目次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法.....5
2.7.1.1 背景及び概観.....5
2.7.1.1.1 分析法の外観.....6
2.7.1.1.1.1 ELISA によるヒト血漿中 BMN 165 の定量分析.....8
2.7.1.1.1.2 LC-MS/MS によるヒト血漿中 BMN 165 の定量分析.....12
2.7.1.1.1.3 イオン交換クロマトグラフィーによるヒト血漿中フェニルアラニン定量法.....14
2.7.1.1.1.4 高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析法によるヒト血漿中のフェニルアラニン定量法.....15
2.7.1.1.1.5 BMN 165 の免疫原性を評価するための分析法.....16
2.7.1.1.1.6 ヒト血清中の IgG 循環免疫複合体の測定.....44
2.7.1.1.1.7 ヒト血清中の IgM 循環免疫複合体の測定.....45
2.7.1.1.1.8 ヒト血清中のシスタチン C 測定.....46
2.7.1.2 個々の試験結果の要約.....47
2.7.1.2.1 PAL-002 試験（第 2 相試験）.....48
2.7.1.2.2 165-302 試験（第 3 相試験）.....49
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析.....51
2.7.1.4 PFS 製剤の市販製剤としての容認可能性.....52
2.7.1.5 PK 及び PK/PD の結果の解釈に対する LC-MS/MS の影響の評価.....53

表目次

表 2.7.1.1.1.1 生物学的分析法の要約.....7
表 2.7.1.1.1.1 BMN 165 ELISA の試薬及び分析法の性能特性.....9
表 2.7.1.1.1.2 第 3 相試験の BMN 165 ELISA の性能.....10
表 2.7.1.1.2.1 BMN 165 ELISA 及び LC-MS/MS の性能特性.....13
表 2.7.1.1.2.2 バリデートした BMN 165 LC-MS/MS の性能.....14
表 2.7.1.1.3.1 バリデートしたイオン交換クロマトグラフィーによる フェニルアラニン定量法の性能.....15
表 2.7.1.1.4.1 バリデートした高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析による フェニルアラニン定量法の性能.....16
表 2.7.1.1.5.1 BMN 165 の免疫原性分析法の特性.....18
表 2.7.1.1.5.1.1 第 3 相試験で用いた抗 rAvPAL IgG 測定法の性能.....21
表 2.7.1.1.5.2.1 第 3 相試験で用いた抗 PEG IgG 分析法の性能.....24
表 2.7.1.1.5.3.1 第 3 相試験で用いた抗 rAvPAL IgM 測定法の性能.....26
表 2.7.1.1.5.4.1 第 3 相試験で用いた抗 PEG IgM 分析法の性能.....29
表 2.7.1.1.5.5.1 抗 BMN 165 IgE ImmunoCAP 法の性能.....33
表 2.7.1.1.5.6.1 TAb 分析法の性能.....36

表 2.7.1.1.1.5.7.1 抗 BMN 165 IgG4 ELISA の性能 39
表 2.7.1.1.1.5.8.1 第 3 相試験での中和抗体の分析法の性能 [a] 44
表 2.7.1.1.1.6.1 C3d-IgG 循環免疫複合体の分析法の性能 45
表 2.7.1.1.1.7.1 C3d-IgM 循環免疫複合体の分析法の性能 46
表 2.7.1.1.1.8.1 シスタチン C 測定の分析法の性能特性 47
表 2.7.1.2.1.1 rAvPAL-PEG-1 及び rAvPAL-PEG-2 製剤を 0.1 mg/kg/週で投与したときの BMN 165 PK[a] パラメータの要約 48
表 2.7.1.2.2.1 BMN 165 をバイアル及び注射器並びに充填済み注射器で投与したときの血漿中 BMN 165 PK パラメータの統計的な比較 50
表 2.7.1.2.2.2 BMN 165 20 mg/日をバイアル及び注射器並びに充填済み注射器で投与したときの血漿中 BMN 165 PK パラメータの統計的な比較 50
表 2.7.1.2.2.3 BMN 165 40 mg/日をバイアル及び注射器並びに充填済み注射器で 投与したときの血漿中 BMN 165 PK パラメータの統計的な比較 50

図目次

図 2.7.1.5-1 PK 分析法の違いが BMN 165 トラフ濃度と血中フェニルアラニン濃度の 関連に及ぼす影響 53

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
$AUC_{0\text{-}24hr}$	area under the plasma drug concentration time curve to 24 hours postdose	0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}168hr}$	area under the plasma drug concentration time curve to 168 hours postdose	0 時間から 168 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BLQ	below limit of quantitation	定量限界未満
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
C_{168hr}	plasma concentration at 168 hrs post dose	投与後 168 時間の血漿中濃度
CDER	Center for Drug Evaluation and Research	FDA 医薬品評価研究センター
CIC	circulating immune complexes	循環免疫複合体
C_{max}	maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CV	coefficient of variation	変動係数
EC_{50}	half maximal effective concentration	50%効果濃度
ECL	electrochemiluminescence	電気化学発光
ECLA	electrochemiluminescence assay	電気化学発光測定法
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
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
HAL	human histidine ammonia lyase	ヒトのヒスチジンアンモニアリアーゼ
HPLC-MS/MS	high performance liquid chromatography/ tandem mass spectrometry	高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析法
HRP	horseradish peroxidase	西洋ワサビペルオキシダーゼ
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
ISR	incurred sample reanalysis	－
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
LLOQ	lower limit of quantitation	定量下限

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）
MRD	minimum required dilution	最小希釈倍率
MSD	Meso Scale Discovery	ー
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
PBS	phosphate-buffered saline	リン酸緩衝生理食塩水
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
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
QC	quality control	品質管理
RAST	radioallergosorbent test	放射性アレルゲン吸着試験
RE	relative error	相対誤差
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
ss	steady state	定常状態
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
TMB	tetramethyl benzidine	テトラメチルベンジジン
Tyr	tyrosine	チロシン
VS	Vial and syringe	バイアル及び注射器
WHO	World Health Organization	世界保健機関

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1　背景及び概観

フェニルケトン尿症（PKU）は常染色体劣性遺伝性疾患であり、肝酵素であるフェニルアラニン水酸化酵素（PAH）の欠乏を特徴とする。PAH は必須アミノ酸のフェニルアラニン（Phe）からチロシン（Tyr）への変換を触媒し、この PAH の活性はテトラヒドロビオプテリンによって促進される。PAH 欠乏により血中 Phe 濃度が異常に上昇して脳に対して毒性を及ぼす（Kaufman 1989）。乳児期及び幼児期での血中 Phe 濃度の上昇は深刻な神経認知障害及び発育異常を引き起こし、年長児及び青年での血中 Phe 濃度のコントロール不足は学習障害、注意欠陥多動性障害及び行動上の問題に関連している（Moyle 2007a、Moyle 2007b、Pietz 1997、Smith 2000、Waisbren 1999、Waisbren 2007、Stemerdink 2000）。新生児スクリーニングに続く厳格な Phe 摂取制限により、この病気の最も重い症状である精神遅滞を予防できる。ただし、ほとんどの PKU 成人患者では血中 Phe 濃度をコントロールする Phe 含有食品摂取制限を遵守することが困難であり、PKU 青年患者の 79%及び PKU 成人患者の 78%は推奨されている血中 Phe 濃度の目標値を超えている（Waisbren 2007、Walter 2002）。成人でのコントロール不能な血中 Phe 濃度は実行機能障害や種々の行動障害及び精神障害と関連している（Moyle 2007a、Pietz 1997、Smith 2000、Waisbren 1999）。

BMN 165［JAN：ペグバリアーゼ（遺伝子組換え）］は PKU 患者の血中 Phe 濃度を低下させる酵素置換療法薬であり、米国及び欧州連合では Palynziq® として承認・販売されている。BMN 165 はシアノバクテリア *Anabaena variabilis* 由来の組換えフェニルアラニンアンモニアリアーゼ（ヒト PAH のホモログ）であり、大腸菌内で産生され、これをポリエチレングリコール（PEG）化することによって免疫原性を抑制し、半減期が延長される。BMN 165 製剤は無色～微黄色、澄明～僅かに乳白色の液で、無菌で防腐剤を含まない。

米国及び欧州連合では、BMN 165 は 2.5、10 及び 20 mg を含有する充填済み注射器（PFS）製剤として市販されている。また、国内でも同一製剤（PFS）での上市を予定している。これら製剤の溶液はいずれも体液と等浸透圧であり、pH は 7.0 ± 0.4 である。BMN 165 にはヒト又は動物由来の添加物は含まれていない。

BMN 165 の臨床試験ではバイアル及び注射器（VS）製剤と PFS 製剤の両方を使用した。第 1 相及び第 2 相試験では VS 製剤、第 3 相の 165-301 及び 165-302 試験では VS 製剤と PFS 製剤の両方、第 3 相の 165-305 試験では PFS 製剤を使用した。PFS 製剤は VS 製剤よりも患者にとって取扱いが容易な剤形として開発した。VS 製剤と PFS 製剤の添加剤は同じである（両製剤に含まれる添加剤の詳細は 3.2.P.1 を参照）。

BMN 165 VS 製剤と PFS 製剤の類似性は薬物動態（PK）、安全性、有効性、免疫原性及び品質を含む総合的な検討に基づき評価した。さらに、PFS 製剤については対象となる患者集団で適切に使用できることを一連のヒューマンファクター試験によってバリデートした。VS 製剤と PFS 製剤の類似性の詳細は 2.7.1.2 及び 2.7.1.3 で検討した。

2.7.1.1.1　分析法の外観

BMN 165 の第 1 相、第 2 相及び第 3 相試験での PK、薬力学（PD）及び免疫原性を分析するために様々な生物学的分析法を開発した（表 2.7.1.1.1.1）。PK 分析法は被験者から採取した血漿中 BMN 165 濃度を測定するためにバリデートした。治験薬が投与された被験者の血漿中 BMN 165 濃度を測定するバリデートされた測定法を用いて、BMN 165 の PD 的活性を定量化した。免疫原性の分析法は血清中の抗薬物抗体（ADA）の特異性［PEG、組換え *Anabaena variabilis* フェニルアラニンアンモニアリアーゼ（rAvPAL）、BMN 165］、免疫グロブリン（Ig）アイソタイプ［総抗 BMN 165 抗体（TAb）、IgG、IgM、IgE］の検出及び抗体価の測定、並びに BMN 165 の活性を低下させるサブセットを分析するためにバリデートした。治験薬が投与された被験者での循環免疫複合体（CIC）の形成を検出するために複数の分析法を開発し、バリデートした。腎機能の変化のモニタリングには、バリデートされた血清シスタチン C 測定法を用いた。

主要な試験である 165-301 及び 165-302 試験のために、以下に示すガイダンスに準じて、各分析法の開発、最適化及びバリデーションを行った。

- 生体試料中薬物濃度分析法バリデーションの米国食品医薬品局（FDA）／FDA 医薬品評価研究センター（CDER）による業界向けガイダンス［Bioanalytical Method Validation - Guidance for Industry、FDA/CDER、2001 年 5 月］
- 生体試料中薬物濃度分析法バリデーションに関するガイドライン［Guideline on Bioanalytical Method Validation、欧州医薬品庁（EMA）、2012 年 2 月］
- 遺伝子工学由来タンパク製剤の免疫原性の評価に関するガイドライン（Guideline on Immunogenicity Assessment of Biotechnology-Derived Therapeutic Proteins、EMA、2008 年 4 月）
- 分析法バリデーションに関するテキスト（実施方法）［Validation of Analytical Procedures : Text and Methodology Q2（R1）、医薬品規制調和国際会議（ICH）、2005 年 11 月］

分析法のバリデーションは、精度、感度、特異性、選択性、干渉及び測定物質の安定性を確立するために実施した。PK 分析法では希釈直線性及び真度についても追加でバリデートした。

表 2.7.1.1.1.1　生物学的分析法の要約（1/2）

バリデーション報告書	分析法	試験の相 [a]	報告書の添付場所
BAS-VR-06-005	Quantitative Measurement of BMN 165[b] in Human Plasma by ELISA	1	5.3.1.4.1
BAS-VR-10-006	Quantitative Measurement of BMN 165[b] in Human Plasma by ELISA	2	5.3.1.4.2
BMN165-13-022	Quantitative Measurement of BMN 165[b] in Human Plasma by ELISA	3	5.3.1.4.3
BMN165-18-074 (Av18-Pegvaliase-01)	HPLC-MS/MS Assay Validation for the Determination of BMN 165[b] from Human Plasma	3	5.3.1.4.4
BG019	Phenylalanine and Tyrosine Quantitation by Ion Exchange Chromatography	1、2、3	5.3.1.4.5
449-0811-01a	Quantitative Amino Acids in PLASMA by LC-MS/MS	3	5.3.1.4.6
BAS-VR-07-001	Measurement of anti-rAvPAL IgG Antibodies in Human Serum by ELISA	1、2	5.3.1.4.7
BMN165-13-048	Measurement of Anti-rAvPAL IgG Antibodies in Human Serum by ECLA	3	5.3.1.4.8
BARD-QR-09-001	Measurement of anti-PEG IgG Antibodies in Human Serum by ELISA	1、2	5.3.1.4.9
BMN165-13-049	Measurement of anti-PEG IgG Antibodies in Human Serum by ECLA	3	5.3.1.4.10
BAS-VR-06-003	Detection of anti-rAvPAL IgM Antibodies in Human Serum by ELISA	1	5.3.1.4.11
BAS-VR-10-010	Detection of anti-rAvPAL IgM Antibodies in Human Serum by ELISA	2	5.3.1.4.12
BMN165-13-050	Measurement of anti-rAvPAL IgM antibodies in Human Serum by ECLA	3	5.3.1.4.13
BAS-QR-09-002	Detection of anti-PEG IgM Antibodies in Human Serum by ELISA	1、2	5.3.1.4.14
BMN165-13-051	Measurement of anti-PEG IgM antibodies in Human Serum by ECLA	3	5.3.1.4.15
PS-2556-1VR	Measurement of anti-BMN 165[b] and anti-rAvPAL IgE Antibodies in Human Serum by RIA	2、3	5.3.1.4.16
21120-4768	Measurement of anti-rAvPAL IgE Antibodies in Human Serum Using the ImmunoCAP 1000 Platform	3	5.3.1.4.17
21120-4767	Measurement of anti-BMN 165[b] IgE Antibodies in Human Serum Using the ImmunoCAP 1000 Platform	3	5.3.1.4.18
21120-5589	Immunodepletion of IgG and IgM Antibodies in Human Serum	3	5.3.1.4.19
BMN165-13-052	Measurement of anti-BMN 165[b] Total Antibodies in Human Serum by ECLA	3	5.3.1.4.20
BMN165-16-055	Immunoassay to Detect anti-BMN 165 IgG4 Antibodies in Human Serum by ECLA	3	5.3.1.4.21
BAS-VR-06-002	Detection of Activity-Neutralizing Antibodies to BMN 165[b] in Human Serum	1、2	5.3.1.4.22

表 2.7.1.1.1.1　生物学的分析法の要約（2/2）

バリデーション報告書	分析法	試験の相 [a]	報告書の添付場所
BMN165-13-053	Measurement of anti-BMN 165[b] Activity-Neutralizing Antibodies in Human Serum by Hybrid Ligand-Binding / LC-MS/MS Assay	3	5.3.1.4.23
CVL072409	Measurement of IgG Circulating Immune Complexes in Human Serum by C3d-CIC ELISA	3	5.3.1.4.24
IM-VAL-028L.001	Modified Quidel CIC ELISA to Detect IgM Immune Complexes that Bind C3d	3	5.3.1.4.25
50279	Cystatin C (method 2) Validation Addendum #1	3	5.3.1.4.26

CIC：循環免疫複合体、ECLA：電気化学発光測定法、ELISA：酵素免疫吸着測定法、HPLC-MS/MS：高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析、LC-MS/MS：液体クロマトグラフィータンデム質量分析、PEG：ポリエチレングリコール、rAvPAL：組換え *Anabaena variabilis* フェニルアラニンアンモニアリアーゼ、RIA：放射免疫測定法
a：第 1 相試験：PAL-001 試験、第 2 相試験：PAL-002、PAL-003、PAL-004 及び 165-205 試験、第 3 相試験：165-301、165-302、165-303 及び 165-305 試験
b：BMN 165 は rAvPAL-PEG とも呼ばれる。

2.7.1.1.1.1　ELISA によるヒト血漿中 BMN 165 の定量分析

血漿中 BMN 165 の定量には、第 1 相、第 2 相及び第 3 相試験ともサンドイッチ法による酵素免疫吸着測定法（ELISA）を用いた。中和活性のない ADA による干渉を低減するために、試料を酸性化して ADA を BMN 165 から解離させた後、試料を中性にして分析プレートに添加した。第 1 相及び第 2 相試験のサンドイッチ ELISA は、BMN 165 捕捉抗体としてウサギポリクローナル抗 rAvPAL IgG、検出抗体としてウサギモノクローナル抗 PEG IgG を用いて構築した。第 3 相試験のサンドイッチ ELISA は、BMN 165 捕捉抗体としてウサギモノクローナル抗 PEG IgG、検出抗体としてウサギポリクローナル抗 rAvPAL IgG を用いて構築した。いずれの方法でもビオチン化検出試薬を用い、続いてストレプトアビジン結合西洋ワサビペルオキシダーゼ（HRP）と発色基質であるテトラメチルベンジジン（TMB）を用いて比色分析した。BMN 165 の濃度は標準化検量曲線を用いて各試料の吸光度シグナルを内挿して決定した。各臨床試験（相）での BMN 165 ELISA の試薬及び分析法の性能特性を表 2.7.1.1.1.1 に示す。また、第 3 相試験の BMN 165 ELISA の性能（バリデーション結果）を表 2.7.1.1.1.2 に示す。

酸解離ステップの重要性は、165-301 試験の部分集団を代表する試料を用いて酸解離ステップのない方法と直接比較することによって検討した［BAS GR-16-057（5.3.1.4.27）］。この検討から、抗体と結合した BMN 165 は酵素活性を保持しており、分析する前に BMN 165-ADA 複合体を酸解離することによって試料中の活性のある BMN 165 濃度をより正確に測定することが可能になることを確認した。また、酸解離ステップを省くことで治験薬投与を受けた被験者での血漿中 BMN 165 濃度と血中 Phe 濃度低下に、より高い相関性が示されることはなかった。

血漿試料の安定性評価では−80ºC～−60ºC で最長 664 日間、最大 5 サイクルの凍結／融解まで安定していた［バリデーション報告書：BMN165-13-022 A1（5.3.1.4.3）］。165-302 試験の試料を用いた BMN 165 ELISA による incurred sample reanalysis（ISR）の中間分析では、ISR 評価用 624 試料のうち 407 試料（65.2%）で元の測定結果との差が 30%以下であった［ISR 報告書：BAS

GR-17-029（5.3.1.4.28）］。元の測定結果との差が 30%を超えた試料のうち、35 試料は元の測定時と ISR 評価時で異なった抗体検出試薬を使用したことが原因として特定された［ISR 報告書：BAS-GR-17-033（5.3.1.4.29）］。これら 35 試料を ISR 評価データセットから除外した場合、残り 589 試料のうち 407 試料（69.1%）では元の測定結果との差が 30%以下となり、ISR 評価基準を満たした。

血漿中 BMN 165 の PK 分析には ELISA 又は液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC-MS/MS）のいずれかの結果を用いた。165-301 試験並びに 165-302 試験パート 1、2、3 及び 4（121 週時まで）の PK 結果には ELISA を用いた。165-302 試験パート 4 のその後の長期投与期間［165-302 試験 治験総括報告書（CSR）（5.3.5.1.1）11 項］及び 165-305 試験については、新たに開発した LC-MS/MS を用いた（2.7.1.1.1.2）。上記の 2 つの異なる分析法で測定した PK データの統合解析は実施しなかった。

表 2.7.1.1.1.1.1　BMN 165 ELISA の試薬及び分析法の性能特性

	第 1 相試験	第 2 相試験	第 3 相試験
酸解離ステップ	0.1 M グリシン pH 2.7	0.1 M グリシン pH 2.7	40 mM 酢酸
中和ステップ	0.5 M Tris, pH 8.5	0.5 M Tris pH 8.5	300 mM Tris-HCl / 2 mM CTAB pH 7.5
捕捉試薬	ウサギポリクローナル抗 rAvPAL IgG	ウサギポリクローナル抗 rAvPAL IgG	ウサギモノクローナル抗 PEG IgG
検出試薬	ウサギモノクローナル抗 PEG IgG	ウサギモノクローナル抗 PEG IgG	ウサギポリクローナル抗 rAvPAL IgG
最小希釈倍率	1:50	1:20	1:50
定量下限	25 ng/mL（未希釈血漿）	4 ng/mL（未希釈血漿）	75 ng/mL（未希釈血漿）
精度及び真度（%CV 及び%RE）	＜40%	＜30%	＜20%
ADA 耐性	抗 rAvPAL IgG：＞0.4 µg/mL	抗 rAvPAL IgG：0.2 µg/mL	抗 rAvPAL IgG：2.5 µg/mL
	抗 PEG：N.D.	抗 PEG IgG：2 µg/mL	抗 PEG IgG：50 µg/mL

ADA：抗薬物抗体、CTAB：ヘキサデシルトリメチルアンモニウムブロミド、%CV：%変動係数、ELISA：酵素免疫吸着測定法、HCl：塩酸、N.D.：not determined、Ig：免疫グロブリン、PEG：ポリエチレングリコール、rAvPAL：組換え *Anabaena variabilis* フェニルアラニンアンモニアリアーゼ、RE：相対誤差、Tris：トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン

表 2.7.1.1.1.1.2　第 3 相試験の BMN 165 ELISA の性能（1/2）

パラメータ	許容基準	バリデーション結果
分析内の真度及び精度（QC、LOQ）	（プール）%RE ≤ 25.0%、25.0% (LOQ) （プール）%CV ≤ 20.0%、25.0% (LOQ) （分析単位）%TE ≤ 35.0%、35.0% (LOQ)	%RE ≤ 7.1%、3.0% (LOQ) %CV ≤ 7.8%、13.4% (LOQ) %TE ≤ 14.9%、16.4% (LOQ)
分析間の真度及び精度（QC、LOQ）	%RE ≤ 25.0%、25.0% (LOQ) %CV ≤ 20.0%、25.0% (LOQ) %TE ≤ 35.0%、35.0% (LOQ)	%RE ≤ 7.1%、3.0% (LOQ) %CV ≤ 15.7%、21.0% (LOQ) %TE ≤ 22.8%、24.0% (LOQ)
標準曲線性能	5PL 曲線の R^2 の平均 ≥ 0.98 |%RE| ≤ 20.0%、25.0% (LOQ) %CV ≤ 20.0%、25.0% (LOQ)	5PL 曲線の R^2 の平均 ≥ 0.996 |%RE| ≤ 2.9%、≤ 3.6% (LOQ) %CV ≤ 7.9%、≤ 10.1% (LOQ)
選択性	各濃度の添加試料の 80%が基準（%RE ≤ 25.0%、%CV ≤ 20.0%）を満たす。 未添加試料の 100%が BLQ である。	高濃度添加試料の 9/10 が基準を満たした。 低濃度添加試料の 9/10 が基準を満たした。 未添加試料の 10/10 が BLQ であった。 高脂質性試料では干渉は認められなかったが、溶血血漿試料では干渉を受ける可能性が示された。
特異性	%RE ≤ 25.0%、%CV ≤ 20.0%（遊離 rAvPAL、PEG、抗 rAvPAL IgG 又は抗 PEG IgG 存在下） マトリックス中の非特異的分析対象物質が BLQ である。	≤ 78 ng/mL の rAvPAL：%CV ≤ 13.8、平均%RE ≤ 9.7 ≤ 8 µg/mL の PEG：%CV ≤ 20.6%、平均%RE ≤ 22% ≤ 2.5 µg/mL の抗 rAvPAL IgG：%CV ≤ 6.6%、平均%RE ≤ 24.7% ≤ 50 µg/mL の抗 PEG IgG：%CV ≤ 5.8%、平均%RE ≤ 11.0% ブランクマトリックス中の非特異的分析対象物質：100%が BLQ であった。
頑健性	プレート許容基準：HQC 及び LQC で 2/3 以上のプレートが%RE ≤ 25.0%及び%CV ≤ 20.0%を満たす。 インキュベーション時間の基準：2/3 以上のプレートが QC 許容基準を満たす	最小のインキュベーション時間で 3/3 のプレートが許容基準を満たした。 標準のインキュベーション時間で 3/3 のプレートが許容基準を満たした。 最大のインキュベーション時間で 3/3 のプレートが許容基準を満たした。
測定試料の安定性	プレート許容基準：HQC 及び LQC で 2/3 以上のプレートが%RE ≤ 25.0%及び%CV ≤ 20.0%を満たす。 安定性の許容基準：2/3 以上の安定性 QC で%RE ≤ 25.0%及び%CV ≤ 20.0%を満たす。	HQC 及び LQC で、室温で 5 時間及び 2°C～8°C の温度条件で 48 時間まで許容基準を満たした。 HQC 及び LQC で、5 サイクルの凍結／融解まで許容基準を満たした。

表 2.7.1.1.1.1.2　第 3 相試験の BMN 165 ELISA の性能（2/2）

パラメータ	許容基準	バリデーション結果
希釈直線性	定量範囲の%RE が≤ 25.0% 各希釈段階の%CV が≤ 20.0%	定量範囲の%RE は≤ 12.0%であった。 各希釈段階の%CV は≤ 18.8%であった。
ISR の中間分析 [a]	67%以上の試料の%Difference が≤ 30.0%	65.2%の ISR 試験試料の%Difference が≤ 30.0%であった [a]。
長期安定性	6 回のうち 4 回以上の安定性 QC（3 回の HQC 及び 3 回の LQC）で%CV 及び%RE がそれぞれ≤ 25.0%、かつそれぞれの濃度で≥ 50%を満たす。	以下の保存条件及び最大期間で長期安定性の許容基準を満たした： −80°C～−60°C で 95 週間（664 日間）

BLQ：定量限界未満、%CV：%変動係数、ELISA：酵素免疫吸着測定法、HQC：高濃度品質管理、ISR：incurred sample reanalysis、LOQ：定量限界、LQC：低濃度品質管理、5PL：5 パラメータロジスティック回帰、PEG：ポリエチレングリコール、QC：品質管理、R^2：決定係数、rAvPAL：組換え *Anabaena variabilis* フェニルアラニンアンモニアリアーゼ、RE：相対誤差、TE：トータルエラー

a：ISR の結果は BAS-GR-17-029（5.3.1.4.28）に記録されており、ヒト血清中 BMN 165 はリガンド結合法を用いて分析した。ISR に関する調査の結果［BAS-GR-17-033（5.3.1.4.29）］、35 試料が特定の理由により全体の ISR 値に影響を及ぼしており、ガイダンスの基準の 67%をわずかに下回った。この 35 試料を除外した場合、69.1%の試料で元の試料との差が 30%以下であった。

2.7.1.1.1.2　LC-MS/MS によるヒト血漿中 BMN 165 の定量分析

BioMarin Pharmaceutical Inc.（BioMarin 社）は、ELISA に代わる血漿中 BMN 165 測定法として新たに LC-MS/MS を開発し、バリデートした。

新たに開発した LC-MS/MS は、免疫親和性捕捉法によりヒト血漿から BMN 165 を抽出した。最初に血漿試料を酸処理して ADA 複合体から BMN 165 を解離させた後、ビオチン結合抗 PEG モノクローナル抗体を添加して、BMN 165 をストレプトアビジンでコーティングした磁気ビーズにより捕捉した。内部標準物質として同位体標識したシグネチャーペプチドを添加した後、ビーズ上の BMN 165 捕捉抗体複合体をトリプシン/LysC で酵素処理した。分解物を Pursuit 5 diphenyl カラム（100 mm × 2.1 mm、5 µm、Agilent）に注入し、TripleQuad™6500（Sciex）によって分析した。BMN 165 は 466→573 の質量遷移、内部標準物質の場合は 471→583 の質量遷移をモニタリングすることで定量した。この測定法の検量線は $1/x^2$ で重み付けした線形回帰モデルを用い、その測定範囲は 25.0～5000 ng/mL であった。

BioMarin 社は本分析法の開発中に臨床試験の血漿試料をパネル分析して、LC-MS/MS 及び ELISA の ADA に対する耐性を評価した。このパネル分析では 165-301 及び 165-302 試験で収集した 22 試料を用いた。この 22 試料の ELISA で測定した BMN 165 濃度は定量下限未満（BLQ：75 ng/mL 未満）であり、ADA 抗体価は様々であった。この 22 試料に 150 又は 225 ng/mL の BMN 165 を添加して、ADA を含む試料の分析真度を評価した。ELISA で測定した 22 試料のうち理論値の± 20%相対誤差（RE）の範囲内であった試料はなかったが、LC-MS/MS では 22 試料のうち 16 試料（73%）が理論値の± 20%RE の範囲内であった。したがって、ADA を含む臨床試料の評価では LC-MS/MS は ELISA よりも ADA に対する抗体耐性が改善していることが示された。

LC-MS/MS は BioMarin 社で開発した後、Alturas Analytics Labs に移管し、バリデートして臨床試験の試料分析に用いた。バリデーションの結果、分析単位内及び分析単位間の真度はそれぞれ−4.3～−0.5% Bias 及び−2.5～2.5% Bias であった。分析単位内及び分析単位間の精度はそれぞれ 2.3～12.8%変動係数（CV）及び 3.5～10.8%CV であった。希釈の妥当性及び直線性は最大で 150 倍に希釈した希釈品質管理（QC）試料で確認した。希釈の直線性は 6 つの高濃度試料でバリデートした。その希釈係数の精度は全体で 2.1～3.5%CV であった。測定法のバリデーションに関する詳細は、Alturas Report AV18-BMN 165-01［バリデーション報告書：BMN 165 18-074（5.3.1.4.4）］に記載した。

バリデートされた LC-MS/MS は ELISA と同等の性能を示し（表 2.7.1.1.1.2.1）、どちらの分析法も真度及び精度は同等であった（ELISA の%RE 及び%CV は 20.0%未満、LC-MS/MS の%RE 及び%CV は 15.0%未満）。新たに開発した LC-MS/MS は感度が向上し、定量下限（LLOQ）は LC-MS/MS が 25 ng/mL、ELISA が 75 ng/mL であった。また、LC-MS/MS では ISR ガイダンスの基準での適合率は 79.0%（166/210 試料）であり、再現性が改善した［Alturas Report：AD18-853（5.3.1.4.30）］。一方の ELISA での適合率は 65.2%（407/624 試料）であった［ISR 報告書：BAS-GR-17-029（5.3.1.4.28）］。

表 2.7.1.1.1.2.1　BMN 165 ELISA 及び LC-MS/MS の性能特性

	第 3 相試験 ELISA	第 3 相試験 LC-MS/MS
酸解離ステップ	40 mM 酢酸	0.1 M グリシン pH 2.7
中和ステップ	300 mM Tris-HCl/ 2 mM CTAB pH 7.5	750 mM Trizma Base
捕捉試薬	ウサギモノクローナル 抗 PEG IgG	ビオチン化ウサギ モノクローナル抗 PEG IgG
検出試薬	ウサギポリクローナル 抗 rAvPAL IgG	NA（トリプシン消化したペプチドを質量分析により測定）
最小希釈倍率	1:50	未希釈血漿（1:1）
定量下限	75 ng/mL（未希釈血漿）	25 ng/mL（未希釈血漿）
真度及び精度 （%RE 及び%CV）	< 20.0%	< 15.0%
ISR 評価基準	65.2%：ISR ガイダンス基準適合	79.0%：ISR ガイダンス基準適合
ADA 耐性	150 又は 225 ng/mL の BMN 165 濃度（ADA 存在下）では、0/22（0%）が± 20%RE の範囲内であった。 3000 ng/mL の BMN 165 濃度（ADA 存在下）では、5/58（9%）が± 20%RE の範囲内であった。	150 又は 225 ng/mL の BMN 165 濃度（ADA 存在下）では、16/22（73%）が± 20%RE の範囲内であった。 3000 ng/mL の BMN 165 濃度（ADA 存在下）では、55/58（95%）が± 20%RE の範囲内であった。

ADA：抗薬物抗体、CTAB：ヘキサデシルトリメチルアンモニウムブロミド、%CV：%変動係数、ELISA：酵素免疫吸着測定法、Ig：免疫グロブリン、ISR：incurred sample reanalysis、HCl：塩酸、LC-MS/MS：液体クロマトグラフィータンデム質量分析、NA：非該当、PEG：ポリエチレングリコール、PK：薬物動態、RE：相対誤差、Tris：トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン

165-302 試験では、91 試料を ELISA と LC-MS/MS の両方を用いて分析した。2 つの PK 分析法で同等性を評価した結果[165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）の Table 14.2.7.71 及び Figure 14.2.7.70]、同等性の基準は満たさないと判断した。被験者間で ADA の抗体価が異なり、両分析法は ADA に対する耐性が異なるため、一方の分析法で得られた結果に単一の係数を乗じて他方の分析結果と同等にするようなことはできなかった。

ELISA と比較して、LC-MS/MS では感度、精度及び真度に加えて ADA に対する耐性も改善されたことから［表 2.7.1.1.1.2.2（LC-MS/MS）及び表 2.7.1.1.1.1.2（ELISA）］、その後は正式なクロスバリデーションを実施することなく LC-MS/MS を使用した。その結果、PK 分析には ELISA 又は LC-MS/MS のいずれかを用いることとなった。

PAL-003 試験及び 165-302 試験の結果に基づく評価より、2 つの PK 分析法から得られた PK 結果は PK 又は PK／PD 結果を同等に解釈できることが示された（2.7.1.5）。

表 2.7.1.1.1.2.2　バリデートした BMN 165 LC-MS/MS の性能

分析法	HPLC-MS/MS
バリデーション報告書番号	AV18-BMN 165-01
分析手順番号	TM18-459
分析対象	BMN 165
マトリックス	ヒト血漿
抗凝固剤	ヘパリンリチウム
内部標準物質	ASLSPATER-$^{13}C_6/^{15}N_4$
抽出法	免疫親和性捕捉及びトリプシン消化
バリデーション範囲	25.0～5000 ng/mL
検量線のモデル	Linear $1/x^2$ regression
検量線の範囲	25.0、50.0、100、300、1000、3000、4500 及び 5000 ng/mL
QC の範囲	75.0、400 及び 4000 ng/mL
標準溶液の安定性 LLOQ WS (100 µg/mL) DQC WS (3000 µg/mL) 25 nM 内部標準物質	 −70°C の温度条件で 81 日間安定 −70°C の温度条件で 34 日間安定 成り行き温度で 4.4 時間安定
真度（% Bias）	BMN 165： 分析バッチ内：−4.3%～−0.5% 分析バッチ間：−2.5%～2.5%
精度（%CV）	BMN 165： 分析バッチ内：2.3%～12.8% 分析バッチ間：3.5%～10.8%
希釈の妥当性 真度（% Bias） 精度（%CV）	150000 ng/mL（希釈係数：150 倍） −6.7% 2.2%
マトリックスファクター	許容範囲内
選択性	許容範囲内
回収率	BMN 165：140.2%～146.4% ASLSPATER-$^{13}C_6/^{15}N_4$：98.0%～99.7%
キャリーオーバー	許容範囲内
溶血試料 QC	溶血が 2%を超える場合には、結果の解釈に注意
高脂質性試料 QC	許容範囲内
長期安定性	−70°C の温度条件で 90 日間安定
再注入安定性	4°C の温度条件で 42.7 時間安定
バッチ再注入安定性	4°C の温度条件で 42.7 時間安定

%CV：%変動係数、DQC：希釈品質管理、HPLC-MS/MS：高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析、LLOQ：定量下限、QC：品質管理、WS：標準溶液

2.7.1.1.1.3　イオン交換クロマトグラフィーによるヒト血漿中フェニルアラニン定量法

BMN 165 の臨床試験でのヒト血漿中アミノ酸の Phe 及び Tyr を分析する定量的イオン交換クロマトグラフィー法のバリデーションは[redacted]）で行った［PHE/TYR 分析；バリデーション報告書 BG019：test code 0080336（5.3.1.4.5）］。陽イオン交換カラム（High Performance Lithium Column）に除タンパクした血漿を注入し、pH、イオン強度及び温度勾配によってアミノ酸を分離した。カラムから溶出したアミノ酸にニンヒドリン試薬を混合し、加温した反応コイルに通すことにより呈色物が生成される。これら呈色物について、光度計ユニッ

トで吸光度（570 nm：アミノ酸）を測定した。各アミノ酸固有の保持時間により一連のピークが表示され、各ピークの面積は各アミノ酸の濃度に比例する。また、各アミノ酸の濃度（µmol/L）は、抽出率及び注入量の違いを調整するために内部標準物質（L-ノルロイシン）を用いて算出した。バリデートしたイオン交換クロマトグラフィーによる Phe 定量法の性能を表 2.7.1.1.1.3.1 に示す。

表 2.7.1.1.1.3.1　バリデートしたイオン交換クロマトグラフィーによるフェニルアラニン定量法の性能

パラメータ	バリデーション結果		
真度	被験者でのアミノ酸とフェニルアラニン又はチロシンの相関性（Deming 法）： フェニルアラニン：　Y = 0.9890 x + 12.4; R^2 = 0.9953 チロシン：　Y = 0.9988 x – 1.15; R^2 = 0.9910 フェニルアラニン及びチロシン濃度：いずれも 3750 µmol/L まで線形		
精度	チロシン：分析単位内 7.0%CV、分析単位間 3.7%CV フェニルアラニン：分析単位内 10.5%CV、分析単位間 3.5%CV		
感度	フェニルアラニン及びチロシンの感度は 5 µmol/L（2.5 pmol 注入時）		
報告範囲	5～3750 µmol/L		
基準範囲	血漿中アミノ酸濃度（µmol/L）	1 歳以下	1 歳超
	チロシン	30～140	30～120
	フェニルアラニン	30～100	30～80

%CV：%変動係数、R^2：決定係数

2.7.1.1.1.4　高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析法によるヒト血漿中のフェニルアラニン定量法

ヒト血漿中の 45 種類のアミノ酸濃度を測定するための高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析法（HPLC-MS/MS）を開発し、[redacted]（[redacted]）でバリデートした［Plasma AA QNT 分析のバリデーション報告書 449-0811-01a：Quantitative Amino Acids in plasma by LC-MS/MS, test code 2009389（5.3.1.4.6）］。BMN 165 の臨床試験では、Phe 及び Tyr の血漿中濃度のみ含めた。血漿中のアミノ酸は aTRAQ 試薬 Δ8-6^{13}C, 2^{15}N で標識した後、aTRAQ 試薬 Δ0 で標識した内部標準物質と混合した。イオンペア逆相液体クロマトグラフィーでアミノ酸を分離するために、試料を高速液体クロマトグラフィーに注入した。カラムから溶出させた後、タンデム質量分析計でアミノ酸の同定と定量を行った。アミノ酸及び内部標準物質はそれぞれの固有のイオン遷移と保持時間によって同定した。各アミノ酸の濃度は外部キャリブレーション及び安定同位体希釈法で算出した。アミノ酸濃度は血漿中の µmol/L で表示することとした。バリデートされた定量法の性能を表 2.7.1.1.1.4.1 に示す。測定方法のバリデーションの詳細と結果はバリデーション報告書［449-0811-01a：Quantitative Amino Acids in PLASMA by LC-MS/MS（5.3.1.4.6）］に記載した。バリデーションにはイオン交換クロマトグラフィーと LC-MS/MS の分析法の試験結果の比較を含めた。2 つの方法から得られた Phe 及び Tyr の結果はいずれも高い相関を示した（Phe 相関係数：0.9978、Tyr 相関係数：0.9842）。

表 2.7.1.1.1.4.1 バリデートした高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析によるフェニルアラニン定量法の性能

パラメータ	バリデーション結果		
真度	IEC と HPLC-MS/MS の相関関係： フェニルアラニン： $Y = 0.928 x + 3.8$; $R^2 = 0.9978$ チロシン： $Y = 0.974 x – 5.05$; $R^2 = 0.9842$ フェニルアラニン及びチロシン濃度：いずれも 2500 µmol/L まで線形		
精度	チロシン：分析単位内 3.3%CV、分析単位間 3.9%CV フェニルアラニン：分析単位内 3.6%CV、分析単位間 2.3%CV		
感度	フェニルアラニン及びチロシンの感度は 2 µmol/L		
報告範囲	2～2500 µmol/L		
基準範囲	血漿中アミノ酸濃度（µmol/L）	1 歳以下	1 歳超
	Tyrosine	30～140	30～120
	Phenylalanine	30～90	30～80

%CV：%変動係数、IEC：イオン交換クロマトグラフィー、HPLC-MS/MS：高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析、R^2：決定係数

2.7.1.1.1.5 BMN 165 の免疫原性を評価するための分析法

18 種類の ADA 分析法、2 種類の CIC 分析法及び 1 種類の腎バイオマーカー分析法を使用して、臨床開発中のヒトでの BMN 165 免疫原性及び抗 BMN 165 免疫応答への潜在的な影響をモニタリングした。分析法のバリデーション報告書は表 2.7.1.1.1.1、ADA 及び CIC 分析法の性能特性は表 2.7.1.1.1.5.1 に示す。第 1 相及び第 2 相試験では、抗 rAvPAL IgG、抗 rAvPAL IgM、抗 PEG IgG 及び抗 PEG IgM をモニタリングするためにそれぞれの ELISA を開発した。これらの分析法は、より感度の高い電気化学発光測定法（ECLA）に改良し、第 3 相試験のためにバリデートした。放射免疫測定法は、第 1 相から第 3 相試験で rAvPAL 特異的 IgE 及び BMN 165 特異的 IgE を測定するために開発した。その後、IgG と IgM を事前に除去するステップを追加して抗 rAvPAL 及び抗 BMN 165 IgE 測定法を改良し、ImmunoCAP 1000 platform によりバリデートして第 3 相試験の IgE の結果をサポート／確認した。抗 BMN 165 IgG、IgM 及び IgA を検出できる BMN 165 特異的 direct format ECLA は第 3 相試験のために開発し、バリデートした（TAb 分析法）。さらに抗 BMN 165 IgG4 を分析するための direct format ECLA を開発し、バリデートして第 3 相試験で使用した。分光光度計による酵素活性測定法は第 1 相及び第 2 相試験で中和抗体を検出するためにバリデートした。その後、より感度の高いハイブリッド型リガンド結合 LC-MS/MS を開発し、第 3 相試験で中和抗体の抗体価を測定するためにバリデートした。

抗 rAvPAL IgM を除く上記のすべての ADA 分析法について、スクリーニングカットポイントとして偽陽性率を約 5%に設定した。これは、試験前に行われた方法に関するバリデーションの実施中に BMN 165 未投与の正常血清試料パネルを用いて決定した。スクリーニングカットポイントよりも分析シグナルが強かった試料は ADA に対して反応性があるとみなした。第 3 相試験では、当初は Shankar（Shankar 2008）により推奨された手順（スクリーニング／Confirmation／抗体価分析）で試料を分析した。スクリーニングで陽性と判定された試料に対しては、過剰な捕捉抗原（rAvPAL、PEG 又は BMN 165）存在下で再試験し、スクリーニング陽性試料の分析シグナルの特異性を確認した。バリデーションで決定した Confirmation cut point

（BMN 165 未投与の正常血清試料パネルを用いて設定）よりも分析シグナルが減弱した試料は ADA 陽性試料として抗体価を分析した。ADA 陽性が確認されなかった試料は ADA 陰性として報告した。

分析法の開発中に BMN 165 未投与の血清試料の中に幅広い抗 rAvPAL IgM 活性が認められ、抗 rAvPAL IgM の自然獲得又は過去にフェニルアラニンアンモニアリアーゼ（PAL）に曝露したことによって抗 rAvPAL IgM を獲得していることが示唆された。陰性であることが確認可能な集団を特定できないため、正常試料中に存在する既存の抗 rAvPAL IgM 抗体量に幅があることは、陽性と陰性の境界値となるカットポイントの決定を困難にした。したがって、すべての試料は潜在的に抗 rAvPAL IgM 陽性であるとみなして、スクリーニング及び Confirmation を実施せずに、抗 rAvPALIgM の測定に直接進めて各試料の相対濃度を決定した。重要な点として、この測定法では既存の抗体が高い割合で存在していたとしても、BMN 165 投与後に発現した抗体の検出が可能であった。

ADA の相対的な量はすべての第 3 相試験と第 1 相及び第 2 相の一部の試験で測定した。IgE の分析では、陽性試料中の rAvPAL 又は BMN 165 特異的 IgE の濃度は世界保健機関（WHO）の IgE 国際標準に準じた IgE の検量線に対して分析シグナルを内挿して決定した。第 1 相及び第 2 相試験の IgG 検出法及び第 3 相試験の IgG／IgM／TAb の分析では、試料を段階希釈することによって半定量的に抗体価を測定した。試料の希釈曲線と抗体価分析のカットポイントの交点又は抗体価分析のカットポイントを超えたときの希釈に基づく希釈係数を各試料の ADA 濃度の相対的な測定値として報告した。

165-301 試験での血清試料の初回分析では、大部分の試料はスクリーニング及び Confirmation で BMN 165 投与開始 4 週間以内に ADA 陽性となった。このことは、すべての被験者で BMN 165 投与前の濃度を超えて抗体価が増加したことと関連している。IgG ADA 分析については、段階的な手順（スクリーニング／Confirmation／抗体価分析）のままであった。しかし、Confirmation ではすべての被験者が ADA 陽性になり、実質的にすべての試料について抗体価を測定することになったため、Confirmation によって新たな情報が得られる又は分析効率が向上するようなことはなかった。すべての被験者が BMN 165 に対する免疫応答を示したことから、スクリーニング又は Confirmation のデータがなくても、ADA 抗体価の変化で経時的に効果的にモニタリングできた。Confirmation では有用な情報が得られないため、TAb 及び IgM 分析の ADA 分析手順を変更して（スクリーニング及び Confirmation のステップなし）、すべての試料について抗体価分析を実施することとした。

試験前に行われた方法に関するバリデーションには、血清試料中の遊離 BMN 165 がスクリーニングでの ADA 検出に干渉する可能性の評価を含めた。バリデーション時に比較的低濃度の BMN 165 が抗 PEG IgG の低濃度 QC 試料の検出に干渉したことから、抗 PEG IgG、抗 PEG IgM 及び TAb の抗体価測定に対する遊離 BMN 165 による干渉の可能性について詳細な調査が必要となった。様々な範囲の抗体価が認められた臨床試験 ADA 検体を使用して調査を行い、血液中の BMN 165 濃度が最大 100 µg/mL（おおむね最高血漿中トラフ濃度）までは ADA 抗体価の結果に影響を及ぼさないことが示された［BAS-GR-17-032（5.3.1.4.31）］。

全体として、上記の分析結果は免疫原性と臨床薬理の結果との相関関係を特定するために使用した。血中 Phe 濃度の低下、PK 及び安全性が含まれたが、それらに限定せず使用した。

rAvPAL とヒトのヒスチジンアンモニアリアーゼ（HAL）は、タンパク質配列の約 80%以上でアミノ酸の同等性が約 33%であることから、BMN 165 が投与された被験者では交差反応性のある抗 HAL 抗体が産生されるという潜在的な懸念がある。しかし、ヒト生体内 HAL は *in vivo* では細胞質（細胞内）のみに存在しているため、交差反応性のある抗 HAL 抗体が *in vivo* で HAL に結合する可能性は低い。理論上、BMN 165 投与によって交差反応性のある抗 HAL 抗体が発現する可能性はあるが、このような血中の抗体は HAL 又は細胞内に限局する他のタンパク質には結合できないため、悪影響を与える可能性は低いと考えた。これらのことから抗 HAL 抗体の分析法は開発しなかった。

表 2.7.1.1.1.5.1 BMN 165 の免疫原性分析法の特性（1/2）

分析法	最小希釈倍率	検出限界（ng/mL）	精度（%CV）	スクリーニング薬物耐性 (ng/mL)	分析手順	試験の相
rAvPAL IgG ELISA	1:50	1000	≤25%	≤10000	スクリーニング／Confirmation／抗体価分析	1、2
rAvPAL IgG ECLA	1:50	122	≤25%	< 100	スクリーニング／Confirmation／抗体価分析	3
PEG IgG ELISA	1:50	5500	≤25%	N.D.	スクリーニング／Confirmation／抗体価分析	1、2
PEG IgG ECLA	1:10	205	≤25%	≤10	スクリーニング／Confirmation／抗体価分析	3
rAvPAL IgM ELISA	1:50	500	N.D.	N.D.	スクリーニングのみ	1
rAvPAL IgM ELISA	1:50	N.D.	≤25%	≤1000	スクリーニング／Confirmation	2
rAvPAL IgM ECLA	1:10	42[a]	≤25%	≤100000	全試料の抗体価分析	3
PEG IgM ELISA	1:50	N.D.	≤30%	≤100	スクリーニングのみ	1、2
PEG IgM ECLA	1:20	167[a]	≤25%	≤10	全試料の抗体価分析	3
総抗 BMN 165 抗体	1:50	267[a]	≤25%	≤100	全試料の抗体価分析	3
抗 BMN 165 IgG4	1:20	18.3	≤25%	≤1000	スクリーニング／Confirmation／抗体価分析	3

表 2.7.1.1.1.5.1　BMN 165 の免疫原性分析法の特性（2/2）

分析法	最小希釈倍率	検出限界（ng/mL）	精度（%CV）	スクリーニング薬物耐性 (ng/mL)	分析手順	試験の相
rAvPAL 及び BMN 165 IgE 放射免疫測定法	未希釈	0.35 kUA/L	≤20%	≤25000	半定量分析／Confirmation	2、3
rAvPAL 及び BMN 165 IgE ImmunoCAP 法	未希釈	0.10 kUA/L	≤20%	≤25000	半定量分析／Confirmation	3
抗 BMN 165 中和抗体 分光光度法	1:20	50000	≤20%	≤1000	スクリーニングのみ	1、2
抗 BMN 165 中和抗体 LB:LC-MS/MS	1:2	1490	≤15%	≤25000	スクリーニング／Confirmation／抗体価分析	3
IgG CIC	1:50	300 ng Eq/mL[b]	≤25%	N.D.	半定量分析	3
IgM CIC	1:100	1.0 µg Eq/mL[c]	≤25%	N.D.	半定量分析	3

CIC：循環免疫複合体、ECLA：電気化学発光測定法、ELISA：酵素免疫吸着測定法、Ig：免疫グロブリン、%CV：%変動係数、N.D.：not determined、PEG：ポリエチレングリコール、rAvPAL：組換え *Anabaena variabilis* フェニルアラニンアンモニアリアーゼ、LB:LC-MS/MS：ハイブリッド型リガンド結合 LC-MS/MS
kUA/L：抗原特異的な kU/L のことであり、世界保健機関の IgE 国際標準単位（IU/L）に相当し、1 kU/L は 2.4 ng/mL IgE に相当する。
a：LOD は表面プラズモン共鳴法を用いて推定した［BAS-GR-16-022（5.3.1.4.32）］。
b：ng Eq/mL：熱で凝集させた IgG CIC 代替陽性対照に基づく。
c：µg Eq/mL：熱で凝集させた IgM CIC 代替陽性対照に基づく。

2.7.1.1.1.5.1　ヒト血清中の抗 rAvPAL IgG 測定

半定量 direct format ELISA を開発し、第 1 相及び第 2 相試験のヒト血清試料中の抗 rAvPAL IgG を測定するために適格性評価を行った。96 ウェル ELISA プレートを rAvPAL でコーティング、洗浄し、希釈液で希釈した血清試料とインキュベートした［1:50 最小希釈倍率（MRD）］。捕捉された抗 rAvPAL 抗体は HRP 標識ヤギポリクローナル抗ヒト IgG で検出した。プレート洗浄後、TMB 基質を加え、短時間のインキュベーション後、H_2SO_4 で反応を停止し、プレートを分光光度計（吸光度 450 nm）で読み取った。この分析法では、陽性試料中の抗 rAvPAL IgG の相対的な測定値として半定量的な抗体価を報告した。

類似の ECLA を開発し、第 3 相試験をサポートするためにバリデートした。ECLA ではストレプトアビジンプレートにコーティングされたビオチン結合 rAvPAL によって血清中の抗 rAvPAL IgG を捕捉し（1:50 MRD）、ルテニウム標識ヤギポリクローナル抗ヒト IgG Fc 抗体で検出した。分析プレートは Meso Scale Discovery（MSD）プレートリーダーで読み取った。検出された電気化学発光（ECL）シグナルは試料中の抗 rAvPAL 抗体の濃度、親和性及び結合力に比例していた。スクリーニングカットポイント以上の分析シグナルが認められた試料は反応性があると判定し、204 µg/mL の過剰な非標識 rAvPAL とインキュベートすることにより rAvPAL 特異的であることを確認した。抗体結合が特異的である場合には、非標識 rAvPAL 存在下での分

析シグナルは非存在下での分析シグナルよりも減弱した。陽性であることが確認された試料については、反応がなくなるまで試料を段階希釈することにより半定量的に抗体価を決定した。希釈曲線の分析シグナルが抗体価分析のカットポイントと交差する内挿希釈係数を試料の抗体価として報告した。分析性能はアフィニティー精製されたサルポリクローナル抗 rAvPAL IgG 陽性対照を用いてモニタリングした。表 2.7.1.1.1.5.1.1 に、第 3 相試験で使用した抗 rAvPAL IgG ECLA のバリデーション許容基準と分析性能特性を示す。

表 2.7.1.1.1.5.1.1　第 3 相試験で用いた抗 rAvPAL IgG 測定法の性能

パラメータ	許容基準／報告	バリデーション結果
カットポイントの決定	スクリーニング及び Confirmation の CP：偽陽性率が 5%以下 抗体価分析の CP：偽陽性率が 1%以下	SCP = 2.43 x CC、TCP = 3.46 x CC CCP = 56.6%
精度	HQC/CC、LQC/CC：%CV ≤ 30.0% NQC 及び CC の実測値の分析シグナル：%CV ≤ 30.0%	分析間%CV：HQC/CC = 32.1%[a]、LQC/CC = 26.9% NQC = 35.0%[b]、CC = 25.9% TQC Log_3 (Titer) %CV = 6.0% 分析内%CV：HQC/CC = 16.1%、LQC/CC = 12.9% NQC = 19.5%、CC = 21.0% TQC Log_3 (Titer) %CV = 5.3%
QC 許容範囲	HQC/CC、LQC/CC：下限 99% CL = Mean - SD*(t stat[α = 0.01]) NQC、CC：上限 99% CL = Mean + SD*(t stat[α = 0.01]) TQC：Mean Log_3 (Interpolated Titer) ± 1	PC/CC 下限：HQC/CC ≥ 4.66、LQC/CC ≥ 1.25 NC 上限：NQC ≤ 665、CC ≤ 632 TQC 抗体価の範囲：3.72～5.72
選択性	陽性対照添加試料の 80%以上がスクリーニングで陽性	陽性対照添加試料の 100%（16/16）がスクリーニングで陽性
感度	LOD を報告	LOD = 122 ng/mL 抗 rAvPAL IgG
薬物耐性	LQC 及び HQC でのスクリーニングが陽性で、許容基準内の最高 BMN 165 濃度（未希釈）を報告	HQC でのスクリーニングで、1000 ng/mL の BMN 165 濃度まで陽性 LQC でのスクリーニングで、100 ng/mL の BMN 165 濃度まで陰性
頑健性	HQC、LQC、及び NQC で少なくとも 66.7%の QC 分析シグナルが%CV ≤ 25.0%の許容基準内にある。プレートの少なくとも 66.7%が上記基準を満たす。	プレートの HQC 及び LQC 試料の 100%が%CV ≤ 25.0%であった。 NQC 及び CC の 100%が許容基準内であった。 NQC 試料の 100%（6/6 プレート）が、%CV ≤ 25.0%であった。 最小及び標準インキュベーション時間のプレートの 100%（2/2 プレート）で CC 試料が%CV ≤ 25.0%であった。 最大インキュベーション時間の 50.0%（1/2 プレート）で CC 試料が%CV ≤ 25.0%であった。[c]
安定性	ストレスを受けた試料とストレスを受けていない試料の分析シグナルの差%Difference が 25.0%以内	24 時間までの室温保存：%Difference ≤ 17.7% 6 サイクルまでの凍結／融解：%Difference ≤ 13.7%

CC：コントロールのカットポイント、CCP：Confirmation cut point、CL：信頼限界、CP：カットポイント、%CV：%変動係数、HQC：高濃度品質管理、Ig：免疫グロブリン、LOD：検出限界、LQC：低濃度品質管理、NC：陰性対照、NQC：陰性の品質管理、OD：吸光度、PC：陽性対照、QC：品質管理、rAvPAL：組換え *Anabaena variabilis* フェニルアラニンアンモニアリアーゼ、SCP：スクリーニングカットポイント、SD：標準偏差、TCP：抗体価分析のカットポイント、TQC：抗体価の品質管理

a: スクリーニングで陽性であった試料については、OD/CC 分析シグナルの不正確さは 32.1%CV まで許容される。スクリーニングで陽性であった試料はその濃度に関係なく、反復測定試料が両方ともスクリーニングカットポイント以上である限り、その後に抗体価分析が実施されるからである。
b：NQC の実測値の分析シグナルの不正確さは 35.0%CV まで許容される。NQC 試料（反復測定）の両方がスクリーニングカットポイントより下で一貫して陰性となるためである。したがって、陰性試料はスクリーニングでは一貫して陰性の結果となる。実測値の OD 分析シグナルはカットポイントより下では意味がない。
c：8 つの CC 試料の 2 番目のセットは精度評価の一部として含まれており、最大インキュベーション時間の 100%（2/2 プレート）で%CV < 25.0%であった。

2.7.1.1.1.5.2　ヒト血清中の抗 PEG IgG 測定

半定量的な direct format ELISA を開発し、第 1 相及び第 2 相試験のヒト血清試料中の抗 PEG IgG を測定するために適格性評価を行った。96 ウェル ELISA プレートを methoxy PEG でコーティング、洗浄、ブロックし、希釈液（1:50 MRD）で希釈した後、試料をインキュベートして、抗 PEG 抗体を捕捉した。捕捉された抗 PEG IgG は、HRP 標識ヤギポリクローナル抗ヒト IgG で検出した。プレート洗浄後、TMB 基質を加えて短時間のインキュベーションした後、H_2SO_4 で反応を停止し、プレートを分光光度計（吸光度 450 nm）で読み取った。この分析法では陽性試料中の抗 PEG IgG の相対的な測定値として半定量的な抗体価を報告した。

第 3 相試験をサポートするために新たに類似の ECLA を開発し、バリデートした。ECLA では、ストレプトアビジンプレートにコーティングされたビオチン結合 methoxy PEG によって血清中の抗 PEG IgG を捕捉し（1:10 MRD）、ルテニウム標識ヤギポリクローナル抗ヒト IgG Fc 抗体で検出した。分析プレートは MSD プレートリーダーで読み取った。検出された ECL シグナルは試料中の抗 PEG 抗体の濃度、親和性及び結合力に比例していた。確立されたスクリーニングカットポイント以上の分析シグナルが認められた試料は反応性があると判定し、2.0 mg/mL の過剰な PEG を PEG コーティングプレートとの結合に競合させることで確認した。陽性であることを確認した試料について、反応がなくなるまで試料を段階希釈することにより、半定量的に抗体価を決定した。希釈曲線の分析シグナルが抗体価分析のカットポイントと交差する内挿希釈係数を試料の抗体価として報告した。分析性能はアフィニティー精製されたサルポリクローナル抗 PEG IgG を陽性対照としてモニタリングした。

表面プラズモン共鳴法を用いた分析感度の検査では、抗原特異的 ADA 濃度の陽性対照を使用した場合には、分析感度は適切であると結論付けた［BAS-GR-16-022（5.3.1.4.32）: Quantitation of Specific anti-PEG and anti-rAvPAL Antibody Concentrations in Buffer solutions by Surface Plasmon Resonance to Characterize BMN 165 ADA Assay Sensitivity を参照］。165-301 試験の血清試料を用いた抗体価分析法の薬剤耐性の検査では、抗 PEG IgG 抗体価分析法の結果に対して BMN 165 濃度が 100 µg/mL までは干渉が最小限であることが示唆された［BAS-GR-17-032（5.3.1.4.31）: Investigation of BMN 165 Anti-Drug Antibody Titer Assay Drug Tolerance を参照］。表 2.7.1.1.1.5.2.1 に第 3 相試験で使用した抗 PEG IgG ECLA のバリデーション許容基準と分析性能特性を示す。

表 2.7.1.1.1.5.2.1 第 3 相試験で用いた抗 PEG IgG 分析法の性能

パラメータ	許容基準／報告	バリデーション結果
カットポイントの決定	スクリーニング及び Confirmation の CP：偽陽性率が 5%以下 抗体価分析の CP：偽陽性率が 1%以下	SCP = 3.82 x CC、TCP = 7.30 x CC CCP = 75.0%
精度	HQC/CC、LQC/CC：%CV ≤ 25.0% NQC 及び CC の実測値の分析シグナル：%CV ≤ 30.0%	分析間%CV：HQC/CC = 22.2%、LQC/CC = 20.1% NQC = 38.3%[a]、CC = 42.6%[b] TQC Log_3 (Titer) %CV = 8.8% 分析内%CV：HQC/CC = 13.1%、LQC/CC = 9.76% NQC = 16.2%、CC = 17.4% TQC Log_3 (Titer) %CV = 4.3%
QC 許容範囲	HQC/CC、LQC/CC：下限 99% CL = Mean - SD*(t stat[α = 0.01]) NQC、CC：上限 99% CL = Mean + SD*(t stat[α = 0.01]) TQC：Mean Log_3 (Interpolated Titer) ± 1	PC/CC 下限：HQC/CC ≥ 4.46、LQC/CC ≥ 2.64 NC 上限：NQC ≤ 3110、CC ≤ 2745 TQC 抗体価の範囲：4.59～6.59
選択性	陽性対照添加試料の 80%以上がスクリーニングで陽性	陽性対照添加試料の 93.8%（15/16）がスクリーニングで陽性
感度	LOD を報告	LOD = 105 ng/mL 抗 PEG IgG
薬剤耐性[c]	LQC でのスクリーニングが陰性で、最低 BMN 165 濃度（未希釈）を報告	LQC でのスクリーニングで、10 ng/mL の BMN 165 濃度で陰性[c]
頑健性	プレートの許容基準：HQC、LQC 及び NQC の少なくとも 66.7%の QC 分析シグナルが%CV ≤ 25.0%の許容基準内にあり、LQC は陽性である。 プレートの少なくとも 66.7%が上記基準を満たす。	すべてのインキュベーション時間のプレートが許容基準を満たした。
安定性	ストレスを受けた試料とストレスを受けていない試料の分析シグナルの差%Difference が 25.0%以内	4 時間までの室温保存：%Difference ≤ 24.9% 6 サイクルまでの凍結／融解：%Difference ≤ 23.0%

CC：コントロールのカットポイント、CCP：Confirmation cut point、CL：信頼限界、CP：カットポイント、%CV：%変動係数、HQC：高濃度品質管理、Ig：免疫グロブリン、LOD：検出限界、LQC：低濃度品質管理、NC：陰性対照、NQC：陰性の品質管理、OD：吸光度、PC：陽性対照、PEG：ポリエチレングリコール、QC：品質管理、SCP：スクリーニングカットポイント、TCP：抗体価分析のカットポイント、TQC：抗体価の品質管理

a：NQC の実測値の分析シグナルの不正確さは 38.3%CV まで許容される。NQC 試料（反復測定）の両方がスクリーニングカットポイント以下で一貫して陰性となるためである。したがって、陰性試料はスクリーニングでは一貫して陰性の結果となる。実測値の OD 分析シグナルはカットポイントより下では意味がない。

b：分析の結果は標準化された試料分析シグナル／CC シグナルの結果に基づいているため、分析間の不正確さは 42.6%まで許容される。CC 試料の実測値のシグナルの%CV は最大で 42.6%変動するが、標準化された HQC/CC 及び LQC/CC の不正確さは 22.2% CV 未満であった。

c：少量の代替対照に基づく薬剤耐性。165-301 試験の試料を用いて調査したところ、抗体価分析の結果で BMN 165 濃度 100 µg/mL までは干渉は最小限であることが示された［BAS-GR-17-032（5.3.1.4.31）］。

2.7.1.1.1.5.3　ヒト血清中の抗 rAvPAL IgM 測定

ヒト血清試料中の抗 rAvPAL IgM を検出するために定性的な direct format ELISA を開発した。この分析法については、第 1 相試験の試料を分析する前に特性を評価し、第 2 相試験の試料を分析する前にさらに広範なバリデーションを行った。96 ウェル ELISA プレートを rAvPAL でコーティング、洗浄、ブロックして、希釈液で希釈した後（1:50 MRD）、試料をインキュベートして、抗 rAvPAL 抗体を捕捉した。捕捉された抗 rAvPAL IgM は HRP 標識ロバポリクローナル抗ヒト IgM 抗体で検出した。プレートを洗浄後、発色させるために TMB 基質を加え、H_2SO_4 で反応を停止し、プレートを分光光度計（吸光度 450 nm）で読み取った。第 1 相及び第 2 相試験では、スクリーニング及び Confirmation のステップの後に定性的な結果（陽性／陰性）を報告した（詳細は 2.7.1.1.1.5 参照）。

第 3 相試験をサポートするために、半定量 direct format ECLA を開発し、ヒト血清中の抗 rAvPAL IgM を測定するためにバリデートした。ストレプトアビジンでコーティングした MSD プレートをビオチン結合 rAvPAL でコーティング、洗浄、ブロックし、希釈液で希釈した後（1:10 MRD）、試料をインキュベートして、抗 rAvPAL 抗体を捕捉した。捕捉された抗 rAvPAL IgM はルテニウム標識ウサギポリクローナル抗ヒト IgM Fc フラグメント特異的抗体で検出した。洗浄後、MSD Sector Imager reader で読み取った。正常ヒト血清中に既存の抗 rAvPAL IgM が存在しているため陰性試料の集団を特定することができず、陽性試料と陰性試料を区分けする従来のカットポイントを設定できなかった。代わりに、すべての試料から半定量的な抗体価の結果を得るために、観察された最も低いスクリーニングシグナルよりも低い抗体価分析のカットポイントを設定した。設定したカットポイント未満となり反応しなくなるまで、試料を希釈液で段階希釈した。希釈曲線の分析シグナルが抗体価分析のカットポイントと交差する内挿希釈係数を試料の抗体価として報告した。低濃度又は高濃度の抗 rAvPAL IgM を含む正常ヒトプール血清を用いて分析性能をモニタリングした。表 2.7.1.1.1.5.3.1 に、第 3 相試験で使用した抗 rAvPAL IgM ECLA のバリデーション許容基準と分析性能特性を示す。

表 2.7.1.1.1.5.3.1　第 3 相試験で用いた抗 rAvPAL IgM 測定法の性能（1/2）

パラメータ	許容基準／報告	バリデーション結果
カットポイントの決定	TCP ファクターを報告	TCP ファクター = 0.1 x CC NPS
精度	抗体価分析の各 QC で、90.0%の抗体価の結果が平均抗体価の 0.5 倍から 2 倍の範囲内であること。 分析内及び分析間の抗体価の結果の%CV を報告	QC 結果の 100.0%で平均抗体価の 0.5 倍から 2 倍の範囲内であった。 分析内%CV：HQC = 7.5%、LQC = 1.9% 分析間%CV：HQC = 18.5%、LQC = 5.1%
QC 許容範囲	バリデーションで、QC 抗体価の 99.0% CI に基づく QC 許容範囲を報告	HQC 抗体価の許容範囲：882.6～2706 LQC 抗体価の許容範囲：117.9～156.9
感度／検出限界	LNPS と比較して、抗体価の結果を有意に上昇させた（LNPS 中の）陽性対照の最低濃度を報告	検出限界 = 42 ng/mL ヒト抗 rAvPAL IgM[a]
選択性	陽性対照が添加された正常試料の 80.0%以上で、抗体価の結果が有意に上昇すること（Student's t test α = 0.05：片側検定）。 陽性対照が添加された溶血試料及び高脂質性試料のうち、抗体価の結果が有意に上昇した試料の割合を報告	正常試料の 80.0%が許容基準を満たした。 溶血試料の 66.7%が許容基準を満たした。 高脂質性試料の 66.7%が許容基準を満たした。
特異性	非特異的なヒト IgM が添加された LNPS の抗体価の結果は、添加されていない LNPS と比較して有意に上昇することがあってはならない（Student's t test α = 0.05：片側検定）。 HQC の平均%SI は LQC の平均%SI よりも高いこと。 正常試料の%SI 値を報告	非特異的なヒト IgM が添加された LNPS の抗体価の結果が、添加されていない LNPS と比較して有意に上昇することはなかった。 HQC の平均%SI は 93.9%、LQC の平均%SI は 44.2% 正常試料の%SI 値：–103.3%～93.8%
薬剤耐性	各 QC で、QC 許容範囲内の平均抗体価の結果のうち、最も高い BMN 165 濃度を報告	HQC 及び LQC 試料とも BMN 165 濃度が 100 µg/mL までは耐性があった。
IgG 干渉	各 QC で、QC 許容範囲内の抗体価の結果のうち、最も高いウサギ抗 rAvPAL IgG 濃度を報告	HQC 試料では、50.0 µg/mL のウサギ抗 rAvPAL IgG 濃度まで干渉を受けなかった。 LQC 試料では、10.0 µg/mL のウサギ抗 rAvPAL IgG 濃度まで干渉を受けなかった。
頑健性	プレートの許容基準：HQC 及び LQC 抗体価の結果のうち 66.7%以上が QC 許容基準内 各条件で、66.7%以上のプレートが合格	すべてのインキュベーション時間で許容基準を満たした。

表 2.7.1.1.1.5.3.1　第 3 相試験で用いた抗 rAvPAL IgM 測定法の性能（2/2）

パラメータ	許容基準／報告	バリデーション結果
ベンチトップの安定性	HQC 及び LQC 抗体価の結果のうち 66.7%以上が QC 許容基準内	HQC 及び LQC 試料は、2°C～8°C で 96 時間まで安定であった。 HQC 試料は、室温、24 時間では安定でなかった。
凍結／融解の安定性	HQC 及び LQC 抗体価の結果のうち 66.7%以上が QC 許容基準内	QC 試料は 8 サイクルまでの凍結／融解で安定であった。
希釈試料の安定性	HQC 及び LQC 抗体価の結果のうち 66.7%以上が QC 許容基準内	試料の段階希釈曲線は 2°C～8°C で 96 時間まで安定であった。

ADA：抗薬物抗体、CC：コントロールのカットポイント、CI：信頼区間、%CV：%変動係数、HQC：高濃度品質管理、Ig：免疫グロブリン、LNPS：低反応の正常ヒトプール血清、LQC：低濃度品質管理、NPS：正常ヒトプール血清、PEG：ポリエチレングリコール、QC：品質管理、rAvPAL：組換え *Anabaena variabilis* フェニルアラニンアンモニアリアーゼ、%SI：シグナル分析阻害率、TCP：抗体価分析のカットポイント

a：陽性対照試薬中の抗原特異的 ADA 濃度の表面プラズモン共鳴分析によって決定した［BAS-GR-16-022（5.3.1.4.32）: Quantitation of Specific anti-PEG and anti-rAvPAL Antibody Concentrations in Buffer solutions by Surface Plasmon Resonance to Characterize BMN 165 ADA Assay Sensitivity］。不均一の対照試薬の総タンパク質を用いた分析では、総タンパク質の検出限界は 4000 ng/mL であった。

2.7.1.1.1.5.4　ヒト血清中の抗 PEG IgM 測定

第 1 相及び第 2 相試験のヒト血清試料中の抗 PEG IgM を検出するために定性的 direct format ELISA を開発し、バリデートした。96 ウェルプレートを methoxy PEG でコーティング、洗浄、ブロックし、希釈液で希釈した後（1:50 MRD）、試料をインキュベートして、抗 PEG 抗体を捕捉した。捕捉された抗 PEG IgM は、HRP 標識ロバポリクローナル抗ヒト IgM 抗体で検出した。次にプレートを洗浄し、TMB 基質で発色させた。H_2SO_4 で反応を停止し、プレートを分光光度計（吸光度 450 nm）で読み取った。ELISA は、スクリーニング及び Confirmation 分析のステップの後に定性的に陽性／陰性の結果を報告した（詳細は 2.7.1.1.1.5 を参照）。

ヒト血清中の抗 PEG IgM を測定するための半定量的 direct format ECLA を開発し、第 3 相試験をサポートするためにバリデートした。96 ウェルのストレプトアビジンコーティング MSD プレートをビオチン結合 methoxy PEG でコーティング、洗浄、ブロックした。試料を希釈液で希釈し（1:20 MRD）、プレート上でインキュベートすることにより抗 PEG 抗体を捕捉した。捕捉された抗 PEG IgM はルテニウム標識ウサギポリクローナル抗ヒト IgM Fc フラグメント特異的抗体で検出した。洗浄後、MSD Sector Imager reader でプレートを読み取った。設定したカットポイント未満となり反応しなくなるまで、試料を希釈液で段階希釈した。希釈曲線の分析シグナルが抗体価分析のカットポイントと交差する内挿希釈係数を試料の抗体価として報告した。低濃度又は高濃度の抗 PEG IgM を含む正常ヒトプール血清を用いて分析性能をモニタリングした。

表面プラズモン共鳴法を用いた分析感度の検査では、陽性対照の抗原特異的 ADA 濃度を使用した場合には、分析感度は適切であると結論付けた［BAS-GR-16-022（5.3.1.4.32）: Quantitation of Specific anti-PEG and anti-rAvPAL Antibody Concentrations in Buffer solutions by Surface Plasmon Resonance to Characterize BMN 165 ADA Assay Sensitivity］。165-301 試験の試料を用いた抗体価分析法の薬剤耐性の検査では、抗 PEG IgM 抗体価分析法の結果から、BMN 165 濃度が 100 µg/mL までは干渉が最小限であることが示唆された［BAS-GR-17-032（5.3.1.4.31）: Investigation of BMN 165 Anti-Drug Antibody Titer Assay Drug Tolerance］。表 2.7.1.1.1.5.4.1 に第 3 相試験で使用した抗 PEG IgM ECLA のバリデーション許容基準と分析性能特性を示す。

表 2.7.1.1.1.5.4.1 第 3 相試験で用いた抗 PEG IgM 分析法の性能（1/2）

パラメータ	許容基準／報告	バリデーション結果
カットポイントの決定	TCP ファクターを報告	TCP = 2 x CC
精度	80%以上の抗体価分析の結果が、平均抗体価 ± 1 段階希釈（2 倍希釈）の範囲内であること。	許容基準に合致する結果の割合（%）： HTQC：86.6%（26/30）、LTQC：85.3%（29/34） 低抗体価試料：81.5%（22/27）、中抗体価試料：100%（30/30）、 高抗体価試料： 75.0%（18/24） 95.8%（23/24）の高抗体価試料の結果が、平均抗体価 ± 1 段階希釈（2.5 倍希釈）の範囲内であった。
%SI の精度	HTQC 及び LTQC：平均%SI ± SD*(t statistic [α = 0.01] 及び[α = 0.05]) = 上限 99th%及び下限 95th%	HTQC SI 95%範囲：93.5～99.4%、99%範囲：92.4～100% LTQC SI 95%範囲：62.5～83.6%、99%範囲：58.9～87.2%
感度	抗体価分析のカットポイント（TCP = 2 × CC）で内挿された cyno 抗 PEG IgM 抗体濃度の平均値として LOD を報告	LOD = 167 ng/mL cyno 抗 PEG IgM 抗体（未希釈血清）[a]
検体ごとの分析	検体ごとの分析：± 1 段階希釈（2 倍希釈）範囲内であること（2 回測定）。	すべての抗体価（検体ごとの分析）：± 1 段階希釈（2 倍希釈）の範囲内であった（2 回測定）。
QC 許容範囲	抗体価の範囲 = 平均抗体価 ± SD*(t statistic [α = 0.01] 及び [α = 0.05]) = 99th%及び 95th% %SI 範囲 = (平均 – SD*(t stat[α = 0.05]) = 下限の 95%信頼区間	HTQC 抗体価 95%範囲：233.8～1802、99%範囲：0～2074 LTQC 抗体価 95%範囲：14.38～109.0、99%範囲：0～125.3 HTQC %SI：下限 95th % = 94.0% LTQC：下限 95th % = 64.3%
薬剤耐性	LQC がスクリーニングカットポイントを超えたままである BMN 165 の最大未希釈濃度を報告	BMN 165 10 ng/mL（未希釈濃度）までは耐性があり、LQC はスクリーニングカットポイントを超えたままであった。[b]
選択性	陽性対照が添加されていない真の陽性試料を除外した後（スクリーニング／Confirmation で陽性）： ・コントロール抗体が添加された試料の 80%がスクリーニングで陽性であること ・コントロール抗体が添加された試料の 80%が Confirmation で陽性であること	分析結果は選択性の許容基準を満たした。 添加された正常試料の 100%が LQC 濃度でスクリーニングカットポイント超であり、Confirmation で 90%が陽性 添加された溶血試料の 100%が LQC 濃度でスクリーニングカットポイント超であり、Confirmation で 75%が陽性 添加された高脂質性試料の 100%が LQC 濃度でスクリーニングカットポイント超であり、Confirmation で 66%が陽性

表 2.7.1.1.1.5.4.1　第 3 相試験で用いた抗 PEG IgM 分析法の性能（2/2）

パラメータ	許容基準／報告	バリデーション結果
特異性	免疫除去した LQC は Confirmation のカットポイント以上であること。 アイソタイプのコントロールが添加された LQC ではスクリーニングで陽性であること	分析の結果、特異性の許容基準を満たした。

ADA：抗薬物抗体、CC：コントロールのカットポイント、HTQC：高抗体価の品質管理、Ig：免疫グロブリン、LOD：検出限界、LQC：低濃度品質管理、LTQC：低抗体価の品質管理、PEG：ポリエチレングリコール、QC：品質管理、SD：標準偏差、%SI：シグナル分析阻害率、TCP：抗体価分析のカットポイント、TQC：抗体価の品質管理

a：表面プラズモン共鳴法による対照試薬中の抗原特異的 ADA 濃度分析では、抗 PEG 特異的 IgM の LOD は 167 ng/mL であることが示された［BAS-GR-16-022（5.3.1.4.32）：Quantitation of Specific anti-PEG and anti-rAvPAL Antibody Concentrations in Buffer solutions by Surface Plasmon Resonance to Characterize BMN 165 ADA Assay Sensitivity］。不均一な陽性対照の総タンパク質濃度を使用して決定された LOD は、1.028 µg/mL cyno 抗 PEG IgM（未希釈血清）であった。

b：少量の代替対照に基づく薬剤耐性。165-301 試験の試料を用いて調査したところ、抗体価分析の結果で BMN 165 濃度 100 µg/mL までは干渉は最小限であることが示された［BAS-GR-17-032（5.3.1.4.31）］。

2.7.1.1.1.5.5　ヒト血清中の抗 BMN 165 IgE 測定

ヒト血清試料中の抗 BMN 165 IgE 及び抗 rAvPAL IgE を測定するために、定量的な放射性アレルゲン吸着試験（RAST）法を開発、バリデートして、PAL-001、PAL-002、PAL-004、PAL-003 及び 165-205 試験で使用した。ビオチン結合 BMN 165 又はビオチン結合 rAvPAL をストレプトアビジンでコーティングした 6.3 mm ペーパーディスクとインキュベートした。抗原でコーティングしたディスクをブロック、洗浄し、個々のチューブ内で未希釈の血清試料とインキュベートして、抗 BMN 165 抗体又は抗 rAvPAL 抗体を捕捉した。結合していない血清を洗浄した後、ディスクを ^{125}I 標識抗ヒト IgE 検出試薬と共にインキュベートして、捕捉された抗 BMN 165 IgE 及び抗 rAvPAL IgE を検出した。ディスクを洗浄し、Wallac 1470 Wizard ガンマカウンターでガンマ線の放射活性（カウント数）を測定した。各ディスクに吸着されたガンマ線の放射活性は、各試料の抗原特異的 IgE 濃度に比例していた。多年草ホソムギでコーティングしたディスクに捕捉された各試料の抗 BMN 165 IgE 及び抗 rAvPAL IgE の濃度は、WHO の IgE 国際標準に準じてキャリブレートされたヒト抗ホソムギ IgE の検量線に対してガンマ線カウント数を内挿して決定した。スクリーニングで陽性であった試料の特異性は、可溶性抗原存在下で試料をプレインキュベートして、ディスクに固定化された抗原への結合を競合させることによって確認した。

ヒト血清中の抗 BMN 165 IgE 及び抗 rAvPAL IgE を定量的に測定するため、ImmunoCAP 1000 platform を用いた測定法を開発し、バリデートした。第 3 相試験である 165-301 及び 165-302 試験の結果を確認した。ImmunoCAP のセルローススポンジに BMN 165 又は rAvPAL を結合させ、未希釈の血清試料とインキュベートして抗原特異的抗体を捕捉した。非特異的 IgE を洗い流した後、検出試薬として β-ガラクトシダーゼ標識抗ヒト IgE 特異的マウスモノクローナル抗体を添加した。未結合の検出試薬を洗い流し、結合した複合体と ImmunoCAP Development Solution（β-ガラクトシダーゼの蛍光基質である 4-methylumbelliferyl-β-D-galactoside を含む）をインキュベートした。反応を停止した後、溶出液の蛍光強度を測定した。蛍光強度は各被験者の試料の薬剤特異的 IgE 濃度に正比例する。各試料の抗原特異的 IgE 濃度はヒト IgE に結合したウサギポリクローナル抗 rAvPAL IgG の標準曲線（WHO のヒト IgE 国際標準に準じてキャリブレートされた代替陽性対照標準曲線）に対して分析シグナルの値を内挿して決定した。スクリーニングで陽性であった試料の特異性は可溶性抗原存在下での分析シグナルの阻害によって確認した。分析性能は正常ヒト血清に含まれるヒト IgE（代替陽性対照）に結合したウサギ抗 rAvPAL IgG で構成される QC 試料を用いてモニタリングした。第 3 相試験で用いた抗 BMN 165 IgE ImmunoCAP 法のバリデーション許容基準と分析性能特性を表 2.7.1.1.1.5.5.1 に示す。

抗 BMN 165 IgG 及び IgM 存在下での IgE 分析結果の信頼性を確保するために、IgE を保持しながら血清試料から IgG 及び IgM を除去する方法を開発、バリデーション及び実装した後に、第 3 相試験の試料を用いて抗 BMN 165 IgE ImmunoCAP 法で再試験を行った。プロテイン A 及びプロテイン G 樹脂を使用して、試料から IgG 及び IgM を選択的に除去し、特異的 IgE の検出に対する潜在的な干渉を低減した。この方法に関するバリデーションのデータ［21120.5589（5.3.1.4.19）：Validation Report for the Immunodepletion of IgG and IgM Antibodies in Human Serum］では、血清試料中 IgE の 99%超を保持しながら 95%を超える IgG 及び 47%を超える IgM を除去

することが示唆された。IgG 及び IgM 除去後の BMN 165 IgE ImmunoCAP 法での再試験の結果、初期に IgG 及び IgM を除去せずに測定した抗 rAvPAL IgE 及び抗 BMN 165 IgE の RAST 法の結果と一致しており、偽陰性の結果は IgG 及び IgM による ADA 干渉が原因ではないことを示唆した［Integrated Summary of Immunogenicity（5.3.5.3.3）］。

表 2.7.1.1.1.5.5.1 抗 BMN 165 IgE ImmunoCAP 法の性能（1/2）

パラメータ	許容基準	バリデーション結果
検出限界	検出限界は平均 RU ＋2SD として算出	検出限界は 18 RU であった。
LLOQ	LLOQ を報告	LLOQ は 0.10 kUA/L であった。
SCP	SCP での偽陽性率を約 5.0%とした。この方法で決定された SCP が本分析の LLOQ 未満（< 0.10 kUA/L）の場合には、本分析法で算出された LLOQ を SCP とする。	SCP は 15 RU と算出された。これは、分析の検出限界及び抗原特異的 IgE ImunoCAP®1000 と ImmunoCAP®機器プラットフォームで確立された LLOQ（0.10 kUA/L）のいずれをも下回っている。SCP は、この試験で決定された BMN 165 ImmunoCAP®による分析の LLOQ（0.10 kUA/L）にデフォルトで設定した。
CCP	CCP での偽陰性率を約 1.0%とした。	CCP は 66.88%SI であった。
精度	**分析内の精度：** 分析単位ごとの HQC、LQC 及び LQC-C の平均 kUA/L の%CV は 15.0%以下であること。 分析単位ごとの NQC の平均 RU 値の%CV は 20.0%以下であること。 **分析間の精度：** すべての分析単位から得られた HQC、LQC 及び LQC-C の%CV は 20.0%以下であること。 すべての分析単位から得られた NQC の%CV は 30.0%以下であること。	**分析内精度の範囲：** HQC（kUA/L）：4.59～12.37%、 LQC（kUA/L）：7.89～15.02%、 LQC-C（RU）：3.03～12.66%、 LQC-C（%SI）：1.70～4.63%、 NQC（RU）：4.22～13.07% **分析間精度の範囲：** HQC（kUA/L）：12.27%、 LQC（kUA/L）：12.65%、 LQC-C（RU）：0.24%、 LQC-C（%SI）：3.22%、 NQC（RU）：15.77%
QC 許容範囲	システムの適合性の試料テスト中に使用される HQC 及び LQC の許容範囲を報告	HQC（kUA/L）：1.28～2.11[a]、1.07～2.32[b] LQC（kUA/L）：0.29～0.49[a]、0.24～0.54[b] [a]± 2SD の範囲 [b]± 3SD の範囲
安定性	短期間での安定性： HQC、LQC 及び NQC は分析単位間での 2 回測定で CV が 20.0%以下であり、許容範囲内であること	正常ヒトプール血清中の陽性対照は室温及び 2～8°C で 24 時間まで安定していた。
選択性	正常試料： 低濃度の陽性対照が添加された正常試料の 80.0%以上がスクリーニングで陽性であること。 すべての試料： IP 又は LP のいずれかの検出を妨げる高脂質性試料／溶血試料の割合を報告	低濃度の陽性対照が添加された正常な血清 10 試料の 100%がスクリーニングで陽性となり、許容範囲内であった。 添加されていない正常な血清試料の 100%がスクリーニングで陰性であった。 低濃度の陽性対照が添加された高脂質性試料及び溶血試料の 100%がスクリーニングで陽性となった。 低濃度の陽性対照が添加された高脂質性試料及び溶血試料の 50%で分析シグナルが QC 許容範囲内であった。
特異性	スクリーニング及び／又は Confirmation での総 IgE による干渉を報告	中～高濃度の総 IgE を含むすべての血清試料（5 試料）のスクリーニング結果は、スクリーニングカットポイント 0.10 kUA/L よりも低かった。

表 2.7.1.1.1.5.5.1 抗 BMN 165 IgE ImmunoCAP 法の性能（2/2）

パラメータ	許容基準	バリデーション結果
BMN 165 特異的 IgG の干渉	ウサギ rAvPAL 特異的 IgG を含まない（rAvPAL IgG, 0 µg/mL）低濃度及び高濃度の陽性対照が添加された試料がスクリーニングで陽性であること。 低濃度の陽性対照が添加された試料がスクリーニングで陽性となるウサギ抗 rAvPAL IgG の最大濃度（未希釈）を報告。 様々な濃度のウサギ rAvPAL 特異的 IgG 存在下でスクリーニングで陽性となったすべての試料は、500 µg/mL の BMN 165 存在下でも陽性を確認すること。	ウサギ rAvPAL 特異的 IgG を含まない（抗 rAvPAL IgG, 0 µg/mL）低濃度及び高濃度の陽性対照が添加された試料はスクリーニングで陽性であった。 低濃度及び高濃度の陽性対照が添加されたすべての試料がスクリーニングで陽性となったときのウサギ抗 rAvPAL IgG の最大濃度は 100 µg/mL であった（本試験で評価したウサギ抗 rAvPAL IgG の最高濃度）。 高濃度及び低濃度の陽性対照の分析シグナルは、100 µg/mL 以上の rAvPAL 特異的 IgG の存在下で 30.0%以上減弱した。 スクリーニングで陽性となったすべての陽性対照添加試料は、100 µg/mL の抗 rAvPAL IgG 存在下（本試験で評価した最高濃度）でも陽性（500 µg/mL の BMN 165 濃度）であった。
薬物耐性	低濃度の陽性対照が添加された試料で、スクリーニングで陽性となる BMN 165 の最高濃度を報告。	低濃度及び高濃度の陽性対照が添加された試料で、BMN 165 を含まない（0 µg/mL）試料はスクリーニングで陽性であった。 スクリーニングで、高濃度の陽性対照（1.7 kUA/L）を含む試料は 500 µg/mL の BMN 165 濃度の存在下で陽性であり、低濃度の陽性対照（0.40 kUA/L）を含む試料は、25 µg/mL の BMN 165 濃度の存在下で陽性であった。

CCP：Confirmation cut point、%CV：%変動係数、HQC：高濃度品質管理、HTQC：高抗体価の品質管理、Ig：免疫グロブリン、LLOQ：定量下限、LQC：低濃度品質管理、LTQC：低抗体価の品質管理、NQC：陰性の品質管理、QC : 品質管理、RU : 応答ユニット、SCP : スクリーニングカットポイント、SD : 標準偏差、%SI：シグナル分析阻害率

kUA/L : 抗原特異的な kU/L のことであり、世界保健機関の IgE 国際標準単位（IU/L）に相当し、1 kU/L は 2.4 ng/mL IgE に相当する。

2.7.1.1.1.5.6 ヒト血清中の TAb 測定

ヒト血清中の TAb、IgG、IgM 及び IgA 抗体を測定するために半定量的 direct format ECLA を開発し、第 3 相試験をサポートするためにバリデートした。96 ウェル MSD プレートをウサギ抗 PEG モノクローナル IgG 捕捉抗体でコーティングし、洗浄、ブロック、洗浄、BMN 165 によるコーティングを行い、最後に洗浄して、抗 BMN 165 抗体を捕捉するために希釈液（1:50 MRD）で希釈した血清試料を添加した。プレートはヒト IgG、IgM 及び IgA と反応する汎アイソタイプ検出試薬としてルテニウム結合ウサギポリクローナル抗体と共にインキュベートした。MSD Read Buffer T（界面活性剤なし）をすべてのウェルに加え、プレートを MSD SectorImager で読み取った。最初は段階的な手順で分析が行われ、スクリーニングで陽性であった試料は 500 µg/mL の過剰な BMN 165 を BMN 165 コーティングプレートとの結合に競合させることで確認した。その後、スクリーニングと Confirmation のステップは不要とし、すべての試料について抗体価を測定した。半定量的な抗体価は試料が反応しなくなるまで段階的に希釈することにより決定した。希釈曲線の分析シグナルが抗体価分析のカットポイントと交差する内挿希釈

係数を試料の抗体価として報告した。分析性能は、陽性対照としてアフィニティー精製サルポリクローナル抗 BMN 165 抗体を添加した正常ヒトプール血清（低濃度 QC 試料）及び高濃度の抗 BMN 165 ADA を含む正常ヒトプール血清（高濃度 QC 試料）でモニタリングした。

表面プラズモン共鳴法を用いた分析感度の検査では、抗原特異的 ADA 濃度の陽性対照を用いた場合、分析感度は適切であると結論付けた［BAS-GR-16-022（5.3.1.4.32）：Quantitation of Specific anti-PEG and anti-rAvPAL Antibody Concentrations in Buffer solutions by Surface Plasmon Resonance to Characterize BMN 165 ADA Assay Sensitivity］。165-301 試験の試料を用いた抗体価分析法の薬剤耐性の検査では、TAb の抗体価分析法の結果から BMN 165 濃度が 100 µg/mL までは干渉が最小限であることが示唆された［BAS-GR-17-032（5.3.1.4.31）: Investigation of BMN 165 Anti-Drug Antibody Titer Assay Drug Tolerance］。表 2.7.1.1.1.5.6.1 に第 3 相試験で用いた TAb ECLA のバリデーション許容基準と分析性能特性を示す。

表 2.7.1.1.1.5.6.1　TAb 分析法の性能（1/2）

パラメータ	許容基準／報告	バリデーション結果
カットポイントの決定	スクリーニング、Confirmation、抗体価分析のカットポイント：偽陽性率が約 5%	CCP：61.6%SI SCP ファクター及び TCP ファクター：1.83 x CC mean 偽陽性率 = 12.8%
精度	HQC 及び LQC：分析内及び分析間の%CV が 25.0%以下 NQC：分析内及び分析間の%CV を報告 Confirmation：分析内及び分析間の LQC %SI の%CV を報告 TQC：分析内及び分析間の Log_3（抗体価）の%CV を報告 抗体価の評価（検体ごとの分析） 抗体価分析結果（検体ごとの分析）の 80%以上が、各試料の平均抗体価（2 回測定）の ± 1 段階希釈（3 倍希釈）範囲内	HQC：%CV ≤ 8.5% LQC：%CV ≤ 21.7% NQC：%CV ≤ 18.3% LQC %SI：%CV ≤ 6.2% TQC Log_3（抗体価）：%CV ≤ 4.1% 抗体価 TQC 結果の 100%が、平均 TQC 抗体価の ± 1 段階希釈範囲内であった。 抗体価 TQC 結果（検体ごとの分析）の 100%が、平均 TQC 抗体価（2 回測定）の ± 1 段階希釈（3 倍希釈）範囲内であった。
システム適合性管理／QC 許容範囲	HQC、LQC：99% CI NQC：上限 99th% CL TQC：平均抗体価 ± 1 段階希釈（3 倍希釈）	HQC/CC：9.87～56.4 LQC/CC：SCP（1.83）～4.42 NQC/CC：上限 = 1.48 TQC 抗体価：779～5564
感度／検出限界	スクリーニングのカットポイントでの陽性対照の平均濃度	検出限界 [a] = 147 ng/mL 抗 PEG、1430 ng/mL 抗 rAvPAL IgG
選択性	低濃度の陽性対照が添加された正常試料の 80%以上は 2 回以上の分析で陽性であること。 添加されていない試料は BLQ になることが予測される（結果を報告）。 %CV が 25%以上であった試料の割合を報告。	添加：100%（20/20）がスクリーニング及び Confirmation で陽性であった。 非添加：10%（2/20）がスクリーニング及び Confirmation のうち 1 分析以上で陽性であった。 3.8%（3/80）の結果（分析間で 2 回測定）で%CV が 25.0%超であった。
選択性（溶血及び高脂質性試料）	陽性対照が添加された溶血試料又は高脂質性試料でスクリーニング及び Confirmation で陽性となった割合を報告。 %CV が 25%超であった溶血試料及び高脂質性試料の割合を報告。	陽性対照が添加された溶血試料の 100.0%（4/4）がスクリーニングで陽性、50.0%（2/4）が Confirmation で陽性であった。 溶血試料 12.5%（4/32）の%CV は 25.0%超であった。 添加された高脂質性試料の 75%（3/4）はスクリーニングで陽性、25%（1/4）は Confirmation で陽性であった。 高脂質性試料の 3.1%（1/32）の%CV は 25.0%超であった。

表 2.7.1.1.1.5.6.1　TAb 分析法の性能（2/2）

パラメータ	許容基準／報告	バリデーション結果
特異性	非特異的なヒト IgG、IgM 及び IgA が添加された血清試料はスクリーニング又は Confirmation で陰性であること。	非特異的な IgG、IgM 及び IgA が添加された血清試料はスクリーニング及び Confirmation で陰性であった。
薬物耐性 [b]	陽性対照が添加された血清試料のみがスクリーニングで陽性であること。 LQC 試料がスクリーニングで陽性となる BMN 165 最高濃度（未希釈）を報告。 HQC 試料がスクリーニングで陽性となる BMN 165 最高濃度（未希釈）を報告。	陽性対照が添加された血清試料のみがスクリーニングで陽性であった。 QC 試料がスクリーニングで陽性となる BMN 165 の最高濃度（未希釈）は以下のとおりであった。 HQC：100 µg/mL LQC：0.100 µg/mL
頑健性	プレート許容基準：HQC、LQC 及び NQC の 66.7%以上は%CV が 25.0%以下であり、分析シグナルが QC 許容範囲内であること。 許容基準：条件ごとに 66.7%以上のプレートが合格する必要がある。 上記の基準に合格したインキュベーション時間の範囲を報告。	最小時間及び最大時間のプレートでの QC で 100.0%が許容範囲内であり、%CV は 25.0%以下であった。 評価したすべてのインキュベーション時間で許容範囲内であった。
ベンチトップの安定性	HQC、LQC 及び NQC の 66.7%以上が許容範囲内であり、%CV が 25.0%以下であること。	100.0%の QC 試料が許容範囲内であり、%CV は 25.0%以下であった。
凍結／融解の安定性	HQC、LQC 及び NQC の 66.7%以上が許容範囲内であり、%CV は 25.0%以下であること。	6 サイクルまでの凍結／融解で、100%の QC 試料が許容範囲内であり、%CV は 25.0%以下であった。
希釈試料の安定性	HQC/TQC、LQC 及び NQC の 66.7%以上が許容範囲内であり、%CV は 25.0%以下であること。 TQC 試料の 66.7%以上の抗体価の結果が許容範囲内であること。	2°C～8°C で 96 時間保管された希釈済みスクリーニング用 QC 試料の 100.0%が許容範囲内であり、%CV は 25.0%以下であった。 2°C～8°C で 96 時間保管された段階希釈済み TQC 試料の 100.0%が許容範囲内であった。

ADA：抗薬物抗体、BLQ：定量限界未満、CC：コントロールのカットポイント、CCP：Confirmation cut point、CI：信頼区間、CL：信頼限界、%CV：%変動係数、HQC：高濃度品質管理、Ig：免疫グロブリン、LQC：低濃度域の品質管理、NHPS：正常ヒトプール血清、NQC：陰性の品質管理、QC：品質管理、rAvPAL：組換え *Anabaena variabilis* フェニルアラニンアンモニアリアーゼ、SCP：スクリーニングカットポイント、%SI：分析シグナル阻害率、TQC：抗体価の品質管理

a：対照試薬中の抗原特異的 ADA 濃度の分析では、抗 PEG ADA の LOD は 147 ng/mL、抗 rAvPAL ADA の検出限界は 1430 ng/mL であった［BAS-GR-16-022（5.3.1.4.32）：Quantitation of Specific anti-PEG and anti-rAvPAL Antibody Concentrations in Buffer solutions by Surface Plasmon Resonance to Characterize BMN 165 ADA Assay Sensitivity］。正常ヒトプール血清の不均一な陽性対照の総タンパク質濃度を使用して決定された LOD は 2.54 µg/mL であった。

b：165-301 試験の試料を用いて調査したところ、抗体価分析の結果で BMN 165 濃度 100 µg/mL までは干渉は最小限であることが示された［BAS-GR-17-032（5.3.1.4.31）］。

2.7.1.1.1.5.7　ヒト血清中の抗 BMN 165 IgG4 抗体測定

ヒト血清中の抗 BMN 165 IgG4 抗体を測定するために半定量的 direct format ECLA を開発し、バリデートした[バリデーション報告書:BMN 165-16-055(5.3.1.4.21)]。96 ウェルプレート(MSD)をウサギ抗 PEG モノクローナル IgG 捕捉抗体により 2°C～8°C で一晩コーティング、洗浄、StabilGuard 緩衝液によって室温で 1 時間ブロック、洗浄し、コーティングした。StabilGuard 緩衝液中の BMN 165 を室温で 2 時間かけて再度洗浄して、QC 試料及び試験試料を添加した。試験前に、スクリーニングのみの試料及びコントロール試料は、コーティングされた分析プレートに添加する前にカゼイン含有リン酸緩衝生理食塩水（PBS）ブロッキング溶液で 1:20 に希釈した。Confirmation 試料及びコントロール試料は、コーティングされた分析プレートに添加する前に、カゼイン含有 PBS ブロッキング溶液（スクリーニングウェル）及び BMN 165 を含むカゼイン含有 PBS ブロッキング溶液（Confirmation ウェル）で 1:20 に希釈し、室温で 1 時間振とうしながらインキュベートした。抗体価分析試料及びコントロール試料は、コーティングされた分析プレートに添加する前に、カゼイン含有 PBS ブロッキング溶液で 1:20 に希釈後に正常ヒトプール血清を 5%含むカゼイン含有 PBS ブロッキング溶液で 1:3 に段階希釈した。コーティングされた分析プレートに試料とコントロール試料を添加した後、プレートを振とうしながら室温で 1 時間インキュベートした。次にプレートを洗浄し、StabilGuard 緩衝液中のヒト IgG4 特異的なルテニウム結合精製マウスモノクローナル検出抗体を各ウェルに添加し、室温で 1 時間インキュベートした。プレートを洗浄した後、2 × MSD Read Buffer T（界面活性剤を含まない）をすべてのウェルに添加し、プレートを MSD Quickplex で読み取った。

この分析法にはスクリーニング、Confirmation 及び抗体価分析の 3 つの異なるステップが含まれた。スクリーニングは抗 BMN 165 IgG4 が試料中に存在するか否かを決定した。試料がスクリーニングで陽性であった場合、BMN 165 特異性を Confirmation で試験した。Confirmation では、可溶性 BMN 165 存在下で BMN 165 特異的 IgG4 の分析シグナルが方法のバリデーションで設定された Confirmation cut point よりも減弱することを確認した。Confirmation で陽性であることが確認された試料について、抗体価分析のステップで各試料中の抗 BMN 165 IgG4 の相対濃度（抗体価）を決定した。表 2.7.1.1.1.5.7.1 に、第 3 相試験で用いた抗 BMN 165 IgG4 ELISA のバリデーション許容基準と分析性能特性を示す。

表 2.7.1.1.1.5.7.1　抗 BMN 165 IgG4 ELISA の性能（1/4）

パラメータ	許容基準／報告	結果
カットポイントの決定	CCP：偽陽性率が約 1% SCP：偽陽性率が約 5%	CCP：27.3%SI Confirmation：偽陽性率（外れ値を除外）= 2.2% SCP ファクター：1.26 x CC mean スクリーニング：偽陽性率（外れ値を除外）= 5.9%
精度	HQC 及び LQCs： 分析内及び分析間 ANOVA %CV ≤ 25.0 NQC： 分析内及び分析間 ANOVA %CV を報告 Confirmation： 分析内及び分析間の LQC %SI の ANOVA %CV を報告 TQC： 分析内及び分析間の Log_3（抗体価）の ANOVA %CV を報告 抗体価分析（検体ごとの分析）： 抗体価分析結果（検体ごとの分析）の 80%以上が、各試料の平均抗体価（2 回測定）の ± 1 段階希釈（3 倍希釈）範囲内	スクリーニング結果 HQC：分析内%CV = 6.3、分析間%CV = 19.9 LQC-C：分析内%CV = 5.0、分析間%CV = 12.8 LQC-S：分析内%CV = 5.9、分析間%CV = 8.4 NQC：分析内%CV = 4.6、分析間%CV = 5.4 Confirmation の結果（LQC-C %SI） 分析内%CV = 3.5、分析間%CV = 9.1 抗体価分析の結果 TQC 抗体価： 分析内%CV = 6.0、分析間%CV = 12.5 TQC Log_3（抗体価）の値： 分析内%CV = 0.4、分析間%CV = 0.9 抗体価 TQC 結果（検体ごとの分析）の 96.7%（29/30）が、平均 TQC 抗体価（2 回測定）の ± 1 段階希釈（3 倍希釈）範囲内であった。
システム適合性管理／QC 許容範囲	HQC、LQC-S、LQC-C：99% CI NQC：上限 99th% CL TQC：平均抗体価 ± 1 段階希釈（3 倍希釈）	HQC/CC：1070～3434 LQC-S/CC：1.33～2.15 LQC-C/CC：2.20～4.44[a] NQC/CC：上限 = 1.08 TQC 抗体価：315,056～2,835,500
感度／検出限界	SCP での陽性対照の平均濃度を報告	検出限界 = 18.3 ng/mL（正常ヒトプール血清中の陽性対照）

表 2.7.1.1.1.5.7.1　抗 BMN 165 IgG4 ELISA の性能（2/4）

パラメータ	許容基準／報告	結果
選択性（正常試料）	個別の正常試料： LQC-S 及び LQC-C 濃度で添加された正常試料の 80%以上は、スクリーニング（2 回以上の分析）で陽性であること。 添加されていない試料は BLQ であることが予想され、その結果が報告される。 %CV が 25.0%以上（分析単位内で 2 回測定）であった試料の割合が報告される。	LQC-S 添加：100.0%（10/10）がスクリーニングで陽性であった。 非添加：100.0%（10/10）がスクリーニングで陰性であった。 %CV が 25.0%超（分析単位内で 2 回測定）であった試料の割合は 2.5%（1/40）であった。 LQC-C 添加：100.0%（10/10）がスクリーニングで陽性であった。 非添加：20.0%（2/10）がスクリーニングで陽性であった。 100%（10/10）が Confirmation で陰性であった。 %CV が 25.0%超（分析単位内で 2 回測定）であった試料の割合は 0.0%（0/40）であった。

表 2.7.1.1.1.5.7.1　抗 BMN 165 IgG4 ELISA の性能（3/4）

パラメータ	許容基準／報告	結果
選択性（溶血及び高脂質性試料）	溶血及び高脂質性試料： LQC-S 及び LQC-C 濃度で試料が添加された場合は、スクリーニングで陽性であった割合をマトリックス別に報告。 非添加の場合は試験で陰性になるものと予想され、結果を報告。 Confirmation で陽性であった非添加試料の割合をマトリックス別に報告。 %CV >25.0%（分析内 2 回測定）であった試料の割合を報告。	溶血 LQC-S 添加：100.0%（4/4）がスクリーニングで陽性であった。 非添加：50%（2/4）がスクリーニングで陽性であった。 25.0%（1/4）が Confirmation で陽性であった。 3.1%（1/32）の試料（分析内 2 回測定）の%CV が 25.0%超であった。 溶血 LQC-C 添加：100.0%（4/4）がスクリーニングで陽性であった。 非添加：50.0%（2/4）がスクリーニングで陽性であった。 25.0%（1/4）が Confirmation（2 回測定のうち 1 回）で陽性であった。 0.0%（0/32）の試料（分析内 2 回測定）の%CV が 25.0%超であった。 高脂質性 LQC-S 添加：100.0%（4/4）がスクリーニング（2 回測定のうち 2 回）で陽性であった。 非添加：75%（3/4）がスクリーニングで陰性であり、25.0%（1/4）が Confirmation（2 回測定のうち 2 回）で陽性であった。 100.0%（4/4）がスクリーニングで陰性であった。 0.0%（0/32）の試料（分析内 2 回測定）の%CV が 25.0%超であった。 高脂質性 LQC-C 添加：100.0%（4/4）がスクリーニングで陽性であった。 非添加：25.0%（1/4）がスクリーニングで陽性であった。 0.0%（0/1）が Confirmation で陽性であった。 0.0%（0/32）の試料（分析内 2 回測定）の%CV が 25.0%超であった。
特異性 LQC-S LQC-C	LQC-S 及び LQC-C 遊離 PEG のない LQC-S 濃度で添加された試料がスクリーニングで陽性であること。 LQC-S 試料がスクリーニングで陽性となる最も高い遊離 PEG（未希釈）濃度を報告する。	LQC-S 最大 1000 ng/mL までの PEG 存在下で、スクリーニングで陽性であった。 LQC-C 最大 1000 ng/mL までの PEG 存在下で、スクリーニングで陽性であった。

表 2.7.1.1.1.5.7.1　抗 BMN 165 IgG4 ELISA の性能（4/4）

パラメータ	許容基準／報告	結果
薬物耐性	LQC-S 試料及び LQC-C 試料がスクリーニングで陽性となった BMN 165 の最高未希釈濃度を報告する。 BMN 165 非存在下で、LQC-S 及び LQC-C 濃度の添加された血清は、スクリーニングで陽性であること。	LQC-S 最大 1000 ng/mL までの BMN 165 存在下で、スクリーニングされた試料は陽性であった。 LQC-C 最大 500,000 ng/mL までの BMN 165 存在下で、スクリーニングされた試料は陽性であった。
頑健性	各条件における各濃度の QC 試料の 66.7%以上で%CV が 25.0%以下であり、分析シグナルが QC 許容範囲内であること。 合格したインキュベーション時間の範囲を報告する。	最短時間及び最長時間のプレートで 100.0%の QC 試料（24/24）が許容範囲内であり、%CV は 16.6%以下であった。
ベンチトップ及び 2°C～8°C での安定性	スクリーニングで、各濃度の QC 試料の 66.7%以上で%CV が 25.0%以下であり、分析シグナルが許容範囲内であること。	室温又は 2°C～8°C の温度条件で 24 時間、QC 試料の 100.0%（24/24）が許容範囲内であり、%CV は 5.9%以下であった。
凍結／融解の安定性	各安定性試験の条件下で、各濃度の QC 試料の 66.7%以上で%CV が 25.0%以下であり、分析シグナルが許容範囲内であること。	8 サイクルの凍結／融解で、QC 結果の 100.0%が許容基準内であり、%CV は 10.2%以下であった。
希釈試料の安定性	各安定性試験の条件下で、各濃度の QC 試料の 66.7%以上で%CV が 25.0%以下であり、分析シグナルが許容範囲内であること。 66.7%以上の内挿された抗体価の結果が、試験前のバリデーションで確立された平均抗体価 ± 1 段階希釈（3 倍希釈）範囲内	HQC 及び LQC（希釈スクリーニング分析）の 100%、並びに 2°C～8°C で 96 時間保存された NQC の 66.7%（2/3）が許容範囲内であり、%CV は 13.3%以下であった。 2°C～8°C で 96 時間保存された TQC 試料（段階希釈）の 100%が TQC の許容範囲内であった。

ANOVA：分散分析、BLQ：定量限界未満、CC：コントロールのカットポイント、CCP：Confirmation cut point、CI：信頼区間、CL：信頼限界、%CV：%変動係数、ELISA：酵素免疫吸着測定法、HQC：高濃度品質管理、LQC：低濃度品質管理、LQC-C：Confirmation のための低濃度品質管理、LQC-S：スクリーニングのための低濃度域の品質管理、NQC：陰性の品質管理、PEG：ポリエチレングリコール、QC：品質管理、SCP：スクリーニングカットポイント、%SI：シグナル分析阻害率、TQC：抗体価の品質管理

a：LQC-C 範囲は結果の追跡にのみ使用され、LQC-C の許容範囲には使用されない。

2.7.1.1.1.5.8　ヒト血清中の抗 BMN 165 中和抗体測定

抗 BMN 165 中和抗体を検出するために定性的な分光光度法を開発し、第 1 相及び第 2 相試験をサポートするためにバリデートした。抗 BMN 165 の酵素中和活性は、分析プレートの各ウェルに添加した BMN 165（固定量）による Phe（固定量）からトランスケイヒ酸（t-CA：生成物）への変換量に対して、血清試料（又は QC 試料）存在下でインキュベートしたときの t-CA 変換量の減少によって検出した。血清試料（又は QC 試料）存在下で BMN 165 と Phe をインキュベートした後、各ウェル中の t-CA 濃度は分光光度計（吸光度 290 nm）で測定した。正常ヒト血清試料パネルを用いて決定したカットポイントよりも生成された t-CA 濃度が低かった試料は BMN 165 中和活性が陽性であると報告した。分析性能はカニクイザル抗 BMN 165 IgG 中和抗体（陽性対照）を含む正常ヒトプール血清からなる QC 試料を使用してモニタリングした。

ヒト血清中の抗 BMN 165 中和抗体を測定するために、半定量的ハイブリッド型リガンド結合 LC-MS/MS 法を開発し、第 3 相試験での中和抗体の抗体価を測定するためにバリデートした。この分析法は、基質 L-Phe の生成物 t-CA 及びアンモニアへの BMN 165 媒介酵素変換を阻害するヒト血清中の抗 BMN 165 抗体を測定する。

固定化されたウサギ抗 PEG モノクローナル抗体を含む 96 ウェル MSD プレートを BMN 165 でコーティングした。血清試料を希釈液（1:2 MRD）で希釈し、グリシンで酸性化して抗体複合体を解離させた。その後、酸性化した試料を中和し、分析プレートに添加して BMN 165 でコーティングしたプレート上に抗 BMN 165 抗体を捕捉した。未結合の抗体、BMN 165、Phe 及び t-CA を洗い流し、Phe 基質溶液を添加して一晩インキュベートして BMN 165 による Phe の t-CA への酵素的変換を可能にした。t-CA の量を定量化するために、0.01%酢酸を含むメタノール溶液を使用して反応液を 96 ディープウェルプレートにて希釈した。ブランクマトリックス試料を除くすべての試料の抽出溶液に内部標準物質（trans-cinnamic-d7 acid）を添加した。抽出された試料を LC-MS/MS 法で分析し、t-CA の濃度は分析対象物と内部標準物質のピーク面積／高さの比率を使用して定量した。検量線の標準試料、QC 試料及び対象試料の濃度は $1/x^2$ で重み付けした最小二乗線形回帰モデルによって決定した。一晩インキュベートした後に生成された t-CA の濃度は各試料の中和抗体濃度に反比例した。酵素中和活性は BMN 165 未投与の正常ヒト血清試料パネルでバリデートしたカットポイントからの t-CA 濃度の低下によって検出した。スクリーニングで陽性であった試料の中和活性の特異性はリガンド結合ステップの前に試料に 1 mg/mL の遊離 BMN 165 を添加することによって確認した。その結果、生じた t-CA 増加量は中和による減少量に対応していた。スクリーニングで陽性が確認された試料を希釈液で段階希釈し、各試料の中和抗体の相対濃度を決定して半定量的な抗体価として報告した。分析性能はウサギポリクローナル抗 BMN 165 IgG 中和抗体（陽性対照）を含む正常ヒトプール血清からなる QC 試料を使用してモニタリングした。表 2.7.1.1.1.5.8.1 に第 3 相試験で使用した抗 BMN 165 中和抗体分析法のバリデーション許容基準と分析性能特性を示す。

表 2.7.1.1.1.5.8.1　第 3 相試験での中和抗体の分析法の性能 [a]

スクリーニング カットポイント [b]	0.894	
Confirmation のカットポイント [b]	18.5%	
抗体価分析のカットポイント [b]	0.860	
分析単位間精度 [b]		精度（%CV）
	HPC：	4.98
	LPC：	7.56
	PNC：	6.59
	TQC：	3.74
陽性対照の許容範囲 [b]	HPC：	0.388～0.524、0.367～0.627（2016 年 1 月 29 日時点）
	LPC：	0.510～0.812、0.535～0.837（2016 年 1 月 29 日時点）
	PNC：	6.48～9.70
	TQC：	7.47～9.39、5.54～11.2（2016 年 1 月 29 日時点）
選択性／回収率	正常試料 10/10 ロットがスクリーニングで陽性。溶血試料 6/9 ロットがスクリーニングで陽性。高脂質性試料 6/6 ロットがスクリーニングで陽性。	
陽性対照の感度 [c]	1490 ng/mL 抗 BMN 165 抗体	
ベンチトップの安定性	試料の反応：成り行き温度で 25.5 時間	
凍結／融解の安定性	試料の反応：−70°C で 4 サイクル	

%CV：%変動係数、HPC：高濃度陽性対照、Ig：免疫グロブリン、LPC：低濃度陽性対照、PNC：プールされた陰性対照、TQC：抗体価の品質管理

a：バリデーション結果の要約は、完全なバリデーション［BMN165-13-053 amendment 1：ICON job number 181171（5.3.1.4.23）］及び部分的なバリデーション［BMN165-13-053 addendum 1：ICON job number 183196（5.3.1.4.23）］での試料分析（検体ごとの分析）に基づく。

b：部分的なバリデーション結果［BMN165-13-053 addendum 1：ICON job number 183196（5.3.1.4.23）］を要約した。

c：ウサギ抗 BMN 165 IgG 試薬の総タンパク質濃度に基づく。酵素中和活性のある抗体の濃度は総抗 BMN 165 抗体濃度の一部であると予測される。中和活性のある抗 BMN 165 モノクローナル抗体は同定していない。

2.7.1.1.1.6　ヒト血清中の IgG 循環免疫複合体の測定

Quidel MicroVue CIC-Raji 細胞置換（CIC-C3D EIA とも呼ばれる）分析キットをバリデートして、第 3 相試験の血清試料中 CIC を測定した。

Quidel MicroVue CIC-Raji 細胞置換分析法は補体活性化免疫複合体に共有結合する補体第 3 成分（C3）のフラグメントに依存している。C3 活性化フラグメントを含む免疫複合体を捕捉するために、希釈液（1:50 MRD）中の標準及び血清試料を、iC3b、C3d、g 及び C3d フラグメントに特異的に結合するモノクローナル抗体でコーティングしたマイクロタイタープレートに添加した。洗浄サイクルで未結合の血清タンパク質を除去した後、HRP 標識マウス抗ヒト IgG を各ウェルに添加した。発色基質である 2, 2'–Azino-bis (3-ethylbenzthiazoline- 6-sulfonic acid) diammonium salt を添加して HRP と反応させ、シュウ酸を使用して発色を停止させた。分光光度計で測定された吸光度（405 nm）はプレートに結合した C3d 含有複合体の量に比例していた。標準曲線は、各標準試料で得られた吸光度（405 nm）の値をそれぞれの濃度に対してプロットすることによって作成した。試料中の C3d 免疫複合体濃度は、代替陽性対照（熱凝集ヒトガン

マグロブリン）を含む正常ヒトプール血清より作成された標準曲線からの値を内挿して決定した。1:50 で検量線の定量範囲を超える分析シグナルが認められた試料については、更に希釈して定量範囲内で測定した。分析結果は、1 mL あたりの熱凝集ヒトガンマグロブリンのマイクログラム当量（µgEq/mL）として示した。

第 3 相試験で使用した IgG 循環免疫複合体の分析法のバリデーション許容基準と分析性能特性を表 2.7.1.1.1.6.1 に示す。

表 2.7.1.1.1.6.1　C3d-IgG 循環免疫複合体の分析法の性能

パラメータ	許容基準	結果
精度	分析内及び分析間の%CV が 25.0%以下	分析内の%CV：HQC = 3.1%、NQC = 5.3% 分析間の%CV：HQC = 4.4%、LQC = 21.0%
定量範囲	定量範囲を報告	定量範囲は 4～48 µgEq/mL であった。
希釈直線性	定量範囲内での試料の希釈直線性の%CV が 25.0%以下	定量範囲内での試料の希釈直線性の%CV は 4.4%であった。
正常範囲	健康なヒトから得られた血清の正常範囲を報告	ヒト血清の正常範囲は 15.0 µgEq/mL 未満であった。

%CV：%変動係数、HQC：高濃度品質管理、LQC：低濃度品質管理、NQC：陰性の品質管理

2.7.1.1.1.7　ヒト血清中の IgM 循環免疫複合体の測定

Quidel MicroVue C3D-CIC 分析キット（2.7.1.1.1.6）は IgM を含む CIC も測定できるように変更し、第 3 相試験の血清試料分析をサポートするためにバリデートした。分析キット付属の HRP 標識マウス抗ヒト IgG 検出試薬は HRP 標識ウサギポリクローナル抗ヒト IgM 試薬に交換して IgM 含有 CIC の特異的測定を可能にした。また、熱凝集ヒトガンマグロブリンからなるキットの標準キャリブレータ及び QC 試料を熱凝集させたヒト骨髄腫 IgM（[redacted]の[redacted]作成）からなる類似のキャリブレータ及び QC 試料にそれぞれ置き換えた。そのほかは C3D-CIC 分析キットから変更しなかった。最初に試料を 1:100 の希釈係数で希釈して分析を行った。分析シグナルが検量線の定量範囲を超えた場合は試料を更に希釈して定量範囲内で測定した。分析結果は 1 mL あたりの熱凝集ヒトガンマグロブリンのマイクログラム当量（µgEq/mL）として示した。

第 3 相試験で使用した IgM 循環免疫複合体の分析法のバリデーション許容基準と分析性能特性を表 2.7.1.1.1.7.1 に示す。

表 2.7.1.1.1.7.1　C3d-IgM 循環免疫複合体の分析法の性能

パラメータ	許容基準	結果
精度	分析内及び分析間の%CV：HQC 及び LQC とも 25.0%以下	分析内の%CV：HQC = 9.96%、LQC = 11.32% 分析間の%CV：HQC = 7.31%、LQC = 8.53%
定量範囲	標準キャリブレータ（3 回測定）に基づく%CV が 25.0%以下、%RE が 20.0%以下であった定量範囲を報告	定量範囲は 1～60 µgEq/mL であった。 定量範囲での標準キャリブレータに基づく%CV は 24.7%以下、%RE は 18.69%以下であった。
希釈直線性	定量範囲内での希釈で、最初の希釈との差が 25.0%以下	定量範囲内での希釈直線性：R^2 = 0.9843 定量範囲内での段階希釈は希釈係数 1:6400[a] までであり、定量範囲の最大値との差は 18.1%以下であった。
試料の安定性	ストレスを受けた試料とストレスを受けていない同一試料の一部との差が 25.0%以下	4 サイクルまでの凍結／融解の差は 12.9%以下であった[b]。

%CV：%変動係数、HQC：高濃度品質管理、LQC：低濃度品質管理、R^2：決定係数、RE：相対誤差
a：定量範囲で試験された最大希釈。1 つの外れ値を除外した。
b：評価した凍結／融解の最大数。1 つの外れ値を除外した。

2.7.1.1.1.8　ヒト血清中のシスタチン C 測定

Roche Diagnostics で製造された Tina-quant シスタチン C 免疫比濁法をバリデートし、Roche Cobas c501 で血清中シスタチン C の濃度を測定するために使用した（表 2.7.1.1.1.8.1）。抗シスタチン C 抗体でコーティングしたラテックス粒子をヒト血清に加えた。シスタチン C をビーズで凝集し、凝集体を波長 546 nm の比濁法で測定した。Cobas c501 は、ストックキャリブレータを希釈し、spline curve をフィッティングして試料の値を内挿することにより、複数点からなる標準曲線を生成した。分析性能はメーカー提供の QC 用試料と研究所が独自にプールした血清 QC 試料の両方を使用してモニタリングした。

表 2.7.1.1.1.8.1　シスタチン C 測定の分析法の性能特性

パラメータ	許容基準	結果
キャリブレータの評価	%CV が 10%以下	6 段階のキャリブレータの%CV は 0.5%～2.2%であった。
分析精度	精度：%CV が 3.8%以下 真度：SDI が± 1 以内	分析内 CV%は 0.8%～1.2%であった。 分析間 CV%は 0.7%～2.0%であった。 真度の SDI は、−0.4 であった。
直線性	すべての試料について予測値の 80%～120%	1:20 までの希釈で 99.2%～104.5%であった。
回収率	すべての試料について予測値の 80%～120%	回収率の範囲が 96.6%～102.7%であった。
感度（LLOQ）	%CV が 20%以下 LLOQ が 0.50 mg/L 以下	LLOQ は 0.37 mg/L であった。
基準範囲	正常な血清試料の 90%超が基準範囲内（0.47～1.09 mg/L）	試料 20 検体のうち 19 検体（95%）が基準範囲内であった。
長期安定性	試料 3 検体のうち 2 検体がベースラインとの差異が 20%以内であり、連続する 2 時点でのベースラインとの差異が± 30%以内であること。	すべての試料が−70°C で 12 か月間、−20°C で 3 か月間安定であった。

%CV：%変動係数、LLOQ：定量下限、SDI：標準偏差指数

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

2 つの臨床試験（PAL-002 試験及び 165-302 試験）が BMN 165 の生物薬剤学に関連している。2.7.1.1 及び 3.2.P.2.2 に要約したとおり、BMN 165 製剤は臨床開発を通して賦形剤が同一のまま活性の安定化のために最適化された。臨床プログラム全体を通して、PEG 化のために 4 つの異なる製造プロセス（プロセス A～D）を用いて BMN 165 を製造した。第 3 相試験及び海外での市販品の製造ではプロセス D が用いられている。製造プロセス A 及び B で製造された BMN 165 の類似性は PAL-002 試験で評価した（2.7.1.2.1）。さらに、BMN 165 は PFS 製剤（プロセス D）として製造、販売されているため、165-302 試験（パート 3）では同一被験者で PFS 製剤又は VS 製剤を複数回投与後の PK を比較するシングルシークエンスクロスオーバー法によって PFS 製剤と VS 製剤の類似性を評価した。PFS 製剤は BMN 165 投与歴のない様々な PK データ（トラフ濃度）を有する被験者を対象に、165-301 試験の導入／漸増／維持投与期を通して使用された。ただし、165-301 試験 CSR（5.3.5.2.6）及び 2.7.1.3 以降に示すいくつかの制約により、PFS 製剤のトラフデータを VS 製剤のトラフデータと直接比較することはできなかった。したがって、PK 類似性の主要な結論は、以下に示す 2.7.1.2.2 に要約する 165-302 試験パート 3 の被験者内での比較に基づく。さらに、相対的バイオアベイラビリティに対するデバイスの影響について、母集団薬物動態（PPK）解析を行い Population PK report（5.3.3.5）に示した。これらの PK の結果は、ELISA を用いて測定した［バリデーション報告書 : BMN165-13-022（5.3.1.4.3）］。

PAL-002 試験及び 165-302 試験の試験デザインの詳細並びに 2.7.1.2 で言及している他の臨床試験の試験デザインの詳細は 5.2「臨床試験一覧表」及び 2.7.6「個々の試験のまとめ」に記載した。165-302 試験及び PAL-002 試験の CSR はそれぞれ 5.3.5.1.1 及び 5.3.5.2.2 を参照のこと。

2.7.1.2.1　PAL-002 試験（第 2 相試験）

PAL-002 試験は、PKU 患者に BMN 165 を最長 16 週間反復皮下投与したときの PK プロファイル、安全性、有効性及び忍容性を評価する第 2 相、非盲検、用量設定試験である。

本試験のパート 1 では、BMN 165 投与歴のない 10 例を対象とした PK サブスタディを実施した。製造プロセスの異なる BMN 165 の 2 つの製剤［rAvPAL-PEG-1（プロセス A）及び rAvPAL-PEG-2（プロセス B）］を 0.1 mg/kg/週の用量でそれぞれ 5 例に投与して PK を評価した。

Intensive PK 評価用検体は 1、4 及び 8 週時にそれぞれの来院週の投与 1 日目の投与前及び投与後 8 時間並びに投与 2、3、4、5 及び 7 日目の投与前に採取し、さらに 9 週時の投与 1、2、3、4 及び 5 日目の投与前に採取した。トラフ濃度評価用検体は、2～3、5～7、10 及び 11～16 週に週 1 回並びに試験終了時（16 週時、投与 4 日目）に採取した。なお、サブスタディに参加しなかった被験者ではトラフ濃度のみ測定した。血中 Phe 濃度が 120 µmol/L 未満の場合は、PK サブスタディでのみ 4 週時の投与後 8 時間に PK 評価用検体を採取した。PAL-002 試験ではバリデーション報告書［BAS-VR-10-006（5.3.1.4.2）］に詳述した方法で PK を測定した。

