目次

2.5　臨床に関する概括評価 8
2.5.1　製品開発の根拠 8
2.5.1.1　申請医薬品の薬理学的分類 8
2.5.1.2　フェニルケトン尿症患者の診断及び治療目標 9
2.5.1.2.1　フェニルケトン尿症の治療法 12
2.5.1.2.1.1　医学的栄養療法によるフェニルアラニンの摂取制限 13
2.5.1.2.1.2　薬物療法 14
2.5.1.3　BMN 165 臨床開発プログラムの概要 15
2.5.1.4　規制当局との相談の要約 26
2.5.1.4.1　FDA 及び EMA との相談 26
2.5.1.4.2　PMDA との相談 27
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 28
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 29
2.5.3.1　臨床薬理試験の要約 29
2.5.3.1.1　薬物動態 29
2.5.3.1.2　薬力学 31
2.5.3.1.3　免疫原性 32
2.5.4　有効性の概括評価 35
2.5.4.1　試験デザイン 36
2.5.4.1.1　有効性評価項目 37
2.5.4.1.1.1　主要評価項目：血中フェニルアラニン濃度の変化 37
2.5.4.1.1.2　副次評価項目及び探索的評価項目：高フェニルアラニン血症に関連する不注意症状及び気分症状 37
2.5.4.1.2　試験対象集団 38
2.5.4.1.3　統計手法 38
2.5.4.1.4　試験ごとの統計手法 38
2.5.4.1.5　統合解析での統計手法 39
2.5.4.2　有効性の結果 41
2.5.4.2.1　有効性解析の解析対象集団 41
2.5.4.2.2　被験者の内訳 42
2.5.4.2.3　被験者のプロファイル 43
2.5.4.2.4　I/T/M 集団 43
2.5.4.2.5　血中フェニルアラニン濃度に対する BMN 165 の有効性 43
2.5.4.2.6　神経精神症状に対する BMN 165 の効果 50
2.5.4.2.6.1　血中フェニルアラニン濃度と不注意症状及び気分症状との関連性 50
2.5.4.2.7　食事と血中フェニルアラニン濃度の関連性 55
2.5.4.3　BMN 165 の用量及び投与レジメンと有効性の関連性 56

2.5.4.3.1 BMN 165 の推奨投与レジメン 57
2.5.4.3.2 投与レジメンの設定根拠 59
2.5.4.4 効果の持続、耐薬性 60
2.5.4.5 特別な患者集団での有効性 62
2.5.4.6 有効性のまとめ 62
2.5.5 安全性の概括評価 63
2.5.5.1 安全性の評価項目 64
2.5.5.2 特定の有害事象モニタリングのための特別なアプローチ 65
2.5.5.3 安全性の結果 65
2.5.5.3.1 曝露状況 67
2.5.5.3.2 被験者の内訳 67
2.5.5.3.3 発現頻度、治験薬との因果関係及び重症度別の有害事象の概要 68
2.5.5.3.3.1 比較的よくみられた有害事象 68
2.5.5.3.3.2 治験薬と関連のある有害事象 69
2.5.5.3.3.3 重症度別の有害事象 70
2.5.5.3.4 死亡 70
2.5.5.3.5 重篤な有害事象 71
2.5.5.3.6 治験薬の投与中断及び減量に至った有害事象 71
2.5.5.3.7 試験又は治験薬の投与中止に至った有害事象 73
2.5.5.3.8 特に注目すべき有害事象及び臨床的に重要な有害事象 73
2.5.5.3.9 過敏症有害事象 79
2.5.5.3.10 急性全身性過敏症反応 79
2.5.5.3.11 血管浮腫 80
2.5.5.3.12 血清病様反応 81
2.5.5.3.13 関節痛関連事象 81
2.5.5.3.14 14 日以上持続する全身性皮膚反応 81
2.5.5.3.15 注射部位反応 82
2.5.5.3.16 その他の潜在的な III 型循環免疫複合体（CIC）関連症状 82
2.5.5.3.17 妊娠 83
2.5.5.3.18 臨床検査所見、バイタルサイン及び身体検査 84
2.5.5.4 用量別、発現時期別及び投与期別の安全性 86
2.5.5.4.1 用量及び投与レジメンと安全性との関係 86
2.5.5.4.2 免疫応答及び投与期間と安全性との関係 87
2.5.5.5 有害事象を予防、最小化又は管理する方策 92
2.5.5.6 治験依頼者による副作用の評価 92
2.5.5.7 過量投与による反応、依存、離脱症状及び反跳現象、乱用の可能性並びにそれらの問題に対する不足データ 94
2.5.5.7.1 過量投与 94

2.5.5.7.2　薬物乱用 94
2.5.5.7.3　離脱症状及び反跳現象 94
2.5.5.7.4　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 95
2.5.5.8　リスク管理計画の要約 95
2.5.5.9　安全性の結論 95
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 97
2.5.6.1　疾患の分析 97
2.5.6.2　アンメットメディカルニーズ及び現在の治療選択肢 97
2.5.6.3　臨床的ベネフィット 98
2.5.6.4　リスク 99
2.5.6.5　リスクマネジメント 101
2.5.6.6　ベネフィットとリスクの結論 103
2.5.7　参考文献 105
2.5.8　補遺（CTD2.5 の更新資料） 111
2.5.8.1.1　血中フェニルアラニン濃度に対する BMN 165 の有効性 111

表目次

表 2.5.1.3.1　BMN 165 臨床試験の概要 18
表 2.5.4.1.1.2.1　不注意症状及び気分症状に関する副次有効性評価項目の要約 （165-301 試験、165-302 試験及び 165-305 試験） 38
表 2.5.4.2.5.1　血中フェニルアラニン濃度のベースラインからの変化量の推移 （I/T/M 集団） 46
表 2.5.4.2.5.2　血中フェニルアラニン濃度低下の目標値に到達するまでの期間の カプランマイヤー推定値（I/T/M 集団） 47
表 2.5.4.2.5.3　52 週時及び 104 週時の血中フェニルアラニン濃度のベースラインからの変化量 （165-305 試験及び I/T/M 集団） 49
表 2.5.4.2.6.1.1　経時的な ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコア及び POMS 錯乱下位尺度 スコア（親試験 165-301 試験集団） 54
表 2.5.4.3.1.1　BMN 165 投与レジメン 58
表 2.5.5.3.8.1　特に注目すべき有害事象及び重要な有害事象（I/T/M 及び MD 集団、並びに各集団と 165-305 試験の統合サブ集団） 75
表 2.5.5.3.18.1　注目すべき臨床検査値異常の発現頻度 （I/T/M 集団、MD 集団及び I/T/M 集団 + 165-305 試験） 85
表 2.5.5.4.2.1　発現時期別の有害事象の要約（I/T/M 集団） 88
表 2.5.5.6.1　投与期（導入期／漸増期及び維持期）別の副作用の発現割合及び発現率 （I/T/M 集団 + 165-305 試験、297 例） 93
表 2.5.6.5.1　RMP（案）及び医薬品安全性監視計画（案）の概要 102

表 2.5.4.2.5.3　52 週時及び 104 週時の血中フェニルアラニン濃度のベースラインからの変化量 （165-305 試験及び I/T/M 集団）.....111

図目次

図 2.5.1.3.1　BMN 165 の第 1 相、第 2 相及び第 3 相試験の関係.....17
図 2.5.4.1.1.2.1　統合解析の対象試験.....40
図 2.5.4.2.2.1　第 2 相試験及び第 3 相試験の被験者の内訳（165-303 試験、165-304 試験及び 165-305 試験を含まない）.....42
図 2.5.4.2.5.1　血中フェニルアラニン濃度の平均値（標準誤差）の推移（I/T/M 集団、285 例）.....45
図 2.5.4.2.5.2　血中フェニルアラニン濃度の平均値（標準誤差）の推移 （親試験 165-301 試験集団、261 例）.....48
図 2.5.4.2.5.3　全体及び用量カテゴリ別の血中 Phe 濃度のベースラインからの変化量の推移（52 週時有効性評価可能集団）.....50
図 2.5.4.2.6.1.1　ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコア及び血中フェニルアラニン濃度の平均値（標準誤差）の推移（親試験 165-301 試験集団、261 例）.....52
図 2.5.4.2.6.1.2　ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコア及び血中フェニルアラニン濃度の平均値（標準誤差）の推移（親試験 165-301 試験集団 : ベースラインの ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアが 9 を超える 116 例）.....53
図 2.5.4.2.7.1　血中フェニルアラニン濃度と食事由来フェニルアラニン摂取量の平均値 （標準誤差）の推移（親試験 165-301 試験集団、261 例）.....55
図 2.5.4.4.1　血中フェニルアラニン濃度の平均値（標準誤差）及び BMN 165 の用量の推移（I/T/M 集団、285 例）.....61
図 2.5.4.2.5.3　全体及び用量カテゴリ別の血中 Phe 濃度のベースラインからの変化量の推移（52 週時有効性評価可能集団）.....113

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
ADHD	attention deficit hyperactivity disorder	注意欠陥多動性障害
ADHD-RS-IV	attention deficit hyperactivity disorder rating scale investigator	注意欠陥多動性障害評価スケール 治験責任医師評価
AE	adverse event	有害事象
BH_4	tetrahydrobiopterin	テトラヒドロビオプテリン
BMI	body mass index	ボディマス指数
BMN 165	pegvaliase (recombinant)	ペグバリアーゼ（遺伝子組換え）
C3	complement 3	補体第 3 成分
C4	complement 4	補体第 4 成分
CANTAB	Cambridge Neuropyschological Test Automated Battery	ケンブリッジ神経心理学的自動検査バッテリー
CI	confidence interval	信頼区間
CIC	circulating immune complex	循環免疫複合体
CID	Clinically Important Difference	臨床的に重要な差
CL/F	apparent clearance	見かけの全身クリアランス
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
CysC	cystatin C	シスタチン C
DHPR	dihydropteridine reductase	ジヒドロプテリジン還元酵素
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫吸着測定法
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
E_{max}	maximum achievable response	最大効果
FAAN	Food Allergy and Anaphylaxis Network	食物アレルギー・アナフィラキシーネットワーク
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
HDL	high density lipoprotein	高比重リポタンパク質
hsCRP	high sensitivity C-reactive protein	高感度 C-反応性タンパク
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
INN	International Nonproprietary Name	医薬品国際一般名称
ISE	Integrated Summary of Effectivenss	－
ISI	Integrated Summary of Immunogenicity	－
ISS	Integrated Summary of Safety	－
ISR	injection site reaction	注射部位反応
I/T/M	Induction, Titration, Maintenance	導入／漸増／維持
ITT	intent-to-treat	－
JAN	Japanese Accepted Name	日本医薬品一般的名称
LC-MS/MS	liquid chromatography/tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
LDL	low density lipoprotein	低比重リポタンパク質
LOCF	last observation carried forward	最後に観察された値で補完する方法
MD	multiple dose	反復投与
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mITT	modified intent-to-treat	修正 intent-to-treat
MMRM	mixed model repeated measures	反復測定混合モデル
MNT	medical nutritional therapy	医学的栄養療法
NAb	neutralizing antibody	中和抗体
NIAID	National Institute of Allergy and Infectious Diseases	米国国立アレルギー・感染症研究所
PAH	phenylalanine hydroxylase	フェニルアラニン水酸化酵素
PAL	phenylalanine ammonia lyase	フェニルアラニンアンモニアリアーゼ
PAL-PEG	Pegvaliase (rAvPAL-PEG; PEGylated recombinant phenylalanine ammonia lyase [PEG-PAL], BMN 165)	ペグバリアーゼ（rAvPAL-PEG、PEG 化組換えフェニルアラニンアンモニアリアーゼ、BMN 165）
PD	pharmacodynamics	薬力学
PEG	polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
PFS	prefilled syringe	充填済み注射器
Phe	phenylalanine	フェニルアラニン
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PKU	phenylketonuria	フェニルケトン尿症
PKU-POMS	PKU-profile of mood states	PKU 用に改変した気分プロフィール検査
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構
POMS	profile of mood states	気分プロフィール検査
PT	preferred term	基本語
rAvPAL	recombinant *Anabaena variabilis* phenylalanine ammonia lyase	組換え *Anabaena variabilis* フェニルアラニンアンモニアリアーゼ
REMS	Risk Evaluation and Mitigation Strategy	リスク評価・リスク緩和戦略
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画書
RVP	rapid visual processing	高速視覚情報処理
SAP	statistical analysis plan	統計解析計画書
SCr	serum creatinine	血清クレアチニン
SD	standard deviation	標準偏差
SMQ	standardized MedDRA query	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
SST	stop signal task	ストップシグナルタスク
SWM	spatial working memory	空間ワーキングメモリ
TAb	total anti-BMN 165 antibody	総抗 BMN 165 抗体
t-CA	trans-cinnamic acid	トランスケイヒ酸
TMD	total mood disturbance	総合気分障害指標
Tyr	Tyrosine	チロシン
UACR	urine albumin/creatinine ratio	尿中アルブミン／クレアチニン比

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
ULN	upper limit of normal	基準範囲上限
VS	vial and syringe	バイアル及び注射器

2.5　臨床に関する概括評価

2.5.1　製品開発の根拠

BioMarin Pharmaceutical Incorporated（BioMarin 社）は、新規のフェニルケトン尿症（PKU）治療薬として BMN 165［ペグバリアーゼ（遺伝子組換え）］を開発した。BMN 165 は、シアノバクテリア *Anabaena variabilis* 由来の遺伝子組換えフェニルアラニンアンモニアリアーゼ（rAvPAL）を、免疫原性の低減と消失半減期の延長を目的としてポリエチレングリコール（PEG）化した製剤である。PKU は深刻な病的状態を引き起こす衰弱性の稀な疾患である。BMN 165 臨床開発プログラムの結果は、従来の管理方法では血中フェニルアラニン（Phe）濃度をコントロールできない PKU 成人患者での血中 Phe 濃度低下を効能・効果とする本申請を支持している。

フェニルアラニン水酸化酵素（PAH）は肝臓に最も多く分布し、補助因子テトラヒドロビオプテリン（BH_4）の存在下で Phe からチロシン（Tyr）への水酸化を触媒する。PKU の原因が PAH 活性の欠乏であることは知られているが、PAH は血漿中で不安定で、完全な活性型 PAH を肝臓に効率的に輸送することが困難であるため、PAH 補充療法の開発には成功していない（Kim 2004、Harding 2003）。PAH 補充療法の代替として、PEG 化したシアノバクテリア *Anabaena variabilis* 由来 PAL の皮下投与を用いた酵素置換療法が開発された。PEG 化では、rAvPAL 蛋白に分子量 20 kDa の線状 N-ヒドロキシスクシンイミドメトキシポリエチレングリコールを結合させた。BMN 165 の総分子量は約 1000 kDa である。rAvPAL を PEG 化した目的は、rAvPAL が細菌タンパク質であることから免疫応答を弱めるため及び消失半減期を延長するためであった。BMN 165 は、欠損した PAH を代替することで PKU の病態生理を直接改善し、血中 Phe 濃度を効果的に低下させる。フェニルアラニンアンモニアリアーゼ（PAL）は、PAH と違い血漿中で活性があり、Phe からアンモニアとトランスケイヒ酸（t-CA）への分解を BH_4 非依存的に触媒し、それらはそれぞれ肝臓で代謝され尿中に排泄される。この作用機序は、PKU 患者が Phe を代謝できないことで有害な影響が引き起こされる原因である PAH 欠損による代謝不全を改善する。

2.5.1.1　申請医薬品の薬理学的分類

PKU は、体内でフェニルアラニンを分解できないことが原因の常染色体劣性遺伝性の希少疾患であり、PAH をコードする遺伝子の変異が原因である。米国での PKU の推定有病率は、新生児 15,000 人に 1 人である（米国；National Institutes of Health Consensus Development Panel 2001）。日本では PKU は難病指定されている。新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン（2019 年）には、PKU の発症率はおよそ 70,000 人に 1 人であり、年間約 20 人の新たな患者が発生していると述べられており、厚生労働省子ども家庭局母子保健課が発表した新生児スクリーニング報告（1977-2018 年）では、新生児 50,178,505 人中 722 人が PKU であったことが示されている（発症率：1/69,500）。欧州共同体の成人での PKU の推定有病率は 10,000 人に 1 人（van Spronsen 2017）であり、その範囲はフィンランドの 10,000 人に 0.1 人からスロベニアの 10,000 人に 2.2 人である（Loeber 2007、Guldberg 1995、van Spronsen 2017）。

PKU の病態生理は十分に解明されている。Phe 濃度の上昇はヒト及び動物の脳細胞に直接毒

性を及ぼしてタンパク質合成を阻害し（Wall 1990）、髄鞘を構成するタンパク質の正常な形態に影響を与え（Dyer 1996）、大脳皮質における樹状突起やシナプスの発達を停止・遅延させる（Huttenlocher 2000）ことが多数のエビデンスにより示されている。神経病理学的には、PKU は酸化ストレス、神経伝達物質代謝障害、タンパク質合成不全及び脂質代謝不全、並びに脳エネルギー代謝の変化に起因することが示されている（Schuck 2015）。Phe 濃度上昇による神経毒性は Phe 自体の直接的な作用であり（Kaufman 1989）、PKU 患者で Phe 代謝物の異常な濃度は観察されていない。また、正常な Phe 代謝物は PKU 患者で報告されている濃度よりもはるかに高濃度の場合にのみ毒性を示す。

2.5.1.2　フェニルケトン尿症患者の診断及び治療目標

PKU 患者の診断基準は、以下に概要を示すように日本、米国及び欧州連合（欧州）の間で類似している。PAH 欠損の新生児スクリーニングには、タンデム質量分析による血中 Phe 分析が使用されている。ほとんどの新生児スクリーニング検査室では独自のカットオフ濃度が設定されており、その濃度を超える場合に陽性であるとみなされ、更なる評価が必要と判断される。133 の検査室が参加する国際データベースでは、Phe の平均カットオフ値は 130 µmol/L（65～234 µmol/L の範囲）であり、Phe：Tyr 比が 3 超を異常とすると報告されている。新生児スクリーニング結果を有する新生児における高 Phe 濃度の確認のための標準的な方法は血漿アミノ酸分析である。同分析では Phe の定量、Phe：Tyr 比及び全てのアミノ酸プロファイルの同定が行われ、PAH 欠損と全般性のアミノ酸血症を区別する。

PKU の診断に遺伝子解析は必須ではないが、遺伝子型によりタンパク質機能不全の程度及び残存 PAH 活性に関する追加情報が得られ、結果的に代謝表現型に関する情報が得られる。高 Phe 濃度を有する新生児で遺伝子解析を行うことにより、食事からの Phe 摂取制限の程度に影響を与え得る情報及び補助因子（BH_4：サプロプテリン）補充への反応性に関する情報が得られる。非 BH_4 反応性の遺伝子型を有する患者は BH_4 負荷試験を受ける必要がなく、BH_4 反応性の 2 種類の遺伝子型を有する患者は、BH_4 負荷試験を受けずに直接治療に進むことができる。それ以外の全ての患者は、BH_4 負荷試験の実施を考慮する必要がある。

日本では、日本先天代謝異常学会は新生児スクリーニングで PKU が疑われる場合の診断に以下の基準を採用している（新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン 2019）。

ステップ 1（BH_4 欠損症と PAH 欠損症との鑑別）

高 Phe 血症（2 mg/dL、120 μmol/L 以上）として精密検査のため紹介された全例に対して、血漿アミノ酸分析とプテリジン分析及び乾燥ろ紙血でジヒドロプテリジン還元酵素（DHPR）活性の測定を行い、BH_4 欠損症と PAH 欠損症の鑑別を行う。

ステップ 2（BH_4 欠損症と PAH 欠損症、BH_4 反応性高 Phe 血症の鑑別）

1) 新生児マススクリーニング（Phe 摂取制限がない状態）で血中 Phe 濃度が 6 mg/dL（360 μmol/L）以上の場合

ステップ 1 の検査結果は待たずに、ただちに BH_4・1 回負荷試験を行う。BH_4 10 mg/kg を経口 1 回投与。負荷前及び負荷後 4、8、24 時間の血中 Phe 測定とプテリジン分析を行う。古典的 PKU もしくは DHPR 欠損症では負荷前後で変化しない。BH_4 欠損症（DHPR 欠損症を除く）では 4～8 時間後に血中 Phe は正常化する。前値より 20%以上低下する場合は BH_4 反応性高 Phe 血症と診断する。

2) 新生児マススクリーニング（Phe 摂取制限がない状態）で血中 Phe 値が 6 mg/dL（360 μmol/L）未満の場合

BH_4 負荷による効果の判定が困難となるため、BH_4・1 回負荷試験を施行する必要性はない。しかし乳幼児期は、成長が著しく、食事内容も変化するため、経過中、血中 Phe 値が 6 mg/dL を超えてくることもあるので注意が必要である。

補足（BH_4・1 週間投与試験）

PAH 欠損症の亜型である BH_4 反応性高 Phe 血症の診断に関しては、BH_4・1 回負荷試験では全ての反応性患児を拾い上げることは不可能であるため、BH_4・1 週間投与試験（BH_4 20 mg/kg/day）で血中 Phe 値が 30%以上低下することで反応性を診断する。1 週間投与試験では血中 Phe が上昇するため、神経発達に重要な生後半年以内での試験は推奨しない。既報の遺伝子型により BH_4 反応性が期待できるが 1 回負荷試験で 20%以上の低下がなく診断できていない場合は、ご家族・ご本人に血中 Phe 上昇に伴うリスクを十分に説明したうえで本試験により BH_4 反応性を確認することが望ましい。逆に、遺伝子型から明らかに反応性がないと推測される症例では、Phe 上昇に伴う神経障害の不利益が大きいため本試験は推奨しない。

米国では、PKU 診断に以下の米国臨床遺伝・ゲノム学会の基準を用いている。

- 完全アミノ酸プロファイル
- プテリジン分析：BH_4 欠損の場合に異常パターンが認められる。
- DHPR 酵素分析
- 24 時間 BH_4 負荷試験：非 BH_4 反応性の遺伝子型の患者は BH_4 試験を受けるべきではなく、他の PAH 欠損患者は BH_4 試験を受けるべきである。
- 遺伝的解析：Phe が上昇し、結果を PAH データベースに提出した全ての幼児

欧州では、PKU の診断に以下の方法を用いている。

- 完全アミノ酸プロファイル
- プテリジン分析：未知の神経学的支障を伴う新生児又は乳児に対しては、Phe の上昇がなくても、又は Phe の上昇に対して新生児スクリーニングが陰性であっても、BH_4 障害による上昇が示唆される。
- DHPR 酵素分析
- 24 時間 BH_4 負荷試験：非 BH_4 反応性の遺伝子型の患者は BH_4 試験を受けるべきではないが、BH_4 反応性の 2 種類の遺伝子型を有する患者は BH_4 負荷試験ではなく、治療に直接進むことができる。他の PAH 欠損患者は BH_4 負荷試験を考慮すべきである。
- 遺伝的解析：PKU 診断に必須ではないが、遺伝子型によってタンパク質機能不全、残存 PAH 活性の程度及びその後の代謝表現型を決定することができる。

この数年間で様々なガイドラインが国ごとに作成・更新されており、全てのガイドラインで PKU 患者に対して生涯にわたる治療が推奨されている。PKU 成人患者の血中 Phe 濃度に対する推奨治療目標は地域ごとに以下のとおり要約されている。

- 日本：全年齢で 120～360 µmol/L（日本先天代謝異常学会「新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン 2019」）
- 欧州：12 歳超の患者で 120～600 µmol/L（van Spronsen 2017）
- 米国：全年齢で 120～360 µmol/L（Vockley 2014）

日本での PKU 患者に利用可能な現在の治療戦略には以下のものが含まれる。

- 低 Phe 医療用食品を用いた医学的栄養療法（MNT）による厳密な Phe 摂取制限
- サプロプテリンに反応する患者には、サプロプテリン塩酸塩（日本ではビオプテン顆粒 2.5%及びビオプテン顆粒 10%、その他の国では Kuvan 錠及び Kuvan 散）を併用した低 Phe 医療用食品を用いた MNT による Phe 摂取制限

日本では、より厳しい米国の基準に合わせるために従来のガイドラインから目標が変更された。日本先天代謝異常学会の「新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン 2019」の記載は以下のとおりである。

血中 Phe 濃度の管理目標の設定の経緯

わが国での血中 Phe 濃度の管理目標は 2012 年に改訂された。これは、年長例の中枢神経学的所見の報告等に基づき 15 歳以上での目標値を引き下げたもので、年齢別に乳児期～幼児期前半は 2～4 mg/dL（120～240 µmol/L）、幼児期後半～小学生前半は 2～6 mg/dL（120～360 µmol/L）、小学生後半は 2～8 mg/dL（120～480 µmol/L）、中学生以降は 2～10 mg/dL（120～600 µmol/L）とされている。

しかしその後、2014 年には米国から年齢・性別を問わず血中 Phe を 2～6 mg/dL（120～360 µmol/L）、2017 年にはヨーロッパから 0～12 歳と妊婦は 2～6 mg/dL（120～360 µmol/L）、それ以外の年齢層では 2～10 mg/dL（120～600 µmol/L）と、相次いで目標値の設定が引き下げられている。これは、新生児マススクリーニングで発見され早期治療が開始できた多くの患児が発達の遅れなく成人し社会生活を営める中高年となり、PKU の治療の目的が幼小児期の発達遅滞を防ぐことだけでなく、成人後も認知機能や心理社会的機能を保ち、生涯にわたりよりよい社会生活を送れることを目標とした結果である。

現段階では、国内での成人例のコントロール状況と認知機能等の関連についてのデータの蓄積は十分ではないが、ヨーロッパよりも厳しい米国の管理目標に対する明確な反論は未だなく、さらに、国内でも予期せぬ妊娠により複数回の中絶を余儀なくされる例や重篤な先天性の障害を持つ児の出産の問題（母性 PKU）がある。以上より、今回のガイドライン改訂では、より厳格な米国の基準にあわせて、年齢や性別を問わず血中 Phe 2～6 mg/dL（120～360 µmol/L）を管理目標と設定することとした。

2.5.1.2.1　フェニルケトン尿症の治療法

以下に概要を示すように、PKU の治療法は日本、米国及び欧州の間で共通しているが、現時点では BMN 165 の市販品は米国と欧州でのみ使用可能である。

後ろ向き研究では、PKU の早期治療を受けた正常な知能を持つ 11～18 歳の青年期患者 34 例及びその両親を対象に心理社会的状況、病気や食事の専門知識に関していくつかの心理測定的性格検査及び自己作成の質問票による検査を実施した。その結果、病気や食事の専門知識が驚くほど乏しく、親の助けなしには食事の十分な管理が非常に難しいことが示された。患者には自律性の低下、学力での否定的評価、達成意欲の低下、外向性と衝動性の低下、あまり健康ではない感覚、重々しい気質、依存心の強さなどの特徴がみられた。血清 Phe 濃度は、15 歳まで持続的に望ましい範囲を超えていた（Weglage 1992）。

PKU 患者の血中 Phe 濃度は Phe の摂取を厳密に制限しないとすぐに毒性濃度に達して維持される。典型例では、PAH の完全な欠如又は深刻な欠損があり、一般的に血中 Phe 濃度の非常に高い上昇（1200 µmol/L 以上）がみられる。PKU 成人患者でのコントロール不良な血中 Phe 濃度は、実行機能不全並びに鬱病、不安症、気分及び注意持続能力への悪影響を含む重度の行動及び精神医学的問題と関連しており、患者の生活の質に悪影響を及ぼす（Moyle 2007a、Pietz 1997、Smith 2000、Waisbren 1999、Gassió 2003）。PKU 成人患者は一般成人と比較して精神・神経症状の有病率が高く、遂行機能障害も多いことから、重度の疾病負荷を経験する（Bilder 2016）。PKU 成人患者での認知能力の向上と生涯にわたる血中 Phe 濃度コントロールとの間に広範な相関があることが研究により報告されている（Palermo 2017、Romani 2017）。さらに、PKU 成人患者の血中 Phe 濃度をコントロールするために Phe 摂取を短期間制限したいくつかの介入試験で、血中 Phe 濃度が低いと神経精神ドメイン及び実行機能ドメインが改善することが示されている（Thomas 2018a、Bilder 2016、Jahja 2017、Okano 2013）。

PKU 患者に対する治療法は限られており、MNT による厳格な Phe 摂取制限、それらの補助薬としてサプロプテリン塩酸塩（日本ではビオプテン顆粒 2.5%及びビオプテン顆粒 10%、日本以外では Kuvan 錠及び Kuvan 散）が使用され、加えて米国では 2018 年 5 月 24 日から、欧州では 2019 年 5 月 3 日から市販されている BMN 165（Palynziq）の使用が可能となった。

2.5.1.2.1.1　医学的栄養療法によるフェニルアラニンの摂取制限

MNT による Phe 摂取制限では、Phe を含まないタンパク源を提供する半合成医療用食品、遺伝子組換え低タンパク食品、少量の天然タンパク質（必要量の Phe を提供するため）及び Phe 摂取制限によって生じる可能性のある栄養欠乏を補正するその他の補助食品（例：ビタミン、ミネラル）の摂取を含む。厳格な Phe 摂取制限を伴う MNT は一部の患者で血中 Phe 濃度のコントロールに役立つが、多くの患者では MNT を遵守しても高い血中 Phe 濃度（平均 926 µmol/L）が持続しており、MNT が多くの PKU 成人患者にとって有効な治療法でないことを示している（Koch 2002）。

重度の PAH 欠損のある PKU 患者における Phe 摂取制限は、天然タンパク質を 1 日に 6～10 g しか摂取できないことを意味する（パン 3～4 枚に含まれるタンパク質の量と同じ）。厳密で負担の大きい Phe 摂取制限は、肉、魚、鶏、卵、ナッツ、豆、乳製品などの天然タンパク質の大半及び高タンパク質の穀類及びデンプンの大部分が摂取禁止である（Hvas 2006、Schulz 1995）。このような制限の結果の一つとして、PKU 患者の社会的孤立を招くことがある。その理由は、社会的交流に食事が果たす役割が大きい中で患者が摂取できる天然食が限られるほか、MNT 遵守には時間的負担（計画、入手、計算及び食事摂取記録）を強いられることにある（MacDonald 2016）。

高度の Phe 摂取制限を伴う MNT は、PKU 患者の健康に様々な悪影響をもたらす。

- ビタミンを補充しても、厳格な MNT はビタミン B12 やその他のビタミン B 群、ビタミン D、鉄分、セレニウム及び亜鉛などの栄養欠乏症が生じる（Nagasaka 2011、Hanley 1996、

Hvas 2006、Arnold 2001、Darling 1992、Procházková 2013a、Procházková 2013b、Barretto 2008）。

- 栄養的に不完全な医療用食品に依存すると、肥満、骨疾患や心臓疾患のリスクが高まることが示されている（Enns 2010、Moseley 2002、Macleod 2010）。
- Phe 摂取制限 MNT を長期にわたって遵守すると、バランスの取れたタンパク質摂取が得られないことにより、栄養欠乏症や脳発達異常を生じることがある（Hvas 2006、Schulz 1995、Sarkissian 2009）。
- 長期のタンパク質摂取制限及び医療用食品中のアミノ酸置換が慢性腎疾患の要因である可能性が検討されている（Hennermann 2013）。
- PKU 患者の 3 分の 1 に 97 パーセンタイル値を超える高い血漿ホモシステイン濃度を認めた研究もあり（Macleod 2010）、低タンパク食による葉酸欠乏が血漿ホモシステイン濃度上昇を招いていると考えられる。
- Phe 摂取制限食を平均 22.6 年間（7～39 年間）摂取してきた PKU 成人患者の約 15%に、アテローム生成を示すトリグリセリド値の著しい上昇、低比重リポタンパク質（LDL）の上昇及び高比重リポタンパク質（HDL）の低下といった特性が認められている（Moseley 2002）。

ほとんどの PKU 成人患者にとって Phe 摂取を制限する長期の MNT は、治療選択肢として適切ではなく継続が困難である（Walter 2002、Burton 2010）。医療施設 4 施設で 6 年間にわたって Phe 摂取制限食の遵守状況を調査した結果、PKU 成人患者の約 78%が Phe 摂取制限食を継続していなかった（Walter 2002）。最近発表された文献レビューでは、PKU 成人患者の平均血中 Phe 濃度は 1179 µmol/L と報告されており、代謝コントロールが困難であることと一致している［PKU Systematic Review and Meta-Analysis（5.3.5.4.9）］。National PKU Alliance が近年、PKU 患者を対象に実施した調査結果では、自身の PKU 管理が困難であると回答した患者（小児及び成人）は 52%、PKU がライフスタイルの妨げになっていると回答した患者は 65%であった。PKU 成人患者で血中 Phe 濃度を米国臨床遺伝・ゲノム学会の推奨治療範囲に維持できていると回答した患者は 23%に留まった。これは生涯にわたるタンパク質摂取制限が困難であることの証拠である。PKU 患者の 88%が最も望んでいる成果として血中 Phe 濃度を低下させる治療法を挙げており、次いで天然タンパク質摂取を増量することができ、医療用食品が不要で、精神保健を向上しうる新規 PKU 治療法を望んでいる（Brown 2016）。さらに、年齢層別にみた推奨 Phe 濃度の達成割合は、0～4 歳児の 88%から 30 歳以上の成人では 33%に減少しており、Phe 摂取制限食には年齢依存性がみられ最適とはいえないことが示されている（Jurecki 2017）。

2.5.1.2.1.2　薬物療法

日本では MNT の補助療法として、サプロプテリン塩酸塩（JAN）（ビオプテン顆粒 2.5%及び 10%）が PAH 欠損症のひとつである BH_4 反応性高フェニルアラニン血症（日本での PAH 欠損症

患者の 29%と推定；Okano 2011）を適応症として承認されている。BH_4 反応性高フェニルアラニン血症はスクリーニング検査により臨床的に検知される（日本先天代謝異常学会「新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン 2019」）。PAH 欠損による高フェニルアラニン血症は、以下のように分類される。

1. 軽症高フェニルアラニン血症［120～600 µmol/L（2～10 mg/dL）］
2. 軽症 PKU［600～1200 µmol/L（10～20 mg/dL）］
3. 古典的 PKU［1200 µmol/L 以上（20 mg/dL 以上）］

サプロプテリン塩酸塩（INN：Sapropterin）は、日本ではビオプテン顆粒 2.5%及びビオプテン顆粒 10%（第一三共株式会社）として、日本以外では Kuvan 錠及び Kuvan 散（BioMarin 社及びその関連会社）として販売されている。本剤は天然に生成される 6R 型 BH_4 の合成物質であり、6R 型 BH_4 は Phe、Tyr 及びトリプトファンに対する水酸化酵素の補助因子である。日本では 2008 年に初めて承認を受けた治療薬で、PKU の成人及び小児患者に対して現在利用できる唯一の医薬品である。サプロプテリン投与は全ての PKU 患者に効果が期待できるわけではなく、特に PAH の活性が全くない変異を有する患者で血中 Phe 濃度が高い場合［古典的 PKU、1200 µmol/L 以上（20 mg/dL 以上）］は効果を期待できない。サプロプテリンは PAH の補助因子であるため、効果発現には PAH の活性がある程度残っている必要があり、軽症高フェニルアラニン血症及び軽症 PKU では効果が得られる可能性が高くなる。1 日 10 mg/kg の投与を受けた 489 例の被験者を対象とした臨床試験では、PKU の成人及び小児患者の 20%が Kuvan での治療に反応を示した（ベースラインから 30%以上の血中 Phe 濃度低下と定義）。また、PKU 小児患者 90 例及び 93 例を対象にそれぞれ 1 日 20 mg/kg の用量で実施した 2 つの小規模臨床試験では、56%～61%の患者が Kuvan の投与に反応を示した（Kuvan USPI 2019）。第 3 相プラセボ対照ランダム化試験では 89 例の患者にサプロプテリン 10 mg/kg 又はプラセボを 6 週間投与し、サプロプテリン投与患者の 44%、プラセボ投与患者の 9%がベースラインから 30%以上の血中 Phe 濃度低下を達成した。血中 Phe 濃度の平均変化量の群間差は−245 ± 52.5 µmol/L であり、プラセボ群よりもサプロプテリン群で大きく低下しており（$P < 0.001$）（Levy 2001）、Phe コントロールを得るには他の治療法の必要性が大きいことが示された。

MNT の長期維持が困難であること、サプロプテリンの効果が一部の患者群に限られていること、及びサプロプテリン投与患者でさえ血中 Phe 濃度を目標範囲内にコントロールすることが困難であることから、既存の治療法では血中 Phe 濃度が 360 µmol/L を超えるコントロール不良な PKU 患者に対して血中 Phe 濃度を低下させる別の治療法には明らかなアンメットメディカルニーズがある。

2.5.1.3　BMN 165 臨床開発プログラムの概要

本邦における BMN 165 臨床開発プログラムでは、米国で完了した 8 つの試験及び国内で継続中の 1 試験を評価資料とした（表 2.5.1.3.1）。

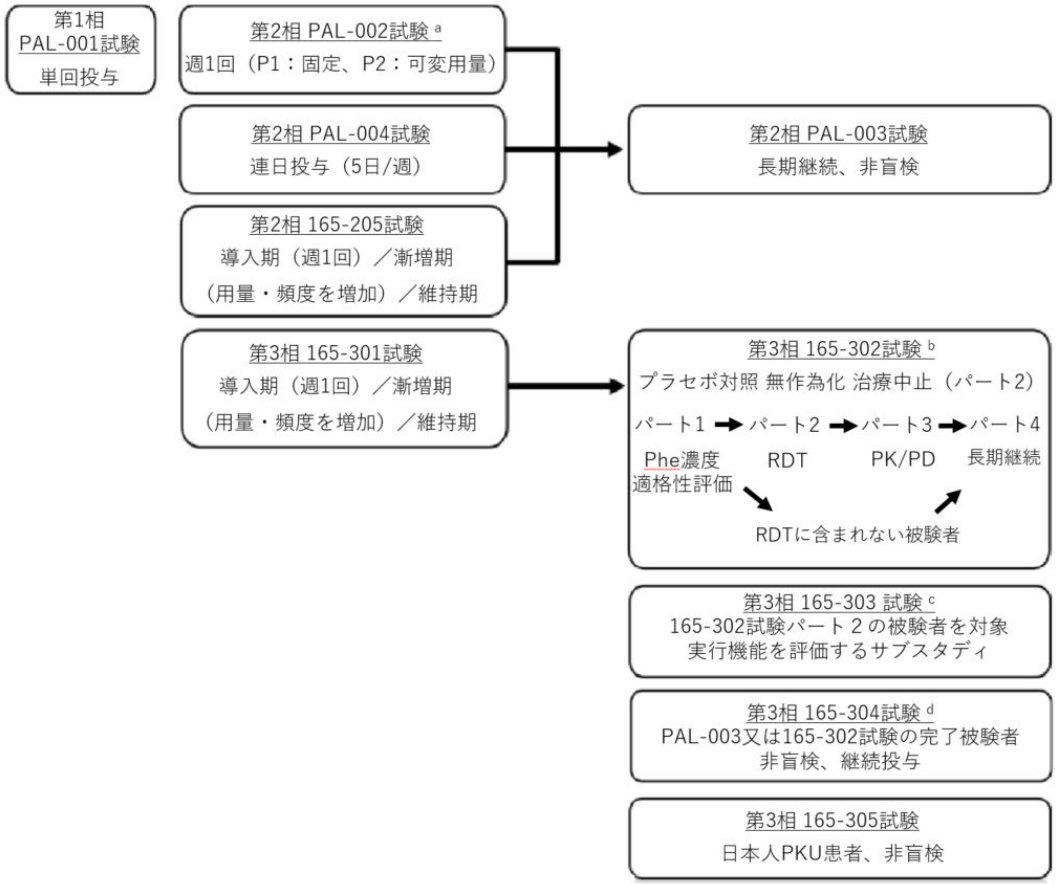
- 海外第 1 相単回投与試験（PAL-001 試験）
- 海外第 2 相反復投与試験 3 試験（PAL-002、PAL-004 及び 165-205 試験）及び第 2 相長期継続試験（PAL-003 試験）
- 海外第 3 相反復投与試験 2 試験［165-301 及び 165-302 試験（非盲検長期継続投与のパート 4 を含む）］及び第 3 相サブスタディ［165-303 試験（165-302 試験に参加中の被験者を対象とした治験薬投与を行わない試験）］
- 国内第 3 相反復投与試験（165-305 試験）

