** | **2 (4.8)** | **2 (0.04)** | **0** | **0** | **0** | **0** |
| **死亡 [a,b]** | **0** | **0** | **0** | **0** | **0** | **0** | **0** | **0** |

**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）（2/2）**

| | 全投与集団 (N = 164) | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 北米 (n = 81) | | 欧州 (n = 42) | | 日本 (n = 7) | | その他の地域 (n = 34) | |
| | 発現割合 n (%) | 発現率 m (件/人年) | 発現割合 n (%) | 発現率 m (件/人年) | 発現割合 n (%) | 発現率 m (件/人年) | 発現割合 n (%) | 発現率 m (件/人年) |
| **注目すべき事象** [a,b] | | | | | | | | |
| 投与 1 年以内の注射部位反応 [d] | 47 (58.0) | 6337 (42.23) | 23 (54.8) | 3890 (78.33) | 2 (28.6) | 60 (23.90) | 17 (50.0) | 3418 (64.59) |
| 注射部位反応 [e] | 17 (21.0) | 71 (0.47) | 14 (33.3) | 104 (2.09) | 1 (14.3) | 8 (3.19) | 6 (17.6) | 14 (0.26) |
| 血圧低下 | 20 (24.7) | 41 (0.27) | 7 (16.7) | 9 (0.18) | 0 | 0 | 1 (2.9) | 1 (0.02) |
| 心拍数変化 | 2 (2.5) | 2 (0.01) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 過敏症（SMQ 狭義） | 21 (25.9) | 195 (1.30) | 11 (26.2) | 17 (0.34) | 1 (14.3) | 1 (0.40) | 11 (32.4) | 180 (3.40) |
| 虚血性骨壊死又は骨壊死 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 大腿骨頭すべり症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 骨折 | 1 (1.2) | 1 (0.01) | 1 (2.4) | 1 (0.02) | 0 | 0 | 0 | 0 |

AE：有害事象、CTCAE：有害事象共通用語規準、m：事象の総発現件数、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、N：全投与集団（統合安全性解析対象集団）の全被験者数、n：事象の発現被験者数、NCI：米国国立がん研究所、PT：基本語、SAE：重篤な有害事象、SMQ：MedDRA 標準検索式

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有害事象を含めた。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（グレード）は NCI CTCAE version 4.0 を用いて評価した。

a：割合は、統合安全性解析対象集団の総被験者数（全投与集団の N）を分母として算出した。同一被験者に同一のカテゴリで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：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/CTCAE グレードの有害事象が複数回みられた場合は、その PT/CTCAE グレードで 1 回のみカウントした。

c：治験薬との因果関係は、治験責任医師によって判断された。

d：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。

e：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。

出典：ISS（5.3.5.3.1）Table 14.3.1.1.2.9 及び Table 14.3.1.1.2.10

### 2.7.4.5.3 薬物相互作用

3 つの *in vitro* 試験を実施し、BMN 111 がシトクロム P450（CYP）代謝酵素の基質であるか、すなわち、阻害又は誘導作用があるかを検討した。その結果、BMN 111 では CYP を介した薬物相互作用の発生は考えにくく、薬物相互作用を検討する追加の臨床試験は不要であった。この他に BMN 111 との薬物相互作用の可能性を検討した特定の試験は実施していない（2.7.2.2.1 項）。

### 2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

BMN 111 の臨床試験では妊婦又は授乳中の女性を除外し、BMN 111 投与中に妊娠試験は実施しなかった。BMN 111 の臨床試験で妊娠の報告はなかった。

BMN 111 の生殖発生毒性は非臨床試験で評価した（モジュール 2.6.6）。

妊娠中のヒトに対して BMN 111 を使用したデータは、ほとんど（全く）得られていない。妊娠自体が患者の性的な成熟を示しており、骨端線が閉鎖している場合が多く、それ以上の成長の可能性が少ないため、BMN 111 治療に反応する能力が少ないと考えられる。動物試験では BMN 111 投与の生殖毒性に対する直接的又は間接的な有害作用はみられなかったものの、予防措置として妊娠中の BMN 111 の使用は避けることが好ましい。

動物試験によって得られた薬力学及び毒性データでは、授乳を受けた出生仔の血漿中から BMN 111 は検出されなかったものの、授乳中ラットの乳汁中に BMN 111 が検出されたことから（2.6.6.6.4 項）、新生児及び幼児に対するリスクは排除できない。しかし、妊娠中の女性は BMN 111 投与を中断するため、授乳中に BMN 111 を継続して投与することは非常に考えにくい。加えて、妊娠期間をすべて完了した女性で骨端線が閉鎖していないことは考えにくいため、産後の授乳中に BMN 111 投与を継続する可能性は低い。

妊婦及び授乳中の女性に対する BMN 111 の使用は、市販後の通常の医薬品安全性監視活動で観察する予定である。

### 2.7.4.5.5 過量投与

BMN 111 の申請用量は、1 日あたり 15 µg/kg である。臨床試験では、これまでに BMN 111 の過量投与に関連する有害事象は報告されていない。臨床試験の治験実施計画書に従って、申請用量を超える用量として、1 日あたり最大 30 µg/kg までの用量を評価した。

52 週間の 111-301 試験では、2 例で 1 日 2 回の投与が行われ、規定以上の用量が投与された。1 例は、34 µg/kg を計 2 日間投与され、この期間に臨床的に重要な安全性の所見はみられなかった。もう 1 例は、44 µg/kg を計 39 日間投与され、この期間に予期しない安全性所見はみられなかった。44 µg/kg を計 39 日間投与された被験者では、過量投与のあった期間に複数回のグレード 1 の注射部位反応、及び歯膿瘍がみられたが、バイタルサインに臨床的に重要な変化はみられなかった［2.7.4.1.2.1 項、111-301 試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）9.2 項］。

#### 2.7.4.5.6 薬物乱用

BMN 111 では、薬物乱用の可能性は知られていない。

#### 2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

離脱症状又は反跳現象を検討する臨床試験は実施していない。

#### 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

BMN 111 投与による自動車運転及び機械操作に対する影響を確認する試験は実施していない。

BMN 111 は骨端線が閉鎖していない ACH 小児を対象としている。

BMN 111 投与は、自動車及び自転車の運転並びに機械操作の能力に対する影響は少ない。
BMN 111 投与に伴う有害反応（ADR）として、浮動性めまい、失神、及び失神寸前の状態の有害事象、並びに血圧低下の症状又は徴候が注射直後に報告されている。

### 2.7.4.6 市販後データ

本申請に含まれるすべてのデータは BMN 111 の臨床試験から得られたものである。なお、
BMN 111 は現時点で欧州連合（2021 年 8 月 26 日）、米国（2021 年 11 月 19 日）及びブラジル（2021 年 11 月 29 日）で承認を受けている。

### 2.7.4.7 申請者による有害反応の評価

上述した安全性の結果の要約は、BMN 111 のすべての臨床試験（164 例）から得られたデータに基づく総合的な評価である。申請者はすべての有害事象をさらに評価し、BMN 111 の使用による望ましくない ADR が疑われる事象を、因果関係を示唆するデータに基づいて特定した。治験責任医師の因果関係評価に関わらず、申請者は BMN 111 の臨床試験で報告されたすべての有害事象及び重篤な有害事象を再評価した。ADR の発現割合は、主に 52 週（12 カ月）の第 3 相無作為化プラセボ対照試験（111-301 試験）の比較対照データに基づくものである。加えて、完了した第 2 相非盲検連続コホート用量漸増試験（111-202 試験）の安全性データを評価し、用量反応性を検討した。また、111-202 試験の継続試験である実施中の非盲検長期継続試験［111-205 試験、投与期間：5.8 年（69.3 カ月）、曝露量：144.4 人年］の結果に基づき、長期の安全性シグナルを検討した。最後に、実施中の第 2 相無作為化二重盲検プラセボ対照試験（111-206 試験）で BMN 111（15 μg/kg）を非盲検下で投与したセンチネル被験者の安全性データを評価し、乳児及び低年齢小児での安全性シグナルを検討した。
111-301 試験で、BMN 111 群での発現割合がプラセボ群よりも高く、かつ 5%以上であった有害事象を潜在的 ADR の一次情報として評価した。さらに、111-202/205 試験で 20%以上の被験者に

発現した有害事象及び111-206試験のコホート1で3例以上の被験者に発現した有害事象を評価した。最後に、発現割合に関わらず、いずれかの試験で発現した臨床的に重要な有害事象を潜在的ADRとして追加した。

有害事象と治験薬との因果関係の評価には、BMN 111の既知の薬理作用、生物学的妥当性、発現頻度、及び治験責任医師の評価を考慮した。ACH患者集団と一般的な小児集団での有害事象の自然発現割合を検討し、111-301試験のBMN 111群とプラセボ群の交絡因子を比較した。これらを評価し、添付文書（案）に以下をADRとして記載した。

- 注射部位反応
- 低血圧
- 嘔吐
- 悪心
- 疲労
- 浮動性めまい
- 失神寸前の状態
- 失神
- アルカリホスファターゼ増加

評価基準に合致したものの、申請者が治験薬と関連なしと判断したその他の有害事象には、関節痛、四肢痛、下痢、胃腸炎、ウイルス性胃腸炎、上腹部痛、インフルエンザ、ウイルス感染、ウイルス性上気道感染、口腔咽頭痛、扁桃炎、耳痛、季節性アレルギー、鼻漏、骨折、皮膚乾燥、節足動物咬傷があった。これらの有害事象は、ACH患者集団又は一般的な小児集団でともに発現割合が高く、上述の評価方法では、これらの有害事象とBMN 111の因果関係を示すデータが得られなかった。

BMN 111群で多くみられたADRは、注射部位反応（ISR）（85%）、嘔吐（27%）、アルカリホスファターゼ増加（17%）、及び低血圧（13%）であった（表2.7.4.7.1）。

**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）**

| ADR、% | プラセボ群 N = 61 | BMN 111群 N = 60 |
|---|---|---|
| ISR[a] | 82% | 85% |
| 嘔吐 | 20% | 27% |
| アルカリホスファターゼ増加[b] | 7% | 17% |
| 低血圧[c] | 5% | 13% |
| 浮動性めまい | 2% | 7% |
| 疲労 | 0% | 7% |

ADR：有害反応、N：投与群の総被験者数、ISR：注射部位反応
a：ISRには、注射部位紅斑、注射部位反応、注射部位腫脹、注射部位蕁麻疹、注射部位疼痛、注射部位内出血、注射部位そう痒感、注射部位出血、注射部位変色、注射部位硬結が含まれた。
b：アルカリホスファターゼの発現割合は、有害事象の報告数ではなく、臨床検査結果に基づいた。
c：低血圧には、無症候性及び症候性の有害事象を含めた。また、血圧低下として報告された事象を含めた。
出典：表2.7.4.2.1.10.1.1、表2.7.4.2.1.10.2.1、表2.7.4.2.1.2.2.2；111-301試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）
Table 14.3.5.2.1

111-301 試験の BMN 111 群 60 例で、発現割合 5%未満の臨床的に重要と考えられたその他の ADR は、失神寸前の状態（3%）であった。これは血圧低下を伴わず、.プラセボ群 61 例では 1 例も発現しなかった。第 2 相非盲検試験である 111-202 試験の 35 例のうち、採血に関連して 1 例（3%）に 2 件の失神が発現したため、失神を ADR に追加した。111-301 試験では失神は認められなかった。治験薬と関連がある悪心の発現割合が、111-301 試験で BMN 111 群の 3.3%に対してプラセボ群では 0%であったことから、悪心を ADR として追加した。悪心の全体の発現割合は、BMN 111 群が 5.0%、プラセボ群が 6.6%であった。

ADR を頻度の区分で分類した頻度の要約表を作成した（表 2.7.4.7.2）。頻度の区分は、60 例を分母として、6 例以上（10 例中 1 例以上）にみられた ADR を「非常に多い（very common）」、その他のすべての ADR を「多い（common）」に分類した。

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

| SOC | ADR | 頻度（ADR がみられた被験者の割合） | 頻度の区分 |
|---|---|---|---|
| 神経系障害 | 失神[a] | 3% | 多い |
| | 失神寸前の状態 | 3% | 多い |
| | 浮動性めまい | 7% | 多い |
| 胃腸障害 | 嘔吐 | 27% | 非常に多い |
| | 悪心 | 5% | 多い |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | ISR[b] | 85% | 非常に多い |
| | 疲労 | 7% | 多い |
| 血管障害 | 低血圧[c] | 13% | 非常に多い |
| 臨床検査 | アルカリホスファターゼ増加 | 17% | 多い |

ADR：有害反応、ISR：注射部位反応、PT：基本語、SOC：器官別大分類
a：非盲検の第 2 相試験で、1 件の失神が報告された。
b：ISR には、注射部位紅斑、注射部位反応、注射部位腫脹、注射部位蕁麻疹、注射部位疼痛、注射部位内出血、注射部位そう痒感、注射部位出血、注射部位変色、注射部位硬結が含まれた。
c：低血圧には、PT の血圧低下及び低血圧が含まれた。
出典：表 2.7.4.2.1.10.1.1、表 2.7.4.2.1.10.2.1、表 2.7.4.2.1.2.2.2；111-301 試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）Table 14.3.1.2.2、Table 14.3.5.2.1；111-202 試験総括報告書（5.3.5.2.1-1）Table 14.3.1.4.5

# 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

## 2.7.5　参考文献

BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社

目次

2.7.5 参考文献 ..... 3
2.7.5.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法（2.7.1） ..... 3
2.7.5.2 臨床薬理試験（2.7.2） ..... 3
2.7.5.3 臨床的有効性（2.7.3） ..... 4
2.7.5.4 臨床的安全性（2.7.4） ..... 6
2.7.5.5 個々の試験のまとめ（2.7.6） ..... 6

## 2.7.5 参考文献

### 2.7.5.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法（2.7.1）

Coghlan RF, Oberdorf JA, Sienko S, Aiona MD, Boston BA, Connelly KJ, et al. A degradation fragment of type X collagen is a real-time marker for bone growth velocity. Sci Transl Med. 2017;9(419):eaan4669.

Harlow E, Lane D (Editors). Antibodies: A Laboratory Manual. XIII + 726 S., 50 Abb., 62 Tab. Cold Spring Harbor. 1988（本文献は書籍のため、本申請資料には添付していない）

Michaut L, Laurent N, Kentsch K, Spindeldreher S, Deckert-Salva F. Stability of anti-immunotherapeutic antibodies in frozen human serum samples. Bioanalysis. 2014;6(10):1395-407.

Pihl S, Michaut L, Hendriks J, Loebbert R, Ryding J, Nemansky M, et al. EBF recommendation for stability testing of anti-drug antibodies; lessons learned from anti-vaccine antibody stability studies. Bioanalysis. 2014;6(10):1409-13.

Prickett TC, Yandle TG, Nicholls MG, Espiner EA, Richards AM. Identification of amino-terminal pro-C-type natriuretic peptide in human plasma. Biochem Biophys Res Commun. 2001;286(3):513-7.

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

### 2.7.5.2 臨床薬理試験（2.7.2）

Coghlan RF, Oberdorf JA, Sienko S, Aiona MD, Boston BA, Connelly KJ, et al. A degradation fragment of type X collagen is a real-time marker for bone growth velocity. Sci Transl Med. 2017;9(419):eaan4669.

EMA Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics. 7 October 2018. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/adopted-reflection-paper-use-extrapolation-development-medicines-paediatrics-revision-1_en.pdf [Accessed on 12 July 2021].

FDA: Draft Guidance for Industry. General clinical pharmacology considerations for pediatric studies for drugs and biological products. December 2014. Available from: https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/general-clinical-pharmacology-considerations-pediatric-studies-drugs-and-biological-products [Accessed on 12 July 2021].

Foldynova-Trantirkova S, Wilcox WR, Krejci P. Sixteen years and counting: the current understanding of Fibroblast Growth Factor Receptor 3 (FGFR3) signaling in skeletal dysplasias. Human Mutation. 2011;00(0):1-13.

ICH Addendum adopted in Japan on 27 December 2017. Available from: https://www.pmda.go.jp/files/000222107.pdf [Accessed on 12 July 2021].

Krejci P, Masri B, Fontaine V, Mekikian PB, Weis M, Prats H, et al. Interaction of fibroblast growth factor and C-natriuretic peptide signaling in regulation of chondrocyte proliferation and extracellular matrix homeostasis. J Cell Sci. 2005;118(Pt 21):5089-100.

Pauli RM. Achondroplasia: a comprehensive clinical review. Orphanet J Rare Dis. 2019;14(1):1-49.

Pejchalova K, Krejci P, Wilcox WR. C-natriuretic peptide: an important regulator of cartilage. Mol Genet Metab. 2007;92(3):210-5.

Potter LR, Yoder AR, Flora DR, Antos LK, Dickey DM. Natriuretic peptides: their structures, receptors, physiologic functions and therapeutic applications. Handb Exp Pharmacol. 2009;(191):341-66.

Potter LR. Natriuretic peptide metabolism, clearance and degradation. FEBS J. 2011;278(11):1808-17.

Yasoda A, Komatsu Y, Chusho H, Miyazawa T, Ozasa A, Miura M, et. al. Overexpression of CNP in chondrocytes rescues achondroplasia through a MAPK-dependent pathway. Nat Med. 2004;10(1):80-6.

Yasoda A, Kitamura H, Fujii T, Kondo E, Murao N, Miura M, et. al. Systemic administration of C-type natriuretic peptide as a novel therapeutic strategy for skeletal dysplasias. Endocrinology. 2009;150(7):3138-44.

### 2.7.5.3 臨床的有効性（2.7.3）

Abe S, Okumura A, Mukae T, Nakazawa T, Niijima S, Yamashiro Y, et al. Depressive tendency in children with growth hormone deficiency. J Paediatr Child Health. 2009;45(11):636-40.

Bullinger M, Sommer R, Pleil A, Mauras N, Ross J, Newfield R, et al. Evaluation of the American-English Quality of Life in Short Stature Youth (QoLISSY) questionnaire in the United States. Health Qual Life Outcomes. 2015;13:43.

CHMP/EWP/83561/2005: Guideline on Clinical Trials in Small Populations. 27 July 2006. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-trials-small-populations_en.pdf [Accessed on 12 July 2021].

Christensen TL, Djurhuus CB, Clayton P, Christiansen JS. An evaluation of the relationship between adult height and health-related quality of life in the general UK population. Clin Endocrinol (Oxf). 2007;67(3):407-12.

Coghlan RF, Oberdorf JA, Sienko S, Aiona MD, Boston BA, Connelly KJ, et al. A degradation fragment of type X collagen is a real-time marker for bone growth velocity. Sci Transl Med. 2017;9(419):eaan4669.

Del Pino M, Fano V. Height correlations between parents and offspring in achondroplasia population. Am J Med Genet A. 2013;161A(2):1-3.

Del Pino M, Fano V, Adamo P. Height growth velocity during infancy and childhood in achondroplasia. Am J Med Genet A. 2019;179(6):1-9.

FDA: Draft Guidance for Industry. Demonstrating Substantial Evidence of Effectiveness for Human Drug and Biological Products. December 2019. Available from: https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/demonstrating-substantial-evidence-effectiveness-human-drug-and-biological-products [Accessed on 12 July 2021].

FDA: Draft Guidance for Industry. Rare Diseases: Natural History Studies for Drug Development. March 2019. Available from: https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/rare-diseases-natural-history-studies-drug-development [Accessed on 12 July 2021].

Fredwall SO, Maanum G, Johansen H, Snekkevik H, Savarirayan R, Lidal IB. Current knowledge of medical complications in adults with achondroplasia: A scoping review. Clin Genet. 2020;97(1):179-97.

Hoover-Fong JE, Schulze KJ, McGready J, Barnes H, Scott CI. Age-appropriate body mass index in children with achondroplasia: interpretation in relation to indexes of height. Am J Clin Nutr. 2008;88(2):364-71.

Hoover-Fong J, McGready J, Schulze K, Alade AY, Scott CI. A height-for-age growth reference for children with achondroplasia: Expanded applications and comparison with original reference data. Am J Med Genet A. 2017;9999:1-5.

Horton WA, Rotter JI, Rimoin DL, Scott CI, Hall JG. Standard growth curves for achondroplasia. J Pediatr. 1978;93(3):435-8.

Horton WA, Hall JG, Hecht JT. Achondroplasia. Lancet. 2007;370(9582):162-72.

Huet T, Cohen-Solal M, Laredo JD, Collet C, Baujat G, Cormier-Daire V, et al. Lumbar spinal stenosis and disc alterations affect the upper lumbar spine in adults with achondroplasia. Sci Rep. 2020;10(1):1-7.

Ireland PJ, McGill J, Zankl A, Ware RS, Pacey V, Ault J, et al. Functional performance in young Australian children with achondroplasia. Dev Med Child Neurol. 2011;53(10):944-50.

Ireland P, Johnston LM. Measures of self-care independence for children with osteochondrodysplasia: a clinimetric review. Phys Occup Ther Pediatr. 2012;32(1):80-96.

Ireland PJ, Pacey V, Zankl A, Edwards P, Johnston LM, Savarirayan R. Optimal management of complications associated with achondroplasia. Appl Clin Genet. 2014;7:117-25.

Kelly A, Winer KK, Kalkwarf H, Oberfield SE, Lappe J, Gilsanz V, et al. Age-based reference ranges for annual height velocity in US children. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(6):2104-12.

Matsushita T, Wilcox WR, Chan YY, Kawanami A, Bükülmez H, Balmes G, et al. FGFR3 promotes synchondrosis closure and fusion of ossification centers through the MAPK pathway. Hum Mol Genet. 2009;18(2):227-40.

Merker A, Neumeyer L, Hertel NT, Grigelioniene G, Mäkitie O, Mohnike K, et al. Growth in achondroplasia: Development of height, weight, head circumference, and body mass index in a European cohort. Am J Med Genet A. 2018;1-12.

Miccoli M, Bertelloni S, Massart F. Height outcome of recombinant human growth hormone treatment in achondroplasia children: A Meta-Analysis. Horm Res Paediatr. 2016;86(1):27-34.

Msall ME, DiGaudio K, Rogers BT, LaForest S, Catanzaro NL, Campbell J, et al. The Functional Independence Measure for Children (WeeFIM). Conceptual basis and pilot use in children with developmental disabilities. Clin Pediatr (Phila). 1994;33(7):421-30.

Tofts L, Das S, Collins F, Burton KLO. Growth charts for Australian children with achondroplasia. Am J Med Genet A. 2017;9999:1-12.

Varni JW, Limbers CA, Burwinkle TM. Impaired health-related quality of life in children and adolescents with chronic conditions: a comparative analysis of 10 disease clusters and 33 disease categories/severities utilizing the PedsQL 4.0 Generic Core Scales. Health Qual Life Outcomes. 2007;5:43.

Witt S, Kolb B, Bloemeke J, Mohnike K, Bullinger M, Quitmann J. Quality of life of children with achondroplasia and their parents - a German cross-sectional study. Orphanet J Rare Dis. 2019;14(1):194.

Wright MJ, Irving MD. Clinical management of achondroplasia. Arch Dis Child. 2012;97(2):129-34.

### 2.7.5.4 臨床的安全性（2.7.4）

Fredwall SO, Maanum G, Johansen H, Snekkevik H, Savarirayan R, Lidal IB. Current knowledge of medical complications in adults with achondroplasia: A scoping review. Clin Genet. 2020;97(1):179-97.

Greulich W, Pyle S. Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist. 2nd ed. Stanford: Stanford University Press; 1971.（本文献は書籍のため、本申請資料には添付していない）

Horton WA, Hall JG, Hecht JT. Achondroplasia. Lancet. 2007;370(9582):162-72.

Ireland PJ, Pacey V, Zankl A, Edwards P, Johnston LM, Savarirayan R. Optimal management of complications associated with achondroplasia. Appl Clin Genet. 2014;7:117-25.

Tanner JM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. Arch Dis Child. 1976;51(3):170-9.

### 2.7.5.5 個々の試験のまとめ（2.7.6）

Coghlan RF, Oberdorf JA, Sienko S, Aiona MD, Boston BA, Connelly KJ, et al. A degradation fragment of type X collagen is a real-time marker for bone growth velocity. Sci Transl Med. 2017;9(419) :eaan4669.

Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, Reiter EO, Ross JL, et al. Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: a summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(11):4210-7.

Collett-Solberg PF, Ambler G, Backeljauw PF, Bidlingmaier M, Biller BMK, Boguszewski MCS, et al. Diagnosis, Genetics, and Therapy of Short Stature in Children: A Growth Hormone Research Society International Perspective. Horm Res Paediatr. 2019;92(1):1-14.

Del Pino M, Fano V, Adamo P. Height growth velocity during infancy and childhood in achondroplasia. Am J Med Genet A. 2019;179(6):1-9.

Greulich W, Pyle S. Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist. 2nd ed. Stanford: Stanford University Press; 1971.（本文献は書籍のため、本申請資料には添付していない）

Hoover-Fong JE, Schulze KJ, McGready J, Barnes H, Scott CI. Age-appropriate body mass index in children with achondroplasia: interpretation in relation to indexes of height. Am J Clin Nutr. 2008;88(2):364-71.

Hoover-Fong J, McGready J, Schulze K, Alade AY, Scott CI. A height-for-age growth reference for children with achondroplasia: Expanded applications and comparison with original reference data. Am J Med Genet A. 2017;9999:1-5.

