表 2.7.6.7-6 ベースライン特性（111-206 試験：FAS）

Characteristic 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)
Weight, kg								
n	4	31	4	16	3	4	11	51
Mean (SD)	14.30 (0.50)	13.58 (3.23)	9.37 (0.44)	8.69 (1.63)	5.54 (0.41)	5.69 (0.82)	10.12 (3.70)	11.43 (3.87)
Median	14.15	13.10	9.24	8.26	5.40	5.35	9.28	11.15
Min, Max	13.9, 15.0	8.7, 24.9	9.0, 10.0	6.7, 12.5	5.2, 6.0	5.2, 6.9	5.2, 15.0	5.2, 24.9
Weight Z-Score								
n	4	31	4	16	3	4	11	51
Mean (SD)	-1.08 (1.09)	-1.20 (1.37)	-0.98 (0.35)	-1.62 (1.21)	-1.91 (0.42)	-2.63 (0.95)	-1.27 (0.77)	-1.44 (1.33)
Median	-1.20	-0.88	-1.07	-1.67	-1.88	-3.02	-1.29	-1.37
Min, Max	-2.2, 0.3	-3.9, 2.1	-1.3, -0.5	-3.9, 0.3	-2.4, -1.5	-3.2, -1.2	-2.4, 0.3	-3.9, 2.1
BMI, kg/m^2								
n	4	31	4	16	3	4	11	51
Mean (SD)	20.85 (2.49)	21.16 (2.34)	20.94 (0.70)	19.34 (1.62)	18.75 (1.07)	18.10 (1.70)	20.31 (1.80)	20.35 (2.32)
Median	20.64	20.79	21.03	19.14	18.22	17.71	20.16	20.30
Min, Max	18.3, 23.9	15.8, 27.9	20.2, 21.6	17.1, 22.1	18.0, 20.0	16.7, 20.3	18.0, 23.9	15.8, 27.9
BMI Z-Score								
n	4	31	0	0	0	0	4	31
Mean (SD)	2.79 (0.98)	2.66 (0.91)	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	2.79 (0.98)	2.66 (0.91)
Median	2.81	2.63	NA	NA	NA	NA	2.81	2.63
Min, Max	1.8, 3.7	-0.3, 4.4	NA, NA	NA, NA	NA, NA	NA, NA	1.8, 3.7	-0.3, 4.4

BMI, body mass index; FAS, full analysis set; Max, maximum; Min, minimum; N, total number of subjects in cohort; n, number of subjects; NA, not applicable; SAP, statistical analysis plan; SD, standard deviation.

Baseline was defined as Day 1 or screening if Day 1 assessment was not available.

For BMI, body length was used if standing height was not collected (refer to SAP [version 2.0, dated 11 November 2020]). BMI was not done for subjects aged < 2 years.

For data collected in Study 111-206 only.

Source: Module 5.3.5.1.2, 111-206/208 Report, Table 206.14.1.6.1

2.7.6.7.2.4 曝露状況

111-206 試験及び 111-208 試験の安全性解析対象集団での曝露状況をそれぞれ表 2.7.6.7-7 及び表 2.7.6.7-8 に示す。

111-206 試験

コホート 1 のセンチネル被験者では、治験薬の投与期間（初回投与から投与中止又は継続中の被験者ではデータカットオフまで）の平均値（SD）は 366.3（6.6）日で、平均投与回数（SD）は 364.5（4.9）回、投与未実施の平均回数（SD）は 2.0（2.7）回であった。治験薬の投与未実施があった被験者は、4 例中 3 例（75.0%）であり、合計で 8 回の投与が未実施であった（理由：親／介護者の投与忘れ 1 回、有害事象 3 回、その他 4 回）。

コホート 2 のセンチネル被験者では、治験薬の平均投与期間（SD）は 368.0（11.6）日で、平均投与回数（SD）は 364.0（13.3）回、投与未実施の平均回数（SD）は 4.0（3.6）回であった。治験薬の投与未実施があった被験者は、4 例中 3 例（75.0%）であり、合計で 16 回の投与が未実施であった（理由：親／介護者の投与忘れ 8 回、有害事象 4 回、その他 3 回、不明 1 回）。

コホート 3 のセンチネル被験者では、治験薬の平均投与期間（SD）は 327.0（4.4）日で、平均投与回数（SD）は 309.0（29.7）回、投与未実施はなかった。

センチネル被験者での投与遵守率の平均値（SD）は、コホート 1 が 99.42%（0.77%）、コホート 2 が 98.85%（1.03%）、コホート 3 が 100.0%（0%）であった。コホート 2 の無作為化被験者 1 例を除くすべての被験者が 90%以上の投与遵守率であった。

111-208 試験

コホート 1 のセンチネル被験者では、治験薬の平均投与期間（SD）は 412.0（35.8）日で、平均投与回数（SD）は 382.0（65.6）回、投与未実施の平均回数（SD）は 30.0（44.7）回であった。治験薬の投与未実施があった被験者は、4 例中 3 例（75.0%）であり、合計で 120 回の投与が未実施であった（理由：親／介護者の投与忘れ 1 回、その他 1 回、不明 118 回）。

コホート 2 のセンチネル被験者では、治験薬の平均投与期間（SD）は 166.5（25.4）日で、平均投与回数（SD）は 165.3（25.6）回、投与未実施の平均回数（SD）は 2.0（2.3）回であった。治験薬の投与未実施があった被験者は、4 例中 2 例（50.0%）であり、合計で 8 回の投与が未実施であった（理由：親／介護者の投与忘れ 2 回、不明 6 回）。

111-206 試験のコホート 3 から 111-208 試験に移行した被験者はいなかった。

センチネル被験者での投与遵守率の平均値（SD）は、コホート 1 が 100.07%（0.14%）、コホート 2 が 99.99%（0.01%）であった。コホート 1 の無作為化被験者 3 例を除くすべての被験者が 90%以上の投与遵守率であった。

表 2.7.6.7-7 治験薬の曝露状況（111-206 試験：安全性解析対象集団）（1/2）

Extent of Treatment Exposure	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)
Duration of treatment, days [a]								
n	4	31	4	16	3	4	11	51
Mean (SD)	366.3 (6.6)	344.5 (54.8)	368.0 (11.6)	291.9 (80.3)	327.0 (4.4)	104.3 (47.1)	356.2 (20.2)	309.2 (90.0)
Median	365.5	365.0	366.5	329.0	329.0	110.5	360.0	360.0
Min, Max	359, 375	189, 383	357, 382	120, 371	322, 330	42, 154	322, 382	42, 383
Total number of doses administered								
n	4	31	4	16	3	4	11	51
Mean (SD)	364.5 (4.9)	340.4 (54.9)	364.0 (13.3)	250.8 (99.8)	309.0 (29.7)	103.8 (46.8)	349.2 (30.0)	293.7 (98.8)
Median	365.0	362.0	360.5	272.5	322.0	110.0	358.0	352.0
Min, Max	358, 370	184, 383	353, 382	96, 371	275, 330	42, 153	275, 382	42, 383
Total number of doses missed								
n	4	31	4	16	3	4	11	51
Mean (SD)	2.0 (2.7)	4.0 (5.2)	4.0 (3.6)	4.7 (10.1)	0.0 (0.0)	0.5 (0.6)	2.2 (3.0)	3.9 (6.9)
Median	1.0	2.0	4.5	1.5	0.0	0.5	1.0	1.0
Min, Max	0, 6	0, 20	0, 7	0, 41	0, 0	0, 1	0, 7	0, 41
Number of subjects who missed at least 1 dose, n (%)[b]	3 (75.0)	22 (71.0)	3 (75.0)	10 (62.5)	0	2 (50.0)	6 (54.5)	34 (66.7)
Number of subjects who missed > 1 dose, n (%)[b]	1 (25.0)	17 (54.8)	3 (75.0)	8 (50.0)	0	0	4 (36.4)	25 (49.0)
Number of subjects who missed > 5 consecutive doses, n (%)[b]	0	1 (3.2)	0	0	0	0	0	1 (2.0)
Number of subjects who missed > 10 consecutive doses, n (%)[b]	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.7-7 治験薬の曝露状況（111-206 試験：安全性解析対象集団）（2/2）

Extent of Treatment Exposure	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)
Total amount of weight-adjusted dose administered, 15 µg/kg								
n	4	0	4	0	0	0	8	0
Mean (SD)	5521.7 (178.5)	NA (NA)	3812.7 (1577.2)	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	4667.2 (1383.6)	NA (NA)
Median	5535.2	NA	3679.7	NA	NA	NA	5401.0	NA
Min, Max	5292, 5725	NA, NA	2282, 5610	NA, NA	NA, NA	NA, NA	2282, 5725	NA, NA
Average weight-adjusted daily dose administered, 15 µg/kg/day [c]								
n	4	0	4	0	0	0	8	0
Mean (SD)	15.08 (0.51)	NA (NA)	16.11 (2.83)	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	15.60 (1.96)	NA (NA)
Median	15.09	NA	16.12	NA	NA	NA	15.19	NA
Min, Max	14.5, 15.6	NA, NA	12.8, 19.4	NA, NA	NA, NA	NA, NA	12.8, 19.4	NA, NA
Total amount of weight-adjusted dose administered, 30 µg/kg								
n	0	0	3	0	3	0	6	0
Mean (SD)	NA (NA)	NA (NA)	4736.9 (1383.3)	NA (NA)	9466.1 (1267.7)	NA (NA)	7101.5 (2849.2)	NA (NA)
Median	NA	NA	5072.6	NA	10040.2	NA	6967.2	NA
Min, Max	NA, NA	NA, NA	3217, 5922	NA, NA	8013, 10345	NA, NA	3217, 10345	NA, NA
Average weight-adjusted daily dose administered, 30 µg/kg/day [c]								
n	0	0	3	0	3	0	6	0
Mean (SD)	NA (NA)	NA (NA)	27.96 (0.72)	NA (NA)	30.56 (1.23)	NA (NA)	29.26 (1.68)	NA (NA)
Median	NA	NA	27.87	NA	31.18	NA	28.93	NA
Min, Max	NA, NA	NA, NA	27.3, 28.7	NA, NA	29.1, 31.3	NA, NA	27.3, 31.3	NA, NA

Max, maximum; Min, minimum; N, total number of subjects in cohort; n, number of subjects; NA, not applicable; SD, standard deviation.
a: Duration of treatment was defined as the time between the date of first dose and date of data cutoff for ongoing subjects or date of study completion for subjects completed study in days.
b: Percentages were calculated using the total number of subjects in the full analysis set of each column as the denominator.
c: Calculated as: total amount of weight-adjusted dose administered for 15 or 30 ug/kg duration of treatment for 15 or 30 ug/kg.
Source: Module 5.3.5.1.2, 111-206/208 Report, Table 206.14.1.12.1.2

表 2.7.6.7-8 治験薬の曝露状況（111-208 試験：安全性解析対象集団）（1/2）

Extent of Treatment Exposure	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)
Duration of treatment, days [a]						
n	4	26	4	3	8	29
Mean (SD)	412.0 (35.8)	120.8 (78.0)	166.5 (25.4)	21.0 (12.1)	289.3 (134.3)	110.5 (80.0)
Median	413.5	112.0	173.5	28.0	278.5	78.0
Min, Max	368, 453	26, 244	130, 189	7, 28	130, 453	7, 244
Total number of doses administered						
n	4	26	4	3	8	29
Mean (SD)	382.0 (65.6)	113.5 (72.3)	165.3 (25.6)	20.3 (12.4)	273.6 (124.7)	103.8 (74.2)
Median	383.5	110.5	171.5	27.0	248.5	76.0
Min, Max	308, 453	25, 241	129, 189	6, 28	129, 453	6, 241
Total number of doses missed						
n	4	26	4	3	8	29
Mean (SD)	30.0 (44.7)	6.5 (8.6)	2.0 (2.3)	0.7 (0.6)	16.0 (32.9)	5.9 (8.3)
Median	12.0	2.0	2.0	1.0	4.0	1.0
Min, Max	0, 96	0, 30	0, 4	0, 1	0, 96	0, 30
Number of subjects who missed at least 1 dose, n (%)[b]	3 (75.0)	21 (80.8)	2 (50.0)	2 (66.7)	5 (62.5)	23 (79.3)
Number of subjects who missed > 1 dose, n (%)[b]	3 (75.0)	14 (53.8)	2 (50.0)	0	5 (62.5)	14 (48.3)
Number of subjects who missed > 5 consecutive doses, n (%)[b]	1 (25.0)	2 (7.7)	0	0	1 (12.5)	2 (6.9)
Number of subjects who missed > 10 consecutive doses, n (%)[b]	1 (25.0)	1 (3.8)	0	0	1 (12.5)	1 (3.4)

表 2.7.6.7-8 治験薬の曝露状況（111-208 試験：安全性解析対象集団）（2/2）

Extent of Treatment Exposure	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)
Total amount of weight-adjusted dose administered, 15 µg/kg						
n	4	26	4	3	8	29
Mean (SD)	5635.8 (1030.7)	1635.6 (1167.7)	2594.6 (332.4)	296.7 (186.3)	4115.2 (1773.5)	1497.1 (1179.9)
Median	5476.7	1432.6	2710.9	369.6	3753.5	1085.7
Min, Max	4671, 6919	51, 3738	2120, 2836	85, 435	2120, 6919	51, 3738
Average weight-adjusted daily dose administered, 15 µg/kg/day[c]						
n	4	26	4	3	8	29
Mean (SD)	13.63 (1.55)	13.10 (3.81)	15.64 (0.74)	13.63 (1.75)	14.63 (1.56)	13.15 (3.64)
Median	13.82	14.36	15.63	13.20	15.00	14.35
Min, Max	11.6, 15.3	1.5, 16.1	15.0, 16.3	12.1, 15.6	11.6, 16.3	1.5, 16.1
Total amount of weight-adjusted dose administered, 30 µg/kg						
n	0	0	0	0	0	0
Average weight-adjusted daily dose administered, 30 µg/kg/day[c]						
n	0	0	0	0	0	0

Max, maximum; Min, minimum; N, total number of subjects in cohort; n, number of subjects; SD, standard deviation.
a: Duration of treatment was defined as the time between the date of first dose and date of data cutoff for ongoing subjects or date of study completion for subjects completed study in days.
b: Percentages were calculated using the total number of subjects in the full analysis set of each column as the denominator.
c: Calculated as: total amount of weight-adjusted dose administered for 15 or 30 ug/kg duration of treatment for 15 or 30 ug/kg.
Source: Module 5.3.5.1.2, 111-206/208 Report, Table 208.14.1.12.1.2

2.7.6.7.2.5 有効性の結果

無作為化被験者の割付け投与群は盲検下のままであるため、BMN 111 の有効性評価は、どちらの投与群に割り付けられたかが知られてるセンチネル被験者のみに対して実施した。センチネル被験者に日本人はいなかった。

立位身長及び座高のデータがない被験者では、体長及び頭頂部から臀部までの長さを代わりに用い、このデータを立位身長及び座高とともに要約した。適用したアルゴリズム及び換算方法を表 2.7.6.7-9 に示す。

表 2.7.6.7-9 成長データ換算の要約

Derived Value:	Measure required in calculation:	Age	Order of Substitution for measure required: 1 then 2	
			1	2
BMI	Height	Under 24 months	Standing Height	Body Length - 0.7
		Over 24 months	Standing Height	Body Length - 0.8
AGV	Height	Over 24 months	Standing Height	Body Length - 0.8
		Over 24 months	Standing Height	Body Length - 0.8
Standing Height	Height	Under 24 months	Standing Height	Body Length - 0.7
		Over 24 months	Standing Height	Body Length - 0.8
Sitting Height	Height	All	Sitting Height	Crown-to-Rump Length
Height Z-score*	Height	Under 24 months	Body Length	Standing Height + 0.7
		Over 24 months	Standing Height	Body Length - 0.8
BMI Z-score**	BMI	Under 24 months	Will not be calculated	
		Over 24 months	Standing Height	Body Length - 0.8
Lower Body Length	Standing Height	All	Standing Height - Sitting Height	Body Length - Crown-to-Rump Length
Arm span to Height Ratio	Height	All	Standing Height	Body Length
Upper to Lower Body Segment Ratio	Upper Body: Lower Body	All	Sitting Height: (Standing Height - Sitting Height)	Crown-to-Rump Length: (Body Length - Crown-to-Rump Length)

AGV, annualized growth velocity; BMI, body mass index; CDC, Center for Disease Control; WHO, World Health Organization.

*Height Z-scores were derived using CDC references and macro or WHO references and macro, depending on the subject's age. For subjects aged 24 months or older, height Z-scores used standing height along with CDC references and macro2. For subjects aged < 24 months, height Z scores did not use standing height but rather body length along with WHO references and macro3. For subjects aged < 24 months, height Z scores using CDC references and macro were also be conducted as a sensitivity analysis.

**BMI Z-score were calculated in the age-appropriate CDC macros, only for subjects aged 24 months or older.

Source: Module 5.3.5.1.2, 111-206/208 Report, Table 8.5.3.1

2.7.6.7.2.5.1 主要有効性評価項目

1) 身長 Z スコアのベースラインからの変化量

経時的な身長 Z スコアの要約を表 2.7.6.7-10 に示す。コホート 1 及び 2 のセンチネル被験者での、2 年間の身長 Z スコアの被験者ごとのデータを表 2.7.6.7-11 に示す。

全体的に、開始時には標準身長小児の参照データと比較して明らかな低身長が認められた。これは、ACH の小児では幼少期のかなり早期に平均で 4～5 SDS の低身長になるという公表文献の報告と同様であった（Merker 2018）。111-206 試験のセンチネル被験者でのベースラインの身長 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、及びコホート 3 が−4.18 であった。

データは限定的であり、非投与対照群との比較はしていないものの、身長 Z スコアの低下は認められず、111-206/208 試験のすべてのコホートで身長 Z スコアの改善が認められた。

月齢 24 カ月未満の被験者では、感度分析として WHO ではなく CDC の標準身長の参照データを用いて身長 Z スコアを算出した。この参照データの変更は、コホート 2 及び 3 の被験者の結果にのみ、影響がみられるものと考えられる。本感度分析の結果、コホート 2 の身長 Z スコアの平均値（SD）は、ベースライン−4.19（0.48）、52 週時−3.73（0.61）であり、ベースラインからの平均変化量（SD）は 0.46（0.29）であった［111-206/208 試験中間報告書（5.3.5.1.2） Table 14.2.1.1.2］。

表 2.7.6.7-10 身長 Z スコアのベースラインからの変化量（センチネル被験者、111-206/208 試験：FAS）（1/3）

Visit Results	Cohort 1 (Age ≥ 24 to < 60 months) (Sentinel) (N = 4)	Cohort 2 (Age ≥ 6 to < 24 months) (Sentinel) (N = 4)	Cohort 3 (Age 0 to < 6 months) (Sentinel) (N = 3)	Overall (N = 11)
≥ 6 Months Prior				
n	4	4	0	8
Mean (SD)	-4.83 (0.32)	-4.57 (1.16)	NA (NA)	-4.70 (0.80)
Median	-4.84	-4.90	NA	-4.84
Min, Max	-5.2, -4.5	-5.6, -2.9	NA, NA	-5.6, -2.9
≥ 3 Months Prior				
n	0	0	3	3
Mean (SD)	NA (NA)	NA (NA)	-3.15 (0.26)	-3.15 (0.26)
Median	NA	NA	-3.05	-3.05
Min, Max	NA, NA	NA, NA	-3.5, -3.0	-3.5, -3.0
Baseline				
n	4	4	3	11
Mean (SD)	-4.51 (0.33)	-4.72 (0.53)	-4.18 (0.77)	-4.50 (0.53)
Median	-4.49	-4.69	-4.48	-4.49
Min, Max	-4.9, -4.2	-5.4, -4.1	-4.8, -3.3	-5.4, -3.3

表 2.7.6.7-10 身長 Z スコアのベースラインからの変化量（センチネル被験者、111-206/208 試験：FAS）（2/3）

Visit Results	Cohort 1 (Age ≥ 24 to < 60 months) (Sentinel) (N = 4)	Cohort 2 (Age ≥ 6 to < 24 months) (Sentinel) (N = 4)	Cohort 3 (Age 0 to < 6 months) (Sentinel) (N = 3)	Overall (N = 11)
Week 26				
n	4	4	1	9
Mean (SD)	-4.35 (0.23)	-4.29 (0.65)	-4.39 (NA)	-4.33 (0.43)
Median	-4.29	-4.36	-4.39	-4.30
Min, Max	-4.7, -4.1	-4.9, -3.5	-4.4, -4.4	-4.9, -3.5
Change from baseline to Week 26[a]				
n	4	4	1	9
Mean (SD)	0.15 (0.19)	0.43 (0.69)	0.08 (NA)	0.27 (0.46)
Median	0.11	0.33	0.08	0.19
Min, Max	0.0, 0.4	-0.3, 1.3	0.1, 0.1	-0.3, 1.3
Week 52/Baseline for 111-208				
n	4	4	0	8
Mean (SD)	-4.16 (0.47)	-3.88 (0.35)	NA (NA)	-4.02 (0.41)
Median	-4.06	-3.84	NA	-3.96
Min, Max	-4.8, -3.7	-4.3, -3.5	NA, NA	-4.8, -3.5
Change from baseline to Week 52[a] /Baseline for 208				
n	4	4	0	8
Mean (SD)	0.34 (0.27)	0.84 (0.25)	NA (NA)	0.59 (0.36)
Median	0.33	0.83	NA	0.62
Min, Max	0.1, 0.7	0.6, 1.1	NA, NA	0.1, 1.1
Week 26 in 111-208				
n	4	1	0	5
Mean (SD)	-4.06 (0.50)	-3.35 (NA)	NA (NA)	-3.92 (0.54)
Median	-4.11	-3.35	NA	-4.09
Min, Max	-4.6, -3.4	-3.4, -3.4	NA, NA	-4.6, -3.4
Change from baseline to Week 26[a] in 111-208				
n	4	1	0	5
Mean (SD)	0.45 (0.29)	0.78 (NA)	NA (NA)	0.51 (0.29)
Median	0.44	0.78	NA	0.61
Min, Max	0.1, 0.8	0.8, 0.8	NA, NA	0.1, 0.8
Week 52 in 111-208				
n	3	0	0	3
Mean (SD)	-3.77 (0.41)	NA (NA)	NA (NA)	-3.77 (0.41)
Median	-3.93	NA	NA	-3.93
Min, Max	-4.1, -3.3	NA, NA	NA, NA	-4.1, -3.3

表 2.7.6.7-10 身長Zスコアのベースラインからの変化量
（センチネル被験者、111-206/208 試験：FAS）（3/3）

Visit Results	Cohort 1 (Age ≥ 24 to < 60 months) (Sentinel) (N = 4)	Cohort 2 (Age ≥ 6 to < 24 months) (Sentinel) (N = 4)	Cohort 3 (Age 0 to < 6 months) (Sentinel) (N = 3)	Overall (N = 11)
Change from baseline to Week 52[a] in 111-208				
n	3	0	0	3
Mean (SD)	0.62 (0.36)	NA (NA)	NA (NA)	0.62 (0.36)
Median	0.77	NA	NA	0.77
Min, Max	0.2, 0.9	NA, NA	NA, NA	0.2, 0.9

FAS, full analysis set; Max, maximum; Min, minimum; N, total number of subjects in cohort; n, number of subjects; NA, not applicable; SD, standard deviation.
Baseline was defined as Day 1 or screening if Day 1 measurement was not available.
a: Change from baseline was based on the subjects with available measurements at both time points.
For data collected in 111-206 and 111-208.
Source: Module 5.3.5.1.2, 111-206/208 Report, Table 14.2.1.1.1

表 2.7.6.7-11 コホート1及び2の2年間の身長Zスコア
（センチネル被験者、111-206/208 試験：FAS）

Height Z-Score (SDS)					
Subject ID, Sex, Age (months)	**Cohort**	**≥ 6 months Prior**	**Baseline**	**Week 52 in 111-206**	**Week 52 in 111-208**
[redacted]-1002, M/4[redacted].49	1	-5.17	-4.70	-4.04	-3.93
[redacted]-1003, M/2[redacted].80	1	-4.99	-4.17	-3.72	-3.31
[redacted]-1001, F/5[redacted].72	1	-4.70	-4.88	-4.83	-4.61[a] (Week 26 in 111-208)
[redacted]-1004, M/5[redacted].79	1	-4.46	-4.28	-4.08	-4.08
[redacted]-1032, M/1[redacted].03	2	-5.11	-5.36	-4.34	-4.44[a] (Week 13 in 111-208)
[redacted]-1019, M/1[redacted].33	2	-2.92	-4.13	-3.49	-3.35[a] (Week 26 in 111-208)
[redacted]-1026, M/1[redacted].75	2	-4.69	-4.49	-3.89	-4.13[a] (Week 13 in 111-208)
[redacted]-1020, M/2[redacted].03	2	-5.58	-4.88	-3.79	-4.05[a] (Week 13 in 111-208)

F, female; FAS, full analysis set; ID, identification; M, male; SDS, Standard Deviation Score.
a: Assessment is presented as of Week 13 of 111-208 or Week 26 of 111-208 as Week 52 in 111-208 assessment is not available for the subject.
Source: Module 5.3.5.1.2, 111-206/208 Report, Listing 16.2.6.5

2) 年間成長速度のベースラインからの変化量

経時的な年間成長速度の要約を表 2.7.6.7-12 に示す。コホート 1 及び 2 のセンチネル被験者での、2 年間の年間成長速度の被験者ごとのデータを表 2.7.6.7-13 に示す。

同じ年齢群で想定される年間成長速度の低下と比較した結果、全体的な傾向は年間成長速度の上昇（コホート 1）又はわずかな低下（コホート 2 及び 3）であった。

表 2.7.6.7-12 経時的な年間成長速度（111-206/208 試験：FAS）（1/2）

Visit Results	Cohort 1 (Age ≥ 24 to < 60 months) (Sentinel) (N = 4)	Cohort 2 (Age ≥ 6 to < 24 months) (Sentinel) (N = 4)	Cohort 3 (Age 0 to < 6 months) (Sentinel) (N = 3)	Overall (N = 11)
Baseline				
n	4	4	3	11
Mean (SD)	6.21 (1.73)	11.93 (1.32)	24.78 (5.39)	13.35 (8.22)
Median	5.72	12.09	24.63	11.53
Min, Max	4.7, 8.7	10.3, 13.3	19.5, 30.2	4.7, 30.2
Week 26				
n	4	4	1	9
Mean (SD)	6.90 (1.64)	10.40 (2.15)	14.43 (NA)	9.29 (3.09)
Median	7.28	11.21	14.43	8.46
Min, Max	4.6, 8.5	7.3, 11.9	14.4, 14.4	4.6, 14.4
Change from baseline to Week 26[a]				
n	4	4	1	9
Mean (SD)	0.69 (1.70)	-1.53 (3.03)	-5.03 (NA)	-0.93 (2.85)
Median	0.65	-0.26	-5.03	-0.24
Min, Max	-1.1, 2.6	-6.0, 0.4	-5.0, -5.0	-6.0, 2.6
Week 52/Baseline for 111-208				
n	4	4	0	8
Mean (SD)	6.78 (1.00)	9.17 (1.06)	NA (NA)	7.98 (1.60)
Median	6.51	9.03	NA	8.09
Min, Max	6.0, 8.1	8.1, 10.6	NA, NA	6.0, 10.6
Change from baseline to Week 52[a]/Baseline for 111-208				
n	4	4	0	8
Mean (SD)	0.57 (0.91)	-2.75 (1.65)	NA (NA)	-1.09 (2.16)
Median	0.79	-2.14	NA	-1.07
Min, Max	-0.6, 1.3	-5.2, -1.5	NA, NA	-5.2, 1.3
Week 26 in 111-208				
n	4	1	0	5
Mean (SD)	6.48 (0.90)	9.39 (NA)	NA (NA)	7.07 (1.52)
Median	6.27	9.39	NA	6.44
Min, Max	5.7, 7.7	9.4, 9.4	NA, NA	5.7, 9.4

表 2.7.6.7-12 経時的な年間成長速度（111-206/208 試験：FAS）（2/2）

Visit Results	Cohort 1 (Age ≥ 24 to < 60 months) (Sentinel) (N = 4)	Cohort 2 (Age ≥ 6 to < 24 months) (Sentinel) (N = 4)	Cohort 3 (Age 0 to < 6 months) (Sentinel) (N = 3)	Overall (N = 11)
Change from baseline to Week 26[a] in 111-208				
n	4	1	0	5
Mean (SD)	0.27 (1.13)	-3.26 (NA)	NA (NA)	-0.43 (1.86)
Median	0.15	-3.26	NA	-0.07
Min, Max	-1.0, 1.8	-3.3, -3.3	NA, NA	-3.3, 1.8
Week 52 in 111-208				
n	3	0	0	3
Mean (SD)	6.45 (0.70)	NA (NA)	NA (NA)	6.45 (0.70)
Median	6.31	NA	NA	6.31
Min, Max	5.8, 7.2	NA, NA	NA, NA	5.8, 7.2
Change from baseline to Week 52[a] in 111-208				
n	3	0	0	3
Mean (SD)	-0.27 (1.09)	NA (NA)	NA (NA)	-0.27 (1.09)
Median	0.09	NA	NA	0.09
Min, Max	-1.5, 0.6	NA, NA	NA, NA	-1.5, 0.6

AGV, annualized growth velocity; FAS, full analysis set; Max, maximum; Min, minimum; N, total number of subjects in cohort; n, number of subjects; NA, not applicable; SAP, statistical analysis plan; SD, standard deviation.

Baseline was defined as Day 1 or screening if Day 1 measurement was not available.

AGV was derived using either standing height or body length (refer to SAP [version 2.0, dated 11 November 2020]).

For subjects in Cohorts 1 and 2, AGV at a baseline visit is defined as [(Height at baseline visit - last height measurement in 111-901 at least 6 month prior to baseline)/(Date of baseline visit - 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 a baseline visit is defined as [(Height at baseline visit - last height measurement in 111 901 at least 3 month prior to baseline)/(Date of baseline visit - Date of last height assessment in 111-901 at least 3 months prior to baseline)] x 365.25.

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.

a: Change from baseline was based on the subjects with available measurements at both time points.

For data collected in 111-206 and 111-208.