国内で実施した 165-305 試験は、2018 年に実施した医薬品医療機器総合機構（PMDA）との対面助言を踏まえて計画された試験で、18 歳以上の日本人 PKU 患者 12 例（うち、1 例は国籍不明）を対象とした。本申請資料には、165-305 試験のパート 1（52 週間）の中間 CSR の結果を含めた。

また、PAL-003 又は 165-302 試験で 40 mg/日以上の BMN 165 投与を受けた被験者は継続試験の 165-304 試験に移行して同用量の BMN 165 投与を継続した。165-304 試験は 2021 年 1 月に完了（最後の被験者が試験を完了）したが、最終治験総括報告書（CSR）は 2023 年 3 月に完成予定のため、本申請資料には 165-304 試験結果のうち、重篤な有害事象及び急性全身性過敏症反応の情報のみを含めた。なお、本試験では重篤な有害事象の情報は、臨床データベースに登録され次第、提供可能になる。

BMN 165 臨床開発プログラムの概要を試験別に図 2.5.1.3.1 に示す。

図 2.5.1.3.1　BMN 165 の第 1 相、第 2 相及び第 3 相試験の関係



P1：パート 1、P2：パート 2、PD：薬力学、Phe：フェニルアラニン、PK：薬物動態、PKU：フェニルケトン尿症、RDT：無作為化治療中止試験（165-302 試験のパート 2）
a：11 例が PAL-001 試験から PAL-002 試験に移行した。
b：12 例が第 2 相 PAL-003 又は 165-205 試験から 165-302 試験に移行した。
c：9 例が 165-302 試験から 165-303 試験に移行した。
d：6 例及び 31 例がそれぞれ PAL-003 及び 165-302 試験から 165-304 試験に移行した。
出典：各試験のモジュール 5

完了及び継続中の全ての BMN 165 臨床試験の概要を表 2.5.1.3.1 に示す。

表 2.5.1.3.1　BMN 165 臨床試験の概要（1/7）

試験の相	試験番号 実施国 （評価/参考）	試験の目的	試験デザイン	投与レジメン	被験者数	対象集団	試験期間	試験の状況 報告書の種類 添付資料番号
第 1 相： 安全性、 忍容性、 用量至適化	PAL-001 米国 評価	• BMN 165 を単回皮下投与したときの安全性及び忍容性を評価する。 • BMN 165 を用量漸増単回皮下投与したときの PK を評価し、PKU 患者の血中 Phe 濃度に対する BMN 165 の影響を評価する。	単回投与、非盲検、用量漸増（同一被験者での反復投与又は用量漸増なし）	0.001～1.0 mg/kg までの用量で BMN 165 を単回皮下投与した（7 コホート：0.001、0.003、0.01、0.03、0.1、0.3 及び 1.0 mg/kg）。 ただし、コホート 6（0.3 mg/kg）及びコホート 7（1.0 mg/kg）には被験者を登録しなかった。 VS 製剤を用いた。	登録者数：25 例 （コホート 1～5：各 5 例） 試験完了：25 例	16～50 歳の PKU 患者	43 日間 投与：1 日 追跡期間：42 日	完了 最終 CSR 5.3.3.2.1
第 2 相： 有効性、 安全性、 忍容性	PAL-002 米国 評価	• BMN 165 を最長 16 週間反復投与したときの有効性を血中 Phe 濃度を指標として評価する。 • 複数の用量で BMN 165 を反復皮下投与したときの安全性及び忍容性を評価する。 • BMN 165 に対する抗体反応を評価する。 • BMN 165 の PK プロファイルを評価する。 • 2 種類の BMN 165（rAvPAL-PEG-1 及び rAvPAL-PEG-2）[a]の安全性、PK プロファル、抗体反応及び血中 Phe 濃度を評価する。	反復投与、非盲検、用量設定	パート 1（固定用量）： 5 つの開始用量群［0.001、0.003、0.01 及び 0.03 mg/kg/週群並びに 0.1 mg/kg/週群（サブスタディ）］のいずれかで BMN 165 を週 1 回、8 週間皮下投与した。 パート 2（可変用量）： パート 1 完了後、パート 2 に移行。血中 Phe 濃度が 60 µmol/L 超～600 µmol/L 未満を達成するため、最大 5.0 mg/kg/週まで BMN 165 の用量又は投与回数を調整した。 VS 製剤を用いた。	登録者数：40 例 試験完了：37 例	16～55 歳の PKU 患者	最長 16 週間 パート 1：8 週間 パート 2：8 週間	完了 最終 CSR 5.3.5.2.1

表 2.5.1.3.1　BMN 165 臨床試験の概要（2/7）

試験の相	試験番号 実施国 （評価/参考）	試験の目的	試験デザイン	投与レジメン	被験者数	対象集団	試験期間	試験の状況 報告書の種類 添付資料番号
第 2 相： 有効性、 安全性、 忍容性	PAL-004 米国 評価	• BMN 165 を連日皮下投与したときの血中 Phe 濃度の低下に及ぼす影響を評価する。 • BMN 165 を連日皮下投与したときの安全性及び忍容性を評価する。 • BMN 165 を連日皮下投与したときの BMN 165 に対する抗体反応を評価する。	反復投与、非盲検	開始用量 0.001～0.400 mg/kg/日の BMN 165 を連日（5 日間/週）皮下投与した。 最大 1.0 mg/kg/日（最大：5.0 mg/kg/週）までの用量調整が可能であった。 VS 製剤を用いた。	登録者数：16 例 完了例数：15 例	16～70 歳の PKU 患者	16 週間 投与：13 週間 追跡期間：3 週間	完了 最終 CSR 5.3.5.2.2
第 2 相： 有効性、 安全性、 PK	165-205 米国 評価	• BMN 165 のボーラス投与及び導入／漸増／維持投与レジメンにより複数の投与スケジュールを評価し、安全で有効な BMN 165 の投与レジメンを特定する。 • BMN 165 を反復皮下投与したときの血中 Phe 濃度低下に及ぼす免疫応答の影響を評価する。 • BMN 165 を反復皮下投与したときの血中 Phe 濃度低下と PK プロファイルの関係を評価する。	反復投与、多施設共同、非盲検、用量設定	導入期（4～8 週間）： 固定用量 2.5 mg/週を皮下投与した。 漸増期（4 週間以上）： 血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 以下に低下し、用量調整することなく 4 週間以上安定するまで漸増投与（用量又は頻度を増加）［最大：75 mg/日（375 mg/週）］ 維持期（8～15 週間）： 血中 Phe 濃度 600 µmol/L 以下に維持できる用量を皮下投与した。 VS 製剤を用いた。 ボーラス投与レジメンを受けた被験者はいなかった。	登録者数：24 例 完了例数：24 例	16～70 歳の PKU 患者	25 週間 投与：24 週間 追跡期間：1 週間	完了 最終 CSR 5.3.5.2.3

表 2.5.1.3.1　BMN 165 臨床試験の概要（3/7）

試験の相	試験番号 実施国 （評価/参考）	試験の目的	試験デザイン	投与レジメン	被験者数	対象集団	試験期間	試験の状況 報告書の種類 添付資料番号
第 2 相： 有効性、 安全性、 忍容性	PAL-003 米国 評価	• BMN 165 を長期反復皮下投与したときの血中 Phe 濃度に対する影響を評価する。 • BMN 165 を長期反復皮下投与したときの安全性及び忍容性を評価する。 • BMN 165 を長期反復皮下投与したときの免疫応答を評価する。	反復投与、非盲検、用量設定、長期継続投与	先行試験（PAL-002、PAL-004 又は 165-205 試験）で投与された用量と同一範囲内の用量（開始用量 0.001～5.0 mg/kg/週又は 2.5～375 mg/週）を投与した。 60～600 µmol/L の血中 Phe 濃度を達成又は維持するために、週あたりの投与頻度を毎日まで増やすことによって、5.0 mg/kg/週又は 375 mg/週を超えない範囲で調整可能とした。 VS 製剤又は PFS 製剤を用いた。	登録者数：68 例（PAL-002、PAL-004 又は 165-205 試験のいずれかを完了した被験者） 完了例数：46 例	PKU 患者	最長 119 か月間	完了 最終 CSR 5.3.5.2.4

表 2.5.1.3.1　BMN 165 臨床試験の概要（4/7）

試験の相	試験番号 実施国 （評価/参考）	試験の目的	試験デザイン	投与レジメン	被験者数	対象集団	試験期間	試験の状況 報告書の種類 添付資料番号
第 3 相： 安全性、 有効性	165-301 米国 評価	• BMN 165 投与歴のない患者を対象に、BMN 165 を最大 20 又は 40 mg/日の用量で自己投与したときの導入／漸増／維持期の安全性及び忍容性を評価する。 • BMN 165 投与歴のない患者を対象に、20 又は 40 mg/日の用量で BMN 165 を自己投与したときの、導入／漸増／維持期の血中 Phe 濃度を評価する。	非盲検、多施設共同、無作為化	導入期（1～4 週時）： 固定用量 2.5 mg を週 1 回、4 週間投与した。 漸増期（5～最長 34 週時）： 1 日 1 回投与に切り替え、無作為化割付用量（20 又は 40 mg/日）に到達するまで漸増した。 維持期（2 週間以上）： 20 又は 40 mg/日に到達後、さらに 2 週間以上（最長 36 週時まで）投与継続した。 VS 製剤又は PFS 製剤を用いて、皮下に自己投与した。	登録者数：261 例 完了例数：213 例 165-302 試験に移行：203 例	BMN 165 投与歴のない 18[b]～70 歳の PKU 患者	約 26 週間～ 最長 36 週間 （試験が早期に打ち切られたため、試験完了被験者の実際の投与期間は 10～36 週間であった）	完了 最終 CSR 5.3.5.2.5

表 2.5.1.3.1　BMN 165 臨床試験の概要（5/7）

試験の相	試験番号 実施国 （評価/参考）	試験の目的	試験デザイン	投与レジメン	被験者数	対象集団	試験期間	試験の状況 報告書の種類 添付資料番号
第 3 相： 安全性、 有効性	165-302 米国 評価	パート 1（非盲検血中 Phe 評価）： • BMN 165 投与歴のある被験者を対象にパート 2 への参加適格性に関する被験者スクリーニングを行い、BMN 165（20 又は 40 mg/日）の安全性を評価する。 パート 2：無作為化、プラセボ対照、二重盲検、治療中止試験 • BMN 165（20 又は 40 mg/日）を投与したときの血中 Phe 濃度をマッチするプラセボを投与したときと比較する。 • BMN 165（20 又は 40 mg/日）を投与したときの不注意症状及び気分症状をマッチするプラセボを投与したときと比較する。 • BMN 165（20 又は 40 mg/日）を投与したときの安全性をマッチするプラセボを投与したときと比較する。 パート 3：PK/PD 評価 • BMN 165 を連日投与したときの PK/PD を評価する。 • BMN 165 の VS 製剤と PFS 製剤で PK の類似性を評価する。	4 パート、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、4 群、投与中止	パート 1： BMN 165（20 又は 40 mg）を平均血中 Phe 濃度が親試験のベースラインから 20%以上低下するまで、VS 製剤を用いて 7 日間/週（最長 13 週間）皮下投与した。 パート 2： BMN 165（20 又は 40 mg）又は対応するプラセボを VS 製剤を用いて 7 日間/週（8 週間）皮下投与した。 パート 3： パート 3A（1 週間）： BMN 165（20 又は 40 mg）を VS 製剤を用いて 1 週間皮下投与した。 パート 3B（5 週間）： BMN 165（20 又は 40 mg）を PFS 製剤を用いて 4 週間皮下投与した後、1 週間休薬した。	登録者数：215 例 完了例数：172 例	BMN 165 投与歴のある 18[b]～70 歳の PKU 患者	パート 1：3 週間～最長 13 週間 パート 2：8 週間 パート 3：6 週間（3A：1 週間、3B：5 週間） パート 4：最長 274 週間	完了 最終 CSR 5.3.5.1.1

表 2.5.1.3.1　BMN 165 臨床試験の概要（6/7）

試験の相	試験番号 実施国 （評価/参考）	試験の目的	試験デザイン	投与レジメン	被験者数	対象集団	試験期間	試験の状況 報告書の種類 添付資料番号
第 3 相： 安全性、 有効性 （続き）	165-302 米国 評価 （続き）	パート 4：非盲検、長期継続 • PFS 製剤を用いて複数用量の BMN 165 を投与したときの血中 Phe 濃度に対する長期的影響を評価する。 • BMN 165 を投与したときの不注意、過敏症及び気分症状を長期的に評価する。 • PFS 製剤を用いて複数用量の BMN 165 を投与したときの長期的安全性を評価する。 • BMN 165 を投与したときの医療用食品及び自然食品からのタンパク質摂取量を評価する。 • PFS 製剤を用いて BMN 165 を投与したときの長期的な免疫原性プロファイルを評価する。		パート 4： BMN 165（40 mg）を PFS 製剤を用いて 7 日間/週（最長 274 週間）皮下投与した。治験責任医師の判断により 60 mg/日まで増量可能であった。パート 4 では、有害事象又は低 Phe 血症の発現により必要と認められた場合、減量が随時可能であった。				
第 3 相： 実行機能	165-303 米国 評価	• 165-302 試験に参加中の PKU 成人患者を対象に、CANTAB から選択した課題（タスク）を用いた測定により、実行機能を評価する。 探索的目的：165-302 試験に参加中の PKU 成人患者の部分集団を対象に患者の自己知覚を評価し、不注意及び気分症状の経時的変化を解釈する根拠として使用する。	サブスタディ、非対照	治験薬の投与は行わなかった。	登録者数：9 例 完了例数：9 例	165-302 試験パート 2 への参加基準を満たした 18[b]～70 歳の PKU 患者	63 週間	完了 最終 CSR 5.3.5.1.2

表 2.5.1.3.1　BMN 165 臨床試験の概要（7/7）

試験の相	試験番号 実施国 （評価/参考）	試験の目的	試験デザイン	投与レジメン	被験者数	対象集団	試験期間	試験の状況 報告書の種類 添付資料番号
第 3 相： 有効性、 安全性、 PK	165-305 日本 評価	• 日本人 PKU 患者を対象に、導入／漸増／維持投与レジメンで BMN 165 を投与したときの有効性及び安全性を評価する。 • 日本人 PKU 患者での BMN 165 の PK を明らかにする。	非盲検、多施設共同	パート 1（52 週間）： **導入期（4 週間）：** 固定用量 2.5 mg を週 1 回投与した。 **漸増期（5 週間以上）：** 用量及び投与頻度を最大 40 mg/日（最大 280 mg/週）まで漸増した。 **維持期（52 週時まで）：** 40 mg/日を 52 週時まで継続した。 パート 2（最長 156 週間[c]）： 最大 60 mg/日まで増量可能とし、血中 Phe 濃度が 360 µmol/L 以下に低下した後は食事由来タンパク質摂取量の調整を可能とした。 PFS 製剤を用いて、皮下に自己投与した。	登録者数：12 例 パート 1（52 週時）の完了例数：11 例 パート 2 継続中：10 例	18～70 歳の日本人 PKU 患者	最長 212 週間 パート 1：52 週 パート 2：最長 156 週	第 1 回中間解析［中間 CSR（パート 1）］ 5.3.5.2.6 （データカットオフ：2021 年 3 月 3 日） 第 2 回中間解析（パート 2） （データカットオフ：2022 年 3 月 31 日）
第 3 相 有効性 安全性	165-304 米国 参考	主要評価項目：PKU 成人患者に BMN 165（40 mg/日超）を長期投与したときの長期安全性及び有効性を評価する。 • 副次評価項目：PKU 成人患者に BMN 165（40 mg/日超）を長期投与したときの医療用食品由来又は自然食品由来のタンパク質摂取量を評価する。	非盲検、多施設共同、長期継続（非対照）	40 mg/日超～60 mg/日以下の用量で PFS 製剤を用いて BMN 165 を皮下投与した。 PAL-003 又は 165-302 試験と同様の投与レジメンを継続した。	登録者数：37 例	PAL-003 又は 165-302 試験で 40 mg/日超の BMN 165 投与を受けた 18[b]～70 歳の PKU 患者	121 週間	完了 最終 CSR （2023 年 3 月に完成予定）

CANTAB：ケンブリッジ神経心理学的自動検査バッテリー、CSR：治験総括報告書、PD：薬力学、PFS：充填済み注射器、Phe：フェニルアラニン、PK：薬物動態、PKU：フェニルケトン尿症、rAvPAL-PEG：PEG 化組換え *Anabaena variabilis* フェニルアラニンアンモニアリアーゼ、VS：バイアル及び注射器

a：rAvPAL-PEG-1（プロセス A）及び rAvPAL-PEG-2（プロセス B）は、それぞれ製造プロセスの異なる 2 種類の BMN 165 である。

b：165-301 試験の治験実施計画書 改訂第 2 版で登録年齢の下限が 16 歳から 18 歳に変更されたが、改訂前に 11 例の 16～18 歳未満の被験者が登録された。16～18 歳未満の 11 例は改訂第 2 版の施行後も試験を継続することが認められた。

c：165-305 試験では、最後の患者の試験終了（last patient out；2023 年 12 月を予定）から市販されるまでの間を埋めるために本試験を延長する計画がある。

被験者（又は被験者が指定した介護者）は、BMN 165 を自己投与するにあたり事前に定められた基準を満たす必要があり、アナフィラキシーを含む過敏症反応の徴候及び症状、並びにそれらの副作用が発現した場合の対処方法に関する知識などを習得することが求められた。165-205、165-301 及び 165-305 試験に参加する被験者は、自己投与のトレーニングを受け、医療機関で実際に自己投与が可能であることを示すまでは自己投与が許可されなかった。

今後実施が予定されている製造販売後臨床試験は以下のとおりであり、治験実施計画書は欧米の規制当局と協議中である。

- 165-501 試験（BMN 165 長期皮下注射したときの安全性を検討する多施設共同観察研究）では、BMN 165 の投与を受けた PKU 患者を対象に、実臨床下で予め特定したリスクの発現頻度及びその特徴を検討する。
- 165-503 試験（BMN 165 を長期投与したときの免疫応答、炎症反応及び臨床検査値を検討する米国での多施設共同、縦断的、前向き観察研究）では、165-501 試験に参加した PKU 患者を対象に、実臨床下で BMN 165 長期投与時の免疫応答及び炎症反応に関する追加情報を収集し、腎機能をはじめとする主な臓器の機能及び血中 Phe 濃度に及ぼす影響を検討する。
- 165-504 試験（BMN 165 使用が母体、胎児及び乳児に及ぼす影響を検討する国際多施設共同試験）は、妊娠中に BMN 165 を使用した PKU 患者を対象に BMN 165 使用が母体、胎児及び乳児に及ぼす影響に関する追加情報を収集する観察研究である。

2.5.1.4　規制当局との相談の要約

2.5.1.4.1　FDA 及び EMA との相談

BMN 165 は 2018 年 5 月 24 日に既存の治療法では血中 Phe 濃度が 600 µmol/L を上回るコントロール不良な PKU 成人患者（18 歳以上）での血中 Phe 濃度低下を効能・効果として、米国で初めて最大用量 40 mg/日での承認を取得した。その後、2019 年 5 月 3 日には欧州でも、既存の治療選択肢では血中 Phe 濃度が 600 µmol/L を上回るコントロール不良な PKU 成人患者（16 歳以上）での血中 Phe 濃度低下を効能・効果として最大用量 60 mg/日での承認を取得した。また、米国でも 2020 年 10 月 6 日、血中 Phe 濃度の目標値（600 µmol/L 以下）を達成するために最大 60 mg/日の BMN 165 投与が有益な患者に対する新用量の追加が承認された。2.7.3.6.1.1 に示すとおり、BMN 165 に対する免疫応答の程度は患者ごとのばらつきが大きく、そのばらつきは免疫介在性の薬物クリアランスに影響を及ぼし、血中 Phe 濃度の十分な低下に必要な用量にも影響する。したがって、一部の被験者では免疫介在性薬物クリアランスを克服し、BMN 165 の十分な効果を得るために 60 mg/日の投与が必要となる。

2.5.1.4.2　PMDA との相談

日本人を対象とした臨床試験（165-305 試験）は、国内申請のための臨床データパッケージに関する日本の規制要件を満たすために実施された。165-305 試験の開始前に、申請者は[redacted]について議論するため、20[redacted]年[redacted]月に PMDA と対面助言を実施した。

20[redacted]年の PMDA 対面助言の要約及び追加の情報を下記に示す。

165-305 試験について

1. [redacted]

   PMDA は、[redacted]と考えた。また、[redacted]ことを求めた。165-305 試験には[redacted]された。[redacted]した（2.7.3.3.9）。

2. [redacted]

   PMDA は、[redacted]。申請者は[redacted]ことに同意した（2.7.3.1.3；臨床開発での投与レジメンの設定根拠）。

   欧州では、[redacted]（2.5.1.4.1）。

3. [redacted]

   PMDA は、[redacted]受け入れた。申請者は[redacted]同意した（2.7.3.1.2.5）。また、PMDA は[redacted]を求めた。[redacted]（2.5.1.2）。したがって、165-305 試験で[redacted]いる。

4. [redacted]

   PMDA は[redacted]を求めた。[redacted]。

   - [redacted]
   - [redacted]

- [redacted]

5. [redacted]

PMDA は、[redacted]よう求めた（2.7.2.3.1.2）。

6. [redacted]

PMDA は、[redacted]を示した。申請者は[redacted]と回答した。

[redacted]

7. [redacted]

PMDA は、[redacted]との見解を示した。申請者は[redacted]ことに同意した。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

本剤は、BMN 165 の製剤化バルク原薬（製剤溶液）を含む無菌の注射用生物学的製剤である。BMN 165 は、中間体である rAvPAL（大腸菌内で産生された遺伝子組換え *Anabaena variabilis* 由来フェニルアラニンアンモニアリアーゼ）を PEG 化した結合体である。臨床及び市販用製剤開発を通して実施された薬物製造工程に関する要約は 2.3.S.2.6（rAvPAL）及び 2.3.S.2.6（pegvaliase）に、製品及び製剤の開発に関する要約は 2.3.P.2 に示した。

全ての第 3 相試験では、プロセス D で製造した原料を使用してバイアル及び注射器（VS）又は充填済み注射器（PFS）に充填した製剤を提供したが、臨床試験で使用された BMN 165 のほとんどは PFS に充填した製剤であった。BMN 165 の VS 製剤と PFS 製剤は、ロットリリース、長期安定性データ、容器完全性試験及びその他の検査項目のいずれでも差は認められなかった（3.2.P.2.4）。また、ヒューマンファクター試験によって、PFS は PKU 患者が安全に使用することができ、医薬品として許容される剤形であることが示された。PFS の容器閉鎖システムは BMN 165 の市販用製剤にも提案されている（PFS 製剤及び VS 製剤の PK 及び薬力学（PD）の類似性試験の詳細は 2.7.1.2.2 に示した）。

製造プロセスに関する追加の情報はモジュール 2.3 に、生物薬剤学及び関連する分析法については 2.7.1 に示した。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

PK/PD 及び免疫原性評価は 8 つの臨床試験（PAL-001、PAL-002、PAL-003、PAL-004、165-205、165-301、165-302 及び 165-305 試験）で実施された評価の一部であり、いずれも PKU 患者を対象として実施した。健康人からのデータは得られていない。

これらの試験の要約は 2.7.2.2 に示した。有効性評価項目としての血中 Phe 濃度の結果は 2.5.4.2.5 に示す。免疫原性の結果の概要は 2.5.5 及び Integrated Summary of Immunogenicity（ISI）（5.3.5.3.3）に示した。

2.5.3.1　臨床薬理試験の要約

PK 及び PD の結論は、臨床開発プログラムの Intensive PK 評価とトラフ濃度評価の両方の結果から導き出され、第 3 相試験のデータを用いて確立した母集団 PK/PD モデルによって支持された。母集団 PK/PD モデルの要約は 2.7.2.3.2.2.1 に示した。

特に注目すべき有効性評価項目は血中 Phe 濃度であった。変動が大きかったものの、全ての臨床試験において直接的な BMN 165 曝露量－Phe 濃度関係が認められた。導入期／漸増期には、BMN 165 の見かけの全身クリアランス（CL/F）が大幅に増加したことから血漿中 BMN 165 濃度は検出不能又はごく低値となり、その結果として血中 Phe 濃度低下はわずか又は変化なしであった。用量漸増後の維持期には、BMN 165 の曝露量の増加に伴い Phe 濃度の顕著な低下が認められた。

モデルパラメータ及び臨床試験で維持用量（20、40 又は 60 mg/日）を投与後の曝露量に基づき、維持期には意義のある血中 Phe 濃度低下が得られることが期待された。免疫応答と BMN 165 のクリアランスに及ぼす影響の強さが一定ではないため、BMN 165 の PK では被験者間変動が大きかった。そのため、一部の被験者では十分な血中 Phe 濃度低下が得られる血漿中曝露量に到達するために、高用量の投与が必要となる場合も考えられる。

165-302 試験では、PK と血中 Phe 濃度の関係は剤形（VS 製剤又は PFS 製剤）とは無関係であった。

血漿中 BMN 165 濃度と血中 Phe 濃度低下との間の PK/PD 関係は、165-305 試験で維持期に移行した日本人 PKU 成人患者と 165-302 試験パート 4 の非日本人 PKU 患者で同様であった。

2.5.3.1.1　薬物動態

BMN 165 の PK を以下に要約した。

BMN 165 反復皮下投与後の PK には時間依存性が認められた。BMN 165 に対する免疫応答の時間依存性と忍容性を考慮し、第 2 相試験では導入／漸増投与レジメンに変更された。単回投与時の PK データと異なり、導入期及び漸増期の BMN 165 クリアランスは多くの被験者で顕著に増加し、血漿中 BMN 165 濃度は低値又は検出不能であった。いずれの試験でも導入期／漸増

期の抗薬物抗体（ADA）抗体価と血漿中 BMN 165 曝露量との間には逆相関が認められた。抗ポリエチレングリコール（PEG）抗体、抗 PAL 免疫グロブリン（Ig）M 及び循環免疫複合体（CIC）値がピークとなる早期免疫応答（2.5.3.1.3 参照）は補体の減少に関連していた。これらの結果から、BMN 165 の血漿からの主な消失機序は PEG 化タンパク質及び PEG 化ナノ粒子でみられる一般的な免疫介在性の補体活性化とその後の貪食による薬物除去であることが示唆された（Verhoef 2013）。第 3 相試験（165-301 及び 165-302 試験）のデータを用いて実施した母集団 PK 解析より、PK の時間依存性が改めて示された。母集団 PK 解析では、CL/F が時間に依存して変化した。抗 PAL IgG 及び補体第 4 成分（C4）は CL/F の有意な共変量であり、抗 PAL IgG が高いほど、また C4 が低いほど CL/F が大きかった。CL/F の推定値は早期免疫応答の一般的なピーク時期と一致して約 16 週間の導入期／漸増期に増加し、その後免疫応答が成熟するにつれて安定化した。33 週時（BMN 165 を 40 mg/日に増量するまでの最短期間）から免疫介在性のクリアランスの推定値が低下し、被験者の大部分では 52 週時にかけて免疫介在性の CL/F の中央値は 50%未満の範囲で低下した。すなわち、33～52 週までの曝露量の変化は 2 倍未満であった。重要な点として、忍容性の問題と医師の判断により、被験者によって導入期及び漸増期の期間は 33 週を超える場合がある。

母集団 PK 解析で、PK に影響を及ぼす内因性因子として被験者の体重、年齢、性別などの人口統計学的特性を検討したが、いずれも BMN 165 の PK に明らかな影響を及ぼさなかった。BMN 165 の PAL 部分の代謝は通常のタンパク質代謝と同様であり、他の薬剤との併用や疾患の影響は受けないと考えられた。BMN 165 の PEG 部分は腎臓を通して排泄される。このように BMN 165 の代謝にシトクロム P450（CYP）の影響はなく、CYP の活性を通じた薬物間相互作用は考え難い。臨床試験に肝機能障害者又は腎機能障害者は組み入れられていないため、BMN 165 の PK に及ぼす肝機能障害又は腎機能障害の影響は検討していない。

米国での初回承認取得後に、血漿中 BMN 165 濃度測定法として酵素免疫吸着測定法（ELISA）に代わって液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC-MS/MS）が開発された（2.7.1.1.1.2）。LC-MS/MS では ELISA と比較して ADA に対する耐性に加えて感度、精度及び真度も改善されたことから、ELISA と LC-MS/MS の PK 分析法間のクロスバリデーションは実施しなかった。検体中の ADA 量は被験者ごとに異なり、ADA の影響の大きさは分析法によって異なるため、分析法間のデータを換算することが可能な特定の因子は存在しなかった。そのため、分析法別に PK 測定結果を解析した。ELISA は PAL-003 試験の大部分と 165-302 試験のパート 1～3 及びパート 4 初期の PK 解析に用い、LC-MS/MS は PAL-003 試験の終盤と 165-302 試験のパート 4 後期（米国初回申請後）の PK 解析に用いた。これらの結果から、全体的な PK 及び PK/PD の結果の解釈は 2 つの PK 分析法の間で非常に類似していた（2.7.1.5）。

PAL-003 試験ではベースラインから 48 週間かけて BMN 165 の平均用量が約 166 mg/週増量され、BMN 165 トラフ濃度の平均値は徐々に上昇し、ベースライン時の 961.5 ng/mL から 48 週時には 4127.3 ng/mL になった。BMN 165 の平均用量は 48 週時から 264 週時まではおおむね安定しており（範囲：171～205 mg/週）、その結果として BMN 165 のトラフ濃度の平均値もおおむね安

定した。BMN 165 のトラフ濃度の平均値［標準偏差（SD）］は、52 週時で 4104.5（5549.84）ng/mL、264 週時で 6433.2（10,102.43） ng/mL であった。

165-302 試験のパート 4 で BMN 165 を 20 mg/日から 40 mg/日又は 40 mg/日から 60 mg/日に増量したときのトラフ濃度を分析法別に 2.7.2.3.2 に示した。BMN 165 を増量後、BMN 165 のトラフ濃度はいずれも大幅に上昇した。このときのトラフ濃度の上昇比は BMN 165 の用量比よりも大きかったことから［165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Figure 14.2.7.81］、これについては免疫介在性のクリアランスが飽和した可能性が考えられた。また、60 mg/日を投与した被験者での血漿中 BMN 165 トラフ濃度は、20 又は 40 mg/日投与で血中 Phe 濃度のコントロールが可能であった被験者でのトラフ濃度の範囲内であり［165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Table 14.2.7.4］、BMN 165 を 60 mg/日に増量しても血漿中 BMN 165 濃度上昇に起因する新たな安全性のリスクはないことが示唆された。

日本人を対象とした 165-305 試験パート 1 と非日本人を対象とした 165-302 試験パート 3 のデータを用いて血漿中 BMN 165 濃度を比較した結果、日本人での血漿中 BMN 165 濃度の範囲は、非日本人での血漿中 BMN 165 濃度の範囲内であった（2.7.2.3.1.2）。

2.5.3.1.2　薬力学

PAL は Phe をアンモニアと t-CA に分解する。t-CA は速やかに可溶性の馬尿酸に代謝されて尿中に排泄され、アンモニアは肝臓の尿素サイクルに取り込まれて尿中に排泄される。

いずれの試験でも単回又は反復の BMN 165 投与によって血中 Phe 濃度が反応することが確認された。PAL-001 試験では、BMN 165 の最高用量である 0.1 mg/kg の単回投与後に血中 Phe 濃度の顕著な低下が認められたが、低用量（0.001、0.003、0.01 又は 0.03 mg/kg）を単回投与時には臨床的に意義のある血中 Phe 濃度の低下は認められなかった。BMN 165 に対する免疫応答の強さと PK には被験者ごとのばらつきが大きかったが、PKU 成人患者での血漿中 BMN 165 濃度と血中 Phe 濃度低下との間には直接的な相関が認められた。

第 3 相試験のデータを用いて母集団 PK/PD 解析を実施した。BMN 165 曝露による Phe 反応は、直接反応モデルであるシグモイド最大効果（E_{max}）モデルによって説明された。この PK/PD モデルでは、血漿中 BMN 165 濃度が約 2 µg/mL の時に血中 Phe 濃度がベースラインから 50%低下し、ベースラインの血中 Phe 濃度が高くても同じ割合で低下するため、ベースラインの血中 Phe 濃度が高い方が血中 Phe 濃度の変化量は大きいことが示された。

維持期には免疫応答の成熟と BMN 165 の増量によって血漿中 BMN 165 濃度は大幅に上昇して安定化した。血漿中 BMN 165 濃度と血中 Phe 濃度低下との間には直接的な相関があることから、血漿中 BMN 165 濃度の上昇に伴って血中 Phe 濃度の低下が認められた。BMN 165 の 20 mg/日を 24 週間 1 日 1 回投与して血中 Phe 濃度の低下が認められない場合は、40 mg/日に増量することによって血漿中 BMN 165 濃度の上昇が得られ、その結果として血中 Phe 濃度が低下した。165-302 試験のパート 1 で 20 mg/日投与を受けたものの、十分な血漿中 BMN 165 トラフ濃度が得られずパート 2 への移行基準（血中 Phe 濃度の平均値が親試験ベースラインから 20%超低

下）を満たせなかった被験者は、パート 4 に移行して 40 mg/日に増量することで BMN 165 トラフ濃度が大幅に上昇し（2.7.2.3.1.4）、血中 Phe 濃度の低下が得られた。同様に、PAL-003 及び 165-302 試験パート 4 の PD データは、40 mg/日の BMN 165 維持用量で血中 Phe 濃度の十分な低下が得られなかった被験者の 60 mg/日への増量を支持している。BMN 165 を 60 mg/日に増量することによって血漿中 BMN 165 濃度が大幅に上昇し、血中 Phe 濃度の低下が得られた［165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）9.4.3.3.2 項］。

PAL の酵素活性を阻害する中和抗体（NAb）が大半の被験者で BMN 165 投与開始から約 6 か月後までに検出され、その後安定化した。しかし、NAb 陽性で推移した被験者でも血中 Phe 濃度の低下は維持された。これは NAb が生体内で BMN 165 の活性を部分的にしか阻害しないことを示しており、BMN 165 の増量により NAb の阻害作用を克服できていると考えられた。

全般的に、重度の急性全身性過敏症反応は血漿中 BMN 165 濃度は低いものの BMN 165 に対する免疫応答がピークに達する BMN 165 投与開始後早期に多く認められた。165-301 試験［165-301 試験 CSR（5.3.5.2.5）12.1.4 項］及び 165-302 試験［165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）11.1.2.5.3 項］の結果からは、血漿中 BMN 165 トラフ濃度の上昇と過敏症有害事象（AE）、重篤な有害事象又は注射部位反応（ISR）関連事象の発現との間に関連は認められなかった。過敏症 AE、重篤な有害事象又は ISR 関連事象の発現と血漿中 BMN 165 トラフ濃度の平均値をプロットした結果からも、血漿中 BMN 165 トラフ濃度の上昇は過敏症 AE、重篤な有害事象又は ISR 関連事象の発現増加と関連しないことが示唆された。

血漿中 BMN 165 トラフ濃度が 10,000 ng/mL 未満の場合、食事由来 Phe 摂取量が PK/PD 関係に影響を及ぼす可能性があった（2.7.2.3.2.2.1）。血漿中 BMN 165 トラフ濃度が同じで食事由来 Phe 摂取量が多い被験者では、食事由来 Phe 摂取量が少ない被験者と比較して血中 Phe 濃度が高くなる傾向がみられたことから、BMN 165 の酵素活性が飽和していることが示唆された。一方、血漿中 BMN 165 トラフ濃度が 10,000 ng/mL 以上の場合は、食事由来 Phe 摂取量が多い被験者でもほとんどの血中 Phe 濃度測定値（92.8%）が 30 µmol/L 未満であった。

BMN 165 の PK と血中 Phe 濃度との関係は BMN 165 の用量とは独立していた。165-302 試験では、血漿中 BMN 165 濃度と血中 Phe 濃度低下の間の PK/PD 関係は、60 mg/日とそれより低い 20 又は 40 mg/日で同様であった（2.7.2.3.2.2.1）。

血漿中 BMN 165 濃度と血中 Phe 濃度低下との PK/PD 関係は、165-305 試験で維持期に移行した日本人 PKU 成人患者と 165-302 試験パート 4 の非日本人 PKU 患者で同様であった（2.7.2.3.2.2.1）。

2.5.3.1.3　免疫原性

BMN 165 の免疫原性は、海外で実施した 7 試験（PAL-001、PAL-002、PAL-004、165-205、PAL-003、165-301 及び 165-302 試験）及び日本人を対象とした 165-305 試験の中で、ADA の発現パターンと ADA 発現が安全性及び有効性に及ぼす影響を評価した。第 2 相試験の免疫原性評価では、抗 PAL IgM、抗 PEG IgM 及び NAb の検出と抗 PAL IgG 及び抗 PEG IgG の抗体価を検

査スケジュールに従って測定し、抗 PAL IgE 及び抗 PAL-PEG IgE は、通常測定に加え過敏症反応が認められた場合にも検査した。第 3 相試験の免疫原性評価では、抗 PAL IgM、抗 PEG IgM、抗 PAL IgG、抗 PEG IgG、総抗 BMN 165 抗体（TAb）及び NAb の検出及び抗体価を検査スケジュールに従って測定し、さらに抗 PAL-PEG IgG4 及び CIC を試験期間中およそ 6 か月ごとに測定した。また、過敏症反応が認められたときに抗 PAL IgE 及び抗 PAL-PEG IgE を第 2 相試験と同様の測定法で検査すると共に、アナフィラキシー又は急性全身性過敏症反応の可能性がある有害事象の発現時には、抗 IgG 及び抗 IgM 除去後に ImmunoCAP 法を用いて抗 PAL-PEG IgE を測定した。免疫原性の評価では、評価時点ごとの検体数は時間の経過とともに減少した。検体数の減少は、主に被験者ごとの投与期間がばらついているためであるが、途中で試験を中止した被験者の存在も影響した。試験中止例は BMN 165 投与開始後早期の導入期及び漸増期に多く、試験期間の長期化とともに減少した（2.5.4.2.2）。これまでに BMN 165 を投与した全ての被験者で ADA の発現が認められた。BMN 165 投与後の免疫原性プロファイル、並びにその安全性及び有効性への影響は包括的に評価された（Gupta 2018、Hausmann 2019）。抗体発現パターンは BMN 165 の投与レジメンにかかわらず、いずれの臨床試験でもおおむね同様であった［Integrated Summary of Safety（ISS）（5.3.5.3.5）Figure 2.7.4.8.1.1、ISI（5.3.5.3.3）4.2.1 項］。全ての被験者に抗 PAL 抗体が発現し、ほとんどの被験者で一時的な抗 PEG 抗体が認められた。抗 PAL 抗体の抗体価は投与開始後 3～6 か月がピークであった。抗 PAL IgM の抗体価は時間経過とともに徐々に低下したが、抗 PAL IgG は長期投与（BMN 165 投与開始から 3 年超）でも比較的安定しており、異種タンパク質に対して引き起こされる典型的な CD4 依存性の抗体反応であることが示された。BMN 165 投与後の抗 PEG 抗体の抗体価は投与開始後 1～3 か月でピークに達し、その後 6～9 か月までにほとんどの被験者でベースライン値付近に戻った。これは非タンパク質抗原による反復刺激で誘導される CD4 非依存性の抗体反応の典型的なパターンであった。

継続的な異種タンパク質摂取に対する完全に成熟した免疫応答として予測されるとおり、ほとんどの被験者で持続的な抗 PAL-PEG IgG4 陽性が認められ、その抗体価は BMN 165 投与開始から約 24 か月間かけて緩やかに上昇して安定した。

