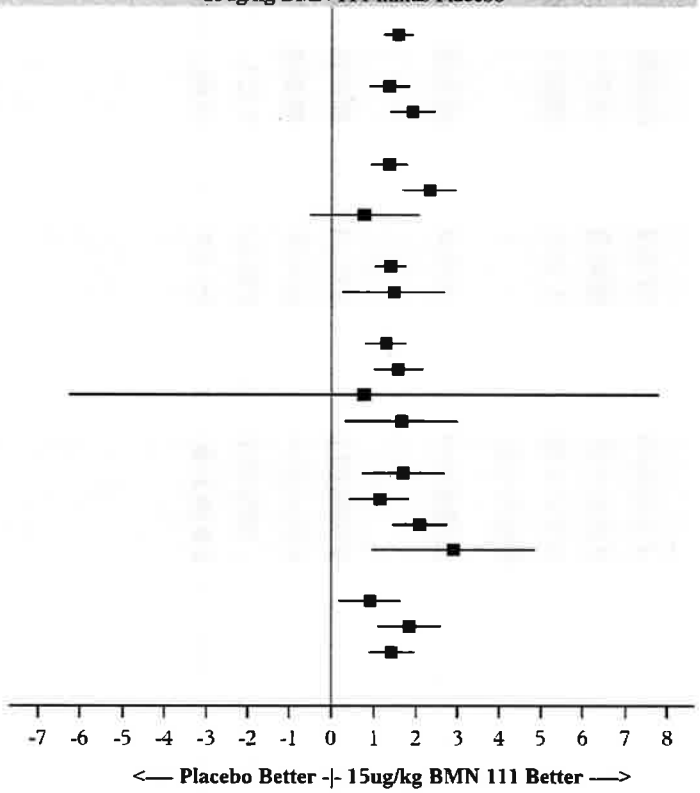
図 2.7.6.5-4 52 週時の年間成長速度のベースラインからの LS 平均変化量のフォレストプロット（サブグループ解析、111-301 試験：FAS）

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



AGV, annualized growth velocity; CI, confidence interval; FAS, full analysis set; LS, least-square; yr, year.
Seven Japanese subjects were included in the FAS, 4 in the placebo group and 3 in the BMN 111 group.
Source: Module 5.3.5.1.1-1, 111-301 CSR, Figure 14.2.1.1D

2.7.6.5.2.5.2 主要な副次評価項目

1) 身長 Z スコア

52 週時の身長 Z スコアのベースラインからの変化量（ANCOVA モデル）を表 2.7.6.5-14 に示す。

52 週時の身長 Z スコアのベースラインからの LS 平均変化量は、プラセボ群が−0.01（95% CI：−0.10, 0.09）、BMN 111 群が 0.27（95% CI：0.18, 0.36）であった。両群間の差は 0.28（95% CI：0.17, 0.39、P＜0.0001）であり、プラセボ群と比較して BMN 111 群で良好な改善効果が認められ、その差は統計学的に有意であった。

表 2.7.6.5-14 52 週時の身長 Z スコアのベースラインからの変化量（ANCOVA モデル）（111-301 試験：FAS）

Height Z-Score	Placebo (N = 61)	BMN 111 15 µg/kg (N = 60)
Baseline		
n	61	60
Mean (SD)	−5.14 (1.07)	−5.13 (1.11)
Median	−5.15	−5.27
Min, Max	−7.9, −2.7	−7.7, −1.1
Week 52		
n	61	60
Mean (SD)	−5.14 (1.09)	−4.89 (1.09)
Median	−5.11	−4.86
Min, Max	−7.8, −2.8	−7.5, −1.1
Change from baseline		
n	61	60
Mean (SD)	0.00 (0.28)	0.24 (0.32)
Median	0.00	0.19
Min, Max	−0.8, 0.5	−0.4, 1.0
LS mean change from baseline (95% CI)	−0.01 (−0.10, 0.09)	0.27 (0.18, 0.36)
Difference in LS mean change from baseline (95% CI)[a]	-	0.28 (0.17, 0.39)
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; SAP, statistical analysis plan; SD, standard deviation.
a: Difference is 15 µg/kg BMN 111 minus placebo.
b: Two-sided p-value.
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.
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.
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 14.2.2.2

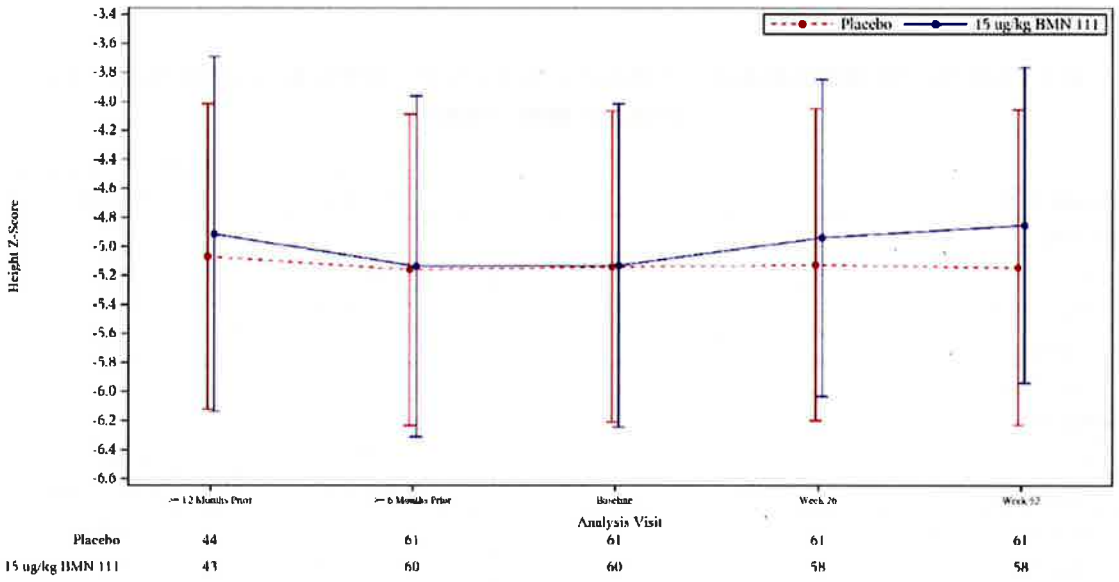
PP 解析対象集団を対象とした解析では、FAS での ANCOVA 解析と同様の結果が得られ、ベースラインからの LS 平均変化量はプラセボ群が−0.01（95% CI：−0.12, 0.10）、BMN 111 群が 0.26

（95% CI：0.16, 0.36）であった。プラセボ群と比較して BMN 111 群で良好な改善効果が認められ、LS 平均変化量の差は統計学的に有意であった（0.27、95% CI：0.16, 0.37、P < 0.0001）。

感度分析及び補足的解析の結果は、いずれも主要な ANCOVA 解析結果と一貫しており、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。

身長 Z スコアの平均値（SD）の推移を図 2.7.6.5-5 に示す。

図 2.7.6.5-5 身長 Z スコアの平均値（SD）の推移（111-301 試験：FAS）



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
Seven Japanese subjects were included in the FAS, 4 in the placebo group and 3 in the BMN 111 group.
Source: Module 5.3.5.1.1-1, 111-301 CSR, Figure 14.2.2.1A

日本人被験者

日本人での 52 週時の身長 Z スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.5-15、身長 Z スコアの被験者一覧を表 2.7.6.5-16 に示す。

日本人 7 例での 52 週時の身長 Z スコアのベースラインからの平均変化量は、プラセボ群が −0.15、BMN 111 群が 0.39 であった。

表 2.7.6.5-15 52 週時の身長 Z スコアのベースラインからの変化量（ANCOVA モデル）[111-301 試験：日本人被験者（FAS）]

	Placebo (N = 4)	15 μg/kg BMN 111 (N = 3)
Baseline		
Mean (SD)	-5.20 (1.00)	-6.26 (0.14)
Median	-5.52	-6.33
Min, Max	-6.0, -3.8	-6.3, -6.1
Week 52		
Mean (SD)	-5.36 (1.19)	-5.87 (0.55)
Median	-5.60	-5.58
Min, Max	-6.4, -3.8	-6.5, -5.5
Change from baseline		
Mean (SD)	-0.15 (0.26)	0.39 (0.52)
Median	-0.11	0.51
Min, Max	-0.5, 0.1	-0.2, 0.8

AGV, annualized growth velocity; ANCOVA, analysis of covariance; FAS, full analysis set; Max, maximum; Min, minimum; N, total number of subjects in treatment group; n, number of subjects; SAP, statistical analysis plan; 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.

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, Table 14.2.2.2

表 2.7.6.5-16 52 週時の身長 Z スコアの被験者一覧 [111-301 試験：日本人被験者（FAS）]

Subject ID	Sex	Age at baseline	Baseline	Week 52	Change from baseline
BMN 111					
[redacted]-1098	Female	[redacted].52	−6.33	−6.51	−0.18
[redacted]-1118	Female	[redacted].10	−6.09	−5.58	0.51
[redacted]-1081[a]	Female	[redacted].84	−6.35	-	-
Placebo					
[redacted]-1114	Female	[redacted].92	−5.92	−6.42	−0.49
[redacted]-1116	Male	[redacted].39	−5.95	−6.18	−0.22
[redacted]-1117	Female	[redacted].97	−5.11	−5.01	0.10
[redacted]-1089	Male	1[redacted].61	−3.82	−3.82	0

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 週時のサブグループ別の身長 Z スコアのベースラインからの LS 平均変化量のフォレストプロットを図 2.7.6.5-6 に示す。

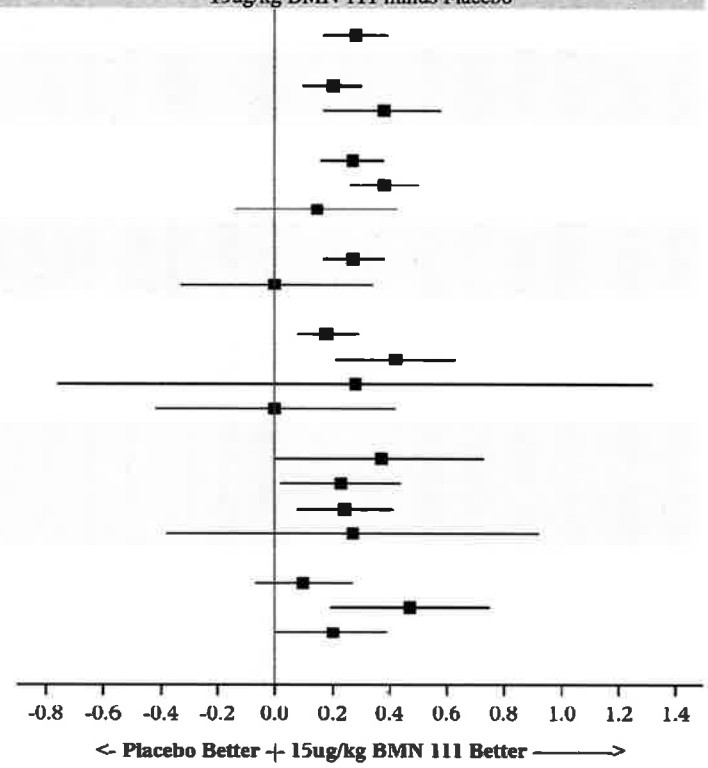
52 週時の身長 Z スコアのベースラインからの変化量に対する BMN 111 の効果の一貫性を検討するため、事前に規定した以下のサブグループ（性別、年齢区分、タナーステージ、層別、ベー

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、主解析と同じく ANCOVA モデルを用いて、サブグループ解析を行った。

全体として、すべてのサブグループで 95% CI は重なっており、タナーステージ＞1 を除き、BMN 111 群に良好な治療効果が一貫して認められた。ANCOVA モデル解析の結果、タナーステージ＞1 のサブグループでは、「タナーステージ＞1 の女児」のデータが影響し、プラセボ群と BMN 111 群の身長 Z スコアには差が認められなかった。この結果は、年間成長速度のサブグループ解析で、「タナーステージ＞1 の女児」の BMN 111 群で明らかな治療効果が認められたのとは対照的な結果であった。

図 2.7.6.5-6 52 週時の身長 Z スコアのベースラインからの LS 平均変化量のフォレストプロット（サブグループ解析、111-301 試験：FAS）

Subgroup	No. of Subjects (%) 15ug/kg BMN 111	No. of Subjects (%) Placebo	LS Mean Change from Baseline Difference
Overall	60 (100.0)	61 (100.0)	0.28
Sex			
Male	31 (51.7)	33 (54.1)	0.20
Female	29 (48.3)	28 (45.9)	0.38
Age Group			
>= 5 to < 8 years	31 (51.7)	24 (39.3)	0.27
>= 8 to < 11 years	17 (28.3)	24 (39.3)	0.38
>= 11 to < 15 years	12 (20.0)	13 (21.3)	0.15
Tanner Stage			
I	48 (80.0)	48 (78.7)	0.27
> I	12 (20.0)	13 (21.3)	0.00
Strata			
Male Tanner Stage I	28 (46.7)	28 (45.9)	0.18
Female Tanner Stage I	20 (33.3)	20 (32.8)	0.42
Male Tanner Stage > I	3 (5.0)	5 (8.2)	0.28
Female Tanner Stage > I	9 (15.0)	8 (13.1)	0.00
Height Z-Score Category			
<= -6	15 (25.0)	10 (16.4)	0.37
> -6 to <= -5	18 (30.0)	24 (39.3)	0.23
> -5 to <= -4	22 (36.7)	19 (31.1)	0.24
> -4	5 (8.3)	8 (13.1)	0.27
AGV Category			
<= 3.5 cm/yr	19 (31.7)	19 (31.1)	0.10
> 3.5 to <= 4.5 cm/yr	14 (23.3)	18 (29.5)	0.47
> 4.5 cm/yr	27 (45.0)	24 (39.3)	0.20



AGV, annualized growth velocity; CI, confidence interval; FAS, full analysis set; LS, least-square; yr, year.
Seven Japanese subjects were included in the FAS, 4 in the placebo group and 3 in the BMN 111 group.
Source: Module 5.3.5.1.1-1, 111-301 CSR, Figure 14.2.2.1C

2) 上体と下体の身体比率

52 週時の上体と下体の身体比率のベースラインからの変化量（ANCOVA モデル）を表 2.7.6.5-17、上体と下体の身体比率の平均値（SD）の推移を図 2.7.6.5-7 に示す。

52 週時の上体と下体の身体比率のベースラインからの LS 平均変化量は、プラセボ群が−0.02（95% CI：−0.05, 0.01）、BMN 111 群が−0.03（95% CI：−0.06, 0.00）であり、その差は−0.01（95% CI：−0.05, 0.02、P = 0.5060）と群間差はみられなかった。上体と下体の身体比率に悪化が認められなかったことは、脊椎及び下肢の両方が比例的に成長したことを示し、臨床的に重要である。

表 2.7.6.5-17 52 週時の上体と下体の身体比率のベースラインからの変化量（ANCOVA モデル）（111-301 試験：FAS）

Upper to Lower Body Segment Ratio	Placebo (N = 61)	BMN 111 15 µg/kg (N = 60)
Baseline		
n	61	60
Mean (SD)	2.01 (0.21)	1.98 (0.20)
Median	1.99	2.01
Min, Max	1.5, 2.6	1.3, 2.3
Week 52		
n	61	60
Mean (SD)	1.98 (0.18)	1.95 (0.20)
Median	1.96	1.97
Min, Max	1.6, 2.4	1.3, 2.3
Change from baseline		
n	61	60
Mean (SD)	−0.03 (0.09)	−0.03 (0.11)
Median	−0.01	−0.04
Min, Max	−0.4, 0.1	−0.2, 0.6
LS mean change from baseline (95% CI)	−0.02 (−0.05, 0.01)	−0.03 (−0.06, 0.00)
Difference in LS mean change from baseline (95% CI)[a]	-	−0.01 (−0.05, 0.02)
P-value[b]	-	0.5060

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; SAP, statistical analysis plan; SD, standard deviation.

a: Difference is 15µg/kg BMN 111 minus placebo.

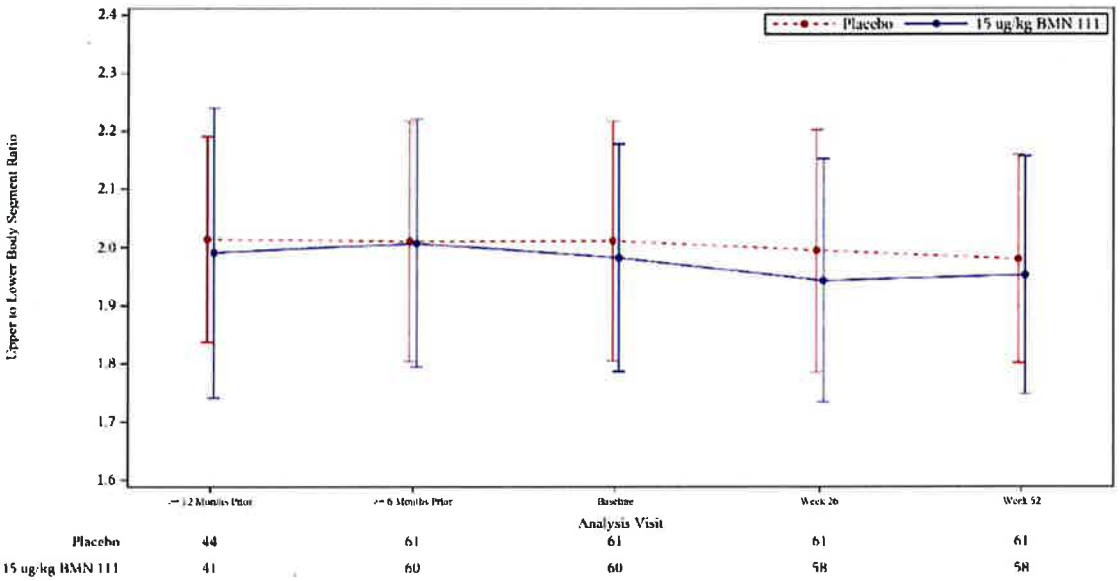
b: Two-sided p-value.

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, baseline height Z-score and baseline upper to lower body segment ratio.

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 14.2.3.2

図 2.7.6.5-7 上体と下体の身体比率の平均値（SD）の推移（111-301 試験：FAS）



Placebo	44	61	61	61	61
15 ug/kg BMN 111	41	60	60	58	58

FAS, full analysis set; SD, standard deviation.
Seven Japanese subjects were included in the FAS, 4 in the placebo group and 3 in the BMN 111 group.
Source: Module 5.3.5.1.1-1, 111-301 CSR, Figure 14.2.3.1A

PP 解析対象集団を対象とした解析では、FAS での ANCOVA モデル解析と同様の結果が得られ、ベースラインからの LS 平均変化量はプラセボ群が−0.03（95% CI：−0.07, 0.01）、BMN 111 群が−0.04（95% CI：−0.07, −0.01）であった。プラセボ群及び BMN 111 群の LS 平均変化量の差は、統計学的に有意ではなかった（−0.01、95% CI：−0.05, 0.02、P = 0.5291）。

感度分析及び補足的解析の結果は、いずれも主要な ANCOVA 解析結果と一貫しており、統計学的に有意な差は認められなかった。

日本人被験者

日本人の 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表 2.7.6.5-18、上体と下体の身体比率の被験者一覧を表 2.7.6.5-19 に示す。

日本人 7 例の 52 週時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、プラセボ群が−0.05、BMN 111 群が−0.03 であった。試験期間をとおして、上体と下体の身体比率の悪化は認められなかった。

表 2.7.6.5-18 52 週時の上体と下体の身体比率のベースラインからの変化量（ANCOVA モデル）[111-301 試験：日本人被験者（FAS）]

Upper to Lower Body Segment Ratio	Placebo (N = 4)	BMN 111 15 µg/kg (N = 3)
Baseline		
Mean (SD)	2.18 (0.35)	2.14 (0.05)
Median	2.30	2.13
Min, Max	1.7, 2.4	2.1, 2.2
Week 52		
Mean (SD)	2.13 (0.30)	2.11 (0.10)
Median	2.26	2.15
Min, Max	1.96, 2.29	1.99, 2.17
Change from baseline		
Mean (SD)	−0.05 (0.09)	−0.03 (0.08)
Median	−0.04	−0.04
Min, Max	−0.2, 0.0	−0.1, 0.0

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.
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, Table 14.2.3.2

表 2.7.6.5-19 52 週時の上体と下体の身体比率の被験者一覧 [111-301 試験：日本人被験者（FAS）]

Subject ID	Sex	Age at baseline	Baseline	Week 52	Change from baseline
BMN 111					
[redacted]-1098	Female	[redacted].52	2.20	2.15	−0.04
[redacted]-1118	Female	[redacted].10	2.10	1.99	−0.11
[redacted]-1081[a]	Female	[redacted].84	2.13	-	-
Placebo					
[redacted]-1114	Female	[redacted].92	2.33	2.25	−0.07
[redacted]-1116	Male	[redacted].39	2.45	2.27	−0.17
[redacted]-1117	Female	[redacted].97	2.27	2.30	0.04
[redacted]-1089	Male	1[redacted].61	1.67	1.67	0

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

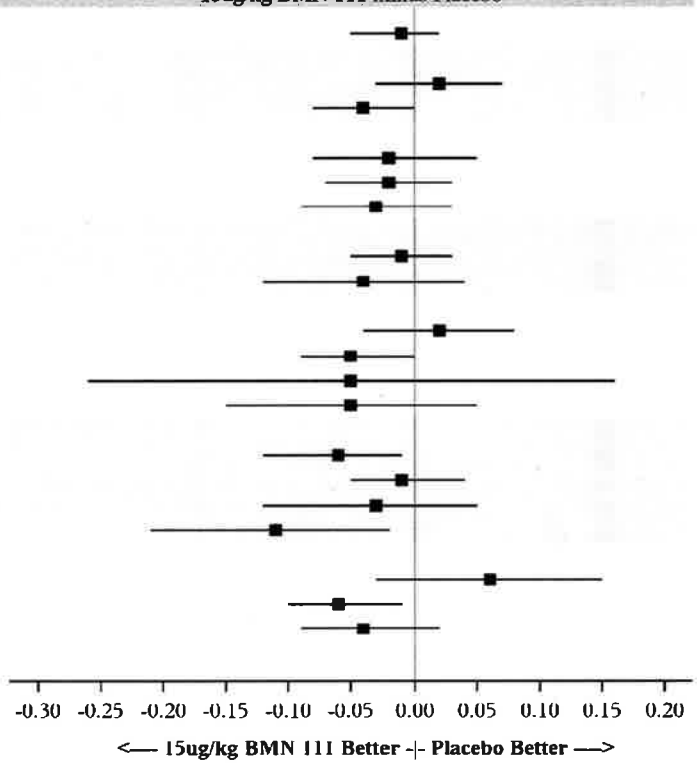
52 週時の上体と下体の身体比率のベースラインからの変化量に対する BMN 111 の効果の一貫性を検討するため、事前に規定した以下のサブグループ（性別、年齢区分、タナーステージ、層別、ベースライン身長 Z スコア、及びベースライン年間成長速度）について、サブグループ解析を行った。

52 週時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 LS 平均変化量のフォレストプロットを図 2.7.6.5-8 に示す。

全体として、サブグループ解析の結果は主解析の結果と同様であり、プラセボ群と BMN 111 群の間に明らかな差は認められなかった。

図 2.7.6.5-8 52 週時の上体と下体の身体比率のベースラインからの LS 平均変化量のフォレストプロット（サブグループ解析、111-301 試験：FAS）

Subgroup	No. of Subjects (%) 15ug/kg BMN 111	Placebo	LS Mean Change from Baseline Difference
Overall	60 (100.0)	61 (100.0)	-0.01
Sex			
Male	31 (51.7)	33 (54.1)	0.02
Female	29 (48.3)	28 (45.9)	-0.04
Age Group			
>= 5 to < 8 years	31 (51.7)	24 (39.3)	-0.02
>= 8 to < 11 years	17 (28.3)	24 (39.3)	-0.02
>= 11 to < 15 years	12 (20.0)	13 (21.3)	-0.03
Tanner Stage			
I	48 (80.0)	48 (78.7)	-0.01
> I	12 (20.0)	13 (21.3)	-0.04
Strata			
Male Tanner Stage I	28 (46.7)	28 (45.9)	0.02
Female Tanner Stage I	20 (33.3)	20 (32.8)	-0.05
Male Tanner Stage > I	3 (5.0)	5 (8.2)	-0.05
Female Tanner Stage > I	9 (15.0)	8 (13.1)	-0.05
Height Z-Score Category			
<= -6	15 (25.0)	10 (16.4)	-0.06
> -6 to <= -5	18 (30.0)	24 (39.3)	-0.01
> -5 to <= -4	22 (36.7)	19 (31.1)	-0.03
> -4	5 (8.3)	8 (13.1)	-0.11
AGV Category			
<= 3.5 cm/yr	19 (31.7)	19 (31.1)	0.06
> 3.5 to <= 4.5 cm/yr	14 (23.3)	18 (29.5)	-0.06
> 4.5 cm/yr	27 (45.0)	24 (39.3)	-0.04



AGV, annualized growth velocity; CI, confidence interval; FAS, full analysis set; LS, least-square; yr, year.
Seven Japanese subjects were included in the FAS, 4 in the placebo group and 3 in the BMN 111 group.
Source: Module 5.3.5.1.1-1, 111-301 CSR, Figure 14.2.3.1B

2.7.6.5.2.5.3 その他の副次評価項目

その他の副次評価項目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。

1) 立位身長

52 週時の立位身長のベースラインからの変化量（ANCOVA モデル）を表 2.7.6.5-20 に示す。

52 週時の立位身長のベースラインからの LS 平均変化量は、プラセボ群が 4.29 cm（95% CI：3.97, 4.61）、BMN 111 群が 5.86 cm（95% CI：5.56, 6.17）であり、その差は 1.57 cm（95% CI：1.21, 1.93、P＜0.0001）で、プラセボ群と比較して BMN 111 群で良好な改善がみられた。

表 2.7.6.5-20 52 週時の立位身長のベースラインからの変化量（ANCOVA モデル）（111-301 試験：FAS）

Standing Height (cm)	Placebo (N = 61)	BMN 111 15 µg/kg (N = 60)
Baseline		
n	61	60
Mean (SD)	102.94 (10.98)	100.20 (11.90)
Median	104.63	98.58
Min, Max	79.9, 129.3	80.1, 136.8
Week 52		
n	61	60
Mean (SD)	106.87 (10.84)	105.80 (12.03)
Median	108.07	104.88
Min, Max	84.9, 134.0	85.5, 142.3
Change from baseline		
n	61	60
Mean (SD)	3.93 (1.08)	5.59 (1.06)
Median	3.97	5.72
Min, Max	1.3, 6.6	2.3, 8.2
LS mean change from baseline (95% CI)	4.29 (3.97, 4.61)	5.86 (5.56, 6.17)
Difference in LS mean change from baseline (95% CI)[a]	-	1.57 (1.21, 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.

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, baseline height Z-score and baseline standing height.

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 14.2.5.2

標準身長の男女及び ACH 小児患者の身長の分布（標準身長は CDC 年齢別データベース、ACH 小児患者は Hoover-Fong 2017 を参照）に、111-301 試験に組み入れた個々の被験者の立位身長を性別及び投与群別にプロットした経時的なスパゲッティプロットを図 2.7.6.5-9 に示す。

本プロットでは、大部分の被験者でベースラインの成長が未治療 ACH 患者で予想される成長と一致していた。また、ベースライン後の身長の成長軌道は、プラセボ群では未治療 ACH 患者と同様の軌道を描いているのに対して、BMN 111 群では標準身長の分布に向かうように変化した。

図 2.7.6.5-9　性別及び投与群別の経時的な立位身長のスパゲッティプロット（111-301 試験：FAS）（1/3）

プラセボ群：男児

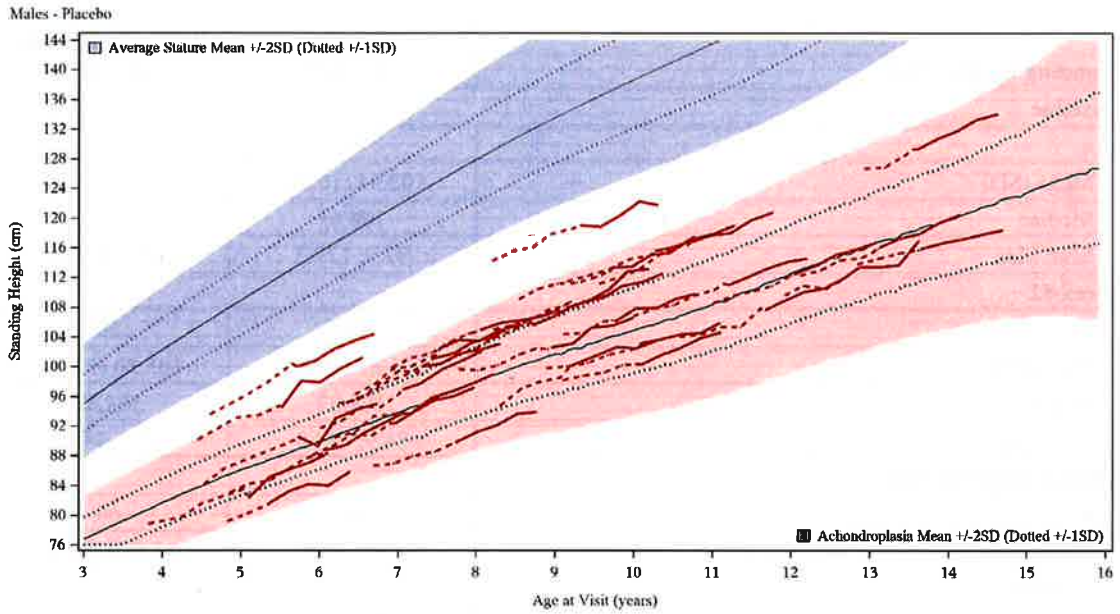
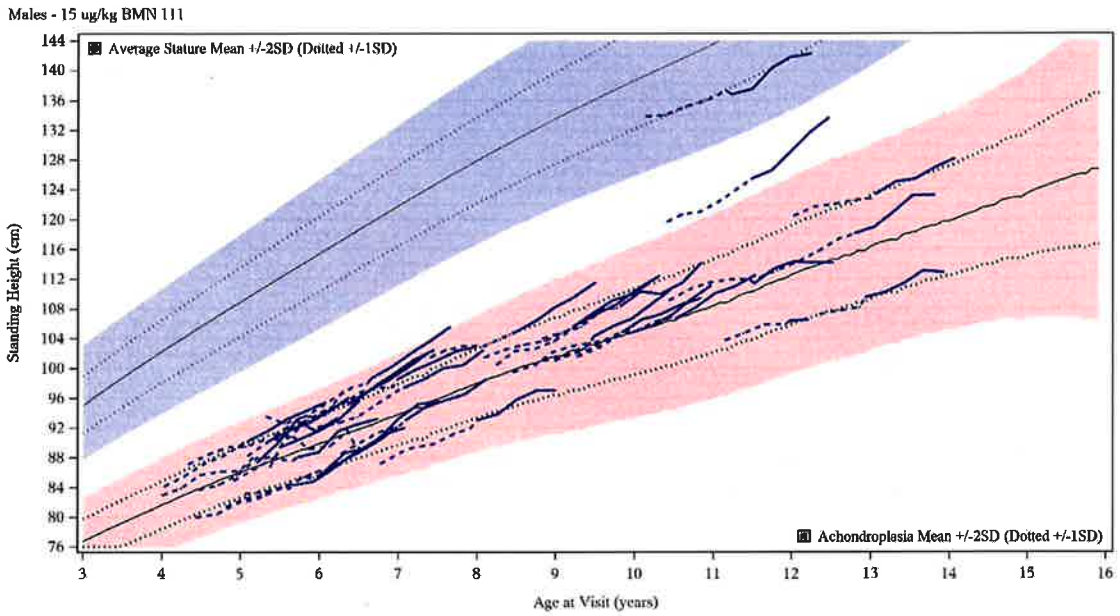


図 2.7.6.5-9 性別及び投与群別の経時的な立位身長のスパゲッティプロット (111-301 試験：FAS) (2/3)

BMN 111 群：男児



プラセボ群：女児

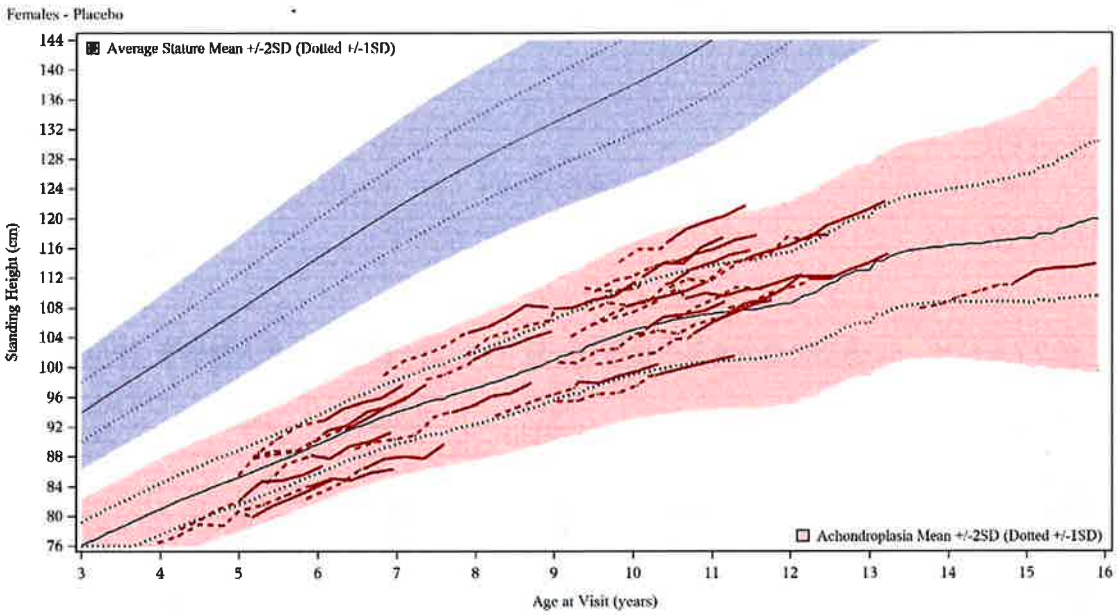
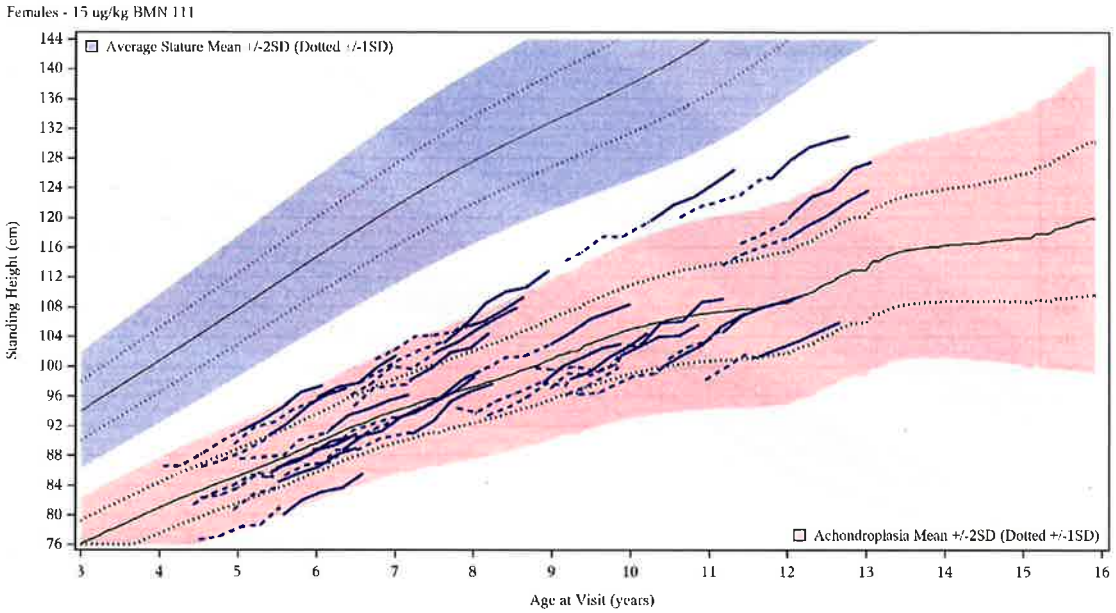


図 2.7.6.5-9 性別及び投与群別の経時的な立位身長のスパゲッティプロット（111-301 試験：FAS）（3/3）

BMN 111 群：女児



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 (untreated), solid line refers to the data in 111-301 (treated).
Average stature reference is the age-sex-specific reference data per Centers for Disease Control and Prevention.
Achondroplasia reference is the age-sex specific reference data from Hoover-Fong (2017).
Seven Japanese subjects (4 subjects in the placebo group, 3 subjects in the BMN 111 group) were included.
Source: Module 5.3.5.1.1-1, 111-301 CSR, Figure 14.2.5.1A

日本人被験者

日本人 7 例の 52 週時の立位身長の被験者一覧を表 2.7.6.5-21、性別及び投与群別にプロットした経時的な立位身長のスパゲッティプロットを図 2.7.6.8-1 に示す。

表 2.7.6.5-21 52 週時の立位身長の被験者一覧［111-301 試験：日本人被験者（FAS）］

Subject ID	Sex	Age at baseline	Baseline	Week 52	Change from baseline[a]
BMN 111					
[redacted]-1098	Female	[redacted].52	8[redacted].47	8[redacted].93	4.46
[redacted]-1118	Female	[redacted].10	9[redacted].30	9[redacted].30	6.00
[redacted]-1081[b]	Female	[redacted].84	9[redacted].80	-	-
Placebo					
[redacted]-1114	Female	[redacted].92	8[redacted].13	9[redacted].20	3.07
[redacted]-1116	Male	[redacted].39	8[redacted].73	8[redacted].80	4.07
[redacted]-1117	Female	[redacted].97	10[redacted].00	10[redacted].77	3.77
[redacted]-1089	Male	1[redacted].61	12[redacted].33	13[redacted].03	4.70

FAS, full analysis set; SAP, statistical analysis plan.
a: Change from baseline was calculated manually based on 111-301 Japan TLGs (Module 5.3.5.1.1-2), Listing 16.2.6.4.
b: 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 16.2.6.4

2) その他の成長データ

52 週時の各成長データのベースラインからの変化量（ANCOVA モデル）を表 2.7.6.5-22 に示す。

ほとんどの測定項目では、プラセボ群と比較して BMN 111 群で急速な成長がみられ、一貫性のある改善傾向を示したものの、両群間に意義のある差は認められなかった。

表 2.7.6.5-22 52 週時の各成長データ及びベースラインからの変化量（ANCOVA モデル）（111-301 試験：FAS）（1/2）

Measure Results	Placebo (N = 61)	15 µg/kg BMN 111 (N = 60)
Sitting Height (cm)[a]		
n	61	60
LS mean change from baseline (95% CI)	2.61 (2.23, 3.00)	3.44 (3.06, 3.83)
Difference in LS mean change from baseline (95% CI)[b]	-	0.83 (0.38, 1.28)
P-value[c]	-	0.0004
Head Circumference (cm)[d]		
n	61	58
LS mean change from baseline (95% CI)	0.38 (0.14, 0.62)	0.47 (0.24, 0.70)
Difference in LS mean change from baseline (95% CI)[b]	-	0.09 (−0.18, 0.36)
P-value[c]	-	0.5007
Arm Span (cm)[d]		
n	61	58
LS mean change from baseline (95% CI)	4.09 (3.21, 4.98)	4.76 (3.89, 5.63)
Difference in LS mean change from baseline (95% CI)[b]	-	0.67 (−0.34, 1.67)
P-value[c]	-	0.1908
Upper Arm Length (cm)[d]		
n	61	58
LS mean change from baseline (95% CI)	0.94 (0.58, 1.30)	0.91 (0.56, 1.27)
Difference in LS mean change from baseline (95% CI)[b]	-	−0.02 (−0.43, 0.38)
P-value[c]	-	0.9070
Lower Arm (Forearm) Length (cm)[d]		
n	61	58
LS mean change from baseline (95% CI)	0.48 (0.19, 0.78)	0.63 (0.34, 0.92)
Difference in LS mean change from baseline (95% CI)[b]	-	0.15 (−0.19, 0.49)
P-value[c]	-	0.3839

表 2.7.6.5-22 52 週時の各成長データ及びベースラインからの変化量（ANCOVA モデル）（111-301 試験：FAS）（2/2）

Measure Results	Placebo (N = 61)	15 µg/kg BMN 111 (N = 60)
Lower Body (cm)[d]		
n	61	58
LS mean change from baseline (95% CI)	1.67 (1.30, 2.03)	2.36 (2.00, 2.72)
Difference in LS mean change from baseline (95% CI)[b]	-	0.69 (0.27, 1.11)
P-value[c]	-	0.0015
Upper Leg Length (Thigh) (cm)[d]		
n	61	58
LS mean change from baseline (95% CI)	1.34 (0.89, 1.79)	1.77 (1.32, 2.21)
Difference in LS mean change from baseline (95% CI)[b]	-	0.42 (−0.09, 0.94)
P-value[c]	-	0.1035
Knee to Heel Length (cm)[d]		
n	61	58
LS mean change from baseline (95% CI)	1.29 (0.98, 1.61)	2.00 (1.69, 2.30)
Difference in LS mean change from baseline (95% CI)[b]	-	0.70 (0.34, 1.07)
P-value[c]	-	0.0002
Tibial Length (cm)[d]		
n	61	58
LS mean change from baseline (95% CI)	0.73 (0.34, 1.11)	1.41 (1.03, 1.79)
Difference in LS mean change from baseline (95% CI)[b]	-	0.68 (0.24, 1.12)
P-value[c]	-	0.0027

AGV, annualized growth velocity; ANCOVA, analysis of covariance; CI, confidence interval; FAS, full analysis set; LS, least-square N, total number of subjects in treatment group; n, number of subjects.
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, baseline height Z-score and the baseline growth measure under assessment.
a: Missing assessments at Week 52 were imputed as described in the SAP (111-301 CSR, Appendix 16.1.9).
b: Difference is 15 µg/kg BMN 111 minus placebo. Change from baseline is based on the subjects with available measurements at both time points
c: Two-sided p-value.
d: Missing assessments at Week 52 were not imputed.
Seven Japanese subjects were included in the FAS, 4 in the placebo group and 3 in the BMN 111 group.
Source: Module 5.3.5.1.1-1, 111-301 CSR, Table 14.2.5.3, Table 14.2.5.4

日本人被験者

日本人 7 例の個々の成長データは、111-301 試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）Listing 16.2.6.1.1 に示した。

3) 四肢の身体比率

52 週時の四肢の身体比率のベースラインからの変化量（ANCOVA モデル）を表 2.7.6.5-23 に示す。

52 週時の四肢の身体比率［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］は、いずれも両群間で同程度であった。

表 2.7.6.5-23 52 週時の身体比率及びベースラインからの変化量（ANCOVA モデル）（111-301 試験：FAS）

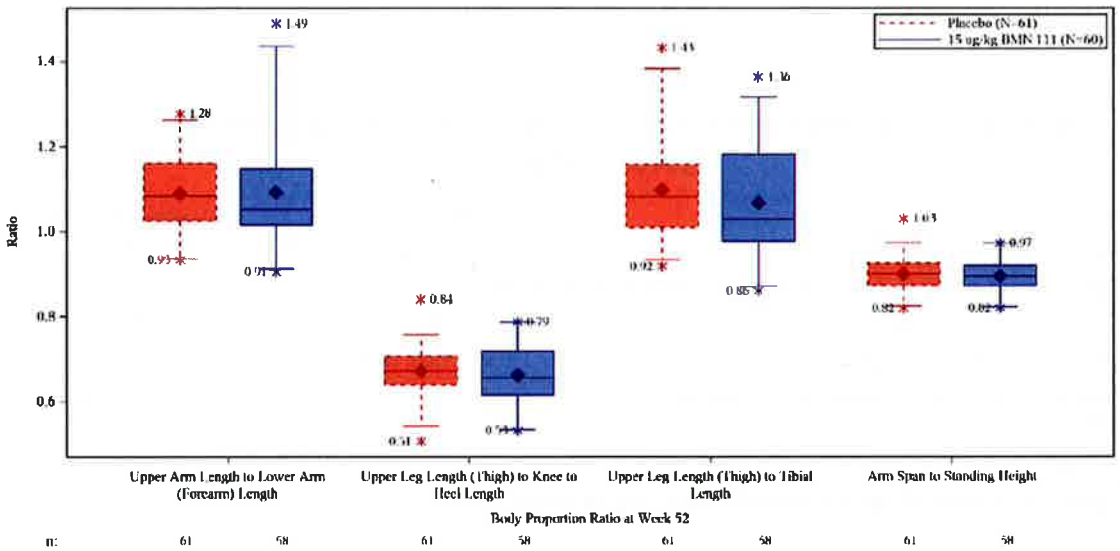
Measure Results	Placebo (N = 61)	15 µg/kg BMN 111 (N = 60)
Upper Arm Length to Lower Arm (Forearm) Length Ratio		
n	61	58
LS mean change from baseline (95% CI)	0.03 (0.00, 0.06)	0.02 (−0.01, 0.05)
Difference in LS mean change from baseline (95% CI)[a]	-	−0.01 (−0.04, 0.02)
P-value[b]	-	0.5683
Upper Leg Length (Thigh) to Knee to Heel Length Ratio		
n	61	58
LS mean change from baseline (95% CI)	0.02 (0.00, 0.04)	0.01 (0.00, 0.03)
Difference in LS mean change from baseline (95% CI)[a]	-	−0.01 (−0.02, 0.01)
P-value[b]	-	0.5678
Upper Leg Length (Thigh) to Tibial Leg Length Ratio		
n	61	58
LS mean change from baseline (95% CI)	0.03 (0.01, 0.06)	0.01 (−0.01, 0.04)
Difference in LS mean change from baseline (95% CI)[a]	-	−0.02 (−0.05, 0.01)
P-value[b]	-	0.1949
Arm Span to Standing Height Ratio		
n	61	58
LS mean change from baseline (95% CI)	0.00 (0.00, 0.01)	0.00 (−0.01, 0.00)
Difference in LS mean change from baseline (95% CI)[a]	-	−0.01 (−0.02, 0.00)
P-value[b]	-	0.1226

AGV, annualized growth velocity; ANCOVA, analysis of covariance; CI, confidence interval; FAS, full analysis set; N, total number of subjects in treatment group; n, number of subjects; LS, least-square.
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.
Missing assessments at Week 52 were not imputed.
a: Difference is 15 µg/kg BMN 111 minus placebo.
b: Two-sided p-value.
Seven Japanese subjects were included in the FAS, 4 in the placebo group and 3 in the BMN 111 group.
Source: Module 5.3.5.1.1-1, 111-301 CSR, Table 14.2.4.2, Table 14.2.4.3, Table 14.2.4.4 and Table 14.2.4.5

52 週時の身体比率のボックスプロットを図 2.7.6.5-10 に示す。

52 週の投与期間をとおして、両群間の身体比率に意義のある差は認められなかった。

図 2.7.6.5-10 52 週時の身体比率のボックスプロット（111-301 試験：FAS）



FAS, full analysis set.
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.
Seven Japanese subjects are included in the FAS, 4 in the placebo group and 3 in the BMN 111 group.
Source: Module 5.3.5.1.1-1-1, 111-301 CSR, Figure 14.2.4.1A

日本人被験者

日本人での 52 週時の四肢の身体比率に意義のある群間差は認められず、ベースラインから 52 週時までおおむね一貫していた［111-301 試験、日本人帳票（5.3.5.1.1-2）Listing 16.2.6.3］。

4) 体格指数（BMI）

52 週時の BMI のベースラインからの平均変化量（SD）は、プラセボ群が 0.88（1.14）kg/m^2、BMN 111 群が 0.63（1.10）kg/m^2 であった。BMI の Z スコアのベースラインからの平均変化量（SD）は、プラセボ群が−0.06（0.20）、BMN 111 群が−0.11（0.22）であった。

日本人被験者

日本人 7 例の 52 週時の BMI 及び BMI の Z スコアの被験者一覧を表 2.7.6.5-24 に示す。

52 週時の BMI のベースラインからの変化量は、両群ともわずかであった。

表 2.7.6.5-24 52 週時の個々の BMI 及び BMI の Z スコア
[111-301 試験：日本人被験者（FAS）]

Subject ID	Sex	Age at baseline	Baseline	Week 52	Change from baseline[a]
BMI (kg/m²)					
BMN 111					
[redacted]-1098	Female	[redacted].52	22.71	21.87	−0.84
[redacted]-1118	Female	[redacted].10	23.78	23.43	−0.35
[redacted]-1081[b]	Female	[redacted].84	31.10	-	-
Placebo					
[redacted]-1114	Female	[redacted].92	21.37	21.28	−0.09
[redacted]-1116	Male	[redacted].39	18.26	17.79	−0.47
[redacted]-1117	Female	[redacted].97	19.21	19.59	0.38
[redacted]-1089	Male	1[redacted].61	27.68	27.61	−0.07
BMI Z-Score					
BMN 111					
[redacted]-1098	Female	[redacted].52	2.51	2.18	−0.33
[redacted]-1118	Female	[redacted].10	2.31	2.08	−0.23
[redacted]-1081[b]	Female	[redacted].84	2.50	-	-
Placebo					
[redacted]-1114	Female	[redacted].92	2.23	2.00	−0.23
[redacted]-1116	Male	[redacted].39	1.73	1.33	−0.40
[redacted]-1117	Female	[redacted].97	1.32	1.18	−0.14
[redacted]-1089	Male	1[redacted].61	1.90	1.79	−0.11

BMI, body mass index; FAS, full analysis set.
a: Change from baseline was calculated manually based on 111-301, Listing 16.2.6.4.
b: Discontinued from the study on Day 15.
Source: Module 5.3.5.1.1-2, 111-301 Japan TLGs, Listing 16.2.6.4

5) 体重 Z スコアのベースラインからの変化量

52 週時の体重 Z スコアのベースラインからの平均変化量（SD）は、プラセボ群が 0.04（0.33）、BMN 111 群が 0.21（0.32）であった。

日本人被験者

日本人 7 例の 52 週時の個々の体重 Z スコアを表 2.7.6.5-25 に示す。

表 2.7.6.5-25 52 週時の個々の体重 Z スコア［111-301 試験：日本人被験者（FAS）］

Subject ID	Sex	Age at baseline	Baseline	Week 52	Change from baseline[a]
Weight (kg)					
BMN 111					
[redacted]-1098	Female	[redacted].52	−1.27	−1.62	−0.35
[redacted]-1118	Female	[redacted].10	−0.71	−0.71	0
[redacted]-1081[b]	Female	[redacted].84	−0.21	-	-
Placebo					
[redacted]-1114	Female	[redacted].92	−1.45	−1.79	−0.34
[redacted]-1116	Male	[redacted].39	−4.37	−4.73	−0.36
[redacted]-1117	Female	[redacted].97	−1.80	−1.85	−0.05
[redacted]-1089	Male	1[redacted].61	−0.28	−0.51	−0.23

FAS, full analysis set.
a: Change from baseline was calculated manually based on 111-301, Listing 16.2.6.4.
b: Discontinued from the study on Day 15.
Source: Module 5.3.5.1.1-2, 111-301 Japan TLGs, Listing 16.2.6.4

6) PedsQL

ベースライン時の介護者評価及び患者の自己評価に基づく PedsQL スコアは、プラセボ群及び BMN 111 群で同程度であった。52 週時の PedsQL スコアのベースラインからの変化量でも、すべての PedsQL 領域で介護者評価及び患者の自己評価ともに、両群間に差はみられなかった。

日本人被験者

日本人では、いずれの PedsQL 領域でも、介護者評価及び患者の自己評価ともに、両群間に明らかな差はみられなかった［111-301 試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）Listing 16.2.6.6］。

7) QoLISSY

ベースライン時の介護者評価に基づく QoLISSY スコアは、プラセボ群及び BMN 111 群でおおむね同程度であった。患者の自己評価による QoLISSY スコアは、「身体面」、「対処」、及び「身長に対する信念」の領域で両群間に差がみられた。「身体面」及び「身長に対する信念」のスコアはプラセボ群と比較して BMN 111 群で低かったが、「対処」のスコアはプラセボ群と比較して BMN 111 群で高かった。介護者評価の QoLISSY スコアは、ほとんどの領域で患者の自己評価のスコアよりも低い傾向があった。

52 週時の介護者評価に基づく QoLISSY スコアのベースラインからの変化量は、すべての QoLISSY 領域で両群間に差は認められなかった。患者の自己評価による QoLISSY スコアでは両群間に明らかな差は認められなかったが、「身長に対する信念」の領域でプラセボ群と比較して BMN 111 群でわずかにスコアの改善がみられた。この領域では、ベースライン時のスコアに両群間で差がみられたことに留意すべきである。

日本人被験者

日本人では、いずれの QoLISSY 領域でも、介護者評価及び患者の自己評価ともに、両群間に明らかな差は認められなかった［111-301 試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）Listing 16.2.6.7］。

8) WeeFIM

ベースライン時の WeeFIM スコアは両群間で同程度であった。平均スコアはすべての領域で高く、最大スコアに近かった。

52 週時の WeeFIM スコアのベースラインからの変化量は、すべての WeeFIM 領域で両群間に差は認められなかった。

日本人被験者

日本人では、いずれの WeeFIM 領域でも、介護者評価及び患者の自己評価ともに、両群間に明らかな差は認められなかった［111-301 試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）Listing 16.2.6.8］。

2.7.6.5.2.6 安全性の結果

2.7.6.5.2.6.1 有害事象

1) 有害事象の概要

有害事象の要約を表 2.7.6.5-26 に示す。

本試験では、ほとんどの被験者に 1 件以上の有害事象がみられた［プラセボ群 60/61 例（98.4%）、BMN 111 群 59/60 例（98.3%）］。治験薬との因果関係が関連ありとされた有害事象は、プラセボ群で 51 例（83.6%）、BMN 111 群で 53 例（88.3%）に認められたが、そのうち重篤又はグレード 3 以上と判断された治験薬と関連のある有害事象はなかった。

重篤な有害事象の発現例数はプラセボ群が 4 例（6.6%）、BMN 111 群が 3 例（5.0%）で、そのうち投与中断に至ったのは両群で各 2 例（3.3%）であった。いずれも治験責任医師によって、治験薬と関連なしと判断された。

いずれの投与群でも有害事象の多くはグレード 1 又はグレード 2 であり、グレード 3 はわずかであった。グレード 4 以上の有害事象は認められなかった。

BMN 111 群の 1 例（1.7%）は、有害事象［医師記載用語：注射に対する不安（PT：処置による不安）］のため治験薬の投与を中止した。プラセボ群では、有害事象のため治験薬投与又は試験を中止した被験者はいなかった。

表 2.7.6.5-26 有害事象の要約（111-301 試験：安全性解析対象集団）

	Placebo (N = 61)	15 µg/kg BMN 111 (N = 60)
Subjects with any AE, n (%)[a]	**60 (98.4)**	**59 (98.3)**
AEs leading to dose reduction	0	0
AEs leading to dose interruption	10 (16.4)	10 (16.7)
AEs leading to study drug discontinuation	0	1 (1.7)
AEs leading to study discontinuation	0	0
AEs leading to study drug or study discontinuation	0	1 (1.7)
Subjects with any SAE, n (%)[a]	**4 (6.6)**	**3 (5.0)**
SAEs leading to dose reduction	0	0
SAEs leading to dose interruption	2 (3.3)	2 (3.3)
SAEs leading to study drug discontinuation	0	0
SAEs leading to study discontinuation	0	0
SAEs leading to study drug or study discontinuation	0	0
Subjects with any treatment-related AE, n (%)[a,b]	**51 (83.6)**	**53 (88.3)**
Treatment-related SAEs	0	0
Subjects with any AE of NCI CTCAE Grade ≥ 3, n (%)[a]	**3 (4.9)**	**3 (5.0)**
Subjects who died, n (%)[a]	**0**	**0**
Subjects with any EOI, n (%)[a]		
Injection site reactions	50 (82.0)	51 (85.0)
Blood pressure decreases	3 (4.9)	8 (13.3)
Heart rate change	0	0
Hypersensitivity (SMQ Narrow Terms)	7 (11.5)	16 (26.7)
Avascular necrosis or osteonecrosis	0	0
Slipped capital femoral epiphysis	0	0
Fractures	0	1 (1.7)

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 treatment group; n, number of subjects; NCI, National Cancer Institute; SAE, serious adverse event; SMQ, standard MedDRA query.