Source: Module 5.3.5.1.2, 111-206/208 Report, Table 14.2.2.1

表 2.7.6.7-13 コホート 1 及び 2 の 2 年間の年間成長速度（センチネル被験者、111-206/208 試験：FAS）

AGV (cm/year)				
Subject ID, Sex, Age (months)	**Cohort**	**Baseline**	**Week 52 in 111-206**	**Week 52 in 111-208**
[redacted]-1002, M/4[redacted].49	1	5.71	7.01	6.31
[redacted]-1003, M/2[redacted].80	1	8.70	8.11	7.21
[redacted]-1001, F/5[redacted].72	1	4.69	5.99	6.44[a] (Week 26 in 111-208)
[redacted]-1004, M/5[redacted].79	1	5.73	6.02	5.83
[redacted]-1032, M/1[redacted].03	2	10.27	8.73	8.50[a] (Week 13 in 111-208)
[redacted]-1019, M/1[redacted].33	2	12.65	10.57	9.39[a] (Week 26 in 111-208)
[redacted]-1026, M/1[redacted].75	2	13.26	8.07	7.59[a] (Week 13 in 111-208)
[redacted]-1020, M/2[redacted].03	2	11.53	9.33	8.40[a] (Week 13 in 111-208)

AGV, annualized growth velocity; F, female; FAS, full analysis set; ID, identification; M, male.
For subjects in Cohorts 1 and 2, AGV at a baseline visit is defined as [(Height at baseline visit - last height measurement in 111-901 at least 6 month prior to baseline)/(Date of baseline visit - Date of last height assessment in 111-901 at least 6 months prior to baseline)] x 365.25.
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.
a: Assessment is presented as of Week 13 of 111-208 or Week 26 of 111-208 as Week 52 in 111-208 assessment is not available for the subject.
Source: Module 5.3.5.1.2, 111-206/208 Report, Listing 16.2.6.2

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の要約を表 2.7.6.7-14 に示す。コホート 1 及び 2 のセンチネル被験者での、上体と下体の身体比率の被験者ごとのデータを表 2.7.6.7-15 に示す。

すべてのコホートで上体と下体の身体比率の改善（低下）傾向が認められた。

表 2.7.6.7-14 経時的な上体と下体の身体比率（111-206/208 試験：FAS）（1/3）

Visit Results	**Cohort 1 (Age ≥ 24 to < 60 months) (Sentinel) (N = 4)**	**Cohort 2 (Age ≥ 6 to < 24 months) (Sentinel) (N = 4)**	**Cohort 3 (Age 0 to < 6 months) (Sentinel) (N = 3)**	**Overall (N = 11)**
≥ 6 Months Prior				
n	4	4	0	8
Mean (SD)	2.42 (0.31)	2.79 (0.49)	NA (NA)	2.60 (0.43)
Median	2.46	2.64	NA	2.61
Min, Max	2.1, 2.7	2.4, 3.5	NA, NA	2.1, 3.5
≥ 3 Months Prior				
n	0	0	3	3
Mean (SD)	NA (NA)	NA (NA)	2.85 (0.32)	2.85 (0.32)
Median	NA	NA	2.86	2.86
Min, Max	NA, NA	NA, NA	2.5, 3.2	2.5, 3.2

表 2.7.6.7-14 経時的な上体と下体の身体比率（111-206/208 試験：FAS）（2/3）

Visit Results	Cohort 1 (Age ≥ 24 to < 60 months) (Sentinel) (N = 4)	Cohort 2 (Age ≥ 6 to < 24 months) (Sentinel) (N = 4)	Cohort 3 (Age 0 to < 6 months) (Sentinel) (N = 3)	Overall (N = 11)
Baseline				
n	4	4	3	11
Mean (SD)	2.25 (0.36)	2.56 (0.25)	3.12 (0.37)	2.60 (0.46)
Median	2.29	2.58	3.29	2.57
Min, Max	1.9, 2.6	2.3, 2.9	2.7, 3.4	1.9, 3.4
Week 26				
n	4	4	1	9
Mean (SD)	2.21 (0.35)	2.49 (0.22)	3.00 (NA)	2.42 (0.36)
Median	2.20	2.54	3.00	2.53
Min, Max	1.9, 2.5	2.2, 2.7	3.0, 3.0	1.9, 3.0
Change from baseline to Week 26[a]				
n	4	4	1	9
Mean (SD)	-0.04 (0.06)	-0.07 (0.05)	-0.37 (NA)	-0.09 (0.12)
Median	-0.04	-0.06	-0.37	-0.06
Min, Max	-0.1, 0.0	-0.1, 0.0	-0.4, -0.4	-0.4, 0.0
Week 52/Baseline for 111-208				
n	4	4	0	8
Mean (SD)	2.23 (0.24)	2.37 (0.21)	NA (NA)	2.30 (0.22)
Median	2.27	2.32	NA	2.32
Min, Max	2.0, 2.4	2.2, 2.7	NA, NA	2.0, 2.7
Change from baseline to Week 52[a]/Baseline for 111-208				
n	4	4	0	8
Mean (SD)	-0.02 (0.12)	-0.19 (0.28)	NA (NA)	-0.11 (0.22)
Median	-0.02	-0.17	NA	-0.10
Min, Max	-0.1, 0.1	-0.5, 0.1	NA, NA	-0.5, 0.1
Week 26 in 111-208				
n	4	1	0	5
Mean (SD)	2.15 (0.29)	2.30 (NA)	NA (NA)	2.18 (0.26)
Median	2.17	2.30	NA	2.30
Min, Max	1.8, 2.4	2.3, 2.3	NA, NA	1.8, 2.4
Change from baseline to Week 26[a] in 111-208				
n	4	1	0	5
Mean (SD)	-0.11 (0.08)	-0.29 (NA)	NA (NA)	-0.14 (0.11)
Median	-0.09	-0.29	NA	-0.14
Min, Max	-0.2, 0.0	-0.3, -0.3	NA, NA	-0.3, 0.0
Week 52 in 111-208				
n	3	0	0	3
Mean (SD)	2.19 (0.22)	NA (NA)	NA (NA)	2.19 (0.22)
Median	2.28	NA	NA	2.28
Min, Max	1.9, 2.4	NA, NA	NA, NA	1.9, 2.4

表 2.7.6.7-14 経時的な上体と下体の身体比率（111-206/208 試験：FAS）（3/3）

Visit Results	Cohort 1 (Age ≥ 24 to < 60 months) (Sentinel) (N = 4)	Cohort 2 (Age ≥ 6 to < 24 months) (Sentinel) (N = 4)	Cohort 3 (Age 0 to < 6 months) (Sentinel) (N = 3)	Overall (N = 11)
Change from baseline to Week 52[a] in 111-208				
n	3	0	0	3
Mean (SD)	-0.19 (0.10)	NA (NA)	NA (NA)	-0.19 (0.10)
Median	-0.21	NA	NA	-0.21
Min, Max	-0.3, -0.1	NA, NA	NA, NA	-0.3, -0.1

FAS, full analysis set; Max, maximum; Min, minimum; N, total number of subjects in cohort; n, number of subjects; NA, not applicable; SAP, statistical analysis plan; SD, standard deviation.
Baseline is defined as Day 1 or screening if Day 1 measurement is not available.
The upper to lower body segment ratio was calculated as 'sitting height (cm)/standing height (cm)-sitting height (cm)'.
If either standing height or sitting height was not available, then crown-to-rump length / (body length - crown-to-rump length) was used.
a: Change from baseline was based on the subjects with available measurements at both time points.
Body length and crown-to-rump length are used if either standing height or sitting height is not collected (refer to SAP [version 2.0, dated 11 November 2020]).
For data collected in Studies 111-206 and 111-208.
Source: Module 5.3.5.1.2, 111-206/208 Report, Table 14.2.3.1

表 2.7.6.7-15 コホート 1 及び 2 の上体と下体の身体比率（センチネル被験者、111-206/208 試験：FAS）

Upper to Lower Body Segment Ratio				
Subject ID, Sex, Age (months)	**Cohort**	**Baseline**	**Week 52 in 111-206**	**Week 52 in 111-208**
[redacted]-1002, M/4[redacted].49	1	2.55	2.43	2.28
[redacted]-1003, M/2[redacted].80	1	2.56	2.43	2.35
[redacted]-1001, F/5[redacted].72	1	1.86	1.95	1.83 [a] (Week 26 in 111-208)
[redacted]-1004, M/5[redacted].79	1	2.03	2.11	1.95
[redacted]-1032, M/1[redacted].03	2	2.57	2.68	2.49 [a] (Week 13 in 111-208)
[redacted]-1019, M/1[redacted].33	2	2.58	2.31	2.30 [a] (Week 26 in 111-208)
[redacted]-1026, M/1[redacted].75	2	2.86	2.32	2.26 [a] (Week 13 in 111-208)
[redacted]-1020, M/2[redacted].03	2	2.25	2.18	2.23 [a] (Week 13 in 111-208)

F, female; FAS, full analysis set; ID, identification; M, male.
a: Assessment is presented as of Week 13 of 111-208 or Week 26 of 111-208 as Week 52 in 111-208 assessment is not available for the subject.
The upper to lower body segment ratio is calculated as 'sitting height (cm)/standing height (cm)-sitting height (cm)'.
If either standing height or sitting height is not available, then crown-to-rump length / (body length - crown-to-rump length) was used.
Source: Module 5.3.5.1.2, 111-206/208 Report, Listing 16.2.6.3

2.7.6.7.2.5.2 副次評価項目

1) 調整した立位身長

センチネル被験者での経時的な立位身長／体長のスパゲッティプロットを図 2.7.6.7-4 に示す。調整した立位身長のベースラインからの変化量の要約を表 2.7.6.7-16 に示す。111-206 試験及び 111-208 試験のコホート 1 及び 2 のセンチネル被験者での、調整した立位身長／体長の 2 年間の被験者ごとのデータを表 2.7.6.7-17 に示す。

すべてのコホートの被験者で、立位身長を評価に用いた。コホート 2 及び 3 で、体長のデータのみが収集された場合には、CDC に合わせた補正を用いて、体長に基づき導かれる立位身長を算出した。なお、スパゲッティプロットでは未換算の体長の測定値を用いた。

コホート 1 のセンチネル被験者での経時的なスパゲッティプロットから、111-208 試験では 52 週時まで立位身長の持続的な改善が認められた。本プロットでは、ACH 小児患者を参照とした低身長が、一部の被験者では追跡期間が短いにもかかわらず、ACH 小児患者を参照とした SD で 1 以上改善したことが示されている。

このように、ベースライン後の身長の曲線は、すべてのコホートの男女ともに、投与期間が最も長い被験者（すなわち、コホート 1）の標準身長に向かって傾斜した。

図 2.7.6.7-4 で、破線は 111-901 試験、実線は 111-206 試験、破線／実線は 111-208 試験のデータをそれぞれ示している。

図 2.7.6.7-4 コホート別及び性別の経時的な立位身長／体長のスパゲッティプロット（センチネル被験者、111-206/208 試験：FAS）（1/3）

<u>コホート 1：女児</u>

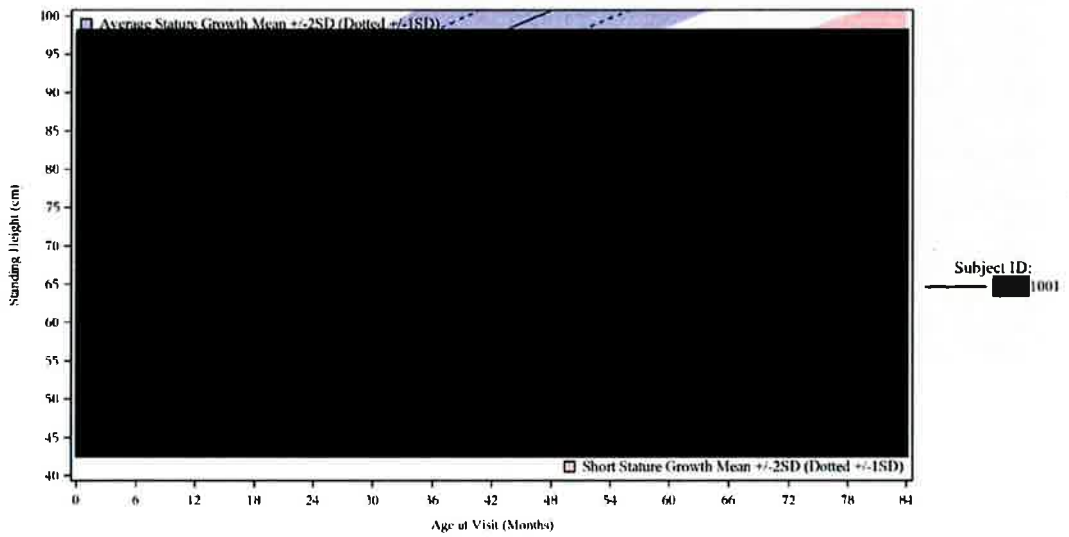
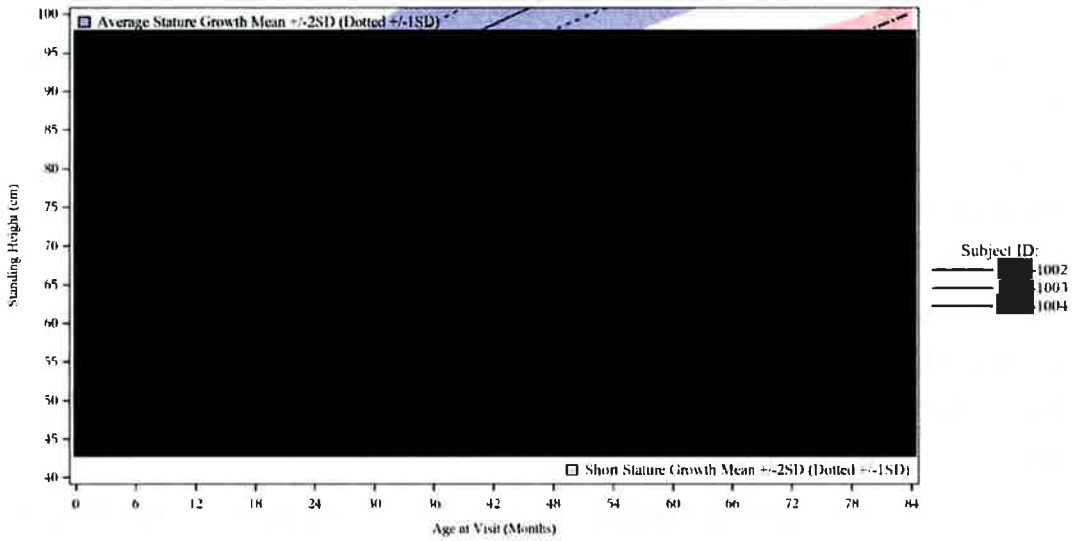


図 2.7.6.7-4 コホート別及び性別の経時的な立位身長／体長のスパゲッティプロット（センチネル被験者、111-206/208 試験：FAS）（2/3）

コホート 1：男児



コホート 2：女児

該当なし

コホート 2：男児

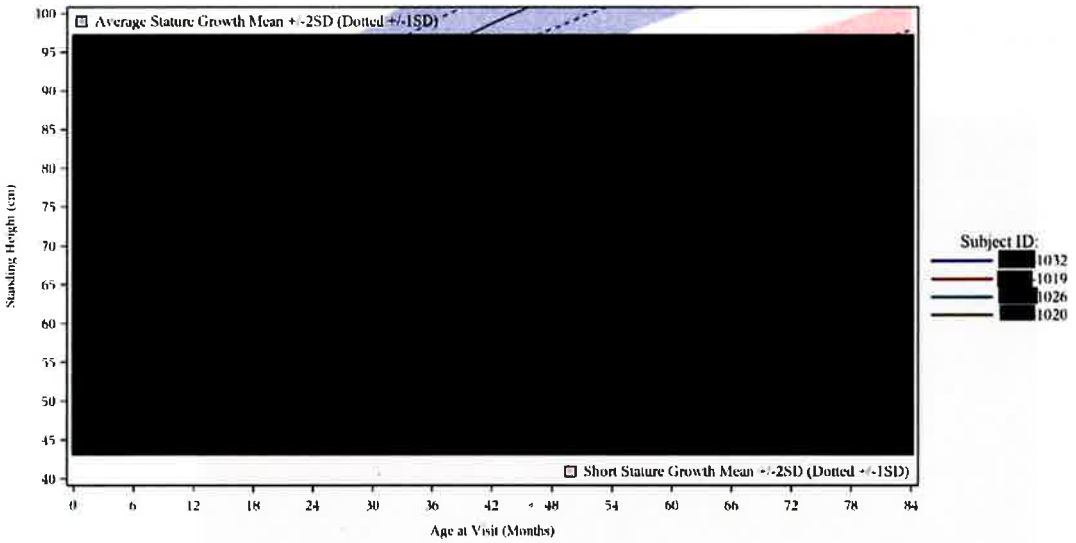
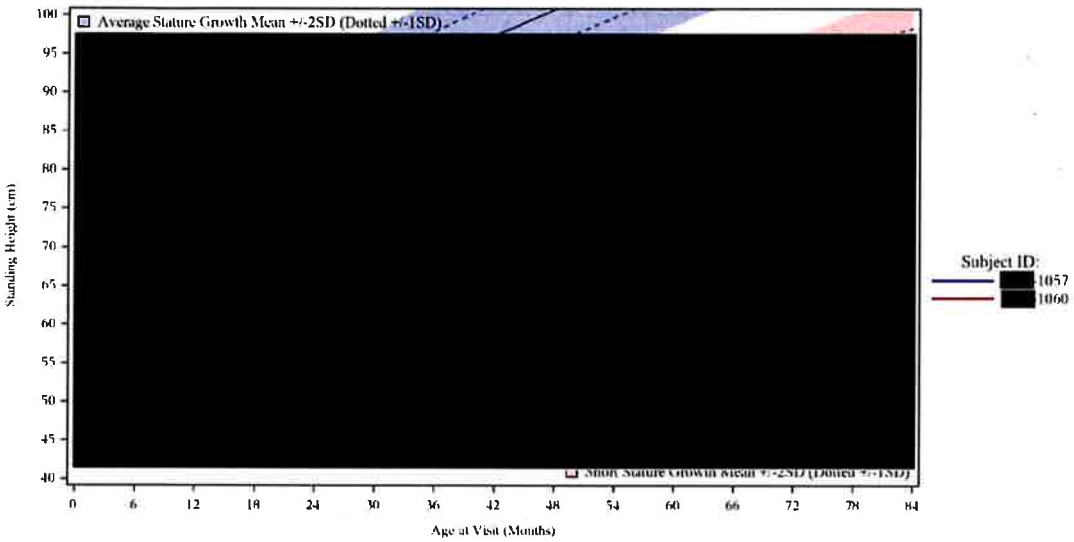
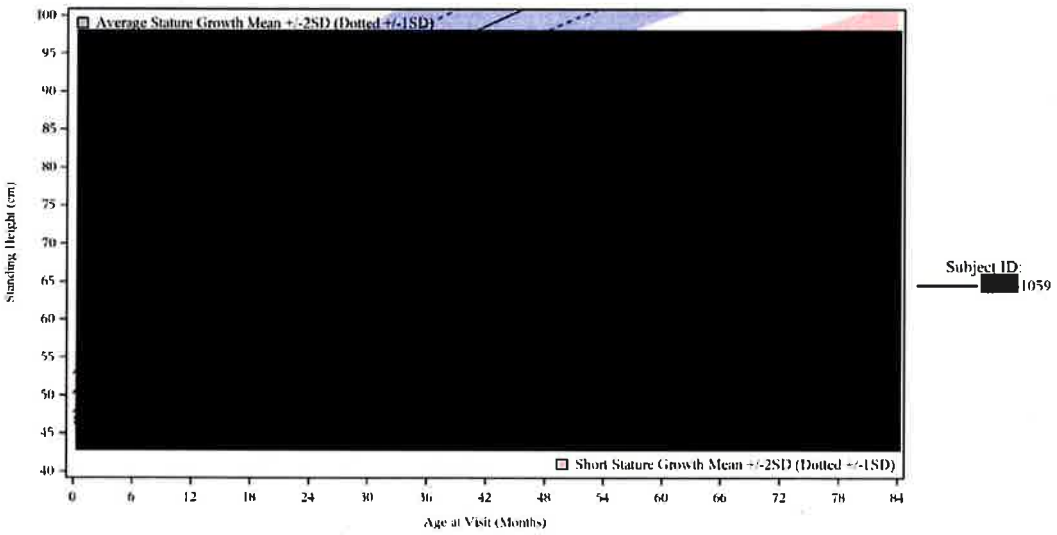


図 2.7.6.7-4 コホート別及び性別の経時的な立位身長／体長のスパゲッティプロット（センチネル被験者、111-206/208 試験：FAS）（3/3）

コホート 3：女児



コホート 3：男児



FAS, full analysis set; ID, identification; SD, standard deviation.
Dashed line represents the data in 111-901, solid line refers to the data in 111-206, then dashed/solid line refers to data in 111-208.
If only body length is available the unconverted measure is plotted. Body length assessments are indicated with an x.
Average stature reference was the age-sex-specific reference data per Centers for Disease Control and Prevention. Short stature reference was the age-sex specific reference data from (Hoover-Fong 2017).
Source: Module 5.3.5.1.2, 111-206/208 Report, Figure 14.2.2.1.1A, 14.2.2.1.2A, 14.2.2.1.3A, 14.2.2.1.4A, 14.2.2.1.5A, and 14.2.2.1.6A

表 2.7.6.7-16 経時的な調整した立位身長（111-206/208 試験：FAS）（1/2）

Visit Results	Cohort 1 (Age ≥ 24 to < 60 months) (Sentinel) (N = 4)	Cohort 2 (Age ≥ 6 to < 24 months) (Sentinel) (N = 4)	Cohort 3 (Age 0 to < 6 months) (Sentinel) (N = 3)	Overall (N = 11)
≥ 6 Months Prior				
n	4	4	0	8
Mean (SD)	79.30 (5.97)	59.22 (2.57)	NA (NA)	69.26 (11.55)
Median	80.18	58.80	NA	67.02
Min, Max	71.3, 85.5	56.6, 62.7	NA, NA	56.6, 85.5
≥ 3 Months Prior				
n	0	0	3	3
Mean (SD)	NA (NA)	NA (NA)	46.43 (0.84)	46.43 (0.84)
Median	NA	NA	45.97	45.97
Min, Max	NA, NA	NA, NA	45.9, 47.4	45.9, 47.4
Baseline				
n	4	4	3	11
Mean (SD)	83.12 (5.11)	66.91 (2.53)	54.34 (0.51)	69.38 (12.47)
Median	83.87	66.30	54.43	66.90
Min, Max	76.3, 88.5	64.6, 70.4	53.8, 54.8	53.8, 88.5
Week 26				
n	4	4	1	9
Mean (SD)	86.50 (4.42)	72.06 (2.83)	61.90 (NA)	77.35 (9.80)
Median	87.48	70.83	61.90	76.27
Min, Max	80.4, 90.7	70.3, 76.3	61.9, 61.9	61.9, 90.7
Change from baseline to Week 26[a]				
n	4	4	1	9
Mean (SD)	3.38 (0.82)	5.15 (1.01)	7.47 (NA)	4.62 (1.60)
Median	3.62	5.55	7.47	4.10
Min, Max	2.2, 4.1	3.7, 5.8	7.5, 7.5	2.2, 7.5
Week 52/Baseline for 111-208				
n	4	4	0	8
Mean (SD)	89.90 (4.05)	76.13 (2.54)	NA (NA)	83.01 (8.00)
Median	90.33	74.87	NA	82.25
Min, Max	84.6, 94.4	74.8, 79.9	NA, NA	74.8, 94.4
Change from baseline to Week 52[a]/Baseline for 111-208				
n	4	4	0	8
Mean (SD)	6.78 (1.12)	9.22 (0.98)	NA (NA)	8.00 (1.63)
Median	6.47	9.32	NA	8.12
Min, Max	5.9, 8.3	7.9, 10.3	NA, NA	5.9, 10.3
Week 26 in 111-208				
n	4	1	0	5
Mean (SD)	92.90 (3.69)	78.43 (NA)	NA (NA)	90.01 (7.22)
Median	93.30	78.43	NA	92.13
Min, Max	88.2, 96.8	78.4, 78.4	NA, NA	78.4, 96.8

表 2.7.6.7-16 経時的な調整した立位身長（111-206/208 試験：FAS）（2/2）

Visit Results	Cohort 1 (Age ≥ 24 to < 60 months) (Sentinel) (N = 4)	Cohort 2 (Age ≥ 6 to < 24 months) (Sentinel) (N = 4)	Cohort 3 (Age 0 to < 6 months) (Sentinel) (N = 3)	Overall (N = 11)
Change from baseline to Week 26[a] in 111-208				
n	4	1	0	5
Mean (SD)	9.78 (1.51)	13.83 (NA)	NA (NA)	10.59 (2.23)
Median	9.43	13.83	NA	9.67
Min, Max	8.4, 11.9	13.8, 13.8	NA, NA	8.4, 13.8
Week 52 in 111-208				
n	3	0	0	3
Mean (SD)	95.47 (4.52)	NA (NA)	NA (NA)	95.47 (4.52)
Median	95.50	NA	NA	95.50
Min, Max	90.9, 100.0	NA, NA	NA, NA	90.9, 100.0
Change from baseline to Week 52[a] in 111-208				
n	3	0	0	3
Mean (SD)	12.91 (1.61)	NA (NA)	NA (NA)	12.91 (1.61)
Median	12.57	NA	NA	12.57
Min, Max	11.5, 14.7	NA, NA	NA, NA	11.5, 14.7

FAS, full analysis set; Max, maximum; Min, minimum; N, total number of subjects in cohort; n, number of subjects; NA, not applicable; SD, standard deviation.
Baseline is defined as Day 1 or screening if Day 1 measurement is not available.
Parameters are derived using standing height. In case standing height was not measured and body length was available, a derived standing height was calculated (Section 8.7.1.2.1).
a: Change from baseline was based on the subjects with available measurements at both time points.
Source: Module 5.3.5.1.2, 111-206/208 Report, Table 14.2.5.1

表 2.7.6.7-17 に、コホート 1 及び 2 のセンチネル被験者 8 例におけるベースライン、111-206 試験の 52 週時、及び 111-208 試験の 52 週時（コホート 2 のセンチネル被験者 3 例では 111-208 試験の 13 週時、コホート 1 及び 2 の各 1 例では 111-208 試験の 26 週時）での調整した立位身長／体長を示す。

表 2.7.6.7-17 コホート 1 及び 2 の投与 2 年間の立位身長／体長（センチネル被験者、111-206/208 試験：FAS）

Standing Height/Body Length (cm)				
Subject ID, Sex, Baseline Age (months)	**Cohort**	**Baseline**	**Week 52 in 111-206**	**Week 52 in 111-208**
[redacted]-1002, M/4[redacted].49	1	8[redacted].9	8[redacted].9	9[redacted].5
[redacted]-1003, M/2[redacted].80	1	7[redacted].3	8[redacted].6	9[redacted].9
[redacted]-1001, F/5[redacted].72	1	8[redacted].8	9[redacted].8	9[redacted].5 [a] (Week 26 in 111-208)
[redacted]-1004, M/5[redacted].79	1	8[redacted].5	9[redacted].4	10[redacted].0
[redacted]-1032, M/1[redacted].03	2	6[redacted].4 [b]	7[redacted].6 b	7[redacted].6 [a] (Week 13 in 111-208)
[redacted]-1019, M/1[redacted].33	2	6[redacted].3 [b]	7[redacted].9	7[redacted].4 [a] (Week 26 in 111-208)
[redacted]-1026, M/1[redacted].75	2	6[redacted].6 [b]	7[redacted].8	7[redacted].3 [a] (Week 13 in 111-208)
[redacted]-1020, M/2[redacted].03	2	7[redacted].4	7[redacted].9	8[redacted].1 [a] (Week 13 in 111-208)

F, female; FAS, full analysis set; ID, identification; M, male.
a: Assessment is presented as of Week 13 of 111-208 or Week 26 of 111-208 as Week 52 in 111-208 assessment is not available for the subject.
b: Body length.
Source: Module 5.3.5.1.2, 111-206/208 Report, Listing 16.2.6.1

2) 四肢の身体比率のベースラインからの変化量

111-206 試験では、26 週時及び 52 週時の身体比率［上腕長対下腕長比率、上腿長（大腿）対膝から踵までの長さの比率、上腿長（大腿）対脛骨長比率、及び腕を広げた長さ対立位身長の比率］に臨床的に重要な変化は認められなかった［111-206/208 試験中間報告書（5.3.5.1.2）Table 206.14.2.4.1］。

3) 成長データのベースラインからの変化量

いずれのコホートのセンチネル被験者でも、すべての成長データに一貫した改善傾向が認められた［111-206/208 試験中間報告書（5.3.5.1.2）Table 206.14.2.5.1］。

- 頭囲
  センチネル被験者での頭囲のベースラインからの平均変化量（SD）は、コホート 1 の 26 週時で 0.38（0.18）cm、52 週時で 0.61（0.25）cm［ベースライン 55.42（1.59）cm］、コホート 2 の 26 週時で 1.41（0.53）cm、52 週時で 2.98（1.16）cm［ベースライン 50.71（1.12）cm］であり、コホート 3 の 1 例では 26 週時で 4.10 cm［ベースライン 43.46（0.86）cm］であった。

- 腕を広げた長さ
  センチネル被験者で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、コホート 1 の 26 週時で 2.22（0.89）cm、52 週時で 4.67（1.62）cm［ベースライン 74.53

（5.49） cm］、コホート 2 の 26 週時で 3.53（1.93）cm、52 週時で 8.26（0.57）cm［ベースライン 59.52（1.67）cm］であり、コホート 3 の 1 例では 26 週時で 7.67 cm［ベースライン 48.42（1.61）cm］であった。

- 上腕長
  センチネル被験者での上腕長のベースラインからの平均変化量（SD）は、コホート 1 の 26 週時で 0.78（0.49）cm、52 週時で 1.09（0.30）cm［ベースライン 11.84（0.64）cm］、コホート 2 の 26 週時で 1.02（0.33）cm、52 週時で 1.77（0.42）cm［ベースライン 10.02（0.45）cm］であり、コホート 3 の 1 例では 26 週時で 1.30 cm［ベースライン 7.92（0.17）cm］であった。

- 下腕長
  センチネル被験者での下腕長のベースラインからの平均変化量（SD）は、コホート 1 の 26 週時で 0.35（0.20）cm、52 週時で 0.73（0.25）cm［ベースライン 11.06（0.44）cm］、コホート 2 の 26 週時で 0.98（0.20）cm、52 週時で 1.75（0.96）cm［ベースライン 9.30（0.80）cm］であり、コホート 3 の 1 例では 26 週時で 0.93 cm［ベースライン 8.07（0.34）cm］であった。

- 下半身長
  センチネル被験者での下半身長のベースラインからの平均変化量（SD）は、コホート 1 の 26 週時で 1.40（0.35）cm、52 週時で 2.09（1.13）cm［ベースライン 25.89（4.13）cm］、コホート 2 の 26 週時で 1.87（0.28）cm、52 週時で 3.71（1.33）cm［ベースライン 19.01（1.83）cm］であり、コホート 3 の 1 例では 26 週時で 3.03 cm［ベースライン 13.44（1.15）cm］であった。

- 上腿長（大腿）
  センチネル被験者での上腿長のベースラインからの平均変化量（SD）は、コホート 1 の 26 週時で 0.94（0.57）cm、52 週時で 1.38（0.73）cm［ベースライン 12.57（0.61）cm］、コホート 2 の 26 週時で 0.22（2.56）cm、52 週時で 1.82（1.04）cm［ベースライン 10.47（0.90）cm］であり、コホート 3 の 1 例では 26 週時で 2.20 cm［ベースライン 9.06（1.05）cm］であった。

- 膝から踵までの長さ
  センチネル被験者で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、コホート 1 の 26 週時で 1.23（0.46）cm、52 週時で 2.30（0.53）cm［ベースライン 20.98（1.46）cm］、コホート 2 の 26 週時で 0.33（1.97）cm、52 週時で 2.13（2.83）cm［ベースライン 16.62（3.53）cm］であり、コホート 3 の 1 例では 26 週時で 3.20 cm［ベースライン 12.18（0.89）cm］であった。

- 脛骨長
  センチネル被験者での脛骨長のベースラインからの平均変化量（SD）は、コホート 1 の 26 週時で 0.80（0.61）cm、52 週時で 1.19（0.62）cm［ベースライン 12.47（0.84）cm］、コホート 2 の 26 週時で 1.02（0.65）cm、52 週時で 2.38（0.90）cm［ベースライン 9.90（0.60）cm］であり、コホート 3 の 1 例では 26 週時で 1.53 cm［ベースライン 8.79（0.93）cm］であった。

4) 体格指数（BMI）のベースラインからの変化量

センチネル被験者での BMI のベースラインからの平均変化量（SD）は、コホート 1 の 26 週時で−0.66（0.86）kg/m^2、52 週時で−0.74（0.66）kg/m^2、コホート 2 の 26 週時で 0.37（1.15）kg/m^2、52 週時で 0.04（0.59）kg/m^2 であり、コホート 3 の 1 例では 26 週時で 1.61 kg/m^2 であった［111-206/208 試験中間報告書（5.3.5.1.2）Table 206.14.2.6.1］。

5) BMI の Z スコアのベースラインからの変化量

センチネル被験者での BMI の Z スコアのベースラインからの平均変化量（SD）は、コホート 1 の 26 週時で−0.20（0.42）、52 週時で−0.29（0.42）であった。コホート 2 及び 3 では BMI の Z スコアは算出しなかった［111-206/208 試験中間報告書（5.3.5.1.2）Table 206.14.2.6.2］。

6) 体重 Z スコアのベースラインからの変化量

センチネル被験者での体重 Z スコアのベースラインからの平均変化量（SD）は、コホート 1 の 26 週時で−0.06（0.33）、52 週時で 0.08（0.21）、コホート 2 の 26 週時で 0.40（0.32）、52 週時で 0.32（0.14）であり、コホート 3 の 1 例では 26 週時で 1.02 であった［111-206/208 試験中間報告書（5.3.5.1.2）Table 206.14.2.7.1］。

2.7.6.7.2.6 安全性の結果

111-206 試験及び 111-208 試験のコホート 1、2 及び 3 では、センチネル被験者及び無作為化被験者の両被験者の安全性を要約した。無作為化被験者は現在も盲検下であるため、これらの被験者の割付け治療群別の有害事象の報告はない。111-208 試験では、センチネル被験者の臨床検査値、バイタルサイン及び心電図の被験者ごとの図及び一覧を除き、111-208 試験の初回投与日からのデータに基づき解析した。

2.7.6.7.2.6.1 有害事象

1) 有害事象の概要

111-206 試験及び 111-208 試験の安全性解析対象集団の有害事象の要約をそれぞれ表 2.7.6.7-18 及び表 2.7.6.7-19 に示す。

111-206 試験

センチネル被験者 11 例及び無作為化被験者 51 例の全例に 1 件以上の有害事象が発現し、それぞれ 3/11 例（27.3%）及び 11/51 例（21.6%）が有害事象のために治験薬投与の中断を要した。全体で、センチネル被験者 8/11 例（72.7%）及び無作為化被験者 33/51 例（64.7%）に、治験薬との因果関係が関連ありとされた有害事象が発現した。治験薬との因果関係が関連ありとされた有害事象を 1 件以上発現したセンチネル被験者及び無作為化被験者は、コホート 1 でそれぞれ 4/4 例（100.0%）及び 19/31 例（61.3%）、コホート 2 でそれぞれ 2/4 例（50.0%）及び 11/16 例（68.8%）、コホート 3 でそれぞれ 2/3（66.7%）及び 3/4 例（75.0%）であった。

投与量の減量、試験の中止又は治験薬投与の中止に至った有害事象はなかった。有害事象の大部分はグレード 1 又は 2 であった。グレード 3 の有害事象は 2 件［コホート 1 のセンチネル被験者での外傷性骨折（PT：骨幹端骨折）1 件、コホート 3 の無作為化被験者での嘔吐 1 件］発現した。いずれも治験薬との因果関係は関連なしと判断された。

いずれのコホートのセンチネル被験者でも、重篤な有害事象の報告はなかった。無作為化被験者 4 例に 4 件の重篤な有害事象が発現し、すべて治験薬との因果関係が関連なしと判断された。本試験では死亡は認められなかった。

111-208 試験

全体で、センチネル被験者 6/8 例（75.0%）及び無作為化被験者 19/29 例（65.5%）に 1 件以上の有害事象が発現し、無作為化被験者 2 例（6.9%）が有害事象のために治験薬投与の中断を要した。治験薬と関連のある有害事象は、全体で無作為化被験者 3 例（10.3%）に認められた。治験薬と関連のある有害事象が発現したのは、コホート 1 の無作為化被験者 2 例（7.7%）及びコホート 2 の無作為化被験者 1 例（33.3%）であった。

投与量の減量、試験の中止又は治験薬投与の中止に至った有害事象はなかった。有害事象の大部分はグレード 1 又は 2 であった。重度の有害事象、すなわちグレード 3 以上の有害事象は、コホート 1 の無作為化被験者 2 例に発現し、いずれも重篤な有害事象として報告されたが、センチネル被験者では認められなかった。

コホート 1 の無作為化被験者 2 例に重篤な有害事象が認められたが、センチネル被験者では認められなかった。BMN 111 と関連ありと判断された重篤な有害事象はなかった。本試験では死亡は認められなかった。

表 2.7.6.7-18 有害事象の要約（111-206 試験：安全性解析対象集団）

AE Category	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 with any AE, 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)
AEs leading to dose interruption	2 (50.0)	6 (19.4)	1 (25.0)	5 (31.3)	0	0	3 (27.3)	11 (21.6)
Subjects with any SAE, n (%)[a]	0	2 (6.5)	0	1 (6.3)	0	1 (25.0)	0	4 (7.8)
Subjects with any treatment-related AE, n (%)[a,b]	4 (100.0)	19 (61.3)	2 (50.0)	11 (68.8)	2 (66.7)	3 (75.0)	8 (72.7)	33 (64.7)
Subjects with any AE of CTCAE grade ≥ 3, n (%)[a]	1 (25.0)	0	0	0	0	1 (25.0)	1 (9.1)	1 (2.0)
Subjects who died, n (%)[a]	0	0	0	0	0	0	0	0
Subjects with any event of interest, n (%)[a]								
Injection site reactions[c]	2 (50.0)	6 (19.4)	1 (25.0)	4 (25.0)	1 (33.3)	1 (25.0)	4 (36.4)	11 (21.6)
Injection site reactions[d]	4 (100.0)	19 (61.3)	2 (50.0)	12 (75.0)	2 (66.7)	3 (75.0)	8 (72.7)	34 (66.7)
Hypotension	0	2 (6.5)	0	1 (6.3)	0	0	0	3 (5.9)
Heart rate change	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypersensitivity	2 (50.0)	8 (25.8)	2 (50.0)	6 (37.5)	2 (66.7)	1 (25.0)	6 (54.5)	15 (29.4)
Avascular necrosis or osteonecrosis	0	0	0	0	0	0	0	0
Slipped capital femoral epiphysis	0	0	0	0	0	0	0	0
Fractures	1 (25.0)	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0
Sponsor defined Algorithmic Anaphylaxis	0	0	0	0	0	0	0	0

AE, adverse event; CTCAE, common terminology criteria for adverse events; ISR, injection site reaction; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; N, total number of subjects in cohort; n, number of subjects; NCI, National Cancer Institute; SAE, serious adverse event.