PAL の酵素活性を阻害する NAb がほとんどの被験者で BMN 165 投与開始から 6 か月後までに検出され、長期投与（BMN 165 投与開始から 3 年超）でも比較的安定していた。この抗体発現パターンは、維持用量の 20、40 又は 60 mg/日のいずれの用量群間でも類似していた。

日本人を対象とした 165-305 試験の 52 週時までのデータでは、海外試験と同様の ADA 発現パターンと BMN 165 の有効性及び安全性に対する影響が示された。165-305 試験でも 12 例全例に BMN 165 に対する免疫応答が認められた。TAb、抗 PAL-IgG 及び抗 PAL IgM が持続的に発現し、NAb は投与開始から 3～6 か月後にピークを示してその後安定し、抗 PEG IgG 及び抗 PEG IgM は投与開始から 1～2 か月後にピークをもつ一時的な上昇を示し、その後ベースライン値付近に戻った。

全体的に、抗体価が低い被験者ほど血中 Phe 濃度の低下が得られた。持続的に NAb 陽性で推移した被験者でも血中 Phe 濃度の低下が維持されたことから、NAb が生体内で BMN 165 の活性を一部しか阻害しないことを示している。

グレード 2 の過敏症 AE が認められた被験者と比較して、グレード 1 の過敏症 AE だけが認められた被験者の方が測定した抗体の平均抗体価が低い傾向が認められた。しかし、両群の平均抗体価はばらつきが大きく重なっており、さらに被験者数も少ないことから、より強い過敏症 AE の発現を予測できる抗体価は特定できなかった。

独立した外部専門医（アレルギー専門医／免疫学専門医）によるレビューで特定された急性全身性過敏症反応は、BMN 165 臨床開発プログラムで特定された最も重要な安全性上のリスクであった。導入／漸増／維持（I/T/M）集団を対象とした統合解析では、急性全身性過敏症反応が認められた 16 例に対し、ImmunoCAP 法を用いて抗 IgG 及び抗 IgM 除去後の抗 PAL-PEG IgE を測定したが、発現時又はそのすぐあとの結果はいずれも陰性であった。この結果と全体的な免疫原性の所見を総合すると、急性全身性過敏症反応は IgE 非介在性の免疫複合体型（III 型）過敏症であることが強く示唆された［ISI（5.3.5.3.3）4.2.1 項及び 4.2.10.1 項］。

臨床開発プログラムを通して、免疫原性の BMN 165 安全性プロファイルへの関与が示唆された。過敏症 AE の発現頻度は、BMN 165 投与開始から最初の 6 か月間が最も高かった。この時期は早期免疫応答が強く、抗 PEG IgM、抗 PEG IgG 及び抗 PAL IgM の抗体価、並びに CIC 濃度がピークであり、また補体第 3 成分（C3）／C4 濃度が最も低い時期でもあった［ISI（5.3.5.3.3）4.2.7 項］。BMN 165 投与期間の長期化に伴って抗体の陽性割合が低下し、抗 PAL-PEG IgG4 が発現し、CIC 及び C3/C4 濃度がベースラインの水準に向かって低下すると過敏症 AE の発現頻度は減少した。C3/C4 を消費して CIC 濃度が増加した一方で抗 PAL-PEG IgE が検出されなかったことから、臨床試験での BMN 165 に対する過敏症反応の主に III 型アレルギーの機序で起こることが示唆された（Larimore 2019、Hausmann 2019）。全般的に、過敏症 AE 又は急性全身性過敏症反応を発現した被験者では、それらを発現しなかった被験者よりも一部の抗体の平均抗体価が高値であった。しかし、過敏症 AE 又は急性全身性過敏症反応を発現した被験者と発現しなかった被験者で抗体価の範囲が重なっていたため、過敏症 AE 又は急性全身性過敏症反応の予測につながる抗体価は特定できなかった。また、抗 PEG 抗体及び抗 PAL 抗体が陽性であるか否かは、過敏症 AE 又は急性全身性過敏症反応の発現率の高さと関連が認められなかった［ISI（5.3.5.3.3）4.2.2 項］。

抗 PAL-PEG IgG4 発現が免疫複合体疾患又は IgG4 関連疾患などの有害事象発現に関連する可能性を検討した［ISI（5.3.5.3.3）4.2.7.1 項］。第 3 相試験に参加した被験者では、抗 PAL-PEG IgG4 の抗体価と免疫複合体疾患に関連する有害事象又は臨床検査所見との関連はなく、BMN 165 投与に関連のある IgG4 関連疾患も認められなかった。BMN 165 投与による免疫複合体介在性の組織障害の徴候又は免疫複合体疾患に関連する可能性がある早期臨床症状は、60 mg/ 日投与を受けた被験者を含めいずれの被験者でも認められなかった。

BMN 165 の臨床試験では、いずれの試験でも免疫応答が BMN 165 の免疫介在性クリアランスを通して血中 Phe 濃度低下に影響を及ぼすことが示された。全般的に、投与開始後早期（6 か月以内）には抗体価が低い被験者の方が血中 Phe 濃度の低下が大きかった［ISI（5.3.5.3.3）4.2.6 項］。早期免疫応答が成熟及び安定した後（投与開始から 6 か月より後）では、長期の投与期間で血中 Phe 濃度を最適にコントロールするために BMN 165 の用量を最大 60 mg/日まで増量する

ことによって、血中 Phe 濃度の平均値は投与を継続できたほとんどの被験者で徐々に低下した。この低下は、抗体価が高値又は NAb 陽性が持続的に認められた被験者でも同様に認められた。

BMN 165 初回投与時の免疫応答の強さは各被験者が予め有している内因性の免疫能に依存していた。2.5 mg/日を初回投与したときの最初の免疫応答は、各被験者の内因性免疫能を反映し、ばらつきが大きかった［165-301 試験 CSR（5.3.5.2.5）Figure 14.3.6.3.3］。免疫介在性クリアランスが BMN 165 の主な消失機序であるため、免疫応答の強さは有効性を得るために必要な BMN 165 の用量に影響を及ぼす。平均抗体価が低い被験者では免疫介在性クリアランスが低く、血中 Phe 濃度低下を達成するために必要な BMN 165 の維持用量はおおむね低かった。しかし、抗体価は BMN 165 の用量が低い導入期及び漸増期に高く、投与開始から 6 か月を超えた維持期に低下し安定する傾向がみられた。また、NAb 陽性が持続する被験者でも血中 Phe 濃度のコントロールが可能であったことから、NAb 反応は BMN 165 に対する主な免疫応答ではなく、生体内で BMN 165 の活性を一部しか阻害しないことが示唆された。BMN 165 投与期間の長期化に伴って各抗体の抗体価は安定又は低下し、BMN 165 を増量しても抗体価は上昇しなかった［ISI（5.3.5.3.3）4.2.6 項］。このため、被験者は安定した血漿中平均 BMN 165 濃度が得られ、安定した血中 Phe 濃度の低下を得ることが可能であった。しかし、目標とする血中 Phe 濃度に到達するために必要な BMN 165 用量を抗体価から予測することはできなかった。

日本人 PKU 患者を対象に導入／漸増／維持投与レジメンに従って BMN 165 を投与した 165-305 試験の 52 週までの結果は、165-301 及び 165-302 試験で得られた結果と同様であり、血中 Phe 濃度に対する有効性と総合的な忍容性が認められた。安全性プロファイルも日本人と非日本人で同様であり、日本人に特有の有害事象は認められなかった。165-305 試験の長期投与時（52 週時より後）の安全性及び有効性の持続に関する結果は、最終 CSR で報告予定である。

2.5.4　有効性の概括評価

BMN 165 の臨床的有効性は、海外の 8 試験で最大 60 mg/日の BMN 165 投与を受けた計 355 例の PKU 患者によって確認され、BMN 165 の総曝露量は 1056.7 人年であった［Integrated Summary of Effectivenss（ISE）（5.3.5.3.2）Table 2.7.3.2.2.3）（165-302 試験パート 2 のプラセボ投与期間を除く。2.5.5.3 参照）］。165-305 試験（実施中）のパート 1（52 週時まで）では、12 例中 11 例が BMN 165 投与を 52 週間受け、残りの 1 例は 24 週時に投与を中止した。165-305 試験のパート 1 の総曝露量は 13.7 人年であり、国内外を統合した総曝露量は 1074.8 人年であった。ただし、安全性の概要と有効性の概要に示した総曝露量について、安全性の概要では 165-302 試験での 8 週間のプラセボ投与期間も含めた値を示しているため、有効性の概要とはわずかな差異がある。中間解析（第 2 回）のデータカットオフ時点（2022 年 3 月 31 日）で 10 例が 165-305 試験のパート 2 を継続中であり、全例が維持投与レジメンを用いて維持期に到達した（表 2.7.4.1.2.1.1）。

BMN 165 の有効性評価に用いた試験の概要は 2.7.3 の表 2.7.3.1.2.1 に示し、各試験の有効性に関する結果は 2.7.3.3 に要約した。

2.5.4.1　試験デザイン

BMN 165 臨床開発プログラムを通して、結果の妥当性を保証するデータの品質と頑健性を確保するために、各治験実施医療機関のトレーニング、試験実施手順、モニタリング、データ収集及び解析に関して厳格な規定を定めた。第 3 相ピボタル試験での有効性の主要評価項目である血中 Phe 濃度の低下は、165-302 試験パート 2 の無作為化治療中止試験で実証された。

PKU 患者で十分な血中 Phe 濃度低下が得られる最適な投与レジメンを見出すため、BMN 165 の第 2 相試験では様々な投与レジメンを検討した。第 2 相試験の PAL-002、PAL-004 及び 165-205 試験の結果に基づき、第 3 相試験では過敏症反応の軽減と発現を抑制しながら十分な血中 Phe 濃度の低下を得るため、低用量での導入期、徐々に増量する漸増期及び一定の用量で血中 Phe 濃度をコントロールする維持期から構成される投与レジメンを選択した。第 2 相及び第 3 相試験の長期継続試験（PAL-003 及び 165-302 試験パート 4）では、血中 Phe 濃度が 600 及び 360 µmol/L 以下で維持される被験者数の増加を目指して用量調整しながら BMN 165 投与を継続した。

BMN 165 の臨床試験に参加する被験者には、試験期間を通して自然食品由来及び医療用食品由来のタンパク質摂取量を一定に保つように求めた。タンパク質摂取量は、試験期間の各来院日前 3 日間の食事日誌に基づき調査され、治験実施医療機関の栄養士がレビューし、タンパク質摂取量のコントロール方法を助言した。食事由来タンパク質摂取量の変動は BMN 165 の有効性評価に影響を及ぼすことから、BMN 165 の有効性をモニタリングする上で食事由来タンパク質摂取量をコントロールすることは重要であった。

BMN 165 長期投与時の血中 Phe 濃度の変化が臨床症状に及ぼす効果を評価するために、165-301 及び 165-302 試験では神経心理学評価として注意欠陥多動性障害評価スケール治験責任医師評価（ADHD-RS-IV）の不注意下位尺度スコア及び気分プロフィール検査（POMS）による評価を実施した。

海外臨床試験でのデータを日本人に外挿するために、日本人 PKU 患者を対象とした非盲検臨床試験（165-305 試験）を実施した。本申請データには、52 週時まで投与を受けた 11 例と 24 週時に投与中止した 1 例のデータを含めた。なお、安全性の統合解析には BMN165 最終投与から 30 日後までの安全性データを含めた（2.5.6.3）。その後、第 2 回中間解析（データカットオフ：2022 年 3 月 31 日）を行い、その結果を本資料に含めた。

2.5.4.1.1　有効性評価項目

2.5.4.1.1.1　主要評価項目：血中フェニルアラニン濃度の変化

血中 Phe 濃度は最も重要な有効性の評価指標であり、BMN 165 の臨床試験を通して評価した。血中 Phe 濃度を主要評価項目とした理由は以下のとおりである。

1. 血中 Phe 濃度は、PKU の診断及び疾患コントロールの指標として確立しており、血中 Phe 濃度を低下させることは PKU 治療の基礎である（van Spronsen 2017、Vockley 2014）。
2. PKU 患者での血中 Phe 濃度上昇は、PAH 欠損の直接的な結果である。
3. 前例として、サプロプテリンが欧州で（EMEA/174572/2205）、BMN 165 が米国及び欧州で血中 Phe 濃度の低下作用を有する治療薬として承認を取得している。
4. PKU 成人患者での神経学的、精神医学的、心理学的及び神経認知機能障害は可逆的症状であるという専門家の見解のとおり、血中 Phe 濃度低下は心理学的及び実行機能障害の改善に関連している（Bilder 2016）。

2.5.4.1.1.2　副次評価項目及び探索的評価項目：高フェニルアラニン血症に関連する不注意症状及び気分症状

成人での血中 Phe 濃度のコントロール不良は、認知的、心理的及び精神医学的症状を引き起こす（Moyle 2007a、Moyle 2007b、Pietz 1997、Smith 2000、Waisbren 1999、Gassió 2003、ten Hoedt 2011、Palermo 2017、Romani 2017）。

BMN 165 臨床開発プログラムでは、第 3 相試験（165-301 及び 165-302 試験）の副次評価項目として、ADHD-RS-IV 及び POMS を用いて不注意症状及び気分症状に対する効果を評価した。また、165-303 試験ではケンブリッジ神経心理学的自動検査バッテリー（CANTAB）を用いて認知機能に対する効果を評価した。なお、165-305 試験では ADHD-RS-IV 及び CANTAB を探索的評価項目として検討した。

ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコア、POMS 及び PKU 用に改変した気分プロフィール検査（PKU-POMS）は、いずれも PKU 成人患者の認知及び行動機能を測定する際の頑健性を確保するためにバリデートされた（Bilder 2016、Quinn 2019）。これらのバリデートされた評価ツールを用いることで、ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコア、PKU-POMS 総合気分障害指標（TMD）及び PKU-POMS 錯乱下位尺度スコアの有用性が支持され、18 歳以上の PKU 患者に対する不注意症状の評価に信頼性を与えた。PKU-POMS は、65 項目からなる POMS 全体（McNair 1971）から PKU 成人患者での症状を評価するために PKU に関連する項目を抽出した評価指標である。

上記評価指標に関する公表文献は、第 3 相試験の PKU 成人患者での不注意症状評価に対して ADHD-RS-IV 及び PKU-POMS、並びに気分症状評価に対して PKU-POMS TMD と各ドメインスコアを用いることの信頼性、妥当性及び応答性を支持している。成人では ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアが 9 を超えると疾患による高い負荷が存在すると判断される（Adler 2003、Weiss 2012、Burton 2015）［Evaluating Clinically Meaningful Change in ADHD-RS IV Scores in Adults with

Phenylketonuria（5.3.5.4.2）]。ADHD-RS-IV については、臨床的に重要な差（CID、臨床的に重要とみなされる 2 群間のスコア変化の程度）の推定値が文献で報告されている。CID は「患者間」の差の推定値ともみなされ、患者のベースラインからのスコア平均変化量を踏まえて評価される。ADHD-RS-IV の「患者間」の CID は総スコアで 10.1、不注意下位尺度スコアで 5.2 の変化と推定されている（Spencer 2010）。

PKU 患者での有効性評価に重要な 5 つの副次有効性評価項目の要約は表 2.5.4.1.1.2.1 に示す。また、これら評価スケール及び評価方法の詳細は 2.7.3.2.1.2 に示した。

表 2.5.4.1.1.2.1　不注意症状及び気分症状に関する副次有効性評価項目の要約（165-301 試験、165-302 試験及び 165-305 試験）

神経認知症状及び神経精神学的症状評価ツール	治験責任医師評価型、自己評価型、観察者評価型
ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコア（ベースラインスコアが 9 超）[a]	治験責任医師評価型（又は訓練を受けた評価者評価型）：165-301、165-302
ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコア [a]	治験責任医師評価型（又は訓練を受けた評価者評価型）：165-301、165-302、165-305
PKU-POMS 錯乱下位尺度スコア [b]	自己評価型：165-301、165-302
PKU-POMS TMD[b]	自己評価型：165-301、165-302
POMS TMD[b]	自己評価型：165-301、165-302

ADHD-RS-IV：注意欠陥多動性障害評価スケール治験責任医師評価、PKU：フェニルケトン尿症、POMS：気分プロフィール検査、TMD：総合気分障害指標
a：165-301 試験の治験実施計画書初版に含まれた。
b：POMS 下位尺度スコア及び総スコアを用いた評価は 165-301 試験の治験実施計画書 改訂第 1 版、PKU-POMS 下位尺度スコア及び総スコアを用いた評価は 165-302 試験の治験実施計画書 改訂第 3 版で追加された。

2.5.4.1.2　試験対象集団

BMN 165 の臨床試験は、スクリーニング時及びその前 6 か月間の血中 Phe 濃度が 600 µmol/L を超える 16～56 歳の PKU 患者を対象とした。

各試験の CSR に示した海外第 2 相及び第 3 相試験の対象集団及び統合解析対象集団（2.7.3.4.1.1）の人口統計学的特性及びベースライン特性は、一般の PKU 患者集団内での個体差を反映しており、血中 Phe 濃度の平均値はそのコントロールのために有効な治療が必要であることを示していた。

国内第 3 相試験（165-305 試験）の人口統計学的特性及びベースライン特性も、海外試験と同様に一般の PKU 成人患者集団内の個体差を反映していた（2.7.3.5.2）。

2.5.4.1.3　統計手法

2.5.4.1.4　試験ごとの統計手法

有効性評価項目の結果は、165-302 試験パート 2 を除きいずれの試験でもパートごとに要約統計量を用いて記述した。165-302 試験は、165-301 試験（一部 PAL-003 及び 165-205 試験を含

む）で BMN 165 投与を開始した PKU 患者を対象とした 4 つのパートから構成される第 3 相試験であった。165-302 試験の詳細は 2.7.3.3.7 に示した。本項では 165-302 試験パート 2 と最大 60 mg/日投与の有効性を検討した 165-302 試験パート 4 で採用した統計手法を記述する。

165-302 試験の主要有効性評価項目は、血中 Phe 濃度のパート 2 のベースラインから 8 週時までの変化量であった。主解析の解析対象集団は修正 Intent-to-Treat（mITT）集団であり、パート 1 での最後 2 回の血中 Phe 濃度の平均値が親試験のベースラインから 20%以上低下し、パート 2 に登録され、無作為化割付けされた全ての被験者を対象とした。実薬群とプラセボ群との比較には反復測定混合モデル（MMRM）を用いて解析し、MMRM には、投与群、来院日及び投与群と来院日の交互作用をベースラインの血中 Phe 濃度の調整因子として含めた。

2.5.4.1.5　統合解析での統計手法

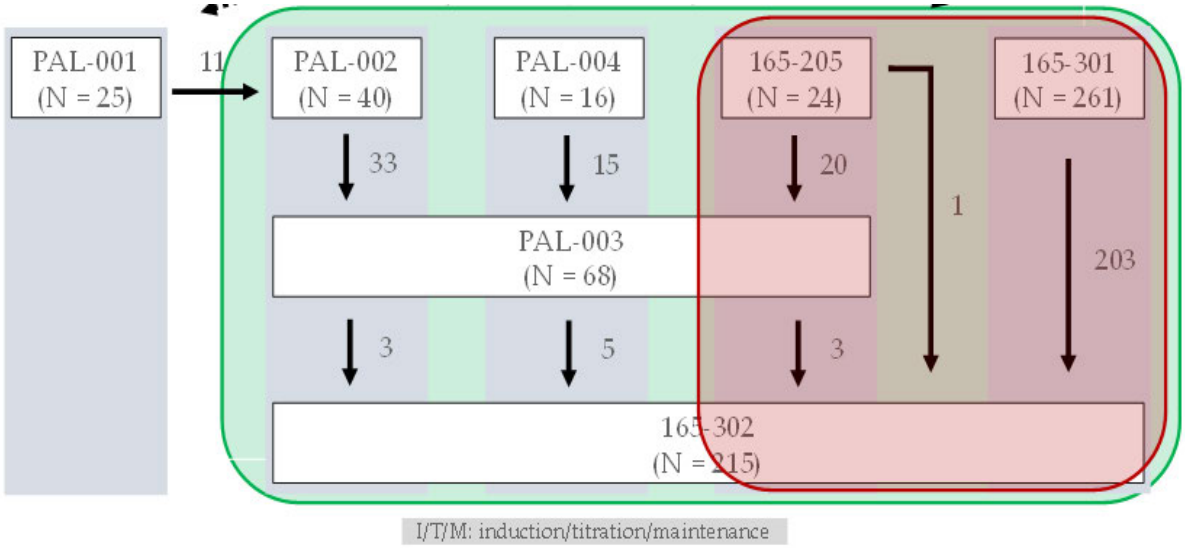
統合解析での有効性の主要評価項目は BMN 165 投与開始前ベースラインからの血中 Phe 濃度の変化量であった（2.7.3.2.1.1 及び 2.7.3.2.3.3）。また、有効性の副次評価項目は 165-302 試験パート 2 の副次評価項目と同様であった（2.7.3.2.3.4）。

統合解析対象集団は以下のように定義した。統合の対象を図 2.5.4.1.1.2.1 に示す。

- 安全性解析対象集団（355 例）：BMN 165 投与を 1 回以上受けた全ての被験者。なお、I/T/M 集団を対象とした安全性の結果を 2.5.5 に示す（285 例）。
- 反復投与（MD）集団（341 例）：BMN 165 の反復投与試験で BMN 165 投与を 1 回以上受けた全ての被験者を含めた。MD 集団には、親試験 4 試験（第 2 相 PAL-002、PAL-004 及び 165-205 試験並びに第 3 相 165-301 試験）のデータと、長期継続投与試験 2 試験（PAL-003 及び 165-302 試験）のデータを含めた。
- I/T/M 集団（285 例）：申請用法・用量の投与レジメンと同様の導入／漸増／維持投与レジメンに従って BMN 165 投与を受けた被験者データを統合したもので（2.5.4.2.1）、この集団が有効性の統合解析の中心であった。被験者が最初に参加した親試験（165-205 及び 165-301 試験）と移行後の継続試験（PAL-003 及び 165-302 試験）のデータを統合し、有効性の統合解析を行った。
- 親試験 165-301 試験集団（261 例）：165-301 試験で投与を開始した被験者が含まれ、165-302 試験に移行した被験者の長期投与データも含めた。不注意症状及び気分症状を含めた有効性解析は、親試験 165-301 試験集団を用いて実施した。第 2 相試験（PAL-002、PAL-004 又は 165-205 試験）で投与開始された被験者では不注意症状及び気分症状を評価していない。

第 1 相単回投与試験（PAL-001 試験）にのみ参加した 14 例のデータは、MD 集団及び I/T/M 集団には含めなかったが、他の全ての試験と共に安全性解析対象集団には含めた。

図 2.5.4.1.1.2.1　統合解析の対象試験



安全性解析対象集団（N=355）
MD 集団（N=341）
I/T/M 集団（N=285）
安全性解析対象集団：BMN 165 投与を 1 回以上受けた全ての被験者
I/T/M 集団：申請用法・用量の投与レジメンと同様の導入／漸増／維持投与レジメンに従って BMN 165 投与を受けた被験者
MD 集団：BMN 165 の反復投与試験で BMN 165 投与を 1 回以上受けた全ての被験者。第 1 相単回投与試験の PAL-001 にのみに登録された被験者は除外した。
出展：ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.1.1

I/T/M 集団は有効性の統合解析に特化した解析対象集団であった（2.7.3.4.2）。第 2 相試験では副次評価項目を検討しなかったことから、親試験 165-301 試験集団を対象に 165-302 試験のデータを含めて解析した。親試験 165-301 試験集団での解析結果は、申請用法・用量に関する臨床情報の解析にも用いた（2.7.3.6.3.1）。

血中 Phe 濃度は、いずれの試験でも試験期間を通した実測値、ベースラインからの変化量及び変化率、血中 Phe 濃度低下の目標値に到達した被験者の割合（20%以上、30%以上又は 50%以上の低下、並びに 600、360 又は 120 µmol/L 以下に低下）を用いて要約した。血中 Phe 濃度低下の目標値に到達するまでの期間は、記述的に要約すると共にカプランマイヤー法を用いた解析も実施した。感度分析では、血中 Phe 濃度の平均値は試験期間を通して最後に観察された値で補完する方法（LOCF）を用いて推定した。

副次評価項目の結果は、試験期間を通して実測値とベースラインからの変化量を用いて要約した。

有効性は、観測時点の BMN 165 の用量カテゴリ別（20 mg/日未満、20～40 mg/日未満、40～60 mg/日未満、60 mg/日以上）に解析した。また、一部の人口統計学的特性及びベースライン特性［年齢、性別、ボディマス指数（BMI）、ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコア］を用いたサブグループ解析も実施した。用量カテゴリは、様々な用量と投与頻度を検討した第 2 相試験のデ

ータを統合できるように用量幅をもった分類で定義した。人種別のサブグループ解析の実施も予定したが、白人以外の被験者が少なかったため実施しなかった。

血中 Phe 濃度と BMN 165 の 1 日用量、食事由来タンパク質摂取量及び食事由来 Phe 摂取量との関連性も検討した。また、副次評価項目の結果は経時的な平均値の推移をグラフ化して評価した。

165-305 試験の結果は統合解析には含めなかったが、海外試験の統合解析の結果と有効性の比較を行った（2.7.3.5）。

個々の試験での解析手法の詳細は各試験の解析計画書に記載し、各試験の CSR（モジュール 5）の Appendix 16.1.9 に添付した。

2.5.4.2　有効性の結果

主要有効性評価項目は、血中 Phe 濃度の親試験ベースラインからの変化量であった。完了した 7 つ海外試験の結果から、BMN 165 の長期投与によって PKU 患者の血中 Phe 濃度が大幅かつ持続的に低下することが示された。

評価時点ごとの有効性解析の例数は試験期間が長くなるにつれて全体的に減少した。その理由の一つは治験薬投与の中止であり、中止例は導入期又は漸増期に多く認められ、投与期間の長期化とともに減少した（2.5.4.2.2）。経時的な各評価の例数減少には観察頻度の低下も原因の一つとして挙げられた。165-302 試験パート 4 での血中 Phe 濃度評価用検体の採取頻度は 25 週時の前後で 4 週ごとから 8 週ごとに変更されたため、治験実施計画書で規定された来院日の許容範囲からの逸脱例又は欠測例が認められた。

評価時点ごとの検体数の減少は、被験者ごとの BMN 165 の投与期間のばらつきも原因の一つであった。MD 集団での BMN 165 投与期間の平均値（SD）は 37.34（26.47）か月であり、その範囲は 0～112.3 か月であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.2.1］。165-302 及び PAL-003 試験の終了時点では、341 例中 196 例（57.5%）での BMN 165 投与期間が 36 か月以上であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.2.1］。

日本人を対象に実施中の 165-305 試験では、試験に参加した 12 例全例が導入期及び漸増期の BMN 165 投与を終了し、11 例（91.7%）がパート 1（52 週間）の BMN 165 投与を完了した。中間解析（第 2 回）のデータカットオフ時点（2022 年 3 月 31 日）で 10 例が 165-305 試験のパート 2 を継続中であり、全例が維持投与レジメンを用いて維持期に到達した。

2.5.4.2.1　有効性解析の解析対象集団

有効性の統合解析では、以下の 2 つの解析対象集団を対象とした。

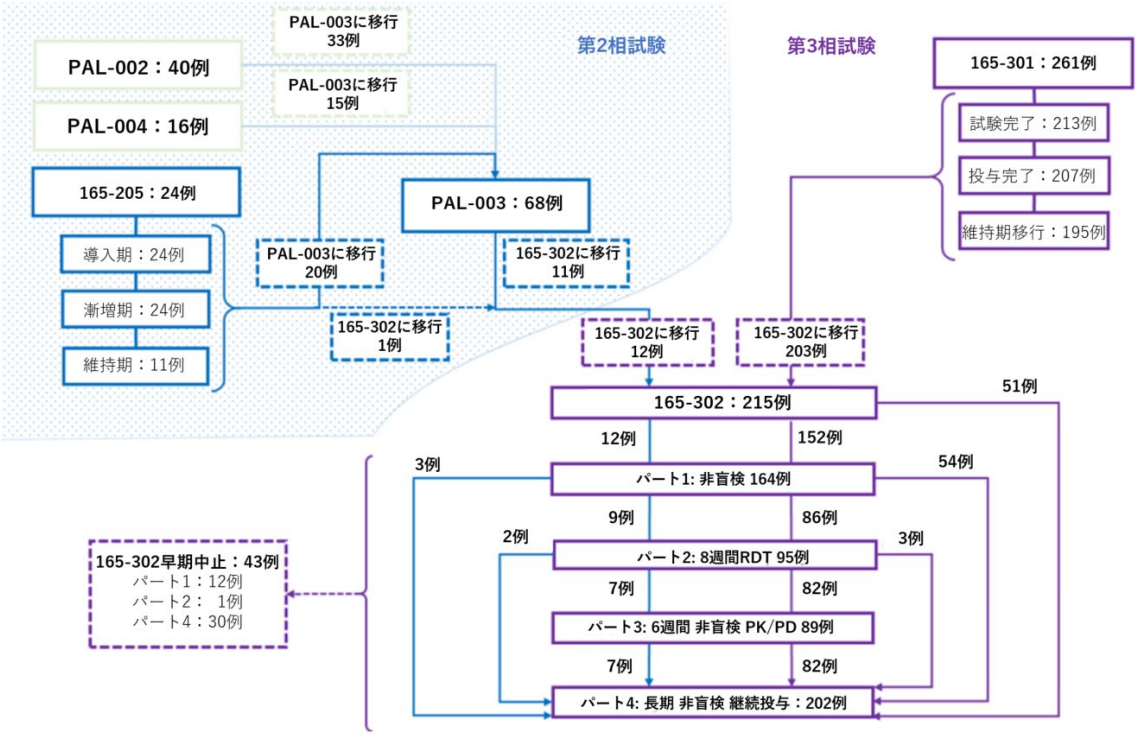
- 親試験 165-301 試験集団（261 例）
- I/T/M 集団（285 例）

この 2 つの解析対象集団は、申請用法・用量に最も近い投与レジメンを用いた集団であり、有効性の評価に適していると判断された。いずれも導入期／漸増期／維持期の各投与期を経ており、165-301 試験では申請用法・用量と最も近い漸増スケジュールが採用された。

2.5.4.2.2　被験者の内訳

第 2 相及び第 3 相試験の被験者の内訳を図 2.5.4.2.2.1 に示す。

図 2.5.4.2.2.1　第 2 相試験及び第 3 相試験の被験者の内訳
（165-303 試験、165-304 試験及び 165-305 試験を含まない）



I/T/M：導入／漸増／維持
I/T/M 集団（285 例）には 165-205 又は 165-301 試験で導入／漸増／維持投与レジメンに従って BMN 165 投与を開始した被験者を含む。
165-205 試験（24 例）：1 例が試験を完了し、2 例が有害事象のために試験を早期中止し、21 例が PAL-003（20 例）又は 165-302 試験（1 例）に移行した。
PAL-003 試験（68 例）：37 例が試験継続中、20 例が試験を早期中止、11 例が 165-302 試験に移行した。
165-301 試験（261 例）：4 例は試験を完了したが、165-302 試験には移行しなかった。48 例が試験を中止し、6 例が治験薬投与を中止し、203 例が 165-302 試験に移行した。
3 例は PAL-002 試験で BMN165 投与を開始し、PAL-003 試験に移行し、その後 165-302 試験に移行した。5 例は PAL-004 試験で BMN165 投与を開始し、PAL-003 試験に移行し、その後 165-302 試験に移行した。3 例は 165-205 試験で BMN165 投与を開始し、PAL-003 試験に移行し、その後 165-302 試験に移行した。
出典：ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.1.1、165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Table 14.1.1.1、Table 14.1.1.2、Table 14.1.1.4、Table 14.1.1.10、各試験の CSR（モジュール 5）

I/T/M 集団ではほとんどの被験者が BMN 165 の長期投与を受け、投与期間が 12 か月以上の被験者は 73.3%（209/285 例）、36 か月以上の被験者は 57.9%（165/285 例）であった［ISE（5.3.5.3.2）Table 2.7.3.1.2.1］。本統合解析の実施時点で投与継続中であった 180 例中 165 例（91.7%）は 36 か月以上にわたって投与を受けていた。I/T/M 集団の投与中止例はほとんどが投与開始後 6 か月以内に中止しており、投与期間の長期化とともに投与中止の発生率も低下した（2.7.3、表 2.7.3.4.1.3.4）。

日本人を対象に実施中の 165-305 試験では、試験に参加した 12 例全例が導入期及び漸増期の BMN 165 投与を終了し、11 例（91.7%）の被験者がパート 1（52 週間）の治験薬投与を完了した。1 例（8.3%）は 20 mg/日の維持用量を投与中の 28 週時に同意撤回のために試験を中止した（投与中止は 24 週時）。中間解析（第 2 回）のデータカットオフ時点（2022 年 3 月 31 日）で 10 例が 165-305 試験のパート 2 を継続中であり、全例が維持投与レジメンを用いて維持期に到達した。

2.5.4.2.3　被験者のプロファイル

2.5.4.2.4　I/T/M 集団

BMN 165 の第 3 相試験に参加した I/T/M 集団の人口統計学的特性、ベースライン値及び疾患による負荷等の被験者背景は 16 歳以上の一般の PKU 患者集団を代表しており、MNT の低遵守率、血中 Phe 濃度の高値に加えて不注意症状が認められた（2.7.3.4.3）。I/T/M 集団の被験者プロファイルは、血中 Phe 濃度コントロールのための有効な治療法に対する必要性が高いことを示している。

2.5.4.2.5　血中フェニルアラニン濃度に対する BMN 165 の有効性

BMN 165 臨床開発プログラムは、PKU 患者での血中 Phe 濃度低下を目的として BMN 165 を投与したときの安全性及び有効性が明らかになるようデザインされた。各試験の試験方法は 2.7.3.1 に示した。第 3 相 165-301 試験では、導入／漸増投与レジメンでの BMN 165 の安全性を検討した。165-302 試験は 4 パートから構成される試験であり、プラセボを対照に血中 Phe 濃度低下に対する効果を検討する無作為化治療中止試験（パート 2）及び最適な血中 Phe 濃度コントロールを目的に 60 mg/日までの増量を検討する長期継続投与期（パート 4）が含まれた。

第 3 相 165-302 試験パート 2 では、主要有効性評価項目として血中 Phe 濃度を評価した。BMN 165 投与を継続した被験者では血中 Phe 濃度が低値で維持されたが、プラセボに切り替えた被験者では血中 Phe 濃度の上昇が認められ（$P < 0.0001$）、8 週時までに治療開始前のベースラインの水準に戻った。165-302 試験パート 2 の詳細な結果は 2.7.3.3.7.2.4.1 に示した。165-301 試験に登録した被験者のベースライン血中 Phe 濃度の平均値は約 1200 µmol/L とコントロール不良であった。165-302 試験パート 2（8 週間の無作為化治療中止試験）での BMN 165 継続群の平均血中 Phe 濃度は 527.2 µmol/L であり、パート 2 ベースラインの 503.9 µmol/L と同じ水準に維持さ

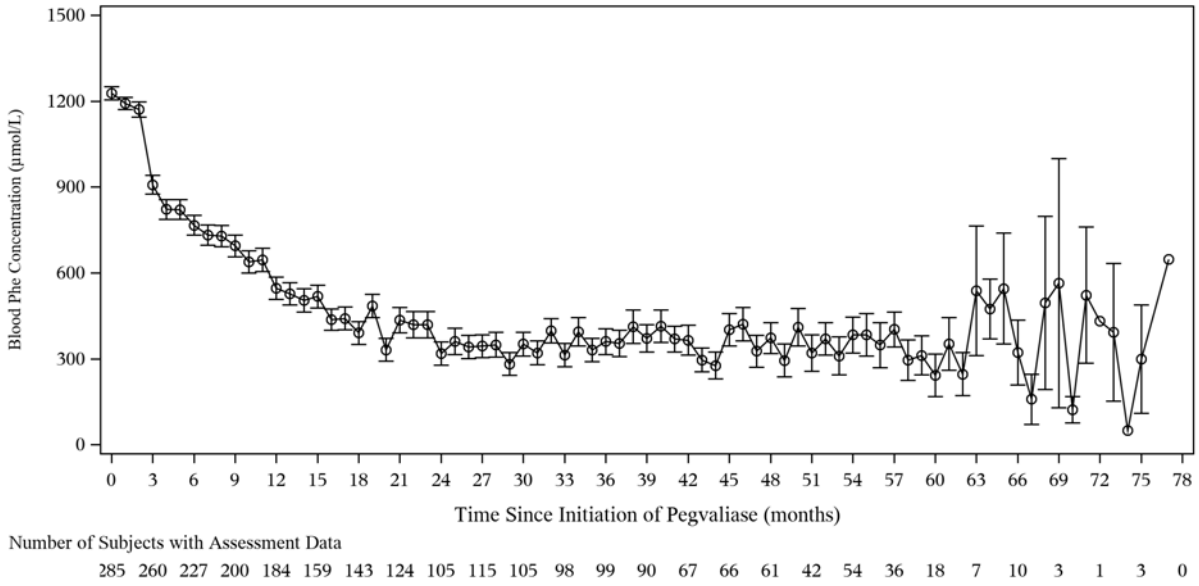
れた。プラセボ切替え群の平均血中 Phe 濃度は 1385.7 µmol/L であり、パート 2 ベースラインの 536.1 µmol/L から上昇した［165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Table 14.2.2.1.5］。パート 2 終了時の BMN 165 継続群での血中 Phe 濃度は、プラセボ切替え群よりも 62%低かった。

ピボタル試験である 165-302 試験パート 2 の結果に加え、長期継続投与の結果でも BMN 165 投与による持続的な血中 Phe 濃度の低下が示された。長期継続投与の詳細な結果は 2.7.3.4.2.1.1 及び 2.7.3.6.3.3 に示した。I/T/M 集団及び親試験 165-301 試験集団での血中 Phe 濃度の解析結果から、食事由来タンパク質摂取量の増加にもかかわらず、BMN 165 投与によって血中 Phe 濃度が十分に低下し、その効果は BMN 165 投与期間にわたって持続することが示された。12 か月時の I/T/M 集団 184 例での平均血中 Phe 濃度（SD）は 546.6（520.8）µmol/L であり、ベースラインからの変化量は−674.9（579.6）µmol/L であった（表 2.5.4.2.5.1）。12 か月時までに血中 Phe 濃度が 600、360 及び 120 µmol/L 以下に低下した被験者の割合は、それぞれ 56.0%（103 例）、45.7%（84 例）及び 37.0%（68 例）であった。同様に親試験 165-301 試験集団では、12 か月時の平均血中 Phe 濃度（SD）は 564.5（531.2）µmol/L であり、ベースラインからの変化量は −661.6（587.6）µmol/L であった（2.7.3、表 2.7.3.4.2.1.2.1）。

医師の判断に基づき BMN 165 の用量を最大 60 mg/日まで増量することによって、更なる血中 Phe 濃度の低下が認められた。BMN 165 投与を継続した 99 例での 36 か月時の平均血中 Phe 濃度（SD）は 360.8（449.1）µmol/L であり、親試験ベースラインからの変化量は−915.7（532.5）µmol/L であった。また、36 か月時までに血中 Phe 濃度が 600、360 及び 120 µmol/L 以下に低下した被験者の割合は、それぞれ 72.7%（72 例）、65.7%（65 例）及び 47.5%（47 例）であった（2.7.3、表 2.7.3.4.2.1.1.1）。同様に、親試験 165-301 試験集団では、ベースラインの血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 以下であった被験者を除く 253 例のうち、36 か月時までに血中 Phe 濃度が 600、360 及び 120 µmol/L 以下に低下した被験者の割合は、それぞれ 72.0%、66.5%及び 58.3%であった（2.7.3、表 2.7.3.4.2.2.2.1）。

I/T/M 集団での血中 Phe 濃度の平均値（標準誤差）の推移を図 2.5.4.2.5.1 に示し、I/T/M 集団での 36 か月時までの経時的な血中 Phe 濃度、血中 Phe 濃度のベースラインからの変化量及び血中 Phe 濃度の親試験ベースラインからの変化率を表 2.5.4.2.5.1 に示す。