AEs with onset or worsening after the initiation of study drug and up to 30 days after study drug discontinuation were included. 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.

a: Percentages were calculated using the total number of subjects in the safety population (N for each treatment group) 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 5.3.5.1.1-1, 111-301 CSR, Table 14.3.1.1

日本人被験者

日本人 7 例全例に 1 件以上の有害事象がみられた。有害事象の発現件数は、プラセボ群の 4 例に 19 件、BMN 111 群の 3 例に 68 件であった。BMN 111 群に発現したほとんどの有害事象（60 件）は、治験薬と関連のある ISR 事象（注射部位反応、注射部位紅斑、注射部位腫脹）であったが、重症度はいずれもグレード 1 であった［111-301 試験、日本人帳票（5.3.5.1.1-2） Table 14.3.1.1、Table 14.3.1.3］。

プラセボ群の 1 例では、4 件（嘔吐、悪心、便秘、関節痛）の有害事象のために、治験薬の投与を中断した。ただし、両群ともに試験又は治験薬の投与中止に至った有害事象はみられなかった［111-301 試験、日本人帳票（5.3.5.1.1-2）Table 14.3.1.5.1、Table 14.3.1.5.2］。

重篤な有害事象又はグレード 3 以上の有害事象は認められなかった［111-301 試験、日本人帳票（5.3.5.1.1-2）Table 14.3.1.2.1.1、Table 14.3.1.4］。

2) 比較的よくみられた有害事象

PT 別の比較的よくみられた有害事象（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）を表 2.7.6.5-27、PT 別のすべての有害事象を表 2.7.6.8-4 に示す。

全体でよくみられた有害事象（いずれかの投与群で発現割合 20%以上）は、注射部位反応（プラセボ群：47.5%、BMN 111 群：73.3%、以下同順）、注射部位紅斑（65.6%、68.3%）、注射部位腫脹（9.8%、38.3%）、上咽頭炎（29.5%、26.7%）、嘔吐（19.7%、26.7%）、頭痛（26.2%、23.3%）、及び発熱（21.3%、16.7%）であった。

曝露程度で調整した発現率は、BMN 111 群では注射部位紅斑（68.7 件/人年）、注射部位反応（39.3 件/人年）、及び注射部位腫脹（5.6 件/人年）がプラセボ群と比較して高かった。BMN 111 群と同様に、プラセボ群でも注射部位紅斑（19.9 件/人年）及び注射部位反応（3.8 件/人年）の発現率が高かった。その他の有害事象の発現率は、いずれも 2 件/人年未満であった。

表 2.7.6.5-27 PT 別の有害事象（いずれかの投与群で発現率 10%以上）（111-301 試験：安全性解析対象集団）（1/2）

PT	Placebo (N = 61)		15 µg/kg BMN 111 (N = 60)	
	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]
Total treatment exposure, person-years	-	60.93	-	57.99
Subjects with any AE	**60 (98.4)**	**2121 (34.8)**	**59 (98.3)**	**7345 (126.7)**
注射部位反応	29 (47.5)	229 (3.8)	44 (73.3)	2280 (39.3)
注射部位紅斑	40 (65.6)	1215 (19.9)	41 (68.3)	3987 (68.7)
注射部位腫脹	6 (9.8)	53 (0.9)	23 (38.3)	322 (5.6)
上咽頭炎	18 (29.5)	29 (0.5)	16 (26.7)	26 (0.4)
嘔吐	12 (19.7)	16 (0.3)	16 (26.7)	25 (0.4)
頭痛	16 (26.2)	30 (0.5)	14 (23.3)	23 (0.4)
発熱	13 (21.3)	22 (0.4)	10 (16.7)	11 (0.2)
関節痛	4 (6.6)	7 (0.1)	9 (15.0)	11 (0.2)
注射部位蕁麻疹	2 (3.3)	5 (0.1)	8 (13.3)	71 (1.2)
上気道感染	10 (16.4)	12 (0.2)	8 (13.3)	8 (0.1)
血圧低下	3 (4.9)	3 (0.0)	7 (11.7)	10 (0.2)
咳嗽	8 (13.1)	10 (0.2)	7 (11.7)	8 (0.1)
下痢	2 (3.3)	2 (0.0)	6 (10.0)	8 (0.1)
耳感染	6 (9.8)	6 (0.1)	6 (10.0)	8 (0.1)

表 2.7.6.5-27 PT 別の有害事象（いずれかの投与群で発現率 10%以上）（111-301 試験：安全性解析対象集団）（2/2）

PT	Placebo (N = 61)		15 µg/kg BMN 111 (N = 60)	
	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]
耳痛	3 (4.9)	3 (0.0)	6 (10.0)	11 (0.2)
インフルエンザ	3 (4.9)	3 (0.0)	6 (10.0)	8 (0.1)
口腔咽頭痛	4 (6.6)	4 (0.1)	6 (10.0)	13 (0.2)
中耳炎	6 (9.8)	9 (0.1)	6 (10.0)	7 (0.1)
注射部位内出血	8 (13.1)	16 (0.3)	5 (8.3)	19 (0.3)
ビタミンD欠乏	7 (11.5)	7 (0.1)	3 (5.0)	3 (0.1)
注射部位出血	7 (11.5)	15 (0.2)	2 (3.3)	4 (0.1)

AE, adverse event; m, number of events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; N, total number of subjects in treatment group; n, number of subjects with event; PT, preferred term.
AEs with onset or worsening after the initiation of study drug and up to 30 days after study drug discontinuation 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 treatment group) 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 treatment group. Multiple occurrences of an AE with the same PT for a subject were counted for each occurrence for that PT.
Source: Module 5.3.5.1.1-1, 111-301 CSR, Table 14.3.1.2.2

プラセボ群と BMN 111 群での発現割合に 5%以上の差がある有害事象を 111-301 試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）Table 14.3.1.2.2 に示した。プラセボ群と BMN 111 群での有害事象の発現割合は、注射部位反応及び注射部位腫脹を除き、いずれも両群間で同程度であった。

日本人被験者

日本人での PT 別の有害事象を表 2.7.6.5-28 に示す。

日本人 7 例全例に 1 件以上の有害事象がみられた。有害事象の発現件数は、プラセボ群の 4 例に 19 件、BMN 111 群の 3 例に 68 件であった。

BMN 111 群で最も多くみられた有害事象は注射部位反応（53 件、発現率 26.8 件/人年）であり、次いで注射部位紅斑（5 件、発現率 2.5 件/人年）が多かった。それ以外の有害事象の発現率は、両群ともに<2 件/人年であった。

表 2.7.6.5-28 PT 別の有害事象［111-301 試験：日本人被験者（安全性解析対象集団）］

PT	Placebo (N = 4)		15 µg/kg BMN 111 (N = 3)	
	Incidence n (%)[a]	Events m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Events m (rate)[b]
Total treatment exposure, person-years	-	**4.01**	-	**1.97**
Subjects with any AE	**4 (100.0)**	**19 (4.7)**	**3 (100.0)**	**68 (34.4)**
注射部位反応	1 (25.0)	1 (0.2)	2 (66.7)	53 (26.8)
注射部位紅斑	1 (25.0)	1 (0.2)	1 (33.3)	5 (2.5)
注射部位腫脹	0	0	1 (33.3)	2 (1.0)
上咽頭炎	1 (25.0)	2 (0.5)	2 (66.7)	2 (1.0)
四肢痛	0	0	1 (33.3)	2 (1.0)
胃腸炎	0	0	1 (33.3)	1 (0.5)
レンサ球菌感染	0	0	1 (33.3)	1 (0.5)
関節障害	0	0	1 (33.3)	1 (0.5)
薬疹	0	0	1 (33.3)	1 (0.5)
注射部位出血	1 (25.0)	4 (1.0)	0	0
発熱	1 (25.0)	1 (0.2)	0	0
手足口病	1 (25.0)	1 (0.2)	0	0
中耳炎	1 (25.0)	1 (0.2)	0	0
関節痛	1 (25.0)	1 (0.2)	0	0
頚部痛	1 (25.0)	1 (0.2)	0	0
接触皮膚炎	1 (25.0)	1 (0.2)	0	0
便秘	2 (50.0)	2 (0.5)	0	0
悪心	1 (25.0)	1 (0.2)	0	0
嘔吐	1 (25.0)	1 (0.2)	0	0
陰部そう痒症	1 (25.0)	1 (0.2)	0	0

AE, adverse event; m, number of events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; N, total number of subjects in treatment group; n, number of subjects with event; PT, preferred term.
AEs with onset or worsening after the initiation of study drug and up to 30 days after study drug discontinuation 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 treatment group) as the denominator. Subjects with more than one AE of the same PT grade 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 treatment group. Multiple occurrences of an AE with the same PT for a subject were counted for each occurrence for that PT.
Source: Module 5.3.5.1.1-2, 111-301 Japan TLGs, Table 14.3.1.2.1.1

3) 治験薬と関連のある有害事象

治験薬と関連のある有害事象を SOC 及び PT 別に表 2.7.6.5-29 に示す。

治験薬と関連のある有害事象の発現率は、プラセボ群（28.1 件/人年）と比較して BMN 111 群（120.5 件/人年）で多かったが、これは BMN 111 群で ISR が多くみられたことが大きく影響している。両群ともに、治験薬と関連のある有害事象の重症度は、大部分がグレード 1（軽度）であった。

全体で、4 例にグレード 2 の治験薬と関連のある有害事象がみられた。内訳は、プラセボ群の 1 例に頭痛 1 件、BMN 111 群の 3 例に注射部位反応 2 件、注射部位蕁麻疹 2 件、注射部位小水疱 1 件、頭痛 1 件（計 6 件）であり、有害事象の多くは ISR 関連事象であった。

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

表 2.7.6.5-29 SOC 及び PT 別の治験薬と関連のある有害事象
（111-301 試験：安全性解析対象集団）（1/2）

SOC PT	Placebo (N = 61)		15 µg/kg BMN 111 (N = 60)	
	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]
Subjects with any drug-related AE	**51 (83.6)**	**1713 (28.1)**	**53 (88.3)**	**6991 (120.5)**
一般・全身障害および投与部位の状態	**49 (80.3)**	**1701 (27.9)**	**51 (85.0)**	**6957 (120.0)**
注射部位反応	28 (45.9)	217 (3.6)	43 (71.7)	2270 (39.1)
注射部位紅斑	39 (63.9)	1214 (19.9)	41 (68.3)	3977 (68.6)
注射部位腫脹	6 (9.8)	53 (0.9)	23 (38.3)	321 (5.5)
注射部位蕁麻疹	2 (3.3)	5 (0.1)	7 (11.7)	70 (1.2)
注射部位内出血	7 (11.5)	12 (0.2)	5 (8.3)	19 (0.3)
注射部位腫瘤	1 (1.6)	1 (0.0)	4 (6.7)	34 (0.6)
疲労	0	0	2 (3.3)	2 (0.0)
注射部位硬結	0	0	2 (3.3)	2 (0.0)
注射部位炎症	1 (1.6)	17 (0.3)	2 (3.3)	3 (0.1)
注射部位疼痛	4 (6.6)	101 (1.7)	2 (3.3)	7 (0.1)
注射部位発疹	0	0	2 (3.3)	3 (0.1)
注射部位小水疱	3 (4.9)	14 (0.2)	2 (3.3)	28 (0.5)
注射部位変色	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)
注射部位出血	7 (11.5)	13 (0.2)	1 (1.7)	1 (0.0)
注射部位そう痒感	4 (6.6)	50 (0.8)	1 (1.7)	218 (3.8)
発熱	1 (1.6)	1 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.0)
注射部位血腫	1 (1.6)	3 (0.0)	0	0
臨床検査	**3 (4.9)**	**3 (0.0)**	**7 (11.7)**	**9 (0.2)**
血圧低下	3 (4.9)	3 (0.0)	7 (11.7)	9 (0.2)
胃腸障害	**0**	**0**	**5 (8.3)**	**7 (0.1)**
嘔吐	0	0	4 (6.7)	4 (0.1)
悪心	0	0	2 (3.3)	2 (0.0)
腹痛	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)
神経系障害	**2 (3.3)**	**2 (0.0)**	**5 (8.3)**	**8 (0.1)**
浮動性めまい	0	0	3 (5.0)	3 (0.1)
頭痛	2 (3.3)	2 (0.0)	2 (3.3)	3 (0.1)
嗜眠	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)
片頭痛	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)
血管障害	**0**	**0**	**2 (3.3)**	**3 (0.1)**
低血圧	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)
蒼白	0	0	1 (1.7)	2 (0.0)

表 2.7.6.5-29 SOC 及び PT 別の治験薬と関連のある有害事象
（111-301 試験：安全性解析対象集団）（2/2）

SOC PT	Placebo (N = 61)		15 µg/kg BMN 111 (N = 60)	
	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]
耳および迷路障害	**2 (3.3)**	**2 (0.0)**	**1 (1.7)**	**1 (0.0)**
耳痛	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)
耳不快感	1 (1.6)	1 (0.0)	0	0
耳漏	1 (1.6)	1 (0.0)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	**1 (1.6)**	**1 (0.0)**	**1 (1.7)**	**1 (0.0)**
処置によるめまい	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)
関節脱臼	1 (1.6)	1 (0.0)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	**0**	**0**	**1 (1.7)**	**3 (0.1)**
関節障害	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)
四肢痛	0	0	1 (1.7)	2 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0**	**0**	**1 (1.7)**	**1 (0.0)**
口腔咽頭痛	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	**0**	**0**	**1 (1.7)**	**1 (0.0)**
多汗症	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)
感染症および寄生虫症	**2 (3.3)**	**2 (0.0)**	**0**	**0**
上咽頭炎	2 (3.3)	2 (0.0)	0	0
代謝および栄養障害	**2 (3.3)**	**2 (0.0)**	**0**	**0**
低ナトリウム血症	1 (1.6)	1 (0.0)	0	0
ビタミンD欠乏	1 (1.6)	1 (0.0)	0	0

AE, adverse event; m, number of events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; N, total number of subjects in treatment group; n, number of subjects with event; PT, preferred term; SOC, system organ class.
Treatment-related AEs with onset or worsening after the initiation of study drug and up to 30 days after study drug discontinuation 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 treatment group) as the denominator. Subjects with more than one drug-related AE of the same SOC/PT were counted only once for that SOC/PT.
b: Exposure-adjusted event rates were calculated by dividing the total number of events (m) by the total treatment exposure in each treatment group. Multiple occurrences of a drug-related AE with the same SOC/PT for a subject were counted for each occurrence for that SOC/PT.
Source: Module 5.3.5.1.1-1, 111-301 CSR, Table 14.3.1.3

日本人被験者

日本人での SOC 及び PT 別の治験薬と関連のある有害事象を表 2.7.6.5-30 に示す。

日本人 7 例のうち、4 例に治験薬と関連のある有害事象がみられ、プラセボ群で 1 例に 2 件（注射部位出血が 2 件、発現率 0.5 件/人年）、BMN 111 群で 3 例に 63 件（発現率 31.9 件/人年）であった。全体集団の結果と同様に BMN 111 群で発現率が高かったが、この差は主に ISR の発現件数（注射部位反応 53 件、注射部位紅斑 5 件、注射部位腫脹 2 件）に影響を受けている。

ISR 以外の治験薬と関連のある有害事象の発現件数は、両群ともにわずかであった。

両群ともに、治験薬と関連のある有害事象の重症度は、いずれもグレード 1 であった。

表 2.7.6.5-30 SOC 及び PT 別の治験薬と関連のある有害事象
[111-301 試験：日本人被験者（安全性解析対象集団）]

SOC PT	Placebo (N = 4)		15 µg/kg BMN 111 (N = 3)	
	Incidence n (%)[a]	Events m (rate)[b]	Incidence n (%)	Events m (rate)
Subjects with any treatment-related AE	**1 (25.0)**	**2 (0.5)**	**3 (100.0)**	**63 (31.9)**
一般・全身障害および投与部位の状態	**1 (25.0)**	**2 (0.5)**	**2 (66.7)**	**60 (30.4)**
注射部位反応	0	0	2 (66.7)	53 (26.8)
注射部位紅斑	0	0	1 (33.3)	5 (2.5)
注射部位腫脹	0	0	1 (33.3)	2 (1.0)
注射部位出血	1 (25.0)	2 (0.5)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	**0**	**0**	**1 (33.3)**	**3 (1.5)**
関節障害	0	0	1 (33.3)	1 (0.5)
四肢痛	0	0	1 (33.3)	2 (1.0)

AE, adverse event; m, number of events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; N, total number of subjects in treatment group; n, number of subjects with event; PT, preferred term; SOC, system organ class.
Treatment-related AEs with onset or worsening after the initiation of study drug and up to 30 days after study drug discontinuation 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 Japanese subjects in the safety population (N for each treatment group) as the denominator. Subjects with more than one drug-related AE of the same SOC/PT were counted only once for that SOC/PT.
b: Exposure-adjusted event rates were calculated by dividing the total number of events (m) by the total treatment exposure in each treatment group. Multiple occurrences of a drug-related AE with the same SOC/PT for a subject were counted for each occurrence for that SOC/PT.
Source: Module 5.3.5.1.1-2, 111-301 Japan TLGs, Table 14.3.1.3

4) 軟骨無形成症（ACH）に関連する有害事象

ACH に関連する有害事象を表 2.7.6.5-31 に示す。

全体の ACH に関連する有害事象の発現割合及び曝露程度で調整した発現率は、BMN 111 群とプラセボ群で同程度であった。最も多くみられた有害事象は、いずれの投与群も頭痛［プラセボ群 16 例（26.2%）、BMN 111 群 14 例（23.3%）］であった。ACH に関連する重要な神経学的合併症として、頭蓋内圧上昇及び脊髄圧迫がプラセボ群で各 1 例に認められた。

表 2.7.6.5-31 軟骨無形成症に関連する有害事象（111-301 試験：安全性解析対象集団）

SOC PT	Placebo (N = 61*)		15 µg/kg BMN 111 (N = 60*)	
	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]
Total treatment exposure, person-years	-	**60.93**	-	**57.99**
Subjects with any ACH-related AE	**34* (55.7)**	**87 (1.4)**	**35* (58.3)**	**94 (1.6)**
神経系障害	**20 (32.8)**	**36 (0.6)**	**17 (28.3)**	**27 (0.5)**
頭痛	16 (26.2)	30 (0.5)	14 (23.3)	23 (0.4)
錯感覚	1 (1.6)	1 (0.0)	2 (3.3)	2 (0.0)
注意力障害	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)
反射亢進	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)
感覚鈍麻	2 (3.3)	2 (0.0)	0	0
頭蓋内圧上昇	1 (1.6)	1 (0.0)	0	0
睡眠の質低下	1 (1.6)	1 (0.0)	0	0
脊髄圧迫	1 (1.6)	1 (0.0)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	**12* (19.7)**	**19 (0.3)**	**16* (26.7)**	**24 (0.4)**
関節痛	4 (6.6)*	7 (0.1)	9 (15.0)	11 (0.2)
四肢痛	4 (6.6)	4 (0.1)	5 (8.3)*	8 (0.1)
頚部痛	2 (3.3)*	2 (0.0)	2 (3.3)	3 (0.1)
関節障害	0	0	1 (1.7)*	1 (0.0)
背部痛	3 (4.9)	4 (0.1)	1 (1.7)	1 (0.0)
膝関節変形	1 (1.6)	1 (0.0)	0	0
筋骨格硬直	1 (1.6)	1 (0.0)	0	0
感染症および寄生虫症	**12* (19.7)**	**16 (0.3)**	**12 (20.0)**	**16 (0.3)**
耳感染	6 (9.8)	6 (0.1)	6 (10.0)	8 (0.1)
中耳炎	6 (9.8)*	9 (0.1)	6 (10.0)	7 (0.1)
急性中耳炎	1 (1.6)	1 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.0)
耳および迷路障害	**7 (11.5)**	**10 (0.2)**	**10 (16.7)**	**20 (0.3)**
耳痛	3 (4.9)	3 (0.0)	6 (10.0)	11 (0.2)
耳漏	3 (4.9)	5 (0.1)	3 (5.0)	6 (0.1)
鼓膜穿孔	1 (1.6)	1 (0.0)	2 (3.3)	2 (0.0)
中耳滲出液	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)
聴力低下	1 (1.6)	1 (0.0)	0	0
胃腸障害	**1 (1.6)**	**1 (0.0)**	**1 (1.7)**	**1 (0.0)**
転位歯	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)
齲歯	1 (1.6)	1 (0.0)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**0**	**1 (1.7)**	**1 (0.0)**
歩行障害	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)
精神障害	**2 (3.3)**	**2 (0.0)**	**1 (1.7)**	**1 (0.0)**
遺尿	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)
注意欠陥多動性障害	1 (1.6)	1 (0.0)	0	0
うつ病	1 (1.6)	1 (0.0)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**2 (3.3)**	**3 (0.0)**	**1 (1.7)**	**4 (0.1)**
アデノイド肥大	1 (1.6)	1 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.0)
睡眠時無呼吸症候群	1 (1.6)	1 (0.0)	1 (1.7)	3 (0.1)
副鼻腔障害	1 (1.6)	1 (0.0)	0	0

AE, adverse event; m, number of events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; N, total number of subjects in treatment group; n, number of subjects with event; PT, preferred term; SOC, system organ class.
AEs with onset or worsening after the initiation of study drug and up to 30 days after study drug discontinuation were included. AEs were coded using MedDRA version 22.0 (MedDRA/J version 22.0 for Japanese translation).
Achondroplasia-related PTs were identified via medical review of unique PTs.
a: Percentages were calculated using the total number of subjects in the safety population (N for each treatment group) as the denominator. Subjects with more than one AE of the same SOC/PT were counted only once for that SOC/PT.
b: Exposure-adjusted event rates were calculated by dividing the total number of events (m) by the total treatment exposure in each treatment group. Multiple occurrences of an AE with the same SOC/PT for a subject were counted for each occurrence for that SOC/PT.
*One Japanese subject each was included.
Source: Module 5.3.5.1.1-1, 111-301 CSR, Table 14.3.1.6, Module 5.3.5.1.1-2, 111-301 Japan TLGs, Table 14.3.1.6

5) 重症度別の有害事象

グレード別の有害事象の発現割合及び曝露程度で調整した発現率を表 2.7.6.5-32 に示す。

グレード別の有害事象の発現例数は、プラセボ群が 60 例（98.4%）、BMN 111 群が 59 例（98.3%）であり、両群で同程度であった。いずれの群でも、有害事象の大部分はグレード 1 又はグレード 2 であった。グレード 3 の有害事象は両群の各 3 例に認められた。

グレード 2（最悪時の CTCAE グレード）の有害事象の発現例数は、プラセボ群（24 例、39.3%）と比較して BMN 111 群（19 例、31.7%）で少なかった。主なグレード 2 の有害事象は、発熱［プラセボ群：2 例（3.3%）、BMN 111 群：3 例（5.0%）、以下同順］、上咽頭炎［3 例（4.9%）、3 例（5.0%）］、上気道感染［5 例（8.2%）、2 例（3.3%）］、中耳炎［3 例（4.9%）、0 例］、頭痛［3 例（4.9%）、3 例（5.0%）］、及び関節痛［3 例（4.9%）、2 例（3.3%）］であった［111-301 試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）Table 14.3.1.2.1.2］。

グレード 3 の有害事象の発現割合は、両群で同程度であった［プラセボ群 3 例（4.9%）、BMN 111 群 3 例（5.0%）］。グレード 3（最悪時の CTCAE グレード）の有害事象の内訳は、BMN 111 群ではインフルエンザ、橈骨骨折、及び睡眠時無呼吸症候群が各 1 例（1.7%）、プラセボ群では中耳炎、虫垂炎、頭蓋内圧上昇、脊髄圧迫、アデノイド肥大が各 1 例（1.6%）であった［111-301 試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）Table 14.3.1.2.1.2］。グレード 3 の有害事象は、いずれも BMN 111 と関連なしと判断され、いずれも投与中止には至らなかった。

グレード 4 以上の有害事象はいずれの投与群でも認められなかった。

表 2.7.6.5-32 グレード別の有害事象の発現割合及び曝露程度で調整した発現率（111-301 試験：安全性解析対象集団）

NCI CTCAE Grade	Placebo (N = 61)		15 µg/kg BMN 111 (N = 60)	
	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]
Subjects with any AE	**60 (98.4)**	**2121 (34.8)**	**59 (98.3)**	**7345 (126.7)**
Grade 1	59 (96.7)	2059 (33.8)	58 (96.7)	7294 (125.8)
Grade 2	24 (39.3)	57 (0.9)	19 (31.7)	46 (0.8)
Grade 3	3 (4.9)	5 (0.1)	3 (5.0)	5 (0.1)
Grade > 3	0	0	0	0

AE, adverse event; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; m, number of events; N, total number of subjects in treatment group; n, number of subjects with event; NCI, National Cancer Institute.
AEs with onset or worsening after the initiation of study drug and up to 30 days after study drug discontinuation were included.
a: Percentages were calculated using the total number of subjects in the safety population (N for each treatment group) as the denominator. Subjects with more than one AE of the same NCI CTCAE grade were counted only once for that NCI CTCAE grade.
b: Exposure-adjusted event rates were calculated by dividing the total number of events (m) by the total treatment exposure in each treatment group. Multiple occurrences of an AE with the same NCI CTCAE grade for a subject were counted for each occurrence for that NCI CTCAE grade.
Source: Module 5.3.5.1.1-1, 111-301 CSR, Table 14.3.1.2.1.1

日本人被験者

日本人でのグレード別の有害事象の発現割合及び曝露程度で調整した発現率を表 2.7.6.5-33 に示す。

日本人 7 例で認められた有害事象は、いずれもグレード 1 又は 2 であり、グレード 3 以上の有害事象は両群ともに認められなかった。グレード 2 の有害事象は、プラセボ群の 2 例に発現した手足口病、中耳炎、関節痛、便秘（各 1 件）であった。BMN 111 群ではグレード 2 の有害事象はみられなかった。

表 2.7.6.5-33 グレード別の有害事象の発現割合及び曝露程度で調整した発現率［111-301 試験：日本人被験者（安全性解析対象集団）］

NCI CTCAE Grade	Placebo (N = 4)		15 µg/kg BMN 111 (N = 3)	
	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]
Subjects with any AE	4 (100.0)	19 (4.7)	3 (100.0)	68 (34.4)
Grade 1	3 (75.0)	15 (3.7)	3 (100.0)	68 (34.4)
Grade 2	2 (50.0)	4 (1.0)	0	0

AE, adverse event; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; m, number of events; N, total number of subjects in treatment group; n, number of subjects with event; NCI, National Cancer Institute.
AEs with onset or worsening after the initiation of study drug and up to 30 days after study drug discontinuation were included.
a: Percentages were calculated using the total number of subjects in the safety population (N for each treatment group) as the denominator. Subjects with more than one AE of the same NCI CTCAE grade were counted only once for that SOC/PT/NCI CTCAE grade.

b: Exposure-adjusted event rates were calculated by dividing the total number of events (m) by the total treatment exposure in each treatment group. Multiple occurrences of an AE with the same NCI CTCAE grade for a subject were counted for each occurrence for that NCI CTCAE grade.
Source: Module 5.3.5.1.1-2, 111-301 Japan TLGs, Table 14.3.1.2.1.1

6) 死亡

本試験では、死亡例は認められなかった。

7) その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現割合を SOC 及び PT 別に表 2.7.6.5-34 に、重篤な有害事象の被験者一覧を表 2.7.6.5-35 に示す。

プラセボ群 4 例（6.6%）及び BMN 111 群 3 例（5.0%）の計 7 例に 9 件の重篤な有害事象が発現した。重篤な有害事象として報告された事象は、いずれも ACH 小児患者で予想された事象であった。重篤な有害事象は、いずれも治験薬と関連なしと判断され、すべて回復した。重篤な有害事象 9 件の叙述は 2.7.6.5.4 項に示す。

日本人被験者

日本人 7 例に、重篤な有害事象は発現しなかった。

表 2.7.6.5-34 SOC 及び PT 別の重篤な有害事象（111-301 試験：安全性解析対象集団）

SOC PT	Placebo (N = 61)	15 µg/kg BMN 111 (N = 60)
Subjects with any SAE、n (%)[a]	**4 (6.6)**	**3 (5.0)**
感染症および寄生虫症、n (%)[a]	**1 (1.6)**	**1 (1.7)**
インフルエンザ	0	1 (1.7)
虫垂炎	1 (1.6)	0
傷害、中毒および処置合併症、n (%)[a]	**0**	**1 (1.7)**
橈骨骨折	0	1 (1.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害、n (%)[a]	**2 (3.3)**	**1 (1.7)**
アデノイド肥大	1 (1.6)	1 (1.7)
睡眠時無呼吸症候群	0	1 (1.7)
呼吸困難	1 (1.6)	0
神経系障害、n (%)[a]	**1 (1.6)**	**0**
頭蓋内圧上昇	1 (1.6)	0
脊髄圧迫	1 (1.6)	0

AE, adverse event; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; N, total number of subjects in treatment group; n, number of subjects with the event; PT, preferred term; SAE, serious adverse event; SOC, system organ class.
Serious AEs with onset or worsening after the initiation of study drug and up to 30 days after study drug discontinuation 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 treatment group) as the denominator. Subjects with more than one SAE of the same SOC/PT were counted only once for that SOC/PT.
Source: Module 5.3.5.1.1-1, 111-301 CSR, Table 14.3.1.4

表 2.7.6.5-35 重篤な有害事象の被験者一覧（111-301 試験：安全性解析対象集団）

Subject ID/ Age/Sex	Adverse Event (SOC/PT)	Onset/Stop Day	CTCAE Grade	Relationship to Study Drug	Action Taken with Study Drug(Other)	Outcome
[redacted]-1048/ [redacted].69/M	Appendicitis (感染症および寄生虫症／虫垂炎)	141 / 144	3	Not related	Dose not changed (Concomitant Medication)	Recovered/ resolved [Hospitalization]
[redacted]-1020/ [redacted].22/M	Breathing difficulty (呼吸器、胸郭および縦隔障害／呼吸困難)	192 / 196	2	Not related	Drug interrupted	Recovered/ resolved [Hospitalization]
[redacted]-1084/ [redacted].71/F	Spinal Cord Compression (神経系障害／脊髄圧迫)	310 / 398	3	Not related	Dose not changed (Lumbar Laminectomy, Surgery planned)	Recovered/ resolved [Hospitalization]
	Intracranial Hypertension (神経系障害／頭蓋内圧上昇)	337 / 338	3	Not related	Dose Not Changed (Endoscopic Ventriculostomy)	Recovered/ resolved [Hospitalization]
[redacted]-1036/ [redacted].52/M	Adeno-tonsilar hypertrophy (呼吸器、胸郭および縦隔障害／アデノイド肥大)	350 / 351	3	Not related	Drug interrupted (Concomitant Medication, Adeno-tonsilect omy)	Recovered/ resolved [Hospitalization]
[redacted]-1035/ [redacted].22/M	Influenza A (感染症および寄生虫症／インフルエンザ)	208 / 221	3	Not related	Drug interrupted (Concomitant Medication)	Recovered/ resolved [Hospitalization]
[redacted]-1075/ [redacted].43/F	Worsening Obstructive Sleep Apnea (呼吸器、胸郭および縦隔障害／睡眠時無呼吸症候群)	78 / 90	3	Not related	Drug interrupted (Concomitant Medication, BiPAP initiation)	Recovered/ resolved [Hospitalization]
	Adenoid hypertrophy (呼吸器、胸郭および縦隔障害／アデノイド肥大)	79 / 109	2	Not related	Drug interrupted (Concomitant Medication, Adenoidectomy, (Elective Procedure))	Recovered/ resolved [Hospitalization]
[redacted]-1119/ [redacted].49/M	Distal radial fracture left arm (傷害、中毒および処置合併症／橈骨骨折)	338 / Ongoing	3	Not related	Dose not changed (Concomitant Medication)	Recovering/ resolving [Hospitalization]

CTCAE, common terminology criteria for adverse events; F, female; M, male; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC, system organ class; PT, preferred term.
Mapping was based on MedDRA version 22.0 (MedDRA/J version 22.0 for Japanese translation).
Source: Module 5.3.5.1.1-1, 111-301 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）

有害事象のために治験薬の投与中止に至った被験者は、BMN 111 群の 1 例（1.7%）のみであった（PT：処置による不安）。有害事象又は重篤な有害事象のために治験薬の投与中断に至った被験者数は、プラセボ群と BMN 111 群で同数であった（有害事象が各 10 例、重篤な有害事象が各 2 例）。投与中断に至った有害事象のうち、プラセボ群の頭痛（グレード 2）及び BMN 111 群の発熱（グレード 1）の各 1 件が、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。事象はいずれも消失した。

日本人被験者

プラセボ群の 1 例が、4 件の有害事象（関節痛、便秘、悪心、嘔吐）のため治験薬の投与を中断した。4 件の治験薬の投与中断に至った有害事象はグレード 1 又は 2 であり、治験責任医師より治験薬と関連なしと判断された。事象はいずれも消失した［111-301 試験、日本人帳票（5.3.5.1.1-2）Listing 16.2.7.5］。治験薬の投与中止に至った有害事象はみられなかった。

9) 注目すべき事象

(4) 注射部位反応

- ISR

ISR の発現件数は、プラセボ群が 1776 件、BMN 111 群が 6983 件であった。1 件を除き、BMN 111 群では ISR による治験薬の投与中断は必要とされなかった［プラセボ群 1772/1776 件（99.8%）、BMN 111 群 6982/6983 件（99.99%）］。また、ISR のために治験薬を投与中止した被験者はいなかった［111-301 試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）Table 14.3.1.7.1.1］。

BMN 111 群で最も多くみられた ISR は注射部位反応（44 例、2280 件）であり、次いで注射部位紅斑（41 例、3988 件）、注射部位腫脹（23 例、322 件）が多かった［111-301 試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）Table 14.3.1.7.1.1］。

ほとんどの ISR はグレード 1 であり、グレード 2 の ISR は BMN 111 群の 2 例に 5 件（注射部位反応 2 件、注射部位蕁麻疹 2 件、注射部位小水疱 1 件）発現した。グレード 3 以上の ISR はみられなかった。

日本人被験者

日本人 7 例のうち、3 例に ISR が発現した。プラセボ群では、1 例に 6 件の ISR（注射部位出血 4 件、注射部位反応 1 件、注射部位紅斑 1 件）が発現した。BMN 111 群では、2 例に 60 件の ISR（注射部位反応 53 件、注射部位紅斑 5 件、注射部位腫脹 2 件）が発現した。両群ともに、発現した ISR はいずれもグレード 1 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、Table 14.3.1.7.1.1］。

- ISR 症状

PT 別の ISR 症状の発現割合及び曝露程度で調整した発現率を表 2.7.6.5-36 に示す。

ISR 症状を発現した被験者数は、プラセボ群が 50 例（82.0%）、BMN 111 群が 51 例（85.0%）で同程度であったが、ISR 症状の発現件数はプラセボ群（2032 件）と比較して BMN 111 群（9286 件）で多かった。これらの事象はいずれも一過性かつ非重篤であり、大部分は治療介入なしに消失した。

表 2.7.6.5-36 PT 別の ISR 症状の発現割合及び曝露程度で調整した発現率（111-301 試験：安全性解析対象集団）

PT	Placebo (N = 61)		15 µg/kg BMN 111 (N = 60)	
	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]
Total treatment exposure, person-years	-	**60.93**	-	**57.99**
Subjects with any injection site reaction symptom	**50 (82.0)**	**2032 (33.4)**	**51 (85.0)**	**9286 (160.1)**
注射部位紅斑	42 (68.9)	1403 (23.0)	45 (75.0)	6065 (104.6)
注射部位腫脹	18 (29.5)	134 (2.2)	32 (53.3)	1572 (27.1)
注射部位反応	6 (9.8)	14 (0.2)	19 (31.7)	438 (7.6)
注射部位蕁麻疹	6 (9.8)	56 (0.9)	15 (25.0)	443 (7.6)
注射部位内出血	15 (24.6)	27 (0.4)	9 (15.0)	32 (0.6)
注射部位腫瘤	2 (3.3)	2 (0.0)	8 (13.3)	176 (3.0)
注射部位そう痒感	6 (9.8)	154 (2.5)	7 (11.7)	340 (5.9)
注射部位発疹	0	0	6 (10.0)	8 (0.1)
注射部位疼痛	9 (14.8)	166 (2.7)	5 (8.3)	150 (2.6)
注射部位出血	12 (19.7)	30 (0.5)	3 (5.0)	10 (0.2)
注射部位硬結	0	0	3 (5.0)	7 (0.1)
注射部位炎症	1 (1.6)	22 (0.4)	3 (5.0)	6 (0.1)
注射部位小水疱	3 (4.9)	15 (0.2)	3 (5.0)	31 (0.5)
注射部位変色	4 (6.6)	5 (0.1)	2 (3.3)	4 (0.1)
注射部位不快感	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)
注射部位血腫	1 (1.6)	3 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.0)
注射部位浮腫	1 (1.6)	1 (0.0)	1 (1.7)	2 (0.0)

AE, adverse event; ISR, injection site reaction; m, number of events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; N, total number of subjects in treatment group; n, number of subjects with event; PT, preferred term.

AEs with onset or worsening after the initiation of study drug and up to 30 days after study drug discontinuation 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 treatment group) 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 treatment group. Multiple occurrences of an AE with the same PT for a subject were counted for each occurrence for that PT.

Source: Module 5.3.5.1.1-1, 111-301 CSR, Table 14.3.1.7.8

日本人被験者

日本人7例のうち、3例にISR症状が発現した。プラセボ群では、1例に7件のISR症状（注射部位出血5件、注射部位腫脹1件、注射部位紅斑1件）が発現した。BMN 111群では、2例に113件のISR症状（注射部位紅斑58件、注射部位腫脹55件）が発現した。両群ともに、発現したISR症状はいずれもグレード1であった［111-301試験、日本人帳票（5.3.5.1.1-2）Listing 16.2.7.15］。

(5) 血圧低下

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2.7.6.5-37に示す。

CNPには血管緊張に対する生物学的作用があり、BMN 111が末梢血管拡張薬として作用する可能性がある。そのため、最初の3日間（Day 1～3の来院時）は血圧及び脈拍数を投与後2時間まで、その後の来院時は投与後1時間まで頻回に測定した。

本試験では、血圧低下及び低血圧の2つのPTで血圧低下事象を検索した。血圧低下事象を発現した被験者数は、プラセボ群が3例（4.9%）3件、BMN 111群が8例（13.3%）11件であった。発現した血圧低下事象は、1例を除き、いずれも無症候性であった。BMN 111群の1例のみ、血圧低下に浮動性めまい、蒼白、及び悪心・嘔吐の症状を伴ったが、治療介入なしに消失した。

血圧低下事象の初回発現までの平均時間（SD）は、プラセボ群が2.3（1.2）日（中央値：3日、範囲：1～3日）、BMN 111群が58.9（81.3）日（中央値：7日、範囲：1～184日）であった。1件を除き、BMN 111群で発現した事象は、いずれも発現から1時間以内に消失した（1件は2時間以内に消失）。血圧低下事象は、いずれも一過性かつグレード1（軽度）であり、治療介入なしに消失した。血圧低下事象のために治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。

また、血圧低下に関連する可能性のあるPTを評価するために、本試験で発現したすべての有害事象を精査し、血圧低下に関連する事象として以下を特定した：疲労［プラセボ群：0例、BMN 111群：4例（6.7%）に4件（以下同順）］、悪心［4例（6.6%）に6件、3例（5.0%）に3件］、失神寸前の状態（発現中に血圧低下なし）［0例、2例（3.3%）に2件］、及び浮動性めまい［1例（1.6%）に1件、4例（6.7%）に5件（浮動性めまい4件、処置によるめまい1件）］。意識消失、霧視、失神、及び冷汗は認められなかった。BMN 111群で発現した上記の事象は、悪心（1件）、採血に関連する失神寸前の状態（2件）、浮動性めまい（1件）、及び処置によるめまい（1件）の計5件を除き、いずれも自宅で発現したため、血圧測定値は得られなかった。

心拍数の変化に関連する有害事象は認められなかった。

報告された血圧低下事象は、いずれも事前に定義した血圧低下の閾値（SBPが70 mmHg＋2×年齢未満に低下、又はDBPが40 mmHg未満に低下）を下回らなかった。

表 2.7.6.5-37 PT 別の血圧低下事象（111-301 試験：安全性解析対象集団）

PT	Placebo (N = 61)		15 µg/kg BMN 111 (N = 60)	
	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]
Total treatment exposure, person-years	-	**60.93**	-	**57.99**
Subjects with any blood pressure decrease AE[c]	**3 (4.9)**	**3 (0.0)**	**8 (13.3)**	**11 (0.2)**
血圧低下	3 (4.9)	3 (0.0)	7 (11.7)	10 (0.2)
低血圧	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)

AE, adverse event; m, number of events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; N, total number of subjects in treatment group; n, number of subjects with event; PT, preferred term.
AEs with onset or worsening after the initiation of study drug and up to 30 days after study drug discontinuation 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 treatment group) 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 treatment group. Multiple occurrences of an AE with the same PT for a subject were counted for each occurrence for that PT.
c: PTs included for blood pressure decreases: blood pressure ambulatory decreased, blood pressure decreased, blood pressure diastolic decreased, blood pressure orthostatic decreased, blood pressure systolic decreased, blood pressure systolic inspiratory decreased, diastolic hypotension, hypotension, and orthostatic hypotension (Note: 111-301 CSR, Table 14.3.1.7.2 lists this as Hypotension).
Source: Module 5.3.5.1.1-1, 111-301 CSR, Table 14.3.1.7.2

日本人被験者

日本人 7 例に、血圧低下事象は認められなかった。

(6) 過敏症

PT 別の過敏症（SMQ 狭義用語）の発現割合及び曝露程度で調整した発現率を表 2.7.6.5-38 に示す。

過敏症の発現割合は、プラセボ群（7 例、11.5%）と比較して BMN 111 群（16 例、26.7%）で多かった。これには、BMN 111 群で注射部位蕁麻疹の発現が多かったことが影響している。

表 2.7.6.5-38 PT 別の過敏症（SMQ 狭義用語）（111-301 試験：安全性解析対象集団）

PT	Placebo (N = 61)		15 µg/kg BMN 111 (N = 60)	
	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]
Total treatment exposure, person-years	-	**60.93**	-	**57.99**
Subjects with any hypersensitivity (SMQ narrow terms)	**7 (11.5)**	**13 (0.2)**	**16 (26.7)**	**81 (1.4)**
注射部位蕁麻疹	2 (3.3)	5 (0.1)	8 (13.3)	71 (1.2)
注射部位発疹	0	0	3 (5.0)	5 (0.1)
アレルギー性皮膚炎	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)
薬疹	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)
口唇腫脹	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)
発疹	1 (1.6)	1 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.0)
そう痒性皮疹	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)
アトピー性皮膚炎	1 (1.6)	1 (0.0)	0	0
接触皮膚炎	1 (1.6)	1 (0.0)	0	0
過敏症	1 (1.6)	4 (0.1)	0	0
アレルギー性鼻炎	1 (1.6)	1 (0.0)	0	0

AE, adverse event; m, number of events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; N, total number of subjects in treatment group; n, number of subjects with event; PT, preferred term; SMQ, standardized MedDRA query.
AEs with onset or worsening after the initiation of study drug and up to 30 days after study drug discontinuation 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 treatment group) 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 treatment group. Multiple occurrences of an AE with the same PT for a subject were counted for each occurrence for that PT.
Source: Module 5.3.5.1.1-1, 111-301 CSR, Table 14.3.1.7.4

過敏症の重症度は、1 例を除き、いずれもグレード 1 であった。BMN 111 群の 1 例では、グレード 2 の注射部位蕁麻疹が 2 件発現した。グレード 3 以上の過敏症はみられず、アナフィラキシーの NIAID/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。

SMQ（狭義用語）で最も多くみられた過敏症（PT）は、注射部位蕁麻疹［プラセボ群：2 例（3.3%）5 件、BMN 111 群：8 例（13.3%）71 件］であり、次いで注射部位発疹［プラセボ群：0 例、BMN 111 群：3 例（5.0%）5 件］であった。

日本人被験者

日本人 7 例のうち、2 例に 2 件の過敏症事象が発現した。内訳は、プラセボ群の 1 例にグレード 1 の接触皮膚炎、BMN 111 群の 1 例にグレード 1 の薬疹であり、いずれも治験薬と関連なしと判断された［111-301 試験、日本人帳票（5.3.5.1.1-2）Listing 16.2.7.10］。

(7) 骨折

BMN 111 群の 1 例に重篤な有害事象として骨折が 1 件認められた。試験期間をとおして、その他に骨折は報告されなかった。重篤な有害事象の叙述は 2.7.6.5.4 項に示す。

日本人被験者

日本人 7 例に骨折は認められなかった。

2.7.6.5.2.6.2 臨床検査

1) 血液学的検査

血液学的検査に関連する CTCAE グレードの変動は、両群ともに、ほぼすべての項目で基準値又はグレード 1（ベースライン）からグレード 1 又は 2（投与後）への変動であった（表 2.7.6.5-39）。全体として、血液学的検査値の平均値に臨床的に意義のある変化は認められなかった。投与群間で一定の傾向はみられず、血液学的検査に関連するグレード 3 以上の有害事象は認められなかった。

日本人被験者

日本人 7 例では、血液学的検査の幾つかの項目で基準値（ベースライン）からグレード 1 又は 2（投与後）への変動がみられたが、明らかな傾向は認められなかった（日本人での変動は、表 2.7.6.5-39 に＊で示した）。血液学的検査に関連する有害事象は認められなかった［111-301 試験、日本人帳票（5.3.5.1.1-2）Table 14.3.5.2.2］。

表 2.7.6.5-39 血液学的検査のベースラインから投与後最悪時の CTCAE グレード変動（111-301 試験：安全性解析対象集団）

Laboratory Abnormality, n (%)[a]	Normal to Grade 1		Normal to Grade 2		Grade 1 to Grade 2	
	Placebo (N = 61*)	15 µg/kg BMN 111 (N = 60)	Placebo (N = 61*)	15 µg/kg BMN 111 (N = 60)	Placebo (N = 61)	15 µg/kg BMN 111 (N = 60)
Anemia	3 (4.9)	5 (8.3)	1 (1.6)	0	0	0
Hemoglobin increased	8 (13.1)	13 (21.7)	0	0	0	0
WBC decreased	27 (44.3)*	20 (33.3)	0	1 (1.7)	2 (3.3)	1 (1.7)
Platelets decreased	11 (18.0)	6 (10.0)	0	0	0	1 (1.7)
Neutrophils decreased	22 (36.1)*	16 (26.7)	3 (4.9)	3 (5.0)	4 (6.6)	9 (15.0)
Lymphocytes decreased	1 (1.6)	4 (6.7)	1 (1.6)*	2 (3.3)	0	0
Lymphocytes increased	0	0	5 (8.2)	11 (18.3)	0	0

CTCAE, common terminology criteria for adverse events; N, total number of subjects in treatment group; n, number of subjects with event, NCI, National Cancer Institute; WBC, white blood cell.

