項目	内容
試験デザイン及び方法（続き）	本試験では、治験薬の初回投与後 10 日間、すべての被験者に外来ベースの包括的安全性モニタリングを行い、それ以降も全試験期間にわたって注意深く観察した。包括的安全性モニタリングとして、Day 1 及び 2 は投与後最低 8 時間、Day 3 及び 4 は最低 4 時間、被験者を観察した。さらに、治験責任医師の判断及び BioMarin 社のメディカルモニターの助言に基づき、観察時間を延長又は来院回数を追加し、Day 5～9 も安全性評価を行った。Day 10 に外来ベースの包括的安全性モニタリングは終了とした。Day 1～10 は、投与後 2 時間までバイタルサインを 10～20 分間隔で頻繁にモニタリングした。この期間のその他の安全性評価には、12 誘導心電図、身体的検査、有害事象評価、及び臨床検査を含めた。 コホートの計が 8～9 例の場合、男女それぞれ最大 5 例まで登録可とした。また、コホートの計が 10 例の場合は、男女それぞれ最大 6 例まで登録可とした。 治験責任医師又は BioMarin 社は、被験者の骨端線閉鎖を確認した場合、試験又は治験薬の投与中止を検討できることとした。 <u>主な中止基準</u> 被験者が以下の中止基準のいずれかに合致した場合、投与中断、投与中止、又は（特別な事情がある場合は）減量を検討することとした。 • 500 msec 超の QTc 間隔延長、又は 5 超以上の心室性頻脈を認めた場合 • 身体比率、並びに画像診断、測定値又は臨床観察所見に基づく治験責任医師の評価によって、既知の不均衡な成長の臨床的に重大な悪化が確認された場合 • 臨床評価又は放射線画像診断に基づく、脛骨弯曲の発現又は悪化によって確認された骨形態の臨床的に重大な悪化を認めた場合 • 臨床評価及び屈伸角度測定値に基づく、肘関節可動域の臨床的に重大な悪化を認めた場合 • 治験責任医師、並びに BioMarin 社のメディカルモニター及び整形外科医（必要な場合）によって、臨床的に重要と判断された股関節臨床検査又は股関節画像診断に関する所見が得られた場合 また、コホートの中止基準は 111-202 試験総括報告書（5.3.5.2.1-1）の 9.3.6 項に示した。

項目	内容
試験デザイン及び方法（続き）	なお、本試験の参加対象となるACH小児患者については、先行する111-901試験（前向き非介入多施設国際共同による観察研究）で6カ月以上のベースラインとなる成長データを収集した。 本試験には独立DMCを設置し、DMCは本試験で得られた安全性データ及びPKパラメータを評価し、BioMarin社に対して助言を行った。本試験期間中、DMCレビューは、各用量コホートのセンチネル被験者のレビューを含め、約4～6カ月ごとに実施した。
被験者数	**登録被験者数（計画）：** 35例（コホート1及び2：各8例、コホート3及び4：各8～10例） 正式な被験者数の算出は行わなかった。 **登録被験者数：** 35例（コホート1及び2*：各8例、コホート3：10例、コホート4：9例） **完了被験者数（24カ月間）：** 30例（コホート1及び2*：各6例、コホート3：10例、コホート4：8例） *コホート2に日本人1例が含まれた。
選択及び除外基準	**選択基準** 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。 1. 臨床データ及び遺伝子検査によりACHと確認された5～14歳以下の患者。 2. 本試験の内容説明を受けた後、本試験関連の手順実施前に、患者の親又は介護者が自らの意思で同意書に署名できること。また、患者が18歳未満の場合、本試験の内容説明を受けた後、本試験関連の手順実施前に、署名によるアセントを自らの意思で提出できること（現地の規制又は治験審査委員会／独立倫理委員会／研究倫理委員会が義務付ける場合）。 3. 本試験に登録直前の111-901試験での6カ月以上の期間に基づく治療前成長評価データがあり、本試験スクリーニング来院の6カ月（±10日）以上前の立位身長が記録されていること。 4. 10歳以上又は月経を経験した女児の場合、スクリーニング来院時の妊娠検査が陰性であり、かつ、本試験中に追加の妊娠検査を受ける意思があること。

項目	内容
選択及び除外基準（続き）	5. 性的に活動的な場合、試験参加期間中に有効な避妊法を使用する意思があること。 6. 歩行可能、かつ、介助なしに起立可能な患者。 7. 本試験のすべての手順を自らの意思で実施できる患者。 8. 親又は介護者が進んで被験者に1日1回皮下投与ができること。 **任意の継続投与期間への選択基準** 1. 同意書（及び該当する場合はアセント）に適切に署名を行うこと。 **除外基準** 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。 1. 軟骨低形成症、又はACH以外の低身長状態（21トリソミー、偽性軟骨無形成症等）を有する患者。 2. 以下のいずれかを有する患者： - 甲状腺機能低下症又は甲状腺機能亢進症 - インスリンを必要とする糖尿病 - 自己免疫性炎症疾患（セリアック病、全身性エリテマトーデス、若年性皮膚筋炎、強皮症等） - 炎症性腸疾患 - 自律神経障害 - 体液量減少に関連した直近の急性疾患（例：悪心、嘔吐、下痢）が治験薬の初回投与前に消失していない。 3. 試験期間中に外科的介入を必要とする可能性のある不安定な状態（進行性の頚髄圧迫を含む）にある患者 4. 骨端線が閉鎖している患者。 5. 以下のいずれかの病歴を有する患者： - 血清クレアチニンが2 mg/dLを超える腎機能障害 - 貧血 - ベースラインのSBPが75 mmHg未満又は再発性の症候性低血圧（一般的にめまい、失神等の症状を伴う低血圧エピソードとして定義される）、又は再発性症候性起立性低血圧

項目	内容
選択及び除外基準（続き）	- 以下を含む心疾患又は血管疾患 ✧ スクリーニング来院時の心機能障害（左室心筋重量の異常を含む心エコー像異常） ✧ 肥大型心筋症 ✧ 肺高血圧症 ✧ 心機能障害を伴う先天性心疾患 ✧ 脳血管障害 ✧ 大動脈弁閉鎖不全 ✧ 臨床的に重大な心房性又は心室性不整脈 6. 以下の 12 誘導心電図所見が確認された患者： - 左右いずれかの心房肥大又は心室肥大 - PR 間隔が 200 msec を超える - QSR 間隔が 110 msec を超える - Fridericia 式によって補正した QT 間隔（QTcF）が 450 msec を超える - 2 度又は 3 度の房室ブロック 7. ビタミン D 欠乏（25-ヒドロキシビタミン D の血中濃度が 12 ng/mL 以下）が認められる患者。 8. 本試験の完了前に他の治験薬を必要とする患者。 9. スクリーニング来院前 30 日以内に他の治験薬又は治験用医療機器を使用した患者。 10. 時期を問わず、ACH 又は低身長の治療として何らかの治験薬又は治験用医療機器を使用したことがある患者。 11. 降圧薬、ACE 阻害薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬、利尿薬、β遮断薬、カルシウムチャネル遮断薬、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、又は腎臓若しくは尿細管の機能を変化させることが知られているその他の薬剤による長期治療を現在受けている患者 12. 過去 6 カ月以内に成長ホルモン、インスリン様成長因子 1 、若しくはタンパク質同化ステロイドの投与を受けた患者、又は時期を問わず、長期（3 カ月超）にわたりこれらの投与を受けたことがある患者

項目	内容
選択及び除外基準（続き）	13. 経口コルチコステロイドの定期的な長期投与（1 カ月超）を受けたことがある患者（ただし、喘息治療薬として低用量の吸入ステロイドを継続投与している場合や鼻腔内ステロイドの使用は登録可）。 14. スクリーニング来院前に、14 日間又は 5 半減期のいずれか長い方の期間内に、QT/QTcF 間隔を延長する併用薬の投与を受けたことがある患者。 15. スクリーニング来院時に妊娠中若しくは授乳中の者、又は本治験期間中のいずれかの時点で妊娠（被験者自身又はパートナー）を計画している患者。 16. 本試験期間中に脚延長術が計画されている、又は見込まれる患者。患者が脚延長術の既往を有する場合、スクリーニングの 18 カ月前までに手術を行い、後遺症なく完全に治癒している場合には登録可とした。 17. スクリーニング前 6 カ月以内に長骨又は脊椎骨折の既往を有する患者（手指又は足指の骨折を除く） 18. AST 若しくは ALT が基準値上限の 3 倍以上、又は総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上の患者（ただし、ジルベール症候群の既往を有する者は登録可）。 19. 手術又は持続的気道陽圧法を新たに開始する必要がある、重度の睡眠時無呼吸の症状を有する患者（スクリーニング時の睡眠検査に基づく）。 20. 悪性腫瘍の現病歴若しくは既往歴を有する患者、又は悪性腫瘍の疑いにより精密検査を現在受けている患者。 21. BMN 111 又はその賦形剤に対して過敏症を有する患者。 22. 治療の遵守不良又は本試験の未完了のリスクを上昇させると治験責任医師が判断する状態又は状況にある患者。 23. 何らかの理由によって本試験参加又は安全性評価が妨げられると治験責任医師が予想する疾患又は状態が併存する、又は低血圧になりやすい疾患（直近の胃腸炎又は何らかの理由による脱水症等）を有する患者。 24. ベースライン時の股関節臨床検査又は画像評価で認められた異常所見が治験責任医師によって臨床的に重要と判断された患者。 25. 股関節手術又は重度の股関節形成不全の既往を有する患者。 26. スクリーニング前 30 日以内に臨床的に重大な股関節損傷を生じた患者。 27. 大腿骨頭すべり症又は大腿骨頭虚血性壊死の既往を有する患者。

項目	内容
選択及び除外基準（続き）	28. 腹臥位で横になれない患者（股関節検査に必要）。 **任意の継続投与期間の追加の除外基準：** 1. 本試験の最初の 6 カ月間に制限された治療を受けた患者。 2. 本試験の最初の 6 カ月間に BMN 111 の投与を中止した患者。
被験薬の用法･用量	以下のいずれかの用量で、BMN 111 を連日 1 日 1 回皮下投与した。 • コホート 1：毎朝 2.5 µg/kg • コホート 2：毎朝 7.5 µg/kg • コホート 3：毎朝 15.0 µg/kg • コホート 4：毎朝 30.0 µg/kg BMN 111 を毎朝単回皮下投与した。被験者は、BMN 111 又はプラセボの投与前には十分量の食事を摂取することとし、注射前 1 時間に約 250 mL の飲料（水、牛乳、ジュースなど）を摂取するように努めることとした。 2 日連続で同じ部位に注射することを避け、皮下投与は一般的な部位（上腕、大腿、腹部、臀部等）の間でローテーションさせることとした。
投与期間	最初の 6 カ月間及び任意の継続投与期間 18 カ月を含む最大 24 カ月間
評価基準	成長測定項目： 立位身長、座高、体重、頭囲、上腕及び下腕の長さ、下肢長、腕を広げた長さ等 有効性評価項目： 有効性は、身長の成長速度［年間成長速度（cm/年）に換算］、成長データ、及び身体比率のベースラインからの変化量によって評価した。 上記は、成長データ（2 回実施し、平均値を採用）及び測定値から算出した比率で評価した。身体比率として、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を算出した。 安全性評価項目： 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、12 誘導心電図、心エコー、画像評価、股関節の臨床評価、免疫原性 免疫原性評価項目： • BMN 111 に対する TAb

項目	内容
評価基準（続き）	• TAb と内因性 CNP、B 型ナトリウム利尿ペプチド（BNP）、又は ANP との交差反応性 • BMN 111 に対する中和抗体（NAb） 薬物動態評価項目： • $AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t}、C_{max}、T_{max}、$t_{1/2}$、CL/F、及び V_z/F 連日投与後の用量比例性及び薬物蓄積も評価した。Day 183（6 カ月目来院）の PK パラメータを Day 1、10、29、及び 85 と比較した。 探索的評価項目： • 画像評価（脊椎、長骨及び四肢の測定、成長板、骨年齢、骨密度） • 肘関節の可動域（関節可動域測定法を用いた） • 睡眠時無呼吸（睡眠ポリグラフ検査を実施した） • バイオマーカー： - 軟骨の代謝回転［II 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド（CTX-II）］ - 軟骨細胞及び骨芽細胞活性（骨型アルカリホスファターゼ、BSAP） - 骨形成（1 型プロコラーゲン N 末端ペプチド、P1NP） - 成長板活性（X 型コラーゲンマーカー、CXM） - BMN 111 活性のマーカー（cGMP、NT-proCNP、及び ANP）
評価及び統計手法	解析対象集団： 以下の解析対象集団について、最初の 6 カ月間及び継続投与期間でそれぞれ定義した。また、最初の 6 カ月間はコホート別、継続投与期間では用量別に結果を要約した。 登録被験者： 本試験に同意し、スクリーニング後に適格と判断された患者 安全性解析対象集団： 安全性解析対象集団：治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者で構成され、最初の 6 カ月間及び全試験期間の安全性解析に用いた。 継続安全性解析対象集団：継続投与の期間中に治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者で構成され、継続投与期間中の安全性解析に用いた。

項目	内容
評価及び統計手法（続き）	**有効性解析対象集団：** 治験薬を1回以上投与され、最初の6カ月間に有効性評価項目の治験薬投与後データが得られたすべての被験者 **PK解析対象集団：** 最初の6カ月間又は継続投与期間に治験薬を1回以上投与され、いずれかの期間で治験薬投与後のPKデータが得られたすべての被験者 有効性解析： 有効性の解析には有効性解析対象集団を用い、本試験の最初の6カ月間及び全試験期間について解析した。成長速度のベースラインは、先行する観察研究の111-901試験（5.3.5.4.1）で得られた本試験登録前6カ月間の立位身長に基づき決定した。また、治験薬投与の12及び6カ月前の111-901試験のデータを有効性の結果に要約した。その他の有効性評価項目のベースラインは、初回投与前の欠測のない最後の評価と定義した。 • 年間成長速度の定義：（投与期間終了時の身長－投与期間開始時の身長）÷（投与期間終了日－投与期間開始日）×365.25 年間成長速度は、6カ月ごとの立位身長の測定値に基づき、要約統計量（平均、SD、中央値、最小値、最大値）を用いて要約した。「年間成長速度がベースラインと比較して差がない」という仮説に対して、最初の6カ月の結果で対応のあるt検定を行うが、P値は記述分析的なものとみなされた。また、身体比率（上腕長対下腕長比率、上腿長対下腿長比率、上体と下体の身体比率）のベースラインからの変化量についても、同様に最初の6カ月の結果を要約し、検定を行った。 立位身長の測定値はZスコア［年齢－性別に応じた標準偏差値（SDS）］に変換し、Zスコアを成長速度と同様に要約した。結果は用量別及びコホート全体で要約した。 その他の成長データ（座高、体重、頭囲、上腕及び下腕の長さ、腕を広げた長さ等）は、各時点で要約し、ベースラインからの変化量を評価した。 • 身長及び体重Zスコア 身長及び体重のZスコアは、アメリカ疾病管理予防センター（CDC）の標準身長の性別及び年齢別の参照データ（平均値及びSD）を用いて算出した。

項目	内容
評価及び統計手法（続き）	• **身体比率** 以下の身体比率を評価した（*任意）。 1. 上体と下体の身体比率 - 座高 ÷（立位身長－座高）から算出 2. 上腕長対下腕長比率 3. 上腿と下腿の比率 - 上腿長（大腿）÷ 下腿長（膝から踵までの長さ）から算出 - 上腿長（大腿）÷ 脛骨長から算出 4. 腕を広げた長さ*対立位身長比率 追加解析： 骨及びコラーゲン代謝バイオマーカー（CTX-II、BSAP、P1NP、CXM）は、各来院時の測定値及び投与前値のベースラインからの変化量で評価した。薬力学的な BMN 111 の活性バイオマーカー（cGMP 及び ANP）は、各来院時の投与前後の測定値の変化で評価した。NT-proCNP は、各来院時の測定値の投与前後の変化及び投与前値のベースラインからの変化量で評価した。 探索的画像評価用データには腰椎、下肢、骨年齢の測定値を含めた。定量的 CT は、ベースラインからの絶対測定値の変化量及びベースラインからの変化率を要約した。骨格の推定骨年齢と実年齢の差を算出し、要約した。 各評価時点の肘関節可動域の測定値及びベースラインからの変化量を要約した。 睡眠時無呼吸解析のために睡眠ポリグラフ検査を実施した。無呼吸及び呼吸低下の発現回数、期間、性質（中枢性、閉塞性、混合性）を記録し、睡眠中の様々な段階での無呼吸（中枢性、閉塞性）及び呼吸低下指数を算出した。

項目	内容
評価及び統計手法（続き）	安全性の解析： 安全性の解析には安全性解析対象集団を用いた。安全性は、試験治療下で発現した有害事象の発現率、重症度、及び治験薬との関連性に加え、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図、及びエコー検査などの安全性評価項目によって評価した。 有害事象は MedDRA Version 19.1（日本語翻訳に MedDRA/J Version 19.1）を用いてコード化し、重症度は NCI CTCAE Version 4 を用いて評価し、SOC 及び PT で示した。有害事象は、治験薬の投与開始後に新たに発現した又は重症度が悪化した事象と定義した。 特に明記しない限り、安全性評価項目のベースラインは、治験薬初回投与前の欠測のない最後の評価と定義した。数値パラメータは、要約統計量（例数、平均値、SD、中央値、最小値、最大値等）で要約した。有害事象は発現数及び発現割合で要約した。ベースラインからの変化量は、ベースラインとベースライン後の両方の値に欠測がない場合に算出した。 特に明記しない限り、各期間（最初の 6 カ月間、継続投与期間、及び全試験期間）のコホート別、用量別及びコホート全体の結果を示した。 コホート 1 及び 2 の被験者のデータは用量ごと（増量した場合）に示し、投与された各用量で 1 回のみ数えた。特定の用量に関連する安全性項目を特定するため、以下の規定を適用した。 • 有害事象は、発現日の投与量に基づき要約した。 • 全試験期間の各来院時の安全性パラメータ（平均値）の要約では、増量した日の測定値は増量前のデータに含めた。 • 特定の日の投与前後の測定値（平均値）の要約では、増量した日の測定値は増量後のデータに含めた。 要約表には、投与中止後 30 日以内のすべての安全性評価を含めた。

<table>
<tr><td>項目</td><td>内容</td></tr>
<tr><td>評価及び
統計手法
（続き）</td><td>本試験では、以下を注目すべき事象として特定した。
<table>
<tr><td>注射部位反応（ISR）</td><td>MedDRA 高位語（HLT）の「注射部位反応」に分類される有害事象</td></tr>
<tr><td>ISR 症状</td><td>上記に加えて、ISR に関連する有害事象として、症例報告書（CRF）の「ISR 症状」の頁で報告された事象</td></tr>
<tr><td>低血圧</td><td>MedDRA PT：外来血圧低下、血圧低下、拡張期血圧低下、起立血圧低下、収縮期血圧低下、吸気時収縮期血圧低下、拡張期低血圧、低血圧、起立性低血圧</td></tr>
<tr><td>低血圧を示唆する事象</td><td>MedDRA 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</td></tr>
<tr><td>心拍数変化</td><td>MedDRA PT：心房頻脈、起立性頻脈症候群、リバウンド頻脈、洞性頻脈、上室性頻脈、頻脈、発作性頻脈、心室性頻脈、徐脈</td></tr>
<tr><td>過敏症</td><td>- MedDRA 標準検索式（SMQ）「過敏症」（広義又は狭義）に分類される 421 の PT
- アルゴリズム的アナフィラキシー（SMQ）：アナフィラキシーの可能性を特定するための、幾つかのアナフィラキシー反応症状を組み合わせたアルゴリズム的手法</td></tr>
</table>
また、治験薬との因果関係の定義を以下に示す。
<table>
<tr><td>関連なし
（いずれかに該当する場合）</td><td>• 治験薬に曝露していない。
• 治験薬の投与と有害事象の発現との間に時間的に合理的な関係が存在しない。
• 治験薬の投与以外の原因と関連する可能性が高い。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、及び根拠が存在しない。</td></tr>
<tr><td>関連あり
（いずれかに該当する場合）</td><td>• 有害事象の発現が治験薬の投与以外の要因又は原因によって説明できる可能性があるが、治験薬の投与と有害事象の発現との間に時間的に合理的な関係が存在する
• 治験薬の投与と有害事象の発現との間に時間的に合理的な関係が存在し、かつ有害事象の発現がその他の要因又は原因よりも治験薬の投与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
評価及び統計手法（続き）	免疫原性： 抗薬物抗体（ADA）検査は、バリデートされた免疫原性分析法を用いて実施した。ADA 測定用血清検体を規定された来院日に採取し、TAb が陰性の場合、NAb は測定しなかった。免疫原性の結果は、全試験期間でコホート別及びコホート全体で要約した。また、ADA 陽性及び陰性の被験者を評価することにより、免疫原性と安全性及び有効性との関連性を評価した。 薬物動態の解析： PK 解析には PK 解析対象集団を用いた。PK パラメータは要約統計量を用いて、来院時ごとに用量別に要約した。可能な場合には、PK パラメータは非コンパートメント解析により評価した。 パラメータの推定には、皮下投与の経路と一致する非コンパートメントアプローチを用いた。すべてのパラメータは、各被験者の血漿中 BMN 111 濃度から算出した。PK パラメータは、投与開始時を起点とした実際の検体採取時点に基づき推定した。BMN 111 投与は皮下注射のみのため、絶対的バイオアベイラビリティは不明であった。そのため、絶対クリアランス及び分布容積に代わり、CL/F 及び Vz/F を示した。0 時間から 60 分までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-60}）は、完全な PK サンプリングを実施した来院日と、部分的な PK サンプリングを実施した来院日の曝露量を比較するための PK パラメータとして含めた。
試験の進行状況	完了
報告書作成日	2018 年 10 月 12 日

2.7.6.3.2 試験結果

2.7.6.3.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.3-2 に示す。

本試験には 35 例を登録し、コホート 1 及び 2 に各 8 例（コホート 2 に日本人 1 例を含む）、コホート 3 に 10 例、及びコホート 4 に 9 例が割り付けられた。

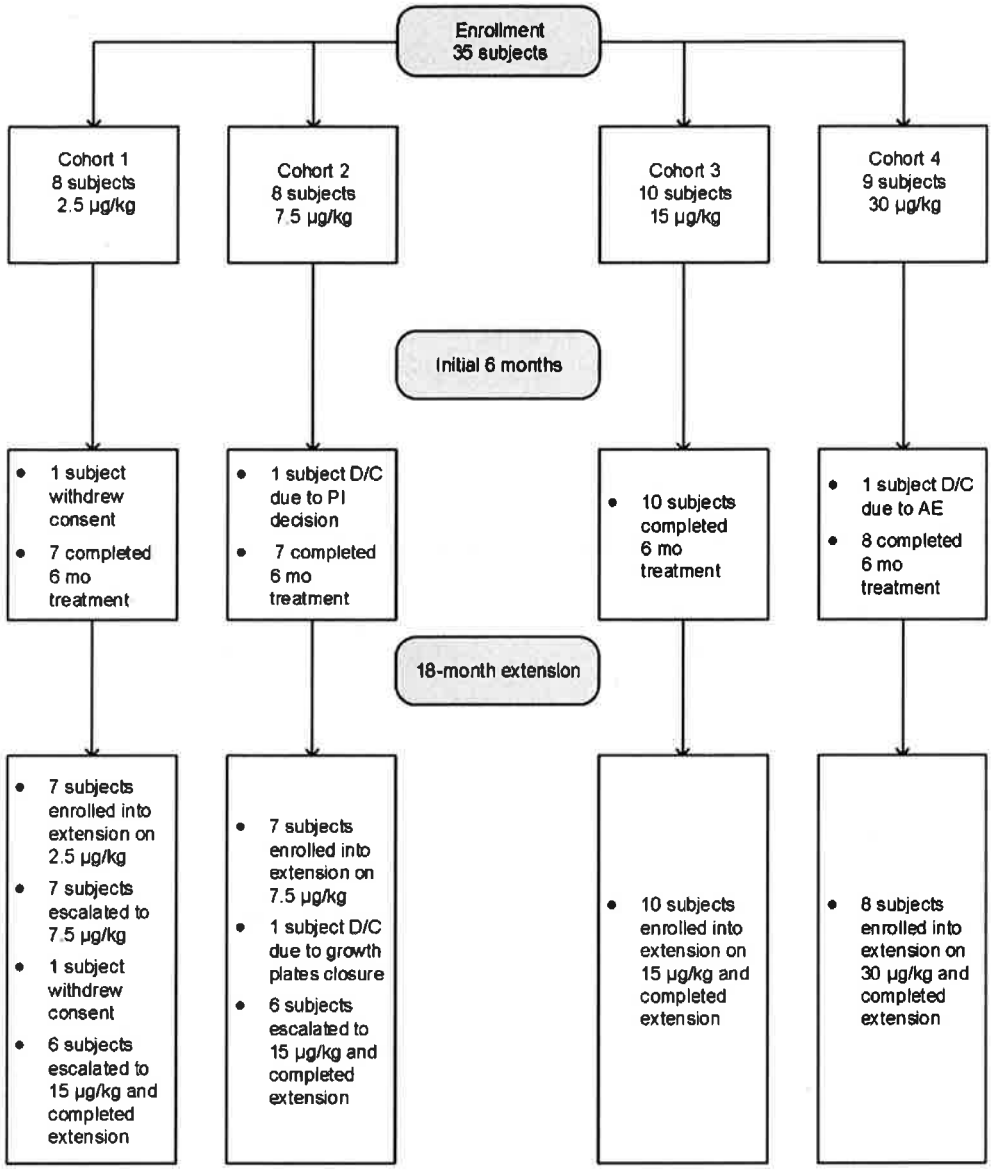
5 例が BMN 111 の投与又は試験を中止した（日本人は含まれなかった）。最初の 6 カ月の投与期間にコホート 2 の 1 例が針恐怖症のため BMN 111 の投与を中止したが、6 カ月の投与期間が終了するまで試験参加を継続した。その他に 2 例（コホート 1 及び 4 の各 1 例）が試験参加を中止した。コホート 1 の 1 例は試験参加継続の同意を撤回し、コホート 4 の 1 例は無症候性のウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群と偶然診断され、試験を中止した。18 カ月の継続投与期間には、コホート 2 の 1 例が治験責任医師の判断で BMN 111 投与を中止し、コホート 1 の 1 例が針恐怖症のため試験を中止した［111-202 試験総括報告書（5.3.5.2.1-1）Table 10.1.2.2］。

2 年の試験期間を完了した被験者は、全体で 30 例であった。

最初の 6 カ月の投与期間では、2.5～30 μg/kg の用量範囲での BMN 111 連日皮下投与の安全性及び忍容性への影響、並びに成長速度、絶対成長、及び身体比率への効果を評価した。

日本人 1 例（コホート 2）は、最初の 6 カ月間及び継続投与期間を含めた 2 年の試験期間を完了した［111-202 試験、日本人帳票（5.3.5.2.1-2）Table 14.1.1.1 及び Table 14.1.1.2］。

図 2.7.6.3-2 被験者の内訳（111-202 試験：FAS）



AE, adverse event; D/C, discontinued; FAS, full analysis set; mo, month; PI, principal investigator.
* One Japanese subject was included in Cohort 2.
Source: Module 5.3.5.2.1-1, 111-202 CSR, Figure 10.1.1

15 μg/kg に増量した被験者（コホート 1 及び 2）

コホート 1 及び 2 で用量漸増した被験者の内訳を図 2.7.6.3-3 に示す。

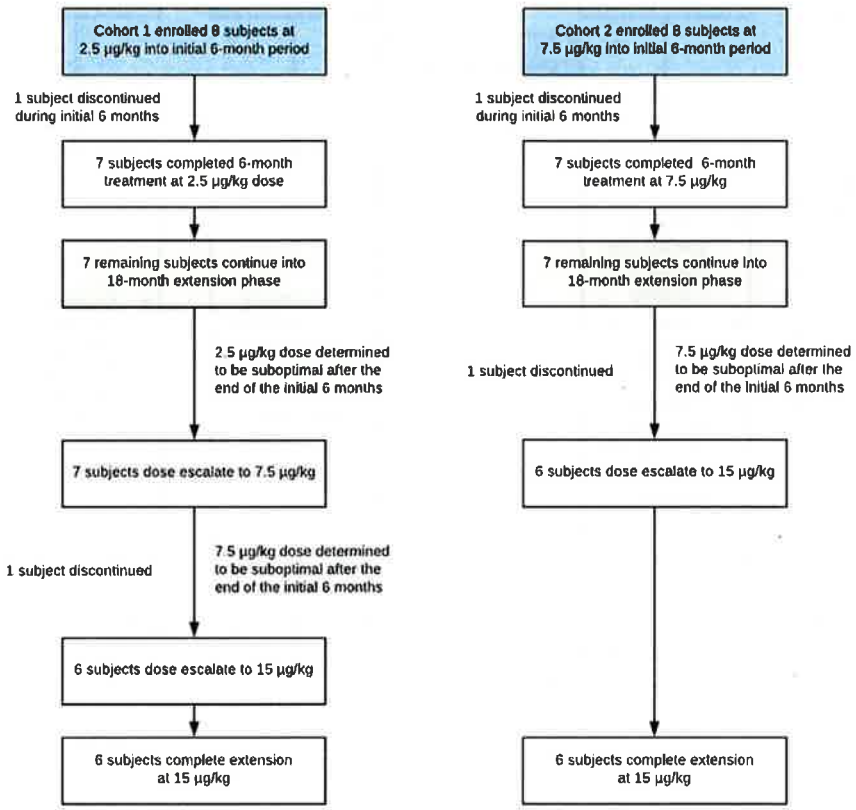
本試験の最初の 6 カ月間の成長データ並びに以下の（1）及び（2）を考慮し、コホート 1 及び 2 の計 12 例が継続投与期間の投与量を 15 μg/kg に切り替えた。

(1) 年間成長速度の変化は用量依存的であり、コホート 1 及び 2 と比較してコホート 3 及び 4 での年間成長速度は有意に上昇し、15 μg/kg の用量でプラトーに達した。

(2) 30 μg/kg の投与でも、15 μg/kg 投与時を上回るベネフィットは得られなかった。

内訳は、継続投与期間にコホート 1 の 7 例が 2.5 μg/kg から 7.5 μg/kg に増量し、そのうち 6 例がさらに 15 μg/kg に増量した。コホート 2 では、日本人 1 例を含む 6 例が 7.5 μg/kg から 15 μg/kg に増量した。4 つの用量のいずれでも、安全性プロファイルに問題はなかった。

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）



FAS, full analysis set.
One Japanese subject was included in Cohort 2 and escalated from 7.5 to 15 μg/kg in the extension period.
Source: Module 5.3.5.2.1-1, 111-202 CSR, Figure 10.1.1.1

治験薬投与を 1 回以上受けた被験者数

各用量の BMN 111 投与を受けた被験者数を表 2.7.6.3-1 に示す。

下表に示した数値には、コホート 1 及びコホート 2 で高用量に切り替えた被験者数も含まれる。

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）

Cohort	2.5 µg/kg	7.5 µg/kg	15 µg/kg	30 µg/kg
1	8	7[a]	6[a]	-
2	-	8*	6[b, *]	-
3	-	-	10	-
4	-	-	-	9
Total	8	15	22	9

FAS, full analysis set.
a: In Cohort 1, 7 subjects had their doses escalated from 2.5 to 7.5 µg/kg; of these, 6 subjects escalated again to 15 µg/kg.
b: In Cohort 2, 6 subjects had their doses escalated from 7.5 µg/kg to 15 µg/kg.
* One Japanese subject was included.
Source: Module 5.3.5.2.1-1, 111-202 CSR, Table 10.1.1

2.7.6.3.2.2 解析したデータセット

本試験には 35 例（日本人 1 例を含む）が登録された。

有効性の解析には 34 例の有効性解析対象集団を用いた。安全性の解析には 35 例の安全性解析対象集団を用いた。また、PK 解析には 35 例の PK 解析対象集団を用いた。コホート別又は用量別の被験者数は、解析の種類（用量別、最初の 6 カ月間、継続投与期間、又は全試験期間）によって母数が異なるため、正確な数値はそれぞれの要約表に示した。

日本人 1 例は、有効性解析対象集団、安全性解析対象集団、及び PK 解析対象集団のいずれにも含まれた［111-202 試験、日本人帳票（5.3.5.2.1-2）Listing 16.2.1］。

2.7.6.3.2.3 人口統計学的特性及びベースライン特性

人口統計学的特性を表 2.7.6.3-2、ベースライン特性を表 2.7.6.3-3 に示す。

スクリーニング時の平均年齢（SD）は 7.6（1.68）歳（範囲：5～11 歳）であり、本試験登録時の年齢は半数が 5～8 歳であった。性別では、男児が 16 例（45.7%）、女児が 19 例（54.3%）であった。人種別では、白人 24 例（68.6%）、アジア人 7 例（20%）（うち、日本人が 1 例）、黒人、アフリカ系アメリカ人、その他の人種が各 2 例（5.7%）であった。すべての被験者が思春期前（思春期発達タナーステージ 1）であった。

コホート全体で、ベースラインの立位身長の平均値（SD）は 100.19（7.602）cm、座高は 66.39（3.999） cm、体重は 21.56（4.666）kg、及び BMI は 21.17（2.184）kg/m^2 であった。

日本人1例（男児）のベースラインの年齢は1[redacted]歳、立位身長は11[redacted].2 cm、座高は7[redacted].3 cm、体重は2[redacted].3 kg、BMIは2[redacted].5 kg/m²、及びタナーステージ1であった［111-202試験総括報告書（5.3.5.2.1-1）Listing 16.2.6.1及びListing 16.2.6.4；111-202試験、日本人帳票（5.3.5.2.1-2）Table 14.1.3］。

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）

Demographic	Cohort 1 (2.5 µg/kg) (N = 8)	Cohort 2 (7.5 µg/kg) (N = 8*)	Cohort 3 (15 µg/kg) (N = 10)	Cohort 4 (30 µg/kg) (N = 9)	All Cohorts (N = 35*)
Age at Screening, years					
n	8	8*	10	9	35*
Mean (SD)	7.3 (1.58)	8.3 (2.19)	8.0 (1.63)	6.9 (1.17)	7.6 (1.68)
Median	7.0	9.5	8.0	7.0	7.0
Min , Max	5 , 10	5 , 10	6 , 11	5 , 8	5 , 11
>=5 to <8	6 (75.0%)	3 (37.5%)	4 (40.0%)	5 (55.6%)	18 (51.4%)
>=8 to <10	1 (12.5%)	1 (12.5%)	4 (40.0%)	4 (44.4%)	10 (28.6%)
>=10 to <=14	1 (12.5%)	4 (50.0%)	2 (20.0%)	0	7 (20.0%)
Sex					
Female	5 (62.5%)	3 (37.5%)	6 (60.0%)	5 (55.6%)	19 (54.3%)
Male	3 (37.5%)	5 (62.5%)	4 (40.0%)	4 (44.4%)	16 (45.7%)
Ethnicity					
Not Hispanic or Latino	8 (100.0%)	8* (100.0%)	9 (90.0%)	7 (77.8%)	32* (91.4%)
Hispanic or Latino	0	0	1 (10.0%)	1 (11.1%)	2 (5.7%)
Not Reported	0	0	0	1 (11.1%)	1 (2.9%)
Race					
White	7 (87.5%)	6 (75.0%)	5 (50.0%)	6 (66.7%)	24 (68.6%)
Asian	0	1* (12.5%)	3 (30.0%)	3 (33.3%)	7* (20.0%)
Black or African American	1 (12.5%)	0	1 (10.0%)	0	2 (5.7%)
Other	0	1 (12.5%)	1 (10.0%)	0	2 (5.7%)
Pubic Hair Tanner Stage (Female and Male)					
I	7 (87.5%)	8* (100.0%)	10 (100.0%)	9 (100.0%)	34 (97.1%)
Not Done[a]	1 (12.5%)	0	0	0	1 (2.9%)
Breast Tanner Stage (Female only)					
I	5 (100.0%)	3 (100.0%)	6 (100.0%)	5 (100.0%)	19 (100.0%)
Genitalia Tanner Stage (Male only)					
I	2 (66.7%)	5 (100.0%)	4 (100.0%)	4 (100.0%)	15 (93.8%)
Not Done	1 (33.3%)	0	0	0	1 (6.3%)

Max, maximum; Min, minimum; N, total number of subjects in cohort; n, number of subjects; SD, standard deviation.
Breast Tanner Stage percentages are calculated based on the number of females.
Genitalia Tanner Stage percentages are calculated based on the number of males.
a: This subject was assessed as Tanner I at 18 months, thus was Tanner I at study entry.
* One Japanese subject (male, 1[redacted] years old, Tanner Stage I) was included.
Source: Module 5.3.5.2.1-1, 111-202 CSR, Table 14.1.3

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）

Measures Statistic	Cohort 1 (2.5 µg/kg) (N = 8)	Cohort 2 (7.5 µg/kg) (N = 8*)	Cohort 3 (15 µg/kg) (N = 10)	Cohort 4 (30 µg/kg) (N = 8)	All Cohorts (N = 34*)
Standing Height (cm)					
n	8	8*	10	8	34*
Mean (SD)	96.04 (3.415)	101.32 (7.627)	104.61 (8.752)	97.70 (6.932)	100.19 (7.602)
Median	96.13	100.60	103.95	99.15	100.53
Min , Max	91.4 , 101.0	91.6 , 113.2	93.6 , 126.1	87.0 , 105.2	87.0 , 126.1
Sitting Height (cm)					
n	8	8*	10	8	34*
Mean (SD)	64.54 (2.189)	67.66 (3.933)	68.31 (4.265)	64.55 (4.108)	66.39 (3.999)
Median	64.33	67.30	68.35	66.05	66.50
Min , Max	62.0 , 68.5	63.1 , 73.3	60.3 , 74.6	59.8 , 70.2	59.8 , 74.6
Weight (kg)					
n	8	8*	9	8	33*
Mean (SD)	18.58 (2.223)	22.50 (4.099)	25.13 (5.736)	19.59 (2.859)	21.56 (4.666)
Median	19.00	23.30	25.10	20.65	20.60
Min , Max	15.6 , 22.0	17.5 , 27.7	18.2 , 36.4	15.8 , 23.2	15.6 , 36.4
BMI (kg/m^2)					
n	8	8*	9	8	33*
Mean (SD)	20.13 (2.089)	21.78 (2.100)	22.21 (2.694)	20.44 (1.038)	21.17 (2.184)
Median	20.21	21.06	22.51	20.05	20.52
Min , Max	16.5 , 23.2	19.6 , 24.8	19.7 , 27.5	19.2 , 22.1	16.5 , 27.5

BMI, body mass index; Max, maximum; Min, minimum; N, total number of subjects in cohort; n, number of subjects; SD, standard deviation.
* One Japanese subject was included.
Source: Module 5.3.5.2.1-1, 111-202 CSR, Table 14.2.1.1, Table 14.2.1.3

2.7.6.3.2.4 曝露状況

安全性解析対象集団での最初の 6 カ月間及び全試験期間の曝露状況をそれぞれ表 2.7.6.3-4 及び表 2.7.6.3-5 に示す。

最初の 6 カ月間

BMN 111 の 1 日投与量は、コホート 1 が 2.5 µg/kg、コホート 2 が 7.5 µg/kg、コホート 3 が 15.0 µg/kg、及びコホート 4 が 30.0 µg/kg であった。

すべての被験者が治験薬投与を 1 回以上受けた。最初の 6 カ月間の平均曝露期間は、コホート全体で 179 日、コホート 1 が 180.3 日、コホート 2 が 183.6 日、コホート 3 が 186.8 日、及びコホート 4 が 165.2 日であった。コホート 4 の平均曝露期間が短いのは、他の 3 つのコホートではすべての被験者が約 6 カ月間にわたって治験薬の投与を受けたのに対し、コホート 4 では 1 例が初回投与 10 日後に投与を中止したことが影響していると考えられた。

治験実施計画書に定義された中止基準を満たしたことによる治験薬の投与中止はなかった。治験薬投与開始後 6 カ月間、投与量の減量はなかった。

日本人 1 例（コホート 2、7.5 μg/kg）での最初の 6 カ月間の曝露期間は 182 日であった［111-202 試験、日本人帳票（5.3.5.2.1-2）Table 14.1.4.1］。

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）

	Cohort 1 (2.5 μg/kg) (N = 8)	Cohort 2 (7.5 μg/kg) (N = 8*)	Cohort 3 (15 μg/kg) (N = 10)	Cohort 4 (30 μg/kg) (N = 9)	All Cohorts (N = 35*)
Total Duration of Study Exposure[a], days					
n	8	8*	10	9	35*
Mean (SD)	180.3 (24.61)	183.6 (15.73)	186.8 (9.84)	165.2 (58.32)	179.0 (32.79)
Median	185.0	183.5	185.0	185.0	185.0
Min , Max	124 , 209	153 , 211	176 , 208	10 , 191	10 , 211
Mean Daily Dose Received[b], μg/kg					
n	8	8*	10	9	35*
Mean (SD)	2.5 (0.02)	7.6 (0.13)	15.0 (0.07)	30.0 (0.15)	14.3 (10.43)
Median	2.5	7.7	15.0	30.0	15.0
Min , Max	2.5 , 2.5	7.4 , 7.8	14.9 , 15.1	29.8 , 30.2	2.5 , 30.2

Max, maximum; Min, minimum; N, total number of subjects in cohort; n, number of subjects; SD, standard deviation.
a: Total duration of study drug exposure is calculated up to the last date of dosing in the period assessed.
b: Mean daily dose for each subject was calculated based on the drug concentration (ug/kg) received. Only non-missing doses are included.
* One Japanese subject was included.
Source: Module 5.3.5.2.1-1, 111-202 CSR, Table 14.1.4.1

全試験期間

全試験期間での 1 日用量別の平均曝露期間は、2.5 μg/kg が 298.8 日、7.5 μg/kg が 175.5 日、15 μg/kg が 549.6 日、及び 30 μg/kg が 650.9 日であった。全試験期間で、計 27 例（77.1%）に 1 回以上の投与未実施があった。コホート別の投与未実施の内訳は、コホート 1 が 5 例（62.5%）、コホート 2 が 7 例（87.5%）、コホート 3 が 9 例（90.0%）、コホート 4 が 6 例（66.7%）であり、各コホートの投与遵守率の平均値は 97.2%以上であった［111-202 試験総括報告書（5.3.5.2.1-1）Table 14.1.4.4］。

治験実施計画書で定義された中止基準に合致し、治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。全試験期間をとおして投与量の減量はみられなかった。

日本人 1 例の全試験期間での曝露期間は、1 日用量別では 7.5 μg/kg が 245 日、15 μg/kg が 485 日であり、BMN 111 の総曝露期間は 730 日であった。投与遵守率は 100.1%であり、7.5 μg/kg で 1 回のみ投与未実施があった［111-202 試験、日本人帳票（5.3.5.2.1-2）Table 14.1.4.3 及び Table 14.1.4.4］。

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）

	2.5 ug/kg (N = 8)	7.5 ug/kg (N = 15*)	15 ug/kg (N = 22*)	30 ug/kg (N = 9)
Total Duration of Study Exposure [a], days				
n	8	15*	22*	9
Mean (SD)	298.8 (76.16)	175.5 (101.44)	549.6 (181.96)	650.9 (240.40)
Median	306.0	153.0	510.5	731.0
Min , Max	124 , 372	59 , 361	286 , 744	10 , 744
Mean Daily Dose Received [b], µg/kg				
n	8	15*	22*	9
Mean (SD)	2.5 (0.02)	7.6 (0.21)	15.0 (0.08)	30.0 (0.12)
Median	2.5	7.6	15.0	29.9
Min , Max	2.5 , 2.5	7.1 , 7.8	14.9 , 15.3	29.9 , 30.2

Max, maximum; Min, minimum; N, total number of subjects in cohort; n, number of subjects; SD, standard deviation.
N in the column header represents the number of subjects who have ever taken the corresponding dose.
a: Total duration of study drug exposure is calculated up to the last date of dosing in the period assessed.
b: Mean daily dose for each subject was calculated based on the drug concentration (ug/kg) received. Only non-missing doses are included.
* One Japanese subject was included.
Source: Module 5.3.5.2.1-1, 111-202 CSR, Table 14.1.4.3

2.7.6.3.2.5 有効性の結果

2.7.6.3.2.5.1 主要な有効性解析結果

1) 年間成長速度

最初の 6 カ月間

最初の 6 カ月間の年間成長速度を表 2.7.6.3-6 に、コホート別のベースライン及び 6 カ月目の年間成長速度のドットプロットを図 2.7.6.3-4 に示す。

1 日あたりの用量が 15 µg/kg までのコホートでは、年間成長速度のベースラインからの変化量に正の用量依存性が認められた。Day 183 時点の年間成長速度のベースラインからの平均変化量は、コホート 1（2.5 µg/kg）が−0.371 cm/年［95%信頼区間（CI）：−1.84, 1.10、P = 0.5600］、コホート 2（7.5 µg/kg）が 1.276 cm/年（95% CI：0.07, 2.48、P = 0.0405）、及びコホート 3（15 µg/kg）が 2.014 cm/年（95% CI：0.58, 3.44、P = 0.0111）であった。コホート 4（30 µg/kg）の Day 183 時点の年間成長速度のベースラインからの変化量は、コホート 3（15 µg/kg）と比較して臨床的に意義のある差が認められず、プラトーに達したことが示唆された。

日本人 1 例（コホート 2）では、ベースラインの年間成長速度は 3[redacted] cm/年であり、Day 183 には 4[redacted] cm/年に改善した。Day 183 時点の年間成長速度のベースラインからの変化量は 0.749 cm/年であった［111-202 試験、日本人帳票（5.3.5.2.1-2）Table 14.2.2.3］。

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）

Measure Visit Statistic	Cohort 1 (2.5 µg/kg) (N = 8)	Cohort 2 (7.5 µg/kg) (N = 8*)	Cohort 3 (15 µg/kg) (N = 10)	Cohort 4 (30 µg/kg) (N = 8)	All Cohorts (N = 34*)
Annualized Growth Velocity (cm/year)					
Baseline					
n	7	8*	10	8	33*
Mean (SD)	3.755 (1.1094)	2.891 (1.3920)	4.044 (2.2751)	4.492 (1.1889)	3.812 (1.6627)
Median	3.708	3.196	4.046	4.491	3.708
Min , Max	1.81 , 5.40	0.36 , 4.90	0.68 , 7.61	2.95 , 6.67	0.36 , 7.61
Day 183					
n	7	8*	10	8	33*
Mean (SD)	3.384 (0.8881)	4.167 (1.2759)	6.058 (1.0668)	6.577 (1.1800)	5.158 (1.6789)
Median	3.396	4.006	5.884	6.957	4.933
Min , Max	1.90 , 4.66	2.72 , 6.96	4.12 , 7.92	4.88 , 7.67	1.90 , 7.92
Change from Baseline[a] to Day 183					
n	7	8*	10	8	33*
Mean (SD)	-0.371 (1.5920)	1.276 (1.4387)	2.014 (1.9990)	2.085 (2.1375)	1.346 (1.9933)
Median	-0.146	1.348	2.652	2.899	1.597
Min , Max	-2.61 , 2.01	-0.59 , 3.75	-2.08 , 4.89	-1.73 , 4.53	-2.61 , 4.89
95% CI	-1.84 , 1.10	0.07 , 2.48	0.58 , 3.44	0.30 , 3.87	0.64 , 2.05
P-value	0.5600	0.0405	0.0111	0.0282	0.0005

CI, confidence interval; Max, maximum; Min, minimum; N, total number of subjects in cohort; n, number of subjects who have available assessments at both the Baseline visit and Day 183 visit; SD, standard deviation.

Baseline AGV was established using 111-901 data in the 6 months prior to the screening visit in 111-202.

AGV at Day 183 is defined on standing height as ((Height at Day 183 Visit - Height at Baseline Visit)/(Date at Day 183 Visit - Baseline Visit Date)) x 365.25.

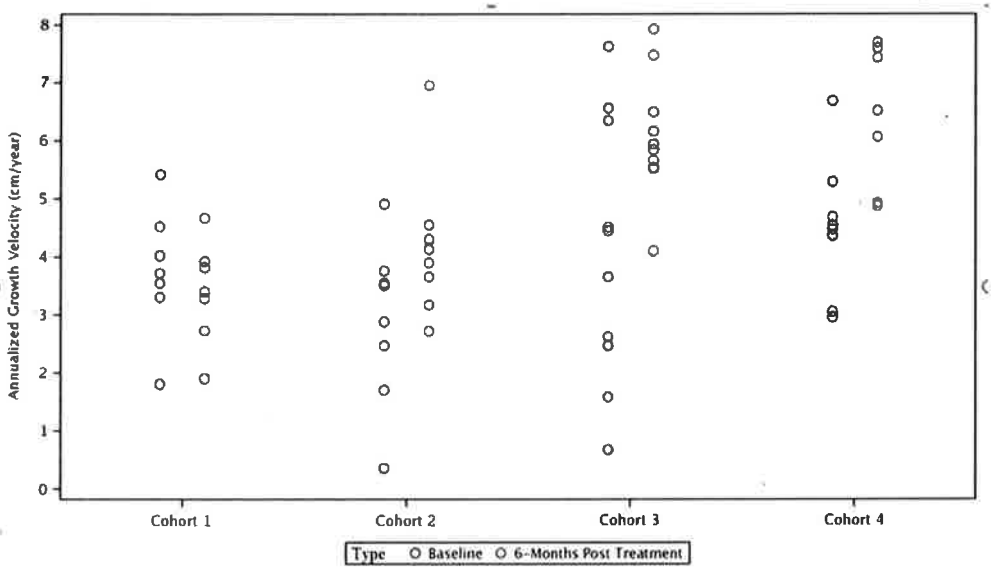
a: Change from Baseline = Current Value - Baseline.

The two-sided p-value is based on the paired t-test.

* One Japanese subject was included.

Source: Module 5.3.5.2.1-1, 111-202 CSR, Table 14.2.2.1

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）



AGV, annualized growth velocity.
Subjects who have both non-missing Baseline and Day 183 AGV are included.
Baseline AGV was established using 111-901 data in the 6 months prior to the screening visit in 111-202.
AGV at Day 183 visit is defined on standing height as ((Height at Day 183 Visit - Height at Baseline Visit)/(Date at Day 183 Visit - Baseline Visit Date)) x 365.25.
* One Japanese subject was included in Cohort2.
Source: Module 5.3.5.2.1-1, 111-202 CSR, Figure 14.2.2.3

最初の 6 カ月間に、15 µg/kg の BMN 111 連日投与で年間成長速度の平均値がベースラインの 4.044 cm/年から 6.058 cm/年（Day 183）に改善した。この数値は、同年代の標準身長の小児における成長速度（CDC 2017）と同じ範囲内であり、おおむね良好な忍容性を示す用量の BMN 111 で成長速度が促進しうるという proof-of-concept が裏付けられた。

全試験期間

全試験期間の年間成長速度（コホート 3 及び 4）を表 2.7.6.3-7 に示す。

コホート 3（15 µg/kg）及びコホート 4（30 µg/kg）の長期投与データから、臨床的に意義のある年間成長速度の改善効果が試験期間をとおして維持されることが確認された。

コホート 3 及び 4 での年間成長速度のベースラインからの平均変化量は、試験期間をとおして一貫していた。（図 2.7.6.3-5）。

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）（1/2）

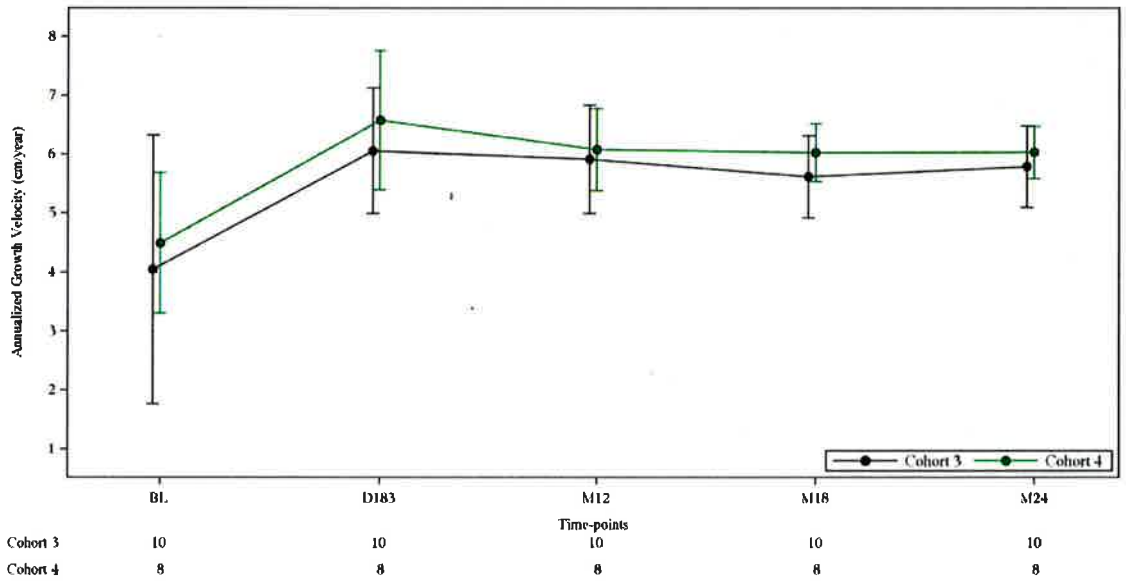
Measure Visit Statistic	Cohort 3 (15 µg/kg) (N = 10)	Cohort 4 (30 µg/kg) (N = 8)	Cohorts 3 & 4 (N = 18)
Annualized Growth Velocity (cm/year)			
Baseline			
n	10	8	18
Mean (SD)	4.044 (2.2751)	4.492 (1.1889)	4.243 (1.8370)
Median	4.046	4.491	4.449
Min , Max	0.68 , 7.61	2.95 , 6.67	0.68 , 7.61
Day 183			
n	10	8	18
Mean (SD)	6.058 (1.0668)	6.577 (1.1800)	6.289 (1.1163)
Median	5.884	6.957	6.103
Min , Max	4.12 , 7.92	4.88 , 7.67	4.12 , 7.92
Change from Baseline[a] to Day 183			
n	10	8	18
Mean (SD)	2.014 (1.9990)	2.085 (2.1375)	2.045 (1.9995)
Median	2.652	2.899	2.899
Min , Max	-2.08 , 4.89	-1.73 , 4.53	-2.08 , 4.89
95% CI	0.58 , 3.44	0.30 , 3.87	1.05 , 3.04
P-value	0.0111	0.0282	0.0004
Month 12			
n	10	8	18
Mean (SD)	5.912 (0.9195)	6.077 (0.6953)	5.985 (0.8086)
Median	5.571	6.027	5.853
Min , Max	4.89 , 7.07	5.13 , 6.99	4.89 , 7.07
Change from Baseline[a] to Month 12			
n	10	8	18
Mean (SD)	1.868 (2.0182)	1.585 (1.6406)	1.742 (1.8126)
Median	1.787	1.592	1.592
Min , Max	-1.01 , 4.21	-0.83 , 3.88	-1.01 , 4.21
95% CI	0.42 , 3.31	0.21 , 2.96	0.84 , 2.64
P-value	0.0168	0.0292	0.0008
Month 18			
n	10	8	18
Mean (SD)	5.616 (0.6961)	6.027 (0.4912)	5.799 (0.6326)
Median	5.860	6.136	5.979
Min , Max	4.14 , 6.32	5.10 , 6.71	4.14 , 6.71
Change from Baseline[a] to Month 18			
n	10	8	18
Mean (SD)	1.572 (1.9706)	1.535 (1.1799)	1.556 (1.6216)
Median	1.939	1.613	1.613
Min , Max	-1.42 , 4.22	0.04 , 3.17	-1.42 , 4.22
95% CI	0.16 , 2.98	0.55 , 2.52	0.75 , 2.36
P-value	0.0326	0.0079	0.0008

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）（2/2）

Measure Visit Statistic	Cohort 3 (15 µg/kg) (N = 10)	Cohort 4 (30 µg/kg) (N = 8)	Cohorts 3 & 4 (N = 18)
Month 24			
n	10	8	18
Mean (SD)	5.788 (0.6911)	6.030 (0.4444)	5.896 (0.5911)
Median	5.931	6.201	5.997
Min , Max	4.23 , 6.48	5.25 , 6.44	4.23 , 6.48
Change from Baseline[a] to Month 24			
n	10	8	18
Mean (SD)	1.744 (1.7974)	1.538 (1.3387)	1.652 (1.5682)
Median	2.066	1.603	1.603
Min , Max	-1.13 , 3.81	-0.34 , 3.50	-1.13 , 3.81
95% CI	0.46 , 3.03	0.42 , 2.66	0.87 , 2.43
p-value	0.0134	0.0141	0.0003

AGV, annualized growth velocity; CI, confidence interval; Max, maximum; Min, minimum; N, total number of subjects in cohort; n, number of subjects who have available assessments at both the Baseline visit and the post-Baseline visit; SD, standard deviation.
Baseline AGV was established using 111-901 data in the 6 months prior to the screening visit in 111-202.
AGV at Day 183 visit is defined on standing height as ((Height at Day 183 Visit - Height at Baseline Visit)/(Date at Day 183 Visit - Baseline Visit Date)) x 365.25. Other AGVs presented in the table are defined similarly.
a: Change from Baseline = Current Value - Baseline. The two-sided p-value is based on the two-sided paired t-test.
Source: Module 5.3.5.2.1-1, 111-202 CSR, Table 14.2.2.2.

