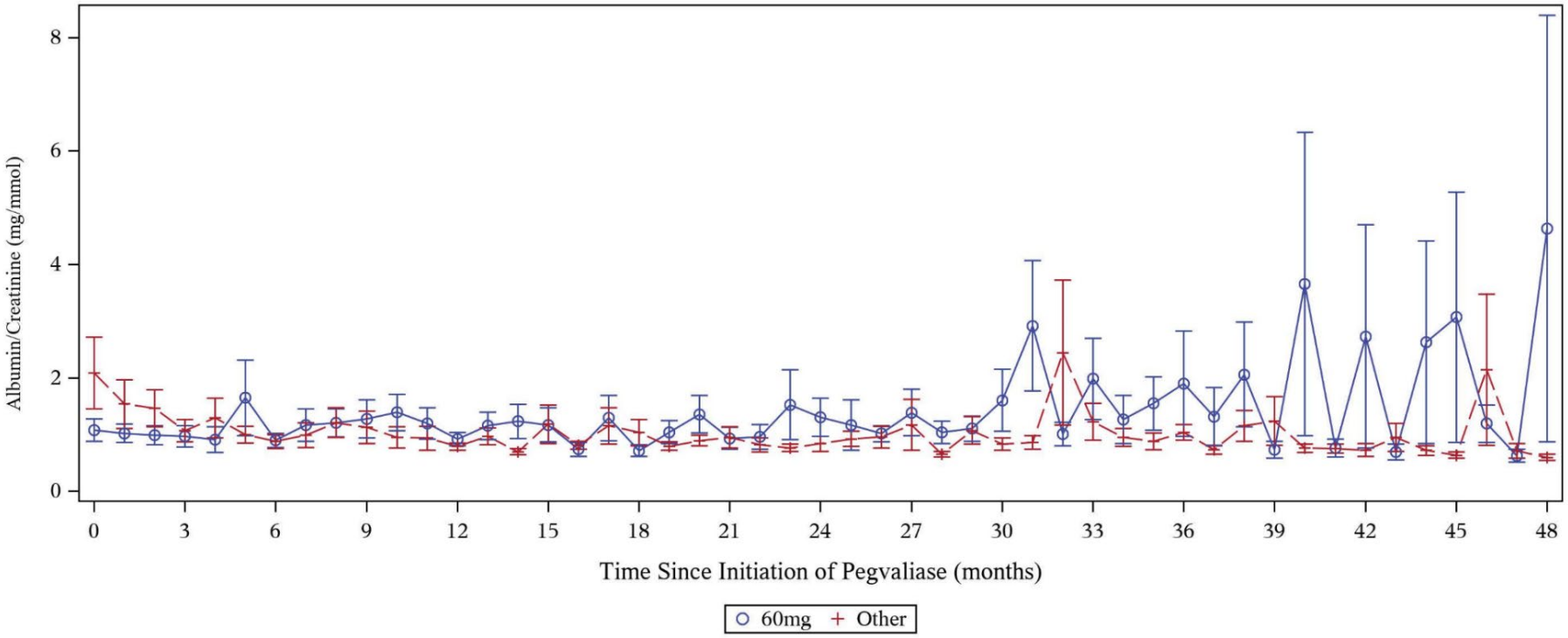
図 2.7.4.3.2.5.4　60 mg/日の安定用量投与群での経時的な UACR の平均値（SE）プロット（I/T/M 集団）

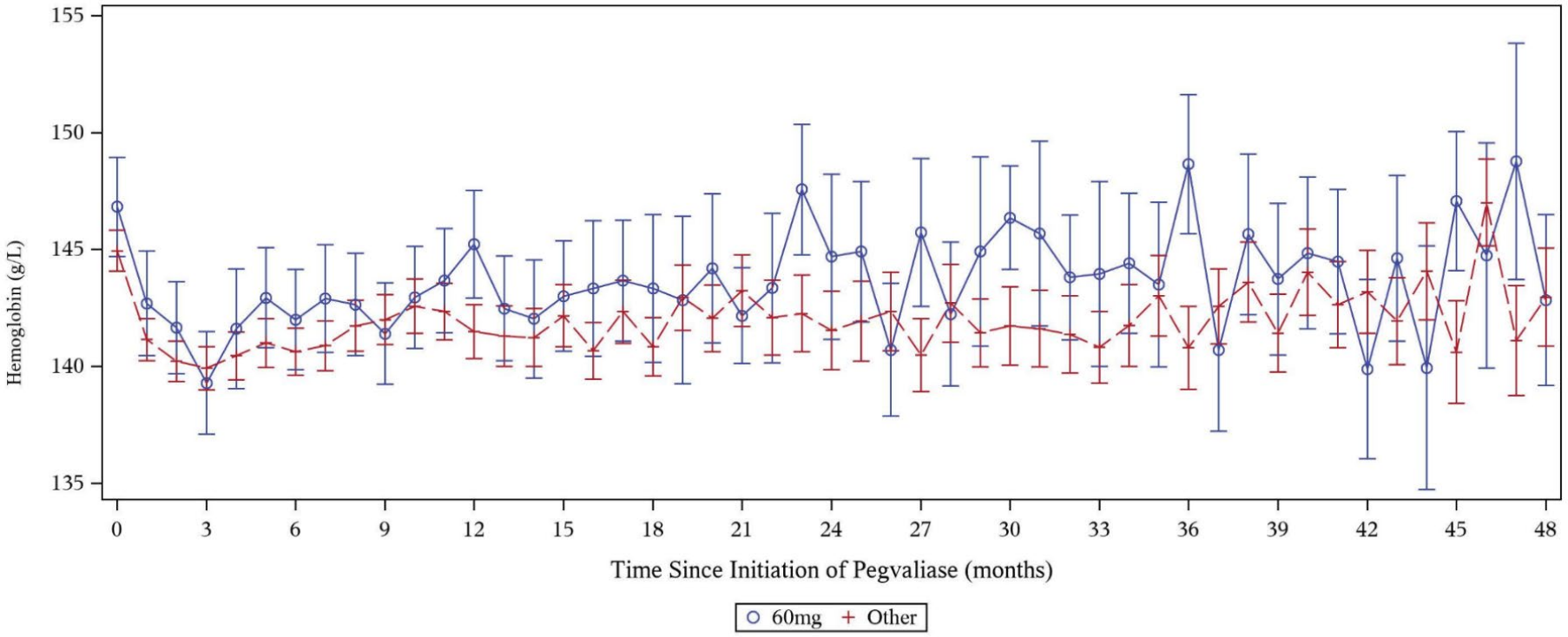


Number of Subjects

60mg	50	47	44	44	40	42	32	30	25	21	25	22	20	23	16	18	13
Other	228	200	177	149	140	113	110	92	75	88	79	72	77	65	48	48	47

I/T/M：導入／漸増／維持、SE：標準誤差、UACR：尿中アルブミン／クレアチニン比
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 2.7.4.7.18

図 2.7.4.3.2.5.5　60 mg/日の安定用量投与群でのヘモグロビンの平均値（SE）の推移（I/T/M 集団）



Number of Subjects

60mg	50	48	45	43	40	43	31	30	26	22	25	21	20	22	16	16	12
Other	232	203	182	147	141	113	110	92	75	92	78	71	79	64	49	46	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 2.7.4.7.19

2.7.4.3.3　免疫原性

2.7.4.3.3.1　免疫原性試験

BMN 165 の免疫原性評価として、抗薬物抗体（ADA）の発現傾向と ADA の発現が安全性及び有効性に及ぼす影響を 8 つの臨床試験［PAL-001、PAL-002、PAL-004、165-205、PAL-003、165-301、165-302 及び 165-305 試験（パート 1 のみ）］で評価した。免疫原性解析の詳細を含む各試験の CSR はモジュール 5 に添付した。第 2 相試験の免疫原性評価では、規定の評価時点での抗 PAL IgM、抗 PEG IgM 及び NAb の陽性割合及び抗 PAL IgG 及び抗 PEG IgG の抗体価を測定した。また、規定の評価時点に加えて過敏症 AE が発現した際の来院時に抗 PAL IgE 及び抗 PEG IgE の発現有無を別々にバリデートした放射性アレルゲン吸着試験によって測定した。第 3 相試験の免疫原性評価では、規定の評価時点での抗 PAL 抗体（IgM、IgG）及び抗 PEG 抗体（IgM、IgG）加えて、TAb 及び NAb の陽性割合及び抗体価を測定した。さらに、第 3 相試験では抗 PAL PEG IgG4 を約 6 か月ごとに測定した。過敏症 AE が発現した際の来院時には、第 2 相試験と同様に放射性アレルゲン吸着試験によって抗 PAL IgE 及び抗 PAL PEG IgE を測定した。また、第 3 相試験で NIAID/FAAN 基準に基づくアナフィラキシーが発現した被験者に対しては、抗 IgM 及び抗 IgG を除去後に ImmunoCAP 法を用いて抗 PEG IgE を測定した。各試験の免疫原性試験及び評価時期の詳細は 2.7.1 並びに ISI（5.3.5.3.3）Table 2.1.2.1 及び 3 項に示した。

2.7.4.3.3.2　経時的な抗体反応の概要

BMN 165 投与を受けた全ての被験者に ADA の発現が認められた。免疫応答の程度は被験者によってばらつきがあり、免疫能に個人差があることを反映していた。

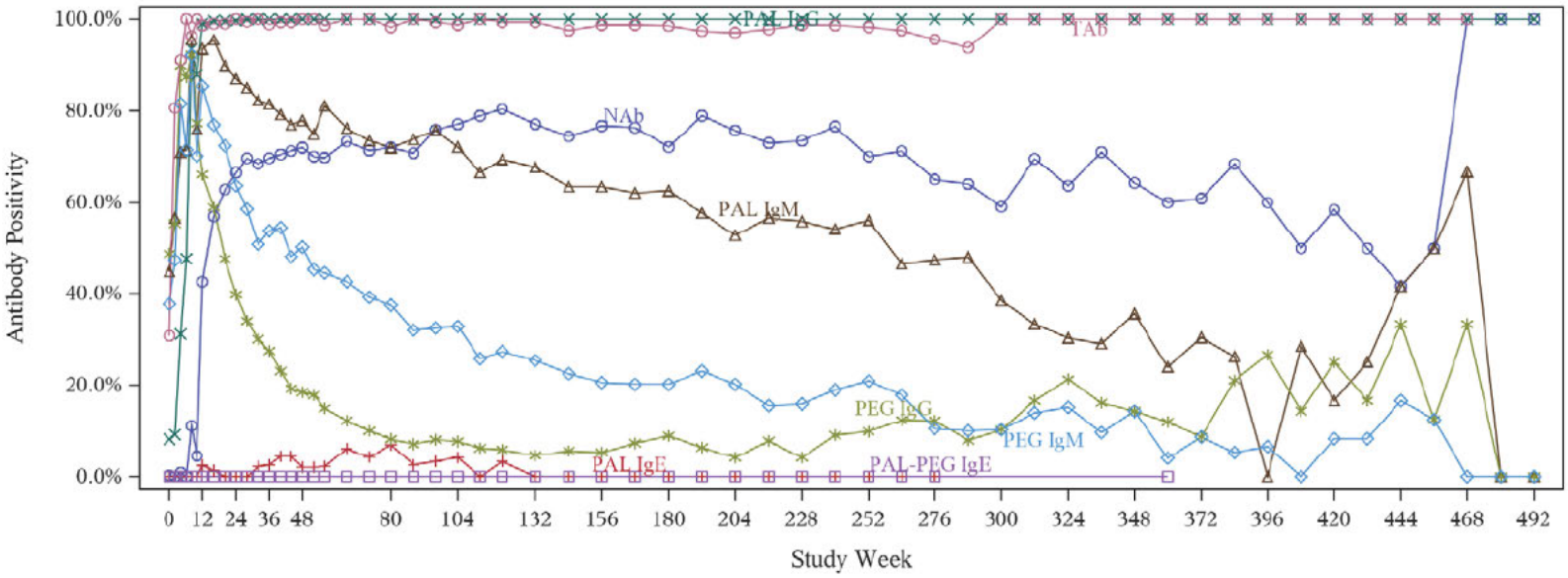
BMN 165 臨床開発プログラム全体を通して、抗体の発現傾向は BMN 165 の投与レジメンにかかわらず、いずれの臨床試験でもおおむね同様であった。第 3 相試験で BMN 165 投与を受けた全ての被験者に TAb 反応が持続的に認められ、その大多数は 4 週時までに TAb 陽性となっていた［ISS（5.3.5.3.5）Figure 2.7.4.8.1.2、Table 2.7.4.8.1.1］。TAb 抗体価の平均値は BMN 165 投与後 2 週時に最高値を示し、長期投与時（BMN 165 投与から 3 年超）も持続していた［ISS（5.3.5.3.5）Figure 2.7.4.8.2.2、Table 2.7.4.8.2.1］。さらに、第 2 相及び第 3 相試験の全ての被験者に抗 PAL 抗体が発現し、大多数の被験者には抗 PEG 抗体が一過性に発現した［ISS（5.3.5.3.5）Figure 2.7.4.8.1.3、Figure 2.7.4.8.1.4、Figure 2.7.4.8.2.3、Figure 2.7.4.8.2.4］。抗 PAL IgM は大多数の被験者で投与後 2 か月までの間に検出され、約 3 か月後に最高値を示し、投与期間の長期化（3 年超）とともに減少した［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.8.1.5、Table 2.7.4.8.2.5］。抗 PAL IgG はほとんど全ての被験者で投与後 4 か月までに検出された。抗体価は 6～9 か月に最高値を示し、長期投与時（3 年超）も安定しており、異種タンパクに対して引き起こされる典型的な CD4 依存性の抗体反応であることが示された［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.8.1.3、Table 2.7.4.8.2.3］。薬剤誘発性の抗 PEG IgM 及び抗 IgG 反応は投与開始後 1～3 か月でピークに達し、その後 6～9 か月目までにほとんどの被験者で抗体価がベースライン値付近に戻った。これは、非タンパク質抗原による反復刺激で誘導される CD4 非依存性の抗体反応の典型的なパターンである［ISS

（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.8.1.4、Table 2.7.4.8.1.6、Table 2.7.4.8.2.4、Table 2.7.4.8.2.6］。PAL の酵素活性を阻害することができる NAb は大多数の被験者で約 6 か月までに検出され、長期投与時（BMN 165 投与後 3 年超）でも全般的に持続していた［ISS（5.3.5.3.5）Figure 2.7.4.8.1.2、Figure 2.7.4.8.2.2、Table 2.7.4.8.1.2、Table 2.7.4.8.2.2］。抗 PEG IgG4 は大多数の被験者で 3 か月までに検出され、徐々に増加して 96 週時に最高値を示し、長期投与時（3 年超）も全般的に安定していた［ISS（5.3.5.3.5）Figure 2.7.4.10.1.1、Table 2.7.4.10.36、Table 2.7.4.10.33］。完全に成熟した免疫応答では、長期的に投与される異種タンパク質に対する抗 BMN 165 IgG4 の発現は緩やかとなることが予想される（Trampert 2018）。これらの抗体の発現傾向は、いずれの維持用量（20、40 又は 60 mg/日）で投与を受けた被験者でも同様に認められた。

各臨床試験データから治験依頼者によって NIAID/FAAN 基準に基づきアナフィラキシーと特定された事象に加えて、I/T/M 集団の結果から独立した外部専門医（アレルギー専門医／免疫専門医）によって急性全身性過敏症反応と判定された事象を特定した。急性全身性過敏症反応は 16 例に 25 件認められた。全身性過敏症反応の発現時又はそのすぐあとに IgM 及び IgG 除去後の ImmunoCAP 分析で薬剤特異的 IgE を測定したが、25 件のいずれも陰性であった［Supplemental analysis for Global Dossier（5.3.5.3.6）Listing 2.7.4.10.16.1］。この結果と全体的な免疫原性の所見を総合的に評価した結果、急性全身性過敏症反応の発現機序には抗 PAL-PEG IgE は関与しておらず、III 型過敏症であることが強く示唆された。

様々な用量で BMN 165 投与を受けた被験者での各抗体の陽性割合及び平均抗体価の推移をそれぞれ図 2.7.4.3.3.2.1 及び図 2.7.4.3.3.2.2 に示す。

図 2.7.4.3.3.2.1　各抗体の陽性割合の推移（MD 集団）



Number of Subjects

NAb	337	293	253	240	217	235	222	213	210	179	144	120	90	57	39	33	28	23	15	12	12	3	1
PAL IgE	78	83	46	39	49	43	24	26	16	7	7	3	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PAL IgG	339	295	254	240	217	230	221	212	209	179	144	120	90	57	39	33	28	23	15	12	12	3	1
PAL IgM	339	294	253	242	217	235	222	213	210	179	144	120	91	57	39	33	28	23	15	12	12	3	1
PAL-PEG IgE	78	83	46	39	49	45	24	28	18	7	9	3	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PEG IgG	339	295	254	240	217	233	222	212	209	179	144	120	91	57	39	33	28	23	15	12	12	3	1
PEG IgM	339	294	253	242	217	235	222	213	210	179	144	120	91	57	39	33	28	23	15	12	12	3	1
TAb	260	219	193	185	158	179	171	164	164	134	102	84	57	23	9	8	7	5	2	2	2	1	0

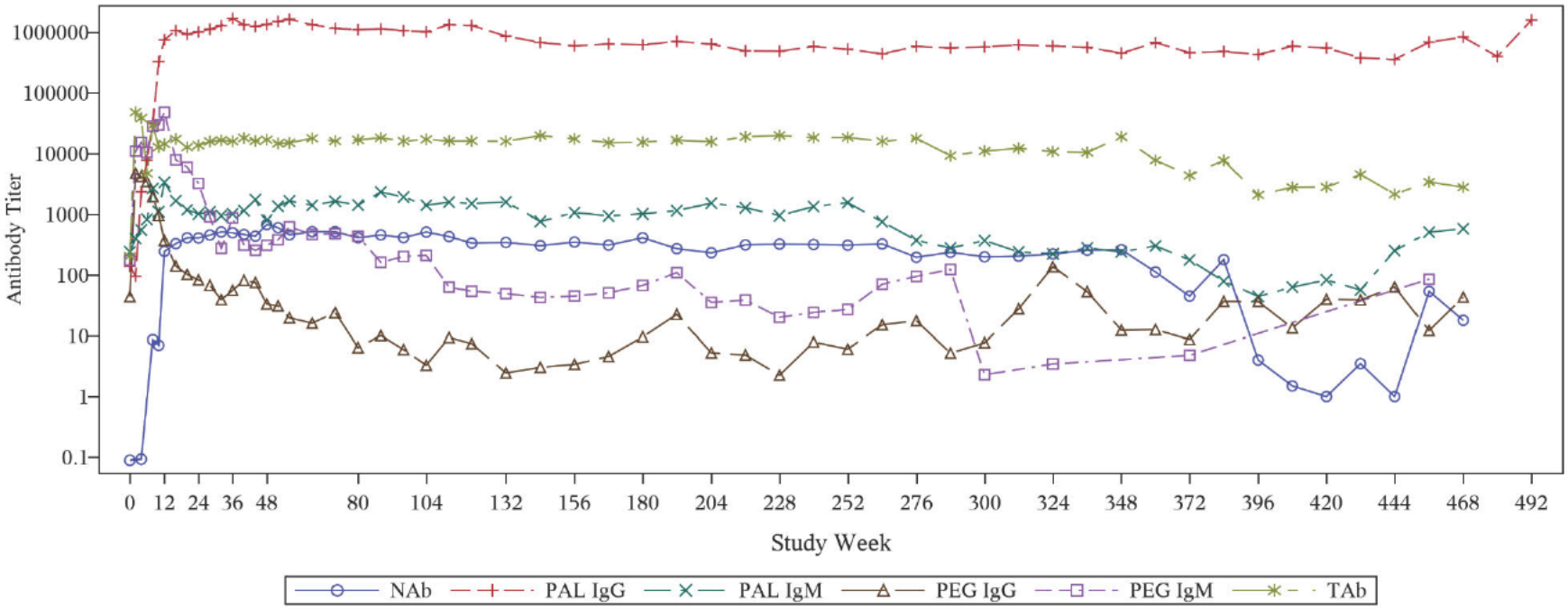
Ig：免疫グロブリン、NAb：中和抗体、PAL：フェニルアラニンアンモニアリアーゼ、PAL-PEG：PEG 化組換えフェニルアラニンアンモニアリアーゼ（BMN 165）、PEG：ポリエチレングリコール、TAb：総抗 BMN 165 抗体