Laboratory abnormalities were graded for severity using NCI CTCAE version 4.0.
Baseline was the last measurement prior to the initiation of study drug. Laboratory results after the initiation of study drug and up to 30 days after study drug discontinuation were included.
a: Percentages were calculated using the total number of subjects in the safety population (N for each treatment group) as the denominator.
*Japanese subjects were included (2 WBC decreased, 1 Neutrophils decreased, and 1 Lymphocytes decreased).
Source: Module 5.3.5.1.1-1, 111-301 CSR, Table 14.3.5.2.2

2) 生化学検査

生化学検査に関連するCTCAEグレードの変動は、両群ともに、ほぼすべての項目で基準値又はグレード1（ベースライン）からグレード1又はグレード2（投与後）への変動であった（表2.7.6.5-40）。全体で、生化学検査の平均値に臨床的に意義のある変化は認められなかった。投与群間で一定の傾向はみられず、生化学検査に関連するグレード3以上の有害事象は認められなかった。

日本人被験者

日本人7例では、生化学検査の項目で基準値（ベースライン）からグレード1以上（投与後）への変動は認められなかった。生化学検査に関連する有害事象は認められなかった［111-301試験、日本人帳票（5.3.5.1.1-2）Table 14.3.5.2.1］。

表 2.7.6.5-40 生化学検査のベースラインから投与後最悪時のCTCAEグレード変動（111-301試験：安全性解析対象集団）

Laboratory Abnormality, n (%)[a]	Normal to Grade 1		Normal to Grade 2		Grade 1 to Grade 2	
	Placebo (N = 61)	15 µg/kg BMN 111 (N = 60)	Placebo (N = 61)	15 µg/kg BMN 111 (N = 60)	Placebo (N = 61)	15 µg/kg BMN 111 (N = 60)
Alkaline phosphatase increased	4 (6.6)	10 (16.7)	0	0	0	0
ALT increased	11 (18.0)	13 (21.7)	0	0	0	0
AST increased	4 (6.6)	6 (10.0)	0	0	0	0
Hypoglycemia	2 (3.3)	1 (1.7)	0	1 (1.7)	0	0
Hyperglycemia	8 (13.1)	6 (10.0)	0	1 (1.7)	0	0
Hyponatremia	12 (19.7)	7 (11.7)	0	0	0	0
Blood bilirubin increased	1 (1.6)	1 (1.7)	2 (3.3)	0	0	1 (1.7)

ALT, alanine aminotransferase, AST, aspartate aminotransferase, CTCAE, common terminology criteria for adverse events; N, total number of subjects in treatment group; n, number of subjects with event, NCI, National Cancer Institute.
Laboratory abnormalities were graded for severity using NCI CTCAE version 4.0.
Baseline was the last measurement prior to the initiation of study drug. Laboratory results after the initiation of study drug and up to 30 days after study drug discontinuation were included.
a: Percentages were calculated using the total number of subjects in the safety population (N for each treatment group) as the denominator
Source: Module 5.3.5.1.1-1, 111-301 CSR, Table 14.3.5.2.1

3) 尿検査

尿検査の項目では、基準値から高値への変動が認められたが、プラセボ群及びBMN 111群で発現割合は同程度であった。また、投与群間で一定の傾向はみられなかった。

日本人被験者

日本人7例では、幾つかの尿検査項目で基準値から高値への変動が認められた：pH（プラセボ群3例、BMN 111群2例）、比重（プラセボ群1例）、尿蛋白（プラセボ群2例、BMN 111群1例）、及びケトン（プラセボ群2例）［111-301試験、日本人帳票（5.3.5.1.1-2）Table 14.3.5.3.3］。

2.7.6.5.2.6.3 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

CNPには血管緊張に対する生物学的作用があり、BMN 111が末梢血管拡張薬として作用する可能性がある。そのため、最初の3日間（Day 1～3の来院時）は血圧及び脈拍数を投与後2時間まで、その後の来院時は投与後1時間まで頻回に測定した。

SBP、DBP及び心拍数の投与前後の変化を表2.7.6.5-41に要約した。

血管機能に対するCNPの生理学的作用と一致して、治験実施計画書に規定した頻回のバイタルサイン検査で一過性の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。
BMN 111群及びプラセボ群のいずれも、SBPの平均値に明らかな変化は認められなかった。
BMN 111群のDBP及び心拍数の平均変化量はごくわずかであり、臨床的に重要とは判断されなかった。

SBP、DBP及び心拍数の経時的変化

26週時及び52週時のSBP、DBP及び心拍数（投与前値）のベースラインからの全体の平均変化量に、BMN 111群とプラセボ群の間で明らかな差は認められなかった（表2.7.6.5-41）。

全体として、SBP、DBP、及び心拍数の中央値は両群間で差がなく、いずれの来院時点でも投与前のSBP、DBP、及び心拍数の平均値には、ベースラインと比較して臨床的に重要な変化はみられなかった。

SBP、DBP及び心拍数の投与前後の変化

曝露量との意義のある相関は認められなかったが、プラセボ群と比較して、BMN 111群ではDBPがわずかに低下し、心拍数がわずかに増加した。

以下の閾値を下回る血圧低下

a. SBP：投与後70 mmHg（+2×年齢）未満［米国国立衛生研究所ガイドライン（Pediatric Basic and Advanced Life Support）］：
全体として、臨床的に意義のあるSBP変化が認められた被験者の割合は、両群間で同程度であった。試験期間中のいずれかの時点で、同日にSBPが70 mmHg（+2×年齢）以上から

70 mmHg（+ 2 × 年齢）未満に低下した被験者の割合は、BMN 111 群が 23.3%、プラセボ群が 24.6%であった。報告された SBP の最低値は、プラセボ群が 69 mmHg、BMN 111 群が 70 mmHg であった。

b. DBP（小児を対象とした臨床試験での経験則）：
事前に定めた以下の DBP の閾値を用いて血圧低下を特定した。試験期間中のいずれかの時点で臨床的に意義のある DBP 低下が認められた被験者の割合は、BMN 111 群の方が高かった。DBP の最低値は、プラセボ群が 25 mmHg、BMN 111 群が 32 mmHg であった。

i. 投与前値の 20%以下に低下

試験期間中のいずれかの時点で、DBP が投与後（同日内）に投与前値の 20%以下に低下した被験者の割合は、プラセボ群が 70.5%、BMN 111 群が 86.7%であった。

ii. 投与後 45 mmHg 未満に低下

試験期間中のいずれかの時点で、DBP が投与前の 45 mmHg 以上から投与後（同日内）に 45 mmHg 未満に低下した被験者の割合は、プラセボ群が 32.8%、BMN 111 群が 45.0%であった。

iii. 投与後 40 mmHg 未満に低下

試験期間中のいずれかの時点で、DBP が投与前の 40 mmHg 以上から投与後（同日内）に 40 mmHg 未満に低下した被験者の割合は、プラセボ群が 9.8%、BMN 111 群が 16.7%であった。

上記に示した閾値を下回った SBP 又は DBP 低下の発現時期に一定の傾向はみられなかった。また、閾値を下回った血圧低下のうち、有害事象の検索基準に合致したものはなかった。

日本人被験者

日本人 7 例のバイタルサインに特記すべき所見は認められなかった［111-301 試験、日本人帳票（5.3.5.1.1-2）Listing 16.2.8.2.1］。

表 2.7.6.5-41 SBP、DBP、及び心拍数の投与前後の変化（111-301 試験：安全性解析対象集団）

Pre-dose Value Mean Change from Same-Day Pre-dose Value [a]	Placebo SBP (mmHg) (N = 61)	BMN 111 SBP (mmHg) (N = 60)	Placebo DBP (mmHg) (N = 61)	BMN 111 DBP (mmHg) (N = 60)	Placebo HR (bpm) (N = 61)	BMN 111 HR (bpm) (N = 60)
Day 1 Pre-Dose, n	61	60	61	60	61	60
Mean (SD)	110.3 (12.7)	106.9 (10.8)	62.6 (9.3)	61.1 (10.1)	89.7 (14.0)	94.7 (13.7)
15 mins post dose, n	61	59	61	59	61	59
Mean (SD) change	0.4 (14.6)	3.7 (12.8)	2.9 (12.8)	1.0 (12.2)	-0.1 (12.4)	3.7 (11.9)
30 mins post-dose, n	59	60	59	60	59	60
Mean (SD) change	0.5 (16.0)	2.9 (13.3)	2.0 (9.6)	0.7 (11.7)	-0.8 (11.7)	3.2 (13.2)
45 mins post-dose, n	61	60	61	60	61	60
Mean (SD change	2.0 (14.7)	1.9 (13.5)	3.3 (10.4)	0.8 (11.6)	-1.8 (13.2)	5.6 (13.1)
60 mins post-dose, n	61	60	61	60	61	60
Mean (SD) change	3.1 (14.5)	2.5 (11.6)	3.7 (9.8)	0.7 (10.4)	-1.4 (13.0)	4.8 (13.6)
90 mins post-dose, n	61	60	61	60	61	60
Mean (SD) change	1.5 (12.7)	1.8 (12.7)	2.4 (9.1)	0.3 (12.2)	2.1 (11.9)	0.5 (12.7)
120 mins post-dose, n	61	60	61	60	61	60
Mean (SD) change	3.5 (13.9)	1.6 (13.0)	3.2 (11.5)	-0.1 (10.4)	-0.8 (13.3)	-0.7 (14.8)
Week 26 Pre-Dose, n	61	58	61	58	61	58
Mean (SD)	111.3 (11.0)	109.1 (10.2)	63.6 (11.3)	63.2 (9.3)	89.7 (14.4)	90.3 (12.4)
30 min post-dose, n	61	58	61	58	61	58
Mean (SD) change	-0.4 (12.3)	-1.1 (9.6)	1.0 (12.8)	-1.3 (8.5)	-1.7 (11.1)	5.0 (11.7)
60 min post-dose, n	61	58	61	58	61	58
Mean (SD) change	1.0 (11.2)	-2.2 (9.9)	0.8 (13.8)	-3.3 (9.8)	-1.2 (12.7)	2.7 (10.7)
Week 52 Pre-Dose , n	61	58	61	58	61	58
Mean (SD)	111.0 (12.3)	108.4 (10.5)	64.5 (8.4)	62.8 (8.9)	87.1 (12.5)	90.4 (11.8)
30 min post-dose, n	61	57	61	57	61	57
Mean (SD) change	1.2 (12.5)	-1.6 (9.6)	-0.1 (10.5)	-2.7 (7.0)	-1.7 (9.6)	3.9 (11.5)
60 min post-dose, n	61	57	61	57	61	57
Mean (SD) change	2.7 (11.4)	-0.7 (10.4)	2.2 (9.2)	-1.1 (8.5)	0.0 (11.7)	3.3 (13.1)

DBP, diastolic blood pressure; HR, heart rate; N, total number of subjects in treatment group; n, number of subjects; SBP, systolic blood pressure; SD, standard deviation.
Vital sign results up to 30 days after study drug discontinuation were included.
a: Change from baseline is based on the subjects with available measurements at both time points.

Seven Japanese subjects were included in the safety population, 4 in the placebo group, 3 in the BMN 111 group.
Source: Module 5.3.5.1.1-1, 111-301 CSR, Table 14.3.6.1.2

2) 12 誘導心電図

52 週をとおして、プラセボ群及び BMN 111 群ともに、心電図に意義のある変化は認められず、群間差も認められなかった。投与後 20～40 分に測定した心電図のみ解析した場合でも、意義のある変化は認められなかった。

本試験では、450 msec を超える QTcF 延長はみられなかったが、450～480 msec の QTcB 延長が各投与群に 1 件ずつみられた。ただし、小児集団では Bazett 補正式を用いた心拍数補正では正確に QTc 間隔延長を検出できないため、この QTcB の延長は臨床的に重要ではないと考えられた。

日本人被験者

日本人 7 例の 12 誘導心電図に特記すべき所見は認められなかった［111-301 試験、日本人帳票（5.3.5.1.1-2）Listing 16.2.8.3.1］。

3) 子供の行動チェックリスト（CBCL）

各領域の計スコアが 70 点未満の場合を正常域とし、70 点（累積度数分布の 98%）以上を臨床域（問題あり）とした。試験期間中に CBCL スコアが 98%以上となった被験者は計 11 例（プラセボ群 6 例、BMN 111 群 5 例）であった。プラセボ群の 6 例では、不安／抑うつ、引きこもり、社会性の問題、身体愁訴、注意の問題、及び思考の問題のスコアが高かった。同様に、BMN 111 群の 3 例でも、不安／抑うつ、引きこもり、社会性の問題、身体愁訴、注意の問題、及び思考の問題のスコアが高かった。
BMN 111 群の 1 例では、CBCL の病歴に注意欠陥多動性障害が記録されていたが、本試験では、気分、行動の問題、又は睡眠障害に関連する有害事象は報告されなかった。
日本人被験者

日本人 7 例の CBCL スコアに特記すべき所見は認められなかった［111-301 試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）Listing 16.2.8.4.1、Listing 16.2.8.4.2、Listing 16.2.8.4.3］。

4) 股関節の臨床評価

試験期間中、いずれの投与群でも X 線検査による股関節の異常は認められなかった。大部分の被験者では股関節に関連する症状の訴えはなく、一部の被験者のみ運動中又は運動後に股関節に関連する症状を訴えた。
日本人被験者

日本人 7 例の股関節の臨床評価に特記すべき所見は認められなかった［111-301 試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）Listing 16.2.8.6.1、Listing 16.2.8.6.2］。

5) 視床下部－下垂体－副腎皮質系の評価

BMN 111 が視床下部下垂体軸に影響を及ぼす可能性を評価するために、唾液コルチゾール、血清プロラクチン、卵胞刺激ホルモン（FSH）、黄体形成ホルモン（LH）を測定した。

試験期間をとおして、唾液コルチゾール及び血清プロラクチンの臨床的に重要なデータは得られず、プラセボ群及び BMN 111 群の群間の差は臨床的に重要ではなかった。また、FSH 及び LH に関しても、両群の 8 歳超又はタナーステージ 2 の女児の比較で重要な差は認められなかった。神経系又は精神系の有害事象の発現例数に両群間で明らかな差は認められなかった。

以上の結果から、BMN 111 投与は視床下部－下垂体－副腎皮質系に影響を及ぼさないと考えられた。

2.7.6.5.2.6.4 画像評価

1) 骨年齢

X 線検査に基づく経時的な骨年齢を表 2.7.6.5-42 に示す。ベースライン及び 52 週時の骨年齢 Z スコア対年齢の散布図を図 2.7.6.5-11 に示す。

ベースライン、26 週時、及び 52 週時に左手及び左手首の X 線検査を実施し、Greulich and Pyle Atlas 法を用いて骨年齢を評価した。全体として、ベースラインの骨年齢は両群とも約 8 歳であった。52 週時のベースラインからの平均変化量は、プラセボ群及び BMN 111 群とも約 1 歳であり、52 週にわたって正常な骨成熟がみられた。また、性別に関わらず同様の骨成熟がみられた。

不均衡な骨格成長、骨年齢促進、骨の形態異常、及び骨密度の減少又は望ましくない変化はみられなかった。

表 2.7.6.5-42 経時的な骨年齢 Z スコア（X 線検査）（111-301 試験：安全性解析対象集団）（1/2）

Measure Visit Results	Placebo (N = 61)	15 µg/kg BMN 111 (N = 60)
Bone Age Z-Score		
Baseline		
n	60	60
Mean (SD)	−0.33 (1.76)	−0.07 (1.70)
Median	−0.54	0.00
Min, Max	−3.8, 4.6	−2.9, 3.4
Week 52		
n	61	57
Mean (SD)	−0.21 (1.84)	−0.15 (1.39)
Median	−0.04	0.00
Min, Max	−4.8, 4.3	−2.6, 2.6

表 2.7.6.5-42 経時的な骨年齢 Z スコア（X 線検査）（111-301 試験：安全性解析対象集団）（2/2）

Measure Visit Results	Placebo (N = 61)	15 µg/kg BMN 111 (N = 60)
Change from baseline to Week 52[a]		
n	60	57
Mean (SD)	0.13 (0.89)	−0.05 (1.08)
Median	−0.03	−0.03
Min, Max	−1.4, 2.3	−2.6, 2.3

Max, maximum; Min, minimum; N, total number of subjects in treatment group; n, number of subjects; SD, standard deviation.
a: Change from baseline is based on the subjects with available measurements at both time points.
Bone age was determined using the Greulich and Pyle Atlas.
Z-Scores were derived using age-sex specific reference data (means and SDs) for average stature children per the Greulich and Pyle radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist.
Source: Module 5.3.5.1.1-1, 111-301 CSR, Table 14.3.6.4.1.2

図 2.7.6.5-11 ベースライン及び 52 週時の骨年齢 Z スコア対年齢の散布図（X 線検査）（111-301 試験：安全性解析対象集団）（1/2）

ベースライン

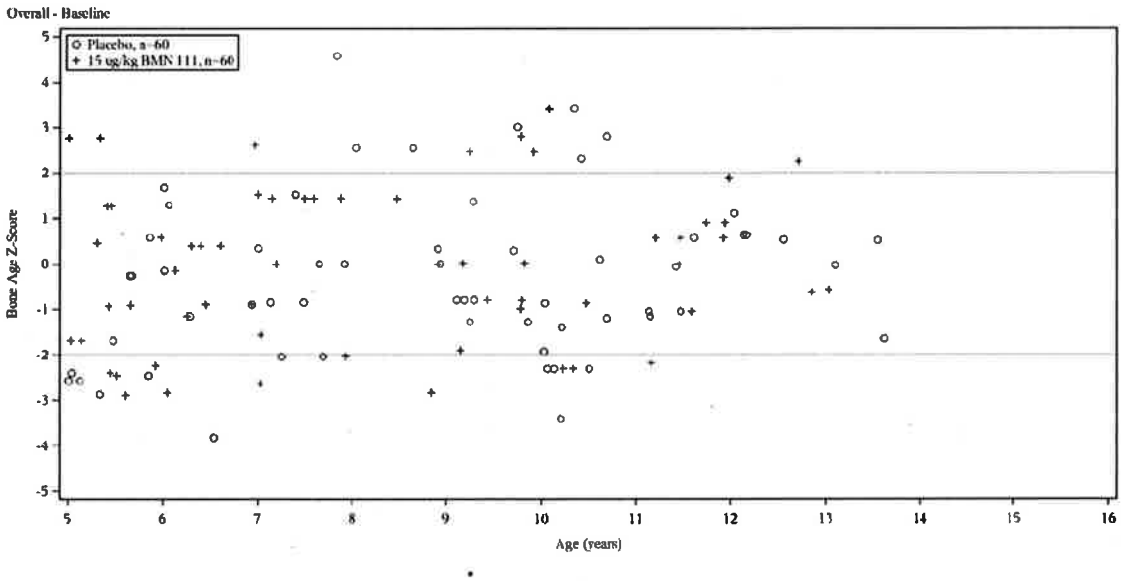
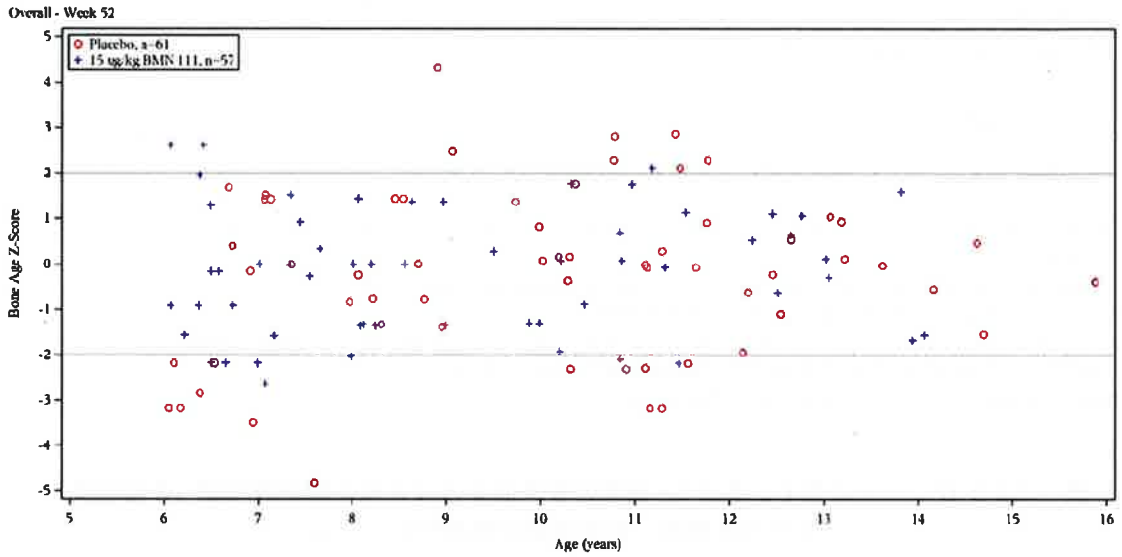


図 2.7.6.5-11 ベースライン及び 52 週時の骨年齢 Z スコア対年齢の散布図（X 線検査）（111-301 試験：安全性解析対象集団）（2/2）

52 週時



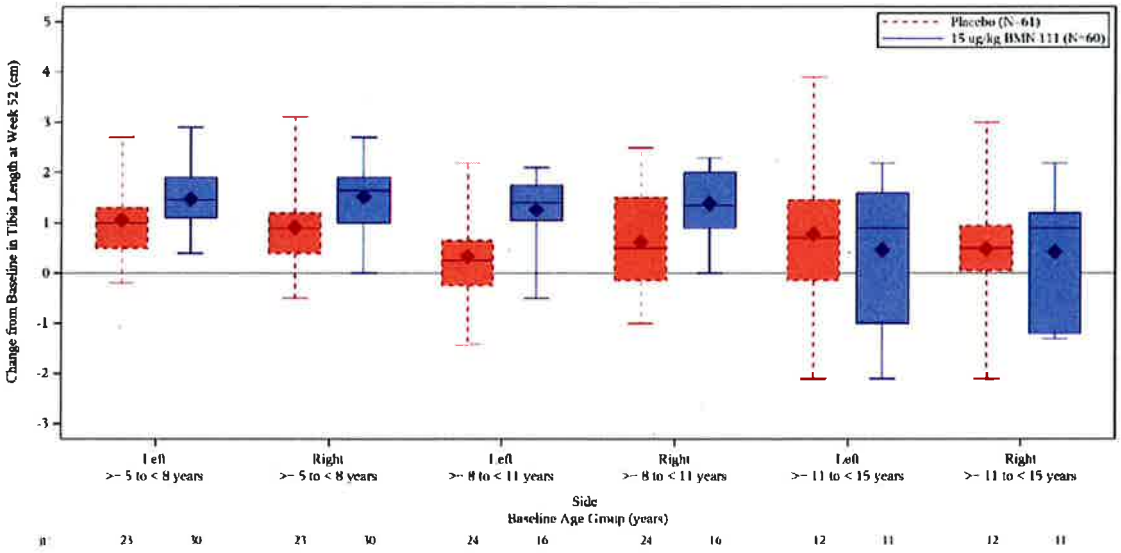
SD, standard deviation.
Z-Scores were derived using age-sex specific reference data (means and SDs) for average stature children per the Greulich and Pyle radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist.
Seven Japanese subjects were included in the safety population, 4 in the placebo group, 3 in the BMN 111 group.
Source: Module 5.3.5.1.1-1, 111-301 CSR, Figure 14.3.6.4.1A

2) 下肢 X 線検査

52 週時のベースライン年齢区分別の脛骨長のベースラインからの変化量のボックスプロットを図 2.7.6.5-12 に示す。

長骨（脛骨と腓骨）の成長、成長板の状態、及び脛骨の弯曲を評価するために、下肢 X 線検査を実施した。ベースラインの年齢区分別の脛骨長は両群とも同程度であった。52 週時の脛骨長のベースラインからの平均変化量は、5 歳以上 8 歳未満及び 8 歳以上 11 歳未満の年齢区分では、プラセボ群よりも BMN 111 群の方が大きかった。11 歳以上 15 歳未満の年齢区分では、脛骨長の改善が最も少なく、変化量は両群で同程度であった。

図 2.7.6.5-12 52 週時のベースライン年齢区分別の脛骨長のベースラインからの変化量のボックスプロット（X 線検査）（111-301 試験：安全性解析対象集団）

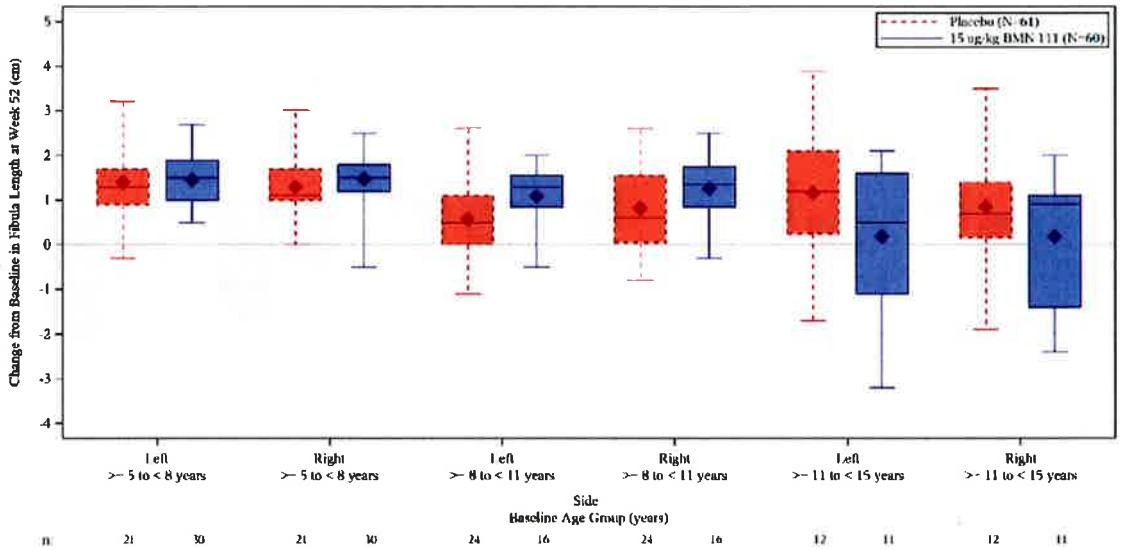


Box plots display the 25th and 75th quartiles (box edges), the median (midline), the mean (diamond symbol), and the 2.5th and 97.5th percentiles (whiskers). Asterisks represent outliers.
Seven Japanese subjects were included in the safety population, 4 in the placebo group, 3 in the BMN 111 group.
Source: Module 5.3.5.1.1-1, 111-301 CSR, Figure 14.3.6.4.1B

52 週時のベースライン年齢区分別のベースラインからの腓骨長の変化量のボックスプロットを図 2.7.6.5-13 に示す。

年齢区分別のベースラインの腓骨長は両群で同程度であった。52 週時の腓骨長のベースラインからの平均変化量は、5 歳以上 8 歳未満及び 8 歳以上 11 歳未満の年齢区分では、プラセボ群よりも BMN 111 群の方が大きかった。11 歳以上 15 歳未満の年齢区分では、腓骨長の改善が最も少なかった。しかし、BMN 111 群では、同一施設の 11 例中 4 例で 52 週時の腓骨長がベースラインより最大 3.2 cm 短く、画像取得が一貫性なく行われた結果による測定誤差が原因として考えられた。

図 2.7.6.5-13 52 週時のベースライン年齢区分別のベースラインからの脛骨長の変化量のボックスプロット（X 線検査）（111-301 試験：安全性解析対象集団）



Box plots display 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.
Source: Module 5.3.5.1.1-1, 111-301 CSR, Figure 14.3.6.4.1C

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

52 週時の足首関節から腓骨遠位成長板までの左右の脛骨幅に関して、いずれの投与群でもベースラインからの一貫性のある明らかな変化を認めず、脛骨及び腓骨間の成長率に不均衡はみられなかった。

3) 腰椎 X 線検査

スクリーニング及び 52 週時に腰椎 X 線検査［前後（AP）像及び側面像］を実施した。脊椎長、椎弓根間距離、及び脊柱管矢状径を腰椎ごとに測定し、個々の腰椎（L1、L2、L3、L4 及び L5）の前側と中央の高さ（cm）、前側と後側の高さ（cm）、及び中央と後側の高さ（cm）の比をそれぞれ算出した。いずれの投与群でも腰椎長に比例して身長の増加が認められ、52 週時までに腰椎長の比率に明らかな変化は認められなかった。

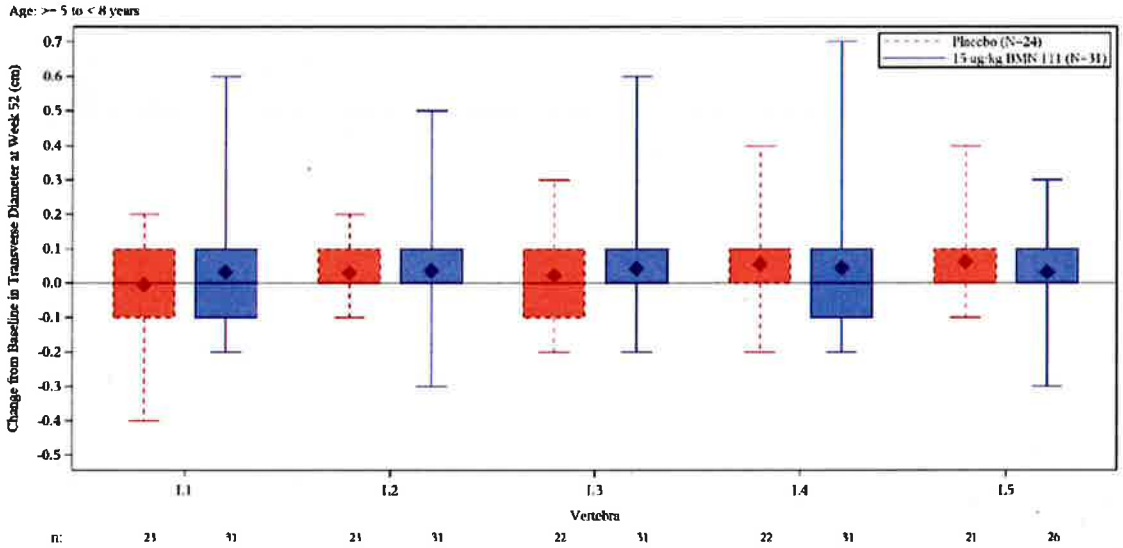
4) 椎弓根間距離

52 週時の椎弓根間距離のベースラインからの変化量のボックスプロットを図 2.7.6.5-14 に示す。ベースライン及び 52 週時に、各腰椎（L1、L2、L3、L4 及び L5）の椎弓根間距離を測定した。年齢区分別のベースラインの各腰椎（L1、L2、L3、L4 及び L5）の平均椎弓根間距離は、いず

れの投与群でも同程度であった。各年齢区分とも、52 週時点でいずれの投与群でもベースラインからの変化は認められなかった。

図 2.7.6.5-14 52 週時のベースライン年齢区分別の椎弓根間距離のベースラインからの変化量のボックスプロット（X 線検査）（111-301 試験：安全性解析対象集団）（1/2）

年齢：5～8 歳未満



年齢：8～11 歳未満

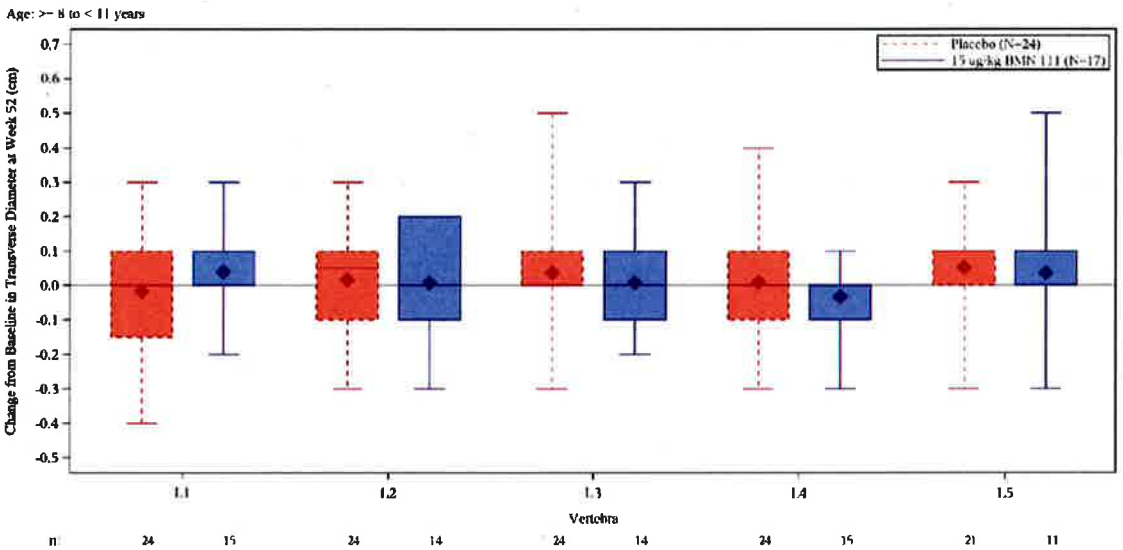
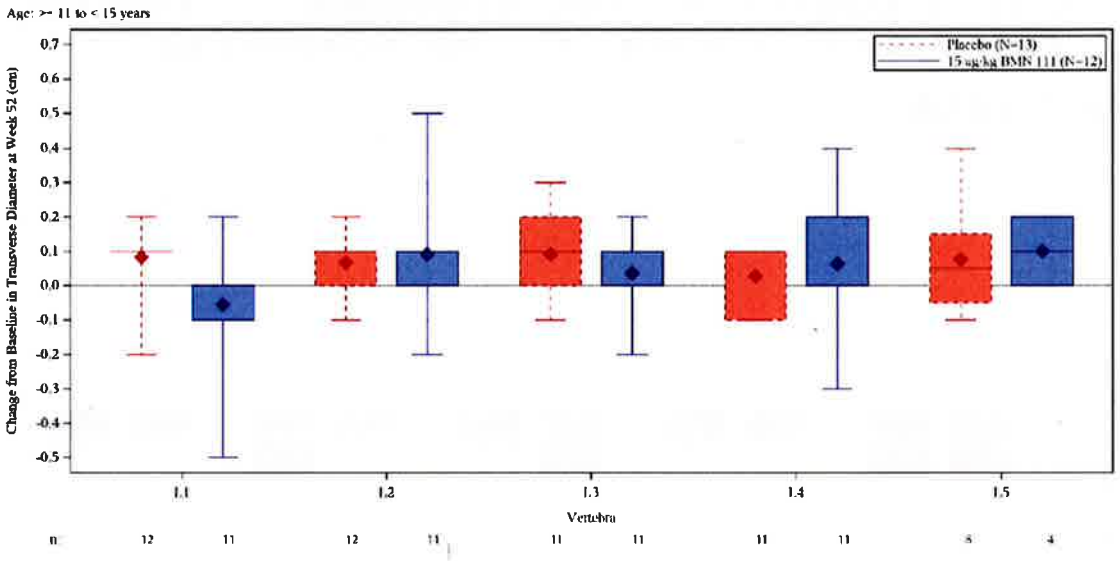


図 2.7.6.5-14 52 週時のベースライン年齢区分別の椎弓根間距離のベースラインからの変化量のボックスプロット（X 線検査）（111-301 試験：安全性解析対象集団）（2/2）

年齢：11～15 歳未満



N, total number of subjects in treatment group.
Box plots display 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.
Source: Module 5.3.5.1.1-1, 111-301 CSR, Figure 14.3.6.4.1D

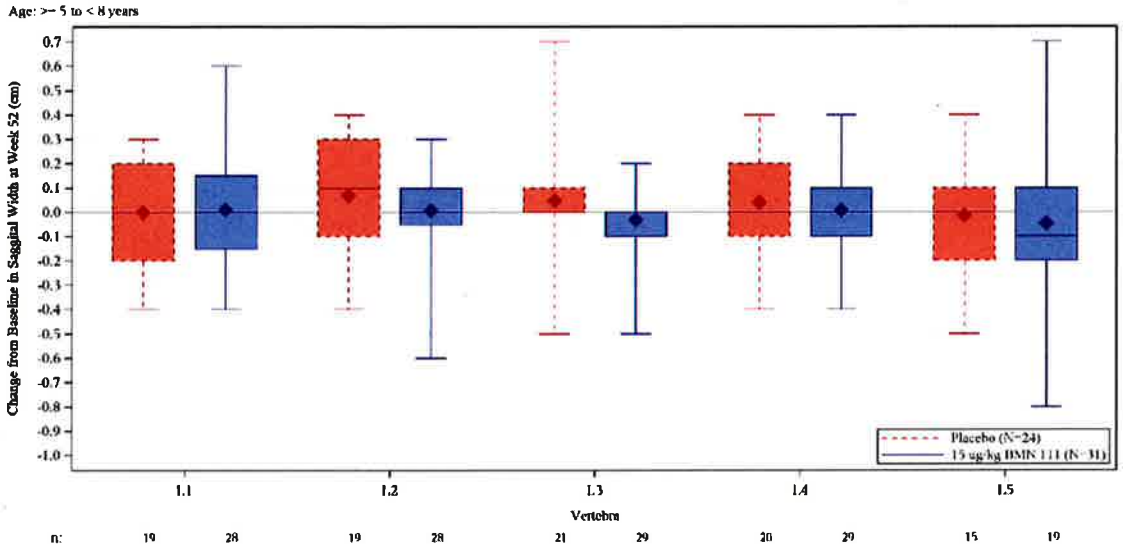
5) 脊柱管矢状径

52 週時のベースライン年齢区分別の脊柱管矢状径のベースラインからの変化量のボックスプロットを図 2.7.6.5-15 に示す。

スクリーニング及び 52 週時に、各腰椎（L1、L2、L3、L4 及び L5）の脊柱管径（矢状径）を測定した。年齢区分別のベースラインの各腰椎（L1、L2、L3、L4 及び L5）の平均脊柱管径は、いずれの投与群でもおおむね同程度であった。各年齢区分とも、52 週時点でいずれの投与群でも腰部の脊柱管矢状径にベースラインからの明らかな変化又は変化の傾向は認められなかった。

図 2.7.6.5-15 52 週時のベースライン年齢区分別の脊柱管矢状径のベースラインからの変化量のボックスプロット（X 線検査）（111-301 試験：安全性解析対象集団）（1/2）

年齢：5～8 歳未満



年齢：8～11 歳未満

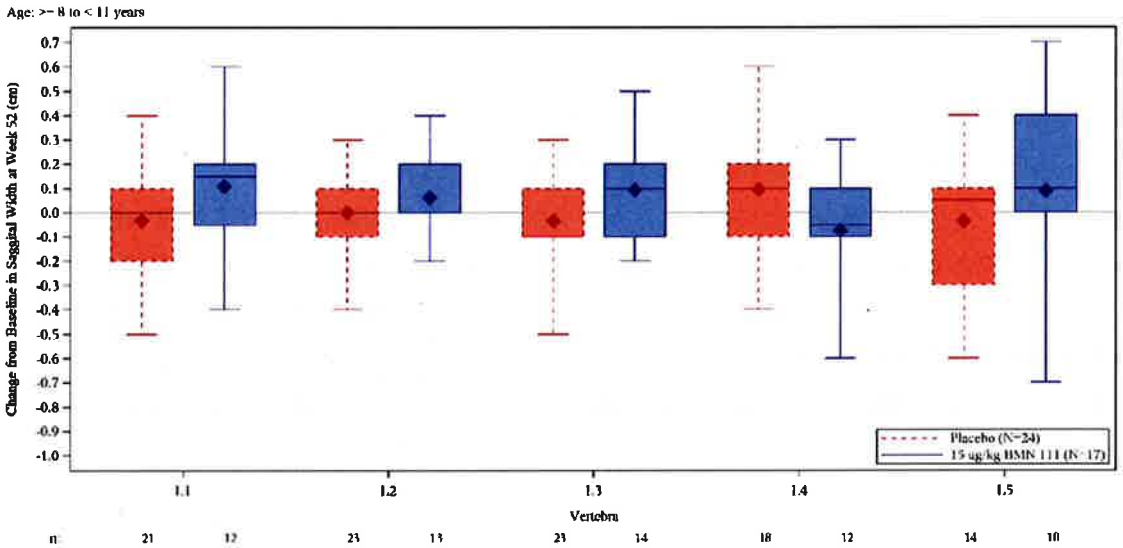
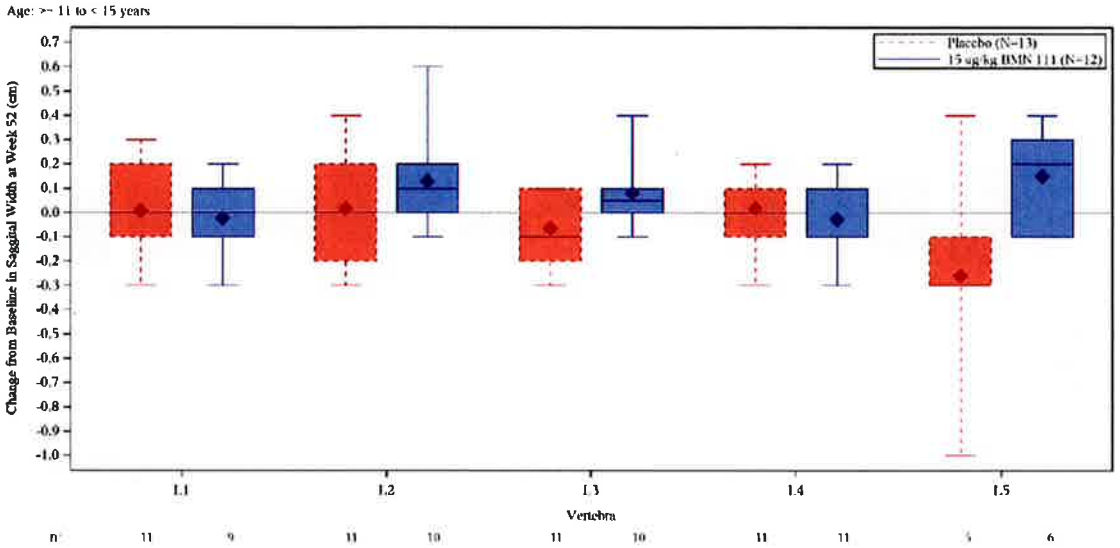


図 2.7.6.5-15 52 週時のベースライン年齢区分別の脊柱管矢状径のベースラインからの変化量のボックスプロット（X 線検査）（111-301 試験：安全性解析対象集団）（2/2）

年齢：11～15 歳未満



N, total number of subjects in treatment group.
Box plots display 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.
Source: Module 5.3.5.1.1-1, 111-301 CSR, Figure 14.3.6.4.1E

6) 腰椎の角度

ベースライン年齢区分別の経時的な腰椎の角度を表 2.7.6.5-43 に示す。
ベースラインの仙骨傾斜角、脊椎前弯角、及び脊椎後弯角の平均値は、いずれの投与群及び年齢区分別でもおおむね同程度であった。52 週時の仙骨傾斜、脊椎前弯、及び脊椎後弯の平均角度のベースラインからの変化量はわずかであり、いずれの投与群及び年齢区分でも同程度で、また年齢による明らかな傾向も認められなかった。
両群のごく一部の被験者で、52 週時の仙骨傾斜角、胸腰椎後弯角又は腰仙椎前弯角が 10 度以上増大したが、発現割合及び年齢に一貫した傾向はみられず、両投与群で認められた。

表 2.7.6.5-43 ベースライン年齢区分別の経時的な腰椎の角度（X 線検査）（111-301 試験：安全性解析対象集団）

Age Group	Sacral Tilt (deg)		Lordosis Angle (deg)		Kyphosis Angle (deg)	
	Placebo (N = 61)	15 µg/kg BMN 111 (N = 60)	Placebo (N = 61)	15 µg/kg BMN 111 (N = 60)	Placebo (N = 61)	15 µg/kg BMN 111 (N = 60)
Change from baseline to Week 52						
≥ 5 to < 8 years						
n	22	30	21	30	19	30
Mean (SD)	−2.3 (12.1)	1.9 (13.0)	0.5 (11.2)	3.0 (12.7)	4.5 (10.0)	1.8 (10.6)
≥ 8 to < 11years						
n	23	14	23	14	23	13
Mean (SD)	1.8 (13.3)	−0.8 (13.8)	1.8 (13.5)	−0.1 (9.8)	3.3 (9.3)	5.3 (14.0)
≥ 11 to < 15 years						
n	12	11	12	11	11	10
Mean (SD)	0.8 (12.5)	1.2 (7.5)	2.4 (5.7)	2.2 (10.3)	5.4 (10.3)	3.1 (9.8)

N, total number of subjects in treatment group; n, number of subjects; SD, standard deviation.
a: Change from baseline is based on the subjects with available measurements at both time points.
Source: Module 5.3.5.1.1-1, 111-301 CSR, Table 14.3.6.4.1.7

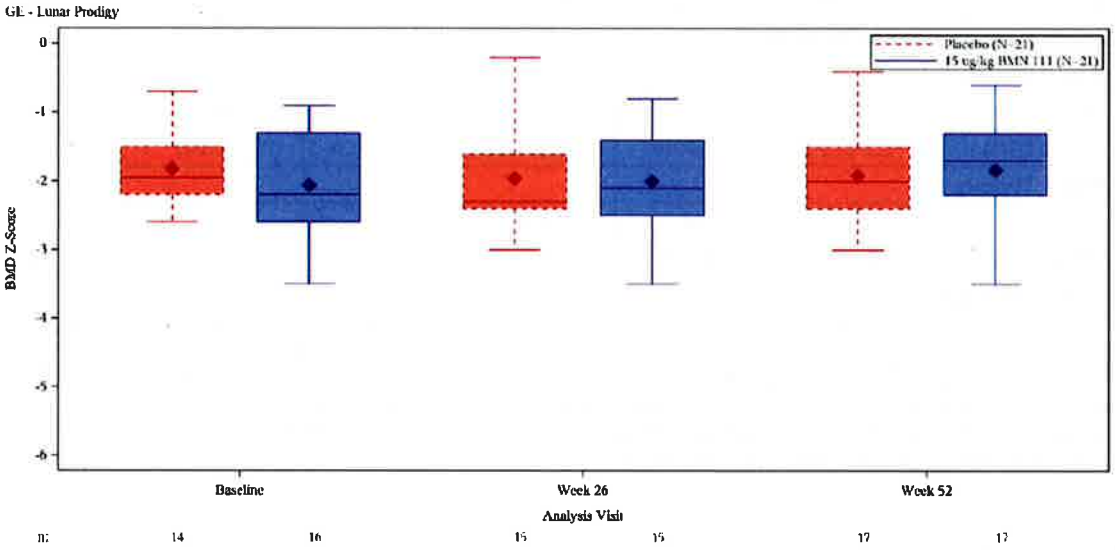
7) 二重エネルギーX 線吸収測定法

スキャナー別の全身（頭部以外）の経時的な骨密度 Z スコアのボックスプロットを図 2.7.6.5-16 に示す。

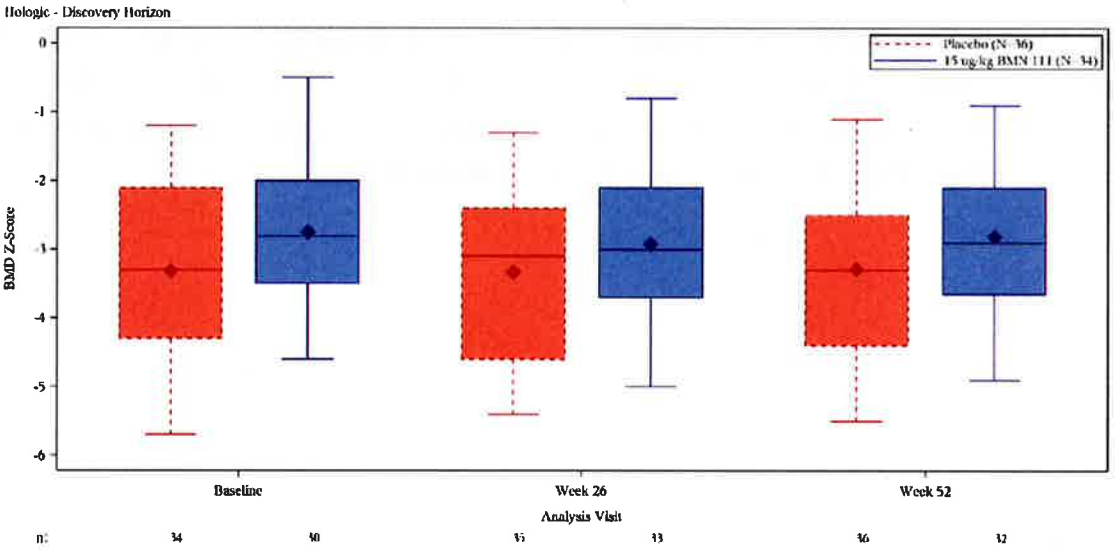
スクリーニング時、26 週時、及び 52 週時に二重エネルギーX 線吸収測定法を実施し、全身（頭部以外）及び腰椎の骨塩量及び骨密度のデータ（ソフトウェアで Z スコアを算出）を収集した。52 週にわたって、いずれの施設でも、両群の骨塩量及び骨密度に明らかな変化は認められなかった（全身、腰椎、及び下腕の二重エネルギーX 線吸収測定法）。