Horton WA, Rotter JI, Rimoin DL, Scott CI, Hall JG. Standard growth curves for achondroplasia. J Pediatr. 1978;93(3):435-8.

Kelly A, Winer KK, Kalkwarf H, Oberfield SE, Lappe J, Gilsanz V, et al. Age-based reference ranges for annual height velocity in US children. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(6):2104-12.

Merker A, Neumeyer L, Hertel NT, Grigelioniene G, Mäkitie O, Mohnike K, et al. Growth in achondroplasia: Development of height, weight, head circumference, and body mass index in a European cohort. Am J Med Genet A. 2018;1-12.

The WeeFIM II® Clinical Guide Version 6.4. Uniform Data System for Medical Rehabilitation. November 2016. Available from: http://jerrypetrolejr.com/Weefim%20Clinical%20Guide.pdf [Accessed on 22 September 2021].

# 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

## 2.7.6　個々の試験のまとめ

BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社

目次

2.7.6 個々の試験のまとめ ..... 19
2.7.6.1 臨床試験一覧 ..... 19
2.7.6.2 111-101 試験の概要（添付資料番号：5.3.3.1.1 項） ..... 22
2.7.6.2.1 試験方法 ..... 22
2.7.6.2.2 試験結果 ..... 33
2.7.6.2.2.1 被験者の内訳 ..... 33
2.7.6.2.2.2 解析対象集団 ..... 35
2.7.6.2.2.3 人口統計学的特性及びベースライン特性 ..... 35
2.7.6.2.2.4 曝露状況 ..... 38
2.7.6.2.2.5 薬物動態 ..... 38
2.7.6.2.2.6 探索的（薬力学的）評価結果 ..... 49
2.7.6.2.2.7 薬物動態／安全性 ..... 52
2.7.6.2.2.8 免疫原性 ..... 54
2.7.6.2.2.9 有効性の結果 ..... 54
2.7.6.2.2.10 安全性の結果 ..... 54
2.7.6.2.3 結論 ..... 61
2.7.6.3 111-202 試験の概要（添付資料番号：5.3.5.2.1 項） ..... 63
2.7.6.3.1 試験方法 ..... 63
2.7.6.3.2 試験結果 ..... 78
2.7.6.3.2.1 被験者の内訳 ..... 78
2.7.6.3.2.2 解析したデータセット ..... 81
2.7.6.3.2.3 人口統計学的特性及びベースライン特性 ..... 81
2.7.6.3.2.4 曝露状況 ..... 83
2.7.6.3.2.5 有効性の結果 ..... 85
2.7.6.3.2.5.1 主要な有効性解析結果 ..... 85
2.7.6.3.2.6 安全性の結果 ..... 102
2.7.6.3.2.7 薬物動態／薬力学（バイオマーカー） ..... 117
2.7.6.3.2.8 免疫原性 ..... 128
2.7.6.3.3 結論 ..... 130
2.7.6.3.4 重篤な有害事象の叙述 ..... 131
2.7.6.4 111-205 試験の概要（添付資料番号：5.3.5.2.2 項） ..... 132
2.7.6.4.1 試験方法 ..... 132
2.7.6.4.2 試験結果 ..... 140
2.7.6.4.2.1 被験者の内訳 ..... 140
2.7.6.4.2.2 解析したデータセット ..... 142
2.7.6.4.2.3 人口統計学的特性及びベースライン特性 ..... 142
2.7.6.4.2.4 曝露状況 ..... 146

2.7.6.4.2.5 有効性の結果 ..... 147
2.7.6.4.2.6 安全性の結果 ..... 171
2.7.6.4.2.7 薬物動態／薬力学（バイオマーカー） ..... 193
2.7.6.4.2.8 免疫原性 ..... 195
2.7.6.4.3 結論 ..... 200
2.7.6.4.4 重篤な有害事象の叙述 ..... 202
2.7.6.5 111-301 試験の概要（添付資料番号：5.3.5.1.1 項） ..... 203
2.7.6.5.1 試験方法 ..... 203
2.7.6.5.2 試験結果 ..... 217
2.7.6.5.2.1 被験者の内訳 ..... 217
2.7.6.5.2.2 解析したデータセット ..... 218
2.7.6.5.2.3 人口統計学的特性及びベースライン特性 ..... 219
2.7.6.5.2.4 曝露状況 ..... 225
2.7.6.5.2.5 有効性の結果 ..... 228
2.7.6.5.2.6 安全性の結果 ..... 253
2.7.6.5.2.7 免疫原性 ..... 289
2.7.6.5.2.8 薬物動態／薬力学（バイオマーカー） ..... 292
2.7.6.5.3 結論 ..... 296
2.7.6.5.4 重篤な有害事象の叙述 ..... 297
2.7.6.6 111-302 試験の概要（添付資料番号：5.3.5.2.3 項） ..... 304
2.7.6.6.1 試験方法 ..... 304
2.7.6.6.2 試験結果 ..... 315
2.7.6.6.2.1 被験者の内訳 ..... 315
2.7.6.6.2.2 解析したデータセット ..... 317
2.7.6.6.2.3 人口統計学的特性及びベースライン特性 ..... 318
2.7.6.6.2.4 曝露状況 ..... 324
2.7.6.6.2.5 有効性の結果 ..... 326
2.7.6.6.2.6 安全性の結果 ..... 339
2.7.6.6.2.7 免疫原性 ..... 360
2.7.6.6.2.8 薬物動態／薬力学（バイオマーカー） ..... 363
2.7.6.6.3 結論 ..... 370
2.7.6.6.4 重篤な有害事象の叙述 ..... 372
2.7.6.7 111-206/208 試験の概要（添付資料番号：5.3.5.1.2 項） ..... 374
2.7.6.7.1 試験方法 ..... 374
2.7.6.7.2 試験結果 ..... 391
2.7.6.7.2.1 被験者の内訳 ..... 391
2.7.6.7.2.2 解析したデータセット ..... 392
2.7.6.7.2.3 人口統計学的特性及びベースライン特性 ..... 393

2.7.6.7.2.4 曝露状況 ..... 401
2.7.6.7.2.5 有効性の結果 ..... 406
2.7.6.7.2.6 安全性の結果 ..... 422
2.7.6.7.2.7 免疫原性 ..... 455
2.7.6.7.2.8 臨床薬理／薬力学（バイオマーカー） ..... 455
2.7.6.7.3 結論 ..... 457
2.7.6.7.4 重篤な有害事象の叙述 ..... 458
2.7.6.8 付録 ..... 464
2.7.6.8.1 111-301/302 試験の個々の日本人被験者の立位身長 ..... 464
2.7.6.8.2 有害事象の要約 ..... 468

# 表目次

表 2.7.6.1-1 臨床試験の一覧 ..... 19
表 2.7.6.2-1 スクリーニング時の被験者背景及び特性 [111-101 試験（パート 1）：安全性解析対象集団] ..... 36
表 2.7.6.2-2 スクリーニング時の人口統計学的特性 [111-101 試験（パート 2）：安全性解析対象集団] ..... 37
表 2.7.6.2-3 BMN 111 単回皮下投与時の PK パラメータ [111-101 試験（パート 1 及びパート 2）：PK 解析対象集団] ..... 40
表 2.7.6.2-4 BMN 111 単回皮下投与時の PK パラメータ（$C_{max}$ 及び $AUC_{0-t}$）の平均値の 用量比例性（111-101 試験：PK 解析対象集団） ..... 41
表 2.7.6.2-5 BMN 111（2.5 及び 5.0 μg/kg）単回皮下投与時の PK パラメータ平均値 [111-101 試験（パート 2、コホート 1 及び 2）：PK 解析対象集団] ..... 44
表 2.7.6.2-6 BMN 111 を複数用量で連日皮下投与時の PK パラメータ平均値 [111-101 試験（パート 2、コホート 3a）：PK 解析対象集団] ..... 47
表 2.7.6.2-7 BMN 111 を複数用量で連日皮下投与時の PK パラメータ平均値 [111-101 試験（パート 2、コホート 3b）：PK 解析対象集団] ..... 48
表 2.7.6.2-8 有害事象の要約 [111-101 試験（パート 1）：安全性解析対象集団] ..... 55
表 2.7.6.2-9 有害事象の要約 [111-101 試験（パート 2）：安全性解析対象集団] ..... 56
表 2.7.6.2-10 PT 別の有害事象 [111-101 試験（パート 1）：安全性解析対象集団] ..... 57
表 2.7.6.2-11 PT 別の有害事象 [111-101 試験（パート 2）：安全性解析対象集団] ..... 58
表 2.7.6.2-12 治験薬と関連のある有害事象 [111-101 試験（パート 1）：安全性解析対象集団] ..... 59
表 2.7.6.2-13 治験薬と関連のある有害事象 [111-101 試験（パート 2）：安全性解析対象集団] ..... 60
表 2.7.6.3-1 各用量の BMN 111 投与を 1 回以上受けた被験者数（111-202 試験：FAS） .... 81
表 2.7.6.3-2 人口統計学的特性（111-202 試験：安全性解析対象集団） ..... 82
表 2.7.6.3-3 ベースライン特性（111-202 試験：有効性解析対象集団） ..... 83
表 2.7.6.3-4 最初の 6 カ月間の曝露状況（111-202 試験：安全性解析対象集団） ..... 84
表 2.7.6.3-5 全試験期間の曝露状況（111-202 試験：安全性解析対象集団） ..... 85
表 2.7.6.3-6 最初の 6 カ月間の年間成長速度（111-202 試験：有効性解析対象集団） ..... 86
表 2.7.6.3-7 全試験期間での年間成長速度（コホート 3 及び 4） （111-202 試験：有効性解析対象集団） ..... 88
表 2.7.6.3-8 全試験期間の年間成長速度（コホート 1 及び 2 の増量被験者） （111-202 試験：有効性解析対象集団） ..... 90
表 2.7.6.3-9 ベースライン及び投与後 6 カ月の身長 Z スコア（CDC の標準値に基づく）（111-202 試験：有効性解析対象集団） ..... 93
表 2.7.6.3-10 全試験期間のコホート 3 及び 4 の身長 Z スコア（CDC の標準値に基づく）（111-202 試験：有効性解析対象集団） ..... 94

表 2.7.6.3-11 ベースライン及び投与後 6 カ月の上体と下体の身体比率 (111-202 試験 : 有効性解析対象集団) ..... 96
表 2.7.6.3-12 全試験期間のコホート 3 及び 4 の上体と下体の身体比率 (111-202 試験 : 有効性解析対象集団) ..... 98
表 2.7.6.3-13 コホート別の有害事象の要約 (全試験期間) (111-202 試験 : 安全性解析対象集団) ..... 103
表 2.7.6.3-14 コホート別及び PT 別の有害事象 (全試験期間、全体で発現割合 10%以上) (111-202 試験 : 安全性解析対象集団) ..... 104
表 2.7.6.3-15 グレード別の有害事象の発現割合 (全試験期間、コホート別) (111-202 試験 : 安全性解析対象集団) ..... 106
表 2.7.6.3-16 グレード別の有害事象の発現割合 (全試験期間、用量別) (111-202 試験 : 安全性解析対象集団) ..... 107
表 2.7.6.3-17 全試験期間のグレード別の治験薬と関連のある有害事象の発現割合 (コホート別) (111-202 試験 : 安全性解析対象集団) ..... 108
表 2.7.6.3-18 全試験期間のグレード別の治験薬と関連のある有害事象発現割合 (用量別) (111-202 試験 : 安全性解析対象集団) ..... 108
表 2.7.6.3-19 SOC 及び PT 別の重篤な有害事象 (全試験期間、コホート別) (111-202 試験 : 安全性解析対象集団) ..... 109
表 2.7.6.3-20 SOC 及び PT 別の重篤な有害事象 (全試験期間、用量別) (111-202 試験 : 安全性解析対象集団) ..... 110
表 2.7.6.3-21 重篤な有害事象の一覧 (111-202 試験 : 安全性解析対象集団) ..... 111
表 2.7.6.3-22 単回投与時の血漿中 BMN 111 の薬物動態パラメータ (111-202 試験 : PK 解析対象集団) ..... 119
表 2.7.6.3-23 24 カ月目の血漿中 BMN 111 の反復投与後の薬物動態パラメータ (111-202 試験 : PK 解析対象集団) ..... 121
表 2.7.6.4-1 被験者の内訳 (111-205 試験 : FAS) ..... 141
表 2.7.6.4-2 解析対象集団 (111-205 試験 : 全登録被検者) ..... 142
表 2.7.6.4-3 111-202 試験開始時の人口統計学的特性 (111-205 試験 : FAS) ..... 143
表 2.7.6.4-4 111-202 試験開始時のベースライン特性 (111-205 試験 : FAS) ..... 144
表 2.7.6.4-5 111-202 試験開始時のベースライン成長データ (111-205 試験 : FAS) ..... 145
表 2.7.6.4-6 用量別の曝露状況 (111-202/205 試験 : 安全性解析対象集団) ..... 146
表 2.7.6.4-7 経時的な累積年間成長速度 (111-202/205 試験 : FAS) ..... 149
表 2.7.6.4-8 経時的な身長 Z スコア (111-202/205 試験 : FAS) ..... 153
表 2.7.6.4-9 コホート別の有害事象の要約 (111-202/205 試験 : 安全性解析対象集団) ..... 172
表 2.7.6.4-10 年ごとの有害事象の要約 (111-202/205 試験 : 安全性解析対象集団) ..... 173
表 2.7.6.4-11 曝露程度で調整した年ごとの有害事象の発現率 (111-202/205 試験 : 安全性解析対象集団) ..... 174

表 2.7.6.4-12 コホート別及び PT 別の有害事象（全体で発現割合 20%以上）（111-202/205 試験：安全性解析対象集団）.....175
表 2.7.6.4-13 コホート別及び PT 別の治験薬と関連のある有害事象（111-202/205 試験：安全性解析対象集団）.....178
表 2.7.6.4-14 グレード 3 の有害事象の被験者一覧（111-202/205 試験：安全性解析対象集団）.....181
表 2.7.6.4-15 PT 別の軟骨無形成症に関連する有害事象（2 例以上に発現）（111-202/205 試験：安全性解析対象集団）.....183
表 2.7.6.4-16 重篤な有害事象の被験者一覧（111-202/205 試験：安全性解析対象集団）..186
表 2.7.6.4-17 PT 別の血圧低下事象の発現割合及び曝露程度で調整した発現率（111-202/205 試験：安全性解析対象集団）.....189
表 2.7.6.5-1 被験者の内訳（111-301 試験：FAS）.....218
表 2.7.6.5-2 解析対象集団（111-301 試験：FAS）.....219
表 2.7.6.5-3 人口統計学的特性（111-301 試験：FAS）.....220
表 2.7.6.5-4 人口統計学的特性［111-301 試験：日本人被験者（FAS)］.....221
表 2.7.6.5-5 ベースライン特性の要約（111-301 試験：FAS）.....222
表 2.7.6.5-6 ベースライン特性の要約［111-301 試験：日本人被験者（FAS)］.....223
表 2.7.6.5-7 ベースラインの成長データ（111-301 試験：FAS）.....224
表 2.7.6.5-8 ベースラインの成長データ［111-301 試験：日本人被験者（FAS)］.....225
表 2.7.6.5-9 曝露状況（111-301 試験：安全性解析対象集団）.....226
表 2.7.6.5-10 曝露状況［111-301 試験：日本人被験者（安全性解析対象集団)］.....227
表 2.7.6.5-11 52 週時の年間成長速度のベースラインからの変化量(ANCOVA モデル)（111-301 試験：FAS）.....228
表 2.7.6.5-12 52 週時の年間成長速度のベースラインからの変化量(ANCOVA モデル)［111-301 試験：日本人被験者（FAS)］.....230
表 2.7.6.5-13 52 週時の年間成長速度の被験者一覧［111-301 試験：日本人被験者（FAS)］.....230
表 2.7.6.5-14 52 週時の身長 Z スコアのベースラインからの変化量(ANCOVA モデル)（111-301 試験：FAS）.....233
表 2.7.6.5-15 52 週時の身長 Z スコアのベースラインからの変化量(ANCOVA モデル)［111-301 試験：日本人被験者（FAS)］.....235
表 2.7.6.5-16 52 週時の身長 Z スコアの被験者一覧［111-301 試験：日本人被験者（FAS)］.....235
表 2.7.6.5-17 52 週時の上体と下体の身体比率のベースラインからの変化量 (ANCOVA モデル)（111-301 試験：FAS）.....238
表 2.7.6.5-18 52 週時の上体と下体の身体比率のベースラインからの変化量 (ANCOVA モデル)［111-301 試験：日本人被験者（FAS)］.....240

表 2.7.6.5-19 52 週時の上体と下体の身体比率の被験者一覧 [111-301 試験：日本人被験者（FAS)] ..... 240
表 2.7.6.5-20 52 週時の立位身長のベースラインからの変化量 (ANCOVA モデル) (111-301 試験：FAS) ..... 243
表 2.7.6.5-21 52 週時の立位身長の被験者一覧 [111-301 試験：日本人被験者（FAS)] ... 246
表 2.7.6.5-22 52 週時の各成長データ及びベースラインからの変化量（ANCOVA モデル）(111-301 試験：FAS) ..... 247
表 2.7.6.5-23 52 週時の身体比率及びベースラインからの変化量 (ANCOVA モデル) (111-301 試験：FAS) ..... 249
表 2.7.6.5-24 52 週時の個々の BMI 及び BMI の Z スコア [111-301 試験：日本人被験者（FAS)] ..... 251
表 2.7.6.5-25 52 週時の個々の体重 Z スコア [111-301 試験：日本人被験者（FAS)] ..... 252
表 2.7.6.5-26 有害事象の要約 (111-301 試験：安全性解析対象集団) ..... 254
表 2.7.6.5-27 PT 別の有害事象（いずれかの投与群で発現率 10%以上) (111-301 試験：安全性解析対象集団) ..... 255
表 2.7.6.5-28 PT 別の有害事象 [111-301 試験：日本人被験者（安全性解析対象集団)] . 257
表 2.7.6.5-29 SOC 及び PT 別の治験薬と関連のある有害事象 (111-301 試験：安全性解析対象集団) ..... 258
表 2.7.6.5-30 SOC 及び PT 別の治験薬と関連のある有害事象 [111-301 試験：日本人被験者（安全性解析対象集団)] ..... 260
表 2.7.6.5-31 軟骨無形成症に関連する有害事象 (111-301 試験：安全性解析対象集団) . 261
表 2.7.6.5-32 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 (111-301 試験：安全性解析対象集団) ..... 263
表 2.7.6.5-33 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 [111-301 試験：日本人被験者（安全性解析対象集団)] ..... 263
表 2.7.6.5-34 SOC 及び PT 別の重篤な有害事象 (111-301 試験：安全性解析対象集団) . 264
表 2.7.6.5-35 重篤な有害事象の被験者一覧 (111-301 試験：安全性解析対象集団) ..... 265
表 2.7.6.5-36 PT 別の ISR 症状の発現割合及び曝露程度で調整した発現率 (111-301 試験：安全性解析対象集団) ..... 267
表 2.7.6.5-37 PT 別の血圧低下事象 (111-301 試験：安全性解析対象集団) ..... 269
表 2.7.6.5-38 PT 別の過敏症 (SMQ 狭義用語) (111-301 試験：安全性解析対象集団) ... 270
表 2.7.6.5-39 血液学的検査のベースラインから投与後最悪時の CTCAE グレード変動 (111-301 試験：安全性解析対象集団) ..... 271
表 2.7.6.5-40 生化学検査のベースラインから投与後最悪時の CTCAE グレード変動 (111-301 試験：安全性解析対象集団) ..... 272
表 2.7.6.5-41 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) ..... 275

表 2.7.6.5-42 経時的な骨年齢 Z スコア（X 線検査）（111-301 試験：安全性解析対象集団）
.... 278
表 2.7.6.5-43 ベースライン年齢区分別の経時的な腰椎の角度（X 線検査） （111-301 試験：安全性解析対象集団） .... 287
表 2.7.6.5-44 血漿中 BMN 111（15 μg/kg）の PK パラメータの要約（111-301 試験：PK 解析対象集団） .... 293
表 2.7.6.6-1：被験者の内訳（111-302 試験：FAS） .... 317
表 2.7.6.6-2 解析対象集団（111-302 試験：FAS） .... 318
表 2.7.6.6-3 BMN 111 初回投与時（Day 1）の人口統計学的特性（111-301/302 試験：FAS）
.... 318
表 2.7.6.6-4 BMN 111 初回投与時（Day 1）の人口統計学的特性 ［111-301/302 試験：日本人被験者（FAS)］ .... 319
表 2.7.6.6-5 BMN 111 初回投与時（Day 1）のベースライン特性（111-301/302 試験：FAS）
.... 320
表 2.7.6.6-6 BMN 111 初回投与時（Day 1）のベースライン特性 ［111-301/302 試験：日本人被験者（FAS)］ .... 321
表 2.7.6.6-7 ベースラインの成長データ（111-301/302 試験：FAS） .... 322
表 2.7.6.6-8 ベースラインの成長データ［111-301/302 試験：日本人被験者（FAS)］ .... 323
表 2.7.6.6-9 BMN 111 の曝露状況（111-301/302 試験：安全性解析対象集団） .... 324
表 2.7.6.6-10 BMN 111 の曝露状況（111-301/302 試験：日本人被験者） .... 326
表 2.7.6.6-11 経時的な累積年間成長速度（78 週完了被験者）（111-301/302 試験：FAS） 328
表 2.7.6.6-12 経時的な身長 Z スコア（78 週完了被験者）（111-301/302 試験：FAS） .... 331
表 2.7.6.6-13 78 週完了被験者での経時的な上体と下体の身体比率（111-301/302 試験：FAS）
.... 333
表 2.7.6.6-14 有害事象の要約（111-301/302 試験：安全性解析対象集団） .... 340
表 2.7.6.6-15 PT 別の有害事象（いずれかの投与群の発現割合 10%以上） （111-301/302 試験：安全性解析対象集団） .... 342
表 2.7.6.6-16 PT 別の有害事象［111-301/302 試験：日本人被験者（安全性解析対象集団)］
.... 343
表 2.7.6.6-17 SOC 及び PT 別の治験薬と関連のある有害事象 （111-301/302 試験：安全性解析対象集団） .... 344
表 2.7.6.6-18 SOC 及び PT 別の治験薬と関連のある有害事象 ［111-301/302 試験：日本人被験者（安全性解析対象集団)］ .... 346
表 2.7.6.6-19 グレード別の有害事象の発現割合（111-301/302 試験：安全性解析対象集団）
.... 347
表 2.7.6.6-20 グレード別の有害事象の発現割合 ［111-301/302 試験：日本人被験者（安全性解析対象集団)］ .... 347

表 2.7.6.6-21 SOC 及び PT 別の重篤な有害事象（111-301/302 試験：安全性解析対象集団）.....348
表 2.7.6.6-22 重篤な有害事象の被験者一覧（111-301/302 試験：安全性解析対象集団）..350
表 2.7.6.6-23 PT 別の注射部位反応（111-301/302 試験：安全性解析対象集団）.....352
表 2.7.6.6-24 PT 別の ISR 症状（111-301/302 試験：安全性解析対象集団）.....353
表 2.7.6.6-25 PT 別の低血圧事象（111-301/302 試験：安全性解析対象集団）.....354
表 2.7.6.6-26 PT 別の過敏症（SMQ 狭義用語）（111-301/302 試験：安全性解析対象集団）.....356
表 2.7.6.6-27 心拍数、SBP、及び DBP の投与前後の変化（全体、N = 119）（111-301/302 試験：安全性解析対象集団）.....357
表 2.7.6.6-28 plc/vos 群での BMN 111 の PK パラメータ（111-302 試験：PK 解析対象集団）.....364
表 2.7.6.6-29 vos/vos 群での BMN 111 の PK パラメータ（111-302 試験：PK 解析対象集団）.....366
表 2.7.6.7-1 解析対象集団（111-206 試験：全登録被験者）.....392
表 2.7.6.7-2 解析対象集団（111-208 試験：全登録被験者）.....392
表 2.7.6.7-3 人口統計学的特性（111-206 試験：FAS）.....395
表 2.7.6.7-4 人口統計学的特性（111-208 試験：FAS）.....396
表 2.7.6.7-5 主要な有効性評価項目のためのベースラインの成長データ（111-206 試験：FAS）.....398
表 2.7.6.7-6 ベースライン特性（111-206 試験：FAS）.....400
表 2.7.6.7-7 治験薬の曝露状況（111-206 試験：安全性解析対象集団）.....402
表 2.7.6.7-8 治験薬の曝露状況（111-208 試験：安全性解析対象集団）.....404
表 2.7.6.7-9 成長データ換算の要約.....406
表 2.7.6.7-10 身長 Z スコアのベースラインからの変化量（センチネル被験者、111-206/208 試験：FAS）.....407
表 2.7.6.7-11 コホート 1 及び 2 の 2 年間の身長 Z スコア（センチネル被験者、111-206/208 試験：FAS）.....409
表 2.7.6.7-12 経時的な年間成長速度（111-206/208 試験：FAS）.....410
表 2.7.6.7-13 コホート 1 及び 2 の 2 年間の年間成長速度（センチネル被験者、111-206/208 試験：FAS）.....412
表 2.7.6.7-14 経時的な上体と下体の身体比率（111-206/208 試験：FAS）.....412
表 2.7.6.7-15 コホート 1 及び 2 の上体と下体の身体比率（センチネル被験者、111-206/208 試験：FAS）.....414
表 2.7.6.7-16 経時的な調整した立位身長（111-206/208 試験：FAS）.....418
表 2.7.6.7-17 コホート 1 及び 2 の投与 2 年間の立位身長／体長（センチネル被験者、111-206/208 試験：FAS）.....420
表 2.7.6.7-18 有害事象の要約（111-206 試験：安全性解析対象集団）.....424