図 2.5.4.2.5.1　血中フェニルアラニン濃度の平均値（標準誤差）の推移（I/T/M 集団、285 例）



I/T/M 集団：申請用法・用量の投与レジメンと同様の導入／漸増／維持投与レジメンに従って BMN 165 投与を受けた被験者、Phe：フェニルアラニン
I/T/M 集団には、親試験（165-205 又は 165-301 試験）で導入／漸増／維持投与レジメンに従って BMN 165 投与が開始された全ての被験者を含めた。165-302 試験のパート 2（無作為化、二重盲検、プラセボ対照、治療中止試験）でプラセボ群に無作為化割付けされた被験者から得られた Phe データは除外した。
出典：ISE（5.3.5.3.2）Figure 2.7.3.3.1.1.1

表 2.5.4.2.5.1　血中フェニルアラニン濃度のベースラインからの変化量の推移（I/T/M 集団）

	親試験ベースライン (n = 285)	12 か月 (n = 184)	24 か月 (n = 105)	36 か月 (n = 99)
血中 Phe 濃度（µmol/L）				
平均値（SD）	1227.3 (379.3)	546.6 (520.8)	318.6 (421.9)	360.8 (449.1)
中央値	1201.0	463.5	122.0	165.0
最小値、最大値	285, 2330	0, 2001	0, 1778	0, 1647
血中 Phe 濃度が 20%以上低下、n（%）	NA	130 (70.7)	93 (88.6)	87 (87.9)
血中 Phe 濃度が 30%以上低下、n（%）	NA	114 (62.0)	89 (84.8)	85 (85.9)
血中 Phe 濃度が 50%以上低下、n（%）	NA	101 (54.9)	78 (74.3)	76 (76.8)
血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 以下、n（%）	NA	103 (56.0)	83 (79.0)	72 (72.7)
血中 Phe 濃度が 360 µmol/L 以下、n（%）	NA	84 (45.7)	69 (65.7)	65 (65.7)
血中 Phe 濃度が 120 µmol/L 以下、n（%）	NA	68 (37.0)	52 (49.5)	47 (47.5)
血中 Phe 濃度の変化量（µmol/L）[a]				
平均値（SD）	NA	-674.9 (579.6)	-897.3 (547.7)	-915.7 (532.5)
中央値	NA	-653.0	-986.0	-925.0
最小値、最大値	NA	-2143, 596	-2116, 708	-2143, 426
血中 Phe 濃度のベースラインからの変化率（µmol/L）[a]				
平均値（SD）	NA	-52.5 (46.2)	-69.5 (47.4)	-71.6 (34.5)
中央値	NA	-58.8	-87.5	-89.1
最小値、最大値	NA	-100, 167	-100, 248	-100, 41

I/T/M：導入／漸増／維持、NA：該当なし、Phe：フェニルアラニン、SD：標準偏差
I/T/M 集団には、親試験（165-205 又は 165-301 試験）で導入／漸増／維持投与レジメンに従って BMN 165 投与が開始された全ての被験者を含めた。親試験とは、導入／漸増／維持投与レジメンに従って BMN 165 が最初に投与された試験である。継続試験（PAL-003 又は 165-302 試験）に移行した後の長期投与のデータも含めた。ベースライン値は、被験者が最初に登録された試験での BMN 165 初回投与前直近の値（欠測値を除く）とした。ベースライン後の値は、毎月の来院時点に最も近い値とした。
a：ベースラインからの変化量及び変化率は、両時点の測定値が得られた被験者のデータに基づき算出した。
出典：ISE（5.3.5.3.2）Table 2.7.3.3.1.1

I/T/M 集団 285 例で 12 か月時までに血中 Phe 濃度が 600、360 及び 120 µmol/L 以下に低下した被験者の割合のカプランマイヤー推定値はそれぞれ 57.1%、46.0%及び 34.6%であり、高い割合で血中 Phe 濃度の明らかな低下が認められた（表 2.5.4.2.5.2）。BMN 165 の用量を最大 60 mg/日まで増量可能とし、BMN 165 投与を継続することによって、さらに多くの被験者でより低い目

標値まで血中 Phe 濃度が低下し、36 か月時までに血中 Phe 濃度が 600、360 及び 120 µmol/L 以下に低下した被験者の割合のカプランマイヤー推定値は、それぞれ 73.8%、67.7%及び 60.1%であった。

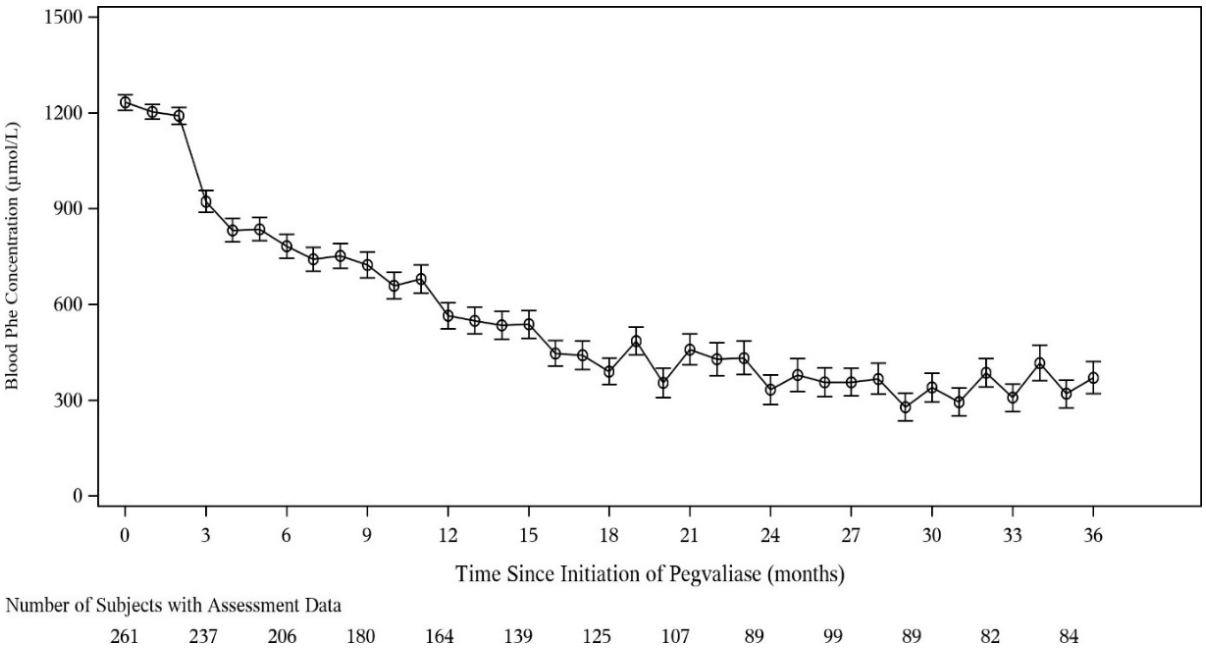
表 2.5.4.2.5.2　血中フェニルアラニン濃度低下の目標値に到達するまでの期間のカプランマイヤー推定値（I/T/M 集団）

	I/T/M 集団（N = 285）		
	600 µmol/L 以下に低下	**360 µmol/L 以下に低下**	**120 µmol/L 以下に低下**
血中 Phe 濃度が目標値に到達した被験者数、n（%）[a]	207 (72.6)	190 (66.7)	170 (59.6)
血中 Phe 濃度が目標値に到達するまでの期間（月）			
Q1（95% CI）	2.6 (2.6, 2.7)	4.4 (3.5, 6.3)	7.3 (5.3, 9.7)
中央値（95% CI）	8.2 (6.3, 11.1)	13.4 (11.1, 16.4)	18.7 (15.6, 26.8)
Q3（95% CI）	53.6 (21.5, NA)	NA (57.1, NA)	NA (NA, NA)
血中 Phe 濃度の目標値への到達率［%（95% CI）］			
3 か月時	30.7 (25.7, 36.4)	18.4 (14.3, 23.4)	12.0 (8.7, 16.4)
6 か月時	42.1 (36.6, 48.0)	28.7 (23.8, 34.3)	22.0 (17.6, 27.3)
12 か月時	57.1 (51.4, 63.0)	46.0 (40.3, 52.1)	34.6 (29.3, 40.5)

CI：信頼区間、I/T/M：導入／漸増／維持、NA：該当なし、Phe：フェニルアラニン、Q：（Phe 濃度の）四分位
I/T/M 集団には、親試験（165-205 又は 165-301 試験）で導入／漸増／維持投与レジメンに従って BMN 165 投与が開始された全ての被験者を含めた。親試験とは、導入／漸増／維持投与レジメンに従って BMN 165 が最初に投与された試験である。継続試験（PAL-003 又は 165-302 試験）に移行した後の長期投与のデータも含めた。
165-302 試験のパート 2（無作為化治療中止試験）でプラセボ群に無作為化割付けされた被験者から得られた Phe データは除外した。
a：割合は解析対象集団の被験者数に基づき算出した。
出典：ISE（5.3.5.3.2）Table 2.7.3.3.3.1

親試験 165-301 試験集団での血中 Phe 濃度の解析結果から、食事由来タンパク質摂取量の増加にもかかわらず、BMN 165 の長期投与によって血中 Phe 濃度が十分に低下することが示された。血中 Phe 濃度の平均値は、ベースライン時で 1233 µmol/L、12 か月時で 565 µmol/L（164 例）、24 か月時で 333 µmol/L（89 例）、36 か月時で 371 µmol/L（84 例）であり、BMN 165 の投与期間を通して血中 Phe 濃度の低下は維持された（図 2.5.4.2.5.2）。ベースラインからの変化量の中央値は、12 か月時で−634 µmol/L、24 か月時で−968 µmol/L、36 か月時で−895 µmol/L であった（2.7.3、表 2.7.3.4.2.1.2.1）。

図 2.5.4.2.5.2　血中フェニルアラニン濃度の平均値（標準誤差）の推移
（親試験 165-301 試験集団、261 例）



出典：Supplemental analysis for Global Dossier（5.3.5.3.6）Figure 2.7.3.3.1.1.1.1

165-305 試験では、日本人での血中 Phe 濃度に対する BMN 165 の有効性が示された。導入／漸増／維持投与レジメンに従って BMN 165 を投与したときの、52 週時の血中 Phe 濃度のベースラインからの平均変化量［95%信頼区間（CI）］は-577.6 µmol/L（-867.7,-287.5）であった。血中 Phe 濃度の平均値（SD）は、ベースラインの 1025.8（172.72）µmol/L から 52 週時の 448.3（458.75）µmol/L に低下し、52 週時の変化率の中央値（範囲）は-70.2%（−100%, 9%）であった（表 2.5.4.2.5.3）。血中 Phe 濃度の低下に対する BMN 165 用量カテゴリの影響は認められなかった。なお、165-305 試験のパート 1（52 週時まで）では、60 mg/日への増量は行わなかった。

165-305 試験で 52 週時に血中 Phe 濃度が 600、360 及び 120 µmol/L 以下に低下した被験者の割合は、それぞれ 63.6%、54.5%及び 36.4%であった。海外の I/T/M 集団ではそれぞれ 56.0%、45.7%及び 37.0%であり、165-305 試験では血中 Phe 濃度低下の目標値に到達した被験者の割合が海外試験よりもわずかに高かった。

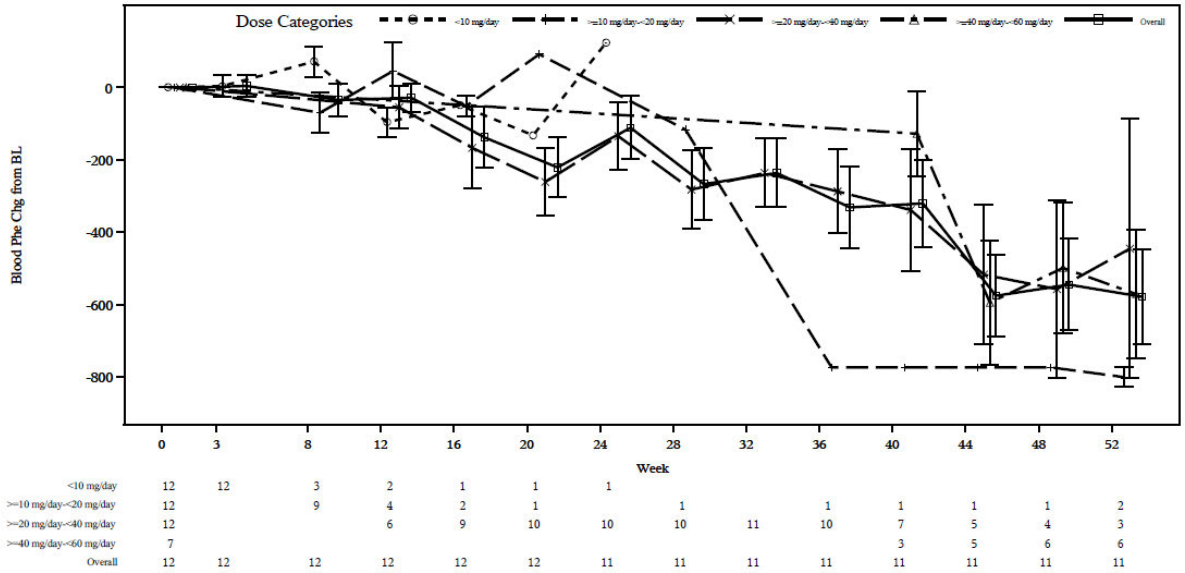
表 2.5.4.2.5.3　52 週時及び 104 週時の血中フェニルアラニン濃度のベースラインからの変化量（165-305 試験及び I/T/M 集団）

	海外試験 I/T/M 集団 (n = 285)	165-305 試験 52 週時有効性 評価可能集団 (N = 11)
血中 Phe 濃度（µmol/L）		
ベースライン		
n	285	11
平均値（SD）	1227.3 (379.3)	1025.8 (172.72)
中央値	1201.0	1112.0
最小値、最大値	285, 2330	774, 1278
52 週時		
n	184	11
平均値（SD）	546.6 (520.8)	448.3 (458.75)
中央値	463.5	331.0
最小値、最大値	0, 2001	2, 1395
52 週時のベースラインからの変化量 [a,b]		
n	184	11
平均値（SD）	-674.9 (579.6)	-577.6 (431.80)
中央値	-653.0	-772.3
最小値、最大値	-2143, 596	-1135, 117
52 週時のベースラインからの変化率 [b]		
n	184	11
平均値（SD）	-52.5 (46.2)	-57.5 (41.00)
中央値	-58.8	-70.2
最小値、最大値	-100, 167	-100, 9

CI：信頼区間、I/T/M：導入／漸増／維持、NA：該当なし、Phe：フェニルアラニン、SD：標準偏差
a：ベースライン値は、スクリーニング時及びパート 1 の Day 1 に測定した血中 Phe 濃度の平均値とした。
b：ベースラインからの変化量及び変化率は、両時点の測定値が得られた被験者のデータに基づき算出した。95% CI には、対応のある t 検定を用いた。
出典：ISE（5.3.5.3.2）Table 2.7.3.3.1.1、165-305 interim CSR Errata 2 Table 14.2.1.1.1、Table 14.2.1.2.1

日本人での血中 Phe 濃度及びそのベースラインからの変化量の経時変化を 165-305 試験の副次評価項目として評価した。全体及び用量カテゴリ別の平均血中 Phe 濃度（SE）のベースラインからの変化量の推移を図 2.5.4.2.5.3 に示す。ほとんどの被験者で 52 週時に約−500 µmol/L に達した。また、用量カテゴリが 10～20 mg/日未満の 1 例では血中 Phe 濃度のベースラインからの変化量が-1000 µmol/L 超であった。

図 2.5.4.2.5.3　全体及び用量カテゴリ別の血中 Phe 濃度のベースラインからの変化量の推移（52 週時有効性評価可能集団）



Chg from BL：ベースラインからの変化量、Phe：フェニルアラニン
エラーバーは平均値の標準誤差（±）を示す。
出典：165-305 interim CSR Errata 2 Figure 14.4.2

165-305 試験で血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 以下に低下した被験者の評価時点ごとの割合は、36 週時の 40%から 44 週時には約 70%まで増加し、その後 52 週時まで変化がなく安定した。このように、反応が得られるまでの期間には被験者ごとにばらつきがみられた。海外試験では、12 か月時までに血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 以下に低下した被験者の割合は 57.1%であり（2.7.3、表 2.7.3.4.2.2.1.1）、165-305 試験の例数は少ないものの、いずれも同様の結果であった。

2.5.4.2.6　神経精神症状に対する BMN 165 の効果

2.5.4.2.6.1　血中フェニルアラニン濃度と不注意症状及び気分症状との関連性

ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアの低下は不注意症状の軽減（改善）を意味する。成人及び小児の注意欠陥多動性障害（ADHD）治療薬として米国で 2005 年に承認された dexmethylphenidate の臨床試験では、成人で ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアを評価したところ、プラセボ群と実薬群（dexmethylphenidate）との間で変化量に 3 点の差が認められた（Adler 2009）。

BMN 165 の神経認知及び神経精神症状に対する効果は、第 3 相試験（165-301 及び 165-302 試験）で ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコア及び POMS ツールを用いて評価した。

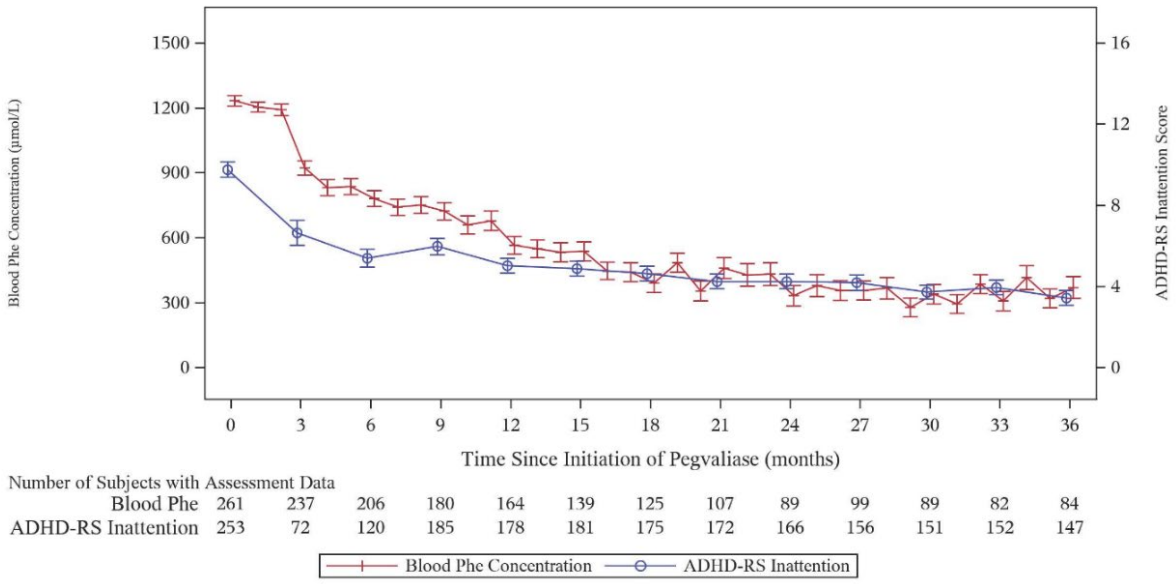
BMN 165 の第 3 相試験では、有効性の副次評価項目として実行機能評価（不注意症状の異なる評価を含む）及び気分症状の評価を追加した。165-302 試験パート 2（8 週間の無作為化治療

中止試験）では、BMN 165 群とプラセボ群の間で不注意症状及び気分症状に意義のある一貫した差は認められなかった。

親試験 165-301 試験集団での血中 Phe 濃度と ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアの推移を図 2.5.4.2.6.1.1 に、ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアのベースライン値が 9 を超える被験者での血中 Phe 濃度と ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアの推移を図 2.5.4.2.6.1.2 に示す。

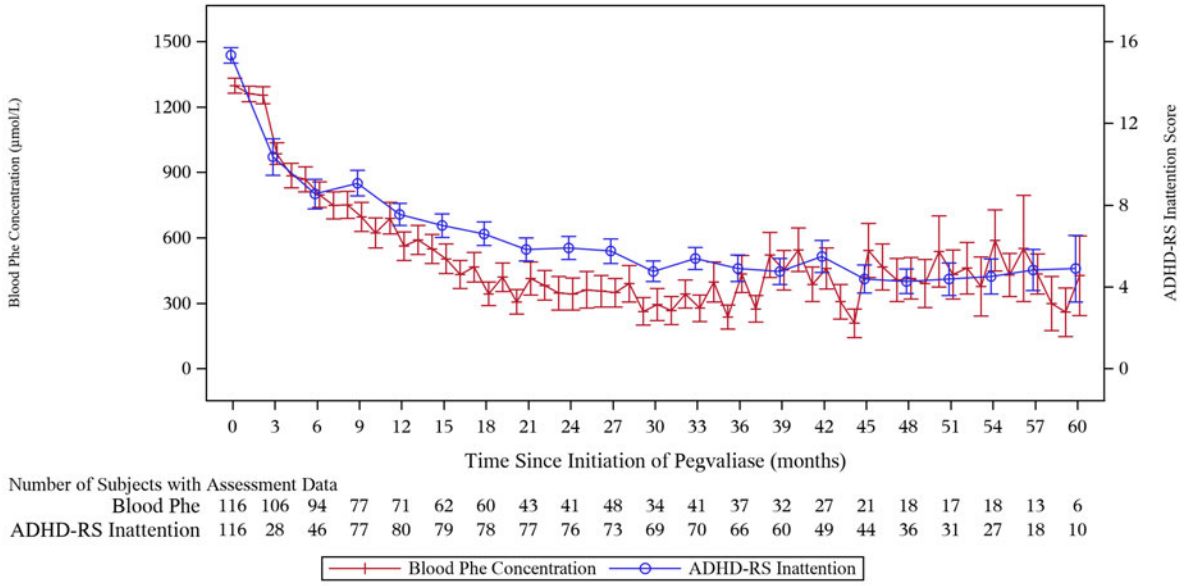
ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアの範囲は 0～27 であり、スコアが高いほど症状が重く、スコアが 9 を超えると不注意症状が存在すると判定される。BMN 165 の長期投与の間（BMN 165 の投与開始から 3 年間）、血中 Phe 濃度低下と ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコア低下の間に関連性が認められ、ベースラインでの ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアが 9 を超える被験者では、BMN 165 投与期間中のスコアの改善が大きかった。ベースラインでの ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアが 9 を超える被験者（不注意症状が存在する被験者）でのベースライン時のスコアの平均値（SD）は 15.3（4.1）であり、12 か月時及び 36 か月時でのスコアの変化量の平均値（SD）は、それぞれ−7.8（5.5）及び−10.7（6.0）であった（2.7.3、表 2.7.3.4.2.4.2.1）。この結果は、BMN 165 投与中の血中 Phe 濃度及び ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアの改善が長期にわたって持続することを示しており、ベースラインでの ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアで限定しない全体集団での結果も同様であった。また、POMS スコアを用いた気分症状の評価でも、血中 Phe 濃度の改善と POMS スコアの改善の間に同様の結果が得られている。血中 Phe 濃度の長期間のコントロールによる不注意症状及び気分症状の改善に関する詳細なデータは 2.7.3.4.2.5 に示した。

図 2.5.4.2.6.1.1　ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコア及び血中フェニルアラニン濃度の平均値（標準誤差）の推移（親試験 165-301 試験集団、261 例）



ADHD-RS-IV：注意欠陥多動性障害評価スケール治験責任医師評価、Phe：フェニルアラニン
ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアの範囲は 0～27 であり、スコアが高いほど症状が重いことを示す。165-302 試験のパート 2（無作為化治療中止試験）でプラセボ群に無作為化割付けされた被験者から得られた Phe データは除外した。
被験者数のばらつきは、各時点でデータが得られた被験者数にばらつきがあるためであり（中止、治験実施計画書で規定した許容期間内での評価未実施、試験の早期中止又は欠測値などの理由による）、また 165-302 試験パート 4 の 25 週時より後からは評価スケジュールが 4 週ごとから 8 週ごとに変更となるためである。また、各時点での被験者数の差は BMN 165 の総投与期間のばらつきにもよるものである。
出典：ISE（5.3.5.3.2）Figure 2.7.3.5.1

図 2.5.4.2.6.1.2　ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコア及び血中フェニルアラニン濃度の平均値（標準誤差）の推移（親試験 165-301 試験集団：ベースラインの ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアが 9 を超える 116 例）



ADHD-RS-IV：注意欠陥多動性障害評価スケール治験責任医師評価、Phe：フェニルアラニン
ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアの範囲は 0～27 であり、スコアが高いほど症状が重いことを示す。165-302 試験のパート 2（無作為化治療中止試験）でプラセボ群に無作為化割付けされた被験者から得られた Phe データは除外した。
被験者数のばらつきは、各時点でデータが得られた被験者数にばらつきがあるためであり（中止、治験実施計画書で規定した許容期間内での評価未実施、試験の早期中止又は欠測値などの理由による）、また 165-302 試験パート 4 の 25 週時より後からは評価スケジュールが 4 週ごとから 8 週ごとに変更となるためである。また、各時点での被験者数の差は BMN 165 の総投与期間のばらつきにもよるものである。
出典：ISE（5.3.5.3.2）Figure 2.7.3.4.1

気分症状（錯乱、疲労感、うつ症状、緊張、不安、活力、及び怒りの各ドメイン）は PKU 用に改編した POMS ツール（PKU-POMS）を用いて評価した。PKU-POMS 錯乱下位尺度スコアの範囲は 0～12 であり、スコアが高いほど症状が重いことを示す。錯乱下位尺度スコアは、血中 Phe 濃度の変化による影響を最も受けやすいと考えられた。経時的な PKU-POMS 錯乱下位尺度スコアを表 2.5.4.2.6.1.1 に示す。PKU-POMS 錯乱下位尺度スコアのベースラインからの平均変化量は、12 か月時が−1.6（130 例）、18 か月時が−2（123 例）、24 か月時が−2.2（116 例）及び 36 か月時が−2.2（103 例）であった。PKU-POMS 錯乱下位尺度スコア変化の CID（臨床的に重要とみなされる 2 群間のスコア変化の程度）は 1.33 と推定されている（Quinn and Jain 2019）。BMN 165 投与による PKU-POMS 錯乱下位尺度スコアの改善は、いずれも CID を上回っていた。

経時的な ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコア及び POMS 錯乱下位尺度スコアを表 2.5.4.2.6.1.1 に示す。

表 2.5.4.2.6.1.1　経時的な ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコア及び POMS 錯乱下位尺度スコア（親試験 165-301 試験集団）

	ベースライン	12 か月	18 か月	24 か月	36 か月
ADHD-RS-IV 不注意下位尺度（治験責任医師の評価）[a]					
N	253	178	175	166	147
平均値（SD）	9.8 (6.1)	5 (4.9)	4.6 (4.7)	4.3 (4.6)	3.4 (4.5)
ベースラインからの平均変化量（SD）[b] 変化量の中央値	-	n=172 -4.7 (5.6) -4	n=168 -5.3* (5.9) -5	n=159 -5.9* (6.1) -5	n=142 -6.6* (6.1) -5
ベースラインスコアが 9 超の被験者での ADHD 不注意下位尺度（治験責任医師の評価）[a]					
N	116	80	78	76	66
平均値（SD）	15.3 (4.1)	7.6 (4.9)	6.6 (5)	5.9 (4.9)	4.9 (5.3)
ベースラインからの平均変化量（SD）[b] 変化量の中央値	-	n=80 -7.8* (5.5) -7	n=78 -8.9* (5.8) -9	n=76 -9.6* (5.9) -10	n=66 -10.7* (6.0) -12
PKU-POMS 錯乱下位尺度（自己評価）[a]					
N	170	181	178	168	152
平均値（SD）	4 (2.7)	2.4 (2.1)	2.1 (2.2)	2 (2.1)	1.9 (2.1)
ベースラインからの平均変化量（SD）[b] 変化量の中央値	-	n=130 -1.6 (2.5) -1	n=123 -2 (2.8) -2	n=116 -2.2 (2.7) -2	n=103 -2.2 (3.0) -2

ADHD-RS-IV：注意欠陥多動性障害評価スケール治験責任医師評価、PKU：フェニルケトン尿症、POMS：気分プロフィール検査、SD：標準偏差
a：ベースライン後の値は、3 か月ごとの来院時点に最も近い値とした。
b：ベースラインからの変化量は、両時点の測定値が得られた被験者のデータに基づき算出した。
*：ベースラインからの平均変化量 ≥ 5.2（臨床的に重要な差、Spencer 2010）
出典：ISE（5.3.5.3.2）Table 2.7.3.4.1、Table 2.7.3.5.1、Supplemental analysis for Global Dossier（5.3.5.3.6）Table 2.7.3.6.1

165-305 試験で ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアを用いた不注意症状及び実行機能の評価を行った。ベースラインの ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアの平均値は 5.0 であり、不注意症状がないことを示した。52 週時のベースラインからの平均変化量（SD）は−1.0（1.61）であった。用量カテゴリ 40～60 mg/日未満の 52 週時のベースラインからの平均変化量（−0.7）は、10～20 mg/日未満及び 20～40 mg/日未満の平均変化量（それぞれ−1.5 及び−1.3）と比較して小さかった。実行機能に関しては、52 週時に CANTAB 評価項目の改善が認められた。120 週時（10 例）及び 144 週時（3 例）のベースラインからの平均変化量（SD）はそれぞれ−0.7（2.16）及び−2.0（6.08）であった。ただし、この結果の解釈には、144 週時の有効性評価可能な被験者数が 3 例のみであったことに留意する必要がある。

高速視覚情報処理（RVP）平均潜時は安定して低下し、52 週時及び 144 週時のベースラインからの変化量（SD）はそれぞれ−83.9（111.40）msec 及び−45.9（73.27）msec［ベースライン：544.2（122.56）msec］であった。ストップシグナルタスク（SST）反応時間は 24 週時の後に低下し、52 週時及び 144 週時のベースラインからの変化量はそれぞれ−26.8（46.33）msec 及び−14.3（34.93）msec［ベースライン：241.2（56.68）msec］であった。空間ワーキングメモリ（SWM）試行間エラー数は 24 週時より前に低下し、24 週時、52 週時及び 144 週時のベースラインからの変化量はそれぞれ−6.1（9.67）、−6.3（10.86）及び−3.7（3.51）回［ベースライン：

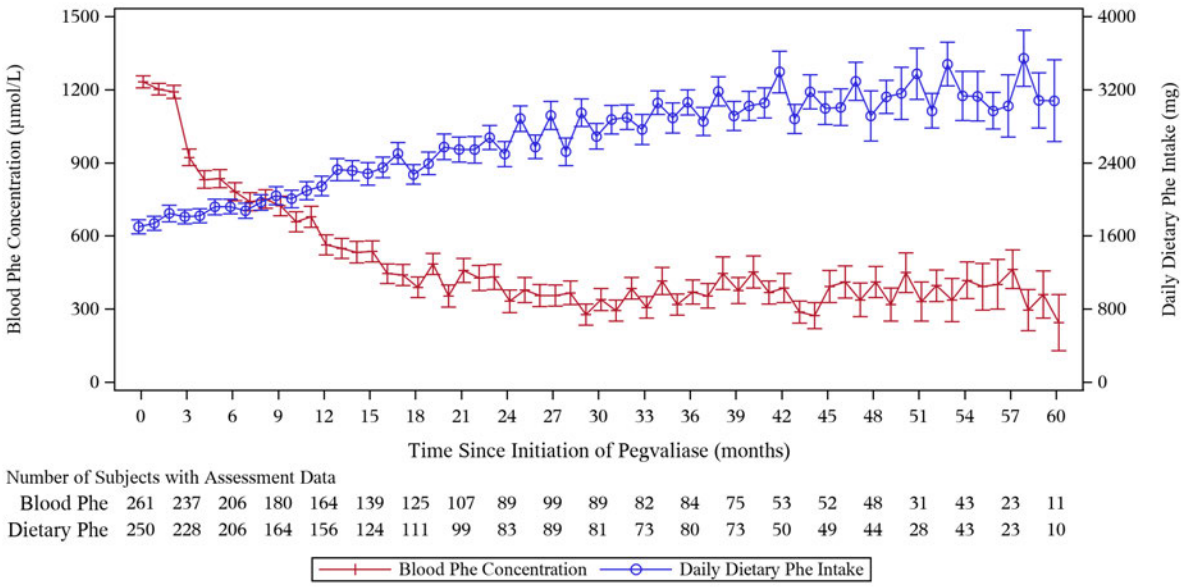
14.0（11.87）回］であった。CANTAB スコアには用量カテゴリ間での何らかの傾向は認められなかった。

2.5.4.2.7　食事と血中フェニルアラニン濃度の関連性

24 か月間にわたって血中 Phe 濃度を持続的にコントロールできたことに加え、親試験 165-301 試験集団での食事由来 Phe 摂取量の平均値（SD）はベースライン時の 1700.2（1194.4）mg/日から 24 か月時の 2496.9（1226.2）mg/日に増加し、平均変化量の中央値は 663.8 mg/日（42.6%）であった（図 2.5.4.2.7.1）。36 か月時の食事由来 Phe 摂取量の平均値（SD）は 3063.1（1217.1） mg/ 日であり、36 か月にわたる BMN 165 投与期間に多くの被験者は血中 Phe 濃度を 600 µmol/L 以下でコントロールしながら、通常食（体重 80 kg 換算で食事由来 Phe 量 3000 mg/日）の摂取が可能であった（2.7.3.4.2.3.2）。

この食事の変化は、自然食品由来のタンパク質摂取量の増加と医療用食品由来のタンパク質摂取量の減少を伴っていた。被験者の 40.4%はベースライン時に医療用食品を摂取しておらず、この割合は徐々に増加して 24 か月から 36 か月の間は約 66%（月ごとの割合の範囲は 54.2%～72.7%）で推移した。医療用食品を摂取している被験者でも医療用食品への依存度は低下しており、総タンパク質摂取量に占める医療用食品由来タンパク質の割合の平均値（SD）は、ベースライン時の 35.4%（33.4%）から 36 か月時の 12.5%（23.4%）に低下した（2.7.3.4.2.3.2）。

図 2.5.4.2.7.1　血中フェニルアラニン濃度と食事由来フェニルアラニン摂取量の平均値（標準誤差）の推移（親試験 165-301 試験集団、261 例）



Phe：フェニルアラニン
165-302 試験のパート 2 でプラセボ群に無作為化割付けされた被験者から得られたデータは除外した。
出典：Supplemental analysis for Global Dossier（5.3.5.3.6）Figure 2.7.3.3.4.1.1

165-305 試験では、自然食品由来の平均タンパク質摂取量がベースラインから 25%以上増加したのは 48 及び 52 週時のみであった。主な理由は、低フェニルアラニン血症を発現した 3 例で自然食品由来のタンパク質摂取量の増量が許可されたためであった。自然食品由来のタンパク質摂取量を一定に維持していた被験者数は、40 週時は 4/11 例（36.4%）（20～40 mg/日未満）、44 週時は 1/11 例（9.1%）、48 及び 52 週時はそれぞれ 2/11 例（18.2%）（40～60 mg/日未満）であった［165-305 試験 CSR（5.3.5.2.6）Table 10.5.1.3.1.2］。

パート 2 では、血中 Phe 濃度を 360 µmol/L 以下に維持するために、自然食品由来タンパク質摂取量を調整した。自然食品由来タンパク質摂取量のベースラインからの平均変化率は 52 週時から 104 週時まで持続的に上昇し、中間解析（第 2 回）のデータカットオフ日までさらに上昇した。ただし、144 週時の評価可能な被験者数は 2 例のみであった。

2.5.4.3　BMN 165 の用量及び投与レジメンと有効性の関連性

第 3 相試験（165-301 及び 165-302 試験）での BMN 165 の用量及び投与レジメンは、第 1 相及び第 2 相試験（PAL-001、PAL-002、PAL-003、PAL-004 及び 165-205 試験）の結果に加え、*in vitro* 試験及び非臨床試験の結果に基づき設定した。

165-301 試験で用いた導入／漸増／維持投与レジメンは、免疫応答に起因する有害事象の発現割合を最低限に抑制することを目的にデザインされ、血中 Phe 濃度の大幅な低下が確認されている無作為に割り付けた 20 mg/日群と 40 mg/日群の両方に適用した。Intent-to-treat（ITT）集団全体の血中 Phe 濃度のベースラインからの平均変化量（SD）は、28 週時で−479.4（566.53） µmol/L（133 例）、36 週時で−432.1（608.17）µmol/L（80 例）であった。

165-301 試験で血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 以下に低下した被験者の割合は、20 mg/日群及び 40 mg/日群でそれぞれ 34.4%（45/131 例）及び 46.9%（61/130 例）、360 µmol/L 以下に低下した被験者の割合はそれぞれ 21.4%（28/131 例）及び 34.6%（45/130 例）であり、いずれも 40 mg/日群の方が高かった。なお、165-301 試験は 165-302 試験に先行する非盲検試験であり、有効性評価は 165-301 試験の主な目的ではなかったことに留意する必要がある。165-301 試験では試験デザインに起因して、それぞれの用量群の有効性が十分に発揮されていないと考えられる。

BMN 165 臨床開発プログラム全体で得られたデータをレビューした結果、血中 Phe 濃度低下は 10～60 mg/日の用量範囲で達成される（2.7.3.4）が、一部の被験者では十分な血中 Phe 濃度の低下を得るために 60 mg/日への増量が必要であった［ISE（5.3.5.3.2）Table 2.7.3.3.1.2.1］。十分な血中 Phe 濃度低下を得るのに必要な用量にばらつきがあるのは、ADA 反応の程度と免疫介在性クリアランスの影響の大きさに個人差があるためと考えられた［ISI（5.3.5.3.3）］。試験デザインに従った投与レジメンで無作為化割付用量を投与した 165-301 及び 165-302 試験パート 1 では、ADA 抗体価の低い被験者の方が血中 Phe 濃度の低下は大きかった。165-302 試験パート 4 で被験者ごとに用量調節が可能になると、ADA 抗体価及び BMN 165 の用量とは関係なく血中 Phe 濃度の平均値は低下した。BMN 165 の長期投与時も抗体価の上昇がみられないことは重要であり、165-302 試験パート 4 での血中 Phe 濃度コントロールを目的とした増量は各被験者の抗

体価に依存することがなかった。なお、ADA の抗体価から血中 Phe 濃度コントロールに必要な用量を予測することはできなかった。

2.5.4.3.1　BMN 165 の推奨投与レジメン

本項で要約された主な有効性、安全性、免疫原性及び臨床薬理試験のデータ並びにその分析結果から投与レジメンを設定した。添付文書（案）に記載した用法及び用量、用法及び用量に関する注意を以下に要約する。添付文書（案）の全文はモジュール 1.8 に添付した。

用法及び用量

通常、成人にはペグバリアーゼ（遺伝子組換え）として 1 日 1 回 20 mg を維持用量とし、皮下投与する。ただし、週 1 回 2.5 mg を開始用量として、以下の漸増法に従い、段階的に増量する。1 日 1 回 20 mg を一定期間投与しても効果が不十分な場合は、40 mg 又は 60 mg に段階的に増量できるが、最大用量は 60 mg である。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。

1日1回20 mgまでの漸増法

用量・投与頻度	投与期間
2.5 mgを週1回投与	4週間以上
2.5 mgを週2回投与	1週間以上
10 mgを週1回投与	1週間以上
10 mgを週2回投与	1週間以上
10 mgを週4回投与	1週間以上
10 mgを1日1回投与	1週間以上
20 mgを1日1回投与	—

用法及び用量に関する注意の要約

本剤は、PKU 患者の治療経験を有する専門医が処方すること。

患者ごとの安全性を確認しながら下表に示す投与レジメンに従って徐々に増量すること（表 2.5.4.3.1.1）。本剤投与を開始する前に血中 Phe 濃度を確認しなければならない。血中 Phe 濃度は維持用量に到達するまで少なくとも 1 か月間隔でモニタリングするべきである。より高頻度（例えば毎週）のモニタリングが推奨される。維持用量に到達した後は、血中 Phe 濃度のコントロール状況を確認するため定期的にモニタリングするべきである。維持用量に到達するまで、食事由来 Phe 摂取量はできる限り一定量を維持するよう努める。

