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）

被験者番号	初回/最終登録試験	初回/最終投与日（Study Day）	有害事象名（PT）	発現日（Study Day）/Time	転帰日（Study Day）/Time	事象発現時の投与量（mg/日）	グレード／重篤性	試験中止	因果関係	治験薬に対する措置	転帰
[redacted]-3206	165-301/165-302	20[redacted]-11-25/20[redacted]-11-23 (364)	アナフィラキシー様反応	20[redacted]-07-12 (230)/23:30	20[redacted]-07-12 (230)/23:35	20	1 / 非重篤	なし	関連あり	変更なし	回復
			アナフィラキシー様反応	20[redacted]-08-21 (270)/23:05	20[redacted]-08-21 (270)/23:08	20	1 /非重篤	なし	関連あり	変更なし	回復
			アナフィラキシー様反応	20[redacted]-11-09 (350)/23:02	20[redacted]-11-09 (350)/23:07	40	2 /非重篤	なし	関連あり	変更なし	回復
			アナフィラキシー様反応	20[redacted]-11-10 (351)/23:02	20[redacted]-11-11 (352)/08:00	40	2 /非重篤	なし	関連あり	投与中断	回復
			アナフィラキシー様反応	20[redacted]-11-17 (358)/22:02	20[redacted]-11-17 (358)/22:10	40	2 /非重篤	あり	関連あり	投与中断[a]	回復
[redacted]-3142	165-301/165-302	20[redacted]-03-04/20[redacted]-09-05 (917)	アナフィラキシー反応	20[redacted]-01-19 (322)/22:40	20[redacted]-01-20 (323)/00:45	20	3 /非重篤	なし	関連あり	変更なし	回復
[redacted]-3188	165-301/165-302	20[redacted]-08-25/20[redacted]-07-019 (1425)	シュードモナス感染	20[redacted]-08-14 (355)/12:34	20[redacted]-09-21 (393)/NA	40	2 /非重篤	なし	関連なし	変更なし	回復
[redacted]-3165	165-301/165-302	20[redacted]-03-12/20[redacted]-06-21 (467)	アナフィラキシー反応	20[redacted]-06-21 (467)/22:31	20[redacted]-06-21 (467)/NA	40	3 /非重篤	あり	関連あり	投与中止	回復
[redacted]-3247	165-301/165-301	20[redacted]-05-06/20[redacted]-09-08 (126)	舌腫脹	20[redacted]-09-09 (127)/07:30	20[redacted]-09-09 (127)/11:05	20	1 /非重篤	なし	関連あり	投与中止	回復
[redacted]-1101	PAL-002/PAL-003	20[redacted]-08-20/20[redacted]-11-29 (3024)	蕁麻疹	20[redacted]-09-01 (13)/NA	20[redacted]-09-02 (14) /NA	7.15	2 /非重篤	なし	関連あり	変更なし	回復
[redacted]-1518	165-205/PAL-003	20[redacted]-01-29/20[redacted]-08-25 (574)	過敏症	20[redacted]-03-25 (421)/19:40	20[redacted]-03-25 (421)/22:25	56.25	2 /非重篤	なし	関連あり	投与中断[b]	回復

I/T/M：導入／漸増／維持、MD：反復投与、NA：該当なし、PT：基本語
治験責任医師によって非重篤と判断された 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。これらの重篤な有害事象は臨床データベースに含まれていない。
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。
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。
a：本被験者での治験薬投与に対する措置は、Day 358 の「被験者自身の判断による試験の中止」であった。
b：Day 574 に発現した重篤な有害事象（アナフィラキシー反応）により、本被験者は治験薬投与を中止した。本被験者での治験薬投与に対する措置は、「被験者自身の判断による試験の中止」であった。
出典：ISS（5.3.5.3.5）Listing 2.7.4.2、Listing 2.7.4.2.1、Listing 2.7.4.3

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）

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**
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)**
グレード 1	1 (0.4%) 2 (0.02)	2 (0.9%) 3 (0.03)	1 (0.5%) 1 (0.01)	1 (0.5%) 1 (0.01)	0 0	3 (1.3%) 5 (0.01)	4 (1.4%) 7 (0.01)
グレード 2	2 (0.7%) [b] 4 (0.03)	5 (2.2%) 7 (0.07)	2 (1.0%) 4 (0.02)	5 (2.7%) 6 (0.04)	3 (1.8%) 8 (0.04)	12 (5.2%) 25 (0.04)	13 (4.6%) 29 (0.04)
グレード 3	18 (6.3%) 18 (0.14)	8 (3.5%) 9 (0.08)	11 (5.3%) 14 (0.07)	2 (1.1%) 2 (0.01)	5 (3.0%) 6 (0.03)	24 (10.4%) 31 (0.05)	41 (14.4%) 49 (0.06)
グレード 4	2 (0.7%) [b] 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)
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)**
グレード 1	0 1 (0.01)	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 1 (<0.01)
グレード 2	1 (0.4%) 2 (0.02)	4 (1.7%) 5 (0.05)	2 (1.0%) 2 (0.01)	0 0	0 0	4 (1.7%) 7 (0.01)	5 (1.8%) 9 (0.01)
グレード 3	14 (4.9%) 14 (0.11)	5 (2.2%) 6 (0.06)	4 (1.9%) 5 (0.03)	2 (1.1%) 2 (0.01)	2 (1.2%) 2 (0.01)	13 (5.6%) 15 (0.02)	27 (9.5%) 29 (0.04)
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)

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
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。
重篤な有害事象は 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重篤な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重篤な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 2.7.4.5.1.3、Table 2.7.4.5.2.3

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）

被験者数（%）[a] 件数［発現率（件/人年）］ CTCAE グレード	有害事象発現時又はその直前の用量					
	プラセボ群[b] (N=28)	20 mg 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**
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)**
グレード 1	1 (3.6%) 1 (0.23)	3 (1.1%) 3 (0.02)	1 (0.4%) 1 (0.01)	1 (0.4%) 1 (<0.01)	1 (1.0%) 1 (0.01)	4 (1.4%) 7 (0.01)
グレード 2	0 0	3 (1.1%) 3 (0.02)	6 (2.3%) 9 (0.05)	7 (3.1%) 17 (0.05)	0 0	13 (4.6%) 29 (0.04)
グレード 3	0 0	13 (4.6%) 13 (0.08)	10 (3.9%) 13 (0.07)	16 (7.2%) 18 (0.05)	5 (4.8%) 5 (0.04)	41 (14.4%) 49 (0.06)
グレード 4	0 0	1 (0.4%) 1 (0.01)	3 (1.2%) 4 (0.02)	2 (0.9%) 2 (0.01)	0 0	6 (2.1%) 7 (0.01)
グレード 5	0 0	1 (0.4%) 1 (0.01)	0 0	0 0	0 0	1 (0.4%) 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）	**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)**
グレード 1	0 0	1 (0.4%) 1 (0.01)	0 0	0 0	0 0	0 1 (<0.01)
グレード 2	0 0	1 (0.4%) 1 (0.01)	3 (1.2%) 3 (0.02)	2 (0.9%) 5 (0.01)	0 0	5 (1.8%) 9 (0.01)
グレード 3	0 0	7 (2.5%) 7 (0.04)	9 (3.5%) 10 (0.06)	10 (4.5%) 10 (0.03)	2 (1.9%) 2 (0.02)	27 (9.5%) 29 (0.04)
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)

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

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。
重篤な有害事象は 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重篤な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重篤な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 2.7.4.5.1.2.1、Table 2.7.4.5.2.2

2.7.4.2.2.3　投与中断又は減量に至った有害事象

安全性解析対象集団、I/T/M 集団及び MD 集団で多く認められた治験薬の投与中断に至った有害事象（発現割合 1%超）を表 2.7.4.2.2.3.1、多く認められた治験薬の減量に至った有害事象（発現割合 1%超）を表 2.7.4.2.2.3.2 に示す。

MD 集団（341 例）では、128 例（37.5%）に投与中断に至った有害事象、132 例（38.7%）に治験薬の減量に至った有害事象が認められた。多く認められた治験薬の投与中断に至った有害事象は、関節痛（41 例、12.0%）、発疹（19 例、5.6%）及び蕁麻疹（15 例、4.4%）であった。多く認められた治験薬の減量に至った有害事象は、低フェニルアラニン血症（PT：アミノ酸濃度減少）（58 例、17.0%）、関節痛（42 例、12.3%）、発疹及び蕁麻疹（各 12 例、3.5%）であった。

I/T/M 集団（285 例）では、102 例（35.8%）に投与中断に至った有害事象、119 例（41.8%）に治験薬の減量に至った有害事象が認められた。多く認められた治験薬の投与中断に至った有害事象は、関節痛（34 例、11.9%）、蕁麻疹（12 例、4.2%）、発疹（10 例、3.5%）、嘔吐及び過敏症（各 9 例、3.2%）であった。多く認められた治験薬の減量に至った有害事象は、低フェニルアラニン血症（PT：アミノ酸濃度減少）（56 例、19.6%）、関節痛（39 例、13.7%）及び蕁麻疹（10 例、3.5%）であった。

安全性解析対象集団での治験薬の投与中断及び減量に至った有害事象の発現割合及び発現率は、親試験の間で同程度であった。

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

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

I/T/M 集団での有害事象発現時の用量カテゴリ別の治験薬の投与中断に至った有害事象の発現率は、最も低用量の 20 mg/日未満で最も高く（0.83 件/人年）、用量が高くなるほど低下した（20～40 mg/日未満：0.41 件/人年、40～60 mg/日未満：0.26 件/人年、60 mg/日以上：0.22 件/人年）［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.4.4.2］。

I/T/M 集団での有害事象発現時の用量カテゴリ別の治験薬の減量に至った有害事象の発現率は、最も低用量の 20 mg/日未満で最も高く（0.57 件/人年）、用量が高くなるほど低下した（20～40 mg/日未満：0.55 件/人年、40～60 mg/日未満：0.30 件/人年、60 mg/日以上：0.13 件/人年）［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.4.3.2］。

国内 165-305 試験（パート 1）

52 週時までのパート 1 では、試験中止に至った有害事象は認められなかったが、6 例が有害事象のために治験薬の投与中断又は減量に至った。

導入期／漸増期（2.5 mg/週を投与中）に 5 例（被験者番号：[redacted]-0002、[redacted]-0004、[redacted]-0008、[redacted]-0001 及び[redacted]-0006）が 17 件の有害事象のために治験薬の投与中断に至った。大部分の有害事象の SOC は「一般・全身障害および投与部位の状態」（11/17 件、主に注射部位紅斑、注射部位そう痒感）及び「筋骨格系および結合組織障害」（3/17 件、主に関節痛）であった。1 例（被験者番号：[redacted]-0002）では、維持期に 10 件の治験薬の投与中断に至った有害事象が認められ、その有害事象の SOC は「皮膚および皮下組織障害」（6/10 件）、「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「免疫系障害」（各 2/10 件）であった。

また、3 例が有害事象のために治験薬の減量に至った。2 例（被験者番号：[redacted]-0002 及び[redacted]-0006）は維持期に低フェニルアラニン血症（PT：アミノ酸濃度減少）のために減量に至ったが、減量後に事象は回復した。もう 1 例（被験者番号：[redacted]-0003）は Day 134 に低フェニルアラニン血症（PT：アミノ酸濃度減少）を認め、中間報告書のカットオフ時点で持続していた。本被験者は、維持期に発現したアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加のため減量に至った。中間報告書のカットオフ時点でアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は回復していたが、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加は持続していた（約 14 か月間）。

治験薬の投与中断及び減量に至った有害事象はいずれも非重篤であり、重症度は軽度又は中等度で治験責任医師によって治験薬と関連ありと判断された。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加の 1 例（被験者番号：[redacted]-0003）を除き、転帰はいずれも回復であった。

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

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）（1/4）

被験者数（%） 件数［発現率（件/人年）］ SOC 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**
全ての有害事象	**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)**	**102 (35.8%)** **325 (0.41)**	**128 (37.5%)** **499 (0.47)**
皮膚および皮下組織障害	**0** **0**	**9 (22.5%)** **20 (0.11)**	**7 (43.8%)** **12 (0.14)**	**7 (29.2%)** **18 (0.19)**	**28 (10.7%)** **45 (0.06)**	**35 (12.3%)** **63 (0.08)**	**51 (15.0%)** **95 (0.09)**
発疹	0 0	5 (12.5%) 8 (0.04)	4 (25.0%) 5 (0.06)	3 (12.5%) 5 (0.05)	7 (2.7%) 8 (0.01)	10 (3.5%) 13 (0.02)	19 (5.6%) 26 (0.02)
蕁麻疹	0 0	1 (2.5%) 5 (0.03)	2 (12.5%) 2 (0.02)	3 (12.5%) 3 (0.03)	9 (3.4%) 18 (0.03)	12 (4.2%) 21 (0.03)	15 (4.4%) 28 (0.03)
そう痒症	0 0	0 0	1 (6.3%) 2 (0.02)	4 (16.7%) 8 (0.08)	4 (1.5%) 4 (0.01)	8 (2.8%) 12 (0.02)	9 (2.6%) 14 (0.01)
紅斑	0 0	1 (2.5%) 1 (0.01)	0 0	1 (4.2%) 1 (0.01)	2 (0.8%) 3 (<0.01)	3 (1.1%) 4 (0.01)	4 (1.2%) 5 (<0.01)
筋骨格系および結合組織障害	**0** **0**	**5 (12.5%)** **23 (0.13)**	**5 (31.3%)** **6 (0.07)**	**9 (37.5%)** **18 (0.19)**	**29 (11.1%)** **58 (0.08)**	**38 (13.3%)** **76 (0.10)**	**48 (14.1%)** **105 (0.10)**
関節痛	0 0	3 (7.5%) 15 (0.08)	4 (25.0%) 4 (0.05)	7 (29.2%) 14 (0.15)	27 (10.3%) 49 (0.07)	34 (11.9%) 63 (0.08)	41 (12.0%) 82 (0.08)
四肢痛	0 0	1 (2.5%) 1 (0.01)	1 (6.3%) 1 (0.01)	1 (4.2%) 1 (0.01)	2 (0.8%) 2 (<0.01)	3 (1.1%) 3 (<0.01)	5 (1.5%) 5 (<0.01)

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）（2/4）

被験者数（%） 件数［発現率（件/人年）］ SOC 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)
一般・全身障害および投与部位の状態	**0** **0**	**5 (12.5%)** **7 (0.04)**	**8 (50.0%)** **22 (0.25)**	**3 (12.5%)** **5 (0.05)**	**23 (8.8%)** **40 (0.06)**	**26 (9.1%)** **45 (0.06)**	**39 (11.4%)** **74 (0.07)**
注射部位反応	0 0	0 0	3 (18.8%) 3 (0.03)	0 0	6 (2.3%) 7 (0.01)	6 (2.1%) 7 (0.01)	9 (2.6%) 10 (0.01)
発熱	0 0	2 (5.0%) 2 (0.01)	2 (12.5%) 2 (0.02)	0 0	3 (1.1%) 3 (<0.01)	3 (1.1%) 3 (<0.01)	7 (2.1%) 7 (0.01)
注射部位発疹	0 0	1 (2.5%) 1 (0.01)	4 (25.0%) 5 (0.06)	0 0	0 0	0 0	5 (1.5%) 6 (0.01)
悪寒	0 0	1 (2.5%) 1 (0.01)	2 (12.5%) 2 (0.02)	1 (4.2%) 2 (0.02)	0 0	1 (0.4%) 2 (<0.01)	4 (1.2%) 5 (<0.01)
疲労	0 0	1 (2.5%) 1 (0.01)	0 0	0 0	3 (1.1%) 6 (0.01)	3 (1.1%) 6 (0.01)	4 (1.2%) 7 (0.01)
注射部位紅斑	0 0	2 (5.0%) 2 (0.01)	1 (6.3%) 1 (0.01)	0 0	1 (0.4%) 1 (<0.01)	1 (0.4%) 1 (<0.01)	4 (1.2%) 4 (<0.01)
末梢腫脹	0 0	0 0	1 (6.3%) 1 (0.01)	2 (8.3%) 2 (0.02)	1 (0.4%) 2 (<0.01)	3 (1.1%) 4 (0.01)	4 (1.2%) 5 (<0.01)
胃腸障害	**0** **0**	**3 (7.5%)** **7 (0.04)**	**3 (18.8%)** **6 (0.07)**	**1 (4.2%)** **4 (0.04)**	**21 (8.0%)** **30 (0.04)**	**22 (7.7%)** **34 (0.04)**	**28 (8.2%)** **47 (0.04)**
嘔吐	0 0	0 0	1 (6.3%) 1 (0.01)	1 (4.2%) 1 (0.01)	8 (3.1%) 9 (0.01)	9 (3.2%) 10 (0.01)	10 (2.9%) 11 (0.01)
下痢	0 0	1 (2.5%) 1 (0.01)	1 (6.3%) 1 (0.01)	1 (4.2%) 1 (0.01)	2 (0.8%) 2 (<0.01)	3 (1.1%) 3 (<0.01)	5 (1.5%) 5 (<0.01)

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）（3/4）

被験者数（%） 件数［発現率（件/人年）］ SOC 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)
悪心	0 0	1 (2.5%) 1 (0.01)	1 (6.3%) 1 (0.01)	1 (4.2%) 1 (0.01)	2 (0.8%) 2 (<0.01)	3 (1.1%) 3 (<0.01)	5 (1.5%) 5 (<0.01)
感染症および寄生虫症	**0** **0**	**5 (12.5%)** **17 (0.09)**	**2 (12.5%)** **2 (0.02)**	**3 (12.5%)** **4 (0.04)**	**12 (4.6%)** **18 (0.03)**	**15 (5.3%)** **22 (0.03)**	**22 (6.5%)** **41 (0.04)**
ウイルス性胃腸炎	0 0	2 (5.0%) 2 (0.01)	1 (6.3%) 1 (0.01)	1 (4.2%) 1 (0.01)	4 (1.5%) 4 (0.01)	5 (1.8%) 5 (0.01)	8 (2.3%) 8 (0.01)
上気道感染	0 0	0 0	0 0	1 (4.2%) 1 (0.01)	3 (1.1%) 5 (0.01)	4 (1.4%) 6 (0.01)	4 (1.2%) 6 (0.01)
神経系障害	**0** **0**	**4 (10.0%)** **19 (0.11)**	**3 (18.8%)** **4 (0.05)**	**1 (4.2%)** **2 (0.02)**	**10 (3.8%)** **14 (0.02)**	**11 (3.9%)** **16 (0.02)**	**18 (5.3%)** **39 (0.04)**
頭痛	0 0	3 (7.5%) 3 (0.02)	2 (12.5%) 2 (0.02)	1 (4.2%) 1 (0.01)	1 (0.4%) 1 (<0.01)	2 (0.7%) 2 (<0.01)	7 (2.1%) 7 (0.01)
浮動性めまい	0 0	0 0	1 (6.3%) 1 (0.01)	1 (4.2%) 1 (0.01)	4 (1.5%) 6 (0.01)	5 (1.8%) 7 (0.01)	6 (1.8%) 8 (0.01)
免疫系障害	**0** **0**	**1 (2.5%)** **1 (0.01)**	**0** **0**	**3 (12.5%)** **3 (0.03)**	**13 (5.0%)** **15 (0.02)**	**16 (5.6%)** **18 (0.02)**	**17 (5.0%)** **19 (0.02)**
過敏症	0 0	1 (2.5%) 1 (0.01)	0 0	3 (12.5%) 3 (0.03)	6 (2.3%) 6 (0.01)	9 (3.2%) 9 (0.01)	10 (2.9%) 10 (0.01)
アナフィラキシー反応	0 0	0 0	0 0	0 0	4 (1.5%) 4 (0.01)	4 (1.4%) 4 (0.01)	4 (1.2%) 4 (<0.01)

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）（4/4）

被験者数（%） 件数［発現率（件/人年）］ SOC 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)		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0** **0**	**3 (7.5%)** **3 (0.02)**	**2 (12.5%)** **3 (0.03)**	**1 (4.2%)** **2 (0.02)**	**8 (3.1%)** **10 (0.01)**	**9 (3.2%)** **12 (0.02)**	**14 (4.1%)** **18 (0.02)**
呼吸困難	0 0	1 (2.5%) 1 (0.01)	1 (6.3%) 1 (0.01)	1 (4.2%) 2 (0.02)	3 (1.1%) 3 (<0.01)	4 (1.4%) 5 (0.01)	6 (1.8%) 7 (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、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、SOC 及び PT でそれぞれ 1 回のみカウントした。曝露量で調整した発現率の算出には発現した有害事象を全てカウントした。
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。
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 2.7.4.4.4.1

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）（1/3）

被験者数（%） 件数［発現率（件/人年）］ SOC 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**
全ての有害事象	**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)**	**119 (41.8%)** **304 (0.38)**	**132 (38.7%)** **352 (0.33)**
臨床検査	**0** **0**	**2 (5.0%)** **4 (0.02)**	**2 (12.5%)** **7 (0.08)**	**2 (8.3%)** **2 (0.02)**	**57 (21.8%)** **76 (0.11)**	**59 (20.7%)** **78 (0.10)**	**63 (18.5%)** **89 (0.08)**
アミノ酸濃度減少	0 0	2 (5.0%) 3 (0.02)	0 0	2 (8.3%) 2 (0.02)	54 (20.7%) 71 (0.10)	56 (19.6%) 73 (0.09)	58 (17.0%) 76 (0.07)
筋骨格系および結合組織障害	**0** **0**	**3 (7.5%)** **7 (0.04)**	**1 (6.3%)** **2 (0.02)**	**1 (4.2%)** **1 (0.01)**	**41 (15.7%)** **79 (0.11)**	**42 (14.7%)** **80 (0.10)**	**46 (13.5%)** **89 (0.08)**
関節痛	0 0	2 (5.0%) 3 (0.02)	1 (6.3%) 1 (0.01)	1 (4.2%) 1 (0.01)	38 (14.6%) 62 (0.09)	39 (13.7%) 63 (0.08)	42 (12.3%) 67 (0.06)
四肢痛	0 0	1 (2.5%) 2 (0.01)	0 0	0 0	6 (2.3%) 6 (0.01)	6 (2.1%) 6 (0.01)	7 (2.1%) 8 (0.01)
背部痛	0 0	0 0	0 0	0 0	4 (1.5%) 4 (0.01)	4 (1.4%) 4 (0.01)	4 (1.2%) 4 (<0.01)
顎痛	0 0	1 (2.5%) 1 (0.01)	0 0	0 0	3 (1.1%) 4 (0.01)	3 (1.1%) 4 (0.01)	4 (1.2%) 5 (<0.01)
皮膚および皮下組織障害	**0** **0**	**4 (10.0%)** **5 (0.03)**	**2 (12.5%)** **4 (0.05)**	**5 (20.8%)** **7 (0.07)**	**22 (8.4%)** **41 (0.06)**	**27 (9.5%)** **48 (0.06)**	**33 (9.7%)** **57 (0.05)**
発疹	0 0	3 (7.5%) 4 (0.02)	1 (6.3%) 1 (0.01)	2 (8.3%) 3 (0.03)	6 (2.3%) 7 (0.01)	8 (2.8%) 10 (0.01)	12 (3.5%) 15 (0.01)

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）（2/3）

被験者数（%） 件数［発現率（件/人年）］ SOC 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)		
蕁麻疹	0 0	0 0	2 (12.5%) 2 (0.02)	2 (8.3%) 2 (0.02)	8 (3.1%) 12 (0.02)	10 (3.5%) 14 (0.02)	12 (3.5%) 16 (0.02)
脱毛症	0 0	0 0	0 0	0 0	8 (3.1%) 9 (0.01)	8 (2.8%) 9 (0.01)	8 (2.3%) 9 (0.01)
そう痒症	0 0	1 (2.5%) 1 (0.01)	1 (6.3%) 1 (0.01)	2 (8.3%) 2 (0.02)	3 (1.1%) 3 (<0.01)	5 (1.8%) 5 (0.01)	7 (2.1%) 7 (0.01)
一般・全身障害および投与部位の状態	**0** **0**	**6 (15.0%)** **7 (0.04)**	**1 (6.3%)** **2 (0.02)**	**5 (20.8%)** **6 (0.06)**	**20 (7.7%)** **37 (0.05)**	**25 (8.8%)** **43 (0.05)**	**32 (9.4%)** **52 (0.05)**
注射部位反応	0 0	2 (5.0%) 3 (0.02)	0 0	0 0	7 (2.7%) 8 (0.01)	7 (2.5%) 8 (0.01)	9 (2.6%) 11 (0.01)
末梢腫脹	0 0	1 (2.5%) 1 (0.01)	0 0	2 (8.3%) 2 (0.02)	1 (0.4%) 2 (<0.01)	3 (1.1%) 4 (0.01)	4 (1.2%) 5 (<0.01)
神経系障害	**0** **0**	**2 (5.0%)** **2 (0.01)**	**1 (6.3%)** **1 (0.01)**	**0** **0**	**12 (4.6%)** **15 (0.02)**	**12 (4.2%)** **15 (0.02)**	**15 (4.4%)** **18 (0.02)**
頭痛	0 0	1 (2.5%) 1 (0.01)	0 0	0 0	5 (1.9%) 6 (0.01)	5 (1.8%) 6 (0.01)	6 (1.8%) 7 (0.01)
浮動性めまい	0 0	0 0	0 0	0 0	4 (1.5%) 5 (0.01)	4 (1.4%) 5 (0.01)	4 (1.2%) 5 (<0.01)
胃腸障害	**0** **0**	**2 (5.0%)** **2 (0.01)**	**1 (6.3%)** **1 (0.01)**	**1 (4.2%)** **1 (0.01)**	**9 (3.4%)** **16 (0.02)**	**10 (3.5%)** **17 (0.02)**	**13 (3.8%)** **20 (0.02)**
嘔吐	0 0	1 (2.5%) 1 (0.01)	0 0	0 0	4 (1.5%) 5 (0.01)	4 (1.4%) 5 (0.01)	5 (1.5%) 6 (0.01)

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）（3/3）

被験者数（%） 件数［発現率（件/人年）］ SOC 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)		
悪心	0 0	0 0	1 (6.3%) 1 (0.01)	0 0	3 (1.1%) 4 (0.01)	3 (1.1%) 4 (0.01)	4 (1.2%) 5 (<0.01)
免疫系障害	**0** **0**	**1 (2.5%)** **1 (0.01)**	**0** **0**	**0** **0**	**7 (2.7%)** **7 (0.01)**	**7 (2.5%)** **7 (0.01)**	**8 (2.3%)** **8 (0.01)**
過敏症	0 0	1 (2.5%) 1 (0.01)	0 0	0 0	3 (1.1%) 3 (<0.01)	3 (1.1%) 3 (<0.01)	4 (1.2%) 4 (<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、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、SOC 及び PT それぞれで 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 試験を継続した被験者には、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。
出典：ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.4.3.1

投与開始から最初の 6 か月間に、治験薬を長期投与中断（30 日以上にわたって中断と定義）した被験者での安全性プロファイルを評価する解析を実施した。本解析の目的は、長期投与中断した被験者での安全性プロファイルが治験薬投与の再開前後で差があるかを評価することであった。本解析は 165-305 試験では実施しなかった。

59 例に 92 件の長期投与中断が認められ、被験者の多くは 165-302 試験のパート 2（無作為化治療中止期間）での投与中断であった。有害事象による長期投与中断は、53 例中 2 例のみであった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.1.2.1］。長期投与中断した被験者の多くは試験を継続し、治験薬投与も継続していた（53 例、89.8%）。投与中断期間の範囲は 30～629 日であった［ISS（5.3.5.3.5）Listing 2.7.4.1.2.2］。

長期投与中断した 59 例での投与中断前 2 か月間と中断後 2 か月間の発現率は、全ての有害事象ではそれぞれ 15.90 及び 17.49 件/人年、治験薬と関連のある有害事象ではそれぞれ 8.94 及び 9.20 件/人年、重篤な有害事象ではそれぞれ 0.10 及び 0.11 件/人年であり、いずれも中断前後の発現率は同程度であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.4.1.1.10］。また、特に注目すべき有害事象の投与中断前 2 か月間と中断後 2 か月間の発現率は、過敏症 AE ではそれぞれ 3.33 及び 4.32 件/人年、関節痛関連事象ではそれぞれ 0.94 及び 1.14 件/人年、急性全身性過敏症反応ではそれぞれ 0.10 及び 0.11 件/人年であり、中断後の発現率の方が若干高かった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.4.1.1.10］。

治験薬を長期投与中断した被験者での発現時期別の解析では、有害事象及び治験薬と関連のある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。また、I/T/M 集団での結果と同様に、有害事象の発現率は投与期間の長期化に伴って低下傾向を示した［投与開始後 6 か月以内：51.47 件/人年、6 か月超 1 年以内：25.31 件/人年、1 年超 2 年以内：19.11 件/人年、2 年超 3 年以内：12.56 件/人年、3 年超：10.76 件/人年］［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.4.1.1.9］。ただし、重篤な有害事象及びグレード 3 以上の有害事象の発現率は、治療早期と治療後期で同程度であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.4.1.1.9］。

2.7.4.2.2.4　試験中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った被験者は、追跡データの回収に同意した場合、試験の継続を選択することが可能であった。

MD 集団では、46 例（13.5%）が有害事象のために治験薬投与を中止し（46 例中 20 例にグレード 3 以上の有害事象が発現）、28 例（8.2%）が有害事象のために試験を中止した（28 例中 14 例にグレード 3 以上の有害事象が発現）。I/T/M 集団では、42 例（14.7%）が有害事象のために治験薬投与を中止し（42 例中 19 例にグレード 3 以上の有害事象が発現）、26 例（9.1%）が有害事象のために試験を中止した（26 例中 13 例にグレード 3 以上の有害事象が発現）［表 2.7.4.2.1.1.1、ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.4.5.1 及び Table 2.7.4.4.6.1）。

さらに、165-301 試験では 3 例が有害事象のために治験薬の投与中止に至った［被験者番号：[redacted]-3210（1 か月間に複数の有害事象が発現したが、いずれも 1 日以内に回復）、被験者番号：

[redacted]-3117（同日に複数の有害事象が発現したが、いずれも 1 日以内に回復）、被験者番号：[redacted]-3157（注射部位反応）］。また、1 例が有害事象（注射部位反応）のために試験中止に至ったが［被験者番号：[redacted]-3157（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］、本事象は臨床データベースに記録されなかったため、有害事象の発現割合及び発現率の集計には含まれなかった。詳細は Errata Memo for JNDA（5.3.5.3.7）に示した。

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

MD 集団で多く認められた試験中止に至った有害事象は、アナフィラキシー反応（5 例、1.5%）、関節炎（4 例、1.2%）及び蕁麻疹（3 例、0.9%）であった。同様に、I/T/M 集団では、アナフィラキシー反応（5 例、1.8%）、関節炎及び蕁麻疹（各 3 例、1.1%）が多かった。この 5 例に発現したアナフィラキシー反応の重症度は、いずれもグレード 3 であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.4.6.1］。

I/T/M 集団で治験薬投与を中止した 42 例中 30 例、及び試験を中止した 26 例中 18 例の有害事象はいずれも投与開始後 6 か月以内に発現しており、試験又は投与中止に至った有害事象の発現割合は治療早期が最も高かった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.4.5.3 及び Table 2.7.4.4.6.3］。用量カテゴリ別の投与中止時の投与量は、20 mg/日未満が 12.6%（36/285 例）［2.5 mg/日以下：4.6%（13/285 例）、2.5 超～10 mg/日以下：7.7%（22/285 例）、10 超～20 mg/日未満：0.4%（1/285 例）］、20～40 mg/日未満が 7.7%（22/285 例）、40～60 mg/日未満が 13.7%（39/285 例）及び 60 mg/日以上が 3.5%（10/285 例）であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.3.1.2.2］。

上記のほか、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）が試験を中止したが、これらの被験者に発現した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。

国内 165-305 試験（パート 1）

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

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）

被験者数（%）	I/T/M 集団 [a] (N=285)	MD 集団 [b] (N=341)
治験薬の投与中止に至った有害事象	**42 (14.7)**	**46 (13.5)**
治験薬の投与中止に至った有害事象（グレード別）		
グレード 1	11 (3.9)	13 (3.8)
グレード 2	12 (4.2)	13 (3.8)
グレード 3	16 (5.6)	17 (5.0)
グレード 4	2 (0.7)	2 (0.6)
グレード 5	1 (0.4)	1 (0.3)
治験薬の投与中止に至った有害事象（SOC 及び PT 別）（2 例以上に発現）		
免疫系障害	**13 (4.6)**	**13 (3.8)**
アナフィラキシー反応	9 (3.2)	9 (2.6)
過敏症	2 (0.7)	2 (0.6)
血清病	2 (0.7)	2 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害	**10 (3.5)**	**12 (3.5)**
関節痛	9 (3.2)	11 (3.2)
背部痛	2 (0.7)	2 (0.6)
皮膚および皮下組織障害	**6 (2.1)**	**8 (2.3)**
発疹	2 (0.7)	2 (0.6)
胃腸障害	**6 (2.1)**	**6 (1.8)**
口唇腫脹	2 (0.7)	2 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	**5 (1.8)**	**5 (1.5)**
注射部位反応	3 (1.1)	3 (0.9)

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後続試験を含む全ての試験での最終投与から 30 日後までに発現した有害事象を集計に含めた。

有害事象は MedDRA Version 24.0（日本語翻訳は MedDRA/J Version 24.0）を用いてコード化し、重症度（グレード）は CTCAE（バージョンは各試験の治験実施計画書で規定）に基づき評価した。発現割合の算出では、同一被験者に複数の有害事象が発現した場合、最悪時のグレードの SOC 及び PT でそれぞれ 1 回のみカウントした。

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。

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：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。

出典：ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.4.5.1

2.7.4.2.3　器官別又は症状別の有害事象の解析

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

非臨床及び臨床データから得られた所見、PKU 患者での潜在的な安全性上の懸念並びに有識者及び規制当局からの助言に基づき、特定の有害事象を特に注目すべき有害事象又は臨床的に重要な有害事象に指定した。特に注目すべき有害事象及び重要な有害事象の叙述は、ISN（5.3.5.3.4）に示した。

特に注目すべき有害事象及び重要な有害事象は事前に定義し、ISS SAP（5.3.5.3.5）の Appendix 1 に記載した。また、事前に定義された事象のほか、追加のレビュー及び規制当局からの助言に基づき、幾つかの事象が特定された。治験責任医師の因果関係評価を問わず、これらの事象を特定するための検索方法を ISS SAP（5.3.5.3.5）に示した。事前に定義したか否かを問わず、本項では全ての特に注目すべき有害事象又は重要な有害事象を関連する SOC ごとに分類して要約した。I/T/M 集団及び MD 集団での特に注目すべき有害事象及び重要な有害事象（表 2.7.4.2.3.1.1）では、その概要に加えて、それぞれの解析結果を記載した項番号を示した。また、表 2.7.4.2.3.1.1 には、I/T/M 集団及び MD 集団のそれぞれに 165-305 試験の結果を含めた解析結果を併せて示した。MD 集団及び I/T/M 集団での特に注目すべき有害事象及び重要な有害事象の発現割合及び発現率はおおむね同程度であった。