図 2.7.6.5-16 二重エネルギーX 線吸収測定法：スキャナー別の全身（頭部以外）の経時的な骨密度 Z スコアのボックスプロット（試験中のスキャナー切り替え被験者を除く）（111-301 試験：安全性解析対象集団）

GE - Lunar Prodigy



Hologic – Discovery Horizon



BMD, bone mineral density; N, total number of subjects in treatment group.
Box plots display 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.
Z-Scores were derived using age-sex specific reference data (means and SDs) for average stature children per scannerspecific reference data.
Source: Module 5.3.5.1.1-1, 111-301 CSR, Figure 14.3.6.4.2A

日本人被験者

日本人7例の画像評価に特記すべき所見は認められなかった［111-301 試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）Listing 16.2.8.8.1、Listing 16.2.8.8.2.1、Listing 16.2.8.8.2.2、Listing 16.2.8.8.3、Listing 16.2.8.8.4、Listing 16.2.8.8.5、Listing 16.2.8.8.6］。

2.7.6.5.2.7 免疫原性

BMN 111 の免疫原性を評価するため、Day 1（ベースライン）及び初回投与後 12 週間隔で TAb、NAb、並びに内在性 ANP、BNP 又は CNP と交差反応を示す TAb を両投与群で測定した。試験期間中に、BMN 111 投与を受けた 60 例のうち 25 例（42%）で TAb が陽性となった、NAb が検出された被験者はいなかった。本試験では重度の過敏症事象が発現しなかったため、薬剤特異的 IgE は測定しなかった。後述するように、ADA 発現は、BMN 111 の安全性、有効性及び PK に影響しないものと考えられた。全体として、免疫原性評価の結果は、BMN 111 の良好な安全性プロファイルと一致しており、ADA 陽性被験者での有効性低下は認められなかった。

日本人被験者

BMN 111 群 3 例のうち、1 例から TAb が検出された。1 例（被験者番号：[redacted]-11118）は、3 回の投与後来院（26、39、52 週時）に TAb 陽性となったが、NAb はすべての来院時点で陰性であった。TAb の内在性 ANP/BNP/CNP との交差反応性に関しては、BMN 111 群の 3 例のうち 2 例で ANP、1 例で CNP との交差反応性が認められた。BNP との交差反応性は認められなかった［111-301 試験、日本人帳票（5.3.5.1.1-2）Listing 16.2.8.7.1、Listing 16.2.8.7.2、Listing 16.2.8.7.3］。

免疫原性と安全性

本試験では、グレード 3 以上の過敏症事象又はアナフィラキシーの有害事象は報告されなかった。過敏症反応の重症度は、ISR を除き、いずれもグレード 1 であった。BMN 111 群の TAb 陰性被験者と TAb 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 NCI 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も、TAb 抗体価の平均値又はその近似値と過敏症事象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。

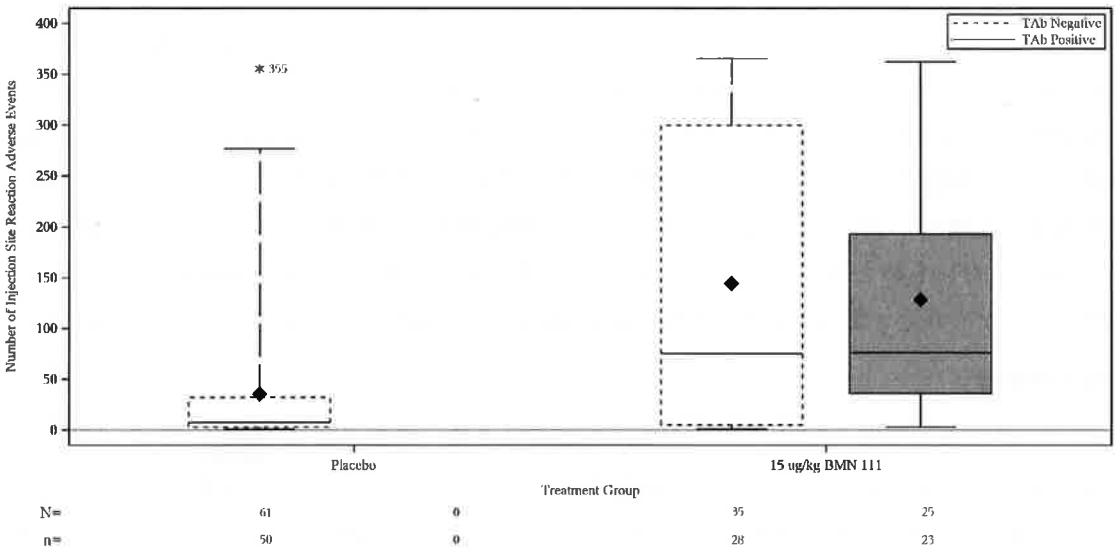
TAb 発現有無別の ISR 発現件数のボックスプロットを図 2.7.6.5-17 に示す。

また、ISR に関しても、BMN 111 群の TAb 陰性被験者と TAb 陽性被験者の比較では、TAb 陽性と ISR 発現割合又は最長持続時間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（軽度）であり、自然に消失した。プラセボ群では、ISR の発現割合は少なかった。

内在性 ANP/CNP に交差反応を示す TAb の発現と心血管異常、腎機能異常又は電解質平衡異常（心臓障害、並びに体液及び電解質平衡に関連する有害事象に基づき評価）との間に関連性は認められなかった。

日本人では、試験期間中に BMN 111 群の 1 例で TAb 陽性を認めたが、本被験者に過敏症事象の発現はみられなかった［111-301 試験、日本人帳票（5.3.5.1.1-2）Listing 16.2.8.7.1、Listing 16.2.7.10］。

図 2.7.6.5-17 TAb 発現有無別の注射部位反応発現件数のボックスプロット（111-301 試験：免疫原性対象集団）



TAb, total anti-BMN 111 antibody.
TAb Negative = subjects with no confirmed TAb positive results, all TAb samples in these subjects screened or confirmed negative in TAb assay
TAb Positive = subjects with at least one confirmed TAb positive result, titer value >10.
N = number of subjects in TAb positive or TAb negative groups, respectively.
n represents the number of subjects reporting ISRs for TAb negative and positive groups respectively.
Box plots display 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.
Source: Module 5.3.5.1.1-1, 111-301 CSR, Figure 14.3.6.3.5A

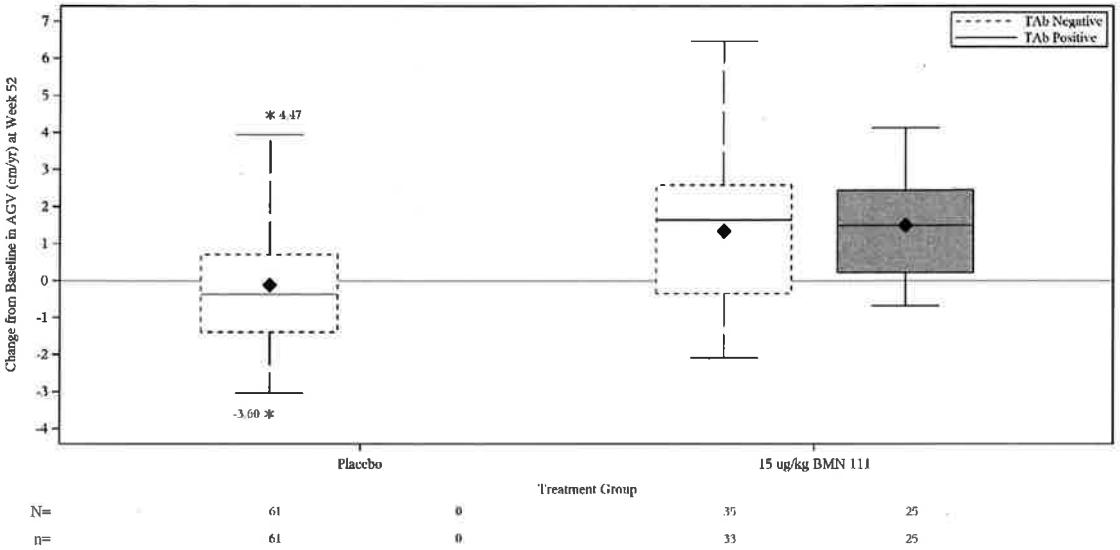
免疫原性及び有効性

TAb 発現有無別の 52 週時点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 2.7.6.5-18 に示す。

BMN 111 群での TAb 陰性被験者と TAb 陽性被験者の比較では、TAb 陽性と治療のアウトカム（年間成長速度のベースラインからの変化量）との関連性は示されなかった。この結果は、すべての TAb 陽性被験者で NAb が検出されなかったことと同様である。プラセボ群の TAb 陰性被験者での年間成長速度のベースラインからの変化量は、BMN 111 群の TAb 陰性被験者での結果を下回っていた。また、TAb 陽性被験者の TAb 抗体価（平均値）と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ず、52 週時の年間成長速度のベースラインからの変化量で評価した BMN 111 の有効性は、TAb 抗体価（平均値）の高さによって減弱又は喪失することはなかった。

日本人ではBMN 111群の1例でTAb陽性を認めた。本被験者の年間成長速度は、ベースラインが4.89 cm/年、52週時が6.10 cm/年であった［111-301試験、日本人帳票（5.3.5.1.1-2）Listing 16.2.6.10］。

図 2.7.6.5-18 TAb発現有無別の52週時の年間成長速度のベースラインからの変化量のボックスプロット（111-301試験：免疫原性解析対象集団）



AGV, annualized growth velocity; TAb, total anti-BMN 111 antibody
Baseline AGV was established using 111-901 data in the 6 months prior to Day 1 in 111-301.
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.
Mean calculated across all post-baseline TAb titers for each subject.
Mean TAb values of zero (0) are converted to one (1) prior to displaying.
Source: Module 5.3.5.1.1-1, 111-301 CSR, Figure 14.3.6.3.2C

免疫原性と薬物動態

BMN 111の血漿中曝露量は、TAbが陽性時と陰性時の来院時で差は認められなかった［111-301試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）Clinical Pharmacology Report、Figure 9.1.1.5］。

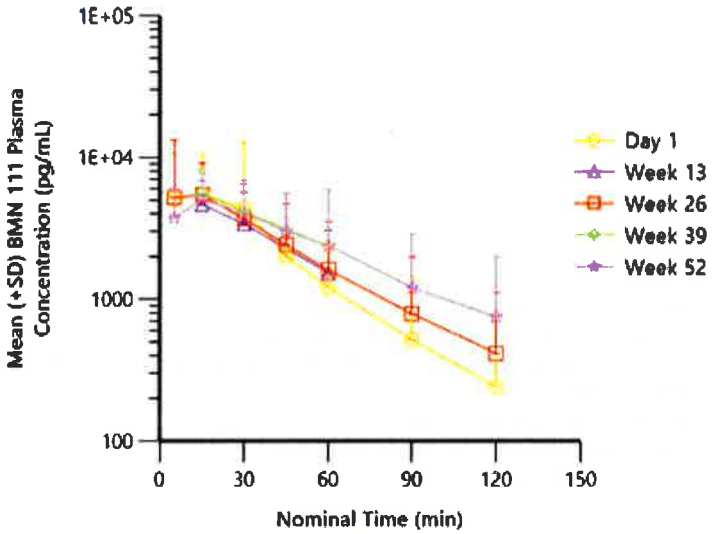
2.7.6.5.2.8 薬物動態／薬力学（バイオマーカー）

2.7.6.5.2.8.1 薬物動態

血漿中 BMN 111 の平均値（SD）の濃度－時間プロファイルを図 2.7.6.5-19 に示した。

BMN 111 の血漿中曝露量（C_{max}、$AUC_{0\text{-}60min}$、$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$）の平均値及び中央値は、52 週の投与期間をとおして一貫しており、BMN 111 の PK に明らかな蓄積性又は時間依存性は認められないことを示唆した。投与前の 1 検体が定量下限未満であったことを除き、すべての検体で蓄積性を示すデータはなかった。このことは、1 日 1 回投与する BMN 111 の半減期が短いことと一致している。

図 2.7.6.5-19 血漿中 BMN 111 の平均値（SD）の濃度－時間プロファイル（111-301 試験：PK 解析対象集団）



min, minutes; SD, standard deviation.
Each line represents the mean plasma vosoritide concentration across subjects for each visit.
Error bars represent the standard deviation of the mean, and only the upper error bars are shown.
Source: Module 5.3.5.1.1-1, 111-301 Clinical Pharmacology Report, Figure 9.1.1

血漿中 BMN 111（15 µg/kg）の PK パラメータの平均値（SD）の要約を表 2.7.6.5-44 に示す。

C_{max}、$AUC_{0\text{-}60min}$、$AUC_{0\text{-}t}$、及び $AUC_{0\text{-}\infty}$の平均値の範囲は、それぞれ 4710～7180 pg/mL、160,000～212,000 pg-min/mL、161,000～290,000 pg-min/mL、及び 244,000～283,000 pg-min/mL であった。T_{max} の中央値は 15 分、$t_{1/2}$ の平均値は 21.0～27.9 分であった。CL/F 及び V_z/F の平均値の範囲は、それぞれ 79.4～104 mL/min/kg 及び 2880～3020 mL/kg であった。

表 2.7.6.5-44 血漿中 BMN 111（15 µg/kg）の PK パラメータの要約（111-301 試験：PK 解析対象集団）（1/2）

Visit	Statistic	T_{max} (min)	C_{max} (pg/mL)	$AUC_{0\text{-}60min}$ (pg-min/mL)	$AUC_{0\text{-}t}$ (pg-min/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (pg-min/mL)	CL/F (mL/min/kg)	Vz/F (mL/kg)	$t_{1/2}$ (min)
Day 1	n	58	58	58	58	55	55	55	55
	Mean	13.8	7180	208000	242000	244000	104	2880	21.0
	SD	7.23	9650	198000	232000	224000	98.8	2450	4.67
	Min	5.00	1040	19500	17900	21800	9.62	340	12.1
	Median	15.0	4700	151000	171000	180000	83.4	2590	20.8
	Max	35.0	66300	1420000	1540000	1560000	689	18200	35.9
	CV%	52.4	134	95.2	95.8	91.8	95.2	85.1	22.2
Week 13	n	56	56	56	56	0	0	0	0
	Mean	18.6	4710	160000	161000	NA	NA	NA	NA
	SD	8.26	2320	97900	98100	NA	NA	NA	NA
	Min	12.0	1100	36600	37800	NA	NA	NA	NA
	Median	15.0	4260	137000	138000	NA	NA	NA	NA
	Max	60.0	10500	403000	411000	NA	NA	NA	NA
	CV%	44.5	49.3	61.0	60.8	NA	NA	NA	NA
Week 26	n	55	55	55	55	53	53	53	53
	Mean	14.5	6520	205000	256000	283000	85.2	3020	26.6
	SD	7.62	7890	151000	211000	249000	53.2	1980	9.08
	Min	0.00	1020	35700	35700	57400	11.8	718	10.5
	Median	15.0	5130	166000	199000	211000	70.9	2610	25.5
	Max	35.0	59800	799000	1040000	1270000	261	11200	50.3
	CV%	52.6	121	73.5	82.6	87.9	62.5	65.7	34.2

表 2.7.6.5-44 血漿中 BMN 111（15 µg/kg）の PK パラメータの要約（111-301 試験：PK 解析対象集団）（2/2）

Visit	Statistic	T_{max} (min)	C_{max} (pg/mL)	$AUC_{0\text{-}60min}$ (pg-min/mL)	$AUC_{0\text{-}t}$ (pg-min/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (pg-min/mL)	CL/F (mL/min/kg)	V_z/F (mL/kg)	$t_{1/2}$ (min)
Week 39	n	54	54	54	54	0	0	0	0
	Mean	18.0	5720	204000	205000	NA	NA	NA	NA
	SD	7.98	2760	128000	129000	NA	NA	NA	NA
	Min	11.0	1760	44200	44200	NA	NA	NA	NA
	Median	15.0	5200	178000	178000	NA	NA	NA	NA
	Max	59.0	13800	597000	597000	NA	NA	NA	NA
	CV%	44.4	48.3	62.9	62.9	NA	NA	NA	NA
Week 52	n	56	56	56	56	48	48	48	48
	Mean	16.8	5800	212000	290000	276000	79.4	2910	27.9
	SD	11.7	3680	133000	235000	187000	53.0	1660	9.91
	Min	5.00	1980	39600	39600	54100	15.3	744	10.1
	Median	15.0	5320	176000	208000	218000	68.8	2440	25.8
	Max	60.0	23100	674000	1130000	978000	277	7640	70.2
	CV%	69.6	63.4	62.9	81.2	67.5	66.8	57.1	35.5

CV, coefficient of variation; Max, maximum; Min, minimum; min, minutes; n, number of PK parameters used in the calculation of the statistics; NA, not available due to partial PK sampling at Weeks 13 and 39; PK, pharmacokinetics; SD, standard deviation;.

All summary statistics rounded to 3 significant figures.

Two subjects discontinued from treatment on Day 7 and Day 15 respectively. Their PK data were available for Day 1, but not available for later visits.

On Day 1, one subject was dosed at 44.4 µg/kg and the associated PK was excluded from summary statistics. Another subject had no PK parameters as the actual sampling times were negative for all PK samples.

On Week 13, one subject had no PK parameters as the time of dose was not available, while PK samples were not taken for another subject.

On Week 26, two subjects had no PK parameters as only pre-dose PK samples were taken. One subject had no PK parameters as there were two PK samples associated with the same actual sampling time of 15 minutes.

On Week 39, one subject had no PK parameters as all the post-dose plasma concentration-time values were excluded from the PK analysis due to the differences between nominal and actual sampling time being greater than 60 minutes, while PK samples were not taken for three subjects.

On Week 52, PK samples were not taken for two subjects.

Source: Module 5.3.5.1.1-1, 111-301 Clinical Pharmacology Report, Table 9.1.1

BMN 111 の血漿中曝露量は男女とも同程度であり、性別は BMN 111 の血漿中曝露量に明らかな影響を及ぼさないことが示唆された。人種別では、白人、アジア人、及び混血では BMN 111 の血漿中曝露量が同程度であったのに対して、黒人又はアフリカ系アメリカ人では平均値が他の人種と比較して明らかに高かった。ただし、本解析に含めた黒人又はアフリカ系アメリカ人の被験者は 3 例と少数であったことを考慮する必要がある。血漿中曝露量と体重及び年齢との間に正の相関が認められ、$AUC_{0\text{-}60min}$ と $AUC_{0\text{-}\infty}$ では統計学的に有意（いずれも $P < 0.005$）であったが、C_{max} では有意でなかった（$P > 0.05$）。血漿中曝露量の中央値は年長の年齢区分の被験者で高かったが、3 つの年齢区分の C_{max}、$AUC_{0\text{-}60min}$、及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ の分布は大部分が重なっていた。

2.7.6.5.2.8.2 バイオマーカー

1) BMN 111 活性のバイオマーカー（cGMP）

Day 1、26 週時、及び 52 週時の尿中 cGMP/Cr の最大増加量の解析では、cGMP/Cr 濃度の平均値が BMN 111 群では 6000 pmol urin cGMP/mg Cr まで上昇したのに対して、プラセボ群では変化が認められなかった。BMN 111 群の尿中 cGMP/Cr の平均値は、すべての来院日で投与後 1 時間までに明らかに上昇し、投与後 2 時間までに最大値に到達し、投与後 4 時間までに低下した［111-301 試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）Clinical Pharmacology Report、Figure 9.2.1］。尿中 cGMP/Cr の反応の強さは 52 週の投与期間をとおして一貫しており、BMN 111 の薬理活性が 52 週間持続することを示唆した［111-301 試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）Figure 14.3.5.5.3A］。

日本人被験者

BMN 111 群では、尿中 cGMP/Cr の平均値が投与後 1 時間までに上昇したのに対して、プラセボ群では変化が認められなかった。BMN 111 群の 1 例（被験者番号：[redacted]-1098）では、26 週の投与後 2 時間の数値が 35679.57 と例外的に高値であったが、その他の尿中 cGMP/Cr 値は全体集団と同様の範囲であった［111-301 試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）Listing 16.2.8.1.8；111-301 試験、日本人帳票（5.3.5.1.1-2）Figure 14.3.5.5.3A］。

2) 骨及びコラーゲン代謝バイオマーカー（BSAP 及び CXM）

全体集団で、血清中 BSAP 濃度は被験者間及び被験者の来院日ごとでばらつきがあった。来院日ごとの BSAP の変化量の解析では、13 週（治療後の最初の評価日）から 52 週にかけて BMN 111 及びプラセボのいずれの投与群でも、BSAP の平均値及び中央値はベースラインからわずかに上昇し、ベースライン値を超えた。BSAP の平均値は、39 週から 52 週にかけてとりわけ、プラセボ群に比べて BMN 111 群で上昇したが、すべての来院日で各投与群の BSAP の変化量の分布はかなり重複していた。BSAP 変化量の分布が 0 をまたがる程度は、BMN 111 群と比較してプラセボ群で大きかった［111-301 試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）Figure 14.3.5.4A］。

全体集団で、CXM 濃度は被験者間及び被験者の来院日ごとでばらつきがあった。来院日ごとの CXM の変化量の解析では、CXM 濃度の平均値及び中央値は BMN 111 群で、13 週（治療後の最

初の評価日）までにのベースライン値を上回り、52 週まで持続したのに対し、プラセボ群の被験者では CXM 濃度は変化しなかった［111-301 試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）Figure 14.3.5.4B］。

日本人被験者

血清 BSAP 及び CXM の濃度は、被験者間及び被験者の来院日ごとでばらつきがあった［111-301 試験総括報告書（5.3.5.1.1-1）Listing 16.2.8.1.7；111-301 試験、日本人帳票（5.3.5.1.1-2）Figure 14.3.5.4A 及び Figure 14.3.5.4B］。

2.7.6.5.2.8.3 曝露－反応解析

BMN 111 群で、被験者ごとの BMN 111 曝露量の平均値とベースラインからの年間成長速度の変化量又は CXM の平均値との間に、明らかな相関関係は認められなかった。曝露－反応解析から、年間成長速度のベースラインからの変化量及び CXM の平均値は、BMN 111 15 μg/kg 投与時に、曝露－反応曲線のプラトーの部分に達したことから、BMN 111 群の被験者で治療によるベネフィットが最大であることが示唆された。曝露量－cGMP データの E_{max} モデルでは、曝露範囲の上限で付加的な全身性の薬力学的活性がある可能性が示され、このことは、軟骨内の骨形成に関連のない組織に付加的な活性がある可能性があることを示している。BSAP のベースラインからの変化量と BMN 111 の血漿中曝露量との間に相関は認められなかった。BMN 111 群の被験者で BMN 111 の血漿中曝露量とバイタルサイン（心拍数、SBP、DBP）の変化量との間に意義のある相関は認められなかった。

2.7.6.5.3 結論

111-301 試験では、ACH 小児患者の成長に対する BMN 111 の効果が認められ、52 週時の年間成長速度のベースラインからの変化量はプラセボ群と比較して統計学的に有意であり、サブグループ間でも一貫していた。52 週時の身長 Z スコアのベースラインからの変化量も、プラセボ群と比較して統計学的に有意であり、上体と下体の身体比率の悪化がみられないことからも、脊柱及び下肢がいずれも比例的に成長していることが示された。さらに、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である CXM の持続的な増加は、軟骨内の成長板に対する BMN 111 の期待される薬力学的効果を裏付けるものであった。
BMN 111 の忍容性は良好であり、第 2 相試験で得られた安全性プロファイルのデータと一致していた。要約すると、BMN 111 15 μg/kg の 1 日 1 回皮下投与は 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。以上より、BMN 111 は ACH の新たな全身治療薬の選択肢の一つとなることが示された。

日本人 7 例には、グレード 3 以上の有害事象又は重篤な有害事象は発現せず、日本人での安全性プロファイルは忍容性が良好であった。

2.7.6.5.4 重篤な有害事象の叙述

被験者番号：[redacted]-1048
治験実施国：オーストラリア
人種：白人
用量：プラセボ
投与開始日：20[redacted] 年 6 月 18 日

	重篤な有害事象
報告事象名	虫垂炎
基本語（MedDRA/J version 22.0）	虫垂炎
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 1[redacted] 歳の白人男児で、体重 2[redacted] kg であった。病歴には、耳チューブ挿入（20[redacted] 及び 20[redacted] 年）、膝関節変形（20[redacted]～20[redacted] 年）であった。本被験者の合併症は、四肢痛（20[redacted] 年～）、脊柱後弯症（20[redacted] 年～）、中耳炎（20[redacted] 年～）、聴力低下（20[redacted] 年～）、装具使用者（20[redacted] 年～）、睡眠時無呼吸症候群（20[redacted] 年～）及び齲歯（20[redacted] 年～）があった。本被験者はプラセボ群に無作為化された。

Day 141 に右腸骨窩の痛み及び嘔吐のため救急科に入院した。臨床検査値は、白血球数 14、C-反応性蛋白 32（単位は未報告）であり、虫垂炎（グレード 3）を示す明らかな所見であった。輸液投与を受け、アモキシシリンナトリウム／クラブラン酸カリウムを投薬された。
Day 142 に腹腔鏡下で虫垂切除が施行され、無事に終了した。術後 5 日間は、パラセタモール、イブプロフェン、アトロピン、アモキシシリン／クラブラン酸、デキサメタゾン、フェンタニル、リドカイン、プロポフォール、及びベクロニウム臭化物の投薬治療が行われ、Day 144 に虫垂炎から回復した。本事象の発現期間に、本事象の治療薬以外の併用薬は使用しなかった。関連する臨床検査値異常の報告はなく、本事象の発現期間中にその他の有害事象の併発はなかった。

本事象に対する治験薬の変更はなかった。治験責任医師は、虫垂炎は治験薬と関連なしと判断した。

被験者番号：[redacted]-1020

治験実施国：米国

人種：白人

用量：プラセボ

投与開始日：20[redacted] 年 4 月 3 日

	重篤な有害事象
報告事象名	呼吸困難
基本語（MedDRA/J version 22.0）	呼吸困難
転帰	回復／消失
重症度	グレード 2
因果関係	関連なし

本被験者は[redacted] 歳の白人男児で、体重 1[redacted].8 kg であった。病歴には、睡眠時無呼吸症候群（20[redacted]～20[redacted] 年）、耳チューブ挿入（20[redacted] 及び 20[redacted] 年）、アデノイド切除（20[redacted] 年及び 20[redacted] 年）、扁桃摘出（20[redacted] 年）、耳チューブ挿入（20[redacted] 年及び 20[redacted] 年）及び関節痛（20[redacted] 年）であった。本被験者の合併症は、胃食道逆流性疾患（20[redacted] 年～）、慢性中耳炎（20[redacted] 年～）、短頭（20[redacted] 年～）、胃腸障害（20[redacted] 年～）、骨盤変形（20[redacted] 年～）、骨変形（20[redacted] 年～）、脊柱変形（20[redacted] 年～）、巨頭症（20[redacted] 年～）、季節性アレルギー（20[redacted] 年～）及び先天性長骨弯曲（20[redacted] 年～）があった。本被験者は、プラセボ群に無作為化された。

Day 192 に呼吸困難（PT：呼吸困難）が発現し、グレード 2 の重篤な有害事象として報告された。被験者は入院し、本事象に対する処置として Day 193～195 まで治験薬の投与を中断した。本事象の発現期間中に使用した併用薬はなく、臨床検査値異常の報告もなかった。本事象の発現期間中にその他の有害事象の併発はなかった。

本事象は Day 196 に回復し、同日に治験薬の投与を再開した。治験責任医師は、呼吸困難は治験薬と関連なしと判断した。

被験者番号：[redacted]-1084

治験実施国：米国
人種：アジア人（その他）
用量：プラセボ
投与開始日：20[redacted] 年 8 月 15 日

	重篤な有害事象	重篤な有害事象
報告事象名	脊髄圧迫	頭蓋内圧上昇
基本語（MedDRA/J version 22.0）	脊髄圧迫	頭蓋内圧上昇
転帰	回復／消失	回復／消失
重症度	グレード 3	グレード 3
因果関係	関連なし	関連なし

本被験者は[redacted] 歳のアジア人女児で、体重 2[redacted].25 kg であった。病歴には、睡眠時無呼吸症候群（20[redacted]～20[redacted] 年）、アデノイド口蓋扁桃摘出（20[redacted] 年）、脊髄除圧（20[redacted] 年）及び頭痛（20[redacted]～20[redacted] 年）であった。本被験者の合併症は、頭蓋奇形（20[redacted] 年～）、脊柱後弯症（20[redacted] 年～）、耳チューブ挿入（20[redacted] 年～）、会話障害（20[redacted] 年～）、アデノイド切除（20[redacted] 年～）、中耳炎（20[redacted] 年～）、脊髄症（20[redacted] 年～）、脊髄軟化症（20[redacted] 年～）、四肢痛（20[redacted] 年～）、片耳難聴（20[redacted] 年～）、注意欠陥多動性障害（20[redacted] 年～）があった。本被験者はプラセボ群に無作為化された。

Day 310 に、グレード 3 の脊髄圧迫（PT：脊髄圧迫）が発現した。Day 337 に、グレード 3 の頭蓋内圧亢進症（PT：頭蓋内圧上昇）に対する医療機器埋込みのため、入院した。頭蓋内圧上昇のモニタリングが行われ、内視鏡による脳室開窓が施行された。Day 392 に、グレード 3 の脊髄圧迫に対して腰部椎弓切除が施行された。この処置によって脊柱後弯症は劇的に改善した。重篤な有害事象の発現のため、Day 310、332、Day 337～339 まで治験薬の投与を中断した。本事象の発現期間中使用した併用薬はなく、関連する臨床検査値異常の報告もなかった。本事象の発現期間中にその他の有害事象の併発はなかった。

Day 338 に頭蓋内圧上昇は消失し、Day 339 に脊髄圧迫は消失した。治験薬は Day 339 に投与再開となった。治験責任医師は、いずれの事象も治験薬と関連なしと判断した。

被験者番号：[redacted]-1036

治験実施国：スペイン
人種：白人
用量：プラセボ
投与開始日：20[redacted] 年 5 月 2 日

	重篤な有害事象
報告事象名	アデノ一扁桃肥大
基本語（MedDRA/J version 22.0）	アデノイド肥大
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[redacted] 歳の白人男児で、体重 2[redacted].50 kg であった。病歴には、気管支炎（20[redacted] 年）、耳感染（20[redacted] 年）であった。本被験者の合併症は、アトピー性皮膚炎、遠視、弱視、斜視があった。本被験者は、プラセボ群に無作為化された。

Day 350 に、グレード 3 のアデノ一扁桃肥大（PT：アデノイド肥大）が発現し、睡眠障害及び再発性の重篤な中耳炎が誘発された。被験者は入院し、アデノイド口蓋扁桃摘出が施行され、シプロフロキサシン、イブプロフェン、パラセタモール、コルチコイド（未特定）の投薬治療が行われた。アデノイド肥大の発現期間中、本事象の治療薬以外の併用薬の使用はなかった。関連する臨床検査値異常の報告はなかった。重篤な有害事象のため、同日、治験薬の投与は中断された。

アデノイド肥大の発現期間中にグレード 1 の非重篤な睡眠時無呼吸症候群が発現したが、同日、回復した。

本事象は Day 351 に消失し、同日に治験薬は投与再開となった。治験責任医師は、アデノイド肥大は治験薬と関連なしと判断した。

被験者番号：[redacted]-1035

治験実施国：米国
人種：アジア人（その他）
用量：15 µg/kg 1 日 1 回
投与開始日：20[redacted] 年 5 月 14 日

	重篤な有害事象
報告事象名	インフルエンザ A 型
基本語（MedDRA/J version 22.0）	インフルエンザ
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[redacted] 歳のアジア人男児で、体重 2[redacted].25 kg であった。病歴には、大後頭孔狭窄（不明～20[redacted] 年）、頚部脊柱管狭窄症（不明～20[redacted] 年）、睡眠時無呼吸症候群（不明～20[redacted] 年）、中耳炎（不明～20[redacted] 年）、アデノイド切除（20[redacted] 年）、齲歯（20[redacted] 年）及び鼓膜切開（20[redacted] 年）であった。本被験者の合併症は、膝関節変形（不明）、側弯症（不明）及び先天性長骨弯曲（不明）があった。本被験者は BMN 111 群（15 µg/kg）に無作為化された。

Day 208 に感冒及び鼻汁が発現したが、発熱はなかった（PT：インフルエンザ）。投薬治療は行わなかった。翌日（Day 209）に感冒が悪化し、咳及び 102 F の発熱が現れた。パラセタモール、アジスロマイシン、及びマレイン酸ブロムフェニラミン／塩酸プソイドエフェドリンが投与されたが、すぐに嘔吐した。被験者は、その後数時間にわたって数回の嘔吐を繰り返し、Day 210 に救急外来へ搬送された。鼻咽頭ぬぐい液による検査が行われ、インフルエンザ A 型（PT：インフルエンザ）陽性が確認された。事象の重症度はグレード 3 であった。静脈内輸液（未特定）、ケトロラク、トロメタミン、及びオンダンセトロンによる治療が行われた。被験者は再び嘔吐し、他院に搬送され入院した。静脈内輸液の投与を継続し、Day 212 に状態は改善したものの、下痢がみられた。

Day 213 に状態は軽快し、投薬によって発熱はコントロールされた。同日の夕方に退院し、帰宅した。インフルエンザのため、Day 210～214 まで治験薬は投与中断された。

インフルエンザの発現期間中に ISR が発現したが、インフルエンザが発現した同日に ISR は消失した。ISR は治験責任医師より非重篤と判断された。

治験責任医師は、インフルエンザは治験薬と関連なしと判断した。本事象は Day 221 に消失した。

被験者番号：[redacted]-1075

治験実施国：米国

人種：白人

用量：15 μg/kg 1 日 1 回

投与開始日：20[redacted] 年 7 月 30 日

	重篤な有害事象	**重篤な有害事象**
報告事象名	閉塞性睡眠時無呼吸の悪化	アデノイド肥大
基本語（MedDRA/J version 22.0）	睡眠時無呼吸症候群	アデノイド肥大
転帰	回復／消失	回復／消失
重症度	グレード 3	グレード 2
因果関係	関連なし	関連なし

本被験者は[redacted] 歳の白人女児であった。既往歴には、睡眠時無呼吸症候群（20[redacted]～20[redacted] 年）、無呼吸（20[redacted] 年）及び脊髄除圧（20[redacted] 年）があった。合併症には、脊柱後弯症（不明）、筋骨格変形（不明）、胸郭変形（不明）、関節痛（不明）、頚部痛（不明）、中耳滲出液（不明）、先天性漏斗胸（不明）、先天性長骨弯曲（不明）、酸素療法依存（20[redacted] 年～）、大後頭孔狭窄（20[redacted] 年～）、低換気（20[redacted] 年～）、四肢の変形（20[redacted] 年～）、会話障害（20[redacted] 年～）、脳室拡張（20[redacted] 年～）、耳感染（20[redacted] 年～）失禁（20[redacted] 年～）、中耳障害（20[redacted] 年～）、膝関節変形（20[redacted] 年～）、指変形（20[redacted] 年～）、骨障害（20[redacted] 年～）、脊柱前弯症（20[redacted] 年～）、肋骨の変形（20[redacted] 年～）、四肢非対称（29[redacted] 年～）、不正咬合（20[redacted] 年～）、耳チューブ挿入（20[redacted] 年～）があった。本被験者は、BMN 111（15 μg/kg）群に無作為化された。

本被験者は、閉塞性睡眠時無呼吸に関連する病歴を有していた。Day 68 の睡眠の検査で無呼吸低呼吸指数 16.5［正常：覚醒時無呼吸 5 回未満／時間］となり、混合型睡眠時無呼吸が確認された。持続的気道陽圧が提案されたが、両親は拒否した。閉塞性の睡眠時無呼吸により夜間に呼吸窮迫を繰り返し、Day 78 に閉塞性の睡眠時無呼吸が悪化（PT：睡眠時無呼吸症候群）したため、入院となった。閉塞性睡眠時無呼吸を容易に評価するため、治験薬は中断され、二相性陽圧換気法（BiPAP）が開始された。Day 79 に、耳鼻科医はアデノイド肥大（PT：アデノイド肥大）と診断した。被験者は BiPAP のまま退院したが、約 4 日後にマスクの調整が必要となり再入院した。続報で BiPAP は良好と報告された。Day 108 にアデノイド切除が施行された。本事象により、Day 79～84、89、及び 108 に治験薬が投与中断された。

本事象に対する治療薬以外の併用薬の使用はなかった。本事象の発現期間中に、臨床検査値異常の報告はなかった。本事象の発現期間中にその他の有害事象の併発はなかった。

睡眠時無呼吸症候群の悪化は Day 90 に、アデノイド肥大は Day 109 に回復し、その後は治験薬の投与が再開された。Day 110 の治験実施医療機関との協議では、被験者は臨床的に良くなり、BiPAP なしで一晩中眠っていると報告があった。治験責任医師は、いずれの事象も治験薬と関連なしと判定された。

被験者番号：[redacted]-1119

治験実施国：ドイツ

人種：白人

用量：15 µg/kg 1 日 1 回

投与開始日：20[redacted] 年 10 月 22 日

	重篤な有害事象
報告事象名	左腕遠位橈骨骨折
基本語（MedDRA/J version 22.0）	橈骨骨折
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 1[redacted] 歳の 3[redacted].65 kg の男児であった。病歴には、骨切り術（20[redacted]～20[redacted] 年）、四肢再建手術（20[redacted]～20[redacted] 年）があった。本被験者は、BMN 111（15 µg/kg）に無作為化された。

Day 338 に、被験者は自分のスクーターで転倒し、同日の X 線検査でグレード 3 の重篤な左腕遠位橈骨骨折（PT：橈骨骨折）が確認された。翌日（Day 339）入院し、非観血的整復術、橈骨根幹部の骨接合、弾性ネイル髄内固定が行われた。麻酔（未特定）が使用され、イブプロフェンが投与された。本事象の発現期間中に使用した他の併用薬はなく、臨床検査値の報告もなかった。X 線フォローアップ検査で、骨折部位の軸及び関節が矯正され、橈骨内の金属が正しい位置にあることが確認された。

橈骨骨折の発現期間中に注射部位紅斑が発現したが、同日消失した。この事象は治験責任医師により非重篤と判断された。転倒の原因となる低血圧の発現はなかった。

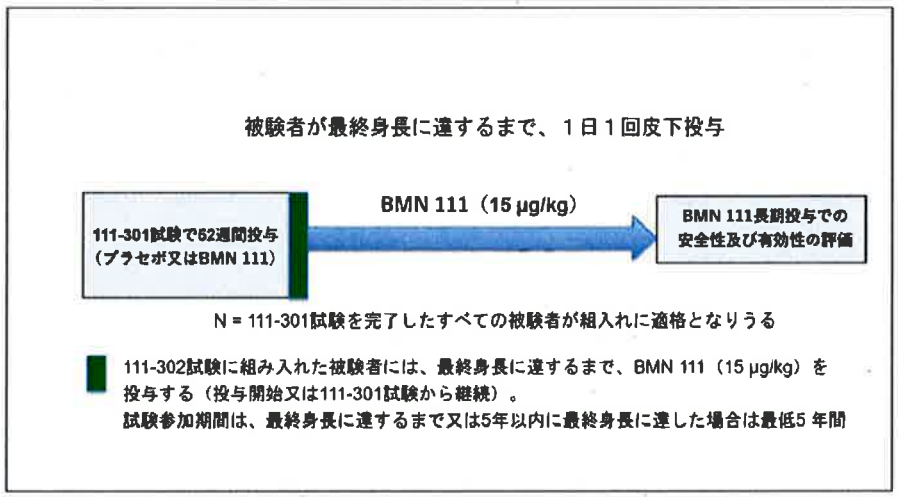
本事象は Day 340 に回復し、被験者は退院した。術後の跡は目立たず、合併症なく骨折は治癒した。Day 459 に麻酔下で左橈骨骨幹から髄内釘を除去した。BMN 111 の投与は継続され、本事象による治験薬の用量の変更はなかった。

治験責任医師は、他の原因が報告されていないため、橈骨骨折は BMN 111 と関連なしと判断した。

2.7.6.6 111-302 試験の概要（添付資料番号：5.3.5.2.3 項）

2.7.6.6.1 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	111-302
試験の標題	軟骨無形成症の小児患者を対象とした BMN 111 の安全性及び有効性を評価する第 3 相非盲検長期継続投与試験
治験依頼者	BioMarin Pharmaceutical Inc.
治験責任医師及び実施医療機関	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	被験者が最終身長（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最低 5 年間 初回登録日：2017 年 12 月 11 日 最終投与日：継続中 データカットオフ日：2019 年 10 月 31 日
目的	主要目的 • ACH 小児患者に BMN 111 を長期投与し、安全性、忍容性及び成長に関する有効性を評価する。 副次目的 • BMN 111 の PK を評価する。 • BMN 111 の免疫原性を評価し、安全性、PK、及び有効性指標に対する影響を検討する。 • 四肢の身体比率を評価する。 • 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。 • QoLISSY 及び PedsQL 質問票で測定した HRQoL の変化を評価する。 • WeeFIM の医師報告アウトカムによって測定した機能的自立度の変化を評価する。 • BMN 111 活性のバイオマーカーを評価する。 • 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 • ゲノムバイオマーカーを評価する。

項目	内容
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の効果を評価した継続中の第3相、非盲検、他施設共同、長期継続投与試験である。 本試験には、親試験である111-301試験で1年間のBMN 111又はプラセボ投与を完了し、適格と判断された被験者を組み入れた。 被験者にはBMN 111（15 μg/kg）を1日1回皮下投与することとし、投与期間は被験者が最終身長（骨端線の閉鎖が画像検査によって確認され、年間成長速度が1.5 cm/年未満となった場合と定義）に達するまでとした。5年間の投与期間が終了する前に最終身長に達した場合、最低5年間は試験に参加することとした。 本試験のベースライン（Day 1）は、111-301試験の最終投与来院及び試験完了来院（52週時来院）と同日とした。試験を継続する被験者の治験薬投与が中断しないように、また111-301試験でプラセボの投与を受け、本試験で初めてBMN 111の投与を受ける被験者の安全性を確保するため、本試験でのBMN 111初回投与はDay 1に院内で行った。本試験のベースライン来院が111-301試験の52週時来院と同日又は2週間以内の場合、111-301試験の52週来院時に実施した評価は本試験では実施しなかった。 本試験の試験デザインを図2.7.6.6-1に示す。 **図 2.7.6.6-1 試験デザイン（111-302試験）**  Source: Module 5.3.5.2.3-1, 111-302 CSR, Figure 8.1.1 本試験の有効性、安全性及びPKの解析には、BMN 111初回投与日（Day 1）以降のデータを用いた。すなわち、111-301試験でBMN 111の投与を受けた被験者（以下、vos/vos群）では111-301試験の初回投与日が

項目	内容
試験デザイン及び方法（続き）	Day 1 となり、111-301 試験でプラセボの投与を受けた被験者（以下、plc/vos 群）では本試験の初回投与日が Day 1 となる。つまり、vos/vos 群の最初の 52 週間のデータは 111-301 試験に基づくが、plc/vos 群の最初の 52 週間のデータは本試験に基づく。このため、本試験では上記に示した各試験の BMN 111 の初回投与日（Day 1）を起点として来院時点（週数）を数えた。 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できることとした。 (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） 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治験依頼者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。
被験者数	**登録被験者数**：119 例（111-301 試験を完了した全被験者） • vos/vos 群：58 例（111-301 試験でプラセボを投与された被験者、日本人 2 例含む） • plc/vos 群：61 例（111-301 試験で BMN 111 を投与された被験者、日本人 4 例含む） データカットオフ時点（2019 年 10 月 31 日）で試験を中止した被験者はなく、119 例全例が試験を継続中である。日本人 6 例が 111-302 に組入れられたが、データカットオフ時点で 13 週に到達した被験者はいなかった。
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. 111-301 試験を完了した患者。 2. 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同意書に自らの意思で署名できること。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する被験者に対しては、法定成人年齢に達した時点で自らの同意書を改めて提出するよう依頼することとした。 3. 10 歳以上又は初経を経験した女児の場合、ベースライン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）	4. 性的に活動的な場合、治験実施計画書に規定した避妊法を使用する意思があること［111-302 試験（5.3.5.2.3-1）治験実施計画書、改訂第 4 版、9.3.3 項］。プロゲストーゲンのみ含有するホルモン避妊薬は、治験実施計画書改訂第 1 版の避妊法から削除された。 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。 **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. 111-301 試験完了前に BMN 111 又はプラセボの投与を中止した患者。 2. ベースライン時の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。 3. 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）で骨端線の閉鎖（脛骨近位部、大腿骨遠位部）が認められた患者。 4. 本試験の完了前に他の治験薬投与を必要とする患者。 5. 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、GnRH アゴニスト、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、利尿薬、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治療を現在受けている患者。 6. 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。 7. ベースライン来院時に妊娠中若しくは授乳中の患者、又は本試験期間のいずれかの時点で妊娠（患者自身又はパートナー）を計画している患者。 8. 何らかの理由により本試験参加又は安全性評価を妨げ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。 9. 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。

項目	内容
被験薬の用法･用量	BMN 111（15 μg/kg）を連日 1 日 1 回、皮下投与することとした。2 日連続で同じ部位に注射することを避け、4 箇所（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。 BMN 111 投与前には十分な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）を飲むように努めることとした。
投与期間	被験者が最終身長（骨端線の閉鎖が画像検査によって確認され、年間成長速度が 1.5 cm/年未満となった場合と定義）に達するまで。
評価基準	成長データ： - 身体測定： 立位身長、座高、頭囲、腕を広げた長さ、上腕と下腕の長さ、上腿長（大腿）、膝から踵までの長さ、脛骨長、体重、及び BMI 等 - 身体比率の算出： - 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 有効性の主要評価項目： - 年間成長速度（cm/年）のベースラインからの変化量 年間成長速度の算出：［(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 - 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 - 上体と下体の身体比率のベースラインからの変化量 有効性のその他の評価項目： - 四肢の身体比率及びその他の身体測定値のベースラインからの変化量 - HRQoL 及び機能的自立度：PedsQL、QoLISSY、及び WeeFIM 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、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）	画像評価： - X 線検査による骨年齢の評価、及び二重エネルギーX 線吸収測定法による骨密度及び骨塩量の評価 免疫原性評価項目： • BMN 111 に対する TAb • TAb の内在性 CNP、ANP 及び BNP との交差反応性 • BMN 111 に対する NAb • 薬剤特異的 IgE 薬物動態評価項目： 試験期間にわたって PK 評価用血液検体を採取し、以下の PK パラメータを評価した。 • C_{max}、T_{max}、$AUC_{0\text{-}60min}$、$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、CL/F、V_z/F、$t_{1/2}$ BMN 111 活性のバイオマーカー • 尿中 cGMP 骨代謝バイオマーカー： • CXM、BSAP 探索的評価項目（ゲノムバイオマーカー）： 探索的なゲノム解析の対象には、ナトリウム利尿ペプチド受容体 B（NPR-B）、*BRAF* 遺伝子、及び CNP シグナル伝達と関連するその他の遺伝子を含めたが、これらに限定しなかった。

項目	内容
評価及び統計手法	解析にはデータカットオフ（2019 年 10 月 31 日）までに得られた 111-901 試験及び 111-301 試験を含むすべてのデータを含めた。 111-301 及び 111-302 試験で得られたすべてのデータを、同じ BMN 111 投与期間に基づき要約するため、BMN 111 の初回投与日（Day 1）を起点として来院週数（Visit）を数えた。 解析対象集団 最大の解析対象集団（FAS）： ITT の原則に従って定義された、本試験の同意取得後に無作為化されたすべての被験者 安全性解析対象集団： 本試験で BMN 111 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、評価可能な PK 濃度が 1 つ以上入手可能なすべての被験者 免疫原性解析対象集団： 安全性解析対象集団のうち、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 ベースライン： 本試験では、BMN 111 初回投与前の最後の評価時をベースラインとした。つまり、vos/vos 群の被験者では 111-301 試験のベースラインが本試験のベースラインであり、plc/vos 群の被験者では本試験開始直前の評価時がベースラインとなる。また、BMN 111 の初回投与日を Day 1 とした。つまり、vos/vos 群の被験者では 111-301 試験の初回投与日、plc/vos 群の被験者では本試験の初回投与日を Day 1 とした。 本試験の解析では、BMN 111 初回投与日（Day 1）を起点として来院時の週数を数えた。