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）



AGV, annualized growth velocity.
Whisker bars represent one standard deviation above and below the mean.
Baseline AGV was established using 111-901 data in the 6 months prior to the screening visit in 111-202.

AGV at Day 183 visit is defined on standing height as
((Height at Day 183 Visit - Height at Baseline Visit)/(Date at Day 183 Visit - Baseline Visit Date)) x 365.25.
Other AGVs presented in the table are defined similarly.
Source: Module 5.3.5.2.1-1, 111-202 CSR, Figure 14.2.2.6

本試験の最初の 6 カ月間の成長データの解析結果から有効性が期待できる最小臨床用量を 15 µg/kg とした。これを踏まえ、コホート 1 及び 2 の計 12 例（コホート 2 の日本人 1 例を含む）は継続投与期間中に投与量を 15 µg/kg に増量した。コホート 1 及び 2 で増量した被験者を対象とした全試験期間の年間成長速度を表 2.7.6.3-8 に示す。

15 µg/kg に増量したコホート 1 及び 2 の計 12 例での年間成長速度のベースラインからの平均変化量（SD）は、増量後 6 カ月で 2.308（1.9299）cm/年、増量後 12 カ月で 2.112（1.3107） cm/年であり、15 µg/kg 増量後はコホート 3 及び 4 と同程度の改善効果が認められた。これによって、最初の 6 カ月間に認められた用量反応性がさらに裏付けられた。

日本人 1 例（コホート 2）では、15 µg/kg に増量後 6 カ月時の年間成長速度は 5[redacted] cm/年であり、増量後 12 カ月時の年間成長速度は 5[redacted] cm/年であった。ベースラインからの変化量は、増量後 6 カ月時で 2.082 cm/年、増量後 12 カ月時で 1.702 cm/年であった［111-202 試験、日本人帳票（5.3.5.2.1-2）Table 14.2.2.3］。

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）（1/2）

Measures Visit Statistic	Cohort 1 (2.5 µg/kg, 15 µg/kg) (N = 6)	Cohort 2 (7.5 µg/kg, 15 µg/kg) (N = 6*)	Cohorts 1 & 2 (N = 12*)
Annualized Growth Velocity (cm/year)			
Baseline			
n	6	6*	12*
Mean (SD)	3.629 (1.1586)	3.510 (0.8327)	3.570 (0.9639)
Median	3.625	3.526	3.543
Min , Max	1.81 , 5.40	2.47 , 4.90	1.81 , 5.40
Day 183			
n	6	6*	12*
Mean (SD)	3.631 (0.6599)	4.261 (1.4883)	3.946 (1.1459)
Median	3.606	4.093	3.855
Min , Max	2.73 , 4.66	2.72 , 6.96	2.72 , 6.96
Change from Baseline[b] to [Day 183]			
n	6	6*	12*
Mean (SD)	0.002 (1.3680)	0.751 (1.1170)	0.376 (1.2533)
Median	0.029	0.567	0.295
Min , Max	-2.12 , 2.01	-0.59 , 2.07	-2.12 , 2.07

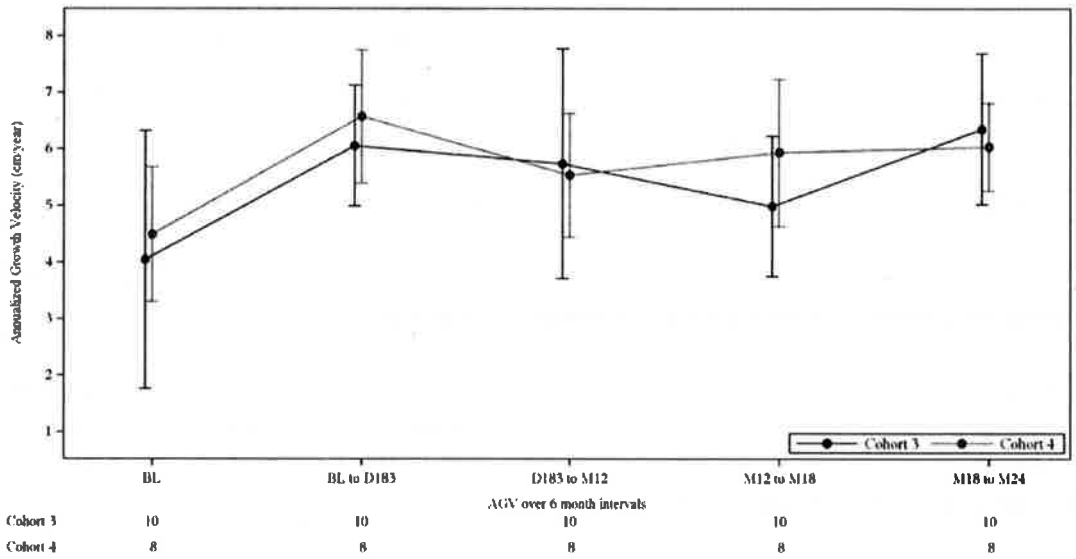
表 2.7.6.3-8 全試験期間の年間成長速度（コホート 1 及び 2 の増量被験者）（111-202 試験：有効性解析対象集団）（2/2）

Measures Visit Statistic	Cohort 1 (2.5 µg/kg, 15 µg/kg) (N = 6)	Cohort 2 (7.5 µg/kg, 15 µg/kg) (N = 6*)	Cohorts 1 & 2 (N = 12*)
1st Visit with >= 6 Months On 15 µg/kg[a]			
n	6	6*	12*
Mean (SD)	5.295 (2.0118)	6.459 (0.8286)	5.877 (1.5879)
Median	5.161	6.344	5.603
Min , Max	2.65 , 8.81	5.57 , 7.50	2.65 , 8.81
Change from Baseline[b] to [1st Visit with ≥ 6 Months on 15 µg/kg]			
n	6	6*	12*
Mean (SD)	1.666 (2.4961)	2.949 (0.9879)	2.308 (1.9299)
Median	0.945	2.674	2.629
Min , Max	-0.89 , 5.51	2.08 , 4.90	-0.89 , 5.51
1st Visit with ≥ 12 Months On 15 µg/kg			
n	3	6*	9*
Mean (SD)	5.521 (1.8338)	5.755 (0.9532)	5.677 (1.1926)
Median	4.664	5.424	5.245
Min , Max	4.27 , 7.63	4.86 , 7.48	4.27 , 7.63
Change from Baseline[b] to [1st Visit with ≥ 12 Months on 15 µg/kg]			
n	3	6*	9*
Mean (SD)	1.846 (2.1466)	2.245 (0.9176)	2.112 (1.3107)
Median	0.650	2.139	1.702
Min , Max	0.56 , 4.32	1.35 , 3.70	0.56 , 4.32

AGV, annualized growth velocity; Max, maximum; Min, minimum; N, total number of subjects in cohort; n, number of subjects; SD, standard deviation.
Baseline AGV was established using 111-901 data in the 6 months prior to the screening visit in 111-202.
AGV at 1st visit with >= 6 months on 15 ug/kg is defined on standing height as ((Height at 1st Visit with >= 6 Months on 15 µg/kg - Height at 1st Visit on 15 µg/kg)/(Date of the 1st Visit with >= 6 months on 15 µg/kg - Date of at 1st Visit on 15 µg/kg)) x 365.25. Other AGVs presented in the table are defined similarly.
a: Subjects were switched to 15 µg/kg at different visits after Day 183. Only Cohort 1 and 2 subjects who switched to 15 µg/kg were included in the analysis.
b: Change from Baseline = Current Value - Baseline.
* One Japanese subject was included.
Source: Module 5.3.5.2.1-1, 111-202 CSR, Table 14.2.2.3

全試験期間のコホート 3 及び 4 での平均年間成長速度の 6 カ月ごと（ベースライン～Day 183、Day 183～12 カ月目、12～18 カ月目、18～24 カ月目）の推移を図 2.7.6.3-6 に示す。

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）



AGV, annualized growth velocity.
Whisker bars represent one standard deviation above and below the mean.
Baseline AGV was established using 111-901 data in the 6 months prior to the screening visit in 111-202.
AGV at Day 183 visit is defined on standing height as
((Height at Day 183 Visit - Height at Baseline Visit)/(Date at Day 183 Visit - Baseline Visit Date)) x 365.25.
Source: Module 5.3.5.2.1-1, 111-202 CSR, Figure 14.2.2.7

2) 身長 Z スコア

最初の 6 カ月間

身長 Z スコアとそのベースラインからの変化量を表 2.7.6.3-9 に示す。

年間成長速度と同様に、身長 Z スコアのベースラインからの変化量にも用量反応性が認められた。立位身長 Z スコアのベースラインからの平均変化量（SD）は、コホート 3 及び 4 でそれぞれ 0.229（0.1505）及び 0.265（0.1869）であり、標準身長（Z スコアが 0 に相当）と比較しても改善傾向が認められた。

日本人 1 例（コホート 2）の身長 Z スコアは、ベースラインで−4[redacted]、Day 183 で−4[redacted] であった。Day 183 時点の身長 Z スコアのベースラインからの変化量は 0.065 であった［111-202 試験、日本人帳票（5.3.5.2.1-2）Table 14.2.1.8］。

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）

Measure Visit Statistic	Cohort 1 (2.5 µg/kg) (N = 8)	Cohort 2 (7.5 µg/kg) (N = 8*)	Cohort 3 (15 µg/kg) (N = 10)	Cohort 4 (30 µg/kg) (N = 8)	All Cohorts (N = 34*)
Height z-score					
Baseline					
n	7	8*	10	8	33*
Mean (SD)	-6.056 (0.6331)	-5.145 (0.8530)	-4.613 (1.1355)	-5.193 (0.7486)	-5.189 (0.9940)
Median	-6.090	-5.063	-4.848	-4.959	-5.076
Min , Max	-6.67 , -4.82	-6.48 , -3.95	-6.26 , -2.61	-6.43 , -4.34	-6.67 , -2.61
Day 183					
N	7	8*	10	8	33*
Mean (SD)	-6.064 (0.5262)	-5.067 (0.7627)	-4.383 (1.0637)	-4.928 (0.8228)	-5.038 (1.0065)
Median	-6.037	-5.021	-4.570	-4.754	-4.942
Min , Max	-6.64 , -5.08	-6.18 , -4.07	-6.18 , -2.52	-6.18 , -3.94	-6.64 , -2.52
Change from Baseline[a] to Day 183					
n	7	8*	10	8	33*
Mean (SD)	-0.008 (0.1788)	0.078 (0.1440)	0.229 (0.1505)	0.265 (0.1869)	0.151 (0.1914)
Median	0.012	0.084	0.264	0.256	0.124
Min , Max	-0.26 , 0.30	-0.12 , 0.31	0.01 , 0.49	-0.07 , 0.49	-0.26 , 0.49
95% CI	-0.17 , 0.16	-0.04 , 0.20	0.12 , 0.34	0.11 , 0.42	0.08 , 0.22
p-value	0.9060	0.1699	0.0009	0.0051	<.0001

ACH, achondroplasia; CI, confidence interval; Max, maximum; Min, minimum; N, total number of subjects in cohort; n, number of subjects who have available assessments at both the Baseline visit and Day 183 visit; SD, standard deviation.
Baseline is defined as the last available assessment before the first dose of study drug.
a: Change from Baseline = Current Value - Baseline. The two-sided p-value is based on the paired t-test.
Z-scores are derived using non-ACH age-sex-specific reference data (means and standard deviations) per Centers for Disease Control and Prevention (CDC).
* One Japanese subject was included.
Source: Module 5.3.5.2.1-1, 111-202 CSR, Table 14.2.1.2.1

全試験期間

全試験期間のコホート 3 及び 4 の身長 Z スコアを表 2.7.6.3-10 に示す。また、治療前（111-901 試験）及び全試験期間の身長 Z スコアの平均値の推移を図 2.7.6.3-7 に示す。

長期の投与期間中に、身長 Z スコアはベースラインと比較してさらに改善した。コホート 3 及び 4 では一貫して同程度の改善効果がみられ、いずれのコホートとも、24 カ月目の身長 Z スコアのベースラインからの変化量には臨床的に意義のある差が認められた。

日本人 1 例（コホート 2）の身長 Z スコアは、ベースラインの−4[redacted] から 15 µg/kg に増量後 6 カ月時で−4[redacted]、増量後 12 カ月時で−4[redacted] に改善した。ベースラインからの身長 Z スコアの変化量は、増量後 6 カ月時で 0.323、増量後 12 カ月時で 0.348 であった［111-202 試験、日本人帳票（5.3.5.2.1-2）Table 14.2.1.8］。

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）（1/2）

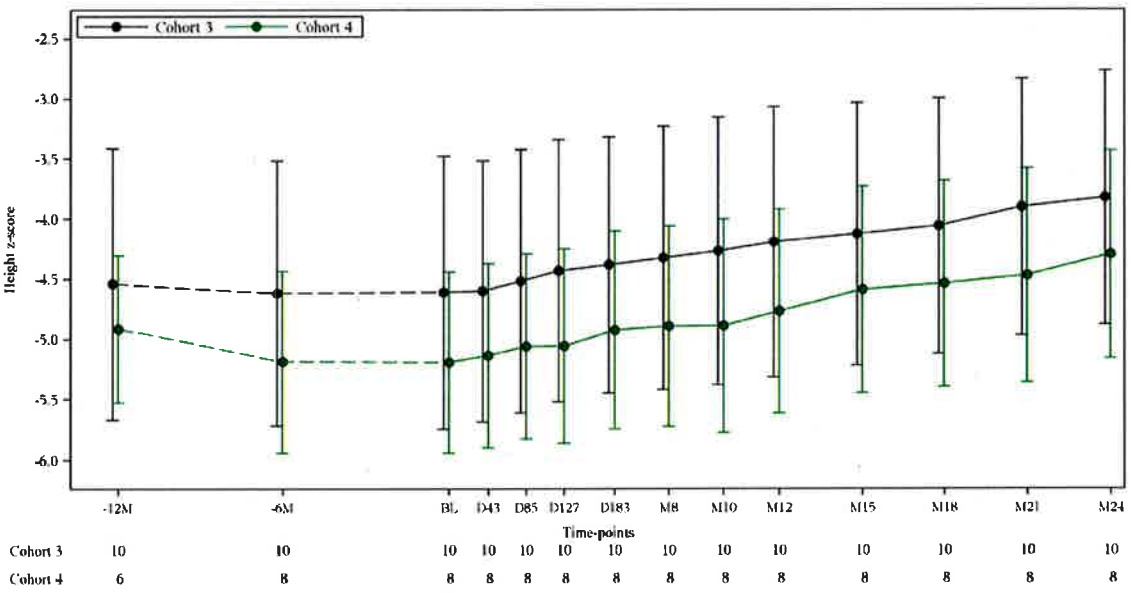
Measure Visit Statistic	Cohort 3 (15 µg/kg) (N = 10)	Cohort 4 (30 µg/kg) (N = 8)	Cohorts 3 & 4 (N = 18)
Height Z-score			
Baseline			
n	10	8	18
Mean (SD)	-4.613 (1.1355)	-5.193 (0.7486)	-4.871 (1.0007)
Median	-4.848	-4.959	-4.883
Min , Max	-6.26 , -2.61	-6.43 , -4.34	-6.43 , -2.61
Day 183			
n	10	8	18
Mean (SD)	-4.383 (1.0637)	-4.928 (0.8228)	-4.625 (0.9773)
Median	-4.570	-4.754	-4.607
Min , Max	-6.18 , -2.52	-6.18 , -3.94	-6.18 , -2.52
Change from Baseline[a] to Day 183			
n	10	8	18
Mean (SD)	0.229 (0.1505)	0.265 (0.1869)	0.245 (0.1635)
Median	0.264	0.256	0.256
Min , Max	0.01 , 0.49	-0.07 , 0.49	-0.07 , 0.49
95% CI Limit	0.12 , 0.34	0.11 , 0.42	0.16 , 0.33
P-value	0.0009	0.0051	<.0001
Month 12			
n	10	8	18
Mean (SD)	-4.193 (1.1226)	-4.769 (0.8472)	-4.449 (1.0244)
Median	-4.369	-4.529	-4.444
Min , Max	-5.88 , -2.31	-6.14 , -3.84	-6.14 , -2.31
Change from Baseline[a] to Month 12			
n	10	8	18
Mean (SD)	0.420 (0.0696)	0.424 (0.2115)	0.422 (0.1449)
Median	0.427	0.416	0.427
Min , Max	0.30 , 0.53	0.11 , 0.79	0.11 , 0.79
95% CI Limit	0.37 , 0.47	0.25 , 0.60	0.35 , 0.49
P-value	<.0001	0.0008	<.0001
Month 18			
n	10	8	18
Mean (SD)	-4.061 (1.0639)	-4.541 (0.8554)	-4.274 (0.9803)
Median	-4.092	-4.231	-4.156
Min , Max	-5.87 , -2.37	-5.94 , -3.63	-5.94 , -2.37
Change from Baseline[a] to Month 18			
n	10	8	18
Mean (SD)	0.552 (0.1891)	0.652 (0.2354)	0.596 (0.2105)
Median	0.531	0.701	0.600
Min , Max	0.24 , 0.79	0.23 , 0.95	0.23 , 0.95
95% CI Limit	0.42 , 0.69	0.45 , 0.85	0.49 , 0.70
P-value	<.0001	0.0001	<.0001

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）（2/2）

Measure Visit Statistic	Cohort 3 (15 µg/kg) (N = 10)	Cohort 4 (30 µg/kg) (N = 8)	Cohorts 3 & 4 (N = 18)
Month 24			
n	10	8	18
Mean (SD)	-3.825 (1.0560)	-4.297 (0.8646)	-4.035 (0.9780)
Median	-3.893	-3.990	-3.990
Min , Max	-5.67 , -2.38	-5.63 , -3.37	-5.67 , -2.38
Change from Baseline[a] to Month 24			
n	10	8	18
Mean (SD)	0.788 (0.2842)	0.896 (0.3010)	0.836 (0.2883)
Median	0.829	0.945	0.867
Min , Max	0.23 , 1.15	0.35 , 1.23	0.23 , 1.23
95% CI Limit	0.58 , 0.99	0.64 , 1.15	0.69 , 0.98
P-value	<.0001	<.0001	<.0001

ACH, achondroplasia; CDC, Centers for Disease Control and Prevention; CI, confidence interval; Max, maximum; Min, minimum; N, total number of subjects in cohort; n, number of subjects who have available assessments at both the Baseline visit and the post-Baseline visit.; SD, standard deviation.
Baseline is defined as the last available assessment before the first dose of study drug.
a: Change from Baseline = Current Value - Baseline. The two-sided p-value is based on the paired t-test.
Z-scores are derived using non-ACH age-sex-specific reference data (means and standard deviations) per Centers for Disease Control and Prevention (CDC).
Source: Module 5.3.5.2.1-1, 111-202 CSR, Table 14.2.1.5.1

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）



CDC, Centers for Disease Control and Prevention.
Whisker bars represent one standard deviation above and below the mean.
Dashed line refers to the data in 111-901, solid line refers to the data in 111-202.
The number of subjects with available data at that time-point are displayed.

Source: Module 5.3.5.2.1-1, 111-202 CSR, Figure 14.2.1.5

3) 身体比率

身体比率の全体の要約は、最初の 6 カ月間（全コホート）、全試験期間（コホート 3 及び 4）、及び全試験期間（コホート 1 及び 2 の増量被験者）に分けて、それぞれ 111-202 試験総括報告書（5.3.5.2.1-1）の Table 14.2.3.1、Table 14.2.3.2、及び Table 14.2.3.3 に示した。

(1) 上体と下体の身体比率

最初の 6 カ月間

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を表 2.7.6.3-11 に示す。

最初の 6 カ月間では、いずれのコホートでも、上体と下体の身体比率の変化にベースラインからの差は認められなかった。

日本人 1 例（コホート 2）の上体と下体の身体比率は、ベースラインが 1[redacted]、Day 183 が 1[redacted]であった。Day 183 の上体と下体の身体比率のベースラインからの変化量は−0.031 であった［111-202 試験、日本人帳票（5.3.5.2.1-2）Table 14.2.3.3］。

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）

Measure Visit Statistic	Cohort 1 (2.5 µg/kg) (N = 8)	Cohort 2 (7.5 µg/kg) (N = 8*)	Cohort 3 (15 µg/kg) (N = 10)	Cohort 4 (30 µg/kg) (N = 8)	All Cohorts (N = 34*)
Upper to Lower Body Ratio					
Baseline					
n	7	8*	10	8	33*
Mean (SD)	2.094 (0.0984)	2.027 (0.1793)	1.911 (0.2286)	1.962 (0.1822)	1.990 (0.1889)
Median	2.111	2.023	1.982	1.893	2.014
Min , Max	1.95 , 2.22	1.78 , 2.37	1.45 , 2.15	1.79 , 2.24	1.45 , 2.37
Day 183					
n	7	8*	10	8	33*
Mean (SD)	2.074 (0.0773)	2.030 (0.1901)	1.887 (0.2101)	1.931 (0.1293)	1.972 (0.1757)
Median	2.052	2.002	1.949	1.923	1.991
Min , Max	1.97 , 2.17	1.81 , 2.44	1.47 , 2.13	1.75 , 2.13	1.47 , 2.44
Change from Baseline[a] to Day 183					
n	7	8*	10	8	33*
Mean (SD)	-0.021 (0.0626)	0.003 (0.0510)	-0.024 (0.0369)	-0.030 (0.0811)	-0.018 (0.0573)
Median	-0.004	-0.016	-0.015	-0.033	-0.018
Min , Max	-0.11 , 0.07	-0.04 , 0.09	-0.09 , 0.02	-0.16 , 0.11	-0.16 , 0.11
95% CI	-0.08 , 0.04	-0.04 , 0.05	-0.05 , 0.00	-0.10 , 0.04	-0.04 , 0.00
P-value	0.4156	0.8719	0.0743	0.3265	0.0785

Max, maximum; Min, minimum; N, total number of subjects in cohort; n, number of subjects who have available assessments at both the Baseline visit and Day 183 visit; SD, standard deviation.

Baseline is defined as the last available assessment before the first dose of study drug.
a: Change from Baseline = Current Value - Baseline. The two-sided p-value is based on the paired t-test.
* One Japanese subject was included.
Source: Module 5.3.5.2.1-1, 111-202 CSR, Table 14.2.3.1.1

全試験期間

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を表 2.7.6.3-12 に示す。

24 カ月の全試験期間をとおして、コホート 3 及び 4 ともに、上体と下体の身体比率のベースラインからの変化量に臨床的に意義のある差は認められなかった。コホート 3（10 例）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は、Day 183 で−0.024（95% CI：−0.05, 0.00、P = 0.0743）、12 カ月目で−0.032（95% CI：−0.06, 0.00、P = 0.0498）、18 カ月目で−0.036（95% CI：−0.08, 0.00、P = 0.0741）、及び 24 カ月目で−0.067（95% CI：−0.10, −0.03、P = 0.0012）であった。

コホート 4（8 例）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は、Day 183 で−0.030（95% CI：−0.10, 0.04、P = 0.3265）、12 カ月目で−0.053（95% CI：−0.12, 0.01、P = 0.1070）、18 カ月目で−0.095（95% CI：−0.17, −0.02、P = 0.0252）、及び 24 カ月目で−0.121（95% CI：−0.21, −0.03、P = 0.0142）であった。

日本人 1 例（コホート 2）の上体と下体の身体比率は、ベースラインが 1[redacted] であり、15 μg/kg に増量後 6 カ月時で 1[redacted]、増量後 12 カ月時で 1[redacted] であった。上体と下体の身体比率のベースラインからの変化量は、増量後 6 カ月で−0.009、増量後 12 カ月で−0.013 であった［111-202 試験、日本人帳票（5.3.5.2.1-2）Table 14.2.3.3］。

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）（1/2）

Measure Visit Statistic	Cohort 3 (15 µg/kg) (N = 10)	Cohort 4 (30 µg/kg) (N = 8)	Cohorts 3 & 4 (N = 18)
Upper to Lower Body Ratio			
Baseline			
n	10	8	18
Mean (SD)	1.911 (0.2286)	1.962 (0.1822)	1.933 (0.2049)
Median	1.982	1.893	1.921
Min , Max	1.45 , 2.15	1.79 , 2.24	1.45 , 2.24
Day 183			
n	10	8	18
Mean (SD)	1.887 (0.2101)	1.931 (0.1293)	1.907 (0.1754)
Median	1.949	1.923	1.928
Min , Max	1.47 , 2.13	1.75 , 2.13	1.47 , 2.13
Change from Baseline[a] to Day 183			
n	10	8	18
Mean (SD)	-0.024 (0.0369)	-0.030 (0.0811)	-0.027 (0.0587)
Median	-0.015	-0.033	-0.025
Min , Max	-0.09 , 0.02	-0.16 , 0.11	-0.16 , 0.11
95% CI	-0.05 , 0.00	-0.10 , 0.04	-0.06 , 0.00
P-value	0.0743	0.3265	0.0719
Month 12			
n	10	8	18
Mean (SD)	1.879 (0.2224)	1.909 (0.1611)	1.892 (0.1926)
Median	1.921	1.916	1.916
Min , Max	1.43 , 2.14	1.69 , 2.21	1.43 , 2.21
Change from Baseline[a] to Month 12			
n	10	8	18
Mean (SD)	-0.032 (0.0447)	-0.053 (0.0807)	-0.041 (0.0621)
Median	-0.031	-0.034	-0.034
Min , Max	-0.09 , 0.06	-0.21 , 0.07	-0.21 , 0.07
95% CI	-0.06 , 0.00	-0.12 , 0.01	-0.07 , -0.01
P-value	0.0498	0.1070	0.0118
Month 18			
n	10	8	18
Mean (SD)	1.875 (0.2360)	1.867 (0.1329)	1.871 (0.1918)
Median	1.918	1.878	1.898
Min , Max	1.40 , 2.21	1.67 , 2.10	1.40 , 2.21
Change from Baseline[a] to Month 18			
n	10	8	18
Mean (SD)	-0.036 (0.0561)	-0.095 (0.0945)	-0.062 (0.0790)
Median	-0.041	-0.073	-0.061
Min , Max	-0.12 , 0.05	-0.29 , -0.01	-0.29 , 0.05
95% CI	-0.08 , 0.00	-0.17 , -0.02	-0.10 , -0.02
P-value	0.0741	0.0252	0.0040

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）（2/2）

Measure Visit Statistic	Cohort 3 (15 µg/kg) (N = 10)	Cohort 4 (30 µg/kg) (N = 8)	Cohorts 3 & 4 (N = 18)
Month 24			
n	10	8	18
Mean (SD)	1.844 (0.2110)	1.840 (0.1274)	1.842 (0.1739)
Median	1.880	1.851	1.856
Min , Max	1.40 , 2.10	1.63 , 2.06	1.40 , 2.10
Change from Baseline[a] to Month 24			
n	10	8	18
Mean (SD)	-0.067 (0.0451)	-0.121 (0.1058)	-0.091 (0.0804)
Median	-0.052	-0.129	-0.074
Min , Max	-0.13 , -0.01	-0.31 , 0.03	-0.31 , 0.03
95% CI	-0.10 , -0.03	-0.21 , -0.03	-0.13 , -0.05
P-value	0.0012	0.0142	0.0002

CI, confidence interval; Max, maximum; Min, minimum; N, total number of subjects in cohort; n, number of subjects; SD, standard deviation.
Baseline is defined as the last available assessment before the first dose of study drug.
a: Change from Baseline = Current Value - Baseline. The two-sided p-value is based on the paired t-test.
Source: Module 5.3.5.2.1-1, 111-202 CSR, Table 14.2.3.2.1

(2) 四肢（上腕と下腕、上腿と下腿）の比率

最初の 6 カ月間及び全試験期間

上体と下体の身体比率と同様に、最初の 6 カ月間（全コホート）及び継続投与期間（コホート 3 及び 4）のいずれでも、上腕と下腕の長さの比率及び上腿と下腿の長さの比率のベースラインからの変化量に臨床的に意義のある差は認められなかった［111-202 試験総括報告書（5.3.5.2.1-1）Table 14.2.3.2.1］。

日本人 1 例（コホート 2）での経時的な上腕と下腕の長さの比率及び上脚と下脚の長さの比率には、最初の 6 カ月間及び継続投与期間のいずれにおいても、臨床的に意義のある変化は認められなかった［111-202 試験、日本人帳票（5.3.5.2.1-2）Table 14.2.3.3］。

4) 体重 Z スコア及び BMI

体重 Z スコアのベースラインからの平均変化量（SD）は、コホート 3（10 例、15 µg/kg）では Day 183 で 0.092（0.2274）、12 カ月目で 0.121（0.1925）、18 カ月目で 0.164（0.2409）、及び 24 カ月目で 0.149（0.4605）であった。同様に、コホート 4（8 例、30 µg/kg）では、Day 183 で 0.095（0.1537）、12 カ月目で 0.185（0.1763）、18 カ月目で 0.354（0.1781）、及び 24 カ月目で 0.353（0.2665）であった［111-202 試験総括報告書（5.3.5.2.1-1）Table 14.2.1.5］。

日本人1例（コホート2）での体重Zスコアのベースラインからの変化量は、Day 183で0[redacted]、15 μg/kgに増量後6カ月時で0[redacted]、増量後12カ月時で0[redacted]であった［111-202試験、日本人帳票（5.3.5.2.1-2）Table 14.2.1.8］。

BMIは、24カ月の試験期間中に5～14歳（本試験の登録基準）のACH患者で予想されるBMIの50パーセンタイル値（20.5 kg/m²～25 kg/m²）（Hoover-Fong 2008）の範囲付近で増加した。全試験期間のコホート3及び4全体で、24カ月目のBMIのベースラインから変化量の中央値は0.63 kg/m²（範囲：−2.4～2.8 kg/m²）であった［111-202試験総括報告書（5.3.5.2.1-1）Table 14.2.1.6］。

日本人1例（コホート2）でのBMIは、ベースラインの2[redacted].5 kg/m²から24カ月目に2[redacted].5 kg/m²に増加した［111-202試験総括報告書（5.3.5.2.1-1）Listing 16.2.6.4］。

2.7.6.3.2.5.2 探索的有効性評価項目

1) 画像評価

画像評価として、心エコー検査、定量CT画像検査、脊椎X線検査、及び下肢X線検査を実施した。また、左手のX線画像から骨年齢を評価した。

心エコー検査

2Dシリアルエコーを実施し、心室の大きさ、心筋機能、並びに心臓弁の完全性及び機能を評価した。2年の試験期間をとおして、解剖学的又は機能的な心臓の異常は認められなかった。

日本人1例の心エコー検査結果に特記すべき所見は認められなかった［111-202試験総括報告書（5.3.5.2.1-1）Listing 16.2.8.4］。

定量CT画像検査

ベースライン、6週時、6、12、及び24カ月目の来院時に定量CT画像検査を実施し、脛骨及び橈骨（両長骨の中心に近い部分と末端部分）の骨塩量及び骨密度を評価した。2年の試験期間をとおして、検査した部位のいずれでも、骨塩量及び骨密度に重要な変化は認められなかった。

日本人1例の定量CT画像検査結果に特記すべき所見は認められなかった［111-202試験総括報告書（5.3.5.2.1-1）Listing 16.2.6.6.4］。

脊椎X線

ベースライン、6及び24カ月の来院時に脊椎X線検査を実施し、脊柱変形、椎体及び脊柱管の大きさ、並びに解剖学的構造を評価した。胸椎後弯角及び腰仙前弯角に明らかな変化は認められなかった。椎体の高さに比例的な増加がみられたものの、腰椎の椎弓根間の距離及び腰部脊柱管の幅に変化は認められなかった。

日本人1例の脊椎X線検査結果に特記すべき所見は認められなかった［111-202試験総括報告書（5.3.5.2.1-1）Listing 16.2.6.6.7］。

下肢X線

治験実施計画書の改訂第1版以降、脛骨の近位及び遠位の成長板、並びに大腿骨の遠位の成長板を含む下肢の遠位部のX線検査を実施し、成長板の変化及び異常（特に脛骨弯曲）を評価した。成長板の高さ及び幅に増加がみられ、治験薬に起因する異常は認められなかった。脛骨弯曲角に変化は認められなかった。脛骨及び腓骨の長さは1対1の比で伸長した。コホート1及び2のベースライン値は測定していない。

日本人1例の下肢X線検査結果に特記すべき所見は認められなかった［111-202試験総括報告書（5.3.5.2.1-1）Listing 16.2.6.6.6］。

骨年齢

骨年齢を推定するために、ベースライン及びDay 1以降6カ月ごとに左手のX線検査を実施し、手根骨、中手骨、及び指骨の成長の解剖学的異常を評価するとともに、骨格成長の進行を評価した。手の骨の伸長、並びに橈骨及び尺骨の遠位の成長板の増加がみられた。骨年齢の推定では骨成熟の異常な加速はみられず、暦年齢と骨年齢の比は24カ月目の試験終了時点で約1のまま変化していなかった。

日本人1例の骨年齢に特記すべき所見は認められなかった。ベースライン時及び24カ月目の暦年齢はそれぞれ1[redacted].68歳及び1[redacted].78歳であり、骨年齢はそれぞれ[redacted].00歳及び1[redacted].50歳であった［111-202試験総括報告書（5.3.5.2.1-1）Listing 16.2.6.6.5］。

2) 肘関節の可動域

全体として、ほとんどの被験者ではベースラインの伸展位がマイナスであり、屈曲位は約140度であった。最初の6カ月間に被験者の腕の屈伸能力に著明な改善又は悪化は認められず、24カ月の全試験期間をとおして変化は認められなかった。

日本人1例の肘関節の可動域に特記すべき所見は認められなかった。ベースラインの伸展位は−20.5度、屈曲位は141.5度であり、24カ月目の伸展位は−41度、屈曲位は130.5度であった［111-202試験総括報告書（5.3.5.2.1-1）Listing 16.2.6.6.8］。

3) 睡眠時無呼吸

睡眠時呼吸障害の悪化又は新規の発症を評価するため、睡眠ポリグラフ検査を実施した。コホート3及び4では、無呼吸低呼吸指数（中枢性、閉塞性）（睡眠1時間あたりの無呼吸及び低呼

吸を合わせた回数）5 以上の発生頻度が減少した。いずれのコホートでも、この無呼吸低呼吸指数の減少は、酸素飽和度低下指数（酸素飽和度が 3%以上低下した回数）の減少との関連性を認めなかった。

日本人 1 例では、睡眠時呼吸障害に特記すべき所見は認められなかった。無呼吸低呼吸指数は、ベースライン時の 18.6 Num/h から 24 カ月目には 12.4 Num/h に減少した［111-202 試験総括報告書（5.3.5.2.1-1）Listing 16.2.6.6.3.6］。

2.7.6.3.2.6 安全性の結果

2.7.6.3.2.6.1 有害事象

1) 有害事象の概要

全試験期間のコホート別の有害事象の要約を表 2.7.6.3-13 に示す。最初の 6 カ月間及び 18 カ月の継続投与期間の有害事象の要約は、111-202 試験総括報告書（5.3.5.2.1-1）の Table 14.3.1.1.1 及び Table 14.3.1.1.3 にそれぞれ示す。

本試験の最初の 6 カ月間に 35 例全例（100%）に 1 件以上の有害事象が発現し［111-202 試験総括報告書（5.3.5.2.1-1）Table 12.2.1.1］、そのうち 33 例（94.3%）に治験薬と関連のある有害事象が認められた。最初の 6 カ月間に重篤又はグレード 3 以上の有害事象は認められなかった。コホート 4 の 1 例（被験者番号：[redacted]-1035）は、間欠性ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群（非重篤、グレード 1）のために治験薬の投与を中止し、その後、両親の判断で試験参加を中止した。

全試験期間では、3 例（8.6%）に 3 件の重篤な有害事象（閉塞性睡眠時無呼吸、扁桃肥大、甲状舌管嚢胞）が発現したが、いずれも治験薬と関連なしと判断された。有害事象の大部分はグレード 1（軽度）であり、グレード 3 の有害事象は 4 例（11.4%）に認められたが、いずれも治験薬と関連なしと判断された。

本試験では、死亡及びグレード 4 の有害事象は認められなかった。有害事象のために試験を中止した被験者はいなかった。

日本人 1 例には、全試験期間で計 291 件の有害事象が発現したが、重篤な有害事象はなかった。全試験期間で最も多くみられた有害事象は、注射部位紅斑（276 件）であった。2 件を除き、全試験期間で発現した有害事象はいずれも軽度（グレード 1）であった。2 件の有害事象は失神（グレード 2 及び 3 が各 1 件）であり、治験薬と関連なしと判断された。グレード 4 以上の有害事象は認められなかった［111-202 試験、日本人帳票（5.3.5.2.1-2）Table 14.3.1.9.5、Listing 16.2.7.1、Listing 16.2.7.2］。

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）

	Cohort 1 (2.5 µg/kg) (N = 8)	Cohort 2 (7.5 µg/kg) (N = 8*)	Cohort 3 (15 µg/kg) (N = 10)	Cohort 4 (30 µg/kg) (N = 9)	All Cohorts (N = 35*)
Subjects with at Least 1 Reported TEAE, n (%)	8 (100.0)	8* (100.0)	10 (100.0)	9 (100.0)	35* (100.0)
Subjects with at Least 1 Reported Study Treatment-Related[a] TEAE, n (%)	7 (87.5)	8* (100.0)	9 (90.0)	9 (100.0)	33* (94.3)
Subjects with at Least 1 Reported SAE, n (%)	1 (12.5)	0	1 (10.0)	1 (11.1)	3 (8.6)
Subjects with at Least 1 Reported Study Treatment-Related[a] SAE, n (%)	0	0	0	0	0
Subjects Who Permanently Discontinued Study Drug due to TEAE, n (%)	0	0	0	1 (11.1)	1 (2.9)
Subjects Who Discontinued Study due to TEAE, n (%)	0	0	0	0	0
Subjects Who Died, n (%)	0	0	0	0	0

MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; N, total number of subjects in cohort; n, number of subjects; SAE, serious adverse event; TEAE, treatment-emergent adverse event.
TEAE is any AE that newly appeared or worsened in severity following the initiation of study drug.
AEs with a missing onset date will be considered treatment emergent. AEs were coded using MedDRA version 19.1
For Cohort 1 and Cohort 2, 6 of 8 subjects each were switched to 15 µg/kg after 6 months (Day 183).
a: Relationship to study drug was assessed by the investigator.
* One Japanese subject was included.
Source: Module 5.3.5.2.1-1, 111-202 CSR, Table 14.3.1.1.5

2) 比較的よくみられた有害事象

最初の 6 カ月間

最初の 6 カ月間に認められた PT 別のすべての有害事象を表 2.7.6.8-1 に示す。

最初の 6 カ月間に、35 例全例（100%）に 1 件以上の有害事象が発現した。主な有害事象は、注射部位紅斑 29 例（82.9%）、注射部位反応 25 例（71.4%）、低血圧 13 例（37.1%）、注射部位腫脹 12 例（34.3%）、頭痛 11 例（31.4%）、咳嗽及び発熱が各 10 例（28.6%）、鼻咽頭炎 8 例（22.9%）、耳感染及び注射部位蕁麻疹が各 7 例（20.0%）であった。

最初の 6 カ月間での有害事象の総発現件数は 3308 件であり、曝露程度で調整した発現率は 192.8 件/人年（総曝露期間：17.2 人年）であった［111-202 試験総括報告書（5.3.5.2.1-1）Table 14.3.1.9.1］。

日本人 1 例では、最初の 6 カ月間に計 92 件の有害事象が発現した。最も多くみられた有害事象は、注射部位紅斑（82 件）であり、次いで嘔吐、鼻漏、低血圧が各 2 件であった。このほか、注射部位内出血、肉離れ、浮動性めまい、及び鼻閉が各 1 件発現した。最初の 6 カ月間での曝露程度で調整した発現率は 184.6 件/人年（総曝露期間：0.5 人年）であった［111-202 試験、日本人帳票（5.3.5.2.1-2）Table 14.3.1.9.1］。

全試験期間

全試験期間で比較的よくみられた有害事象（発現割合 10%以上）をコホート別に表 2.7.6.3-14 に示す。また、すべての有害事象を表 2.7.6.8-2（コホート別）及び 111-202 試験総括報告書（5.3.5.2.1-1）Table 14.3.1.4.4（用量別）に示す。

全試験期間でみられた主な有害事象の種類は、コホート別及び用量別ともに、最初の 6 カ月間にみられた有害事象と同様であった。有害事象の発現割合及び種類にコホート間で明らかな差はみられなかった。

全試験期間での曝露程度で調整した有害事象の発現率は、コホート 1 が 104.7 件/人年、コホート 2 が 184.1 件/人年、コホート 3 が 129.5 件/人年、コホート 4 が 251.9 件/人年であり、全試験期間の総発現件数（10494 件）を 35 例の総曝露期間（62.9 人年）で調整した有害事象の発現率は 166.9 件/人年であった［111-202 試験総括報告書（5.3.5.2.1-1）Table 14.3.1.9.5］。同様に、用量別の解析では、有害事象の発現率に用量依存的な増加は認められなかった［111-202 試験総括報告書（5.3.5.2.1-1）Table 14.3.1.9.4］。

日本人 1 例では、全試験期間で計 291 件の有害事象が発現した。最も多くみられた有害事象は注射部位紅斑（276 件）であり、次いで低血圧（4 件）、嘔吐、失神、鼻漏（各 2 件）が多く、最初の 6 カ月間にみられた有害事象と同様の傾向であった。このほか、注射部位内出血、注射部位反応、肉離れ、浮動性めまい、鼻閉が各 1 件であった。全試験期間での曝露程度で調整した発現率は 145.6 件/人年（総曝露期間：2.0 人年）であった［111-202 試験、日本人帳票（5.3.5.2.1-2）Table 14.3.1.9.5］。

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）（1/2）

PT	Cohort 1 (2.5 µg/kg) (N = 8)	Cohort 2 (7.5 µg/kg) (N = 8*)	Cohort 3 (15 µg/kg) (N = 10)	Cohort 4 (30 µg/kg) (N = 9)	All Cohorts (N = 35*)
Subjects with at Least 1 Reported TEAE, n (%)	**8 (100.0)**	**8* (100.0)**	**10 (100.0)**	**9 (100.0)**	**35* (100.0)**
注射部位紅斑	5 (62.5)	7* (87.5)	9 (90.0)	9 (100.0)	30* (85.7)
注射部位反応	6 (75.0)	7* (87.5)	8 (80.0)	9 (100.0)	30* (85.7)
低血圧	5 (62.5)	5* (62.5)	4 (40.0)	2 (22.2)	16* (45.7)
注射部位腫脹	5 (62.5)	4 (50.0)	5 (50.0)	2 (22.2)	16 (45.7)
発熱	5 (62.5)	3 (37.5)	5 (50.0)	2 (22.2)	15 (42.9)
咳嗽	5 (62.5)	2 (25.0)	3 (30.0)	4 (44.4)	14 (40.0)
頭痛	4 (50.0)	2 (25.0)	3 (30.0)	3 (33.3)	12 (34.3)
鼻咽頭炎	1 (12.5)	4 (50.0)	5 (50.0)	2 (22.2)	12 (34.3)
耳感染	2 (25.0)	3 (37.5)	2 (20.0)	2 (22.2)	9 (25.7)
注射部位蕁麻疹	1 (12.5)	2 (25.0)	2 (20.0)	4 (44.4)	9 (25.7)
嘔吐	2 (25.0)	2* (25.0)	2 (20.0)	3 (33.3)	9* (25.7)
耳痛	2 (25.0)	4 (50.0)	1 (10.0)	1 (11.1)	8 (22.9)
転倒	4 (50.0)	0	2 (20.0)	2 (22.2)	8 (22.9)

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）（2/2）

PT	Cohort 1 (2.5 µg/kg) (N = 8)	Cohort 2 (7.5 µg/kg) (N = 8*)	Cohort 3 (15 µg/kg) (N = 10)	Cohort 4 (30 µg/kg) (N = 9)	All Cohorts (N = 35*)
上腹部痛	2 (25.0)	3 (37.5)	1 (10.0)	1 (11.1)	7 (20.0)
中耳炎	1 (12.5)	1 (12.5)	2 (20.0)	3 (33.3)	7 (20.0)
四肢痛	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (10.0)	4 (44.4)	7 (20.0)
上気道感染	1 (12.5)	1 (12.5)	3 (30.0)	2 (22.2)	7 (20.0)
節足動物咬傷	1 (12.5)	2 (25.0)	2 (20.0)	1 (11.1)	6 (17.1)
ウイルス性胃腸炎	2 (25.0)	2 (25.0)	0	2 (22.2)	6 (17.1)
鼻閉	1 (12.5)	3* (37.5)	0	2 (22.2)	6* (17.1)
口腔咽頭痛	1 (12.5)	2 (25.0)	3 (30.0)	0	6 (17.1)
発疹	1 (12.5)	2 (25.0)	2 (20.0)	1 (11.1)	6 (17.1)
ウイルス感染	3 (37.5)	0	2 (20.0)	1 (11.1)	6 (17.1)
関節痛	3 (37.5)	0	1 (10.0)	1 (11.1)	5 (14.3)
背部痛	1 (12.5)	3 (37.5)	1 (10.0)	0	5 (14.3)
下痢	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (10.0)	2 (22.2)	5 (14.3)
注射部位疼痛	0	0	2 (20.0)	3 (33.3)	5 (14.3)
悪心	1 (12.5)	2 (25.0)	1 (10.0)	1 (11.1)	5 (14.3)
浮動性めまい	2 (25.0)	1* (12.5)	1 (10.0)	0	4* (11.4)
注射部位内出血	1 (12.5)	2* (25.0)	0	1 (11.1)	4* (11.4)
注射部位そう痒感	1 (12.5)	0	2 (20.0)	1 (11.1)	4 (11.4)
鼻漏	2 (25.0)	1* (12.5)	0	1 (11.1)	4* (11.4)
ウイルス性上気道感染	0	3 (37.5)	0	1 (11.1)	4 (11.4)

AE, adverse event; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; N, total number of subjects in cohort; n, number of subjects with the event; PT, Preferred Term; TEAE, treatment-emergent adverse event.
TEAE is any AE that newly appeared or worsened in severity following the initiation of study drug.
AEs with a missing onset date will be considered treatment emergent. AEs were coded using MedDRA version 19.1 (MedDRA/J version 19.1 for Japanese translation).
Subjects who experienced more than one TEAE within a given MedDRA PT were counted once within that PT.
For Cohort 1 and Cohort 2, 6 of 8 subjects each were switched to 15 µg/kg after 6 months (Day 183).
* One Japanese subject was included.
Source: Module 5.3.5.2.1-1, 111-202 CSR, Table 14.3.1.4.5; Module 5.3.5.2.1-2, 111-202 Japan TLGs, Table 14.3.1.9.5

3) 重症度別の有害事象

<u>最初の 6 カ月間</u>

最初の 6 カ月間にみられた有害事象の重症度は、いずれもグレード 1 又はグレード 2 であった。グレード 1 の有害事象は 24 例（68.6%）に 3290 件（99.46%）、グレード 2 は 11 例（31.4%）に 18 件（0.54%）発現した。投与開始後 6 カ月までにグレード 3 以上の有害事象は発現しなかった［111-202 試験総括報告書（5.3.5.2.1-1）Table 12.2.3.2.1］。

グレード 2 の有害事象発現割合に、コホート間で明らかな用量依存的な差はみられなかった。小児患者を対象としていることから予測されたように、グレード 2 の有害事象の多くは「感染症および寄生虫症」（7 例、20%）又は「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（4 例、11.4%）に分類された。PT 別のグレード 2 の有害事象は、鼻咽頭炎及び耳感染が各 2 例（5.7%）であったが、そ

の他の事象はいずれも 1 例のみの発現であった［111-202 試験総括報告書（5.3.5.2.1-1）Table 14.3.1.2.1］。グレード 2 の有害事象は、いずれも治験薬と関連なしであった。

最初の 6 カ月間に日本人 1 例に発現した有害事象は、いずれも軽度（グレード 1）であった［111-202 試験、日本人帳票（5.3.5.2.1-2）Table 14.3.1.2.1、Listing 16.2.7.2］。

全試験期間

全試験期間でのグレード別の有害事象発現割合を表 2.7.6.3-15（コホート別）及び表 2.7.6.3-16（用量別）に示す。

有害事象の重症度は、4 件のグレード 3 の有害事象を除き、いずれもグレード 1 又はグレード 2 であった。グレード 1 の有害事象は 11 例（31.4%）に 10443 件（99.51%）、グレード 2 は 20 例（57.1%）に 47 件（0.45%）発現した。グレード 3 の有害事象は 4 例（11.4%）に 4 件（0.04%）発現した。グレード 4 以上の有害事象は発現しなかった。グレード 3 の有害事象は、睡眠時無呼吸症候群、扁桃肥大、状況失神（日本人に発現）、及び甲状舌管嚢胞の 4 件であり、いずれも治験薬と関連なしと判断された。睡眠時無呼吸症候群及び甲状舌管嚢胞は重篤な有害事象と判定された。重篤な有害事象の叙述は、2.7.6.3.4 項に示す。

グレード 2（中等度）の有害事象の発現割合に、コホート間で明らかな用量依存的な差はみられなかった。全試験期間で多くみられたグレード 2 の有害事象の種類は、最初の 6 カ月間にみられた有害事象と同様であった。

全試験期間に日本人 1 例に発現した有害事象は、2 件を除き、いずれも軽度（グレード 1）であった。2 件の有害事象は、失神（グレード 2 及び 3 が各 1 件）であった。グレード 4 以上の有害事象は認められなかった［111-202 試験、日本人帳票（5.3.5.2.1-2）Table 14.3.1.2.2、Listing 16.2.7.1、Listing 16.2.7.2］。

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）

	Cohort 1 (2.5 µg/kg) (N = 8)	Cohort 2 (7.5 µg/kg) (N = 8*)	Cohort 3 (15 µg/kg) (N = 10)	Cohort 4 (30 µg/kg) (N = 9)	All Cohorts (N = 35*)
Subjects with at Least 1 Reported TEAE, n (%)	8 (100.0)	8* (100.0)	10 (100.0)	9 (100.0)	35* (100.0)
Grade 1	3 (37.5)	3* (37.5)	2 (20.0)	3 (33.3)	11* (31.4)
Grade 2	4 (50.0)	4* (50.0)	7 (70.0)	5 (55.6)	20* (57.1)
Grade 3	1 (12.5)	1* (12.5)	1 (10.0)	1 (11.1)	4* (11.4)

AE, adverse event; N, total number of subjects in cohort; n, number of subject; TEAE, treatment-emergent adverse event.
TEAE is any AE that newly appeared or worsened in severity following the initiation of study drug.
AEs with a missing onset date will be considered treatment emergent.
For Cohort 1 and Cohort 2, 6 of 8 subjects each were switched to 15 µg/kg after 6 months (Day 183).
* One Japanese subject was included.
Source: Module 5.3.5.2.1-1, 111-202 CSR, Table 14.3.1.2.5; Module 5.3.5.2.1-2, 111-202 Japan TLGs, Listing 16.2.7.1

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）

	2.5 µg/kg (N = 8)	7.5 µg/kg (N = 15*)	15 µg/kg (N = 22*)	30 µg/kg (N = 9)
Subjects with at Least 1 Reported TEAE, n(%)	8 (100.0)	14* (93.3)	22* (100.0)	9 (100.0)
Grade 1	3 (37.5)	13* (86.7)	5* (22.7)	3 (33.3)
Grade 2	4 (50.0)	1 (6.7)	15* (68.2)	5 (55.6)
Grade 3	1 (12.5)	0	2* (9.1)	1 (11.1)

AE, adverse event;N, total number of subjects in cohort; n, number of subjects; TEAE, treatment-emergent adverse event.
TEAE is any AE that newly appeared or worsened in severity following the initiation of study drug.
AEs with a missing onset date will be considered treatment emergent.
N in the column headers is the number of subjects who have ever taken the corresponding dose.
* One Japanese subject was included.
Source: Module 5.3.5.2.1-1, 111-202 CSR, Table 14.3.1.2.4; Module 5.3.5.2.1-2, 111-202 Japan TLGs, Listing 16.2.7.1

4) 治験薬と関連のある有害事象

最初の 6 カ月間

最初の 6 カ月間に治験薬と関連のある有害事象は 33 例（94.3%）に認められ、重症度はいずれもグレード 1 であった［111-202 試験総括報告書（5.3.5.2.1-1）Table 12.2.3.3.1］。最も多くみられた治験薬と関連のある有害事象は、一過性の投与部位反応（31 例、88.6%）であり、次いで低血圧（10 例、28.6%）が多かった。報告された低血圧イベントはいずれも無症候性であり、一過性かつ非重篤で、治療を要することなく回復した。その他の治験薬と関連のある事象は、いずれも 1 例のみの発現であった。

日本人 1 例では、最初の 6 カ月間にみられた治験薬と関連のある有害事象は、注射部位紅斑、注射部位内出血、低血圧であり、重症度はいずれもグレード 1 であった［111-202 試験、日本人帳票（5.3.5.2.1-2）Table 14.3.1.3.1］。

全試験期間

全試験期間でのグレード別の治験薬と関連のある有害事象発現割合を表 2.7.6.3-17（コホート別）及び表 2.7.6.3-18（用量別）に示す。

最初の 6 カ月間と同様に、全試験期間でも 33 例（94.3%）に治験薬と関連のある有害事象が認められ、ほとんどがグレード 1 であった。最も多くみられた治験薬と関連のある有害事象は、投与部位反応及び低血圧であり、いずれも軽度（グレード 1）で一過性の事象であった。すべてのグレード 2 及びグレード 3（睡眠時無呼吸症候群、扁桃肥大、失神、甲状舌管嚢胞の 4 件）の有害事象のうち、グレード 2 の 1 件（失神寸前の状態）のみ治験薬と関連ありと判断されたが、その後の投与で再発はみられなかった。

日本人1例では、全試験期間にみられた治験薬と関連のある有害事象は、注射部位紅斑、注射部位内出血、注射部位反応、低血圧であり、いずれもグレード1であった［111-202試験、日本人帳票（5.3.5.2.1-2）Table 14.3.1.3.5］。

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）

	Cohort 1 (2.5 µg/kg) (N = 8)	Cohort 2 (7.5 µg/kg) (N = 8*)	Cohort 3 (15 µg/kg) (N = 10)	Cohort 4 (30 µg/kg) (N = 9)	All Cohorts (N = 35*)
Subjects with at Least 1 Reported Treatment-Related[a] TEAE, n (%)	7 (87.5)	8* (100.0)	9 (90.0)	9 (100.0)	33* (94.3)
Grade 1	7 (87.5)	7* (87.5)	9 (90.0)	9 (100.0)	32* (91.4)
Grade 2	0	1 (12.5)	0	0	1 (2.9)

AE, adverse event; N, total number of subjects in cohort; n, number of subjects; TEAE, treatment-emergent adverse event.
TEAE is any AE that newly appeared or worsened in severity following the initiation of study drug.
AEs with a missing onset date will be considered treatment emergent.
a: Relationship to study drug was assessed by the investigator.
For Cohort 1 and Cohort 2, 6 of 8 subjects each were switched to 15 µg/kg after 6 months (Day 183).
* One Japanese subject was included.
Source: Module 5.3.5.2.1-1, 111-202 CSR, Table 14.3.1.3.5

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）

CTCAE Grade	2.5 ug/kg (N = 8)	7.5 ug/kg (N = 15*)	15 ug/kg (N = 22*)	30 ug/kg (N = 9)
Subjects with at Least 1 Reported Treatment-Related[a] TEAE, n (%)	7 (87.5)	11* (73.3)	20* (90.9)	9 (100.0)
Grade 1	7 (87.5)	11* (73.3)	19* (86.4)	9 (100.0)
Grade 2	0	0	1 (4.5)	0

AE, adverse event; CTCAE, common terminology criteria for adverse events; n, number of subjects; TEAE, treatment-emergent adverse event.
TEAE is any AE that newly appeared or worsened in severity following the initiation of study drug.
AEs with a missing onset date will be considered treatment emergent.
N in the column headers is the number of subjects who have ever taken the corresponding dose. AEs are summarized under the dose level on the AE onset date.
a: Relationship to study drug was assessed by the investigator.
For Cohort 1 and Cohort 2, 6 of 8 subjects each were switched to 15 µg/kg after 6 months (Day 183).
* One Japanese subject was included.
Source: Module 5.3.5.2.1-1, 111-202 CSR, Table 14.3.1.3.4; Module 5.3.5.2.1-2, 111-202 Japan TLGs, Listing 16.2.7.1

5) 死亡

本試験では、死亡例は認められなかった。

6) その他の重篤な有害事象

全試験期間での重篤な有害事象を表 2.7.6.3-19（コホート別）及び表 2.7.6.3-20（用量別）に示す。また、重篤な有害事象の被験者一覧を表 2.7.6.3-21 に示す。

最初の 6 カ月間には、重篤な有害事象は発現しなかった。全試験期間では、3 例（8.6%）に 3 件の重篤な有害事象が発現した。内訳は、閉塞性睡眠時無呼吸（グレード 3）、扁桃肥大（グレード 1）、甲状舌管嚢胞（グレード 3）であり、いずれも治験薬と関連なしと判断された。重篤な有害事象の叙述は、2.7.6.3.4 項に示す。

重篤な有害事象の発現割合に、コホート間で明らかな用量依存的な差はみられなかった。

日本人 1 例には、重篤な有害事象は発現しなかった。

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）

SOC PT	Cohort 1 (2.5 µg/kg) (N = 8)	Cohort 2 (7.5 µg/kg) (N = 8*)	Cohort 3 (15 µg/kg) (N = 10)	Cohort 4 (30 µg/kg) (N = 9)	All Cohorts (N = 35*)
Subjects with at Least 1 Reported SAE, n (%)	1 (12.5)	0	1 (10.0)	1 (11.1)	3 (8.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (12.5)	0	1 (10.0)	0	2 (5.7)
睡眠時無呼吸症候群	1 (12.5)	0	0	0	1 (2.9)
扁桃肥大	0	0	1 (10.0)	0	1 (2.9)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	0	1 (11.1)	1 (2.9)
甲状舌管嚢胞	0	0	0	1 (11.1)	1 (2.9)

MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; N, total number of subjects in cohort; n, number of subjects with the event; PT, Preferred Term; SAE, serious adverse event; SOC, System Organ Class.
SAE is any serious AE that newly appeared or worsened in severity following the initiation of study drug
SAEs with a missing onset date will be considered treatment emergent. AEs were coded using MedDRA version 19.1 (MedDRA/J version 19.1 for Japanese translation).
Subjects who experienced more than one SAE within a given MedDRA SOC or PT were counted once within that SOC or PT.
For Cohort 1 and Cohort 2, 6 of 8 subjects each were switched to 15 µg/kg after 6 months (Day 183).
* One Japanese subject was included.
Source: Module 5.3.5.2.1-1, 111-202 CSR, Table 14.3.1.8.5

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）

SOC PT	2.5 ug/kg (N = 8)	7.5 ug/kg (N = 15)	15 ug/kg (N = 22*)	30 ug/kg (N = 9)
Subjects with at Least 1 Reported SAE, n (%)	1 (12.5%)	0	1 (4.5%)	1 (11.1%)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	0	1 (11.1%)
甲状舌管嚢胞	0	0	0	1 (11.1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (12.5%)	0	1 (4.5%)	0
睡眠時無呼吸症候群	1 (12.5%)	0	0	0
扁桃肥大	0	0	1 (4.5%)	0

AE, adverse event; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; n, number of subjects with the event; PT, Preferred Term; SAE, serious adverse event; SOC, System Organ Class.