表 2.5.4.3.1.1　BMN 165 投与レジメン

	投与量[a]（皮下投与）	次の増量までの期間
導入期	1 回 2.5 mg、週 1 回	4 週間[b]
漸増期	1 回 2.5 mg、週 2 回	1 週間[b]
	1 回 10 mg、週 1 回	1 週間[b]
	1 回 10 mg、週 2 回	1 週間[b]
	1 回 10 mg、週 4 回	1 週間[b]
	1 回 10 mg、1 日 1 回	1 週間[b]
維持期[c]	1 日あたり 20 mg	12～24 週間[b]
	1 日あたり 40 mg （20 mg の PFS 製剤を 2 回連続投与）[d]	16 週間[b]
	1 日あたり 60 mg （20 mg の PFS 製剤を 3 回連続投与）[d]	推奨する最高用量

PFS：充填済み注射器
a：血中フェニルアラニン濃度が 30 µmol/L 未満の場合、食事由来タンパク質摂取量を適切に増量し、必要に応じて BMN 165 を減量する。
b：BMN 165 に対する忍容性に応じて、漸増までの期間を延長する場合もある。
c：維持用量は血中フェニルアラニン濃度が 360 µmol/L 以下となるように患者ごとに調整する。
d：1 日用量の投与に複数回の注射が必要な場合、同じ時間帯に同時に注射を行い、1 日の中で分割して注射をしないこととする。それぞれの注射部位は 5 cm 以上離すこととする。

目標とする血中 Phe 濃度は公表されているガイドライン（日本先天代謝異常学会「新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン 2019」）に従って決定する。血中 Phe 濃度が目標濃度に低下するまでの時間には患者ごとにばらつきがある。投与開始から 48 週時点で本剤の最高用量である 60 mg/日を投与しても十分な効果がみられないときは投与を中止する。

漸増期又は維持期に患者の血中 Phe 濃度が 30 µmol/L に低下することがある。血中 Phe 濃度が 30 µmol/L に低下した場合は、食事由来タンパク質摂取量を血中 Phe 濃度が回復するまで増量するとともに、必要に応じて BMN 165 を減量すること。適切な量の食事由来タンパク質摂取にもかかわらず低フェニルアラニン血症がみられる患者では、BMN 165 の減量が最も効果的な対応である。

急性全身性過敏症反応の可能性があるため、導入期及び漸増期の各用量の投与前に前投与が必要である（一定の維持用量で血中 Phe 濃度が目標濃度を達成するまで）。解熱鎮痛剤の投与の有無にかかわらずヒスタミン H1 受容体拮抗薬と H2 受容体拮抗薬の前投与について患者に説明する。維持期には BMN 165 に対する患者の忍容性に基づき、以降の投与での前投与の使用を再検討することができる。

BMN 165 の初回投与前に、患者に急性全身性過敏症反応の徴候及び症状について説明し、事象が発現した際に直ちに医療処置を求めること、及びアドレナリンのオートインジェクター又はプレフィルドシリンジ／ペンを適切に使用する方法を説明する。

BMN 165 投与中は常にアドレナリンの投与デバイスを携帯するように患者に指示する。自己注射を開始する時は、専門の医療従事者の監督下で実施し、少なくとも 60 分間は注意深く経過を観察すること。

患者の自己注射による治療の少なくとも最初の 6 か月間は、各投与時にオブザーバーが投与後少なくとも 60 分間立ち会う。オブザーバーの定義を以下に示す。

- BMN 165 投与中及び投与後に患者と一緒にいることができる者
- 急性全身性過敏症反応の徴候及び症状を認識することができる者
- 必要に応じて、緊急医療サポートを要請し、アドレナリン投与ができる者

BMN 165 投与 6 か月後にオブザーバーの必要性を再度検討する。

自己注射の開始前に専門の医療従事者は以下の項目を実施すること。

- 患者を教育し、患者が本剤の適切な自己投与が可能であるかを判断する。
- オブザーバーが急性全身性過敏症反応の徴候と症状を認識し、事象が発現した際に直ちに医療処置を求めるようにオブザーバーを教育する。また、適切なアドレナリンの投与方法を教育する。

重度の全身性過敏症反応（例：血清病、血管浮腫）又は軽度から中等度の急性全身性過敏症反応の再発時には、患者は直ちに医療処置を求めるとともに、本剤の使用を中止しなければならない。処方医は、初回の軽度から中等度の急性全身性過敏症反応の消失後に本剤を再投与する場合は、リスクとベネフィットを考慮する必要がある。

過敏症反応後の投与再開時には、急性全身性過敏症反応の管理が可能である専門の医療従事者の監督下で前投与を行い、本剤を投与しなければならない。処方医は、前投与を継続するか又は前投与の再開を検討する必要がある。

2.5.4.3.2　投与レジメンの設定根拠

BMN 165 臨床開発プログラムでは幾つかの導入／漸増投与レジメンを検討した。海外第 3 相試験に採用した導入／漸増／維持投与レジメンによって早期の有効性が認められた I/T/M 集団（285 例）での血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 以下に低下するまでの期間の中央値（95% CI）は 8.2 か月（6.3～11.1 か月）であった。また、有害事象のために BMN 165 の投与を中止した被験者の割合は 15.4%であり、理由を問わない中止の割合は 37.5%であった。全体的には有害事象の重症度は軽度又は中等度であり、治療を必要としなかった。ほとんどの被験者は BMN 165 の投与継続が可能であり、長期的に大幅な血中 Phe 濃度低下が得られ、その大半は推奨される血中 Phe 濃度の目標値である 600 µmol/L 以下に低下した。

165-305 試験では、米国の治療ガイドラインに従って、目標とする血中 Phe 濃度を被験者の年齢又は性別にかかわらず 360 µmol/L 以下とした。その後、日本の治療ガイドラインが改訂され、血中 Phe 濃度の目標値が 600 µmol/L 以下から 360 µmol/L 以下に変更された（日本先天代謝異常学会「新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン 2019」）。投与頻度は、漸増

期に連日投与まで徐々に増やした。165-305 試験パート 1 で導入期の投与を完了した被験者は、血中 Phe 濃度の低下に応じた維持用量（20 又は 40 mg/日）に向けて用量を漸増した。20 mg/日を 24 週間投与しても血中 Phe 濃度が 360 µmol/L を超える場合は 40 mg/日に増量することができた。165-301 及び 165-302 試験の有効性、安全性及び免疫原性の結果は、24 週間の 20 mg/日投与で血中 Phe 濃度のコントロールが不良な患者に対して、有害事象の発現リスクを最小限に抑えながら 40 mg/日に増量することの妥当性を支持した。

BMN 165 の申請用法・用量では、BMN 165 2.5 mg を週 1 回、4 週間皮下投与する。導入期に忍容性が確立された後、患者の安全性を確認しながら血中 Phe 濃度の目標値（最新の目標値は 360 µmol/L 以下）でコントロールできる維持用量まで徐々に増量する。漸増期には、各用量から次の用量に増量するまでに 1 週間空ける必要がある。維持用量は、各患者での安全性と食事由来タンパク質摂取量に応じて患者ごとに調整する必要がある（表 2.5.4.3.1.1）。

BMN 165 投与を継続できた被験者では、72 か月まで血中 Phe 濃度の低下が維持された。BMN 165 の効果がみられなかった少数の被験者（試験中止例 26 例中 18 例）又は有害事象のために投与中止に至った被験者（投与中止例 42 例中 30 例）の大半は、投与開始後 6 か月以内に中止しており［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.4.5.3、Table 2.7.4.4.6.3］、長期投与時の有効性は検討しなかった。

申請用法・用量を支持する詳細な有効性データは 2.7.3.6.3 に示した。

2.5.4.4　効果の持続、耐薬性

衰弱性かつ希少性の疾患を有する患者では長期的な治療が必要なため、長期投与での有効性を検討することが重要である。BMN 165 の長期投与データは PAL-003 及び 165-302 試験で評価しており、本申請資料中に示した。BMN 165 は現在までに計 353 例（MD 集団と 165-305 試験の合計）の被験者に投与され、総曝露量は 1074.8 人年であった（2.7.4、表 2.7.4.1.2.1.1）。ただし、安全性の概要と有効性の概要に示した総曝露量について、安全性の概要では 165-302 試験での 8 週間のプラセボ投与期間も含めた値を示しているため、有効性の概要とはわずかな差異がある。MD 集団（341 例）での投与期間の平均値（SD）は 37.34（26.47）か月であり（2.7.3.7.1）、I/T/M 集団（285 例）では 33.42（21.63）か月であった。I/T/M 集団では、BMN 165 の投与期間が 12 か月以上の被験者は全体の 73.3%（209/285 例）、24 か月以上は全体の 63.5%（181/285 例）、36 か月以上は全体の 56.1%（160/285 例）であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.2.1］。

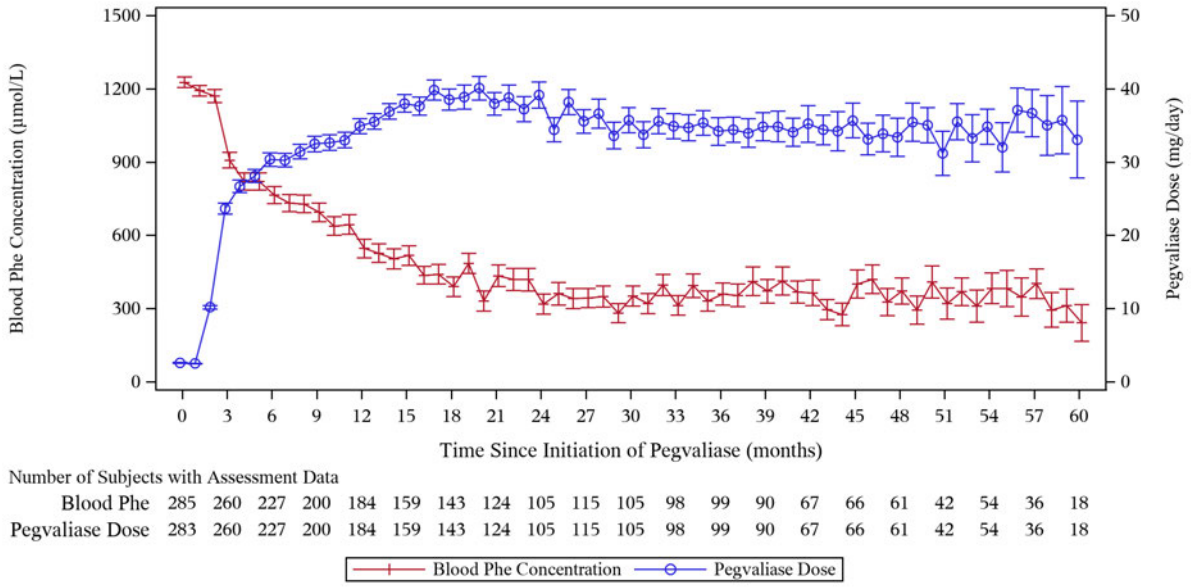
全ての被験者に ADA が発現したが、BMN 165 の長期投与期間中の血中 Phe 濃度の低下は ADA 発現の有無にかかわらず一貫して認められた。BMN 165 の長期投与に伴って ADA の抗体価は減少又は一定であり、用量の増加と抗体価の上昇との間に関連は認められなかった。免疫原性に関する詳細は 2.7.2 及び ISI（5.3.5.3.3）に示した。

I/T/M 集団での血中 Phe 濃度は BMN 165 投与期間の長期化に伴って低下する傾向がみられた。血中 Phe 濃度低下による新たな安全性の問題はみられず、5 年間持続した［ISS（5.3.5.3.5）

Table 2.7.4.3.3、PAL-003 試験 CSR（5.3.5.2.4）］。同様の結果は、LOCF を用いて治験薬の投与中止に至った被験者のデータを補完した感度分析でも示された［ISE（5.3.5.3.2）Figure 2.7.3.3.1.1bi、Table 2.7.3.3.1.1b］。また、血中 Phe 濃度が 600 又は 360 µmol/L 以下に低下した被験者の割合も同程度で維持された［ISE（5.3.5.3.2）Figure 2.7.3.3.5.2.7、Figure 2.7.3.3.5.3.7］。

I/T/M 集団での BMN 165 長期投与時の血中 Phe 濃度の低下は、BMN 165 の用量の安定化と時間的に一致していた。このことは、BMN 165 投与に忍容性のある被験者では ADA 発現の有無にかかわらず、血中 Phe 濃度を維持するために BMN 165 の用量を段階的に増やす必要がないことを示している。BMN 165 の用量と血中 Phe 濃度の推移を図 2.5.4.4.1 に示す。

図 2.5.4.4.1　血中フェニルアラニン濃度の平均値（標準誤差）及び BMN 165 の用量の推移（I/T/M 集団、285 例）



I/T/M：導入／漸増／維持、Phe：フェニルアラニン
I/T/M 集団には、親試験（165-205 又は 165-301 試験）で導入／漸増／維持投与レジメンに従って BMN 165 投与が開始された全ての被験者を含めた。165-302 試験のパート 2（無作為化治療中止試験）でプラセボ群に無作為化割付けされた被験者から得られた Phe データは除外した。
出典：ISE（5.3.5.3.2）Figure 2.7.3.3.2

BMN 165 長期投与時の結果から、持続的な血中 Phe 濃度のコントロールが ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアや PKU-POMS 錯乱下位尺度スコアの改善と関連することが示された（2.7.3.4.2.5）。

BMN 165 投与による持続的かつ一貫した血中 Phe 濃度低下は、PKU 患者にみられる様々な深刻な症状に対して BMN 165 がベネフィットを提供できることを示唆している。

2.5.4.5　特別な患者集団での有効性

I/T/M 集団を対象にベースライン特性（性別、年齢、BMI 及びベースラインの ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコア）別に血中 Phe 濃度低下に対する効果、並びに ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコア及び PKU-POMS スコアの改善効果の違いを検討した。

本解析の結果、いずれのベースライン特性のカテゴリでも、BMN 165 投与によって血中 Phe 濃度は大幅かつ持続的に低下した（2.7.3.4.3）。16～18 歳未満の被験者は 12 例（うち 11 例は 165-301 試験）であり、16～18 歳未満での有効性の要約は 2.7.3 の表 2.7.3.4.3.1 に示した。

2.5.4.6　有効性のまとめ

包括的な有効性データは、BMN 165 投与による安定かつ持続的な血中 Phe 濃度の意義のある低下を一貫して示し、不注意及び気分症状の改善にも関連することを示した。以上から、現在の治療法では血中 Phe 濃度のコントロールが不十分（360 µmol/L 超）な 16 歳（米国及び日本では 18 歳）以上の PKU 患者に対して BMN 165 投与は全体的に良好なベネフィットーリスクバランスをもたらし、さらに低年齢層の PKU 患者でも同様に BMN 165 のベネフィットを享受できることが期待される。

BMN 165 の臨床試験を通して、血中 Phe 濃度の意義のある低下を得るために必要な BMN 165 の用量は被験者によってばらつきが大きかった［ISE（5.3.5.3.2）Table 2.7.3.3.1.2.1］。この用量のばらつきは、ADA 反応とそれに続く免疫介在性クリアランスによる影響であると考えられた［ISI（5.3.5.3.3）］。BMN 165 の用量と免疫応答の傾向は認められたが、ADA の抗体価を含め、意義のある血中 Phe 濃度低下を得るために必要な BMN 165 の用量を予測できる因子は特定できなかった。

BMN 165 の臨床的有効性は、ベースラインの血中 Phe 濃度が 600 µmol/L を超える PKU 患者 355 例を対象とした海外臨床試験 8 試験で一貫して示された。MD 集団での BMN 165 の総曝露量は 1056.7 人年、最長投与期間は 112.3 か月（約 9.4 年）、平均投与期間（SD）は 37.34（26.47）か月であった。また、60 か月（5 年）以上にわたって BMN 165 投与を受けた 56 例（16.4%）では持続的な血中 Phe 濃度低下が認められた。165-305 試験で導入／漸増／維持投与レジメンに従って BMN 165 を投与した結果、52 週時及び 104 週時まで BMN 165 投与を完了した血中 Phe 濃度コントロール不良の日本人症例の結果では、いずれも海外試験と同様に血中 Phe 濃度に対する有効性が認められた。

2.5.5　安全性の概括評価

BMN 165 の臨床的安全性は、最大 60 mg/日までの BMN 165 投与を受けた海外 7 試験（PAL-001、PAL-002、PAL-004、165-205、PAL-003、165-301 及び 165-302 試験）の 355 例及び国内 1 試験（165-305 試験）の 12 例の結果に基づき評価した。日本人患者を対象とした実施中の 165-305 試験については、52 週時及び第 2 回中間解析までの結果を、海外第 2 相及び第 3 相試験の全体的な結果と比較評価した。

臨床的安全性評価では、BMN 165（最大用量 60 mg/日）の長期安全性を包括的に評価し、曝露量で調整した発現率（以下、発現率）は BMN 165 の各維持用量（20、40 及び 60 mg/日）で同程度であった。

酵素置換療法で予測されたとおり、BMN 165 の臨床試験では全ての被験者で BMN 165 に対する免疫応答が認められた。この結果と BMN 165 による過敏症 AE の発現が顕著かつ経時的に変化することから、BMN 165 に対する免疫応答を性質及び成熟過程の観点から評価する必要性があることが裏付けられた。全ての BMN 165 の臨床試験で免疫原性の包括的評価を実施した結果、BMN 165 に対する免疫応答の性質が十分に特徴付けられ、過敏症反応は主に時間経過とともに発達する III 型アレルギーの機序で起こることが示唆された。

BMN 165 臨床開発プログラムで報告された臨床的に最も重要な III 型過敏症は急性全身性過敏症反応であった。したがって、本項では治験薬と関連のある過敏症 AE について記述する。報告された他の臨床的に重要な III 型過敏症事象は、血管浮腫及び血清病であった。関節痛、全身性皮膚反応及び ISR（機械的損傷又は局所的な炎症に関連する事象を含む）も III 型アレルギーの機序で生じた過敏症の徴候である可能性がある。

薬物特異的 IgE が検出されなかったこと、さらに臨床所見や臨床検査所見などを踏まえて、過敏症 AE は主に III 型アレルギーの機序で起こることが裏付けられた（Larimore 2019、Hausmann 2019）。IgE 介在性 I 型過敏症は症状がより重症であることが多いことから、この機序の違いは重要である。IgE 介在性の過敏症反応の場合、再投与によって急激に反応し、重度の転帰を伴うアナフィラキシー症状が誘発される可能性がある。IgE 介在性アナフィラキシーの場合は発現までの速さと反応の大きさに加えて、アドレナリン投与を含む医学的治療を施す時間が足りないといった理由で患者が死に至る可能性がある。

一方の III 型過敏症では、主に免疫複合体の形成及び補体活性化に関連する有害事象が発現する。III 型の機序ではヒスタミンが放出されるため、IgE 介在性アナフィラキシーに類似した急性全身性過敏症反応が発現する可能性があるが一般的に軽度で自然に治癒することが多い。このことは I/T/M 集団で認められた 25 件の急性全身性過敏症反応の臨床症状とも一致しており、I/T/M 集団では死亡の報告はなく、挿管又は昇圧剤の静脈内投与を必要とした被験者もいなかった。

III 型過敏症の他の特徴として再投与後に同様の反応が再発することなく投与を継続できることが挙げられる。古典的 IgE 介在性アナフィラキシーでは、アレルゲンにより誘導された肥満細胞上の高密度 IgE 結合部位の架橋によって顆粒性メディエータが爆発的に放出され、特に再投与

時に生命を脅かす可能性のある臨床症状を引き起こす。対照的に、非 IgE 介在性アナフィラキシー反応は IgE 介在性アナフィラキシー反応よりも症状及び転帰が軽度であり（Aun 2014）、再投与時の症状は軽度であるか、全くみられない（Doessegger 2015）。

急性全身性過敏症反応の主な機序が III 型過敏症であることには、ある程度の安心感が得られるが、BMN 165 の長期投与により CIC を介した組織障害が引き起こされる可能性がある。臨床試験では免疫複合体を介した末端器官障害や潜在的な免疫複合体疾患に関連する事象の臨床的徴候は認められなかった。しかし、組織障害に至る免疫複合体形成の合併症は BMN 165 の重要な潜在的リスクである。治験依頼者は皮膚血管炎、心筋梗塞、脳卒中及び腎血管疾患などの潜在的なリスク因子である血管炎、並びに漿膜炎や糸球体腎炎に至る可能性のある他の CIC 機序による事象をこれまでに評価しており、今後も継続して評価する予定である。

2.5.5.1　安全性の評価項目

BMN 165 の安全性は、有害事象の発現割合、発現率、重篤性、治験薬との因果関係（治験責任医師の判断）及び重症度によって評価した。有害事象は、発現時期別［治療早期（投与開始後 6 か月以内）、治療後期（投与開始から 6 か月超）］、投与期（導入期／漸増期及び維持期）及び有害事象発現時の用量カテゴリ別に解析した。

また、非臨床及び臨床データから得られた所見、PKU 患者での潜在的な安全性上の懸念並びに有識者及び規制当局からの助言に基づき、特定の有害事象を特に注目すべき有害事象又は臨床的に重症な有害事象に指定した。特に注目すべき有害事象の一覧は 2.7.4.2.3.1 に示した。特に注目すべき有害事象及び臨床的に重症な有害事象は統計解析計画書（SAP）［ISS SAP（5.3.5.3.5）Appendix 1］に事前に定義したが、その他に一部の事象を規制当局の助言［Supplemental analysis for Global Dossier（5.3.5.3.6）］に基づき追加で指定した。

治験依頼者による内部評価及び外部専門医の助言に基づき、臨床検査結果では持続的な上昇を示し、長期の免疫複合体形成による組織障害を示唆する可能性のあるパラメータを評価した。これには、肝臓、腎臓、血液（貧血、血小板減少症など）の検査及び連続した 2 時点における高感度 C-反応性タンパク（hsCRP）の結果から示唆される炎症の徴候についての評価も含まれた。安全性の統合解析では、以下の臨床検査項目のデータを統合した。

血液学的検査	生化学検査	尿検査	その他の臨床検査
白血球、好中球、好塩基球、好酸球、ヘモグロビン	ALT、AST、GGT、総ビリルビン、クレアチニン、BUN、CPK	微量アルブミン、UACR	ESR、hsCRP、補体第 3 成分、補体第 4 成分

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、BUN：血中尿素窒素、CPK：クレアチンホスホキナーゼ、ESR：赤血球沈降速度、GGT：γ-グルタミルトランスフェラーゼ、hsCRP：高感度 C-反応性タンパク、UACR：尿中アルブミン／クレアチニン比

さらに、BMN 165 投与を受けた一部の被験者から得られた経時的な血清検体を用いて血清シスタチン C（CysC）濃度による腎機能を後ろ向きに評価した。

治験責任医師によって特定された臨床的に重要な臨床検査値異常は有害事象として報告した。バイタルサイン及び心電図検査の結果は統合しなかった。

免疫原性試験はバリデートした免疫原性分析法を用いて実施した。評価した免疫原性項目は、抗 PAL IgG、抗 PAL IgM、抗 PEG IgG、抗 PEG IgM、TAb、NAb、抗 PAL-PEG IgE、抗 PAL IgE、CIC IgG、CIC IgM 及び IgG4 であった。第 2 相試験では一部のパラメータを評価しなかったが、第 3 相試験では全てのパラメータを評価した。

2.5.5.2　特定の有害事象モニタリングのための特別なアプローチ

急性全身性過敏症反応を含む過敏症反応は BMN 165 投与に関連しているため、治験依頼者は 2014 年 5 月 7 日に第 3 相試験でリスク最小化策を導入した。導入期／漸増期には各治験薬投与の約 2～3 時間前にヒスタミン H1 受容体拮抗薬及び H2 受容体拮抗薬、さらに忍容性が認められる場合は解熱剤の前投与を必須とし、BMN 165 を自己投与する被験者には BMN 165 初回投与から 16 週間までは訓練を受けたオブザーバー（CSR 上では「適格な成人」とした）が立会うこととした。その他の改訂として、導入期／漸増期が 14 週間から 26 週間に延長され、過敏症 AE を管理しながら時間的余裕をもって目標用量に到達できるようにし、被験者及び指名されたオブザーバーに対して、アナフィラキシーエピソードの臨床症状の認識に関する訓練を行い、被験者にはエピソード発現時に使用するアドレナリン注射器 2 本を供給した。

リスク最小化策を導入後、第 3 相試験では治験薬の投与中止及び重篤な急性全身性過敏症反応の発現率が導入前の 0.215 件/人年から導入後には 0.054 件/人年に低下した［165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）10.4.3.5.1.1 項］。これらのリスク最小化策は日本の添付文書（案）及び医薬品リスク管理計画書（RMP）（案）にも記載している。また、リスク最小化策は欧州製品概要に記載されており、米国の Palynziq（BMN 165 の販売名）のリスク評価及びリスク評価・リスク緩和戦略（REMS）プログラムにも通知された。

添付文書（案）に記載したリスク最小化策では、投与開始から少なくとも最初の 6 か月間は訓練を受けたオブザーバー（適格な成人）が投与後 1 時間にわたって立会うこととした。この 6 か月という期間は、重度の急性全身性過敏症反応が最も高頻度に発現する期間でもあった。導入期及び漸増期には、ヒスタミン H1 受容体拮抗薬及び H2 受容体拮抗薬、さらに可能な場合は解熱剤による前投与を必須とした。

2.5.5.3　安全性の結果

安全性の検討及び解析には、安全性解析対象集団（2.5.4.1.5 で定義）ではなく I/T/M 集団及び MD 集団の結果を用いた。I/T/M 集団は添付文書（案）（1.8.1）に記載する投与レジメンに最も近い投与方法を用いたため、臨床的に最も重要な解析対象集団とみなされた。より包括的な評

価が必要な解析には MD 集団の結果を用いた。全体として、MD 集団と I/T/M 集団の結果に顕著な差は認められなかった。

2.7.4.1.1.6.1 にも記載したように、安全性の解析中にデータ及び出力帳票の不整合が明らかとなった。安全性統合解析ではデータベースのエラーを修正しなかったが、データエラーを検討した結果、本申請資料のデータセット及び解析に統合しても安全性に関する全体の結論は変わらないことが確認された。

また、日本人での結果が海外第 2 相及び第 3 相試験での結果と同様であることを示すため、I/T/M 集団及び MD 集団の結果を 165-305 試験のデータとそれぞれ統合し、曝露状況、有害事象の発現割合及び臨床検査値異常の発現割合を解析した。総合しなかった 165-305 試験のデータは記述的に要約した。なお、165-305 試験の個別の要約には 52 週時及び第 2 回中間解析までに得られたデータを用いたのに対し、統合解析には BMN 165 最終投与後 30 日までのデータを用いた。したがって、165-305 試験の中間 CSR と統合解析で示す有害事象の要約表には、わずかな違いがある可能性がある（詳細は 2.7.4.1.1.5 参照）。I/T/M 集団又は MD 集団（該当する場合は 165-305 試験を含む）の統合解析では、以下のデータを示した。

- 曝露状況（165-305 試験を含む MD 集団及び I/T/M 集団）
- 被験者の内訳（MD 集団及び I/T/M 集団、165-305 試験の要約）
- 基本語（PT）、治験薬との因果関係（治験責任医師の判断）及び有害事象共通用語規準（CTCAE）グレード別のよくみられた有害事象（165-305 試験を含む I/T/M 集団）
- 死亡及び重篤な有害事象（MD 集団及び I/T/M 集団）、治験薬の投与中断又は減量に至った有害事象（I/T/M 集団）並びに治験薬投与及び試験の中止に至った有害事象（MD 集団及び I/T/M 集団）。それぞれに 165-305 試験の要約も含めた。
- 特に注目すべき有害事象及び臨床的に重要な有害事象（165-305 試験を含む I/T/M 集団）
- 注目すべき臨床検査値異常（MD 集団及び I/T/M 集団、165-305 試験を含む I/T/M 集団）

安全性統合解析に含めた解析対象集団の定義を 2.7.4.1.1.4 に示し、親試験及び解析対象集団ごとの被験者データ統合の概要を 2.7.4 の図 2.7.4.1.1.4.1 に示した。

165-302 試験の RDT 中に投与されたプラセボ期間（8 週間）は、プラセボへの切替前の BMN 165 投与によって有害事象が持ち越される可能性があるため、治療中と見なし、安全性の概要に含めた。その結果、有効性の概要と比較して、安全性の概要では総曝露期間がわずかに長い。

安全性の解析は、有害事象の発現割合、発現率、重症度（治験責任医師が試験ごとの CTCAE バージョンに基づき評価）、重篤度及び治験薬との因果関係（治験責任医師の判断）によって評価した。有害事象の解析は、親試験、発現時期（6 か月以下：治療初期、6 か月超：治療後期）、投与期（導入期／漸増期／維持期）及び有害事象発現時の用量カテゴリ別にグループ化して実施した（2.7.4.1.1.5.3）。実施した解析方法は 2.7.4.1.1.6 に示した。

用量カテゴリ別の有害事象の発現割合及び曝露量と免疫応答との関係を 2.5.5.4 に、投与期（導入期／漸増期及び維持期）別の有害事象の発現率を 2.5.5.4.2 に、リスク最小化策を導入後の有効性を 2.5.5.5 に、治験依頼者による副作用の評価を 2.5.5.6 に示した。

2.5.5.3.1　曝露状況

MD 集団（341 例）での BMN 165 総曝露量は 1056.7 人年［ISE（5.3.5.3.2）Table 2.7.3.2.2.3］、投与期間の平均値は約 37 か月間であった。この曝露量には 165-302 試験での 8 週間のプラセボ投与期間も含まれている安全性で示している曝露量とはわずかな差異がある。そのうち 60 mg/日の投与期間が 6 か月以上であった被験者は 76 例、1 年以上が 58 例、2 年以上が 38 例、3 年以上が 16 例であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.2.6］。I/T/M 投与レジメンに従って BMN 165 投与を受けた 285 例（統合安全性解析で特に注目した）での BMN 165 総曝露量は 789.4 人年［ISE（5.3.5.3.2）Table 2.7.3.2.2.3］、投与期間の平均値（SD）は 33.42（21.63）か月であった［ISE（5.3.5.3.2）Table 2.7.3.2.2.1］。I/T/M 集団では、105 例が 60 mg/日以上の用量で BMN 165 投与を受け、その総曝露量は 113.0 人年［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.3.2］、投与期間の平均値（SD）は 12.9（15.6）か月であった［ISE（5.3.5.3.2）Table 2.7.3.2.2.1］。

I/T/M 集団での BMN 165 総曝露量 789.4 人年のうち、18.4 人年は導入期、277.6 人年は漸増期、488.8 人年は維持期であった［ISE（5.3.5.3.2）Table 2.7.3.2.2.3］。I/T/M 集団のうち、BMN 165 の投与期間が 1 年以上であった被験者は 209 例（73.3%）、3 年以上が 160 例（56.1%）及び 5 年以上が 26 例（9.1%）であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.2.1］。

165-305 試験では、12 例が I/T/M 投与レジメンに従って BMN 165 投与を受け、パート 1（52 週時まで）での最大用量は 40 mg/日であった。12 例全例が導入期及び漸増期を完了し、11 例が 52 週にわたって BMN 165 投与を受けた。165-305 試験での総曝露量は 13.7 人年であった。I/T/M 集団と 165-305 試験を統合した 297 例での総曝露量は 807.3 人年であり、そのうち 19.1 人年が導入期、289.1 人年が漸増期、494.4 人年が維持期であった［ISS（5.3.5.3.5）ISS Table 2.7.4.4.1.1.2.1、Table 2.7.4.6.2.16.2］。

2.5.5.3.2　被験者の内訳

試験及び投与中止の主な理由を含む全体の被験者の内訳は 2.7.4 の 2.7.4.1.3 に示した。MD 集団では、341 例中 129 例（37.8%）が BMN 165 を早期に投与中止した。治験薬の投与中止の主な理由は、有害事象［46 例（35.7%）］、被験者自身の判断［41 例（31.8%）］、医師による判断［15 例（11.6%）］及び追跡不能［13 例（10.1%）］であった。I/T/M 集団では、285 例中 107 例（37.5%）が BMN 165 を早期に投与中止した。治験薬の投与中止の主な理由は、MD 集団と同様であった。有害事象のために治験薬投与を中止した被験者の多くは最終的には試験の中止に至ったが、一部の被験者は再投与を行わずに追跡調査を継続した。治験薬投与の中止に至った有害事象及び試験の中止に至った有害事象は 2.7.4.2.2.4 で検討した。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、全ての有害事象の発現割合が最も高い時期でもある投与開始後 6 か月以内が 10.5%と高く、投与開始から 6 か月超の発現割合は 5.2%であった。重篤な有害事象によっ

て治験薬の投与中止に至った割合もこれと同様の傾向であり、投与開始後 6 か月以内が 3.9%、投与開始から 6 か月超が 2.2%であった。投与開始から 2 年経過後に有害事象又は重篤な有害事象によって試験又は治験薬の投与を中止した被験者はいなかった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.3.3］。

165-305 試験では、12 例中 2 例が同意撤回により試験を中止した。1 例は 28 週時に中止（投与中止は 24 週時）しており、試験中止前は維持期として 20 mg/日の BMN 165 投与を受けていた。もう 1 例は維持用量として 40 mg/日の BMN 165 投与を受けていたが、90 週時（パート 2）に試験を中止した。試験中止理由は引っ越し（治験実施医療機関から遠すぎる）によるものであった。165-305 試験で中止率は、I/T/M 集団（285 例）の結果よりも低いが、これは 165-305 試験の被験者が少なかったことによると考えられる。

2.5.5.3.3　発現頻度、治験薬との因果関係及び重症度別の有害事象の概要

2.5.5.3.3.1　比較的よくみられた有害事象

I/T/M 集団（285 例）の全例に 1 件以上の有害事象（2.7.4.2.1.2）及び治験薬と関連のある有害事象（2.7.4、表 2.7.4.2.1.1.1）が発現した。I/T/M 集団で多くみられた有害事象は、関節痛（79.6%）、注射部位反応（65.6%）、頭痛（55.4%）及び注射部位紅斑（51.9%）であった。同様に、発現率が高かった有害事象は、注射部位反応（2.56 件/人年）、関節痛（1.85 件/人年）、頭痛（1.34 件/人年）及び注射部位紅斑（0.94 件/人年）であった。I/T/M 集団で多く認められた有害事象の発現割合及び発現率は、MD 集団での結果とおおむね同様であった。I/T/M 集団で認められた有害事象はほとんどが回復［96.4%、ISS（5.3.5.3.5）Listing 2.7.4.3］し、併用治療薬によって管理可能であった。治験薬投与に対する措置は、減量が被験者の 41.8%、投与中断が 35.8%、及び治験薬の投与中止が 14.7%（42/285 例）であった。

用量カテゴリ別の解析では、高用量の BMN 165 投与と有害事象の発現割合の高さには関連性が認められなかった。I/T/M 集団での全体での有害事象発現率は、低用量時の方が高く、高用量時には低かった。この傾向は、ほとんどの有害事象で同様に認められた［2.7.4、表 2.7.4.2.1.2.3 及び ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.4.1.2.1］。この用量と発現率との関連性は、低用量の投与期間である導入期／維持期に BMN 165 に対する早期抗体反応がピークに達するため、結果として有害事象が起こりやすい時期と重なるためと考えられる（2.7.4.3.3.1）。

I/T/M 集団での発現時期別の解析では、局所性の注射部位事象を含む有害事象の大部分で、発現率は治療後期と比較して治療早期で高かった。各有害事象の発現率は、関節痛では治療早期が 7.32 件/人年、治療後期が 0.81 件/人年（以下同順）、注射部位反応はそれぞれ 10.98 件/人年及び 0.96 件/人年、注射部位紅斑はそれぞれ 4.58 件/人年及び 0.25 件/人年であった。頭痛はそれぞれ 1.64 件/人年、1.28 件/人年であり同程度であった［2.7.4、表 2.7.4.2.1.2.2、ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.4.1.3］。また、投与期（導入期、漸増期、維持期）別の有害事象発現率も、維持期（15.91 件/人年）と比較して、導入期／漸増期（34.65 件/人年）で高かった［2.7.4、表 2.7.4.2.1.1.4］。

165-305 試験では、12 例全例に 1 件以上の有害事象が発現した。比較的よくみられた有害事象の発現割合及び発現率は、全般的に I/T/M 集団（285 例）の結果と同様であったが、倦怠感の発現割合及び発現率は I/T/M 集団（285 例）（倦怠感：1.8%及び 0.01 件/人年）と比較して、165-305 試験（倦怠感：58.3%及び 0.88 件/人年）で高かった。これは日本では疲労を同義語の倦怠感で報告することが多いことによると考えられる。また、補体成分 C3 減少及び補体成分 C4 減少の発現割合及び発現率も I/T/M 集団（285 例）（補体成分 C3 減少：8.4%及び 0.05 件/人年、補体成分 C4 減少：7.4%及び 0.03 件/人年）と比較して 165-305 試験（補体成分 C3 減少及び補体成分 C4 減少：各 41.7%及び 0.37 件/人年）で高かった。

165-305 試験での投与期（導入期、漸増期、維持期）別の比較的よくみられた有害事象の発現割合は、I/T/M 集団（285 例）での結果と同様に、維持期と比較して導入期／漸増期で高かった（2.7.4.2.1.2）。

2.5.5.3.3.2　治験薬と関連のある有害事象

I/T/M 集団（285 例）の全例に 1 件以上の治験薬と関連のある有害事象が発現した。I/T/M 集団で多く認められた治験薬と関連のある有害事象（発現割合 30%超）は、関節痛［213 例（74.7%）、1.62 件/人年］、注射部位反応［187 例（65.6%）、2.55 件/人年］、注射部位紅斑［148 例（51.9%）、0.93 件/人年］、注射部位そう痒感［100 例（35.1%）、0.53 件/人年］、発疹［100 例（35.1%）、0.52 件/人年］及び注射部位内出血［90 例（31.6%）、0.43 件/人年］であった（2.7.4、表 2.7.4.2.1.3.1）。発現時期別、投与期（導入期、漸増期、維持期）別及び有害事象発現時の用量カテゴリ別の解析でも、治験薬と関連のある有害事象（発現割合 10%以上）の器官別大分類（SOC）及び PT 別の発現割合は高用量の投与時期の方が低い傾向がみられた。用量カテゴリ別の治験薬と関連のある有害事象の発現率は、20～40 mg/日未満（15.55 件/人年）、40～60 mg/日未満（9.78 件/人年）及び 60 mg/日以上（5.61 件/人年）と比較して、20 mg/日未満（25.68 件/人年）で高かった。この傾向は、治験薬と関連のある個々の有害事象でも同様に認められた。この用量と発現率との関連性は、低用量の投与期間である導入期／維持期に BMN 165 に対する早期抗体反応がピーク［抗 PEG 抗体、抗 PAL IgM 及び CIC 濃度が最高値となり、C3 及び C4 濃度が最低値となる、2.5.4.1.3 参照］に達するため、結果として過敏症事象などの有害事象が起こりやすい時期と重なるためと考えられる。

165-305 試験では、12 例全例に 1 件以上の治験薬と関連のある有害事象が発現した。比較的よくみられた治験薬と関連のある有害事象は、注射部位紅斑及び注射部位腫脹（各 83.3%）、関節痛（75.0%）、注射部位そう痒感、倦怠感、アレルギー性皮膚炎及び蕁麻疹（各 50.0%）並びに注射部位疼痛、補体成分 C3 減少及び補体成分 C4 減少（各 41.7%）であった［165-305 試験中間 CSR（5.3.5.2.6）Table 14.3.1.2.13］。投与期（導入期、漸増期、維持期）別の解析でも、治験薬と関連のある有害事象の発現割合は維持期と比較して導入期／漸増期で高かった。165-305 試験では比較的よくみられた有害事象の発現割合が高かったが、I/T/M 集団（285 例）での結果とおおむね同様であった。