本試験パート 1 の PK サブスタディでの rAvPAL-PEG-1（プロセス A）及び rAvPAL-PEG-2（プロセス B）の PK パラメータの要約を表 2.7.1.2.1.1 に示す。

表 2.7.1.2.1.1　rAvPAL-PEG-1 及び rAvPAL-PEG-2 製剤を 0.1 mg/kg/週で投与したときの BMN 165 PK[a] パラメータの要約

製剤		$AUC_{0\text{-}168}$ ng*hr/mL	C_{max} ng/mL	C_{168hr} ng/mL	T_{lag} hr	T_{max} hr
rAvPAL-PEG-1 プロセス A	平均値	92600	910	609	3.20	96
	SD	27500	211	324	4.38	29.4
	中央値	96300	980	697	0	96
	最小値	49300	556	142	0	72
	最大値	126000	1130	937	8	144
	N	5	5	5	5	5
rAvPAL-PEG-2 プロセス B	平均値	94300	1020	609	0	125
	SD	69300	745	286	0	39.4
	中央値	54600	558	558	0	96
	最小値	47900	493	274	0	96
	最大値	21000	2190	1050	0	168
	N	5	5	5	5	5

$AUC_{0\text{-}168hr}$：0 時間から 168 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max}：最高血漿中濃度、C_{168hr}：投与 168 時間後の血漿中濃度、ELISA：酵素免疫吸着測定法、PK：薬物動態、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、SD：標準偏差、T_{lag}：薬物投与から吸収開始までの時間、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間
a：ELISA を用いて測定した。

PK サブスタディでは、rAvPAL-PEG-1 初回投与後の 0 時間から 168 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}168hr}$）及び最高血漿中濃度（C_{max}）の平均値（標準偏差）はそれぞれ 92,600 ng*hr/mL（27,500 ng*hr/mL）及び 910 ng/mL（211 ng/mL）であり、rAvPAL-PEG-2 初回

投与後の $AUC_{0\text{-}168}$ 及び C_{max} はそれぞれ 94,300 ng*hr/mL（69,300 ng*hr/mL）及び 1020 ng/mL（745 ng/mL）であった。rAvPAL-PEG-2 と比較した rAvPAL-PEG-1 の BMN 165 の相対曝露は、$AUC_{0\text{-}168hr}$、C_{max} 及び投与後 168 時間の血漿中濃度（C_{168hr}）でそれぞれ 0.982、0.892 及び 1.00 であった。2 週時の BMN 165 トラフ濃度は 0.1 mg/kg/週の用量では 573.3 ng/mL であり、4 週時まで検出されたが濃度は 1 週時と比較して低かった。全体として rAvPAL-PEG-1（プロセス A）と rAvPAL-PEG-2（プロセス B）の PK 間に大きな差はなかった。

2.7.1.2.2　165-302 試験（第 3 相試験）

165-302 試験は、BMN 165 を連日皮下投与した経験のある PKU 成人患者 215 例を対象として 4 パートで構成された第 3 相試験である。BMN 165 の先行試験（すなわち PAL-003、165-205 又は 165-301 試験）を完了した被験者のみ本試験への参加を適格とした。

パート 3 は BMN 165 を自己投与する被験者での複数回投与時の PK 及び PD（血中 Phe 濃度に対する効果）を評価し、BMN 165 VS 製剤と PFS 製剤の PK の類似性も評価するために計画された非盲検期間であった。パート 3 では 57 例を対象として Intensive PK/PD 評価用検体が採取された［パート 2 では 38 例は実薬群（BMN 165）、19 例はプラセボ群であった］。PK の測定には ELISA を用いた［バリデーション報告書：BMN165-13-022（5.3.1.4.3）］。血中 Phe 濃度の測定にはイオン交換クロマトグラフィーを用いた［バリデーション報告書：BG019（5.3.1.4.5）］。パート 3 の PK/PD 評価は 2 つのサブパート［パート 3A（1 週間）、続いて行われたパート 3B（5 週間）］で行われた。パート 3A では、被験者は BMN 165 を VS 製剤で 1 週間投与し、1 週時の Day 7 に Intensive PK/PD 評価を行った。パート 3B では、6 週時に BMN 165 の投与を 1 週間、一時的に中止して Intensive PK/PD 評価を行った。PK 及び Phe 評価用検体は、パート 3A では 1 週時 Day 7 の BMN 165 投与前及び投与 2、4、8、12 及び 24 時間後に採取し、パート 3B では 5 週時の投与前、投与 2、4、8、12、24、48、72、96、144 及び 168 時間後に検体を採取した。パート 2 でプラセボ群に割り付けられた 19 例では VS 製剤の BMN 165 投与で PK が定常状態に到達しなかったため、類似性の評価からは除外した。これらの 19 例については PK/PD 評価を実施し、パート 3B で複数回投与したときの PK 特性の一部として、PFS 製剤投与時の定常状態の PK パラメータを個別に報告した。被験者にはパート 1 で無作為化割付けされたときと同じ用量（20 又は 40 mg/日）で BMN 165 を投与した。実薬群 38 例のうち 13 例は以下の理由により解析から除外した。4 例はいずれの試験期間でも PK 評価が実施されておらず、5 例は PK の定量限界を下回っており、3 例はパート 3A の 1 週時の PK 評価用検体採取前に PFS 製剤の投与を受けていた（3 例中 1 例は PK プロファイルが定量限界を下回っていたことから既に除外されていた）。また、2 例は PK 評価前の投与記録が欠落していた。結果的に、パート 3 で PK 評価が比較可能であったのは 25 例であった。

VS 製剤及び PFS 製剤を用いて BMN 165 を 20 及び 40 mg の用量で投与したときの PK パラメータ［定常状態の 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}24hr,\ ss}$）、$C_{max,\ ss}$ 及び定常状態の血漿中トラフ濃度］の統計的な比較結果を以下に要約した（全体：表 2.7.1.2.2.1、20 mg/日：表 2.7.1.2.2.2、40 mg/日：表 2.7.1.2.2.3）。

表 2.7.1.2.2.1 BMN 165 をバイアル及び注射器並びに充填済み注射器で投与したときの血漿中 BMN 165 PK パラメータの統計的な比較

PK パラメータ	n	BMN 165 VS 幾何平均（参照剤形）	BMN 165 PFS 幾何平均（試験剤形）	比 (%)	90% CI (%)
$AUC_{0\text{-}24hr,ss}$ (ng*hr/mL) [a]	18	85036	128919	152	109-210
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	25	4614	8060	175	123-247
$C_{trough,ss}$ (ng/mL)	18	5059	6132	121	88-167

$AUC_{0\text{-}24hr}$：0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、CI：信頼区間、C_{max}：最高血漿中濃度、C_{trough}：血漿中トラフ濃度、PFS：充填済み注射器、PK：薬物動態、ss：定常状態、VS：バイアル及び注射器
a：$AUC_{0\text{-}24hr,ss}$ は、検体欠落又は投与 24 時間後の検体を±2 時間の許容時間内に採取できなかったために、すべての被験者で推定することはできなかった。
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Table 14.2.7.12

表 2.7.1.2.2.2 BMN 165 20 mg/日をバイアル及び注射器並びに充填済み注射器で投与したときの血漿中 BMN 165 PK パラメータの統計的な比較

PK パラメータ	n	BMN 165 VS 幾何平均（参照剤形）	BMN 165 PFS 幾何平均（試験剤形）	比 (%)	90% CI (%)
$AUC_{0\text{-}24hr,ss}$ (ng*hr/mL) [a]	12	82609	132115	160	104-246
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	16	4276	7014	164	115-234
$C_{trough,ss}$ (ng/mL)	12	4906	6861	140	92-212

$AUC_{0\text{-}24hr}$：0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、CI：信頼区間、C_{max}：最高血漿中濃度、C_{trough}：血漿中トラフ濃度、PFS：充填済み注射器、PK：薬物動態、ss：定常状態、VS：バイアル及び注射器
a：$AUC_{0\text{-}24hr,ss}$ は、検体欠落又は投与 24 時間後の検体を±2 時間の許容時間内に採取できなかったために、すべての被験者で推定することはできなかった。
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Table 14.2.7.12

表 2.7.1.2.2.3 BMN 165 40 mg/日をバイアル及び注射器並びに充填済み注射器で投与したときの血漿中 BMN 165 PK パラメータの統計的な比較

PK パラメータ	n	BMN 165 VS 幾何平均（参照剤形）	BMN 165 PFS 幾何平均（試験剤形）	比 (%)	90% CI (%)
$AUC_{0\text{-}24hr,ss}$ (ng*hr/mL) [a]	6	90107	122758	136	72-257
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	9	5281	10320	195	84-456
$C_{trough,ss}$ (ng/mL)	6	5381	4899	91	50-165

$AUC_{0\text{-}24hr}$：0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、CI：信頼区間、C_{max}：最高血漿中濃度、C_{trough}：血漿中トラフ濃度、PFS：充填済み注射器、PK：薬物動態、ss：定常状態、VS：バイアル及び注射器
a：$AUC_{0\text{-}24hr,ss}$ は、検体欠落又は投与 24 時間後の検体を±2 時間の許容時間内に採取できなかったために、すべての被験者で推定することはできなかった。
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Table 14.2.7.12

全体として、PFS 製剤を用いたときの曝露量は VS 製剤で同じ用量で投与したときの曝露量よりも多かった。同一被験者内の試験デザインであり、VS 製剤と同じ力価の PFS 製剤を用いて 20 及び 40 mg の用量を投与するため、一次解析の目的で 20 及び 40 mg 投与時の結果を統合した。BMN 165 20 及び 40 mg 投与時の結果を統合した場合、$AUC_{0\text{-}24hr,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ の幾何学的

最小二乗平均の比 PFS/VS（90% CI）は、それぞれ 152%（109%～210%）及び 175%（123%～247%）であり、生物学的同等性の許容範囲（80%～125%）を上回った（表 2.7.1.2.2.1）。さらに、BMN 165 投与時の用量群別に VS 製剤及び PFS 製剤を用いたときの曝露量を比較した。その結果、20 及び 40 mg/日投与群共に VS 製剤と比較して PFS 製剤の方が $AUC_{0\text{-}24hr,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ が高かった。PFS 製剤を用いたときの BMN 165 の $AUC_{0\text{-}24hr,ss}$ は、VS 製剤を用いた場合と比較して、20 及び 40 mg/日の用量でそれぞれ 60%及び 36%高かった。同様に、PFS 製剤を用いたときの BMN 165 の $C_{max,ss}$ は、VS 製剤を用いた場合と比較して、20 及び 40 mg の用量でそれぞれ 64%及び 95%高かった（表 2.7.1.2.2.2 及び表 2.7.1.2.2.3）。これらの結果より、20 及び 40 mg/日投与群共に PFS 製剤は VS 製剤と比較して曝露量が多いことが示された。

血中 Phe 濃度のデータもこれらの被験者で収集され、平均血中 Phe 濃度の減少率は VS 製剤で 81.2%、PFS 製剤で 83.0%であった。曝露量は VS 製剤と比較して PFS 製剤の方が多くなったものの、平均血中 Phe 濃度低下率では両者に意義のある差は認められなかった。ただし、この比較には以下に示すとおり限界がある。PK の類似性を検討した被験者の大多数は、VS 製剤での投与で既に血中 Phe 濃度の低下が達成可能な最大効果（E_{max}）付近になっていたために、PFS 製剤による投与で曝露量がより多くなってもさらなる血中 Phe 濃度の低下には至らなかった。VS 製剤を用いたときの血中 Phe 濃度低下が最大効果に至っていない被験者では、血漿中 BMN 165 曝露量と血中 Phe 濃度低下との直接的な関係から予測されたとおり、PFS 製剤を用いたときの BMN 165 濃度増加に伴い血中 Phe 濃度の低下が大きくなり、曝露反応曲線と E_{max} モデルに基づく推定 50%効果濃度（EC_{50}）値は、VS 製剤（774 ng/mL）と PFS 製剤（553 ng/mL）間で類似していた。

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

第 1 相、第 2 相及び 3 相試験で BMN 165 の PK の分析をサポートするために様々な生物学的分析法を開発した（表 2.7.1.1.1.1）。さらに、BMN 165 の rAvPAL 部分の製造では 3 つの異なるプロセス（プロセス 1～3）が使用され（第 1 相、第 2 相及び 3 相試験全体で使用）、PEG 化では 4 つの異なるプロセス（プロセス A～D）が使用された。BMN 165 の製造プロセスの開発に関する詳細は、3.2.S.2.6（BMN 165）に示す。BMN 165 の製造プロセス及び生物学的分析法が異なったことから、BMN 165 の開発プログラムのすべての段階を通じてデータを統合するというアプローチは適切ではなかった。

第 3 相試験（165-301 試験及び 165-302 試験）の両試験では、最終的な市販製剤の製造プロセスでもあるプロセス D で製造された BMN 165 を用いて評価し、これらの試験での投与は PFS 製剤又は VS 製剤を用いて行われた。全体として、VS 製剤と比較して PFS 製剤を用いたときの血漿中 BMN 165 の曝露量が多いという傾向が 165-301 試験で認められ、165-302 試験パート 3 の結果とも一致していた。165-301 試験の 12 週時から 36 週時までの血漿中 BMN 165 の平均トラフ濃度は、40 mg/日投与群では VS 製剤と比較して PFS 製剤を用いたときの方が高かった。ただし、20 mg/日投与群では VS 製剤と PFS 製剤を用いたときでは、おおむね同程度であった。中央値の比較では、平均プロットよりも程度は低いものの、40 mg/日投与群の VS 製剤と比較

して PFS 製剤での曝露量が多いことが示されており、トラフ濃度が高い被験者によって平均値が歪められていることが示唆された。20 mg/日投与群では、ほとんどの被験者のトラフ濃度の中央値が低かった（BLQ 又は BLQ に近かった）ため、この用量群の PFS 製剤と VS 製剤の比較は限定された。165-301 試験では、途中離脱した被験者がいたため、被験者の数は各来院時期で異なっていた。PFS 製剤は VS 製剤の後に導入されたため、165-301 試験の早期打ち切りによって、多くの PFS 製剤使用被験者が 165-301 試験の後半に達する前に 165-302 試験に移行したことに留意する必要がある。165-301 試験後半の数週間は、PFS 製剤の使用被験者数が少ないため、VS 製剤と PFS 製剤の平均トラフ濃度の比較はその後に困難となった。このため、PFS 製剤と VS 製剤の PK 製剤の比較は混乱を生じる可能性がある。165-301 試験では、VS 製剤と比較して PFS 製剤で曝露量が多くなる傾向が認められた。一方、165-302 試験のパート 3 は、PFS 製剤と VS 製剤の PK/PD の類似性をより適切にコントロールされた方法で評価するようにデザインされ、PFS 製剤の相対的バイオアベイラビリティを評価することを主たる目的とした。その結果、VS 製剤投与後と比較した PFS 製剤投与後の BMN 165 曝露量の増加は 20 と 40 mg/日の両方で認められ、BMN 165 の用量に関係がなかった。

165-302 試験で指摘された PFS 製剤での曝露量増加と一致して、第 3 相試験（165-301 試験及び 165-302 試験）の結果に基づく PPK 解析モデルでは、VS 製剤と比較して PFS 製剤の相対的バイオアベイラビリティに影響を与える重要な共変量因子としてデバイスが特定された。これらの分析で、PFS 製剤は VS 製剤と比較して相対的バイオアベイラビリティがより高いことが示された。

2.7.1.4　PFS 製剤の市販製剤としての容認可能性

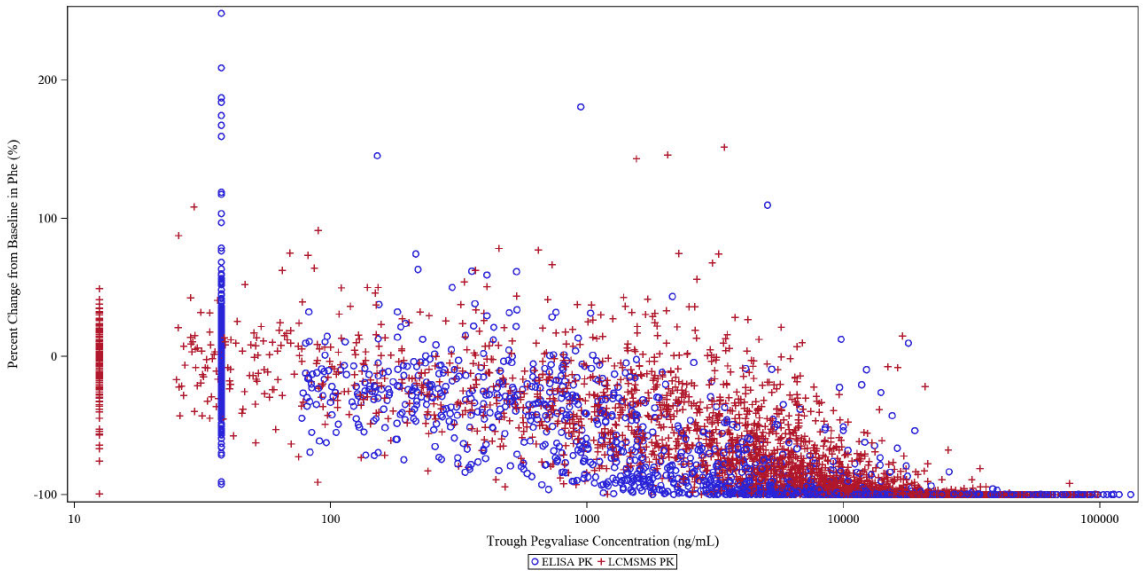
PFS 製剤の容認可能性を裏付ける詳細な評価と理論的根拠は PFS and VS Drug Product Presentation Synopsis（5.3.5.4.4）及び 165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）に示した。要約すると、PFS 製剤では血漿中の曝露量が多くなったが、PK/PD の関連性はデバイス間で類似していた。つまり、同等の曝露では血中 Phe 濃度の低下は類似しておりデバイスに依存していない。BMN 165 の用量は、臨床現場では定期的にモニタリングされる血中 Phe 濃度に基づくため有効性には影響しない。PFS 製剤の曝露量増加の安全性に対する影響は 165-301 試験及び 165-302 試験で PFS 製剤を臨床使用することで評価した。PFS 製剤又は VS 製剤のどちらかを用いて BMN 165 が投与された被験者に基づく 165-301 試験の安全性分析によると、全体として PFS 製剤の忍容性プロファイルは管理可能で許容される注射部位反応の発現割合が高いことを除けば VS 製剤の忍容性プロファイルと同様であることが示された。重要な点は、BMN 165 の臨床プログラム全体を通して安全性のイベントは血漿中 BMN 165 の曝露量とは対照的に BMN 165 の導入及び漸増段階で発現割合が高く、被験者間で異なる免疫応答によって発現しているということである。最後に、これまでに得られた長期投与時の安全性データの大部分は PFS 製剤使用時のデータであり、全体として、PFS 製剤の有効性と安全性データは市販後の臨床使用をサポートするための第 3 相試験で十分に特徴付けられている。

2.7.1.5　PK 及び PK/PD の結果の解釈に対する LC-MS/MS の影響の評価

LC-MS/MS を用いて、PAL-003 試験の最新部分と 165-302 試験の後期（パート 4）で採取された PK 評価用検体のサブセットを分析した。一方、PAL-003 試験の大部分、165-302 試験のパート 1 から 3 及びパート 4 初期の PK 評価用検体は ELISA で分析した。PAL-003 試験及び 165-302 試験のパート 4 については、ELISA 又は LC-MS/MS のいずれかのデータを使用して PK 解析を実施した。PK 濃度データセットは、PK データを得るために使用された分析法を識別できるように新たなカラムを追加して更新した。40 mg を超える用量を必要とする被験者に対して 60 mg への増量をサポートするために、60 mg への漸増前後の PK 測定結果を PK 分析法別に比較した［165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）11.1.2.6 項］。全体として、LC-MS/MS 及び ELISA で得られた PK の結果は一貫していた［PAL-003 試験 CSR（5.3.5.2.5）12.1 項及び 165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）11.1 項］。

LC-MS/MS 分析法による PK 結果を評価するために、血漿中 BMN 165 トラフ濃度と血中 Phe 濃度低下の PK/PD 関連性を ELISA と LC-MS/MS の結果で比較した（図 2.7.1.5-1）。

図 2.7.1.5-1　PK 分析法の違いが BMN 165 トラフ濃度と血中フェニルアラニン濃度の関連に及ぼす影響



ELISA：酵素免疫吸着測定法、LC-MS/MS：液体クロマトグラフィータンデム質量分析、PK：薬物動態、
PK データが定量下限未満の場合は、定量下限（ELISA では 37.5 ng/mL、LC-MS/MS では 12.5 ng/mL）に置き換えた。
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Figure 14.2.7.65

上記の結果より、2 つの分析法から得られたデータの散布図はおおむね重複しており類似した傾向を示している。全体的な PK/PD の関連性は 2 つの PK 分析法の間で非常に類似しており、PK 分析法の変更が BMN 165 の PK/PD の関連性の解釈に影響を与えなかったことを示唆している。

以上、PAL-003 試験及び 165-302 試験から得られた PK データの評価から、2 つの PK 分析法を用いて得られた PD 及び PK/PD の結果の解釈に分析法による違いはみられなかったことが示唆された。被験者の用量調整は血中 Phe 濃度によって決定され、血漿中 BMN 165 濃度（PK 測定結果）とは無関係であることから、2 つの PK 分析法の PK の定量の違いが BMN 165 の投与に影響を及ぼすことはない。

目次

2.7.2　臨床薬理試験 5
2.7.2.1　背景及び概観 5
2.7.2.1.1　臨床薬理試験及び臨床開発プログラム 5
2.7.2.2　個々の試験結果の要約 14
2.7.2.2.1　PAL-001 試験（第 1 相試験） 14
2.7.2.2.2　PAL-002 試験（第 2 相試験） 15
2.7.2.2.3　PAL-004 試験（第 2 相試験） 16
2.7.2.2.4　165-205 試験（第 2 相試験） 17
2.7.2.2.5　PAL-003 試験（第 2 相試験 PAL-002、PAL-004、165-205 試験の長期継続試験） 18
2.7.2.2.6　165-301 試験（第 3 相試験） 20
2.7.2.2.7　165-302 試験（第 3 相試験） 22
2.7.2.2.8　165-305 試験（第 3 相試験） 31
2.7.2.3　全試験を通した結果の比較と解析 32
2.7.2.3.1　ヒト薬物動態試験 32
2.7.2.3.1.1　単回投与と反復投与での薬物動態の比較 32
2.7.2.3.1.2　日本人及び日本人以外の被験者間の BMN 165 の薬物動態の比較 33
2.7.2.3.1.3　母集団薬物動態及び母集団薬力学解析 35
2.7.2.3.1.4　投与レジメン 36
2.7.2.3.1.5　特別な集団 40
2.7.2.3.2　用量－反応及び濃度－反応関係 41
2.7.2.3.2.1　用量－反応関係 41
2.7.2.3.2.2　濃度－反応関係 41
2.7.2.3.3　薬物間又は薬物疾患間相互作用 46
2.7.2.3.4　薬物動態及び薬力学データの取扱い上の留意点 46
2.7.2.4　特別な試験 47
2.7.2.4.1　免疫原性 47
2.7.2.4.1.1　全試験の免疫原性の結果の要約 47

表目次

表 2.7.2.1.1.1　BMN 165 の臨床試験の要約 6
表 2.7.2.2.7.1　用量別のパート 3 の 1 週時及び 5～6 週時の血漿中 BMN 165 の PK パラメータ（165-302 試験） 28
表 2.7.2.2.7.2　パート 4 の BMN 165 トラフ濃度（ng/mL、ELISA）（165-302 試験） 30
表 2.7.2.3.1.4.1　BMN 165 投与レジメン案 37

図目次

図 2.7.2.2.5.1 治験薬の用量で標準化した試験終了時の血漿中 BMN 165 トラフ濃度と抗 PAL 抗体測定結果の散布図（PK 分析法：ELISA）（PAL-003 試験） 20
図 2.7.2.2.6.1 無作為化割付用量群別の血漿中 BMN 165 トラフ濃度及び血中フェニルアラニン濃度のベースラインからの平均変化率の推移（165-301 試験） 21
図 2.7.2.2.7.1 親試験及び本試験のパート別の被験者内訳（165-302 試験：全登録被験者） 24
図 2.7.2.2.7.2 パート 3 の 1 週時及び 5～6 週時の血漿中 BMN 165 濃度の平均値（±標準誤差）（165-302 試験） 26
図 2.7.2.2.7.3 血漿中 BMN 165 トラフ濃度及び血中フェニルアラニン濃度の親試験ベースラインからの変化率の推移（ELISA）（165-302 試験：パート 1 及び 4 の非 RDT 解析集団） 30
図 2.7.2.3.1.2.1 血漿中 BMN 165 濃度の平均値（±標準誤差）の比較［165-302 試験パート 3 の 5～6 週時（投与後 168 時間まで）、165-305 試験の 52 週時］ 34
図 2.7.2.3.1.2.2 血漿中 BMN 165 濃度の平均値（±標準誤差）の比較［165-302 試験パート 3 の 5～6 週時（投与後 24 時間まで）、165-305 試験の 52 週時］ 34
図 2.7.2.3.1.4.1 経時的な BMN 165 の見かけの全身クリアランス（CL/F） 38
図 2.7.2.3.1.4.2 非 RDT 解析集団での血漿中 BMN 165 濃度（165-302 試験パート 1 の 9 週時とパート 4 の 9 週時の比較） 39
図 2.7.2.3.1.4.3 40 から 60 mg/日に増量後の BMN 165 トラフ濃度平均値（標準誤差）の プロット図（PK 分析法：ELISA）（165-302 試験：パート 4 安全性解析対象集団） 40
図 2.7.2.3.1.5.1 年齢カテゴリ別の薬物動態／薬力学（165-302 試験） 41
図 2.7.2.3.2.2.1.1 VS 製剤及び PFS 製剤での BMN 165 の薬物動態／薬力学モデリング（165-302 試験のパート 3） 42
図 2.7.2.3.2.2.1.2 食事由来 Phe 摂取量（第 1 及び第 4 四分位数）別の血漿中 BMN 165 トラフ濃度と血中 Phe 濃度（PK 分析法：ELISA）（165-302 試験） 43
図 2.7.2.3.2.2.1.3 BMN 165 用量別の薬物動態／薬力学（PK 分析法：ELISA）（165-302 試験） 44
図 2.7.2.3.2.2.1.4 日本人（165-305 試験）及び日本人以外（165-302 試験パート 4）での薬物動態／薬力学（PK 分析法：HPLC-MS/MS） 45
図 2.7.2.3.2.2.2.1 過敏症有害事象の発現件数と血漿中 BMN 165 トラフ濃度の平均値との関係（PK 解析対象集団） 46
図 2.7.2.4.1.1.1 抗体価の推移（165-301 試験：全被験者） 47

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-RS	attention deficit hyperactivity disorder rating scale	注意欠陥多動性障害評価スケール
AE	adverse event	有害事象
$AUC_{0\text{-}24hr}$	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours	0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}t}$	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last measurable concentration	0 時間から最終測定可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
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
CIC	circulating immune complex	循環免疫複合体
CL/F	apparent clearance	見かけの全身クリアランス
C_{max}	maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
CSR	clinical study report	治験総括報告書
C_{trough}	plasma trough concentration	血漿中トラフ濃度
CV	coefficient of variation	変動係数
EC_{50}	half maximal effective concentration	50%効果濃度
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫吸着測定法
E_{max}	maximum achievable response	最大効果
HPLC-MS/MS	high performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry	高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
ISR	injection site reaction	注射部位反応
k_a	absorption rate constant	吸収速度定数
kDa	kilodalton	キロダルトン
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
LLOQ	lower limit of quantitation	定量下限
NAb	neutralizing antibody	中和抗体
PAL	phenylalanine ammonia lyase	フェニルアラニンアンモニアリアーゼ
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

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）
PKU-POMS	PKU-profile of mood states	PKU 用に改変した気分プロフィール検査
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
rAvPAL-PEG	PEGylated recombinant *Anabaena variabilis* phenylalanine ammonia lyase	PEG 化組換え *Anabaena variabilis* フェニルアラニンアンモニアリアーゼ
RDT	randomized discontinuation trial	無作為化治療中止試験
SD	standard deviation	標準偏差
ss	steady state	定常状態
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
TAb	total anti-BMN 165 antibody	総抗 BMN 165 抗体
T_{max}	time to maximum concentration	最高血中濃度到達時間
TMD	total mood disturbance	総合気分障害指標
VS	vial and syringe	バイアル及び注射器
V_z/F	apparent volume of distribution	見かけの分布容積

2.7.2　臨床薬理試験

2.7.2.1　背景及び概観

2.7.2.1.1　臨床薬理試験及び臨床開発プログラム

BMN 165［JAN：ペグバリアーゼ（遺伝子組換え）］はポリエチレングリコール（PEG）化フェニルアラニン（Phe）代謝酵素で、*Anabaena variabilis* 由来の組換えフェニルアラニンアンモニアリアーゼ（rAvPAL）を PEG 化することで得られる。フェニルアラニンアンモニアリアーゼ（PAL）は Phe をアンモニアとトランスケイヒ酸に分解して代謝し、尿中に排泄させる。PAL の組換え体は大腸菌で産生された後、広範囲に PEG 化され、BMN 165 が製造される。BMN 165 の総分子量は約 1000 キロダルトン（kDa）である。

ヒトでの BMN 165 の薬物動態（PK）、薬力学（PD）及び免疫原性の特性は、完了した海外の 7 試験（PAL-001、PAL-002、PAL-004、165-205、PAL-003、165-301 及び 165-302 試験）及び国内で日本人 PKU 患者を対象に実施中の 1 試験（165-305 試験）で評価した（各試験の概要を表 2.7.2.1.1.1 に示す）。また、上記 8 試験の他に、完了した第 3 相試験が 2 試験（165-303 及び 165-304 試験）あるが、これらは表 2.7.2.1.1.1 に含めなかった。165-303 試験は非介入の試験であり PK/PD を評価しなかった。165-304 試験は 165-302 試験の長期継続試験であり、40 mg/日を超える用量について評価した。本試験は 2021 年 1 月に完了（最後の被験者の最終来院）したが、最終の治験総括報告書（CSR）は 2022 年第 4 四半期に完成予定である。

表 2.7.2.1.1.1 に含めた試験のデザインの詳細は、モジュール 5.2 及び 2.7.6 に示す。BMN 165 の第 1 相、第 2 相及び第 3 相試験の PK、PD 及び免疫原性の解析のため、複数の生物学的分析法を開発した（表 2.7.1.1.1.1）。PK 解析では、臨床試験に参加した被験者の血漿検体から血漿中 BMN 165 濃度を測定するための PK 分析法をバリデートした。BMN 165 の正確な濃度を測定するための酸解離ステップの有用性を評価した［BAS GR-16-057（5.3.1.4.27）］。PD 解析では、BMN 165 投与を受けた被験者の血中 Phe 濃度を測定するための分析法をバリデートし、BMN 165 の PD 活性を定量した。免疫原性の解析では、血清中の BMN 165 に対する抗薬物抗体（ADA）及び免疫グロブリン（Ig）のアイソタイプ［総抗 BMN 165 抗体（TAb）、IgG、IgM、IgE］の検出及び抗体価の測定、並びに BMN 165 の酵素活性を低下させるサブセットを分析するための分析法をバリデートした。分析法の開発、最適化及びバリデーションの詳細は 2.7.1.1.1 に示した。BMN 165 の PK、PD 及び免疫原性を評価した臨床試験の要約を表 2.7.2.1.1.1 に示す。

表 2.7.2.1.1.1　BMN 165 の臨床試験の要約（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 1～7：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 2.7.2.1.1.1　BMN 165 の臨床試験の要約（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 2.7.2.1.1.1　BMN 165 の臨床試験の要約（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 2.7.2.1.1.1　BMN 165 の臨床試験の要約（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／維持投与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／維持投与期の血中 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 2.7.2.1.1.1　BMN 165 の臨床試験の要約（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。	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。	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 2.7.2.1.1.1　BMN 165 の臨床試験の要約（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： 有効性 （続き）	165-302 米国 評価 （続き）	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。 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 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。 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。				

表 2.7.2.1.1.1　BMN 165 の臨床試験の要約（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[c] 週間）： 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）

CANTAB：ケンブリッジ神経心理学的自動検査自動バッテリー、CSR：治験総括報告書、PD：薬力学、PFS：充填済み注射器、PK：薬物動態、PKU：フェニルケトン尿症、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。

上記試験の臨床的評価に基づき、PK/PD に関して以下の主要な結論が得られた。

- 皮下投与後、BMN 165 は緩やかに吸収され、0.01、0.03 及び 0.1 mg/kg を単回投与したときの最終相の消失半減期（$t_{1/2}$）平均値は 46～120 時間である。
- BMN 165 を反復投与したときに時間依存性の PK が認められる。BMN 165 投与によって導入期／漸増期に早期免疫応答が生じ、その結果、最長 16 週時まで BMN 165 のクリアランスが増加する。導入期／漸増期は低用量かつ投与頻度が少ないことも重なり、この早期免疫応答がクリアランスに影響を及ぼすことによって、血漿中 BMN 165 の曝露量は低値又は検出不能となる。この期間の血漿中 BMN 165 曝露量の低さは、血中 Phe 濃度低下がごくわずか又はほとんど変化なしであることと相関する。
- BMN 165 が血漿から消失する主な機序は、免疫介在性の補体活性化を伴う循環免疫複合体（CIC）の形成及び貪食による薬物の除去による。全ての臨床試験で PK と抗体価との間に逆相関が認められた。
- ほとんどの被験者に BMN 165 に対する中和抗体（NAb）が発現したが、NAb 陽性で推移した被験者（NAb 抗体価が四分位数別で最も高い被験者群を含む）でも血中 Phe 濃度の低下を維持できた。これは、BMN 165 に対する NAb 反応の免疫応答全体に占める割合が低く、NAb が酵素活性の一部しか阻害しないためと考えられる。
- 6～9 か月間の継続投与（維持期）の後、免疫応答が安定するに伴って BMN 165 のクリアランスが減少し、安定化する。この免疫応答の安定化によるクリアランスの減少と維持用量（20、40 又は 60 mg）の連日投与によって BMN 165 の曝露量が増加し、血中 Phe 濃度の大幅な低下がみられる。
- 免疫応答とそ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 は被験者間でばらつきが大きかった。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を達成するために 60 mg/日までの用量の漸増が必要となる可能性がある。用量を漸増した被験者では、20 から 40 mg/日及び 40 から 60 mg/日への増量によって BMN 165 の曝露量が十分に増え、血中 Phe 濃度が顕著に低下した。
- 16～18 歳未満の被験者の PK 及び PK/PD の結果は、成人の被験者（18 歳以上）の結果と同様であった。
- 血漿中 BMN 165 濃度と血中 Phe 濃度低下との間の PK/PD 関係は、異なる用量群間（20、40 及び 60 mg/日）でも同様であった。
- 血漿中 BMN 165 トラフ濃度（C_{trough}）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。食事由来 Phe 摂取量が多い被験者では、C_{trough} が同じで食事由来 Phe 摂取量が少ない被験者と比較して血中 Phe 濃度が高い傾向がみられたことから、rAvPAL による Phe 分解能の飽和が示唆された。BMN 165 の C_{trough} が高い場合は（10,000 ng/mL 以上）、食事由来 Phe 摂取量が四分位数別で最も多い被験者群でもほとんどの血中 Phe 濃度測定値（92.8%）が 30 µmol/L 以下であった。

- 被検者ごとの抗体発現ピークは異なる用量群間で類似していた。抗体価は導入期／漸増期に最大値となり、その後経時的に低下するか、そのまま安定した。重要な点として、用量の増加と抗体価、CIC 濃度又は補体第 3/4 成分（C3/C4）消費の増加との間に関連はなかった。そのため、BMN 165 を継続的に増量することなく血中 Phe 濃度の低下を維持できた。
- 血漿中 BMN 165 曝露量が増えても有害事象の発現件数は増加しなかった。有害事象の発現頻度は投与開始初期が多く、この時期の血漿中 BMN 165 濃度は主に BMN 165 に対する免疫応答によって低値又は検出不能であった。さらに、ほとんどの被験者で BMN 165 の C_{trough} が高くなる維持期でも、BMN 165 の曝露量と安全性との間に関連は認められなかった。
- 165-305 試験の初めの 52 週間（パート 1）の結果、日本人被験者の PK 及び PK/PD は、日本人以外の被験者と同様であった。

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

本項では、BMN 165 の PK 及び PD を評価した個々の試験結果を要約する。PK の評価は BMN 165 臨床開発プログラムで有効性及び安全性を検討した海外の 8 試験（第 1 相：PAL-001 試験、第 2 相：PAL-002、PAL-004 及び 165-205 試験、第 2 相継続：PAL-003 試験、第 3 相試験：165-301 及び 165-302 試験）及び国内で日本人フェニルケトン尿症（PKU）患者を対象に実施中の 165-305 試験の試験計画の一部として実施した。

申請資料内での重複記載を避けるため、試験の要約は一度のみ示し、その他はクロスリファレンスで参照箇所を示すこととした。本申請に含めた全ての臨床試験の要約はモジュール 2.7.3、試験デザインの詳細はモジュール 5.2 及び 2.7.6 に示す。各試験の CSR はモジュール 5 に含めた。

全試験の PK、PD 及び免疫原性の結果の比較を 2.7.2.3 に示し、免疫原性の主要な結果の要約を 2.7.2.4.1 に示す。

2.7.2.2.1　PAL-001 試験（第 1 相試験）

PAL-001 試験は、PKU 患者を対象に BMN 165 を単回皮下投与したときの安全性、忍容性及び PK を評価する第 1 相、非盲検、用量漸増試験であった。5 つの用量コホート（0.001、0.003、0.01、0.03 又は 0.1 mg/kg）に各 5 例を登録し、BMN 165 を皮下投与した。上記のほか、0.3 又は 1.0 mg/kg の 2 つの BMN 165 用量コホートも設定していたが、0.1 mg/kg のコホートで本試験の有効性基準が達成されたことから、0.3 及び 1.0 mg/kg の用量コホートに被験者は登録されなかった。PAL-001 試験では、プロセス A で製造された BMN 165 製剤（rAvPAL-PEG-1）を用いた。

血漿中 BMN 165 及び血中 Phe 濃度測定用の血液検体は、投与前並びに投与後 1、4 及び 8 時間（Day 1）、24 及び 36 時間（Day 2）、48 及び 60 時間（Day 3）、72 及び 84 時間（Day 4）、96

時間（Day 5）、120、144、168、240、336、408、504 及び 672 時間（4 週時）、840 時間（5 週時）並びに 1008 時間（6 週時）に採取した（投与後 1、4、36 及び 60 時間は PK 評価のみ）。

BMN 165 を 0.01、0.03 及び 0.1 mg/kg の用量で単回皮下投与した被験者では血漿中 BMN 165 濃度が定量可能であった。BMN 165 は緩やかに吸収され、最高血中濃度到達時間（T_{max}）の中央値は 84～96 時間であった。最高血漿中濃度（C_{max}）到達後は血漿中 BMN 165 濃度は低下し、最終相の $t_{1/2}$ の平均値は 46～120 時間であった。BMN 165 を 0.01 から 0.1 mg/kg に増量した場合、0 時間から最終測定可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-t}）及び C_{max} に基づく BMN 165 曝露量は用量比を上回って増加した。BMN 165 を投与したほとんどの被験者に試験期間中に ADA（抗 PAL 抗体及び抗 PEG 抗体）が発現した。抗 PEG 抗体（IgG 及び IgM）はほとんどの被験者で Day 15 までに検出され、試験期間にわたって持続的に検出された。Day 15 の血漿中 BMN 165 濃度の平均値は全ての用量で定量限界未満であった。

NAb は全ての被験者で試験期間を通して陰性であった。0.01 から 0.1 mg/kg の BMN 165 を単回投与後、血中 Phe 濃度は用量及び血漿中 BMN 165 濃度依存的に低下した。血中 Phe 濃度のベースラインからの平均変化率及びベースラインからの平均変化量の最大値は、0.01 mg/kg 群（Day 8 で−13.40%、−207.22 µmol/L）及び 0.03 mg/kg 群（Day 18 で−17.50%、−223.70 µg/mL）と比較して 0.1 mg/kg 群（Day 7 で−58.12%、−603.76 µmol/L）で大きかった。血漿中 BMN 165 濃度が高くなるほど血中 Phe 濃度は低下し、この関係は 0.1 mg/kg 群で最も顕著に認められた。

2.7.2.2.2 PAL-002 試験（第 2 相試験）

PAL-002 試験は、PKU 患者を対象に BMN 165 を最長 16 週間反復皮下投与したときの PK、安全性、有効性及び忍容性を評価する第 2 相、非盲検、用量設定試験であった。

本試験のパート 1 は 8 週間の固定用量投与期間であり、開始用量 0.001 mg/kg（7 例）、0.003 mg/kg（9 例）、0.01 mg/kg（13 例）又は 0.03 mg/kg（1 例）で週 1 回投与した。また、パート 1 では開始用量 0.1 mg/kg/週群で PK サブスタディを実施し、BMN 165 投与歴のない被験者に製造プロセスの異なる 2 種類の BMN 165［rAvPAL-PEG-1（プロセス A）、rAvPAL-PEG-2（プロセス B)］のいずれかを各 5 例に投与して PK を評価した。

パート 1 完了後、被験者は可変用量の BMN 165 をさらに 8 週間投与するパート 2 に移行した。パート 2 では、血中 Phe 濃度 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 の増量及び投与回数の増加が可能であった。また、パート 1 及びパート 2 のいずれの期間中も安全性上の理由による減量が可能であった。パート 1 で 0.1 mg/kg/週群に割り付けられた被験者は、パート 1 完了時と同じ BMN 165（rAvPAL-PEG-1 又は rAvPAL-PEG-2）の投与を継続した。パート 1 サブスタディ（開始用量 0.1 mg/kg/週群）の IntensivePK 評価用検体は、1、4 及び 8 週時にそれぞれの来院週の投与 1 日目の投与前及び投与後 8 時間並びに投与 2、3、4、5 及び 7 日目の投与前に採取し、さらに 9 週時の投与 1、2、3、4 及び 5 日目の投与前に採取した。トラフ濃度評価用検体は、2～3、5～7、10 及び 11～16 週に週 1 回並びに試験終了時（16 週時、投与 4 日目）に採取した。なお、サブスタディに参加しなかった被験者では

トラフ濃度のみ測定した。血中 Phe 濃度が 120 µmol/L 未満の場合は、PK サブスタディでのみ 4 週時の投与後 8 時間に PK 評価用検体を採取した。

パート 1 の開始用量が 0.001、0.003、0.01 及び 0.03 mg/kg/週の被験者の大部分では、2 週時以降の投与前の血漿中 BMN 165 濃度が低値又は検出不能であった。全体として、rAvPAL-PEG-1 と rAvPAL-PEG-2 との間に PK に関する明らかな差はみられなかった（統計学的評価は実施していない）。

試験期間中、全ての被験者で抗 PEG IgG が 1 回以上陽性となり、大多数の被験者で抗 PEG IgM が 1 回以上陽性となった。0.1 mg/kg の用量では、抗 PEG IgG 及び抗 PEG IgM は BMN 165 の C_{trough} の低下に関連していた。全ての被験者で 12 週時までに抗 PAL IgG が発現し、大多数の被験者で 16 週時までに抗 PAL IgM が発現した。

BMN 165 に対する早期免疫応答の影響によって、被験者の多くは試験期間中のほとんどの時点で血漿中 BMN 165 濃度が低値又は検出不能であった。また、このことは血中 Phe 濃度の低下に直接影響を及ぼすことになった。血中 Phe 濃度の全体の平均変化量は、15 週間にわたって BMN 165 を投与した試験終了時が最大であった。16 週時（Day 106）の血中 Phe 濃度の平均値［標準偏差（SD）］は 1088.5（367.67） µmol/L、ベースラインからの平均変化量（SD）は−206.3（287.08） µmol/L であった。しかし、いずれの開始用量群でも、血中 Phe 濃度の平均値は全ての評価時点で 600 µmol/L 未満に低下しなかった。

2.7.2.2.3 PAL-004 試験（第 2 相試験）

PAL-004 試験は、PKU 患者を対象に BMN 165 を連日皮下投与したときの安全性、忍容性及び有効性を評価する 16 週間（投与期間 13 週間、追跡調査期間 3 週間）の第 2 相、多施設共同、非盲検試験であった。本試験には BMN 165 投与歴のない被験者を登録した。本試験では治験薬を 1 週間のうち 5 日間投与することを「連日投与」と定義した。

最初の第 2 相試験である PAL-002 試験で BMN 165 を週 1 回投与した臨床経験に基づき、本試験では血中 Phe 濃度低下までの期間を短縮するためにより高用量（0.060～0.400 mg/kg）から投与を開始し、投与頻度を週 5 日に増やした。安全性と有効性に応じて用量及び投与頻度の調整が可能であり、用量調整の要否を決定するために 2 週間ごとに被験者を評価することとした。計 16 例を本試験に登録し、0.001～0.400 mg/kg/日の開始用量で BMN 165 を連日投与した。血漿中 BMN 165 濃度、血中 Phe 濃度及び免疫原性評価のため、血液検体を試験期間中の様々な時点で採取した。Intensive PK 解析を Day 82 に実施予定であったが、被験者不足により治験実施計画書·改訂第 2 版に基づき中止した。

12 例では、1 週時（Day 3）及び 2 週時（Day 10 又は 11）の両時点で投与前の血漿中 BMN 165 濃度が検出可能であったが、開始用量が最も低い 0.001 mg/kg/日群の 4 例では両時点ともに BMN 165 は検出されなかった。3 週時以降の血漿中 BMN 165 濃度は被験者の大部分（16 例中 12 例）で検出不能又はごく低値であった。これは、過敏症有害事象（過敏症 AE）及び注射部位反応（ISR）によって投与開始から 2 週間経過後に治験薬の減量及び投与中断が生じたこ

とに加えて、BMN 165 のクリアランスが大幅に増加したことを示している。このクリアランスの増加は被験者の大多数で 3 週時までに抗 PEG 抗体が発現した早期免疫応答と関連がある。BMN 165 を投与した全ての被験者に、抗 PAL IgM 及び抗 PAL IgG がそれぞれ 7 週時及び 12 週時までに発現した。NAb が検出された被験者は 3 週時の 1 例（7.7%）、13 週時の 4 例（26.7%）のみであり、NAb が血漿中 BMN 165 濃度や血中 Phe 濃度に及ぼす影響は評価できなかった。

血中 Phe 濃度の平均値は 2 週時に最も大きく低下し、2 週時の血中 Phe 濃度の平均値（SD）は 553.0（563.52） µmol/L、ベースラインからの平均変化量（SD）は−929.1（691.14） µmol/L であった。BMN 165 の曝露量は主に 1〜2 週時が大きく、最大の血中 Phe 濃度低下がみられた時期はこれと一致していた。

本試験では投与開始から約 2 週間後に過敏症 AE が発現したことから、BMN 165 連日投与で治療を開始・継続することでは忍容性が認められないことが示された。この試験結果を受けて、臨床開発プログラムでは導入／漸増投与レジメンの必要性が明らかとなった。

2.7.2.2.4 165-205 試験（第 2 相試験）

165-205 試験は、PKU 患者に BMN 165 を 24 週間皮下投与したときの安全性、有効性及び忍容性を評価する第 2 相、非盲検、多施設共同、用量設定試験であった。本試験には BMN 165 投与歴のない 24 例を登録した。PAL-004 試験で連日投与後に過敏症 AE が発現したことを踏まえ、本試験では緩徐に BMN 165 に曝露させるために 4〜8 週間の導入期とその後に漸増期を設けた。

導入期に BMN 165 を投与開始した後、漸増期及び維持期に移行した。導入期には、1 回 2.5 mg の固定用量を週 1 回、4〜8 週間投与した。導入期の後、過敏症 AE の発現を最少限に抑えながら、血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 以下に低下するまで用量を漸増した［最大：75 mg/日（375 mg/週）］。血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 以下に低下し、4 週間以上維持することができた用量を治療用量とした。維持期には同用量での投与を 8〜15 週間継続した。

治験薬投与前の PK、血中 Phe 濃度及び免疫原性の評価を 1〜4 週時には週 1 回、その後 24 週時（又は早期中止来院時）までは 2 週に 1 回の頻度で実施した。血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 以下に低下した後、用量調整することなく 4 週間以上維持できた最初の用量を目標用量と定義した。目標用量に到達後、試験完了まで血中 Phe 濃度を 600 µmol/L 以下に維持できた場合に、血中 Phe 濃度低下を維持できたとみなした。

24 例中 11 例が目標用量に到達し、これらの被験者では試験期間を通して血漿中 BMN 165 濃度が測定可能であった。8 週時より後の血漿中 BMN 165 濃度は、目標用量に到達しなかった 13 例と比較して目標用量に到達した被験者で高かった。目標用量に到達しなかった 13 例では、24 週間の BMN 165 投与期間にわたって血漿中 BMN 165 濃度が低値又は検出不能であり、BMN 165 の見かけの全身クリアランス（CL/F）が非常に大きいことが示唆された。血中 Phe 濃度を 600 µmol/L 以下に維持できた 9 例の血漿中 BMN 165 濃度は、他の被験者よりも高かった。

先行試験の結果と同様に、被験者の大多数で試験期間中に一時的な抗 PEG 反応が認められ、全ての被験者に抗 PAL 反応が認められた。抗 PAL IgG 抗体価の平均値は 14 週時が最も高かった。被験者数が限られていることから関連性についての結論は得られないものの、目標用量に到達しなかった被験者の方が抗 PAL IgM の発現時期が早く、全体的に抗 PAL IgG 抗体価が高かった。目標用量に到達した全ての被験者では、試験期間を通して NAb が陰性であった。一方、目標用量に到達しなかった被験者では NAb 陽性割合が 20 週時に最大（66.7%）となった。

目標用量に到達した被験者の血中 Phe 濃度の平均値（SD）は、ベースライン時の 1134.8（348.31）µmol/L から 24 週時（試験完了時）の 160.3（238.91）µmol/L に低下した。目標用量に到達しなかった被験者の血中 Phe 濃度の平均値（SD）は、ベースライン時で 1197.5（243.38）µmol/L、24 週時（試験完了時）で 1004.5（368.03）µmol/L であった。PK の結果は血中 Phe 濃度の結果と関連しており、血漿中 BMN 165 濃度が高いときの血中 Phe 濃度は低かった。

2.7.2.2.5　PAL-003 試験（第 2 相試験 PAL-002、PAL-004、165-205 試験の長期継続試験）

PAL-003 試験は、親試験である BMN 165 の第 2 相試験（PAL-002、PAL-004、165-205 試験）に参加した PKU 患者を対象とした長期継続試験である。本試験開始時の BMN 165 の用量は、先行する第 2 相試験（親試験）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）とした。60～600 µmol/L の血中 Phe 濃度を達成又は維持するために、必要に応じて各被験者の BMN 165 の用量を調整した。BMN 165 の用量は本試験の前に参加していた親試験によって、被験者の体重に基づく用量又は固定用量とした。最終的に全ての被験者が固定用量レジメンに移行した。親試験である第 2 相試験（PAL-002、PAL-004、165-205 試験）のいずれかに登録された 80 例中 68 例が本試験に登録された。

血漿中 BMN 165 濃度、血中 Phe 濃度及び免疫原性評価のための血液検体を治験実施計画書 改訂版に従って 4 又は 12 週ごとに採取した。さらに、治験実施計画書 改訂第 4 版に従って最大 6 例を対象に Intensive PK 評価用検体を採取する PK サブスタディを計画した。しかし、血液検体が限られており（参加被験者は 2 例のみ）、評価不能のものも多かったことから PK サブスタディは未完了であった。

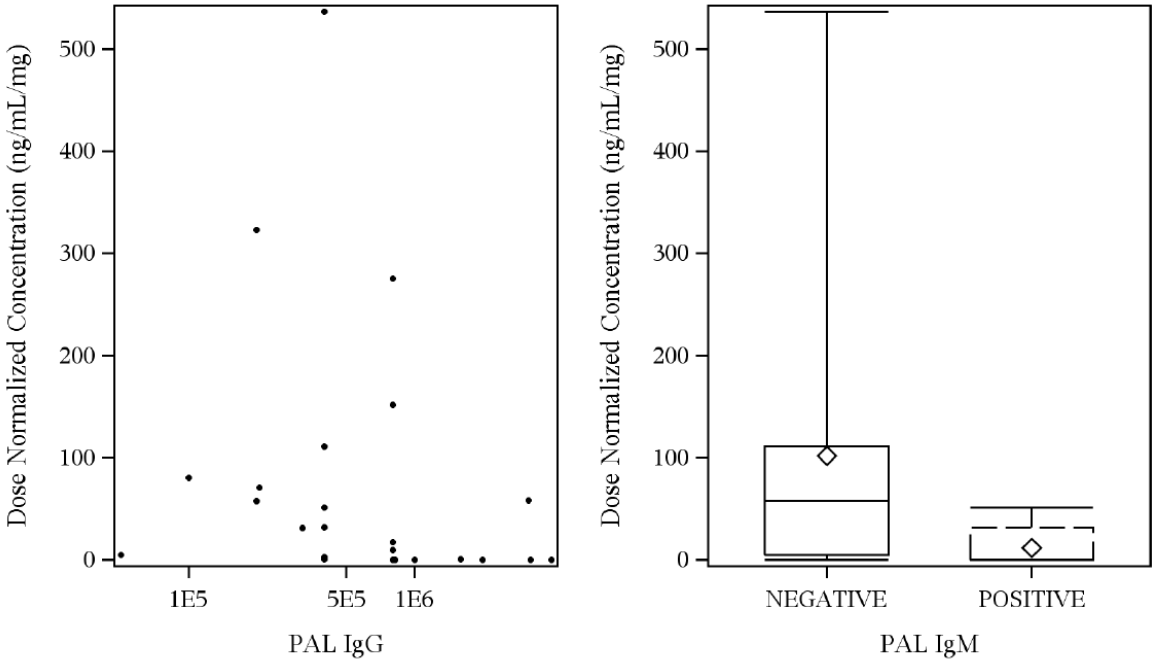
酵素免疫吸着測定法（ELISA）に代わるヒト血漿中 BMN 165 濃度測定法として、液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC-MS/MS）による PK 分析法を開発した（2.7.1.1.1.2）。新たに開発した LC-MS/MS は本試験の終盤に得られた PK 検体サブセットの測定にのみ使用し、本試験での PK 検体の大部分は ELISA を用いて解析した。LC-MS/MS では ELISA と比較して ADA に対する耐性に加えて感度、精度及び真度も改善されたことから LC-MS/MS と ELISA の PK 分析法間のクロスバリデーションは実施しなかった。このため、分析法別に PK 測定結果を解析した。全体的な PK/PD の関連性は 2 つの PK 分析法の間で非常に類似しており、PK 分析法の変更は、BMN 165 の PK/PD の結果の解釈に影響を及ぼさないことが示唆された（2.7.1.5）。ELISA による PK の結果では、BMN 165 皮下投与後の C_{trough} の平均値がベースラインの 961.5 ng/mL から

48 週時の 4127.3 ng/mL まで徐々に上昇した。これはベースラインから 48 週時までの期間に BMN 165 の週あたりの平均投与量が約 166 mg/週増加したためである。BMN 165 の用量は 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 C_{trough} の平均値もおおむね安定した。全体として、BMN 165 の PK の傾向については LC-MS/MS と ELISA の PK 分析法で一貫性がみられた。また、上記の PK データから被験者が BMN 165 クリアランスに対する免疫応答の影響を受けなくなってきたことが示唆された［PAL-003 試験 CSR（5.3.5.2.4）12.1.2.1 項］。

被験者は親試験から抗 PAL IgG 陽性が持続した状態で本試験に参加しており、最長 9 年に及ぶ BMN 165 の長期投与を受けた全ての被験者で抗 PAL IgG 抗体価は安定していた。抗 PAL IgM 陽性割合は投与 1 年目が 53.3%、2 年目が 45.8%、3 年目が 33.3%であり、経時的に減少した。大多数の被験者に一過性の抗 PEG 抗体（IgM 及び IgG）反応が認められた。抗 PEG IgM 陽性割合及び抗 PEG IgG 抗体価が最大となったのは 8 週時（親試験期間中）と早く、その後、9 か月時までにベースライン値付近に戻った。この結果から、成熟した免疫応答と比較して早期免疫応答の方が BMN 165 のクリアランスに及ぼす影響が大きいことが示唆された。抗 PAL IgG 及び抗 PEG IgG ともに、用量で標準化した BMN 165 の C_{trough} と抗体価との間には逆相関があるようにみられた。さらに、NAb、抗 PAL IgM 及び抗 PEG IgM 陽性検体は BMN 165 の C_{trough} の平均値の低下と関連していた。重要な点として、これらの結果から BMN 165 の PK には用量比例性があることが想定される（図 2.7.2.2.5.1）。

大多数の被験者は親試験から NAb 陽性が持続した状態で本試験に参加しており、NAb 陽性割合は経時的に上昇した後安定した（1 年目 45.0%、2 年目 72.9%、3 年目 62.2%）。しかし、同じ時間経過で安定した血中 Phe 濃度の低下がみられ、NAb は血中 Phe 濃度の低下に影響を及ぼさなかった。血中 Phe 濃度の平均値はベースラインの 1302.4 µmol/L から 48 週時の 541.6 µmol/L まで一貫して低下したが、52 週時以降はおおむね安定していた。

図 2.7.2.2.5.1　治験薬の用量で標準化した試験終了時の血漿中 BMN 165 トラフ濃度と抗 PAL 抗体測定結果の散布図（PK 分析法：ELISA）（PAL-003 試験）



ELISA：酵素免疫吸着測定法、IgG：免疫グロブリン G、IgM：免疫グロブリン M、PAL：フェニルアラニンアンモニアリアーゼ、PK：薬物動態
◇ = 平均値、水平のバーは上から最大値、第 3 四分位値、中央値、第 1 四分位値、最小値を示す。
出典：PAL-003 試験 CSR（5.3.5.2.4）Figure 12.1.3.1

2.7.2.2.6　165-301 試験（第 3 相試験）

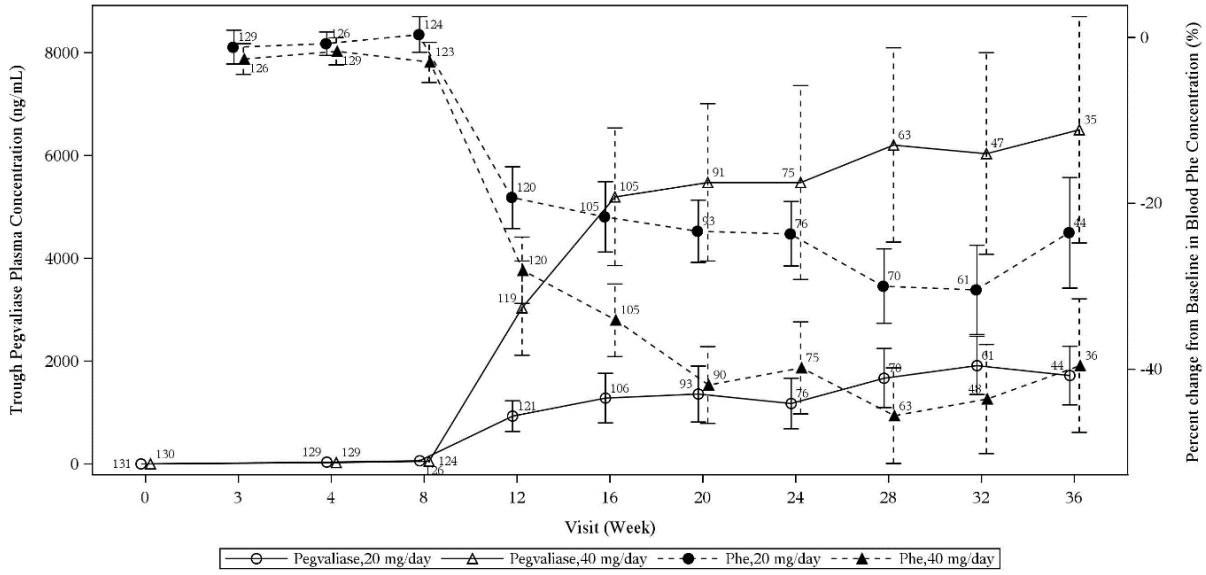
165-301 試験は BMN 165 の投与歴のない PKU 成人患者を対象に導入／漸増／維持投与レジメンで BMN 165 を自己投与したときの安全性及び忍容性を評価する第 3 相、非盲検、多施設共同、無作為化試験であった。本試験の目的は BMN 165 の投与歴のない被験者に対する安全性の評価であり、165-302 試験の先行試験として実施された。

導入期には 2.5 mg の BMN 165 を週 1 回、4 週間投与し、その後の漸増期では無作為化割付用量（20 又は 40 mg/日）に到達するまで BMN 165 の用量及び投与頻度を徐々に増やした。漸増期は無作為化割付用量に到達するまでの期間であり、被験者ごとに異なるが、その範囲は 6 週間（投与中断なく 20 mg/日に到達するまでの最短期間）から 30 週間（有害事象による減量又は投与中断を含めて 40 mg/日に到達するまでの最長期間）であった。維持期では、無作為化割付用量（20 又は 40 mg/日）に到達後、同一用量をさらに 3 週間以上継続投与することとした。

血漿中 BMN 165 濃度、血中 Phe 濃度及び免疫原性評価のための血液検体をベースライン時（Day 1 の投与前）、3 週時、4 週時及びその後は 4 週ごと（治験薬投与前 1 時間以内）に採取した。

無作為化割付用量群別の血漿中 BMN 165 トラフ濃度及び血中 Phe 濃度のベースラインからの平均変化率の推移を図 2.7.2.2.6.1 に示す。

図 2.7.2.2.6.1　無作為化割付用量群別の血漿中 BMN 165 トラフ濃度及び血中フェニルアラニン濃度のベースラインからの平均変化率の推移（165-301 試験）



Pegvaliase：BMN 165、Phe：フェニルアラニン
エラーバーは標準誤差を示す。
全ての血漿中 BMN 165 濃度の測定値はトラフ濃度として扱った。
出典：165-301 試験 CSR（5.3.5.2.5）Figure 14.2.2.1

最初の 8 週間は被験者の大部分で血漿中 BMN 165 は検出されず、8 週時の血漿中 BMN 165 濃度の平均値（SD）は 20 mg/日投与群（126 例）で 64.8（270.49）ng/mL、40 mg/日投与群（124 例）で 57.8（290.13）ng/mL であった。これに対応して、最初の 8 週間（導入期／漸増期）の血中 Phe 濃度の低下はわずかであった。被験者の大部分で一過性の抗 PEG 反応（IgM 及び IgG）が認められ、この反応は 4～12 週時でピークに達し、24～36 週時までにベースライン値付近に戻った。この一過性の抗体反応は、非タンパク抗原による反復刺激で誘導される T 細胞非依存性 2 型の抗体反応の典型的なパターンである。第 2 相試験と同様に、本試験でも早期免疫応答が BMN 165 のクリアランスに影響を及ぼしたことによって、血漿中 BMN 165 濃度が検出不能又はごく低値となった可能性がある。8 週時より後では、より高用量への漸増に伴い、血漿中 BMN 165 トラフ濃度の平均値は用量依存的に上昇し、その結果として両無作為化投与群ともに血中 Phe 濃度の平均値は低下した。全ての被験者に持続的な TAb 反応及び持続的な抗 PAL 反応が認められた。抗 PAL IgM の陽性割合及び抗体価は、約 12 週でピークに達し、その後は減少して投与開始後 20 週までに定常状態となった。抗 PAL IgG の陽性割合及び抗体価は総じて 12～16 週時付近でピークに達し、試験終了時まで持続した。36 週時の血漿中 BMN 165 トラフ濃度の平均値（SD）は 20 mg/日投与群（44 例）で 1722.1（3846.16）ng/mL、40 mg/日投与群（35 例）で 6501.5（13,084.76）ng/mL であった。血漿中 BMN 165 トラフ濃度及び血中 Phe 濃度低下は、平均して 24 週時までに定常状態に達した（図 2.7.2.2.6.1）。

血漿中 BMN 165 曝露量と血中 Phe 濃度低下との間には直接的な相関があり、曝露量が大きいほど血中 Phe 濃度は顕著に低下した。免疫原性が PK に及ぼす影響を評価するため、抗体価の四分位数で分割した群別に、個々の被験者の全試験期間の血漿中 BMN 165 トラフ濃度の平均値を

プロットした。四分位数は、個々の被験者の全試験期間の平均抗体価に基づき算出した。全試験期間の抗体価及び血漿中 BMN 165 濃度の平均値に基づくと、全ての抗体価（TAb、NAb、抗 PAL IgG、抗 PAL IgM、抗 PEG IgG 及び抗 PEG IgM）と血漿中 BMN 165 濃度との間に逆相関が認められ、BMN 165 が免疫介在性の機序で消失することが示唆された［165-301 試験 CSR（5.3.5.2.5）Figure 12.1.2.1］。被験者の大部分で低い抗体価の NAb が検出され、NAb の抗体価の平均値は 16 週時にピークに達し、36 週時まで一定に保たれた。NAb 抗体価が持続的に検出された被験者でも血中 Phe 濃度の低下が認められたことから、NAb は *in vivo* で酵素活性の一部しか中和しないことが示唆された。

血漿中 BMN 165 トラフ濃度の平均値が四分位数別で最も高かった被験者群では、注意欠陥多動性障害評価スケール（ADHD-RS）不注意下位尺度スコア、PKU 用に改変した気分プロフィール検査（PKU-POMS）錯乱下位尺度スコア及び PKU-POMS 総合気分障害指標（TMD）スコアの改善が全般的に最も大きく、四分位数別で最も低かった被験者群ではこれらのスコアの改善が最も小さかった。全体的に、神経認知／神経精神症状スコアデータに変動がみられた割には ADHD-RS 不注意下位尺度スコア、PKU-POMS TMD スコア及び PKU-POMS 錯乱下位尺度スコアの改善幅は小さかった。導入期／漸増期又は維持期のいずれの期間でも、血漿中 BMN 165 トラフ濃度が上昇しても、過敏症 AE、重篤な有害事象又はアナフィラキシー関連事象の発現件数が増加することはなかった［165-301 試験 CSR（5.3.5.2.5）］。

2.7.2.2.7　165-302 試験（第 3 相試験）

165-302 試験は、BMN 165 連日皮下投与の投与歴のある PKU 成人患者 215 例を対象とした 4 つのパートからなる第 3 相試験であった。本試験には、BMN 165 投与を開始した親試験（PAL-003、165-205 又は 165-301 試験）を完了した被験者のみ適格とした。

ELISA に代わるヒト血漿中 BMN 165 濃度の分析法として LC-MS/MS を開発した（2.7.1.1.1.2）。この新たに開発した LC-MS/MS を用いて本試験のパート 4 後期での PK 評価用検体を分析した。本試験のパート 1～3 及びパート 4 初期の PK 評価用検体は ELISA を用いて分析した。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、LC-MS/MS と ELISA の分析法間のクロスバリデーションは実施しなかった。このため、パート 4 のデータは分析法別に PK 測定結果を解析した。全体的な PK/PD の関連性は 2 つの PK 分析法の間で非常に類似しており、PK 分析法の変更によって BMN 165 の PK/PD の関連性の解釈に影響を及ぼすことはないことが示唆される（2.7.1.5）。

パート 1 は非盲検期間（3～最長 13 週間）であり、バイアル及び注射器（VS）製剤のみを用いて BMN 165 を皮下投与した。パート 1 は、治療中止が血中 Phe 濃度に及ぼす影響を評価する無作為化治療中止期（パート 2）に適格な被験者を特定することを目的として計画された。パート 1 では血中 Phe 濃度の平均値が親試験ベースラインから 20%以上低下（連続する 2 回の評価に基づく）したか否かを 2 週間ごとに評価した。また、被験者は無作為化割付用量（20 又は 40 mg/日）の投与を継続することが求められた。パート 2 の主要な有効性解析である治療中止の

影響を評価できるように、これらの適格基準を治験実施計画書 改訂第 2 版で規定した。パート 1 の 13 週時に血中 Phe 濃度が 20%以上低下しなかった被験者（又は有害事象によりパート 1 で 20 又は 40 mg/日の用量を継続できなかった被験者）は直接パート 4（非盲検長期継続期間）に移行し、パート 2 及び 3 には参加しなかった。治験実施計画書 改訂第 2 版が適用された時点で本試験のパート 1 に参加中であった PAL-003 試験からの移行被験者は、直接パート 4 に移行した。

パート 2 は無作為化、二重盲検、プラセボ対照、4 群、8 週間の治療中止期間であった。被験者は二重盲検下でパート 1 と同じ用量（20 又は 40 mg/日）の BMN 165 を継続投与する群又はマッチするプラセボを投与する群のいずれかに 2：1 の比で無作為に割り付けられた。パート 2 では VS 製剤のみを用いて BMN 165 を投与した。パート 2 での PK 評価用検体はベースライン時並びに 4 及び 8 週時に採取した。

パート 3 は BMN 165 を反復自己投与したときの PK/PD 評価及び VS 製剤と充填済み注射器（PFS）製剤間の BMN 165 の PK の類似性評価を目的とした非盲検期間であった。パート 3 では、パート 1 と同じ用量（20 又は 40 mg/日）の BMN 165 を投与した。また、パート 3 はパート 3A（1 週間）と 3B（5 週間）で構成され、パート 3A では VS 製剤を用いて BMN 165 を 1 週間投与し、パート 3A の Day 7 に Intensive PK/PD 評価を実施した。パート 3A の後、2 週目にパート 3B に移行し、5 週目まで PFS 製剤を用いて BMN 165 を 4 週間投与し、パート 3B の 6 週目に 1 週間投与を休薬し、Intensive PK/PD 評価を実施した。パート 3 での PK 評価用検体は、1 週時 Day 7（パート 3A）の投与前並びに投与後 2、4、8、12 及び 24 時間、5 週時（パート 3B）の投与前並びに投与後 2、4、8、12、24、48、72、96、144 及び 168 時間に採取した。

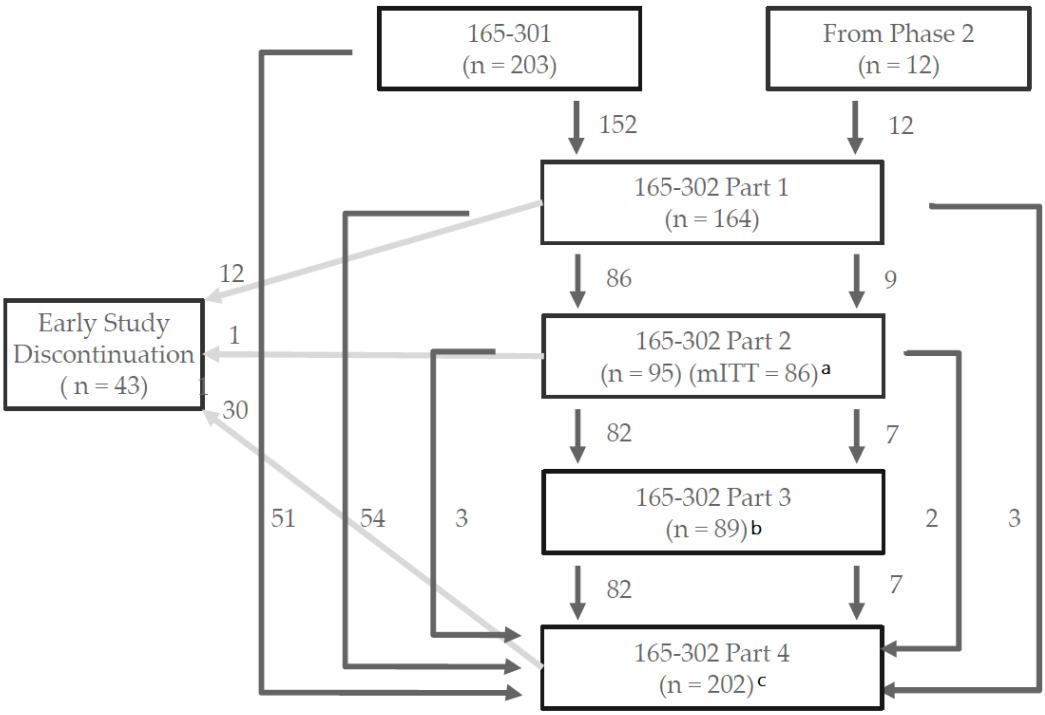
パート 4（最長 212 週間）は、PFS 製剤を用いて BMN 165 を投与したときの長期的な有効性及び安全性の評価を目的とした非盲検長期継続期間であった。パート 2 の登録期間終了後に親試験から移行する被験者は直接パート 4 に参加可能であった。パート 1 の被験者のうち、パート 2 の参加適格性を満たさなかった被験者は直接パート 4 に移行可能であり、パート 4 では BMN 165 40 mg/日又はパート 1 終了時の許容量を投与した［非無作為化治療中止試験（RDT）解析集団］。パート 2 の被験者のうち、治験薬の忍容性に関連のない有害事象のためにパート 2 を完了できなかった被験者は直接パート 4 に移行可能であった。パート 3 からパート 4 に移行する被験者は、165-301 試験で最初に BMN 165 20 mg/日群に無作為化割付けされた被験者には、パート 4 の最初の 1 週間は 20 mg/日を投与し、その後 40 mg/日に増量した。165-301 試験で最初に BMN 165 40 mg/日群に無作為化割付けされた被験者には、パート 4 で 40 mg/日の BMN 165 を投与した。また、第 2 相試験（PAL-003 又は 165-205 試験）の被験者や 165-301 試験で BMN 165 投与（20 又は 40 mg/日）を継続できなかった又は 165-302 試験のパート 2 登録期間終了後に本試験に登録された被験者も直接パート 4 に移行可能であった。

パート 4 では、被験者が本試験及び親試験で計 52 週間以上にわたって BMN 165 の投与を受け、40 mg/日投与が 8 週間以上であった場合に 60 mg/日まで増量可とした。減量は、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に随時可能であった。BMN 165 トラフ濃度評価用検体は、1 週時、5～25 週時は 4 週ごと、その後は 8 週ごとに採取した。

図 2.7.2.2.7.1 に親試験及び本試験のパート別の被験者内訳を示す。

パート 1 には計 164 例が登録された。第 2 相試験（PAL-003 又は 165-205 試験）から移行した被験者が 12 例、第 3 相試験（165-301 試験）から移行した被験者が 152 例であった。パート 1 では、165-301 試験から移行した被験者は 165-301 試験での無作為化割付用量（20 又は 40 mg/日）を継続した。第 2 相試験から移行した被験者はパート 1 登録時に 20 又は 40 mg/日投与群に 1：1 の比で無作為化割付けされた。治験実施計画書 改訂第 2 版の適用後に PAL-003 試験から移行した被験者は非盲検長期継続期間（パート 4）のみ参加適格とされ、PAL-003 試験完了時の用量に基づいて 5～60 mg/日の BMN 165 を投与した。血漿中 BMN 165 トラフ濃度評価用検体は、ベースライン時並びにパート 1 の 5 及び 9 週時に採取した。

図 2.7.2.2.7.1　親試験及び本試験のパート別の被験者内訳（165-302 試験：全登録被験者）



ITT：intent-to-treat、mITT：修正 ITT、PD：薬力学、Phe：フェニルアラニン、PK：薬物動態
被験者は親試験（165-301、PAL-003 又は 165-205 試験）から本試験に移行した。
a：治験実施計画書 改訂第 2 版の基準により、親試験ベースラインから血中 Phe 濃度の平均値が 20%以上低下（パート 1 の最後の連続した 2 回の血中 Phe 濃度に基づく）しなかった被験者は、主要な有効性解析（mITT 集団）に含めなかった［165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Protocol amendment 2、14.2 項］。一部の被験者は mITT への適格基準が治験実施計画書 改訂第 2 版に導入された時点でパート 2 に登録されていた［165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Appendix 16.1.1］。
b：治験実施計画書 改訂第 2 版の基準に従って登録された被験者のみ PK/PD 解析の対象とした（パート 3 の登録被験者 89 例中 58 例が PK/PD 解析対象となった）［165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）11.1.1.1 項］。
c：165-301 試験で目標用量に到達しなかった 33 例、パート 2 の登録期間終了後に 165-302 試験に登録された 18 例（計 51 例）は 165-301 試験から直接パート 4 に移行した。血中 Phe 濃度低下がパート 2 の登録基準を満たさなかった 39 例、パート 2 の登録期間終了後にパート 1 を終了した 9 例及び治験依頼者の指示を受けた 9 例（計 57 例）はパート 1 から直接パート 4 に移行した。
出典：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、Listing 16.2.1.1

パート 1 の 5 週時では、BMN 165 の C_{trough} の平均値（SD）は、20 mg/日投与群が 944.7（2364.96）ng/mL、40 mg/日投与群が 4747.2（9451.28）ng/mL であり、20 mg/日投与群と比較して 40 mg/日投与群が約 5 倍高かった。SD が高いことから示唆されるとおり、いずれの投与群でも BMN 165 の C_{trough} の被験者間変動は大きかった。

パート 2 には計 95 例が登録され、無作為化割付けされた。第 2 相試験（PAL-003 又は 165-205 試験）から移行した被験者が 9 例、第 3 相試験（165-301 試験）から移行した被験者が 86 例であった。計 86 例がパート 2 への参加適格性（BMN 165 の 20 又は 40 mg/日投与により血中 Phe 濃度が親試験ベースラインから 20%以上低下）に合致し、有効性の主要及び副次解析対象集団に含まれた。

パート 2 には BMN 165 の効果がみられた被験者のみが含まれるため、血漿中 BMN 165 濃度の平均値はパート 1 の同用量の投与群と比較して高かった。パート 2 ベースラインの BMN 165 の C_{trough} 平均値はプラセボ群と実薬群で同程度であった。パート 2 でプラセボ投与に切り替えた被験者では BMN 165 の C_{trough} 平均値が経時的に低下し、4 週時には 2 例を除く全例、8 週時には 1 例を除く全例が定量限界未満に低下した。また、BMN 165 投与を継続した被験者では血中 Phe 濃度の低下が持続したのに対して、プラセボ投与に切り替えた被験者では 8 週時までに血中 Phe 濃度が顕著に上昇した。

パート 3 には計 89 例が登録された。定常状態の BMN 165 曝露量は、VS 製剤と比較して PFS 製剤で定常状態の 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}24hr,ss}$）が 52%、$C_{max,ss}$ が 75%大きかった。パート 3 の PK 解析対象集団での 1 週時及び 5～6 週時の血漿中 BMN 165 濃度の平均値を図 2.7.2.2.7.2、PK パラメータを表 2.7.2.2.7.1 に示す。

図 2.7.2.2.7.2　パート 3 の 1 週時及び 5～6 週時の血漿中 BMN 165 濃度の平均値（±標準誤差）（165-302 試験）（1/2）

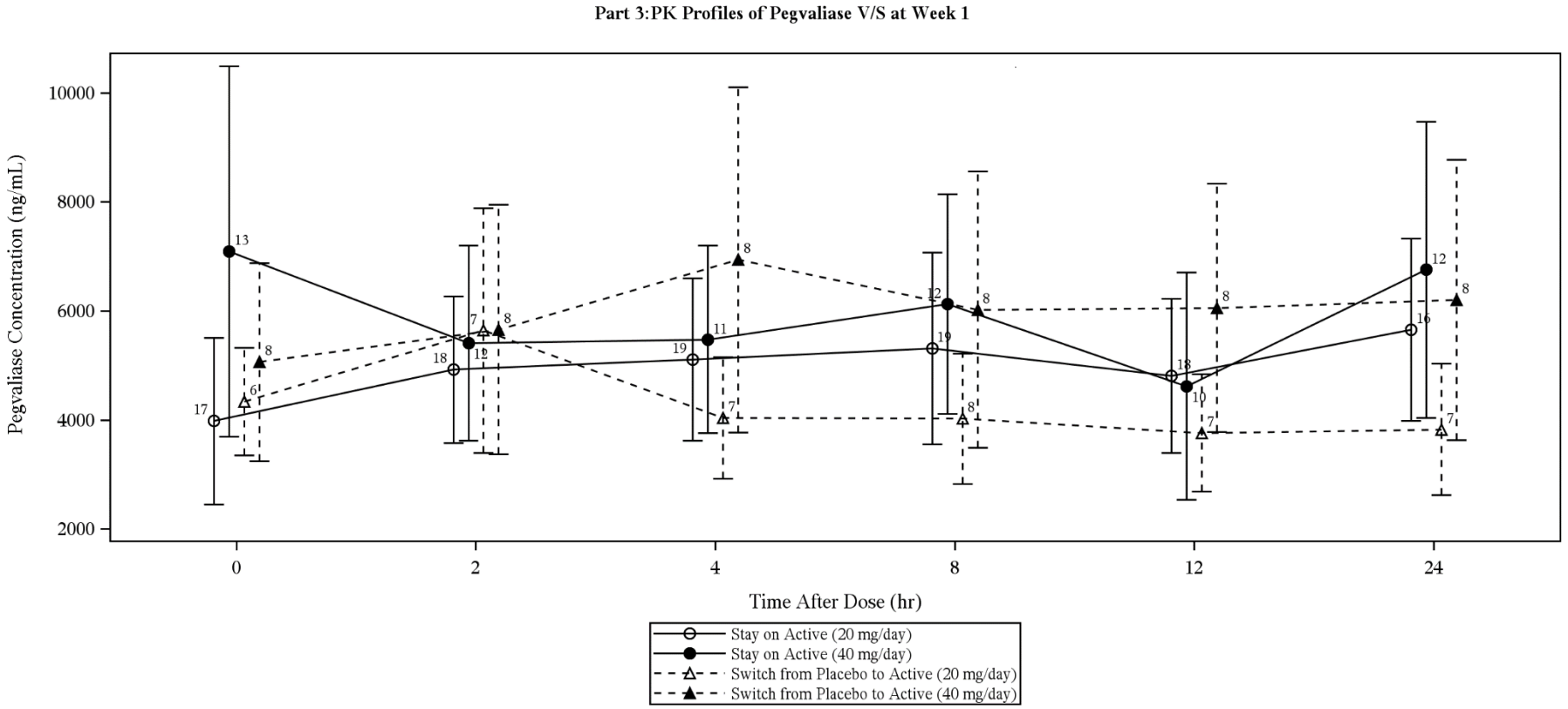
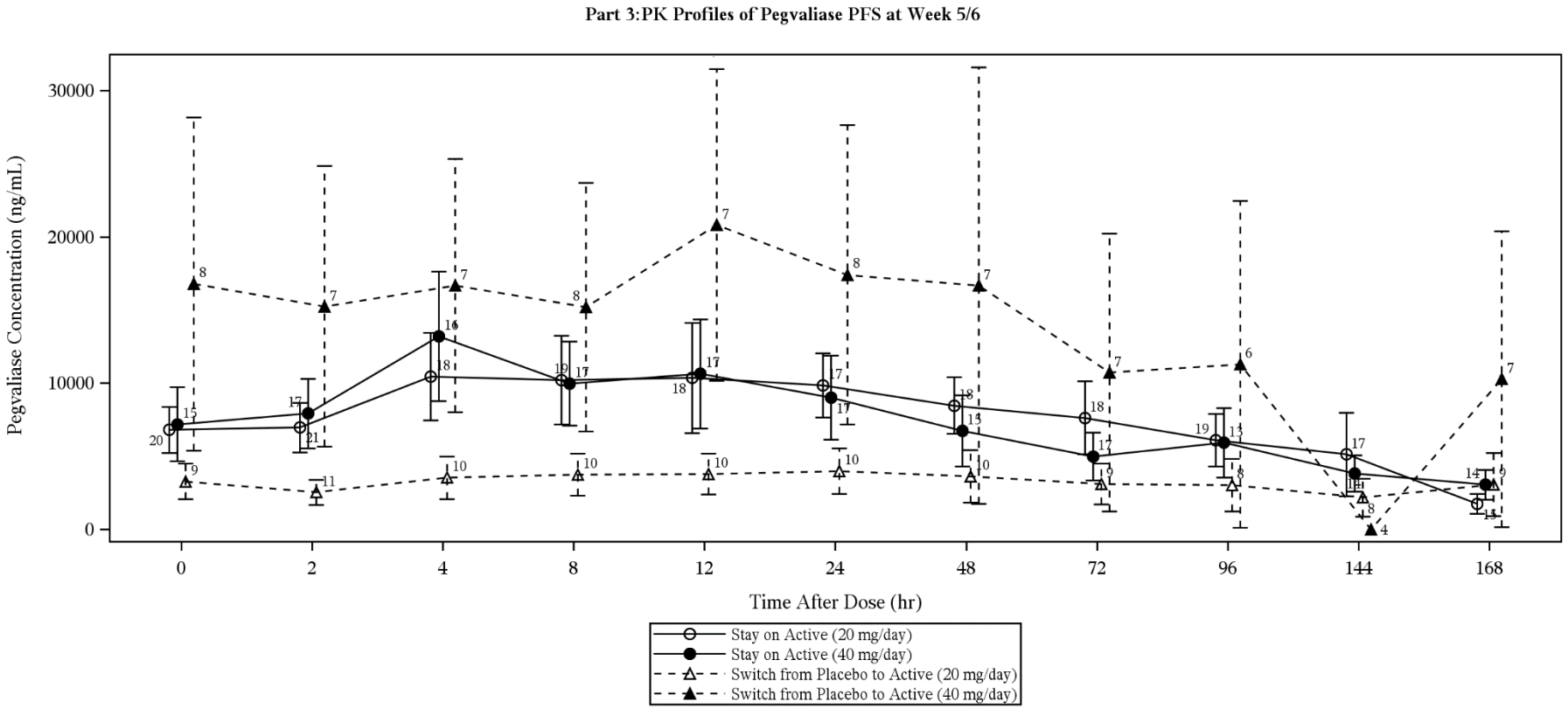


図 2.7.2.2.7.2　パート 3 の 1 週時及び 5～6 週時の血漿中 BMN 165 濃度の平均値（±標準誤差）（165-302 試験）（2/2）



Pegvaliase：BMN 165、PFS：充填済み注射器、PK：薬物動態、VS：バイアル及び注射器
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Figure 11.1.2.2.1

表 2.7.2.2.7.1 用量別のパート 3 の 1 週時及び 5～6 週時の血漿中 BMN 165 の PK パラメータ（165-302 試験）（1/2）

		バイアル及び注射器（1 週時）		充填済み注射器（5～6 週時）			
		実薬を継続		実薬を継続		プラセボから実薬に切り替え	
		20 mg/日 N = 19	40 mg/日 N = 14	20 mg/日 N = 20	40 mg/日 N = 18	20 mg/日 N = 11	40 mg/日 N = 8
$AUC_{0\text{-}24hr,ss}$ (ng*hr/mL)	n	12	7	17	12	7	7
	平均値	143039.7	206572.3	262181.5	246782.5	116564.8	454920.8
	SD	174109.69	212342.03	280378.19	338587.54	111571.12	649658.74
	中央値	75500.3	109050.2	210350.9	109603.2	89065.4	30964.7
	最小値、最大値	16058, 620176	18761, 520775	5470, 1126030	4507, 1169209	10583, 319763	5482, 1425093
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	n	16	10	17	15	8	8
	平均値	7098.4	10653.4	14042.6	16687.3	5334.5	23053.8
	SD	7971.62	13438.66	16254.69	19457.12	5209.85	35974.26
	中央値	4535.0	6930.0	11400.0	8090.0	3435.0	1118.0
	最小値、最大値	824, 32300	954, 44100	255, 68500	239, 63800	536, 15500	91, 91500
$C_{trough,ss}$ (ng/mL)[a]	n	14	8	15	14	8	8
	平均値	6464.8	9727.3	11177.3	10446.0	4995.9	17408.5
	SD	6841.81	10438.97	8974.65	12723.89	5216.14	29014.29
	中央値	4420.0	5035.0	11400.0	5265.0	2845.0	833.5
	最小値、最大値	647, 25900	688, 28500	210, 29600	176, 43100	347, 15500	0, 66100
$C_{avg,ss}$ (ng/mL)	n	12	7	17	12	7	7
	平均値	5960.0	8607.2	10924.2	10282.6	4856.9	18955.0
	SD	7254.57	8847.58	11682.42	14107.81	4648.80	27069.11
	中央値	3145.8	4543.8	8764.6	4566.8	3711.1	1290.2
	最小値、最大値	669, 25841	782, 21699	228, 46918	188, 48717	441, 13323	228, 59379
$T_{max,ss}$ (時間)	n	16	10	17	15	8	8
	平均値	9.8	10.9	9.8	7.5	16.6	8.4
	SD	8.07	9.64	8.06	4.64	7.39	7.83
	中央値	8.2	7.9	8.0	8.2	16.5	8.0
	最小値、最大値	0, 24	0, 24	0, 24	0, 12	8, 24	0, 24
$t_{1/2}$[b] (時間)	n	NA	NA	13	8	5	3
	平均値	NA	NA	47.3	60.2	49.6	26.5
	SD	NA	NA	41.56	44.59	37.94	11.85
	中央値	NA	NA	26.9	56.1	39.1	28.6
	最小値、最大値	NA	NA	14, 132	14, 127	15, 115	14, 37

表 2.7.2.2.7.1　用量別のパート 3 の 1 週時及び 5～6 週時の血漿中 BMN 165 の PK パラメータ（165-302 試験）（2/2）

		バイアル及び注射器（1 週時）		充填済み注射器（5～6 週時）			
		実薬を継続		実薬を継続		プラセボから実薬に切り替え	
		20 mg/日 N = 19	40 mg/日 N = 14	20 mg/日 N = 20	40 mg/日 N = 18	20 mg/日 N = 11	40 mg/日 N = 8
CL_{ss}/F (mL/hr)	n	12	7	17	12	7	7
	平均値	384.1	657.6	394.4	1246.3	487.9	2509.0
	SD	365.11	763.33	866.36	2457.93	638.88	3012.89
	中央値	267.2	366.8	95.1	406.2	224.6	1291.8
	最小値、最大値	32, 1246	77, 2132	18, 3657	34, 8876	63, 1890	28, 7296
V_z/F[b] (mL)	n	NA	NA	13	5	4	3
	平均値	NA	NA	26448.3	22240.3	34518.3	72949.5
	SD	NA	NA	64806.23	19706.48	43550.85	70141.70
	中央値	NA	NA	5997.8	20627.0	14259.4	69298.7
	最小値、最大値	NA	NA	1798, 240924	3126, 49487	9797, 99757	4705, 144845

$AUC_{0\text{-}24hr}$：0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{avg}：平均血漿中濃度、CL/F：見かけの全身クリアランス、C_{max}：最高血漿中濃度、C_{trough}：血漿中トラフ濃度、NA：該当なし、PD：薬力学、PK：薬物動態、ss：定常状態、$t_{1/2}$：消失半減期、T_{max}：最高血中濃度到達時間、V_z/F：見かけの分布容積
a：精度を高めるため、投与後 24±2 時間以内に測定された濃度を $C_{trough,ss}$ とした。
b：パート 3A の Intensive PK/PD 評価では、採血間隔が 24 時間と短く終末相の評価ができないため、$t_{1/2}$ 及び V_z/F は示さなかった。
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Table 11.1.2.2.1

パート 3 の結果の詳細は 2.7.1 及び 165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）に示した。

固定用量（20 又は 40 mg/日）を投与したパート 1～3 とは異なり、パート 4 では個々の被験者の血中 Phe 濃度低下の程度に基づき、BMN 165 の用量を最大 60 mg/日までの範囲で調整した。パート 4 の BMN 165 濃度の平均値は非 RDT 解析集団（パート 1 から直接パート 4 に移行した被験者）を含めて算出したことから、パート 4 の結果とパート 2 及び 3 の結果（非 RDT 解析集団を含まない）を直接比較することはできない。また、パート 4 では用量調整が可能であったため、BMN 165 濃度の平均値は用量カテゴリ別（20 mg 未満、20～40 mg 未満、40～60 mg 未満、60 mg 以上）に統合して算出した。全体的に、血漿中 BMN 165 濃度は増量後 8 週間で上昇傾向を示し、用量の変更がない 41 週時には一定に維持されていた［表 2.7.2.2.7.2；165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Table 14.2.7.4）］。

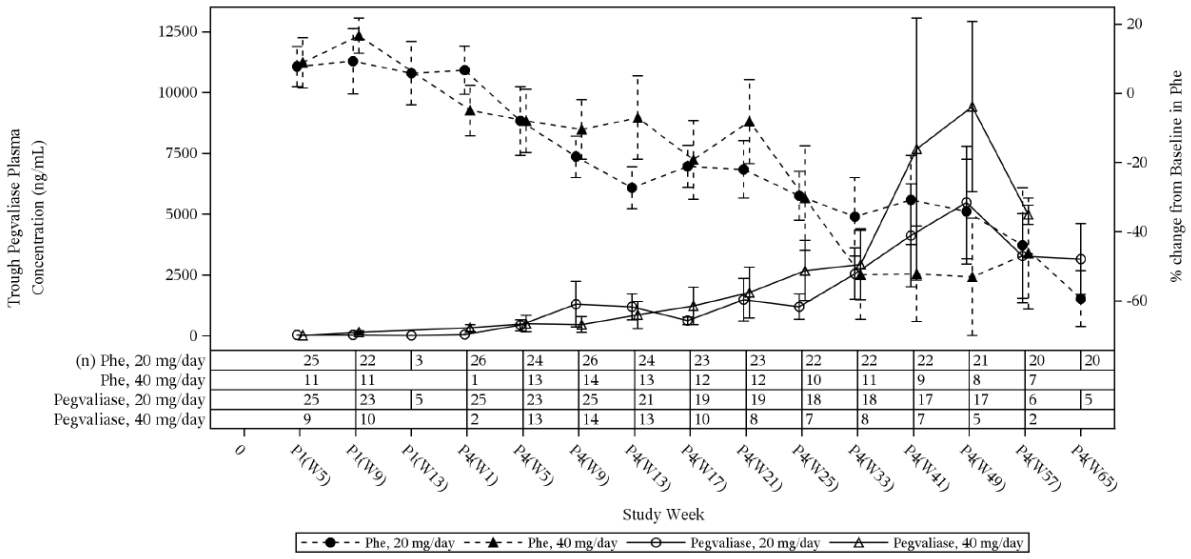
表 2.7.2.2.7.2　パート 4 の BMN 165 トラフ濃度（ng/mL、ELISA）（165-302 試験）

パート 4（非盲検、長期継続期間）					
		20 mg/日 未満 N＝34	**20～40 mg/日 未満 N＝97**	**40～60 mg/日 未満 N＝149**	**60 mg/日 以上 N＝27**
パート 4、41 週時	n	5	12	54	18
	平均値（SD）	4522.0 (1346.26)	11899.2 (12295.69)	12321.1 (22560.08)	4762.2 (10710.21)
	中央値	4780.0	8495.0	3045.0	697.5
	最小値、最大値	2610, 6060	0, 38700	0, 103000	0, 39700

ELISA：酵素免疫吸着測定法、SD：標準偏差
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Table 11.1.2.1.4.1

非 RDT 解析集団ではパート 4 での BMN 165 の増量によって、パート 1、2 又は 3 の固定用量（20 又は 40 mg/日）投与時には得られなかった血中 Phe 濃度低下を達成できた。これまでの試験と同様に、血漿中 BMN 165 濃度と血中 Phe 濃度の低下との間には直接的な相関が認められた（図 2.7.2.2.7.3）。集団レベルでは、血漿中 BMN 165 濃度の上昇に伴い血中 Phe 濃度がより低下した。血中 Phe 濃度低下作用の最大効果（E_{max}）と BMN 165 曝露量との間にはシグモイド型の相関関係が認められ、用量群間（20、40 及び 60 mg/日）で類似していた。全般的に血漿中 BMN 165 濃度が 10,000 ng/mL 超の場合に血中 Phe 濃度のベースラインからの変化率が最大付近となった。

図 2.7.2.2.7.3　血漿中 BMN 165 トラフ濃度及び血中フェニルアラニン濃度の親試験ベースラインからの変化率の推移（ELISA）（165-302 試験：パート 1 及び 4 の非 RDT 解析集団）



ELISA：酵素免疫吸着測定法、Pegvaliase：BMN 165、Phe：フェニルアラニン、P1：165-302 試験のパート 1、P4：165-302 試験のパート 4
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Figure 11.1.2.6.2

本試験のいずれのパートでも、BMN 165 の C_{trough} 上昇に伴う重篤な有害事象、過敏症 AE 及び ISR 関連事象の発現件数の増加は認められなかった。

全体として 165-302 試験の全例で ADA 抗体価は一定に保たれており、パート 4 での増量後も上昇しなかった。具体的には、抗 PAL IgG 及び TAb 陽性割合並びに平均抗体価は 165-301 試験の維持期と同程度で安定していた。抗 PAL IgM の陽性割合及び抗体価は長期投与に伴い徐々に低下した。抗 PEG 反応は 165-302 試験開始時に全例で親試験ベースライン値付近まで低下し、そのままパート 4 を通して一定であった。さらに、NAb 反応はほとんどの被験者で一定であった。被験者ごとの抗体発現パターンは異なる用量群間で類似していた。抗体価は導入期／漸増期に最大値となり、その後経時的に低下するか、そのまま安定した。増量に伴う抗体価の上昇は認められなかったことから、長期投与で血中 Phe 濃度の低下を維持するために BMN 165 を継続的に増量する必要はないことが示唆された。

免疫原性が PK に及ぼす影響を評価するため、パート 1 及び 2 の各被験者の血漿中 BMN 165 の C_{trough} 平均値を平均抗体価に対してプロットした。全般的に、パート 1 及び 2 では全ての ADA について抗体価と BMN 165 の C_{trough} との間に逆相関が認められた。パート 3 では全ての ADA について抗体価と BMN 165 の CL/F との間に正の相関が認められた（つまり、抗体価が高い被験者ほど BMN 165 の CL/F が大きかった）。本試験で NAb 陽性で推移した被験者（NAb 抗体価が四分位数別で最も高い被験者群を含む）でも血中 Phe 濃度の顕著な低下がみられたことから、NAb は *in vivo* で酵素活性の一部しか中和しないことが示唆された。

2.7.2.2.8 165-305 試験（第 3 相試験）

165-305 試験は、血中 Phe 濃度が 600 µmol/L を超える BMN 165 投与歴のない日本人 PKU 患者を対象とした 2 つのパートで構成される実施中の非盲検、第 3 相試験である。パート 1（52 週間、導入／漸増／維持投与レジメン）では BMN 165 の用量を 40 mg/日まで安全性を考慮して漸増した。本試験のスクリーニング及びパート 1 の期間中は、医療用食品及び自然食品の双方からのタンパク質摂取量を一定に維持する必要があった。パート 2 は安全性及び有効性を評価する長期継続投与期間（最長 156 週間）であり、血中 Phe 濃度低下の有効性が得られるよう最大 60 mg/日まで増量できる柔軟性があり、血中 Phe 濃度が 360 µmol/L 以下に到達した後で食事由来タンパク質摂取量を調整することが可能であった。本項では、事前に規定した中間解析（登録した全ての被験者がパート 1 の 52 週時を完了した時点まで）の結果を報告する。

本試験のパート 1 は 4 週間の導入期から開始し、被験者は 2.5 mg/週の固定用量で週 1 回、PFS 製剤を用いて BMN 165 を皮下に自己投与した。導入期に続く漸増期では、初回投与から 52 週間の間に BMN 165 の用量及び投与頻度を最大 40 mg/日まで漸増した。トラフ濃度評価用検体は Day 1 の投与前及びパート 1 の最初の 24 週間は 4 週間ごと、その後は 8 週間ごとに採取した。Intensive PK 評価用検体は 52 週時にパート 1 に登録した全ての被験者から投与前並びに投与後 2、4、8、12 及び 24 時間（次の投与前）に採取した。

本試験では、パート 1 に登録した 12 例全例から 52 週時の評価可能な投与後 PK 検体が 1 つ以上得られた。また、Intensive PK データとして、ノンコンパートメント法を用いて以下の定常状態の PK パラメータ［$AUC_{0\text{-}24hr,ss}$、$C_{max,ss}$、$T_{max,ss}$、$C_{trough,ss}$、CL_{ss}/F 及び見かけの分布容積（V_z/F）］を算出した。ノンコンパートメント解析では、濃度が分析法の定量下限（LLOQ）未満の場合、T_{max} に到達する前であれば 0 に置き換え、T_{max} に到達した後であれば欠測値として取り扱った。分析法の LLOQ 未満の濃度は要約統計量では 0 に置き換えた。対数スケールプロットでは、LLOQ 未満の濃度は LLOQ を 2 で割った数値で置き換えた。52 週間の投与期間にわたって血漿中 BMN 165 トラフ濃度は上昇し、その一方で血中 Phe 濃度は低下した。

52 週時の全体の $C_{max,ss}$ の平均値（SD）は 11,091.37（13,670.41）ng/mL、全体の $T_{max,ss}$ の平均値（SD）は 15.13（10.15）時間であった。SD が高値であることから PK パラメータの被験者間変動が大きいことが示された。

12 例全例で ADA 反応が認められ、抗 PAL 反応は投与開始後 3～6 か月でピークに達し、その後は安定した。また、抗 PEG 反応は一過性に認められ、投与開始後 1～2 か月でピークに達し、その後は時間経過とともにベースライン値付近に戻った。

全般的に、平均抗体価が低い被験者（NAb 抗体価が持続的に検出された被験者を含む）では血中 Phe 濃度が低い方の閾値まで低下し［165-305 試験中間 CSR（5.3.5.2.6）Table 12.2.2.1］、NAb が *in vivo* で酵素活性の一部しか中和しないことが示された。

2.7.2.3　全試験を通した結果の比較と解析

2.7.2.3.1　ヒト薬物動態試験

2.7.2.3.1.1　単回投与と反復投与での薬物動態の比較

高分子生物学的製剤の皮下投与経路で予想されたとおり、PAL-001 試験で BMN 165 を単回皮下投与したとき、BMN 165 は緩やかに吸収された。0.01、0.03 及び 0.1 mg/kg の用量で BMN 165 を投与したときの T_{max} の中央値は 84～96 時間であった。C_{max} 到達後に BMN 165 濃度は低下し、$t_{1/2}$ の平均値は 46～120 時間であった。単回投与の用量を 0.01 から 0.1 mg/kg に増量したとき、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max} に基づく BMN 165 曝露量は用量比を上回って増加した。0.01 mg/kg 未満の用量では、経時的な血漿中 BMN 165 濃度は全て定量限界未満であった。ヒトでの皮下投与時のバイオアベイラビリティは評価しておらず、ラットでの単回投与時のバイオアベイラビリティは低かった（8%～17%）。

反復投与後の PK 特性は 165-302 試験のパート 3 でノンコーパトメント法を用いて評価した。302 試験のパート 3 では、20 及び 40 mg の用量で VS 製剤及び PFS 製剤を投与したときの Intensive PK 評価用検体を採取した。パート 3 の被験者は、パート 2 に登録されていた被験者であり、6 か月超にわたって BMN 165 投与を受けていた。PFS 製剤を用いて BMN 165 を投与したときの個々の被験者の定常状態における最終相の $t_{1/2}$ は 14～132 時間であり、単回投与後に認められた範囲と同様であった。

BMN 165 の反復皮下投与では時間依存性の PK が認められ、投与方法は早期第 2 相試験での忍容性に基づき導入／漸増投与レジメンに変更された。単回投与時の PK と比較して、導入期／漸増期に反復投与を受けた多くの被験者では、早期免疫応答により BMN 165 の CL/F が顕著に増加し、血漿中 BMN 165 曝露量は検出不能又は低値であった。いずれの試験でも導入期／漸増期の ADA 抗体価と血漿中 BMN 165 曝露量との間に逆相関が認められた。この早期免疫応答は補体の減少に関連していた［Integrated Summary of Immunogenicity（ISI）（5.3.5.3.3）］。これらの結果から、BMN 165 の血漿からの主な消失機序が PEG 化タンパク質及び PEG 化ナノ粒子で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）。PK の時間依存性については後述の母集団 PK 解析で詳細に検討した。

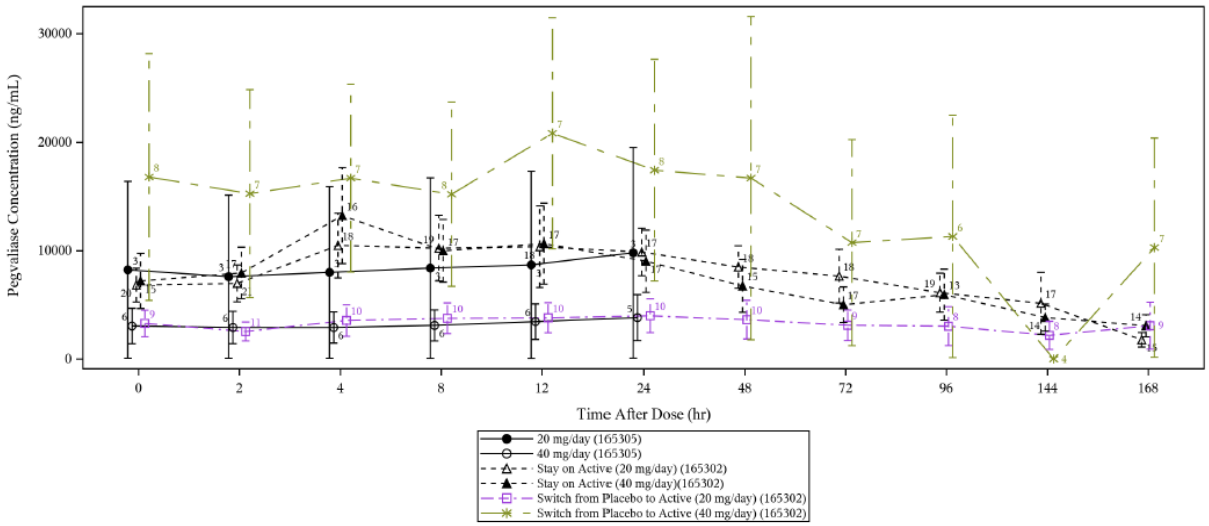
2.7.2.3.1.2　日本人及び日本人以外の被験者間の BMN 165 の薬物動態の比較

日本人を対象に実施した 165-305 試験のパート 1 のデータと日本人以外の被験者を対象に実施した 165-302 試験のパート 3 のデータを用いて、日本人及び日本人以外の被験者間の血漿中 BMN 165 濃度の比較を行った。

165-302 試験のパート 3 では、Intensive PK 評価用検体を 5～6 週時の投与前並びに投与後 2、4、8、12、24、48、72、96、144 及び 168 時間に採取した。165-305 試験では、Intensive PK 評価用検体を 52 週時の投与前並びに投与後 2、4、8、12、24（次の投与前）に採取した。この 2 試験での血漿中 BMN 165 濃度の平均値の比較を図 2.7.2.3.1.2.1（投与後 168 時間まで）及び図 2.7.2.3.1.2.2（投与後 24 時間まで）に示す。

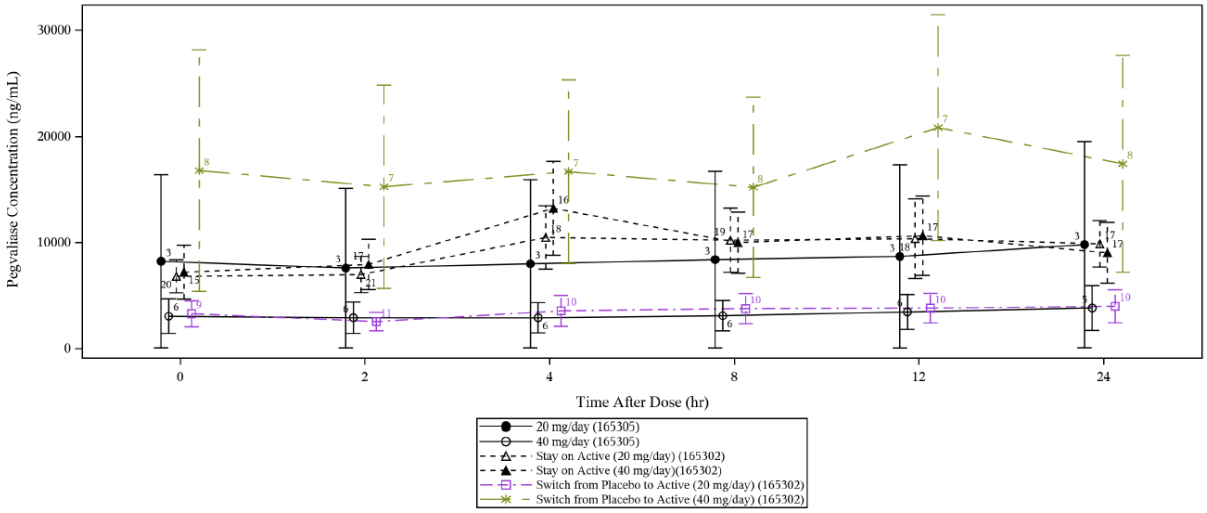
日本人での BMN 165 曝露量は、日本人以外の被験者での BMN 165 曝露量の範囲内であった。

図 2.7.2.3.1.2.1　血漿中 BMN 165 濃度の平均値（±標準誤差）の比較
［165-302 試験パート 3 の 5～6 週時（投与後 168 時間まで）、165-305 試験の 52 週時］



Pegvaliase：BMN 165
出典：ISS Japan Filing（5.3.5.3.5）Figure 14.2.7.9.1

図 2.7.2.3.1.2.2　血漿中 BMN 165 濃度の平均値（±標準誤差）の比較
［165-302 試験パート 3 の 5～6 週時（投与後 24 時間まで）、165-305 試験の 52 週時］



Pegvaliase：BMN 165
出典：ISS Japan Filing（5.3.5.3.5）Figure 14.2.7.9.1

2.7.2.3.1.3　母集団薬物動態及び母集団薬力学解析

2.7.2.3.1.3.1　母集団薬物動態解析

海外 PKU 患者を対象とした第 3 相試験 2 試験（165-301 及び 165-302 試験）のデータを用いて母集団 PK 解析を実施した（5.3.3.5）。第 1 相、第 2 相及び第 3 相試験間で PK 分析法が異なることを考慮すると、第 1 相及び第 2 相試験のデータを母集団 PK 解析に統合することは適切ではないと考え、第 3 相試験の 223 例から得られた計 3500 点の測定値を母集団 PK 解析に含めた。母集団 PK モデル及び解析結果の詳細は Population PK Report（5.3.3.5）に示す。

PKU 患者での BMN 165 の PK は、1 次吸収及び線形消失を伴う 1 コンパートメントモデルで適切に記述された。パラメータの推定精度は良好で、製剤（VS/PFS）のバイオアベイラビリティに対する影響を除き、標準誤差はおおむね 30%未満であった。吸収速度定数（k_a）、CL/F 及び V_z/F はそれぞれ 0.0132 hr^{-1}、5.5 L/h 及び 491 L であった。全てのパラメータで被験者間変動は概して大きかったが、標準誤差の範囲は 8.3%～23.9%であり推定精度は良好であった。PK の変動は大きく、最終的な母集団 PK モデルでの残差変動は 95%であった。後述する共変量を母集団 PK モデルに組み込むことで残差変動は約 34%減少した。

母集団 PK モデルには、全ての抗体（抗 PAL IgG、抗 PAL IgM、抗 PEG IgG、抗 PEG IgM、TAb、C3、C4）を共変量として検討した。抗 PAL 抗体と抗 PEG 抗体、さらに C3 と C4 は相互に強く関連していることから、母集団最終 PK モデルでは全ての共変量が統計学的有意水準を満たしたわけではなかった。母集団最終モデルでは、抗 PAL IgG、C4 及び投与期間が CL/F に対する有意な共変量として特定された。抗 PAL IgG が高いほど、また C4 が低いほど CL/F が大きかった。母集団 PK 解析の基本モデルに共変量として抗 PAL IgG を組み込むことにより残差変動が 29%減少した。また、共変量にバイオアベイラビリティに対する製剤（VS/PFS）の影響及びクリアランスに対する C4 の影響を単変量として組み込んだ結果、残差変動はそれぞれ約 5%及び 4%減少した。特定された有意な共変量を全て組み込んだ結果、基本モデルに比べて残差変動が 34%減少した。これらの有意な共変量を組み込んでもなお、経時的な曝露にわずかな変動がみられた。PK の時間依存性をより適切に評価するため、経験的な投与期間の区分を用いた。特定された他の共変量と比べて、この投与期間の区分では影響が最も小さかった。このモデルによる解析結果では、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。早期免疫応答は主に一過性の抗 PEG 抗体と抗 PAL IgM による。これらの早期抗体反応は、CIC 形成の増加、C3 及び C4 の活性化、並びに血漿からの薬物の迅速な消失に関連しており、またこれらは互いに相関している［ISI（5.3.5.3.3）］。このような血中からの消失が加速する現象は、他の PEG 化タンパク質や PEG 化ナノ粒子で一般的にみられ、そこでは分子の PEG 化部位に対する ADA 反応によりクリアランスが増加している（Verhoef 2013）。免疫応答が成熟するにつれて抗 PEG 抗体は減少し、抗 PAL 反応クラスが抗 PAL IgG 記憶応答へと移行する。この免疫応答の成熟は、CIC 形成の減少、補体活性化の減少及び血漿中薬物の CL/F 速度低下に関連している。抗 PAL 反応の安定化及び抗 PEG 反応の減弱に伴い、CL/F は安定化する。このような免疫応答の安定化が得られるまでには約 6～9 か月を要する。

治験薬の剤形は相対的バイオアベイラビリティの重要な予測因子として特定され、VS 製剤と比較し、PFS 製剤では相対的バイオアベイラビリティが約 1.34 倍高かった。これは、165-302 試験で実施した同等性の評価で、VS 製剤と比較して PFS 製剤で曝露量が大きかったという結果と一致している［165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）］。

2.7.2.3.1.3.2　母集団薬力学解析

特に注目すべき PD 的有効性評価項目は血中 Phe 濃度であり、PKU 患者を対象とした第 3 相試験である 165-301 及び 165-302 試験のデータを用いて母集団 PD 解析を実施した［Population Pharmacodynamic Report（5.3.4.2）］。223 例から得られた計 3500 点の血漿中 BMN 165 濃度と、計 5045 点の血中 Phe 濃度の測定値を母集団 PD 解析に含めた。母集団 PK の最終モデルに基づき被験者ごとの血漿中 BMN 165 濃度を推定し、母集団 PD モデルを構築した。

PKU 患者集団での BMN 165 の PD の経時推移は、直接反応モデルであるシグモイド E_{max} モデルにより適切に記述された。変動は大きく、母集団 PD の最終モデルの残差変動は 90.3%であった。モデルの構成要素であるベースライン及び E_{max} に対する被験者間変動は中程度～高度であり、変動係数（%CV）はそれぞれ 26.2%及び 52.3%であった。共変量であるタンパク質摂取量をモデルに組み込むことで残差変動は約 77%減少することから、無治療での影響を考慮するために試験期間中のタンパク質摂取量を用いて未治療ベースラインを調整した（タンパク質摂取量の増加は血中 Phe 濃度の上昇に関連する）。E_{max} 及び 50%効果濃度（EC_{50}）の推定値はそれぞれ 5.93 µmol/L 及び約 1900 ng/mL であった。BMN 165 の臨床試験に参加したほとんどの被験者で 20、40 又は 60 mg/日の BMN 165 投与によって時間経過とともにこの血漿中濃度まで到達し、その結果として意味のある血中 Phe 濃度低下が得られた。

2.7.2.3.1.4　投与レジメン

BMN 165 投与レジメン案を表 2.7.2.3.1.4.1 に示す。

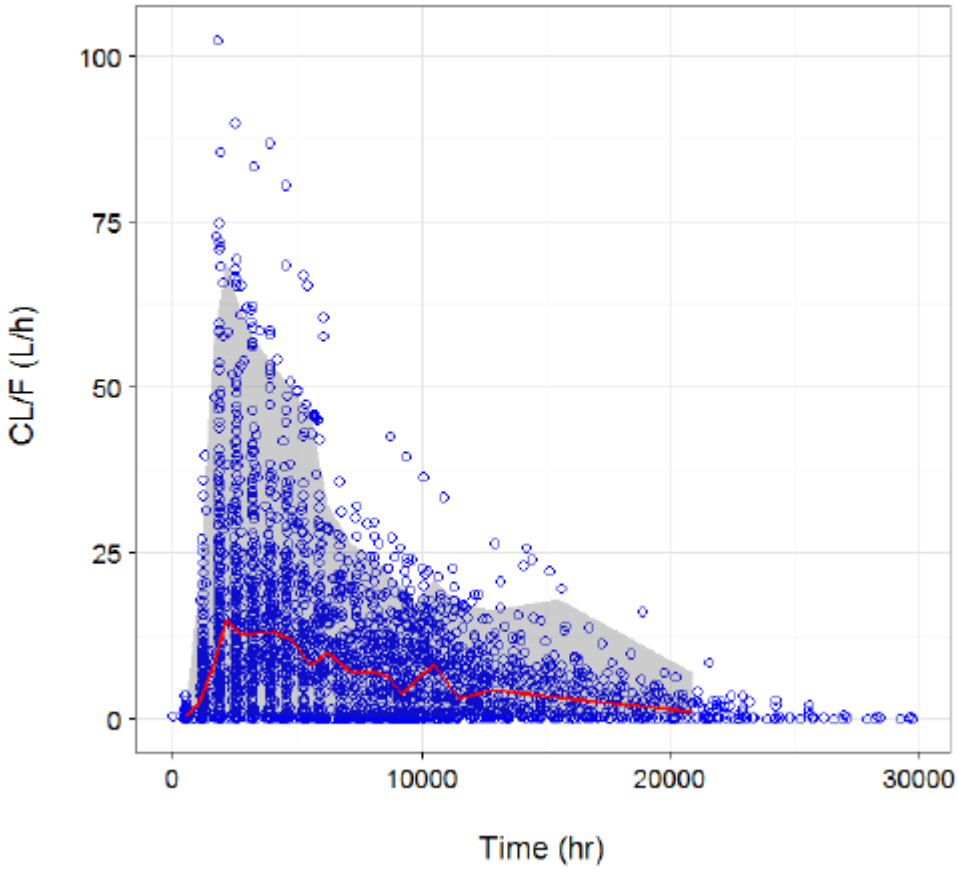
表 2.7.2.3.1.4.1　BMN 165 投与レジメン案

期	投与量（皮下投与）[a]	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 600 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。

上記の 2.7.2.3.1.3 で述べたとおり、BMN 165 反復皮下投与後の PK には時間依存性が認められた。投与レジメンは、第 2 相試験での忍容性データに基づき、導入／漸増投与レジメンに変更された。母集団 PK 解析の結果、CL/F の推定値は一般的な早期免疫応答の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伴い安定した。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（84%）では 52 週時にかけて免疫介在性の CL/F が 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。上記の 2.7.2.3.1.3 で検討したとおり、PK 及び PK/PD 関係でのばらつきの大きさを考慮すると、曝露量の被験者内変動は 33～52 週で 2 倍の差があると考えるのが妥当である。経時的な BMN 165 の CL/F を図 2.7.2.3.1.4.1 に示す。このデータから、52 週時（投与後 8736 時間まで）と比較して、33 週時（投与後 5544 時間まで）の CL/F は比較的安定していることが示された。

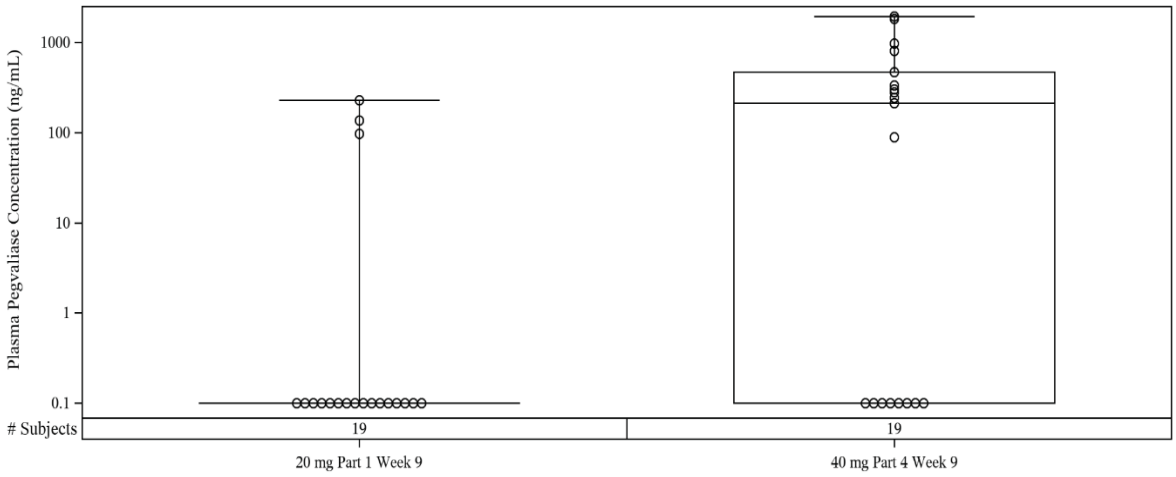
図 2.7.2.3.1.4.1　経時的な BMN 165 の見かけの全身クリアランス（CL/F）



青マークは個々の被験者のクリアランスの推定値、グレーゾーンはクリアランスの標準値（n = 50 検体）の 5 パーセンタイルから 95 パーセンタイルの範囲、赤の実線は初回投与後の各時点の中央値を示す。
出典：Population PK Report（5.3.3.5）Figure 35

165-302 試験では、非 RDT 解析集団（パート 1 で血中 Phe 濃度低下がわずかであった被験者）の被験者がパート 4 に移行して 20 から 40 mg/日に増量したところ、血漿中 BMN 165 トラフ濃度が増加し、血中 Phe 濃度の低下が得られた（図 2.7.2.3.1.4.2）。この結果は、高用量への増量によって、非 RDT 解析集団が 20 mg/日の固定用量では達成できなかった血中 Phe 濃度低下を達成できたことを示した。これらのデータは、免疫応答の安定化に伴い、個々の被験者の血中 Phe 濃度の低下に応じて漸増投与することの必要性を支持した。

図 2.7.2.3.1.4.2　非 RDT 解析集団での血漿中 BMN 165 濃度
（165-302 試験パート 1 の 9 週時とパート 4 の 9 週時の比較）

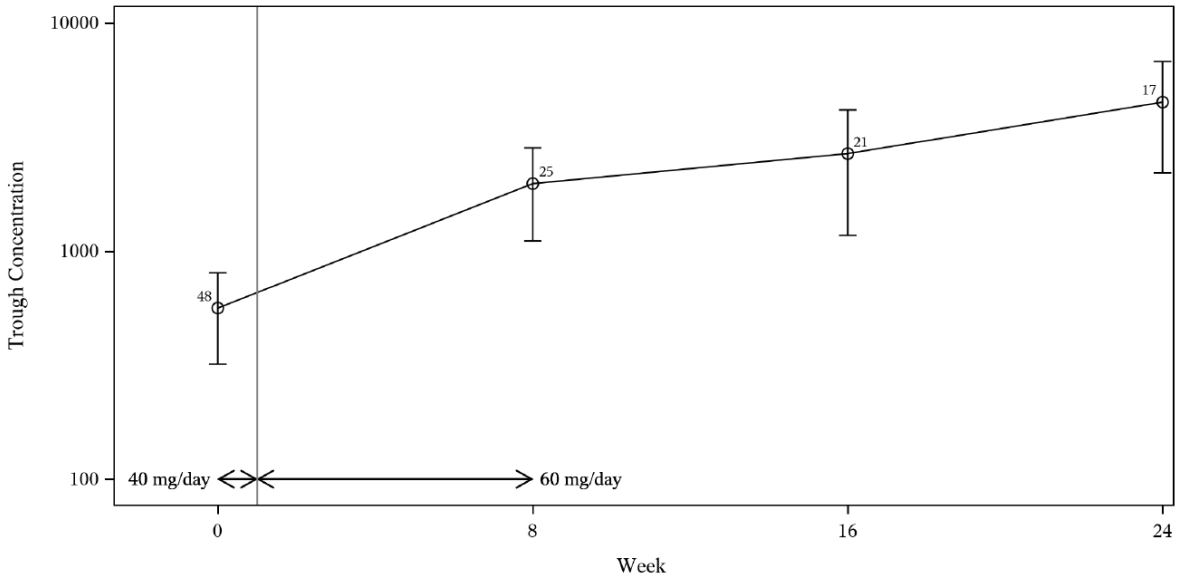


Pegvaliase：BMN 165、RDT：無作為化治療中止試験
申請する投与レジメンでは、9 週間の導入期及び漸増期で 20 mg/日の維持用量に到達する。24 週間の 20 mg/日の維持用量投与でフェニルアラニン低下が認められない場合、40 mg/日への増量が可能である。
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Figure 11.1.2.6.3

165-302 試験のパート 4 で BMN 165 を 40 から 60 mg/日に増量後のトラフ濃度を図 2.7.2.3.1.4.3 に示す。

BMN 165 を 40 から 60 mg/日に増量することで血漿中 BMN 165 曝露量は大幅に増加し、用量比を上回った。これについては、免疫介在性のクリアランスが飽和したためと考えられた。また、60 mg/日投与時の血漿中 BMN 165 トラフ濃度の平均値は、それより低い用量を投与時にみられた血漿中 BMN 165 トラフ濃度の範囲内であり、曝露量の増加によって生じる新たな安全性のリスクはないことが示唆された。60 mg/日に増量後、定常状態に到達するまでの時間にはばらつきが大きかった。最高用量である 60 mg/日を 48 週間継続投与後も十分な反応が得られなかった被験者は BMN 165 投与を中止した。

図 2.7.2.3.1.4.3　40 から 60 mg/日に増量後の BMN 165 トラフ濃度平均値（標準誤差）のプロット図（PK 分析法：ELISA）（165-302 試験：パート 4 安全性解析対象集団）



ELISA：酵素免疫吸着測定法、PK：薬物動態
80%の遵守率で 60 mg/日の BMN 165 投与を 4 週間以上連続で受け、増量の直前と直後に濃度を評価した被験者は、40～60 mg の解析に含まれた。パート 4 で 80%の遵守率で一貫して 40 mg/日の BMN 165 投与を受けた被験者は、40 mg/日投与を継続とみなした。
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Figure 11.1.2.6.4