以降の項では、添付文書（案）に記載した用法・用量での安全性プロファイルを予測するのに最も重要な集団である I/T/M 集団での発現率に焦点を当てた。

165-305 試験で認められた特に注目すべき有害事象の要約及び I/T/M 集団での結果との比較を以下に示す。

I/T/M 集団での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を表 2.7.4.2.3.1.2 に示す。ほとんどの項目で同様の傾向として、有害事象の発現率は治療早期（初回投与から 6 か月以内）が最も高く、投与期間の長期化に伴って低下し、安定化した。

I/T/M 集団での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の概要を表 2.7.4.2.3.1.3 に示す。ほとんどの項目では、有害事象の発現率は 20 mg/日未満が最も高く、60 mg/日以上が最も低かった。急性全身性過敏症反応では、発現率が 20 mg/日未満（0.02 件/人年）及び 60 mg/日以上（0.02 件/人年）と比較して、40～60 mg/日未満（0.04 件/人年）で高かった。低フェニルアラニン血症及び神経精神障害関連事象の発現率は、用量カテゴリ間で差がなかった。

国内 165-305 試験（パート 1）

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

パート 1 の 52 週時までに、3 例（25.0%）に 14 日以上持続する皮膚反応が認められ、12 例全例（100%）に過敏症 AE が認められた。アナフィラキシー及び急性全身性皮膚反応は認められなかった。

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

表 2.7.4.2.3.1.1 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）（1/4）

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

表 2.7.4.2.3.1.1 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）（2/4）

SOC 特に注目すべき有害事象／重要な有害事象	結果を記載した 2.7.4 の項番号	I/T/M 集団 (N=285)		I/T/M 集団 + 165-305 試験 (N=297)		MD 集団 (N=341)		MD 集団 + 165-305 試験 (N=353)	
		被験者数（%）	件数（発現率）[a] エピソード単位の件数（発現率）[b]	被験者数（%）	件数（発現率）[a] エピソード単位の件数（発現率）[b]	被験者数（%）	件数（発現率）[a] エピソード単位の件数（発現率）[b]	被験者数（%）	件数（発現率）[a] エピソード単位の件数（発現率）[b]
腎および尿路障害									
蛋白尿／アルブミン尿	2.7.4.2.3.4.1	25 (8.8)	33 (0.04) 33 (0.04)	25 (8.4)	33 (0.04) 33 (0.04)	29 (8.5)	51 (0.05) 51 (0.05)	29 (8.2)	51 (0.05) 51 (0.05)
血尿	2.7.4.2.3.4.2	7 (2.5)	8 (0.01) 8 (0.01)	7 (2.4)	8 (0.01) 8 (0.01)	14 (4.1)	17 (0.02) 17 (0.02)	14 (4.0)	17 (0.02) 17 (0.02)
血中クレアチニン増加	2.7.4.2.3.4.3	1 (0.4)	1 (<0.01) 1 (<0.01)	1 (0.3)	1 (< 0.01) 1 (< 0.01)	4 (1.2)	4 (<0.01) 4 (<0.01)	4 (1.1)	4 (< 0.01) 4 (< 0.01)
腎障害を示唆する有害事象	2.7.4.2.3.4.4	30 (10.5)	44 (0.06) 44 (0.06)	30 (10.1)	44 (0.05) 44 (0.05)	38 (11.1)	73 (0.07) 73 (0.07)	38 (10.8)	73 (0.07) 73 (0.07)
肝胆道系障害									
肝機能検査値上昇又は肝障害関連事象	2.7.4.2.3.5.1	28 (9.8)	53 (0.07) 53 (0.07)	29 (9.8)	55 (0.07) 55 (0.07)	35 (10.3)	71 (0.07) 71 (0.07)	36 (10.2)	73 (0.07) 73 (0.07)
皮膚および皮下組織障害									
14 日以上持続する全身性皮膚反応	2.7.4.2.3.6.1	137 (48.1)	293 (0.37) 293 (0.37)	140 (47.1%)	298 (0.37) 298 (0.37)	166 (48.7%)	397 (0.37) 397 (0.37)	169 (47.9)	402 (0.37) 402 (0.37)
14 日以上持続する蕁麻疹	2.7.4.2.3.6.2	17 (6.0)	26 (0.03) 26 (0.03)	17 (5.7%)	26 (0.03) 26 (0.03)	22 (6.5%)	32 (0.03) 32 (0.03)	22 (6.2)	32 (0.03) 32 (0.03)
血液およびリンパ系障害									
14 日以上持続するリンパ節症	2.7.4.2.3.7.1	41 (14.4)	84 (0.11) 84 (0.11)	42 (14.1)	85 (0.11) 85 (0.11)	49 (14.4)	96 (0.09) 96 (0.09)	50 (14.2)	97 (0.09) 97 (0.09)
溶血	2.7.4.2.3.7.2	0	0 0	0	0 0	1 (0.3)	1 (<0.01) 1 (<0.01)	1 (0.3)	1 (< 0.01) 1 (< 0.01)

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）（3/4）

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

表 2.7.4.2.3.1.1 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）（4/4）

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

CNS：中枢神経系、CTCAE：有害事象共通用語規準、I/T/M：導入／漸増／維持、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、MD：反復投与、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、最悪時のグレードの SOC 及び PT でそれぞれ 1 回のみカウントした。曝露量で調整した発現率の算出には発現した有害事象を全てカウントした。

a：人年あたりの有害事象の発現件数を示す。単位は件/人年。

b：人年あたりのイベントエピソードの発現件数を示す。単位は件/人年。

c：総曝露量は全ての被験者の総投与期間（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 2.7.4.6.24.1.1、ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.24.1

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）（1/4）

被験者数（%） 件数［発現率（件/人年）］ SOC 特に注目すべき有害事象／ 重要な有害事象	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 4 年以内 (N=165)	4 年超 5 年以内 (N=93)	5 年超 (N=37)	治療後期 全体 (N=231)	
総曝露量（人年）[a]	126.9	106.3	192.6	170.2	119.5	63.4	13.8	666.6	793.7
免疫系障害									
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)	67 (40.6%) 256 (2.14)	30 (32.3%) 83 (1.31)	9 (24.3%) 23 (1.66)	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反応	20 (7.0%) 28 (0.22)	8 (3.5%) 13 (0.12)	7 (3.4%) 9 (0.05)	3 (1.6%) 4 (0.02)	2 (1.2%) 2 (0.02)	1 (1.1%) 1 (0.02)	0 0	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)	0 0	0 0	9 (3.9%) 15 (0.02)	16 (5.6%) 25 (0.03)
重度の急性全身性過敏症反応（重度に該当又は Brown の重症度判定基準で重度と判定）	3 (1.1%) 3 (0.02)	0 0	1 (0.5%) 2 (0.01)	0 0	0 0	0 0	0 0	1 (0.4%) 2 (<0.01)	4 (1.4%) 5 (<0.01)
血管浮腫	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%) 2 (0.02)	1 (1.1%) 4 (0.06)	0 0	8 (3.5%) 14 (0.02)	21 (7.4%) 37 (0.05)
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	0 0	0 0	1 (0.4%) 1 (<0.01)	7 (2.5%) 7 (<0.01)
筋骨格系および結合組織障害									
関節痛関連事象（治験依頼者の定義）	214 (75.1%) 1130 (8.90)	79 (34.3%) 224 (2.11)	93 (44.7%) 259 (1.34)	61 (33.3%) 199 (1.17)	51 (30.9%) 98 (0.82)	26 (28.0%) 32 (0.50)	7 (18.9%) 8 (0.58)	154 (66.7%) 820 (1.23)	245 (86.0%) 1950 (2.46)
関節痛／関節炎関連事象（治験依頼者の定義）	216 (75.8%) 1182 (9.31)	81 (35.2%) 231 (2.17)	94 (45.2%) 270 (1.40)	64 (35.0%) 206 (1.21)	51 (30.9%) 106 (0.89)	26 (28.0%) 33 (0.52)	7 (18.9%) 9 (0.65)	156 (67.5%) 855 (1.28)	247 (86.7%) 2037 (2.57)

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）（2/4）

被験者数（%） 件数［発現率（件/人年）］ SOC 特に注目すべき有害事象／ 重要な有害事象	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 4 年以内 (N=165)	4 年超 5 年以内 (N=93)	5 年超 (N=37)	治療後期 全体 (N=231)	
筋肉痛関連事象	21 (7.4%) 31 (0.24)	11 (4.8%) 16 (0.15)	15 (7.2%) 17 (0.09)	7 (3.8%) 9 (0.05)	2 (1.2%) 3 (0.03)	4 (4.3%) 6 (0.09)	0 0	33 (14.3%) 51 (0.08)	48 (16.8%) 82 (0.10)
腎および尿路障害									
蛋白尿／アルブミン尿	10 (3.5%) 15 (0.12)	4 (1.7%) 4 (0.04)	5 (2.4%) 6 (0.03)	4 (2.2%) 4 (0.02)	2 (1.2%) 2 (0.02)	2 (2.2%) 2 (0.03)	0 0	16 (6.9%) 18 (0.03)	25 (8.8%) 33 (0.04)
血尿	1 (0.4%) 1 (<0.01)	1 (0.4%) 1 (<0.01)	3 (1.4%) 3 (0.02)	2 (1.1%) 3 (0.02)	0 0	0 0	0 0	6 (2.6%) 7 (0.01)	7 (2.5%) 8 (0.01)
血中クレアチニン増加	0 0	0 0	1 (0.5%) 1 (<0.01)	0 0	0 0	0 0	0 0	1 (0.4%) 1 (<0.01)	1 (0.4%) 1 (<0.01)
腎障害を示唆する有害事象	11 (3.9%) 17 (0.13)	5 (2.2%) 5 (0.05)	7 (3.4%) 10 (0.05)	5 (2.7%) 7 (0.04)	2 (1.2%) 2 (0.02)	3 (3.2%) 3 (0.05)	0 0	20 (8.7%) 27 (0.04)	30 (10.5%) 44 (0.06)
肝胆道系障害									
肝機能検査値上昇又は肝障害関連事象	9 (3.2%) 17 (0.13)	10 (4.3%) 18 (0.17)	6 (2.9%) 9 (0.05)	3 (1.6%) 4 (0.02)	3 (1.8%) 5 (0.04)	0 0	0 0	20 (8.7%) 36 (0.05)	28 (9.8%) 53 (0.07)
皮膚および皮下組織障害									
14 日以上持続する全身性皮膚反応	72 (25.3%) 109 (0.86)	27 (11.7%) 36 (0.34)	47 (22.6%) 67 (0.35)	26 (14.2%) 35 (0.21)	15 (9.1%) 26 (0.22)	8 (8.6%) 16 (0.25)	4 (10.8%) 4 (0.29)	92 (39.8%) 184 (0.28)	137 (48.1%) 293 (0.37)
14 日以上持続する蕁麻疹	6 (2.1%) 6 (0.05)	4 (1.7%) 4 (0.04)	3 (1.4%) 4 (0.02)	2 (1.1%) 4 (0.02)	3 (1.8%) 7 (0.06)	0 0	1 (2.7%) 1 (0.07)	11 (4.8%) 20 (0.03)	17 (6.0%) 26 (0.03)

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）（3/4）

被験者数（%） 件数［発現率（件/人年）］ SOC 特に注目すべき有害事象／ 重要な有害事象	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 4 年以内 (N=165)	4 年超 5 年以内 (N=93)	5 年超 (N=37)	治療後期 全体 (N=231)	
血液およびリンパ系障害									
14 日以上持続するリンパ節症	22 (7.7%) 28 (0.22)	8 (3.5%) 10 (0.09)	10 (4.8%) 14 (0.07)	9 (4.9%) 14 (0.08)	8 (4.8%) 8 (0.07)	5 (5.4%) 9 (0.14)	1 (2.7%) 1 (0.07)	30 (13.0%) 56 (0.08)	41 (14.4%) 84 (0.11)
溶血	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
貧血	1 (0.4%) 1 (<0.01)	3 (1.3%) 3 (0.03)	0 0	0 0	0 0	1 (1.1%) 1 (0.02)	0 0	4 (1.7%) 4 (<0.01)	5 (1.8%) 5 (<0.01)
血小板減少症	0 0	2 (0.9%) 3 (0.03)	0 0	0 0	0 0	1 (1.1%) 1 (0.02)	0 0	3 (1.3%) 4 (<0.01)	3 (1.1%) 4 (<0.01)
感染症および寄生虫症									
重篤な感染症および寄生虫症	2 (0.7%) 2 (0.02)	2 (0.9%) 2 (0.02)	3 (1.4%) 3 (0.02)	0 0	1 (0.6%) 1 (<0.01)	0 0	0 0	6 (2.6%) 6 (<0.01)	8 (2.8%) 8 (0.01)
30 日以上持続する感染症および寄生虫症	23 (8.1%) 25 (0.20)	28 (12.2%) 31 (0.29)	37 (17.8%) 39 (0.20)	24 (13.1%) 30 (0.18)	16 (9.7%) 20 (0.17)	9 (9.7%) 9 (0.14)	2 (5.4%) 2 (0.14)	85 (36.8%) 131 (0.20)	93 (32.6%) 156 (0.20)
神経系障害									
CNS 血管合併症の可能性がある事象	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
心臓障害									
虚血性心疾患	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0

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）（4/4）

被験者数（%） 件数［発現率（件/人年）］ SOC 特に注目すべき有害事象／ 重要な有害事象	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 4 年以内 (N=165)	4 年超 5 年以内 (N=93)	5 年超 (N=37)	治療後期 全体 (N=231)	
一般・全身障害および投与部位の状態									
漿膜炎	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	2 (0.9%)	2 (0.7%)
	0	1 (<0.01)	1 (<0.01)	0	0	0	0	2 (<0.01)	2 (<0.01)
追加の重要な有害事象（MedDRA SOC 未分類）									
低フェニルアラニン血症	40 (14.0%)	27 (11.7%)	68 (32.7%)	57 (31.1%)	31 (18.8%)	17 (18.3%)	4 (10.8%)	119 (51.5%)	130 (45.6%)
	40 (0.32)	27 (0.25)	80 (0.42)	62 (0.36)	36 (0.30)	17 (0.27)	4 (0.29)	226 (0.34)	266 (0.34)
注射部位反応	254 (89.1%)	123 (53.5%)	105 (50.5%)	58 (31.7%)	38 (23.0%)	14 (15.1%)	4 (10.8%)	171 (74.0%)	266 (93.3%)
	3183 (25.08)	620 (5.83)	705 (3.66)	383 (2.25)	160 (1.34)	68 (1.07)	16 (1.16)	1952 (2.93)	5135 (6.47)
14 日以上持続する注射部位皮膚反応	85 (29.8%)	42 (18.3%)	45 (21.6%)	30 (16.4%)	13 (7.9%)	8 (8.6%)	1 (2.7%)	94 (40.7%)	146 (51.2%)
	176 (1.39)	75 (0.71)	117 (0.61)	53 (0.31)	16 (0.13)	20 (0.32)	2 (0.14)	283 (0.42)	459 (0.58)
神経精神障害関連事象	55 (19.3%)	56 (24.3%)	55 (26.4%)	42 (23.0%)	29 (17.6%)	11 (11.8%)	2 (5.4%)	108 (46.8%)	136 (47.7%)
	96 (0.76)	124 (1.17)	129 (0.67)	72 (0.42)	50 (0.42)	25 (0.39)	4 (0.29)	404 (0.61)	500 (0.63)

CNS：中枢神経系、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、SOC：器官別大分類

曝露量で調整した発現率の算出には、各投与時期区分の初回投与から最終投与までの期間（人年）を用いた。

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 2.7.4.6.25

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）（1/4）

被験者数（%）[a] 件数［発現率（件/人年）］ SOC 特に注目すべき有害事象／重要な有害事象	有害事象発現時又はその直前の投与量					
	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)
曝露量（人年）[c]	4.4	159.8	180.9	335.5	113.0	793.7
免疫系障害						
過敏症有害事象	4 (14.3%) 6 (1.37)	229 (80.4%) 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)
NIAID/FAAN 基準に基づくアナフィラキシー反応	0 0	10 (3.5%) 10 (0.06)	14 (5.4%) 16 (0.09)	20 (9.0%) 29 (0.09)	1 (1.0%) 2 (0.02)	36 (12.6%) 57 (0.07)
NIAID/FAAN 基準に基づく重度のアナフィラキシー反応（重度に該当又は Brown の重症度判定基準で重度と判定）	0 0	1 (0.4%) 1 (<0.01)	1 (0.4%) 1 (<0.01)	3 (1.3%) 3 (<0.01)	1 (1.0%) 1 (<0.01)	5 (1.8%) 6 (<0.01)
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)
血管浮腫	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)
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)
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛関連事象（治験依頼者の定義）	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)
関節痛／関節炎関連事象（治験依頼者の定義）	5 (17.9%) 6 (1.37)	192 (67.4%) 838 (5.24)	127 (49.4%) 524 (2.90)	129 (57.8%) 573 (1.71)	35 (33.3%) 96 (0.85)	247 (86.7%) 2037 (2.57)

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）（2/4）

被験者数（%）[a] 件数［発現率（件/人年）］ SOC 特に注目すべき有害事象／重要な有害事象	有害事象発現時又はその直前の投与量					
	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)
筋肉痛関連事象	1 (3.6%) 1 (0.23)	15 (5.3%) 19 (0.12)	11 (4.3%) 28 (0.15)	25 (11.2%) 29 (0.09)	3 (2.9%) 5 (0.04)	48 (16.8%) 82 (0.10)
腎および尿路障害						
蛋白尿／アルブミン尿	1 (3.6%) 1 (0.23)	9 (3.2%) 9 (0.06)	6 (2.3%) 8 (0.04)	9 (4.0%) 12 (0.04)	3 (2.9%) 3 (0.03)	25 (8.8%) 33 (0.04)
血尿	0 0	1 (0.4%) 1 (<0.01)	1 (0.4%) 1 (<0.01)	4 (1.8%) 4 (0.01)	1 (1.0%) 2 (0.02)	7 (2.5%) 8 (0.01)
血中クレアチニン増加	0 0	0 0	0 0	1 (0.4%) 1 (<0.01)	0 0	1 (0.4%) 1 (<0.01)
腎障害を示唆する有害事象	1 (3.6%) 1 (0.23)	10 (3.5%) 11 (0.07)	7 (2.7%) 9 (0.05)	13 (5.8%) 17 (0.05)	4 (3.8%) 6 (0.05)	30 (10.5%) 44 (0.06)
肝胆道系障害						
肝機能検査値上昇又は肝障害関連事象	1 (3.6%) 1 (0.23)	13 (4.6%) 22 (0.14)	8 (3.1%) 16 (0.09)	6 (2.7%) 8 (0.02)	2 (1.9%) 6 (0.05)	28 (9.8%) 53 (0.07)
皮膚および皮下組織障害						
14 日以上持続する全身性皮膚反応	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)
14 日以上持続する蕁麻疹	0 0	6 (2.1%) 6 (0.04)	3 (1.2%) 3 (0.02)	7 (3.1%) 14 (0.04)	1 (1.0%) 3 (0.03)	17 (6.0%) 26 (0.03)
血液およびリンパ系障害						
14 日以上持続するリンパ節症	1 (3.6%) 1 (0.23)	14 (4.9%) 16 (0.10)	15 (5.8%) 26 (0.14)	20 (9.0%) 30 (0.09)	3 (2.9%) 9 (0.08)	41 (14.4%) 82 (0.10)

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）（3/4）

被験者数（%）[a] 件数［発現率（件/人年）］ SOC 特に注目すべき有害事象／重要な有害事象	有害事象発現時又はその直前の投与量 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)
溶血	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
貧血	0 0	2 (0.7%) 2 (0.01)	3 (1.2%) 3 (0.02)	0 0	0 0	5 (1.8%) 5 (<0.01)
血小板減少症	0 0	1 (0.4%) 1 (<0.01)	3 (1.2%) 3 (0.02)	0 0	0 0	3 (1.1%) 4 (<0.01)
感染症および寄生虫症						
重篤な感染症および寄生虫症	0 0	3 (1.1%) 3 (0.02)	2 (0.8%) 2 (0.01)	2 (0.9%) 2 (<0.01)	1 (1.0%) 1 (<0.01)	8 (2.8%) 8 (0.01)
30 日以上持続する感染症および寄生虫症	0 0	24 (8.4%) 33 (0.21)	36 (14.0%) 51 (0.28)	50 (22.4%) 59 (0.18)	13 (12.4%) 13 (0.12)	93 (32.6%) 156 (0.20)
神経系障害						
CNS 血管合併症の可能性がある事象	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
心臓障害						
虚血性心疾患	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
一般・全身障害および投与部位の状態						
漿膜炎	0 0	0 0	1 (0.4%) 1 (<0.01)	1 (0.4%) 1 (<0.01)	0 0	2 (0.7%) 2 (<0.01)

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）（4/4）

被験者数（%）[a] 件数［発現率（件/人年）］ SOC 特に注目すべき有害事象／重要な有害事象	有害事象発現時又はその直前の投与量					
	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)
追加の重要な有害事象（MedDRA SOC 未分類）						
低フェニルアラニン血症	0 0	26 (9.1%) 49 (0.31)	42 (16.3%) 60 (0.33)	85 (38.1%) 119 (0.35)	20 (19.0%) 38 (0.34)	130 (45.6%) 266 (0.34)
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)
神経精神障害関連事象	10 (35.7%) 16 (3.66)	55 (19.3%) 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)

CNS：中枢神経系、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、SOC：器官別大分類

曝露量で調整した発現率の算出には、各投与時期区分の初回投与から最終投与までの期間（人年）を用いた。

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 2.7.4.6.26

2.7.4.2.3.2 免疫系障害

酵素置換療法薬の BMN 165 はシアノバクテリア由来のタンパク質医薬品であり、免疫原性及びそれに関連する有害事象が発現する可能性がある。タンパク質医薬品に対する免疫関連の有害反応の種類は様々であり、タンパク質医薬品投与との時間的関係性や症状及び徴候の重症度に応じて、注入に伴う反応、過敏症又はアレルギー反応、アナフィラキシー又はアナフィラキシー様反応などの用語で報告される。酵素補充療法薬を用いた治療では、臨床的徴候がない若しくは軽度から中等度の臨床的徴候を伴う抗体反応から重度で生命を脅かす反応まで、臨床的な重要性が様々な過敏症 AE が発現する可能性がある。

2.7.4.2.3.2.1 過敏症有害事象

過敏症 AE は、アナフィラキシー反応広域アルゴリズム MedDRA 標準検索式（SMQ）並びに以下の PT（関節痛、関節炎、眼の炎症、眼刺激、眼痛、関節硬直、関節腫脹、発熱、霧視及び多発性関節炎）を追加した改変過敏症 SMQ を用いて特定した。

酵素置換療法薬である BMN 165 は酵素補充療法薬と同様に働き、I/T/M 集団での過敏症 AE の発現割合は 95.1%であった。過敏症 AE（PT）の重症度は、ほとんどの被験者で軽度（グレード 1、17.2%）又は中等度（グレード 2、64.2%）であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.1.6.1］。過敏症 AE のほとんどは、BMN 165 投与に対する措置が変更なし（91.6%）であり、転帰は回復（96.9%）であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.1.5.1］。過敏症 AE の発現にもかかわらず、ほとんどの被験者が治験薬の投与を継続したことから、これらの事象は I 型ではなく、III 型過敏症の機序で発現したことが示唆される（2.7.4.3.3.6.1）。

I/T/M 集団でのグレード別の過敏症 AE 及び過敏症エピソードの発現割合及び発現率を表 2.7.4.2.3.2.1.1 に示す。過敏症 AE（PT）は 4416 件の報告があり、過敏症エピソードは 4359 件の報告であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.1.1.1、Table 2.7.4.6.1.6.1］。多くの場合、1 つの過敏症エピソードは複数の症状や有害事象（それぞれ個々の PT にコード化）で構成されているため、過敏症エピソードよりも過敏症 AE（PT）で報告件数が多かった。

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）

CTCAE グレード	過敏症有害事象 (N=285)		過敏症エピソード (N=285)	
	被験者数（%）	件数［発現率（件/人年）］	被験者数（%）	件数［発現率（件/人年）］
総曝露量（人年）[a]	793.7			
全グレード／エピソード	271 (95.1)	4416 (5.56)	271 (95.1)	4359 (5.49)
グレード 1	49 (17.2)	3117 (3.93)	49 (17.2)	3067 (3.86)
グレード 2	183 (64.2)	1248 (1.57)	183 (64.2)	1241 (1.56)
グレード 3	36 (12.6)	48 (0.06)	36 (12.6)	48 (0.06)
グレード 4	3 (1.1)	3 (< 0.01)	3 (1.1)	3 (< 0.01)
グレード 5	0	0	0	0

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
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。
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 2.7.4.6.1.1.1、Table 2.7.4.6.1.6.1

I/T/M 集団での過敏症 AE の全体の発現率は 5.56 件/人年（過敏症エピソード 5.46 件/人年）であった。過敏症 AE の重症度は、ほとんどがグレード 1（3117/4416 件、70.6%）又はグレード 2（1248/4416 件、28.3%）であった。グレード 3 又は 4 の過敏症 AE の発現件数は計 51 件であり、過敏症エピソードとしても同じく 51 件（1.2%）であった（過敏症エピソードの重症度は、構成する個々の有害事象の最も重い重症度と定義した）。グレード 3 及びグレード 4 の過敏症エピソードの発現率は、それぞれ 0.06 件/人年及び 0.01 件/人年未満であった（表 2.7.4.2.3.2.1.1）。

I/T/M 集団で多く認められた PT 別の過敏症 AE（発現割合 20%超）は、関節痛（79.6%）、発疹（42.5%）、そう痒症（36.1%）、蕁麻疹（31.6%）、発熱（24.2%）及び注射部位発疹（22.5%）であった。また、発現割合での結果と同様に、発現率が高い過敏症 AE には関節痛（1.85 件/人年）、蕁麻疹（0.85 件/人年）、そう痒症（0.74 件/人年）、発疹（0.60 件/人年）及び注射部位発疹（0.25 件/人年）が含まれた［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.1.1.2］。安全性解析対象集団、I/T/M 集団及び MD 集団での SOC、PT 及びグレード別の過敏症 AE の発現割合及び発現率を ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.1.1.1 に示した。

I/T/M 集団でのグレード別及び発現時期別の過敏症エピソードの発現割合及び発現率を ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.1.6.3、過敏症エピソードを構成する個々の過敏症 AE の発現割合及び発現率を ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.1.3 に示した。発現時期別の過敏症エピソードの発現割合は、治療後期と比較して治療早期で高かった。また、過敏症エピソードの発現割合は投与期間の長期化に伴って低下傾向を示した［投与開始後 6 か月以内：90.5%、6 か月超 1 年以内：

60.9%、1 年超 2 年以内：69.2%、2 年超 3 年以内：51.9%、3 年超：47.9%］。発現率でも同様の傾向がみられ、投与期間の長期化に伴って低下傾向を示した［投与開始後 6 か月以内：16.28 件/人年、6 か月超 1 年以内：5.61 件/人年）、1 年超 2 年以内：4.81 件/人年、2 年超 3 年以内：2.40 件/人年、3 年超：1.84 件/人年］。3 件のグレード 4 の過敏症エピソードのうち 2 件（0.02 件/人年）及び 48 件のグレード 3 の過敏症エピソードのうち 35 件（0.28 件/人年）は治療早期（投与開始後 6 か月以内）に発現した。グレード 4 の残りの 1 件は、治療後期（投与開始から 1 年超 2 年以内）に発現した［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.1.6.3］。

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過敏症エピソードの発現割合及び発現率を表 2.7.4.2.3.2.1.2 に示し、過敏症エピソードを構成する個々の過敏症 AE の発現割合及び発現率を ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.1.2 に示した。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率は、用量カテゴリが高くなるほど低下傾向を示し、20 mg/日未満の発現率が最も高く（9.16 件/人年）、60 mg/日以上が最も低かった（2.43 件/人年）（表 2.7.4.2.3.2.1.2）。

I/T/M 集団で維持期に到達した 178 例を対象に、維持期に認められた過敏症 AE を有害事象発現時の用量カテゴリ別に解析した。過敏症 AE の発現率は、20 mg/日未満が 2.88 件/人年、20～40 mg/日未満が 2.45 件/人年、40～60 mg/日未満が 4.24 件/人年及び 60 mg/日以上が 1.81 件/人年であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.21.1］。

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）

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投与量					
	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
全ての過敏症エピソード （エピソード単位）[d]	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)
グレード 1	3 (10.7%) 4 (0.91)	97 (34.0%) 1021 (6.39)	72 (28.0%) 720 (3.98)	50 (22.4%) 1123 (3.35)	21 (20.0%) 199 (1.76)	49 (17.2%) 3067 (3.86)
グレード 2	1 (3.6%) 2 (0.46)	116 (40.7%) 420 (2.63)	84 (32.7%) 274 (1.51)	114 (51.1%) 470 (1.40)	29 (27.6%) 75 (0.66)	183 (64.2%) 1241 (1.56)
グレード 3	0 0	17 (6.0%) 22 (0.14)	9 (3.5%) 12 (0.07)	12 (5.4%) 13 (0.04)	1 (1.0%) 1 (0.01)	36 (12.6%) 48 (0.06)
グレード 4	0 0	0 0	1 (0.4%) 1 (0.01)	2 (0.9%) 2 (0.01)	0 0	3 (1.1%) 3 (<0.01)

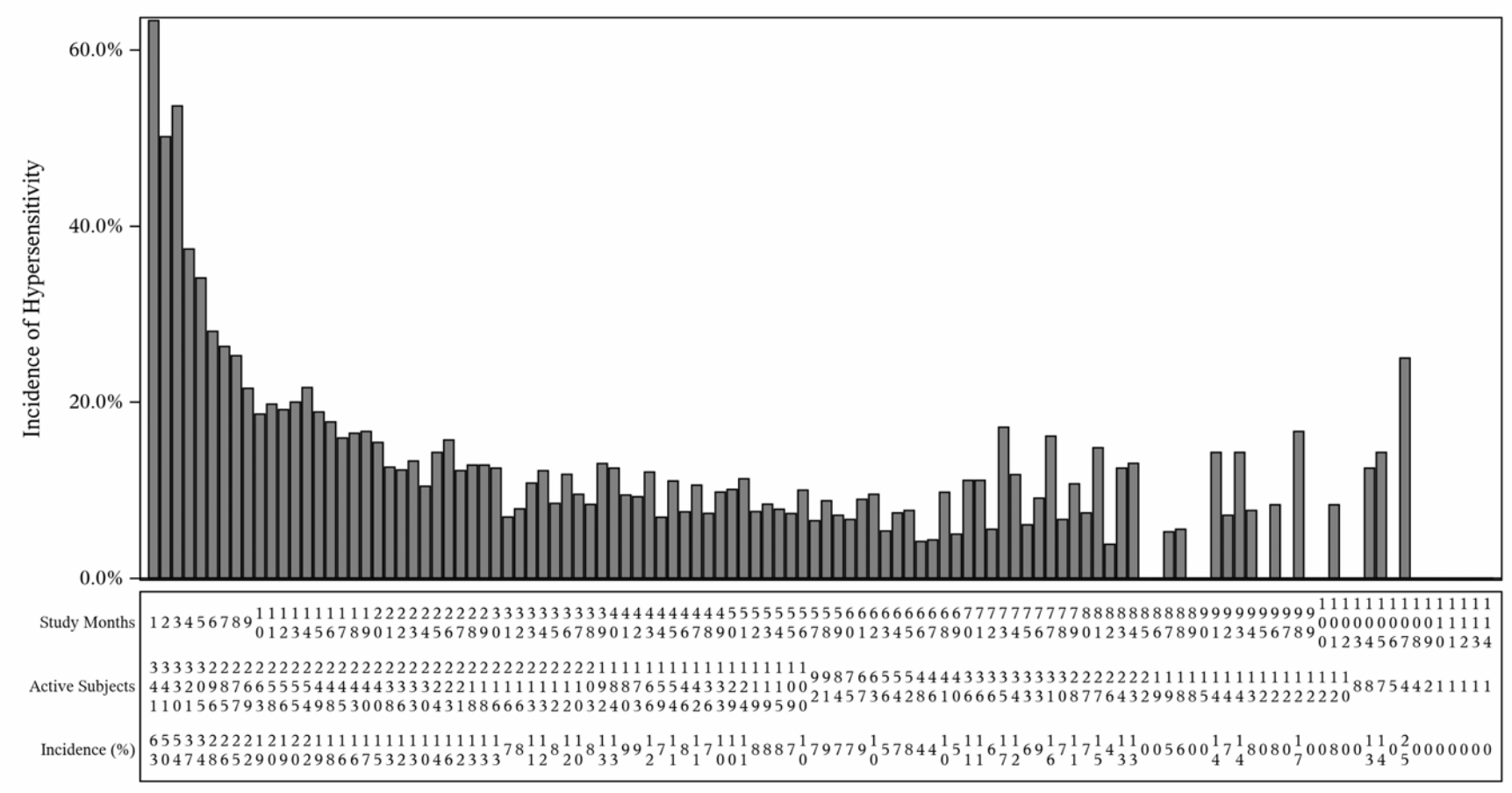
CTCAE：有害事象共通用語規準、I/T/M：導入／漸増／維持、MedDRA：ICH 国際医薬用語集
親試験での治験薬初回投与から後続試験を含む全ての試験での最終投与から 30 日後までに発現した有害事象を集計に含めた。
各用量カテゴリには、同日内に投与された BMN 165 の投与量がそれぞれの用量範囲に該当する被験者を含めた。同一被験者が複数の用量カテゴリに含まれる場合もある。
各有害事象は、有害事象発現時の投与量レベル（有害事象発現日又はその直前の 1 日投与量と定義した）に分類した。
a：発現割合は同日内の複数回投与の影響を受けるため、用量カテゴリ量間の比較には曝露量で調整した発現率に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 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。
d：有害事象はエピソード単位で要約した。エピソードの重症度（グレード）は、そのエピソードを構成する個々の有害事象で最も重いグレードと定義した。個々の有害事象は 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。
出典：ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.1.6.2