2.5.5.3.3.3　重症度別の有害事象

I/T/M 集団（285 例）で認められた有害事象の大部分（99%超、18,153/18,264 件）の重症度は、軽度（グレード 1）又は中等度（グレード 2）であり、重度（グレード 3 以上）は全体の有害事象の 0.6%（111/18,264 件）であった。I/T/M 集団で比較的よくみられたグレード 3 以上の有害事象は、アナフィラキシー反応（14 例）、関節痛（12 例）、過敏症（10 例）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（3 例）及び血清病（3 例）であった。

I/T/M 集団での用量カテゴリ別の解析では、高用量と重度の有害事象の発現率との間に関連性は認められなかった。また、グレード 3 以上の有害事象を含むほとんどの有害事象カテゴリで、有害事象の発現率は用量が増加するほど低下傾向にあった。この用量と発現率との関連性は、低用量の投与期間である導入期／維持期に BMN 165 に対する早期抗体反応がピークに達するため、結果として有害事象が起こりやすい時期と重なるためと考えられる

I/T/M 集団では、全ての有害事象の発現率は導入期／漸増期（34.65 件/人年）の方が維持期（15.86 件/人年）よりも高く、グレード 1 の発現率はそれぞれ 27.73 及び 9.78 件/人年、グレード 2 の発現率はそれぞれ 6.67 及び 6.01 件/人年、グレード 3 の発現率はそれぞれ 0.23 及び 0.07 件/人年であった。発現時期別の解析では、7 件のグレード 4 の有害事象のうち、4 件は導入期／漸増期（0.01 件/人年）、3 件は維持期（0.01 件/人年）に発現し、グレード 4 の発現率には差はみられなかった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.4.1.1.11］。

165-305 試験では 12 例全例に 1 件以上の有害事象が認められ、最悪時の重症度はグレード 3 であった。グレード 2 以上の比較的よくみられた有害事象は、注射部位紅斑（5 例、41.7%）、注射部位腫脹（3 例、25.0%）、倦怠感（3 例、25.0%）、注射部位そう痒感（2 例、16.7%）、注射部位疼痛（3 例、25.0%）、発熱（2 例、16.7%）、アレルギー性皮膚炎（4 例、33.3%）、蕁麻疹（5 例、41.7%）、紅斑（2 例、16.7%）、アレルギー性そう痒症（3 例、25.0%）、関節痛（6 例、50.0%）、上咽頭炎（4 例、33.3%）及び血清病様反応（3 例、25.0%）であった。これらの有害事象の発現割合は、いずれも維持期と比較して導入期／漸増期で高かった。この結果は、I/T/M 集団での結果と同様であった。

2.5.5.3.4　死亡

BMN 165 の臨床試験を通して、死亡例の報告は 165-301 試験（第 3 相試験）の 1 例に認められた事故による感電死のみであり、治験薬との因果関係は関連なしと判断された（2.7.4.2.2.1）。本被験者（被験者番号：[redacted]-3181）の叙述は Integrated Subject Narratives（5.3.5.3.4）に示した。163-305 試験では、中間報告の時点で死亡例の報告はなかった。

2.5.5.3.5　重篤な有害事象

MD 集団及び I/T/M 集団での重篤な有害事象の全体的なプロファイル（全体での重篤な有害事象、治験薬と関連のある重篤な有害事象、グレード別の重篤な有害事象の発現割合及び発現率など）は同様の結果であった（2.7.4、表 2.7.4.2.2.2.2）。MD 集団（341 例）では、78 例（22.9%）に計 115 件の重篤な有害事象が認められた。重篤な有害事象の発現率は 0.11 件/人年であった（2.7.4、表 2.7.4.2.2.2.1）。I/T/M 集団では、65 例（22.8%）に 93 件（有害事象全体の 0.5%）の重篤な有害事象が発現し、93 件中 42 件は治験責任医師によって治験薬と関連ありと判断された。

重篤な有害事象のために、被験者の 5.6%が治験薬の投与を中止し、3.9%が試験を中止した。多く認められた治験薬と関連のある重篤な有害事象は、アナフィラキシー反応（13 例、15 件）、過敏症（7 例、7 件）、アナフィラキシー様反応（3 例、3 件）、血清病（2 例、2 件）及び稽留流産（2 例、2 件）であった。

I/T/M 集団での重篤な有害事象の発現率は、最も高用量の 60 mg/日以上が 0.05 件/人年と最も低かった（その他の用量カテゴリ：20 mg 未満/日で 0.13 件/人年、20～40 mg 未満/日で 0.15 件/人年、40～60 mg 未満/日で 0.11 件/人年）（2.7.4、表 2.7.4.2.2.2.5）。治験薬と関連のある重篤な有害事象でも、これと同様の傾向が認められた［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.5.2.2］。

I/T/M 集団での重篤な有害事象の発現率は導入期／漸増期と比較して維持期で高く、全ての重篤な有害事象の発現率はそれぞれ 0.17 及び 0.08 件/人年、グレード 1 では 0.02 及び 0.01 件/人年未満、グレード 2 では 0.04 及び 0.03 件/人年、グレード 3 では 0.10 及び 0.04 件/人年であった。発現時期別の解析では、7 件のグレード 4 の重篤な有害事象のうち、4 件は導入期／漸増期（0.01 件/人年）、3 件は維持期（0.01 件/人年）に発現し、グレード 4 の発現時期別の発現率には差はみられなかった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.4.1.1.12］。

165-305 試験ではパート 1 の 52 週時までに 12 例中 1 例に重篤な有害事象（グレード 2 の上咽頭炎）が認められ、本被験者は本事象のために入院した。本事象は、治験責任医師によって BMN 165 と関連なしと判断された。また、パート 2 の中間解析（第 2 回）のデータカットオフまでに、さらに 2 例のグレード 3 の重篤な有害事象が発現した。1 例には出血性腸憩室炎及び転倒が認められ、いずれも治験責任医師によって BMN 165 と関連なしと判断された。もう 1 例にはアレルギー性関節炎が認められ、治験責任医師によって BMN 165 と関連ありと判断された。

2.5.5.3.6　治験薬の投与中断及び減量に至った有害事象

I/T/M 集団（285 例）では、102 例（35.8%）に投与中断に至った有害事象（2.7.4、表 2.7.4.2.2.3.1）、119 例（41.8%）に治験薬の減量に至った有害事象（2.7.4、表 2.7.4.2.2.3.2）が認められた。多く認められた治験薬の投与中断に至った有害事象は、関節痛（34 例、11.9%）、蕁麻疹（12 例、4.2%）、発疹（10 例、3.5%）、嘔吐及び過敏症（各 9 例、3.2%）であった（2.7.4、表 2.7.4.2.2.3.1）。多く認められた治験薬の減量に至った有害事象は、ICH 国際医薬用語集

（MedDRA）PT のアミノ酸濃度減少に該当する低フェニルアラニン血症（56 例、19.6%）、関節痛（39 例、13.7%）及び蕁麻疹（10 例、3.5%）であった（2.7.4、表 2.7.4.2.2.3.2）。

I/T/M 集団での用量カテゴリ別の解析では、治験薬の投与中断に至った有害事象の発現率は、最も低用量の 20 mg/日未満で最も高く（0.83 件/人年）、用量が高くなるほど低下した（20～40 mg/日未満：0.41 件/人年、40～60 mg/日未満：0.26 件/人年、60 mg/日超：0.22 件/人年）［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.4.4.2］。同様に、用量カテゴリ別の治験薬の減量に至った有害事象の発現率も、最も低用量の 20 mg/日未満で最も高く（0.57 件/人年）、用量が高くなるほど低下した（20～40 mg/日未満：0.55 件/人年、40～60 mg/日未満：0.30 件/人年、60 mg/日超：0.13 件/人年）［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.4.3.2］。

I/T/M 集団での発現時期別の解析では、治験薬の投与中断に至った有害事象の発現率は、治療後期の全体（0.17 件/人年）及び細分化した区分（6 か月超 1 年以内：0.40、1 年超 2 年以内：0.24、2 年超 3 年以内：0.09 及び 3 年超：0.06）と比較して、治療早期（1.65 件/人年）で高かった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.4.4.3］。同様に、発現時期別の治験薬の減量に至った有害事象の発現率も、治療後期の全体（0.22 件/人年）及び細分化した区分別（6 か月超 1 年以内：0.26、1 年超 2 年以内：0.30、2 年超 3 年以内：0.22 及び 3 年超：0.11）と比較して、治療早期（1.26 件/人年）で高かった［ISS（5.3.5.3.5）2.7.4.4.3.3］。

165-305 試験では、7 例が有害事象のために治験薬の投与中断又は減量に至った。導入期／漸増期（2.5 mg/週を投与中）に 5 例が 17 件の有害事象のために治験薬の投与中断に至った。治験薬の投与中断に至った有害事象は、主に注射部位紅斑、注射部位そう痒感又は関節痛であった。1 例では、維持期に 10 件の治験薬の投与中断に至った有害事象が認められ、その多くの有害事象の SOC は「皮膚および皮下組織障害」（6/10 件）であり、その他は「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「免疫系障害」（各 2/10 件）であった。52 週以降のパート 2 では、治験薬の投与中断に至った有害事象が追加で 2 件発現した。うち 1 件（PT：転倒）は 10 mg/日の BMN 165 投与中の被験者で発現した。残りの 1 件（PT：アレルギー性関節炎）は 60 mg/日で BMN 165 投与中の被験者で発現した。

3 例が有害事象のために治験薬の減量に至った。有害事象の内訳は、2 例が低フェニルアラニン血症、1 例がアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（フェニルアラニン低値に併発）であり、いずれも維持期に認められた。

治験薬の投与中断及び減量に至った有害事象はいずれも非重篤、重症度は軽度又は中等度であり、治験責任医師によって治験薬と関連ありと判断された。転帰はいずれも回復であった。

165-305 試験でのこの結果は、全般的に I/T/M 集団（285 例）での結果と同様であった。

なお、本試験期間中に 1 例は、被験者及び被験者の女性パートナーが妊娠を希望したため、63 週時に治験薬投与を中断した。

2.5.5.3.7　試験又は治験薬の投与中止に至った有害事象

MD 集団及び I/T/M 集団での試験又は治験薬の投与中止に至った有害事象の全体的な発現割合及び発現率は、いずれも同程度であった。全体として、MD 集団では 46 例（13.5%）が有害事象のために治験薬の投与中止に至り、28 例（8.2%）が有害事象のために試験中止に至った。I/T/M 集団では、42 例（14.7%）が有害事象のために治験薬の投与中止に至り、26 例（9.1%）が有害事象のために試験中止に至った［表 2.7.4.2.1.1.1、ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.4.5.1 及び Table 2.7.4.4.6.1）。また、165-301 試験では 3 例が有害事象のために治験薬の投与中止に至り、1 例が有害事象のために試験中止に至ったが、本事象は臨床データベースに記録されなかったため、有害事象の発現割合及び発現率の集計には含まれなかった。詳細は Errata Memo for BLAs（5.3.5.3.7）に示した。

MD 集団で多く認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、関節痛（11 例、3.2%）及びアナフィラキシー反応（9 例、2.6%）であった。この 9 例に発現したアナフィラキシー反応の重症度は、いずれもグレード 3 以上であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.4.5.1］。I/T/M 集団でも同様に、多く認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、関節痛及びアナフィラキシー反応（各 9 例、3.2%）であった。

MD 集団で多く認められた試験中止に至った有害事象は、アナフィラキシー反応（5 例、1.5%）、関節炎（4 例、1.2%）、蕁麻疹及び注射部位反応（各 3 例、0.9%）であった。I/T/M 集団でも同様に、多く認められた試験中止に至った有害事象は、アナフィラキシー反応（5 例、1.8%）、関節炎、蕁麻疹及び注射部位反応（各 3 例、1.1%）であった。

I/T/M 集団で治験薬の投与中止に至った 42 例中 30 例及び試験中止に至った 26 例中 18 例に認められた有害事象は投与開始後 6 か月以内に発現し、いずれも治療早期の発現率が最も高かった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.4.5.3 及び Table 2.7.4.4.6.3］。これは、治療早期に早期抗体反応がピーク［抗 PEG 抗体、抗 PAL IgM 及び CIC 濃度が最高値となり、C3 及び C4 濃度が最低値となる、2.5.4.1.3 参照］となることに一致する。

I/T/M 集団での試験中止又は治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象の発現率は、導入期／漸増期（それぞれ 0.03 及び 0.05 件/人年）の方が維持期（いずれも 0.01 件/人年未満）よりも高かった。グレード別の治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象の発現率は、導入期／漸増期と維持期で同程度であった。

165-305 試験に登録した 12 例全例のいずれにも、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2.5.5.3.8　特に注目すべき有害事象及び臨床的に重要な有害事象

非臨床及び臨床データから得られた所見、PKU 患者での潜在的な安全性上の懸念並びに有識者及び規制当局からの助言に基づき、特定の有害事象を特に注目すべき有害事象又は臨床的に重要な有害事象に指定した。特に注目すべき有害事象及び重要な有害事象（治験責任医師の因

果関係評価を問わない）を特定するための検索方法は、ISS SAP 及び Appendix（5.3.5.3.5）に示した。

特に注目すべき有害事象及び臨床的に重要な有害事象の概要は 2.7.4 の 2.7.4.2.3.1 に示した。MD 集団及び I/T/M 集団、さらにそれぞれの集団に 165-305 試験のデータを加えた統合サブ集団での発現割合及び発現率を表 2.5.5.3.8.1 に示す。MD 集団及び I/T/M 集団での有害事象の発現割合及び発現率は、全般的に同程度であった。

165-305 試験の治験実施計画書で規定した特に注目すべき有害事象には、アナフィラキシー（規定の基準に基づく）、14 日以上持続し改善が認められない皮膚反応、過敏症 AE 及び急性全身性過敏症反応が含まれた。それぞれの定義及び検索基準は 165-305 試験 SAP（5.3.5.2.6）の Appendix 16.1.9 に示した。

第 2 回中間解析までに、6 例（50.0%）に 14 日以上持続する皮膚反応が認められ、12 例全例（100%）に過敏症 AE が認められた。アナフィラキシー及び急性全身性皮膚反応の関連事象は認められなかった。

I/T/M 集団と 165-305 試験の統合サブ集団（297 例）での過敏症 AE の発現割合及び発現率はそれぞれ 95.3%及び 5.54 件/人年であり、I/T/M 集団での結果（95.1%、5.49 件/人年）と同程度であった。また、14 日以上持続する全身性皮膚反応の発現割合及び発現率はそれぞれ 47.1%及び 0.37 件/人年であり、I/T/M 集団の結果（48.1%、0.37 件/人年）と同程度であった。

表 2.5.5.3.8.1 特に注目すべき有害事象及び重要な有害事象（I/T/M 及び MD 集団、並びに各集団と 165-305 試験の統合サブ集団）（1/4）

SOC 有害事象	結果を記載した 2.7.4 の項番号	I/T/M 集団 (N=285)		I/T/M 集団 + 165-305 (N=297)		MD 集団 (N=341)		MD 集団 + 165-305 (N=353)	
		被験者数（%）	件数（発現率）[a] エピソード単位の件数（発現率）[b]	被験者数（%）	件数（発現率）[a] エピソード単位の件数（発現率）[b]	被験者数（%）	件数（発現率）[a] エピソード単位の件数（発現率）[b]	被験者数（%）	件数（発現率）[a] エピソード単位の件数（発現率）[b]
総曝露量（人年）[c]		793.7		807.3		1061.2		1074.8	
免疫系障害									
過敏症有害事象	2.7.4.2.3.2.1	271 (95.1)	4416 (5.56) 4359 (5.49)	283 (95.3)	4530 (5.61) 4473 (5.54)	324 (95.0)	5424 (5.11) 5356 (5.05)	336 (95.2)	5538 (5.15) 5470 (5.09)
急性全身性過敏症反応	2.7.4.2.3.2.2	16 (5.6)	30 (0.04) 25 (0.03)	16 (5.4)	30 (0.04) 25 (0.03)	18 (5.3)	34 (0.03) 27 (0.03)	18 (5.1)	34 (0.03) 27 (0.03)
重度の急性全身性過敏症反応（重度に該当又は Brown の重症度判定基準で重度と判定）	2.7.4.2.3.2.2	4 (1.4)	5 (0.01) 5 (0.01)	4 (1.3)	5 (0.01) 5 (0.01)	5 (1.5)	6 (0.01) 6 (0.01)	5 (1.4)	6 (0.01) 6 (0.01)
血管浮腫（治験依頼者の評価）	2.7.4.2.3.2.3	21 (7.4)	43 (0.05) 37 (0.05)	21 (7.1)	43 (0.05) 37 (0.05)	29 (8.5)	52 (0.05) 45 (0.04)	29 (8.2)	52 (0.05) 45 (0.04)
血清病様反応（改変）	2.7.4.2.3.2.4	7 (2.5)	7 (0.01) 7 (0.01)	7 (2.4)	7 (0.01) 7 (0.01)	7 (2.1)	7 (0.01) 7 (0.01)	7 (2.0)	7 (0.01) 7 (0.01)
筋骨格系および結合組織障害									
関節痛関連事象（治験依頼者の評価）	2.7.4.2.3.3.1	245 (86.0)	1950 (2.46) 1950 (2.46)	254 (85.5)	1991 (2.47) 1991 (2.47)	291 (85.3)	2396 (2.26) 2396 (2.26)	300 (85.0)	2437 (2.27) 2437 (2.27)
関節痛関連事象（依頼者の定義）／関節炎	2.7.4.2.3.3.2	247 (86.7)	2037 (2.57) 2037 (2.57)	256 (86.2)	2079 (2.58) 2079 (2.58)	293 (85.9)	2522 (2.38) 2522 (2.38)	302 (85.6)	2564 (2.39) 2564 (2.39)
筋肉痛関連事象	2.7.4.2.3.3.3	48 (16.8)	82 (0.10) 82 (0.10)	50 (16.8)	84 (0.10) 84 (0.10)	71 (20.8)	153 (0.14) 153 (0.14)	73 (20.7)	155 (0.14) 155 (0.14)

表 2.5.5.3.8.1 特に注目すべき有害事象及び重要な有害事象（I/T/M 及び MD 集団、並びに各集団と 165-305 試験の統合サブ集団）（2/4）

SOC 有害事象	結果を記載した 2.7.4 の項番号	I/T/M 集団 (N=285)		I/T/M 集団 + 165-305 (N=297)		MD 集団 (N=341)		MD 集団 + 165-305 (N=353)	
		被験者数（%）	件数（発現率）[a] エピソード単位の件数（発現率）[b]	被験者数（%）	件数（発現率）[a] エピソード単位の件数（発現率）[b]	被験者数（%）	件数（発現率）[a] エピソード単位の件数（発現率）[b]	被験者数（%）	件数（発現率）[a] エピソード単位の件数（発現率）[b]
腎および尿路障害									
蛋白尿／アルブミン尿	2.7.4.2.3.4.1	25 (8.8)	33 (0.04) 33 (0.04)	25 (8.4)	33 (0.04) 33 (0.04)	29 (8.5)	51 (0.05) 51 (0.05)	29 (8.2)	51 (0.05) 51 (0.05)
血尿	2.7.4.2.3.4.2	7 (2.5)	8 (0.01) 8 (0.01)	7 (2.4)	8 (0.01) 8 (0.01)	14 (4.1)	17 (0.02) 17 (0.02)	14 (4.0)	17 (0.02) 17 (0.02)
血中クレアチニン増加	2.7.4.2.3.4.3	1 (0.4)	1 (<0.01) 1 (<0.01)	1 (0.3)	1 (< 0.01) 1 (< 0.01)	4 (1.2)	4 (<0.01) 4 (<0.01)	4 (1.1)	4 (< 0.01) 4 (< 0.01)
腎障害を示唆する有害事象	2.7.4.2.3.4.4	30 (10.5)	44 (0.06) 44 (0.06)	30 (10.1)	44 (0.05) 44 (0.05)	38 (11.1)	73 (0.07) 73 (0.07)	38 (10.8)	73 (0.07) 73 (0.07)
肝胆道系障害									
肝機能検査値上昇又は肝障害関連事象	2.7.4.2.3.5.1	28 (9.8)	53 (0.07) 53 (0.07)	29 (9.8)	55 (0.07) 55 (0.07)	35 (10.3)	71 (0.07) 71 (0.07)	36 (10.2)	73 (0.07) 73 (0.07)
皮膚および皮下組織障害									
14 日以上持続する全身性皮膚反応	2.7.4.2.3.6.1	137 (48.1)	293 (0.37) 293 (0.37)	140 (47.1%)	298 (0.37) 298 (0.37)	166 (48.7%)	397 (0.37) 397 (0.37)	169 (47.9)	402 (0.37) 402 (0.37)
14 日以上持続する蕁麻疹	2.7.4.2.3.6.2	17 (6.0)	26 (0.03) 26 (0.03)	17 (5.7%)	26 (0.03) 26 (0.03)	22 (6.5%)	32 (0.03) 32 (0.03)	22 (6.2)	32 (0.03) 32 (0.03)
血液およびリンパ系障害									
14 日以上持続するリンパ節症	2.7.4.2.3.7.1	41 (14.4)	84 (0.11) 84 (0.11)	42 (14.1)	85 (0.11) 85 (0.11)	49 (14.4)	96 (0.09) 96 (0.09)	50 (14.2)	97 (0.09) 97 (0.09)

表 2.5.5.3.8.1 特に注目すべき有害事象及び重要な有害事象（I/T/M 及び MD 集団、並びに各集団と 165-305 試験の統合サブ集団）（3/4）

SOC 有害事象	結果を記載した 2.7.4 の項番号	I/T/M 集団 (N=285)		I/T/M 集団 + 165-305 (N=297)		MD 集団 (N=341)		MD 集団 + 165-305 (N=353)	
		被験者数（%）	件数（発現率）[a] エピソード単位の件数（発現率）[b]	被験者数（%）	件数（発現率）[a] エピソード単位の件数（発現率）[b]	被験者数（%）	件数（発現率）[a] エピソード単位の件数（発現率）[b]	被験者数（%）	件数（発現率）[a] エピソード単位の件数（発現率）[b]
血液およびリンパ系障害（続き）									
溶血	2.7.4.2.3.7.2	0	0 0	0	0 0	1 (0.3)	1 (<0.01) 1 (<0.01)	1 (0.3)	1 (< 0.01) 1 (< 0.01)
貧血	2.7.4.2.3.7.3	5 (1.8)	5 (0.01) 5 (0.01)	5 (1.7)	5 (0.01) 5 (0.01)	7 (2.1)	7 (0.01) 7 (0.01)	7 (2.0)	7 (0.01) 7 (0.01)
血小板減少症	2.7.4.2.3.7.4	3 (1.1)	4 (0.01) 4 (0.01)	3 (1.0)	4 (< 0.01) 4 (< 0.01)	4 (1.2)	5 (<0.01) 5 (<0.01)	4 (1.1)	5 (< 0.01) 5 (< 0.01)
感染症および寄生虫症									
重篤な感染症および寄生虫症	2.7.4.2.3.8.1	8 (2.8)	8 (0.01) 8 (0.01)	9 (3.0)	9 (0.01) 9 (0.01)	11 (3.2)	12 (0.01) 12 (0.01)	12 (3.4)	13 (0.01) 13 (0.01)
30 日以上持続する感染症および寄生虫症	2.7.4.2.3.8.2	93 (32.6)	157 (0.20) 156 (0.20)	93 (31.3)	157 (0.19) 156 (0.19)	124 (36.4)	241 (0.23) 240 (0.23)	124 (35.1)	241 (0.22) 240 (0.22)
神経系障害									
CNS 血管合併症の可能性がある事象	2.7.4.2.3.9.1	0	0 0	0	0 0	0	0 0	0	0 0
心臓障害									
虚血性心疾患	2.7.4.2.3.10.1	0	0 0	0	0 0	1 (0.3)	2 (<0.01) 2 (<0.01)	1 (0.3)	2 (< 0.01) 2 (< 0.01)
一般・全身障害および投与部位の状態									
漿膜炎	2.7.4.2.3.11.1	2 (0.7)	2 (<0.01) 2 (<0.01)	2 (0.7)	2 (< 0.01) 2 (< 0.01)	2 (0.6)	2 (<0.01) 2 (<0.01)	2 (0.6)	2 (< 0.01) 2 (< 0.01)

表 2.5.5.3.8.1 特に注目すべき有害事象及び重要な有害事象（I/T/M 及び MD 集団、並びに各集団と 165-305 試験の統合サブ集団）（4/4）

SOC 有害事象	結果を記載した 2.7.4 の項番号	I/T/M 集団 (N=285)		I/T/M 集団 + 165-305 (N=297)		MD 集団 (N=341)		MD 集団 + 165-305 (N=353)	
		被験者数（%）	件数（発現率）[a] エピソード単位の件数（発現率）[b]	被験者数（%）	件数（発現率）[a] エピソード単位の件数（発現率）[b]	被験者数（%）	件数（発現率）[a] エピソード単位の件数（発現率）[b]	被験者数（%）	件数（発現率）[a] エピソード単位の件数（発現率）[b]
追加の重要な有害事象（MedDRA SOC 未分類）									
低フェニルアラニン血症	2.7.4.2.3.12.1	130 (45.6)	266 (0.34) 266 (0.34)	133 (44.8)	269 (0.33) 269 (0.33)	164 (48.1)	383 (0.36) 383 (0.36)	167 (47.3)	386 (0.36) 386 (0.36)
注射部位反応	2.7.4.2.3.12.2	266 (93.3)	5135 (6.47) 5135 (6.47)	277 (93.3)	5468 (6.77) 5468 (6.77)	319 (93.5)	6168 (5.81) 6168 (5.81)	330 (93.5)	6501 (6.05) 6501 (6.05)
14 日以上持続する注射部位皮膚反応	2.7.4.2.3.12.3	146 (51.2%)	459 (0.58) 459 (0.58)	148 (49.8%)	464 (0.57) 464 (0.57)	173 (50.7%)	535 (0.50) 535 (0.50)	175 (49.6%)	540 (0.50) 540 (0.50)
神経精神障害	2.7.4.2.3.12.4	136 (47.7)	500 (0.63) 500 (0.63)	137 (46.1)	501 (0.62) 501 (0.62)	170 (49.9)	619 (0.58) 619 (0.58)	171 (48.4)	620 (0.58) 620 (0.58)

CNS：中枢神経系、CTCAE：有害事象共通用語規準、I/T/M：導入／漸増／維持、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、MD：反復投与、SOC：器官別大分類

親試験での治験薬初回投与から後続試験を含む全ての試験での最終投与から 30 日後までに発現した有害事象を集計に含めた。有害事象は MedDRA Version 24.0（日本語翻訳は MedDRA/J Version 24.0）を用いてコード化し、重症度（グレード）は CTCAE（バージョンは各試験の治験実施計画書で規定）に基づき評価した。発現割合の算出では、同一被験者に複数の有害事象が発現した場合、最悪時のグレードの SOC 及び PT でそれぞれ 1 回のみカウントした。曝露量で調整した発現率の算出には発現した有害事象を全てカウントした。

a：人年あたりの有害事象の発現件数を示す。単位は件/人年。

b：人年あたりのイベントエピソードの発現件数を示す。単位は件/人年。

c：総曝露量は全ての被験者の総投与期間とした（各被験者が登録された全試験での初回投与から最終投与までの期間の合計）。投与未実施の期間が連続して 28 日を超える場合は投与期間の計算から除外した。165-302 試験のパート 2（8 週間の無作為化治療中止試験）でのプラセボ投与期間及びプラセボ投与期間中に発現した有害事象は、それぞれ総曝露量及び曝露量で調整した有害事象発現率の算出に含めた。

出典：ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.24.1.1、Table 2.7.4.6.24.1

2.5.5.3.9　過敏症有害事象

I/T/M 集団では、被験者の 95.1%に 4416 件（5.56 件/人年）の過敏症 AE が発現した。過敏症 AE（4416 件）の重症度は、ほとんどがグレード 1（70.6%）又はグレード 2（28.3%）であり、グレード 3 又は 4 は 1.2%（51 件）で死亡例はなかった。

I/T/M 集団で多く認められた PT 別の過敏症 AE（発現割合 20%超）は、関節痛（79.6%）、発疹（42.5%）、そう痒症（36.1%）、蕁麻疹（31.6%）、発熱（24.2%）及び注射部位発疹（22.5%）であった。持続期間の中央値（範囲）は 2.0（1～1218）日であり、ほとんどの過敏症 AE が発現から 48 時間以内に回復していることを示しており、82.6%は 13 日以内に回復した。用量カテゴリ別の過敏症エピソードの発現率は用量カテゴリが高いほど低下傾向を示し、20 mg/日未満の発現率が最も高く（9.16 件/人年）、60 mg/日以上が最も低かった（2.43 件/人年）。過敏症 AE による BMN 165 投与に対する措置は、91.6%が変更なしであった。転帰は 96.9%が回復であった。

過敏症 AE の発現傾向は、有害事情全体（2.5.5.3.3.1）及び重度の有害事象（2.5.5.3.3.3）の安全性プロファイルでの結果と同様に、治療早期（投与開始後 6 か月以内）が最も高頻度であり、投与期間の長期化に伴って低下し安定化した。過敏症 AE の発現割合及び発現率は、抗 PEG IgM、抗 PEG IgG 及び抗 PAL IgM の陽性割合及び抗体価が最も高い時期である治療早期が最も高く（それぞれ 90.5%及び 16.06 件/人年）、これらの抗体が減少し抗 PAL IgG、TAb 及び NAb 抗体価が定常状態に達するにつれて経時的に低下した（治療後期での発現率は 3.44 件/人年）。

2.5.5.3.10　急性全身性過敏症反応

米国国立アレルギー・感染症研究所／食物アレルギー・アナフィラキシーネットワーク（NIAID/FAAN）基準に基づき外部専門医によって判定された過敏症事象を「急性全身性過敏症反応」とした。急性全身性過敏症反応は、BMN 165 臨床開発プログラムで特定されたリスクとして臨床的に最も重要な III 型過敏症である。詳細な急性全身性過敏症反応エピソードの評価方法は、2.7.4.2.3.2.2.1 に示した。

I/T/M 集団では、16 例（5.6%）に 25 件の急性全身性過敏症反応エピソード（0.03 件/人年）が認められた［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.3.1 及び Listing 2.7.4.2.34）。初回投与から初回エピソード発現までの期間の平均値（SD）及び中央値（範囲）はそれぞれ 292.6（360.6）日及び 174.5（57～1423）日であった。急性全身性過敏症反応エピソード 25 件で、直近の投与からエピソード発現までの期間の平均値（SD）及び中央値（範囲）はそれぞれ 1.08（4.78）時間及び 0.03（0～24.0）時間（すなわち約 2 分）であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.2.4.3.4］。エピソード 25 件の持続期間の平均値（SD）及び中央値（範囲）はそれぞれ 1.5（0.9）日及び 1.0（1～5）日であった。事象発現前の投与量の平均値（SD）及び中央値（範囲）はそれぞれ 36.1（16.8）mg 及び 40.0（10～75）mg であった。用量カテゴリ別の急性全身性過敏症反応エピソード（計 25 件）の発現率は、20 mg/日未満、20～40 mg/日未満、40～60 mg/日未満及び 60 mg/日以上でそれぞれ 0.02、0.03、0.04 及び 0.02 件/人年であった。急性全身性過敏症反応エピソードの発現率はいずれのグレードでも、20～40 mg/日未満及び 40～60 mg/日未満と比較して、60 mg/日以上で低

い又は同程度であった。I/T/M 集団で 60 mg/日以上の投与を受けた被験者のうち、1 例（1.0%）には 60 mg/日以上の用量で BMN 165 を投与後に 2 件（0.02 件/人年）の急性全身性過敏症反応エピソードが発現した［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.2.7.2］。

I/T/M 集団で認められた 25 件の急性全身性過敏症反応エピソードは、いずれも後遺症なく回復した。また、BMN 165 投与に対する措置は、投与中断が 8 件（32.0%）、変更なしが 7 件（28.0%）、投与中止が 6 件（24.0%）、減量が 4 件（16%）であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.2.4.3.4］。

BMN 165 投与開始から 6 か月経過した後（訓練を受けたオブザーバーによる観察が不要となった後）に認められた急性全身性過敏症反応エピソードは、いずれも被験者によって認識されたものであり、後遺症なく回復した（2.7.4.2.3.2.2.2.2）。挿管又は昇圧剤の静脈内投与などの治療介入を必要とした被験者はいなかった。

急性全身性過敏症反応エピソードが認められた 16 例のうち 10 例（62.5%）は初回エピソード消失後に治験薬の投与を再開した。投与再開した 10 例のうち、4 例には計 9 回の急性全身性過敏症反応の再発が認められ、さらにそのうちの 2 例は急性全身性過敏症反応の再発のため試験を中止した。また、別の 1 例は 3 回目のエピソードの約 1 週間後に医師の判断で試験を中止した。投与再開した 10 例のうち、7 例が治験薬の投与を継続した。急性全身性過敏症反応エピソードの初回発現から 2 回目の発現までの投与期間の中央値（範囲）は、54.4（4～120）日であった（2.7.4.2.3.2.2.2.1）。

急性全身性過敏症反応エピソードが認められた 16 例全例を対象として、IgM 及び IgG の免疫除去後に BMN 165 特異的 IgE を測定した。その結果、16 例のいずれも各エピソード発現時又はそのすぐあとの BMN 165 特異的 IgE は陰性であった。

2.5.5.3.11　血管浮腫

最初に MedDRA 標準検索式（SMQ）（広域）を用いて血管浮腫の可能性のある全てのエピソードを特定した。また、血管浮腫の可能性が高い事象の発現割合の精度を高めるため、治験依頼者による血管浮腫の定義を採用した。詳細な治験依頼者による血管浮腫の定義は 2.7.4.2.3.2.3 に示した。なお、急性全身性過敏症反応の症状として報告された事象は、血管浮腫のデータには含めなかった。

治験依頼者による定義に基づき、I/T/M 集団の 21 例（7.4%）に 37 件の血管浮腫エピソードが認められ、発現率は 0.05 件/人年であった。37 件の血管浮腫エピソードの転帰は、いずれも回復であった。BMN 165 投与に対する措置は、26 件（70.3%）が変更なし、5 件（13.5%）が投与中断、減量及び投与中止が各 3 件（8.1%）であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.2.23］。

I/T/M 集団での有害事象発現時の用量カテゴリ別の解析では、血管浮腫エピソードの発現率は、20～40 mg/日未満（0.07 件/人年）、40～60 mg/日未満（0.04 件/人年）、60 mg/日以上（0 件/

人年）と比較して 0～20 mg/日未満（0.12 件/人年）で高かった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.2.31］。

2.5.5.3.12　血清病様反応

I/T/M 集団では、7 例に 7 件（2.5%、0.01 件/人年）の血清病様反応が発現した。血清病の重症度は、4 例（1.4%）がグレード 2、3 例（1.1%）がグレード 3 であった。7 例中 6 例では治療早期（0.05 件/人年）に認められ、残りの 1 例は治療開始後 6 か月超 1 年以内（0.01 件/人年）に認められた。投与期（導入期、漸増期、維持期）別では、4 例が導入期、2 例が漸増期及び 1 例が維持期に血清病を発現した。I/T/M 集団で血清病が認められた 7 例のうち、6 例（2.1%、0.04 件/人年）では 20 mg/日未満を投与中、残りの 1 例（0.4%、0.01 件/人年未満）では 40～60 mg/日未満を投与中に血清病が発現した。60 mg/日以上を投与中の被験者に血清病は認められなかった。7 件の血清病の持続期間は 1～8 日であり、いずれも後遺症なく回復した。I/T/M 集団で血清病が認められた 7 例のうち、2 例は治験薬の投与を中止し、5 例は投与を継続したが再発は認められなかった。この 5 例では、治験薬の投与中断、減量又は併用治療薬の投与によって血清病は管理可能であった。

2.5.5.3.13　関節痛関連事象

関節痛は過敏症 AE として最も多く認められた事象であり、I/T/M 集団での関節痛関連事象の発現割合及び発現率はそれぞれ 86.0%及び 2.46 件/人年であった。関節痛関連事象の大部分は全身性関節痛として報告され、重症度件数では被験者の 99.0%がグレード 1 又は 2 であった。関節痛関連事象の発現率は治療後期（1.23 件/人年）と比較して治療早期（8.90 件/人年）で高かった。このことは、導入期／漸増期と重なる投与早期に CIC 濃度が上昇することに関連すると考えられる。I/T/M 集団で維持期に到達した 178 例を対象とした有害事象発現時の用量カテゴリ別の解析では、関節痛関連事象の発現率は高用量カテゴリの 60 mg/日以上で最も低かった。

関節痛関連事象の持続期間の中央値は 3 日であり、77.0%は持続期間が 14 日より短かった。関節痛関連事象のほとんど（96.6%）は回復した。被験者の多くが投薬治療を要したものの、BMN 165 投与に対する措置は 90.1%が変更なしであった。その他は、3.7%が減量、3.6%が投与中断及び 0.6%が投与中止であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.7.5.3.1］。

2.5.5.3.14　14 日以上持続する全身性皮膚反応

I/T/M 集団では、293 件（0.37 件/人年）の 14 日以上持続する全身性皮膚反応（多くはそう痒症、発疹、蕁麻疹、紅斑として報告）が認められ、その重症度は 99.3%がグレード 1 又は 2 であり、2 件がグレード 3 であった。持続期間の中央値は 37 日で、大部分（82.9%）が後遺症なく回復した。BMN 165 投与に対する措置は、被験者の 88.7%が変更なし、3.1%が減量、2.0%が投与

中断、1.7%が投与中止であった。事象の大部分は一過性で、治験薬投与を継続したまま回復した。治験依頼者による臨床的評価では、皮膚血管炎の特徴的な徴候は特定されなかった。

2.5.5.3.15　注射部位反応

I/T/M 集団では 266 例（93.3%）に 5135 件（6.47 件/人年）の ISR 関連事象が発現した。1 件のグレード 3 の ISR を除き、重症度はいずれもグレード 1 又は 2 であった。I/T/M 集団で多く認められた ISR 関連事象の発現割合は、注射部位反応が 64.9%、注射部位紅斑が 51.6%、注射部位内出血が 37.9%、注射部位そう痒感が 35.8%、注射部位疼痛が 30.5%、注射部位腫脹が 26.7%、注射部位発疹が 21.4%及び注射部位硬結が 17.9%であった。ISR 関連事象の発現率と用量との間には逆相関が認められ、高用量カテゴリの 60 mg/日以上での発現率が最も低かった（20 mg/日未満での発現率の約 6 分の 1）。ISR 関連事象の発現率は治療早期（25.08 件/人年）の方が治療後期（2.93 件/人年）よりも高く、治療後期の発現率は投与期間の長期化に伴って徐々に低下した。発現率の低下は免疫応答の経時的な成熟及び被験者の BMN 165 投与遂行能力が徐々に向上したことを反映している可能性がある。

ISR 関連事象の持続期間の中央値は 2 日間であったことから ISR 関連事象のほとんどは発現から 48 時間以内に回復したことが示され、91.3%は 14 日以内に回復した。これらの有害事象の大部分は回復し（98.8%）、BMN 165 の用量変更を必要としなかった（99.2%）。

2.5.5.3.16　その他の潜在的な III 型循環免疫複合体（CIC）関連症状

発熱、関節痛、発疹、非持続性の臨床検査所見及び補体値の低下といった軽度から中等度の III 型アレルギー反応が BMN 165 投与に伴い発現したが、終末器官障害に至る免疫複合体形成の合併を示唆するエビデンスは認められなかった。進行中の免疫複合体介在性の終末器官障害が示唆される腎不全、溶血性貧血、中枢神経系症状（脳血管発作や一過性脳虚血発作など）、心筋虚血性事象又は血管炎は認められなかった（2.7.4.3.3.4）。漿膜炎の発現が 2 件認められており、1 件はウイルス感染が原因と考えられる重篤な有害事象の一過性の心嚢液貯留（グレード 3）であり、もう 1 件は上気道感染症の発現直後に認められた胸膜炎（グレード 2）であった。両被験者ともに治験薬投与を継続し、事象の再発は認められなかった（2.7.4.2.3.11.1）。CIC の結果に対して免疫複合体疾患を反映する可能性のある有害事象及び臨床検査結果の詳細な解析結果は ISI（5.3.5.3.3）の 5.6 項に要約した。