項目	内容
評価及び統計手法（続き）	有効性解析： 有効性解析にはFASを用いた。有効性の評価項目は、規定の来院時ごとに、要約統計量［例数、平均値、SD、中央値、最小値、最大値）を用いて要約した。ベースラインからの変化量も同様に要約統計量を用いて要約し、加えて平均値に対する95% CIを算出した。また、年間成長速度、身長Zスコア、及び上体と下体の身体比率について、plc/vos群（111-302試験の26週時来院を完了した一部の被験者のみ）とvos/vos群の26週時（111-301試験）のデータを比較した。同様に、78週時来院を完了した被験者を対象に試験期間中の年間成長速度、身長Zスコア、及び上体と下体の身体比率を算出した。 有効性の主要評価項目： 年間成長速度 年間成長速度は、ベースラインから6カ月ごと、また12カ月（52週）ごとに累積的に算出した。 身長Zスコア 立位身長の各測定値は、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スコアに変換した。 上体と下体の身体比率 上体と下体の身体比率は、来院時ごとに座高と立位身長から算出した。 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 成長測定 以下の身体測定値をベースラインの年齢区分別に要約した。 立位身長、座高、上腿長（大腿）、膝から踵までの長さ、脛骨長、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

項目	内容
評価及び統計手法（続き）	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、年齢ー性別に応じた標準値（0に相当）をそれ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。 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、BMN 111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、BMN 111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。 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>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>MedDRA SMQ「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 PT：「骨折」を含む用語、並びに骨の分断化、骨亀裂、肩甲骨胸郭解離、フレイルチェスト</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）	薬物動態の解析： PK 解析には PK 解析対象集団を用いた。 血漿中 BMN 111 濃度及び PK パラメータ（C_{max}、T_{max}、$AUC_{0\text{-}60min}$、$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、CL/F、V_z/F、$t_{1/2}$）を規定の評価時点ごとに要約統計量（平均値、SD、CV%、最小値、中央値、最大値）で示した。血漿中 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。 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。 CBCL による行動評価、骨代謝、BMN 111 活性バイオマーカー、及び TAb の免疫原性評価の結果を記述的に要約した。
試験の進行状況	継続中
報告書作成日	2020 年 6 月 17 日（中間報告）

2.7.6.6.2 試験結果

本中間報告書では、vos/vos 群での 78 及び 104 週は、それぞれ 111-302 試験の 26 及び 52 週に相当する。

2.7.6.6.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を、図 2.7.6.6-2 及び表 2.7.6.6-1 に示す。

111-301 試験を完了した 119 例全例（日本人 6 例を含む）が本試験に組み入れられ、BMN 111（15 μg/kg を 1 日 1 回）の投与を受けた。初回投与日（Day 1）を起点として、vos/vos 群では 58 例全例が 26 及び 52 週時の来院（111-301 試験）を完了し、58 例中 13 例が 78 週時、3 例が 104 週時の来院（いずれも 111-302 試験）を完了した。また、plc/vos 群では 61 例中 14 例が 26 週時、4 例が 52 週時、1 例が 78 週時の来院（いずれも 111-302 試験）を完了した。

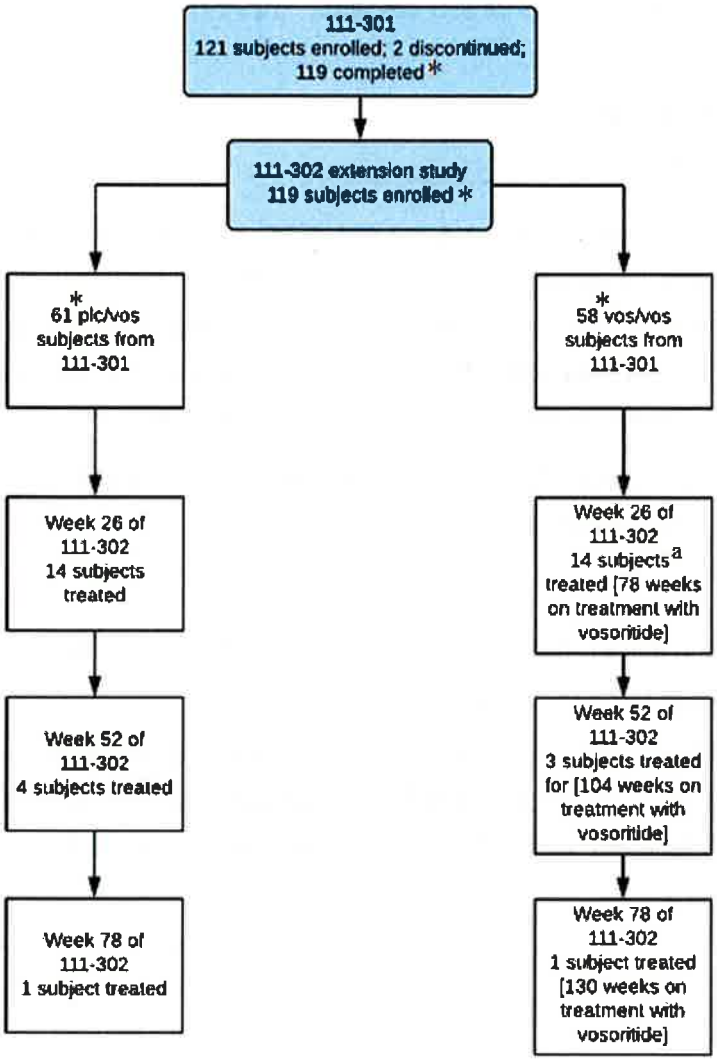
データカットオフ時点（2019 年 10 月 31 日）で本試験を中止した被験者はなく、119 例全例（日本人 6 例を含む）が試験を継続中である。

日本人被験者

111-301 試験を完了した 6 例（plc/vos 群 4 例、vos/vos 群 2 例）が本試験に組み入れられ、BMN 111（15 μg/kg を 1 日 1 回）の投与を受けた。

データカットオフ時点（2019 年 10 月 31 日）で、vos/vos 群の 2 例は 26 及び 52 週時の来院（111-301 試験）は完了していたが、78 週時（111-302 試験）には達しなかった。plc/vos 群の 4 例は 26 週時（111-302 試験）に達しなかった［111-302 試験、日本人帳票（5.3.5.2.3-2）Listing 16.2.5.1］。

図 2.7.6.6-2 来院時別の被験者の内訳（111-302 試験：FAS）



[a] For 1 subject, visit happened outside of efficacy analysis window

FAS, full analysis set.
* Six Japanese subjects were enrolled in 111-302 (4 in the plc/vos group and 2 in the vos/vos group), but none of them completed Week 26 of 111-302 (i.e., Week 78 for the vos/vos group and Week 26 for the pla/vos group).
Source: Module 5.3.5.2.3-1, 111-302 CSR, Figure 9.1.1

表 2.7.6.6-1：被験者の内訳（111-302 試験：FAS）

Category	plc/vos (N = 61)	vos/vos (N = 58)	Overall (N = 119)
Subjects enrolled, n (%)[a]	61 (100.0)	58 (100.0)	119 (100.0)
Subject's treatment / study status, n (%)[a]			
Enrolled but not treated	0	0	0
Treated	61 (100.0)	58 (100.0)	119 (100.0)
Completed treatment	0	0	0
Completed study[b]	0	0	0
Continuing in study	0	0	0
Discontinued from study	0	0	0
Discontinued from treatment	0	0	0
Completed study[b]	0	0	0
Continuing in study	0	0	0
Discontinued from study	0	0	0
Subject's study status, n (%)[a]			
Completed study[b]	0	0	0
Continuing in study	61 (100.0)	58 (100.0)	119 (100.0)
Discontinued from study	0	0	0

FAS, full analysis set; N, total number of subjects in treatment group; n, number of subjects; NFAH, near-final adult height; plc, placebo; vos, BMN 111.
a: Percentages were calculated using the total number of subjects in the full analysis set (N for each treatment group) 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.
Six Japanese subjects were included in the FAS, 4 in the plc/vos group and 2 in the vos/vos group.
Source: Module 5.3.5.2.3-1, 111-302 CSR, Table 14.1.1.1

2.7.6.6.2.2 解析したデータセット

解析対象集団を表 2.7.6.6-2 に示す。

本試験に組み入れた 119 例全例を FAS 及び安全性解析対象集団に含めた。117 例を PK 解析対象集団に、116 例を免疫原性解析対象集団に含めた。

日本人被験者

本試験に組み入れた 6 例全例（plc/vos 群 4 例、vos/vos 群 2 例）を FAS、安全性解析対象集団、免疫原性解析対象集団、及び PK 解析対象集団に含めた［111-302 試験中間報告書（5.3.5.2.3-1）Listing 16.2.3.1 及び Listing 16.2.4.1］。

表 2.7.6.6-2 解析対象集団（111-302 試験：FAS）

Analysis Population	plc/vos (N = 61)	vos/vos (N = 58)	Overall (N = 119)
Full Analysis Set, n (%)[a]			
Included	61 (100.0)	58 (100.0)	119 (100.0)
Safety population, n (%)[a]			
Included	61 (100.0)	58 (100.0)	119 (100.0)
Pharmacokinetic population, n (%)[a]			
Included	59 (96.7)	58 (100.0)	117 (98.3)
Immunogenicity population, n (%)[a]			
Included	60 (98.4)	56 (96.6)	116 (97.5)

FAS, full analysis set; N, total number of subjects in treatment group; n, number of subjects; PK, pharmacokinetic; plc, placebo; vos, BMN 111.

a: Percentages were calculated using the total number of subjects in the full analysis set (N for each treatment group) as the denominator.

Six Japanese subjects (4 in the plc/vos group and 2 in the vos/vos group) included in the FAS, Safety population, PK population, and immunogenicity population.

Source: Module 5.3.5.2.3-1, 111-302 CSR, Table 14.1.5

2.7.6.6.2.3 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 2.7.6.6-3 に示す。

ベースラインの年齢は vos/vos 群と比較して plc/vos 群で高かったが、111-301 試験のベースライン時点でプラセボ群の方がわずかに年齢が高く、plc/vos 群の被験者では vos/vos 群よりも BMN 111 投与開始が 1 年遅いことから、この結果は予測されていた。年齢を除き、両群の人口統計学的特性に大きな差はなかった。

表 2.7.6.6-3 BMN 111 初回投与時（Day 1）の人口統計学的特性（111-301/302 試験：FAS）（1/2）

Demographic Variable	plc/vos (N = 61)	vos/vos (N = 58)	Overall (N = 119)
Age at Day 1 (years)			
n	61	58	119
Mean (SD)	10.07 (2.48)	8.26 (2.42)	9.18 (2.60)
Median	10.29	7.59	9.22
Min, Max	6.1, 15.9	5.1, 13.1	5.1, 15.9
Age at Day 1, n (%)[a]			
≥ 5 to < 8	15 (24.6)	31 (53.4)	46 (38.7)
≥ 8 to < 11	21 (34.4)	16 (27.6)	37 (31.1)
≥ 11 to < 15	24 (39.3)	11 (19.0)	35 (29.4)
≥ 15 to < 18	1 (1.6)	0	1 (0.8)
Sex, n (%)[a]			
Male	33 (54.1)	30 (51.7)	63 (52.9)
Female	28 (45.9)	28 (48.3)	56 (47.1)

表 2.7.6.6-3 BMN 111 初回投与時（Day 1）の人口統計学的特性（111-301/302 試験：FAS）（2/2）

Demographic Variable	plc/vos (N = 61)	vos/vos (N = 58)	Overall (N = 119)
Race, n (%)[a]			
White	41 (67.2)	44 (75.9)	85 (71.4)
Asian	12 (19.7)	9 (15.5)	21 (17.6)
Other	8 (13.1)	7 (12.1)	15 (12.6)
Japanese	4 (6.6)	2 (3.4)	6 (5.0)
Multiple	6 (9.8)	2 (3.4)	8 (6.7)
Black or African American	2 (3.3)	3 (5.2)	5 (4.2)
Ethnicity, n (%)[a]			
Not Hispanic or Latino	54 (88.5)	57 (98.3)	111 (93.3)
Hispanic or Latino	7 (11.5)	1 (1.7)	8 (6.7)

FAS, full analysis set; Max, maximum; Min, minimum; N, total number of subjects in treatment group; n, number of subjects; plc, placebo; SD, standard deviation; vos, BMN 111.
a Percentages were calculated using the total number of subjects in the full analysis set (N for each treatment group) as the denominator.
Day 1 is the day of the first dose of active study drug in either Study 111-301 or Study 111-302.
Source: Module 5.3.5.2.3-1, 111-302 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 2.7.6.6-4 に示す。

日本人 6 例のベースラインの年齢（中央値）は、7.01（範囲：5.5～14.6）歳であった。4 例が 5 歳以上 8 歳未満で、残りの 2 例が 9.0 歳と 14.6 歳であった。性別は、2 例が男児（いずれも plc/vos 群）及び 4 例が女児（両群で 2 例ずつ）であった［111-302 試験、日本人帳票（5.3.5.2.3-2）Listing 16.2.4.1］。

表 2.7.6.6-4 BMN 111 初回投与時（Day 1）の人口統計学的特性［111-301/302 試験：日本人被験者（FAS）］

Demographic Variable	plc/vos (N = 4)	vos/vos (N = 2)	Overall (N = 6)
Age at Day 1 (years)			
n	4	2	6
Mean (SD)	9.23 (3.77)	6.31 (1.12)	8.26 (3.32)
Median	7.95	6.31	7.01
Min, Max	6.4, 14.6	5.5, 7.1	5.5, 14.6
Age at Day 1, n (%)[a]			
≥ 5 to < 8	2 (50.0)	2 (100.0)	4 (66.7)
≥ 8 to < 11	1 (25.0)	0	1 (16.7)
≥ 11 to < 15	1 (25.0)	0	1 (16.7)
Sex, n (%)[a]			
Male	2 (50.0)	0	2 (33.3)
Female	2 (50.0)	(100.0)	4 (66.7)

FAS, full analysis set; Max, maximum; Min, minimum; N, total number of subjects in treatment group; n, number of subjects; plc, placebo; SD, standard deviation; vos, BMN 111.
a: Percentages were calculated using the total number of Japanese subjects in the full analysis set (N for each treatment group) as the denominator.
Day 1 is the day of the first dose of active study drug in either Study 111-301 or Study 111-302.
Source: Module 5.3.5.2.3-2, 111-302 Japan TLGs, Table 14.1.6

ベースライン特性の要約を表 2.7.6.6-5 に示す。

全体のベースラインの体重 Z スコアの平均値は、標準値（0 に相当）と比較して−1.54 であり、BMI の Z スコアは 1.75 であった。大部分の被験者（74.8%）は思春期前（タナーステージ 1）であった。ベースライン時にタナーステージ>1 の被験者数は、vos/vos 群（19.0%）と比較して plc/vos 群（29.5%）で多かったが、この結果は plc/vos 群のベースライン（BMN 111 初回投与時）は 111-301 試験登録の 1 年後、つまり vos/vos 群と plc/vos 群のベースラインには 1 年の差があることから説明である。

表 2.7.6.6-5 BMN 111 初回投与時（Day 1）のベースライン特性（111-301/302 試験：FAS）

Characteristic Variable	plc/vos (N = 61)	vos/vos (N = 58)	Overall (N = 119)
Tanner Stage[a], n (%)[b]			
I	42 (68.9)	47 (81.0)	89 (74.8)
> I	18 (29.5)	11 (19.0)	29 (24.4)
Not Done	1 (1.6)	0	1 (0.8)
Weight (kg)			
n	61	58	119
Mean (SD)	27.53 (9.92)	22.73 (8.02)	25.19 (9.32)
Median	26.00	21.15	24.00
Min, Max	13.0, 74.5	13.6, 53.0	13.0, 74.5
Weight Z-Score			
n	61	58	119
Mean (SD)	-1.59 (1.51)	-1.48 (1.17)	-1.54 (1.35)
Median	-1.74	-1.27	-1.41
Min, Max	-5.3, 2.4	-4.8, 1.6	-5.3, 2.4
BMI (kg/m^2)			
n	61	58	119
Mean (SD)	23.52 (5.90)	22.09 (3.29)	22.82 (4.84)
Median	22.55	21.56	22.04
Min, Max	16.8, 61.0	17.7, 34.6	16.8, 61.0
BMI Z-Score			
n	61	58	119
Mean (SD)	1.65 (0.58)	1.86 (0.61)	1.75 (0.60)
Median	1.72	1.90	1.81
Min, Max	-0.4, 3.1	0.2, 3.2	-0.4, 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; plc, placebo; SD, standard deviation; vos, BMN 111.
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.
Day 1 is the day of the first dose of active study drug in either Study 111-301 or Study 111-302.
Source: Module 5.3.5.2.3-1, 111-302 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 2.7.6.6-6 に示す。

日本人 6 例のベースラインの体重 Z スコアの平均値は標準値（0 に相当）と比較して、−1.81 であり、BMI の Z スコアの平均値は 1.85 であった。大部分の被験者（5/6 例）はタナーステージ 1 であった。

表 2.7.6.6-6 BMN 111 初回投与時（Day 1）のベースライン特性
[111-301/302 試験：日本人被験者（FAS）]

Characteristic Variable	plc/vos (N = 4)	vos/vos (N = 2)	Overall (N = 6)
Tanner Stage[a], n (%)[b]			
I	3 (75.0)	2 (100.0)	5 (83.3)
> I	1 (25.0)	0	1 (16.7)
Weight (kg)			
Mean (SD)	25.48 (16.45)	18.45 (3.18)	23.13 (13.32)
Median	19.60	18.45	19.20
Min, Max	13.1, 49.6	16.2, 20.7	13.1, 49.6
Weight Z-Score			
Mean (SD)	-2.22 (1.79)	-0.99 (0.40)	-1.81 (1.53)
Median	-1.82	-0.99	-1.53
Min, Max	-4.7, -0.5	-1.3, -0.7	-4.7, -0.5
BMI (kg/m^2)			
Mean (SD)	21.57 (4.27)	23.24 (0.76)	22.13 (3.44)
Median	20.43	23.24	21.99
Min, Max	17.8, 27.6	22.7, 23.8	17.8, 27.6
BMI Z-Score			
Mean (SD)	1.58 (0.38)	2.41 (0.14)	1.85 (0.53)
Median	1.56	2.41	1.90
Min, Max	1.2, 2.0	2.3, 2.5	1.2, 2.5

BMI, body mass index; FAS, full analysis set; N, total number of subjects in treatment group; n, number of subjects; plc, placebo; SD, standard deviation; vos, BMN 111.
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 Japanese 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.
Day 1 is the day of the first dose of active study drug in either Study 111-301 or Study 111-302.
Source: Module 5.3.5.2.3-2, 111-302 Japan TLGs, Table 14.1.7.1

ベースラインの成長データ

ベースラインの成長データの要約を表 2.7.6.6-7 に示す。

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）。

ベースライン時の年間成長速度の平均値（SD）は、plc/vos 群が 3.77（1.29）cm/年、vos/vos 群が 4.26（1.54）cm/年であり、BMN 111 初回投与時（Day 1）の年齢が plc/vos 群でわずかに高いことと一致していた。身長 Z スコアの平均値（SD）は両群で同程度であった。立位身長及び座高は vos/vos 投与群と比較して plc/vos 群で高かったが、両群のベースライン年齢に差があることから説明できる。

表 2.7.6.6-7 ベースラインの成長データ（111-301/302 試験：FAS）

Growth Measure (Unit)	plc/vos (N = 61)	vos/vos (N = 58)	Overall (N = 119)
Annualized Growth Velocity (cm/y)			
n	61	58	119
Mean (SD)	3.77 (1.29)	4.26 (1.54)	4.01 (1.43)
Median	3.73	4.14	3.97
Min, Max	0.8, 7.0	-0.1, 6.9	-0.1, 7.0
Height Z-Score			
n	61	58	119
Mean (SD)	-5.14 (1.09)	-5.09 (1.11)	-5.12 (1.09)
Median	-5.11	-5.12	-5.11
Min, Max	-7.8, -2.8	-7.7, -1.1	-7.8, -1.1
Standing Height (cm)			
n	61	58	119
Mean (SD)	106.87 (10.84)	100.10 (12.08)	103.57 (11.91)
Median	108.07	98.40	103.47
Min, Max	84.9, 134.0	80.1, 136.8	80.1, 136.8
Sitting Height (cm)			
n	61	58	119
Mean (SD)	70.75 (6.10)	66.16 (6.26)	68.51 (6.57)
Median	71.47	65.17	69.10
Min, Max	58.3, 83.9	55.5, 80.5	55.5, 83.9
Upper to Lower Body Segment Ratio			
n	61	58	119
Mean (SD)	1.98 (0.18)	1.98 (0.20)	1.98 (0.19)
Median	1.96	2.01	1.99
Min, Max	1.6, 2.4	1.3, 2.3	1.3, 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; plc, placebo; SD, standard deviation; vos, BMN 111.

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.
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.
Day 1 is the day of the first dose of active study drug in either Study 111-301 or Study 111-302.
Source: Module 5.3.5.2.3-1, 111-302 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 2.7.6.6-8 に示す。

日本人 6 例でのベースラインの成長データについて、年間成長速度は plc/vos 群と比較して vos/vos 群で高かったが、身長 Z スコア及び立位身長は plc/vos 群で高かった。この結果は、plc/vos 群と vos/vos 群のベースライン年齢の差（plc/vos 群：9.23 歳、vos/vos 群：6.31 歳）に加え、日本人の例数が少ないことに起因していると考えられる。

表 2.7.6.6-8 ベースラインの成長データ [111-301/302 試験：日本人被験者（FAS）]

Growth Measure (Unit)	plc/vos (N = 4)	vos/vos (N = 2)	Overall (N = 6)
Annualized Growth Velocity (cm/y)			
Mean (SD)	3.70 (0.55)	5.77 (1.24)	4.39 (1.28)
Median	3.62	5.77	4.09
Min, Max	3.1, 4.4	4.9, 6.6	3.1, 6.6
Height Z-Score			
Mean (SD)	-5.36 (1.19)	-6.21 (0.17)	-5.64 (1.03)
Median	-5.60	-6.21	-6.14
Min, Max	-6.4, -3.8	-6.3, -6.1	-6.4, -3.8
Standing Height (cm)			
Mean (SD)	103.95 (21.58)	88.88 (6.25)	98.93 (18.65)
Median	97.98	88.88	92.25
Min, Max	85.8, 134.0	84.5, 93.3	84.5, 134.0
Upper to Lower Body Segment Ratio			
Mean (SD)	2.13 (0.30)	2.15 (0.07)	2.13 (0.24)
Median	2.26	2.15	2.22
Min, Max	1.7, 2.3	2.1, 2.2	1.7, 2.3

AGV, annualized growth velocity; FAS, full analysis set; N, total number of subjects in treatment group; n, number of subjects; plc, placebo; SD, standard deviation; vos, BMN 111.
a: AGV at Baseline is defined as [(Height at Baseline - last height measurement at least 6 months prior to Day 1)/(Date of Baseline Assessment - Date of last height assessment at least 6 months prior to Day 1)] 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.
Day 1 is the day of the first dose of active study drug in either Study 111-301 or Study 111-302.
Source: Module 5.3.5.2.3-2, 111-302 Japan TLGs, Table 14.1.7.2

2.7.6.6.2.4 曝露状況

安全性解析対象集団での BMN 111 の曝露状況を表 2.7.6.6-9 に示す。

両群の曝露量の差は、BMN 111 投与期間の差を反映したものである。

治験実施計画書に規定した投与レジメンに対する遵守率の平均値（SD）は、全体で 98.98（2.41%）（範囲：86%～112%）であった。すべての被験者は 80%以上の投与遵守率であり、51%（42.9%）の被験者で投与遵守率≥100%であった。投与遵守率及び曝露状況の要約は、BMN 111 の初回投与日（plv/vos 群では 111-301 試験、vos/vos 群では 111-302 試験）を起点としている。vos/vos 群の投与遵守率が最大 111.6%となった理由は、1 例（被験者番号：[redacted]-1073）での過量投与による。この期間に予期しない安全性所見は認められなかった。

1 年目の投与遵守率は、99%の被験者で 90%以上であり、その後の年ごとの投与遵守率も同様の傾向であった［111-302 試験中間報告書（5.3.5.2.3-1）Table 14.1.12.2］。

全体での投与未実施の平均値（SD）は 5.7（9.2）回であった。投与未実施の件数は計 680 回で、その理由は施設の過誤が 3 件、親／介護者の過誤が 183 件、有害事象が 76 件、手続き上の理由を含むその他（介護者の不在、旅行など）が 163 件、不明が 255 件であった［111-302 試験中間報告書（5.3.5.2.3-1）Table 14.1.13.1、Table 14.1.13.2］。

表 2.7.6.6-9 BMN 111 の曝露状況（111-301/302 試験：安全性解析対象集団）（1/2）

Extent of Treatment Exposure	plc/vos (N = 61)	vos/vos (N = 58)	Overall (N = 119)
Duration of treatment, days[a]			
n	61	58	119
Mean (SD)	135.6 (121.7)	498.3 (119.3)	312.4 (218.1)
Median	113.0	466.0	366.0
Min, Max	1, 689	360, 1054	1, 1054
Total number of doses administered			
n	61	58	119
Mean (SD)	133.4 (120.4)	489.9 (118.8)	307.1 (215.0)
Median	107.0	461.5	366.0
Min, Max	1, 689	357, 1052	1, 1052
Total number of doses missed[b]			
n	61	58	119
Mean (SD)	2.7 (4.3)	8.9 (11.6)	5.7 (9.2)
Median	1.0	4.0	2.0
Min, Max	0, 21	0, 52	0, 52
Number of subjects who missed at least 1 dose, n (%)[c]	32 (52.5)	51 (87.9)	83 (69.7)
Number of subjects who missed > 1 dose, n (%)[c]	24 (39.3)	43 (74.1)	67 (56.3)
Number of subjects who missed > 5 consecutive doses, n (%)[c]	1 (1.6)	9 (15.5)	10 (8.4)
Number of subjects who missed > 10 consecutive doses, n (%)[c]	1 (1.6)	3 (5.2)	4 (3.4)

表 2.7.6.6-9 BMN 111 の曝露状況（111-301/302 試験：安全性解析対象集団（2/2）

Extent of Treatment Exposure	plc/vos (N = 61)	vos/vos (N = 58)	Overall (N = 119)
Number of subjects who missed > 15 consecutive doses, n (%)[b]	0	1 (1.7)	1 (0.8)
Number of subjects who missed doses between Study 111-301 and Study 111-302, n (%)[c]	0	4 (6.9)	4 (3.4)
Total amount of weight-adjusted dose administered, µg/kg			
n	61	58	119
Mean (SD)	1990.1 (1798.9)	7365.4 (1778.7)	4610.0 (3233.2)
Median	1617.9	6930.5	5461.1
Min, Max	14, 10325	5363, 15718	14, 15718
Average weight-adjusted daily dose administered, µg/kg/day[d]			
n	61	58	119
Mean (SD)	14.71 (0.78)	14.79 (0.54)	14.75 (0.67)
Median	14.82	14.81	14.81
Min, Max	11.3, 15.8	13.4, 17.5	11.3, 17.5

Max, maximum; Min, minimum; N, total number of subjects in treatment group; n, number of subjects; SD, standard deviation; plc, placebo; vos, BMN 111.
a: Duration of treatment was defined as the time between the first dose and the last reported dose within the data cut of study drug 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 5.3.5.2.3-1, 111-302 CSR, Table 14.1.13.1

日本人被験者

日本人の BMN 111 の曝露状況を表 2.7.6.6-10 に示す。

全体集団と同様に、両群の曝露量の差は BMN 111 投与期間の差を反映したものである。

日本人 6 例の治験実施計画書に規定した投与レジメンに対する遵守率の平均値（SD）は、全体で 97.58（5.81%）（範囲：85.7%～100.0%）であった（plc/vos 群：96.43%、vos/vos 群：99.87%）［111-302 試験、日本人帳票（5.3.5.2.3-2）Table 14.1.12.1］。

plc/vos 群では、1 例で 9 回の投与未実施があり、その理由は、9 回とも親／介護者の過誤であった。vos/vos 群では、1 例に 1 回の投与未実施があり、理由は施設の過誤であった［111-302 試験、日本人帳票（5.3.5.2.3-2）Table 14.1.13.1］。

表 2.7.6.6-10 BMN 111 の曝露状況（111-301/302 試験：日本人被験者）

Extent of Treatment Exposure	plc/vos (N = 4)	vos/vos (N = 2)	Overall (N = 6)
Duration of treatment, days[a]			
Mean (SD)	31.0 (25.4)	395.5 (29.0)	152.5 (189.7)
Median	30.0	395.5	47.0
Min, Max	1, 63	375, 416	1, 416
Total number of doses administered			
Mean (SD)	28.8 (21.7)	395.0 (29.7)	150.8 (190.3)
Median	30.0	395.0	42.5
Min, Max	1, 54	374, 416	1, 416
Total number of doses missed[b]			
Mean (SD)	2.3 (4.5)	0.5 (0.7)	1.7 (3.6)
Median	0.0	0.5	0.0
Min, Max	0, 9	0, 1	0, 9
Number of subjects who missed at least 1 dose, n (%)[c]	1 (25.0)	1 (50.0)	2 (33.3)
Number of subjects who missed > 1 dose, n (%)[c]	1 (25.0)	0	1 (16.7)
Total amount of weight-adjusted dose administered, µg/kg			
Mean (SD)	427.3 (309.0)	5865.4 (179.8)	2240.0 (2819.5)
Median	466.6	5865.4	626.0
Min, Max	14, 762	5738, 5992	14, 5992
Average weight-adjusted daily dose administered, µg/kg/day[d]			
Mean (SD)	14.41 (1.64)	14.85 (0.63)	14.56 (1.32)
Median	14.87	14.85	14.87
Min, Max	12.1, 15.8	14.4, 15.3	12.1, 15.8

Max, maximum; Min, minimum; N, total number of subjects in treatment group; n, number of subjects; plc, placebo; SD, standard deviation; vos, BMN 111.
a: Duration of treatment was defined as the time between the first dose and the last dose of study drug 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 5.3.5.2.3-2, 111-302 Japan TLGs, Table 14.1.13.1

2.7.6.6.2.5 有効性の結果

有効性の解析では、以下の 2 つに焦点を当てて検討した。

1) BMN 111 初回投与後 26 週間にみられた有効性を vos/vos 群（111-301 試験の結果）と plc/vos 群で比較し、類似性を評価する。このため、111-302 試験の 26 週時来院を完了した plc/vos 群の一部の被験者を対象に、年間成長速度、身長 Z スコア、及び上体と下体の身体比率を経時的に要約し、vos/vos 群の被験者でも同時期のデータを要約した。

2) vos/vos 群で 111-301 試験の 52 週の投与期間にみられた有効性が、その後 78 週まで持続して認められるかを、規定の来院を完了した被験者を対象に評価する。このため、78 週時の来院を完了した vos/vos 群の一部の被験者（以降、78 週完了被験者）を対象に、年間成長速度、身長 Z スコア、及び上体と下体の身体比率を経時的に要約した。

日本人に関して、データカットオフ時点（2019 年 10 月 31 日）で 26 週時の来院（vos/vos 群では 78 週時に相当）を完了した被験者がいずれの投与群にもいなかったため、111-302 試験では日本人の有効性に関する結果は示さなかった。

2.7.6.6.2.5.1 主要有効性評価項目

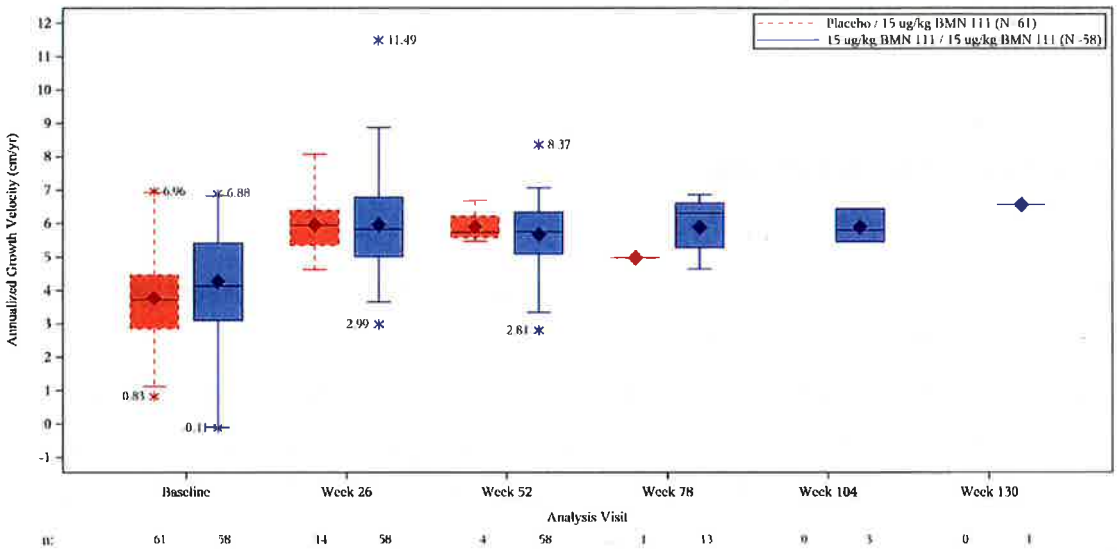
1) 年間成長速度

経時的な年間成長速度のボックスプロットを図 2.7.6.6-3（全体集団）に、経時的な累積年間成長速度（78 週完了被験者）を表 2.7.6.6-11 に示す。

BMN 111 の投与を受けた被験者では、一貫してベースラインからの年間成長速度の改善が認められた。BMN 111 治療の最初の 26 週間で、年間成長速度は plc/vos 群及び vos/vos 群の両群ともに明らかに改善し、年間成長速度のベースラインからの変化量は両群で同程度であった。plc/vos 群の 14 例では、ベースラインから 26 週時までに年間成長速度の平均値（SD）が 3.80（0.93） cm/年から 5.96（0.87）cm/年に改善した。同様に、vos/vos 被験者の 58 例では 4.26（1.54）cm/年から 5.96（1.51）cm/年に改善した。26 週時の年間成長速度のベースラインからの平均変化量（SD）は、plc/vos 被験者で 2.15（1.35）cm/年、vos/vos 被験者で 1.70（2.45）cm/年であった［111-302 試験中間報告書（5.3.5.2.3-1）Table 14.2.1.1.7.1）］。

78 週間にわたって BMN 111 投与を受けた vos/vos 群の 13 例では、投与期間をとおして年間成長速度の改善効果が維持された。データカットオフ時点で、vos/vos 群の 3 例が 104 週時来院を完了した。104 週に達した 3 例の個々のデータでは、年間成長速度の改善効果は 52 週を超えて持続し、104 週時の年間成長速度のベースラインからの変化量は 52 週時と同様であった［111-302 試験中間報告書（5.3.5.2.3-1）Listing 16.2.6.1.1］。

図 2.7.6.6-3 経時的な年間成長速度のボックスプロット（111-301/302 試験：FAS）



AGV, annualized growth velocity; FAS, full analysis set; plc, placebo; yr, year.
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 5.3.5.2.3-1-1, 111-302 CSR, Figure 14.2.1.1.1A

表 2.7.6.6-11 経時的な累積年間成長速度（78 週完了被験者）（111-301/302 試験：FAS）（1/2）

Measure (Unit) Visit Results	plc/vos (N = 1)	vos/vos (N = 13)	Overall (N = 14)
Annualized Growth Velocity (cm/year): Cumulative			
Baseline			
n	1	13	14
Mean (SD)	3.34 (NA)	4.52 (1.75)	4.44 (1.71)
Median	3.34	5.20	4.67
Min, Max	3.3, 3.3	-0.1, 6.0	-0.1, 6.0
Week 26			
n	1	13	14
Mean (SD)	5.28 (NA)	5.95 (1.31)	5.90 (1.27)
Median	5.28	5.82	5.77
Min, Max	5.3, 5.3	3.0, 8.7	3.0, 8.7
Change from baseline to Week 26[a]			
n	1	13	14
Mean (SD)	1.94 (NA)	1.43 (2.48)	1.46 (2.39)
Median	1.94	0.87	1.14
Min, Max	1.9, 1.9	-2.6, 6.0	-2.6, 6.0
95% Confidence Limits	NA, NA	-0.07, 2.93	0.08, 2.84

表 2.7.6.6-11 経時的な累積年間成長速度（78 週完了被験者）（111-301/302 試験：FAS）（2/2）

Measure (Unit) Visit Results	plc/vos (N = 1)	vos/vos (N = 13)	Overall (N = 14)
Week 52			
n	1	13	14
Mean (SD)	5.70 (NA)	5.59 (1.22)	5.60 (1.17)
Median	5.70	6.12	5.91
Min, Max	5.7, 5.7	2.8, 6.9	2.8, 6.9
Change from baseline to Week 52[a]			
n	1	13	14
Mean (SD)	2.35 (NA)	1.07 (1.80)	1.16 (1.76)
Median	2.35	0.85	1.50
Min, Max	2.4, 2.4	-1.9, 4.1	-1.9, 4.1
95% Confidence Limits	NA, NA	-0.02, 2.16	0.15, 2.18
Week 78			
n	1	13	14
Mean (SD)	4.97 (NA)	5.89 (0.79)	5.82 (0.80)
Median	4.97	6.30	5.80
Min, Max	5.0, 5.0	4.6, 6.9	4.6, 6.9
Change from baseline to Week 78[a]			
n	1	13	14
Mean (SD)	1.63 (NA)	1.37 (1.87)	1.39 (1.80)
Median	1.63	0.69	1.16
Min, Max	1.6, 1.6	-0.7, 4.8	-0.7, 4.8
95% Confidence Limits	NA, NA	0.24, 2.50	0.35, 2.42

AGV, annualized growth velocity; FAS, full analysis set; Max, maximum; Min, minimum; N, total number of subjects in treatment group; n, number of subjects; NA, not applicable; plc, placebo; SD, standard deviation; vos, BMN 111.
a: Change from baseline was based on the subjects with available measurements at both time points.
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.
Includes subjects who have a result available at Week 78.
Source: Module 5.3.5.2.3-1, 111-302 CSR, Table 14.2.1.1.7.2

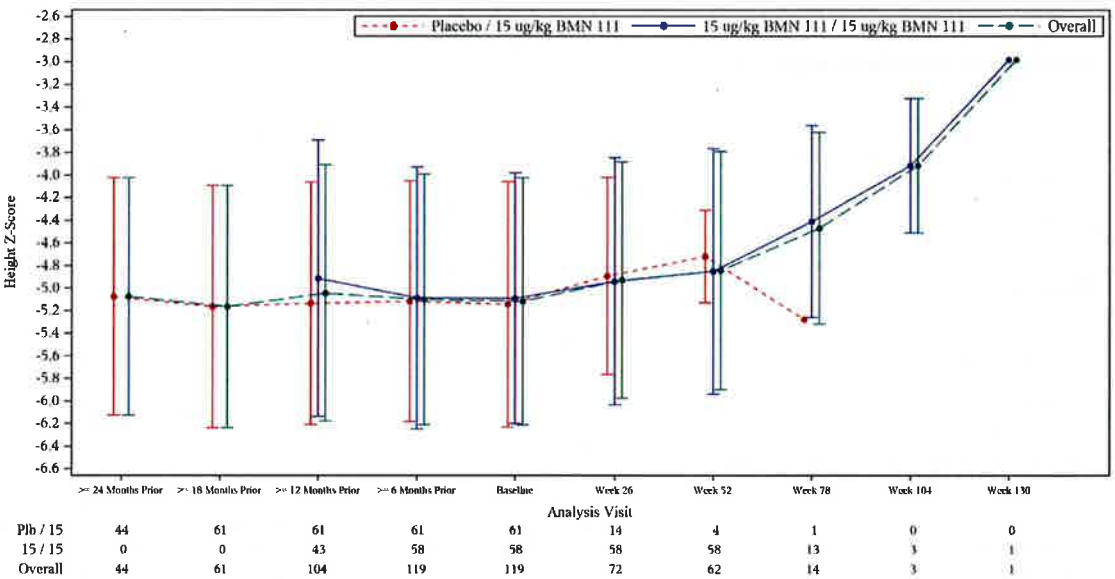
2) 身長 Z スコア

経時的な身長 Z スコアを図 2.7.6.6-4（全体集団）及び表 2.7.6.6-12（78 週完了被験者）に示す。

BMN 111 投与によって、ベースラインからの身長 Z スコアの改善が認められた。26 週時の身長 Z スコアのベースラインからの変化量は plc/vos 群と vos/vos 群で同程度であった。plc/vos 群の 14 例では、ベースラインから 26 週時までに身長 Z スコアの平均値（SD）は−5.05（0.94）から −4.89（0.87）に改善した。同様に、vos/vos 群の 58 例では−5.09（1.11）から−4.94（1.09）に改善した。26 週時の身長 Z スコアのベースラインからの平均変化量（SD）は、plc/vos 群が 0.16（0.14）、vos/vos 群が 0.15（0.20）であった［111-302 試験中間報告書（5.3.5.2.3-1） Table 14.2.2.7.1］。

78 週間にわたって BMN 111 投与を受けた vos/vos 群の 13 例では、投与期間をとおして身長 Z スコアの改善効果が維持された。さらに、104 週に達した 3 例では、身長 Z スコアのベースラインからの変化量は増大し、52 週を超えて 104 週まで改善が持続した［111-302 試験中間報告書（5.3.5.2.3-1）Listing 16.2.6.4］。

図 2.7.6.6-4 経時的な身長 Z スコアの平均値（SD）（111-301/302 試験：FAS）



	>= 24 Months Prior	>= 18 Months Prior	>= 12 Months Prior	>= 6 Months Prior	Baseline	Week 26	Week 52	Week 78	Week 104	Week 130
Plb / 15	44	61	61	61	61	14	4	1	0	0
15 / 15	0	0	43	58	58	58	58	13	3	1
Overall	44	61	104	119	119	72	62	14	3	1

FAS, full analysis set; plc, placebo; SD, standard deviation; vos, BMN 111.
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.
Two datapoints one at Week 78 in the plc/vos group, and one at Week 130 in the vos/vos group, each represent a single subject's data.
Red dotted line is the plc/vos group; blue solid line is vos/vos group. In sample size rows, Plb/15 = plc/vos; 15/15 = vos/vos group.
Source: Module 5.3.5.2.3-1, 111-302 CSR, Figure 14.2.2.1A

表 2.7.6.6-12 経時的な身長Zスコア（78 週完了被験者）（111-301/302 試験：FAS）（1/2）

Measure Visit Results	plc/vos (N = 1)	vos/vos (N = 13)	Overall (N = 14)
Height Z-Score			
≥24 Months Prior			
n	1	0	1
Mean (SD)	-5.91 (NA)		-5.91 (NA)
Median	-5.91		-5.91
Min, Max	-5.9, -5.9		-5.9, -5.9
≥18 Months Prior			
n	1	0	1
Mean (SD)	-5.80 (NA)		-5.80 (NA)
Median	-5.80		-5.80
Min, Max	-5.8, -5.8		-5.8, -5.8
≥12 Months Prior			
n	1	12	13
Mean (SD)	-5.52 (NA)	-4.85 (0.69)	-4.90 (0.68)
Median	-5.52	-4.85	-4.95
Min, Max	-5.5, -5.5	-6.4, -3.9	-6.4, -3.9
≥6 Months Prior			
n	1	13	14
Mean (SD)	-5.21 (NA)	-4.95 (0.86)	-4.97 (0.83)
Median	-5.21	-5.04	-5.04
Min, Max	-5.2, -5.2	-6.6, -3.8	-6.6, -3.8
Baseline			
n	1	13	14
Mean (SD)	-5.08 (NA)	-4.90 (0.76)	-4.91 (0.73)
Median	-5.08	-4.94	-4.97
Min, Max	-5.1, -5.1	-6.6, -4.0	-6.6, -4.0
Week 26			
n	1	13	14
Mean (SD)	-4.94 (NA)	-4.72 (0.77)	-4.73 (0.74)
Median	-4.94	-4.73	-4.74
Min, Max	-4.9, -4.9	-6.4, -3.6	-6.4, -3.6
Change from baseline to Week 26[a]			
n	1	13	14
Mean (SD)	0.14 (NA)	0.18 (0.13)	0.17 (0.12)
Median	0.14	0.14	0.14
Min, Max	0.1, 0.1	0.0, 0.5	0.0, 0.5
95% Confidence Limits	NA, NA	0.10, 0.26	0.10, 0.25
Week 52			
n	1	13	14
Mean (SD)	-4.94 (NA)	-4.61 (0.87)	-4.64 (0.84)
Median	-4.94	-4.35	-4.39
Min, Max	-4.9, -4.9	-6.5, -3.4	-6.5, -3.4

表 2.7.6.6-12 経時的な身長 Z スコア（78 週完了被験者）（111-301/302 試験：FAS）（2/2）

Measure Visit Results	plc/vos (N = 1)	vos/vos (N = 13)	Overall (N = 14)
Change from baseline to Week 52[a]			
n	1	13	14
Mean (SD)	0.14 (NA)	0.28 (0.27)	0.27 (0.26)
Median	0.14	0.26	0.23
Min, Max	0.1, 0.1	-0.1, 0.6	-0.1, 0.6
95% Confidence Limits	NA, NA	0.12, 0.45	0.12, 0.43
Week 78			
n	1	13	14
Mean (SD)	-5.27 (NA)	-4.41 (0.85)	-4.47 (0.85)
Median	-5.27	-4.11	-4.23
Min, Max	-5.3, -5.3	-6.0, -3.2	-6.0, -3.2
Change from baseline to Week 78[a]			
n	1	13	14
Mean (SD)	-0.20 (NA)	0.49 (0.34)	0.44 (0.38)
Median	-0.20	0.42	0.41
Min, Max	-0.2, -0.2	-0.1, 0.9	-0.2, 0.9
95% Confidence Limits	NA, NA	0.28, 0.70	0.22, 0.66

FAS, full analysis set; Max, maximum; Min, minimum; N, total number of subjects in treatment group; n, number of subjects; NA, not applicable; plc, placebo; SD, standard deviation; vos, BMN 111.
a: Change from baseline was based on the subjects with available measurements at both time points.
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.
Includes subjects who have a result available at Week 78.
Source: Module 5.3.5.2.3-1, 111-302 CSR, Table 14.2.2.7.2

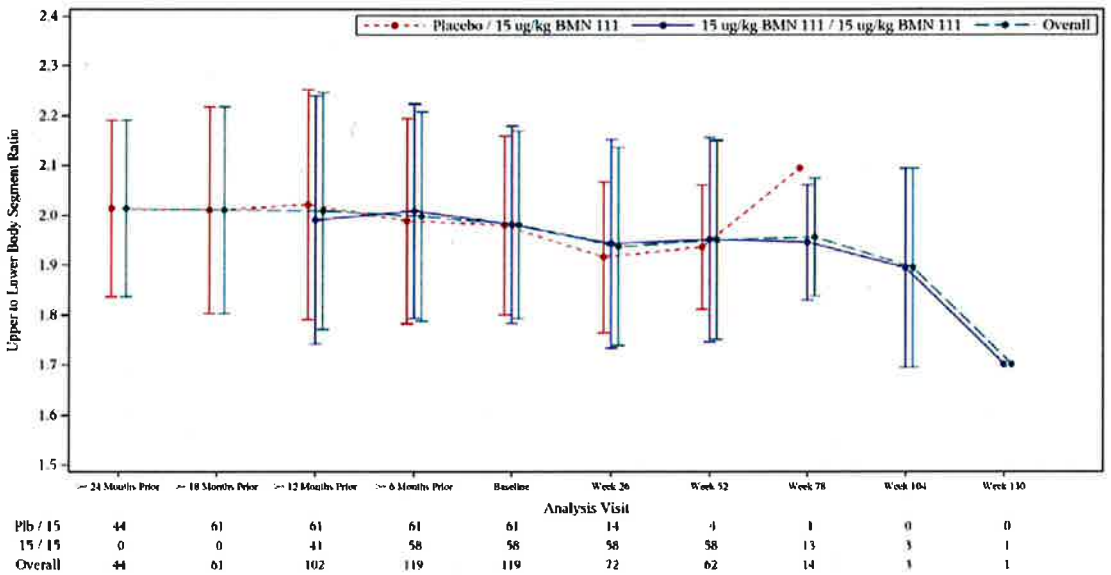
3) 上体と下体の身体比率

経時的な上体と下体の身体比率を図 2.7.6.6-5（全体集団）及び表 2.7.6.6-13（78 週完了被験者）に示す。

26 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は、plc/vos 群と vos/vos 群で同程度であった。plc/vos 群の 14 例では、上体と下体の身体比率の平均値（SD）はベースラインが 1.96（0.15）、26 週時が 1.92（0.15）と差がみられなかった。同様に、vos/vos 群の 58 例でもベースラインが 1.98（0.20）、26 週時が 1.94（0.21）と差がみられなかった。26 週時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、plc/vos 群が−0.05（0.06）、vos/vos 群が−0.04（0.09）であった［111-302 試験中間報告書（5.3.5.2.3-1）Table 14.2.3.7.1］。

78 週間にわたって BMN 111 投与を受けた vos/vos 群の 13 例では、上体と下体の身体比率にわずかな改善傾向がみられた。

図 2.7.6.6-5 全体集団の経時的な上体と下体の身体比率の平均値（SD）（111-301/302 試験：FAS）



FAS, full analysis set; SD, standard deviation.
Source: Module 5.3.5.2.3-1, 111-302 CSR, Figure 14.2.3.1A

表 2.7.6.6-13 78 週完了被験者での経時的な上体と下体の身体比率（111-301/302 試験：FAS）（1/2）

Visit Results	plc/vos (N = 1)	vos/vos (N = 13)	Overall (N = 14)
Upper to Lower Body Segment Ratio			
≥ 24 Months Prior			
n	1	0	1
Mean (SD)	2.14 (NA)		2.14 (NA)
Median	2.14		2.14
Min, Max	2.1, 2.1		2.1, 2.1
≥ 18 Months Prior			
n	1	0	1
Mean (SD)	2.25 (NA)		2.25 (NA)
Median	2.25		2.25
Min, Max	2.2, 2.2		2.2, 2.2
≥ 12 Months Prior			
n	1	11	12
Mean (SD)	2.11 (NA)	2.04 (0.16)	2.04 (0.15)
Median	2.11	2.04	2.07
Min, Max	2.1, 2.1	1.9, 2.3	1.9, 2.3
≥ 6 Months Prior			
n	1	13	14
Mean (SD)	2.13 (NA)	2.07 (0.13)	2.08 (0.13)
Median	2.13	2.12	2.12
Min, Max	2.1, 2.1	1.8, 2.2	1.8, 2.2

表 2.7.6.6-13 78 週完了被験者での経時的な上体と下体の身体比率 (111-301/302 試験：FAS) (2/2)

Visit Results	plc/vos (N = 1)	vos/vos (N = 13)	Overall (N = 14)
Baseline			
n	1	13	14
Mean (SD)	2.12 (NA)	2.03 (0.10)	2.04 (0.10)
Median	2.12	2.05	2.06
Min, Max	2.1, 2.1	1.8, 2.2	1.8, 2.2
Week 26			
n	1	13	14
Mean (SD)	2.03 (NA)	2.00 (0.14)	2.00 (0.13)
Median	2.03	1.99	2.00
Min, Max	2.0, 2.0	1.8, 2.3	1.8, 2.3
Change from baseline to Week 26[a]			
n	1	13	14
Mean (SD)	-0.09 (NA)	-0.04 (0.10)	-0.04 (0.09)
Median	-0.09	-0.06	-0.06
Min, Max	-0.1, -0.1	-0.1, 0.2	-0.1, 0.2
95% Confidence Limits	NA, NA	-0.10, 0.02	-0.09, 0.01
Week 52			
n	1	13	14
Mean (SD)	2.07 (NA)	1.97 (0.11)	1.98 (0.11)
Median	2.07	1.96	1.98
Min, Max	2.1, 2.1	1.8, 2.2	1.8, 2.2
Change from baseline to Week 52[a]			
n	1	13	14
Mean (SD)	-0.05 (NA)	-0.07 (0.06)	-0.06 (0.06)
Median	-0.05	-0.06	-0.05
Min, Max	0.0, 0.0	-0.2, 0.0	-0.2, 0.0
95% Confidence Limits	NA, NA	-0.10, -0.03	-0.10, -0.03
Week 78			
n	1	13	14
Mean (SD)	2.10 (NA)	1.95 (0.12)	1.96 (0.12)
Median	2.10	1.99	2.00
Min, Max	2.1, 2.1	1.7, 2.1	1.7, 2.1
Change from baseline to Week 78[a]			
n	1	13	14
Mean (SD)	-0.02 (NA)	-0.09 (0.07)	-0.08 (0.07)
Median	-0.02	-0.09	-0.08
Min, Max	0.0, 0.0	-0.2, 0.0	-0.2, 0.0
95% Confidence Limits	NA, NA	-0.13, -0.05	-0.12, -0.04

FAS, full analysis set; Max, maximum; Min, minimum; N, total number of subjects in treatment group; n, number of subjects; NA, not applicable; plc, placebo; SD, standard deviation; vos, BMN 111.

a: Change from baseline was based on the subjects with available measurements at both time points. Includes subjects who have a result available at Week 78.