SAE is any serious AE that newly appeared or worsened in severity following the initiation of study drug

SAEs with a missing onset date will be considered treatment emergent. AEs were coded using MedDRA version 19.1 (MedDRA/J version 19.1 for Japanese translation).

N in the column headers is the number of subjects who have taken the corresponding dose. AEs are summarized under the dose level on the AE onset date.

Subjects who experienced more than one SAE within a given MedDRA SOC or PT were counted once within that SOC or PT.

For Cohort 1 and Cohort 2, 6 of 8 subjects each were switched to 15 μg/kg after 6 months (Day 183).

Source: Module 5.3.5.2.1-1, 111-202 CSR, Table 14.3.1.8.4

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）

Subject ID/ Cohort/Age/ Sex	Dose at Onset (μg/kg)	Adverse Event (SOC/PT)	Onset / Stop Day	CTCAE Grade	Relationship to Study Drug	Action Taken with Study Drug	Outcome
[redacted]-1005/ C1/[redacted]/F	2.5	Obstructive Sleep apnea (呼吸器、胸郭および縦隔障害／睡眠時無呼吸症候群)	224 / 227	3	Not Related	Drug Interrupted	Recovered/Resolved [Hospitalization]
[redacted]-1031/ C3/[redacted]/F	15	tonsils hypertrophy (呼吸器、胸郭および縦隔障害／扁桃肥大)	446 / 447	1	Not Related	Drug Interrupted	Recovered/Resolved [Hospitalization]
[redacted]-1039/ C4/[redacted]/M	30	thyroglossal cyst (先天性、家族性および遺伝性障害／甲状舌管嚢胞)	651 / 652	3	Not Related	Drug Interrupted	Recovered/Resolved [Hospitalization]

C1/C3/C4, Cohorts 1/3/4; CTCAE, common terminology criteria for adverse events; F, female; M, male; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT, Preferred Term; SOC, System Organ Class

AEs were coded using MedDRA version 19.1 (MedDRA/J version 19.1 for Japanese translation) and graded for severity using CTCAE v4.03.

Source: Module 5.3.5.2.1-1, 111-202 CSR, Listing 16.2.7.3

7) 治験薬の投与中止に至った有害事象

コホート4（30 μg/kg）の1例が、間欠性ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群（非重篤、グレード1）のために治験薬の投与を中止した。本事象に関連する臨床症状は認められず無症候性であり、試験期間中に上室性頻脈の報告もなかった。治験薬投与中止後、被験者の両親の希望で試験参加を中止し、被験者は早期中止時来院の評価を受けた。治験責任医師は、本事象と治験薬との因果関係は関連ありと判断した［111-202 試験総括報告書（5.3.5.2.1-1）14.3.3 項］。

8) 注目すべき事象

(1) 注射部位反応（ISR）

最初の6カ月間に、31例（88.6%）に1件以上のISR関連事象が発現した。ISR発現件数の平均値（SD）は、87.5（81.3）件/人であり、中央値は57.0件であった。ISR持続時間の平均値（SD）は1.24（5.31）時間であり、中央値は0.62時間であった。直近の投与からISR発現までの平均時間（SD）は0.09（0.58）時間であり、中央値は0.03時間であった。初回投与からISR初回発現までの平均時間（SD）は6.0（14.3）日であり、中央値は0日であった。コホート別のISR発現件数の平均値（SD）は、コホート1が44.0（78.3）件/人、コホート2が103.6（78.87）件/人、コホート3が73.8（78.2）件/人、コホート4が127.0（78.9）件/人であり、中央値はコホート1が1.5件/人、コホート2が105.5件/人、コホート3が43.5件/人、コホート4が181件/人であった［111-202 試験総括報告書（5.3.5.2.1-1）Table 14.3.1.6.2.1］。

最初の6カ月間に報告されたISRの重症度はいずれもグレード1であり、PT別のISRの内訳は、注射部位紅斑が29例（82.9%）、注射部位反応が25例（71.4%）、注射部位腫脹が12例（34.3%）、注射部位蕁麻疹が7例（20.0%）、注射部位内出血及び注射部位疼痛が各3例（8.6%）、注射部位出血及び注射部位そう痒感が各2例（5.7%）、並びに注射部位変色が1例（2.9%）であった［111-202 試験総括報告書（5.3.5.2.1-1）Table 14.3.1.6.1.1］。

全試験期間では、32例（91.4%）に1件以上のISR関連事象が発現した。ISR発現件数の平均値（SD）は283.1（303.7）件/人であり、中央値は129.0件/人であった。ISR持続時間の平均値（SD）は1.22（7.02）時間であり、中央値は0.62時間であった。直近の投与からISR発現までの平均時間（SD）は0.10（0.71）時間であり、中央値は0.05時間であった。初回投与からISR初回発現までの平均時間（SD）は20.4（82.7）日であり、中央値は0日であった［111-202 試験総括報告書（5.3.5.2.1-1）Table 14.3.1.6.2.5］。ISRの発現率は、コホート1が92.8件/人年、コホート2が173.2件/人年、コホート3が121.9件/人年、コホート4が243.8件/人年であった（全コホートで62.9件/人年）［111-202 試験総括報告書（5.3.5.2.1-1）Table 14.3.1.7.3.5］。

全試験期間に報告されたISRの重症度はいずれもグレード1であり、PT別の主なISRは、注射部位紅斑及び注射部位反応が各30例（85.7%）、注射部位腫脹が16例（45.7%）、注射部位蕁麻疹が9例（25.7%）、注射部位疼痛が5例（14.3%）、注射部位内出血及び注射部位そう痒感が各4例（11.4%）、並びに注射部位出血が3例（8.6%）であり、最初の6カ月間にみられた事象とほぼ同様であった［111-202 試験総括報告書（5.3.5.2.1-1）Table 14.3.1.6.1.5］。

日本人1例では、最初の6カ月間に計83件のISRが発現し、内訳は注射部位紅斑が82件、注射部位内出血が1件であった。全試験期間では計278件のISRが発現した。全試験期間でのISRの発現率は、139.1件/人年であった。ISRの内訳は、注射部位紅斑が276件、注射部位内出血及び注射部位反応が各1件であった。ISRは、いずれもグレード1であった［111-202試験、日本人帳票（5.3.5.2.1-2）Table 14.3.1.6.1.1、Table 14.3.1.6.1.5、Table 14.3.1.7.3.1、Table 14.3.1.7.3.5］。

全体として、注射部位反応は最も多くみられた有害事象であり、いずれも非重篤、グレード1、一過性（持続時間の中央値：28～60分）かつ限局性であり、治療を要することなく回復した。注射部位反応の発現傾向として、時間経過に伴う症状及び重症度の悪化はなかった。注射部位反応による治験薬の投与中止又は試験中止はなかった。

(2) 低血圧

全試験期間では、35例中16例（45.7%）に30件（0.5%）の低血圧（PT）が発現した。その他に低血圧事象の報告はなかった。コホート別の低血圧の発現例数は、コホート1が5例（62.5%）、コホート2が5例（62.5%）、コホート3が4例（40%）、コホート4が2例（22%）であった［111-202試験総括報告書（5.3.5.2.1-1）Table 14.3.1.4.5］。35例中15例（42.9%）に発現した低血圧は、治験薬と関連ありと判断された（15/16件、93.8%）。

いずれのコホートでも、低血圧の発現に用量依存性は認められなかった。発現した低血圧はいずれもグレード1、非重篤、一過性であり、治療介入なしに消失した。低血圧によって治験薬の投与中断又は投与中止には至った被験者はいなかった。症候性低血圧が1例にみられたが、それ以外はいずれも無症候性であり、治験実施計画書で規定した血圧測定時に認められた。

コホート1（2.5 μg/kg）の1例（被験者番号：[redacted]-1008）では、Day 14に「低血圧による不動浮動性めまい」が発現した。本事象は治験薬投与から56分後に発現し、治療介入なしに5分後に消失した。本事象は被験者の自宅で発現したため、事象発現中の血圧測定値は得られなかった。本事象はグレード1、非重篤であり、治験薬と関連ありと判断された。

別の1例（被験者番号：[redacted]-1020）では、治験責任医師によって、Day 718の立位での測定時に血管迷走神経性反応（失神寸前の状態）の発現が報告された。本事象は治験薬投与から1時間51分後に発現し、治療介入なしに消失した。重症度はグレード1、非重篤であり、治験薬と関連なしと判断された。

このほか、15 μg/kgの投与を受けた2例（うち、1例は日本人）に一過性の血圧低下が認められた。本事象は、一次診断された別の有害事象との関連で認められた［111-202試験総括報告書（5.3.5.2.1-1）Listing 16.2.7.1］。2例の簡単な叙述を以下に示す。

- 1例目（被験者番号：[redacted]-1014、コホート2、日本人）は1[redacted]歳男児で、血圧及び心拍数の低下を伴う2件の状況失神（PT：失神）を発現した。いずれも採血に起因するものであった。1回目の血圧低下のエピソードは、Day 246に認められた。治験責任医師は、本事象は脱水及び採血時の静脈確保が失敗した後の採血に対する不安が原因であると考えた。脱水

及び不安に関する特定の症状は報告がなかった。脱水の原因に関する報告もなかった。2回目の血圧低下は、Day 366に発現した。治験責任医師は、被験者がこれまで自宅にて失神や失神に関連する症状を発症したことがないことを確認した。また、来院時に静脈確保がスムーズに行えたときには失神事象が発症しなかったことを確認した。治験責任医師は、上記の事象は採血困難による不安に起因するものであり、治験薬との関連はないと判断した。失神の再発はなく、被験者は治験薬の投与を継続中である。

- 2例目（被験者番号：[redacted]-1018、コホート2）は[redacted]歳女児で、排尿による血圧低下を伴う失神寸前の状態を1件発現した。Day 451、被験者は午前11:15に治験薬の投与を受けた。午後12:02（治験薬投与から約45分後）のバイタルサインは、心拍数98回/分、血圧117/68 mmHgであった。大量に排尿した直後、被験者は顔面蒼白となり、触ると冷や汗感があった。事象発現直後のバイタルサインは、心拍数116回/分、血圧91/63 mmHgであった。午後12時25分（事象発現から23分後）には、ベースラインの状態に戻った。被験者は試験で治験薬投与を継続中であり、事象の再発はなく、忍容性は良好であった。被験者に併存疾患はなく、治験責任医師は大量の排尿と治験薬の投与を同時に行ったことで発現した可能性があると考えた。

全体として、試験期間中のSBP及びDBPの平均値に変化又は一定の傾向は認められなかった。

日本人1例では、全試験期間中に4件の低血圧が発現し、いずれもグレード1で無症候性であった。4件のうち3件の低血圧は、治験薬と関連ありと判断された［111-202試験、日本人帳票（5.3.5.2.1-2）Table 14.3.1.6.4.5、Listing 16.2.7.1］。

(3) 過敏症

全試験期間で24例（68.6%）に309件の過敏症（SMQ）に該当する有害事象が発現した。主な過敏症反応は、注射部位膨疹（PT：注射部位蕁麻疹）が9例（25.7%）、発疹が6例（17.1%）、そう痒症が3例（8.6%）、皮膚炎、紅斑、全身性皮疹が各2例（5.7%）であった。

大部分の過敏症事象は局所性のISRであり、一過性かつグレード1で治療を要することなく消失した。ISR以外の過敏症事象も軽度であり、BMN 111と関連なしと判断された。過敏症事象によって治験薬の投与中止に至った被験者はいなかった。最初の6カ月間及び18カ月の継続投与期間のいずれでも、グレード3以上又は重篤な過敏症反応は認められなかった。アナフィラキシー及び血管浮腫に関する米国アレルギー感染症国立研究所（NIAID）／食物アレルギー及びアナフィラキシーネットワーク（FAAN）臨床診断基準を満たす過敏症事象を発現した被験者はいなかった。

最初の6カ月間に認められた過敏症反応は、111-202試験総括報告書（5.3.5.2.1-1）の12.3.2.4項に要約した。

日本人1例では、全試験期間に過敏症反応は認められなかった［111-202試験、日本人帳票（5.3.5.2.1-2）Listing 16.2.7.6、Listing 16.2.7.7］。

2.7.6.3.2.6.2 臨床検査

1) 血液学的検査

いずれの用量及び時点でも、血液学的検査結果に一貫した臨床的に意義のある変化は認められなかった。ベースラインからの平均変化量はわずかであり、一過性であった。また、用量依存的な変化は認められなかった。

日本人1例では、血液学的検査の結果に特記すべき所見はみられなかった［111-202試験、日本人帳票（5.3.5.2.1-2）Listing 16.2.8.1.1］。

2) 生化学検査

生化学検査の結果に臨床的に意義のある一貫した変化は認められなかった。散発的に基準値（ベースライン）から軽度異常への変動がみられたが（コレステロール、グルコース、アルカリホスファターゼ、カルシウム、直接ビリルビン）、用量又は曝露量との関連は示されなかった。

日本人1例では、グレード3の血漿中ナトリウム減少がDay 182に1件認められた。血液検体には、著明な量の溶血が認められた。次の血液検査では血漿中ナトリウムは基準値に戻っていた。治験責任医師からは臨床的に重要な所見ではないと報告された。その他に、生化学検査の結果に特記すべき所見はみられなかった［111-202試験、日本人帳票（5.3.5.2.1-2）Listing 16.2.8.1.2、Listing 16.2.8.1.6］。

3) 尿検査

尿検査の結果に臨床的に意義のある一貫した変化は認められなかった。尿検査に関連した有害事象は報告されなかった。

日本人1例では、ケトン値が幾つかの時点で高値であったが、その他に尿検査の結果に特記すべき所見はみられなかった［111-202試験、日本人帳票（5.3.5.2.1-2）Listing 16.2.8.1.3］。

全体として、全試験期間で35例のうち7例（20.0%）に13件の臨床検査（SOC）に分類される有害事象が発現した。1件の好酸球数増加（コホート3、15 μg/kg）を除き、いずれの有害事象もBMN 111と関連なしと判断された。臨床検査（SOC）の有害事象と曝露量の間に傾向はみられず、用量の増加に伴う発現頻度の増加はみられなかった。

2.7.6.3.2.6.3 バイタルサイン、身体的検査、及びその他の安全性評価項目

1) バイタルサイン

CNP には血管拡張作用があるため、本試験では血圧及び心拍数を慎重に観察した。

薬剤作用に関わらず頻繁に血圧測定したことや BMN 111 の軽度の血管拡張作用からも予測されたように、個々の血圧測定値のばらつきは大きかったものの、SBP 及び DBP の平均値は試験期間をとおして変化はみられなかった。頻繁な血圧測定で認められた血圧の変動は軽度かつ一過性であり、治療介入せずに自然に消失した。

低血圧事象の発現に用量反応関係は認められず、曝露量と血圧又は脈拍数の変化に関連は認められなかった。最初の 6 カ月間及び全試験期間（24 カ月間）での心拍数、SBP、DBP の変化に関する曝露－反応解析では、BMN 111 の血漿中濃度と心拍数増加の間に弱い関連が認められたが、SBP 及び DBP の低下との間には関連は認められなかった。

心拍数

最初の 6 カ月間（Day 1 の投与前から Day 183）に、いずれのコホートでもバイタルサインに臨床的に重要な変化は認められなかった。同様に、全試験期間でもバイタルサインに臨床的に重要な変化はいずれの用量でも認められなかった。

15 µg/kg 及び 30 µg/kg の用量で投与後、一過性かつ無症候の心拍数増加が認められ、CNP の薬理作用による可能性がある一方で、皮下注射に対する精神的苦痛が原因の可能性もあった。コホート 3 及びコホート 4 では、平均心拍数は投与後 15～30 分でピークに達し（各コホートで、それぞれ 1 分あたり 13 回及び 19 回まで増加）、その後 1 時間のうちにほぼベースラインまで戻った。試験期間中に頻脈の有害事象は認められなかった。

血圧

本試験のいずれの用量又は曝露期間でも、SBP 及び DBP の変化に一貫した傾向は認められなかった。

日本人 1 例では、一次診断された別の有害事象との関連で一過性の血圧低下が認められた。本被験者には失神（グレード 2 及び 3 が各 1 件）が 2 件発現した。グレード 3 の失神は、採血時の困難によるものであり、血圧及び心拍数の低下を伴った。本事象は治療介入なしに消失し、被験者は試験で治験薬の投与を継続中であり、失神の再発はなく忍容性は良好である［111-202 試験、日本人帳票（5.3.5.2.1-2）Listing 16.2.8.2］。

2) 12 誘導心電図

全試験期間で、BMN 111 が心電図に対して臨床的に意義のある影響を及ぼすことを示すデータは認められなかった。時間経過又は増量に伴う何らかの傾向はみられず、BMN 111 30 µg/kg を 24 カ月間にわたって投与しても、心電図パラメータに対して臨床的に重要な影響は及ぼさないことが示唆された。450 msec を超える QTcF 間隔の延長は認められなかった。

日本人 1 例では、Day 28 に心室内伝導遅延（不特定）が認められた。被験者は著明な心電図異常を認めることなく、継続投与試験を継続中である［111-202 試験、日本人帳票（5.3.5.2.1-2）Listing 16.2.8.3］。

3) 心エコー図

最初の 6 カ月間（Day 1 投与前～Day 183）、いずれのコホートでも心エコー図に臨床的に重要な変化は認められなかった。同様に、全試験期間でも心エコー図に臨床的に重要な変化はいずれの用量でも認められなかった。

日本人 1 例では、心エコー図に特記すべき所見は認められなかった［111-202 試験（5.3.5.2.1-1）Listing 16.2.8.4］。

4) 股関節の臨床評価

股関節の評価は、本試験の開始後（試験実施計画書 改訂第 2 版以降）に開始された。そのため、股関節のベースライン評価はコホート 4 はスクリーニング来院時、その他のコホートは 2 回目以降の来院時に実施した。股関節のモニタリング評価は、6 カ月間隔で行った。

全体として、治験責任医師によって臨床的に重要なベースラインからの変化が観察された被験者はいなかった。また、骨折を発現した被験者、中止基準を満たした被験者、膝や股関節の痛み、又は骨成長異常に関連する症状によって治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。

日本人 1 例では、股関節の臨床評価の結果に特記すべき所見は認められなかった［111-202 試験（5.3.5.2.1-1）Listing 16.2.8.6］。

2.7.6.3.2.7 薬物動態／薬力学（バイオマーカー）

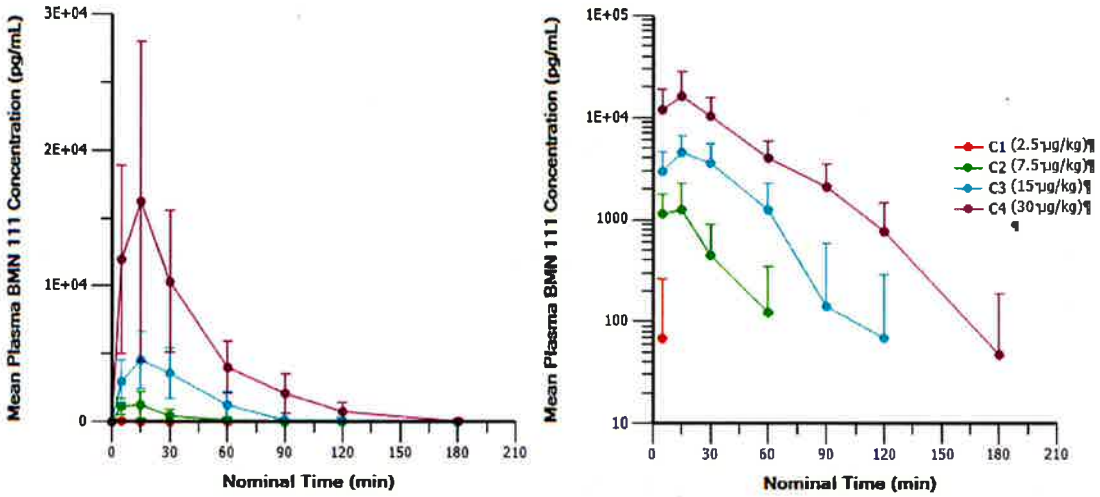
2.7.6.3.2.7.1 薬物動態

1) 単回投与時の薬物動態

単回皮下投与時の血漿中濃度－時間プロファイルを図 2.7.6.3-8 に、BMN 111 単回投与時の血漿中 BMN 111 の PK パラメータを表 2.7.6.3-22 に示す。

Day 1 の BMN 111 単回投与時の PK データから、いずれの用量でも BMN 111 は速やかに吸収（T_{max} の中央値：5.00～16.0 分）され、血漿中から速やかに消失（$t_{1/2}$ の平均値：24.4～27.0 分）することが示された。1 日あたり 2.5～30 μg/kg の用量範囲では、BMN 111 の曝露量（C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$）はおおむね用量に伴って増加した。C_{max}、AUC_{0-t}、及び $AUC_{0-\infty}$の平均値の範囲は、それぞれ 549～16800 pg/mL、1370～689000 pg-min/mL 及び 293000～779000 pg-min/mL であった。C_{max} 及び AUC_{0-t} のパワーモデルの指数はそれぞれ 1.60（95% CI：1.26, 1.95）及び 2.47（95% CI：1.94, 3.00）であった。

図 2.7.6.3-8 単回皮下投与時の血漿中 BMN 111 濃度ー時間プロファイル（平均値 ± SD）（111-202 試験：PK 解析対象集団）



C1/C2/C3/C4, Cohorts 1/2/3/4; min, minutes; PK, pharmacokinetics; SD, standard deviation.
Single-dose concentration-time profiles of BMN 111 in plasma on a linear (left) and logarithmic scale (right). Each line represents the mean plasma BMN 111 concentration for subjects receiving 2.5, 7.5, 15 or 30 µg/kg BMN 111 on Day 1. Error bars represent the standard deviation of the mean, and only the upper error bars are shown in the logarithmic plot. The data used for these plots are contained in 111-202 Clinical Pharmacology Report, Appendix 1 (Module 5.3.5.2.1-1).
Source: Module 5.3.5.2.1-1, 111-202 Clinical Pharmacology Report, Figure 9.1.1.1.1

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）

Cohort Dose (μg/kg) Visit	Statistic	T_{max} (min)	C_{max} (pg/mL)	AUC_{0-t} (pg-min/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (pg-min/mL)	CL/F (mL/min/kg)	Vz/F (mL/kg)	$t_{1/2}$ (min)
C1	N	1	1	1	0	0	0	0
2.5	Mean	5.00	549	1370	NA	NA	NA	NA
Day 1	SD	0.00	0.00	0.00	NA	NA	NA	NA
	Min	5.00	549	1370	NA	NA	NA	NA
	Median	5.00	549	1370	NA	NA	NA	NA
	Max	5.00	549	1370	NA	NA	NA	NA
	CV%	0.00	0.00	0.00	NA	NA	NA	NA
C2	N	7	7	7	0	0	0	0
7.5	Mean	13.7	1360	32200	NA	NA	NA	NA
Day 1	SD	6.26	901	28100	NA	NA	NA	NA
	Min	5.00	512	1280	NA	NA	NA	NA
	Median	16.0	1130	24000	NA	NA	NA	NA
	Max	21.0	3220	85900	NA	NA	NA	NA
	CV%	45.7	66.3	87.3	NA	NA	NA	NA
C3	N	10	10	10	2	2	2	2
15	Mean	15.8	4750	175000	293000	83.7	2560	24.4
Day 1	SD	5.98	1990	113000	258000	73.8	1730	7.17
	Min	5.00	1990	44100	110000	31.6	1340	19.3
	Median	15.0	4410	170000	293000	83.7	2560	24.4
	Max	30.0	9360	446000	475000	136	3780	29.4
	CV%	37.8	41.8	64.6	88.1	88.1	67.5	29.4
C4	N	9	9	9	8	8	8	8
30	Mean	14.4	16800	689000	779000	49.2	1830	27.0
Day 1	SD	7.26	11500	383000	393000	28.4	1020	7.72
	Min	5.00	7400	255000	272000	19.5	962	17.8
	Median	15.0	15800	544000	716000	43.5	1490	23.9
	Max	30.0	43800	1440000	1540000	110	3750	40.9
	CV%	50.3	68.7	55.6	50.5	57.7	55.6	28.6

C1/C2/C3/C4, Cohorts 1/2/3/4; CV%, coefficient of variation; Max, maximum; Min, minimum; N, sample size; NA, not applicable; PK, pharmacokinetics; SD, standard deviation.
Source: Module 5.3.5.2.1-1, 111-202 Clinical Pharmacology Report, Table 9.1.1.1.1.

2) 反復投与後の薬物動態（最初の 6 カ月間）

1 日あたり 2.5～30 μg/kg の用量で 6 カ月間投与したとき、T_{max}（中央値）及び $t_{1/2}$（平均値）の範囲はそれぞれ 5.00～24.5 分及び 21.2～42.7 分であり、C_{max}、AUC_{0-t}、及び $AUC_{0-\infty}$の範囲（平均値）はそれぞれ 549～19000 pg/mL、1370～984000 pg-min/mL、及び 229000～1130000 pg-min/mL であった［注記：コホート 4 の 1 例（被験者番号：[redacted]-1039）は、Day 183 の曝露量が同コホートの他の被験者と比較して明らかに高値であり、その影響が大きかったことから Day 183 の値は解析から除外した。曝露量が高値となった理由は特定されていないが、曝露量の高値に持続はみられず、その他の来院時点では他の被験者と同様であった］。最初の 6 カ月間に得られたデータでは、BMN 111 投与前の濃度はいずれも定量下限を下回り、蓄積性は示されず、相対的に半減期が短いことに一致していた。

3) 反復投与後の薬物動態（全試験期間）

24 カ月目の血漿中 BMN 111 の反復投与後の PK パラメータを表 2.7.6.3-23、24 カ月間の BMN 111 の C_{max} 及び AUC_{0-60} の分布を図 2.7.6.3-9 を示す。

24 カ月にわたって同じ用量で投与を受けたコホート 3 及びコホート 4 の曝露量を解析した。T_{max} の中央値及び $t_{1/2}$ の平均値の範囲は、それぞれ 15.0～30.0 分及び 21.2～42.7 分であり、C_{max} 及び AUC_{0-60} の平均値はそれぞれ 4750～46800 pg/mL 及び 165000～1330000 pg-min/mL であった［注記：コホート 4 の 1 例（被験者番号：[redacted]-1039）は、Day 183 の曝露量が同コホートの他の被験者と比較して明らかに高値であり、その影響が大きかったことから Day 183 の値は解析から除外した］。投与前の BMN 111 濃度は、いずれも定量限界を下回り、蓄積性は示されず、連日投与で相対的に半減期が短いことに一致していた。全体として、連日投与後の曝露量は単回投与後の曝露量と同程度であり、24 カ月間をとおして安定していたことから、24 カ月投与による PK の時間依存性はないことが示された。なお、1 日あたり 15 μg/kg を投与したコホート 3 では、継続投与期間の 6～12 カ月目に曝露量の平均値及び中央値が増加していた。ただし、曝露量にはばらつきがあり、12～24 カ月目の期間は比較的安定していた。一方、1 日あたり 30 μg/kg を 24 カ月間投与したコホート 4 では、同様の傾向は認められなかった。コホート 3 及び 4 では、いずれも個々の被験者の曝露量の推移にばらつきがみられた。コホート 3 及び 4 の C_{max} の%CV はそれぞれ 29.9%～59.4%及び 26.1%～213%の範囲であり、AUC_{0-60} の%CV はそれぞれ 38.6%～76.6%及び 24.6%～169%の範囲であった。

継続投与期間に投与量を 15 μg/kg に増量したコホート 1 及び 2 の被験者では、曝露量がコホート 3（15 μg/kg）の Day 1 と同程度まで上昇し、増量後の曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-60}）は 24 カ月目まで安定していた［111-202 試験 Clinical Pharmacology Report（5.3.5.2.1-1）Figure 9.1.3.3］。

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）（1/2）

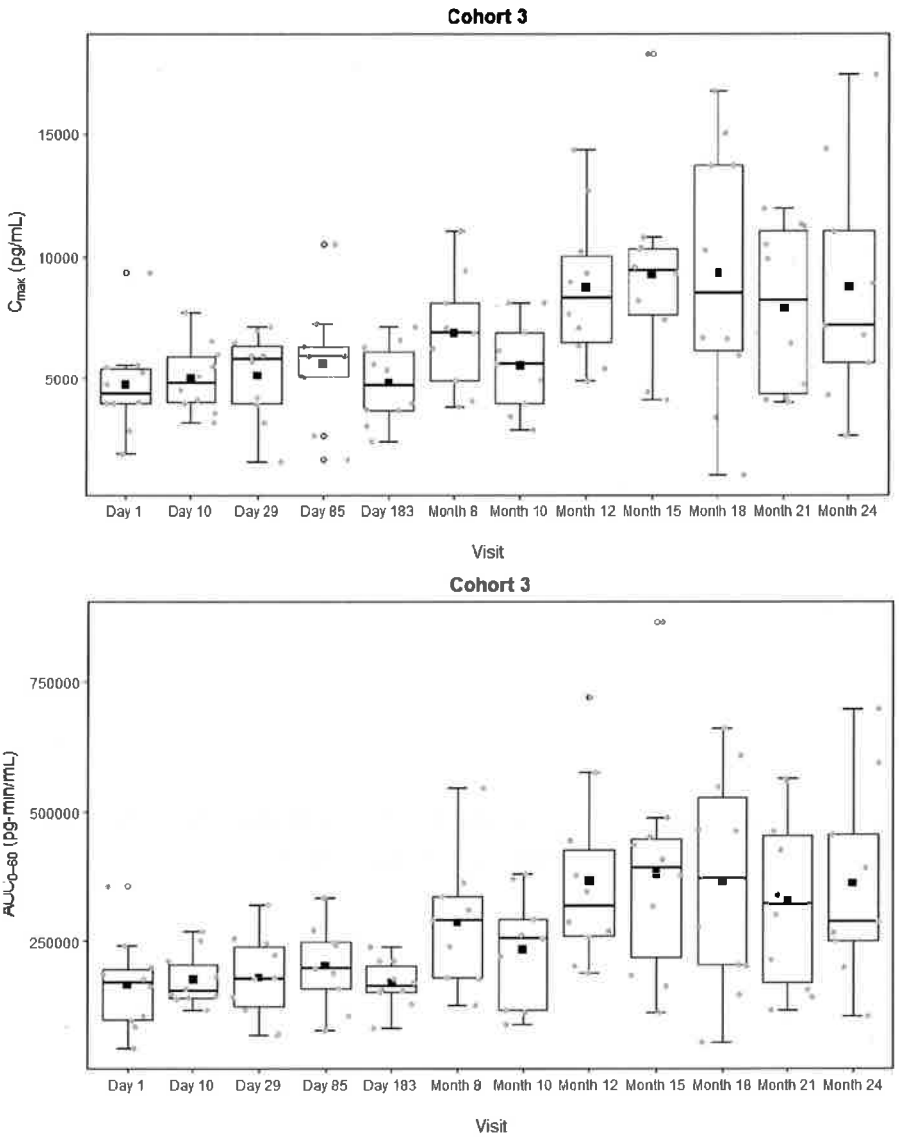
Cohort Dose (µg/kg) Visit	SUBJID	T_{max} (min)	C_{max} (pg/mL)	AUC_{0-60} (pg-min/mL)	AUC_{0-t} (pg-min/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (pg-min/mL)	CL/F (mL/min/kg)	Vz/F (mL/kg)	$t_{1/2}$ (min)	Cmax ratio (vs Day 1)	AUC_{0-60} ratio (vs Day 1)	AUC_{0-t} ratio (vs Day 1)	$AUC_{0-\infty}$ ratio (vs Day 1)
C1 15[a] Month 24	N	6	6	6	6	5	5	5	5	0	0	0	0
	Mean	18.8	21800	465000	602000	720000	33.0	1060	23.5	NA	NA	NA	NA
	SD	9.79	35500	431000	526000	539000	23.2	629	2.56	NA	NA	NA	NA
	Min	6.00	5500	135000	135000	221000	9.86	350	18.9	NA	NA	NA	NA
	Median	15.5	6420	294000	398000	475000	31.6	1110	24.6	NA	NA	NA	NA
	Max	32.0	94200	1280000	1480000	1520000	67.9	1850	24.9	NA	NA	NA	NA
	CV%	52.0	163	92.6	87.3	74.9	70.2	59.3	10.9	NA	NA	NA	NA
C2 15[a] Month 24	N	6	6	6	6	1	1	1	1	5	5	5	0
	Mean	18.7	4450	151000	180000	382000	39.3	1220	21.5	4.65	27.4	39.6	NA
	SD	5.68	2330	84400	104000	0.00	0.00	0.00	0.00	3.20	46.6	72.1	NA
	Min	15.0	1640	39900	39900	382000	39.3	1220	21.5	0.864	1.45	1.95	NA
	Median	17.0	4190	135000	171000	382000	39.3	1220	21.5	6.52	9.75	9.75	NA
	Max	30.0	8070	297000	354000	382000	39.3	1220	21.5	7.27	110	168	NA
	CV%	30.4	52.4	55.9	57.7	0.00	0.00	0.00	0.00	68.8	170	182	NA
C3 15 Month 24	N	9	9	9	9	7	7	7	7	9	9	9	2
	Mean	31.6	8730	361000	609000	643000	31.9	1210	29.0	2.18	3.04	4.91	1.89
	SD	22.2	4800	191000	457000	470000	14.8	428	8.05	1.31	2.05	3.55	1.53
	Min	15.0	2720	106000	127000	328000	9.38	593	21.6	0.495	0.532	0.638	0.814
	Median	30.0	7200	286000	372000	387000	38.7	1260	26.5	2.19	2.60	5.00	1.89
	Max	88.0	17500	696000	1480000	1600000	45.7	1670	43.8	4.34	6.96	10.3	2.97
	CV%	70.5	54.9	53.1	75.1	73.1	46.5	35.3	27.8	60.2	67.6	72.3	80.6

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）（2/2）

Cohort Dose (μg/kg) Visit	SUBJID	T_{max} (min)	C_{max} (pg/mL)	AUC_{0-60} (pg-min/mL)	AUC_{0-t} (pg-min/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (pg-min/mL)	CL/F (mL/min/kg)	Vz/F (mL/kg)	$t_{1/2}$ (min)	Cmax ratio (vs Day 1)	AUC_{0-60} ratio (vs Day 1)	AUC_{0-t} ratio (vs Day 1)	$AUC_{0-\infty}$ ratio (vs Day 1)
C4 30 Month 24	N	8	8	8	8	7	7	7	7	8	8	8	6
	Mean	32.4	20500	888000	1730000	1720000	26.7	1180	38.4	1.31	1.75	2.91	2.91
	SD	18.0	12700	459000	936000	1000000	21.9	472	14.3	0.644	0.949	1.89	1.97
	Min	15.0	8700	349000	398000	416000	9.45	480	19.3	0.545	0.793	1.03	1.03
	Median	30.0	18800	866000	1740000	1580000	19.0	1130	35.2	1.22	1.51	2.27	2.40
	Max	60.0	49100	1860000	3030000	3180000	72.1	2010	58.9	2.29	3.67	5.82	5.81
	CV%	55.6	62.1	51.8	54.3	58.4	82.2	39.9	37.2	49.0	54.1	65.0	67.5

C1/C2/C3/C4, Cohorts 1/2/3/4; CV%, coefficient of variation; Max, maximum; Min, minimum; N, sample size; NA, not applicable; PK, pharmacokinetics; SD, standard deviation.
a: Subjects were switched to 15 μg/kg at different visits after Day 183. Only Cohort 1 and 2 subjects who switched to 15 μg/kg were included in the analysis.
Source: Module 5.3.5.2.1-1, 111-202 Clinical Pharmacology Report, Appendix 3

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]



Distributions of C_{max} and AUC_{0-60} in Cohorts 3 through 24 months of the study. 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; points beyond are drawn as individual open circles. The exposure of each subject measured at a particular visit is shown as gray circles, and the mean exposure of the subjects at that visit is shown as a black square.

Source: Module 5.3.5.2.1-1, 111-202 Clinical Pharmacology Report, Figure 9.1.2.1.1.

2.7.6.3.2.7.2 バイオマーカー

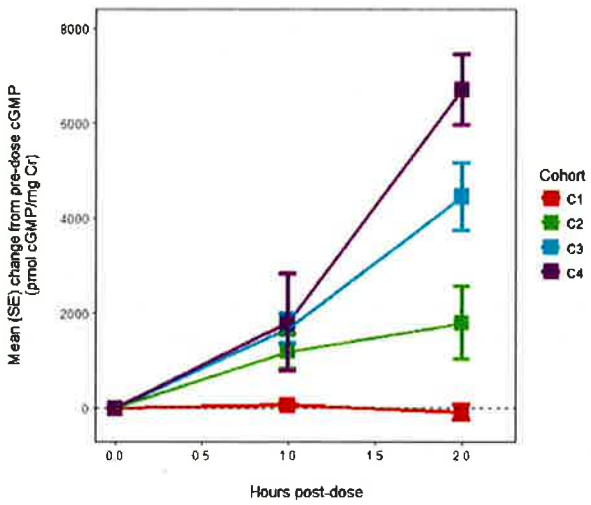
1) 環状グアノシン一リン酸（cGMP）

cGMP の Day 1 の投与前値からの平均変化量（標準誤差）を図 2.7.6.3-10 に示す。

cGMP は、リガンド CNP 又は BMN 111 が細胞表面受容体の NPR-B に結合後、グアニル酸シクラーゼドメインにより細胞内で生成される。このため、BMN 111 投与後のクレアチニン補正した尿中 cGMP（cGMP/Cr）増加は、標的組織（成長板／骨）及びその他の NPR-B 発現組織（血管等）に存在する標的受容体 NPR-B を介した BMN 111 の薬力学的作用を反映している。尿中 cGMP/Cr の用量依存的増加は Day 1 の投与後から認められた。コホート 1 では投与後 1 時間にほとんど変化はみられなかったが、コホート 2 から 4 では著明に増加した。Day 1 の投与後 2 時間に、尿中 cGMP/Cr はさらに用量依存的に増加した。尿中 cGMP/Cr の用量依存的な増加は最初の 6 カ月間のすべての来院時で一貫して認められ、183 回の連日投与の間、BMN 111 活性が持続したことが示された。継続投与期間中に 2.5 µg/kg 又は 7.5 µg/kg から 15 µg/kg に増量したコホート 1 及び 2 の被験者では、コホート 3（15 µg/kg）の被験者での Day 1 と同様の cGMP/Cr 増加が認められた。

日本人 1 例では、尿中 cGMP/Cr 増加が Day 1 の投与後から認められた（投与前 1381.6、投与後 1 時間 3765.5、投与後 2 時間 4646）［111-202 試験、日本人帳票（5.3.5.2.1-2）Figure 14.2.4.2.1、Listing 16.2.6.6.2］。

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）



C1/C2/C3/C4, Cohorts 1/2/3/4.
Each line represents the mean change from pre-dose urine cGMP (normalized to creatinine) for subjects receiving 2.5, 7.5, 15 or 30 µg/kg BMN 111 during the first two hours after dosing on Day 1. Error bars represent the standard error of the mean.
One Japanese subject was included in Cohort 2.
Source: Module 5.3.5.2.1-1, 111-202 CSR, Figure 11.4.6.1.1

2) 骨型アルカリホスファターゼ（BSAP）

成長板並びに骨の軟骨細胞及び骨芽細胞の活性を測る潜在的バイオマーカーとして、血清 BSAP を測定した。全体として、BSAP はすべての来院時で被験者間及び被験者内のばらつきが大きかった。BSAP のばらつきは、年齢、性別、成長ホルモンの変化、成長板軟骨細胞の活性、又は石灰化した骨の代謝回転等の複数の要因によって生じた可能性が高い。最初の 6 カ月間及び 18 カ月の継続投与期間をとおして、すべてのコホートで BSAP の平均値はわずかに増加し、Day 85～183 のベースラインからの平均変化率にも増加がみられた。コホート別の Day 183 の BSAP のベースラインからの平均変化率は 5.6%～22.8%であった。継続投与期間では、15 カ月目のコホート 2 を除き、BSAP の平均値はすべてのコホートでどの来院時もベースラインをわずかに上回った。コホート別の 24 カ月目のベースラインからの BSAP の平均変化率は 16.5%～20.33%であった。Day 85 以降の BASP の増加はわずかであり、ばらつきが大きく、用量との関連性も認められないため、意義は不明である。

日本人 1 例では、Day 15 に BSAP のわずかな増加がみられた（Day 1 に 114.2 U/L、Day 10 に 108.2 U/L、Day 15 に 119.4 U/L）［111-202 試験（5.3.5.2.1-1）、Clinical Pharmacology Report、Appendix 10；111-202 試験、日本人帳票（5.3.5.2.1-2）Listing 16.2.6.6.1］。

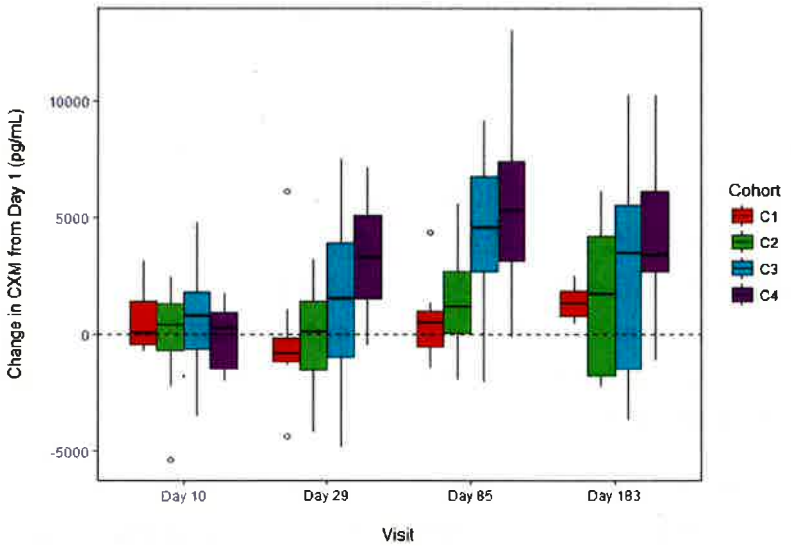
3) X 型コラーゲンマーカー（CXM）

最初の 6 カ月間の Day 1 からの CXM 変化量の分布を図 2.7.6.3-11 に示す。

CXM は、X 型コラーゲンの NC1 ドメインの断片で（Coghlan 2017）、成長板活性の探索的バイオマーカーとして血清検体を用いて測定した。コホート 3 及び 4 では、CXM の中央値は Day 29 までにベースラインを上回り、Day 85 にピークとなり、24 カ月目まで増加を維持した。このことは、BMN 111 15～30 μg/kg 投与によって成長板活性が持続的に増大することを示唆した。CXM の中央値は、コホート 2（日本人 1 例を含む）では Day 85 までにベースラインを上回ったが、コホート 1 では最初の 6 カ月間をとおしてベースラインと同程度であった。コホート 1 及び 2 で 18 カ月の継続投与期間中に 15 μg/kg に増量した被験者（日本人 1 例を含む）では、増量後に CXM の中央値が上昇した。

日本人 1 例では、最初の 6 カ月間の CXM の値はベースラインを上回っており、18 カ月の継続投与期間中に 15 μg/kg に増量後も上昇した（10 及び 18 カ月目を除く）［111-202 試験（5.3.5.2.1-1）、Clinical Pharmacology Report、Appendix 16］。

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）



C1/C2/C3/C4, Cohorts 1/2/3/4; CXM, Collagen Type X Biomarker
Distributions of the change in CXM concentrations from Day 1 in Cohorts 1 through 4 during the initial 6 months of the study.
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; points beyond are drawn as individual open circles.
One Japanese subject was included in Cohort 2.
Source: Module 5.3.5.2.1-1, 111-202 CSR, Figure 11.4.6.3.1

4) II 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド（CTX-II）

CTX-II は、尿検体を用いて測定する軟骨の代謝回転の探索的バイオマーカーであり、成長板並びに骨の軟骨細胞活性及び破骨細胞活性の変化を反映する可能性がある。CTX-II 濃度は試験期間をとおして被験者間及び被験者内のばらつきが大きく、一貫した傾向や用量との関連性は認められなかった。

日本人 1 例では、ほぼ全試験期間をとおして、CTX-II の高値を維持した［111-202 試験、日本人帳票（5.3.5.2.1-2）Listing 16.2.6.6.1］。

5) 1 型プロコラーゲン N 末端ペプチド（P1NP）

P1NP は骨形成、骨の代謝回転、並びに骨芽細胞活性及び破骨細胞活性の潜在的なバイオマーカーであり、血清検体を用いて測定した。P1NP の濃度、傾向、及び用量との関連性に一貫した変化は認められなかった。

日本人 1 例では、ほぼ全試験期間をとおして、P1NP の高値を維持した［111-202 試験、日本人帳票（5.3.5.2.1-2）Listing 16.2.6.6.1］。

6) N 末端プロ C 型 C 型ナトリウム利尿ペプチド（NT-proCNP）

NT-proCNP は、内因性 CNP 産生の探索的なバイオマーカーであり、BMN 111 投与が内因性 CNP 産生に影響を及ぼす可能性を評価するために測定した。投与前から投与後 4 時間までの NT-proCNP 濃度に一貫した変化はみられなかった。Day 1 から 24 カ月目までのすべての来院時で NT-proCNP 濃度に一貫した傾向や用量との関連性はみられず、30 µg/kg までの用量では BMN 111 投与によって内因性 CNP 産生に重大な影響を及ぼすことはないことが示唆された。

日本人 1 例では、全体集団の結果と同様に、投与前から投与後 4 時間までの NT-proCNP 濃度に一貫した変化はみられなかった。[111-202 試験、日本人帳票（5.3.5.2.1-2）Listing 16.2.6.6.2、Figure 14.2.4.2.1、Figure 14.2.4.2.2]。

7) 心房性ナトリウム利尿ペプチド（ANP）

NPR-C は、ANP、BNP、及び CNP に共通したクリアランス受容体である。投与開始後の血漿中 ANP 濃度を経時的に測定し、BMN 111 が NPR-C を占有することによって ANP のクリアランスが低下し、一時的な ANP 濃度上昇がみられるかを評価した。投与 15 分後の血漿中 ANP 濃度は、最初の 6 カ月間のコホート 1（2.5 µg/kg）では増減に一貫性がみられなかった。一方、コホート 2、3、及び 4 では一貫して上昇した。コホート 2、3、及び 4 では、血漿中 ANP 濃度の平均値がいずれも投与 15 分後に同程度となり、投与 2 時間後には投与前値付近まで減少した。この結果は、7.5～30 µg/kg の用量では BMN 111 投与によって一時的に NPR-C が占有され、ANP のクリアランスが低下し、投与後約 2 時間までは血漿中 ANP 濃度の上昇がみられることを示唆した。ANP は血管緊張を調節することが知られているが、血圧の測定結果からは、一時的に ANP が上昇しても BMN 111 投与被験者の血圧はそれほど低下しないことが示唆された（2.7.6.3.2.6.1 項、注目すべき事象の「低血圧」の項を参照）。

日本人 1 例では、投与 15 分後に血漿中 ANP 濃度の上昇がみられ、投与 2 時間後までに投与前値付近まで減少した［111-202 試験、日本人帳票（5.3.5.2.1-2）Listing 16.2.6.6.2、Figure 14.2.4.2.1、Figure 14.2.4.2.2］。

2.7.6.3.2.7.3 曝露－反応解析

全身薬理活性のバイオマーカーである尿中 cGMP/Cr は、投与後 2 時間以内に用量依存的に増加し、6 カ月目まで持続した。曝露－反応解析の結果、30 µg/kg 投与で得られた曝露量の範囲で、最大に近い又は飽和の薬理活性が示された。

血清中 BSAP 濃度（投与前値）の変化は、2.5～30 µg/kg の用量で BMN 111 を 6 カ月間投与（すべてのコホート）又は 15～30 µg/kg の用量で 24 カ月間投与（コホート 3 及び 4）したときの血漿中 BMN 111 の曝露量と意義のある相関を認めなかった。

軟骨内の骨化に特異的なバイオマーカーである血清中 CXM は、2.5～15 µg/kg の用量で BMN 111 を投与開始後、3 カ月以内に用量依存的に増加した。15 µg/kg 及び 30 µg/kg の用量でも

同様の増加がみられ、6 カ月目まで持続した。曝露－反応解析の結果、15 μg/kg 投与で得られた曝露量の範囲で、最大に近い又は飽和の CXM 反応が示された。

薬物動態と有効性

年間成長速度の変化量と個々の被験者の BMN 111 曝露量との関連性を評価した。投与開始後、最初の 6 カ月間に 2.5 及び 7.5 μg/kg の用量で年間成長速度の急激な曝露－反応関係が認められ、15 μg/kg 及び 30 μg/kg の用量ではプラトーに達した。CXM の平均値からも、これと同様の反応関係が認められた。15 μg/kg 又は 30 μg/kg を 24 カ月連日投与したとき、両用量での血漿中 BMN 111 の曝露量と年間成長速度の変化量との間には意義のある相関は認められなかった。このことから、15 μg/kg 又は 30 μg/kg を投与時の曝露量が成長速度に対して最大の改善効果をもたらすことが示唆された。