165-301 及び 165-302 試験で採取した検体について。抗 PAL-IgM の抗体価が 165-301 試験ベースラインの中央値以上であった場合は陽性とみなし、それ以外は陰性とみなした。

MD 集団には、第 2 相及び第 3 相試験のいずれかで BMN 165 投与を 1 回以上受けた全ての被験者を含めた。第 1 相単回投与試験の PAL-001 試験にのみ登録された被験者は除外した。

出典：ISS（5.3.5.3.5）Figure 2.7.4.8.1.1

図 2.7.4.3.3.2.2　各抗体の抗体価の推移（MD 集団）



Number of Subjects

NAb	258 218 193 183 158	179	171	164	164	134	102	84	56	23	9	8	7	5	2	2	2	1	0
PAL IgG	339 295 254 240 217	230	221	212	209	179	144	120	90	57	39	33	28	23	15	12	12	3	1
PAL IgM	260 219 193 185 158	179	171	164	164	134	102	84	57	23	9	8	7	5	2	2	2	1	0
PEG IgG	339 295 254 239 217	233	222	212	209	179	144	120	91	57	39	33	28	23	15	12	12	3	1
PEG IgM	260 219 193 185 158	179	171	164	164	134	102	84	57	23	9	8	7	5	2	2	2	1	0
TAb	260 219 193 185 158	179	171	164	164	134	102	84	57	23	9	8	7	5	2	2	2	1	0

Ig：免疫グロブリン、NAb：中和抗体、PAL：フェニルアラニンアンモニアリアーゼ、PAL-PEG：PEG 化組換えフェニルアラニンアンモニアリアーゼ（BMN 165）、PEG：ポリエチレングリコール、TAb：総抗 BMN 165 抗体
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。
出典：ISS（5.3.5.3.5）Figure 2.7.4.8.2.1

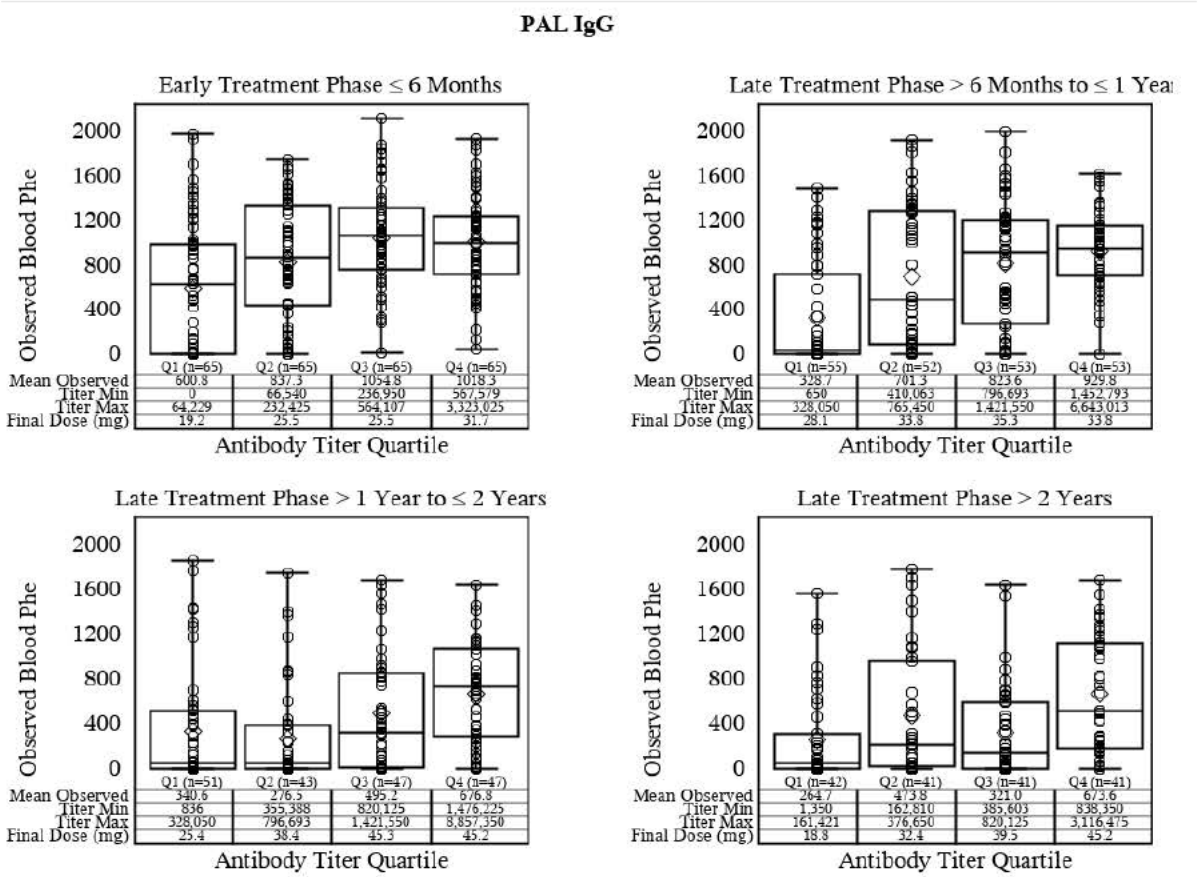
2.7.4.3.3.3　抗体反応及び有効性

全ての臨床試験で免疫介在性の薬剤クリアランスにより ADA 反応が BMN 165 の血中 Phe 濃度低下作用に影響を及ぼすことが示された。全体的に、治療早期（投与開始後 6 か月以内）には、抗体の種類を問わず、抗体価が低い被験者の方が血中 Phe 濃度の低下が大きかった［ISS（5.3.5.3.5）Figure 2.7.4.9.1.2、Figure 2.7.4.9.43］。免疫応答による血中 Phe 濃度低下への影響は、主に免疫を介した BMN 165 の血漿中からのクリアランスに起因する可能性がある。免疫応答が成熟し抗体価が安定化した後（投与開始から 6 か月超）は、投与期間の長期化に伴って BMN 165 投与を継続した被験者のほとんどで血中 Phe 濃度をコントロールできる用量が最適化され、平均血中 Phe 濃度は持続的に低下した。これには高抗体価の被験者（四分位数別で第 3 及び第 4 四分位数に分類）や NAb 陽性が持続した被験者も含まれた［ISS（5.3.5.3.5）Figure 2.7.4.9.40、Table 2.7.4.10.48］。平均抗体価の低い被験者では全般的に低い用量で血中 phe 濃度が低下したが、最適な血中 Phe 濃度に到達するために必要な用量を抗体価から予測することはできなかった。

重要な点として、IgG4 を除き、評価した各抗体の平均抗体価は安定しており、経時的な上昇や BMN 165 の増量に伴う上昇は認められなかった［165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）11.2.2 項］。20 mg/日から 40 mg/日への増量時には、抗 IgG4 抗体価が最高値に達していなかったことから大多数の被験者で抗 PAL PEG IgG4 の平均抗体価が上昇したが、40 mg/日から 60 mg/日への増量時には IgG4 の抗体価は比較的安定していた［ISS（5.3.5.3.5）Figure 2.7.4.9.45］。この結果は、長期投与時に血中 Phe 濃度低下を維持するために BMN 165 を増量し続ける必要がないことを示唆している。

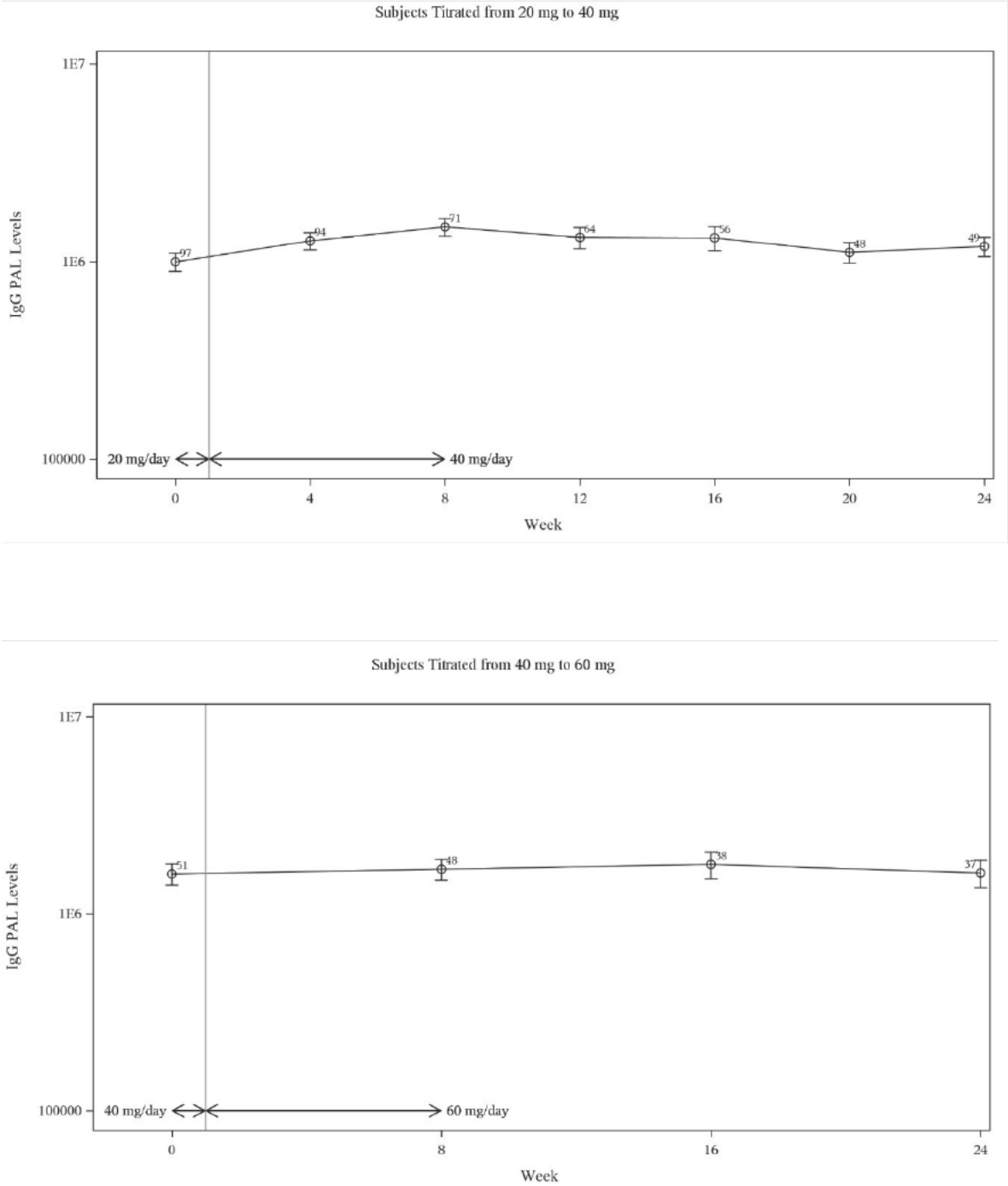
165-301 及び 165-302 試験での血中 Phe 濃度と抗 PAL IgG 抗体価の関連を図 2.7.4.3.3.3.1 に、165-301 試験パート 4 での BMN 165 増量（20 mg/日から 40 mg/日、40 mg/日から 60 mg/日）が抗 PAL IgG の平均抗体価に及ぼす影響を図 2.7.4.3.3.3.2 に示す。

図 2.7.4.3.3.3.1　時期別の血中フェニルアラニン濃度及び抗 PAL IgG 抗体価の関連（165-301 及び 165-302 試験）



Ig：免疫グロブリン、Max：最高値：Min：最低値、Phe：フェニルアラニン、PAL：フェニルアラニンアンモニアリアーゼ、Q1/2/3/4：第 1/2/3/4 四分位
被験者をベースライン後の各期間内の平均抗体価に基づき四分位値で分類した。血中 Phe 濃度の実測値は、ベースライン後の各期間内で最後に得られた血中 Phe 濃度と定義した。
出典：ISS（5.3.5.3.5）Figure 2.7.4.9.1.2

図 2.7.4.3.3.3.2　BMN 165 増量が抗 PAL IgG 抗体価の平均値（SE）に及ぼす影響（165-302 試験のパート 4 及び全登録被験者）



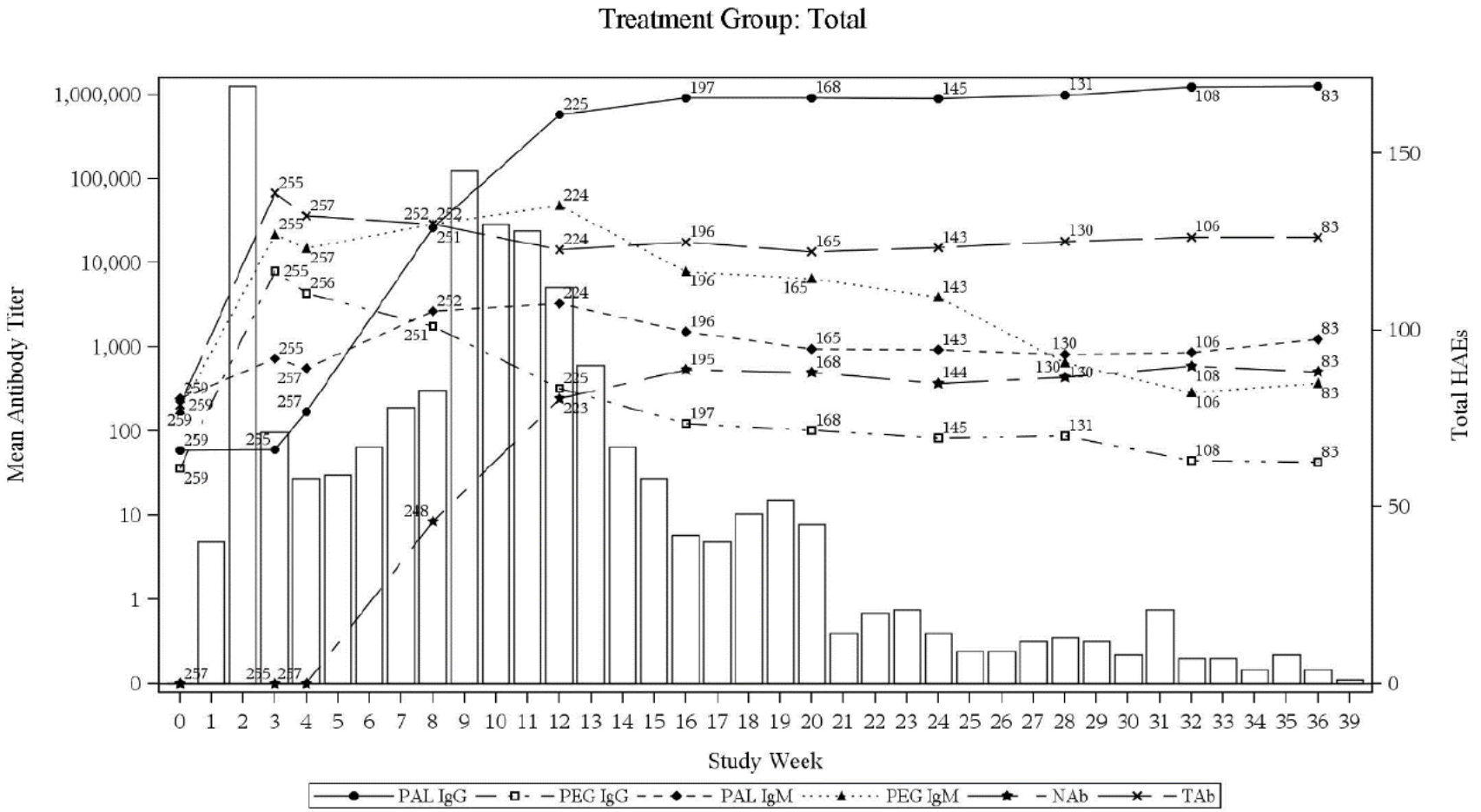
Ig：免疫グロブリン、PAL：フェニルアラニンアンモニアリアーゼ、SE：標準誤差
BMN 165 20 mg/日投与群に割り付けられ、40 mg/日を 80%以上の投与遵守率で連続 4 週間以上受けた被験者を含めた。また、60 mg/日を 80%以上の投薬遵守率で連続 4 週間以上受けた被験者を含めた。各時点の被験者数が経時的に減少している理由は、BMN 165 総投与期間に差があることから各時点での評価可能なデータを有する被験者数にばらつきがあること、検体採取スケジュールに変更が生じたこと（165-302 試験のパート 4）、治験実施計画書で許容された期間内に来院しなかったこと、試験の早期中止又は欠測などであった。
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Figure 14.3.6.392、Figure 14.3.6.392.1

2.7.4.3.3.4　免疫応答及び安全性

BMN 165 の免疫応答が安全性に及ぼす影響を臨床試験（PAL-001、PAL-002、PAL-004、165-205、PAL-003、165-301 及び 165-302 試験）で検討した。全体として、ほとんどの BMN 165 の臨床試験で免疫応答と有害事象との関連が認められた。過敏症 AE の発現頻度は早期免疫応答（抗 PEG IgM、抗 PEG IgG 及び抗 PAL IgM から構成される）及び CIC 形成がピークとなり、C3/C4 濃度が減少する BMN 165 投与後 6 か月間が最も高く、投与期間の長期化とともに抗体価が低下し、C3/C4 濃度及び CIC 形成がベースラインの水準に戻るに伴って低下した。抗 IgM 反応が主体となる早期免疫応答では、抗 PAL IgG が主体となる維持期の成熟した免疫応答より効果的に補体系が活性化されると考えられる。また、早期免疫応答には抗 PEG 抗体の作用も大きく、この抗 PEG 抗体は薬物分子表面上の占拠されていない PEG エピトープに結合し、互いに接近している多様な Fc 受容体に結合することですばやく補体系を活性化する。一方、抗 PAL 抗体が結合するエピトープは PEG 化により遮蔽されており、抗 PAL 抗体が免疫複合体を構成する薬物分子表面上のスペースは抗 PEG 抗体に比べてまばらである可能性があり、抗 PEG 抗体のように効率的に補体系を活性化することがないと推測される。BMN 165 の臨床試験では C3/C4 の消費とともに CIC 形成の増加が認められたこと及び抗 IgE が検出されていないことから、BMN 165 の臨床試験で認められた過敏症反応は主に III 型過敏症の機序で発現することが示唆された。全般的に、抗体価と過敏症 AE の発現頻度との関連性が複数の抗体に関して認められ、抗体価が低い被験者では過敏症 AE の発現が少なかった。165-301 試験での経時的な過敏症 AE の発現件数及び抗体価を図 2.7.4.3.3.4.1 に示す。