Source: Module 5.3.5.2.3-1, 111-302 CSR, Table 14.2.3.7.2

2.7.6.6.2.5.2 副次評価項目

経時的な身体測定値（立位身長、座高、頭囲、上腕及び下腕の長さ、上脚の長さ、膝から踵までの長さ、脛骨の長さ、腕を広げた長さ）について、ベースライン時の年齢区分別（5～8 歳未満、8～11 歳未満、11～15 歳未満、15～18 歳未満）に要約した。最高年齢区分に該当する被験者が 1 例のため、本項では 5～8 歳未満、8～11 歳未満、及び 11～15 歳未満の年齢区分に注目した。なお、年齢区分及び投与群別では被験者数が限られるため、全体（plc/vos 群＋vos/vos 群）の結果のみ示した。3 つの年齢区分すべてで、経時的な成長の改善効果が認められた。

1) その他の身体測定値

立位身長

ベースラインの立位身長の平均値（SD）は、5～8 歳未満で 92.30（5.98）cm、8～11 歳未満で 105.59（6.38）cm、11～15 歳未満で 115.96（8.01）cm であった［111-302 試験中間報告書（5.3.5.2.3-1）Table 14.2.5.1］。

立位身長は 78 週時まで安定したペースで経時的に増加した。78 週時の立位身長のベースラインからの平均変化量（SD）は、5～8 歳未満（6 例）で 9.38（1.10）cm、8～11 歳未満（5 例）で 8.75（0.94）cm、11～15 歳未満（3 例）で 7.33（0.39）cm であった。

標準身長の小児及び ACH 小児患者の身長の分布（標準身長は CDC の年齢別データベース、ACH 小児患者は Hoover-Fong 2017 を参照）に、111-301 試験に組み入れた個々の被験者の身長を性別及び投与群別にプロットした立位身長のスパゲッティプロットを 111-302 試験中間報告書（5.3.5.2.3-1）Figure 14.2.5.1A に示した。本プロットでは、大部分の被験者でベースラインの成長が未治療 ACH 患者で予想される成長と一致していた。ベースライン後の身長の曲線は、男女の被験者ともに、BMN 111 投与期間が最も長い被験者では、標準身長の分布に向かうように変化した。

その他の成長データ

年齢区分及び投与群別では被験者数が限られるため、全体の結果のみ示した。また、すべての測定値について年齢区分別の経時的なプロット（平均値）が得られた［111-302 試験中間報告書（5.3.5.2.3-1）Figure 14.2.5.2A］。

- 座高［111-302 試験中間報告書（5.3.5.2.3-1）Table 14.2.5.2］
  ベースラインの座高の平均値（SD）は、5～8 歳未満で 62.04（3.29）cm、8～11 歳未満で 69.77（3.28）cm、11～15 歳未満で 75.40（3.75）cm であった。座高は安定したペースで経時的に伸長した。78 週時の座高のベースラインからの平均変化量（SD）は、5～8 歳未満（6 例）で 5.27（0.93）cm、8～11 歳未満（5 例）で 4.65（1.45） cm、11～15 歳未満（3 例）で 4.10（0.84）cm であった。
- 頭囲［111-302 試験中間報告書（5.3.5.2.3-1）Table 14.2.5.3］
  ベースラインの頭囲の平均値（SD）は、5～8 歳未満で 55.61（1.92）cm、8～11 歳未満で

56.98（1.91）cm、11～15 歳未満で 57.10（2.14）cm であった。頭囲は安定したペースで経時的に増加した。78 週時の頭囲のベースラインからの平均変化量（SD）は、5～8 歳未満（6 例）で 0.52（0.87）cm、8～11 歳未満（5 例）で 0.35（0.55）cm、11～15 歳未満（3 例）で 0.38（0.58）cm であった。

- 腕を広げた長さ［111-302 試験中間報告書（5.3.5.2.3-1）Table 14.2.5.4］
ベースラインの腕を広げた長さの平均値（SD）は、5～8 歳未満で 84.01（8.58）cm、8～11 歳未満で 94.30（7.38）cm、11～15 歳未満で 104.27（9.38）cm であった。腕を広げた長さは安定したペースで経時的に伸長した。78 週時の腕を広げた長さのベースラインからの平均変化量（SD）は、5～8 歳未満（6 例）で 8.98（1.37）cm、8～11 歳未満（5 例）で 7.39（1.70）cm、11～15 歳未満（3 例）で 4.51（1.01）cm であった。

- 上腕長［111-302 試験中間報告書（5.3.5.2.3-1）Table 14.2.5.5］
ベースラインの上腕長の平均値（SD）は、5～8 歳未満で 13.54（1.40） cm、8～11 歳未満で 15.64（1.67）cm、11～15 歳未満で 17.91（2.33）cm であった。上腕長は安定したペースで経時的に伸長した。78 週時の上腕長のベースラインからの平均変化量（SD）は、5～8 歳未満（6 例）で 2.29（1.63）cm、8～11 歳未満（5 例）で 0.79（1.31）cm、11～15 歳未満（3 例）で 0.40（1.08）cm であった。

- 下腕長［111-302 試験中間報告書（5.3.5.2.3-1）Table 14.2.5.6］
ベースラインの下腕長の平均値（SD）は、5～8 歳未満で 12.82（1.58） cm、8～11 歳未満で 14.67（1.41）cm、11～15 歳未満で 15.91（1.52）cm であった。下腕長は安定したペースで経時的に伸長した。78 週時の下腕長のベースラインからの平均変化量（SD）は、5～8 歳未満（6 例）で 0.66（1.04）cm、8～11 歳未満（5 例）で 1.64（0.31）cm、11～15 歳未満（3 例）で 0.12（0.56）cm であった。

- 上腿長［111-302 試験中間報告書（5.3.5.2.3-1）Table 14.2.5.8］
ベースラインの上腿長の平均値（SD）は、5～8 歳未満で 15.61（2.04） cm、8～11 歳未満で 18.98（2.36）cm、11～15 歳未満で 21.97（3.29）cm であった。上腿長は安定したペースで経時的に伸長した。78 週時の上腿長のベースラインからの平均変化量（SD）は、5～8 歳未満（6 例）で 3.04（1.81）cm、8～11 歳未満（5 例）で 2.45（1.94）cm、11～15 歳未満（3 例）で 3.19（2.34）cm であった。

- 膝から踵までの長さ［111-302 試験中間報告書（5.3.5.2.3-1）Table 14.2.5.9］
ベースラインの膝から踵までの長さの平均値（SD）は、5～8 歳未満で 24.28（2.09） cm、8～11 歳未満で 28.61（2.49）cm、11～15 歳未満で 32.19（3.76） cm であった。膝から踵までの長さは安定したペースで経時的に伸長した。78 週時の膝から踵までの長さのベースラインからの平均変化量（SD）は、5～8 歳未満（6 例）で 3.01（1.83）cm、8～11 歳未満（5 例）で 3.12（0.79）cm、11～15 歳未満（3 例）で 2.28（0.34）cm であった。

- 脛骨長［111-302 試験中間報告書（5.3.5.2.3-1）Table 14.2.5.10］
  ベースラインの脛骨長の平均値（SD）は、5～8 歳未満で 14.89（1.78） cm、8～11 歳未満で 17.66（2.10）cm、11～15 歳未満で 19.68（3.25）cm であった。脛骨長は安定したペースで経時的に伸長した。78 週時の脛骨長のベースラインからの平均変化量（SD）は、5～8 歳未満（6 例）で 2.03（1.03）cm、8～11 歳未満（5 例）で 1.75（1.49）cm、11～15 歳未満（3 例）で 1.41（1.62）cm であった。

- 下半身長［111-302 試験中間報告書（5.3.5.2.3-1）Table 14.2.5.7］
  ベースラインの下半身長の平均値（SD）は、5～8 歳未満で 30.26（3.22） cm、8～11 歳未満で 35.83（3.87）cm、11～15 歳未満で 40.56（5.65）cm であった。下半身長は安定したペースで経時的に伸長した。78 週時の下半身長のベースラインからの平均変化量（SD）は、5～8 歳未満（6 例）で 4.11（1.08）cm、8～11 歳未満（5 例）で 4.09（1.09）cm、11～15 歳未満（3 例）で 3.23（0.56）cm であった。

2) その他の身体比率

その他の身体比率［腕を広げた長さ対立位身長、上腕長対下腕長、上腿長（大腿）対下腿長（膝から踵までの長さ）、及び上腿長対脛骨長の比率］に、経時的な変化は認められなかった。

3) 体格指数（BMI）

ベースラインの BMI の平均値（SD）は、plc/vos 群で 23.52（5.90）kg/m^2、vos/vos 群で 22.09（3.29） kg/m^2 であった。両群ともに BMI は経時的にわずかに増加した。BMI のベースラインからの平均変化量（SD）は、plc/vos 群では 26 週時（14 例）が 0.31（1.04）kg/m^2、52 週時（4 例）が 1.11（1.66）kg/m^2 であった。vos/vos 群では 78 週時（13 例）が 0.96（1.46） kg/m^2、104 週時（3 例）が 1.97（0.45）kg/m^2 であった。

ベースラインの BMI の Z スコアの平均値（SD）は、plc/vos 群が 1.65（0.58）、vos/vos 群が 1.86（0.61）であった。両群ともに BMI の Z スコアは経時的に低下した。ベースラインからの平均変化量（SD）は、plc/vos 群では 26 週時（14 例）が−0.06（0.15）、52 週時（4 例）が−0.05（0.20）であった。vos/vos 群では、78 週時（13 例）が−0.20（0.26）、104 週時（3 例）が−0.015（0.41）であった。

4) 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、plc/vos群が−1.59（1.51）、vos/vos群が−1.48（1.17）であった。両群ともに体重Zスコアは経時的に増加した。ベースラインからの平均変化量（SD）は、plc/vos群では26週時（14例）が0.07（0.22）、52週時（4例）が0.18（0.24）であった。vos/vos群では、78週時（13例）が0.36（0.41）、104週時（3例）が0.75（0.41）であった。

5) PedsQL

PedsQL質問票は、HRQoLを測定するための臨床転帰評価ツールである。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、PedsQLスコアの高さはQoLの高さを反映する。

介護者評価及び患者の自己評価ともに、PedsQLの各領域のスコアに経時的な変化は認められなかった。

6) QoLISSY

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、QoLISSYスコアの高さはQoLの高さを反映する。

介護者及び患者の自己評価ともに、QoLISSYの各領域のスコアに経時的な変化は認められなった。

7) 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。合計スコアは18〜126点であり、スコアの高さは身の回りのケア、運動、及び社会的認知面での機能的自立度の高さを反映する（WeeFIM Clinical Guide version 6.4, 2016）。

WeeFIMの経時的なスコアに明らかな変化は認められなかった。

2.7.6.6.2.5.3 タナーステージと初潮

試験期間中、両群ともにタナーステージの性成熟が進んだ。plc/vos群では、1年目（52週）終了時点のタナーステージを評価可能な被験者数はわずかであり、1例（25%）がタナーステージ1、3例（75%）がタナーステージ>1であった。vos/vos群では、45例（77.6%）が1年目（52週）終了時点でタナーステージ1のまま変わらず、13例（22.4%）がタナーステージ>1であった。plc/vos群でのタナーステージ>1の被験者割合の高さは、plc/vos群のベースラインがBMN 111の初回投与時、つまり111-301試験登録の1年後であることから説明できる。タナーステージの乳房、陰毛、生殖器の発育は時間経過とともに進行し、BMN 111投与による性成熟の

遅延又は亢進は認められなかった。女児被験者 56 例中 6 例（111-301 試験に 2 例）は適切な年齢で初潮を認めた。

2.7.6.6.2.6 安全性の結果

有害事象を包括的に解析するため、本試験では Day 1（BMN 111 初回投与）からデータカットオフ（2019 年 10 月 31 日）までのデータを累積して要約した。本試験のデータは 3 年目まで含むが、2 年目及び 3 年目に達した被験者が少なく、2 年目以降の事象発現件数は 1 年目までと比較して極めて少なかった。ごくわずかな件数に基づく発現率の比較では、重要な又は信頼性の高い評価が得られないと考えられるため、特に重要な有害事象が発現又は意義のある統計解析結果が得られた場合を除き、2 年目以降のデータは記載しなかった。

有害事象には、BMN 111 初回投与後からデータカットオフ日までに発現した事象をすべて含めた。vos/vos 群では、111-302 試験開始前に発現し、病歴として記録された症状も有害事象とした。病歴から有害事象とした事象は全部で 4 件あり、そのうち 1 つは処置［バイレベル気道陽圧（BIPAP）］に該当した。残りの 3 件は中耳炎、耳漏、及び好中球減少症であった。

日本人被験者

データカットオフ時点で、plc/vos 群及び vos/vos 群の日本人 6 例は、いずれも 111-302 試験の 13 週目に達していなかった。本報告書には、BMN 111 初回投与からデータカットオフ日までに日本人に発現したすべての有害事象を含めた。

2.7.6.6.2.6.1 有害事象

1) 有害事象の概要

111-301/302 試験期間の有害事象の要約を表 2.7.6.6-14 に示す。

安全性解析対象集団 119 例のうち、ほとんどの被験者（90 例、75.6%）に 1 件以上の有害事象が認められた。治験薬と関連のある有害事象は 57 例（47.9%）にみられたが、そのうち重篤又はグレード 3 以上の有害事象はなかった。

重篤な有害事象は、111-301/302 試験で 5 例（4.2%）に認められ、そのうち 3 例（2.5%）が投与中断に至った。重篤な有害事象は、111-301 試験で 3 例（4 件）、111-302 試験で 2 例（2 件）に発現した。

大部分の有害事象はグレード 1［81 例（68.1%）、7469 件］又はグレード 2［38 例（31.9%）、87 件］であり、グレード 3 の有害事象は 4 例（3.4%）に 6 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。

投与中断に至った有害事象は 16 例（13.4%）に発現した。投与中止に至った有害事象又は試験中止に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.6-14 有害事象の要約（111-301/302 試験：安全性解析対象集団）

AE Category	plc/vos (N = 61)	vos/vos (N = 58)	Overall (N = 119)
Subjects with any AE, n (%) [a]	32 (52.5)	58 (100.0)	90 (75.6)
AEs leading to dose reduction	0	0	0
AEs leading to dose interruption	4 (6.6)	12 (20.7)	16 (13.4)
AEs leading to study drug discontinuation	0	0	0
AEs leading to study discontinuation	0	0	0
AEs leading to study drug or study discontinuation	0	0	0
Subjects with any SAE, n (%) [a]	1 (1.6)	4 (6.9)	5 (4.2)
SAEs leading to dose reduction	0	0	0
SAEs leading to dose interruption	0	3 (5.2)	3 (2.5)
SAEs leading to study drug discontinuation	0	0	0
SAEs leading to study discontinuation	0	0	0
SAEs leading to study drug or study discontinuation	0	0	0
Subjects with any treatment-related AE, n (%) [a,b]	5 (8.2)	52 (89.7)	57 (47.9)
Treatment-related SAEs	0	0	0
Subjects with any AE of CTCAE Grade ≥ 3, n (%) [a]	1 (1.6)	3 (5.2)	4 (3.4)
Subjects who died, n (%) [a]	0	0	0
Subjects with any EOI, n (%) [a]			
Injection site reactions	1 (1.6)	49 (84.5)	50 (42.0)
Hypotension	3 (4.9)	9 (15.5)	12 (10.1)
Heart rate change	0	1 (1.7)	1 (0.8)
Hypersensitivity (SMQ Narrow Terms)	4 (6.6)	18 (31.0)	22 (18.5)
Avascular necrosis or osteonecrosis	0	0	0
Slipped capital femoral epiphysis	0	0	0
Fractures	0	1 (1.7)	1 (0.8)

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 treatment group; n, number of subjects; NCI, National Cancer Institute; plc, placebo; SAE, serious adverse event; SMQ, standardized MedDRA query; vos, BMN 111.

AEs with onset or worsening after the initiation of active study drug 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 treatment group) 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 5.3.5.2.3-1, 111-302 CSR, Table 14.3.1.1.1

日本人被験者

111-301/302 試験の BMN 111 投与期間に、日本人 6 例のうち、3 例（plc/vos 群 1 例、vos/vos 群 2 例）に有害事象が発現した。いずれの投与群でも、試験又は治験薬投与の中止に至った有害事象は認められなかった。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［111-302 試験、日本人帳票（5.3.5.2.3-2）Table 14.3.1.1.1 及び Table 14.3.1.5.1］。

2) 比較的よくみられた有害事象

いずれかの投与群で発現割合が 10%以上の有害事象を PT 別に表 2.7.6.6-15 に示す。また、すべての有害事象を表 2.7.6.8-5 に示す。

ISR の報告基準は、111-301 試験と 111-302 試験の間で変更された。詳細は、注目すべき事象の「注射部位反応（ISR）」の項で説明する。

全体で最もよくみられた有害事象は注射部位反応（36.1%）であり、次いで注射部位紅斑（34.5%）、上咽頭炎（22.7%）、注射部位腫脹（19.3%）、嘔吐（16.8%）、頭痛及び発熱（各 15.1%）、上気道感染（12.6%）、及び咳嗽（11.8%）の順に多かった。

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。

表 2.7.6.6-15 PT 別の有害事象（いずれかの投与群の発現割合 10%以上）
（111-301/302 試験：安全性解析対象集団）

Preferred Term	plc/vos (N = 61)		vos/vos (N = 58)		Overall (N = 119)	
	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	-	**22.65**	-	**79.13**	-	**101.78**
Subjects with any AE	**32 (52.5)**	**110 (4.9)**	**58 (100.0)**	**7456 (94.2)**	**90 (75.6)**	**7566 (74.3)**
注射部位反応	1 (1.6)	1 (0.0)	42 (72.4)	2278 (28.8)	43 (36.1)	2279 (22.4)
注射部位紅斑	0	0	41 (70.7)	3987 (50.4)	41 (34.5)	3987 (39.2)
上咽頭炎	10 (16.4)	15 (0.7)	17 (29.3)	29 (0.4)	27 (22.7)	44 (0.4)
注射部位腫脹	0	0	23 (39.7)	322 (4.1)	23 (19.3)	322 (3.2)
嘔吐	3 (4.9)	3 (0.1)	17 (29.3)	29 (0.4)	20 (16.8)	32 (0.3)
頭痛	3 (4.9)	3 (0.1)	15 (25.9)	32 (0.4)	18 (15.1)	35 (0.3)
発熱	3 (4.9)	3 (0.1)	15 (25.9)	17 (0.2)	18 (15.1)	20 (0.2)
上気道感染	6 (9.8)	8 (0.4)	9 (15.5)	9 (0.1)	15 (12.6)	17 (0.2)
咳嗽	3 (4.9)	4 (0.2)	11 (19.0)	16 (0.2)	14 (11.8)	20 (0.2)
耳痛	1 (1.6)	1 (0.0)	10 (17.2)	15 (0.2)	11 (9.2)	16 (0.2)
中耳炎	4 (6.6)	5 (0.2)	7 (12.1)	11 (0.1)	11 (9.2)	16 (0.2)
四肢痛	3 (4.9)	4 (0.2)	8 (13.8)	11 (0.1)	11 (9.2)	15 (0.1)
ウイルス感染	5 (8.2)	7 (0.3)	6 (10.3)	18 (0.2)	11 (9.2)	25 (0.2)
関節痛	1 (1.6)	1 (0.0)	9 (15.5)	13 (0.2)	10 (8.4)	14 (0.1)
耳感染	3 (4.9)	3 (0.1)	7 (12.1)	10 (0.1)	10 (8.4)	13 (0.1)
胃腸炎	4 (6.6)	4 (0.2)	6 (10.3)	6 (0.1)	10 (8.4)	10 (0.1)
口腔咽頭痛	2 (3.3)	2 (0.1)	7 (12.1)	23 (0.3)	9 (7.6)	25 (0.2)
血圧低下	1 (1.6)	1 (0.0)	7 (12.1)	10 (0.1)	8 (6.7)	11 (0.1)
インフルエンザ	0	0	7 (12.1)	9 (0.1)	7 (5.9)	9 (0.1)
注射部位蕁麻疹	0	0	7 (12.1)	66 (0.8)	7 (5.9)	66 (0.6)
下痢	0	0	6 (10.3)	8 (0.1)	6 (5.0)	8 (0.1)

AE, adverse event; m, number of events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; N, total number of subjects in treatment group; n, number of subjects with event; plc, placebo; PT, preferred term; vos, BMN 111.

AEs with onset or worsening after the initiation of active study drug 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 treatment group) 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 treatment group. Multiple occurrences of an AE with the same PT for a subject were counted for each occurrence for that PT.

Source: Module 5.3.5.2.3-1, 111-302 CSR, Table 14.3.1.2.2.1

111-301/302 試験の BMN 111 投与期間に、90/119 例（75.6%）に 7566 件の有害事象が発現した。曝露程度（101.78 人年）で調整した有害事象の発現率は 74.3 件/人年であった。1 年目は 89/119 例（74.8%）に 7432 件の有害事象が発現し、曝露程度（79.12 人年）で調整した発現率は 93.9 件/人年であった。2 年目は 39/61 例（63.9%）に 123 件の有害事象が発現し、曝露程度（21.72 人年）で調整した発現率は 5.7 件/人年であった。3 年目の有害事象は、データカットオフ時点で 2

例（66.7%）に 11 件のみであり、曝露程度（0.98 人年）で調整した発現率は 11.8 件/人年であった［111-302 試験中間報告書（5.3.5.2.3-1）Table 14.3.1.2.3.1、Table 14.3.1.2.3.2.1、Table 14.3.1.2.3.2.2、Table 14.3.1.2.3.2.3）］。

日本人被験者

日本人での PT 別の有害事象を表 2.7.6.6-16 に示す。

111-301/302 試験の BMN 111 投与期間に、日本人 6 例のうち 3 例に 1 件以上の有害事象が発現した。plc/vos 群の 4 例に 3 件、vos/vos 群の 2 例に 67 件の有害事象が発現した。

全体で最も件数が多くみられた有害事象は、注射部位反応（1 例、51 件）であり、次いで注射部位紅斑（1 例、5 件）が多かった。最も発現例数が多かったのは、上咽頭炎（3 例、4 件）であった。ISR 以外の有害事象の発現数は、両群とも全体的に少なかった。

表 2.7.6.6-16 PT 別の有害事象［111-301/302 試験：日本人被験者（安全性解析対象集団）］

Preferred Term	plc/vos (N = 4)		vos/vos (N = 2)		Overall (N = 6)	
	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	-	**0.34**	-	**2.17**	-	**2.51**
Subjects with any AE	**1 (25.0)**	**3 (8.8)**	**2 (100.0)**	**67 (30.9)**	**3 (50.0)**	**70 (27.9)**
注射部位反応	0	0	1 (50.0)	51 (23.5)	1 (16.7)	51 (20.4)
注射部位紅斑	0	0	1 (50.0)	5 (2.3)	1 (16.7)	5 (2.0)
上咽頭炎	1 (25.0)	1 (2.9)	2 (100.0)	3 (1.4)	3 (50.0)	4 (1.6)
注射部位腫脹	0	0	1 (50.0)	2 (0.9)	1 (16.7)	2 (0.8)
四肢痛	0	0	1 (50.0)	2 (0.9)	1 (16.7)	2 (0.8)
中耳炎	1 (25.0)	1 (2.9)	0	0	1 (16.7)	1 (0.4)
胃腸炎	0	0	1 (50.0)	1 (0.5)	1 (16.7)	1 (0.4)
百日咳	1 (25.0)	1 (2.9)	0	0	1 (16.7)	1 (0.4)
レンサ球菌感染	0	0	1 (50.0)	1 (0.5)	1 (16.7)	1 (0.4)
関節障害	0	0	1 (50.0)	1 (0.5)	1 (16.7)	1 (0.4)
薬疹	0	0	1 (50.0)	1 (0.5)	1 (16.7)	1 (0.4)

AE, adverse event; m, number of events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; N, total number of subjects in treatment group; n, number of subjects with event; plc, placebo; PT, preferred term; vos, BMN 111.
AEs with onset or worsening after the initiation of active study drug 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 Japanese subjects in the safety population (N for each treatment group) 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 Japanese treatment group. Multiple occurrences of an AE with the same PT for a subject were counted for each occurrence for that PT.
At the time of data cut-off, all 6 Japanese subjects in the plc/vos group or the vos/vos group have not reached Week 13 of 111-302.
Source: Module 5.3.5.2.3-2, 111-302 Japan TLGs, Table 14.3.1.2.1.3

3) 治験薬と関連のある有害事象

SOC 及び PT 別の治験薬と関連のある有害事象を表 2.7.6.6-17 に示す。

111-301/302 試験の BMN 111 投与期間に、被験者の約半数（57 例、47.9%）に治験薬と関連のある有害事象が認められた。治験薬と関連のある有害事象は大部分がグレード 1 であった。

全体でグレード 1 の治験薬と関連のある有害事象は 53 例（44.5%）に、グレード 2 は 8 例（6.7%）に認められた。最も多くみられたグレード 2 の治験薬と関連のある有害事象は、各 3 例（2.5%）に認められた低血圧及び注射部位反応であった。治験薬と関連のある重篤又はグレード 3 以上の有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.6-17 SOC 及び PT 別の治験薬と関連のある有害事象（111-301/302 試験：安全性解析対象集団）（1/2）

System Organ Class Preferred Term CTCAE Grade	plc/vos (N = 61)		vos/vos (N = 58)		Overall (N = 119)	
	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	-	**22.65**	-	**79.13**	-	**101.78**
Subjects with any treatment-related AE	**5 (8.2)**	**5 (0.2)**	**52 (89.7)**	**6989 (88.3)**	**57 (47.9)**	**6994 (68.7)**
Grade 1	1 (1.6)	1 (0.0)	52 (89.7)	6981 (88.2)	53 (44.5)	6982 (68.6)
Grade 2	4 (6.6)	4 (0.2)	4 (6.9)	8 (0.1)	8 (6.7)	12 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	**1 (1.6)**	**1 (0.0)**	**49 (84.5)**	**6950 (87.8)**	**50 (42.0)**	**6951 (68.3)**
注射部位反応	1 (1.6)	1 (0.0)	41 (70.7)	2268 (28.7)	42 (35.3)	2269 (22.3)
注射部位紅斑	0	0	41 (70.7)	3977 (50.3)	41 (34.5)	3977 (39.1)
注射部位腫脹	0	0	23 (39.7)	321 (4.1)	23 (19.3)	321 (3.2)
注射部位蕁麻疹	0	0	6 (10.3)	65 (0.8)	6 (5.0)	65 (0.6)
注射部位内出血	0	0	5 (8.6)	19 (0.2)	5 (4.2)	19 (0.2)
注射部位腫瘤	0	0	4 (6.9)	34 (0.4)	4 (3.4)	34 (0.3)
疲労	0	0	2 (3.4)	2 (0.0)	2 (1.7)	2 (0.0)
注射部位硬結	0	0	2 (3.4)	2 (0.0)	2 (1.7)	2 (0.0)
注射部位炎症	0	0	2 (3.4)	3 (0.0)	2 (1.7)	3 (0.0)
注射部位疼痛	0	0	2 (3.4)	7 (0.1)	2 (1.7)	7 (0.1)
注射部位発疹	0	0	2 (3.4)	3 (0.0)	2 (1.7)	3 (0.0)
注射部位小水疱	0	0	2 (3.4)	28 (0.4)	2 (1.7)	28 (0.3)
注射部位変色	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.0)
注射部位出血	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.0)
注射部位そう痒感	0	0	1 (1.7)	218 (2.8)	1 (0.8)	218 (2.1)
発熱	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.0)

表 2.7.6.6-17 SOC 及び PT 別の治験薬と関連のある有害事象（111-301/302 試験：安全性解析対象集団）（2/2）

System Organ Class Preferred Term CTCAE Grade	plc/vos (N = 61)		vos/vos (N = 58)		Overall (N = 119)	
	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]
臨床検査	**1 (1.6)**	**1 (0.0)**	**7 (12.1)**	**9 (0.1)**	**8 (6.7)**	**10 (0.1)**
血圧低下	1 (1.6)	1 (0.0)	7 (12.1)	9 (0.1)	8 (6.7)	10 (0.1)
神経系障害	**1 (1.6)**	**1 (0.0)**	**6 (10.3)**	**10 (0.1)**	**7 (5.9)**	**11 (0.1)**
浮動性めまい	1 (1.6)	1 (0.0)	3 (5.2)	3 (0.0)	4 (3.4)	4 (0.0)
頭痛	0	0	2 (3.4)	4 (0.1)	2 (1.7)	4 (0.0)
嗜眠	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.0)
片頭痛	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.0)
失神寸前の状態	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.0)
胃腸障害	**0**	**0**	**5 (8.6)**	**7 (0.1)**	**5 (4.2)**	**7 (0.1)**
嘔吐	0	0	4 (6.9)	4 (0.1)	4 (3.4)	4 (0.0)
悪心	0	0	2 (3.4)	2 (0.0)	2 (1.7)	2 (0.0)
腹痛	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.0)
血管障害	**2 (3.3)**	**2 (0.1)**	**3 (5.2)**	**4 (0.1)**	**5 (4.2)**	**6 (0.1)**
低血圧	2 (3.3)	2 (0.1)	2 (3.4)	2 (0.0)	4 (3.4)	4 (0.0)
蒼白	0	0	1 (1.7)	2 (0.0)	1 (0.8)	2 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	**0**	**0**	**2 (3.4)**	**2 (0.0)**	**2 (1.7)**	**2 (0.0)**
多汗症	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.0)
発疹	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.0)
耳および迷路障害	**0**	**0**	**1 (1.7)**	**1 (0.0)**	**1 (0.8)**	**1 (0.0)**
耳痛	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	**0**	**0**	**1 (1.7)**	**1 (0.0)**	**1 (0.8)**	**1 (0.0)**
処置によるめまい	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	**0**	**0**	**1 (1.7)**	**3 (0.0)**	**1 (0.8)**	**3 (0.0)**
関節障害	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.0)
四肢痛	0	0	1 (1.7)	2 (0.0)	1 (0.8)	2 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0**	**0**	**1 (1.7)**	**2 (0.0)**	**1 (0.8)**	**2 (0.0)**
咳嗽	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.0)
口腔咽頭痛	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.0)

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 treatment group; n, number of subjects with event; plc, placebo; PT, preferred term; SOC, system organ class; vos, BMN 111.

Treatment-related AEs with onset or worsening after the initiation of active study drug 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 treatment group) as the denominator. Subjects with more than one treatment-related AE of the same SOC/PT/CTCAE grade were counted only once for that SOC/PT.

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

Source: Module 5.3.5.2.3-1, 111-302 CSR, Table 14.3.1.3

日本人被験者

日本人6例でのSOC及びPT別の治験薬と関連のある有害事象を表2.7.6.6-18に示す。

111-301/302試験のBMN 111投与期間に、日本人6例のうち、vos/vos群の2例に61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、注射部位反応（1例、51件）であり、次いで注射部位紅斑（1例、5件）が多かった。ISR以外の有害事象の発現数は、両群とも全体的に少なかった。

表2.7.6.6-18 SOC及びPT別の治験薬と関連のある有害事象
[111-301/302試験：日本人被験者（安全性解析対象集団）]

System Organ Class Preferred Term	plc/vos (N = 4)		vos/vos (N = 2)		Overall (N = 6)	
	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	-	**0.34**	-	**2.17**	-	**2.51**
Subjects with any treatment-related AE	**0**	**0**	**2 (100.0)**	**61 (28.2)**	**2 (33.3)**	**61 (24.4)**
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**0**	**1 (50.0)**	**58 (26.8)**	**1 (16.7)**	**58 (23.2)**
注射部位反応	0	0	1 (50.0)	51 (23.5)	1 (16.7)	51 (20.4)
注射部位紅斑	0	0	1 (50.0)	5 (2.3)	1 (16.7)	5 (2.0)
注射部位腫脹	0	0	1 (50.0)	2 (0.9)	1 (16.7)	2 (0.8)
筋骨格系および結合組織障害	**0**	**0**	**1 (50.0)**	**3 (1.4)**	**1 (16.7)**	**3 (1.2)**
関節障害	0	0	1 (50.0)	1 (0.5)	1 (16.7)	1 (0.4)
四肢痛	0	0	1 (50.0)	2 (0.9)	1 (16.7)	2 (0.8)

AE, adverse event; m, number of events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; N, total number of subjects in treatment group; n, number of subjects with event; plc, placebo; PT, preferred term; SOC, system organ class; vos, BMN 111.

Drug-related AEs with onset or worsening after the initiation of active study drug 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 Japanese subjects in the safety population (N for each treatment group) as the denominator. Subjects with more than one drug-related AE of the same SOC/PT were counted only once for that SOC/PT.

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

At the time of data cut-off, all 6 Japanese subjects in the plc/vos group or the vos/vos group have not reached Week 13 of 111-302.

Source: Module 5.3.5.2.3-2, 111-302 Japan TLGs, Table 14.3.1.3

4) 重症度別の有害事象

グレード別の有害事象の発現割合を表2.7.6.6-19に示す。

111-301/302試験のBMN 111投与期間に、グレードを問わない有害事象が90例（75.6%）に発現した。最も多くみられたグレード2（最悪時のCTCAEグレード）の有害事象は上咽頭炎（6

例、5.0%）であり、次いで上気道感染（5 例、4.2%）、耳感染、発熱及び頭痛（各 4 例、3.4%）、注射部位反応、低血圧（各 3 例、2.5%）、中耳炎、扁桃炎、関節痛及び転倒（各 2 例、1.7%）の順に多かった［111-302 試験中間報告書（5.3.5.2.3-1）、Table 14.3.1.2.1.1］。

グレード 3 の有害事象は 4 件発現し、内訳はインフルエンザ、慢性中耳炎、睡眠時無呼吸症候群、及び橈骨骨折が各 1 例（0.8%）であった。グレード 3 の有害事象は、いずれも BMN 111 と関連なしと判断され、治験薬の投与中止には至らなかった。

表 2.7.6.6-19 グレード別の有害事象の発現割合（111-301/302 試験：安全性解析対象集団）

	plc/vos (N = 61)	vos/vos (N = 58)	Overall (N = 119)
Subjects with any AE, n (%)[a]	32 (52.5)	58 (100.0)	90 (75.6)
Grade 1	17 (27.9)	33 (56.9)	50 (42.0)
Grade 2	14 (23.0)	22 (37.9)	36 (30.3)
Grade 3	1 (1.6)	3 (5.2)	4 (3.4)
Grade > 3	0	0	0

AE, adverse event; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; N, total number of subjects in treatment group; n, number of subjects with the event; plc, placebo; vos, BMN 111.
a: Percentages were calculated using the total number of subjects in the safety population (N for each treatment group) as the denominator. Subjects with more than one AE of the same CTCAE grade were counted only once for that CTCAE grade.
Source: Module 5.3.5.2.3-1, 111-302 CSR, Table 14.3.1.2.1.1

日本人被験者

日本人でのグレード別の有害事象の発現割合を表 2.7.6.6-20 に示す。

111-301/302 試験の BMN 111 投与期間に日本人に発現した有害事象のほとんどはグレード 1 であり、グレード 2 の有害事象は plc/vos 群の 1 例に発現した上咽頭炎、中耳炎、及び百日咳（各 1 件）であった［111-302 試験、日本人帳票（5.3.5.2.3-2）Listing 16.2.7.1］。グレード 3 以上の有害事象は、いずれの投与群でも認められなかった。

表 2.7.6.6-20 グレード別の有害事象の発現割合
［111-301/302 試験：日本人被験者（安全性解析対象集団）］

	plc/vos (N = 4)	vos/vos (N = 2)	Overall (N = 6)
Subjects with any AE, n (%) [a]	**1 (25.0)**	**2 (100.0)**	**3 (50.0)**
Grade 1	0	2 (100.0)	2 (33.3)
Grade 2	1 (25.0)	0	1 (16.7)
Grade 3	0	0	0
Grade > 3	0	0	0

AE, adverse event; CTCAE, common terminology criteria for adverse events; N, total number of subjects in treatment group; n, number of subjects with the event; plc, placebo; vos, BMN 111.
a: Percentages were calculated using the total number of Japanese subjects in the safety population (N for each treatment group) as the denominator. Subjects with more than one AE of the same CTCAE grade were counted only once for that CTCAE grade.

At the time of data cut-off, all 6 Japanese subjects in the plc/vos group or the vos/vos group have not reached Week 13 of 111-302.
Source: Module 5.3.5.2.3-2, 111-302 Japan TLGs, Table 14.3.1.2.1.3

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

SOC 及び PT 別の重篤な有害事象を表 2.7.6.6-21 に示す。また、重篤な有害事象の被験者一覧を表 2.7.6.6-22 に示す。

111-301/302 試験の BMN 111 投与期間に、全体で 5 例（4.2%）に 6 件の重篤な有害事象が発現した。このうち 2 例は 111-302 試験での発現であり、内訳は慢性中耳炎（鼓膜ドレナージのため入院）及び全身性強直間代発作（BMN 111 投与を一時的に中断し、投与再開後の再発はなし）が各 1 件であった。その他の 3 例に発現した 4 件の重篤な有害事象は、いずれも 111-301 試験で BMN 111 投与開始後 1 年以内に発現した。重篤な有害事象は、いずれも治験薬と関連なしと判断された。111-302 試験で発現した重篤な有害事象の叙述を 2.7.6.6.4 項に示す。

日本人被験者

日本人 6 例に、重篤な有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.6-21 SOC 及び PT 別の重篤な有害事象（111-301/302 試験：安全性解析対象集団）

SOC PT	plc/vos (N = 61)		vos/vos (N = 58)		Overall (N = 119)	
	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	-	22.65	-	79.13	-	101.78
Subjects with any serious adverse event, n (%) [a]	1 (1.6)	1 (0.0)	4 (6.9)	5 (0.1)	5 (4.2)	6 (0.1)
感染症および寄生虫症	1 (1.6)	1 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.0)	2 (1.7)	2 (0.0)
インフルエンザ	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.0)
慢性中耳炎	1 (1.6)	1 (0.0)	0	0	1 (0.8)	1 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.0)
橈骨骨折	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.0)
神経系障害	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.0)
全身性強直性間代性発作	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (1.7)	2 (0.0)	1 (0.8)	2 (0.0)
アデノイド肥大	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.0)
睡眠時無呼吸症候群	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.0)

AE, adverse event; m, number of events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; N, total number of subjects in treatment group; n, number of subjects with event; plc, placebo; PT, preferred term; SAE, serious adverse event; SOC, system organ class; vos, BMN 111.

Serious AEs with onset or worsening after the initiation of active study drug 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 treatment group) as the denominator. Subjects with more than one SAE of the same SOC/PT were counted only once for that SOC/PT.

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

Source: Module 5.3.5.2.3-1, 111-302 CSR, Table 14.3.1.4

表 2.7.6.6-22 重篤な有害事象の被験者一覧（111-301/302 試験：安全性解析対象集団）

Subject ID/ Treatment/Age/Sex	Study	Adverse Event (SOC/PT)	Onset/Stop Day	CTCAE Grade	Relationship to Study Drug	Action Taken with Study Drug (Other)	Outcome [Serious Criteria]
[redacted]-1022/ plc/vos/[redacted].06/F	111-302	chronical serous otitis (Infections and infestations / Otitis media chronic)	71 / 72	3	Not Related	Dose not changed (Concomitant Medication, Tympanic drainage and adenoidectomy)	Recovered/ resolved [Hospitalization]
[redacted]-1025 / vos/vos/ [redacted].53 /M	111-302	Generalized Tonic-Clonic Seizure (Nervous system disorders / Generalised tonic-clonic seizure)	397 / 397	2	Not Related	Drug interrupted (Subject was hospitalized)	Recovered/ resolved [Hospitalization, important medical event]
[redacted]-1035 / vos/vos/[redacted].22 /M	111-301	influenza A (Infections and infestations / Influenza)	208 / 221	3	Not Related	Drug interrupted (Concomitant Medication)	Recovered/ resolved [Hospitalization]
[redacted]-1075/ vos/vos/[redacted].43/ F	111-301	Worsening Obstructive Sleep Apnea (Respiratory, thoracic and mediastinal disorders / Sleep apnoea syndrome)	78 / 90	3	Not Related	Drug interrupted (Concomitant Medication, BiPAP initiation)	Recovered/ resolved [Hospitalization]
		Adenoid hypertrophy (Respiratory, thoracic and mediastinal disorders / Adenoidal hypertrophy)	79 / 109	2	Not Related	Drug interrupted (Concomitant Medication, Adenoidectomy, (Elective Procedure))	Recovered/ resolved [Hospitalization]
[redacted]-1119 / vos/vos / [redacted].49 /M	111-301	distal radial fracture left arm (Injury, poisoning and procedural complications / Radius fracture)	338 / Ongoing	3	Not related	Dose not changed (Concomitant Medication)	Recovering/ resolving [Hospitalization]

AE, adverse event; CTCAE, common terminology criteria for adverse events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI, National Cancer Institute; plc, placebo; PT, preferred term; SOC, system organ class; vos, BMN 111.
Age is calculated as of the date of Day 1 of active study drug. Study day is relative to Day 1 of active study drug.
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.
Source: Module 5.3.5.2.3-1, 111-302 CSR, Listing 16.2.7.3

7) その他の重要な有害事象

111-301/302 試験の BMN 111 投与期間に、投与中断に至った有害事象は全体で 16 例（13.4%）であった。そのうち 1 例は、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。本事象はグレード 1 の発熱で、転帰は回復であった［111-302 試験中間報告書（5.3.5.2.3-1）Listing 16.2.7.5］。

投与中止に至った有害事象は認められなかった。

日本人被験者

日本人 6 例に、治験薬の投与中断又は投与中止に至った有害事象は認められなかった［111-302 試験、日本人帳票（5.3.5.2.3-2）Table 14.3.1.1］。

8) 注目すべき事象

(1) 注射部位反応（ISR）

- ISR

本試験では、有害事象としての ISR の報告基準を 111-301 試験から変更した。111-301 試験では重症度及び持続時間に関係なくすべての ISR を報告したが、111-302 試験では、(a) グレード 2 以上、又は (b) 治験責任医師が以下を考慮し、臨床的に重要とみなした事象に限って報告した。

> 臨床的に重要とみなすべき事象例：注射部位反応（内出血を除く）が 24 時間を超えて持続、直近の投与から 24 時間超経過後に再発若しくは発現、又は過去の注射部位反応発現時と比べて持続時間や発現頻度に変化が認められる。

PT 別の ISR 事象を表 2.7.6.6-23 に示す。

111-301/302 試験の BMN 111 投与期間に、全体で 50 例（42.0%）に ISR が発現し、発現率は 68.6 件/人年であった（総発現件数 6977 件）。最も多くみられた PT 別の ISR は、注射部位反応（43 例、36.1%）であり、次いで注射部位紅斑（41 例、34.5%）、注射部位腫脹（23 例、19.3%）、注射部位蕁麻疹（7 例、5.9%）が多かった。これらの事象はいずれも一過性かつ非重篤であり、大部分は治療介入なしに回復した。BMN 111 初回投与から ISR 発現までの平均期間（SD）は 11.8（44.0）日であり、中央値は 1.0 日（範囲：1～269 日）であった。

6977 件の ISR うち、6970 件（99.9%）はグレード 1 であり、残りの 7 件（3 例）はグレード 2 であった。グレード 2 の ISR の内訳は、注射部位反応（4 例）、注射部位蕁麻疹（2 例）、及び注射部位小水疱（1 例）であった。重篤又はグレード 3 以上の ISR は認められなかった。

6977 件の ISR うち、6976 件（99.99%）は治験薬の用量変更に至らなかった。また、ISR のために治験薬の投与中止に至った被験者はいなかった。6952 件（99.6%）の転帰は回復で、25 件（0.4%）は不明であった。

表 2.7.6.6-23 PT 別の注射部位反応（111-301/302 試験：安全性解析対象集団）

Preferred Term	plc/vos (N = 61)		vos/vos (N = 58)		Overall (N = 119)	
	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	-	**22.65**	-	**79.13**	-	**101.78**
Subjects with any injection site reaction	**1 (1.6)**	**1 (0.0)**	**49 (84.5)**	**6976 (88.2)**	**50 (42.0)**	**6977 (68.6)**
注射部位反応	1 (1.6)	1 (0.0)	42 (72.4)	2278 (28.8)	43 (36.1)	2279 (22.4)
注射部位紅斑	0	0	41 (70.7)	3987 (50.4)	41 (34.5)	3987 (39.2)
注射部位腫脹	0	0	23 (39.7)	322 (4.1)	23 (19.3)	322 (3.2)
注射部位蕁麻疹	0	0	7 (12.1)	66 (0.8)	7 (5.9)	66 (0.6)
注射部位内出血	0	0	5 (8.6)	19 (0.2)	5 (4.2)	19 (0.2)
注射部位腫瘤	0	0	4 (6.9)	34 (0.4)	4 (3.4)	34 (0.3)
注射部位発疹	0	0	3 (5.2)	5 (0.1)	3 (2.5)	5 (0.0)
注射部位出血	0	0	2 (3.4)	4 (0.1)	2 (1.7)	4 (0.0)
注射部位硬結	0	0	2 (3.4)	2 (0.0)	2 (1.7)	2 (0.0)
注射部位炎症	0	0	2 (3.4)	3 (0.0)	2 (1.7)	3 (0.0)
注射部位疼痛	0	0	2 (3.4)	7 (0.1)	2 (1.7)	7 (0.1)
注射部位小水疱	0	0	2 (3.4)	28 (0.4)	2 (1.7)	28 (0.3)
注射部位変色	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.0)
注射部位そう痒感	0	0	1 (1.7)	220 (2.8)	1 (0.8)	220 (2.2)

AE, adverse event; m, number of events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; N, total number of subjects in treatment group; n, number of subjects with event; plc, placebo; PT, preferred term; vos, BMN 111.

AEs with onset or worsening after the initiation of active study drug 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 treatment group) 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 treatment group. Multiple occurrences of a treatment-related AE with the same PT for a subject were counted for each occurrence for that PT.

Source: Module 5.3.5.2.3-1, 111-302 CSR, Table 14.3.1.7.1.1

日本人被験者

日本人 6 例のうち、plc/vos 群の 4 例には ISR は発現しなかった。vos/vos 群では、2 例のうち 1 例に、注射部位反応が 51 件、注射部位紅斑が 5 件、及び注射部位腫脹が 2 件発現した。ISR の重症度は、いずれもグレード 1 であった［111-302 試験、日本人帳票（5.3.5.2.3-2）Table 14.3.1.7.1.1、Table 14.3.1.2.1.3］。

- ISR 症状

PT 別の ISR 症状を表 2.7.6.6-24 に示す。

111-301/302 試験の BMN 111 投与期間に、全体で 51 例に 9531 件の ISR 症状が認められ、発現率は 93.6/人年であった。全体で最も多くみられた ISR 症状は注射部位紅斑（46 例、38.7%）であり、次いで注射部位腫脹（31 例、26.1%）、注射部位反応（18 例、15.1%）、注射部位蕁麻疹（15 例、12.6%）、注射部位内出血（9 例、7.6%）、注射部位腫瘤及び注射部位そう痒感（各 8 例、6.7%）が多かった。

表 2.7.6.6-24 PT 別の ISR 症状（111-301/302 試験：安全性解析対象集団）

PT	plc/vos (N = 61)		vos/vos (N = 58)		Overall (N = 119)	
	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	-	22.65	-	79.13	-	101.78
Subjects with any injection site reaction symptom	2 (3.3)	5 (0.2)	49 (84.5)	9526 (120.4)	51 (42.9)	9531 (93.6)
注射部位紅斑	2 (3.3)	3 (0.1)	44 (75.9)	6187 (78.2)	46 (38.7)	6190 (60.8)
注射部位腫脹	0	0	31 (53.4)	1681 (21.2)	31 (26.1)	1681 (16.5)
注射部位反応	0	0	18 (31.0)	438 (5.5)	18 (15.1)	438 (4.3)
注射部位蕁麻疹	1 (1.6)	1 (0.0)	14 (24.1)	440 (5.6)	15 (12.6)	441 (4.3)
注射部位内出血	0	0	9 (15.5)	32 (0.4)	9 (7.6)	32 (0.3)
注射部位腫瘤	0	0	8 (13.8)	185 (2.3)	8 (6.7)	185 (1.8)
注射部位そう痒感	1 (1.6)	1 (0.0)	7 (12.1)	340 (4.3)	8 (6.7)	341 (3.4)
注射部位発疹	0	0	6 (10.3)	8 (0.1)	6 (5.0)	8 (0.1)
注射部位疼痛	0	0	5 (8.6)	150 (1.9)	5 (4.2)	150 (1.5)
注射部位出血	0	0	4 (6.9)	13 (0.2)	4 (3.4)	13 (0.1)
注射部位硬結	0	0	3 (5.2)	7 (0.1)	3 (2.5)	7 (0.1)
注射部位炎症	0	0	3 (5.2)	6 (0.1)	3 (2.5)	6 (0.1)
注射部位小水疱	0	0	3 (5.2)	31 (0.4)	3 (2.5)	31 (0.3)
注射部位変色	0	0	2 (3.4)	4 (0.1)	2 (1.7)	4 (0.0)
注射部位不快感	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.0)
注射部位血腫	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.0)
注射部位浮腫	0	0	1 (1.7)	2 (0.0)	1 (0.8)	2 (0.0)

AE, adverse event; ISR, injection site reaction; m, number of events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; N, total number of subjects in treatment group; n, number of subjects with event; plc, placebo; PT, preferred term; vos, BMN 111.