長期にわたる腎機能異常（血尿、蛋白尿）の病歴を有し、ベースラインでの尿中アルブミン／クレアチニン比（UACR）上昇（投与による進行なし）がみられた被験者に IgA 腎症が 1 件認められた。試験期間中に UACR 値は改善したものの高値が続き、腎生検を受け IgA 腎症と診断された。外部の腎臓専門医及び治験依頼者による臨床検査所見並びに腎生検報告書の評価の結果、この IgA 腎症は既存の症状であり BMN 165 投与と関連なしと判断された（2.7.4.3.2.3）。

さらに 1 例で試験期間中に UACR が上昇し、BMN 165 を 60 mg/日に増量後、より顕著な上昇がみられた。肥満、高血圧及び試験期間中に新たに発症した糖尿病は微量アルブミン尿の発現と関連しており、これらの病歴により BMN 165 との関連性の評価は複雑化する。被験者は腎生検を受け、巣状分節性糸球体硬化症が認められた。免疫蛍光法及び電子顕微鏡法では、免疫複合糸球体疾患を示す所見は認められなかった。治験責任医師及び腎臓専門医は、本事象は肥満及び高血圧による腎臓の過灌流によるものと考えた。被験者は 60 mg/日の BMN 165 投与を継続したが、UACR の上昇はみられなかった。これ以上の詳細は 2.7.4.3.2.3 に示した。

2.5.5.3.17　妊娠

妊娠中の母体の血中 Phe 濃度の管理が不十分な場合、胎児に重大なリスクが生じる。PKU 患者集団で予測される背景リスクは、重度の先天性欠損で 12%～73%及び自然流産で 24%である（American Academy of Pediatrics [AAP] Committee on Genetics 2008、Levy 2001）。妊娠前及び妊娠中の母体の血中 Phe 濃度上昇は妊娠喪失、重度の先天性欠損（小頭症、重度の心臓奇形など）、子宮内胎児発育遅延及び知的障害のリスク上昇と関連する（Vockley 2014）。また、妊娠中期及び後期の母体血中 Phe 濃度が非常に低い場合も子宮内胎児発育遅延のリスク因子となる。血中 Phe 濃度が 120 µmol/L 未満又はタンパク質摂取量が不足している場合、子宮内胎児発育遅延のリスクが上昇する可能性がある（Teissier 2012）。したがって、妊娠中の血中 Phe 濃度を持続的に一定に管理し、厳格な食事管理を行うことで胎児に対する Phe 誘発性又は低 Phe 濃度による有害事象の発現率を低下させることができる。

選択基準及び避妊の指示にもかかわらず、女性被験者 15 例（妊娠 17 件）及び男性被験者の女性パートナー17 例（妊娠 20 件）が投与期間中に妊娠した。女性被験者 15 例中 7 例の妊娠 8 件では妊娠に関連する重篤な有害事象が 1 件以上認められた。さらに、男性被験者の女性パートナーが出産した新生児に妊娠に関連する重篤な有害事象が 1 件（女性パートナーの妊娠 20 件のうち 1 件）認められた。

女性被験者での残りの妊娠 9 件（妊娠した女性被験者 15 例中 8 例）の転帰は、6 件が正常分娩、2 件が人工妊娠中絶又は治療的流産、1 件が新生児に一過性の軽度の収縮期性心雑音が発現したが治療を要することなく回復した。

男性被験者での残りの妊娠 19 件（男性被験者の女性パートナー17 例）の転帰は、11 件が正常分娩、7 件が転帰不明であり、1 件が自然流産であった。妊娠に関する詳細は 2.7.4.5.4 に、また妊娠症例の叙述は Integrated Subject Narratives（5.3.5.3.4）に示した。165-305 試験の日本人被験者では妊娠の報告はなかった。

妊娠中の血中 Phe 濃度を持続的に一定に管理することは、胎児での Phe 誘発性又は低 Phe 濃度による有害事象の発現率を低下させるために不可欠である。女性被験者の臨床状態が BMN 165 投与を必要とする場合や血中 Phe 濃度をコントロールする方法が他にない場合を除き、妊娠中の BMN 165 投与は避けるべきである。

治験依頼者は、妊娠合併症のリスク並びに発育中の胎児及び新生児での有害事象（胎児奇形並びに出生前及び出生後の発育不全を含むが、これに限らない）を評価する前向き観察研究（165-504 試験、2.7.3.1.1、2.7.4.5.4）を計画している。

2.5.5.3.18　臨床検査所見、バイタルサイン及び身体検査

臨床検査値では、肝臓、腎臓、赤血球（貧血）、血小板（血小板減少症）に対する免疫複合体介在性又は PEG 蓄積による潜在的な徴候、並びに hsCRP に基づく炎症のエビデンスを連続する時点で評価した。I/T/M 集団、MD 集団及び 165-305 試験を含む I/T/M 集団での注目すべき臨床検査値異常の発現頻度を表 2.5.5.3.18.1 に示す。

MD 集団（341 例）のうち、58 例（17.0%）では 6 か月を超えて hsCRP が 0.287 mg/dL 超であった。MD 集団での hsCRP の平均値（SD）はベースラインで 2.955（5.422）mg/L であり、投与開始後早期に上昇したことから、早期に炎症反応が起こる可能性が示唆された。hsCRP 上昇は投与 1 か月でピークとなり、平均値（SD）は 14.412（25.628）mg/L であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.7.4.1.1］。投与開始 1 か月時以降、hsCRP の平均値（SD）は長期投与とともにベースライン値に向かって減少した（2.7.4、図 2.7.4.3.2.4.3.1）。

MD 集団では 17 例（5.0%）で 3 回以上連続して UACR が 3 mg/mmol 以上であった。17 例での結果は全般的に微量アルブミン尿の範囲であり、血清クレアチニン（SCr）値上昇の基準を満たした被験者はいなかった。17 例中 8 例では BMN 165 投与前に微量アルブミン尿が認められ、8 例中 2 例は試験期間中に腎生検を受け、UACR 上昇を精査した（2.5.5.3.16、2.7.4.3.2.3）。

試験期間中に 3 回以上連続して血尿［赤血球が 3/hpf 超又は尿中赤血球が基準範囲上限（ULN）超と定義］が認められた 12 例のうち、1 例では BMN 165 投与開始前のベースライン時に血尿が認められたが BMN 165 投与中に回復し、2 例では尿路感染症を合併した。ベースラインで血尿が認められず試験期間中に血尿の基準を満たした 11 例のうち、9 例では血尿が回復し、1 例では試験期間中も血尿が持続したが悪化はみられなかった。残りの 1 例は試験期間中には基準範囲内であったが、最後の 3 回の尿検査で尿赤血球の上昇が認められた。これら 12 例では蛋白尿の併発又はクレアチニンの持続的な上昇は認められなかった（2.7.4.3.2.3）。

MD 集団では 16 例（4.7%）に ULN 超又はベースラインから 30%超の SCr 上昇が 3 回以上連続して認められた［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.7.5.1］。16 例のうち 5 例ではベースラインの SCr が ULN 超であったが、試験期間中は安定しており悪化はみられなかった。ベースラインの SCr が基準範囲内であった 11 例中 4 例では試験期間中に ULN 超の SCr 上昇が 3 回以上連続して認められたが、いずれもその後に基準範囲に戻った。11 例のうち 7 例では試験期間のいずれかの時点でベースラインから 30%超の SCr 上昇が認められ、5 例は回復し、2 例は上昇が持続した。この 7 例のいずれも SCr は基準範囲内の推移であった［ISS（5.3.5.3.5）Listing 2.7.4.5.17］。

副腎機能及び非臨床試験で認められた PEG 製剤での空胞化所見（2.7.4.9）の臨床的重要性を評価するため、第 3 相試験の被験者で血清コルチゾール値を評価した（2.7.4.1.1.1 及び 2.4.5）。血清コルチゾール濃度の評価結果及び報告された有害事象から臨床的に重要な情報又は副腎機

能不全の所見は認められず、アジソン病の報告もなかった［165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）10.5.2.2.3 項］。

これらの検査所見から、BMN 165 は腎機能又は病理に影響を及ぼさず、CIC 又は PEG の蓄積を示す所見はみられないことが示唆された。

165-305 試験の 52 週時までのパート 1 では、12 例のいずれにもグレード 3 以上の血液学的検査値異常又はベースラインからベースライン後のグレード 3 以上への変動は認められなかった。

週ごとの臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）及びベースラインからの変化量の解析結果には臨床的に意義のある傾向は認められなかった。個々の検査値の中には基準範囲外の値が認められたものの、いずれも治験責任医師によって臨床的に重要であると判断されなかった。詳細な評価結果は 165-305 試験中間 CSR（5.3.5.2.6）11.4 項に示した。

表 2.5.5.3.18.1　注目すべき臨床検査値異常の発現頻度
（I/T/M 集団、MD 集団及び I/T/M 集団 + 165-305 試験）

臨床検査値異常の基準	I/T/M 集団（N = 285）	MD 集団（N = 341）	I/T/M 集団 +165-305 試験（N=297）
3 回以上連続して UACR が 3 mg/mmol 以上	13 (4.6%)	17 (5.0%)	14 (4.7%)
3 回以上連続して UACR が 3 mg/mmol 以上かつ血尿（赤血球が 3/hpf 超又は ULN 超）がみられる [a]	1 (0.4%)	2 (0.6%)	-[b]
3 回以上連続して血尿（赤血球が 3/hpf 超又は ULN 超）がみられる [c]	13 (4.6%)	20 (5.9%)	14 (4.7%)
3 回以上連続して血清クレアチニンがベースラインの 30%超又は ULN 超	10 (3.5%)	16 (4.7%)	10 (3.4%)
3 回以上連続してヘモグロビンが 100 g/L 未満	1 (0.4%)	2 (0.6%)	-[b]
3 回以上連続して AST が ULN の 3 倍超	0	0	-[b]
3 回以上連続して ALT が ULN の 3 倍超	0	0	-[b]
3 回以上連続して血小板が 100×10^9/L 未満	1 (0.4%)	1 (0.3%)	-[b]
6 か月を超えて hsCRP が 0.287 mg/dL 超 [d]	56 (19.6%)	58 (17.0%)	63 (21.2%)

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、hpf：高倍率 1 視野、hsCRP：高感度 C-反応性タンパク、I/T/M：導入／漸増／維持、MD：反復投与、UACR：尿中アルブミン／クレアチニン比、ULN：基準範囲上限

a：赤血球の存在しない尿検体の結果を中央検査機関の業者が誤って削除したため、血尿の連続的発生の基準を満たす被験者のプログラム識別にエラーが生じた。そのため本列の数値は誤りである。実際には、3 回以上連続して UACR が 3 mg/mmol 以上かつ血尿（赤血球が 3/hpf 超又は ULN 超）が認められた被験者は MD 集団及び I/T/M 集団のいずれにもみられなかった。

b：I/T/M 集団+165-305 試験集団では臨床検査値を解析しなかった。

c：中央検査機関の業者が誤って赤血球の存在しない尿検体の結果を削除したため、血尿の連続的発生の基準を満たす被験者のプログラム識別にエラーが生じた。そのため本列の数値は誤りである。実際には、3 回以上連続して血尿（赤血球が 3/hpf 超又は ULN 超）がみられた被験者は MD 集団で 12 例及び I/T/M 集団で 10 例であった。

d：hsCRP は 165-301 及び 165-302 試験のみで測定したが、発現割合の算出には I/T/M 集団の総被験者数を分母に用いた。165-205 試験（24 例）を含む第 2 相試験では実施しなかった。

出典：ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.7.5.1、Table 2.7.4.9.26.1.1a

2.5.5.4　用量別、発現時期別及び投与期別の安全性

米国で第 2 相及び第 3 相試験が完了した 2019 年 4 月 17 日までに得られた安全性データを、用量別、発現時期（治療早期及び治療後期）別及び投与期（導入期／漸増期及び維持期）別に要約する。また、165-304 試験及び実施中の 165-305 試験から 2021 年 11 月 12 日までに得られた安全性データを要約する。

2.5.5.4.1　用量及び投与レジメンと安全性との関係

BMN 165 に対する個々の被験者の免疫応答の程度は用量に依存せず、被験者ごとにばらつきがみられ、免疫能に個人差があることが示唆された。免疫介在性のクリアランスが血漿からの薬剤消失の主な機序であるため、有効性が得られる BMN 165 の用量は免疫応答の程度に左右される。

用量カテゴリ別の解析では、BMN 165 の用量が高いほど有害事象（特に注目すべき有害事象及び臨床的に重要な有害事象を含む）の発現率及び重症度が高くなる傾向は認められなかった。全般的に、I/T/M 集団での発現率は用量が低いほど高く、用量カテゴリ 20 mg/日未満、20～40 mg/日未満、40～60 mg/日未満及び 60 mg/日以上でそれぞれ 36.75、24.77、18.81 及び 13.05 件/人年であった。また、治験責任医師によって治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現率も用量が高くなるほど低下した（20 mg/日未満、20～40 mg/日未満、40～60 mg/日未満及び 60 mg/日以上でそれぞれ 25.68、15.55、9.78 及び 5.61 件/人年）。I/T/M 集団での重篤な有害事象［治験依頼者によってアップグレードされた事象（2.7.4.1.1.6.1）を除く］の発現率も高用量カテゴリの 60 mg/日以上で最も低かった（20 mg/日未満、20～40 mg/日未満、40～60 mg/日未満及び 60 mg/日以上でそれぞれ 0.13、0.15、0.11 及び 0.05 件/人年）（2.7.4、表 2.7.4.2.2.2.5）。

165-305 試験での結果は、I/T/M 集団（285 例）での結果と同様であった。用量カテゴリ別の解析では、比較的よくみられた有害事象及び治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、10 mg/日未満の用量カテゴリと比較して、10 mg/日以上の用量カテゴリの方が低かった。同様に、投与期別では導入期／漸増期と比較して維持期の方が低かった［165-305 試験中間 CSR（5.3.5.2.6）Table 14.3.1.2.2］。全ての用量カテゴリでグレード 2 の有害事象が認められたが、10 mg/日未満（75.0%）及び 20～40 mg/日未満（75.0%）での発現割合がその他の用量カテゴリと比較して高かった（10～20 mg/日未満：41.7%、40～60 mg/日未満：50.0%）。この結果と一致して、比較的よくみられた最も重症度の高い有害事象の多くは、維持期よりも導入期／漸増期で発現割合が高かった。

このように、有害事象発現時又はその直前の用量が低いほど発現率が高いのは、用量による作用であるとは考えにくく、低用量の投与期間である治療早期に早期抗体反応がピークに達するため、結果として低用量を投与中に有害事象（全有害事象の大半を占める過敏症 AE を含む）が起こりやすいためと考えられる。60 mg/日以上の投与量で CIC 関連の有害事象発現率が高いことを示すデータは認められていない。臨床所見及び臨床検査の結果から、BMN 165 の長期投与

又は高用量（60 mg/日以上を含む）投与による腎機能障害を示す明らかなデータは認められていない。

2.5.5.4.2　免疫応答及び投与期間と安全性との関係

I/T/M 集団では、BMN 165 投与の長期化に伴って有害事象の発現率が低下し安定化した。発現時期別の解析では、I/T/M 集団での全ての有害事象の発現率は、治療後期（16.15 件/人年）と比較して治療早期（58.21 件/人年）で 3 倍以上高く、また治療後期の発現率は時間経過とともに低下傾向であった（投与開始から 6 か月超 1 年以内：24.71 件/人年、1 年超 2 年以内：19.25 件/人年、2 年超 3 年以内：13.36 件/人年、3 年超：10.95 件/人年）（表 2.5.5.4.2.1）。

165-305 試験については、現時点では 52 週時までの解析のみであるため、発現時期（治療早期及び治療後期）別の解析結果は 165-305 試験の最終 CSR で報告する。

表 2.5.5.4.2.1 発現時期別の有害事象の要約（I/T/M 集団）（1/2）

被験者数（%） 件数［発現率（件/人年）］	治療早期 (6 か月以内) (N=285)	治療後期（6 か月超）					全体 (N=285)
		6 か月超 1 年以内 (N=230)	1 年超 2 年以内 (N=208)	2 年超 3 年以内 (N=183)	3 年超 (N=165)	治療後期 全体 (N=231)	
総曝露量（人年）[a]	126.9	106.3	192.6	170.2	197.0	666.6	793.7
有害事象							
全ての有害事象	284 (99.6%) 7498 (59.09)	219 (95.2%) 2627 (24.71)	202 (97.1%) 3708 (19.25)	176 (96.2%) 2274 (13.36)	138 (83.6%) 2157 (10.95)	229 (99.1%) 10766 (16.15)	285 (100.0%) 18264 (23.01)
治験薬と関連のある有害事象（治験責任医師の評価）	282 (98.9%) 6137 (48.36)	184 (80.0%) 1528 (14.37)	178 (85.6%) 1762 (9.15)	109 (59.6%) 877 (5.15)	86 (52.1%) 588 (2.99)	215 (93.1%) 4755 (7.13)	285 (100.0%) 10892 (13.72)
減量に至った有害事象	59 (20.7%) 160 (1.26)	18 (7.8%) 28 (0.26)	41 (19.7%) 58 (0.30)	25 (13.7%) 37 (0.22)	15 (9.1%) 21 (0.11)	77 (33.3%) 144 (0.22)	119 (41.8%) 304 (0.38)
治験薬の投与中断に至った有害事象	69 (24.2%) 209 (1.65)	20 (8.7%) 43 (0.40)	27 (13.0%) 47 (0.24)	10 (5.5%) 15 (0.09)	7 (4.2%) 11 (0.06)	50 (21.6%) 116 (0.17)	102 (35.8%) 325 (0.41)
治験薬の投与中止に至った有害事象	30 (10.5%)	3 (1.3%)	9 (4.3%)	0	0	12 (5.2%)	42 (14.7%)
試験中止に至った有害事象	18 (6.3%)	4 (1.7%)	4 (1.9%)	0	0	8 (3.5%)	26 (9.1%)
神経精神障害関連事象	55 (19.3%) 96 (0.76)	56 (24.3%) 124 (1.17)	55 (26.4%) 129 (0.67)	42 (23.0%) 72 (0.42)	35 (21.2%) 79 (0.40)	108 (46.8%) 404 (0.61)	136 (47.7%) 500 (0.63)
重篤な有害事象							
全ての重篤な有害事象	24 (8.4%) 27 (0.21)	16 (7.0%) 21 (0.20)	17 (8.2%) 22 (0.11)	8 (4.4%) 9 (0.05)	8 (4.8%) 14 (0.07)	43 (18.6%) 66 (0.10)	65 (22.8%) 93 (0.12)
治験薬と関連のある重篤な有害事象（治験責任医師の評価）	17 (6.0%) 19 (0.15)	9 (3.9%) 11 (0.10)	7 (3.4%) 8 (0.04)	2 (1.1%) 2 (0.01)	2 (1.2%) 2 (0.01)	18 (7.8%) 23 (0.03)	35 (12.3%) 42 (0.05)
治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象	11 (3.9%)	2 (0.9%)	3 (1.4%)	0	0	5 (2.2%)	16 (5.6%)
試験中止に至った重篤な有害事象	8 (2.8%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0	3 (1.3%)	11 (3.9%)
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	42 (14.7%) 54 (0.43)	11 (4.8%) 19 (0.18)	16 (7.7%) 20 (0.10)	6 (3.3%) 9 (0.05)	8 (4.8%) 9 (0.05)	37 (16.0%) 57 (0.09)	71 (24.9%) 111 (0.14)

表 2.5.5.4.2.1 発現時期別の有害事象の要約（I/T/M 集団）（2/2）

被験者数（%） 件数［発現率（件/人年）］	治療早期 (6 か月以内) (N=285)	治療後期（6 か月超）					全体 (N=285)
		6 か月超 1 年以内 (N=230)	1 年超 2 年以内 (N=208)	2 年超 3 年以内 (N=183)	3 年超 (N=165)	治療後期 全体 (N=231)	
死亡	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)
特に注目すべき有害事象							
過敏症有害事象	258 (90.5%) 2066 (16.28)	140 (60.9%) 596 (5.61)	144 (69.2%) 926 (4.81)	95 (51.9%) 409 (2.40)	79 (47.9%) 362 (1.84)	196 (84.8%) 2293 (3.44)	271 (95.1%) 4359 (5.49)
急性全身性過敏症反応	8 (2.8%) 10 (0.08)	5 (2.2%) 9 (0.08)	3 (1.4%) 4 (0.02)	1 (0.5%) 1 (0.01)	1 (0.6%) 1 (0.01)	9 (3.9%) 15 (0.02)	16 (5.6%) 25 (0.03)
重度の急性全身性過敏症反応（重度に該当又は Brown の重症度判定基準で重度と判定）	3 (1.1%) 3 (0.02)	0 0	1 (0.5%) 2 (0.01)	0 0	0 0	1 (0.4%) 2 (<0.01)	4 (1.4%) 5 (0.01)
血清病様反応（改編）	6 (2.1%) 6 (0.05)	1 (0.4%) 1 (0.01)	0 0	0 0	0 0	1 (0.4%) 1 (<0.01)	7 (2.5%) 7 (0.01)
注射部位反応関連事象	254 (89.1%) 3183 (25.08)	123 (53.5%) 620 (5.83)	105 (50.5%) 705 (3.66)	58 (31.7%) 383 (2.25)	44 (26.7%) 244 (1.24)	171 (74.0%) 1952 (2.93)	266 (93.3%) 5135 (6.47)
14 日以上持続する注射部位皮膚反応	85 (29.8%) 176 (1.39)	42 (18.3%) 75 (0.71)	45 (21.6%) 117 (0.61)	30 (16.4%) 53 (0.31)	18 (10.9%) 38 (0.19)	94 (40.7%) 283 (0.42)	146 (51.2%) 459 (0.58)
14 日以上持続する全身性皮膚反応	72 (25.3%) 109 (0.86)	27 (11.7%) 36 (0.34)	47 (22.6%) 67 (0.35)	26 (14.2%) 35 (0.21)	24 (14.5%) 46 (0.23)	92 (39.8%) 184 (0.28)	137 (48.1%) 293 (0.37)
関節痛関連事象（治験依頼者の定義）	214 (75.1%) 1130 (8.90)	79 (34.3%) 224 (2.11)	93 (44.7%) 259 (1.34)	61 (33.3%) 199 (1.17)	67 (40.6%) 138 (0.70)	154 (66.7%) 820 (1.23)	245 (86.0%) 1950 (2.46)
血管浮腫関連事象	13 (4.6%) 23 (0.18)	4 (1.7%) 5 (0.05)	2 (1.0%) 2 (0.01)	1 (0.5%) 1 (0.01)	1 (0.6%) 6 (0.03)	8 (3.5%) 14 (0.02)	21 (7.4%) 37 (0.05)

CTCAE：有害事象共通用語規準、FAAN：食物アレルギー・アナフィラキシーネットワーク、I/T/M：導入／漸増／維持、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、NIAID：米国国立アレルギー・感染症研究所
親試験での治験薬初回投与から後続試験を含む全ての試験での最終投与から 30 日後までに発現した有害事象を集計に含めた。

有害事象は MedDRA Version 24.0（日本語翻訳は MedDRA/J Version 24.0）を用いてコード化し、重症度（グレード）は CTCAE（バージョンは各試験の治験実施計画書で規定）に基づき評価した。発現割合の算出では、同一被験者に複数の有害事象が発現した場合、最悪時のグレードで 1 回のみカウントした。曝露量で調整した発現率の算出には発現した有害事象を全てカウントした。

I/T/M 集団には、165-205 又は 165-301 試験で導入／漸増／維持投与レジメンに従って BMN 165 投与を 1 回以上受けた全ての被験者が含まれた。発現時期の各区分では、その区分の期間に発現した有害事象のみを集計に含めた。

3 例（被験者番号：[redacted]-3210、[redacted]-3117 及び[redacted]-3157）の投与中止に至った有害事象及び 1 例（被験者番号：[redacted]-3157）の試験中止に至った有害事象は eCRF に取り込まれなかったため、元帳票で欠測している。詳細は Errata Memo for sBLA（5.3.5.3.7）に示した。

a：総曝露量は全ての被験者の総投与期間（各被験者が登録された全試験での初回投与から最終投与までの期間の合計）とした。投与未実施の期間が連続して 28 日を超える場合は投与期間の計算から除外した。165-302 試験のパート 2（8 週間の無作為化治療中止試験）でのプラセボ投与期間及びプラセボ投与期間中に発現した有害事象は、それぞれ総曝露量及び曝露量で調整した有害事象発現率の算出に含めた。

出典：ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.3.3

全体として、有害事象プロファイルは投与期間の長期化とともに改善した。治験薬と関連のある重篤な有害事象でも同様の傾向であり、治療早期（0.15 件/人年）と比較して、治療後期全体では 0.03 件/人年と低く、治療後期中も時間経過とともに低下した（投与開始から 6 か月超 1 年以内：0.10 件/人年～3 年超：0.01 件/人年）（2.7.4、表 2.7.4.2.2.2.4）。

ほぼ全ての有害事象カテゴリ（投与中断又は減量に至った有害事象、重篤な有害事象、グレード 3 以上の有害事象を含む）では、治療早期よりも治療後期で発現率が低下した。投与中断及び減量に至った有害事象の発現率は、治療早期ではそれぞれ 1.65 及び 1.26 件/人年であり、治療後期ではそれぞれ 0.17 及び 0.22 件/人年であった。重篤な有害事象及び治験薬と関連のある重篤な有害事象の発現率は、治療早期ではそれぞれ 0.21 及び 0.15 件/人年であり、治療後期ではそれぞれ 0.10 及び 0.03 件/人年であった。グレード 3 以上の有害事象の発現率は、治療早期で 0.43 件/人年であり、治療後期で及び 0.09 件/人年であった（2.7.4、表 2.7.4.2.1.1.3）。上述したとおり、ほとんどの有害事象で治療早期の発現率が高い理由は、導入期及び漸増期に BMN 165 に対する早期抗体反応がピークに達することに起因している可能性がある。

I/T/M 集団では、治療開始後 6 か月以内での治験薬の投与中止に至った有害事象（治験薬投与を中止した 42 例中 30 例）及び試験中止に至った有害事象（試験を中止した 26 例中 18 例）の発現割合が高かった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.4.5.3 及び Table 2.7.4.4.6.3］。試験の早期中止被験者及び有害事象のために治験薬投与を中止した被験者を除外した I/T/M 集団を対象とした発現時期別の解析でも治療早期よりも治療後期で有害事象の発現率が低く、同様の傾向が認められた。この結果から、治療早期と比較して治療後期で有害事象の発現率が低いのは、BMN 165 に対する忍容性のない被験者が安全性の問題で試験を早期中止したためではなく、時間経過とともに BMN 165 への忍容性が改善したためであることが示唆される。

同様に、全ての有害事象、投与中断又は減量に至った有害事象、重篤な有害事象、グレード 3 以上の有害事象の発現率は、導入期／漸増期よりも維持期で低かった。全ての有害事象の発現率は導入期／漸増期（34.65 件/人年）の方が維持期（15.86 件/人年）よりも約 2 倍高かった。治験薬の投与中断に至った有害事象及び減量に至った有害事象の発現率は導入期／漸増期ではそれぞれ 0.85 及び 0.63 件/人年であり、維持期ではそれぞれ 0.14 及び 0.23 件/人年であった。重篤な有害事象の発現率は導入期／漸増期では 0.17 件/人年であり、維持期では 0.08 件/人年であった。グレード 3 以上の有害事象の発現率は導入期／漸増期では 0.24 件/人年であり、維持期では 0.07 件/人年であった（2.7.4、表 2.7.4.2.1.1.4）。過敏症 AE、急性全身性過敏症反応及びその他の特に注目すべき有害事象又は臨床的に重要な有害事象でも同様に、有害事象の発現率は導入期／漸増期よりも維持期で低かった。ほとんどの有害事象カテゴリで導入期／漸増期の発現率が高い理由は、導入期及び漸増期に BMN 165 に対する早期抗体反応がピークに達することに起因している可能性がある。I/T/M 集団と 165-305 試験の統合サブ集団（297 例）の結果は、I/T/M 集団（285 例）での結果と同様であり、全ての有害事象カテゴリ及び特に注目すべき又は臨床的に重要な有害事象の発現率は導入期／漸増期よりも維持期で低かった（2.7.4、表 2.7.4.2.1.1.4）。

2.5.5.5　有害事象を予防、最小化又は管理する方策

アナフィラキシーを管理する目的で 2014 年 5 月にアナフィラキシーのリスク軽減対策を導入し、同年 8 月に第 3 相試験の治験実施計画書が改訂された（治験実施計画書 改訂第 2 版）、（詳細は 2.5.6.5 参照）。その内容は、前投与を必須とすること、忍容性に応じて柔軟に増量できるよう漸増期間を延長すること、投与後 1 時間は適格な成人のオブザーバーの立会いを必要とすること、及びアナフィラキシーを含む過敏症反応に気づき対処できるように指導･訓練を行うことであった。

第 3 相試験での NIAID/FAAN 基準に基づくアナフィラキシーエピソードの発現率は、2014 年 5 月のリスク対策を導入前の 0.215 件/人年から導入後には 0.054 件/人年に低下した［165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Table 14.3.2.2.33］。また、重度のアナフィラキシー（Brown の重症度判定基準に基づく）の発現率は、改訂前の 0.054 件/人年から改訂後に 0.001 件/人年に低下した。2014 年 5 月の治験実施計画書改訂で導入されたリスク軽減対策によって、アナフィラキシー（重度のアナフィラキシーを含む）の発現率を低下させることができ、これが添付文書（案）にも記載している現在のリスク最小化活動の土台となった。この RMP は BMN 165 投与後の急性全身性過敏症反応のリスク軽減を目的としている。2018 年 5 月の米国での BMN 165 承認取得時から継続している急性全身性過敏症反応エピソードの評価では、急性全身性過敏症反応の発現率は臨床試験で認められた結果と同様であった。市販後の使用経験に関する詳細は定期的ベネフィット・リスク評価報告（5.3.6）に示した。

BMN 165 臨床開発プログラムで特定されて検討されたリスクは、添付文書（案）及び REMS（米国では Elements to Assure Safe Use、欧州では RMP）によって管理可能であり、臨床試験でもその効果が認められていた（モジュール 1.11）。

2.5.5.6　治験依頼者による副作用の評価

治験依頼者は全ての有害事象を評価し、添付文書（案）に含める副作用（得られたデータに基づき、BMN 165 投与と因果関係があると考えるのが妥当である好ましくない作用）を特定した（2.7.4.7）。

治験依頼者の包括的レビューに基づく I/T/M 集団及び 165-305 試験の統合サブ集団で特定された副作用を表 2.5.5.6.1 に示す。本表の事象は、添付文書（案）に副作用として記載している（1.8.1）。

表 2.5.5.6.1 投与期（導入期／漸増期及び維持期）別の副作用の発現割合及び発現率（I/T/M 集団 + 165-305 試験、297 例）

SOC	有害事象	発現割合及び曝露量で調整した発現率 [a]			
		導入期／漸増期 [b]		維持期	
		発現割合（%）	発現率（件/人年）	発現割合（%）	発現率（件/人年）
血液およびリンパ系障害	リンパ節症	9.8%	0.14	15.7%	0.12
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位反応 [c]	89.9%	13.53	64.9%	2.50
免疫系障害	過敏症反応 [d]	65.0%	3.10	61.1%	1.21
	急性全身性過敏症反応	4.4%	0.06	1.6%	0.01
	血管浮腫	5.4%	0.09	2.7%	0.02
	血清病	2.0%	0.02	0.5%	<0.01
神経系障害	浮動性めまい	19.5%	0.29	20.0%	0.16
	頭痛	42.4%	1.26	46.5%	1.39
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	18.5%	0.22	23.2%	0.13
	呼吸困難	4.0%	0.06	7.0%	0.03
胃腸障害	腹痛 [e]	18.2%	0.29	29.2%	0.26
	悪心	25.6%	0.37	27.0%	0.20
	嘔吐	17.8%	0.28	25.9%	0.21
皮膚および皮下組織障害	脱毛症	6.4%	0.06	21.1%	0.12
	蕁麻疹	25.6%	1.35	23.8%	0.53
	発疹	34.7%	0.98	23.8%	0.34
	そう痒症	27.3%	0.69	22.7%	0.75
	紅斑	12.1%	0.22	7.0%	0.04
	皮膚剥脱	0.3%	<0.01	1.6%	0.01
	斑状丘疹状皮疹	3.4%	0.06	1.6%	0.01
筋骨格系および結合組織障害	関節痛 [f]	78.5%	4.19	66.5%	1.37
	筋肉痛	11.1%	0.15	11.9%	0.06
	関節腫脹	5.7%	0.08	3.8%	0.02
	筋骨格硬直	4.4%	0.05	5.4%	0.03
	関節硬直	6.4%	0.08	2.2%	0.01
臨床検査	低フェニルアラニン血症 [g]	14.8%	0.19	63.2%	0.42
	補体成分 C3 減少 [h]	66.7%	3.67	73.5%	2.74
	補体成分 C4 減少 [h]	65.3%	2.26	40.5%	0.78
	hsCRP の上昇 [i]	15.8%	0.21	12.4%	0.06

C3：補体第 3 成分、C4：補体第 4 成分、CRP：C-反応性タンパク、hsCRP：高感度 C-反応性タンパク、I/T/M：導入／漸増／維持、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、Phe：フェニルアラニン、ULN：基準範囲上限、SOC：器官別大分類
有害事象は MedDRA Version 24.0（日本語翻訳は MedDRA/J Version 24.0）を用いてコード化した。
a：曝露量で調整した発現率 ＝ 有害事象の総件数／人年
b：導入期及び漸増期は、安定用量で血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 未満に達するまでの時間を反映している。安定用量で血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 未満に低下した被験者は維持期にあるとみなした。
c：MedDRA の高位語で注射部位反応と報告された全ての用語を反映している。
d：過敏症反応には以下が含まれた。アレルギー性咳嗽、アレルギー性副鼻腔炎、アナフィラキシー反応、血管浮腫、気管支痙攣、アレルギー性結膜炎、皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、接触皮膚炎、感染性皮膚炎、乾癬様皮膚炎、薬物過敏症、呼吸困難、湿疹、口腔浮腫、眼球浮腫、眼部腫脹、剥脱性発疹、顔面浮腫、固定疹、歯肉腫脹、過敏症、埋込み部位発疹、注射部位過敏反応、口唇浮腫、口唇腫脹、口腔腫脹、複合アレルギー、口蓋浮腫、咽頭腫脹、アレルギー性そう痒症、発疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、そう痒性皮疹、血清病、顔面腫脹、眼瞼腫脹、舌腫脹、舌浮腫及び蕁麻疹。
e：腹痛には以下が含まれた。腹痛、上腹部痛及び腹部不快感。
f：関節痛には以下が含まれた。関節痛、四肢痛、背部痛、頚部痛及び筋骨格痛。
g：低フェニルアラニン血症は連続して 2 回以上測定の血中 Phe 濃度が 30 µmol/L 未満と定義した。
h：補体成分 C3/C4 の減少は、正常又は高値のベースライン値から低値のベースライン後の値への変化と定義した。
i：6 か月で ULN（0.287 mg/dL 超）を超える hsCRP を反映している。hsCRP は計 261 例で測定された。
出典：ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.2.25.1.2

2.5.5.7　過量投与による反応、依存、離脱症状及び反跳現象、乱用の可能性並びにそれらの問題に対する不足データ

2.5.5.7.1　過量投与

BMN 165 の過量投与に関する有害事象はこれまでの臨床試験では報告されなかった。

臨床試験では、添付文書（案）の最大推奨用量を超える用量の BMN 165 が投与された。MD 集団では、計 142 例が各治験実施計画書で推奨される 60 mg/日以上（1 日あたりの最大投与量は第 2 相 PAL-003 試験での 309 mg/日）の BMN 165 投与を受けたが［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.2.6］、これらの被験者に特定の急性徴候又は急性症状は認められなかった。

過量投与がみられた場合には、一般的な支持療法を行うこととする（2.7.4.5.5）。

2.5.5.7.2　薬物乱用

BMN 165 では薬物乱用の可能性は知られていない。

2.5.5.7.3　離脱症状及び反跳現象

離脱症状又は反跳現象を検討する臨床試験は実施していない。

165-302 試験のパート 2 では、BMN 165 投与からプラセボ投与に切り替えたところ、低下していた血中 Phe 濃度が急速にベースラインの水準に上昇した。

2.5.5.7.4　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

BMN 165 投与による自動車運転及び機械操作に対する影響を確認する試験は実施していない。

BMN 165 は投与後に過敏症反応を引き起こす可能性があるため、自動車運転及び機械操作に影響を及ぼす可能性がある。浮動性めまい又は失神などの過敏症反応の徴候又は症状が自動車運転及び機械操作に影響を及ぼす可能性がある。

2.5.5.8　リスク管理計画の要約

治験依頼者は包括的 RMP を実施し、製品プロファイルをさらに特徴付け、患者の安全性を最適化し、BMN 165 投与の長期治療ベネフィットを実現する。BMN 165 臨床開発プログラム中に特定及び検討されたリスクは、BMN 165 の添付文書及び最新の REMS（米国では Elements to Assure Safe Use、欧州では RMP）で管理している。医薬品安全性監視活動の一環として、BMN 165 投与に関連するリスクをさらに特徴付けることを目的に観察研究（165-501 及び 165-503 試験）の実施と妊娠調査（165-504 試験）を予定している（1.16.1）。日本では、日本の添付文書（案）及び RMP（案）に概要を示した方法で BMN 165 投与に関連するリスクを管理する予定である。

2.5.5.9　安全性の結論

累積した臨床データによって、BMN 165 臨床開発プログラムでは十分な曝露量に基づく安全性プロファイルを特徴付けることができ、大部分の被験者では 60 mg/日までの投与量で管理可能な安全性プロファイルが得られることが示された。

累積した BMN 165 安全性データの解析から、全ての被験者に有害事象が発現したものの、大部分の被験者（99.4%）では重症度が軽度（グレード 1）又は中等度（グレード 2）であった。I/T/M 集団で比較的よくみられた有害事象は、関節痛（76.5%）、注射部位反応（65.6%）、頭痛（55.4%）及び注射部位紅斑（51.9%）であった。有害事象（減量又は投与中断に至った有害事象、重篤な有害事象、グレード 3 以上の有害事象を含む）の発現率は、投与期間の長期化に伴って低下し安定化した。日本人での結果は、I/T/M 集団で得られた結果と同様であった。

過敏症はいずれの生物学的製剤でも潜在的なリスクとして挙げられる。BMN 165 臨床開発プログラムで認められた過敏症反応の機序は、III 型過敏症であると考えられた。BMN 165 臨床開発プログラムで得られた全てのデータは、過敏症 AE の発現機序が引き続き III 型過敏症であることを支持している。治験依頼者は免疫活性化の長期合併症の可能性について臨床データの包括的レビューを行った。その結果、終末器官障害に至る免疫複合体形成の合併を示唆する臨床データ又は臨床検査値データは認められなかった。

I/T/M 集団では急性全身性過敏症反応エピソードが 16 例（5.6%）に 25 件（0.03 件/人年）報告された。25 件中 20 件は前投与ありであった。25 件の転帰はいずれも後遺症なく回復であ

り、その中には BMN 165 投与開始から 6 か月より後に発現した事象も含まれ、被験者によって急性全身性過敏症反応であると認識されていた。急性全身性過敏症反応が発現した 16 例全例で、抗 IgM 及び抗 IgG の除去後に ImmunoCAP 法を用いて IgE 分析を行った結果、エピソード発現時又はそのすぐあとの薬剤特異的 IgE はいずれも陰性であった。

治験実施計画書の改訂によって前投与を必須とし、投与時は訓練を受けた成人のオブザーバーが立ち合うこととし、急性全身性過敏症反応の徴候や症状に気づくための訓練を行った後では、重度／生命を脅かす急性全身性過敏症反応の発現率が低下した［165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）10.4.3.5.1.1 項］。したがって、このリスク最小化策を RMP（案）にも含めている。