表 2.7.6.7-19 有害事象の要約（111-208 試験：安全性解析対象集団）.....426
表 2.7.6.7-20 SOC 及び PT 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 （全体の発現例数 3 例以上）（111-206 試験：安全性解析対象集団）.....429
表 2.7.6.7-21 SOC 及び PT 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（全体の発現例数 3 例以上） （111-208 試験：安全性解析対象集団）.....435
表 2.7.6.7-22 SOC 及び PT 別の治験薬と関連のある有害事象（111-206 試験：安全性解析対象集団）.....438
表 2.7.6.7-23 CTCAE 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（111-206 試験：安全性解析対象集団）.....442
表 2.7.6.7-24 CTCAE 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（111-208 試験：安全性解析対象集団）.....443
表 2.7.6.7-25 重篤な有害事象の被験者一覧（111-206/208 試験：安全性解析対象集団）..445
表 2.7.6.7-26 PT 別の注射部位反応°の発現割合及び曝露程度で調整した発現率（111-206 試験：安全性解析対象集団）.....447
表 2.7.6.7-27 過敏症事象の曝露程度で調整した発現率 （111-208 試験：安全性解析対象集団）.....450
表 2.7.6.7-28 経時的な心拍数の結果（投与前後） （センチネル被験者、111-206 試験：安全性解析対象集団）.....452
表 2.7.6.7-29 経時的な心拍数の結果（投与前後） （111-208 試験：安全性解析対象集団）.....453
表 2.7.6.8-1 最初の 6 カ月間の PT 別のすべての有害事象 （111-202 試験：安全性解析対象集団）.....468
表 2.7.6.8-2 全試験期間の PT 別のすべての有害事象（111-202 試験：安全性解析対象集団）.....471
表 2.7.6.8-3 PT 別のすべての有害事象（111-202/205 試験：安全性解析対象集団）.....476
表 2.7.6.8-4 PT 別のすべての有害事象（111-301 試験：安全性解析対象集団）.....487
表 2.7.6.8-5 PT 別のすべての有害事象（111-301/302 試験：安全性解析対象集団）.....492
表 2.7.6.8-6 PT 別のすべての有害事象［111-206 試験（コホート 1 及び 2）：安全性解析対象集団］.....497
表 2.7.6.8-7 PT 別のすべての有害事象［111-206 試験（コホート 3 及び全体）：安全性解析対象集団］.....504
表 2.7.6.8-8 PT 別のすべての有害事象（111-208 試験：安全性解析対象集団）.....511

## 図目次

図 2.7.6.2-1 試験デザイン.....23
図 2.7.6.2-2 被験者の内訳［111-101 試験（パート 1）：安全性解析対象集団］.....33
図 2.7.6.2-3 被験者の内訳［111-101 試験（パート 2）：安全性解析対象集団］.....34

図 2.7.6.2-4 BMN 111 2.5～15 μg/kg 単回皮下投与時の平均血漿中濃度－時間プロファイル（平均値 ＋ SD）（111-101 試験：PK 解析対象集団）..... 39
図 2.7.6.2-5 BMN 111 2.5～15 μg/kg 単回皮下投与時の PK パラメータ（$C_{max}$ 及び $AUC_{0-t}$）の用量線形性（111-101 試験：PK 解析対象集団）..... 41
図 2.7.6.2-6 BMN 111 を 2.5 μg/kg（A）又は 5.0 μg/kg（B）の固定用量で 10 日間連日皮下投与時の血漿中濃度－時間プロファイル（平均値＋SD）（111-101 試験：PK 解析対象集団）..... 42
図 2.7.6.2-7 BMN 111 単回皮下投与後の血漿中 ANP 値（111-101 試験：PK 解析対象集団）..... 50
図 2.7.6.2-8 BMN 111 を 2.5 及び 5.0 μg/kg の固定用量で 10 日間連日投与後の 血漿中 ANP 値（pmol/L）（111-101 試験：PK 解析対象集団）..... 51
図 2.7.6.2-9 起立性低血圧発現有無別の BMN 111 の PK パラメータ（$C_{max}$ 及び $AUC_{0-t}$）の平均値の分布（111-101 試験：安全性解析対象集団）..... 53
図 2.7.6.3-1 試験デザイン（111-202 試験）..... 65
図 2.7.6.3-2 被験者の内訳（111-202 試験：FAS）..... 79
図 2.7.6.3-3 コホート 1 及び 2 で用量漸増した被験者の内訳（111-202 試験：FAS）..... 80
図 2.7.6.3-4 コホート別のベースライン及び投与後 6 カ月の年間成長速度の ドットプロット（111-202 試験：有効性解析対象集団）..... 87
図 2.7.6.3-5 全試験期間での平均年間成長速度の推移（コホート 3 及び 4）（111-202 試験：有効性解析対象集団）..... 89
図 2.7.6.3-6 全試験期間の平均年間成長速度の 6 カ月ごとの推移（コホート 3 及び 4）（111-202 試験：有効性解析対象集団）..... 92
図 2.7.6.3-7 投与前（111-901 試験）及び全試験期間のコホート 3 及び 4 の身長 Z スコアの平均値の推移（CDC の標準値に基づく）（111-202 試験：有効性解析対象集団）. 95
図 2.7.6.3-8 単回皮下投与時の血漿中 BMN 111 濃度－時間プロファイル（平均値 ± SD）（111-202 試験：PK 解析対象集団）..... 118
図 2.7.6.3-9 24 カ月間の BMN 111 の $C_{max}$ 及び $AUC_{0-60}$ の分布［111-202 試験（コホート 3）：PK 解析対象集団］..... 123
図 2.7.6.3-10 cGMP の Day 1 の投与前値からの平均変化量（平均誤差）（111-202 試験：安全性解析対象集団）..... 124
図 2.7.6.3-11 最初の 6 カ月間の Day 1 からの CXM 変化の分布（全コホート）（111-202 試験：安全性解析対象集団）..... 126
図 2.7.6.3-12 被験者ごとの抗体価及び投与期間（111-202 試験：安全性解析対象集団）..... 129
図 2.7.6.4-1 試験デザイン（111-205 試験）..... 133
図 2.7.6.4-2 被験者の内訳（111-205 試験：FAS）..... 140
図 2.7.6.4-3 コホート別の経時的な累積年間成長速度のボックスプロット（111-202/205 試験：FAS）..... 148

図 2.7.6.4-4 全体の経時的な累積成長速度のボックスプロット（111-202/205 試験：FAS） ..... 148
図 2.7.6.4-5 48 カ月目の累積年間成長速度のベースラインからの平均変化量（SD）のフォレストプロット （サブグループ解析、111-202/205 試験：FAS） ..... 151
図 2.7.6.4-6 コホート別の身長 Z スコアの平均値（SD）の推移（111-202/205 試験：FAS） ..... 152
図 2.7.6.4-7 48 カ月目の身長 Z スコアのベースラインからの平均変化量（SD）のフォレストプロット （サブグループ解析、111-202/205 試験：FAS） ..... 156
図 2.7.6.4-8 コホート別の上体と下体の身体比率の平均値（SD）の推移 （111-202/205 試験：FAS） ..... 157
図 2.7.6.4-9 48 カ月目の上体と下体の身体比率のベースラインからの平均変化量（SD）のフォレストプロット （サブグループ解析、111-202/205 試験：FAS） ..... 159
図 2.7.6.4-10 コホート別の立位身長の平均値（SD）の推移（111-202/205 試験：FAS） . 160
図 2.7.6.4-11 男児のコホート別の経時的な立位身長のスパゲッティプロット （111-202/205 試験：FAS） ..... 161
図 2.7.6.4-12 女児のコホート別の経時的な立位身長のスパゲッティプロット （111-202/205 試験：FAS） ..... 163
図 2.7.6.4-13 コホート別の座高の平均値（SD）の推移（111-202/205 試験：FAS） ..... 166
図 2.7.6.4-14 コホート別の腕を広げた長さの平均値（SD）の推移 （111-202/205 試験：FAS） ..... 168
図 2.7.6.4-15 コホート別の下半身長の平均値（SD）の推移（111-202/205 試験：FAS） . 169
図 2.7.6.4-16 ベースライン年齢区分別の脛骨長のベースラインからの変化量の ボックスプロット（111-202/205 試験：安全性解析対象集団） ..... 192
図 2.7.6.4-17 ベースライン年齢区分別の腓骨長のベースラインからの変化量の ボックスプロット（111-202/205 試験：安全性解析対象集団） ..... 192
図 2.7.6.4-18 TAb 発現有無別の過敏症事象（ISR を除く）の発現件数のボックスプロット（111-202/205 試験：免疫原性解析対象集団） ..... 197
図 2.7.6.4-19 TAb 発現有無別の ISR の発現件数のボックスプロット （111-202/205 試験：免疫原性解析対象集団） ..... 198
図 2.7.6.4-20 TAb 発現有無別の 12 カ月間隔の年間成長速度のベースラインからの変化量のボックスプロット（111-202/205 試験：免疫原性解析対象集団） ..... 199
図 2.7.6.4-21 最終評価時の 12 カ月間隔の年間成長速度の ベースラインからの変化量及び TAb 抗体価（111-202/205 試験：安全性解析対象集団） ..... 200
図 2.7.6.5-1 試験デザイン（111-301 試験） ..... 205
図 2.7.6.5-2 被験者の内訳（111-301 試験：FAS） ..... 217
図 2.7.6.5-3 年間成長速度の経時的なボックスプロット（111-301 試験：FAS） ..... 229
図 2.7.6.5-4 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） ..... 232

図 2.7.6.5-5 身長 Z スコアの平均値（SD）の推移（111-301 試験：FAS） ..... 234
図 2.7.6.5-6 52 週時の身長 Z スコア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） ..... 237
図 2.7.6.5-7 上体と下体の身体比率の平均値（SD）の推移（111-301 試験：FAS） ..... 239
図 2.7.6.5-8 52 週時の上体と下体の身体比率のベースラインからの LS 平均変化量のフォレストプロット （サブグループ解析、111-301 試験：FAS） ..... 242
図 2.7.6.5-9 性別及び投与群別の経時的な立位身長のスパゲッティプロット（111-301 試験：FAS） ..... 244
図 2.7.6.5-10 52 週時の身体比率のボックスプロット（111-301 試験：FAS） ..... 250
図 2.7.6.5-11 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）（111-301 試験：安全性解析対象集団） ..... 279
図 2.7.6.5-12 52 週時のベースライン年齢区分別の脛骨長のベースラインからの変化量のボックスプロット（X 線検査）（111-301 試験：安全性解析対象集団） ..... 281
図 2.7.6.5-13 52 週時のベースライン年齢区分別のベースラインからの腓骨長の変化量のボックスプロット（X 線検査）（111-301 試験：安全性解析対象集団） ..... 282
図 2.7.6.5-14 52 週時のベースライン年齢区分別の椎弓根間距離のベースラインからの 変化量のボックスプロット（X 線検査）（111-301 試験：安全性解析対象集団） .... 283
図 2.7.6.5-15 52 週時のベースライン年齢区分別の脊柱管矢状径のベースラインからの 変化量のボックスプロット（X 線検査）（111-301 試験：安全性解析対象集団） .... 285
図 2.7.6.5-16 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） ..... 288
図 2.7.6.5-17 TAb 発現有無別の注射部位反応発現件数のボックスプロット （111-301 試験：免疫原性対象集団） ..... 290
図 2.7.6.5-18 TAb 発現有無別の 52 週時の年間成長速度のベースラインからの変化量の ボックスプロット（111-301 試験：免疫原性解析対象集団） ..... 291
図 2.7.6.5-19 血漿中 BMN 111 の平均値（SD）の濃度－時間プロファイル （111-301 試験：PK 解析対象集団） ..... 292
図 2.7.6.6-1 試験デザイン（111-302 試験） ..... 305
図 2.7.6.6-2 来院時別の被験者の内訳（111-302 試験：FAS） ..... 316
図 2.7.6.6-3 経時的な年間成長速度のボックスプロット（111-301/302 試験：FAS） ..... 328
図 2.7.6.6-4 経時的な身長 Z スコアの平均値（SD）（111-301/302 試験：FAS） ..... 330
図 2.7.6.6-5 全体集団の経時的な上体と下体の身体比率の平均値（SD） （111-301/302 試験：FAS） ..... 333
図 2.7.6.6-6 TAb 抗体価（平均値±SD）の推移 （111-301/302 試験：免疫原性解析対象集団） ..... 361
図 2.7.6.6-7 TAb 抗体価（平均値±SD）の推移 ［111-301/302 試験：日本人（免疫原性解析対象集団）］ ..... 362

図 2.7.6.6-8 尿中クレアチニン補正 cGMP 濃度（最大値）のベースラインからの変化量の ボックスプロット（111-301/302 試験：安全性解析対象集団）.....368
図 2.7.6.6-9 BSAP のベースラインからの変化量のボックスプロット（111-301/302 試験：安全性解析対象集団）.....369
図 2.7.6.6-10 CXM 濃度のベースラインからの変化量のボックスプロット（111-301/302 試験：安全性解析対象集団）.....370
図 2.7.6.7-1 試験デザイン（111-206 試験）.....376
図 2.7.6.7-2 試験デザイン（111-208 試験）.....377
図 2.7.6.7-3 被験者の内訳（111-206/208 試験：FAS）.....391
図 2.7.6.7-4 コホート別及び性別の経時的な立位身長／体長のスパゲッティプロット（センチネル被験者、111-206/208 試験：FAS）.....415
図 2.7.6.8-1 投与群別の経時的な立位身長のスパゲッティプロット［111-301/302 試験：日本人被験者（FAS）］.....464

## 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） |
|---|---|---|
| ACE | angiotensin-converting enzyme | アンジオテンシン変換酵素 |
| ACH | achondroplasia | 軟骨無形成症 |
| ADA | anti-drug antibody | 抗薬物抗体 |
| ALT | alanine aminotransferase | アラニンアミノトランスフェラーゼ |
| ANCOVA | analysis of covariance | 共分散分析 |
| 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 | area under the plasma concentration-time curve | 血漿中濃度－時間曲線下面積 |
| $AUC_{0-60}$ | 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 |
| $AUC_{0-\infty}$ | area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity | 0 時間から無限時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 |
| BiPAP | bilevel positive airway pressure | 二相性陽圧換気法 |
| BMI | body mass index | 体格指数 |
| BMN 111 | vosoritide [recombinant] | ボソリチド（遺伝子組換え） |
| BNP | B-type natriuretic peptide | B 型ナトリウム利尿ペプチド |
| BSAP | bone-specific alkaline phosphatase | 骨型アルカリホスファターゼ |
| CBCL | Child Behavior Checklist | 子供の行動チェックリスト |
| CDC | Centers for Disease Control and Prevention | アメリカ疾病管理予防センター |
| cGMP | cyclic guanosine monophosphate | 環状グアノシン一リン酸 |
| CI | confidence interval | 信頼区間 |
| CL/F | apparent clearance | 見かけのクリアランス |
| $C_{max}$ | 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 |
| CRF | case report form | 症例報告書 |
| CT | computed tomography | コンピュータ断層撮影 |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events | 有害事象共通用語規準 |
| CTX-II | cross linked C-telopeptide of type II collagen | II 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド |
| %CV | coefficient of variation | 変動係数 |
| CXM | collagen type X marker | X 型コラーゲンマーカー |
| DBP | diastolic blood pressure | 拡張期血圧 |
| DLT | dose-limiting toxicity | 用量制限毒性 |
| DMC | data monitoring committee | データモニタリング委員会 |
| $EC_{50}$ | median effect concentration | 50%効果濃度 |
| $E_{max}$ | maximum effect | 最大効果 |
| 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 |
| FAS | full analysis set | 最大の解析対象集団 |
| FGFR3 | fibroblast growth factor receptor-3 | 線維芽細胞増殖因子受容体 3 型 |

| 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） |
|---|---|---|
| FSH | follicle stimulating hormon | 卵胞刺激ホルモン |
| GnRH | gonadotropin releasing hormone | 性腺刺激ホルモン放出ホルモン |
| HIV | human immunodeficiency virus | ヒト免疫不全ウイルス |
| HLT | high level term | 高位語 |
| HRQoL | Health related quality of life | 健康関連の QoL |
| 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 |
| ISR | injection site reaction | 注射部位反応 |
| ITT | intention to treat | — |
| JAN | Japanese Accepted Name | 医薬品一般的名称 |
| LS | least square | 最小二乗 |
| LH | luteinizing hormone | 黄体形成ホルモン |
| MAD | multiple ascending dose | 用量漸増連日投与 |
| 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 |
| MTD | maximum tolerated dose | 最大耐量 |
| NAb | neutralizing antibody | 中和抗体 |
| NCI | National Cancer Institute | 米国国立がん研究所 |
| NIAID | National Institute of Allergy and Infectious Diseases | 米国アレルギー感染症国立研究所 |
| NPR-B | natriuretic peptide receptor type B | B 型ナトリウム利尿ペプチド受容体 |
| NPR-C | natriuretic peptide receptor type C | C 型ナトリウム利尿ペプチド受容体 |
| NT-proCNP | N-terminal pro C-type natriuretic peptide | N 末端プロ C 型ナトリウム利尿ペプチド |
| PedsQL | Pediatric Quality of Life inventory | 子供の生活の質 |
| P1NP | N-terminal pro-peptide of pro-collagen I | 1 型プロコラーゲン N 末端ペプチド |
| PK | pharmacokinetics | 薬物動態 |
| plc | placebo | プラセボ |
| PT | preferred term | 基本語 |
| QoL | quality of life | 生活の質 |
| QoLISSY | Quality of Life in Short Stature Youth | 発育期における低身長児の生活の質 |
| QTc | corrected QT interval | 補正した QT 間隔 |
| 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 |
| SBP | systolic blood pressure | 収縮期血圧 |
| SD | standard deviation | 標準偏差 |
| SDS | standard deviation score | 標準偏差値 |
| 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 antibody | 総抗 BMN 111 抗体 |
| $T_{max}$ | time to peak concentration | 最高血中濃度到達時間 |
| vos | vosoritide | BMN 111（ボソリチド） |
| $V_z/F$ | apparent volume of distribution | 見かけの分布容積 |

| 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） |
|---|---|---|
| WeeFIM | Functional Independence Measure for children | こどものための機能的自立度評価法 |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

### 2.7.6.1 臨床試験一覧

表 2.7.6.1-1 臨床試験の一覧（1/3）

| 試験の相 | 試験番号<br>実施国<br>（評価/参考） | 試験の目的 | 試験デザイン | 主要評価項目 | 用量レジメン | 被験者数 | 対象集団 | 試験期間 | 試験の状況<br>報告書の種類<br>添付資料番号 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 第 1 相 | 111-101<br>米国<br>（評価） | 健康成人男性を対象に BMN 111 単回及び連日皮下投与（用量漸増）の安全性及び忍容性をプラセボ投与との比較で評価する | 2 パート、二重盲検、プラセボ対照 | 安全性及び忍容性 | パート 1：BMN 111 を 5、10 又は 15 μg/kg で単回皮下投与<br>パート 2：BMN 111 を 0.5～8 μg/kg で連日皮下投与 | 48 例 | 健康成人男性 | パート 1：<br>9 日間<br>パート 2：<br>25 日間 | 完了<br>最終 CSR<br>5.3.3.1.1 |
| 第 2 相 | 111-202<br>米国、オーストラリア、英国、フランス<br>（評価） | ACH 小児患者を対象に BMN 111 連日皮下投与の安全性及び忍容性を評価する | 非盲検、連続コホート、用量漸増、多施設、国際共同 | 安全性及び忍容性 | BMN 111 を 2.5、7.5、15 又は 30 μg/kg で連日皮下投与 | 35 例<br>（米国で試験に参加した日本人 1 例を含む） | 5～14 歳の ACH 小児患者 | 最長 24 カ月（最初の 6 カ月間と任意の継続期間 18 カ月） | 完了<br>最終 CSR<br>5.3.5.2.1-1 |
| 第 2 相 | 111-205<br>米国、オーストラリア、英国、フランス<br>（評価） | ACH 小児患者を対象に BMN 111 連日皮下投与の長期安全性、忍容性及び有効性を評価する | 非盲検、111-202 試験の継続 | 長期安全性及び忍容性 | BMN 111 を 15 又は 30 μg/kg で連日皮下投与 | 30 例<br>（米国で試験に参加した日本人 1 例を含む） | 111-202 試験で 2 年間の BMN 111 投与を完了した ACH 小児患者 | 5 年又は最終身長（骨端線閉鎖の確認及び 6 カ月ごとの AGV が 1.5 cm/年未満）に達するまでのいずれか遅い方 | 実施中<br>中間 CSR（データカットオフ：2019 年 11 月 20 日）<br>5.3.5.2.2-1 |

## 表 2.7.6.1-1 臨床試験の一覧（2/3）

| 試験の相 | 試験番号<br>実施国<br>（評価/参考） | 試験の目的 | 試験デザイン | 主要評価項目 | 用量レジメン | 被験者数 | 対象集団 | 試験期間 | 試験の状況<br>報告書の種類<br>添付資料番号 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 第 2 相 | 111-206<br>米国、オーストラリア、英国、日本<br>（評価） | ACH 乳幼児患者を対象に BMN 111 連日皮下投与の安全性及び有効性を評価する | 無作為、二重盲検、プラセボ対照、多施設、国際共同 | 安全性、忍容性及び身長／体長 Z スコアのベースラインからの変化量 | 2～5 歳未満：BMN 111 を 15 μg/kg で連日皮下投与<br>2 歳未満：BMN 111 を 30 μg/kg で連日皮下投与 | 62 例（センチネル被験者 11 例、無作為化被験者 51 例）（日本人の無作為化被験者 8 例を含む） | 月齢 60 カ月未満の ACH 小児患者 | 60～72 週［スクリーニング 4 週間、投与 52 週間、安全性追跡 4 週間（コホート 3 はスクリーニング後に観察期間 12 週間）を追加］ | 実施中<br>中間 CSR（データカットオフ：2020 年 9 月 7 日）<br>5.3.5.1.2 |
| 第 2 相 | 111-208<br>米国、オーストラリア、英国、日本<br>（評価） | ACH 小児患者を対象に BMN 111 連日皮下投与の長期安全性、忍容性及び有効性を評価する | 非盲検、111-206 試験の継続 | 長期安全性、忍容性及び身長／体長 Z スコアのベースラインからの変化量 | 2～5 歳未満：BMN 111 を 15 μg/kg で連日皮下投与<br>2 歳未満：BMN 111 を 30 μg/kg で連日皮下投与 | 37 例（センチネル被験者 8 例、無作為化被験者 29 例）（日本人は含まない） | 111-206 試験を完了した ACH 小児患者 | 最終身長（骨端線閉鎖の確認及び 6 カ月ごとの AGV が 1.5 cm/年未満）に達するまで | 実施中<br>中間 CSR（データカットオフ：2020 年 9 月 7 日）<br>5.3.5.1.2 |