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 23.0 and graded for severity using NCI CTCAE version 4.0.
Subjects with more than one AE of the same category were counted only once for that category.
a: Percentages were calculated using the total number of subjects in the safety analysis set of each column as the denominator.
b: Relationship to study drug was assessed by the investigator.
c: Only ISRs that are CTCAE grade > 1, or any ISR (excluding bruising) lasting > 24 hours for ISRs with non-missing, or partially reported start and end dates.
d: All ISRs, regardless of CTCAE grade and duration.
Source: Module 5.3.5.1.2, 111-206/208 Report, Table 206.14.3.1.1

表 2.7.6.7-19 有害事象の要約（111-208 試験：安全性解析対象集団）

AE Category	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 with any AE, n (%)[a]	4 (100.0)	18 (69.2)	2 (50.0)	1 (33.3)	6 (75.0)	19 (65.5)
AEs leading to dose interruption	0	2 (7.7)	0	0	0	2 (6.9)
Subjects with any SAE, n (%)[a]	0	2 (7.7)	0	0	0	2 (6.9)
SAEs leading to dose interruption	0	1 (3.8)	0	0	0	1 (3.4)
Subjects with any treatment-related AE, n (%)[a,b]	0	2 (7.7)	0	1 (33.3)	0	3 (10.3)
Subjects with any AE of CTCAE grade ≥ 3, n (%)[a]	0	2 (7.7)	0	0	0	2 (6.9)
Subjects who died, n (%)[a]	0	0	0	0	0	0
Subjects with any event of interest, n (%)[a]						
Injection site reactions[c]	0	0	0	0	0	0
Injection site reactions[d]	0	2 (7.7)	0	1 (33.3)	0	3 (10.3)
Hypotension	0	0	0	0	0	0
Heart rate change	0	0	0	0	0	0
Hypersensitivity	2 (50.0)	1 (3.8)	0	0	2 (25.0)	1 (3.4)
Avascular necrosis or osteonecrosis	0	0	0	0	0	0
Slipped capital femoral epiphysis	0	0	0	0	0	0
Fractures	0	0	0	0	0	0
Sponsor defined Algorithmic Anaphylaxis	0	0	0	0	0	0

AE, adverse event; CTCAE, common terminology criteria for adverse events; ISR, injection site reaction; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; N, total number of subjects in cohort; n, number of subjects; NCI, National Cancer Institute; SAE, serious adverse event.

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 23.0 and graded for severity using NCI CTCAE version 4.0.

Subjects with more than one AE of the same category were counted only once for that category.

a: Percentages were calculated using the total number of subjects in the safety analysis set of each column as the denominator.

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

c: Only ISRs that are CTCAE grade > 1, or any ISR (excluding bruising) lasting > 24 hours for ISRs with non-missing, or partially reported start and end dates.

d: All ISRs, regardless of CTCAE grade and duration.
Source: Module 5.3.5.1.2, 111-206/208 Report, Table 208.14.3.1.1

2) 比較的よくみられた有害事象

111-206 試験及び 111-208 試験で、全体の 3 例以上に発現した PT 別の有害事象の発現割合及び曝露程度で調整した発現率をそれぞれ表 2.7.6.7-20 及び表 2.7.6.7-21 に示す。全有害事象の要約はそれぞれ表 2.7.6.8-6（111-206 試験のコホート 1 及び 2）、表 2.7.6.8-7（111-206 試験のコホート 3 及び全体）、表 2.7.6.8-8（111-208 試験）に示す。

111-206 試験

コホート 1 のセンチネル被験者で、発現率が高かった有害事象は注射部位紅斑［4/4 例（100.0%）、121.2 件/人年］及び注射部位反応［4/4 例（100.0%）、99.5 件/人年］であった。その他の有害事象は発現率が 2 件/人年以下であった。

コホート 1 の無作為化被験者で、発現率が高かった有害事象は、センチネル被験者と同じく、注射部位紅斑［14/31 例（45.2%）、52.6 件/人年］及び注射部位反応［18/31 例（58.1%）、31.6 件/人年］であった。

コホート 2 及び 3 のセンチネル被験者及び無作為化被験者で、発現率が高かった有害事象は注射部位紅斑及び注射部位反応であり、コホート 1 でのセンチネル被験者及び無作為化被験者の結果と同様であった。

111-208 試験

コホート 1 のセンチネル被験者で発現率が最も高かった有害事象は、耳感染［1/4 例（25.0%）、1.3 件/人年］であり、次いで中耳炎［2/4 例（50.0%）、0.7 件/人年］であった。

コホート 1 の無作為化被験者で発現率が最も高くよくみられた有害事象は、嘔吐［4/26 例（15.4%）、1.3 件/人年］及び注射部位腫脹［1/26 例（3.8%）、1.2 件/人年］であった。

コホート 2 のセンチネル被験者で最も発現率の高かった有害事象は、転倒［2/4 例（50.0%）、1.6 件/人年］及びウイルス感染［1/4 例（25.0%）、1.1 件/人年］であった。

コホート 2 の無作為化被験者で発現した有害事象は、注射部位紅斑［1/3 例（33.3%）、34.8 件/人年］のみであった。

表 2.7.6.7-20 SOC 及び PT 別の有害事象の発現割合及び曝露程度で調整した発現率（全体の発現例数 3 例以上）（111-206 試験：安全性解析対象集団）（1/6）

コホート 1 及び 2

SOC PT	Cohort 1 (Age ≥ 24 to < 60 months)				Cohort 2 (Age ≥ 6 to < 24 months)			
	Sentinel (N = 4)		Randomized (N = 31)		Sentinel (N = 4)		Randomized (N = 16)	
	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]
Total treatment exposure, person-years	-	**4.01**	-	**29.22**	-	**4.03**	-	**11.19**
Subjects with any AE	**4 (100.0)**	**945 (235.6)**	**31 (100.0)**	**2883 (98.7)**	**4 (100.0)**	**654 (162.3)**	**16 (100.0)**	**1665 (148.8)**
感染症および寄生虫症	**4 (100.0)**	**22 (5.5)**	**27 (87.1)**	**105 (3.6)**	**4 (100.0)**	**18 (4.5)**	**14 (87.5)**	**68 (6.1)**
上気道感染	1 (25.0)	2 (0.5)	14 (45.2)	29 (1.0)	1 (25.0)	1 (0.2)	5 (31.3)	13 (1.2)
上咽頭炎	1 (25.0)	1 (0.2)	7 (22.6)	11 (0.4)	3 (75.0)	5 (1.2)	4 (25.0)	11 (1.0)
結膜炎	0	0	4 (12.9)	4 (0.1)	0	0	5 (31.3)	7 (0.6)
耳感染	1 (25.0)	4 (1.0)	8 (25.8)	14 (0.5)	0	0	1 (6.3)	1 (0.1)
中耳炎	3 (75.0)	3 (0.7)	3 (9.7)	4 (0.1)	0	0	5 (31.3)	13 (1.2)
インフルエンザ	0	0	3 (9.7)	3 (0.1)	0	0	3 (18.8)	3 (0.3)
胃腸炎	0	0	4 (12.9)	8 (0.3)	1 (25.0)	3 (0.7)	1 (6.3)	1 (0.1)
手足口病	0	0	2 (6.5)	2 (0.1)	1 (25.0)	1 (0.2)	2 (12.5)	2 (0.2)
急性中耳炎	0	0	3 (9.7)	9 (0.3)	0	0	1 (6.3)	1 (0.1)
感染性クループ	0	0	3 (9.7)	4 (0.1)	1 (25.0)	1 (0.2)	0	0
ウイルス感染	0	0	2 (6.5)	5 (0.2)	2 (50.0)	7 (1.7)	1 (6.3)	5 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	**4 (100.0)**	**897 (223.6)**	**22 (71.0)**	**2591 (88.7)**	**2 (50.0)**	**595 (147.6)**	**14 (87.5)**	**1537 (137.3)**
注射部位反応	4 (100.0)	399 (99.5)	18 (58.1)	923 (31.6)	2 (50.0)	237 (58.8)	8 (50.0)	498 (44.5)
注射部位紅斑	4 (100.0)	486 (121.2)	14 (45.2)	1536 (52.6)	2 (50.0)	345 (85.6)	10 (62.5)	1013 (90.5)
発熱	0	0	12 (38.7)	16 (0.5)	0	0	7 (43.8)	11 (1.0)
注射部位内出血	0	0	7 (22.6)	50 (1.7)	1 (25.0)	10 (2.5)	1 (6.3)	2 (0.2)
注射部位腫脹	1 (25.0)	6 (1.5)	7 (22.6)	29 (1.0)	0	0	1 (6.3)	3 (0.3)

表 2.7.6.7-20 SOC 及び PT 別の有害事象の発現割合及び曝露程度で調整した発現率（全体の発現例数 3 例以上）（111-206 試験：安全性解析対象集団）（2/6）

コホート 1 及び 2

SOC PT	Cohort 1 (Age ≥ 24 to < 60 months)				Cohort 2 (Age ≥ 6 to < 24 months)			
	Sentinel (N = 4)		Randomized (N = 31)		Sentinel (N = 4)		Randomized (N = 16)	
	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]
注射部位硬結	0	0	4 (12.9)	13 (0.4)	0	0	0	0
注射部位腫瘤	0	0	3 (9.7)	7 (0.2)	0	0	2 (12.5)	4 (0.4)
注射部位出血	1 (25.0)	1 (0.2)	3 (9.7)	3 (0.1)	0	0	1 (6.3)	1 (0.1)
注射部位蕁麻疹	1 (25.0)	5 (1.2)	3 (9.7)	7 (0.2)	0	0	1 (6.3)	1 (0.1)
不快感	0	0	0	0	1 (25.0)	3 (0.7)	2 (12.5)	2 (0.2)
胃腸障害	**2 (50.0)**	**4 (1.0)**	**20 (64.5)**	**63 (2.2)**	**3 (75.0)**	**21 (5.2)**	**9 (56.3)**	**22 (2.0)**
嘔吐	2 (50.0)	2 (0.5)	11 (35.5)	35 (1.2)	3 (75.0)	11 (2.7)	2 (12.5)	5 (0.4)
下痢	0	0	9 (29.0)	20 (0.7)	1 (25.0)	1 (0.2)	0	0
生歯	0	0	0	0	2 (50.0)	7 (1.7)	8 (50.0)	15 (1.3)
便秘	1 (25.0)	1 (0.2)	2 (6.5)	4 (0.1)	1 (25.0)	1 (0.2)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**3 (75.0)**	**7 (1.7)**	**18 (58.1)**	**33 (1.1)**	**3 (75.0)**	**5 (1.2)**	**5 (31.3)**	**6 (0.5)**
咳嗽	0	0	8 (25.8)	11 (0.4)	1 (25.0)	1 (0.2)	0	0
鼻漏	0	0	6 (19.4)	7 (0.2)	2 (50.0)	3 (0.7)	0	0
鼻閉	0	0	3 (9.7)	4 (0.1)	0	0	1 (6.3)	1 (0.1)
口腔咽頭痛	1 (25.0)	1 (0.2)	4 (12.9)	4 (0.1)	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	**3 (75.0)**	**9 (2.2)**	**12 (38.7)**	**19 (0.7)**	**2 (50.0)**	**9 (2.2)**	**3 (18.8)**	**8 (0.7)**
節足動物咬傷	0	0	5 (16.1)	5 (0.2)	0	0	0	0
転倒	2 (50.0)	2 (0.5)	3 (9.7)	3 (0.1)	2 (50.0)	4 (1.0)	2 (12.5)	4 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	**1 (25.0)**	**1 (0.2)**	**9 (29.0)**	**16 (0.5)**	**2 (50.0)**	**4 (1.0)**	**4 (25.0)**	**8 (0.7)**
発疹	1 (25.0)	1 (0.2)	3 (9.7)	6 (0.2)	1 (25.0)	1 (0.2)	2 (12.5)	2 (0.2)
湿疹	0	0	0	0	0	0	2 (12.5)	2 (0.2)

表 2.7.6.7-20 SOC 及び PT 別の有害事象の発現割合及び曝露程度で調整した発現率（全体の発現例数 3 例以上）（111-206 試験：安全性解析対象集団）（3/6）

コホート 1 及び 2

SOC PT	Cohort 1 (Age ≥ 24 to < 60 months)				Cohort 2 (Age ≥ 6 to < 24 months)			
	Sentinel (N = 4)		Randomized (N = 31)		Sentinel (N = 4)		Randomized (N = 16)	
	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]
耳および迷路障害	**1 (25.0)**	**3 (0.7)**	**10 (32.3)**	**17 (0.6)**	**1 (25.0)**	**1 (0.2)**	**4 (25.0)**	**5 (0.4)**
耳痛	1 (25.0)	1 (0.2)	6 (19.4)	9 (0.3)	1 (25.0)	1 (0.2)	0	0
聴力低下	0	0	2 (6.5)	2 (0.1)	0	0	1 (6.3)	1 (0.1)
臨床検査	**0**	**0**	**5 (16.1)**	**10 (0.3)**	**0**	**0**	**2 (12.5)**	**5 (0.4)**
血圧低下	0	0	2 (6.5)	2 (0.1)	0	0	1 (6.3)	1 (0.1)
体温上昇	0	0	2 (6.5)	6 (0.2)	0	0	1 (6.3)	3 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	**2 (50.0)**	**2 (0.5)**	**5 (16.1)**	**11 (0.4)**	**0**	**0**	**2 (12.5)**	**2 (0.2)**
四肢痛	0	0	3 (9.7)	8 (0.3)	0	0	0	0
神経系障害	**0**	**0**	**6 (19.4)**	**9 (0.3)**	**0**	**0**	**1 (6.3)**	**1 (0.1)**
頭痛	0	0	3 (9.7)	5 (0.2)	0	0	0	0
免疫系障害	**0**	**0**	**3 (9.7)**	**3 (0.1)**	**0**	**0**	**1 (6.3)**	**1 (0.1)**

表 2.7.6.7-20 SOC 及び PT 別の有害事象の発現割合及び曝露程度で調整した発現率（全体の発現例数 3 例以上）（111-206 試験：安全性解析対象集団）（4/6）

コホート 3 及び全体

SOC PT	Cohort 3 (Age 0 to < 6 months)				Overall			
	Sentinel		Randomized		Sentinel		Randomized	
	(N = 3)		(N = 4)		(N = 11)		(N = 51)	
	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]
Total treatment exposure, person-years	-	**2.54**	-	**1.14**	-	**10.58**	-	**41.56**
Subjects with any AE	**3 (100.0)**	**480 (189.1)**	**4 (100.0)**	**254 (222.5)**	**11 (100.0)**	**2079 (196.5)**	**51 (100.0)**	**4802 (115.5)**
感染症および寄生虫症	**3 (100.0)**	**11 (4.3)**	**0**	**0**	**11 (100.0)**	**51 (4.8)**	**41 (80.4)**	**173 (4.2)**
上気道感染	2 (66.7)	4 (1.6)	0	0	4 (36.4)	7 (0.7)	19 (37.3)	42 (1.0)
上咽頭炎	1 (33.3)	3 (1.2)	0	0	5 (45.5)	9 (0.9)	11 (21.6)	22 (0.5)
結膜炎	0	0	0	0	0	0	9 (17.6)	11 (0.3)
耳感染	2 (66.7)	2 (0.8)	0	0	3 (27.3)	6 (0.6)	9 (17.6)	15 (0.4)
中耳炎	0	0	0	0	3 (27.3)	3 (0.3)	8 (15.7)	17 (0.4)
インフルエンザ	0	0	0	0	0	0	6 (11.8)	6 (0.1)
胃腸炎	0	0	0	0	1 (9.1)	3 (0.3)	5 (9.8)	9 (0.2)
手足口病	0	0	0	0	1 (9.1)	1 (0.1)	4 (7.8)	4 (0.1)
急性中耳炎	0	0	0	0	0	0	4 (7.8)	10 (0.2)
感染性クループ	0	0	0	0	1 (9.1)	1 (0.1)	3 (5.9)	4 (0.1)
ウイルス感染	1 (33.3)	2 (0.8)	0	0	3 (27.3)	9 (0.9)	3 (5.9)	10 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	**2 (66.7)**	**456 (179.7)**	**4 (100.0)**	**245 (214.6)**	**8 (72.7)**	**1948 (184.1)**	**40 (78.4)**	**4373 (105.2)**
注射部位反応	2 (66.7)	112 (44.1)	2 (50.0)	6 (5.3)	8 (72.7)	748 (70.7)	28 (54.9)	1427 (34.3)
注射部位紅斑	2 (66.7)	337 (132.8)	3 (75.0)	235 (205.8)	8 (72.7)	1168 (110.4)	27 (52.9)	2784 (67.0)
発熱	1 (33.3)	1 (0.4)	0	0	1 (9.1)	1 (0.1)	19 (37.3)	27 (0.6)
注射部位内出血	0	0	0	0	1 (9.1)	10 (0.9)	8 (15.7)	52 (1.3)
注射部位腫脹	0	0	0	0	1 (9.1)	6 (0.6)	8 (15.7)	32 (0.8)

表 2.7.6.7-20 SOC 及び PT 別の有害事象の発現割合及び曝露程度で調整した発現率（全体の発現例数 3 例以上）（111-206 試験：安全性解析対象集団）（5/6）

コホート 3 及び全体

SOC PT	Cohort 3 (Age 0 to < 6 months)				Overall			
	Sentinel (N = 3)		Randomized (N = 4)		Sentinel (N = 11)		Randomized (N = 51)	
	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]
注射部位硬結	0	0	1 (25.0)	1 (0.9)	0	0	5 (9.8)	14 (0.3)
注射部位腫瘤	1 (33.3)	3 (1.2)	0	0	1 (9.1)	3 (0.3)	5 (9.8)	11 (0.3)
注射部位出血	0	0	0	0	1 (9.1)	1 (0.1)	4 (7.8)	4 (0.1)
注射部位蕁麻疹	1 (33.3)	3 (1.2)	0	0	2 (18.2)	8 (0.8)	4 (7.8)	8 (0.2)
不快感	0	0	1 (25.0)	3 (2.6)	1 (9.1)	3 (0.3)	3 (5.9)	5 (0.1)
胃腸障害	**2 (66.7)**	**7 (2.8)**	**1 (25.0)**	**5 (4.4)**	**7 (63.6)**	**32 (3.0)**	**30 (58.8)**	**90 (2.2)**
嘔吐	1 (33.3)	1 (0.4)	1 (25.0)	1 (0.9)	6 (54.5)	14 (1.3)	14 (27.5)	41 (1.0)
下痢	0	0	0	0	1 (9.1)	1 (0.1)	9 (17.6)	20 (0.5)
生歯	2 (66.7)	5 (2.0)	1 (25.0)	2 (1.8)	4 (36.4)	12 (1.1)	9 (17.6)	17 (0.4)
便秘	1 (33.3)	1 (0.4)	1 (25.0)	1 (0.9)	3 (27.3)	3 (0.3)	3 (5.9)	5 (0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**6 (54.5)**	**12 (1.1)**	**23 (45.1)**	**39 (0.9)**
咳嗽	0	0	0	0	1 (9.1)	1 (0.1)	8 (15.7)	11 (0.3)
鼻漏	0	0	0	0	2 (18.2)	3 (0.3)	6 (11.8)	7 (0.2)
鼻閉	0	0	0	0	0	0	4 (7.8)	5 (0.1)
口腔咽頭痛	0	0	0	0	1 (9.1)	1 (0.1)	4 (7.8)	4 (0.1)
傷害、中毒および処置合併症	**0**	**0**	**0**	**0**	**5 (45.5)**	**18 (1.7)**	**15 (29.4)**	**27 (0.6)**
節足動物咬傷	0	0	0	0	0	0	5 (9.8)	5 (0.1)
転倒	0	0	0	0	4 (36.4)	6 (0.6)	5 (9.8)	7 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	**2 (66.7)**	**4 (1.6)**	**2 (50.0)**	**4 (3.5)**	**5 (45.5)**	**9 (0.9)**	**15 (29.4)**	**28 (0.7)**
発疹	1 (33.3)	1 (0.4)	0	0	3 (27.3)	3 (0.3)	5 (9.8)	8 (0.2)

表 2.7.6.7-20 SOC 及び PT 別の有害事象の発現割合及び曝露程度で調整した発現率（全体の発現例数 3 例以上）（111-206 試験：安全性解析対象集団）（6/6）

コホート 3 及び全体

SOC PT	Cohort 3 (Age 0 to < 6 months)				Overall			
	Sentinel		Randomized		Sentinel		Randomized	
	(N = 3)		(N = 4)		(N = 11)		(N = 51)	
	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]
湿疹	1 (33.3)	1 (0.4)	1 (25.0)	1 (0.9)	1 (9.1)	1 (0.1)	3 (5.9)	3 (0.1)
耳および迷路障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**2 (18.2)**	**4 (0.4)**	**14 (27.5)**	**22 (0.5)**
耳痛	0	0	0	0	2 (18.2)	2 (0.2)	6 (11.8)	9 (0.2)
聴力低下	0	0	0	0	0	0	3 (5.9)	3 (0.1)
臨床検査	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**7 (13.7)**	**15 (0.4)**
血圧低下	0	0	0	0	0	0	3 (5.9)	3 (0.1)
体温上昇	0	0	0	0	0	0	3 (5.9)	9 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**2 (18.2)**	**2 (0.2)**	**7 (13.7)**	**13 (0.3)**
四肢痛	0	0	0	0	0	0	3 (5.9)	8 (0.2)
神経系障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**7 (13.7)**	**10 (0.2)**
頭痛	0	0	0	0	0	0	3 (5.9)	5 (0.1)
免疫系障害	**2 (66.7)**	**2 (0.8)**	**0**	**0**	**2 (18.2)**	**2 (0.2)**	**4 (7.8)**	**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; 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 23.0 (MedDRA/J version 23.0 for Japanese translation).

a: Percentages were calculated using the total number of subjects in the safety analysis set of each column 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 up to the last dose reported 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 5.3.5.1.2, 111-206/208 Report, Table 206.14.3.1.2.1.1

表 2.7.6.7-21 SOC 及び PT 別の有害事象の発現割合及び曝露程度で調整した発現率（全体の発現例数 3 例以上）
（111-208 試験：安全性解析対象集団）

SOC PT	Cohort 1 (Age ≥ 24 to < 60 months)				Cohort 2 (Age ≥ 6 to < 24 months)				Overall			
	Sentinel		Randomized		Sentinel		Randomized		Sentinel		Randomized	
	(N = 4)		(N = 26)		(N = 4)		(N = 3)		(N = 8)		(N = 29)	
	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]
Total treatment exposure, person-years	-	**4.51**	-	**8.51**	-	**1.82**	-	**0.17**	-	**6.33**	-	**8.68**
Subjects with any AE	**4 (100.0)**	**30 (6.7)**	**18 (69.2)**	**86 (10.1)**	**2 (50.0)**	**10 (5.5)**	**1 (33.3)**	**6 (34.8)**	**6 (75.0)**	**40 (6.3)**	**19 (65.5)**	**92 (10.6)**
感染症および寄生虫症	**4 (100.0)**	**18 (4.0)**	**13 (50.0)**	**24 (2.8)**	**1 (25.0)**	**2 (1.1)**	**0**	**0**	**5 (62.5)**	**20 (3.2)**	**13 (44.8)**	**24 (2.8)**
上気道感染	1 (25.0)	2 (0.4)	5 (19.2)	6 (0.7)	0	0	0	0	1 (12.5)	2 (0.3)	5 (17.2)	6 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	**1 (25.0)**	**2 (0.4)**	**6 (23.1)**	**19 (2.2)**	**1 (25.0)**	**1 (0.5)**	**1 (33.3)**	**6 (34.8)**	**2 (25.0)**	**3 (0.5)**	**7 (24.1)**	**25 (2.9)**
発熱	1 (25.0)	2 (0.4)	5 (19.2)	8 (0.9)	0	0	0	0	1 (12.5)	2 (0.3)	5 (17.2)	8 (0.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0**	**0**	**6 (23.1)**	**6 (0.7)**	**1 (25.0)**	**1 (0.5)**	**0**	**0**	**1 (12.5)**	**1 (0.2)**	**6 (20.7)**	**6 (0.7)**
咳嗽	0	0	3 (11.5)	3 (0.4)	0	0	0	0	0	0	3 (10.3)	3 (0.3)
胃腸障害	**2 (50.0)**	**2 (0.4)**	**4 (15.4)**	**17 (2.0)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**2 (25.0)**	**2 (0.3)**	**4 (13.8)**	**17 (2.0)**
嘔吐	2 (50.0)	2 (0.4)	4 (15.4)	11 (1.3)	0	0	0	0	2 (25.0)	2 (0.3)	4 (13.8)	11 (1.3)
筋骨格系および結合組織障害	**1 (25.0)**	**2 (0.4)**	**4 (15.4)**	**5 (0.6)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (12.5)**	**2 (0.3)**	**4 (13.8)**	**5 (0.6)**
神経系障害	**0**	**0**	**3 (11.5)**	**4 (0.5)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**3 (10.3)**	**4 (0.5)**

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 23.0 (MedDRA/J version 23.0 for Japanese translation).

a: Percentages were calculated using the total number of subjects in the safety analysis set of each column 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 up to the last dose reported 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 5.3.5.1.2, 111-206/208 Report, Table 208.14.3.1.2.1.1

3) 治験薬と関連のある有害事象

111-206 試験の SOC 及び PT 別の治験薬と関連のある有害事象を表 2.7.6.7-22 に示す。

センチネル被験者全体では、治験薬と関連のある有害事象は、すべてグレード 1 の ISR 関連事象（「一般・全身障害および投与部位の状態」）であり［8/11 例（72.7%）、183.3 件/人年］、その大部分が投与部位に関連していた。無作為化被験者全体でも同様に、治験薬と関連のある有害事象のほとんどは「一般・全身障害および投与部位の状態」であり［33/51 例（64.7%）、103.7 件/人年］、投与部位に関連していた。その他の治験薬と関連のある有害事象には、コホート 1 の無作為化被験者 1 例（3.2%）での下痢、コホート 2 の無作為化被験者 1 例（6.3%）での生歯、コホート 1 の無作為化被験者 1 例（3.2%）及びコホート 2 の無作為化被験者 1 例（6.3%）での血圧低下が含まれた。

表 2.7.6.7-22 SOC 及び PT 別の治験薬と関連のある有害事象（111-206 試験：安全性解析対象集団）（1/2）

コホート 1 及び 2

SOC PT	Cohort 1 (Age ≥ 24 to < 60 months)				Cohort 2 (Age ≥ 6 to < 24 months)			
	Sentinel		Randomized		Sentinel		Randomized	
	(N = 4)		(N = 31)		(N = 4)		(N = 16)	
	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]
Total treatment exposure, person-years	-	4.01	-	29.22	-	4.03	-	11.19
Subjects with any drug-related AE	4 (100.0)	894 (222.9)	19 (61.3)	2561 (87.6)	2 (50.0)	592 (146.9)	11 (68.8)	1512 (135.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (100.0)	894 (222.9)	19 (61.3)	2559 (87.6)	2 (50.0)	592 (146.9)	11 (68.8)	1509 (134.8)
注射部位反応	4 (100.0)	397 (99.0)	18 (58.1)	921 (31.5)	2 (50.0)	237 (58.8)	8 (50.0)	496 (44.3)
注射部位紅斑	4 (100.0)	485 (120.9)	14 (45.2)	1529 (52.3)	2 (50.0)	345 (85.6)	10 (62.5)	1004 (89.7)
注射部位腫脹	1 (25.0)	6 (1.5)	7 (22.6)	29 (1.0)	0	0	1 (6.3)	3 (0.3)
注射部位内出血	0	0	7 (22.6)	50 (1.7)	1 (25.0)	10 (2.5)	0	0
注射部位硬結	0	0	4 (12.9)	13 (0.4)	0	0	0	0
注射部位腫瘤	0	0	3 (9.7)	7 (0.2)	0	0	2 (12.5)	4 (0.4)
注射部位出血	1 (25.0)	1 (0.2)	3 (9.7)	3 (0.1)	0	0	1 (6.3)	1 (0.1)
注射部位蕁麻疹	1 (25.0)	5 (1.2)	3 (9.7)	7 (0.2)	0	0	1 (6.3)	1 (0.1)
胃腸障害	**0**	**0**	**1 (3.2)**	**1 (0.0)**	**0**	**0**	**1 (6.3)**	**2 (0.2)**
下痢	0	0	1 (3.2)	1 (0.0)	0	0	0	0
生歯	0	0	0	0	0	0	1 (6.3)	2 (0.2)
臨床検査	**0**	**0**	**1 (3.2)**	**1 (0.0)**	**0**	**0**	**1 (6.3)**	**1 (0.1)**
血圧低下	0	0	1 (3.2)	1 (0.0)	0	0	1 (6.3)	1 (0.1)

表 2.7.6.7-22 SOC 及び PT 別の治験薬と関連のある有害事象（111-206 試験：安全性解析対象集団）（2/2）

コホート 3 及び全体

SOC PT	Cohort 3 (Age 0 to < 6 months)				Overall			
	Sentinel		Randomized		Sentinel		Randomized	
	(N = 3)		(N = 4)		(N = 11)		(N = 51)	
	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]
Total treatment exposure, person-years	-	**2.54**	-	**1.14**	-	**10.58**	-	**41.56**
Subjects with any drug-related AE	**2 (66.7)**	**453 (178.5)**	**3 (75.0)**	**242 (212.0)**	**8 (72.7)**	**1939 (183.3)**	**33 (64.7)**	**4315 (103.8)**
一般・全身障害および投与部位の状態	**2 (66.7)**	**453 (178.5)**	**3 (75.0)**	**242 (212.0)**	**8 (72.7)**	**1939 (183.3)**	**33 (64.7)**	**4310 (103.7)**
注射部位反応	2 (66.7)	112 (44.1)	2 (50.0)	6 (5.3)	8 (72.7)	746 (70.5)	28 (54.9)	1423 (34.2)
注射部位紅斑	2 (66.7)	335 (132.0)	3 (75.0)	235 (205.8)	8 (72.7)	1165 (110.1)	27 (52.9)	2768 (66.6)
注射部位腫脹	0	0	0	0	1 (9.1)	6 (0.6)	8 (15.7)	32 (0.8)
注射部位内出血	0	0	0	0	1 (9.1)	10 (0.9)	7 (13.7)	50 (1.2)
注射部位硬結	0	0	1 (25.0)	1 (0.9)	0	0	5 (9.8)	14 (0.3)
注射部位腫瘤	1 (33.3)	3 (1.2)	0	0	1 (9.1)	3 (0.3)	5 (9.8)	11 (0.3)
注射部位出血	0	0	0	0	1 (9.1)	1 (0.1)	4 (7.8)	4 (0.1)
注射部位蕁麻疹	1 (33.3)	3 (1.2)	0	0	2 (18.2)	8 (0.8)	4 (7.8)	8 (0.2)
胃腸障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**2 (3.9)**	**3 (0.1)**
下痢	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.0)
生歯	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	2 (0.0)
臨床検査	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**2 (3.9)**	**2 (0.0)**
血圧低下	0	0	0	0	0	0	2 (3.9)	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; SOC, system organ class.

Drug-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 23.0 (MedDRA/J version 23.0 for Japanese translation).

a: Percentages were calculated using the total number of subjects in the safety analysis set of each column 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 up to the last dose reported 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 5.3.5.1.2, 111-206/208 Report, Table 206.14.3.1.3

4) **重症度別の有害事象**

111-206 試験及び 111-208 試験の CTCAE グレード別の有害事象の発現割合及び曝露程度で調整した発現率をそれぞれ表 2.7.6.7-23 及び表 2.7.6.7-24 に示す。

111-206 試験

全体で、有害事象の大部分は重症度がグレード 1 であり、3 つのコホート間で違いはみられなかった。

対象集団全体で、重症度がグレード 3 の有害事象が 2 件報告された（コホート 1 のセンチネル被験者 1 例での非重篤な骨幹端骨折、コホート 3 の無作為化被験者 1 例での重篤な嘔吐）。いずれの事象も BMN 111 と関連なしと判断された［111-206/208 試験中間報告書（5.3.5.1.2）11.2.3.3 項］。

111-208 試験

全体で、有害事象の大部分は重症度がグレード 1 であり、コホート 1 と 2 の間で違いはみられなかった。

全体で、重症度がグレード 3 の有害事象が 2 件報告された（コホート 1 の無作為化被験者 2 例での重篤な頚髄圧迫 1 件及び重篤な頭蓋内圧上昇 1 件）。いずれの事象も BMN 111 と関連なしと判断された。

表 2.7.6.7-23 CTCAE グレード別の有害事象の発現割合及び曝露程度で調整した発現率（111-206 試験：安全性解析対象集団）

	Cohort 1 (Age ≥ 24 to < 60 months)				Cohort 2 (Age ≥ 6 to < 24 months)				Cohort 3 (Age 0 to < 6 months)				Overall			
	Sentinel		Randomized		Sentinel		Randomized		Sentinel		Randomized		Sentinel		Randomized	
	(N = 4)		(N = 31)		(N = 4)		(N = 16)		(N = 3)		(N = 4)		(N = 11)		(N = 51)	
	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]
Subjects with any AE	4 (100.0)	945 (235.6)	31 (100.0)	2883 (98.7)	4 (100.0)	654 (162.3)	16 (100.0)	1665 (148.8)	3 (100.0)	480 (189.1)	4 (100.0)	254 (222.5)	11 (100.0)	2079 (196.5)	51 (100.0)	4802 (115.6)
Grade 1	4 (100.0)	913 (227.6)	30 (96.8)	2785 (95.3)	4 (100.0)	648 (160.8)	16 (100.0)	1622 (144.9)	3 (100.0)	479 (188.7)	4 (100.0)	253 (221.6)	11 (100.0)	2040 (192.8)	50 (98.0)	4660 (112.1)
Grade 2	4 (100.0)	31 (7.7)	22 (71.0)	98 (3.4)	1 (25.0)	6 (1.5)	7 (43.8)	43 (3.8)	1 (33.3)	1 (0.4)	0	0	6 (54.5)	38 (3.6)	29 (56.9)	141 (3.4)
Grade 3	1 (25.0)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	1 (0.9)	1 (9.1)	1 (0.1)	1 (2.0)	1 (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 were graded for severity using NCI CTCAE version 4.

a: Percentages were calculated using the total number of subjects in the safety analysis set of each column as the denominator. Subjects with more than one AE of the same CTCAE grade were counted only once for that CTCAE grade.

b: Exposure-adjusted event rates were calculated by dividing the total number of events (m) by the total treatment exposure up to the last dose reported in each column. Multiple occurrences of an AE with the same CTCAE grade for a subject were counted for each occurrence for that CTCAE grade.