薬物動態と安全性

心拍数、SBP、及び DBP の変化量に関する曝露－反応解析では、2.5～30 μg/kg の用量範囲で、Day 183 及び 24 カ月目の来院時ともに、血漿中 BMN 111 の曝露量と心拍数の増加との間にわずかな関連性が認められたが、SBP 及び DBP の低下との間には関連性は認められなかった。曝露量（C_{max} 及び AUC）の中央値は、ISR が発現しなかった被験者と比較して、ISR が発現した被験者でわずかに高かったが、それぞれの曝露量の分布は大きく重なっていた。血漿中 BMN 111 の曝露量と低血圧の発現頻度の間には相関は認められなかった。

薬物動態と抗薬物抗体

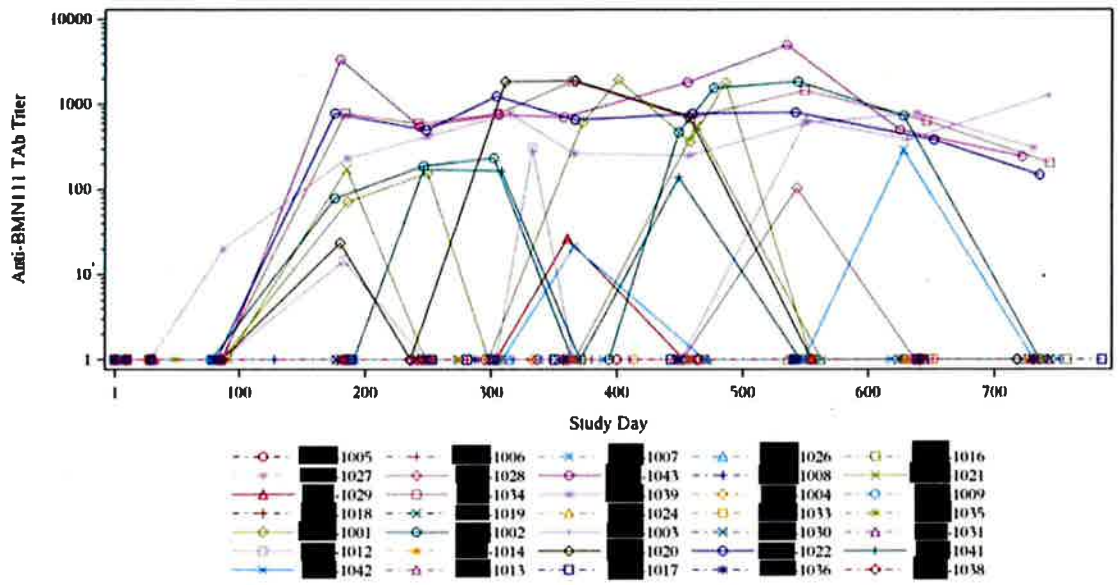
血清中 ADA 発現による血漿中 BMN 111 の PK への影響はみられず、ADA 抗体価と曝露量との間に相関は認められなかった。

2.7.6.3.2.8 免疫原性

被験者ごとの抗体価及び投与期間を図 2.7.6.3-12 に示す。

ADA は 14/35 例（40%）の血清中に検出され、ADA の発現が最も早く確認されたのは、コホート 4 で Day 85、コホート 1～3 で Day 183 であった。ADA の発現が確認された被験者のうち、7/14 例（50%）では血清中の TAb 抗体価は一過性で、試験終了時までに定量限界を下回ったが、残りの 7/14 例（50%）では試験終了時まで持続した。

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）



TAb titer assessments are presented on the Log scale from Day 1 to last assessment
TAb values of zero (0) are converted to one (1) prior to displaying.
Solid lines indicate TAb +ve subjects and dashed line for all other subjects.
* One Japanese subject was included ([redacted]-1014).
Source: Module 5.3.5.2.1-1, 111-202 CSR, Figure 14.3.6.4.1

TAb 陽性被験者 2/14 例で Nab 抗体価が検出されたが、いずれも投与開始後 1 回の来院時にのみ検出された（一過性の陽性）。TAb 陽性被験者のうち、内在性 ANP 又は CNP への交差反応性が検出された被験者は、それぞれ 10/14 例及び 5/14 例であり、1 回の来院時又は複数の来院時に検出された。内在性 BNP に対して交差反応性がみられた被験者はいなかった。

日本人 1 例では、全試験期間に TAb 及び NAb は検出されなかった［111-202 試験、日本人帳票（5.3.5.2.1-2）Listing 16.2.8.7.1、Listing 16.2.8.7.2］。

免疫原性と安全性の関連性

本試験ではグレード 3 の過敏症事象又はアナフィラキシーは発現しなかったため、治験実施計画書に従い、投与開始後の薬剤特異的免疫グロブリン E（IgE）及び総 IgE は測定しなかった。

血清中 ADA 陰性被験者と陽性被験者との比較では、ADA 発現と過敏症反応の発現割合又は重症度との間に関連性は認められなかった。

ADA 陽性被験者間の比較では、ADA 抗体価の平均値又はその近似値と過敏症反応の発現割合又は重症度との関連性は認められなかった。TAB の内在性 ANP 又は CNP との交差反応性と、心血管異常、腎機能異常、又は電解質平衡異常との関連性は認められなかった。また、TAb の交差反応性が陰性被験者と陽性被験者間の比較でも、心血管異常、腎機能異常、又は電解質平衡異常との重要な関連性は認められなかった。

免疫原性と有効性の関連性

低用量から高用量に増量したコホート 1 又は 2 の被験者で、ADA 抗体陽性の発現割合又は抗体価の増加に一定の傾向は認められなかった。また、すべてのコホートで、ADA 抗体価の平均値又は中央値と投与量との間に関連性は認められなかった。ADA 陰性被験者と陽性被験者での比較では、ADA 陽性と有効性の評価指標である年間成長速度のベースラインからの変化量との間に関連性は認められなかった。さらに、ADA 陽性被験者間の比較でも、年間成長速度のベースラインからの変化量と ADA 抗体価の平均値との間に関連性は認められなかった。

抗体価が最も高値の被験者及び抗体発現が持続した被験者での年間成長速度の変化量は、抗体陰性被験者での変化量と同じ範囲内であった。2 例で NAb が検出されたが、1 回の来院時のみであり、一過性の NAb 発現は有効性に影響を及ぼさなかった。

免疫原性とバイオマーカーの関連性

来院時点を一致させて比較した尿中 cGMP の最大変化量の分布は、ADA の陽性被験者と陰性被験者で同様であり、血清中 ADA の発現による BMN 111 活性への明らかな影響はないことが示唆された。

2.7.6.3.3 結論

1 日あたり 2.5～30 µg/kg の用量で BMN 111 を投与したときの忍容性は良好であり、安全性プロファイルに経時的な変化は認められなかった。6 カ月時では、いずれの用量コホートでも、用量制限の治験薬に関連する安全性イベントはみられなかった。用量依存性の安全性に関する所見はみられず、最も多くみられた有害事象は ISR であり、自然に消失した。24 カ月の長期にわたって 15 又は 30 µg/kg を投与後の忍容性はいずれも良好であり、時間経過に伴う新たな安全性上の懸念は認められなかった。24 カ月の投与期間で得られた BMN 111 の安全性プロファイルは、最初の 6 カ月間での結果と同様であった。

年間成長速度の用量依存的な改善効果は、15 µg/kg の用量まで認められた。投与開始後 6 カ月の時点で年間成長速度の増加が認められ、15 及び 30 µg/kg（コホート 3 及び 4）ではプラトーに達した。コホート 3 と 4 の年間成長速度のベースラインからの平均変化量には臨床的に意義のある差は認められなかった。継続投与期間中に 2.5 又は 7.5 µg/kg から 15 µg/kg に増量したコホート 1 及び 2 の被験者では、増量後にコホート 3 及び 4 と同程度の年間成長速度の改善がみられ、24 カ月目まで効果が持続した。これによって、BMN 111 の用量反応性がさらに裏付けられた。111-202 試験の結果から、BMN 111 15 µg/kg の皮下投与による臨床的又は薬力学的な効果、並びに良好な忍容性が確認された。

2.7.6.3.4 重篤な有害事象の叙述

被験者番号：[redacted]-1005

治験実施国：米国

人種：白人

コホート：1（2.5 μg/kg）

投与開始日：20[redacted]年4月1日

	重篤な有害事象
報告事象名	閉塞性睡眠時無呼吸
基本語（MedDRA/J version 19.1）	睡眠時無呼吸症候群
転帰	回復／消失
重症度	グレード3
因果関係	関連なし

本被験者は、睡眠時無呼吸症候群の病歴を有する[redacted]歳の女児であり、診察時に高アーチ型口蓋、巨頭症、前頭部膨隆、関節過伸展を伴う手足の変形、不正咬合を伴う転位歯、及び脊柱前弯症を認めた。病歴は、脊髄障害、水頭症、大後頭孔狭窄、乳アレルギー、関節痛、季節性アレルギー及び鼻炎、高コレステロール血症、過剰可動性症候群、関節可動域低下であった。本被験者はコホート1に組み入れられ、1日あたり2.5 μg/kgのBMN 111投与を受けた。

BMN 111 2.5 μg/kg投与期間中のDay 224に、グレード3の閉塞性睡眠時無呼吸（PT：睡眠時無呼吸症候群）の矯正手術のために入院した。試験開始以降、被験者の状態に悪化はみられなかったが、両親が睡眠と生活の質（QoL）の改善のために手術を選択した。舌切除、扁桃摘出、声門上形成術、口蓋垂口蓋形成術、アデノイド切除後修正及び骨折を伴わない鼻甲介粘膜下切除が施行された。術後の経過は良好で、臨床検査やその他検査に関する報告はなかった。事象に関連して、クリンダマイシン、デキサメタゾン、ヒドロコドン・パラセタモール、イブプロフェン、塩化ナトリウム（生理食塩水）、オメプラゾールが投与された。リンパ節及び組織の腫脹により、数日間、飲食ができなかった。BMN 111はDay 224～232まで投与した。

睡眠時無呼吸症候群と同時に、手術に関連する2つの有害事象（処置による疼痛及び鼻乾燥）が発現した。いずれも睡眠時無呼吸症候群とともに消失し、治験責任医師により重篤な有害事象とは判断されなかった。

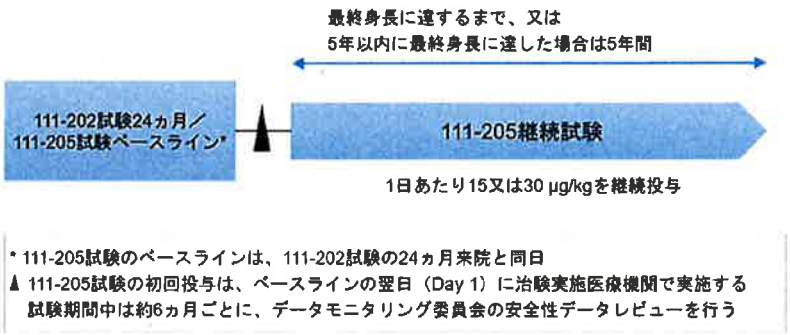
本事象の転帰は、Day 232に回復と報告された。

治験責任医師は、睡眠時無呼吸症候群はBMN 111と関連なしと評価した。事象の原因として、ACHに関連する口蓋及び咽頭の変形が挙げられた。また、入手した情報によると、本事象は閉塞性睡眠時無呼吸の既存の症状と関連があった。

2.7.6.4 111-205 試験の概要（添付資料番号：5.3.5.2.2 項）

2.7.6.4.1 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	111-205
試験の標題	軟骨無形成症の小児患者を対象とした BMN 111 の長期安全性、忍容性、及び有効性を評価する第 2 相非盲検継続試験
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。 *日本人 1 例を含む。
試験の相	第 2 相
試験実施期間	111-202 試験で 2 年間の投与完了から最終身長（骨端線閉鎖の確認及び 6 カ月ごとの年間成長速度が 1.5cm/年未満）に達するまで、又は 5 年以内に最終身長に達した場合は 5 年間。 初回登録日：2016 年 1 月 25 日 試験終了日：実施中 データカットオフ日：2019 年 11 月 20 日
目的	主要目的 • ACH 小児患者に BMN 111 を連日皮下投与し、長期安全性及び忍容性を評価する。 副次目的 • BMN 111 の年間成長速度への影響を評価する。 • BMN 111 の成長パラメータへの影響を評価する。 • BMN 111 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）への影響を評価する。 探索的目的 • BMN 111 の骨密度への影響を評価する。 • BMN 111 の成長板形態への影響を評価する。 • BMN 111 の長骨の成長と脊椎形態への影響を評価する。 • BMN 111 の睡眠時無呼吸への影響を評価する。

項目	内容
目的（続き）	• BMN 111 の肘関節可動域への影響を評価する。 • BMN 111 の骨代謝及び薬力学バイオマーカーへの影響を評価する。 • ゲノムバイオマーカーを評価する。 • BMN 111 の長期投与による曝露プロファイル及び免疫原性を評価し、安全性、PK、及び有効性測定項目への影響を評価する。
試験デザイン及び方法	本試験は、111-202 試験を完了した ACH 小児患者を対象に BMN 111 の長期安全性及び有効性を評価する実施中の第 2 相非盲検多施設共同継続試験である。本報告には、111-202 試験の BMN 111 初回投与からデータカットオフ（2019 年 11 月 20 日）までに得られた全登録被験者の有効性及び安全性データを含めた。 本試験の試験デザインを図 2.7.6.4-1 に示す。 **図 2.7.6.4-1 試験デザイン（111-205 試験）**  Source: Module 5.3.5.2.2-1, 111-205 CSR, Figure 8.1.2 111-202 試験では、以下の 4 つのコホートに順次登録し、BMN 111 を連日皮下投与した。 • コホート 1：2.5 µg/kg で投与開始し、継続投与期間に 7.5 µg/kg、次に 15 µg/kg に増量 • コホート 2：7.5 µg/kg で投与開始し、継続投与期間に 15 µg/kg に増量 • コホート 3：15 µg/kg で投与開始し、継続投与期間も同用量を投与 • コホート 4：30 µg/kg で投与開始し、継続投与期間も同用量を投与

項目	内容
試験デザイン及び方法（続き）	111-202 試験で 2 年間の BMN 111 投与期間を完了して適格と判断された被験者を本試験に登録し、111-202 試験完了時と同じ安定用量（15 又は 30 μg/kg）を継続投与した。本試験のベースライン来院は、111-202 試験の最終投与来院及び試験完了来院（24 カ月目の来院）と同日であり、この日に本試験への同意を取得した。111-202 試験中から持続している有害事象及び本試験の病歴として収集し、本試験の開始が遅れた場合は 111-205 試験開始までに発現した有害事象も病歴として収集した。これらの病歴は、全有害事象の報告に含めた。試験期間は、被験者が最終身長に達するまで、又は本試験開始後 5 年以内に最終身長に達した場合は 5 年間とした。 111-202 試験に参加したすべての被験者は、111-901 試験で 6 カ月以上のベースライン成長データを収集した。111-901 試験は、BioMarin 社が治験依頼者として実施を計画していた介入試験に登録予定の ACH 小児患者について、連続成長データを収集することを目的とした非介入多施設国際共同による観察研究である。 本試験では過去 4 週間に来院又は電話がなかった場合、4 週間に 1 回（± 10 日）のペースで治験スタッフが被験者の介護者に連絡を取ることとした。104 週以降は、8 週間に 1 回（± 10 日）のペースで連絡を取ることとした。電話では、正しい手順で投与しているか確認し、有害事象及び併用薬を記録し、介護者からの質問に回答した。来院予定日には院内で BMN 111 を投与し、それ以外はすべて被験者の介護者が自宅で投与した。 投与期間をとおして、有効性、安全性（画像、コラーゲン、骨、及び BMN 111 活性バイオマーカーを含む）、免疫原性、及び PK パラメータを評価した。
被験者数	**登録被験者**：30 例* **試験継続中の被験者**：データカットオフ時点で 26 例* *日本人 1 例を含む
選択及び除外基準	選択基準 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。 1. 111-202 試験で 24 カ月間（±14 日）の BMN 111 投与を完了した患者。

項目	内容
選択及び除外基準（続き）	2. 本試験の内容説明を受けた後、本試験関連の手順実施前に、患者の親又は介護者が自らの意思で同意書に署名できること。また、患者が 18 歳未満の場合、本試験の内容説明を受けた後、本試験関連の手順実施前に、署名によるアセントを自らの意思で提出できること（現地の規制又は治験審査委員会／独立倫理委員会／研究倫理委員会が義務付ける場合）。試験期間中に実施国での成人年齢に達した被験者は、法定年齢に達した時点で再度書面による同意を提出することを依頼することとした。 3. 性的に活動的な場合、試験参加期間中に有効な避妊法を使用する意思があること。 4. 10 歳以上又は初経を経験した女児の場合、スクリーニング来院時の妊娠検査が陰性であり、かつ、本試験中に追加の妊娠検査を受ける意思があること。 5. 本試験のすべての手順を自らの意思で実施できる患者。 6. 親又は介護者が必要なトレーニングを完了し、進んで患者に 1 日 1 回皮下投与を行えること。 除外基準 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。 1. 本試験の完了前に他の治験薬を必要とする患者。 2. 治療の遵守不良又は本試験の未完了のリスクを上昇させると治験責任医師が判断する状態又は状況にある患者。 3. 何らかの理由によって本試験参加又は安全性評価が妨げられると治験責任医師が予想する疾患又は状態が併存する、又は低血圧になりやすい疾患（直近の胃腸炎又は何らかの理由による脱水症等）を有する患者。 4. 111-202 試験期間中に、BMN 111 の投与を中止した患者。 5. ベースライン来院時に妊娠中、又は本試験期間中のいずれかの時点で妊娠（被験者自身又はパートナー）を計画している患者。 6. 降圧薬、ACE 阻害薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬、利尿薬、β 遮断薬、カルシウムチャネル遮断薬、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、利尿薬、腎臓又は尿細管の機能を変化させることが知られているその他の薬剤による長期治療を受けている患者。

項目	内容
被験薬の用法･用量	111-202 試験完了時と同用量（15 又は 30 μg/kg）を 1 日 1 回連日皮下投与した。皮下投与は、一般的な部位（上腕、大腿、腹部、臀部等）の間でローテーションさせることとした。
投与期間	被験者が最終身長に達するまで。5 年以内に最終身長に達した場合は、5 年後まで追跡調査した。
評価基準	ベースライン： ベースラインからの経時的な変化量の評価では、本試験のベースラインは 111-202 試験のベースラインのデータと定義した。解析では、111-202 試験の投与開始からデータカットオフ（2019 年 11 月 20 日）までに得られたデータを用い、111-202 試験のコホートごと及び全体の結果を要約した。 有効性評価項目： 有効性は、年間成長速度（cm/年に換算）、成長パラメータ（立位身長、身長 Z スコア、座高、体重、頭囲、上腕と下腕の長さ、下肢長、腕を広げた長さ等）、及び身体比率の 111-202 試験のベースラインからの変化量によって評価した。 上記は、成長測定及び測定値から算出した比率で評価した。身体比率として、上腕長対下腕長比率、上腿長対下腿長比率、上体と下体の身体比率、及び腕を広げた長さ対立位身長の比率を算出した。 安全性評価項目： 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、12 誘導心電図、心エコー、X 線検査、定量的 CT、股関節の臨床評価。 探索的評価項目： • 画像評価（脊椎、長骨及び四肢の測定、成長板、骨年齢、骨密度） • 肘関節可動域（関節可動域測定法を用いた） • 睡眠時無呼吸（睡眠ポリグラフ検査を実施した） • バイオマーカー - 軟骨のターンオーバー（CTX-II） - 軟骨細胞及び骨芽細胞活性（BSAP） - 骨形成（P1NP） - 成長板活性（CXM）

項目	内容
評価基準（続き）	- BMN 111 活性バイオマーカー（cGMP） • PK（BMN 111 の長期投与による曝露プロファイル、並びに BMN 111 の抗体発現が安全性、PK、及び有効性に及ぼす影響を評価した） • BMN 111 の免疫原性評価
評価及び統計手法	解析対象集団： 最大の解析対象集団（FAS）： 同意取得後に本試験に登録されたすべての被験者。 安全性解析対象集団： FAS のうち、本試験で治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者。 PK 解析対象集団： 安全性解析対象集団のうち、本試験で評価可能な PK データが 1 つ以上得られたすべての被験者。 免疫原性解析対象集団： 安全性解析対象集団のうち、本試験で評価可能な免疫原性評価用検体が 1 つ以上得られたすべての被験者。 有効性解析： 有効性の解析には FAS を用い、111-202 試験のコホートごと及び全体の結果を示した。成長パラメータは 6 カ月ごとにデータを要約した。年間成長速度は 12 カ月ごとに評価し、ベースラインからの累積変化量を要約した。 年間成長速度（12 カ月間隔／6 カ月ごとの累積）、立位身長、身長 Z スコア、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に関する追加解析では多重性を調整していないため、P 値は検証目的では用いられない（対応のある t 検定を用いて検定し、要約表には両側 P 値を示した）。 1 例（被験者番号：[redacted]-1030）は、Day 1025 に治験薬投与を中止したが、試験を継続していた。有効性の要約表には、治験薬投与を継続している被験者のデータのみ含めた。

項目	内容
評価及び統計手法（続き）	• 体重及びBMIのZスコア 111-202試験のベースラインの体重及びBMIのZスコアは、CDCの標準身長の性別及び年齢別の参照データ（平均値及びSD）を用いて算出した。Zスコアのデータは、年齢ー性別に応じた標準値（0に相当する）を上回った又は下回ったSDSとして示した。 • 身長Zスコア 111-202試験のベースライン時の身長Zスコアは、CDCの標準身長の性別及び年齢別の参照データ（平均値及びSD）を用いて算出した。Zスコアのデータは、年齢ー性別に応じたの標準値（0に相当する）を上回った又は下回ったSDSとして示した。低身長はSDSが−2.0を下回る場合と定義した（Cohen 2008; Collett-Solberg 2019）。 安全性の解析： 安全性の解析には安全性解析対象集団を用いた。本試験では、試験治療下で発現した有害事象の発現割合、重症度（CTCAE Version 4.0を用いて評価）、及び治験薬との因果関係を評価した。また、臨床検査値及びバイタルサインのベースラインからの変化も評価した。有害事象はMedDRA Version 22.0（日本語翻訳にMedDRA/J Version 22.0）を用いてコード化し、SOC及びPTで示した。 規定の各来院時点の安全性評価項目の要約表を示した。骨の形態及び質の変化を評価するために、四肢と脊椎に対してX線検査を実施した。手首、下腕及び脛骨の定量的CT検査で骨密度を評価した。 PK解析： PK解析対象集団を対象に、血漿中BMN 111濃度及びPKパラメータを来院ごとに記述的に要約した。データによって裏付けられる場合、BMN 111曝露と免疫原性、有効性、バイオマーカー、及び安全性の間の曝露ー反応関係を探索的に検討した。 バイオマーカー解析： CTXII、CXM、BSAP、P1NP、及びcGMPを含む血液又は尿のバイオマーカーを来院及びコホートごとに記述的に要約した。 免疫原性解析： ADA検査は、バリデートされた免疫原性分析法を用いて実施した。ADA検査項目には、BMN 111のTAb及びNAb、薬剤特異的IgE、及びTAbの内因性CNP、BNP、又はANPとの交差反応性を含めた。

項目	内容
評価及び統計手法（続き）	NAb 検査は、ベースライン時及び TAb 陽性時の検体でのみ実施した。総 IgE 及び薬剤特異的 IgE の検査用血清検体は、グレード 3 又は臨床的に重要な過敏症が発現した場合、又は治験責任医師の判断に基づき採取することとした。 免疫原性と安全性、PK、及び有効性の評価項目との関連性についても検討した。
試験の進行状況	継続中
報告書作成日	2020 年 5 月 21 日（中間報告）

2.7.6.4.2 試験結果

2.7.6.4.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を 111-202 試験のコホートごと（コホート 1～4）に図 2.7.6.4-2 に示す。

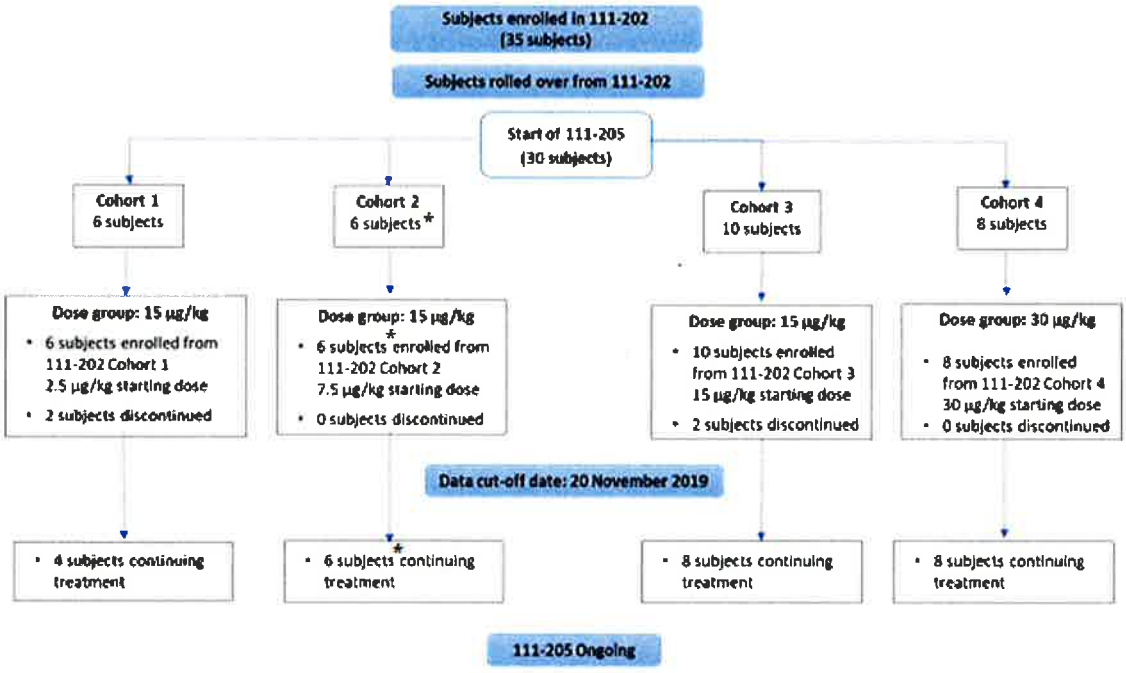
本試験には、111-202 試験に組み入れた 35 例のうち 30 例（日本人 1 例を含む）が組み入れられ、全例が 15 又は 30 µg/kg の BMN 111 投与を受けた。データカットオフ時点（2019 年 11 月 20 日）で、30 例中 26 例（日本人 1 例を含む）が治験薬投与を継続中である［111-205 試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）Table 14.1.1.1］。

データカットオフ時点で、3 例（被験者番号：[redacted]-1003、[redacted]-1027、及び[redacted]-1012）が以下の最終身長の定義の基準を満たした［111-205 試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）Listing 16.2.4.6、Listing 16.2.6.2.3、Listing 16.2.6.5］。

（1） 6 カ月以上の期間で評価した成長速度の低下（年間成長速度 1.5 cm/年未満）

（2） 大腿骨遠位部及び脛骨近位部の画像評価による骨端線の閉鎖

図 2.7.6.4-2 被験者の内訳（111-205 試験：FAS）



FAS, full analysis set.
* One Japanese subject is included in Cohort 2.
Source: Module 5.3.5.2.2-1, 111-205 CSR, Figure 9.1.1

データカットオフ時点（2019 年 11 月 20 日）で、コホート 1、2、及び 3 の治験薬投与の追跡期間は、111-202 試験の投与開始から最長 5 年（60 カ月）、並びにコホート 4 では最長 4 年（48 カ月）であった。コホート 4 の投与期間が短いのは、111-202 試験で被験者の組入れを段階的に行

ったためであり、コホート 1 と 4 の最初の被験者登録の間には約 18 カ月の時間差があった。データカットオフ時点の最長投与期間は、コホート 1 での 69.3 カ月であった。また、コホート 3 には、111-202/205 試験全体をとおして BMN 111 15 μg/kg を投与し、最長投与期間は 62.2 カ月間であった。コホート 4 の最長投与期間は、51.4 カ月であった［111-205 試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）Table 14.1.13.1］。

日本人 1 例（コホート 2）では、111-202 試験の投与開始からデータカットオフ前の最後の来院時に収集した最後の投与日までの期間は、62.9 カ月であった［111-205 試験、日本人帳票（5.3.5.2.2-2）Table 14.1.13.1］。

治験薬投与又は試験を中止した被験者の要約

治験薬投与又は試験を中止した被験者の内訳を表 2.7.6.4-1 に示す。

データカットオフ時点で、30 例中 26 例が BMN 111 の投与を継続していた。内訳は 15 μg/kg 投与が 18 例、30 μg/kg 投与が 8 例であった。投与中止した 4 例（13.3%）のうち、コホート 1 の 2 例は脚延長術を受けるため、それぞれ Day 1657 及び Day 1471 に投与を中止した。コホート 3 の 1 例はコンプライアンスに問題があり、治験責任医師の判断で Day 1874 投与を中止し、別の 1 例は有害事象（トランスアミナーゼ上昇）のため Day 1026 に投与を中止した［111-205 試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）Listing 16.2.1.1、Listing 16.2.7.4、Table 14.1.1.2］。

日本人 1 例は、試験を継続中である。

表 2.7.6.4-1 被験者の内訳（111-205 試験：FAS）

Category	Cohort 1 2.5 μg/kg (N = 6)	Cohort 2 7.5 μg/kg (N = 6*)	Cohort 3 15 μg/kg (N = 10)	Cohort 4 30 μg/kg (N = 8)	Overall (N = 30)
Subjects enrolled, n (%)[a]	**6 (100.0)**	**6* (100.0)**	**10 (100.0)**	**8 (100.0)**	**30 (100.0)**
Subject's treatment status, n (%)[a]					
Treated	6 (100.0)	6* (100.0)	10 (100.0)	8 (100.0)	30 (100.0)
Completed treatment	0	0	0	0	0
Continuing on treatment	4 (66.7)	6* (100.0)	8 (80.0)	8 (100.0)	26 (86.7)
Discontinued from treatment	2 (33.3)	0	2 (20.0)	0	4 (13.3)
Reason for completion/early discontinuation					
Adverse event	0	0	1 (10.0)	0	1 (3.3)
Subject's request	2 (33.3)	0	0	0	2 (6.7)
Investigator decision	0	0	1 (10.0)	0	1 (3.3)
Subject's study status, n (%)[a]					
Completed study b	0	0	0	0	0
Continuing in study	4 (66.7)	6* (100.0)	9 (90.0)	8 (100.0)	27 (90.0)
Discontinued from study	2 (33.3)	0	1 (10.0)	0	3 (10.0)
Reason for early discontinuation					
Withdrawal by subject	2 (33.3)	0	0	0	2 (6.7)
Other	0	0	1 (10.0)	0	1 (3.3)

FAS, full analysis set; N, total number of subjects in cohort; n, number of subjects; NFAH, near-final adult height.
a Percentages were calculated using the total number of subjects in the full analysis set (N for each cohort) as the denominator.
b Reached NFAH or were followed-up for 5 years if NFAH occurred prior to the end of the 5- year period.
* One Japanese subject was included in Cohort 2.
Source: Module 5.3.5.2.2-1, 111-205 CSR, Table 14.1.2

2.7.6.4.2.2 解析したデータセット

解析対象集団を表 2.7.6.4-2 に示す。

本試験に登録した全被験者（日本人 1 例を含む）を FAS、安全性解析対象集団、及び免疫原性解析対象集団に含めた。PK 解析対象集団からは 1 例（日本人以外）が除外された。

表 2.7.6.4-2 解析対象集団（111-205 試験：全登録被検者）

Analysis Population	Cohort 1 2.5 µg/kg (N = 6)	Cohort 2 7.5 µg/kg (N = 6*)	Cohort 3 15 µg/kg (N = 10)	Cohort 4 30 µg/kg (N = 8)	Overall (N = 30)
Subjects enrolled, n (%)[a]	**6 (100.0)**	**6* (100.0)**	**10 (100.0)**	**8 (100.0)**	**30 (100.0)**
Full analysis set, n (%) [a]					
Included	6 (100.0)	6* (100.0)	10 (100.0)	8 (100.0)	30 (100.0)
Safety population, n (%) [a]					
Included	6 (100.0)	6* (100.0)	10 (100.0)	8 (100.0)	30 (100.0)
Pharmacokinetic population, n (%) [a]					
Included	6 (100.0)	6* (100.0)	9 (90.0)	8 (100.0)	29 (96.7)
Immunogenicity population, n (%) [a]					
Included	6 (100.0)	6* (100.0)	10 (100.0)	8 (100.0)	30 (100.0)

N, total number of subjects in cohort; n, number of subjects.
a: Percentages were calculated using the total number of enrolled subjects (N for each cohort) as the denominator.
* One Japanese subject was included in Cohort 2.
Source: Module 5.3.5.2.2-1, 111-205 CSR, Table 14.1.5

2.7.6.4.2.3 人口統計学的特性及びベースライン特性

111-202 試験開始時の人口統計学的特性及びベースライン特性の要約を表 2.7.6.4-3 及び表 2.7.6.4-4 に示す。

111-202 試験の Day 1 の平均年齢の範囲は 7.50 歳（コホート 4）から 8.54 歳（コホート 3）であり、コホート 4 には他の 3 つのコホートと比較して低い年齢の被験者が組み入れられた。全体として、登録時点で被験者の半数（50%）は 5～8 歳未満であり、他は 8～11 歳未満が 46.7%、11～15 歳未満はコホート 3 の 1 例のみであった。性別は、全体の 56.7%が女児、43.3%が男児であり、コホート 1、3、及び 4 では男女の分布は同程度で女児の割合がやや多かった。コホート 2 では女児の方が多かった。人種は、被験者の 70%が白人、アジア人が 20%であった。

人口統計学的特性及びベースライン特性に関しては、全体的にコホート間での均衡が取れていた。

日本人1例でのベースライン（111-202試験）の年齢は1[redacted].78歳、体重は2[redacted].30 kg、BMIは2[redacted].52 kg/m^2、体重Zスコアは−1[redacted]、BMIのZスコアは1[redacted]、及びタナーステージ1であった［111-205試験、日本人帳票（5.3.5.2.2-2）Table 14.1.6、Table 14.1.7.1、Table 14.1.14］。

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）

Demographic Variable	Cohort 1 2.5 µg/kg (N = 6)	Cohort 2 7.5 µg/kg (N = 6*)	Cohort 3 15 µg/kg (N = 10)	Cohort 4 30 µg/kg (N = 8)	Overall (N = 30)
Age on Day 1 of study drug[a], years					
n	6	6*	10	8	30
Mean (SD)	8.07 (1.43)	8.49 (2.37)	8.54 (1.54)	7.50 (0.95)	8.16 (1.57)
Median	7.62	8.72	8.40	7.54	8.00
Min, Max	6.9, 10.9	6.0, 10.8	6.3, 11.1	5.8, 8.7	5.8, 11.1
Age on Day 1a, n (%)[b]					
≥ 5 to < 8 years	4 (66.7)	3 (50.0)	4 (40.0)	4 (50.0)	15 (50.0)
≥ 8 to < 11 years	2 (33.3)	3 (50.0)	5 (50.0)	4 (50.0)	14 (46.7)
≥ 11 to < 15 years	0	0	1 (10.0)	0	1 (3.3)
Sex, n (%)[b]					
Male	2 (33.3)	4 (66.7)	4 (40.0)	3 (37.5)	13 (43.3)
Female	4 (66.7)	2 (33.3)	6 (60.0)	5 (62.5)	17 (56.7)
Race, n (%)[b]					
Asian	0	1* (16.7)	3 (30.0)	2 (25.0)	6 (20.0)
Japanese	0	1* (16.7)	0	0	1 (3.3)
Other	0	0	3 (30.0)	2 (25.0)	5 (16.7)
Other	0	0	1 (10.0)	0	1 (3.3)
White	6 (100.0)	5 (83.3)	4 (40.0)	6 (75.0)	21 (70.0)
Not provided due to patient privacy rules	0	0	2 (20.0)	0	2 (6.7)
Ethnicity, n (%)[b]					
Hispanic or Latino	0	0	1 (10.0)	1 (12.5)	2 (6.7)
Not Hispanic or Latino	6 (100.0)	6* (100.0)	9 (90.0)	7 (87.5)	28 (93.3)

FAS, full analysis set; Max, maximum; Min, minimum; N, total number of subjects in cohort; n, number of subjects; SD, standard deviation.
a: Day 1 for 111-202 Study
b: Percentages were calculated using the total number of subjects in the full analysis set (N for each cohort) as the denominator.
* One Japanese subject (1[redacted] years old male, Tanner Stage I) was included in Cohort 2.
Source: Module 5.3.5.2.2-1, 111-205 CSR, Table 14.1.6

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）

Characteristic Variable	Cohort 1 2.5 µg/kg (N = 6)	Cohort 2 7.5 µg/kg (N = 6*)	Cohort 3 15 µg/kg (N = 10)	Cohort 4 30 µg/kg (N = 8)	Overall (N = 30)
Tanner Stage[a], n (%)[b]					
n	6	6*	10	8	30
I	5 (83.3)	6* (100.0)	10 (100.0)	8 (100.0)	29 (96.7)
Not Done	1 (16.7)	0	0	0	1 (3.3)
Weight (kg)					
n	6	6*	9	8	29
Mean (SD)	18.40 (2.60)	22.23 (4.76)	25.13 (5.74)	19.59 (2.86)	21.61 (4.91)
Median	18.00	21.90	25.10	20.65	20.60
Min, Max	15.6, 22.0	17.5, 27.7	18.2, 36.4	15.8, 23.2	15.6, 36.4
Weight Z-Score					
n	6	6*	9	8	29
Mean (SD)	−2.62 (0.96)	−1.44 (0.39)	−0.92 (1.28)	−1.60 (0.67)	−1.56 (1.07)
Median	−2.96	−1.49	−0.77	−1.61	−1.48
Min, Max	−3.8, −1.4	−1.9, −1.0	−3.1, 1.0	−2.5, −0.7	−3.8, 1.0
BMI (kg/m^2)					
n	6	6*	9	8	29
Mean (SD)	20.31 (2.33)	21.55 (1.93)	22.21 (2.69)	20.44 (1.04)	21.19 (2.16)
Median	20.38	21.06	22.51	20.05	20.52
Min, Max	16.5, 23.2	19.6, 24.6	19.7, 27.5	19.2, 22.1	16.5, 27.5
BMI Z-Score					
n	6	6*	9	8	29
Mean (SD)	1.52 (0.51)	1.83 (0.45)	1.77 (0.39)	1.77 (0.40)	1.73 (0.42)
Median	1.62	1.75	1.61	1.69	1.68
Min, Max	0.6, 2.1	1.2, 2.5	1.4, 2.5	1.3, 2.4	0.6, 2.5

BMI, body mass index; FAS, full analysis set; Max, maximum; Min, minimum; N, total number of subjects in cohort; n, number of subjects; SD, standard deviation.
a: Tanner Stage (I, > I) is determined using the genitalia and breast Tanner Stage for males and females respectively.
Percentages were calculated using the total number of subjects in the full analysis set (N for each cohort) as the denominator.
Baseline is the last assessment before the first dose of study drug in 111-202 study (Day 1 or Screening).
Z-Scores were derived using age-sex specific reference data (means and SDs) for average stature children per the Centers for Disease Control and Prevention.
* One Japanese subject was included in Cohort 2.
Source: Module 5.3.5.2.2-1, 111-205 CSR, Table 14.1.7.1 and Table 14.1.7.3

ベースラインの成長データ

ベースラインの成長データを表 2.7.6.4-5 に示す。

本疾患の患者集団で想定されたように、ベースラインの個々の成長データは同年齢の標準身長の範囲を下回っていた。

111-901 試験で確認されたベースラインの年間成長速度は、111-202 試験のスクリーニング来院前 6 カ月以上にわたって収集した立位身長の測定値に基づき算出した。全体のベースラインの年間成長速度の平均値は 3.75 cm/年であり、コホートごとの範囲は 3.18～4.19 cm/年でコホート 4 が最も高かった。全体のベースラインの身長 Z スコアの平均値は−5.12 であり、著明な低身長

が認められた。低身長の程度が最も大きかったのは、コホート 1 の−6.06 であった。一方、最も小さかったのはコホート 3 の−4.61 であったが、この結果には組入れの数年前に脚延長術を受けた 1 例が影響していると考えられた。

上体と下体の身体比率の平均値は約 2 であり、コホート間でおおむね同様であった。

日本人 1 例のベースラインの年間成長速度は 3[redacted] cm/年、身長 Z スコアは−4[redacted]、立位身長は 11[redacted].20 cm、及び上体と下体の身体比率は 1[redacted] であった［111-205 試験、日本人帳票（5.3.5.2.2-2）Table 14.1.7.2］。

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）

Characteristic Variable	Cohort 1 2.5 µg/kg (N = 6)	Cohort 2 7.5 µg/kg (N = 6*)	Cohort 3 15 µg/kg (N = 10)	Cohort 4 30 µg/kg (N = 8)	Overall (N = 30)
Annualized growth velocity (cm/year), 12-month intervals					
n	6	6*	10	8	30
Mean (SD)	3.18 (1.24)	3.22 (1.06)	4.04 (1.41)	4.19 (1.19)	3.75 (1.28)
Median	3.08	3.08	3.94	4.27	3.66
Min, Max	1.8, 5.0	2.1, 5.1	1.6, 6.0	2.9, 6.7	1.6, 6.7
Height Z-score					
n	6	6*	10	8	30
Mean (SD)	−6.06 (0.69)	−4.91 (0.77)	−4.61 (1.14)	−5.19 (0.75)	−5.12 (1.00)
Median	−6.21	−4.76	−4.85	−4.96	−4.94
Min, Max	−6.7, −4.8	−6.0, −3.9	−6.3, −2.6	−6.4, −4.3	−6.7, −2.6
Standing height (cm)					
n	6	6*	10	8	30
Mean (SD)	95.11 (3.22)	101.07 (8.82)	104.61 (8.75)	97.70 (6.93)	100.16 (8.03)
Median	94.83	98.75	103.95	99.15	100.53
Min, Max	91.4, 100.2	91.6, 113.2	93.6, 126.1	87.0, 105.2	87.0, 126.1
Sitting height (cm)					
n	6	6*	10	8	30
Mean (SD)	64.59 (2.14)	67.78 (4.65)	68.31 (4.27)	64.55 (4.11)	66.46 (4.18)
Median	64.33	66.40	68.35	66.05	66.10
Min, Max	62.0, 68.5	63.1, 73.3	60.3, 74.6	59.8, 70.2	59.8, 74.6
Upper to lower body segment ratio					
n	6	6*	10	8	30
Mean (SD)	2.12 (0.08)	2.05 (0.17)	1.91 (0.23)	1.96 (0.18)	1.99 (0.19)
Median	2.12	2.02	1.98	1.89	2.02
Min, Max	2.0, 2.2	1.8, 2.4	1.4, 2.2	1.8, 2.2	1.4, 2.4

FAS, full analysis set; Max, maximum; Min, minimum; N, total number of subjects in cohort; n, number of subjects; SD, standard deviation.
Percentages were calculated using the total number of subjects in the full analysis set (N for each cohort) as the denominator.
Baseline is the last assessment before the first dose of study drug in 111-202 study (Day 1 or Screening).
Z-Scores were derived using age-sex specific reference data (means and SDs) for average stature children per the Centers for Disease Control and Prevention.
* One Japanese subject was included in Cohort 2.
Source: Module 5.3.5.2.2-1, 111-205 CSR, Table 14.1.7.2

2.7.6.4.2.4 曝露状況

用量別の曝露状況を表 2.7.6.4-6 に示す。

本試験では、30 例全例が 111-202 試験完了時と同用量（15 又は 30 μg/kg）の BMN 111 投与を 1 回以上受けた。各コホートの平均投与期間（SD）は、コホート 1 が 62.17（8.65）カ月、コホート 2 が 63.73（1.21）カ月、コホート 3 が 57.67（8.47）カ月、及びコホート 4 が 50.13（0.61）カ月であった。投与未実施回数の平均値（SD）は、コホート 3 が 100.6 回（101.9）であり、他のコホートと比較して多かった。このことは、コホート 3 の 1 例で 356 回の投与未実施があったことに起因している。さらに、手続き上の理由から、2 例では 111-202 試験完了から 111-205 試験開始までに約 3 カ月の投与中断期間があった。各コホートの全体の投与遵守率の平均値はいずれも 95%以上（範囲：80.0%～100%）であった［111-205 試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）Table 14.1.12.1、Table 14.1.13.1］。日本人 1 例の 111-202/205 試験全体の用量を問わない投与期間は、62.88 カ月（7.5 μg/kg で 8.05 カ月、15 μg/kg で 54.83 カ月）であった。111-202/205 試験全体で計 4 回の投与未実施があった。総投与回数は 1910 回であり、投与遵守率は 99.77%であった［111-205 試験、日本人帳票（5.3.5.2.2-2）Table 14.1.12.1、Table 14.1.13.1］。

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）（1/2）

Extent of Treatment Exposure	Cohort 1 2.5 μg/kg (N = 6)	Cohort 2 7.5 μg/kg (N = 6*)	Cohort 3 15 μg/kg (N = 10)	Cohort 4 30 μg/kg (N = 8)	Overall (N = 30)
Duration of treatment, months, (irrespective of dose)[a]					
n	6	6*	10	8	30
Mean (SD)	62.17 (8.65)	63.73 (1.21)	57.67 (8.47)	50.13 (0.61)	57.77 (7.94)
Median	66.53	63.21	59.98	50.09	59.98
Min, Max	48.3, 69.3	62.7, 65.6	33.7, 62.2	49.3, 51.4	33.7, 69.3
Duration of treatment, months, 2.5 μg/kg[a]					
n	6	0	0	0	6
Mean (SD)	10.75 (1.05)	-	-	-	10.75 (1.05)
Median	10.28	-	-	-	10.28
Min, Max	9.9, 12.2	-	-	-	9.9, 12.2
Duration of treatment, months, 7.5 μg/kg[a]					
n	6	6*	0	0	12
Mean (SD)	2.74 (0.98)	9.08 (1.54)	-	-	5.91 (3.53)
Median	2.53	8.28	-	-	6.32
Min, Max	1.9, 4.6	8.0, 11.9	-	-	1.9, 11.9
Duration of treatment, months, 15 μg/kg[a]					
n	6	6*	10	0	22
Mean (SD)	48.67 (8.86)	54.65 (0.52)	57.17 (9.22)	-	54.17 (8.26)
Median	53.03	54.74	59.98	-	55.08
Min, Max	33.6, 55.5	53.7, 55.3	31.2, 62.2	-	31.2, 62.2

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）（2/2）

Extent of Treatment Exposure	Cohort 1 2.5 µg/kg (N = 6)	Cohort 2 7.5 µg/kg (N = 6*)	Cohort 3 15 µg/kg (N = 10)	Cohort 4 30 µg/kg (N = 8)	Overall (N = 30)
Duration of treatment, months, 30 µg/kg[a]					
n	0	0	0	8	8
Mean (SD)	-	-	-	50.12 (0.61)	50.12 (0.61)
Median	-	-	-	50.09	50.09
Min, Max	-	-	-	49.3, 51.4	49.3, 51.4

Max, maximum; Min, minimum; N, total number of subjects in cohort; n, number of subjects; SD, standard deviation.
a: Duration of treatment was defined as the time between the first dose and the last dose of study drug in months.
*One Japanese subject was included in Cohort 2.
Source: Module 5.3.5.2.2-1, 111-205 CSR, Table 14.1.13.1

2.7.6.4.2.5 有効性の結果

2.7.6.4.2.5.1 主な有効性の結果

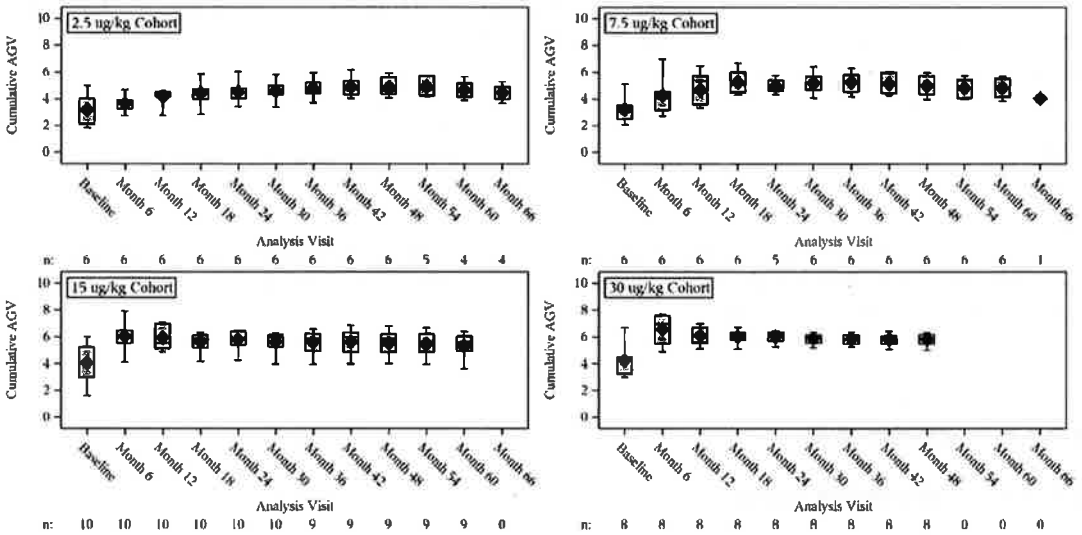
1) 年間成長速度

経時的な累積年間成長速度のボックスプロットを図 2.7.6.4-3（コホート別）及び図 2.7.6.4-4（全体）に示す。

111-202 試験のベースラインの年間成長速度の平均値（SD）は、コホート 1～4 でそれぞれ 3.18（1.24）、3.22（1.06）、4.04（1.41）、及び 4.19（1.19）cm/年であった。ベースラインからの年間成長速度の改善は、全投与期間にわたって認められた。48 カ月目のベースラインからの平均変化量（SD）は、コホート 1～4 でそれぞれ 1.67（1.20）、1.76（0.96）、1.58（1.27）、及び 1.62（1.30）cm/年であり、コホート 3（15 µg/kg 投与）及びコホート 4（30 µg/kg 投与）の改善の大きさは同程度であった。BMN 111 を長期投与したコホート 1、2 及び 3 では、60 カ月目まで効果が維持された。全体での年間成長速度のベースラインからの平均変化量（SD）は、48 カ月目で 1.65（1.14）cm/年、60 カ月目で 1.35（1.07）cm/年であり、両時点ともベースラインとの差は統計学的に有意であった（P＜0.0001）（表 2.7.6.4-7）。60 カ月目の年間成長速度のベースラインからの変化量にはわずかな低下がみられたが、同年齢の ACH 小児患者でも成長速度に自然な減少傾向がみられる（Hoover-Fong 2008）。

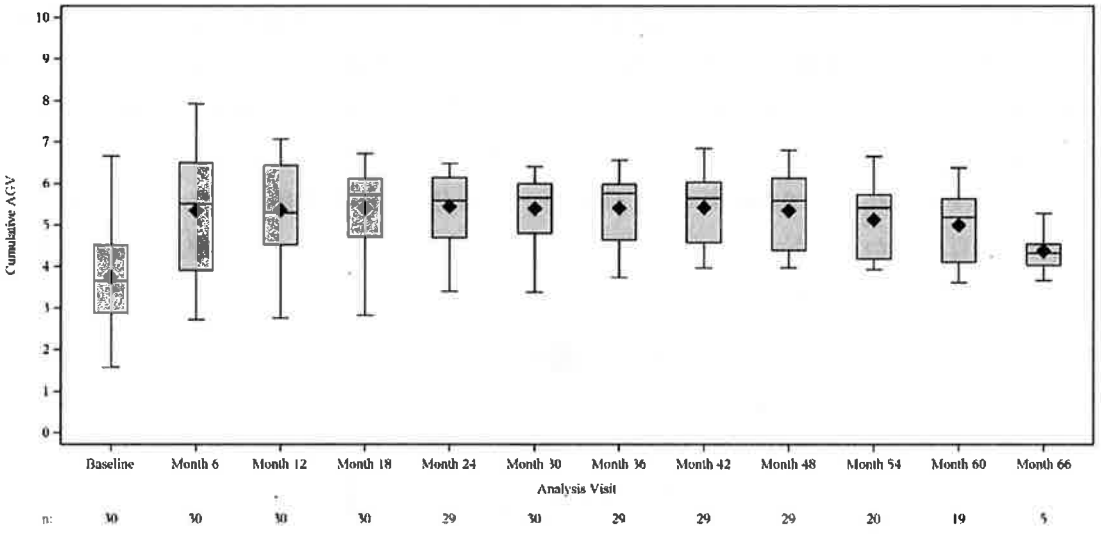
日本人 1 例のベースラインの年間成長速度は 3[redacted] cm/年であった。ベースラインからの年間年間成長速度の改善は、全投与期間にわたって認められた。年間成長速度のベースラインからの変化量は、48 カ月目で 2.41 cm/年、60 カ月目で 1.99 cm/年であった。60 カ月目の年間成長速度の改善には低下傾向がみられたが、被験者の年齢が 60 カ月目で約 1[redacted] 歳であったことによると考えられた。60 カ月目のタナーステージは>1 であった［111-205 試験、日本人帳票（5.3.5.2.2-2）Table 14.2.1.6、Table 14.1.14、Table 16.2.6.6］。

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）



AGV, annualized growth velocity; FAS, full analysis set.
Box plot displays the 25th and 75th quartiles (box edges), the median (midline), the mean (diamond symbol) and the whiskers represent the 2.5th and 97.5th percentiles. Asterisks represent outliers. AGV (cm/year) at a Post-baseline Visit is defined as [(Height at Post-baseline Visit - Height at Screening)/(Date of Post baseline Visit - Date of Screening Assessment)] × 365.25.
Source: Module 5.3.5.2.2-1, 111-205 CSR, Figure 14.2.1.1.3

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）



AGV, annualized growth velocity; FAS, full analysis set.
Box plot displays the 25th and 75th quartiles (box edges), the median (midline), the mean (diamond symbol) and the whiskers represent the 2.5th and 97.5th percentiles. Asterisks represent outliers. AGV (cm/year) at a Post-baseline Visit is defined as [(Height at Post-baseline Visit - Height at Screening)/(Date of Post-baseline Visit - Date of Screening Assessment)] × 365.25.
Source: Module 5.3.5.2.2-1, 111-205 CSR, Figure 14.2.1.1.4