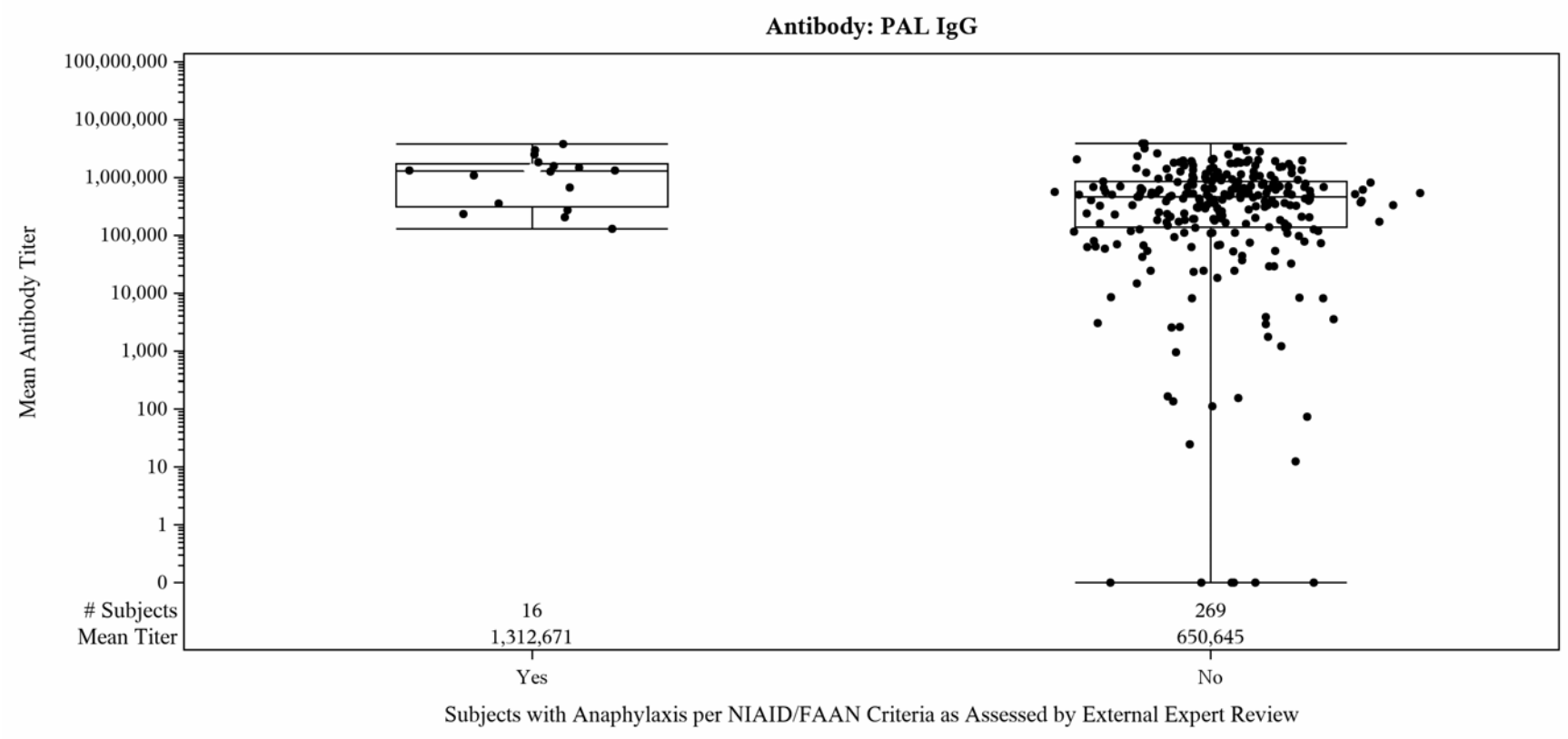
抗 PAL 及び抗 PEG 反応とアナフィラキシーとの関連を BMN 165 臨床開発プログラムで評価した。BMN 165 の臨床試験で認められたアナフィラキシーの可能性のある全ての事象については、内部評価（NIAID/FAAN 基準に基づく治験依頼者の評価）に加えて独立した外部専門医（アレルギー専門医／免疫専門医）による評価を行った。治験依頼者による内部評価では、報告された症状及び徴候に対して 3 つの NIAID/FAAN 基準をいずれも保守的に適用した。独立した外部専門医は報告された症状及び徴候の臨床的意義を評価し、臨床経験及び医学的な判断によって NIAID/FAAN 基準を満たすか否か判定した（急性全身性過敏症反応の判定）。NIAID/FAAN 基準に基づき急性全身性過敏症反応又はアナフィラキシー事象と判定された被験者の複数の抗体価は、発現しなかった被験者の抗体価と比較して高値であった。急性全身性過敏症反応又はアナフィラキシー発現時の ADA 抗体価は、試験期間全体の平均抗体価と比較して高い傾向であった。しかし、個々の被験者の抗体価は急性全身性過敏症反応又はアナフィラキシーを発現した被験者と発現しなかった被験者の間で重複していたため、アナフィラキシーの発現を予測する具体的な抗体価は特定できなかった。急性全身性過敏症反応を発現した被験者と発現しなかった被験者での急性全身性過敏症反応及び抗 PAL IgG 抗体価の平均値を図 2.7.4.3.3.4.2 に示す。

図 2.7.4.3.3.4.1　経時的な過敏症有害事象の発現件数及び抗体価（165-301 試験：安全性解析対象集団）



HAE：過敏症有害事象、Ig：免疫グロブリン、PEG：ポリエチレングリコール、PAL：フェニルアラニンアンモニアリアーゼ、TAb：総抗 BMN 165 抗体、NAb：中和抗体
過敏症有害事象の検索方法は事前に定義して ISS SAP（5.3.5.3.5）に示した。
各評価時点での各抗体の抗体価の平均値を示した。抗体価が 1 以下の場合に陰性とした。
出典：165-301 試験 CSR（5.3.5.2.5）Figure 14.3.6.3.5

図 2.7.4.3.3.4.2　急性全身性過敏症反応の発現有無別の抗 PAL IgG 抗体価の平均値のプロット（I/T/M 集団）



FAAN：食物アレルギー・アナフィラキシーネットワーク、Ig：免疫グロブリン、I/T/M：導入／漸増／維持、NIAID：米国国立アレルギー・感染症研究所
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。
●は被験者 1 例を示す。平均抗体価は各被験者の投与期間中に得られた全ての抗体価に基づき算出した。抗体価が 1 以下の場合に陰性とした。
出典：ISS（5.3.5.3.5）Figure 2.7.4.6.2.2

抗 PAL PEG IgG4 の発現が有害事象に及ぼす影響を評価するために追加解析を行った。免疫複合体疾患又は IgG4 関連疾患（Kamisawa 2015）をはじめとする様々な過敏症 AE を特定するため、注目すべき有害事象及び臨床検査値に関する検索条件を設定した。これらに分類される事象については IgG4 抗体価（四分位別）との関連を評価した。この解析に関する詳細は ISI（5.3.5.3.3）4.2.7.1 項に示した。

第 3 相試験の結果からは、抗 IgG4 抗体価と潜在的な免疫複合体疾患に関連する有害事象又は臨床検査結果との間に一貫した関連性は認められなかった。重要な点として、腎不全、溶血性貧血、漿膜炎を推定される事象（腹膜炎、心膜炎、胸膜炎等）、中枢神経系症状（例えば脳血管発作や一過性脳虚血発作）、心筋虚血などの免疫複合体介在性の末端器官障害を示唆する事象は認められなかった。最終的に、MD 集団（341 例）の PKU 患者に対して総曝露量 1061 人年以上の BMN 165 を投与したが、IgG4 関連疾患によくみられる徴候と一致する治験薬と関連のある事象は特定されなかった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.3.1］。

2.7.4.3.3.5　循環免疫複合体

CIC 濃度の評価は抗 IgG CIC 及び抗 IgM CIC を対象として、親試験が 165-301 試験の 261 例と親試験が第 2 相試験で第 3 相試験に移行した 12 例を含む全ての第 3 相試験集団（273 例）で評価した。ほとんどの被験者が約 6～10 の評価時点で CIC 濃度を測定した。CIC 評価時点の許容範囲（ベースライン、12 週時、36 週時、60 週時、84 週時、132 週時、156 週時）を ISI（5.3.5.3.3）Table 5.1 に示した。156 週時の後の被験者数がわずかであることから、各評価時点での被験者数のばらつきが大きかった。解析の方法及び全体の結果の詳細は ISI（5.3.5.3.3）5 項に示す。

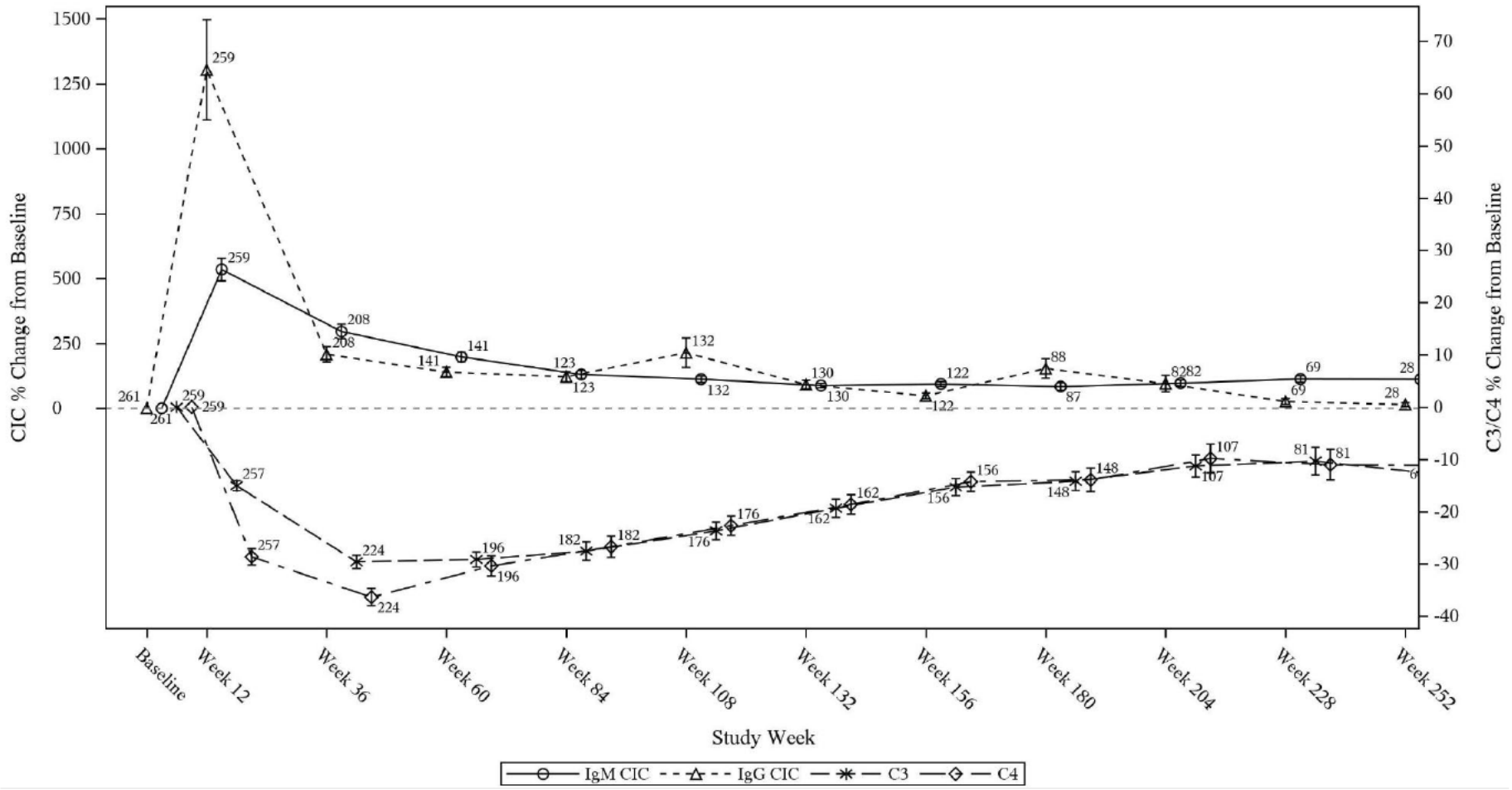
全体として、抗 IgM CIC と抗 IgG CIC の結果は非常に一致していた。CIC は抗 IgM 及び抗 IgG の両方で構成されており、CIC 濃度の解析から得られた主な結論を以下に示す。

- 第 3 相試験集団での抗 IgM CIC 及び抗 IgG CIC の平均値は投与早期（投与開始後 6 か月以内）が最も高く、投与期間の長期化とともにもベースラインの水準に戻った［ISS（5.3.5.3.5）Figure 2.7.4.9.1］。経時的な CIC 濃度推移の傾向は、維持期に 20 mg/日、40 mg/日又は 60 mg/日を受けた被験者間で同様であった。
- 抗 IgG CIC 及び抗 IgM CIC が第 1 四分位数の被験者群（ベースラインからの変化量が四分位数別の第 1 四分位数未満）の平均値は、投与期間の長期化（抗 IgG CIC では 108 週時、抗 IgM CIC では 36 週時まで）に伴ってベースラインの水準に戻った。第 2、第 3 及び第 4 四分位数の被験者群では 156 週時までにほぼ低下したが、ベースラインの水準までは戻らなかった［ISS（5.3.5.3.5）Figure 2.7.4.9.3.1、Figure 2.7.4.9.3.2］。
- 抗 IgG CIC 及び抗 IgM CIC 増加と C3/C4 低下のベースラインからの変化量には、全般的に経時的な関連性が認められた（図 2.7.4.3.3.5.1）。ベースラインからの CIC 濃度の変化量を四分位数別に分類した解析では、C3/C4 が低下したときに CIC の変化量が最大となり（12 週時から 36 週時）、C3/C4 が上昇又は定常状態に到達したときに CIC は経時的

に低下した。IgG CIC 又は IgM CIC の平均変化量が低い被験者では C3/C4 の変化量も小さかった［ISS（5.3.5.3.5）Figure 2.7.4.9.7.3、Figure 2.7.4.9.5.1、Figure 2.7.4.9.5.2、Figure 2.7.4.9.6.1、Figure 2.7.4.9.6.2］。

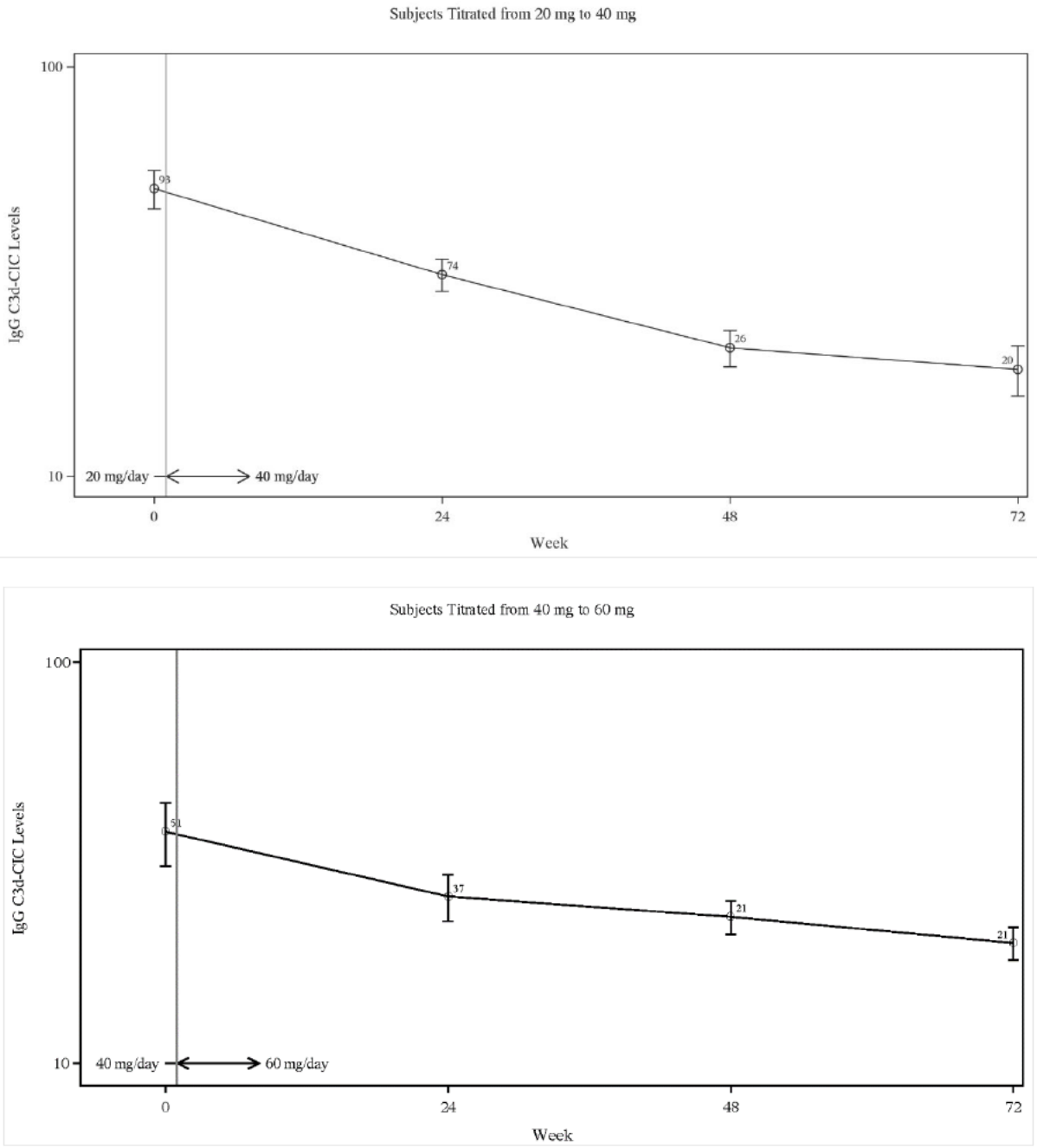
- IgG CIC 又は IgM CIC の平均変化量が低い被験者では、血中 Phe 濃度の低下が速く［ISS（5.3.5.3.5）Figure 2.7.4.9.8.1、Figure 2.7.4.9.8.2］、薬物クリアランスとの関連性を示唆した。重要なこととして、IgG CIC 又は IgM CIC の平均変化量による四分位数別のいずれのグループでも長期投与によって血中 Phe 濃度の低下が認められており、BMN 165 の高用量投与によって免疫介在性クリアランスが飽和していることが示された。
- IgG CIC 及び IgM CIC は早期に最高値となり、長期投与に伴う経時的な増加はなく、BMN 165 増量による増加も認められなかった［図 2.7.4.3.3.5.2、ISS（5.3.5.3.5）Figure 2.7.4.9.46、Figure 2.7.4.9.16.1、Figure 2.7.4.9.16.2］。
- 免疫複合体の沈着に関連する徴候及び症状の評価では、注目すべき臨床検査値の変化とベースラインからの CIC の変化量との間に関連は認められなかった。
- IgG CIC 及び IgM CIC の平均変化量が最も大きい第 4 四分位数の被験者群で、全ての有害事象、重篤な有害事象、過敏症 AE、急性全身性過敏症反応、関節痛／関節炎関連事象、14 日以上持続する蕁麻疹及び 14 日以上持続するリンパ節症の発現率が最も高かった。さらに、14 日以上持続する全身性皮膚反応及び血清病様反応の有害事象の発現率は IgM CIC の平均変化量が最も大きい第 4 四分位数の被験者群で最も高かった。
- 急性全身性過敏症反応又は NIAID/FAAN 基準に基づくアナフィラキシー反応が認められた被験者は、これらが認められなかった被験者と比較して IgG CIC 及び IgM CIC の平均値が高かったが、両集団の被験者ごとの CIC の最高値はかなり重複していた［ISS（5.3.5.3.5）Figure 2.7.4.9.17.1、Figure 2.7.4.9.18.1、Supplemental analysis for Global Dossier（5.3.5.3.6）Figure 2.7.4.9.17.1.1、Figure 2.7.4.9.18.1.1］。したがって、急性全身性過敏症反応又はアナフィラキシー発現と被験者ごとの CIC の最高値の間に関連性は認められなかった。

図 2.7.4.3.3.5.1　循環免疫複合体及び補体第 3 及び第 4 成分濃度の 165-301 試験ベースラインからの平均変化率（SE）
（165-301 及び 165-302 試験：親試験 165-301 試験からの移行被験者）