I/T/M 集団での BMN 165 初回投与から過敏症 AE 発現までの期間の平均値（SD）は 53.2（138.5）日、中央値（範囲）は 14.0（1～1231）日であった。I/T/M 集団では 271 例に過敏症 AE が認められ、その発現件数の平均値（SD）は 16.1（24.2）件、中央値は 9.0 件であった。過敏症 AE の持続期間の平均値（SD）は 13.1（50.7）日であったが、中央値は 2.0 日であり、この平均値は複数の外れ値（最長持続期間 1218 日）の影響を受けていることが明らかであった。この持続期間の中央値（2.0 日）は、ほとんどの過敏症 AE が発現から 48 時間以内に回復していることを示しており、82.6%は 14 日以内に回復していた。過敏症 AE による BMN 165 投与に対する措置は、91.6%が変更なしであった。転帰は 96.9%が回復であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.1.5.1］。

MD 集団での過敏症 AE の発現割合の推移を図 2.7.4.2.3.2.1.1 に示す。初回投与後 6 か月以内に認められた過敏症 AE の 1 か月ごとの発現割合は最大 63%であり、その後徐々に低下し、9 か月以降の 1 か月ごとの発現割合は 0%～22%の範囲であった。被験者数が 4 例まで減少した 107 か月時の発現割合は 25%であった。

グレード 3 以上の過敏症 AE に関する叙述を ISN（5.3.5.3.4）に示した。

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）



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。
出典：ISS（5.3.5.3.5）Figure 2.7.4.6.1.1

2.7.4.2.3.2.2　急性全身性過敏症反応

2.7.4.2.3.2.2.1　方法

急性全身性過敏症反応は、BMN 165 臨床開発プログラムで臨床的に最も重要なリスクに特定された。

開発当初、アナフィラキシーの定義には NIAID/FAAN 基準のみを用いていた。アナフィラキシーの評価は開発プログラム全体を通して継続し、規制当局の助言及び外部の免疫学者の意見を取り入れた。

重要な点として、急性全身性過敏症反応の根本的な発現機序は III 型過敏症と考えられる。IgM 及び IgG の免疫除去後に ImmunoCAP 分析を実施したにもかかわらず（2.7.4.3.3.2）、事象に関連する抗 BMN 165 IgE が検出されなかったことは、発現した事象が IgE 介在性ではないことを強く支持する。分析結果から得られたエビデンスに加えて、急性全身性過敏症反応はいずれも後遺症なく回復しており、事象の約 3 分の 1（25 件中 8 件）は治療せずに自然治癒した。また、大部分の被験者では時間の経過とともに過敏症 AE の発現頻度が減少し、BMN 165 投与の再開が可能であった。

独立した外部専門医（アレルギー専門医／免疫専門医）による NIAID/FAAN 基準に基づく評価によって、急性全身性過敏症反応の可能性があるエピソードが特定された。なお、個々の試験の CSR では「アナフィラキシー」という用語を用いているため、2.7.3 に示した個々の試験の説明及び ISN（5.3.5.3.4）の叙述でも、各 CSR に従って「アナフィラキシー」と表記した。ただし、この安全性の要約では、独立した外部専門医によって NIAID/FAAN 基準に基づき評価された過敏症 AE は、以下に述べる理由のため「急性全身性過敏症反応」と表記した。

全ての急性全身性過敏症反応の叙述を ISN（5.3.5.3.4）に示した。

NIAID/FAAN 基準に基づくアナフィラキシー又は一連のアナフィラキシー症状として報告された事象の評価では、発現機序の区別が臨床的に重要である。その理由は、IgE 介在性アナフィラキシー反応の場合、再投与時及び緩和のための治療選択によって一定の予後が推測できるためである。

例えば、古典的 IgE 介在性アナフィラキシーでは、アレルゲンにより誘導された肥満細胞上の高密度 IgE 結合部位の架橋により、顆粒性メディエータが爆発的に放出され、特に再投与時に生命を脅かす可能性のある臨床症状を引き起こす。対照的に、非 IgE 介在性アナフィラキシー反応は IgE 介在性アナフィラキシー反応よりも症状及び転帰が軽度であり（Aun 2014）、再投与時には軽度であるか、全くみられない（Doessegger 2015）。BMN 165 臨床開発プログラムでの BMN 165 投与に関連するアナフィラキシー反応の根本的な機序は、IgE 非介在性の III 型過敏症であると考えられた。これらの反応は IgE 介在性（I 型過敏症）アナフィラキシーの臨床症状と一致しない。

臨床医による「アナフィラキシー」という用語の使用及び解釈は、特に免疫学とアレルギー医学の専門分野以外では一貫性がない可能性がある。2008 年 4 月に発効された EU Guideline on

Immunogenicity Assessment of Therapeutic Proteins（EMA CHMP Immuno Guidelines 2007）では、IgE 介在性 I 型反応が発現した場合、薬物への更なる曝露を厳密に禁忌とすることが規定されており、「アナフィラキシー」という用語は生命を脅かす重度の IgE 介在性反応を示すものと理解されているものと思われる。2017 年 12 月 1 日に発効された改訂ガイドライン（EMA CHMP Immuno Guidelines 2017）では、アナフィラキシーは依然として I 型過敏性に伴う症状と定義されており、アレルギー性で、通常は IgE 介在性であると特徴付けられている。

BMN 165 の安全性プロファイルを正確に特徴付けるために、治験依頼者はこれらの過敏症反応の臨床症状及び根本的な非 IgE 介在性メカニズムをより良く説明し、処方者によるメカニズムの誤解を避けるために、「急性全身性過敏症反応」という用語を用いることを提案している。「急性全身性過敏症反応」という用語は、本安全性概要（2.7.4）並びに、モジュール 2.5、RMP（案）及び添付文書（案）などの関連文書でも使用している。

急性全身性過敏症反応（外部専門医によって NIAID/FAAN 基準に基づき判定されたアナフィラキシー）の特定に用いた方法

治験依頼者は、BMN 165 臨床開発プログラムで NIAID/FAAN 基準を満たす全ての被験者の特定を試みた。NIAID/FAAN 基準を満たす事象の報告が正確ではない可能性があるため、治験依頼者は以下の段階的な方法を適用して可能性のある事象を幅広く特定し、急性全身性過敏症反応を明確に判定し、確認した。

第 1 段階：専門医の判定で候補事象が誤って除外されていないことを確認するため、治験依頼者は初めに以下の段階的アプローチを適用することで、報告された急性全身性過敏症反応の症状の可能性がある全ての有害事象を特定した。

- アナフィラキシー反応広域アルゴリズム SMQ に基づき特定された全ての有害事象
- 治験実施医療機関の医師が報告した全てのアナフィラキシー又はアナフィラキシー様反応（発現までの期間が数時間単位ではない場合、すなわち、直近の投与から 1 日超経過している場合を含む）
- アドレナリンを投与した全ての事象
- 改変過敏症 SMQ で特定された事象を含む有害事象のレビューで追加された事象

第 2 段階：治験依頼者は次に、上記の検索方法を用いて特定した有害事象をレビューし、4 つの器官系（皮膚系、呼吸器系、心血管系、胃腸系）を保守的に評価し、アナフィラキシーの NIAID/FAAN 基準を満たす可能性のある全ての症例／エピソードを、実際のエピソードを反映しているか否かにかかわらず、特定した。データがある場合には、重篤な有害事象の叙述もレビューし、アナフィラキシーの可能性のある事象（コード化の有無を問わず）が全て外部専門医に送付されたことを確認した。本概要では、これらのエピソードを「NIAID/FAAN 基準に基づくアナフィラキシー」と表記した。

第 3 段階：治験依頼者が第 2 段階で NIAID/FAAN 基準を満たす可能性があると判断した症例／エピソードは、全て独立した外部のアレルギー専門医／免疫専門医に提示した。アレルギー専門医／免疫専門医は、それらの症例／エピソードが NIAID/FAAN 基準に基づく急性全身性過敏症反応である可能性が高いか否かを判定し、症状の臨床的重要性を評価した。第 1 段階及び第 2 段階は、急性全身性過敏症反応の可能性のあるエピソードを特定するためにデザインされたものではなく、専門医にレビューを依頼するために急性全身性過敏症反応の可能性のある事象／エピソードを保守的に事前選択することを目的にデザインされたものであったため、このような専門医による判定が必要であった。

さらに、NIAID/FAAN 基準では重症度は評価できないため、Brown（Brown 2004）によって公表された全身性過敏症反応の重症度判定基準（表 2.7.4.2.3.2.2.1.1）（以下、Brown 基準）を用いて、急性全身性過敏症反応の可能性があると特定された事象の重症度判定を行うよう専門医に依頼した。

感度は高いが特異性が低い NIAID/FAAN 基準に基づく急性全身性過敏症反応の特定（Loprinzi Brauer 2016）では、発現割合を過大評価する可能性があるが、治験依頼者は専門医の判定による評価を最も正確と考えているため、添付文書（案）では専門医の判定による評価を用いることを提案している。

アナフィラキシーを診断するための NIAID/FAAN 基準（Sampson 2006）

以下の NIAID/FAAN 基準を用いて、実際のエピソードを反映しているかにかかわらず、アナフィラキシーの可能性のあるエピソードを特定した。

1. 皮膚症状（全身性蕁麻疹、そう痒症、潮紅など）又は粘膜組織の病変（口唇・舌・口蓋垂の腫脹など）のいずれかが存在し、急速に（数分～数時間以内）発現する症状で、かつ下記 a、b の少なくとも 1 つを伴う。
    a. 呼吸器症状（呼吸困難、喘鳴、気管支痙攣、上気道性喘鳴、低酸素血症など）
    b. 循環器症状（血圧低下、筋緊張低下、失神、失禁など）
2. 一般的にアレルゲンとなりうるものへの曝露後、急速に（数分～数時間以内）発現する以下の症状のうち、2 つ以上を伴う
    a. 皮膚・粘膜症状（全身性蕁麻疹、そう痒症、潮紅、口唇・舌・口蓋垂の腫脹など）
    b. 呼吸器症状（呼吸困難、喘鳴、気管支痙攣、上気道性喘鳴、低酸素血症など）
    c. 循環器症状（血圧低下、筋緊張低下、失神、失禁など）
    d. 持続する消化管症状（腹部疝痛、嘔吐など）
3. 既知のアレルゲンへの曝露後の急速な（数分～数時間以内）血圧低下

a. 収縮期血圧が 90 mmHg 未満又はベースラインから 30%超の血圧低下と定義

NIAID/FAAN 基準ではアナフィラキシーの重症度を判定できないため、アナフィラキシーに特化した Brown 基準（Brown 2004、表 2.7.4.2.3.2.2.1.1）に基づき、特定された症例／エピソードを外部専門医が評価した

- チアノーゼ又は経皮的動脈血酸素飽和度（SpO_2） ≤92%
- 低血圧（収縮期血圧 90 mmHg 未満）
- 神経学的異常（意識消失、虚脱、失禁）

表 2.7.4.2.3.2.2.1.1 Brown の重症度判定基準

グレード	定義	
1（軽症）	皮膚及び皮下組織のみ [a]	全身性紅斑、蕁麻疹、眼窩周囲浮腫、血管浮腫
2（中等症）	呼吸器、循環器又は消化管症状を示唆する特徴	呼吸困難、上気道性喘鳴、喘鳴、悪心、嘔吐、浮動性めまい（失神寸前の状態）、発汗、胸部絞扼感、咽喉絞扼感
3（重症）	低酸素症、血圧低下又は神経症状	チアノーゼ又は $SpO_2 \leq 92\%$（全ての段階）、血圧低下（成人：収縮期血圧＜90 mmHg）、錯乱、虚脱、意識消失、失禁

SpO_2：経皮的動脈血酸素飽和度
a：軽度の反応は血管浮腫の有無によって更に細分化される。
出典：Brown 2004

2.7.4.2.3.2.2.2 結果

2.7.4.2.3.2.2.2.1 独立した外部専門医による急性全身性過敏症反応の評価

独立した外部専門医により NIAID/FAAN 基準を満たすと判定された急性全身性過敏症反応（I/T/M 集団）を表 2.7.4.2.3.2.2.2.1.1 に要約した。16 例に発現した 25 件のエピソードの臨床的経緯、治療介入及び転帰に関する要約は 2.7.4.2.3.2.2.2.2 に示した。また、急性全身性過敏症反応の叙述を ISN（5.3.5.3.4）に示した。

I/T/M 集団では、16 例（5.6%）に 25 件の急性全身性過敏症反応が認められた（0.03 件/人年）［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.3.1 及び Listing 2.7.4.2.34］。I/T/M 集団では、専門医によって Brown 基準のうち重度と合致又は判定された急性全身性過敏症反応エピソードが 4 例（1.4%）に 5 件（0.01 件/人年）特定された［被験者番号：[redacted]-1518（2 件）、[redacted]-3108、[redacted]-3023 及び[redacted]-3086（各 1 件）、ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.3.1］。この 5 件では、チアノーゼ又は SpO_2 が 92%以下、低血圧（成人での収縮期血圧が 90 mmHg 未満）及び失神のうち、1 つ以上の症状が認められたことから上記の判定に至った（表 2.7.4.2.3.2.2.1.1）。被験者番号[redacted]-1518 は、急性全身性過敏症反応エピソードが 4 件発現し、このうち 2 件は Brown 基準のうち重度と合致又は判定さ

れた。4 件目のエピソード発現後に治験薬の投与を中止し、本被験者は試験を中止した。その他の 3 例中 2 例（被験者番号：[redacted]-3108 及び[redacted]-3086）では、Brown 基準のうち重度と合致又は判定されたエピソードが 1 件ずつ認められ、投与を中止した。再投与は行わずに追跡調査を実施したが、追加のエピソードは認められなかった。4 例目（被験者番号：[redacted]-3023）はエピソードから回復後に減量し、その後 CRP の異常値及び C4 濃度の低下が認められたため BMN 165 の投与を中止した。

MD 集団では、18 例（5.3%）に 27 件の急性全身性過敏症反応エピソードが認められ（0.03 件/人年）、5 例（1.5%）に 6 件（0.01 件/人年）の Brown 基準のうち重度と合致又は判定されたエピソードが認められた［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.3.1］。MD 集団で Brown 基準のうち重度と合致又は判定された追加の 1 例（被験者番号：[redacted]-1404）は BMN 165 投与を中止した。本被験者はその後、長期継続試験（PAL-003 試験）に参加し、データカットオフ時まで急性全身性過敏症反応が再発することなく BMN 165 の投与が継続された［ISS（5.3.5.3.5）Listing 2.7.4.3.1］。

単回投与試験である PAL-001 試験の 2 例（MD 集団及び I/T/M 集団のいずれにも含まれない）では、PEG 含有注射剤（メドロキシプロゲステロン）を併用投与した際に急性全身性過敏症反応エピソードが計 3 件（被験者番号：[redacted]-1004 は 1 件、被験者番号：[redacted]-1001 は 2 件）発現した。これらの事象は、BMN 165 とメドロキシプロゲステロンの交差反応によって発現した可能性があると評価され、以降の試験では治験実施計画書が改訂された。3 件中 1 件（被験者番号：[redacted]-1001）は NIAID/FAAN 基準に基づき判定された急性全身性過敏症反応であった。詳細は 2.7.4.5.3 に示した。

I/T/M 集団で認められた 25 件の急性全身性過敏症反応エピソードを構成する個々の有害事象は計 30 件（0.04 件/人年）認められた。多く認められた急性全身性過敏症反応を構成する個々の有害事象（発現例数 3 件以上）は、アナフィラキシー反応［11 例（3.9%）、12 件（0.02 件/人年）］、アナフィラキシー様反応［4 例（1.4%）、7 件（0.01 件/人年）］及び過敏症［3 例（1.1%）、3 件（0.01 件/人年未満］であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.2.13］。I/T/M 集団では 16 例に急性全身性過敏症反応が認められ、一人あたりの発現件数は 1 件が 12 例（75.0%）、2 件が 1 例（6.3%）及び 3 件以上が 3 例（18.8%）であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.2.4.3.4］。

初回投与から初回エピソード発現までの期間の平均値（SD）及び中央値（範囲）はそれぞれ 292.6（360.6）日及び 174.5（57～1423）日であった。I/T/M 集団で認められた急性全身性過敏症反応エピソード 25 件での、直近の投与からエピソード発現までの期間の平均値（SD）及び中央値（範囲）はそれぞれ 1.08（4.78）時間及び 0.03（0～24.0）時間（すなわち約 2 分）であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.2.4.3.4］。

直近の投与からエピソード発現までの期間に関する情報が得られたエピソード 25 件中 23 件のうち、7/23 件（30.4%）は投与直後、19/23 件（82.6%）は投与後 10 分以内、22/23 件（95.7%）は投与後 1 時間以内に発現した［ISS（5.3.5.3.5）Listing 2.7.4.3.8］。I/T/M 集団で Brown 基準のうち重度と合致又は判定された急性全身性過敏症反応エピソードは 5 件（4 例）であり、そのうち 4 件は直近の投与直後（5 分以内又は即時）に発現した［ISS（5.3.5.3.5）Listing 2.7.4.3.1］。エピソード 25 件の持続期間の平均値（SD）及び中央値（範囲）はそれぞれ

1.5（0.9）日及び 1.0（1～5）日であった。事象発現前の投与量の平均値（SD）及び中央値（範囲）はそれぞれ 36.1（16.8）mg 及び 40.0（10～75）mg であった。エピソード 25 件中 20 件（80.0%）は前投与あり、3 件（12.0%）は前投与なし、2 件（8.0%）は前投与の有無不明であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.2.4.3.4］。I/T/M 集団で Brown 基準のうち重度と合致又は判定された急性全身性過敏症反応は 5 件であり、そのうち 4 件は前投与ありであった。

I/T/M 集団で認められた 25 件の急性全身性過敏症反応エピソードは、いずれも後遺症なく回復した。また、BMN 165 投与に対する措置は、投与中断が 8 件（32.0%）、変更なしが 7 件（28.0%）、投与中止が 6 件（24.0%）、減量が 4 件（16%）であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.2.4.3.4］。また、16 例中 5 例は急性全身性過敏症反応エピソード発現後に試験を中止した［ISN（5.3.5.3.4）］。急性全身性過敏症反応エピソードを発現し試験中止に至った 5 例のうち 2 例（被験者番号：[redacted]-1518 及び[redacted]-3023）は、Brown 基準（Brown, 2004）に基づいて重度と判定された。また、急性全身性過敏症反応エピソードを発現し Brown 基準に基づいて重度と判定された別の 2 例（被験者番号：[redacted]-3108 及び[redacted]-3086）は治験薬投与を中止した［ISS（5.3.5.3.5）Listing 2.7.4.3.1］。

I/T/M 集団では、16 例中 10 例（62.5%）が初回の急性全身性過敏症反応エピソードから回復後に BMN 165 の再投与を行った。再投与を行った 10 例のうち、4 例では急性全身性過敏症反応エピソードが 9 回再発した。その 4 例のうち、2 例（被験者番号：[redacted]-1518 及び[redacted]-3206）では再発エピソードが 3 回、残りの 2 例（被験者番号：[redacted]-3297 及び[redacted]-3187）ではそれぞれ 2 件及び 1 件の再発エピソードが認められた［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.2.4.3.4、Listing 2.7.4.3.1］。10 例のうち、再投与後に再発が認められた 2 例（被験者番号：[redacted]-1518 及び[redacted]-3297）は、急性全身性過敏症反応のため治験薬投与を中止した。また、10 例中 1 例（被験者番号：[redacted]-3206）は、急性全身性過敏症反応の 3 回目の再発から約 1 週間後に、治験責任医師の判断により最終的に試験中止に至った。残りの 7 例は治験薬投与を継続した。1 回目と 2 回目のエピソードの間の投与期間の中央値（範囲）は 54.5（4～120）日であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.2.4.3.4］。前回のエピソードから回復後、投与を再開した当日に急性全身性過敏症反応が再発した被験者はいなかった［ISS（5.3.5.3.5）Listing 2.7.4.3.1］。

I/T/M 集団での SOC、PT 及びグレード並びに発現時期別の急性全身性過敏症反応を ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.2.12 に示した。発現時期別の全ての急性全身性過敏症反応の発現率は、投与開始から 1 年超 2 年以内（0.02 件/人年）、2 年超 3 年以内（0.01 件/人年）及び 3 年超（0.01 件/人年）と比較し、投与開始後 6 か月以内（0.12 件/人年）及び 6 か月超 1 年以内（0.08 件/人）で高かった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.2.12］。

I/T/M 集団での SOC、PT 及びグレード並びに投与期（導入期、漸増期、維持期）別の急性全身性過敏症反応を ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.2.13 に示した。投与期別の全ての急性全身性過敏症反応の発現率は、維持期（0.01 件/人年）と比較して導入期／漸増期（0.08 件/人年）で高かった。導入期／漸増期をそれぞれの構成パートに分けた場合、全ての急性全身性過敏症反応の発現率は、導入期（0 件/人年）と比較して漸増期（0.09 件/人年）で高かった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.2.13］。

I/T/M 集団でのグレード別及びエピソード発現時の用量カテゴリ別の急性全身性過敏症反応を表 2.7.4.2.3.2.2.2.1.1 に示す。用量カテゴリ別の急性全身性過敏症反応エピソード（計 25 件）の発現率は、20 mg/日未満、20～40 mg/日未満、40～60 mg/日未満及び 60 mg/日以上でそれぞれ 0.02、0.03、0.04 及び 0.02 件/人年であった。急性全身性過敏症反応エピソードの発現率はいずれのグレードでも、20～40 mg/日未満及び 40～60 mg/日未満と比較して、60 mg/日以上で低い又は同程度であった。I/T/M 集団で 60 mg/日以上の投与を受けた被験者のうち、1 例（1.0%）には 60 mg/日以上の用量で BMN 165 を投与後に 2 件（0.02 件/人年）の急性全身性過敏症反応エピソードが発現した［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.2.7.2］。

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）

被験者数（%）[a] エピソードの件数 ［発現率（件/人年）］	有害事象発現時又はその直前の投与量					
	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 （エピソード単位）[d]	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)
グレード 1	0 0	1 (0.4%) 1 (0.01)	1 (0.4%) 1 (0.01)	0 0	0 0	0 2 (<0.01)
グレード 2	0 0	1 (0.4%) 1(0.01)	1 (0.4%) 1 (0.01)	3 (1.3%) 7 (0.02)	0 1 (0.01)	3 (1.1%) 10 (0.01)
グレード 3	0 0	1 (0.4%) 1 (0.01)	3 (1.2%) 3 (0.02)	7 (3.1%) 7 (0.02)	1 (1.0%) 1 (0.01)	12 (4.2%) 12 (0.02)
グレード 4	0 0	0 0	0 0	1 (0.4%) 1 (>0.01)	0 0	1 (0.4%) 1 (< 0.01)

I/T/M：導入／漸増／維持、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。
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。
発現割合の算出では、同一被験者に複数の有害事象が発現した場合、最悪時のグレードの SOC 及び PT でそれぞれ 1 回のみカウントした。
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。
d：有害事象はエピソード単位で要約した。エピソードの重症度（グレード）は、そのエピソードを構成する個々の有害事象で最も重い重症度グレードと定義した。
出典：ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.2.7.2

急性全身性過敏症反応エピソードの被験者一覧を表 2.7.4.2.3.2.2.2.1.2 に示す。一覧表に示した事象は、治験責任医師によって報告され、治験依頼者によってコード化された事象である。コード化の有無を問わず、報告された全ての急性全身性過敏症反応エピソードの叙述を ISN（5.3.5.3.4）に示した。

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）（1/3）

被験者番号	試験	発現時の投与量	エピソード番号 [a]	PT	直近の投与から発現までの時間 [b]	発現日 (Study day) / time	終了日 (Study day) / time	治験薬に対する措置	グレード／重篤性	重度 (Brown の重症度判定基準)	転帰（重篤基準）	アドレナリン投与
[redacted]-1518	165-205	15 mg	1	呼吸困難	0:06	20[redacted]-03-28 (59)/13:45	20[redacted]-03-28 (59)/13:53	投与中断	1 / 非重篤		回復	なし
				潮紅	0:06	20[redacted]-03-28 (59) /13:45	20[redacted]-03-28 (59)/13:53	投与中断	2 / 非重篤		回復	なし
				低血圧	0:06	20[redacted]-03-28 (59)/13:45	20[redacted]-03-28 (59)/15:36	投与中断	1 / 非重篤		回復	なし
	165-205	75 mg	2	呼吸困難	0:02	20[redacted]-07-05 (158)/16:53	20[redacted]-07-05 (158)/19:30	投与中断	2 / 非重篤		回復	なし
				潮紅	0:02	20[redacted]-07-05 (158)/16:53	20[redacted]-07-05 (158)/19:30	投与中断	2 / 非重篤		回復	なし
				そう痒症	0:02	20[redacted]-07-05 (158)/16:53	20[redacted]-07-05 (158)/19:30	投与中断	2 / 非重篤		回復	なし
	PAL-003	56.25 mg	1	過敏症	0	20[redacted]-03-25 (421)/19:40	20[redacted]-03-25 (421)/22:25	投与中断	2 / 非重篤	あり	回復	あり
		75 mg	2	アナフィラキシー反応	0:02	20[redacted]-08-25 (574)/20:02	20[redacted]-08-26 (575)/00:30	投与中止/試験中止	3 / 重篤	あり	回復（医学的に重要）	あり
[redacted]-3234	165-301	10 mg	1	アナフィラキシー反応	0:02	20[redacted]-09-25 (166)/22:56	20[redacted]-09-26 (167)/06:00	投与中止/試験中止	3 / 重篤		回復（医学的に重要）	あり
[redacted]-3023	165-301	40 mg	1	アナフィラキシー様反応	報告なし	20[redacted]-10-28 (78)	20[redacted]-10-29 (79)	減量/試験中止	3 / 重篤	あり	回復（医学的に重要）	あり
[redacted]-3286	165-302	40 mg	1	過敏症	0	20[redacted]-03-01 (216)/20:16	20[redacted]-03-02 (217)/16:15	減量	3 / 重篤		回復（医学的に重要）	あり

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）（2/3）

被験者番号	試験	発現時の投与量	エピソード番号 [a]	PT	直近の投与から発現までの時間 [b]	発現日 (Study day) / time	終了日 (Study day) / time	治験薬に対する措置	グレード／重篤性	重度 (Brown の重症度判定基準)	転帰（重篤基準）	アドレナリン投与
[redacted]-3187	165-301	10 mg	1	アナフィラキシー反応	0:01	20[redacted]-10-07 (57)/20:56	20[redacted]-10-07 (57)/21:16	変更なし	1 / 重篤		回復（医学的に重要）	なし
		20 mg	2	アナフィラキシー様反応	0:02	20[redacted]-10-20 (70)/21:12	20[redacted]-10-20 (70)/21:25	減量	2 / 重篤		回復（医学的に重要）	なし
[redacted]-3206	165-302	20 mg	1	アナフィラキシー様反応	0:30	20[redacted]-07-12 (230)/23:30	20[redacted]-07-12 (230)/23:35	変更なし	1 / 非重篤		回復	なし
		40 mg	3	アナフィラキシー様反応	1:02	20[redacted]-11-09 (350)/23:02	20[redacted]-11-09 (350)/23:07	変更なし	2 / 非重篤		回復	なし
		40 mg	4	アナフィラキシー様反応	0:02	20[redacted]-11-10 (351)/23:02	20[redacted]-11-11 (352)/08:00	投与中断	2 / 非重篤		回復	なし
		40 mg	5	アナフィラキシー様反応	0:02	20[redacted]-11-17 (358)/22:02	20[redacted]-11-17 (358)/22:10	投与中断/試験中止	2 / 非重篤		回復	なし
[redacted]-3095	165-302	20 mg	1	過敏症	報告なし	20[redacted]-04-18 (834)	20[redacted]-04-22 (838)	投与中断	3 / 重篤		回復（入院）	あり
[redacted]-3142	165-302	20 mg	1	アナフィラキシー反応	0:10	20[redacted]-01-19 (322)/22:40	20[redacted]-01-20 (323)/00:45	変更なし	3 / 非重篤		回復（医学的に重要）	あり
[redacted]-3056	165-301	40.2 mg	1	アナフィラキシー反応	0:12	20[redacted]-02-22 (129)/06:10	20[redacted]-02-22 (129)/12:30	投与中止/試験中止	3 / 重篤		回復（医学的に重要）	なし
[redacted]-3108	165-301	40 mg	1	アナフィラキシー反応	0:05	20[redacted]-04-23 (77)/11:55	20[redacted]-04-23 (77)/13:52	投与中止	4 / 重篤	あり	回復（生命を脅かす）	あり
[redacted]-3069	165-302	40 mg	2	アナフィラキシー反応	0:15	20[redacted]-09-30 (1423)/23:45	20[redacted]-10-01 (1424) /13:20	変更なし	3 / 重篤		回復（医学的に重要）	なし

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）（3/3）

被験者番号	試験	発現時の投与量	エピソード番号 [a]	PT	直近の投与から発現までの時間 [b]	発現日 (Study day) / time	終了日 (Study day) / time	治験薬に対する措置	グレード／重篤性	重度 (Brown の重症度判定基準)	転帰（重篤基準）	アドレナリン投与
[redacted]-3297	165-302	40 mg	1	アナフィラキシー様反応	0	20[redacted]-02-17 (183) /21:22	20[redacted]-02-17 (183)	変更なし	2 / 重篤		回復（医学的に重要）	なし
		40 mg	2	アナフィラキシー反応	0	20[redacted]-02-21 (187) /21:51	20[redacted]-02-22 (188) /03:00	投与中断	2 / 重篤		回復（医学的に重要）	なし
		20 mg	4	アナフィラキシー反応	0	20[redacted]-06-29 (681) /21:35	20[redacted]-06-30 (682) /00:20	投与中止	3 / 重篤		回復（医学的に重要）	なし
[redacted]-3165	165-302	40 mg	1	アナフィラキシー反応	0:04	20[redacted]-06-21 (467)/22:31	20[redacted]-06-21 (467)	投与中止/試験中止	3 / 非重篤		回復	なし
[redacted]-3086	165-301	20 mg	1	アナフィラキシー反応	0	20[redacted]-01-19 (63)/06:40	20[redacted]-01-19 (63)/10:00	投与中止	3 / 重篤	あり	回復（医学的に重要）	あり
[redacted]-3143	165-301	40 mg	1	呼吸困難	0	20[redacted]-06-27 (129)/22:30	20[redacted]-06-27 (129)/23:59	変更なし	2 / 非重篤		回復	あり
				潮紅	0	20[redacted]-06-27 (129)/22:30	20[redacted]-06-27 (129)/23:59	変更なし	2 / 非重篤		回復	あり
[redacted]-3267	165-302	40 mg	1	アナフィラキシー反応	0:06	20[redacted]-02-18 (248) /00:00	20[redacted]-02-18 (248) /04:00	投与中断	3 / 重篤		回復（医学的に重要）	なし

I/T/M：導入／漸増／維持、PT：基本語
有害事象は、いずれも治験責任医師によって BMN 165 と関連ありと判断された。
a：エピソード番号は、Integrated Subject Narratives（5.3.5.3.4）の記載に準じている。Integrated Subject Narratives（5.3.5.3.4）のアナフィラキシー事象を本表に含め、急性全身性過敏症反応の定義を満たさない事象は除外した。
b：直近の投与から発現までの時間（分）。「報告なし」は事象発現時間の報告がなく、投与から事象発現までの時間を算出できなかった。
出典：ISS（5.3.5.3.5）Listing 2.7.4.3.8、Listing 2.7.4.3、Listing 2.7.4.3.1

2.7.4.2.3.2.2.2.2　急性全身性過敏症反応

本項には、外部の専門医によって急性全身性過敏症反応と判定された 25 件（16 例）について、各エピソードの臨床経過、治療、及び転帰に焦点を当てて、簡単な臨床概要を示した。16 例（25 件）の急性全身性過敏症反応エピソードの叙述は ISN（5.3.5.3.4）に示した。

要約すると、I/T/M 集団（285 例）での急性全身性過敏症反応エピソードと判定された 25 件のうち、14 件（56%）は自宅管理が可能であった。8 件（32%）は治療を要することなく自然治癒し、残りの 17 件はステロイド薬、抗ヒスタミン薬及びアドレナリンで治療された。アドレナリン（計 11 回）は 10 件（40%）のエピソード（Brown 基準のうち重度と合致又は判定された 5 件を含む）で安全に投与された。25 件の急性全身性過敏症反応エピソードのうち、8 件は自宅でアドレナリン投与を受けた。8 件のうち 6 件は、被験者自身又はその場に居合わせた成人がアドレナリン投与を行い、残りの 2 件は在宅看護師が行った。アドレナリンが自宅で投与された 6 件の被験者は、追加観察又は治療のために ER を受診した。25 件のうちの 2 件（被験者番号：[redacted]-3142 及び[redacted]-3095）では救急科でアドレナリン投与が行われた。

アドレナリン投与に関連する合併症の報告はなく、挿管又は昇圧剤の静脈内投与を必要とした被験者はいなかった。急性全身性過敏症反応エピソードを発現した 16 例全例を対象として、IgM 及び IgG の免疫除去後に BMN 165 特異的 IgE を測定した。その結果、16 例のいずれも各エピソード発現時又はそのすぐあとの BMN 165 特異的 IgE は陰性であった。25 件の急性全身性過敏症反応エピソードの全体的な臨床症状は、IgE 介在性アナフィラキシーと対照的であった。公表された薬物誘発性アナフィラキシー及びアナフィラキシー様事象の評価では、IgE 介在性メカニズムが特定された患者の 80%が入院し、50%が集中治療室への入室を必要とし、45%が挿管され、これらの割合は非 IgE 介在性反応よりも数倍高いものであった（Aun 2014）。一方、BMN 165 臨床開発プログラムでは、I/T/M 集団で急性全身性過敏症反応が認められた 16 例のうち、入院及び集中治療室入室を必要としたのは 1 例（被験者番号：[redacted]-3095）であり、挿管又は昇圧剤静脈内投与を必要とした被験者はいなかった。

被験者番号：[redacted]-1518（2[redacted]歳男性）

本被験者には、4 件の急性全身性過敏症反応エピソードが発現した。20[redacted]年 1 月 29 日、被験者は 165-205 試験で BMN 165 2.5 mg を前投与なしで投与開始し、2 月 12 日に非重篤な悪寒及び発熱が発現した後、前投与薬としてロラタジンの投与を開始した。

急性全身性過敏症反応エピソード 1

20[redacted]年 3 月 28 日、15 mg（投与 20 回目）で投与後に最初の急性全身性過敏症反応が発現した。投与後 6～11 分の間に呼吸困難、潮紅、低血圧、背部痛、頭痛、及び浮動性めまいが発現した。低血圧を除く全ての事象は投与後 14 分以内に回復した。低血圧は投与後 1 時間 57 分以内に回復した。バイタルサインは報告されず、トリプターゼの上昇がみられた。前投与薬の変更はなく、3 日後に同用量で BMN 165 投与を再開した。