For data collected in Study 111-206 only.

Source: Module 5.3.5.1.2, 111-206/208 Report, Table 206.14.3.1.2.1.1

表 2.7.6.7-24 CTCAE グレード別の有害事象の発現割合及び曝露程度で調整した発現率（111-208 試験：安全性解析対象集団）

	Cohort 1 (Age ≥ 24 to < 60 months)				Cohort 2 (Age ≥ 6 to < 24 months)				Overall			
	Sentinel		Randomized		Sentinel		Randomized		Sentinel		Randomized	
	(N = 4)		(N = 26)		(N = 4)		(N = 3)		(N = 8)		(N = 29)	
	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]
Subjects with any AE	4 (100.0)	30 (6.7)	18 (69.2)	86 (10.1)	2 (50.0)	10 (5.5)	1 (33.3)	6 (34.8)	6 (75.0)	40 (6.3)	19 (65.5)	92 (10.6)
Grade 1	2 (50.0)	4 (0.9)	13 (50.0)	48 (5.6)	2 (50.0)	10 (5.5)	1 (33.3)	6 (34.8)	4 (50.0)	14 (2.2)	14 (48.3)	54 (6.2)
Grade 2	4 (100.0)	26 (5.8)	13 (50.0)	36 (4.2)	0	0	0	0	4 (50.0)	26 (4.1)	13 (44.8)	36 (4.1)
Grade 3	0	0	2 (7.7)	2 (0.2)	0	0	0	0	0	0	2 (6.9)	2 (0.2)

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 were graded for severity using NCI CTCAE version 4.

a: Percentages were calculated using the total number of subjects in the safety analysis set of each column as the denominator. Subjects with more than one AE of the same CTCAE grade were counted only once for that CTCAE grade.

b: Exposure-adjusted event rates were calculated by dividing the total number of events (m) by the total treatment exposure up to the last dose reported in each column. Multiple occurrences of an AE with the same CTCAE grade for a subject were counted for each occurrence for that CTCAE grade.

For data collected in Study 111-208 only.

Source: Module 5.3.5.1.2, 111-206/208 Report, Table 208.14.3.1.2.1.1

5) 死亡

111-206 試験及び 111-208 試験では死亡は認められなかった。

6) その他の重篤な有害事象

111-206 試験及び 111-208 試験の重篤な有害事象の被験者一覧を表 2.7.6.7-25 に示す。

111-206 試験

111-206 試験では、いずれのコホートのセンチネル被験者にも重篤な有害事象は発現しなかった。無作為化被験者 4 例に 4 件の重篤な有害事象が発現し、すべて治験薬と関連なしと判断された（コホート 1 でのグレード 2 の酸素飽和度低下、コホート 1 の出生時仮死の既往歴のある被験者でのグレード 2 の小発作てんかん、コホート 2 でのグレード 2 の胃腸炎、コホート 3 の月齢 7 カ月の被験者でのグレード 3 の嘔吐）。

111-208 試験

111-208 試験では、コホート 1 の無作為化被験者 2 例に 2 件の重篤な有害事象が発現した（頚髄圧迫及び頭蓋内圧上昇、各 1 例）。治験責任医師によると、重篤な有害事象の頭蓋内圧上昇は ACH の潜在的な合併症に起因すると考えられ、重篤な有害事象の頚髄圧迫は、被験者の記録から、大後頭孔狭窄に対する過去の脊髄減圧術施行部位での骨再生による C2-3 の神経孔の狭窄に起因すると考えられた。

111-206 試験及び 111-208 試験の重篤な有害事象 6 件の叙述を 2.7.6.7.4 項に示す。

表 2.7.6.7-25 重篤な有害事象の被験者一覧（111-206/208 試験：安全性解析対象集団）

Subject ID/ Age (month)/Sex	Study	Adverse Event (SOC/PT)	Onset/Stop Date/Time (Day)	CTCAE Grade	Treatment-Emergent	Relationship to Study Drug	Action Taken with Study Drug (Other)	Outcome
[redacted]-1040/4[redacted].3/M	111-206	Oxygen desaturation (臨床検査／酸素飽和度低下)	03JUN20[redacted] (15) /05JUN20[redacted] (17)	2	Yes	Not related	Dose not changed	Recovered/ resolved [Hospitalization]
[redacted]-1600/[redacted].47/F	111-206	Increased work of breathing (呼吸器、胸郭および縦隔障害／呼吸困難)	02OCT20[redacted] (-13)/ 03OCT20[redacted] (-12)	2	No	Not related	Not applicable	Recovered/ resolved [Hospitalization]
[redacted]-1041/3[redacted].8/F	111-206	Absence episodes 2 seizures (神経系障害／小発作てんかん)	17APR20[redacted] (327) /26MAY20[redacted] (366)	2	Yes	Not related	Dose not changed	Recovered/ resolved
[redacted]-1073/[redacted].9/F	111-206	Vomiting post feeds (胃腸障害／嘔吐)	30APR20[redacted] (60) /02MAY20[redacted] (62)	3	Yes	Not related	Dose not changed	Recovered/ resolved
[redacted]-1053/2[redacted].2/M	111-206	Gastroenteritis (感染症および寄生虫症／胃腸炎)	29FEB20[redacted] (200) /03MAR20[redacted] (203)	2	Yes	Not related	Dose not changed	Recovered/ resolved
[redacted]-1030/7[redacted].06/F	111-208	Foramen magnum cervical compression (神経系障害／頚髄圧迫)	05JUN20[redacted] (39) /09JUN20[redacted] (43)	3	Yes	Not related	Drug interrupted (cervical decompression surgery)	Recovered/ resolved [Hospitalization, important medical event]
[redacted]-1023/6[redacted].27/F	111-208	Raised intracranial pressure (神経系障害／頭蓋内圧上昇)	13MAY20[redacted] (65) /Ongoing	3	Yes	Not related	Dose not changed (Concomitant Medication, Temporary Insertion of ICP monitor, (Elective Procedure))	Not recovered/ not resolved [Hospitalization]

CTCAE, common terminology criteria for adverse events; F, female; ICP, intracranial pressure; ID, identification; M, male; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT, preferred term; SOC, system organ class.
Mapping was based on MedDRA version 23.0 (MedDRA/J version 23.0 for Japanese translation).
Age is calculated as of the date of Day 1 in each study.
Source: Module 5.3.5.1.2, 111-206/208 Report, Section 14.3.3 (for 111-206), Listing 206.16.2.4.1 Listing 206.16.2.7.3

7) その他の重要な有害事象

中間報告のデータカットオフまでに、治験薬の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を発現した被験者はいなかった。

8) 注目すべき事象

(1) 注射部位反応（ISR）

111-206 試験

111-206 試験の PT 別の ISR の発現割合及び曝露程度で調整した発現率を表 2.7.6.7-26 に示す。

全体で、センチネル被験者 11 例中 8 例（72.7%）及び無作為化被験者 51 例中 34 例（66.7%）にそれぞれ 1944 件及び 4335 件の ISR が発現した［111-206/208 試験中間報告書（5.3.5.1.2）Table 206.14.3.1.8.1.2］。

コホート 1 のセンチネル被験者及び無作為化被験者で最もよくみられた ISR は、注射部位紅斑（それぞれ 486 件及び 1536 件）であり、次いで注射部位反応（それぞれ 399 件及び 923 件）であった。コホート 1 と同様に、コホート 2 のセンチネル被験者及び無作為化被験者で最もよくみられた ISR は、注射部位紅斑（それぞれ 345 件及び 1013 件）であり、次いで注射部位反応（それぞれ 237 件及び 498 件）であった。コホート 3 のセンチネル被験者及び無作為化被験者で最もよくみられた ISR は、注射部位紅斑（それぞれ 337 件及び 235 件）であり、次いで注射部位反応（それぞれ 112 件及び 6 件）であった［111-206/208 試験中間報告書（5.3.5.1.2）Table 206.14.3.1.8.1.2］。

これらすべての事象の重症度はグレード 1 であり、一過性で持続時間の平均値（SD）はセンチネル被験者で 132.1（211.4）分（中央値 67.0 分、範囲 2～4390 分）、無作為化被験者で 201.3（1151.1）分（中央値 39.0 分、範囲 0～44611 分）であった。ISR の特徴及び発現パターンは、これまでの BMN 111 臨床開発プログラムでのより年齢の高い小児でみられた結果と同様であった。

ISR の多くは BMN 111 の注射後すぐに発現し、初回の ISR 発現までの期間の平均値（SD）は、コホート 1 のセンチネル被験者では 1.3（0.5）日、コホート 1 の無作為化被験者では 7.9（17.1）日、コホート 2 のセンチネル被験者では 1.5（0.7）日、コホート 2 の無作為化被験者では 8.0（20.4）日、コホート 3 のセンチネル被験者では 1.5（0.7）日、コホート 3 の無作為化被験者では 1.0（0.0）日であった。

ISR のために治験薬投与を中止又は試験を中止した被験者はいなかった。データカットオフまでに、センチネル被験者の ISR の 100.0%及び無作為化被験者の ISR の 99.8%は消失した（ISR の 0.2%の転帰は不明）。

表 2.7.6.7-26 PT 別の注射部位反応[c]の発現割合及び曝露程度で調整した発現率（111-206 試験：安全性解析対象集団）（1/2）

コホート 1 及び 2

PT	Cohort 1 (Age ≥ 24 to < 60 months)				Cohort 2 (Age ≥ 6 to < 24 months)			
	Sentinel (N = 4)		Randomized (N = 31)		Sentinel (N = 4)		Randomized (N = 16)	
	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]
Total treatment exposure, person-years	-	**4.01**	-	**29.22**	-	**4.03**	-	**11.19**
Subjects with any injection site reaction	**2 (50.0)**	**2 (0.5)**	**6 (19.4)**	**106 (3.6)**	**1 (25.0)**	**7 (1.7)**	**4 (25.0)**	**5 (0.4)**
注射部位反応	2 (50.0)	2 (0.5)	4 (12.9)	34 (1.2)	1 (25.0)	7 (1.7)	2 (12.5)	3 (0.3)
注射部位紅斑	0	0	1 (3.2)	69 (2.4)	0	0	1 (6.3)	1 (0.1)
注射部位硬結	0	0	2 (6.5)	2 (0.1)	0	0	0	0
注射部位損傷	0	0	1 (3.2)	1 (0.0)	0	0	0	0
注射部位蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	1 (6.3)	1 (0.1)

表 2.7.6.7-26 PT 別の注射部位反応 c の発現割合及び曝露程度で調整した発現率（111-206 試験：安全性解析対象集団）（2/2）

コホート 3 及び全体

PT	Cohort 3 (Age 0 to < 6 months)				Overall			
	Sentinel		Randomized		Sentinel		Randomized	
	(N = 3)		(N = 4)		(N = 11)		(N = 51)	
	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]
Total treatment exposure, person-years	-	**2.54**	-	**1.14**	-	**10.58**	-	**41.56**
Subjects with any injection site reaction	**1 (33.3)**	**2 (0.8)**	**1 (25.0)**	**1 (0.9)**	**4 (36.4)**	**11 (1.0)**	**11 (21.6)**	**112 (2.7)**
注射部位反応	0	0	0	0	3 (27.3)	9 (0.9)	6 (11.8)	37 (0.9)
注射部位紅斑	1 (33.3)	2 (0.8)	1 (25.0)	1 (0.9)	1 (9.1)	2 (0.2)	3 (5.9)	71 (1.7)
注射部位硬結	0	0	0	0	0	0	2 (3.9)	2 (0.0)
注射部位損傷	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.0)
注射部位蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.0)

AE, adverse event; CTCAE, common terminology criteria for adverse events; 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.

Injection site reactions 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 23.0 (MedDRA/J version 23.0 for Japanese translation).

a: Percentages were calculated using the total number of subjects in the safety analysis set of each column 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 up to the last dose reported 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: Only ISRs that are CTCAE grade > 1, or any ISR (excluding bruising) lasting > 24 hours for ISRs with non-missing, or partially reported start and end dates.

Source: Module 5.3.5.1.2, 111-206/208 Report, Table 206.14.3.1.8.1.1

111-208 試験

111-206 試験と 111-208 試験で、有害事象としての ISR の報告基準を変更した。111-206 試験では、重症度や持続期間に関係なくすべての ISR を eCRF 上で有害事象として報告した。111-208 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 eCRF 上で有害事象として報告することとした。

臨床的に重要とみなすべき事象例：ISR（内出血を除く）が 24 時間超にわたって持続、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 ISR 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

全体で、無作為化被験者での ISR はコホート 1 の 2 例及びコホート 2 の 1 例に発現し、内訳は、コホート 2 の 3 例中 1 例で発現した注射部位紅斑（発現率 34.8 件/人年）及びコホート 1 の 26 例中各 1 例で発現した注射部位内出血及び注射部位腫脹（発現率はそれぞれ 0.1 及び 1.2 件/人年）であった。111-208 試験のセンチネル被験者では ISR は認められなかった。

(2) 低血圧

111-206 試験

症候性低血圧の事象（PT：低血圧）は認められなかった。血圧低下の事象（PT：血圧低下）が 3 例に 3 件発現し、すべて無作為化被験者での報告であった（コホート 1 の 2 例及びコホート 2 の 1 例）。

血圧低下のために治験薬投与を中止又は試験を中止した被験者はいなかった。データカットオフまでにすべての事象が消失した。心拍数の変化に関連する有害事象はなかった。

111-208 試験

111-208 試験では、血圧の低下又は心拍数の変化に関連する有害事象は認められなかった。

(3) 過敏症

111-206 試験

センチネル被験者で発現した過敏症事象はすべてグレード 1 であった。無作為化被験者では、グレード 1 の事象が 12 例（23.5%）に、グレード 2 の事象が 3 例（5.9%）に発現した。

3 つのコホート間で違いはみられなかった。

SMQ「過敏症」で最もよくみられた PT は、発疹［センチネル被験者 3 例（27.3%）及び無作為化被験者 5 例（9.8%）］であり、次いで注射部位蕁麻疹［センチネル被験者 2 例（18.2%）及び無作為化被験者 4 例（7.8%）］、湿疹［センチネル被験者 1 例（9.1%）及び無作為化被験者 3 例（5.9%）］であった。

無作為化被験者 1 例（5.9%）は、過敏症事象（PT：結膜炎）のために治験薬の投与を中断した。治験薬の用量を変更した被験者はなく、無作為化被験者 2 例を除き、データカットオフ時点ですべての過敏症事象は消失していた。

グレード 3 以上の過敏症事象又は NIAID/FAAN の基準に一致するアナフィラキシーは発現しなかった。

111-208 試験

111-208 試験の過敏症事象の曝露程度で調整した発現率を表 2.7.6.7-27 に示す。

全体で、3 件の過敏症事象がコホート 1 のセンチネル被験者 2 例（0.4 件/人年、いずれもグレード 2 の発疹）及びコホート 1 の無作為化被験者 1 例（0.1 件/人年）に発現した。コホート 1 のセンチネル被験者 2 例で発現した発疹 2 件は、いずれも治験薬との関連はなく、用量変更せずに消失した［111-206/208 試験中間報告書（5.3.5.1.2）Table 208.14.3.1.1.1 及び Listing 16.2.7.10］。

表 2.7.6.7-27 過敏症事象の曝露程度で調整した発現率
（111-208 試験：安全性解析対象集団）

	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)
EOIs, n (rate per person-year)[a]						
Hypersensitivity (SMQ Narrow Terms)	2 (0.4)	1 (0.1)	0	0	2 (0.3)	1 (0.1)

AE, adverse event; EOI, event of interest; N, total number of subjects in treatment group; n, number of subjects with event; SAP, statistical analysis plan; SMQ, standardized MedDRA query.
a: Exposure-adjusted event rates were calculated by dividing the total number of events (n) by the total treatment exposure up to the last dose reported in each column. Multiple occurrences of an AE in the same category for a subject were counted for each occurrence for that category.
EOIs are identified using pre-defined criteria as described in the SAP.
For data collected in Study 111-208 only.
Source: Module 5.3.5.1.2, 111-206/208 Report, Table 208.14.3.1.1.1

(4) 骨折

111-206 試験

コホート 1 のセンチネル被験者 1 例に骨折が 1 件（PT：骨幹端骨折、グレード 3）発現した。本事象による BMN 111 に対する処置は行われず、治験薬との因果関係は関連なしと判断された。試験を通して、その他に骨折は報告されなかった。

111-208 試験

111-208 試験では骨折は認められなかった。

2.7.6.7.2.6.2 臨床検査

1) 血液学的検査

全体で、血液学的検査値に臨床的に重要な変化は認められなかった。白血球数、好中球、リンパ球、貧血、血小板及びヘモグロビンにグレード1及び2への変動が少数認められた。3つのコホートに一貫した傾向は認められなかった。

好中球減少については、コホート1及び3のセンチネル被験者各1例でベースライン時の基準範囲内からグレード3への変動が認められた。コホート3の1例では、臨床検査値が治療介入なしで次の来院時に基準範囲内に戻った。コホート1の別の被験者では、治験薬の投与開始前に好中球減少が生じた。グレード3の好中球減少は、いずれも治験薬と関連なしと判断された。

上記以外には、基準範囲内からグレード3以上への変動はなかった。111-206試験及び111-208試験では、血液学的検査に関連する有害事象は認められなかった。

2) 生化学検査

全体で、生化学検査値に臨床的に重要な変化は認められなかった。グルコース、ALT、AST、アルカリホスファターゼ、クレアチニン、血中ビリルビン及びナトリウムにグレード1及び2への変動が少数認められた。これらの変動は一過性で、治療介入なしで回復し、臨床的に重要でないと判断された。3つのコホートに一貫した傾向は認められなかった。被験者ごとの臨床検査結果で、CTCAEグレード3以上の基準に合致したものはなかった。111-206試験及び111-208試験では、生化学検査に関連する有害事象は認められなかった。

3) 尿検査

尿蛋白、比重、ケトン、亜硝酸塩、ビリルビン、pH、潜血及び尿糖に、基準範囲内から高値への変動は認められなった。3つのコホートに一貫した傾向は認められなかった。被験者ごとの臨床検査結果で、CTCAEグレード3以上の基準に合致したものはなかった。111-206試験及び111-208試験では、尿検査に関連する有害事象は認められなかった。

2.7.6.7.2.6.3 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

(1) 心拍数

111-206試験

111-206試験のセンチネル被験者での心拍数の経時的な結果（投与前後）を表2.7.6.7-28に示す。

試験期間を通して、心拍数に意義のある投与前後の変化は認められなかった。センチネル被験者及び無作為化被験者の心拍数に、投与前からの重要な変化はなかった。全体で、コホート3のセンチネル被験者3例では、平均心拍数が投与後に25.0%を超えて増加又は減少した。これらの事象はすべて臨床的に重要と判断されず、治療介入なしで回復した。

表 2.7.6.7-28 経時的な心拍数の結果（投与前後）
（センチネル被験者、111-206 試験：安全性解析対象集団）

Visit Heart Rate (beats/minute)	Cohort 1 (Age ≥ 24 to < 60 months) (Sentinel) (N = 4)	Cohort 2 (Age ≥ 6 to < 24 months) (Sentinel) (N = 4)	Cohort 3 (Age ≥ 0 to < 6 months) (Sentinel) (N = 3)	Overall (N = 11)
Day 1 Pre-Dose				
n	4	4	3	11
Mean (SD)	109.3 (13.1)	129.5 (14.9)	148.3 (28.9)	127.3 (23.5)
Median	110.0	124.0	154.0	120.0
Min, Max	93, 124	119, 151	117, 174	93, 174
Day 1 15 Minutes Post-Dose				
n	4	3	3	10
Mean (SD)	116.3 (14.4)	155.3 (28.6)	166.7 (12.3)	143.1 (29.0)
Median	115.0	153.0	170.0	144.0
Min, Max	100, 135	128, 185	153, 177	100, 185
Change from Day 1 Pre-Dose to Day 1 15 Minutes Post-Dose[a]				
n	4	3	3	10
Mean (SD)	7.0 (3.7)	22.7 (12.7)	18.3 (30.1)	15.1 (17.1)
Median	7.5	25.0	3.0	8.5
Min, Max	2, 11	9, 34	-1, 53	-1, 53
Day 1 30 Minutes Post-Dose				
n	4	4	3	11
Mean (SD)	115.5 (21.4)	141.5 (23.4)	139.3 (32.9)	131.5 (26.1)
Median	110.0	138.0	145.0	134.0
Min, Max	97, 145	117, 173	104, 169	97, 173
Change from Day 1 Pre-Dose to Day 1 30 Minutes Post-Dose[a]				
n	4	4	3	11
Mean (SD)	6.3 (16.3)	12.0 (10.1)	-9.0 (39.2)	4.2 (22.2)
Median	10.5	14.0	-5.0	11.0
Min, Max	-17, 21	-2, 22	-50, 28	-50, 28

Max, maximum; Min, minimum; N, total number of subjects in cohort; n, number of subjects with event; SD, standard deviation.
Vital signs results up to 30 days after study drug discontinuation were included. Day 1 is the first day of dosing.
a: Change from pre-dose is based on the subjects with available measurements at both time points.
Source: Module 5.3.5.1.2, 111 206/208 Report, Table 206.14.3.6.1.2

111-208 試験

心拍数の経時的な結果（投与前後）を表 2.7.6.7-29 に示す。

試験期間中、心拍数に意義のある投与前後の変化は認められなかった。センチネル被験者の心拍数に、投与前からの有意な変化はなかった。

表 2.7.6.7-29 経時的な心拍数の結果（投与前後）
（111-208 試験：安全性解析対象集団）

Visit Heart Rate (beats/minute)	Cohort 1 (Age ≥ 24 to < 60 months) N = 4	Cohort 2 (Age ≥ 6 to < 24 months) N = 4	Overall N = 8
Day 1 Pre-Dose			
n	4	4	8
Mean (SD)	101.0 (7.4)	121.0 (2.2)	111.0 (11.8)
Median	104.0	121.5	112.0
Min, Max	90, 106	118, 123	90, 123
Day 1 15 Minutes Post-Dose			
N	4	4	8
Mean (SD)	93.0 (12.7)	122.0 (8.6)	107.5 (18.5)
Median	87.0	122.5	111.5
Min, Max	86, 112	111, 132	86, 132
Change from Day 1 Pre-Dose to Day 1 15 Minutes Post-Dose[a]			
n	4	4	8
Mean (SD)	-8.0 (12.3)	1.0 (8.2)	-3.5 (10.8)
Median	-10.0	2.5	-1.5
Min, Max	-19, 7	-10, 9	-19, 9
Day 1 30 Minutes Post-Dose			
n	4	4	8
Mean (SD)	101.8 (11.3)	137.8 (18.9)	119.8 (24.1)
Median	99.5	129.5	121.5
Min, Max	91, 117	126, 166	91, 166
Change from Day 1 Pre-Dose to Day 1 30 Minutes Post-Dose[a]			
n	4	4	8
Mean (SD)	0.8 (11.6)	16.8 (17.7)	8.8 (16.3)
Median	3.0	10.0	8.0
Min, Max	-15, 12	4, 43	-15, 43

Max, maximum; Min, minimum; N, total number of subjects in cohort; n, number of subjects with event; SD, standard deviation.
Vital signs results up to 30 days after study drug discontinuation were included. Day 1 is the first day of dosing.
a: Change from pre-dose is based on the subjects with available measurements at both time points.
Source: Module 5.3.5.1.2, 111 206/208 Report, Table 208.14.3.6.1.2

(2) 拡張期血圧及び収縮期血圧の低下

111-206 試験

試験期間中、センチネル被験者及び無作為化被験者の DBP に意義のある投与前後の変化は認められなかった。全体で、センチネル被験者 3/11 例（27.3%）（コホート 2 の 1 例、コホート 3 の 2 例）及び無作為化被験者 23/51 例（45.1%）（コホート 1 の 12 例、コホート 2 の 8 例、コホート 3 の 3 例）に、40 mmHg 未満の DBP が 1 回以上認められた。コホート 3 のセンチネル被験者 2/11 例（18.2%）及び無作為化被験者 6/51 例（11.8%）（コホート 1 及び 2 の各 3 例）では、DBP の 30 mmHg 以上から 30 mmHg 未満への変化が 1 回以上認められた。全体で、無作為化被験者 3 例［コホート 1 の 2 例（6.5%）及びコホート 2 の 1 例（6.3%）］に血圧低下に関連する有害事象が認められた。これらは一過性で、治療介入なしで回復した。

試験期間中、センチネル被験者及び無作為化被験者の SBP に意義のある投与前後の変化は認められなかった。全体で、無作為化被験者 10/51 例（19.6%、コホート 1 の 6 例及びコホート 2 の 4 例）に 70 mmHg（年齢 × 2）を下回る SBP 低下が 1 回以上認められたが、センチネル被験者では認められなかった。

試験期間中、DBP 及び SBP の平均値に投与前後の重要な変化は認められず、3 つのコホートに一貫した傾向は認められなかった。

111-208 試験

試験期間中、センチネル被験者及び無作為化被験者の DBP に意義のある投与前後の変化は認められなかった。全体で、コホート 2 のセンチネル被験者 1 例（12.5%）及びコホート 1 の無作為化被験者 3 例（10.3%）に 40 mmHg 未満の DBP が 1 回以上認められた。30 mmHg 未満の DBP が 1 回以上認められた被験者はいなかった。全体で、111-208 試験では低血圧の有害事象は認められなかった。

試験期間中、センチネル被験者及び無作為化被験者の SBP に意義のある投与前後の変化は認められなかった。全体で、無作為化被験者 2 例（6.9%）に 70 mmHg（年齢 × 2）を下回る SBP 低下が 1 回以上認められた。

試験期間中、DBP 及び SBP の平均値に投与前後の重要な変化は認められず、2 つのコホートに一貫した傾向は認められなかった。

2) 12 誘導心電図

いずれの評価時点でも、投与後に 25%を超える平均心拍数の低下及び平均心拍数が 50 回／分未満となった被験者はいなかった。

コホート 3 のセンチネル被験者 1 例（33.3%）では、投与後に平均心拍数が 25%を超えて増加し、Day 1、6 週及び 13 週時の平均心拍数は 100 回／分を超えていた。

2 例（コホート 2 及びコホート 3 のセンチネル被験者、各 1 例）に 30 msec を超え 60 msec 以下の QTcF の投与前からの延長が認められた。

3) 股関節の臨床評価

111-206 試験及び 111-208 試験で、スクリーニング、26 週又は 52 週時に、股関節又は足に関連する症状、若しくは異常所見のある被験者はいなかった。

両試験のすべての被験者で、股関節関連症状又は股関節の異常所見は認められなかった。

2.7.6.7.2.7 免疫原性

一覧に含まれるデータは、センチネル被験者 8 例の Day 1 から中間報告のデータカットオフ時点（2019 年 9 月 12 日）までの部分的な結果である。最後の中間報告書以降に、BMN 111 の免疫原性評価のための新たなデータは追加されなかった。そのため、111-206 試験の BMN 111 の免疫原性評価のための一覧は、2019 年 9 月 12 日のデータカットオフ時点の最後の中間報告書に含まれるものと同じである。現時点で、111-208 試験のデータは得られていない。

データカットオフまでに、センチネル被験者 8 例に TAb、NAb、交差反応性を示す TAb はいずれも検出されなかった。上記の中間報告書では、安全性、有効性及び PK に対する影響は解析されていない。

2.7.6.7.2.8 臨床薬理／薬力学（バイオマーカー）

本中間報告では盲検を維持するために、111-206 試験のセンチネル被験者に対してのみ、PK の出力及びベースライン以降のすべてのデータ一覧を作成した。

2.7.6.7.2.8.1 薬物動態

111-206 試験では、コホート 1 のセンチネル被験者に対し、Day 1 に 15 µg/kg の BMN 111 を投与した。Day 1 の $AUC_{0\text{-}t}$ の平均値は 167000 pg-min/mL であり、111-202 試験の 15 µg/kg/日の用量で認められた曝露量の範囲内であり、15 µg/kg が以降のコホートに適切な投与量であることが示された。

コホート 1 のセンチネル被験者に対して 15 µg/kg を 52 週間以上投与したとき、C_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}120min}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$の平均値の範囲は、それぞれ 3810～6860 pg/mL、114000～327000 pg-min/mL、117000～328000 pg-min/mL 及び 118000～350000 pg-min/mL であり、111-202 試験の 15 µg/kg の用量で認められた曝露量と同程度であった。T_{max} の中央値の範囲は 14.0～15.5 分、$t_{1/2}$ の平均値の範囲は 15.2～29.3 分であった。CL/F 及び V_z/F の平均値の範囲はそれぞれ 82.1～150 mL/min/kg 及び 2650～3800 mL/kg であった。

コホート 2 のセンチネル被験者に対し、Day 1 に 15 µg/kg の BMN 111 を投与した。AUC_{0-t} の平均値は 65900 pg-min/mL であり、この値は 111-202 試験の 15 µg/kg の用量で認められた曝露量を下回っていた。このため、このコホートでは、センチネル被験者及び無作為化被験者の両方に対し、2 歳未満の期間は用量を 30 µg/kg に調整した。以降、コホート 3 のセンチネル被験者及び無作為化被験者の両方に対しても、30 µg/kg の BMN 111 を投与した。

15 µg/kg の用量の PK パラメータが得られたコホート 2 の被験者では、T_{max} の中央値及び $t_{1/2}$ の平均値の範囲はそれぞれ 10.0～20.0 分及び 12.5～37.6 分であった。C_{max} の平均値の範囲は 1940～10100 pg/mL、AUC_{0-t}、$AUC_{0-120min}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の平均値の範囲はそれぞれ 47400～398000 pg/mL、17700～83100 pg-min/mL 及び 82500～423000 pg-min/mL であった。CL/F 及び V_z/F の平均値の範囲はそれぞれ 35.4～182 mL/min/kg 及び 1920～5550 mL/kg であった。

30 µg/kg の用量の PK パラメータが得られたコホート 2 の被験者では、T_{max} の平均値及び $t_{1/2}$ の平均値の範囲はそれぞれ 6.0～15.0 分及び 6.41～25.8 分であった。C_{max} の平均値の範囲は 6180～17600 pg/mL、AUC_{0-t}、$AUC_{0-120min}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の平均値の範囲はそれぞれ 243000～798000 pg/mL、244000～526000 pg-min/mL 及び 244000～835000 pg-min/mL であった。CL/F 及び V_z/F の平均値の範囲はそれぞれ 35.9～123 mL/min/kg 及び 1130～2770 mL/kg であった。

コホート 3 のセンチネル被験者に対し、30 µg/kg を投与したときの Day 1 の T_{max} の中央値は 5.0 分であり、C_{max} の平均値は 12300 pg/mL、$t_{1/2}$ の平均値は 60.4 分であった。CL/F 及び V_z/F の平均値はそれぞれ 82.0 mL/min/kg 及び 6800 mL/kg であった。AUC_{0-t}、$AUC_{0-120min}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の平均値はそれぞれ 372000 pg-min/mL、346000 pg-min/mL 及び 390000 pg-min/mL であった。PK パラメータは、センチネル被験者 1 例のみから 13 週及び 39 週時に得られ、結果は Day 1 と同程度であった。

コホート 2 及び 3 のセンチネル被験者に対し、30 µg/kg を投与したときの AUC_{0-t} の平均値は、111-202 試験及び 111-301 試験で 15 µg/kg を投与したときよりも高かった。しかし、被験者ごとの AUC_{0-t} の値は、十分に 111-301 試験で得られた範囲内であった。全体の結果では、コホート 2 及び 3 で、年齢が 2 歳未満の場合には調整用量 30 µg/kg が適切であると示された。

詳細は、111-206/208 試験中間報告書（5.3.5.1.2）Clinical Pharmacology Report に示す。

2.7.6.7.2.8.2 バイオマーカー

1. BMN 111 活性のバイオマーカー（cGMP）

コホート 1 及び 2 の両センチネル被験者では、すべての評価来院日で血漿中 cGMP 濃度の投与前後の最大変化量に一貫した増加が認められた［111-206/208 試験中間報告書（5.3.5.1.2）Listing 16.2.8.1.8.2］。この変化の大きさは、コホート 1 の来院日間で同程度であった。一方、コホート 2 では Day 1 から 13 週時の間に増強がみられ、これはコホート 2 の被験者での 15 µg/kg から 30 µg/kg への用量調整に起因する可能性がある。