C3：補体第 3 成分、C4：補体第 4 成分、CIC：循環免疫複合体、Ig：免疫グロブリン、SE：標準誤差
各時点の値は、それぞれの評価期間での平均値を示した。
出典：ISS（5.3.5.3.5）Figure 2.7.4.9.7.3

図 2.7.4.3.3.5.2　165-302 試験パート 4 での増量が抗 IgG CIC 平均濃度に及ぼす影響（165-302 試験パート 4 の全ての被験者）



CIC：循環免疫複合体、Ig：免疫グロブリン
BMN 165 20 mg/日投与群に割り付けられ、40 mg/日を 80%以上の投与遵守率で連続 4 週間以上受けた被験者を含めた。また、60 mg/日を 80%以上の投薬遵守率で連続 4 週間以上受けた被験者を含めた。各時点の被験者数が経時的に減少している理由は、BMN 165 総投与期間に差があることから各時点での評価可能なデータを有する被験者数にばらつきがあること、検体採取スケジュールに変更が生じたこと（165-302 試験のパート 4）、治験実施計画書で許容された期間内に来院しなかったこと、試験の早期中止又は欠測などであった。
出典：ISS（5.3.5.3.5）Figure 2.7.4.9.44

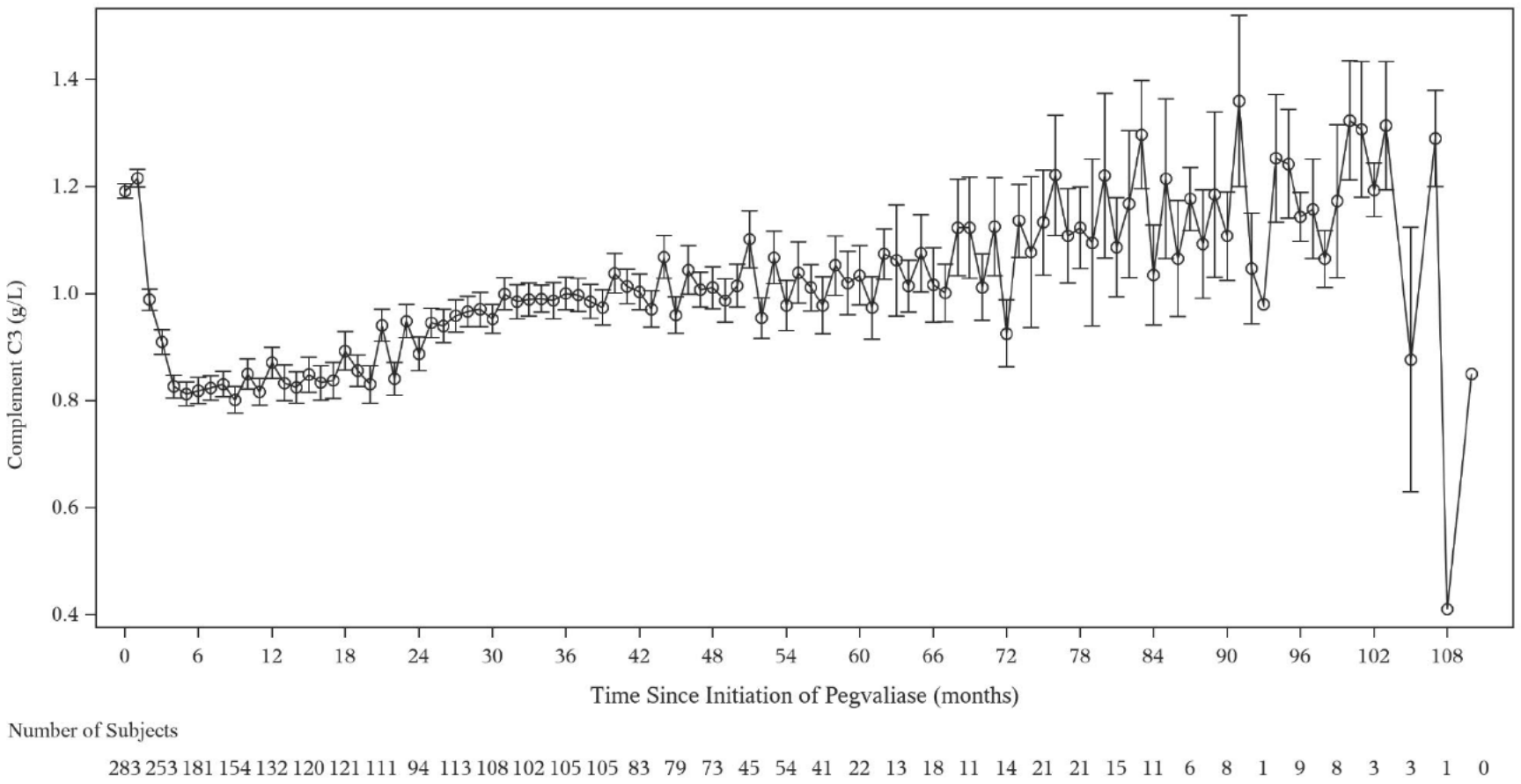
2.7.4.3.3.6　補体第 3 及び第 4 成分

補体活性化の評価では C3 及び C4 濃度を経時的に測定し、全体の値及び基準範囲下限（LLN）（C3：0.9 g/L、C4：0.1 g/L）未満を示した被験者の割合を解析した。第 3 相試験での補体活性化の解析の詳細を 165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）の 10.5.2.2.4 項に示す。

MD 集団を対象とした統合解析では、BMN 165 投与開始後早期に補体の平均値に減少が認められ、その後、時間経過とともに徐々にベースラインの水準に向かって上昇した。C3 濃度の平均値は LLN（0.9 g/L）未満に低下し、投与開始 4 か月後までに最低値に達した。C3 濃度の平均値は投与 24 か月後までに徐々に上昇し、ベースライン値近くまで回復した［図 2.7.4.3.3.6.1、ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.7.4.1.1］。同様に、C4 濃度の平均値は投与開始後に低下するが、基準範囲内（0.1 g/L～0.4 g/L）での低下に留まり、投与 4 か月後までに最低値に達し、その後、長期投与とともにベースラインの水準に向かって上昇した［ISS（5.3.5.3.5）Figure 2.7.4.7.1.2、Table 2.7.4.7.4.1.1］。全般的に、C3 及び C4 濃度の変動は維持期に 20、40 又は 60 mg/日のいずれかの投与を受けた被験者でおおむね同様であり、補体濃度は経時的に安定化又はベースライン値に向かって上昇した。

C3 濃度が LLN 未満に低下した被験者の割合は、投与開始から約 6 か月後の 61.1%が最も高く、C4 濃度ではそれより早い投与開始から約 3 か月後（37.9%）が最も高かった。この割合は投与期間の長期化に伴って徐々に低下し、投与開始から 36 か月後に C3 濃度が LLN 未満に低下した被験者の割合は 35.4%、C4 濃度が LLN 未満に低下した被験者の割合は 11.5%であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.9.31、Table 2.7.4.9.32］。

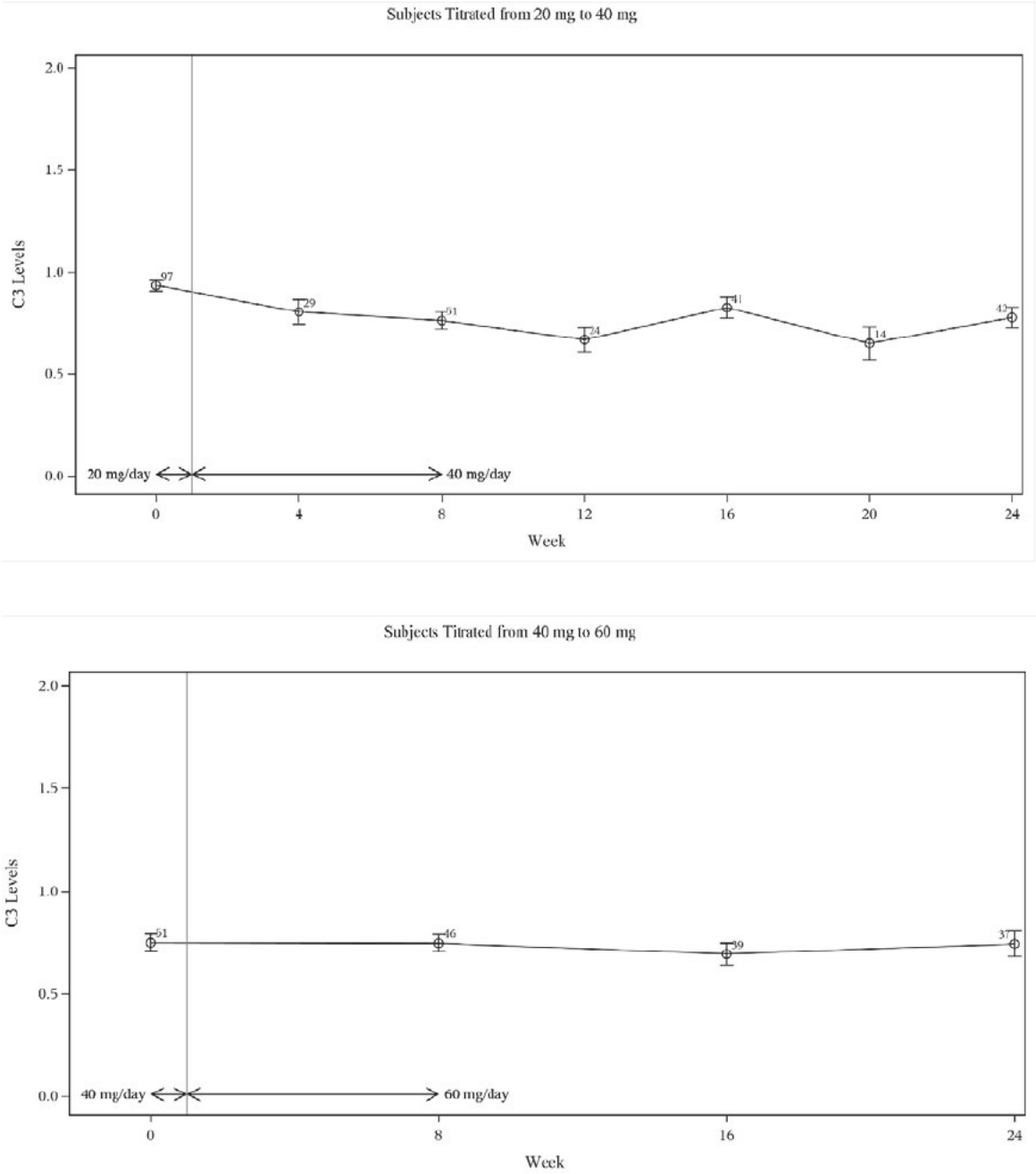
図 2.7.4.3.3.6.1　補体第 3 成分の平均値（標準誤差）の推移（MD 集団）



MD：反復投与
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 2.7.4.7.1.1

ADA 反応及び CIC 濃度と同様に C3 及び C4 濃度の平均値は安定化し、長期投与又は BMN 165 増量による低下は認められなかった［図 2.7.4.3.3.6.2、165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Figure 14.3.6.389、Figure 14.3.6.389.1］。

図 2.7.4.3.3.6.2　165-302 試験パート 4 での増量が補体第 3 成分濃度に及ぼす影響（全ての第 3 相試験集団）



C3：補体第 3 成分
BMN 165 20 mg/日投与群に割り付けられ、40 mg/日を 80%以上の投与遵守率で連続 4 週間以上受けた被験者を含めた。また、60 mg/日を 80%以上の投薬遵守率で連続 4 週間以上受けた被験者を含めた。各時点の被験者数が経時的に減少している理由は、BMN 165 総投与期間に差があることから各時点での評価可能なデータを有

する被験者数にばらつきがあること、検体採取スケジュールに変更が生じたこと（165-302 試験のパート 4）、治験実施計画書で許容された期間内に来院しなかったこと、試験の早期中止又は欠測などであった。
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Figure 14.3.6.388、Figure 14.3.6.388.1

補体濃度低下と安全性リスクの関連を評価するため、BMN 165 投与開始 1 年後と 2 年後に補体濃度（C3 及び C4）が LLN 未満であった被験者を持続的な補体低下の指標とした。持続的な補体濃度低下と潜在的な免疫複合体疾患の初期症状及び徴候を監視し、重要な有害事象及び臨床検査値との関連を評価するため、C3/C4 濃度が LLN 未満に低下した被験者と LLN 以上であった被験者を比較した［165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）10.5.2.2.4.2 項］。CIC 形成が介在する可能性のある有害事象（関節痛、発疹、過敏症事象）の発現率は、投与 1 年後に C3 が LLN 未満に低下した被験者と LLN 以上であった被験者で同様であった。全体の有害事象の発現率は、投与 1 年後に C3 が LLN 未満に低下した被験者の方が LLN 以上であった被験者よりも数値的に低く（15.14 及び 16.92 件/人年）、重篤な有害事象の発現率は同程度（0.08 及び 0.10 件/人年）であった。同様に、急性全身性過敏症反応（各 0.01 件/人年）及び NIAID/FAAN 基準に基づくアナフィラキシー（0.04 及び 0.02 件/人年）の発現率も同程度であった。投与 2 年後では、C3 が LLN 未満に低下した被験者と LLN 以上であった被験者での有害事象の発現率は同程度であった。また、投与 1 年後及び投与 2 年後に C4 が LLN 未満に低下した被験者での有害事象の発現傾向は C3 での結果と全般的に同様であった。

これらの結果から、投与 1 年後及び 2 年後に C3/C4 濃度が LLN 未満に低下した被験者での有害事象の発現率からは、特に注目すべき有害事象又は治験依頼者が定義した重要な有害事象の中から免疫複合体介在性の事象発現を予測することはできないことが示唆された。また、第 3 相試験で BMN 165 投与を受けた被験者では介在性の終末器官障害を示唆する臨床的徴候又は臨床検査結果は認められなかった。

2.7.4.3.3.6.1　165-305 試験での免疫原性の中間解析結果の要約

全体として、165-305 試験の中間解析（52 週間のパート 1 で BMN 165 投与を受けた 12 例）で得られた抗体の発現傾向は、第 3 相試験（165-301 及び 165-302 試験）での傾向と同様であった（図 2.7.4.3.3.2.2）。12 例全例で BMN 165 投与によって抗体反応が誘導された。TAb、抗 PAL IgG、抗 PAL IgM 及び NAb 反応は投与開始 3～6 か月後にピークとなり、その後安定化した。抗 PEG IgG 及び抗 PEG IgM は一過性に上昇し、投与開始 1～2 か月後にピークに到達した後、投与期間の長期化とともに徐々にベースラインの水準に戻った（図 2.7.4.3.3.6.1.1）。

中間解析の結果、平均抗体価の低い被験者で全般的に血中 Phe 濃度の低下が認められた。NAb が検出され、抗体価が持続した被験者でも血中 Phe 濃度低下の目標値に到達できたことから、*in vivo* で NAb は酵素活性の一部しか阻害しないことを示唆した。

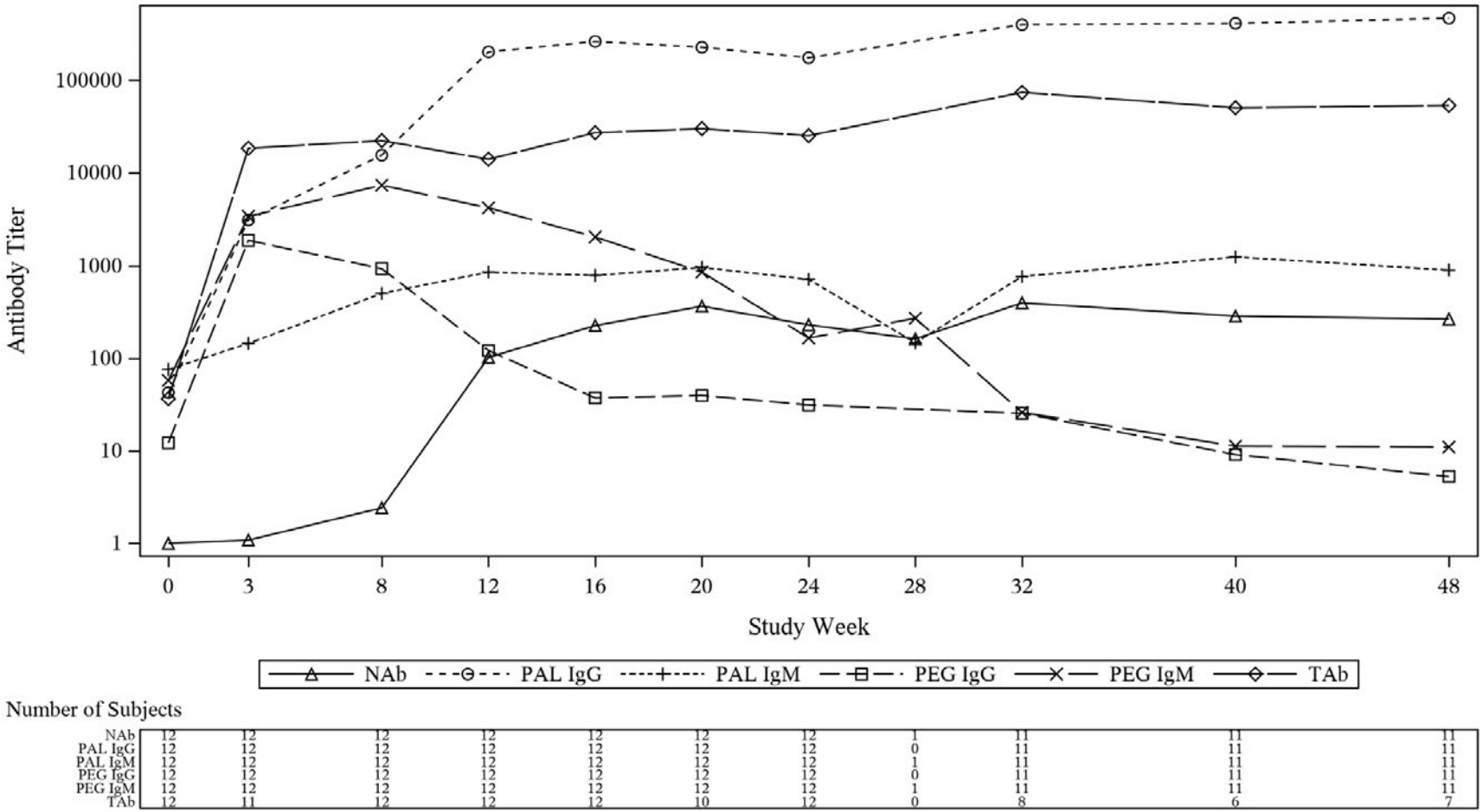
各抗体の平均抗体価は、グレード 2 以上の過敏症 AE を発現した被験者と比較して、グレード 1 の過敏症 AE を発現した被験者では低い傾向であったが、被験者数が少ないこと及び被験者間

のばらつきが大きく重複していたことから、各抗体の抗体価から重度の過敏症 AE の発現を予測することはできなかった。

補体活性化は C3 及び C4 濃度の測定結果で解析した。C3/C4 濃度の平均値は、いずれの評価時点でも高用量の投与を受けた被験者でおおむね低かったが、SD は重複しており、用量カテゴリ間の比較をするには被験者数が少なかった。

全体として、165-305 試験での免疫原性の結果は、MD 集団での結果と同様であった。

図 2.7.4.3.3.6.1.1 経時的な各抗体の平均抗体価の推移（安全性解析対象集団）



Ig：免疫グロブリン、NAb：中和抗体、PAL：フェニルアラニンアンモニアリアーゼ、PEG：ポリエチレングリコール、TAb：総抗 BMN 165 抗体
出典：165-305 試験中間 CSR（5.3.5.2.6）Figure 14.8