表 2.7.6.4-7 経時的な累積年間成長速度（111-202/205 試験：FAS）（1/2）

Visit Results	Cohort 1 2.5 µg/kg (N = 6)	Cohort 2 7.5 µg/kg (N = 6*)	Cohort 3 15 µg/kg (N = 10)	Cohort 4 30 µg/kg (N = 8)	Overall (N = 30)
Baseline					
N	6	6*	10	8	30
Mean (SD)	3.18 (1.24)	3.22 (1.06)	4.04 (1.41)	4.19 (1.19)	3.75 (1.28)
Median	3.08	3.08	3.94	4.27	3.66
Min, Max	1.8, 5.0	2.1, 5.1	1.6, 6.0	2.9, 6.7	1.6, 6.7
Month 12					
N	6	6*	10	8	30
Mean (SD)	4.14 (0.69)	4.67 (1.23)	5.91 (0.92)	6.08 (0.70)	5.35 (1.17)
Median	4.42	4.49	5.57	6.03	5.29
Min, Max	2.8, 4.6	3.3, 6.4	4.9, 7.1	5.1, 7.0	2.8, 7.1
Change from baseline to Month 12[a]					
N	6	6*	10	8	30
Mean (SD)	0.96 (1.18)	1.45 (0.91)	1.87 (1.34)	1.88 (1.66)	1.61 (1.32)
Median	0.86	1.71	2.06	1.59	1.64
Min, Max	−0.8, 2.4	0.3, 2.4	−0.7, 4.0	−0.8, 3.9	−0.8, 4.0
95% CI	−0.28, 2.20	0.50, 2.41	0.92, 2.83	0.49, 3.27	1.12, 2.10
P-value (student's t test)	0.1028	0.0114	0.0017	0.0150	< 0.0001
Month 24					
N	6	5*	10	8	29
Mean (SD)	4.53 (0.89)	4.96 (0.58)	5.79 (0.69)	6.03 (0.44)	5.45 (0.87)
Median	4.44	4.69	5.93	6.20	5.59
Min, Max	3.4, 6.1	4.3, 5.7	4.2, 6.5	5.2, 6.4	3.4, 6.5
Change from baseline to Month 24[a]					
N	6	5*	10	8	29
Mean (SD)	1.34 (1.34)	2.12 (0.85)	1.75 (1.10)	1.84 (1.33)	1.75 (1.15)
Median	1.13	1.85	1.74	1.60	1.62
Min, Max	−0.2, 3.6	1.1, 3.3	0.0, 3.8	−0.3, 3.5	−0.3, 3.8
95% CI	−0.06, 2.75	1.06, 3.17	0.96, 2.54	0.73, 2.94	1.32, 2.19
P-value (student's t test)	0.0577	0.0051	0.0007	0.0058	< 0.0001
Month 36					
N	6	6*	9	8	29
Mean (SD)	4.75 (0.76)	5.25 (0.85)	5.58 (0.88)	5.82 (0.40)	5.41 (0.81)
Median	4.57	5.29	5.89	5.88	5.77
Min, Max	3.7, 6.0	4.2, 6.3	3.9, 6.6	5.2, 6.3	3.7, 6.6
Change from baseline to Month 36[a]					
n	6	6*	9	8	29
Mean (SD)	1.56 (1.24)	2.03 (0.78)	1.64 (1.19)	1.63 (1.33)	1.70 (1.12)
Median	1.42	2.01	2.02	1.47	1.88
Min, Max	0.2, 3.5	1.2, 3.4	−0.1, 3.3	−0.7, 3.4	−0.7, 3.5
95% CI	0.26, 2.87	1.21, 2.85	0.72, 2.56	0.51, 2.74	1.27, 2.13
P-value (student's t test)	0.0276	0.0014	0.0033	0.0106	< 0.0001

表 2.7.6.4-7 経時的な累積年間成長速度（111-202/205 試験：FAS）（2/2）

Visit Results	Cohort 1 2.5 µg/kg (N = 6)	Cohort 2 7.5 µg/kg (N = 6*)	Cohort 3 15 µg/kg (N = 10)	Cohort 4 30 µg/kg (N = 8)	Overall (N = 30)
Month 48					
n	6	6*	9	8	29
Mean (SD)	4.85 (0.76)	4.98 (0.84)	5.52 (1.01)	5.82 (0.46)	5.35 (0.86)
Median	4.57	4.94	5.85	5.91	5.59
Min, Max	4.1, 5.9	4.0, 5.9	4.0, 6.8	5.0, 6.3	4.0, 6.8
Change from baseline to Month 48[a]					
n	6	6*	9	8	29
Mean (SD)	1.67 (1.20)	1.76 (0.96)	1.58 (1.27)	1.62 (1.30)	1.65 (1.14)
Median	1.64	1.89	1.42	1.61	1.51
Min, Max	0.3, 3.5	0.7, 3.0	−0.4, 3.2	−0.5, 3.2	−0.5, 3.5
95% CI	0.41, 2.93	0.75, 2.77	0.60, 2.55	0.54, 2.71	1.21, 2.08
P-value (student's t test)	0.0190	0.0066	0.0058	0.0096	< 0.0001
Month 60					
n	4	6*	9	0	19
Mean (SD)	4.66 (0.73)	4.81 (0.82)	5.28 (0.98)	-	5.00 (0.88)
Median	4.55	4.85	5.59	-	5.19
Min, Max	3.9, 5.6	3.8, 5.7	3.6, 6.4	-	3.6, 6.4
Change from baseline to Month 60[a]					
n	4	6*	9	0	19
Mean (SD)	1.03 (0.75)	1.59 (0.93)	1.34 (1.31)	-	1.35 (1.07)
Median	0.82	1.47	1.00	-	0.99
Min, Max	0.4, 2.1	0.6, 2.9	−0.8, 3.4	-	−0.8, 3.4
95% CI	−0.16, 2.22	0.61, 2.57	0.33, 2.34	-	0.84, 1.87
P-value (student's t test)	0.0703	0.0087	0.0154	-	< 0.0001

AGV, annualized growth velocity; CI, confidence interval; FAS, full analysis set; Max, maximum; Min, minimum; N, total number of subjects in cohort; n, number of subjects; SD, standard deviation.
Baseline AGV was established using 111-901 data in the 6 months prior to the screening visit in 111-202.
AGV (cm/year) at a Post-baseline Visit is defined as ([Height at Post-baseline Visit - Height at Screening]/[Date of Post baseline Visit - Date of Screening Assessment]) x 365.25.
a: Change from baseline is based on the subjects with available measurements at both timepoints.
* One Japanese subject was included in Cohort 2.
Source: Module 5.3.5.2.2-1, 111-205 CSR, Table 14.2.1.6

サブグループ解析

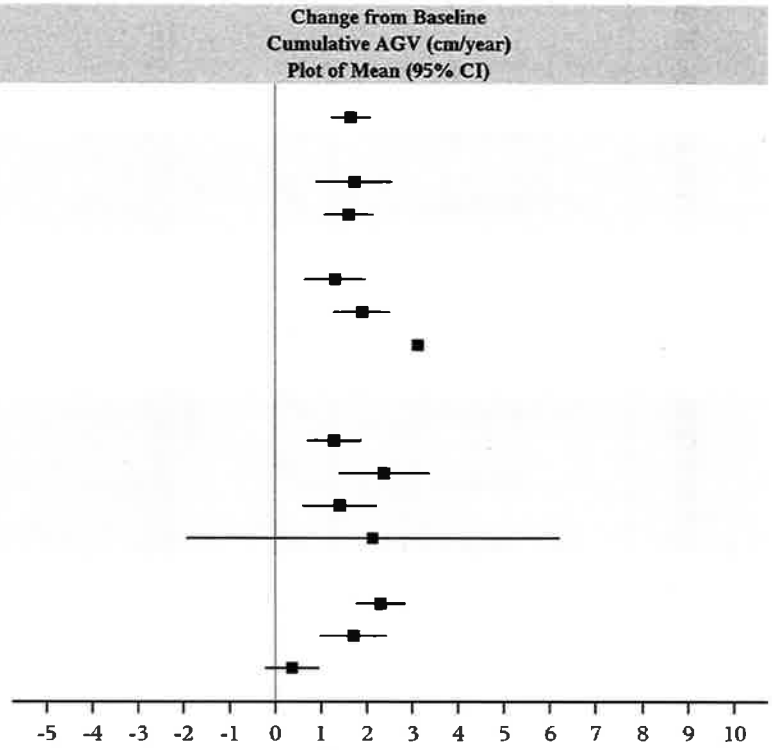
48 カ月目のサブグループ別の累積年間成長速度のベースラインからの平均変化量（SD）のフォレストプロットを図 2.7.6.4-5 に示す。

BMN 111 の年間成長速度に対する効果の一貫性を、性別、年齢区分、ベースライン年間成長速度、及びベースライン身長 Z スコア別のサブグループで検討した。48 カ月目以降は、各サブループの被験者数が少ないため、48 カ月来院時までの結果に焦点を当てた。データカットオフ時点で 30 例のうち、29 例から 48 カ月来院時までのデータが得られた。

年齢区分別のサブグループ解析では、いずれの年齢区分でも年間成長速度の改善が認められ、経時的に維持された。

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）

Subgroup	No. of Subjects (%)	Change from Baseline Cumulative AGV (cm/year) Mean (SD)
Overall	29 (100.0)	1.65 (1.14)
Sex		
Male	12 (41.4)	1.72 (1.32)
Female	17 (58.6)	1.60 (1.05)
Baseline Age Group (years)		
>= 5 to < 8	14 (48.3)	1.30 (1.15)
>= 8 to < 11	14 (48.3)	1.89 (1.06)
>= 11 to < 15	1 (3.4)	3.14 (NA)
>= 15 to < 18	0 (0.0)	NA (NA)
Baseline Height Z-Score		
<= -6	8 (27.6)	1.28 (0.70)
> -6 to <= -5	6 (20.7)	2.38 (0.95)
> -5 to <= -4	12 (41.4)	1.40 (1.27)
> -4	3 (10.3)	2.13 (1.64)
Baseline AGV (cm/year)		
<= 3.5	13 (44.8)	2.30 (0.90)
> 3.5 to <= 4.5	9 (31.0)	1.70 (0.96)
> 4.5	7 (24.1)	0.37 (0.64)

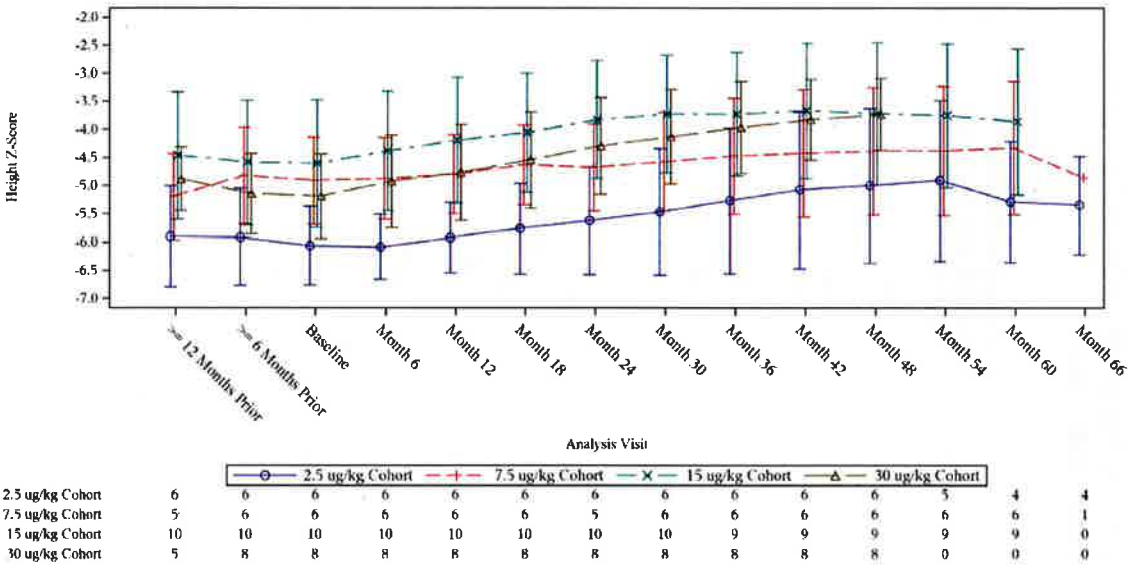


AGV, annualized growth velocity; CI, confidence interval; FAS, full analysis set; NA, not applicable; SD, standard deviation.
Source: Module 5.3.5.2.2-1, 111-205 CSR, Figure 14.2.6.2.

2) 身長 Z スコア

コホート別の身長 Z スコアの平均値（SD）の推移を図 2.7.6.4-6 に示す。また、全体での同様の推移を 111-205 試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）Figure 14.2.2.1.2 に示した。

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）



2.5 ug/kg Cohort	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	5	4	4
7.5 ug/kg Cohort	5	6	6	6	6	6	5	6	6	6	6	6	6	1
15 ug/kg Cohort	10	10	10	10	10	10	10	10	9	9	9	9	9	0
30 ug/kg Cohort	5	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	0	0	0

FAS, full analysis set; SD, standard deviation.
Z-Scores were derived using age-sex specific reference data (means and SDs) for average stature children per the Centers for Disease Control and Prevention.
Source: Module 5.3.5.2.2-1, 111-205 CSR, Figure 14.2.2.1.1

経時的な身長 Z スコアを表 2.7.6.4-8 に示す。

ベースラインの身長 Z スコアの平均値（SD）は、コホート 1～4 でそれぞれ−6.06（0.69）、−4.91（0.77）、−4.61（1.14）、及び−5.19（0.75）であり、いずれのコホートでも顕著な低身長が認められ、中でもコホート 1 は際立っていた。身長 Z スコアの改善は、いずれのコホートでも認められた。48 カ月目のベースラインからの平均変化量（SD）は、コホート 1～4 でそれぞれ 1.06（0.94）、0.52（0.53）、1.00（0.69）、及び 1.46（0.36）であった。全体での身長 Z スコアのベースラインからの平均変化量（SD）は、48 カ月目が 1.04（0.70）、60 カ月目が 0.78（0.70）であり、両時点ともベースラインとの差は統計学的に有意であった（$P \leq 0.0001$）。

日本人 1 例のベースラインの身長 Z スコアは−4[redacted] であり、身長 Z スコアのベースラインからの変化量は、48 カ月目で 0.86、60 カ月目で 0.68 であった。Z スコアの改善は、111-202/205 試験をとおして認められた［111-205 試験、日本人帳票（5.3.5.2.2-2）Listing 16.2.6.6］。

表 2.7.6.4-8 経時的な身長 Z スコア（111-202/205 試験：FAS）（1/2）

Visit Results	Cohort 1 2.5 µg/kg (N = 6)	Cohort 2 7.5 µg/kg (N = 6*)	Cohort 3 15 µg/kg (N = 10)	Cohort 4 30 µg/kg (N = 8)	Overall (N = 30)
≥ 12 Months Prior					
n	6	5*	10	5	26
Mean (SD)	−5.90 (0.89)	−5.20 (0.76)	−4.46 (1.14)	−4.88 (0.56)	−5.02 (1.04)
Median	-6.02	-4.92	-4.72	-4.69	-4.91
Min, Max	−6.8, −4.3	−6.5, −4.5	−5.7, −2.5	−5.9, −4.4	−6.8, −2.5
≥ 6 Months Prior					
n	6	6*	10	8	30
Mean (SD)	−5.91 (0.86)	−4.82 (0.86)	−4.59 (1.11)	−5.14 (0.71)	−5.05 (1.00)
Median	−6.15	−4.79	−4.91	−4.90	−4.95
Min, Max	−6.5, −4.3	−6.2, −3.6	−6.0, −2.6	−6.4, −4.3	−6.5, −2.6
Baseline					
n	6	6*	10	8	30
Mean (SD)	−6.06 (0.69)	−4.91 (0.77)	−4.61 (1.14)	−5.19 (0.75)	−5.12 (1.00)
Median	−6.21	−4.76	−4.85	−4.96	−4.94
Min, Max	−6.7, −4.8	−6.0, −3.9	−6.3, −2.6	−6.4, −4.3	−6.7, −2.6
Month 12					
n	6	6*	10	8	30
Mean (SD)	−5.93 (0.62)	−4.80 (0.70)	−4.19 (1.12)	−4.77 (0.85)	−4.81 (1.05)
Median	−6.12	−4.69	−4.37	−4.53	−4.67
Min, Max	−6.6, −4.8	−5.6, −4.1	−5.9, −2.3	−6.1, −3.8	−6.6, −2.3
Change from baseline to Month 12 [a]					
n	6	6*	10	8	30
Mean (SD)	0.14 (0.17)	0.11 (0.21)	0.42 (0.07)	0.42 (0.21)	0.30 (0.22)
Median	0.11	0.07	0.43	0.42	0.34
Min, Max	0.0, 0.4	−0.2, 0.4	0.3, 0.5	0.1, 0.8	−0.2, 0.8
95% CI	−0.04, 0.32	−0.11, 0.34	0.37, 0.47	0.25, 0.60	0.22, 0.38
P-value (student's t test)	0.1051	0.2480	< 0.0001	0.0008	< 0.0001
Month 24					
n	6	5*	10	8	29
Mean (SD)	−5.62 (0.95)	−4.68 (0.78)	−3.82 (1.06)	−4.30 (0.86)	−4.47 (1.12)
Median	−5.87	−4.75	−3.89	−3.99	−4.15
Min, Max	−6.7, −4.0	−5.7, −3.8	−5.7, −2.4	−5.6, −3.4	−6.7, −2.4
Change from Baseline to Month 24 [a]					
n	6	5*	10	8	29
Mean (SD)	0.44 (0.47)	0.30 (0.14)	0.79 (0.28)	0.90 (0.30)	0.66 (0.38)
Median	0.61	0.35	0.83	0.95	0.71
Min, Max	−0.4, 0.8	0.1, 0.4	0.2, 1.2	0.3, 1.2	−0.4, 1.2
95% CI	−0.05, 0.93	0.12, 0.47	0.58, 0.99	0.64, 1.15	0.52, 0.81
P-value (student's t test)	0.0691	0.0099	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001

表 2.7.6.4-8 経時的な身長Zスコア（111-202/205 試験：FAS）（2/2）

Visit Results	Cohort 1 2.5 µg/kg (N = 6)	Cohort 2 7.5 µg/kg (N = 6*)	Cohort 3 15 µg/kg (N = 10)	Cohort 4 30 µg/kg (N = 8)	Overall (N = 30)
Month 36					
n	6	6*	9	8	29
Mean (SD)	−5.27 (1.29)	−4.47 (1.03)	−3.73 (1.11)	−3.96 (0.82)	−4.27 (1.16)
Median	−5.28	−4.20	−3.53	−3.62	−3.90
Min, Max	−7.3, −3.5	−6.3, −3.5	−5.7, −2.3	−5.0, −2.9	−7.3, −2.3
Change from Baseline to Month 36 [a]					
n	6	6*	9	8	29
Mean (SD)	0.80 (0.94)	0.44 (0.35)	0.99 (0.53)	1.23 (0.38)	0.90 (0.61)
Median	1.08	0.51	0.79	1.38	0.87
Min, Max	−1.0, 1.5	−0.2, 0.7	0.3, 1.8	0.4, 1.5	−1.0, 1.8
95% CI	−0.19, 1.78	0.07, 0.81	0.58, 1.39	0.91, 1.54	0.67, 1.13
P-value (student's t test)	0.0917	0.0280	0.0005	< 0.0001	< 0.0001
Month 48					
n	6	6*	9	8	29
Mean (SD)	−5.00 (1.38)	−4.39 (1.14)	−3.72 (1.27)	−3.73 (0.64)	−4.13 (1.19)
Median	−5.13	−4.18	−3.67	−3.55	−3.82
Min, Max	−7.0, −3.1	−6.5, −3.4	−5.6, −2.0	−4.7, −2.8	−7.0, −2.0
Change from Baseline to Month 48 [a]					
n	6	6*	9	8	29
Mean (SD)	1.06 (0.94)	0.52 (0.53)	1.00 (0.69)	1.46 (0.36)	1.04 (0.70)
Median	1.25	0.69	1.03	1.46	1.03
Min, Max	−0.7, 2.0	−0.4, 1.0	−0.4, 1.8	0.8, 2.0	−0.7, 2.0
95% CI	0.07, 2.05	−0.03, 1.08	0.47, 1.53	1.16, 1.76	0.78, 1.31
P-value (student's t test)	0.0398	0.0598	0.0024	< 0.0001	< 0.0001
Month 60					
n	4	6*	9	0	19
Mean (SD)	−5.29 (1.07)	−4.33 (1.19)	−3.86 (1.30)	-	−4.31 (1.28)
Median	−5.27	−4.13	−4.16	-	−4.29
Min, Max	−6.6, −4.0	−6.4, −3.1	−5.7, −2.0	-	−6.6, −2.0
Change from Baseline to Month 60 [a]					
n	4	6*	9	0	19
Mean (SD)	0.93 (0.86)	0.58 (0.57)	0.85 (0.75)	-	0.78 (0.70)
Median	1.10	0.75	0.90	-	0.90
Min, Max	−0.3, 1.8	−0.4, 1.1	−0.7, 2.1	-	−0.7, 2.1
95% CI	−0.44, 2.30	−0.02, 1.18	0.27, 1.43	-	0.45, 1.12
P-value (student's t test)	0.1183	0.0553	0.0093	-	0.0001

CI, confidence interval; FAS, full analysis set; Max, maximum; Min, minimum; N, total number of subjects in cohort, n, number of subjects; SD, standard deviation.

Baseline is the last available assessment before the first dose of study drug in 111-202.

a: Change from baseline is based on the subjects with available measurements at both timepoints.

Z-Scores were derived using age-sex specific reference data (means and SDs) for average stature children per the Centers for Disease Control and Prevention.

* One Japanese patient was included in Cohort 2.

Source: Module 5.3.5.2.2-1, 111-205 CSR, Table 14.2.2.1

コホート別及び性別の経時的な身長 Z スコアのスパゲッティプロットを、111-205 試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）の Figure 14.2.2.1.3～Figure 14.2.2.1.6（男児）、Figure 14.2.2.1.7～Figure 14.2.2.1.10（女児）に示した。

身長 Z スコアの各プロットから、低身長に対する BMN 111 の長期改善効果が確認された。男児の多くでは、全投与期間にわたって身長 Z スコアの一貫した改善傾向が認められた。一方、女児では 11 歳頃から低身長の改善効果が縮小し始めた。この傾向は、ベースラインの年齢が全体的に高く、コホート 4 と比べて治験薬の投与期間が長期となっているコホート 1～3 で特に顕著であった。これは、標準身長と ACH の小児では思春期の成長に差があることに起因すると考えられる。ACH 小児患者では思春期の線形成長スパートが認められないとの報告があり（Hoover-Fong 2008; Horton 1978; Merker 2018）、一方の標準身長では女児で 11 歳、男児で 13 歳に最大の思春期成長が認められると報告されている（Kelly 2014）。

サブグループ解析

48 カ月目のサブグループ別の身長 Z スコアのベースラインからの平均変化量（SD）のフォレストプロットを図 2.7.6.4-7 に示す。

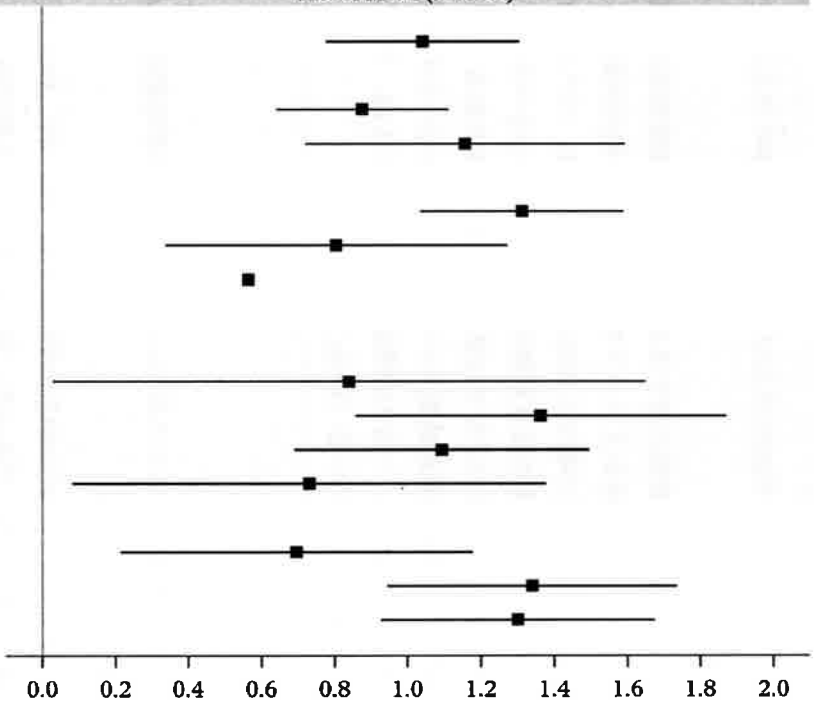
48 カ月目の身長 Z スコアのベースラインからの平均変化量（SD）は、5～8 歳未満で 1.31（0.48）、8～11 歳未満で 0.80（0.81）であった。11～15 歳未満は 1 例であり、ベースラインの身長 Z スコアは–2.61、48 カ月目のベースラインからの平均変化量は 0.57 であった［111-205 試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）Table 14.2.2.3］。

ベースラインの年間成長速度別のサブグループ解析では、ベースラインの年間成長速度によらず、3 つのすべてのサブグループ分類で身長 Z スコアの改善が認められた［111-205 試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）Table 14.2.2.5］。

ベースラインの身長 Z スコア別のサブグループ解析では、ベースラインの身長 Z スコアによらず、4 つのすべてのサブグループ分類で身長 Z スコアの改善が認められた［111-205 試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）Table 14.2.2.4］。

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）

Subgroup	No. of Subjects (%)	Change from Baseline Height Z-Score Mean (SD)
Overall	29 (100.0)	1.04 (0.70)
Sex		
Male	12 (41.4)	0.88 (0.37)
Female	17 (58.6)	1.16 (0.85)
Baseline Age Group (years)		
>= 5 to < 8	14 (48.3)	1.31 (0.48)
>= 8 to < 11	14 (48.3)	0.80 (0.81)
>= 11 to < 15	1 (3.4)	0.57 (NA)
>= 15 to < 18	0 (0.0)	NA (NA)
Baseline Height Z-Score		
<= -6	8 (27.6)	0.84 (0.97)
> -6 to <= -5	6 (20.7)	1.36 (0.48)
> -5 to <= -4	12 (41.4)	1.09 (0.63)
> -4	3 (10.3)	0.73 (0.26)
Baseline AGV (cm/year)		
<= 3.5	13 (44.8)	0.70 (0.80)
> 3.5 to <= 4.5	9 (31.0)	1.34 (0.51)
> 4.5	7 (24.1)	1.30 (0.40)



AGV, annualized growth velocity; CI, confidence interval; FAS, full analysis set; NA, not applicable; SD, standard deviation.
Source: Module 5.3.5.2.2-1, 111-205 CSR, Figure 14.2.6.3

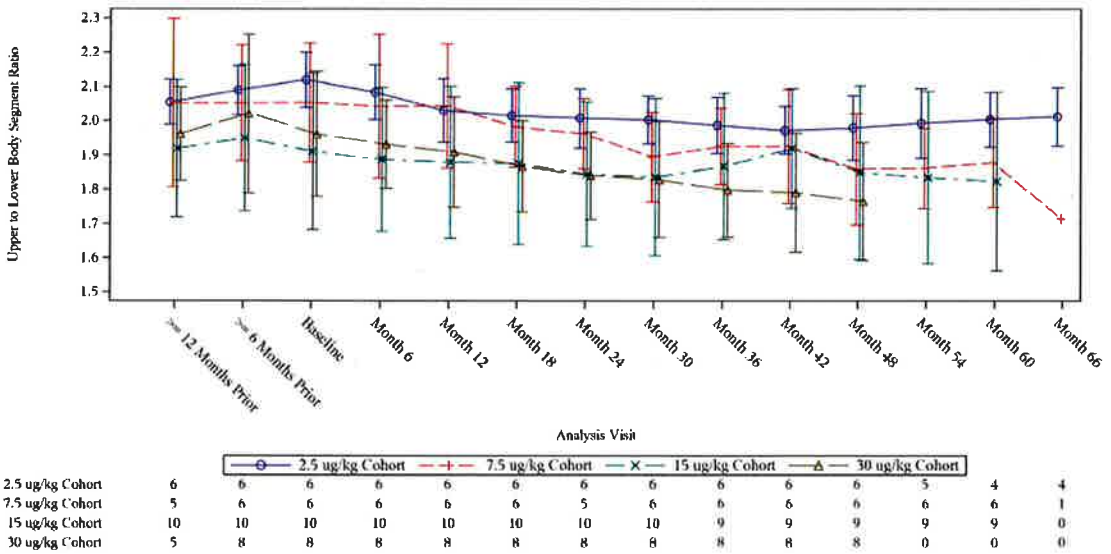
3) 身体比率

コホート別の上体と下体の身体比率の平均値（SD）の推移を図 2.7.6.4-8 に示す。

ベースラインの上体と下体の身体比率の平均値（SD）は、コホート 1～4 でそれぞれ 2.12（0.08）、2.05（0.17）、1.91（0.23）、及び 1.96（0.18）であった。身体比率の悪化は認められず、上体と下体の身体比率には経時的な改善傾向が認められた。48 カ月目のベースラインからの平均変化量（SD）は、コホート 1～4 でそれぞれ−0.14（0.11）、−0.19（0.17）、−0.09（0.10）、及び−0.20（0.08）であった。全体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）は、48 カ月目が−0.15（0.12）、60 カ月目が−0.14（0.11）であり、両時点ともにベースラインとの差は統計学的に有意であった（P＜0.0001）［111-205 試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）Table 14.2.3.1］。

日本人 1 例のベースラインの上体と下体の身体比率は 1[redacted] であった。ベースラインからの変化量は、−48 カ月目で−0.11、−60 カ月目で−0.08 であった［111-205 試験、日本人帳票（5.3.5.2.2-2）、Table 14.2.3.1］。

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）



2.5 ug/kg Cohort	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	5	4	4
7.5 ug/kg Cohort	5	6	6	6	6	6	5	6	6	6	6	6	6	1
15 ug/kg Cohort	10	10	10	10	10	10	10	10	9	9	9	9	9	0
30 ug/kg Cohort	5	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	0	0	0

FAS, full analysis set; SD, standard deviation.
Source: Module 5.3.5.2.2-1, 111-205 CSR, Figure 14.2.3.1.1

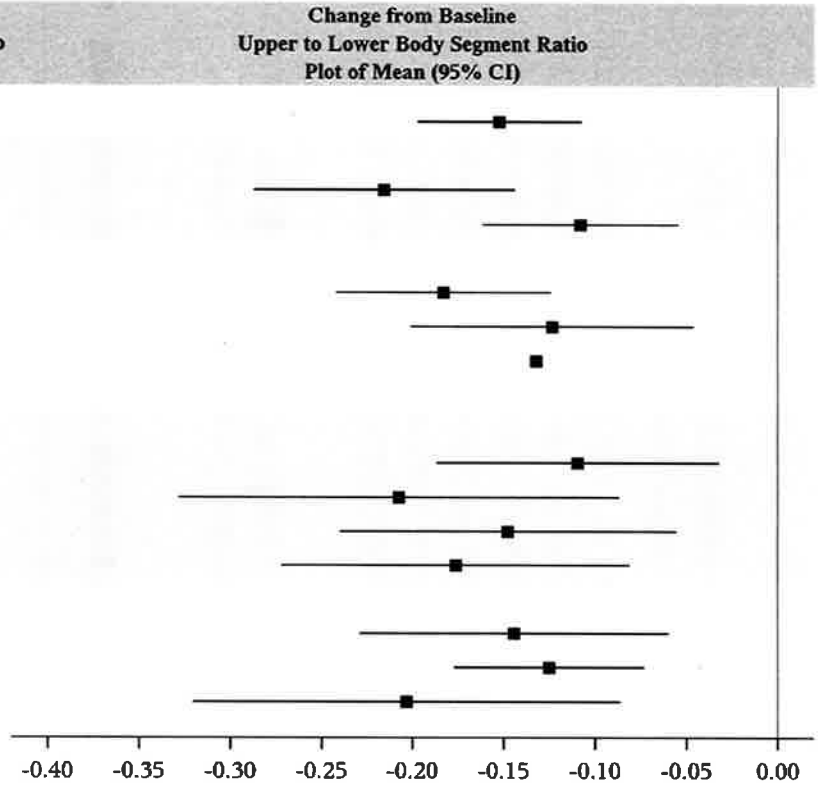
サブグループ解析

48 カ月目のサブグループ別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を図 2.7.6.4-9 に示す。

サブグループ解析の結果はおおむね主解析の結果と同様であり、いずれのサブグループ分類でも一貫してわずかな改善が認められた。

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）

Subgroup	No. of Subjects (%)	Change from Baseline Upper to Lower Body Segment Ratio Mean (SD)
Overall	29 (100.0)	-0.15 (0.12)
Sex		
Male	12 (41.4)	-0.22 (0.11)
Female	17 (58.6)	-0.11 (0.10)
Baseline Age Group (years)		
>= 5 to < 8	14 (48.3)	-0.18 (0.10)
>= 8 to < 11	14 (48.3)	-0.12 (0.13)
>= 11 to < 15	1 (3.4)	-0.13 (NA)
>= 15 to < 18	0 (0.0)	NA (NA)
Baseline Height Z-Score		
<= -6	8 (27.6)	-0.11 (0.09)
> -6 to <= -5	6 (20.7)	-0.21 (0.12)
> -5 to <= -4	12 (41.4)	-0.15 (0.14)
> -4	3 (10.3)	-0.18 (0.04)
Baseline AGV (cm/year)		
<= 3.5	13 (44.8)	-0.14 (0.14)
> 3.5 to <= 4.5	9 (31.0)	-0.13 (0.07)
> 4.5	7 (24.1)	-0.20 (0.13)



AGV, annualized growth velocity; CI, confidence interval; FAS, full analysis set; NA, not applicable; SD, standard deviation.
Source: Module 5.3.5.2.2-1, 111-205 CSR, Figure 14.2.6.4

2.7.6.4.2.5.2 その他の有効性の結果

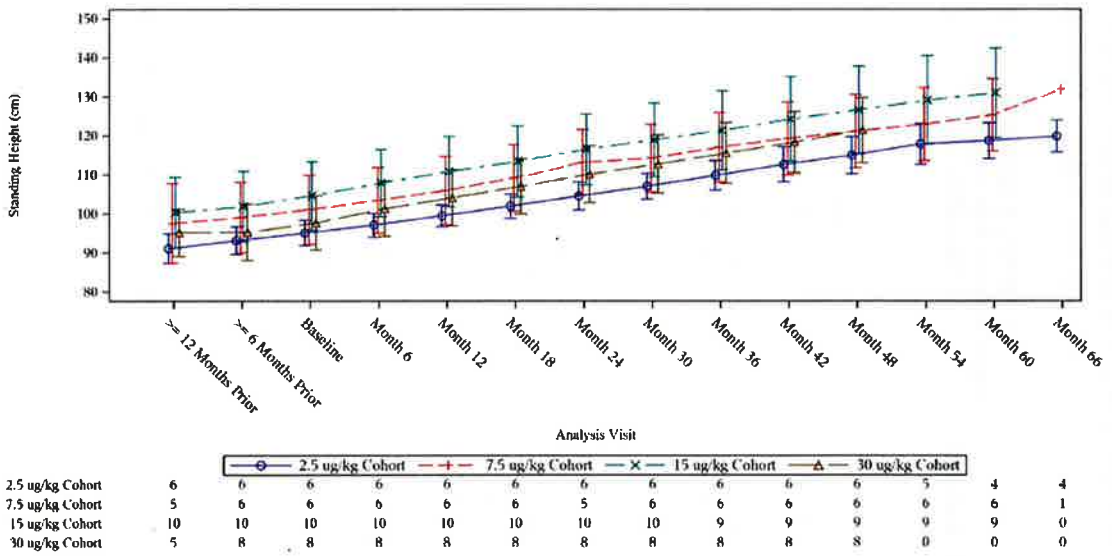
1) 立位身長

コホート別の立位身長の平均値（SD）の推移を図 2.7.6.4-10 に示す。また、全体での同様の推移を 111-205 試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）Figure 14.2.4.1.2 に示した。

ベースラインの立位身長の平均値（SD）は、コホート 1～4 でそれぞれ 95.11（3.22）、101.07（8.82）、104.61（8.75）、及び 97.70（6.93）cm であった。立位身長は経時的に増加し、48 カ月目のベースラインからの平均変化量（SD）は、コホート 1～4 でそれぞれ 19.86（3.04）、20.07（3.50）、22.27（4.05）、及び 23.66（1.94）cm であった。全体での立位身長のベースラインからの平均変化量（SD）は、48 カ月目が 21.70（3.46）cm、60 カ月目が 25.27（4.42）cm であり、両時点ともにベースラインとの差は統計学的に有意であった（P＜0.0001）［111-205 試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）、Table 14.2.4.1］。

日本人 1 例の立位身長は、ベースラインが 11[redacted].2 cm、48 カ月目が 13[redacted].7 cm、及び 60 カ月目が 14[redacted].5 cm であった［111-205 試験、日本人帳票（5.3.5.2.2-2）Listing 16.2.6.4］。

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）



FAS, full analysis set; SD, standard deviation.
Source: Module 5.3.5.2.2-1, 111-205 CSR, Figure 14.2.4.1.1

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を図 2.7.6.4-11［男児；コホート 2 に日本人 1 例（被験者番号：[redacted]-1014）を含む］及び図 2.7.6.4-12（女児）に示す。

111-901 試験で得られたデータから、ベースラインの成長速度は未治療 ACH 患者で予測される成長速度と同様であることが示された。BMN 111 投与によって、ベースライン後の経時的な立位身長の成長曲線は男女ともに標準身長の分布に向かうように変化し、大部分の被験者では身長及び成長速度の増加が性別及び年齢が同じ ACH 小児患者のものを上回り、標準身長に近づいていることが示唆された。本プロットでは、すべてのコホートで BMN 111 の長期投与による身長の明らかな改善効果が認められた。30 例中 10 例は ACH 小児患者の身長の基準範囲を超え、約 3 分の 2 は ACH 小児患者の身長の基準範囲で約 1 SD 以上の増加を示した。

特筆すべき点として、[redacted]歳女児の身長 Z スコアには低下がみられたが、身長は明らかに改善した。

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）（1/3）

Cohort 1 (2.5 μg/kg)

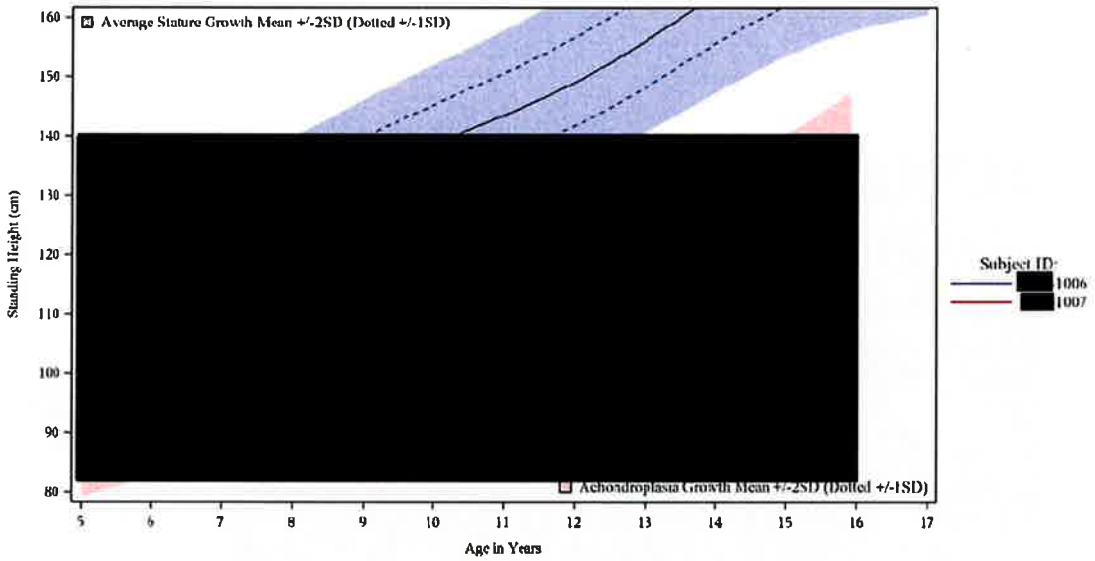
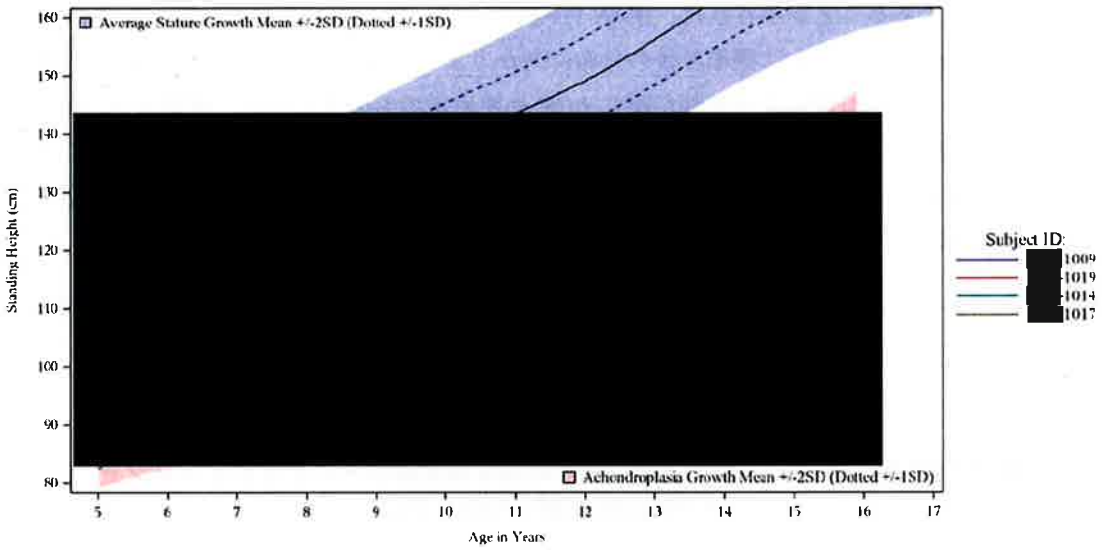


図 2.7.6.4-11 男児のコホート別の経時的な立位身長のスパゲッティプロット（111-202/205 試験：FAS）（2/3）

Cohort 2 (7.5 µg/kg)



* One Japanese subject ([redacted]-1014) was included in the Cohort 2.

Cohort 3 (15 µg/kg)

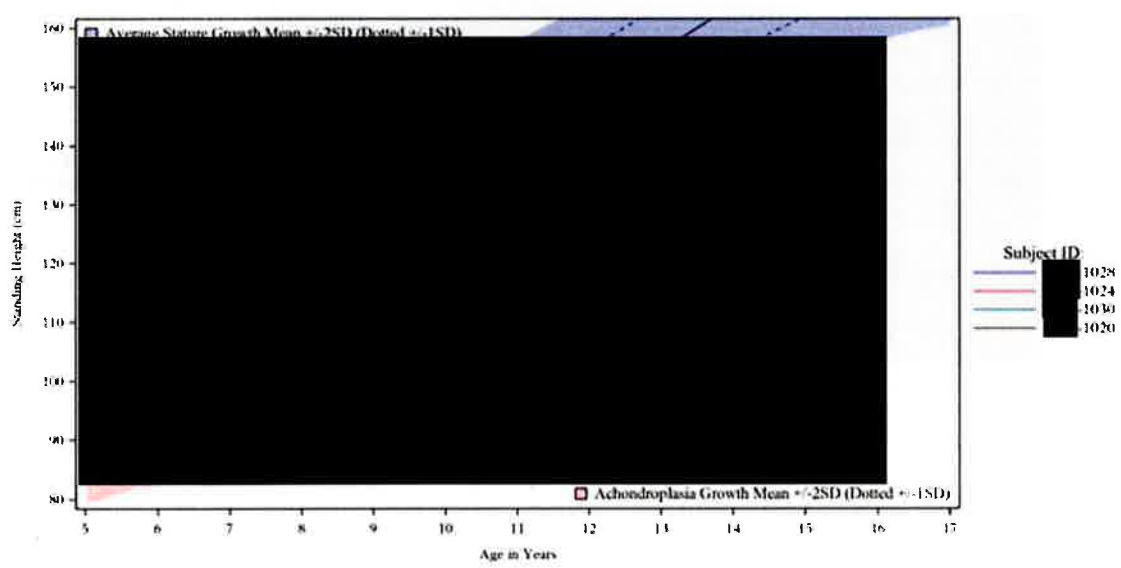
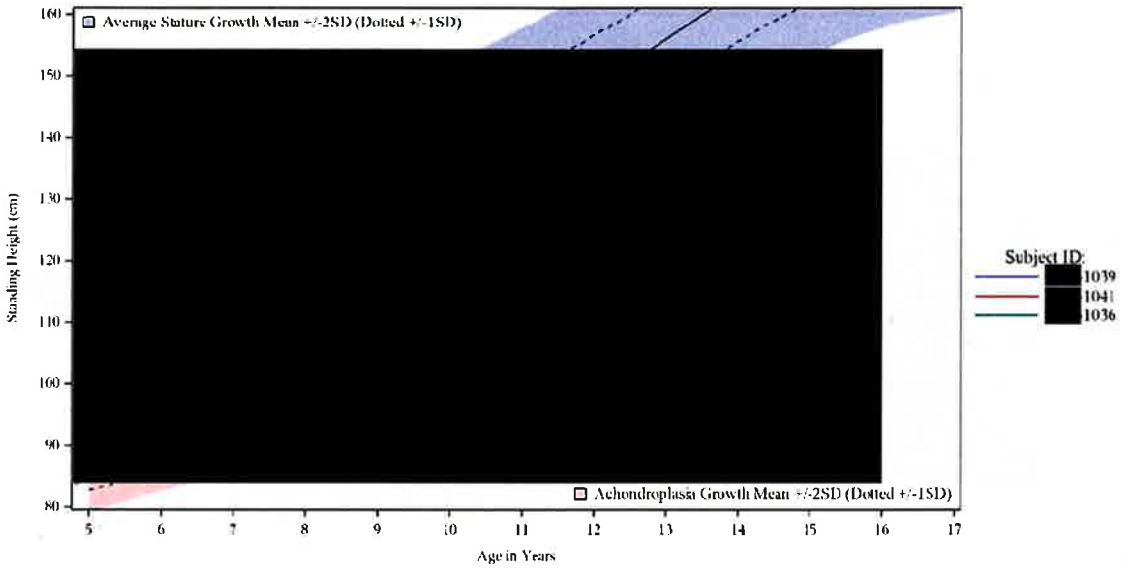


図 2.7.6.4-11 男児のコホート別の経時的な立位身長のスパゲッティプロット（111-202/205 試験：FAS）（3/3）

Cohort 4 (30 µg/kg)



FAS, full analysis set; SD, standard deviation.
Age at Visit (years) is age at visit of measurement. Dashed line represents the data in 111-901, solid line refers to the data in 111-202/205. Dots identify dose increases. Crosses identify discontinuation of treatment.
Average stature reference is the age-sex-specific reference data per Centers for Disease Control and Prevention (CDC 2019). Achondroplasia reference is the age-sex specific reference data from Hoover-Fong (Hoover-Fong 2017).
Source: Module 5.3.5.2.2-1, 111-205 CSR, Figures 14.2.5.1.1 to 14.2.5.1.4.

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）（1/3）

Cohort 1 (2.5 µg/kg)

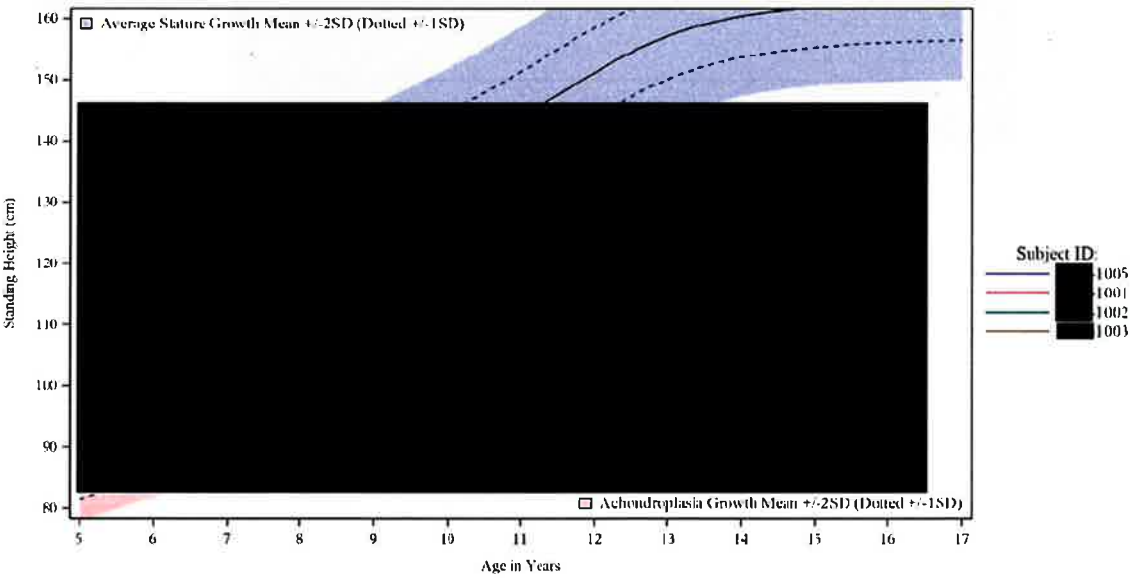
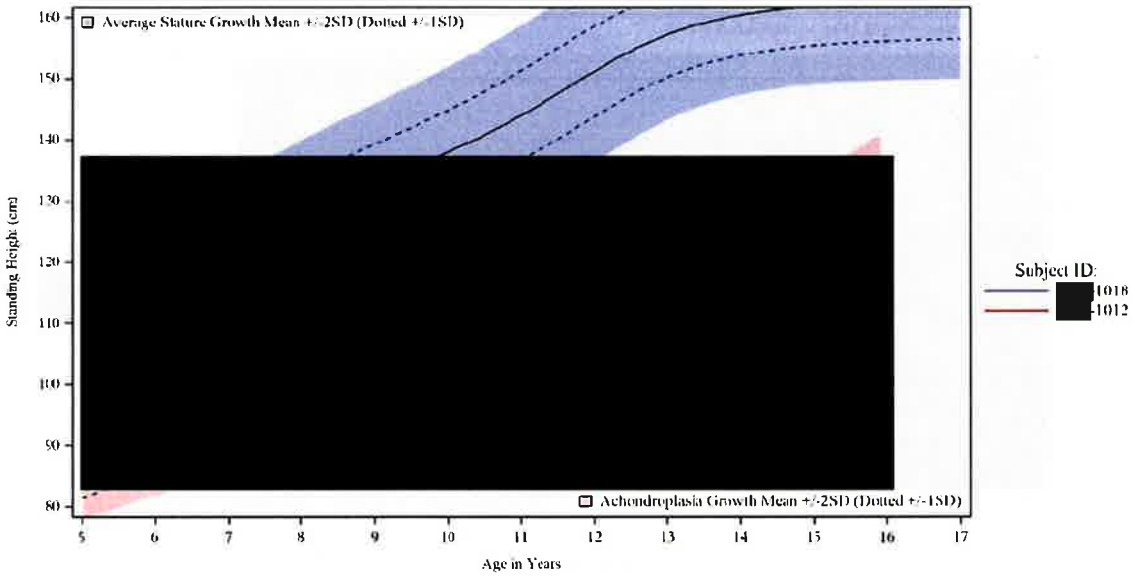


図 2.7.6.4-12 女児のコホート別の経時的な立位身長のスパゲッティプロット（111-202/205 試験：FAS）（2/3）

Cohort 2 (7.5 µg/kg)



Cohort 3 (15 µg/kg)

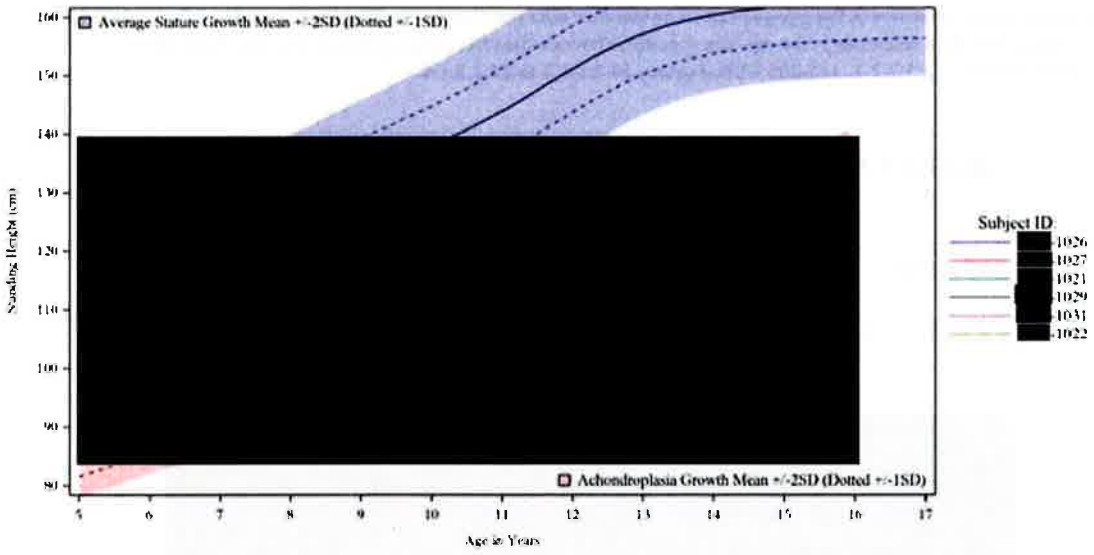
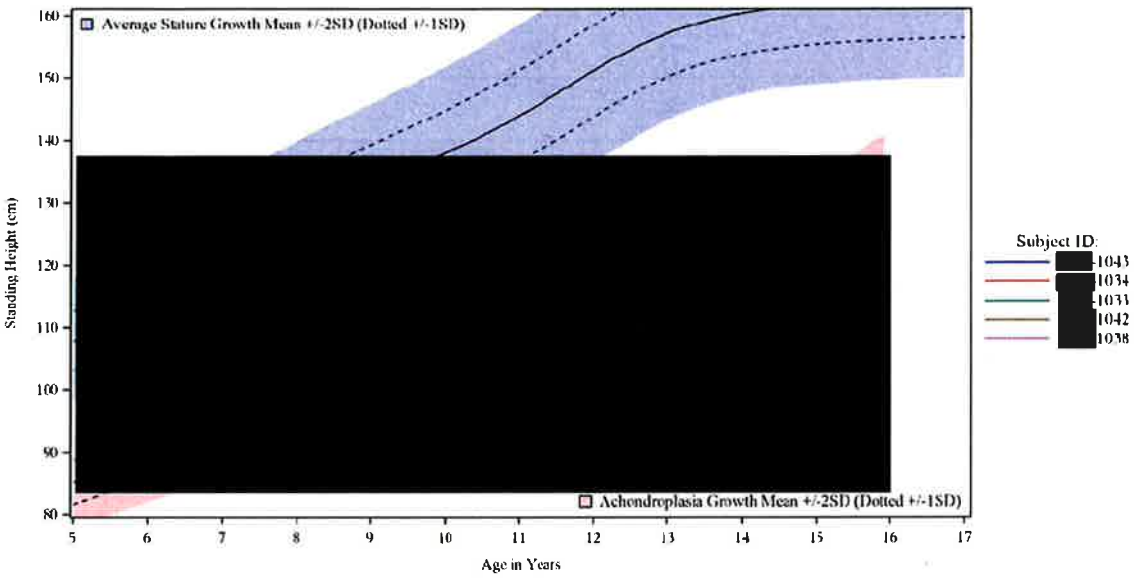


図 2.7.6.4-12 女児のコホート別の経時的な立位身長のスパゲッティプロット（111-202/205 試験：FAS）（3/3）

Cohort 4 (30 μg/kg)



FAS, full analysis set; SD, standard deviation.
Age at Visit (years) is age at visit of measurement. Dashed line represents the data in 111-901, solid line refers to the data in 111-202/205.
Dots identify dose increases. Crosses identify discontinuation of treatment.
Average stature reference is the age-sex-specific reference data per Centers for Disease Control and Prevention (CDC 2019). Achondroplasia reference is the age-sex specific reference data from Hoover-Fong (Hoover-Fong 2017).
Source: Module 5.3.5.2.2-1, 111-205 CSR, Figures 14.2.5.1.5 to 14.2.5.1.8.