急性全身性過敏症反応エピソード 2

20[redacted] 年 7 月 5 日、75 mg（投与 86 回目）の投与 2 分後に呼吸困難、潮紅、そう痒症、口腔感覚鈍麻、悪心、悪寒、及び多汗症が発現した。治療薬として、ジフェンヒドラミン及びヒドロコルチゾンが静脈内投与された。バイタルサインの報告はなく、発現した事象はいずれも投与後 2 時間 39 分までに回復した。3 日後に投与再開したが再発はみられず、Day 165 に 165-205 試験を完了した。

PAL-003 試験の登録後、7 月 15 日に BMN 165 75 mg を投与開始し、前投与薬としてロラタジンを継続した。8 月 9 日から 20[redacted] 年 2 月 24 日の間に投与が中断され、被験者及び被験者の妻は妊娠を試みた。2 月 24 日に 37.5 mg の用量で再開し、3 月 10 日に 56.3 mg（平均 1 日投与量）に増量した。

急性全身性過敏症反応エピソード 3

20[redacted] 年 3 月 25 日、56.3 mg（投与 133 回目）の投与後 1 分以内に、聞きとれる喘鳴を伴う努力性呼吸、咽喉しびれ感、潮紅、及び手の平のそう痒を発現した。投与前のバイタルサインは、脈拍 68 回/分、体温約 36.4℃、血圧 129/79 mmHg であり、投与後は脈拍 46 回/分、動脈血酸素飽和度（SaO_2）86%であった。投与 10 分後に足の挙上及びアドレナリン注射で治療され、空嘔吐及び強い寒気を発現し、投与 20 分後に激しい戦慄を発現した。投与 65 分後にジフェンヒドラミンを経口投与し、バイタルサインは SaO_2 95%、脈拍 127 回/分であり、血圧は戦慄のために測定不能であった。投与 95 分後に脈拍は 117 回/分、SaO_2 は 97%であり、断続的な戦慄を発現し続けた。投与 2 時間 45 分後、被験者は「100%良くなった」と報告したが、疲労が認められ、バイタルサインは、脈拍 129 回/分、血圧 109/78 mmHg、SaO_2 97%であった。2 日後に採取したトリプターゼは基準範囲内であり、3 月 26 日に 56.3 mg の投与を再開し、前投与薬はロラタジンからフェキソフェナジン及びラニチジンに変更された。

治験責任医師は、本事象を非重篤なグレード 2 の過敏症反応として報告したが、治験依頼者によって重篤（医学的に重要）にアップグレードされた。

急性全身性過敏症反応エピソード 4

20[redacted] 年 4 月 7 日、投与量を 75 mg に増量した。8 月 8 日の投与 15 分後、軽度の手の平のそう痒並びに胸部、腹部、腕、脚、鼠径部、及び臀部の蕁麻疹を発現した。

8 月 25 日、投与 237 回目の投与直後に息切れ、霧視、目の充血を発現した。被験者は、腕及び脚のそう痒並びに手を曲げた際の疼痛を報告した。アドレナリンを投与 5 分後に投与し、そう痒は消失したが、舌及び口唇が腫脹し始め、呼吸が浅くなった。治療として脚を挙上され、投与 15 分後に 2 回目のアドレナリン注射を受けた。被験者は、両側性の吸気性及び呼気性喘鳴、呼吸困難及び嚥下困難、並びに爪床チアノーゼを発現し、冷たく、「湿り気（湿ってべたつく）」があり、青白く発汗していた。体温約 37.4℃、脈拍 125 回/分（弱い糸様脈）、呼吸数 10 回 /分（浅い）、血圧 90/60 mmHg、SaO_2 88%であった。投与前のバイタルサインは、血圧 124/90 mmHg、脈拍 92 回/分、呼吸数 14 回/分、体温 36.3℃であった。被験者は両下肢の筋痙縮及び両腕の不随意な筋収縮を発現し、腸及び膀胱の制御ができない感覚があり、視界が黒いことに気付いた。投与後 20～34 分にジフェンヒドラミン静脈内投与で治療し、ER では投与後 34

分まで息切れ又は喘鳴を否定したが、「多少の悪心」を報告した。検査の結果、口唇腫脹のみが認められた。血圧 134/91 mmHg、脈拍 129 回/分、呼吸数 20 回/分、SaO_2 95%であった。更なる治療として静脈内輸液及びファモチジンが投与され、ECG では洞性頻脈が認められた。投与 4 時間 34 分後、ER を退所した。8 月 26 日の臨床検査結果では、白血球、好中球及び C-反応性タンパクの増加、補体成分 C3 及び C4 の減少が認められた。

被験者は治験責任医師の判断で試験中止となり、全ての事象が BMN 165 投与と関連ありと判断された。エピソード 3 及び 4（それぞれ、過敏症及びアナフィラキシー反応）は、Brown 基準に基づく重篤なアナフィラキシーと判定された。

被験者番号：[redacted]-3234（3[redacted] 歳女性）

本被験者は 20[redacted] 年 4 月 13 日に 165-301 試験で BMN 165 2.5 mg/週を投与開始した（Day 1）。アレルギー又はアトピーの病歴はなく、試験開始時には前投与は行っていなかった。Day 10 に注射部位反応、悪寒、悪心及び発熱が発現した後、Day 12 にラニチジン及びイブプロフェンによる前投与を開始し、Day 13 にロラタジンによる前投与を追加した。注射部位反応が Day 10～130 の間持続したためロラタジンをセチリジンに、イブプロフェンをナプロキセンに変更したほか、BMN 165 を Day 42 に 10 mg に増量した後 Day 65 に 2.5 mg に減量した。

Day 109 に再び BMN 165 を 10 mg に増量した。Day 119 に隔日投与を開始し、Day 125 から連日投与を開始した。Day 148、用量を 20 mg に増量した。20 mg での 5 回目の投与後に関節痛が発現し、Day 152 から BMN 165 の投与を中断した。必要な器具を持ち合わせていなかったため Day 163 まで投与再開を延期した。

Day 166、午後 10 時 54 分の BMN 165 投与の約 2 分後に、蒼白、顔面及び口唇の錯覚感、両耳の灼熱感、振戦、悪心、息が詰まる感覚、呼吸困難を伴う胸部絞扼感（呼吸困難）が発現した。アドレナリンを投与した後、被験者は 2～3 分間嘔吐した。投与 44 分後に救急科に到着にしたときには息切れなし、胸痛なしと評価された。身体所見は頻脈（脈拍数 124 回/分）を除き正常であり、呼吸数は 20 回/分、体温は 37.4 °C、血圧は 105/70 mmHg、酸素飽和度 SaO_2 は 98%であった。治療として輸液、ファモチジン、ジフェンヒドラミン及びオンダンセトロンの静脈内投与、並びにプレドニゾロンの経口投与が行われた。救急科での観察下で、その後数時間で具合が良くなったと報告された。バイタルサインは午前 12 時 54 分に心拍数 96 回/分及び血圧 90/52 mmHg、午前 2 時 31 分に心拍数 89 回/分及び血圧 89/59 mmHg、午前 5 時 12 分に心拍数 80 回/分及び血圧 94/65 mmHg であった。午前 6 時、5 日間分の経口 prednisone を処方され退院した。

急性全身性過敏症反応エピソード（アナフィラキシー反応として報告）による BMN 165 投与に対する措置は投与中止であった。治験責任医師はアナフィラキシー反応と BMN 165 投与を関連ありと判断した。

被験者番号：[redacted]-3023（3[redacted] 歳女性）

20[redacted] 年 8 月 12 日に 165-301 試験で BMN 165 2.5 mg/週を投与開始した（Day 1）。前投与薬は

セチリジンであった。165-301 試験期間中に BMN 165 の用量を漸増し、Day 70 に 40 mg/日に増量した。

Day 78 の午後 7 時 56 分、BMN 165 40 mg が投与された。BMN 165 投与「直後」（時刻の報告なし）に、胸部絞扼感、口唇腫脹、胸部の潮紅及び両耳の耳鳴りを含む重篤なグレード 3 のアナフィラキシー様反応が発現した。ジフェンヒドラミン錠を 2 錠服用した後、家族を呼んだ。家族はアドレナリンを投与して、911 番に電話した。当時、被験者にはチアノーゼが認められた。事象発現時のバイタルサインは報告されていない。

アドレナリン投与後に被験者は嘔吐し下痢が発現した。救急車が到着し病院へ搬送された。救急車到着時には被験者の症状はかなり改善していたと報告された。救急車内で被験者は嘔吐し続け、オンダンセトロンの静脈内投与及び経鼻的酸素投与が行われた。

午後 9 時 18 分に救急科に到着したときには無症状であった。午後 9 時 53 分のバイタルサインは、脈拍数 122 回/分、血圧 133/87 mmHg、SaO_2 98%であった。当時、被験者は楽そうにベッドに横たわっており、これ以上の症状はないと述べた。救急科で観察を継続し、Day 79 の午前 12 時 45 分のバイタルサインは脈拍数 90 回/分、血圧 132/65 mmHg、SaO_2 96%であった。本事象に対する追加治療として経口ジフェンヒドラミン、経口 prednisone 及びアセトアミノフェンが投与された。午前 12 時 45 分、被験者の状態は十分回復し、退院した。事象発現時のトリプターゼは基準範囲内（2.0 µg/L 未満）であった。

事象発現後、Day 79 に予定していた次回の BMN 165 の用量を 10 mg に減量した。事象発現後は前投与薬にメチルプレドニゾロン及びモンテルカストを追加した。Day 79 の臨床検査で非重篤なグレード 2 の CRP 異常（3.120 mg/dL）及び C4 の減少（< 5.0 mg/dL）が認められた。

Day 106 に C4 減少は回復したと判断され、一方 CRP 異常は軽快と判断されたが持続していた。CRP 異常及び C4 減少により BMN 165 の投与を中止した。

治験責任医師はアナフィラキシー様反応、CRP 異常及び C4 減少と BMN 165 投与を関連ありと判断した。

被験者番号：[redacted]-3286（3[redacted] 歳女性）

20[redacted] 年 7 月 30 日に 165-301 試験で BMN 165 を 2.5 mg/週の用量で投与開始した（165-301 試験 Day 1）。試験開始時の前投与薬はナプロキセン、ラニチジン及びセチリジンであった。病歴にはペニシリンアレルギーがあった。165-301 試験期間中に用量を 20 mg/日まで漸増し、165-301 試験完了までに計 68 回の投与を受けた。11 月 19 日、165-302 試験での初回投与を受け（Day 1）、Day 30 に 40 mg/日に増量して 97 回目の投与を行った。Day 47 に前投与を中止した。

Day 104 に前投与なしで BMN 165 40 mg を投与した直後、耳の灼熱感、指のピリピリ感、全身のそう痒感、咽喉腫脹、息切れ、顔面の発赤、唇、目及び手の腫張、並びに手、腹部及び前腕に蕁麻疹が発現した。過敏症反応が発現した約 10 分後に被験者の夫がアドレナリンを投与した。この処置の後、息切れ及び咽喉絞扼感はやや軽快しそう痒も治まったが、皮膚反応は持続していた。投与約 18 分後、救急車到着時点でのバイタルサインは血圧 116/78 mmHg、SaO_2 99%であった。搬送中に症状が大幅に改善し、投与 59 分後のバイタルサインは血圧 136/70 mmHg、

脈拍 86 回/分、SaO_2 99%であった。肺所見は正常であった。臨床検査では尿素窒素減少、カルシウム減少、血中ブドウ糖増加及び白血球増加が認められた。本事象に対する病院での追加治療として、ジフェンヒドラミン、ファモチジン、メチルプレドニゾロン及び塩化ナトリウムが静脈内投与された。投与 3 時間 15 分後、退院し帰宅した。

Day 105、被験者は治験実施医療機関を受診し、同日に前投与（ラニチジン及びセチリジン）が再開された。同日の過敏症検査結果はわずかな C3 減少及び CRP 増加であった。プレドニゾロンを 5 日間投与することとし、同日に 20 mg/日に減量して BMN 165 の投与を再開したが事象の再発はみられなかった。試験を継続し、Day 114 から 40 mg/日投与を再開した。40 mg/日の投与を継続し、過敏症の再発は認められなかった。治験責任医師は過敏症と BMN 165 投与を関連ありと判断した。

被験者番号：[redacted]-3187（2[redacted] 歳女性）

本被験者では 2 件の急性全身性過敏症反応エピソードが発現した。20[redacted] 年 8 月 12 日に 165-301 試験で BMN 165 を 2.5 mg/週の用量で投与開始した（Day 1）。前投与薬はフェキソフェナジン及びラニチジンであった。165-301 試験期間中に BMN 165 の用量を漸増し、Day 56 に 10 mg/日の用量で 13 回目の投与を行った。

急性全身性過敏症反応エピソード 1：

Day 57、BMN 165 10 mg の投与から 1 分未満で、顔面、両腕、頚部及び胸部に広がる潮紅並びに喘鳴が発現した。両事象とも 20 分以内に回復した。アドレナリンは使用されず、被験者は同日に治験責任医師へ連絡しなかった。Day 58 に次に予定していた 10 mg の用量が投与され、事象は再発しなかった。本事象はアナフィラキシー反応として報告された。

Day 64 に 20 mg への増量を試みたが頭部ふらつき感及び潮紅が生じ、用量を 10 mg に戻した。

急性全身性過敏症反応エピソード 2：

Day 70、20 mg へ増量し、投与 2 分後に両腕、胸部及び頭部の潮紅、両眼の充血、悪寒並びに喘鳴が発現した。喘鳴は 20 分以内に消失し、潮紅及び悪寒は 1 時間以内に消失した。ヒドロコルチゾンが投与され、翌朝に気分が良くなり、両眼の充血を除く全ての事象は回復した。本エピソードはアナフィラキシー様反応として報告された。Day 71 に 10 m/日の用量で投与を再開し、Day 85 から再び用量を 20 mg/日に増量したが事象は再発しなかった。

被験者番号：[redacted]-3206（2[redacted] 歳男性）

本被験者では 4 件の急性全身性過敏症反応エピソードが発現した。20[redacted] 年 11 月 25 日に 165-301 試験で BMN 165 を 2.5 mg/週の用量で投与開始した（165-301 試験 Day 1）。試験開始時の前投与薬はフェキソフェナジンであり、2 週間後にラニチジンが前投与薬に追加された。165-301 試験では Day 223 までに計 175 回を投与した。20[redacted] 年 7 月 7 日、165-302 試験での初回投与（20 mg）を行った（Day 1）。フェキソフェナジン及びラニチジンの前投与は継続した。

急性全身性過敏症反応エピソード 1：

Day 6、注射の約 30 分後（前投与なし）に顔の温感、ピリピリ感、腫脹、嘔吐及び息苦しさが

発現した。被験者は治療を受けず、事象は 5 分後に回復した。Day 7、予定どおり 20 mg を投与し、症状の再発はなかった。

急性全身性過敏症反応エピソード 2：

Day 91、用量を 40 mg/日に増量した。Day 126、投与の 2 分後（ラニチジンの前投与あり）に呼吸困難、顔面潮紅、顔面温感及び体の痛みが発現した。体の痛みを除く全ての事象は約 5 分間持続し、消失した。また、体の痛みが約 30 分間持続し、消失した。被験者は治療を受けず、事象発現時に治験責任医師に報告しなかった。

急性全身性過敏症反応エピソード 3：

Day 127、BMN 165 40 mg 投与後 2 分以内（ラニチジン及びフェキソフェナジンの前投与あり）に呼吸困難、顔面潮紅及び顔面温感が発現し、この症状は約 5 分間持続し、消失した。また、体の痛みが約 1 時間持続して消失し、冷汗は翌朝まで持続した。被験者は治療を受けず、事象発現時に治験責任医師に報告しなかった。

Day 128、被験者は Day 126 及び 127 に発現した事象を治験責任医師に報告し、治験責任医師は同日に予定された投与を中断するよう指示した。Day 129 に投与を再開したが、症状は再発しなかった。

急性全身性過敏症反応エピソード 4：

Day 134、BMN 165 40 mg の投与約 1 分後（ラニチジン及びフェキソフェナジンの前投与あり）、心拍数の上昇、呼吸困難、潮紅、腕及び下肢の痛みが発現した。呼吸困難は 1 分以内に消失し、その他の症状は 5 分以内に消失した。被験者は治療を受けなかった。

BMN 165 投与は Day 137 に 40 mg で再開するまで中断した。更に計 4 回投与し、その後試験を中止した。Day 140 に実施した過敏症の臨床検査値では C3 及び C4 の減少が認められた。

治験責任医師はアナフィラキシー様反応として報告された全ての事象を BMN 165 投与と関連ありと判断した。

被験者番号：[redacted]-3095（4[redacted] 歳女性）

20[redacted] 年 1 月 6 日に 165-301 試験で BMN 165 を 2.5 mg/週の用量で投与開始した（165-301 試験 Day 1）。病歴にはペニシリンアレルギーがあった。165-301 試験 Day 8 に喘鳴及び紅斑性皮疹が発現し、いずれも静脈内造影剤投与への反応と評価された。165-301 試験 Day 15～83 にロラタジンの前投与があった。165-301 試験中に用量を漸増し、165-301 試験 Day 71（投与 28 回目）、40 mg/日を投与された。Day 252 に被験者は 165-301 試験を完了し、20[redacted] 年 9 月 15 日、165-302 試験の初回投与（40 mg）を受けた（Day 1）。前投与は行わなかった。

Day 543、注射部位反応が認められ、翌日に前投与薬としてロラタジンの投与を開始した。Day 550 に BMN 165 の用量を 20 mg/日に減量した。Day 579、酵母菌感染に対してフルコナゾールを単回投与した。Day 580、BMN 165 の最終投与から 21 時間 5 分後に体の片側を覆う斑状丘疹状皮疹が発現した。prednisone 及びジフェンヒドラミンが処方され、発疹は改善した。発疹の発現から 2 時間半後に予定どおり BMN 165 20 mg を投与した。

Day 581、BMN 165 の最終投与から 15 時間 20 分後に被験者は発疹が再び悪化し、非常なそう痒があることに気づいた。救急科を受診し、バイタルサインは、血圧 90/74 mmHg、呼吸数 18

回/分、脈拍 64 回/分、体温 36.6 ℃、SpO_2 95%であった。骨盤にそう痒及び発疹があり、それに伴う蕁麻疹がみられた。皮膚は赤く紅斑性であり、両側の大腿前部、臀部、両大腿部側面に蕁麻疹がみられた。症状は最悪の状態でも「軽度」であると報告された。フルコナゾールが反応の原因である可能性が考えられたが、被験者は以前にフルコナゾールを投与したことがあり、それに対して反応はなかったと報告した。治療として、静脈内メチルプレドニゾロン、ファモチジン、ジフェンヒドラミンの投与及び塩化ナトリウムの静脈内投与を実施した。1 時間 35 分後までに症状は顕著に改善し、ファモチジン及びヒドロキシジンを経口投与され、帰宅した。Day 581 午前 11 時 40 分、予定どおり BMN 165 20 mg を投与した。

Day 582、再び皮疹が発現し、両下肢、両腕、腹部、胸部及び背部に蕁麻疹が認められた。午前 9 時 15 分、再び救急科を受診し、その際にも顔面腫脹、胸部絞扼感、咳嗽、並びに手、顔面及び足に広がる発疹を訴えた。軽度の息切れ、咳嗽、気管支痙攣はみられ、救急科でアドレナリンの注射を受け、集中治療室に移され、静脈内高用量ステロイド、ジフェンヒドラミン、ロラゼパム、ヒドロキシジン、ファモチジン及びネブライザーによる albuterol が追加投与された。これらの治療後に被験者は安定し、病棟に移された。病棟移動後、薬剤を静脈内投与から経口投与に変更したが、その際にびまん性紅斑性皮疹が発現した。被験者は皮膚科医の診察を受け、クロベタゾールの高用量投与が開始され、その後改善がみられた。救急科到着から 51 分後のバイタルサインは、血圧 123/81 mmHg、SpO_2 100%、脈拍 125 回/分、体温 36.7 ℃であった。Day 586 まで入院を継続し、本事象は同日に消失した。退院時の投薬は、メチルプレドニゾロン、ヒドロキシジン、クロベタゾール、ジフェンヒドラミン、ロラタジン、ヒドロコルチゾン、ファモチジン及びガバペンチンであったが、被験者がこれらの一部又は全ての投与を継続したかは報告されなかった。

過敏症として報告されたこれらの事象に対する BMN 165 投与の措置は投与中断であった。治験責任医師は過敏症と BMN 165 投与を関連ありと判断した。他に可能性のある原因として最近使用したフルコナゾールを挙げた。Day 600、BMN 165 10 mg/日で投与を再開した。

被験者番号：[redacted]-3142（2[redacted] 歳男性）

本被験者は 20[redacted] 年 3 月 4 日に 165-301 試験で BMN 165 2.5 mg を投与開始し、11 月 10 日までに計 209 回投与を受け、20 mg の用量で試験を完了した。その後、11 月 11 日、165-302 試験に登録され、20 mg/日が初回投与された（Day 1）。被験者の病歴は喘息、ネコアレルギー及び季節性アレルギー（フェキソフェナジンを投与）であった。被験者の喘息はよく管理されており、アナフィラキシー反応発現時に最近の発作はみられなかった。

Day 70（パート 1 の期間中）、BMN 165 20 mg 投与 10 分後にグレード 2 の蕁麻疹、発赤並びに両下肢、両腕及び顔面のそう痒が発現した。投与 15 分後、ジフェンヒドラミンを服用した。症状は改善しなかったため、救急科を受診させた。途中でグレード 1 の咳嗽が始まり、グレード 1 の嘔吐が発現した。また、グレード 2 の胸部絞扼感、呼吸困難及び嚥下困難も認められた。投与 30 分後、救急科に到着した。その時点では、胸部不快感及び呼吸は改善し、バイタルサインは、血圧 156/85 mmHg、脈拍 104 回/分、体温 36.8 ℃、SpO_2 98%であった。身体所見として、幾

つかの口蓋垂浮腫及び散在性の蕁麻疹様の病変が認められたが、これらは回復傾向を示していた。治療としてアドレナリン、メチルプレドニゾロン、prednisone 及び静脈内ファモチジンが投与された。被験者は投与 2 時間 15 分後に退院し、アナフィラキシー反応は回復した。Day 71、治験責任医師の診察を受け、セチリジン及びジフェンヒドラミンの前投与を開始するよう指示された。Day 71 に次に予定していた BMN 165 20 mg を投与し、事象は再発しなかった。治験責任医師はアナフィラキシー反応と BMN 165 投与を関連ありと判断した。

被験者番号：[redacted]-3056（3[redacted] 歳男性）

本被験者は、20[redacted] 年 10 月 17 日に 165-301 試験で BMN 165 2.7 mg を投与開始し（Day 1）、Day 71 に 40 mg/日に増量して 28 回目の投与を行った。Day 129、40.2 mg の BMN 165 を投与した。投与 12 分後、片手に「感覚（sensations）」及び腫脹が生じ、治療としてジフェンヒドラミンを服用した。投与 27 分後、数カ所の蕁麻疹とともに全身に赤く隆起した発疹が広がっていることに気づき、2 回目のジフェンヒドラミンを服用した。被験者はそれほど反応が重くないと感じたため、アドレナリンを投与しなかった。被験者は車で 20～30 分の距離の救急科に搬送された。搬送中、軽度の胸部絞扼感及び息切れが発現したが両事象は病院に到着するまでに回復した。投与 47 分後、救急科に到着時、皮膚反応は軽快していた。検査では、両手の腫脹のみが顕著に認められ、バイタルサインは血圧 144/89 mmHg、脈拍数 81 回/分、室内気下での SaO_2 97%であった。投与 93 分後、追加治療として経口 prednisone が投与された。投与 2 時間 52 分後、退院して帰宅し、本事象は投与後 6 時間 32 分後に回復したと判断された。本事象に対する BMN 165 投与の措置は投与中止であった。治験責任医師はアナフィラキシー反応と BMN 165 投与を関連ありと判断した。

被験者番号：[redacted]-3108（2[redacted] 歳男性）

本被験者は、20[redacted] 年 2 月 6 日に 165-301 試験で BMN 165 2.5 mg を投与開始した（Day 1）。病歴は、季節性アレルギー及び喘息であった。前投与は行わなかった。非重篤なグレード 1 の注射部位紅斑発現後の Day 21 にフェキソフェナジンの併用投与を開始した。Day 71 に 40 mg/日に増量して 28 回目の投与を行った。

Day 77、予定していた計 40 mg の 3 回の注射のうちの 1 回目を行った約 5 分後に両手にそう痒とピリピリ感が生じた。本症状に対する治療としてフェキソフェナジンを投与したが、1～2 分後に頭部ふらつき感、ピリピリ感及びめまい感が生じ始めた。被験者によると舌及び下唇の腫脹とともに、左手の発赤及び全身の蕁麻疹も認められたとのことであった。呼吸障害や意識消失はなかった。被験者の妻がアドレナリンを投与し、救急車到着時（投与 30 分後）のバイタルサインは SaO_2 88%であり、100%酸素投与を開始した。検査時には胸部及び両腕の顕著な発疹及び蕁麻疹が持続していた。顔面、口唇又は舌のいずれにも腫脹はなく、胸痛、息切れ、悪心、嘔吐又は浮動性めまいはいずれも認められなかった。SaO_2 は 99%に回復した。投与 40 分後、脈

拍数は 116 回/分、SaO_2 は 100%であった。投与 50 分後、ジフェンヒドラミンの静脈内投与による治療後に症状は改善したと報告されている。バイタルサインは血圧 155/100 mmHg であった。

投与 83 分後、病院到着時には気分がかなり良くなったとのことであった。発疹はなく、蕁麻疹は減少していた。バイタルサインは血圧 123/82 mmHg、脈拍数 84 回/分、SaO_2 100%であった。身体所見は、下唇及び舌にいくつかの血管浮腫が認められた以外は安定していた。救急科で追加治療として静脈内メチルプレドニゾロン、静脈内ファモチジン及び経口ロラタジンが投与された。投与 112 分後、蕁麻疹は回復しており、被験者は無症状であった。

メチルプレドニゾロン、静脈内ファモチジン及び経口抗ヒスタミン薬投与下で、観察のため救急科に約 2 時間滞在し、その後退院した。投与後 4 時間 25 分後、事象は回復したと判断された。Day 78、トリプターゼ値は基準範囲内であった（3.7 µg/L）。本事象に対する BMN 165 投与の措置は投与中止であった。治験責任医師はアナフィラキシー反応と BMN 165 投与を関連ありと判断した。

被験者番号：[redacted]-3069（3[redacted]歳女性）

本被験者は、20[redacted]年 11 月 8 日に 165-301 試験で BMN 165 2.5 mg/週の投与を開始した（165-301 試験 Day 1）。試験開始時の前投与薬はセチリジンであった。165-301 試験で用量を漸増し、165-301 試験 Day 64 に 20 mg/日が投与された。20[redacted]年 7 月 17 日、165-302 試験に登録され、20 mg/日で投与開始した（Day 1）。パート 1 からパート 4 に直接移行し、Day 112 に 40 mg/ 日に増量された。

Day 1172、午後 3 時～午後 8 時の間、被験者は庭で作業をしていた。痒みに気づいたが、蕁麻疹には気づかなかった。午後 11 時 30 分、前投与（ナプロキセン、ラニチジン及びセチリジン）を行った後、予定どおり BMN 165 を投与した。約 15 分後、腹部に蕁麻疹が発現した。治療としてジフェンヒドラミンを投与したが、被験者は本事象を重度ではないと考え、エピペンは使用しなかった。また、胸痛及び胸部絞扼感、悪心並びに血液や胆汁の混じらない嘔吐が 2 回あった。深夜には、呼吸が「乱れ」、舌が腫れていることを確認した。救急科を受診したところ、到着時に体調不良はみられず、バイタルサインも安定していた（血圧 146/85 mmHg、体温 36.7 ℃、SpO_2 100%）。診察時には舌腫脹は改善しており、呼吸も良好で、首の腫脹、腹部の蒼白、紅斑、充血はみられなかった。被験者は、重篤なグレード 3 のアナフィラキシー反応と診断された。午前 5 時 26 分に静脈内ジフェンヒドラミン及びメチルプレドニゾロン、午前 5 時 32 分にファモチジンが投与された。午前 11 時 30 分にイオパミドールが投与された。臨床検査の結果は、トロポニン正常、TSH 増加（1.060、基準範囲：0.35～0.5）、D ダイマー増加（427 ng/mL、基準範囲：230 ng/mL 未満）であった。胸部 CT スキャン結果は正常であった。心電図では、心拍数の増加（119 回/分）が認められたが、洞調律で、その他の異常は認められなかった。その他の臨床検査の結果では、CRP 増加（0.537 mg/dL、基準範囲：0.287 mg/dL 未満）が認められた。本事象は Day 1173 に回復したと判断された。

治験責任医師はアナフィラキシー反応と BMN 165 投与を関連ありと判断し、他に考えられる原因として庭での曝露を挙げた。

被験者番号：[redacted]-3297（3[redacted] 歳女性）

本被験者では、3 回の急性全身性過敏症反応エピソードが認められた。被験者は 20[redacted] 年 8 月 19 日～11 月 10 日までの 165-301 試験で BMN 165 2.5 mg を投与開始し、計 25 回の投与を受けた後、165-302 試験のパート 4 で 10 mg の投与を開始した（Day 1）。その後、165-302 試験で用量を漸増し、Day 84（投与 93 回目）時点で 40 mg/日であった。その時点の前投与薬はナプロキセン、ラニチジン及びセチリジンであった。

急性全身性過敏症反応エピソード 1：

Day 97、前投与後に BMN 165 20 mg を 2 回投与した。2 回目の投与直後、呼吸困難、喉の異物感、浮動性めまい、顔面潮紅及び強膜の発赤が発現した。また、悪心、下肢の腫脹感及びピリピリ感もみられた。約 5 分後、治療なしで症状は回復し始めた。約 45 分後、鼻閉を感じたため、季節性アレルギーの疑いに対してフルチカゾンを投与した。1 時間以内に全ての症状は回復し、非重篤なグレード 2 のアナフィラキシー様反応は回復したと判断された。被験者は事象発現時に治験実施医療機関に通知せず、次の投与を予定どおり継続したが、事象の再発はなかった。治験責任医師はアナフィラキシー様反応として報告した。

治験責任医師はアナフィラキシー様反応と BMN 165 投与を関連ありと判断した。

急性全身性過敏症反応エピソード 2：

Day 101、ラニチジン及びセチリジンの前投与後、両下肢に BMN 165 を 20 mg ずつ注射し、その直後に反応が発現した。熱感、呼吸困難及び喉の異物感が認められた。その後、悪心、嘔吐が始まり、動悸を感じ、浮動性めまい及び切迫した破滅感が発現した。嘔吐は 5～10 分後に回復し、その後、破滅感及び浮動性めまいも回復した。しかし、呼吸困難は持続し、頚部及び背部の疼痛を伴った。約 30 分後、呼吸は改善し、悪心は約 90 分後に回復した。顔や目の発赤は約 2 時間持続した。被験者はアドレナリン投与や救急科の受診はしなかった。軽度の悪心及び背部痛は持続したが、約 7 時間後に回復した。本事象はアナフィラキシー反応として報告された。

次に予定された投与（Day 102）は中断された。Day 103、被験者は治験実施医療機関を受診した。同日の過敏症検査の結果は、補体成分 C3 及び C4 減少、トリプターゼ増加であった。バイタルサインは正常であり、前投与後、BMN 165 20 mg が投与され、治験実施医療機関で観察されたが、反応は再発しなかった。Day 104 に 40 mg/日で投与を再開したが、事象は再発しなかった。

治験責任医師はアナフィラキシー反応と BMN 165 投与を関連ありと判断した。

急性全身性過敏症反応エピソード 3：

Day 595 の午後 6 時 45 分、前投与（ラニチジン、フェキソフェナジン、アセトアミノフェン、セチリジン又はナプロキセンの可能性あり）を行った。午後 9 時 35 分、BMN 165 を投与し

た。その約 10 分後、咽喉絞扼感、頭部及び手掌のそう痒、腕の蕁麻疹、並びに胃不調が発現した。午後 10 時、救急科への移動中に被験者は嘔吐した。救急科に到着後、バイタルサインは血圧 135/76 mmHg、脈拍 82 回/分、体温 36.8 ℃、SpO_2 96%（室内気）であった。浮動性めまい、息切れ又は胸痛はみられなかった。治療として、輸液、ジフェンヒドラミン、デキサメタゾン及びファモチジンが静脈内投与された。治療後に症状は改善し、詳細不明の経口ステロイドを投与され、4～6 時間の観察後に退院した。本事象は Day 596 に回復した。本事象に対する BMN 165 投与の措置は投与中止であった。

治験責任医師はアナフィラキシー反応と BMN 165 投与を関連ありと判断した。

被験者番号：[redacted]-3165（1[redacted] 歳女性）

本被験者は、20[redacted] 年 3 月 12 日に 165-301 試験で BMN 165 2.5 mg を投与開始した（Day 1）。Day 41、ラニチジン及びフェキソフェナジンの前投与を開始した。165-301 試験期間中に用量を漸増し、Day 71 に 40 mg/日が投与された。被験者は不安になりやすく、特に母親がいないときに不安が発現し、必要な注射の完了に長時間かかったと報告した。BMN 165 投与中に 2 回の不安発作が発現した。

Day 467、予定どおりフェキソフェナジン及びラニチジンを前投与し、午後 10 時に 1 回目の BMN 165 20 mg を投与し、午後 10 時 27 分に 2 回目の 20 mg を投与した。2 回目の投与から 4 分後、アナフィラキシーが発現した。症状は、頻脈、息切れ、顔面発赤、胃腸痙攣及び両手の紅斑であった。また、「興奮状態」が発現した。アナフィラキシーに対する治療としてジフェンヒドラミンを投与した。投与後、被験者は嘔吐し、気分が改善したと報告した。胃腸痙攣に対してイブプロフェンが投与し、その後眠りについた。

被験者は本事象の発現中に医療専門家を受診しなかったが、翌朝に報告した。バイタルサインは、血圧 93/60 mmHg、心拍数 68 回/分、呼吸数 14 回/分、体温 37 ℃であった。臨床検査の結果は、補体成分 C3 及び C4 減少、CRP 増加、トリプターゼ値正常であった。本事象は Day 467 の夜に回復したと判断された。本事象のため被験者は試験を中止した。早期試験終了の来院時（最終投与の 8 日後）には、C3、C4 及び CRP は基準範囲内に戻っていた。治験責任医師はアナフィラキシーと BMN 165 投与を関連ありと判断した。