ISR symptoms with onset or worsening after the initiation of active study drug 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 treatment group) 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 treatment group. Multiple occurrences of an AE with the same PT for a subject were counted for each occurrence for that PT.

Includes those symptoms recorded on the ISR symptoms page, plus single-symptom injection site reactions recorded on the adverse event page.

Source: Module 5.3.5.2.3-1, 111-302 CSR, Table 14.3.1.7.8.1

日本人被験者

日本人6例のうち、plc/vos群の4例にISR症状は発現しなかった。vos/vos群では、2例のうち1例に108件のISR症状（注射部位紅斑56件、注射部腫脹52件）が発現した［111-302試験、日本人帳票（5.3.5.2.3-2）Listing 16.2.7.15］。

(2) 血圧低下

BMN 111は末梢血管拡張薬として作用する可能性があるため、最初の3日間（Day 1～3の来院時）は血圧及び脈拍数を投与後2時間まで、その後の来院時は投与後1時間まで頻回に測定した。

PT別の低血圧事象を表2.7.6.6-25に示す。

111-301/302試験のBMN 111投与期間に、全体で12例（10.1%）に15件の低血圧事象が発現し、曝露程度（101.78人年）で調整した発現率は0.1件/人年であった。低血圧事象の発現例数は、曝露期間の長さを反映して、plc/vos群よりもvos/vos群で多かった［plc/vos群：3例（4.9%）3件、vos/vos群：9例（15.5%）12件］。

低血圧事象の重症度は、いずれもグレード1又はグレード2であった。ほとんどの被験者では、低血圧事象の発現は1回のみであった。重篤又は治験薬の投与中止に至った低血圧事象は認められなかった。

ほとんどの低血圧事象は無症候性であったが、4件（plc/vos群2件、vos/vos群2件）のみ症候性であった。低血圧を示唆する症状として浮動性めまい、低活動性の皮膚蒼白、及び嘔吐が報告され、重症度はいずれもグレード1又はグレード2であった［111-302試験中間報告書（5.3.5.2.3-1）Listing 16.2.7.8］。

表 2.7.6.6-25 PT別の低血圧事象（111-301/302試験：安全性解析対象集団）

PT	plc/vos (N = 61)		vos/vos (N = 58)		Overall (N = 119)	
	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	-	**22.65**	-	**79.13**	-	**101.78**
Subjects with any hypotension	**3 (4.9)**	**3 (0.1)**	**9 (15.5)**	**12 (0.2)**	**12 (10.1)**	**15 (0.1)**
血圧低下	1 (1.6)	1 (0.0)	7 (12.1)	10 (0.1)	8 (6.7)	11 (0.1)
低血圧	2 (3.3)	2 (0.1)	2 (3.4)	2 (0.0)	4 (3.4)	4 (0.0)

AE, adverse event; m, number of events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; plc, placebo; N, total number of subjects in treatment group; n, number of subjects with event; plc, placebo; PT, preferred term; vos, BMN 111.

AEs with onset or worsening after the initiation of active study drug 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 treatment group) 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 treatment group. Multiple occurrences of an AE with the same PT for a subject were counted for each occurrence for that PT.
Source: Module 5.3.5.2.3-1, 111-302 CSR, Table 14.3.1.7.2

日本人被験者

111-301/302 試験の BMN 111 投与期間に、日本人 6 例に低血圧又は低血圧を示唆する症状（症候性）は認められなかった［日本人帳票（5.3.5.2.3-2）Listing 16.2.7.7 及び Listing 16.2.7.8］。

(3) 心拍数の変化

111-301/302 試験の BMN 111 投与期間に、全体で vos/vos 群の 1 例（0.8%）に心拍数の変化が認められ、頻脈として報告された。本事象は、Day 457 の投与 28 分後に発現し、治療を要することなく同日のうちに回復した（消失時間の記録なし）。同時期に頻脈以外の症状は認められなかった。本事象は非重篤、治験薬と関連なしと判断された。なお、本被験者は、他に重篤な有害事象（全身性強直性間代性発作）も発現した（叙述は 2.7.6.6.4 項を参照）。

日本人被験者

日本人 6 例に、心拍数の変化に関連する事象は認められなかった［111-302 試験、日本人帳票（5.3.5.2.3-2）Listing 16.2.7.9］。

(4) 過敏症（SMQ 狭義用語）

PT 別の過敏症（SMQ 狭義用語）表 2.7.6.6-26 に示す。

111-301/302 試験の BMN 111 投与期間に、全体で 22 例（18.5%）に過敏症事象が発現した。最も多くみられた過敏症事象（PT）は、注射部位蕁麻疹 7 例（5.9%）、並びに注射部位発疹及び発疹が各 3 例（2.5%）であった。試験期間中にグレード 3 以上の過敏症事象は認められなかった。アナフィラキシーの NIAID/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。

日本人被験者

日本人 1 例（被験者番号：[redacted]-1098）に過敏症事象（PT：薬疹）が 1 件発現した。本事象は、治験責任医師よりセフゾンによる皮疹として報告され、治験薬と関連なしと判断された［111-302 試験、日本人帳票（5.3.5.2.3-2）Listing 16.2.7.10］。

表 2.7.6.6-26 PT 別の過敏症（SMQ 狭義用語）（111-301/302 試験：安全性解析対象集団）

Preferred Term	plc/vos (N = 61)		vos/vos (N = 58)		Overall (N = 119)	
	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	-	**22.65**	-	**79.13**	-	**101.78**
Subjects with any hypersensitivity (SMQ narrow terms)	**4 (6.6)**	**4 (0.2)**	**18 (31.0)**	**79 (1.0)**	**22 (18.5)**	**83 (0.8)**
注射部位蕁麻疹	0	0	7 (12.1)	66 (0.8)	7 (5.9)	66 (0.6)
注射部位発疹	0	0	3 (5.2)	5 (0.1)	3 (2.5)	5 (0.0)
発疹	1 (1.6)	1 (0.0)	2 (3.4)	2 (0.0)	3 (2.5)	3 (0.0)
蕁麻疹	2 (3.3)	2 (0.1)	0	0	2 (1.7)	2 (0.0)
アレルギー性皮膚炎	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.0)
薬疹	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.0)
湿疹	1 (1.6)	1 (0.0)	0	0	1 (0.8)	1 (0.0)
口唇腫脹	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.0)
口囲皮膚炎	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.0)
紅斑性皮疹	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.0)
そう痒性皮疹	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.0)

AE, adverse event; m, number of events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; N, total number of subjects in treatment group; n, number of subjects with event; plc, placebo; PT, preferred term; SMQ, standardised MedDRA query; vos, BMN 111.

AEs with onset or worsening after the initiation of active study drug 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 treatment group) 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 treatment group. Multiple occurrences of an AE with the same PT for a subject were counted for each occurrence for that PT.

Source: Module 5.3.5.2.3-1, 111-302 CSR, Table 14.3.1.7.4

2.7.6.6.2.6.2 臨床検査

データカットオフ時点（2019 年 10 月 31 日）で日本人 6 例は 111-302 試験の 13 週目に達していないため、日本人での臨床検査に関する 111-301 試験からの更新はない。

1) 血液学的検査

plc/vos 群及び vos/vos 群ともに、臨床的に意義のある血液学的検査値の変動はほとんど認められなかった。plc/vos 群では、1 例（1.6%）で好中球数減少がグレード 1 からグレード 3 に変動した。vos/vos 群では、2 例（3.4%）で好中球数減少が基準範囲内（ベースライン）からグレード 3 に変動した。また、1 例（1.7%）で白血球数減少がグレード 1 からグレード 3 に変動した。血液学的検査値異常に関連する有害事象の報告はなかった。

2) 生化学検査

plc/vos 群及び vos/vos 群ともに、臨床的に意義のある生化学検査値の変動は認められなかった。グレード 3 への変動は認められなかった。生化学検査値異常に関連する有害事象の報告はなかった。

3) 尿検査

基準範囲内から高値に変動した被験者の割合は、両群間で同程度であった。尿検査項目の経時的な平均値に臨床的に意義のある変化は認められなかった。尿検査値異常に関連する有害事象の報告はなかった。

2.7.6.6.2.6.3 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

全体集団での心拍数、SBP 及び DBP の投与前後の変化を表 2.7.6.6-27 に示す。

全体集団で、治験薬投与後に心拍数のわずかな上昇が認められたが、心拍数の平均値の変化は臨床的に重要と判断されなかった。CNP の血管機能に対する生理学的作用と一致して、一過性の DBP 低下が認められたが、SBP では経時的にも一貫した変化は認められなかった。SBP の変化のほとんどは無症候性で自然に消失し、治験実施計画書で規定したバイタルサイン測定時に確認された。SBP 及び DBP について、曝露期間の長期化に伴う経時的な変化はみられなかった。この SBP 及び DBP の変化が示すように BMN 111 に対する感受性は、曝露期間が長期化しても変化しないことを示唆するものと考えられた。

表 2.7.6.6-27 心拍数、SBP、及び DBP の投与前後の変化（全体、N = 119）（111-301/302 試験：安全性解析対象集団）（1/2）

Pre-dose Value Mean Change from Same-Day Pre-dose Value	Mean (SD) HR (bpm)	Mean (SD) SBP (mmHg)	Mean (SD) DBP (mmHg)
Day 1 Pre-Dose (n = 119)	92.1 (13.8)	109.0 (12.1)	62.8 (10.0)
Mean Change 15 min (n = 118)	95.6 (14.6)	111.7 (12.5)	63.3 (9.3)
Mean Change 30 min	96.9 (14.4)	111.3 (12.0)	62.9 (10.7)
Mean Change 45 min	97.2 (14.3)	110.4 (12.9)	63.1 (10.1)
Mean Change 60 min	96.0 (14.1)	110.0 (12.7)	63.1 (8.6)
Mean Change 90 min (n = 117)	92.8 (13.8)	110.4 (11.2)	63.2 (9.7)
Mean change 120 min (n = 117)	92.4 (14.1)	111.1 (12.4)	63.1 (10.2)
Week 26 Pre-Dose (n = 72)	89.7 (12.0)	109.7 (9.9)	63.6 (9.4)
Mean Change 30 min	93.9 (15.9)	108.3 (10.9)	62.6 (9.4)
Mean Change 60 min	92.9 (13.2)	107.3 (12.0)	60.8 (10.9)

表 2.7.6.6-27 心拍数、SBP、及び DBP の投与前後の変化（全体、N = 119）（111-301/302 試験：安全性解析対象集団）（2/2）

Pre-dose Value Mean Change from Same-Day Pre-dose Value	Mean (SD) HR (bpm)	Mean (SD) SBP (mmHg)	Mean (SD) DBP (mmHg)
Week 52 Pre-Dose (n = 62)	92.8 (13.4)	109.7 (11.2)	65.2 (8.6)
Mean Change 30 min	97.9 (14.1)	110.1 (11.1)	63.5 (11.2)
Mean Change 60 min	94.6 (13.5)	110.7 (11.0)	63.5 (9.0)
Week 78 Pre-Dose (n = 14)	91.8 (11.0)	109.4 (13.1)	58.9 (10.5)
Mean Change 30 min	96.7 (14.2)	108.1 (11.7)	61.2 (8.6)
Mean Change 60 min	88.9 (14.1)	107.0 (7.1)	56.1 (10.8)
Week 130 Pre-Dose (n = 1)	82.0 (NA)	86.0 (NA)	66.0 (NA)
Mean Change 30 min	95.0 (NA)	94.0 (NA)	45.0 (NA)
Mean Change 60 min	90.0 (NA)	109.0 (NA)	60.0 (NA)

DBP, diastolic blood pressure; HR, heart rate; N, total number of subjects in Overall; n, number of subjects; NA, not applicable; SBP, systolic blood pressure; SD, standard deviation; vos, BMN 111.
Vital sign results up to 30 days after the last dose of study drug were included.
a: Change from baseline is based on the subjects with available measurements at both time points.
Data from Study 111-302 Day 1 will take precedence over Study 111-301 Week 52 in summaries at Week 52 (vos/vos group).
Source: Module 5.3.5.2.3-1, 111-302 CSR, Table 14.3.6.1.2.1, 14.3.6.1.2.2, 14.3.6.1.2.3

BMN 111 の潜在的な血圧への影響を評価するため、以下の閾値を下回る血圧低下をさらに評価した。

(1) SBP：70 +（年齢 × 2） mmHg 未満［米国国立衛生研究所ガイドライン（Pediatric Basic and Advanced Life Support）］

1 例に 70 mmHg 未満の SBP が 3 回認められた（Day 1：65 mmHg、Day 87：52 mmHg、Day 178：52 mmHg）。このうち Day 178 の血圧低下が有害事象（低血圧、グレード 2、非重篤、治験薬と関連なし）として報告された［111-302 試験中間報告書（5.3.5.2.3-1）Listing 16.2.7.1）］。

(2) DBP（小児を対象とした臨床試験での経験則）：

i. 投与前値の 20%以上に低下
ii. 投与前の 45 mmHg 以上から投与後 45 mmHg 未満に低下
iii. 投与前の 40 mmHg 以上から投与後 40 mmHg 未満に低下

前述した SBP 低下を発現した同一の被験者で、Day 78 及び 178 の DBP が 32 mmHg（最低値）に低下した。Day 178 の DBP の低下が有害事象（血圧低下、グレード 2）として報告された。

また、45 mmHg 未満の DBP をすべて精査した結果、plc/vos 群の 1 例に 1 件の有害事象（低血圧、グレード 2）が認められた。本事象は、111-302 試験の Day 1 に発現し、治療を要することなく消失した。治験薬との因果関係は関連ありと判断された。

SBP 及び DBP のいずれも、上記の閾値を下回る血圧低下の発現傾向は特定できなかった。呼吸数及び体温には臨床的に重要な変化は認められなかった。

日本人被験者

日本人 6 例のバイタルサインに特記すべき所見は認められなかった［111-302 試験、日本人帳票（5.3.5.2.3-2）Listing 16.2.8.2.1］。

2) 12 誘導心電図

試験期間をとおして、12 誘導心電図に意義のある変化は認められなかった。投与後 20～40 分に測定した心電図のみ解析した場合でも、意義のある変化は認められなかった。

本試験では、450 msec を超える QTcF の延長及びベースラインから 60 msec を超える QTcF の延長は認められなかった。

日本人被験者

日本人 6 例の 12 誘導心電図に特記すべき所見は認められなかった［111-302 試験、日本人帳票（5.3.5.2.3-2）Listing 16.2.8.3.1］。

3) 子供の行動チェックリスト（CBCL）

CBCL/1.5-5（5～6 歳未満用）及び CBCL/6-18（6～18 歳用）は、気分、行動の問題、及び睡眠障害に関連する症状を測定する質問で構成される。スコアが高いほど問題が大きいことを示す。

各領域の計スコアが 70 点未満の場合を正常域とし、70 点（累積度数分布の 98 パーセンタイル）以上を臨床域（問題あり）とした。

119 例中 11 例で CBCL スコアが 98 パーセンタイル以上となった。領域には、注意の問題、社会性の問題、身体愁訴、思考の問題、注意の問題、不安／抑うつ、引きこもりが含まれた。11 例中 7 例はベースラインの時点で臨床域（問題あり）にあった（残りの 4 例は、比較するベースライン時のスコアなし）。

4) 股関節の臨床評価

試験期間中に X 線検査で股関節の異常は認められなかった。大部分の被験者では、股関節に関連する症状の訴えはなく、運動中又は運動後に膝痛の症状を訴えたのは 4 例のみであった。

5) 視床下部－下垂体－副腎皮質系の評価

BMN 111 が視床下部下垂体軸に影響を及ぼす可能性を評価するために、唾液コルチゾール、血清プロラクチン、FSH、及び LH を測定した。試験期間をとおして、唾液コルチゾールの増加や FSH 及び LH の異常は認められなかった。これらの検査測定値に明らかな経時的変動は認められなかった。

試験期間中、タナーステージの性成熟は期待どおりに進行し、BMN 111 による性成熟の遅延又は亢進は認められなかった。

BMN 111 の投与が視床下部－下垂体－副腎皮質系に影響を及ぼすことはないと考えられた。

2.7.6.6.2.7 免疫原性

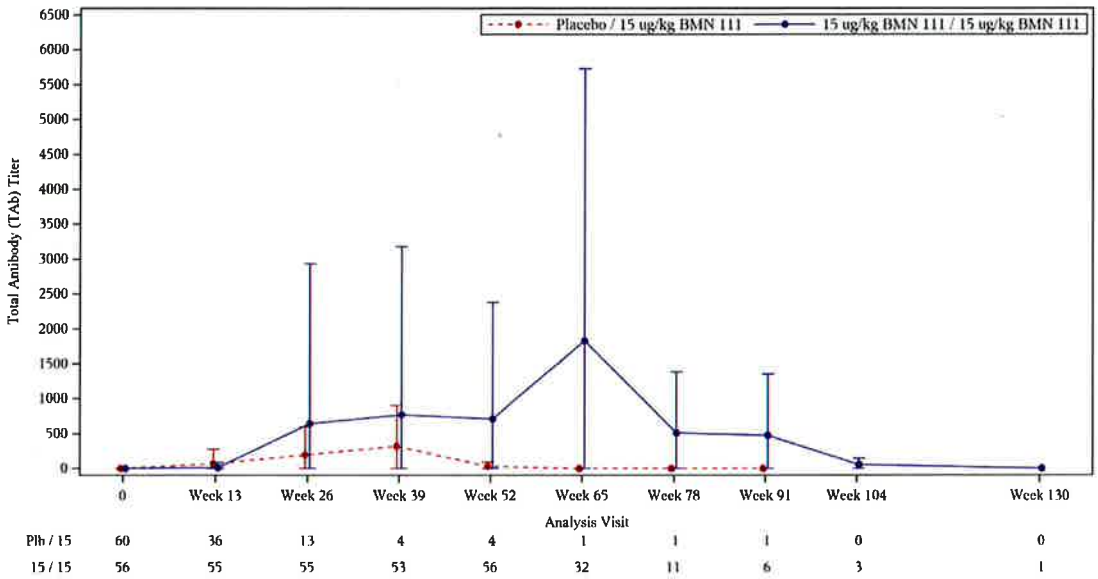
全体として、BMN 111 投与後の ADA の発現によって、ACH 患者にとって好ましくない安全性プロファイル又は治療効果の減弱の発生はないと予測された。

データカットオフ（111-301 試験開始から 130 週以内）までに、血清中に TAb が検出された被験者の割合は全体で 34%（40/116）であり、TAb 陽性率は plc/vos 群が 15%（9/60 例）、vos/vos 群が 55%（31/56 例）であった［111-302 試験中間報告書（5.3.5.2.3-1）Table 14.3.6.3.1］。

TAb 陽性となった 40 例中 17 例は、データカットオフ時点まで TAb 抗体価が持続していた。111-301 及び 111-302 試験のいずれでも、BMN 111 投与前の検体から TAb 反応は検出されなかった。

投与群別の TAb 抗体価（平均値）の推移を図 2.7.6.6-6 に示す。投与開始（Day 1）は BMN 111 の初回投与を示す。時間経過の開始点は 111-301 試験の Day 1、終点は 111-302 試験の 130 週である。

図 2.7.6.6-6 TAb 抗体価（平均値±SD）の推移
（111-301/302 試験：免疫原性解析対象集団）



plb, placebo; TAb, total anti-BMN 111 antibody; SD, standard deviation.
Source: Module 5.3.5.2.3-1, 111-302 CSR, Figure 14.3.6.3.2A.

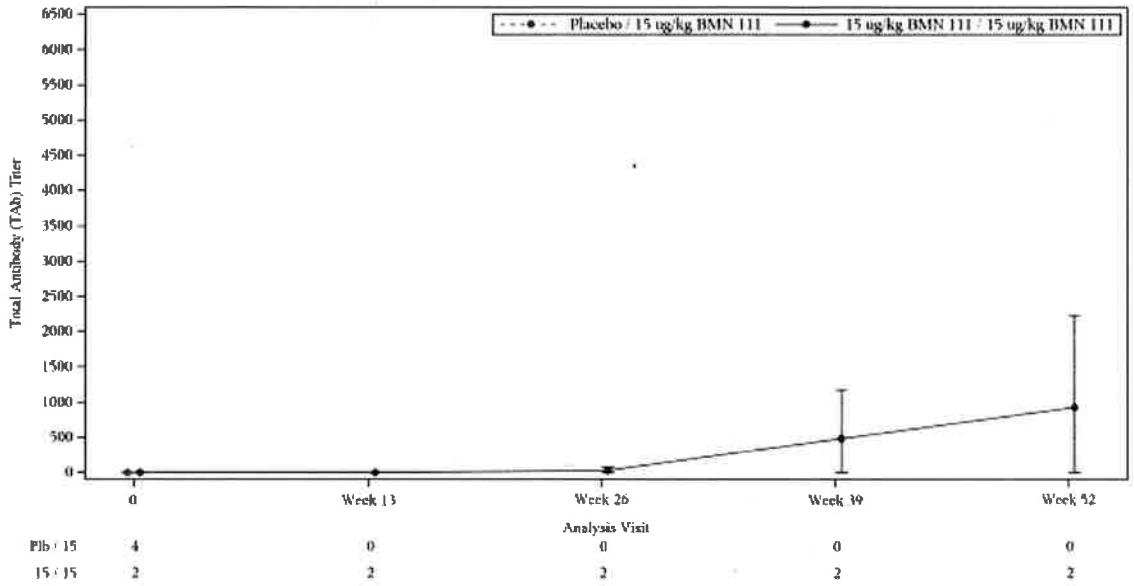
plc/vos 群では、111-302 試験の BMN 111 初回投与後、60 例中 9 例が TAb 陽性となり、最も早い発現時期は 13 週目であった。vos/vos 群では、56 例中 31 例が 130 週までに TAb 陽性となった。TAb 陽性となった 31 例のうち、6 例は 111-302 試験期間中に抗体が検出され、残りの 25 例は 111-301 試験で既に陽性となり、111-302 試験でも陽性が持続していた。TAb 陽性となった被験者は、全例がいずれの評価時点でも NAb 陰性のままであった。TAb 陽性となった両群 40 例のうち、1 時点又は複数の時点で ANP、BNP 又は CNP と交差反応する TAb が検出された被験者は、ANP が 36 例、BNP が 1 例、CNP が 21 例であった。いずれの評価時点でも、ANP、BNP 及び CNP のすべてと交差反応する TAb は検出されなかった［111-302 試験中間報告書（5.3.5.2.3-1）11.6 項］。

日本人被験者

日本人での投与群別の TAb 抗体価（平均値）の推移（vos/vos 群 2 例の 52 週時までのデータ）を図 2.7.6.6-7 に示す。

データカットオフ時点（2019 年 10 月 31 日）で、日本人 6 例は 111-302 試験の 13 週目に達していないため、111-302 試験での免疫原性に関する新たな所見はない［111-302 試験、日本人帳票（5.3.5.2.3-2）Listing 16.2.8.7.1］。

図 2.7.6.6-7 TAb 抗体価（平均値±SD）の推移
[111-301/302 試験：日本人（免疫原性解析対象集団）]



plb/plc, placebo; SD, standard deviation; TAb, total anti-BMN 111 antibody; vos, BMN 111.
Mean TAb values of zero (0), and (Mean minus SD) values of zero (0) or less are converted to one (1) prior to displaying.
Data from Study 111-302 Day 1 will take precedence over Study 111-301 Week 52 in summaries at Week 52 (the vos/vos group).
At the time of data cut-off, all 6 Japanese subjects in the plc/vos group or the vos/vos group have not reached Week 13 of 111-302.
Source: Module 5.3.5.2.3-2, 111-302 Japan TLGs, Figure 14.3.6.3.2A

免疫原性と安全性

本試験では、グレード 3 以上の過敏症事象又はアナフィラキシーは発現しなかった。そのため、治験実施計画書で規定した安全性シグナルを検出するための薬剤特異的 IgE の測定は不要であった。vos/vos 群で発現した注射部位反応を除く過敏症反応は、いずれもグレード 1 であった。血清中 TAb 陰性被験者と TAb 陽性被験者の比較では、いずれの投与群でも、TAb 陽性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 陽性被験者間の比較でも、TAb 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間に関連性は認められなかった。また、ベースライン後の TAb 抗体価のピーク値の高さと、過敏症反応の発現率の高さにも関連性は認められなかった。

内在性 ANP、BNP 又は CNP に交差反応を示す TAb の発現と心疾患異常、腎機能異常、又は電解質平衡異常に関連する有害事象との間に関連性は認められなかった。

日本人 6 例のうち、試験期間中に vos/vos 群の 1 例で TAb 陽性を認めたが、本被験者に過敏症事象の発現はみられなかった［111-302 試験、日本人帳票（5.3.5.2.3-2）Listing 16.2.8.7.1、Listing 16.2.8.7.4］。

免疫原性と有効性

plc/vos 群、vos/vos 群又は全体集団での血清中 TAb 陰性被験者と陽性被験者での比較では、TAb 陽性と有効性の主要評価項目（年間成長速度のベースラインから最後の評価までの変化量）との関連性は示されなかった。さらに、TAb 陽性被験者で、TAb の抗体価の平均値と年間成長速度のベースラインから最後の評価までの変化量との間に関連性はなかった。TAb の抗体価の平均値の高さと、有効性の減弱又は欠如との間に関連は認められなかった。

日本人 6 例は、いずれも 111-302 試験の 13 週目に達していないため、111-302 試験での免疫原性と有効性に関する新たな所見はない。

2.7.6.6.2.8 薬物動態／薬力学（バイオマーカー）

データカットオフ時点（2019 年 10 月 31 日）で、日本人 6 例は 111-302 試験の 13 週目に達していないため、日本人での PK 及び薬力学の結果に関して 111-301 試験からの更新はない。

2.7.6.6.2.8.1 薬物動態

plc/vos 群での BMN 111 の PK パラメータを表 2.7.6.6-28、vos/vos 群での BMN 111 の PK パラメータを表 2.7.6.6-29 に示す。

plc/vos 群の PK パラメータの結果は、これまでに 15 µg/kg の BMN 111 投与で得られた結果と同様であった。Day 1 から 52 週（Day 1 で 59 例、26 週時で 14 例、52 週時で 3 例、78 週時で 1 例）までの C_{max}、$AUC_{0\text{-}60min}$、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ の平均値の範囲は、それぞれ 5390～8470 pg/mL、186000～341000 pg-min/mL、220000～611000 pg-min/mL、及び 237000～789000 pg-min/mL であった。T_{max} の中央値の範囲は 15.0～46.0 分、$t_{1/2}$ の平均値の範囲は 23.8～28.9 分であった。CL/F 及び V_z/F の平均値の範囲は、それぞれ 19.0～88.0 mL/min/kg 及び 791～3030 mL/kg であった［111-302 試験中間報告書（5.3.5.2.3-1）Clinical Pharmacology Report、Table 9.1.1］。

vos/vos 群の PK パラメータの結果は 111-301 と 111-302 試験で同様であり、plc/vos 群（111-302 試験）と vos/vos 群でも同様であった。52 から 104 週（52 週で 56 例、78 週で 12 例、104 週で 3 例、130 週で 1 例）までの C_{max}、$AUC_{0\text{-}60min}$、$AUC_{0\text{-}t}$、及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ の平均値の範囲は、それぞれ 5220～7330 pg/mL、184000～262000 pg-min/mL、224000～355000 pg-min/mL、及び 237000～372000 pg-min/mL であった。T_{max} の中央値の範囲は 15.0～16.0 分、$t_{1/2}$ の平均値の範囲は 30.2～31.1 分であった。CL/F 及び V_z/F の平均値の範囲は、それぞれ 58.4～73.4 mL/min/kg 及び 2630～3560 mL/kg であった［111-302 試験中間報告書（5.3.5.2.3-1）Clinical Pharmacology Report、Table 9.1.1］。

表 2.7.6.6-28 plc/vos 群での BMN 111 の PK パラメータ（111-302 試験：PK 解析対象集団）（1/2）

plc/vos 群（N = 59）

Analysis Visit	Statistic	T_{max} (min)	Cmax (pg/mL)	$AUC_{0\text{-}60min}$ (pg-min/mL)	$AUC_{0\text{-}t}$ (pg-min/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (pg-min/mL)	CL/F (mL/min/kg)	Vz/F (mL/kg)	$t_{1/2}$ (min)
Day 1	n	59	59	59	59	57	57	57	57
	Mean	15.9	5390	186000	220000	237000	88.0	3030	23.8
	SD	9.81	2980	106000	130000	133000	62.7	2370	6.16
	Min	5.00	1310	25900	25900	37500	20.8	771	11.5
	Median	15.0	5000	156000	194000	207000	72.5	2310	22.9
	Max	48.0	19200	630000	702000	720000	400	13600	43.0
	CV%	61.5	55.3	57.2	59.0	56.1	71.3	78.3	25.9
Week 26	n	14	14	14	14	13	13	13	13
	Mean	23.0	8470	313000	434000	506000	46.6	1590	25.6
	SD	12.4	6140	258000	414000	512000	24.7	785	6.43
	Min	5.00	3110	110000	110000	149000	7.28	437	20.5
	Median	15.0	7130	245000	291000	312000	48.1	1610	23.7
	Max	45.0	24700	1110000	1720000	2060000	101	3470	41.5
	CV%	54.1	72.5	82.3	95.5	101	53.0	49.3	25.2
Week 52	n	3	3	3	3	1	1	1	1
	Mean	46.0	7300	341000	611000	789000	19.0	791	28.9
	SD	1.00	2860	117000	86300	NA	NA	NA	NA
	Min	45.0	5520	270000	550000	789000	19.0	791	28.9
	Median	46.0	5770	278000	572000	789000	19.0	791	28.9
	Max	47.0	10600	476000	709000	789000	19.0	791	28.9
	CV%	2.17	39.2	34.2	14.1	NA	NA	NA	NA

表 2.7.6.6-28 plc/vos 群での BMN 111 の PK パラメータ（111-302 試験：PK 解析対象集団）（2/2）

plc/vos 群（N = 59）

Analysis Visit	Statistic	T_{max} (min)	Cmax (pg/mL)	$AUC_{0\text{-}60min}$ (pg-min/mL)	$AUC_{0\text{-}t}$ (pg-min/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (pg-min/mL)	CL/F (mL/min/kg)	Vz/F (mL/kg)	$t_{1/2}$ (min)
Week 78	n	1	1	1	1	0	0	0	0
	Mean	42.0	8830	372000	763000	NA	NA	NA	NA

CV, coefficient of variation; Max, maximum; Min, minimum; min, minutes; N, total number of subjects; n, number of PK parameters used in the calculation of the statistics; NA, not available; PK, pharmacokinetics; plc, placebo; SD, standard deviation; vos, BMN 111.
PK parameters were not available for 2 subjects on Day 1 as only pre-dose PK samples were taken.
Source: Module 5.3.5.2.3-1, 111-302 Clinical Pharmacology Report, Table 9.1.1.

表 2.7.6.6-29 vos/vos 群での BMN 111 の PK パラメータ（111-302 試験：PK 解析対象集団）（1/2）

vos/vos 群（N = 58）

Analysis Visit	Statistic	T_{max} (min)	C_{max} (pg/mL)	$AUC_{0\text{-}60min}$ (pg-min/mL)	$AUC_{0\text{-}t}$ (pg-min/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (pg-min/mL)	CL/F (mL/min/kg)	V_z/F (mL/kg)	$t_{1/2}$ (min)
Week 52	n	56	56	56	56	50	50	50	50
	Mean	16.0	7330	262000	355000	352000	65.7	2920	30.6
	SD	10.1	6540	173000	273000	275000	45.1	2600	7.40
	Min	4.00	1620	38500	44600	54000	11.2	520	17.3
	Median	15.0	6080	207000	250000	256000	58.7	2310	29.4
	Max	55.0	50500	792000	1150000	1340000	278	16800	54.1
	CV%	63.4	89.2	66.0	76.7	78.1	68.6	89.0	24.2
Week 78	n	12	12	12	12	11	11	11	11
	Mean	25.1	6210	252000	341000	372000	58.4	2630	31.1
	SD	23.9	3210	130000	185000	235000	40.0	2150	7.09
	Min	14.0	1580	63200	83900	94100	16.7	1130	22.2
	Median	16.0	5670	220000	336000	338000	44.4	1560	30.7
	Max	99.0	12700	499000	723000	897000	159	8450	46.8
	CV%	95.3	51.8	51.5	54.1	63.1	68.5	82.0	22.8
Week 104	n	3	3	3	3	3	3	3	3
	Mean	18.7	5220	184000	224000	237000	73.4	3560	30.2
	SD	5.51	2090	71900	93700	95800	37.4	3010	10.1
	Min	15.0	3000	105000	119000	129000	48.0	1640	23.7
	Median	16.0	5520	201000	256000	268000	56.0	2020	25.1
	Max	25.0	7150	246000	299000	313000	116	7030	41.9
	CV%	29.5	40.0	39.1	41.8	40.5	50.9	84.4	33.5

表 2.7.6.6-29 vos/vos 群での BMN 111 の PK パラメータ（111-302 試験：PK 解析対象集団）（2/2）

vos/vos 群（N = 58）

Analysis Visit	Statistic	T_{max} (min)	C_{max} (pg/mL)	$AUC_{0\text{-}60min}$ (pg-min/mL)	$AUC_{0\text{-}t}$ (pg-min/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (pg-min/mL)	CL/F (mL/min/kg)	V_z/F (mL/kg)	$t_{1/2}$ (min)
Week 130	n	1	1	1	1	0	0	0	0
	Mean	16.0	5610	271000	460000	NA	NA	NA	NA

CV, coefficient of variation; Max, maximum; Min, minimum; min, minutes; N, total number of subjects; n, number of PK parameters used in the calculation of the statistics; NA, not available; PK, pharmacokinetics; SD, standard deviation; vos, BMN 111.
PK parameters were not available for one subject on Week 52 as PK samples for only 5- and 45-min post-dose were taken.
PK parameters were not available for one subject on Week 52 as all actual sampling times were negative.
All summary statistics rounded to 3 significant figures.
Source: Module 5.3.5.2.3-1, 111-302 Clinical Pharmacology Report, Table 9.1.1.

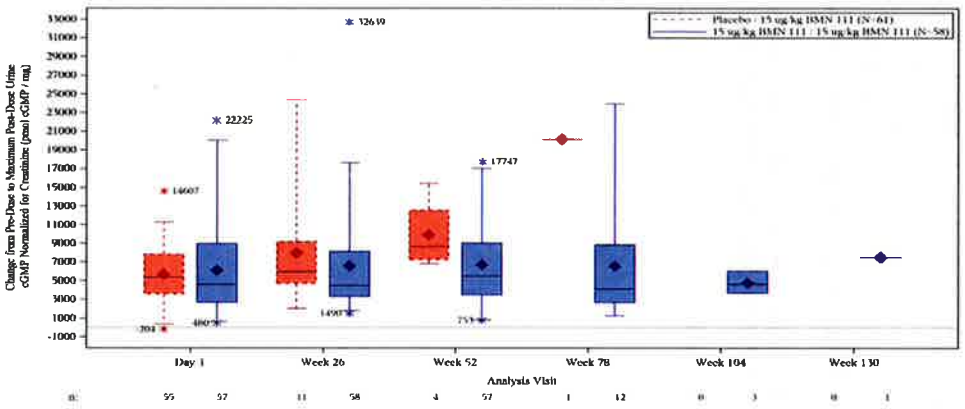
2.7.6.6.2.8.2 バイオマーカー

1) BMN 111 活性バイオマーカー（cGMR）

尿中 cGMP 測定用検体数は、試験開始初期と比較して後期の来院時点では少なく、plc/vos 群では Day 1 が 55 例、26 週時が 11 例、52 週時が 4 例、78 週時が 1 例、vos/vos 群では 52 週時が 57 例、78 週時が 12 例、104 週時が 3 例、130 週時が 1 例であった。両群の投与前（ベースライン）及びすべての来院時での尿中 cGMP/Cr 濃度の中央値（範囲）は、それぞれ 1628（744～6549）及び 1828（782～8524）pmol cGMP/mg Cr であった。

来院ごとの尿中 cGMP/Cr 濃度（最大値）を図 2.7.6.6-8 に示す。cGMP/Cr 濃度の平均値は、plc/vos 群では Day 1 及び 26 週の投与後に 6000～8000 pmol cGMP/mg Cr に上昇し、vos/vos 群での BMN 111 初回投与後の cGMP/Cr 濃度も同程度であった。vos/vos 群では、cGMP/Cr 濃度が Day 1 から 52 及び 78 週まで同程度を維持したことから、BMN 111 の薬理活性が 78 週以降も持続することが示唆された。

図 2.7.6.6-8 尿中クレアチニン補正 cGMP 濃度（最大値）のベースラインからの変化量のボックスプロット（111-301/302 試験：安全性解析対象集団）



cGMP, cyclic guanosine monophosphate; N, total number of subjects in treatment group; vos, BMN 111.
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.
Data from 111-302, Day 1 will take precedence over 111-301, Week 52 in summaries at Week 52 (vos/vos group).
Source: Module 5.3.5.2.3-1, 111-302 CSR, Figure 14.3.5.5.3A

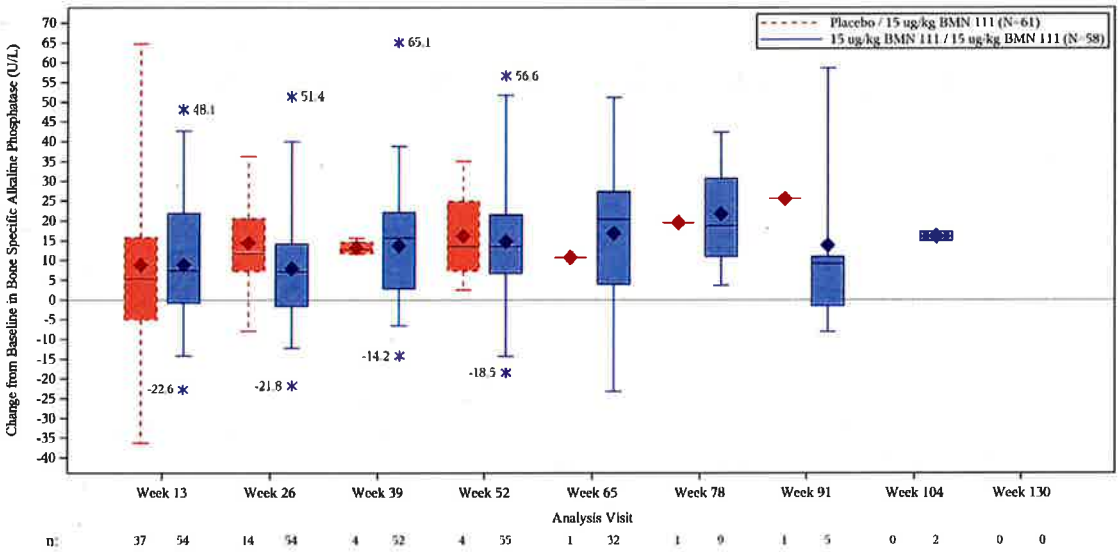
2) 骨及びコラーゲン代謝バイオマーカー（BSAP 及び CXM）

BSAP 測定用検体数は、試験開始初期と比較して後期の来院時点では少なく、plc/vos 群では 13 週時が 37 例、26 週時が 14 例、39 週時が 4 例、52 週時が 4 例、並びに 65、78 及び 91 週時が各 1 例であり、vos/vos 群では 52 週時が 55 例、65 週時が 32 例、91 週時が 5 例、104 週時が 2 例であった。全体として、BSAP 濃度は plc/vos 群と vos/vos 群ともに被験者間のばらつきが大きく、被験者内でも来院ごとの濃度に変動がみられた。投与開始前（ベースライン）の BSAP 濃度の

中央値（範囲）は、plc/vos 群で 92.6（54.3～183）U/L、vos/vos 群で 85.6（47.6～138）U/L であった［111-302 試験中間報告書（5.3.5.2.3-1）Listing 16.2.8.1.7］。

来院ごとの BSAP 濃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 2.7.6.6-9 に示した。plc/vos 群では、Day 1 及び 26 週時の BSAP 濃度（平均値及び中央値）がわずかに上昇し、ベースラインを上回った。vos/vos 群での BMN 111 初回投与後の BSAP 濃度も同程度であった。vos/vos 群での BSAP 濃度の平均値及び中央値は、Day 1 から 52、65 及び 78 週時まで継続的にに上昇した。

図 2.7.6.6-9 BSAP のベースラインからの変化量のボックスプロット（111-301/302 試験：安全性解析対象集団）

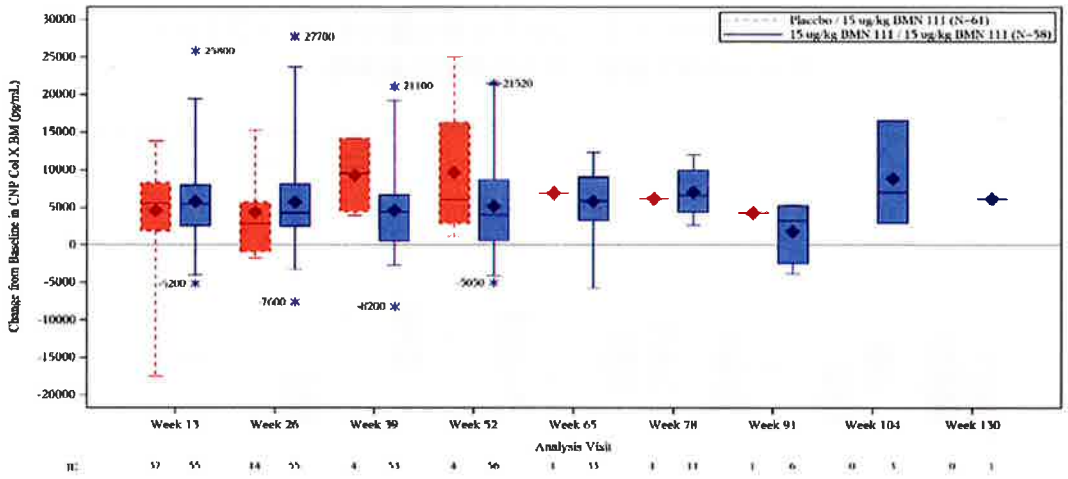


BSAP, bone-specific alkaline phosphatase; N, total number of subjects in treatment group; vos, BMN 111.
Box plot displays the 25th and 75th quartiles (box edges), the median (midline), the mean (diamond symbol) and the 2.5th and 97.5th percentiles (whiskers). Asterisks represent outliers.
Data from 111-302, Day 1 will take precedence over 111-301, Week 52 in summaries at Week 52 (vos/vos group).
Source: Module 5.3.5.2.3-1, 111-302 CSR, Figure 14.3.5.4A

CXM 測定用検体数は、試験開始初期と比較して後期の来院時点では少なく、plc/vos 群では 13 週時が 37 例、26 週時が 14 例、39 週時が 4 例、52 週時が 4 例、並びに 65、78 及び 91 週時が各 1 例であった。同様に、vos/vos 群では 52 週が 56 例、65 週時が 33 例、78 週時が 11 例、91 週時が 6 例、104 週時が 3 例、及び 130 週時が 1 例であった。全体として、CXM 濃度は plc/vos 群と vos/vos 群ともに被験者間のばらつきが大きく、被験者内でも来院ごとに変動がみられた。投与開始前（ベースライン）の CXM 濃度の中央値（範囲）は、plc/vos 群で 9330（1820～34500）pg/mL、vos/vos 群で 10400（3030～24800）pg/mL であった［111-302 試験中間報告書（5.3.5.2.3）Listing 16.2.8.1.7］。

来院ごとの CXM 濃度のベースラインからの変化量のボックスプロットを図 2.7.6.6-10 に示す。plc/vos 群では、13 週時（投与開始後の初回評価）及び 26 週時に CXM 濃度（平均値及び中央値）が上昇し、ベースラインを上回った。vos/vos 群での BMN 111 初回投与後の CXM 濃度も同程度であった。vos/vos 群での CXM 濃度の平均値及び中央値の上昇は、13 週時から 52、65、78 週時まで持続的にみられた。

図 2.7.6.6-10 CXM 濃度のベースラインからの変化量のボックスプロット（111-301/302 試験：安全性解析対象集団）



CXM, collagen type X marker; N, total number of subjects in treatment group; vos, BMN 111.
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.
Data from 111-302, Day 1 will take precedence over 111-301, Week 52 in summaries at Week 52 (vos/vos group).
Source: Module 5.3.5.2.3-1, 111-302 CSR, Figure 14.3.5.4B

2.7.6.6.3 結論

111-302 試験の結果から、BMN 111 の成長に対する効果は、vos/vos 群と plc/vos 群ともに投与開始後 26 週目から認められることが確認された。78 週時の On-treatment データでは、vos/vos 群の 52 週時（111-301 試験）で認められた成長に対する効果は、その後 78 週時まで持続が認められた。111-302 試験から BMN 111 投与に切り替えた plc/vos 群の被験者では、BMN 111 の投与開始後から累積年間成長速度の改善がみられ、投与後 26 週時には改善の大きさが vos/vos 群と同程度になった。

成長の改善が身体比率の悪化につながることはなく、1 年を超えて継続的に BMN 111 投与を受けた被験者では、時間経過とともに上体と下体の身体比率のわずかな改善傾向が認められた。さらに、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持つバイオマーカーである CXM も持続的に増加し、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。これまでの試験に基づく BMN 111 の安全性プロファイルに変更はなく、長期投与でも BMN 111 投与の忍容性は良好であった。本試験で得られた有効性及び安全性の結果か

ら、BMN 111 15 μg/kg の連日皮下投与のベネフィット—リスクプロファイルは、1 年を超えても変わらず良好であることが示された。

2.7.6.6.4 重篤な有害事象の叙述

被験者番号：[redacted]-1025

治験実施国：米国

人種：白人

用量：15 µg/kg/day [vos/vos]

投与開始日：20[redacted] 年 4 月 17 日

	重篤な有害事象
報告事象名	全身性強直性間代性発作
基本語（MedDRA/J version 22.0）	全身性強直性間代性発作
開始日	Day 397
消失日	Day 397
転帰	回復/消失
重症度	グレード 2
因果関係	関連なし

本被験者は、1[redacted] 歳の男児で体重は 2[redacted].70 kg であった。病歴は、均圧（PE）チューブ挿入（不明）及び脛骨弯曲（20[redacted] 年～）、聴覚障害（20[redacted] 年～）、言葉の遅れ（20[redacted] 年～）、アデノイド切除（20[redacted] 年）、中耳炎（20[redacted]～20[redacted] 年）、中等度から重度の閉塞性の睡眠時無呼吸（20[redacted]～20[redacted] 年）及び扁桃摘出（20[redacted] 年）であった。

BMN 111 15 µg/kg の連日皮下投与を開始した。本試験の Day 397 にグレード 2 の 5 分間継続する全身性強直性間代性発作（PT：全身性強直性間代性発作）が発現した。本被験者に痙攣発作の既往歴はなかった。痙攣発作は救急医療サービスが到着する前に止まり、抗てんかん薬は投与されなかった。被験者は眠気があったが、神経学的には問題なかった。神経科医による一晩の診察を受けるため入院した。一晩中、追加の発作を起こすことはなく、正常であった。他の症状は認められなかった。本事象は Day 397 に回復／消失と報告された。Day 398 に神経科医による診察を受け、本被験者の神経系に異常は確認されず、退院した。治験責任医師は、全身性強直性間代性発作は BMN 111 の投与と関連なしと判断した。

Day 398 に脳の MRI 検査で正常範囲内であることが報告された。Day 401 に脳波も正常範囲内であることが報告された。Day 438 に脳波の再検査が行われ、正常範囲内であることが報告された。

BMN 111 は Day 398 に投与され、Day 410 から再開した。

併用薬は報告されていない。報告された臨床検査（未特定）では、感染、電解質異常又は脱水の所見はみられなかった。

その他の原因として、事象発現前の点滅光への曝露（映画鑑賞）や、線維芽細胞増殖因子受容体 3 型（*Fgfr3*）の状態として知られている側頭葉の異常による可能性がある。

被験者番号：[redacted]-1022

治験実施国：スペイン

人種：白人

用量：15 µg/kg/day [vos/vos]

投与開始日：20[redacted] 年 4 月 4 日

	重篤な有害事象
報告事象名	慢性滲出性中耳炎
基本語（MedDRA/J version 22.0）	慢性中耳炎
開始日	Day 71
消失日	Day 72
転帰	回復／消失
重症度	グレード 3
因果関係	関連なし