2.7.4.3.3.7 全体的な免疫原性の結論

PAL はバクテリア由来の異種タンパク質であるため、BMN 165 に対する ADA 反応は想定されていた。現時点までに BMN 165 投与を受けた全ての被験者で BMN 165 に対する ADA 抗体の発現が認められた。免疫応答の程度には被験者ごとにばらつきがみられ、免疫能に個人差があることを反映していた。しかし、全体の抗体の発現傾向は、BMN 165 の投与レジメンにかかわらず BMN 165 臨床開発プログラムの試験間で同様であった。全ての被験者に PAL タンパクに対する抗体が持続的に発現し、大部分の被験者に PEG に対する抗体が一過性に発現した。大部分の被験者で抗 PAL PEG IgG4 も持続的に発現し、異種タンパク質の長期投与に対して完全に成熟した免疫応答によるものと予想された。PAL の酵素活性を阻害する NAb は、低抗体価であったものの大部分の被験者に持続的に認められた。維持期に 20、40 又は 60 mg/日のいずれかで投与を受けた被験者での経時的な抗体の発現傾向は同様であった。

独立した外部専門医（アレルギー専門医／免疫専門医）のレビューに基づき判定された急性全身性過敏症反応は、BMN 165 の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。急性全身性過敏症反応が認められた 16 例について、抗 IgM 及び抗 IgG 除去後に ImmunoCAP 法を用いて IgE 分析を行った結果、エピソード発現時又はそのすぐあとの薬剤特異的 IgE はいずれも陰性であった。全体の免疫原性の所見とこれらの結果から、急性全身性過敏症反応は IgE を介しておらず、III 型過敏症の発現機序と一致することが強く示唆された。全体として、早期免疫応答（抗 PEG IgM、抗 PEG IgG 及び抗 PAL IgM 反応が主体）がピークとなり、C3/C4 濃度が低下して CIC が最も多くなる投与開始後 6 か月までの期間に過敏症 AE の発現頻度が最も多かった。投与開始から 6 か月まで免疫応答が未熟であり、特に抗 IgM（古典経路による効率的な補体活性化因子として知られる）が高値となるため免疫複合体が活発に形成され、補体が最も活性化する時期である。長期投与に伴って免疫応答は成熟し、抗 PEG IgM 及び抗 PAL IgM が低下し、薬剤特異的 IgG4 が発現する。そして、C3/C4 濃度及び CIC 形成がベースライン値付近に戻るため、過敏症 AE の発現率は低下した。これまでに得られたデータから以下の結果が得られ、総合的に免疫応答の成熟が実証された。

- 抗 PEG 抗体反応の経時的な消失
- 抗 IgM 主体の早期抗体反応から抗 PAL IgG 主体の抗体反応に経時的に移行
- 補体を活性化する CIC 形成と補体消費が経時的に低下
- 抗 PAL PEG IgG4 が経時的に発現

ADA 免疫応答の成熟過程と経時的な過敏症 AE の発現率低下との間には関連がみられ、過敏症 AE の発現を最小限に抑えるために、高用量に移行する前に導入／漸増投与レジメンに従って低用量から BMN 165 を投与開始する必要がある。

抗 PAL PEG 抗体の陽性割合が高いにもかかわらず、時間経過とともに抗体価は安定化又低下し、長期投与で BMN 165 の用量を最適化しても抗体価の上昇をみることなく持続的な改善効果が認められた。治療早期（投与開始後 6 か月以内）の抗体価が低い被験者では全般的に血中 Phe

濃度が大きく低下した。投与開始から 4～6 か月後に早期免疫応答が成熟して安定化し、血中 Phe 濃度をコントロールするために BMN 165 の用量調整をした後も、血中 Phe 濃度の平均値は大部分の被験者（高抗体価の被験者を含む）で持続的に低下した。NAb は薬剤に結合して活性化する ADA 反応の一部である。NAb 陽性が持続する被験者（NAb 抗体価が四分位数別で最も高い被験者群を含む）でも血中 Phe 濃度低下が得られたことから、*in vivo* で NAb は酵素活性の一部しか阻害しないことを裏付けた。

BMN 165 の臨床試験で得られた結果から、BMN 165 に対する免疫応答の程度は用量に依存せず、被験者ごとの免疫能に依存するため、ばらつきが大きいことが示唆された。免疫介在性のクリアランスが血漿からの薬剤消失の主な機序であるため、有効性が得られる BMN 165 の用量は免疫応答の程度によって左右される。しかし、投与開始から 6 か月経過した後は、最適な血中 Phe 濃度低下を得るために BMN 165 を増量しても抗体反応は低下又は安定化した。このため、BMN 165 を維持投与レジメンで安定用量を投与することで持続的な血中 Phe 濃度低下が得られた。

要約すると、治験依頼者は免疫学的成熟の評価に十分な期間を費やし、BMN 165 の免疫原性が臨床的安全性及び有効性に及ぼす影響を包括的に評価した。成熟した BMN 165 に対する免疫応答は、免疫複合体介在性の末端器官障害や潜在的な免疫複合体疾患に関連する事象の早期の臨床的徴候と関連が認められなかった。治験依頼者は患者の安全性に注力し、計画している製造販売後観察試験（165-501、165-503 及び 165-504 試験）を通して、引き続き安全性を監視する予定である。

2.7.4.4　バイタルサイン、身体的検査及び安全性に関するその他の所見

2.7.4.4.1　バイタルサイン及び身体的検査

バイタルサインとして、収縮期血圧及び拡張期血圧（mmHg）、心拍数（回/分）、呼吸数（1 分あたりの呼吸回数）並びに体温を評価した。治療下で認められたバイタルサイン及び身体的所見の臨床的に重要な異常は有害事象として報告した。バイタルサインに関連する有害事象には、発熱、徐脈、頻脈、低血圧及び高血圧が含まれた（2.7.4.2）。

治験責任医師によって臨床的に重要と判断されたバイタルサインのベースラインからの変化について、特筆すべき変化は認められなかった。

身体的検査には、外観（頭部、目、耳、鼻及び咽頭）並びに心血管系、皮膚系、リンパ系、呼吸器系、胃腸系、泌尿生殖器系、筋骨格系及び神経精神系の評価が含まれた。治験責任医師によって臨床的に重要と判断された身体的所見のベースラインからの変化について、特筆すべき変化は認められなかった。

165-305 試験では、バイタルサインに関する重要な異常は報告されなかった。バイタルサインに関連する変化のうち、有害事象として報告されたのは 5 例（41.7%）の発熱のみであった。

2.7.4.4.2 安全性に関するその他の所見

2.7.4.4.2.1 心電図

ベースライン及び治験薬投与の完了時に標準 12 誘導心電図検査を実施した。心電図所見に関連する有害事象は 2.7.4.2 に示す。

心電図所見に関する結果は、個々の試験の CSR に記述した。全般的に、臨床的に重要な心電図変化はほとんど認められなかった。

165-301 試験では、ベースライン時に臨床的に重要な心電図所見が 6 例（2.3%）に認められたが、6 例中 5 例は 165-301 試験終了時には回復していた。165-301 試験終了時には、2 例の洞性徐脈を含む臨床的に重要な異常心電図所見が 4 例（1.6%）に認められた［165-301 試験 CSR（5.3.5.2.5）11.5.3 項］。

165-302 試験では、168 例からベースライン後の心電図所見が得られ、そのうち 2 例の洞性徐脈を含む 4 例（2.4%）に臨床的に重要な異常である心電図所見異常が認められた。その他の心電図所見は正常又は臨床的に重要ではない異常と判定された［165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）10.6.3 項］。

165-305 試験では、12 例中 4 例にスクリーニング時に心電図所見異常が認められたが、いずれも臨床的に重要ではないと判定された。有害事象としてグレード 1 の動悸 1 件（被験者番号：[redacted]-0012）が認められ、本事象は治験責任医師によって治験薬と関連ありと判定された。BMN 165 投与に対する措置は変更なしであり、転帰は回復であった。

2.7.4.5 特別な集団及び状況での安全性

2.7.4.5.1 内因性因子

年齢、性別及びベースラインの BMI 別の安全性に関するサブグループ解析を実施した。人種別（白人対白人以外）のサブグループ解析も計画されたが、白人以外の被験者が I/T/M 集団の 285 例中 7 例（2.5%、1 例はデータ欠測）と少数であったため、解析は実施しなかった。

165-305 試験では被験者数が 12 例と少なかったため、内因性因子に関する解析は実施しなかった。

上記の様々なサブグループ別の有害事象の発現状況を ISS（5.3.5.3.5）の Table 2.7.4.3.4 に示した。

2.7.4.5.1.1 年齢別の有害事象の発現状況

I/T/M 集団での年齢別の有害事象の発現状況を表 2.7.4.5.1.1.1 に示す。安全性解析対象集団での年齢範囲は 16～56 歳であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.1.3］。I/T/M 集団（285 例）では、

16～18 歳未満の被験者が 12 例（4.2%）のみであったため、安全性に関する結論には被験者数が少ないことによる限界がある。

全ての有害事象、治験薬と関連のある有害事象、重篤な有害事象、特に注目すべき有害事象及び重要な有害事象の発現率のほとんどでは、16～18 歳未満と 18～65 歳未満の 2 つの年齢カテゴリ間で意義のある差は認められなかった。14 日以上持続する全身性皮膚反応［16～18 歳未満：0.03 件/人年、18～65 歳未満：0.38 件/人年（以下同順）］及び過敏症 AE（3.47 及び 5.59 件/人年）の発現率は、16～18 歳未満と比較して 18～65 歳未満の年齢カテゴリで高かった。一方、注射部位反応の発現率は 16～18 歳未満の年齢カテゴリで高かった（9.25 及び 6.34 件/人年）（表 2.7.4.5.1.1.1）。

表 2.7.4.5.1.1.1　年齢別の有害事象の発現状況（I/T/M 集団）

	16～18 歳未満 (N=12)		18～65 歳未満 (N=273)	
	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）		**35.1**		**758.5**
有害事象				
全ての有害事象	12 (100.0)	778 (22.15)	273 (100.0)	17486 (23.05)
治験薬と関連のある有害事象（治験責任医師の評価）	12 (100.0)	500 (14.23)	273 (100.0)	10392 (13.70)
減量に至った有害事象	6 (50.0)	18 (0.51)	113 (41.4)	286 (0.38)
治験薬の投与中断に至った有害事象	3 (25.0)	12 (0.34)	99 (36.3)	313 (0.41)
治験薬の投与中止に至った有害事象	3 (25.0)	–	39 (14.3)	–
試験中止に至った有害事象	2 (16.7)	–	24 (8.8)	–
重篤な有害事象	3 (25.0)	3 (0.09)	62 (22.7)	90 (0.12)
治験薬と関連のある重篤な有害事象（治験責任医師の評価）	1 (8.3)	1 (0.03)	34 (12.5)	41 (0.05)
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	3 (25.0)	4 (0.11)	68 (24.9)	107 (0.14)
死亡	0	–	1 (0.4)	–
特に注目すべき有害事象／重要な有害事象				
過敏症有害事象	12 (100.0)	122 (3.47)	259 (94.9)	4237 (5.59)
急性全身性過敏症反応	1 (8.3)	1 (0.03)	15 (5.5)	24 (0.03)
注射部位反応	12 (100.0)	325 (9.25)	254 (93.0)	4810 (6.34)
14 日以上持続する注射部位皮膚反応	7 (58.3)	15 (0.43)	139 (50.9)	444 (0.59)
14 日以上持続する全身性皮膚反応	1 (8.3)	1 (0.03)	136 (49.8)	292 (0.38)
関節痛関連事象	11 (91.7)	62 (1.77)	234 (85.7)	1888 (2.49)
神経精神障害関連事象	7 (58.3)	18 (0.51)	129 (47.3)	482 (0.64)

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

親試験での治験薬初回投与から、被験者が登録された全ての試験での治験薬最終投与から 30 日後までに発現した有害事象が含まれた。有害事象は MedDRA Version 24.0（日本語翻訳は MedDRA/J Version 24.0）を用いてコード化し、重症度は CTCAE（バージョンは各試験の治験実施計画書で特定）を用いてグレード化した。発現割合については、複数の有害事象が発現した被験者では 1 例とカウントし、最悪時の重症度で示した。曝露量で調整した発現率の算出には全ての有害事象がカウントされた。
年齢は、親試験登録時の年齢であった。
総曝露量は全ての被験者の総投与期間（各被験者について、被験者が登録された全ての試験での初回投与から最終投与までの期間）とした。28 日を超える連続投与データがない場合は投与期間の算出から除外した。
出典：ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.3.4

2.7.4.5.1.2　性別の有害事象の発現状況

I/T/M 集団では登録時の男女比はほぼ同じであった（男性：142 例、女性：143 例）［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.1.6］。登録時年齢の平均値（SD）は、女性が 29.31（9.07）歳、男性が 29.01（8.92）歳であり、男女ともに登録時年齢の中央値は 27 歳であった。

性別のベースライン特性を表 2.7.4.5.1.2.1 に示す。人口統計学的特性及びベースライン特性は体組成を除き、男女間の差は認められなかった。予想されたとおり、ベースラインの身長、体重及び体表面積は女性と比較して男性で高かった。登録時 BMI の平均値（SD）は、男性［27.9（6.5）kg/m^2］と比較して女性［28.7（6.9）kg/m^2］で高かった。ベースラインの血中 Phe 濃度の平均値（SD）は、女性［1183.9（371.2）µmol/L］と比較して男性［1271.0（383.5）µmol/L］で高かった。また、血中 Phe 濃度が 900 µmol/L 超であった被験者の割合も、女性（77.6%）と比較して男性（81.7%）で高かった。

表 2.7.4.5.1.2.1　性別のベースライン特性（I/T/M 集団）

	女性 (N=143)	男性 (N=142)
BMI（kg/m^2）		
n	142	139
平均値（SD）	28.7 (6.9)	27.9 (6.5)
中央値	27.6	27.7
BMI カテゴリ別、n（%）		
25 kg/m^2 未満（低体重又は標準）	47 (32.9)	56 (39.4)
25～30 kg/m^2 未満（過体重）	44 (30.8)	33 (23.2)
30 kg/m^2 以上（肥満）	51 (35.7)	50 (35.2)
血中 Phe 濃度（µmol/L）		
平均値（SD）	1183.9 (371.2)	1271.0 (383.5)
中央値	1156.0	1279.0
血中 Phe 濃度カテゴリ、n（%）		
600 µmol/L 以下	4 (2.8)	4 (2.8)
600 超～900 µmol/L 以下	28 (19.6)	22 (15.5)
900 µmol/L 超	111 (77.6)	116 (81.7)

BMI：ボディマス指数、I/T/M：導入／漸増／維持、Phe：フェニルアラニン、SD：標準偏差
I/T/M 集団には、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。
ベースライン値は、親試験での BMN 165 投与開始直前の欠測していない測定値とした。

出典：ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.1.7

性別の病歴を ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.1.8 に示した。精神障害の病歴を有する被験者の割合は女性が 44.8%及び男性が 43.7%（以下同順）で同程度であった。不安（27.3%及び 22.5%）及びうつ病（23.1%及び 16.2%）は女性で多く、ADHD（4.9%及び 13.4%）は男性で多かった。また、「皮膚および皮下組織障害」及び「神経系障害」に分類される病歴を有する被験者の割合は、男性（それぞれ 36.6%及び 36.6%）と比較して女性（それぞれ 46.2%及び 51.7%）で多かった。薬物過敏症及び過敏症反応の病歴を有する被験者の割合は男女で同程度であった（薬物過敏症：16.8%及び 13.4%、過敏症反応：7.0%及び 8.5%）。

免疫原性パラメータでは、性別による重要な差は認められなかった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.8.1.9、Table 2.7.4.8.1.10、Table 2.7.4.8.1.11、Table 2.7.4.8.1.12、Table 2.7.4.8.1.13、Table 2.7.4.8.1.14］。

I/T/M 集団での性別の有害事象の発現状況を表 2.7.4.5.1.2.2 に示す。I/T/M 集団での総曝露量は男性（420.5 人年）と女性（373.1 人年）で同程度であった。全体として、ほとんどの有害事象の発現率は男性と比較して女性で高かった。全ての有害事象及び治験薬と関連のある有害事象の発現率は、男性（それぞれ 15.53 及び 8.93 件/人年）と比較して女性（それぞれ 31.44 及び 19.13 件/人年）で約 2 倍高かった。BMN 165 投与又は試験を中止した被験者数も男性（それぞれ 14 例及び 9 例）と比較して女性（それぞれ 28 例及び 17 例）で約 2 倍多かった。なお、重篤な有害事象の発現率［女性：0.15 件/人年、男性：0.09 件/人年（以下同順）］及び CTCAE グレード 3 以上の有害事象の発現率（0.17 及び 0.11 件/人年）に男女間で大きな差はなく、女性での全ての有害事象発現率の高さは、グレード 1 又は 2 の非重篤な有害事象の発現率の高さに起因している可能性が示唆された。

特に注目すべき有害事象及び重要な有害事象の発現率も女性の方が高い傾向であった。過敏症 AE、注射部位反応、14 日以上持続する注射部位皮膚反応及び関節痛関連事象の発現率は、いずれも女性で約 2 倍高かった。ただし、例外として急性全身性過敏症反応の発現率には男女間で差が認められなかった（いずれも 0.03 件/人年）。

一般的に女性では男性と比較して副作用が 1.5～1.7 倍発現しやすいことが知られている（Rademaker 2001、Tharpe 2011）。Martin らによる 48 試験の解析から、男性と比較して女性では副作用の発現が明らかに多く、その傾向は成人集団のいずれの年齢カテゴリでも比較的一貫していることが明らかにされた（Martin 1998）。女性で副作用の発現リスクが高い理由はまだ明らかにされていないが、薬物動態、薬力学、免疫原性及びホルモンなどが要因として考えられている（Rademaker 2001、Yu 2016）。安全性データの性別の事後解析及びメタ解析を実施している大規模な性別ー医学プロジェクト（MetaGeM）では、治験薬と関連のある有害事象の発現割合が女性で顕著に高く、米国で市場から回収された 10 品目を評価した結果、8 品目で女性での副作用発現率が高かったことが指摘された（Colombo 2016）。最近カナダで実施された性別の予防接種後の有害事象の評価結果では、男女間の副作用の報告件数の差は注射部位反応及びアレルギー事象（アレルギー反応又はアナフィラキシー）で最も大きかった（Harris 2017）。また、米

国でよく処方される 668 品目（20 の治療レジメンの一部として）の評価結果から、668 品目中 307 品目（46.0%）では有害事象の報告件数に男女間で差が認められることが明らかとなった（Yu 2016）。

表 2.7.4.5.1.2.2　性別の有害事象の発現状況（I/T/M 集団）

	男性 (N=142)		女性 (N=143)	
	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）		**420.5**		**373.1**
有害事象				
全ての有害事象	142 (100.0)	6532 (15.53)	143 (100.0)	11732 (31.44)
治験薬と関連のある有害事象（治験責任医師の評価）	142 (100.0)	3754 (8.93)	143 (100.0)	7138 (19.13)
治験薬の減量に至った有害事象	52 (36.6)	103 (024)	67 (46.9)	201 (0.54)
治験薬の投与中断に至った有害事象	48 (33.8)	172 (0.41)	54 (37.8)	153 (0.41)
治験薬の投与中止に至った有害事象	14 (9.9)	-	28 (19.6)	-
試験中止に至った有害事象	9 (6.3)	-	17 (11.9)	-
重篤な有害事象	27 (19.0)	36 (0.09)	38 (26.6)	57 (0.15)
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）	13 (9.2)	13 (0.03)	22 (15.4)	29 (0.08)
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	31 (21.8)	47 (0.11)	40 (28.0)	64 (0.17)
死亡	1 (0.7)	-	0	-
特に注目すべき有害事象／重要な有害事象				
過敏症 AE	132 (93.0)	1551 (3.69)	139 (97.2)	2808 (7.53)
急性全身性過敏症反応	7 (4.9)	13 (0.03)	9 (6.3)	12 (0.03)
注射部位反応	125 (88.0)	1667 (3.96)	141 (98.6)	3468 (9.29)
14 日以上持続する注射部位皮膚反応	69 (48.6)	184 (0.44)	77 (53.8)	275 (0.74)
14 日以上持続する全身性皮膚反応	67 (47.2)	129 (0.31)	70 (49.0)	164 (0.44)
関節痛関連事象	112 (78.9)	687 (1.63)	133 (93.0)	1263 (3.38)
神経精神障害関連事象	56 (39.4)	166 (0.39)	80 (55.9)	334 (0.90)