## 表 2.7.6.1-1 臨床試験の一覧（3/3）

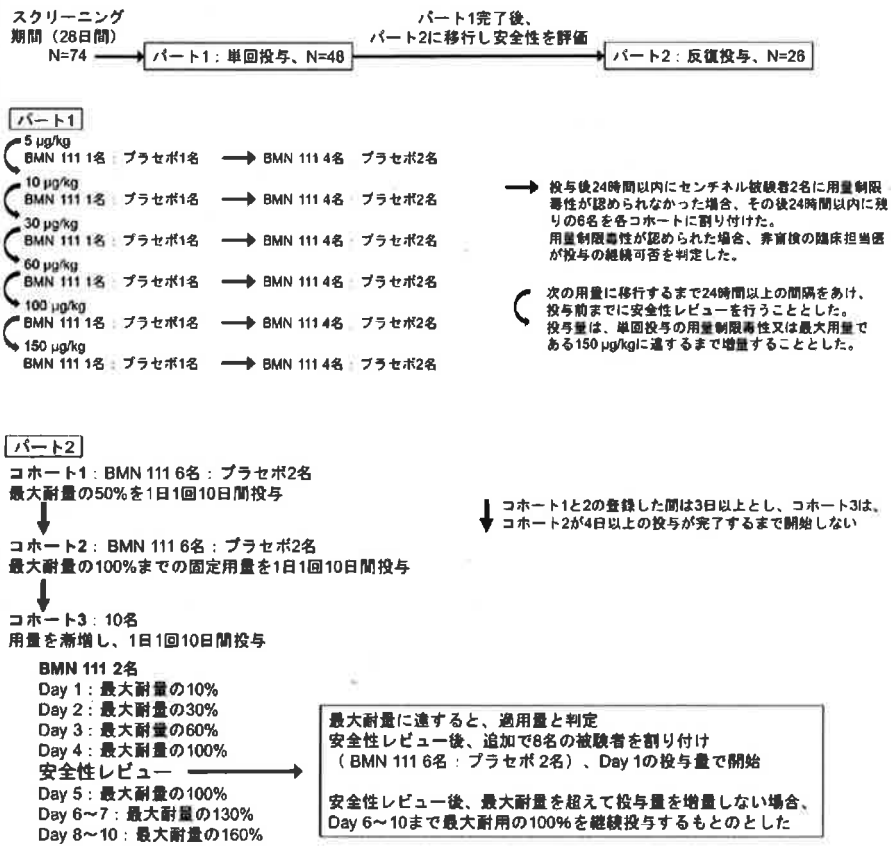
| 試験の相 | 試験番号<br>実施国<br>（評価/参考） | 試験の目的 | 試験デザイン | 主要評価項目 | 用量レジメン | 被験者数 | 対象集団 | 試験期間 | 試験の状況<br>報告書の種類<br>添付資料番号 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 第 3 相 | 111-301<br>米国、オーストラリア、英国、ドイツ、スペイン、トルコ、日本<br>（評価） | ACH 小児患者を対象に BMN 111 連日皮下投与の有効性及び安全性を評価する | 無作為、二重盲検、プラセボ対照、多施設、国際共同 | AGV のベースラインからの変化量 | BMN 111 を 15 μg/kg で連日皮下投与 | 121 例<br>（日本人 7 例を含む） | 5～18 歳未満の ACH 小児患者 | 60 週（スクリーニング 4 週間、投与 52 週間、安全性追跡 4 週間） | 完了<br>最終 CSR<br>5.3.5.1.1-1 |
| 第 3 相 | 111-302<br>米国、オーストラリア、英国、ドイツ、スペイン、トルコ、日本<br>（評価） | ACH 小児患者を対象に BMN 111 連日皮下投与の長期安全性、忍容性及び有効性を評価する | 非盲検、111-301 試験の継続 | 安全性、忍容性及び成長に関する有効性 | BMN 111 を 15 μg/kg で連日皮下投与 | 119 例<br>（日本人 6 例を含む） | 111-301試験を完了したACH 小児患者 | 5 年又は最終身長（骨端線閉鎖の確認及び 6 カ月ごとの AGV が 1.5 cm/年未満）に達するまでのいずれか遅い方 | 実施中<br>中間 CSR<br>（データカットオフ日：2019 年 10 月 31 日）<br>5.3.5.2.3-1 |

ACH：軟骨無形成症、AGV：年間成長速度、CSR：試験総括報告書
実施中の 111-205、111-206、111-208、及び 111-302 試験の有効性及び安全性に関しては、各試験のデータカットオフ日までに得られたデータを示した。

### 2.7.6.2 111-101 試験の概要（添付資料番号：5.3.3.1.1 項）

#### 2.7.6.2.1 試験方法

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 治験薬 | BMN 111［JAN：ボソリチド（遺伝子組換え）］ |
| 試験番号 | 111-101 |
| 試験の標題 | 健康成人男性を対象に、単回及び反復投与時の BMN 111 の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する第 1 相、2 パート、二重盲検、プラセボ対照試験 |
| 治験依頼者 | BioMarin Pharmaceutical Inc. |
| 治験責任医師及び実施医療機関 | Randall Stoltz/ Covance Clinical Research Unit, Inc.（米国） |
| 試験の相 | 第 1 相 |
| 試験実施期間 | パート 1（単回投与）：9 日間<br>パート 2（反復投与）：25 日間<br>初回登録日：2012 年 2 月 14 日<br>最後の被験者の最終来院日：2012 年 6 月 11 日 |
| 目的 | <u>パート 1：単回投与</u><br>• 主目的は、健康成人男性に BMN 111 又はプラセボを単回皮下投与したときの安全性及び忍容性を比較検討することであった。<br>• 副次目的は、健康成人男性に BMN 111 を単回皮下投与したときの薬物動態（PK）プロファイルを評価することであった。<br><br><u>パート 2：反復投与</u><br>• 主目的は、健康成人男性に BMN 111 又はプラセボを固定用量及び用量漸増で連日皮下投与したときの安全性及び忍容性を評価することであった。<br>• 副次目的は、健康成人男性に BMN 111 又はプラセボを皮下投与し、下記項目を評価することであった。<br>- 固定用量又は用量漸増で連日皮下投与したときの PK プロファイル<br>- 単回投与（パート 1）と用量漸増で連日投与（パート 2）したときの安全性及び忍容性の比較<br>- 単回投与（パート 1）と固定用量で連日投与（パート 2）したときの心血管機能への影響の比較<br>- 連日投与後の心血管系脱感作の有無 |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 目的（続き） | • 探索的目的は、健康成人男性に BMN 111 を単回皮下投与（パート 1）、固定用量又は用量漸増で連日投与（パート 2）したときの薬理学的作用を評価することであった。 |
| 試験デザイン及び方法 | 本試験は、22～45 歳の健康成人男性最大 74 例を対象とした第 1 相、2 パート［パート 1：用量漸増単回投与、パート 2：用量漸増連日投与（MAD）］、二重盲検、プラセボ対照試験であった。<br><br>治験薬（BMN 111 又はプラセボ）は皮下注射で投与した。試験期間中、治験薬は、被験者、治験責任医師、治験分担医師、及び被験者と直接接触する臨床スタッフに対して盲検化した。<br><br>パート 1（単回投与）及びパート 2（反復投与）の試験デザインを図 2.7.6.2-1 に示す。<br><br>**図 2.7.6.2-1 試験デザイン**<br><br>Source: Module 5.3.3.1.1, 111-101 CSR, Figure 9.1.1. |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 試験デザイン及び方法（続き） | パート 1：単回投与<br><br>パート 1 では、被験者を 6 つのコホートに 8 例ずつ割り付けることとした。各コホートで最初の 2 例（センチネル被験者）を無作為に割り付け（1：1）、BMN 111 又はプラセボを皮下投与し、当該コホートでの次の用量の投与可否を判定した。投与後 24 時間以内にいずれか一方又は両方のセンチネル被験者で用量制限毒性（DLT）が認められた場合、治験依頼者のメディカルモニター（非盲検）が、次の 2 例に投与するか否かを決定することとした。投与を継続する場合、次の 2 例を BMN 111 又はプラセボに無作為に割り付け（1：1）、同じ用量を単回投与した。各コホートで、投与後 24 時間以内にいずれのセンチネル被験者でも DLT が認められなかった場合、残りの 6 例を BMN 111 又はプラセボに無作為に割り付け（2：1）、同じ用量を単回投与した。これらの 6 例のうち、DLT が認められた被験者が 2 例未満であった場合、次に高い用量のコホートへの登録を進め、これを単回投与の DLT 又は最大用量である 150 μg/kg に達するまで行った。次の用量への登録は、直前の用量への登録から 24 時間以上経過するか、直前の用量で認められた有害事象がすべて消失又は十分に説明可能である場合に行うこととした。<br><br>計画した BMN 111 の用量は、5、10、30、60、100 及び 150 μg/kg であった。<br>5 μg/kg で DLT が認められた場合、より低い用量を検討することとした。<br>5 μg/kg のコホートでバイオマーカーへの影響が認められた場合も、より低い用量を検討することとした。より高い用量を探索することも可能としたが、直前の用量の 150%を超えないこととした。次に高い用量のコホートへの登録は、用量漸増評価委員会による直前の用量の安全性評価後に行うこととした。<br><br>パート 1 で決定した単回投与の最大耐量（MTD）を用いてパート 2 の用量を決定した。単回投与の MTD は、試験中止基準に従い、BMN 111 を投与した被験者の 2 例以上に DLT が認められた用量より 1 段階低い用量とした。単回投与の MTD が 150 μg/kg 未満の場合、残りの被験者は前の用量に再割り付け（2：1）できることとした。<br>28 日間のスクリーニング期間後、最大 48 例が治験薬初回投与日（Day 1）の前日の Day −1 から Day 4 まで治験実施医療機関に入院することとした。安全性追跡調査のため Day 8 に来院することとした。<br>パート 1 の完了後にパート 2 を開始することとした。<br><br>パート 2：反復投与<br>パート 2 では、被験者を BMN 111 又はプラセボ（3：1）に無作為に割り付け、以下のコホートで連日皮下投与した（MTD はパート 1 で決定した単回投与の MTD とした）。 |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 試験デザイン及び方法（続き） | • コホート 1（計画例数：8 例）：50% MTD を 1 日量として BMN 111 又はプラセボを 10 日間連日皮下投与<br>• コホート 2（計画例数：8 例）：最大 100% MTD を 1 日量として BMN 111 又はプラセボを 10 日間連日皮下投与<br>• コホート 3（計画例数：10 例）：Day 1 に 10% MTD、Day 2 に 30% MTD、Day 3 に 60% MTD、Day 4 及び 5 に 100% MTD、Day 6 及び 7 に 130% MTD、Day 8～10 に 160% MTD を 1 日量として BMN 111 又はプラセボを連日皮下投与した。100% MTD 以上の用量では、投与は毎日行うが増量は 1 日おきとした（このため、130% MTD は Day 6 及び 7、160% MTD は Day 8～10 に投与することとした。）。Day 5 後に上記の増量をしない場合，100% MTD を Day 6～10 に投与した。<br>- コホート 3a（2 例）：Day 1～10、センチネル被験者 2 例に治験実施計画書に規定した用量の BMN 111 を投与した。安全性評価の結果を受け、その後の組入れ被験者（コホート 3b）は用量調整が行われた。<br>- コホート 3b（8 例）：6 例に以下の調整後レジメンで BMN 111 を投与した。Day 1 に 0.5 μg/kg（10% MTD）を投与し、Day 2 に 1.5 μg/kg（30% MTD）、Day 3 及び 4 に 3.0 μg/kg（60% MTD）まで増量後、Day 5～10 は 1.5 μg/kg（30% MTD）に減量した。また、残りの 2 例にはプラセボを 10 日間連日皮下投与した。<br>コホート 2 への被験者の登録は、コホート 1 の最終投与から 3 日以上経過するか、直前のコホートで認められた有害事象がすべて消失又は十分に説明可能な場合に行うこととした。コホート 3 への登録は、コホート 2 のすべての被験者が少なくとも 4 日目の投与を完了後に開始することとした。コホート 3 では、最初の 2 例（センチネル被験者）に BMN 111 を投与し、パート 1 で決定した単回投与の 100% MTD の初回投与後、用量漸増評価委員会で安全性を評価した。次の被験者の登録及び BMN 111 又はプラセボへの割付けは、最初の 2 例が 4 日目の BMN 111 投与を完了した後に行うこととした。<br>• いずれのセンチネル被験者でも DLT が認められなかった場合、残りの 8 例を BMN 111 又はプラセボ（3：1）へ割り付けることとした。<br>• いずれかのセンチネル被験者で DLT が認められた場合、さらに 2 例を BMN 111 へ割り付け、最初の 2 例と同じ用量で DLT が認められるか否かを 24 時間観察した。DLT が認められなかった場合、コホート 3 の残りの被験者へ投与を行うこととした。 |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 試験デザイン及び方法（続き） | • 用量漸増中にいずれかの単回投与の用量でセンチネル被験者の2例にDLTが認められた場合、他の被験者への投与は、その用量の1段階前の用量で中止することとした。<br>28日間のスクリーニング期間後、最大26例が治験薬初回投与日（Day 1）の前日（Day −1）からDay 17まで治験実施医療機関に入院することとした。安全性追跡調査のためDay 24に来院することとした。<br><br>治験中止基準<br>パート1及びパート2でBMN 111を投与した被験者のうち、2例以上にDLTが認められた場合、次の用量への被験者の登録は行わないこととした。さらに、用量漸増評価委員会の安全性評価が実施されるまで、DLTが認められた用量を他の被験者に投与しないこととした。安全性の観点から必要と思われる場合は、被験者は追加の臨床検査を受けることとした。 |
| 被験者数 | 登録被験者数（計画）：<br>パート1（単回投与）最大48例、パート2（反復投与）最大26例<br>正式な被験者数の算出は行わなかった。<br><br>登録被験者数：<br>パート1：22例（14例にBMN 111を5、10、又は15 μg/kg、8例にプラセボを単回投与）<br>パート2：26例（20例にBMN 111を0.5～8 μg/kg、6例にプラセボを連日投与）<br><br>完了被験者数：<br>パート1：21例（コホート2の1例が試験中止）<br>パート2：22例（コホート1、2、3b、プラセボの各1例が試験中止） |
| 選択及び除外基準 | **選択基準**<br><br>以下の選択基準をすべて満たす場合、本試験への参加に適格とした。<br><br>• 本試験の内容説明を受けた後、試験関連の手順実施前に、自らの意思で同意書に署名できる者<br>• 22～45歳の男性<br>• 体重63～100 kg<br>• 体格指数（BMI）18～32 kg/m$^2$<br>• 入院の48時間前から治験期間中にニコチン、アルコール、メチルキサンチンを含有する飲料又は食品（コーヒー、茶、コーラ、チョコレート、エナジードリンク等）、ケシの実、グレープフルーツジュースの摂取を控えることができる者 |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 選択及び除外基準（続き） | • スクリーニング時に既往歴、理学的検査、臨床検査、及び 12 誘導心電図から全身健康状態が良好と判断できる者<br>• 本試験のすべての手順の実施が身体的に可能な者<br>• 性的に活動的な場合、女性パートナーとの性交渉時にコンドームを使用し、さらに女性パートナーも効果的な避妊法（ペッサリーと殺精子剤の併用、経口避妊薬等）を併用する、若しくは女性パートナーが避妊手術を受けている又は閉経後である場合を除き、治験実施医療機関への入院時から治験完了の 30 日後まで禁欲する意思がある者<br>**除外基準**<br>以下の除外基準のいずれかに該当した場合、本試験への参加に不適格とした。<br>• ベースラインの収縮期血圧（SBP）が 100 mmHg 未満<br>SBP の 20 mmHg 以上の低下、拡張期血圧（DBP）の 10 mmHg 以上の変化、及び心拍数の 30 bpm 以上の増加を含む本態性起立性低血圧<br>• 糸球体濾過率 65 mL/min/1.73 $m^2$ 未満の腎機能不全<br>• 貧血（ヘモグロビン 12.5 g/dL 未満）<br>• 以下を含む心疾患又は血管疾患の既往歴<br>- 先天性心臓疾患<br>- 高血圧又は低血圧<br>- 脳血管疾患、大動脈弁閉鎖不全<br>- 臨床的に重要な心房性又は心室性不整脈<br>- 弁膜性心疾患<br>- 肥大型心筋症又はその他の心筋症<br>• スクリーニング時の心電図での以下のいずれかの所見<br>- 安静時心拍数 45 bpm 未満又は 100 bpm 超<br>- PR 間隔 210 msec 超<br>- QRS 間隔 70 msec 未満又は 120 msec 超<br>- 補正した QT 間隔（QTc）440 msec 超<br>- −30～＋100 度の範囲外の QRS 軸偏位<br>- 右側又は左側の心房拡大又は心室肥大<br>- 第一度又は第二度房室ブロック<br>- 心ブロック又は心室内伝導障害<br>• 1 型又は 2 型糖尿病<br>• アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬、降圧薬、利尿薬、カルシウム拮抗薬、β 遮断薬、強心配糖体、全身性抗コリン薬、代償性頻脈を阻害又は亢進する可能性がある薬剤の併用 |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 選択及び除外基準（続き） | • 成長ホルモン、インスリン様成長因子 1 又はタンパク質同化ステロイドの併用<br>• 大量の脱水（悪心、嘔吐、下痢等）を伴う急性疾患<br>• 治験薬投与開始前 10 日以内の医療用医薬品、一般用医薬品又は栄養補助食品の使用<br>• スクリーニング前 30 日以内に他の治験薬又は治験医療機器を使用した者、又は本試験の完了前に他の治験薬の使用を要する者<br>• 1 週間あたりのアルコール摂取量が 14 単位以上（1 単位は、ビール 360 mL、ワイン 100 mL、蒸留酒 35 mL に相当）の者。また、治験責任医師によって重大なアルコール依存症歴又は薬物／化学物質乱用歴があると判断された者<br>• 治験薬投与前 60 日以内の 50 mL 超の全血献血又は血漿成分献血（本治験を除く）<br>• ヒト免疫不全ウイルス（HIV）抗体、B 型肝炎表面抗原又は C 型肝炎抗体検査陽性<br>• スクリーニング時又は治験実施医療機関への入院時の尿中薬物スクリーニング又はアルコール呼気検査陽性<br>• 尿中コチニンスクリーニングで確認された治験薬初回投与前 90 日以内のニコチン又はタバコ含有製品（嗅ぎタバコ、噛みタバコ、巻きタバコ、葉巻、パイプ、ニコチン代替薬）の使用<br>• スクリーニング時又は治験実施医療機関への入院時のコチニン検査陽性<br>• 臨床的に重要な神経、胃腸、腎、肝、心血管、精神、呼吸、代謝、内分泌、血液学的障害、又はその他の治験責任医師が重大と判断した障害の既往歴<br>• 治験薬初回投与前 4 週間以内の治験責任医師が重大と判断した臨床的に重要な疾患<br>• スクリーニング来院前に、7 日間又は半減期の 3 倍のいずれか長いほうの期間内の QT/QTc 間隔を延長する併用薬の使用<br>• アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）若しくはアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準値上限の 3 倍超、又は総ビリルビンが基準値上限の 2 倍超の者<br>• BMN 111 又はその賦形剤に対して過敏症を有する者<br>• パートナーに試験期間中の妊娠計画がある者<br>• 治療の遵守不良又は本試験の不完了のリスクが高いと治験責任医師が判断する状態にある者 |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 被験薬の用法・用量 | 訓練を受けた有資格者が、治験実施医療機関で毎朝同じ時間（朝食後 1 時間±10 分）に以下の用量で BMN 111 を単回皮下投与（パート 1）又は連日皮下投与（パート 2）した。<br>• パート 1：5、10、30、60、100、又は 150 μg/kg（又は中止基準に該当する DLT が認められるまで）<br>• パート 2：50% MTD（コホート 1）、100% MTD までの固定用量（コホート 2）、又は 10% MTD～最大 160% MTD（コホート 3） |
| 投与期間 | パート 1（単回投与）：1 日<br>パート 2（連日投与）：10 日間 |
| 対照薬の用法・用量 | 皮下注射のプラセボは、注射用滅菌生理食塩液とした。プラセボは、投与 1 回分のガラスバイアルに充填し、包装及び投与方法は BMN 111 と同一とした。 |
| 評価基準 | <u>有効性評価項目：</u><br>本試験では、臨床的有効性の評価は行わなかった。<br><u>薬物動態評価項目：</u><br>PK パラメータの要約統計量をパート別（パート 1 及びパート 2）に示した。<br>投与前及び投与後 5、15、及び 30 分（±2 分）、並びに 1、2、4、及び 8 時間（±5 分）に血漿検体を採取し、以下のパラメータについてノンコンパートメント解析を行った。<br>• 0 時間から無限時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）<br>• 0 時間から最終測定時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0-t}$）<br>• 最高血漿中濃度（$C_{max}$）<br>• 最高血漿中濃度到達時間（$T_{max}$）<br>• 消失半減期（$t_{1/2}$）<br>• 薬剤の見かけの全身クリアランス（CL/F）<br>• 終末相における見かけの分布容積（$V_z$/F）<br>連日投与後の用量比例性及び薬剤蓄積性も評価した。<br><u>探索的評価項目（薬力学）：</u><br>血漿／血清の特殊生化学検査［血清骨及びコラーゲン、N 末端プロ C 型ナトリウム利尿ペプチド（NT-proCNP）、血清骨型アルカリホスファターゼ、血漿環状グアノシン一リン酸（cGMP）、心房性ナトリウム利尿ペプチド（ANP）］、尿特殊生化学検査（cGMP、ANP、アルドステロン、カリウム、ナトリウム、クレアチニン）、尿中比（ナトリウム／クレアチニン、カリウム／ |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 評価基準（続き） | クレアチニン、cGMP／クレアチニン、アルドステロン／クレアチニン)、及び抗 BMN 111 抗体を含むバイオマーカーによる薬力学的評価を行った。<br><br>安全性評価項目：<br><br>有害事象、重篤な有害事象、臨床検査（血液学的検査、生化学検査、尿検査)、バイタルサイン、身体的検査、併用薬、12 誘導心電図<br><br>追加的な評価項目：<br><br>各コホートの投与時に、BMN 111 の免疫原性を抗体価［総抗 BMN 111 抗体（TAb）など］の経時変化で評価した。結果はコホートごとに要約した。 |
| 解析方法 | 解析対象集団：<br><br>安全性解析対象集団：<br>治験薬（BMN 111 又はプラセボ）を 1 回以上投与されたすべての被験者<br><br>PK 解析対象集団：<br>治験薬（BMN 111 又はプラセボ）を 1 回以上投与され、かつ投与後の PK データがあるすべての被験者<br><br>薬力学解析対象集団：<br>治験薬を 1 回以上投与され、かつ投与後の薬力学データがあるすべての被験者<br><br>薬物動態の解析：<br>PK の解析には PK 解析対象集団を用いた。BMN 111 の PK パラメータは血漿中濃度の経時的推移を用いて評価した。被験者ごとの血漿中 BMN 111 濃度の一覧、並びに投与群（投与量）及び規定の血液検体採取時点別の要約統計量を示した。要約統計量には、例数、算術平均、標準偏差（SD)、変動係数（%CV)、最小値、中央値、及び最大値を含めた。被験者ごと及び平均値（SD）の血漿中濃度－時間プロファイルをプロットして図示した。<br><br>PK パラメータは、標準的なノンコンパートメント解析を用いて算出した。また、ノンコンパートメント PK パラメータの算出には実際の検体採取時点を用いた。<br><br>探索的（薬力学）解析：<br>薬力学の解析には、薬力学解析対象集団を用いた。血漿及び尿の生化学マーカーをコホート（プラセボを含む)、検体採取日、及び検体採取時点別に要約し、ベースラインからの絶対変化量及び変化率を示した。 |

<table>
<tr><td>項目</td><td>内容</td></tr>
<tr><td>解析方法<br>（続き）</td><td>短期間の本第 1 相試験では骨端線が閉鎖した成人を対象としたため、軟骨内骨形成を促進する BMN 111 の薬理活性は評価しなかった。バイオマーカーの評価には、cGMP［標的受容体である B 型ナトリウム利尿ペプチド受容体（NPR-B）結合のマーカー］、ANP（ナトリウム利尿ペプチドの恒常性維持のバイオマーカー）、及び NT-proCNP［内在性 C 型ナトリウム利尿ペプチド（CNP）産生のマーカー］の測定を含めた。血漿中 BMN 111 の PK とこれらのバイオマーカーの薬力学的評価項目との相関の可能性を評価した。バイオマーカーのベースライン値は、各被験者の投与前の最初の測定値（パート 1 の全コホート、並びにパート 2 のコホート 1 及び 2 では Day 1 の投与前、パート 2 のコホート 3a 及びコホート 3b では Day 4 の投与前）とした。<br><br>安全性解析：<br><br>安全性の解析には安全性解析対象集団を用いた。有害事象、臨床検査パラメータ、バイタルサイン、12 誘導心電図、身体的所見をパート別、投与群別（BMN 111 又はプラセボ）、及び用量又はコホート別に要約した。また、血圧変化に基づく心血管機能の評価を含めた安全性の結果をパート間（パート 1 又はパート 2）及び投与群間（BMN 111 又はプラセボ）で比較した。安全性の解析は、試験治療下で発現した有害事象についてのみ行った。有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 14.1（日本語翻訳に MedDRA/J Version 14.1）を用いてコード化し、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）で示した。また、米国国立がん研究所（NCI）の有害事象共通用語基準（CTCAE）Version 4 を用いて重症度を判定した。NCI CTCAE に該当する用語がない有害事象は、NCI CTCAE Version 4 で用いられる重症度判定の一般指針に従って判定した。有害事象の発現割合は、用量ごとに SOC 別、PT 別、治験薬との因果関係別、重症度別に示した。<br><br>治験薬との因果関係の定義を以下に示す。<br><br>
<table>
<tr><td>関連なし<br>（いずれかに該当する場合）</td><td>• 治験薬に曝露していない。<br>• 治験薬の投与と有害事象の発現との間に合理的な時間的関連性が存在しない。<br>• 有害事象は、治験薬の使用以外の原因と関連する可能性が高いと考えられる。すなわち、治験薬との因果関係を示唆する事実（エビデンス）及び根拠は存在しない。</td></tr>
<tr><td>関連あるかもしれない</td><td>• 治験薬の投与と有害事象の発現との間に合理的な時間的関連性が存在し、かつ有害事象が治験薬への曝露以外の要因又は原因によっても同様に説明可能である。</td></tr>
<tr><td>多分関連あり</td><td>• 治験薬の投与と有害事象の発現との間に合理的な時間的関連性が存在し、かつ有害事象がその他の要因又は原因よりも治験薬への曝露によって説明できる可能性が高い。</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 解析方法<br>（続き） | 臨床検査値及びバイタルサインを含むその他の安全性データは記述的に要約した。臨床検査値は、ベースラインからの絶対変化量及び変化率を重要な検査値順に示した。<br><br>追加的な評価項目の解析<br><br>抗体の有無（陽性又は陰性）及び抗体価（得られた場合）はコホート別に要約した。 |
| 試験の<br>進行状況 | 完了 |
| 報告書作成日 | 2018 年 1 月 24 日 |