被験者番号：[redacted]-3086（4[redacted] 歳男性）

本被験者は、20[redacted] 年 11 月 18 日に 165-301 試験で BMN 165 2.5 mg/週を投与開始した（Day 1）。前投与薬はロラタジンであった。165-301 試験期間中に用量を漸増し、Day 37 に 10 mg に増量して、7 回目の投与を行った。Day 63、20 mg/日を初回投与した。投与後、全身の温感、空嘔吐及び激しい呼吸が発現した。胸部絞扼感及び息切れも発現した。座っている間、60～90 秒間の失神が発現した。アドレナリンを投与して救急隊員を要請した。投与 29 分後、救急隊員の到着時、顔面の潮紅がみられたが呼吸困難はなかった。被験者は容易に歩行が可能であった。輸液のボーラス投与が行われた。投与 31 分後のバイタルサインは血圧 90/60 mmHg、

脈拍 130 回/分、SaO_2 99%であった。投与 46 分後のバイタルサインは、収縮期血圧 100 mmHg、脈拍 111 回/分であった。投与 63 分後、病院に到着した。悪寒がみられたが、その他の症状はなかった。バイタルサインは、血圧 131/75 mmHg、脈拍 110 回/分であった。身体検査は陰性であった。救急科でジフェンヒドラミン及び prednisone の静脈内投与及び筋肉内投与が行われた。約 2 時間、経過観察のために救急科に滞在し、その間無症状のままだった。投与 3 時間後に帰宅し、本事象は投与 3 時間 20 分後に回復したと判断された。退院時のバイタルサインは、血圧 114/74 mmHg、脈拍 101 回/分であった。事象発現時のトリプターゼ値は基準範囲内であった。本事象に対する BMN 165 投与の措置は投与中止であった。治験責任医師はアナフィラキシー反応と BMN 165 投与を関連ありと判断した。

被験者番号：[redacted]-3143（5[redacted] 歳男性）

被験者は、20[redacted] 年 2 月 19 日、165-301 試験で BMN 165 2.5 mg/週を投与開始した。病歴は、季節性アレルギーであった。前投与は行わなかった。165-301 試験で用量を漸増し、4 月 30 日まで 40 mg/日が投与された。6 月 27 日午後 10 時 30 分、BMN 165 40 mg が投与された。この時、被験者は非重篤なグレード 2 の動悸、背中の下部から上部に広がる背部痛、両側下肢脱力、息切れ、発汗、及び潮紅を発現した。時期は不明であるが、非重篤なグレード 2 の不安の増大も発現した。本事象に対する治療として、アドレナリンが投与され、全ての事象は同日の夜の午後 11 時 59 分までに消失したと報告された。これ以上の詳細は報告されていない。本事象に対する過敏症の検査は実施されなかった。

本事象による前投与薬の変更はなく、6 月 28 日に予定どおり次の投与を行ったが、再発は認められなかった。

治験責任医師は、全ての事象は BMN 165 投与と関連ありと判断した。

被験者番号：[redacted]-3267（2[redacted] 歳女性）

本被験者の病歴は、湿疹、環境アレルギー、季節性アレルギー及びペニシリンアレルギー（腫脹及び発疹）であった。

本被験者は、20[redacted] 年 6 月 16 日、165-301 試験で BMN 165 2.5 mg/週を投与開始し、その後、用量を漸増し、完了した。11 月 3 日、165-302 試験に登録され、20 mg/日の投与を開始し（Day 1）、Day 29 に 40 mg/日に増量した。

Day 107、BMN 165 40 mg の投与（前投与薬：イブプロフェン、ラニチジン及びロラタジン）の約 5 分後、グレード 3 のピリピリ感及び口唇腫脹が発現し、グレード 1 の熱感及び発汗も発現した。被験者は立ち上がった直後に失神し、顔が紅潮しており、指尖は紫色で手掌は発赤していた。嘔気を催して嘔吐が始まり、胸痛、喘鳴（グレード 2）、喉に物がつかえたような感じも発現した。グレード 1 の軟便も発現し、戦慄もあった。投与 26 分後、prednisone を服用し、投与 1 時間 41 分後、ジフェンヒドラミンを服用した。投与 1 時間 48 分後、軽度の胸痛を除い

て全ての症状が回復した。本事象は、投与 4 時間後までに回復したと判断された。過敏症検査の結果は、補体成分 C3 及び C4 減少、CRP 増加、トリプターゼ値正常であった。Day 113、20 mg/日で再開し、Day 120 から 40 mg/日に戻したが、本事象の再発は認められなかった。

治験責任医師は、アナフィラキシー反応と BMN 165 投与を関連ありと判断した。

I/T/M 集団の統合解析では、アナフィラキシーデータは独立した外部専門医のレビューに基づき判定された急性全身性過敏症反応として示した。急性全身性過敏症反応として特定された 16 例に対して抗 IgM 及び抗 IgG の除去後に ImmunoCAP IgE 分析を行った結果、エピソード発現時又はそのすぐあとの薬剤特異的 IgE はいずれも陰性であった［ISS（5.3.5.3.5）Listing 2.7.4.2.34、Listing 2.7.4.10.16.1］。

20[redacted] 年 8 月まで、治験責任医師の臨床的判断に基づく BMN 165 投与時の前投与は任意であった。20[redacted] 年 8 月に治験実施計画書が改訂され（治験実施計画書 改訂第 2 版）、第 3 相試験では用量漸増完了までは全ての被験者に対して、各治験薬投与の約 2～3 時間前にヒスタミン H1 拮抗薬及び H2 拮抗薬、更に忍容性が認められる場合は NSAID による前投与を必須とした。その他の改訂として、導入期／漸増期が 14 週間から 26 週間に延長され、過敏症 AE を管理しながら時間的余裕をもって目標用量に到達できるようになった。また、BMN 165 初回投与から 16 週間までは、投与後 1 時間は訓練を受けたオブザーバー（CSR 上では「適格な成人」とした）が立会う必要があった。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。

第 3 相試験の治験実施計画書改訂前後での NIAID/FAAN 基準に基づくアナフィラキシーエピソードの発現率は以下のとおりであった。

- NIAID/FAAN 基準に基づくアナフィラキシーエピソードの発現率は、改訂前の 0.215 件/人年から改訂後の 0.054 件/人年に低下した［165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Table 14.3.2.2.33］。
- Brown 基準に基づく重度のアナフィラキシーエピソードの発現率は、改訂前の 0.054 件/人年から改訂後の 0.001 件/人年に低下した［165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Table 14.3.2.2.33］。

治験実施計画書の改訂で前投与を必須とし、その他に導入期／漸増期の有害事象の管理方法を新たに追加するなどの安全性対策を講じたことで、NIAID/FAAN 基準に基づくアナフィラキシーの発現率は低下した。この差は、Brown 基準に基づくアナフィラキシーエピソードでより顕著であった。

要約すると、導入／漸増／維持投与レジメンで BMN 165 投与を受けた 285 例中 16 例（5.6%）で BMN 165 投与に伴う急性全身性過敏症反応エピソードが認められた。25 件の急性全身性過敏症反応エピソードを構成する 30 件の個々の有害事象のうち、半数以上［17 件

（56.7%）］はグレード 1 又はグレード 2 であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.2.13 及び Table 2.7.4.3.1］。急性全身性過敏症反応エピソードを構成する 30 件の有害事象のほとんど［24/30 例（80.0%）］は、免疫応答が成熟過程にある投与 1 年以内に発現しており［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.2.12］、この早期免疫応答は主に抗 PEG 抗体及び抗 PAL IgM によるものであった（抗 PEG 抗体及び抗 PAL IgM は免疫複合体の形成及び補体活性化を促進する。詳細は 2.7.4.3.3.5 を参照）。

急性全身性過敏症反応が認められた 16 例中 10 例（62.5%）は、初回エピソードから回復後に再投与を受けた。再投与を受けた 10 例中 4 例（40.0%）では、1 件以上の再発エピソードが認められた。これらの再発エピソードは、いずれも BMN 165 投与再開後の初回再投与時（範囲：4～120 日）の発現ではなかった。再発エピソードでは反応の増強は認められず、臨床症状は初回エピソードとおおむね同様であり、いずれも後遺症なく回復した［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.2.4.3.4、ISN（5.3.5.3.4）］。

急性全身性過敏症反応が認められた 16 例全例に対して抗 IgM 及び抗 IgG の除去後に ImmunoCAP IgE 分析を行った結果、エピソード発現時又はそのすぐあとの薬剤特異的 IgE はいずれも陰性であった［ISI（5.3.5.3.3）4.2.10 項、IgE 分析法はモジュール 2.7.1 を参照］。

BMN 165 の臨床試験では、治験実施計画書の改訂後、被験者及び適格な成人（訓練を受けたオブザーバー）は、急性全身性過敏症反応の徴候及び症状の認知、緊急治療支援の要請及びアドレナリンの自己投与に関する訓練を受けた。急性全身性過敏症反応エピソードはいずれも効率的に管理されたことから、この訓練は効果的であったことが証明された。急性全身性過敏症反応エピソードはいずれも後遺症なく回復した。アナフィラキシー、過敏症及び薬剤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及び免疫専門医は、急性全身性過敏症反応のリスク軽減及び管理方法について処方者にガイダンスを行い、治験依頼者が提案したリスク軽減法を承認した（Hausmann 2019）［添付文書（案）を参照］。

2.7.4.2.3.2.3　血管浮腫

最初に SMQ（広域）を用いて血管浮腫の可能性のある全てのエピソードを特定した。特定されたデータをレビューした結果、血管浮腫の可能性があるものの断定できない事象の報告が多いことが明らかとなった（他の血管浮腫を示唆する症状を伴わない蕁麻疹のみの報告など）。血管浮腫の可能性が高い事象の発現割合の精度を高めるため、治験依頼者は有害事象データセット全体に対して以下の「血管浮腫（治験依頼者による定義）」で説明する評価を実施した。

血管浮腫（治験依頼者による定義）

血管浮腫エピソードの発現割合の精度を高めるため、有害事象データセット全体に対して以下の評価を実施した：

第 1 段階：治験依頼者は、血管浮腫の高位語の下層に含まれる以下の 22 個の PT を用いて検索し、血管浮腫を示唆する全ての有害事象を特定した（血管浮腫、口周囲浮腫、眼瞼浮腫、

顔面浮腫、グライヒ症候群、遺伝性血管浮腫、特発性血管浮腫、腸管血管浮腫、喉頭浮腫、喉頭気管浮腫、口唇浮腫、口唇腫脹、口腔腫脹、眼呼吸器症候群、口腔浮腫、口腔咽頭腫脹、眼窩周囲浮腫、咽頭腫脹、顔面腫脹、眼瞼腫脹、舌腫脹、及び舌浮腫）。

第 2 段階：次に、治験依頼者は、第 1 段階の検索方法で特定した有害事象を臨床的に評価し、同時に発現した複数の事象を 1 つのエピソードにまとめた。なお、以下に該当する場合は除外した。

- 評価に影響を及ぼす明確な交絡因子を有する偽陽性の症例（最終投与から 30 日経過した後に発現した事象など）又は明らかな他の原因がある事象／エピソード（挿管に続発する咽喉腫脹など）。ただし、非典型的に長期間持続する血管浮腫や併発した他の疾病の随伴症状である可能性の高い事象（季節性アレルギーと同時に報告された眼部腫脹など）は評価対象に含めた。
- 急性全身性過敏症反応エピソードの一部として発現し、急性全身性過敏症反応の発現割合の集計に既に含まれている事象（重複を避けるため）。

治験依頼者は、上記の方法は血管浮腫の真の発現割合を反映している可能性が高いと考えている。

結果（治験依頼者による定義）

治験依頼者による定義に基づき、I/T/M 集団の 21 例（7.4%）に 37 件の血管浮腫エピソードが認められ、発現率は 0.05 件/人年であった。37 件の血管浮腫エピソードを構成する個々の有害事象は 43 件であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.24.1.1］。血管浮腫関連事象の重症度は、グレード 1 ［36 件、16 例（5.6%）］又はグレード 2［7 件、5 例（1.8%）］であり、グレード 3 又は 4 の血管浮腫関連事象は認められなかった。I/T/M 集団で多く認められた血管浮腫関連事象は、顔面腫脹（7 例、7 件）、舌腫脹（5 例、6 件）、咽頭腫脹（3 例、5 件）、口唇腫脹（3 例、4 件）、口腔浮腫（2 例、2 件）、口唇浮腫（1 例、5 件）、舌浮腫（1 例、5 件）、眼瞼腫脹（1 例、4 件）及び眼瞼浮腫（1 例、2 件）であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.2.29］。

I/T/M 集団での発現時期別の解析では、血管浮腫エピソードの発現率は、治療後期［全体：0.02 件/人年、投与開始後 6 か月超 1 年以内：0.05 件/人年、1 年超 2 年以内：0.01 件/人年、2 年超 3 年以内：0.01 件/人年、3 年超：0.03 件/人年］と比較して治療早期（0.23 件/人年）で高かった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.2.30］。

I/T/M 集団での有害事象発現時の用量カテゴリ別の解析では、血管浮腫エピソードの発現率は、20～40 mg/日未満（0.07 件/人年）、40～60 mg/日未満（0.04 件/人年）、60 mg/日以上（0 件/人年）と比較して 0～20 mg/日未満（0.12 件/人年）で高かった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.2.31］。

I/T/M 集団で血管浮腫エピソードが認められた 21 例での BMN 165 初回投与から事象初回発現までの期間の平均値（SD）は 228.1（294.1）日、中央値（範囲）は 91.0（4～1222）日であっ

た。直近の BMN 165 投与から有害事象発現までの平均時間（SD）は 26.77（114.90）時間、中央値（範囲）は 0（0～696.0）時間であった。37 件のエピソード持続期間の平均値（SD）は 4.2（11.3）日、中央値（範囲）は 1.0（1～64）日であった。血管浮腫エピソードが認められた 21 例でのエピソード発現件数の平均値（SD）は 1.8（2.0）件、中央値（範囲）は 1.0（1～9）件であった。有害事象発現時又はその直前の投与量の平均値（SD）は 19.4（14.2）mg であった。血管浮腫エピソードの 26 件（70.3%）は前投与ありであった。37 件の血管浮腫エピソードの転帰は、いずれも回復であった。BMN 165 投与に対する措置は、26 件（70.3%）が変更なし、5 件（13.5%）が投与中断、3 件（8.1%）が減量及び 3 件（8.1%）が投与中止であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.2.23］。

2.7.4.2.3.2.4　血清病様反応

I/T/M 集団では改変した検索方法（血清病、血清病様反応及び III 型過敏症を含む）によって、7 例に 7 件（2.5%、0.01 件/人年）の血清病（PT）が特定された。治験依頼者は、治験責任医師によって血清病と診断されたこの 7 件（0.01 件/人年）という数値は、血清病の発現率を非常に正確に表していると考える。MD 集団でも、追加の血清病は認められなかった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.24.1.1］。

7 例中 6 例では治療早期（0.05 件/人年）に血清病が認められ、残りの 1 例は治療開始後 6 か月超 1 年以内（0.01 件/人年）に認められた［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.3.3］。投与期別では、4 例が導入期（0.22 件/人年）、2 例が漸増期（0.02 件/人年）及び 1 例が維持期（0.01 件/人年未満）に認められた［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.2.16］。

I/T/M 集団で血清病が認められた 7 例のうち、6 例（2.1%、0.04 件/人年）は 20 mg/日未満を投与中の発現であり、残りの 1 例（0.4%、0.01 件/人年未満）は 40～60 mg/日未満を投与中に発現した。60 mg/日以上を投与中の被験者に血清病は認められなかった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.3.2］。

I/T/M 集団で血清病が認められた 7 例のうち、4 例の重症度はグレード 2、3 例の重症度はグレード 3 であった。2 例（被験者番号：[redacted]-3053 及び[redacted]-3132）はグレード 3 の血清病のため治験薬投与の中止に至り、いずれも重篤と評価された。残りの 5 例に発現した血清病は非重篤であった［ISS（5.3.5.3.5）Listing 2.7.4.3.5.1］。

7 件の血清病はいずれも後遺症なく回復し、持続期間は 1～8 日であった。血清病の回復後に治験薬投与を再開した 5 例のうち、3 例は投与中断、1 例は減量及び 1 例は用量変更なく投与を継続した。治験薬投与を再開した 5 例で血清病の再発は認められなかった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.4.5.3.2］。

血清病に関する叙述は ISN（5.3.5.3.4）に示した。

2.7.4.2.3.3　筋骨格系及び結合組織障害

2.7.4.2.3.3.1　関節痛関連事象

関節痛関連事象は、関節痛（PT）及び治験依頼者が関節痛の類義語と判断した他の 4 つの PT（背部痛、筋骨格痛、四肢痛及び頚部痛）を用いて特定した。関節痛は、過敏症 AE として最も多く認められた事象であった。

I/T/M 集団（285 例）では、245 例（86.0%）に 1950 件の関節痛関連事象が認められた。全体で関節痛関連事象の発現率は 2.46 件/人年であった。関節痛の重症度は、グレード 1 が 69 例（24.2%）、グレード 2 が 162 例（56.8%）及びグレード 3 が 14 例（4.9%）であった。1950 件の関節痛関連事象のほとんど（99.0%）がグレード 1（1257/1950 件、64.5%）又はグレード 2（673/1950 件、34.5%）であった。関節痛関連事象が認められた 245 例のうち、14 例にグレード 3 の事象が 20 件認められた（ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.7.1）。

I/T/M 集団では、関節痛関連事象の発現率は治療後期（1.23 件/人年）と比較して治療早期（8.90 件/人年）で高かった。このことは、導入期／漸増期と重なる投与早期に CIC 形成が増加することによるものと考えられる。投与開始から 6 か月経過した後は発現率が徐々に低下した（投与開始から 6 か月超 1 年以内：2.11 件/人年、1 年超 2 年以内：1.34 件/人年、2 年超 3 年以内：1.17 件/人年、3 年超：0.70 件/人年）（ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.7.3）。

時間経過に伴って関節痛関連事象の発現率に低下傾向がみられるのと一致して、用量カテゴリ別の関節痛関連事象の発現率も 20 mg/日未満（5.04 件/人年）が最も高く、20～40 mg/日未満（2.77 件/人年）、40～60 mg/日未満（1.62 件/人年）、60 mg/日以上（0.82 件/人年）と増量に伴って低下した［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.7.2］。

I/T/M 集団で維持期に到達した 178 例を対象とした有害事象発現時の用量カテゴリ別の解析（すなわち、維持期到達前の中止例を除外した解析）では、関節痛関連事象の発現率は 20 mg/日未満が 1.80 件/人年、20～40 mg/日未満が 1.53 件/人年、40～60 mg/日未満が 1.28 件/人年及び 60 mg/日以上が 0.81 件/人年であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.21.1］。

I/T/M 集団で関節痛関連事象が認められた 245 例のうち、44 例（18.0%）では 1 件のみ、残りの 201 例には複数の関節痛関連事象が認められた。245 例での発現件数の平均値（SD）及び中央値（範囲）は、それぞれ 8.0（9.8）件及び 5.0（1～93）件であった。関節痛関連事象の持続期間の中央値（範囲）は 3（1～936）日であり、77.0%は持続期間が 14 日より短かった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.7.5.3.1］。

I/T/M 集団で認められた関節痛関連事象のほとんど（96.6%）は回復した。BMN 165 投与に対する措置は 90.1%が変更なし、3.7%が減量、3.6%が投与中断及び 0.6%が投与中止であった。有害事象の 64.3%は前投与あり、33.3%は前投与なし、2.4%は不明であった（[ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.7.5.3.1）。

グレード 3 以上の関節痛関連事象に関する叙述を ISN（5.3.5.3.4）に示した。

2.7.4.2.3.3.2　関節痛／関節炎関連事象

関節痛、背部痛、筋骨格痛、四肢痛及び頚部痛（PT）に加えて、関節炎が示唆される事象を更に拡大して検索した。検索方法の詳細は ISS SAP（5.3.5.3.5）Appendix 1 に示した。

拡大した検索方法に基づき、I/T/M 集団に 2037 件の関節痛／関節炎関連事象が特定され、発現率は 2.57 件/人年であった。関節痛／関節炎関連事象のほとんどはグレード 1（1322/2037 件、64.9%）又はグレード 2（695/2037 件、34.1%）であり、20/2037 件（1.0%）がグレード 3 であった（[ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.11.3)。関節痛／関節炎関連事象の発現率は投与開始後 6 か月以内に最も高く（9.31 件/人年)、その後は徐々に低下し、6 か月超 1 年以内が 2.17 件/人年、1 年超 2 年以内が 1.40 件/人年、2 年超 3 年以内が 1.21 件/人年、3 年超が 0.75 件/人年であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.10.2］。

関節痛（PT）以外に多く認められた関節痛／関節炎関連事象は、四肢痛（212 件、0.27 件/人年)、背部痛（182 件、0.23 件/人年)、頚部痛（78 件、0.10 件/人年)、関節腫脹（35 件、0.04 件/人年)、関節硬直（32 件、0.04 件/人年）及び関節炎（13 件、0.02 件/人年）であった（[ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.11.3)。

I/T/M 集団で関節痛／関節炎関連事象が認められた 247 例のうち、44 例（17.8%）には 1 件のみ、残りの 203 例（82.2%）には複数の事象が認められた。247 例での発現件数の平均値（SD）及び中央値（範囲）は、それぞれ 8.2（10.2）件及び 5.0（1～95）件であった。関節痛／関節炎関連事象の持続期間の中央値（範囲）は 3（1～936）日であり、76.5%は持続期間が 14 日より短かった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.12.1］。

I/T/M 集団で認められた関節痛／関節炎関連事象のほとんど（96.1%）が回復した。BMN 165 投与に対する措置は 90.2%が変更なし、3.7%が減量、3.5%が投与中断及び 0.5%が投与中止であった。有害事象の 64.6%は前投与あり、32.8%は前投与なし、2.7%は不明であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.12.1］。

グレード 3 以上の関節痛／関節炎関連事象に関する叙述を ISN（5.3.5.3.4）に示した。

2.7.4.2.3.3.3　筋肉痛関連事象

筋肉痛関連事象は、線維筋痛、筋肉痛、肋間筋肉痛、筋膜疼痛症候群及び神経筋痛などの選択された PT を用いて検索し、特定した。

I/T/M 集団では 48 例（16.8%）に 82 件の筋肉痛関連事象が認められた［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.2.25］。82 件の全てがグレード 1 又は 2 であった［ISS（5.3.5.3.5）Listing 2.7.4.3.5.13］。I/T/M 集団で筋肉痛関連事象が認められた 48 例のうち、34 例（70.8%）に 1 件、4 例（8.3%）に 2 件及び 10 例（20.8%）に 3 件以上の筋肉痛関連事象が認められた。48 例での発現件数の平均値（SD）及び中央値（範囲）は、それぞれ 1.7（1.4）件及び 1.0（1～8）件であった。初回投与から事象発現までの期間の平均値（SD）は 368.4（431.1）日、中央値は 224.5 日であった。筋肉痛関連事象の持続期間の中央値（範囲）は 2.5（1～147）日であり、

84.1%は持続期間が 14 日より短かった。82 件の筋肉痛関連事象はいずれも回復した。BMN 165 投与に対する措置は、79 件（96.3%）が変更なし、1 件（1.2%）が投与中断であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.2.25］。

グレード 2 以上の筋肉痛関連事象に関する叙述を ISN（5.3.5.3.4）に示した。

2.7.4.2.3.4 腎臓及び尿路障害

2.7.4.2.3.4.1 蛋白尿／アルブミン尿関連事象

ISS SAP（5.3.5.3.5）Appendix 1 に示したとおり、蛋白尿／アルブミン尿関連事象は改変した蛋白尿 SMQ（広域）を用いて特定した。I/T/M 集団では、25 例（8.8%）に 33 件（0.04 件/人年）の蛋白尿／アルブミン尿関連事象が認められた［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.3.5.1、Table 2.7.4.3.5.2］。25 例のうち、4 例では 3 回以上連続して UACR が 3 mg/mmol 以上であった（詳細を 2.7.4.3.2.3 に示す）。

蛋白尿／アルブミン尿関連事象が認められた 25 例中 5 例（被験者番号：[redacted]-1523、[redacted]-3182、[redacted]-3020、[redacted]-3198、[redacted]-3016）ではベースラインの UACR が 3 mg/mmol 超と高値であった。この 5 例のいずれもクレアチニン上昇又は蛋白尿を伴う血尿の基準（表 2.7.4.3.2.1 に定義した）を満たさなかった。5 例中 4 例では、試験期間中にベースラインと比較して UACR の上昇は認められなかった。5 例中 3 例は腎疾患のリスク因子を有し（被験者番号：[redacted]-3182：高 BMI、[redacted]-3020：医療用食品、[redacted]-3016：高血圧及び高 BMI）、1 例（被験者番号：[redacted]-3198）はリスク因子を有していなかった。残りの 1 例（被験者番号：[redacted]-1523）では、ベースラインの UACR が 3.10 mg/mmol で試験期間中に間欠的な上昇が認められた［ISS（5.3.5.3.5）Listing 2.7.4.5.18］。

ベースラインの UACR が正常で蛋白尿／アルブミン尿関連事象が認められた 20 例のうち、8 例（被験者番号：[redacted]-1507、[redacted]-1508、[redacted]-3052、[redacted]-3007、[redacted]-3144、[redacted]-3301、[redacted]-3123、[redacted]-3091）では試験期間中に 1 回以上 UACR の上昇がみられた。この 8 例中 7 例では、UACR の上昇は 1 回のみ又は一過性の上昇が連続して若しくは間欠的に数回にわたって上昇した。データカットオフ時点で UACR の上昇が持続している被験者はいなかった。BMI が 30 kg/m^2 以上であった 1 例（被験者番号：[redacted]-3144）を除き、病歴に腎疾患に関する潜在的なリスク因子を有する被験者はいなかった。1 例（被験者番号：[redacted]-3007）は、蛋白尿関連事象によって最終的に試験を中止した。最終投与翌日の UACR は基準範囲内であった［ISS（5.3.5.3.5）Listing 2.7.4.5.18］。

多く認められた蛋白尿／アルブミン尿関連事象（PT）は、蛋白尿（16 例、18 件）及び尿中アルブミン／クレアチニン比増加（8 例、10 件）であった。33 件の蛋白尿／アルブミン尿関連事象うち、31 件はグレード 1 であり、2 件（いずれも被験者番号：[redacted]-3007）はグレード 2 であった。グレード 3 以上及び重篤な蛋白尿／アルブミン尿関連事象は認められなかった［ISS（5.3.5.3.5）Listing 2.7.4.3.5.2］。

I/T/M 集団で 1 例あたりに発現した蛋白尿／アルブミン尿関連事象の最大件数は 5 件（被験者番号：[redacted]-3007）であった。［ISS（5.3.5.3.5）Listing 2.7.4.3.5.2］。

蛋白尿／アルブミン尿関連事象が認められた 25 例のうち、20 例（80.0%）には 1 件、4 例（16.0%）には 2 件、1 例（4.0%）には 3 件以上の事象が発現した。初回投与から事象発現までの期間の平均値（SD）及び中央値は、それぞれ 513.0（506.3）日及び 359.0 日であった。持続期間の中央値（範囲）は 29（5～180）日であった。33 件の蛋白尿／アルブミン尿関連事象のうち、31 件（93.9%）は回復し、2 件は最終報告時点で未回復であった。BMN 165 投与に対する措置は、29 件（87.9%）が変更なし、1 件（3%）が減量、2 件（6.1%）が投与中止、1 件（3%）が該当なしであった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.2.28］。

MD 集団での蛋白尿／アルブミン尿関連事象の発現率及び発現割合は、I/T/M 集団での結果と同程度であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.3.5.1、Table 2.7.4.3.5.2］。また、BMN 165 投与に対する措置も MD 集団と I/T/M 集団で同様であった［ISS（5.3.5.3.5）Listing 2.7.4.3.5.2］。

グレード 2 以上の蛋白尿／アルブミン尿関連事象に関する叙述を ISN（5.3.5.3.4）に示した。

2.7.4.2.3.4.2　血尿関連事象

血尿関連事象は、血尿、尿中ヘモグロビン陽性、尿中ヘモグロビン、ヘモグロビン尿、尿中赤血球陽性、尿中赤血球、尿中血陽性及び尿中血などの PT を用いて検索し、特定した。

I/T/M 集団では、7 例（2.5%）に 8 件（0.01 件/人年）の血尿関連事象が認められた［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.3.5.1、Table 2.7.4.3.5.2］。

報告された血尿関連事象の PT は、8 件とも血尿であった。重症度は 8 件中 6 件がグレード 1、2 件がグレード 2 であった。BMN 165 投与に対する措置はいずれも変更なしであった。8 件の血尿はいずれも BMN 165 投与期間中に回復した。

1 例（被験者番号：[redacted]-3069）では 40 mg/日投与中に再発性の非重篤なグレード 1 の血尿及び尿中アルブミン／クレアチニン比上昇が認められた。血尿は 199 日間持続し、尿中アルブミン／クレアチニン比上昇は 33 日間持続した。治験責任医師はいずれの事象も BMN 165 と関連なしと判断し、いずれも BMN 165 投与に対する措置は変更なしであった。

MD 集団での血尿関連事象の発現率（17 件、0.02 件/人年）及び発現割合（14 例、4.1%）は、I/T/M 集団の結果と比較して高かった。しかし、血尿関連事象の傾向並びに BMN 165 投与に対する措置及び転帰は I/T/M 集団での結果と同様であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.3.5.1、Table 2.7.4.3.5.2、Listing 2.7.4.3.5.3］。

グレード 2 以上の血尿関連事象に関する叙述を ISN（5.3.5.3.4）に示した。

2.7.4.2.3.4.3　血中クレアチニン増加関連事象

血中クレアチニン増加関連事象は、血中クレアチニン異常及び血中クレアチニン増加などのPT を用いて検索し、特定した。

I/T/M 集団では、血中クレアチニン増加が 1 例（0.4%）に 1 件（0.01 件/人年未満）認められた［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.3.5.1、Table 2.7.4.5.2］。本被験者（被験者番号：[redacted]-3253）では、40 mg/日の投与中にグレード 1 の血中クレアチニン増加が発現した。事象は Day 509 に発現し、Day 535 に回復し、持続期間は 27 日間であった。BMN 165 投与に対する措置は変更なしであり、治験責任医師によって BMN 165 との因果関係は関連なしと判断された［ISS（5.3.5.3.5）Listing 2.7.4.3.5.4］。本被験者の病歴には、腎疾患の潜在的なリスク因子又は腎臓病はなかった。本被験者では、血清クレアチニン値が 3 回以上連続してベースラインから 30%超上昇又は基準範囲上限（ULN）を超えることはなかった。ベースラインの血清クレアチニン値は 1.1 mg/dL であり、Day 509、610 及び 729 の血清クレアチニン値はいずれも 1.3 mg/dL で、その後基準範囲内に戻った（Day 565 及び Day 666：1.1 mg/dL、Day 785：1.2 mg/dL）［ISS（5.3.5.3.5）Listing 2.7.4.5.3］。

2.7.4.2.3.4.4　腎障害関連事象

腎障害関連事象は、尿細管間質性疾患の改変 SMQ、急性腎不全の改変 SMQ 及び慢性腎臓病の改変 SMQ を用いて特定した。これらの改変 SMQ の詳細は、ISS SAP（5.3.5.3.5）Appendix 1 に示した。

I/T/M 集団では 30 例（10.5%）に 44 件（0.06 件/人年）の腎障害関連事象が認められた［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.24.1.1］。44 件の内訳は、蛋白尿／アルブミン尿（33 件）、血尿（8 件）並びに血中クレアチニン増加、巣状分節性糸球体硬化症及び無菌性膿尿（各 1 件）であった［ISS（5.3.5.3.5）Listing 2.7.4.3.5.5］。蛋白尿／アルブミン尿及び血尿関連事象に関する解析は、それぞれ 2.7.4.2.3.4.1 及び 2.7.4.2.3.4.2 に示した。グレード 3 以上又は重篤な腎障害関連事象は認められなかった［ISS（5.3.5.3.5）Listing 2.7.4.3.5.5］。

腎障害関連事象のほとんどが蛋白尿／アルブミン尿関連事象であったため、初回投与から事象発現までの期間の範囲及び持続期間の範囲は、蛋白尿／アルブミン尿関連事象の結果と同様であった。

I/T/M 集団で腎障害関連事象を発現した 30 例のうち、21 例（70.0%）には 1 件、6 例（20.0%）には 2 件及び 3 例（10.0%）には 3 件以上の事象が認められた。初回投与から事象発現までの期間の平均値（SD）及び中央値（範囲）は、それぞれ 502.1（477.2）日及び 370.5（22～1669）日であった。データが得られた 41 件の持続期間の中央値（範囲）は 29（5～199）日であった。44 件の腎障害関連事象のうち、41 件（93.2%）は回復し、3 件（6.8%）は最終報告時点で未回復であった。BMN 165 投与に対する措置は、40 件（90.9%）が変更なし、1 件（2.3%）が減量、2 件（4.5%）が投与中止、1 件（2.3%）が該当なしであった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.2.27］。

グレード 2 以上の腎障害関連事象に関する叙述を ISN（5.3.5.3.4）に示した。

2.7.4.2.3.5　肝胆道系障害

2.7.4.2.3.5.1　肝機能検査値上昇又はその他の肝障害関連事象

肝機能検査値異常関連事象は、肝細胞障害及び肝炎 NEC の改変した高位語並びに肝臓関連臨床検査、徴候および症状の SMQ で特定した。これらの改変 SMQ の詳細は ISS SAP（5.3.5.3.5）Appendix 1 に示した。

第 3 相試験（165-301 及び 302 試験）では、薬物性肝障害（Hy's law）の基準に合致した被験者はいなかった。I/T/M 集団では 28 例（9.8%）に 53 件の肝機能検査値上昇又は肝障害関連事象が認められた［表 2.7.4.2.3.5.1.1、ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.24.1.1、Listing 2.7.4.3.5.6］。また、1 例に 5 件の事象が BMN 165 最終投与から 30 日経過後に発現した。したがって、I/T/M 集団では 29 例に計 58 件の肝機能検査値上昇関連事象が認められた（Listing 2.7.4.3.5.6）。

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）

件数 PT	CTCAE グレード グレード 1 n	 グレード 2 n	 グレード 3 n	全体 n
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	20	2[b]	1	23
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9	0	1	10
血中アルカリホスファターゼ増加	2	0	0	2
血中ビリルビン増加	5[b]	0	0	5
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	7	0	0	7
肝腫大	1 [a,b]	0	0	1
肝機能検査異常	3	0	0	3
非アルコール性脂肪性肝疾患	2 [a,b]	0	1 [a,b]	2
トランスアミナーゼ上昇	1	0	0	1
尿中ビリルビン増加	2	0	0	2
尿中ウロビリノーゲン増加	2	0	0	2
計	**53**	**2**	**3**	**58**