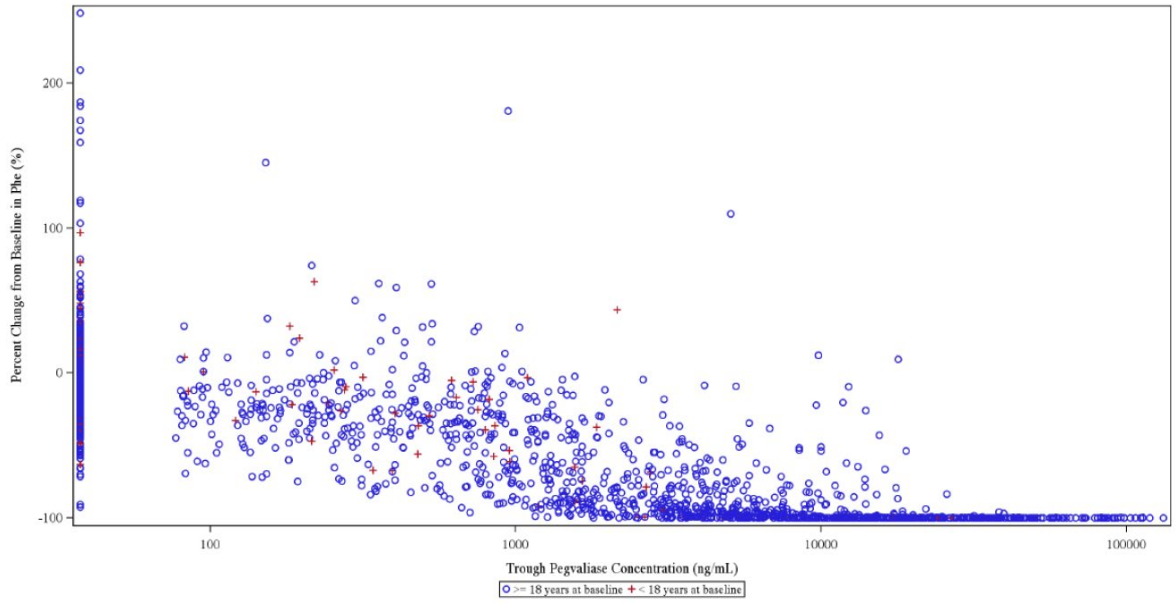
2.7.2.3.1.5　特別な集団

肝機能障害又は腎機能障害を有する被験者を対象とした試験は実施しなかった。第 3 相試験の母集団 PK 解析では、肝機能又は腎機能は PK に意義のある影響を及ぼす因子として特定されず、またこれらの試験に含まれた被験者の肝機能及び腎機能は正常範囲内であったことから、肝機能障害又は腎機能障害の影響は評価できなかった。

第 3 相試験の被験者の年齢範囲は 16～55 歳であった。16～18 歳未満の被験者の PK 及び PK/PD の結果は、成人被験者（18 歳以上）の結果と同様であった。第 3 相試験に基づく母集団 PK 解析の結果（図 2.7.2.3.1.5.1）、年齢は PK に影響を及ぼす有意な共変量として特定されなかった。

さらに、性別は PK に対する有意な共変量として特定されなかった。人種も有意な共変量として特定されなかった（2.7.2.3.1.2）。第 3 相試験に参加した被験者の体重の範囲は 41.5～143 kg であったが、母集団 PK 解析の結果から、体重は PK に対する有意な共変量として特定されなかった。

図 2.7.2.3.1.5.1　年齢カテゴリ別の薬物動態／薬力学（165-302 試験）



Pegvaliase：BMN 165、Phe：フェニルアラニン
定量下限値未満の値は定量下限／2 で置き換えた（37.5 ng/mL）。
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Figure 11.1.2.5.1.2.1

2.7.2.3.2　用量－反応及び濃度－反応関係

2.7.2.3.2.1　用量－反応関係

20 又は 40 mg/日の無作為化固定用量の投与を受けた被験者では、用量－Phe 反応関係が認められた。165-301 試験の結果から、20 mg/日投与群と比較して、40 mg/日投与群では維持期の血漿中 BMN 165 トラフ濃度の平均値が高く、血中 Phe 濃度の平均値は低かった。

また、165-302 試験では、パート 1 での血中 Phe 濃度低下がわずかであった非 RDT 解析集団の被験者がパート 4 に移行し、20 から 40 mg/日に増量したところ、血漿中 BMN 165 トラフ濃度が上昇し、血中 Phe 濃度の低下が認められた。165-302 試験のパート 4 では、20 から 40 mg/日への増量及び 40 から 60 mg/日への増量によって、BMN 165 濃度の顕著な上昇が認められた。20 から 40 mg/日及び 40 から 60 mg/日に増量後の BMN 165 の曝露量の増加は用量比を上回っており、これについては免疫介在性のクリアランスが飽和したためと考えられた。

2.7.2.3.2.2　濃度－反応関係

2.7.2.3.2.2.1　薬物動態及び有効性

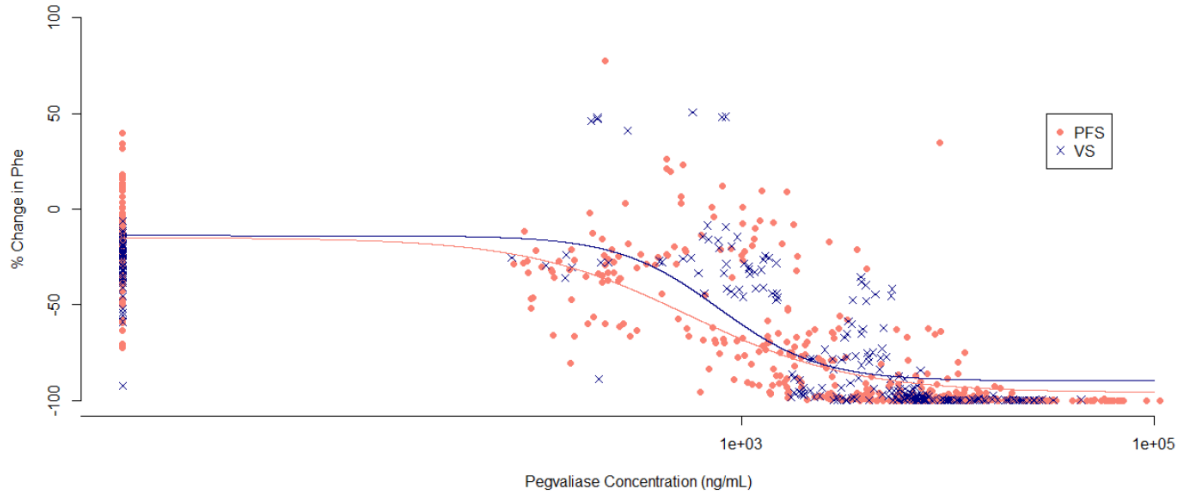
特に注目すべき有効性評価項目は血中 Phe 濃度であった。変動が大きかったものの、全ての臨床試験において直接的な BMN 165 曝露量－Phe 濃度関係が認められた。導入期／漸増期には、BMN 165 の CL/F が大幅に増加したことから血漿中 BMN 165 濃度は検出不能又はごく低値となり、その結果として血中 Phe 濃度低下はわずか又は変化なしであった。維持期の用量漸増

後は、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。165-301 試験では、試験終了時の血漿中 BMN 165 トラフ濃度は、20 mg/日投与群及び 40 mg/日投与群ともに検出不能から 10,000 ng/mL 超の範囲であった。

2.7.2.3.1.3.2 で検討したとおり、母集団 PK/PD は直接反応シグモイド E_{max} モデルにより適切に評価された。母集団 PK/PD モデルに基づき、EC_{50} は標準的な被験者で 1900 ng/mL と推定された。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。免疫応答とそ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。165-302 試験のパート 3 での血漿中 BMN 165 濃度と血中 Phe 濃度の対比を図 2.7.2.3.2.2.1.1 に示す。

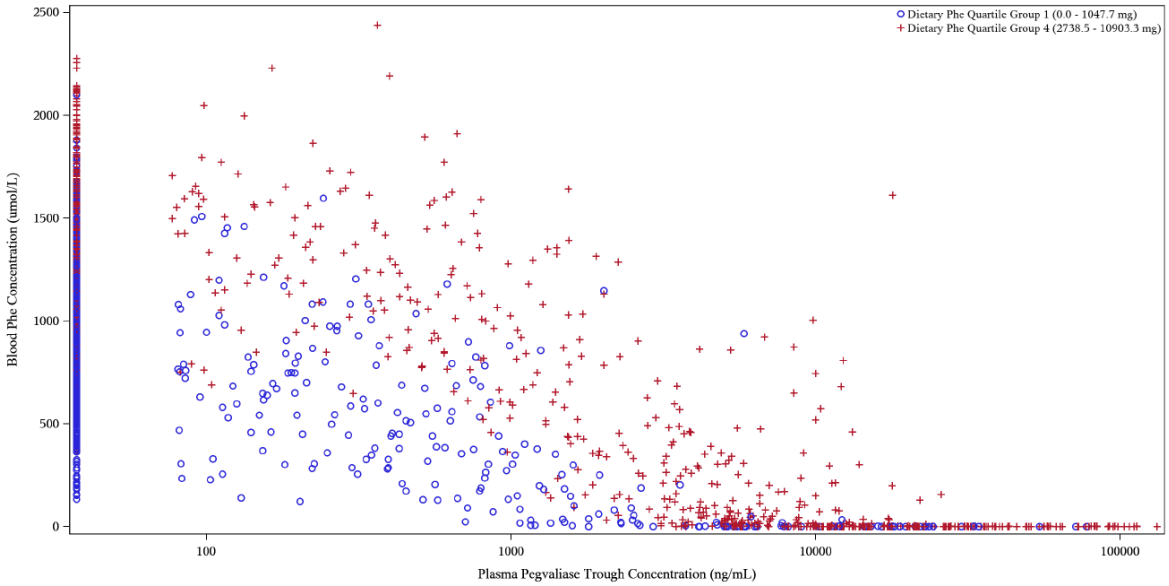
図 2.7.2.3.2.2.1.1　VS 製剤及び PFS 製剤での BMN 165 の薬物動態／薬力学モデリング（165-302 試験のパート 3）



Pegvaliase：BMN 165、PFS：充填済み注射器、Phe：フェニルアラニン、VS：バイアル及び注射器
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Supportive Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analysis Report, Figure 4

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（図 2.7.2.3.2.2.1.2）。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、rAvPAL による Phe 分解能の飽和が示唆された。血漿中 BMN 165 トラフ濃度が高い場合は（10,000 ng/mL 以上）、食事由来 Phe 摂取量が四分位数別で最も多い被験者群でもほとんどの血中 Phe 濃度測定値（92.8%）が 30 µmol/L 以下であった。

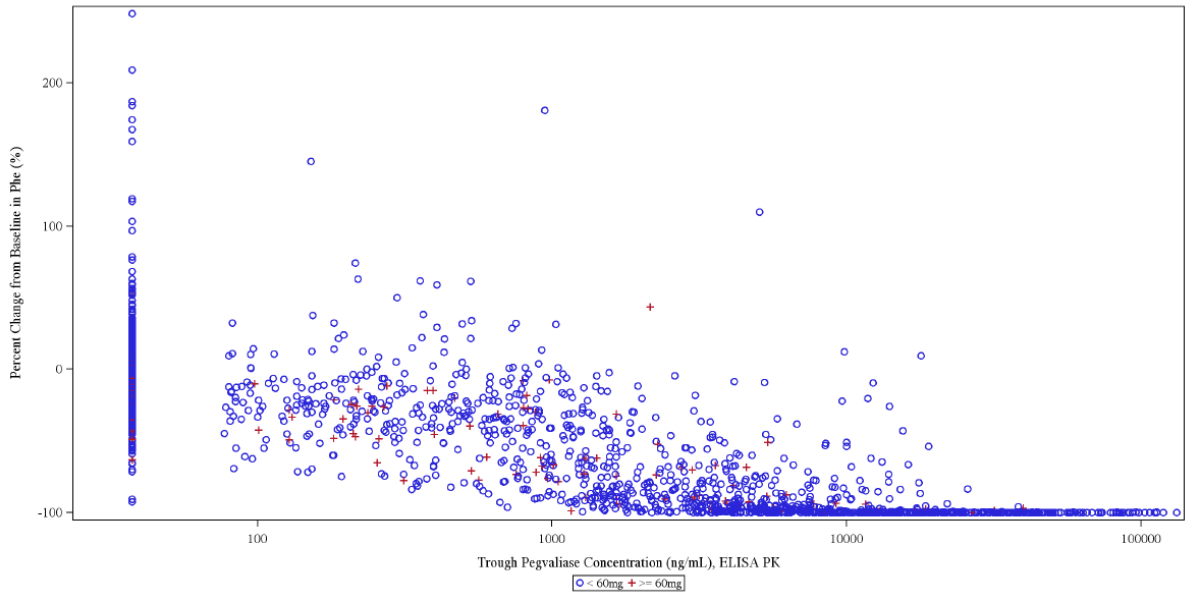
図 2.7.2.3.2.2.1.2　食事由来 Phe 摂取量（第 1 及び第 4 四分位数）別の血漿中 BMN 165 トラフ濃度と血中 Phe 濃度（PK 分析法：ELISA）（165-302 試験）



ELISA：酵素免疫吸着測定法、Pegvaliase：BMN 165、Phe：フェニルアラニン
定量下限値未満の値は定量下限／2 で置き換えた（37.5 ng/mL）。
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Figure 11.1.2.5.1.3.1

PK 及び Phe 濃度の関係は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/日とそれより低い用量で同様であった（図 2.7.2.3.2.2.1.3）。BMN 165 投与時の免疫介在性の消失機序を踏まえると、一部の被験者では最適な Phe 濃度低下が得られる目標血漿中曝露量に到達するために、高いレベルの食事由来 Phe 摂取制限よりもむしろ免疫応答を克服するために 60 mg/日投与が必要であることが示唆された。

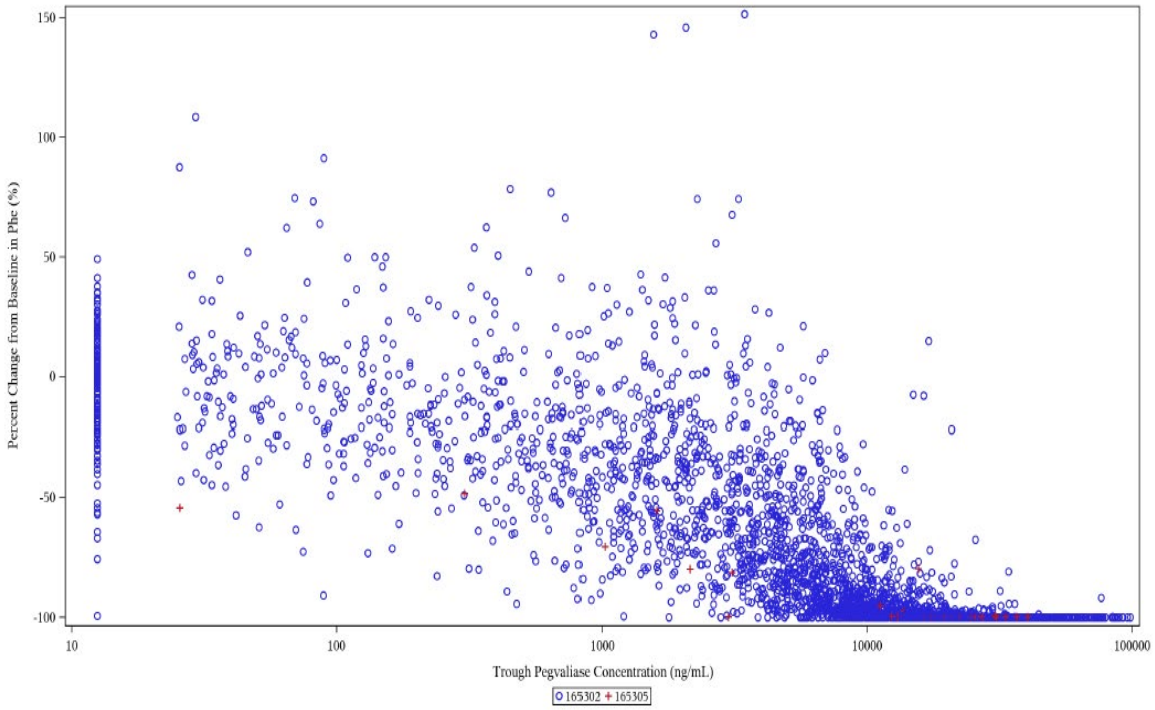
図 2.7.2.3.2.2.1.3　BMN 165 用量別の薬物動態／薬力学（PK 分析法：ELISA）（165-302 試験）



ELISA：酵素免疫吸着測定法、Pegvaliase：BMN 165、Phe：フェニルアラニン、PK：薬物動態
定量下限値未満の値は定量下限／2 で置き換えた（37.5 ng/mL）。
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Figure 14.2.7.64

高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析（HPLC-MS/MS）を用いた解析の結果、血漿中 BMN 165 濃度と血中 Phe 濃度低下の PK/PD 関係は、165-305 試験の維持期に参加した日本人 PKU 患者と 165-302 試験のパート 4 に参加した日本人以外の PKU 患者で同様であった（図 2.7.2.3.2.2.1.4）。

図 2.7.2.3.2.2.1.4　日本人（165-305 試験）及び日本人以外（165-302 試験パート 4）での薬物動態／薬力学（PK 分析法：HPLC-MS/MS）

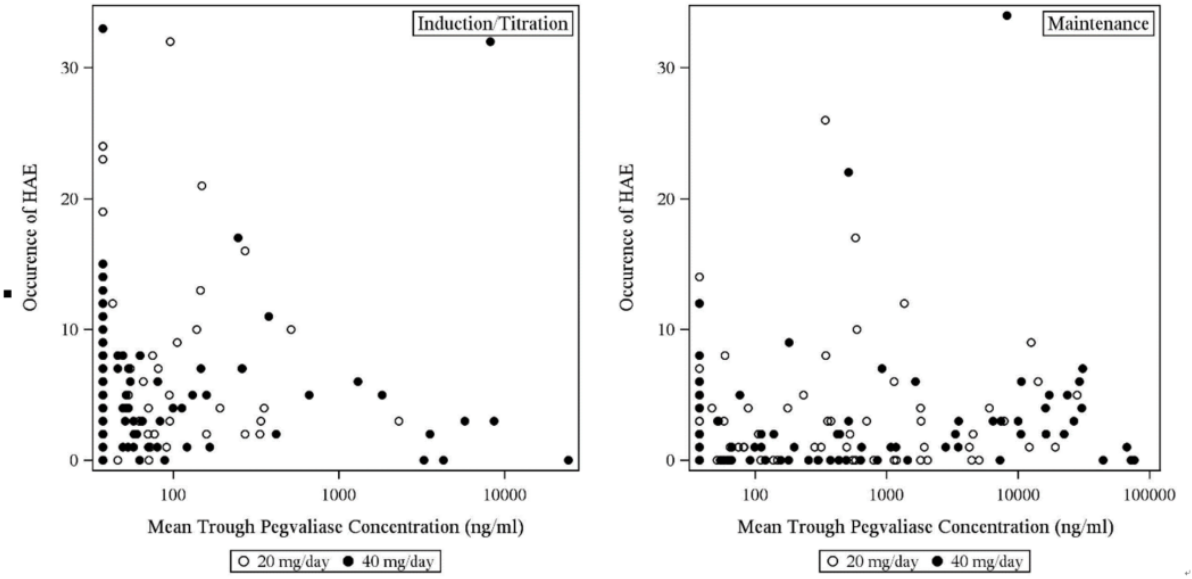


HPLC-MS/MS：高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析、Pegvaliase：BMN 165、Phe：フェニルアラニン、PK：薬物動態
定量下限値未満の値は定量下限／2 で置き換えた（12.5 ng/mL）。
出典：Global Dossier Analyses（5.3.3.6）Figure 14.2.7.66.1

2.7.2.3.2.2.2　薬物動態及び安全性

BMN 165 開発の全てのフェーズのデータを総合的に評価した結果、血漿中 BMN 165 曝露量が増大しても過敏症 AE、重篤な有害事象又は ISR の発現件数は増加しなかった。忍容性の問題は投与開始初期の導入期及び漸増期で多くみられ、有害事象の多くは抗体反応によるものであった。この時期の血漿中 BMN 165 トラフ濃度は、主に免疫応答の影響によって低値又は検出不能であったことから、有害事象との関連は認められなかった。また、ほとんどの被験者で血漿中 BMN 165 トラフ濃度が上昇して Phe 濃度低下の顕著な低下が認められた維持期においても、同様に BMN 165 の曝露量と安全性との間に関連は認められなかった。過敏症 AE の発現件数と BMN 165 濃度の関係を示す代表的なプロットを図 2.7.2.3.2.2.2.1 に示す。その他の有害事象でもこれと同様の関係が認められた［165-301 試験 CSR（5.3.5.2.5）］。

図 2.7.2.3.2.2.2.1　過敏症有害事象の発現件数と血漿中 BMN 165 トラフ濃度の平均値との関係（PK 解析対象集団）



BLQ：定量限界未満、HAE：過敏症有害事象、LLOQ/2：定量下限を 2 で割ったもの、Pegvaliase：BMN 165、PK：薬物動態
有害事象（過敏症有害事象を含む）の検索方法は事前に定義して SAP に示した。
過敏症有害事象の発現件数は、各投与期（導入期／漸増期又は維持期）の総発現件数である。BMN 165 トラフ濃度の平均値は、各投与期（導入期／漸増期又は維持期）の BMN 165 トラフ濃度の平均値である。
平均濃度を算出する際、定量限界未満の値は定量下限／2 で置き換えた。
測定した BMN 165 濃度（投与前又は投与後に採取）はいずれもトラフ濃度として扱った。
出典：165-301 試験 CSR（5.3.5.2.5）Figure 14.2.2.7

165-302 試験パート 4 での 40 から 60 mg/日への増量によって BMN 165 曝露量の顕著な増加が認められた（図 2.7.2.3.1.4.3）。60 mg/日を投与したときの血漿中 BMN 165 トラフ濃度の平均値は、それより低用量を投与したときの血漿中 BMN 165 トラフ濃度の範囲内であり、増量によって生じる新たな安全性のリスクはないことが示唆された。

2.7.2.3.3　薬物間又は薬物疾患間相互作用

抗体は BMN 165 の PEG 化部位と結合するため、その他の PEG 化製剤にも結合する可能性がある。BMN 165 の投与によって、その他の PEG 化注射製剤（その他の情報は 2.7.4.5.3 を参照）に対する過敏症が増加する可能性があるが、それらに関連するデータはない。その他の PEG 含有注射製剤の臨床効果に対する抗 PEG 抗体の影響は不明であり、添付文書でもその旨を示している。

2.7.2.3.4　薬物動態及び薬力学データの取扱い上の留意点

測定方法や分析方法は異なるが、PK 及び PD のデータベース（2.7.1.5）と大きな齟齬はない。BMN 165 の第 1 相、第 2 相及び第 3 相試験で BMN 165 の PK 解析のため、複数の生物学的

分析法を開発した（表 2.7.1.1.1.1）。解析に用いた分析法が異なることから、全てのフェーズの PK データを一つの集団（PK 又は PK/PD 集団）に統合することは適切ではなかった。また、免疫原性の解析でも同様に開発のフェーズごとに異なる分析法が用いられた。

2.7.2.4　特別な試験

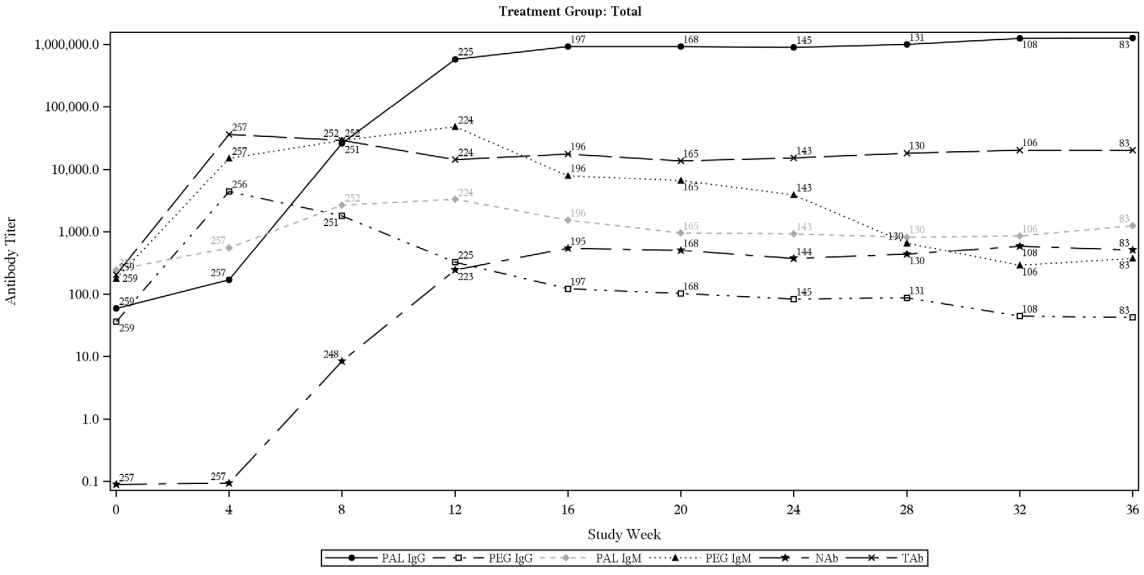
2.7.2.4.1　免疫原性

各試験の免疫原性の結果は上述した 2.7.2.2 及び 2.7.4.3.3 に要約した。免疫原性の統合解析結果の詳細は ISI（5.3.5.3.3）に示す。また、臨床開発プログラムで得られた免疫原性に関する特に重要な結果を以下に要約する。

2.7.2.4.1.1　全試験の免疫原性の結果の要約

これまでに BMN 165 投与を受けた全ての被験者に ADA が発現した。全体として、抗体の発現パターンは、導入期／漸増期の投与スケジュールにかかわらず、BMN 165 臨床開発プログラムの全ての試験でおおむね同様であった。図 2.7.2.4.1.1.1 に示すとおり、薬剤誘発性の抗 PEG 抗体反応は投与開始後 1～3 か月でピークに達し、その後 6～9 か月目までにほとんどの被験者で抗体価が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る。

図 2.7.2.4.1.1.1　抗体価の推移（165-301 試験：全被験者）



IgG：免疫グロブリン G、IgM：免疫グロブリン M、NAb：中和抗体、PAL：フェニルアラニンアンモニアリアーゼ、PEG：ポリエチレングリコール、TAb：総抗 BMN 165 抗体
抗体価は、各評価時点の各抗体型の平均値である。
出典：165-301 試験 CSR（5.3.5.2.5）Figure 14.3.6.3.2

全ての被験者で PAL タンパク質に対する抗体が持続的に発現した。抗 PAL 反応のピークは投与開始後約 3～6 か月であった。抗 PAL IgM 反応は時間経過とともに徐々に低下したが、抗 PAL IgG 反応は長期投与（3 年超）でも比較的安定しており、異種タンパク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。PAL 酵素の酵素活性を阻害することができる NAb は、被験者の大部分で投与開始から約 6 か月目までに検出され、一度検出された後は全般的に陽性のまま推移した。

2.7.2.4.1.1.1　薬物動態及び薬力学に対する抗体の影響

2.7.2.4.1.1.1.1　薬物動態に対する影響

BMN 165 反復皮下投与後の薬物動態には時間依存性が認められた。最初の導入期／漸増期は低用量かつ投与頻度が少ないこともあり、BMN 165 に対する早期免疫応答によって血漿中 BMN 165 濃度は低値又は検出不能であった。全ての臨床試験で ADA 抗体価及び血漿中 BMN 165 曝露量との間に逆相関が認められたことから、BMN 165 に対する免疫応答が強い被験者ほど血漿中曝露量が小さくなることが示唆された。このほか、BMN 165 の薬物動態が時間依存性であることは、以下の母集団 PK 解析の結果からも支持された。母集団 PK 解析では、CL/F 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、PAL タンパクに対する免疫応答が IgG を主とした記憶応答に移行すると安定した。母集団 PK モデルには、全ての抗体（PAL IgG、PAL IgM、PEG IgG、PEG IgM、TAb、C3 及び C4）を共変量として検討した。抗 PAL 抗体と抗 PEG 抗体、さらに C3 と C4 は相互に強く関連していることから、最終母集団 PK モデルでは全ての共変量が統計学的有意水準を満たしたわけではなかった。抗 PAL IgG 及び C4 は CL/F に対する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。このことから、治療の初期段階では免疫介在性の補体活性化を伴う CIC の形成及び貪食による薬物除去が BMN 165 の主な消失機序であることが示唆される。この血中からの消失が加速する現象は、他の PEG 化タンパク質や PEG 化ナノ粒子でも観察されており、そこでは分子の PEG 化部位に対する ADA 反応によりクリアランスが増加している（Verhoef 2013）。抗 PEG 抗体が減少するにつれ又は補体濃度がベースライン値に戻り始めるにつれ、CL/F の推定値も低下する。免疫応答が成熟するにつれ、抗 PAL 反応は持続的な PAL IgG 記憶応答に移行する。免疫応答の成熟は CIC 形成の減少、補体活性化の減少及び血漿中薬物の CL/F 速度低下に関連している。抗 PAL 反応の安定化及び抗 PEG 反応の減弱に伴い、CL/F は安定化する。このような免疫応答の安定化が得られるまでには約 6～9 か月を要する。

2.7.2.4.1.1.1.2　薬力学に対する影響

全臨床試験のデータから、ADA 反応は BMN 165 の PD に負の影響を及ぼすことが示された。血中 Phe 濃度に及ぼす ADA の影響は、BMN 165 のクリアランスに対するものと同様であり、血漿中 BMN 165 濃度と血中 Phe 濃度低下作用との間には直接的な相関がみられた。初期の抗体反応が成熟かつ安定化した後、長期投与にて血中 Phe 濃度を最適にコントロールするための用量

調整を行ったところ、血中 Phe 濃度の平均値は治療を継続した被験者の大部分で持続的に低下した。全般的に、平均抗体価の低い被験者では、より低い用量の BMN 165 で血中 Phe 濃度低下が得られた。しかし、最適な血中 Phe 濃度低下を得るのに必要な BMN 165 用量を抗体価から予測することは難しい。また、NAb 陽性で推移した被験者（NAb 抗体価が四分位数別で最も高い被験者群を含む）でも血中 Phe 濃度の低下が維持されたことから、BMN 165 に対する NAb 反応の免疫応答全体に占める割合が低く、NAb が酵素活性の一部しか阻害しないものと考えられた。重要な点として、長期投与で最適な血中 Phe 濃度低下を得るために増量（最大 60 mg/日）しても抗体価は上昇しなかった。このことから、一旦免疫応答が安定して維持用量に到達した後は、BMN 165 を継続的に増量する必要はないと考えられた。

2.7.2.4.1.1.2 安全性に対する影響

全臨床試験のデータから、薬剤誘発性の抗体反応は BMN 165 の安全性プロファイルに影響を及ぼすことが示唆された。典型的な例として、PEG IgM、PEG IgG 及び PAL IgM 反応がピークに達し、C3/C4 濃度が低下し、CIC 形成の増加が最も多くなる早期免疫応答の時期と重なるとおり、投与開始から 6 か月までの期間に過敏症 AE が最も高頻度に発現した。長期投与とともに抗体発現割合が低下し、C3/C4 濃度及び CIC 形成がベースライン付近まで戻るにつれ、過敏症 AE の発現頻度も低下した。C3/C4 を消費して CIC 形成が増加した一方で IgE は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要な機序は III 型の免疫複合体過敏症であることが示唆された。全般的に、過敏症 AE 又は急性全身性過敏症を発現した被験者では、それらを発現しなかった被験者と比較して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を発現した被験者と発現しなかった被験者の間で個々の抗体価は重なっていたため、過敏症 AE 又は急性全身性過敏症の予測につながる抗体価は特定できなかった。また、ベースライン時の抗 PEG 抗体及び抗 PAL 抗体が陽性であることは、過敏症 AE 又は急性全身性過敏症の発現頻度の高さと関連が認められなかった。

目次

2.7.3 臨床的有効性 9
2.7.3.1 背景及び概観 9
2.7.3.1.1 BMN 165 臨床開発プログラムの概要 9
2.7.3.1.2 被験者の試験間の移行 12
2.7.3.1.3 臨床開発での投与レジメンの設定根拠 22
2.7.3.1.3.1 背景 22
2.7.3.1.3.2 臨床開発中に体重に基づく用量から固定用量に変更した根拠 23
2.7.3.1.3.3 開始用量を週 1 回 2.5 mg の固定用量に設定した根拠 25
2.7.3.1.3.4 165-205 及び 165-301 試験の投与レジメン（週あたりの投与頻度、漸増までの期間、漸増ステップ）の設定根拠 25
2.7.3.1.3.5 165-205、165-301 及び 165-302 試験の維持用量 28
2.7.3.1.3.6 165-305 試験の投与レジメン 31
2.7.3.2 有効性評価項目 33
2.7.3.2.1 主要な有効性評価項目 33
2.7.3.2.1.1 血中フェニルアラニン濃度 34
2.7.3.2.1.2 不注意症状及び気分症状（165-301、165-302 及び 165-305 試験で評価） 34
2.7.3.2.2 実行機能（165-303 及び 165-305 試験で評価） 35
2.7.3.2.3 統計手法 36
2.7.3.2.3.1 個々の試験の統計解析 36
2.7.3.2.3.2 臨床的有効性の統計解析の概要 38
2.7.3.2.3.3 主要有効性評価項目 38
2.7.3.2.3.4 副次有効性評価項目 39
2.7.3.3 個々の試験結果の要約 40
2.7.3.3.1 PAL-001 試験 40
2.7.3.3.1.1 重要な試験デザインの特徴 40
2.7.3.3.1.2 主要な結果 41
2.7.3.3.1.3 PAL-001 試験の結論 41
2.7.3.3.2 PAL-002 試験 41
2.7.3.3.2.1 重要な試験デザインの特徴 41
2.7.3.3.2.2 主要な結果 42
2.7.3.3.2.3 PAL-002 試験の結論 42
2.7.3.3.3 PAL-004 試験 43
2.7.3.3.3.1 重要な試験デザインの特徴 43
2.7.3.3.3.2 主要な結果 43
2.7.3.3.3.3 PAL-004 試験の結論 44
2.7.3.3.4 165-205 試験 44
2.7.3.3.4.1 重要な試験デザインの特徴 44

2.7.3.3.4.2 主要な結果 46
2.7.3.3.4.3 165-205 試験の結論 47
2.7.3.3.5 PAL-003 試験 47
2.7.3.3.5.1 重要な試験デザインの特徴 48
2.7.3.3.5.2 主要な結果 48
2.7.3.3.5.3 PAL-003 試験の結論 50
2.7.3.3.6 第 3 相 165-301 試験 51
2.7.3.3.6.1 重要な試験デザインの特徴 52
2.7.3.3.6.2 主要な結果 52
2.7.3.3.6.3 165-301 試験の結論 55
2.7.3.3.7 第 3 相ピボタル試験の 165-302 試験 56
2.7.3.3.7.1 重要な試験デザインの特徴 56
2.7.3.3.7.2 主要な結果 57
2.7.3.3.7.3 165-302 試験の結論 65
2.7.3.3.8 第 3 相 165-303 試験（165-302 試験のサブスタディ） 66
2.7.3.3.8.1 重要な試験デザインの特徴 66
2.7.3.3.8.2 主要な結果 68
2.7.3.3.8.3 165-303 試験の結論 71
2.7.3.3.9 第 3 相 165-305 試験（日本人対象） 71
2.7.3.3.9.1 重要な試験デザインの特徴 71
2.7.3.3.9.2 主要な結果 72
2.7.3.3.9.3 165-305 試験の結論 76
2.7.3.4 海外臨床試験の結果の比較及び解析（国内 165-305 試験は含まず） 76
2.7.3.4.1 試験対象集団 77
2.7.3.4.1.1 疾患の特性及び有効性解析対象集団間の差異 78
2.7.3.4.1.2 海外市場で想定される全体的な患者集団 84
2.7.3.4.1.3 試験又は治験薬の投与を早期に中止した被験者の評価 84
2.7.3.4.2 海外試験での有効性結果の比較 89
2.7.3.4.2.1 経時的な血中フェニルアラニン濃度 90
2.7.3.4.2.2 血中 Phe 濃度低下までの期間 98
2.7.3.4.2.3 血中 Phe 濃度及びタンパク質摂取量の制限 100
2.7.3.4.2.4 神経認知及び神経精神症状の評価 108
2.7.3.4.2.5 血中フェニルアラニン濃度と不注意及び気分症状との関連性 114
2.7.3.4.3 部分集団における結果の比較 119
2.7.3.4.3.1 前治療別の血中フェニルアラニン濃度 123
2.7.3.5 国内 165-305 試験及び海外第 3 相試験の有効性に関する結果の比較 129
2.7.3.5.1 海外及び日本の市場で想定される全体的な患者集団 130
2.7.3.5.2 試験対象集団 130

2.7.3.5.3　血中フェニルアラニン濃度の推移 134
2.7.3.5.4　血中フェニルアラニン濃度低下までの期間 135
2.7.3.5.5　血中フェニルアラニン濃度及びタンパク質摂取制限 135
2.7.3.5.6　ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコア 136
2.7.3.5.7　CANTAB 実行機能評価 137
2.7.3.6　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 138
2.7.3.6.1　主要な免疫原性及び臨床薬理学的データの概要 138
2.7.3.6.1.1　免疫原性の要約 138
2.7.3.6.2　薬物動態の要約 139
2.7.3.6.3　推奨投与レジメンを支持するデータ 139
2.7.3.6.3.1　導入／漸増レジメンを支持するデータ 139
2.7.3.6.3.2　増量前に 20 mg/日の維持用量を 12～24 週間投与することを支持するデータ 140
2.7.3.6.3.3　維持期の増量効果を支持するデータ 142
2.7.3.6.4　有効性 144
2.7.3.7　効果の持続、耐薬性 146
2.7.3.7.1　海外試験のデータ 146
2.7.3.7.2　日本人を対象とした試験のデータ（165-305 試験） 150
2.7.3.8　全体の有効性に関する結論 150

表目次

表 2.7.3.1.2.1　BMN 165 臨床試験の概要 15
表 2.7.3.1.3.2.1　体重に基づく用量と固定用量の換算表 25
表 2.7.3.1.3.4.1　165-205 試験の導入／漸増／維持投与レジメン 26
表 2.7.3.1.3.4.2　165-301 試験の導入／漸増／維持投与レジメン 27
表 2.7.3.1.3.6.1　165-305 試験の導入／漸増／維持投与レジメン 31
表 2.7.3.2.1.1　BMN 165 の臨床試験で評価した有効性評価項目の概要（完了及び継続中の試験 [a]） 33
表 2.7.3.2.1.2　不注意症状及び気分症状に関する有効性評価項目の概要（第 3 相 165-301、165-302 及び 165-305 試験で評価） 35
表 2.7.3.3.2.2.1　被験者の内訳（PAL-002 試験：全登録被験者） 42
表 2.7.3.3.4.1.1　投与概要（165-205 試験） 45
表 2.7.3.3.4.1.2　投与量（165-205 試験） 45
表 2.7.3.4.1.1　主要な適格基準 78
表 2.7.3.4.1.1.1　人口統計学的特性及びベースライン特性（I/T/M 及び MD 集団） 80
表 2.7.3.4.1.3.1　親試験、MD 集団及び I/T/M 集団ごとの試験の完了状況及び早期中止理由（MD 集団） 85

表 2.7.3.4.1.3.2 親試験、MD 集団及び I/T/M 集団ごとの治験薬投与の完了状況及び 早期投与中止理由（MD 集団） 86
表 2.7.3.4.1.3.3 用量別の治験薬の早期投与中止（I/T/M 集団） 87
表 2.7.3.4.1.3.4 親試験登録以降の期間ごとの被験者の内訳（I/T/M 集団） 88
表 2.7.3.4.1.3.5 安全性に対する追加措置を実施前後の治験薬投与中止の発生率 89
表 2.7.3.4.2.1.1.1 経時的な血中フェニルアラニン濃度並びにベースラインからの変化量 及び変化率（I/T/M 集団） 91
表 2.7.3.4.2.1.1.2 経時的な血中フェニルアラニン濃度（LOCF 法）（I/T/M 集団） 95
表 2.7.3.4.2.1.2.1 経時的な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及び 変化率（親試験 165-301 試験集団） 96
表 2.7.3.4.2.2.1.1 血中フェニルアラニン濃度低下が目標値に 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） 98
表 2.7.3.4.2.2.2.1 血中フェニルアラニン濃度が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（親試験 165-301 試験集団、ベースラインのフェニルアラニン濃度が 600 µmol/L 以下の被験者を除いた 253 例） 100
表 2.7.3.4.2.3.1.1 経時的な 1 日あたりの総タンパク質摂取量、医療用食品由来のタンパク質摂取量、食事由来フェニルアラニン摂取量及び血中フェニルアラニン濃度（I/T/M 集団） 102
表 2.7.3.4.2.3.2.1 経時的な 1 日あたりの総タンパク質摂取量、医療用食品由来のタンパク質摂取量、フェニルアラニン摂取量及び血中フェニルアラニン濃度（親試験 165-301 試験集団） 104
表 2.7.3.4.2.4.2.1 経時的な ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコア（治験責任医師評価）（親試験 165-301 試験集団：全被験者及びベースラインスコアが 9 を超える被験者） . 110
表 2.7.3.4.2.4.3.1 経時的な PKU-POMS 錯乱下位尺度スコア（自己評価）（親試験 165-301 試験集団） 112
表 2.7.3.4.3.1 ベースライン特性別の経時的な血中フェニルアラニン濃度（I/T/M 集団：285 例） 120
表 2.7.3.4.3.1.1 サプロプテリン塩酸塩反応別の経時的な血中フェニルアラニン濃度（µmol/L）及びベースラインからの平均変化率 （親試験 165-301 試験集団 : サプロプテリン塩酸塩反応データが得られた 196 例） 123
表 2.7.3.4.3.1.2 ベースライン時点の医学的栄養療法実施有無別の 経時的な血中フェニルアラニン濃度の平均値（SD）とベースラインからの変化率 （親試験 165-301 試験集団：欠測を除く 250 例） 127
表 2.7.3.5.2.1 主要な適格基準 131
表 2.7.3.5.2.2 人口統計学的特性及びベースライン特性（165-305 試験及び I/T/M 集団） 132
表 2.7.3.5.3.1 52 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） 134

表 2.7.3.6.3.2.1 40 mg/日投与に増量した被験者での注目すべき有害事象の 増量時期別の発現割合及び曝露量で調整した発現率の比較（165-301 試験 ITT 集団：165-301 及び 165-302 試験） 142
表 2.7.3.6.4.1 16～18 歳未満の被験者での経時的な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及び変化率（親試験 165-301 試験集団） 145

図目次

図 2.7.3.1.1 BMN 165 の第 1 相、第 2 相及び第 3 相試験の関係 10
図 2.7.3.1.2.1 第 2 相及び第 3 相試験の被験者フロー 14
図 2.7.3.1.3.2.1 体重がパート 3 の 5～6 週時の CL/F（PFS 製剤）に及ぼす影響に関するプロット（165-302 試験：パート 3 の PK 解析対象集団、パート 2 のデータ） 24
図 2.7.3.1.3.5.1 パート 4 での増量開始から血中 Phe 濃度が 360 µmol/L 以下に低下するまでの期間のカプランマイヤー曲線（165-302 試験の全被験者） 29
図 2.7.3.1.3.5.2 パート 4 での 40 から 60 mg/日への増量と血中フェニルアラニン濃度の 平均値のプロット（165-302 試験の全被験者） 30
図 2.7.3.3.6.1.1 165-301 試験のデザイン 52
図 2.7.3.3.6.2.1.1 被験者の内訳 53
図 2.7.3.3.6.2.2.1 経時的な血中 Phe 濃度の平均値のプロット（165-301 試験：ITT 集団） 54
図 2.7.3.3.7.1.1 165-302 試験の試験デザイン 57
図 2.7.3.3.7.2.1 被験者の内訳（165-302 試験：全登録被験者） 58
図 2.7.3.3.7.2.4.1 親試験ベースラインからパート 2 の 8 週時までの血中フェニルアラニン濃度の平均値（標準誤差）のプロット図（165-302 試験：mITT 解析集団） 61
図 2.7.3.3.7.2.5.1 パート 4 の血中フェニルアラニン濃度の平均値（標準誤差）の推移（165-302 試験：全登録被験者） 62
図 2.7.3.3.9.1.1 165-305 試験のデザイン 72
図 2.7.3.3.9.2.2.2.1 全体及び用量カテゴリ別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の推移（52 週時有効性評価可能集団） 74
図 2.7.3.4.2.1.1.1 血中フェニルアラニン濃度の平均値（標準誤差）及び BMN 165 用量の推移（I/T/M 集団、285 例） 93
図 2.7.3.4.2.1.2.1 血中フェニルアラニン濃度（µmol/L）の平均値（標準誤差）の推移 （親試験 165-301 試験集団、261 例） 97
図 2.7.3.4.2.3.2.1 医療用食品を摂取していない被験者数の推移（親試験 165-301 試験集団：261 例） 107
図 2.7.3.4.2.5.1 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） 116
図 2.7.3.4.2.5.2 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） 117

図 2.7.3.4.2.5.3 最終登録試験の最終測定時点で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（四分位数別）と ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアのベースラインからの変化量を比較したボックスプロット （親試験 165-301 試験集団 : ベースライン後のデータが得られた 209 例） 118
図 2.7.3.4.3.1.1 サプロプテリン塩酸塩反応別の平均血中 Phe 濃度（標準誤差）（µmol/L）の推移 （親試験 165-301 試験集団 : サプロプテリン塩酸塩反応データが得られた 196 例） 126
図 2.7.3.4.3.2 ベースライン時点の医学的栄養療法の実施有無別の平均血中フェニルアラニン濃度（標準誤差）（µmol/L）の推移（165-301 試験：欠測を除く 250 例） 129
図 2.7.3.6.3.2.1 20 mg/日投与で血中フェニルアラニン濃度 600 µmol/L 以下に到達するまでの期間のカプランマイヤープロット（165-301 試験 ITT 集団：165-301 及び 165-302 試験） 141
図 2.7.3.6.3.3.1 投与後時間別の血中フェニルアラニン濃度及び抗 PAL IgG 抗体価 （親試験 165-301 試験集団：261 例） 144
図 2.7.3.7.1 血中フェニルアラニン濃度 600 µmol/L 以下の達成割合の推移（I/T/M 集団 : 285 例） 148
図 2.7.3.7.2 血中フェニルアラニン濃度 360 µmol/L 以下の達成割合の推移（I/T/M 集団 : 285 例） 149

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
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
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）
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
C3	complement 3	補体第 3 成分
C4	complement 4	補体第 4 成分
CGI-C	Clinician Global Impression of Change	症状の変化に関する医師の全般的印象
CI	confidence interval	信頼区間
CID	clinical important difference	臨床的に重要な差
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
DMC	data monitoring committee	データモニタリング委員会
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫吸着測定法
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
ISE	Integrated Summary of Effectivenss	－
ISI	Integrated Summary of Immunogenicity	－
ISR	injection site reaction	注射部位反応
ISS	Integrated Summary of Safety	－
I/T/M	Induction, Titration, Maintenance	導入／漸増／維持
ITT	intent-to-treat	－
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
LLN	lower limit of normal	基準範囲下限
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
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

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）
NAb	neutralizing antibody	中和抗体
NSAID	non-steroidal anti-inflammatory drug	非ステロイド性抗炎症薬
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
PAL	phenylalanine ammonia lyase	フェニルアラニンアンモニアリアーゼ
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
PGI-C	Patient Global Impression of Change	症状の変化に関する患者の全般的印象
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
RVP	rapid visual processing	高速視覚情報処理
SAP	statistical analysis plan	統計解析計画書
SD	standard deviation	標準偏差
SGA	Subject Global Assessment	ー
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
TMD	total mood disturbance	総合気分障害指標
VS	vial and syringe	バイアル及び注射器
WHO	World Health Organization	世界保健機関

2.7.3　臨床的有効性

2.7.3.1　背景及び概観

2.7.3.1.1　BMN 165 臨床開発プログラムの概要

本邦における BMN 165［ペグバリアーゼ（遺伝子組換え）］の臨床開発プログラムでは、米国で完了した 8 つの試験［治験総括報告書（CSR）］及び国内で継続中の 1 試験（中間 CSR）で有効性を評価した。

海外第 1 相単回投与試験（PAL-001 試験）

海外第 2 相反復投与 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 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）］

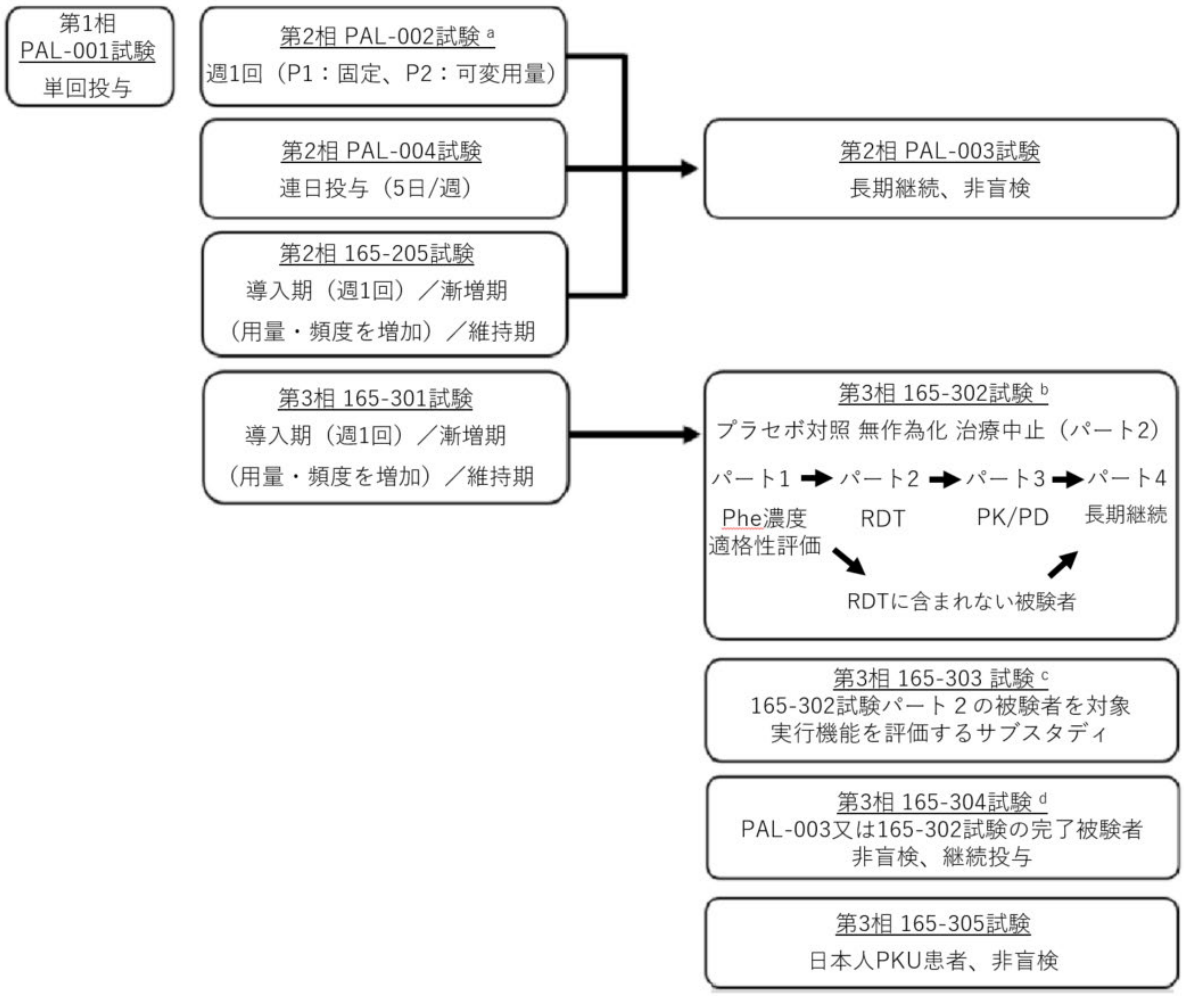
国内第 3 相反復投与試験（165-305 試験）

国内 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もので、18 歳以上のフェニルケトン尿症（PKU）日本人患者（計 12 例）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）の結果を中間報告として含めた。

また、PAL-003 又は 165-302 試験で 40 mg/日超の BMN 165 投与を受けた被験者は第 3 相反復投与試験の 165-304 試験に移行して同用量の BMN 165 投与を継続した。この 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、同試験の最終 CSR は 2023 年 3 月に完成予定のため、本申請資料には 165-304 試験の結果を含めなかった。

BMN 165 臨床開発プログラムの概要を試験別に図 2.7.3.1.1 に示し、以下に詳述する。

図 2.7.3.1.1　BMN 165 の第 1 相、第 2 相及び第 3 相試験の関係



Ext：継続投与、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 CSR（モジュール 5）

完了した臨床試験（表 2.7.3.1.2.1 参照）の反復投与（MD）集団（2.7.3.2.3.2 に定義）341 例での BMN 165 総曝露量は 1056.7 人年、最長曝露期間は 112.3 か月（約 7.6 年）［Integrated Summary of Effectiveness（ISE）（5.3.5.3.2）Table 2.7.3.2.2.3 及び Table 2.7.3.2.1］、曝露期間の平均値［標準偏差（SD）］は 37.34（26.47）か月であった［Integrated Summary of Safety（ISS）（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.2.1］。BMN 165 の曝露期間は、254 例（74.5%）で 12 か月以上、221 例（64.8%）で 24 か月以上、196 例（57.5%）で 36 か月以上、117 例（34.3%）で 48 か月以上、56 例（16.4%）で 60 か月以上であった（2.7.4.1.2.1）。継続中の 165-305 試験では、11 例がパート 1 で 52 週間の BMN 165 投与を完了し（パート 2 で投与継続中）、1 例は 24 週時に投与を中止した。中間報告時点での 165-305 試験の最長曝露期間は 52 週間（約 1 年）であり、曝露期間の平均値（SD）は 49.6（8.06）週であった［165-305 試験中間 CSR（5.3.5.2.6）］

米国及び日本で実施した BMN 165 の臨床試験には、PKU の診断を受け、血中フェニルアラニン（Phe）濃度が 600 µmol/L を超える未治療患者［16 歳以上（日本の試験では 18 歳以上)］が含まれた。各試験の CSR 及び 2.7.3.4.1.1 に示したベースライン特性及び人口統計学的特性から、BMN 165 臨床試験の被験者集団は平均血中 Phe 濃度が高い一般の PKU 成人患者を代表し、血中 Phe 濃度を効果的にコントロールする治療選択肢に対するアンメットニーズが高い集団であることが示唆される。臨床試験の結果の解釈に必要なデータの頑健性と高い質を保証するため、試験の実施、治験責任医師及び試験の評価に関与する他の治験スタッフへのトレーニング、データ収集及びデータ解析に関しては厳格な手順を導入した。試験結果の妥当性を支持するため、データの頑健性と高い品質の保証を目的として行った手順の詳細を各試験の CSR に示した。

BMN 165 の第 1 相単回投与試験を実施後、安全性のリスクを軽減しつつ血中 Phe 濃度を十分に低下させる最適な投与レジメンを探索するため、第 2 相試験（PAL-002、PAL-004 及び 165-205 試験）で BMN 165 の様々な投与レジメンを評価した。最初の第 2 相 PAL-002 試験の結果から、0.1 mg/kg 以下の BMN 165 用量での週 1 回投与では十分な血中 Phe 濃度低下が得られないことが明らかとなった。これに続く第 2 相 PAL-004 試験では、0.001～0.400 mg/kg/日の開始用量で連日投与（週に 5 日間投与）することで投与開始後 2 週時までに十分な血中 Phe 濃度低下が得られた。しかし、2 週時をピークとして過敏症有害事象（AE）が頻発したため、大半の被験者で減量又は投与中断を要し、早期に達成した血中 Phe 濃度の低下を維持できなかった。これらの第 2 相試験で得られた結果に基づき、第 2 相 165-205 試験では低用量での導入から開始し、時間を掛けて漸増する投与レジメンを採用した。この投与方法により許容可能な忍容性を認めつつ、血中 Phe 濃度低下の有効性も達成された。

PAL-002、PAL-004 及び 165-205 試験を完了した被験者を対象とした長期非盲検継続試験の PAL-003 試験では、忍容性に応じて様々な投与レジメンで BMN 165 を投与した。PAL-003 試験では、BMN 165 を反復投与したときの血中 Phe 濃度低下及び安全性に対する影響を評価した［詳細はモジュール 5 に示した各試験の CSR を参照］。

第 2 相 165-205 試験で用いた導入／漸増投与レジメンの安全性及び有効性の結果に基づき、第 3 相試験では 165-205 試験と同様の方法で BMN 165 投与を開始した。第 3 相試験（165-301、165-302、165-303、165-304 及び 165-305 試験）では、導入／漸増／維持投与レジメンを用いて PKU 成人患者に BMN 165 を投与したときの安全性及び血中 Phe 濃度低下に関する有効性を評価した。

最初の第 3 相試験である 165-301 試験は、維持期の固定用量である無作為化割付用量（20 又は 40 mg/日）に到達するまでの BMN 165 の導入／漸増投与レジメンの安全性評価及びその後の第 3 相ピボタル試験である 165-302 試験に参加する被験者の適格性評価を目的とした。165-301 試験では、被験者の多くで過敏症反応の発現及び重症度を軽減しつつ臨床的に重要かつ安定した血中 Phe 濃度の低下が得られた。

また、165-301 及び 165-302 試験（パート 3）では充填済み注射器（PFS）製剤とバイアル及び注射器（VS）製剤の間の類似性を評価した。この結果から、市販製剤として PFS の使用が支持

された。これらの試験結果は製剤ごと及び用量ごとに 165-301 試験 CSR（5.3.5.2.5）12.3 項及び 165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）12 項に示し、PFS and VS Drug Product Presentation Synopsis（5.3.5.4.4）に要約した。

第 3 相ピボタル試験（165-302 試験）は、8 週間の無作為化治療中止試験（パート 2）を含む 4 パートで構成されるプラセボ対照試験であった。165-302 試験の主要有効性評価項目に血中 Phe 濃度の変化量を選択した理由は、現在実臨床で PKU 患者の臨床管理に使用されている及び血中 Phe 濃度低下に基づいて承認された前例（サプロプテリン塩酸塩）があるためであった。また、無作為化治療中止試験デザインを選択した理由は、BMN 165 の投与初期に頻発する過敏症 AE のために盲検解除される潜在的リスクに対処するのに有効な方法である及びプラセボ投与期間を最小限にするためであった。165-302 試験のパート 2（無作為化治療中止試験）に参加するための主要な適格基準は、無作為化割付用量（20 又は 40 mg/日）の投与によって血中 Phe 濃度が親試験ベースラインから 20%以上低下することとした。血中 Phe 濃度が親試験ベースラインから 20%以上低下することを BMN 165 の薬理学的有効性を示す最初のシグナルとみなすことにより、パート 2（無作為化治療中止試験）で、限られた PKU 患者集団から BMN 165 の治療効果が減弱する可能性がある集団をより適切に特定し、効率よく登録することができた。また、165-302 試験では、その後製剤間（PFS 及び VS）の類似性評価を目的としたパート 3、並びに主に PFS 製剤を用いて BMN 165 を長期間投与したときの有効性及び安全性評価を目的とした非盲検長期継続投与のパート 4 が含まれた。

165-305 試験は、18 歳以上の日本人 PKU 患者に導入／漸増／維持投与レジメンを用いて BMN 165 を投与したときの安全性及び有効性を評価する継続中の第 3 相非盲検試験である。本申請資料には 52 週時までのパート 1 の中間成績を含めた。パート 2 の結果を含む後期データカットオフ時点の成績は、本申請の審査期間中に提出した。

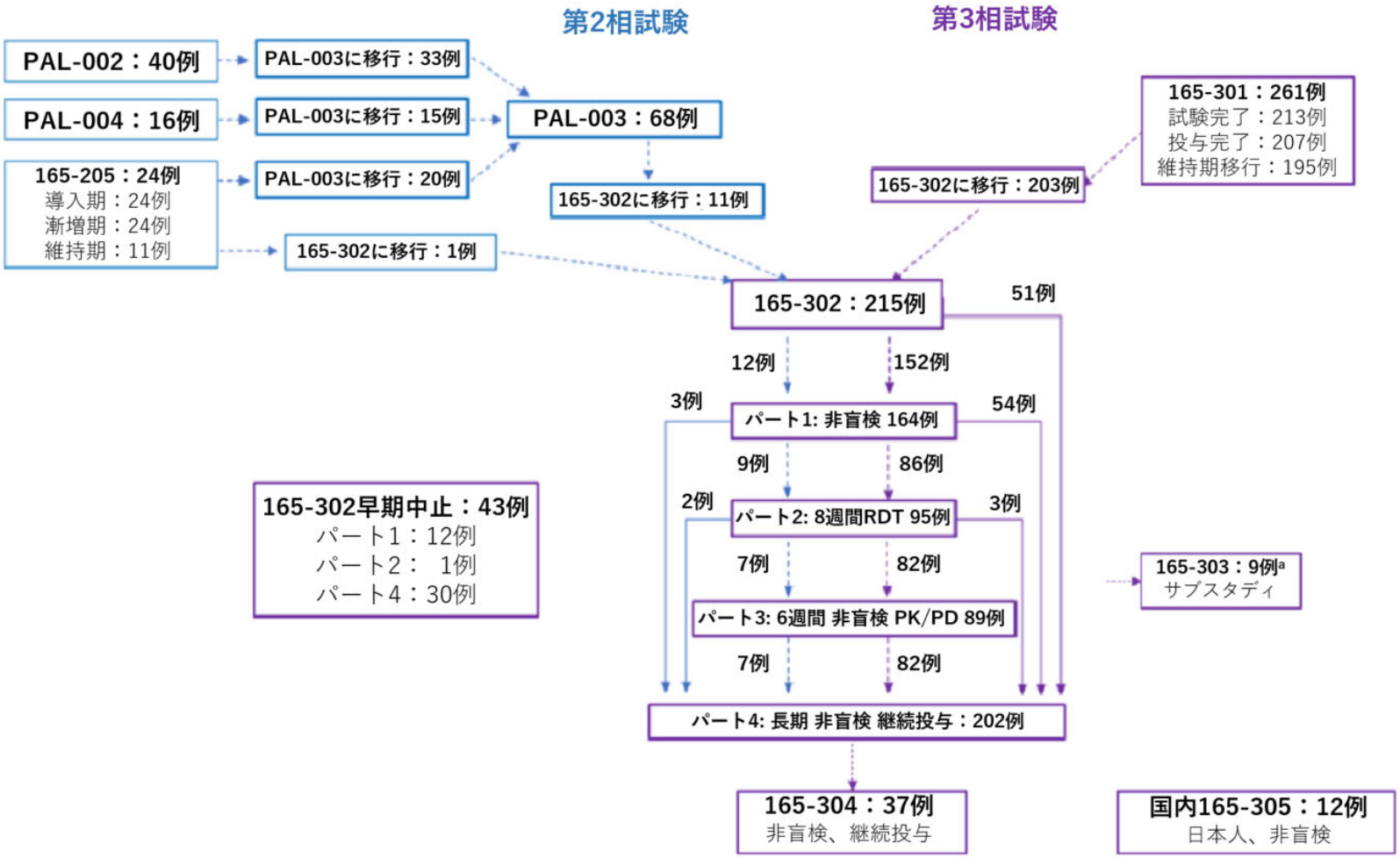
第 3 相試験（165-302 試験のパート 4 及び日本人を対象とした 165-305 試験を含む）を通して、被験者は各来院前の 3 日間、食事日誌にタンパク質摂取量を記録し、栄養士がこれを確認することとした。治験実施医療機関の栄養士は、自然食品由来（天然タンパク質源）又は医療用食品由来（特別療法食）のタンパク質摂取量がベースラインから 10%以上変化した場合は、被験者に追加指導を行った。一定のタンパク質摂取量が遵守されているかを試験期間にわたって監視することは有効性評価に交絡する可能性のある因子を制御するのに重要であり、これによって試験期間中に観察されたいかなる変化もタンパク質摂取量の変化ではなく治験薬に起因するものであると判断することができた。30 µmoL/L 未満の血中 Phe 濃度が持続する場合は、治験責任医師の判断で食事由来タンパク質摂取量の増量を推奨した（2.7.3.4.2.3.2）。

2.7.3.1.2　被験者の試験間の移行

希少疾病を対象とした臨床開発プログラムの特徴の 1 つは、患者の確保とその患者の治療を継続できることである。BMN 165 臨床開発プログラムでは、1 つの試験に参加した被験者をその後の試験にも登録することが可能であった。BMN 165 臨床開発プログラムの被験者フローを

図 2.7.3.1.2.1 に示す。完了及び継続中の全ての BMN 165 臨床試験の概要を表 2.7.3.1.2.1 に示す。

図 2.7.3.1.2.1　第 2 相及び第 3 相試験の被験者フロー



PD：薬力学、PK：薬物動態、RDT：無作為化治療中止試験

a：165-303 試験は、165-302 試験に参加中の被験者を対象とした治験薬の投与を伴わない第 3 相サブスタディであった（9 例を登録）。
出典：ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.1.1、各試験の CSR（モジュール 5）

表 2.7.3.1.2.1　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 濃度を 60 µmol/L 超～600 µmol/L 未満とするため、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 2.7.3.1.2.1　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 2.7.3.1.2.1　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 2.7.3.1.2.1　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／維持投与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／維持投与期の血中 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 2.7.3.1.2.1　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 2.7.3.1.2.1　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： 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[a]～70 歳の PKU 患者	63 週間	完了 最終 CSR 5.3.5.1.2

表 2.7.3.1.2.1　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[c] 週間）： 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	継続中 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、PK：薬物動態、PKU：フェニルケトン尿症、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。

実施予定の製造販売後臨床試験を以下に示す。165-501 及び 165-504 試験は欧州及び米国で実施予定であり、165-503 試験は米国のみで実施予定である。

- 165-501 試験［PKU 患者に PALYNZIQ®（BMN 165）を皮下投与したときの長期安全性を評価する多施設共同観察試験］は、BMN 165 投与を受けている PKU 患者を対象に、実臨床下の長期安全性の追加データを収集するために予定している試験である。
- 165-503 試験［米国の PKU 患者を対象として PALYNZIQ®（BMN 165）の長期投与に関連する免疫原性、炎症性及び臨床検査パラメータを評価する多施設共同、前向き、縦断的試験］は、BioMarin 社の観察試験（165-501 試験）に参加している被験者を対象として、実臨床下の長期免疫原性及び炎症性の追加データを収集するほか、主要臓器の機能（例：腎機能）及び血中 Phe 濃度に及ぼす影響を評価するために予定している試験である。
- 165-504 試験［妊娠中及び授乳中に PALYNZIQ®（BMN 165）の曝露を受けた母体、胎児及び乳児の転帰を評価する国際多施設共同試験］は、BMN 165 の曝露を受けた妊娠中の PKU 患者及びその胎児（乳児）の転帰を更に評価するために計画している観察試験である。

2.7.3.1.3　臨床開発での投与レジメンの設定根拠

BMN 165 の開発中に、抗薬物抗体（ADA）反応が BMN 165 の安全性、薬物動態（PK）及び有効性に及ぼす影響に関して蓄積された知見に基づき投与レジメンを変更した。初期の単回及び反復投与試験（PAL-001、PAL-002 及び PAL-004 試験）で得られた経験を基に投与レジメンを改善し、後期の臨床試験（165-205、165-301 及び 165-302 試験）では導入／漸増／維持投与レジメンを用いた。

BMN 165 の投与レジメン開発の指針を以下に示す。

- 時間を掛けて漸増することで免疫応答の成熟を待ち、急性の安全性イベントを最小限に抑える。
- Phe 濃度低下が得られる最小有効量を用いると同時に、無効量への曝露を最小限に抑える。
- 神経認知症状及び神経精神症状を最適に改善するため、患者の忍容性、血中 Phe 濃度並びに食事由来タンパク質及び Phe の摂取量に基づき、維持用量を個別に設定する。

2.7.3.1.3.1　背景

忍容性と血中 Phe 濃度低下に基づき漸増を行う導入／漸増／維持投与レジメンを用いることで、過敏症 AE を最小限に抑えながら有効性が得られる最小用量を個別に特定することができる。導入／漸増／維持投与レジメンの有効性及び安全性は第 2 相 165-205 試験で初めて評価し、その後第 3 相 165-301 及び 165-302 試験でこれらを確認した。これに基づき米国の添付文書の用法・用量及び日本で実施中の 165-305 試験の投与方法を設定した。

臨床試験の結果から、BMN 165 の単回及び反復投与後の PK と血中 Phe 濃度反応との間に直接的な関係が示された。さらに、BMN 165 の血漿からの主な消失機序が免疫介在性のクリアランスであることから、ADA 反応は BMN 165 の PK に意義のある影響を及ぼした。導入期／漸増期や投与開始後早期（6 か月未満）は BMN 165 の用量が低く、血漿からの薬物消失が大きいことに加えて早期抗体反応がピークに達する時期とも重なることから、血漿中 BMN 165 濃度は低かった。投与開始後 6 か月より後では、免疫応答が成熟し、用量が増加するに伴い、血漿中 BMN 165 濃度が上昇し安定化することで血中 Phe 濃度が大幅に低下した。

BMN 165 臨床開発プログラムを通して、抗体反応及びその結果生じる免疫介在性薬物消失の程度は被験者間でのばらつきが大きかった。BMN 165 の血漿からの主な消失機序が免疫介在性のクリアランスであったことから、免疫応答の強さは血中 Phe 濃度が十分に低下するために必要な用量に影響を及ぼした。通常、抗体価が高い被験者では、免疫介在性の薬物消失を克服して十分な血中 Phe 濃度低下を得るためには、維持期でより高用量の投与が必要となる。

BMN 165 は維持用量を連日投与する長期投与の薬剤として開発したことから、個々の患者（又は介護者）は BMN 165 の適切な投与に関する訓練（アナフィラキシーを含むアレルギー反応の徴候に気づく方法やアレルギー反応が発現した場合の対処方法）を受ける必要があった。そのため、165-205 及び 165-301 試験では、被験者（又は被験者が指名した介護者）は登録後に自宅での治験薬の自己投与、並びにアレルギー反応の徴候に気づく方法及び反応が発現した場合の対処方法に関する訓練を受けた。165-305 試験では、被験者（又は介護者）が治験薬を自己投与できることが実証できた場合に自宅での治験薬投与を可能とした。そのため、少なくとも最初の 3 回の治験薬投与（1、2 及び 3 週時）は、治験実施医療機関の治験スタッフの観察下で被験者（又は介護者）が行った。さらに 165-305 試験の最初の 6 か月間は、治験薬の投与中及び投与後 1 時間以上にわたり訓練を受けたオブザーバーが立ち会う必要があった。このオブザーバーは、アナフィラキシーの徴候や症状の認識、アドレナリンの使用及び緊急治療支援の要請に関する訓練を受けていた。アナフィラキシー及び急性全身性過敏症反応の用語の定義に関する詳細は 2.7.4.2.3.2.2 に示した。

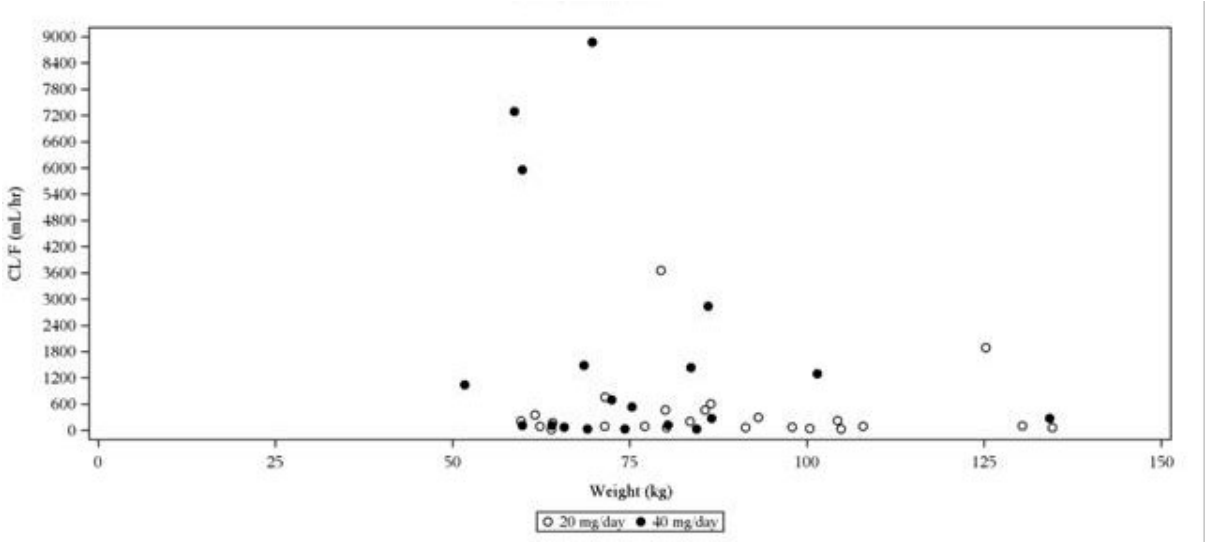
これまでに、臨床試験下で反復投与を受けた 341 例（曝露量は 1000 人年超に相当）では、被験者及びオブザーバーの訓練、オブザーバーの利用並びに前投薬の投与により、アナフィラキシーを含む過敏症 AE の発現リスクの低減に成功している。この結果から、BMN 165 の投与に際しては十分な訓練を行うとともに治験実施医療機関で投与を開始し、その後自宅での投与に切り替える方法が支持される。

2.7.3.1.3.2　臨床開発中に体重に基づく用量から固定用量に変更した根拠

BMN 165 臨床開発の早期に実施した第 1 相単回投与 1 試験（PAL-001 試験：0.001～0.1 mg/kg）及び第 2 相反復投与 2 試験（PAL-002 試験：0.001～5.0 mg/kg を週 1 回、PAL-004 試験：0.1～0.4 mg/kg/日を週 5 日）では体重に基づく用量を用いた。この第 2 相 2 試験では、PKU 患者に BMN 165 を反復皮下投与したときに時間依存性の PK が認められた。単回投与後の PK

と比較して、反復投与後には血漿中 BMN 165 トラフ濃度が検出不能又は低値であったことから、多くの被験者でクリアランスが大幅に増加したと考えられた。このクリアランスの増加は抗体の発現と時間的に一致することから、血漿からの薬物消失には免疫が介在する可能性が示唆された。抗体反応が高い被験者では全般的に BMN 165 の消失が早いために血漿中濃度が低く、免疫応答の強さが被験者間で一定ではないため BMN 165 の PK では被験者間変動が大きかった。また、体重は BMN 165 の PK に意義のある影響を及ぼさないと考えられた［第 3 相試験前に探索的解析を行い、165-302 試験の結果でも確認された（図 2.7.3.1.3.2.1）］。

図 2.7.3.1.3.2.1　体重がパート 3 の 5～6 週時の CL/F（PFS 製剤）に及ぼす影響に関するプロット（165-302 試験：パート 3 の PK 解析対象集団、パート 2 のデータ）



CL/F：見かけのクリアランス、PK：薬物動態、PFS：充填済み注射器
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Figure 14.2.7.13

体重に基づく用量と固定用量の換算表を表 2.7.3.1.3.2.1 に示す。

表 2.7.3.1.3.2.1 体重に基づく用量と固定用量の換算表

体重に基づく用量（mg/kg）	固定用量に換算した用量（mg）
0.03	2.5
0.06	5
0.12	10
0.25	20
0.5	40
1.0	75
2.0	150
3.0	225
4.0	300
5.0	375

2.7.3.1.3.3 開始用量を週 1 回 2.5 mg の固定用量に設定した根拠

週 1 回 2.5 mg の開始用量は 165-205 試験で初めて用い、その後 165-301 試験でも用いた。この開始用量は 0.03 mg/kg/週に相当するが、この 0.03 mg/kg/週は第 1 相単回投与 PK 試験（PAL-001 試験）及び第 2 相反復投与試験（PAL-002 試験）を含む BMN 165 の早期臨床試験で評価され、BMN 165 の投与歴のない被験者での忍容性は良好であった。いずれの試験でも、この開始用量では有効性反応が認められなかったが、これを用いることで 165-205 及び 165-301 試験で示されたとおり過敏症 AE を最小限に抑えながら有効量への安全な導入及び漸増が可能となった。

2.7.3.1.3.4 165-205 及び 165-301 試験の投与レジメン（週あたりの投与頻度、漸増までの期間、漸増ステップ）の設定根拠

第 2 相試験（PAL-002 及び PAL-004 試験）で得られた知見に基づき、開始用量 2.5 mg の週 1 回投与を 4 週間（導入）行った後、用量及び投与頻度を徐々に増やす（漸増）方法を採用した。

PAL-002 試験では 0.001、0.003、0.01、0.03 及び 0.1 mg/kg の週 1 回投与を行い、忍容性は許容可能であったが、平均血中 Phe 濃度の低下は得られなかった。成人の平均体重 70 kg の場合、体重に基づく週あたりの用量はそれぞれ 0.07、0.21、0.7、2.1 及び 7 mg/週に換算される。PAL-002 試験は BMN 165 を反復投与したときの血中 Phe 濃度に対する有効性を評価した 2 パートからなる試験であった。パート 1 では固定用量の BMN 165（0.001～0.1 mg/kg/週）を 8 週間投与した。パート 2 では BMN 165 を更に 8 週間投与し、血中 Phe 濃度 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 の用量及び投与頻度の増加を可能とした。しかし、PAL-002 試験の結果、週あたりの投与量が少ない BMN 165 の投与方法では忍容性は許容可能であったが、十分な血中 Phe 濃度低下には至らなかった。PAL-002 試験で血中 Phe 濃度低下が

得られなかった理由は、開始用量が低かったこと及び ADA による薬物の消失によると推測された。

2 番目に実施した第 2 相 PAL-004 試験では、より高用量を週あたり 5 日間投与した。当初、開始用量を 0.4 mg/kg/日としたが、その後治験実施計画書を改訂し、開始用量の範囲を 0.001～0.4 mg/kg/日（週あたり 5 日間）に変更した。成人の平均体重 70 kg の場合、体重に基づく 1 日あたりの用量は 0.07～28 mg/日に換算される。この投与レジメンにより、速やかかつ十分な平均血中 Phe 濃度低下が得られたが、治験薬投与開始から約 2 週間後に過敏症反応が発現して BMN 165 の減量及び投与中断に至ったために、大部分の被験者では血中 Phe 濃度の低下は持続しなかった［PAL-004 試験 CSR（5.3.5.2.2）7.4 項及び 8.2.3.5 項］。

これらの第 2 相臨床試験データから、抗ポリエチレングリコール（PEG）及び抗フェニルアラニンアンモニアリアーゼ（PAL）免疫グロブリン（Ig）M 抗体価が最高値に達する投与後早期に免疫介在性の過敏症 AE の発現を減少させるためには、低い開始用量かつ少ない投与頻度で BMN 165 投与を開始する必要があることが示唆された。

そのため、追加で第 2 相試験（165-205 試験）を実施し、過敏症 AE の発現割合及び重症度が管理可能である一方、早期に血中 Phe 濃度低下の有効性が得られる投与レジメンを探索した。165-205 試験では、PAL-002 及び PAL-004 試験で用いた投与レジメンを一部取り入れた導入／漸増／維持投与レジメン（表 2.7.3.1.3.4.1）を評価した。この 165-205 試験の投与レジメンは、2.5 mg/週（0.03 mg/kg/週に相当；表 2.7.3.1.3.2.1）と低い週あたり用量で投与を開始し、漸増期に血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 以下に低下するまで用量［最大 75 mg/日（375 mg/週）］及び投与頻度（最大 5 日/週）を漸増した（PAL-004 試験と同様の投与レジメン）。さらに、165-205 試験の用量漸増ステップでは、有害事象の発現状況に応じて用量及び投与頻度を減らすことが可能であった。

表 2.7.3.1.3.4.1　165-205 試験の導入／漸増／維持投与レジメン

期	投与期間	週あたりの固定用量（mg）	週あたりの投与回数	1 回あたりの用量（mg）
導入期	4～8 週間	2.5	1	2.5
漸増期 [b]	最短 4 週間	5	1	5
		10	1	10
		20	2 [a]	10
		40	4	10
		75	5	15
維持期 [b]	8～15 週間	75	5	15

a：追加の安全性評価のため、用量 20 mg を連日投与は行わないように推奨した（20 mg/週を投与する場合は 1 日以上の休薬期間を設けることとした）。
b：血中 Phe 濃度低下の目標値（600 µmol/L 以下）に到達するために必要な場合は、漸増期及び維持期の投与量を最大 75 mg/日（375 mg/週）まで増量可とした。

165-205 試験の導入／漸増／維持投与レジメンでは、許容可能な忍容性を認めつつ十分な血中 Phe 濃度の低下が得られた。

免疫応答の成熟までに時間を要することから、有効性が認められる高用量の BMN 165 を投与する前に、過敏症反応の発現を最小限に抑えるために導入／漸増投与レジメンを用いて BMN 165 を投与する必要があった。過敏症反応は、早期免疫応答（抗 PEG 及び抗 PAL IgM）がピークに達し、補体が最も活性化する時期と一致して導入／漸増期（投与開始後 6 か月以内）に高頻度で認められた。抗 PEG 抗体反応の低下とそれに伴う補体活性化の減少によって示される免疫応答の成熟は、全般的に BMN 165 の投与開始から約 6～9 か月で認められ、同時期に過敏症反応の発現頻度にも低下がみられた。

165-205 試験の導入／漸増／維持投与レジメンに基づき、165-301 試験の導入／漸増／維持投与レジメン（表 2.7.3.1.3.4.2）を設定した。165-301 試験の 5～40 mg/週の漸増スケジュールは、165-205 試験の漸増方法と同様の設定とした。165-205 試験と 165-301 試験では、目標とした維持用量の投与頻度が異なることから、165-301 試験のその次の漸増用量（週あたりの総投与量 70 mg/週：10 mg/日を週に 7 日投与）は 165-205 試験（週あたりの総投与量 75 mg/週：15 mg/日を週に 5 日投与）と異なっていたが、週あたりの総投与量は同程度であった。165-205 試験での漸増後の維持用量は、Phe 濃度反応に基づき最大 375 mg/週（75 mg/日を週に 5 日投与）まで増量可能であった。165-301 試験の維持用量は、無作為化割付用量に基づき 140 又は 280 mg/週（20 又は 40 mg/日を週に 7 日投与）であった。

表 2.7.3.1.3.4.2　165-301 試験の導入／漸増／維持投与レジメン

期	期間	週あたりの固定用量（mg）	週あたりの投与回数	1 回あたりの用量（mg）
導入期	4 週間	2.5[a]	1	2.5
		2.5[a]	1	2.5
		2.5	1	2.5
		2.5	1	2.5
漸増期	最長 30 週間	5	2[b]	2.5
		10	1	10
		20	2[b]	10
		40	4	10
		70	7	10
		140[c]（20 mg/日）	7	20
		280[c]（40 mg/日）	7	40
維持期	最短 2 週間	140 又は 280	7	20 又は 40

a：少なくとも最初の 2 回の自己投与は治験実施医療機関で実施した。
b：連日投与は行わないように推奨した（つまり、可能な場合は、2 回の投与の間は 1 日以上空けることとした）。
c：最短で約 26 週時、最長 36 週時まで無作為化割付用量（20 又は 40 mg/日）の投与を継続した。

2.7.3.1.3.5　165-205、165-301 及び 165-302 試験の維持用量

165-205 試験では、BMN 165 投与後の各被験者の血中 Phe 濃度低下反応に応じて個別に用量を漸増した。維持用量は、血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 以下に低下し、その低下が 4 週間以上維持された最初の用量とした。維持期に移行した 11 例の週あたりの投与量の平均値（SD）は 122.8（106.26）mg であり、これは 24.6 mg/日の週 5 日投与に相当した［165-205 試験 CSR（5.3.5.2.3）12.1 項］。

165-301 試験では、維持用量として 20 又は 40 mg/日のいずれかを投与する群に被験者を 1:1 の比で無作為に割り付けた。この維持用量は PAL-001、PAL-002、PAL-004、165-205 及び PAL-003 試験を含む第 1 相及び第 2 相試験での各被験者の反応結果に基づくものであり、また大部分の被験者で十分な血中 Phe 濃度低下が得られることが見込まれることから設定した。165-301 試験では、58.2%（152/261 例）と意義のある割合の被験者が 20%以上の血中 Phe 濃度低下を達成した。また、血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 以下に低下した被験者の割合は、20 及び 40 mg/日投与群でそれぞれ 34.4%（45/131 例）及び 46.9%（61/130 例）であり、同様に 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）であった（2.7.3.3.6.2.2）。

さらに、165-302 試験のパート 3B 及びパート 4 では、3 種類の含有量（2.5 mg/0.5 mL、10 mg/0.5 mL 及び 20 mg/mL）の PFS 製剤を用いて BMN 165 を投与したときの有効性、安全性及び PK を評価した。VS 製剤から市販予定製剤である PFS 製剤に変更されたことで、165-302 試験パート 4 の維持用量は最大 60 mg/日（420 mg/週）に追加変更された。

165-205 及び 165-301 試験の増量基準

血中 Phe 濃度 600 µmol/L 以下への低下を増量判断の指針とし、臨床的に意義のある治療目標と考えた。臨床的に意義のある血中 Phe 濃度低下を 600 µmol/L 以下とした根拠は、血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 以下に低下することで IQ 並びに神経学的及び行動学的症状などの臨床転帰の改善が認められるとの文献レビューに基づいている（Burgard 1999、Azen 1996、Fonnesbeck 2013、Fitzgerald 2000）。

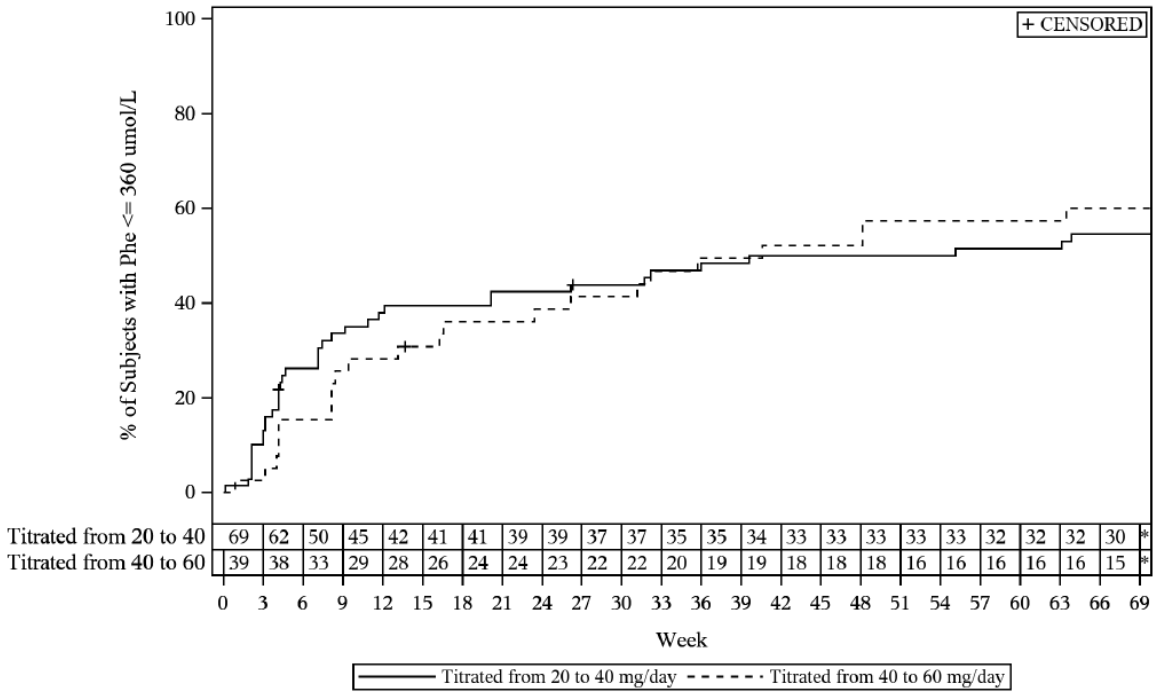
最大用量 60 mg/日

欧州では初回承認時に最大 60 mg/日までの用量が承認された。米国では米国食品医薬品局（FDA）により 2018 年の初回承認時に最大 40 mg/日までの用量が承認され、2020 年 10 月の申請で最大 60 mg/日までの用量の使用拡大が承認された。

臨床試験での血中 Phe 濃度低下の達成は、用量並びに ADA 反応の強さと時間経過及びその結果生じる BMN 165 の免疫介在性のクリアランスへの影響と関連がある。免疫応答の程度は被験者間でばらつきが大きく、これは被験者間の内因性免疫応答の差を反映している。全般的に抗体価が高い被験者では免疫介在性クリアランスの増加により血漿中 BMN 165 トラフ濃度が低かった。そのため、抗体価が高い被験者では全般的に免疫介在性の薬物消失を克服して血中 Phe 濃度低下を達成するために、より高用量の投与を必要とした。導入期／漸増期及び投与後早期（最初の 6 か月間）は BMN 165 の免疫介在性クリアランスが大きいが BMN 165 の用量は低い

ため、抗体価の高い被験者では血中 Phe 濃度の低下がわずかであった。6 か月超の投与継続によって BMN 165 が有効量まで増量されると、ADA 抗体価の高い被験者を含むほとんどの被験者で血中 Phe 濃度低下が持続した。第 3 相試験で 20 mg/日の BMN 165 投与を受けたものの血中 Phe 濃度が 360 µmol/L 以下に低下しなかった被験者でも、用量調整が可能となった第 3 相試験の継続投与期（165-302 試験のパート 4）で 40 又は 60 mg/日のより高い用量を投与することで、血中 Phe 濃度が 360 µmol/L 以下に低下することが示された（図 2.7.3.1.3.5.1）。同様の傾向は血中 Phe 濃度 600 µmol/L 以下への低下に関しても認められた。これらの結果から、BMN 165 の免疫介在性クリアランスは克服可能であり増量によって飽和することが示された。

図 2.7.3.1.3.5.1　パート 4 での増量開始から血中 Phe 濃度が 360 µmol/L 以下に低下するまでの期間のカプランマイヤー曲線（165-302 試験の全被験者）

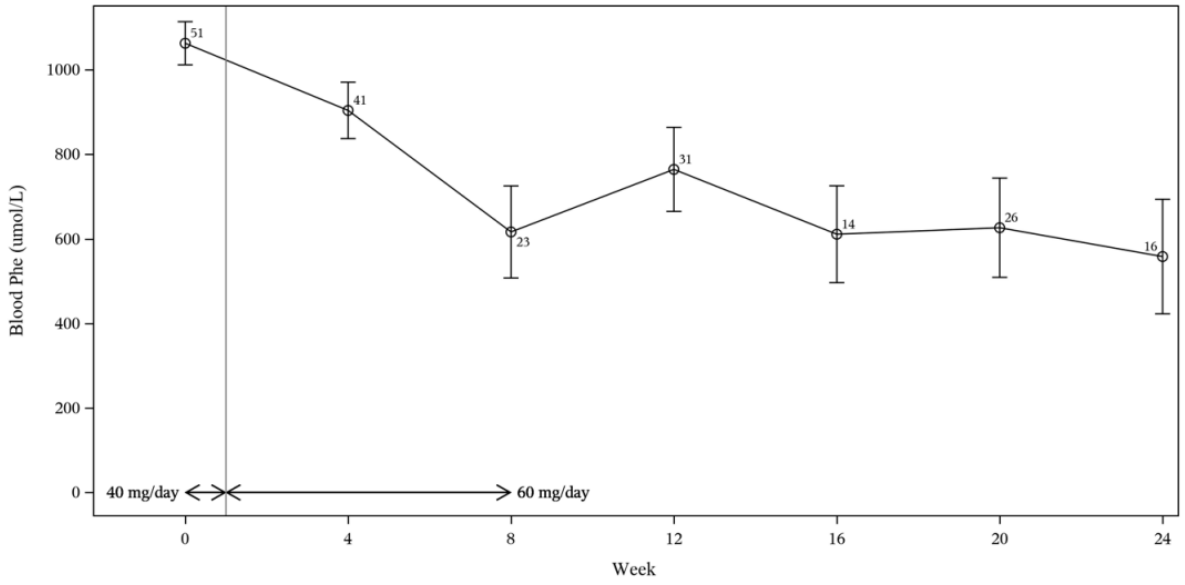


*図中の数値は被験者数を示す。
Titrated from 20 to 40：最初に 20 mg/日投与群に無作為化割り付けされた被験者のうち、80%以上の遵守率で連続して 4 週間以上 40 mg/日の投与を受けた被験者を解析に含めた。
Titrated from 40 to 60：80%以上の遵守率で連続して 4 週間以上 60 mg/日の投与を受けた被験者を解析に含めた。
有害事象、死亡、医師の判断又は被験者の同意撤回により試験又は治験薬投与を早期に中止した被験者については、血中 Phe 濃度評価＋1 日の最長試験日で打ち切った。
その他の理由により試験又は治験薬投与を早期に中止した被験者又はデータカットオフ時点で試験を継続中の被験者については、被験者の最後の Phe 濃度評価日時点で打ち切った。
親試験ベースラインを用いて 20%の Phe 濃度低下を計算した。
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Figure 14.2.8.1.229

165-302 試験のパート 4 では、40 から 60 mg/日への増量後に血中 Phe 濃度の更なる低下が認められた。連続して 4 週間以上 60 mg/日の投与を受け、治験薬投与の遵守率が 80%以上であった被験者の血中 Phe 濃度の経時的推移を図 2.7.3.1.3.5.2 に示す。この血中 Phe 濃度の更なる低下に

より、360 µmol/L 未満の血中 Phe 濃度を達成した被験者の割合が増加した（図 2.7.3.1.3.5.1）。これらのデータは、一部の被験者では十分な血中 Phe 濃度低下を達成するために 60 mg/日の用量が必要であることを示している。

図 2.7.3.1.3.5.2　パート 4 での 40 から 60 mg/日への増量と血中フェニルアラニン濃度の平均値のプロット（165-302 試験の全被験者）



本試験及び先行試験で計 52 週間以上にわたって BMN 165 投与を受け、40 mg/日投与が 8 週間以上となる被験者は、治験依頼者のメディカルモニターと協議の上で治験責任医師の判断によりパート 4 で 60 mg/日まで増量可とした。80%以上の遵守率で連続して 4 週間以上 60 mg/日の投与を受けた被験者を含めた。
増量前にパート 4 で収集した最後の 2 回の評価可能な血中 Phe 濃度の平均値をベースライン値として要約した。CSR のデータカットオフ時点で、パート 4 期間中の被験者数にばらつきがあるが、これは各時点で評価可能なデータを有する被験者数のばらつきによる（評価を受けなかった、早期に試験を中止した又はデータが欠測している被験者は除外した）。
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Figure 14.2.8.3.31

安全性プロファイルに臨床的に意義のある影響を及ぼすことなく、60 mg/日の投与によって血中 Phe 濃度低下が得られた。2.7.4 の表 2.7.4.2.1.1.5 に、導入／漸増／維持投与レジメンを用いて投与した全ての被験者の安全性データ（有害事象の発現時又は発現前直近の用量別の有害事象）を要約した。得られたデータから、用量が高いほど曝露量で調整した有害事象の発現率は低いことが示された。低用量（発現時又は発現前直近の用量）と高い有害事象発現率との関係は、BMN 165 に対する早期免疫応答のピーク時期、また過敏症 AE（有害事象全体の大部分を占める）が高頻度に発現する時期と一致する導入期及び漸増期に低用量が投与されていることに起因するものと考えられる（2.7.4.2.1.1）。

2.7.3.1.3.6　165-305 試験の投与レジメン

国内第 3 相試験（165-305 試験）の投与レジメンは、パート 1 では 165-301 及び 165-302 試験と比較できるように、パート 2 では市販後の実臨床下で日本人患者に推奨される用法・用量と同じように設定した。そのため、165-305 試験では 165-301 試験と同様の漸増スケジュール（表 2.7.3.1.3.6.1）を用いた。165-305 試験のパート 2 の用量は最大 60 mg/日（420 mg/週）まで増量可とし、有効性、安全性及び忍容性を評価した。

表 2.7.3.1.3.6.1　165-305 試験の導入／漸増／維持投与レジメン

期	期間	用量 (mg)	週あたりの投与回数	週あたりの総用量(mg)	次の増量までの最短投与期間（週）
導入期	4 週間	2.5	1	2.5	4[a]
漸増期	5 週間以上	2.5	2	5	1[a]
		10	1	10	1[a]
		10	2	20	1[a]
		10	4	40	1[a]
		10	7	70	1[a]
維持期	パート 1 は 52 週間、パート 2 は最長 156 週間	20	7	140	24
		40	7	280	16
		60[b]	7	420	

a：被験者の忍容性に応じて、各用量漸増前に追加期間が必要になる場合がある。
b：継続期間（パート 2）に限り、用量 60 mg/日を実施してよい。
最初の 3 回の治験薬投与（1、2 及び 3 週時）は治験実施医療機関で行った。被験者（又は介護者）が自宅で治験薬を投与する資格を得るためには、治験薬を注射する能力を実証することが求められた。漸増期の週あたりの用量が 70 mg に到達した後は、投与頻度を 1 日 1 回の連日投与に増やすことが可能であった。安全性評価及び血中 Phe 濃度から妥当と判断される場合は、1 週間に 1 段階ずつ増量した。
出典：165-305 試験中間 CSR（5.3.5.2.6）Table 8.5.6.1

165-305 試験で用いた用量は、いずれも 165-301 及び 165-302 試験で評価されている。これまでに第 3 相試験で得られた知見に基づき、165-305 試験では治験薬の投与レジメン及び食事に以下の変更を加えた。

1. 用量設定の個別化

   165-305 試験では、米国や欧州の承認用法・用量と同様に、BMN 165 投与時の血中 Phe 濃度の反応性に基づき用量を調整した。

   全ての臨床試験で、BMN 165 濃度と血中 Phe 濃度低下との間にはシグモイド型の相関関係が認められ、血漿中 BMN 165 濃度が高いほどベースラインからの血中 Phe 濃度の低下が大きかった。免疫応答が強い被験者では免疫介在性の薬物消失が大きく、それによって BMN 165 濃度が低くなった。BMN 165 に対する免疫応答の程度は被験者間でのばらつきが大きく、BMN 165 の PK も被験者間でのばらつきが大きかった。そのため 165-305 試験では、最小有効量で確実に血中 Phe 濃度が維持できるように BMN 165 投与後の各被験者での血中 Phe 濃度低下反応に基づき、個別に用量を調整した。

2. 20 mg/日から 40 mg/日への増量の必要性
165-305 試験では、40 mg/日に増量する前に 20 mg/日の BMN 165 を 24 週間投与することとした。この漸増方法の変更は、海外第 3 相試験から得られた有効性、安全性及び免疫原性に関する検討結果に基づいた。20 mg/日を 24 週間投与することにより、40 mg/日への増量前に免疫応答の安定化及びそれによる BMN 165 の免疫介在性クリアランスの安定化が得られた。さらに海外第 3 相試験では、20 mg/日の用量で十分な血中 Phe 濃度低下が得られた被験者の大部分は、20 mg/日の投与開始後 24 週以内に血中 Phe 濃度低下が達成された。そのため、被験者が 20 mg/日の用量で十分な血中 Phe 濃度低下を達成できるかを評価するために、20 mg/日の投与期間を 24 週間とすることは適切であり、これにより確実に被験者が最小有効量で血中 Phe 濃度の低下を維持できるようにした。

3. 血中 Phe 濃度の上限値の設定
165-305 試験では、血中 Phe 濃度が 360 µmol/L を超えている場合、20 mg/日投与の忍容性に基づき、用量を 20 mg/日から 40 mg/日に増量するよう治験責任医師に求めた。また、パート 2 でも血中 Phe 濃度が 360 µmol/L を超えている場合には、40 mg/日から 60 mg/日への増量を考慮するよう治験責任医師に求めている。
165-302 試験のパート 4（非盲検継続投与）では、以前に 20 mg/日の投与を受けていた被験者の用量を忍容性に基づき 40 mg/日に増量した。165-305 試験では、被験者が確実に最小有効量で血中 Phe 濃度低下を維持できるよう、血中 Phe 濃度及び忍容性に基づく増量指針を設けた。血中 Phe 濃度 360 µmol/L は PKU 患者以外の集団の基準値上限（80 µmol/L）よりも高いものの、文献レビューに基づき選択した。成人での血中 Phe 濃度の治療目標値は地域により異なるものの、文献から血中 Phe 濃度低下と臨床転帰の改善との関連性が支持されている（Bilder 2017）。このように 165-305 試験では、血中 Phe 濃度が 360 µmol/L 以下になった時の BMN 165 の有効性及び安全性を評価できるよう、血中 Phe 濃度が 360 µmol/L を上回っている場合には 40 mg/日への増量を、またパート 2 では 60 mg/日への増量を考慮するよう治験責任医師に推奨している。
さらに、日本の臨床ガイドラインが 2019 年に改訂され、目標血中 Phe 濃度の上限値が「600 µmol/L」から「360 µmol/L」に変更された（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）。このガイドラインの改訂からも 165-305 試験の目標 Phe 濃度として 360 µmol/L 以下が支持される。

4. 40 mg/日から 60 mg/日への増量規定
165-305 試験のパート 2 では、BMN 165 を 1 年間以上（そのうち、40 mg/日を 16 週間以上）投与しても血中 Phe 濃度が 360 µmol/L を上回っている場合、治験責任医師の判断で 40 mg/日から 60 mg/日への増量が可能である。米国／欧州で承認されている最大用量も 60 mg/日である。60 mg/日に増量することで、BMN 165 投与で臨床的ベネフィットが得られる可能性のある被験者数を最大限に増やすことができる。また、16 週間以上の 40 mg/日投与を増量の要件とすることで、安全性リスクを増大させることなく最小有効量の投与が可能となる。

5. 食事規定

165-305 試験のパート 2 では、血中 Phe 濃度が 360 µmol/L 以下の場合に食事の変更が可能である（パート 1 では血中 Phe 濃度が 30 µmol/L 以下の場合に変更可能）。一方、165-301 及び 165-302 試験では、試験期間を通して食事（医療食品由来及び自然食品由来のタンパク質摂取量）を一定に保つよう被験者に求めた。米国では、BMN 165 の添付文書で、投与期間中、医師が患者の食事からのタンパク質及び Phe の摂取量を監視し、血中 Phe 濃度に基づき、必要に応じてこれらの摂取量を調整することとしている。厳格な Phe 摂取制限を伴う医学的栄養療法（MNT）は慢性腎疾患の一因となる可能性があるとともに、肥満、骨病変及び心疾患などの PKU 患者の様々な健康アウトカムの悪化を引き起こす又はその一因となる可能性がある（Hennermann 2013、Enns 2010、Moseley 2002、Macleod 2010）。165-305 試験のパート 2 にて食事の変更を許容することで、パート 1 の主要評価項目（血中 Phe 濃度の変化量）に引き続き、その後のパート 2 での食事の変更が安全性及び有効性に及ぼす影響を評価することが可能となる。

2.7.3.2　有効性評価項目

2.7.3.2.1　主要な有効性評価項目

BMN 165 臨床開発プログラムでの主要な有効性評価項目を試験別に表 2.7.3.2.1.1 に示す。一部の有効性評価項目は全ての臨床試験で共通であった。血中 Phe 濃度の変化は BMN 165 の全ての臨床試験で評価した。不注意症状及び気分症状の変化は 165-301、165-302 及び 165-305 試験（165-305 試験は不注意症状のみ）で評価し、評価ツールとして 165-301 及び 165-302 試験では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）及び気分プロフィール検査（POMS）（観察者評価型、自己評価型）を用い、165-305 試験では ADHD-RS-IV のみを用いた。認知機能の変化は、165-303 試験（第 3 相サブスタディ）及び 165-305 試験でケンブリッジ神経心理学的自動検査バッテリー（CANTAB）を用いて評価した。

表 2.7.3.2.1.1　BMN 165 の臨床試験で評価した有効性評価項目の概要（完了及び継続中の試験 [a]）

	第 1 相	第 2 相				第 3 相			
主要な有効性評価項目	PAL-001	PAL-002	PAL-004	165-205	継続 PAL-003	親試験 165-301	継続 165-302	サブスタディ 165-303	国内 165-305
血中 Phe 濃度	X	X	X	X	X	X	X	NA	X
不注意症状 [b]	NA	NA	NA	NA	NA	X	X	NA	X
気分症状 [c]	NA	NA	NA	NA	NA	X	X	NA	NA
実行機能	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	X	X

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、NA：該当せず（評価なし）、Phe：フェニルアラニン、PKU：フェニルケトン尿症、POMS：気分プロフィール検査
a：全ての試験で最終 CSR 又は中間 CSR を作成済みである。
b：ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアを用いた評価は 165-301 試験の治験実施計画書初版に含まれた。

c：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。
出典：PAL-001 試験治験実施計画書 改訂第 3 版、PAL-002 試験治験実施計画書 改訂第 4 版、PAL-004 試験治験実施計画書 改訂第 2 版、165-205 試験治験実施計画書、PAL-003 試験治験実施計画書 改訂第 8 版、165-301 試験治験実施計画書 改訂第 2 版、165-302 試験治験実施計画書 改訂第 4 版、165-303 試験治験実施計画書、165-305 試験治験実施計画書 改訂第 2 版

2.7.3.2.1.1　血中フェニルアラニン濃度

血中 Phe 濃度の上昇は PKU 患者でのフェニルアラニン水酸化酵素欠損の直接的な結果であることから、血中 Phe 濃度の変化量を BMN 165 の全ての臨床試験の主要有効性評価項目に選択した。さらに、血中 Phe 濃度は疾患コントロールの評価に用いられる確立した臨床マーカーであり、血中 Phe 濃度を低下させることが PKU 患者の治療の基礎である。米国臨床遺伝・ゲノム学会の PKU 診療ガイドラインでは、目標血中 Phe 濃度を 120～360 µmol/L の範囲内とした生涯にわたる治療が米国（Vockley 2014）及び日本（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）で推奨されている。

BMN 165 の投与期間中は、1 日あたりのタンパク質摂取量を一定に保つよう被験者に求めた。有効性評価に交絡する可能性のある因子を制御するために、タンパク質摂取量が一定に遵守されているかを試験期間中にモニタリングすることは重要である。BMN 165 投与による血中 Phe 濃度低下にタンパク質摂取量が影響を及ぼすかを評価するために感度分析を実施した。

2.7.3.2.1.2　不注意症状及び気分症状（165-301、165-302 及び 165-305 試験で評価）

FDA からのフィードバック（2013 年 1 月 29 日）を受けて、PKU 成人患者において血中 Phe 濃度の変化が臨床的に重要であることを裏付けるために、当時継続中であった第 3 相試験（165-301 及び 165-302 試験）の副次有効性評価項目として ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコア並びに POMS で評価する不注意症状及び気分症状の変化を追加した。さらに、FDA からの追加のフィードバック（2014 年 9 月 30 日）に基づき、POMS を PKU 患者に関連する項目に絞って PKU 用に改変した POMS（PKU-POMS）を開発した。ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコア、POMS 及び PKU-POMS は、いずれも PKU 成人患者の認知及び行動のアウトカムをとらえる際の頑健性を評価するためバリデートされた（Bilder 2016、Quinn and Jain 2019）。18 歳以上の PKU 患者に対するこれらのバリデートされたツール［不注意症状を評価する ADHD-RS-IV 不注意下位尺度並びに PKU-POMS 総合気分障害指標（TMD）及び PKU-POMS 錯乱下位尺度］を用いることでスコアの信頼性及び反応性が支持された。ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアについては、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）。POMS 及び PKU-POMS については、POMS TMD、PKU-POMS TMD 及び PKU-POMS 錯乱下位尺度スコアの CID はそれぞれ 15.94、6.63 及び 1.33 と推定されている（Quinn and Jain 2019）。副次有効性評価

項目である不注意症状及び気分症状の評価ツールに関する追加情報（評価ツールの説明を含む）は、165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）7.5.2.2 項に示した。

165-305 試験では ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアを探索的有効性評価項目に含め、注意力の変化を評価した［165-305 試験中間 CSR（5.3.5.2.6）8.6.3.3.2 項］。

ISE（5.3.5.3.2）で評価した 5 つの副次有効性評価項目の概要を表 2.7.3.2.1.2 に示す。

表 2.7.3.2.1.2　不注意症状及び気分症状に関する有効性評価項目の概要
（第 3 相 165-301、165-302 及び 165-305 試験で評価）

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 試験、165-302 試験
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 試験、165-302 試験、165-305 試験
PKU-POMS 錯乱下位尺度スコア [b]	自己評価型：165-301 試験、165-302 試験
PKU-POMS TMD[b]	自己評価型：165-301 試験、165-302 試験
POMS TMD[b]	自己評価型：165-301 試験、165-302 試験

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。

ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコア及び POMS スコアの評価は、BMN 165 を初めて投与する 165-301 試験で実施し、165-302 試験でも継続した。なお、ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアを用いた不注意症状の評価は、165-301 試験の治験実施計画書初版から含まれており、165-302 試験でも継続した。そのため、親試験ベースライン及びベースライン後のデータはいずれもこの第 3 相の 2 試験から得られた。POMS を用いた気分症状の評価は 165-301 試験の治験実施計画書初版には含まれず、改訂第 1 版で追加され、165-302 試験では治験実施計画書初版から含まれた。そのため、一部の被験者では親試験ベースラインの POMS スコアが得られなかった。

2.7.3.2.2　実行機能（165-303 及び 165-305 試験で評価）

コンピューターベースの実行機能評価の追加に関する FDA からのフィードバックに基づき、PKU 成人患者に関係のある実行機能ドメインに対する血中 Phe 濃度の影響を探索するサブスタディを実施した。この実行機能ドメインは、165-303 試験で CANTAB を用いて評価した。165-

302 試験のパート 2（無作為化治療中止試験）に参加中の 9 例を、並行して 165-303 試験に登録した。注意の持続評価のための高速視覚情報処理（RVP）、抑制機能評価のためのストップシグナルタスク（SST）及びワーキングメモリとストラテジー使用課題のための空間ワーキングメモリ（SWM）を、これら 3 つのタスクに特有の各測定項目とともに事前に定義した。165-303 試験では、注意、活力レベル、疲労感、混乱、悲しみ、怒り及び緊張に対する自己知覚を評価する書式検査である Subject Global Assessment（SGA）も実施した。CANTAB に関する追加情報は、165-303 試験 CSR（5.3.5.1.2）9.5.1 項に示した。

国内 165-305 試験では、CANTAB から選択した 3 つのタスク（RVP、SWM 及び SST）を用いて実行機能を評価した［165-305 試験中間 CSR（5.3.5.2.6）8.6.2.3 項］。

2.7.3.2.3　統計手法

ISE の統計解析は BMN 165 臨床開発プログラムに含まれる試験の統合解析で構成され、様々な試験のグループ分類に関しては ISE の統計解析計画書（SAP）（5.3.5.3.2）及び Supplemental SAP for Pegvaliase Global Dossier（5.3.5.3.6）に示した。また、個々の試験の統計解析は各試験の CSR に示した。

2.7.3.2.3.1　個々の試験の統計解析

個々の試験の統計解析の詳細は、各試験の CSR Appendix 16.1.9 の SAP に示した。

第 3 相ピボタル試験である 165-302 試験で BMN 165 群とプラセボ群の有効性を比較した結果は、パート 2（無作為化治療中止試験）の修正 intent-to-treat（mITT）解析集団のデータに基づく（2.7.3.3.7）。165-302 試験のパート 2 の統計手法を以下に要約し、詳細は 165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）7.7.2.2.1 項に示した。

165-302 試験の主要解析対象集団は mITT 解析集団であった。mITT 解析集団は、無作為化割付用量（20 又は 40 mg/日）に到達し、165-301 試験（又は、BMN 165 投与を開始した第 2 相試験）のベースラインから血中 Phe 濃度の平均値が 20%以上低下した被験者（直近の連続する 2 回の血中 Phe 濃度の評価に基づく）と定義した。

有効性の主要解析では、20 又は 40 mg/日の BMN 165 投与を継続する群（実薬群）に無作為化割付けされた被験者と、対応するプラセボを投与する群（プラセボ群）に無作為化割り付けされた被験者とを比較した。パート 2 の 2 つのプラセボ群間の差を検定するため（統合可能かの検定）に、反復測定混合モデル（MMRM）を用いて、20 mg/日プラセボ群と 40 mg/日プラセボ群のパート 2 の 8 週時における血中 Phe 濃度のベースラインからの変化量を比較した。パート 2 の結果から統合は適切でないと判断されたため、有効性の主要解析として統合実薬群（BMN 165 20 mg/日投与群及び 40mg/日投与群）と 20 mg/日プラセボ群との比較及び統合実薬群と 40 mg/日プラセボ群との比較を個別に行った。

主要解析として、mITT 解析集団でのパート 2 の 8 週時における血中 Phe 濃度のベースラインからの変化量を、MMRM を用いて統合実薬群と 20 mg/日プラセボ群及び統合実薬群と 40 mg/日プラセボ群とで比較した。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。多重性の調整には Hochberg の方法を用いた。具体的には、統合実薬群と 20 mg/日プラセボ群及び統合実薬群と 40 mg/日プラセボ群との比較で、いずれの比較結果も P 値が 0.05 未満又はいずれか一方の比較結果の P 値が 0.025 未満であり、その比較結果が統合実薬群で良好であった場合に、本試験で有効性が示されたと判断した。ベースラインの血中 Phe 濃度は、パート 2 の Day 1 の投与時又は投与前に 165-302 試験で収集した最後の血中 Phe 濃度測定値と定義した。血中 Phe 濃度については、統合実薬群と統合プラセボ群との比較も行った。

mITT 解析集団の主要有効性評価項目については、欠測値の補完に多重代入法及び最後に観測された値で補完する方法（LOCF 法）を用いた感度分析を実施した。さらに、1 日あたりのタンパク質摂取量が主要有効性評価項目に及ぼす影響を、共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて評価した。

165-305 試験の統計手法の概要を以下に要約し、詳細は 165-305 試験中間 CSR（5.3.5.2.6）の 8.9 項に示した。

本申請資料に含めた中間 CSR には、全ての登録被験者が 52 週のパート 1 を完了した時点で実施した中間解析の結果を示した。52 週時に達した被験者又はデータカットオフ日より前に早期中止した全ての被験者データを解析に含めた。長期継続投与期間のデータは含めなかった。

連続変数及びカテゴリ変数を記述的に要約した。特に記載のない限り、信頼区間（CI）は全て両側 95% CI とした。スクリーニング時及びパート 1 の Day 1 に採取した血中 Phe 濃度の平均値をベースラインの血中 Phe 濃度と定義した。評価に用いたその他全ての評価項目のベースライン値は導入期の Day 1 に収集した値を用いた。Day 1 の評価結果がない場合は Day 1 前直近の評価結果を用いた。

収集した有効性データは、全ての被験者について以下の用量カテゴリ別に要約した。

- 10 mg/日未満
- 10～20 mg/日未満
- 20～40 mg/日未満
- 40～60 mg/日未満
- 60 mg/日以上

用量カテゴリは、(i) 評価時点、若しくは (ii) 有害事象発現時又は併用薬の使用時点、又はその直前の用量のいずれかを反映している。

主要有効性評価項目（パート 1 の 52 週時の血中 Phe 濃度の親試験ベースラインからの変化量）の解析は、全ての登録被験者が 165-305 試験のパート 1 を完了又は中止した時点で実施し

た。有効性解析対象集団のうち、52 週間の投与を完了し、52 週時の血中 Phe 濃度が得られた被験者を 52 週時有効性評価可能集団と定義し、評価に用いた。

副次有効性評価項目（血中 Phe 濃度の経時的変化に関連）として、各評価時点及び 52 週時までに血中 Phe 濃度が 20%以上低下、600 µmol/L 以下に低下、360 µmol/L 以下に低下、又は 120 µmol/L 以下に低下した被験者の割合、さらに血中 Phe 濃度のベースラインからの変化量及び変化率を要約した。また、パート 1 の 52 週時までに血中 Phe 濃度が 30 µmol/L 未満に低下した被験者の割合及び連続する 2 回の血中 Phe 濃度が 30 µmol/L 未満となった被験者の割合を要約した。血中 Phe 濃度が初めて 600 µmol/L 以下に低下するまでの期間をカプランマイヤー生存曲線手法により図示した。

2.7.3.2.3.2 臨床的有効性の統計解析の概要

本臨床的有効性概要では、BMN 165 投与歴のない被験者に BMN 165 を初めて投与した試験（PAL-002、PAL-004、165-205 又は 165-301 試験）を親試験と定義した。全ての BMN 165 臨床試験の血中 Phe 濃度の解析結果は、全般的に反復投与試験に登録された全ての被験者（MD 集団と定義）については個々の親試験の結果を並列で示し、導入／漸増／維持投与レジメンの試験に登録された全ての被験者［導入／漸増／維持（I/T/M）集団と定義］については統合した結果を示した。

- 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、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。
- 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が含まれた。有効性解析の結果は、親試験ごとの結果も横並びで示した。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。
- 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について親試験 165-301 試験集団を用いて実施した。

2.7.3.2.3.3 主要有効性評価項目

本概要の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。経時的な血中 Phe 濃度に関して以下を要約した。

- BMN 165 の反復投与を受けた被験者については、反復投与試験間での有効性の一貫性を評価するため、親試験別に要約した。
- 統合 I/T/M 集団には、海外で承認された用法・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（親試験：165-205 及び 165-301 試験、継続試験：PAL-003 及び 165-302 試験）を含めた。国内 165-305 試験の中間データを統合 I/T/M 集団のデータと定性的に比較した。

第 2 相及び第 3 相試験全体の来院スケジュールは様々であったことから、規定の来院時点別の統合解析は行わず、神経認知症状の評価項目を除き、親試験ベースラインを起点として 1 か月間隔で要約した。神経認知症状の評価項目ではデータの収集頻度が低かったため、親試験ベースラインを起点として 3 か月間隔で要約した。

各評価時点での用量区分別（20 mg/日未満、20～40 mg/日未満、40～60 mg/日未満、60 mg/日以上）の有効性解析も実施した。用量区分別の解析では、様々な投与頻度を設定した（つまり連日投与レジメン以外で投与した試験もある。2.7.3.1.1 参照）第 2 相試験のデータを統合できるように用量範囲で評価した。

特定の時点の血中 Phe 濃度並びにベースラインからの変化量及び変化率の要約統計量を算出した。経時的な平均血中 Phe 濃度を推定するため、LOCF 法による欠測値の補完及び MMRM モデルを用いた感度分析を実施した。BMN 165 投与を早期に中止した被験者又は親試験を完了したが継続試験に登録されなかった被験者を考慮し、血中 Phe 濃度の感度分析として LOCF 法を適用した。

カプランマイヤー法を用いて、規定の血中 Phe 濃度低下の目標値（連続する 2 回の測定値の平均でベースラインから 20%以上低下、600 µmol/L 以下に低下、360 µmol/L 以下に低下又は 120 µmol/L 以下に低下）を達成するまでの期間を解析した。なお、解析は親試験ごと及び統合 I/T/M 集団に対して実施した。追加した血中 Phe 濃度低下の目標値であるベースラインから 30%以上の低下及び 50%以上の低下についても評価した。

さらに、総タンパク質摂取量（3 日間の食事日誌に基づく医療用食品由来と自然食品由来のタンパク質摂取量の合計と定義）と血中 Phe 濃度の経時的変化を図示し、タンパク質摂取量と血中 Phe 濃度との関係を評価した。

2.7.3.2.3.4　副次有効性評価項目

不注意症状及び気分症状の副次有効性評価項目はそれぞれ ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコア及び POMS スコアを用いて評価し、165-301 試験で BMN 165 投与を開始した被験者に対してのみ、165-301 及び 165-302 試験において解析した。165-305 試験では、ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアを用いて不注意症状を評価した。

5 つの副次有効性評価項目（表 2.7.3.2.1.2）について、用量区分別（20 mg/日未満、20～40 mg/日未満、40～60 mg/日未満、60 mg/日以上）及び全体の経時的推移（親試験ベースラインからの変化量を含む）を要約した。

さらに、不注意症状及び気分症状のスコアと血中 Phe 濃度の経時的変化の平均値をプロット図で示し、各副次有効性評価項目と血中 Phe 濃度との関係を評価した。

BMN 165 投与を早期に中止した被験者又は親試験を完了したが継続試験に登録されなかった被験者を考慮し、血中 Phe 濃度の感度分析として LOCF 法を適用した。

第 3 相臨床試験のデータに基づく推奨投与レジメンを支持する ISE 統計解析に関する詳細は、ISE SAP（5.3.5.3.2）及び Supplemental SAP for Pegvaliase Global Dossier（5.3.5.3.6）に示した。

2.7.3.3　個々の試験結果の要約

全ての臨床試験を以下に要約する。試験の要約には、試験デザインの特徴、被験者の内訳、ベースライン特性及び有効性の結果の要約を含む。海外で実施した試験の対象集団及び有効性の結果に関する追加情報をそれぞれ 2.7.3.4.1 及び 2.7.3.4.2 に示す。日本人を対象とした 165-305 試験と米国で実施した海外試験の対象集団及び有効性の結果の比較を 2.7.3.5 に示す。各試験の詳細は個々の CSR に示す。

BMN 165 の有効性は、第 3 相ピボタル試験である 165-302 試験のプラセボを対照としたパート 2（8 週間の無作為化治療中止試験）から得られたデータによって支持された。このパート 2 から得られた有効性の結果を 2.7.3.3.7 に要約し、詳細な考察は 165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）の 9.4.1.3 項に示した。また、BMN 165 の長期有効性は 2 つの有効性解析対照集団（I/T/M 集団及び MD 集団）を用いた解析結果によって支持された。I/T/M 集団及び MD 集団の統合解析の結果は 2.7.3.4.2 に示す。

2.7.3.3.1　PAL-001 試験

PAL-001 試験から得られた結果の詳細は PAL-001 試験の CSR（5.3.3.2.1）に示す。

2.7.3.3.1.1　重要な試験デザインの特徴

PAL-001 試験は第 1 相のヒト初回投与試験であり、16～50 歳の PKU 患者（スクリーニング時の血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 以上かつ過去 36 か月間の平均血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 以上）を対象に BMN 165 を 0.001、0.003、0.01、0.03、0.1、0.3 及び 1.0 mg/kg の用量の順に単回投与したときの安全性及び忍容性を評価した（同一被験者での反復投与なし）。さらに、PK 及び薬力学（PD）（BMN 165 の単回投与が血中 Phe 濃度に与える影響）を評価した。

BMN 165 を単回皮下投与し、43 日間（6 週間）経過観察した。7 つの BMN 165 用量コホートが計画され、それぞれのコホートに各 5 例を順次登録した。ただし、コホート 5（0.1 mg/kg）で BMN 165 の有効性が示され、その時点で試験が終了したため、コホート 6（0.3 mg/kg）及びコホート 7（1.0 mg/kg）に被験者は登録されなかった。

2.7.3.3.1.2　主要な結果

計 25 例を登録し、5 つの用量コホートに 5 例ずつ割り付けた。25 例全例が BMN 165 の単回投与を受けて試験を完了した。治験薬は皮下投与用であったが、2 例（8.0%）では治験実施医療機関の医療従事者により筋肉内注射された。

本試験の被験者集団の平均年齢（SD）は 28.4（7.4）歳、ベースライン時（Day 1 の治験薬投与前）の血中 Phe 濃度の平均値（SD）は 1310.21（405.22）µmol/L であり、一般の PKU 患者集団を反映していた。

試験の結果、コホート 5（0.1 mg/kg）でのみ単回投与後の Day 4～Day 11 の血中 Phe 濃度の平均値が約 600 µmol/L に低下した。

2.7.3.3.1.3　PAL-001 試験の結論

第 1 相の PAL-001 試験では、25 例に 0.001、0.003、0.01、0.03 又は 0.1 mg/kg の用量で BMN 165 を単回投与し、BMN 165 の安全性及び忍容性が認められた（2.7.6.2.2.7）。抗体検査の結果からは、免疫応答と BMN 165 用量又は有害事象の種類との関連性は示されなかった［Integrated Summary of Immunogenicity（ISI）（5.3.5.3.3）4.2.1.1 項、4.2.7 項］。11 例に免疫応答が疑われる有害事象が発現したが、残りの 14 例には同様の有害事象は発現しなかった。全体として、用量 0.1 mg/kg の BMN 165 投与は血中 Phe 濃度の平均値を低下させるのに有効であった。

2.7.3.3.2　PAL-002 試験

PAL-002 試験から得られた結果の詳細は PAL-002 試験の CSR（5.3.5.2.1）に示す。

2.7.3.3.2.1　重要な試験デザインの特徴

PAL-002 試験は、PKU 患者に BMN 165 を反復投与したときの有効性、安全性及び忍容性、抗体反応並びに PK プロファイルを評価した 2 パートからなる第 2 相非盲検試験であった。有効性は血中 Phe 濃度を指標として評価した。

本試験では BMN 165 を計 16 週間投与した。パート 1 では固定用量の BMN 165 を 8 週間投与し、その後、パート 2 に移行して可変用量の BMN 165 を更に 8 週間投与した。パート 1 では複

数の開始用量（週あたり）を評価した［なお、開始用量は本試験及び並行して実施された第 2 相試験（PAL-003 及び PAL-004）に登録した被験者の安全性及び有効性のレビュー評価に基づき調整した］。パート 2 では、血中 Phe 濃度 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 を増量可とした。

2.7.3.3.2.2　主要な結果

本試験には計 40 例を登録した。開始用量群別の被験者の内訳を表 2.7.3.3.2.2.1 に示す。

表 2.7.3.3.2.2.1　被験者の内訳（PAL-002 試験：全登録被験者）

	BMN 165 開始用量					
	0.001 mg/kg/週	0.003 mg/kg/週	0.01 mg/kg/週	0.03 mg/kg/週	0.1[a] mg/kg/週	全体
登録被験者	7	9	13	1	10	40
BMN 165 投与	7 (100.0%)	9 (100.0%)	13 (100.0%)	1 (100.0%)	10 (100.0%)	40 (100.0%)
試験完了	7 (100.0%)	8 (88.9%)[b]	12 (92.3%)	0	10 (100.0%)[b]	37 (92.5%)
試験中止	0	1 (11.1%)	1 (7.7%)	1 (100.0%)	0	3 (7.5%)