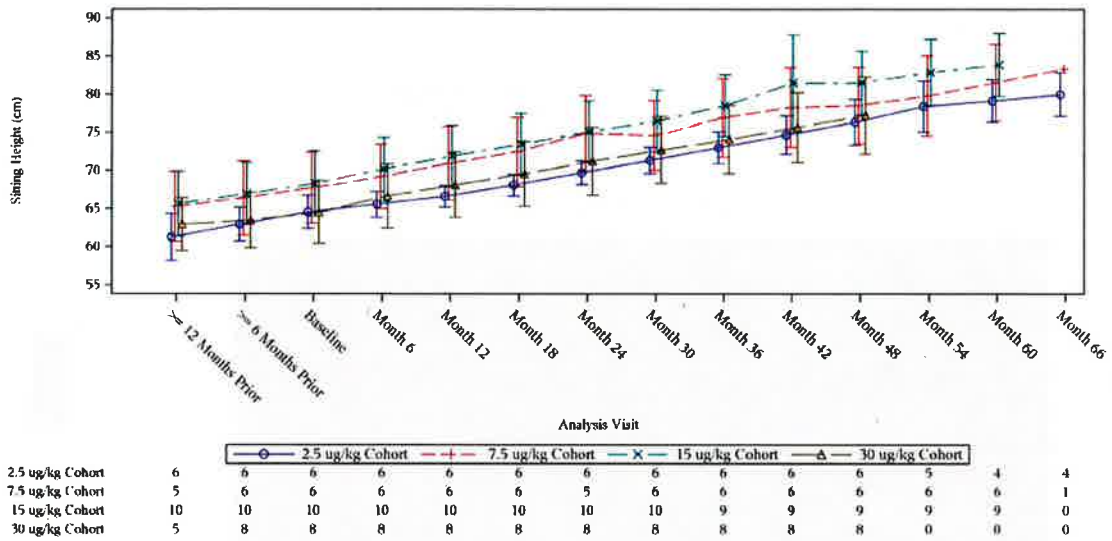
2) 座高

コホート別の座高の平均値（SD）の推移を図 2.7.6.4-13 に示す。また、全体での同様の推移を 111-205 試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）Figure 14.2.4.1.4 に示した。

ベースラインの座高の平均値（SD）は、コホート 1～4 でそれぞれ 64.59（2.14）、67.78（4.65）、68.31（4.27）、及び 64.55（4.11）cm であった。立位身長の改善と同様に、座高でもすべての来院時点で同程度の改善が認められた。48 カ月目のベースラインからの平均変化量（SD）は、コホート 1～4 でそれぞれ 11.74（2.27）、10.78（3.25）、13.01（2.24）、及び 12.70（1.51）cm であった。全体でのベースラインからの平均変化量（SD）は、48 カ月目が 12.20（2.36）cm、60 カ月目が 14.67（2.03）cm であった［111-205 試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）Table 14.2.4.2］。

日本人 1 例の座高は、ベースラインが 7[redacted].3 cm、48 カ月目が 8[redacted].2 cm、及び 60 カ月目が 9[redacted].1 cm であった［111-205 試験、日本人帳票（5.3.5.2.2-2）Listing 16.2.6.4］。

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）



FAS, full analysis set; SD, standard deviation.
Source: Module 5.3.5.2.2-1, 111-205 CSR, Figure 14.2.4.1.3

3) 体重 Z スコア

ベースラインの体重 Z スコアの平均値（SD）は、コホート 1～4 でそれぞれ−2.62（0.96）、−1.44（0.39）、−0.92（1.28）、及び−1.60（0.67）であった。いずれのコホートでも、体重 Z スコアはすべての来院時点でわずかに改善した。48 カ月目のベースラインからの平均変化量（SD）は、コホート 1～4 でそれぞれ 1.19（0.55）、0.28（0.54）、0.17（0.68）、及び 0.32（0.36）であった［111-205 試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）Table 14.2.5.1］。全体でのベースラインからの平均変化量（SD）は、48 カ月目が 0.45（0.65）、60 カ月目が 0.58（0.87）であった［111-205 試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）Table 14.2.5.1］。

日本人 1 例の体重 Z スコアは、ベースラインが−1[redacted]、48 カ月目が−1[redacted]、及び 60 カ月目が−1[redacted]であった［111-205 試験、日本人帳票（5.3.5.2.2-2）Listing 16.2.6.4］。

4) 体格指数（BMI）

ベースラインの BMI の平均値（SD）は、コホート 1～4 でそれぞれ 20.31（2.33）、21.55（1.93）、22.21（2.69）、及び 20.44（1.04）kg/m^2 であり、コホート間で大きな差はなかった。BMI は 60 カ月目まで安定して経時的に増加し、増加量はコホート 1 が最も大きく、コホート 4 が最も少なかった。48 カ月目のベースラインからの平均変化量（SD）は、コホート 1～4 でそれぞれ 4.34（0.72）、2.59（3.11）、2.43（2.32）、及び 0.84（1.42）kg/m^2 であった［111-205 試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）Table 14.2.5.2］。全体での BMI のベースラインからの平均変化量

（SD）は、48 カ月目が 2.42（2.32）kg/m^2、60 カ月目が 4.19（2.76）kg/m^2 であった［111-205 試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）Table 14.2.5.2］。

ベースラインの BMI の Z スコアの平均値（SD）は、コホート 1～4 でそれぞれ 1.52（0.51）、1.83（0.45）、1.77（0.39）、及び 1.77（0.40）であり、いずれのコホートも標準偏差値を上回った。48 カ月目のベースラインからの平均変化量（SD）は、コホート 1～4 でそれぞれ 0.04（0.21）、−0.42（0.54）、−0.38（0.41）、及び−0.70（0.37）であった［111-205 試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）Table 14.2.5.3］。全体でのベースラインからの平均変化量（SD）は、48 カ月目が −0.39（0.49）、60 カ月目が−0.26（0.45）であった［111-205 試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）Table 14.2.5.3］。

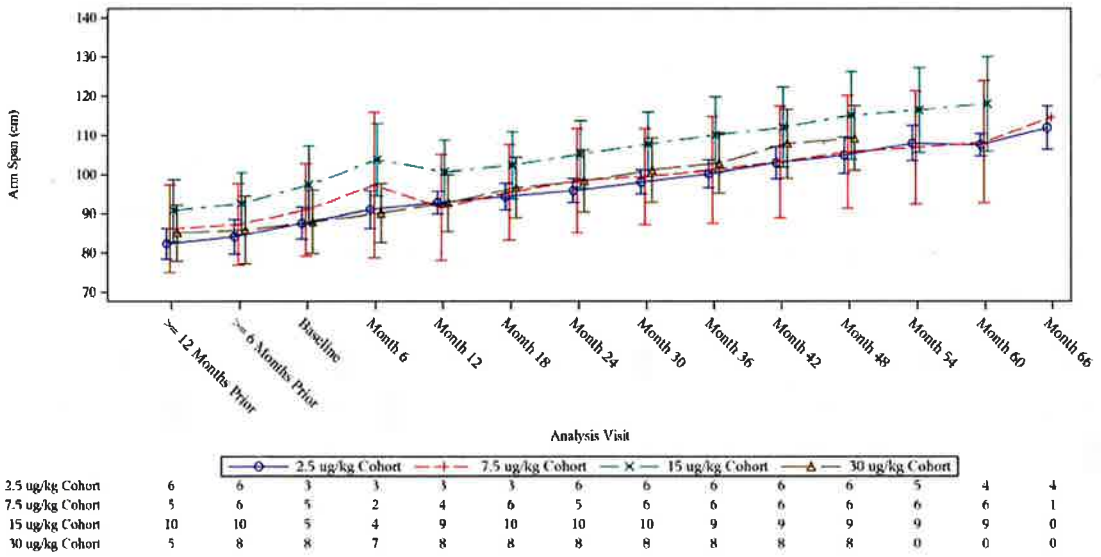
日本人 1 例の BMI は、ベースラインが 2[redacted].52 kg/m^2、48 カ月目が 2[redacted].43 kg/m^2、60 カ月目が 2[redacted].84 kg/m^2 であった。BMI の Z スコアは、ベースラインが 1[redacted]、48 カ月目が 0[redacted]、60 カ月目が 1[redacted] であった［111-205 試験、日本人帳票（5.3.5.2.2-2）Listing 16.2.6.4］。

5) 成長データ

経時的な成長データを以下に要約した。全コホートで、すべての成長データについて改善傾向が認められ、長期にわたって維持された。すべての測定項目について、平均値の経時的なプロットが得られ、中でも臨床的に重要な成長データである腕を広げた長さと下半身長の推移を図 2.7.6.4-14 及び図 2.7.6.4-15 にそれぞれ示す。

- 頭囲［111-205 試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）Table 14.2.4.3、Figure 14.2.4.1.11（コホート別）、Figure 14.2.4.1.12（全体）］
  ベースラインの頭囲の平均値（SD）は、コホート 1～4 でそれぞれ 55.14（0.85）、57.91（1.30）、55.80（1.86）、及び 55.91（2.88）cm であった。48 カ月目のベースラインからの平均変化量（SD）は、コホート 1～4 でそれぞれ 1.18（0.54）、1.45（0.88）、1.65（1.00）、及び 1.49（0.64）cm であった。全体でのベースラインからの平均変化量（SD）は、48 カ月目が 1.47（0.78） cm、60 カ月目が 2.05（1.01）cm であった。
- 腕を広げた長さ［111-205 試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）Table 14.2.4.4、Figure 14.2.4.1.17（コホート別）、Figure 14.2.4.1.18（全体）］
  ベースラインの腕を広げた長さの平均値（SD）は、コホート 1～4 でそれぞれ 87.70（4.10）、90.99（11.70）、97.43（9.94）、及び 87.98（8.06）cm であった。48 カ月目のベースラインからの平均変化量（SD）は、コホート 1～4 でそれぞれ 17.53（4.26）、15.45（5.26）、23.09（5.08）、及び 21.31（2.11）cm であった。全体でのベースラインからの平均変化量（SD）は、48 カ月目が 19.64（4.74） cm、60 カ月目が 21.06（7.58）cm であった。

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）



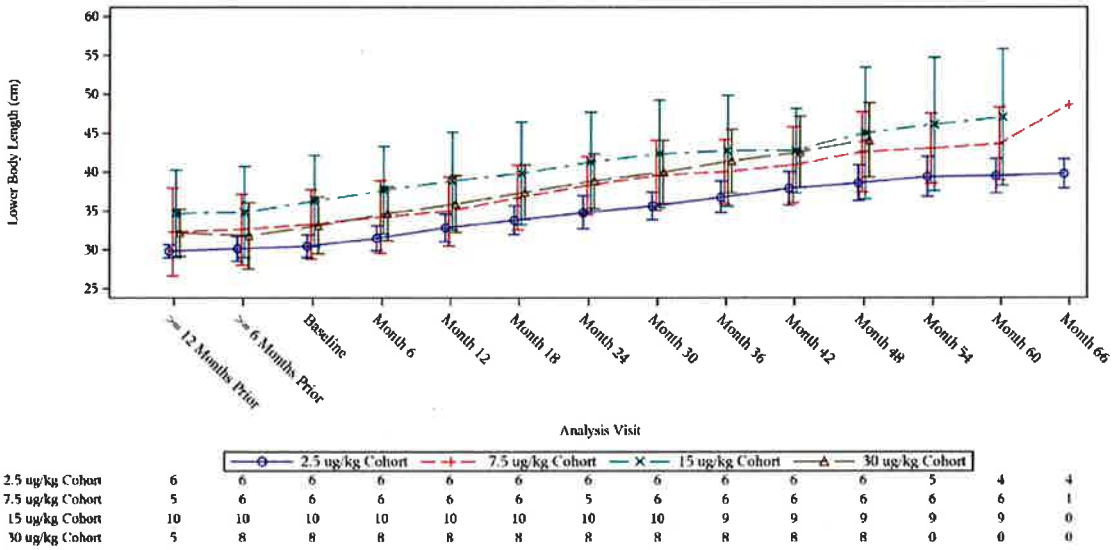
2.5 ug/kg Cohort	6	6	3	3	3	3	6	6	6	6	6	5	4	4
7.5 ug/kg Cohort	5	6	5	2	4	6	5	6	6	6	6	6	6	1
15 ug/kg Cohort	10	10	5	4	9	10	10	10	9	9	9	9	9	0
30 ug/kg Cohort	5	8	8	7	8	8	8	8	8	8	8	0	0	0

FAS, full analysis set; SD, standard deviation.
Source: Module 5.3.5.2.2-1, 111-205 CSR, Figure 14.2.4.1.17

- 上腕長［111-205 試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）Table 14.2.4.6、Figure 14.2.4.1.13（コホート別）、Figure 14.2.4.1.14（全体）］
  ベースラインの上腕長の平均値（SD）は、コホート 1～4 でそれぞれ 14.37（1.30）、15.40（1.74）、16.33（2.72）、及び 4.59（1.65） cm であった。48 カ月目のベースラインからの平均変化量（SD）は、コホート 1～4 でそれぞれ 3.34 (0.55)、2.97 (0.93)、3.30 (1.40)、及び 4.03 (0.78)cm であった。全体のベースラインからの平均変化量（SD）は、48 カ月目が 3.44（1.04） cm、60 カ月目が 3.87（1.10）cm であった。
- 下腕長［111-205 試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）Table 14.2.4.7、Figure 14.2.4.1.15（コホート別）、Figure 14.2.4.1.16（全体）］
  ベースラインの下腕長の平均値（SD）は、コホート 1～4 でそれぞれ 12.73（0.59）、13.83（1.56）、14.46（1.96）、及び 13.24（1.73） cm であった。48 カ月目のベースラインからの平均変化量（SD）は、コホート 1～4 でそれぞれ 3.18（0.46）、2.02（0.94）、2.59（0.87）、及び 3.09（1.49）cm であった。全体のベースラインからの平均変化量（SD）は、48 カ月目が 2.73（1.08） cm、60 カ月目が 3.12（0.90）cm であった。
- 下半身長［111-205 試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）Table 14.2.4.9、Figure 14.2.4.1.19（コホート別）、Figure 14.2.4.1.20（全体）］
  ベースラインの下半身長の平均値（SD）は、コホート 1～4 でそれぞれ 30.52（1.46）、33.29（4.45）、36.30（5.88）、及び 33.15（3.63） cm であった。48 カ月目のベースラインからの平均変化量（SD）は、コホート 1～4 でそれぞれ 8.12（1.84）、9.29（2.41）、9.26（3.04）、及

び 10.97（1.89）cm であった。全体でのベースラインからの平均変化量（SD）は、48 カ月目が 9.50（2.50） cm、60 カ月目が 10.59（3.03）cm であった。

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）



FAS, full analysis set; SD, standard deviation.
Source: Module 5.3.5.2.2-1, 111-205 CSR, Figure 14.2.4.1.19

- 上腿長［111-205 試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）Table 14.2.4.10、Figure 14.2.4.1.5（コホート別）、Figure 14.2.4.1.6（全体）］
  ベースラインの上腿長の平均値（SD）は、コホート 1～4 でそれぞれ 16.36（1.65）、17.95（3.11）、19.38（2.67）、及び 17.83（3.09） cm であった。48 カ月目のベースラインからの平均変化量（SD）は、コホート 1～4 でそれぞれ 3.33（2.03）、4.87（1.82）、3.63（3.66）、及び 5.99（1.17）cm であった。全体でのベースラインからの平均変化量（SD）は、48 カ月目が 4.48（2.59） cm、60 カ月目が 5.67（1.71）cm であった。
- 膝から踵までの長さ［111-205 試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）Table 14.2.4.11、Figure 14.2.4.1.7（コホート別）、Figure 14.2.4.1.8（全体）］
  ベースラインの膝から踵までの長さの平均値（SD）は、コホート 1～4 でそれぞれ 24.82（1.04）、26.53（2.72）、28.18（3.55）、及び 25.71（2.15） cm であった。48 カ月目のベースラインからの平均変化量（SD）は、コホート 1～4 でそれぞれ 5.98（1.05）、6.02（0.98）、7.26（1.92）、及び 8.13（1.06）cm であった。全体でのベースラインからの平均変化量（SD）は、48 カ月目が 6.98（1.59）cm、60 カ月目が 7.37（1.80）cm であった。
- 脛骨長［111-205 試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）Table 14.2.4.12、Figure 14.2.4.1.9（コホート別）、Figure 14.2.4.1.10（全体）］
  ベースラインの脛骨長の平均値（SD）は、コホート 1～4 でそれぞれ 15.17（0.68）、16.32

（1.80）、17.49（2.16）、及び16.81（2.08） cmであった。48カ月目のベースラインからの平均変化量（SD）は、コホート1～4でそれぞれ4.56（0.93）、3.46（1.04）、4.23（1.88）、及び4.59（0.77）cmであった。全体でのベースラインからの平均変化量（SD）は、48カ月目が4.24（1.30） cm、60カ月目が4.94（1.70）cmであった。

日本人1例の経時的な成長データは、111-205試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）Listing 16.2.6.1.1に示した。

6) 身体比率

身体比率［上腕長対下腕長、上腿長（大腿）対下腿長（膝から踵まで）、上腿長対脛骨長、及び腕を広げた長さ対立位身長の比率］に経時的な悪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）10.4.2.6項及びListing 16.2.6.3］。

日本人1例では、身体比率はベースラインからほとんど変化がみられなかった［111-205試験、日本人帳票（5.3.5.2.2-2）Listing 16.2.6.3］。

2.7.6.4.2.5.3 タナーステージ及び初潮

タナーステージ

30例中29例（96.7%）（男児12例、女児17例）は、ベースラインの時点で思春期前（タナーステージ1）であった。男児1例は、ベースラインのタナーステージの報告がなかった。試験期間中にタナーステージ>1となった被験者数は、12カ月目で1/30例（3.3%）、24カ月目（2年間：111-202試験終了時）で7/30例（23.3%）、36カ月目で14/29例（48.3%）、48カ月目で19/29例（65.5%）、60カ月目（5年間：111-205試験期間中）で14/19例（73.7%）であった。

36カ月目までに、データが得られた17例中8例の女児（コホート1：2例、コホート2：1例、コホート3：3例、コホート4：2例）では乳房のタナーステージが2となり、コホート3の1例はタナーステージ3となった。12例中5例の男児（コホート2：2例、コホート3：2例、コホート4：1例）では生殖器発育のタナーステージが2となり、タナーステージ3に達した被験者はいなかった。48カ月目までに、FASの50%以上となり陰毛発育のタナーステージが1超となり、2例（いずれもコホート3）はタナーステージ4に達した。7例の女児（コホート1：2例、コホート2：1例、コホート3：1例、コホート4：3例）は乳房のタナーステージが2となり、4例（コホート1：2例、コホート3：1例、コホート4：1例）はタナーステージ3、及び2例（いずれもコホート3）はタナーステージ4となった。3例の男児（コホート1：1例、コホート3：1例、コホート4：1例）は生殖器発育のタナーステージが2となり、2例（いずれもコホート2）はタナーステージ3、及び1例（コホート3）はタナーステージ4となった。60カ月目までに、2例（コホート2：1例、コホート3：1例）が陰毛発育のタナーステージ5に達し、4例の女児（コホート2：1例、コホート3：3例）は乳房のタナーステージ4に達し、1例の男児（コホート3）が生殖器発育のタナーステージ5に達した。

全体として、各コホートとも適切な時間経過で成長マイルストーンが進行していると考えられた。

日本人1例のベースラインのタナーステージは1であった。30カ月目までにタナーステージは1超（陰毛発育及び生殖器発育のタナーステージはともに2）となり、48カ月目までに陰毛発育及び生殖器発育のタナーステージはともに3となった。60カ月目までに、陰毛発育のタナーステージは5、生殖器発育のタナーステージは4となった（なお、60カ月目の年齢は約1[redacted]歳であった）［111-205試験、日本人帳票（5.3.5.2.2-2）Table 14.1.14］。

初潮

安全性解析対象集団30例のうち、女児は17例であった。試験期間中に17例中9例で初潮が認められた［111-205試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）Listing 16.2.4.7］。初潮の平均年齢は12.4歳で、標準身長の女児と同様であった。

2.7.6.4.2.6 安全性の結果

2.7.6.4.2.6.1 有害事象

1) 有害事象の概要

111-202/205試験の有害事象の要約を表2.7.6.4-9（コホート別）及び表2.7.6.4-10（年ごと）に示す。

111-202/205試験では、30例全例（100%）に1件以上の有害事象が発現し、そのうち29例（96.7%）に治験薬と関連のある有害事象が認められた。年ごとの解析では、5年間のBMN 111連日投与による有害事象及び治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、年々低下傾向にあった。

111-202/205試験全体で、重篤な有害事象は計4例（13.3%）（コホート1：2例、コホート3：1例、コホート4：1例）発現し、いずれも治験薬と関連なしと判断された。4例のうち、111-205試験で発現した事象は、コホート1の1例で5年目（Day 1467）に発現した脊髄空洞症（グレード3）のみであった。その他の重篤な有害事象は、いずれも111-202試験期間中に発現した。

日本人1例に、重篤な有害事象は発現しなかった。グレード3以上の有害事象として失神が1件発現したが、治験薬と関連なしと判断された［111-205試験、日本人帳票（5.3.5.2.2-2）Listing 16.2.7.2、Listing 16.2.7.3］。

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）

AE Category	Cohort 1 2.5 µg/kg (N = 6)	Cohort 2 7.5 µg/kg (N = 6*)	Cohort 3 15 µg/kg (N = 10)	Cohort 4 30 µg/kg (N = 8)	Overall (N = 30)
Subjects with any AE, n (%)[a]	**6 (100.0)**	**6* (100.0)**	**10 (100.0)**	**8 (100.0)**	**30 (100.0)**
AEs leading to dose reduction	0	0	0	0	0
AEs leading to dose interruption	2 (33.3)	3* (50.0)	6 (60.0)	3 (37.5)	14 (46.7)
AEs leading to study drug discontinuation	0	0	1 (10.0)	0	1 (3.3)
Subjects with any SAE, n (%)[a]	**2 (33.3)**	**0**	**1 (10.0)**	**1 (12.5)**	**4 (13.3)**
SAEs leading to dose reduction	0	0	0	0	0
SAEs leading to dose interruption	1 (16.7)	0	1 (10.0)	1 (12.5)	3 (10.0)
SAEs leading to study drug discontinuation	0	0	0	0	0
Subjects with any treatment-related AEs, n (%)[a,b]	**5 (83.3)**	**6* (100.0)**	**10 (100.0)**	**8 (100.0)**	**29 (96.7)**
Treatment-related SAEs	0	0	0	0	0
Subjects with any AE of CTCAE grade ≥ 3, n (%)[a]	**2 (33.3)**	**1* (16.7)**	**1 (10.0)**	**1 (12.5)**	**5 (16.7)**
Subjects who died, n (%)[a]	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
Subjects with any EOI, n (%)[a]					
Injection site reactions	5 (83.3)	6* (100.0)	9 (90.0)	8 (100.0)	28 (93.3)
Hypotension	4 (66.7)	3* (50.0)	4 (40.0)	2 (25.0)	13 (43.3)
Heart rate change	1 (16.7)	0	0	0	1 (3.3)
Hypersensitivity (SMQ Narrow)	4 (66.7)	2 (33.3)	6 (60.0)	4 (50.0)	16 (53.3)
Avascular necrosis or osteonecrosis	0	0	0	0	0
Fractures	0	0	0	0	0
Slipped capital femoral epiphysis	0	0	0	0	0

AE, adverse event; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; EOI, event of interest; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; N, total number of subjects in cohort; n, number of subjects; NCI, National Cancer Institute; SAE, serious adverse event; SMQ, standardized MedDRA queries.

AEs with onset or worsening after the initiation of study drug in 111-202 and up to 30 days after the last dose of study drug were included. AEs were coded using MedDRA version 22.0 and graded for severity using NCI CTCAE version 4.0.

a: Percentages were calculated using the total number of subjects in the safety population (N for each cohort) as the denominator. Subjects with more than one AE of the same category were counted only once for that category.

b: Relationship to study drug was assessed by the investigator.

* One Japanese subject was included in Cohort 2.

Source: Module 5.3.5.2.2-1, 111-205 CSR, Table 14.3.1.1.1

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）

AE Category	Year 1 (N = 30)	Year 2 (N = 30)	Year 3 (N = 30)	Year 4 (N = 29)	Year 5 (N = 29)	Year 6 (N = 15)
Subjects with any AE, n (%)[a]	**30 (100.0)**	**30 (100.0)**	**28 (93.3)**	**24 (82.8)**	**18 (62.1)**	**10 (66.7)**
AEs leading to dose reduction	0	0	0	0	0	0
AEs leading to dose interruption	9 (30.0)	7 (23.3)	8 (26.7)	5 (17.2)	3 (10.3)	4 (26.7)
AEs leading to study drug discontinuation	0	0	1 (3.3)	0	0	0
Subjects with any SAE, n (%)[a]	**1 (3.3)**	**2 (6.7)**	**0**	**0**	**1 (3.4)**	**0**
SAEs leading to dose reduction	0	0	0	0	0	0
SAEs leading to dose interruption	1 (3.3)	2 (6.7)	0	0	0	0
SAEs leading to study drug discontinuation	0	0	0	0	0	0
Subjects with any treatment-related AEs, n (%)[a,b]	**28 (93.3)**	**24 (80.0)**	**12 (40.0)**	**2 (6.9)**	**1 (3.4)**	**1 (6.7)**
Treatment-related SAEs	0	0	0	0	0	0
Subjects with any AE of CTCAE Grade ≥ 3, n (%)[a]	**3 (10.0)**	**1 (3.3)**	**0**	**0**	**1 (3.4)**	**0**
Subjects who died, n (%)[a]	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
Subjects with any EOI, n (%)[a]						
Injection site reactions	27 (90.0)	24 (80.0)	11 (36.7)	1 (3.4)	1 (3.4)	0
Hypotension	12 (40.0)	4 (13.3)	2 (6.7)	1 (3.4)	1 (3.4)	0
Heart rate change	0	0	0	0	0	1 (6.7)
Hypersensitivity (SMQ Narrow)	13 (43.3)	5 (16.7)	1 (3.3)	2 (6.9)	1 (3.4)	1 (6.7)
Avascular necrosis or osteonecrosis	0	0	0	0	0	0
Fractures	0	0	0	0	0	0
Slipped capital femoral epiphysis	0	0	0	0	0	0

AE, adverse event; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; EOI, event of interest; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; N, total number of subjects in cohort; n, number of subjects; NCI, National Cancer Institute; SAE, serious adverse event; SMQ, standardized MedDRA queries; TEAE, treatment-emergent adverse event.
Only TEAEs that start during the year are included for each yearly assessment.
AEs with onset or worsening after the initiation of study drug in 111-202 and up to 30 days after the last dose of study drug were included. AEs were coded using MedDRA version 22.0 and graded for severity using NCI CTCAE version 4.0.
a: Percentages were calculated using the total number of subjects in the overall safety population (N for each year) as the denominator. Subjects with more than one AE of the same category were counted only once for that category.
b: Relationship to study drug was assessed by the investigator.
Source: Module 5.3.5.2.2-1, 111-205 CSR, Table 14.3.1.1.2

曝露程度で調整した年ごとの有害事象の発現率を表 2.7.6.4-11 に示す。

111-202/205 試験の各コホートの総曝露期間は、コホート 1 が 31.1 人年、コホート 2 が 31.9 人年、コホート 3 が 48.1 人年、コホート 4 が 33.4 人年であり、全体の総曝露期間は 144.4 人年であった（表 2.7.6.4-12）。全般的に、各コホートの有害事象の発現率は、BMN 111 の投与年数が長いほど減少傾向を示した。投与開始 2 年目のコホート 4（30 μg/kg）で有害事象の発現率が最も高かったが、その後は低下した。

日本人 1 例では、111-202/205 試験全体の総曝露期間は 5.2 人年であり、有害事象の発現率は 0.38 件/人年であった［111-205 試験、日本人帳票（5.3.5.2.2-2）Table 14.3.1.6］。

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）

AEs, m (rate per person-year)	Cohort 1 2.5 µg/kg (N = 6)	Cohort 2 7.5 µg/kg (N = 6*)	Cohort 3 15 µg/kg (N = 10)	Cohort 4 30 µg/kg (N = 8)	Overall (N = 30)
Year 1	6	6*	10	8	30
	469 (78.17)	1429 (238.17)	1421 (142.10)	2191 (273.88)	5510 (183.67)
Year 2	6	6*	10	8	30
	574 (95.67)	939 (156.50)	1171 (117.10)	1828 (228.50)	4512 (150.40)
Year 3	6	6*	10	8	30
	306 (51.00)	139 (23.17)	74 (7.48)	38 (4.75)	557 (18.64)
Year 4	6	6*	9	8	29
	40 (6.67)	30 (5.00)	40 (4.44)	21 (2.63)	131 (4.52)
Year 5	6	6*	9	8	29
	19 (4.02)	16 (2.67)	43 (4.82)	2 (1.41)	80 (3.80)
Year 6	4	6*	5	0	15
	13 (5.15)	9 (4.82)	4 (9.63)	0	26 (5.41)

AE, adverse event; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; m, number of events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; N, total number of subjects in cohort; NCI, National Cancer Institute; TEAE, treatment-emergent adverse event.
Only TEAEs that start during the year are included for each yearly assessment.
AEs with onset or worsening after the initiation of study drug in 111-202 and up to 30 days after the last dose of study drug were included. AEs were coded using MedDRA version 22.0 and graded for severity using NCI CTCAE version 4.0.
*One Japanese subject was included in Cohort 2.
Source: Module 5.3.5.2.2-1, 111-205 CSR, Table 14.3.1.1.4

2) 比較的よくみられた有害事象

111-202/205 試験のコホート別及び PT 別の有害事象（全体で発現割合 20%以上）を表 2.7.6.4-12 に示す。また、PT 別のすべて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 2.7.6.8-3 に示す。

111-202/205 試験で最も多くみられた有害事象（全体で発現割合 50%以上）は、注射部位紅斑［27 例（90.0%）］、注射部位反応［26 例（86.7%）］、発熱［18 例（60.0%）］、咳嗽［16 例（53.3%）］、上咽頭炎［15 例（50.0%）］、上気道感染［15 例（50.0%）］であった。これらの有害事象は、局所投与後によくみられる ISR 関連事象、又は小児で日常的によくみられる気道感染症のいずれかであった。上記以外の主な有害事象は、注射部位腫脹［14 例（46.7%）］、頭痛及び低血圧［各 13 例（43.3%）］、耳感染及び嘔吐［各 12 例（40.0%）］であった。

日本人 1 例で最も多くみられた有害事象は注射部位紅斑（277 件）であり、その他は低血圧が 4 件、鼻漏、睡眠時無呼吸症候群、失神、嘔吐が各 2 件、浮動性めまい、注射部位内出血、注射部位反応、肉離れ、鼻閉、ビタミン D 欠乏が各 1 件であった。111-202 試験で発現したグレード 2 及び 3 の失神（医師記載用語：状況失神）を除き、いずれの事象もグレード 1 で治験薬と関連なしと判断された［111-205 試験、日本人帳票（5.3.5.2.2-2）Table 14.3.1.2.2.1、Listing 16.2.7.1］。

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）（1/2）

PT	Cohort 1 2.5 µg/kg (N = 6)		Cohort 2 7.5 µg/kg (N = 6*)		Cohort 3 15 µg/kg (N = 10)		Cohort 4 30 µg/kg (N = 8)		Overall (N = 30)	
	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]
Total treatment exposure (person-years)	-	**31.1**	-	**31.9**	-	**48.1**	-	**33.4**	-	**144.4**
Subjects with any TEAE	**6 (100.0)**	**1433 (46.10)**	**6* (100.0)**	**2564 (80.46)**	**10 (100.0)**	**2771 (57.66)**	**8 (100.0)**	**4092 (122.45)**	**30* (100.0)**	**10860 (75.19)**
注射部位紅斑	4 (66.7)	86 (2.77)	6* (100.0)	1186 (37.22)	9 (90.0)	465 (9.68)	8 (100.0)	1930 (57.75)	27* (90.0)	3667 (25.39)
注射部位反応	5 (83.3)	1028 (33.07)	5* (83.3)	1154 (36.21)	8 (80.0)	1401 (29.15)	8 (100.0)	1867 (55.87)	26* (86.7)	5450 (37.73)
発熱	6 (100.0)	11 (0.35)	2 (33.3)	2 (0.06)	6 (60.0)	14 (0.29)	4 (50.0)	6 (0.18)	18 (60.0)	33 (0.23)
咳嗽	5 (83.3)	9 (0.29)	2 (33.3)	5 (0.16)	6 (60.0)	12 (0.25)	3 (37.5)	9 (0.27)	16 (53.3)	35 (0.24)
上咽頭炎	1 (16.7)	2 (0.06)	4 (66.7)	12 (0.38)	8 (80.0)	23 (0.48)	2 (25.0)	10 (0.30)	15 (50.0)	47 (0.33)
上気道感染	3 (50.0)	4 (0.13)	4 (66.7)	10 (0.31)	5 (50.0)	10 (0.21)	3 (37.5)	8 (0.24)	15 (50.0)	32 (0.22)
注射部位腫脹	4 (66.7)	15 (0.48)	3 (50.0)	3 (0.09)	5 (50.0)	431 (8.97)	2 (25.0)	28 (0.84)	14 (46.7)	477 (3.30)
頭痛	5 (83.3)	21 (0.68)	1 (16.7)	9 (0.28)	4 (40.0)	46 (0.96)	3 (37.5)	8 (0.24)	13 (43.3)	84 (0.58)
低血圧	4 (66.7)	11 (0.35)	3* (50.0)	10 (0.31)	4 (40.0)	4 (0.08)	2 (25.0)	5 (0.15)	13* (43.3)	30 (0.21)
耳感染	2 (33.3)	6 (0.19)	5 (83.3)	21 (0.66)	3 (30.0)	4 (0.08)	2 (25.0)	14 (0.42)	12 (40.0)	45 (0.31)
嘔吐	3 (50.0)	8 (0.26)	2* (33.3)	6 (0.19)	4 (40.0)	10 (0.21)	3 (37.5)	5 (0.15)	12* (40.0)	29 (0.20)
関節痛	4 (66.7)	9 (0.29)	1 (16.7)	2 (0.06)	3 (30.0)	5 (0.10)	3 (37.5)	5 (0.15)	11 (36.7)	21 (0.15)
耳痛	3 (50.0)	4 (0.13)	5 (83.3)	11 (0.35)	1 (10.0)	2 (0.04)	2 (25.0)	9 (0.27)	11 (36.7)	26 (0.18)
鼻閉	4 (66.7)	4 (0.13)	3* (50.0)	9 (0.28)	2 (20.0)	2 (0.04)	2 (25.0)	3 (0.09)	11* (36.7)	18 (0.12)
口腔咽頭痛	4 (66.7)	7 (0.23)	2 (33.3)	10 (0.31)	4 (40.0)	11 (0.23)	1 (12.5)	2 (0.06)	11 (36.7)	30 (0.21)
中耳炎	3 (50.0)	7 (0.23)	2 (33.3)	4 (0.13)	2 (20.0)	5 (0.10)	4 (50.0)	7 (0.21)	11 (36.7)	23 (0.16)
四肢痛	3 (50.0)	4 (0.13)	3 (50.0)	5 (0.16)	1 (10.0)	1 (0.02)	4 (50.0)	10 (0.30)	11 (36.7)	20 (0.14)
ウイルス感染	4 (66.7)	4 (0.13)	1 (16.7)	1 (0.03)	4 (40.0)	9 (0.19)	1 (12.5)	2 (0.06)	10 (33.3)	16 (0.11)
ビタミンD欠乏	3 (50.0)	4 (0.13)	2* (33.3)	2 (0.06)	5 (50.0)	5 (0.10)	0	0	10* (33.3)	11 (0.08)
転倒	4 (66.7)	5 (0.16)	0	0	2 (20.0)	2 (0.04)	3 (37.5)	4 (0.12)	9 (30.0)	11 (0.08)

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）（2/2）

PT	Cohort 1 2.5 µg/kg (N = 6)		Cohort 2 7.5 µg/kg (N = 6*)		Cohort 3 15 µg/kg (N = 10)		Cohort 4 30 µg/kg (N = 8)		Overall (N = 30)	
	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]
節足動物咬傷	2 (33.3)	2 (0.06)	3 (50.0)	6 (0.19)	2 (20.0)	6 (0.12)	1 (12.5)	1 (0.03)	8 (26.7)	15 (0.10)
背部痛	3 (50.0)	4 (0.13)	3 (50.0)	3 (0.09)	2 (20.0)	3 (0.06)	0	0	8 (26.7)	10 (0.07)
下痢	2 (33.3)	3 (0.10)	1 (16.7)	1 (0.03)	3 (30.0)	3 (0.06)	2 (25.0)	3 (0.09)	8 (26.7)	10 (0.07)
睡眠時無呼吸症候群	1 (16.7)	2 (0.06)	1* (16.7)	2 (0.06)	5 (50.0)	5 (0.10)	1 (12.5)	1 (0.03)	8* (26.7)	10 (0.07)
上腹部痛	2 (33.3)	2 (0.06)	3 (50.0)	3 (0.09)	1 (10.0)	1 (0.02)	1 (12.5)	1 (0.03)	7 (23.3)	7 (0.05)
注射部位蕁麻疹	0	0	2 (33.3)	3 (0.09)	2 (20.0)	145 (3.02)	3 (37.5)	9 (0.27)	7 (23.3)	157 (1.09)
鼻漏	2 (33.3)	2 (0.06)	2* (33.3)	3 (0.09)	2 (20.0)	2 (0.04)	1 (12.5)	1 (0.03)	7* (23.3)	8 (0.06)
ウイルス性胃腸炎	2 (33.3)	2 (0.06)	2 (33.3)	2 (0.06)	0	0	2 (25.0)	2 (0.06)	6 (20.0)	6 (0.04)
発疹	1 (16.7)	2 (0.06)	2 (33.3)	4 (0.13)	2 (20.0)	2 (0.04)	1 (12.5)	1 (0.03)	6 (20.0)	9 (0.06)
ウイルス性上気道感染	1 (16.7)	1 (0.03)	3 (50.0)	7 (0.22)	1 (10.0)	2 (0.04)	1 (12.5)	1 (0.03)	6 (20.0)	11 (0.08)

AE, adverse event; m, number of events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; N, total number of subjects in cohort; n, number of subjects with the event; PT, preferred term; TEAE, treatment-emergent adverse event.

AEs with onset or worsening after the initiation of study drug in 111-202 and up to 30 days after the last dose of study drug were included. AEs were coded using MedDRA version 22.0 (MedDRA/J version 22.0 for Japanese translation).

a: Percentages were calculated using the total number of subjects in the safety population (N for each cohort) as the denominator. Subjects with more than one AE of the same PT were counted only once for that PT.

b: Exposure-adjusted event rates were calculated by dividing the total number of events (m) by the total treatment exposure in each cohort. Multiple occurrences of an AE with the same PT for a subject were counted for each occurrence for that PT.

* One Japanese subject was included in Cohort 2.

Source: Module 5.3.5.2.2-1, 111-205 CSR, Table 14.3.1.2.2.1, and Module 5.3.5.2.2-2, Table 14.3.1.2.2.1 [Japanese subject]

3) 治験薬と関連のある有害事象

111-202/205 試験のコホート別及び PT 別の治験薬と関連のある有害事象を表 2.7.6.4-13 に示す。

111-202/205 試験で、29 例（96.7%）に 9869 件（68.33 件/人年）の治験薬と関連のある有害事象がみられた。SOC 別では、「一般・全身障害および投与部位の状態」に分類される有害事象が最も多く、治験薬の局所投与後の ISR がほとんどであった。

2 例以上に発現した治験薬と関連のある有害事象の大部分は ISR であり、発現例数が 10 例超の事象は、注射部位紅斑、注射部位反応、及び注射部位腫脹であった。ISR 以外で 2 例以上に発現した治験薬と関連のある有害事象は低血圧［12 例（40%）］のみであり、その他はいずれも各 1 例の発現であった。

日本人 1 例では、111-202/205 試験全体で計 282 件の治験薬と関連のある有害事象がみられた。最も多くみられた治験薬と関連のある有害事象は、注射部位紅斑（277 件）であった。重症度はいずれもグレード 1 であった［111-205 試験、日本人帳票（5.3.5.2.2-2）Table 14.3.1.3.1、Table 14.3.1.3.2］。

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）（1/2）

PT	Cohort 1 2.5 µg/kg (N = 6)		Cohort 2 7.5 µg/kg (N = 6*)		Cohort 3 15 µg/kg (N = 10)		Cohort 4 30 µg/kg (N = 8)		Overall (N = 30)	
	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]
Total treatment exposure (person-years)	-	**31.1**	-	**31.9**	-	**48.1**	-	**33.4**	-	**144.4**
Subjects with any treatment-related AE, n (%)[a]	**5 (83.3)**	**1146 (36.87)**	**6* (100.0)**	**2361 (74.09)**	**10 (100.0)**	**2454 (51.06)**	**8 (100.0)**	**3908 (116.94)**	**29 (96.7)**	**9869 (68.33)**
注射部位紅斑	4 (66.7)	86 (2.77)	6* (100.0)	1185 (37.19)	9 (90.0)	465 (9.68)	8 (100.0)	1929 (57.72)	27* (90.0)	3665 (25.38)
注射部位反応	5 (83.3)	1028 (33.07)	5* (83.3)	1154 (36.21)	8 (80.0)	1401 (29.15)	8 (100.0)	1867 (55.87)	26* (86.7)	5450 (37.73)
注射部位腫脹	4 (66.7)	15 (0.48)	3 (50.0)	3 (0.09)	5 (50.0)	431 (8.97)	2 (25.0)	28 (0.84)	14 (46.7)	477 (3.30)
低血圧	3 (50.0)	8 (0.26)	3* (50.0)	8 (0.25)	4 (40.0)	4 (0.08)	2 (25.0)	2 (0.06)	12* (40.0)	22 (0.15)
注射部位蕁麻疹	0	0	2 (33.3)	3 (0.09)	2 (20.0)	145 (3.02)	3 (37.5)	9 (0.27)	7 (23.3)	157 (1.09)
注射部位疼痛	0	0	0	0	2 (20.0)	3 (0.06)	3 (37.5)	60 (1.80)	5 (16.7)	63 (0.44)
注射部位そう痒感	1 (16.7)	1 (0.03)	0	0	2 (20.0)	2 (0.04)	1 (12.5)	2 (0.06)	4 (13.3)	5 (0.03)
注射部位内出血	0	0	2* (33.3)	2 (0.06)	0	0	1 (12.5)	2 (0.06)	3* (10.0)	4 (0.03)
注射部位出血	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (0.02)	1 (12.5)	2 (0.06)	2 (6.7)	3 (0.02)
関節痛	1 (16.7)	1 (0.03)	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
背部痛	1 (16.7)	2 (0.06)	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	2 (0.01)
浮動性めまい	1 (16.7)	2 (0.06)	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	2 (0.01)
耳感染	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	2 (0.06)	1 (3.3)	2 (0.01)
情動障害	0	0	1 (16.7)	3 (0.09)	0	0	0	0	1 (3.3)	3 (0.02)
好酸球数増加	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (0.02)	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
紅斑	1 (16.7)	1 (0.03)	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
頭痛	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (0.03)	1 (3.3)	1 (0.01)
注射部位変色	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (0.03)	1 (3.3)	1 (0.01)
注射部位硬結	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (0.03)	1 (3.3)	1 (0.01)
脊柱後弯症	0	0	1 (16.7)	2 (0.06)	0	0	0	0	1 (3.3)	2 (0.01)
頚部痛	1 (16.7)	1 (0.03)	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)

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）（2/2）

PT	Cohort 1 2.5 µg/kg (N = 6)		Cohort 2 7.5 µg/kg (N = 6*)		Cohort 3 15 µg/kg (N = 10)		Cohort 4 30 µg/kg (N = 8)		Overall (N = 30)	
	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]
失神寸前の状態	0	0	1 (16.7)	1 (0.03)	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
そう痒症	1 (16.7)	1 (0.03)	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
そう痒性皮疹	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (0.03)	1 (3.3)	1 (0.01)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (0.02)	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
嘔吐	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (0.03)	1 (3.3)	1 (0.01)

AE, adverse event; m, number of events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; N, total number of subjects in cohort; n, number of subjects with the event; PT, preferred term.
Treatment-Related AEs with onset or worsening after the initiation of study drug in 111-202 and up to 30 days after the last dose of study drug were included. AEs were coded using MedDRA version 22.0 (MedDRA/J version 22.0 for Japanese translation).
a: Percentages were calculated using the total number of subjects in the safety population (N for each cohort) as the denominator. Subjects with more than one treatment-related AE of the same PT grade were counted only once for that PT grade.
b: Exposure-adjusted event rates were calculated by dividing the total number of events (m) by the total treatment exposure in each cohort. Multiple occurrences of a treatment-related AE with the same PT for a subject were counted for each occurrence for that PT.
* One Japanese subject was included in Cohort 2.
Source: Module 5.3.5.2.2-1, 111-205 CSR, Table 14.3.1.3.2

4) 重症度別の有害事象

111-202/205 試験のグレード 3 の有害事象一覧を表 2.7.6.4-14 に示す。

全例に 1 件以上のグレード 1 の有害事象が認められ、グレード 2 の有害事象は 25 例（83.3%）に、グレード 3 の有害事象は 5 例（16.7%）に認められた。111-202/205 試験では、グレード 4 以上の有害事象は認められなかった。有害事象の総発現件数は 10860 件であり、内訳は 1 グレードが 10627 件（97.9%）、グレード 2 が 156 件（1.4%）、グレード 3 が 5 件（0.05%）であった［111-205 試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）Table 14.3.1.2.1.1］。

主なグレード 2 の有害事象（発現割合 10%以上）は、中耳炎 7 例（23.3%）、発熱 6 例（20.0%）、上咽頭炎及び耳感染が各 5 例（16.7%）、睡眠時無呼吸症候群 4 例（13.3%）、上気道感染、ウイルス性上気道感染、咳嗽、背部痛及び頭痛が各 3 例（10.0%）であった［111-205 試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）Table 14.3.1.2.1.1］。これらのグレード 2 の有害事象の多くは、ACH 小児患者でよくみられる疾患又は状態であった。グレード 2 の有害事象（156 件）のうち、4 例（5 件）は治験薬と関連ありと判断され、このうち 2 例（3 件）が 111-205 試験期間中に発現した。1 例（被験者番号：[redacted]-1002）はコホート 1 の低血圧であり、111-205 試験の Day 1017 及び Day 1115 に 2 回の症候性エピソードとして発現したが、治験薬に対する処置を要することなく、同日中に回復した。もう 1 例（被験者番号：[redacted]-1030）はコホート 3 のトランスアミナーゼ上昇であり、111-205 試験の Day 1022 に発現し、治験薬投与を中止した［111-205 試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）Listing 16.2.7.1、Table 14.3.1.3.1］。

グレード 3 の有害事象は 5 例に 5 件認められ［111-205 試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）Table 14.3.1.2.1.1］、そのうち 4 例（4 件）は 111-202 試験期間完了時（24 カ月目）までに発現した。111-205 試験期間中の発現は 1 例で、5 年目にグレード 3 の脊髄空洞症（治験薬と関連なし）が発現した。グレード 3 の有害事象のうち、治験責任医師によって治験薬と関連ありと判断された事象はなかった。

日本人 1 例では、111-202/205 試験全体で発現した有害事象のほとんどはグレード 1 又は 2 であった。111-202 試験で発現した 1 件の失神がグレード 3 であったが、本事象は消失し、治験薬と関連なしと判断された。その他にグレード 3 以上の有害事象はみられなかった［111-205 試験、日本人帳票（5.3.5.2.2-2）Listing 16.2.7.1、Listing 16.2.7.2］。

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）

Subject ID (Study)	Cohort (μg/kg)	Age (years)/Sex	Adverse event (Preferred term)	Onset Day	Duration	Relationship to study drug	Action taken	SAE (Criteria)	Outcome
[redacted]-1005 (111-202)	2.5	[redacted].85/F	Sleep apnoea syndrome (睡眠時無呼吸症候群)	Day 224	3 days	Not related	Drug interrupted	Yes (Hospitalization)	Recovered/ resolved
[redacted]-1014* (111-202)	7.5	1[redacted].78/M	Syncope (失神)	Day 246	1 day	Not related	Dose not changed	No	Recovered/ resolved
[redacted]-1020 (111-202)	15	1[redacted].12/M	Tonsillar hypertrophy (扁桃肥大)	Day 241	1 day	Not related	Drug interrupted	No	Recovered/ resolved
[redacted]-1039 (111-202)	30	[redacted].23/M	Thyroglossal cyst (甲状舌管嚢胞)	Day 651	2 days	Not related	Drug interrupted	Yes (Hospitalization)	Recovered/ resolved
[redacted]-1002 (111-205)	2.5	[redacted].02/F	Syringomyelia (脊髄空洞症)	Day 1467	Ongoing	Not related	Not applicable	Yes (Hospitalization)	Not recovered/ not resolved

AE, adverse event; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; F, female; M, male; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI, National Cancer Institute; SAE, serious adverse event

AEs were coded using MedDRA version 22.0 (MedDRA/J version 22.0 for Japanese translation) and graded for severity using NCI CTCAE version 4.0.

Age is calculated as of the date of Day 1 in 111-202.

*One Japanese subject was included in Cohort 2.

Source: Module 5.3.5.2.2-1, 111-205 CSR, Listing 16.2.7.2

5) 軟骨無形成症（ACH）に関連する有害事象

111-202/205 試験の PT 別の ACH に関連する有害事象（2 例以上に発現）を表 2.7.6.4-15 に示す。

全体で 29 例（96.7%）に ACH に関連する有害事象が発現した（2.21 件/人年）。ACH に関連する有害事象のプロファイルは、本試験の被験者で発現が予測されたものであり、経時的な有害事象の悪化を示唆する傾向は認められなかった。

日本人 1 例では、2 件の睡眠時無呼吸症候群が ACH に関連する有害事象として報告された（0.38 件/人年）［111-205 試験、日本人帳票（5.3.5.2.2-2）Table 14.3.1.6］。

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）

PT	Cohort 1 2.5 µg/kg (N = 6)		Cohort 2 7.5 µg/kg (N = 6*)		Cohort 3 15 µg/kg (N = 10)		Cohort 4 30 µg/kg (N = 8)		Overall (N = 30)	
	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]
Total treatment exposure (person-years)	-	**31.1**	-	**31.9**	-	**48.1**	-	**33.4**	-	**144.4**
Subjects with any AE, n (%)[a]	**6 (100.0)**	**86 (2.77)**	**6* (100.0)**	**74 (2.32)**	**10 (100.0)**	**95 (1.98)**	**7 (87.5)**	**64 (1.92)**	**29 (96.7)**	**319 (2.21)**
関節痛	4 (66.7)	9 (0.29)	1 (16.7)	2 (0.06)	3 (30.0)	5 (0.10)	3 (37.5)	5 (0.15)	11 (36.7)	21 (0.15)
四肢痛	3 (50.0)	4 (0.13)	3 (50.0)	5 (0.16)	1 (10.0)	1 (0.02)	4 (50.0)	10 (0.30)	11 (36.7)	20 (0.14)
背部痛	3 (50.0)	4 (0.13)	3 (50.0)	3 (0.09)	2 (20.0)	3 (0.06)	0	0	8 (26.7)	10 (0.07)
頚部痛	2 (33.3)	2 (0.06)	1 (16.7)	1 (0.03)	1 (10.0)	3 (0.06)	1 (12.5)	1 (0.03)	5 (16.7)	7 (0.05)
関節可動域低下	1 (16.7)	1 (0.03)	0	0	1 (10.0)	1 (0.02)	1 (12.5)	2 (0.06)	3 (10.0)	4 (0.03)
四肢の変形	0	0	0	0	2 (20.0)	3 (0.06)	0	0	2 (6.7)	3 (0.02)
脊柱前弯症	1 (16.7)	1 (0.03)	0	0	1 (10.0)	1 (0.02)	0	0	2 (6.7)	2 (0.01)
耳感染	2 (33.3)	6 (0.19)	5 (83.3)	21 (0.66)	3 (30.0)	4 (0.08)	2 (25.0)	14 (0.42)	12 (40.0)	45 (0.31)
中耳炎	3 (50.0)	7 (0.23)	2 (33.3)	4 (0.13)	2 (20.0)	5 (0.10)	4 (50.0)	7 (0.21)	11 (36.7)	23 (0.16)
頭痛	5 (83.3)	21 (0.68)	1 (16.7)	9 (0.28)	4 (40.0)	46 (0.96)	3 (37.5)	8 (0.24)	13 (43.3)	84 (0.58)
会話障害	0	0	0	0	0	0	2 (25.0)	2 (0.06)	2 (6.7)	2 (0.01)
耳痛	3 (50.0)	4 (0.13)	5 (83.3)	11 (0.35)	1 (10.0)	2 (0.04)	2 (25.0)	9 (0.27)	11 (36.7)	26 (0.18)
耳漏	0	0	2 (33.3)	2 (0.06)	1 (10.0)	1 (0.02)	1 (12.5)	1 (0.03)	4 (13.3)	4 (0.03)
聴力低下	1 (16.7)	1 (0.03)	1 (16.7)	2 (0.06)	0	0	0	0	2 (6.7)	3 (0.02)
鼓膜穿孔	0	0	1 (16.7)	3 (0.09)	1 (10.0)	1 (0.02)	0	0	2 (6.7)	4 (0.03)
睡眠時無呼吸症候群	1 (16.7)	2 (0.06)	1* (16.7)	2 (0.06)	5 (50.0)	5 (0.10)	1 (12.5)	1 (0.03)	8 (26.7)	10 (0.07)
扁桃肥大	0	0	0	0	2 (20.0)	2 (0.04)	0	0	2 (6.7)	2 (0.01)
齲歯	2 (33.3)	2 (0.06)	1 (16.7)	1 (0.03)	1 (10.0)	1 (0.02)	0	0	4 (13.3)	4 (0.03)
転位歯	1 (16.7)	1 (0.03)	1 (16.7)	2 (0.06)	0	0	0	0	2 (6.7)	3 (0.02)
耳チューブ挿入	0	0	1 (16.7)	1 (0.03)	1 (10.0)	1 (0.02)	2 (25.0)	2 (0.06)	4 (13.3)	4 (0.03)

AE, adverse event; m, number of events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; N, total number of subjects in cohort; n: number of subjects with the event; PT, preferred term.

AEs with onset or worsening after the initiation of study drug in 111-202 and up to 30 days after the last dose of study drug were included. AEs were coded using MedDRA version 22.0 (MedDRA/J version 22.0 for Japanese translation).

a: Percentages were calculated using the total number of subjects in the safety population (N for each cohort) as the denominator. Subjects with more than one AE of the same PT were counted only once for that PT.

b: Exposure-adjusted event rates were calculated by dividing the total number of events (m) by the total treatment exposure in each cohort. Multiple occurrences of an AE with the same PT for a subject were counted for each occurrence for that PT.

Achondroplasia-specific PTs were identified via medical review of unique PTs prior to data cut-off.

* One Japanese subject was included in Cohort 2.