### 2.7.6.2.2 試験結果

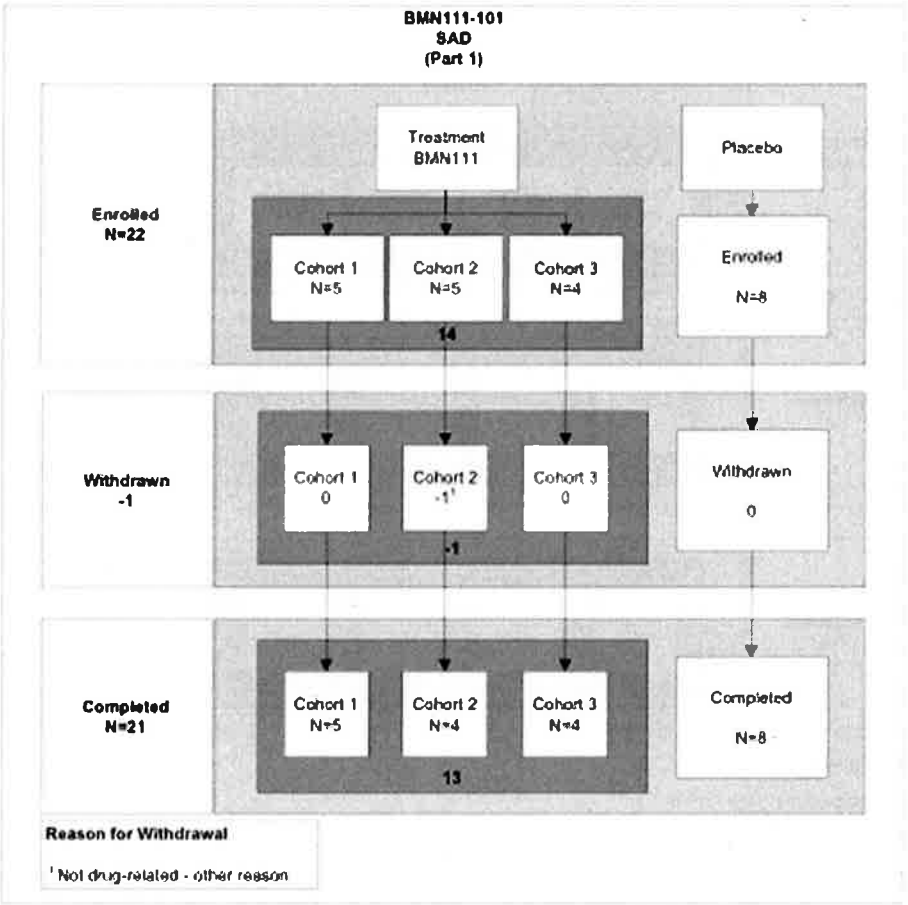
#### 2.7.6.2.2.1 被験者の内訳

パート 1：単回投与

計 22 例をパート 1 に組み入れ、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。

コホート 2 の 1 例が試験を中止した。中止の理由は、治験薬と関連のないその他の理由（毎日のアルコール摂取による乳酸脱水素酵素上昇）であった。残る 21 例はパート 1 を完了した（図 2.7.6.2-2）。

**図 2.7.6.2-2 被験者の内訳［111-101 試験（パート 1）：安全性解析対象集団］**



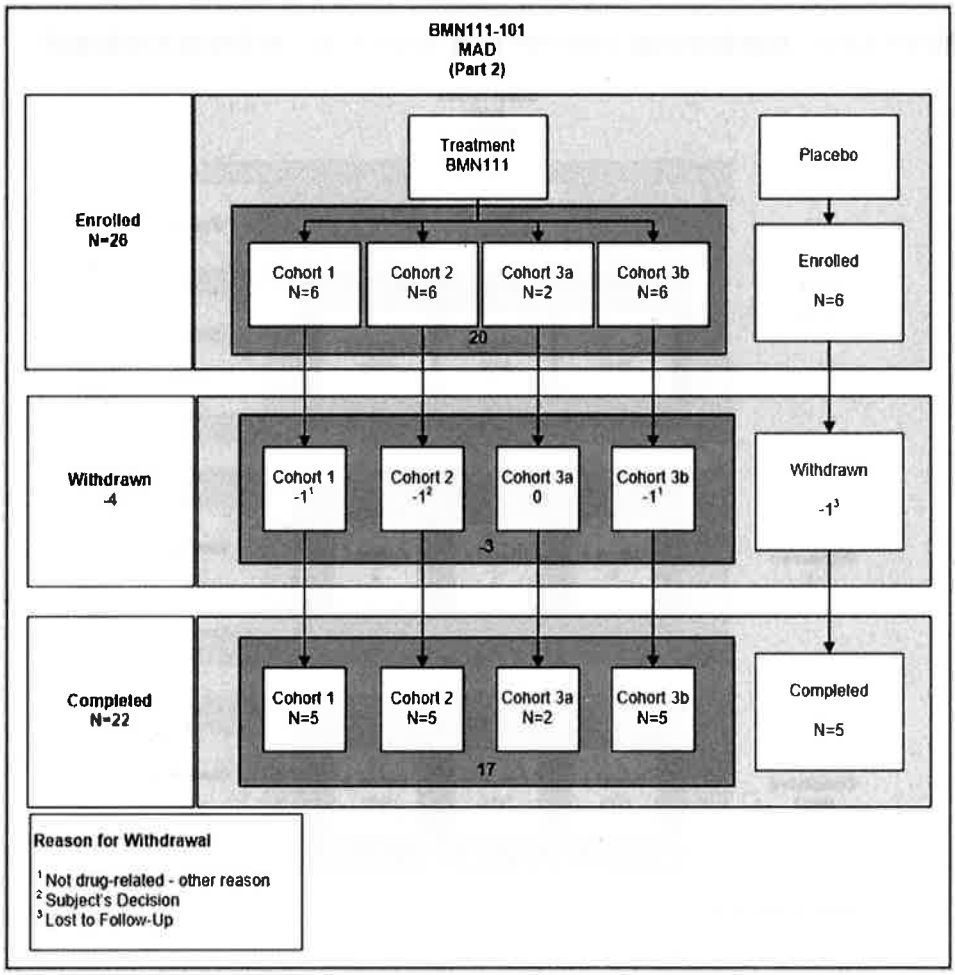

Investigational Product: Cohort 1 = 5 μg/kg; Cohort 2 = 10 μg/kg; Cohort 3 = 15 μg/kg; placebo.
N, number of subjects; SAD, single ascending dose.
Source: Module 5.3.3.1.1, 111-101 CSR, Table 14.1-1a.

パート 2：反復投与

計 26 例がパート 2 に組み入れられ、BMN 111 群のコホート 1（50% MTD：2.5 μg/kg）に 6 例、コホート 2（100% MTD：5 μg/kg）に 6 例、コホート 3a（10%～160% MTD：0.5～8 μg/kg）に 2 例、コホート 3b（10%～160% MTD：0.5～8 μg/kg）6 例、プラセボ群に 6 例が割り付けられた。

4 例（コホート 1、コホート 2、コホート 3b 及びプラセボ群の各 1 例）が試験を中止した。中止の理由は治験薬と関連がないその他の理由が 2 例、被験者の意思及び追跡不能が各 1 例であった。残る 22 例はパート 2 を完了した（図 2.7.6.2-3）。

**図 2.7.6.2-3 被験者の内訳［111-101 試験（パート 2）：安全性解析対象集団］**




Investigational Product: Cohort 1 = 2.5 μg/kg (50% MTD); Cohort 2 = 5 μg/kg (100% MTD); Cohort 3a: Day 1: 10% MTD (BMN 111-0.5 μg/kg), Day 2: 30% MTD (BMN 111-1.5 μg/kg), Day 3: 60% MTD (BMN 111-3 μg/kg), Day 4-5: 100% MTD (BMN 111-5 μg/kg), Day 6-7: 130% MTD (BMN 111-6.5 μg/kg), Day 8-10: 160% MTD (BMN 111-8 μg/kg); Cohort 3b: Day 1: 10% MTD (BMN 111-0.5 μg/kg), Day 2: 30% MTD (BMN 111-1.5 μg/kg), Day 3 and 4: 60% MTD (BMN 111-3 μg/kg), Day 5-10: 30% MTD (BMN 111-1.5 μg/kg); and placebo.
N, number of subjects; MAD, multiple ascending dose.
Source: Module 5.3.3.1.1, 111-101 CSR, Table 14.1-1b.

#### 2.7.6.2.2.2 解析対象集団

安全性解析対象集団には、パート 1 の 22 例及びパート 2 の 26 例を含めた。PK 解析対象集団には、パート 1 の 22 例及びパート 2 の 17 例を含めた。

#### 2.7.6.2.2.3 人口統計学的特性及びベースライン特性

パート 1：単回投与

安全性解析対象集団のうち、パート 1 に組み入れられた全 22 例のスクリーニング時の被験者背景及び特性を表 2.7.6.2-1 に示す。

治験実施計画書に規定したとおり、全 22 例が男性であった。スクリーニング時の平均年齢（SD）は、BMN 111 群全体（14 例）で 33（6.6）歳、プラセボ群（8 例）で 37（7.6）歳であった。BMN 111 群全体及びプラセボ群の大部分は白人（それぞれ 64.3%及び 87.5%）であり、非ヒスパニック系又はラテン系はそれぞれ 92.9%及び 75.0%であった。スクリーニング時の平均体重、身長及び BMI は BMN 111 群全体よりプラセボ群でやや高かったが、これらのわずかな不均衡による試験結果への影響はないと考えられた。

スクリーニング時及び Day −1 のアルコール呼気検査の結果は、パート 1 の安全性解析対象集団の全例で陰性であった。

**表 2.7.6.2-1 スクリーニング時の被験者背景及び特性**
**[111-101 試験（パート 1）：安全性解析対象集団]**

| Demographic | Statistic | BMN 111 5 µg/kg Cohort 1 (N = 5) | BMN 111 10 µg/kg Cohort 2 (N = 5) | BMN 111 15 µg/kg Cohort 3 (N = 4) | Overall BMN 111 (N = 14) | Overall Placebo (N = 8) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Age (years) | n | 5 | 5 | 4 | 14 | 8 |
| | Mean (SD) | 31 (5.8) | 33 (8.7) | 36 (5.2) | 33 (6.6) | 37 (7.6) |
| | Median | 32 | 28 | 36 | 33 | 40 |
| | Min, Max | 24, 38 | 24, 42 | 29, 41 | 24, 42 | 25, 44 |
| Weight (kg) | n | 5 | 5 | 4 | 14 | 8 |
| | Mean (SD) | 81.9 (11.28) | 76.8 (8.29) | 74.7 (9.59) | 78.0 (9.56) | 83.6 (10.61) |
| | Median | 76.6 | 75.8 | 73.0 | 75.9 | 86.9 |
| | Min, Max | 71.0, 95.8 | 65.6, 87.8 | 65.3, 87.5 | 65.3, 95.8 | 68.7, 94.9 |
| Height (cm) | n | 5 | 5 | 4 | 14 | 8 |
| | Mean (SD) | 180.0 (5.22) | 170.4 (5.52) | 171.2 (3.53) | 174.0 (6.49) | 175.5 (7.77) |
| | Median | 179.5 | 170.0 | 171.6 | 174.3 | 177.4 |
| | Min, Max | 175.0, 187.3 | 163.4, 177.5 | 166.6, 174.8 | 163.4, 187.3 | 163.7, 186.6 |
| BMI ($kg/m^2$) | n | 5 | 5 | 4 | 14 | 8 |
| | Mean (SD) | 25.3 (3.27) | 26.5 (2.80) | 25.4 (2.28) | 25.7 (2.69) | 27.1 (2.72) |
| | Median | 24.1 | 26.8 | 24.8 | 24.8 | 27.0 |
| | Min, Max | 21.8, 29.7 | 23.5, 30.4 | 23.5, 28.6 | 21.8, 30.4 | 22.6, 32.3 |
| Sex | | | | | | |
| Male | n (%) | 5 (100.0) | 5 (100.0) | 4 (100.0) | 14 (100.0) | 8 (100.0) |
| Ethnicity | | | | | | |
| Hispanic or Latino | n (%) | --- | 1 (20.0) | --- | 1 (7.1) | 2 (25.0) |
| Not Hispanic or Latino | n (%) | 5 (100.0) | 4 (80.0) | 4 (100.0) | 13 (92.9) | 6 (75.0) |
| Race | | | | | | |
| White | n (%) | 4 (80.0%) | 3 (60.0%) | 2 (50.0%) | 9 (64.3%) | 7 (87.5%) |
| Black or African American | n (%) | 1 (20.0%) | 2 (40.0%) | 2 (50.0%) | 5 (35.7%) | 1 (12.5%) |

Investigational product: Cohort 1 = 5 µg/kg; Cohort 2 = 10 µg/kg; Cohort 3 = 15 µg/kg; placebo.
BMI, body mass index: Max, maximum; Min, minimum; n, number of subjects; N, total number of subjects in cohort; SD, standard deviation.
Source: Module 5.3.3.1.1, 111-101 CSR, Table 14.1-2a.

パート 2：反復投与

安全性解析対象集団のうち、パート 2 に組み入れられた全 26 例のスクリーニング時の被験者背景及び特性を表 2.7.6.2-2 に示す。

治験実施計画書に規定したとおり、全 26 例が男性であった。スクリーニング時の平均年齢（SD）は、BMN 111 群全体（20 例）で 33（6.9）歳、プラセボ群（6 例）で 30（4.6）歳であった。BMN 111 群全体の半数（50%）は白人であり、次いで黒人又はアフリカ系アメリカ人（40%）、アメリカ先住民又はアラスカ先住民（10%）であった。プラセボ群の大部分は黒人又はアフリカ系アメリカ人（66.7%）であった。被験者の大部分は非ヒスパニック系又はラテン系

であり、BMN 111 群全体で 90.0%及びプラセボ群で 83.3%であった。スクリーニング時の平均身長及び BMI は BMN 111 群全体とプラセボ群で同程度であった。スクリーニング時の平均体重は BMN 111 群全体よりプラセボ群でやや高かったが、わずかな不均衡による試験結果への影響はないと考えられた。

**表 2.7.6.2-2 スクリーニング時の人口統計学的特性**
**[111-101 試験（パート 2）：安全性解析対象集団]**

| Demographic | Statistic | BMN 111 2.5 µg/kg Cohort 1 (N = 6) | BMN 111 5 µg/kg Cohort 2 (N = 6) | BMN 111 0.5 to 8 µg/kg Cohort 3a (N = 2) | BMN 111 0.5 to 8 µg/kg Cohort 3b (N = 6) | Overall BMN 111 (N = 20) | Overall Placebo (N = 6) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Age (years) | n | 6 | 6 | 2 | 6 | 20 | 6 |
| | Mean (SD) | 32 (7.1) | 30 (6.9) | 40 (2.8) | 34 (7.1) | 33 (6.9) | 30 (4.6) |
| | Median | 32 | 29 | 40 | 34 | 32 | 30 |
| | Min, Max | 24, 43 | 24, 43 | 38, 42 | 23, 44 | 23, 44 | 25, 37 |
| Weight (kg) | n | 6 | 6 | 2 | 6 | 20 | 6 |
| | Mean (SD) | 82.3 (4.84) | 82.6 (7.29) | 75.9 (7.78) | 79.9 (12.48) | 81.0 (8.29) | 83.8 (9.16) |
| | Median | 82.7 | 81.3 | 75.9 | 73.8 | 81.1 | 81.3 |
| | Min, Max | 75.6, 88.6 | 73.4, 92.8 | 70.4, 81.4 | 69.4, 97.1 | 69.4, 97.1 | 74.1, 99.5 |
| Height (cm) | n | 6 | 6 | 2 | 6 | 20 | 6 |
| | Mean (SD) | 176.9 (5.50) | 177.9 (4.64) | 179.8 (5.52) | 179.3 (9.62) | 178.2 (6.39) | 177.6 (6.15) |
| | Median | 175.7 | 178.2 | 179.8 | 177.8 | 177.4 | 178.6 |
| | Min, Max | 170.5, 185.9 | 170.5, 184.1 | 175.9, 183.7 | 164.8, 191.0 | 164.8, 191.0 | 170.0, 185.1 |
| BMI ($kg/m^2$) | n | 6 | 6 | 2 | 6 | 20 | 6 |
| | Mean (SD) | 26.5 (3.08) | 26.1 (1.92) | 23.6 (3.82) | 24.7 (1.76) | 25.5 (2.45) | 26.7 (3.56) |
| | Median | 27.0 | 26.4 | 23.6 | 24.8 | 26.0 | 25.4 |
| | Min, Max | 21.9, 30.5 | 22.9, 28.4 | 20.9, 26.3 | 22.8, 27.2 | 20.9, 30.5 | 22.6, 31.3 |
| Sex | | | | | | | |
| Male | n (%) | 6 (100.0%) | 6 (100.0%) | 2 (100.0%) | 6 (100.0%) | 20 (100.0%) | 6 (100.0%) |
| Ethnicity | | | | | | | |
| Hispanic or Latino | n (%) | --- | 1 (16.7%) | --- | 1 (16.7%) | 2 (10.0%) | 1 (16.7%) |
| Not Hispanic or Latino | n (%) | 6 (100.0%) | 5 (83.3%) | 2 (100.0%) | 5 (83.3%) | 18 (90.0%) | 5 (83.3%) |
| Race | | | | | | | |
| White | n (%) | 2 (33.3%) | 4 (66.7%) | --- | 4 (66.7%) | 10 (50.0%) | 2 (33.3%) |
| Black or African American | n (%) | 4 (66.7%) | 1 (16.7%) | 1 (50.0%) | 2 (33.3%) | 8 (40.0%) | 4 (66.7%) |
| American Indian/ Alaska Native | n (%) | --- | 1 (16.7%) | 1 (50.0%) | --- | 2 (10.0%) | --- |

Investigational Product: Cohort 1 = 2.5 µg/kg (50% MTD); Cohort 2 = 5 µg/kg (100% MTD); Cohort 3a: Day 1: 10% MTD (BMN 111-0.5 µg/kg), Day 2: 30% MTD (BMN 111-1.5 µg/kg), Day 3: 60% MTD (BMN 111-3 µg/kg), Day 4-5: 100% MTD (BMN 111-5 µg/kg), Day 6-7: 130% MTD (BMN 111-6.5 µg/kg), Day 8-10: 160% MTD (BMN 111-8 µg/kg); Cohort 3b: Day 1: 10% MTD (BMN 111-0.5 µg/kg), Day 2: 30% MTD (BMN 111-1.5 µg/kg), Day 3 and 4: 60% MTD (BMN 111-3 µg/kg), Day 5-10: 30% MTD (BMN 111-1.5 µg/kg); and placebo.

BMI, body mass index; Max, maximum; Min, minimum; SD, standard deviation; n, number of subjects; N, total number of subjects in cohort. Source: Module 5.3.3.1.1, 111-101 CSR, Table 14.1-2b.

### 2.7.6.2.2.4 曝露状況

パート 1：単回投与

安全性解析対象集団のうち、パート 1 に組み入れられた全 22 例が 1 回の治験薬（BMN 111 又はプラセボ）の皮下投与を受けた。コホート 1 では、5 例が BMN 111 5 μg/kg、3 例がプラセボを投与された。コホート 2 では、5 例が BMN 111 10 μg/kg、2 例がプラセボを投与された。コホート 3 では、4 例が BMN 111 15 μg/kg、2 例がプラセボを投与された。コホート 3 で、治験実施計画書であらかじめ規定された 30 μg/kg に増量した被験者はいなかった。

パート 2：反復投与

パート 1 の MTD が 5 μg/kg に決定されたため、パート 2 の開始用量は 2.5 μg/kg（50% MTD）であった。パート 2 のコホート 1 では、BMN 111 群に割り付けられた 6 例全例が 1 日あたり 2.5 μg/kg の 10 日間連日皮下投与を完了し、2 例がプラセボを 10 日間連日皮下投与された。

計画されたコホート 2 の投与量は 100% MTD であった。コホート 2 で BMN 111 群に割り付けられた 6 例中 5 例が 1 日 5 μg/kg で 10 日間の連日皮下投与を完了し、1 例が 1 日あたり 5 μg/kg を 9 日間連日皮下投与された。さらに、コホート 2 の 2 例がプラセボを 10 日間連日皮下投与された。

計画されたコホート 3 の用法・用量は、BMN 111 の漸増投与であった。コホート 3a では、2 例のセンチネル被験者が Day 1 に治験実施計画書で規定された 0.5 μg/kg（10% MTD）を投与され、その後 Day 2 に 1.5 μg/kg（30% MTD）、Day 3 に 3.0 μg/kg（60% MTD）、Day 4 及び Day 5 に 5.0 μg/kg（100% MTD）、Day 6 及び 7 に 6.5 μg/kg（130% MTD）、並びに Day 8～10 に 8.0 μg/kg（160% MTD）を投与された。

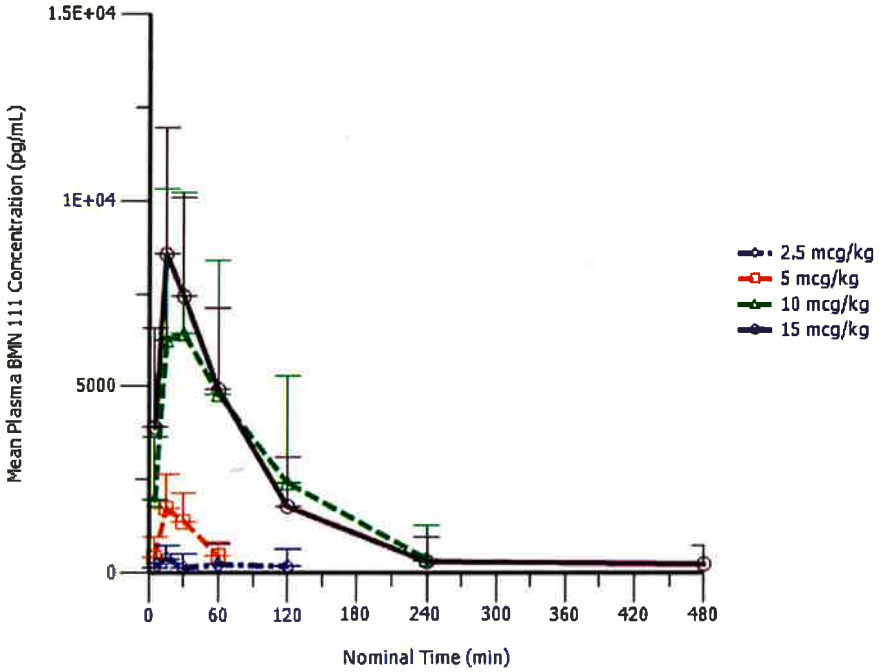
### 2.7.6.2.2.5 薬物動態

1) 単回皮下投与時の薬物動態

BMN 111 単回皮下投与時の PK パラメータは、パート 1、並びにパート 2 のコホート 1 及び 2 の Day 1 初回投与後に採取した検体を用いて測定した。

BMN 111 単回投与時の用量別の平均血漿中濃度－時間プロファイルを図 2.7.6.2-4 に示す。図に示すように、BMN 111 の曝露量は用量の増加に伴って増加した。プラセボ群の被験者では、すべての血漿中濃度は定量下限未満（< 400 pg/mL）であった。

**図 2.7.6.2-4 BMN 111 2.5～15 µg/kg 単回皮下投与時の平均血漿中濃度－時間プロファイル（平均値 ＋ SD）（111-101 試験：PK 解析対象集団）**




min, minutes; PK, pharmacokinetics; SD, standard deviation.
Source: Module 5.3.3.1.1, 111-101 Clinical Pharmacology Report, Figure 9.1.1.1.