MD 集団で 1061.2 人年、I/T/M 集団で 789.4 人年の総曝露量（安全性）の中で、PEG による空胞化の重要な合併症を示唆するような臨床的に重要な腎臓、肝臓及び副腎皮質への作用は認められていない。

臨床データの評価によって 60 mg/日までの BMN 165 投与の安全性が支持され、BMN 165 長期投与の安全性についても確認された。免疫介在性のクリアランスが血漿中からの薬物消失の主な機序であるため、個々の免疫応答の程度が有効性を得るのに必要な用量に大きく影響を及ぼす。免疫応答が成熟（投与開始から約 6 か月後）すると抗体価は低下又は安定化し、増量（60 mg/日までの漸増を含む）後も抗体価の上昇は認められなかった。全体として、60 mg/日投与又は 7 年超の長期投与を受けた被験者のいずれでも CIC 蓄積による合併症を示すデータは認められなかった。

以上から、血中 Phe 濃度が 600 µmol/L を超えるコントロール不良な PKU 患者の大部分において、60 mg/日までの BMN 165 投与は忍容性の観点から許容可能な安全性プロファイルを有することが支持された。国内 165-305 試験の 52 週時までの安全性データの解析結果は、米国の第 2 相及び第 3 相試験で得られた結果と同様であり、新たな安全性に関する問題は特定されなかった。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　疾患の分析

PKU は重篤な遺伝性代謝疾患であり、血中 Phe 濃度が異常に上昇して脳に対して毒性を示す。その結果、PKU 患者では神経認知、神経精神及び実行機能に著しい悪影響が認められる。

食事由来 Phe 摂取量を大幅に制限しなかった場合、個々の PKU 患者の血中 Phe 濃度は速やかに毒性レベルに到達し、維持される。PKU による高フェニルアラニン血症の臨床的な影響は、重度の精神遅滞、小頭症、痙攣発作、様々な行動又は気分障害（激越、易刺激性、抑うつ、統合失調症、注意力の低下、記憶障害）、並びに皮疹及び皮膚や毛髪の色素脱失など、幅広く重大である（Pitt 1991、Pietz 1997、Huttenlocher 2000）。

血中 Phe 濃度は PKU の診断及び疾患コントロールの評価に用いる確立された臨床的評価項目であり、血中 Phe 濃度を低下させることは PKU 患者の管理の基本である。文献及び試験データより、血中 Phe 濃度の低下は臨床的な改善と関連していることが強く支持されている。PKU の治療ガイドラインは様々な地域で作成されており、いずれも生涯にわたる治療を推奨している。PKU の診断及び目標とすべき治療は日本、米国及び欧州の間で類似している（2.5.1.2）。

2.5.6.2　アンメットメディカルニーズ及び現在の治療選択肢

PKU 患者の治療選択肢は、食事由来 Phe 摂取量の厳格な制限を伴う MNT 及び食事由来 Phe 摂取量の制限を伴う MNT とサプロプテリン（JAN：サプロプテリン塩酸塩）（ビオプテン顆粒 2.5%及びビオプテン顆粒 10%、日本以外では Kuvan 錠及び Kuvan 散）による補助的治療の併用である。これらの治療は、日本、米国及び欧州で受けることができる。BMN 165 は、PKU の治療薬として米国及び欧州で使用可能である。

Phe 摂取制限を伴う MNT 単独での生涯にわたる血中 Phe 濃度のコントロールは、ほとんどの PKU 患者で達成不能である（2.5.1.2.1.1）。大半の食材にタンパク質が含まれるため、ほとんどの PKU 患者にとって食事由来の Phe 摂取を制限する長期の MNT は、治療選択肢として適切ではなく継続が困難である（Walter 2002、Burton 2010）。低 Phe 食の遵守状況をモニタリングする研究では、PKU 成人患者の 78%が Phe 摂取制限食を継続していなかった（Walter 2002）。また、これらの研究から MNT を遵守してもガイドラインが推奨する目標値（120～360 µmol/L）を達成することが困難であることが示されており、MNT は多くの患者にとって効果的な治療選択肢ではない（Koch 2002）。血中 Phe 濃度が高くなることに起因する認知機能の低下によって栄養面を考慮した選択ができなくなり、さらには最適な血中 Phe 濃度を維持しようとする患者の能力が失われることで、PKU の病状はさらに悪化する（Vockley 2014）。

2.5.1.2.1.2 に要約したとおり、サプロプテリンは PAH の補助因子である BH_4 の合成経口製剤であり、PKU 患者に残されている PAH の活性を促進する（Blau 2015）。この治療法は全ての PKU 患者に効果を期待できるわけではなく、特に PAH の活性が全くないヌル変異を有する患者では、高い血中 Phe 濃度を推奨目標範囲内にコントロールする効果は期待できない。サプロプ

テリンの臨床試験では、血中 Phe 濃度がベースラインから 30%以上低下したときに有効性が得られたと評価された。10 又は 20 mg/日でのサプロプテリン投与後に血中 Phe 濃度がベースラインから 30%以上低下した小児又は成人の PKU 患者は約 25%～80%であった（Kuvan USPI 2019、Blau 2015）。

MNT の長期の維持が困難であること、サプロプテリンの有効性が一部の患者集団に限定されること、及びサプロプテリンを服用していても血中 Phe 濃度を目標範囲内に制御することが困難であることから、既存の治療法で血中 Phe 濃度が 360 µmol/L を超えるコントロール不良な PKU 患者に対して血中 Phe 濃度を低下させる別の治療法には明らかなアンメットメディカルニーズがある。

BMN 165 は、既存の治療法で血中 Phe 濃度が 600 µmol/L を超えるコントロール不良な PKU 患者に対する新たな治療選択肢として米国及び欧州で開発された。一方、血中 Phe 濃度の推奨治療目標値の見直しが近年各地域で行われており、米国では「全年齢で 120～360 µmol/L（Vockley 2014）」が採用されている。同様に、日本でも「全年齢で 120～360 µmol/L（日本先天代謝異常学会「新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン 2019」）」の見直しが行われていることから、BMN 165 の国内での臨床試験では目標血中 Phe 濃度（上限）を「360 µmol/L 以下」として設定した。

本剤の臨床試験成績は、既存の治療法で血中 Phe 濃度が 360 µmol/L を超えるコントロール不良な PKU 患者に対して最大 60 mg/日までの用量での BMN 165 の使用を支持している。また、米国及び欧州での対象年齢はそれぞれ 18 歳以上及び 16 歳以上であるが、日本では年齢制限を設けず申請している。

2.5.6.3　臨床的ベネフィット

BMN 165 は既存の治療法で血中 Phe 濃度が 360 µmol/L を超えるコントロール不良な PKU 患者の血中 Phe 濃度を低下させる新規の酵素補充療法薬であり、包括的な臨床開発プログラムで評価されている。

I/T/M 集団のうち 165-301 及び 165-302 試験の被験者を対象に血中 Phe 濃度の経時推移を解析した結果では、BMN 165 を最大 60 mg/日の用量で投与したときの血中 Phe 濃度に明らかな低下が認められた。さらに、血中 Phe 濃度の低下は BMN 165 投与を継続することで維持された（2.7.3.4.2.1.2）。165-301 試験の 12 か月時に血中 Phe 濃度のデータが得られた被験者では、血中 Phe 濃度はベースラインの 1233 µmol/L から 12 か月時（164 例）には 565 µmol/L、24 か月時（89 例）には 333 µmol/L に低下し、これらの血中 Phe 濃度（平均値）の低下は 36 か月時（371 µmol/L、84 例）まで維持された（2.7.3、表 2.7.3.4.2.1.2.1）。国内 165-305 試験での血中 Phe 濃度のベースラインからの平均変化率は、海外臨床試験の I/T/M 集団と同程度であった（2.7.3.5.3）。

この血中 Phe 濃度の低下は、長期投与による副次評価項目の 5 つ全ての ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコア及び PKU-POMS の臨床的に意義のある持続的な低下と関連していた。ADHD-

RS-IV 不注意下位尺度スコアの低下は血中 Phe 濃度の低下と同時期に認められ、ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアの低下と血中 Phe 濃度の低下との間には相関が認められた。この関係は、特にベースラインの ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアが高い被験者で顕著であった。これらの所見から、不注意の症状及び徴候は BMN 165 の長期投与によって改善し、PKU 患者にみられる注意欠陥は可逆的であることが示された（2.7.3.4.2.2）。

現在までに、BMN 165 臨床開発プログラムでは完了した 8 つの海外臨床試験及び継続中の 1 つの国内臨床試験で 350 例を超える PKU 患者を評価した。導入／漸増／維持投与レジメンを用いて BMN 165 を投与したとき、PKU 患者では明らかな血中 Phe 濃度の低下が認められ、ほとんどの被験者で安全性プロファイルは管理可能であった。持続的な血中 Phe 濃度の低下は、不注意及び気分症状の改善と一時的に関連していた。

以上の結果は、BMN 165 によって PKU 治療は大きく変わり、長期的な転帰を改善できる可能性があることを強く示している（Thomas 2018b、Harding 2018）。日本人を対象に実施中の 165-305 試験の 52 週時までのデータでも、これと同様の結果を示している。

2.5.6.4　リスク

BMN 165 の臨床的安全性は、355 例の PKU 患者を対象とした完了した 7 つの臨床試験（PAL-001、PAL-002、PAL-003、PAL-004、165-205、165-301 及び 165-302 試験）及び 12 例の国内 1 試験（165-305 試験）で評価した（2.5.5）。MD 集団（341 例）での総曝露量は 1061.2 人年であり［ISE（5.3.5.3.2）Table 2.7.3.2.2.3］、最長投与期間は 112.3 か月（約 7.6 年）、平均投与期間（SD）は 37.34（26.47）か月であった。

BMN 165 投与後の免疫原性、並びに免疫応答が安全性及び有効性に与える影響は包括的に特徴付けられている（Gupta 2018、Hausmann 2019）。全般的に、有害事象の発現率は治療早期（低用量時）が高く、BMN 165 の投与期間が長期化して高用量になるとともに低下した（2.7.4.2.1.1）。BMN 165 の安全性プロファイルは各被験者の免疫応答の程度と相関し、維持用量に到達して BMN 165 に対する免疫応答が成熟するにつれて改善した。免疫介在性クリアランスは BMN 165 の血漿からの消失の主な機序であるため、各被験者の免疫応答の程度は有効性を得るために必要な用量及び過敏症 AE の起きやすい時期に影響を及ぼす。免疫応答の成熟後（投与開始から約 6 か月後）、抗体価は時間経過とともに安定化又は低下した。重要な点として、60 mg/日を含む用量に増量しても抗体価の上昇はみられず、被験者は安全性のリスクを高めることなく安定した維持用量で有効性を得ることができ、免疫介在性クリアランスを克服することができた。

I/T/M 集団（285 例）では、全例に有害事象及び治験責任医師によって BMN 165 と関連ありと判断された有害事象が 1 件以上認められた（2.7.4、表 2.7.4.2.1.1.1）。比較的多くみられた有害事象は、関節痛（79.6%）、注射部位反応（65.6%）、頭痛（55.4%）及び注射部位紅斑（51.9%）であった。同様に、発現率が高かった有害事象は、注射部位反応（2.56 件/人年）、関節痛（1.85 件/人年）、頭痛（1.34 件/人年）及び注射部位紅斑（0.94 件/人年）であった。様々な有害事象カテ

ゴリの発現割合及び発現率は、I/T/M 集団と MD 集団で非常に類似していた。I/T/M 集団の大多数の被験者で有害事象は回復し、併用治療、減量（41.8%）又は投与中断（35.8%）によって管理可能であった。14.7%（42/285 例）が有害事象のため投与を中止した。

用量カテゴリ別の解析では、高用量投与と有害事象又は重度の有害事象（注目すべき有害事象及び臨床的に重要な有害事象を含む）の発現率との間に関連は認められなかった。I/T/M 集団での有害事象の発現率は低い用量カテゴリで高かった（20 mg/日未満：36.75 件/人年、20～40 mg/日未満：24.77 件/人年、40～60 mg/日未満：18.81 件/人年、60 mg/日以上：13.05 件/人年）。さらに、治験薬と関連のある有害事象の発現率も、低い用量カテゴリ（20 mg/日未満：25.68 件/人年、20～40 mg/日未満：15.55 件/人年、40～60 mg/日未満：9.78 件/人年）よりも 60 mg/日以上（5.61 件/人年）の高用量時が最も低かった。同様に、重篤な有害事象の発現率も低い用量カテゴリ（20 mg/日未満：0.13 件/人年、20～40 mg/日未満：0.15 件/人年、40～60 mg/日未満：0.11 件/人年）よりも 60 mg/日以上（0.05 件/人年）の高用量時が最も低かった（2.7.4、表 2.7.4.2.2.2.5）。ただし、治験責任医師によって非重篤と判断された有害事象のうち、その後、治験依頼者による評価で医学的に重要であると判断され、重篤な有害事象のアップグレードされた 11 件（7 例）は本解析に含まれない（2.7.4.1.1.6.1）。維持用量として 60 mg/日投与を受けた被験者では 20～40 mg/日投与を受けた被験者と比較して抗体価の平均値及び CIC 濃度が全般的に高く、C3/C4 濃度が低かった。しかし、この差は導入期／漸増期に相当する投与早期（投与開始後 6 か月以内）が最も大きく、時間経過とともに徐々に差はなくなった。この用量と発現率との関連性は、低用量の投与期間である導入期／維持期に BMN 165 に対する早期抗体反応がピークに達するため、結果として有害事象（その多くは過敏症 AE が占める）が起こりやすい時期と重なるためと考えられる。

I/T/M 集団の 16 例（5.6%）に 25 件の急性全身性過敏症反応が認められた（2.5.5.3.10）。急性全身性過敏症反応エピソードの発現率は、20 mg/日未満で 0.02 件/人年、20～40 mg/日未満で 0.03 件/人年、40～60 mg/日未満で 0.04 件/人年、60 mg/日以上で 0.02 件/人年であった。重症度別の急性全身性過敏症反応の発現率は、いずれのグレードでも、20～40 mg/日未満及び 40～60 mg/日未満と比較して、60 mg/日以上の用量カテゴリで低い又は同程度であった。I/T/M 集団で 60 mg/日以上の BMN 165 投与を受けた被験者のうち、1 例（1.0%）が投与後に 2 件の急性全身性過敏症反応を発現した（0.02 件/人年）［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.2.7.2］。I/T/M 集団で発現した 25 件の急性全身性過敏症反応はいずれも後遺症なく回復した。この 25 件の急性全身性過敏症反応に対する治験薬投与の措置は、投与中断が 8 件（32.0%）、変更なしが 7 件（28.0%）、投与中止が 6 件（24.0%）及び減量が 4 件（16.0%）であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.2.4.3.4］。BMN 165 投与開始から 6 か月より後に発現した急性全身性過敏症反応は被験者によって効果的に認識され、後遺症なく回復した。16 例中 10 例（62.5%）は急性全身性過敏症反応の回復後に BMN 165 を再開した。投与を再開した 10 例中 4 例では、計 9 件の急性全身性過敏症反応の再発がみられた。BMN 165 再開後に急性全身性過敏症反応が再発した被験者のうち、2 例は治験薬投与を中止し、1 例は 3 回目の急性全身性過敏症反応の再発から約 1 週間後に治験責任医師の判断で試験を中止した。投与を再開した残りの 7 例は治験薬投与を継続

した。165-305 試験では、急性全身性過敏症反応又はアナフィラキシー反応は認められなかった。

発熱、関節痛、発疹、非持続性の臨床検査所見及び補体値の低下などの軽度から中等度の III 型アレルギー反応が BMN 165 投与に伴い発現したが、終末器官障害に至る免疫複合体形成の合併を示唆するエビデンスは認められなかった。腎不全、溶血性貧血、中枢神経系症状（脳血管障害、一過性脳虚血発作など）、心筋虚血事象又は血管炎は認められなかった。同様に、臨床データ及び臨床検査データのレビューでは、PEG の蓄積による終末器官障害を示唆する明らかな所見は認められなかった。165-305 試験では、免疫複合体介在性の組織障害又は PEG の蓄積による終末器官障害を示唆する所見は認められなかった。

全体として、血中 Phe 濃度コントロール不良（600 µmol/L 超）である 16 歳以上の PKU 患者の大多数で、BMN 165 の投与は 60 mg/日まで忍容性がおおむね良好であることが示された。

2.5.6.5　リスクマネジメント

特定されたリスクは、米国及び欧州では BMN 165 の添付文書及び最新の REMS（米国では Elements to Assure Safe Use、欧州では RMP）で管理している。

BMN 165 は新規の治療法であり、免疫複合体を介した有害事象を発現する可能性があることが確認されている。そのため治験依頼者は、製品プロファイルの理解を深めて患者のベネフィット・リスクバランスを最適化し、BMN 165 の長期投与のベネフィットを実現するために包括的な RMP 作成に取り組んでいる。

治験依頼者は、BMN 165 の長期の安全性及び有効性をさらに評価するため、観察研究（165-501 及び 165-503 試験）の実施計画書を作成し、実診療下で使用したデータを収集する。165-501 試験の実施計画書は、欧州では 2021 年 2 月 2 日に承認されており、米国食品医薬品局（FDA）による承認は 2 試験ともに保留となっている（FDA の市販後要件であり、米国でのみ実施される）。165-501 試験は、実診療下で PKU 治療として BMN 165 の投与を受けた患者に認められた重要な特定されたリスク（急性全身性過敏症反応を含む）及び重要な潜在的なリスク［RMP（モジュール 1.11）］の発現率とその症状を調査する。165-503 試験では BMN 165 の長期投与に関連する免疫学的評価、炎症性の評価及び臨床検査結果を評価する。さらに、治験依頼者は妊娠中及び授乳中の BMN 165 曝露による母体、胎児及び乳児への影響を評価する妊娠調査のプログラム（165-504 試験）の実施を予定している。165-504 試験の実施計画書は、欧州で 2020 年 9 月 18 日に承認された。

日本では、米国及び欧州でのリスク管理計画をもとに日本独自の規制要件を考慮して RMP を作成した。BMN 165 のリスク管理計画を表 2.5.6.5.1 に要約する。165-501、165-503 及び 165-504 試験に日本の医療機関は含まれていないが、治験依頼者はこれら試験から得られた情報（個別症例安全性報告及び定期的ベネフィット・リスク評価報告）を入手して評価し、PMDA と RMP 及び医薬品安全性監視計画改定の必要性について協議する予定である。

表 2.5.6.5.1　RMP（案）及び医薬品安全性監視計画（案）の概要

安全性検討事項	RMP（案）	医薬品安全性監視計画（案）
重要な特定されたリスク • 急性全身性過敏症反応 • 血管浮腫 • 血清病 • 低フェニルアラニン血症 • 持続性関節痛（6 か月以上） • 重度注射部位反応	• 添付文書及び患者向医薬品ガイドでの情報提供 • 市販直後調査による情報提供 • 医療従事者向け教育資材の作成と提供 • 患者向け教育資材の作成と提供	• 通常の医薬品安全性監視活動 • 市販直後調査 • 一般使用成績調査
重要な潜在的リスク • 終末器官障害に至る免疫複合体形成の合併 • 胎児発生毒性 • PEG を含む他の注射剤を併用する患者における急性全身性過敏症反応	同上	同上
重要な不足情報 • 長期使用における安全性と忍容性 • 肝機能障害の既存患者での使用 • 腎機能障害の既存患者での使用 • 授乳婦での使用	なし	• 通常の医薬品安全性監視活動 • 一般使用成績調査

リスク最小化策を含む添付文書（案）の記載は以下のとおりである。

<u>前投与</u>

急性全身性過敏症反応の可能性があるため、導入期及び漸増期の各用量の投与前に前投与が必要である（一定の維持用量で血中 Phe 濃度が目標濃度である 600 µmol/L 未満を達成するまで）。必ずヒスタミン H1 受容体遮断薬及び H2 受容体遮断薬の前投与を受け、必要に応じて解熱鎮痛剤を追加することについて患者に説明する。維持期には BMN 165 に対する患者の忍容性に基づいて前投与の使用を再検討することができる。

<u>オブザーバー：アドレナリン</u>

初回投与時は、専門の医療従事者の監督下で実施し、少なくとも 60 分間は注意深く経過を観察すること。

BMN 165 の初回投与前に、患者に急性全身性過敏症反応の徴候及び症状について説明し、事象が発現した際に直ちに医療処置を求めること、及びアドレナリンのオートインジェクター又はプレフィルドシリンジ／ペンを適切に使用する方法を説明する。

BMN 165 投与中は常にアドレナリンの注射器具を携帯するように患者に指示する。

患者の自己注射による治療（すなわち、医療従事者の監視下ではない場合）の少なくとも最初の 6 か月間は、各投与時にオブザーバーが投与後少なくとも 60 分間立ち会う。オブザーバーの定義を以下に示す。

- BMN 165 投与中及び投与後に患者と一緒にいる者
- 急性全身性過敏症反応の徴候及び症状を認識することができる者
- 必要に応じて、緊急医療サポートを要請し、アドレナリン投与ができる者

BMN 165 投与 6 か月後にオブザーバーの必要性を再度検討する。

自己注射の開始前に専門の医療従事者は以下の項目を実施すること。

- 患者を教育し、患者が本剤の適切な自己投与が可能であるかを判断する。
- オブザーバーが急性全身性過敏症反応の徴候及び症状を認識し、事象が発現した際に直ちに医療処置を求めるようにオブザーバーを教育する。また、適切なアドレナリンの投与法を教育する。

重度の急性全身性過敏症反応

重度の全身性過敏症反応（例：血清病、血管浮腫）又は軽度から中等度の急性全身性過敏症反応の再発時には、患者は直ちに医療処置を求めるとともに、本剤の使用を中止しなければならない。

急性全身性過敏症反応発現後の再投与

処方医は、初回の軽度から中等度の急性全身性過敏症反応の消失後に本剤を再投与する場合は、リスクとベネフィットを考慮する必要がある。過敏症反応後の投与再開時には、急性全身性過敏症反応の管理が可能である専門の医療従事者の監督下で前投与を行い、本剤を投与する必要がある。処方医は、前投与の継続又は再開を検討する必要がある。

RMP（案）は、BMN 165 を使用する患者でのリスクの特定、リスク評価及びリスク管理を提供する。BMN 165 臨床開発プログラムで特定され、評価されたリスクは BMN 165 の添付文書及び最新の REMS［米国では Elements to Assure Safe Use（米国で実施した BMN 165 の臨床試験でも効果が認められた）、欧州では RMP］で市販後も良好に管理されている。

2.5.6.6　ベネフィットとリスクの結論

BMN 165 は、既存の治療法では血中 Phe 濃度をコントロールできない（360 µmol/L 超）PKU 患者に対して、血中 Phe 濃度低下を効能・効果とする新規の酵素補充療法である。BMN 165 は包括的な臨床開発プログラムで評価された。

臨床試験では、意義のある血中 Phe 濃度の低下が得られ、食事由来の Phe 摂取量が増加したにもかかわらず血中 Phe 濃度は維持された。親試験 165-301 試験集団（261 例）での血中 Phe 濃度の平均値は、ベースラインの 1233 µmol/L から 12 か月時（164 例）に 565 µmol/L、24 か月時（89 例）に 333 µmol/L に低下し、36 か月時（84 例）の 371 µmol/L まで血中 Phe 濃度の低下が持続していた。さらに、長期投与の非盲検継続投与期での ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアをはじめとする神経認知学的評価項目の結果から、血中 Phe 濃度の低下は神経認知機能の改善に寄与することが示された。BMN 165 臨床開発プログラムを通して、20 mg/日未満の低用量投与期間（導入期／漸増期）に有害事象の発現率が高かったが、維持期に移行して免疫応答が成熟するとともに有害事象の発現率は徐々に低下し、安定した。

4 年以上にわたって BMN 165 投与を受けた 117 例では、免疫複合体を介した終末器官障害を示唆する所見は認められなかった。同様に、PEG の蓄積による終末器官関連毒性を示す明らかな臨床的又は非臨床的なエビデンスは認められず、他の PEG 化製剤で長期投与時に認められた臨床的所見と同様の所見であった（Turecek 2016、Ivens 2015）。

日本人を対象とした非盲検試験である国内 165-305 試験のパート 1（52 週時まで）の結果は、海外試験で得られた結果と同様であった。

BMN 165 臨床開発プログラムでは、臨床的に最も重要なリスクとして IgE 非介在性の III 型急性全身性過敏症反応が特定され、導入期／漸増期／維持期を通して 5.3%の被験者に認められた。発現した全ての急性全身性過敏症反応は臨床試験に導入された安全性対策によって良好に管理され、製造販売後もこの対策は講じられている。なお、実臨床での BMN 165 投与の中止状況は臨床試験での結果と同様であり、治療早期の中止率が高かった。

最大 60 mg/日の BMN 165 投与は、現在の治療選択肢の中では血中 Phe 濃度がコントロールできない PKU 患者のアンメットメディカルニーズに応え、PKU 患者の生活に意義のある影響を与える可能性がある。適切な添付文書の表示及び包括的な RMP と共に、本剤の有効性及び安全性を含む全てのデータは、BMN 165 の良好なベネフィットーリスクプロファイル及び最大用量 60 mg/日での承認取得を支持するものである。

2.5.7　参考文献

Adler L, Kessler RC, Spencer T. Adult ADHD Self-Report Scale-V1.1 (ASRS-V1.1) Symptoms Checklist from WHO Composite International Diagnostic Interview. World Health Organization. 2003.

Adler LA, Spencer T, McGough JJ, Jiang H, Muniz R. Long-term effectiveness and safety of dexmethylphenidate extended-release capsules in adult ADHD. J Atten Disord. 2009;12(5):449-59.

American Academy of Pediatrics Committee on Genetics. Maternal Phenylketonuria. Pediatrics 2008;122:445-9.

Arnold G, Kirby R, Preston C, Blakely E. Iron and protein sufficiency and red cell indices in phenylketonuria. J Am Col Nutrit. 2001;20(1):65-70.

Aun MV, Blanca M, Garro LS, Ribeiro MR, Kalil J, Motta AA,et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are major causes of drug-induced anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol Pract. 2014;2(4):414-20.

Barretto JR, Silva LR, Leite ME, Boa-Sorte N, Pimentel H, Purificação AC, et al. Poor zinc and selenium status in phenylketonuric children and adolescents in Brazil. Nutr Res. 2008;28(3):208-11.

Bilder DA, Noel JK, Baker ER, Irish W, Chen Y, Merilainen MJ, et al. Systematic review and meta-analysis of neuropsychiatric symptoms and executive functioning in adults with phenylketonuria. Dev Neuropsychol. 2016;41(4):245-60.

Blau N, Longo N. Alternative therapies to address the unmet medical needs of patients with phenylketonuria. Expert Opin Pharmacother. 2015;16(6):791-800.

Brown CS, Lichter Konecki U. Phenylketonuria (PKU): A problem solved? Mol Genet Metab Rep. 2016;6:8-12.

Burton BK, Bausell H, Katz R, LaDuca H, Sullivan C. Sapropterin therapy increases stability of blood phenylalanine levels in patients with BH4-responsive phenylketonuria (PKU). Mol Genet Metab. 2010;101[2-3]:110-4.

Burton B, Grant M, Feigenbaum A, Singh R, Hendren R, Siriwardena K, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind study of sapropterin to treat ADHD symptoms and executive function impairment in children and adults with sapropterin-responsive phenylketonuria. Mol Genet Metab. 2015;114(3):415-24.

Darling G, Mathias P, O'Regan M, Naughten E. Serum selenium levels in individuals on PKU diet. J Inherit Metab Dis. 1992;15(5):769-73.

Doessegger L, Banholzer ML. Clinical development methodology for infusion-related reactions with monoclonal antibodies. Clin Transl Immunology. 2015;4(7):e39.

Dyer CA, Kendler A, Philibotte T, Gardiner P, Cruz J, Levy H. Evidence for central nervous system glial cell plasticity in phenylketonuria. J Neuropathol Exp Neurol. 1996;55(7):795-814.

Enns GM, Koch R, Brumm V, Blakely E, Suter R, Jurecki E. Suboptimal outcomes in patients with PKU treated early with diet alone: revisiting the evidence. Mol Genet Metab. 2010;101(2-3):99-109.

Gassió R, Campistol J, Vilaseca MA, Lambruschini N, Cambra FJ, Fusté E. Do adult patients with phenylketonuria improve their quality of life after introduction/resumption of a phenylalanine-restricted diet? Acta Paediatr. 2003;92(12):1474-8.

Guldberg P, Henriksen KF, Sipilä I, Güttler F, de la Chapelle A. Phenylketonuria in a low incidence population: molecular characterisation of mutations in Finland. J Med Genet. 1995;32(12):976-8.

Gupta S, Lau K, Harding CO, Shepherd G, Boyer R, Atkinson JP, et al. Association of immune response with efficacy and safety outcomes in adults with phenylketonuria administered pegvaliase in phase 3 clinical trials. EBioMedicine. 2018;37:366-73.

Hanley WB, Feigenbaum AS, Clarke JT, Schoonheyt WE, Austin VJ. Vitamin B12 deficiency in adolescents and young adults with phenylketonuria. Eur J Pediatr. 1996;155(Suppl 1):S145-7.

Harding CO, Neff M, Jones K, Wild K, Wolff JA. Expression of phenylalanine hydroxylase (PAH) in erythrogenic bone marrow does not correct hyperphenylalaninemia in Pah(enu2) mice. J Gene Med. 2003;5(11):984-93.

Harding CO, Amato RS, Stuy M, Longo N, Burton BK, Posner J, et al. Pegvaliase for the treatment of phenylketonuria: A pivotal, double-blind randomized discontinuation Phase 3 clinical trial. Mol Genet Metab. 2018;124(1):20-6.

Hausmann O, Daha M, Longo N, Knol E, Müller I, Northrup H, Brockow K. Pegvaliase: Immunological profile and recommendations for the clinical management of hypersensitivity reactions in patients with phenylketonuria treated with this enzyme substitution therapy. Mol Genet Metab. 2019;128(1-2):84-91.

Hennermann JB, Roloff S, Gellerman J, Vollmer I, Windt E, Vetter B, et al. Chronic kidney disease in adolescent and adult patients with phenylketonuria. J Inherit Metab Dis. 2013;36(5):747-56.

Huttenlocher PR. The neuropathology of phenylketonuria: human and animal studies. Eur J Pediatr. 2000;159(Suppl 2):S102-6.

Hvas AM, Nexo E, Nielsen JB. Vitamin B12 and vitamin B6 supplementation is needed among adults with phenylketonuria (PKU). J Inherit Metab Dis. 2006;29(1):47-53.

Ivens IA, Achanzar W, Baumann A, Brändli-Baiocco A, Cavagnaro J, Dempster M, et al. PEGylated biopharmaceuticals: current experience and considerations for nonclinical development. Toxicol Pathol. 2015;43(7):959-83.

Jahja R, van Spronsen FJ, de Sonneville LMJ, van der Meere JJ, Bosch AM, Hollak CEM, et al. Long-term follow-up of cognition and mental health in adult phenylketonuria: A PKU-COBESO Study. Behav Genet. 2017;47(5):486-97.

Jurecki ER, Cederbaum S, Kopesky J, Perry K, Rohr F, Sanchez-Valle A, et al. Adherence to clinic recommendations among patients with phenylketonuria in the United States. Mol Genet Metab. 2017;120(3):190-7.

Kaufman S. An evaluation of the possible neurotoxicity of metabolites of phenylalanine. J Pediatr. 1989;114(5):895-900.

Kim W, Erlandsen H, Surendran S, Stevens RC, Gamez A, Michols-Matalon K, et. al. Trends in enzyme therapy for phenylketonuria. Mol Ther. 2004;10(2):220-4.

Koch R, Burton B, Hoganson G, Peterson R, Rhead W, Rouse B, et al. Phenylketonuria in adulthood: A collaborative study. J Inherit Metab Dis. 2002;25(5):333-46.

Kuvan US Prescribing Information (USPI), 2019.

Larimore K, Nguyen T, Badillo B, Lau K, Zori R, Shepherd G, et al. Depletion of interfering IgG and IgM is critical to determine the role of IgE in pegvaliase-associated hypersensitivity. J Immunol Methods. 2019;468:20-8.

Levy HL, Guldberg P, Güttler F, Hanley WB, Matalon R, Rouse BM, et al. Congenital heart disease in maternal phenylketonuria: report from the maternal PKU collaborative study. Pediatr Res. 2001;49(5):636-42.

Loeber JG. Neonatal screening in Europe; the situation in 2004. J Inherit Metab Dis. 2007;30(4):430-8.

MacDonald A, Smith TA, de Silva S, Alam V, van Loon JMT. The personal burden for caregivers of children with phenylketonuria: A cross-sectional study investigating time burden and costs in the UK. Mol Genet Metab Rep. 2016;9:1-5.

Macleod EL, Clayton MK, van Calcar SC, Ney DM. Breakfast with glycomacropeptide compared with amino acids suppresses plasma ghrelin levels in individuals with phenylketonuria. Mole Genet Metab. 2010;100(4):303-8.

McNair DM, Lorr M, Droppleman LF. Profile of Mood States. Manual. 1971.

Moseley K, Koch R, Moser AB. Lipid status and long-chain polyunsaturated fatty acid concentrations in adults and adolescents with phenylketonuria on phenylalanine-restricted diet. J Inherit Metab Dis. 2002;25(1):56-64.

Moyle JJ, Fox AM, Arthur M, Bynevelt M, Burnett JR. Meta-Analysis of neuropsychological symptoms of Adolescents and adults with PKU. Neuropsychol Rev. 2007a;17(2):91-101.

Moyle JJ, Fox AM, Bynevelt M, Arthu M, Burnett JR. A neuropsychologic.al profile of off-diet adults with phenylketonuria. J Clin Exp Neuropsychol. 2007b;29(4):436-41.

Nagasaka H, Tsukahara H, Takatani T, Sanayama Y, Takayanagi M, Ohura T, et al. Cross-sectional study of bone metabolism with nutrition in adult classical phenylketonuric patients diagnosed by neonatal screening. J Bone Miner Metab. 2011;29(6):737-43.

National Institutes of Health Consensus Development Panel National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Phenylketonuria: Screening and Management, October 16-18, 2000. Pediatrics. 2001;108(4):972-82.

Okano Y, Kudo S, Nishi Y, Sakaguchi T, Aso K. Molecular characterization of phenylketonuria and tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency in Japan. J Hum Genet. 2011;56(4):306-12.

Okano Y, Nagasaka H. Optimal serum phenylalanine for adult patients with phenylketonuria. Mol Genet Metab. 2013;110(4):424-30.

Palermo L, Geberhiwot T, MacDonald A, Limback E, Hall SK, Romani C. Cognitive outcomes in early-treated adults with phenylketonuria (PKU): A comprehensive picture across domains. Neuropsychology. 2017;31(3):255-67.

Pietz J, Fätkenheuer B, Burgard P, Armbruster M, Esser G, Schmidt H. Psychiatric Disorders in Adult Patients With Early-treated Phenylketonuria. Pediatrics. 1997;99(3):345-50.

Pitt DB, Danks DM. The natural history of untreated phenylketonuria over 20 years. J Paediatr Child Health. 1991;27(3):189-90.

Procházková D, Jarkovský J, Vinohradská H, Mikuskova A, Jagerova J, Konecna P, et al. Controlled diet in phenylketonuria and hyperphenylalaninemia may cause serum vitamin-B12 and folic acid deficiency: The Czech experience. J Inher Metab Dis. 2013a;36(Suppl 2):S307.

Procházková D, Jarkovský J, Vinohradská H, Konečná P, Machačová L, Doležel Z. Controlled diet in phenylketonuria and hyperphenylalaninemia may cause serum selenium deficiency in adut patients: The Czech experience. Biol Trace Elem Res. 2013b;154(2):178-84.

Quinn J, Jain M. Clinically Meaningful Change in Profile of Mood State Scores in Adults with Phenylketonuria Treated with Pegvaliase. 2019. Presented at the Society for Inherited Metabolic Disorders: April 6-9, 2019, Bellevue, WA; Poster #111.

Romani C, Palermo L, MacDonald A, Limback E, Hall SK, Geberhiwot T. The impact of phenylalanine levels on cognitive outcomes in adults with phenylketonuria: Effects across tasks and developmental stages. Neuropsychology. 2017;31(3):242-54.

Sarkissian, CN, Gámez, A, Scriver CR. What we know that could influence future treatment of phenylketonuria. J Inherit Metab Dis. 2009;32(1):3-9.

Schuck PF, Malgarin F, Cararo JH, Cardoso F, Streck EL, Ferreira GC. Phenylketonuria pathophysiology: on the role of metabolic alterations. Aging Dis. 2015;6(5):390-9.

Schulz B, Bremer HJ. Nutrient intake and food consumption of adolescents and young adults with phenylketonuria. Acta Paediatr. 1995;84(7):743-8.

Smith I, Knowles J. Behaviour in early treated phenylketonuria: a systematic review. Eur J Pediatr. 2000;159(Suppl 2):S89-93.

Spencer TJ, Adler LA, Qiao M, Saylor KE, Brown TE, Holdnack JA, et al. Validation of the Adult ADHD Investigator Symptom Rating Scale (AISRS). J Atten Disord. 2010;14(1):57-68.

Teissier R, Nowak E, Assoun M, Mention K, Cano A, Fouilhoux A, et al. Maternal phenylketonuria: low phenylalaninemia might increase the risk of intra uterine growth retardation. J Inherit Metab Dis. 2012;35(6):993-9.

ten Hoedt AE, de Sonneville LMJ, Francois B, ter Horst NM, Janssen MCH, Rubio-Gozalbo ME, et al. High phenylalanine levels directly affect mood and sustained attention in adults with phenylketonuria: A randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. J Inherit Metab Dis. 2011;34(1):165-71.

Thomas J, Levy H, Amato S, Vockley J, Zori R, Dimmock D, et al. Phase 3 prism clinical trial evaluating efficacy and safety of pegvaliase for treatment of adults with phenylketonuria. Mol Genet Metab. 2018a;123:270.

Thomas J, Levy H, Amato S, Vockley J, Zori R, Dimmock D, et al. Pegvaliase for the treatment of phenylketonuria: Results of a long-term phase 3 clinical trial program (PRISM). Mol Genet Metab. 2018b;124(1):27-38.

Turecek PL, Bossard MJ, Schoetens F, Ivens IA. PEGylation of biopharmaceuticals: a review of chemistry and nonclinical safety information of approved drugs. J Pharm Sci. 2016;105(2):460-75.

van Spronsen FJ, van Wegberg AM, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, et al. Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(9):743-56.

Verhoef JJ, Anchordoquy TJ. Questioning the Use of PEGylation for Drug Delivery. Drug Deliv Transl Res. 2013;3(6):499-503.

Vockley J, Andersson HC, Antshel KM, Braverman NE, Burton BK, Frazier DM, et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. Genet Med. 2014;16(2):188-200.

Waisbren. Handbook of Neurodevelopmental and Genetic Disorders in Children. In: Goldstein S, Reynolds CR, editors. New York: Guildford Publications, 1999:433-58.

Wall KM, Pardridge WM. Decreases in brain protein synthesis elicited by moderate increases in plasma phenylalanine. Biochem Biophys Res Commun. 1990;168(3):1177-83.

Walter JH, White FJ, Hall SK, MacDonald A, Rylance G, Boneh A, et al. How practical are recommendations for dietary control in phenylketonuria? Lancet. 2002;360(9326):55-7.

Weglage J, Fünders B, Wilken B, Schubert D, Schmidt E, Burgard P, et al. Psychological and social findings in adolescents with phenylketonuria. Eur J Pediatr. 1992;151(7):522-5.

Weiss M, Murray C, Wasdell M, Greenfield B, Giles L, Hechtman L. A randomized controlled trial of CBT therapy for adults with ADHD with and without medication. BMC Psychiatry. 2012;12:30.

新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン．日本先天代謝異常学会. 2019. Available from: http://jsimd.net/pdf/newborn-mass-screening-disease-practice-guideline2019.pdf [Accessed on 19 May 2022].