PEG：ポリエチレングリコール、rAvPAL-PEG：PEG 化組換えフェニルアラニンアンモニアリアーゼ
a：治験薬は rAvPAL-PEG-1 又は rAvPAL-PEG-2 が投与された。
b：1 例は有害事象のために治験薬投与を早期に中止したが、試験完了まで来院時の評価を継続した。
出典：PAL-002 試験 CSR（5.3.5.2.1）Table 14.1.1、Table 14.1.2、Listing 16.2.7.4.1

全体の BMN 165 の週あたりの投与量の平均値（SD）は 0.139（0.1392）mg/kg/週で、投与期間の平均値（SD）は 14.675（1.5799）週であった。

試験の結果に影響を及ぼす可能性のある人口統計学的特性又はベースライン特性の差は認められなかった。

BMN 165 を最初の 8 週間は固定用量で投与し、次の 8 週間は個別に増量して投与した。その結果、16 週間の試験期間を通して血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 未満に低下することはなかった。

2.7.3.3.2.3　PAL-002 試験の結論

本試験の結果から、BMN 165 の開始用量（0.1 mg/kg 以下）及び投与頻度（週 1 回）は 600 µmol/L 未満への血中 Phe 濃度低下を達成するのに最適ではないことが示唆された。本試験では安全性の理由から開始用量を低く設定したため、この結果は予期できないものではなかった。

BMN 165 を 0.001～0.1 mg/kg/週で投与開始した後、被験者ごとに増量したときの忍容性は良好であった。

大多数の被験者に PAL タンパク質及び PEG の一部に対する IgM 及び IgG 抗体が発現したが、抗体価及び抗体陽性率の高さと各被験者の過敏症 AE 発現件数の増加との間に明らかな関連性は認められなかった［ISI（5.3.5.3.3）4.2.1.2 項、4.2.7 項］。

本試験の結果は、BMN 165 の第 2 相臨床開発プログラムにおける投与レジメンの設定に有用であった。

2.7.3.3.3　PAL-004 試験

PAL-004 試験から得られた結果の詳細は PAL-004 試験の CSR（5.3.5.2.2）に示す。

2.7.3.3.3.1　重要な試験デザインの特徴

PAL-004 試験は、PKU 患者に BMN 165 を連日皮下投与したときの安全性、忍容性及び有効性を評価した 16 週間の第 2 相、多施設共同、非盲検試験であった。なお、本試験では治験薬を 1 週間のうち 5 日間投与することを「連日投与」と定義した。

本試験では、様々な開始用量の連日投与レジメンを評価した。各投与レジメンの開始用量及び被験者数は、本試験及び並行して実施された他の第 2 相試験（PAL-002 及び PAL-003 試験）に登録した被験者の安全性及び有効性のレビュー結果に基づき調整した。安全性及び有効性に応じて用量及び投与頻度を調整した。BMN 165 を 13 週間連日投与した後、3 週間の追跡調査を実施した。

2.7.3.3.3.2　主要な結果

本試験には計 16 例を登録し、様々な用量の BMN 165 を連日投与した。15 例（93.8%）が治験実施計画書に規定されたとおりに治験薬の投与を完了した。1 例は重篤な有害事象のため BMN 165 投与を早期に中止した。

16 例での BMN 165 の週あたりの投与量の平均値は 0.486 mg/kg（範囲：0.09～1.14 mg/kg）であり、投与期間の平均値は 11.455 週であった。

被験者の平均年齢は 32.2 歳であった。全体的にベースラインのボディマス指数（BMI）は高く、平均値は 29.456 kg/m^2 で、6 例（37.5%）が 30 kg/m^2 以上であった。ベースラインの血中 Phe 濃度の平均値（SD）は 1482.1（363.46）µmol/L と高く、また、本試験開始時の血中 Phe 濃度の範囲は 968～2214 µmol/L と広く、疾患重症度が多様な一般の PKU 患者集団を反映していた。

全体として、本試験に用いた BMN 165 の連日投与レジメンでは、600 µmol/L 以下の血中 Phe 濃度が試験期間を通して維持されることはなかった。試験早期にベースラインからの最大低下

が認められ、2 週時の血中 Phe 濃度の平均値（SD）は 553.0（563.52）µmol/L、ベースラインからの平均変化量（SD）は−929.1（691.14）µmol/L であった。その後、大部分の被験者（11 例、68.8%）に有害事象が発現して BMN 165 の投与が中断又は減量されたことに伴い、血中 Phe 濃度の平均値はベースラインと同程度まで上昇した。4 週時の血中 Phe 濃度の平均値（SD）は 1209.8（532.24）µmol/L で、このタイミングは過敏症 AE 発現までの期間［平均値（SD）：29.7（21.29）日］とおおむね一致していた。血中 Phe 濃度の平均値は 5〜7 週時にかけて上昇したまま推移した。

2.7.3.3.3.3　PAL-004 試験の結論

本試験では、開始用量 0.001〜0.400 mg/kg/日で BMN 165 投与を開始した 16 例で早期に速やか、かつ十分な血中 Phe 濃度低下が得られた。しかし、各被験者の連日投与レジメンに従って BMN 165 を投与した結果、多くの過敏症 AE が発現した（2.7.6.4.2.9）。過敏症 AE の発現率が最も高かったのは 2 週時であった。このように過敏症 AE が多く発現したことから、2 週時に認められた血中 Phe 濃度の低下を維持又は同レベルにまで低下させるために BMN 165 を増量することは安全ではないと考えた。過敏症 AE への対応として、大多数の被験者（11 例、68.8%）が試験期間中の複数の時点で BMN 165 の投与を中断又は減量した。全ての被験者に過敏症 AE が発現したが、グレード 3 以上の有害事象は認められず、重篤な有害事象の発現は 1 件のみであった。ほとんどの被験者が試験完了まで BMN 165 の連日投与を継続した。過敏症 AE は投与開始から 2 週間後に最も多く発現したことから、これらの反応は IgM 免疫複合体の形成及び関連する補体の活性化に起因すると仮定された。

本試験の結果を踏まえ、第 3 相試験では十分な血中 Phe 濃度低下を導く緩徐な用量漸増期とその後に用量維持期を設ける投与レジメン（導入／漸増／維持投与レジメン）を設定した。この投与レジメンは本申請で提案する投与方法と同様である。

2.7.3.3.4　165-205 試験

165-205 試験から得られた結果の詳細は 165-205 試験の CSR（5.3.5.2.3）に示す。

2.7.3.3.4.1　重要な試験デザインの特徴

165-205 試験は、PKU 患者に BMN 165 を投与したときの安全で有効な投与レジメンを特定することを目的とした第 2 相、多施設共同、非盲検試験であった。本試験では、導入期及び漸増期を設定した BMN 165 の投与レジメンを用いることで、過敏症 AE の発現割合及び重症度を管理しながら、早期に安定した血中 Phe 濃度低下が得られるか否かを評価した。BMN 165 を 24 週間投与した後、1 週間の追跡調査を行った。

BMN 165 の投与は導入期から開始し、漸増期を経て維持期に移行した（表 2.7.3.3.4.1.1）。被験者を BMN 165 の免疫原性に徐々にさらすため、導入期に治療用量以下の 2.5 mg/週（固定用

量）から開始した。導入期の後、過敏症 AE の発現を最小限に抑えながら、血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 以下に低下するまで用量を漸増した［最大：75 mg/日（375 mg/週）］。血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 以下に低下し、4 週間以上維持することができた用量を治療用量（目標用量と定義）とした。

表 2.7.3.3.4.1.1　投与概要（165-205 試験）

期	投与期間	投与レジメン
導入期	4～8 週間	固定用量 2.5 mg/週
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 以下に維持した投与量

導入期の各被験者の安全性評価は、治験責任医師の協力を得て治験依頼者のメディカルモニターが実施した。重度の過敏症の徴候又は症状（重度の進行性全身発疹、関節炎又は 38.9 °C 以上の発熱）を発現した場合、導入期の投与レジメンを継続するか、過敏症の徴候及び症状が回復するまで減量（治験責任医師及び治験依頼者双方の合意が必要）することとした。重度の過敏症 AE が発現しなかった場合、血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 以下に低下したまま 4 週間以上維持されるまで漸増した（漸増期）。目標血中 Phe 濃度に到達した被験者は、試験完了まで目標用量の投与レジメンを継続した（維持期）。

1 回の投与量及び週あたりの合計の投与量を含む推奨用量を表 2.7.3.3.4.1.2 に示した。

表 2.7.3.3.4.1.2　投与量（165-205 試験）

期	週あたりの固定用量（mg）	週あたりの投与量（mL）	週あたりの投与回数	1 回あたりの用量（mg）	1 回あたりの投与量（mL）
導入期	2.5	0.17	1	2.5	0.17
漸増期［最大：75 mg/日 [b]（375 mg/週）］	5	0.33	1	5	0.33
	10	0.67	1	10	0.67
	20	1.33	2[a]	10	0.67
	40	2.67	4	10	0.67
	75	5	5	15	1.0
維持期 [b]	75	5	5	15	1.0

a：安全性のための追加措置として、用量 20 mg の連日投与を行わないように推奨した（20 mg/週を投与する場合は 1 日以上の休薬期間を設けることとした）。
b：血中 Phe 濃度低下（600 µmol/L 以下）に到達するために必要な場合は、漸増期及び維持期の投与量を最大 75 mg/日（375 mg/週）まで増量可とした。

2.7.3.3.4.2 主要な結果

計 24 例を登録し、治験実施計画書に従って導入期及び漸増期に BMN 165 を投与した。24 例全例が試験を完了し、多くの被験者（22 例、91.7%）が治験実施計画書の規定どおりに治験薬の投与を完了した。2 例は有害事象のため BMN 165 の投与を早期に中止した。

24 週間の投与期間に 11 例が目標用量（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 週間以上維持することができた最初の用量）に到達し、BMN 165 の維持期に移行した。24 例での導入期の BMN 165 の週あたりの投与量の平均値は 3.1 mg/週であり、投与期間の平均値は 3.4 週間であった。漸増期に移行した 24 例の週あたりの投与量の平均値は 79.9 mg/週であり、投与期間の平均値は 14.4 週間であった。維持期に移行した 11 例の週あたりの投与量の平均値は 122.8 mg/週であり、投与期間の平均値は 9.4 週間であった。

目標用量に到達した被験者の BMN 165 の週あたりの投与量の平均値（SD）は 64.7（45.52） mg/週であり、目標用量に到達しなかった被験者［89.4（74.88）mg/週］と比較して低かった。

被験者の平均年齢は 29.25 歳であった。全体のベースラインの BMI 及び血中 Phe 濃度の平均値（SD）はいずれも高く、それぞれ 26.6（6.44）kg/m^2 及び 1168.8（290.98）µmol/L であった。ベースライン BMI の平均値（SD）は、目標用量に到達しなかった被験者［29.4（7.10）kg/m^2］と比較して目標用量に到達した被験者［23.6（4.11）kg/m^2］で低かった。ベースラインの血中 Phe 濃度の平均値は、目標用量に到達した被験者［1134.8（348.31） µmol/L］と目標用量に到達しなかった被験者［1197.5（243.38）µmol/L］で同程度であった。

ベースラインのタンパク質摂取量の平均値（SD）は、目標用量に到達しなかった被験者［71.3（34.37）g］と比較して目標用量に到達した被験者［59.7（23.28）g］で低かった。ベースラインの食事由来 Phe 摂取量の平均値（SD）も同様に、目標用量に到達しなかった被験者［1884.4（113.33）mg］と比較して、目標用量に到達した被験者［1354.9（954.16）mg］で低かった。

導入期及び漸増期の投与レジメンに従って BMN 165 を投与したとき、24 例中 11 例（45.8%）では用量調節することなく 4 週間以上にわたって血中 Phe 濃度を 600 µmol/L 以下に維持できた。目標用量に到達した 11 例のうち、9 例では試験完了時まで血中 Phe 濃度を 600 µmol/L 以下に維持できた。

24 週間の投与期間終了までに、全体の血中 Phe 濃度の平均値（SD）は 617.6（529.28）µmol/L に低下した。ベースラインからの変化量及び変化率の平均値（SD）はそれぞれ−551.2（558.38） µmol/L 及び−46.2%（42.77%）であった。

目標用量に到達した 11 例での到達までの BMN 165 投与期間の平均値（SD）は 105.09（36.75）日であり、投与量の平均値は 26.36 mg/日であった。しかし、目標用量に到達するまでの期間は被験者によって異なり BMN 165 の投与量や投与頻度にばらつきがあった。

目標用量に到達した 11 例では血中 Phe 濃度が低下して食事由来 Phe の摂取量は増加した。目標用量に到達しなかった 13 例では血中 Phe 濃度は比較的変化せず、食事由来 Phe 摂取量は増加した。

2.7.3.3.4.3　165-205 試験の結論

165-205 試験は PAL-002 及び PAL-004 試験の結果に基づきデザインを決定した。BMN 165 を低用量で導入した後に漸増期に増量するデザインの本試験では、24 例中 11 例（45.8%）で血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 以下に低下し、用量調整なく 4 週間以上にわたって血中 Phe 濃度を 600 µmol/L 以下に維持できた（目標用量）。目標用量に到達した 11 例のうち、9 例では試験完了時まで血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 以下に低下したまま推移した。血中 Phe 濃度の変化は血漿中 BMN 165 トラフ濃度と一致しており、目標用量に到達しなかった 13 例では血漿中 BMN 165 トラフ濃度は低値又は検出不能であった。また、試験完了時まで血中 Phe 濃度を 600 µmol/L 以下に維持できた 9 例では血漿中 BMN 165 トラフ濃度は高かった。

本試験で BMN 165 を低用量で導入開始し、漸増投与した結果、良好な忍容性が認められた。注射部位反応（ISR）関連事象（22 例、91.7%）及び過敏症 AE（22 例、91.7%）はよくみられた事象であった。中でも、過敏症 AE は最も多くみられた有害事象であり、臨床的にも重要であった（2.7.6.5.2.9）。発現した過敏症 AE の多くは BMN 165 用量を増量した漸増期に発現し、10 週時に最も多く発現した（14.4%）。167 件の過敏症 AE のうち、120 件が漸増期に発現した。BMN 165 投与開始から過敏症 AE 発現までの平均日数（SD）は、目標用量に到達した被験者［69.9（38.16）日］と到達しなかった被験者［63.9（39.21）日］で同程度であった。しかし、過敏症 AE の発現は、目標用量に到達した被験者（9 例、81.8%）と比較して、到達しなかった被験者（13 例、100.0%）で多かった。

本試験のデータより、ADA が BMN 165 の有効性に影響を及ぼす可能性があることが示唆された。全体として、目標用量に到達した被験者のうち、中和抗体（NAb）陽性となった被験者はいなかった。目標用量に到達した被験者では抗 PEG IgG 抗体価の平均値、抗 PEG IgM 陽性割合及び抗 PAL IgG 抗体価の平均値は低く、抗 PAL IgM の発現は遅かった［ISI（5.3.5.3.3）4.2.1.4 項］。

本第 2 相試験の結果から、BMN 165 投与に対する反応にはばらつきがあることが示され、一部の被験者では他の被験者よりも低用量の BMN 165 で速やかに血中 Phe 濃度の低下が得られた。試験中に目標用量に到達しなかった被験者では、到達した被験者と比較して免疫反応が強く認められる傾向があった。

本試験の結果に基づき、BMN 165 の第 3 相試験での導入及び漸増投与レジメンを規定した。

2.7.3.3.5　PAL-003 試験

PAL-003 試験から得られた結果の詳細は PAL-003 試験の CSR（5.3.5.2.4）に示す。

2.7.3.3.5.1 重要な試験デザインの特徴

PAL-003 試験は、BMN 165 の第 2 相試験（PAL-002、PAL-004 又は 165-205 試験）に参加した最大 100 例の PKU 患者を対象とした長期継続試験である。BMN 165 の用量は先行する BMN 165 試験の第 2 相試験（親試験）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）とし、最大用量は 375 mg/週とした。

本試験には先行する親試験を完了した被験者を登録した。親試験から投与を中断することなく本試験に登録された被験者は、親試験での投与レジメンを継続するか、より高用量で本試験の投与を開始した。親試験から本試験に移行する際に投与が中断された被験者では、治験依頼者のメディカルモニターが開始用量を決定した。本試験では、60～600 µmol/L の血中 Phe 濃度を達成又は維持するために、必要に応じて各被験者の BMN 165 の用量を調整した。BMN 165 の用量は個別に決定することとし、被験者の体重に基づく用量又は固定用量とした。

初回投与は治験実施医療機関で行い、被験者にはアドレナリン注射器 2 本を渡してアドレナリン注射器 1 本を常時携帯するように指導した（治験実施計画書 改訂第 6 版）。皮下注射のトレーニングを受け、他の要件も満たした被験者は治験責任医師及び治験依頼者のメディカルモニターが許可した場合に自宅での自己投与が可能となった。

個々の被験者の用量は本試験の Day 1 から調整可能であった。試験期間中は、被験者に発現した有害事象のプロファイルや得られた血中 Phe 濃度に応じて用量の調整が可能であった。

試験期間中は安定した食事を摂取してタンパク質摂取量を一定に維持することとした。タンパク質摂取量の変更は治験責任医師が決定し、治験責任医師の監督下で行った。タンパク質摂取量の変化をモニタリングするために、被験者は配布された食事日誌に記録して治験スタッフが毎月レビューした。

安全性については試験全体を通して評価した。有害事象の重症度は米国国立がん研究所 有害事象共通用語規準（NCI CTCAE）Version 4.03 に従って評価した。治験依頼者に加えて、データモニタリング委員会（DMC）が本試験の安全性をモニタリングした。DMC は治験依頼者に対する顧問として機能する独立した委員会であった。

2.7.3.3.5.2 主要な結果

2.7.3.3.5.2.1 被験者の内訳

親試験で BMN 165 投与を受けた 80 例中 68 例が PAL-003 試験に登録され、治験実施計画書に従って BMN 165 が投与された。68 例中 33 例は PAL-002 試験、15 例は PAL-004 試験、20 例は 165-205 試験より登録された。80 例中 12 例は PAL-003 試験に登録されなかった（PAL-002 試験 7 例、PAL-004 試験 1 例、165-205 試験 4 例）。本試験の全登録被験者（68 例）を安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団に含め、67 例（98.5%）を PK 解析対象集団に含めた（1 例は PK データがなかったため PK 解析対象集団に含めなかった）。本試験を完了した被験者は 46 例（67.6%）であり、22 例（32.4%）は試験を中止した。主な試験の中止理由は、被験者による同

意撤回（11 例）、医師の判断（5 例）、追跡不能（3 例）、有害事象（2 例）及びその他（1 例）であった。試験期間中、3 例（4.4%）が有害事象のために治験薬の投与を中止し、そのうち 2 例が試験も中止した。

全登録被験者（68 例）の登録時の平均年齢（SD）は 28.31（8.66）歳であり、68 例のうち 65 例（95.6%）が 18 歳以上であった。40 例（58.8%）が女性、28 例（41.2%）が男性であった。

大多数の被験者は、本試験への登録時点で血中 Phe 濃度の低下を達成していなかった。PAL-003 試験のベースライン血中 Phe 濃度の範囲は 1.0～2196.0 µmol/L であり、平均値（SD）は 1022.4（530.39）µmol/L であった。また、ベースラインの 1 日あたりのタンパク質摂取量の範囲は 16.0～138.3 g であり、平均値（SD）は 66.4（30.97）g であった。

2.7.3.3.5.2.2 曝露状況

本試験に登録された 68 例での本試験期間中の 1 日あたりの平均投与量（SD）は 26.02（17.62）mg/日（範囲：3.63～105.32 mg/日）であった。また、1 日あたりの平均投与量（SD）が 20 mg/日未満であった被験者は 28 例（41.2%）、20～40 mg/日未満は 24 例（35.3%）、40～60 mg/日未満は 15 例（22.1%）、60 mg/日以上は 1 例（1.5%）であった。週あたりの平均投与日数は 4.51 日（範囲：1～6.87 日）であった。

試験全体の平均投与期間（SD）は 221.19（136.84）週（約 4.3 年）であり、範囲は 4.14～472.14 週（約 1 か月～9.1 年）であった。被験者の約 73%（50/68 例）が 2 年以上投与を受け、50%（34/68 例）が 4 年以上投与を受けた。1 例が 9 年以上投与を受けた。本試験期間中の総曝露量は 288.3 人年であった。

2.7.3.3.5.2.3 有効性の結果

本試験は長期継続試験であり、治験薬投与前（親試験ベースライン）からの有効性を解析するために、本試験の有効性解析対象集団には親試験のデータ（80 例）も含めた。

血中 Phe 濃度の平均値（SD）は、親試験ベースラインの 1302.4（351.50）µmol/L から 48 週時（初回投与時からの累積）には 541.6（515.51）µmol/L まで低下し、親試験ベースラインからの平均変化量（SD）は−796.3（561.62）µmol/L であった。これは血中 Phe 濃度の平均値（SD）が親試験ベースラインに対して 48 週後に 58.9%（39.00%）低下したことを示した。72 週時（BMN 165 を約 1.4 年投与）の平均変化率（SD）は−62.8%（35.50%）であった。第 2 相試験全体での血中 Phe 濃度の平均値（SD）は、96、144 及び 216 週時でそれぞれ 502.4（491.62）、476.1（514.33）及び 535.4（542.48）µmol/L であった。血中 Phe 濃度のベースラインからの平均変化率（SD）は、96、144 及び 216 週時でそれぞれ−64.2%（33.20%）、−64.6%（38.92%）及び−63.6%（35.10%）であった。240 週時（BMN 165 を約 4.6 年投与）（30 例）の血中 Phe 濃度の平均値（SD）は 370.8（434.46）µmol/L、親試験ベースラインからの平均変化率（SD）は−73.4%（28.41%）であり、BMN 165 投与による血中 Phe 濃度に対する低下効果の持続性が示された。

この効果は長期（約 336 週：6.5 年）にわたって認められたが、336 週時以降は被験者数が少なくなり（12 例未満）、平均血中 Phe 濃度のばらつきが大きくなった。

LOCF 法を用いて感度分析を行ったところ、血中 Phe 濃度の平均値（SD）は親試験のベースラインの 1302.4（351.50）µmol/L から 48 週時には 643.8（541.56）µmol/L まで低下し、親試験ベースラインからの平均変化率（SD）は−48.5%（44.07%）であった。72 週時の平均変化率（SD）は−51.3%（42.89%）であった。LOCF 法を用いて補完した第 2 相試験全体の血中 Phe 濃度の平均値（SD）は、96 週時が 656.5（548.18）µmol/L、144 週時が 613.9（564.43）µmol/L、216 週時が 535.4（542.48）µmol/L 及び 240 週時が 370.8（434.46）µmol/L であり、親試験ベースラインからの平均変化率（SD）は 96 週時が−47.8%（44.10%）、144 週時が−49.9%（47.04%）、216 週時が−63.6%（35.10%）及び 240 週時が−73.4%（28.41%）であった。LOCF 法を用いた感度分析では血中 Phe 濃度のベースラインからの低下が認められ、その低下は観察された値に基づく解析で認められた傾向（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）と一致していた。

PAL-003 試験で血中 Phe 濃度 600 µmol/L 以下、360 µmol/L 以下及び 120 µmol/L 以下を 1 回以上達成した被験者はそれぞれ 59 例（87%）、58 例（85%）及び 57 例（84%）であった。

全ての第 2 相試験（80 例）では、48 週時にほぼ半数（45.9%）が血中 Phe 濃度 360 µmol/L 以下を達成し、被験者の割合は長期にわたる BMN 165 投与期間を通して同程度で推移した。同様に、48 週時に過半数の被験者（57.4%）が血中 Phe 濃度 600 µmol/L 以下に到達、32.8%が血中 Phe 濃度 120 µmol/L 以下に到達した。これらの被験者の割合も BMN 165 の投与期間を通して同程度で推移した。120 週時までに半数近くの被験者（49.0%）が血中 Phe 濃度 120 µmol/L 以下に到達した。

体重に基づく用量から PFS 製剤を用いた固定用量レジメンへの変更（55～179 週時）及び被験者数の減少（264～384 週時）にもかかわらず、血中 Phe 濃度の低下及び BMN 165 の週あたり投与量は 48 週時から 264 週時まで比較的安定していた。週あたりの平均投与量は、72 週時から 264 週時までは約 200 mg/週であり、その後は約 220 mg/週に増加した（1 日あたりの用量が約 3 mg 増加した）。週あたりの投与量の用量範囲ごとの被験者割合も 48 週時にはほぼ安定し、長期（約 6.5 年）の投与期間にわたって同程度で推移した。

168 週時までは 1 日あたりのタンパク質摂取量は一定であった。特に 168 週時から 336 週時にかけては、タンパク質摂取量がベースラインより増加しているにもかかわらず、血中 Phe 濃度の低下は持続した。

2.7.3.3.5.3 PAL-003 試験の結論

BMN 165 の週あたりの平均投与量は、48 週時以降は約 200 mg/週で安定していた。週あたりの用量範囲での被験者の割合も 48 週時にはおおむね一定になり、その割合は長期（約 6.5 年間）にわたって同程度であった。血中 Phe 濃度の低下は週あたりの各用量で達成された。血中 Phe 濃度の低下はタンパク質摂取量の増加によって損なわれることはなかった。168 週時から

336 週時にかけては、タンパク質摂取量の平均値がベースラインと比較して高くなったが、血中 Phe 濃度の低下は維持された。週あたりの用量の平均値は、72 週時から 264 週時までは約 200 mg/週であったが、その後は 220 mg/週に増加した（1 日あたりの用量が約 3 mg 増加した）。

BMN 165 の長期投与は許容できる安全性プロファイルを示しており、本試験に参加した大多数の被験者にとって忍容性は良好であった。本試験では全ての被験者に有害事象が認められたが、いずれも管理可能であった。大多数の被験者（95.6%）に治験薬と関連性があると治験責任医師により判断された有害事象が認められた。大多数の被験者（88.2%）で最悪時の重症度はグレード 1 又は 2 であった。重篤な有害事象は 12 例（17.6%）に 22 件認められ、いずれも臨床的な後遺症なく回復した。12 例中 6 例は治験責任医師によって BMN 165 投与と関連ありと判断された（2.7.6.6.2.9）。26 例（38.2%）に治験薬の投与中断又は減量に至った有害事象が認められ、3 例（4.4%）に治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた。

本試験期間中、92.6%の被験者に 1 件以上の過敏症 AE が認められ、88.2%の被験者に 1 件以上の ISR 関連事象が認められた。

治験薬投与後 1 年以降に発現した有害事象の発現率を複数の補体濃度レベル別［基準範囲下限（LLN）以上、LLN 未満］に要約した（29 例）。補体濃度が LLN 未満の被験者と LLN 以上の被験者との有害事象発現率に意義のある差は認められなかった。これらの結果は、治験依頼者が定義したその他の重要な有害事象（様々な過敏症 AE 及びアナフィラキシーを含む）が長期間の補体濃度低下と関連していることを示唆するものではなかった。免疫複合体を介した臓器損傷並びに腎機能検査、肝機能検査及び血液学的検査での異常に関する臨床的なエビデンスは認められなかった。

血中 Phe 濃度の平均値（SD）はベースライン［1302.4（351.50）µmol/L］から 48 週時［541.6（515.51）µmol/L］まで一貫して低下した。血中 Phe 濃度の平均値は 52 週時から 336 週時までおおむね安定していた。

なお、血漿中 BMN 165 濃度の測定には液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC-MS/MS）又は酵素免疫吸着測定法（ELISA）のいずれかが用いられたが、全体的に各測定方法で得られた PK 解析結果には一貫した傾向がみられた。

本試験の結果より、BMN 165 は血中 Phe 濃度が上昇している PKU 成人患者に対して血中 Phe 濃度を大幅に持続的に低下させ、許容できる安全性プロファイルを有していることが示された。

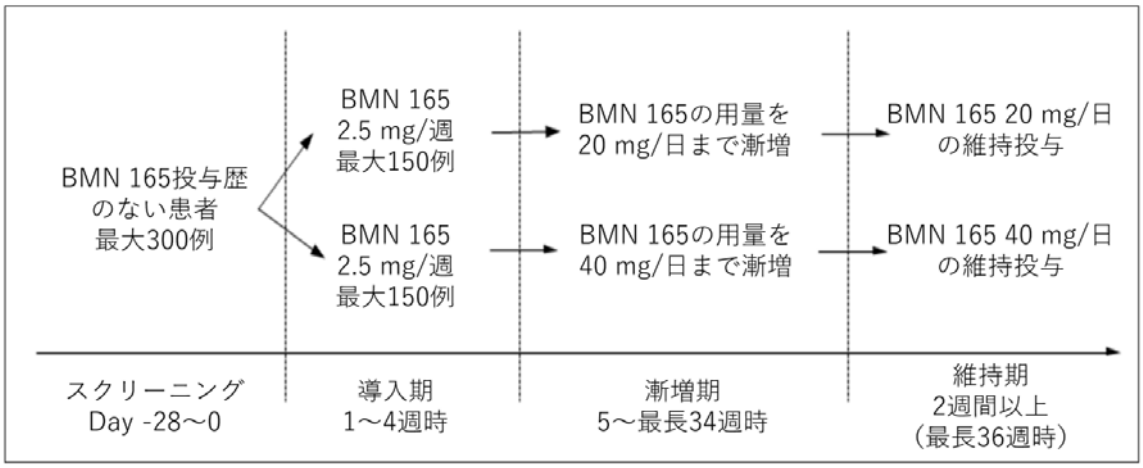
2.7.3.3.6　第 3 相 165-301 試験

165-301 試験から得られた結果の詳細は 165-301 試験の CSR（5.3.5.2.5）に示す。

2.7.3.3.6.1　重要な試験デザインの特徴

本試験は、18 歳以上［治験実施計画書 改訂第 2 版より前では 16 歳以上と規定］の PKU 成人患者に BMN 165 を自己投与したときの安全性及び忍容性を評価する第 3 相、非盲検、多施設共同、無作為化試験である。最大 300 例に BMN 165 を 20 又は 40 mg/日の維持用量まで漸増投与するいずれかの投与レジメン（20 又は 40 mg/日投与群）に 1 対 1 の比で無作為に割り付けた。BMN 165 は以下の 3 つの投与期（導入期、漸増期、維持期）を通して、最長 36 週間継続投与した（図 2.7.3.3.6.1.1）。165-301 試験は 165-302 試験の先行試験としてデザインされたため、有効性評価は本試験の主要目的ではなく、得られた結果は BMN 165 の治療効果を完全には反映できていない。

図 2.7.3.3.6.1.1　165-301 試験のデザイン



出典：165-301 試験 CSR（5.3.5.2.5）Figure 8.1.1

試験開始から最初の 16 週間は、BMN 165 の投与中及び投与後 1 時間以上にわたり適格な成人が被験者を観察した（治験薬投与には訓練を受けたオブザーバーが立ち会う必要があった）。被験者にはアドレナリン注射器を 2 本渡し、アドレナリン注射器 1 本を常時携帯するよう指導した。

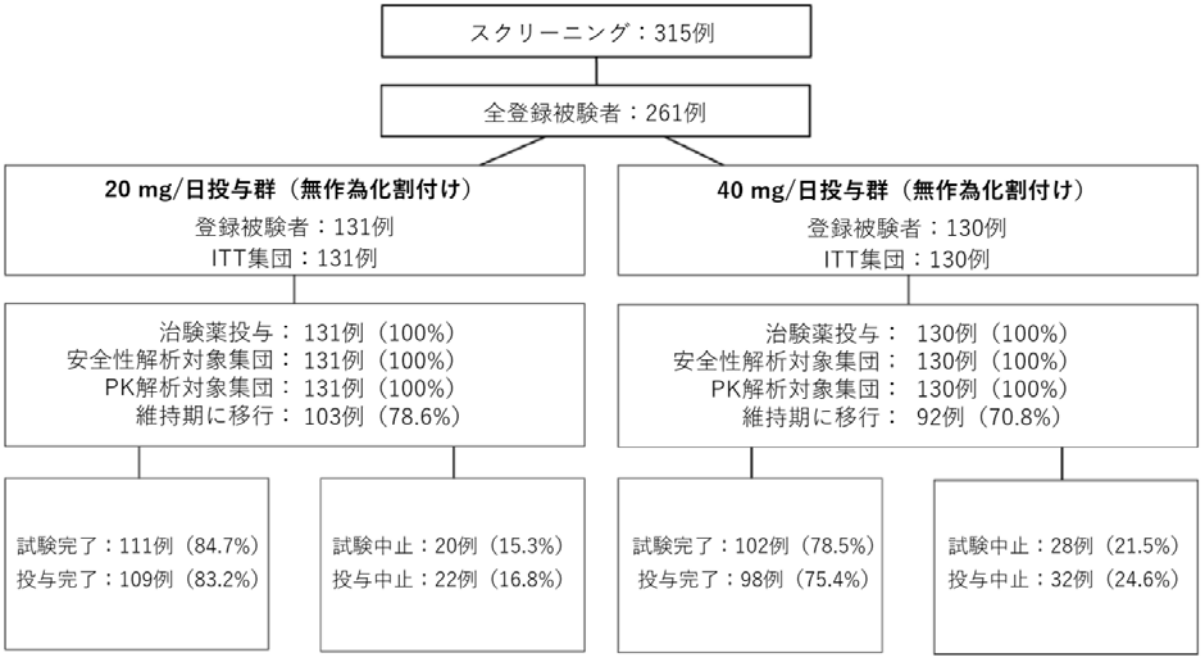
2.7.3.3.6.2　主要な結果

2.7.3.3.6.2.1　被験者の内訳

計 261 例を登録し、治験実施計画書に従って BMN 165 を投与した。登録された 261 例中 213 例（81.6%）が試験を完了した。207 例（79.3%）が治験薬の投与を完了し、195 例（74.7%）が維持期に移行した。20 mg/日投与群と 40 mg/日投与群の比較では、試験完了例（それぞれ 84.7%及び 78.5%、以下同順）、治験薬投与完了例（83.2%及び 75.4%）及び維持期移行例（78.6%及び 70.8%）のいずれも 20 mg/日投与群の割合がわずかに高かった（図 2.7.3.3.6.2.1.1）。治験依頼者が早期に試験を打ち切ったため、51 例（19.5%）が 26 週間の治験薬投与を受けることなく 165-

302 試験に移行し、このうち 22 例は目標の無作為化割付用量に到達しなかった。また、8 例では治験実施計画書に予め規定した血中 Phe 濃度の低下（30 µmol/L 以下）が認められたため、26 週時よりも前に 165-302 試験に移行した。登録された 261 例中 203 例（77.8%）が 165-302 試験に移行した。

図 2.7.3.3.6.2.1.1　被験者の内訳



ITT：Intent-to-treat、PK：薬物動態
出典：165-301 試験 CSR（5.3.5.2.5）Table 14.1.9、Table 14.1.1、Table 14.1.2.2、Table 14.3.1.1.4.

2 つの投与群の人口統計学的特性及びベースライン特性に意義のある差は認められなかった。データの軽微な差は一般の PKU 患者集団内での個体差を反映していた。

全体のベースライン血中 Phe 濃度の平均値（SD）は 1232.7（386.36）µmol/L であり、PKU 成人患者に典型的な血中 Phe 濃度のコントロール不良が認められた。ベースラインの ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアの平均値（SD）は 9.8（6.12）であった。PKU-POMS TMD 及び PKU-POMS 錯乱下位尺度スコアの平均値（SD）は、それぞれ 15.9（13.21）及び 4.0（2.67）であった。ベースラインの ADHD-RS-IV 及び POMS の結果は投与群間で同程度であった。

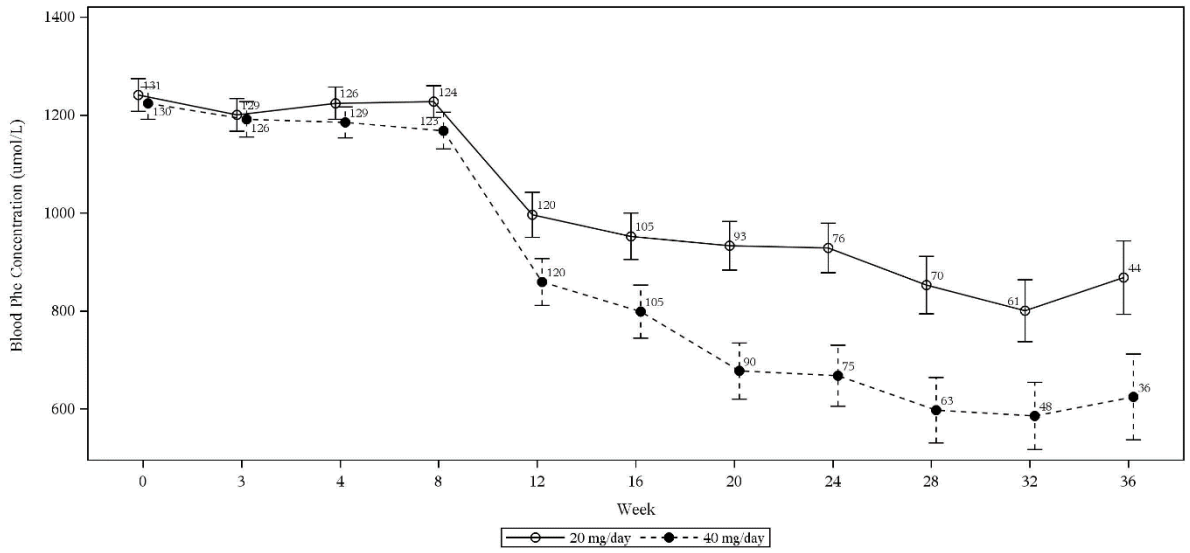
41 例（15.7%）が Phe 摂取制限（総タンパク質摂取量の 75%超が医療用食品由来と定義）を実施していた。治験実施計画書 改訂第 1 版の施行に伴い、サプロプテリン塩酸塩投与歴に関する質問が追加された。質問を受けた 224 例中 196 例（87.5%）にスクリーニング来院前 6 か月以内のサプロプテリン塩酸塩投与歴があった。なお、この調査は治験実施計画書 改訂第 1 版で初めて追加されたため 37 例は質問を受けなかった。サプロプテリン塩酸塩投与歴のある 196 例中 144（73.5%）はサプロプテリン塩酸塩無効例であった。

2.7.3.3.6.2.2　有効性の結果

165-301 試験は、165-302 試験のプラセボ対照パートで BMN 165 の有効性を検証するにあたり、適切な被験者集団を選択することを目的とした先行試験である。165-301 試験の有効性の結果を解釈する際には、20 又は 40 mg/日投与群に無作為化割付けされた被験者は維持期に到達するまで目標用量の投与を受けなかったことに留意する必要がある。また、試験を早期に中止又は 165-302 試験に移行した被験者がいたため、intent-to-treat（ITT）集団の例数はベースラインの 261 例から 36 週時には 80 例に減少していることにも留意する必要がある。

導入／漸増／維持投与レジメンでは、20 及び 40 mg/日投与群ともに BMN 165 投与後の血中 Phe 濃度の平均値は低下した。ITT 集団全体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。12 週時から試験終了まで、血中 Phe 濃度のベースラインからの変化量は 20 mg/日投与群よりも 40 mg/日投与群で大きかった（図 2.7.3.3.6.2.2.1）。

図 2.7.3.3.6.2.2.1　経時的な血中 Phe 濃度の平均値のプロット（165-301 試験：ITT 集団）



数値は各評価時点の例数を示す。エラーバーは平均値の標準誤差を示す。
出典：165-301 試験 CSR（5.3.5.2.5）Figure 14.2.1.11

試験期間中、多くの被験者（152/261 例、58.2%）で血中 Phe 濃度が 20%以上低下した。血中 Phe 濃度が 20%以上低下した被験者の割合は、20 mg/日投与群（71/131 例、54.2%）と比較して 40 mg/日投与群（81/130 例、62.3%）で高かった。また、血中 Phe 濃度が 20%以上低下した被験者では、低下に達するまでの平均期間は 40 mg/日投与群の方が短かった（40 mg/日投与群：68.8 日、20 mg/日投与群：92.8 日）。

同様に、血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 以下又は 360 µmol/L 以下に低下した被験者の割合も、20 mg/日投与群［45/131 例（34.4%）又は 28/131 例（21.4%）］と比較して 40 mg/日投与群［61/130 例（46.9%）又は 45/130 例（34.6%）］で高かった。これらの血中 Phe 濃度低下を達成し

た被験者では、低下に達するまでの平均期間は 20 mg/日投与群と比較して 40 mg/日投与群の方が短かった（600 µmol/L 以下：20 mg/日投与群が 89.3 日、40 mg/日投与群が 77.0 日；360 µmol/L 以下：20 mg/日投与群が 113.3 日、40 mg/日投与群が 94.1 日）。

ADHD-RS-IV 総スコア及び不注意下位尺度スコアは試験終了時に改善した（PKU 患者では多動性下位尺度スコアの改善は期待されていない）。アドホック解析では、ベースラインの ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアが高い（9 を超える）被験者（すなわち、165-302 試験では「症状あり」の被験者であることを示す）でスコアは大きく低下した。ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアのベースラインからの変化量と血中 Phe 濃度のベースラインからの変化量との間には正の相関が認められた（r = 0.246、P = 0.0009）。

POMS TMD スコア、PKU-POMS TMD スコア及び PKU-POMS 錯乱下位尺度スコアでも、血中 Phe 濃度の低下に伴い、同様に改善がみられた。

多くの時点で 1 日あたりの自然食品由来のタンパク質摂取量の平均値はベースラインを上回っていた。自然食品由来タンパク質摂取量の平均値が増加した要因の 1 つに、低 Phe 血症（血中 Phe 濃度が 2 回連続で 30 µmol/L 以下）が認められたため、1 日あたりの自然食品由来タンパク質摂取量を 10 g 増量し、1 日あたりの医療用食品由来タンパク質摂取量を 5 g 減量するよう指示された被験者がいたことが挙げられる。16 週時以降の自然食品由来タンパク質のベースラインからの増加量の平均値はおおむね 20 mg/日投与群と比較して 40 mg/日投与群で大きかった。自然食品由来タンパク質摂取量の増加によって、BMN 165 が本来有する血中 Phe 濃度に対する低下効果が減弱する可能性がある。したがって、自然食品由来タンパク質摂取量の増加がなかった場合、血中 Phe 濃度は更に低下していた可能性がある。

2.7.3.3.6.3　165-301 試験の結論

165-301 試験で、BMN 165 の忍容性はおおむね良好であり、報告された有害事象は管理可能であった。試験終了時には補体第 3 成分（C3）及び補体第 4 成分（C4）の平均濃度がベースライン値を下回ったが、免疫複合体が介在する臓器損傷の徴候は認められず、腎機能検査、肝機能検査及び血液学的検査でも臨床的に重要な傾向は認められなかった。

165-301 試験は、165-302 試験の先行試験としてデザインされた非盲検試験であり、有効性の評価は本試験の主要目的ではなかったが、多くの被験者で臨床的に重要かつ持続的な血中 Phe 濃度低下が認められた。特に 40 mg/日投与群では 20 mg/日投与群と比較して平均血中 Phe 濃度が大きく低下した。神経認知／神経精神学的症状のスコアもベースラインから一貫して改善がみられ、ベースラインからの血中 Phe 濃度低下はこれらのスコアの改善と相関していた。しかし、165-301 試験のデザイン（無作為化後の固定用量、目標用量での投与期間が限られている、試験を早期中止した被験者及び 165-302 試験への早期移行による 165-301 試験の打ち切り）に関連する限界があり、得られた結果は BMN 165 の治療効果を完全には反映できていない。

試験の結果に基づくと、導入／漸増／維持投与レジメンで BMN 165 を投与したときの忍容性はおおむね良好であり、血中 Phe 濃度が高い PKU 患者において十分な血中 Phe 濃度の低下が得られた。

2.7.3.3.7　第 3 相ピボタル試験の 165-302 試験

165-302 試験から得られた結果の詳細は 165-302 試験の CSR（5.3.5.1.1）に示す。

2.7.3.3.7.1　重要な試験デザインの特徴

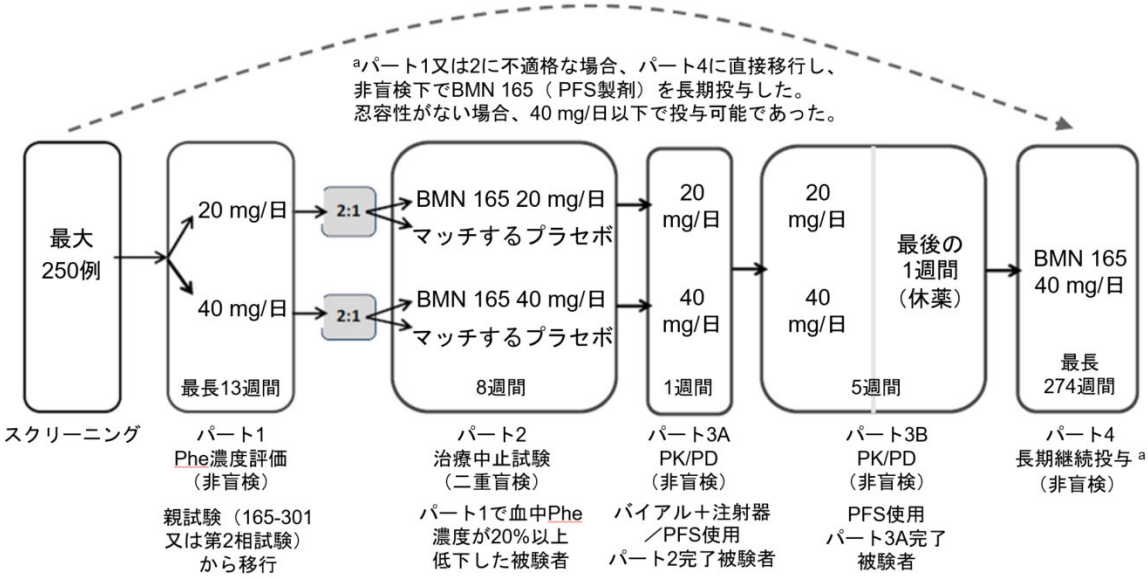
本試験は、BMN 165 を投与開始した親試験（すなわち PAL-003、165-205 又は 165-301 試験）から移行した PKU 成人患者を対象とした 4 パートから成る第 3 相試験である。

- パート 1：パート 2 への参加適格性（血中 Phe 濃度の平均値が親試験ベースラインから 20%以上低下）を確認するためにデザインされた非盲検期間であり、20 又は 40 mg/日の用量で VS 製剤を用いて BMN 165 を投与した。
- パート 2：20 又は 40 mg/日の BMN 165 を投与したときの血中 Phe 濃度（主要評価項目）及び神経認知／神経精神症状を、マッチするプラセボを投与したときと比較するためにデザインされた 8 週間の無作為化、二重盲検、プラセボ対照、治療中止期間であった。
- パート 3：BMN 165 の 2 製剤（VS 製剤及び PFS 製剤）の PK 及び PD を比較するためにデザインされた 6 週間の非盲検 one way クロスオーバー期間であった。2 製剤の違いに関する詳細は、PFS and VS Drug Product Presentation Synopsis（5.3.5.4.4）に示す。
- パート 4：最大 60 mg/日の用量で PFS 製剤を用いて BMN 165 を投与したときの長期有効性及び安全性を評価するためにデザインされた非盲検継続投与期間であった。

本試験の最後の被験者の最終来院日は 2019 年 2 月 5 日であった。

165-302 試験の試験デザインを図 2.7.3.3.7.1.1 に示す。さらに詳細な試験デザイン及び各パートの説明は、165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）7.1 項に示した。

図 2.7.3.3.7.1.1　165-302 試験の試験デザイン



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
a：パート 4 では、BMN 165（非盲検）を最大 60 mg/日まで増量可とした。
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Figure 7.1.1

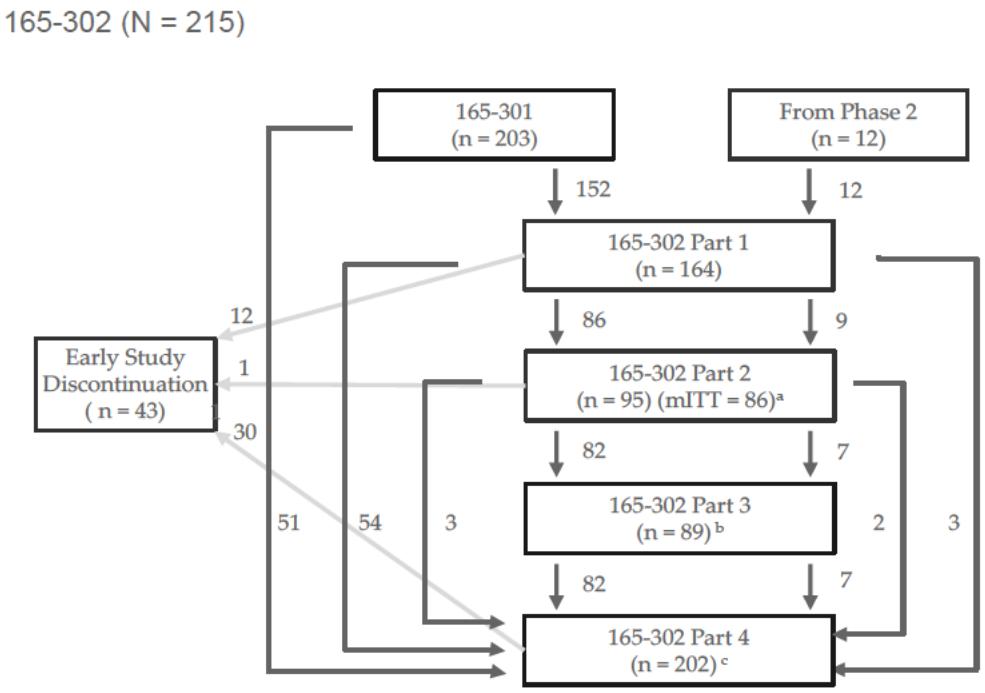
2.7.3.3.7.2　主要な結果

2.7.3.3.7.2.1　被験者の内訳

計 215 例が本試験に登録され（パート 1 に登録が 164 例、直接パート 4 に登録が 51 例）、BMN 165 の投与を受けた。パート 4 に移行した計 202 例のうち、172 例（80.0%）がパート 4 を完了した。

165-302 試験の被験者の内訳を図 2.7.3.3.7.2.1 に示す。

図 2.7.3.3.7.2.1　被験者の内訳（165-302 試験：全登録被験者）



ITT：intent-to-treat、mITT：修正 ITT、PD：薬力学、Phe：フェニルアラニン、PK：薬物動態
被験者は親試験（165-301、PAL-003 又は 165-205 試験）から本試験に移行した。
a：ベースラインから血中 Phe 濃度の平均値が 20%以上低下（パート 1 の最後の連続した 2 回の血中 Phe 濃度に基づく）しなかった被験者は主要な有効性解析（mITT 集団）に含めなかった。一部の被験者は mITT への適格基準が治験実施計画書改訂第 2 版に導入された時点でパート 2 に登録されていた。
b：治験実施計画書改訂第 2 版の基準に従って登録された被験者のみ PK/PD 解析の対象とした（パートの登録被験者 89 例中 58 例が PK/PD 解析対象となった）［165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）11.1.1.1 項］。
c：165-301 試験で目標用量に到達しなかった 33 例、パート 2 の登録期間終了後に 165-302 試験に登録された 18 例（計 51 例）は 165-301 試験から直接パート 4 に移行した。血中 Phe 濃度低下がパート 2 の登録基準を満たさなかった 39 例、パート 2 の登録期間終了後にパート 1 を終了した 9 例及び治験依頼者の指示を受けた 9 例（計 57 例）はパート 1 から直接パート 4 に移行した。
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Figure 8.1.1

本試験に登録した 215 例中 47 例（21.9%）が BMN 165 の投与を中止した（パート 1 が 12 例、パート 2 が 1 例、パート 4 が 34 例であり、パート 3 では認められなかった）。このうち 5 例（パート 1 の 1 例、パート 4 の 4 例）は、本試験への参加の同意取得時点で 16～17 歳であった。全体の投与中止理由の内訳は、有害事象（パート 1 で 4 例、パート 4 で 8 例）、被験者自身の判断（パート 1 で 2 例、パート 2 で 1 例、パート 4 で 12 例）、追跡不能（パート 1 で 4 例、パート 4 で 4 例）、医師の判断（パート 1 で 2 例、パート 4 で 4 例）、治験実施計画書不遵守（パート 4 で 1 例）及びその他（パート 4 で 5 例）であった。また、215 例中 43 例が試験を中止し、このうち 4 例は本試験への参加の同意取得時点で 16～17 歳であった。この 4 例の中止理由は、パート 1 で試験を中止した 1 例が有害事象、パート 4 で試験を中止した 3 例がそれぞれ有害事象、医師の判断及び追跡不能であった。全体での試験中止理由の内訳は、有害事象（パート 1 で 4 例、パート 4 で 5 例）、被験者自身の判断（パート 1 で 2 例、パート 2 で 1 例、パー

ト 4 で 14 例）、追跡不能（パート 1 で 4 例、パート 4 で 4 例）、医師の判断（パート 1 で 2 例、パート 4 で 5 例）及び治験実施計画書不遵守（パート 4 で 2 例）であった。

2.7.3.3.7.2.2　曝露状況

第 3 相試験（165-301 及び 165-302 試験）には計 273 例が登録された。第 3 相試験の全登録被験者の BMN 165 の総曝露量は 746.9 人年であり、165-301 試験の総曝露量（123.0 人年）に 165-302 試験の全登録被験者の総曝露量（623.9 人年）を加えることで算出した。

165-302 試験の全登録被験者での BMN 165 の全投与期間の平均値（SD）は 1059.9（484.18）日（約 2.9 年）であった。全投与期間の 1 日あたりの平均投与量（SD）は 31.8（12.40）mg であり、全登録被験者の 58.6%が 20～40 mg 未満、20.9%が 40～60 mg 未満であった。治験実施計画書に基づき、パート 4 のみ 60 mg/日の投与が可能であったが、導入期及び漸増期を含めて 1 日あたりの平均投与量が 60 mg 以上の被験者はいなかった。BMN 165 の全ての用量での総曝露量は全体で 623.9 人年であった。

パート 4 には計 202 例が登録された。パート 4 での BMN 165 の総曝露量は 571.9 人年で、本試験全体の総曝露量（623.9 人年）のほとんどを占めており、40～60 mg/日未満での総曝露量（279.6 人年）が最大であった。治験実施計画書に基づき、パート 4 でのみ投与可能であった 60 mg/日の総曝露量は 95.6 人年であった。パート 4 全体の 1 日あたりの用量の平均値（SD）は 33.2（13.03）mg であった。

2.7.3.3.7.2.3　人口統計学的特性及びベースライン特性

本試験に登録された 215 例の親試験（165-301、165-205 又は PAL-003 試験）ベースラインの平均年齢は 29.22 歳であり、98.1%が白人で、性別の被験者数はほぼ均衡していた。全体の親試験ベースラインの血中 Phe 濃度の平均値は 1225.6 µmol/L であり、一般の PKU 成人患者に典型的な血中 Phe 濃度であった（Bilder 2016）。

親試験ベースラインの 1 日あたりのタンパク質摂取量の平均値は自然食品由来が 38.4 g、医療用食品由来が 27.9 g であり、Phe 摂取制限（総タンパク質摂取量の 75%超が医療用食品由来と定義）を伴うタンパク質摂取をしていた被験者は 16.7%のみで、BMN 165 初回投与時にほとんどの被験者は十分量のタンパク質を摂取していた。タンパク質摂取制限で疾患管理をしている重症の PKU 患者は自然食品由来のタンパク質が少量のみ許容され、総タンパク質摂取量の 85%～90%を医療用食品由来のタンパク質から摂取する必要がある（Singh 2013、Camp 2012）。本試験で実施したタンパク質摂取のより厳格な制限（総タンパク質摂取量の 75%超が医療用食品由来と定義）は適切と考えられた。

165-301 試験ベースラインの神経認知症状及び神経精神症状スコアの平均値に基づき、症状を有する被験者の割合を示した。全体の親試験ベースラインの ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコ

アの平均値は 9.6（スコア 9 超は症状あり）、PKU-POMS 錯乱下位尺度スコアの平均値は 4.0（スコアの範囲は 0～11 で、スコア 0 は症状なし）であった。

2.7.3.3.7.2.4　有効性の結果

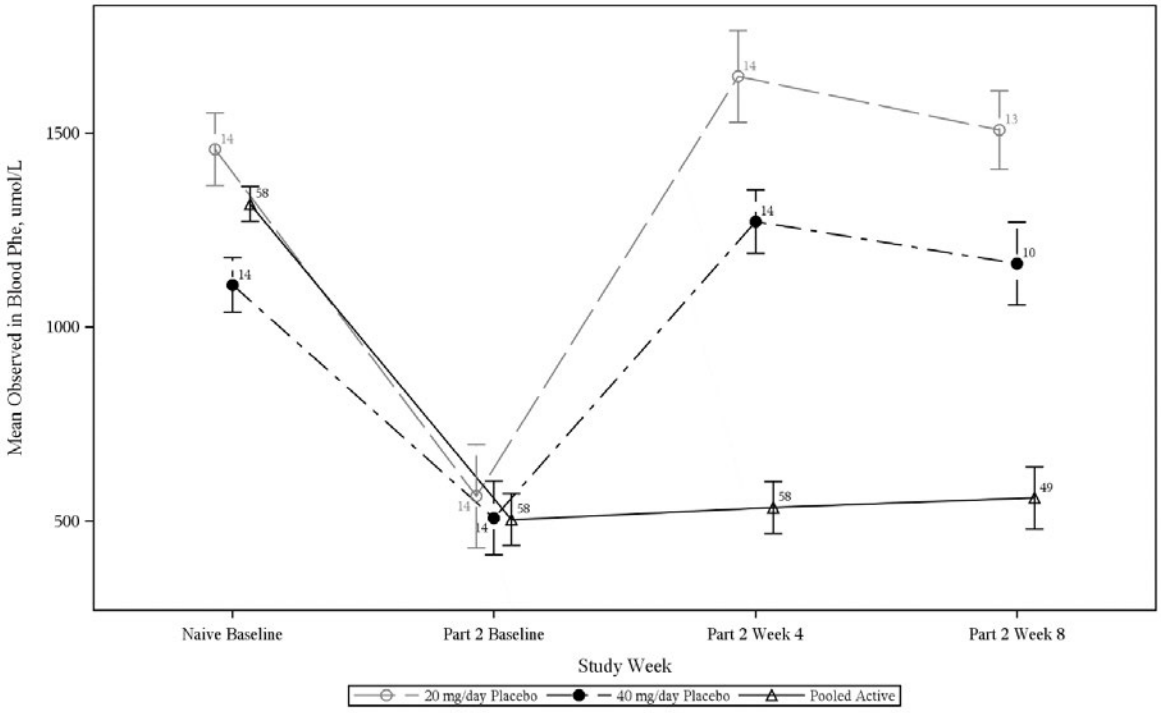
165-302 試験の有効性に関する結果の詳細は、165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）の 9 章に示した。

2.7.3.3.7.2.4.1　主要有効性評価項目の結果

165-302 試験の主要有効性評価はパート 2（無作為化、プラセボ対照）での 8 週時の血中 Phe 濃度のベースラインからの変化量とした。パート 2 の結果から BMN 165 投与によって血中 Phe 濃度が低下し、低値のまま維持されることが確認された。パート 1 で親試験ベースラインから血中 Phe 濃度の 20%以上低下を達成した被験者は、BMN 165 の継続投与によって血中 Phe 濃度低下を維持することができたが、プラセボ投与に切り替えた被験者では血中 Phe 濃度が上昇し、親試験ベースラインと同じ水準に戻った（図 2.7.3.3.7.2.4.1）。

MMRM 法を用いた主要解析の結果、パート 2 ベースラインから 8 週時までの血中 Phe 濃度の変化量の幾何平均値（95% CI）は、統合実薬群が 26.50（−68.26～121.26）µmol/L、20 mg/日プラセボ群が 949.75（760.38～1139.11）µmol/L 及び 40 mg/日プラセボ群が 664.77（465.45～864.10） µmol/L であった。パート 2 ベースラインから 8 週時までの血中 Phe 濃度の変化量を統合実薬群とそれぞれのプラセボ群で比較したときの幾何平均値の差（95% CI）はいずれも統計学的に有意であり（$P < 0.0001$）、本試験の有効性評価項目の目的が達成され、BMN 165 の血中 Phe 濃度低下に対する有効性が確認された。165-302 試験のパート 2 では、60 mg/日の投与を受けた被験者はいなかった。

図 2.7.3.3.7.2.4.1　親試験ベースラインからパート 2 の 8 週時までの血中フェニルアラニン濃度の平均値（標準誤差）のプロット図（165-302 試験：mITT 解析集団）



mITT：修正 intent-to-treat、Naive baseline：親試験ベースライン
親試験ベースラインは、165-301 試験又は第 2 相試験における BMN 165 投与開始前のベースラインを示す。
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Figure 14.2.2.3.3

2.7.3.3.7.2.4.2　副次有効性評価項目の結果

165-301 試験ベースラインの ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアが 9 を超えた被験者を対象に解析した結果、パート 2 の統合実薬群と 20 mg/日プラセボ群又は 40 mg/日プラセボ群の間で症状スコアに統計学的に有意な差は認められなかった。MMRM 法を用いた解析では、統合実薬群と 20 mg/日プラセボ群の幾何平均値の差は 4.67 であり、20 mg/日プラセボ群で良好な結果が示された（P = 0.0591）。統合実薬群と 40 mg/日プラセボ群を比較した結果も同様であり、幾何平均値の差は 2.77 で 40 mg/日プラセボ群で良好な結果が示された（P = 0.2447）。MMRM 法を用いて解析した他の副次評価項目（全被験者を対象とした ADHD-RS-IV 不注意下位尺度、PKU-POMS 錯乱下位尺度、PKU-POMS TMD 及び POMS TMD）の結果では、パート 2 の実薬群とプラセボ群の間で症状スコアに統計学的に有意な差は認められなかった。

2.7.3.3.7.2.5　長期有効性の結果

非盲検継続投与期（パート 4）に得られた有効性の結果（測定値及び LOCF データ）から、20、40 又は 60 mg/日（維持投与レジメン）での BMN 165 長期投与によって、それより低用量を投与時に達成された血中 Phe 濃度低下が更に改善又はこれまで達成できなかった血中 Phe 濃度低下を達成することができた。パート 4 で認められた血中 Phe 濃度の低下は長期投与によって維持された。神経認知／神経精神症状の長期的な評価結果から、パート 4 で BMN 165 の投与量

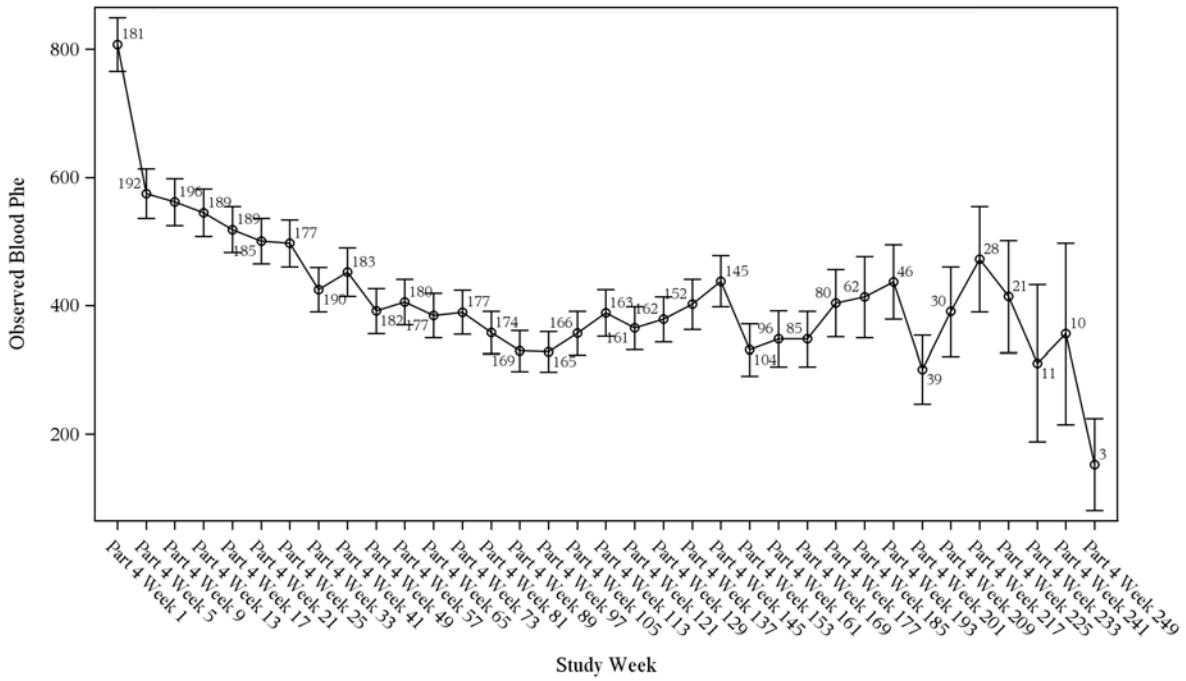
を適切に調整し、血中 Phe 濃度低下が達成された後は、不注意及び気分スコアが改善することが示された。パート 4 では、血中 Phe 濃度の低下とともに ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアの持続的な低下が認められた。また、165-301 試験の BMN 165 初回投与時からの長期解析も行い、その結果を以下に要約する。

全体の血中 Phe 濃度の平均値（SD）は親試験ベースラインが 1225.6 µmol/L（215 例）であり、パート 4 開始時には 807.6（527.87）µmol/L（181 例）に低下した。

パート 4 では全体的に血中 Phe 濃度の更なる低下と持続が認められ、血中 Phe 濃度の平均値（SD）は 49 週時（182 例）が 391.5（487.0）µmol/L、97 週時（165 例）が 328.2（418.08） µmol/L であり、親試験ベースラインからの平均変化率（SD）はそれぞれ−66.0%（44.58%）及び−70.3%（40.0%）であった。血中 Phe 濃度の低下は 145 週時まで持続し、145 週時（145 例）の血中 Phe 濃度の平均値（SD）は 437.9（489.78）µmol/L、親試験ベースラインからの平均変化率（SD）は−62.6%（43.31%）であった。169 週以降の長期投与でも血中 Phe 濃度の低下がみられ、169 週時（85 例）の血中 Phe 濃度の平均値（SD）は 348.3（404.60）µmol/L、親試験ベースラインからの平均変化率（SD）は−68.6%（43.63%）であった。

パート 4 の血中 Phe 濃度の平均値（標準誤差）の推移を図 2.7.3.3.7.2.5.1 に示す。

図 2.7.3.3.7.2.5.1　パート 4 の血中フェニルアラニン濃度の平均値（標準誤差）の推移（165-302 試験：全登録被験者）



ベースラインは、親試験（165-301 試験又は第 2 相試験）での BMN 165 投与開始前のベースライン値とした。
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Figure 14.2.8.1.265

パート 4 で長期投与を受けた被験者のほとんどが最大 60 mg/日の BMN 165 投与で血中 Phe 濃度の目標値を達成した。パート 4 開始時は、血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 以下に低下した被験者の割合は 37.6%（68 例）、360 µmol/L 以下では 28.7%（52 例）及び 120 µmol/L 以下では 20.4%（37 例）であった。パート 4 では BMN 165 投与期間の長期化に伴っていずれの用量でも上記の血中 Phe 濃度低下の目標値の達成割合が増加した。49 週時の血中 Phe 濃度が親試験ベースラインから 20%以上低下した被験者の割合は 81.3%（148 例）、同様に 600 µmol/L 以下に低下した被験者の割合は 70.9%（129 例）、360 µmol/L 以下では 63.7%（116 例）及び 120 µmol/L 以下では 48.4%（88 例）であった。血中 Phe 濃度の低下はパート 4 を通して持続し、169 週時の血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 以下に低下した被験者の割合は 75.3%（64 例）、360 µmol/L 以下では 61.2%（52 例）及び 120 µmol/L 以下では 43.5%（37 例）であった。

パート 4 で血中 Phe 濃度低下の目標値を達成できなかった被験者は、血中 Phe 濃度の最適化又は濃度低下を達成するために以下に示すとおりの増量が可能であった。

- パート 2 に未参加又はパート 2 で 20 又は 40 mg/日の BMN 165 投与を受けたがパート 2 を完了しなかった被験者では、忍容性及び血中 Phe 濃度に基づきパート 4 開始時に 20 又は 40 mg/日に増量可能であった。
- 165-301 試験で 20 又は 40 mg/日以外の割付用量を投与完了後、本試験のパート 1 に参加しなかった被験者は、忍容性及び血中 Phe 濃度に基づきパート 4 開始時に 20 又は 40 mg/日に増量可能であった。
- 親試験及び本試験で計 52 週間以上 BMN 165 投与を受け、40 mg/日投与が 8 週間以上となる被験者は、治験依頼者のメディカルモニターと協議の上で治験責任医師の判断によりパート 4 で 60 mg/日まで増量可能であった。

BMN 165 を 20 mg/日から 40 mg/日に増量して 80%以上の投与遵守率で 40 mg/日の投与を 4 週間以上継続した被験者では、血中 Phe 濃度の平均値（SD）が増量前（62 例）の 833.8（579.23） µmol/L から増量後 4 週時（59 例）には 626.2（556.02）µmol/L に低下し、増量後 12 週時（40 例）には更に 526.8（498.88）µmol/L に低下した。その後も増量後 24 週時まで同程度の低下が持続し、増量後 24 週時（31 例）の血中 Phe 濃度の平均値（SD）は 479.0（490.68） µmol/L であった。

BMN 165 を 40 mg/日から 60 mg/日に増量した被験者では、血中 Phe 濃度の平均値（SD）が増量前（51 例）の 1062.8（371.87）µmol/L から増量後 8 週時（23 例）には 616.6（527.48）µmol/L に低下した。各評価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、60 mg/日に増量後の血中 Phe 濃度低下には変動がみられるが、血中 Phe 濃度の平均値は増量後 24 週時までおおむね低下傾向を示した。60 mg/日に増量後 24 週時（16 例）の血中 Phe 濃度の平均値（SD）は 558.3（546.21）µmol/L であり、血中 Phe 濃度の低下はその後 48 週時まで持続した。増量後 48 週時（12 例）の血中 Phe 濃度の平均値（SD）は 504.8（600.54）µmol/L であった。

2.7.3.3.7.2.6　神経認知症状の解析結果

不注意及び気分症状の副次評価項目では、パート 2 ベースラインからパート 2 終了時（8 週時）までの症状スコアの変化量に実薬群とプラセボ群の間で統計学的に有意な差は認められなかった［165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1)］。しかし、長期的な評価結果では、パート 4 で BMN 165 の投与量を適切に調整し、血中 Phe 濃度低下が達成された後は不注意及び気分スコアが改善することが示された。

ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアはパート 4 を通して低下（改善）が認められた。パート 4 開始時（1 週時、134 例）の ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアの平均値（SD）は 6.5（5.32）であった。同様に、パート 4 の 49 週時（174 例）の平均値（SD）は 4.5（4.85)、165-301 試験ベースラインからの平均変化量（SD）は−5.6（6.26）であった。97 週時（147 例）の平均値（SD）は 3.4（4.18）に低下し、165-301 試験ベースラインからの平均変化量（SD）は−6.8（6.30）であった。同様に、145 週時（135 例）ではそれぞれ 3.9（4.89）及び−6.1（6.51）であった。また、169 週時（78 例）の平均値（SD）は 3.4（4.23)、165-301 試験ベースラインからの平均変化量（SD）は−6.8（6.48）であり、スコアの低下は持続していた

165-301 試験ベースラインの ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアが 9 を超える（症状を有する）被験者では、パート 4 の ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアの 165-301 試験ベースラインからの変化量が全被験者のスコアよりも大きかった。パート 4 開始時（1 週、58 例）の ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアの平均値（SD）は 9.3（4.87)、165-301 試験ベースラインからの平均変化量（SD）は−5.7（5.34）であり改善が認められた。同様に、パート 4 の 49 週（73 例）の平均値（SD）は 6.2（5.38)、165-301 試験ベースラインからの平均変化量（SD）は−9.5（6.12）であった。97 週時（61 例）の平均値（SD）は 4.3（4.64）であり、165-301 試験ベースラインからの平均変化量（SD）は−11.3（5.66）と更なる改善が認められた。145 週時（54 例）の平均値（SD）は 5.9（5.54）及び平均変化量（SD）−9.9（6.84)、169 週時（30 例）の平均値（SD）は 4.6（4.26)、平均変化量（SD）は−11.2（5.72）であり、持続的なスコアの低下が認められた。

PKU-POMS 錯乱下位尺度スコアはパート 4 を通しておおむね低下した。パート 4 開始時（154 例）の PKU-POMS 錯乱下位尺度スコアの平均値（SD）は 2.9（2.28）であった。49 週時（180 例）の PKU-POMS 錯乱下位尺度スコアの平均値（SD）は 2.0（2.11)、165-301 試験ベースラインからの平均変化量（SD）は−2.1（2.80）であった。同様に、97 週時（161 例）の平均値（SD）は 1.9（2.04）に低下し、165-301 試験ベースラインからの平均変化量（SD）は−2.3（2.86）であった。145 週時（144 例）の平均値（SD）は 2.1（2.22）及び平均変化量（SD）は−2.1（2.84)、169 週時（87 例）の平均値（SD）は 1.8（2.27)、平均変化量は−1.7（2.85）であり、持続的なスコアの低下が認められた。

パート 4 では、血中 Phe 濃度の変化と不注意及び気分スコア及び変化量との関連性をピアソンの相関係数を用いて評価した。その結果、軽度の相関関係が認められ、相関係数は ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアが 0.26（ベースラインスコアが 9 超の被験者）及び 0.25（全被験者)、PKU-POMS 錯乱下位尺度スコアが 0.19、PKU-POMS TMD スコアが 0.19、及び POMS TMD スコアが 0.17 であった。

2.7.3.3.7.3　165-302 試験の結論

本試験は PKU 成人患者を対象に BMN 165 を投与した 4 パートからなる第 3 相試験である。本試験の 8 週間のパート 2（無作為化治療中止試験）で有効性の主要目的は達成され、実薬群とマッチするプラセボ群の間で血中 Phe 濃度のベースラインからの変化量に統計学的に有意な差が認められた（$P < 0.0001$）。これにより、血中 Phe 濃度コントロール不良（600 µmol/L 超）の PKU 成人患者に BMN 165 を投与したときの血中 Phe 濃度低下の有効性が確認された。さらに、パート 2（治療中止期）の被験者はタンパク質摂取量を一定に維持することが可能であったことから、血中 Phe 濃度の顕著な低下はタンパク質摂取量の変更によるものではないことが裏付けられた。

有効性の副次評価項目に関しては、不注意症状及び気分症状のいずれの評価項目でも統計学的に有意な差が認められず、パート 2 の期間（8 週間）が短かったためと考えられた。プラセボ群で血中 Phe 濃度の変化に伴う ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアの悪化が認められるには、成人患者で 8 週間以上かかると考えられた。また、ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアと POMS 評価は（評価者によるインタビューが行われた場合でも）症状の自己申告に大きく依存することから、パート 2 の結果と交絡した可能性もあった。プラセボ群では BMN 165 を投与中断した間に血中 Phe 濃度が上昇したため、被験者が症状を自覚できなかった可能性も考えられる。

非盲検継続投与期（パート 4）で BMN 165 を長期投与した結果、一定用量を継続又は用量調整した被験者の血中 Phe 濃度は基準範囲に向かって更に低下した。血中 Phe 濃度の親試験ベースラインからの平均低下量（SD）及び平均変化率は、49 週時（182 例）が 391.5（487.0） µmol/L 及び−66.0%（44.58%）であり、97 週時（165 例）が 328.2（418.08）µmol/L 及び−70.3%（40.0%）であった。血中 Phe 濃度の低下は長期投与時にも維持された。また、神経認知症状及び神経精神症状スコアを長期的に評価した結果、パート 4 で BMN 165 の用量調整後に血中 Phe 濃度をコントロールできた被験者では不注意症状及び気分症状の改善も認められた。

BMN 165 長期投与時の安全性プロファイルはおおむね許容範囲内であり、ほとんどの被験者で忍容性に問題はみられなかった。過敏症 AE の発現率は抗 PEG 抗体価が最大値となった投与開始後 6 か月までが最も高く、その後は長期投与に伴い低下した。

本試験ではほぼ全例（98.1%）に 1 件以上の有害事象が発現し、ほとんどの被験者（75.3%）にグレード 2 の有害事象が認められた。約半数の被験者（47.9%）は有害事象のため BMN 165 を投与中断又は減量した。重篤な有害事象は計 40 例（18.6%）に発現した。この 40 例に加え、4 例に発現した 8 件の非重篤な有害事象が治験依頼者によって重篤な有害事象と判断された（2.7.6.8）。

全体として、有害事象の発現割合及び発現率は低用量を投与した試験早期が高く、長期投与による増量に伴って低下した。BMN 165 の安全性プロファイルは各被験者の BMN 165 に対する免疫応答と相関しており、おおむね各被験者が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経時的に改善した。BMN 165 増量時（20 mg/日から 40 mg/日、40 mg/日から

60 mg/日）に有害事象、重篤な有害事象、過敏症 AE、他の注目すべき有害事象、及び治験依頼者が定義した重要な有害事象の発現割合に想定外の増加は認められなかった。

本試験では死亡例は認められなかった。重篤な有害事象の発現割合は 18.6%（40 例）であり、転帰はいずれも回復であった。重篤な有害事象の 60 件中 23 件（19 例）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。

血漿中 BMN 165 の主なクリアランス経路は抗体を介したクリアランスであるため、高抗体価の被験者では全般的に血中 Phe 濃度の低下を維持するために高用量の BMN 165 を投与する必要があった。パート 4 では、必要に応じて各被験者の用量を最適化したため、抗体価にかかわらず血中 Phe 濃度の低下が持続的に認められた。パート 4 で血中 Phe 濃度の低下を最適化するため 60 mg/日も含めて増量したときに抗体価の上昇が認められなかったことから、長期投与時に血中 Phe 濃度の低下を維持するため BMN 165 を継続的に増量する必要はないことが示された［ISI（5.3.5.3.3）4.2.6 項］。

本試験では、BMN 165 の連日投与によって統計学的に有意な血中 Phe 濃度の低下が認められ、その効果は長期投与にわたって持続した。また、長期投与によって神経認知学的ベネフィットが認められた。成人の PKU 患者集団で BMN 165 のベネフィットがリスクを確実に上回るよう、リスクを最小化する頑健な方策を講じることにより、BMN 165 の許容可能な忍容性及び安全性プロファイルが確認された。

2.7.3.3.8　第 3 相 165-303 試験（165-302 試験のサブスタディ）

165-303 試験から得られた結果の詳細は 165-303 試験 CSR（5.3.5.1.2）に示す。

2.7.3.3.8.1　重要な試験デザインの特徴

本試験は 165-302 試験に参加中の PKU 成人患者（18～70 歳）を対象とした第 3 相サブスタディである。本試験への参加には、165-302 試験のパート 2 に登録された被験者を適格とした。165-302 試験パート 2 の登録期間が完了した時点で計 9 例が本試験に登録された。本試験では治験薬の投与は行われず、被験者は並行して実施中の 165-302 試験で治験薬の投与を受けた。

本試験では、CANTAB ツールから選択した 3 つのタスク（RVP、SWM 及び SST）を用いて実行機能を評価した。現在の状態に関する患者の自己知覚は、過去 7 日間の注意、活力レベル、疲労感、混乱，悲しみ、怒り及び緊張に関する 7 つの領域に関する質問で構成される SGA 質問票を用いて評価した。本試験で CANTAB 評価を実施した後、165-302 試験パート 2 の治験薬初回投与を行った。

<u>評価項目：</u>

本試験に採用した CANTAB タスクは、文献レビュー及び PKU 患者の治療経験がある神経心理学者又は精神科医からなる専門家委員会の意見に基づき選択された。選択された評価項目

は、BMN 165 投与によって PKU 成人患者の神経認知機能障害（注意力の持続、抑制機能及びワーキングメモリ）の程度に変化がみられた場合、それらを評価するのに最適であると考えられた。CANTAB 評価項目のうち、PKU 患者集団との関連性に基づき以下の 3 つ（RVP、SWM 及び SST）が選択された。

- RVP タスク：注意力の持続を測定する。本タスクでは、ある数字が一連の順番で画面の中央に表示される。被験者は特定の数字の並び（標的ナンバー）を記憶しておき、画面中央に次々と表示される数字が標的ナンバーと同じ順番で表示されるたびにボタンを押す。
- SWM タスク：空間ワーキングメモリを測定する。本タスクでは幾つかのボックスが画面上に表示され、ボックスの裏に隠されたトークン（印）を見つけて指定の場所に配置することを目標とする。1 つの問題（ボックス数が同じ）には、表示されたボックス数と同じ数のラウンド（新たにトークンを見つける工程）が用意されている。各ラウンドでは、1 個のボックスの裏にトークンが 1 つ隠されており、ラウンドごとにトークンが隠される場所は別のボックスに移動する。一度トークンが隠されたボックスに再びトークンが隠されることはないため、後のラウンドでトークンを素早く見つけるには、それ以前のラウンドでトークンが隠されていたボックスを記憶しておくことが求められる。
- SST タスク：抑制機能と認知の柔軟性を測定する。本タスクでは以下の 2 つの試行を行った。
  - 第 1 部：GO 試行からなる。画面中央に矢印が表示されたら（GO 刺激）、矢印が示す方向に配置された画面上のボタンを素早く押す。
  - 第 2 部：GO 試行と STOP 試行からなる。第 1 部と同様に、画面中央に矢印が表示されたら、矢印が示す方向に配置された画面上のボタンを素早く押す。ただし、矢印が表示された後に聴覚信号（ビープ音=STOP 刺激）が聞こえた場合はボタンを押さないようにする（STOP 試行）［なお、STOP 刺激に対して正しく反応できた（ボタンを押さなかった）場合を「抑制成功」とした］。

これら 3 つの CANTAB タスクから計 8 つの評価項目を事前に規定した。主要解析では、165-302 試験パート 2 のベースラインから 8 週時までの変化量を評価した。

<u>主要有効性評価項目：</u>

- RVP 平均反応潜時
  - 標的ナンバーに正確に反応するまでの時間の平均値（msec）と定義した。数値が小さいほどパフォーマンスが良好又は改善したことを示す。
- ボックス数 4～8 個での SWM 試行間エラー数（お手つきの回数）
  - 同じ問題内でトークンが既に見つかっているボックスを被験者が再度選択してしまったお手つきの合計回数と定義した（評価対象となる 4～8 個のボックスでの問題についてのみ算出）。数値が小さいほどパフォーマンスが良好又は改善したことを示す。
- SST ストップシグナル反応時間
  - STOP 試行で抑制の成功率が 50%となったときの、GO 刺激（矢印表示）の開始から

STOP 刺激（ビープ音）までの時間の長さ（msec）と定義した。数値が小さいほどパフォーマンスが良好又は改善したことを示す。

副次有効性評価項目：

- RVP A prime（RVP A′）
  - 反応潜時の傾向によらない、標的ナンバーに対する信号検出感度と定義した（期待値範囲：0.00～1.00、不良～良好）。これにより、被験者がいかに正確に標的ナンバーを検出しているかを測定した。数値が大きいほどパフォーマンスが良好又は改善したことを示す。
- ボックス数 6～8 個での SWM ストラテジースコア
  - 同じ問題内でトークンを見つけるまでに選択し直したボックスの数と定義した（評価対象となるボックス数 6～8 個の問題についてのみ算出）。数値が小さいほどパフォーマンスが良好又は改善したことを示す。
- SST の STOP 試行での抑制成功割合
  - 全ての STOP 試行のうち、STOP 刺激に正しく反応できた STOP 試行の割合と定義した。数値が大きいほどパフォーマンスが良好又は改善したことを示す。

探索的有効性評価項目：

- GO 試行での SST（CANTAB 評価項目）平均反応時間及びその変動
  - SST 平均反応時間は、評価対象となる GO 試行での GO 反応時間（GO 刺激の開始から反応するまでの時間）の平均値（msec）と定義した。数値が小さいほどパフォーマンスが良好又は改善したことを示す。
  - SST 反応時間の変動は、評価対象となる GO 試行での GO 反応時間の標本標準偏差（SD）と定義した。数値が小さいほどパフォーマンスの一貫性が高いことを示す。
- SGA 質問票
  - SGA 質問票を用いて、被験者の過去 7 日間の注意、活力レベル、疲労感、混乱、悲しみ、怒り及び緊張に対する自己知覚を評価した。

2.7.3.3.8.2 主要な結果

2.7.3.3.8.2.1 人口統計学的特性及びベースライン特性

165-302 試験パート 2 の登録期間が完了した時点で、計 9 例が本試験に登録された。9 例のいずれも 165-302 試験の登録前、165-301 試験期間中に非盲検下で 20 又は 40 mg/日の用量で BMN 165 投与を受けた。165-302 試験パート 2 に用いた無作為化スケジュールに従って、本試験に登録した 9 例中 6 例（66.7%）は 165-302 試験のパート 2 で BMN 165 投与を受け（20 mg/日投与群が 3 例、40 mg/日投与群が 3 例）、残りの 3 例は対応するプラセボ投与を受けた（20 mg/日プラセボ群が 2 例、40 mg/日プラセボ群が 1 例）。平均年齢は統合実薬群よりも統合プラセボ群の方が高かった。両群とも性別の相対的な分布は同様であり、いずれも女性の割合が男性の 2 倍であった。

165-302 試験パート 2 終了後は 9 例中 8 例がパート 3 に移行し、残りの 1 例はスケジュールの都合上及び血液採取が困難であったことから直接パート 4 に移行した。本試験の最終評価時点（165-302 試験パート 4 の 49 週時）では、本試験に登録した 9 例中 8 例がパート 4 で BMN 165 投与を継続していた。残りの 1 例は個人的な理由により Day 684 に 165-302 試験を中止した。9 例全例が本試験の評価を完了した。

165-302 試験パート 2 のベースライン血中 Phe 濃度の平均値（SD）は、統合実薬群が 649.0（542.4）µmol/L、統合プラセボ群が 236.3（377.7）µmol/L であった。

統合プラセボ群の 3 例の血中 Phe 濃度は、パート 2 のベースラインから 8 週時（プラセボ投与期間）までに 236.3 から 1437.3 µmol/L へと大幅に上昇した。統合実薬群では同期間中、血中 Phe 濃度は比較的安定したまま推移した（ベースラインが 649.0 µmol/L、8 週時が 589.3 µmol/L）。この結果は、165-302 試験パート 2 の被験者全体でみられた全般的な所見と同様であった。

パート 4 では、統合プラセボ群（パート 2 終了後に BMN 165 投与を再開）の平均血中 Phe 濃度が急速に低下し、パート 2 のベースラインとほぼ同じかそれを下回った。統合プラセボ群のパート 4 の 9 週時の血中 Phe 濃度の平均値（SD）は 68.7（108.71）µmol/L であった。パート 4 の期間中、統合実薬群の血中 Phe 濃度は低下し続け、パート 4 の 33 週時の平均値（SD）は 332.5（665.00）µmol/L に達した。

パート 2 のベースラインの ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアの平均値（SD）は、統合実薬群が 6.2（5.63）、統合プラセボ群が 4.7（5.69）であった。ベースラインの POMS TMD スコアの平均値（SD）は、統合実薬群が 21.4（20.07）、統合プラセボ群が 3.3（8.50）であった。ベースライン値は全般的に両群で同程度であった。なお、統計学的有意差検定は実施しなかった。

2.7.3.3.8.2.2 有効性の結果

<u>主要有効性評価項目：</u>

3 つの主要有効性評価項目のパート 2 の 8 週時の結果は、いずれも統合実薬群の方が数値的に良好であった。

- RVP 平均反応潜時：パート 2 のベースラインから 8 週時までの RVP 平均反応潜時の平均変化量（SD）は、統合プラセボ群が+18.03（25.532）msec であったのに対して、統合実薬群では−24.23（60.161）msec と改善が認められた。
- ボックス数 4～8 個での SWM 試行間エラー数：パート 2 のベースラインから 8 週時までのエラー数の平均変化量（SD）は、統合プラセボ群が+3.0（8.54）回であったのに対して統合実薬群では−4.2（3.06）回であった。
- SST ストップシグナル反応時間：パート 2 のベースラインから 8 週時までの SST ストップシグナル反応時間の平均変化量（SD）は、統合プラセボ群が+58.93（12.529）msec であったのに対して、統合実薬群では+8.42（34.498）msec であった。

統合実薬群では、3 つの主要有効性評価項目のいずれでも、パート 2 のベースラインと比較してパート 4 の 49 週時に改善が認められた。また、統合実薬群で認められた改善はパート 2 の 8 週時と比較してもパート 4 の 49 週時で大きかった。

統合プラセボ群では、パート 4 の 49 週時の RVP 平均反応潜時及び SST ストップシグナル反応時間はパート 2 のベースライン及び 8 週時と比較して改善した。ボックス数 4～8 個での SWM 試行間エラー数は、パート 2 のベースライン（平均 3.3 回）及び 8 週時（平均 6.3 回）と比較してパート 4 の 49 週時（平均 8.7 回）で悪化した。しかし、それでもなお、同じ項目の統合実薬群でのパート 2 ベースラインの平均値（10.3 回）と比較すると、パート 4 の 49 週時における統合プラセボ群の平均値（8.7 回）の方が少なかった。この結果には、例数が少ないことと、この評価項目の統合プラセボ群でのベースライン平均値が低かったことが影響している可能性があった。

副次有効性評価項目：

3 つの副次有効性評価項目について評価した。RVP A′のパート 2 の 8 週時の結果は統合実薬群の方が数値的に良好であった。その他 2 つの副次有効性評価項目（ボックス数 6～8 個での SWM ストラテジースコア及び SST の STOP 試行での抑制成功割合）のパート 2 の 8 週時の結果は、いずれも統合プラセボ群の方が数値的に良好であった。

165-302 試験パート 2 においてプラセボ投与群の方が良好な結果を示した 2 つの評価項目（「ボックス数 6～8 個での SWM ストラテジースコア」及び「SST の STOP 試行での抑制成功割合」）に関しては、統合実薬群及び統合プラセボ群ともに、パート 2 のベースラインからパート 4 の 49 週時までに改善は認められなかった。RVP A’の平均値（SD）は、パート 2 のベースラインからパート 4 の 49 週時までに統合実薬群で 0.0342（0.04009）、統合プラセボ群で 0.700（0.02805）増加した。

探索的有効性評価項目：

GO 試行での SST 平均反応時間及びその変動に関して、パート 2 の 8 週時の結果はいずれも統合実薬群で良好であった。

統合実薬群では、この 2 つの探索的有効性評価項目のいずれもパート 4 の 49 週時にパート 2 のベースラインと比較して改善が認められた。さらに、GO 試行での SST 平均反応時間及び GO 試行での SST 反応時間の変動のいずれでも、パート 2 の 8 週時よりもパート 4 の 49 週時で認められた改善の方が大きかった。統合プラセボ群でも、2 つの探索的有効性評価項目ではいずれも、パート 2 の 8 週時と比較してパート 4 の 49 週時で大きく改善した。

SGA 質問票を用いた評価では、パート 2 の 8 週時の結果に両群間に差は認められなかった。ベースラインからの変化量に関する未調整の解析結果では、いずれの項目も統合プラセボ群の方が良好であった。投与群、ベースラインの血中 Phe 濃度及び有効性測定項目のベースライン値を調整因子として含めた ANCOVA モデルを用いて調整した解析結果では、活力レベル及び倦怠感の 2 つの項目で統合実薬群の方が数値的に良好であった。統合実薬群の 6 例では、パート 4 の 49 週時に 7 つの領域のうち 6 つ（緊張を除く全ての項目）でパート 2 のベースラインからの

改善が認められた。統合プラセボ群では、パート 4 の 49 週時に 7 つの領域のうち 6 つ（注意を除く全ての項目）でパート 2 のベースラインと比較して改善が認められた。

パート 4 の 49 週時の CANTAB タスク評価結果

CANTAB タスク評価結果は、パート 2 のベースラインと比較してパート 4 の 49 週時ではほとんどの項目で改善が認められた。パート 2 で BMN 165 投与群に割り付けられ、パート 4 でも BMN 165 投与を継続した 6 例でのパート 4 の 49 週時の結果は、パート 2 の 8 週時と比較して 8 項目中 6 項目で改善が大きかった。同様に、パート 2 でプラセボ投与を受け、パート 4 で BMN 165 投与を再開した被験者でのパート 4 の 49 週時の結果は、8 項目中 5 項目がパート 2 のベースラインと比較して改善が認められ、パート 2 の 8 週時と比較しても大きく改善していた。

2.7.3.3.8.3 165-303 試験の結論

本試験の結果はいずれも 9 例と少ない被験者から得られたデータに基づいており、得られた結果から有効性に関する結論を導くには限界があった。しかし、限られたデータの中でも 8 項目中 6 つの CANTAB 評価項目では、統合プラセボ群よりも統合実薬群で数値的に良好な結果が得られた。さらに、この 6 項目に関する 165-302 試験パート 2 ベースラインからの変化量はパート 2 の 8 週時よりもパート 4 の 49 週時で大きく改善し、BMN 165 の長期投与が神経認知能力の改善に持続的に寄与する可能性が示唆された。探索的評価項目である SGA のスコアには群間差は認められなかった。BMN 165 治療中の PKU 患者で神経認知機能の改善を評価する上で、CANTAB 評価項目を用いることの有用性について明確な結論を得るには、更に多くのデータが必要である。

2.7.3.3.9 第 3 相 165-305 試験（日本人対象）

165-305 試験で得られた結果の詳細は 165-305 試験中間 CSR（5.3.5.2.6）に示した。

2.7.3.3.9.1 重要な試験デザインの特徴

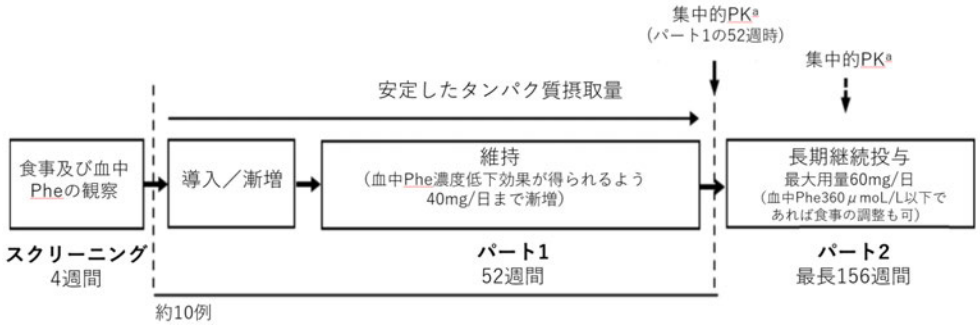
165-305 試験は、スクリーニング期間中に血中 Phe 濃度が 600 µmol/L を超え、かつ BMN 165 の投与を受けたことがない 18 歳以上の日本人 PKU 患者を対象に、BMN 165 を自己投与したときの有効性及び安全性を評価するとともに、PK パラメータの特性を明らかにすることを目的とした第 3 相、非盲検、多施設共同試験である。

本試験は、食事と血中 Phe 濃度をモニタリングする約 4 週間のスクリーニング期間、導入／漸増／維持投与レジメンを用いて BMN 165 の投与を開始する 52 週間のパート 1 及び長期継続投与期間（最長 156 週）であるパート 2 で構成される。本試験の患者の組入れは終了してい

る。パート 1 を完了し、結果を 165-305 試験中間 CSR（5.3.5.2.6）で報告した。パート 2 は継続中である。

165-305 試験のデザインの概要を図 2.7.3.3.9.1.1 に示し、詳細は 165-305 試験中間 CSR（5.3.5.2.6）に示した。

図 2.7.3.3.9.1.1　165-305 試験のデザイン



Phe：フェニルアラニン、PK：薬物動態
a: 投与前並びに投与後 2、4、8、12 及び 24 時間に Intensive PK 評価用検体を採取した。投与後 24 時間の検体は翌日の投与前に採取した。パート 1 では、全ての被験者を対象に 52 週時に Intensive PK 評価用の検体を採取した。パート 2 では、60 mg/日の BMN 165 投与を 8 週間受けた被験者を対象に Intensive PK 評価用検体を採取した。
出典：165-305 試験中間 CSR（5.3.5.2.6）Figure 8.1.1

パート 1 は 4 週間の導入期から開始し、導入期に被験者は、BMN 165 を 2.5 mg/週の固定用量で、PFS を用いて週 1 回、皮下に自己投与した。導入期の後、漸増期に移行し、最初の 52 週間の間に、BMN 165 の用量及び投与頻度を最大 40 mg/日まで漸増した。パート 1 の開始から終了時（52 週時）までは、全ての被験者に対し、各治験薬投与の約 2～3 時間前にヒスタミン受容体 H1 受容体拮抗薬及び H2 受容体拮抗薬を解熱薬（例：アセトアミノフェン）と併用して又は併用せずに前投与した。

パート 2 では、血中 Phe 濃度低下を達成できるよう 60 mg/日までのさらなる増量が可能であり、また血中 Phe 濃度が 360 µmol/L 以下に達している場合は食事由来タンパク質摂取量の調整が可能である。パート 2 では、これらの条件下での安全性及び有効性を評価している。

2.7.3.3.9.2　主要な結果

2.7.3.3.9.2.1　人口統計学的特性及びベースライン特性

本試験には計 12 例が日本の 3 施設に登録され、2 回以上の BMN 165 投与を受けた。全例が導入／漸増投与レジメンを完了し、11 例（91.7%）がパート 1 を完了した。1 例は 28 週時に試験を中止した。試験を中止する前、本被験者は維持投与レジメンとして BMN 165 20 mg/日を投与されていたが、治験薬と関連のある軽度及び中等度の有害事象が発現した。

52 週時では、試験を継続していた 11 例が維持投与レジメンで BMN 165 投与を受けていた（1 例：10 mg/日、4 例：20 mg/日、6 例：40 mg/日）。用量は予想していた通りばらつきがあり、

165-301 及び 165-302 試験と同様の傾向であった。計 6 例が安定用量（80%以上が同用量）を維持したまま 26 日以上にわたって血中 Phe 濃度 600 µmol/L 以下を達成し［Phe 評価日数の定義に基づく；165-305 試験中間 CSR（5.3.5.2.6）Table 14.1.9.2］、維持期に移行したと考えられた。中間 CSR のデータカットオフ時点（2021 年 3 月 3 日）で、11 例全例が 165-305 試験のパート 2 を継続中である。維持用量別の被験者の内訳の完全なデータは最終 CSR に含める予定である。

登録された 12 例のベースラインの平均年齢は 29.42 歳（範囲：20～46 歳）であり、3 分の 2（66.7%）が男性であった。人種が不明であった 1 例を除く全ての被験者（91.7%）がアジア人（日本人：10 例、その他：1 例）であった。平均 BMI は 23.48 kg/m^2 であった。1 例が肥満（30 kg/m^2 以上）であり、ベースラインの BMI は 38 kg/m^2 であった。

ベースラインの ADHD-RS-IV 下位尺度スコアの範囲は 0～12 であった。11 例中 3 例でスコアは 9 を超え、注意欠陥多動性障害（ADHD）の不注意症状を有していた。9 例（75%）にはサプロプテリン投与歴があったが、いずれもサプロプテリン治療に反応しなかった（30%以上の血中 Phe 濃度低下が認められなかった）。

2.7.3.3.9.2.2 有効性の結果

2.7.3.3.9.2.2.1 主要有効性評価項目

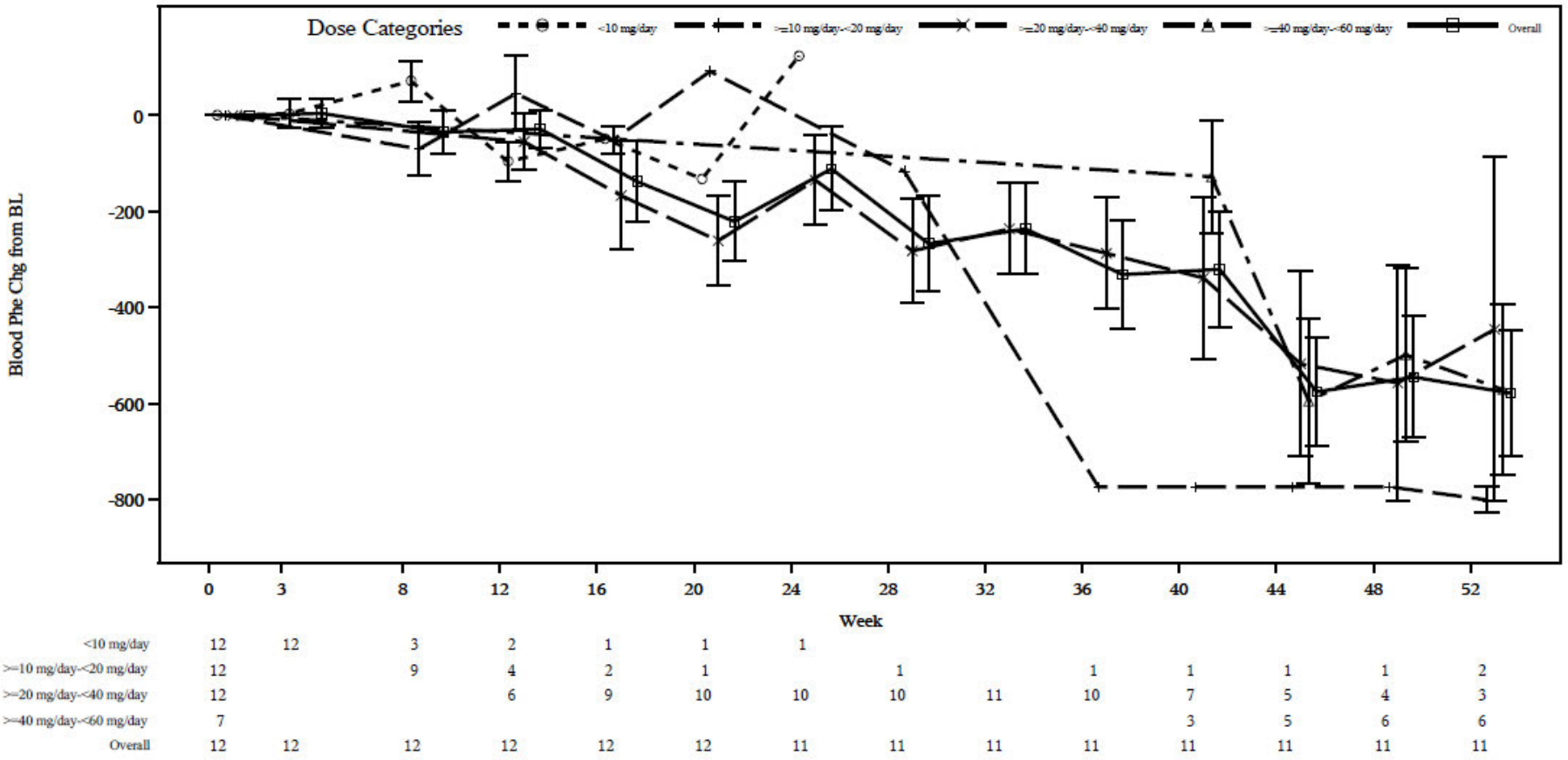
主要有効性評価項目の結果から日本人での血中 Phe 濃度低下の有効性が確認された。ベースライン（BMN 165 投与前）から 52 週間の導入／漸増／維持期を完了後の全体の血中 Phe 濃度の平均変化量（95% CI）は−577.6（−867.7, −287.5）µmol/L であった。ベースラインの血中 Phe 濃度は 1025.8（172.72）µmol/L であり、52 週時には 448.3（458.75）µmol/L に低下し、変化率の中央値（範囲）は−70.2%（−100%～9%）であった。血中 Phe 濃度のベースラインからの変化量に用量カテゴリ間で明らかな傾向は認められなかった。

2.7.3.3.9.2.2.2 副次有効性評価項目

経時的な血中 Phe 濃度のベースラインからの変化量

用量カテゴリ別及び全体の血中 Phe 濃度のベースラインからの変化量の推移を図 2.7.3.3.9.2.2.2.1 に示す。52 週時有効性評価可能集団 11 例では、血中 Phe 濃度のベースラインからの変化量は徐々に上昇し、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 2.7.3.3.9.2.2.2.1　全体及び用量カテゴリ別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.

事前に規定した血中 Phe 濃度低下の目標値を達成した被験者の割合

52 週時有効性評価可能集団 11 例のうち、9 例（81.8%）では 52 週時に血中 Phe 濃度がベースラインから 20%以上低下した。また、52 週時までに血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 以下に低下した被験者は 8 例（72.7%）であり、同様に 360 µmol/L 以下は 6 例（54.5%）、120 µmol/L 以下は 4 例（36.4%）であった。

また、全体で 11 例中 3 例（27.3%）では連続する 2 回超の測定で血中 Phe 濃度が 30 µmol/L 未満になった。1 例は 36～52 週時の計 5 回の測定値、2 例は 20～52 週時までのそれぞれ計 8 回と計 9 回の測定値）の測定値が 30 µmol/L 未満であった。

44 週時には、11 例中 7 例（63.6%）で血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 未満になった。血中 Phe 濃度が初めて 600 µmol/L 以下になった被験者の割合は、36 週時の約 40%から 44 週時には約 70%へと上昇し、その後は 52 週時まで安定していた。

2.7.3.3.9.2.2.3 探索的有効性評価項目

食事由来タンパク質摂取量

パート 1 では、被験者は連続する 2 回の測定で血中 Phe 濃度が 30 µmol/L 未満となった場合に限り、食事由来タンパク質摂取量の変更が許容された。

全体として、48 及び 52 週時にのみ、全例での自然食品由来タンパク質摂取量のベースラインからの変化率が 25%以上（48 週時：35.4%、52 週時：41.9%）となった。これは主に、低 Phe 血症を認めた 3 例で自然食品由来タンパク質摂取量の増量が許可されたことに起因する。また、1 例では 52 週時に 34%上昇し、来院 13 回中 8 回で 25%以上の上昇がみられた。別の 1 例では 48 及び 52 週時にそれぞれ 50%超及び 100%上昇したが、ベースラインの自然食品由来タンパク質摂取量はわずか 2.45 g と非常に少なく、維持するのが難しい量であった。全例でのベースラインからの上昇率の中央値が 10%以上となることはなかった。

11 例のうち、ベースラインと同程度の食事由来タンパク質摂取量を維持した被験者の割合が最も高かったのは、40 週時の用量カテゴリ 20～40 mg/日未満で 36.4%（4 例）であり、次いで用量カテゴリ 40～60 mg/日未満の 52 週時が 18.2%（2 例）及び 44 週時が 9.1%（1 例）であった。

ADHD-RS-IV 不注意下位尺度

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、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。52 週時のベースラインからの平均変化量は、10～20 mg/日未満（−1.5）及び 20～40 mg/日未満（−1.3）と比較して 40～60 mg 未満（−0.7）で小さかった。なお、スコアの低下は ADHD の不注意症状の改善を示す。

CANTAB 実行機能

評価した全ての CANTAB 評価項目について、52 週時に改善が認められた。RVP 平均反応潜時は安定して低下し、52 週時のベースラインからの変化量（SD）は−83.9（111.40）msec［ベース

ライン：544.2（122.56）msec］であった。SST 反応時間は 24 週時の後に低下し、52 週時は −26.8（46.33）msec［ベースライン：241.2（56.68）msec］であった。SWM 試行間エラー数は 24 週時より前に低下し、24 週時のベースラインからの変化量は−6.1（9.67）回、52 週時のベースラインからの変化量は−6.3（10.86）回［ベースライン：14.0（11.87）回］であった。CANTAB スコアに用量カテゴリ間で傾向は認められなかった。

症状の変化に関する患者の全般的印象（PGI-C）

PGI-C の各項目について、52 週時にベースラインと比較して「変化なし」と報告した被験者の割合は 81.8%～90.9%の範囲であった。また、症状の変化に関する医師の全般的印象（CGI-C）では「変化なし」と報告した医師は 100%であった。

2.7.3.3.9.3　165-305 試験の結論

本試験の 52 週時までの結果から、日本人 PKU 患者への導入／漸増／維持投与レジメンに基づく BMN 165 投与で血中 Phe 濃度低下が得られることが示された。米国での第 3 相試験の結果と同様に、日本人患者に対する忍容性もおおむね良好であった。安全性プロファイルにも差異はなく、本試験で新たに発現した有害事象はなかった。長期投与の安全性及び有効性に関する結果は最終 CSR で報告する予定である。

2.7.3.4　海外臨床試験の結果の比較及び解析（国内 165-305 試験は含まず）

165-305 試験の日本人データ（中間解析結果）は本項のデータと統合していないが、2.7.3.5 に海外データとの比較を別途示した。

本項では、6 つの臨床試験（第 2 相試験：PAL-002、PAL-004 及び 165-205 試験、長期継続投与試験：PAL-003 試験、第 3 相試験：165-301 及び 165-302 試験）から得られた有効性の結果を要約する。

BMN 165 の単回投与を行った第 1 相試験（PAL-001 試験）及び 165-302 試験に参加中の被験者を対象に実行機能に関するデータ収集のみを目的とした第 3 相サブスタディ（165-303 試験）は本解析に含めなかった。165-303 試験は BMN 165 投与を伴わないサブスタディとして評価を実施しており、165-303 試験での評価項目は他の試験と重ならなかった。165-304 試験の結果は安全性データの一部（重篤な有害事象及び急性全身性過敏症反応のみ）を 2.7.4.2.2.2 に示したが、165-304 試験のデータは参考資料扱いであり、BMN 165 の添付文書（案）に影響しないため、モジュール 5 に単独の報告書としては含めなかった。

複数試験の統合解析を行うため、3 つの有効性解析対象集団（親試験 165-301 試験集団、I/T/M 集団及び MD 集団）を定義した（2.7.3.2.3.2）。

経時的データ（例：血中 Phe 濃度）（ベースラインからの変化量を含む）は要約統計量を用いて要約した。評価時点が少ない神経認知機能の評価項目は 3 か月ごとに要約したが、それ以外は親試験ベースラインから 1 か月ごとにデータを要約した。

有効性の統合解析に関する詳細は、ISE SAP（5.3.5.3.2）の 2.7.3.2.3 項及び Supplemental SAP for Pegvaliase Global Dossier（5.3.5.3.6）に示した。

2.7.3.4.1　試験対象集団

BMN 165 臨床開発プログラムの第 2 相及び第 3 相試験は、BMN 165 治療によって得られるベネフィットが最も大きい被験者を登録するために、既存治療では血中 Phe 濃度をコントロールできない血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 超の PKU 成人患者を評価するデザインとした。選択基準及び除外基準は全ての第 2 相試験で類似していた。第 3 相試験では、第 2 相試験の選択基準に加えて患者が医療用食品及び自然食品から一定のタンパク質摂取量を維持できることが栄養士によって確認されていること、精神障害に対して服薬中の薬剤について安定用量を維持していること、神経認知／神経精神症状の評価ツール（ADHD-RS-IV 不注意下位尺度及び POMS）を理解して回答する能力を有すること、及び治験薬投与時に被験者を観察することが可能な者と観察者評価型 POMS を完了することが可能な者が指名されていることが必要となった。第 3 相試験では、更に臓器移植及び長期免疫抑制療法の既往がある患者、物質乱用の既往がある患者、試験期間中に大手術が予定されている患者、デキストラン［165-302 試験のパート 2（無作為化治療中止試験）に使用したプラセボ)］に対する過敏症がある患者は除外した。

BMN 165 臨床開発プログラムの第 2 相及び第 3 相試験の主要な選択基準及び除外基準を表 2.7.3.4.1.1 に示す。

表 2.7.3.4.1.1　主要な適格基準

選択基準	第 2 相試験	第 3 相試験
スクリーニング時に 16～70 歳以下 [a]	PAL-002、PAL-003、PAL-004、165-205	165-301、165-302
スクリーニング時に 18 歳以上	NA	165-301、165-302
PKU と診断され、かつスクリーニング前の過去 6 か月間の血中 Phe 濃度の平均値 [b] が 600 µmol/L を超える [c] 患者	PAL-002、PAL-003、PAL-004、165-205	165-301、165-302
BMN 165 の治療歴を有さない患者	PAL-004、165-205	165-301
BMN 165 初回投与の 14 日以上前にサプロプテリン塩酸塩を投与終了した患者（該当する場合）	PAL-002、PAL-004	165-301
一定の食事由来 Phe 摂取量（医療用食品及び自然食品からのタンパク質摂取量の親試験ベースラインからの変化量がそれぞれ 10%未満）を維持する意思があり、それが可能である患者	NA	165-301、165-302
ADHD、うつ病又は他の精神障害に対して服薬中の場合は、試験登録の 8 週間以上前から安定用量を維持しており、試験期間中も安定用量を維持する意思がある患者	NA	165-301、165-302
除外基準		
Day 1 の BMN 165 投与前の 2 日以内に、大型中性アミノ酸を含む PKU 治療薬（サプロプテリン塩酸塩を除く）を使用した患者	165-205	165-301、165-302

ADHD：注意欠陥多動性障害、NA：該当なし、PKU：フェニルケトン尿症
a：親試験 PAL-002 試験では 16～55 歳、及び 165-301 試験では試験中に 16～70 歳を 18～70 歳に変更。BMN 165 臨床試験の一部では、登録年齢の下限基準が変更されるまで 16～18 歳未満の被験者の登録が認められた。
b：親試験 PAL-002 試験ではスクリーニング時と過去 3 年間の平均血中 Phe 濃度
c：親試験 PAL-002、PAL-004 及び 165-205 試験では 600µmol/L 以上

2.7.3.4.1.1　疾患の特性及び有効性解析対象集団間の差異

全般的に、2 つの統合有効性解析対象集団（I/T/M 集団及び MD 集団）での BMN 165 投与開始時の年齢、体重、BMI、性別及び人種に大きな差はなかった。血中 Phe 濃度は、統合有効性解析対象集団及び親試験のいずれでも、被験者の評価で臨床的に最も重要なベースライン因子であった。親試験ベースラインの血中 Phe 濃度の平均値（SD）は MD 集団［1249.1（379.1） µmol/L］と I/T/M 集団［1227.3（379.3）µmol/L］で同程度であり、一般的に PKU 成人患者で認められる血中 Phe 濃度の上昇（1200 µmol/L 以上）（Koch 2002）と同様であった。ベースラインの血中 Phe 濃度の平均値（SD）は、MD 集団の親試験間でも臨床的に差はみられなかった［PAL-002 試験：1310.8（353.9）µmol/L、PAL-004 試験：1482.1（363.5）µmol/L、165-205 試験：1168.8（291.0）µmol/L、165-301 試験：1232.7（386.4）µmol/L］。ピボタル第 3 相試験で

ある 165-302 試験で 60 mg/日の安定用量を投与された集団での親試験ベースラインの血中 Phe 濃度の平均値（SD）も 1303.9（358.1）µmol/L と高く、I/T/M 集団の値と同程度であった。

I/T/M 集団のうち、165-301 試験のベースライン時にタンパク質摂取量が評価された被験者では、その大部分（80.1%）はベースライン時に Phe 摂取制限［世界保健機関（WHO）の規定で総タンパク質摂取量の 75%超が医療用食品由来］を伴うタンパク質摂取を実施しておらず、1 日タンパク質摂取量の平均値（SD）は自然食品由来が 38.50（27.73）g、医療用食品由来が 26.30（28.51）g であった。したがって、BMN 165 投与開始時点で自然食品からのタンパク質摂取を制限している被験者はほとんどいなかった。一般成人の総タンパク質推奨摂取量は 0.75 g/kg であり、体重 80 kg の人の 1 日タンパク質推奨摂取量は約 60 g である。ピボタル第 3 相試験の 165-302 試験で mITT 集団に含めた被験者のうち、BMN 165 投与開始時に医療用食品由来のタンパク質摂取量が 75%超であった被験者は統合実薬群で 10.3%、40 mg/日プラセボ群で 14.3%であり、20 mg/日プラセボ群では認められなかった。パート 2 の無作為化用量群での BMN 165 投与前の 1 日あたりの自然食品由来のタンパク質摂取量は、統合実薬群で 42.6 g、20 mg/日プラセボ群で 46.5 g、40 mg/日プラセボ群で 35.2 g であった。これらのベースラインの結果から、一般の PKU 成人患者集団と同様に、BMN 165 の臨床試験に参加した多くの PKU 成人患者では持続的な血中 Phe 濃度の上昇（1200 µmol/L 以上）がみられるものの、医療用食品を摂取し、自然食品由来のタンパク質摂取量を抑えている被験者は少なかった。このように、多くの PKU 成人患者にとって長期にわたる Phe 摂取の制限は治療選択肢としては達成が難しいことが示された（Koch 2002）。

ADHD-RS-IV 不注意下位尺度の親試験ベースラインスコアは、165-301 試験から移行した被験者からのみ収集した。165-301 試験から移行した被験者でのベースラインのスコア平均値（SD）は 9.8（6.1）であった（スコアの範囲は 0～27 であり、スコアが高いほど ADHD の不注意症状が重いことを示す）。親試験ベースラインの ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアの平均値は 165-302 試験の mITT 集団と同程度であり、統合実薬群が 11.0、20 mg/日プラセボ群が 11.4、40 mg/日プラセボ群が 8.1 であった。成人での標準データは入手していないが、青年期（14～18 歳）の男女から得られた ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコア（SD）はそれぞれ 5.7（5.4）及び 4.1（4.6）と報告されており（Geroge 1998 “ADHD-RS-IV manual”）、ベースライン時点で一部の被験者は不注意症状を呈していたことが示唆された。

人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.3.4.1.1.1 に示す。

人口統計学的特性及びベースライン特性の結果は、個々の試験、I/T/M 集団及び MD 集団でおおむね同様であった。ピボタル第 3 相試験である 165-302 試験の mITT 集団での詳細は、165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）の 9.2 項に示した。

表 2.7.3.4.1.1.1　人口統計学的特性及びベースライン特性（I/T/M 及び MD 集団）（1/3）

親試験ベースライン時点	親試験				I/T/M 集団 [a] (N = 285)	MD 集団 (N = 341)
	PAL-002 試験 (N = 40)	PAL-004 試験 (N = 16)	165-205 試験 (N = 24)	165-301 試験 (N = 261)		
年齢（登録時）、歳						
n	40	16	24	261	285	341
平均値（SD）	26.1 (6.4)	32.2 (8.3)	29.3 (11.4)	29.1 (8.7)	29.2 (9.0)	28.9 (8.7)
中央値	25.0	32.0	24.5	28.0	27.0	27.0
最小値、最大値	16, 43	18, 50	16, 56	16, 55	16, 56	16, 56
16 歳以上 18 歳未満、n（%）[b]	2 (5.0)	0	1 (4.2)	11 (4.2)	12 (4.2)	14 (4.1)
18 歳以上 66 歳未満、n（%）	38 (95.0)	16 (100.0)	23 (95.8)	250 (95.8)	273 (95.8)	327 (95.9)
性別、n（%）						
女性	20 (50.0)	3 (18.8)	11 (45.8)	131 (50.2)	142 (49.8)	165 (48.4)
男性	20 (50.0)	13 (81.3)	13 (54.2)	130 (49.8)	143 (50.2)	176 (51.6)
人種、n（%）						
白人	38 (95.0)	16 (100.0)	24 (100.0)	254 (97.3)	278 (97.5)	332 (97.4)
アメリカ先住民又はアラスカ先住民	1 (2.5)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.6)
アジア人	1 (2.5)	0	0	0	0	1 (0.3)
黒人／アフリカ系アメリカ人	0	0	0	3 (1.1)	3 (1.1)	3 (0.9)
その他	0	0	0	2 (0.8)	2 (0.7)	2 (0.6)
不明	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)

表 2.7.3.4.1.1.1 人口統計学的特性及びベースライン特性（I/T/M 及び MD 集団）（2/3）

親試験ベースライン時点	親試験				I/T/M 集団 [a] (N = 285)	MD 集団 (N = 341)
	PAL-002 試験 (N = 40)	PAL-004 試験 (N = 16)	165-205 試験 (N = 24)	165-301 試験 (N = 261)		
体重（kg）[c]						
n	40	16	23	260	283	339
平均値（SD）	82.6 (25.2)	79.6 (23.5)	76.9 (24.5)	80.5 (20.7)	80.2 (21.0)	80.4 (21.6)
中央値	76.7	77.9	71.1	77.2	77.0	77.0
最小値、最大値	48, 178	42, 124	46, 121	42, 139	42, 139	42, 178
BMI（kg/m^2）[b]						
n	37	16	21	260	281	334
平均値（SD）	29.1 (7.7)	29.5 (9.3)	26.6 (6.4)	28.4 (6.7)	28.3 (6.7)	28.4 (7.0)
中央値	27.0	27.2	25.4	27.7	27.7	27.5
最小値、最大値	19, 56	17, 47	19, 42	17, 47	17, 47	17, 56
25 未満（低体重及び標準体重）、n（%）	12 (30.0)	6 (37.5)	10 (41.7)	93 (35.6)	103 (36.1)	121 (35.5)
25 以上 30 未満（過体重）、n（%）	12 (30.0)	4 (25.0)	5 (20.8)	72 (27.6)	77 (27.0)	93 (27.3)
30 以上（肥満）、n（%）	13 (32.5)	6 (37.5)	6 (25.0)	95 (36.4)	101 (35.4)	120 (35.2)
不明、n（%）	3 (7.5)	0	3 (12.5)	1 (0.4)	4 (1.4)	7 (2.1)
血中 Phe 濃度（µmol/L）[d]						
n	40	16	24	261	285	341
平均値（SD）	1310.8 (353.9)	1482.1 (363.5)	1168.8 (291.0)	1232.7 (386.4)	1227.3 (379.3)	1249.1 (379.1)
中央値	1364.5	1447.5	1093.0	1221.0	1201.0	1238.0
最小値、最大値	249, 1878	968, 2214	713, 2021	285, 2330	285, 2330	249, 2330
600 以下、n（%）	1 (2.5)	0	0	8 (3.1)	8 (2.8)	9 (2.6)
600 超 900 以下、n（%）	5 (12.5)	0	3 (12.5)	47 (18.0)	50 (17.5)	55 (16.1)
900 超、n（%）	34 (85.0)	16 (100.0)	21 (87.5)	206 (78.9)	227 (79.6)	277 (81.2)

表 2.7.3.4.1.1.1　人口統計学的特性及びベースライン特性（I/T/M 及び MD 集団）（3/3）

親試験ベースライン時点	親試験				I/T/M 集団 [a] (N = 285)	MD 集団 (N = 341)
	PAL-002 試験 (N = 40)	PAL-004 試験 (N = 16)	165-205 試験 (N = 24)	165-301 試験 (N = 261)		
ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコア [e]						
n	NA	NA	NA	253	253	253
平均値（SD）	NA	NA	NA	9.8 (6.1)	9.8 (6.1)	9.8 (6.1)
中央値	NA	NA	NA	9.0	9.0	9.0
最小値、最大値	NA	NA	NA	0, 26	0, 26	0, 26
1 日あたりの自然食品由来のタンパク質摂取量（g）[e]						
n	NA	NA	NA	250	250	250
平均値（SD）	NA	NA	NA	38.50 (27.73)	38.50 (27.73)	38.50 (27.73)
中央値	NA	NA	NA	29.87	29.87	29.87
最小値、最大値	NA	NA	NA	3.6, 155.5	3.6, 155.5	3.6, 155.5
1 日あたりの医療用食品由来のタンパク質摂取量（g）[e]						
n	NA	NA	NA	250	250	250
平均値（SD）	NA	NA	NA	26.30 (28.51)	26.30 (28.51)	26.30 (28.51)
中央値	NA	NA	NA	16.77	16.77	16.77
最小値、最大値	NA	NA	NA	0.0, 120.0	0.0, 120.0	0.0, 120.0
タンパク質摂取制限 [e, f]						
制限あり、n（%）	NA	NA	NA	41 (15.7)	41 (15.7)	41 (15.7)
制限なし、n（%）	NA	NA	NA	209 (80.1)	209 (80.1)	209 (80.1)
不明、n（%）	NA	NA	NA	11 (4.2)	11 (4.2)	11 (4.2)

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、BMI：ボディマス指数、I/T/M：導入／漸増／維持、MD：反復投与、NA：該当なし（165-301 試験のデータのみ）、Phe：フェニルアラニン、SD：標準偏差

MD 集団には、第 2 相又は第 3 相試験で BMN 165 投与を 1 回以上受けた全ての被験者を含めた。親試験とは BMN 165 が最初に投与された試験である。親試験ベースラインは親試験の BMN 165 投与開始前直近の評価時点である。第 1 相試験である PAL-001 試験及び第 3 相サブスタディである 165-303 試験のデータは除外した。

a：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データも含めた。
b：BMN 165 臨床試験の一部では、登録年齢の下限基準が変更されるまで 16～18 歳未満の被験者の登録が認められた。
c：ベースライン時の体重及び身長を測定しなかった被験者も含まれた。
d：適格性評価に用いたスクリーニング時の血中 Phe 濃度とベースライン時の血中 Phe 濃度では評価方法が異なり、一部の被験者ではベースラインの血中 Phe 濃度が適格基準の範囲である 600 µmol/L 超から外れていたことを意味する。
e：165-301 試験から移行した被験者のデータのみ収集した。
f：総タンパク質摂取量の 75%超が医療用食品由来の場合に Phe 摂取制限ありとした。総タンパク質摂取量は、医療用食品由来と自然食品由来のタンパク質摂取量の合計と定義した。
出典：ISE（5.3.5.3.2）Table 2.7.3.1.3 及び Table 2.7.3.1.4、ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.1.3 及び Table 2.7.4.1.4

2.7.3.4.1.2　海外市場で想定される全体的な患者集団

PKU 患者ではフェニルアラニン水酸化酵素が完全に欠如しているか、重度の欠乏症である可能性があり、通常、血中 Phe 濃度が非常に高い値（1200 µmol/L 以上）を示す。PKU 患者の重症度（血中 Phe 濃度に関して）は様々であるが、BMN 165 臨床開発プログラムでは、既存治療ではコントロール不能（血中 Phe 濃度 600 µmol/L 超）な PKU 成人患者の治療に重点を置いた。モジュール 2.5 で考察したとおり、血中 Phe 濃度が管理できない（600 µmol/L 超）場合、小児／青年期及び成人期のいずれでも、特に神経認知的発達及び機能の領域で予後不良となる可能性がある。