BMN 111 単回皮下投与時の PK パラメータを表 2.7.6.2-3 に示す。

2.5～15.0 µg/kg を単回皮下投与後、BMN 111 は速やかに吸収され、血漿中 BMN 111 濃度の $T_{max}$ の中央値は 15～30 分であった。$C_{max}$ 到達後、BMN 111 濃度は急速に低下し、$t_{1/2}$ は 30.7～140 分であった。10 µg/kg 未満の用量では、消失速度定数 $\lambda_z$ の算出に必要な定量化できる十分な BMN 111 濃度が得られなかったため、$t_{1/2}$、$AUC_{0-\infty}$、CL/F、及び Vz/F の PK パラメータは算出できなかった。

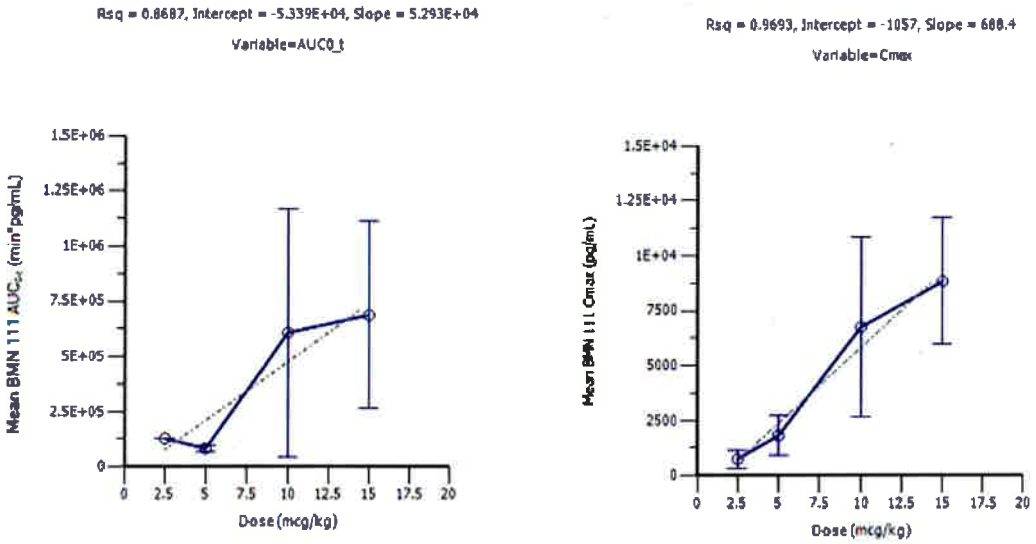
**表 2.7.6.2-3 BMN 111 単回皮下投与時の PK パラメータ［111-101 試験（パート 1 及びパート 2）：PK 解析対象集団］**

| BMN 111 Dose (µg/kg) | Dose Day | Statistics | $T_{max}$ (minutes) | $C_{max}$ (pg/mL) | $AUC_{0-t}$[a] (minute*pg/mL) | $AUC_{0-inf}$[b] (minute*pg/mL) | $t_{1/2}$[b] (minutes) | CL/F[b] (mL/minutes/kg) | Vz/F[b] (mL/kg) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 2.5 | 1 | n | 4 | 4 | 1 | NC | NC | NC | NC |
| | | Mean (SD) | 26.0 (22.7) | 749 (435) | 129000 (0) | | | | |
| | | Median | 15.0 | 551 | 129000 | | | | |
| | | CV% | 87.2 | 58.1 | 0.0 | | | | |
| | | Min, Max | 14.0, 60.0 | 495, 1400 | 129000, 129000 | | | | |
| 5.0 | 1 | n | 11 | 11 | 7 | NC | NC | NC | NC |
| | | Mean (SD) | 16.5 (4.50) | 1820 (923) | 83200 (15500) | | | | |
| | | Median | 15.0 | 1850 | 80400 | | | | |
| | | CV% | 27.4 | 50.9 | 18.7 | | | | |
| | | Min, Max | 15.0, 30.0 | 472, 3600 | 59800, 110000 | | | | |
| 10 | 1 | n | 5 | 5 | 5 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| | | Mean (SD) | 24.0 (8.22) | 6750 (4080) | 607000 (562000) | 1200000 (759000) | 53.8 (31.4) | 10.4 (6.60) | 660 (40.0) |
| | | Median | 30.0 | 7570 | 602000 | 1200000 | 53.8 | 10.4 | 660 |
| | | CV% | 34.2 | 60.4 | 92.6 | 63.3 | 58.3 | 63.3 | 6.1 |
| | | Min, Max | 15.0, 30.0 | 2420, 10700 | 97100, 1520000 | 662000, 1740000 | 31.6, 76.0 | 5.76, 15.1 | 632, 688 |
| 15 | 1 | n | 4 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| | | Mean (SD) | 21.0 (7.35) | 8830 (2880) | 687000 (424000) | 921000 (515000) | 69.5 (61.2) | 20.3 (11.3) | 1500 (530) |
| | | Median | 19.5 | 9470 | 570000 | 823000 | 37.9 | 18.2 | 1440 |
| | | CV% | 35.0 | 32.6 | 61.6 | 55.9 | 88.0 | 55.8 | 35.5 |
| | | Min, Max | 15.0, 30.0 | 4780, 11600 | 334000, 1280000 | 461000, 1480000 | 30.7, 140 | 10.2, 32.5 | 996, 2050 |

CV, coefficient of variation; Max, maximum; Min, minimum, n, number of subjects; NC, not calculated; SD, standard deviation.
[a] Profiles with < 3 quantifiable PK concentrations were excluded from $AUC_{0-t}$ calculation.
[b] Reduced N for λz derived parameters due to insufficient quantifiable PK concentrations, AUC extrapolation being above 20% and/or $R^2$ being below 80%.
Source: Module 5.3.3.1.1, 111-101 Clinical Pharmacology Report, Table 9.1.1.1.1.

BMN 111 の PK パラメータ（$C_{max}$ 及び $AUC_{0-t}$）の用量比例性を図 2.7.6.2-5 に示し、表 2.7.6.2-4 に要約した。$C_{max}$ 及び $AUC_{0-t}$ は用量の増加に伴っておおむね増加した。用量の増加に伴う $C_{max}$ の増加はほぼ線形（$R^2 = 0.969$）であり、用量比を上回っていた。$AUC_{0-t}$ では線形性及び用量比例性は認められなかった。

**図 2.7.6.2-5 BMN 111 2.5～15 µg/kg 単回皮下投与時の PK パラメータ（$C_{max}$ 及び $AUC_{0-t}$）の用量線形性（111-101 試験：PK 解析対象集団）**




Linear regression (PK = Slope*Dose + Intercept) was used to assess linearity of $AUC_{0-t}$ and $C_{max}$ versus Dose as shown by the dotted grey line. Error bars represent ± standard deviation of the arithmetic mean.
Source: Module 5.3.3.1.1, 111-101 Clinical Pharmacology Report, Figure 9.1.1.2.

**表 2.7.6.2-4 BMN 111 単回皮下投与時の PK パラメータ（$C_{max}$ 及び $AUC_{0-t}$）の平均値の用量比例性（111-101 試験：PK 解析対象集団）**

| Dose (µg/kg) | Dose Proportionality | $C_{max}$ (pg/mL) | $C_{max}$ Proportionality | $AUC_{0-t}$ (pg/mL/min) | $AUC_{0-t}$ Proportionality |
|---|---|---|---|---|---|
| 2.5 | 1.0 | 749 | 1.0 | 129000 | 1.0 |
| 5.0 | 2.0 | 1815 | 2.42 | 82100 | 0.636 |
| 10 | 4.0 | 6752 | 9.01 | 607499 | 4.71 |
| 15 | 6.0 | 8828 | 11.8 | 687228 | 5.33 |

Note: $AUC_{0-t}$ for low dose 2.5 µg/kg is from an n = 1 subject. All other subjects at this dose did not have > 2 measurable plasma concentration values and AUC values were not calculated. $C_{max}$ and $AUC_{0-t}$ values at the 5 µg/kg dose included data from Day 1 subjects in both study Parts 1 and 2.
Source: Module 5.3.3.1.1, 111-101 Clinical Pharmacology Report, Table 9.1.1.2.

2) パート 2 での複数用量の連日投与

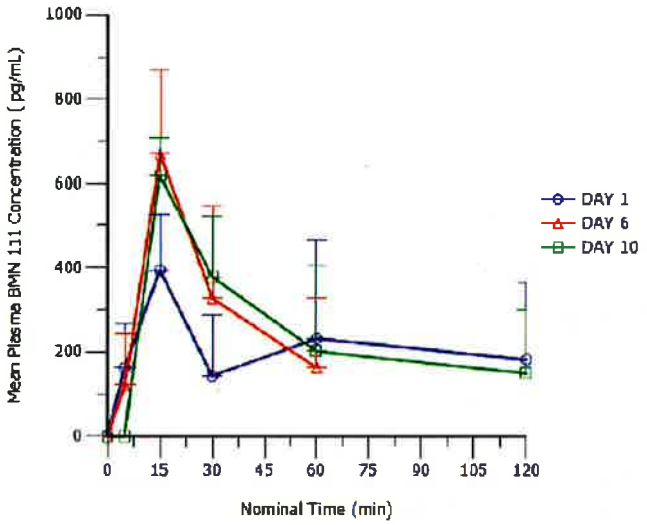
パート 2 には 3 つのコホートがあり、そのうち 2 つのコホートでは BMN 111 を固定用量（2.5 及び 5 µg/kg）で 10 日間連日皮下投与した。3 つ目のコホートは、センチネル被験者 2 例（コホー

ト 3a）及びそれに続いて複数用量を 10 日間連続皮下投与された 6 例（コホート 3b）で構成された。

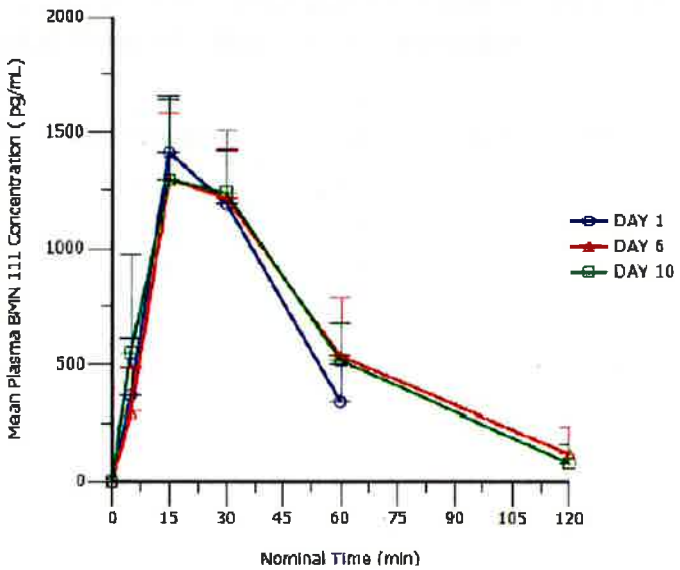
2.5 又は 5.0 μg/kg の用量で BMN 111 を 10 日間連日皮下投与後したコホート 1 及び 2 では、平均血漿中 BMN 111 濃度ー時間プロファイルから BMN 111 濃度が投与 2 時間後まで定量可能であり、PK 用検体を採取した Day 1、6、及び 10 のプロファイルは同様であった（図 2.7.6.2-6）。

**図 2.7.6.2-6 BMN 111 を 2.5 μg/kg（A）又は 5.0 μg/kg（B）の固定用量で 10 日間連日皮下投与時の血漿中濃度ー時間プロファイル（平均値＋SD）（111-101 試験：PK 解析対象集団）**

**A**




**B**




Error bars are standard deviation. min, minutes; SD, standard deviation.
Source: Module 5.3.3.1.1, 111-101 Clinical Pharmacology Report, Figure 9.1.2.1.

BMN 111 を 2.5 及び 5.0 μg/kg の用量で連日皮下投与したときの PK パラメータを投与量別に表 2.7.6.2-5 に示す。

5.0 μg/kg 投与群で Day 1 と Day 10 の PK パラメータを比較したとき、$C_{max}$ 及び $AUC_{0-t}$ の変化はそれぞれ 0.7%及び 6.3%とわずかであったことから、BMN 111 の 10 日間連日皮下投与による蓄積及びクリアランスの変化はないことが示唆された。24 時間間隔で皮下投与したときの BMN 111 の血漿中半減期は短く、連日投与による蓄積の可能性は低いと考えられる。

**表 2.7.6.2-5 BMN 111（2.5 及び 5.0 µg/kg）単回皮下投与時の PK パラメータ平均値**
**［111-101 試験（パート 2、コホート 1 及び 2）：PK 解析対象集団］（1/2）**

| BMN 111 Dose (µg/kg) | Dose Day | Statistics | $t_{1/2}$ (minutes) | $T_{max}$ (minutes) | $C_{max}$ (pg/mL) | $AUC_{0-t}$[a] (pg*minute/mL) | $AUC_{0-inf}$[b] (pg*minute/mL) | Vz/F[b] (mL/kg) | CL/F[b] (mL/minute/kg) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 2.5 | 1 | n | NC | 4 | 4 | 1 | NC | NC | NC |
| | | Mean (SD) | | 26.0 (22.7) | 749 (435) | 129000 (0) | | | |
| | | Median | | 15.0 | 551 | 129000 | | | |
| | | CV% | | 87.2 | 58.1 | 0.0 | | | |
| | | Min, Max | | 14.0, 60.0 | 495, 1400 | 129000, 129000 | | | |
| 2.5 | 6 | n | NC | 5 | 5 | 1 | NC | NC | NC |
| | | Mean (SD) | | 15.0 (0) | 804 (410) | 63800 (0) | | | |
| | | Median | | 15.0 | 654 | 63800 | | | |
| | | CV% | | 0 | 50.9 | 0.0 | | | |
| | | Min, Max | | 15.0, 15.0 | 448, 1390 | 63800, 63800 | | | |
| 2.5 | 10 | n | NC | 6 | 6 | 1 | NC | NC | NC |
| | | Mean (SD) | | 25.0 (18.2) | 736 (313) | 110000 (0) | | | |
| | | Median | | 15.0 | 650 | 110000 | | | |
| | | CV% | | 72.7 | 42.6 | 0.0 | | | |
| | | Min, Max | | 15.0, 60.0 | 450, 1220 | 110000, 110000 | | | |
| 5.0 | 1 | n | NC | 6 | 6 | 3 | NC | NC | NC |
| | | Mean (SD) | | 15.2 (0.41) | 1410 (604) | 74200 (12500) | | | |
| | | Median | | 15 | 1460 | 80400 | | | |
| | | CV% | | 2.7 | 42.7 | 16.8 | | | |
| | | Min, Max | | 15.0, 16.0 | 472, 2150 | 59800, 82300 | | | |
| 5.0 | 6 | n | NC | 6 | 6 | 4 | NC | NC | NC |
| | | Mean (SD) | | 29.8 (14.8) | 1420 (716) | 83000 (41200) | | | |
| | | Median | | 30.0 | 1610 | 65800 | | | |
| | | CV% | | 49.7 | 50.3 | 49.6 | | | |
| | | Min, Max | | 15.0, 56.0 | 452, 2450 | 56300, 144000 | | | |

## 表 2.7.6.2-5 BMN 111（2.5 及び 5.0 µg/kg）単回皮下投与時の PK パラメータ平均値 [111-101 試験（パート 2、コホート 1 及び 2）：PK 解析対象集団]（2/2）

| BMN 111 Dose (µg/kg) | Dose Day | Statistics | $t_{1/2}$ (minutes) | $T_{max}$ (minutes) | $C_{max}$ (pg/mL) | $AUC_{0-t}$[a] (pg*minute/mL) | $AUC_{0-inf}$[b] (pg*minute/mL) | Vz/F[b] (mL/kg) | CL/F[b] (mL/minute/kg) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.0 | 10 | n | NC | 5 | 5 | 4 | NC | NC | NC |
| | | Mean (SD) | | 21.0 (8.22) | 1400 (688) | 69500 (20700) | | | |
| | | Median | | 15.0 | 1350 | 67400 | | | |
| | | CV% | | 39.1 | 49.1 | 29.7 | | | |
| | | Min, Max | | 15.0, 30.0 | 715, 2530 | 50900, 92300 | | | |

CV, coefficient of variation; Max, maximum; Min, minimum; n, number of subjects; NC, not calculated; SD, standard deviation.
a: Profiles with < 3 quantifiable pharmacokinetic (PK) concentrations were excluded from $AUC_{0-t}$ calculation.
b: Unable to calculate λz derived parameters due to insufficient quantifiable PK concentrations to characterize terminal phase.
Source: Module 5.3.3.1.1, 111-101 Clinical Pharmacology Report, Table 9.1.2.1 and Table 9.1.2.2.

治験実施計画書に従って、コホート 3a のセンチネル被験者には用量漸増（0.5～8 μg/kg）で投与した。センチネル被験者の PK パラメータの平均値では、曝露量は用量の増加に伴って増加した（表 2.7.6.2-6）。

コホート 3b では、コホート 3a の有害事象［起立性低血圧 5 件、111-101 試験総括報告書（5.3.3.1.1）9.8.2.2 項］の発現後に用量調整で減量したため、治験実施計画書と異なる用量が投与された。コホート 3b の PK パラメータでは投与量に応じた曝露量になることが示された（表 2.7.6.2-7）。

**表 2.7.6.2-6 BMN 111 を複数用量で連日皮下投与時の PK パラメータ平均値［111-101 試験（パート 2、コホート 3a）：PK 解析対象集団］**

| BMN 111 Dose (µg/kg) | Dose Day | Statistics | $t_{1/2}$ (minutes) | $T_{max}$ (minutes) | $C_{max}$ (pg/mL) | $AUC_{0-t}$[a] (pg*minute/mL) | $AUC_{0-inf}$[b] (pg*minute/mL) | Vz/F[b] (mL/kg) | CL/F[b] (mL/minute/kg) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **5** | 4 | n | NC | 2 | 2 | 1 | NC | NC | NC |
| | | Mean (SD) | | 24.0 (8.49) | 1150 (14.1) | 39600 (0) | | | |
| | | Median | | 24 | 1200 | 40000 | | | |
| | | CV% | | 35.4 | 1.2 | 0.0 | | | |
| | | Min, Max | | 18, 30 | 1100, 1200 | 40000, 40000 | | | |
| **6.5** | 6 | n | NC | 2 | 2 | 2 | NC | NC | NC |
| | | Mean (SD) | | 25.0 (14.1) | 2610 (580) | 107000 (19600) | | | |
| | | Median | | 25 | 2600 | 110000 | | | |
| | | CV% | | 56.6 | 22.2 | 18.3 | | | |
| | | Min, Max | | 15, 35 | 2200, 3000 | 93000, 120000 | | | |
| **8** | 10 | n | NC | 2 | 2 | 2 | NC | NC | NC |
| | | Mean (SD) | | 22.5 (10.6) | 3950 (84.9) | 181000 (68200) | | | |
| | | Median | | 23 | 4000 | 180000 | | | |
| | | CV% | | 47.1 | 2.1 | 37.7 | | | |
| | | Min, Max | | 15, 30 | 3900, 4000 | 130000, 230000 | | | |

CV, coefficient of variation; Max, maximum; Min, minimum; n, number of subjects; NC, not calculated; SD, standard deviation.
a: Profiles with < 3 quantifiable pharmacokinetic (PK) concentrations were excluded from $AUC_{0-t}$ calculation.
b: Unable to calculate λz derived parameters due to insufficient quantifiable PK concentrations to characterize terminal phase, AUC extrapolation being 20% (n = 3) and/or $R^2$ being below 80% (n = 1).
Source: Module 5.3.3.1.1, 111-101 Clinical Pharmacology Report, Table 9.1.2.3.

**表 2.7.6.2-7 BMN 111 を複数用量で連日皮下投与時の PK パラメータ平均値［111-101 試験（パート 2、コホート 3b）：PK 解析対象集団］**

| BMN 111 Dose (µg/kg) | Dose Day | Statistics | $t_{1/2}$ (minutes) | $T_{max}$ (minutes) | $C_{max}$ (pg/mL) | $AUC_{0-t}$[a] (pg*minute/mL) | $AUC_{0-inf}$[b] (pg*minute/mL) | Vz/F[b] (mL/kg) | CL/F[b] (mL/minute/kg) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **3** | 4 | n | NC | 6 | 6 | 4 | NC | NC | NC |
| | | Mean (SD) | | 35.0 (20.5) | 2210 (1660) | 377000 (454000) | | | |
| | | Median | | 30.0 | 1880 | 195000 | | | |
| | | CV% | | 58.6 | 75.1 | 120.5 | | | |
| | | Min, Max | | 15.0, 60.0 | 647, 4790 | 78100, 1040000 | | | |
| **1.5** | 6 | n | NC | 3 | 3 | 2 | NC | NC | NC |
| | | Mean (SD) | | 33.7 (23.5) | 1240 (788) | 372000 (409000) | | | |
| | | Median | | 26.0 | 930 | 372000 | | | |
| | | CV% | | 69.7 | 63.8 | 109.9 | | | |
| | | Min, Max | | 15.0, 60.0 | 645, 2130 | 83000, 662000 | | | |
| **1.5** | 10 | n | NC | 3 | 3 | 2 | NC | NC | NC |
| | | Mean (SD) | | 35.7 (22.1) | 1110 (781) | 412000 (470000) | | | |
| | | Median | | 30.0 | 935 | 412000 | | | |
| | | CV% | | 61.8 | 70.5 | 114.1 | | | |
| | | Min, Max | | 17.0, 60.0 | 427, 1960 | 79500, 744000 | | | |

CV, coefficient of variation; Max, maximum; Min, minimum; n, number of subjects; NC, not calculated; SD, standard deviation.
a: Profiles with < 3 quantifiable pharmacokinetic (PK) concentrations were excluded from $AUC_{0-t}$ calculation.
b: Unable to calculate λz derived parameters due to insufficient samples to characterize terminal phase (n = 2), AUC extrapolation being above 20% (n = 3) and/or $R^2$ being below 80% (n = 1).
Source: Module 5.3.3.1.1, 111-101 Clinical Pharmacology Report Table 9.1.2.4.

### 2.7.6.2.2.6 探索的（薬力学的）評価結果

1) cGMP

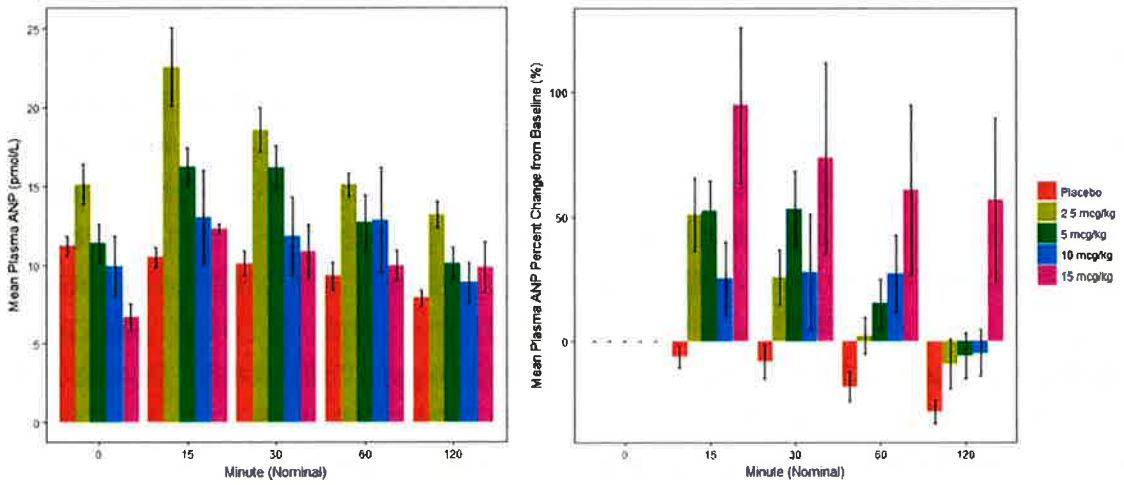
BMN 111 投与後に血漿中 cGMP 値のベースラインからの上昇が認められ、BMN 111 が NPR-B と結合して下流のシグナル伝達を活性化することが示された［111-101 試験 Clinical Pharmacology Report（5.3.3.1.1）Figure 9.2.1.1］。血漿中 cGMP の増加量は、10 及び 15 μg/kg の単回投与後では同程度であったものの、単回投与及び連日投与のいずれでも用量依存性が認められた。血漿中 cGMP の増加は投与後 15 分から認められ、その後 60 分及び 120 分でピークに達した。投与後 120 分以後は cGMP 測定のための血漿は採取しなかった。同様に、投与 1 時間後の尿中 cGMP 値（クレアチニンによる標準化）は 2.5～15 μg/kg の用量に伴って増加した［111-101 試験 Clinical Pharmacology Report（5.3.3.1.1）Figure 9.2.1.2］。2.5 及び 5.0 μg/kg の連日投与後、Day 6 及び 10 の cGMP 反応は Day 1 と同様であり、10 日間までの連日投与で反応が一貫していることが示された［111-101 試験 Clinical Pharmacology Report（5.3.3.1.1）Figure 9.2.1.3］。

血漿中及び尿中 cGMP のベースラインからの最大増加量と BMN 111 の $C_{max}$ 及び $AUC_{0-t}$ との関連性を本試験の両パートのすべてのコホートで評価した。最大効果（$E_{max}$）モデルにより、血漿中の $EC_{50}$ 値は $C_{max}$ で 16,000 pg/mL、$AUC_{0-t}$ で 1,000,000 pg-min/mL であった［111-101 試験 Clinical Pharmacology Report（5.3.3.1.1）Table 9.2.1.1］。血漿［111-101 試験 Clinical Pharmacology Report（5.3.3.1.1）Table 9.2.1.1 及び Figure 9.2.1.4］及び尿［111-101 試験 Clinical Pharmacology Report（5.3.3.1.1）Table 9.2.1.2］の解析の結果、パート 1 及びパート 2 のコホート 1～3 での曝露範囲内で、BMN 111 の曝露量の増加に伴った cGMP 反応の上昇傾向が認められた。血漿の解析の結果、本試験の曝露レベルでは、組織内の NPR-B との相互作用による最大反応には達しないことが示された。

2) ANP

ナトリウム利尿ペプチドの恒常性維持のバイオマーカーとして血漿中 ANP 値の変化を評価した。BMN 111 投与前及び投与後 15、30、60、及び 120 分の血漿中 ANP 値の変化量を図 2.7.6.2-7 に示す。BMN 111 を投与したすべての群で、投与後 15 及び 30 分に ANP 値の投与前（0 分）からの上昇が認められた（パネル A）。ANP 値の上昇は、投与後 15 分ではすべての BMN 111 群で、投与後 30 分では 5 及び 15 μg/kg 投与群でプラセボ群より大きかった。ANP の最大値は、血漿中 BMN 111 濃度の $T_{max}$ 時点（15～30 分）でみられた。ベースラインからの平均変化率（パネル B）では、いずれの投与群でも ANP 値の上昇は投与後 30 分まで 25%超であり、最高用量の 15 μg/kg 投与群では最終測定時点である投与後 120 分まで 50%超で維持された。

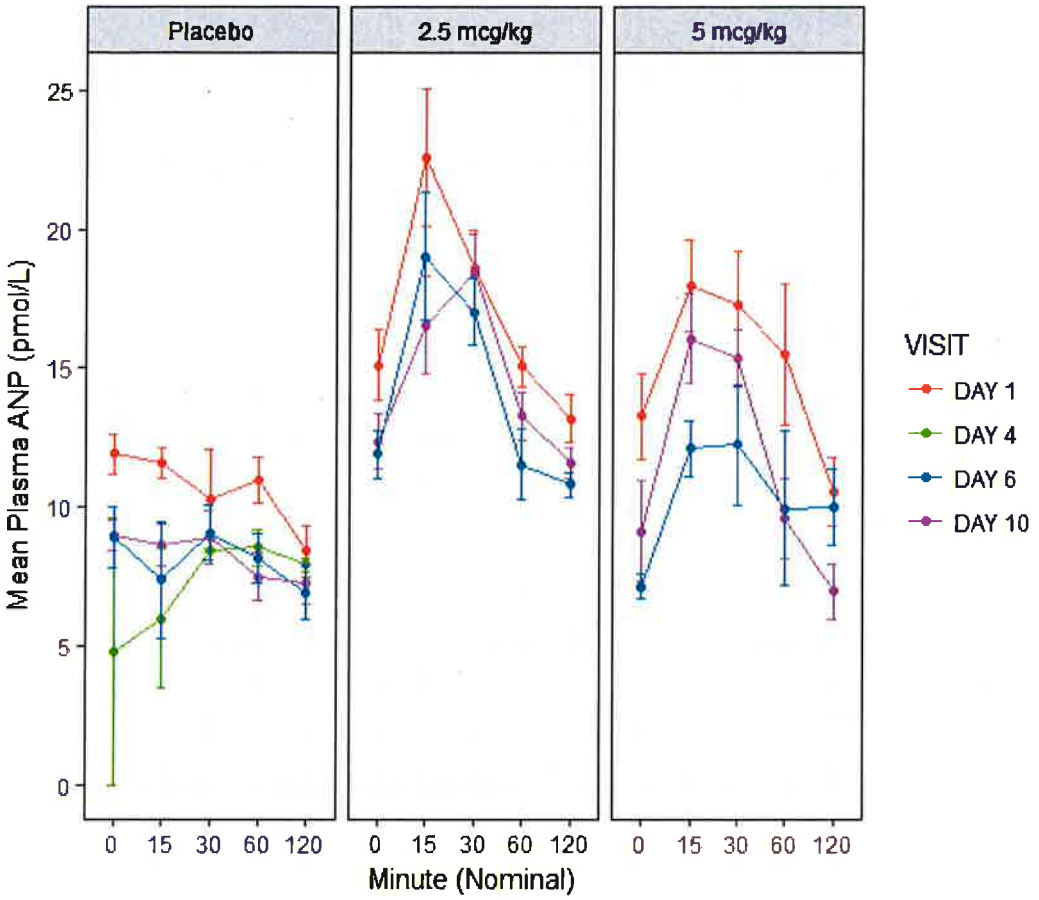
**図 2.7.6.2-7 BMN 111 単回皮下投与後の血漿中 ANP 値（111-101 試験：PK 解析対象集団）**




ANP, atrial natriuretic peptide.
Mean plasma ANP concentrations by dose group (A) and dose group matched change from baseline predose levels (B) for up to 2 hours after dosing on Day 1 of BMN 111 administration (study Parts 1 and 2) are shown. Each bar represents the mean of subjects receiving the indicated dose concentration on day 1. Bars represent the standard error of the mean.
Source: Module 5.3.3.1.1, 111-101 Clinical Pharmacology Report, Figure 9.2.2.1.