111-208 試験のコホート 1 では、52 週時を除く Day 1 後のすべての来院時点で、投与前後の尿中 cGMP/Cr に一貫した増加が認められた。52 週時では、被験者 1 例の投与後の尿中 cGMP/Cr に重要な減少が認められた［111-206/208 試験中間報告書（5.3.5.1.2）Listing 16.2.8.1.8.1］。コホート 2 でも投与前後の尿中 cGMP/Cr に一貫した増加が認められたが、ばらつきが大きく、これは用量調整や、月齢 6～24 カ月の被験者では要求に応じた採尿が困難であるために採尿回数が異なるといった要因による可能性がある。

2. 骨代謝バイオマーカー（BSAP、CXM 及び CTX-II）

ベースラインと比較し、コホート 1 及び 2 では CXM 濃度の平均値及び中央値が Day 8（初回の治療評価）から増加し、39 週時まで維持された。被験者数が少ないものの、コホート 1 及び 2 のセンチネル被験者では、BSAP 濃度又は尿中 CTX II/Cr に一貫した傾向は認められなかった。

以上により、バイオマーカーの結果から、BMN 111 の薬理学的作用及びこれに伴う骨形成の増加が試験期間中に維持されることが示唆された。

2.7.6.7.3 結論

データカットオフ時点（111-206/208 試験の無作為化被験者では 2020 年 6 月 30 日、センチネル被験者では 2020 年 9 月 7 日）までに得られた有効性データから、月齢 6～60 カ月未満の被験者では、BMN 111 投与後に一貫して成長に対する良好な傾向が示唆され、安全性プロファイルは 5 歳以上の被験者と同様であった。曝露量データから、2 歳未満の被験者に対する BMN 111 の適切な投与量は、2 歳を超える被験者に対する 1 日あたり 15 μg/kg の用量と同等の曝露レベルが得られる 1 日あたり 30 μg/kg と考えられた。有害事象の大部分は軽度であり、予測できない安全性所見はなかった。最も多く報告された有害事象は ISR で、いずれも非重篤で一過性であった。

2.7.6.7.4 重篤な有害事象の叙述

被験者番号：[redacted]-1040

治験実施国：英国

人種：白人

コホート：1（無作為化被験者）

投与開始日：20[redacted] 年 5 月 20 日

	重篤な有害事象
報告事象名	酸素飽和度低下
基本語（MedDRA/J version 23.0）	酸素飽和度低下
転帰	回復
重症度	グレード 2
因果関係	関連なし

本被験者は、[redacted] 歳の男児で体重 1[redacted].6 kg、既往歴は、扁桃肥大、睡眠時無呼吸症候群、アデノイド切除、耳チューブ挿入、体温、上咽頭炎、咽頭痛、上気道感染、嘔吐及び下気道感染であった。熱／風邪のために Day −17 及び−2 に使用したパラセタモールを除き、試験開始時点で併用薬はなかった。

本被験者は、15 μg/kg の BMN 111 又はプラセボを 1 日 1 回皮下投与する群に無作為化された。

Day 15 に、事前に予定されていたアデノイド口蓋扁桃摘出術及び右耳へのグロメット挿入が施行された。術後、回復期間中にグレード 2 の酸素飽和度低下が発現した。耳鼻咽喉科医により評価され、睡眠中の酸素療法のため入院となった。

Day 15 の手術中に、全身麻酔としてデキサメタゾン、フェンタニル、オンダンセトロン及びプロポフォール、並びに鎮痛のためにパラセタモールが投与された。術後、アモキシシリン／クラブラン酸、イブプロフェン及びパラセタモールが 7 日間投与された。

本事象の発現から 2 日後の Day 17 に、被験者は回復した。

治験責任医師は酸素飽和度低下を治験薬と関連なしと判断した。

被験者番号：[redacted]-1041
治験実施国：オーストラリア
人種：白人
コホート：1（無作為化被験者）
投与開始日：20[redacted] 年 5 月 27 日

	重篤な有害事象
報告事象名	2 回の欠神発作エピソード
基本語（MedDRA/J version 23.0）	小発作てんかん
転帰	回復
重症度	グレード 2
因果関係	関連なし

本被験者は、[redacted] 歳の女児で体重は 1[redacted].70 kg、既往歴は気管内挿管、機械的換気、全身健康状態悪化、出生時アプガースコア 2～3、痙攣発作、低酸素症に一致する出生時の MRI の変化所見であった。併存症には、軟骨異栄養症及びてんかんが含まれた。フェノバルビタールの使用歴があった。本被験者は、15 µg/kg の BMN 111 又はプラセボを 1 日 1 回皮下投与する群に無作為化された。

Day 336 に、被験者はデイケア施設で歩行中に転倒し、軽度の頭部外傷を負った。Day 337 の午前 10:30、グレード 2 の 2 回の欠神発作エピソード（小発作てんかん）が発現した。身体のこわばりが生じたとき、被験者は保育者の腕に抱かれ、眠たそうであった。本事象発現時に変色は記録されておらず、エピソードは介入なしで 5 秒後に消失した。被験者は、夜間観察のため入院となった。Day 348 に、脳波の異常がみられ、中心側頭部の棘徐波が認められた。両側性（R>L）、独立性、中心部及び後頭部の多数のてんかん波形様活動が認められた。

治験薬に対する処置はなかった。

本事象発現時に、併用薬の報告はなかった。

被験者は、本事象発現から 40 日後の Day 376 に回復した。治験薬投与を継続した。

治験責任医師は、小発作てんかんを治験薬と関連なしと評価した。その他の病因には、出生時仮死による軽度の基礎疾患のてんかんが含まれた。被験者には、新生児期の発作活動の既往歴があり、NICU でフェノバルビタールの治療を受けていた。小発作てんかんは、低アプガースコアを伴う難産による低酸素症によって生じた MRI の大脳基底核の変化との関連が疑われ、BMN 111 と関連なしとされた。

被験者番号：[redacted]-1073
治験実施国：オーストラリア
人種：アジア人（その他）
コホート：3（無作為化被験者）
投与開始日：20[redacted] 年 3 月 2 日

	重篤な有害事象
報告事象名	食後の嘔吐
基本語（MedDRA/J version 23.0）	嘔吐
転帰	回復
重症度	グレード 3
因果関係	関連なし

本被験者は、月齢[redacted] カ月の女児で体重は[redacted].40 kg、既往歴は不明であった。本被験者は、30 μg/kg の BMN 111 又はプラセボを 1 日 1 回皮下投与する群に無作為化された。

Day 59 に小児科クリニックを受診した際に、被験者の両親から、離乳食開始後、被験者の体重がほとんど増えないことに対する不安の訴えがあった。被験者は、固形食摂取の 1～2 時間後に嘔吐した（PT：嘔吐）。嘔吐は終日みられたが、時間に限らず、固形食摂取のたびに生じ、注射時刻は変更されなかった。摂食の観察及び家族への指導のために入院した。重症度はグレード 3 と報告された。検査期間中に異常は記録されなかった。臨床検査又は診断検査は報告されなかった。本事象に対する治療の報告はなかった。食事療法士による外来診療の受診が予定されていた。本事象による治験薬に対する処置はなかった。本事象発現時にその他の有害事象の報告はなかった。

被験者は、本事象の発現から 2 日後の Day 61 に回復し、退院した。治験薬投与を継続した。治験責任医師は、嘔吐を治験薬と関連なしと評価した。疑われる原因として、胃食道逆流症が報告された。

被験者番号：[redacted]-1053
治験実施国：米国
人種：白人
コホート：2（無作為化被験者）
投与開始日：20[redacted] 年 8 月 14 日

	重篤な有害事象
報告事象名	胃腸炎
基本語（MedDRA/J version 23.0）	胃腸炎
転帰	回復
重症度	グレード 3
因果関係	関連なし

本被験者は、[redacted] 歳の男児で体重は[redacted].50 kg、既往歴は耳感染、睡眠時無呼吸症候群、乳製品アレルギー及び大豆不耐症であった。本被験者は、15 μg/kg の BMN 111 又はプラセボを 1 日 1 回皮下投与する群に無作為化された。

Day 199 にグレード 2 の胃腸炎が発現した。症状には嘔吐、下痢、食事の拒否及び水以外の飲料の拒否が含まれた。被験者は Day 201 に観察のため入院した。午後 12:58～13:53 に、血糖値の範囲が 53～67 mg/dL（基準範囲は未入手）となった。本事象に対する治療には、ブドウ糖／塩化カリウム／塩化ナトリウムが含まれた。治験薬に対する処置は行われなかったが、投与記録によると、入院日は治験薬の投与が未実施であった。本事象発現時にその他の有害事象は報告されなかった。

被験者は事象発現から 2 日後の Day 202 に回復し、同日に退院した。治験薬投与を継続した。

治験責任医師は、胃腸炎を治験薬による治療と関連なしと評価した。

被験者番号：[redacted]-1023

治験実施国：英国

人種：白人

コホート：2（無作為化被験者）

投与開始日：20[redacted] 年 3 月 11 日

	重篤な有害事象
報告事象名	頭蓋内圧亢進
基本語（MedDRA/J version 23.0）	頭蓋内圧上昇
転帰	未回復
重症度	グレード 3
因果関係	関連なし

本被験者は、[redacted] 歳の女児で体重は 2[redacted].90 kg、既往歴は医療機器埋込み及び頭痛であった。本被験者は、15 μg/kg の BMN 111 を 1 日 1 回皮下投与する群に無作為化された。

Day 10 に MRI で頭蓋内圧上昇の可能性を示す徴候がみられた。被験者は、Day 56 に神経外科医及び眼科医の診察を受けた。Day 64 に頭蓋内圧亢進の可能性（PT：頭蓋内圧上昇、グレード 3）により入院した。Day 65 に、頭蓋内圧が上昇しているかを確定するため頭蓋内圧モニタリング装置が挿入され、Day 67 に取り外された。Day 92 にアセタゾラミドの治療を開始した。Day 94 に、ナトリウム濃度が検査され、141 mmol/L（基準範囲は未入手）で変化はなく、良好であると報告された。治験薬に対する処置はなかった。

本事象発現時に併用薬の報告はなかった。

データカットオフ時点（2020 年 6 月 30 日）で、本事象は未回復であった。治験薬投与を継続した。

Day 120 のデータカットオフ日の後に以下の追加情報を入手した：Day 119 に内視鏡下第 3 脳室底開窓術を含む治療が行われ、被験者は Day 120 に退院した。Day 139、依然として間欠的な頭痛が発現していた。Day 148 に、被験者は MRI 検査（結果は未入手）のため入院し、Day 149 に右側の脳室－腹腔シャントの挿入のための外科手術を受けた。Day 150 に CT 検査が行われ（結果は未入手）、退院した。被験者は自宅で頭痛、嘔吐を発現し、Day 151 に再入院となり、神経外科医がシャント圧を調整した。被験者は Day 153 に退院した。

治験薬に対する処置はなかった。

治験責任医師は、頭蓋内圧上昇を治験薬と関連なしと評価した。その他の病因には、基礎疾患の ACH が含まれた。頚静脈孔の狭窄により、頚静脈孔を通過する静脈血流に部分的な閉塞が生じる可能性があるため、頭蓋内圧上昇は ACH の予測される合併症として知られている。加えて、頭蓋頚椎移行部の脳脊髄液循環の閉塞も ACH での水頭症及び頭蓋内圧亢進の発現に関与している可能性がある。

被験者番号：[redacted]-1030
治験実施国：米国
人種：白人
コホート：1（無作為化被験者）
投与開始日：20[redacted] 年 4 月 29 日

	重篤な有害事象
報告事象名	大後頭孔頚管圧迫
基本語（MedDRA/J version 23.0）	頚髄圧迫
転帰	回復
重症度	グレード 3
因果関係	関連なし

本被験者は、[redacted] 歳の女児で体重は 1[redacted].00 kg、既往歴は大後頭孔の著しい狭窄及び脊髄減圧術であった。併存症には軟骨異栄養症、閉塞性中枢性睡眠時無呼吸が含まれた。本被験者は、15 µg/kg の BMN 111 を 1 日 1 回皮下投与する群に無作為化された。

Day 37 に頚椎の CT で C2-3 の鉤椎肥大が発見され、これが重度の右神経孔の狭窄及び軽度の左神経孔の狭窄を引き起こしていた。被験者は Day 38 に入院し、大後頭孔頚管減圧術を受けた（PT：頚髄圧迫）。重症度はグレード 3 と報告された。同日、本事象により治験薬投与は一時的に保留となった。本事象発現時にその他の有害事象は報告されなかった。

被験者は、事象発現から 5 日後の Day 42 に回復し、同日に退院した。治験薬投与を再開した。

治験責任医師は、頚髄圧迫を治験薬と関連なしと評価した。その他の病因には減圧術施行部での骨の再生傾向が含まれた。被験者には大後頭孔狭窄の病歴があり、過去に脊髄減圧術を受けていた。併存症の頚髄圧迫は、記録されている過去の減圧術施行部での骨再生よる C2-3 の神経孔の狭窄に起因すると考えられる。頚管狭窄は ACH 患者の合併症として知られており、その結果として生じる頚髄圧迫は、BMN 111 との関連は疑われず、基礎疾患との関連が疑われる。

2.7.6.8 付録

2.7.6.8.1 111-301/302 試験の個々の日本人被験者の立位身長

図 2.7.6.8-1 投与群別の経時的な立位身長のスパゲッティプロット
［111-301/302 試験：日本人被験者（FAS）］（1/4）

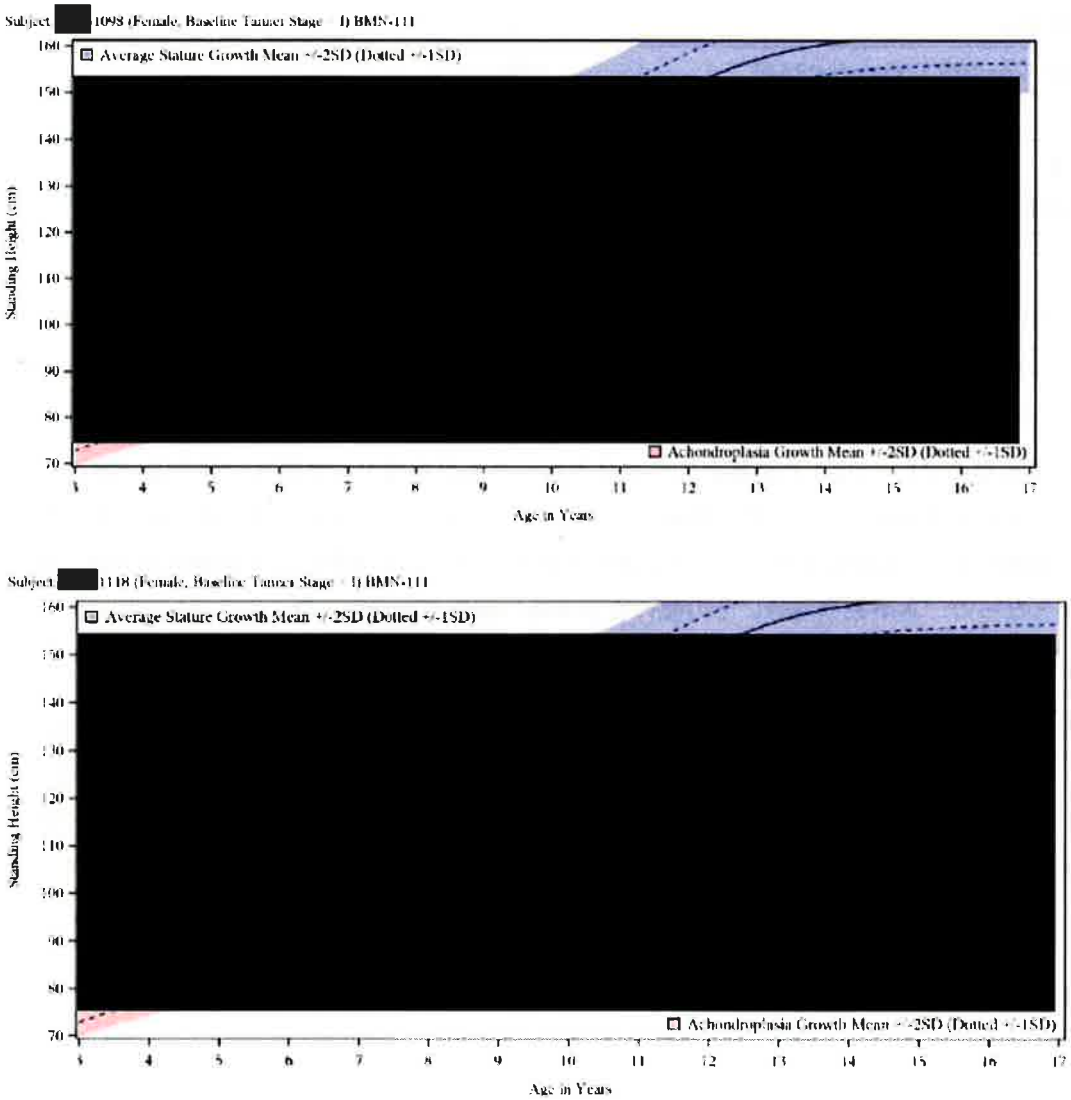
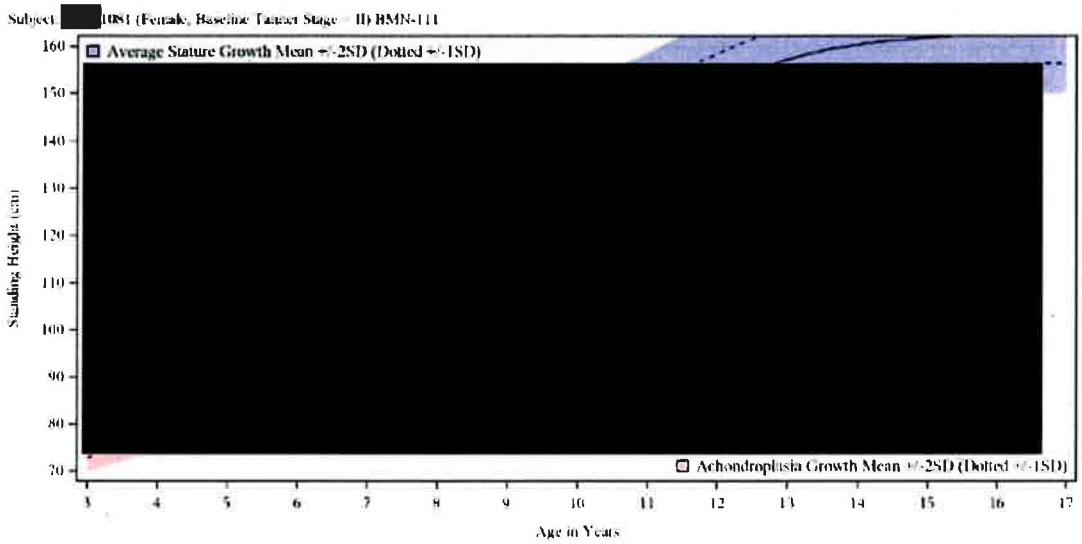


図 2.7.6.8-1 投与群別の経時的な立位身長のスパゲッティプロット
［111-301/302 試験：日本人被験者（FAS）］（2/4）



* Subject [redacted]-1081 withdrew from treatment and subsequently withdrew from study participation

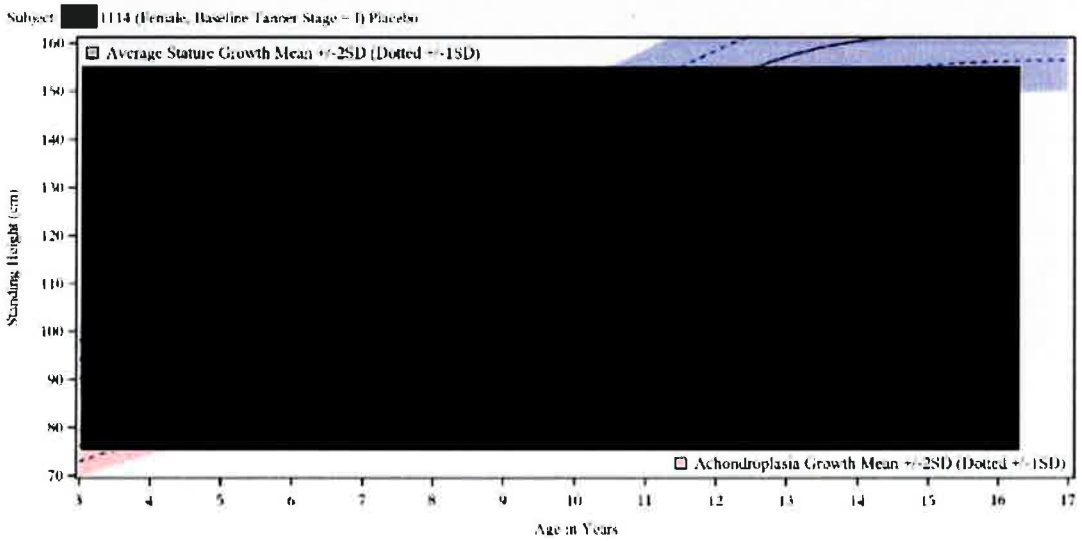


図 2.7.6.8-1 投与群別の経時的な立位身長のスパゲッティプロット
[111-301/302 試験：日本人被験者（FAS）]（3/4）

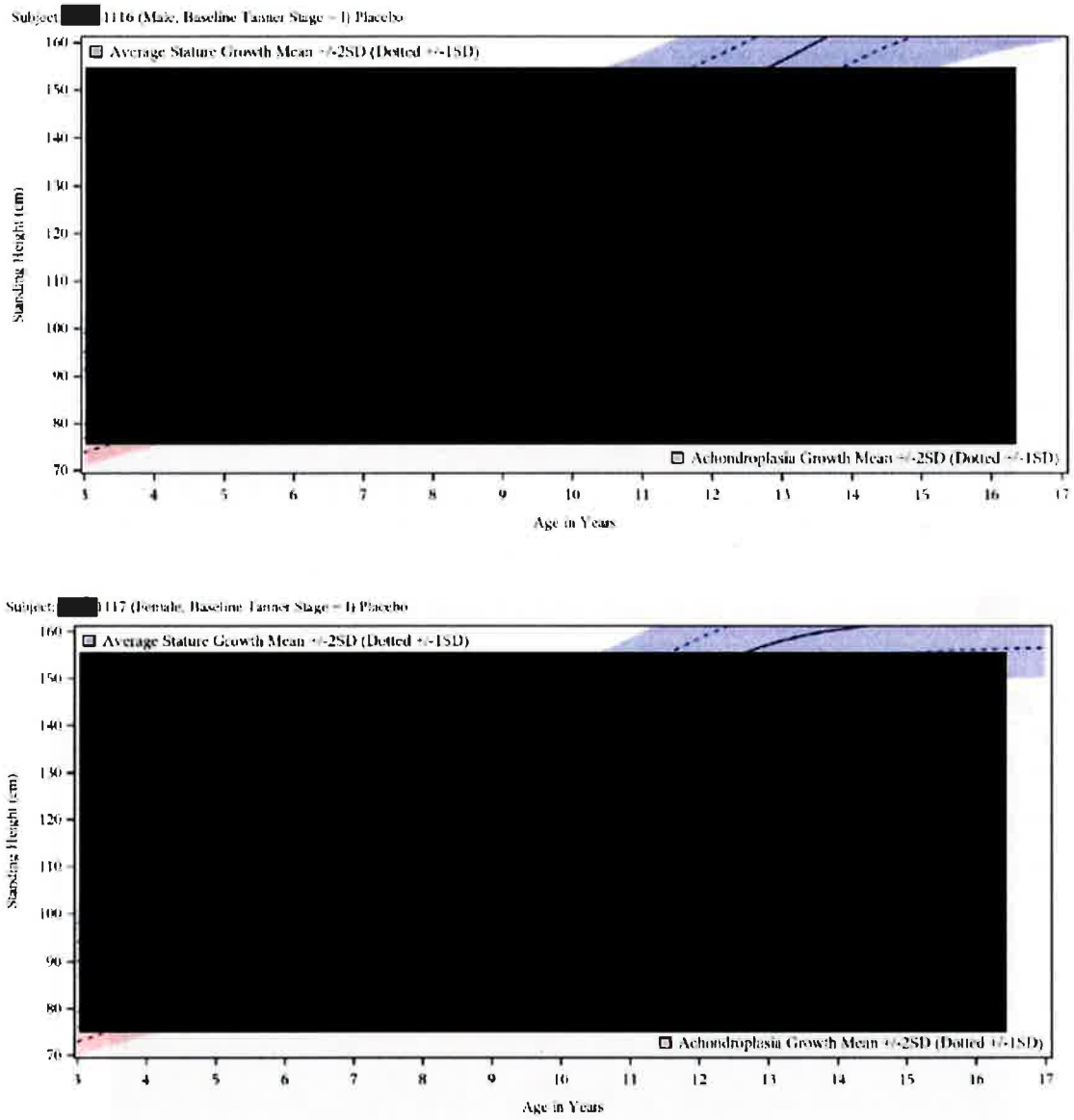
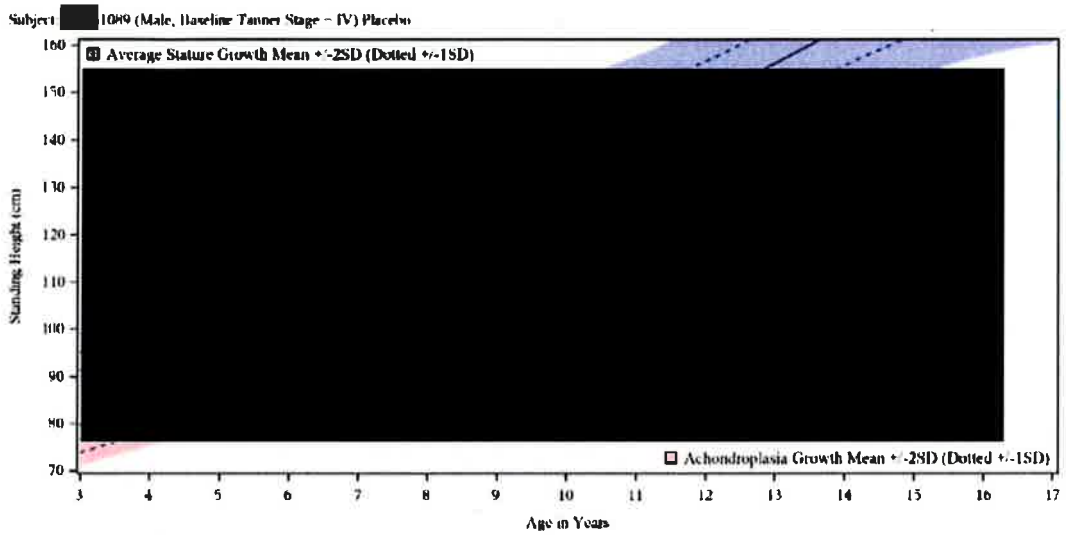


図 2.7.6.8-1 投与群別の経時的な立位身長のスパゲッティプロット
[111-301/302 試験：日本人被験者（FAS）]（4/4）



FAS, full analysis set; SD, standard deviation
Age at Visit (years) is age at visit of measurement.
Dashed line represents the data prior to Day 1 of active study drug or after study treatment discontinuation, solid line refers to the data on-treatment on or after Day 1. Dots identify dose increases. Crosses identify discontinuation of treatment.
Source: Module 1.13, PMDA Consultation Briefing Document (Sep, 2020)

2.7.6.8.2 有害事象の要約

表 2.7.6.8-1 最初の 6 カ月間の PT 別のすべての有害事象
（111-202 試験：安全性解析対象集団）

PT	Cohort 1 (2.5 µg/kg) (N = 8)	Cohort 2 (7.5 µg/kg) (N = 8*)	Cohort 3 (15 µg/kg) (N = 10)	Cohort 4 (30 µg/kg) (N = 9)	All Cohorts (N = 35*)
Subjects with at Least 1 Reported TEAE	**8 (100.0%)**	**8* (100.0%)**	**10 (100.0%)**	**9 (100.0%)**	**35* (100.0%)**
注射部位紅斑	4 (50.0%)	7* (87.5%)	9 (90.0%)	9 (100.0%)	29* (82.9%)
注射部位反応	2 (25.0%)	6 (75.0%)	8 (80.0%)	9 (100.0%)	25 (71.4%)
低血圧	3 (37.5%)	4* (50.0%)	4 (40.0%)	2 (22.2%)	13* (37.1%)
注射部位腫脹	4 (50.0%)	2 (25.0%)	4 (40.0%)	2 (22.2%)	12 (34.3%)
頭痛	4 (50.0%)	2 (25.0%)	2 (20.0%)	3 (33.3%)	11 (31.4%)
咳嗽	4 (50.0%)	0	2 (20.0%)	4 (44.4%)	10 (28.6%)
発熱	4 (50.0%)	1 (12.5%)	3 (30.0%)	2 (22.2%)	10 (28.6%)
鼻咽頭炎	1 (12.5%)	3 (37.5%)	3 (30.0%)	1 (11.1%)	8 (22.9%)
耳感染	0	3 (37.5%)	2 (20.0%)	2 (22.2%)	7 (20.0%)
注射部位蕁麻疹	1 (12.5%)	1 (12.5%)	2 (20.0%)	3 (33.3%)	7 (20.0%)
上気道感染	0	1 (12.5%)	3 (30.0%)	2 (22.2%)	6 (17.1%)
耳痛	1 (12.5%)	2 (25.0%)	1 (10.0%)	1 (11.1%)	5 (14.3%)
口腔咽頭痛	1 (12.5%)	2 (25.0%)	2 (20.0%)	0	5 (14.3%)
嘔吐	2 (25.0%)	1* (12.5%)	1 (10.0%)	1 (11.1%)	5* (14.3%)
節足動物咬傷	1 (12.5%)	2 (25.0%)	1 (10.0%)	0	4 (11.4%)
下痢	0	1 (12.5%)	1 (10.0%)	2 (22.2%)	4 (11.4%)
上腹部痛	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	1 (11.1%)	3 (8.6%)
背部痛	1 (12.5%)	1 (12.5%)	1 (10.0%)	0	3 (8.6%)
浮動性めまい	1 (12.5%)	1* (12.5%)	1 (10.0%)	0	3* (8.6%)
転倒	1 (12.5%)	0	1 (10.0%)	1 (11.1%)	3 (8.6%)
注射部位内出血	1 (12.5%)	2* (25.0%)	0	0	3* (8.6%)
注射部位疼痛	0	0	1 (10.0%)	2 (22.2%)	3 (8.6%)
鼻閉	1 (12.5%)	2* (25.0%)	0	0	3* (8.6%)
発疹	0	2 (25.0%)	0	1 (11.1%)	3 (8.6%)
鼻漏	1 (12.5%)	1* (12.5%)	0	1 (11.1%)	3* (8.6%)
腹痛	0	0	1 (10.0%)	1 (11.1%)	2 (5.7%)
齲歯	2 (25.0%)	0	0	0	2 (5.7%)
紅斑	1 (12.5%)	0	1 (10.0%)	0	2 (5.7%)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (12.5%)	0	1 (11.1%)	2 (5.7%)
甲状腺機能低下症	2 (25.0%)	0	0	0	2 (5.7%)
注射部位出血	0	0	1 (10.0%)	1 (11.1%)	2 (5.7%)
注射部位そう痒感	0	0	2 (20.0%)	0	2 (5.7%)
悪心	0	1 (12.5%)	0	1 (11.1%)	2 (5.7%)
頚部痛	1 (12.5%)	0	0	1 (11.1%)	2 (5.7%)
外耳炎	1 (12.5%)	0	0	1 (11.1%)	2 (5.7%)
中耳炎	0	0	0	2 (22.2%)	2 (5.7%)
四肢痛	1 (12.5%)	0	0	1 (11.1%)	2 (5.7%)
処置に対する不安	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	2 (5.7%)
急性副鼻腔炎	1 (12.5%)	0	0	0	1 (2.9%)

PT	Cohort 1 (2.5 µg/kg) (N = 8)	Cohort 2 (7.5 µg/kg) (N = 8*)	Cohort 3 (15 µg/kg) (N = 10)	Cohort 4 (30 µg/kg) (N = 9)	All Cohorts (N = 35*)
攻撃性	0	1 (12.5%)	0	0	1 (2.9%)
アフタ性潰瘍	1 (12.5%)	0	0	0	1 (2.9%)
適用部位紅斑	1 (12.5%)	0	0	0	1 (2.9%)
関節痛	1 (12.5%)	0	0	0	1 (2.9%)
血中免疫グロブリンE増加	0	0	1 (10.0%)	0	1 (2.9%)
体温上昇	0	0	0	1 (11.1%)	1 (2.9%)
気管支炎	1 (12.5%)	0	0	0	1 (2.9%)
結膜炎	1 (12.5%)	0	0	0	1 (2.9%)
挫傷	1 (12.5%)	0	0	0	1 (2.9%)
感染性クループ	0	0	0	1 (11.1%)	1 (2.9%)
チアノーゼ	0	0	0	1 (11.1%)	1 (2.9%)
嚢胞	1 (12.5%)	0	0	0	1 (2.9%)
皮膚炎	0	0	1 (10.0%)	0	1 (2.9%)
耳部腫脹	1 (12.5%)	0	0	0	1 (2.9%)
情動障害	0	1 (12.5%)	0	0	1 (2.9%)
遺尿	1 (12.5%)	0	0	0	1 (2.9%)
好酸球数増加	0	0	1 (10.0%)	0	1 (2.9%)
鼻出血	0	1 (12.5%)	0	0	1 (2.9%)
擦過傷	0	1 (12.5%)	0	0	1 (2.9%)
眼脂	1 (12.5%)	0	0	0	1 (2.9%)
眼の炎症	0	0	1 (10.0%)	0	1 (2.9%)
眼刺激	0	0	0	1 (11.1%)	1 (2.9%)
眼痛	1 (12.5%)	0	0	0	1 (2.9%)
変色便	1 (12.5%)	0	0	0	1 (2.9%)
疲労	0	1 (12.5%)	0	0	1 (2.9%)
欲求不満耐性低下	0	1 (12.5%)	0	0	1 (2.9%)
高血圧	1 (12.5%)	0	0	0	1 (2.9%)
インフルエンザ	0	0	0	1 (11.1%)	1 (2.9%)
インフルエンザ様疾患	0	0	1 (10.0%)	0	1 (2.9%)
注射部位変色	0	0	0	1 (11.1%)	1 (2.9%)
易刺激性	1 (12.5%)	0	0	0	1 (2.9%)
関節損傷	1 (12.5%)	0	0	0	1 (2.9%)
裂傷	0	0	0	1 (11.1%)	1 (2.9%)
リンパ節症	1 (12.5%)	0	0	0	1 (2.9%)
転位歯	0	1 (12.5%)	0	0	1 (2.9%)
中耳滲出液	0	1 (12.5%)	0	0	1 (2.9%)
口腔内潰瘍形成	0	0	0	1 (11.1%)	1 (2.9%)
肉離れ	0	1* (12.5%)	0	0	1* (2.9%)
爪真菌症	0	0	1 (10.0%)	0	1 (2.9%)
蒼白	0	0	0	1 (11.1%)	1 (2.9%)
耳下腺腫大	0	0	1 (10.0%)	0	1 (2.9%)
頻尿	0	1 (12.5%)	0	0	1 (2.9%)
そう痒症	1 (12.5%)	0	0	0	1 (2.9%)
膿疱性皮疹	0	0	1 (10.0%)	0	1 (2.9%)