PKU の主な治療法は食事からの厳格な Phe 摂取制限を伴う MNT である。しかし、MNT の遵守は多くの PKU 患者にとって長期的な治療選択肢になりにくい。生涯にわたる天然タンパク質の摂取制限及び MNT の遵守には個人的かつ社会的な負担を課すため、多くの PKU 成人患者にとって食事からの Phe 摂取を制限する長期 MNT は治療選択肢として持続可能でも実行可能でもなく、患者の約 78%は Phe 制限食を長期継続できなかった（Koch 2002、Walter 2002、Burton 2010）。また、PKU 成人患者の多くは血中 Phe 濃度のコントロール不良のため実行機能に障害があり、計画、整理、作業記憶及び抑制制御が困難である（Christ 2010）。これらの実行機能は MNT の自己管理に必要な認知機能でもあり、血中 Phe 濃度の良好なコントロール能力を一層制限している。PKU 患者が MNT を遵守していることが報告されている場合でも、多くの患者では血中 Phe 濃度が 926 µmol/L と高値のまま維持されることがデータで示されており（Koch 2002）、MNT は多くの PKU 成人患者にとって効果的な治療選択肢ではないことが示唆される。BMN 165 の臨床試験で選択基準に設定した血中 Phe 濃度のカットオフ（未治療被験者の場合で血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 超；表 2.7.3.4.1.1）は、米国臨床遺伝・ゲノム学会の PKU 診療ガイドラインが推奨する濃度（120～360 µmol/L）よりも高く（Vockley 2014）、血中 Phe 濃度のコントロールができない又は不十分な治療ニーズの高い患者を含めることができると考えた。

MNT の長期継続は困難であり、かつサプロプテリン塩酸塩の有効性には限りがあること［有効性（ベースラインから 30%以上の血中 Phe 濃度低下と定義）が認められたのは、10 又は 20 mg/kg のいずれかでサプロプテリン塩酸塩投与を受けた PKU 患者集団の 20%～49%であった（Burton 2007、Trefz 2009、Utz 2012）］を考慮すると、BMN 165 が承認されることによって既存治療では血中 Phe 濃度のコントロールができない PKU 成人患者にとって血中 Phe 濃度を低下させるための新たな治療選択肢となる。

2.7.3.4.1.3　試験又は治験薬の投与を早期に中止した被験者の評価

試験の完了状況及び早期中止理由を親試験、MD 集団及び I/T/M 集団ごとに表 2.7.3.4.1.3.1 に示す。I/T/M 集団では、治験薬早期中止例による欠測値の影響を評価するために血中 Phe 濃度の感度分析として LOCF 法を適用した。

MD 集団（341 例）では、117 例（34.3%）が最後に登録された試験を早期に中止した。主な試験中止理由は、被験者自身の判断［47 例（40.2%）］、有害事象［28 例（23.9%）］、医師の判断

［17 例（14.5%）］及び追跡不能［14 例（12.0%）］であった。I/T/M 集団（285 例）のうち、95 例（33.3%）が最後に登録された試験を早期に中止した。試験の早期中止理由及び中止理由の相対的割合は MD 集団での結果と同程度であった。

全体として、I/T/M 集団の 66.7%及び MD 集団の 65.7%が最後に登録された試験を完了した。

表 2.7.3.4.1.3.1 親試験、MD 集団及び I/T/M 集団ごとの試験の完了状況及び早期中止理由（MD 集団）

	親試験（継続試験のデータを含む）				I/T/M 集団 [a] (N = 285)	MD 集団 (N = 341)
	PAL-002 (N = 40)	PAL-004 (N = 16)	165-205 (N = 24)	165-301 (N = 261)		
最後に登録された試験を完了 [b]	23 (57.5%)	11 (68.8%)	19 (79.2%)	171 (65.5%)	190 (66.7%)	224 (65.7%)
最後に登録された試験を早期中止 [c]	17 (42.5%)	5 (31.3%)	5 (20.8%)	90 (34.5%)	95 (33.3%)	117 (34.3%)
早期中止理由 [d]						
有害事象	2 (11.8%)	0	1 (20.0%)	25 (27.8%)	26 (27.4%)	28 (23.9%)
死亡	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	1 (0.9%)
追跡不能	4 (23.5%)	0	0	10 (11.1%)	10 (10.5%)	14 (12.0%)
医師の判断	3 (17.6%)	1 (20.0%)	1 (20.0%)	12 (13.3%)	13 (13.7%)	17 (14.5%)
妊娠	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	1 (0.9%)
治験実施計画書の不遵守	0	0	0	4 (4.4%)	4 (4.2%)	4 (3.4%)
治験依頼者による試験の打ち切り	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	1 (0.9%)
被験者自身の判断	7 (41.2%)	3 (60.0%)	3 (60.0%)	34 (37.8%)	37 (38.9%)	47 (40.2%)
その他	1 (5.9%)	1 (20.0%)	0	2 (2.2%)	2 (2.1%)	4 (3.4%)

I/T/M：導入／漸増／維持、MD：反復投与

MD 集団（341 例）には、第 2 相又は第 3 相試験で BMN 165 投与を 1 回以上受けた全ての被験者を含めた（第 1 相単回投与試験である PAL-001 試験にのみ登録された被験者は除く）。

親試験とは被験者が最初に登録された試験である。PAL-003 又は 165-302 試験に移行して BMN 165 投与を継続した被験者については、登録された全ての試験のデータを含めた。

a：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。

b：統合データでは、試験の完了状況は被験者が登録された最後の試験での各被験者の状態を反映する。

c：割合は早期中止例の総数に基づき算出した。

d：165-301 試験では、被験者[redacted]-3157 が「有害事象」により試験を中止したが、誤って「被験者自身の判断」として集計された。165-302 試験では、被験者[redacted]-3206 が「医師の判断」により試験を中止したが誤って「有害事象」として集計された。この修正は上記の表には反映されていない。

出典：ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.1.2、165-301 試験 Errata Memo［165-301 試験 CSR（5.3.5.2.5）Appendix 16.1.9］、Errata Memo for JNDA (5.3.5.3.7)

治験薬投与の完了状況及び早期投与中止理由を親試験、MD 集団及び I/T/M 集団ごとに表 2.7.3.4.1.3.2 に示す。

MD 集団（341 例）では、129 例（37.8%）が BMN 165 を早期に投与中止した。主な治験薬の早期投与中止理由は、有害事象［46 例（35.7%）］、被験者自身の判断［41 例（31.8%）］、医師の判断［15 例（11.6%）］及び追跡不能［13 例（10.1%）］であった。I/T/M 集団（285 例）では、107 例（37.5%）が BMN 165 を早期に投与中止した。I/T/M 集団での早期投与中止理由及び投与中止理由の相対的割合は、MD 集団での結果と同様であった。

表 2.7.3.4.1.3.2　親試験、MD 集団及び I/T/M 集団ごとの治験薬投与の完了状況及び早期投与中止理由（MD 集団）

	親試験（継続試験のデータを含む）				I/T/M 集団 [a]	MD 集団
	PAL-002 (N = 40)	PAL-004 (N = 16)	165-205 (N = 24)	165-301 (N = 261)	(N = 285)	(N=341)
最後に登録された試験で治験薬の投与を完了 [b]	23 (57.5%)	11 (68.8%)	17 (70.8%)	161 (61.7%)	178 (62.5%)	212 (62.2%)
最後に登録された試験で治験薬を早期投与中止 [c]	17 (42.5%)	5 (31.3%)	7 (29.2%)	100 (38.3%)	107 (37.5%)	129 (37.8%)
治験薬の早期投与中止理由 [d]						
有害事象	2 (11.8%)	0	4 (57.1%)	40 (40.0%)	44 (41.1%)	46 (35.7%)
追跡不能	4 (23.5%)	0	0	9 (9.0%)	9 (8.4%)	13 (10.1%)
医師の判断	3 (17.6%)	1 (20.0%)	1 (14.3%)	10 (10.0%)	11 (10.3%)	15 (11.6%)
妊娠	0	0	0	2 (2.0%)	2 (1.9%)	2 (1.6%)
治験実施計画書の不遵守	0	0	0	3 (3.0%)	3 (2.8%)	3 (2.3%)
被験者自身の判断	7 (41.2%)	3 (60.0%)	2 (28.6%)	29 (29.0%)	31 (29.0%)	41 (31.8%)
その他	1 (5.9%)	1 (20.0%)	0	7 (7.0%)	7 (6.5%)	9 (7.0%)

I/T/M：導入／漸増／維持、MD：反復投与
MD 集団（341 例）には、第 2 相又は第 3 相試験で BMN 165 投与を 1 回以上受けた全ての被験者を含めた（第 1 相単回投与試験である PAL-001 試験にのみ登録された被験者は除く）。
親試験は、被験者が最初に登録された試験である。PAL-003 又は 165-302 試験に移行して BMN 165 投与を継続した被験者については、登録された全ての試験のデータを含めた。
a：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。
b：統合データでは、試験の完了状況は被験者が登録された最後の試験での各被験者の状態を反映する。
c：割合は早期中止例の総数に基づき算出した。
d：165-301 試験では、被験者[redacted]-3157 が「有害事象」により投与を中止したが、誤って「被験者自身の判断」として集計された。165-302 試験では、被験者[redacted]-3206 が「医師の判断」により投与を中止したが、誤って「有害事象」として集計された。これらの修正は上記の表に反映されている。

出典：ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.1.2、165-301 Errata Memo［165-301 試験 CSR（5.3.5.2.5）Appendix 16.1.9］、Errata Memo for JNDA (5.3.5.3.7)

用量別の治験薬の早期投与中止を表 2.7.3.4.1.3.3 に示す。

I/T/M 集団で治験薬投与中止時の割合が最も多かった用量範囲は、20 mg/日未満（12.6%）及び 40 以上～60 mg/日未満（13.7%）であった。低い用量範囲ほど投与中止率が高いのは、BMN 165 の用量が 20 mg/日未満の導入期／漸増期での投与中止率が高いことが反映されたものと考えられる。20、40 及び 60 mg/日の維持用量での投与中止は、60 mg/日で最も少なかった（3.5%）。

表 2.7.3.4.1.3.3　用量別の治験薬の早期投与中止（I/T/M 集団）

	親試験（継続試験のデータを含む）				
	PAL-002 (N = 40)	**PAL-004 (N = 16)**	**165-205 (N = 24)**	**165-301 (N = 261)**	**I/T/M 集団 (N = 285)**
投与中止時の用量（mg/日）					
n [a]	17	5	7	100	107
平均値（SD）	45.42 (28.721)	44.42 (30.838)	32.66 (29.105)	26.68 (17.309)	27.07 (18.165)
中央値	43.50	40.00	15.00	20.00	20.00
最小値、最大値	0.79, 100.00	3.90, 86.20	5.00, 75.00	2.50, 60.00	2.50, 75.00
投与中止時の用量範囲、n（%） [b]					
20 mg/日未満	2 (5.0%)	1 (6.3%)	4 (16.7%)	32 (12.3%)	36 (12.6%)
2.5 mg/日以下	1 (2.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	13 (5.0%)	13 (4.6%)
2.5 超～10 mg/日以下	0 (0.0%)	1 (6.3%)	3 (12.5%)	19 (7.3%)	22 (7.7%)
10 超～20 mg/日未満	1 (2.5%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
20 以上～40 mg/日未満	5 (12.5%)	1 (6.3%)	0 (0.0%)	22 (8.4%)	22 (7.7%)
40 以上～60 mg/日未満	6 (15.0%)	1 (6.3%)	1 (4.2%)	38 (14.6%)	39 (13.7%)
60 mg/日以上	4 (10.0%)	2 (12.5%)	2 (8.3%)	8 (3.1%)	10 (3.5%)

I/T/M：導入／漸増／維持、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。
a：治験薬を早期に投与中止した被験者数を示す。
b：割合は各列の総被験者数に基づいて算出した。
出典：ISE（5.3.5.3.2）Table 2.7.3.1.2.2

有害事象のために治験薬を投与中止した被験者は 20 mg/日未満の用量範囲が最も多かった［22 例（7.7%）］。同様に、40 以上～60 mg/日未満の用量範囲では 8 例（3.6%）が有害事象のために治験薬を投与中止した［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.4.5.2.1］。低用量範囲での投与中止率が高いことは、導入/漸増/維持投与レジメンで投与量が最も低い投与開始から最初の 6 か月までの期間に有害事象が高頻度に発現したことと関連するものと考えられる。より高用量の 40 以上～

60 mg/日未満の用量範囲で投与中止した被験者では、投与中止前の BMN 165 総曝露期間が長期間に及んでいる可能性が高い。20、40 及び 60 mg/日の維持用量では、有害事象のために治験薬を投与中止した被験者は 60 mg/日で最も少なかった［2 例（1.9%）］。

I/T/M 集団では、ほとんどの被験者が BMN 165 投与を長期間にわたって継続した。現在のデータセットには長期継続試験の PAL-003 及び 165-302 試験の全てのデータが含まれ、I/T/M 集団のうち 180 例の 36 か月に及ぶ投与期間の完全なデータを含む。180 例のうち 165 例は投与継続中であり、15 例は 36 か月時点で投与を完了した。残りの 105 例（37%）は 36 か月より前に投与を中止し、そのうちの大部分（71 例）は投与開始後 1 年以内に投与を中止した［ISE（5.3.5.3.2）Table 2.7.3.1.2.1］。投与中止した I/T/M 集団の被験者の多くは、BMN 165 投与開始後の最初の 6 か月間に中止しており（表 2.7.3.4.1.3.4）、投与中止率は投与期間が長くなるにつれて低下した。上述したとおり、これは治療初期の導入期／漸増期に治験薬の投与中止率が高い傾向がみられることを反映しているものと考えられる。BMN 165 投与開始後 2 年以内に投与を中止した I/T/M 集団の 285 例中 96 例（33.7%）のうち、52 例が投与開始から最初の 6 か月間に投与を中止し、71 例がその後 1 年以内に投与を中止した。投与開始後 30 か月以降の投与中止率は 6 か月間隔で 2%以下であった。

表 2.7.3.4.1.3.4　親試験登録以降の期間ごとの被験者の内訳（I/T/M 集団）

	I/T/M (N = 285)			
	期間中に投与中止した被験者数 [a]	投与中止例の累積被験者数 [b]	投与完了例の累積被験者数 [b]	期間終了時に投与継続していた被験者数
最初の 6 か月	52 (18.2%)	52 (18.2%)	2 (0.7%)	231 (81.1%)
6 超～12 か月	19 (8.2%)	71 (24.9%)	5 (1.8%)	209 (73.3%)
12 超～18 か月	10 (4.8%)	81 (28.4%)	5 (1.8%)	199 (69.8%)
18 超～24 か月	15 (7.5%)	96 (33.7%)	6 (2.1%)	183 (64.2%)
24 超～30 か月	6 (3.3%)	102 (35.8%)	7 (2.5%)	176 (61.8%)
30 超～36 か月	3 (1.7%)	105 (36.8%)	15 (5.3%)	165 (57.9%)
36 超～42 か月	1 (0.6%)	106 (37.2%)	56 (19.6%)	123 (43.2%)
42 超～48 か月	1 (0.8%)	107 (37.5%)	84 (29.5%)	94 (33.0%)

I/T/M：導入／漸増／維持
a：割合は期間開始時に投与を継続していた被験者数に基づき算出した。
b：割合は集団の総被験者数に基づき算出した。
出典：ISE（5.3.5.3.2）Table 2.7.3.1.2.1

I/T/M 集団の 285 例の被験者のうち 209 例（73.3%）が 12 か月以上 BMN 165 投与を継続しており、183 例（64.2%）が 24 か月以上、165 例（57.9%）が 36 か月以上、94 例（33.0%）が 48 か月以上 BMN 165 の投与を受けた（表 2.7.3.4.1.3.4）。投与 24 か月以降、投与中止率は 30 か月までに 7.5%から 3.3%に、48 か月までに 0.8%に低下した。臨床試験での BMN 165 投与期間が 48 か月に満たなかった 191 例のうち、107 例（56.0%）は早期投与中止例で、残りの 84 例（44.0%）は治験薬投与完了例とみなされた。留意すべき点として、治験薬投与を完了した 84

例の大部分は、PAL-003 又は 165-302 試験が終了した時点でいずれかの試験に参加継続中であった（すなわち、試験参加期間が 4 年未満に短縮された）。

導入期／漸増期に安全性に対する追加措置（165-301 試験の治験実施計画書 改訂第 2 版で以下を導入した：1）過敏症 AE を管理しながら時間的に余裕をもって目標用量に到達できるように導入期／維持期の最短投与期間を 14 週間から約 26 週間に延長した、2）BMN 165 初回投与から 16 週間は、投与後 1 時間まで訓練を受けたオブザーバーが立会うこととした。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、3）導入期／漸増期には、全ての被験者に対して各治験薬投与の約 2～3 時間前に H1 拮抗薬及び H2 拮抗薬、さらに忍容性が認められる場合は非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）による前投与を必須とした）を行い、施行後は投与開始後最初の 6 か月間の投与中止が減少した。165-301 試験で BMN 165 を投与開始した被験者のうち、最初の 6 か月間に投与中止した被験者は追加措置の施行前が 34/143 例（23.8%）であったのに対して、施行後は 16/118 例（13.6%）に減少した（表 2.7.3.4.1.3.5）。この結果は BMN 165 リスク管理計画（1.11）の策定に有益なデータとなった。

表 2.7.3.4.1.3.5　安全性に対する追加措置を実施前後の治験薬投与中止の発生率

	実施前の登録被験者 N = 143		実施後の登録被験者 N = 118	
投与期間	**最初の 6 か月 N（%）**	**最初の 12 か月 N（%）**	**最初の 6 か月 N（%）**	**最初の 12 か月 N（%）**
早期投与中止した全ての被験者の割合	34 (23.8)	47 (32.9)	16 (13.6)	22 (18.6)
有害事象により早期投与中止した被験者の割合	22 (15.4)	24 (16.8)	7 (5.9)	9 (7.6)

出典：Supplemental analysis for Global Dossier（5.3.5.3.6）Table 2.7.4.1.9

2.7.3.4.2　海外試験での有効性結果の比較

本項に示した有効性の統合解析結果は主に I/T/M 集団を対象としており、臨床試験で投与された全ての BMN 165 用量での結果が含まれる。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（MD 集団：341 例）を対象とした親試験別の有効性解析結果は ISE（5.3.5.3.2）及び Supplemental analysis for Global Dossier（5.3.5.3.6）（I/T/M 集団及び MD 集団の双方の表を提示）に示した。また、165-301 試験で BMN 165 投与を開始した被験者（親試験 165-301 試験集団：261 例）を対象とした有効性及び神経認知機能（第 2 相試験では評価していない）の結果も示した。この解析集団には、165-302 試験に移行した被験者の長期投与データも含まれる。

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る。BMN 165 を長期投与したときの血中 Phe 濃度の変化量の説明は、24 か月及び 36 か月時点に焦点を当てた。これらの時点を選択した理由は、データカットオフ時点で入手可能なデータであり、臨床

現場において有効性を維持するためには最大 60 mg/日までの投与が必要であることを支持するデータとして最も重要と判断したためである。

本項では、血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 以下、360 µmol/L 以下、120 µmol/L 以下［日本、欧州及び米国の PKU 治療ガイドラインで推奨される成人での目標血中 Phe 濃度（モジュール 2.5）］にそれぞれ低下した被験者の割合を示す。血中 Phe 濃度低下の目標値に到達した被験者の割合の推移にはカプランマイヤー解析を用いた。また、BMN 165 の経時的な効果の持続性を示すため、血中 Phe 濃度低下の目標値に到達した被験者の割合については 2.7.3.8 にも記述する。

2.7.3.4.2.1　経時的な血中フェニルアラニン濃度

BMN 165 の臨床開発プログラムに含めた試験の統合有効性データから、導入／漸増／維持投与レジメンに従った BMN 165 投与によって血中 Phe 濃度を十分に低下できることが示された。有効性に関する追加のエビデンスは、165-302 試験のパート 2（無作為化治療中止試験）の結果の項に示した（2.7.3.3.7.2.4.1）。

2.7.3.4.2.1.1　I/T/M 集団

I/T/M 集団での経時的な血中 Phe 濃度の結果から、BMN 165 投与によって血中 Phe 濃度を十分に低下できることが示された。また、血中 Phe 濃度の低下は BMN 165 投与を継続することにより持続した。

I/T/M 集団で 12 か月時の血中 Phe 濃度が得られた 184 例での血中 Phe 濃度の平均値（SD）は、親試験ベースラインが 1227.3（379.3）µmol/L であり、12 か月時には 546.6（520.8） µmol/L に低下した。親試験ベースラインから 12 か月時までの血中 Phe 濃度の平均変化量（SD）は −674.9（579.6）µmol/L であった（表 2.7.3.4.2.1.1.1）。12 か月時に血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 以下、360 µmol/L 以下及び 120 µmol/L 以下に低下した被験者の割合は、それぞれ 56.0%、45.7%及び 37.0%であった。18 か月時に平均血中 Phe 濃度は更に低下し、その後は安定した。また、これと同じ時期に I/T/M 集団では BMN 165 用量の平均値が安定した。

I/T/M 集団で 36 か月時の血中 Phe 濃度が得られた 99 例では、平均血中 Phe 濃度が低値で維持され、米国臨床遺伝・ゲノム学会の PKU 診療ガイドラインが推奨する目標値又はそれに近い値で安定していた（表 2.7.3.4.2.1.1.1）。36 か月時の 99 例での血中 Phe 濃度の平均値（SD）は 360.8（449.1） µmol/L であり、親試験ベースラインから 36 か月時までの平均変化量（SD）は −915.7（532.5） µmol/L であった。36 か月時に血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 以下及び 360 µmol/L 以下に低下した被験者の割合は、それぞれ 72.7%及び 65.7%であった。

表 2.7.3.4.2.1.1.1 経時的な血中フェニルアラニン濃度並びにベースラインからの変化量及び変化率（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、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。

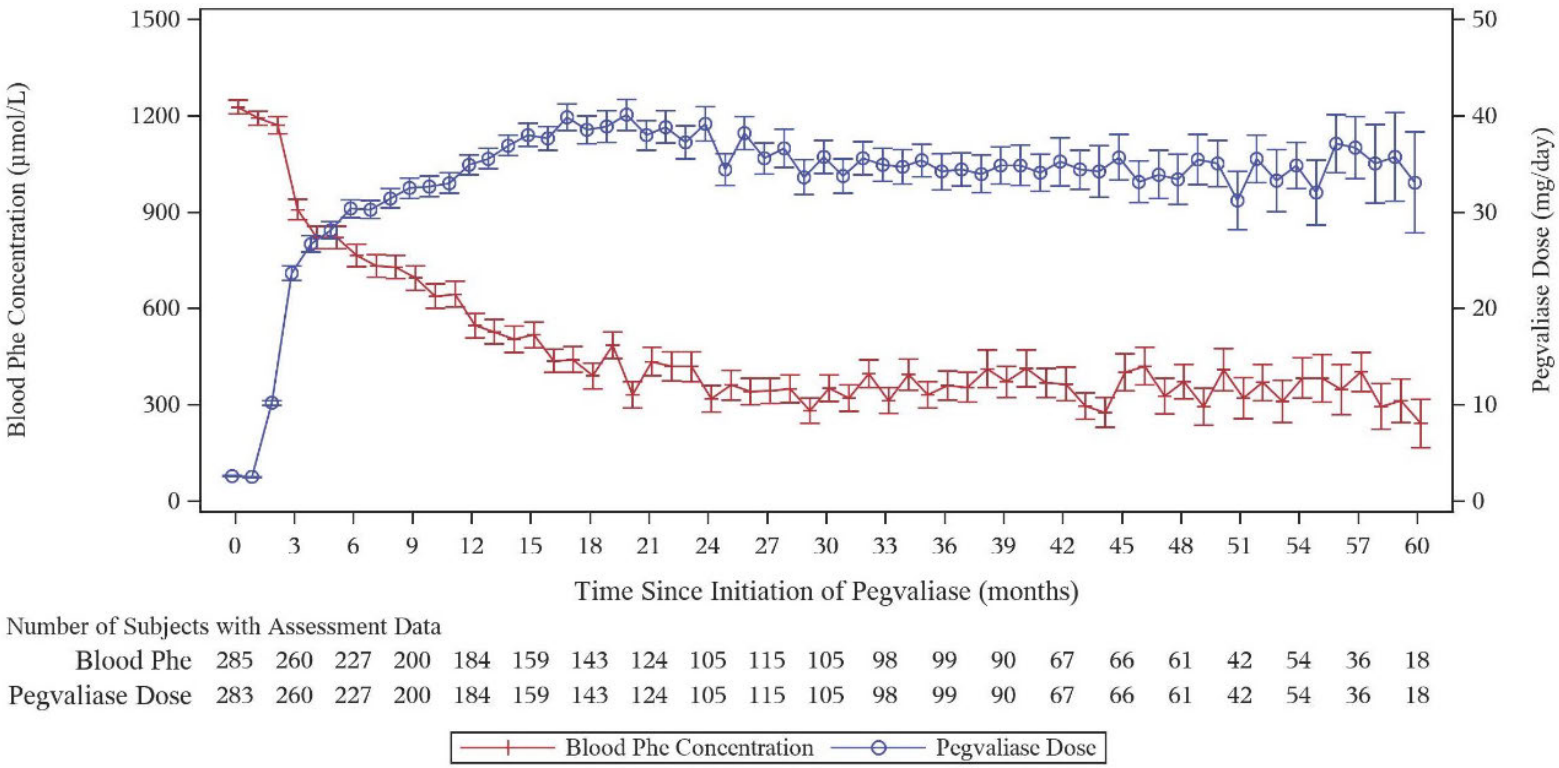
a：ベースラインからの変化量及び変化率は、両時点の測定値が得られた被験者のデータに基づき算出した。

出典：ISE（5.3.5.3.2）Table 2.7.3.3.1.1.

血中 Phe 濃度の平均値及び BMN 165 用量の推移を図 2.7.3.4.2.1.1.1 に示す。

BMN 165 の増量に伴って血中 Phe 濃度は低下した。BMN 165 用量の平均値は、血中 Phe 濃度低下が経時的に維持されるとともに安定した。

図 2.7.3.4.2.1.1.1　血中フェニルアラニン濃度の平均値（標準誤差）及び BMN 165 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 を早期投与中止した 111 例（38.9%）での血中 Phe 濃度を説明するために、LOCF 補完を用いた感度分析を行った［ISE（5.3.5.3.2）Table 2.7.3.3.4］。BMN 165 を早期投与中止した 111 例に対して LOCF 法を用いた解析では、LOCF 補完後の血中 Phe 濃度の平均値（SD）は 12 か月時及び 36 か月時でそれぞれ 713.7（570.0）µmol/L 及び 738.4（588.9）µmol/L であり（表 2.7.3.4.2.1.1.2）、血中 Phe 濃度の実測値の平均値（SD）［12 か月時：546.6（520.8） µmol/L、36 か月時：360.8（449.1）µmol/L］（表 2.7.3.4.2.1.1.1）よりも高かった。また、LOCF 法を用いた場合、血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 以下及び 360 µmol/L 以下に低下した被験者の割合は、12 か月時でそれぞれ 43.4%及び 34.1%、36 か月時でそれぞれ 42.3%及び 35.6%であり、実測値でのそれぞれの目標値を達成した被験者の割合（12 か月時：45.7%及び 37.0%、36 か月時：65.7%及び 47.5%）よりも低かった。

なお、本解析はデータの補完期間が長いため限界がある。投与中止の多くは試験期間の早期（投与開始後 6 か月以内）に発生した。早期投与中止例については、データカットオフ日まで最後の血中 Phe 濃度の測定値で補完した。I/T/M 集団の 285 例で LOCF 解析を実施したところ、データ補完期間は 111 例（38.9%）で 6 か月以上、111 例（38.9%）で 12 か月以上、110 例（38.6%）で 18 か月以上及び 103 例（36.1%）で 24 か月以上であった［ISE（5.3.5.3.2）Table 2.7.3.3.4］。また、被験者はそれぞれ異なる試験／パートに参加していた可能性があるため、名目上の来院時点ごとにデータ補完するには適していなかった。そのため、試験を継続した被験者の観察頻度はそれほど多くなかった可能性があるが、データ補完は 1 か月ごとに行った。試験継続中の被験者のデータポイント数と投与を中止した被験者の補完されたデータポイント数の差は、補完されたデータから得られた結果へのバイアスにつながる可能性がある。しかし、LOCF 感度分析の限界を考慮しても、この結果は血中 Phe 濃度が十分かつ持続的に低下したことを示した。また、多くの被験者が BMN 165 の有効性が低い早期に投与中止したため、LOCF 解析では保守的な結果が得られた。

表 2.7.3.4.2.1.1.2　経時的な血中フェニルアラニン濃度（LOCF 法）（I/T/M 集団）

	親試験ベースライン (n = 285)	12 か月 (n = 258)[a]	24 か月 (n = 205)[a]	36 か月 (n = 208)[a]
血中 Phe 濃度（µmol/L）				
平均値（SD）	1227.3 (379.3)	713.7 (570.0)	692.9 (590.7)	738.4 (588.9)
中央値	1201.0	749.0	635.0	759.5
最小値、最大値	285, 2330	0, 2001	0, 1982	0, 1982
血中 Phe 濃度が 20%以上低下、n（%）	NA	145 (56.2)	116 (56.6)	113 (54.3)
血中 Phe 濃度が 30%以上低下、n（%）	NA	125 (48.4)	105 (51.2)	103 (49.5)
血中 Phe 濃度が 50%以上低下、n（%）	NA	108 (41.9)	88 (42.9)	88 (42.3)
血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 以下、n（%）	NA	112 (43.4)	97 (47.3)	88 (42.3)
血中 Phe 濃度が 360 µmol/L 以下、n（%）	NA	88 (34.1)	76 (37.1)	74 (35.6)
血中 Phe 濃度が 120 µmol/L 以下、n（%）	NA	70 (27.1)	56 (27.3)	53 (25.5)
血中 Phe 濃度の変化量（µmol/L）[b]				
平均値（SD）	NA	-506.5 (582.2)	-507.1 (611.3)	-492.9 (606.1)
中央値	NA	-377.0	-397.0	-345.0
最小値、最大値	NA	-2143, 705	-2116, 708	-2143, 705
血中 Phe 濃度のベースラインからの変化率（%）[b]				
平均値（SD）	NA	-39.3 (46.9)	-39.0 (51.4)	-38.3 (46.6)
中央値	NA	-27.5	-31.1	-26.6
最小値、最大値	NA	-100, 167	-100, 248	-100, 81

I/T/M：導入／漸増／維持、LOCF：最後に観察された値で補完する方法、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：血中 Phe 濃度の目標値に到達せずに 12 か月、24 か月又は 36 か月の各時点より前に早期投与中止した被験者は、目標値未達成として解析した。

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。

出典：ISE（5.3.5.3.2）Table 2.7.3.3.1.1b

I/T/M 集団と同様に、MD 集団でも BMN 165 投与によって血中 Phe 濃度の十分な低下がみられ、経時的に濃度低下が維持された。この結果は、BMN 165 の反復投与試験で一貫していた。経時的な血中 Phe 濃度を親試験別（PAL-002、PAL-004、165-205、165-301 試験）にプロットした図を ISE（5.3.5.3.2）の Figure 2.7.3.3.1.1bm に示した。

2.7.3.4.2.1.2　親試験 165-301 試験集団

経時的な血中 Phe 濃度のベースラインからの変化量及び変化率を表 2.7.3.4.2.1.2.1 に示す。

2.7.3.4.2.1.1 で述べたとおり、親試験 165-301 試験集団での経時的な血中 Phe 濃度の推移は I/T/M 集団での結果と同様であった。

親試験 165-301 試験集団で 12 か月時の血中 Phe 濃度が得られた被験者（164 例）での 12 か月時の血中 Phe 濃度の平均値（SD）は 564.5（531.2）µmol/L であり、ベースラインからの平均変化量は−661.6（587.6）µmol/L であった。12 か月時に血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 以下、360 µmol/L 以下及び 120 µmol/L 以下に低下した被験者の割合は、それぞれ 54.9%、45.1%及び 36.6%であった。

親試験 165-301 試験集団で 36 か月時の血中 Phe 濃度が得られた 84 例では、平均血中 Phe 濃度が持続的に低下したまま維持された。84 例での 36 か月時の血中 Phe 濃度の平均値（SD）は 370.6（459.2） µmol/L であり、ベースラインから 36 か月時までの平均変化量（SD）は −910.8 （563.3）µmol/L であった。36 か月時に血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 以下、360 µmol/L 以下及び 120 µmol/L 以下に低下した被験者の割合は、それぞれ 71.4%、64.3%及び 47.6%であった。

BMN 165 の長期投与によって経時的な血中 Phe 濃度は低値で維持された（図 2.7.3.4.2.1.2.1）。

表 2.7.3.4.2.1.2.1　経時的な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及び変化率（親試験 165-301 試験集団）（1/2）

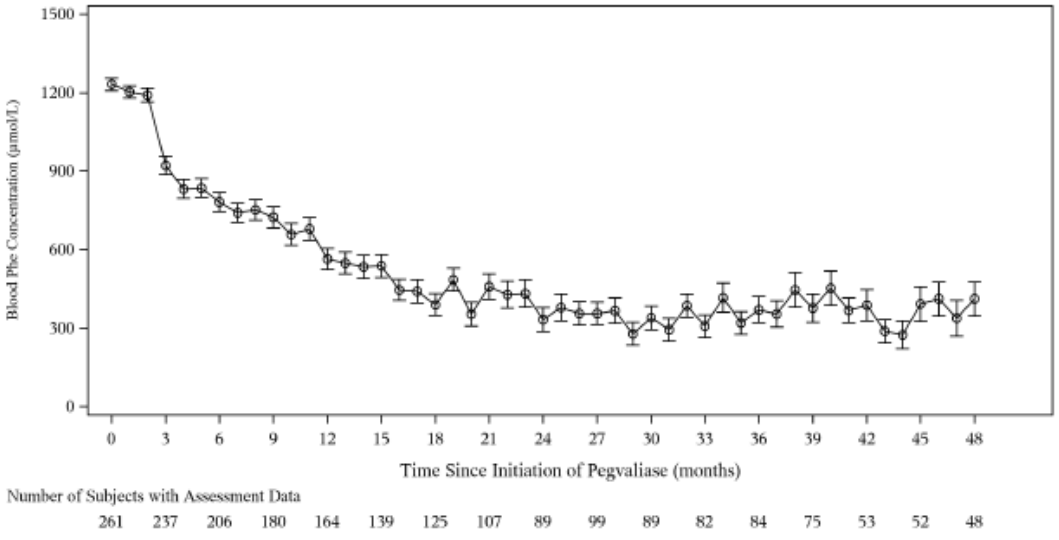
	親試験ベースライン (n = 261)	12 か月 (n = 164)	24 か月 (n = 89)	36 か月 (n = 84)
血中 Phe 濃度（µmol/L）				
平均値（SD）	1232.7 (386.4)	564.5 (531.2)	332.7 (440.8)	370.6 (459.2)
中央値	1221.0	463.5	123.0	158.5
最小値、最大値	285, 2330	0, 2001	0, 1778	0, 1647
血中 Phe 濃度が 20%以上低下、n（%）	NA	112 (68.3)	78 (87.6)	73 (86.9)
血中 Phe 濃度が 30%以上低下、n（%）	NA	97 (59.1)	74 (83.1)	71 (84.5)
血中 Phe 濃度が 50%以上低下、n（%）	NA	89 (54.3)	64 (71.9)	63 (75.0)
血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 以下、n（%）	NA	90 (54.9)	69 (77.5)	60 (71.4)
血中 Phe 濃度が 360 µmol/L 以下、n（%）	NA	74 (45.1)	60 (67.4)	54 (64.3)
血中 Phe 濃度が 120 µmol/L 以下、n（%）	NA	60 (36.6)	43 (48.3)	40 (47.6)

表 2.7.3.4.2.1.2.1 経時的な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及び変化率（親試験 165-301 試験集団）（2/2）

	親試験ベースライン (n = 261)	12 か月 (n = 164)	24 か月 (n = 89)	36 か月 (n = 84)
血中 Phe 濃度の変化量（µmol/L）[a]				
平均値（SD）	NA	-661.6 (587.6)	-881.8 (562.8)	-910.8 (563.3)
中央値	NA	-634.0	-968.0	-894.5
最小値、最大値	NA	-2143, 596	-2116, 708	-2143, 426
ベースラインからの変化率（%）[a]				
平均値（SD）	NA	-51.1 (46.9)	-68.1 (49.4)	-70.5 (35.7)
中央値	NA	-56.1	-87.1	-89.2
最小値、最大値	NA	-100, 167	-100, 248	-100, 41

NA：該当なし、Phe：フェニルアラニン、SD：標準偏差
親試験 165-301 試験集団には、165-301 試験で BMN 165 投与を開始した被験者が含まれ、165-302 試験に移行した後の長期投与データも含めた。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.

図 2.7.3.4.2.1.2.1 血中フェニルアラニン濃度（µmol/L）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
出典：Supplemental analysis for Global Dossier（5.3.5.3.6）Figure 2.7.3.3.1.1.1.1

2.7.3.4.2.2　血中 Phe 濃度低下までの期間

2.7.3.4.2.2.1　I/T/M 集団

カプランマイヤー法を用いた血中 Phe 濃度低下までの期間を表 2.7.3.4.2.2.1.1 に示す。

カプランマイヤー解析では、非常に多くの被験者で血中 Phe 濃度 600 µmol/L 以下への低下が達成され、そのうちの半数以上（57.1%）が投与開始後 12 か月以内に 600 µmol/L 以下に到達していた。この目標値を達成した被験者の割合は経時的に上昇し、その後は 24 か月時で 71.4%、36 か月時で 73.8%、48 か月時で 74.1%と安定した［ISE（5.3.5.3.2）Table 2.7.3.3.3.1］。I/T/M 集団を対象としたカプランマイヤー解析の結果、血中 Phe 濃度が親試験ベースラインから 600 µmol/L 以下に低下するまでの期間の中央値（95% CI）は 8.2（6.3, 11.1）か月（BMN 165 初回投与を起点）であった。

同様に、血中 Phe 濃度が 360 µmol/L 以下に低下した被験者の割合は BMN 165 投与の長期化にに伴い経時的に上昇した。血中 Phe 濃度が 360 µmol/L 以下に低下した被験者の割合は、12 か月時が 46.0%で 24 か月時に 63.0%まで上昇し、36 か月時には 67.7%と安定した。血中 Phe 濃度が親試験ベースラインから 360 µmol/L 以下に低下するまでの期間の中央値（95% CI）は 13.4（11.1, 16.4）か月であった。血中 Phe 濃度が 120 µmol/L 以下に低下するまでの期間でも同様の傾向がみられた。

表 2.7.3.4.2.2.1.1　血中フェニルアラニン濃度低下が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）（1/2）

	I/T/M 集団（N = 285）			
	親試験ベースラインから 20%以上低下 [a]	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 濃度低下の目標値に到達した被験者数、n（%）[b]	226 (79.3)	207 (72.6)	190 (66.7)	170 (59.6)
血中 Phe 濃度低下の目標値に到達するまでの期間（月）[c]				
Q1（95% CI）	2.1 (2.1, 2.1)	2.6 (2.6, 2.7)	4.4 (3.5, 6.3)	7.3 (5.3, 9.7)
中央値（95% CI）	3.7 (3.1, 4.6)	8.2 (6.3, 11.1)	13.4 (11.1, 16.4)	18.7 (15.6, 26.8)
Q3（95% CI）	12.6 (7.9, 23.5)	53.6 (21.5, NA)	NA (57.1, NA)	NA (NA, NA)
各時点での目標値への到達率（%、95% CI）				
3 か月時	39.9 (34.5, 45.9)	30.7 (25.7, 36.4)	18.4 (14.3, 23.4)	12.0 (8.7, 16.4)
6 か月時	62.6 (57.0, 68.3)	42.1 (36.6, 48.0)	28.7 (23.8, 34.3)	22.0 (17.6, 27.3)
12 か月時	73.2 (67.9, 78.2)	57.1 (51.4, 63.0)	46.0 (40.3, 52.1)	34.6 (29.3, 40.5)

表 2.7.3.4.2.2.1.1　血中フェニルアラニン濃度低下が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）（2/2）

	I/T/M 集団（N = 285）			
	親試験ベースラインから 20%以上低下 [a]	600 µmol/L 以下に低下	360 µmol/L 以下に低下	120 µmol/L 以下に低下
24 か月時	80.2 (75.3, 84.7)	71.4 (66.0, 76.6)	63.0 (57.3, 68.7)	53.9 (48.0, 59.9)
36 か月時	80.6 (75.7,85.1)	73.8 (68.4, 78.8)	67.7 (62.0, 73.2)	60.1 (54.3, 66.0)

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：連続する 2 回の血中 Phe 濃度の平均値に基づき算出した。
b：割合は解析対象集団の被験者数に基づき算出した。
c：血中 Phe 濃度が親試験ベースラインから 20%以上低下しなかった被験者では、Phe 低下までの期間は最後の血中 Phe 濃度測定日で打ち切った。ただし、血中 Phe 濃度が親試験ベースラインから 20%以上低下しなかったと判断された被験者で、有害事象、医師の判断又は被験者の同意撤回により試験又は治験薬の投与を中止した被験者を除く。中央値、四分位数及び達成率はカプランマイヤー法を用いて推定した。
出典：ISE（5.3.5.3.2）Table 2.7.3.3.3.1.

2.7.3.4.2.2.2　親試験 165-301 試験集団

親試験 165-301 試験集団でベースラインの血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 以下の被験者を除いた 253 例を対象にカプランマイヤー法を用いて血中フェニルアラニン濃度低下までの期間を解析した結果を表 2.7.3.4.2.2.1.1 に示す。本解析の結果は I/T/M 集団での結果と同様であった。

12 か月時に血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 以下に低下した被験者の割合は 53.6%であった。この目標値を達成した被験者の割合は経時的に上昇し、その後は 24 か月時で 69.4%、36 か月時で 72.0%、48 か月時で 72.5%と安定した［Supplemental analysis for Global Dossier（5.3.5.3.6）Table 2.7.3.3.3.1.1］。親試験 165-301 試験集団を対象としたカプランマイヤー解析では、血中 Phe 濃度が親試験ベースラインから 600 µmol/L 以下に低下するまでの期間の中央値（95% CI）は 10.1（7.0, 13.1）か月（BMN 165 の初回投与を起点）であった。

同様に、血中 Phe 濃度が 360 µmol/L 以下に低下した被験者の割合は BMN 165 投与の長期化に伴い経時的に上昇した。血中 Phe 濃度が 360 µmol/L 以下に低下した被験者の割合は、12 か月時が 43.8%で 24 か月時に 61.7%まで上昇し、36 か月時には 66.5%と安定した。血中 Phe 濃度が親試験ベースラインから 360 µmol/L 以下に低下するまでの期間の中央値（95% CI）は 14.3（12.0, 18.2）か月であった。血中 Phe 濃度が 120 µmol/L 以下に低下するまでの期間でも同様の傾向がみられた。

表 2.7.3.4.2.2.2.1 血中フェニルアラニン濃度が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（親試験 165-301 試験集団、ベースラインのフェニルアラニン濃度が 600 µmol/L 以下の被験者を除いた 253 例）

	親試験 165-301 試験集団（N = 253）			
	親試験ベースラインから 20%以上低下 [a]	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（%）[b]	198 (78.3)	179 (70.8)	166 (65.6)	147 (58.1)
血中 Phe 濃度低下の目標値に到達するまでの期間（月）[c]				
Q1 (95% CI)	2.1 (2.1, 2.1)	2.6 (2.6, 3.5)	4.5 (3.5, 7.0)	8.8 (5.5, 10.6)
中央値 (95% CI)	3.9 (3.1, 4.9)	10.1 (7.0, 13.1)	14.3 (12.0, 18.2)	21.5 (16.1, 30.1)
Q3 (95% CI)	13.0 (8.1, NA)	NA (24.0, NA)	NA (NA, NA)	NA (NA, NA)
各時点での目標値への到達率（%、95% CI）				
3 か月時	39.0 (33.3, 45.3)	28.3 (23.1, 34.3)	17.5 (13.4, 22.8)	11.6 (8.2, 16.2)
6 か月時	61.8 (55.9, 67.9)	38.3 (32.6, 44.6)	27.1 (22.1, 33.1)	20.4 (15.9, 25.9)
12 か月時	72.5 (66.9, 77.9)	53.6 (47.5, 59.9)	43.8 (37.8, 50.2)	33.4 (27.8, 39.6)
24 か月時	79.3 (74.0, 84.1)	69.4 (63.5, 75.1)	61.7 (55.6, 67.8)	52.1 (46.0, 58.6)
36 か月時	NC	72.0 (66.2, 77.6)	66.5 (60.5, 72.5)	58.3 (52.1, 64.6)

CI：信頼区間、NA：該当なし、NC：算出せず、Phe：フェニルアラニン、Q：（Phe 濃度の）四分位数
親試験 165-301 試験集団には、165-301 試験で BMN 165 投与を開始した被験者が含まれ、165-302 試験に移行した後の長期投与データも含めた。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：連続する 2 回の血中 Phe 濃度の平均値に基づき算出した。
b：割合は解析対象集団の被験者数に基づき算出した。
c：血中 Phe 濃度が親試験ベースラインから 20%以上低下しなかった被験者では、Phe 低下までの期間は最後の血中 Phe 濃度測定日で打ち切った。ただし、血中 Phe 濃度が親試験ベースラインから 20%以上低下しなかったと判断された被験者で、有害事象、医師の判断又は被験者の同意撤回により試験又は治験薬の投与を中止した被験者を除く。中央値、四分位数及び達成率はカプランマイヤー法を用いて推定した。
出典：Supplemental analysis for Global Dossier（5.3.5.3.6）Table 2.7.3.3.3.1.1.

2.7.3.4.2.3 血中 Phe 濃度及びタンパク質摂取量の制限

主要評価項目（血中 Phe 濃度）と関連して、I/T/M 集団及び親試験 165-301 試験集団での 1 日あたりの総タンパク質摂取量及び食事由来 Phe 摂取量を、それぞれ 2.7.3.4.2.3.1 及び 2.7.3.4.2.3.2 で検討した。

2.7.3.4.2.3.1　I/T/M 集団

I/T/M 集団での経時的な 1 日あたりの総タンパク質摂取量、医療用食品由来のタンパク質摂取量、食事由来 Phe 摂取量及び血中 Phe 濃度を表 2.7.3.4.2.3.1.1 に示す。

I/T/M 集団のデータでは、自然食品由来のタンパク質摂取量が非常に多かったにもかかわらず、BMN 165 の長期投与によって十分な血中 Phe 濃度低下がみられた。BMN 165 投与後の血中 Phe 濃度の親試験ベースラインからの平均変化量（SD）は 12 か月時が−674.9（579.6）µmol/L、24 か月時が−897.3（547.7）µmol/L、36 か月時が−915.7（532.5）µmol/L であった（表 2.7.3.4.2.3.1.1）。

1 日あたりの総タンパク質摂取量は BMN 165 投与開始後に増加し、BMN 165 の長期投与に伴って持続的に増加した。1 日あたりの総タンパク質摂取量の平均値（SD）は 12 か月時に 71.89（24.53）g/日、24 か月時に 74.76（23.22）g/日、36 か月時に 76.64（24.45）g/日と増加した。全粒粉のパン 1 枚に含まれるタンパク質量は 2.6 g と推定されている。したがって、総タンパク質摂取量の変化は 1 日あたり約 2〜3 枚分のパンに相当した（MetabolicPro™）。これと関連して、食事由来 Phe 摂取量の平均値（SD）は 12 か月時に 2142.0（1303.8）mg/日、24 か月時に 2529.2 （1238.9）mg/日、36 か月時に 3045.1（1222.1）mg/日と増加した。一方で、これと同時期に医療用食品由来のタンパク質摂取量の平均値（SD）は 12 か月時に 24.09（25.98）g/日、24 か月時に 19.11（24.43）g/日、36 か月時に 10.99（20.90）g/日と低下した。

全般的に、BMN 165 用量が低い被験者では経時的な食事由来 Phe 摂取量が高めで推移した［ISE（5.3.5.3.2）Table 2.7.3.3.1.2.3］。12 か月時の 1 日あたりの食事由来 Phe 摂取量の平均値（SD）は、BMN 165 用量が 20 mg/日未満の 14 例で 3210.4（1585.7）mg/日、60 mg/日以上の 8 例で 2220.7（1033.2）mg/日であった。同様に、24 か月時及び 36 か月時の平均値（SD）は、BMN 165 用量が 20 mg/日未満の被験者（それぞれ 10 例及び 22 例）でそれぞれ 2796.8（1110.2） mg/日及び 3460.6（1215.0）mg/日、60 mg/日以上の被験者（それぞれ 26 例及び 16 例）でそれぞれ 2282.9（1108.7）mg/日及び 2709.7（1264.6）mg/日であった。

このように食事由来 Phe 摂取量が増加した一因として、PAL-003、165-301 及び 165-302 試験の治験実施計画書で低 Phe 血症（血中 Phe 濃度が 30 µmol/L 未満と定義）がみられた場合に食事由来 Phe 摂取量を調整するように規定されていたことが考えられる。全体集団での食事由来 Phe 摂取量と血中 Phe 濃度の関連については、2.7.2 の 2.7.2.3.2.2.1 に詳述した。要約すると、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 摂取量は PK/PD 関係に影響を及ぼす可能性があった。食事由来 Phe 摂取量が多い被験者では、血漿中 BMN 165 トラフ濃度が同じで食事由来 Phe 摂取量が低い被験者と比較して血中 Phe 濃度が高い傾向がみられたことから、rAvPAL（BMN 165）による Phe 分解能の飽和が示唆された。しかし、このような食事由来 Phe 摂取量の変化がみられたものの、長期投与によって十分な血中 Phe 濃度の低下が持続的に認められた。

表 2.7.3.4.2.3.1.1 経時的な 1 日あたりの総タンパク質摂取量、医療用食品由来のタンパク質摂取量、食事由来フェニルアラニン摂取量及び血中フェニルアラニン濃度（I/T/M 集団）（1/2）

時点	I/T/M 集団（N = 285）			
	1 日あたりの総タンパク質摂取量 (g)	1 日あたりの医療用食品由来のタンパク質摂取量 (g)	1 日あたりの食事由来 Phe 摂取量 (mg)	血中 Phe 濃度
親試験ベースライン				
n	270	250	270	285
平均値（SD）	64.89 (31.98)	26.30 (28.51)	1696.2 (1182.8)	1227.3 (379.3)
中央値	62.58	16.77	1355.0	1201.0
最小値、最大値	3.6, 263.5	0.0, 120.0	140, 6455	285, 2330
12 か月時				
n	177	161	177	184
平均値（SD）	71.89 (24.53)	24.09 (25.98)	2142.0 (1303.8)	546.6 (520.8)
中央値	72.00	13.40	1713.0	463.5
最小値、最大値	9.1, 129.7	0.0, 95.5	332, 6337	0, 2001
n	168	154	168	184
12 か月時のベースラインからの平均変化量（SD）[a]	4.21 (28.42)	-4.47 (23.01)	443.3 (1176.7)	-674.9 (579.6)
中央値	3.10	0.00	180.1	-653.0
最小値、最大値	-120.3, 93.7	-106.6, 62.5	-2849, 4701	-2143, 596
n	168	98	168	184
12 か月時のベースラインからの平均変化率（%）（SD）[a]	29.17 (100.90)	-4.07 (98.65)	69.4 (158.8)	-52.5 (46.2)
中央値	5.18	-1.59	16.7	-58.8
最小値、最大値	-79.2, 637.2	-100.0, 566.7	-68, 1180	-100. 167
24 か月時				
n	96	87	96	105
平均値（SD）	74.76 (23.22)	19.11 (24.43)	2529.2 (1238.9)	318.6 (421.9)
中央値	74.02	0.00	2396.3	122.0
最小値、最大値	18.2, 126.7	0.0, 80.0	437, 5820	0, 1778
n	91	80	91	105
24 か月時のベースラインからの平均変化量（SD）[a]	6.02 (27.72)	-10.47 (22.09)	835.5 (1324.1)	-897.3 (547.7)
中央値	5.67	0.00	686.0	-986.0
最小値、最大値	-66.2, 93.8	-60.0, 60.0	-2417, 5070	-2116, 708

表 2.7.3.4.2.3.1.1 経時的な 1 日あたりの総タンパク質摂取量、医療用食品由来のタンパク質摂取量、食事由来フェニルアラニン摂取量及び血中フェニルアラニン濃度（I/T/M 集団）（2/2）

時点	I/T/M 集団（N = 285）			
	1 日あたりの総タンパク質摂取量 (g)	1 日あたりの医療用食品由来のタンパク質摂取量 (g)	1 日あたりの食事由来 Phe 摂取量 (mg)	血中 Phe 濃度
24 か月時（続き）				
n	91	54	91	105
24 か月時のベースラインからの平均変化率（%）（SD）[a]	29.18 (92.97)	-30.01 (81.95)	100.5 (151.8)	-69.5 (47.4)
中央値	9.00	-25.58	50.1	-87.5
最小値、最大値	-52.3, 681.6	-100.0, 337.5	-71, 737	-100, 248
36 か月時				
n	96	82	96	99
平均値（SD）	76.64 (24.45)	10.99 (20.90)	3045.1 (1222.1)	360.8 (449.1)
中央値	77.37	0.00	3030.3	165.0
最小値、最大値	12.0, 143.6	0.0, 80.0	266, 6204	0, 1647
n	91	78	91	99
36 か月時のベースラインからの平均変化量（SD）[a]	6.82 (37.66)	-16.54 (30.55)	1174.6 (1369.5)	-915.7 (532.5)
中央値	5.00	-6.20	949.0	-925.0
最小値、最大値	-110.5, 87.4	-120.0, 62.5	-1962, 4876	-2143, 426
n	91	47	91	99
36 か月時のベースラインからの平均変化率（%）（SD）[a]	56.71 (159.85)	-67.80 (53.55)	128.5 (160.7)	-71.6 (34.5)
中央値	6.11	-100.00	76.6	-89.1
最小値、最大値	-61.1, 906.1	-100.0, 147.9	-65, 744	-100, 41

I/T/M：導入／漸増／維持、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。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データも解析に含めた。
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に基づき算出した。
出典：ISE（5.3.5.3.2）Table 2.7.3.3.1.2.3、Table 2.7.3.3.1.2.4、Table 2.7.3.3.1.2.5、Table 2.7.3.3.1.1.

2.7.3.4.2.3.2 親試験 165-301 試験集団

親試験 165-301 試験集団での経時的な 1 日あたりの総タンパク質摂取量、医療用食品由来のタンパク質摂取量、食事由来 Phe 摂取量及び血中 Phe 濃度を表 2.7.3.4.2.3.2.1 に示す。親試験 165-301 試験集団での結果は I/T/M 集団での結果と同様であった。

親試験 165-301 試験集団では、自然食品由来のタンパク質摂取量が非常に多かったにもかかわらず、BMN 165 の長期投与によって十分な血中 Phe 濃度の低下がみられた。BMN 165 投与後の親試験ベースラインからの血中 Phe 濃度の平均変化量（SD）は 12 か月時が−661.6（587.6） µmol/L、24 か月時が−881.8（562.8）µmol/L、36 か月時が−910.8（563.3）µmol/L であった（表 2.7.3.4.2.3.2.1）。

1 日あたりの総タンパク質摂取量の平均値（SD）は、12 か月時が 71.6（24.3）g/日、24 か月時が 74.2（23.3）g/日、36 か月時が 77.7（25.3）g/日であった。これと関連して、食事由来 Phe 摂取量の平均値（SD）も 12 か月時に 2123.2（1302.2）mg/日、24 か月時に 2496.9（1226.2） mg/ 日、36 か月時に 3063.1（1217.1）mg/日と増加した。一方で、これと同時期に医療用食品由来のタンパク質摂取量の平均値（SD）は 12 か月時に 24.2（26.0）g/日、24 か月時に 19.4（24.5）g/日、36 か月時に 11.3（21.1）g/日と低下した。

表 2.7.3.4.2.3.2.1　経時的な 1 日あたりの総タンパク質摂取量、医療用食品由来のタンパク質摂取量、フェニルアラニン摂取量及び血中フェニルアラニン濃度（親試験 165-301 試験集団）（1/2）

時点	親試験 165-301 試験集団（N = 261）			
	1 日あたりの総タンパク質摂取量(g)	1 日あたりの医療用食品由来のタンパク質摂取量(g)	1 日あたりの食事由来 Phe 摂取量(mg)	血中 Phe 濃度
親試験ベースライン				
n	250	250	250	261
平均値（SD）	64.8 (32.2)	26.3 (28.5)	1700.2 (1194.4)	1232.7 (386.4)
中央値	62.6	16.8	1357.0	1221.0
最小値、最大値	4, 264	0, 120	140, 6455	285, 2330
12 か月時				
n	160	160	160	164
平均値（SD）	71.6 (24.3)	24.2 (26.0)	2123.2 (1302.2)	564.5 (531.2)
中央値	71.6	15.8	1668.5	463.5
最小値、最大値	9, 129	0, 96	332, 6337	0, 2001
n	154	154	154	164
12 か月時のベースラインからの変化量（SD）[a]	4.3 (28.9)	-4.5 (23.0)	418.9 (1149.9)	-661.6 (587.6)
中央値	3.0	0.0	168.3	-634.0
最小値、最大値	-120, 94	-107, 63	-2849, 4176	-2143, 596

表 2.7.3.4.2.3.2.1 経時的な 1 日あたりの総タンパク質摂取量、医療用食品由来のタンパク質摂取量、フェニルアラニン摂取量及び血中フェニルアラニン濃度（親試験 165-301 試験集団）（2/3）

時点	親試験 165-301 試験集団（N = 261）			
	1 日あたりの総タンパク質摂取量(g)	1 日あたりの医療用食品由来のタンパク質摂取量(g)	1 日あたりの食事由来 Phe 摂取量(mg)	血中 Phe 濃度
12 か月時（続き）				
n	154	98	154	164
12 か月時のベースラインからの平均変化率（%）（SD）[a]	30.4 (104.7)	-4.1 (98.6)	66.4 (158.8)	-51.1 (46.9)
中央値	5.0	-1.6	14.5	-56.1
最小値、最大値	-79, 637	-100, 567	-68, 1180	-100, 167
24 か月時				
n	83	83	83	89
平均値（SD）	74.2 (23.3)	19.4 (24.5)	2496.9 (1226.2)	332.7 (440.8)
中央値	74.1	0.0	2399.3	123.0
最小値、最大値	18, 127	0, 80	486, 5820	0, 1778
n	80	80	80	89
24 か月時のベースラインからの平均変化量（SD）[a]	5.8 (27.9)	-10.5 (22.1)	755.6 (1338.6)	-881.8 (562.8)
中央値	6.5	0.0	663.8	-968.0
最小値、最大値	-66, 94	-60, 60	-2417, 5070	-2116, 708
n	80	54	80	89
24 か月時のベースラインからの平均変化率（%）（SD）[a]	27.1 (91.5)	-30.0 (82.0)	92.4 (154.8)	-68.1 (49.4)
中央値	9.4	-25.6	42.6	-87.1
最小値、最大値	-52, 682	-100, 338	-71, 737	-100, 248
36 か月時				
n	80	80	80	84
平均値（SD）	77.7 (25.3)	11.3 (21.1)	3063.1 (1217.1)	370.6 (459.2)
中央値	80.8	0.0	3030.3	158.5
最小値、最大値	12, 144	0, 80	266, 6204	0, 1647
n	78	78	78	84
36 か月時のベースラインからの平均変化量（SD）[a]	7.9 (38.0)	-16.5 (30.5)	1152.2 (1350.4)	-910.8 (563.3)
中央値	5.5	-6.2	922.8	-894.5
最小値、最大値	-111, 87	-120, 63	-1656, 4876	-2143, 426

表 2.7.3.4.2.3.2.1　経時的な 1 日あたりの総タンパク質摂取量、医療用食品由来のタンパク質摂取量、フェニルアラニン摂取量及び血中フェニルアラニン濃度（親試験 165-301 試験集団）（3/3）

時点	親試験 165-301 試験集団（N = 261）			
	1 日あたりの総タンパク質摂取量(g)	1 日あたりの医療用食品由来のタンパク質摂取量(g)	1 日あたりの食事由来 Phe 摂取量(mg)	血中 Phe 濃度
36 か月時（続き）				
n	78	47	78	84
36 か月時のベースラインからの平均変化率（%）（SD）[a]	59.2 (163.7)	-67.8 (53.6)	123.6 (161.4)	-70.5 (35.7)
中央値	7.6	-100.0	60.8	-89.2
最小値、最大値	-61, 906	-100, 148	-65, 744	-100, 41

Phe：フェニルアラニン、SD：標準偏差
親試験 165-301 試験集団には、165-301 試験で BMN 165 投与を開始した被験者が含まれ、165-302 試験に移行した後の長期投与データも含めた。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。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データも解析に含めた。
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に基づき算出した。
出典：Supplemental analysis for Global Dossier（5.3.5.3.6）Table 2.7.3.3.1.2.5.1、Table 2.7.3.3.1.2.3.1、Table 2.7.3.3.1.1.1.1

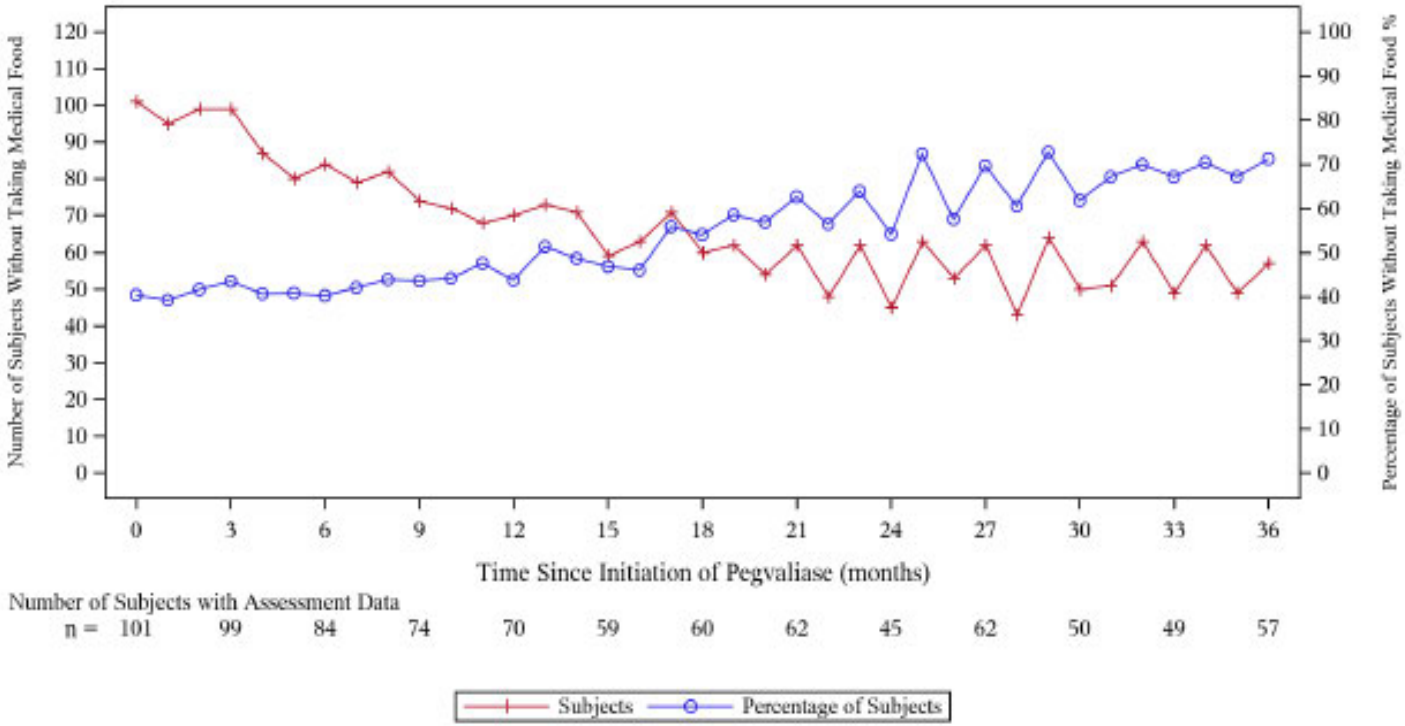
医療用食品を摂取していない被験者数の推移を図 2.7.3.4.2.3.2.1 に示す。

医療用食品由来のタンパク質摂取量が減少し、自然食品由来のタンパク質摂取量が増加したことは、医療用食品を摂取する被験者の割合が低下したことから説明できる。ベースライン時点で医療用食品を摂取していなかった被験者の割合は 40.4%であり、24～36 か月時には約 66%（月ごとの範囲は 54.2%～72.7%）まで徐々に増加した［Supplemental analysis for Global Dossier（5.3.5.3.6）Table 2.7.3.3.1.2.4.1］。医療用食品の摂取を継続した被験者でも摂取量は低下し、36 か月時で医療用食品由来タンパク質摂取量の割合の平均値（SD）は 12.5%（23.4）であった［ベースラインの平均値（SD）：35.4%（33.4）］［Supplemental analysis for Global Dossier（5.3.5.3.6）Table 2.7.3.3.1.2.5.1］。

食事由来 Phe 摂取量が増加した一因として、165-301 及び 165-302 試験の治験実施計画書で低 Phe 血症（血中 Phe 濃度が 30 µmol/L 未満と定義）がみられた場合に食事由来 Phe 摂取量を調整するように規定されていたことが考えられる。それに加えて、治験実施計画書の規定に関係なく、Phe 摂取量を調整した被験者が存在したことにも起因すると考えられる。

しかし、自然食品由来のタンパク質摂取量及び Phe 摂取量が増加し、医療用食品由来のタンパク質摂取量が減少するといった食事の組成に関する変化がみられたものの、BMN 165 の長期投与によって十分な血中 Phe 濃度の低下が持続的に認められた。

図 2.7.3.4.2.3.2.1　医療用食品を摂取していない被験者数の推移（親試験 165-301 試験集団：261 例）



割合は n の値（各時点での食事日誌からデータが得られた被験者数）に基づき算出した。
出典：Supplemental analysis for Global Dossier（5.3.5.3.6）Figure 2.7.3.3.3.3.1.

2.7.3.4.2.4　神経認知及び神経精神症状の評価

2.7.3.4.2.4.1　不注意及び気分症状の評価

モジュール 2.5 で検討したとおり、神経認知（不注意症状）及び神経精神（気分症状）の定量的な評価結果は PKU 成人患者にとって重要であり、多くの PKU 成人患者には血中 Phe 濃度の慢性的なコントロール不良による神経学的後遺症のため、うつ病や不安症などの症状が認められる。BMN 165 の有効性評価への影響を最小限にするため、第 3 相試験（表 2.7.3.3.4.1.1）では試験に登録及び参加するための適格性基準として、被験者には ADHD、うつ病、不安症又はその他の精神障害に対して服用中の薬剤について、試験登録の 8 週間以上前から安定用量を維持し、試験期間中も安定用量を維持することを求めた。

BMN 165 の第 3 相試験（165-301 及び 165-302 試験）では、神経認知及び神経精神症状を 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。評価ツールの開発経緯、PKU 患者集団での適用性及びそれぞれの形式については、165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）の 7.5.2.2 項に示した。PKU 成人患者では多動性／衝動性症状よりも不注意症状が高頻度にみられることから（Bilder 2013、Mooney 2013、Wyrwich 2016a、Wyrwich 2016b）、9 項目からなる ADHD-RS-IV 不注意下位尺度が最も重要な評価項目であると判断し、副次有効性評価項目として選択した。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し、ベースラインのスコアが 9 を超える場合に「症状あり」とした［165-301 試験では mITT 集団の 50%でベースラインの ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアが 9 を超えており、実薬群とプラセボ群の推定差を検出するための十分な被験者数が確保されていた［165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）7.7.2.6 項）］。成人での標準データは入手していないが、青年期（14～18 歳）の男女から得られた ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアの標準データの平均値（SD）はそれぞれ 5.7（5.4）及び 4.1（4.6）と報告されており（Geroge 1998 “ADHD-RS-IV manual”）、ベースライン時点で多くの被験者に不注意症状を呈していたことが示唆された。

ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコア及び POMS スコアのベースライン値は 165-301 試験で収集した。ADHD-RS-IV 不注意下位尺度及び POMS による評価は 165-301 試験への登録開始後に導入したため、165-301 試験で BMN 165 投与を開始した全ての被験者がベースライン時にこれらの評価を受けたわけではなかった。また、第 2 相試験（PAL-003 試験及び 165-205 試験）では ADHD-RS-IV 不注意下位尺度及び POMS による評価は実施しなかった。したがって、ベースラインスコアを有していない被験者については、神経認知評価の解析には含めなかった。

165-302 試験のパート 2（無作為化治療中止試験）では、BMN 165 投与群とプラセボ群との間で ADHD-RS-IV 不注意下位尺度、POMS 及び PKU-POMS のスコアに統計学的に有意な差は認められなかった。しかし、BMN 165 投与群では、血中 Phe 濃度の長期的な低下と並行して ADHD-RS-IV 不注意下位尺度、POMS 及び PKU-POMS のスコア平均値が低下する良好な傾向が認められ、PKU 成人患者での神経認知及び神経精神症状は可逆的であることが示唆された。165-302 試験のパート 2 では、おそらく 8 週間という短期間に得られた結果であったことから、BMN 165 投与群とプラセボ群の間で神経認知症状に関する副次有効性評価項目の結果には差がみられなかった。プラセボ群で予期される血中 Phe 濃度の上昇に起因する ADHD-RS-IV 不注意

下位尺度スコアの悪化が認められるまでには、成人では 8 週間より長期間を要する可能性がある。また、ADHD-RS-IV 不注意下位尺度及び POMS ツールは、その性質上、評価者による面談によって実施された場合でも症状の自己申告に大きく依存するため、パート 2 の結果が更に複雑になる可能性があった。特にプラセボ群では BMN 165 の投与中断期間に血中 Phe 濃度が上昇したため、被験者が症状に気づくことができなかった可能性がある。

2.7.3.4.2.4.2　ADHD-RS-IV 不注意下位尺度

経時的な ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコア（治験責任医師評価）を表 2.7.3.4.2.4.2.1 に示す。

165-302 試験のパート 2（無作為化治療中止試験）では、BMN 165 投与群とプラセボ群との間で不注意及び気分症状スコアのベースラインからの変化量に統計学的な有意な差は認められなかったが［165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）9.4.1.4 項］、第 3 相の全試験期間（165-301 試験での BMN 165 投与開始から 165-302 試験での全投与期間）では、ADHD-RS-IV 不注意下位尺度の平均スコアは低下し、BMN 165 の長期投与によって低値が維持された。12 か月時の不注意症状スコアはデータが得られた全ての被験者（178 例）で低下し、12 か月時のスコア平均値（SD）は 5.0（4.9）であり、ベースライン［9.8（6.1）］からの平均変化量（SD）は−4.7（5.6）であった。このスコアの低下（すなわち、不注意症状の改善）は 36 か月時［3.4（4.5）、147 例］まで持続してみられ、ベースラインからの平均変化量（SD）は−6.6（6.1）であった。

全体集団と比較して、ベースラインで不注意症状を呈していた 116 例（ベースラインの ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアが 9 を超える被験者）では、ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアが更に大きく低下した。このサブ集団でのベースラインの平均スコア（SD）は 15.3（4.1）で 12 か月時には 7.6（4.9）に低下し、ベースラインからの平均変化量（SD）は−7.8（5.5）であった。また、36 か月時の平均スコア（SD）は 4.9（5.3）であり、ベースラインからの平均変化量（SD）は−10.7（6.0）であった。

ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアでは、ベースラインスコアが 9 を超える被験者では投与開始後 12 か月、ベースラインスコアを問わない全ての被験者では投与開始後 18 か月から臨床的に重要な差（CID、Spencer 2010 の定義でスコアの平均変化量が 5.2 以上）が認められた。

LOCF 法を用いた感度分析では、全ての被験者を対象とした結果［Supplemental analysis for Global Dossier（5.3.5.3.6）Table 2.7.3.5.2.1］及びベースラインスコアが 9 を超える被験者を対象とした結果［Supplemental analysis for Global Dossier（5.3.5.3.6）Table 2.7.3.4.2.1］はいずれも主要解析の結果と同様であった。このことから、BMN 165 投与によってベースラインの ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアが 9 を超える被験者では、大幅なスコア低下が認められることが示された。

表 2.7.3.4.2.4.2.1 経時的な ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコア（治験責任医師評価）（親試験 165-301 試験集団：全被験者及びベースラインスコアが 9 を超える被験者）（1/2）

ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコア	全ての用量 ベースラインスコアを問わない全被験者 (N = 261)	全ての用量 ベースラインスコアが 9 を超える被験者 (n = 116)
親試験ベースライン（165-301 試験のベースライン）		
n	253	116
平均値（SD）	9.8 (6.1)	15.3 (4.1)
中央値	9.0	15.0
最小値、最大値	0, 26	10, 26
12 か月時		
n	178	80
平均値（SD）	5.0 (4.9)	7.6 (4.9)
中央値	3.0	7.0
最小値、最大値	0, 20	0, 20
n	172	80
ベースラインからの平均変化量（SD）[a]	-4.7 (5.6)	-7.8[b] (5.5)
中央値	-4.0	-7.0
最小値、最大値	-22, 12	-22, 6
18 か月時		
n	175	78
平均値（SD）	4.6 (4.7)	6.6 (5.0)
中央値	3.0	5.5
最小値、最大値	0, 25	0, 25
n	168	78
ベースラインからの平均変化量[a]	-5.3[b] (5.9)	-8.9[b] (5.8)
中央値	-5.0	-9.0
最小値、最大値	-22, 10	-22, 2
24 か月時		
n	166	76
平均値（SD）	4.3 (4.6)	5.9 (4.9)
中央値	3.0	5.5
最小値、最大値	0, 19	0, 19

表 2.7.3.4.2.4.2.1　経時的な ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコア（治験責任医師評価）（親試験 165-301 試験集団：全被験者及びベースラインスコアが 9 を超える被験者）（2/2）

ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコア	全ての用量 ベースラインスコアを問わない全被験者 (N = 261)	全ての用量 ベースラインスコアが 9 を超える被験者 (n = 116)
24 か月時（続き）		
n	159	76
ベースラインからの平均変化量 [a]	-5.9[b] (6.1)	-9.6[b] (5.9)
中央値	-5.0	-10.0
最小値、最大値	-24, 9	-24, 7
36 か月時		
n	147	66
平均値（SD）	3.4 (4.5)	4.9 (5.3)
中央値	2.0	3.0
最小値、最大値	0, 20	0, 20
n	142	66
ベースラインからの平均変化量 [a]	-6.6[b] (6.1)	-10.7[b] (6.0)
中央値	-5.0	-12.0
最小値、最大値	-25, 7	-25, 5

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、SD：標準偏差
165-301 試験で導入／漸増／維持投与レジメンに従って BMN 165 を投与開始した全ての被験者で ADHD-RS-IV 不注意下位尺度を評価した。神経認知及び神経精神症状の評価ツールは 165-301 試験の治験実施計画書の改訂後に導入されたため、ベースライン値を有する被験者数が少なかった。時点別の結果は、データが得られた被験者数に基づき算出した。
ベースライン値（親試験ベースライン）は、BMN 165 を最初に投与した 165-301 試験での治験薬初回投与前直近の測定値（欠測値を除く）とした。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。
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。
a：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。
b：臨床的に重要な差（Spencer 2010 の定義でスコアの平均変化量が 5.2 以上）と推定される CID を示す。
出典：ISE（5.3.5.3.2）Table 2.7.3.5.1、Table 2.7.3.4.1.

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）を示すため、臨床的に重要である。成人及び小児の ADHD 治療薬として 2005 年に FDA 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）との間で変化量に約 3 点の差が認められた（Adler 2009）。

2.7.3.4.2.4.3　気分プロフィール検査（POMS）

経時的な PKU-POMS 錯乱下位尺度スコア（自己評価）を表 2.7.3.4.2.4.3.1 に示す。

気分の症状（錯乱、疲労感、うつ症状、緊張による不安症、活力及び怒りの 6 つの領域）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）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。12 か月時のデータが得られた 130 例での PKU-POMS 錯乱下位尺度スコアの平均値（SD）は 2.4（2.1）であり、ベースライン［4.0（2.7）］からの平均変化量（SD）は−1.6（2.5）と低下（改善傾向）が認められた。この低下は 36 か月時まで持続し、データが得られた 103 例での 36 か月時の平均値（SD）は 1.9（2.1）であり、ベースラインからの平均変化量（SD）は−2.2（3.0）であった。

表 2.7.3.4.2.4.3.1　経時的な PKU-POMS 錯乱下位尺度スコア（自己評価）（親試験 165-301 試験集団）（1/2）

PKU-POMS 錯乱下位尺度スコア	全ての用量 全被験者 (N = 261)
165-301 試験のベースライン	
n	170
平均値（SD）	4.0 (2.7)
中央値	4.0
最小値、最大値	0, 11
12 か月時	
n	181
平均値（SD）	2.4 (2.1)
中央値	2.0
最小値、最大値	0, 8
n	130
12 か月時のベースラインからの平均変化量（SD）[a]	-1.6 (2.5)
中央値	-1.0
最小値、最大値	-7, 5
18 か月時	
n	178
平均値（SD）	2.1 (2.2)
中央値	2.0
最小値、最大値	0, 10

表 2.7.3.4.2.4.3.1　経時的な PKU-POMS 錯乱下位尺度スコア（自己評価）（親試験 165-301 試験集団）（2/2）

PKU-POMS 錯乱下位尺度スコア	全ての用量 全被験者 (N = 261)
18 か月時（続き）	
n	123
18 か月時のベースラインからの平均変化量（SD）[a]	-2.0 (2.8)
中央値	-2.0
最小値、最大値	-9, 6
24 か月時	
n	168
平均値（SD）	2.0 (2.1)
中央値	1.0
最小値、最大値	0, 9
n	116
24 か月時のベースラインからの平均変化量（SD）[a]	-2.2 (2.7)
中央値	-2.0
最小値、最大値	-11, 4
36 か月時	
n	152
平均値（SD）	1.9 (2.1)
中央値	1.0
最小値、最大値	0, 9
n	103
36 か月時のベースラインからの平均変化量（SD）[a]	-2.2 (3.0)
中央値	-2.0
最小値、最大値	-11, 6

PKU-POMS：PKU 用に改変した気分プロフィール検査、SD：標準偏差
PKU-POMS 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。
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。
a：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。
出典：Supplemental analysis for Global Dossier（5.3.5.3.6）Table 2.7.3.6.1

PKU-POMS TMD スコア［ISE（5.3.5.3.2）Table 2.7.3.7.1］及び POMS TMD スコア［Supplemental analysis for Global Dossier（5.3.5.3.6）Table 2.7.3.8.1］でも同様にベースラインからのスコアの低下が認められ、BMN 165 投与開始後 12 か月、24 か月及び 36 か月での気分症状の改善が示された。

2.7.3.4.2.4.4　CANTAB 実行機能評価

BMN 165 投与と実行機能との関連を示唆する結果は、第 3 相サブスタディの 165-303 試験でも認められた。165-303 試験では、165-302 試験に参加中（165-301 試験が親試験）の被験者を対象に FDA からの助言（2014 年 9 月 30 日）に基づき CANTAB 評価を実施した。165-303 試験（9 例）の結果から、プラセボ投与群と比較して、8 週間の BMN 165 投与を受けた実薬群では 8 つの CANTAB 評価項目のうち主要有効性評価項目（3 項目）を含む 6 項目で数値的に良好な結果が得られた。パート 2 で BMN 165 投与を受け、パート 4 に移行後も BMN 165 投与を継続した被験者での長期投与時（パート 4 の 49 週時）の CANTAB 評価は、8 項目中 6 項目の結果がパート 2 の 8 週時と比較してパート 4 の 49 週時で大幅に改善した。同様に、パート 2 でプラセボ投与を受けてパート 3 で BMN 165 投与を再開した被験者では、8 項目中 5 項目の結果がパート 2 のベースラインと比較して改善し、パート 2 の 8 週時と比較すると更に顕著な改善が認められた［165-303 試験 CSR（5.3.5.1.2）Table 11.4.6.1］。血中 Phe 濃度の上昇は患者の自己評価又は自覚に悪影響を及ぼす可能性があるため、これらのデータは CANTAB が PKU 患者の認知機能を評価するためのパフォーマンスに基づく定量ツールとして有用な可能性があることを示している。しかし、165-303 試験の結果は 9 例と少ない被験者から得られたデータに基づいており、得られた結果から有効性に関する結論を導くには限界があった。BMN 165 投与中の PKU 患者で神経認知機能の改善を評価する上で、CANTAB 評価項目を用いることの有用性について明確な結論を得るには、更に多くのデータが必要である。

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

血中 Phe 濃度の低下と不注意及び気分症状に対する BMN 165 の有効性を評価するために、ADHD-RS-IV 不注意下位尺度（不注意症状）、PKU-POMS 及び POMS 下位尺度（気分症状）の結果を解析した。その結果、BMN 165 投与を受けた被験者では血中 Phe 濃度が低下し、持続した。それと合わせて不注意及び気分症状のスコアも改善し、BMN 165 投与の長期化とともに改善が持続した。

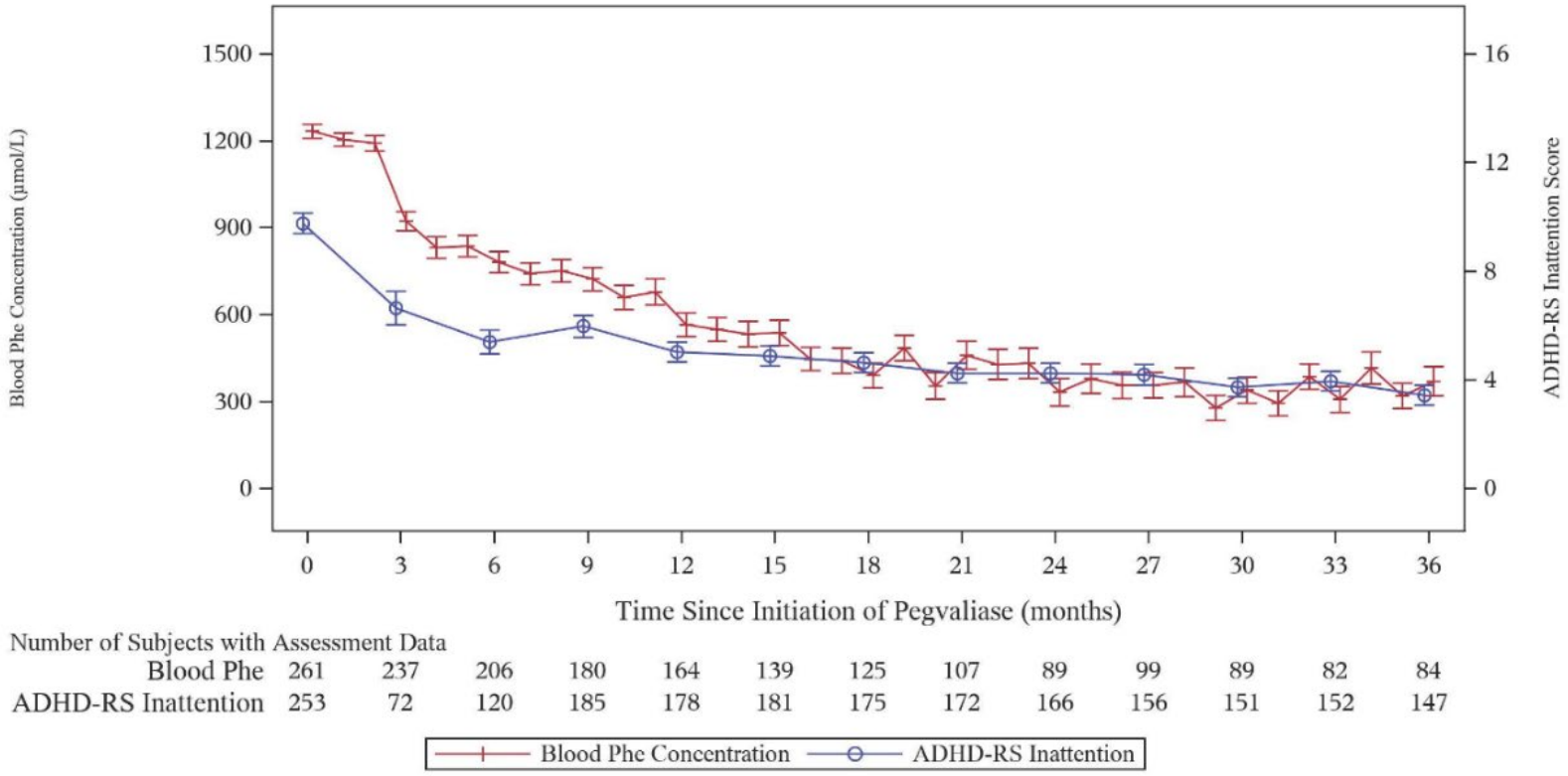
BMN 165 の長期投与では、血中 Phe 濃度の低下と ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアの低下との間には関連が認められ、血中 Phe 濃度が低下すると不注意及び気分症状が改善することが示唆された。この結果は、血中 Phe 濃度から PKU 成人患者での臨床的ベネフィットが予測できる可能性が高いことを裏付け、また神経認知障害は可逆的であることを示唆した。

不注意及び気分症状の評価は、第 3 相試験全体の全ての来院時点では実施されなかった可能性があり、評価日は被験者が参加した試験及びパートによってそれぞれ異なるため、試験の名

目上の来院時点別の ADHD と血中 Phe 濃度の関連を評価するには限界がある。したがって、血中 Phe 濃度と神経認知評価の関連を評価するために、最後に得られた神経認知評価のスコアとその神経認知評価前直近の血中 Phe 濃度を散布図［ISE（5.3.5.3.2）Figure 2.7.3.4.4、Figure 2.7.3.5.4］及び棒グラフ［図 2.7.3.4.2.5.3、ISE（5.3.5.3.2）Figure 2.7.3.4.3］を用いて比較した。また、経時的な平均血中 Phe 濃度の推移から不注意症状との関連をより詳細に評価するために、ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアの最後の評価前 1 年間の平均血中 Phe 濃度も比較に用いた［Supplemental analysis for Global Dossier（5.3.5.3.6）Figure 2.7.3.5.6］。

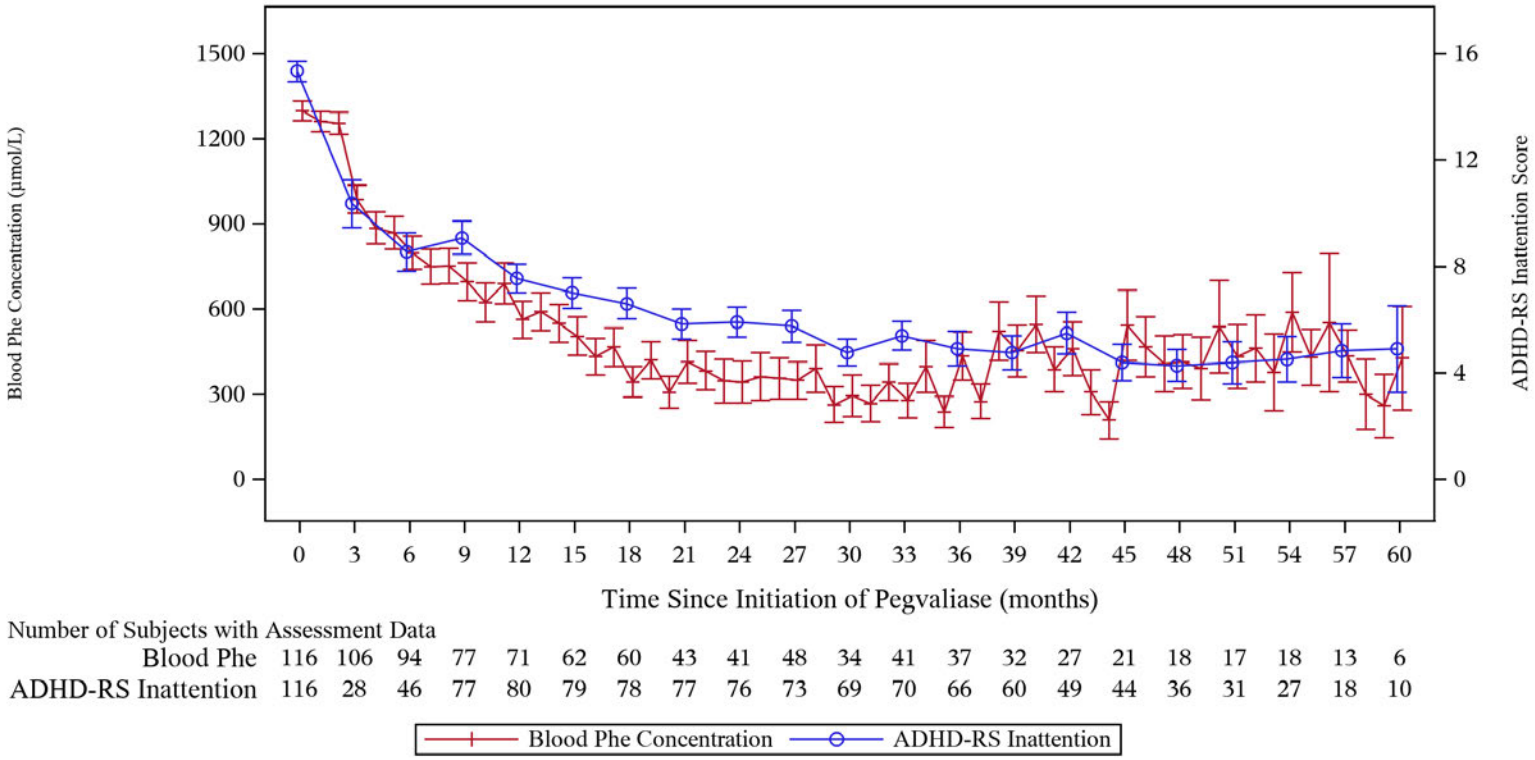
血中 Phe 濃度及び ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアの推移を 165-301 試験ベースラインの ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアが得られた全ての被験者では図 2.7.3.4.2.5.1 に、165-301 試験ベースラインの ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアが 9 を超える被験者（ベースラインに不注意症状あり）では図 2.7.3.4.2.5.2 に示す。これらの結果から、BMN 165 投与後の血中 Phe 濃度及び ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアの低下、並びに長期投与による低下の持続が示された。また、ベースラインの ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアが 9 を超える被験者では、ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアの低下が更に顕著に認められた。

図 2.7.3.4.2.5.1　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 2.7.3.4.2.5.2　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）

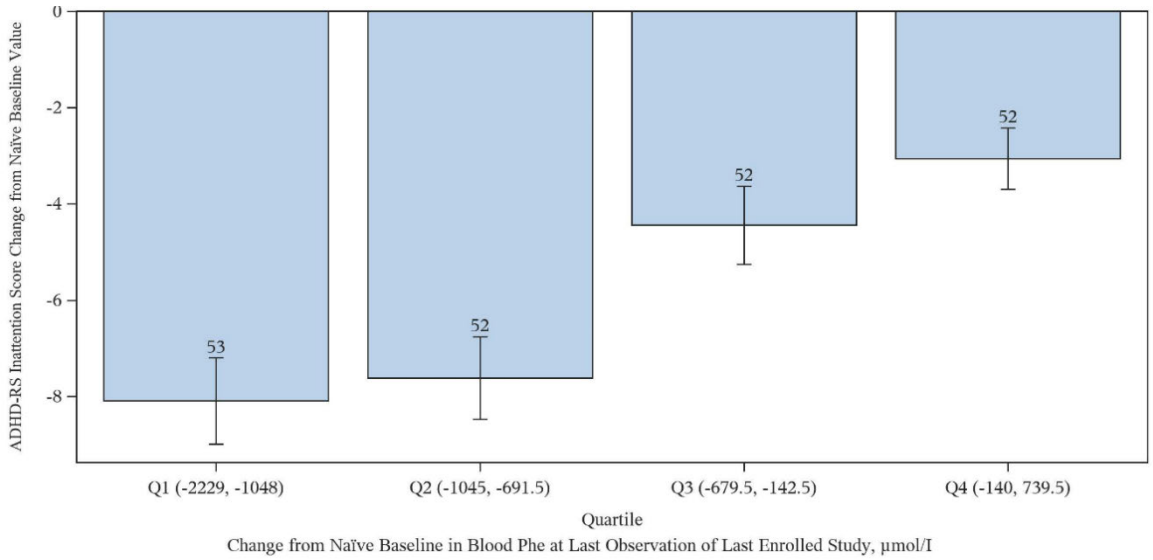


ADHD-RS-IV：注意欠陥多動性障害評価スケール治験責任医師評価、Phe：フェニルアラニン
ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアの範囲は 0～27 であり、スコアが高いほど症状が重いことを示す。165-302 試験のパート 2（無作為化治療中止試験）でプラセボ群に無作為化割付けされた被験者から得られた Phe データは除外した。
被験者数のばらつきは、各時点でデータが得られた被験者数にばらつきがあるためであり（中止、治験実施計画書で規定した許容期間内での評価未実施、試験の早期中止又は欠測値などの理由による）、また 165-302 試験パート 4 の 25 週時より後からは評価スケジュ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

最終登録試験の最終測定時点での血中 Phe 濃度のベースラインからの変化量（四分位数別）と ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアのベースラインからの変化量を比較したボックスプロットを図 2.7.3.4.2.5.3 に示す。

ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアのベースラインからの変化量と血中 Phe 濃度の四分位数別のベースラインからの変化量を比較したボックスプロットから、血中 Phe 濃度と不注意症状の間には関連が認められた。血中 Phe 濃度の低下が四分位数別で最も大きい群に含まれる被験者では、ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアの低下が最も大きかった。この結果はベースラインの ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアが 9 を超える被験者でも同様に認められ、スコアの低下は更に顕著に認められた。

図 2.7.3.4.2.5.3　最終登録試験の最終測定時点で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（四分位数別）と ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアのベースラインからの変化量を比較したボックスプロット
（親試験 165-301 試験集団：ベースライン後のデータが得られた 209 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、Q1/2/3/4：第 1/2/3/4 四分位数
165-301 試験に参加し、165-301 又は 165-302 試験で血中 Phe 濃度及び ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアのベースライン後の値が 1 つ以上得られた全ての被験者（209 例）。
最終登録試験での最終測定時点の血中 Phe 濃度は、ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアの最後評価日又はその直前の 2 回の血中 Phe 濃度の平均値とする。
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。
エラーバーは平均値の標準誤差を示す。
出典：ISE（5.3.5.3.2）Figure 2.7.3.5.3

血中 Phe 濃度と PKU-POMS 錯乱下位尺度、PKU-POMS TMD 及び POMS TMD スコアの間でも同様の傾向が認められ、いずれも BMN 165 投与後に濃度及びスコアが低下した。これらの解析結果を Supplemental analysis for Global Dossier（5.3.5.3.6）の Figure 2.7.3.6.2（POMS 錯乱下位

尺度と血中 Phe 濃度の推移）、Figure 2.7.3.7.1（PKU-POMS TMD と血中 Phe 濃度の推移）、Figure 2.7.3.7.2（PKU-POMS TMD のベースラインからの変化量と血中 Phe 濃度の推移）及び Figure 2.7.3.8.2（POMS TMD のベースラインからの変化量と血中 Phe 濃度の推移）に示した。

2.7.3.4.3　部分集団における結果の比較

ベースライン特性別の経時的な血中 Phe 濃度を表 2.7.3.4.3.1 に示す。

性別、年齢区分、BMI 区分及びベースライン ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアが 9 超などのベースライン特性に基づき、I/T/M 集団を対象に部分集団による経時的な血中 Phe 濃度低下の差を評価した。また、ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコア及び POMS スコアの改善度の差についても同様の評価を行った。全体として、サブグループ解析の結果から、性別、年齢区分、BMI 区分及びベースライン ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコア区分に関係なく、BMN 165 治療によって持続的かつ十分な血中 Phe 濃度低下が認められることが示された。

表 2.7.3.4.3.1　ベースライン特性別の経時的な血中フェニルアラニン濃度（I/T/M 集団：285 例）（1/3）

血中 Phe 濃度（µmol/L）	性別		年齢区分 [a]		BMI（mg/kg^2） [b]			ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアが 9 超 [c] (N=116)
	男性 (N=142)	女性 (N=143)	16 歳以上 18 歳未満 (N=12)	18 歳以上 65 歳未満 (N=273)	25 未満 (N=103)	25 以上 30 未満 (N=77)	30 以上 (N=101)	
ベースライン								
n	142	143	12	273	103	77	101	116
平均値（SD）	1271.0 (383.5)	1183.9 (371.2)	1011.0 (283.5)	1236.8 (380.5)	1062.9 (299.9)	1212.4 (383.1)	1404.3 (371.1)	1296.8 (369.3)
中央値	1279.0	1156.0	961.5	1212.0	1031.0	1278.0	1438.0	1266.5
最小値、最大値	285, 2330	510, 2229	639, 1490	285, 2330	285, 1767	510, 2143	694, 2330	483, 2229
12 か月時								
n	95	89	10	174	68	51	61	71
平均値（SD）	604.6 (554.3)	484.8 (478.0)	1061.5 (324.5)	517.1 (515.0)	457.7 (467.4)	555.7 (495.8)	644.7 (594.9)	562.8 (552.8)
中央値	521.0	348.0	1014.5	414.5	289.5	521.0	709.0	446.0
最小値、最大値	0, 2001	0, 1662	528, 1662	0, 2001	0, 1460	0, 2001	0, 1816	0, 2001
600 µmol/L 以下、n (%)	51 (53.7)	52 (58.4)	1 (10.0)	102 (58.6)	42 (61.8)	29 (56.9)	30 (49.2)	40 (56.3)
360 µmol/L 以下、n (%)	39 (41.1)	45 (50.6)	0	84 (48.3)	34 (50.0)	22 (43.1)	27 (44.3)	33 (46.5)
120 µmol/L 以下、n (%)	33 (34.7)	35 (39.3)	0	68 (39.1)	30 (44.1)	14 (27.5)	23 (37.7)	28 (39.4)
ベースラインから 20%以上低下、n (%)	63 (66.3)	67 (75.3)	3 (30.0)	127 (73.0)	47 (69.1)	36 (70.6)	43 (70.5)	49 (69.0)
ベースラインから 30%以上低下、n (%)	57 (60.0)	57 (64.0)	1 (10.0)	113 (64.9)	40 (58.8)	33 (64.7)	37 (60.7)	43 (60.6)

表 2.7.3.4.3.1　ベースライン特性別の経時的な血中フェニルアラニン濃度（I/T/M 集団：285 例）（2/3）

血中 Phe 濃度（µmol/L）	性別		年齢区分 [a]		BMI（mg/kg^2） [b]			ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアが 9 超 [c] (N=116)
	男性 (N=142)	女性 (N=143)	16 歳以上 18 歳未満 (N=12)	18 歳以上 65 歳未満 (N=273)	25 未満 (N=103)	25 以上 30 未満 (N=77)	30 以上 (N=101)	
24 か月時								
n	59	46	3	102	39	27	36	41
平均値（SD）	300.7 (411.4)	341.4 (438.4)	587.0 (511.7)	310.7 (419.4)	248.5 (369.9)	286.2 (307.8)	430.1 (532.5)	342.7 (464.3)
中央値	91.0	147.0	822.0	121.0	51.0	194.0	221.5	137.0
最小値、最大値	0, 1640	0, 1778	0, 939	0, 1778	0, 1374	0, 924	0, 1778	0, 1778
600 µmol/L 以下、n (%)	49 (83.1)	34 (73.9)	1 (33.3)	82 (80.4)	34 (87.2)	21 (77.8)	25 (69.4)	32 (78.0)
360 µmol/L 以下、n (%)	39 (66.1)	30 (65.2)	1 (33.3)	68 (66.7)	27 (69.2)	18 (66.7)	22 (61.1)	28 (68.3)
120 µmol/L 以下、n (%)	31 (52.5)	21 (45.7)	1 (33.3)	51 (50.0)	23 (59.0)	12 (44.4)	15 (41.7)	19 (46.3)
ベースラインから 20%以上低下、n (%)	51 (86.4)	42 (91.3)	2 (66.7)	91 (89.2)	33 (84.6)	25 (92.6)	32 (88.9)	37 (90.2)
ベースラインから 30%以上低下、n (%)	48 (81.4)	41 (89.1)	2 (66.7)	87 (85.3)	32 (82.1)	25 (92.6)	29 (80.6)	34 (82.9)
ベースラインから 50%以上低下、n (%)	45 (76.3)	33 (71.7)	1 (33.3)	77 (75.5)	31 (79.5)	19 (70.4)	26 (72.2)	30 (73.2)
36 か月時								
n	49	50	4	95	35	30	30	37
平均値（SD）	394.6 (451.4)	327.8 (448.9)	519.5 (209.5)	354.2 (455.8)	289.9 (434.0)	283.8 (354.1)	453.4 (509.9)	434.4 (515.8)
中央値	212.0	93.0	560.0	140.0	46.0	106.5	215.0	173.0
最小値、最大値	0, 1647	0, 1624	266, 692	0, 1647	0, 1608	0, 1193	0, 1647	0, 1647

表 2.7.3.4.3.1　ベースライン特性別の経時的な血中フェニルアラニン濃度（I/T/M 集団：285 例）（3/3）

血中 Phe 濃度（µmol/L）	性別		年齢区分[a]		BMI（mg/kg^2）[b]			ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアが 9 超[c] (N=116)
	男性 (N=142)	女性 (N=143)	16 歳以上 18 歳未満 (N=12)	18 歳以上 65 歳未満 (N=273)	25 未満 (N=103)	25 以上 30 未満 (N=77)	30 以上 (N=101)	
36 か月時（続き）								
600 µmol/L 以下、n (%)	35 (71.4)	37 (74.0)	2 (50.0)	70 (73.7)	27 (77.1)	25 (83.3)	19 (63.3)	26 (70.3)
360 µmol/L 以下、n (%)	30 (61.2)	35 (70.0)	1 (25.0)	64 (67.4)	26 (74.3)	21 (70.0)	17 (56.7)	21 (56.8)
120 µmol/L 以下、n (%)	21 (42.9)	26 (52.0)	0	47 (49.5)	19 (54.3)	16 (53.3)	12 (40.0)	17 (45.9)
ベースラインから 20%以上低下、n (%)	43 (87.8)	44 (88.0)	4 (100.0)	83 (87.4)	31 (88.6)	28 (93.3)	26 (86.7)	33 (89.2)
ベースラインから 30%以上低下、n (%)	42 (85.7)	43 (86.0)	3 (75.0)	82 (86.3)	31 (88.6)	27 (90.0)	25 (83.3)	31 (83.8)
ベースラインから 50%以上低下、n (%)	38 (77.6)	38 (76.0)	3 (75.0)	73 (76.8)	29 (82.9)	24 (80.0)	22 (73.3)	26 (70.3)

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、BMI：ボディマス指数、Phe：フェニルアラニン、SD：標準偏差
来院時点別の要約は、各時点の測定値が得られた被験者数に基づき集計した。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 の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。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] 年齢区分は、親試験に登録時点の年齢に基づき分類した。
[b] BMI 区分は 25 mg/kg^2 未満（低体重／普通体重）、25 mg/kg^2 以上 30 mg/kg^2 未満（やや肥満）、30 mg/kg^2 以上（肥満）とした。
[c] 親試験（165-301 試験）で ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアが得られた被験者のみ対象にした。
出典：ISE（5.3.5.3.2）Table 2.7.3.3.1.2.2

母集団 PK 解析及び PK/PD 解析で性別並びにベースライン時の体重、年齢及び BMI などの人口統計学的な共変量が BMN 165 の PK に及ぼす影響を評価した結果、これらの共変量は BMN 165 の PK に有意な影響を及ぼさなかった（2.7.2、2.5.3）。

2.7.3.4.3.1　前治療別の血中フェニルアラニン濃度

サプロプテリン塩酸塩反応別の経時的な血中 Phe 濃度及びベースラインからの平均変化率を表 2.7.3.4.3.1.1、サプロプテリン塩酸塩反応別の平均血中 Phe 濃度の推移を図 2.7.3.4.3.1.1 に示す。

BMN 165 の第 2 相及び第 3 相試験では、サプロプテリン塩酸塩投与歴を有する被験者の登録が可能であったが、BMN 165 初回投与の 14 日以上前に投与を中止している必要があった（表 2.7.3.3.4.1.1）。165-301 試験の治験実施計画書 改訂第 1 版の施行後に登録した被験者では、スクリーニング期間中に過去 6 か月間のサプロプテリン塩酸塩に対する反応を評価した。165-301 試験のスクリーニング期間中に、過去 6 か月間のサプロプテリン塩酸塩有効例及び無効例のデータを計 196 例から収集した。196 例中 52 例（26.5%）はサプロプテリン塩酸塩が有効であり、144 例（73.4%）はサプロプテリン塩酸塩が無効又はサプロプテリン塩酸塩投与歴を有するものの 6 か月より前であった。サプロプテリン塩酸塩有効例（52 例）と無効例（144 例）での血中 Phe 濃度低下を表 2.7.3.4.3.1.1 及び図 2.7.3.4.3.1.1 で比較した。この結果、サプロプテリン塩酸塩有効例及び無効例のいずれでも BMN 165 投与後に血中 Phe 濃度の低下が認められた。

表 2.7.3.4.3.1.1　サプロプテリン塩酸塩反応別の経時的な血中フェニルアラニン濃度（μmol/L）及びベースラインからの平均変化率
（親試験 165-301 試験集団：サプロプテリン塩酸塩反応データが得られた 196 例）（1/3）

血中 Phe 濃度（μmol/L）	サプロプテリン塩酸塩無効例 (n = 144)	サプロプテリン塩酸塩有効例 (n = 52)	全体 (n = 196)
ベースライン			
n	144	52	196
平均値（SD）	1278.1 (377.2)	1131.8 (363.7)	1239.3 (378.3)
中央値	1281.5	1045.0	1227.5
最小値、最大値	483, 2330	568, 1889	483, 2330
6 か月時			
n	124	42	166
平均値（SD）	747.5 (535.9)	842.5 (497.3)	771.5 (526.6)
ベースラインからの平均変化率（SD）、%[a]	-39.3 (41.9)	-24.5 (40.2)	-35.5 (41.9)
中央値	779.0	859.0	801.5
最小値、最大値	0, 2047	0, 1737	0, 2047

表 2.7.3.4.3.1.1 サプロプテリン塩酸塩反応別の経時的な血中フェニルアラニン濃度（μmol/L）及びベースラインからの平均変化率
（親試験 165-301 試験集団：サプロプテリン塩酸塩反応データが得られた 196 例）（2/3）

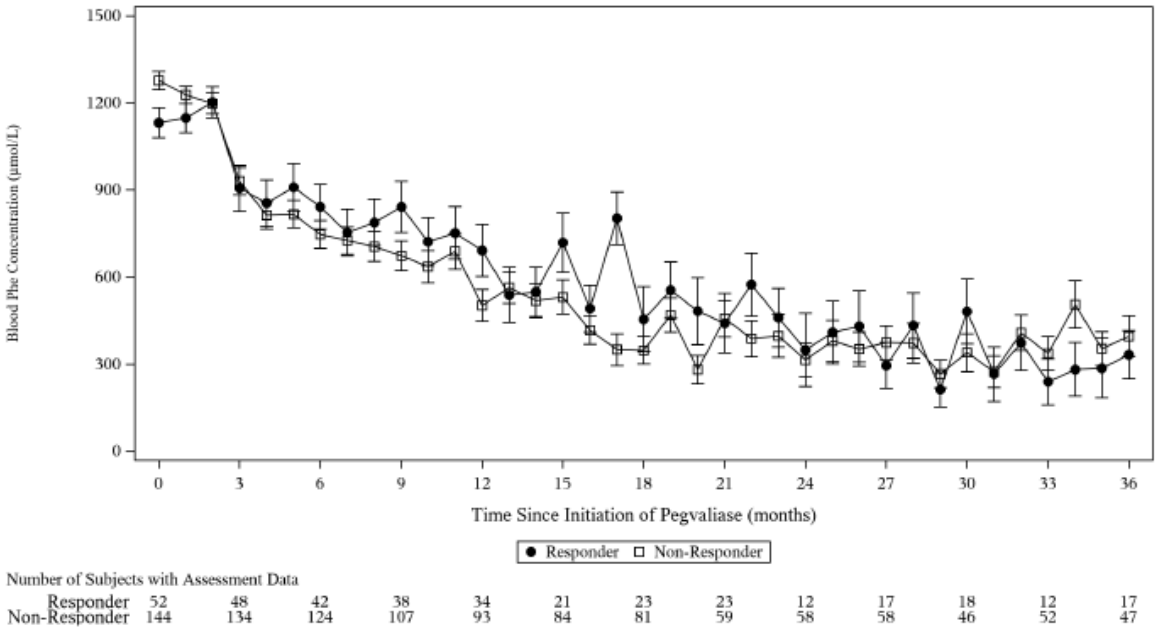
血中 Phe 濃度（μmol/L）	サプロプテリン塩酸塩無効例 (n = 144)	サプロプテリン塩酸塩有効例 (n = 52)	全体 (n = 196)
6 か月時（続き）			
600 μmol/L 以下、n (%)	51 (41.1)	13 (31.0)	64 (38.6)
360 μmol/L 以下、n (%)	36 (29.0)	6 (14.3)	42 (25.3)
120 μmol/L 以下、n (%)	26 (21.0)	6 (14.3)	32 (19.3)
ベースラインから 20%以上低下、n (%)	80 (64.5)	19 (45.2)	99 (59.6)
ベースラインから 30%以上低下、n (%)	63 (50.8)	15 (35.7)	78 (47.0)
ベースラインから 50%以上低下、n (%)	44 (35.5)	9 (21.4)	53 (31.9)
12 か月時			
n	93	34	127
平均値（SD）	502.5 (530.7)	692.3 (519.2)	553.3 (532.3)
ベースラインからの平均変化率（SD）、%[a]	-58.8 (42.8)	-33.3 (46.1)	-52.0 (45.0)
中央値	338.0	687.5	447.0
最小値、最大値	0, 2001	0, 1816	0, 2001
600 μmol/L 以下、n (%)	58 (62.4)	14 (41.2)	72 (56.7)
360 μmol/L 以下、n (%)	48 (51.6)	11 (32.4)	59 (46.5)
120 μmol/L 以下、n (%)	37 (39.8)	9 (26.5)	46 (36.2)
ベースラインから 20%以上の低下、n (%)	73 (78.5)	14 (41.2)	87 (68.5)
ベースラインから 30%以上の低下、n (%)	64 (68.8)	13 (38.2)	77 (60.6)
ベースラインから 50%以上の低下、n (%)	57 (61.3)	13 (38.2)	70 (55.1)
24 か月時			
n	58	12	70
平均値（SD）	314.8 (437.1)	349.0 (436.4)	320.7 (434.0)
ベースラインからの平均変化率（SD）、%[a]	-72.1 (36.9)	-65.9 (42.6)	-71.1 (37.7)
中央値	87.5	165.0	121.0
最小値、最大値	0, 1640	0, 1374	0, 1640
600 μmol/L 以下、n (%)	45 (77.6)	9 (75.0)	54 (77.1)
360 μmol/L 以下、n (%)	40 (69.0)	8 (66.7)	48 (68.6)
120 μmol/L 以下、n (%)	30 (51.7)	5 (41.7)	35 (50.0)
ベースラインから 20%以上低下、n (%)	50 (86.2)	10 (83.3)	60 (85.7)
ベースラインから 30%以上低下、n (%)	50 (86.2)	9 (75.0)	59 (84.3)
ベースラインから 50%以上低下、n (%)	42 (72.4)	9 (75.0)	51 (72.9)

表 2.7.3.4.3.1.1 サプロプテリン塩酸塩反応別の経時的な血中フェニルアラニン濃度（μmol/L）及びベースラインからの平均変化率
（親試験 165-301 試験集団：サプロプテリン塩酸塩反応データが得られた 196 例）（3/3）

血中 Phe 濃度（μmol/L）	サプロプテリン塩酸塩無効例 (n = 144)	サプロプテリン塩酸塩有効例 (n = 52)	全体 (n = 196)
36 か月時			
n	47	17	64
平均値（SD）	396.0 (476.4)	332.5 (339.9)	379.1 (442.6)
ベースラインからの平均変化率（SD）、%[a]	-69.4 (36.3)	-67.6 (35.1)	-69.0 (35.7)
中央値	165.0	179.0	176.0
最小値、最大値	0, 1647	0, 983	0, 1647
600 μmol/L 以下、n (%)	32 (68.1)	13 (76.5)	45 (70.3)
360 μmol/L 以下、n (%)	28 (59.6)	12 (70.6)	40 (62.5)
120 μmol/L 以下、n (%)	22 (46.8)	6 (35.3)	28 (43.8)
ベースラインから 20%以上低下、n (%)	41 (87.2)	14 (82.4)	55 (85.9)
ベースラインから 30%以上低下、n (%)	40 (85.1)	14 (82.4)	54 (84.4)
ベースラインから 50%以上低下、n (%)	35 (74.5)	13 (76.5)	48 (75.0)

Phe：フェニルアラニン、SD：標準偏差
来院時点別の要約は、各時点の測定値が得られた被験者数に基づき集計した。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 の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平均変化率は、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：Supplemental analysis for Global Dossier（5.3.5.3.6）Table 2.7.3.3.1.5

図 2.7.3.4.3.1.1　サプロプテリン塩酸塩反応別の平均血中 Phe 濃度（標準誤差）（µmol/L）の推移
（親試験 165-301 試験集団：サプロプテリン塩酸塩反応データが得られた 196 例）



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：Supplemental analysis for Global Dossier（5.3.5.3.6）Figure 2.7.3.3.1.1.3

ベースライン時点の MNT 実施有無別の経時的な血中 Phe 濃度の平均値（SD）及びベースラインからの変化率を表 2.7.3.4.3.1.2 及び図 2.7.3.4.3.2 に示す。

BMN 165 の第 3 相試験に登録した被験者では MNT 遵守率が低く、一般の PKU 成人患者で報告されている遵守率の低さと同様であった。ベースライン時に MNT を遵守していた 41 例（16.4%）と遵守していなかった 209 例（83.6%）との比較結果は PKU 成人患者での BMN 165 の効果を特徴付けるものであり、治療開始時の MNT 遵守の有無にかかわらず、BMN 165 投与によって血中 Phe 濃度コントロール不良（600 µmol/L 超）の被験者でも十分な血中 Phe 濃度低下が得られることが示された。

表 2.7.3.4.3.1.2 ベースライン時点の医学的栄養療法実施有無別の経時的な血中フェニルアラニン濃度の平均値（SD）とベースラインからの変化率（親試験 165-301 試験集団：欠測を除く 250 例）（1/2）

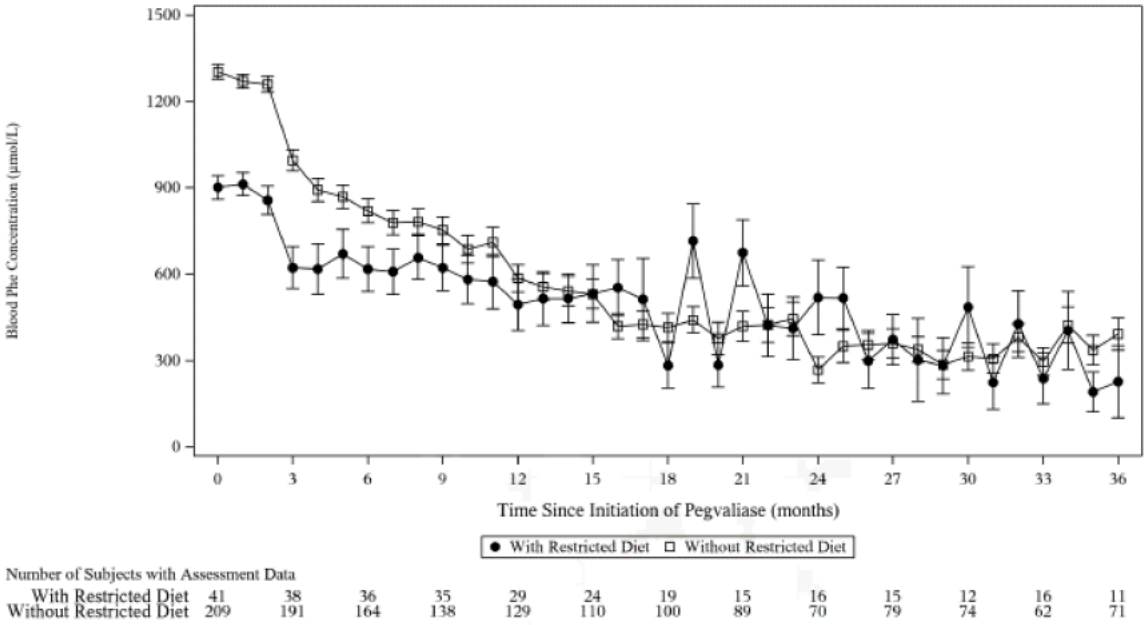
血中 Phe 濃度（µmol/L）	ベースライン時に MNT 実施（n = 41）	ベースライン時に MNT 未実施（n = 209）	合計 (n = 250)
ベースライン			
n	41	209	250
平均値（SD）	901.2 (266.2)	1302.8 (373.0)	1237.0 (387.0)
中央値	908.0	1296.0	1227.5
最小値、最大値	285, 1641	557, 2330	285, 2330
6 か月時			
n	36	164	200
平均値（SD）	618.0 (472.0)	819.8 (525.1)	783.5 (520.6)
ベースラインからの平均変化率（SD）、%[a]	-28.8 (50.5)	-35.8 (38.6)	-34.5 (40.9)
中央値	651.5	842.0	796.5
最小値、最大値	0, 1660	0, 2047	0, 2047
600 µmol/L 以下、n (%)	17 (47.2)	57 (34.8)	74 (37.0)
360 µmol/L 以下、n (%)	11 (30.6)	36 (22.0)	47 (23.5)
120 µmol/L 以下、n (%)	8 (22.2)	27 (16.5)	35 (17.5)
ベースラインから 20%以上の低下、n (%)	19 (52.8)	100 (61.0)	119 (59.5)
ベースラインから 30%以上の低下、n (%)	16 (44.4)	78 (47.6)	94 (47.0)
ベースラインから 50%以上の低下、n (%)	10 (27.8)	50 (30.5)	60 (30.0)
12 か月時			
n	29	129	158
平均値（SD）	494.1 (482.1)	585.7 (534.5)	568.9 (525.0)
ベースラインからの平均変化率（SD）、%[a]	-37.4 (65.6)	-53.3 (41.3)	-50.4 (46.9)
中央値	470.0	498.0	484.0
最小値、最大値	0, 1662	0, 2001	0, 2001
600 µmol/L 以下、n(%)	18 (62.1)	68 (52.7)	86 (54.4)
360 µmol/L 以下、n(%)	12 (41.4)	58 (45.0)	70 (44.3)
120 µmol/L 以下、n(%)	12 (41.4)	44 (34.1)	56 (35.4)
ベースラインから 20%以上の低下、n (%)	16 (55.2)	92 (71.3)	108 (68.4)
ベースラインから 30%以上の低下、n (%)	15 (51.7)	78 (60.5)	93 (58.9)
ベースラインから 50%以上の低下、n (%)	15 (51.7)	70 (54.3)	85 (53.8)

表 2.7.3.4.3.1.2 ベースライン時点の医学的栄養療法実施有無別の経時的な血中フェニルアラニン濃度の平均値（SD）とベースラインからの変化率（親試験 165-301 試験集団：欠測を除く 250 例）（2/2）

血中 Phe 濃度（µmol/L）	ベースライン時に MNT 実施（n = 41）	ベースライン時に MNT 未実施（n = 209）	合計 (n = 250)
24 か月時			
n	16	70	86
平均値（SD）	519.3 (521.9)	267.7 (380.5)	314.5 (418.7)
ベースラインからの平均変化率（SD）、%[a]	-28.4 (88.7)	-78.2 (28.7)	-68.9 (49.4)
中央値	463.5	105.5	122.5
最小値、最大値	0, 1429	0, 1778	0, 1778
600 µmol/L 以下、n (%)	10 (62.5)	58 (82.9)	68 (79.1)
360 µmol/L 以下、n (%)	7 (43.8)	52 (74.3)	59 (68.6)
120 µmol/L 以下、n (%)	6 (37.5)	36 (51.4)	42 (48.8)
ベースラインから 20%以上の低下、n (%)	9 (56.3)	67 (95.7)	76 (88.4)
ベースラインから 30%以上の低下、n (%)	8 (50.0)	64 (91.4)	72 (83.7)
ベースラインから 50%以上の低下、n (%)	7 (43.8)	56 (80.0)	63 (73.3)
36 か月時			
n	11	71	82
平均値（SD）	226.9 (416.8)	392.9 (467.1)	370.6 (461.8)
ベースラインからの平均変化率（SD）、%[a]	-74.4 (39.6)	-70.5 (34.9)	-71.0 (35.3)
中央値	92.0	165.0	158.5
最小値、最大値	0, 1456	0, 1647	0, 1647
600 µmol/L 以下、n (%)	10 (90.9)	49 (69.0)	59 (72.0)
360 µmol/L 以下、n (%)	10 (90.9)	43 (60.6)	53 (64.6)
120 µmol/L 以下、n (%)	6 (54.5)	33 (46.5)	39 (47.6)
ベースラインから 20%以上の低下、n (%)	10 (90.9)	62 (87.3)	72 (87.8)
ベースラインから 30%以上の低下、n (%)	10 (90.9)	60 (84.5)	70 (85.4)
ベースラインから 50%以上の低下、n (%)	10 (90.9)	52 (73.2)	62 (75.6)

MNT：医学的栄養療法、Phe：フェニルアラニン、SD：標準偏差
来院時点別の要約は、各時点の測定値が得られた被験者数に基づき集計した。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。
総タンパク質摂取量の 75%超が医療用食品由来の場合に MNT 実施とした。総タンパク質摂取量は、医療用食品由来と自然食品由来のタンパク質摂取量の合計と定義した。
a：ベースラインからの変化率は、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：Supplemental analysis for Global Dossier（5.3.5.3.6）Table 2.7.3.3.1.6

図 2.7.3.4.3.2　ベースライン時点の医学的栄養療法の実施有無別の平均血中フェニルアラニン濃度（標準誤差）（μmol/L）の推移（165-301 試験：欠測を除く 250 例）



MNT：医学的栄養療法、Phe：フェニルアラニン
血中 Phe 濃度が親試験ベースラインから 20%以上低下しなかった被験者では、Phe 低下までの期間は最後の血中 Phe 濃度測定日で打ち切った。ただし、血中 Phe 濃度が親試験ベースラインから 20%以上低下しなかったと判断された被験者で、有害事象、医師の判断又は被験者の同意撤回により試験又は治験薬の投与を中止した被験者を除く。
総タンパク質摂取量の 75%超が医療用食品由来の場合に MNT 実施とした。総タンパク質摂取量は、医療用食品由来と自然食品由来のタンパク質摂取量の合計と定義した。
出典：Supplemental analysis for Global Dossier（5.3.5.3.6）Figure 2.7.3.3.1.1.4

2.7.3.5　国内 165-305 試験及び海外第 3 相試験の有効性に関する結果の比較

165-305 試験は 18 歳以上の日本人 PKU 患者 12 例を対象に導入／漸増／維持投与レジメンを用いて BMN 165 を自己投与したときの有効性、安全性及び PK を評価する第 3 相、非盲検、多施設共同試験である。165-305 試験の主要及び副次有効性評価項目は、経時的な血中 Phe 濃度の変化量、血中 Phe 濃度の目標値に到達するまでの期間、血中 Phe 濃度とタンパク質摂取量の関係、ADHD-RS-IV スコア及び CANTAB 実行機能評価などであり、多くは海外試験と共通であった。

165-305 試験の日本人データと海外試験データの比較に際しては、以下の点を考慮した。

- 各評価項目については可能な限り類似の評価時点のデータを比較した（例：165-305 試験の 52 週時と海外試験の 12 か月時）。なお、類似の評価時点がない場合は、その旨を明記した。

- 165-305 試験の日本人は 12 例（52 週時有効性評価可能：11 例）、海外試験の I/T/M 集団は 285 例で前向きな統計学的比較は計画になかったことから、統計学的な解析は行わずにデータの要約統計量を比較した。

2.7.3.5.1　海外及び日本の市場で想定される全体的な患者集団

海外の場合と同様に、日本の PKU 患者もフェニルアラニン水酸化酵素が完全に欠如しているか、重度の欠乏症である可能性があり、通常、血中 Phe 濃度が非常に高い値（1200 µmol/L 以上）を示す。PKU 患者の重症度（血中 Phe 濃度に関して）は様々であるが、BMN 165 臨床開発プログラムでは、既存治療でコントロール不能（血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 超）な PKU 成人患者の治療に重点を置いた。モジュール 2.5 で考察したとおり、血中 Phe 濃度が管理できない場合、小児／青年期及び成人期のいずれでも、特に神経認知的発達及び機能の領域で予後不良となる可能性がある。

PKU 治療の主な治療法は食事からの厳格な Phe 摂取制限を伴う MNT である。しかし、MNT の遵守は多くの PKU 患者にとって長期的な治療選択肢になりにくい（2.7.3.4.1.2 参照）。BMN 165 の臨床試験で選択基準に設定した血中 Phe 濃度のカットオフ［未治療被験者の場合で血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 超（165-305 試験も同様）］は、米国臨床遺伝・ゲノム学会の PKU 診療ガイドライン及び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 が推奨する濃度よりも高く（Vockley 2014）、血中 Phe 濃度のコントロールができない又は不十分で治療ニーズの高い患者を含めることができると考えた。

日本では、サプロプテリン塩酸塩（ビオプテン®顆粒 2.5%/10%）が現時点で唯一の PKU 患者に対して利用可能な治療法（MNT のほか）である。公表されている PKU 患者を対象とした無作為化臨床試験のデータでは、10 又は 20 mg/kg のいずれかでサプロプテリン塩酸塩投与を受けた PKU 患者集団で有効性（ベースラインから 30%以上の血中 Phe 濃度低下と定義）が認められたのは 20%～49%であった（Burton 2007、Trefz 2009、Utz 2012）。サプロプテリンが補因子として作用するためには酵素活性が幾らか残っている必要があるため、サプロプテリン塩酸塩に反応する患者は通常、PAH 遺伝子変異が軽度である。

MNT の長期継続は困難であり、かつ利用可能な薬物療法の有効性には限りがあることを考慮すると、BMN 165 が承認されることによって既存治療では血中 Phe 濃度のコントロールができない PKU 成人患者にとって血中 Phe 濃度を低下させるための新たな治療選択肢となる。