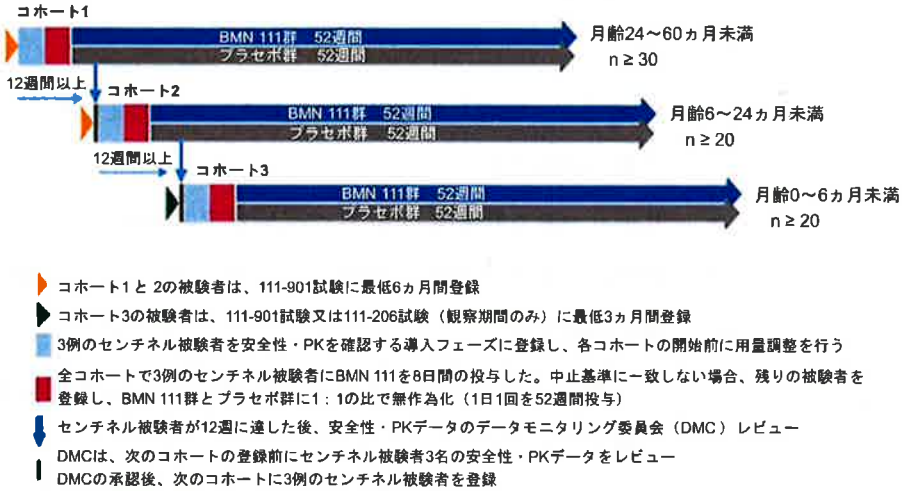
本被験者は[redacted] 歳の女子で体重は 1[redacted].5 Kg であった。病歴は中耳炎（20[redacted] 年～）があり、鼓膜切開による鼓膜ドレナージを必要とする慢性中耳炎であった。BMN 111 15 µg/kg の連日皮下投与を開始した。本試験の Day 71 に鼓膜ドレナージ（myringotomy）のために入院した。本事象により BMN 111 の処置は講じられなかった。本事象は Day 72 に回復／消失した。治験責任医師は慢性中耳炎は BMN 111 の投与と関連なしと判断した。他の原因は被験者の過去の中耳炎（滲出性）が考えられる。併用薬の報告はない。

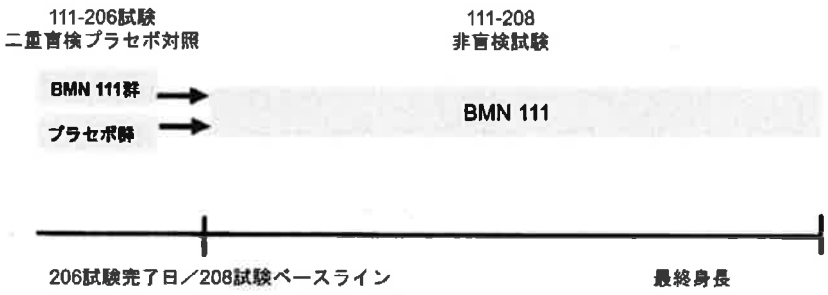
2.7.6.7 111-206/208 試験の概要（添付資料番号：5.3.5.1.2 項）

2.7.6.7.1 試験方法

項目	内容
治験薬	BMN 111［JAN：ボソリチド（遺伝子組み換え）］
試験番号	111-206/208
試験の標題	111-206 試験 軟骨無形成症の月齢 0～60 カ月未満の乳児又は幼児患者を対象として BMN 111 の安全性及び有効性を評価した第 2 相無作為化二重盲検プラセボ対照試験 111-208 試験 軟骨無形成症の小児患者を対象として BMN 111 の安全性及び有効性を評価した第 2 相非盲検長期継続投与試験
治験依頼者	BioMarin Pharmaceutical Inc.
治験責任医師及び実施医療機関	16 施設（実施国：米国、オーストラリア、英国、日本）、治験責任医師 16 名により実施された。
試験の相	第 2 相
試験実施期間	111-206 試験 コホート 1 及び 2 では 60 週間（スクリーニング、投与期間、追跡期間）。12 週間の前観察期間を設けるコホート 3 では、72 週間（スクリーニング、観察期間、投与期間、追跡期間）。 111-208 試験 被験者が最終身長（骨端線閉鎖の確認及び年間成長速度が 1.5cm/年未満）に達するまで。 初回登録日：2018 年 6 月 13 日（111-206 試験）、2019 年 6 月 13 日（111-208 試験） 試験終了日：実施中（111-206/208 試験） データカットオフ日：2020 年 9 月 7 日（111-206/208 試験のセンチネル被験者）、2020 年 6 月 30 日（111-206/208 試験の無作為化被験者）
目的	データカットオフ時点で得られたデータが限られているため、本中間報告書では以下の目的のみ評価した。 111-206 試験 主要目的 • 月齢 0～60 カ月未満の ACH 小児患者での BMN 111 の安全性及び忍容性を評価する。

項目	内容
目的（続き）	• 身長／体長 Z スコアのベースラインからの変化量に対する BMN 111 の効果を評価する。 副次目的 • 52 週間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 の効果を評価する。 • 月齢 0～60 カ月未満の ACH 小児患者での BMN 111 の PK を評価する。 • BMN 111 の免疫原性を評価し、安全性、PK、及び有効性指標に対する影響を検討する。 • 骨代謝及び BMN 111 の薬力学バイオマーカーに対する BMN 111 の効果を評価する。 • 成長パラメータ及び身体比率（上体と下体の身体比率のベースラインからの変化量など）に対する BMN 111 の効果を評価する。 • 大後頭孔、脳室及び脳実質の大きさなどの頭蓋骨及び脳の形態に対する BMN 111 の影響を評価する。 • 頸部減圧、アデノイド口蓋扁桃摘出、鼓膜切開等の外科的処置の発生を記述する。 111-208 試験 主要目的 • BMN 111 の長期安全性及び忍容性を評価する。 • BMN 111 を投与した ACH 小児患者での身長／体長 Z スコアの変化を評価する 副次目的 • 年間成長速度に対する BMN 111 の効果を評価する。
試験デザイン及び方法	111-206 試験 本試験は、実施中の第 2 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験である。本試験の主要目的は、60 ヵ月（5 歳）未満の遺伝子検査で確定診断を受けた ACH 乳幼児患者を対象に、BMN 111 の安全性及び成長への影響を評価することであった。 本試験の試験デザインを図 2.7.6.7-1 に示す。

項目	内容
試験デザイン及び方法（続き）	**図 2.7.6.7-1 試験デザイン（111-206 試験）**  Source: Module 5.3.5.1.2, 111-206/208 Report, Figure 8.1.1.1 スクリーニング時の年齢に基いて被験者を 3 つの年齢コホートに登録し、最年長のコホートから試験を開始した。いずれのコホートでも、最初にセンチネル被験者 3 例以上に非盲検で BMN 111 を投与し、その後、残りの被験者をプラセボ群又は BMN 111 群に 1 対 1 の比で層別無作為化を行った。日本人について別途計画された無作為化計画に従って各コホートに無作為に割り付けた。コホート 1 及び 2 では、被験者を月齢で層別化した。 • コホート 1：月齢 24～60 カ月未満の小児を計 30 例以上組み入れ（センチネル被験者：3 例以上、無作為化被験者：27 例以上）、月齢（24～36 カ月未満、36 カ月～60 カ月未満）で層別化した。 • コホート 2：月齢 6～24 カ月未満の小児を計 20 例以上組み入れ（センチネル被験者：3 例以上、無作為化被験者：17 例以上）、月齢（6～15 カ月未満、15～24 カ月未満）で層別化した。 • コホート 3：月齢 6 カ月未満の小児を計 20 例以上組み入れた（センチネル被験者：3 例以上、無作為化被験者：17 例以上）。3 カ月間の前観察期間が経過した月齢 3～6 カ月未満の被験者に治験薬投与を開始した。 本試験開始前に、コホート 1 及び 2 では 6 カ月以上、コホート 3 では 3 カ月以上の期間にわたって成長データを収集した（111-901 試験）。また、正確なベースライン測定値を得るために、コホート 3（月齢 3 カ月未満）に適格と判断さ

項目	内容
試験デザイン及び方法（続き）	れた被験者は本試験に直接登録してもよいこととした。その場合、治験薬の初回投与前に3カ月以上の前観察期間を設けて、成長データを収集した。 111-208 試験 111-208 試験は、111-206 試験を完了した ACH 小児患者を対象に、BMN 111 の安全性と有効性を評価する第2相、非盲検、多施設共同、長期継続投与試験である。計 16 施設が本試験に参加中である。 本試験の試験デザインを図 2.7.6.7-2 に示す。 **図 2.7.6.7-2 試験デザイン（111-208 試験）**  N：111-206試験を完了したすべての被験者を組入れ可とする 111-208 試験に組み入れた被験者に BMN 111 を 1 日 1 回皮下投与する（最終身長に達するまで継続）。投与量は、111-206 試験の 52 週来院時と同一用量とし、治験実施計画書に従って用量調整を行った。 Source: Module 5.3.5.1.2, 111-206/208 Report, Figure 8.1.2.1 111-206 試験を完了した被験者を本試験に組入れ、最終身長（骨端線閉鎖の確認及び年間成長速度 1.5 cm 未満）に達するまで評価を行うこととした。通常の投与スケジュールは、1 日 1 回連日皮下投与であった。バイアスを最小限に抑えるため、111-206 試験が完了してデータベースが固定されるまでは、本試験でも引き続き盲検下で治験薬投与を行うこととした。 本試験のベースライン来院日は、111-206 試験の最終投与来院日（すなわち、試験完了日）と同日の 52 週時とした。治験薬投与が中断しないように、本試験の BMN 111 初回投与は、ベースライン来院の翌日（111-208 試験の Day 1）に治験実施医療機関で行った。 独立データモニタリング委員会（DMC） 治験依頼者による安全性及び PK モニタリングに加えて、独立 DMC が治験依頼者に対する諮問機関として機能し、被験者の安全性及び PK をモニタリングした。センチネル被験者が 12 週間の投与を完了した時点で、安全性及び PK

項目	内容
試験デザイン及び方法（続き）	のデータをすべて評価するためのDMCレビューが行われた。DMCの承認後、次の若年コホートを開き、3例のセンチネル被験者を登録した。DMCは、事前に規定された中止基準に従って、個々の被験者又はコホート単位で試験の中止又は継続を勧告した。また、治験実施計画書の基準に従って、必要に応じて用量調整を推奨した。 個々の被験者の中止基準 BMN 111を投与した個々の被験者が中止基準を満たした場合、DMCに報告し、個々の被験者の一時的な投与中止、永続的な投与中止、又は減量を検討することとした。
被験者数	登録被験者数（計画）：70例 正式な被験者数の算出は行わなかった。 登録被験者数：62例（111-206試験）、37例（111-208試験） データカットオフ時点で、日本人8例が111-206試験で無作為化された（コホート1：5例、コホート2：2例、コホート3：1例）。
選択及び除外基準	選択基準 111-206試験 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. 遺伝子検査でACHの確定診断を受けた患者。過去に遺伝子検査を受けている場合、本試験固有の遺伝子変異について記載された認証検査機関発行の検査報告書を有すること 2. 試験登録時（Day 1）に60カ月未満の患者 3. コホート1及び2への登録では、スクリーニング直前に111-901試験で6カ月以上にわたって収集した成長データに基づく治療前成長評価を実施し、本試験のスクリーニング来院の最低6カ月前に文書化された身長／体長の測定値を有すること。コホート3への登録では、投与開始前に最低3カ月の観察期間があること。この観察期間は、（1）本試験組入れ前の111-901試験、又は（2）111-206試験での投与開始前の前観察期間のいずれでもよい 4. 本試験の内容の説明後、かつ本試験関連の手順実施前に、（両）親又は保護者（及び、現地の規制又は倫理委員会が義務付ける場合は患者本人）が自らの意思で同意書に署名できること 5. 身体的に可能な場合、本試験のすべての手順を自らの意思で実施できること

項目	内容
選択及び除外基準（続き）	6. （両）親又は介護者が、進んで患者に1日1回注射を行い、必須のトレーニングを完了する意思を有すること また、以下の選択基準をすべて満たす場合、111-206 試験のコホート 3 への組入れに適格とした 1. 試験の内容の説明後、かつ本試験関連の手順実施前に、（両）親又は保護者が同意書に自らの意思で署名できること。また、本治験の内容の説明後、かつ本試験関連の手順実施前に、アセント文書（該当する場合）に自らの意思で署名できること 2. 試験組入れ時に生後 3 ヵ月以内であること 3. 遺伝子検査で ACH の確定診断を受けた患者 4. 身体的に可能な場合、本試験のすべての手順を自らの意思で実施できること <u>111-208 試験</u> 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. 111-206 試験で治験薬投与（BMN 111 又はプラセボ）を完了していること 2. 本試験の内容の説明後、かつ本試験関連の手順実施前に、（両）親又は保護者が同意書に自らの意思で署名できること。また、未成年の患者では、本試験の内容の説明後、かつ本試験関連の手順実施前に、アセント文書（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）を自らの意思で提出できること。本試験実施中に自国の成人年齢に達した患者には、法定成人年齢に達した時点で、自らの意思で署名した同意書を再度提出するよう依頼する 3. 本試験のすべての手順を自らの意思で実施できること 除外基準 <u>111-206 試験</u> 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 以外による低身長症状（例：21 トリソミー、偽性軟骨無形成症）を有する患者 2. 体重が 5.0 kg 未満（コホート 1 及び 2）又は 4.0 kg 未満（コホート 3） 3. 以下のいずれかを有する患者

項目	内容
選択及び除外基準（続き）	• 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、強皮症など） • 炎症性腸疾患 • 自律神経障害 4. 以下のいずれかの既往を有する患者 • 血清クレアチニンが 2 mg/dL 超と定義される腎機能障害 • 慢性貧血を有する又はヘモグロビン値が 10.0 g/dL 未満（スクリーニング時の臨床検査に基づく） • ベースラインの SBP が年齢及び性別に応じた基準範囲未満であるか、再発性の症候性低血圧（多くの場合、浮動性めまい、失神などの症状を伴う低血圧と定義される）、又は再発性の症候性起立性低血圧を有する • 以下の心疾患又は血管疾患を有する患者 o スクリーニング来院時の心機能障害（治験責任医師及びメディカルモニターによって臨床的に重大と判断された異常な心エコー所見） o 肥大型心筋症 - 肺高血圧症 o 持続する心機能障害を伴う先天性心疾患 o 脳血管疾患 o 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 o 臨床的に重大な心房性又は心室性不整脈 5. スクリーニング時の心電図検査で、心機能異常、伝導障害、又は QTcF が 450 msec 超を示す臨床的に重大な所見又は不整脈が認められる患者 6. スクリーニングから 60 日以内に外科的処置を必要とする可能性が高い頚髄延髄圧迫症を有すると治験責任医師が判断し、以下の評価の裏付けがある患者 • 身体的検査（例：間代性痙攣の神経学的所見、弓なり緊張、反射亢進、顔面静脈の拡張） • 睡眠ポリグラフ（例：重度の中枢性睡眠時無呼吸） • 重度の頚髄延髄圧迫症又は脊髄損傷の存在を示す MRI 所見

項目	内容
選択及び除外基準（続き）	7. 今後6カ月以内に外科的処置を必要とする可能性が高い不安定な医学的状態である患者、又は本試験期間中に脊椎又は長骨の手術（すなわち、骨皮質の破壊を伴う手術）を予定している患者 8. 正常化されていないビタミンD欠乏（25-ヒドロキシビタミンDの血中濃度が15 ng/mL未満又は37.5 nmol/L未満）が認められた患者 9. 本試験の完了前に、他の治験薬投与を必要とする患者 10. 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ことがある患者 11. 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 12. 現在使用している降圧薬やその他の薬剤による長期治療が必要で、本試験への参加時の安全性を損なう可能性があると治験責任医師が判断する患者 13. スクリーニング前6カ月以内に、又は時期を問わず長期（3カ月超）にわたって、成長ホルモン、インスリン様成長因子1、又はタンパク質同化ステロイドの投与を受けたことがある患者 14. スクリーニング前12カ月以内に経口コルチコステロイド製剤の長期投与（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している場合、又は鼻腔内ステロイドの使用は組入れ可） 15. 頚髄延髄部減圧術の手術歴（コホート2及び3のみ）、脊椎若しくは長骨の手術歴（すなわち、骨皮質の破壊を伴う手術）、又は慢性の合併症を伴う骨関連手術歴を有する患者 注：コホート1のみ、過去に頚髄延髄部減圧術を受けた患者は、メディカルモニターと協議して承認が得られた場合、組入れ可とした。 16. 脚延長術の手術歴があるか、本試験期間に脚延長術を計画している患者 17. スクリーニング前6カ月以内に長骨又は脊椎の骨折の既往を有する患者 18. スクリーニング時に、AST、ALT又は総ビリルビンが基準値上限を超える患者（ただし、ジルベール症候群の既往を有する患者、又はコホート3のスクリーニングに入った新生児は組入れ可）

項目	内容
選択及び除外基準（続き）	19. 重度で未治療の睡眠時無呼吸の症状があるか、スクリーニング前2カ月以内に新たに睡眠時無呼吸の治療を開始した患者（例：持続的気道陽圧法、睡眠時無呼吸を緩和する外科手術） 20. 悪性腫瘍の現病歴若しくは既往歴を有する、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. 股関節の手術歴又は重度の股関節形成不全を有する患者 23. 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負った患者 24. 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 25. ベースライン時に股関節の臨床検査又は画像評価で異常所見が認められ、臨床的に重大と治験責任医師が判断した患者 26. 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 27. 何らかの理由により本試験参加又は安全性評価を妨げ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 なお、以下の除外基準のいずれかに該当した場合、コホート3への組入れに不適格とした。 1. 軟骨低形成症、又はACH以外による低身長（例：21トリソミー、偽性軟骨無形成症）を有する患者 2. 以下のいずれかの疾患を有する患者 • 甲状腺機能低下症 • 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、強皮症など） • 炎症性腸疾患 • 自律神経障害 3. 本試験中に介入を必要とする可能性が高い不安定な臨床状態を有する患者（進行性の頸髄延髄部の圧迫など） 4. 以下のいずれかの既往を有する患者 • 腎機能不全 • 貧血

項目	内容
選択及び除外基準（続き）	5. 以下を含む心疾患又は血管疾患の既往を有する患者 • 心機能障害 • 肥大型心筋症 • 先天性心臓疾患 • 脳血管疾患、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. 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拮抗薬、強心配糖体、全身性抗コリン薬、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、又は腎機能を変化させることが知られている薬剤の治療を現在受けており、試験期間中も治療の継続が予想される患者 7. 過去 3 ヵ月以内に経口コルチコステロイド製剤の長期投与（1 ヵ月超）を受けたことがある患者（喘息治療薬として低用量の吸入ステロイドを継続している場合は組入れ可） 8. スクリーニング来院前、14 日間又は半減期の 5 倍のいずれか長いほうの期間以内に QT/QTc 間隔を延長する併用薬を使用した患者 9. 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 10. 本試験期間中に骨関連手術（骨皮質の破壊を伴う手術）が計画されている、又は見込まれる患者 11. 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 12. 来院スケジュールの遵守不良又は本治験の未完了のリスクを上昇させる状態にあると治験責任医師が判断する患者 13. 本試験参加を妨げると治験責任医師が予想する疾患又は状態を有する患者 <u>111-208 試験</u> 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. 111-206 試験の完了前に BMN 111 又はプラセボの投与を中止した患者 2. ベースライン時の心電図検査で、心機能異常、伝導障害、又は QTcF が 450 msec 超を示す臨床的に重大な所見又は不整脈が認められた患者 3. 本試験の完了前に、治験薬（BMN 111 を除く）投与を必要とする患者

項目	内容
選択及び除外基準（続き）	4. 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拮抗薬、強心配糖体、全身性抗コリン薬、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、又は腎機能若しくは尿細管機能を変化させることが知られているその他の薬剤の治療を現在受けている患者 5. 妊娠している、又は試験期間中のいずれかの時点で妊娠（患者自身又はパートナー）を計画している患者 6. 何らかの理由により本試験参加又は安全性評価を妨げ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 7. 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
被験薬の用法・用量	以下のいずれかの用量で、BMN 111 を 1 日 1 回連日皮下投与した。 <u>111-206 試験:</u> コホート 1：15 µg/kg の 1 日 1 回皮下投与（全被験者） コホート 2 及び 3：30 µg/kg の 1 日 1 回皮下投与。被験者が 2 歳になった時点で、15 µg/kg の 1 日 1 回皮下投与に切り替えることとした。 なお、コホート 2 の当初の用量は 1 日あたり 15 µg/kg であったが、センチネル被験者での PK の結果からコホート 2 及び 3 の 2 歳未満での用量を 30 µg/kg に変更した。 <u>111-208 試験:</u> すべての被験者に 111-206 試験で決定した年齢別用量を投与した。 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	111-206 試験：52 週間 111-208 試験：被験者が最終身長に達するまで
対照薬の用法・用量	BMN 111 の対照となるプラセボを BMN 111 と同じ用法で投与した（111-206 試験のみ）

項目	内容
評価基準	成長データ： • 身体測定： 立位身長／体長、座高／頭頂部から臀部までの長さ、頭囲、上腕及び下腕の長さ、上脚の長さ、腕を広げた長さ、及び下半身長（立位身長－座高） • 身体比率の算出： - 上体と下体の身体比率 - 上腕長対下腕長比率 - 上腿長対膝から踵までの長さの比率

項目	内容
評価基準 （続き）	- 上腿長対脛骨長比率 - 腕を広げた長さ対立位身長比率 有効性の主要評価項目： • 身長／体長 Z スコアのベースラインからの変化量 有効性の副次評価項目： • 年間成長速度（cm/年単位に換算）（累積） - 各来院時の年間成長速度は、ベースラインを起点に算出した。 例）12 カ月時の年間成長速度の算出： ［(12 カ月来院時の立位身長－ベースライン来院時の立位身長）÷ （12 カ月来院時の日付－ベースライン来院時の日付)］×365.25 • 上体と下体の身体比率 安全性評価項目： 有害事象、重篤な有害事象、バイタルサイン、身体的検査、12 誘導心電図、心エコー検査、股関節の臨床評価、放射線画像診断（X 線、MRI)、及び臨床検査（血液学的検査、生化学検査、尿検査） • 画像評価 全身及び脊椎の二重エネルギーX 線吸収測定法、両下肢の前後像の X 線検査、並びに腰椎 X 線検査を実施した。3 歳までの被験者には、大後頭孔、脳室及び脳実質の大きさなどの頭蓋骨及び脳の形態に対する BMN 111 の影響を評価する MRI 検査を実施した。 免疫原性評価項目： • BMN 111 に対する TAb 及び NAb • TAb の内因性 CNP、BNP、及び ANP との交差反応性 NAb は、ベースライン及び TAb 陽性時の検体でのみ検査した。 薬物動態評価項目： 111-206 試験及び 111-208 試験のセンチネル被験者について、以下の PK パラメータを治験実施計画書に規定した来院ごとにノンコンパートメント解析を用いて推定した（可能な場合)。 • $AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t}、C_{max}、T_{max}、$t_{1/2}$、CL/F、V_z/F 骨代謝及び薬力学バイオマーカー： • CXM、BSAP、CTX-II、及び cGMP

項目	内容
評価及び統計手法	データカットオフ時点で、すべて被験者が 111-206 試験を完了していなかったため、無作為化被験者の盲検性を維持する必要があった。111-206/208 試験の無作為化被験者のデータは、両群を統合して示した。センチネル被験者の有効性及び安全性データは、111-206 試験及び 111-208 試験の両方を示した。 解析対象集団 最大の解析対象集団（FAS）（111-206/208 試験）： ITT の原則に従って定義された、同意取得後に 111-206 試験に登録したすべてのセンチネル被験者及び無作為化被験者 安全性解析対象集団（111-206/208 試験）： FAS のうち、二重盲検下で BMN 111 又は非盲検下で BMN 111 を 1 回以上投与されたすべての被験者 PK 解析対象集団（111-206/208 試験）： 安全性解析対象集団のうち、評価可能な PK 濃度を 1 つ以上の有するすべてのセンチネル被験者 有効性解析 有効性評価項目は、FAS を用いてセンチネル被験者のみを対象に、111-206 試験と 111-208 試験の一連データを合わせて評価した。身長 Z スコアを除き、立位身長が計測できない場合は体長を用いて解析した。同様に、座高が計測できない場合は、頭頂部から臀部までの長さを用いた。成長データの換算に関する詳細は、表 2.7.6.7-9 に示した。 有効性データの解析には要約統計量を用いた。身長 Z スコア並びに 26 及び 52 週時の身長 Z スコアのベースラインからの変化量を要約し、コホート別及び全体の結果を要約した。 年間成長速度、上体と下体の身体比率、及び立位身長を、身長 Z スコアと同様に要約し、コホート別及び全体の結果を要約した。 また、その他の身体測定値（座高、頭囲など）は 6 カ月ごとに要約し、ベースラインからの変化量を評価した。有効性のベースラインは、111-206 試験での治験薬投与前の最後の欠測のない評価とした。

項目	内容
評価及び統計手法（続き）	成長データ 年間成長速度を除くベースラインの成長データは、測定時間を問わない Day 1（投与日）の測定データである。ただし、Day 1 に測定結果が得られなかった場合は、Day 1 前の最後の欠測のない評価日のデータを用いた。 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（大腿）対下腿長（膝から踵までの長さ）比率 • 上腿長（大腿）対脛骨長比率 • 腕を広げた長さ対立位身長比率 身長の Z スコア 身長／体長の Z スコアは、月齢 24 カ月以上の被験者では年齢ー性別に応じた CDC の参照データを用いて立位身長に基づき算出し、月齢 24 カ月未満の被験者では WHO 参照データを用いて体長に基づき算出した。また、月齢 24 カ月未満の被験者では、感度分析として CDC の参照データを用いた身長 Z スコアも算出した。Z スコアの結果は、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。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（月齢 24 カ月以上のみ）： 体重及び BMI は Z スコアに変換し、身長 Z スコアと同様に要約した。ベースラインの体重は、測定時間を問わない Day 1（投与日）の測定データである。 <u>安全性解析</u> 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すべての有害事象の発現割合、重症度、重篤性、及び治験薬との因果関係で評価した。また、111-206 試験のセンチネル被験者について、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。 有害事象は MedDRA Version 23.0（日本語翻訳に MedDRA/J Version 23.0）を用いてコード化し、SOC 及び PT で示した。重症度は、治験責任医師が NCI CTCAE Version 4.0（グレード 1 からグレード 5）を用いて評価した。

<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>低血圧を示唆する事象（症候性低血圧の関連事象）</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（SMQ）</td><td>MedDRA SMQ「過敏症」に分類される PT</td></tr>
<tr><td>アルゴリズム的アナフィラキシー（SMQ）</td><td>MedDRA SMQ「アナフィラキシー反応」に分類される PT で、以下の時間的制約の有無を設けた：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 がいずれも同じ用量を投与後 24 時間以内に発現した場合とした。</td></tr>
<tr><td>骨折</td><td>MedDRA PT：「骨折」を含む用語、並びに骨の分断化、骨亀裂、肩甲骨胸郭解離、及びフレイルチェスト</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>• 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治験薬以外の要因や原因によって説明できない。
• 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、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>
特に明記しない限り、安全性評価項目のベースラインは、治験薬の初回投与前の最後の欠測のない評価とした。無作為化被験者のベースライン後の一覧表は作成しなかった。</td></tr>
</table>

項目	内容
評価及び統計手法（続き）	免疫原性解析 ADA、バリデートされた免疫原性分析法を用いて測定した。ADA 測定用血清検体は、治験実施計画書に規定した各来院日に採取した。NAb 及び TAb 交差反応性は、ベースライン時及び TAb 陽性時の検体のみ検査した。 ADA 検査結果は一覧で示し、要約表は作成しなかった。また、データカットオフ時点までに得られた 111-206 試験のセンチネル被験者のデータのみ、一覧にした。 薬物動態解析 PK 解析対象集団のセンチネル被験者を対象に、111-206 試験の BMN 111 濃度及び PK パラメータをコホート別、用量別、及び来院ごとに記述的に要約した。PK 濃度は規定の採取時点別に要約した。PK 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。 骨代謝及び薬力学バイオマーカー 111-206 試験及び 111-208 試験のセンチネル被験者を対象に、CXM、BSAP、CTX-II、及び cGMP をコホート別及び来院ごとに記述的に要約した。 COVID-19 パンデミックによる影響 COVID-19 による施設閉鎖の影響や感染リスクを低減するために規定の来院日に家に留まることを選択した被験者を考慮して、自宅訪問による健康評価［規定の来院日に予定していた体重、バイタルサイン、立位身長／体長（年齢に応じて）などの一部の測定項目］を導入した。自宅訪問に加え、バーチャル来院も計画されたが、身長測定ができないなど、評価可能な測定項目は絞られた。施設では、電話（バーチャル来院）によって規定来院時点での有害事象や併用薬に関する情報収集を継続した。 症例報告書（CRF）の来院日は、自宅訪問による健康評価など来院の種類を判別できるように改訂した。自宅訪問による健康評価では、臨床検査、心電図検査、心エコー検査、画像検査、股関節評価、及び身体的検査の評価は実施しなかった。バーチャル来院では、これに加えてバイタルサインの評価も実施しなかった。
試験の進行状況	実施中（111-206 試験、111-208 試験）
報告書作成日	2021 年 4 月 26 日（中間報告）

2.7.6.7.2 試験結果

2.7.6.7.2.1 被験者の内訳

111-206 試験及び 111-208 試験の被験者の内訳を、図 2.7.6.7-3 に示す。

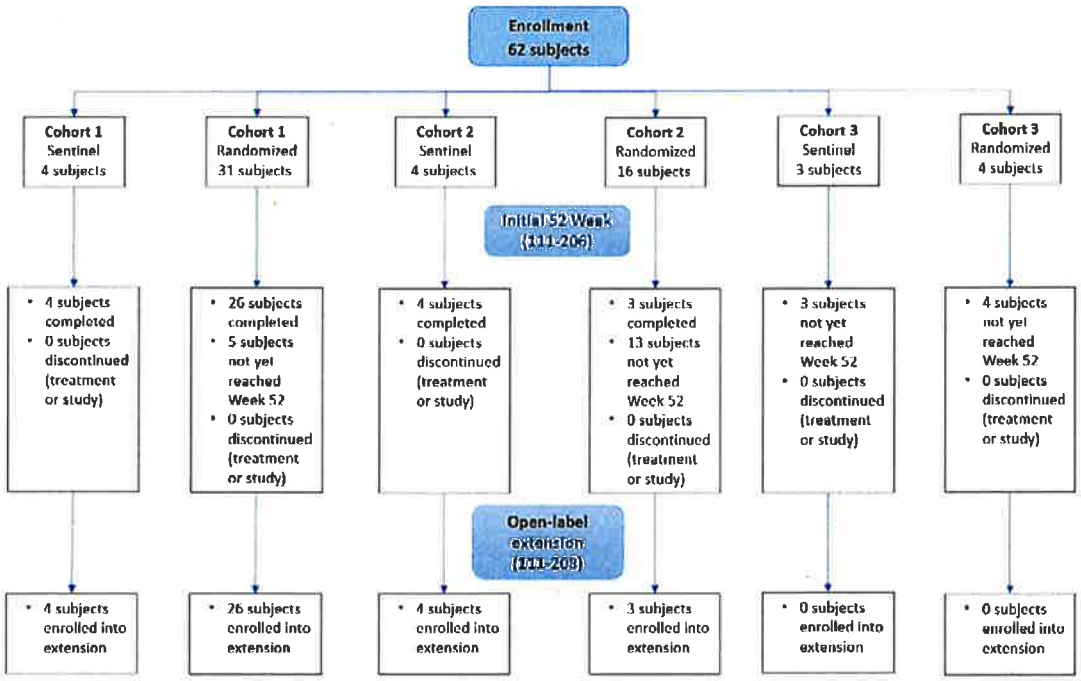
データカットオフ時点（2020 年 9 月 7 日）で 62 例を 111-206 試験に組み入れ、治験薬を投与した。コホート 1 及び 2 の組入れは完了した。

組み入れたセンチネル被験者及び無作為化被験者は、コホート 1 がそれぞれ 4 例及び 31 例、コホート 2 が 4 例及び 16 例、並びにコホート 3 が 3 例及び 4 例であった。これらの被験者のうち、37 例が 111-206 試験を完了し 111-208 試験に移行した。コホート 1 からの移行は、センチネル被験者 4 例及び無作為化被験者 26 例、コホート 2 からの移行はセンチネル被験者 4 例及び無作為化被験者 3 例であった。コホート 3 では 111-206 試験を完了した被験者はいなかった。

111-206 試験の無作為化被験者のうち 8 例が日本人であり、コホート 1 が 5 例、コホート 2 が 2 例、コホート 3 が 1 例であった。中間報告書のデータカットオフ時点で日本人 8 例全例が試験を継続していた。日本人は 8 例全例が無作為化被験者に割り付けられ、データカットオフ時点で盲検下にあったため、日本人の個別の結果は得られていない。日本人の結果は、安全性の全体の結果に含まれる。

データカットオフ時点で、治験薬投与を中止又は 111-206/208 試験を中止した被験者はいなかった。

図 2.7.6.7-3 被験者の内訳（111-206/208 試験：FAS）



FAS, full analysis set.
Source: Module 5.3.5.1.2, 111-206/208 Report, Table 206.14.1.1.1 and Table 208.14.1.1.1

2.7.6.7.2.2 解析したデータセット

111-206 試験及び 111-208 試験の解析対象集団を、それぞれ表 2.7.6.7-1 及び表 2.7.6.7-2 に示す。定義したいずれの解析対象集団からも、除外した被験者はいなかった。

表 2.7.6.7-1 解析対象集団（111-206 試験：全登録被験者）

Analysis Population	Cohort 1 (Age ≥ 24 to < 60 months)		Cohort 2 (Age ≥ 6 to < 24 months)		Cohort 3 (Age 0 to < 6 months)		Overall	
	Sentinel (N = 4)	Randomized (N = 31)	Sentinel (N = 4)	Randomized (N = 16)	Sentinel (N = 3)	Randomized (N = 4)	Sentinel (N = 11)	Randomized (N = 51)
Subjects Enrolled/Randomized in Study, n (%)[a]	4 (100.0)	31 (100.0)	4 (100.0)	16 (100.0)	3 (100.0)	4 (100.0)	11 (100.0)	51 (100.0)
Full Analysis Set, n (%)[a]	4 (100.0)	31 (100.0)	4 (100.0)	16 (100.0)	3 (100.0)	4 (100.0)	11 (100.0)	51 (100.0)
Safety Population, n (%)[a]	4 (100.0)	31 (100.0)	4 (100.0)	16 (100.0)	3 (100.0)	4 (100.0)	11 (100.0)	51 (100.0)
PK Population, n (%)[a]	4 (100.0)	0	4 (100.0)	0	3 (100.0)	0	11 (100.0)	0

FAS, full analysis set; N, total number of subjects in cohort; n, number of subjects; PK, pharmacokinetics.
a: Percentages were calculated using the total number of subjects in the full analysis set of each column as the denominator.
Full Analysis Set includes all sentinel and randomized subjects in 111-206 with a signed information consent.
Safety population includes all subjects in the FAS who receive at least one dose of BMN 111 or placebo in this study.
PK population includes all sentinel subjects in the safety analysis population who have at least one evaluable PK concentration.
For data collected in Study 111-206 only.
Source: Module 5.3.5.1.2, 111-206/208 Report, Table 206.14.1.4.1

表 2.7.6.7-2 解析対象集団（111-208 試験：全登録被験者）

Analysis Population	Cohort 1 (Age ≥ 24 to < 60 months)		Cohort 2 (Age ≥ 6 to < 24 months)		Overall	
	Sentinel (N = 4)	Randomized (N = 26)	Sentinel (N = 4)	Randomized (N = 3)	Sentinel (N = 8)	Randomized (N = 29)
Subjects Enrolled in Study, n (%)[a]	4 (100.0)	26 (100.0)	4 (100.0)	3 (100.0)	8 (100.0)	29 (100.0)
Full Analysis Set, n (%)[a]	4 (100.0)	26 (100.0)	4 (100.0)	3 (100.0)	8 (100.0)	29 (100.0)
Safety Population, n (%)[a]	4 (100.0)	26 (100.0)	4 (100.0)	3 (100.0)	8 (100.0)	29 (100.0)
PK Population, n (%)[a]	4 (100.0)	0	4 (100.0)	0	8 (100.0)	0

FAS, full analysis set; N, total number of subjects in cohort; n, number of subjects; PK, pharmacokinetics.
Full Analysis Set includes all sentinel and randomized subjects in 111-208 with a signed informed consent.
Safety population includes all subjects in the FAS who received at least one dose of BMN 111 in this study.
PK population includes all sentinel subjects in the safety analysis population who have at least one evaluable PK concentration.
a: Percentages were calculated using the total number of subjects in the full analysis set of each column as the denominator.
Source: Module 5.3.5.1.2, 111-206/208 Report, Table 208.14.1.4.1

2.7.6.7.2.3 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

111-206 試験に組み入れた 62 例及び 111-208 試験に移行した 37 例の人口統計学的特性をそれぞれ表 2.7.6.7-3 及び表 2.7.6.7-4 に示す。

111-206 試験

111-206 試験コホート 1 の Day 1 の平均年齢（SD）は、センチネル被験者が 48.45（13.28）カ月（範囲：29.8～59.8 カ月）、無作為化被験者が 42.05（10.96）カ月（範囲：25.4～59.8 カ月）であった。センチネル被験者には男児が多く（3/4 例）、無作為化被験者では男児 14 例、女児 17 例と大きな偏りはなかった。センチネル被験者は全例が白人、非ヒスパニック又はラテン系であった。無作為化被験者は大部分が白人（67.7%）、5 例（16.1%）が日本人であり、28 例（90.3%）が非ヒスパニック又はラテン系であった。

試験デザインを反映して、コホート 2 にはコホート 1 よりも若年の被験者が含まれた。コホート 2 の Day 1 の平均年齢（SD）は、センチネル被験者が 15.79（4.02）カ月（範囲：11.3～21.0 カ月）、無作為化被験者が 16.93（5.80）カ月（範囲：8.7～23.7 カ月）であった。センチネル被験者は全例が男児であった。データカットオフ時点で、コホート 2 の無作為化被験者は、男児 10 例、女児 6 例であった。センチネル被験者の多くが白人（3/4 例）で、全例が非ヒスパニック又はラテン系であり、無作為化被験者はほとんどが白人（75.0%）、非ヒスパニック又はラテン系（93.8%）であった。無作為化被験者の 2 例（12.5%）は日本人であった。

試験デザインに従い、コホート 3 には最も年齢の低い患者を組み入れた。コホート 3 の Day 1 の平均年齢（SD）は、センチネル被験者が 4.96（0.62）カ月（範囲：4.5～5.7 カ月）、無作為化被験者が 5.65（0.50）カ月（範囲：4.9～5.9 カ月）であった。データカットオフ時点で、コホート 3 のセンチネル被験者の 2/3 例が女児であり、無作為化被験者は男児 3 例、女児 1 例であった。センチネル被験者の 1 例（33.3%）が白人で、全例（100.0%）が非ヒスパニック又はラテン系であった。無作為化被験者では、白人とアジア人が各 50.0%であった。また、日本人が 1 例（25.0%）含まれた。無作為化被験者のほとんどが非ヒスパニック又はラテン系（75.0%）であった。

全体として、センチネル被験者には男児が多く（8/11 例）、無作為化被験者は男児と女児でほぼ同数であった。

111-208 試験

111-208 試験コホート 1 の Day 1 の平均年齢（SD）は、センチネル被験者が 60.48（13.07）カ月（範囲：42.1～71.6 カ月）、無作為化被験者が 54.75（11.37）カ月（範囲：37.6～72.0 カ月）であった。センチネル被験者には男児が多く（3/4 例）、無作為化被験者は男児が 12 例、女児が 14 例で大きな偏りはなかった。

コホート 2 の Day 1 の平均年齢（SD）は、センチネル被験者が 27.88（4.26）カ月（範囲：23.1～33.3 カ月）、無作為化被験者が 31.43（6.34）カ月（範囲：24.1～35.4 カ月）であった。データカットオフ時点で、コホート 2 の無作為化被験者は男児 2 例、女児 1 例であり、センチネル被験者は全例が男児であった。センチネル被験者には白人（3/4 例）が多く、全例（100.0%）が非ヒスパニック又はラテン系であった。無作為化被験者も多くが白人（66.7%）で、全例（100.0%）が非ヒスパニック又はラテン系であった。

データカットオフ時点で、コホート 3 では 111-208 試験に移行した被験者はいなかった。

表 2.7.6.7-3 人口統計学的特性（111-206 試験：FAS）

Demographic Variable	Cohort 1 (Age ≥ 24 to < 60 months)		Cohort 2 (Age ≥ 6 to < 24 months)		Cohort 3 (Age 0 to < 6 months)		Overall	
	Sentinel (N = 4)	Randomized (N = 31)	Sentinel (N = 4)	Randomized (N = 16)	Sentinel (N = 3)	Randomized (N = 4)	Sentinel (N = 11)	Randomized (N = 51)
Age at Day 1, months								
n	4	31	4	16	3	4	11	51
Mean (SD)	48.45 (13.28)	42.05 (10.96)	15.79 (4.02)	16.93 (5.80)	4.96 (0.62)	5.65 (0.50)	24.71 (20.79)	31.32 (16.51)
Median	52.11	39.82	15.39	17.92	4.76	5.90	16.03	30.19
25th, 75th percentile	39.15, 57.76	31.70, 52.40	13.04, 18.53	11.15, 22.47	4.47, 5.65	5.39, 5.91	5.65, 48.49	18.79, 45.47
Min, Max	29.8, 59.8	25.4, 59.8	11.3, 21.0	8.7, 23.7	4.5, 5.7	4.9, 5.9	4.5, 59.8	4.9, 59.8
Sex, n (%)[a]								
Male	3 (75.0)	14 (45.2)	4 (100.0)	10 (62.5)	1 (33.3)	3 (75.0)	8 (72.7)	27 (52.9)
Female	1 (25.0)	17 (54.8)	0	6 (37.5)	2 (66.7)	1 (25.0)	3 (27.3)	24 (47.1)
Race, n (%)[a]								
White	4 (100.0)	21 (67.7)	3 (75.0)	12 (75.0)	1 (33.3)	2 (50.0)	8 (72.7)	35 (68.6)
Asian	0	9 (29.0)	0	3 (18.8)	1 (33.3)	2 (50.0)	1 (9.1)	14 (27.5)
Japanese	0	5 (16.1)	0	2 (12.5)	0	1 (25.0)	0	8 (15.7)
Other	0	4 (12.9)	0	1 (6.3)	1 (33.3)	1 (25.0)	1 (9.1)	6 (11.8)
Multiple	0	1 (3.2)	1 (25.0)	0	1 (33.3)	0	2 (18.2)	1 (2.0)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0	1 (6.3)	0	0	0	1 (2.0)
Ethnicity, n (%)[a]								
Not Hispanic or Latino	4 (100.0)	28 (90.3)	4 (100.0)	15 (93.8)	3 (100.0)	3 (75.0)	11 (100.0)	46 (90.2)
Hispanic or Latino	0	2 (6.5)	0	0	0	1 (25.0)	0	3 (5.9)
Not Reported	0	1 (3.2)	0	1 (6.3)	0	0	0	2 (3.9)

FAS, full analysis set; Max, maximum; Min, minimum; N, total number of subjects in cohort; n, number of subjects; SD, standard deviation.
a: Percentages were calculated using the total number of subjects in the full analysis set of each column as the denominator.
Source: Module 5.3.5.1.2, 111-206 Report, Table 206.14.1.5.

表 2.7.6.7-4 人口統計学的特性（111-208 試験：FAS）

Demographic Variable	Cohort 1 (Age ≥ 24 to < 60 months)		Cohort 2 (Age ≥ 6 to < 24 months)		Overall	
	Sentinel (N = 4)	Randomized (N = 26)	Sentinel (N = 4)	Randomized (N = 3)	Sentinel (N = 8)	Randomized (N = 29)
Age at Day 1, months						
n	4	26	4	3	8	29
Mean (SD)	60.48 (13.07)	54.75 (11.37)	27.88 (4.26)	31.43 (6.34)	44.18 (19.62)	52.33 (13.05)
Median	64.11	52.29	27.58	34.79	37.70	51.81
25th, 75th percentile	51.32, 69.65	43.14, 64.59	24.82, 30.93	24.11, 35.38	27.58, 64.11	41.79, 63.31
Min, Max	42.1, 71.6	37.6, 72.0	23.1, 33.3	24.1, 35.4	23.1, 71.6	24.1, 72.0
Sex, n (%)[a]						
Male	3 (75.0)	12 (46.2)	4 (100.0)	2 (66.7)	7 (87.5)	14 (48.3)
Female	1 (25.0)	14 (53.8)	0	1 (33.3)	1 (12.5)	15 (51.7)
Race, n (%)[a]						
White	4 (100.0)	21 (80.8)	3 (75.0)	2 (66.7)	7 (87.5)	23 (79.3)
Asian	0	4 (15.4)	0	1 (33.3)	0	5 (17.2)
Other	0	4 (15.4)	0	1 (33.3)	0	5 (17.2)
Multiple	0	1 (3.8)	1 (25.0)	0	1 (12.5)	1 (3.4)
Ethnicity, n (%)[a]						
Not Hispanic or Latino	4 (100.0)	24 (92.3)	4 (100.0)	3 (100.0)	8 (100.0)	27 (93.1)
Hispanic or Latino	0	2 (7.7)	0	0	0	2 (6.9)

FAS, full analysis set; Max, maximum; Min, minimum; N, total number of subjects in cohort; n, number of subjects; SD, standard deviation.
a: Percentages were calculated using the total number of subjects in the full analysis set of each column as the denominator.
Source: Module 5.3.5.1.2, 111-206/208 Report, Table 208.14.1.5

ベースラインの成長データ

111-206 試験の主要な有効性評価項目のためのベースラインの成長データを表 2.7.6.7-5 に要約する。

身長 Z スコアは、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。

センチネル被験者での身長 Z スコアの平均値は、コホート 1 が−4.51、コホート 2 が−4.72、コホート 3 が−4.18 であった。これらのデータは、ACH 患者では CDC の標準身長の参照データと比較して、幼少期から臨床的に明らかな低身長が認められることを示唆した。

年齢に基づく 3 コホートの間で、ベースラインの年間成長速度の平均値（SD）に差が認められた。最年長のコホート 1 のセンチネル被験者（24〜60 カ月未満）では、ベースラインの年間成長速度の平均値（SD）は 6.21（1.73）cm/年であった。コホート 2 のセンチネル被験者（6〜24 カ月未満）では 11.93（1.32）cm/年であり、コホート 1 よりも高かった。最年少のコホート 3（6 カ月未満）のセンチネル被験者では、想定どおり 24.78（5.39）cm/年と最も高かった。乳幼児では成長速度が急速に低下するという自然経過がみられるが、標準身長小児と比較して ACH 小児ではさらに顕著であることが知られている（Hoover-Fong 2008、del Pino 2019）。

表 2.7.6.7-5 主要な有効性評価項目のためのベースラインの成長データ（111-206 試験：FAS）

Growth Measure	Cohort 1 (Age ≥ 24 to < 60 months)		Cohort 2 (Age ≥ 6 to < 24 months)		Cohort 3 (Age 0 to < 6 months)		Overall	
	Sentinel (N = 4)	Randomized (N = 31)	Sentinel (N = 4)	Randomized (N = 16)	Sentinel (N = 3)	Randomized (N = 4)	Sentinel (N = 11)	Randomized (N = 51)
Height Z-Score								
n	4	31	4	16	3	4	11	51
Mean (SD)	-4.51 (0.33)	-4.71 (1.03)	-4.72 (0.53)	-4.44 (1.26)	-4.18 (0.77)	-4.61 (0.82)	-4.50 (0.53)	-4.62 (1.08)
Median	-4.49	-4.75	-4.69	-4.47	-4.48	-4.32	-4.49	-4.46
Min, Max	-4.9, -4.2	-7.2, -3.0	-5.4, -4.1	-6.8, -2.5	-4.8, -3.3	-5.8, -4.0	-5.4, -3.3	-7.2, -2.5
Annualized Growth Velocity (AGV), cm/year								
n	4	31	4	16	3	4	11	51
Mean (SD)	6.21 (1.73)	5.02 (1.78)	11.93 (1.32)	10.96 (4.97)	24.78 (5.39)	16.93 (8.68)	13.35 (8.22)	7.82 (5.34)
Median	5.72	5.23	12.09	11.32	24.63	18.78	11.53	5.77
Min, Max	4.7, 8.7	0.6, 9.0	10.3, 13.3	2.5, 18.5	19.5, 30.2	4.8, 25.3	4.7, 30.2	0.6, 25.3
Upper to Lower Body Segment Ratio								
n	4	31	4	16	3	4	11	51
Mean (SD)	2.25 (0.36)	2.31 (0.22)	2.56 (0.25)	2.65 (0.32)	3.12 (0.37)	2.92 (0.27)	2.60 (0.46)	2.46 (0.32)
Median	2.29	2.34	2.58	2.66	3.29	3.04	2.57	2.39
Min, Max	1.9, 2.6	1.9, 3.0	2.3, 2.9	2.1, 3.1	2.7, 3.4	2.5, 3.1	1.9, 3.4	1.9, 3.1
Adjusted Standing Height, cm								
n	4	31	4	16	3	4	11	51
Mean (SD)	83.12 (5.11)	79.58 (5.82)	66.91 (2.53)	66.89 (6.19)	54.34 (0.51)	55.96 (1.67)	69.38 (12.47)	73.75 (9.66)
Median	83.87	78.13	66.30	66.30	54.43	55.57	66.90	76.20
Min, Max	76.3, 88.5	69.8, 94.5	64.6, 70.4	56.7, 79.4	53.8, 54.8	54.4, 58.3	53.8, 88.5	54.4, 94.5

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

Baseline growth measures are those assessed on Day 1. If there is no Day 1 assessment, the screening assessment is used as baseline.

For Subjects in Cohorts 1 and 2, AGV at baseline is defined as [(Height at baseline - last height measurement in 111-901 at least 6 months prior to baseline)/(Date of baseline - Date of last height assessment in 111-901 at least 6 months prior to baseline)] x 365.25.

For Subjects in Cohort 3, AGV at baseline is defined as [(Height at baseline - last height measurement in 111-901 at least 3 months prior to baseline)/(Date of baseline - Date of last height assessment in 111-901 at least 3 months prior to baseline)] x 365.25.

For data collected in Study 111-206 only. Source: Module 5.3.5.1.2, 111-206/208 Report, Table 206.14.1.6.2

ベースライン特性

111-206 試験のベースライン特性の要約を表 2.7.6.7-6 に示す。

BMI の Z スコアは、24 カ月以上の被験者のみに対して、CDC の参照データを用いて算出した。

センチネル被験者での体重 Z スコアの平均値は、コホート 1 が−1.08、コホート 2 が−0.98、コホート 3 が−1.91 であった。

BMI の Z スコアの平均値は、コホート 1 のセンチネル被験者が 2.79 であった。コホート 2 及びコホート 3 の被験者は 2 歳未満であったため、CDC の推奨のとおり BMI の Z スコアは算出しなかった。