PT	Cohort 1 (2.5 µg/kg) (N = 8)	Cohort 2 (7.5 µg/kg) (N = 8*)	Cohort 3 (15 µg/kg) (N = 10)	Cohort 4 (30 µg/kg) (N = 9)	All Cohorts (N = 35*)
呼吸数増加	1 (12.5%)	0	0	0	1 (2.9%)
気道感染	0	0	1 (10.0%)	0	1 (2.9%)
鼻炎	0	0	1 (10.0%)	0	1 (2.9%)
アレルギー性鼻炎	1 (12.5%)	0	0	0	1 (2.9%)
副鼻腔炎	1 (12.5%)	0	0	0	1 (2.9%)
皮膚擦過傷	0	0	0	1 (11.1%)	1 (2.9%)
皮膚剥脱	0	0	0	1 (11.1%)	1 (2.9%)
皮膚線条	0	1 (12.5%)	0	0	1 (2.9%)
睡眠時無呼吸症候群	0	0	1 (10.0%)	0	1 (2.9%)
睡眠検査異常	0	0	1 (10.0%)	0	1 (2.9%)
いびき	0	0	1 (10.0%)	0	1 (2.9%)
熱傷	1 (12.5%)	0	0	0	1 (2.9%)
振戦	0	0	0	1 (11.1%)	1 (2.9%)
ウイルス性上気道感染	0	0	0	1 (11.1%)	1 (2.9%)
ビタミンD減少	0	0	1 (10.0%)	0	1 (2.9%)
喘鳴	0	0	1 (10.0%)	0	1 (2.9%)
ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群	0	0	0	1 (11.1%)	1 (2.9%)

AE, adverse event; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; N, total number of subjects in cohort; TEAE, treatment-emergent adverse event; PT, Preferred Term.
TEAE is any AE that newly appeared or worsened in severity following the initiation of study drug.
AEs with a missing onset date will be considered treatment emergent. AEs were coded using MedDRA version 19.1 (MedDRA/J version 19.1 for Japanese translation).
Subjects who experienced more than one TEAE within a given MedDRA PT were counted once within that PT.
For Cohort 1 and Cohort 2, 6 of 8 subjects each were switched to 15 µg/kg after 6 months (Day 183).
* One Japanese subject was included.
Source: Module 5.3.5.2.1, 111-202 Report, Table 14.3.1.4.1; Module 5.3.5.2.1-2, 111-202 Japan TLGs, Table 14.3.1.9.1

表 2.7.6.8-2 全試験期間の PT 別のすべての有害事象（111-202 試験：安全性解析対象集団）

PT	Cohort 1 (2.5 µg/kg) (N = 8)	Cohort 2 (7.5 µg/kg) (N = 8*)	Cohort 3 (15 µg/kg) (N = 10)	Cohort 4 (30 µg/kg) (N = 9)	All Cohorts (N = 35*)
Subjects with at Least 1 Reported TEAE	8 (100.0%)	8* (100.0%)	10 (100.0%)	9 (100.0%)	35* (100.0%)
注射部位紅斑	5 (62.5%)	7* (87.5%)	9 (90.0%)	9 (100.0%)	30* (85.7%)
注射部位反応	6 (75.0%)	7* (87.5%)	8 (80.0%)	9 (100.0%)	30* (85.7%)
低血圧	5 (62.5%)	5* (62.5%)	4 (40.0%)	2 (22.2%)	16* (45.7%)
注射部位腫脹	5 (62.5%)	4 (50.0%)	5 (50.0%)	2 (22.2%)	16 (45.7%)
発熱	5 (62.5%)	3 (37.5%)	5 (50.0%)	2 (22.2%)	15 (42.9%)
咳嗽	5 (62.5%)	2 (25.0%)	3 (30.0%)	4 (44.4%)	14 (40.0%)
頭痛	4 (50.0%)	2 (25.0%)	3 (30.0%)	3 (33.3%)	12 (34.3%)
鼻咽頭炎	1 (12.5%)	4 (50.0%)	5 (50.0%)	2 (22.2%)	12 (34.3%)
耳感染	2 (25.0%)	3 (37.5%)	2 (20.0%)	2 (22.2%)	9 (25.7%)
注射部位蕁麻疹	1 (12.5%)	2 (25.0%)	2 (20.0%)	4 (44.4%)	9 (25.7%)
嘔吐	2 (25.0%)	2* (25.0%)	2 (20.0%)	3 (33.3%)	9* (25.7%)
耳痛	2 (25.0%)	4 (50.0%)	1 (10.0%)	1 (11.1%)	8 (22.9%)
転倒	4 (50.0%)	0	2 (20.0%)	2 (22.2%)	8 (22.9%)
上腹部痛	2 (25.0%)	3 (37.5%)	1 (10.0%)	1 (11.1%)	7 (20.0%)
中耳炎	1 (12.5%)	1 (12.5%)	2 (20.0%)	3 (33.3%)	7 (20.0%)
四肢痛	1 (12.5%)	1 (12.5%)	1 (10.0%)	4 (44.4%)	7 (20.0%)
上気道感染	1 (12.5%)	1 (12.5%)	3 (30.0%)	2 (22.2%)	7 (20.0%)
節足動物咬傷	1 (12.5%)	2 (25.0%)	2 (20.0%)	1 (11.1%)	6 (17.1%)
ウイルス性胃腸炎	2 (25.0%)	2 (25.0%)	0	2 (22.2%)	6 (17.1%)
鼻閉	1 (12.5%)	3* (37.5%)	0	2 (22.2%)	6* (17.1%)
口腔咽頭痛	1 (12.5%)	2 (25.0%)	3 (30.0%)	0	6 (17.1%)
発疹	1 (12.5%)	2 (25.0%)	2 (20.0%)	1 (11.1%)	6 (17.1%)
ウイルス感染	3 (37.5%)	0	2 (20.0%)	1 (11.1%)	6 (17.1%)
関節痛	3 (37.5%)	0	1 (10.0%)	1 (11.1%)	5 (14.3%)
背部痛	1 (12.5%)	3 (37.5%)	1 (10.0%)	0	5 (14.3%)
下痢	1 (12.5%)	1 (12.5%)	1 (10.0%)	2 (22.2%)	5 (14.3%)
注射部位疼痛	0	0	2 (20.0%)	3 (33.3%)	5 (14.3%)
悪心	1 (12.5%)	2 (25.0%)	1 (10.0%)	1 (11.1%)	5 (14.3%)
浮動性めまい	2 (25.0%)	1* (12.5%)	1 (10.0%)	0	4* (11.4%)
注射部位内出血	1 (12.5%)	2* (25.0%)	0	1 (11.1%)	4* (11.4%)
注射部位そう痒感	1 (12.5%)	0	2 (20.0%)	1 (11.1%)	4 (11.4%)
鼻漏	2 (25.0%)	1* (12.5%)	0	1 (11.1%)	4* (11.4%)
ウイルス性上気道感染	0	3 (37.5%)	0	1 (11.1%)	4 (11.4%)
腹痛	0	1 (12.5%)	1 (10.0%)	1 (11.1%)	3 (8.6%)
気管支炎	2 (25.0%)	0	1 (10.0%)	0	3 (8.6%)

PT	Cohort 1 (2.5 µg/kg) (N = 8)	Cohort 2 (7.5 µg/kg) (N = 8*)	Cohort 3 (15 µg/kg) (N = 10)	Cohort 4 (30 µg/kg) (N = 9)	All Cohorts (N = 35*)
挫傷	1 (12.5%)	1 (12.5%)	1 (10.0%)	0	3 (8.6%)
齲歯	3 (37.5%)	0	0	0	3 (8.6%)
疲労	1 (12.5%)	1 (12.5%)	1 (10.0%)	0	3 (8.6%)
注射部位出血	0	0	2 (20.0%)	1 (11.1%)	3 (8.6%)
頚部痛	1 (12.5%)	0	1 (10.0%)	1 (11.1%)	3 (8.6%)
処置に対する不安	1 (12.5%)	2 (25.0%)	0	0	3 (8.6%)
そう痒症	1 (12.5%)	0	1 (10.0%)	1 (11.1%)	3 (8.6%)
睡眠時無呼吸症候群	1 (12.5%)	0	2 (20.0%)	0	3 (8.6%)
結膜炎	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	2 (5.7%)
皮膚炎	0	1 (12.5%)	1 (10.0%)	0	2 (5.7%)
薬物過敏症	1 (12.5%)	0	1 (10.0%)	0	2 (5.7%)
皮膚乾燥	0	1 (12.5%)	1 (10.0%)	0	2 (5.7%)
耳部腫脹	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	2 (5.7%)
耳チューブ挿入	0	1 (12.5%)	1 (10.0%)	0	2 (5.7%)
好酸球数増加	0	0	2 (20.0%)	0	2 (5.7%)
鼻出血	0	1 (12.5%)	1 (10.0%)	0	2 (5.7%)
紅斑	1 (12.5%)	0	1 (10.0%)	0	2 (5.7%)
眼痛	1 (12.5%)	0	1 (10.0%)	0	2 (5.7%)
胃腸炎	1 (12.5%)	0	0	1 (11.1%)	2 (5.7%)
甲状腺機能低下症	2 (25.0%)	0	0	0	2 (5.7%)
インフルエンザ	0	0	0	2 (22.2%)	2 (5.7%)
四肢損傷	1 (12.5%)	0	0	1 (11.1%)	2 (5.7%)
リンパ節症	1 (12.5%)	0	1 (10.0%)	0	2 (5.7%)
好中球減少症	1 (12.5%)	0	1 (10.0%)	0	2 (5.7%)
外耳炎	1 (12.5%)	0	0	1 (11.1%)	2 (5.7%)
耳漏	0	1 (12.5%)	1 (10.0%)	0	2 (5.7%)
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	2 (20.0%)	0	2 (5.7%)
失神寸前の状態	0	1 (12.5%)	1 (10.0%)	0	2 (5.7%)
処置による疼痛	2 (25.0%)	0	0	0	2 (5.7%)
全身性皮疹	1 (12.5%)	0	1 (10.0%)	0	2 (5.7%)
季節性アレルギー	0	0	1 (10.0%)	1 (11.1%)	2 (5.7%)
副鼻腔炎	1 (12.5%)	0	1 (10.0%)	0	2 (5.7%)
皮膚擦過傷	0	0	0	2 (22.2%)	2 (5.7%)
くしゃみ	0	0	1 (10.0%)	1 (11.1%)	2 (5.7%)
熱傷	2 (25.0%)	0	0	0	2 (5.7%)
扁桃肥大	0	0	2 (20.0%)	0	2 (5.7%)
ビタミンD減少	0	0	2 (20.0%)	0	2 (5.7%)
ざ瘡	0	0	1 (10.0%)	0	1 (2.9%)

PT	Cohort 1 (2.5 µg/kg) (N = 8)	Cohort 2 (7.5 µg/kg) (N = 8*)	Cohort 3 (15 µg/kg) (N = 10)	Cohort 4 (30 µg/kg) (N = 9)	All Cohorts (N = 35*)
急性副鼻腔炎	1 (12.5%)	0	0	0	1 (2.9%)
攻撃性	0	1 (12.5%)	0	0	1 (2.9%)
アフタ性潰瘍	1 (12.5%)	0	0	0	1 (2.9%)
適用部位紅斑	1 (12.5%)	0	0	0	1 (2.9%)
喘息	0	0	1 (10.0%)	0	1 (2.9%)
注意欠陥多動性障害	1 (12.5%)	0	0	0	1 (2.9%)
異型肺炎	0	0	1 (10.0%)	0	1 (2.9%)
血中免疫グロブリンE増加	0	0	1 (10.0%)	0	1 (2.9%)
体温上昇	0	0	0	1 (11.1%)	1 (2.9%)
骨痛	1 (12.5%)	0	0	0	1 (2.9%)
感染性クループ	0	0	0	1 (11.1%)	1 (2.9%)
チアノーゼ	0	0	0	1 (11.1%)	1 (2.9%)
嚢胞	1 (12.5%)	0	0	0	1 (2.9%)
消化不良	0	1 (12.5%)	0	0	1 (2.9%)
心電図ＱＴ延長	0	0	1 (10.0%)	0	1 (2.9%)
情動障害	0	1 (12.5%)	0	0	1 (2.9%)
遺尿	1 (12.5%)	0	0	0	1 (2.9%)
擦過傷	0	1 (12.5%)	0	0	1 (2.9%)
眼膿瘍	0	0	1 (10.0%)	0	1 (2.9%)
眼脂	1 (12.5%)	0	0	0	1 (2.9%)
眼の炎症	0	0	1 (10.0%)	0	1 (2.9%)
眼刺激	0	0	0	1 (11.1%)	1 (2.9%)
変色便	1 (12.5%)	0	0	0	1 (2.9%)
欲求不満耐性低下	0	1 (12.5%)	0	0	1 (2.9%)
胃炎	0	0	0	1 (11.1%)	1 (2.9%)
ウイルス性消化管感染	0	0	0	1 (11.1%)	1 (2.9%)
歯肉出血	0	0	1 (10.0%)	0	1 (2.9%)
鼠径部痛	1 (12.5%)	0	0	0	1 (2.9%)
血腫	0	0	1 (10.0%)	0	1 (2.9%)
出血	0	0	1 (10.0%)	0	1 (2.9%)
高血糖	0	0	1 (10.0%)	0	1 (2.9%)
遠視	1 (12.5%)	0	0	0	1 (2.9%)
過敏症	0	0	0	1 (11.1%)	1 (2.9%)
高血圧	1 (12.5%)	0	0	0	1 (2.9%)
切開部位感染	1 (12.5%)	0	0	0	1 (2.9%)
インフルエンザ様疾患	0	0	1 (10.0%)	0	1 (2.9%)
注射部位変色	0	0	0	1 (11.1%)	1 (2.9%)

PT	Cohort 1 (2.5 µg/kg) (N = 8)	Cohort 2 (7.5 µg/kg) (N = 8*)	Cohort 3 (15 µg/kg) (N = 10)	Cohort 4 (30 µg/kg) (N = 9)	All Cohorts (N = 35*)
注射部位硬結	0	0	0	1 (11.1%)	1 (2.9%)
易刺激性	1 (12.5%)	0	0	0	1 (2.9%)
関節損傷	1 (12.5%)	0	0	0	1 (2.9%)
関節可動域低下	0	0	0	1 (11.1%)	1 (2.9%)
裂傷	0	0	0	1 (11.1%)	1 (2.9%)
倦怠感	0	0	1 (10.0%)	0	1 (2.9%)
転位歯	0	1 (12.5%)	0	0	1 (2.9%)
医療機器使用部位反応	1 (12.5%)	0	0	0	1 (2.9%)
半月板損傷	1 (12.5%)	0	0	0	1 (2.9%)
中耳滲出液	0	1 (12.5%)	0	0	1 (2.9%)
汗疹	0	0	1 (10.0%)	0	1 (2.9%)
口腔内潰瘍形成	0	0	0	1 (11.1%)	1 (2.9%)
筋痙縮	1 (12.5%)	0	0	0	1 (2.9%)
肉離れ	0	1* (12.5%)	0	0	1* (2.9%)
筋骨格系胸痛	1 (12.5%)	0	0	0	1 (2.9%)
筋肉痛	0	0	0	1 (11.1%)	1 (2.9%)
鼻乾燥	1 (12.5%)	0	0	0	1 (2.9%)
爪真菌症	0	0	1 (10.0%)	0	1 (2.9%)
口腔内痛	1 (12.5%)	0	0	0	1 (2.9%)
疼痛	1 (12.5%)	0	0	0	1 (2.9%)
蒼白	0	0	0	1 (11.1%)	1 (2.9%)
耳下腺腫大	0	0	1 (10.0%)	0	1 (2.9%)
咽頭炎	0	0	0	1 (11.1%)	1 (2.9%)
頻尿	0	1 (12.5%)	0	0	1 (2.9%)
外傷後疼痛	1 (12.5%)	0	0	0	1 (2.9%)
そう痒性皮疹	0	0	0	1 (11.1%)	1 (2.9%)
膿疱性皮疹	0	0	1 (10.0%)	0	1 (2.9%)
呼吸数増加	1 (12.5%)	0	0	0	1 (2.9%)
気道感染	0	0	1 (10.0%)	0	1 (2.9%)
鼻炎	0	0	1 (10.0%)	0	1 (2.9%)
アレルギー性鼻炎	1 (12.5%)	0	0	0	1 (2.9%)
猩紅熱	0	0	0	1 (11.1%)	1 (2.9%)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (12.5%)	0	0	0	1 (2.9%)
皮膚剥脱	0	0	0	1 (11.1%)	1 (2.9%)
皮膚乳頭腫	0	0	0	1 (11.1%)	1 (2.9%)
皮膚線条	0	1 (12.5%)	0	0	1 (2.9%)
睡眠検査異常	0	0	1 (10.0%)	0	1 (2.9%)
いびき	0	0	1 (10.0%)	0	1 (2.9%)

PT	Cohort 1 (2.5 µg/kg) (N = 8)	Cohort 2 (7.5 µg/kg) (N = 8*)	Cohort 3 (15 µg/kg) (N = 10)	Cohort 4 (30 µg/kg) (N = 9)	All Cohorts (N = 35*)
軟部組織損傷	0	0	0	1 (11.1%)	1 (2.9%)
サンバーン	0	0	0	1 (11.1%)	1 (2.9%)
失神	0	1* (12.5%)	0	0	1* (2.9%)
甲状舌管嚢胞	0	0	0	1 (11.1%)	1 (2.9%)
扁桃炎	0	0	1 (10.0%)	0	1 (2.9%)
歯膿瘍	1 (12.5%)	0	0	0	1 (2.9%)
抜歯	1 (12.5%)	0	0	0	1 (2.9%)
歯痛	1 (12.5%)	0	0	0	1 (2.9%)
振戦	0	0	0	1 (11.1%)	1 (2.9%)
鼓膜充血	1 (12.5%)	0	0	0	1 (2.9%)
水痘	0	1 (12.5%)	0	0	1 (2.9%)
ビタミンD欠乏	1 (12.5%)	0	0	0	1 (2.9%)
喘鳴	0	0	1 (10.0%)	0	1 (2.9%)
ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群	0	0	0	1 (11.1%)	1 (2.9%)
創傷	0	0	1 (10.0%)	0	1 (2.9%)

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

表 2.7.6.8-3 PT 別のすべての有害事象（111-202/205 試験：安全性解析対象集団）

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

PT	Cohort 1 2.5 µg/kg (N = 6)		Cohort 2 7.5 µg/kg (N = 6*)		Cohort 3 15 µg/kg (N = 10)		Cohort 4 30 µg/kg (N = 8)		Overall (N = 30*)	
	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]
転倒	4 (66.7)	5 (0.16)	0	0	2 (20.0)	2 (0.04)	3 (37.5)	4 (0.12)	9 (30.0)	11 (0.08)
節足動物咬傷	2 (33.3)	2 (0.06)	3 (50.0)	6 (0.19)	2 (20.0)	6 (0.12)	1 (12.5)	1 (0.03)	8 (26.7)	15 (0.10)
背部痛	3 (50.0)	4 (0.13)	3 (50.0)	3 (0.09)	2 (20.0)	3 (0.06)	0	0	8 (26.7)	10 (0.07)
下痢	2 (33.3)	3 (0.10)	1 (16.7)	1 (0.03)	3 (30.0)	3 (0.06)	2 (25.0)	3 (0.09)	8 (26.7)	10 (0.07)
睡眠時無呼吸症候群	1 (16.7)	2 (0.06)	1* (16.7)	2 (0.06)	5 (50.0)	5 (0.10)	1 (12.5)	1 (0.03)	8* (26.7)	10 (0.07)
上腹部痛	2 (33.3)	2 (0.06)	3 (50.0)	3 (0.09)	1 (10.0)	1 (0.02)	1 (12.5)	1 (0.03)	7 (23.3)	7 (0.05)
注射部位蕁麻疹	0	0	2 (33.3)	3 (0.09)	2 (20.0)	145 (3.02)	3 (37.5)	9 (0.27)	7 (23.3)	157 (1.09)
鼻漏	2 (33.3)	2 (0.06)	2* (33.3)	3 (0.09)	2 (20.0)	2 (0.04)	1 (12.5)	1 (0.03)	7* (23.3)	8 (0.06)
ウイルス性胃腸炎	2 (33.3)	2 (0.06)	2 (33.3)	2 (0.06)	0	0	2 (25.0)	2 (0.06)	6 (20.0)	6 (0.04)
発疹	1 (16.7)	2 (0.06)	2 (33.3)	4 (0.13)	2 (20.0)	2 (0.04)	1 (12.5)	1 (0.03)	6 (20.0)	9 (0.06)
ウイルス性上気道感染	1 (16.7)	1 (0.03)	3 (50.0)	7 (0.22)	1 (10.0)	2 (0.04)	1 (12.5)	1 (0.03)	6 (20.0)	11 (0.08)
腹痛	1 (16.7)	1 (0.03)	1 (16.7)	1 (0.03)	2 (20.0)	9 (0.19)	1 (12.5)	1 (0.03)	5 (16.7)	12 (0.08)
気管支炎	2 (33.3)	3 (0.10)	0	0	2 (20.0)	2 (0.04)	1 (12.5)	1 (0.03)	5 (16.7)	6 (0.04)
挫傷	3 (50.0)	6 (0.19)	1 (16.7)	2 (0.06)	1 (10.0)	1 (0.02)	0	0	5 (16.7)	9 (0.06)
浮動性めまい	2 (33.3)	5 (0.16)	2* (33.3)	2 (0.06)	1 (10.0)	2 (0.04)	0	0	5* (16.7)	9 (0.06)
胃腸炎	1 (16.7)	3 (0.10)	2 (33.3)	2 (0.06)	0	0	2 (25.0)	2 (0.06)	5 (16.7)	7 (0.05)
インフルエンザ	0	0	1 (16.7)	1 (0.03)	1 (10.0)	2 (0.04)	3 (37.5)	4 (0.12)	5 (16.7)	7 (0.05)
注射部位疼痛	0	0	0	0	2 (20.0)	3 (0.06)	3 (37.5)	60 (1.80)	5 (16.7)	63 (0.44)
頚部痛	2 (33.3)	2 (0.06)	1 (16.7)	1 (0.03)	1 (10.0)	3 (0.06)	1 (12.5)	1 (0.03)	5 (16.7)	7 (0.05)
季節性アレルギー	0	0	1 (16.7)	1 (0.03)	2 (20.0)	2 (0.04)	2 (25.0)	4 (0.12)	5 (16.7)	7 (0.05)
齲歯	2 (33.3)	2 (0.06)	1 (16.7)	1 (0.03)	1 (10.0)	1 (0.02)	0	0	4 (13.3)	4 (0.03)
耳チューブ挿入	0	0	1 (16.7)	1 (0.03)	1 (10.0)	1 (0.02)	2 (25.0)	2 (0.06)	4 (13.3)	4 (0.03)
ウイルス性消化管感染	2 (33.3)	3 (0.10)	0	0	1 (10.0)	1 (0.02)	1 (12.5)	1 (0.03)	4 (13.3)	5 (0.03)
注射部位内出血	1 (16.7)	11 (0.35)	2* (33.3)	2 (0.06)	0	0	1 (12.5)	2 (0.06)	4* (13.3)	15 (0.10)
注射部位そう痒感	1 (16.7)	1 (0.03)	0	0	2 (20.0)	2 (0.04)	1 (12.5)	2 (0.06)	4 (13.3)	5 (0.03)

PT	Cohort 1 2.5 µg/kg (N = 6)		Cohort 2 7.5 µg/kg (N = 6*)		Cohort 3 15 µg/kg (N = 10)		Cohort 4 30 µg/kg (N = 8)		Overall (N = 30*)	
	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]
悪心	1 (16.7)	3 (0.10)	1 (16.7)	1 (0.03)	1 (10.0)	3 (0.06)	1 (12.5)	2 (0.06)	4 (13.3)	9 (0.06)
耳漏	0	0	2 (33.3)	2 (0.06)	1 (10.0)	1 (0.02)	1 (12.5)	1 (0.03)	4 (13.3)	4 (0.03)
そう痒症	1 (16.7)	1 (0.03)	1 (16.7)	1 (0.03)	1 (10.0)	1 (0.02)	1 (12.5)	1 (0.03)	4 (13.3)	4 (0.03)
結膜炎	1 (16.7)	1 (0.03)	1 (16.7)	1 (0.03)	1 (10.0)	1 (0.02)	0	0	3 (10.0)	3 (0.02)
薬物過敏症	2 (33.3)	3 (0.10)	0	0	1 (10.0)	1 (0.02)	0	0	3 (10.0)	4 (0.03)
皮膚乾燥	0	0	1 (16.7)	2 (0.06)	2 (20.0)	2 (0.04)	0	0	3 (10.0)	4 (0.03)
疲労	1 (16.7)	4 (0.13)	1 (16.7)	1 (0.03)	1 (10.0)	1 (0.02)	0	0	3 (10.0)	6 (0.04)
注射部位出血	0	0	0	0	2 (20.0)	2 (0.04)	1 (12.5)	2 (0.06)	3 (10.0)	4 (0.03)
関節可動域低下	1 (16.7)	1 (0.03)	0	0	1 (10.0)	1 (0.02)	1 (12.5)	2 (0.06)	3 (10.0)	4 (0.03)
口腔内潰瘍形成	1 (16.7)	1 (0.03)	0	0	1 (10.0)	1 (0.02)	1 (12.5)	2 (0.06)	3 (10.0)	4 (0.03)
筋肉痛	1 (16.7)	3 (0.10)	1 (16.7)	1 (0.03)	0	0	1 (12.5)	1 (0.03)	3 (10.0)	5 (0.03)
好中球減少症	1 (16.7)	1 (0.03)	0	0	2 (20.0)	2 (0.04)	0	0	3 (10.0)	3 (0.02)
咽頭炎	1 (16.7)	1 (0.03)	0	0	1 (10.0)	4 (0.08)	1 (12.5)	2 (0.06)	3 (10.0)	7 (0.05)
レンサ球菌性咽頭炎	1 (16.7)	1 (0.03)	0	0	2 (20.0)	2 (0.04)	0	0	3 (10.0)	3 (0.02)
鼻炎	1 (16.7)	1 (0.03)	0	0	2 (20.0)	3 (0.06)	0	0	3 (10.0)	4 (0.03)
熱傷	3 (50.0)	3 (0.10)	0	0	0	0	0	0	3 (10.0)	3 (0.02)
ざ瘡	0	0	0	0	2 (20.0)	2 (0.04)	0	0	2 (6.7)	2 (0.01)
適用部位紅斑	1 (16.7)	1 (0.03)	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (0.03)	2 (6.7)	2 (0.01)
喘息	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (0.02)	1 (12.5)	1 (0.03)	2 (6.7)	2 (0.01)
嚢胞	1 (16.7)	1 (0.03)	1 (16.7)	1 (0.03)	0	0	0	0	2 (6.7)	2 (0.01)
皮膚炎	0	0	1 (16.7)	2 (0.06)	1 (10.0)	3 (0.06)	0	0	2 (6.7)	5 (0.03)
耳部腫脹	1 (16.7)	1 (0.03)	1 (16.7)	1 (0.03)	0	0	0	0	2 (6.7)	2 (0.01)
好酸球数増加	0	0	0	0	2 (20.0)	3 (0.06)	0	0	2 (6.7)	3 (0.02)
好酸球百分率増加	0	0	0	0	0	0	2 (25.0)	2 (0.06)	2 (6.7)	2 (0.01)
鼻出血	1 (16.7)	7 (0.23)	0	0	1 (10.0)	1 (0.02)	0	0	2 (6.7)	8 (0.06)

PT	Cohort 1 2.5 µg/kg (N = 6)		Cohort 2 7.5 µg/kg (N = 6*)		Cohort 3 15 µg/kg (N = 10)		Cohort 4 30 µg/kg (N = 8)		Overall (N = 30*)	
	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]
紅斑	1 (16.7)	1 (0.03)	0	0	1 (10.0)	1 (0.02)	0	0	2 (6.7)	2 (0.01)
眼痛	1 (16.7)	1 (0.03)	0	0	1 (10.0)	1 (0.02)	0	0	2 (6.7)	2 (0.01)
真菌感染	0	0	1 (16.7)	1 (0.03)	1 (10.0)	1 (0.02)	0	0	2 (6.7)	2 (0.01)
手足口病	1 (16.7)	1 (0.03)	1 (16.7)	1 (0.03)	0	0	0	0	2 (6.7)	2 (0.01)
聴力低下	1 (16.7)	1 (0.03)	1 (16.7)	2 (0.06)	0	0	0	0	2 (6.7)	3 (0.02)
甲状腺機能低下症	2 (33.3)	2 (0.06)	0	0	0	0	0	0	2 (6.7)	2 (0.01)
靭帯捻挫	1 (16.7)	1 (0.03)	0	0	1 (10.0)	1 (0.02)	0	0	2 (6.7)	2 (0.01)
四肢の変形	0	0	0	0	2 (20.0)	3 (0.06)	0	0	2 (6.7)	3 (0.02)
四肢損傷	1 (16.7)	2 (0.06)	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (0.03)	2 (6.7)	3 (0.02)
脊柱前弯症	1 (16.7)	1 (0.03)	0	0	1 (10.0)	1 (0.02)	0	0	2 (6.7)	2 (0.01)
リンパ節症	1 (16.7)	1 (0.03)	0	0	1 (10.0)	1 (0.02)	0	0	2 (6.7)	2 (0.01)
転位歯	1 (16.7)	1 (0.03)	1 (16.7)	2 (0.06)	0	0	0	0	2 (6.7)	3 (0.02)
医療機器による疼痛	1 (16.7)	1 (0.03)	1 (16.7)	2 (0.06)	0	0	0	0	2 (6.7)	3 (0.02)
口腔内痛	2 (33.3)	2 (0.06)	0	0	0	0	0	0	2 (6.7)	2 (0.01)
外耳炎	1 (16.7)	1 (0.03)	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (0.03)	2 (6.7)	2 (0.01)
末梢腫脹	2 (33.3)	2 (0.06)	0	0	0	0	0	0	2 (6.7)	2 (0.01)
肺炎	1 (16.7)	1 (0.03)	0	0	1 (10.0)	1 (0.02)	0	0	2 (6.7)	2 (0.01)
失神寸前の状態	0	0	1 (16.7)	1 (0.03)	1 (10.0)	1 (0.02)	0	0	2 (6.7)	2 (0.01)
処置に対する不安	1 (16.7)	1 (0.03)	1 (16.7)	1 (0.03)	0	0	0	0	2 (6.7)	2 (0.01)
処置による疼痛	2 (33.3)	3 (0.10)	0	0	0	0	0	0	2 (6.7)	3 (0.02)
全身性皮疹	1 (16.7)	2 (0.06)	0	0	1 (10.0)	1 (0.02)	0	0	2 (6.7)	3 (0.02)
アレルギー性鼻炎	1 (16.7)	1 (0.03)	0	0	1 (10.0)	1 (0.02)	0	0	2 (6.7)	2 (0.01)
瘢痕	2 (33.3)	2 (0.06)	0	0	0	0	0	0	2 (6.7)	2 (0.01)
副鼻腔炎	1 (16.7)	2 (0.06)	0	0	1 (10.0)	1 (0.02)	0	0	2 (6.7)	3 (0.02)
皮膚擦過傷	0	0	0	0	0	0	2 (25.0)	2 (0.06)	2 (6.7)	2 (0.01)

PT	Cohort 1 2.5 µg/kg (N = 6)		Cohort 2 7.5 µg/kg (N = 6*)		Cohort 3 15 µg/kg (N = 10)		Cohort 4 30 µg/kg (N = 8)		Overall (N = 30*)	
	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]
皮膚乳頭腫	0	0	0	0	0	0	2 (25.0)	2 (0.06)	2 (6.7)	2 (0.01)
くしゃみ	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (0.02)	1 (12.5)	1 (0.03)	2 (6.7)	2 (0.01)
会話障害	0	0	0	0	0	0	2 (25.0)	2 (0.06)	2 (6.7)	2 (0.01)
扁桃肥大	0	0	0	0	2 (20.0)	2 (0.04)	0	0	2 (6.7)	2 (0.01)
鼓膜穿孔	0	0	1 (16.7)	3 (0.09)	1 (10.0)	1 (0.02)	0	0	2 (6.7)	4 (0.03)
蕁麻疹	2 (33.3)	2 (0.06)	0	0	0	0	0	0	2 (6.7)	2 (0.01)
ビタミンD減少	0	0	0	0	2 (20.0)	2 (0.04)	0	0	2 (6.7)	2 (0.01)
腹部不快感	0	0	1 (16.7)	1 (0.03)	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
下腹部痛	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (0.02)	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
腹部硬直	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (0.02)	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
アクロコルドン	0	0	1 (16.7)	1 (0.03)	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
急性副鼻腔炎	1 (16.7)	1 (0.03)	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
アデノイド切除	1 (16.7)	1 (0.03)	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
適応障害	1 (16.7)	1 (0.03)	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
動物アレルギー	1 (16.7)	1 (0.03)	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
アフタ性潰瘍	1 (16.7)	1 (0.03)	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
人工歯冠処置	1 (16.7)	1 (0.03)	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
乱視	1 (16.7)	1 (0.03)	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
注意欠陥多動性障害	1 (16.7)	1 (0.03)	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
異型肺炎	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (0.02)	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
背部損傷	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (0.02)	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
水疱	0	0	1 (16.7)	1 (0.03)	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
血中免疫グロブリンE増加	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (0.02)	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
血圧低下	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (0.03)	1 (3.3)	1 (0.01)