2.7.3.5.2　試験対象集団

表 2.7.3.5.2.1 に要約したとおり、165-305 試験の主要な選択基準及び除外基準は海外の第 2 相及び第 3 相試験の基準と非常に類似していた。また、165-305 試験は、海外試験と同様に、BMN 165 治療によって得られるベネフィットが最も大きい被験者を登録するために、既存治療

で血中 Phe 濃度をコントロールできない（血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 超）PKU 成人患者を評価するデザインとした。

表 2.7.3.5.2.1　主要な適格基準

選択基準	第 2 相試験	第 3 相試験
スクリーニング時に 16～70 歳以下 [a]	PAL-002、PAL-003、PAL-004、165-205	165-301、165-302
スクリーニング時に 18 歳以上	NA	165-301、165-302、**165-305**
PKU と診断され、かつスクリーニング前の過去 6 か月間の血中 Phe 濃度の平均値が 600 µmol/L を超える患者	PAL-002、PAL-003、PAL-004、165-205	165-301、165-302、**165-305**
BMN 165 の治療歴を有さない患者	PAL-004、165-205	165-301、**165-305**
BMN 165 初回投与の 14 日以上前にサプロプテリン塩酸塩を投与終了した患者（該当する場合）	PAL-002、PAL-004	165-301、**165-305**
一定の食事由来 Phe 摂取量（医療用食品及び自然食品からのタンパク質摂取量の親試験ベースラインからの変化量がそれぞれ 10%未満）を維持する意思があり、それが可能である患者	NA	165-301、165-302、**165-305（パート 1）**
ADHD、うつ病又は他の精神障害に対して服薬中の場合は、試験登録の 8 週間以上前から安定用量を維持しており、試験期間中も安定用量を維持する意思がある患者	NA	165-301、165-302、**165-305**
除外基準		
Day 1 の BMN 165 投与前の 2 日以内に、大型中性アミノ酸を含む PKU 治療薬（サプロプテリン塩酸塩を除く）を使用した患者	165-205	165-301、165-302、**165-305**

ADHD：注意欠陥多動性障害、NA：該当なし
a：BMN 165 臨床試験の一部では、登録年齢の下限基準が変更されるまで 16～18 歳未満の被験者の登録が認められた。

海外試験の I/T/M 集団と 165-305 試験の 52 週時有効性評価可能集団の日本人では、人口統計学的特性及びベースライン特性はおおむね同様であった（表 2.7.3.5.2.2）。一部の差がみられたベースライン特性の項目として、海外試験の I/T/M 集団と比較して、165-305 試験では男性の割合が多く、体重及び BMI の平均値が低く、ADHD-RS-IV 不注意下位尺度のスコアが低かった。

165-305 試験の人口統計学的特性は、一般の日本人 PKU 成人患者にみられる変動を反映していた。公表文献での日本人 PKU 成人患者（68 例）の年齢の中央値は 28.5 歳（範囲：20.5～38.2 歳）、48.5%が女性であった（Yamada 2021）。ベースラインの ADHD-RS-IV 不注意下位尺度の平

均スコアは 5.0 であり、ほとんどの日本人患者はベースライン時に無症状（スコア 9 未満が基準範囲）であることを示した。

表 2.7.3.5.2.2 人口統計学的特性及びベースライン特性（165-305 試験及び I/T/M 集団）（1/2）

	海外試験 I/T/M 集団 [a] (N = 285)	165-305 試験 52 週時有効性 評価可能集団 (N = 11)
年齢（歳）（I/T/M 集団は親試験ベースライン時、165-305 試験は登録時）		
n	285	11
平均値（SD）	29.2 (9.0)	29.36 (8.54)
中央値	27.0	31.00
最小値、最大値	16, 56	20.00, 46.00
16～18 歳未満、n（%）[b]	12 (4.2)	NA
18～66 歳未満、n（%）	273 (95.8)	11 (100.0)
性別、n（%）		
女性	142 (49.8)	4 (36.4)
男性	143 (50.2)	7 (63.6)
人種、n（%）		
白人	278 (97.5)	0
アメリカ先住民又はアラスカ先住民	1 (0.4)	0
アジア人	0	11 (100.0)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	3 (1.1)	0
その他	2 (0.7)	0
不明	1 (0.4)	0
体重（kg）[c]		
n	283	11
平均値（SD）	80.2 (21.0)	64.97 (15.86)
中央値	77.0	59.40
最小値、最大値	42, 139	49.00, 103.70
BMI（kg/m^2）[c]		
n	281	11
平均値（SD）	28.3 (6.7)	23.98 (5.24)
中央値	27.7	23.20
最小値、最大値	17, 47	19.60, 38.00
25 kg/m^2 未満（低体重／標準）、n（%）	103 (36.1)	NA
25～30 kg/m^2 未満（過体重）、n（%）	77 (27.0)	NA
30 kg/m^2 以上（肥満）、n（%）	101 (35.4)	NA
不明、n（%）	4 (1.4)	NA

表 2.7.3.5.2.2 人口統計学的特性及びベースライン特性（165-305 試験及び I/T/M 集団）（2/2）

	海外試験 I/T/M 集団 [a] (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）[d]		
n	285	11
平均値（SD）	1227.3 (379.3)	1025.85 (172.72)
中央値	1201.0	1112.00
最小値、最大値	285, 2330	774.33, 1278.33
600 µmol/L 以下、n（%）	8 (2.8)	NA
600 超～900 µmol/L 以下、n（%）	50 (17.5)	NA
900 µmol/L 超、n（%）	227 (79.6)	NA
ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコア [e]		
n	253	11
平均値（SD）	9.8 (6.1)	5.0 (4.67)
中央値	9.0	4.0
最小値、最大値	0, 26	0, 12
1 日あたりの自然食品由来タンパク質摂取量（g）[e]		
n	250	11
平均値（SD）	38.50 (27.73)	33.23 (21.04)
中央値	29.87	30.55
最小値、最大値	3.6, 155.5	2.45, 79.92
1 日あたりの医療食品由来タンパク質摂取量（g）[e]		
n	250	11
平均値（SD）	26.30 (28.51)	21.65 (20.42)
中央値	16.77	19.00
最小値、最大値	0.0, 120.0	0.00, 50.90
タンパク質摂取制限 [e, f]		
制限あり、n（%）	41 (14.4)	NA
制限なし、n（%）	209 (73.3)	NA
不明	11 (3.9)	NA

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、BMI：ボディマス指数、I/T/M：導入／漸増／維持、NA：該当なし（165-301 試験でのみ評価）、Phe：フェニルアラニン、SD：標準偏差

a：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。

b：BMN 165 臨床試験の一部では、登録年齢の下限基準が変更されるまで 16～18 歳未満の被験者の登録が認められた。

c：ベースライン時に体重及び身長を測定しなかった被験者も含まれた。

d：適格性評価に用いたスクリーニング時の血中 Phe 濃度とベースライン時の血中 Phe 濃度では評価方法が異なり、一部の被験者ではベースラインの血中 Phe 濃度が適格基準の範囲である 600 µmol/L 超から外れていた。

e：165-301 試験から移行した被験者のデータのみ収集した。

f：総タンパク質摂取量の 75%超が医療用食品由来の場合に Phe 摂取制限ありとした。総タンパク質摂取量は、医療用食品由来と自然食品由来のタンパク質摂取量の合計と定義した。

出典：ISE（5.3.5.3.2）Table 2.7.3.1.3、Table 2.7.3.1.4、ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.2.12、165-305 試験中間 CSR（5.3.5.2.6）、Table 14.1.3.3、Table 14.1.4.3 (165-305 interim CSR Errata 2)、Table 14.2.3.2.1

2.7.3.5.3　血中フェニルアラニン濃度の推移

165-305 試験の 52 週時有効性評価可能集団（11 例）全体のベースライン血中 Phe 濃度の平均値（SD）は 1001.8（167.48）µmol/L であり、海外試験での結果［1227.3（379.3）µmol/L］と同程度であった。

165-305 試験では、52 週時の血中 Phe 濃度の平均値（SD）は 448.3（458.75）µmol/L であり、ベースラインからの平均変化量（SD）は-577.6（431.80）µmol/L であった。一方、海外試験の 52 週時の血中 Phe 濃度の平均値（SD）は 546.6（520.8）µmol/L であり、ベースラインからの平均変化量（SD）は−674.9（579.6）µmol/L であった。165-305 試験での血中 Phe 濃度の 52 週時のベースラインからの平均変化率（SD）は-57.5（41.00）であり、海外試験での結果［−52.5%（46.2%）］と同程度であった（表 2.7.3.5.3.1）。

165-305 試験では、52 週時までに血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 以下、360 µmol/L 以下及び 120 µmol/L 以下に低下した被験者の割合は、それぞれ 72.7%、54.5%及び 36.4%であった。同様に、海外試験では 12 か月時に上記の目標血中 Phe 濃度に到達した被験者の割合は、それぞれ 56.0%、45.7%及び 37.0%であり、165-305 試験の日本人の方がわずかに高かった。

表 2.7.3.5.3.1　52 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）（1/2）

	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

表 2.7.3.5.3.1　52 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）（2/2）

	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)
52 週時のベースラインからの変化量 [a]		
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（5.3.5.3.1）Table 2.7.3.3.1.1、165-305 interim CSR Errata 2 Table 14.2.1.1.1

2.7.3.5.4　血中フェニルアラニン濃度低下までの期間

165-305 試験では、血中 Phe 濃度が初めて 600 µmol/L 以下に低下した被験者の割合は、36 週時が約 40%で、44 週時に約 70%に増加し、その後は 52 週時まで安定した。

165-305 試験の例数は少ないものの、多くの被験者が血中 Phe 濃度 600 µmol/L 以下の目標値を達成し、そのうちの過半数（57.1%）が投与開始後 12 か月以内に目標値を達成していた海外試験の結果と同様であった（表 2.7.3.4.2.2.1.1）。なお、海外試験では、目標値に到達した被験者の割合は増加し続け、経時的に安定した（24 か月時：71.4%、36 か月時：73.8%、48 か月時：74.1%）。I/T/M 集団を対象としたカプランマイヤー解析では、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、BMN 165 初回投与から 8.2（6.3, 11.1）か月であった［ISE（5.3.5.3.2）Table 2.7.3.3.3.1］。

2.7.3.5.5　血中フェニルアラニン濃度及びタンパク質摂取制限

165-305 試験では、48 週時及び 52 週時のみ、全体の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が 25%以上（48 週時：35.4%、52 週時：41.9%）となった。これは主に、低 Phe 血症を認めた 3 例で自然食品由来タンパク質摂取量の増量が許可されたことに起因する。また、1 例では 52 週時にベースラインからの平均変化率が 34%上昇し、来院 13 回中 8 回で 25%以上の上昇がみられた。別の 1 例では 48 及び 52 週時にそれぞれベースラインからの平均変化率が 50%超及び 100%上昇したが、ベースラインの自然食品由来タンパク質摂取量はわず

か 2.45 g と非常に少なく、維持するのが難しい量であった。しかし、被験者全体でのベースラインからの変化率（上昇）の中央値が 10%以上になることはなかった。食事からのタンパク質摂取量がベースラインと同じ水準（自然食品由来及び医療用食品由来のタンパク質摂取量の変化率がいずれもベースラインから 10%未満）であった被験者の割合は、全体で 40 週時が 36.4%（4/11 例）と最も高く、その後、44 週時では 9.1%（1 例）、48 及び 52 週時では各 18.2%（2 例）であった。

海外試験では、治験実施計画書の規定にもかかわらず、1 日あたりの総タンパク質摂取量は BMN 165 投与開始後に増加し、長期投与に伴って持続的に増加した。1 日あたりの総タンパク質摂取量の平均値（SD）は 12 か月時に 71.89（24.53）g/日、24 か月時に 74.76（23.22）g/日、36 か月時に 76.64（24.45）g/日と増加した。これと関連して、食事由来 Phe 摂取量の平均値（SD）も 12 か月時に 2142.0（1303.8）mg/日、24 か月時に 2529.2（1238.9）mg/日、36 か月時に 3045.1（1222.1）mg/日と増加した。一方で、これと同時期に医療用食品由来のタンパク質摂取量の平均値（SD）は 12 か月時に 24.09（25.98）g/日、24 か月時に 19.11（24.43）g/日、36 か月時に 10.99（20.90）g/日と低下した（表 2.7.3.4.2.3.1.1）。医療用食品由来のタンパク質摂取量が減少し、自然食品由来のタンパク質摂取量が増加したことは、医療用食品を摂取する被験者の割合が低下したことから説明できる（図 2.7.3.4.2.3.2.1）。

海外試験では、食事由来 Phe 摂取量が増加した一因として、165-301 及び 165-302 試験の治験実施計画書で低 Phe 血症（血中 Phe 濃度が 30 µmol/L 未満と定義）がみられた場合に食事由来 Phe 摂取量を調整するように規定されていたことが考えられる。それに加えて、治験実施計画書の規定に関係なく、Phe 摂取量を調整した被験者が存在したことにも起因すると考えられる。しかし、自然食品由来のタンパク質摂取量及び Phe 摂取量が増加し、医療用食品由来のタンパク質摂取量が減少するといった食事の組成に関する変化がみられたものの、BMN 165 の長期投与によって十分な血中 Phe 濃度の低下が持続的に認められた。

2.7.3.5.6　ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコア

165-305 試験の日本人 11 例では、ベースラインの ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアの平均値（SD）は 5.0（4.67）（被験者の大部分が無症状であることを示す）であり、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。用量カテゴリ別の 52 週時のベースラインからの平均変化量は、10～20 mg/日未満（−1.5）及び 20～40 mg/日未満（−1.3）と比較して 40～60 mg 未満（−0.7）で小さかった。なお、スコアの低下は ADHD の不注意症状の改善を示す。

海外試験では、ベースラインの ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアの平均値（SD）は 9.8（6.1）と 165-305 試験と比較して高かった。12 か月時の ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアが得られた 178 例全例でスコアの低下が認められ、12 か月時の平均スコア（SD）は 5.0（4.9）であり、ベースラインからの平均変化量は−4.7（5.6）であった。なお、ベースラインの ADHD-

RS-IV 不注意下位尺度スコアが 9 を超えた被験者（116 例）での 12 か月時のスコアは更に大きく低下した。このサブグループ解析は 165-305 試験では実施しなかった。

2.7.3.5.7　CANTAB 実行機能評価

165-305 試験では、評価した全ての CANTAB 評価項目で以下のとおり、52 週時に改善が認められた。

- RVP 平均反応潜時は安定して低下し、52 週時のベースラインからの平均変化量（SD）は −83.9（111.40）msec［ベースライン：544.2（122.56）msec］であった。
- SST 反応時間は 24 週時の後は低下し、52 週時のベースラインからの平均変化量（SD）は −26.8（46.33）msec［ベースライン：241.2（56.68）msec］であった。
- SWM 試行間エラー数は 24 週時より前に低下し、24 週時のベースラインからの平均変化量（SD）は−6.1（9.67）回、52 週時のベースラインからの平均変化量は−6.3（10.86）回［ベースライン：14.0（11.87）回］であった。

上記の評価項目の変化量は、海外試験の 165-303 試験と比較して明らかに良好であった。ただし、165-305 試験では主要評価項目を 52 週時に評価したのに対して、165-303 試験では 8 週時に評価した。

海外試験の 165-303 試験では、上記 3 つの主要評価項目を 165-302 試験パート 2 の 8 週時に評価し、以下のとおりいずれも統合実薬群で数値的に良好な結果が得られた。

- RVP 平均反応潜時の平均変化量（SD）は、統合プラセボ群が+18.03（25.532）msec であったのに対して、統合実薬群では−24.23（60.161）msec と改善が認められた。
- SST ストップシグナル反応時間の平均変化量（SD）は、統合プラセボ群が+58.93（12.529）msec であったのに対して、統合実薬群では+8.42（34.498）msec であった。
- ボックス数 4〜8 個での SWM 試行間エラー数の平均変化量（SD）は、統合プラセボ群では +3.0（8.54）回であったのに対して、統合実薬群では−4.2（3.06）回であった。

165-303 試験の長期評価（165-302 試験パート 4 の 49 週時）の結果は、パート 2 からパート 4 まで BMN 165 を継続投与した被験者では、8 項目中 6 つの CANTAB 評価項目でパート 2 の 8 週時よりもパート 4 の 49 週時で改善が大きかった。同様に、パート 2 でプラセボ投与を受け、パート 3 で BMN 165 投与を再開した被験者では、8 項目中 5 つの CANTAB 評価項目でパート 2 のベースライン（さらに、パート 2 の 8 週時）よりもパート 4 の 49 週時で改善が大きかった［165-303 試験（5.3.5.1.2）Table 11.4.5.1.1］。

2.7.3.6　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本項では、BMN 165 の推奨用法・用量の裏付けとなる主要な有効性、安全性、免疫原性及び臨床薬理学的データ並びに解析結果を要約した。

2.7.3.6.1　主要な免疫原性及び臨床薬理学的データの概要

BMN 165 の臨床試験を通して、BMN 165 投与後に大幅な血中 Phe 濃度低下が認められた。免疫介在性のクリアランスが血漿からの薬物消失の主要な機序であるため、血中 Phe 濃度低下の達成には用量及び免疫反応の強さが関連していると考えられる［ISI（5.3.5.3.3）］。その主要な結果を以下に要約した。

2.7.3.6.1.1　免疫原性の要約

完了した 7 つの臨床試験（PAL-001、PAL-002、PAL-004、165-205、PAL-003、165-301 及び 165-302 試験）の結果から、BMN 165 投与後に発現した ADA は BMN 165 の有効性及び安全性プロファイルに影響を及ぼすことが示された［詳細は ISI（5.3.5.3.3）及び 2.7.4.3.3 を参照］。早期免疫応答は主に一過性の抗 PEG 抗体反応（IgM 及び IgG）及び PAL タンパクに対する初期の抗 IgM 抗体反応からなる。これらの早期免疫応答は、免疫複合体形成の増加、C3 及び C4 の活性化、III 型の過敏症反応及び血漿からの薬物の迅速な消失に関連していた。薬物に対する免疫応答が成熟するにつれて抗 PEG 及び抗 PAL IgM が減少し、薬物特異的 IgG4 反応が発現し、抗 PAL IgG 抗体が優位となる。経時的な抗体の発現傾向は、BMN 165 の維持用量（20、40 又は 60 mg/日）の投与を受けた被験者間で同様であった。また、これまでに 165-305 試験から得られたデータに基づく ADA プロファイル及び ADA が BMN 165 の有効性及び安全性に及ぼす影響については、他の臨床試験で認められた結果と同様であった［165-305 試験中間 CSR（5.3.5.2.6）12.2 項］。

免疫応答の成熟は免疫複合体形成の減少、補体活性化の減少、過敏症 AE 発現率の低下及び血漿からの薬剤消失速度の低下と関連している。補体活性化による免疫複合体形成から過敏症反応が誘導されるまでの早期免疫応答に対処するためには、BMN 165 が免疫系に提示される 4 週間の導入期間が必要であり、その後は血中 Phe 濃度の低下が得られる維持用量まで緩やかに増量する必要がある。

BMN 165 の免疫応答の強さは被験者により異なり、被験者の免疫能を反映している。免疫介在性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、免疫応答の強さが有効性を得るために必要な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。また、平均抗体価が高い被験者であっても、高用量の維持用量を投与することで免疫介在性クリアランスを克服し、最適な血中 Phe 濃度に到達することができた。20 又は 40mg/日の BMN 165 投与で血中 Phe 濃度低下が得られなかった被験者には用量調整が可能な第 3 相継続試験（165-

302 試験のパート 4）で高用量（60 mg/日）の BMN 165 が投与され、血中 Phe 濃度低下を達成することができた。重要な点として、全ての抗体の抗体価は長期投与とともに減少又は安定化し、増量（60 mg/日を含む）と抗体価の上昇との明らかな関連は認められなかった。このように、被験者は BMN 165 の平均投与量が安定した状態で経時的に血中 Phe 濃度低下を維持することができた。これらの結果から、免疫介在性クリアランス及び NAb 反応は制御可能であり、増量によって飽和することが示された。しかし、このような傾向が得られたものの、最適な血中 Phe 濃度低下を得るのに必要な BMN 165 用量を抗体価から予測することは難しかった。

2.7.3.6.2　薬物動態の要約

BMN 165 を反復皮下投与したときに時間依存性の PK が認められ、投与方法は早期第 2 相試験での忍容性に基づき導入／漸増レジメンに変更された。単回投与時の PK と比較して、導入期／漸増期に BMN 165 の反復投与を受けた多くの被験者では、早期免疫応答により BMN 165 の見かけのクリアランスが顕著に増加し、血漿中 BMN 165 曝露量は検出不能又は低値であった。いずれの試験でも、導入期／漸増期の ADA 抗体価と血漿中 BMN 165 曝露量との間に逆相関が認められた。これらの結果から、BMN 165 の血漿からの主な消失機序が免疫介在性のメカニズムによることが示唆された。6～9 か月の継続投与（維持期）の後、免疫応答が安定するに伴って BMN 165 のクリアランスが減少し、安定化する。また、全ての試験で BMN 165 の単回及び反復皮下投与後に直接的な BMN 165 曝露量－血中 Phe 濃度関係が認められた。免疫応答の安定化によるクリアランスの減少と 20 又は 40 mg での連日投与によって BMN 165 の曝露量が増加し、血中 Phe 濃度の大幅な低下がみられた。165-302 試験のパート 4 では 40 mg/日から 60 mg/日への増量によって血漿中 BMN 165 曝露量が大幅に増加したものの、60 mg/日の投与を受けた被験者では平均抗体価が高値を示す傾向があり、免疫介在性のクリアランスも大きかった。そのため、60 mg/日投与時の血漿中 BMN 165 トラフ濃度の平均値は、それより低い用量投与時の濃度と比較して低く、増量によって生じる新たな安全性のリスクは低いことが示唆された。血漿中 BMN 165 曝露量が 10,000 ng/mL 未満の場合、食事由来 Phe 摂取量が PK/PD 関係（血漿中 BMN 165 濃度と血中 Phe 濃度低下の関係）に影響を及ぼす可能性があり、この PK/PD 関係は 60 mg/日とそれより低い用量で同様であった。BMN 165 投与時の免疫介在性の消失機序を踏まえると、一部の被験者では最適な Phe 濃度低下が得られる目標血漿中曝露量に到達するためには、高いレベルの食事由来 Phe 摂取制限よりもむしろ免疫応答を克服するために 60 mg/日の投与が必要であることが示唆された。

165-305 試験の結果を 165-305 試験中間 CSR（5.3.5.2.6）の 12.1 項に示した。

2.7.3.6.3　推奨投与レジメンを支持するデータ

2.7.3.6.3.1　導入／漸増レジメンを支持するデータ

BMN 165 の推奨投与レジメンは、第 3 相試験（親試験：165-301 試験）で得られた結果によって支持された。165-301 試験では、BMN 165 を低用量の 2.5 mg 週 1 回投与で開始して 4 週間投

与し、その後、維持用量である無作為化割付用量（20 又は 40 mg/日）まで漸増した。165-301 試験の有効性及び安全性データは、低用量の BMN 165 を週 1 回で 4 週間投与した後、5 週間の漸増期を設ける投与レジメンを支持するものであった。20 mg/日に到達するまでには 165-301 試験の漸増期と同様に最短でも 9 週間が必要である。

次の漸増までの期間は患者の忍容性に応じて延長する場合もある。165-301 試験の 20 mg/日投与群で維持用量に到達した 103 例では、維持用量に到達するまでの期間（無作為化割付用量を連続 3 週間投与したときの、無作為化割付用量の初回投与から 8 日目までと定義）の平均値（SD）は 11.5（3.00）週であった。また、103 例のうち 95%が 18.1 週までに維持用量に到達した［165-301 試験 CSR（5.3.5.2.5）Table 14.3.1.1.4］。

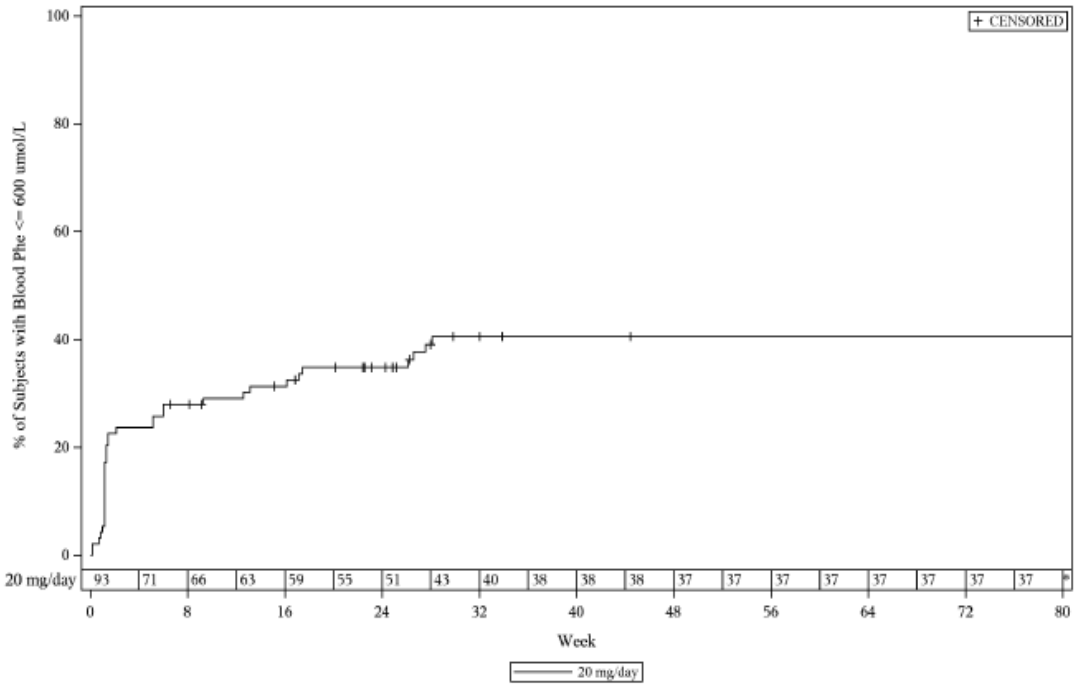
この低用量からの漸増スケジュールによって 165-301 試験では良好な忍容性が認められた（2.7.3.3.6.3）。導入／漸増／維持投与レジメンに従った BMN 165 投与の安全性は 2.7.4 で評価した。

2.7.3.6.3.2　増量前に 20 mg/日の維持用量を 12～24 週間投与することを支持するデータ

20 mg/日の投与期間は 12～24 週まで広い範囲に設定されているため、臨床医が個々の被験者での 40 mg/日への増量に柔軟に対応することができ、急速な漸増による有害事象の発現リスクを最小限に抑えながら有効な最小用量を特定することが可能である。第 3 相試験（165-301 及び 165-302 試験）での有効性、安全性及び免疫原性のデータは、最適な血中 Phe 濃度低下を得るために BMN 165 を 40 mg/日に増量する前に 20 mg/日を 12～24 週間の範囲で投与することを支持している。

20 mg/日投与で血中 Phe 濃度 600 µmol/L 以下の目標値を達成した被験者の割合は、12 週までは一定（29.1%）で 24 週までに徐々に増加した（34.9%）。24 週を超えると、新たに 20 mg/日の用量で 600 µmol/L 以下を達成する被験者はほとんどいなかった［32～80 週：40.5%（図 2.7.3.6.3.2.1）］。そのため、12～24 週という期間は 20 mg/日投与で血中 Phe 濃度のコントロールが可能な被験者を確認するのに十分であり、この期間は血中 Phe 濃度低下のために高用量の投与が必要となる被験者に対する 40 mg/日への増量を制限することになる。これは、最小有効量を用いる投与原則と一致するものである。

図 2.7.3.6.3.2.1　20 mg/日投与で血中フェニルアラニン濃度 600 µmol/L 以下に到達するまでの期間のカプランマイヤープロット（165-301 試験 ITT 集団：165-301 及び 165-302 試験）



165-301 試験で維持期に到達したが、維持期に到達する前に特定の目標値を達成しなかった被験者を含めた。
例数（subjects at risk）は、各時点で特定の有効性の目標値を達成しなかった被験者の人数を示す。
165-302 のパート 2 に登録された被験者については、パート 2 に登録前の直近の血中 Phe 濃度測定時で打ち切った。
高用量に漸増した被験者では、打ち切りは無限時間とした。
有害事象、死亡、医師の判断又は被験者からの申し出により試験又は治験薬の投与を早期中止した被験者については、最後の血中 Phe 濃度測定日に 1 日を足した日数で打ち切った。その他の理由で試験若しくは治験薬の投与を早期中止した被験者又はデータカット時に継続中の被験者については、最後の血中 Phe 測定日で打ち切った。維持期の開始時を 0 時点とした。
出典：Supplemental analysis for Global Dossier （5.3.5.3.6）Figure 2.7.3.3.2.1.5

40 mg/日に増量前の推奨 20 mg/日投与期間を更に評価するための追加解析を実施し、増量時期別（12 週時前まで、12～24 週時前まで、24 週時以降）に BMN 165 を 20 mg/日から 40 mg/日に増量した被験者間の安全性を比較した（表 2.7.3.6.3.2.1）。12～24 週時前まで及び 24 週時以降に 20 mg/日から 40 mg/日に増量した被験者では、曝露量で調整した過敏症 AE、重篤な有害事象及び CTCAE グレード 3 以上の有害事象の発現率は同程度であり、重度の急性全身性過敏症反応（Brown の重症度判定基準に基づく）はともに認められなかった。一方、12 週時前までに 40 mg/日に増量した被験者では、それ以外の被験者と比較して曝露量で調整した重度の急性全身性過敏症反応（Brown の重症度判定基準に基づく）、関節痛関連事象、過敏症 AE、重篤な有害事象及び CTCAE グレード 3 以上の有害事象の発現率が高かった。なお、重度の急性全身性過敏症反応（Brown の重症度判定基準に基づく）を発現した 2 例はいずれも 12 週時前に 40 mg/日に増量した被験者であった。ISR 関連事象、急性全身性過敏症反応及び低 Phe 血症の曝露量で調整した発現率は、増量の時期を問わず、全般的に安定していた。

表 2.7.3.6.3.2.1　40 mg/日投与に増量した被験者での注目すべき有害事象の増量時期別の発現割合及び曝露量で調整した発現率の比較（165-301 試験 ITT 集団：165-301 及び 165-302 試験）

発現例数（%） 発現件数（発現率、件/人年）	20 mg/日から 40 mg/日への増量時期		
	12 週時前まで [a] （n=125）	12～24 週時 前まで [a] (n=14)	24 週時以降 [a] (n=64)
総曝露量、人年	268.8	23.3	143.0
ISR 関連事象（MedDRA 高位語）	92 (74%) 886 (3.30)	12 (86%) 106 (4.55)	39 (61%) 583 (4.08)
急性全身性過敏症反応	9 (7%) 11 (0.04)	0 0	2 (3%) 4 (0.03)
重度の急性全身性過敏症反応（Brown の重症度判定基準に基づく）	2 (2%) 2 (0.01)	0 0	0 0
関節痛関連事象 [b]	85 (68%) 480 (1.79)	5 (36%) 9 (0.39)	35 (55%) 146 (1.02)
過敏症（改編した狭義 SMQ）[c]	77 (62%) 427 (1.59)	7 (50%) 20 (0.86)	31 (48%) 219 (1.53)
重篤な有害事象	25 (20%) 38 (0.14)	0 0	6 (9%) 8 (0.06)
グレード 3 以上の有害事象	22 (18%) 30 (0.11)	1 (7%) 1 (0.04)	5 (8%) 7 (0.05)
低フェニルアラニン血症 [d]	50 (40%) 93 (0.35)	4 (29%) 5 (0.21)	27 (42%) 54 (0.38)

ISR：注射部位反応、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、SMQ：MedDRA 標準検索式
a：40 mg/日に到達後、60 mg/日投与前
b：関節痛関連事象には、関節痛、背部痛、筋骨格痛、四肢痛及び頚部痛（いずれも基本語）が含まれる。
c：改編した狭義の過敏症 SMQ では、過敏症 SMQ（狭義）から注射部位発疹、注射部位蕁麻疹、アナフィラキシー反応及びアナフィラキシー様反応を除いた。
d：連続する 2 回の血中フェニルアラニン濃度が 30 µmol/L 未満の場合とした。
出典：Supplemental analysis for Global Dossier（5.3.5.3.6）Table 2.7.4.6.26.1、Table 2.7.4.6.26.2、Table2.7.4.6.26.3

上記の追加解析の結果は、40 mg/日に増量前の 20 mg/日投与期間が 12～24 週のときに有害事象の発現が最小限に抑えられ、24 週間を超えて増量しても重要な有害事象の発現が更に減少することはないことを裏付けた。

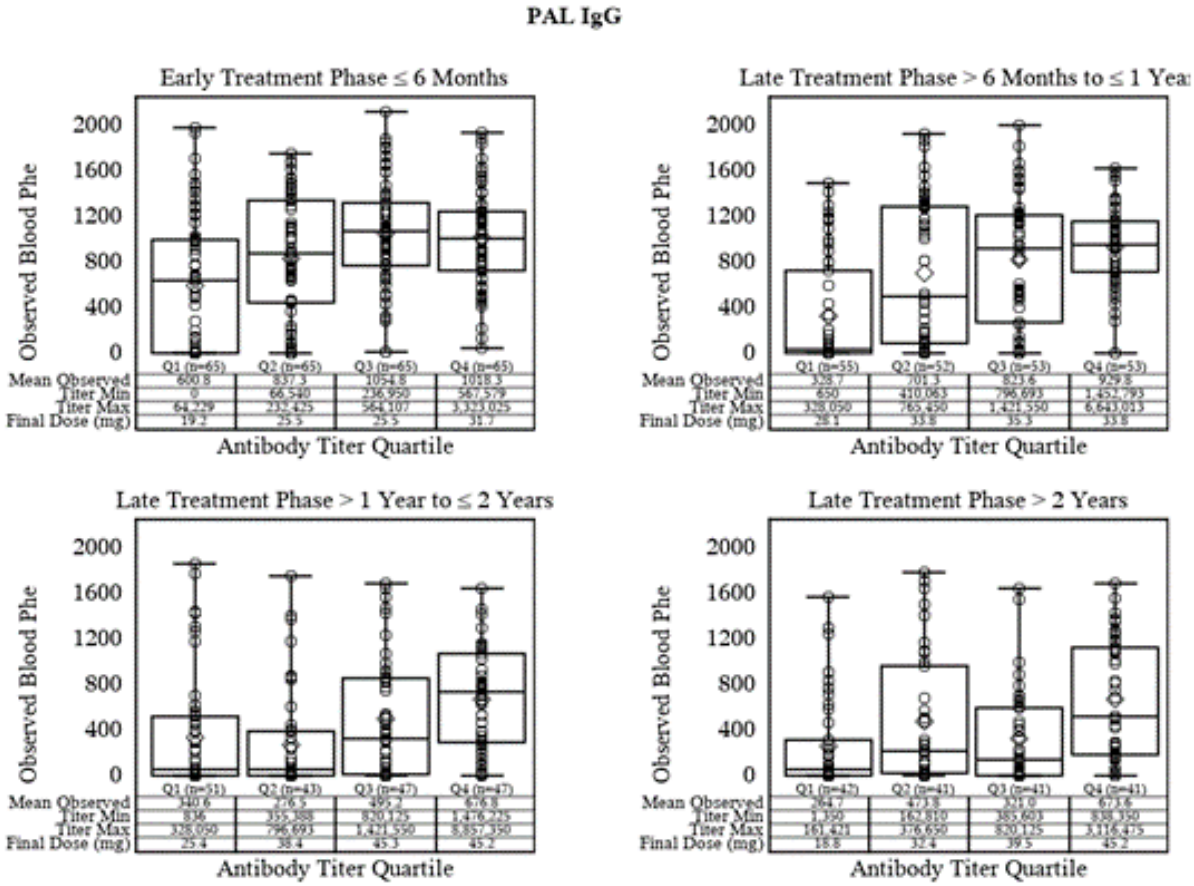
2.7.3.6.3.3　維持期の増量効果を支持するデータ

非盲検継続試験の 165-302 試験では、最初に 20 mg/日に割り付けられた後に 40 mg/日に増量した被験者で、増量後に血中 Phe 濃度の更なる低下が認められた。これらの被験者には、20 mg/日投与ではベースラインから 20%以上の低下が得られなかった被験者も含まれた［165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Figure 14.2.8.3.42］。40 mg/日に増量前（62 例）の血中 Phe 濃度の平均値（SD）は 833.8（579.23）µmol/L であり、増量後 12 週時（40 例）には 526.8（498.88）µmol/L に低下し

た［165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Table 14.2.8.3.45］。40 mg/日に増量後の平均血中 Phe 濃度の更なる低下は血漿中 BMN 165 トラフ濃度の増加と関連していた［165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Figure 14.2.7.63］。また、165-302 試験では、40 mg/日投与で血中 Phe 濃度 600 µmol/L 以下を達成できなかった被験者のうち、多くの割合の被験者が 60 mg/日への増量によって目標値を達成できた。60 mg/日投与によって血中 Phe 濃度低下に対する追加効果が得られ、その安全性プロファイルはその他の維持用量（20 及び 40 mg/日）のものと同様であった。

免疫応答の強さは患者ごとに異なり、内在性の免疫原性の違いが反映される。全般的に、抗体価が低い被験者での血中 Phe 濃度低下が最も大きく（図 2.7.3.6.3.3.1）、低下した血中 Phe 濃度を維持するための BMN 165 維持用量も低かった。このことは、これらの被験者で薬剤の免疫介在性クリアランスが減少し、NAb 反応が低下したことに関連していた。抗体価が高い被験者では、血漿からのクリアランスが迅速で NAb 反応も高いため、血中 Phe 濃度低下を得るには高用量の BMN 165 投与が必要であった。20 mg/日投与で血中 Phe 濃度の低下が得られなかった被験者には 40 mg/日を投与して血中 Phe 濃度低下を達成させることが可能であり、40 mg/日投与で血中 Phe 濃度の低下が得られなかった被験者には用量調整が可能な 165-302 試験のパート 4 で 60 mg/日を投与して血中 Phe 濃度低下を達成させることが可能であった。これらのデータから、免疫介在性のクリアランス及び NAb 反応は克服可能であり、増量によって飽和することが示された。重要な点として、増量と抗体価との間に明らかな関連は認められず、一旦維持用量に到達したあとは血中 Phe 濃度の低下が維持された。

図 2.7.3.6.3.3.1　投与後時間別の血中フェニルアラニン濃度及び抗 PAL IgG 抗体価（親試験 165-301 試験集団：261 例）



Ig：免疫グロブリン、Max：最大値、Min：最小値、PAL：フェニルアラニンアンモニアリアーゼ、Phe：フェニルアラニン、Q1/2/3/4：第 1/2/3/4 四分位数
投与後時間の区分ごとに被験者をベースライン後の平均抗体価の四分位数別に分類した。
血中 Phe 濃度は、各投与後時間の区分で最後に測定した血中 Phe 濃度とした。
出典：ISS（5.3.5.3.5）Figure 2.7.4.9.1.2

2.7.3.6.4　有効性

上記の 2.7.3.4.2.1.2 で検討したとおり、導入／漸増／維持投与レジメンを用いた BMN 165 投与によって、親試験 165-301 試験集団では平均血中 Phe 濃度の低下が認められた。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。

165-301 試験のベースライン時点で血中 Phe 濃度のコントロールが不十分（600 µmol/L 超）であった 253 例のうち、血中 Phe 濃度 600 µmol/L 以下を達成した被験者の割合は 12、24 及び 36 か月時でそれぞれ 54%、69%及び 72%であった。同様に、血中 Phe 濃度 360 µmol/L 以下を達成した被験者の割合は 12、24 及び 36 か月時でそれぞれ 44%、62%及び 67%であった。また、血

中 Phe 濃度 120 µmol/L 以下を達成した被験者の割合は 12、24 及び 36 か月時でそれぞれ 33%、52%及び 58%であった（表 2.7.3.4.2.2.2.1）。

16 歳未満の小児での有効性データは得られていないが、165-301 試験に登録した 16～18 歳未満の被験者（12 例）のうち 11 例から有効性データが得られた。11 例は、いずれもベースライン時点の血中 Phe 濃度のコントロールが不十分（600 µmol/L 超）であった（表 2.7.3.6.4.1）。165-301 試験では、16～18 歳未満の被験者も 18 歳以上の被験者と同じ導入/漸増/維持投与レジメンを用いた。

親試験 165-301 試験集団で 24 か月時の血中 Phe 濃度が得られた 16～18 歳未満の被験者（5 例）では、24 か月時の血中 Phe 濃度の平均値（SD）は 738.6（513.0）µmol/L であり、ベースラインからの平均変化量（SD）は−460.4（685.1）µmol/L であった（表 2.7.3.6.4.1）。24 か月時に血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 以下、360 µmol/L 以下及び 120 µmol/L 以下に低下した被験者の割合は、いずれも 20%（1 例）であった。

親試験 165-301 試験集団で 36 か月時のデータが得られた 16～18 歳未満の被験者（5 例）では、36 か月時まで平均血中 Phe 濃度の低下が持続していた。5 例での 36 か月時の血中 Phe 濃度の平均値（SD）は 415.6（294.8）µmol/L であり、ベースラインからの平均変化量（SD）は −783.4（405.6）µmol/L であった。36 か月時に血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 以下、360 µmol/L 以下及び 120 µmol/L 以下に低下した被験者の割合は、それぞれ 60%、40%及び 20%であった。

表 2.7.3.6.4.1　16～18 歳未満の被験者での経時的な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及び変化率（親試験 165-301 試験集団）（1/2）

	ベースライン (n = 11)	12 か月時 (n = 9)	24 か月時 (n = 5)	36 か月時 (n = 5)
血中 Phe 濃度（µmol/L）				
平均値（SD）	1038.1 (280.5)	1120.8 (280.9)	738.6 (513.0)	415.6 (294.8)
中央値	968.0	1036.0	761.0	429.0
最低値、最高値	639, 1490	721, 1662	0, 1442	0, 692
血中 Phe 濃度がベースラインから 20%以上低下、n（%）	NA	2 (22.2%)	4 (80.0%)	5 (100.0%)
血中 Phe 濃度がベースラインから 30%以上低下、n（%）	NA	1 (11.1%)	4 (80.0%)	4 (80.0%)
血中 Phe 濃度がベースラインから 50%以上低下、n（%）	NA	0	1 (20.0%)	4 (80.0%)
血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 以下に低下、n（%）	NA	0	1 (20.0%)	3 (60.0%)
血中 Phe 濃度が 360 µmol/L 以下に低下、n（%）	NA	0	1 (20.0%)	2 (40.0%)
血中 Phe 濃度が 120 µmol/L 以下に低下、n（%）	NA	0	1 (20.0%)	1 (20.0%)

表 2.7.3.6.4.1　16～18 歳未満の被験者での経時的な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及び変化率（親試験 165-301 試験集団）（2/2）

	ベースライン (n = 11)	12 か月時 (n = 9)	24 か月時 (n = 5)	36 か月時 (n = 5)
ベースラインからの変化量（µmol/L）[a]				
平均値（SD）	NA	19.8 (322.8)	-460.4 (685.1)	-783.4 (405.6)
中央値	NA	72.0	-508.0	-798.0
最低値、最高値	NA	-561, 596	-1322, 557	-1322, -194
ベースラインからの変化率（%）[a]				
平均値（SD）	NA	5.0 (26.3)	-31.0 (59.1)	-63.1 (28.5)
中央値	NA	10.0	-38.2	-67.7
最低値、最高値	NA	-38, 56	-100, 63	-100, -22

NA：該当なし、Phe：フェニルアラニン、SD：標準偏差
親試験 165-301 試験集団には、165-301 試験で BMN 165 投与を開始した被験者が含まれ、165-302 試験に移行した後の長期投与データも含めた。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：Supplemental analysis for Global Dossier（5.3.5.3.6）Table 2.7.3.3.1.8.1

165-301 試験に最初に登録された 16～18 歳未満の被験者（11 例）のうち、血中 Phe 濃度 600 µmol/L 以下を達成した被験者は 24 か月時で 1 例、36 か月時で 3 例みられた。同様に、血中 Phe 濃度 360 µmol/L 以下を達成した被験者は 24 か月時で 1 例、36 か月時で 2 例みられた。また、血中 Phe 濃度 120 µmol/L 以下を達成した被験者は 24 か月時で 1 例、36 か月時で 1 例みられた。

2.7.3.7　効果の持続、耐薬性

PKU は慢性の進行性疾患であり慢性的な治療を必要とする。そのため、BMN 165 の長期曝露による影響は、治療を行う医師に対して BMN 165 の長期投与で期待される血中 Phe 濃度低下の効果を説明する際に最も重要な事項である。完了した第 2 相試験（PAL-003 試験）及び第 3 相試験（165-302 試験）から得られた BMN 165 の長期投与データは 2.7.3.7.1 に示した。国内 165-305 試験からの長期曝露に関する追加データは 165-305 試験の最終 CSR で報告予定である。

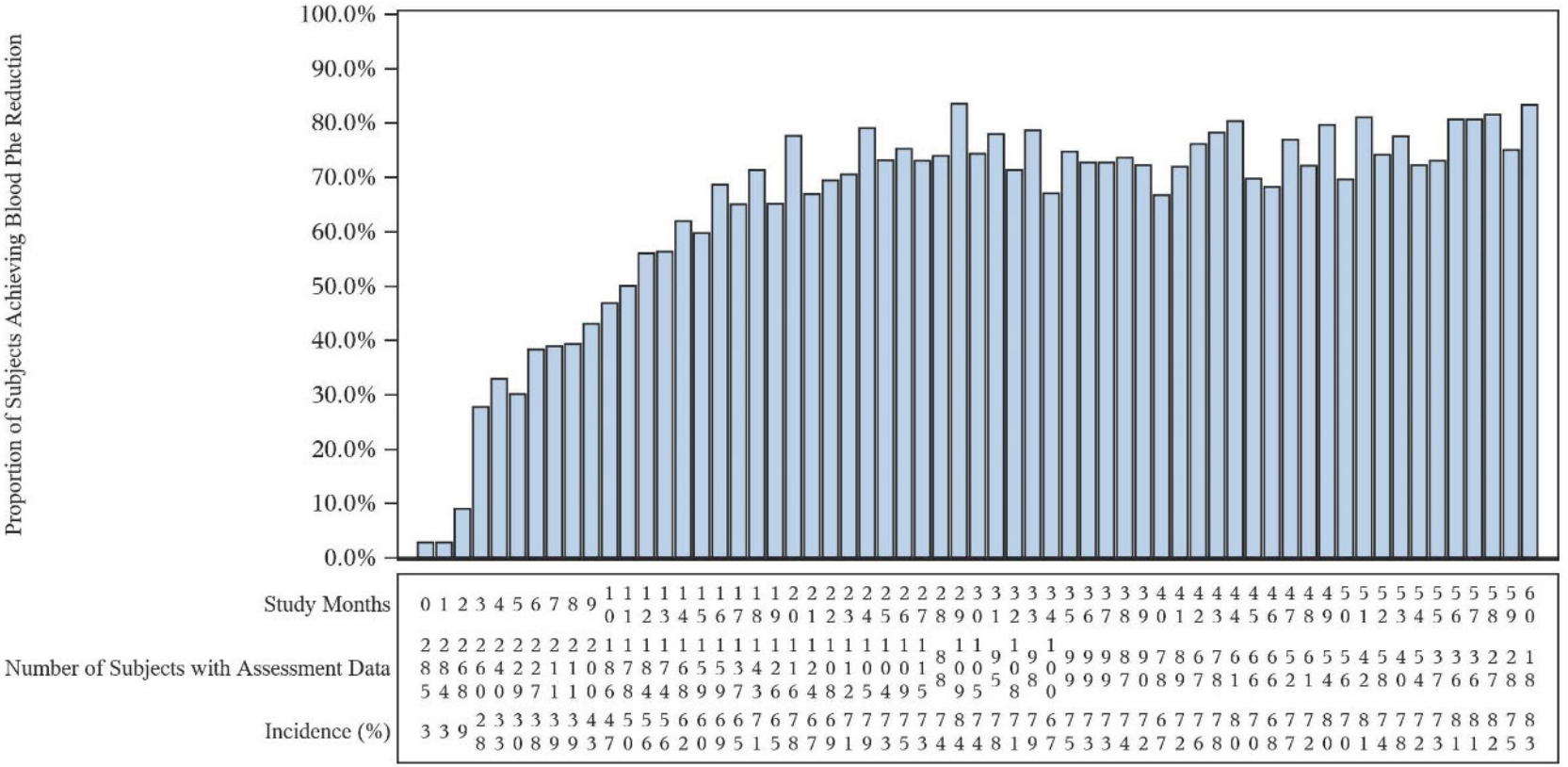
2.7.3.7.1　海外試験のデータ

BMN 165 は現在までに計 355 例の被験者に投与され、総曝露量は 1056 人年以上となった［ISE（5.3.5.3.2）Table 2.7.3.2.2.3］。MD 集団（341 例）での全体の平均曝露期間（SD）は 37.34（26.47）か月であり［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.2.6］、I/T/M 集団（285 例）での平均曝露期間（SD）は 33.42（21.63）か月であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.2.2］。I/T/M 集団では、BMN 165 の曝露期間が 12 か月以上の被験者は全体の 73.3%（209/285 例）、24 か月以上の被験者

は全体の 63.5%（181/285 例）、36 か月以上の被験者は全体の 56.1%（160/285 例）であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.2.1］。

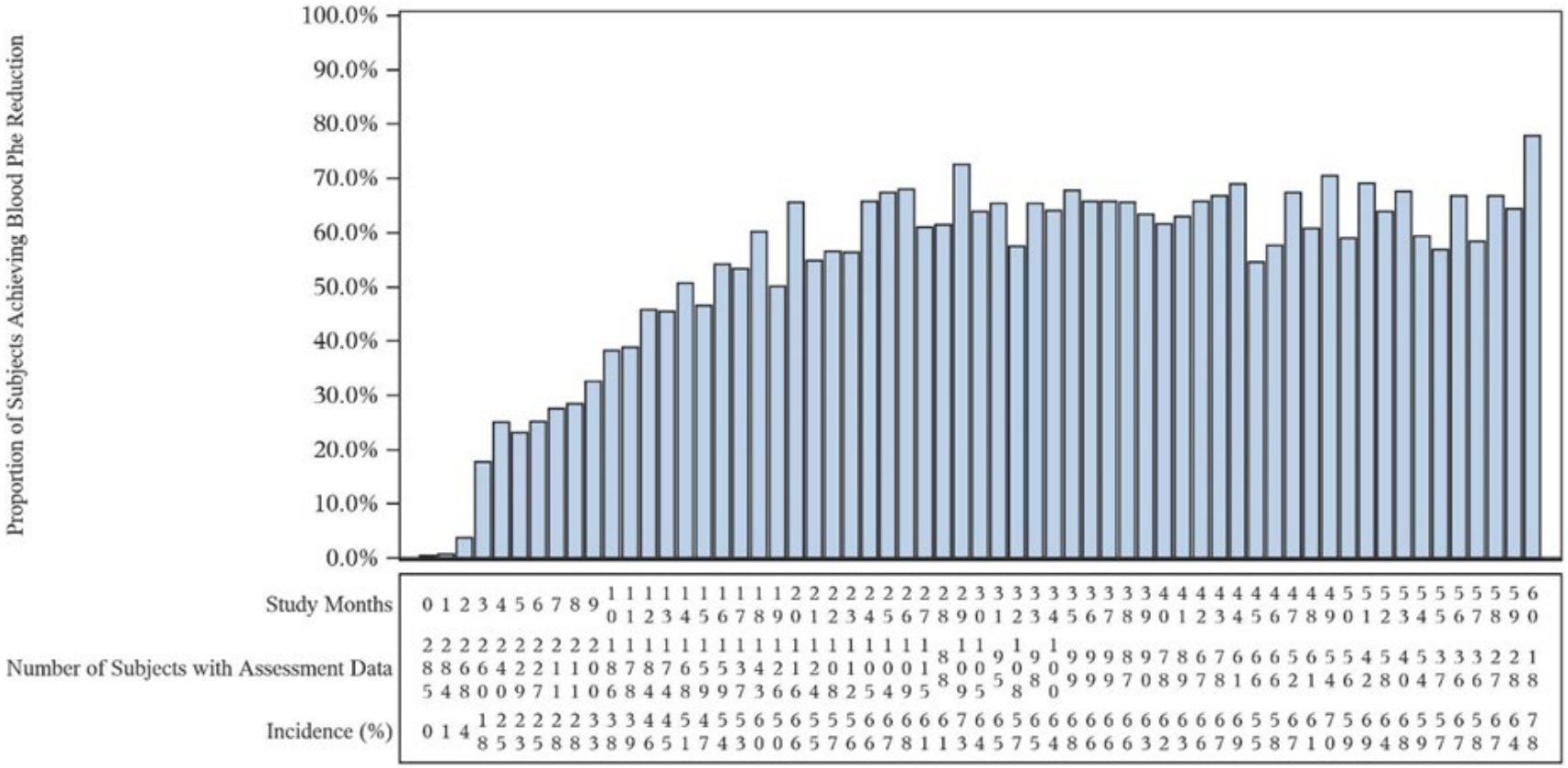
I/T/M 集団を対象とした解析では、BMN 165 投与期間の長期化とともに血中 Phe 濃度の平均値は経時的に低下傾向を示した［ISE（5.3.5.3.2）Figure 2.7.3.3.1.1i］。この血中 Phe 濃度低下の持続的な効果は BMN 165 投与開始から 36 か月間の長期にわたって安定して認められ、投与開始から 1 年後も安全性及び忍容性に変化は認められなかった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.3.3］。また、I/T/M 集団の 36 か月時まで BMN 165 投与を継続した被験者では、血中 Phe 濃度 600 µmol/L 以下の達成割合の推移が安定していた（図 2.7.3.7.1）。同様に、血中 Phe 濃度 360 µmol/L 以下の達成割合の推移も安定していた（図 2.7.3.7.2）。

図 2.7.3.7.1　血中フェニルアラニン濃度 600 µmol/L 以下の達成割合の推移（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。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。割合（%）は来院日の測定値が得られた被験者数に基づき算出した。
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 2.7.3.3.5.2.7

図 2.7.3.7.2　血中フェニルアラニン濃度 360 µmol/L 以下の達成割合の推移（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。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。割合（%）は来院日の測定値が得られた被験者数に基づき算出した。
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 2.7.3.3.5.3.7

I/T/M 集団で 36 か月以上にわたって BMN 165 投与を受けた 99 例では、36 か月時の血中 Phe 濃度の平均値（SD）は 360.8（449.1）µmol/L であり、ベースラインからの平均変化量は−915.7（532.5）µmol/L であった。また、36 か月時に血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 以下に低下した被験者の割合は 72.7%であった。同様に、血中 Phe 濃度が 360 µmol/L 以下に低下した被験者の割合は 65.7%であり、これには 120 µmol/L 以下に低下した被験者 47.5%も含まれた（表 2.7.3.4.2.1.1.1）。

経時的な自然食品由来のタンパク質摂取量は増加し続けたにもかかわらず、BMN 165 の長期投与によって血中 Phe 濃度の十分な低下が認められた。一日あたりの食事からの総タンパク質摂取量は BMN 165 投与開始後に増加し、長期投与に伴って持続的に増加した。BMN 165 投与後の被験者の 1 日あたりの総タンパク質摂取量のベースラインからの平均変化率（SD）は、12 か月時が 29.17%（100.90%）、24 か月時が 29.18%（92.97%）、36 か月時が 56.71%（159.85%）であった。一方で、医療用食品由来のタンパク質摂取量は減少傾向であり、36 か月時のベースラインからの平均変化率（SD）は−67.80%（53.55%）であった［ISE（5.3.5.3.2）Table 2.7.3.3.1.2.5、Table 2.7.3.3.1.2.4］。全体として、36 か月時の食事由来 Phe 摂取量の平均値（SD）は 1174.6（1369.5）mg/日であり、親試験ベースライン時と比較して 128.5%増加した（表 2.7.3.4.2.3.1.1）。食事由来 Phe 摂取量が変化したにもかかわらず、BMN 165 の長期投与によって十分かつ持続的な血中 Phe 濃度の低下が認められた。

血中 Phe 濃度の低下と並行して ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアの低下が認められ、BMN 165 を長期投与した第 3 相試験（165-301 及び 165-302 試験）でもスコアの低下が持続した（図 2.7.3.4.2.5.1）。気分症状の評価尺度である POMS TMD スコアでも同様の傾向が認められ、血中 Phe 濃度の低下と並行して経時的な改善がみられた［ISE（5.3.5.3.2）Table 2.7.3.7.1］。

ADA は BMN 165 投与を受けた全ての被験者で一様に認められたが、抗体価は一定又は長期投与に伴って減少し、用量の増加と抗体価の上昇との間に明らかな関連は認められなかった。全ての被験者に ADA が発現したにもかかわらず、BMN 165 の長期投与によって血中 Phe 濃度の大幅な低下が認められた。免疫原性に関する詳細は 2.7.2.4 及び ISI（5.3.5.3.3）に示す。

2.7.3.7.2 日本人を対象とした試験のデータ（165-305 試験）

長期投与試験である国内 165-305 試験での曝露量に関する結果は、165-305 試験の最終 CSR で報告予定である。

2.7.3.8 全体の有効性に関する結論

BMN 165 は血中 Phe 濃度に臨床的に意義のある低下をもたらし、血中 Phe 濃度のコントロールを可能にする画期的な薬剤である。MNT 実施の有無にかかわらず、大部分の患者で BMN 165 投与による血中 Phe 濃度のコントロールが可能である。

導入／漸増／維持投与レジメンを用いた PKU に対する BMN 165 投与の効果は PKU 患者において認められ、親試験 165-301 試験集団（261 例）の結果は申請する BMN 165 の推奨用量を支持した。165-301 試験に登録した 261 例の年齢は 16～55 歳（平均：29 歳）であった。ベースラインの平均血中 Phe 濃度は 1233 µmol/L と代謝コントロール不良であることを示すものであり、現在の治療法では血中 Phe 濃度をコントロールできない PKU 患者集団を反映していた［PKU 患者の治療で推奨される血中 Phe の目標値は国により異なるが、米国及び日本のガイドラインでは臨床的予後の改善のために血中 Phe 濃度を 120～360 µmol/L に維持することを推奨している（Vockley 2014、Treatment Guideline of Diseases for Newborn Mass-screening 2019）］。また、国内 165-305 試験でも、代謝コントロールが不十分（ベースラインの平均血中 Phe 濃度：1001 µmol/L）な 20～46 歳（平均：29 歳）の日本人 PKU 患者（52 週時有効性評価可能集団：11 例）を対象に導入／漸増／維持投与レジメンを用いた BMN 165 投与の効果を評価した。

経時的な血中 Phe 濃度の解析結果から、BMN 165 投与によって血中 Phe 濃度の十分な低下が得られ、長期投与によって低下した血中 Phe 濃度が維持されることが示された。親試験 165-301 試験集団では、BMN 165 投与を受けた全ての被験者に ADA が発現したにもかかわらず、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）には 565 µmol/L に、24 か月時（89 例）には 333 µmol/L に低下し、36 か月（84 例）の 371 µmol/L まで血中 Phe 濃度の低下が持続していた。165-305 試験の日本人（11 例）では、血中 Phe 濃度の平均値はベースラインの 1025.8 µmol/L から 12 か月時には 448 µmol/L まで低下した。親試験 165-301 試験集団では、ベースライン時点での血中 Phe 濃度のコントールが不十分（600 µmol/L 超）であった 253 例のうち、大部分の被験者で血中 Phe 濃度が臨床的に重要な目標値を下回り、基準範囲内となった。血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 以下、360 µmol/L 以下及び 120 µmol/L 以下に低下した被験者の割合は、12 か月時ではそれぞれ 54%、44%及び 33%であり、24 か月時にはそれぞれ 69%、62%及び 52%に増加し、さらに 36 か月時にはそれぞれ 72%、67%及び 58%と安定した。日本で実施した 165-305 試験の結果も同様であり、解析対象となった 11 例のうち、12 か月時に血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 以下、360 µmol/L 以下及び 120 µmol/L 以下に低下した被験者の割合はそれぞれ 73%、55%及び 36%であった。165-305 試験の中間 CSR データカットオフ時点で、6 例が維持期に到達したと考えられた［維持期：安定用量（80%以上が同一用量）を投与下で 26 日以上にわたって血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 以下を維持］。10 例が 165-305 試験のパート 2 を継続中であり、維持用量別の被験者の内訳に関する最終的な要約は 165-305 試験の最終 CSR で報告予定である。

サブグループ解析では、性別、年齢区分、ベースライン BMI 区分又はベースラインの ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコア区分に関係なく、BMN 165 投与によって血中 Phe 濃度の大幅な低下が認められ、経時的に維持されることが示された。

BMN 165 の血中 Phe 濃度に対する有効性は、165-302 試験のパート 2［短期（8 週間）の無作為化治療中止試験］に登録した 86 例で確認された（図 2.7.3.3.7.1.1）。BMN 165 投与群に割り付けられた被験者では血中 Phe 濃度の低下が持続したが、プラセボ群に割り付けられた被験者の血中 Phe 濃度は 8 週間後には親試験ベースラインの水準に戻った。

なお、BMN 165 の海外第 3 相試験では、BMN 165 の長期投与による血中 Phe 濃度低下と ADHD-RS-IV 不注意下位尺度、POMS、PKU-POMS TMD 及び PKU-POMS 錯乱下位尺度のスコアの臨床的に意義のある改善との間に関連性が示された。解析の結果、BMN 165 投与によって持続的な血中 Phe 濃度の低下が認められ、それと並行して不注意及び気分症状のスコア改善が認められ、長期投与期間中も改善が維持された。この結果から、不注意及び気分症状は血中 Phe 濃度の低下に伴い改善することが示唆された。

BMN 165 の有効性は、患者にとって負担が大きい MNT の遵守率が比較的低い試験集団でも示された。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に伴って Phe 摂取量が大幅に増加したにもかかわらず、BMN 165 投与による有効性は維持された。これは BMN 165 の臨床試験の目的ではなかったが、結果的に BMN 165 投与によって PKU 患者を MNT 遵守の負担から解放し、PKU 患者及び専門家が求める健康的でバランスのとれた普通食を摂取する機会を患者に与えることができることを示した最初のエビデンスとなった。

全体として、BMN 165 の各臨床試験で投与スケジュールに差異があったものの、抗体の発現傾向はおおむね同様であった。全般的に、投与初期（投与開始後 6 か月以内）では、一過性の抗 PEG 抗体反応（IgM 及び IgG）と初期 PAL IgM 反応のピーク時期は、循環免疫複合体形成の増加、C3 及び C4 の活性化及び血漿からの薬剤の迅速な消失に関連している。薬物に対する免疫応答が成熟するにつれて抗 PEG 及び抗 PAL IgM が減少し、薬物特異的 IgG4 反応が発現し、PAL IgG 抗体が優位となる。免疫応答の成熟は、免疫複合体形成の減少、補体活性化の減少及び血漿中 BMN 165 の見かけのクリアランス速度低下に関連している。

補体活性化による免疫複合体形成から過敏症反応が誘導されるまでの早期免疫応答に対処するためには、BMN 165 が免疫系に提示される 4 週間の導入期間が必要であり、その後は血中 Phe 濃度の低下が得られる維持用量まで緩やかに増量する必要がある。免疫介在性クリアランスが血漿からの薬物消失の主な機序であるため、免疫応答の強さが有効性を得るために必要な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。また、平均抗体価が高い被験者であっても、高用量の維持用量を投与することで免疫介在性クリアランスを克服し、最適な血中 Phe 濃度に到達することができた。重要な点として、全ての抗体の抗体価は長期投与とともに減少又は安定化し、増量による抗体価上昇への明らかな影響は認められなかった。このように、被験者は BMN 165 の平均投与量が安定した状態で経時的に血中 Phe 濃度低下を維持することができた。これらの結果から、免疫介在性クリアランス及び NAb 反応は制御可能であり、増量によって飽和することが示された。

BMN 165 の臨床的有効性は、海外の 8 試験全体で計 355 例のベースラインの血中 Phe 濃度が 600 µmol/L を超える PKU 患者によって確認された。BMN 165（投与 1 回超）の総曝露量は 1056.7 人年、最長曝露期間は 112.3 か月（約 7.6 年）、平均曝露期間（SD）は 37.34（26.47）か月であった。また、BMN 165 投与を 60 か月（5 年）以上にわたって受けた 56 例（16.4%）で血中 Phe 濃度低下の持続が認められた。165-305 試験では、血中 Phe 濃度のコントロールが不十分

な日本人 11 例に導入／漸増／維持投与レジメンに従って BMN 165 を投与した。海外試験の結果と同様に、最長 52 週時までの解析結果から、血中 Phe 濃度低下効果が示された。この有効性の長期的な持続効果については、165-305 試験の最終 CSR で報告予定である。

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との関連性も示した。

以上の臨床試験の解析結果から、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（日本では 18 歳）以上の PKU 患者に対する 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すことが示され、更に低年齢層の PKU 患者も同様に BMN 165 のベネフィットを享受できることが期待される。

目次

2.7.4 臨床的安全性 9
2.7.4.1 医薬品への曝露 9
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 9
2.7.4.1.1.1 背景 9
2.7.4.1.1.2 安全性評価に用いた臨床試験 11
2.7.4.1.1.3 BMN 165 試験での被験者の登録 12
2.7.4.1.1.4 安全性評価のための統合解析対象集団 16
2.7.4.1.1.5 統合方針及び解析方法 17
2.7.4.1.1.6 解析方法 24
2.7.4.1.1.7 安全性試験の叙述 27
2.7.4.1.1.8 Integrated Subject Narratives 27
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 28
2.7.4.1.2.1 安全性解析対象集団、I/T/M 集団及び MD 集団ごとの曝露状況 28
2.7.4.1.2.2 1 日あたりの投与量に基づく用量カテゴリ別の BMN 165 曝露状況 34
2.7.4.1.2.3 ベースライン特性別の曝露状況 38
2.7.4.1.3 被験者の内訳 41
2.7.4.1.4 人口統計学的特性 44
2.7.4.1.5 ベースライン特性及び疾患特性 47
2.7.4.1.6 病歴 47
2.7.4.1.7 併用薬 49
2.7.4.2 有害事象 51
2.7.4.2.1 有害事象の解析 52
2.7.4.2.1.1 有害事象の全体的な要約 52
2.7.4.2.1.2 比較的よくみられた有害事象 71
2.7.4.2.1.3 治験薬と関連のある有害事象 84
2.7.4.2.1.4 重症度別の有害事象 105
2.7.4.2.2 死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象 111
2.7.4.2.2.1 死亡 111
2.7.4.2.2.2 その他の重篤な有害事象 111
2.7.4.2.2.3 投与中断又は減量に至った有害事象 128
2.7.4.2.2.4 試験中止に至った有害事象 137
2.7.4.2.3 器官別又は症状別の有害事象の解析 140
2.7.4.2.3.1 特に注目すべき有害事象及び臨床的に重要な有害事象 140
2.7.4.2.3.2 免疫系障害 154
2.7.4.2.3.3 筋骨格系及び結合組織障害 187
2.7.4.2.3.4 腎臓及び尿路障害 189
2.7.4.2.3.5 肝胆道系障害 192

2.7.4.2.3.6 皮膚及び皮下組織障害 193
2.7.4.2.3.7 血液及びリンパ系障害 195
2.7.4.2.3.8 感染症及び寄生虫症 197
2.7.4.2.3.9 神経系障害 199
2.7.4.2.3.10 心臓障害 199
2.7.4.2.3.11 一般・全身障害及び投与部位の状態 200
2.7.4.2.3.12 追加の特に注目すべき有害事象（器官別大分類に該当しない事象） 200
2.7.4.2.4 長期曝露による影響 206
2.7.4.2.5 叙述 211
2.7.4.3 臨床検査値の評価 211
2.7.4.3.1 臨床検査パラメータの評価 211
2.7.4.3.2 臨床検査パラメータの経時的変化 211
2.7.4.3.2.1 血液学的検査 217
2.7.4.3.2.2 生化学検査 218
2.7.4.3.2.3 尿検査 220
2.7.4.3.2.4 その他の臨床検査パラメータ 224
2.7.4.3.2.5 60 mg/日の長期投与が特定の臨床検査パラメータに及ぼす影響 227
2.7.4.3.3 免疫原性 234
2.7.4.3.3.1 免疫原性試験 234
2.7.4.3.3.2 経時的な抗体反応の概要 234
2.7.4.3.3.3 抗体反応及び有効性 238
2.7.4.3.3.4 免疫応答及び安全性 241
2.7.4.3.3.5 循環免疫複合体 244
2.7.4.3.3.6 補体第 3 及び第 4 成分 248
2.7.4.3.3.7 全体的な免疫原性の結論 254
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的検査及び安全性に関するその他の所見 255
2.7.4.4.1 バイタルサイン及び身体的検査 255
2.7.4.4.2 安全性に関するその他の所見 256
2.7.4.4.2.1 心電図 256
2.7.4.5 特別な集団及び状況での安全性 256
2.7.4.5.1 内因性因子 256
2.7.4.5.1.1 年齢別の有害事象の発現状況 256
2.7.4.5.1.2 性別の有害事象の発現状況 258
2.7.4.5.1.3 ボディマス指数（BMI）別の有害事象発現割合 261
2.7.4.5.2 外因性要因 264
2.7.4.5.2.1 地域別の有害事象の発現割合 264
2.7.4.5.3 薬物相互作用 264
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 265

2.7.4.5.5 過量投与 268
2.7.4.5.6 薬物乱用 268
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 268
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 269
2.7.4.6 市販後データ 269
2.7.4.7 治験依頼者による副作用の評価 271
2.7.4.8 安全性の結論 276
2.7.4.9 付録 1：PEG 曝露、PEG 代謝及び排泄の長期的な影響 285
2.7.4.10 補遺（CTD2.7.4 の概要の更新資料） 293

表目次

表 2.7.4.1.1.3.1 試験ごとの登録状況 （安全性解析対象集団、165-303、165-304 及び 165-305 試験を除く） 12
表 2.7.4.1.1.3.2 試験ごとの BMN 165 投与方法 15
表 2.7.4.1.1.5.1.5.1 BMN 165 臨床試験で評価した免疫原性パラメータ 20
表 2.7.4.1.2.1.1 曝露状況の要約（親試験及び 165-305 試験）（安全性解析対象集団、367 例） 31
表 2.7.4.1.2.2.1 1 日あたりの投与量に基づく用量カテゴリ別の BMN 165 曝露状況（MD 集団及び I/T/M 集団） 34
表 2.7.4.1.2.2.2 用量カテゴリ別の曝露状況（I/T/M 集団、285 例） 36
表 2.7.4.1.2.2.3 用量カテゴリ別の曝露状況（165-305 試験） 38
表 2.7.4.1.2.3.1 ベースライン特性別の曝露状況（I/T/M 集団） 39
表 2.7.4.1.3.1 治験薬の早期投与中止及び試験の早期中止の主な理由 42
表 2.7.4.1.4.1 人口統計学的特性［安全性解析対象集団（親試験）、I/T/M 集団、MD 集団］ 45
表 2.7.4.1.6.1 SOC 別（被験者割合 20%超）及び PT 別（被験者割合 10%超）の主な病歴（I/T/M 集団） 48
表 2.7.4.1.7.1 ATC 分類（第 4 レベル）及び一般名別の併用薬（20%超の被験者が使用）（I/T/M 集団） 50
表 2.7.4.2.1.2.1 親試験別の有害事象発現割合及び発現率（安全性解析対象集団、367 例）（1/2） 54
表 2.7.4.2.1.2.2 個々の PT 別及びグループ化した用語別の腹痛、関節痛及び注射部位反応の発現割合（I/T/M 集団） 58
表 2.7.4.2.1.2.3 発現時期別の有害事象の要約（I/T/M 集団） 59
表 2.7.4.2.1.2.4 投与期別（導入期、漸増期、維持期）の有害事象の要約（I/T/M 集団、I/T/M 集団と 165-305 試験の統合サブ集団） 63

表 2.7.4.2.1.2.5 有害事象発現時又はその直前の用量カテゴリ別の有害事象の要約（I/T/M 集団） 67
表 2.7.4.2.1.3.1 PT 別の比較的よくみられた有害事象（発現割合 20%以上）（安全性解析対象集団、367 例） 73
表 2.7.4.2.1.3.2 SOC 及び PT 別並びに発現時期別のよくみられた有害事象（発現割合 20%以上）（I/T/M 集団） 76
表 2.7.4.2.1.3.3 SOC 及び PT 別並びに有害事象発現時の用量カテゴリ別の比較的よくみられた有害事象（発現割合 20%以上）（I/T/M 集団） 80
表 2.7.4.2.1.4.1 SOC 及び PT 別の比較的よくみられた治験薬と関連のある有害事象（発現割合 10%以上）（安全性解析対象集団） 86
表 2.7.4.2.1.4.2 SOC 及び PT 別並びに発現時期別の比較的よくみられた治験薬と関連のある有害事象（発現割合 10%以上）（I/T/M 集団） 93
表 2.7.4.2.1.4.3 SOC、PT、グレード並びに有害事象発現時の用量カテゴリ別の比較的よくみられた治験薬と関連のある有害事象 （発現割合 10%以上）（I/T/M 集団） 99
表 2.7.4.2.1.5.1 グレード別の有害事象の発現割合及び発現率（安全性解析対象集団、I/T/M 集団、MD 集団） 108
表 2.7.4.2.1.5.2 グレード別及び発現時期別の有害事象の発現割合及び発現率（I/T/M 集団） 109
表 2.7.4.2.1.5.3 60 mg/日投与後のグレード 3 以上の有害事象の被験者一覧（安全性解析対象集団） 110
表 2.7.4.2.2.2.1 重篤な有害事象のグレード別の発現割合及び発現率（安全性解析対象集団、I/T/M 集団、MD 集団） 117
表 2.7.4.2.2.2.2 PT 別の重篤な有害事象（MD 集団で 2 例以上に発現）（安全性解析対象集団、I/T/M 集団、MD 集団） 119
表 2.7.4.2.2.2.3 治験依頼者によってアップグレードされた重篤な有害事象の被験者一覧（安全性解析対象集団） 122
表 2.7.4.2.2.2.4 グレード別及び発現時期別の重篤な有害事象の発現割合及び発現率（I/T/M 集団） 124
表 2.7.4.2.2.2.5 グレード別及び有害事象発現時の用量カテゴリ別の重篤な有害事象の発現割合及び発現率（I/T/M 集団） 126
表 2.7.4.2.2.3.1 SOC 及び PT 別の治験薬の投与中断に至った有害事象（MD 集団で発現割合 1%超）（安全性解析対象集団、I/T/M 集団、MD 集団） 130
表 2.7.4.2.2.3.2 SOC 及び PT 別の治験薬の減量に至った有害事象（MD 集団で発現割合 1%超）（安全性解析対象集団、I/T/M 集団、MD 集団） 134
表 2.7.4.2.2.4.1 治験薬の投与中止に至った有害事象（I/T/M 集団及び MD 集団） 139
表 2.7.4.2.3.1.1 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） 142

表 2.7.4.2.3.1.2 発現時期別の特に注目すべき有害事象及び重要な有害事象の概要（I/T/M 集団） 146
表 2.7.4.2.3.1.3 有害事象発現時の用量カテゴリ別の特に注目すべき有害事象及び重要な有害事象（I/T/M 集団） 150
表 2.7.4.2.3.2.1.1 グレード別の過敏症有害事象及び過敏症エピソードの発現割合及び発現率（I/T/M 集団） 155
表 2.7.4.2.3.2.1.2 グレード別及び有害事象発現時の用量カテゴリ別の過敏症エピソードの発現割合及び発現率（I/T/M 集団） 157
表 2.7.4.2.3.2.2.1.1 Brown の重症度判定基準 163
表 2.7.4.2.3.2.2.2.1.1 グレード別及び有害事象発現時の用量カテゴリ別の 急性全身性過敏症反応エピソード（I/T/M 集団） 166
表 2.7.4.2.3.2.2.2.1.2 急性全身性過敏症反応エピソードの被験者一覧（I/T/M 集団） 168
表 2.7.4.2.3.5.1.1 肝機能検査値上昇又は肝障害関連事象（I/T/M 集団、285 例） 192
表 2.7.4.2.3.8.1.1 重篤な感染症有害事象を発現した被験者一覧 198
表 2.7.4.2.4.1 発現時期別の有害事象の発現状況（I/T/M 集団） 208
表 2.7.4.3.2.1 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） 213
表 2.7.4.3.2.2 投与期別（導入期／漸増期及び維持期）の臨床検査異常の発現割合及び発現率（I/T/M 集団と 165-305 試験の統合サブ集団） 215
表 2.7.4.3.2.3.1 経時的な尿中アルブミン／クレアチニン比及び微量アルブミン（MD 集団） 221
表 2.7.4.3.2.4.3.1 経時的な高感度 C-反応性タンパクの要約（MD 集団） 227
表 2.7.4.5.1.1.1 年齢別の有害事象の発現状況（I/T/M 集団） 257
表 2.7.4.5.1.2.1 性別のベースライン特性（I/T/M 集団） 258
表 2.7.4.5.1.2.2 性別の有害事象の発現状況（I/T/M 集団） 260
表 2.7.4.5.1.3.1 ボディマス指数（BMI）カテゴリ別の有害事象の発現状況（I/T/M 集団） 262
表 2.7.4.7.1 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 （165-305 試験パート 1 を含む I/T/M 集団、297 例） 272

図目次

図 2.7.4.1.1.3.1 第 2 相及び第 3 相試験の被験者フロー 14
図 2.7.4.1.1.4.1 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 17
図 2.7.4.2.3.2.1.1 過敏症有害事象の 1 か月ごとの発現割合の推移（MD 集団） 159
図 2.7.4.2.3.12.2.1 注射部位反応の発現割合の推移（MD 集団、341 例） 203
図 2.7.4.3.2.3.1 経時的な尿中アルブミン／クレアチニン比の平均値のプロット（I/T/M 集団） 222

図 2.7.4.3.2.4.2.1 血清中シスタチン C 濃度の平均値の推移 225
図 2.7.4.3.2.4.3.1 C-反応性タンパクの平均値の推移（MD 集団） 227
図 2.7.4.3.2.5.1 60 mg/日の安定用量投与群での経時的な AST の平均値（SE）プロット（I/T/M 集団） 229
図 2.7.4.3.2.5.2 60 mg/日の安定用量投与群での経時的な ALT の平均値（SE）プロット（I/T/M 集団） 230
図 2.7.4.3.2.5.3 60 mg/日の安定用量投与群での経時的な血清クレアチニンの平均値（SE）プロット（I/T/M 集団） 231
図 2.7.4.3.2.5.4 60 mg/日の安定用量投与群での経時的な UACR の平均値（SE）プロット（I/T/M 集団） 232
図 2.7.4.3.2.5.5 60 mg/日の安定用量投与群でのヘモグロビンの平均値（SE）の推移（I/T/M 集団） 233
図 2.7.4.3.3.2.1 各抗体の陽性割合の推移（MD 集団） 236
図 2.7.4.3.3.2.2 各抗体の抗体価の推移（MD 集団） 237
図 2.7.4.3.3.3.1 時期別の血中フェニルアラニン濃度及び抗 PAL IgG 抗体価の関連 （165-301 及び 165-302 試験） 239
図 2.7.4.3.3.3.2 BMN 165 増量が抗 PAL IgG 抗体価の平均値（SE）に及ぼす影響 （165-302 試験のパート 4 及び全登録被験者） 240
図 2.7.4.3.3.4.1 経時的な過敏症有害事象の発現件数及び抗体価（165-301 試験：安全性解析対象集団） 242
図 2.7.4.3.3.4.2 急性全身性過敏症反応の発現有無別の抗 PAL IgG 抗体価の平均値のプロット（I/T/M 集団） 243
図 2.7.4.3.3.5.1 循環免疫複合体及び補体第 3 及び第 4 成分濃度の 165-301 試験ベースラインからの平均変化率（SE） （165-301 及び 165-302 試験：親試験 165-301 試験からの移行被験者） 246
図 2.7.4.3.3.5.2 165-302 試験パート 4 での増量が抗 IgG CIC 平均濃度に及ぼす影響 （165-302 試験パート 4 の全ての被験者） 247
図 2.7.4.3.3.6.1 補体第 3 成分の平均値（標準誤差）の推移（MD 集団） 249
図 2.7.4.3.3.6.2 165-302 試験パート 4 での増量が補体第 3 成分濃度に及ぼす影響 （全ての第 3 相試験集団） 250
図 2.7.4.3.3.6.1.1 経時的な各抗体の平均抗体価の推移（安全性解析対象集団） 253

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
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical (Classification System)	解剖治療化学（分類）
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）
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
C3	complement 3	補体第 3 成分
C4	complement 4	補体第 4 成分
CI	confidence interval	信頼区間
CIC	circulating immune complex	循環免疫複合体
CNS	central nervous system	中枢神経系
CRP	C-reactive protein	C-反応性タンパク
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
CysC	cystatin C	シスタチン C
ER	emergency room	救急治療室
ESR	erythrocyte sedimentation rate	赤血球沈降速度
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
GGT	γ-glutamyl transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
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
ISE	Integrated Summary of Effectivenss	—
ISI	Integrated Summary of Immunogenicity	—
ISN	Integrated Subject Narratives	—
ISR	injection site reaction	注射部位反応
ISS	Integrated Summary of Safety	—

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）
I/T/M	Induction, Titration, Maintenance	導入／漸増／維持
JNDA	Japan New Drug Application	—
LLN	lower limit of normal	基準範囲下限
MD	multiple dose	反復投与
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NAb	neutralizing antibody	中和抗体
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NCI-CTC	National Cancer Institute Common Terminology Criteria	—
NIAID	National Institute of Allergy and Infectious Disease	米国国立アレルギー・感染症研究所
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）
PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
PD	pharmacodynamics	薬力学
PEG	polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
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
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
SaO_2	arterial oxygen saturation	動脈血酸素飽和度
SAP	Statistical Analysis Plan	統計解析計画書
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
SpO_2	percutaneous arterial oxygen saturation	経皮的動脈血酸素飽和度
TAb	total anti-BMN 165 antibody	総抗 BMN 165 抗体
UACR	urine albumin/creatinine ratio	尿中アルブミン／クレアチニン比
ULN	upper limit of normal	基準範囲上限

2.7.4　臨床的安全性

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1　背景

BMN 165［ペグバリアーゼ（遺伝子組換え）］は、フェニルケトン尿症（PKU）患者の血中フェニルアラニン（Phe）濃度を低下させる酵素置換療法薬であり、米国及び欧州連合では Palynziq として承認・販売されている。2018 年 5 月 24 日、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。また、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/日の承認を取得した。米国でも 2020 年 10 月 6 日、維持用量を最大 60 mg/日まで増量する用量追加の承認を取得した。

本安全性概要では臨床試験のデータを評価しているため、市販製剤について言及する場合のみ Palynziq と表記し、その他は BMN 165 と表記した。

BMN 165 はシアノバクテリア *Anabaena variabilis* 由来のフェニルアラニンアンモニアリアーゼ（rAvPAL）である。BMN 165 は Phe からアンモニア及びトランスケイヒ酸への分解を触媒し、それらはそれぞれ肝臓で代謝され、尿中に排泄される。BMN 165 は他に類薬のない酵素置換療法薬であり、細菌タンパク質である rAvPAL をポリエチレングリコール（PEG）化することで免疫応答の低減を図り、これによって許容可能な免疫学的プロファイルを有するとともに PKU 患者に対する薬力学（PD）活性を発揮することが可能となった（Sarkissian 2008）。BMN 165 の作用機序は固有のものであるが、安全性の観点では、臨床的に重要な免疫応答が誘発される酵素補充療法（Harmatz 2015）や免疫応答を調節するために PEG 化した他の PEG 化製剤（Chen 2001、Chirino 2004）と共通点が多い。空胞化現象は他の PEG 化製剤で認められる既知の非臨床毒性所見である。現時点ではその臨床的重要性は不明であるが、既承認の PEG 化製剤のうち、長期投与によって有害な臨床的安全性プロファイル及び予期しない安全性イベントが認められたものはない［少なくとも 5 品目の PEG 化製剤は長期治療薬である（Turecek 2016、Ivens 2015）］。長期の PEG 曝露による動物及びヒトへの影響に関して得られた結果の要約並びにヒトでの PEG の代謝及び排泄に関するデータを 2.7.4.9 の付録 1 に示した。

ラット毒性試験で複数の臓器（肝臓、腎臓、リンパ節、副腎、脾臓及び精巣）に認められた空胞化現象は特定されたリスクであるため、第 3 相臨床試験では腎機能［血清クレアチニン、尿アルブミン／クレアチニン比（UACR）及び尿顕微鏡検査］、肝機能［血清中アルカリホスファターゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）］及び血液学的パラメータ［全血球数及び副腎機能（血清中コルチゾール）］を頻回の検査によってモニタリングした。

特に注目すべき有害事象又は臨床的に重要な有害事象は、非臨床及び臨床データから得られた所見や 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いて指定した（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詳細は 2.7.4.2.3.1 を参照）。

BMN 165 臨床開発プログラムが進み、免疫学的な有害事象の発現機序を明確にし、免疫応答の出現と臨床的安全性プロファイルとの関係を特徴づけることが重要となったため、本概要では免疫応答の成熟に伴う有害事象発現の経時的変化に注目した。また、この評価のために発現時期を治療早期（投与開始後 6 か月以内）及び治療後期（投与開始後 6 か月超）に時期を分けて解析し、更に申請用法・用量の投与レジメンと同じく、導入期／漸増期／維持期の各投与期に焦点を当てた解析結果も含めた。

BMN 165 の免疫原性プロファイルを更に特徴づけ、BMN 165 臨床開発プログラムで認められた過敏症有害事象（AE）の発現機序を明らかにするために、抗 PEG 免疫グロブリン（Ig）M、抗 PEG IgG、抗フェニルアラニンアンモニアリアーゼ（PAL）IgG、抗 PAL IgM、中和抗体（NAb）、抗 BMN 165 IgG4、総抗 BMN 165 抗体（TAb）、抗 BMN 165 IgE、抗 PAL IgE、補体第 3 成分（C3）、補体第 4 成分（C4）及び循環免疫複合体（CIC）をモニタリングし、評価した。過敏症 AE の発現頻度［発現割合及び曝露量で調整した発現率（以下、発現率）］は、C3/C4 濃度が低下し、CIC が最も多くなる早期免疫応答（主に抗 PEG 抗体及び抗 PAL IgM による反応）の時期と重なる BMN 165 投与開始から 6 か月までの期間が最も高かった。投与期間が 6 か月を超え、抗 PEG 抗体、CIC 及び C3/C4 濃度がベースライン付近まで戻るにつれ、全体的な過敏症 AE の発現頻度に著明な低下が認められた。このことから、発現時期を治療早期（投与開始後 6 か月以内）と治療後期（投与開始後 6 か月超）に区分して解析した。C3/C4 を消費して CIC 形成が増加した一方で薬物特異的 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（急性全身性過敏症反応を含む）の主要な機序は免疫複合体型（III 型）過敏症によるものであることが示唆された。

上記は、2018 年 5 月に行われたアナフィラキシー、過敏症及び有害反応の専門知識を有する外部の臨床アレルギー専門医や免疫専門医による BMN 165 の免疫原性データの評価で得られた見解と一致している（Hausmann 2019）。BMN 165 臨床開発プログラムで特定されたリスクの中では、IgE 非介在性の III 型の急性全身性過敏症反応が臨床的に最も重要な事象であり、これまでの臨床試験では適切に管理され、既に市販されている米国及び欧州では、それぞれリスク評価・リスク緩和戦略（REMS）及び包括的な医薬品リスク管理計画（RMP）で管理されている。

BMN 165 臨床開発プログラムでは BMN 165 の安全性を包括的に評価し、本概要では中でも特に注目すべき有害事象及び臨床的に重要な有害事象に注目して安全性の評価結果を要約した。また、有害事象の特徴を裏付けるため、関連する免疫学的所見を統合して評価した。

2.7.4.1.1.2　安全性評価に用いた臨床試験

BMN 165 の臨床的安全性は、ベースラインの血中 Phe 濃度が 600 µmol/L を超える PKU 患者 355 例を対象に米国で完了した下記 7 つの試験及び日本人 PKU 患者 12 例を対象に国内で実施中の下記 1 試験の結果に基づき評価した。

- 海外第 1 相単回投与試験（1 試験）：PAL-001 試験
- 海外第 2 相反復投与試験（3 試験）：PAL-002 試験（週 1 回投与）、PAL-004 試験（連日投与）、165-205 試験［導入期（週 1 回投与）、漸増期（用量及び投与頻度を漸増）及び維持期］
- 海外第 2 相非盲検長期継続試験（1 試験）：PAL-003 試験（親試験：PAL-002、PAL-004 及び 165-205 試験）
- 海外第 3 相無作為化試験（1 試験）：165-301 試験［導入期（週 1 回投与）、漸増期（用量及び投与頻度を漸増）及び維持期］
- 海外第 3 相長期継続試験（1 試験）：165-302 試験［パート 1（無作為化治療中止試験であるパート 2 への適格性評価）、パート 2（無作為化治療中止試験）、パート 3［薬物動態（PK）/PD 評価］及びパート 4（非盲検長期継続投与）］［親試験： 165-301 試験（主として）並びに PAL-003 及び 165-205 試験］
- 国内第 3 相反復投与試験（1 試験）：165-305 試験

上記以外の完了した第 3 相試験である 165-303 試験は有効性を評価した 165-302 試験のサブスタディであり、BMN 165 の投与は行わずに実行機能に関するデータを収集することを目的とした。165-303 試験単独での安全性評価は行わなかった（2.7.3.3.8）。

実施中の国内第 3 相試験である 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もので、18 歳以上の日本人 PKU 患者を対象とした。本申請資料には、165-305 試験のパート 1（52 週間）の結果を中間報告として含めた。

また、PAL-003 又は 165-302 試験で 40 mg/日超の BMN 165 投与を受けた被験者は第 3 相反復投与試験の 165-304 試験に移行して同用量の BMN 165 投与を継続した。この 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、同試験の最終総括報告書（CSR）は 2023 年 3 月に完成予定のため、重篤な有害事象及び急性全身性過敏症反応の要約を除き、本申請資料には 165-304 試験の結果を含めなかった。

2021 年 1 月 13 日の時点で、完了した 165-304 試験では重篤な有害事象が 7 例に 8 件認められ（2.7.4.2.2.2 参照）、急性全身性過敏症反応は認められなかった。

BMN 165 臨床開発プログラムの概要を 2.7.3.1 に示した。

2.7.4.1.1.3 BMN 165 試験での被験者の登録

他の希少疾患プログラムと同様に、BMN 165 臨床開発プログラムでも被験者の継続的な試験参加を奨励し、治療継続のために継続試験に登録できるようにした。

海外試験（すなわち、165-305 試験以外）で BMN 165 投与を 1 回以上受けた全ての被験者を含む安全性解析対象集団（355 例）での試験ごとの登録状況を表 2.7.4.1.1.3.1 に示す。165-305 試験では、12 例の登録被験者全例が導入／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、安全性解析対象集団に含まれた。導入／漸増／維持（I/T/M）集団及び反復投与（MD）集団の定義は 2.7.4.1.1.4 及び表 2.7.4.1.1.3.1 の脚注 b 及び c にそれぞれ示した。

第 3 相試験である 165-301 及び 165-302 試験の被験者フローは 2.7.3.2.1 に詳述した。

第 2 相及び第 3 相試験の被験者フローを図 2.7.4.1.1.3.1 に示す。

表 2.7.4.1.1.3.1 試験ごとの登録状況
（安全性解析対象集団、165-303、165-304 及び 165-305 試験を除く）（1/2）

	被験者数（%）[a] (N = 355)
第 1 相、First-in-human 試験（単回投与）	
PAL-001 試験（BMN 165 投与歴なし）	25 (7.0%)
第 2 相、用量探索試験（反復投与）	**80 (22.5%)**
PAL-002 試験	40 (11.3%)
PAL-002 試験に登録した被験者のうち、最初に PAL-001 試験に登録された被験者	11 (3.1%)
PAL-004 試験（BMN 165 投与歴なし）	16 (4.5%)
165-205 試験（BMN 165 投与歴なし）	24 (6.8%)
第 2 相、長期継続試験	
PAL-003 試験	68 (19.2%)
PAL-002 試験からの移行被験者	33 (9.3%)
PAL-004 試験からの移行被験者	15 (4.2%)
165-205 試験からの移行被験者	20 (5.6%)
第 3 相試験（反復投与）	
165-301 試験（BMN 165 投与歴なし）	261 (73.5%)
165-302 試験	215 (60.6%)
165-301 試験からの移行被験者	203 (57.2%)
165-205 試験からの移行被験者	1 (0.3%)
PAL-003 試験からの移行被験者	11 (3.1%)
PAL-002 試験で BMN 165 投与を開始し、PAL-003 試験に移行した被験者	3 (0.8%)
PAL-004 試験で BMN 165 投与を開始し、PAL-003 試験に移行した被験者	5 (1.4%)

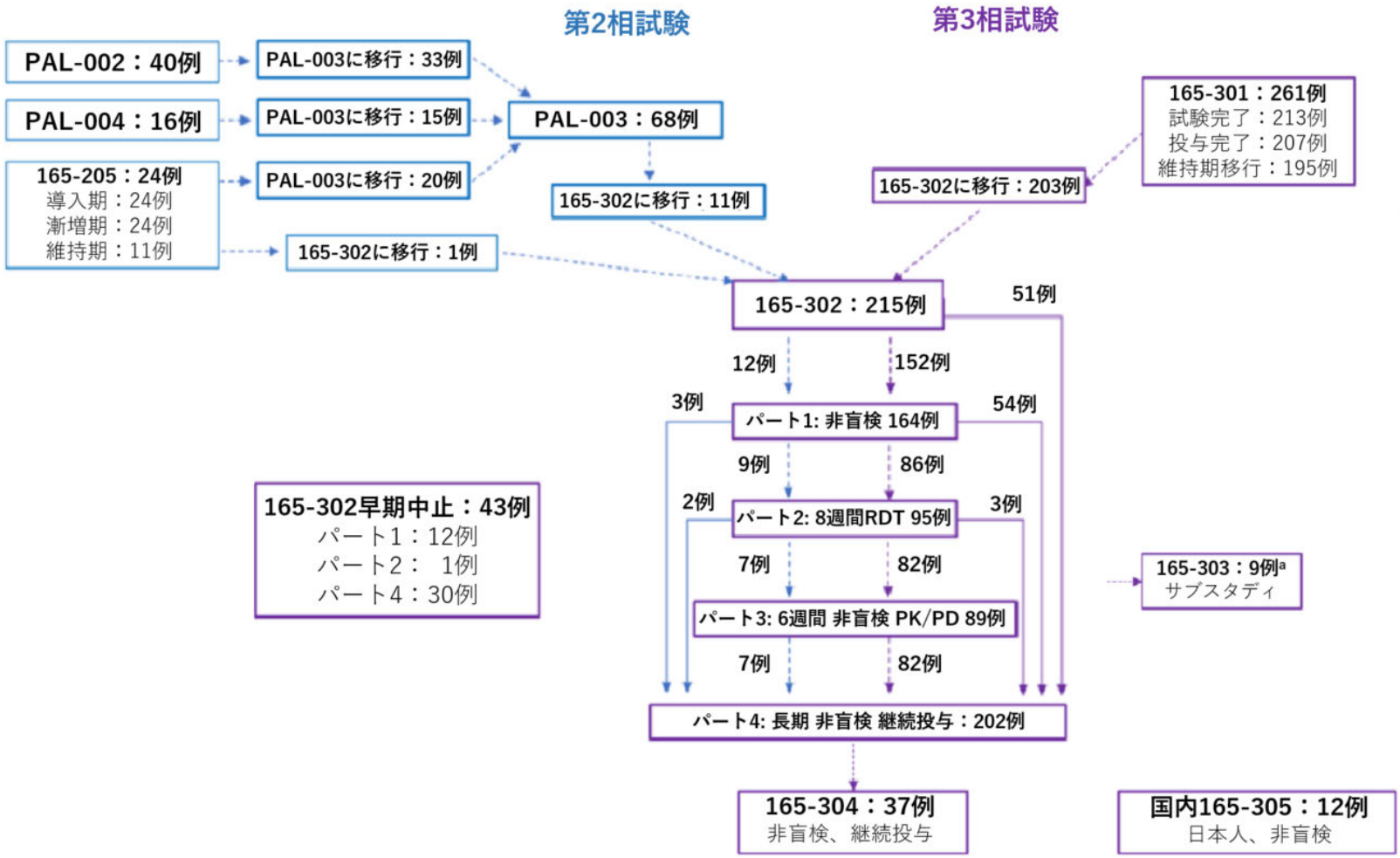
表 2.7.4.1.1.3.1 試験ごとの登録状況

（安全性解析対象集団、165-303、165-304 及び 165-305 試験を除く）（2/2）

	被験者数（%）[a] (N = 355)
第 3 相試験（反復投与）（続き）	
165-205 試験で BMN 165 投与を開始し、PAL-003 試験に移行した被験者	3 (0.8%)
I/T/M 集団[b]	**285 (80.3%)**
MD 集団[c]	**341 (96.1%)**

I/T/M：導入／漸増／維持、MD：反復投与
安全性解析対象集団には、いずれかの試験で BMN 165 投与を 1 回以上受けた全ての被験者を含めた。
a：発現割合は安全性解析対象集団の総被験者数に基づき算出した。
b：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 投与が開始された全ての被験者を含めた。
c：MD 集団には、第 2 相又は第 3 相試験で BMN 165 投与を 1 回以上受けた全ての被験者を含めた。第 1 相単回投与試験の PAL-001 試験にのみ登録された被験者は除外した。
出典：ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.1.1

図 2.7.4.1.1.3.1　第 2 相及び第 3 相試験の被験者フロー



I/T/M：導入／漸増／維持
a：165-303 試験は、165-302 試験に参加中の被験者を対象とした治験薬の投与を伴わない第 3 相サブスタディであった（9 例を登録）
出典：ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.1.1、各試験の CSR（モジュール 5）

表 2.7.4.1.1.3.2 試験ごとの BMN 165 投与方法

試験番号（試験の相）	期／パート	BMN 165 投与方法	投与期間
PAL-001（第 1 相）		0.001、0.003、0.01、0.03 又は 0.1 mg/kg を単回投与（VS 製剤）	単回投与
PAL-002（第 2 相）	**パート 1**	固定用量：0.001、0.003、0.01、0.03 又は 0.1 mg/kg を週 1 回（VS 製剤）	8 週間
	パート 2	可変用量：血中 Phe 濃度 60 µmol/L 超～600 µmol/L を達成するため、最大 5.0 mg/kg まで調整（VS 製剤）	8 週間
PAL-004（第 2 相）		安全性及び有効性に基づき、可変用量で連日投与（5 日間/週を連日と定義）（VS 製剤）	13 週間
165-205（第 2 相）	**導入期**	固定用量：2.5 mg/週（VS 製剤）	4～8 週間
	漸増期	最大 375 mg/週まで漸増（VS 製剤）	4 週間以上
	維持期	血中 Phe 濃度 600 µmol/L 以下に維持できる用量（目標用量と定義）を最大 75 mg/日（375 mg/週）まで調整（VS 製剤）	8～15 週間
PAL-003（第 2 相長期継続）		0.001～最大 5.0 mg/kg/週又は 2.5～375 mg/週（週 1 回～連日投与）（VS 又は PFS 製剤）	最長 119 か月間
165-301（第 3 相）	**導入期**	固定用量：2.5 mg/週（VS 又は PFS 製剤）	4 週間
	漸増期	5 mg/週から無作為化割付用量（20 又は 40 mg/日）まで漸増（VS 又は PFS 製剤）	最長 30 週間
	維持期	20 又は 40 mg/日を連日投与（VS 又は PFS 製剤）	2 週間以上
165-302（第 3 相）	**パート 1**	20 又は 40 mg/日（VS 製剤）	3～13 週間
	パート 2（RDT）	20 mg/日、40 mg/日又はプラセボ（VS 製剤）	8 週間
	パート 3	20 又は 40 mg/日。BMN 165 の 2 つの異なる製剤間（VS 及び PFS 製剤）の PK 及び PD を比較する 1 方向クロスオーバー試験	6 週間
	パート 4	40 mg/日又は PAL-003 試験完了時の用量（10、20、40 又は 60 mg/日）。最大 60 mg/日まで増量可（PFS 製剤）	最長 274 週間
165-304（第 3 相長期継続）		40 mg/日超～60 mg/日以下（PFS 製剤）	約 121 週間
165-305（第 3 相）	**パート 1**	2.5 mg/週～40 mg/日（PFS 製剤）	52 週間
	パート 2	20～60 mg/日（PFS 製剤）	最長 156 週間 [a]

RDT：無作為化治療中止試験、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、VS：バイアル及び注射器

a：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。

出典：PAL-001 試験 CSR（5.3.3.2.1）、PAL-002 試験 CSR（5.3.5.2.1）、PAL-004 試験 CSR（5.3.5.2.2）、165-205 試験 CSR（5.3.5.2.3）、PAL-003 試験 CSR（5.3.5.2.4）、165-301 試験 CSR（5.3.5.2.5）、165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）、165-305 試験中間 CSR（5.3.5.2.6）

2.7.4.1.1.4　安全性評価のための統合解析対象集団

安全性の統合解析では、以下の 3 つの集団を用いた解析結果を示す。

- **安全性解析対象集団（355 例）**：PAL-001、PAL-002、PAL-004、165-205、PAL-003、165-301 又は 165-302 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（341 例）**：反復投与試験（PAL-002、PAL-004、165-205、165-301 及び 165-302 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。
- **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 投与を受けた全ての被験者（表 2.7.4.1.1.3.1）を含めた。この集団の解析結果には、被験者が最初に参加した親試験（165-205 又は 165-301 試験）と移行後の継続試験（PAL-003 及び 165-302 試験）の両方のデータが含まれる。
- **165-305 試験を含む安全性、MD 及び I/T/M 統合サブ集団**：上記の安全性解析対象集団、MD 集団及び I/T/M 集団に 165-305 試験の 12 例のデータを追加した統合サブ集団。
    - 安全性解析対象集団 + 165-305 試験（367 例）
    - MD 集団 + 165-305 試験（353 例）
    - I/T/M 集団 + 165-305 試験（297 例）

    上記の統合サブ集団は、曝露状況、有害事象及び臨床検査値異常の要約などの一部の解析に用いた。

データを統合しなかった 165-305 試験の項目については、その結果を文章で要約した。詳細は 165-305 試験中間 CSR（5.3.5.2.6）に示した。

免疫原性データは、同一の免疫原性分析法を用いた第 3 相試験（165-301 及び 165-302 試験）のデータのみ統合した。

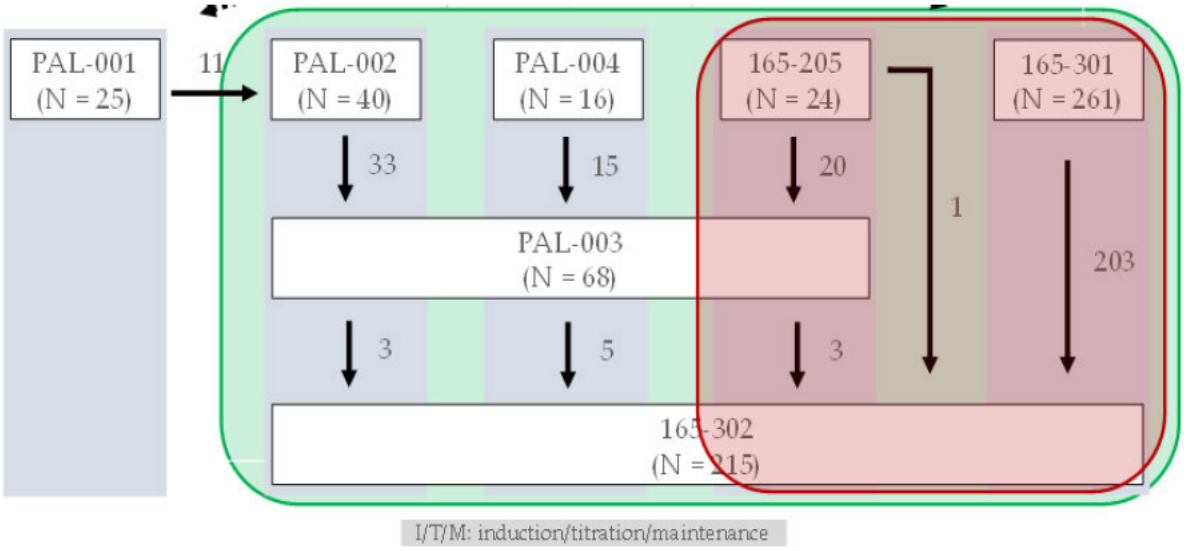
第 1 相単回投与試験の PAL-001 試験にのみ参加した 14 例のデータは MD 集団及び I/T/M 集団には統合しなかったが、安全性解析対象集団には含まれ、他試験の統合解析の結果と並列で示した。

安全性に関する考察及び解析は、安全性解析対象集団ではなく I/T/M 集団及び MD 集団を中心に行った。I/T/M 集団では、大多数の被験者でベースラインからの大幅な血中 Phe 濃度低下が認められるとともに忍容性が良好な安全性プロファイルが得られたことから、臨床的に最も意義のある集団と考えられた。これは、添付文書案で提案している投与レジメンの根拠でもある。

被験者データ統合の概要を親試験及び解析対象集団ごとに図 2.7.4.1.1.4.1 に示す。

図 2.7.4.1.1.4.1　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

- **統合解析対象集団**
  - 安全性解析対象集団（355 例）（統合せずに横並びで比較）、（367 例、165-305 試験を含む）
  - **MD 集団（341 例）（353 例、165-305 試験を含む）**
  - **I/T/M 集団（285 例）（297 例、165-305 試験を含む）**



I/T/M：導入／漸増／維持、MD：反復投与
親試験は、被験者が最初に登録された試験とした。親試験別の安全性解析には、BMN 165 が最初に投与された試験と移行後の継続試験の両方のデータが含まれた。
安全性解析対象集団には、試験期間中にいずれかの用量の BMN 165 投与を受けた全ての被験者を含めた。
MD 集団には、第 2 相及び第 3 相試験のいずれかで BMN 165 投与を 1 回以上受けた全ての被験者を含めた。第 1 相単回投与試験の PAL-001 試験にのみ登録された被験者は除外した。
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 投与が開始された全ての被験者を含めた。
出典：ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.1.1

2.7.4.1.1.5　統合方針及び解析方法

本概要に含めたデータは、Integrated Summary of Safety（ISS）（5.3.5.3.5）及び Supplemental analysis for Global Dossier（5.3.5.3.6）の統計解析計画書（SAP）に示すように BMN 165 臨床開発プログラムの複数の試験の統合解析からなる。解析には完了した全ての試験の最終データを用いた。

また、曝露状況、有害事象の発現率及び臨床検査値異常の発現率については、実施中の 165-305 試験パート 1（52 週時まで）のデータを含めた統合解析も実施した［ISS（5.3.5.3.5）］。165-305 試験のデータを統合しなかった項目については、165-305 試験中間 CSR に基づく結果を文章で要約した。なお、165-305 試験中間 CSR には 52 週時で打ち切ったデータを使用したが、統合解析にはデータカットオフ（2021 年 3 月 4 日）までに得られたデータ及び BMN 165 最終投与後 30 日までの安全性データを用いた［165-305 試験中間 CSR（5.3.5.2.6）Appendix 16.1.1］。この結果、165-305 試験の維持期の被験者数は中間 CSR では 6 例であったが、統合解析では 7 例となった。また、統合解析には 52 週時ではなくデータカットオフ（2021 年 3 月 4 日）までに得ら

れたデータを採用したため、165-305 試験の統合解析での総曝露量（13.7 人年）は中間 CSR での総曝露量よりも大きかった。したがって、165-305 試験の中間 CSR のデータと統合解析及び他の安全性データでは、わずかな差がある可能性がある。本申請のために追加解析を実施し、解析に関する詳細及び解析結果については 5.3.5.3 に示した。また、個々の試験の解析結果はそれぞれの CSR に示した。

2.7.4.1.1.5.1　安全性評価項目

2.7.4.1.1.5.1.1　有害事象

BMN 165 の安全性は、治療下で発現した有害事象（以下、有害事象）の発現割合、発現率、有害事象発現時の BMN 165 投与量、重症度［治験責任医師が試験ごとの有害事象共通用語規準（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（治験責任医師の評価）によって評価した。有害事象の解析は、発現時期別（治療開始後 6 か月以内又は 6 か月超。なお、6 か月を超える時期は更に細分化した）並びに投与期別（導入期／漸増期及び維持期）に実施した［Supplemental SAP for Global Dossier（5.3.5.3.6）］。

特に注目すべき有害事象及び臨床的に重要な有害事象は ISS SAP（5.3.5.3.5）に定義した。

2.7.4.1.1.5.1.2　臨床検査値の評価

臨床検査（血液学的検査、生化学検査及び尿検査）は、全ての試験で治療前、治療中及び治療後の各 CSR に規定された時点に実施した。臨床検査の実施時期及び頻度の詳細は、各試験の治験実施計画書に示した。臨床検査値異常が認められた場合は、回復するまで追跡調査を行うこととした。

安全性の統合解析のため、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	ALT	微量アルブミン	ESR
好中球	AST	UACR	hsCRP
好塩基球	GGT		補体第 3 成分
好酸球	総ビリルビン		補体第 4 成分
ヘモグロビン	クレアチニン		
	BUN		
	CPK		

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 反応性蛋白、UACR：尿中アルブミン／クレアチニン比

治験責任医師には、臨床的に重要な臨床検査値異常を有害事象として報告するように求めた。治験依頼者は治験責任医師によって有害事象として報告されたか否かにかかわらず、全て

の臨床検査結果を解析し、更に血清シスタチン C（CysC）濃度を BMN 165 投与を受けた一定の被験者から得られた経時的な血清試料を用いて後ろ向きに評価した。

シフトテーブルを作成し、各試験で規定した基準（低値、基準範囲、高値）又は CTCAE グレードに基づき、臨床検査値のベースラインから投与後の最悪時への変化を要約した。

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）。コルチゾール分泌には生理学的な日内変動があるため、血清コルチゾール検体は治験薬投与前かつ午前 10 時前に採取する必要があった（朝の時間枠外で採取すると異常値となる可能性がある）。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所見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）。これに関しては 165-302 試験 CSR に詳述しているため、本概要ではこれ以上の詳細は示していない。

2.7.4.1.1.5.1.3　バイタルサイン

全ての試験でバイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数、呼吸数及び体温）を投与前、投与中及び投与後の各 CSR に規定した時点に測定した。体重及び算出したボディマス指数（BMI）のデータも収集した。バイタルサインの各項目については統合解析を実施しなかった。

2.7.4.1.1.5.1.4　身体的所見

全ての試験で身体的検査（全身所見並びに心血管系、皮膚系、リンパ系、呼吸器系、消化管系、筋骨格系及び神経系の評価）を投与前、投与中、投与後の各 CSR に規定した時点に実施した。治験責任医師によって特定されたベースラインからの臨床的に重要な変化は有害事象として記録した。

全ての試験で 12 誘導心電図を投与前、投与中及び投与後の各 CSR に規定した時点に実施し、各治験実施医療機関で判読した。異常所見及び臨床的に重要な異常所見の発現頻度を来院時点ごとに要約した。心電図検査結果の統合解析は実施しなかった。

2.7.4.1.1.5.1.5　免疫原性

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。免疫原性評価用検体採取は、全ての試験で特定の時点に定期的に実施した。各試験での免疫原性の評価項目を表 2.7.4.1.1.5.1.5.1 に示す。

表 2.7.4.1.1.5.1.5.1　BMN 165 臨床試験で評価した免疫原性パラメータ

パラメータ	臨床試験										
	第 1 相	第 2 相				第 3 相					
							165-302				
	PAL-001	PAL-002	PAL-004	165-205	PAL-003 (継続)	165-301	パート 1	パート 2 (RDT)	パート 3	パート 4 (OLE)	165-305 実施中
抗 PAL IgG	x[a]	x[a]	x[a]	x[a]	x[a]	x[a]	x[a]	x[a]	x[a]	x[a]	x[a]
抗 PAL IgM	x	x	x	x	x	x[a]	x[a]	x[a]	x[a]	x[a]	x[a]
抗 PEG IgG	x[a]	x[a]	x[a]	x[a]	x[a]	x[a]	x[a]	x[a]	x[a]	x[a]	x[a]
抗 PEG IgM	x	x	x	x	x	x[a]	x[a]	x[a]	x[a]	x[a]	x[a]
TAb						x[a]	x[a]	x[a]	x[a]	x[a]	x[a]
NAb	x	x	x	x	x	x[a]	x[a]	x[a]	x[a]	x[a]	x[a]
抗 PEG-PAL IgE[b]		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
抗 PAL IgE		x	x	x	x	x	x	x	x	x	
IgG CIC						x[a]	x[a]	x[a]	x[a]	x[a]	
IgM CIC						x[a]	x[a]	x[a]	x[a]	x[a]	
IgG4						x[a]	x[a]	x[a]	x[a]	x[a]	

CIC：血中免疫複合体、Ext.：継続、Ig 免疫グロブリン、Nab：中和抗体、OLE：非盲検継続、PAL：フェニルアラニンアンモニアリアーゼ、PEG：ポリエチレングリコール、RDT：無作為化治療中止試験、TAb：総抗 BMN 165 抗体
a：力価又は濃度の半定量的な結果を報告した。
b：抗 PEG-PAL IgE は、抗 BMN165 IgE、抗 rAvPAL-PEG IgE、及び抗 PAL-PEG IgE とも記載する。
出典：ISI（5.3.5.3.3）Table 2.1.2.1

抗体分析方法及び免疫原性データ（試験ごと及び第 3 相試験の統合データ）を Integrated Summary of Immunogenicity（ISI）（5.3.5.3.3）の 2.1.2 項及び 4 項にそれぞれ示した。抗体の統合解析は、同一の免疫原性分析法を用いて完了した第 3 相試験（165-301 及び 165-302 試験）のデータでのみ実施し、実施中の 165-305 試験や最近完了した 165-304 試験、更に異なる免疫原性分析法を用いた試験のデータは統合しなかった。免疫原性の安全性に関する結果を 2.7.4.3.3 に要約した。

2.7.4.1.1.5.2　統合解析

MD 集団（341 例）及び I/T/M 集団（285 例）並びに 165-305 試験のデータを統合した統合解析サブ集団の定義は 2.7.4.1.1.4 に示した。全体として、以下に記述する安全性の考察では I/T/M 集団のデータに特に注目した。被験者の中止状況及び重篤な有害事象など包括性が重要となる解析には、MD 集団の結果も要約表に含めた。臨床検査値の解析には MD 集団を用いた。

一部の解析には 165-305 試験のデータを統合した統合サブ集団を用い、必要に応じて文章でも説明した。

I/T/M 集団は申請する用法・用量に関して最も重要な情報が得られる集団と考えられるため、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考察では主に I/T/M 集団の結果に注目した。なお、I/T/M 集団の総曝露量（789.4 人年）は MD 集団の総曝露量（1056.7 人年）の大部分（74.7%）を占める。したがって、安全性評価項目全体で認められた傾向は I/T/M 集団と MD 集団でおおむね同様であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.3.2.2.3］。

2.7.4.1.1.5.3　グループ化

統合解析に含めなかった 165-305 試験のデータは、個別の試験結果として他の親試験のデータと共に併記した。

2.7.4.1.1.5.3.1　親試験別の評価

BMN 165 臨床開発プログラムで最初に登録された臨床試験を親試験と定義した。親試験は PAL-001、PAL-002、PAL-004、165-205 及び 165-301 試験の 5 試験であった。親試験ごとの解析は、BMN 165 臨床開発プログラムでの各被験者の総合結果に基づき実施した。複数の試験に参加した被験者については被験者単位でデータを統合し、当該被験者に関するデータは唯一のデータとして扱い、解析は被験者ごとの統合データに基づき行った。すなわち、各被験者のデータには最初に登録した試験での初回来院時から最後に登録した試験での最終来院時までのデータが含まれた。親試験が同じ被験者では試験デザインが同一のため、グループ化して考察した（例外として、PAL-001 完了後に PAL-002 試験に登録された被験者については、解析に応じて PAL-001 又は PAL-002 試験のいずれかを親試験として扱った）。PAL-002 試験の親試験別の解析では、PAL-001 試験での BMN 165 単回投与から PAL-002 試験での BMN 165 初回投与までの期間が治験薬のウォッシュアウト及び残存効果が消失するのに十分な長さであったことから、PAL-001 試験で収集した被験者データは解析に含めなかった。また、親試験別の解析では、PAL-001 試験の結果には PAL-001 試験で収集した BMN 165 単回投与時データのみが含まれ、PAL-001 試験から PAL-002 試験に移行した被験者での PAL-002 試験以降のデータは含まれなかった。

2.7.4.1.1.5.3.2　導入期／漸増期／維持期ごとの評価

投与期は、導入期、漸増期及び維持期の 3 つに区分した。

一部の表では、導入期と漸増期のデータを統合せずにそれぞれ個別に要約した。投与期ごとの解析は、例えば有害事象の大部分が BMN 165 治療の導入期／漸増期に発現し、免疫応答関連事象などの有害事象の発現率が維持期に低下又は安定化するかといった、全ての有害事象又は特定の有害事象の全般的な発現傾向を捉えるのに有用であった。

統合解析では、3 つの投与期をそれぞれ以下のように定義した。

- **導入期**：2.5 mg/週の投与期間
- **漸増期**：導入期を完了し、維持期に移行するための基準を満たすまで用量及び投与頻度を漸増する期間
- **維持期**：血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 以下に低下し、26 日以上にわたって安定用量（同一用量で 80%以上の投与遵守率）で維持できた期間。維持期の開始日は、上記の基準を満たした最初の血中 Phe 濃度評価日とした。

2.7.4.1.1.5.3.3 時期別の評価

投与期間を親試験又は 165-305 試験での BMN 165 初回投与後の経過時間に基づき、以下の時期別に区分した。

- 治療早期：BMN 165 投与開始から 6 か月以内
- 治療後期：BMN 165 投与開始から 6 か月超

  治療後期は更に以下の投与時期に分類した。

  - 6 か月超～1 年以内
  - 1 年超～2 年以内
  - 2 年超～3 年以内
  - 3 年超

長期投与時の傾向を検討するため、一部の表では 3 年超の投与時期を更に細分化して解析した。

2.7.4.1.1.5.3.4 用量カテゴリ別の評価

有害事象の発現割合は比較分析のために以下の 5 つの用量カテゴリごとに算出した。用量カテゴリ別の評価には、有害事象発現時又はその直前の BMN 165 の 1 日投与量を用いた。

- プラセボ（無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験である 165-302 試験のパート 2）
- 20 mg/日未満
- 20～40 mg/日未満
- 40～60 mg/日未満
- 60 mg/日以上

添付文書案の 20、40 及び 60 mg/日の維持用量は、それぞれ 20～40 g/日未満、40～60 mg/日未満及び 60 mg/日以上の用量カテゴリに相当する。一方、通常は導入期／漸増期には 20 mg/日未満の用量を投与する。

この解析の目的は、有害事象の発現傾向を用量カテゴリ間で比較することである。同日内の複数回投与によって生じる問題（2.7.4.1.1.6.1 参照）は、用量カテゴリ間の発現率の比較には実質的な影響を及ぼさなかったが、用量カテゴリ 60 mg/日以上の総被験者数が 65 例から 105 例に増えたことで発現割合の比較については信頼性が低くなった。本文中の表脚注ではこの問題に言及し、用量カテゴリ間の比較では有害事象の発現割合ではなく、発現率に注目すべきであることを強調した。

2.7.4.1.1.5.3.5　人口統計学的特性及びベースライン特性ごとの評価

以下の人口統計学的特性及びベースライン特性に関してサブグループ解析を行った（各部分集団の例数が 10 例未満の場合は、必要に応じて他の部分集団と統合することが可能であった）。

- 年齢
    - 16～18 歳未満
    - 18～65 歳未満
- 性別
    - 男性
    - 女性
- ボディマス指数（BMI）
    - 低体重及び標準（25 kg/m^2 未満）
    - 過体重（25～30 kg/m^2 未満）
    - 肥満（30 kg/m^2 以上）

人種別のサブグループ解析（白人と白人以外）を計画していたが、白人以外の被験者数が少なかったため実施しなかった。白人以外の被験者は安全性解析対象集団の 2.5%未満（8/355 例）であった。したがって、人種別のサブグループ解析から得られる結論は頑健ではなく、臨床的に意義がないと判断された。

2.7.4.1.1.5.3.6　追加解析

本申請資料の補足データとして、以下の追加解析を実施した。

- 165-304 試験及び実施中の 165-305 試験の治験実施計画書に規定した方法で報告された重篤な有害事象及び急性全身性過敏症反応の要約

2.7.4.1.1.6　解析方法

個々の試験の統計解析及び安全性データの要約は各試験の SAP（モジュール 5）に示した。安全性の統合解析の統計解析及び統合安全データの要約は、それぞれ ISS（5.3.5.3.5）及び Supplemental analysis for Global Dossier（5.3.5.3.6）に示した。

安全性データはいずれも記述的に要約した。カテゴリカル変数はカウント値及びパーセンテージ値を用いて要約した。連続変数は平均値、中央値、標準偏差（SD）、最小値及び最大値を用いて要約した。各試験の安全性データの要約表は、いずれも SAS statistical software package の Version 9.4 を用いて作成した。

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中の安全性評価も要約に含めた。

有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 24.0 を用いてコード化した。また、有害事象は親試験での BMN 165 初回投与から BMN 165 最終投与後 30 日以内に新たに発現した、重症度が悪化した又は発現頻度が増加したあらゆる事象と定義した。特に明記しない限り、本概要に示した有害事象は全て治療下で発現した有害事象である。試験期間中に認められた治療下で発現した有害事象を要約表に含め、報告された全ての有害事象は一覧表に含めた。有害事象の発現日が不明の場合は治療下で発現した有害事象とみなした。有害事象の発現日又は消失日の情報が一部しか得られなかった場合、ISS SAP（5.3.5.3.5）に規定した方法で補完した。

有害事象の治験薬との因果関係は治験責任医師の判断に基づき、重症度は各試験で報告された CTCAE グレードに準じた。

有害事象の要約表には、発現割合（有害事象が 1 回以上発現した被験者の割合）に加えて、発現率（有害事象の総発現件数を総曝露量で除した値）を含めた。発現率の算出には以下の式を用いた。

曝露量で調整した発現率 ＝ 有害事象の発現件数／人年

人年 ＝ 全ての被験者の投与期間（日）／365.25

症例報告書に記録された全ての有害事象（新たに発現した又は重症度が悪化した有害事象）は被験者ごとに集計した。

有害事象の要約表は、投与開始後 6 か月以内及び 6 か月超に区分して作成した。この要約表では、投与開始後 6 か月以内に発現した有害事象で、投与開始後 6 か月以降に重症度が悪化したものは、投与開始後 6 か月以降に新たに発現した有害事象とともに 6 か月超の期間で集計した。

また、維持期と導入期／漸増期に区分した有害事象の要約表も作成した。

臨床検査値の要約表には、BMN 165 最終投与の 30 日後に実施した評価結果のみを示した。臨床検査値のグレードは各試験の CSR に適用した CTCAE グレードを用いた。

総曝露量は、全ての被験者の総投与期間（被験者が登録された全ての試験の初回投与から最終投与までの期間の通算）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。

2.7.4.1.1.6.1　データ及び出力帳票の不整合

以下に述べるように、収集したデータの一部にエラーが見つかったが、安全性統合解析の要約表（ISS の表、図及び一覧表）ではそれらのデータエラーを修正しなかった。データエラーを検討した結果、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。ISS の出力帳票（5.3.5.3.5）と同様に、本概要の表でもデータエラーを修正しておらず ISS の出力帳票をそのまま反映しているが、表脚注でデータのエラーについて簡単に説明し、詳細な説明は Errata Memo for Japan New Drug Application（JNDA）（5.3.5.3.7）に示した。なお、未報告であった 165-301 試験の 1 施設で 19 例に発現した計 111 件の有害事象の一覧表を Errata Memo for JNDA（5.3.5.3.7）に示した。この 111 件の有害事象は本試験完了後に明らかになったもので、すべての事象について有害事象報告、重篤度、重症度及び治験責任医師による治験薬との因果関係が評価されているものの、ISS の出力帳票に組み込む際にデータが欠損した項目があった。未報告の中に重篤な有害事象はなく、いずれも試験中止には至らなかった。未報告有害事象の主な項目は ISS 出力帳票に組み込み、本安全性の概要で参照した。

Errata Memo for JNDA に含まれるデータベースの不整合

以下のデータエラーに関する説明を Errata Memo for JNDA（5.3.5.3.7）に示した。

- 本概要では、165-301 試験で未報告であった有害事象 111 件を含めてデータを更新した。
- 3 例（被験者番号：[redacted]-3210、[redacted]-3117、[redacted]-3157）に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象、及び 1 例（被験者番号：[redacted]-3157）に認められた試験中止に至った有害事象が 165-301 試験の臨床データベースで確認できなかった。これらの有害事象については 2.7.4.2.2.4 で考察し、データフィールドの不整合については Errata Memo for JNDA（5.3.5.3.7）に示した。
- 165-302 試験の臨床データベースでは、被験者番号[redacted]-3206 は治験依頼者によってアナフィラキシー様反応（Day 358 に発現）を重篤な有害事象にアップグレードされたために試験を中止した［ISS（5.3.5.3.5）Listing 2.7.4.3、表 2.7.4.2.2.2.3］。しかし、本被験者は最後の急性全身性過敏症反応の発現後も BMN 165 投与を継続しており、実際の中止理由は治験責任医師の判断によるものであった［Errata Memo for JNDA（5.3.5.3.7）］。

<u>その他の出力の不整合</u>

以下の不整合についてはデータベースエラーとみなされなかったため、Errata Memo for JNDA（5.3.5.3.7）には記載しなかった。

- 治験責任医師によって非重篤と判断され、臨床データベースに非重篤として記録された 7 例に発現した 11 件の有害事象が医学的重要性から治験依頼者によって重篤な有害事象にアップグレードされた。これらの重篤な有害事象については 2.7.4.2.2.2 で考察し、一覧表を表 2.7.4.2.2.2.3 に示した。
- 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。詳細を 2.7.4.3.2 に示した。
- 有害事象発現時又はその直前の用量カテゴリ別（有害事象の発現日又はその直前の 1 日投与量に基づく）の解析を実施した。一部の被験者は同日内に 2 回以上の BMN 165 自己投与を行っており、この場合は計画された 1 日投与量よりも多い用量で記録された。例えば、40 mg/日で BMN 165 を投与中の被験者が同日の午前 0 時 5 分と午後 11 時 55 分に 1 回ずつ自己投与した場合、1 日あたり 40 mg 投与を 2 日ではなく、1 日あたり 80 mg 投与を 1 日と記録される。その被験者が試験期間中に 60 mg/日以上の用量で一度も投与を受けなかったとしても、同日中の複数回投与後に発現した有害事象は 60 mg/日以上の用量カテゴリで発現した有害事象とみなされた。