CTCAE：有害事象共通用語規準、I/T/M：導入／漸増／維持（集団）、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、PT：基本語
a：重篤な有害事象として報告された。
b：BMN 165 最終投与から 30 日経過より後に発現したため、治療下で発現した事象ではないと判断された。
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。
出典：ISS（5.3.5.3.5）Listing 2.7.4.3.5.6

I/T/M 集団で発現した 53 件の肝機能検査値異常関連事象のうち、44 件（83.0%）は後遺症なく回復、2 件（3.8%）は回復したが後遺症あり、1 件（1.9%）はデータカットオフ時点で軽快、6 件（11.3%）は未回復であった。BMN 165 投与に対する措置は、53 件中 49 件（92.5%）が変更なし、3 件（5.7%）が投与中止、1 件（1.9%）が該当なしであった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.2.26］。

1 例（被験者番号：[redacted]-3125）では、BMN 165 最終投与（60 mg/日）から 116 日後にグレード 3 の重篤な非アルコール性脂肪性肝疾患が発現した。本被験者はリスク因子として体重増加及び高炭水化物を摂取していた。本事象は 558 日後に回復したが、後遺症が残った。データカットオフ時点で本事象の重症度はグレード 1 で、転帰は軽快と報告された［詳細は ISN（5.3.5.3.4）を参照］。

重篤及びグレード 2 以上の肝機能検査値上昇又は肝障害関連事象に関する叙述を ISN（5.3.5.3.4）に示した。

2.7.4.2.3.6　皮膚及び皮下組織障害

2.7.4.2.3.6.1　14 日以上持続する全身性皮膚反応

14 日以上持続する全身性皮膚反応は、選択した PT 一覧［ISS SAP（5.3.5.3.5）Appendix 1］及び血管炎 SMQ（広域）を用いて特定した。また、安全性解析対象集団で認められた全身性皮膚反応のプログラミング検索基準を満たす全ての事象は、皮膚血管炎の可能性のある事象を特定するために医学的レビューを実施した。上下肢に臨床症状の広がりがみられる事象、点状出血又は紫斑が示唆される事象、その他の有害事象が併発した皮膚事象、及び CIC 形成が示唆される補体低値は追加解析の対象となった。

I/T/M 集団では、137 例（48.1%）に 293 件（0.37 件/人年）の 14 日以上持続する全身性皮膚反応が認められた。重症度はグレード 1 が 219 件、グレード 2 が 72 件及びグレード 3 が 2 件であった（［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.6.1.1）。多く認められた有害事象は、発疹［40 例（14.0%）、61 件（0.08 件/人年）］、そう痒症［40 例（14.0%）、53 件（0.07 件/人年）］、蕁麻疹［17 例（6.0%）、26 件（0.03 件/人年）］及び紅斑［16 例（5.6%）、18 件（0.02 件/人年）］であった（ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.6.1.2）。

14 日以上持続する全身性皮膚反応の発現率は、治療早期（0.86 件/人年）が最も高く、投与開始後 6 か月以上は徐々に低下し、安定化した（治療後期全体：0.28 件/人年）。治療後期での発現率は、投与開始から 6 か月超 1 年以内が 0.34 件/人年、1 年超 2 年以内が 0.35 件/人年、2 年超 3 年以内が 0.21 件/人年、3 年超が 0.23 件/人年であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.10.2］。

I/T/M 集団での 14 日以上持続した全身性皮膚反応の発現率は、有害事象発現時の用量カテゴリ別では、20 mg/日未満が 0.44 件/人年、20～40 mg/日未満が 0.35 件/人年、40～60 mg/日未満が 0.39 件/人年及び 60 mg/日以上が 0.24 件/人年であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.6.2.1］。

全身性皮膚反応と特定された 2 件は重篤な有害事象であった［被験者番号：[redacted]-3001（皮膚剥脱）、被験者番号：[redacted]-3087（黄色肉芽腫）］。医学的レビュー後、1 例（被験者番号：[redacted]-3087）は 14 日以上持続する注射部位皮膚反応と特定された。これ以上の詳細は、ISN（5.3.5.3.4）に示した。

I/T/M 集団での BMN 165 初回投与から事象発現までの期間の平均値（SD）及び中央値（範囲）は、それぞれ 349.3（377.4）日及び 169.0（1～1970）日であった。持続期間の平均値（SD）及び中央値（範囲）は、それぞれ 62.7（76.2）日及び 37.0（14～638）日であった。持続期間は、29.0%が 14～29 日、28.0%が 30～59 日、21.5%が 60～179 日、4.8%が 180 日以上及び 16.7%が不明であった（ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.6.5.3.1）。

I/T/M 集団で 14 日以上持続する全身性皮膚反応が認められた 137 例では、1 例あたりの事象発現件数の平均値（SD）及び中央値（範囲）は、それぞれ 2.1（2.0）件及び 1（1～12）件であった。53.3%の被験者では 1 件、46.7%の被験者では 2 件以上の事象が発現した。有害事象発現時又はその直前の投与量の平均値（SD）及び中央値（範囲）は、それぞれ 30.1（17.8）mg/日及び 40.0（3～80）mg/日であった。事象の 67.2%は前投与あり、29.4%は前投与なし、3.4%は前投与の有無が不明であった。BMN 165 投与に対する措置は、260 件（88.7%）が変更なし、9 件（3.1%）が減量、6 件（2.0%）が投与中断、5 件（1.7%）が投与中止及び 3 件（1.0%）が該当なしであった（ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.6.5.3.1）。

I/T/M 集団での 14 日以上持続した全身性皮膚反応の転帰は、最終報告時点で 293 件中 243 件（82.9%）が回復、14 件（4.8%）が軽快、24 件（8.5%）が未回復及び 11 件（3.8%）が不明であった（［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.6.5.3.1）。投与中止に至った 5 件は、5 例（被験者番号：[redacted]-1513、[redacted]-3200、[redacted]-3284、[redacted]-3087 及び[redacted]-3115）に発現した［ISS（5.3.5.3.5）Listing 2.7.4.3］。

重篤及びグレード 3 以上の 14 日以上持続した全身性皮膚反応に関する叙述を ISN（5.3.5.3.4）に示した。

2.7.4.2.3.6.1.1　皮膚血管炎が疑われる事象

安全性解析対象集団で認められた 14 日以上持続する全身性皮膚反応でプログラミング検索基準を満たす全ての事象に対して、皮膚症状から血管炎の可能性が高い事象を特定するために医学的レビューを実施した。上下肢に臨床症状の広がりがみられる事象、点状出血又は紫斑が示唆される事象、その他の有害事象が併発した皮膚事象、及び CIC 形成が示唆される補体低値は追加解析の対象となった。ほとんどの事象が非重篤であったため、事象に関する詳細は限定的である。

I/T/M 集団では 48 例（16.8%）に 103 件（0.13 件/人年）の皮膚血管炎が疑われる事象が認められた［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.3.5.1、Table 2.7.4.3.5.2］。

レビューの結果、103 件の皮膚血管炎が疑われる事象うち、治験依頼者によって皮膚血管炎と判定された事象はなかった。皮膚生検は実施されなかった。また、特定された事象のほとんどは一過性であり、投与期間中に回復した。全身性皮膚反応と重症度、経過、臨床症状及び徴候の管理が類似しているため、事象の区別ができなかった。

グレード 2 以上の皮膚血管炎が疑われる事象に関する叙述を ISN（5.3.5.3.4）に示した。

2.7.4.2.3.6.2　14 日以上持続する蕁麻疹

持続的な蕁麻疹は、14 日以上持続した蕁麻疹（PT）で特定した。

I/T/M 集団では、17 例に 26 件（0.03 件/人年）の 14 日以上持続する蕁麻疹が認められた［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.11.5、Table 2.7.4.6.24.1.1、Table 2.7.4.6.12.2］。26 件中 16 件がグレード 1、10 件がグレード 2 であった。グレード 3 以上及び重篤な 14 日以上持続する蕁麻疹は認められなかった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.11.5］。

I/T/M 集団での初回投与から事象発現までの期間の平均値（SD）及び中央値（範囲）は、それぞれ 506.5（554.4）日及び 227.0（12～1970）日であった。持続期間の平均値（SD）及び中央値（範囲）は、それぞれ 52.1（41.3）日及び 32.5（14～151）日であった。

事象発現時又はその直前の投与量の平均値（SD）及び中央値は、それぞれ 33.9（20.8）mg/日及び 40.0 mg/日であった。有害事象の 80.8%は前投与あり、7.7%は前投与なし、11.5%は前投与の有無が不明であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.12.2］。

BMN 165 投与に対する措置は、22 件（84.6%）が変更なし、2 件（7.7%）が投与中断、1 件（3.8%）が投与中止［被験者番号：[redacted]-3200、ISN（5.3.5.3.4）］及び 1 件（3.8%）が不明であった。持続的な蕁麻疹 1 件［被験者番号：[redacted]-1102、ISN（5.3.5.3.4）］が重篤な有害事象と評価された。転帰は 24 件（92.3%）が後遺症なく回復し、1 件（3.8%）は不明であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.12.2］。

2.7.4.2.3.7　血液及びリンパ系障害

2.7.4.2.3.7.1　14 日以上持続するリンパ節症

リンパ節症は、改変した MedDRA HLGT の脾臓、リンパ系及び細網内皮系障害を用いて検索し、14 日以上持続した事象を特定した。検索目的に改変した HLGT の詳細は、ISS SAP（5.3.5.3.5）Appendix 1 に示した。

I/T/M 集団では、41 例（14.4%）に 84 件のリンパ節症（14 日以上持続）が認められた。総曝露量は 793.7 人年であり、発現率は 0.11 件/人年であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.24.1.1］。最も多く認められた有害事象（PT）はリンパ節症（81 件）であった。また、リンパ節触知、リンパ組織過形成及び脾腫が各 1 件認められた。重症度はほとんどがグレード 1（74 件、0.09 件/人年）であり、7 件（0.01 件/人年）がグレード 2、1 件（0.01 件/人年未満）がグレード 3 であっ

た。グレード 4 以上の有害事象は認められなかった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.11.6］。1 例（被験者番号：[redacted]-3024）にグレード 3 の重篤な有害事象である反応性リンパ節過形成（PT：リンパ組織過形成）が 20 mg/日投与中の Day 112 に認められた。本事象は Day 175 に回復した。重篤な有害事象のために BMN 165 投与は中止され、治験薬との因果関係は関連ありと判断された［ISS（5.3.5.3.5）Listing 2.7.4.3.5.9］。

I/T/M 集団での発現時期別のリンパ節症（14 日以上持続）の発現率は、治療後期［全体：0.08 件/人年、6 か月超 1 年以内：0.09 件/人年、1 年超 2 年以内：0.07 件/人年、2 年超 3 年以内：0.08 件/人年、3 年超：0.09 件/人年］と比較して、治療早期（0.22 件/人年）で高かった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.10.2］。リンパ節症（14 日以上持続）の発現割合は、IgG 及び IgM による CIC 形成がピークとなる時期に最高値となり、III 型過敏症による機序であることが示唆された（2.7.4.3.3.1）。

I/T/M 集団では、初回投与から事象初回発現までの期間の平均値（SD）及び中央値（範囲）は、それぞれ 446.1（529.3）日及び 163.0（1～1744）日であった。持続期間の平均値（SD）及び中央値（範囲）は、それぞれ 116.0（152.9）日及び 62.0（14～1029）日であった。また、84 件中 7 件（8.3%）の持続期間が 14～29 日、22 件（26.2%）が 30～59 日、26 件（31.0%）が 60～179 日、8 件（9.5%）が 180 日以上及び 21 件（25.0%）が不明であった。1 例あたりの発現件数の平均値（SD）及び中央値（範囲）は、それぞれ 2.0（1.6）件及び 1.0（1～7）件であった。リンパ節症が認められた 41 例の 53.7%に 1 件、46.3%に 2 件以上のリンパ節症が認められた［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.12.3］。

有害事象発現時又はその直前の投与量の平均値（SD）及び中央値（範囲）は、それぞれ 28.9（17.6）mg/日及び 20.0（1 未満～80）mg/日であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.12.3］。

BMN 165 投与に対する措置は 82 件（97.6%）が変更なし、1 件（1.2%）が投与中止であった。転帰は 63 件（75.0%）が後遺症なく回復、1 件（1.2%）が軽快、19 件（22.6%）が未回復であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.12.3］。

グレード 2 以上のリンパ節症に関する叙述を ISN（5.3.5.3.4）に示した。

2.7.4.2.3.7.2　溶血関連事象

溶血関連事象は、溶血性障害 SMQ（広域）を用いて特定した。

I/T/M 集団では、上記の検索方法で溶血関連事象は特定されなかった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.3.5.1、Table 2.7.4.3.5.2］。MD 集団では、溶血性障害 SMQ で 1 例に 1 件の溶血関連事象が特定された［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.3.5.1、Table 2.7.4.3.5.2］。1 例（被験者番号：[redacted]-1401）では、30 mg/日を投与中の Day 240 に非重篤なグレード 1 のヘモグロビン尿が発現した。本事象に対する治療は行われず、BMN 165 投与に対する措置は変更なしであった。本事象は Day 243 に回復した。本事象に関する叙述を ISN（5.3.5.3.4）に示した。

2.7.4.2.3.7.3　貧血関連事象

貧血関連事象は、貧血、大球性貧血、巨赤芽球性貧血、高色素性貧血、低色素性貧血、小球性貧血及び鉄芽球性貧血などの PT を用いて検索し、特定した。

I/T/M 集団では、5 例（1.8%）に 5 件（0.01 件/人年）の貧血関連事象が認められた［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.3.5.1、Table 2.7.4.3.5.2］。5 件の有害事象はいずれも貧血（PT）であり、3 件がグレード 1 及び 2 件がグレード 2 であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.4.1.1.1］。グレード 3 以上及び重篤な有害事象は認められなかった。5 件の貧血はいずれも非重篤で、治験薬と関連なしと判断された。BMN 165 投与に対する措置はいずれも変更なしであった［ISS（5.3.5.3.5）Listing 2.7.4.3.5.7］。

貧血関連事象に関する叙述を ISN（5.3.5.3.4）に示した。

2.7.4.2.3.7.4　血小板減少症

血小板減少症関連事象は、血小板減少症、免疫性血小板減少性紫斑病、血小板生成減少、血小板減少性紫斑病、血小板数減少、血小板数異常、血小板破壊亢進、血小板障害、血小板異常及び血小板減少などの PT を用いて検索し、特定した。

I/T/M 集団では、3 例（1.1%）に 4 件（0.01 件/人年）の血小板減少症関連事象が認められた［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.3.5.1、Table 2.7.4.3.5.2］。2 例に認められた 3 件の事象はいずれも血小板数減少（被験者番号 [redacted]-3099 に 2 件の血小板数減少）であり、1 例に認められた 1 件の事象は血小板減少症であった。4 件の重症度はいずれもグレード 1 で BMN 165 投与に対する措置は変更なしであり、転帰はいずれも回復であった。I/T/M 集団では重篤な有害事象は認められなかった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.4.1.1.1、Listing 2.7.4.3.5.8］。

血小板減少症関連事象に関する叙述を ISN（5.3.5.3.4）に示した。

2.7.4.2.3.8　感染症及び寄生虫症

2.7.4.2.3.8.1　重篤な感染症及び寄生虫症

重篤な感染症は SOC「感染症および寄生虫症」に分類された重篤な有害事象から特定した。I/T/M 集団では、感染症の可能性のある重篤な有害事象が 7 件認められた（表 2.7.4.2.3.8.1.1）。

これらの事象に関する叙述を ISN（5.3.5.3.4）に示した。

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

被験者番号	年齢性別	有害事象PT	CTCAEグレード	治療薬	BMN 165に対する措置	転帰
[redacted]-3074	4[redacted]歳男性	肺炎	3	静脈内補液及びモキシフロキサシン	変更なし	回復
[redacted]-3193	3[redacted]歳男性	虫垂炎	3	鎮痛剤及び抗生剤	投与中断	回復
[redacted]-3277	4[redacted]歳女性	軟部組織感染	2	モルヒネ、補液、メトクロプラミド、ketorolac、ジフェンヒドラミン、スルファメトキサゾール／トリメトプリム及びオンダンセトロン	投与中止	回復
[redacted]-3263	4[redacted]歳女性	蜂巣炎	3	ファモチジン、モルヒネ、オンダンセトロン、トマドロール塩酸塩、バンコマイシン、セファレキシン、フロセミド、サルファメトキサゾール、トリメトプリム	投与中断	回復
[redacted]-3173	3[redacted]歳男性	憩室炎	3	hydrocodone／アセトアミノフェン、メトロニダゾール、シプロフロキサシン及びマクロゴール	変更なし	回復
[redacted]-3309	2[redacted]歳女性	急性腎盂腎炎	3	静脈内抗生剤	変更なし	回復
[redacted]-1501	5[redacted]歳女性	虫垂炎	2	虫垂切除術	変更なし	回復
[redacted]-3172	3[redacted]歳男性	ウイルス性胃腸炎	3	静脈内補液	投与中断	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
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。
出典：ISS（5.3.5.3.5）Listing 2.7.4.3、Listing 2.7.4.1.1、ISN（5.3.5.3.4）

CIC 形成と重篤な感染症発現の関連性の評価については、ISI（5.3.5.3.3）5.6 項に示した。CIC 形成と重篤な感染症との間に明らかな関連性は認められなかった。

2.7.4.2.3.8.2　30 日以上持続する感染症及び寄生虫症

30 日以上持続する感染症は SOC の「感染症及び寄生虫症」に分類される有害事象を特定し、そのうち 30 日以上持続した事象を対象とした。

I/T/M 集団では、93 例（32.6%）に 30 日以上持続する感染症及び寄生虫症が認められた。156 件のエピソードを構成する 157 件の有害事象が認められ、発現率は 0.20 件/人年であった［ISS

（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.24.1.1］。30 日以上持続する感染症及び寄生虫症の重症度はグレード 1［68 件（0.09 件/人年）］又はグレード 2［89 件（0.11 件/人年）］であった。多く認められた有害事象は、上気道感染［27 件（0.03 件/人年）］、上咽頭炎［21 件（0.03 件/人年）］、副鼻腔炎［12 件（0.02 件/人年）］、気管支炎［9 件（0.01 件/人年）］及び毛包炎［9 件（0.01 件/人年）］であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.11.8］。

30 日以上持続する感染症及び寄生虫症が認められた 93 例のうち、58 例（62.4%）には 1 件、35 例（37.6%）には 2 件以上の事象が発現した。初回投与から事象初回発現までの期間の平均値（SD）及び中央値（範囲）は、それぞれ 530.3（478.3）日及び 391.0（7～1905）日であった。持続期間の平均値（SD）及び中央値（範囲）は、それぞれ 68.8（69.3）日及び 47.0（30～638）日であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.12.5］。

データベースロック時点で、156 件のエピソードのうち 150 件（96.2%）は後遺症なく回復し、3 件（1.9%）は軽快し、3 件（1.9%）は未回復であった。BMN 165 投与に対する措置は、152 件（97.4%）が変更なし、2 件（1.3%）が投与中断、2 件（1.3%）が該当なしであった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.12.5］。

BMN 165 20 mg/日を投与中、1 例（被験者番号：[redacted]-3188）に注射部位皮膚反応の糖尿病性脂肪類壊死症が発現してステロイド注射が行われた。この事象が持続しているとき、注射部位にシュードモナス感染が発現した。シュードモナス感染は、その後治験依頼者によって重篤な有害事象にグレードアップされた（帳票及び一覧表には非重篤と記載されている）。治療薬としてメトロニダゾールゲル、duoderm 及び経口シプロフロキサシンが投与された。有害事象（既に回復した有害事象を含む）を受けての BMN 165 投与に対する措置は変更なしであった［ISS（5.3.5.3.5）Listing 2.7.4.3］。

2.7.4.2.3.9　神経系障害

2.7.4.2.3.9.1　中枢神経系血管合併症の可能性がある事象

中枢神経系（CNS）血管合併症の可能性がある事象は、虚血性 CNS 血管障害 SMQ を用いて特定した。I/T/M 集団及び MD 集団いずれでも、CNS 血管合併症の可能性がある事象は特定されず、一過性脳虚血発作及び脳血管発作も認められなかった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.24.1.1］。

2.7.4.2.3.10　心臓障害

2.7.4.2.3.10.1　虚血性心疾患

虚血性心疾患関連事象は、心筋梗塞 SMQ（狭域）及びその他の虚血性心疾患 SMQ を用いて特定した。I/T/M 集団では、虚血性心疾患関連事象は認められなかった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.10.1］。

2.7.4.2.3.11　一般・全身障害及び投与部位の状態

2.7.4.2.3.11.1　漿膜炎

漿膜炎関連事象は心嚢液貯留、心膜摩擦音、心膜炎、胸水、胸膜摩擦音、胸膜炎、胸膜心膜炎、多発性漿膜炎、漿膜炎、腹膜炎、非感染性腹膜炎、腹水、リンパ嚢腫及び乳び胸などの PT を用いて検索し、特定した。

I/T/M 集団では、2 例（0.7%）に 2 件（0.01 件/人年未満）の漿膜炎関連事象が認められた［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.24.1.1、Table 2.7.4.3.5.1］。1 例（被験者番号：[redacted]-3150）には 1 件の重篤なグレード 3 の心嚢液貯留が 165-301 試験の Day 194～196 に発現した。もう 1 例（被験者番号：[redacted]-3308）には 1 件の非重篤なグレード 2 の胸膜炎が 165-302 試験の Day 532～561 に発現した。被験者番号[redacted]-3308 では、BMN 165 投与に対する措置は変更なしであった［ISS（5.3.5.3.5）Listing 2.7.4.3.5.10］。

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）

2.7.4.2.3.12.1　低フェニルアラニン血症

BMN 165 の臨床試験では、低フェニルアラニン血症の有害事象は MedDRA PT「アミノ酸濃度減少」でコード化し、I/T/M 集団では 61 例（21.4%）に 108 件（0.14 件/人年）のアミノ酸濃度減少が有害事象として報告された［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.4.1.3］)。

I/T/M 集団では、低フェニルアラニン血症を評価するために別の解析を実施した。低フェニルアラニン血症は、血中 Phe 濃度が少なくとも 2 回連続して 30 µmol/L 未満となった場合と定義し、初めて血中 Phe 濃度が 30 µmol/L 未満となった日を発現日、評価前日の血中 Phe 濃度が 30 µmol/L 以上となった日を回復日と定義した。

I/T/M 集団で低フェニルアラニン血症の定義を満たした被験者（低 Phe 血症群）は 130 例（45.6%）（266 件、0.34 件/人年）であり、低 Phe 血症の定義を満たさなかった被験者（非低 Phe 血症群）は 155 例（54.4%）であった。有害事象発現時の用量カテゴリ別の低 Phe 血症の発現率は、全ての用量カテゴリで同程度であった（20 mg/日未満：0.31 件/人年、20～40 mg/日未満：0.33 件/人年、40～60 mg/日未満：0.35 件/人年、60 mg/日以上：0.34 件/人年）［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.2.14］。

I/T/M 集団での初回投与から事象初回発現までの期間の中央値（範囲）は 394.5（51～1546）日、持続期間の中央値（範囲）は 162.0（15～1548）日であった。低 Phe 血症を発現した 130 例のうち、初回発現時の用量が 20 mg/日未満であった被験者は 10 例（3.5%）、20～40 mg/日未満では 25 例（8.8%）、40～60 mg/日未満では 76 例（26.7%）及び 60 mg/日以上では 19 例（6.7%）であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.2.8］。

追加解析では、低 Phe 血症群と非低 Phe 血症群の有害事象プロファイルを比較した。有害事象によって治験薬の早期中止に至った被験者の割合は、非低 Phe 血症群（40/155 例、25.8%）と比較して低 Phe 血症（2/130 例、1.5%）で大幅に低かった。有害事象の発現割合は、ほとんどの有害事象カテゴリで非低 Phe 血症群の方が低 Phe 血症群よりも高かった。全ての有害事象の発現割合は、非低 Phe 血症群が 100%、低 Phe 血症群が 96.2%（以下同順）、治験薬と関連のある有害事象（治験責任医師による評価）ではそれぞれ 100%及び 82.3%、重篤な有害事象ではそれぞれ 23.2%及び 7.7%、グレード 3 以上の事象ではそれぞれ 28.4%及び 7.7%であった。同様に、有害事象の発現率ほとんどの有害事象カテゴリで低 Phe 血症群と比較して非低 Phe 血症群で高かった。全ての有害事象の発現率は、非低 Phe 血症群が 25.25 件/人年、低 Phe 血症群が 20.10 件/人年（以下同順）、治験薬と関連のある有害事象（治験責任医師による評価）ではそれぞれ 17.75 件/人年及び 8.27 件/人年、重篤な有害事象ではそれぞれ 0.16 件/人年及び 0.09 件/人年、グレード 3 以上の事象ではそれぞれ 0.21 件/人年及び 0.12 件/人年であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.2.15 及び Table 2.7.4.2.16］。

特に注目すべき有害事象の発現割合は低 Phe 血症群よりも非低 Phe 血症群で高く、過敏症 AE では非低 Phe 血症群が 93.5%、低 Phe 血症群が 73.8%（以下同順）及び注射部位反応ではそれぞれ 92.3%及び 47.7%であった。発現率は注射部位反応では低 Phe 血症群（3.01 件/人年）よりも非低 Phe 血症群（8.61 件/人年）で高く、過敏症 AE では低 Phe 血症群（5.23 件/人年）と非低 Phe 血症群（5.83 件/人）で同程度であった。急性全身性過敏症の発現割合及び発現率は、低 Phe 血症群（0.8%、0.01 件/人年）と比較して、非低 Phe 血症群（9.0%、0.08 件/人年）で高かった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.2.15 及び Table 2.7.4.2.16］。

低 Phe 血症群と非低 Phe 血症群の間で発現割合に 10%超の差及び発現率に 0.10 件以上/人年の差が認められた有害事象を検討した結果、低 Phe 血症群で発現割合及び発現率が高かったのは脱毛症及びアミノ酸濃度減少（低フェニルアラニン血症の PT）のみであった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.2.17 及び Table 2.7.4.2.9］。

I/T/M 集団では 47 例（16.5%）に 68 件の脱毛症が認められ、発現率は 0.09 件/人年であった（表 2.7.4.2.1.3.2）。低 Phe 血症を伴う脱毛症の被験者のプロファイルを ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.2.7 に示す。

2.7.4.2.3.12.2　注射部位反応

ISR 関連事象は MedDRA の高位語を用いて特定した。

I/T/M 集団では 266 例（93.3%）に 5135 件（6.47 件/人年）の ISR 関連事象が発現した。1 件のグレード 3 の ISR を除き、重症度はいずれもグレード 1 又は 2 であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.4.1.1］。ISR 関連事象の PT 別の発現割合及び発現率を ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.4.1.2 に示した。I/T/M 集団で多く認められた ISR 関連事象の発現割合は、注射部位反応が 64.9%、注射部位紅斑が 51.6%、注射部位内出血が 37.9%、注射部位そう痒感が 35.8%、

注射部位疼痛が 30.5%、注射部位腫脹が 26.7%、注射部位発疹が 21.4%及び注射部位硬結が 17.9%であった。

I/T/M 集団で多く認められた ISR 関連事象の発現率は、注射部位反応が 2.56 件/人年、注射部位紅斑が 0.93 件/人年、注射部位そう痒感が 0.54 件/人年、注射部位内出血が 0.52 件/人年、注射部位疼痛が 0.37 件/人年、注射部位腫脹が 0.25 件/人年、注射部位硬結が 0.31 件/人年及び注射部位発疹が 0.25 件/人年であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.4.1.2］。

I/T/M 集団での発現時期別の注射部位反応を ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.4.3 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。。

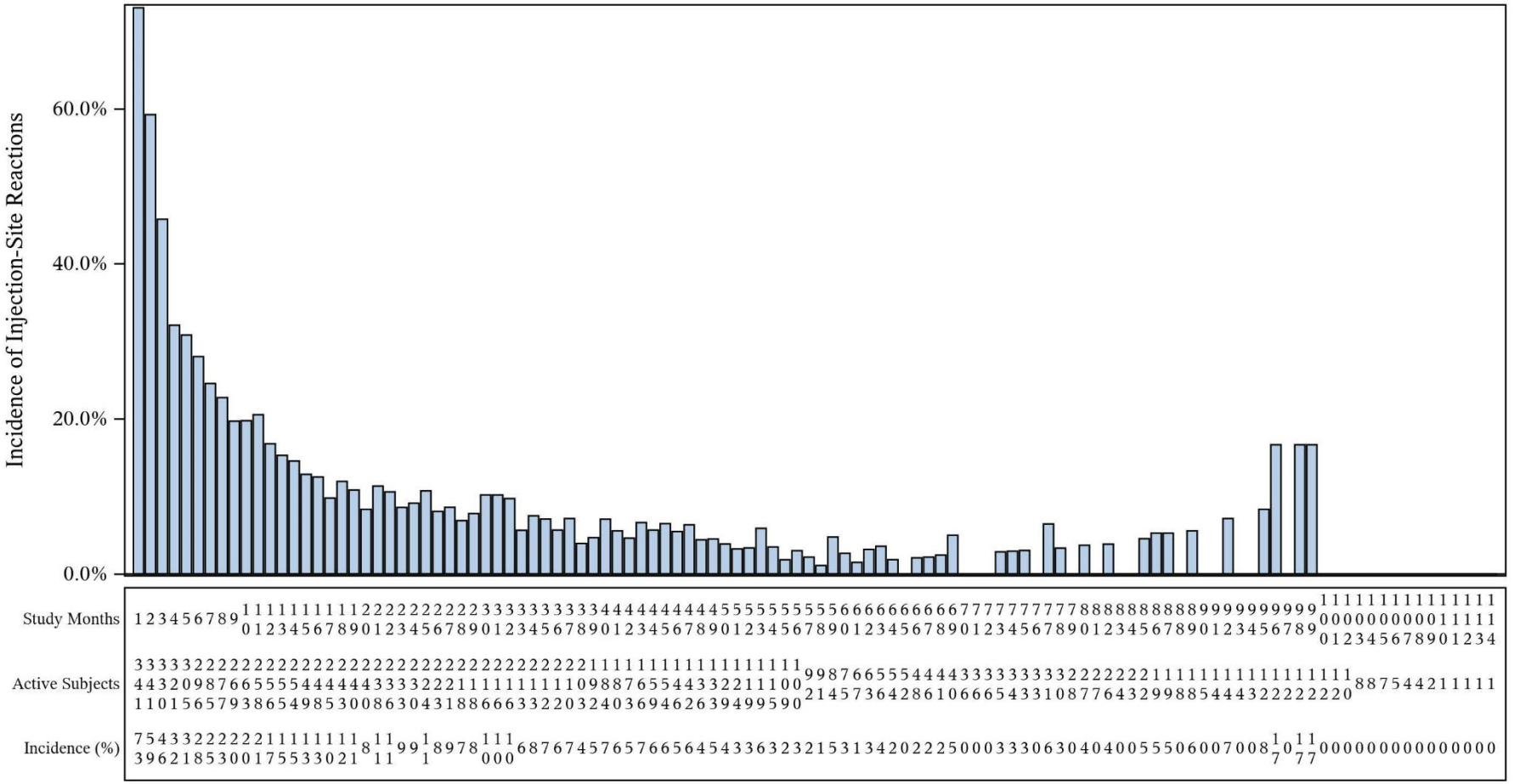
I/T/M 集団での ISR 関連事象の発現率は治療後期（2.93 件/人年）と比較して治療早期（25.08 件/人年）で高く、更に治療後期の 6 か月超 1 年以内では 5.83 件/人年、1 年超 2 年以内では 3.66 件/人年、2 年超 3 年以内では 2.25 件/人年及び 3 年超では 1.24 件/人年であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.4.3］。

I/T/M 集団での有害事象発現時の用量カテゴリ別の注射部位反応を ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.4.2.1 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、総曝露量の差（40～60 mg/日未満：335.5 人年、60 mg/日以上：113.0 人年）を考慮すると、用量カテゴリ間の比較では曝露量で調整した発現率に注目した。I/T/M 集団での注射部位反応の発現率と投与量の間には逆相関が認められ、20 mg/日未満で 13.47 件/人年、20～40 mg/日未満で 7.68 件/人年、40～60 mg/日未満で 4.05 件/人年及び 60 mg/日以上で 1.99 件/人年と投与量が多くなるほど発現率は低くなった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.4.2.1］。増量に伴う発現率の低下は、時間の経過とともに免疫応答が成熟する共に、長期投与を経て被験者が BMN 165 の自己投与に熟練し、遂行能力が徐々に向上したことを反映している可能性がある。

I/T/M 集団での初回投与から事象初回発現までの期間の平均値（SD）及び中央値（範囲）は、それぞれ 46.3（148.7）日及び 11.0（1～1394）日であった。注射部位反応の持続期間の平均値（SD）は 9.5（48.1）日であったが、中央値は 2.0 日であったことから、この持続期間の平均値は複数の外れ値（最長 1612 日）の影響を受けていると考えられた。持続期間の中央値は 2.0 日であり、50%以上の注射部位反応は発現から 48 時間以内に回復し、91.3%は 14 日以内に回復していた。注射部位反応の 99.2%では BMN 165 投与に対する措置は変更なしであり、98.8%の転帰は回復であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.4.5.3.1］。

MD 集団での注射部位反応の発現率の推移を図 2.7.4.2.3.12.2.1 に示す。注射部位反応の発現割合は、投与開始後 1 か月が 73%であり、その後徐々に低下し、12 か月目以降は 20%未満、32 か月目以降は 10%未満で推移した。ただし、評価可能例数が 12 例に減少すると（96、98 及び 99 か月目）17%に増加した。

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）



MD：反復投与
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。
過敏症に含まれるアナフィラキシー反応、関節痛関連事象、注射部位皮膚反応（14 日以上）、全身性皮膚反応（14 日以上）、ISR 関連事象に該当する有害事象の検索方法は、事前に規定し、統計解析計画書に記載した。
出典：ISS（5.3.5.3.5）Figure 2.7.4.6.4.1

2.7.4.2.3.12.3　14 日以上持続する注射部位皮膚反応

注射部位皮膚反応は、選択した PT の一覧（注射部位反応の検索方法サブセット）を用いて特定し、14 日以上持続した事象を対象とした［ISS SAP（5.3.5.3.5）］。

I/T/M 集団では、146 例（51.2%）に 459 件の 14 日以上持続する注射部位皮膚反応が認められた。重症度はいずれもグレード 1 又は 2 であった。注射部位皮膚反応の発現率は 0.58 件/人年であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.5.1.1］。