PT	Cohort 1 2.5 µg/kg (N = 6)		Cohort 2 7.5 µg/kg (N = 6*)		Cohort 3 15 µg/kg (N = 10)		Cohort 4 30 µg/kg (N = 8)		Overall (N = 30*)	
	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]
正常値を下回る身長	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (0.02)	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
体温上昇	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	5 (0.15)	1 (3.3)	5 (0.03)
骨痛	1 (16.7)	1 (0.03)	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
気管支反応性亢進	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (0.02)	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
灼熱感	1 (16.7)	1 (0.03)	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
カフェ・オ・レ斑	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (0.03)	1 (3.3)	1 (0.01)
細胞死	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (0.02)	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
間代	1 (16.7)	1 (0.03)	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
伝音難聴	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (0.03)	1 (3.3)	1 (0.01)
先天性長骨弯曲	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (0.02)	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
便秘	0	0	1 (16.7)	1 (0.03)	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
捻髪音	1 (16.7)	1 (0.03)	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
チアノーゼ	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (0.03)	1 (3.3)	1 (0.01)
歯不快感	0	0	0	0	1 (10.0)	2 (0.04)	0	0	1 (3.3)	2 (0.01)
医療機器排出	0	0	1 (16.7)	1 (0.03)	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
咽喉乾燥	0	0	1 (16.7)	1 (0.03)	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
消化不良	0	0	1 (16.7)	2 (0.06)	0	0	0	0	1 (3.3)	2 (0.01)
排尿困難	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (0.02)	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
湿疹	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (0.02)	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
心電図ＱＴ延長	0	0	0	0	1 (10.0)	3 (0.06)	0	0	1 (3.3)	3 (0.02)
情動障害	0	0	1 (16.7)	3 (0.09)	0	0	0	0	1 (3.3)	3 (0.02)
内視鏡検査	1 (16.7)	1 (0.03)	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
好酸球増加症	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (0.02)	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
皮膚擦過傷	0	0	1 (16.7)	1 (0.03)	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
眼膿瘍	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (0.02)	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)

PT	Cohort 1 2.5 µg/kg (N = 6)		Cohort 2 7.5 µg/kg (N = 6*)		Cohort 3 15 µg/kg (N = 10)		Cohort 4 30 µg/kg (N = 8)		Overall (N = 30*)	
	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]
眼脂	1 (16.7)	1 (0.03)	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
眼の炎症	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (0.02)	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
眼刺激	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (0.03)	1 (3.3)	1 (0.01)
胃炎	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (0.03)	1 (3.3)	1 (0.01)
ウイルス性胃炎	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (0.02)	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
歯肉出血	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (0.02)	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
舌切除	1 (16.7)	1 (0.03)	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
肛径部痛	1 (16.7)	3 (0.10)	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	3 (0.02)
血腫	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (0.02)	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
出血	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (0.02)	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
痔核	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (0.02)	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
手変形	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (0.02)	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
A型肝炎	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (0.02)	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
高コレステロール血症	1 (16.7)	1 (0.03)	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
高血糖	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (0.02)	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
多汗症	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (0.03)	1 (3.3)	1 (0.01)
遠視	1 (16.7)	1 (0.03)	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
過敏症	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	2 (0.06)	1 (3.3)	2 (0.01)
高血圧	1 (16.7)	1 (0.03)	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
術後創感染	1 (16.7)	1 (0.03)	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	1 (10.0)	2 (0.04)	0	0	1 (3.3)	2 (0.01)
注射部位変色	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (0.03)	1 (3.3)	1 (0.01)
注射部位硬結	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (0.03)	1 (3.3)	1 (0.01)
注射部位発疹	0	0	1 (16.7)	1 (0.03)	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
易刺激性	1 (16.7)	3 (0.10)	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	3 (0.02)

PT	Cohort 1 2.5 µg/kg (N = 6)		Cohort 2 7.5 µg/kg (N = 6*)		Cohort 3 15 µg/kg (N = 10)		Cohort 4 30 µg/kg (N = 8)		Overall (N = 30*)	
	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]
関節損傷	1 (16.7)	1 (0.03)	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
関節腫脹	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (0.03)	1 (3.3)	1 (0.01)
膝関節変形	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (0.02)	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
脊柱後弯症	0	0	1 (16.7)	2 (0.06)	0	0	0	0	1 (3.3)	2 (0.01)
皮膚裂傷	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (0.03)	1 (3.3)	1 (0.01)
喉頭手術	1 (16.7)	1 (0.03)	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
喉頭炎	1 (16.7)	1 (0.03)	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
網状皮斑	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (0.03)	1 (3.3)	1 (0.01)
限局性感染	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (0.03)	1 (3.3)	1 (0.01)
斑	1 (16.7)	1 (0.03)	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
倦怠感	0	0	0	0	1 (10.0)	2 (0.04)	0	0	1 (3.3)	2 (0.01)
不正咬合	1 (16.7)	3 (0.10)	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	3 (0.02)
脛骨内側過労性症候群	0	0	1 (16.7)	1 (0.03)	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
医療機器使用部位反応	1 (16.7)	1 (0.03)	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
メラノサイト性母斑	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (0.02)	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
半月板損傷	1 (16.7)	1 (0.03)	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
中耳滲出液	0	0	1 (16.7)	1 (0.03)	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
片頭痛	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (0.02)	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
汗疹	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (0.02)	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
伝染性軟属腫	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (0.03)	1 (3.3)	1 (0.01)
複合アレルギー	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (0.02)	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
筋痙縮	1 (16.7)	1 (0.03)	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
肉離れ	0	0	1* (16.7)	1 (0.03)	0	0	0	0	1* (3.3)	1 (0.01)
筋骨格系胸痛	1 (16.7)	1 (0.03)	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
筋骨格痛	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (0.03)	1 (3.3)	1 (0.01)

PT	Cohort 1 2.5 µg/kg (N = 6)		Cohort 2 7.5 µg/kg (N = 6*)		Cohort 3 15 µg/kg (N = 10)		Cohort 4 30 µg/kg (N = 8)		Overall (N = 30*)	
	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]
鼓膜切開	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (0.02)	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
鼻乾燥	1 (16.7)	1 (0.03)	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
鼻そう痒症	0	0	1 (16.7)	1 (0.03)	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
神経圧迫	1 (16.7)	1 (0.03)	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
神経系障害	1 (16.7)	1 (0.03)	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
神経痛	0	0	1 (16.7)	1 (0.03)	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
非心臓性胸痛	1 (16.7)	2 (0.06)	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	2 (0.01)
爪真菌症	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (0.02)	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
眼科検査異常	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (0.02)	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
視神経乳頭ドルーゼン	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (0.02)	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
歯矯正	1 (16.7)	1 (0.03)	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
起立性低血圧	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (0.02)	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
慢性中耳炎	0	0	1 (16.7)	1 (0.03)	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
疼痛	1 (16.7)	2 (0.06)	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	2 (0.01)
蒼白	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (0.03)	1 (3.3)	1 (0.01)
錯感覚	1 (16.7)	1 (0.03)	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
耳下腺腫大	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (0.02)	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
膝蓋大腿関節痛症候群	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (0.02)	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
眼窩周囲の炎症	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (0.02)	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
足底筋膜炎	0	0	1 (16.7)	1 (0.03)	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
頻尿	0	0	1 (16.7)	1 (0.03)	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
処置後感染	1 (16.7)	1 (0.03)	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
外傷後疼痛	1 (16.7)	1 (0.03)	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
そう痒性皮疹	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	3 (0.09)	1 (3.3)	3 (0.02)
膿疱性皮疹	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (0.02)	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)

PT	Cohort 1 2.5 µg/kg (N = 6)		Cohort 2 7.5 µg/kg (N = 6*)		Cohort 3 15 µg/kg (N = 10)		Cohort 4 30 µg/kg (N = 8)		Overall (N = 30*)	
	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]
呼吸異常	0	0	1 (16.7)	1 (0.03)	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
呼吸数増加	1 (16.7)	1 (0.03)	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
気道感染	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (0.02)	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
残存乳歯	0	0	1 (16.7)	1 (0.03)	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
猩紅熱	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (0.03)	1 (3.3)	1 (0.01)
側弯症	1 (16.7)	1 (0.03)	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
洞性頻脈	1 (16.7)	1 (0.03)	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
皮膚剥脱	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (0.03)	1 (3.3)	1 (0.01)
睡眠検査異常	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (0.02)	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
いびき	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (0.02)	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
軟部組織損傷	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (0.03)	1 (3.3)	1 (0.01)
サンバーン	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (0.03)	1 (3.3)	1 (0.01)
失神	0	0	1* (16.7)	2 (0.06)	0	0	0	0	1* (3.3)	2 (0.01)
脊髄空洞症	1 (16.7)	1 (0.03)	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
緊張性頭痛	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (0.02)	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
精巣痛	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (0.02)	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
甲状舌管嚢胞	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (0.03)	1 (3.3)	1 (0.01)
甲状舌管嚢胞摘除	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (0.03)	1 (3.3)	1 (0.01)
扁桃摘出	1 (16.7)	1 (0.03)	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
扁桃炎	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (0.02)	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
歯膿瘍	1 (16.7)	1 (0.03)	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
抜歯	1 (16.7)	1 (0.03)	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
歯奇形	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (0.02)	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
歯痛	1 (16.7)	5 (0.16)	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	5 (0.03)
トランスアミナーゼ上	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (0.02)	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)

PT	Cohort 1 2.5 µg/kg (N = 6)		Cohort 2 7.5 µg/kg (N = 6*)		Cohort 3 15 µg/kg (N = 10)		Cohort 4 30 µg/kg (N = 8)		Overall (N = 30*)	
	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]
昇										
振戦	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	2 (0.06)	1 (3.3)	2 (0.01)
鼓膜充血	1 (16.7)	1 (0.03)	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
口蓋垂口蓋咽頭形成	1 (16.7)	1 (0.03)	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
ワクチン接種合併症	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (0.02)	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
水痘	0	0	1 (16.7)	1 (0.03)	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
喘鳴	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (0.02)	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)
創傷	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (0.02)	0	0	1 (3.3)	1 (0.01)

AE, adverse event; m, number of events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; N, total number of subjects in cohort; n, number of subjects with event; PT, preferred term.
AEs with onset or worsening after the initiation of study drug in Study 111-202 and up to 30 days after the last dose of study drug were included. AEs were coded using MedDRA version 22.0 (MedDRA/J version 22.0 for Japanese translation).
a Percentages were calculated using the total number of subjects in the safety population (N for each cohort) as the denominator. Subjects with more than one AE of the same PT were counted only once for that PT.
b Exposure-adjusted event rates were calculated by dividing the total number of events (m) by the total treatment exposure in each cohort. Multiple occurrences of an AE with the same PT for a subject were counted for each occurrence for that PT.
* One Japanese subject was included in Cohort 2.
Source: Module 5.3.5.2.2, 111-205 Report, Module 5.3.5.2.2-2, 111-205 Japan TLGs, Table 14.3.1.2.2.1

表 2.7.6.8-4 PT 別のすべての有害事象（111-301 試験：安全性解析対象集団）

PT	Placebo (N = 61*)		15 ug/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)
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)
四肢痛	4 (6.6)	4 (0.1)	5* (8.3)	8 (0.1)
ウイルス感染	3 (4.9)	5 (0.1)	5 (8.3)	11 (0.2)
浮動性めまい	1 (1.6)	1 (0.0)	4 (6.7)	4 (0.1)
転倒	4 (6.6)	5 (0.1)	4 (6.7)	5 (0.1)
疲労	0	0	4 (6.7)	4 (0.1)
胃腸炎	3 (4.9)	3 (0.0)	4* (6.7)	4 (0.1)
ウイルス性胃腸炎	1 (1.6)	1 (0.0)	4 (6.7)	4 (0.1)
注射部位腫瘤	1 (1.6)	1 (0.0)	4 (6.7)	34 (0.6)
季節性アレルギー	1 (1.6)	1 (0.0)	4 (6.7)	4 (0.1)
腹痛	3 (4.9)	3 (0.0)	3 (5.0)	3 (0.1)
節足動物咬傷	2 (3.3)	2 (0.0)	3 (5.0)	3 (0.1)
皮膚乾燥	0	0	3 (5.0)	3 (0.1)
注射部位発疹	0	0	3 (5.0)	5 (0.1)
鼻閉	4 (6.6)	5 (0.1)	3 (5.0)	3 (0.1)
悪心	4* (6.6)	6 (0.1)	3 (5.0)	3 (0.1)
耳漏	3 (4.9)	5 (0.1)	3 (5.0)	6 (0.1)
扁桃炎	1 (1.6)	3 (0.0)	3 (5.0)	3 (0.1)
ビタミンD欠乏	7 (11.5)	7 (0.1)	3 (5.0)	3 (0.1)
上腹部痛	1 (1.6)	2 (0.0)	2 (3.3)	3 (0.1)
体温上昇	0	0	2 (3.3)	20 (0.3)
骨挫傷	0	0	2 (3.3)	2 (0.0)

PT	Placebo (N = 61*)		15 ug/kg BMN 111 (N = 60*)	
	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]
気管支炎	1 (1.6)	1 (0.0)	2 (3.3)	2 (0.0)
蟯虫症	0	0	2 (3.3)	3 (0.1)
注射部位出血	7* (11.5)	15 (0.2)	2 (3.3)	4 (0.1)
注射部位硬結	0	0	2 (3.3)	2 (0.0)
注射部位炎症	1 (1.6)	17 (0.3)	2 (3.3)	3 (0.1)
注射部位疼痛	5 (8.2)	104 (1.7)	2 (3.3)	7 (0.1)
注射部位小水疱	3 (4.9)	14 (0.2)	2 (3.3)	28 (0.5)
靱帯捻挫	1 (1.6)	1 (0.0)	2 (3.3)	2 (0.0)
頚部痛	2* (3.3)	2 (0.0)	2 (3.3)	3 (0.1)
外耳炎	1 (1.6)	1 (0.0)	2 (3.3)	2 (0.0)
錯感覚	1 (1.6)	1 (0.0)	2 (3.3)	2 (0.0)
失神寸前の状態	0	0	2 (3.3)	2 (0.0)
処置に対する不安	0	0	2 (3.3)	2 (0.0)
鼻漏	1 (1.6)	1 (0.0)	2 (3.3)	2 (0.0)
鼓膜穿孔	1 (1.6)	1 (0.0)	2 (3.3)	2 (0.0)
黒色表皮腫	1 (1.6)	1 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.0)
ざ瘡	1 (1.6)	1 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.0)
アデノイド肥大	1 (1.6)	1 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.0)
関節障害	0	0	1* (1.7)	1 (0.0)
節足動物刺傷	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)
背部損傷	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)
背部痛	3 (4.9)	4 (0.1)	1 (1.7)	1 (0.0)
蜂巣炎	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)
便秘	2* (3.3)	2 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.0)
挫傷	3 (4.9)	3 (0.0)	1 (1.7)	2 (0.0)
感染性クループ	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)
アレルギー性皮膚炎	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)
医療機器圧出	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)
注意力障害	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)
薬疹	0	0	1* (1.7)	1 (0.0)
耳不快感	1 (1.6)	2 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.0)
遺尿	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)
耳垢分泌過多	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)
外耳の炎症	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)
歩行障害	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)
歯肉痛	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)
手足口病	1* (1.6)	1 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.0)
多汗症	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)
反射亢進	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)
低血圧	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)
膿痂疹	1 (1.6)	1 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.0)
インフルエンザ様疾患	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)
注射部位変色	2 (3.3)	2 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.0)
注射部位そう痒感	4 (6.6)	102 (1.7)	1 (1.7)	220 (3.8)

PT	Placebo (N = 61*)		15 ug/kg BMN 111 (N = 60*)	
	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]
嗜眠	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)
口唇腫脹	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)
限局性感染	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)
下気道感染	1 (1.6)	2 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.0)
倦怠感	2 (3.3)	8 (0.1)	1 (1.7)	1 (0.0)
転位歯	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)
中耳滲出液	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)
片頭痛	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)
鼻閉塞	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)
眼充血	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)
急性中耳炎	1 (1.6)	1 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.0)
疼痛	0	0	1 (1.7)	2 (0.0)
蒼白	0	0	1 (1.7)	2 (0.0)
咽頭炎	4 (6.6)	7 (0.1)	1 (1.7)	1 (0.0)
処置によるめまい	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)
そう痒症	0	0	1 (1.7)	3 (0.1)
肺うっ血	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)
橈骨骨折	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)
猩紅熱	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)
引っかき傷	1 (1.6)	1 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.0)
副鼻腔炎	2 (3.3)	3 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.0)
皮膚擦過傷	0	0	1 (1.7)	2 (0.0)
睡眠時無呼吸症候群	1 (1.6)	1 (0.0)	1 (1.7)	3 (0.1)
レンサ球菌感染	0	0	1* (1.7)	1 (0.0)
熱傷	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)
歯膿瘍	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)
水痘	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)
ウイルス性咽頭炎	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)
ウイルス性上気道感染	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)
外陰腟痛	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)
腹部不快感	1 (1.6)	1 (0.0)	0	0
腹部膨満	1 (1.6)	1 (0.0)	0	0
下腹部痛	2 (3.3)	2 (0.0)	0	0
急性副鼻腔炎	1 (1.6)	1 (0.0)	0	0
肛門そう痒症	1 (1.6)	1 (0.0)	0	0
虫垂炎	1 (1.6)	1 (0.0)	0	0
注意欠陥多動性障害	1 (1.6)	1 (0.0)	0	0
水疱	2 (3.3)	2 (0.0)	0	0
尾骨痛	1 (1.6)	1 (0.0)	0	0
結膜炎	2 (3.3)	3 (0.0)	0	0
心室内伝導障害	1 (1.6)	1 (0.0)	0	0
齲歯	1 (1.6)	1 (0.0)	0	0

PT	Placebo (N = 61*)		15 ug/kg BMN 111 (N = 60*)	
	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]
うつ病	1 (1.6)	1 (0.0)	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
分裂脊髄	1 (1.6)	1 (0.0)	0	0
呼吸困難	1 (1.6)	1 (0.0)	0	0
鼻出血	1 (1.6)	2 (0.0)	0	0
紅斑	1 (1.6)	1 (0.0)	0	0
伸展性足底反応	1 (1.6)	1 (0.0)	0	0
眼外傷	1 (1.6)	1 (0.0)	0	0
眼そう痒症	1 (1.6)	1 (0.0)	0	0
顔面損傷	1 (1.6)	1 (0.0)	0	0
熱感	1 (1.6)	1 (0.0)	0	0
食中毒	1 (1.6)	1 (0.0)	0	0
皮膚真菌感染	1 (1.6)	1 (0.0)	0	0
胃腸の炎症	1 (1.6)	1 (0.0)	0	0
血尿	1 (1.6)	1 (0.0)	0	0
頭部損傷	2 (3.3)	2 (0.0)	0	0
過敏症	1 (1.6)	4 (0.1)	0	0
聴力低下	1 (1.6)	1 (0.0)	0	0
感覚鈍麻	2 (3.3)	2 (0.0)	0	0
低ナトリウム血症	1 (1.6)	1 (0.0)	0	0
伝染性単核症	1 (1.6)	1 (0.0)	0	0
注射部位血腫	1 (1.6)	3 (0.0)	0	0
頭蓋内圧上昇	1 (1.6)	1 (0.0)	0	0
関節脱臼	1 (1.6)	1 (0.0)	0	0
関節損傷	2 (3.3)	2 (0.0)	0	0
膝関節変形	1 (1.6)	1 (0.0)	0	0
シラミ寄生	2 (3.3)	3 (0.0)	0	0
医療機器による疼痛	1 (1.6)	1 (0.0)	0	0
伝染性軟属腫	1 (1.6)	1 (0.0)	0	0
肉離れ	1 (1.6)	1 (0.0)	0	0
筋骨格硬直	1 (1.6)	1 (0.0)	0	0
腎結石症	1 (1.6)	1 (0.0)	0	0
嚥下痛	2 (3.3)	4 (0.1)	0	0
口腔内痛	1 (1.6)	2 (0.0)	0	0
末梢腫脹	1 (1.6)	1 (0.0)	0	0
レンサ球菌性咽頭炎	1 (1.6)	1 (0.0)	0	0
頻尿	1 (1.6)	1 (0.0)	0	0
睡眠の質低下	1 (1.6)	1 (0.0)	0	0
外傷後疼痛	1 (1.6)	1 (0.0)	0	0
処置による疼痛	1 (1.6)	1 (0.0)	0	0
陰部そう痒症	1* (1.6)	1 (0.0)	0	0
鼻炎	1 (1.6)	1 (0.0)	0	0
アレルギー性鼻炎	1 (1.6)	1 (0.0)	0	0

PT	Placebo (N = 61*)		15 ug/kg BMN 111 (N = 60*)	
	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]
分泌物分泌	1 (1.6)	1 (0.0)	0	0
副鼻腔障害	1 (1.6)	1 (0.0)	0	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (1.6)	1 (0.0)	0	0
脊髄圧迫	1 (1.6)	1 (0.0)	0	0
歯の脱落	2 (3.3)	2 (0.0)	0	0
気管炎	1 (1.6)	1 (0.0)	0	0
振戦	1 (1.6)	3 (0.0)	0	0
抜毛癖	1 (1.6)	1 (0.0)	0	0
上気道咳症候群	1 (1.6)	3 (0.0)	0	0
ワクチン接種部位反応	1 (1.6)	1 (0.0)	0	0
回転性めまい	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.

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.

*Seven Japanese subjects (4 subjects in the placebo group, 3 subjects in the BMN 111 group) were included in the Safety analysis set.

Source: Module 5.3.5.1.1, 111-301 Report, Table 14.3.1.2.2; Module 5.3.5.1.1-2, 111-301 Japan TLGs, Table 14.3.1.2.1.1 (Japanese Subjects)

表 2.7.6.8-5 PT 別のすべての有害事象（111-301/302 試験：安全性解析対象集団）

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 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)
外耳炎	2 (3.3)	2 (0.1)	4 (6.9)	6 (0.1)	6 (5.0)	8 (0.1)
腹痛	1 (1.6)	1 (0.0)	4 (6.9)	4 (0.1)	5 (4.2)	5 (0.0)
浮動性めまい	1 (1.6)	1 (0.0)	4 (6.9)	4 (0.1)	5 (4.2)	5 (0.0)
転倒	0	0	5 (8.6)	7 (0.1)	5 (4.2)	7 (0.1)
ウイルス性胃腸炎	1 (1.6)	1 (0.0)	4 (6.9)	4 (0.1)	5 (4.2)	5 (0.0)
注射部位内出血	0	0	5 (8.6)	19 (0.2)	5 (4.2)	19 (0.2)
季節性アレルギー	0	0	5 (8.6)	5 (0.1)	5 (4.2)	5 (0.0)
上腹部痛	1 (1.6)	1 (0.0)	3 (5.2)	4 (0.1)	4 (3.4)	5 (0.0)
節足動物咬傷	1 (1.6)	2 (0.1)	3 (5.2)	3 (0.0)	4 (3.4)	5 (0.0)
背部痛	2 (3.3)	2 (0.1)	2 (3.4)	2 (0.0)	4 (3.4)	4 (0.0)
疲労	0	0	4 (6.9)	4 (0.1)	4 (3.4)	4 (0.0)
低血圧	2 (3.3)	2 (0.1)	2 (3.4)	2 (0.0)	4 (3.4)	4 (0.0)
注射部位腫瘤	0	0	4 (6.9)	34 (0.4)	4 (3.4)	34 (0.3)
耳漏	1 (1.6)	1 (0.0)	3 (5.2)	8 (0.1)	4 (3.4)	9 (0.1)
ビタミンD欠乏	1 (1.6)	1 (0.0)	3 (5.2)	4 (0.1)	4 (3.4)	5 (0.0)

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]
皮膚乾燥	0	0	3 (5.2)	3 (0.0)	3 (2.5)	3 (0.0)
注射部位発疹	0	0	3 (5.2)	5 (0.1)	3 (2.5)	5 (0.0)
転位歯	1 (1.6)	1 (0.0)	2 (3.4)	2 (0.0)	3 (2.5)	3 (0.0)
鼻閉	0	0	3 (5.2)	3 (0.0)	3 (2.5)	3 (0.0)
悪心	0	0	3 (5.2)	3 (0.0)	3 (2.5)	3 (0.0)
頚部痛	1 (1.6)	1 (0.0)	2 (3.4)	3 (0.0)	3 (2.5)	4 (0.0)
咽頭炎	1 (1.6)	1 (0.0)	2 (3.4)	2 (0.0)	3 (2.5)	3 (0.0)
失神寸前の状態	0	0	3 (5.2)	4 (0.1)	3 (2.5)	4 (0.0)
発疹	1 (1.6)	1 (0.0)	2 (3.4)	2 (0.0)	3 (2.5)	3 (0.0)
扁桃炎	0	0	3 (5.2)	3 (0.0)	3 (2.5)	3 (0.0)
腹部不快感	0	0	2 (3.4)	2 (0.0)	2 (1.7)	2 (0.0)
ざ瘡	1 (1.6)	1 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.0)	2 (1.7)	2 (0.0)
節足動物刺傷	0	0	2 (3.4)	2 (0.0)	2 (1.7)	2 (0.0)
体温上昇	0	0	2 (3.4)	21 (0.3)	2 (1.7)	21 (0.2)
骨挫傷	0	0	2 (3.4)	2 (0.0)	2 (1.7)	2 (0.0)
気管支炎	0	0	2 (3.4)	2 (0.0)	2 (1.7)	2 (0.0)
悪寒	2 (3.3)	4 (0.2)	0	0	2 (1.7)	4 (0.0)
挫傷	0	0	2 (3.4)	3 (0.0)	2 (1.7)	3 (0.0)
蟯虫症	0	0	2 (3.4)	4 (0.1)	2 (1.7)	4 (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)
靱帯捻挫	0	0	2 (3.4)	2 (0.0)	2 (1.7)	2 (0.0)
限局性感染	0	0	2 (3.4)	2 (0.0)	2 (1.7)	2 (0.0)
錯感覚	0	0	2 (3.4)	2 (0.0)	2 (1.7)	2 (0.0)
鼻漏	0	0	2 (3.4)	2 (0.0)	2 (1.7)	2 (0.0)
副鼻腔炎	0	0	2 (3.4)	2 (0.0)	2 (1.7)	2 (0.0)
レンサ球菌感染	0	0	2 (3.4)*	2 (0.0)	2 (1.7)*	2 (0.0)
歯痛	1 (1.6)	1 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.0)	2 (1.7)	2 (0.0)
鼓膜穿孔	0	0	2 (3.4)	2 (0.0)	2 (1.7)	2 (0.0)
蕁麻疹	2 (3.3)	2 (0.1)	0	0	2 (1.7)	2 (0.0)
黒色表皮腫	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.0)
偶発的製品曝露	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.0)
アデノイド肥大	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.0)
不安	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.0)
関節障害	0	0	1 (1.7)*	1 (0.0)	1 (0.8)*	1 (0.0)
注意欠陥多動性障害	1 (1.6)	1 (0.0)	0	0	1 (0.8)	1 (0.0)
耳茸	1 (1.6)	1 (0.0)	0	0	1 (0.8)	1 (0.0)
背部損傷	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.0)
両レベル設定陽圧呼吸	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.0)

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]
蜂巣炎	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.0)
医療機器関連合併症	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.0)
結膜炎	1 (1.6)	1 (0.0)	0	0	1 (0.8)	1 (0.0)
便秘	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.0)
感染性クループ	0	0	1 (1.7)	2 (0.0)	1 (0.8)	2 (0.0)
脱水	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.0)
うつ病	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)	1 (0.8)	1 (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)
医療機器圧出	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.0)
注意力障害	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)
失読症	1 (1.6)	1 (0.0)	0	0	1 (0.8)	1 (0.0)
耳不快感	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.0)
耳の障害	1 (1.6)	1 (0.0)	0	0	1 (0.8)	1 (0.0)
耳出血	1 (1.6)	1 (0.0)	0	0	1 (0.8)	1 (0.0)
細菌性耳感染	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.0)
真菌性耳感染	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)
遺尿	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.0)
鼻出血	1 (1.6)	1 (0.0)	0	0	1 (0.8)	1 (0.0)
紅斑	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.0)
耳垢分泌過多	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.0)
外耳の炎症	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.0)
歩行障害	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)
歯肉痛	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.0)
出血性卵巣嚢胞	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.0)
手足口病	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.0)
多汗症	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.0)
遠視	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.0)
反射亢進	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.0)
聴力低下	1 (1.6)	1 (0.0)	0	0	1 (0.8)	1 (0.0)
膿痂疹	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.0)
インフルエンザ様疾患	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.0)
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)
喉頭炎	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.0)
嗜眠	0	0	1 (1.7)	1 (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)
下気道感染	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.0)
リンパ節炎	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.0)

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]
倦怠感	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.0)
不正咬合	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.0)
中耳滲出液	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)
汗疹	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.0)
鼻閉塞	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.0)
好中球減少症	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.0)
眼充血	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.0)
急性中耳炎	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)
疼痛	0	0	1 (1.7)	2 (0.0)	1 (0.8)	2 (0.0)
蒼白	0	0	1 (1.7)	2 (0.0)	1 (0.8)	2 (0.0)
寄生虫性胃腸炎	1 (1.6)	1 (0.0)	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)
百日咳	1 (1.6)*	1 (0.0)	0	0	1 (0.8)*	1 (0.0)
外傷後疼痛	1 (1.6)	1 (0.0)	0	0	1 (0.8)	1 (0.0)
処置に対する不安	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)
そう痒症	0	0	1 (1.7)	3 (0.0)	1 (0.8)	3 (0.0)
肺うっ血	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)
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)
気道感染	1 (1.6)	1 (0.0)	0	0	1 (0.8)	1 (0.0)
猩紅熱	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.0)
引っかき傷	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.0)
副鼻腔痛	1 (1.6)	1 (0.0)	0	0	1 (0.8)	1 (0.0)
皮膚擦過傷	0	0	1 (1.7)	2 (0.0)	1 (0.8)	2 (0.0)
皮膚裂傷	1 (1.6)	1 (0.0)	0	0	1 (0.8)	1 (0.0)
皮膚乳頭腫	0	0	1 (1.7)	2 (0.0)	1 (0.8)	2 (0.0)
睡眠時無呼吸症候群	0	0	1 (1.7)	3 (0.0)	1 (0.8)	3 (0.0)
頻脈	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.0)
熱傷	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.0)
歯膿瘍	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.0)
歯感染	1 (1.6)	1 (0.0)	0	0	1 (0.8)	1 (0.0)
歯奇形	1 (1.6)	1 (0.0)	0	0	1 (0.8)	1 (0.0)
ワクチン接種部位疼痛	1 (1.6)	1 (0.0)	0	0	1 (0.8)	1 (0.0)
水痘	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.0)
ウイルス性咽頭炎	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.0)
ウイルス性上気道感染	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.0)
外陰腟痛	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.0)

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]
喘鳴	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; PT, preferred term.

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.

*Six Japanese subjects were included in the Safety Population, 4 in the plc/vos group and 2 in the vos/vos group.