  同日内の複数回投与が有害事象発現時の用量カテゴリ別の解析に及ぼすと思われる影響を以下に示す。

  （1）本解析の重要な指標である曝露量で調整した発現率の用量カテゴリ間の比較には大きな影響を及ぼさない。

  （2）有害事象の発現割合の比較には著しく影響を及ぼすため、用量カテゴリ間の有害事象の比較に用いるべきではない。

  上記の 2 点に関する説明を以下に示す。

  - **同日内の複数回投与が曝露量で調整した発現率に及ぼす影響：**有害事象発現時の用量カテゴリ別に解析する主な目的は、曝露量で調整した有害事象の発現率を用量カテゴリ間で比較することである。曝露量で調整した発現率は、特定の用量カテゴリ内の BMN 165 投与を受けた被験者に発現した有害事象の総発現件数をその用量カテゴリの人年単位の総曝露量で除して算出した。同日中に複数回投与しても総曝露量及び有害事象の件数がほぼ変わらないことから、各用量カテゴリ間の比較には大きな影響を及ぼさない。I/T/M 集団で同日内に複数回投与が行われた被験者は 98 例であり、計 250,621 回のうち 1590 回が同日内の複数回投与であったと報告されている［ISS（5.3.5.3.5）Listing 2.7.4.2.1］。I/T/M 集団での同日内に複数回投与が行われた場合の解析では、総曝露量の増加は各用量カテゴリで 1%未満であった。

- **同日内の複数回投与が発現割合に及ぼす影響：**60 mg/日以上の用量で投与を受けたことのない 40 例が同日内に 40 mg で複数回の BMN 165 投与を受け、有害事象発現時の用量カテゴリ別の解析で 60 mg/日以上の用量カテゴリに含まれた。有害事象の発現割合は、特定の用量カテゴリ内で有害事象を発現した被験者数をその用量カテゴリ内で投与を受けた総被験者数で除して算出した。同日内の複数回投与によって 60 mg/日以上の用量カテゴリに含まれる総被験者数（分母）が 65 例から 105 例に増加したが、有害事象を発現した被験者数（分子）の増加はわずかであったため、60 mg/日以上の用量カテゴリでは有害事象の発現割合が大幅に低下した。他の用量カテゴリでは、総被験者数の増加はわずかであった（20～40 mg/日未満及び 40～60 mg/日未満の区分では、それぞれ 2 例ずつ増加）。したがって、同日内の複数回投与が発現割合に及ぼす影響は 60 mg/日以上の用量カテゴリ以外ではわずかであった。

  同日内に複数回投与の受けた問題は別として、用量カテゴリ間の総曝露量には大きな差があるため、用量カテゴリ別の比較に発現割合を用いることは有用ではない（用量カテゴリ別の総曝露量：20 mg/日未満が 159.8 人年、20～40 mg/日未満が 180.9 人年、40～60 mg/日未満が 335.35 人年、60 mg/日超が 113.0 人年）。有害事象の発現割合での比較は各群の総曝露量が同程度の場合に意義がある。

  以上から、本解析では発現割合で用量カテゴリ間の比較することは適切ではなく、発現率での比較が妥当である。したがって、本解析では曝露量で調整した発現率に注目した。

2.7.4.1.1.7　安全性試験の叙述

全ての試験の安全性の結果を試験デザイン、有効性、免疫原性及び PK データ（該当する場合）の要約と共に 2.7.6 の個々の試験の結果に示した。個々の被験者のデータ（有害事象、既往歴、バイタルサイン、併用薬、臨床検査値、免疫原性及び投与情報など）は、各試験の CSR（モジュール 5）に示した。各試験デザインの詳細は臨床試験の一覧表（モジュール 5.2）に示した。

2.7.4.1.1.8　Integrated Subject Narratives

以下の事象ごとに統合した叙述を Integrated Subject Narratives（ISN）（5.3.5.3.4）に示した。

- 死亡
- 重篤な有害事象
- 治験薬の投与中止に至った有害事象
- 試験中止に至った有害事象

- 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）基準に基づくアナフィラキシー（治験依頼者が評価）
- 重篤又はグレード 3 以上の過敏症 AE
- 重篤又はグレード 3 以上の注射部位反応（ISR）
- 重篤又はグレード 3 以上の 14 日間以上持続する注射部位皮膚反応
- 重篤又はグレード 3 以上の 14 日間以上持続する全身性皮膚反応
- 重篤又はグレード 3 以上の血管浮腫関連事象
- 重篤又はグレード 3 以上の関節痛関連事象
- 血清病様反応（改変）
- 重篤又はグレード 3 以上の神経精神障害関連事象
- 妊娠関連事象
- 重篤又はグレード 3 以上の筋肉痛関連事象
- グレード 2 以上の腎機能検査値異常（例：アルブミン尿、タンパク尿、血尿）
- グレード 2 以上の血中クレアチニン増加又は腎機能障害を示唆する有害事象
- グレード 2 以上の肝機能検査値上昇又は肝機能障害を示唆する有害事象
- グレード 2 以上の血小板減少症又は貧血
- グレード 2 以上のリンパ節症
- グレード 2 以上の漿膜炎、血管炎又は溶血の可能性のある有害事象

上記の叙述に加えて、IgA 腎症を発現した 1 例［被験者番号：[redacted]-3259（5.3.5.3.4）］の叙述も示した。また、被験者の同意撤回によって 165-305 試験を中止した 1 例［被験者番号：[redacted]-0012）］の叙述を ISN（5.3.5.3.4）に示した。

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1　安全性解析対象集団、I/T/M 集団及び MD 集団ごとの曝露状況

安全性解析対象集団（親試験別）、I/T/M 集団及び MD 集団での BMN 165 の曝露状況を表 2.7.4.1.2.1.1 に示す。

I/T/M 集団での時期別［治療早期（BMN 165 投与開始から 6 か月以内）及び治療後期（BMN 165 投与開始から 6 か月超）、また治療後期を更に細分化して投与開始後 6 か月超 1 年以内、1 年超 2 年以内、2 年超 3 年以内、3 年超 4 年以内、4 年超 5 年以内、5 年超 6 年以内及び 6 年超］の BMN 165 の曝露状況を ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.2.3 に示した。

I/T/M 集団での用量カテゴリ別（20 mg/日未満、20～40 mg/日未満、40～60 mg/日未満及び 60 mg/日以上）の BMN 165 の曝露状況を ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.2.2 に示した。

MD 集団では 341 例が第 2 相又は第 3 相試験で少なくとも 1 回の BMN 165 投与を受け、I/T/M 集団では 285 例が導入／漸増／維持投与レジメンに従って BMN 165 投与を受けた。

MD 集団での BMN 165 総曝露量は 1056.7 人年、投与期間の平均値（SD）は 37.34（26.47）か月間であった（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）。投与期間別の被験者数は 6 か月以上が 275 例（80.6%）、1 年以上が 254 例（74.5%）、2 年以上が 221 例（64.8%）、3 年以上が 196 例（57.5%）、4 年以上が 117 例（34.3%）、5 年以上が 56 例（16.4%）及び 6 年以上が 33 例（9.7%）であった（表 2.7.4.1.2.1.1）。I/T/M 集団の BMN 165 の総曝露量は 789.4 人年で、投与期間の平均値（SD）は 33.42（21.63）か月間であった。総曝露量 789.4 人年のうち、導入期の曝露量は 18.4 人年、漸増期の曝露量は 277.6 人年及び維持期の曝露量は 488.8 人年であった［Integrated Summary of Effectivenss（ISE）（5.3.5.3.2）Table 2.7.3.2.2.3）］。

MD 集団の平均的な 1 日あたりの投与量（総投与量／総投与日数で算出）の平均値（SD）は 30.0（17.6）mg/日であり、I/T/M 集団での 29.0（14.5）mg/日と同程度であった。

I/T/M 集団では、285 例全例が治療早期（BMN 165 投与開始から 6 か月以内）に BMN 165 投与を受け、その総曝露量は 126.9 人年であった。また、231 例が治療後期（BMN 165 投与開始から 6 か月超）に BMN 165 投与を受け、その総曝露量は 666.6 人年であった。治療後期の細分化した時期別での投与状況は、投与開始から 6 か月超 1 年以内が 230 例、1 年超 2 年以内が 208 例、2 年超 3 年以内が 183 例、3 年超 4 年以内が 165 例、4 年超 5 年以内が 93 例、5 年超 6 年以内が 32 例及び 6 年超が 5 例であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.3.3、Table 2.7.4.2.3］。

I/T/M 集団の被験者は約 30 週間の導入期／漸増期に BMN 165 の用量及び投与頻度を 2.5 mg/週から徐々に漸増して予定された維持用量に到達した。導入期／漸増期の投与期間の平均値（SD）は 397（418.7）日、中央値は 241 日であった。維持期の投与期間の平均値（SD）は 1038（468.3）日、中央値は 1085 日であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.2.1.15.1］。

導入期／漸増期では、漸増段階及び BMN 165 に対する忍容性に応じて、週 1 回投与から 1 日 1 回の連日投与まで調整可能であった［165-301 試験 CSR（5.3.5.2.5）Table 8.4.1.1 及び Table 8.4.1.2］。投与期間に基づき算出した平均的な 1 日あたりの投与量の平均値（SD）は、治療早期（投与開始から 6 か月以内）が 13.6（7.7）mg/日、治療後期が 31.4（12.7）mg/日であり、治療早期で低かった。平均的な 1 日あたりの投与量の範囲は、治療早期が 1 未満～32 mg/日、治療後期が 2～57 mg/日であった。また、総投与日数に基づき算出した平均的な 1 日あたりの投与量の平均値（SD）は、投与早期では 21.0（10.1）mg/日、投与後期では 34.9（13.3）mg/日であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.2.3］。

MD 集団の 3 例（被験者番号：[redacted]-1001、[redacted]-1101 及び[redacted]-1102）の総投与日数に基づき算出した平均的な 1 日あたりの投与量は、それぞれ 92.8 mg/日、127.8 mg/日及び 150.3 mg/日であった［ISS（5.3.5.3.5）Listing 2.7.4.2］。この 3 例はいずれも第 2 相 PAL-003 試験（親試験 PAL-

002 試験）の被験者であった。PAL-003 試験では体重に基づく用量設定を採用しており、治験実施計画書改訂前の最大用量は 5.0 mg/kg/週（又は 375 mg/週）であり、治験実施計画書の改訂によって最大用量は 60 mg/日に制限された。PAL-003 試験での 1 日あたりの最大投与量は 308.80 mg であった［PAL-003（5.3.5.2.4）Listing 16.2.5.1］。PAL-003 試験では治験責任医師によって開始用量が決定され、投与頻度は週 1 回から連日投与まで調整可能であった。

国内 165-305 試験（パート 1 を含めた統合解析結果）

165-305 試験のパート 1 では、登録した 12 例中 11 例が BMN 165 投与を 52 週間以上継続し、1 例が 24 週時に BMN 165 投与を中止した。最長投与期間は 17.1 か月間、総曝露量は 13.7 人年であった。

I/T/M 集団と 165-305 試験の統合サブ集団（297 例）では、BMN 165 総曝露量が 13.7 人年から 807.3 人年に増加した。投与期別の総曝露量は、導入期が 19.1 人年、漸増期が 289.1 人年及び維持期が 494.4 人年であった（ISS（5.3.5.3.2）Table 2.7.4.4.1.1.2.1、Table 2.7.4.6.2.16.2）。

MD 集団と 165-305 試験の統合サブ集団（353 例）では、総投与日数に基づく平均的な 1 日あたりの投与量の平均値（SD）は 29.8（17.3）mg/日であり、I/T/M 集団と 165-305 試験の統合サブ集団での 28.8（14.3）mg/日と同程度であった。

表 2.7.4.1.2.1.1 曝露状況の要約（親試験及び 165-305 試験）（安全性解析対象集団、367 例）（1/2）

	親試験（後続試験のデータを全て含む）						I/T/M 集団[a] (N=285)	I/T/M 集団 + 165-305[a] (N=297)	MD 集団[b] (N=341)	MD 集団 + 165-305[b] (N=353)
	PAL-001 (N=25)	PAL-002 (N=40)	PAL-004 (N=16)	165-205 (N=24)	165-301 (N=261)	165-305 (N=12)				
総曝露量（人年）[c]	**0.1**	**180.2**	**87.3**	**96.4**	**697.2**	**13.7**	**793.7**	**807.3**	**1061.2**	**1074.8**
投与期間（月）[d]										
n	25	40	16	24	261	12	285	297	341	353
平均値（SD）	0.03 (0.00)	54.07 (40.56)	65.44 (29.36)	48.21 (25.72)	32.06 (20.75)	13.69 (3.18)	33.42 (21.63)	32.62 (21.55)	37.34 (26.47)	36.54 (26.37)
中央値	0.03	50.15	81.31	57.68	37.62	14.05	38.37	37.49	39.79	38.77
最小値、最大値	0.0, 0.0	1.6, 112.3	0.2, 86.5	1.7, 77.3	0.0, 65.5	5.5, 17.1	0.0, 77.3	0.0, 77.3	0.0, 112.3	0.0, 112.3
投与期間カテゴリ別、n（%）	**25 (100.0)**	**40 (100.0)**	**16 (100.0)**	**24 (100.0)**	**261 (100.0)**	**12 (100.0)**	**285 (100.0)**	**297 (100.0)**	**341 (100.0)**	**353 (100.0)**
6 か月以上	0	31 (77.5)	15 (93.8)	21 (87.5)	208 (79.7)	11 (91.7)	229 (80.4)	240 (80.8)	275 (80.6)	286 (81.0)
1 年以上	0	30 (75.0)	15 (93.8)	21 (87.5)	188 (72.0)	10 (83.3)	209 (73.3)	219 (73.7)	254 (74.5)	264 (74.8)
2 年以上	0	26 (65.0)	14 (87.5)	18 (75.0)	163 (62.5)	0	181 (63.5)	181 (60.9)	221 (64.8)	221 (62.6)
3 年以上	0	24 (60.0)	12 (75.0)	17 (70.8)	143 (54.8)	0	160 (56.1)	160 (53.9)	196 (57.5)	196 (55.5)
4 年以上	0	21 (52.5)	12 (75.0)	14 (58.3)	70 (26.8)	0	84 (29.5)	84 (28.3)	117 (34.3)	117 (33.1)
5 年以上	0	19 (47.5)	11 (68.8)	12 (50.0)	14 (5.4)	0	26 (9.1)	26 (8.8)	56 (16.4)	56 (15.9)
6 年以上	0	18 (45.0)	11 (68.8)	4 (16.7)	0	0	4 (1.4)	4 (1.3)	33 (9.7)	33 (9.3)
総投与日数（日）										
n	25	40	16	24	261	12	285	297	341	353
平均値（SD）	1.0 (0.0)	948.7 (914.5)	1,653.0 (820.3)	1,096.2 (674.9)	850.6 (592.3)	330.2 (103.5)	871.3 (602.3)	849.4 (599.9)	917.0 (675.3)	897.1 (672.4)
中央値	1.0	705.0	1,980.5	1,186.0	1,015.0	342.5	1,024.0	992.0	1,010.0	983.0
最小値、最大値	1, 1	8, 2,753	5, 2,437	16, 2,152	1, 1,853	51, 447	1, 2,152	1, 2,152	1, 2,753	1,2,753

表 2.7.4.1.2.1.1 曝露状況の要約（親試験及び 165-305 試験）（安全性解析対象集団、367 例）（2/2）

	親試験（後続試験のデータを全て含む）									
	PAL-001 (N=25)	PAL-002 (N=40)	PAL-004 (N=16)	165-205 (N=24)	165-301 (N=261)	165-305 (N=12)	I/T/M 集団[a] (N=285)	I/T/M 集団 + 165-305[a] (N=297)	MD 集団[b] (N=341)	MD 集団 + 165-305[b] (N=353)
総投与量（mg）										
n	25	40	16	24	261	12	285	297	341	353
平均値（SD）	2.0 (2.6)	42,076.6 (55,083.5)	47,722.3 (35,455.4)	36,415.8 (31,636.5)	29,123.7 (24,741.3)	7,656.5 (2,977.9)	29,737.8 (25,408.2)	28,845.6 (25,272.6)	32,029.0 (31,154.6)	31,200.5 (30,941.3)
中央値	0.7	26,964.0	40,331.2	25,746.1	27,005.0	7,748.8	27,005.0	22,976.5	27,075.0	25,175.0
最小値、最大値	<1, 8	6, 288,774	20, 118,866	80, 111,052	3, 98,525	805, 12,018	3, 111,052	3, 111,052	3, 288,774	3, 288,774
投与期間に基づく平均的な 1 日あたりの投与量（mg）[e]										
n	25	40	16	24	261	12	285	297	341	353
平均値（SD）	2.0 (2.6)	19.4 (19.5)	23.1 (12.7)	22.8 (15.7)	24.0 (13.9)	17.7 (5.8)	23.9 (14.1)	23.7 (13.9)	23.4 (14.8)	23.2 (14.6)
中央値	0.7	15.2	21.9	22.0	25.5	20.4	25.1	24.4	24.4	23.5
最小値、最大値	<1, 8	<1, 101	4, 46	2, 50	<1, 53	5, 24	<1, 53	<1, 53	<1, 101	<1, 101
総投与日数に基づく平均的な 1 日あたりの投与量（mg）[f]										
n	25	40	16	24	261	12	285	297	341	353
平均値（SD）	2.0 (2.6)	37.8 (31.6)	28.5 (16.1)	31.8 (20.4)	28.8 (13.8)	22.9 (5.9)	29.0 (14.5)	28.8 (14.3)	30.0 (17.6)	29.8 (17.3)
中央値	0.7	31.7	27.1	28.1	30.8	24.4	30.4	29.9	30.3	29.8
最小値、最大値	<1, 8	1, 150	4, 59	5, 61	3, 56	13, 32	3, 61	3, 61	1, 150	1, 150

I/T/M：導入／漸増／維持、MD：反復投与、SD：標準偏差
安全性解析対象集団には、いずれかの試験で BMN 165 投与を 1 回以上受けた全ての被験者を含めた。
親試験は、被験者が最初に登録された試験である。
a：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。I/T/M 集団 + 165-305 試験には、I/T/M 集団に 165-305 試験の 12 例を追加した 297 例を含めた。
b：MD 集団には、第 2 相又は第 3 相試験で BMN 165 投与を 1 回以上受けた全ての被験者を含めた。第 1 相単回投与試験の PAL-001 試験にのみ登録された被験者は除外した。MD 集団 + 165-305 試験には、MD 集団に 165-305 試験の 12 例を追加した 353 例を含めた。
c：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。

d：被験者が登録された全ての試験を通した初回投与から最終投与までの月単位の期間を示す。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。
e：投与期間に基づく平均的な 1 日あたりの投与量は、総投与量（mg）を投与期間で割ることで算出した。
f：総投与日数に基づく平均的な 1 日あたりの投与量は、総投与量（mg）を総投与日数で割ることで算出した。
出典：ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.4.1.1.2.1、Table 2.7.4.4.1.1.2、Table 2.7.4.2.1、Table 2.7.4.2.1.1

2.7.4.1.2.2　1 日あたりの投与量に基づく用量カテゴリ別の BMN 165 曝露状況

MD 集団及び I/T/M 集団での 1 日あたりの投与量に基づく用量カテゴリ別の BMN 165 曝露状況を表 2.7.4.1.2.2.1 に示す。各用量カテゴリには、BMN 165 投与を週あたり 5 日以上受けた被験者を含めた。

表 2.7.4.1.2.2.1　1 日あたりの投与量に基づく用量カテゴリ別の BMN 165 曝露状況（MD 集団及び I/T/M 集団）

	20 mg/日未満	20～40 mg/日未満	40～60 mg/日未満	60 mg/日以上
MD 集団（N = 341）				
総曝露量（人年）	220.2	269.8	403.7	162.8
投与期間別の被験者数 [a]	279	276	241	84
6 か月以上	45	125	173	73
1 年以上	34	61	135	59
2 年以上	22	40	79	41
3 年以上	9	13	28	21
4 年以上	6	8	11	6
I/T/M 集団（N = 285）				
総曝露量（人年）	159.8	180.9	335.5	113.0
投与期間別の被験者数 [a]	255	247	215	64
6 か月以上	36	107	156	55
1 年以上	27	48	121	45
2 年以上	17	28	72	31
3 年以上	6	6	24	13
4 年以上	3	2	8	2

I/T/M：導入／漸増／維持、MD：反復投与
MD 集団には、第 2 相又は第 3 相試験で BMN 165 投与を 1 回以上受けた全ての被験者を含めた。第 1 相単回投与試験の PAL-001 試験にのみ登録された被験者は除外した。
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 投与が開始された全ての被験者を含めた。
各用量カテゴリには、それぞれの用量範囲で BMN 165 投与を週あたり 5 日以上受けた被験者を含めた。同一の被験者が複数の用量カテゴリに含まれる場合もある。
a：1 日あたりの投与量に基づく投与期間は、各被験者がそれぞれの用量カテゴリで BMN 165 投与を週あたり 5 日以上受けた累積投与期間とした。
出典：ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.2.5、Table 2.7.4.2.6、Table 2.7.4.2.40、Table 2.7.4.3.2

I/T/M 集団での用量カテゴリ別の曝露状況を表 2.7.4.1.2.2.2 に示す。各用量カテゴリには、同日内に投与された BMN 165 の投与量がそれぞれの用量範囲に該当する被験者を含めた。

国内 165-305 試験（パート 1）

用量カテゴリ別の曝露状況を表 2.7.4.1.2.2.3 に示す。12 例全例が導入期／漸増期を完了した。52 週時の時点では、11 例が維持投与レジメンで BMN 165 投与を継続中であった。維持用量は

10 mg/日が 1 例、20 mg/日が 4 例及び 40 mg/日が 6 例であった（165-305 試験のパート 1 では、40 mg/日以上の用量を使用しなかった）。

表 2.7.4.1.2.2.2　用量カテゴリ別の曝露状況（I/T/M 集団、285 例）（1/2）

	プラセボ群 [a] (N=28)	20 mg/日未満 (N=285)	20～40 mg/日未満 (N=257)	40～60 mg/日未満 (N=223)	60 mg/日以上 (N=105) [b]	全体 (N=285)
投与期間（月）[c]						
n	28	285	257	223	105	285
平均値（SD）	1.87 (0.22)	6.73 (11.87)	8.45 (10.74)	18.05 (14.41)	12.92 (15.60)	33.42 (21.63)
中央値	1.84	2.30	4.27	14.39	3.32	38.37
最小値、最大値	0.9, 2.1	0.0, 74.3	0.0, 53.9	0.0, 54.6	0.0, 52.4	0.0, 77.3
総投与日数（日）						
n	28	285	257	223	105	285
平均値（SD）	53.7 (5.6)	130.5 (300.5)	232.7 (296.1)	514.0 (416.9)	349.5 (415.7)	871.3 (602.3)
中央値	55.5	21.0	117.0	397.0	94.0	1,024.0
最小値、最大値	28, 56	1, 2,129	1, 1,621	1, 1,605	1, 1,408	1, 2,152
総投与量（mg）						
n	28	285	257	223	105	285
平均値（SD）	1,596.4 (546.6)	1,215.6 (2,893.8)	4,776.2 (6,050.7)	20,863.7 (17,012.3)	21,416.3 (25,288.9)	29,737.8 (25,408.2)
中央値	1,120.0	165.0	2,340.0	15,920.4	5,640.0	27,005.0
最小値、最大値	960, 2,240	3, 22,493	20, 32,420	40, 64,200	60, 84,480	3, 111,052
投与期間に基づく平均的な 1 日あたりの投与量（mg）[d]						
n	28	285	257	223	105	285
平均値（SD）	28.2 (9.4)	3.4 (2.1)	18.6 (2.9)	37.2 (5.1)	61.7 (13.7)	23.9 (14.1)
中央値	24.4	2.5	19.5	38.8	59.5	25.1
最小値、最大値	17, 40	<1, 10	1, 28	3, 52	11, 80	<1, 53

表 2.7.4.1.2.2.2 用量カテゴリ別の曝露状況（I/T/M 集団、285 例）（2/2）

	プラセボ群 [a] (N=28)	20 mg/日未満 (N=285)	20～40 mg/日未満 (N=257)	40～60 mg/日未満 (N=223)	60 mg/日以上 (N=105) [b]	全体 (N=285)
総投与日数に基づく平均的な 1 日あたりの投与量（mg）[e]						
n	28	285	257	223	105	285
平均値（SD）	30.0 (10.2)	8.0 (1.7)	20.6 (2.2)	40.5 (2.2)	68.7 (9.5)	29.0 (14.5)
中央値	30.0	7.8	20.0	40.0	62.0	30.4
最小値、最大値	20, 40	3, 14	20, 35	40, 54	60, 90	3, 61

I/T/M：導入／漸増／維持、SD：標準偏差
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 投与が開始された全ての被験者を含めた。
各用量カテゴリには、同日内に投与された BMN 165 の投与量がそれぞれの用量範囲に該当する被験者を含めた。同一被験者が複数の用量カテゴリに含まれる場合もある。
各評価値は、評価時点の投与量に基づき分類した。
a：165-302 試験のパート 2 でプラセボ投与を受けた被験者を含めた。
b：本解析での 1 日あたりの投与量は、同日内に投与された総投与量である。60 mg/日以上の BMN 165 投与を受けた 105 例のうち、40 例は計画された用量ではなく、同日内の複数回投与によって 1 日の総投与量が 60 mg 以上となった。したがって、I/T/M 集団で計画に基づき 60 mg/日の BMN 165 投与を受けていた被験者は 65 例であった。有害事象発現時の用量カテゴリ別の解析での、同日内の複数回投与の扱いに関する詳細は 2.7.4.1.1.6 に示す。
c：被験者が登録された全ての試験を通した初回投与から最終投与までの月単位の期間を示す。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。
d：投与期間に基づく平均的な 1 日あたりの投与量は、総投与量（mg）を投与期間で割ることで算出した。
e：総投与日数に基づく平均的な 1 日あたりの投与量は、総投与量（mg）を総投与日数で割ることで算出した。
出典：ISE（5.3.5.3.2）Table 2.7.3.2.2.1

表 2.7.4.1.2.2.3　用量カテゴリ別の曝露状況（165-305 試験）

	用量カテゴリ					全体（N=12）
	10 mg/日未満（N=12）	10～20 mg/日未満（N=12）	20～40 mg/日未満（N=12）	40～60 mg/日未満（N=7）		
週あたりの投与量（mg）						
n	12	12	11	7		12
平均値（SD）	37.8 (35.20)	160.1 (180.43)	123.2 (22.72)	181.6 (91.29)		107.0 (36.74)
中央値	28.5	98.3	128.6	224.0		109.9
最小値、最大値	17, 145	20, 595	67, 151	43, 280		34, 151
総投与量（mg）						
n	12	12	11	7		12
平均値（SD）	208.1 (173.80)	900.8 (734.70)	3685.5 (1046.83)	1691.4 (1205.26)		5474.0 (2079.29)
中央値	156.3	495.0	4000.0	1160.0		5712.5
最小値、最大値	83, 725	80, 2380	1820, 5180	280, 3400		805, 7855
総投与期間（週）						
n	12	12	12	7		12
平均値（SD）	5.8 (1.85)	7.9 (6.83)	28.5 (6.79)	9.6 (4.47)		49.6 (8.06)
中央値	5.0	5.0	30.0	12.0		52.0
最小値、最大値	4, 10	4, 28	15, 38	2, 13		24, 52

SD：標準偏差
出典：165-305 試験中間 CSR（5.3.5.2.6）Table 14.1.9.1、Listing 16.2.5.1

2.7.4.1.2.3　ベースライン特性別の曝露状況

I/T/M 集団でのベースライン特性（性別、年齢、BMI）別の曝露状況を表 2.7.4.1.2.3.1 に示す。女性と比較して、男性の方が 1 日あたりの投与量の平均値（SD）が多く［男性：25.7（13.8）mg/日、女性：22.1（14.2）mg/日］、平均投与期間（SD）が長かった［男性：35.54（21.56）か月、女性：31.31（21.57）か月］。165-301 試験では、治験実施計画書の改訂第 2 版で登録年齢の下限が 16 歳から 18 歳に引き上げられたが、改訂前に登録された 16～18 歳未満の 12 例では、1 日あたりの投与量の平均値（SD）が 18 歳～65 歳未満の被験者に比べて多く［16～18 歳未満：30.6（14.2）mg/日、18～65 歳未満：23.6（14.0）mg/日］、平均投与期間（SD）が長かった［16～18 歳未満：35.13（23.91）か月、18～65 歳未満：33.34（21.57）か月］。BMI 別では、低体重／標準（25 kg/m^2 未満）及び過体重（25～30 kg/m^2 未満）の被験者と比較して、肥満（30 kg/m^2 以上）の被験者では 1 日あたりの投与量の平均値（SD）がわずかに多かった［25 kg/m^2 未満：22.9（13.0）mg/日、25～30 kg/m^2 未満：23.5（14.0）mg/日、30 kg/m^2 以上：24.9（15.2）mg/日］。

国内 165-305 試験（パート１）

登録被験者数が 12 例と少なかったため、ベースライン特性別の曝露状況は解析しなかった。

表 2.7.4.1.2.3.1 ベースライン特性別の曝露状況（I/T/M 集団）

	性別		年齢（歳）[a]		BMI（kg/m^2）[b]			全体 (N=285)
	男性 (N=142)	女性 (N=143)	16～18 未満 (N=12)	18～65 未満 (N=273)	25 未満 (N=103)	25～30 未満 (N=77)	30 以上 (N=101)	
投与期間（月）[c]								
n	142	143	12	273	103	77	101	285
平均値（SD）	35.54 (21.56)	31.31 (21.57)	35.13 (23.91)	33.34 (21.57)	32.91 (21.60)	33.80 (20.40)	32.53 (22.37)	33.42 (21.63)
中央値	40.28	36.34	35.15	38.37	36.24	39.16	37.49	38.37
最小値、最大値	0.0, 77.3	0.3, 75.1	1.9, 71.6	0.0, 77.3	0.3, 74.3	0.3, 75.1	0.0, 77.3	0.0, 77.3
総投与日数（日）								
n	142	143	12	273	103	77	101	285
平均値（SD）	923.6 (594.3)	819.2 (607.7)	959.6 (709.5)	867.4 (598.4)	856.6 (610.0)	873.9 (572.9)	871.0 (628.5)	871.3 (602.3)
中央値	1,042.0	956.0	890.5	1,024.0	942.0	1,051.0	1,035.0	1,024.0
最小値、最大値	1, 1,962	2, 2,152	10, 2,089	1, 2,152	2, 2,089	2, 2,152	1, 1,962	1, 2,152
総投与量（mg）								
n	142	143	12	273	103	77	101	285
平均値（SD）	33,660.2 (26,956.7)	25,842.9 (23,215.1)	39,985.6 (32,775.3)	29,287.4 (25,015.6)	27,488.1 (24,153.5)	28,296.8 (22,737.1)	31,863.9 (27,939.1)	29,737.8 (25,408.2)
中央値	33,405.0	21,932.5	35,662.5	27,005.0	21,815.0	25,175.0	30,345.0	27,005.0
最小値、最大値	3, 111,052	5, 91,664	55, 86,895	3, 111,052	5, 86,895	5, 83,375	3, 111,052	3, 111,052
投与期間に基づく平均的な 1 日あたりの投与量（mg）[d]								
n	142	143	12	273	103	77	101	285
平均値（SD）	25.7 (13.8)	22.1 (14.2)	30.6 (14.2)	23.6 (14.0)	22.9 (13.0)	23.5 (14.0)	24.9 (15.2)	23.9 (14.1)
中央値	28.1	21.8	33.5	24.5	24.1	25.5	27.3	25.1
最小値、最大値	<1, 53	<1, 52	1, 49	<1, 53	<1, 49	<1, 50	<1, 53	<1, 53
総投与日数に基づく平均的な 1 日あたりの投与量（mg）[e]								
n	142	143	12	273	103	77	101	285
平均値（SD）	31.1 (14.6)	27.0 (14.1)	35.1 (13.5)	28.8 (14.5)	28.0 (13.2)	28.4 (14.3)	29.7 (15.4)	29.0 (14.5)
中央値	34.1	28.4	38.5	30.2	28.9	32.9	30.2	30.4
最小値、最大値	3, 60	3, 61	6, 54	3, 61	3, 54	3, 54	3, 60	3, 61

BMI：ボディマス指数、I/T/M：導入／漸増／維持、SD：標準偏差

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 投与が開始された全ての被験者を含めた。
a：親試験に登録時の年齢
b：BMI（kg/m^2）：25 未満（低体重及び標準）、25～30 未満（過体重）、30 以上（肥満）
c：被験者が登録された全ての試験を通した初回投与から最終投与までの月単位の期間を示す。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。
d：投与期間に基づく平均的な 1 日あたりの投与量は、総投与量（mg）を投与期間で割ることで算出した。
e：総投与日数に基づく平均的な 1 日あたりの投与量は、総投与量（mg）を総投与日数で割ることで算出した。
出典：ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.2.4

2.7.4.1.3 被験者の内訳

治験薬の早期投与中止及び試験の早期中止の主な理由を表 2.7.4.1.3.1 に示す。

I/T/M 集団での治験薬の投与中止時の用量に関する評価を 2.7.3.4.1.3 に要約した。投与中止時の用量は、20 mg/日未満（12.6%）及び 40～60 mg/日未満（13.7%）の範囲が多かった。また、維持期全体を通して、60 mg/日以上の投与中止割合が 3.5%と最も低かった［ISE（5.3.5.3.2）Table 2.7.3.1.2.2］。

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 で検討する。

上記及び表 2.7.4.1.3.1 で示した結果に加えて、165-301 試験で 3 例（被験者番号：[redacted]-3210、[redacted]-3117 及び[redacted]-3157）が有害事象のために治験薬の投与中止に至った。また、そのうち 1 例（被験者番号：[redacted]-3157）が試験を中止したが［被験者自身の判断による試験中止、ISS（5.3.5.3.5）Listing 2.7.4.3）］、臨床データベースには記録されず、有害事象の発現率及び発現割合の要約統計量には含まれなかった。詳細は Errata Memo for JNDA（5.3.5.3.7）に示した。

国内 165-305 試験（パート１）

登録された 12 例中 11 例がパート 1 を完了し、1 例が 28 週時に被験者自身の判断により試験を中止した。試験中止の時点で、本被験者には維持投与レジメンの BMN 165 20 mg/日を投与中であったが、軽度及び中等度の有害事象が発現した。I/T/M 集団（285 例）と比較して 165-305 試験での試験中止割合が低かったのは、165-305 試験の被験者数が少なかったためと考えられる。残りの：10 mg/日が 1 例、20 mg/日が 4 例、40 mg/日が 6 例）。用量の分布は想定どおりであり、165-301 及び 165-302 試験の結果と同様であった。6 例が血中 Phe 濃度評価日で定義した規定の期間内に安定用量（同用量を 80%以上の投与遵守率で投与）で血中 Phe 濃度 600 µmol/L 以下を 26 日間以上にわたって維持できたため、維持期に到達したと判断された［165-305 試験中間 CSR（5.3.5.2.6）Table 14.1.9.2］。中間報告時点（2021 年 3 月 3 日）で、11 例が 165-305 試験のパート 2 を継続中であった。維持期の用量別の被験者分布は最終 CSR で報告する。

表 2.7.4.1.3.1 治験薬の早期投与中止及び試験の早期中止の主な理由

完了状況 [a]、n（%）	親試験（後続試験の全てのデータ含む）					I/T/M 集団 [b] (N=285)	MD 集団 [c] (N=341)
	PAL-001 (N=25)	PAL-002 (N=40)	PAL-004 (N=16)	165-205 (N=24)	165-301 (N=261)		
最終登録試験の治験薬投与を完了	25 (100.0)	23 (57.5)	11 (68.8)	17 (70.8)	161 (61.7)	178 (62.5)	212 (62.2)
最終登録試験の治験薬投与を早期中止	0	17 (42.5)	5 (31.3)	7 (29.2)	100 (38.3)	107 (37.5)	129 (37.8)
早期投与中止の理由 [d]							
有害事象	0	2 (11.8)	0	4 (57.1)	40 (40.0)	44 (41.1)	46 (35.7)
追跡不能	0	4 (23.5)	0	0	9 (9.0)	9 (8.4)	13 (10.1)
医師による判断	0	3 (17.6)	1 (20.0)	1 (14.3)	10 (10.0)	11 (10.3)	15 (11.6)
妊娠	0	0	0	0	2 (2.0)	2 (1.9)	2 (1.6)
治験実施計画書不遵守	0	0	0	0	3 (3.0)	3 (2.8)	3 (2.3)
被験者自身の判断	0	7 (41.2)	3 (60.0)	2 (28.6)	29 (29.0)	31 (29.0)	41 (31.8)
その他	0	1 (5.9)	1 (20.0)	0	7 (7.0)	7 (6.5)	9 (7.0)
最終登録試験を完了	25 (100.0)	23 (57.5)	11 (68.8)	19 (79.2)	171 (65.5)	190 (66.7)	224 (65.7)
最終登録試験を早期中止	0	17 (42.5)	5 (31.3)	5 (20.8)	90 (34.5)	95 (33.3)	117 (34.3)
早期試験中止の理由 [d]							
有害事象	0	2 (11.8)	0	1 (20.0)	25 (27.8)	26 (27.4)	28 (23.9)
死亡	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (0.9)
追跡不能	0	4 (23.5)	0	0	10 (11.1)	10 (10.5)	14 (12.0)
医師の判断	0	3 (17.6)	1 (20.0)	1 (20.0)	12 (13.3)	13 (13.7)	17 (14.5)
妊娠	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (0.9)
治験実施計画書不遵守	0	0	0	0	4 (4.4)	4 (4.2)	4 (3.4)
治験依頼者による試験の打ち切り	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (0.9)
被験者自身の判断	0	7 (41.2)	3 (60.0)	3 (60.0)	34 (37.8)	37 (38.9)	47 (40.2)
その他	0	1 (5.9)	1 (20.0)	0	2 (2.2)	2 (2.1)	4 (3.4)

I/T/M：導入／漸増／維持、MD：反復投与

安全性解析対象集団には、いずれかの試験で BMN 165 投与を 1 回以上受けた全ての被験者を含めた。
親試験は、被験者が最初に登録された試験とした。親試験から PAL-003 又は 165-302 試験に移行して BMN 165 投与を継続した被験者のデータには、登録された全試験のデータが含まれた。
3 例（被験者番号：[redacted]-3210、[redacted]-3117 及び[redacted]-3157）が有害事象のために治験薬投与を中止し、そのうち 1 例（被験者番号：[redacted]-3157）が試験中止に至ったが、これらの有害事象は電子症例報告書に記録されなかったため、要約表の集計には含まれなかった。詳細は Errata Memo for JNDA（5.3.5.3.7）に示した。
a：統合データに基づき、完了状況には最終登録試験での各被験者の状況が反映されている。
b：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 投与が開始された全ての被験者を含めた。
c：MD 集団には、第 2 相又は第 3 相試験で BMN 165 投与を 1 回以上受けた全ての被験者を含めた。第 1 相単回投与試験の PAL-001 試験にのみ登録された被験者は除外した。
d：割合は、親試験又は統合集団の総数を分母として算出した。
出典：ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.1.2

2.7.4.1.4　人口統計学的特性

安全性解析対象集団（親試験）、I/T/M 集団及び MD 集団での人口統計学的特性を表 2.7.4.1.4.1 に示す。

MD 集団（341 例）では、男性が 165 例（48.4%）、女性が 176 例（51.6%）であった。親試験に登録時の平均年齢（SD）は 28.9（8.7）歳、中央値は 27 歳（範囲：16～56 歳）であった。被験者の大部分は白人［332 例（97.4%）］で、ヒスパニック系及びラテン系はいなかった。16～18 歳未満が 14 例（4.1%）、18～65 歳未満は 327 例（95.9 例）であった。

I/T/M 集団（285 例）での年齢、性別、人種及び民族の分布は MD 集団と同様であった。I/T/M 集団では、男性が 142 例（49.8%）、女性が 143 例（50.2%）であった。親試験に登録時の平均年齢（SD）は 29.2（9.0）歳、中央値は 27 歳（範囲：16～56 歳）であった。I/T/M 集団の被験者の多く［273 例（95.8%）］は 18 歳～65 歳未満であり、16～18 歳未満は 12 例（4.2%）であった（表 2.7.4.1.4.1）。

MD 集団及び I/T/M 集団での人口統計学的特性の詳細は 2.7.3.4.1.1 に示した。

国内 165-305 試験（パート１）

BMN 165 投与開始前の 12 例の平均年齢は 29.42 歳（範囲：20～46 歳）であり、66.7%が男性であった。全例がアジア人（100.0%。全例日本人）であった。

165-305 試験の被験者と I/T/M 集団（285 例）の登録時の平均年齢には差がなかった。性別は、165-305 試験では男性が 66.7%に対して I/T/M 集団では 49.8%であったが、この差は 165-305 試験の被験者数が少なかったことによると考えられた。

表 2.7.4.1.4.1　人口統計学的特性［安全性解析対象集団（親試験）、I/T/M 集団、MD 集団］

	親試験（後続試験の全てのデータ含む）					I/T/M 集団 [a] (N=285)	MD 集団 [b] (N=341)
	PAL-001 (N=25)	PAL-002 (N=40)	PAL-004 (N=16)	165-205 (N=24)	165-301 (N=261)		
性別、n（%）							
男性	15 (60.0)	20 (50.0)	3 (18.8)	11 (45.8)	131 (50.2)	142 (49.8)	165 (48.4)
女性	10 (40.0)	20 (50.0)	13 (81.3)	13 (54.2)	130 (49.8)	143 (50.2)	176 (51.6)
ベースライン時の年齢（歳）[c]							
n	25	40	16	24	261	285	341
平均値（SD）	28.4 (7.4)	26.1 (6.4)	32.2 (8.3)	29.3 (11.4)	29.1 (8.7)	29.2 (9.0)	28.9 (8.7)
中央値	30.0	25.0	32.0	24.5	28.0	27.0	27.0
最小値、最大値	18, 43	16, 43	18, 50	16, 56	16, 55	16, 56	16, 56
年齢、n（%）							
16～18 歳未満	0	2 (5.0)	0	1 (4.2)	11 (4.2)	12 (4.2)	14 (4.1)
18～65 歳未満	25 (100.0)	38 (95.0)	16 (100.0)	23 (95.8)	250 (95.8)	273 (95.8)	327 (95.9)
人種、n（%）							
アメリカ又はアラスカ先住民	0	1 (2.5)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.6)
アジア人	1 (4.0)	1 (2.5)	0	0	0	0	1 (0.3)
黒人／アフリカ系アメリカ人	0	0	0	0	3 (1.1)	3 (1.1)	3 (0.9)
白人	24 (96.0)	38 (95.0)	16 (100.0)	24 (100.0)	254 (97.3)	278 (97.5)	332 (97.4)
その他	0	0	0	0	2 (0.8)	2 (0.7)	2 (0.6)
不明	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)
民族、n（%）							
ヒスパニック又はラテン系	0	1 (2.5)	0	0	7 (2.7)	7 (2.5)	8 (2.3)
ヒスパニック又はラテン系以外	25 (100.0)	39 (97.5)	16 (100.0)	24 (100.0)	253 (96.9)	277 (97.2)	332 (97.4)
不明	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)

I/T/M：導入／漸増／維持、MD：反復投与、SD：標準偏差
安全性解析対象集団には、いずれかの試験で BMN 165 投与を 1 回以上受けた全ての登録被験者を含めた。
親試験は、被験者が最初に登録された試験とした。親試験から PAL-003 又は 165-302 試験に移行して BMN 165 投与を継続した被験者のデータには、登録された全試験のデータが含まれた。

a：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 投与が開始された全ての被験者を含めた。
b：MD 集団には、第 2 相又は第 3 相試験で BMN 165 投与を 1 回以上受けた全ての被験者を含めた。第 1 相単回投与試験の PAL-001 試験にのみ登録された被験者は除外した。
c：親試験に登録時点の年齢。
出典：ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.1.3

2.7.4.1.5　ベースライン特性及び疾患特性

I/T/M 集団でのベースラインの BMI カテゴリ別の被験者数は、25 kg/m^2 未満が 103 例（36.1%）、25 kg/m^2～30 kg/m^2 未満が 77 例（27.0%）及び 30 kg/m^2 以上が 101 例（35.4%）であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.2.12］。

I/T/M 集団でのベースライン（BMN 165 投与開始前）の血中 Phe 濃度の平均値（SD）は 1227.3（379.3） µmol/L であり、PKU 成人患者では一般的に血中 Phe 濃度が非常に高値（1200 µmol/L 以上）であることを反映していた（Koch 2002）。I/T/M 集団のうち 227 例（79.6%）では、ベースラインの血中 Phe 濃度が 900 µmol/L 超であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.2.12）］。この血中 Phe 濃度はガイドラインが推奨する目標値（Vockley 2014）を大幅に上回っており、従来の管理方法では血中 Phe 濃度がコントロールできないことを示唆している（2.7.3.4.1.1）。

国内 165-305 試験（パート１）

ベースライン（BMN 165 投与開始前）の BMI の平均値は 23.48 kg/m^2 であった。1 例では、ベースラインの BMI が 38 kg/m^2 であった。

ベースラインの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）不注意下位尺度スコアは 0 から 12 の範囲であった。11 例中 3 例はベースラインの ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアが 9 超であり、重大な注意欠陥多動性障害（ADHD）の不注意症状を有することが示された。

ベースラインの血中 Phe 濃度の平均値は 1032.3 µmol/L（安全性解析対象集団）であり、I/T/M 集団（285 例）での血中 Phe 濃度（1227.3 µmol/L）と同様に高値であった。

2.7.4.1.6　病歴

親試験への登録時に各被験者から病歴に関する詳細を入手した。また、スクリーニング時の身体的検査で判明した臨床的に重要な異常所見（治験責任医師による評価）を病歴として記録した。病歴として記録した疾病等は、スクリーニング時に認められた状態からその性質、頻度又は重症度に変化がみられない限り有害事象として報告しなかった。

I/T/M 集団での病歴に関する所見は MD 集団と同様であった。

I/T/M 集団での病歴を MedDRA Version 24.0（日本語翻訳には MedDRA/J Version 24.0 を使用）の器官別大分類（SOC）及び PT を用いてコード化し、表 2.7.4.1.6.1 に示す。多く報告された病歴（被験者割合が 50%超）の SOC は、「先天性、家族性および遺伝性障害」（100%）、「免疫系障害」（55.1%）及び「筋骨格系および結合組織障害」（51.2%）であった。多く報告された病歴（被験者割合が 20%超）の PT は、フェニルケトン尿症（100%）、季節性アレルギー（38.2%）、評価不能の事象（31.6%）、不安（24.9%）、関節痛（23.2%）及び頭痛（22.5%）であった。上記

の「評価不能の事象」は、1 事象を除き、いずれも過去治療薬のサプロプテリン塩酸塩に対する反応であったため、対応する PT がなく「評価不能の事象」とコーディングされた。

I/T/M 集団の 126 例（44.2%）は「精神障害」に分類される病歴を 1 つ以上有していた。このうち多く報告された病歴の PT は、不安（24.9%）、うつ病（19.6%）、注意欠如・多動性障害（9.1%）、不眠症（6.3%）及びパニック発作（3.5%）であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.1.5］。ベースライン時に「精神障害」の病歴の有病率が高かったことは、I/T/M 集団でのベースラインの血中 Phe 濃度が高かったことと一致していた。米国の一般集団での不安、うつ病及び ADHD の有病率は、それぞれ 3%、7%及び 4%である［国立精神衛生研究所（NIMH Generalized Anxiety Disorder 2018 年）、NIMH ADHD 2018、疾患管理予防センター（Current Depression Among Adults 2010 年）］。PKU 成人患者を対象とした神経精神合併症及び実行機能障害のメタアナリシスでは、メタアナリシス集団での選択した以下の症状の発症率は、不注意が 49%、運動亢進が 20%、不安が 22%及びうつ病が 18%であった（Bilder 2016）。

国内 165-305 試験（パート１）

165-305 試験の 12 例全例（100%）が「先天性、家族性および遺伝性障害」に分類される病歴（PKU 等）を 1 つ以上有し、被験者の 50%が「免疫系障害」に分類される病歴［主に季節性アレルギー（50%）］を有していた。被験者の 16.7%（2 例）は「精神障害」に分類される自閉症スペクトラム障害及び統合失調症（各 8.3%）を有していた。これらの病歴は、I/T/M 集団（285 例）での結果と同様であった。

表 2.7.4.1.6.1　SOC 別（被験者割合 20%超）及び PT 別（被験者割合 10%超）の主な病歴（I/T/M 集団）（1/2）

SOC PT	I/T/M 集団 (N = 285)
病歴を 1 つ以上有する被験者、n（%）	285 (100.0)
先天性、家族性および遺伝性障害	**285 (100.0)**
フェニルケトン尿症	285 (100.0)
免疫系障害	**157 (55.1)**
季節性アレルギー	109 (38.2)
薬物過敏症	43 (15.1)
筋骨格系および結合組織障害	**145 (50.9)**
関節痛	66 (23.2)
背部痛	40 (14.0)
外科および内科処置	**139 (48.8)**
智歯抜歯	31 (10.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	**136 (47.7)**
評価不能の事象 [a]	90 (31.6)
神経系障害	**126 (44.2)**
頭痛	64 (22.5)
片頭痛	30 (10.5)

表 2.7.4.1.6.1　SOC 別（被験者割合 20%超）及び PT 別（被験者割合 10%超）の主な病歴（I/T/M 集団）（2/2）

SOC PT	I/T/M 集団 (N = 285)
精神障害	**126 (44.2)**
不安	71 (24.9)
うつ病	56 (19.6)
胃腸障害	**113 (39.6)**
胃食道逆流性疾患	43 (15.1)
眼障害	**56 (19.6)**
近視	33 (11.6)

I/T/M：導入／漸増／維持、PT：基本語、SOC：器官別大分類
MedDRA Version 24.0（日本語翻訳には MedDRA/J Version 24.0）を用いてコード化した。
同一被験者が複数の SOC 及び PT に集計される場合もある。
a：「評価不能の事象」は、1 事象を除き、いずれも過去治療薬のサプロプテリン塩酸塩に対する反応であったため、対応する PT がなく「評価不能の事象」とコーディングされた。
出典：ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.1.5

2.7.4.1.7　併用薬

I/T/M 集団で試験期間中に使用頻度の高かった併用薬（20%超の被験者が使用）を表 2.7.4.1.7.1 に示す。試験期間中（スクリーニング前 30 日以内まで）に使用された薬剤を臨床データベースに併用薬として記録した。

プロピオン酸誘導体は、解剖治療化学（ATC）分類の第 4 レベルの医薬品で最も多く使用された併用薬であった。一般名別では、治験実施計画書にサプリメントとしての使用を規定しているチロシンの使用が最も多かった。その他には、BMN 165 の前投与薬や軽度過敏症 AE の治療薬として使用された薬剤が多かった。160 例（56.1%）が糖質コルチコイドを併用し、そのうち 115 例（40.4%）がプレドニゾンを使用していた。試験期間中に I/T/M 集団で使用された全ての併用薬を ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.1.10 に示した。

I/T/M 集団では、26 例（9.1%）がサプロプテリン塩酸塩（Kuvan）を使用し［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.1.10)］、そのうち 23 例は BMN 165 初回投与前にサプロプテリン塩酸塩の投与歴があった。残りの以下の 3 例は、BMN 165 初回投与後にサプロプテリン塩酸塩を使用した。

- 被験者番号[redacted]-1403（PAL-003 試験）：20[redacted] 年 6 月 4 日に BMN 165 の最終投与を受けた後、妊娠希望のため 7 月 7 日に試験を中止した（被験者自身の判断による中止）。本被験者は BMN 165 最終投与前日の 6 月 3 日にサプロプテリン塩酸塩を使用した。
- 被験者番号[redacted]-3273（165-302 試験）：効果欠如のため BMN 165 投与を中止した。BMN 165 の最終投与日から 2 か月後にサプロプテリン塩酸塩を使用した。
- 被験者番号[redacted]-1519（165-302 試験、男性）：妊娠計画のため、20[redacted] 年 5 月 26 日～9 月 7 日まで BMN 165 投与中断を希望した。治験責任医師はサプロプテリン塩酸塩を 20[redacted] 年 6 月 14 日～6 月 25 日まで服用するよう指示した。

国内 165-305 試験（パート１）

165-305 試験では、12 例全例が BMN 165 投与期間に複数の併用薬を使用していた。前投与薬を含めた使用頻度の高い併用薬（一般名）は、リドカイン／プロピトカイン（EMLA）［4 例（33.3%）］、アセトアミノフェン［12 例（100.0%）］、ファモチジン［12 例（100.0%）］、フェキソフェナジン塩酸塩及びロラタジン［各 5 例（41.7%）］並びにロキソプロフェンナトリウム［6 例（50.0%）］であった。

9 例（75%）にサプロプテリン塩酸塩の投与歴があったが、反応が得られた（血中 Phe 濃度が 30%以上低下）被験者はいなかった。165-305 試験での併用薬に関するデータは、I/T/M 集団（285 例）でのデータと同様であった。

表 2.7.4.1.7.1 ATC 分類（第 4 レベル）及び一般名別の併用薬（20%超の被験者が使用）（I/T/M 集団）（1/2）

ATC 分類の第 4 レベル 一般名	I/T/M 集団 (N = 285)
1 つ以上の併用薬を使用した被験者数、n（%）	285 (100.0)
プロピオン酸誘導体	264 (92.6)
イブプロフェン	233 (81.8)
ナプロキセン	109 (38.2)
ナプロキセンナトリウム	108 (37.9)
アミノ酸と誘導体	263 (92.3)
チロシン	263 (92.3)
H2 受容体拮抗薬	219 (76.8)
ラニチジン塩酸塩	148 (51.9)
ラニチジン	87 (30.5)
全身用抗ヒスタミン薬	204 (71.6)
フェキソフェナジン塩酸塩	117 (41.1)
ロラタジン	109 (38.2)
アニリド	198 (69.5)
アセトアミノフェン	135 (47.4)
Medinite	80 (28.1)
Vicks Formula 44M /01056501/	69 (24.2)
アミノアルキルエーテル	189 (66.3)
ジフェンヒドラミン塩酸塩	183 (64.2)
アミノ酸／炭水化物／ミネラル／ビタミン配合剤	168 (58.9)
アミノ酸／炭水化物／ミネラル／ビタミン配合剤（不特定）	150 (52.6)
アミノ酸／炭水化物／ミネラル／ビタミン	117 (41.1)
グルココルチコイド	160 (56.1)
プレドニゾン	115 (40.4)

表 2.7.4.1.7.1　ATC 分類（第 4 レベル）及び一般名別の併用薬（20%超の被験者が使用）（I/T/M 集団）（2/2）

ATC 分類の第 4 レベル 一般名	I/T/M 集団 (N = 285)
ピペラジン誘導体	159 (55.8)
セチリジン塩酸塩	137 (48.1)
交感神経刺激薬	95 (33.3)
アヘンアルカロイドと誘導体	93 (32.6)
去痰薬	91 (31.9)
グアイフェネシン	89 (31.2)
天然アヘンアルカロイド	86 (30.2)
ペニシリン、広域型	86 (30.2)
アモキシシリン	86 (30.2)
マクロライド	78 (27.4)
アジスロマイシン	74 (26.0)
アミノ酸、ポリペプチドとの配合を含む	70 (24.6)
Phenylade（アラニン、アルギニン、アスパラギン水和物、シスチン、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、レボカルニチン、レボグルタミド、リシン酢酸塩、メチオニン、プロリン、セリン、タウリン、トレオニン、トリプトファン、L-チロシン、バリン）	57 (20.0)
副腎皮質ステロイド、弱（グループ I）	70 (24.6)
ヒドロコルチゾン	68 (23.9)
サリチル酸と誘導体	69 (24.2)
マルチビタミン、単剤	64 (22.5)
ビタミン類（不特定）	58 (20.4)
プロゲストゲンとエストロゲン、抱合型	61 (21.4)
プロトンポンプ阻害薬	60 (21.1)
ビタミン D と類似体	59 (20.7)
副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）	58 (20.4)
テトラコサクチド	58 (20.4)
アヘン誘導体と去痰薬	57 (20.0)

ATC：解剖治療化学、I/T/M：導入／漸増／維持、WHO：世界保健機関
薬剤はいずれも WHO 医薬品辞書（2013 年 9 月）を用いてコード化した。
同一被験者が複数の ATC 分類及び一般名の薬剤に集計された。
併用薬にはスクリーニング時を含む全試験期間及びスクリーニング前 30 日以内に投与された薬剤が含まれた。
出典：ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.1.10

2.7.4.2　有害事象

本項では、BMN 165 臨床開発プログラムの一環として実施された試験で記録された有害事象の包括的な解析結果を示す。有害事象の解析結果を 2.7.4.2.1、死亡及び重篤な有害事象を 2.7.4.2.2、投与中断、減量及び投与中止に至った有害事象を 2.7.4.2.2、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 2.7.4.2.3 で検討した。

BMN 165 の安全性は、試験期間中に治療下で発現した全ての有害事象の発現割合、曝露量で調整した発現率、重症度及び治験薬との因果関係に基づき評価した。

各試験で認められた有害事象は、いずれも MedDRA Version 24.0 を用いて SOC 又は PT にコード化した。

2.7.4.2.1　有害事象の解析

全般的に I/T/M 集団（165-305 試験のデータを含むか否かは本文中に示した）の結果を示しており、MD 集団での検討は一部に限られる。MD 集団を用いた解析結果からは包括的な評価が得られるが、I/T/M 集団では添付文書（案）及び海外で既承認の BMN 165 添付文書に記載されている投与方法と同様の導入／漸増／維持投与レジメンを用いたため、I/T/M 集団で得られたデータは臨床的に最も重要である。導入／漸増／維持投与レジメンに従って 20、40 又は 60 mg/日の維持用量で投与した結果、ほとんどの被験者で血中 Phe 濃度のベースラインからの十分な低下が得られ、安全性プロファイルの忍容性も良好であり、添付文書（案）に記載する投与方法の根拠となった。BMN 165 の安全性プロファイルを更に確立するために、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解析では I/T/M 集団に注目した（2.7.4.2.3）。

添付文書（案）を支持するために、一部の解析では 165-305 試験の有害事象データを I/T/M 集団のデータに統合し、165-305 試験の結果を含む場合と含まない場合の結果を比較した。

2.7.4.2.1.1　有害事象の全体的な要約

安全性解析対象集団、I/T/M 集団及び MD 集団での有害事象の全体的な要約を表 2.7.4.2.1.1.1 に示す。I/T/M 集団での発現時期別（治療早期及び治療後期）、投与期別（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（20 mg/日未満、20～40 mg/日未満、40～60 mg/日未満及び 60 mg/日以上）の有害事象の解析結果をそれぞれ表 2.7.4.2.1.1.3、表 2.7.4.2.1.1.4 及び表 2.7.4.2.1.1.5 に示した。

MD 集団（341 例）及び I/T/M 集団（285 例）の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それぞれ 1 件以上認められた（表 2.7.4.2.1.1.1）。MD 集団では、計 128 例（37.5%）に投与中断に至った有害事象、132 例（38.7%）に減量に至った有害事象、46 例（13.5%）に投与中止に至った有害事象及び 28 例（8.2%）に試験中止に至った有害事象が認められた。また、165-301 試験では 3 例に投与中止に至った有害事象、1 例に試験中止に至った有害事象が認められたが［2.7.4.1.3 及び Errata Memo for JNDA（5.3.5.3.7）］、これらの事象は臨床的データベースにこのとおりに記録されていないため、発現割合及び発現率の解析には含めなかった。有害事象の重症度はほとんどがグレード 1 又は 2 であり、グレード 3 以上（重度）の有害事象は 83 例（24.3%）に認められた。

MD 集団（341 例）では、78 例（22.9%）に 115 件の重篤な有害事象（治験責任医師の評価）が認められ、発現率は 0.11 件/人年であった（表 2.7.4.2.1.1.1）。42 例（12.3%）に 52 件の治験責

任医師により治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象が認められ（0.05 件/人年）、18 例（5.3%）に投与中止に至った重篤な有害事象が認められた（表 2.7.4.2.1.1.1）。また、治験責任医師が非重篤と判断した有害事象のうち、11 件はその医学的重要性から治験依頼者によって重篤な有害事象にアップグレードされた。アップグレードによる重篤性の変更は発現割合及び発現率の要約には反映されていないが（表 2.7.4.2.2.2.3）、各事象は ISN（5.3.5.3.4）に記述した。165-301 試験で、事故による感電死が 1 例（被験者番号：[redacted]-3181）認められ、治験責任医師によって治験薬と関連なしと判断された［ISS（5.3.5.3.5）Listing 2.7.4.3］。本被験者は消防士であり、誤って電線に消防ホースで水を噴射して感電した。

I/T/M 集団（285 例）では、119 例（41.8%）に減量に至った有害事象、102 例（35.8%）に投与中断に至った有害事象、42 例（14.7%）に投与中止に至った有害事象及び 26 例（9.1%）に試験中止に至った有害事象が認められた。投与を中止した被験者から追跡調査でその後のデータを収集することに同意が得られた場合、被験者は試験継続を選択することができた。重篤な有害事象（治験責任医師の評価）は 65 例（22.8%）に 93 件認められ（0.12 件/人年）、そのうち 35 例（12.3%）に認められた 42 件（0.05 件/人年）が治験責任医師によって治験薬と関連ありと判断された。グレード 3（重度）以上の有害事象は 71 例（24.9%）に認められた（表 2.7.4.2.1.1.1）。

有害事象の各カテゴリでの発現割合及び発現率は、MD 集団と I/T/M 集団でおおむね同程度であった。

重篤な有害事象（治験責任医師の評価及び治験依頼者によってアップグレードされた事象のいずれも）は 2.7.4.2.2.2 で詳細に検討した。治験依頼者が特に注目すべき有害事象又は臨床的に重要な有害事象と定義した有害事象は 2.7.4.2.3 で検討した。

国内 165-305 試験（パート 1）

パート 1 の 52 週時までに 12 例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それぞれ 1 件以上認められた（表 2.7.4.2.1.1.1）。3 例（25.0%）に減量に至った有害事象、5 例（41.7%）に投与中断に至った有害事象が認められた。有害事象のために試験中止に至った被験者はいなかった。グレード 3 以上の有害事象も認められなかった。

12 例中 1 例（8.3%）では 10 mg/日未満（導入期／漸増期）の BMN 165 投与中に重篤（治験責任医師の評価）なグレード 2 の上咽頭炎が認められ、治験責任医師によって治験薬と関連なしと判断された。

特に注目すべき有害事象の結果は 2.7.4.2.3 で詳細に検討した。

表 2.7.4.2.1.1.1 親試験別の有害事象発現割合及び発現率（安全性解析対象集団、367 例）（1/2）

被験者数（%） 件数［発現率（件/人年）］[d]	親試験（後続試験のデータを全て含む）					165-305 (N=12)	I/T/M 集団 [a] (N=285)	MD 集団 [b] (N=341)
	PAL-001 (N=25)	PAL-002 (N=40)	PAL-004 (N=16)	165-205 (N=24)	165-301 (N=261)			
総曝露量（人年）[c]	0.1	180.2	87.3	96.4	697.2	13.7	793.7	1061.2
有害事象								
全ての有害事象	20 (80.0%) 100 (1461.00)	40 (100.0%) 3212 (17.82)	16 (100.0%) 2192 (25.12)	24 (100.0%) 1816 (18.83)	261 (100.0%) 16448 (23.59)	12 (100.0%) -[d]	285 (100.0%) 18264 (23.01)	341 (100.0%) 23668 (22.30)
治験薬と関連のある有害事象（治験責任医師の評価）	16 (64.0%) 48 (701.28)	40 (100.0%) 1328 (7.37)	16 (100.0%) 787 (9.02)	24 (100.0%) 1145 (11.87)	261 (100.0%) 9747 (13.98)	12 (100.0%) -[d]	285 (100.0%) 10892 (13.72)	341 (100.0%) 13007 (12.26)
減量に至った有害事象	0 0	9 (22.5%) 30 (0.17)	4 (25.0%) 18 (0.21)	9 (37.5%) 21 (0.22)	110 (42.1%) 283 (0.41)	3 (25.0%) -[d]	119 (41.8%) 304 (0.38)	132 (38.7%) 352 (0.33)
治験薬の投与中断に至った有害事象	0 0	16 (40.0%) 105 (0.58)	10 (62.5%) 69 (0.79)	16 (66.7%) 66 (0.68)	86 (33.0%) 259 (0.37)	5 (41.7%) -[d]	102 (35.8%) 325 (0.41)	128 (37.5%) 499 (0.47)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	3 (7.5%)	1 (6.3%)	4 (16.7%)	38 (14.6%)	0	42 (14.7%)	46 (13.5%)
試験中止に至った有害事象	0	2 (5.0%)	0	1 (4.2%)	25 (9.6%)	0	26 (9.1%)	28 (8.2%)
神経精神障害関連事象	2 (8.0%) 3 (43.83)	21 (52.5%) 69 (0.38)	13 (81.3%) 50 (0.57)	10 (41.7%) 57 (0.59)	126 (48.3%) 443 (0.64)	-[d]	136 (47.7%) 500 (0.63)	170 (49.9%) 619 (0.58)
重篤な有害事象								
全ての重篤な有害事象	2 (8.0%) 2 (29.22)	11 (27.5%) 20 (0.11)	2 (12.5%) 2 (0.02)	6 (25.0%) 9 (0.09)	59 (22.6%) 84 (0.12)	1 (8.3%) -[d]	65 (22.8%) 93 (0.12)	78 (22.9%) 115 (0.11)
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）	2 (8.0%) 2 (29.22)	5 (12.5%) 8 (0.04)	2 (12.5%) 2 (0.02)	3 (12.5%) 3 (0.03)	32 (12.3%) 39 (0.06)	0	35 (12.3%) 42 (0.05)	42 (12.3%) 52 (0.05)
治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象	0	1 (2.5%)	1 (6.3%)	1 (4.2%)	15 (5.7%)	0	16 (5.6%)	18 (5.3%)
試験中止に至った重篤な有害事象	0	1 (2.5%)	0	1 (4.2%)	10 (3.8%)	0	11 (3.9%)	12 (3.5%)

表 2.7.4.2.1.1.1 親試験別の有害事象発現割合及び発現率（安全性解析対象集団、367 例）（2/2）

被験者数（%） 件数［発現率（件/人年）］[d]	親試験（後続試験のデータを全て含む）					165-305 (N=12)	I/T/M 集団 [a] (N=285)	MD 集団 [b] (N=341)
	PAL-001 (N=25)	PAL-002 (N=40)	PAL-004 (N=16)	165-205 (N=24)	165-301 (N=261)			
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	1 (4.0%) 2 (29.22)	7 (17.5%) 14 (0.08)	5 (31.3%) 8 (0.09)	3 (12.5%) 9 (0.09)	68 (26.1%) 102 (0.15)	0	71 (24.9%) 111 (0.14)	83 (24.3%) 133 (0.13)
死亡	0	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
特に注目すべき有害事象								
過敏症有害事象	9 (36.0%) 20 (292.20)	37 (92.5%) 626 (3.47)	16 (100.0%) 365 (4.18)	22 (91.7%) 599 (6.21)	249 (95.4%) 3760 (5.39)	12 (100.0%) -[d]	271 (95.1%) 4359 (5.49)	324 (95.0%) 5350 (5.04)
急性全身性過敏症反応	1 (4.0%) 1 (14.61)	1 (2.5%) 1 (0.01)	1 (6.3%) 1 (0.01)	1 (4.2%) 4 (0.04)	15 (5.7%) 21 (0.03)	0	16 (5.6%) 25 (0.03)	18 (5.3%) 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）	0 0	0 0	1 (6.3%) 1 (0.01)	1 (4.2%) 2 (0.02)	3 (1.1%) 3 (<0.01)	0	4 (1.4%) 5 (0.01)	5 (1.5%) 6 (0.01)
血清病様反応（改変）	0 0	0 0	0 0	0 0	7 (2.7%) 7 (0.01)	-[d]	7 (2.5%) 7 (0.01)	7 (2.1%) 7 (0.01)
注射部位反応	10 (40.0%) 16 (233.76)	37 (92.5%) 725 (4.02)	16 (100.0%) 304 (3.48)	23 (95.8%) 381 (3.95)	243 (93.1%) 4754 (6.82)	-[d]	266 (93.3%) 5135 (6.47)	319 (93.5%) 6164 (5.81)
14 日以上持続する注射部位皮膚反応	3 (12.0%) 5 (73.05)	18 (45.0%) 51 (0.28)	9 (56.3%) 25 (0.29)	13 (54.2%) 31 (0.32)	133 (51.0%) 428 (0.61)	-[e]	146 (51.2%) 459 (0.58)	173 (50.7%) 535 (0.50)
14 日以上持続する全身性皮膚反応	1 (4.0%) 1 (14.61)	21 (52.5%) 85 (0.47)	8 (50.0%) 19 (0.22)	13 (54.2%) 32 (0.33)	124 (47.5%) 261 (0.37)	3 (25.0%)[e] -[d]	137 (48.1%) 293 (0.37)	166 (48.7%) 397 (0.37)
関節痛関連事象（治験依頼者の定義）	5 (20.0%) 9 (131.49)	32 (80.0%) 274 (1.52)	14 (87.5%) 168 (1.93)	23 (95.8%) 179 (1.86)	222 (85.1%) 1771 (2.54)	9 (75.0%)[f] -[d]	245 (86.0%) 1950 (2.46)	291 (85.3%) 2392 (2.25)
血管浮腫関連事象	0 0	6 (15.0%) 6 (0.03)	2 (12.5%) 2 (0.02)	4 (16.7%) 10 (0.10)	17 (6.5%) 27 (0.04)	-[d]	21 (7.4%) 37 (0.05)	29 (8.5%) 45 (0.04)

CTCAE：有害事象共通用語規準、eCRF：電子症例報告書、I/T/M：導入／漸増／維持、MD：反復投与、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、PT：基本語

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。
親試験は、被験者が最初に登録された試験とした。PAL-003 又は 165-302 試験で BMN 165 投与を受けた被験者のデータには、登録された全ての試験データが含まれた。
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 JNDA（5.3.5.3.7）に示した。
a：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 投与が開始された全ての被験者を含めた。
b：MD 集団には、第 2 相又は第 3 相試験で BMN 165 投与を 1 回以上受けた全ての被験者を含めた。第 1 相単回投与試験の PAL-001 試験にのみ登録された被験者は除外した。
c：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。
d：165-305 試験では算出しなかった。
e：165-305 試験では、3 例に 14 日以上持続する皮膚反応［165-305 試験中間 CSR（5.3.5.2.6）SAP、Appendix 16.1.9］が認められた。
f：165-305 試験で治験責任医師によって判定された［165-305 試験中間 CSR（5.3.5.2.6）SAP、Appendix 16.1.9］。
出典：ISS（5.3.5.3.5） Table 2.7.4.3.1、Table 2.7.3.2.2.3.1、165-305 試験 CSR（5.3.5.2.6）Table 14.3.1.1.1、Table 14.3.1.2.2

I/T/M 集団での発現時期別［治療早期（BMN 165 投与後 6 か月以内）又は治療後期（BMN 165 投与後 6 か月超）］の発現割合及び発現率の要約を表 2.7.4.2.1.1.3 に示す。有害事象の発現割合での比較は、各群の総曝露量が同程度の場合に限り、意義が認められる。そのため、治療早期（126.9 人年）と治療後期（666.6 人年）の総曝露量に差があることから、治療早期と治療後期の比較では曝露量で調整した発現率に注目した。

曝露量で調整した発現率では、BMN 165 投与期間の長期化に伴い発現率の低下及び安定化がみられる（表 2.7.4.2.1.1.3）。全ての有害事象の発現率は、治療早期（59.09 件/人年）の方が治療後期（16.15 件/人年）よりも 3 倍超高かった。また、治療後期の有害事象発現率は時間経過とともに低下する傾向がみられ、6 か月超 1 年以内で 24.71 件/人年、1 年超 2 年以内で 19.25 件/人年、2 年超 3 年以内で 13.36 件/人年及び 3 年超で 10.95 件/人年であった（表 2.7.4.2.1.1.3）。

投与中断又は減量に至った有害事象、重篤な有害事象並びにグレード 3 以上の有害事象など、ほとんどのカテゴリで発現率は治療早期よりも治療後期で低かった。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、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責任医師によって関連ありと判断された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、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、治療早期では 0.43 件/人年、治療後期では 0.09 件/人年であった（表 2.7.4.2.1.1.3）。BMN 165 に対する早期抗体反応が漸増期にピークに達するために全般的に有害事象が発現しやすいことが、治療早期に有害事象発現率が高いことと関連していると考えられる。

I/T/M 集団のうち、いずれかの試験で早期に試験又は治験薬投与を中止した被験者を除く 178 例を対象に発現時期別の有害事象発現率を解析した［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.3.3.1］。本解析の目的は、発現時期別の有害事象の発現割合又は発現率を比較する際に、早期に試験又は治験薬投与を中止した被験者によって生じる潜在的なバイアスの影響に対処することであった。早期に試験を中止した被験者の薬剤耐性は試験を継続した被験者よりも低いと考えられるため、早期に離脱した被験者が多数の場合、時間経過とともに被験者集団の薬剤耐性は向上し、有害衣装の発現割合及び発現率は治療早期よりも治療後期で低値となる可能性がある。このバイアスを排除し、表 2.7.4.2.1.1.3 に示す I/T/M 集団全体での結果を支持するために、早期に試験を中止した被験者を除外した解析を行った。ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.3.3.1 には早期試験中止例を解析から除外した結果を示した。

全体として、I/T/M 集団の早期試験中止例を除外した解析では I/T/M 集団全体の結果と同様の傾向が認められ、有害事象の発現率は治療後期と比較して治療早期で高かった。いずれの解析でも、全ての有害事象の発現率は治療後期と比較して治療早期で 3 倍以上高かった［早期中止被験者を除外した I/T/M 集団：治療早期が 54.41 件/人年、治療後期が 15.53 件/人年（ISS［5.3.5.3.5］Table 2.7.4.3.3.1）、I/T/M 集団全体：治療早期が 59.09 件/人年、治療後期が 16.15 件/人年（表 2.7.4.2.1.1.3）］。この結果から、治療後期と比較して治療早期での発現率が高かったのは、BMN 165 に対して忍容性不良を示す被験者が安全性の問題により早期に試験中止したため

ではなく、BMN 165 に対する忍容性が時間経過に伴って向上したことに起因していることが示唆された。

関連性の強い幾つかの PT をグループ化することで、個々の PT よりも発現割合が顕著に高くなることがある。I/T/M 集団での腹痛、関節痛及び注射部位反応の個々の PT 別又は関連性の強い用語でグループ化した発現割合を表 2.7.4.2.1.1.2 に示す。腹痛、関節痛及び注射部位反応にグループ化した用語は表脚注に示した。

表 2.7.4.2.1.1.2 個々の PT 別及びグループ化した用語別の腹痛、関節痛及び注射部位反応の発現割合（I/T/M 集団）

PT	PT の発現割合（%）	グループ化した用語での発現割合（%）[a]
腹痛	43 (15.1)	95 (33.3)
関節痛	227 (79.6)	245 (86.0)
注射部位反応	187 (65.6%)	263 (92.3%)

I/T/M：導入／漸増／維持、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、PT：基本語
グループ化した腹痛には、PT の腹痛、上腹部痛及び腹部不快感を含めた。
グループ化した関節痛には、PT の関節痛、背部痛、筋骨格痛、四肢痛及び頚部痛を含めた。
グループ化した注射部位反応には、PT の注射部位内出血、注射部位紅斑、注射部位疼痛、注射部位そう痒症、注射部位発疹、注射部位反応、注射部位腫脹及び注射部位蕁麻疹を含めた。
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た。同一被験者に同じ PT の有害事象が複数回発現した場合、その PT で 1 回のみカウントした。
a：グループ化した用語は ISS（5.3.5.3.5）SAP で定義した。
出典：ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.4.1.1.6、Table 2.7.4.4.1.1.2

国内 165-305 試験（パート 1）

165-305 試験では、治療早期及び治療後期別の有害事象の解析は実施しなかった。

表 2.7.4.2.1.1.3 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 2.7.4.2.1.1.3 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)
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)
NIAID/FAAN 基準に基づくアナフィラキシー	20 (7.0%) 28 (0.22)	8 (3.5%) 13 (0.12)	7 (3.4%) 9 (0.05)	3 (1.6%) 4 (0.02)	3 (1.8%) 3 (0.02)	18 (7.8%) 29 (0.04)	36 (12.6%) 57 (0.07)
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)
血清病様反応（改変）	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	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)
NIAID/FAAN 基準に基づく重度のアナフィラキシー	4 (1.4%) 4 (0.03)	0 0	1 (0.5%) 2 (0.01)	0 0	0 0	1 (0.4%) 2 (<0.01)	5 (1.8%) 6 (0.01)

CTCAE：有害事象共通用語規準、eCRF：電子症例報告書、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 投与が開始された全ての被験者を含めた。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 JNDA（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

I/T/M 集団（165-305 試験データを含む）での投与期（導入期／漸増期及び維持期）別の有害事象の発現割合及び発現率を表 2.7.4.2.1.1.4 に示す。有害事象の発現割合での比較は、各群の総曝露量が同程度の場合に限り、意義が認められる。そのため、導入期／漸増期（302.2 人年）と維持期（491.3 人年）の総曝露量に差があることから、投与期別の比較では曝露量で調整した発現率に注目した。

全体並びに投与中断及び減量に至った有害事象、重篤な有害事象、グレード 3 以上の有害事象などの様々な有害事象カテゴリで、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 2 倍高かった。投与中断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、維持期ではそれぞれ 0.14 及び 0.23 件/人年であった。重篤な有害事象及び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発現率は、導入期／漸増期ではそれぞれ 0.17 及び 0.14 件/人年であり、維持期ではそれぞれ 0.08 及び 0.02 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、維持期では 0.08 件/人年であった（表 2.7.4.2.1.1.4）。

過敏症 AE、急性全身性過敏症反応、特に注目すべき有害事象及び重要な有害事象でも、上記と同様の傾向がみられた。BMN 165 に対する早期抗体反応が導入期／漸増期にピークに達するために全般的に有害事象が発現しやすいことが、ほとんどの有害事象のカテゴリで有害事象発現率が導入期／漸増期に高いことと関連していると考えられる。

国内 165-305 試験（パート 1 を含む統合解析結果）

I/T/M 集団 + 165-305 試験（297 例）の結果は I/T/M 集団（285 例）の結果と同様であり、全ての有害事象、その他の有害事象カテゴリ、特に注目すべき有害事象及び重要な有害事象の発現率は維持期と比較して導入期／漸増期で高い傾向であった（表 2.7.4.2.1.1.4）。

表 2.7.4.2.1.1.4 投与期別（導入期、漸増期、維持期）の有害事象の要約（I/T/M 集団、I/T/M 集団と 165-305 試験の統合サブ集団）（1/3）

被験者数（%） 件数 ［発現率（件/人年 [a]）］	導入期		漸増期		導入期／漸増期		維持期		全体	
	I/T/M 集団 [b] (N=285)	I/T/M 集団 + 165-305[c] (N=297)	I/T/M 集団 [b] (N=273)	I/T/M 集団 + 165-305[c] (N=285)	I/T/M 集団 [b] (N=285)	I/T/M 集団 + 165-305[c] (N=297)	I/T/M 集団 [b] (N=178)	I/T/M 集団 + 165-305[c] (N=185)	I/T/M 集団 [b] (N=285)	I/T/M 集団 + 165-305[c] (N=297)
総曝露量（人年）[a]	**18.4**	**19.1**	**279.4**	**289.1**	**302.2**	**312.9**	**491.3**	**494.4**	**793.7**	**807.3**
有害事象										
全ての有害事象	268 (94.0%) 1564 (85.21)	279 (93.9%) 1656 (86.74)	272 (99.6%) 8908 (31.88)	284 (99.6%) 9319 (32.23)	285 (100.0%) 10472 (34.65)	297 (100.0%) 10975 (35.08)	176 (98.9%) 7792 (15.86)	180 (97.3%) 7867 (15.91)	285 (100.0%) 18264 (23.01)	297 (100.0%) 18842 (23.34)
治験薬と関連のある有害事象（治験責任医師の評価）	250 (87.7%) 1232 (67.12)	250 (84.2%) 1232 (64.53)	269 (98.5%) 6533 (23.38)	269 (94.4%) 6533 (22.60)	284 (99.6%) 7765 (25.69)	284 (95.6%) 7765 (24.82)	160 (89.9%) 3127 (6.36)	160 (86.5%) 3127 (6.33)	285 (100.0%) 10892 (13.72)	285 (96.0%) 10892 (13.49)
減量に至った有害事象	5 (1.8%) 19 (1.04)	5 (1.7%) 19 (1.00)	68 (24.9%) 172 (0.62)	69 (24.2%) 173 (0.60)	69 (24.2%) 191 (0.63)	70 (23.6%) 192 (0.61)	63 (35.4%) 113 (0.23)	65 (35.1%) 116 (0.23)	119 (41.8%) 304 (0.38)	122 (41.1%) 308 (0.38)
治験薬の投与中断に至った有害事象	15 (5.3%) 30 (1.63)	20 (6.7%) 47 (2.46)	71 (26.0%) 226 (0.81)	72 (25.3%) 236 (0.82)	81 (28.4%) 256 (0.85)	86 (29.0%) 283 (0.90)	32 (18.0%) 69 (0.14)	32 (17.3%) 69 (0.14)	102 (35.8%) 325 (0.41)	107 (36.0%) 352 (0.44)
治験薬の投与中止に至った有害事象	8 (2.8%) 12 (0.65)	8 (2.7%) 12 (0.63)	29 (10.6%) 52 (0.19)	29 (10.2%) 52 (0.18)	37 (13.0%) 64 (0.21)	37 (12.5%) 64 (0.20)	5 (2.8%) 9 (0.02)	5 (2.7%) 9 (0.02)	42 (14.7%) 73 (0.09)	42 (14.1%) 73 (0.09)
試験中止に至った有害事象	6 (2.1%) 9 (0.49)	6 (2.0%) 9 (0.47)	16 (5.9%) 32 (0.11)	16 (5.6%) 32 (0.11)	22 (7.7%) 41 (0.14)	22 (7.4%) 41 (0.13)	4 (2.2%) 6 (0.01)	4 (2.2%) 6 (0.01)	26 (9.1%) 47 (0.06)	26 (8.8%) 47 (0.06)
神経精神障害関連事象	20 (7.0%) 25 (1.36)	22 (7.4%) 27 (1.41)	64 (23.4%) 171 (0.61)	64 (22.5%) 171 (0.59)	79 (27.7%) 196 (0.65)	80 (26.9%) 198 (0.63)	86 (48.3%) 303 (0.62)	86 (46.5%) 303 (0.61)	136 (47.7%) 500 (0.63)	137 (46.1%) 501 (0.62)

表 2.7.4.2.1.1.4 投与期別（導入期、漸増期、維持期）の有害事象の要約（I/T/M 集団、I/T/M 集団と 165-305 試験の統合サブ集団）（2/3）

被験者数（%） 件数 ［発現率（件/人年 [a]）］	導入期		漸増期		導入期／漸増期		維持期		全体	
	I/T/M 集団 [b] (N=285)	I/T/M 集団 + 165-305[c] (N=297)	I/T/M 集団 [b] (N=273)	I/T/M 集団 + 165-305[c] (N=285)	I/T/M 集団 [b] (N=285)	I/T/M 集団 + 165-305[c] (N=297)	I/T/M 集団 [b] (N=178)	I/T/M 集団 + 165-305[c] (N=185)	I/T/M 集団 [b] (N=285)	I/T/M 集団 + 165-305[c] (N=297)
重篤な有害事象										
全ての重篤な有害事象	5 (1.8%) 5 (0.27)	6 (2.0%) 6 (0.31)	38 (13.9%) 47 (0.17)	38 (13.3%) 47 (0.16)	42 (14.7%) 52 (0.17)	43 (14.5%) 53 (0.17)	28 (15.7%) 41 (0.08)	28 (15.1%) 41 (0.08)	65 (22.8%) 93 (0.12)	66 (22.2%) 94 (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）	3 (1.1%) 3 (0.18)	3 (1.0%) 3 (0.16)	27 (9.9%) 32 (0.14)	27 (9.5%) 32 (0.11)	29 (10.2%) 35 (0.14)	29 (9.8%) 35 (0.11)	6 (3.4%) 7 (0.02)	6 (3.2%) 7 (0.01)	35 (12.3%) 42 (0.06)	35 (11.8%) 42 (0.05)
治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象	2 (0.7%) 2 (0.11)	2 (0.7%) 2 (0.10)	13 (4.8%) 13 (0.05)	13 (4.6%) 13 (0.04)	15 (5.3%) 15 (0.05)	15 (5.1%) 15 (0.05)	1 (0.6%) 2 (<0.01)	1 (0.5%) 2 (<0.01)	16 (5.6%) 17 (0.02)	16 (5.4%) 17 (0.02)
試験中止に至った重篤な有害事象	1 (0.4%) 1 (0.05)	1 (0.3%) 1 (0.05)	9 (3.3%) 9 (0.03)	9 (3.2%) 9 (0.03)	10 (3.5%) 10 (0.03)	10 (3.4%) 10 (0.03)	1 (0.6%) 2 (<0.01)	1 (0.5%) 2 (<0.01)	11 (3.9%) 12 (0.02)	11 (3.7%) 12 (0.01)
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	10 (3.5%) 12 (0.65)	10 (3.4%) 12 (0.63)	42 (15.4%) 62 (0.22)	42 (14.7%) 62 (0.21)	51 (17.9%) 74 (0.24)	51 (17.2%) 74 (0.24)	26 (14.6%) 37 (0.08)	26 (14.1%) 37 (0.07)	71 (24.9%) 111 (0.14)	71 (23.9%) 111 (0.14)
死亡	1 (0.4%) 1 (0.05)	1 (0.3%) 1 (0.05)	0 0	0 0	1 (0.4%) 1 (<0.01)	1 (0.3%) 1 (<0.01)	0 0	0 0	1 (0.4%) 1 (<0.01)	1 (0.3%) 1 (<0.01)
特に注目すべき有害事象										
過敏症有害事象	173 (60.7%) 416 (22.66)	184 (62.0%) 443 (23.20)	244 (89.4%) 2330 (8.34)	255 (89.5%) 2390 (8.27)	262 (91.9%) 2746 (9.09)	274 (92.3%) 2833 (9.06)	151 (84.8%) 1613 (3.28)	155 (83.8%) 1640 (3.32)	271 (95.1%) 4359 (5.49)	283 (95.3%) 4473 (5.54)
急性全身性過敏症反応	0 0	0 0	13 (4.8%) 19 (0.07)	13 (4.6%) 19 (0.07)	13 (4.6%) 19 (0.06)	13 (4.4%) 19 (0.06)	3 (1.7%) 6 (0.01)	3 (1.6%) 6 (0.01)	16 (5.6%) 25 (0.03)	16 (5.4%) 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）	0 0	0 0	4 (1.5%) 5 (0.02)	4 (1.4%) 5 (0.02)	4 (1.4%) 5 (0.02)	4 (1.3%) 5 (0.02)	0 0	0 0	4 (1.4%) 5 (0.01)	4 (1.3%) 5 (0.01)

表 2.7.4.2.1.1.4 投与期別（導入期、漸増期、維持期）の有害事象の要約（I/T/M 集団、I/T/M 集団と 165-305 試験の統合サブ集団）（3/3）

被験者数（%） 件数 ［発現率（件/人年 [a]）］	導入期		漸増期		導入期／漸増期		維持期		全体	
	I/T/M 集団 [b] (N=285)	I/T/M 集団 + 165-305[c] (N=297)	I/T/M 集団 [b] (N=273)	I/T/M 集団 + 165-305[c] (N=285)	I/T/M 集団 [b] (N=285)	I/T/M 集団 + 165-305[c] (N=297)	I/T/M 集団 [b] (N=178)	I/T/M 集団 + 165-305[c] (N=185)	I/T/M 集団 [b] (N=285)	I/T/M 集団 + 165-305[c] (N=297)
血管浮腫関連事象	2 (0.7%) 2 (0.11)	2 (0.7%) 2 (0.10)	14 (5.1%) 25 (0.09)	14 (4.9%) 25 (0.09)	16 (5.6%) 27 (0.09)	16 (5.4%) 27 (0.09)	5 (2.8%) 10 (0.02)	5 (2.7%) 10 (0.02)	21 (7.4%) 37 (0.05)	21 (7.1%) 37 (0.05)
関節痛関連事象（治験依頼者の定義）	108 (37.9%) 199 (10.84)	115 (38.7%) 209 (10.95)	207 (75.8%) 1078 (3.86)	215 (75.4%) 1103 (3.81)	224 (78.6%) 1277 (4.23)	233 (78.5%) 1312 (4.19)	120 (67.4%) 673 (1.37)	123 (66.5%) 679 (1.37)	245 (86.0%) 1950 (2.46)	254 (85.5%) 1991 (2.47)
血清病様反応（改変）	4 (1.4%) 4 (0.22)	4 (1.3%) 4 (0.21)	2 (0.7%) 2 (0.02)	2 (0.7%) 2 (0.01)	6 (2.1%) 6 (0.02)	6 (2.0%) 6 (0.02)	1 (0.6%) 1 (<0.01)	1 (0.5%) 1 (<0.01)	7 (2.5%) 7 (0.01)	7 (2.4%) 7 (0.01)
注射部位反応	205 (71.9%) 615 (33.51)	216 (72.7%) 655 (34.31)	234 (85.7%) 3294 (11.79)	244 (85.6%) 3578 (12.37)	256 (89.8%) 3909 (12.93)	267 (89.9%) 4233 (13.53)	117 (65.7%) 1226 (2.50)	120 (64.9%) 1235 (2.50)	266 (93.3%) 5135 (6.47)	277 (93.3%) 5468 (6.77)
14 日以上持続する注射部位皮膚反応	33 (11.6%) 51 (2.78)	33 (11.1%) 51 (2.67)	88 (32.2%) 204 (0.73)	89 (31.2%) 208 (0.72)	110 (38.6%) 255 (0.84)	111 (37.4%) 259 (0.83)	66 (37.1%) 204 (0.42)	67 (36.2%) 205 (0.41)	146 (51.2%) 459 (0.58)	148 (49.8%) 464 (0.57)
14 日以上持続する全身性皮膚反応	19 (6.7%) 23 (1.25)	19 (6.4%) 23 (1.20)	79 (28.9%) 125 (0.45)	80 (28.1%) 126 (0.44)	94 (33.0%) 148 (0.49)	95 (32.0%) 149 (0.48)	68 (38.2%) 145 (0.30)	70 (37.8%) 149 (0.30)	137 (48.1%) 293 (0.37)	140 (47.1%) 298 (0.37)

CTCAE：有害事象共通用語規準、eCRF：電子症例報告書、I/T/M：導入／漸増／維持、MedDRA：ICH 国際医薬用語集
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治験薬最終投与から 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。
同一被験者に同じ有害事象が複数回発現した場合、その有害事象の最悪時のグレードで 1 回のみカウントした。有害事象は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。
投与期の各区分では、その区分の期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 JNDA（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。
b：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 投与が開始された全ての被験者が含まれた。
c：I/T/M 集団 + 165-305 試験には、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 I/T/M 集団及び 165-305 試験の 12 例を含めた。
出典：ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.2.16.1、Table 2.7.4.6.2.16.2

I/T/M 集団での用量カテゴリ別の有害事象の発現割合及び発現率を表 2.7.4.2.1.1.5 に示す。各用量カテゴリの被験者あたりの曝露量（人年）には差がみられ、用量カテゴリが 40～60 mg/日未満での被験者あたりの総曝露量は、20 mg/日未満及び 20～40 mg/日未満の約 2 倍、60 mg/日以上の 3 倍であった。これら総曝露量の差及び 2.7.4.1.1.6.1 に示した同日内に複数回投与が行われたことによる発現率への影響を踏まえると、用量カテゴリ間の比較には曝露量で調整した発現率に注目する必要がある。

全般的に、I/T/M 集団での発現率は用量が高いほど低く、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（表 2.7.4.2.1.1.5）。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の増加に伴って低下した（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）。有害事象発現時又はその直前の用量が低いほど有害事象の発現率が高い理由が投与によるものである可能性は低く、低用量の投与期間である治療早期（導入期／漸増期）に BMN 165 に対する早期抗体反応がピークに達するため、有害事象［そのほとんどは過敏症 AE（2.7.4.2.3.1）］が発現しやすいことによると考えられる。

有害事象カテゴリのほとんどで上記と同様の傾向がみられ、グレード 3 以上の有害事象の発現率は用量カテゴリ 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 0.26、0.15、0.11 及び 0.04 件/人年であった。全体として、BMN 165 臨床開発プログラムでは重篤な有害事象の報告がほとんどなく、重篤な有害事象の発現率は 60 mg/日以上で低かったことを除き、各用量カテゴリでは同程度であった（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）。165-302 試験のパート 2（無作為化治療中止試験）でプラセボ投与群に割り付けられた被験者での重篤な有害事象の発現率は 0.23 件/人年であった（表 2.7.4.2.1.1.5）。

165-302 試験のパート 4 で増量（20 mg/日から 40 mg/日、40 mg/日から 60 mg/日）した被験者での増量 1 か月前と 1 か月後の安全性プロファイルは同様であった［165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Table 14.3.1.4.70、Table 14.3.1.4.71、Table 14.3.1.4.72］。全般的に、20 mg/日から 40 mg/日に増量（18 例）又は 40 mg/日から 60 mg/日に増量（51 例）した被験者では、有害事象、重篤な有害事象、過敏症 AE、特に注目すべき有害事象及び治験依頼者が定義した重要な有害事象の発現率に予期しない増加は認められなかった。

表 2.7.4.2.1.1.5 有害事象発現時又はその直前の用量カテゴリ別の有害事象の要約（I/T/M 集団）（1/2）

被験者数（%）[a] 件数［発現率（件/人年）］	有害事象発現時又はその直前の用量					
	プラセボ [b] (N=28)	20 mg/日未満 (N=285)	20～40 mg/日 未満 (N=257)	40～60 mg/日 未満 (N=223)	60 mg/日以上 (N=105)	全体 (N=285)
総曝露量（人年）[c]	4.4	159.8	180.9	335.5	113.0	793.7
有害事象						
全ての有害事象	26 (92.9%) 124 (28.36)	284 (99.6%) 5872 (36.75)	223 (86.8%) 4481 (24.77)	217 (97.3%) 6312 (18.81)	70 (66.7%) 1475 (13.05)	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）	16 (57.1%) 61 (13.95)	281 (98.6%) 4103 (25.68)	202 (78.6%) 2814 (15.55)	204 (91.5%) 3280 (9.78)	59 (56.2%) 634 (5.61)	285 (100.0%) 10892 (13.72)
減量に至った有害事象	0 0	38 (13.3%) 91 (0.57)	45 (17.5%) 99 (0.55)	63 (28.3%) 99 (0.30)	13 (12.4%) 15 (0.13)	119 (41.8%) 304 (0.38)
治験薬の投与中断に至った有害事象	1 (3.6%) 4 (0.91)	54 (18.9%) 133 (0.83)	30 (11.7%) 75 (0.41)	39 (17.5%) 88 (0.26)	9 (8.6%) 25 (0.22)	102 (35.8%) 325 (0.41)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	22 (7.7%)	10 (3.9%)	8 (3.6%)	2 (1.9%)	42 (14.7%)
試験中止に至った有害事象	0	13 (4.6%)	5 (1.9%)	7 (3.1%)	1 (1.0%)	26 (9.1%)
神経精神障害関連事象	10 (35.7%) 16 (3.66)	56 (19.6%) 104 (0.65)	44 (17.1%) 106 (0.59)	78 (35.0%) 211 (0.63)	14 (13.3%) 63 (0.56)	136 (47.7%) 500 (0.63)
重篤な有害事象						
全ての重篤な有害事象	1 (3.6%) 1 (0.23)	21 (7.4%) 21 (0.13)	20 (7.8%) 27 (0.15)	26 (11.7%) 38 (0.11)	6 (5.7%) 6 (0.05)	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）	0 0	9 (3.2%) 9 (0.06)	14 (5.4%) 15 (0.08)	13 (5.8%) 16 (0.05)	2 (1.9%) 2 (0.02)	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	0	5 (1.8%)	7 (2.7%)	3 (1.3%)	1 (1.0%)	16 (5.6%)
試験中止に至った重篤な有害事象	0	4 (1.4%)	4 (1.6%)	2 (0.9%)	1 (1.0%)	11 (3.9%)

表 2.7.4.2.1.1.5 有害事象発現時又はその直前の用量カテゴリ別の有害事象の要約（I/T/M 集団）（2/2）

被験者数（%）[a] 件数［発現率（件/人年）］	有害事象発現時又はその直前の用量					
	プラセボ [b] (N=28)	20 mg/日未満 (N=285)	20～40 mg/日 未満 (N=257)	40～60 mg/日 未満 (N=223)	60 mg/日以上 (N=105)	全体 (N=285)
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	0 0	32 (11.2%) 42 (0.26)	19 (7.4%) 28 (0.15)	25 (11.2%) 36 (0.11)	5 (4.8%) 5 (0.04)	71 (24.9%) 111 (0.14)
死亡	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)
特に注目すべき有害事象						
過敏症有害事象	4 (14.3%) 6 (1.37)	230 (80.7%) 1463 (9.16)	166 (64.6%) 1007 (5.57)	178 (79.8%) 1608 (4.79)	51 (48.6%) 275 (2.43)	271 (95.1%) 4359 (5.49)
急性全身性過敏症反応	0 0	3 (1.1%) 3 (0.02)	5 (1.9%) 5 (0.03)	11 (4.9%) 15 (0.04)	1 (1.0%) 2 (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）	0 0	0 0	1 (0.4%) 1 (0.01)	3 (1.3%) 3 (0.01)	1 (1.0%) 1 (0.01)	4 (1.4%) 5 (0.01)
血清病様反応（改変）	0 0	6 (2.1%) 6 (0.04)	0 0	1 (0.4%) 1 (<0.01)	0 0	7 (2.5%) 7 (0.01)
注射部位反応	7 (25.0%) 10 (2.29)	243 (85.3%) 2152 (13.47)	134 (52.1%) 1390 (7.68)	150 (67.3%) 1358 (4.05)	38 (36.2%) 225 (1.99)	266 (93.3%) 5135 (6.47)
14 日以上持続する注射部位皮膚反応	1 (3.6%) 1 (0.23)	68 (23.9%) 158 (0.99)	37 (14.4%) 107 (0.59)	73 (32.7%) 143 (0.43)	21 (20.0%) 50 (0.44)	146 (51.2%) 459 (0.58)
14 日以上持続する全身性皮膚反応	0 0	42 (14.7%) 70 (0.44)	46 (17.9%) 64 (0.35)	70 (31.4%) 132 (0.39)	17 (16.2%) 27 (0.24)	137 (48.1%) 293 (0.37)
関節痛関連事象（治験依頼者の定義）	5 (17.9%) 6 (1.37)	187 (65.6%) 805 (5.04)	127 (49.4%) 501 (2.77)	128 (57.4%) 545 (1.62)	34 (32.4%) 93 (0.82)	245 (86.0%) 1950 (2.46)
血管浮腫関連事象	0 0	11 (3.9%) 17 (0.11)	9 (3.5%) 11 (0.06)	3 (1.3%) 9 (0.03)	0 0	21 (7.4%) 37 (0.05)

CTCAE：有害事象共通用語規準、eCRF：電子症例報告書、I/T/M：導入／漸増／維持、MedDRA：ICH 国際医薬用語集

特に注目すべき有害事象の定義は ISS SAP（5.3.5.3.5）に示した。
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。同一被験者に同じ有害事象が複数回発現した場合、その有害事象の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全ての有害事象をカウントに含めた。
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 投与が開始された全ての被験者を含めた。
各用量カテゴリの区分には、有害事象発現時又はその直前の 1 日投与量がその区分の用量範囲内であった被験者を含めた。被験者は 2 つ以上の用量カテゴリに含まれる場合もあった。
各有害事象は、有害事象発現時の投与量（有害事象発現日又はその直前の 1 日投与量）で分類した。
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 に取り込まれず、元帳票で欠測している。詳細は Errata Memo for JNDA（5.3.5.3.7）に示した。
a：発現割合は同日内に複数回投与を受けた被験者の影響を受けるため、用量カテゴリ間の比較は曝露量で調整した発現率に注目する必要がある（2.7.4.1.1.6.1）。
b：165-302 試験のパート 2 期間中にプラセボ投与を受けた被験者
c：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 2.7.4.3.2

165-302 試験では、80%の投与遵守率で 4 週間以上連続して 60 mg/日投与を受けた被験者を 60 mg/日安定用量投与集団と定義し、該当する 51 例を対象に 40 mg/日から 60 mg/日への増量前 12 週間と増量後 12 週間の期間に発現した有害事象を解析した。その結果、165-302 試験パート 4 全体での有害事象の発現割合にわずかな上昇（76.6%から 80.9%）が認められた［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.29］。60 mg/日に増量後 12 週間の間に急性全身性過敏症反応の発現はみられず、投与中止に至った非重篤な有害事象が 1 例にみられた。本被験者はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（グレード 2）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（グレード 1）及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（グレード 1）のために治験薬を投与中止し、これらの有害事象は後に非アルコール性脂肪性肝疾患（グレード 3、関連なし）に起因すると報告された［ISN（5.3.5.3.4）被験者番号：[redacted]-3125］。

60 mg/日に増量後 12 週間以内に 1 件の重篤な有害事象（鉄欠乏性貧血の悪化）が発現し、本事象に対する措置として BMN 165 投与は一時的に中断された。その後、事象は再発することなく被験者は 60 mg/日投与を継続した［ISN（5.3.5.3.4）被験者番号：[redacted]-3002］。

以下の事象では、60 mg/日に増量前 12 週間（40 mg/日投与中）と比較して、60 mg/日に増量後に発現割合が増加した［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.29、Listing 2.7.4.3］。

- 過敏症 AE［増量前：9 例（19.1%）、増量後：15 例（31.9%）］
- 14 日以上持続する全身性皮膚反応［増量前：2 例（4.3%）、増量後：5 例（10.6%）］
  60 mg/日に増量後に発現した全身性皮膚反応（以下の 5 例）はいずれも非重篤であった。
  - 被験者番号[redacted]-3091：そう痒症（グレード 1、持続期間 146 日）
  - 被験者番号[redacted]-3182：紅斑性皮疹（グレード 2、持続期間 16 日）
  - 被験者番号[redacted]-3060：紅斑（グレード 1、持続期間 27 日）
  - 被験者番号[redacted]-3049：発疹（グレード 2、持続期間 40 日）
  - 被験者番号[redacted]-1103：発疹（グレード 2、持続期間 15 日）
- 関節痛［増量前：2 例（4.3%）、増量後：10 例（21.3%）］
  60 mg/日に増量後に発現した関節痛はいずれも非重篤、グレード 1 又は 2 で後遺症なく回復した。
- 注射部位反応［増量前：9 例（19.1%）、増量後：12 例（25.5%）］
  1 日の注射回数の増加後に発現頻度が増加することが予想されていた。

60 mg/日に増量前 12 週間と比較して増量後 12 週間での発現割合が 5%以上上昇した有害事象（PT）は、頭痛［増量前 12 週間：14.9%、増量後 12 週間 23.4%（以下同順）］、関節痛（2.1%及び 12.8%）、四肢痛（2.1%及び 10.6%）並びに脱毛症、アミノ酸濃度減少、浮動性めまい、疲労及び注射部位発疹（各 0%及び 6.4%）であった。その他の有害事象及びグループ化した事象で

は、増量前後 12 週間での有害事象の発現率に顕著な差は認められなかった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.28］。

国内 165-305 試験（パート 1）

165-305 試験では、有害事象発現時又はその直前の用量カテゴリ別の有害事象の解析は実施しなかった。

2.7.4.2.1.2　比較的よくみられた有害事象

MD 集団（341 例）及び I/T/M 集団（285 例）の全例に 1 件以上の有害事象が発現した。PT 別の安全性解析対象集団、MD 集団及び I/T/M 集団で比較的よくみられた有害事象（発現割合 20%以上）を表 2.7.4.2.1.2.1 に示す。SOC 及び PT 別並びに CTCAE グレード別の全ての有害事象を ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.4.1.1.1 に示した。PT 別の比較的よくみられた有害事象（発現割合 10%以上）を ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.4.1.1.3 に示した。PT 別の比較的よくみられた有害事象（発現率 0.1 件/人年以上）の有害事象を ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.4.1.1.4 に示した。I/T/M 集団で比較的よくみられた有害事象（発現割合 20%以上）を発現時期別に表 2.7.4.2.1.2.2 に示す。

MD 集団で多く認められた有害事象の SOC は「一般・全身障害および投与部位の状態」（95.3%、ほとんどが投与後の局所注射部位事象）、「筋骨格系および結合組織障害」（88.0%）及び「感染症および寄生虫症」（83.6%）であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.4.1.1.1］。多く認められた有害事象は、関節痛（78.3%）、注射部位反応（66.3%）、頭痛（58.4%）及び注射部位紅斑（54.5%）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（2.11 件/人年）、関節痛（1.62 件/人年）、頭痛（1.31 件/人年）及び注射部位紅斑（0.89 件/人年）であった（表 2.7.4.2.1.2.1）。

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 集団で多く認められた有害事象は、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（表 2.7.4.2.1.2.1）。

安全性解析対象集団（367 例）で多く認められた有害事象の発現割合及び発現率は、PAL-001 試験を除き、全ての親試験間でおおむね同様であった（表 2.7.4.2.1.2.1）。

発現時期別の解析の結果、局所注射部位事象を含むほとんどの有害事象で、発現率が治療後期よりも治療早期で高かった（関節痛：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：10.98 及び 0.96 件/人年、注射部位紅斑：4.58 及び 0.25 件/人年）。頭痛では発現率に差はみられなかった（1.64 及び 1.28 件/人年）（表 2.7.4.2.1.2.2）。

2.7.4.2.1.1 で述べたとおり、I/T/M 集団での全ての有害事象の発現率は、低用量の投与期間では高く、高用量の投与期間では低かった。多く認められた有害事象の発現率のほとんどでこの傾向がみられた（表 2.7.4.2.1.2.3）。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 参照）。

国内 165-305 試験（パート 1）

165-305 試験では、52 週時までに 12 例全例に 1 件以上の有害事象が発現した。被験者の 40%超で認められた有害事象は、注射部位紅斑及び注射部位腫脹（各 83.3%）、関節痛（75.0%）、上咽頭炎（66.7%）、倦怠感（58.3%）、注射部位そう痒感（50.0%）並びに注射部位疼痛、発熱、アレルギー性皮膚炎、蕁麻疹、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 14.3.1.2.4、表 2.7.4.2.1.2.1］。発現率が高かった有害事象は、注射部位紅斑（11.25 件/人年）、注射部位腫脹（6.79 件/人年）、注射部位そう痒感（4.60 件/人年）、関節痛（2.12 件/人年）及び頭痛（1.46 件/人年）であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.4.1.1.2.1］。

有害事象の発現割合及び発現率は 165-305 試験と I/T/M 集団の間でおおむね同程度であったが、倦怠感の発現割合及び発現率は I/T/M 集団（285 例）（1.8%及び 0.01 件/人年）と比較して、165-305 試験（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［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.4.1.1.2、Table 2.7.4.4.1.1.2.1］。I/T/M 集団と 165-305 試験の統合サブ集団（297 例）で多く認められた有害事象の発現割合及び発現率は、I/T/M 集団（285 例）での結果と同程度であり、倦怠感、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にも差は認められなかった。

165-305 試験では、用量カテゴリ別及び投与期（導入期／漸増期及び維持期）別の解析を実施し、発現時期（治療早期／治療後期）別の解析は実施しなかった。40%超の被験者に発現した有害事象のうち、注射部位紅斑、倦怠感、注射部位疼痛、アレルギー性皮膚炎及び発熱の発現割合は、10 mg/日以上の用量カテゴリと比較して、10 mg/日未満の用量カテゴリで 10%以上高かった［165-305 試験中間 CSR（5.3.5.2.6）Table 11.2.3.1.1］。同様に、投与期別（導入期／漸増期及び維持期）の解析では、維持期と比較して導入期／漸増期で有害事象の発現割合が高かった［165-305 試験中間 CSR（5.3.5.2.6）Table 14.3.1.2.2］。維持期よりも導入期／漸増期で 10%以上発現割合が高かった有害事象は、注射部位紅斑、注射部位腫脹、倦怠感、注射部位そう痒感、アレルギー性皮膚炎、発熱、関節痛、上咽頭炎、注射部位疼痛、補体成分 C3 減少及び補体成分 C4 減少であった［165-305 試験中間 CSR（5.3.5.2.6）Table 14.3.1.2.5］。

表 2.7.4.2.1.2.1 PT 別の比較的よくみられた有害事象（発現割合 20%以上）（安全性解析対象集団、367 例）（1/3）

被験者数（%） 件数［発現率（件/人年）］ PT	親試験（後続試験の全ての試験のデータを含む）									
	PAL-001 (N=25)	PAL-002 (N=40)	PAL-004 (N=16)	165-205 (N=24)	165-301 (N=261)	165-305 (N=12)	I/T/M 集団 [a] (N=285)	I/T/M 集団 + 165-305[a] (N=297)	MD 集団 [b] (N=341)	MD 集団 + 165-305[b] (N=353)
総曝露量（人年）[c]	0.1	180.2	87.3	96.4	697.2	13.7	793.7	807.3	1061.2	1074.8
全ての有害事象	20 (80.0%) 100 (1461.00)	40 (100.0%) 3212 (17.82)	16 (100.0%) 2192 (25.12)	24 (100.0%) 1816 (18.83)	261 (100.0%) 16448 (23.59)	12 (100.0%) 578 (42.22)	285 (100.0%) 18264 (23.01)	297 (100.0%) 18842 (23.34)	341 (100.0%) 23668 (22.30)	353 (100.0%) 24246 (22.56)
関節痛	2 (8.0%) 6 (87.66)	27 (67.5%) 163 (0.90)	13 (81.3%) 90 (1.03)	21 (87.5%) 144 (1.49)	206 (78.9%) 1327 (1.90)	9 (75.0%) 29 (2.12)	227 (79.6%) 1471 (1.85)	236 (79.5%) 1500(1.86)	267 (78.3%) 1724 (1.62)	276 (78.2%) 1753 (1.63)
注射部位反応	3 (12.0%) 4 (58.44)	26 (65.0%) 131 (0.73)	13 (81.3%) 71 (0.81)	21 (87.5%) 133 (1.38)	166 (63.6%) 1900 (2.73)	0 0	187 (65.6%) 2033 (2.56)	187 (63.0%) 2033 (2.52)	226 (66.3%) 2235 (2.11)	226 (64.0%) 2235 (2.08)
頭痛	4 (16.0%) 4 (58.44)	28 (70.0%) 178 (0.99)	13 (81.3%) 155 (1.78)	14 (58.3%) 54 (0.56)	144 (55.2%) 1006 (1.44)	4 (33.3%) 20 (1.46)	158 (55.4%) 1060 (1.34)	165 (54.5%) 1080 (1.34)	199 (58.4%) 1393 (1.31)	203 (57.5%) 1413 (1.31)
注射部位紅斑	1 (4.0%) 1 (14.61)	23 (57.5%) 116 (0.64)	15 (93.8%) 88 (1.01)	17 (70.8%) 54 (0.56)	131 (50.2%) 691 (0.99)	10 (83.3%) 154 (11.25)	148 (51.9%) 745 (0.94)	158 (53.2%) 899 (1.11)	186 (54.5%) 949 (0.89)	196 (55.5%) 1103 (1.03)
上咽頭炎	3 (12.0%) 4 (58.44)	27 (67.5%) 85 (0.47)	12 (75.0%) 44 (0.50)	16 (66.7%) 43 (0.45)	112 (42.9%) 315 (0.45)	8 (66.7%) 16 (1.17)	128 (44.9%) 358 (0.45)	136 (45.8%) 374 (0.46)	167 (49.0%) 487 (0.46)	175 (49.6%) 503 (0.47)
発疹	1 (4.0%) 1 (14.61)	26 (65.0%) 114 (0.63)	13 (81.3%) 31 (0.36)	16 (66.7%) 67 (0.69)	105 (40.2%) 409 (0.59)	0 0	121 (42.5%) 476 (0.60)	121 (40.7%) 476 (0.59)	160 (46.9%) 621 (0.59)	160 (45.3%) 621 (0.58)
上気道感染	1 (4.0%) 1 (14.61)	20 (50.0%) 106 (0.59)	11 (68.8%) 27 (0.31)	14 (58.3%) 61 (0.63)	101 (38.7%) 247 (0.35)	0 0	115 (40.4%) 308 (0.39)	115 (38.7%) 308 (0.38)	146 (42.8%) 441 (0.42)	146 (41.4%) 441 (0.41)
注射部位内出血	5 (20.0%) 5 (73.05)	25 (62.5%) 233 (1.29)	10 (62.5%) 32 (0.37)	15 (62.5%) 25 (0.26)	93 (35.6%) 386 (0.55)	1 (8.3%) 1 (0.07)	108 (37.9%) 411 (0.52)	109 (36.7%) 412 (0.51)	143 (41.9%) 676 (0.64)	144 (40.8%) 677 (0.63)
悪心	1 (4.0%) 1 (14.61)	22 (55.0%) 53 (0.29)	10 (62.5%) 36 (0.41)	14 (58.3%) 27 (0.28)	88 (33.7%) 184 (0.26)	4 (33.3%) 5 (0.37)	102 (35.8%) 211 (0.27)	106 (35.7%) 216 (0.27)	134 (39.3%) 300 (0.28)	138 (39.1%) 305 (0.28)
注射部位そう痒感	0 0	15 (37.5%) 66 (0.37)	4 (25.0%) 7 (0.08)	7 (29.2%) 29 (0.30)	95 (36.4%) 399 (0.57)	6 (50.0%) 63 (4.60)	102 (35.8%) 428 (0.54)	108 (36.4%) 491 (0.61)	121 (35.5%) 501 (0.47)	127 (36.0%) 564 (0.52)
そう痒症	2 (8.0%) 2 (29.22)	18 (45.0%) 53 (0.29)	6 (37.5%) 27 (0.31)	11 (45.8%) 41 (0.43)	92 (35.2%) 545 (0.78)	0 0	103 (36.1%) 586 (0.74)	103 (34.7%) 586 (0.73)	127 (37.2%) 666 (0.63)	127 (36.0%) 666 (0.62)

表 2.7.4.2.1.2.1　PT 別の比較的よくみられた有害事象（発現割合 20%以上）（安全性解析対象集団、367 例）（2/3）

被験者数（%） 件数［発現率（件/人年）］ PT	親試験（後続試験の全ての試験のデータを含む）									
	PAL-001 (N=25)	PAL-002 (N=40)	PAL-004 (N=16)	165-205 (N=24)	165-301 (N=261)	165-305 (N=12)	I/T/M 集団 [a] (N=285)	I/T/M 集団 + 165-305[a] (N=297)	MD 集団 [b] (N=341)	MD 集団 + 165-305[b] (N=353)
背部痛	2 (8.0%) 2 (29.22)	20 (50.0%) 58 (0.32)	7 (43.8%) 22 (0.25)	7 (29.2%) 16 (0.17)	87 (33.3%) 166 (0.24)	2 (16.7%) 8 (0.58)	94 (33.0%) 182 (0.23)	96 (32.3%) 190 (0.24)	121 (35.5 %) 262 (0.25)	123 (34.8%) 270 (0.25)
咳嗽	1 (4.0%) 1 (14.61)	22 (55.0%) 36 (0.20)	10 (62.5%) 20 (0.23)	13 (54.2%) 20 (0.21)	76 (29.1%) 113 (0.16)	1 (8.3%) 1 (0.07)	89 (31.2%) 133 (0.17)	90 (30.3%) 134 (0.17)	121 (35.5%) 189 (0.18)	122 (34.6%) 190 (0.18)
蕁麻疹	2 (8.0%) 2 (29.22)	19 (47.5%) 48 (0.27)	5 (31.3%) 45 (0.52)	11 (45.8%) 225 (2.33)	79 (30.3%) 446 (0.64)	5 (41.7%) 14 (1.02)	90 (31.6%) 671 (0.85)	95 (32.0%) 685 (0.85)	114 (33.4%) 764 (0.72)	119 (33.7%) 778 (0.72)
四肢痛	1 (4.0%) 1 (14.61)	13 (32.5%) 38 (0.21)	10 (62.5%) 43 (0.49)	12 (50.0%) 13 (0.13)	80 (30.7%) 199 (0.29)	3 (25.0%) 3 (0.22)	92 (32.3%) 212 (0.27)	95 (32.0%) 215 (0.27)	115 (33.7%) 293 (0.28)	118 (33.4%) 296 (0.28)
浮動性めまい	5 (20.0%) 6 (87.66)	18 (45.0%) 50 (0.28)	13 (81.3%) 31 (0.36)	12 (50.0%) 19 (0.20)	69 (26.4%) 148 (0.21)	1 (8.3%) 3 (0.22)	81 (28.4%) 167 (0.21)	82 (27.6%) 170 (0.21)	112 (32.8%) 248 (0.23)	113 (32.0%) 251 (0.23)
口腔咽頭痛	1 (4.0%) 1 (14.61)	19 (47.5%) 52 (0.29)	7 (43.8%) 23 (0.26)	11 (45.8%) 22 (0.23)	76 (29.1%) 131 (0.19)	0 0	87 (30.5%) 153 (0.19)	87 (29.3%) 153 (0.19)	113 (33.1%) 228 (0.21)	113 (32.0%) 228 (0.21)
嘔吐	1 (4.0%) 1 (14.61)	19 (47.5%) 73 (0.41)	6 (37.5%) 13 (0.15)	11 (45.8%) 20 (0.21)	77 (29.5%) 172 (0.25)	0 0	88 (30.9%) 192 (0.24)	88 (29.6%) 192 (0.24)	113 (33.1%) 278 (0.26)	113 (32.0%) 278 (0.26)
注射部位疼痛	2 (8.0%) 2 (29.22)	11 (27.5%) 43 (0.24)	8 (50.0%) 10 (0.11)	8 (33.3%) 42 (0.44)	80 (30.7%) 254 (0.36)	5 (41.7%) 10 (0.73)	88 (30.9%) 296 (0.37)	92 (3130%) 306 (0.38)	107 (31.4%) 349 (0.33)	112 (31.4%) 359 (0.33)
注射部位腫脹	2 (8.0%) 2 (29.22)	12 (30.0%) 41 (0.23)	5 (31.3%) 7 (0.08)	6 (25.0%) 10 (0.10)	72 (27.6%) 194 (0.28)	10 (83.3%) 93 (6.79)	78 (27.4%) 204 (0.26)	88 (29.6%) 297 (0.37)	95 (27.9%) 252 (0.24)	105 (29.7%) 345 (0.32)
下痢	1 (4.0%) 1 (14.61)	14 (35.0%) 39 (0.22)	11 (68.8%) 52 (0.60)	10 (41.7%) 17 (0.18)	66 (25.3%) 131 (0.19)	1 (8.3%) 1 (0.07)	76 (26.7%) 148 (0.19)	77 (25.9%) 149 (0.18)	101 (29.6%) 239 (0.23)	102 (28.9%) 240 (0.22)
発熱	0 0	16 (40.0%) 26 (0.14)	9 (56.3%) 14 (0.16)	10 (41.7%) 17 (0.18)	59 (22.6%) 102 (0.15)	5 (41.7%) 7 (0.51)	69 (24.2%) 119 (0.15)	74 (24.9%) 126 (0.16)	94 (27.6%) 159 (0.15)	99 (28.0%) 166 (0.15)
疲労	1 (4.0%) 1 (14.61)	12 (30.0%) 14 (0.08)	6 (37.5%) 10 (0.11)	6 (25.0%) 12 (0.12)	72 (27.6%) 179 (0.26)	0 0	78 (27.4%) 191 (0.24)	78 (26.3%) 191 (0.24)	96 (28.2%) 215 (0.20)	96 (27.2%) 215 (0.20)

表 2.7.4.2.1.2.1 PT 別の比較的よくみられた有害事象（発現割合 20%以上）（安全性解析対象集団、367 例）（3/3）

被験者数（%） 件数［発現率（件/人年）］ PT	親試験（後続試験の全ての試験のデータを含む）					165-305 (N=12)	I/T/M 集団 [a] (N=285)	I/T/M 集団 + 165-305[a] (N=297)	MD 集団 [b] (N=341)	MD 集団 + 165-305[b] (N=353)
	PAL-001 (N=25)	PAL-002 (N=40)	PAL-004 (N=16)	165-205 (N=24)	165-301 (N=261)					
挫傷	2 (8.0%) 2 (29.22)	20 (50.0%) 40 (0.22)	3 (18.8%) 13 (0.15)	6 (25.0%) 14 (0.15)	63 (24.1%) 111 (0.16)	0 0	69 (24.2%) 125 (0.16)	69 (23.2%) 125 (0.15)	92 (27.0%) 178 (0.17)	92 (26.1%) 178 (0.17)
注射部位発疹	1 (4.0%) 1 (14.61)	16 (40.0%) 33 (0.18)	7 (43.8%) 17 (0.19)	8 (33.3%) 16 (0.17)	56 (21.5%) 185 (0.27)	1 (8.3%) 3 (0.22)	64 (22.5%) 201 (0.25)	65 (21.9%) 204 (0.25)	87 (25.5%) 251 (0.24)	88 (24.9%) 254 (0.24)
鼻閉	2 (8.0%) 2 (29.22)	11 (27.5%) 25 (0.14)	6 (37.5%) 12 (0.14)	8 (33.3%) 12 (0.12)	62 (23.8%) 90 (0.13)	0 0	70 (24.6%) 102 (0.13)	70 (23.6%) 102 (0.13)	87 (25.5%) 139 (0.13)	87 (24.6%) 139 (0.13)
副鼻腔炎	0 0	15 (37.5%) 24 (0.13)	8 (50.0%) 19 (0.22)	7 (29.2%) 11 (0.11)	57 (21.8%) 117 (0.17)	0 0	64 (22.5%) 128 (0.16)	64 (21.5%) 128 (0.16)	87 (25.5%) 171 (0.16)	87 (24.6%) 171 (0.16)
筋肉痛	1 (4.0%) 2 (29.22)	17 (42.5%) 21 (0.12)	6 (37.5%) 50 (0.57)	5 (20.8%) 9 (0.09)	43 (16.5%) 69 (0.10)	2 (16.7%) 2 (0.15)	48 (16.8%) 78 (0.10)	50 (16.8%) 80 (0.10)	71 (20.8%) 149 (0.14)	73 (20.7%) 151 (0.14)
不安	0 0	7 (17.5%) 9 (0.05)	6 (37.5%) 8 (0.09)	6 (25.0%) 16 (0.17)	50 (19.2%) 107 (0.15)	0 0	56 (19.6%) 123 (0.15)	56 (18.9%) 123 (0.15)	69 (20.2%) 140 (0.13)	69 (19.5%) 140 (0.13)

I/T/M：導入／漸増／維持、MD：反復投与、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、PT：基本語
有害事象には、治験薬投与開始から最終投与後 30 日までに発現又は悪化した全ての事象を含めた。
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。
安全性解析対象集団には、いずれかの試験で BMN 165 投与を 1 回以上受けた全ての被験者を含めた。
a：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 投与が開始された全ての被験者を含めた。
b：MD 集団には、第 2 相及び第 3 相試験のいずれかで BMN 165 投与を 1 回以上受けた全ての被験者を含めた。第 1 相単回投与の PAL-001 試験にのみ登録された被験者は除外した。
c：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 2.7.4.4.1.1.2、Table 2.7.4.4.1.1.2.1、Table 2.7.4.4.1.1.3

表 2.7.4.2.1.2.2 SOC 及び PT 別並びに発現時期別のよくみられた有害事象（発現割合 20%以上）（I/T/M 集団）（1/3）

被験者数（%） 件数［発現率（件/人年）］ SOC PT	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	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)
一般・全身障害および投与部位の状態	260 (91.2%) 3609 (28.44)	149 (64.8%) 768 (7.22)	137 (65.9%) 869 (4.51)	90 (49.2%) 477 (2.80)	66 (40.0%) 323 (1.64)	193 (83.5%) 2437 (3.66)	272 (95.4%) 6046 (7.62)
注射部位反応	168 (58.9%) 1393 (10.98)	45 (19.6%) 224 (2.11)	43 (20.7%) 236 (1.23)	18 (9.8%) 147 (0.86)	9 (5.5%) 33 (0.17)	81 (35.1%) 640 (0.96)	187 (65.6%) 2033 (2.56)
注射部位紅斑	132 (46.3%) 581 (4.58)	28 (12.2%) 80 (0.75)	19 (9.1%) 58 (0.30)	4 (2.2%) 13 (0.08)	8 (4.8%) 13 (0.07)	44 (19.0%) 164 (0.25)	148 (51.9%) 745 (0.94)
注射部位内出血	59 (20.7%) 124 (0.98)	36 (15.7%) 60 (0.56)	34 (16.3%) 90 (0.47)	16 (8.7%) 62 (0.36)	15 (9.1%) 75 (0.38)	69 (29.9%) 287 (0.43)	108 (37.9%) 411 (0.52)
注射部位そう痒感	75 (26.3%) 230 (1.81)	26 (11.3%) 51 (0.48)	21 (10.1%) 60 (0.31)	12 (6.6%) 53 (0.31)	7 (4.2%) 34 (0.17)	48 (20.8%) 198 (0.30)	102 (35.8%) 428 (0.54)
注射部位疼痛	66 (23.2%) 150 (1.18)	19 (8.3%) 43 (0.40)	20 (9.6%) 64 (0.33)	11 (6.0%) 26 (0.15)	7 (4.2%) 13 (0.07)	40 (17.3%) 146 (0.22)	88 (30.9%) 296 (0.37)
疲労	39 (13.7%) 87 (0.69)	22 (9.6%) 30 (0.28)	26 (12.5%) 42 (0.22)	9 (4.9%) 11 (0.06)	17 (10.3%) 21 (0.11)	54 (23.4%) 104 (0.16)	78 (27.4%) 191 (0.24)
注射部位腫脹	54 (18.9%) 127 (1.00)	16 (7.0%) 28 (0.26)	18 (8.7%) 28 (0.15)	8 (4.4%) 10 (0.06)	5 (3.0%) 11 (0.06)	35 (15.2%) 77 (0.12)	78 (27 .4%) 204 (0.26)
発熱	37 (13.0%) 62 (0.49)	10 (4.3%) 12 (0.11)	11 (5.3%) 12 (0.06)	11 (6.0%) 14 (0.08)	13 (7.9%) 19 (0.10)	36 (15.6%) 57 (0.09)	69 (24.2%) 119 (0.15)
注射部位発疹	63 (22.1%) 183 (1.44)	6 (2.6%) 7 (0.07)	4 (1.9%) 4 (0.02)	2 (1.1%) 3 (0.02)	2 (1.2%) 4 (0.02)	13 (5.6%) 18 (0.03)	64 (22.5%) 201 (0.25)
筋骨格系および結合組織障害	223 (78.2%) 1330 (10.48)	91 (39.6%) 278 (2.62)	108 (51.9%) 330 (1.71)	78 (42.6%) 248 (1.46)	71 (43.0%) 188 (0.95)	166 (71.9%) 1044 (1.57)	253 (88.8%) 2374 (2.99)
関節痛	198 (69.5%) 929 (7.32)	61 (26.5%) 168 (1.58)	68 (32.7%) 169 (0.88)	40 (21.9%) 117 (0.69)	48 (29.1%) 88 (0.45)	130 (56.3%) 542 (0.81)	227 (79.6%) 1471 (1.85)