I/T/M 集団で多く認められた注射部位皮膚反応（発現割合 5%超）の発現割合は、注射部位反応が 18.6%、注射部位硬結が 15.1%、注射部位そう痒感が 10.2%、注射部位内出血が 9.8%、注射部位疼痛が 7.4%及び注射部位紅斑が 6.7%であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.5.1.2］。同様に、多く認められた注射部位皮膚反応の発現率は、注射部位反応が 0.10 件/人年、注射部位紅斑が 0.08 件/人年、注射部位硬結が 0.09 件/人年、注射部位内出血が 0.08 件/人年、注射部位そう痒感が 0.04 件/人年及び注射部位疼痛が 0.03 件/人年であった。

I/T/M 集団での発現率は治療早期が最も高く（1.39 件/人年）、投与期間が長期化するに伴い低下した［投与開始から 6 か月超 1 年以内：0.71 件/人年、1 年超 2 年以内：0.61/人年、2 年超 3 年以内：0.31/人年、3 年超：0.19 件/人年］［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.5.3］。

I/T/M 集団での注射部位皮膚反応の用量カテゴリ別の発現率は、20 mg/日未満が 0.99 件/人年、20 mg 以上 40 mg/日未満が 0.59 件/人年、40 mg 以上 60 mg/日未満が 0.43 件/人年、60 mg/日以上が 0.44 件/人年であり、発現率と投与量との間に関連性は認められなかった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.5.2.1］。

I/T/M 集団での初回投与から初回事象発現までの期間の平均値（SD）及び中央値（範囲）は、それぞれ 277.4（355.5）日及び 122.5（1～1802）日であった。注射部位皮膚反応の持続期間の平均値（SD）及び中央値（範囲）は 91.2（153.0）日及び 35.0（14～1612）日であった。被験者の 93.9%では BMN 165 投与に対する措置は変更なしであり、83.2%の転帰は回復であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.5.5.3.1］。

重篤な 14 日以上の注射部位皮膚反応は 2 例に認められた［ISS（5.3.5.3.5）Listing 2.7.4.3］。いずれも治験責任医師によって医学的に重要であると判断され、投薬治療が行われた［被験者番号：[redacted]-3087（黄色肉芽腫）及び[redacted]-3188（緑膿菌陽性の糖尿病性脂肪類壊死症）］［ISN（5.3.5.3.4）］。

2.7.4.2.3.12.4　神経精神障害関連事象

I/T/M 集団の 126 例（44.2%）は、SOC の「精神障害」に分類される病歴が少なくとも 1 つ以上有していた。多く認められた病歴は、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］。ベースライン時点で精神障害の有病率が高かったことは、本患者集団のベースライン時の血中 Phe 濃度が高かったことと一致している（2.7.4.1.6）。

神経精神障害関連事象は SOC「精神障害」に加えて改変した SOC「神経障害」を用いて特定した。改変した SOC「精神障害」の詳細は ISS SAP（5.3.5.3.5）Appendix 1 に示した。安全性解析対象集団、I/T/M 集団及び MD 集団での SOC、PT 及びグレード別の神経精神障害関連事象を ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.4.7.1.1 に示した。

I/T/M 集団では、136 例（47.7%）に 500 件の神経精神障害関連事象が認められた。重症度は、136 例中 132 例がグレード 1 又は 2（492 件）、3 例がグレード 3（7 件、うち 1 件は自殺念慮）及び 1 例がグレード 4（1 件、うつ病）であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.4.7.1.1］。

I/T/M 集団で多く認められた（発現割合 5%超）神経精神障害関連事象の発現割合及び件数は、不安（19.6%、123 件）、不眠症（12.3%、54 件）、うつ病（12.3%、35 件）、注意力障害（8.4%、31 件）、易刺激性（6.0%、22 件）及び嗜眠（6.0%、28 件）であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.4.7.1.2］。

全体として、I/T/M 集団での神経精神障害関連事象の発現率は 0.63 件/人年であった。発現率が高かった神経精神障害関連事象の傾向は発現割合の結果と同程度であり、不安（0.15 件/人年）、不眠症（0.07 件/人年）、うつ病（0.07 件/人年）、注意力障害（0.04 件/人年）、易刺激性（0.03 件/人年）及び嗜眠（0.04 件/人年）であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.4.7.1.2］。

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神経精神障害関連事象を ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.4.7.3 に示した。発現割合は投与期間を通してほぼ安定しており、治療早期（投与開始後 6 か月以内）が 19.3%、治療後期の投与開始から 6 か月超 1 年以内が 24.3%、1 年超 2 年以内が 26.4%、2 年超 3 年以内が 23.0%及び 3 年超が 21.2%（以下同順）であった。同様に、発現率はそれぞれ 0.76/人年、1.17/人年、0.67/人年、0.42/人年及び 0.40/人年であった。

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神経精神障害関連事象を ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.4.7.2 に示した。神経精神障害関連事象の発現率はプラセボ群が最も高く（3.66 件/人年）、BMN 165 群では用量カテゴリ別に 0～20 mg/日未満が 0.65 件/人年、20～40 mg/日未満が 0.59 件/人年、40～60 mg/日未満が 0.63 件/人年及び 60 mg/日以上が 0.56 件/人年であった。グレード 4 の有害事象（うつ病）が 20～40 mg/日未満で 1 例認められた［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.4.7.2］。

I/T/M 集団では、女性 143 例中 80 例（55.9%）及び男性 142 例中 56 例（39.4%）に神経精神障害関連事象が認められ、発現率は女性が 0.90 件/人年、男性が 0.39 件/人年であった。BMI カテゴリ間では神経精神障害関連事象の発現割合又は発現率に差は認められなかった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.4.7.4］。

I/T/M 集団で神経精神障害関連事象が認められた 136 例での初回投与から事象初回発現までの期間の平均値（SD）及び中央値（範囲）は、それぞれ 340.2（363.5）日及び 230.5（1～1909）日であった。有害事象の発現件数の平均値（SD）及び中央値（範囲）は、それぞれ 3.7（5.0）件及び 2.0（1～34）件であった。最終報告時の転帰は、500 件の神経精神障害関連事象のうち、451 件（90.2%）が回復、10 件（2.0%）が軽快、35 件（7.0%）が未回復、4 件（0.8%）が不明であった。また、BMN 165 投与に対する措置は変更なしが 450 件（90.0%）、増量が 7 件（1.4%）、減量及び投与中断が各 10 件（2.0%）及び投与中止が 4 件（0.8%）であった。18 件（3.6%）では BMN 165 投与に対する措置が非該当であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.2.24］。

グレード 3 以上の叙述を ISN（5.3.5.3.4）に示した。

2.7.4.2.4　長期曝露による影響

I/T/M 集団での発現時期別の有害事象の要約を表 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。

発現時期別の有害事象の要約を表 2.7.4.2.1.1.3 に示した。I/T/M 集団での全ての有害事象の発現率は、治療後期（16.15 件/人年）と比較して治療早期（58.21 件/人年）で 3 倍以上高く、また治療後期の発現率は時間経過とともに徐々に低下傾向であった（投与開始から 6 か月超 1 年以内：24.71 件/人年、1 年超 2 年以内：19.25 件/人年、2 年超 3 年以内：13.36 件/人年、3 年超：10.95 件/人年）（表 2.7.4.2.1.1.3）。

投与中断及び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、ほとんどの有害事象カテゴリで発現率は治療早期と比較して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、治療早期では投与中断が 1.65 件/人年、減量が 1.26 件/人年（以下同順）であったのに対し、治療後期ではそれぞれ 0.17 件/人年、0.22 件/人年であった。同様に、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（治験責任医師による評価）の発現率は、治療早期では重篤な有害事象が 0.21 件/人年、治験薬と関連のある重篤な有害事象が 0.15 件/人年（以下同順）であったのに対し、治療後期ではそれぞれ 0.10 件/人年及び 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、治療早期が 0.43 件/人年、治療後期が 0.09 件/人年であった（表 2.7.4.2.1.1.3）。治療早期の発現率が高い理由として、治療早期と重なる漸増期に BMN 165 に対する早期免疫応答がピークに達することから、この時期には有害事象が発現しやすいことが考えられる。

投与期間の長期化に伴う有害事象の発現割合及び発現率の推移を更に検討するため、3 年を超える期間を更に 3 超～4 年、4 超～5 年及び 5 年超に区分した発現時期別の解析を実施した（表 2.7.4.2.4.1）。それぞれの投与期間中の総曝露量に差があることから、各投与期間の比較では曝露量で調整した発現率に注目した。3 年を超える投与期間での有害事象の発現率を細分化したときの発現率の傾向は、先に述べた発現時期別の解析結果と同程度であり、予期せぬ傾向は

認められなかった。ほとんどの有害事象カテゴリでの発現率は、3 超～4 年、4 超～5 年及び 5 年超の期間でほぼ同程度又は低下の推移を示した。

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）

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 4 年以内 (N=165)	4 年超 5 年以内 (N=93)	5 年超 (N=37)	治療後期の全体 (N=231)	
総曝露量（人年）[a]	126.9	106.3	192.6	170.2	119.5	63.4	13.8	666.6	793.7
全ての有害事象									
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)	133 (80.6%) 1418 (11.86)	84 (90.3%) 631 (9.95)	22 (59.5%) 108 (7.81)	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（治験責任医師による評価）	282 (98.9%) 6137 (48.36)	184 (80.0%) 1528 (14.37)	178 (85.6%) 1762 (9.15)	109 (59.6%) 877 (5.15)	74 (44.8%) 380 (3.18)	30 (32.3%) 168 (2.65)	9 (24.3%) 40 (2.89)	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)	12 (7.3%) 16 (0.13)	3 (3.2%) 4 (0.06)	1 (2.7%) 1 (0.07)	77 (33.3%) 144 (0.22)	119 (41.8%) 304 (0.38)
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)	6 (3.6%) 8 (0.07)	2 (2.2%) 3 (0.05)	0 0	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	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	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)	29 (17.6%) 50 (0.42)	11 (11.8%) 25 (0.39)	2 (5.4%) 4 (0.29)	108 (46.8%) 404 (0.61)	136 (47.7%) 500 (0.63)
全ての重篤な有害事象									
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)	6 (3.6%) 11 (0.09)	3 (3.2%) 3 (0.05)	0 0	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（治験責任医師による評価）	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 (0.02)	0 0	0 0	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	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	0	0	3 (1.3%)	11 (3.9%)
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)	6 (3.6%) 7 (0.06)	2 (2.2%) 2 (0.03)	0 0	37 (16.0%) 57 (0.09)	71 (24.9%) 111 (0.14)
死亡	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)

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。
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 2.7.4.6.27

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

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治験薬と関連のある有害事象を ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.4.2.3 に示した。治験薬と関連のある有害事象の発現率は、治療後期（7.13/人年）と比較して治療早期（48.36/人年）で 6 倍以上高かった。グレード別のごとの発現率も治療後期と比較して治療早期で高い傾向が認められ、グレード 1 は治療早期が 39.72 件/人年、治療後期が 5.66 件/人年（以下同順）、グレード 2 はそれぞれ 8.27 件/人年及び 1.44 件/人年、グレード 3 はそれぞれ 0.36 件/人年及び 0.03 件/人年、グレード 4 ではそれぞれ 0.02 件/人年及び 0.01 件未満/人年であった。治療早期と治療後期の発現率の差は、PT 別の多く認められた治験薬と関連のある有害事象でも認められ、注射部位反応は治療早期が 10.94 件/人年、治療後期が 0.96 件/人年（以下同順）、関節痛はそれぞれ 7.01 件/人年及び 0.60 件/人年、注射部位紅斑はそれぞれ 4.54 件/人年及び 0.24 件/人年、注射部位そう痒感はそれぞれ 1.78 件/人年及び 0.29 件/人年、注射部位発疹はそれぞれ 1.43 件/人年及び 0.03 件/人年であった（表 2.7.4.2.1.3.2）。

I/T/M 集団での有害事象の発現率は、治療後期と比較して治療早期で高く、グレード 1 では治療早期が 48.67 件/人年、治療後期が 10.51 件/人年（以下同順）、グレード 2 ではそれぞれ 9.99 件/人年及び 5.55 件/人年、グレード 3 ではそれぞれ 0.40 件/人年及び 0.08 件/人年であった。グレード 4 の有害事象（7 件）では発現時期による発現率に差は認められず、治療早期には 2 件（0.02 件/人年）、治療後期では投与開始から 6 か月超 1 年以内が 2 件（0.02 件/人年）、1 年超 2 年以内が 3 件（0.02 件/人年）認められ、2 年超での発現はなかった。グレード 5 の有害事象（感電死、関連なし）は 1 件認められた（表 2.7.4.2.1.4.2）。I/T/M 集団での SOC、PT 及びグレード別及び発現時期別の有害事象を ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.4.1.3 に示した。

I/T/M 集団での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を表 2.7.4.2.2.2.4 に示した。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で高く（0.21 件/人年）、投与期間の長期化に伴って低下する傾向は全ての有害事象で認められた傾向と同様であった。また、治療後期での重篤な有害事象の発現率も、投与開始後 6 か月超 1 年以内の 0.20 件/人年から 3 年超では 0.07 件/人年にまで低下し、投与期間の長期化に伴い低下傾向がみられた。治験薬と関連のある重篤な有害事象でも同様の傾向であり、発現率は治療後期（0.03 件/人年）と比較して治療早期（0.15 件/人年）で高く、更に治療後期の投与開始後 6 か月超 1 年以内の 0.10 件/人年から 3 年超では 0.01 件/人年まで低下した。

I/T/M 集団での発現時期別の投与中断に至った有害事象の発現率は、投与後期（0.17 件/人年）と比較して投与早期（1.65 件/人年）で高く、更に投与後期の投与開始後 6 か月超 1 年以内では 0.40 件/人年、1 年超 2 年以内では 0.24 件/人年、2 年超 3 年以内では 0.09 件/人年及び 3 年超では 0.06 件/人年であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.4.4.3］。

I/T/M 集団での発現時期別の減量に至った有害事象の発現率は、投与後期（0.22 件/人年）と比較して治療早期（1.26 件/人年）で高く、更に治療後期の投与開始後 6 か月超 1 年以内では 0.26 件/人年、1 年超 2 年以内では 0.30 件/人年、2 年超 3 年以内では 0.22 件/人年及び 3 年超では 0.11 件/人年であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.4.3.3］。

I/T/M 集団で治験薬の投与中止に至った 42 例中 30 例及び試験中止に至った有害事象 26 例中 18 例では、投与開始後 6 か月以外に有害事象が発現した［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.4.5.3 及び Table 2.7.4.4.6.3］。

2.7.4.2.5　叙述

死亡、重篤な有害事象、試験中止又は治験薬の投与中止に至った有害事象、特に注目すべき有害事象並びに重要な有害事象に関する叙述を ISN（5.3.5.3.4）に示した（2.7.4.1.1.8）。

2.7.4.3　臨床検査値の評価

臨床検査値のシフトテーブルは MD 集団及び I/T/M 集団を対象に作成した。包括的な評価結果を示すため、以降の項では主に MD 集団の結果に注目し、I/T/M 集団よりも広範な安全性集団での結果を示した。

2.7.4.3.1　臨床検査パラメータの評価

有害事象として認められた臨床検査パラメータを 2.7.4.2 に示し、MD 集団での臨床検査の結果を 2.7.4.3.2.1（血液学的検査）、2.7.4.3.2.2（生化学検査）、2.7.4.3.2.3（尿検査）及び 2.7.4.3.2.4（その他の臨床検査）に要約する。免疫原性データは 2.7.4.3.3 に示す。

165-305 試験の血液学的検査、生化学検査、尿検査及びその他の臨床検査（補体及び CRP）の結果はそれぞれの項に要約する。

2.7.4.3.2　臨床検査パラメータの経時的変化

臨床検査パラメータの経時的変化はベースラインから投与後最悪時へのグレードシフトを評価した。該当する場合、National Cancer Institute Common Terminology Criteria（NCI-CTC）のグレードを適用し（一部の臨床検査パラメータには NCI-CTC のグレード基準がない）、NCI-CTC シフトテーブルに含めた。臨床検査パラメータに NCI-CTC のグレード基準がない場合、臨床検査値は異常低値又は異常高値として評価され、異常値のシフトテーブルに含めた。したがって、臨床検査パラメータはいずれも共通のグレード基準に基づき評価した。

臨床検査値では、肝臓や腎臓、赤血球（貧血）、血小板（血小板減少）及び高感度 C-反応性タンパク（hsCRP）から評価される炎症に及ぼす免疫複合体介在性反応の潜在的な徴候を評価し

た。特に注目すべき臨床検査値異常の発現頻度を表 2.7.4.3.2.1 に示す。165-301 及び 165-302 試験の臨床検査結果の報告書では、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。表 2.7.4.3.2.1 では、以下に要約する報告書のエラー修正は実施しなかった。

- MD 集団で 3 回以上連続して血尿（赤血球が 3/hpf 超又は ULN を超える）がみられた被験者数は 20 例ではなく、12 例であった。12 例の被験者番号は、[redacted]-1515、[redacted]-1501、[redacted]-1503、[redacted]-3226、[redacted]-3071、[redacted]-3140、[redacted]-3069、[redacted]-3236、[redacted]-3019、[redacted]-3270、[redacted]-1402 及び[redacted]-1401 であった。3 回以上連続して血尿（赤血球が 3/hpf 超又は ULN 超）がみられた MD 集団 12 例のうち、2 例（被験者番号：[redacted]-3140 及び[redacted]-1401）は尿路感染症を併発していた。
- MD 集団で 3 回以上連続して UACR が 3 mg/mmol 以上かつ血尿（赤血球が 3 /hpf 超又は ULN 超）がみられた被験者数は 2 例ではなく、0 例であった。表 2.7.4.3.2.1 に示した 2 例（被験者番号：[redacted]-3259 及び[redacted]-1401）は、実際には血尿及び UACR 上昇の定義を満たさなかった。

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）

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

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

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

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

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

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

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

日本人被験者での 165-305 試験（パート 1）

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

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

165-305 試験での臨床検査結果は、次項で示す MD 集団の結果と同様であった。

I/T/M 集団と 165-305 試験パート 1 の統合サブ集団（297 例）での投与期（導入期／漸増期及び維持期）別の臨床検査異常の発現割合及び発現率を表 2.7.4.3.2.2 に示す。有害事象として報告された臨床検査値異常は 2.7.4.2 に示した。

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）

	導入期／漸増期 (N = 297)		維持期 (N = 185)		全体 (N = 297)	
	被験者数（%）	件数［発現率（件数/人年）］	被験者数（%）	件数［発現率（件数/人年）］	被験者数（%）	件数［発現率（件数/人年）］
総曝露量（人年）		312.9		494.4		807.3
補体第 3 成分が LLN 未満	223 (75.1)	1305 (4.17)	150 (81.1)	1545 (3.13)	241 (81.1)	2850 (3.53)
補体第 4 成分が LLN 未満	197 (66.3)	731 (2.34)	75 (40.5)	385 (0.78)	207 (69.7)	1116 (1.38)
CRP が ULN 超	205 (69.0)	769 (2.46)	131 (70.8)	1010 (2.04)	239 (80.5)	1779 (2.20)
3 回以上連続して UACR が 3 mg/mmol 以上	12 (4.0)	14 (0.04)	3 (1.6)	3 (0.01)	14 (4.7)	17 (0.02)
3 回以上連続して血尿（赤血球が 3/hpf 超又は尿中赤血球が ULN 超）がみられる	7 (2.4)	14 (0.04)	8 (4.3)	8 (0.02)	14 (4.7)	22 (0.03)
3 回以上連続して血清クレアチニンがベースラインの 30%超又は ULN 超	3 (1.0)	4 (0.01)	9 (4.9)	10 (0.02)	10 (3.4)	14 (0.02)
6 か月を超えて hsCRP が 0.287 mg/dL 超 [a]	47 (15.8)	52 (0.21)	23 (12.4)	28 (0.06)	63 (21.2)	80 (0.11)
1 回の測定で血中 Phe 低値（血中 Pne 濃度が 30 µmol/L 未満）	59 (19.9)	211 (0.67)	147 (79.5)	1588 (3.21)	158 (53.2)	1799 (2.23)
2 回以上連続して低 Phe 血症（血中 Pne 濃度が 30 µmol/L 未満）	44 (14.8)	61 (0.19)	117 (63.2)	208 (0.42)	133 (44.8)	269 (0.33)
血中クレアチニンホスホキナーゼが ULN 超	75 (25.3)	223 (0.71)	79 (42.7)	258 (0.52)	122 (41.1)	481 (0.60)

hpf：高倍率 1 視野、CRP：C-反応性タンパク、hsCRP：高感度 C-反応性タンパク、I/T/M：導入／漸増／維持、LLN：基準範囲下限、Phe：フェニルアラニン、UACR：尿中アルブミン／クレアチニン比、ULN：基準範囲上限

曝露量で調整した発現率には、初回投与から各投与期の最終投与日まで総曝露量（人年）を用いた。

165-301 試験から移行した被験者の導入期／維持期の総曝露量は 253.2 人年、維持期の総曝露量は 444.0 人年であった。

血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 以下に低下し、26 日間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）で維持できた期間と定義した。

a：hsCRP は第 3 相試験（165-301 及び 165-302 試験）のみで測定したため、親試験が 165-301 試験の被験者のみ含めた。
出典：ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.9.26.1.1a

2.7.4.3.2.1　血液学的検査

MD 集団での経時的な血液学的検査の測定値及びベースラインからの変化量を ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.7.2.1.1 に示した。本項では検討のため、基準範囲内の検査結果は NCI-CTC 基準のグレード 0 を参考にした。また、MD 集団でのグレードのシフトを ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.7.2.2.3 に示した。該当する場合のみ、各臨床検査の評価には NCI-CTC グレード基準を適用した。

MD 集団（341 例）のうち、ベースラインのヘモグロビン値が基準範囲内であったのは 331 例（97.1%）であり、276 例（80.9%）は投与後も変化なし、48 例（14.1%）は投与後にグレード 1、3 例（0.9%）は投与後にグレード 2 及び 2 例（0.6%）は投与後にグレード 3 にそれぞれシフトした。ベースラインの基準範囲内からグレード 4 にシフトした被験者はいなかった。グレード 3 にシフトした被験者は 2 例（被験者番号：[redacted]-3002 及び[redacted]-1101）であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.7.2.2.3］。追加解析では、3 回以上連続してヘモグロビン値が 100 g/L 未満であった 2 例（被験者番号：[redacted]-1101 及び[redacted]-1501）を特定した［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.7.5.1 及び ISN（5.3.5.3.4）］。

MD 集団（341 例）のうち、ベースラインの血小板数が基準範囲内であったのは 331 例（97.1%）であり、295 例（86.5%）は投与後も変化なし、33 例（9.7%）は投与後にグレード 1、1 例は投与後にグレード 3 にシフトし、グレード 2 にシフトした被験者はいなかった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.7.2.2.3］。被験者番号[redacted]-3074 では血小板数の変動が試験期間を通して基準範囲内であったが、Day 1744 の最終評価時にグレード 3 の低値が一回のみ認められた。被験者番号[redacted]-3263 でも血小板数の変動が試験期間を通して基準範囲内であったが、Day 876 にグレード 4 の低値が一回認められ、2 日後の再検査では基準範囲に戻っていた。本被験者では、Day 876 のヘモグロビン値、白血球数及び好中球数も低値であったが、2 日後の再検査ではいずれも基準範囲内に戻っていた［ISS（5.3.5.3.5）Listing 2.7.4.5.16］。追加解析では 3 回以上連続して血小板数が 100×10^9/L 未満であった被験者を 1 例（被験者番号：[redacted]-3252）特定した。本被験者は 2[redacted] 歳女性で慢性的な血小板減少症の病歴を有し、BMN 165 投与前のベースラインの血小板数は 92×10^9/L と減少した状態で試験に参加した。試験期間を通して血小板数は低値であり、Day 554、603 及び 650 に 3 回連続して 100×10^9/L 未満となった。Day 552 に子宮内膜症及び卵巣嚢胞の副作用が発現し、外科的及び診断的処置を行った。被験者は治験薬投与を継続し、血小板数はベースライン付近での変動が持続し、試験終了時の値は 88×10^9/L であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.7.5.1 及び ISN（5.3.5.3.4）］。

MD 集団（341 例）のうち、ベースラインの白血球数が基準範囲内であったのは 333 例（97.7%）であり、272 例（79.8%）は投与後も変化なし、46 例（13.5%）は投与後にグレード 1 及び 13 例（3.8%）は投与後にグレード 2 にシフトし、グレード 3 及びグレード 4 に変化した被験者はいなかった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.7.2.2.3］。

MD 集団（341 例）のうち、ベースラインの好中球数が基準範囲内であった 332 例（97.4%）であり、261 例（76.5%）は投与後も変化なし、43 例（12.6%）は投与後にグレード 1、15 例

（4.4%）は投与後にグレード 2、8 例（2.3%）は投与後にグレード 3 及び 3 例（0.9%）は投与後にグレード 4 にシフトした［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.7.2.2.3］。

MD 集団（341 例）のうち、ベースラインの好酸球数が基準範囲内であったのは 315 例（92.4%）であり、263 例（77.1%）は投与後も変化なし、47 例（13.8%）は高値へのシフトがみられた。ベースラインの好酸球数が低値であった 17 例のうち、12 例（3.5%）は低値を維持、3 例（0.9%）は投与後に基準範囲内に戻り、3 例（0.9%）は高値へのシフトがみられた。ベースラインの好酸球数が高値であった 5 例のうち、1 例（0.3%）は投与後に正常範囲に戻り、ベースラインの測定値が欠測であった 4 例の投与後測定値はいずれも正常範囲内であり、その結果、計 271 例（79.5%）で投与後の好酸球数は基準範囲内であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.7.2.2.2］。

MD 集団（341 例）のうち、ベースラインの好塩基球数が基準範囲内であったのは 337 例（98.8%）であり、297 例（87.1%）は投与後も変化なしであり、38 例（11.1%）は投与後に高値へのシフトがみられた。ベースラインの測定値が欠測であった 4 例（1.2%）の投与後測定値はいずれも基準範囲内であり、その結果、計 301 例（88.3%）で投与後の好塩基球数が基準範囲内であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.7.2.2.2］。

2.7.4.3.2.1.1　赤血球沈降速度

MD 集団（341 例）のうち、ベースラインの赤血球沈降速度（ESR）は 335 例（98.2%）が基準範囲内、1 例（0.3%）が高値、5 例（1.5%）が欠測であった。ベースライン値が基準範囲であった被験者での投与後の変化は、310 例（90.9%）が変化なし、20 例（5.9%）が高値にシフトした。ベースラインの ESR が欠測であった 5 例のうち、4 例（1.2%）は投与後の測定値が基準範囲内であり、1 例（0.3%）は高値にシフトした。ベースラインの ESR が高値であった 1 例では、投与後も高値が持続した。

血液学的検査値のベースラインからベースライン後の最悪時（低値、基準範囲、高値）へのシフトを ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.7.2.2.2 に示した。

2.7.4.3.2.2　生化学検査

MD 集団での経時的な生化学検査の測定値及びベースラインからの変化量を ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.7.1.1.1 に示した。本項では検討のため、基準範囲内の検査結果は NCI-CTC 基準のグレード 0 を参考にした。

MD 集団（341 例）のうち、ベースラインの血中尿素窒素（BUN）が基準範囲内であったのは 332 例（97.4%）であり、282 例（82.7%）は投与後も変化なし、33 例（9.7%）は低値にシフト、15 例（4.4%）は高値にシフトした。ベースラインの BUN が低値であった 8 例のうち、7 例は投与後も低値が持続し、1 例は基準範囲内に戻った。BUN のベースラインからベースライン

後の最悪時（低値、基準範囲内、高値）へのシフトを ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.7.1.2.2 に示した。

MD 集団（341 例）のうち、ベースラインの ALT が基準範囲内であったのは 305 例（89.4%）であり、145 例（42.5%）は投与後も変化なし、147 例（43.1%）は投与後にグレード 1 及び 12 例（3.5%）は投与後にグレード 2 にシフトし、グレード 3 及びグレード 4 にシフトした被験者はいなかった。ベースラインの ALT がグレード 1 であった 35 例（10.3%）のうち、2 例は投与後にグレード 2 にシフトした。ALT の投与後最悪時のグレードは、148 例（43.4%）が基準範囲内、177 例（51.9%）がグレード 1、14 例（4.1%）がグレード 2 であり、グレード 3 及びグレード 4 の被験者はいなかった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.7.1.2.3］。

MD 集団（341 例）のうち、ベースラインの AST が基準範囲内であったのは 328 例（96.2%）であり、208 例（61.0%）は投与後も変化なし、115 例（33.7%）は投与後にグレード 1、2 例（0.6%）は投与後にグレード 2、2 例（0.6%）は投与後にグレード 3 へのシフトがみられた。データカットオフ時点のグレードは、3 例（0.9%）がグレード 2、2 例（0.6%）がグレード 3 であり、グレード 4 の被験者はいなかった。ベースラインの AST がグレード 1 であった 11 例のうち、1 例は投与後にグレード 2 にシフトした［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.7.1.2.3］。3 回以上連続して AST 及び ALT が ULN の 3 倍を超えた被験者はいなかった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.7.5.1］。

MD 集団（341 例）のうち、ベースラインの GGT が基準範囲内であったのは 327 例（95.9%）であり、291 例（85.3%）は投与後も変化なし、31 例（9.1%）は投与後にグレード 1、2 例（0.6%）は投与後にグレード 2 及び 1 例（0.3%）は投与後にグレード 3 にシフトし、投与後にグレード 4 にシフトした被験者はいなかった。GGT の投与後最悪時のグレードは、グレード 2 が 3 例（0.9%）、グレード 3 が 2 例（0.6%）であり、グレード 4 の被験者はいなかった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.7.1.2.3］。

MD 集団（341 例）のうち、ベースラインのビリルビン値が基準範囲内であったのは 329 例（96.5%）であり、296 例（86.8%）は投与後も変化なし、27 例（7.9%）は投与後にグレード 1 及び 4 例（1.2%）は投与後にグレード 2 にシフトし、投与後にグレード 3 及びグレード 4 にシフトした被験者はいなかった。ベースラインのビリルビン値がグレード 1 であった 10 例のうち、4 例では投与後にグレード 2 へのシフトがみられた。ベースラインのビリルビン値がグレード 2 であった 1 例は、投与後もグレード 2 が持続した［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.7.1.2.3］。

MD 集団（341 例）のうち、ベースラインのクレアチニン値が基準範囲内であったのは 336 例（98.5%）であり、296 例（86.8%）は投与後も変化なし、36 例（10.6%）は投与後にグレード 1 及び 2 例（0.6%）は投与後にグレード 2 にシフトし、投与後にグレード 3 及びグレード 4 にシフトした被験者はいなかった。ベースラインのクレアチニン値がグレード 1 であった 4 例は、いずれも投与後もグレード 1 が持続した［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.7.1.2.3］。

MD 集団（341 例）のうち、16 例（4.7%）では ULN 超又はベースラインの 30%超の血清クレアチニン値上昇が 3 回以上連続して認められた［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.7.5.1］。16 例中 5 例

では、ベースラインの血清クレアチニン値が ULN 超であったが、試験期間中は安定しており悪化はみられなかった。ベースラインの血清クレアチニン値が基準範囲内であった 11 例中 4 例では、試験期間中に ULN 超の血清クレアチニン値上昇が 3 回以上連続して認められたが、いずれも後に基準範囲に戻った。11 例中 7 例では、試験期間のいずれかの時点でベースラインの 30%超の血清クレアチニン値上昇が認められ、5 例は回復し、2 例は上昇が持続した。この 7 例のいずれも、血清クレアチニン値は基準範囲内の推移であった［ISS（5.3.5.3.5）Listing 2.7.4.5.17］。

MD 集団での NCI-CTC 基準に基づく生化学検査値のグレードシフトを ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.7.1.2.3 に示した。該当する場合のみ、各臨床検査の評価には NCI-CTC グレード基準を適用した。

2.7.4.3.2.3　尿検査

UACR は腎毒性の感受性マーカーであり、BMN 165 臨床開発プログラムでは UACR の経時的変化を評価した。

UACR は BMN 165 長期投与時も安定しており、MD 集団での UACR の平均値（SD）の範囲は 1.922（8.612） mg/mmol（ベースライン）から 0.562（0.403） mg/mmol（84 か月時）であった（表 2.7.4.3.2.3.1 及び図 2.7.4.3.2.3.1）。ベースラインの UACR が高値（3 mg/mmol 超）で腎障害の影響を受けやすかった被験者では、UACR の平均値は試験期間中にベースラインから低下し、41 か月時より後にベースラインまで再度上昇した。この上昇傾向は、被験者数が 2 例と少なかったこと及び後述する 1 例（被験者番号：[redacted]-3016）での UACR 上昇（40 か月時：54.35 mg/mmol、42 か月時：32.21 mg/mmol、44 か月時：25.54 mg/mmol、46 か月時：40.34 mg/mmol）による影響が大きいと考えられる（図 2.7.4.3.2.3.1）。