AE：有害事象、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

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

総曝露量は全ての被験者の投与期間（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。

出典：ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.3.4

2.7.4.5.1.3　ボディマス指数（BMI）別の有害事象発現割合

I/T/M 集団での BMI カテゴリ別の有害事象の発現状況を表 2.7.4.5.1.3.1 に示す。BMI カテゴリ別の解析では、ベースラインの BMI に基づき被験者を 25 kg/m^2 未満（低体重又は標準）、25～30 kg/m^2 未満（過体重）及び 30 kg/m^2 以上（肥満）のいずれかに分類した。カテゴリ別の被験者数は、30 kg/m^2 以上（101 例）及び 25 kg/m^2 未満（103 例）と比較して、25～30 kg/m^2 未満（77 例）で少なかった。総曝露量は 25 kg/m^2 未満が最も高く（282.4 人年）、次いで 30 kg/m^2 以上（273.8 人年）、25～30 kg/m^2 未満（216.9 人年）の順で高かった。

全体的に各 BMI カテゴリの有害事象の発現状況に臨床的に意味のある差や傾向の違いは認められず、有害事象の発現率はカテゴリ間で同程度であった。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 30 kg/m^2 以上で最も高かったが、BMI の上昇に伴って重篤又は高度の事象の発現率が高くなる明らかな傾向は認められなかった。治験薬と関連のある有害事象の発現率は 25 kg/m^2 未満と 30 kg/m^2 以上で同程度であり、25～30 kg/m^2 未満ではやや高かった。治験薬の減量又は投与中断に至った有害事象の発現率でも各カテゴリ間に明らかな差は認められなかった。

特に注目すべき有害事象及び重要な有害事象である急性全身性過敏症反応、注射部位反応、全身性皮膚反応及び神経精神障害関連事象の発現率は、いずれもカテゴリ間で同程度であった。過敏症 AE 及び関節痛関連事象の発現率は 25～30 kg/m^2 未満のサブグループで最も高く、25 kg/m^2 未満と 30 kg/m^2 以上のサブグループでは同程度であった。

表 2.7.4.5.1.3.1 ボディマス指数（BMI）カテゴリ別の有害事象の発現状況（I/T/M 集団）

	25 kg/m^2 未満 (N=103)		25～30 kg/m^2 未満 (N=77)		30 kg/m^2 以上 (N=101)	
	被験者数 (%)	件数［発現率 (件/人年)］	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）		**282.4**		**216.9**		**273.8**
有害事象						
全ての有害事象	103 (100.0)	6335 (22.43)	77 (100.0)	5653 (26.06)	101 (100.0)	5997 (21.90)
治験薬と関連のある有害事象（治験責任医師の評価）	103 (100.0)	3979 (14.09)	77 (100.0)	3169 (14.61)	101 (100.0)	3618 (13.21)
治験薬の減量に至った有害事象	46 (44.7)	92 (0.33)	29 (37.7)	104 (0.48)	43 (42.6)	107 (0.39)
治験薬の投与中断に至った有害事象	38 (36.9)	121 (0.43)	26 (33.8)	70 (0.32)	37 (36.6)	128 (0.47)
治験薬の投与中止に至った有害事象	12 (11.7)	-	11 (14.3)	-	19 (18.8)	-
試験中止に至った有害事象	9 (8.7)	-	6 (7.8)	-	11 (10.9)	-
重篤な有害事象	22 (21.4)	29 (0.10)	15 (19.5)	18 (0.08)	28 (27.7)	46 (0.17)
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）	12 (11.7)	15 (0.05)	4 (5.2)	6 (0.03)	19 (18.8)	21 (0.08)
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	20 (19.4)	24 (0.08)	19 (24.7)	32 (0.15)	32 (31.7)	55 (0.20)
死亡	1 (1.0)	-	0	-	0	-
特に注目すべき有害事象／重要な有害事象						
過敏症有害事象	98 (95.1)	1490 (5.28)	74 (96.1)	1676 (7.73)	95 (94.1)	1132 (4.13)
急性全身性過敏症反応	4 (3.9)	9 (0.03)	2 (2.6)	3 (0.01)	10 (9.9)	13 (0.05)
注射部位反応	93 (90.3)	1974 (6.99)	72 (93.5)	1130 (5.21)	97 (96.0)	1958 (7.15)
14 日以上持続する注射部位皮膚反応	58 (56.3)	238 (0.84)	38 (49.4)	101 (0.47)	47 (46.5)	108 (0.39)
14 日以上持続する全身性皮膚反応	51 (49.5)	110 (0.39)	37 (48.1)	99 (0.46)	47 (46.5)	74 (0.27)
関節痛関連事象	84 (81.6)	635 (2.25)	70 (90.9)	709 (3.27)	87 (86.1)	583 (2.13)
神経精神障害関連事象	50 (48.5)	189 (0.67)	36 (46.8)	116 (0.53)	48 (47.5)	184 (0.67)

BMI：ボディマス指数、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。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。
BMI：25 kg/m^2 未満（低体重及び標準）、25～30 kg/m^2 未満（過体重）、30 kg/m^2 以上（肥満）
総曝露量は全ての被験者の投与期間（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。
出典：ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.3.4

2.7.4.5.2 外因性要因

2.7.4.5.2.1 地域別の有害事象の発現割合

165-305 試験を除き、これまでの BMN 165 の試験はいずれも米国で実施しているため、日本以外の地域別の有害事象の解析は実施していない。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

薬物相互作用及び薬物疾患相互作用に関する特別な試験は実施していない。BMN 165 の代謝が他の薬物や疾患によって影響を受けることは想定されない。

MD 集団及び I/T/M 集団には含まれていないが、PAL-001 単回投与試験で酢酸メドロキシプロゲステロン懸濁液（PEG 3350 を含有する製剤）の併用投与を受けて過敏症反応を発現した被験者が 2 例認められた。2 例のうち 1 例（被験者番号：[redacted]-1001）は、BMN 165（0.67 mg）単回投与後の Day 15 に酢酸メドロキシプロゲステロン注射用懸濁液の投与を受けたところ、投与後 15 分以内に過敏症反応が発現した。また、Day 89 に再度酢酸メドロキシプロゲステロン注射用懸濁液の投与を受けたところ、投与後 30 分以内にアナフィラキシーが発現した。もう 1 例（被験者番号：[redacted]-1004）は、BMN 165（0.08 mg）単回投与後の Day 40 に酢酸メドロキシプロゲステロン注射用懸濁液の投与を受けたところ、投与後 10 分以内に過敏症反応が発現した。いずれの被験者も過敏症反応発現時又はその前後で抗 PEG IgG 抗体価が高かった［ISN（5.3.5.3.4）］。

PEG 化タンパク質製剤は免疫応答を誘導する可能性がある。抗体は BMN 165 の PEG 部分に結合するため、他の PEG 化製剤と結合する可能性があり、他の PEG 化製剤に対する過敏性が増強される可能性がある。他の PEG 化製剤を長期間使用していた 2 例に対して BMN 165 を単回投与した後に認められた過敏症反応は、BMN 165 投与直後には発現しなかったものの、BMN 165 と関連していた可能性がある。

過敏症反応が認められたことを受け、PAL-001 試験では治験実施計画書を改訂して「スクリーニング前の 6 か月以内に、メドロキシプロゲステロン注射剤（Depo-Provera）などの PEG を含有する注射剤を使用した患者」を除外基準に追加した。この除外基準はその後の BMN 165 臨床開発プログラムの全てで適用した。

BMN 165 投与は、他の PEG 化注射剤に対して免疫学的感作を引き起こす可能性がある。この除外基準を適用したことにより、他の PEG 化注射剤との薬物相互作用に関して入手できる情報が限られたため、潜在的なリスクに関する説明を添付文書（案）の「薬物相互作用」の項に記載した。

2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用

BMN 165 投与を受けたヒトを対象とした妊娠試験は実施していない。妊娠又は授乳中の女性は全ての試験で除外した。

妊娠中の母親の血中 Phe 濃度の管理が不十分な場合、胎児に重大なリスクが生じる。PKU 患者で予測される重大な先天性欠損症及び流産の発生リスクは、それぞれ 12%～73%及び 24%である（American Academy of Pediatrics [AAP] Committee on Genetics 2008；Levy2001）。妊娠前及び妊娠中の母体の血中 Phe 濃度上昇は、妊娠損失、重大な先天性欠損症（小頭症、重大な心臓の形成異常など）、子宮内胎児発育遅延及び知的障害のリスク上昇と関連している（Vockley 2014）。

また、妊娠中の母親の妊娠中期及び後期の非常に低い血中 Phe 濃度も子宮内胎児発育遅延のリスク因子である。血中 Phe 濃度が 120 µmol/L 未満又はタンパク質摂取量が不足している場合、子宮内胎児発育遅延のリスクが上昇する可能性がある（Teissier 2012）。したがって、妊娠中の血中 Phe 濃度を持続的かつ安定的にコントロールし、厳密な食事管理を行うことで、胎児に対する高 Phe 濃度及び低 Phe 濃度に関連した影響の発現を軽減する。

スクリーニング基準及び避妊の指示にもかかわらず、女性被験者 15 例（妊娠 17 件）及び男性被験者の女性パートナー17 例（妊娠 20 件）が試験中に妊娠した。女性被験者 15 例中 7 例の 8 件の妊娠で、少なくとも 1 件の妊娠に関連する重篤な有害事象が認められた。さらに、男性被験者（被験者番号：[redacted]-3188）のパートナーが出産した新生児に妊娠に関連する 1 件の重篤な有害事象（パートナーの妊娠 20 件のうちの 1 件）が認められた。全ての妊娠症例の叙述を ISN（5.3.5.3.4）に示した。少なくとも 1 件の妊娠に関する重篤な有害事象を含む 9 件の妊娠又はパートナーの妊娠の概略を、被験者ごとに以下に示した。

- 本被験者（被験者番号：[redacted]-3177）は、2[redacted] 歳女性で 20[redacted] 年 7 月 15 日に BMN 165 投与を開始した。被験者の最終月経日は 12 月 10 日であった。妊娠の結果、BMN 165 投与を 20[redacted] 年 1 月 15 日に中止した。被験者は妊娠中に体重が約[redacted] kg（約 7[redacted].8 kg から約 7[redacted].8 kg）増加し、直近の血中 Phe 濃度は妊娠中の目標範囲内であった。8 月 24 日の午後 8 時 30 分（妊娠 36 週 6 日目）、膣液の漏出が認められた。8 月 25 日の午前 0 時 33 分、被験者は 3 分ごとに陣痛が認められた。少量の出血がみられたが、典型的な月経期間より軽く、腹痛及び外傷は否定された。膣液漏出後、胎動は認められなかった。被験者はオキシトシンを投与され、男児を死産した。胎盤の検査では、臍帯卵膜付着及び胎盤の母体側に若干の凝血塊の付着が認められた。胎児死亡の原因は不明と報告された。被験者は 8 月 26 日に退院した。治験責任医師は重篤な有害事象である死産は BMN 165 投与と関連なしと判断した。治験責任医師は他に考えられる病因として胎盤早期剥離を挙げた（胎盤検査の病理所見により裏付けられた）。
- 本被験者（被験者番号：[redacted]-3018）は、2[redacted] 歳女性で 20[redacted] 年 8 月 7 日に BMN 165 投与を開始した。被験者の最終月経日は、6 月 24 日であったと報告された。妊娠が明らかになった後、BMN 165 投与を中止した。被験者は試験期間中、計 3 回の 2.5 mg 投与を受

けた。9 月 12 日、超音波検査で胎児の心拍がないことが明らかになり、稽留流産となった。9 月 20 日、子宮内容除去術を行い、本事象は回復したと判断された。治験責任医師は重篤な有害事象である稽留流産は BMN 165 投与と関連があるかもしれないと評価した。他に考えられる病因として血中 Phe 濃度の上昇が挙げられた。

- 本被験者（被験者番号：[redacted]-1101）は、1[redacted] 歳女性で 20[redacted] 年 8 月 20 日に BMN 165 投与を開始した。被験者の最終月経日は 20[redacted] 年 2 月 20 日であったと報告されており、受胎前及び受胎後 1 か月間に BMN 165 への曝露があった。家族及び治験責任医師と相談の上、治療的中絶を受けることを選択し、3 月 30 日に合併症なく完了した。

- 本被験者（被験者番号：[redacted]-1517）は、20[redacted] 年 1 月に BMN 165 投与を開始した。20[redacted] 年 3 月 17 日に妊娠検査で陽性となり、出産予定日は 10 月 21 日であった。10 月 2 日に入院し、軽度の妊娠高血圧のために陣痛を誘発した。被験者は誘発された日に新生児を出産し、新生児の健康状態は良好であると報告された。

- 本被験者（被験者番号：[redacted]-3159）は、20[redacted] 年 11 月 24 日に BMN 165 投与を開始し、曝露は受胎前と報告されており、直近では 20[redacted] 年 6 月 25 日に投与され、その後 BMN 165 投与を中止した。被験者の最終月経日は 5 月であり、6 月 26 日に妊娠検査陽性であった。日付は不明であるが、産科医によって妊娠が確認された。7 月 10 日、超音波検査で 8 週と 3 日目の胎児の生存が認められた。7 月 19 日、超音波検査で胎児の脈拍が認められず、自然流産となった。7 月 27 日、被験者は子宮内容除去術を受けた。被験者は再び妊娠した（最終月経日は 10 月 15 日）。投与量及び食事のモニタリングを行っていたにもかかわらず、妊娠中の母体合併症として治療範囲を超える血中 Phe 濃度が認められた（血中 Phe は 2.5～18.6 mg/dL の範囲であり、治療範囲内の血中 Phe 測定値は 3 点のみであった）。20[redacted] 年 7 月、グレード 1 の胎児小頭症（頭囲約 30 cm）の女児を出産した。追加の臨床的詳細は提供されなかった。

- 本被験者（被験者番号：[redacted]-3309）は、20[redacted] 年 8 月 18 日に BMN 165 投与を開始した。20[redacted] 年 11 月 27 日、来院時の妊娠検査で 2 回陽性（BMN 165 の最終投与日は 11 月 26 日）であった。20[redacted] 年 1 月 30 日から 2 月 1 日まで、グレード 2 の妊娠悪阻で入院し、退院日に消失した。1 月 30 日に実施した胎児の超音波検査では、肉眼的異常は認められず、良好な体液及び心拍が認められた。出産予定日は 7 月 21 日であった。母体合併症として、血中 Phe 濃度が妊娠期間を通して 1100 µmol/L 台であった。7 月 17 日、子宮内胎児発育遅延による陣痛誘発のために入院した。7 月 18 日、胎児の心音に懸念があったため、妊娠約 40 週で帝王切開を行った。新生児は出生時に呼吸窮迫症候群、急性呼吸不全、体温調節障害、及び頭囲 28 cm の小頭症と診断された。新生児は出産時にグレード 3 の先天異常のフェニルケトン尿症性胎芽病を有していたことが報告された。これ以上の詳細は報告されず、7 月 21 日に新生児は退院した。

- 本被験者（被験者番号：[redacted]-3021）は、20[redacted] 年 4 月 17 日に BMN 165 投与を開始した。被験者の最終月経日は 20[redacted] 年 10 月 27 日であり、BMN 165 への曝露は妊娠初期であった。20[redacted] 年 6 月以降の被験者の血中 Phe 濃度は 0 µmol/L であった。20[redacted] 年 7 月 23 日、帝王切開（重篤な有害事象として報告されたグレード 3 の遷延分娩のため）で男児を出産した（体重：約 3.[redacted] kg、身長：約 4[redacted] .5 cm、出生後 1 分時及び 5 分時のアプガースコア：不明）。母体合併症は報告されなかった。
- 本被験者（被験者番号：[redacted]-3188）は、受胎推定日までに BMN 165 投与を受けており、パートナー妊娠中（男性被験者の女性パートナーの妊娠中）も BMN 165 投与を継続していた。被験者のパートナーは妊娠 40 週で新生児（4.[redacted]9 kg）を出産した（アプガースア：出生後 1 分時がスコア 4、出生後 5 分時がスコア 7）。出産合併症は、第二期分娩の最後の 30 分間の低グレードの母体発熱（約 37.3～37.6°C）、臍帯巻絡、羊水混濁及び胎児頻脈であった。新生児の経過は呼吸補助離脱後の呼吸窮迫により悪化した。新生児は新生児集中治療処置室（NICU）に入室した。新生児は人工呼吸及び栄養補助を必要とし、生後 2 日目に退院した。本事象は非重篤として報告されたが、治験依頼者により重篤な有害事象にアップグレードされた。本事象の詳細な叙述は ISN（5.3.5.3.4）に示した。

上記以外の妊娠 9 件（妊娠した 15 例中 8 例）のうち、6 件は正常出産、2 件は人工妊娠中絶又は治療的流産であり、残りの 1 件の新生児は一過性かつ軽度の収縮期性心雑音を発現したが治療を要することなく回復した。

上記以外の 19 件のパートナーの妊娠（男性被験者のパートナー17 例）の転帰は、19 件中 11 件が正常出産であった。残りの 8 件中 7 件は転帰不明であり、1 件は自然流産であった（被験者番号：[redacted]-3259 のパートナー）。現時点では日本人被験者の妊娠は報告されていない。

妊娠に関する結論

妊娠中の母親の血中 Phe 濃度の管理が不十分（上昇又は低下）の場合、妊娠損失、重大な先天性欠損症（小頭症、重大な心臓の形成異常など）、子宮内胎児発育遅延及び知的障害などの重大なリスクが生じる。妊娠中に厳格な食事管理を行い、血中 Phe 濃度を持続的かつ安定的にコントロールすることで、高 Phe 濃度及び低 Phe 濃度に関連する胎児への悪影響を軽減しつつ、母親の PKU 標準治療を継続することができる。American College of Medical Genetics and Genomics が作成したガイドラインによると、全年齢の患者に対して血中 Phe 濃度を 120～360 µmol/L に維持することが推奨されている（Vockley 2014）。

BMN 165 に曝露された正常な動物で母体毒性及び胎児毒性が認められた。これらの変化は用量依存性であり、BMN 165 の薬理作用によって血中 Phe 濃度が低下したことに起因する。非臨床データの詳細は、モジュール 2.4（非臨床試験の概括評価）及びモジュール 2.6（非臨床試験の概要文及び概要表）に示した。

BMN 165 の臨床試験では、BMN 165 投与中に 15 例の女性被験者（妊娠 17 件）及び 17 例の男性被験者の女性パートナー（妊娠 20 件）が妊娠した。

妊娠中の血中 Phe 濃度を持続的かつ安定的にコントロールすることは、Phe の胎児への悪影響を軽減するために必須である。女性の臨床状態が BMN 165 治療を必要とし、血中 Phe 濃度を管理する代替薬がない場合を除き、妊娠中の BMN 165 使用は推奨されない。BMN 165 投与を受けた PKU 患者の妊婦の血中 Phe 濃度が 30 µmol/L 未満の場合、胎児の転帰が不良となる可能性がある。妊娠中の血中 Phe 濃度をモニタリングし、血中 Phe 濃度が 30 µmol/L 未満に低下しないように BMN 165 の用量を調節するか、食事由来のタンパク質及び Phe 摂取量を変更する必要がある。妊婦に対しては、胎児への潜在的リスクに関する注意喚起を添付文書（案）に含める予定である。