10 日間の投与期間中、血漿中 ANP 値は一貫して上昇したがばらつきがあった（図 2.7.6.2-8）。血漿中 ANP 値の一時的な上昇は、ANP と BMN 111 の間での C 型ナトリウム利尿ペプチド受容体（NPR-C）の媒介によるクリアランスの競合の可能性が考えられた。

**図 2.7.6.2-8 BMN 111 を 2.5 及び 5.0 μg/kg の固定用量で 10 日間連日投与後の血漿中 ANP 値（pmol/L）（111-101 試験：PK 解析対象集団）**




ANP. atrial natriuretic peptide.
Source: Module 5.3.3.1.1, 111-101 Clinical Pharmacology Report, Figure 9.2.2.2.

BMN 111 の曝露量と ANP のベースラインからの変化量の関連性を探索的に検討した。有意でないわずかな傾斜が示すとおり（$C_{max}$：P = 0.117、$AUC_{0-t}$：P = 0.062）［111-101 試験 Clinical Pharmacology Report（5.3.3.1.1）Table 9.2.2.1 及び Figure 9.2.2.3］、本試験で到達した血漿中の曝露量の範囲内で、BMN 111 の曝露量と ANP のベースラインからの変化量に明らかな関連性は認められなかった。

3) NT-proCNP

CNP のアミノ末端プロペプチドである NT-proCNP は、CNP 生合成による等モルのペプチド加水分解生成物であり、安定性がより高いことから血漿を用いて容易に測定できる。NT-proCNP 値は CNP の生成と相関すると考えられるため、BMN 111 を 2.5～15 μg/kg の用量で単回投与時の投与前及び投与後 8 時間までの NT-proCNP を測定した。BMN 111 投与後 8 時間までの血漿中 NT-proCNP 値に一貫した又は用量に関連した変化は認められなかった［111-101 試験 Clinical Pharmacology Report（5.3.3.1.1）Figure 9.2.3.1］。血漿中 NT-proCNP の平均値は、いずれの投与量

でもベースラインの 30%以内で維持された。以上の結果から、血漿を用いた測定では、BMN 111 単回投与の CNP 産生又は CNP 生合成の短期恒常性への影響はごくわずかであるか、全くないことが示唆された。

パート 2 では、2.5 及び 5 μg/kg の BMN 111 を 10 日間連日皮下投与したときの NT-proCNP を測定した。血漿中 NT-proCNP の平均値の変動範囲内では、BMN 111 の 10 日間連日皮下投与後に一貫した傾向は認められなかった［111-101 試験 Clinical Pharmacology Report（5.3.3.1.1）Figure 9.2.3.2］。

#### 2.7.6.2.2.7 薬物動態／安全性

血漿中 BMN 111 の PK と血行動態及び安全性の薬力学的評価項目との相関の可能性を探索的に検討した。個々の PK パラメータは、徹底的な PK 用検体の採取と血圧及び心拍数による血行動態の測定を同時に行った来院時の $C_{max}$ 及び $AUC_{0-t}$ から算出した。

1) 血行動態

パート 1 及びパート 2 の全投与群の被験者を対象に、各来院時の $C_{max}$ 及び $AUC_{0-t}$ と立位及び仰臥位での心拍数上昇の最大値との相関可能性を評価した（投与後 24 時間まで）。仰臥位心拍数の解析では、$C_{max}$ では統計学的に有意な変化は認められなかったが（$P = 0.103$）、$AUC_{0-t}$ では、緩やかだが統計学的に有意な（$P = 0.052$）上昇曲線が認められ、BMN 111 曝露と心拍数上昇との間に弱い相関の可能性が示唆された［111-101 試験 Clinical Pharmacology Report（5.3.3.1.1）Table 9.3.1.1 及び Figure 9.3.1.1］。立位心拍数の解析では、$C_{max}$ 及び $AUC_{0-t}$ で統計学的に有意な上昇曲線が認められ（$P < 0.001$）、BMN 111 曝露と立位心拍数上昇との相関が示唆された［111-101 試験 Clinical Pharmacology Report（5.3.3.1.1）Table 9.3.1.2 及び Figure 9.3.1.2］。立位心拍数で認められた有意な変化は、横臥の持続時間とそれに続く心拍数に影響を与える可能性のある立位への突然の姿勢の変化が交絡因子となったか、又は増強した可能性があると考えられる。

SBP の最大変化量の解析では、$C_{max}$ 及び $AUC_{0-t}$ で負の切片が認められた［111-101 試験 Clinical Pharmacology Report（5.3.3.1.1）Table 9.3.1.3 及び Figure 9.3.1.3］。BMN 111 の $C_{max}$ と下降曲線で示された SBP 低下との相関は、統計学的に有意な傾向を示した（$P = 0.0547$）。BMN 111 の $AUC_{0-t}$ と下降曲線で示された SBP 低下に統計学的に有意な相関が認められた（$P = 0.047$）。立位 SBP のベースラインからの最大変化量は、$C_{max}$（$P = 0.113$）及び $AUC_{0-t}$（$P = 0.776$）で統計学的に有意な変化は認められなかった［111-101 試験 Clinical Pharmacology Report（5.3.3.1.1）Table 9.3.1.4 及び Figure 9.3.1.4］。いずれのパラメータでも負の切片が認められたが、BMN 111 と立位 SBP 低下との相関の可能性はないと考えられた。

仰臥位 SBP のベースラインからの最大変化量の解析では、$C_{max}$（$P = 0.400$）及び $AUC_{0-t}$（$P = 0.313$）で統計学的に有意な変化は認められなかった［111-101 試験 Clinical Pharmacology Report（5.3.3.1.1）Table 9.3.1.5 及び Figure 9.3.1.5］。いずれのパラメータでも負の切片と傾きがみられたが、BMN 111 曝露と仰臥位 SBP 低下との相関の可能性はないと考えられた。立位 DBP の最大変化量の解析でも、$C_{max}$（$P = 0.301$）及び $AUC_{0-t}$（$P = 0.49$）で統計学的に有意な変化は

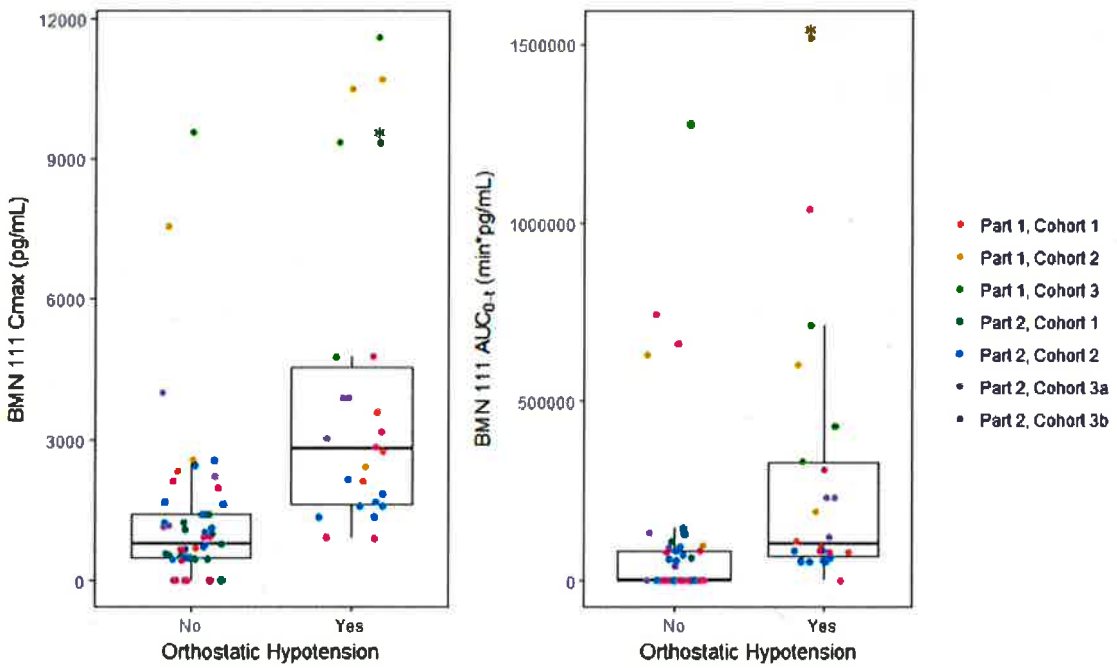
認められなかった［111-101 試験 Clinical Pharmacology Report（5.3.3.1.1）Table 9.3.1.6 及び Figure 9.3.1.6］。いずれのパラメータでも負の切片と傾きが認められたが、BMN 111 と立位 DBP 低下との相関の可能性はないと考えられた

2) 低血圧

血漿中 BMN 111 濃度と低血圧の相関の可能性を探索的に評価した。これには、低血圧及び起立性低血圧（症候性及び無症候性）の有害事象の分析を含めた。$C_{max}$ 及び $AUC_{0-t}$ の評価は単回投与（5、10 及び 15 μg/kg）後及び連日投与（2.5 及び 5 μg/kg）後、並びに Day 1、5 及び 10 の PK 評価時に実施した。

仰臥位で低血圧事象が記録された被験者はいなかった。立位では、複数の軽度かつ一過性の自然に消失する低血圧（SBP20 mmHg 以上及び DBP10 mmHg の低下）が認められたが、1 例を除き、いずれも基準範囲内（SBP100～140 mmHg、DBP50～90 mmHg）であった。これらの低血圧事象は症候性（脱力感、疲労、浮動性めまい）又は無症候性（不快感の症状なし）であった。パート 1 及びパート 2 の被験者の個々の $C_{max}$ 及び $AUC_{0-t}$ の平均値の分布を起立性低血圧発現の有無別に図 2.7.6.2-9 に示した。

**図 2.7.6.2-9 起立性低血圧発現有無別の BMN 111 の PK パラメータ（$C_{max}$ 及び $AUC_{0-t}$）の平均値の分布（111-101 試験：安全性解析対象集団）**




Distributions of mean BMN 111 $C_{max}$ (left) and $AUC_{0-t}$ (right) in plasma by incidence of orthostatic hypotension. The line inside the box represents the median, the box represents the limits of the middle half of the data. The range of the box, from the first quartile (Q1) to the third quartile (Q3), defines the interquartile range (IQR). The standard span of the data is defined within the range from Q1 - 1.5*IQR to Q3 + 1.5*IQR. Whiskers are drawn to the nearest value not beyond the

range of the standard span. Closed points represent individual subject data. One subject flagged by the "*" represents a reported incidence of "hypotension" which is a different category from the rest of the data based on "orthostatic hypotension". Subjects receiving placebo with incidences of orthostatic hypotension are not included in the analysis data set for this figure.
Source: Module 5.3.3.1.1, 111-101 Clinical Pharmacology Report, Figure 9.3.2.1.

以上の結果より、低血圧を発現した被験者は、曝露量（$C_{max}$ 及び $AUC_{0-t}$）の中央値が高いことが示されたが、データポイントの分布には低血圧事象を発現した被験者と発現しなかった被験者で明らかな重複が認められた。

#### 2.7.6.2.2.8 免疫原性

パート 1 の 3 つのコホートでは、全被験者（100%）で TAb は陰性であった。同様に、パート 2 で BMN 111 を投与した全被験者（100%）でも TAb は陰性であった。

パート 1 及びパート 2 のいずれの来院時及びコホートでも、BMN 111 の免疫原性を示す結果は認められなかった。

#### 2.7.6.2.2.9 有効性の結果

本試験では有効性の評価は実施しなかった。

#### 2.7.6.2.2.10 安全性の結果

##### 2.7.6.2.2.10.1 有害事象

1) 有害事象の概要

パート 1 及びパート 2 の有害事象の要約をそれぞれ表 2.7.6.2-8 及び表 2.7.6.2-9 に示した。

パート 1 では、各コホート（コホート 1、2 及び 3）の BMN 111 群の被験者の多く（60.0%～100%）に 1 件以上の有害事象が発現した。プラセボ群では 3 例（37.5%）に発現した。有害事象を発現した被験者の割合は、投与量の増加に伴って上昇した。

パート 1 では、死亡及びその他の重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象は認められず、治験責任医師又は治験依頼者のメディカルモニター（非盲検）が盲検化の解除を必要とする被験者はいなかった。

有害事象の CTCAE グレードによる重症度は、中等度（グレード 2）の AST 増加 1 件を除き、いずれも軽度（グレード 1）であった。パート 1 では重度（グレード 3）又は生命を脅かす（グレード 4）有害事象は認められなかった。

**表 2.7.6.2-8 有害事象の要約［111-101 試験（パート 1）：安全性解析対象集団］**

| | BMN 111 Cohort 1 (N = 5) n (%) [no. of TEAEs] | BMN 111 Cohort 2 (N = 5) n (%) [no. of TEAEs] | BMN 111 Cohort 3 (N = 4) n (%) [no. of TEAEs] | Overall | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | BMN 111 (N = 14) n (%) [no. of TEAEs] | Placebo (N = 8) n (%) [no. of TEAEs] |
| Subjects with TEAEs | 3 (60.0) [4] | 4 (80.0) [11] | 4 (100.0) [5] | 11 (78.6) [20] | 3 (37.5) [5] |
| Subjects with SAEs | 0 [0] | 0 [0] | 0 [0] | 0 [0] | 0 [0] |
| Subjects discontinued due to TEAEs | 0 [0] | 0 [0] | 0 [0] | 0 [0] | 0 [0] |
| Severity of all TEAEs by CTCAE Grade | | | | | |
| 1 (Mild) | 3 (60.0) [4] | 3 (60.0) [10] | 4 (100.0) [5] | 10 (71.4) [19] | 3 (37.5) [5] |
| 2 (Moderate) | 0 [0] | 1 (20.0) [1] | 0 [0] | 1 (7.1) [1] | 0 [0] |
| 3 (Severe and undesirable) | 0 [0] | 0 [0] | 0 [0] | 0 [0] | 0 [0] |
| 4 (Life-threatening or disabling) | 0 [0] | 0 [0] | 0 [0] | 0 [0] | 0 [0] |
| TEAE Relationship to IP[a] | | | | | |
| Possibly related | 3 (60.0) [4] | 2 (40.0) [5] | 3 (75.0) [3] | 8 (57.1) [12] | 3 (37.5) [4] |
| Probably related | 0 [0] | 3 (60.0) [5] | 2 (50.0) [2] | 5 (35.7) [7] | 1 (12.5) [1] |

Investigational product: Cohort 1 = 5 µg/kg; Cohort 2 = 10 µg/kg; Cohort 3 = 15 µg/kg; placebo.
CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; IP, investigational product; n, number of subjects with the event; N, total number of subjects in cohort; no., number; SAE, serious adverse event; TEAE, treatment-emergent adverse event.
a: Columns are not mutually exclusive (subjects may have had both possibly and probably related AEs). The number of subjects in each column based on possible or probable relationship to IP, therefore some AEs that were unrelated to IP may not be captured.
Source: Module 5.3.3.1.1, 111-101 CSR, Table 14.3.1-1a and Listing 16.2.7-1a.

パート 2 では、各コホート（コホート 1、2、3a 及び 3b）の BMN 111 群の被験者の多く（66.7%～100%）に 1 件以上の有害事象が発現した。プラセボ群では 3 例（50.0%）に発現した。有害事象を発現した被験者の割合は、投与量の増加に伴って上昇した。

パート 2 では、死亡及びその他の重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象は認められなかった。パート 2 でみられた有害事象の CTCAE グレードによる重症度はいずれも軽度（グレード 1）であった［表 2.7.6.2-9 及び 111-101 試験総括報告書（5.3.3.1.1）Listing 16.2.7.1b］。

**表 2.7.6.2-9 有害事象の要約［111-101 試験（パート 2）：安全性解析対象集団］**

| | BMN 111 Cohort 1 (N = 6) n (%) [no. of TEAEs] | BMN 111 Cohort 2 (N = 6) n (%) [no. of TEAEs] | BMN 111 Cohort 3a (N = 2) n (%) [no. of TEAEs] | BMN 111 Cohort 3b (N = 6) n (%) [no. of TEAEs] | Overall | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | BMN 111 (N = 20) n (%) [no. of TEAEs] | Placebo (N = 6) n (%) [no. of TEAEs] |
| Subjects with TEAEs | 4 (66.7) [7] | 5 (83.3) [24] | 2 (100.0) [10] | 6 (100.0) [26] | 17 (85.0) [67] | 3 (50.0) [11] |
| Subjects with SAEs | 0 [0] | 0 [0] | 0 [0] | 0 [0] | 0 [0] | 0 [0] |
| Subjects discontinued due to TEAEs | 0 [0] | 0 [0] | 0 [0] | 0 [0] | 0 [0] | 0 [0] |
| Severity by CTCAE Grade[a] | | | | | | |
| 1 (Mild) | 4 (66.7) [7] | 5 (83.3) [24] | 2 (100.0) [10] | 6 (100.0) [26] | 17 (85.0) [67] | 3 (50.0) [11] |
| 2 (Moderate) | 0 [0] | 0 [0] | 0 [0] | 0 [0] | 0 [0] | 0 [0] |
| 3 (Severe and undesirable) | 0 [0] | 0 [0] | 0 [0] | 0 [0] | 0 [0] | 0 [0] |
| 4 (Life-threatening or disabling) | 0 [0] | 0 [0] | 0 [0] | 0 [0] | 0 [0] | 0 [0] |
| TEAE Relationship to IP[b] | | | | | | |
| Possibly related | 2 (33.3) [4] | 4 (66.7) [15] | 1 (50.0) [5] | 4 (66.7) [15] | 11 (55.0) [39] | 2 (33.3) [4] |
| Probably related | 2 (33.3) [2] | 2 (33.3) [5] | 1 (50.0) [3] | 3 (50.0) [5] | 8 (40.0) [15] | 0 [0] |

Investigational product: Cohort 1 = 50% MTD (BMN 111-2.5 µg/kg), Cohort 2 = 100% MTD (BMN 111-5 µg/kg), Cohort 3a/3b = 10% to 160% MTD (BMN 111-0.5 to 8 µg/kg), placebo.

CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; IP, investigational product; n, number of subjects with the event; N, total number of subjects in cohort; no., number; SAE, serious adverse event; TEAE, treatment-emergent adverse event.

a: Number of subjects in each column based on most severe CTCAE grade.

b: Columns are not mutually exclusive (subjects may have had both possibly and probably related AEs). The number of subjects in each column based on possible or probable relationship to IP, therefore some AEs that were unrelated to IP may not captured.

Source: Module 5.3.3.1.1, 111-101 CSR, Table 14.3.1-1b and Listing 16.2.7-1b.

2) PT 別の比較的よくみられた有害事象

パート 1 及びパート 2 で報告された PT 別の比較的よくみられた有害事象をそれぞれ表 2.7.6.2-10 及び表 2.7.6.2-10 に示した。

パート 1 では、各コホートの BMN 111 群の被験者の多くに 1 件以上の有害事象が発現した［コホート 1：3 例（60.0%）、コホート 2：4 例（80.0%）、コホート 3：4 例（100%）］。プラセボ群では 3 例（37.5%）に発現した。最も多くみられた有害事象は起立性低血圧であり、コホート 1 で 3 例（60.0%）、コホート 2 で 2 例（40.0%）、コホート 3 で 3 例（75.0%）及びプラセボ群で 3 例（37.5%）であった。その他の有害事象は、BMN 111 群（コホート 1、2 及び 3）及びプラセボ群のいずれでも 1 例以下であった。

**表 2.7.6.2-10 PT 別の有害事象［111-101 試験（パート 1）：安全性解析対象集団］**

| PT | BMN 111 Cohort 1 (N = 5) n (%) [no. of TEAEs] | BMN 111 Cohort 2 (N = 5) n (%) [no. of TEAEs] | BMN 111 Cohort 3 (N = 4) n (%) [no. of TEAEs] | Overall | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Total BMN 111 (N = 14) n (%) [no. of TEAEs] | Placebo (N = 8) n (%) [no. of TEAEs] |
| Subjects with TEAEs | 3 (60.0) [4] | 4 (80.0) [11] | 4 (100.0) [5] | 11 (78.6) [20] | 3 (37.5) [5] |
| 起立性低血圧 | 3 (60.0) [3] | 2 (40.0) [2] | 3 (75.0) [3] | 8 (57.1) [8] | 3 (37.5) [3] |
| 潮紅 | 0 [0] | 0 [0] | 1 (25.0) [1] | 1 (7.1) [1] | 0 [0] |
| 低血圧 | 0 [0] | 1 (20.0) [1] | 0 [0] | 1 (7.1) [1] | 0 [0] |
| 錯感覚 | 0 [0] | 1 (20.0) [1] | 0 [0] | 1 (7.1) [1] | 0 [0] |
| 疲労 | 0 [0] | 1 (20.0) [1] | 0 [0] | 1 (7.1) [1] | 0 [0] |
| 注射部位反応 | 0 [0] | 1 (20.0) [1] | 0 [0] | 1 (7.1) [1] | 0 [0] |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 | 0 [0] | 1 (20.0) [1] | 0 [0] | 1 (7.1) [1] | 0 [0] |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 0 [0] | 1 (20.0) [1] | 0 [0] | 1 (7.1) [1] | 0 [0] |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 0 [0] | 1 (20.0) [1] | 0 [0] | 1 (7.1) [1] | 0 [0] |
| 筋痙縮 | 1 (20.0) [1] | 0 [0] | 0 [0] | 1 (7.1) [1] | 0 [0] |
| 口腔咽頭痛 | 0 [0] | 1 (20.0) [1] | 0 [0] | 1 (7.1) [1] | 0 [0] |
| 浮動性めまい | 0 [0] | 0 [0] | 0 [0] | 0 [0] | 1 (12.5) [1] |

Investigational product: Cohort 1 = 5 µg/kg; Cohort 2 = 10 µg/kg; Cohort 3 = 15 µg/kg; placebo.
AE, adverse event; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; N, total number of subjects in cohort; n, number of subjects with the event; no., number, PT, preferred term; TEAE, treatment-emergent adverse event.
AEs were coded using MedDRA version 14.1 (MedDRA/J version 14.1 for Japanese translation).
Source: Module 5.3.3.1.1, 111-101 CSR, Table 14.3.1-2a and Listing 16.2.7-1a.