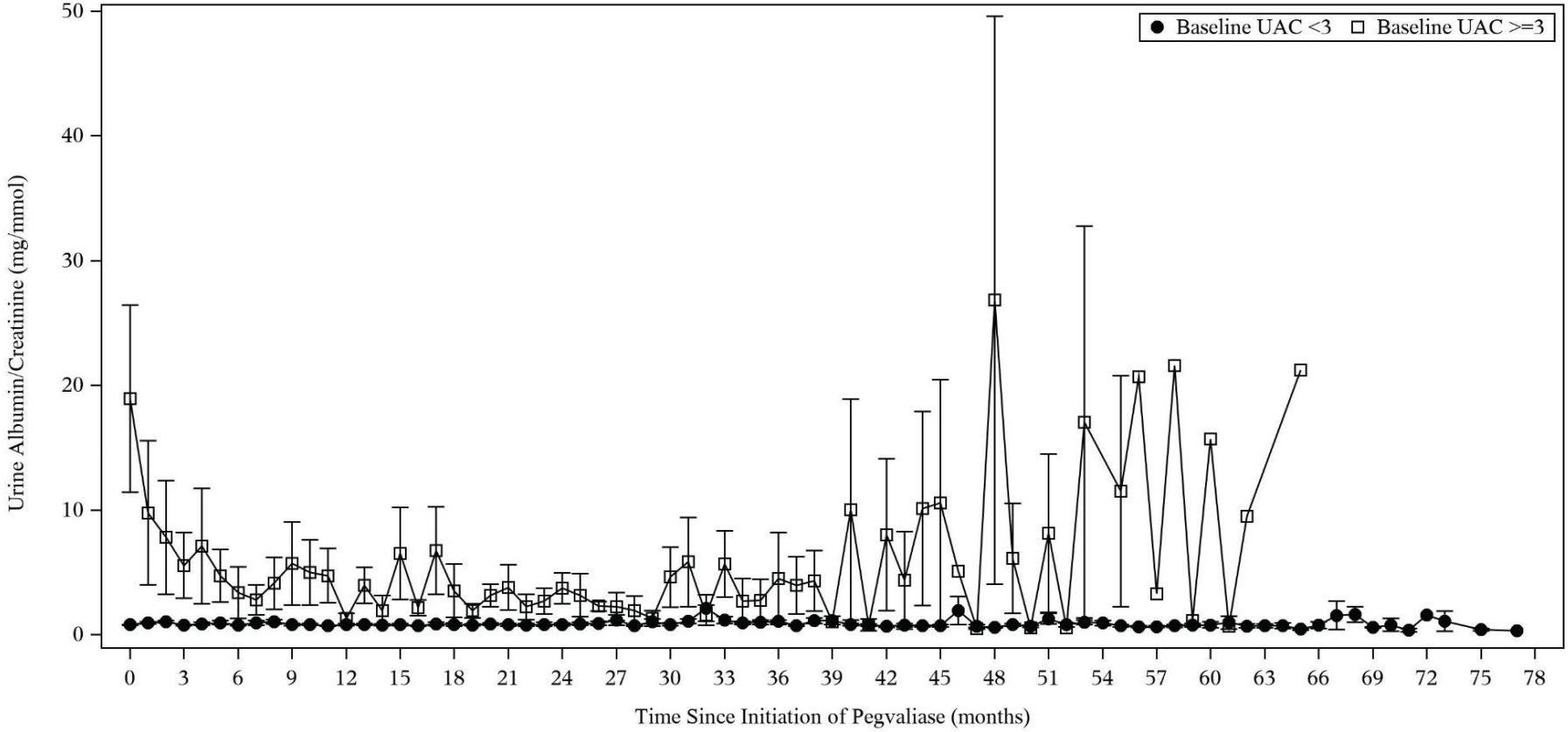
MD 集団（341 例）のうち、ベースラインの UACR は 263 例（77.1%）が基準範囲内、17 例（5.0%）が高値、61 例（17.9%）が欠測値であった。投与後の変化は 222 例（65.1%）が変化なし、103 例（30.2%）が高値にシフトし、16 例（4.7%）は欠測値であった。また、ベースライン値が基準範囲であった 263 例中 192 例の UACR はデータカットオフ時点でも基準範囲内であった。ベースラインの UACR が高値であった 17 例のうち、10 例は投与後も高値が持続した。ベースライン後の測定時に UACR が高値であった 103 例のうち、70 例はベースラインの UACR が基準範囲内、10 例が高値、23 例は欠測値であった。ベースラインの UACR が欠測値であった 61 例のうち、24 例は投与後の測定値が基準範囲内、23 例は 1 つ以上の測定時点で高値であり、14 例は投与後も欠測値であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.7.3.2.2］。安全性解析対象集団での被験者ごとの経時的な UACR の結果を ISS（5.3.5.3.5）Listing 2.7.4.5.1 に示した。

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）

	ベースライン	6 か月	12 か月	24 か月	36 か月	48 か月	60 か月	72 か月	84 か月	96 か月
UACR（mg/mmol）（基準範囲：0～3.28 mg/mmol）										
n	280	223	192	123	135	91	44	24	14	9
平均値（SD）	1.922 (8.612)	0.874 (1.522)	0.838 (0.866)	1.284 (4.049)	1.101 (1.902)	4.643 (33.736) [a]	1.142 (2.413)	0.747 (0.708)	0.562 (0.403)	1.043 (1.131)
中間値	0.680	0.570	0.565	0.565	0.566	0.452	0.452	0.452	0.452	0.452
最小値、最大値	0.23, 103.26	0.11, 21.47	0.11, 6.78	0.11, 43.67	0.06, 19.21	0.06, 319.17	0.17, 15.71	0.11, 3.28	0.11, 1.70	0.23, 3.17
尿中アルブミン（mg/L）（基準範囲：0～27 mg/L）										
n	288	225	192	124	136	91	44	24	14	9
平均値（SD）	15.92 (66.12)	10.39 (31.66)	7.44 (7.49)	9.44 (16.25)	11.10 (28.93)	44.83 (283.71) [b]	12.15 (31.58)	3.58 (1.84)	4.14 (2.70)	8.50 (5.62)
中間値	6.00	5.00	5.00	5.00	5.00	4.00	3.00	4.00	3.50	7.00
最小値、最大値	1.5, 770.0	1.5, 460.0	1.5, 40.0	1.5, 145.0	1.5, 312.0	1.5, 2566.8	1.5, 203.0	1.5, 8.0	1.5, 11.0	1.5, 21.0

MD：反復投与、SD：標準偏差、UACR：尿中アルブミン／クレアチニン比
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。
来院時別の要約は、データが得られた被験者数に基づいた。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 投与前の直近の測定値（欠測値を除く）である。ベースライン後の値は最も近い来院時点に分類した。
a：1 例（被験者番号：[redacted]-1006）の 48 か月時の UACR の平均値は 319.17 mg/mmol（Day 1447：638.01 mg/mmol、Day 1475：0.34 mg/mmol、いずれも 48 か月以内）であり、平均値と標準偏差が大きかった。
b：1 例（被験者番号：[redacted]-1006）の 48 か月時の尿中アルブミンの平均値は 2566.8 mg/L（Day 1447：5132 mg/L、Day 1475：1.5 mg/L、いずれも 48 か月以内）であり、平均値と標準偏差が大きかった。
出典：ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.7.3.1.1

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）



Number of Subjects by Baseline UAC Category

UAC <3	261	227	206	175	165	139	128	111	90	99	95	84	89	82	54	60	53	35	50	32	15	6	10	2	1	3	0
UAC >=3	17	14	10	12	9	10	9	6	5	7	5	5	5	1	5	4	2	2	0	1	1	0	0	0	0	0	0

I/T/M：導入／漸増／維持、UAC：尿中アルブミン／クレアチニン
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。
エラーバーは標準誤差を示す。
出典：ISS（5.3.5.3.5）Figure 2.7.4.7.1.13

MD 集団では、17 例で BMN 165 投与中に 3 回以上連続して UACR が 3 mg/mmol 以上となった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.7.5.1］。17 例での値は全般的に微量アルブミン尿の範囲内であった。17 例のうち 8 例（被験者番号：[redacted]-1523、[redacted]-3097、[redacted]-3315、[redacted]-3034、[redacted]-3258、[redacted]-3016、[redacted]-3236 及び[redacted]-3259）では、BMN 165 投与前に微量アルブミン尿が認められた。また、これらの被験者のうち BMN 165 投与中及びデータカットオフ前に血清クレアチニン値上昇の基準を満たした被験者はいなかった。8 例中 2 例は試験期間中に腎生検を受け、UACR 上昇をより詳細に評価した。

- 被験者[redacted]-3016（ベースラインの UACR：3.62 mg/mmol）では試験期間中に UACR が上昇し、BMN 165 を 60 mg に増量後、より顕著な上昇がみられた。20[redacted] 年 12 月 12 日の UACR は 2.94 mg/mmol であり、20[redacted] 年 1 月 9 日に BMN 165 を 60 mg に増量し、3 月 6 日の UACR は 6.22 mg/mmol（微量アルブミン尿の範囲）に上昇した。UACR は 165-302 試験の Day 1038 に 54.35 mg/mmol でピークに達し、BMN 165 投与は継続したまま、試験終了前の直近の UACR は 21.24 mg/mmol であった。BMN 165 との関連性の評価には、肥満及び高血圧の病歴に加え、試験期間中に新たに発症した糖尿病が交絡し、これらはいずれも微量アルブミン尿とも関連があった。被験者は試験期間中に受けた腎生検にて、巣状分節性糸球体硬化症が認められた。免疫蛍光法及び電子顕微鏡法では、免疫複合糸球体疾患を示す所見は認められなかった。治験責任医師及び腎臓専門医は、本事象は肥満及び高血圧による腎臓の過灌流によるものと考えた。被験者は 60 mg/日の BMN 165 投与を継続したが、UACR が更に悪化することはなかった。
- 被験者[redacted]-3259 はベースラインの UACR が高値であり、試験中も持続した。被験者は蛋白尿、血尿及び高血圧の病歴を有し、スクリーニング時の UACR は 82.11 mg/mmol であった。試験期間中に UACR は改善したが、試験終了時の値は 24.747 mg/mmol と高値を維持していた。被験者は試験期間中に腎生検を受け、IgA 腎症と診断された。外部の腎臓専門医及び治験依頼者による臨床検査所見の評価並びに腎生検報告書では、この IgA 腎症は既往症であり、BMN 165 投与との因果関係は関連なしと判断された。

試験期間中に 3 回以上連続して UACR が 3 mg/mmol 以上となり微量アルブミン尿の新規発症が認められた 17 例のうち、9 例（被験者番号：[redacted]-3007、[redacted]-3144、[redacted]-3068、[redacted]-3085、[redacted]-3262、[redacted]-1101、[redacted]-1402、[redacted]-1401 及び[redacted]-1401）はベースラインの UACR が基準範囲内であった。これらの被験者のうち血清クレアチニン値の上昇及び血尿の基準を満たした被験者はいなかった。また、データカットオフ前の直近の UACR は、9 例中 8 例で基準範囲内であった。1 例（被験者番号：[redacted]-3007）には蛋白尿及び UACR 上昇が発現し、微量アルブミン尿の範囲まで数回断続的に上昇した後、最終的に試験を中止した。本被験者の UACR の最大値は 165-302 試験の Day 8 に 175 mg/g であった。試験及び投与中止時（Day 36）の UACR は 19 mg/g と基準範囲内であった。

MD 集団の 20 例では、試験期間中に 3 回以上連続して血尿（赤血球が 3 /hpf 超又は尿中赤血球が ULN 超と定義）が認められた［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.7.5.1］。ただし、2.7.4.3.2 で説明したとおり報告書にエラーがあり、実際には 20 例中 8 例では 3 回以上連続した血尿は認められ

なかった。血尿の基準を満たした 12 例のうち、1 例ではベースラインに血尿が認められたが、BMN 165 投与中に回復した。ベースラインで血尿が認められず、試験期間に 3 回以上連続して血尿（赤血球が 3 /hpf 超）が認められた 11 例のうち、9 例では血尿が回復し、1 例では試験期間中も血尿が持続したが悪化はみられなかった。残りの 1 例は、試験期間中には基準範囲内であったが、最後の 3 回の尿検査で尿赤血球の上昇が認められた。これらの被験者で蛋白尿の併発又はクレアチニンの持続的な上昇は認められなかった［ISS（5.3.5.3.5）Listing 2.7.4.5.18 及び Listing 2.7.4.5.17］。

MD 集団の 2 例では、3 回以上連続して UACR が 3 mg/mmol 以上かつ赤血球が 3 /hpf 超の血尿が認められた［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.7.5.1］。2.7.4.3.2 で示したとおり報告書にエラーがあり、実際には 3 回以上連続して赤血球が 3 /hpf を超えた被験者はいなかった（血尿がみられなかった測定日が間にあった）［ISS（5.3.5.3.5）Listing 2.7.4.5.18］。

微量アルブミンは BMN 165 長期投与時も安定しており、MD 集団での尿中アルブミンの平均値（SD）の範囲は 15.92（66.12）mg/L（ベースライン）から 5.25（1.50）mg/L（107 か月時）であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.7.3.1.1 及び Figure 2.7.4.7.1.9］。投与後の尿中アルブミンは 297 例（87.1%）が基準範囲内、28 例（8.2%）が高値、16 例（4.7%）が欠測値であった。ベースラインの尿中アルブミンが基準範囲内であった 288 例（84.5%）のうち、276 例（80.9%）は基準範囲内のまま変化なしであった。投与後に高値となった 28 例のうち、10 例ではベースラインの尿中アルブミンが基準範囲内であり、18 例は欠測値であった。ベースライン値が欠測であった 53 例の投与後測定値は、21 例が基準範囲内、18 例が高値であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.7.3.2.2］。安全性解析対象集団での被験者ごとの経時的な尿中アルブミンの結果を ISS（5.3.5.3.5）Listing 2.7.4.5.2 に示した。

2.7.4.3.2.4　その他の臨床検査パラメータ

2.7.4.3.2.4.1　補体第 3 成分及び第 4 成分

全般的に、MD 集団での補体（C3 及び C4）濃度は BMN 165 の投与開始早期に低下し、投与の長期化に伴って上昇する傾向であったが、ベースライン（投与前）の値にまでは戻らなかった。詳細な解析結果は 2.7.4.3.3.6 に示す。

2.7.4.3.2.4.2　シスタチン C

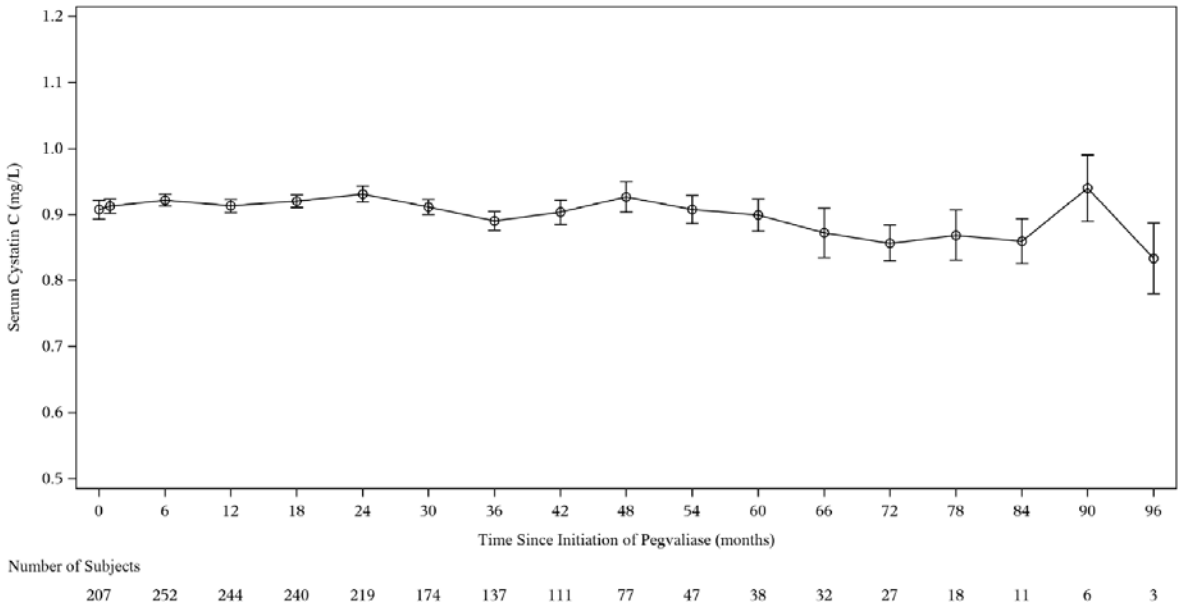
治験依頼者は既に被験者から採取した検体を用いて、より感度の高い腎疾患のマーカーが特定できるか否かを評価した。外部専門医の見解では、免疫複合体介在性の糸球体腎炎に特異的な既知のバイオマーカーは現在のところ存在しないとのことであった。この点を更に評価するため、治験依頼者は腎臓バイオマーカーである血清中 CysC 濃度を評価する探索的解析を実施した。

CysC 濃度は、BMN 165 投与を受けた被験者から既に採取した血清検体の一部を用いて縦断的かつ遡及的に評価した。CysC 測定は、以下の基準を用いて腎合併症の潜在的リスクがより高い被験者を特定して行った。

- 1 年以上にわたって BMN 165 投与を受けた被験者
- 高用量（165-302 試験のパート 4 で 60 mg/日以上）の BMN 165 投与を受けた被験者

上記の基準により、第 2 相及び第 3 相試験から計 258 例を特定し、CysC 濃度を測定した［ISS（5.3.5.3.5）Listing 2.7.4.5.12］。CysC 濃度を測定した 258 例での CysC 濃度の平均値は BMN 165 投与期間にわたって安定しており、基準範囲内であった（図 2.7.4.3.2.4.2.1）。

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
（シスタチン C 濃度を測定した全ての被験者、258 例）



エラーバーは平均値の標準誤差を示す。
出典：ISS（5.3.5.3.5）Figure 2.7.4.7.1.11

治験依頼者は、データカットオフ（2016 年 9 月 29 日）までに CysC 濃度を測定した第 2 相及び第 3 相の被験者データを 2017 年 3 月 31 日に外部の腎臓専門医に共有した。外部の腎臓専門医は、165-302 試験パート 2 の実薬群及びプラセボ群で CysC 濃度の上昇及び低下に同様の傾向がみられたことを踏まえ、本データのレビューでは BMN 165 投与によって腎障害が生じる可能性を示すデータはみられないと結論付けた。さらに、腎障害が起こった際には腎予備能が高い被験者であっても UACR の方がより早期に変化が認められ、血清中 CysC 濃度又は血清クレアチニン値よりも検出感度が高いことを指摘した。

このデータレビュー（ベースラインに対する CysC 上昇、腎疾患の危険因子、腎臓関連の注目すべき有害事象及び注目すべき腎機能検査値の上昇を含む被験者の包括的評価を含む）の結果から、外部の腎臓専門医は既に確立されたモニタリング検査項目（UACR、血清クレアチニン及び尿中赤血球）に CysC を加えることに新たな臨床的有用性は見出せないことに合意した。

以上より、腎障害の可能性を特定するために実施している臨床検査及び有害事象のモニタリングに CysC 濃度のモニタリングを追加しても付加的な有用性は得られないと考えられた。

2.7.4.3.2.4.3　高感度 C-反応性タンパク

第 3 相試験（165-301 及び 165-302 試験）では hsCRP を測定したが、第 2 相試験では測定しなかった。ベースラインでの MD 集団の hsCRP 値は 210 例（61.6%）が基準範囲内、75 例（22.0%）が高値及び 56 例（16.4%）が欠測値であった。なお、BMI の上昇は hsCRP の上昇と関連があることが知られている（Visser 1999）。I/T/M 集団では、281 例のうち 178 例（63.3%）でベースラインの BMI が 25 kg/m^2 以上であり、そのうち 101 例（35.9%）は 30 kg/m^2 以上であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.1.4］。このことは、ベースラインの hsCRP が高いことの一因である可能性がある。

MD 集団でベースラインの hsCRP が基準範囲内であった 210 例のうち、47 例（13.8%）は投与後も変化なし、160 例（46.9%）は投与後に高値となり、3 例（0.9%）は欠測値であった。投与後最悪時の hsCRP は 58 例（17.0%）が基準範囲内、257 例（75.4%）が高値及び 26 例（7.6%）が欠測値であった。ベースラインの hsCRP が高値であった 75 例のうち、2 例は投与後に基準範囲内に戻り、73 例は高値が持続した［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.7.4.2.2］。

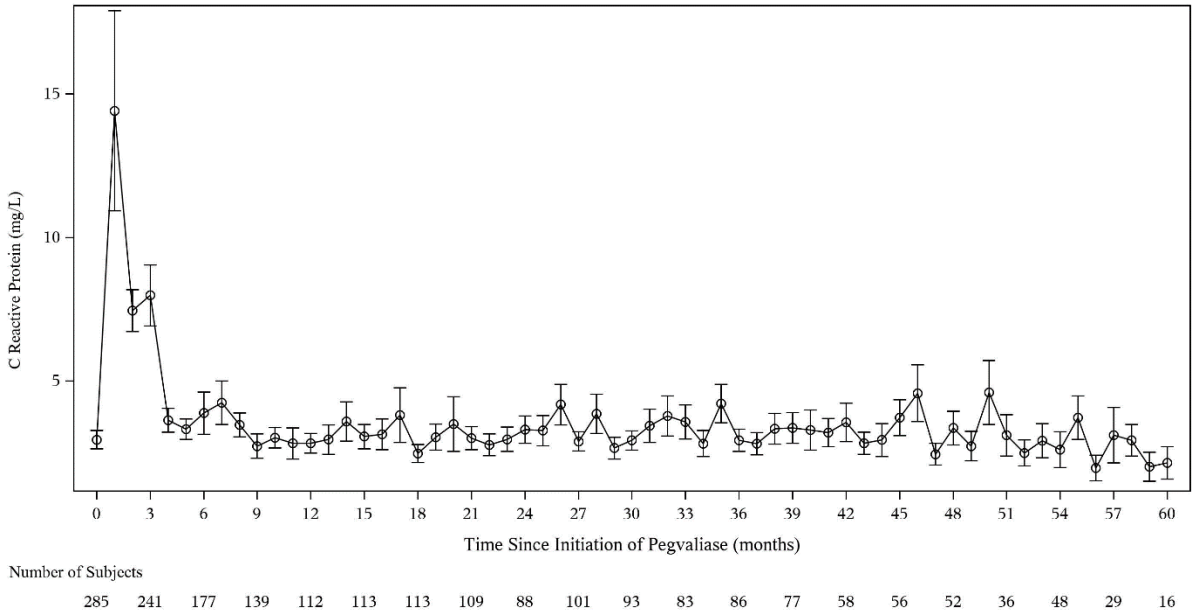
MD 集団での経時的な hsCRP の要約を表 2.7.4.3.2.4.3.1 に示す。hsCRP の平均値（SD）はベースラインが 2.955（5.422）mg/L であり、投与開始後早期に上昇したことから、治療早期に炎症反応が起こる可能性が示唆された。hsCRP 上昇は投与 1 か月でピークとなり、平均値（SD）は 14.412（25.628）mg/L であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.7.4.1.1］。投与開始後 1 か月より後の平均値は、長期投与とともにベースライン値の水準に向かって減少した（図 2.7.4.3.2.4.3.1）。

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）

	ベースライン	1 か月	2 か月	6 か月	12 か月	24 か月	36 か月	48 か月
高感度 C-反応性タンパク（mg/L）								
n	285	54	278	177	112	88	86	52
平均値（SD）	2.955 (5.422)	14.412 (25.628)	7.457 (12.123)	3.880 (9.830)	2.828 (3.625)	3.307 (4.502)	2.935 (3.620)	3.359 (4.220)
中央値	1.260	7.050	3.435	1.400	1.555	1.560	1.565	1.795
最小値 最大値	0.10 47.70	0.10 158.00	0.10 95.20	0.10 114.00	0.10 22.00	0.10 26.30	0.10 20.90	0.10 17.80

MD：反復投与、SD：標準偏差
出典：ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.7.4.1.1

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）



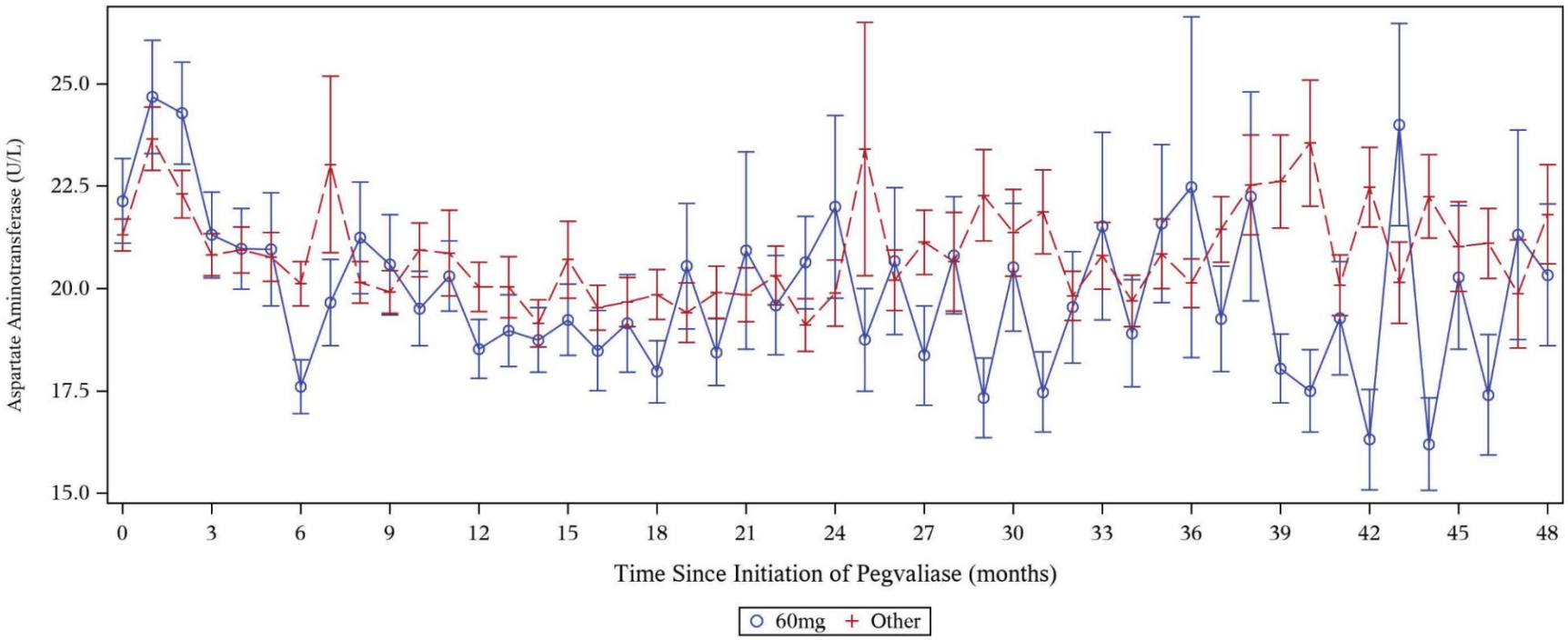
MD：反復投与
MD 集団には、第 2 相及び第 3 相試験のいずれかで BMN 165 投与を 1 回以上受けた全ての被験者を含めた。
エラーバーは標準誤差を示す。
出典：ISS（5.3.5.3.5）Figure 2.7.4.7.1.3

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

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を評価するため、I/T/M 集団のうち 60 mg/日投与を 80%以上の投与遵守率で 4 週間以上受けた被験者（60 mg/日の安定用量投与群）と他の全ての被験者で平均値の経時的な変化を比較した。各臨床検査値の 48 か月間の結果のプロットを図 2.7.4.3.2.5.1（AST）、図 2.7.4.3.2.5.2（ALT）、図 2.7.4.3.2.5.3（血清クレアチニン）、図 2.7.4.3.2.5.4（UACR）及び図 2.7.4.3.2.5.5（ヘモグロビン）に示す。また、それぞれの要約表を ISS（5.3.5.3.5）Table2.7.4.10.52（AST）、Table 2.7.4.10.51（ALT）、Table 2.7.4.10.53（血清クレアチニン）、Table 2.7.4.10.54（UACR）及び Table 2.7.4.10.55（ヘモグロビン）に示した。

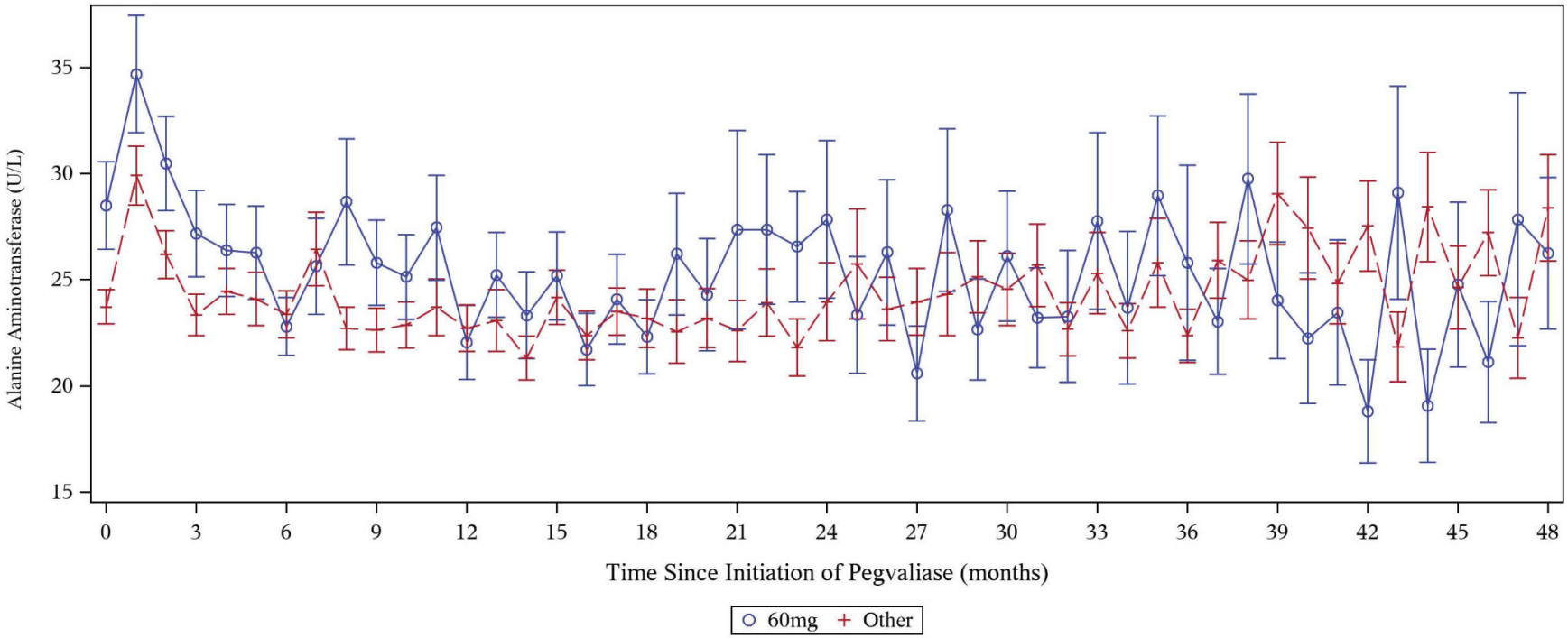
60 mg の安定用量投与群と I/T/M 集団全体での選択した臨床検査値の結果はおおむね同様であった。

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）



AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、I/T/M：導入／漸増／維持、SE：標準誤差
I/T/M 集団（285 例）には、165-205 又は 165-301 試験で導入／漸増／維持投与レジメンに従って BMN 165 投与が開始された全ての被験者を含めた。
60 mg/日を 80%以上の投与遵守率で 4 週間以上受けた被験者を 60 mg/日の安定用量投与群とした。
出典：ISS（5.3.5.3.5）Figure 2.7.4.7.15

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）

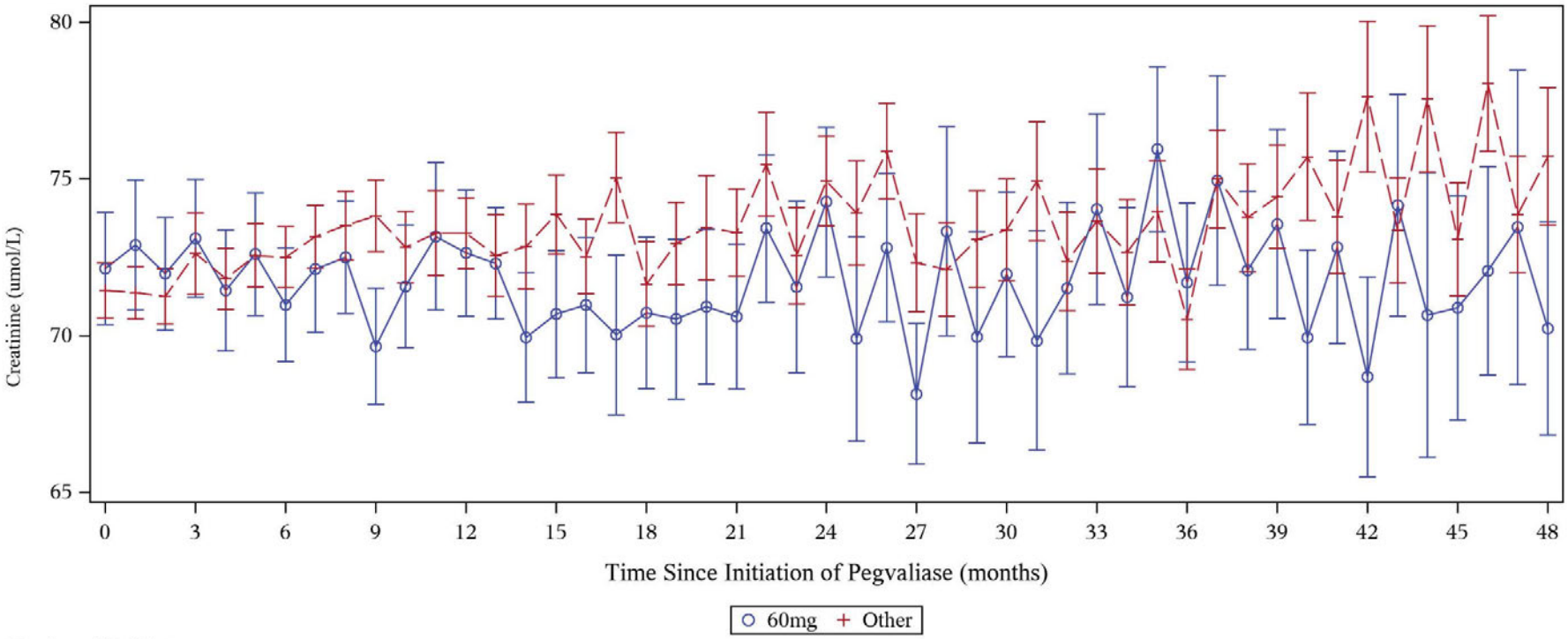


Number of Subjects

60mg	50	48	46	43	40	43	32	30	26	22	25	21	20	23	16	18	12
Other	235	213	183	148	142	113	110	92	75	92	80	71	78	64	48	46	48

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、I/T/M：導入／漸増／維持、SE：標準誤差
I/T/M 集団（285 例）には、165-205 又は 165-301 試験で導入／漸増／維持投与レジメンに従って BMN 165 投与が開始された全ての被験者を含めた。
60 mg/日を 80%以上の投与遵守率で 4 週間以上受けた被験者を 60 mg/日の安定用量投与群とした。
出典：ISS（5.3.5.3.5）Figure 2.7.4.7.16

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）



Number of Subjects

60mg	50	48	46	43	40	43	32	30	26	22	25	22	20	23	16	18	13
Other	235	214	183	148	142	113	111	92	75	92	80	72	79	64	49	47	48

I/T/M：導入／漸増／維持、SE：標準誤差
I/T/M 集団（285 例）には、165-205 又は 165-301 試験で導入／漸増／維持投与レジメンに従って BMN 165 投与が開始された全ての被験者を含めた。
60 mg/日を 80%以上の投与遵守率で 4 週間以上受けた被験者を 60 mg/日の安定用量投与群とした。
出典：ISS（5.3.5.3.5）Figure 2.7.4.7.17