Source: Module 5.3.5.2.2-1, 111-205 CSR, Table 14.3.1.6

6) 死亡

111-202/205 試験では死亡は認められなかった。

7) その他の重篤な有害事象

111-202/205 試験全体での重篤な有害事象の被験者一覧を表 2.7.6.4-16 に示す。

111-202/205 試験全体で重篤な有害事象の発現は少なく、4 例（13.3%）（コホート 1：2 例、コホート 3 及び 4：各 1 例）に 4 件認められた。全体の重篤な有害事象の発現率は 0.03 件/人年であった。3 例（閉塞性睡眠時無呼吸、扁桃肥大、甲状舌管嚢胞）は 111-202 試験で発現し、1 例（脊髄空洞症）が 111-205 試験で発現した。

重篤な有害事象（111-202 試験での発現事象を含む）は、いずれも治験薬と関連なしと判断され、治験薬の投与中止又は試験中止には至らなかった。

111-205 試験で発現した重篤な有害事象の 1 例（脊髄空洞症、グレード 3）の叙述を 2.7.6.4.4 項に示す。

日本人 1 例に重篤な有害事象は認められなかった。

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）

Subject ID (Study No.)	Cohort (μg/kg)	Age (years)/ Sex	Adverse event (Preferred Term)	Onset Day	Duration	CTCAE Severity	Relationship to study drug	Action taken	SAE (Criteria)	Outcome
[redacted]-1005 (111-202)	2.5	[redacted].85/F	Sleep apnoea syndrome (睡眠時無呼吸症候群)	Day 224	3 days	3	Not related	Drug interrupted	Yes (Hospitalization)	Recovered/resolved
[redacted]-1031 (111-202)	15	[redacted].93/F	Tonsillar hypertrophy (扁桃肥大)	Day 446	1 day	1	Not related	Drug interrupted	Yes (Hospitalization)	Recovered/resolved
[redacted]-1039 (111-202)	30	[redacted].23/M	Thyroglossal cyst (甲状舌管嚢胞)	Day 651	1 day	3	Not related	Drug interrupted	Yes (Hospitalization)	Recovered/resolved
[redacted]-1002 (111-205)	2.5	[redacted].02/F	Syringomyelia (脊髄空洞症)	Day 1467	Ongoing	3	Not related	Not applicable	Yes (Hospitalization)	Not recovered/ not resolved

AE, adverse event; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; F, female; M, male; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI, National Cancer Institute; SAE, serious adverse event.
AEs were coded using MedDRA version 22.0 (MedDRA/J version 22.0 for Japanese translation) and graded for severity using NCI CTCAE version 4.0.
Age was calculated as of the date of Day 1 in 111-202.
Source: Module 5.3.5.2.2-1, 111-205 CSR, Listing 16.2.7.3

8) その他の重要な有害事象（治験薬の投与中止又は投与中断に至った有害事象）

111-202/205 試験全体で、14 例（46.7%）に 75 件の治験薬の投与中断に至った有害事象が認められた。治験薬の投与中断に至った有害事象の発現率は 0.52 件/人年であった。

治験薬の投与中断に至った有害事象の 3 分の 2（50/75 件）はグレード 1 であり、残りの 3 分の 1 はグレード 2（22/75 件）又はグレード 3（3/75 件）であった。治験薬の投与中断に至ったグレード 3 の有害事象は、111-202 試験で発現した重篤な有害事象（甲状舌管嚢胞、睡眠時無呼吸症候群、扁桃肥大）であった。

治験薬の投与中断に至った 75 件の有害事象は、いずれも治験責任医師により BMN 111 と関連なしと判断され、これらの事象は日常的によくみられる小児感染症と同様であった。有害事象のほとんどは持続期間が 5 日以内であり、その後消失した［111-205 試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）Listing 16.2.7.5］。主な治験薬の投与中断に至った有害事象は、嘔吐 6 例（20.0%）、胃腸炎 4 例（13.3%）、ウイルス性胃腸炎 4 例（13.3%）、発熱 3 例（10.0%）、耳感染 3 例（10.0%）、腹痛 2 例（6.7%）、及びウイルス感染 2 例（6.7%）であった［111-205 試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）Table 11.3.1.3.1］。これらの事象は、治験責任医師が脱水状態が改善するまでの一時的な措置として、治験薬の投与中断を推奨したものと考えられた。

投与中断に至った有害事象の発現割合又は発現率に、コホート間で臨床的に意義のある差は認められなかった［111-205 試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）Table 14.3.1.5.2］。

1 例がトランスアミナーゼ上昇（非重篤、グレード 2）のため、111-205 試験を中止した。治験責任医師は本事象を治験薬と関連ありと判断した。

日本人 1 例では、111-202 試験で嘔吐（1 件）のため治験薬の投与を中断した。本事象はグレード 1、治験薬と関連なしと判断され、消失した［111-205 試験、日本人帳票（5.3.5.2.2-2）Listing 16.2.7.5］。

9) 注目すべき事象

(1) 注射部位反応（ISR）

111-202/205 試験では、全体で 28 例（93.3%）に ISR に関連する MedDRA PT に該当する有害事象が 1 件以上認められた［111-205 試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）Table 14.3.1.7.1.1］。計 9841 件の ISR がみられ、曝露程度で調整した ISR の発現率は 68.14 件/人年であった。ISR の発現例数は、投与開始 1 年目が 27/30 例（90.0%）、2 年目が 24/30 例（80.0%）、3 年目が 11/28 例（39.3%）、4 年目が 1/24 例（4.2%）、及び 5 年目が 1/18 例（5.6%）であり、投与期間が長くなるほど減少傾向を示した［111-205 試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）Table 14.3.1.1.2］。これには、111-202 試験と 205 試験で ISR 事象の報告基準を変更したことが影響している可能性がある［111-205 試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）11.3.2.1 項］。

111-202/205 試験での PT 別の ISR は、注射部位紅斑 27 例（90.0%）、注射部位反応 26 例（86.7%）、注射部位腫脹 14 例（46.7%）、注射部位蕁麻疹 7 例（23.3%）、注射部位疼痛 5 例

（16.7%）、注射部位内出血及び注射部位そう痒が各 4 例（13.3%）、注射部位出血 3 例（10.0%）、並びに注射部位変色、注射部位硬結及び注射部位発疹が各 1 例（3.3%）であった［111-205 試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）Table 14.3.1.7.1.1）］。

発現率が最も高かった ISR 事象は、注射部位反応（37.73 件/人年）であり、次いで注射部位紅斑（25.39 件/人年）、注射部位腫脹（3.30 件/人年）、注射部位蕁麻疹（1.09 件/人年）が高かった。その他 ISR はいずれも 5 例以下の発現で、発現率は 0.5 件/人年未満であった。

ISR の発現率はコホート 4 で高かったが、全体的に ISR の発現傾向又は重症度にコホート間で臨床的に意義のある差は認められなかった。注射部位紅斑及び注射部位反応は、コホート全体で最も多くみられた PT であった［111-205 試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）Table 14.3.1.7.1.1］。

全体として、ISR は最も多くみられた有害事象であり、いずれも非重篤、グレード 1［111-205 試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）Table 14.3.1.7.5］、一過性かつ限局性であり、治療を要することなく消失した。試験期間をとおして、ISR の発現傾向や重症度の悪化は認められなかった。ISR による治験薬の投与中止又は試験中止は認められなかった。

日本人 1 例では、111-202/205 試験全体で ISR 事象が計 279 件発現した。ISR の発現率は 53.24 件/人年であった。最も多くみられた ISR は注射部位紅斑（277 件、発現率 52.86 件/人年）であり、その他の ISR は注射部位内出血及び注射部位反応（各 1 件、発現率 0.19 件/人年）であった。ISR はいずれもグレード 1 又は 2、非重篤であり、治験薬と関連ありと判断された［111-205 試験、日本人帳票（5.3.5.2.2-2）Table 14.3.1.3.2、Table 14.3.1.7.1.1、Listing 16.2.7.2、Listing 16.2.7.3］。

(2) 低血圧

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を表 2.7.6.4-17 に示す。

血圧低下の発現例数は、投与開始 1 年目が 12 例（40.0%）、2 年目が 4 例（13.3%）、3 年目が 2 例（6.7%）、4 年目が 1 例（3.4%）、及び 5 年目が 1 例（3.4%）であり、投与期間が長くなるほど減少傾向を示した［111-205 試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）Table 14.3.1.1.2］。

血圧低下事象の発現件数は計 32 件であり、そのうち 28 件（88%）はグレード 1 であった。グレード 2 は 3 件（9%）、不明が 1 件であり、グレード 3 以上の血圧低下は認められなかった［111-205 試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）Table 14.3.1.7.6］。低血圧事象はいずれも一過性で治療介入なしに消失し、血圧低下による治験薬の投与中止はなかった。

111-202 試験では、血圧低下事象として、失神（2 件、日本人）及び失神寸前の状態（1 件）が各 1 例に認められたが、111-205 試験では同様の事象は認められなかった。

血圧低下事象の発現率に、コホート間で臨床的に意義のある差は認められなかった。

日本人 1 例では、111-202 試験で 4 件の低血圧（いずれもグレード 1）、2 件の失神（医師記載用語：状況失神）が発現したが、111-205 試験ではそれ以上の低血圧事象は発現しなかった

［111-205 試験、日本人帳票（5.3.5.2.2-2）Table 14.3.1.3.1、Table 14.3.1.7.2、Listing 16.2.7.7、Listing 16.2.7.8］。

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）

PT	Cohort 1 2.5 µg/kg (N = 6)		Cohort 2 7.5 µg/kg (N = 6*)		Cohort 3 15 µg/kg (N = 10)		Cohort 4 30 µg/kg (N = 8)		Overall (N = 30)	
	Incidence, n (%)[a]	Event rate, m (rate)[b]	Incidence, n (%)[a]	Event rate, m (rate)[b]	Incidence, n (%)[a]	Event rate, m (rate)[b]	Incidence, n (%)[a]	Event rate, m (rate)[b]	Incidence, n (%)[a]	Event rate, m (rate)[b]
Subjects with at Least 1 Reported AE	4 (66.7)	11 (0.35)	3* (50.0)	10* (0.31)	4 (40.0)	5 (0.10)	2 (25.0)	6 (0.18)	13 (43.3)	32 (0.22)
低血圧	4 (66.7)	11 (0.35)	3* (50.0)	10* (0.31)	4 (40.0)	4 (0.08)	2 (25.0)	5 (0.15)	13 (43.3)	30 (0.21)
血圧低下	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (0.03)	1 (3.3)	1 (0.01)
起立性低血圧	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (0.02)	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)

AE, adverse event; m, number of events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; N, total number of subjects in cohort; n, number of subjects with the event; PT, preferred term.
AEs with onset or worsening after the initiation of study drug in 111-202 and up to 30 days after the last dose of study drug were included. AEs were coded using MedDRA version 22.0 (MedDRA/J version 22.0 for Japanese translation).
a: Percentages were calculated using the total number of subjects in the safety population (N for each cohort) as the denominator. Subjects with more than one AE of the same PT were counted only once for that category.
b: Exposure-adjusted event rates were calculated by dividing the total number of events (m) by the total treatment exposure in each cohort. Multiple occurrences of an AE with the same PT for a subject were counted for each occurrence for that PT.
*One Japanese subject was included in Cohort 2.
Source: Module 5.3.5.2.2-1, 111-205 CSR, Table 14.3.1.7.2

(3) 心拍数の変化

心拍数の変化は、1 例（3.3%）で認められた。本被験者は[redacted].4 歳で BMN 111（2.5 µg/kg）の投与を開始し、18 カ月の継続投与期間中に 15 µg/kg に増量した。Day 1122 に非心臓性胸痛が発現し、Day 2025 に心電図所見で著明な Bazett 式によって補正した QT 間隔（QTcB）延長を伴う孤立性洞性頻脈が認められた。ただし、QTcF は正常であった。循環器専門医は、胸痛に関して非心臓性胸壁痛と評価した。事象に対する治療は必要とせず、治験薬投与は中断せずに継続した。本事象は Day 2070 に消失し、治験責任医師によって非重篤、グレード 2、治験薬と関連なしと判断された［111-205 試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）Table 14.3.1.7.3］。

日本人 1 例に心拍数の変化は認められなかった。

(4) 過敏症反応

過敏症事象は16例（53.3%）に192件（1.33件/人年）発現した。最も多くみられた過敏症事象は、注射部位蕁麻疹［7例（23.3%）、157件（1.09件/人年）］であり、次いで発疹［6例（20.0%）、9件（0.06件/人年）］、及び薬物過敏症［3例（10.0%）、4件（0.03件/人年）］が多かった［111-205試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）Table 14.3.1.7.4］。注射部位蕁麻疹は、注射部位紅斑及び注射部位蕁麻疹のPTに分類される注射部位膨疹又は紅斑の発現被験者数例に認められた。薬物過敏症は3例に4件発現し、いずれも治験薬と関連なしと判断された［111-205試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）Listing 16.2.7.10］。過敏症事象の発現例数は、投与開始1年目が13/30例（43.3%）、2年目が5/30例（16.7%）、3年目が1/30例（3.3%）、4年目が2/29例（6.9%）、及び5年目が1/29例（3.4%）であり、投与期間が長くなるほど減少傾向を示した［111-205試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）Table 14.3.1.1.2］。これには、111-202試験と111-205試験で蕁麻疹を含むISR事象の報告基準を変更したことが影響している可能性がある［111-205試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）11.3.2.4項］。

111-202/205試験では、グレード3以上の過敏症事象は認められなかった。

日本人1例に過敏症事象は認められなかった。

2.7.6.4.2.6.2 臨床検査

血液学的検査、生化学検査、及び尿検査の結果に臨床的に意義のある経時的変動は認められなかった。コホート別又は試験ごとの解析でも、臨床検査値の平均値に一定の傾向は認めらなかった。111-205試験でグレード3への好中球の変動が2例に認められたが、時間的な傾向はみられず、変動は一過性で治療を要することなく回復し、有害事象として報告されなかった。トランスアミナーゼ上昇により1例が治験薬投与を中止した。本事象は、治験薬と関連ありと判断された。

SOC「臨床検査」に分類された有害事象のほとんどはグレード1（15/23件）であった。そのうち、111-202試験で発現したグレード1の好酸球数増加（1件）及び111-205試験で発現したグレード2のトランスアミナーゼ上昇（1件）は、BMN 111と関連ありと判断された［111-205試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）Table 14.3.1.2.2.2、Listing 16.2.7.1］。SOC「臨床検査」に分類された有害事象の発現傾向とBMN 111の曝露期間又は投与量との関連性はみられなかった。

日本人1例では、111-202試験で認められたグレード3の低ナトリウム血症を除き、血液学的検査及び生化学的検査でグレード3以上の臨床検査値異常は認められなかった。ほとんどの尿検査項目では、基準値からの変動がみられたが、臨床的に重要とは考えられなかった［111-205試験、日本人帳票（5.3.5.2.2-2）Listing 16.2.8.1.1、Listing 16.2.8.1.2、Listing 16.2.8.1.3］。

2.7.6.4.2.6.3 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

1) バイタルサイン

血管機能に対する BMN 111 の生理学的作用と一致して、治験実施計画書で規定した頻回のバイタルサイン測定では一過性の DBP 低下が認められたが、ほとんどが無症候性で自然に消失した。平均 SBP に注目すべき変化は認められなかった。DBP 及び心拍数の平均変化量はごくわずかであり、臨床的に重要であると判断されなかった。いずれの時点でも心拍数、呼吸数、及び体温に臨床的に重要な変化は認められなかった。

日本人 1 例では、バイタルサインの結果に特記すべき所見はみられなかった［111-205 試験、日本人帳票（5.3.5.2.2-2）Listing 16.2.8.2.1］。

2) 12 誘導心電図及び心エコー検査

いずれのコホートでも、投与期間をとおして 12 誘導心電図及び心エコー図に臨床的に意義のある変化は認められなかった。1 例のみ、450 msec を超える孤立性の QTcF 延長が認められた。

日本人 1 例では、12 誘導心電図及び心エコー検査の結果に特記すべき所見はみられなかった［111-205 試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）Listing 16.2.8.3.2 ; 111-205 試験、日本人帳票（5.3.5.2.2-2）Listing 16.2.8.3.1］。

3) 画像評価

(1) 脊椎 X 線検査

比率、腰椎の椎弓根間距離、及び脊柱管径に明らかな変化は認められなかった。各腰椎のベースラインの横径は約 3 cm であり、わずかな増加がみられ、48 カ月目までに各腰椎とも約 0.5 cm の増加が一貫して認められた［111-205 試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）Table 14.3.6.4.5、Figure 14.3.6.4.3.3A］。

(2) 腰椎の角度

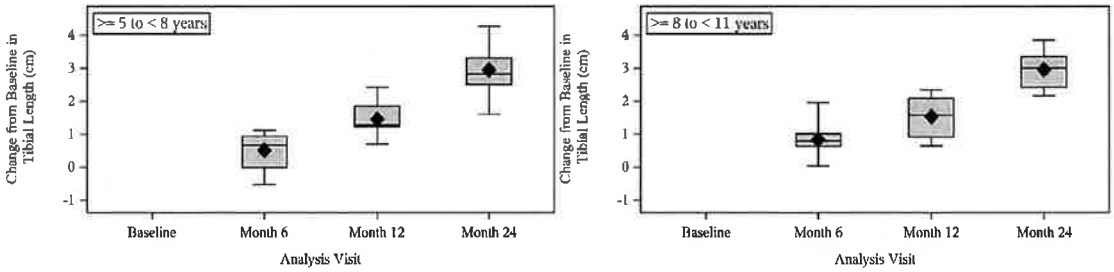
コホート 2 の 1 例を除き、胸腰椎後弯又は腰仙椎前弯角に明らかな経時的変化は認められなかった。このコホート 2 の 1 例（1[redacted] 歳、男児）は、ベースラインに 38 度の胸腰椎後弯角が認められた。試験開始から最初の 2 年間は後弯角に重大な変化は認められなかったが、48 カ月目で後弯角が 55 度に悪化し、装具の使用を指示されたものの遵守せず、矯正手術が予定された。

(3) 下肢 X 線検査

ベースライン年齢区分別の脛骨長及び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を図 2.7.6.4-16 及び図 2.7.6.4-17 にそれぞれ示す。

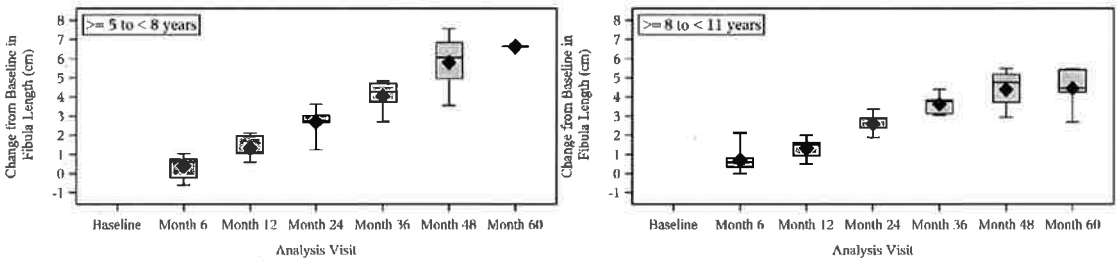
成長板の高さ及び幅に増加がみられ、脛骨及び腓骨は経時的に 1 : 1 の比率で伸長した。

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）



Box plot displays the 25th and 75th quartiles (box edges), the median (midline), the mean (diamond symbol) and the whiskers represent the 2.5th and 97.5th percentiles.
Results up to 30 days after the last dose of study drug were included.
Source: Module 5.3.5.2.2-1, 111-205 CSR, Figure 14.3.6.4.3.1

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）



Box plot displays the 25th and 75th quartiles (box edges), the median (midline), the mean (diamond symbol) and the whiskers represent the 2.5th and 97.5th percentiles.
Results up to 30 days after the last dose of study drug were included.
Source: Module 5.3.5.2.2-1, 111-205 CSR, Figure 14.3.6.4.3.2A.

日本人 1 例では、画像評価の結果に特記すべき所見はみられなかった［111-205 試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）Listing 16.2.8.8.1.1～Listing 16.2.8.8.1.3、Listing 16.2.8.8.2～Listing 16.2.8.8.4］。

4) 股関節の臨床評価

全体として、治験責任医師によってベースラインからの変化が臨床的に重要であると判断された被験者はいなかった。また、骨折を認めた被験者はなく、股関節若しくは膝の痛み、又は骨成長異常に関連する症状によって治験薬投与を中止した被験者はいなかった。
日本人1例では、股関節の臨床評価の結果に特記すべき所見はみられなかった［111-205試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）Listing 16.2.8.6.1、Listing 16.2.8.6.2］。

5) 肘関節の可動域

全体として、ほとんどの被験者ではベースラインの伸展位がマイナス（約−30度）であり、屈曲位の平均値は約140度であった。60カ月目まで、被験者の腕の屈伸能力に著明な改善又は悪化は認められなかった。
日本人1例では、肘関節の可動域の結果に特記すべき所見はみられなかった［111-205試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）Listing 16.2.8.6.3］。

6) 睡眠時無呼吸

睡眠ポリグラフ検査中に測定されたいずれの指標でも、ベースラインからの変化は認められなかった。特に、無呼吸指数の悪化又は改善は認められなかった（中枢性又は閉塞性）。さらに、睡眠時に発現する酸素飽和度低下の頻度に変化は認められなかった。

日本人1例では、睡眠時無呼吸の結果に特記すべき所見はみられなかった［111-205試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）Listing 16.2.8.9.1］。

2.7.6.4.2.7 薬物動態／薬力学（バイオマーカー）

2.7.6.4.2.7.1 薬物動態

本試験のPKに関する結果の詳細は、111-205試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）のClinical Pharacology Reportに示した。

BMN 111の連日皮下投与では、すべてのコホート、来院時点、及び用量でBMN 111は速やかに吸収（T_{max}の中央値：15.0～30.0分）され、血漿中から速やかに消失（$t_{1/2}$の平均値：13.0～30.3分）した。BMN 111の曝露量（C_{max}及びAUC_{0-t}）は、全体的に15又は30 μg/kgの用量範囲で増加した。15 μg/kg（コホート1、2、及び3）投与後のC_{max}とAUC_{0-t}の平均値は、それぞれ6890～14,200 pg/mL及び353,000～859,000 pg-min/mLの範囲であった。また、30 μg/kg（コホート4；36～48カ月目）投与後のC_{max}とAUC_{0-t}の平均値は、それぞれ20,400～24600 pg/mL及び1,240,000～1,470,000 pg-min/mLの範囲であった。

血清中TAbは、血漿中BMN 111のPKに影響を及ぼさなかった。

全体として、BMN 111 連日皮下投与後の曝露量は 111-205 試験期間をとおして安定しており、明らかな時間依存性がないことが示された。

2.7.6.4.2.7.2 バイオマーカー

1) 環状グアノシン一リン酸（cGMP）

BMN 111 投与後のクレアチニン補正した尿中 GMP（cGMP/Cr）増加は、標的組織（成長板／骨）及びその他の NPR-B 発現組織（血管等）に存在する標的受容体 NPR-B を介した BMN 111 の薬力学的作用を反映している。

111-205 試験では、111-202 試験と同様に、すべての来院時点で一貫して尿中 cGMP/Cr の用量依存的増加が認められ、期待どおりの BMN 111 活性の持続が示唆された。

日本人 1 例では、cGMP の結果に特記すべき所見はみられなかった［111-205 試験、日本人帳票（5.3.5.2.2-2）Listing 16.2.8.1.8］。

2) 骨型アルカリホスファターゼ（BSAP）

成長板及び骨の軟骨細胞及び骨芽細胞の活性を測る潜在的バイオマーカーとして、血清 BSAP を測定した。111-202 試験では、すべてのコホートで BSAP がわずかに増加し、111-205 試験でもすべての来院時でベースラインを超えるわずかな増加が維持された。全体的に、BSAP はすべての来院時で、被験者間及び被験者内のばらつきが大きかった［111-205 試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）Figure 14.3.5.4.2A、Table 14.3.5.4.2］。BSAP のばらつきは、年齢、性別、成長ホルモンの変化、成長板軟骨細胞の活性、又は石灰化した骨のターンオーバー等の複数の要因によって生じた可能性が高い。

日本人 1 例では、BSAP の結果に特記すべき所見はみられなかった［111-205 試験、日本人帳票（5.3.5.2.2-2）Listing 16.2.8.1.7 及び Figure 14.3.5.4.2A］。

3) X 型コラーゲンマーカー（CXM）

CXM は X 型コラーゲンの NC1 ドメインの断片で、成長板活性の探索的バイオマーカーとして血清検体を用いて測定した。CXM の中央値は、111-202 試験のコホート 2～4 でベースライン値を上回り、111-205 試験をとおして高値を維持した。コホート 1 の CXM の中央値は、111-202 試験の最初の 6 カ間はベースラインと同程度であった。コホート 1 及び 2 の CXM の中央値は、111-202 試験では 15 μg/kg に増量後に増加し、111-205 試験をとおして高値を維持した。データのばらつきは大きかったものの、CXM の増加がみられたことで、15 又は 30 μg/kg 用量の BMN 111 投与によって成長板活性の経時的な上昇が持続したことが示唆された。

日本人 1 例では、CXM の結果に特記すべき所見はみられなかった［111-205 試験、日本人帳票（5.3.5.2.2-2）Listing 16.2.8.1.7 及び Figure 14.3.5.4.5A］。

4) II 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド（CTX-II）

CTX-II は、尿検体を用いて測定する軟骨のターンオーバーの探索的バイオマーカーであり、成長板及び骨の軟骨細胞活性及び破骨細胞活性の変化を反映する可能性がある。クレアチニン値で補正した CTX-II（CTX-II/Cr）の濃度は、来院時によって被験者間及び被験者内のばらつきが大きく、111-202/205 試験をとおして一定の傾向や用量との関連性は認められなかった。

日本人 1 例では、CTX-II の結果に特記すべき所見はみられなかった［111-205 試験、日本人帳票（5.3.5.2.2-2）Listing 16.2.8.1.7 及び Figure 14.3.5.4.3A］。

5) 1 型プロコラーゲン N 末端ペプチド（P1NP）

P1NP は、骨形成、骨のターンオーバー、並びに骨芽細胞活性及び破骨細胞活性の潜在的なバイオマーカーであり血清検体を用いて測定した。P1NP は、来院時によって被験者間及び被験者内でばらつきが大きかった。111-202/205 試験をとおして、P1NP の変化量に一定の傾向はなく、用量との関連は認められなかった。

日本人 1 例では、P1NP の結果に特記すべき所見はみられなかった［111-205 試験、日本人帳票（5.3.5.2.2-2）Listing 16.2.8.1.7 及び Figure 14.3.5.4.4A］。

2.7.6.4.2.8 免疫原性

以下のデータから、BMN 111 の ADA 発現によって、好ましくない安全性プロファイル、PK パラメータの変化、治療効果減弱は生じないとの解釈が裏付けられた［111-205 試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）11.6 項］。

本試験では、免疫原性の安全性に対する影響を検討するため、TAb 及び薬剤特異的 IgE を測定することとし、過敏症事象、ISR、又はアナフィラキシーとの関連を評価した。また、免疫原性の曝露量又は有効性に対する影響を確認するため、TAb 及び NAb を測定した。測定は段階的に行い、TAb 陽性の場合に、NAb や TAb の内在性 ANP、BNP 又は CNP への交差反応性を検討した。

TAb は 19/30 例（63%）の血清中に検出され、TAb の発現が最も早く確認されたのは、111-202 試験の Day 85 であった［111-205 試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）Table 14.3.6.3.1］。TAb 陽性被験者 19 例のうち、16 例は 111-205 試験で TAb 陽性となり、残りの 3 例は 111-202 試験期間中に一時的に抗体陽性となったが 111-205 試験まで持続しなかった。TAb 陽性被験者 19 例のうち、10 例で内在性 ANP、3 例で内在性 BNP、8 例で内在性 CNP に交差反応性を示す TAb が 1 回の来院時又は複数の来院時に検出された［111-205 試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）Table 14.3.6.3.1 及び Listing 16.2.8.7.1.1］。

日本人 1 例では、111-202/205 試験全体で TAb は検出されなかった［111-205 試験、日本人帳票（5.3.5.2.2-2）Listing 16.2.8.7.1.1］。

免疫原性と安全性

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を図 2.7.6.4-18 に示す。

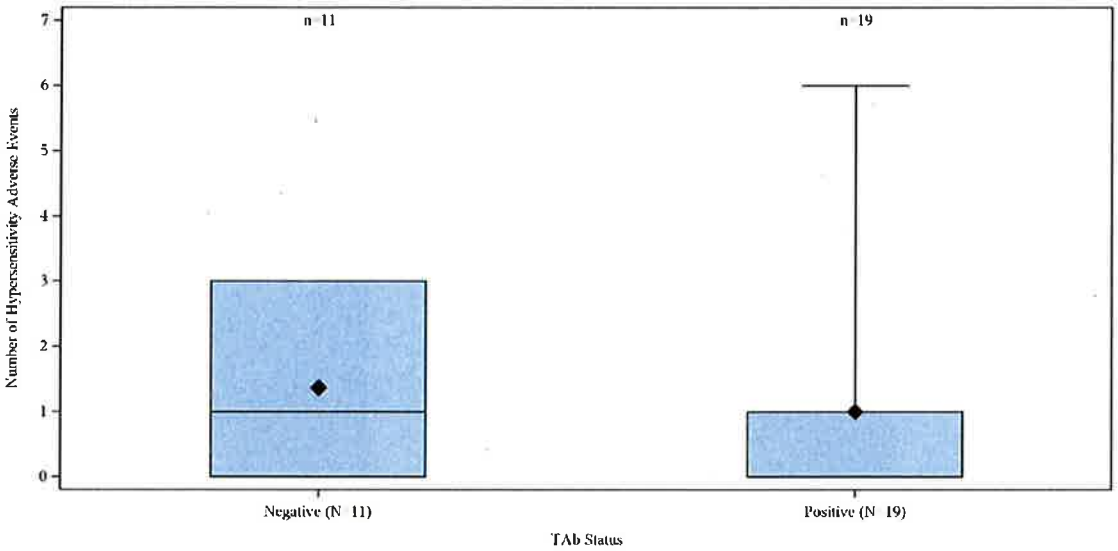
本試験のデータカットオフ時点で、グレード 3 の過敏症事象又はアナフィラキシーの報告はなかったため、治験実施計画書に従い、投与開始後の薬剤特異的 IgE 又は総 IgE は測定しなかった。

血清中 TAb 陰性被験者と陽性被験者との比較では、TAb 陽性と過敏症反応の発現割合又は CTCAE グレードに基づく重症度との間に関連性は認められなかった。

TAb 陽性被験者間の比較では、ADA 抗体価の平均値又はその近似値と過敏症反応の発現割合又は重症度との関連性は認められなかった［1111-205 試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）Table 14.3.6.3.4 及び Listing 16.2.8.7.4］。

ベースライン後の TAb 抗体価の平均値の高さと、過敏症事象の発現件数又は重症度との間に一貫した関連性は認められなかった［111-205 試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）Table 14.3.6.3.4］。

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）

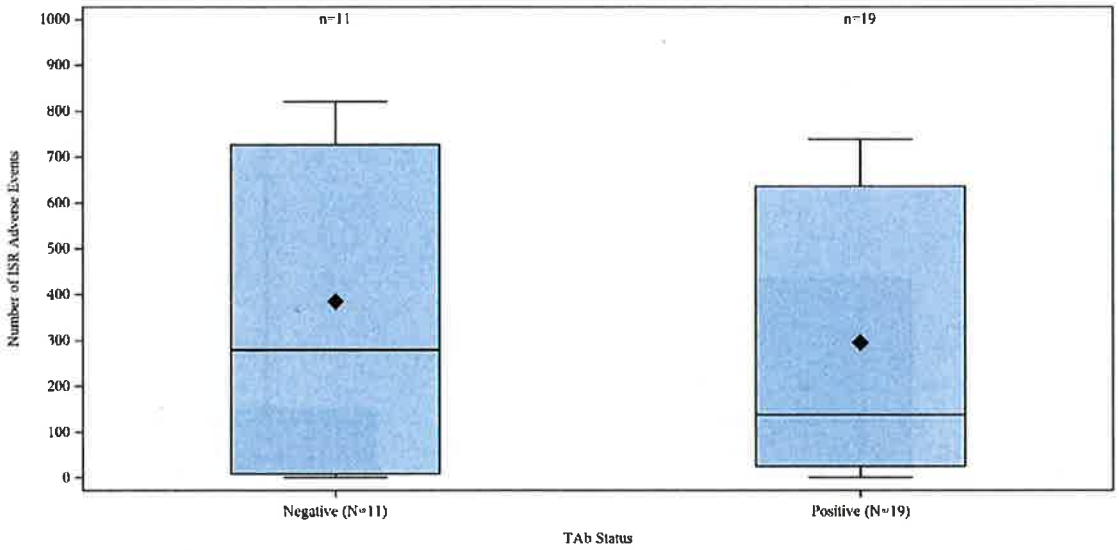


ADA, anti-drug antibody; ISR, injection site reaction; Max, maximum; Min, Minimum; PT, preferred term; SAP, statistical analysis plan; TAb, total anti-BMN 111 antibody; HAE, hypersensitivity adverse event.
Includes all PTs for HAEs as defined in the SAP, excluding any PTs which map to a High Level Term of Injection Site Reaction.
All HAEs per subject in entre study period are included.
ADA Negative = subjects with no confirmed TAb-positive results, all TAb samples in these subjects screened or confirmed negative in TAb assay.
ADA Positive = subjects with at least one confirmed TAb-positive result, titer value > 10.
N = number of subjects in ADA-positive or ADA-negative groups, respectively.
n represents the number of subjects reporting HAEs (excluding Injection Site Reactions) for ADA-negative and ADA positive groups, respectively.
The box represents Q1, Q2 and Q3 and the whiskers represent Min and Max values.
Source: Module 5.3.5.2.2-1, 111-205 CSR, Figure 14.3.6.3.1.6

TAb 発現有無別の ISR の発現件数のボックスプロットを図 2.7.6.4-19 に示す。

TAb 陰性被験者と陽性被験者との比較では、TAb 陽性と ISR の発現頻度との間に関連性は認められなかった。ほとんどの ISR はグレード 1 で、一過性かつ自然に消失した［111-205 試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）Listing 16.2.7.6］。TAb 陽性被験者 18 例のうち、7 例では ISR の最大持続期間が 24 時間を超え（範囲：25～93 時間）、別の 1 例では ISR が 344 時間持続した。これにより、ISR 持続時間の平均値及び中央値は、TAb 陰性被験者よりも陽性被験者で長かった［111-205 試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）Figure 14.3.6.3.1.8］。ただし、ISR 持続時間が 344 時間の 1 例（被験者番号：[redacted]-10029）は、12 カ月目の来院時に一過性の TAb 陽性（抗体価：65）を 1 回認めたのみであり、TAb 陽性と ISR の持続期間に関連性はないと考えられた［111-205 試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）Listing 16.2.8.7.1.1］。抗体発現が持続していた被験者で、過敏症又は ISR の発現頻度又は重症度が高くなることはなかった。

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）



ISR, injection site reaction; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; TAb, total anti-BMN 111 antibody.
ISRs identified as ISRs from High Level Term of MedDRA.
TAb Positive = subjects with at least one confirmed TAb positive result, titer value > 10.
TAb Negative = subjects with no confirmed TAb-positive results, all TAb samples in these subjects screened or confirmed negative in TAb assay.
N = number of subjects in TAb-positive or TAb-negative groups, respectively.
Box plots display the 25th and 75th quartiles (box edges), the median (midline), the mean (diamond symbol), and the whiskers represent the 2.5th and 97.5th percentiles. Asterisks represent outliers.
n represents the number of subjects reporting ISRs for TAb-negative and TAb-positive groups respectively. Subjects with no ISRs are included with a count of zero.
Source: Module 5.3.5.2.2-1, 111-205 CSR, Figure 14.3.6.3.1.7

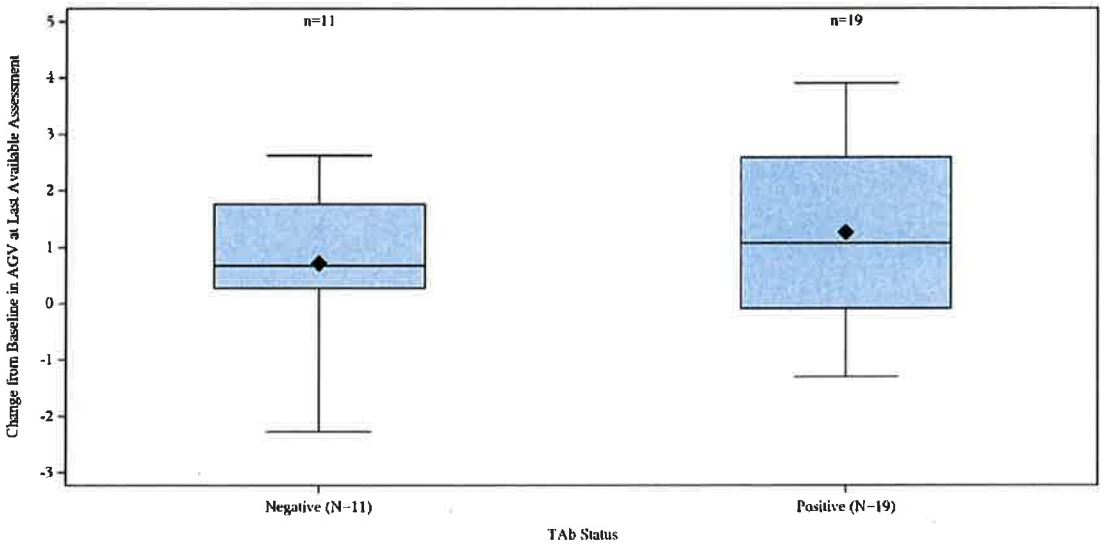
TAb の内在性 ANP、BNP 又は CNP との交差反応性と、心血管異常、腎機能異常、又は電解質平衡異常に関する事象との関連性は認められなかった。

<u>免疫原性と有効性</u>

TAb 発現有無別の 12 カ月ごと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を図 2.7.6.4-20 に、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 抗体価を図 2.7.6.4-21 に示す。

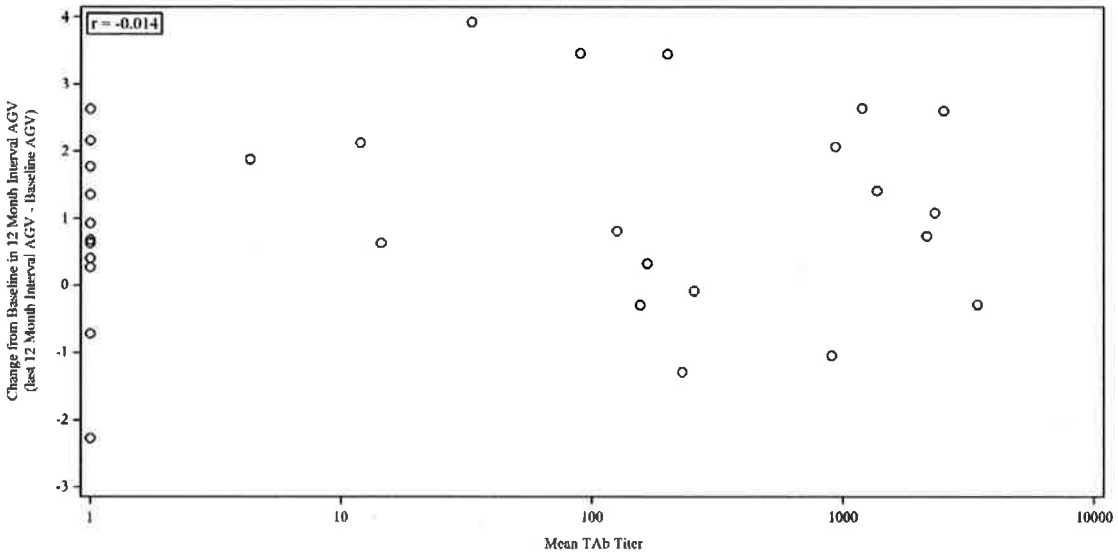
TAb 陰性被験者と陽性被験者の比較では、Tab 陽性と 12 カ月間隔の年間成長速度のベースラインからの変化量に関連性は認められなかった。また、TAb 陽性被験者間の比較でも、TAb 抗体価の平均値と 12 カ月間隔の年間成長速度のベースラインからの変化量の間に関連性は認められなかった。

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）



ADA, anti-drug antibody; AGV, annualized growth velocity; TAb, total anti-BMN 111 antibody.
AGV at last assessment is determined at the last visit with a height assessment defined as (Height at last assessment-Height at screening)/(Date at last assessment-Screening Date) x 365.25.
ADA Negative = subjects with no confirmed TAb-positive results, all TAb samples in these subjects screened or confirmed negative in TAb assay.
ADA Positive = subjects with at least one confirmed TAb-positive result, titer value > 10. N = number of subjects in ADA positive or ADA-negative groups, respectively.
n represents the number of subjects with AGV data for ADA-negative and ADA-positive groups, respectively.
The box represents Q1, Q2 and Q3 and the whiskers represent Min and Max values.
Source: Module 5.3.5.2.2-1, 111-205 CSR, Figure 14.3.6.3.1.3

**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）**



AGV, annualized growth velocity; TAb, total anti-BMN 111 antibody
Baseline AGV was established using 111-901 data in the 6 months prior to the screening visit in 111-202.
AGV at last assessment is defined on standing height as ([Height at last assessment - Height at Baseline Visit]/[Date at last assessment - Baseline Visit Date]) x 365.25.
Change from Baseline in AGV = (AGV at last assessment - Baseline AGV).
Mean across all post-baseline TAb titers for each subject.
Mean TAb values of zero (0) are converted to one (1) prior to displaying.
r is the Pearson correlation coefficient.
Source: Module 5.3.5.2.2-1, 111-205 CSR, Figure 14.3.6.3.1.2

上記に示したとおり、抗体価が高値又は抗体発現が持続した被験者での年間成長速度の変化量は、抗体発現がなかった被験者と同じ範囲内であった。3 例は 1 回の来院時に NAb が検出されたが、一過性の NAb 陽性は有効性に影響を及ぼさなかった［111-205 試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）Figure 14.3.6.3.1.4］。

免疫原性と曝露

来院時点を一致させた TAb 陰性被験者と陽性被験者の PK パラメータ（C_{max} 及び AUC_{0-60}）は同程度であり［111-205 試験中間報告書（5.3.5.2.2-1）Clinical Pharmacology Report、Figure 9.2.1］、血清中 TAb は血漿中 BMN 111 の PK に影響を及ぼさないことが示された。

2.7.6.4.3 結論

継続中の 111-205 試験の中間報告の結果、すべてのコホートで良好な成長に対する効果を認め、最長 5 年間持続した。成長改善による身体比率の悪化はなく、上体と下体の身体比率は経時的にわずかに改善した。また、成長期の成長板内にある軟骨細胞の骨形成活性に高い特異性を有

するバイオマーカーの CXM 増加が持続し、軟骨内の成長板に対して期待される BMN 111 の薬力学的効果が裏付けられた。1 日あたり 30 µg/kg 投与時のベネフィットは、15 µg/kg 投与時と比較して差はなかった。BMN 111 の忍容性は持続的に良好で、確認された安全性プロファイルは過去の試験のデータと同様であった。

日本人 1 例では、ベースラインと比較して、60 カ月目の年間成長速度にわずかな低下がみられたが、これは被験者の年齢が 60 カ月目で約 1[redacted] 歳であったことから説明できる。グレード 3 の失神を除き、111-202/205 試験全体で発現した有害事象はいずれもグレード 1 又は 2 であり、ほとんどが ISR であった。

要約すると、BMN 111 は ACH の病態生理に作用し、年間成長速度の改善にみられるように骨格形成の成長を効果的に促し、またベネフィット—リスクプロファイルも良好であった。

2.7.6.4.4 重篤な有害事象の叙述

被験者番号：[redacted]-1002
治験実施国：米国
人種：白人
コホート：1（2.5 μg/kg）
投与開始日：20[redacted] 年 1 月 27 日

	重篤な有害事象
報告事象名	新たな脊髄空洞の発現
基本語（MedDRA/J version 22.0）	脊髄空洞症
転帰	未回復／未消失
重症度	グレード 3
因果関係	関連なし

本被験者は、[redacted] 歳の女児で体重は 3[redacted] kg、既往歴は脊柱後弯症（20[redacted]～20[redacted] 年）であった。合併症は、胸部脊柱管狭窄症（20[redacted] 年～）、頚部脊柱管狭窄症（20[redacted] 年～）、睡眠時無呼吸症候群（20[redacted] 年～）、大後頭孔狭窄（20[redacted] 年～）、脊柱前弯症（20[redacted] 年～）であった。本被験者は、111-202 試験で 1 日あたり BMN 111 2.5 μg/kg の皮下投与を開始した。Day 365 から用量を 7.5 μg/kg に、Day 449 以降は 15 μg/kg に増量した。

被験者は、1[redacted] 歳の時（Day 1467、投与開始 5 年目）に脚延長術を選択し、手術のために BMN 111 の投与を中止した。Day 1467（5 年目）に術前の核磁気共鳴画像検査（MRI）を実施した際、グレード 3 の重篤な脊髄空洞症が偶然発見され、頭頸接合部から胸髄の一部まで伸展していた。本事象はデータカットオフ時点で未回復／未消失であった。事象発現時に併用薬の使用はなかった。関連する臨床検査値の異常は報告されなかった。治験責任医師は、脊髄空洞症は BMN 111 と関連なしと判断した。

2.7.6.5 111-301 試験の概要（添付資料番号：5.3.5.1.1 項）

2.7.6.5.1 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	111-301
試験の標題	軟骨無形成症の小児患者を対象とした BMN 111 の有効性及び安全性を評価する第 3 相無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同試験
治験依頼者	BioMarin Pharmaceutical Inc.
治験責任医師及び実施医療機関	24 施設（実施国：米国、オーストラリア、英国、ドイツ、スペイン、トルコ、日本）、治験責任医師 24 名により実施された。
試験の相	第 3 相
試験実施期間	60 週間（スクリーニング期間：4 週間、二重盲検投与期間：52 週間、安全性追跡調査期間：4 週間） 初回登録日：2016 年 12 月 12 日 最終投与日：2019 年 10 月 30 日
目的	主要目的 • 52 週時の年間成長速度のベースラインからの変化量を BMN 111 群とプラセボ群で比較する。 副次目的 • 52 週時の身長 Z スコア（CDC の標準身長の性別及び年齢別の参照データと比較した SDS）のベースラインからの変化量を BMN 111 群とプラセボ群で比較する。 • 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を BMN 111 群とプラセボ群で比較する。 • 四肢の身体比率のベースラインからの変化量を評価する。 • X 線検査及び二重エネルギーX 線吸収測定法により骨の形態／質に対する BMN 111 の影響を評価する。 • 発育期における低身長児の生活の質（QoLISSY）及び子供の生活の質（PedsQL）質問票で測定した健康関連 QoL（HRQoL）の変化を評価する。 • こどものための機能的自立度評価法（WeeFIM）による医師報告アウトカムで測定した機能的自立度の変化を評価する。 • ACH 小児患者に対する BMN 111 の安全性及び忍容性を評価する。 • BMN 111 の PK を評価する。

項目	内容
目的（続き）	• BMN 111 の免疫原性を評価し、安全性、PK、及び有効性指標に及ぼす影響を評価する。 • 骨代謝バイオマーカーのベースラインからの変化量を評価する。 探索的目的 • 被験者の一部を対象に睡眠ポリグラフを用いて睡眠検査スコアを評価する。 • BMN 111 活性のバイオマーカーを評価する。 • ゲノムバイオマーカーを評価する。
試験デザイン及び方法	本試験は、ACH 小児患者を対象に成長速度に対する BMN 111 の効果を評価した第 3 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同試験である。 適格と判断された 110 例以上の小児をスクリーニングに組み入れ、1 日あたり 15 µg/kg の BMN 111 又はプラセボのいずれかを投与する群に 1：1 の比で無作為割り付けした。初版の治験実施計画書では性別及び年齢（11 歳未満と 11 歳以上に分類）に基づく層別化を行うこととしたが、改訂後の治験実施計画書では、性別及び思春期発達のタナーステージ（ステージ 1 とステージ＞1 に分類）に基づく層別化に変更し、タナーステージ＞1 の被験者が登録予定数の 20%を超えないこととした。なお、日本人の無作為化では全体及び層別化の均衡を保つため 20%の上限を設けなかったことから、タナーステージ 2 の日本人 2 例が登録され、タナーステージ＞1 が 21%を占めた。 本試験では、BMN 111（15 µg/kg）又はプラセボを 52 週間にわたって 1 日 1 回皮下投与した。計 24 施設が本試験に参加し、各施設の登録被験者数は最大 11 例であった。 日本での本試験開始時点では、日本人に対する BMN 111 投与経験がほとんどなかったことから、日本人の登録は段階的に行うこととし、最初の 4 例は最低 2 週間の間隔を空けて登録した。日本人の登録予定数は 7 例と少なく、プラセボ群又は BMN 111 群に均等に割り付けるために日本人だけで層別無作為化を実施した。 なお、本試験の参加対象となる ACH 小児患者は、先行する 111-901 試験（継続中の前向き非介入多施設国際共同による観察研究）で 6 カ月以上のベースラインとなる成長データが収集されている。 本試験の試験デザインを図 2.7.6.5-1 に示す。

項目	内容
試験デザイン及び方法（続き）	**図 2.7.6.5-1 試験デザイン（111-301 試験）**



Source: Module 5.3.5.1.1-1, 111-301 CSR, Figure 8.1.1

スクリーニング手順及び評価は Day −30 から Day −1 までに実施し、各投与群への無作為化は Day 1 に行った。本試験では、52 週間の投与期間に有効性、HRQoL、機能的自立度、PK、安全性、及び免疫原性を評価した。

Day 1 の初回投与以降は、Day 2、3、10、及び 6、13、26、39、52 週時に来院することとした。6 週時の来院以降は、4 週間に 1 回（± 10 日）のペースで治験スタッフが被験者の介護者に連絡を取ることとした。

52 週時来院（治験薬の最終投与）を完了した被験者は、BMN 111 群及びプラセボ群ともに、BMN 111 長期投与時の安全性及び有効性を評価する 111-302 試験への登録に適格とした。111-302 試験に登録されなかった被験者、又は治験薬の最終投与から 4 週間以上［111-301 試験、治験実施計画書 改訂第 4 版（5.3.5.1.1-1）］若しくは 2 週間以上［111-301 試験、治験実施計画書 改訂第 3 版（5.3.5.1.1-1）］経過後に 111-302 試験に登録した被験者は、56 週時［111-301 試験、治験実施計画書 改訂第 4 版（5.3.5.1.1-1）］又は 54 週時［111-301 試験、治験実施計画書 改訂第 3 版（5.3.5.1.1-1）］に安全性追跡調査のため来院することとした。

治験責任医師又は BioMarin 社は、被験者が以下の（1）及び（2）の両方を満たし、最終身長に達したことを確認した場合、治験薬の投与中止を検討した。

(1) 大腿骨遠位部及び脛骨近位部の画像評価による骨端線の閉鎖
(2) 6 カ月以上の期間で評価した成長速度の低下（年間成長速度 1.5 cm/年未満）

項目	内容
試験デザイン及び方法（続き）	本試験には独立 DMC を設置し、DMC は本試験で得られた安全性データに基づき BioMarin 社に対して助言を行った。本試験期間中、DMC 会議は約 6 カ月ごとに開催された。盲検性を維持するために、投与群別の要約は、試験終了した被験者のみとした。
被験者数	**登録被験者数（計画）**：110 例以上（プラセボ群：55 例、BMN 111 群：55 例） **登録被験者数**：121 例（プラセボ群：61 例、BMN 111 群：60 例） **完了被験者数**：119 例（プラセボ群：61 例、BMN 111 群：58 例） **日本人**：7 例（プラセボ群：4 例、BMN 111 群：3 例）。うち、6 例が試験を完了した（プラセボ群：4 例、BMN 111 群：2 例） <被験者数の設定根拠> BMN 111 群とプラセボ群に各 55 例を登録する予定とした場合、有意水準 0.05 とする両側 2 標本 t 検定を使用し、年間成長速度のベースラインからの変化量の SD を 2.80 と仮定すると、12 カ月時の年間成長速度のベースラインからの変化量について、約 90%の確率で BMN 111 群とプラセボ群の間の差（1.75 cm/年）を検出することができる。検出力は、111-202 試験（第 2 相非盲検連続コホート用量漸増試験、5.3.5.2.1-1）及び 111-901 試験（5.3.5.4.1）のデータに基づく。
選択及び除外基準	**選択基準** 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。 1. 本試験の内容説明を受けた後、試験関連の手順実施前に、患者の親又は介護者が自らの意思で同意書に署名できること。また、患者が未成年の場合、本試験の内容説明を受けた後、試験関連の手順実施前に、署名によるアセントを自らの意思で提出できること（現地の規制又は治験審査委員会／独立倫理委員会／研究倫理委員会が義務付ける場合）。なお、本試験の実施期間中に成人年齢に達した被験者に対しては、自らの同意書を提出するよう依頼することとした。 2. 本試験登録時に 5 歳以上、18 歳未満の患者。 3. 臨床データの記録があり、遺伝子検査によって ACH であることが確認された患者。 4. 6 カ月間以上の期間で立位身長を含む成長評価が行われ、かつ、111-901 試験に組入れ中の患者。 5. 10 歳以上又は月経を経験した女児の場合、スクリーニング来院時の妊娠検査が陰性であり、かつ、本試験中に追加の妊娠検査を受ける意思があること。

項目	内容
選択及び除外基準（続き）	6. 性的に活動的な場合、治験実施計画書に規定した有効な避妊法を使用する意思があること［111-301 試験（5.3.5.1.1-1）治験実施計画書 改訂第 4 版、9.3.3 項］。 7. 歩行可能、かつ、介助なしに起立可能な患者。 8. 本試験のすべての手順を自らの意思で実施できる患者。 9. 介護者が患者に 1 日 1 回皮下投与を進んで行えるように、必須のトレーニングを完了する意思を有すること。 **除外基準** 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。 1. 軟骨低形成症、又は ACH 以外の低身長状態（21 トリソミー、偽性軟骨無形成症等）を有する患者。 2. 以下のいずれかを有する患者： • 甲状腺機能低下症又は甲状腺機能亢進症 • インスリンを必要とする糖尿病 • 自己免疫性炎症疾患（セリアック病、全身性エリテマトーデス、若年性皮膚筋炎、強皮症等） • 炎症性腸疾患 • 自律神経障害 3. 以下のいずれかの病歴を有する患者： • 血清クレアチニンが 2 mg/dL を超える腎機能障害 • 慢性貧血 • ベースラインの SBP が 70 mmHg 未満又は再発性の症候性低血圧（浮動性めまい、失神等の症状を伴う低血圧エピソードと定義されることが多い）、又は再発性の症候性起立性低血圧 • 以下を含む心疾患又は血管疾患： ✧ スクリーニング来院時の心機能障害（左室重量異常を含む心エコー像異常） ✧ 肥大型心筋症 ✧ 肺高血圧症 ✧ 先天性心臓疾患 ✧ 脳血管疾患 ✧ 大動脈弁閉鎖不全又はその他の臨床的に重大な弁膜障害 ✧ 臨床的に重大な心房性又は心室性不整脈 4. スクリーニング時の 12 誘導心電図検査で心機能異常、伝導障害、又は QTcF が 450 msec を超える臨床的に重大な所見又は不整脈が認められた患者。