パート 2 では、各コホートの BMN 111 群の被験者の多く（コホート 1、2、3a 及び 3b：66.7%～100%）に 1 件以上の有害事象が発現した。プラセボ群では 3 例（50.0%）に発現した。

最も多くみられた有害事象は、起立性低血圧［コホート 1：2 例（33.3%）、コホート 2：3 例（50.0%）、コホート 3a：1 例（50.0%）、コホート 3b：4 例（66.7%）、プラセボ群：1 例（16.7%）］であり、次いで接触性皮膚炎及び背部痛（BMN 111 群全体でそれぞれ 30.0%及び 10.0%）であった。その他の有害事象は、BMN 111 群（コホート 1、2、3a 及び 3b）及びプラセボ群のいずれでも 1 例以下であった。

**表 2.7.6.2-11 PT 別の有害事象 [111-101 試験（パート 2）：安全性解析対象集団]**

| PT | BMN 111 Cohort 1 (N = 6) n (%) [no. of TEAEs] | BMN 111 Cohort 2 (N = 6) n (%) [no. of TEAEs] | BMN 111 Cohort 3a (N = 2) n (%) [no. of TEAEs] | BMN 111 Cohort 3b (N = 6) n (%) [no. of TEAEs] | Overall | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | Total BMN 111 (N = 20) n (%) [no. of TEAEs] | Placebo (N = 6) n (%) [no. of TEAEs] |
| Subjects with TEAEs | 4 (66.7) [7] | 5 (83.3) [24] | 2 (100.0) [10] | 6 (100.0) [26] | 17 (85.0) [67] | 3 (50.0) [11] |
| 起立性低血圧 | 2 (33.3) [3] | 3 (50.0) [15] | 1 (50.0) [5] | 4 (66.7) [11] | 10 (50.0) [34] | 1 (16.7) [1] |
| 接触性皮膚炎 | 0 (0) | 0 (0) | 2 (100.0) [2] | 4 (66.7) [4] | 6 (30.0) [6] | 3 (50.0) [4] |
| 背部痛 | 1 (16.7) [1] | 0 (0) | 0 (0) | 1 (16.7) [1] | 2 (10.0) [2] | 0 (0) |
| 浮動性めまい | 0 (0) | 1 (16.7) [3] | 0 (0) | 0 (0) | 1 (5.0) [3] | 1 (16.7) [2] |
| 注射部位紅斑 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (16.7) [2] | 1 (5.0) [2] | 0 (0) |
| 注射部位疼痛 | 0 (0) | 0 (0) | 1 (50.0) [2] | 0 (0) | 1 (5.0) [2] | 0 (0) |
| 潮紅 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (16.7) [1] | 1 (5.0) [1] | 0 (0) |
| 紅斑 | 0 (0) | 1 (16.7) [1] | 0 (0) | 0 (0) | 1 (5.0) [1] | 0 (0) |
| 腹部膨満 | 0 (0) | 0 (0) | 1 (50.0) [1] | 0 (0) | 1 (5.0) [1] | 0 (0) |
| 腹痛 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (16.7) [1] | 1 (5.0) [1] | 0 (0) |
| アフタ性口内炎 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (16.7) [1] | 1 (5.0) [1] | 0 (0) |
| 口唇炎 | 0 (0) | 1 (16.7) [1] | 0 (0) | 0 (0) | 1 (5.0) [1] | 0 (0) |
| 筋力低下 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (16.7) [1] | 1 (5.0) [1] | 0 (0) |
| 四肢痛 | 0 (0) | 1 (16.7) [1] | 0 (0) | 0 (0) | 1 (5.0) [1] | 0 (0) |
| 注射部位出血 | 1 (16.7) [1] | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (5.0) [1] | 0 (0) |
| 注射部位そう痒感 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (16.7) [1] | 1 (5.0) [1] | 0 (0) |
| 頭痛 | 1 (16.7) [1] | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (5.0) [1] | 1 (16.7) [1] |
| 傾眠 | 0 (0) | 1 (16.7) [1] | 0 (0) | 0 (0) | 1 (5.0) [1] | 0 (0) |
| 抑うつ気分 | 0 (0) | 1 (16.7) [1] | 0 (0) | 0 (0) | 1 (5.0) [1] | 0 (0) |
| 多幸気分 | 1 (16.7) [1] | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (5.0) [1] | 0 (0) |
| 呼吸困難 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (16.7) [1] | 1 (5.0) [1] | 0 (0) |
| 口腔咽頭痛 | 0 (0) | 1 (16.7) [1] | 0 (0) | 0 (0) | 1 (5.0) [1] | 0 (0) |
| 動悸 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (16.7) [1] | 1 (5.0) [1] | 0 (0) |
| アレルギー性結膜炎 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (16.7) [1] | 1 (5.0) [1] | 0 (0) |
| 不安 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (16.7) [1] |
| カテーテル留置部位疼痛 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (16.7) [1] |
| 血管穿刺部位疼痛 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (16.7) [1] |

Investigational product: Cohort 1 = 50% MTD (BMN 111-2.5 µg/kg), Cohort 2 = 100% MTD (BMN 111-5 µg/kg), Cohort 3a/3b = 10%-160% MTD (BMN 111-0.5-8 µg/kg), placebo.
MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; MTD, maximum tolerated dose; N, total number of subjects in cohort; n, number of subjects with the event; no., number; PT, preferred term; TEAE, treatment-emergent adverse event.
AEs were coded using MedDRA version 14.1 (MedDRA/J version 14.1 for Japanese translation).
Source: Module 5.3.3.1.1, 111-101 CSR, Table 14.3.1-2b and Listing 16.2.7-1b.

3) 治験薬と関連のある有害事象

パート 1 及びパート 2 の治験薬と関連のある有害事象をそれぞれ表 2.7.6.2-12 及び表 2.7.6.2-13 に示す。

パート 1 では、治験薬と関連なしと判断された血中乳酸脱水素酵素増加 1 件を除き、いずれの有害事象も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。最も多くみられた

治験薬と関連のある有害事象は起立性低血圧であり、BMN 111 群全体で 8 例（57.1%）及びプラセボ群の 3 例（37.5%）で報告された。その他の治験薬と関連のある有害事象は、BMN 111 群（コホート 1、2 及び 3）及びプラセボ群で、いずれも 1 例のみの発現であった。

**表 2.7.6.2-12 治験薬と関連のある有害事象**
**[111-101 試験（パート 1）：安全性解析対象集団]**

| SOC<br>PT | BMN 111<br>Cohort 1<br>(N = 5)<br>n (%)<br>[no. of TEAEs] | BMN 111<br>Cohort 2<br>(N = 5)<br>n (%)<br>[no. of TEAEs] | BMN 111<br>Cohort 3<br>(N = 4)<br>n (%)<br>[no. of TEAEs] | Overall<br>Total BMN 111<br>(N = 14)<br>n (%)<br>[no. of TEAEs] | Overall<br>Placebo<br>(N = 8)<br>n (%)<br>[no. of TEAEs] |
|---|---|---|---|---|---|
| Subjects with Related TEAEs | 3 (60.0) [4] | 4 (80.0) [10] | 4 (100.0) [5] | 11 (78.6) [19] | 3 (37.5) [5] |
| 血管障害 | 3 (60.0) [3] | 3 (60.0) [3] | 4 (100.0) [4] | 10 (71.4) [10] | 3 (37.5) [3] |
| 起立性低血圧 | 3 (60.0) [3] | 2 (40.0) [2] | 3 (75.0) [3] | 8 (57.1) [8] | 3 (37.5) [3] |
| 潮紅 | 0 [0] | 0 [0] | 1 (25.0) [1] | 1 (7.1) [1] | 0 [0] |
| 低血圧 | 0 [0] | 1 (20.0) [1] | 0 [0] | 1 (7.1) [1] | 0 [0] |
| 神経系障害 | 0 [0] | 1 (20.0) [1] | 0 [0] | 1 (7.1) [1] | 1 (12.5) [1] |
| 浮動性めまい | 0 [0] | 0 [0] | 0 [0] | 0 [0] | 1 (12.5) [1] |
| 錯感覚 | 0 [0] | 1 (20.0) [1] | 0 [0] | 1 (7.1) [1] | 0 [0] |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0 [0] | 2 (40.0) [2] | 0 [0] | 2 (14.3) [2] | 0 [0] |
| 疲労 | 0 [0] | 1 (20.0) [1] | 0 [0] | 1 (7.1) [1] | 0 [0] |
| 注射部位反応 | 0 [0] | 1 (20.0) [1] | 0 [0] | 1 (7.1) [1] | 0 [0] |
| 臨床検査 | 0 [0] | 1 (20.0) [2] | 0 [0] | 1 (7.1) [2] | 0 [0] |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 | 0 [0] | 1 (20.0) [1] | 0 [0] | 1 (7.1) [1] | 0 [0] |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 0 [0] | 1 (20.0) [1] | 0 [0] | 1 (7.1) [1] | 0 [0] |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 1 (20.0) [1] | 0 [0] | 0 [0] | 1 (7.1) [1] | 0 [0] |
| 筋痙縮 | 1 (20.0) [1] | 0 [0] | 0 [0] | 1 (7.1) [1] | 0 [0] |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 0 [0] | 1 (20.0) [1] | 0 [0] | 1 (7.1) [1] | 0 [0] |
| 口腔咽頭痛 | 0 [0] | 1 (20.0) [1] | 0 [0] | 1 (7.1) [1] | 0 [0] |

Investigational product: Cohort 1 = 5 µg/kg; Cohort 2 = 10 µg/kg; Cohort 3 = 15 µg/kg; placebo.
AE, adverse event; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; N, total number of subjects in cohort; n, number of subjects with the event; no., number; TEAE, treatment-emergent adverse event.
AEs were coded using MedDRA version 14.1 (MedDRA/J version 14.1 for Japanese translation).
Source: Module 5.3.3.1.1, 111-101 CSR, Table 14.3.1-4a and Listing 16.2.7-1a.

パート 2 では、各コホート（コホート 1、2、3a 及び 3b）で BMN 111 群の被験者の多く（50.0%～83.3%）が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有害事象を発現した。また、BMN 111 群全体では 65%、プラセボ群では 33.3%の被験者が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有害事象を発現した。最も多くみられた治験薬と関連のある有害事象は起立性低血圧であり、BMN 111 群全体の 10 例（50.0%）及びプラセボ群の 1 例（16.7%）で報告された（表 2.7.6.2-13）。その他の治験薬と関連のある有害事象は、BMN 111 群（コホート 1、2、3a 及び 3b）及びプラセボ群で、いずれも 1 例のみの発現であった。

## 表 2.7.6.2-13 治験薬と関連のある有害事象
## [111-101 試験（パート 2）：安全性解析対象集団]

| SOC<br>PT | BMN 111<br>Cohort 1<br>(N = 6)<br>n (%)<br>[no. of TEAEs] | BMN 111<br>Cohort 2<br>(N = 6)<br>n (%)<br>[no. of TEAEs] | BMN 111<br>Cohort 3a<br>(N = 2)<br>n (%)<br>[no. of TEAEs] | BMN 111<br>Cohort 3b<br>(N = 6)<br>n (%)<br>[no. of TEAEs] | Overall<br>Total BMN 111<br>(N = 20)<br>n (%)<br>[no. of TEAEs] | Overall<br>Placebo<br>(N = 6)<br>n (%)<br>[no. of TEAEs] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Subjects with Related TEAEs | 3 (50.0) [6] | 4 (66.7) [20] | 1 (50.0) [8] | 5 (83.3) [20] | 13 (65.0) [54] | 2 (33.3) [4] |
| 血管障害 | 2 (33.3) [3] | 3 (50.0) [15] | 1 (50.0) [5] | 4 (66.7) [12] | 10 (50.0) [35] | 1 (16.7) [1] |
| 起立性低血圧 | 2 (33.3) [3] | 3 (50.0) [15] | 1 (50.0) [5] | 4 (66.7) [11] | 10 (50.0) [34] | 1 (16.7) [1] |
| 潮紅 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (16.7) [1] | 1 (5.0) [1] | 0 (0) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 1 (16.7) [1] | 1 (16.7) [1] | 0 (0) | 2 (33.3) [2] | 4 (20.0) [4] | 0 (0) |
| 背部痛 | 1 (16.7) [1] | 0 (0) | 0 (0) | 1 (16.7) [1] | 2 (10.0) [2] | 0 (0) |
| 筋力低下 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (16.7) [1] | 1 (5.0) [1] | 0 (0) |
| 四肢痛 | 0 (0) | 1 (16.7) [1] | 0 (0) | 0 (0) | 1 (5.0) [1] | 0 (0) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 (16.7) [1] | 0 (0) | 1 (50.0) [2] | 1 (16.7) [3] | 3 (15.0) [6] | 0 (0) |
| 注射部位紅斑 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (16.7) [2] | 1 (5.0) [2] | 0 (0) |
| 注射部位疼痛 | 0 (0) | 0 (0) | 1 (50.0) [2] | 0 (0) | 1 (5.0) [2] | 0 (0) |
| 注射部位出血 | 1 (16.7) [1] | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (5.0) [1] | 0 (0) |
| 注射部位そう痒感 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (16.7) [1] | 1 (5.0) [1] | 0 (0) |
| 神経系障害 | 0 (0) | 2 (33.3) [4] | 0 (0) | 0 (0) | 2 (10.0) [4] | 1 (16.7) [2] |
| 浮動性めまい | 0 (0) | 1 (16.7) [3] | 0 (0) | 0 (0) | 1 (5.0) [3] | 1 (16.7) [2] |
| 傾眠 | 0 (0) | 1 (16.7) [1] | 0 (0) | 0 (0) | 1 (5.0) [1] | 0 (0) |
| 胃腸障害 | 0 (0) | 0 (0) | 1 (50.0) [1] | 1 (16.7) [1] | 2 (10.0) [2] | 0 (0) |
| 腹部膨満 | 0 (0) | 0 (0) | 1 (50.0) [1] | 0 (0) | 1 (5.0) [1] | 0 (0) |
| 腹痛 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (16.7) [1] | 1 (5.0) [1] | 0 (0) |
| 心臓障害 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (16.7) [1] | 1 (5.0) [1] | 0 (0) |
| 動悸 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (16.7) [1] | 1 (5.0) [1] | 0 (0) |
| 精神障害 | 1 (16.7) [1] | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (5.0) [1] | 1 (16.7) [1] |
| 多幸気分 | 1 (16.7) [1] | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (5.0) [1] | 0 (0) |
| 不安 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (16.7) [1] |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (16.7) [1] | 1 (5.0) [1] | 0 (0) |
| 呼吸困難 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (16.7) [1] | 1 (5.0) [1] | 0 (0) |

Investigational product: Cohort 1 = 50% MTD (BMN 111-2.5 µg/kg), Cohort 2 = 100% MTD (BMN 111-5 µg/kg), Cohort 3a/3b = 10%-160% MTD (BMN 111-0.5-8 µg/kg), placebo.
AE, adverse event; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; MTD, maximum tolerated dose; N, total number of subjects in cohort; n, number of subjects with the event; no.,number; TEAE, treatment-emergent adverse event.
AEs were coded using MedDRA version 14.1 (MedDRA/J version 14.1 for Japanese translation).
Source: Module 5.3.3.1.1, 111-101 CSR, Table 14.3.1-4b and Listing 16.2.7-1b.

パート 1 で認められた中等度のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 1 件を除き、パート 1 及びパート 2 で認められた有害事象の CTCAE グレードによる重症度はいずれも軽度（グレード 1）であった。

4) 用量制限毒性

パート 1 の 4 例（コホート 2：2/5 例、コホート 3：2/4 例）及びパート 2 の 10 例（コホート 1：2/6 例、コホート 2：3/6 例、コホート 3a の 130% MTD 投与時：1/2 例、コホート 3b：4/6 例）の計 14 例の BMN 111 群の被験者で DLT が認められた。いずれの DLT でも、症候性及び無症候性の血圧の起立性変化が認められた。いずれの DLT も治験責任医師により重症度は軽度と判定され、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。

本試験の 0.5～8.0 μg/kg の用量漸増連日投与期間では、コホート 3a の 5.0 μg/kg 投与時（100% MTD）で DLT の発現割合が高かったため、コホート 3b では 60% MTD を上限とした。

健康男性被験者集団で認められた DLT は起立性低血圧のみであった。

5) 死亡、その他の重篤な有害事象及び重要な有害事象

パート 1 及びパート 2 では、死亡、重篤な有害事象、及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。

#### 2.7.6.2.2.10.2 臨床検査

血液学的検査、生化学検査、及び尿検査では、臨床的に意義のある結果はみられなかった。

#### 2.7.6.2.2.10.3 バイタルサイン、身体的検査、及び安全性に関するその他の所見

仰臥位及び立位血圧、並びに心拍数のベースラインからの平均変化量は、治験薬投与後のいずれの評価時点及びいずれのコホートの BMN 111 群でもわずかであり、臨床的に意義のある結果ではなかった。パート 1 及びパート 2 のすべての用量で起立性低血圧が認められ、おおむね無症候性であった。症候性の起立性低血圧の有害事象の重症度は軽度であった。プラセボ群の被験者でも起立性低血圧が認められたが、発現割合は低かった。

12 誘導心電図及び身体的所見に臨床的に意義のある変化は認められなかった。

### 2.7.6.2.3 結論

- 健康成人男性を対象に、BMN 111 5.0～15 μg/kg を単回皮下投与、0.5～8 μg/kg を連日皮下投与した。

- BMN 111 は単回皮下投与後速やかに吸収され、$T_{max}$ の中央値は 15～30 分の範囲であった。吸収後は速やかに消失し、$t_{1/2}$ は 30.7～140 分であった。
- BMN 111 投与後の $C_{max}$ の増加はほぼ線形であり、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。
- 最大 10 日間の BMN 111 連日投与による蓄積性及び時間依存性は認められなかった。
- 血漿中及び尿中では、BMN 111 による cGMP 値の上昇に用量依存性が認められた。cGMP 反応は Day 1 と比較して連日投与の Day 6 及び Day 10 で同様であり、10 日間までの投与で反応が一貫していることが示された。
- BMN 111 投与により血漿中 ANP 値の上昇が認められ、2.5～15 μg/kg のすべての用量で、ANP 値のベースラインからの平均変化率は投与後 30 分まで 25%超であった。10 日間の投与期間中、血漿中 ANP 値は不安定であったものの、一貫して上昇した。
- BMN 111 の単回投与及び連日投与のいずれの投与レジメンでも、血漿中 NT-proCNP 値に一貫した変化又は用量依存性に変化は認められなかった。
- 死亡、重篤な有害事象又は試験中止に至った有害事象はなかった。
- 最も多くみられた有害事象は、起立性低血圧（ほとんどが無症候性）であり、すべての BMN 111 群及びプラセボ群で認められた。起立性低血圧はいずれも一過性であり、軽度であった。
- BMN 111 単回投与の MTD は 5 μg/kg であった。しかし、パート 1 の DLT を後ろ向きに検討した結果、治験実施計画書の規定に基づく、健康成人男性での実際の MTD はさらに低い可能性が考えられた。

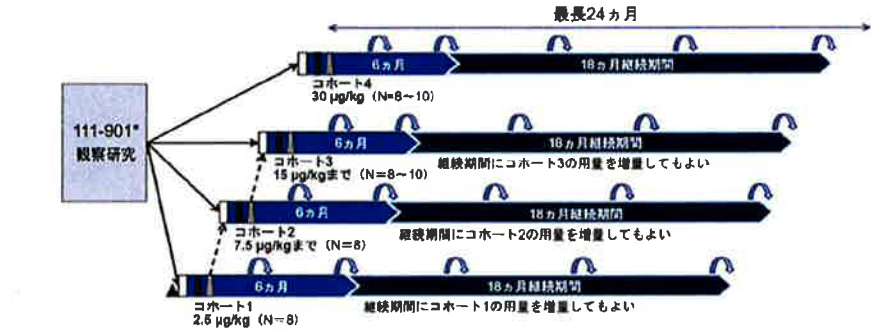
### 2.7.6.3 111-202 試験の概要（添付資料番号：5.3.5.2.1 項）

#### 2.7.6.3.1 試験方法

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 治験薬 | BMN 111［JAN：ボソリチド（遺伝子組換え）］ |
| 試験番号 | 111-202 |
| 試験の標題 | 軟骨無形成症の小児患者を対象とした BMN 111 の第 2 相非盲検連続コホート用量漸増試験 |
| 治験依頼者 | BioMarin Pharmaceutical Inc. |
| 治験責任医師及び実施医療機関 | 9 施設（実施国：米国*、オーストラリア、英国、フランス）、治験責任医師 9 名により実施された。<br>*日本人 1 例を含む。 |
| 試験の相 | 第 2 相 |
| 試験実施期間 | 最初の投与期間：6 カ月間<br>継続投与期間（任意）：18 カ月間<br>初回登録日：2014 年 1 月 13 日<br>試験終了日：2017 年 10 月 2 日 |
| 目的 | 主要目的<br>• BMN 111 連日皮下投与の安全性及び忍容性について、24 カ月の試験期間を以下の 2 つの期間で評価する。<br>- 最初の 6 カ月間<br>- 18 カ月の継続投与期間（任意）<br>副次目的<br>• 6 カ月及び最大 24 カ月目の年間成長速度のベースラインからの変化量を評価する<br>• 6 カ月及び最大 24 カ月目の成長パラメータのベースラインからの変化量を評価する。<br>• 6 カ月及び最大 24 カ月目の身体比率（上腕長対下腕長比率、上腿長対下腿長比率、及び上体と下体の身体比率）のベースラインからの変化量を評価する。<br>• 各用量レベル及び連日投与後の曝露量及び PK プロファイルを評価する。 |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 目的（続き） | 探索的目的<br>• 6カ月及び最大24カ月目の定量的コンピューター断層撮影（CT）による骨密度のベースラインからの変化量を評価する。<br>• 6カ月及び最大24カ月目の成長板の形態のベースラインからの変化を評価する。<br>• 6カ月及び最大24カ月目の長骨の成長、及び脊椎の形態のベースラインからの変化を評価する。<br>• 6カ月及び最大24カ月目の睡眠時無呼吸のベースラインからの変化を評価する。<br>• 6カ月及び最大24カ月目の肘関節可動域のベースラインからの変化を関節可動域測定法を用いて評価する。<br>• 6カ月及び最大24カ月目のBMN 111活性バイオマーカー、及び骨／コラーゲンマーカーのベースラインからの変化量を評価する。<br>• 6カ月及び最大24カ月目のBMN 111の免疫原性を評価し、安全性、PK、及び有効性への影響を評価する。 |
| 試験デザイン及び方法 | 本試験は、35例の軟骨無形成症（ACH）小児患者を対象としたBMN 111の安全性及び忍容性を評価する第2相、非盲検、連続コホート、用量漸増試験である。治験実施計画書に定義した投与中止又は安全性の基準に該当しない限り、BMN 111を連日皮下投与することとした。<br>試験デザインを図2.7.6.3-1に示す。 |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 試験デザイン及び方法（続き） | **図 2.7.6.3-1 試験デザイン（111-202 試験）** |




＊111-901観察研究の6ヵ月間の評価（111-202試験ベースライン成長速度）が完了した後、111-202試験に登録した
▲ 試験開始
センチネル被験者2名を登録し、BMN 111を10日間投与する
データモニタリング委員会（DMC）の安全性評価を実施。中止基準に一致しない場合、残りの6名を登録して10日間投与する
DMCの安全性評価を実施。コホートの全被験者が中止基準に一致しない場合、次の高用量コホートの登録を開始する
最初の6ヵ月間は3ヵ月ごと、継続期間は6ヵ月ごとにDMCによる安全性及び入手可能なPKデータのレビューを行う

Source: Module 5.3.5.2.1-1, 111-202 CSR, synopsis

最初の 6 カ月間

各コホートにはセンチネル被験者を 2 例ずつ登録し、Day 10 に達した時点でデータモニタリング委員会（DMC）によるレビューを行った。2 例のセンチネル被験者が中止基準に合致しなかった場合、DMC によるレビュー及び承認後に残りの被験者を登録した。投与開始後、最初の 6 カ月間は固定用量を投与した。コホート内の 8～10 例のすべての被験者が最初の 10 日間の投与期間を完了後、個々の被験者又はコホートの投与中止基準に合致しなかった場合、DMC によるレビュー及び承認後に次の高用量コホートの登録を開始した。

18 カ月の継続投与期間（任意）

Day 183（6 カ月目）の来院時、継続投与期間に参加することを選択した被験者は、継続投与期間参加の同意書に別途署名し、Day 184 に継続投与期間の初回投与を受けた。治験薬は中断なく継続投与された。継続投与期間への参加を拒否した被験者は、安全性追跡調査のため Day 208 に来院し、試験を終了した。

低用量コホートでは、治験実施計画書で事前に規定した基準に基づき、継続投与期間中の増量が許容された。目標臨床用量は、良好な忍容性及び改善効果が認められた最初の 6 カ月間と同じ用量とした。