表 2.7.4.2.1.2.2 SOC 及び PT 別並びに発現時期別のよくみられた有害事象（発現割合 20%以上）（I/T/M 集団）（2/3）

被験者数（%） 件数［発現率（件/人年）］ SOC PT	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)	
背部痛	43 (15.1%) 69 (0.54)	20 (8.7%) 24 (0.23)	31 (14.9%) 40 (0.21)	19 (10.4%) 24 (0.14)	18 (10.9%) 25 (0.13)	63 (27.3%) 113 (0.17)	94 (33.0%) 182 (0.23)
四肢痛	52 (18.2%) 109 (0.86)	13 (5.7%) 21 (0.20)	26 (12.5%) 40 (0.21)	17 (9.3%) 27 (0.16)	14 (8.5%) 15 (0.08)	54 (23.4%) 103 (0.15)	92 (32.3%) 212 (0.27)
感染症および寄生虫症	147 (51.6%) 249 (1.96)	129 (56.1%) 245 (2.30)	147 (70.7%) 321 (1.67)	130 (71.0%) 308 (1.81)	103 (62.4%) 310 (1.57)	198 (85.7%) 1184 (1.78)	233 (81.8%) 1433 (1.81)
上咽頭炎	48 (16.8%) 59 (0.46)	46 (20.0%) 61 (0.57)	54 (26.0%) 72 (0.37)	45 (24.6%) 74 (0.43)	51 (30.9%) 92 (0.47)	110 (47.6%) 299 (0.45)	128 (44.9%) 358 (0.45)
上気道感染	44 (15.4%) 54 (0.43)	41 (17.8%) 55 (0.52)	49 (23.6%) 74 (0.38)	50 (27.3%) 68 (0.40)	33 (20.0%) 57 (0.29)	98 (42.4%) 254 (0.38)	115 (40.4%) 308 (0.39)
副鼻腔炎	18 (6.3%) 18 (0.14)	20 (8.7%) 24 (0.23)	25 (12.0%) 32 (0.17)	15 (8.2%) 22 (0.13)	20 (12.1%) 32 (0.16)	53 (22.9%) 110 (0.17)	64 (22.5%) 128 (0.16)
皮膚および皮下組織障害	177 (62.1%) 722 (5.69)	92 (40.0%) 371 (3.49)	109 (52.4%) 723 (3.75)	65 (35.5%) 257 (1.51)	55 (33.3%) 229 (1.16)	165 (71.4%) 1580 (2.37)	230 (80.7%) 2302 (2.90)
発疹	82 (28.8%) 192 (1.51)	28 (12.2%) 81 (0.76)	31 (14.9%) 116 (0.60)	15 (8.2%) 48 (0.28)	13 (7.9%) 39 (0.20)	64 (27.7%) 284 (0.43)	121 (42.5%) 476 (0.60)
そう痒症	66 (23.2%) 144 (1.13)	25 (10.9%) 49 (0.46)	34 (16.3%) 316 (1.64)	21 (11.5%) 59 (0.35)	11 (6.7%) 18 (0.09)	63 (27.3%) 442 (0.66)	103 (36.1%) 586 (0.74)
蕁麻疹	48 (16.8%) 170 (1.34)	30 (13.0%) 157 (1.48)	26 (12.5%) 151 (0.78)	15 (8.2%) 80 (0.47)	19 (11.5%) 113 (0.57)	62 (26.8%) 501 (0.75)	90 (31.6%) 671 (0.85)
胃腸障害	153 (53.7%) 360 (2.84)	79 (34.3%) 169 (1.59)	96 (46.2%) 318 (1.65)	68 (37.2%) 177 (1.04)	68 (41.2%) 219 (1.11)	159 (68.8%) 883 (1.32)	213 (74.7%) 1243 (1.57)
悪心	60 (21.1%) 82 (0.65)	23 (10.0%) 26 (0.24)	32 (15.4%) 45 (0.23)	14 (7.7%) 20 (0.12)	25 (15.2%) 38 (0.19)	64 (27.7%) 129 (0.19)	102 (35.8%) 211 (0.27)
嘔吐	41 (14.4%) 58 (0.46)	18 (7.8%) 21 (0.20)	35 (16.8%) 46 (0.24)	21 (11.5%) 25 (0.15)	26 (15.8%) 42 (0.21)	66 (28.6%) 134 (0.20)	88 (30.9%) 192 (0.24)
下痢	27 (9.5%) 34 (0.27)	19 (8.3%) 26 (0.24)	29 (13.9%) 37 (0.19)	17 (9.3%) 24 (0.14)	18 (10.9%) 27 (0.14)	62 (26.8%) 114 (0.17)	76 (26.7%) 148 (0.19)

表 2.7.4.2.1.2.2　SOC 及び PT 別並びに発現時期別のよくみられた有害事象（発現割合 20%以上）（I/T/M 集団）（3/3）

被験者数（%） 件数［発現率（件/人年）］ SOC PT	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)	
神経系障害	141 (49.5%) 373 (2.94)	98 (42.6%) 277 (2.61)	90 (43.3%) 423 (2.20)	77 (42.1%) 343 (2.01)	67 (40.6%) 307 (1.56)	161 (69.7%) 1350 (2.03)	213 (74.7%) 1723 (2.17)
頭痛	96 (33.7%) 208 (1.64)	59 (25.7%) 170 (1.60)	58 (27.9%) 270 (1.40)	50 (27.3%) 254 (1.49)	45 (27.3%) 158 (0.80)	115 (49.8%) 852 (1.28)	158 (55.4%) 1060 (1.34)
浮動性めまい	47 (16.5%) 66 (0.52)	20 (8.7%) 26 (0.24)	19 (9.1%) 27 (0.14)	12 (6.6%) 19 (0.11)	16 (9.7%) 29 (0.15)	51 (22.1%) 101 (0.15)	81 (28.4%) 167 (0.21)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	92 (32.3%) 183 (1.44)	64 (27.8%) 119 (1.12)	77 (37.0%) 143 (0.74)	59 (32.2%) 100 (0.59)	63 (38.2%) 165 (0.84)	149 (64.5%) 527 (0.79)	185 (64.9%) 710 (0.89)
咳嗽	26 (9.1%) 30 (0.24)	25 (10.9%) 25 (0.24)	24 (11.5%) 28 (0.15)	16 (8.7%) 22 (0.13)	21 (12.7%) 28 (0.14)	69 (29.9%) 103 (0.15)	89 (31.2%) 133 (0.17)
口腔咽頭痛	38 (13.3%) 43 (0.34)	23 (10.0%) 28 (0.26)	22 (10.6%) 24 (0.12)	18 (9.8%) 19 (0.11)	20 (12.1%) 39 (0.20)	65 (28.1%) 110 (0.17)	87 (30.5%) 153 (0.19)
鼻閉	14 (4.9%) 15 (0.12)	20 (8.7%) 21 (0.20)	15 (7.2%) 17 (0.09)	10 (5.5%) 13 (0.08)	24 (14.5%) 36 (0.18)	58 (25.1%) 87 (0.13)	70 (24.6%) 102 (0.13)
傷害、中毒および処置合併症	70 (24.6%) 125 (0.99)	45 (19.6%) 72 (0.68)	71 (34.1%) 113 (0.59)	49 (26.8%) 73 (0.43)	43 (26.1%) 86 (0.44)	131 (56.7%) 344 (0.52)	157 (55.1%) 469 (0.59)
挫傷	30 (10.5%) 43 (0.34)	15 (6.5%) 24 (0.23)	18 (8.7%) 22 (0.11)	13 (7.1%) 15 (0.09)	16 (9.7%) 21 (0.11)	50 (21.6%) 82 (0.12)	69 (24.2%) 125 (0.16)
臨床検査	77 (27.0%) 200 (1.58)	46 (20.0%) 80 (0.75)	62 (29.8%) 111 (0.58)	38 (20.8%) 53 (0.31)	38 (23.0%) 61 (0.31)	104 (45.0%) 305 (0.46)	148 (51.9%) 505 (0.64)
アミノ酸濃度減少	5 (1.8%) 6 (0.05)	9 (3.9%) 9 (0.08)	38 (18.3%) 46 (0.24)	22 (12.0%) 27 (0.16)	16 (9.7%) 20 (0.10)	59 (25.5%) 102 (0.15)	61 (21.4%) 108 (0.14)

I/T/M：導入／漸増／維持、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、PT：基本語、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 投与が開始された全ての被験者を含めた。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。

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 2.7.4.4.1.3

表 2.7.4.2.1.2.3　SOC 及び PT 別並びに有害事象発現時の用量カテゴリ別の比較的よくみられた有害事象（発現割合 20%以上）（I/T/M 集団）（1/4）

被験者数（%）[a] 件数［発現率（件/人年）］ SOC PT	有害事象発現時又はその直前の用量					
	プラセボ[b] (N=28)	20 mg/日未満 (N=285)	20～40 mg/日 未満 (N=257)	40～60 mg/日 未満 (N=223)	60 mg/日以上 (N=105)	全体 (N=285)
総曝露量（人年）[c]	**4.4**	**159.8**	**180.9**	**335.5**	**113.0**	**793.7**
全ての有害事象	**26 (92.9%)** **124 (28.36)**	**284 (99.6%)** **5872 (36.75)**	**223 (86.8%)** **4481 (24.77)**	**217 (97.3%)** **6312 (18.81)**	**70 (66.7%)** **1475 (13.05)**	**285 (100.0%)** **18264 (23.01)**
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (35.7%) 16 (3.66)	257 (90.2%) 2496 (15.62)	157 (61.1%) 1603 (8.86)	172 (77.1%) 1613 (4.81)	49 (46.7%) 318 (2.81)	272 (95.4%) 6046 (7.62)
注射部位反応	2 (7.1%) 2 (0.46)	163 (57.2%) 843 (5.28)	66 (25.7%) 722 (3.99)	74 (33.2%) 417 (1.24)	14 (13.3%) 49 (0.43)	187 (65.6%) 2033 (2.56)
注射部位紅斑	0 0	128 (44.9%) 442 (2.77)	39 (15.2%) 164 (0.91)	41 (18.4%) 121 (0.36)	9 (8.6%) 18 (0.16)	148 (51.9%) 745 (0.94)
注射部位内出血	3 (10.7%) 5 (1.14)	45 (15.8%) 154 (0.96)	34 (13.2%) 83 (0.46)	48 (21.5%) 141 (0.42)	15 (14.3%) 28 (0.25)	108 (37.9%) 411 (0.52)
注射部位そう痒感	0 0	54 (18.9%) 87 (0.54)	30 (11.7%) 124 (0.69)	40 (17.9%) 185 (0.55)	12 (11.4%) 32 (0.28)	102 (35.8%) 428 (0.54)
注射部位疼痛	1 (3.6%) 1 (0.23)	50 (17.5%) 102 (0.64)	29 (11.3%) 59 (0.33)	33 (14.8%) 104 (0.31)	14 (13.3%) 30 (0.27)	88 (30.5%) 296 (0.37)
疲労	3 (10.7%) 3 (0.69)	40 (14.0%) 76 (0.48)	29 (11.3%) 44 (0.24)	28 (12.6%) 42 (0.13)	10 (9.5%) 26 (0.23)	78 (27.4%) 191 (0.24)
注射部位腫脹	1 (3.6%) 2 (0.46)	48 (16.8%) 104 (0.65)	21 (8.2%) 49 (0.27)	21 (9.4%) 43 (0.13)	4 (3.8%) 6 (0.05)	78 (27.4%) 204 (0.26)
発熱	0 0	38 (13.3%) 54 (0.34)	17 (6.6%) 22 (0.12)	23 (10.3%) 28 (0.08)	7 (6.7%) 15 (0.13)	69 (24.2%) 119 (0.15)
注射部位発疹	0 0	58 (20.4%) 140 (0.88)	9 (3.5%) 37 (0.20)	14 (6.3%) 21 (0.06)	3 (2.9%) 3 (0.03)	64 (22.5%) 201 (0.25)

表 2.7.4.2.1.2.3 SOC 及び PT 別並びに有害事象発現時の用量カテゴリ別の比較的よくみられた有害事象（発現割合 20%以上）（I/T/M 集団）（2/4）

被験者数（%）[a] 件数［発現率（件/人年）］ SOC PT	有害事象発現時又はその直前の用量					
	プラセボ[b] (N=28)	20 mg/日未満 (N=285)	20～40 mg/日 未満 (N=257)	40～60 mg/日 未満 (N=223)	60 mg/日以上 (N=105)	全体 (N=285)
筋骨格系および結合組織障害	6 (21.4%) 7 (1.60)	200 (70.2%) 921 (5.67)	132 (51.4%) 648 (3.58)	136 (61.0%) 674 (2.01)	41 (39.0%) 124 (1.10)	253 (88.8%) 2374 (2.99)
関節痛	3 (10.7%) 3 (0.69)	166 (58.2%) 620 (3.88)	108 (42.0%) 395 (2.18)	107 (48.0%) 394 (1.17)	26 (24.8%) 59 (0.52)	227 (79.6%) 1471 (1.85)
背部痛	2 (7.1%) 2 (0.46)	34 (11.9%) 56 (0.35)	30 (11.7%) 45 (0.25)	44 (19.7%) 67 (0.20)	8 (7.6%) 12 (0.11)	94 (33.0%) 182 (0.23)
四肢痛	1 (3.6%) 1 (0.23)	46 (16.1%) 86 (0.54)	29 (11.3%) 55 (0.30)	36 (16.1%) 54 (0.16)	11 (10.5%) 16 (0.14)	92 (32.3%) 212 (0.27)
感染症および寄生虫症	9 (32.1%) 12 (2.74)	121 (42.5%) 311 (1.95)	111 (43.2%) 358 (1.98)	161 (72.2%) 580 (1.73)	45 (42.9%) 172 (1.52)	233 (81.8%) 1433 (1.81)
上咽頭炎	1 (3.6%) 1 (0.23)	40 (14.0%) 68 (0.43)	47 (18.3%) 85 (0.47)	81 (36.3%) 166 (0.49)	21 (20.0%) 38 (0.34)	128 (44.9%) 358 (0.45)
上気道感染	5 (17.9%) 5 (1.14)	38 (13.3%) 67 (0.42)	50 (19.5%) 85 (0.47)	62 (27.8%) 118 (0.35)	14 (13.3%) 33 (0.29)	115 (40.4%) 308 (0.39)
副鼻腔炎	0 0	22 (7.7%) 33 (0.21)	20 (7.8%) 29 (0.16)	25 (11.2%) 52 (0.15)	11 (10.5%) 14 (0.12)	64 (22.5%) 128 (0.16)
皮膚および皮下組織障害	5 (17.9%) 5 (1.14)	131 (46.0%) 498 (3.12)	114 (44.4%) 489 (2.70)	132 (59.2%) 1128 (3.36)	42 (40.0%) 182 (1.61)	230 (80.7%) 2302 (2.90)
発疹	1 (3.6%) 1 (0.23)	57 (20.0%) 115 (0.72)	27 (10.5%) 85 (0.47)	57 (25.6%) 241 (0.72)	17 (16.2%) 34 (0.30)	121 (42.5%) 476 (0.60)
そう痒症	1 (3.6%) 1 (0.23)	44 (15.4%) 90 (0.56)	35 (13.6%) 72 (0.40)	52 (23.3%) 380 (1.13)	17 (16.2%) 43 (0.38)	103 (36.1%) 586 (0.74)
蕁麻疹	0 0	35 (12.3%) 157 (0.98)	35 (13.6%) 198 (1.09)	49 (22.0%) 250 (0.75)	15 (14.3%) 66 (0.58)	90 (31.6%) 671 (0.85)

表 2.7.4.2.1.2.3 SOC 及び PT 別並びに有害事象発現時の用量カテゴリ別の比較的よくみられた有害事象（発現割合 20%以上）（I/T/M 集団）（3/4）

被験者数（%）[a] 件数［発現率（件/人年）］ SOC PT	有害事象発現時又はその直前の用量					
	プラセボ[b] (N=28)	20 mg/日未満 (N=285)	20～40 mg/日 未満 (N=257)	40～60 mg/日 未満 (N=223)	60 mg/日以上 (N=105)	全体 (N=285)
胃腸障害	7 (25.0%) 10 (2.29)	126 (44.2%) 298 (1.86)	96 (37.4%) 287 (1.59)	124 (55.6%) 477 (1.42)	41 (39.0%) 171 (1.51)	213 (74.7%) 1243 (1.57)
悪心	2 (7.1%) 3 (0.69)	49 (17.2%) 68 (0.43)	27 (10.5%) 42 (0.23)	41 (18.4%) 71 (0.21)	17 (16.2%) 27 (0.24)	102 (35.8%) 211 (0.27)
嘔吐	2 (7.1%) 2 (0.46)	33 (11.6%) 49 (0.31)	31 (12.1%) 45 (0.25)	46 (20.6%) 74 (0.22)	15 (14.3%) 22 (0.19)	88 (30.9%) 192 (0.24)
下痢	0 0	25 (8.8%) 34 (0.21)	23 (8.9%) 30 (0.17)	38 (17.0%) 60 (0.18)	11 (10.5%) 24 (0.21)	76 (26.7%) 148 (0.19)
神経系障害	12 (42.9%) 31 (7.09)	124 (43.5%) 546 (3.42)	100 (38.9%) 333 (1.84)	123 (55.2%) 609 (1.82)	38 (36.2%) 204 (1.80)	213 (74.7%) 1723 (2.17)
頭痛	7 (25.0%) 14 (3.20)	79 (27.7%) 373 (2.33)	65 (25.3%) 220 (1.22)	83 (37.2%) 342 (1.02)	27 (25.7%) 111 (0.98)	158 (55.4%) 1060 (1.34)
浮動性めまい	1 (3.6%) 2 (0.46)	39 (13.7%) 66 (0.41)	22 (8.6%) 25 (0.14)	30 (13.5%) 59 (0.18)	12 (11.4%) 15 (0.13)	81 (28.4%) 167 (0.21)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (17.9%) 8 (1.83)	71 (24.8%) 179 (1.12)	85 (33.1%) 183 (1.01)	100 (44.8%) 277 (0.83)	29 (27.6%) 63 (0.56)	185 (64.9%) 710 (0.89)
咳嗽	2 (7.1%) 2 (0.46)	16 (5.6%) 24 (0.15)	37 (14.4%) 44 (0.24)	40 (17.9%) 50 (0.15)	11 (10.5%) 13 (0.12)	89 (31.2%) 133 (0.17)
口腔咽頭痛	1 (3.6%) 1 (0.23)	27 (9.5%) 33 (0.21)	32 (12.5%) 44 (0.24)	43 (19.3%) 65 (0.19)	9 (8.6%) 10 (0.09)	87 (30.5%) 153 (0.19)
鼻閉	3 (10.7%) 4 (0.91)	20 (7.0%) 27 (0.17)	22 (8.6%) 26 (0.14)	28 (12.6%) 35 (0.10)	9 (8.6%) 10 (0.09)	70 (24.6%) 102 (0.13)
傷害、中毒および処置合併症	5 (17.9%) 9 (2.06)	59 (20.7%) 107 (0.67)	57 (22.2%) 133 (0.74)	86 (38.6%) 174 (0.52)	26 (24.8%) 46 (0.41)	157 (55.1%) 469 (0.59)
挫傷	2 (7.1%) 5 (1.14)	23 (8.1%) 32 (0.20)	20 (7.8%) 40 (0.22)	32 (14.3%) 42 (0.13)	5 (4.8%) 6 (0.05)	69 (24.2%) 125 (0.16)

表 2.7.4.2.1.2.3 SOC 及び PT 別並びに有害事象発現時の用量カテゴリ別の比較的よくみられた有害事象（発現割合 20%以上）（I/T/M 集団）（4/4）

被験者数（%）[a] 件数［発現率（件/人年）］ SOC PT	有害事象発現時又はその直前の用量					
	プラセボ [b] (N=28)	20 mg/日未満 (N=285)	20～40 mg/日 未満 (N=257)	40～60 mg/日 未満 (N=223)	60 mg/日以上 (N=105)	全体 (N=285)
臨床検査	6 (21.4%) 6 (1.37)	71 (24.9%) 171 (1.07)	64 (24.9%) 123 (0.68)	73 (32.7%) 164 (0.49)	18 (17.1%) 41 (0.36)	148 (51.9%) 505 (0.64)
アミノ酸濃度減少	0 0	11 (3.9%) 16 (0.10)	14 (5.4%) 26 (0.14)	37 (16.6%) 46 (0.14)	13 (12.4%) 20 (0.18)	61 (21.4%) 108 (0.14)

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、PT：基本語、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。
各用量カテゴリの区分には、有害事象発現時又はその直前の 1 日投与量がその区分の用量範囲内であった被験者を含めた。被験者は 2 つ以上の用量カテゴリに含まれる場合もあった。また、各有害事象は有害事象発現時の用量カテゴリに分類した。
a：発現割合は同日内の複数回投与の影響を受けるため、用量カテゴリ量間の比較には曝露量で調整した発現率に注目する必要がある（2.7.4.1.1.6.1 参照）。
b：165-302 試験のパート 2 でプラセボ投与を受けた被験者
c：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 2.7.4.4.1.2.1

2.7.4.2.1.3　治験薬と関連のある有害事象

MD 集団（341 例）及び 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。安全性解析対象集団、MD 集団及び I/T/M 集団で比較的よくみられた治験薬と関連のある有害事象（発現割合 10%以上）を表 2.7.4.2.1.3.1 に示す。発現時期別の I/T/M 集団で比較的よくみられた治験薬と関連のある有害事象（発現割合 10%超）を表 2.7.4.2.1.3.2 に示す。有害事象発現時の用量カテゴリ別の I/T/M 集団で比較的よくみられた治験薬と関連のある有害事象（発現割合 10%超）を表 2.7.4.2.1.3.3 に示す。

MD 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［240 例（70.4%）、1.36 件/人年］、注射部位反応［226 例（66.3%）、2.10 件/人年］、注射部位紅斑［186 例（54.5%）、0.89 件/人年］、注射部位内出血［125 例（36.7%）、0.53 件/人年］、発疹［135 例（39.6%）、0.50 件/人年］、注射部位そう痒感［119 例（34.9%）、0.47 件/人年］、蕁麻疹［109 例（32.0%）、0.69 件/人年］及び頭痛［108 例（31.7%）、0.36 件/人年］であった（表 2.7.4.2.1.3.1）。

同様に、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（表 2.7.4.2.1.3.2）。安全性解析対象集団、I/T/M 集団及び MD 集団での SOC 及び PT 別並びにグレード別の治験薬と関連のある有害事象の発現割合及び発現率を ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.4.2.1 に示した。I/T/M 集団での発現時期別の同様の解析結果を ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.4.2.3 に示した。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は、治療後期（7.13 件/人年）と比較して治療早期（48.36 件/人年）で 6 倍超高かった。この傾向は治験薬と関連のある有害事象の各グレードでもみられ、治療早期と治療後期での発現率はグレード 1 の有害事象ではそれぞれ 39.72 及び 5.66 件/人年、同様にグレード 2 では 8.27 及び 1.44 件/人年、グレード 3 では 0.36 及び 0.03 件/人年であり、グレード 4 では 0.02 及び 0.01 件/人年未満であった。治療早期と治療後期でみられた発現率の差は、多く認められた治験薬と関連のある有害事象でもみられた［関節痛：治療早期 7.01 及び治療後期 0.60 件/人年（以下同順）、注射部位反応：10.94 及び 0.96 件/人年、注射部位紅斑：4.54 及び 0.24 件/人年、注射部位そう痒感：1.78 及び 0.29 件/人年、注射部位発疹：1.43 及び 0.03 件/人年］（表 2.7.4.2.1.3.2）。

治験薬と関連のある有害事象の各グレードでも、用量が増加するほど有害事象の発現率が低下する傾向がみられた。治験薬と関連のある有害事象の発現率は、用量カテゴリが 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、多く認められた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［関節痛：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 3.64、1.92、0.96 及び 0.31 件/人年（以下同順）、注射部位反応：それぞれ 5.27、3.97、1.24 及び 0.43 件/人年］（表 2.7.4.2.1.3.3）。

I/T/M 集団での発現割合が 10%超であった治験薬と関連のある有害事象は計 25 件で、そのうち 21 件の有害事象の発現率は、全体の発現率と比較して 60 mg/日以上の用量カテゴリで全般的に 2 倍以上低かった。残りの 4 件は、疲労［60 mg/日以上及び全体でいずれも 0.14 件/人年（以下同順）］、注射部位蕁麻疹（それぞれ 0.16 及び 0.11 件/人年）、頭痛（それぞれ 0.49 及び 0.37 件/人年）及びアミノ酸濃度減少（それぞれ 0.17 及び 0.13 件/人年）であった（表 2.7.4.2.1.3.3）。60 mg/日以上の用量カテゴリでの注射部位蕁麻疹の発現率の高さには、同日内の複数回投与によって 1 日投与量が 60 mg/日以上となった被験者が多いことが反映されていると考えられる。

国内 165-305 試験（パート 1）

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%）、注射部位そう痒感及び倦怠感（各 50.0%）並びに注射部位疼痛、アレルギー性皮膚炎、蕁麻疹、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］。

165-305 試験で比較的よくみられたこれらの有害事象のうち、注射部位紅斑、倦怠感、注射部位疼痛及びアレルギー性皮膚炎の発現割合は、10 mg/日以上の用量カテゴリ全てと比較して、10 mg/日未満で 10%以上高かった。

投与期（導入期、漸増期、維持期）別の解析では、上記に示した治験薬と関連のある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。

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。

表 2.7.4.2.1.3.1　SOC 及び PT 別の比較的よくみられた治験薬と関連のある有害事象（発現割合 10%以上）（安全性解析対象集団）（1/6）

被験者数（%） 件数［発現率（件/人年）］ SOC CTCAE グレード PT	親試験（後続試験のデータを全て含む）						
	PAL-001 (N=25)	**PAL-002 (N=40)**	**PAL-004 (N=16)**	**165-205 (N=24)**	**165-301 (N=261)**	**I/T/M 集団 [a] (N=285)**	**MD 集団 [b] (N=341)**
総曝露量（人年）[c]	**0.1**	**180.2**	**87.3**	**96.4**	**697.2**	**793.7**	**1061.2**
有害事象	**16 (64.0%)** **48 (701.28)**	**40 (100.0%)** **1328 (7.37)**	**16 (100.0%)** **787 (9.02)**	**24 (100.0%)** **1145 (11.87)**	**261 (100.0%)** **9747 (13.98)**	**285 (100.0%)** **10892 (13.72)**	**341 (100.0%)** **13007 (12.26)**
グレード 1	11 (44.0%) 41 (599.01)	13 (32.5%) 1188 (6.59)	2 (12.5%) 681 (7.80)	5 (20.8%) 993 (10.30)	55 (21.1%) 7823 (11.22)	60 (21.1%) 8816 (11.11)	75 (22.0%) 10685 (10.07)
グレード 2	5 (20.0%) 7 (102.27)	24 (60.0%) 136 (0.75)	11 (68.8%) 103 (1.18)	17 (70.8%) 146 (1.51)	158 (60.5%) 1860 (2.67)	175 (61.4%) 2006 (2.53)	210 (61.6%) 2245 (2.12)
グレード 3	0 0	3 (7.5%) 4 (0.02)	3 (18.8%) 3 (0.03)	2 (8.3%) 6 (0.06)	45 (17.2%) 61 (0.09)	47 (16.5%) 67 (0.08)	53 (15.5%) 74 (0.07)
グレード 4	0 0	0 0	0 0	0 0	3 (1.1%) 3 (<0.01)	3 (1.1%) 3 (<0.01)	3 (0.9%) 3 (<0.01)
一般・全身障害および投与部位の状態	**11 (44.0%)** **19 (277.59)**	**37 (92.5%)** **713 (3.96)**	**16 (100.0%)** **336 (3.85)**	**23 (95.8%)** **410 (4.25)**	**244 (93.5%)** **5035 (7.22)**	**267 (93.7%)** **5445 (6.86)**	**320 (93.8%)** **6494 (6.12)**
グレード 1	10 (40.0%) 18 (262.98)	29 (72.5%) 695 (3.86)	6 (37.5%) 321 (3.68)	15 (62.5%) 380 (3.94)	143 (54.8%) 4621 (6.63)	158 (55.4%) 5001 (6.30)	193 (56.6%) 6017 (5.67)
グレード 2	1 (4.0%) 1 (14.61)	8 (20.0%) 18 (0.10)	10 (62.5%) 15 (0.17)	8 (33.3%) 30 (0.31)	100 (38.3%) 411 (0.59)	108 (37.9%) 443 (0.56)	126 (37.0%) 476 (0.45)
グレード 3	0 0	0 0	0 0	0 0	1 (0.4%) 1 (<0.01)	1 (0.4%) 1 (<0.01)	1 (0.3%) 1 (<0.01)
注射部位反応	3 (12.0%) 4 (58.44)	26 (65.0%) 131 (0.73)	13 (81.3%) 71 (0.81)	21 (87.5%) 133 (1.38)	166 (63.6%) 1894 (2.72)	187 (65.6%) 2027 (2.55)	226 (66.3%) 2229 (2.10)

表 2.7.4.2.1.3.1　SOC 及び PT 別の比較的よくみられた治験薬と関連のある有害事象（発現割合 10%以上）（安全性解析対象集団）（2/6）

被験者数（%） 件数［発現率（件/人年）］ SOC CTCAE グレード PT	親試験（後続試験のデータを全て含む）						
	PAL-001 (N=25)	PAL-002 (N=40)	PAL-004 (N=16)	165-205 (N=24)	165-301 (N=261)	I/T/M 集団 [a] (N=285)	MD 集団 [b] (N=341)
注射部位紅斑	1 (4.0%) 1 (14.61)	23 (57.5%) 116 (0.64)	15 (93.8%) 88 (1.01)	17 (70.8%) 54 (0.56)	131 (50.2%) 684 (0.98)	148 (51.9%) 738 (0.93)	186 (54.5%) 942 (0.89)
注射部位内出血	5 (20.0%) 5 (73.05)	25 (62.5%) 196 (1.09)	10 (62.5%) 26 (0.30)	10 (41.7%) 15 (0.16)	80 (30.7%) 325 (0.47)	90 (31.6%) 340 (0.43)	125 (36.7%) 562 (0.53)
注射部位そう痒感	0 0	15 (37.5%) 66 (0.37)	4 (25.0%) 7 (0.08)	7 (29.2%) 29 (0.30)	93 (35.6%) 393 (0.56)	100 (35.1%) 422 (0.53)	119 (34.9%) 495 (0.47)
注射部位疼痛	2 (8.0%) 2 (29.22)	10 (25.0%) 42 (0.23)	8 (50.0%) 10 (0.11)	7 (29.2%) 38 (0.39)	76 (29.1%) 198 (0.28)	83 (29.1%) 236 (0.30)	101 (29.6%) 288 (0.27)
注射部位腫脹	2 (8.0%) 2 (29.22)	12 (30.0%) 41 (0.23)	5 (31.3%) 7 (0.08)	6 (25.0%) 10 (0.10)	71 (27.2%) 191 (0.27)	77 (27.0%) 201 (0.25)	94 (27.6%) 249 (0.23)
注射部位発疹	1 (4.0%) 1 (14.61)	15 (37.5%) 31 (0.17)	7 (43.8%) 17 (0.19)	8 (33.3%) 16 (0.17)	55 (21.1%) 184 (0.26)	63 (22.1%) 200 (0.25)	85 (24.9%) 248 (0.23)
注射部位硬結	0 0	3 (7.5%) 5 (0.03)	1 (6.3%) 1 (0.01)	4 (16.7%) 7 (0.07)	47 (18.0%) 237 (0.34)	51 (17.9%) 244 (0.31)	55 (16.1%) 250 (0.24)
注射部位蕁麻疹	1 (4.0%) 1 (14.61)	13 (32.5%) 24 (0.13)	6 (37.5%) 44 (0.50)	5 (20.8%) 13 (0.13)	30 (11.5%) 74 (0.11)	35 (12.3%) 87 (0.11)	54 (15.8%) 155 (0.15)
疲労	1 (4.0%) 1 (14.61)	0 0	3 (18.8%) 3 (0.03)	3 (12.5%) 7 (0.07)	38 (14.6%) 103 (0.15)	41 (14.4%) 110 (0.14)	44 (12.9%) 113 (0.11)
疼痛	1 (4.0%) 1 (14.61)	5 (12.5%) 6 (0.03)	2 (12.5%) 5 (0.06)	2 (8.3%) 2 (0.02)	30 (11.5%) 48 (0.07)	32 (11.2%) 50 (0.06)	39 (11.4%) 61 (0.06)

表 2.7.4.2.1.3.1　SOC 及び PT 別の比較的よくみられた治験薬と関連のある有害事象（発現割合 10%以上）（安全性解析対象集団）（3/6）

被験者数（%） 件数［発現率（件/人年）］ SOC CTCAE グレード PT	親試験（後続試験のデータを全て含む）						
	PAL-001 (N=25)	PAL-002 (N=40)	PAL-004 (N=16)	165-205 (N=24)	165-301 (N=261)	I/T/M 集団 [a] (N=285)	MD 集団 [b] (N=341)
筋骨格系および結合組織障害	**4 (16.0%)** **7 (102.27)**	**22 (55.0%)** **181 (1.00)**	**13 (81.3%)** **96 (1.10)**	**21 (87.5%)** **170 (1.76)**	**208 (79.7%)** **1598 (2.29)**	**229 (80.4%)** **1768 (2.23)**	**264 (77.4%)** **2045 (1.93)**
グレード 1	4 (16.0%) 7 (102.27)	12 (30.0%) 146 (0.81)	5 (31.3%) 79 (0.91)	7 (29.2%) 130 (1.35)	69 (26.4%) 1000 (1.43)	76 (26.7%) 1130 (1.42)	93 (27.3%) 1355 (1.28)
グレード 2	0 0	8 (20.0%) 33 (0.18)	8 (50.0%) 17 (0.19)	13 (54.2%) 39 (0.40)	127 (48.7%) 580 (0.83)	140 (49.1%) 619 (0.78)	156 (45.7%) 669 (0.63)
グレード 3	0 0	2 (5.0%) 2 (0.01)	0 0	1 (4.2%) 1 (0.01)	12 (4.6%) 18 (0.03)	13 (4.6%) 19 (0.02)	15 (4.4%) 21 (0.02)
関節痛	2 (8.0%) 4 (58.44)	16 (40.0%) 111 (0.62)	11 (68.8%) 49 (0.56)	21 (87.5%) 132 (1.37)	192 (73.6%) 1155 (1.66)	213 (74.7%) 1287 (1.62)	240 (70.4%) 1447 (1.36)
四肢痛	1 (4.0%) 1 (14.61)	3 (7.5%) 20 (0.11)	8 (50.0%) 12 (0.14)	5 (20.8%) 5 (0.05)	51 (19.5%) 137 (0.20)	56 (19.6%) 142 (0.18)	67 (19.6%) 174 (0.16)
背部痛	0 0	5 (12.5%) 17 (0.09)	1 (6.3%) 2 (0.02)	1 (4.2%) 6 (0.06)	41 (15.7%) 64 (0.09)	42 (14.7%) 70 (0.09)	48 (14.1%) 89 (0.08)
筋肉痛	0 0	8 (20.0%) 10 (0.06)	3 (18.8%) 5 (0.06)	3 (12.5%) 6 (0.06)	21 (8.0%) 30 (0.04)	24 (8.4%) 36 (0.05)	35 (10.3%) 51 (0.05)
皮膚および皮下組織障害	**5 (20.0%)** **8 (116.88)**	**32 (80.0%)** **202 (1.12)**	**16 (100.0%)** **127 (1.46)**	**21 (87.5%)** **341 (3.54)**	**187 (71.6%)** **1482 (2.13)**	**208 (73.0%)** **1823 (2.30)**	**256 (75.1%)** **2152 (2.03)**
グレード 1	2 (8.0%) 4 (58.44)	18 (45.0%) 172 (0.95)	8 (50.0%) 92 (1.05)	9 (37.5%) 312 (3.24)	87 (33.3%) 1088 (1.56)	96 (33.7%) 1400 (1.76)	122 (35.8%) 1664 (1.57)
グレード 2	3 (12.0%) 4 (58.44)	14 (35.0%) 30 (0.17)	7 (43.8%) 34 (0.39)	12 (50.0%) 29 (0.30)	97 (37.2%) 391 (0.56)	109 (38.2%) 420 (0.53)	130 (38.1%) 484 (0.46)

表 2.7.4.2.1.3.1　SOC 及び PT 別の比較的よくみられた治験薬と関連のある有害事象（発現割合 10%以上）（安全性解析対象集団）（4/6）

被験者数（%） 件数［発現率（件/人年）］ SOC CTCAE グレード PT	親試験（後続試験のデータを全て含む）						
	PAL-001 (N=25)	**PAL-002 (N=40)**	**PAL-004 (N=16)**	**165-205 (N=24)**	**165-301 (N=261)**	**I/T/M 集団 [a] (N=285)**	**MD 集団 [b] (N=341)**
グレード 3	0 0	0 0	1 (6.3%) 1 (0.01)	0 0	3 (1.1%) 3 (<0.01)	3 (1.1%) 3 (<0.01)	4 (1.2%) 4 (<0.01)
発疹	1 (4.0%) 1 (14.61)	25 (62.5%) 86 (0.48)	10 (62.5%) 25 (0.29)	14 (58.3%) 59 (0.61)	86 (33.0%) 357 (0.51)	100 (35.1%) 416 (0.52)	135 (39.6%) 527 (0.50)
蕁麻疹	2 (8.0%) 2 (29.22)	18 (45.0%) 43 (0.24)	5 (31.3%) 37 (0.42)	11 (45.8%) 222 (2.30)	75 (28.7%) 434 (0.62)	86 (30.2%) 656 (0.83)	109 (32.0%) 736 (0.69)
そう痒症	2 (8.0%) 2 (29.22)	15 (37.5%) 31 (0.17)	5 (31.3%) 25 (0.29)	9 (37.5%) 32 (0.33)	81 (31.0%) 334 (0.48)	90 (31.6%) 366 (0.46)	110 (32.3%) 422 (0.40)
脱毛症	0 0	2 (5.0%) 2 (0.01)	4 (25.0%) 6 (0.07)	5 (20.8%) 6 (0.06)	42 (16.1%) 62 (0.09)	47 (16.5%) 68 (0.09)	53 (15.5%) 76 (0.07)
紅斑	0 0	6 (15.0%) 11 (0.06)	6 (37.5%) 15 (0.17)	3 (12.5%) 4 (0.04)	31 (11.9%) 69 (0.10)	34 (11.9%) 73 (0.09)	46 (13.5%) 99 (0.09)
神経系障害	**4 (16.0%) 5 (73.05)**	**22 (55.0%) 94 (0.52)**	**15 (93.8%) 86 (0.99)**	**10 (41.7%) 37 (0.38)**	**123 (47.1%) 492 (0.71)**	**133 (46.7%) 529 (0.67)**	**170 (49.9%) 709 (0.67)**
グレード 1	4 (16.0%) 5 (73.05)	17 (42.5%) 61 (0.34)	10 (62.5%) 78 (0.89)	8 (33.3%) 35 (0.36)	70 (26.8%) 282 (0.40)	78 (27.4%) 317 (0.40)	105 (30.8%) 456 (0.43)
グレード 2	0 0	4 (10.0%) 32 (0.18)	4 (25.0%) 7 (0.08)	2 (8.3%) 2 (0.02)	51 (19.5%) 208 (0.30)	53 (18.6%) 210 (0.26)	61 (17.9%) 249 (0.23)
グレード 3	0 0	1 (2.5%) 1 (0.01)	1 (6.3%) 1 (0.01)	0 0	2 (0.8%) 2 (<0.01)	2 (0.7%) 2 (<0.01)	4 (1.2%) 4 (<0.01)
頭痛	1 (4.0%) 1 (14.61)	13 (32.5%) 42 (0.23)	11 (68.8%) 44 (0.50)	6 (25.0%) 19 (0.20)	78 (29.9%) 276 (0.40)	84 (29.5%) 295 (0.37)	108 (31.7%) 381 (0.36)

表 2.7.4.2.1.3.1 SOC 及び PT 別の比較的よくみられた治験薬と関連のある有害事象（発現割合 10%以上）（安全性解析対象集団）（5/6）

被験者数（%） 件数［発現率（件/人年）］ SOC CTCAE グレード PT	親試験（後続試験のデータを全て含む）						
	PAL-001 (N=25)	**PAL-002 (N=40)**	**PAL-004 (N=16)**	**165-205 (N=24)**	**165-301 (N=261)**	**I/T/M 集団 [a] (N=285)**	**MD 集団 [b] (N=341)**
浮動性めまい	3 (12.0%) 4 (58.44)	7 (17.5%) 9 (0.05)	9 (56.3%) 18 (0.21)	4 (16.7%) 5 (0.05)	45 (17.2%) 65 (0.09)	49 (17.2%) 70 (0.09)	65 (19.1%) 97 (0.09)
胃腸障害	**3 (12.0%) 3 (43.83)**	**13 (32.5%) 38 (0.21)**	**10 (62.5%) 33 (0.38)**	**13 (54.2%) 25 (0.26)**	**107 (41.0%) 268 (0.38)**	**120 (42.1%) 293 (0.37)**	**143 (41.9%) 364 (0.34)**
グレード 1	3 (12.0%) 3 (43.83)	9 (22.5%) 33 (0.18)	6 (37.5%) 26 (0.30)	8 (33.3%) 18 (0.19)	68 (26.1%) 204 (0.29)	76 (26.7%) 222 (0.28)	91 (26.7%) 281 (0.26)
グレード 2	0 0	4 (10.0%) 5 (0.03)	4 (25.0%) 7 (0.08)	5 (20.8%) 7 (0.07)	39 (14.9%) 64 (0.09)	44 (15.4%) 71 (0.09)	52 (15.2%) 83 (0.08)
悪心	1 (4.0%) 1 (14.61)	5 (12.5%) 5 (0.03)	6 (37.5%) 13 (0.15)	10 (41.7%) 12 (0.12)	45 (17.2%) 70 (0.10)	55 (19.3%) 82 (0.10)	66 (19.4%) 100 (0.09)
嘔吐	0 0	5 (12.5%) 10 (0.06)	0 0	3 (12.5%) 3 (0.03)	28 (10.7%) 41 (0.06)	31 (10.9%) 44 (0.06)	36 (10.6%) 54 (0.05)
臨床検査	**1 (4.0%) 1 (14.61)**	**11 (27.5%) 27 (0.15)**	**8 (50.0%) 45 (0.52)**	**9 (37.5%) 53 (0.55)**	**111 (42.5%) 327 (0.47)**	**120 (42.1%) 380 (0.48)**	**139 (40.8%) 452 (0.43)**
グレード 1	1 (4.0%) 1 (14.61)	7 (17.5%) 23 (0.13)	6 (37.5%) 33 (0.38)	7 (29.2%) 51 (0.53)	74 (28.4%) 267 (0.38)	81 (28.4%) 318 (0.40)	94 (27.6%) 374 (0.35)
グレード 2	0 0	4 (10.0%) 4 (0.02)	2 (12.5%) 12 (0.14)	2 (8.3%) 2 (0.02)	36 (13.8%) 58 (0.08)	38 (13.3%) 60 (0.08)	44 (12.9%) 76 (0.07)
グレード 3	0 0	0 0	0 0	0 0	1 (0.4%) 2 (<0.01)	1 (0.4%) 2 (<0.01)	1 (0.3%) 2 (<0.01)
アミノ酸濃度減少	0 0	3 (7.5%) 4 (0.02)	1 (6.3%) 1 (0.01)	2 (8.3%) 3 (0.03)	58 (22.2%) 103 (0.15)	60 (21.1%) 106 (0.13)	64 (18.8%) 111 (0.10)

表 2.7.4.2.1.3.1 SOC 及び PT 別の比較的よくみられた治験薬と関連のある有害事象（発現割合 10%以上）（安全性解析対象集団）（6/6）

被験者数（%） 件数［発現率（件/人年）］ SOC CTCAE グレード PT	親試験（後続試験のデータを全て含む）					I/T/M 集団 [a]	MD 集団 [b]
	PAL-001 (N=25)	PAL-002 (N=40)	PAL-004 (N=16)	165-205 (N=24)	165-301 (N=261)	(N=285)	(N=341)
傷害、中毒および処置合併症	**0** **0**	**11 (27.5%)** **16 (0.09)**	**4 (25.0%)** **11 (0.13)**	**5 (20.8%)** **11 (0.11)**	**40 (15.3%)** **66 (0.09)**	**45 (15.8%)** **77 (0.10)**	**60 (17.6%)** **104 (0.10)**
グレード 1	0 0	10 (25.0%) 15 (0.08)	4 (25.0%) 11 (0.13)	5 (20.8%) 11 (0.11)	30 (11.5%) 55 (0.08)	35 (12.3%) 66 (0.08)	49 (14.4%) 92 (0.09)
グレード 2	0 0	1 (2.5%) 1 (0.01)	0 0	0 0	9 (3.4%) 10 (0.01)	9 (3.2%) 10 (0.01)	10 (2.9%) 11 (0.01)
グレード 3	0 0	0 0	0 0	0 0	1 (0.4%) 1 (<0.01)	1 (0.4%) 1 (<0.01)	1 (0.3%) 1 (<0.01)
挫傷	0 0	8 (20.0%) 12 (0.07)	2 (12.5%) 9 (0.10)	5 (20.8%) 11 (0.11)	25 (9.6%) 38 (0.05)	30 (10.5%) 49 (0.06)	40 (11.7%) 70 (0.07)
血液およびリンパ系障害	**0** **0**	**3 (7.5%)** **6 (0.03)**	**1 (6.3%)** **2 (0.02)**	**2 (8.3%)** **3 (0.03)**	**38 (14.6%)** **85 (0.12)**	**40 (14.0%)** **88 (0.11)**	**44 (12.9%)** **96 (0.09)**
グレード 1	0 0	1 (2.5%) 4 (0.02)	0 1 (0.01)	1 (4.2%) 2 (0.02)	29 (11.1%) 76 (0.11)	30 (10.5%) 78 (0.10)	31 (9.1%) 83 (0.08)
グレード 2	0 0	2 (5.0%) 2 (0.01)	1 (6.3%) 1 (0.01)	1 (4.2%) 1 (0.01)	7 (2.7%) 7 (0.01)	8 (2.8%) 8 (0.01)	11 (3.2%) 11 (0.01)
グレード 3	0 0	0 0	0 0	0 0	2 (0.8%) 2 (<0.01)	2 (0.7%) 2 (<0.01)	2 (0.6%) 2 (<0.01)
リンパ節症	0 0	2 (5.0%) 4 (0.02)	0 0	2 (8.3%) 3 (0.03)	32 (12.3%) 77 (0.11)	34 (11.9%) 80 (0.10)	36 (10.6%) 84 (0.08)

CTCAE：有害事象共通用語規準、I/T/M：導入／漸増／維持、MD：反復投与、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、PT：基本語、SOC：器官別大分類
親試験での治験薬初回投与から、被験者が登録された全ての試験での治験薬最終投与から 30 日後までに発現した有害事象が含まれた。
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。

安全性解析対象集団には、いずれか試験で BMN 165 投与を 1 回以上受けた全ての被験者を含めた。
親試験は、被験者が最初に登録された試験とした。PAL-003 又は 165-302 試験で BMN 165 投与を継続した被験者については、登録された全ての試験のデータが含まれた。
a：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 投与が開始された全ての被験者を含めた。
b：MD 集団には、第 2 相又は第 3 相試験で BMN 165 投与を 1 回以上受けた全ての被験者を含めた。第 1 相単回投与試験の PAL-001 試験にのみ登録された被験者は除外した。
c：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 2.7.4.4.2.1

表 2.7.4.2.1.3.2　SOC 及び PT 別並びに発現時期別の比較的よくみられた治験薬と関連のある有害事象（発現割合 10%以上）（I/T/M 集団）（1/5）

被験者数（%） 件数［発現率（件/人年）］ SOC CTCAE グレード PT	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	**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)**
グレード 1	99 (34.7%) 5040 (39.72)	99 (43.0%) 1232 (11.59)	74 (35.6%) 1402 (7.28)	64 (35.0%) 694 (4.08)	35 (21.2%) 448 (2.27)	60 (26.0%) 3776 (5.66)	60 (21.1%) 8816 (11.11)
グレード 2	147 (51.6%) 1049 (8.27)	79 (34.3%) 286 (2.69)	98 (47.1%) 353 (1.83)	42 (23.0%) 180 (1.06)	49 (29.7%) 138 (0.70)	138 (59.7%) 957 (1.44)	175 (61.4%) 2006 (2.53)
グレード 3	34 (11.9%) 46 (0.36)	6 (2.6%) 10 (0.09)	5 (2.4%) 6 (0.03)	3 (1.6%) 3 (0.02)	2 (1.2%) 2 (0.01)	16 (6.9%) 21 (0.03)	47 (16.5%) 67 (0.08)
グレード 4	2 (0.7%) 2 (0.02)	0 0	1 (0.5%) 1 (0.01)	0 0	0 0	1 (0.4%) 1 (<0.01)	3 (1.1%) 3 (<0.01)
一般・全身障害および投与部位の状態	**256 (89.8%)** **3441 (27.12)**	**130 (56.5%)** **652 (6.13)**	**113 (54.3%)** **744 (3.86)**	**62 (33.9%)** **391 (2.30)**	**42 (25.5%)** **217 (1.10)**	**172 (74.5%)** **2004 (3.01)**	**267 (93.7%)** **5445 (6.86)**
グレード 1	179 (62.8%) 3103 (24.45)	113 (49.1%) 621 (5.84)	89 (42.8%) 710 (3.69)	50 (27.3%) 369 (2.17)	32 (19.4%) 198 (1.01)	124 (53.7%) 1898 (2.85)	158 (55.4%) 5001 (6.30)
グレード 2	76 (26.7%) 337 (2.66)	17 (7.4%) 31 (0.29)	24 (11.5%) 34 (0.18)	12 (6.6%) 22 (0.13)	10 (6.1%) 19 (0.10)	48 (20.8%) 106 (0.16)	108 (37.9%) 443 (0.56)
グレード 3	1 (0.4%) 1 (0.01)	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	1 (0.4%) 1 (<0.01)
注射部位反応	168 (58.9%) 1388 (10.94)	45 (19.6%) 224 (2.11)	42 (20.2%) 235 (1.22)	18 (9.8%) 147 (0.86)	9 (5.5%) 33 (0.17)	80 (34.6%) 639 (0.96)	187 (65.6%) 2027 (2.55)

表 2.7.4.2.1.3.2 SOC 及び PT 別並びに発現時期別の比較的よくみられた治験薬と関連のある有害事象（発現割合 10%以上）（I/T/M 集団）（2/5）

被験者数（%） 件数［発現率（件/人年）］ SOC CTCAE グレード PT	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)	
注射部位紅斑	132 (46.3%) 576 (4.54)	28 (12.2%) 80 (0.75)	19 (9.1%) 58 (0.30)	4 (2.2%) 13 (0.08)	8 (4.8%) 11 (0.06)	44 (19.0%) 162 (0.24)	148 (51.9%) 738 (0.93)
注射部位そう痒感	75 (26.3%) 226 (1.78)	25 (10.9%) 50 (0.47)	20 (9.6%) 59 (0.31)	12 (6.6%) 53 (0.31)	7 (4.2%) 34 (0.17)	46 (19.9%) 196 (0.29)	100 (35.1%) 422 (0.53)
注射部位内出血	49 (17.2%) 105 (0.83)	28 (12.2%) 44 (0.41)	27 (13.0%) 73 (0.38)	15 (8.2%) 60 (0.35)	9 (5.5%) 58 (0.29)	53 (22.9%) 235 (0.35)	90 (31.6%) 340 (0.43)
注射部位疼痛	61 (21.4%) 116 (0.91)	18 (7.8%) 29 (0.27)	19 (9.1%) 56 (0.29)	10 (5.5%) 25 (0.15)	6 (3.6%) 10 (0.05)	37 (16.0%) 120 (0.18)	83 (29.1%) 236 (0.30)
注射部位腫脹	54 (18.9%) 125 (0.99)	16 (7.0%) 28 (0.26)	18 (8.7%) 28 (0.15)	8 (4.4%) 10 (0.06)	4 (2.4%) 10 (0.05)	34 (14.7%) 76 (0.11)	77 (27.0%) 201 (0.25)
注射部位発疹	62 (21.8%) 182 (1.43)	6 (2.6%) 7 (0.07)	4 (1.9%) 4 (0.02)	2 (1.1%) 3 (0.02)	2 (1.2%) 4 (0.02)	13 (5.6%) 18 (0.03)	63 (22.1%) 200 (0.25)
注射部位硬結	20 (7.0%) 75 (0.59)	10 (4.3%) 54 (0.51)	19 (9.1%) 90 (0.47)	10 (5.5%) 14 (0.08)	10 (6.1%) 11 (0.06)	40 (17.3%) 169 (0.25)	51 (17.9%) 244 (0.31)
疲労	27 (9.5%) 66 (0.52)	11 (4.8%) 17 (0.16)	11 (5.3%) 19 (0.10)	3 (1.6%) 4 (0.02)	4 (2.4%) 4 (0.02)	24 (10.4%) 44 (0.07)	41 (14.4%) 110 (0.14)
注射部位蕁麻疹	26 (9.1%) 55 (0.43)	7 (3.0%) 7 (0.07)	3 (1.4%) 9 (0.05)	1 (0.5%) 1 (0.01)	3 (1.8%) 15 (0.08)	13 (5.6%) 32 (0.05)	35 (12.3%) 87 (0.11)
疼痛	24 (8.4%) 37 (0.29)	6 (2.6%) 6 (0.06)	3 (1.4%) 5 (0.03)	2 (1.1%) 2 (0.01)	0 0	11 (4.8%) 13 (0.02)	32 (11.2%) 50 (0.06)

表 2.7.4.2.1.3.2　SOC 及び PT 別並びに発現時期別の比較的よくみられた治験薬と関連のある有害事象（発現割合 10%以上）（I/T/M 集団）（3/5）

被験者数（%） 件数［発現率（件/人年)］ SOC CTCAE グレード PT	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)	
筋骨格系および結合組織障害	**207 (72.6%)** **1207 (9.51)**	**60 (26.1%)** **204 (1.92)**	**67 (32.2%)** **194 (1.01)**	**31 (16.9%)** **109 (0.64)**	**26 (15.8%)** **54 (0.27)**	**114 (49.4%)** **561 (0.84)**	**229 (80.4%)** **1768 (2.23)**
グレード 1	76 (26.7%) 769 (6.06)	33 (14.3%) 116 (1.09)	31 (14.9%) 121 (0.63)	20 (10.9%) 89 (0.52)	15 (9.1%) 35 (0.18)	52 (22.5%) 361 (0.54)	76 (26.7%) 1130 (1.42)
グレード 2	118 (41.4%) 419 (3.30)	27 (11.7%) 88 (0.83)	36 (17.3%) 73 (0.38)	11 (6.0%) 20 (0.12)	11 (6.7%) 19 (0.10)	62 (26.8%) 200 (0.30)	140 (49.1%) 619 (0.78)
グレード 3	13 (4.6%) 19 (0.15)	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	13 (4.6%) 19 (0.02)
関節痛	191 (67.0%) 890 (7.01)	47 (20.4%) 137 (1.29)	53 (25.5%) 140 (0.73)	21 (11.5%) 79 (0.46)	21 (12.7%) 41 (0.21)	98 (42.4%) 397 (0.60)	213 (74.7%) 1287 (1.62)
四肢痛	46 (16.1%) 92 (0.72)	5 (2.2%) 12 (0.11)	11 (5.3%) 18 (0.09)	5 (2.7%) 15 (0.09)	4 (2.4%) 5 (0.03)	19 (8.2%) 50 (0.08)	56 (19.6%) 142 (0.18)
背部痛	28 (9.8%) 52 (0.41)	7 (3.0%) 9 (0.08)	4 (1.9%) 4 (0.02)	2 (1.1%) 2 (0.01)	3 (1.8%) 3 (0.02)	15 (6.5%) 18 (0.03)	42 (14.7%) 70 (0.09)
皮膚および皮下組織障害	**163 (57.2%)** **673 (5.30)**	**76 (33.0%)** **323 (3.04)**	**85 (40.9%)** **463 (2.40)**	**39 (21.3%)** **201 (1.18)**	**27 (16.4%)** **163 (0.83)**	**135 (58.4%)** **1150 (1.73)**	**208 (73.0%)** **1823 (2.30)**
グレード 1	104 (36.5%) 516 (4.07)	42 (18.3%) 266 (2.50)	42 (20.2%) 343 (1.78)	27 (14.8%) 149 (0.88)	9 (5.5%) 126 (0.64)	61 (26.4%) 884 (1.33)	96 (33.7%) 1400 (1.76)
グレード 2	55 (19.3%) 154 (1.21)	34 (14.8%) 57 (0.54)	43 (20.7%) 120 (0.62)	12 (6.6%) 52 (0.31)	18 (10.9%) 37 (0.19)	74 (32.0%) 266 (0.40)	109 (38.2%) 420 (0.53)
グレード 3	3 (1.1%) 3 (0.02)	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	3 (1.1%) 3 (<0.01)

表 2.7.4.2.1.3.2 SOC 及び PT 別並びに発現時期別の比較的よくみられた治験薬と関連のある有害事象（発現割合 10%以上）（I/T/M 集団）（4/5）

被験者数（%） 件数［発現率（件/人年）］ SOC CTCAE グレード PT	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)	
発疹	76 (26.7%) 182 (1.43)	21 (9.1%) 64 (0.60)	24 (11.5%) 103 (0.53)	8 (4.4%) 38 (0.22)	5 (3.0%) 29 (0.15)	45 (19.5%) 234 (0.35)	100 (35.1%) 416 (0.52)
そう痒症	64 (22.5%) 139 (1.10)	22 (9.6%) 43 (0.40)	27 (13.0%) 127 (0.66)	15 (8.2%) 49 (0.29)	7 (4.2%) 8 (0.04)	48 (20.8%) 227 (0.34)	90 (31.6%) 366 (0.46)
蕁麻疹	47 (16.5%) 169 (1.33)	30 (13.0%) 155 (1.46)	25 (12.0%) 148 (0.77)	13 (7.1%) 77 (0.45)	15 (9.1%) 107 (0.54)	57 (24.7%) 487 (0.73)	86 (30.2%) 656 (0.83)
脱毛症	20 (7.0%) 20 (0.16)	13 (5.7%) 16 (0.15)	20 (9.6%) 21 (0.11)	4 (2.2%) 4 (0.02)	6 (3.6%) 7 (0.04)	35 (15.2%) 48 (0.07)	47 (16.5%) 68 (0.09)
紅斑	23 (8.1%) 51 (0.40)	7 (3.0%) 8 (0.08)	8 (3.8%) 10 (0.05)	2 (1.1%) 3 (0.02)	1 (0.6%) 1 (0.01)	15 (6.5%) 22 (0.03)	34 (11.9%) 73 (0.09)
神経系障害	**90 (31.6%) 188 (1.48)**	**51 (22.2%) 111 (1.04)**	**33 (15.9%) 119 (0.62)**	**18 (9.8%) 69 (0.41)**	**17 (10.3%) 42 (0.21)**	**82 (35.5%) 341 (0.51)**	**133 (46.7%) 529 (0.67)**
グレード 1	63 (22.1%) 154 (1.21)	33 (14.3%) 68 (0.64)	19 (9.1%) 60 (0.31)	6 (3.3%) 18 (0.11)	5 (3.0%) 17 (0.09)	45 (19.5%) 163 (0.24)	78 (27.4%) 317 (0.40)
グレード 2	26 (9.1%) 33 (0.26)	18 (7.8%) 43 (0.40)	14 (6.7%) 59 (0.31)	11 (6.0%) 50 (0.29)	12 (7.3%) 25 (0.13)	36 (15.6%) 177 (0.27)	53 (18.6%) 210 (0.26)
グレード 3	1 (0.4%) 1 (0.01)	0 0	0 0	1 (0.5%) 1 (0.01)	0 0	1 (0.4%) 1 (<0.01)	2 (0.7%) 2 (<0.01)
頭痛	59 (20.7%) 106 (0.84)	27 (11.7%) 60 (0.56)	16 (7.7%) 58 (0.30)	11 (6.0%) 46 (0.27)	10 (6.1%) 25 (0.13)	44 (19.0%) 189 (0.28)	84 (29.5%) 295 (0.26)
浮動性めまい	33 (11.6%) 41 (0.32)	11 (4.8%) 14 (0.13)	6 (2.9%) 7 (0.04)	2 (1.1%) 4 (0.02)	3 (1.8%) 4 (0.02)	20 (8.7%) 29 (0.04)	49 (17.2%) 70 (0.09)

表 2.7.4.2.1.3.2 SOC 及び PT 別並びに発現時期別の比較的よくみられた治験薬と関連のある有害事象（発現割合 10%以上）（I/T/M 集団）（5/5）

被験者数（%） 件数［発現率（件/人年)］ SOC CTCAE グレード PT	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)	
胃腸障害	**84 (29.5%)** **172 (1.36)**	**26 (11.3%)** **45 (0.42)**	**29 (13.9%)** **45 (0.23)**	**10 (5.5%)** **12 (0.07)**	**11 (6.7%)** **19 (0.10)**	**62 (26.8%)** **121 (0.18)**	**120 (42.1%)** **293 (0.37)**
グレード 1	58 (20.4%) 140 (1.10)	15 (6.5%) 29 (0.27)	20 (9.6%) 33 (0.17)	6 (3.3%) 8 (0.05)	6 (3.6%) 12 (0.06)	38 (16.5%) 82 (0.12)	76 (26.7%) 222 (0.28)
グレード 2	26 (9.1%) 32 (0.25)	11 (4.8%) 16 (0.15)	9 (4.3%) 12 (0.06)	4 (2.2%) 4 (0.02)	5 (3.0%) 7 (0.04)	24 (10.4%) 39 (0.06)	44 (15.4%) 71 (0.09)
悪心	37 (13.0%) 50 (0.39)	9 (3.9%) 9 (0.08)	9 (4.3%) 11 (0.06)	3 (1.6%) 3 (0.02)	6 (3.6%) 9 (0.05)	23 (10.0%) 32 (0.05)	55 (19.3%) 82 (0.10)
嘔吐	22 (7.7%) 26 (0.20)	7 (3.0%) 7 (0.07)	8 (3.8%) 9 (0.05)	1 (0.5%) 1 (0.01)	1 (0.6%) 1 (0.01)	14 (6.1%) 18 (0.03)	31 (10.9%) 44 (0.06)
臨床検査	**58 (20.4%)** **162 (1.28)**	**33 (14.3%)** **57 (0.54)**	**53 (25.5%)** **88 (0.46)**	**30 (16.4%)** **40 (0.23)**	**21 (12.7%)** **33 (0.17)**	**85 (36.8%)** **218 (0.33)**	**120 (42.1%)** **380 (0.48)**
グレード 1	49 (17.2%) 150 (1.18)	28 (12.2%) 52 (0.49)	36 (17.3%) 70 (0.36)	20 (10.9%) 27 (0.16)	10 (6.1%) 19 (0.10)	53 (22.9%) 168 (0.25)	81 (28.4%) 318 (0.40)
グレード 2	8 (2.8%) 10 (0.08)	5 (2.2%) 5 (0.05)	17 (8.2%) 18 (0.09)	10 (5.5%) 13 (0.08)	11 (6.7%) 14 (0.07)	32 (13.9%) 50 (0.08)	38 (13.3%) 60 (0.08)
グレード 3	1 (0.4%) 2 (0.02)	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	1 (0.4%) 2 (<0.01)
アミノ酸濃度減少	5 (1.8%) 6 (0.05)	9 (3.9%) 9 (0.08)	37 (17.8%) 45 (0.23)	22 (12.0%) 27 (0.16)	15 (9.1%) 19 (0.10)	58 (25.1%) 100 (0.15)	60 (21.1%) 106 (0.13)

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、PT：基本語、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 投与が開始された全ての被験者を含めた。
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。
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 2.7.4.4.2.3

表 2.7.4.2.1.3.3　SOC、PT、グレード並びに有害事象発現時の用量カテゴリ別の比較的よくみられた治験薬と関連のある有害事象（発現割合 10%以上）（I/T/M 集団）（1/6）

被験者数（%）[a] 件数［発現率（件/人年）］ SOC CTCAE グレード PT	有害事象発現時又はその直前の用量					
	プラセボ [b] (N=28)	20 mg/日未満 (N=285)	20～40 mg/日 未満 (N=257)	40～60 mg/日 未満 (N=223)	60 mg/日以上 (N=105)	全体 (N=285)
総曝露量（人年）[c]	**4.4**	**159.8**	**180.9**	**335.5**	**113.0**	**793.7**
有害事象	**16 (57.1%)** **61 (13.95)**	**281 (98.6%)** **4103 (25.68)**	**202 (78.6%)** **2814 (15.55)**	**204 (91.5%)** **3280 (9.78)**	**59 (56.2%)** **634 (5.61)**	**285 (100.0%)** **10892 (13.72)**
グレード 1	8 (28.6%) 44 (10.06)	116 (40.7%) 3346 (20.94)	98 (38.1%) 2335 (12.91)	72 (32.3%) 2635 (7.85)	25 (23.8%) 456 (4.03)	60 (21.1%) 8816 (11.11)
グレード 2	8 (28.6%) 17 (3.89)	143 (50.2%) 727 (4.55)	89 (34.6%) 460 (2.54)	117 (52.5%) 626 (1.87)	32 (30.5%) 176 (1.56)	175 (61.4%) 2006 (2.53)
グレード 3	0 0	22 (7.7%) 30 (0.19)	13 (5.1%) 17 (0.09)	14 (6.3%) 18 (0.05)	2 (1.9%) 2 (0.02)	47 (16.5%) 67 (0.08)
グレード 4	0 0	0 0	2 (0.8%) 2 (0.01)	1 (0.4%) 1 (<0.01)	0 0	3 (1.1%) 3 (<0.01)
一般・全身障害および投与部位の状態	**8 (28.6%)** **13 (2.97)**	**250 (87.7%)** **2358 (14.76)**	**146 (56.8%)** **1422 (7.86)**	**159 (71.3%)** **1402 (4.18)**	**39 (37.1%)** **250 (2.21)**	**267 (93.7%)** **5445 (6.86)**
グレード 1	8 (28.6%) 13 (2.97)	181 (63.5%) 2078 (13.00)	118 (45.9%) 1354 (7.48)	119 (53.4%) 1333 (3.97)	30 (28.6%) 223 (1.97)	158 (55.4%) 5001 (6.30)
グレード 2	0 0	68 (23.9%) 279 (1.75)	28 (10.9%) 68 (0.38)	40 (17.9%) 69 (0.21)	9 (8.6%) 27 (0.24)	108 (37.9%) 443 (0.56)
グレード 3	0 0	1 (0.4%) 1 (0.01)	0 0	0 0	0 0	1 (0.4%) 1 (<0.01)
注射部位反応	2 (7.1%) 2 (0.46)	163 (57.2%) 842 (5.27)	64 (24.9%) 718 (3.97)	73 (32.7%) 416 (1.24)	14 (13.3%) 49 (0.43)	187 (65.6%) 2027 (2.55)

表 2.7.4.2.1.3.3　SOC、PT、グレード並びに有害事象発現時の用量カテゴリ別の比較的よくみられた治験薬と関連のある有害事象（発現割合 10%以上）（I/T/M 集団）（2/6）

被験者数（%）[a] 件数［発現率（件/人年）］ SOC CTCAE グレード PT	有害事象発現時又はその直前の用量					
	プラセボ [b] (N=28)	20 mg/日未満 (N=285)	20～40 mg/日 未満 (N=257)	40～60 mg/日 未満 (N=223)	60 mg/日以上 (N=105)	全体 (N=285)
注射部位紅斑	0 0	128 (44.9%) 438 (2.74)	39 (15.2%) 161 (0.89)	41 (18.4%) 121 (0.36)	9 (8.6%) 18 (0.16)	148 (51.9%) 738 (0.93)
注射部位そう痒感	0 0	54 (18.9%) 85 (0.53)	30 (11.7%) 123 (0.68)	38 (17.0%) 182 (0.54)	12 (11.4%) 32 (0.28)	100 (35.1%) 422 (0.53)
注射部位内出血	2 (7.1%) 4 (0.91)	38 (13.3%) 129 (0.81)	31 (12.1%) 76 (0.42)	37 (16.6%) 110 (0.33)	10 (9.5%) 21 (0.19)	90 (31.6%) 340 (0.43)
注射部位疼痛	1 (3.6%) 1 (0.23)	47 (16.5%) 95 (0.59)	27 (10.5%) 44 (0.24)	30 (13.5%) 72 (0.21)	13 (12.4%) 24 (0.21)	83 (29.1%) 236 (0.30)
注射部位腫脹	1 (3.6%) 2 (0.46)	48 (16.8%) 102 (0.64)	20 (7.8%) 48 (0.27)	21 (9.4%) 43 (0.13)	4 (3.8%) 6 (0.05)	77 (27.0%) 201 (0.25)
注射部位発疹	0 0	57 (20.0%) 139 (0.87)	9 (3.5%) 37 (0.20)	14 (6.3%) 21 (0.06)	3 (2.9%) 3 (0.03)	63 (22.1%) 200 (0.25)
注射部位硬結	0 0	15 (5.3%) 47 (0.29)	14 (5.4%) 39 (0.22)	28 (12.6%) 146 (0.44)	8 (7.6%) 12 (0.11)	51 (17.9%) 244 (0.31)
疲労	2 (7.1%) 2 (0.46)	23 (8.1%) 51 (0.32)	17 (6.6%) 25 (0.14)	11 (4.9%) 16 (0.05)	4 (3.8%) 16 (0.14)	41 (14.4%) 110 (0.14)
注射部位蕁麻疹	0 0	23 (8.1%) 43 (0.27)	4 (1.6%) 11 (0.06)	8 (3.6%) 15 (0.04)	5 (4.8%) 18 (0.16)	35 (12.3%) 87 (0.11)
疼痛	0 0	14 (4.9%) 24 (0.15)	15 (5.8%) 17 (0.09)	5 (2.2%) 6 (0.02)	2 (1.9%) 3 (0.03)	32 (11.2%) 50 (0.06)

表 2.7.4.2.1.3.3　SOC、PT、グレード並びに有害事象発現時の用量カテゴリ別の比較的よくみられた治験薬と関連のある有害事象（発現割合 10%以上）（I/T/M 集団）（3/6）

被験者数（%）[a] 件数［発現率（件/人年)］ SOC CTCAE グレード PT	有害事象発現時又はその直前の用量					
	プラセボ [b] (N=28)	20 mg/日未満 (N=285)	20～40 mg/日未満 (N=257)	40～60 mg/日未満 (N=223)	60 mg/日以上 (N=105)	全体 (N=285)
筋骨格系および結合組織障害	**4 (14.3%)** **5 (1.14)**	**179 (62.8%)** **765 (4.79)**	**106 (41.2%)** **513 (2.84)**	**99 (44.4%)** **432 (1.29)**	**20 (19.0%)** **53 (0.47)**	**229 (80.4%)** **1768 (2.23)**
グレード 1	2 (7.1%) 3 (0.69)	76 (26.7%) 491 (3.07)	52 (20.2%) 315 (1.74)	44 (19.7%) 283 (0.84)	10 (9.5%) 38 (0.34)	76 (26.7%) 1130 (1.42)
グレード 2	2 (7.1%) 2 (0.46)	93 (32.6%) 261 (1.63)	53 (20.6%) 195 (1.08)	52 (23.3%) 146 (0.44)	10 (9.5%) 15 (0.13)	140 (49.1%) 619 (0.78)
グレード 3	0 0	10 (3.5%) 13 (0.08)	1 (0.4%) 3 (0.02)	3 (1.3%) 3 (0.01)	0 0	13 (4.6%) 19 (0.02)
関節痛	3 (10.7%) 3 (0.69)	157 (55.1%) 581 (3.64)	97 (37.7%) 347 (1.92)	87 (39.0%) 321 (0.96)	15 (14.3%) 35 (0.31)	213 (74.7%) 1287 (1.62)
四肢痛	0 0	37 (13.0%) 65 (0.41)	16 (6.2%) 40 (0.22)	17 (7.6%) 30 (0.09)	4 (3.8%) 7 (0.06)	56 (19.6%) 142 (0.18)
背部痛	1 (3.6%) 1 (0.23)	21 (7.4%) 32 (0.20)	13 (5.1%) 22 (0.12)	12 (5.4%) 14 (0.04)	1 (1.0%) 1 (0.01)	42 (14.7%) 70 (0.09)
皮膚および皮下組織障害	**4 (14.3%)** **4 (0.91)**	**116 (40.7%)** **405 (2.53)**	**103 (40.1%)** **439 (2.43)**	**110 (49 .3%)** **830 (2.47)**	**32 (30.5%)** **145 (1.28)**	**208 (73.0%)** **1823 (2.30)**
グレード 1	3 (10.7%) 3 (0.69)	74 (26.0%) 310 (1.94)	63 (24.5%) 368 (2.03)	56 (25.1%) 619 (1.84)	14 (13.3%) 100 (0.88)	96 (33.7%) 1400 (1.76)
グレード 2	1 (3.6%) 1 (0.23)	40 (14.0%) 93 (0.58)	39 (15.2%) 70 (0.39)	54 (24.2%) 211 (0.63)	18 (17.1%) 45 (0.40)	109 (38.2%) 420 (0.53)
グレード 3	0 0	2 (0.7%) 2 (0.01)	1 (0.4%) 1 (0.01)	0 0	0 0	3 (1.1%) 3 (<0.01)

表 2.7.4.2.1.3.3　SOC、PT、グレード並びに有害事象発現時の用量カテゴリ別の比較的よくみられた治験薬と関連のある有害事象（発現割合 10%以上）（I/T/M 集団）（4/6）

被験者数（%）[a] 件数［発現率（件/人年）］ SOC CTCAE グレード PT	有害事象発現時又はその直前の用量					
	プラセボ [b] (N=28)	20 mg/日未満 (N=285)	20～40 mg/日 未満 (N=257)	40～60 mg/日 未満 (N=223)	60 mg/日以上 (N=105)	全体 (N=285)
発疹	1 (3.6%) 1 (0.23)	52 (18.2%) 105 (0.66)	24 (9.3%) 77 (0.43)	44 (19.7%) 210 (0.63)	11 (10.5%) 23 (0.20)	100 (35.1%) 416 (0.52)
蕁麻疹	0 0	33 (11.6%) 152 (0.95)	33 (12.8%) 194 (1.07)	47 (21.1%) 246 (0.73)	15 (14.3%) 64 (0.57)	86 (30.2%) 656 (0.83)
そう痒症	1 (3.6%) 1 (0.23)	39 (13.7%) 61 (0.38)	33 (12.8%) 68 (0.38)	42 (18.8%) 202 (0.60)	13 (12.4%) 34 (0.30)	90 (31.6%) 366 (0.46)
脱毛症	2 (7.1%) 2 (0.46)	9 (3.2%) 10 (0.06)	22 (8.6%) 26 (0.14)	22 (9.9%) 23 (0.07)	6 (5.7%) 7 (0.06)	47 (16.5%) 68 (0.09)
紅斑	0 0	15 (5.3%) 22 (0.14)	13 (5.1%) 23 (0.13)	10 (4.5%) 25 (0.07)	2 (1.9%) 3 (0.03)	34 (11.6%) 73 (0.09)
神経系障害	**9 (32.1%)** **20 (4.57)**	**72 (25.3%)** **139 (0.87)**	**51 (19.8%)** **123 (0.68)**	**54 (24.2%)** **165 (0.49)**	**15 (14.3%)** **82 (0.73)**	**133 (46.7%)** **529 (0.67)**
グレード 1	5 (17.9%) 11 (2.52)	54 (18.9%) 117 (0.73)	31 (12.1%) 72 (0.40)	30 (13.5%) 93 (0.28)	6 (5.7%) 24 (0.21)	78 (27.4%) 317 (0.40)
グレード 2	4 (14.3%) 9 (2.06)	17 (6.0%) 21 (0.13)	20 (7.8%) 51 (0.28)	23 (10.3%) 71 (0.21)	9 (8.6%) 58 (0.51)	53 (18.6%) 210 (0.26)
グレード 3	0 0	1 (0.4%) 1 (0.01)	0 0	1 (0.4%) 1 (<0.01)	0 0	2 (0.7%) 2 (<0.01)
頭痛	5 (17.9%) 6 (1.37)	45 (15.8%) 74 (0.46)	31 (12.1%) 81 (0.45)	33 (14.8%) 79 (0.24)	8 (7.6%) 55 (0.49)	84 (29.5%) 295 (0.37)
浮動性めまい	1 (3.6%) 2 (0.46)	20 (7.0%) 26 (0.16)	12 (4.7%) 15 (0.08)	16 (7.2%) 24 (0.07)	3 (2.9%) 3 (0.03)	49 (17.2%) 70 (0.09)

表 2.7.4.2.1.3.3　SOC、PT、グレード並びに有害事象発現時の用量カテゴリ別の比較的よくみられた治験薬と関連のある有害事象（発現割合 10%以上）（I/T/M 集団）（5/6）

被験者数（%）[a] 件数［発現率（件/人年)］ SOC CTCAE グレード PT	有害事象発現時又はその直前の用量					
	プラセボ [b] (N=28)	20 mg/日未満 (N=285)	20～40 mg/日 未満 (N=257)	40～60 mg/日 未満 (N=223)	60 mg/日以上 (N=105)	全体 (N=285)
胃腸障害	**2 (7.1%)** **2 (0.46)**	**61 (21.4%)** **105 (0.66)**	**38 (14.8%)** **65 (0.36)**	**48 (21.5%)** **97 (0.29)**	**13 (12.4%)** **24 (0.21)**	**120 (42.1%)** **293 (0.37)**
グレード 1	2 (7.1%) 2 (0.46)	45 (15.8%) 88 (0.55)	26 (10.1%) 45 (0.25)	29 (13.0%) 71 (0.21)	8 (7.6%) 16 (0.14)	76 (26.7%) 222 (0.28)
グレード 2	0 0	16 (5.6%) 17 (0.11)	12 (4.7%) 20 (0.11)	19 (8.5%) 26 (0.08)	5 (4.8%) 8 (0.07)	44 (15.4%) 71 (0.09)
悪心	1 (3.6%) 1 (0.23)	28 (9.8%) 34 (0.21)	13 (5.1%) 16 (0.09)	15 (6.7%) 24 (0.07)	6 (5.7%) 7 (0.06)	55 (19.3%) 82 (0.10)
嘔吐	0 0	15 (5.3%) 18 (0.11)	10 (3.9%) 10 (0.06)	11 (4.9%) 13 (0.04)	3 (2.9%) 3 (0.03)	31 (10.9%) 44 (0.06)
臨床検査	**4 (14.3%)** **4 (0.91)**	**53 (18.6%)** **122 (0.76)**	**46 (17.9%)** **94 (0.52)**	**61 (27.4%)** **133 (0.40)**	**15 (14.3%)** **27 (0.24)**	**120 (42.1%)** **380 (0.48)**
グレード 1	3 (10.7%) 3 (0.69)	44 (15.4%) 111 (0.69)	36 (14.0%) 78 (0.43)	40 (17.9%) 109 (0.32)	7 (6.7%) 17 (0.15)	81 (28.4%) 318 (0.40)
グレード 2	1 (3.6%) 1 (0.23)	8 (2.8%) 9 (0.06)	10 (3.9%) 16 (0.09)	21 (9.4%) 24 (0.07)	8 (7.6%) 10 (0.09)	38 (13.3%) 60 (0.08)
グレード 3	0 0	1 (0.4%) 2 (0.01)	0 0	0 0	0 0	1 (0.4%) 2 (<0.01)
アミノ酸濃度減少	0 0	10 (3.5%) 15 (0.09)	14 (5.4%) 26 (0.14)	37 (16.6%) 46 (0.14)	13 (12.4%) 19 (0.17)	60 (21.1%) 106 (0.13)

表 2.7.4.2.1.3.3 SOC、PT、グレード並びに有害事象発現時の用量カテゴリ別の比較的よくみられた治験薬と関連のある有害事象（発現割合 10%以上）（I/T/M 集団）（6/6）

被験者数（%）[a] 件数［発現率（件/人年）］ SOC CTCAE グレード PT	有害事象発現時又はその直前の用量					
	プラセボ [b] (N=28)	20 mg/日未満 (N=285)	20～40 mg/日未満 (N=257)	40～60 mg/日未満 (N=223)	60 mg/日以上 (N=105)	全体 (N=285)
傷害、中毒および処置合併症	**1 (3.6%)** **1 (0.23)**	**18 (6.3%)** **32 (0.20)**	**11 (4.3%)** **22 (0.12)**	**17 (7.6%)** **19 (0.06)**	**3 (2.9%)** **3 (0.03)**	**45 (15.8%)** **77 (0.10)**
グレード 1	1 (3.6%) 1 (0.23)	14 (4.9%) 27 (0.17)	10 (3.9%) 21 (0.12)	13 (5.8%) 15 (0.04)	2 (1.9%) 2 (0.01)	35 (12.3%) 66 (0.08)
グレード 2	0 0	3 (1.1%) 4 (0.03)	1 (0.4%) 1 (0.01)	4 (1.8%) 4 (0.01)	1 (1.0%) 1 (0.01)	9 (3.2%) 10 (0.01)
グレード 3	0 0	1 (0.4%) 1 (0.01)	0 0	0 0	0 0	1 (0.4%) 1 (<0.01)
挫傷	1 (3.6%) 1 (0.23)	8 (2.8%) 12 (0.08)	8 (3.1%) 18 (0.10)	15 (6.7%) 17 (0.05)	1 (1.0%) 1 (0.01)	30 (10.5%) 49 (0.06)

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、PT：基本語、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。
各用量カテゴリには、同日内に投与された BMN 165 の投与量がそれぞれの用量範囲に該当する被験者を含めた。同一被験者が複数の用量カテゴリに含まれる場合もある。
各有害事象は、有害事象発現時の投与量レベル（有害事象発現日又はその直前の 1 日投与量と定義した）に分類した。
a：発現割合は同日内の複数回投与の影響を受けるため、用量カテゴリ量間の比較には曝露量で調整した発現率に注目する必要がある（2.7.4.1.1.6.1 参照）。
b：165-302 試験のパート 2 の期間中にプラセボを投与された被験者
c：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 2.7.4.4.2.2

2.7.4.2.1.4　重症度別の有害事象

安全性解析対象集団、I/T/M 集団及び MD 集団での CTCAE グレード別の有害事象の発現割合及び発現率を表 2.7.4.2.1.4.1 に示す。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。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 集団での CTCAE グレード及び発現時期（治療早期／治療後期）別の有害事象の発現割合及び発現率を表 2.7.4.2.1.4.2、安全性解析対象集団でのグレード 3 以上の有害事象の被験者一覧を表 2.7.4.2.1.4.3、及び投与期（導入期／漸増期及び維持期）別の有害事象の発現割合及び発現率を Supplemental analysis for Global Dossier（5.3.5.3.6）Table 2.7.4.4.1.1.11 に示した。

MD 集団（341 例）で認められた有害事象の発現割合は、グレード 1 が 27 例（7.9%）、グレード 2 が 231 例（67.7%）と多く、グレード 3 は 76 例（22.3%）、グレード 4 は 6 例（1.8%）及びグレード 5 は 1 例（0.3%）であった。有害事象の発現率は、グレード 1［17,507 件（16.50 件/人年）］とグレード 2［6028 件（5.68 件/人年）］が高く、グレード 3 以上の発現率は大きく低下し、グレード 3 が 125 件（0.12 件/人年）］、グレード 4 が 7 件（0.01 件/人年）及びグレード 5 が 1 件（0.01 件/人年未満）であった。グレード 1 の有害事象は全体の 74.0%（17,507/23,668 件）を占め、グレード 2 の有害事象は全体の 25.5%（6028/23,668 件）を占めた。グレード 3～5 の有害事象（それぞれ 125 件、7 件及び 1 件）は、合算すると MD 集団で発現した有害事象全体の 0.6%（133/23,668 件）を占めた（表 2.7.4.2.1.4.1）。MD 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（14 例）、過敏症（11 例）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（3 例）、うつ病（3 例）及び血清病（3 例）であった（［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.4.1.1.1）。

I/T/M 集団でのグレード別の有害事象の発現割合及び発現率は、MD 集団の結果とおおむね同程度であった。I/T/M 集団（285 例）で認められた有害事象の発現割合は、グレード 1 が 20 例（7.0%）、グレード 2 が 194 例（68.1%）と多く、グレード 3 は 64 例（22.5%）、グレード 4 は 6 例（2.1%）及びグレード 5 は 1 例（0.4%）であった（表 2.7.4.2.1.4.1）。グレード 1 の有害事象は全体の 72.2%（13,185/18,264 件）を占め、グレード 2 の有害事象は全体の 27.2%（4968/18,264 件）を占めた。グレード 3、4 及び 5 の有害事象（それぞれ 103 件、7 件及び 1 件）は、合算すると I/T/M 集団で発現した有害事象全体の 0.6%（111/18,264 件）を占めた。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［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.4.1.1.1］。

I/T/M 集団でのグレード 1～3 の有害事象の発現率は、治療後期（投与開始から 6 か月超）と比較して治療早期（投与開始から 6 か月以内）で高かった。治療早期と治療後期の発現率はグレード 1 でそれぞれ 48.67 及び 10.51 件/人年、グレード 2 でそれぞれ 9.99 及び 5.55 件/人年並びにグレード 3 でそれぞれ 0.40 及び 0.08 件/人年であった。グレード 4 の有害事象では時期別の発現率に差はみられず、7 件中 2 件は治療早期（0.02 件/人年）、2 件は治療後期の 6 か月超 1 年以内（0.02 件/人年）、3 件は 1 年超 2 年以内（0.02 件/人年）に発現した。投与開始から 2 年超にグ

レード 4 の有害事象は認められなかった。グレード 5 の有害事象は、治療早期に報告された 1 件（0.01 件/人年）の感電死（治験薬と関連なし）であった（表 2.7.4.2.1.4.2）。I/T/M 集団での SOC、PT 及びグレード別並びに発現時期別の有害事象は ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.4.1.3 に示した。

I/T/M 集団では、グレード 1、2 及び 3 の有害事象の発現率は高用量カテゴリ（20～40 mg/日未満、40～60 mg/日未満及び 60 mg/日以上）と比較して低用量カテゴリ（20 mg/日未満）で高かった。グレード 3 の有害事象の発現率は、20 mg/日未満が 40/103 件（0.25 件/人年）、20～40 mg/日未満が 24/103 件（0.13 件/人年）、40～60 mg/日未満が 34/103 件（0.10 件/人年）、60 mg/日以上が 5/103 件（0.04 件/人年）であった。グレード 4 の有害事象は、20 mg/日未満が 1/7 件（0.01 件/人年）、20～40 mg/日未満が 4/7 件（0.02 件/人年）、40～60 mg/日未満が 2/7 件（0.01 件/人年）及び 60 mg/日以上が 0 件であった。グレード 5 の有害事象は、20 mg/日未満が 1 件であった（[ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.4.1.2.1）。I/T/M 集団での SOC、PT 及びグレード別並びに有害事象発現時の用量カテゴリ別の有害事象は ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.4.1.2.1 に示した。

安全性解析対象集団で 60 mg/日投与中にみられたグレード 3 以上の有害事象の一覧を表 2.7.4.2.1.4.3 に示す。6 件中 5 件は重篤な有害事象であった。試験中止に至った有害事象は認められなかった。2 件（[36 日間持続して投与中断に至った鉄欠乏性貧血、1 日持続して減量に至った失神寸前の状態）は治験責任医師によって BMN 165 と関連ありと判断され、いずれも回復した。

I/T/M 集団（285 例）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］。

国内 165-305 試験（パート 1）

12 例全例に 1 件以上の有害事象が認められ、最悪時の重症度はいずれもグレード 2 であった。

グレード 2 の比較的よくみられた有害事象（発現割合 10%以上）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（3 例、25.0%）、蕁麻疹（4 例、33.0%）、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（2 例、16.7%）及び血清病様反応（3 例、25.0%）であった。

グレード 2 の有害事象は全ての用量カテゴリで認められ、発現割合は 10～20 mg/日未満（41.7%）及び 40～60 mg/日未満（14.3%）と比較して、10 mg/日未満（75.0%）及び 20～40 mg/日未満（75.0%）で高かった［165-305 試験中間 CSR（5.3.5.2.6）Table 14.3.1.2.10］。グレード別

の比較的よくみられた有害事象の発現割合は、維持期と比較して、ほとんどが低用量を投与中の導入期／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。

表 2.7.4.2.1.4.1 グレード別の有害事象の発現割合及び発現率（安全性解析対象集団、I/T/M 集団、MD 集団）

被験者数（%） 件数［発現率（件/人年）］ CTCAE グレード	親試験（後続試験のデータを全て含む）					I/T/M 集団 [a] (N=285)	MD 集団 [b] (N=341)
	PAL-001 (N=25)	PAL-002 (N=40)	PAL-004 (N=16)	165-205 (N=24)	165-301 (N=261)		
総曝露量（人年）[c]	0.1	180.2	87.3	96.4	697.2	793.7	1061.2
有害事象	20 (80.0%) 100 (1461.00)	40 (100.0%) 3212 (17.82)	16 (100.0%) 2192 (25.12)	24 (100.0%) 1816 (18.83)	261 (100.0%) 16448 (23.59)	285 (100.0%) 18264 (23.01)	341 (100.0%) 23668 (22.30)
グレード 1	13 (52.0%) 80 (1168.80)	6 (15.0%) 2759 (15.31)	1 (6.3%) 1563 (17.91)	0 1487 (15.42)	20 (7.7%) 11698 (16.78)	20 (7.0%) 13185 (16.61)	27 (7.9%) 17507 (16.50)
グレード 2 [d]	6 (24.0%) 18 (262.98)	27 (67.5%) 439 (2.44)	10 (62.5%) 621 (7.12)	21 (87.5%) 320 (3.32)	173 (66.3%) 4648 (6.67)	194 (68.1%) 4968 (6.26)	231 (67.7%) 6028 (5.68)
グレード 3	1 (4.0%) 2 (29.22)	7 (17.5%) 14 (0.08)	5 (31.3%) 8 (0.09)	2 (8.3%) 8 (0.08)	62 (23.8%) 95 (0.14)	64 (22.5%) 103 (0.13)	76 (22.3%) 125 (0.12)
グレード 4 [d]	0 0	0 0	0 0	1 (4.2%) 1 (0.01)	5 (1.9%) 6 (0.01)	6 (2.1%) 7 (0.01)	6 (1.8%) 7 (0.01)
グレード 5	0 0	0 0	0 0	0 0	1 (0.4%) 1 (<0.01)	1 (0.4%) 1 (<0.01)	1 (0.3%) 1 (<0.01)

CTCAE：有害事象共通用語規準、I/T/M：導入／漸増／維持、MD：反復投与
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。
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。
親試験は、被験者が最初に登録された試験とした。PAL-003 又は 165-302 試験で BMN 165 投与を継続した被験者については、登録された全ての試験のデータが含まれた。
a：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 投与が開始された被験者を含めた。
b：MD 集団には、第 2 相又は第 3 相試験で BMN 165 投与を 1 回以上受けた全ての被験者を含めた。第 1 相単回投与の PAL-001 試験にのみ登録された被験者は除外した。
c：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。
d：1 例（被験者番号：[redacted]-3128）にグレード 2 の重篤な有害事象である不安発作が発現し、その後治験責任医師によってグレード 4 に格上げされたが、臨床データベースに記録されなかったため、グレード 4 の重篤な有害事象として出力されていない。この重篤な有害事象は治験薬と関連なしと判断され、治験薬投与に対する措置はなく、転帰は回復であった［ISS（5.3.5.3.5）Listing 2.7.4.3］。
出典：ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.4.1.1.1

表 2.7.4.2.1.4.2 グレード別及び発現時期別の有害事象の発現割合及び発現率（I/T/M 集団）

被験者数（%） 件数［(発現率（件/人年)］ CTCAE グレード	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
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)
グレード 1	64 (22.5%) 6176 (48.67)	53 (23.0%) 1951 (18.35)	22 (10.6%) 2553 (13.25)	32 (17.5%) 1318 (7.74)	15 (9.1%) 1187 (6.03)	16 (6.9%) 7009 (10.51)	20 (7.0%) 13185 (16.61)
グレード 2[b]	178 (62.5%) 1268 (9.99)	155 (67.4%) 657 (6.18)	164 (78.8%) 1135 (5.89)	138 (75.4%) 947 (5.56)	115 (69.7%) 961 (4.88)	176 (76.2%) 3700 (5.55)	194 (68.1%) 4968 (6.26)
グレード 3	39 (13.7%) 51 (0.40)	10 (4.3%) 17 (0.16)	13 (6.3%) 17 (0.09)	6 (3.3%) 9 (0.05)	8 (4.8%) 9 (0.05)	33 (14.3%) 52 (0.08)	64 (22.5%) 103 (0.13)
グレード 4[b]	2 (0.7%) 2 (0.02)	1 (0.4%) 2 (0.02)	3 (1.4%) 3 (0.02)	0 0	0 0	4 (1.7%) 5 (0.01)	6 (2.1%) 7 (0.01)
グレード 5	1 (0.4%) 1 (0.01)	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	1 (0.4%) 1 (<0.01)

CTCAE：有害事象共通用語規準、I/T/M：導入／漸増／維持

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。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 投与が開始された全ての被験者を含めた。

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。

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。

b：1 例（被験者番号：[redacted]-3128）はグレード 2 の重篤な有害事象である不安発作を発現し、その後治験責任医師によりグレード 4 に格上げされたが、臨床データベースに登録されず、そのためグレード 4 の重篤な有害事象として出力されていない。本重篤な有害事象は治験薬と関連なしと判断され、治験薬投与に対する措置はなく、回復した［ISS（5.3.5.3.5）Listing 2.7.4.3］。

出典：ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.4.1.3

表 2.7.4.2.1.4.3　60 mg/日投与後のグレード 3 以上の有害事象の被験者一覧（安全性解析対象集団）

被験者番号	最初／最後の登録試験	有害事象 PT	持続期間 (日)	事象発現時の投与量 (mg/日)	CTCAE グレード／重篤性	治験薬の中止	因果関係 (治験責任医師の評価)	治験薬に対する措置	転帰 (重篤基準)
[redacted]-3074	165-301/ 165-302	肺炎	6	60	3 / 重篤	なし	なし	変更なし	回復 (入院)
[redacted]-3002	165-301/ 165-302	鉄欠乏性貧血	36	60	3 / 重篤	なし	あり	投与中断	回復 (医学的に重要な事象)
[redacted]-3052	165-301/ 165-302	虫垂腺腫	3	60	3 / 重篤	なし	なし	変更なし	回復 (入院)
[redacted]-3125	165-301/ 165-302	非アルコール性脂肪性肝疾患 [a]	558	60	3 / 重篤	なし	なし	該当なし	回復したが後遺症あり (医学的に重要な事象)
[redacted]-3138	165-301/ 165-302	側弯症	6	60	3 / 重篤	なし	なし	投与中断	回復 (入院)
[redacted]-1402	PAL-004/ 165-302	失神寸前の状態	1	60	3 / 非重篤	なし	あり	減量	回復

CTCAE：有害事象共通用語規準、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、PT：基本語
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た。
a：被験者番号[redacted]-3125 で報告された重篤な有害事象である非アルコール性脂肪性肝疾患は、投与後の発現事象ではない。本事象の発現日は Day 512 であり、重篤な有害事象発現時には既に BMN 165 投与を中止して 116 日が経過していた（詳細は 2.7.4.2.3.5.1 参照）。
出典：ISS（5.3.5.3.5）Listing 2.7.4.3

2.7.4.2.2　死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

2.7.4.2.2.1　死亡

165-301 試験（第 3 相試験）で 1 例（被験者番号：[redacted]-3181）の死亡例が報告された。当該被験者は 20 mg/日投与群に無作為化割付け後、事故により感電死した。BMN 165 の最終投与日は Day 22 で、最終用量は 2.5 mg であった。重篤な有害事象（感電死）の発現日は Day 30、事象の転帰日（死亡日）は Day 60 であり、治験責任医師によって BMN 165 投与と関連なしと判断された［ISS（5.3.5.3.5）Listing 2.7.4.3］。本被験者の叙述を ISN（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。

2.7.4.2.2.2　その他の重篤な有害事象

本項では、包括的評価のため、主に MD 集団での重篤な有害事象に注目して結果を述べる。安全性解析対象集団、I/T/M 及び MD 集団での重篤な有害事象のグレード別の発現割合及び発現率を表 2.7.4.2.2.2.1 に示し、MD 集団で 2 例以上に発現した PT 別の重篤な有害事象を表 2.7.4.2.2.2.2 に示す。SOC 及び PT 別並びにグレード別の重篤な有害事象の発現割合及び発現率を ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.5.1.1.1 に示した。I/T/M 集団でのグレード別及び発現時期別（治療早期及び治療後期）の重篤な有害事象の発現割合及び発現率を表 2.7.4.2.2.2.4 に示し、投与期（導入期／漸増期及び維持期）別の重篤な有害事象の発現割合及び発現率を ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.4.1.1.12 に示した。I/T/M 集団でのグレード別及び有害事象発現時の用量カテゴリ別の重篤な有害事象の発現割合及び発現率を表 2.7.4.2.2.2.5 に示す。安全性解析対象集団、I/T/M 集団及び MD 集団での治験薬と関連のある重篤な有害事象のグレード別の発現割合及び発現率を ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.5.2.1 に示した。全ての重篤な有害事象の叙述を ISN（5.3.5.3.4）に示し、重篤な有害事象を含む全ての有害事象の被験者一覧を ISS（5.3.5.3.5）Listing 2.7.4.3 に示した。

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（表 2.7.4.2.2.2.1）。治験責任医師によって重篤な有害事象として報告された 115 件に加え、更に 7 例に発現した 11 件の非重篤な有害事象が治験依頼者によって重篤な有害事象（医学的に重要）にアップグレードされた。このアップグレードされた有害事象は臨床データベースに重篤な事象として記録されなかったため、発現割合及び発現率の要約表では重篤な有害事象として集計されなかった。アップグレードされた重篤な有害事象の被験者一覧を表 2.7.4.2.2.2.3 に示す。

グレード別の重篤な有害事象は、グレード 1 の重篤な有害事象が全体の 7.0%（8/115 件）を占め、同様にグレード 2 が 33.0%（38/115 件）、グレード 3 が 53.0%（61/115 件）及びグレード 4 が 6.1%（7/115 件）を占めた。グレード 5（死亡）の重篤な有害事象は 1 件であった（表 2.7.4.2.2.2.1）。治験依頼者によって重篤な有害事象にアップグレードされた 11 件のグレー

ド別の内訳は、グレード 1 が 3 件（2 例）、グレード 2 が 6 件（4 例）及びグレード 3 が 2 件（2 例）であった（表 2.7.4.2.2.2.3）。

比較的よくみられた重篤な有害事象（3 件以上発現）は、アナフィラキシー反応（15 件）、過敏症（9 件）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（6 件）、アナフィラキシー様反応（3 件）、不安（3 件）及び交通事故（3 件）であった（表 2.7.4.2.2.2.2）。非重篤な有害事象から治験責任医師によってアップグレードされた重篤な有害事象は、アナフィラキシー様反応（5 件）、アナフィラキシー反応（2 件）並びに過敏症、蕁麻疹、シュードモナス感染及び舌腫脹（各 1 件）であった（表 2.7.4.2.2.2.3）。

重篤な有害事象として報告された血中クレアチンホスホキナーゼ増加（6 件）は、いずれも治験責任医師よって BMN 165 投与と関連なしと判断され、他に考えられる原因として、直近に開始した運動療法や直近に実施した負荷の大きい身体活動などがあげられた［ISS（5.3.5.3.5）Listing 2.7.4.3、ISN（5.3.5.3.4）］。

18 例（5.3%）が重篤な有害事象のために BMN 165 投与を中止し［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.5.3.1）、12 例（3.5%）が重篤な有害事象のために試験中止に至った［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.5.4.1）。治験依頼者によって重篤な有害事象にアップグレードされた 7 例のうち、4 例が治験薬の投与中止又は試験中止に至ったが、発現割合及び発現率の集計には含まれなかった。4 例中 2 例（被験者番号：[redacted]-3165 及び[redacted]-3247）には、それぞれアナフィラキシー反応及び舌腫脹が発現した（表 2.7.4.2.2.2.3）。

別の 2 例（被験者番号：[redacted]-3023 及び[redacted]-1518）は、重篤な有害事象の発現のために BMN 165 の減量又は投与中断後に試験を中止した。被験者番号[redacted]-3023 は Day 79 の臨床検査で C-反応性タンパク（CRP）異常及び補体成分 C4 減少が認められ、BMN 165 の投与を中止した。被験者番号[redacted]-1518 にはアナフィラキシー反応が発現し、Day 574 に試験を中止した。

被験者番号[redacted]-3206 は、アップブレードされた重篤な有害事象（アナフィラキシー様反応）のために Day 364 に試験を中止した［ISS（5.3.5.3.5）Listing 2.7.4.3、表 2.7.4.2.2.2.3］。しかし、当該被験者は最後のアナフィラキシー事象の発現後も BMN 165 投与を継続し、試験の中止理由は治験責任医師による判断であった［Errata Memo for JNDA（5.3.5.3.7）］。

42 例（12.3%）に発現した 52 件（0.05 件/人年）の重篤な有害事象が治験責任医師によって BMN 165 投与と関連ありと判断された。重症度は、多くがグレード 2［14 件（0.01 件/人年）］又はグレード 3［33 件（0.03 件/人年）］であった。グレード 4 の治験薬と関連のある重篤な有害事象は、3 例（0.9%）に 3 件（0.01 件/人年未満）認められた（表 2.7.4.2.2.2.1）。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（15 件）、過敏症（8 件）、アナフィラキシー様反応（3 件）、血管浮腫、血清病、うつ病及び稽留流産（各 2 件）であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.5.2.1］。また、アップグレードされた 11 件中 10 件（6 例）の重篤な有害事象は、治験責任医師によって BMN 165 投与と関連ありと判断された。その主な事象は、アナフィラキシー様反応（5 件）及びアナフィラキシー反応（2 件）であった（表 2.7.4.2.2.2.3）。

BMN 165 臨床開発プログラムの MD 集団では、治療下で発現した有害事象に該当しない重篤な有害事象（例えば、BMN 165 の最終投与から 30 日経過後に発現した事象）が追加で報告されたが、本概要の要約表には含めなかった。これらの追加の重篤な有害事象は、ISS（5.3.5.3.5）Listing 2.7.4.3 及び ISN（5.3.5.3.4）に示した。

I/T/M 集団では、65 例（22.8%）に 93 件の重篤な有害事象が発現した。I/T/M 集団での重篤な有害事象の発現率（非重篤からアップグレードされた重篤な有害事象を除く）は 0.12 件/人年であった（表 2.7.4.2.2.2.2）。I/T/M 集団で多く認められた重篤な有害事象（3 例以上に発現）は、アナフィラキシー反応（13 例、15 件）、過敏症（8 例、8 件）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（5 例、6 件）、アナフィラキシー様反応（3 例、3 件）、不安（3 例、3 件）及び交通事故（3 例、3 件）であった（表 2.7.4.2.2.2.2）。多く認められた治験薬と関連のある重篤な有害事象（2 例以上に発現）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。治験薬と関連のあるその他の重篤な有害事象は、いずれも各 1 例に認められた［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.5.2.1］。

MD 集団及び I/T/M 集団での重篤な有害事象の評価結果から、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 MD 集団と I/T/M 集団で同様であることが示された［表 2.7.4.2.2.2.2、ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.5.2.1］。

I/T/M 集団でのグレード別及び発現時期別の有害事象の発現割合及び発現率を表 2.7.4.2.2.2.4 に示す。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 10 件を除く）の発現率は、治療後期（0.10 件/人年）と比較して治療早期（0.21 件/人年）で高かった。さらに、治療後期では投与期間の長期化に伴って重篤な有害事象の発現率に低下傾向がみられた（投与開始から 6 か月超～12 か月以内が 0.20 件/人年、投与開始から 3 年超が 0.07 件/人年）（表 2.7.4.2.2.2.4）。この傾向は、有害事象の安全性プロファイルでの傾向と同様であった。治験責任医師によって BMN 165 と関連ありと判断された重篤な有害事象でも同様の傾向がみられ、治療後期（0.03 件/人年）と比較して治療早期（0.15 件/人年）で発現率は高く、更に治療後期では投与期間の長期化に伴って重篤な有害事象の発現率に低下傾向がみられた（投与開始から 6 か月超～12 か月以内が 0.10 件/人年、投与開始から 3 年超が 0.01 件/人年）（表 2.7.4.2.2.2.4）。重篤な有害事象発現時の各用量カテゴリの総曝露量には差がみられることから、発現割合よりも曝露量で調整した発現率でのデータ比較がより重要であると考えられた。

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重篤な有害事象を除く）の発現率は、最も高用量の 60 mg/日以上で 0.05 件/人年と最も低かった（その他の用量カテゴリ：20 mg/日未満で 0.13 件/人年、20～40 mg/日未満で 0.15 件/人年、40～60 mg/日未満で 0.11 件/人年）（表 2.7.4.2.2.2.5）。治験薬と関連のある有害事象でも、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低く、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］。

全ての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又はそれらの重症度に用量依存性の上昇や悪化は認められなかった。I/T/M 集団での SOC、PT 及びグレード別並びに有害事象発現時の用量カテゴリ別の重篤な有害事象を ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.5.1.2.1 に示した。I/T/M 集団での治験依頼者によってアップグレードされた 10 件の重篤な有害事象の用量カテゴリ別の内訳は、20～40 mg/日未満が 4 件（3 例）、40～60 mg/日未満が 6 件（4 例）であった（表 2.7.4.2.2.2.3）。

上記のほか、165-304 試験で 8 件（7 例）、165-305 試験で 1 件（1 例）の重篤な有害事象が報告された。165-304 試験の CSR が現時点で完成していないため、重篤な有害事象及び急性全身性過敏症反応の要約を除き、本概要には 165-304 試験のデータを評価に含めなかった（2.7.4.1.1.2）。165-304 試験で認められた重篤な有害事象の簡単な叙述を以下に示す。

165-304 試験で認められた重篤な有害事象

被験者番号[redacted]-3138 は 20[redacted] 年 2 月 21 日に 60 mg/日で BMN 165 投与を開始し 4 年後*　12 月 26 日に胃潰瘍出血（PT：出血性胃潰瘍）のため入院した。本事象は 4年後* 12 月 31 日に回復と判断された。治験責任医師によって、本事象の重症度はグレード 2、BMN 165 投与との因果関係は関連なしと判断された。被験者は、4年後* 12 月 23 日にイブプロフェン 400 mg の併用投与を受けていた。出血性胃潰瘍はイブプロフェンに関連があることが知られているため、本事象の発現は併用薬のイブプロフェンに起因するものと考えられた［ISN（5.3.5.3.4）］。

被験者番号[redacted]-3025 は 20[redacted] 年 8 月 1 日に 20 mg/日で BMN 165 投与を開始し 6 年後* 8 月 25 日に全身性炎症反応症候群及びアナフィラキシー事象が発現した。8 月 23 日（2[redacted] 歳時）、毛巣嚢胞に対する切開及び排膿を行い、創傷部を保護したあとで予防的に抗生物質（詳細不明）が投与された。8 月 25 日、BMN 165 20 mg/日の投与から 10 分後にグレード 3 のアナフィラキシー事象［頭部から足までの疼痛、悪心、失神（目撃者なし）、頻脈、低血圧、発熱、聴力低下、霧視、嘔吐、レッチング、呼吸困難及び悪寒］及びグレード 3 の全身性炎症反応症候群（頭痛、発熱及び硬直）を発現した。被験者は頻脈、低血圧、発熱、及びリンパ節腫大を呈し、救急治療室（ER）に搬送された後、入院となった。被験者には詳細不明の抗生物質並びにセフロキシム及びクリンダマイシンが投与された。アドレナリンは投与されなかった。8 月 25 日にアナフィラキシー事象は回復し、8 月 27 日に全身性炎症反応症候群も回復した。BMN 165 は投与中断された。治験責任医師によって、アナフィラキシー事象は BMN 165 投与と関連あり、全身性炎症反応症候群は BMN 165 投与と関連なしと判断された。治験依頼者は、全身性炎症反応症候群の原因として最も可能性が高いのは毛巣嚢胞の切開と排膿であり、この毛巣嚢胞の排膿に起因した全身性感染症を発現し、アナフィラキシーエピソードの臨床症状のような症状を引き起こしたと判断した。被験者が病院で受けた治療は、感染症治療時と同様であった。治験依頼

者によって、本被験者の症状は急性全身性過敏症反応の症状とは一致しないと判断された［ISN（5.3.5.3.4）］。

被験者番号[redacted]-1101 は、60 mg/日の BMN 165 最終投与から 1 か月と 21 日後（4[redacted] 歳時）にグレード 3 のブドウ球菌性創感染（メチシリン耐性黄色ブドウ球菌による感染症の悪化）を発現した。既往歴には、脂肪織炎及び下腹部創傷感染（脂肪織炎のデブリードマン術後）があった。20[redacted] 年 12 月 23 日に創傷感染を発現後、被験者は治療のために一晩入院し、経口抗生物質の処方を受けて退院した。退院後は、治療薬としてセファレキシン 500 mg（1 日 4 回）を服用した。本事象は 12 月 24 日に回復し、翌* 年 2 月 6 日に BMN 165 投与が再開された。治験責任医師によって、本事象の因果関係は BMN 165 投与と関連なしと判断された［ISN（5.3.5.3.4）］。

被験者番号[redacted]-3018（3[redacted] 歳、女性）は、20[redacted] 年 7 月 30 日に 60 mg/日の BMN 165 投与を開始した。最終月経日は 20[redacted] 年 10 月 24 日であり、12 月 2 日に妊娠を確認した後、BMN 165 投与を中止した。12 月 7 日に出血が認められ、12 月 14 日の超音波検査では妊娠は認められなかった。本被験者は 12 月 7 日にグレード 1 の自然流産を報告し、12 月 14 日に回復と判断された。12 月 15 日に 60 mg/日で BMN 165 投与を再開した。治験責任医師によって、本事象は医学的に重要な事象であり、BMN 165 投与との因果関係は関連なしと判断された［ISN（5.3.5.3.4）］。

被験者番号[redacted]-3182（3[redacted] 歳、男性）のパートナーは、被験者が 50 mg/日で BMN 165 投与中に妊娠した。しかし、子宮外妊娠であったため人工妊娠中絶が行われた。一般集団での子宮外妊娠の発生率は 0.6%～2.0%と幅があり、避妊薬の使用、喫煙、母体年齢などの複数の危険因子が原因となることが知られている。本事象は、治験責任医師及び治験依頼者によって BMN 165 投与との因果関係は関連なしと判断された［ISN（5.3.5.3.4）］。

被験者番号[redacted]-3085（4[redacted] 歳、女性、体重 10[redacted].7 kg）は、併用薬としてチロシン、アセトアミノフェン、イブプロフェン、アルブテロール（サルブタモール）、フェキソフェナジン、ファモチジン、エシタロプラムシュウ酸塩、ロサルタン、塩酸プソイドエフェドリン、臭化水素酸デキストロメトルファン／グアイフェネシン／アセトアミノフェン／塩酸プソイドエフェドリン、臭化水素酸デキストロメトルファン／doxylamine succinate／ephedrine sulfate／エタノール／アセトアミノフェン、hydrocodone bitartrate／アセトアミノフェンの投与を受けていた。20[redacted] 年 11 月、BMN 165 投与を開始した。7年後* 9 月 25 日（直近の最終投与日の翌日）に、被験者 に急性上腹部痛が発現し、被験者は ER へ搬送された。臨床検査（詳細不明）の結果、グレード 3 の胆石を伴う胆嚢炎（PT：胆嚢炎）が認められた。同日、12 時間後に腹腔鏡下胆嚢摘出術が施行され、被験者は翌日退院した。退院後には腹痛は認められなかった。本事象による BMN 165 投与に対する措置は変更なしであった。退院から 12 日間の経過に問題がなく、BMN 165 投与が再開された。20[redacted] 年 9 月 26 日、胆嚢炎は回復と報告された。治験責任医師によって、胆嚢炎と BMN 165 投与との因果関係は関連なしと判断された。その他の原因は報告がなかったが、特記すべき点として、被験者の姉妹も胆嚢炎とそれに伴う胆嚢摘出術の既往歴があった。被験者の

年齢、家族歴、体重から胆嚢炎のリスクが高かったと考えられた。治験依頼者は、本事象とBMN 165 投与との因果関係を関連なしと判断した［ISN（5.3.5.3.4）］。

165-304 試験期間の最後に発現した重篤な有害事象は、被験者番号[redacted]-3144（3[redacted] 歳、男性）に発現した COVID-19 市中感染であり、治療のため入院を必要とした［ISN（5.3.5.3.4）］。

2021 年 1 月 13 日時点で 165-304 試験では 8 件の重篤な有害事象が認められた。急性全身性過敏症反応（治験実施計画書で唯一規定される緊急報告が必要な特に注目すべき有害事象）の報告はなかった。165-304 試験で認められた重篤な有害事象は、統合集団で認められた安全性プロファイルと同様であった。

国内 165-305 試験（パート 1）

パート 1 の 52 週時までに、12 例中 1 例に重篤な有害事象が認められた。

- 被験者番号[redacted]-0002（2[redacted] 歳）は、BMN 165（2.5 mg、週 1 回）の投与 5 日後にグレード 2 の風邪（PT：上咽頭炎）のため入院した。治療内容の報告はなく、症状が回復したため被験者は退院した。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［ISN（5.3.5.3.4）］。

表 2.7.4.2.2.2.1　重篤な有害事象のグレード別の発現割合及び発現率（安全性解析対象集団、I/T/M 集団、MD 集団）（1/2）

被験者数（%） 件数［発現率（件/人年）］ CTCAE グレード	親試験（後続試験のデータを全て含む）					I/T/M 集団 [a]	MD 集団 [b]
	PAL-001 (N=25)	PAL-002 (N=40)	PAL-004 (N=16)	165-205 (N=24)	165-301 (N=261)	(N=285)	(N=341)
総曝露量（人年）[c]	0.1	180.2	87.3	96.4	697.2	793.7	1061.2
全ての重篤な有害事象	2 (8.0%) 2 (29.22)	11 (27.5%) 20 (0.11)	2 (12.5%) 2 (0.02)	6 (25.0%) 9 (0.09)	59 (22.6%) 84 (0.12)	65 (22.8%) 93 (0.12)	78 (22.9%) 115 (0.11)
重篤な有害事象							
グレード 1	0 0	0 1 (0.01)	0 0	1 (4.2%) 1 (0.01)	3 (1.1%) 6 (0.01)	4 (1.4%) 7 (0.01)	4 (1.2%) 8 (0.01)
グレード 2	2 (8.0%) 2 (29.22)	6 (15.0%) 8 (0.04)	1 (6.3%) 1 (0.01)	3 (12.5%) 4 (0.04)	10 (3.8%) [d] 25 (0.04)	13 (4.6%) [d] 29 (0.04)	20 (5.9%) [d] 38 (0.04)
グレード 3	0 0	5 (12.5%) 11 (0.06)	1 (6.3%) 1 (0.01)	1 (4.2%) 3 (0.03)	40 (15.3%) 46 (0.07)	41 (14.4%) 49 (0.06)	47 (13.8%) 61 (0.06)
グレード 4	0 0	0 0	0 0	1 (4.2%) 1 (0.01)	5 (1.9%) 6 (0.01)	6 (2.1%) 7 (0.01)	6 (1.8%) 7 (0.01)
グレード 5	0 0	0 0	0 0	0 0	1 (0.4%) 1 (<0.01)	1 (0.4%) 1 (<0.01)	1 (0.3%) 1 (<0.01)
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）	2 (8.0%) 2 (29.22)	5 (12.5%) 8 (0.04)	2 (12.5%) 2 (0.02)	3 (12.5%) 3 (0.03)	32 (12.3%) 39 (0.06)	35 (12.3%) 42 (0.05)	42 (12.3%) 52 (0.05)
グレード 1	0 0	0 1 (0.01)	0 0	0 0	0 1 (<0.01)	0 1 (<0.01)	0 2 (<0.01)
グレード 2	2 (8.0%) 2 (29.22)	3 (7.5%) 4 (0.02)	1 (6.3%) 1 (0.01)	1 (4.2%) 1 (0.01)	4 (1.5%) 8 (0.01)	5 (1.8%) 9 (0.01)	9 (2.6%) 14 (0.01)
グレード 3	0 0	2 (5.0%) 3 (0.02)	1 (6.3%) 1 (0.01)	2 (8.3%) 2 (0.02)	25 (9.6%) 27 (0.04)	27 (9.5%) 29 (0.04)	30 (8.8%) 33 (0.03)
グレード 4	0 0	0 0	0 0	0 0	3 (1.1%) 3 (<0.01)	3 (1.1%) 3 (<0.01)	3 (0.9%) 3 (<0.01)

表 2.7.4.2.2.2.1 重篤な有害事象のグレード別の発現割合及び発現率（安全性解析対象集団、I/T/M 集団、MD 集団）（2/2）

被験者数（%） 件数［発現率（件/人年）］ CTCAE グレード	親試験（後続試験のデータを全て含む）					I/T/M 集団 [a] (N=285)	MD 集団 [b] (N=341)
	PAL-001 (N=25)	PAL-002 (N=40)	PAL-004 (N=16)	165-205 (N=24)	165-301 (N=261)		
治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象	0	1 (2.5%)	1 (6.3%)	1 (4.2%)	15 (5.7%)	16 (5.6%)	18 (5.3%)
試験中止に至った重篤な有害事象	0	1 (2.5%)	0	1 (4.2%)	10 (3.8%)	11 (3.9%)	12 (3.5%)

CTCAE：有害事象共通用語規準、I/T/M：導入／漸増／維持、MD：反復投与

治験責任医師により非重篤と評価された 11 件（7 例）の有害事象が、治験依頼者によって重篤な有害事象にアップグレードされた。これらの事象は上記の表には含まれていない。MD 集団で発現した 11 件の非重篤な有害事象（アナフィラキシー様反応 5 件、アナフィラキシー反応 2 件、過敏症、蕁麻疹、シュードモナス感染、舌腫脹［各 1 件］）が重篤な有害事象にアップグレードされた（表 2.7.4.2.2.2.3）。

安全性解析対象集団には、いずれかの試験で BMN 165 投与を 1 回以上受けた全ての被験者を含めた。

親試験は、被験者が最初に登録された試験とした。PAL-003 又は 165-302 試験に移行して BMN 165 投与を継続した被験者のデータには、登録された全ての試験のデータが含まれた。

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。

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。

a：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 投与が開始された全ての被験者を含めた。

b：MD 集団には、第 2 相又は第 3 相試験で BMN 165 投与を 1 回以上受けた全ての被験者を含めた。第 1 相単回投与試験の PAL-001 試験にのみ登録された被験者は除外した。

c：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。

d：1 例（被験者番号：[redacted]-3128）はグレード 2 の重篤な有害事象である不安発作を発現し、その後治験責任医師によりグレード 4 に格上げされたが、臨床データベースに登録されず、そのためグレード 4 の重篤な有害事象として出力されていない。本重篤な有害事象は治験薬と関連なしと判断され、治験薬投与に対する措置はなく、回復した［ISS（5.3.5.3.5）Listing 2.7.4.3］。

出典：ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.5.1.1.1、Table 2.7.4.5.2.1、Table 2.7.4.5.3.1、Table 2.7.4.5.4.1

表 2.7.4.2.2.2.2 PT 別の重篤な有害事象（MD 集団で 2 例以上に発現）（安全性解析対象集団、I/T/M 集団、MD 集団）（1/2）

発現被験者数（%） 件数［発現率（件/人年）］ PT	親試験（後続試験のデータを全て含む）					I/T/M 集団 [a] (N=285)	MD 集団 [b] (N=341)
	PAL-001 (N=25)	PAL-002 (N=40)	PAL-004 (N=16)	165-205 (N=24)	165-301 (N=261)		
総曝露量（人年）[c]	0.1	180.2	87.3	96.4	697.2	793.7	1061.2
重篤な有害事象	2 (8.0%)	11 (27.5%)	2 (12.5%)	6 (25.0%)	59 (22.6%)	65 (22.8%)	78 (22.9%)
	2 (29.22)	20 (0.11)	2 (0.02)	9 (0.09)	84 (0.12)	93 (0.12)	115 (0.11)
アナフィラキシー反応	1 (4.0%)	0	0	1 (4.2%)	12 (4.6%)	13 (4.6%)	13 (3.8%)
	1 (14.61)	0	0	1 (0.01)	14 (0.02)	15 (0.02)	15 (0.01)
過敏症	1 (4.0%)	1 (2.5%)	0	2 (8.3%)	6 (2.3%)	8 (2.8%)	9 (2.6%)
	1 (14.61)	1 (0.01)	0	2 (0.02)	6 (0.01)	8 (0.01)	9 (0.01)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	1 (4.2%)	4 (1.5%)	5 (1.8%)	5 (1.5%)
	0	0	0	1 (0.01)	5 (0.01)	6 (0.01)	6 (0.01)
アナフィラキシー様反応	0	0	0	0	3 (1.1%)	3 (1.1%)	3 (0.9%)
	0	0	0	0	3 (<0.01)	3 (<0.01)	3 (<0.01)
不安	0	0	0	0	3 (1.1%) [d]	3 (1.1%) [d]	3 (0.9%) [d]
	0	0	0	0	3 (<0.01)	3 (<0.01)	3 (<0.01)
交通事故	0	0	0	0	3 (1.1%)	3 (1.1%)	3 (0.9%)
	0	0	0	0	3 (<0.01)	3 (<0.01)	3 (<0.01)
稽留流産	0	0	0	0	2 (0.8%)	2 (0.7%)	2 (0.6%)
	0	0	0	0	2 (<0.01)	2 (<0.01)	2 (<0.01)
血管浮腫	0	0	1 (6.3%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.6%)
	0	0	1 (0.01)	0	1 (<0.01)	1 (<0.01)	2 (<0.01)
虫垂炎	0	0	0	1 (4.2%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	2 (0.6%)
	0	0	0	1 (0.01)	1 (<0.01)	2 (<0.01)	2 (<0.01)

表 2.7.4.2.2.2.2 PT 別の重篤な有害事象（MD 集団で 2 例以上に発現）（安全性解析対象集団、I/T/M 集団、MD 集団）（2/2）

発現被験者数（%） 件数［発現率（件/人年）］ PT	親試験（後続試験のデータを全て含む）					I/T/M 集団 [a] (N=285)	MD 集団 [b] (N=341)
	PAL-001 (N=25)	PAL-002 (N=40)	PAL-004 (N=16)	165-205 (N=24)	165-301 (N=261)		
関節痛	0	1 (2.5%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.6%)
	0	1 (0.01)	0	0	1 (<0.01)	1 (<0.01)	2 (<0.01)
喘息	0	1 (2.5%)	0	1 (4.2%)	0	1 (0.4%)	2 (0.6%)
	0	1 (0.01)	0	1 (0.01)	0	1 (<0.01)	2 (<0.01)
胸痛	0	0	0	0	2 (0.8%)	2 (0.7%)	2 (0.6%)
	0	0	0	0	3 (<0.01)	3 (<0.01)	3 (<0.01)
うつ病	0	0	1 (6.3%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.6%)
	0	0	1 (0.01)	0	1 (<0.01)	1 (<0.01)	2 (<0.01)
非心臓性胸痛	0	0	0	0	2 (0.8%)	2 (0.7%)	2 (0.6%)
	0	0	0	0	3 (<0.01)	3 (<0.01)	3 (<0.01)
血清病	0	0	0	0	2 (0.8%)	2 (0.7%)	2 (0.6%)
	0	0	0	0	2 (<0.01)	2 (<0.01)	2 (<0.01)

CTCAE：有害事象共通用語規準、I/T/M：導入／漸増／維持、MD：反復投与、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、PT：基本語

I/T/M 集団で治験責任医師によって非重篤と評価された 10 件（6 例）の有害事象が、治験依頼者によって重篤な有害事象にアップグレードされた。これらの事象は上記の表には含まれていない。

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重篤な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。

親試験は、被験者が最初に登録された試験とした。PAL-003 又は 165-302 試験に移行して BMN 165 投与を継続した被験者のデータには、登録された全ての試験のデータが含まれた。

a：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 投与が開始された全ての被験者を含めた。

b：MD 集団には、第 2 相又は第 3 相試験で BMN 165 投与を 1 回以上受けた全ての被験者を含めた。第 1 相単回投与試験の PAL-001 試験にのみ登録された被験者は除外した。

c：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。

d：1 例（被験者番号：[redacted]-3128）はグレード 2 の重篤な有害事象である不安発作を発現し、その後治験責任医師によりグレード 4 に格上げされたが、臨床データベースに登録されず、そのためグレード 4 の重篤な有害事象として出力されていない。本重篤な有害事象は治験薬と関連なしと判断され、治験薬投与に対する措置はなく、回復した［ISS（5.3.5.3.5）Listing 2.7.4.3］。
出典：ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.5.1.1.2