項目	内容
選択及び除外基準（続き）	5. 本試験中に外科的介入を必要とする可能性が高い不安定な状態の患者（進行性の頚髄圧迫又は未治療の重症睡眠時無呼吸等）。 6. 6カ月以上の期間で評価した成長速度の低下（年間成長速度1.5 cm/年未満）、又は両下肢X線検査（前後像及び側面像の両方を含む）で骨端線（脛骨近位部、大腿骨遠位部）の閉鎖が認められた患者。 7. ビタミンD欠乏（25-ヒドロキシビタミンDの血中濃度が12 ng/mL未満又は30 nmol/L未満）が認められた患者。 8. 本試験の完了前に他の治験薬投与を必要とする患者。 9. スクリーニング来院前6カ月以内に他の治験薬又は治験用医療機器を使用したことがある患者。 10. 時期を問わず、ACH又は低身長の治療として何らかの治験薬（BMN 111を含む）又は治験用医療機器を使用したことがある患者。 11. 降圧薬、ACE阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、利尿薬、β遮断薬、カルシウムチャネル遮断薬、強心配糖体、全身性抗コリン薬、性腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）作動薬、代償性頻脈を阻害する可能性がある薬剤、代償性頻脈を亢進する可能性がある薬剤、又は腎臓若しくは尿細管の機能を変化させることが知られているその他の薬剤による長期治療を現在受けている患者。 12. 過去6カ月以内に成長ホルモン、インスリン様成長因子1、若しくはタンパク質同化ステロイドの投与を受けたことがある患者、又は時期を問わず、6カ月超にわたりこれらの投与を受けたことがある患者。 13. 過去12カ月以内に経口コルチコステロイドの投与を1カ月超受けたことがある患者（ただし、喘息治療薬として低用量の吸入ステロイドを継続投与している場合や鼻腔内ステロイドの使用は登録可）。 14. 本試験期間中に脚延長術が計画されている、又は見込まれる患者。脚延長術の既往を有する患者では、スクリーニングの18カ月前までに手術を行い、後遺症なく完全に治癒している場合には登録可とした。 15. 本試験期間中に骨関連手術（骨皮質の断裂を伴う手術、ただし抜歯は除く）が計画されている、又は見込まれる患者。骨関連手術の既往を有する被験者では、スクリーニングの6カ月前までに手術を行い、後遺症なく完全に治癒している場合には登録可とした。 16. スクリーニング前6カ月以内に長骨又は脊椎骨折の既往を有する患者。 17. スクリーニング来院時に妊娠中若しくは授乳中の被験者、又は本試験期間のいずれかの時点で妊娠（被験者自身又はパートナー）を計画している患者。

項目	内容
選択及び除外基準（続き）	18. AST 若しくは ALT が基準値上限の 3 倍以上、又は総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上の被験者（ただし、ジルベール症候群の既往を有する患者は組入れ可）。 19. 未治療の重症睡眠時無呼吸の既往を有する患者。 20. スクリーニング前 2 カ月以内に睡眠時無呼吸の治療（持続的気道陽圧法、睡眠時無呼吸緩和手術等）を新たに開始した患者。 21. 悪性腫瘍の現病歴若しくは既往歴を有する被験者、又は悪性腫瘍の疑いにより精密検査を現在受けている患者。 22. BMN 111 又はその賦形剤に対して過敏症を有する患者。 23. 股関節手術、又は ACH では非定型的な股関節形成不全の既往を有する患者。 24. スクリーニング前 30 日以内に臨床的に重大な股関節損傷を生じた患者。 25. 大腿骨頭すべり症又は大腿骨頭虚血性壊死の既往を有する患者。 26. 腹臥位で横になれない患者（股関節検査に必要）。 27. ベースライン時の股関節の臨床所見又は画像評価で異常所見が認められ、臨床的に重大であると治験責任医師が判断した患者。 28. 何らかの理由によって本試験参加又は安全性評価が妨げられると治験責任医師が予想する疾患又は状態が併存する患者。 29. 治療の遵守不良又は本試験未完了のリスクを上昇させると治験責任医師が判断する状態又は状況にある患者。
被験薬の用法・用量	BMN 111 群に割り付けた被験者に 15 μg/kg を 52 週間、1 日 1 回で連日皮下投与した。 2 日連続で同じ部位に注射することを避け、4 カ所（大腿上部、上腕の外側、腹部、又は臀部）の間でローテーションさせることとした。 投与前には十分量の食事を摂取することとし、注射前 1 時間に約 240～300 mL の飲料（水、牛乳、ジュースなど）を摂取するように努めることとした。
投与期間	52 週間
対照薬の用法・用量	本試験ではプラセボを対照薬とした。プラセボの投与方法は、BMN 111 と同様とした。
評価基準	<u>成長測定項目：</u> 立位身長、座高、体重、頭囲、上腕及び下腕の長さ、下肢長、腕を広げた長さ、並びに BMI 等

項目	内容
評価基準 （続き）	有効性の主要評価項目： 立位身長に基づく、52 週時の年間成長速度のベースラインからの変化量 - 年間成長速度の定義：[(ベースライン後来院時の身長－ベースライン時の身長）÷（ベースライン後来院日－ベースライン評価日)] ×365.25 有効性の副次評価項目： • 52 週時の身長 Z スコアのベースラインからの変化量 • 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 その他の副次評価項目： • HRQoL 及び機能的自立度 - PedsQL、QoLISSY、及び WeeFIM • 四肢の身体比率の測定項目 - 上腕長対下腕長比率 - 上腿長対下腿長比率 - 上腿長対脛骨長比率 - 腕を広げた長さ対立位身長比率 探索的評価項目： • 被験者の一部を対象とした睡眠ポリグラフを用いた睡眠検査スコアによる評価（任意） - 血中酸素飽和度、脈拍数、及び気流で測定した夜間睡眠呼吸障害の有無及び重症度 • BMN 111 活性のバイオマーカーによる評価 - 尿中クレアチニン値で調整した尿中 cGMP • ゲノムバイオマーカーによる評価 - 探索的なゲノム解析の対象には、B 型ナトリウム利尿ペプチド受容体（NPR-B)、*BRAF*、及び CNP シグナル伝達と関連するその他の遺伝子が含まれるが、これらに限定されなかった。 安全性評価項目： 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、12 誘導心電図、画像評価（X 線検査による骨年齢の評価、並びに二重エネルギーX 線吸収測定法による骨密度及び骨塩量の評価)、子供の行動チェックリスト（CBCL)、股関節の臨床評価、視床下部－下垂体－副腎皮質系の活性化

項目	内容
評価基準 （続き）	免疫原性評価項目： • BMN 111 に対する TAb • TAb の内在性 CNP、ANP、BNP との交差反応性 • BMN 111 に対する NAb 薬物動態評価項目： PK 評価用血液検体を 12 カ月の試験期間にわたって採取した。BMN 111 群の被験者について、以下の PK パラメータを評価した。 • C_{max}、T_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、CL/F、V_z/F、$t_{1/2}$ 骨代謝バイオマーカー CXM、BSAP
評価及び 統計手法	解析対象集団： 最大の解析対象集団（FAS）： Intention to treat（ITT）の原則に従って定義された、同意取得後に無作為化されたすべての被験者 治験実施計画書に適合した解析対象集団： FAS のうち、治験実施計画書からの重大な逸脱が認められなかった被験者 安全性解析対象集団： 二重盲検化した 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 PK 解析対象集団： すべての被験者のうち、BMN 111 が二重盲検下で 1 回以上投与され、かつ評価可能な PK データが 1 つ以上入手可能な被験者 免疫原性解析対象集団： 安全性解析対象集団のうち、評価可能な免疫原性評価用検体が 1 つ以上入手可能なすべての被験者 有効性解析： すべての有効性解析には FAS を用いた。第 1 種の過誤確率を制御する検証的検定は主要及び 2 つの主な副次評価項目の主解析のみ行い、3 ステップのシリアルゲートキーピング多重比較手順を用いて有意水準 0.05 で制御した。この多重比較法では、ステップ内及びそれまでのステップ内の帰無仮説がすべて

項目	内容
評価及び統計手法（続き）	有意水準 0.05 で棄却され、BMN 111 が優位と判断された場合に限り、次のステップに進むこととした。ステップ内の帰無仮説を棄却できなかった場合、また棄却しても BMN 111 優位と認められなかった場合には、いずれもその後の全ステップに対応する仮説検定は統計学的な有意性なしと判断した。すべての仮説検定は両側検定とした。 共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて、52 週時の BMN 111 群とプラセボ群での治療効果の差を測定した。52 週時（Day 365）の立位身長の測定値が欠測している場合、ベースラインの年間成長速度（cm/年）を最後に測定した身長に適用することにより、52 週時の身長を推定した。 有効性の主要評価項目：52 週時の年間成長速度 以下の主要仮説を検定した（両側検定）： • H0：BMN 111 群とプラセボ群の間での 52 週時の平均年間成長速度のベースラインからの変化量の差 ＝0 • Ha：BMN 111 群とプラセボ群の間での 52 週時の平均年間成長速度のベースラインからの変化量の差 ≠ 0 推定式には以下を用いた： • 解析対象集団：FAS • 変数：52 週時の年間成長速度のベースラインからの変化量 • 同時発現イベント：被験者がレスキュー薬に切り替えたか、試験を中止したかに関わらない • 集団レベルの要約：投与群間の推定平均値の差 主解析で有意性が認められ（P＜0.05）、BMN 111 が有意とされた場合に、本試験の結果が肯定的であると判断した。 主な有効性の副次評価項目： 身長 Z スコア及び上体と下体の身体比率は、主解析と同様の解析方法及び推定式を用いて評価した。立位身長の各測定値は、アメリカ疾病管理予防センター（CDC）の標準身長の性別及び年齢別の参照データ（平均値及び SD）を用いて Z スコアに変換した。上体と下体の身体比率は、座位及び立位身長から算出した。

項目	内容
評価及び統計手法（続き）	その他の有効性評価項目： 身体比率 以下の身体比率を評価した。 • 上腕長対下腕長比率 • 上腿長対下腿長比率 • 上腿長対脛骨長比率 • 腕を広げた長さ対立位身長比率 成長データ 立位身長、座高、上腿長（大腿）、膝から踵までの長さ、脛骨の長さ、頭囲、下半身長（立位身長－座高から算出）、上腕と下腕の長さ、及び腕を広げた長さ等を測定した。 身長 Z スコア ベースライン時の身長 Z スコアは、CDC の標準身長の性別及び年齢別の参照データ（平均値及び SD）を用いて算出した。身長 Z スコアは、年齢－性別に応じた標準値（0 に相当）を上回った又は下回った SDS として示した。低身長は SDS が－2.0 を下回る場合と定義した（Cohen 2008、Collett-Solberg 2019）。 体重及び BMI の Z スコア 体重及び BMI の各測定値は、CDC の標準身長の性別及び年齢別の参照データ（平均値及び SD）を用いて Z スコアに換算し、要約した。Z スコアは、年齢－性別に応じた標準値（0 に相当）を上回った又は下回った SDS として示した。 HRQoL 及び機能的自立度 年齢に応じた HRQoL 質問票及び機能的自立度質問票（PedsQL、QoLISSY、WeeFIM 等）のスコアを来院時ごとに要約した。 • PedsQL PedsQL 質問票は、小児及び青少年の HRQoL を評価するツールであり、自己評価及び親による評価の 2 つのバージョンがある。スコアの範囲は 0 点（最悪スコア）から 100 点（最高スコア）であり、スコアが高いほど QoL が高いことを示す。

項目	内容
評価及び統計手法（続き）	• QoLISSY 質問票は、疾患特異的な患者報告アウトカムツールであり、小児患者による自己評価及び親による評価の2つのバージョンがある。スコアの範囲は0点（最悪スコア）から100点（最高スコア）であり、スコアが高いほどQoLが高いことを示す。 • WeeFIM WeeFIM質問票は、親／介護者の視点から、身の回りのケア（スコア範囲：8～56点）、運動（スコア範囲：8～35点）、及び社会的認知（スコア範囲：8～35点）の3つの領域における機能的能力を測定する評価ツールである。合計スコアの範囲は18～126点であり、スコアが高いほど、身の回りのケア、運動、及び社会的認知面で機能的自立度が高いことを示す。 安全性の解析： 安全性の解析には安全性解析対象集団を用いた。 本試験では治験薬の投与開始後に発現した有害事象のみを要約した。有害事象は、治験薬の投与開始後に新たに発現、発現頻度が上昇、又は重症度が悪化した事象と定義した。有害事象はMedDRA Version 22.0（日本語翻訳にMedDRA/J Version 22.0）を用いてコード化し、CTCAE Version 4（グレード1からグレード5）を用いて重症度を評価し、SOC及びPTで示した。 BMN 111の安全性は、有害事象の発現割合、重症度、重篤性、治験薬との因果関係で評価した。有害事象の重症度、重篤性、及び治験薬との因果関係は、治験責任医師又は指名を受けた医療従事者が評価した。

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>評価及び統計手法（続き）</td><td>本試験では、以下を注目すべき事象として特定した。
<table>
<tr><td>注射部位反応（ISR）</td><td>MedDRA HLT の「注射部位反応」に分類される有害事象</td></tr>
<tr><td>ISR 症状</td><td>上記に加えて、ISR 又は ISR 症状として報告されたすべて事象を含む</td></tr>
<tr><td>低血圧</td><td>MedDRA PT：外来血圧低下、血圧低下、拡張期血圧低下、起立血圧低下、収縮期血圧低下、吸気時収縮期血圧低下、拡張期低血圧、低血圧、起立性低血圧</td></tr>
<tr><td>心拍数変化</td><td>MedDRA PT：心房頻脈、起立性頻脈症候群、リバウンド頻脈、洞性頻脈、上室性頻脈、頻脈、発作性頻脈、心室性頻脈、徐脈</td></tr>
<tr><td>過敏症</td><td>SMQ（狭義）「過敏症」に含まれる PT</td></tr>
<tr><td>アナフィラキシー</td><td>MedDRA アナフィラキシー反応 SMQ に含まれる PT で、以下の時間的制約の有無を設けた：狭義検索の PT には時間的制約を設けなかった。広義検索の PT の場合は、異なる 2 つのクラスの PT が 24 時間以内に発現した場合とした</td></tr>
<tr><td>骨折</td><td>MedDRA HLT：骨折 NEC、四肢骨折、骨盤骨折、頭蓋骨及び顔面骨折、脊椎骨折、脊椎骨折ではない胸部骨折</td></tr>
<tr><td>大腿骨頭すべり症</td><td>MedDRA PT：骨端障害、骨端損傷</td></tr>
<tr><td>虚血性骨壊死及び骨壊死</td><td>MedDRA PT：骨壊死、顎骨壊死、外耳道骨壊死、虚血性壊死</td></tr>
</table>
また、治験薬との因果関係の定義を以下に示す。
<table>
<tr><td>関連なし
（いずれかに該当する場合）</td><td>• 治験薬に曝露していない。
• 治験薬の投与と有害事象の発現との間に時間的に合理的な関係が存在しない。
• 治験薬の投与以外の原因と関連する可能性が高い。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、及び根拠が存在しない。</td></tr>
<tr><td>関連あり
（いずれかに該当する場合）</td><td>• 有害事象の発現が治験薬の投与以外の要因又は原因によって説明できる可能性があるが、治験薬の投与と有害事象の発現との間に時間的に合理的な関係が存在する
• 治験薬の投与と有害事象の発現との間に時間的に合理的な関係が存在し、かつ有害事象の発現がその他の要因又は原因よりも治験薬の投与によって説明できる可能性が高い</td></tr>
</table>
安全性評価では、上記のほか、臨床検査値及びバイタルサインのベースラインからの変化を評価した。</td></tr>
</table>

項目	内容
評価及び統計手法（続き）	薬物動態及び曝露—反応解析： PK 解析には PK 解析対象集団を用いた。 本試験では BMN 111 群に無作為に割り付けた被験者を対象に、血漿中 BMN 111 濃度及び PK パラメータを治験実施計画書で規定した評価時点ごとに記述的（例数、平均値、SD、CV%、最小値、中央値、最大値）に要約した。PK 濃度は、規定の評価時点ごとに要約した。 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、患者背景及び免疫原性が血漿中 BMN 111 濃度に及ぼす影響、並びに血漿中 BMN 111 濃度とバイオマーカー、有効性及び安全性評価項目との関係についても探索的に評価した。 その他の解析： 骨の形態及び病態の変化は X 線検査及び二重エネルギーX 線吸収測定法で四肢及び脊椎を評価した。手首及び手の X 線検査により成長と骨年齢を評価し、記述的に要約した。骨年齢の各測定値は、標準身長の性別及び年齢別の参照データを用いて、Z スコアに変換した（Greulich 1971）。 CBCL による行動評価、骨代謝、BMN 111 活性バイオマーカー、及び BMN 111 に対する免疫原性評価結果を記述的に要約した。
試験の進行状況	完了
報告書作成日	2020 年 4 月 21 日

2.7.6.5.2 試験結果

2.7.6.5.2.1 被験者の内訳

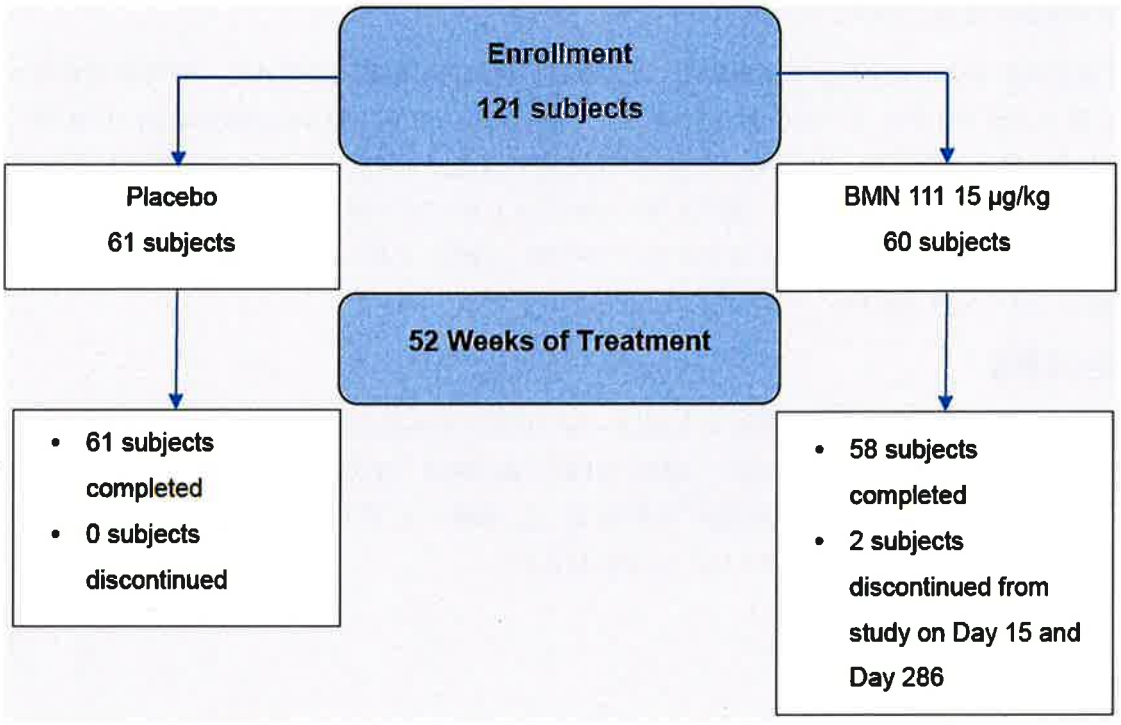
被験者の内訳を、図 2.7.6.5-2 及び表 2.7.6.5-1 に示す。

本試験には 121 例を登録し、61 例をプラセボ群、60 例を BMN 111 群に割り付けた。121 例全例が治験薬投与を受け、プラセボ群の 61 例、BMN 111 群の 58 例が 52 週の投与期間を終了し、試験を完了した。BMN 111 群の 2 例（日本人 1 例を含む）は、各 1 例（0.8%）が Day 15 及び Day 286 にそれぞれ被験者自身の希望（日本人、注射時疼痛）及び有害事象（注射に対する不安）のため治験薬投与を中止した。

日本人被験者

本試験には日本人 7 例を登録し、4 例をプラセボ群、3 例を BMN 111 群に割り付けた。BMN 111 群の 1 例（被験者番号：[redacted]-1081）は被験者の希望（注射時疼痛）のため Day 15 に試験を中止し、残りの 6 例は 111-301 試験を完了した［111-301 試験、日本人帳票（5.3.5.1.1-2）Table 14.1.1 及び Listing 16.2.1.1］。

図 2.7.6.5-2 被験者の内訳（111-301 試験：FAS）



FAS, full analysis set.
Source: Module 5.3.5.1.1-1, 111-301 CSR, Table 14.1.1

表 2.7.6.5-1 被験者の内訳（111-301 試験：FAS）

Category	Placebo (N = 61)	15 µg/kg BMN 111 (N = 60)	Overall (N = 121)
Subject's treatment / study status, n (%)[a]			
Randomized but not treated	0	0	0
Treated	61 (100.0)	60 (100.0)	121 (100.0)
Completed treatment	61 (100.0)	58 (96.7)	119 (98.3)
Completed study	61 (100.0)	58 (96.7)	119 (98.3)
Discontinued from study	0	0	0
Discontinued from treatment	0	2 (3.3)	2 (1.7)
Completed study	0	0	0
Discontinued from study	0	2 (3.3)	2 (1.7)
Subject's study status, n (%)[a]			
Completed study	61 (100.0)	58 (96.7)	119 (98.3)
Discontinued from study	0	2 (3.3)	2 (1.7)

FAS, full analysis set; N, total number of subjects in treatment group; n, number of subjects.
a: Percentages were calculated using the total number of subjects in the full analysis set (N for each treatment group) as the denominator.
Source: Module 5.3.5.1.1-1, 111-301 CSR, Table 14.1.1

2.7.6.5.2.2 解析したデータセット

解析対象集団を表 2.7.6.5-2 に示す。

121 例全例を FAS、安全性解析対象集団、及び免疫原性解析対象集団に含めた。PP 解析対象集団には 113 例（93.4%）を含め、投与群別ではプラセボ群が 57 例（93.4%）及び BMN 111 群が 56 例（93.3%）であった。PP 解析対象集団からの除外理由は、「割り付けられた治験薬投与を完了しなかった」が 6 例（5.0%）、「層別を誤って組み入れた」が 1 例（0.8%）、「治験実施計画書からの重大な逸脱（GnRH の投与を受けた）」が 1 例（0.8%）であった。PK 解析対象集団には、BMN 111 群の全例（60 例）を含めた。

日本人被験者

日本人 7 例全例を FAS、安全性解析対象集団、及び免疫原性解析対象集団に含めた。PP 解析対象集団には 5 例を含め、プラセボ群と BMN 111 群の各 1 例は「割り付けられた治験薬投与を完了しなかった」ため除外した。PK 解析対象集団には、BMN 111 群の 3 例全例を含めた［111-301 試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）Listing 16.2.3.1］。

表 2.7.6.5-2 解析対象集団（111-301 試験：FAS）

Analysis Population	Placebo (N = 61)	BMN 111 15 µg/kg (N = 60)	Overall (N = 121)
Subjects randomized, n (%)[a]	61 (100.0)	60 (100.0)	121 (100.0)
Full Analysis Set, n (%)[a]			
Included	61 (100.0)	60 (100.0)	121 (100.0)
Per-Protocol population, n (%)[a]			
Included	57 (93.4)	56 (93.3)	113 (93.4)
Excluded	4 (6.6)	4 (6.7)	8 (6.6)
Reason for exclusion			
Did not complete allocated treatment[b]	2 (3.3)	4 (6.7)	6 (5.0)
Assigned to incorrect strata	1 (1.6)	0	1 (0.8)
Major protocol deviation[c]	1 (1.6)	0	1 (0.8)
Failed inclusion/exclusion criteria	0	0	0
Safety population, n (%)[a]			
Included	61 (100.0)	60 (100.0)	121 (100.0)
Pharmacokinetic population, n (%)[a]			
Included	0	60 (100.0)	60 (49.6)
Immunogenicity population, n (%)[a]			
Included	61 (100.0)	60 (100.0)	121 (100.0)

FAS, full analysis set; N, total number of subjects in treatment group; n, number of subjects.
a: Percentages were calculated using the total number of subjects in the full analysis set (N for each treatment group) as the denominator.
b: Subject who did not complete the treatment originally allocated (ie, did not receive the assigned treatment [BMN 111 or placebo]), did not have a Week 52 visit within the defined visit window and were not at least 90% compliant with study drug).
c: Subject took growth hormone or gonadotropin-releasing hormone, or had limb lengthening on-study.
Source: Module 5.3.5.1.1-1, 111-301 CSR, Table 14.1.5.1

FAS、PP 解析対象集団、及び安全性解析対象集団の層別被験者数は、両群ともに均衡しており、各投与群とも約 50%は「タナーステージ 1 の男児」であった。

2 例（各群 1 例）は、性別及びタナーステージに基づく層別化を導入前に本治験に登録され、いずれも 11 歳以下の女児として層別されたが、治験実施計画書の逸脱には記録されなかった。この 2 例は、タナーステージ及び性別の層別解析では、いずれも「11 歳以下のタナーステージ 1 の女児」として解析した［111-301 試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）Table 14.1.5.2］。

2.7.6.5.2.3 人口統計学的特性及びベースライン特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.5-3 に示す。

本試験は 7 カ国の全 24 施設で実施した。Day 1 の平均年齢（SD）は、プラセボ群が 9.06（2.47）歳（中央値 9.31 歳）、BMN 111 群が 8.35（2.43）歳（中央値 7.78 歳）であり、BMN 111 群でわずかに低かった。両群とも、最も低い年齢は 5.1 歳で、最も高い年齢はプラセボ群で 14.9 歳、BMN 111 群で 13.1 歳であった。5 例以上 8 歳未満の被験者数は、プラセボ群（24 例、39.3%）と比較して BMN 111 群（31 例、51.7%）で多く、8 歳以上 11 歳未満の被験者数はプラ

セボ群（24 例、39.3%）と比較して BMN 111 群（17 例、28.3%）で少なかった。性別は、全体の 52.9%が男児、47.1%が女児であった。男女比は、両群ともに同程度の分布であった。人種は、白人が 71.1%と最も多く、アジア人が 19%、混血が 5.8%、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 4.1%であった。

年齢を除く両群の人口統計学的特性は、両群でおおむね同様であった。

表 2.7.6.5-3 人口統計学的特性（111-301 試験：FAS）

Demographic Variable	Placebo (N = 61)	BMN 111 15 µg/kg (N = 60)	Overall (N = 121)
Age at Day 1 (years)			
n	61	60	121
Mean (SD)	9.06 (2.47)	8.35 (2.43)	8.71 (2.47)
Median	9.31	7.78	8.99
Min, Max	5.1, 14.9	5.1, 13.1	5.1, 14.9
Age at Day 1, n (%)[a]			
≥ 5 to < 8 years	24 (39.3)	31 (51.7)	55 (45.5)
≥ 8 to < 11 years	24 (39.3)	17 (28.3)	41 (33.9)
≥ 11 to < 15 years	13 (21.3)	12 (20.0)	25 (20.7)
Sex, n (%)[a]			
Male	33 (54.1)	31 (51.7)	64 (52.9)
Female	28 (45.9)	29 (48.3)	57 (47.1)
Race, n (%)[a]			
White	41 (67.2)	45 (75.0)	86 (71.1)
Asian	13 (21.3)	10 (16.7)	23 (19.0)
Other	9 (14.8)	7 (11.7)	16 (13.2)
Japanese	4 (6.6)	3 (5.0)	7 (5.8)
Multiple	5 (8.2)	2 (3.3)	7 (5.8)
Black or African American	2 (3.3)	3 (5.0)	5 (4.1)
Ethnicity, n (%)[a]			
Not Hispanic or Latino	55 (90.2)	59 (98.3)	114 (94.2)
Hispanic or Latino	6 (9.8)	1 (1.7)	7 (5.8)

FAS, full analysis set; Max, maximum; Min, minimum; N, total number of subjects in treatment group; n, number of subjects; SD, standard deviation.
a: Percentages were calculated using the total number of subjects in the full analysis set (N for each treatment group) as the denominator.
Source: Module 5.3.5.1.1-1, 111-301 CSR, Table 14.1.6

日本人被験者

日本人の人口統計学的特性を表 2.7.6.5-4 に示す。

日本人 7 例の Day 1 の年齢の中央値は、7.10 歳（範囲：5.4～13.6 歳）であった。投与群別では、プラセボ群が 6.94 歳（範囲：5.4～13.6 歳）、BMN 111 群が 7.10 歳（範囲：5.5～9.8 歳）であった。性別の内訳は、プラセボ群が男児 2 例、女児 2 例であり、BMN 111 群は 3 例全例が女児であった。

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）］

Demographic Variable	Placebo (N = 4)	BMN 111 15 µg/kg (N = 3)	Overall (N = 7)
Age at Day 1 (years)			
Mean (SD)	8.22 (3.76)	7.49 (2.18)	7.91 (2.97)
Median	6.94	7.10	7.10
Min, Max	5.4, 13.6	5.5, 9.8	5.4, 13.6
Age at Day 1, n (%)[a]			
≥ 5 to < 8 years	3 (75.0)	2 (66.7)	5 (71.4)
≥ 8 to < 11 years	0	1 (33.3	1 (14.3)
≥ 11 to < 15 years	1 (25.0)	0	1 (14.3)
Sex, n (%)[a]			
Male	2 (50.0)	0	2 (28.6)
Female	2 (50.0)	3 (100.0)	5 (71.4)

FAS, full analysis set; Max, maximum; Min, minimum; N, total number of subjects in treatment group; n, number of subjects; SD, standard deviation.
a: Percentages were calculated using the total number of Japanese subjects in the full analysis set (N for each treatment group) as the denominator.
Source: Module 5.3.5.1.1-2, 111-301 Japan TLGs, Table 14.1.6

全体集団のベースライン特性の要約を表 2.7.6.5-5 に示す。

体重及び BMI の Z スコアは、CDC の標準身長の年齢ー性別に応じた標準値（0 に相当）を上回った又は下回った SDS として示した。大部分の被験者（79.3%）は思春期前（タナーステージ 1）であり、残りの 20.7%がタナーステージ＞1 であった。ベースライン特性は両群でおおむね同様であった。ベースラインの体重 Z スコアの平均値は、標準（0 に相当）に対して−1.56 であり、BMI の Z スコアの平均値は 1.78 であった。

表 2.7.6.5-5 ベースライン特性の要約（111-301 試験：FAS）

Characteristic Variable	Placebo (N = 61)	BMN 111 15 µg/kg (N = 60)	Overall (N = 121)
Tanner Stage[a], n (%)[b]			
I	48 (78.7)	48 (80.0)	96 (79.3)
> I	13 (21.3)	12 (20.0)	25 (20.7)
Weight (kg)			
n	61	60	121
Mean (SD)	24.62 (9.07)	22.88 (7.96)	23.76 (8.55)
Median	23.00	21.33	21.50
Min, Max	11.6, 68.9	13.6, 53.0	11.6, 68.9
Weight Z-Score			
n	61	60	121
Mean (SD)	−1.62 (1.44)	−1.49 (1.19)	−1.56 (1.32)
Median	−1.52	−1.27	−1.45
Min, Max	−5.1, 2.6	−4.8, 1.6	−5.1, 2.6
BMI (kg/m^2)			
n	61	60	121
Mean (SD)	22.64 (5.43)	22.22 (3.44)	22.43 (4.54)
Median	21.88	21.56	21.78
Min, Max	16.3, 57.8	17.7, 34.6	16.3, 57.8
BMI Z-Score			
n	61	60	121
Mean (SD)	1.71 (0.61)	1.86 (0.62)	1.78 (0.61)
Median	1.73	1.90	1.85
Min, Max	0.0, 3.1	0.2, 3.2	0.0, 3.2

BMI, body mass index; FAS, full analysis set; Max, maximum; Min, minimum; N, total number of subjects in treatment group; n, number of subjects; SD, standard deviation.
a: Tanner Stage (I, > I) is determined using the genitalia and breast Tanner Stage for males and females respectively.
b: Percentages were calculated using the total number of subjects in the full analysis set (N for each treatment group) as the denominator.
Z-Scores were derived using age-sex specific reference data (means and SDs) for average stature children per the Centers for Disease Control and Prevention.
Source: Module 5.3.5.1.1-1, 111-301 CSR, Table 14.1.7.1

日本人被験者

日本人のベースライン特性の要約を表 2.7.6.5-6 に示す。

日本人 7 例のうち、5 例が思春期前（タナーステージ 1）であった。ベースラインの体重 Z スコアの平均値は、標準（0 に相当）に対して−1.44 であり、BMI の Z スコアの平均値は 2.07 であった。

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)］

Characteristic Variable	Placebo (N = 4)	BMN 111 15 µg/kg (N = 3)	Overall (N = 7)
Tanner Stage[a], n (%)[b]			
I	3 (75.0)	2 (66.7)	5 (71.4)
> I	1 (25.0)	1 (33.3)	2 (28.6)
Weight (kg)			
Mean (SD)	23.68 (15.39)	22.63 (7.58)	23.23 (11.74)
Median	18.10	20.70	19.60
Min, Max	12.2, 46.3	16.2, 31.0	12.2, 46.3
Weight Z-Score			
Mean (SD)	−1.98 (1.72)	−0.73 (0.53)	−1.44 (1.42)
Median	−1.62	−0.71	−1.27
Min, Max	−4.4, −0.3	−1.3, −0.2	−4.4, −0.2
BMI (kg/m^2)			
Mean (SD)	21.63 (4.24)	25.86 (4.57)	23.45 (4.59)
Median	20.29	23.78	22.71
Min, Max	18.3, 27.7	22.7, 31.1	18.3, 31.1
BMI Z-Score			
Mean (SD)	1.79 (0.38)	2.44 (0.11)	2.07 (0.44)
Median	1.81	2.50	2.23
Min, Max	1.3, 2.2	2.3, 2.5	1.3, 2.5

BMI, body mass index; FAS, full analysis set; Max, maximum; Min, minimum; N, total number of subjects in treatment group; n, number of subjects; SD, standard deviation.
a: Tanner Stage (I, > I) is determined using the genitalia and breast Tanner Stage for males and females respectively.
b: Percentages were calculated using the total number of subjects in the full analysis set (N for each treatment group) as the denominator.
Z-Scores were derived using age-sex specific reference data (means and SDs) for average stature children per the Centers for Disease Control and Prevention.
Source: Module 5.3.5.1.1-2, 111-301 Japan TLGs, Table 14.1.7.1

ベースライン成長データ

ベースラインの成長データの要約を表 2.7.6.5-7 に示す。

年間成長速度の平均値（SD）は、プラセボ群が 4.06（1.20）cm/年（範囲：1.5～6.7 cm/年）、BMN 111 群が 4.26（1.53）cm/年（範囲：−0.1～6.9 cm/年）であり、両群ともに範囲が広く、また両群で大きな差はなかった。

身長 Z スコアの平均値（SD）は、年齢ー性別に応じた標準値（0 に相当）に対して、プラセボ群が−5.14（1.07）、BMN 111 群が−5.13（1.11）であり、両群とも同程度であった。

立位身長の平均値（SD）は、プラセボ群が 102.94（10.98）cm、BMN 111 群が 100.20（11.90） cm であり、BMN 111 群でわずかに低かった。上体と下体の身体比率の平均値（SD）は、プラセボ群が 2.01 (0.21)、BMN 111 群が 1.98 (0.20)であり、両群で同程度であった。

その他のベースラインの成長データは、両群で同程度であった。

表 2.7.6.5-7 ベースラインの成長データ（111-301 試験：FAS）

Growth Measure (Unit)	Placebo (N = 61)	BMN 111 15 µg/kg (N = 60)	Overall (N = 121)
Annualized Growth Velocity (cm/year)			
n	61	60	121
Mean (SD)	4.06 (1.20)	4.26 (1.53)	4.16 (1.37)
Median	4.13	4.14	4.14
Min, Max	1.5, 6.7	−0.1, 6.9	−0.1, 6.9
Height Z-Score			
n	61	60	121
Mean (SD)	−5.14 (1.07)	−5.13 (1.11)	−5.13 (1.09)
Median	−5.15	−5.27	−5.19
Min, Max	−7.9, −2.7	−7.7, −1.1	−7.9, −1.1
Standing Height (cm)			
n	61	60	121
Mean (SD)	102.94 (10.98)	100.20 (11.90)	101.58 (11.48)
Median	104.63	98.58	101.47
Min, Max	79.9, 129.3	80.1, 136.8	79.9, 136.8
Sitting Height (cm)			
n	61	60	121
Mean (SD)	68.46 (6.29)	66.24 (6.17)	67.36 (6.30)
Median	69.43	65.83	67.87
Min, Max	54.7, 80.9	55.5, 80.5	54.7, 80.9
Upper to Lower Body Segment Ratio			
n	61	60	121
Mean (SD)	2.01 (0.21)	1.98 (0.20)	2.00 (0.20)
Median	1.99	2.01	2.00
Min, Max	1.5, 2.6	1.3, 2.3	1.3, 2.6

AGV, annualized growth velocity; FAS, full analysis set; Max, maximum; Min, minimum; N, total number of subjects in treatment group; n, number of subjects; SD, standard deviation.

Baseline AGV was defined as [(Height at Post-baseline Visit - Height at Baseline)/(Date of Post-baseline Visit - Date of Baseline Assessment)] x 365.25.

Z-Scores were derived using age-sex specific reference data (means and SDs) for average stature children per the Centers for Disease Control and Prevention.

Source: Module 5.3.5.1.1-1, 111-301 CSR, Table 14.1.7.2

日本人被験者

日本人のベースラインの成長データを表 2.7.6.5-8 に示す。

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）］

Growth Measure (Unit)	Placebo (N = 4)	BMN 111 15 µg/kg (N = 3)	Overall (N = 7)
Annualized Growth Velocity (cm/year)			
Mean (SD)	4.92 (1.21)	5.71 (0.88)	5.26 (1.08)
Median	4.54	5.59	4.89
Min, Max	3.9, 6.7	4.9, 6.6	3.9, 6.7
Height Z-Score			
Mean (SD)	−5.20 (1.00)	−6.26 (0.14)	−5.65 (0.91)
Median	−5.52	−6.33	−5.95
Min, Max	−6.0, −3.8	−6.3, −6.1	−6.3, −3.8
Standing Height (cm)			
Mean (SD)	100.05 (21.10)	92.52 (7.70)	96.82 (16.08)
Median	94.57	93.30	93.30
Min, Max	81.7, 129.3	84.5, 99.8	81.7, 129.3
Sitting Height (cm)			
Mean (SD)	67.67 (10.17)	63.02 (4.92)	65.68 (8.12)
Median	65.87	63.17	63.17
Min, Max	58.0, 80.9	58.0, 67.9	58.0, 80.9
Upper to Lower Body Segment Ratio			
Mean (SD)	2.18 (0.35)	2.14 (0.05)	2.16 (0.25)
Median	2.30	2.13	2.20
Min, Max	1.7, 2.4	2.1, 2.2	1.7, 2.4

AGV, annualized growth velocity; FAS, full analysis set; Max, maximum; Min, minimum; N, total number of subjects in treatment group; n, number of subjects; SD, standard deviation.
Baseline AGV was defined as [(Height at Post-baseline Visit - Height at Baseline)/(Date of Post-baseline Visit - Date of Baseline Assessment)] x 365.25.
Z-Scores were derived using age-sex specific reference data (means and SDs) for average stature children per the Centers for Disease Control and Prevention.
Source: Module 5.3.5.1.1-2, 111-301 Japan TLGs, Table 14.1.7.2

2.7.6.5.2.4 曝露状況

安全性解析対象集団での曝露状況を表 2.7.6.5-9 に示す。

治験薬の投与期間及び投与未実施の回数の平均値は、プラセボ群及び BMN 111 群で同程度であった。治験薬の総曝露期間は、プラセボ群が 60.93 人年、BMN 111 群が 57.99 人年であった［111-301 試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）Table 14.3.1.2.3］。

治験実施計画書で規定した投与レジメンに対する投与遵守率の平均値（SD）は、プラセボ群が 98.73%（3.13%）、BMN 111 群が 99.14%（3.22%）であった［111-301 試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）Table 14.1.12］。

プラセボ群での平均投与期間（SD）は 364.8（4.8）日、平均投与回数は 359.6（9.5）回、投与未実施の平均回数は 5.3（10.1）回であった。治験薬の投与未実施が 1 回以上あった被験者は、計 39 例（63.9%）であった。体重で調整した 1 日平均投与量は、14.84（0.57）µg/kg であった。

BMN 111 群での平均投与期間（SD）は 353.0（65.6）日、平均投与回数は 348.8（65.1）回、投与未実施の平均回数は 4.4（7.0）回であった。治験薬の投与未実施が 1 回以上あった被験者は、計 40 例（66.7%）であった。体重で調整した 1 日平均投与量は、14.91（0.59）μg/kg であった。

表 2.7.6.5-9 曝露状況（111-301 試験：安全性解析対象集団）

Extent of Treatment Exposure	Placebo (N = 61)	15 μg/kg BMN 111 (N = 60)
Duration of treatment, days[a]		
n	61	60
Mean (SD)	364.8 (4.8)	353.0 (65.6)
Median	365.0	365.0
Min, Max	355, 380	2, 384
Total number of doses administered		
n	61	60
Mean (SD)	359.6 (9.5)	348.8 (65.1)
Median	362.0	361.5
Min, Max	321, 373	2, 382
Total number of doses missed[b]		
n	61	60
Mean (SD)	5.3 (10.1)	4.4 (7.0)
Median	1.0	2.0
Min, Max	0, 53	0, 36
Number of subjects who missed at least 1 dose, n (%)[c]	39 (63.9)	40 (66.7)
Number of subjects who missed > 1 dose, n (%)[c]	28 (45.9)	33 (55.0)
Number of subjects who missed > 5 consecutive doses, n (%)[c]	2 (3.3)	1 (1.7)
Number of subjects who missed > 10 consecutive doses, n (%)[c]	1 (1.6)	0
Total amount of weight-adjusted dose administered, μg/kg		
n	61	60
Mean (SD)	5411.4 (203.9)	5257.9 (997.9)
Median	5399.3	5427.8
Min, Max	4783, 5921	31, 6711
Average weight-adjusted daily dose administered, μg/kg/day[d]		
n	61	60
Mean (SD)	14.84 (0.57)	14.91 (0.59)
Median	14.96	14.90
Min, Max	12.8, 16.4	13.7, 18.6

Max, maximum; Min, minimum; N, total number of subjects in treatment group; n, number of subjects; SD, standard deviation.

a: Duration of treatment was defined as the time between the first dose and study drug discontinuation in days.

b: Defined as a calendar day without a dose between date of Day 1 and date of last dose.

c: Percentages were calculated using the total number of subjects in the safety population (N for each treatment group) as the denominator.

d: Calculated as: total amount of weight-adjusted dose administered / duration of treatment.

Source: Module 5.3.5.1.1-1, 111-301 CSR, Table 14.1.13.1

日本人被験者

安全性解析対象集団での曝露状況を表 2.7.6.5-10 に示す。

治験薬の投与期間及び総投与回数の平均値は、BMN 111 群と比較してプラセボ群で高かった。これは、BMN 111 の 1 例が Day 15 に試験を中止したことが影響していると考えられる。総曝露期間は、プラセボ群が 4.01 人年、BMN 111 群が 1.97 人年であった［111-301 試験、日本人帳票（5.3.5.1.1-2）Table 14.3.1.2.1.1］。

治験実施計画書で規定した投与レジメンに対する投与遵守率の平均値（SD）は、プラセボ群が 96.73%（6.53%）、BMN 111 群が 99.91%（0.16%）であった［111-301 試験、日本人帳票（5.3.5.1.1-2）Table 14.1.12］。

プラセボ群では治験薬の投与未実施が 1 例に 49 回あり、理由は両親／介護者の過誤が 24 回、有害事象が 13 回、その他が 12 回であった。BMN 111 群では治験薬の投与未実施が 1 例に 1 回あり、理由は施設での過誤であった［111-301 試験、日本人帳票（5.3.5.1.1-2）Table 14.1.13.1、Table 14.1.13.2］。

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）］

Extent of Treatment Exposure	Placebo (N = 4)	15 µg/kg BMN 111 (N = 3)
Duration of treatment, days[a]		
Mean (SD)	366.3 (4.3)	240.3 (206.4)
Median	365.5	359.0
Min, Max	362, 372	2, 360
Total number of doses administered		
Mean (SD)	354.0 (20.8)	240.0 (206.1)
Median	363.0	359.0
Min, Max	323, 367	2, 359
Total number of doses missed[b]		
Mean (SD)	12.3 (24.5)	0.3 (0.6)
Median	0.0	0.0
Min, Max	0, 49	0, 1
Number of subjects who missed at least 1 dose, n (%)[c]	1 (25.0)	1 (33.3)
Number of subjects who missed > 1 dose, n (%)[c]	1 (25.0)	0
Number of subjects who missed > 5 consecutive doses, n (%)[c]	1 (25.0)	0
Number of subjects who missed > 10 consecutive doses, n (%)[c]	1 (25.0)	0
Total amount of weight-adjusted dose administered, µg/kg		
Mean (SD)	5386.1 (359.2)	3579.1 (3076.5)
Median	5480.7	5201.7
Min, Max	4872, 5711	31, 5504
Average weight-adjusted daily dose administered, µg/kg/day[d]		
Mean (SD)	14.71 (1.10)	15.09 (0.53)
Median	15.10	15.29
Min, Max	13.1, 15.6	14.5, 15.5

Max, maximum; Min, minimum; N, total number of subjects in treatment group; n, number of subjects; SD, standard deviation.
a: Duration of treatment was defined as the time between the first dose and study drug discontinuation in days.
b: Defined as a calendar day without a dose between date of Day 1 and date of last dose.
c: Percentages were calculated using the total number of Japanese subjects in the safety population (N for each treatment group) as the denominator.
d: Calculated as: total amount of weight-adjusted dose administered / duration of treatment.
Source: Module 5.3.5.1.1-2, 111-301 Japan TLGs, Table 14.1.13.1

2.7.6.5.2.5 有効性の結果

2.7.6.5.2.5.1 主要評価項目（年間成長速度の変化量）

52 週時の年間成長速度のベースラインからの変化量を表 2.7.6.5-11 に示す。

本解析では、52 週までに試験を中止した BMN 111 群の 2 例のデータを補完した。

52 週時の年間成長速度のベースラインからの最小二乗（LS）平均変化量は、プラセボ群が 0.13 cm/年（95% CI：−0.18, 0.45）、BMN 111 群が 1.71 cm/年（95% CI：1.40, 2.01）であった。両群間の差は 1.57 cm/年（95% CI：1.22, 1.93、両側 P 値< 0.0001）であり、LS 平均変化量はプラセボ群と比較して BMN 111 群で大きかった。このように、本試験では、主要評価項目において BMN 111 群がプラセボ群よりも統計学的に有意に優れる結果が得られている。

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）

Annualized Growth Velocity (cm/year)	Placebo (N = 61)	BMN 111 15 µg/kg (N = 60)
Baseline		
n	61	60
Mean (SD)	4.06 (1.20)	4.26 (1.53)
Median	4.13	4.14
Min, Max	1.5, 6.7	−0.1, 6.9
Week 52		
n	61	60 [c]
Mean (SD)	3.94 (1.07)	5.61 (1.05)
Median	3.97	5.75
Min, Max	1.3, 6.5	2.3, 8.4
Change from baseline		
n	61	60 [c]
Mean (SD)	−0.12 (1.74)	1.35 (1.71)
Median	−0.37	1.44
Min, Max	−3.6, 4.5	−2.1, 6.5
LS mean change from baseline (95% CI)	0.13 (−0.18, 0.45)	1.71 (1.40, 2.01)
Difference in LS mean change from baseline (95% CI)[a]		1.57 (1.22, 1.93)
P-value[b]		<0.0001

AGV, annualized growth velocity; ANCOVA, analysis of covariance; CI, confidence interval; FAS, full analysis set; LS, least-square; Max, maximum; Min, minimum; N, total number of subjects in treatment group; n, number of subjects; SD, standard deviation.
a: Difference is 15 µg/kg BMN 111 minus placebo.

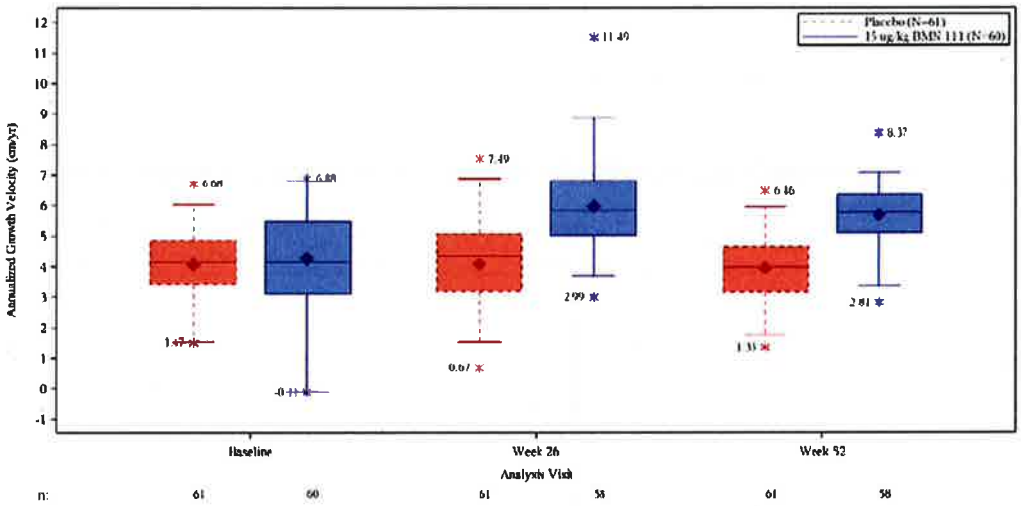
b: Two-sided p-value.
c: Two subjects in the BMN 111 group discontinued from the study before Week 52. The values for these 2 subjects were imputed for this analysis.
LS means and difference in LS means were obtained from an analysis of covariance model. Model terms included stratum defined by sex and Tanner stage, treatment, baseline age, baseline AGV and baseline height Z-score.
AGV at a Post-baseline Visit is defined as [(Height at Post-baseline Visit - Height at Baseline)/(Date of Post-baseline Visit - Date of Baseline Assessment)] x 365.25.
Missing assessments at Week 52 were imputed as described in the SAP (111-301 CSR, Appendix 16.1.9).
Source: Module 5.3.5.1.1-1, 111-301 CSR, Table 14.2.1.2

PP 解析対象集団を対象とした解析では、FAS での ANCOVA 解析と同様の結果が得られ、52 週時の年間成長速度のベースラインからの LS 平均変化量は、プラセボ群が 0.22 cm/年（95% CI：−0.16, 0.59）、BMN 111 群が 1.80 cm/年（95% CI：1.45, 2.16）であった。LS 平均変化量はプラセボ群と比較して BMN 111 群で大きく、その差は統計学的に有意であった（1.58 cm/年、95% CI: 1.22, 1.95、P < 0.001）。

感度分析及び補足的解析の結果は、いずれも主要な ANCOVA 解析結果と同様であり、統計学的に有意な差で BMN 111 群の方が良好な改善効果を示した［111-301 試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）Table 10.4.1.1.2］。

年間成長速度の経時的なボックスプロットを図 2.7.6.5-3 に示す。26 週時にプラセボ群と BMN 111 群での年間成長速度に対する効果の差が認められ、52 週まで効果の差が維持された。

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）



AGV, annualized growth velocity; FAS, full analysis set; N, total number of subjects in treatment group.
Box plot displays the 25th and 75th quartiles (box edges), the median (midline), the mean (diamond symbol) and the 2.5th and 97.5th percentiles (whiskers). Asterisks represent outliers.
AGV at a Post-baseline Visit is defined as [(Height at Post-baseline Visit - Height at Baseline)/(Date of Post-baseline Visit - Date of Baseline Assessment)] x 365.25.
Source: Module 5.3.5.1.1-1, 111-301 CSR, Figure 14.2.1.1A

日本人被験者

日本人での 52 週時の年間成長速度のベースラインからの変化量を表 2.7.6.5-12、年間成長速度の被験者一覧を表 2.7.6.5-13 に示す。

日本人 7 例での 52 週時の年間成長速度のベースラインからの平均変化量は、プラセボ群が −1.03 cm/年、BMN 111 群が−0.29 cm/年であった。

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）]

	Placebo (N = 4)	15 μg/kg BMN 111 (N = 3)
Baseline		
Mean (SD)	4.92 (1.21)	5.71 (0.88)
Median	4.54	5.59
Min, Max	3.9, 6.7	4.9, 6.6
Week 52		
Mean (SD)	3.90 (0.64)	5.42 (0.79)
Median	3.93	5.59
Min, Max	3.1, 4.6	4.6, 6.1
Change from baseline		
Mean (SD)	-1.03 (1.82)	-0.29 (1.67)
Median	-0.60	0.00
Min, Max	-3.6, 0.7	-2.1, 1.2

AGV, annualized growth velocity; ANCOVA, analysis of covariance; FAS, full analysis set; Max, maximum; Min, minimum; N, total number of subjects in treatment group; SAP, statistical analysis plan; SD, standard deviation.
AGV at a Post-baseline Visit is defined as [(Height at Post-baseline Visit - Height at Baseline)/(Date of Post-baseline Visit - Date of Baseline Assessment)] x 365.25.
Missing assessments at Week 52 were imputed as described in the SAP (Appendix 16.1.9).
Source: Module 5.3.5.1.1-2, 111-301 Japan TLGs, Table 14.2.1.2

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）］

Subject ID	Sex	Age at baseline	Baseline (cm/year)	Week 52 (cm/year)	Change from baseline
BMN 111					
[redacted]-1098	Female	[redacted].52	6.64	4.56	−2.08
[redacted]-1118	Female	[redacted].10	4.89	6.10	1.21
[redacted]-1081[a]	Female	[redacted].84	5.59	-	-
Placebo					
[redacted]-1114	Female	[redacted].92	6.68	3.09	−3.60
[redacted]-1116	Male	[redacted].39	4.60	4.06	−0.55
[redacted]-1117	Female	[redacted].97	4.47	3.81	−0.66
[redacted]-1089	Male	1[redacted].61	3.93	4.63	0.70

FAS, full analysis set; ID, identification; SAP, statistical analysis plan.
a: Discontinued from the study on Day 15. Missing assessments at Week 52 were imputed as described in the SAP (111-301 CSR, Appendix 16.1.9).
Source: Module 5.3.5.1.1-2, 111-301 Japan TLGs, Listing 16.2.6.10

サブグループ解析

52 週時の年間成長速度のベースラインからの変化量に対する BMN 111 の効果の一貫性を検討するため、事前に規定した以下のサブグループ（性別、年齢区分、タナーステージ、層別、ベースライン身長 Z スコア、及びベースライン年間成長速度）について、主解析と同様に ANCOVA モデルを用いて、サブグループ解析を行った。

52 週時のサブグループ別の年間成長速度のベースラインからの LS 平均変化量のフォレストプロットを図 2.7.6.5-4 に示す。

サブグループ解析のすべての項目で 95% CI は重なっており、BMN 111 群の良好な治療効果が一貫して認められた。男児＋タナーステージ＞1 のサブグループでは、治療効果の点推定は BMN 111 群の方が良好であったが、95% CI は広範で 0 を含んでいた。ただし、男児＋タナーステージ＞1 に分類された被験者数は 8 例と多くはなかった（プラセボ群 5 例、BMN 111 群 3 例）。