治験依頼者は、米国及び欧州での申請の一環として、妊娠合併症のリスク並びに発育中の胎児及び新生児への有害作用（胎児奇形並びに出生前及び出生後の発育不全を含むが、これらに限定されない）を評価する前向き観察研究（165-504 試験）を実施予定である。

2.7.4.5.5　過量投与

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

臨床試験では、添付文書（案）の最大推奨用量を超える用量の BMN 165 が投与された。MD 集団では、計 142 例が各治験実施計画書で推奨される 60 mg/日以上の BMN 165 投与を受けたが［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.2.6］、これらの被験者に特定の急性徴候又は急性症状は認められなかった。1 日あたりの投与量の最大用量は第 2 相 PAL-003 試験での 308.80 mg/日であり、試験初期での BMN 165 投与量は体重に基づき最大 5.0 mg/kg/週又は 375 mg/週までとなっていた。

過量投与がみられた場合には、一般的な支持療法を行うこととする。

2.7.4.5.6　薬物乱用

BMN 165 では薬物乱用の可能性は知られていない。

2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象

離脱症状又は反跳現象を検討する臨床試験は実施していない。

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

2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

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

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

2.7.4.6　市販後データ

BMN 165（販売名 Palynziq®）は、2018 年 5 月 24 日に米国、2019 年 5 月 3 日に欧州、2021 年 7 月 5 日に豪州でそれぞれ承認を受けた。2021 年 5 月 23 日時点での Palynziq の全世界での推定投与数は 1432 人である。治験依頼者は市販後の累積安全性データを全て確認及び評価し、報告された有害事象は Palynziq の既知の安全性プロファイル、患者の基礎疾患又は併存疾患及び併用薬の副作用と全体的に一致していると結論付けた。医薬品承認取得者である治験依頼者は、累積安全性データを継続的にモニタリング及び解析し、これらの安全性データは地域の規制当局の要件に従って定期的安全性報告の一部として要約している。

治験依頼者は Palynziq の市販後にアナフィラキシーを有害反応として企業中核データシートに追加した。

なお、BMN 165 臨床開発プログラムでは、外部のアナフィラキシー専門医によって作成された NIAID/FAAN 基準（Sampson 2006）及び症状の重篤性の臨床的判断に基づく急性全身性過敏症反応の判定基準に基づき事象が特定された。したがって、「急性全身性過敏症反応」の用語はアナフィラキシーと同義であるが、重要なこととして、その発現機序は III 型の免疫複合体介在性過敏症であると考えられる。抗 IgM 及び抗 IgG 除去後の ImmunoCAP 法を用いた IgE 分析で抗 PAL-PEG IgE が検出されなかったことから、報告された過敏症反応が抗 IgE 非介在性であることが強く裏付けられた（2.7.4.2.3.2.2 参照）。

第 3 回定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）（報告期間：2019 年 11 月 24 日～2020 年 5 月 23 日）の急性全身性過敏症反応データの解析のより詳細な評価が 2020 年 11 月 16 日まで行われ、以下のいずれかの PT にコード化された全ての事象が特定された。

- アナフィラキシー反応
- アナフィラキシー様反応
- アナフィラキシーショック

アナフィラキシーショック及びアナフィラキシー様反応を含めることで、検索結果を完全なものとした。自発報告及び自発報告以外の情報源から 92 件のアナフィラキシー反応（又は同義語）の症例報告を入手した。なお、そのうち 1 件のアナフィラキシー反応は集中治療室でアドレナリンの静脈内投与を必要とした。本症例は、昇圧剤の静脈内投与によるアナフィラキシー

反応治療例として治験依頼者が受領した最初の報告であった。直近の Palynziq 投与から本事象の発現までの期間は 48 時間であり、通常のアナフィラキシー事象の発現時間とは一致しないため、他の原因によるものである可能性がある（ただし、報告はない）。

再投与例の詳細に関する情報は限定的であったが、以前に発現した有害事象の後、本剤を再投与した初日に挿管した患者又はアナフィラキシー反応が認められた患者はいなかった。

I 型過敏症と III 型過敏症は多くの点で臨床的徴候及び症状が類似しており、臨床的な区別ができない。しかし、臨床開発プログラムでは示されなかった知見の 1 つとして、急性全身性過敏症反応を発現した患者の多くでは Palynziq を再投与した最初の日に再発がみられなかったことが挙げられる。これらの患者の多くでは、その後再発せずに投与を継続することができた（これは、III 型過敏症の特徴とより一致している）。急性全身性過敏症反応を発現し、再投与後に再発が認められた患者でのその反応は、I 型の IgE 介在性過敏症で予想されるアナフィラキシー様症状とは異なるものであった（2.7.4.2.3.2.2.2.2 参照）。

Palynziq 投与後の過敏症反応の発現に I 型の IgE 介在性過敏症が関係している可能性を除外することはできないが、免疫原性プロファイルの包括的な解析及び BMN 165 臨床開発プログラムでの急性全身性過敏症反応の解析によって、治験依頼者はこれらの反応の主要な機序が III 型の免疫複合体介在性過敏症であると結論付けた。これは、外部の免疫専門家との協議及び規制当局との相談結果を踏まえたものである。Palynziq 投与によるこれらの急性全身性過敏症反応及び他の全身性過敏症反応と典型的な I 型の IgE 介在性過敏症を区別するための重要な所見は、薬物特異的 IgE 抗体が陰性であること及び安全に再投与できる余地があることである。I 型の IgE 介在性過敏症反応であった場合、これらの所見はおそらく認められない。

自発報告及び自発報告以外の情報源から入手したアナフィラキシー反応データの評価結果は、Palynziq 投与による過敏症反応の根本的な発現機序に関する上述の結論を明確に否定するものではなかった。全体として、臨床症状、発現までの期間、症状の範囲及び重症度、アドレナリン及び他の治療への反応、再投与初日に再発することなく投与可能であること、並びに長期間の後遺症がないことから、これらのデータによって Palynziq の免疫原性プロファイルは十分に特徴付けられたと考えられる。

薬物特異的 IgE 反応の可能性を完全に除外することは困難であるが、全体的な Palynziq の免疫原性及び安全性データは I 型の IgE 介在性過敏症ではなく、III 型過敏症と一致している。

しかし、治験依頼者は企業中核データシートに市販後に認められた頻度不明の副作用としてアナフィラキシー反応を追加し、急性全身性過敏症反応とアナフィラキシー反応は機序が異なるものの、臨床的に区別ができないことを処方者に通知することを決定した。また、過敏症反応の症状の 1 つとして呼吸困難を副作用の一覧表に脚注として追加した。

第 4 回 PBRER で、治験依頼者は浮動性めまい及びその関連事象の総括的な評価を行い、過敏症反応の症状の 1 つとして浮動性めまいに関する考察を含めるよう要求された。浮動性めまいの評価の結果、治験依頼者は欧州製品概要（SmPC）の副作用の項に浮動性めまいを追記することを提案している（第 5 回 PBRER、5.3.6 項）。

2.7.4.7　治験依頼者による副作用の評価

本概要で示した臨床的安全性の要約は、全ての BMN 165 の臨床試験から得られたデータに基づく総合的な評価である。治験依頼者は全ての有害事象を更に評価し、製品情報に含める副作用を特定した。

治験依頼者は申請前に BMN 165 の臨床試験で報告された有害事象及び重篤な有害事象（治験責任医師による因果関係評価を問わない）を全て評価した。因果関係の強さ、重症度及び重篤度並びに発現割合などの要因を考慮し、副作用として添付文書に記載することの必要性を判断した。因果関係の評価には以下を含めた。

- 各症例報告からの因果関係評価
- 生物学的妥当性及び薬理学的妥当性の考慮
- 以下の基準を用いた 165-302 試験パート 2 の実薬群とプラセボ群の発現割合の比較
  - プラセボ群と実薬群の発現割合の差が 10%以上
  - プラセボ群と各実薬群（20 及び 40 mg/日）又は統合実薬群（20 及び 40 mg/日）の発現率の 95%信頼区間（CI）に重複がない

意思決定に関連する全ての要因を検討した後、添付文書に副作用として記載しない有害事象を以下に基づき決定した。ただし、必要に応じて他の要因も考慮した。

- 原疾患の PKU が原因と判断された有害事象
- 別の病因による有害事象又は一般成人に共通する要因による有害事象
- PKU 患者での既知の発現割合及び重症度と一致している有害事象

165-205 及び 165-301 試験での I/T/M 集団のデータから有害事象の発現頻度を算出した。I/T/M 集団の被験者は、導入期及び漸増期で投与を受けた後に維持期に移行し、長期継続試験の PAL-003 及び 165-302 試験で投与を継続した。この導入／漸増／維持投与レジメンは添付文書（案）に記載する申請用法・用量に最も近い投与方法である。I/T/M 集団の安全性統合解析では、試験デザイン（投与方法）が類似している試験の安全性データを統合して有害事象の発現頻度を算出した。

同一の医学的事象を表す事象は、データベース上で異なる用語で報告されていた場合も単一の有害反応としてグループ化した（例：腹痛、上腹部痛及び腹部不快感は「腹痛」としてまとめて評価した）。

165-302 試験パート 2 の結果からプラセボ群と比較して実薬群での発現割合が 10%以上高かった事象を抽出したが、副作用は特定されなかった。これは、165-302 試験パート 2 でのプラセボ投与期間が 8 週間と短かったことが原因として考えられた。

I/T/M 集団での比較的よくみられた副作用（発現割合が 10%以上又は発現率が 0.10 件/人年の個々の PT 又は同一の医学的事象を表すグループ化した PT）を評価した［ISS（5.3.5.3.5）Table

2.7.4.4.1.1.6、Table 2.7.4.4.1.1.2 及び Table 2.7.4.7.5.1］。また、その他の幾つかの PT 又はグループ化した PT も評価した［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.4.1.1.2］。

治験依頼者による包括的な評価に基づき、I/T/M 集団での BMN 165 の臨床試験で特定された副作用を表 2.7.4.7.1 に示す。本表の事象は、添付文書（案）に副作用として記載している。

有害事象の発現割合及び発現率に加え、投与期間の安全性プロファイルの違いを強調するため、投与期（導入期／漸増期及び維持期）別に副作用を示した。

表 2.7.4.7.1　投与期（導入期／漸増期及び維持期）別の副作用の発現割合及び発現率（165-305 試験パート 1 を含む I/T/M 集団、297 例）（1/2）

	発現割合及び曝露量で調整した発現率 [a]				
		導入期／漸増期 [b]		維持期	
SOC	有害事象	発現割合（%）	発現率（件/人年）	発現割合（%）	発現率（件/人年）
血液およびリンパ系障害	リンパ節症	9.8%	0.14	15.7%	0.12
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位反応 [c]	89.9%	13.53	64.9%	2.50
免疫系障害	過敏症反応 [d]	65.0%	3.10	61.1%	1.21
	急性全身性過敏症反応	4.4%	0.06	1.6%	0.01
	血管浮腫	5.4%	0.09	2.7%	0.02
	血清病	2.0%	0.02	0.5%	<0.01
神経系障害	浮動性めまい	19.5%	0.29	20.0%	0.16
	頭痛	42.4%	1.26	46.5%	1.39
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	18.5%	0.22	23.2%	0.13
	呼吸困難	4.0%	0.06	7.0%	0.03
胃腸障害	腹痛 [e]	18.2%	0.29	29.2%	0.26
	悪心	25.6%	0.37	27.0%	0.20
	嘔吐	17.8%	0.28	25.9%	0.21
皮膚および皮下組織障害	脱毛症	6.4%	0.06	21.1%	0.12
	蕁麻疹	25.6%	1.35	23.8%	0.53
	発疹	34.7%	0.98	23.8%	0.34
	そう痒症	27.3%	0.69	22.7%	0.75
	紅斑	12.1%	0.22	7.0%	0.04
	皮膚剥脱	0.3%	<0.01	1.6%	0.01
	斑状丘疹状皮疹	3.4%	0.06	1.6%	0.01

表 2.7.4.7.1 投与期（導入期／漸増期及び維持期）別の副作用の発現割合及び発現率（165-305 試験パート 1 を含む I/T/M 集団、297 例）（2/2）

SOC	有害事象	発現割合及び曝露量で調整した発現率 [a]			
		導入期／漸増期 [b]		維持期	
		発現割合（%）	発現率（件/人年）	発現割合（%）	発現率（件/人年）
筋骨格系および結合組織障害	関節痛 [f]	78.5%	4.19	66.5%	1.37
	筋肉痛	11.1%	0.15	11.9%	0.06
	関節腫脹	5.7%	0.08	3.8%	0.02
	筋骨格硬直	4.4%	0.05	5.4%	0.03
	関節硬直	6.4%	0.08	2.2%	0.01
臨床検査	低フェニルアラニン血症 [g]	14.8%	0.19	63.2%	0.42
	補体成分 C3 減少 [h]	66.7%	3.67	73.5%	2.74
	補体成分 C4 減少 [h]	65.3%	2.26	40.5%	0.78
	hsCRP レベルの上昇 [i]	15.8%	0.21	12.4%	0.06

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

他の生物学的製剤と同様、BMN 165 投与によって過敏症反応が発現することが予想される。さらに、PAL は免疫応答を誘発することが予測される循環 PEG 化細菌タンパク質として存在し、本概要でも広く特徴付けられている。

急性全身性過敏症反応を含む過敏症の機序は、副作用発現プロファイル（特に、関節痛の発現割合が高い）、補体成分 C3/C4 の減少、CIC 形成の増加、急性全身性過敏症反応が発現した後の再投与時に即時の再発又は遅発性の再発がみられない、及び薬物特異的 IgE が陰性であったことなどから、III 型の過敏症であると考えられた。III 型過敏症の機序では、I 型過敏症と比較して、重篤性の高い後遺症（特に急性全身性過敏症反応）が少ない可能性がある（Aun 2014）。

一部の有害事象について、添付文書（案）に副作用として含めないこととした理由を以下に示す。

- **I/T/M 集団における発現割合 10%以上又は発現率 0.10 件/人年以上の有害事象**
  治験依頼者が治験薬と関連なしと判断した有害事象は、気管支炎、悪寒、挫傷、うつ病、月経困難症、消化不良、湿疹、ウイルス性胃腸炎、インフルエンザ、不眠症、鼻閉、上咽頭炎、疼痛、発熱、季節性アレルギー、副鼻腔うっ血、副鼻腔炎、歯痛、上気道感染及び尿路感染であった。2000 年から 2001 年に米国で実施された調査結果では、毎年 5 億人に非インフルエンザウイルス性呼吸器感染症が認められた（Fendrick 2003）。成人の患者数を考慮すると、悪寒、発熱、鼻閉、副鼻腔うっ血及び副鼻腔炎の症状を伴うことが多い上咽頭炎及び上気道感染は併発するウイルス性疾患でよくみられるため、副作用としなかった。ウイルス性胃腸炎も同様に副作用としなかった。挫傷、月経困難症、歯痛及び季節性アレルギーは生物学的妥当性が欠如しているため副作用としなかった。米国での全体的な湿疹の有病率は 10.1%である（Hanifin 2007）。病歴としての湿疹は BMN 165 群の 7.4%に認められ［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.1.5］、臨床試験で有害事象として認められた失神の発現割合は 4.9%であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.4.1.1.2］。試験期間中の湿疹の発現割合と比較して、一般集団及びベースライン時の病歴として湿疹を有する患者の割合が高いことから、湿疹は副作用としなかった。

- **安全性解析対象集団における重篤な有害事象**
  治験依頼者が治験薬と関連なしと判断した重篤な有害事象は、人工流産、稽留流産、激越、虫垂炎、虫垂腺腫、喘息、菌血症、細菌感染、血中クレアチニンホスホキナーゼ増加（臨床検査値異常として表 2.7.4.3.2.1 に示す）、血圧上昇、骨髄抑制、著明なストレッサーを伴う短期精神病性障害、蜂巣炎、胸痛、脳振盪、深部静脈血栓症、脱水、うつ病、感染性下痢、憩室炎、感電死、子宮内膜症、腹膜垂炎、ウイルス性胃腸炎、妊娠糖尿病、妊娠高血圧、痔出血、痔核、妊娠悪阻、低カリウム血症、低ナトリウム血症、低血圧、鉄欠乏性貧血、意識消失、リンパ節症、リンパ組織過形成、胎児に影響する母体の状態、小頭症、末梢性ニューロパチー、好中球減少症、非アルコール性脂肪性肝疾患、非心臓性胸痛、卵巣嚢胞破裂、膵炎、脂肪織炎、乳頭腫、睡眠時随伴症、心嚢液貯留、肺炎、処置後血腫、術後創合併症、遷延分娩、穿刺部位出血、急性腎盂腎炎、呼吸窮迫、交通事故、側弯症、軟部組織感染、ブドウ球菌感染、死産、自殺企図、頻脈及び腱損傷であった。妊娠に関する限られたデータ並びに PKU 患者では先天異常及び自然流産のリスクが高い（それぞれ 12%～73%及び 24%）ことを踏まえて、稽留流産（2 件）、胎児に影響する母体の状態（胎児発育不全及び小頭症）、小頭症及び死産は副作用としなかった（AAP Committee on Genetics 2008、Levy 2001）。稽留流産 2 件のうち 1 件では、自然流産の既知の危険因子である非常に高い血中 Phe 濃度（1210 µmol/L）が同時に認められた。BMN 165 投与後、時間が経過してから発現した胎児死亡（死産）は病理学的検査で客観的に確認され、治験責任医師により生物学的に納得できる別の病因（胎盤早期剥離）に臨床的に関連があると判断された。呼吸窮迫は胎便で混濁した羊水の合併症を

伴って出産した新生児で認められた。これは別の病因として胎便吸引症候群の可能性が示唆されたため副作用としなかった。男性被験者のパートナーの妊娠糖尿病は妊娠の合併症（ホルモンの胎盤分泌を介したインスリン抵抗性）が要因である可能性が最も高かった。妊娠高血圧は直近の BMN 165 投与から約 10 か月後に認められ、妊娠の合併症であるため BMN 165 と関連なしと判断された。

血中クレアチンホスホキナーゼ増加は運動療法の開始に関連し、激しい運動の前後に認められたが、165-302 試験パート 2 のプラセボ群の被験者でも認められたため副作用としなかった。非アルコール性脂肪性肝疾患は肥満など根本的な肝危機因子を有する患者で BMN 165 の最終投与から 30 日を超えて認められた。リンパ組織過形成はリンパ節症と一致する非特異的生検所見であり、既に副作用として特定されている。

うつ病、顕著なストレス要因を伴う短期の精神病性障害、睡眠時随伴症及び自殺企図の神経精神障害関連事象は、被験者の基礎疾患である PKU に関連する神経精神障害の合併症に起因していた。穿刺部位出血は外科手術（心房細動による心臓アブレーション）に続発して認められた。ウイルス性胃腸炎は一般的な事象であり、BMN 165 と関連しない併発性ウイルス性疾患とみなした。好中球減少症の重篤な有害事象は、時間的に感染症と関連しない又は投与期間中に回復したため副作用としなかった。糖尿病の病歴を有さない被験者では、プレドニゾン投与後に末梢性ニューロパチーは回復した。非心臓性胸痛は不安の病歴を有する被験者で認められ、他の病因の可能性があるため副作用としなかった。心嚢液貯留は発熱、呼吸困難及び白血球数の増加と同時に認められ、感染症によるものと示唆された。肺炎は市中感染の可能性があり、報告された肺炎はいずれも用量変更せずに回復したため副作用としなかった。同様に、腎盂腎炎の重篤な有害事象も用量変更せずに回復し、BMN 165 との関連は否定され、副作用ではないことが示唆された。頻脈はアナフィラキシー反応に関連する症状として発現することがあり、頻脈の単一の重篤な有害事象は悪心及び嘔吐によって生じる突然のストレスに関連していると考えられた。被験者は膵炎を含む病歴を有していたため、膵炎は副作用としなかった。