Source: Module 5.3.5.2.3-1, 111-302 Report, Table 14.3.1.2.2.1; Module 5.3.5.2.3-2, 111-302 Japan TLGs, Table 14.3.1.2.1.3

表 2.7.6.8-6 PT 別のすべての有害事象［111-206 試験（コホート 1 及び 2）：安全性解析対象集団］

PT	Cohort 1 (Age >= 24 to < 60 months)				Cohort 2 (Age >= 6 to < 24 months)			
	Sentinel (N = 4)		Randomized (N = 31)		Sentinel (N = 4)		Randomized (N = 16)	
	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]
Total treatment exposure, person-years	-	**4.01**	-	**29.22**	-	**4.03**	-	**11.19**
Subjects with any AE	**4 (100.0)**	**945 (235.6)**	**31 (100.0)**	**2883 (98.7)**	**4 (100.0)**	**654 (162.3)**	**16 (100.0)**	**1665 (148.8)**
注射部位反応	4 (100.0)	399 (99.5)	18 (58.1)	923 (31.6)	2 (50.0)	237 (58.8)	8 (50.0)	498 (44.5)
注射部位紅斑	4 (100.0)	486 (121.2)	14 (45.2)	1536 (52.6)	2 (50.0)	345 (85.6)	10 (62.5)	1013 (90.5)
発熱	0	0	12 (38.7)	16 (0.5)	0	0	7 (43.8)	11 (1.0)
上気道感染	1 (25.0)	2 (0.5)	14 (45.2)	29 (1.0)	1 (25.0)	1 (0.2)	5 (31.3)	13 (1.2)
嘔吐	2 (50.0)	2 (0.5)	11 (35.5)	35 (1.2)	3 (75.0)	11 (2.7)	2 (12.5)	5 (0.4)
上咽頭炎	1 (25.0)	1 (0.2)	7 (22.6)	11 (0.4)	3 (75.0)	5 (1.2)	4 (25.0)	11 (1.0)
結膜炎	0	0	4 (12.9)	4 (0.1)	0	0	5 (31.3)	7 (0.6)
下痢	0	0	9 (29.0)	20 (0.7)	1 (25.0)	1 (0.2)	0	0
耳感染	1 (25.0)	4 (1.0)	8 (25.8)	14 (0.5)	0	0	1 (6.3)	1 (0.1)
生歯	0	0	0	0	2 (50.0)	7 (1.7)	8 (50.0)	15 (1.3)
咳嗽	0	0	8 (25.8)	11 (0.4)	1 (25.0)	1 (0.2)	0	0
注射部位内出血	0	0	7 (22.6)	50 (1.7)	1 (25.0)	10 (2.5)	1 (6.3)	2 (0.2)
注射部位腫脹	1 (25.0)	6 (1.5)	7 (22.6)	29 (1.0)	0	0	1 (6.3)	3 (0.3)
中耳炎	3 (75.0)	3 (0.7)	3 (9.7)	4 (0.1)	0	0	5 (31.3)	13 (1.2)
耳痛	1 (25.0)	1 (0.2)	6 (19.4)	9 (0.3)	1 (25.0)	1 (0.2)	0	0
インフルエンザ	0	0	3 (9.7)	3 (0.1)	0	0	3 (18.8)	3 (0.3)
鼻漏	0	0	6 (19.4)	7 (0.2)	2 (50.0)	3 (0.7)	0	0
節足動物咬傷	0	0	5 (16.1)	5 (0.2)	0	0	0	0
転倒	2 (50.0)	2 (0.5)	3 (9.7)	3 (0.1)	2 (50.0)	4 (1.0)	2 (12.5)	4 (0.4)
胃腸炎	0	0	4 (12.9)	8 (0.3)	1 (25.0)	3 (0.7)	1 (6.3)	1 (0.1)
注射部位硬結	0	0	4 (12.9)	13 (0.4)	0	0	0	0

PT	Cohort 1 (Age >= 24 to < 60 months)				Cohort 2 (Age >= 6 to < 24 months)			
	Sentinel (N = 4)		Randomized (N = 31)		Sentinel (N = 4)		Randomized (N = 16)	
	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]
注射部位腫瘤	0	0	3 (9.7)	7 (0.2)	0	0	2 (12.5)	4 (0.4)
発疹	1 (25.0)	1 (0.2)	3 (9.7)	6 (0.2)	1 (25.0)	1 (0.2)	2 (12.5)	2 (0.2)
手足口病	0	0	2 (6.5)	2 (0.1)	1 (25.0)	1 (0.2)	2 (12.5)	2 (0.2)
注射部位出血	1 (25.0)	1 (0.2)	3 (9.7)	3 (0.1)	0	0	1 (6.3)	1 (0.1)
注射部位蕁麻疹	1 (25.0)	5 (1.2)	3 (9.7)	7 (0.2)	0	0	1 (6.3)	1 (0.1)
鼻閉	0	0	3 (9.7)	4 (0.1)	0	0	1 (6.3)	1 (0.1)
口腔咽頭痛	1 (25.0)	1 (0.2)	4 (12.9)	4 (0.1)	0	0	0	0
急性中耳炎	0	0	3 (9.7)	9 (0.3)	0	0	1 (6.3)	1 (0.1)
血圧低下	0	0	2 (6.5)	2 (0.1)	0	0	1 (6.3)	1 (0.1)
体温上昇	0	0	2 (6.5)	6 (0.2)	0	0	1 (6.3)	3 (0.3)
便秘	1 (25.0)	1 (0.2)	2 (6.5)	4 (0.1)	1 (25.0)	1 (0.2)	0	0
感染性クループ	0	0	3 (9.7)	4 (0.1)	1 (25.0)	1 (0.2)	0	0
不快感	0	0	0	0	1 (25.0)	3 (0.7)	2 (12.5)	2 (0.2)
湿疹	0	0	0	0	0	0	2 (12.5)	2 (0.2)
頭痛	0	0	3 (9.7)	5 (0.2)	0	0	0	0
聴力低下	0	0	2 (6.5)	2 (0.1)	0	0	1 (6.3)	1 (0.1)
四肢痛	0	0	3 (9.7)	8 (0.3)	0	0	0	0
ウイルス感染	0	0	2 (6.5)	5 (0.2)	2 (50.0)	7 (1.7)	1 (6.3)	5 (0.4)
挫傷	1 (25.0)	3 (0.7)	2 (6.5)	5 (0.2)	1 (25.0)	2 (0.5)	0	0
おむつ皮膚炎	0	0	2 (6.5)	3 (0.1)	1 (25.0)	2 (0.5)	0	0
感情的苦悩	0	0	0	0	0	0	2 (12.5)	2 (0.2)
鼻出血	1 (25.0)	4 (1.0)	2 (6.5)	3 (0.1)	0	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	2 (50.0)	2 (0.5)	2 (6.5)	2 (0.1)	0	0	0	0
頭部損傷	0	0	1 (3.2)	1 (0.0)	0	0	1 (6.3)	1 (0.1)
四肢損傷	0	0	1 (3.2)	1 (0.0)	0	0	1 (6.3)	1 (0.1)

PT	Cohort 1 (Age >= 24 to < 60 months)				Cohort 2 (Age >= 6 to < 24 months)			
	Sentinel (N = 4)		Randomized (N = 31)		Sentinel (N = 4)		Randomized (N = 16)	
	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]
下気道感染	0	0	0	0	0	0	2 (12.5)	4 (0.4)
倦怠感	0	0	2 (6.5)	2 (0.1)	0	0	0	0
中耳滲出液	0	0	2 (6.5)	2 (0.1)	0	0	0	0
外耳炎	1 (25.0)	1 (0.2)	2 (6.5)	2 (0.1)	0	0	0	0
丘疹	0	0	0	0	0	0	1 (6.3)	1 (0.1)
鼻炎	1 (25.0)	2 (0.5)	1 (3.2)	1 (0.0)	0	0	1 (6.3)	1 (0.1)
副鼻腔炎	1 (25.0)	1 (0.2)	2 (6.5)	2 (0.1)	0	0	0	0
上気道の炎症	0	0	1 (3.2)	1 (0.0)	0	0	1 (6.3)	1 (0.1)
腹部不快感	0	0	1 (3.2)	1 (0.0)	0	0	0	0
腹部膨満	0	0	1 (3.2)	1 (0.0)	0	0	0	0
アレルギー性浮腫	0	0	0	0	0	0	1 (6.3)	1 (0.1)
動物アレルギー	0	0	1 (3.2)	1 (0.0)	0	0	0	0
関節痛	0	0	0	0	0	0	1 (6.3)	1 (0.1)
喘息	0	0	1 (3.2)	1 (0.0)	0	0	0	0
背部痛	0	0	1 (3.2)	1 (0.0)	0	0	0	0
亀頭包皮炎	0	0	1 (3.2)	1 (0.0)	0	0	0	0
体部白癬	0	0	1 (3.2)	1 (0.0)	0	0	0	0
口唇炎	0	0	1 (3.2)	1 (0.0)	0	0	0	0
化学熱傷	0	0	0	0	0	0	1 (6.3)	1 (0.1)
伝音難聴	0	0	0	0	0	0	1 (6.3)	1 (0.1)
難聴	0	0	1 (3.2)	1 (0.0)	0	0	0	0
食欲減退	0	0	1 (3.2)	1 (0.0)	0	0	0	0
接触皮膚炎	0	0	1 (3.2)	1 (0.0)	0	0	0	0
浮動性めまい	0	0	1 (3.2)	2 (0.1)	0	0	0	0
皮膚乾燥	0	0	1 (3.2)	1 (0.0)	0	0	0	0

PT	Cohort 1 (Age >= 24 to < 60 months)				Cohort 2 (Age >= 6 to < 24 months)			
	Sentinel (N = 4)		Randomized (N = 31)		Sentinel (N = 4)		Randomized (N = 16)	
	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]
紅斑	0	0	0	0	0	0	1 (6.3)	1 (0.1)
伝染性紅斑	0	0	1 (3.2)	1 (0.0)	0	0	0	0
耳管機能障害	0	0	0	0	0	0	1 (6.3)	1 (0.1)
耳垢分泌過多	0	0	0	0	0	0	1 (6.3)	1 (0.1)
眼挫傷	0	0	1 (3.2)	1 (0.0)	0	0	0	0
眼感染	0	0	0	0	0	0	1 (6.3)	1 (0.1)
眼瞼損傷	0	0	1 (3.2)	1 (0.0)	0	0	0	0
真菌感染	0	0	0	0	0	0	1 (6.3)	1 (0.1)
胃炎	0	0	1 (3.2)	1 (0.0)	0	0	0	0
遠視	0	0	1 (3.2)	1 (0.0)	0	0	0	0
過敏症	0	0	1 (3.2)	1 (0.0)	0	0	0	0
膿痂疹	0	0	1 (3.2)	1 (0.0)	0	0	0	0
注入部位血管外漏出	0	0	1 (3.2)	1 (0.0)	0	0	0	0
嵌入爪	0	0	1 (3.2)	1 (0.0)	0	0	0	0
注射部位損傷	0	0	1 (3.2)	2 (0.1)	0	0	0	0
注射部位疼痛	0	0	1 (3.2)	1 (0.0)	0	0	0	0
リンパ節症	0	0	1 (3.2)	1 (0.0)	0	0	0	0
機械性蕁麻疹	0	0	1 (3.2)	1 (0.0)	0	0	0	0
医療機器使用部位内出血	0	0	1 (3.2)	1 (0.0)	0	0	0	0
中耳障害	0	0	0	0	0	0	1 (6.3)	1 (0.1)
汗疹	0	0	0	0	0	0	0	0
頚部痛	0	0	1 (3.2)	1 (0.0)	0	0	0	0
口腔粘膜疹	0	0	0	0	0	0	0	0
耳漏	0	0	1 (3.2)	1 (0.0)	0	0	0	0

PT	Cohort 1 (Age >= 24 to < 60 months)				Cohort 2 (Age >= 6 to < 24 months)			
	Sentinel (N = 4)		Randomized (N = 31)		Sentinel (N = 4)		Randomized (N = 16)	
	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]
酸素飽和度低下	0	0	1 (3.2)	1 (0.0)	0	0	0	0
小発作てんかん	0	0	1 (3.2)	1 (0.0)	0	0	0	0
咽頭炎	0	0	1 (3.2)	1 (0.0)	0	0	0	0
マイコプラズマ性肺炎	0	0	0	0	0	0	1 (6.3)	1 (0.1)
外傷後頭痛	0	0	1 (3.2)	1 (0.0)	0	0	0	0
咳嗽後嘔吐	0	0	0	0	0	0	1 (6.3)	2 (0.2)
処置に対する不安	0	0	1 (3.2)	1 (0.0)	0	0	0	0
斑状皮疹	0	0	0	0	0	0	1 (6.3)	2 (0.2)
呼吸窮迫	0	0	0	0	0	0	1 (6.3)	1 (0.1)
気道感染	0	0	0	0	0	0	1 (6.3)	1 (0.1)
アレルギー性鼻炎	0	0	1 (3.2)	1 (0.0)	0	0	0	0
側弯症	0	0	0	0	0	0	1 (6.3)	1 (0.1)
季節性アレルギー	0	0	1 (3.2)	1 (0.0)	0	0	0	0
皮膚擦過傷	0	0	1 (3.2)	1 (0.0)	0	0	0	0
皮膚障害	0	0	1 (3.2)	1 (0.0)	0	0	0	0
皮膚色素減少	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚硬結	0	0	1 (3.2)	1 (0.0)	0	0	0	0
睡眠時無呼吸症候群	0	0	0	0	1 (25.0)	1 (0.2)	1 (6.3)	1 (0.1)
睡眠検査異常	0	0	1 (3.2)	1 (0.0)	0	0	0	0
会話障害	0	0	0	0	0	0	1 (6.3)	1 (0.1)
上室性期外収縮	0	0	1 (3.2)	1 (0.0)	0	0	0	0
外傷性血腫	0	0	0	0	1 (25.0)	1 (0.2)	1 (6.3)	1 (0.1)
弾発指	0	0	1 (3.2)	1 (0.0)	0	0	0	0
鼓膜穿孔	1 (25.0)	1 (0.2)	1 (3.2)	2 (0.1)	0	0	0	0
上気道咳症候群	0	0	1 (3.2)	1 (0.0)	0	0	0	0

PT	Cohort 1 (Age >= 24 to < 60 months)				Cohort 2 (Age >= 6 to < 24 months)			
	Sentinel (N = 4)		Randomized (N = 31)		Sentinel (N = 4)		Randomized (N = 16)	
	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]
蕁麻疹	0	0	1 (3.2)	1 (0.0)	0	0	0	0
水痘ウイルス検査陽性	0	0	0	0	0	0	1 (6.3)	1 (0.1)
心室性期外収縮	0	0	1 (3.2)	1 (0.0)	0	0	0	0
血管穿刺部位内出血	0	0	0	0	0	0	1 (6.3)	1 (0.1)
血管穿刺部位腫脹	0	0	0	0	0	0	1 (6.3)	1 (0.1)
ウイルス性発疹	0	0	0	0	0	0	1 (6.3)	2 (0.2)
ウイルス性上気道感染	1 (25.0)	1 (0.2)	1 (3.2)	1 (0.0)	0	0	0	0
喘鳴	0	0	0	0	0	0	1 (6.3)	2 (0.2)
上腹部痛	1 (25.0)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
急性副鼻腔炎	1 (25.0)	3 (0.7)	0	0	0	0	0	0
アデノイド肥大	1 (25.0)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
皮膚炎	0	0	0	0	1 (25.0)	1 (0.2)	0	0
食物アレルギー	0	0	0	0	0	0	0	0
排便回数増加	0	0	0	0	1 (25.0)	1 (0.2)	0	0
血腫	0	0	0	0	1 (25.0)	1 (0.2)	0	0
免疫反応	0	0	0	0	0	0	0	0
関節脱臼	1 (25.0)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
靱帯痛	1 (25.0)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
脊柱前弯症	1 (25.0)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
骨幹端骨折	1 (25.0)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
伝染性軟属腫	1 (25.0)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
パラインフルエンザウイルス感染	1 (25.0)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
眼窩周囲出血	0	0	0	0	1 (25.0)	1 (0.2)	0	0
処置による疼痛	2 (50.0)	2 (0.5)	0	0	0	0	0	0

PT	Cohort 1 (Age >= 24 to < 60 months)				Cohort 2 (Age >= 6 to < 24 months)			
	Sentinel (N = 4)		Randomized (N = 31)		Sentinel (N = 4)		Randomized (N = 16)	
	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]
皮膚裂傷	0	0	0	0	1 (25.0)	1 (0.2)	0	0
扁桃肥大	1 (25.0)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
鼓膜充血	1 (25.0)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0

AE, adverse event; m, number of events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; N, total number of subjects in cohort; n, number of subjects with 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 23.0 (MedDRA/J version 23.0 for Japanese translation).
a Percentages were calculated using the total number of subjects in the safety analysis set of each column as the denominator. Subjects with more than one AE of the same preferred term were counted only once for that preferred term.
For data collected in Study 111-206 only.
Source: Module 5.3.5.1.2, 111-206/208 Report, Table 206.14.3.1.2.2

表 2.7.6.8-7 PT 別のすべての有害事象［111-206 試験（コホート 3 及び全体）：安全性解析対象集団］

PT	Cohort 3 (Age 0 to < 6 months)				Overall			
	Sentinel (N = 3)		Randomized (N = 4)		Sentinel (N = 11)		Randomized (N = 51)	
	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]
Total treatment exposure, person-years	-	**2.54**	-	**1.14**	-	**10.58**	-	**41.56**
Subjects with any AE	**3 (100.0)**	**480 (189.1)**	**4 (100.0)**	**254 (222.5)**	**11 (100.0)**	**2079 (196.5)**	**51 (100.0)**	**4802 (115.6)**
注射部位反応	2 (66.7)	112 (44.1)	2 (50.0)	6 (5.3)	8 (72.7)	748 (70.7)	28 (54.9)	1427 (34.3)
注射部位紅斑	2 (66.7)	337 (132.8)	3 (75.0)	235 (205.8)	8 (72.7)	1168 (110.4)	27 (52.9)	2784 (67.0)
発熱	1 (33.3)	1 (0.4)	0	0	1 (9.1)	1 (0.1)	19 (37.3)	27 (0.6)
上気道感染	2 (66.7)	4 (1.6)	0	0	4 (36.4)	7 (0.7)	19 (37.3)	42 (1.0)
嘔吐	1 (33.3)	1 (0.4)	1 (25.0)	1 (0.9)	6 (54.5)	14 (1.3)	14 (27.5)	41 (1.0)
上咽頭炎	1 (33.3)	3 (1.2)	0	0	5 (45.5)	9 (0.9)	11 (21.6)	22 (0.5)
結膜炎	0	0	0	0	0	0	9 (17.6)	11 (0.3)
下痢	0	0	0	0	1 (9.1)	1 (0.1)	9 (17.6)	20 (0.5)
耳感染	2 (66.7)	2 (0.8)	0	0	3 (27.3)	6 (0.6)	9 (17.6)	15 (0.4)
生歯	2 (66.7)	5 (2.0)	1 (25.0)	2 (1.8)	4 (36.4)	12 (1.1)	9 (17.6)	17 (0.4)
咳嗽	0	0	0	0	1 (9.1)	1 (0.1)	8 (15.7)	11 (0.3)
注射部位内出血	0	0	0	0	1 (9.1)	10 (0.9)	8 (15.7)	52 (1.3)
注射部位腫脹	0	0	0	0	1 (9.1)	6 (0.6)	8 (15.7)	32 (0.8)
中耳炎	0	0	0	0	3 (27.3)	3 (0.3)	8 (15.7)	17 (0.4)
耳痛	0	0	0	0	2 (18.2)	2 (0.2)	6 (11.8)	9 (0.2)
インフルエンザ	0	0	0	0	0	0	6 (11.8)	6 (0.1)
鼻漏	0	0	0	0	2 (18.2)	3 (0.3)	6 (11.8)	7 (0.2)
節足動物咬傷	0	0	0	0	0	0	5 (9.8)	5 (0.1)
転倒	0	0	0	0	4 (36.4)	6 (0.6)	5 (9.8)	7 (0.2)
胃腸炎	0	0	0	0	1 (9.1)	3 (0.3)	5 (9.8)	9 (0.2)

PT	Cohort 3 (Age 0 to < 6 months)				Overall			
	Sentinel (N = 3)		Randomized (N = 4)		Sentinel (N = 11)		Randomized (N = 51)	
	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]
注射部位硬結	0	0	1 (25.0)	1 (0.9)	0	0	5 (9.8)	14 (0.3)
注射部位腫瘤	1 (33.3)	3 (1.2)	0	0	1 (9.1)	3 (0.3)	5 (9.8)	11 (0.3)
発疹	1 (33.3)	1 (0.4)	0	0	3 (27.3)	3 (0.3)	5 (9.8)	8 (0.2)
手足口病	0	0	0	0	1 (9.1)	1 (0.1)	4 (7.8)	4 (0.1)
注射部位出血	0	0	0	0	1 (9.1)	1 (0.1)	4 (7.8)	4 (0.1)
注射部位蕁麻疹	1 (33.3)	3 (1.2)	0	0	2 (18.2)	8 (0.8)	4 (7.8)	8 (0.2)
鼻閉	0	0	0	0	0	0	4 (7.8)	5 (0.1)
口腔咽頭痛	0	0	0	0	1 (9.1)	1 (0.1)	4 (7.8)	4 (0.1)
急性中耳炎	0	0	0	0	0	0	4 (7.8)	10 (0.2)
血圧低下	0	0	0	0	0	0	3 (5.9)	3 (0.1)
体温上昇	0	0	0	0	0	0	3 (5.9)	9 (0.2)
便秘	1 (33.3)	1 (0.4)	1 (25.0)	1 (0.9)	3 (27.3)	3 (0.3)	3 (5.9)	5 (0.1)
感染性クループ	0	0	0	0	1 (9.1)	1 (0.1)	3 (5.9)	4 (0.1)
不快感	0	0	1 (25.0)	3 (2.6)	1 (9.1)	3 (0.3)	3 (5.9)	5 (0.1)
湿疹	1 (33.3)	1 (0.4)	1 (25.0)	1 (0.9)	1 (9.1)	1 (0.1)	3 (5.9)	3 (0.1)
頭痛	0	0	0	0	0	0	3 (5.9)	5 (0.1)
聴力低下	0	0	0	0	0	0	3 (5.9)	3 (0.1)
四肢痛	0	0	0	0	0	0	3 (5.9)	8 (0.2)
ウイルス感染	1 (33.3)	2 (0.8)	0	0	3 (27.3)	9 (0.9)	3 (5.9)	10 (0.2)
挫傷	0	0	0	0	2 (18.2)	5 (0.5)	2 (3.9)	5 (0.1)
おむつ皮膚炎	1 (33.3)	1 (0.4)	0	0	2 (18.2)	3 (0.3)	2 (3.9)	3 (0.1)
感情的苦悩	0	0	0	0	0	0	2 (3.9)	2 (0.0)
鼻出血	0	0	0	0	1 (9.1)	4 (0.4)	2 (3.9)	3 (0.1)
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	2 (18.2)	2 (0.2)	2 (3.9)	2 (0.0)
頭部損傷	0	0	0	0	0	0	2 (3.9)	2 (0.0)

PT	Cohort 3 (Age 0 to < 6 months)				Overall			
	Sentinel (N = 3)		Randomized (N = 4)		Sentinel (N = 11)		Randomized (N = 51)	
	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]
四肢損傷	0	0	0	0	0	0	2 (3.9)	2 (0.0)
下気道感染	0	0	0	0	0	0	2 (3.9)	4 (0.1)
倦怠感	0	0	0	0	0	0	2 (3.9)	2 (0.0)
中耳滲出液	0	0	0	0	0	0	2 (3.9)	2 (0.0)
外耳炎	0	0	0	0	1 (9.1)	1 (0.1)	2 (3.9)	2 (0.0)
丘疹	0	0	1 (25.0)	1 (0.9)	0	0	2 (3.9)	2 (0.0)
鼻炎	0	0	0	0	1 (9.1)	2 (0.2)	2 (3.9)	2 (0.0)
副鼻腔炎	0	0	0	0	1 (9.1)	1 (0.1)	2 (3.9)	2 (0.0)
上気道の炎症	0	0	0	0	0	0	2 (3.9)	2 (0.0)
腹部不快感	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.0)
腹部膨満	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.0)
アレルギー性浮腫	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.0)
動物アレルギー	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.0)
関節痛	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.0)
喘息	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.0)
背部痛	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.0)
亀頭包皮炎	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.0)
体部白癬	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.0)
口唇炎	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.0)
化学熱傷	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.0)
伝音難聴	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.0)
難聴	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.0)
食欲減退	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.0)
接触皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.0)
浮動性めまい	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	2 (0.0)

PT	Cohort 3 (Age 0 to < 6 months)				Overall			
	Sentinel (N = 3)		Randomized (N = 4)		Sentinel (N = 11)		Randomized (N = 51)	
	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]
皮膚乾燥	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.0)
紅斑	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.0)
伝染性紅斑	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.0)
耳管機能障害	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.0)
耳垢分泌過多	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.0)
眼挫傷	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.0)
眼感染	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.0)
眼瞼損傷	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.0)
真菌感染	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.0)
胃炎	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.0)
遠視	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.0)
過敏症	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.0)
膿痂疹	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.0)
注入部位血管外漏出	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.0)
嵌入爪	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.0)
注射部位損傷	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	2 (0.0)
注射部位疼痛	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.0)
リンパ節症	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.0)
機械性蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.0)
医療機器使用部位内出血	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.0)
中耳障害	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.0)
汗疹	0	0	1 (25.0)	1 (0.9)	0	0	1 (2.0)	1 (0.0)
頚部痛	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.0)
口腔粘膜疹	0	0	1 (25.0)	1 (0.9)	0	0	1 (2.0)	1 (0.0)

PT	Cohort 3 (Age 0 to < 6 months)				Overall			
	Sentinel (N = 3)		Randomized (N = 4)		Sentinel (N = 11)		Randomized (N = 51)	
	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]
耳漏	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.0)
酸素飽和度低下	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.0)
小発作てんかん	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.0)
咽頭炎	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.0)
マイコプラズマ性肺炎	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.0)
外傷後頭痛	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.0)
咳嗽後嘔吐	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	2 (0.0)
処置に対する不安	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.0)
斑状皮疹	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	2 (0.0)
呼吸窮迫	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.0)
気道感染	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.0)
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.0)
側弯症	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.0)
季節性アレルギー	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.0)
皮膚擦過傷	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.0)
皮膚障害	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.0)
皮膚色素減少	0	0	1 (25.0)	1 (0.9)	0	0	1 (2.0)	1 (0.0)
皮膚硬結	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.0)
睡眠時無呼吸症候群	0	0	0	0	1 (9.1)	1 (0.1)	1 (2.0)	1 (0.0)
睡眠検査異常	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.0)
会話障害	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.0)
上室性期外収縮	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.0)
外傷性血腫	0	0	0	0	1 (9.1)	1 (0.1)	1 (2.0)	1 (0.0)
弾発指	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.0)

PT	Cohort 3 (Age 0 to < 6 months)				Overall			
	Sentinel (N = 3)		Randomized (N = 4)		Sentinel (N = 11)		Randomized (N = 51)	
	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]
鼓膜穿孔	0	0	0	0	1 (9.1)	1 (0.1)	1 (2.0)	2 (0.0)
上気道咳症候群	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.0)
蕁麻疹	1 (33.3)	1 (0.4)	0	0	1 (9.1)	1 (0.1)	1 (2.0)	1 (0.0)
水痘ウイルス検査陽性	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.0)
心室性期外収縮	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.0)
血管穿刺部位内出血	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.0)
血管穿刺部位腫脹	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.0)
ウイルス性発疹	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	2 (0.0)
ウイルス性上気道感染	0	0	0	0	1 (9.1)	1 (0.1)	1 (2.0)	1 (0.0)
喘鳴	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	2 (0.0)
上腹部痛	0	0	0	0	1 (9.1)	1 (0.1)	0	0
急性副鼻腔炎	0	0	0	0	1 (9.1)	3 (0.3)	0	0
アデノイド肥大	0	0	0	0	1 (9.1)	1 (0.1)	0	0
皮膚炎	0	0	0	0	1 (9.1)	1 (0.1)	0	0
食物アレルギー	1 (33.3)	1 (0.4)	0	0	1 (9.1)	1 (0.1)	0	0
排便回数増加	0	0	0	0	1 (9.1)	1 (0.1)	0	0
血腫	0	0	0	0	1 (9.1)	1 (0.1)	0	0
免疫反応	1 (33.3)	1 (0.4)	0	0	1 (9.1)	1 (0.1)	0	0
関節脱臼	0	0	0	0	1 (9.1)	1 (0.1)	0	0
靱帯痛	0	0	0	0	1 (9.1)	1 (0.1)	0	0
脊柱前弯症	0	0	0	0	1 (9.1)	1 (0.1)	0	0
骨幹端骨折	0	0	0	0	1 (9.1)	1 (0.1)	0	0
伝染性軟属腫	0	0	0	0	1 (9.1)	1 (0.1)	0	0

PT	Cohort 3 (Age 0 to < 6 months)				Overall			
	Sentinel (N = 3)		Randomized (N = 4)		Sentinel (N = 11)		Randomized (N = 51)	
	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]
パラインフルエンザウイルス感染	0	0	0	0	1 (9.1)	1 (0.1)	0	0
眼窩周囲出血	0	0	0	0	1 (9.1)	1 (0.1)	0	0
処置による疼痛	0	0	0	0	2 (18.2)	2 (0.2)	0	0
皮膚裂傷	0	0	0	0	1 (9.1)	1 (0.1)	0	0
扁桃肥大	0	0	0	0	1 (9.1)	1 (0.1)	0	0
鼓膜充血	0	0	0	0	1 (9.1)	1 (0.1)	0	0

AE, adverse event; m, number of events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; N, total number of subjects in cohort; n, number of subjects with 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 23.0 (MedDRA/J version 23.0 for Japanese translation).
a Percentages were calculated using the total number of subjects in the safety analysis set of each column as the denominator. Subjects with more than one AE of the same preferred term were counted only once for that preferred term.
For data collected in Study 111-206 only.
Source: Module 5.3.5.1.2, 111-206/208 Report, Table 206.14.3.1.2.2

表 2.7.6.8-8 PT 別のすべての有害事象（111-208 試験：安全性解析対象集団）

PT	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)	
	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]
Total treatment exposure, person-years	-	**4.51**	-	**8.51**	-	**1.82**	-	**0.17**	-	**6.33**	-	**8.68**
Subjects with any AE	**4 (100.0)**	**30 (6.7)**	**18 (69.2)**	**86 (10.1)**	**2 (50.0)**	**10 (5.5)**	**1 (33.3)**	**6 (34.8)**	**6 (75.0)**	**40 (6.3)**	**19 (65.5)**	**92 (10.6)**
発熱	1 (25.0)	2 (0.4)	5 (19.2)	8 (0.9)	0	0	0	0	1 (12.5)	2 (0.3)	5 (17.2)	8 (0.9)
上気道感染	1 (25.0)	2 (0.4)	5 (19.2)	6 (0.7)	0	0	0	0	1 (12.5)	2 (0.3)	5 (17.2)	6 (0.7)
嘔吐	2 (50.0)	2 (0.4)	4 (15.4)	11 (1.3)	0	0	0	0	2 (25.0)	2 (0.3)	4 (13.8)	11 (1.3)
咳嗽	0	0	3 (11.5)	3 (0.4)	0	0	0	0	0	0	3 (10.3)	3 (0.3)
下痢	0	0	2 (7.7)	6 (0.7)	0	0	0	0	0	0	2 (6.9)	6 (0.7)
耳感染	1 (25.0)	6 (1.3)	2 (7.7)	2 (0.2)	0	0	0	0	1 (12.5)	6 (0.9)	2 (6.9)	2 (0.2)
耳痛	0	0	2 (7.7)	6 (0.7)	0	0	0	0	0	0	2 (6.9)	6 (0.7)
眼感染	0	0	2 (7.7)	2 (0.2)	0	0	0	0	0	0	2 (6.9)	2 (0.2)
胃腸炎	0	0	2 (7.7)	2 (0.2)	0	0	0	0	0	0	2 (6.9)	2 (0.2)
ウイルス感染	0	0	2 (7.7)	4 (0.5)	1 (25.0)	2 (1.1)	0	0	1 (12.5)	2 (0.3)	2 (6.9)	4 (0.5)
関節痛	1 (25.0)	1 (0.2)	1 (3.8)	1 (0.1)	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (0.2)	1 (3.4)	1 (0.1)
頚髄圧迫	0	0	1 (3.8)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	1 (3.4)	1 (0.1)
鼻出血	0	0	1 (3.8)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	1 (3.4)	1 (0.1)
転倒	1 (25.0)	1 (0.2)	1 (3.8)	1 (0.1)	2 (50.0)	3 (1.6)	0	0	3 (37.5)	4 (0.6)	1 (3.4)	1 (0.1)
ウイルス性胃腸炎	0	0	1 (3.8)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	1 (3.4)	1 (0.1)
頭痛	0	0	1 (3.8)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	1 (3.4)	1 (0.1)
インフルエンザ	0	0	1 (3.8)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	1 (3.4)	1 (0.1)

PT	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)	
	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]
注射部位内出血	0	0	1 (3.8)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	1 (3.4)	1 (0.1)
注射部位紅斑	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	6 (34.8)	0	0	1 (3.4)	6 (0.7)
注射部位腫脹	0	0	1 (3.8)	10 (1.2)	0	0	0	0	0	0	1 (3.4)	10 (1.2)
頭蓋内圧上昇	0	0	1 (3.8)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	1 (3.4)	1 (0.1)
筋骨格不快感	0	0	1 (3.8)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	1 (3.4)	1 (0.1)
筋骨格硬直	0	0	1 (3.8)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	1 (3.4)	1 (0.1)
上咽頭炎	1 (25.0)	1 (0.2)	1 (3.8)	2 (0.2)	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (0.2)	1 (3.4)	2 (0.2)
口腔咽頭痛	0	0	1 (3.8)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	1 (3.4)	1 (0.1)
四肢痛	0	0	1 (3.8)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	1 (3.4)	1 (0.1)
部分発作	0	0	1 (3.8)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	1 (3.4)	1 (0.1)
咽頭炎	0	0	1 (3.8)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	1 (3.4)	1 (0.1)
発疹	2 (50.0)	2 (0.4)	1 (3.8)	1 (0.1)	0	0	0	0	2 (25.0)	2 (0.3)	1 (3.4)	1 (0.1)
ＲＳウイルス検査	0	0	1 (3.8)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	1 (3.4)	1 (0.1)
副鼻腔炎	2 (50.0)	2 (0.4)	1 (3.8)	1 (0.1)	0	0	0	0	2 (25.0)	2 (0.3)	1 (3.4)	1 (0.1)
皮膚擦過傷	0	0	1 (3.8)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	1 (3.4)	1 (0.1)
睡眠時無呼吸症候群	0	0	1 (3.8)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	1 (3.4)	1 (0.1)
白癬感染	0	0	1 (3.8)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	1 (3.4)	1 (0.1)
弾発指	0	0	1 (3.8)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	1 (3.4)	1 (0.1)
尿路感染	0	0	1 (3.8)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	1 (3.4)	1 (0.1)
ビタミンＤ欠乏	0	0	1 (3.8)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	1 (3.4)	1 (0.1)
結膜炎	1 (25.0)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (0.2)	0	0

PT	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)	
	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]
感染性クループ	1 (25.0)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (0.2)	0	0
眼挫傷	0	0	0	0	1 (25.0)	1 (0.5)	0	0	1 (12.5)	1 (0.2)	0	0
食物アレルギー	0	0	0	0	1 (25.0)	1 (0.5)	0	0	1 (12.5)	1 (0.2)	0	0
聴力低下	1 (25.0)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (0.2)	0	0
靱帯捻挫	1 (25.0)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (0.2)	0	0
口唇損傷	0	0	0	0	1 (25.0)	1 (0.5)	0	0	1 (12.5)	1 (0.2)	0	0
外耳炎	1 (25.0)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (0.2)	0	0
中耳炎	2 (50.0)	3 (0.7)	0	0	0	0	0	0	2 (25.0)	3 (0.5)	0	0
慢性中耳炎	1 (25.0)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (0.2)	0	0
処置後腫脹	1 (25.0)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (0.2)	0	0
鼻漏	0	0	0	0	1 (25.0)	1 (0.5)	0	0	1 (12.5)	1 (0.2)	0	0
腫脹	0	0	0	0	1 (25.0)	1 (0.5)	0	0	1 (12.5)	1 (0.2)	0	0
手関節変形	1 (25.0)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (0.2)	0	0

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

AEs with onset or worsening after the initiation of study drug and up to 30 days after study drug discontinuation were included. AEs were coded using MedDRA version 23.0 (MedDRA/J version 23.0 for Japanese translation).

a Percentages were calculated using the total number of subjects in the safety analysis set of each column 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 up to the last dose reported in each column. Multiple occurrences of an AE with the same PT for a subject were counted for each occurrence for that PT.

For data collected in Study 111-208 only.

Source: Module 5.3.5.1.2, 111-206/208 Report, Table 208.14.3.1.2.2