BMN 165 には、骨髄抑制、脱水、憩室炎、感電死、腹膜垂炎、痔核、痔出血、低カリウム血症、鉄欠乏性貧血、卵巣嚢胞破裂、乳頭腫、交通事故又は側弯症を引き起こす生物学的妥当性はなかった。

治験依頼者はグレード 3 以上の全ての臨床検査値関連の有害事象についても評価した。治験依頼者が治験薬と関連なしと判断したグレード 3 以上の臨床検査値関連の有害事象には、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び赤血球沈降速度増加があった。治験依頼者は AST 及び ALT の持続的な増加（連続 3 回の測定で AST 又は ALT が ULN の 3 倍超と定義）を特定した。本基準を満たす被験者が特定されなかったことから、治験依頼者は BMN 165 と明確な因果関係はないと考えた。ESR 増加はウイルス性疾患などの多くの非特異的病因が要因である可能性があり、BMI 増加が認められた被験者でも発現する可能性がある。I/T/M 集団の 35.4%は BMI が 30 kg/m^2 以上（肥満）であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.1.4］。これらの別の病因のため、赤血球沈降速度増加は副作用としなかった。

治験依頼者は 165-302 試験パート 2 のプラセボ群と実薬群（20 mg/日投与群、40 mg/日投与群又は統合実薬群）で発現率の 95% CI に重複がない有害事象を評価した。プラセボ群と BMN 165 群で曝露量に大きな差があるため、治験依頼者は本評価が頑健ではないと考えた。したがって、治験依頼者は統合プラセボ群のデータのみに焦点を当てた。蛋白尿及び UACR 増加は副作用としなかった。被験者の多くは要因（肥満、高血圧及び糖尿病など）があり、連続 3 回以上の測定で血中クレアチニン上昇若しくは SCr のベースライン値から 30%超又は ULN を超える上昇が同時に認められた有害事象はなかった。したがって、これらの事象が BMN 165 と因果関係があると結論付けるにはエビデンスが不十分であった。

統合プラセボ群にのみ発現した有害事象（すなわち、統合 BMN 165 群では発現しなかった有害事象）は副作用としなかった。これらの事象には、眼瞼痙攣、血中ビリルビン増加、結膜炎、便秘、転導性、耳感染、耳痛、情動障害、異常感、皮膚真菌感染、ケトン尿、喉頭炎、嗜眠、錯感覚、外傷後疼痛、副鼻腔分泌過多、交通事故、皮膚擦過傷、傾眠、耳鳴、振戦、尿臭異常、回転性めまい、体重減少及び体重増加が含まれた。智歯抜歯、外陰腟乾燥、臍ヘルニア、ツベルクリン反応陽性、歯痛、精巣痛、季節性アレルギー、中耳炎、転位歯、麦粒腫、ヘルペスウイルス感染、聴力低下、血精液症、歯科手術、食欲減退、尿中結晶陽性、不器用、平衡障害、動作時振戦、ざ瘡及び動物アレルギーは生物学的妥当性の欠如のため副作用としなかった。神経精神障害関連事象（激越、怒り、無感情、失語症、錯乱状態、興味の減少、抑うつ症状、気分動揺、情動障害、異常感、欲求不満耐性低下、不眠症、神経過敏及び人格変化）は、PKU 患者に認められる有害事象であるため副作用としなかった。全体として、統合プラセボ群と第 3 相試験の BMN 165 群間の 95% CI の重複を評価した結果、副作用は特定されなかった。生物学的妥当性及び因果関係を示唆する各症例のエビデンスがある事象のみ副作用とみなした。

BMN 165 の臨床開発プログラムで特定及び調査されたリスクは、添付文書、BMN 165 の臨床試験で効果的であった安全な使用を保証する手順を備えた REMS（米国）及び包括的な RMP（欧州）によって適切に管理されている（1.3.1 項）。

2.7.4.8　安全性の結論

BMN 165 の臨床安全性データベースには血中 Phe 濃度コントロール不良（ベースラインの血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 超）の PKU 成人患者 355 例が含まれ、BMN 165 の投与期間は最長 112.3 か月（約 9.4 年）であった。反復投与試験で BMN 165 投与を 1 回以上受けた MD 集団（341 例）の総曝露量は 1056.7 人年、投与期間の平均値（SD）は 37.34（26.47）か月であった［ISE（5.3.5.3.2）Table 2.7.3.2.2.3、ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.2.1］。

導入／漸増／維持投与レジメンに従って BMN 165 投与を受けた被験者（I/T/M 集団）285 例の総曝露量は 789.4 人年、投与期間の平均値（SD）は 33.42（21.63）か月であった。I/T/M 集団の総曝露量 789.4 人年のうち、導入期、漸増期及び維持期の曝露量はそれぞれ 18.4、277.6 及び 488.8 人年であった［ISE（5.3.5.3.2）Table 2.7.3.2.2.3］。I/T/M 集団のうち、投与期間が 3 年以

上、4 年以上、5 年以上及び 6 年以上であった被験者数（%）はそれぞれ 160 例（56.1%）、84 例（29.5%）、26 例（9.1%）及び 4 例（1.4%）であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.2.1］。

最も包括的な安全性解析対象集団は MD 集団であるが、本概要では本邦での申請用法・用量に最も近い投与レジメンが用いられた I/T/M 集団の結果を安全性統合解析での主要な解析対象集団として注目した。両集団の結果を示した総曝露量を除き、本項では I/T/M 集団のデータ解析から得られた結論を要約した。

I/T/M 集団の用量カテゴリ別の総曝露量は、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 159.8、180.9、335.5 及び 113.0 人年であった。総投与期間の平均値（SD）は 40～60 mg/日未満が 514.0（416.9）日と最も長く、次いで 60 mg/日以上の 349.5（415.7）日が長かった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.2.2］。BMN 165（最大用量 60 mg/日）の長期安全性及び忍容性の評価を目的とした非盲検継続試験（165-304 試験）では、個々の被験者が血中 Phe 濃度の目標値を達成かつ維持できるように BMN 165 の用量を調整することとした。

I/T/M 集団（285 例）では、全例に 1 件以上の有害事象が認められた。PT 別で最も多く認められた有害事象は関節痛（79.6%）であり、次いで注射部位反応（65.6%）、頭痛（55.4%）及び注射部位紅斑（51.9%）が多かった。同様に、発現率が高かった有害事象は注射部位反応（2.56 件/人年）、関節痛（1.85 件/人年）、頭痛（1.34 件/人年）及び注射部位紅斑（0.94 件/人年）であった。様々な有害事象カテゴリの発現割合及び発現率は MD 集団と I/T/M 集団との間で同様であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.4.1.1.2］。

I/T/M 集団で認められた有害事象のほとんど（99%超、全有害事象 18264 件中 18153 件）は重症度が軽度（グレード 1）又は中等度（グレード 2）であり、重度の有害事象（グレード 3 以上）は全有害事象の 0.6%であった（全有害事象 18264 件中 111 件）。I/T/M 集団でよくみられたグレード 3 以上の PT 別の有害事象はアナフィラキシー反応（14 例）、関節痛（12 例）、過敏症（10 例）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（3 例）及び血清病（3 例）であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.4.1.1.1］。

用量カテゴリ別の解析

の結果、BMN 165 の用量が多いほど有害事象の発現割合が高くなる又は重症度が悪化する傾向は認められなかった。有害事象の発現率は用量が少ないほど高かった（20 mg/日未満：36.75 件/人年、20～40 mg/日未満：24.77 件/人年、40～60 mg/日未満：18.81 件/人年、60 mg/日以上：13.05 件/人年）［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.3.2］。用量が多いほど有害事象の発現率が低くなる傾向は、グレード 3 以上の有害事象を含むほとんどの有害事象カテゴリでも同様に認められた。このことは、上述したとおり、BMN 165 に対する早期抗体反応がピークに達し、有害事象（過敏症 AE を含む）が発現しやすい導入期及び漸増期に低用量の BMN 165 が投与されたことと関連している可能性がある。

有害事象が認められた被験者の多くは回復し、併用治療薬の使用、治験薬の減量（被験者の 41.8%）又は投与中断（被験者の 35.8%）により管理可能であった［ISS（5.3.5.3.5）

Table 2.7.4.3.1］。有害事象のために治験薬の投与を中止した被験者の割合は 14.7%（42/285 例）であり［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.3.1］、発現時期別では投与開始後 6 か月以内の投与中止が最も高かった（投与中止した計 42 例のうち、30 例が投与開始後 6 か月以内の中止）［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.3.3］。また、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］。

BMN 165 の投与期間が長期化するとともに有害事象の発現率は低下し安定化した。発現時期別の解析では、全ての有害事象の発現率は治療早期（投与開始後 6 か月以内、59.09 件/人年）の方が治療後期（16.15 件/人年）よりも約 3 倍高く、更に治療後期でも発現率は経時的な低下傾向を示し、投与開始から 3 年超では 10.95 件/人年であった。ほとんど全ての有害事象カテゴリ（治験薬の投与中断に至った有害事象、治験薬の減量に至った有害事象、重篤な有害事象及び CTCAE グレード 3 以上の有害事象を含む）の発現率は治療早期と比較して治療後期で低下し、長期投与に伴って有害事象プロファイルは全体的に改善した［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.3.3］。I/T/M 集団から試験を早期中止した被験者を除外したサブセット集団を対象とした発現時期別の解析でも、同様に治療早期の方が治療後期よりも有害事象の発現率が高い傾向が認められた。この結果から、治療早期と比較して治療後期で有害事象の発現率が低いのは、BMN 165 に対する忍容性のない被験者が安全性の問題で試験を早期中止したためではなく、時間経過とともに BMN 165 への忍容性が改善したためであることが示唆される［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.3.3.1］。

同様の傾向として、全ての有害事象及び様々な有害事象カテゴリ（治験薬の投与中断に至った有害事象、治験薬の減量に至った有害事象、重篤な有害事象及び CTCAE グレード 3 以上の有害事象を含む）の発現率は、導入期／漸増期と比較して維持期で低下した。全ての有害事象の発現率は導入期／漸増期（34.65 件/人年）の方が維持期（15.86 件/人年）よりも約 2 倍高かった。治験薬の投与中断に至った有害事象及び減量に至った有害事象の発現率は導入期／漸増期ではそれぞれ 0.85 及び 0.63 件/人年であり、維持期ではそれぞれ 0.14 及び 0.23 件/人年であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.2.16.1］。

酵素置換療法で予測されるとおり、全ての被験者で BMN 165 に対する免疫応答が認められた。報告された全ての有害事象、臨床検査結果及び免疫原性パラメータを包括的に評価し、BMN 165 に対する免疫応答の特性、免疫応答の経過及び認められた有害事象の種類との関連を評価した。その結果、免疫応答の特性は III 型免疫複合体介在性の機序と一致していた。

個々の被験者の BMN 165 に対する免疫応答の程度は、用量ではなく個々の内因性の免疫能に依存しており、被験者間でばらつきが大きかった。BMN 165 は主に免疫介在性の機序により血漿から消失することから、免疫応答の程度は有効性の目標達成に必要な用量に影響を及ぼす。平均抗体価が低い被験者では免疫介在性のクリアランスが低く、血中 Phe 濃度低下を得るのに必要な BMN 165 の維持用量は全般的に低かった。一方、抗体価、CIC 濃度及び補体活性化は用

量の低い導入期／漸増期に最も高く、維持期には用量にかかわらず一定となる又はベースラインに向かって低下する傾向がみられた。重要な点として、血中 Phe 濃度低下の目標値を達成するために増量しても、抗体価、CIC 濃度及び補体活性化の上昇は認められなかった。以上より、免疫応答の安定化によって、BMN 165 を継続的に増量することなく血中 Phe 濃度の低下を維持できた。

過敏症 AE、急性全身性過敏症反応並びにその他の特に注目すべき有害事象及び臨床的に重要な有害事象に関しても、発現率は導入期／漸増期の方が維持期よりも高かった。このことは、BMN 165 に対する早期免疫応答が導入期／漸増期の早期にピークに達することを示唆した［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.25］。

過敏症 AE は被験者の 95.1%に 4416 件（5.56 件/人年）発現した。4416 件の過敏症 AE の大部分はグレード 1（70.6%）又はグレード 2（28.3%）であり、グレード 3 以上の過敏症 AE は 1.2%（51/4416 件）であった。過敏症 AE による死亡例はなかった。I/T/M 集団で比較的よくみられた 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%）、注射部位発疹（22.5%）であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.1.1.1］。過敏症 AE の持続期間の中央値は 2.0 日（範囲：1～1218 日）であったことから過半数の過敏症 AE は発現から 48 時間以内に回復したことを示し、82.6%は 13 日以内に回復した［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.1.5.1］。

過敏症 AE の大部分では用量変更を必要とせず（91.6%）に回復した（96.9%）［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.1.5.1］。過敏症 AE の発現割合及び発現率は、抗 PEG IgM、抗 PEG IgG 及び抗 PAL IgM の陽性割合及び抗体価が最も高い時期である治療早期が最も高く（それぞれ 90.5%及び 16.28 件/人年）、これらの抗体が減少し、抗 PAL IgG、TAb 及び NAb 抗体価が定常状態に達するにつれて経時的に低下した（治療後期での発現率は 3.44 件/人年）［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.1.6.3］。

過敏症 AE エピソードの発現率と BMN 165 の用量に明らかな関連性は認められず、発現率は 20 mg/日未満の用量カテゴリで最も高く（9.16 件/人年）、60 mg/日以上の用量カテゴリで最も低かった（2.43 件/人年）［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.1.6.2］。

これらの事象が発現してもほとんどの被験者が治験薬投与を継続できたことは、免疫応答が I 型の機序ではなく III 型の免疫複合体介在性の機序であることと一致している（2.7.4.3.3.6.1 参照）。

特に注目すべき有害事象又は臨床的に重要な有害事象のうち、III 型免疫複合体介在性の機序に関連する臨床的に重要な事象にはアナフィラキシー、血管浮腫及び血清病が含まれた。関節痛、14 日以上持続する全身性皮膚反応及び注射部位反応の特徴も III 型免疫複合体介在性機序の徴候であると考えられる。

急性全身性過敏症反応は 16 例（5.6%）に 25 件発現し、発現率は 0.03 件/人年であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.24.1.1］。初回投与から最初のエピソード発現までの期間の中央値は 175 日、直近の投与からエピソード発現までの期間の中央値は約 2 分であり、エピソード持続期間

の中央値は 1.0 日間であった。25 件中 20 件は前投与あり、3 件は前投与なし、2 件で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］。急性全身性過敏症反応の発現率は導入期／漸増期（0.08 件/人年）の方が維持期（0.01 件/人年）よりも 8 倍高かった。

集中治療室への入室率や挿管率が高い I 型の機序による過敏症反応と比較して、III 型の機序による過敏症反応では、特にアナフィラキシーに関して重篤な後遺症が発現する可能性が低かった（Aun 2014）。急性全身性過敏症反応が発現した 16 例全例で、抗 IgM 及び抗 IgG の除去後に ImmunoCAP 法を用いて IgE 分析を行った結果、エピソード発現時又はそのすぐあとの薬剤特異的 IgE はいずれも陰性であった［ISS（5.3.5.3.5）Listing 2.7.4.2.34、Listing 2.7.4.10.16.1、ISI（5.3.5.3.3）4.2.10 項］。急性全身性過敏症反応の大部分（19/25 件、76.0%）は免疫応答の成熟過程である投与開始後最初の 1 年間に発現した（初回発現までの最長期間は 1423 日間）［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.3.3、Table 2.7.4.6.2.4.3.4］。

全ての急性全身性過敏症反応は、併用治療薬の使用（副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬、静脈内輸液、酸素療法又はアドレナリンを含む）、治験薬の投与中断又は減量により管理可能であり、治験薬の投与中止に至ったエピソードは 6 件（24.0%）であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.2.4.3.4］。急性全身性過敏症反応の 32%は自然治癒し、治療的介入を必要としなかった。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投与を再開した。また、投与再開した 10 例中 4 例（40.0%）には急性全身性過敏症反応が 1 回以上再発したが、投与再開後の初回投与時に再発はみられなかった（再開から 2 回目エピソード発現までの期間の範囲：4～120 日）［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.2.4.3.4］。

急性全身性過敏症反応の再発時に反応が増悪した症例は認められず、再発エピソードの臨床症状及び重症度は初回エピソードとおおむね同様であり、全ての再発エピソードは後遺症なく回復した。BMN 165 投与を再開した 10 例中 2 例はその後の急性全身性過敏症反応により治験薬投与を中止した。別の 1 例は 3 回目のエピソードの約 1 週間後に医師の判断で試験を中止し、残りの 7 例は治験薬の投与を継続した［ISN（5.3.5.3.4）］。

治験依頼者が定義した血管浮腫関連事象［21 例（7.4%）、37 件］の重症度は、グレード 1［16 例（5.6%）、36 件］又はグレード 2［5 例（1.8%）、7 件］であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.24.1.1、Table 2.7.4.6.2.29］。37 件の血管浮腫関連事象はいずれも回復した。BMN 165 投与に対する措置は、26 件（70.3%）は変更なし、5 件（13.5%）は治験薬の投与中断、3 件（8.1%）は減量、3 件（8.1%）は治験薬の投与中止であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.2.23］。

被験者 7 例に血清病が発現し（2.5%、0.01 件/人年）、グレード 2 の有害事象は 4 例（1.4%）、グレード 3 の有害事象は 3 例（1.1%）に認められた［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.4.1.1.1、Table 2.7.4.6.24.1.1］。7 例中 6 例の血清病は治療早期で発現し、残りの 1 例の血清病は 6 か月超 1 年以内の期間に発現した［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.3.3］。導入期／漸増期／維持期ごとの評価では、導入期の発現が 4 例、漸増期の発現が 2 例、維持期の発現が 1 例であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.2.16.1］。I/T/M 集団で血清病が発現した 7 例の発現時の BMN 165 の用量は、6 例が 20 mg/日未満、1 例が 40 mg/日以上 60 mg/日未満であり、60 mg/日以上では血清病

は認められなかった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.3.2］。事象の持続期間は 1～8 日間であり、全て後遺症なく消失した。血清病が発現した 7 例中 2 例は治験薬投与を中止し、5 例は血清病を再発することなく治験薬投与を継続した。この 5 例では治験薬の投与中断、減量又は併用薬の使用が行われた［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.4.5.3.2］。

最もよくみられた過敏症 AE は関節痛関連事象（治験依頼者による定義）であった（86.0%、2.46 件/人年）。有害事象の大部分は関節痛（PT）として報告された（79.6%、1.85 件/人年）。被験者の 75.4%ではグレード 1 又は 2、4.2%ではグレード 3 の関節痛が報告された［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.7.1］。関節痛関連事象の発現率は治療早期（8.90 件/人年）の方が治療後期（1.23 件/人年）よりも高く、これは被験者が導入期／漸増期間中である可能性が高い投与初期に CIC 濃度が高いためであると考えられる［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.7.3］。維持期に移行した I/T/M 集団 178 例を対象とした有害事象発現時の用量カテゴリ別の解析では、関節痛の発現率は 60 mg/日で最も低かった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.21.1］。

関節痛関連事象の持続期間の中央値は 3 日間であり、事象の 77.0%は持続期間が 13 日以内であった。被験者のほとんどで併用薬投与を必要としたが、関節痛関連事象の大部分は消失し（96.6%）、BMN 165 の用量変更を必要としなかった（90.1%）。その他の関節痛は治験薬の投与中断（3.6%）又は減量（3.7%）により管理可能であり、治験薬投与を中止した被験者は 0.6%であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.7.5.3.1］。

持続期間が 14 日間以上の全身性皮膚反応（多く認められた有害事象はそう痒症、発疹、蕁麻疹及び紅斑）は被験者の 48.1%に 293 件（発現率：0.37 件/人年）認められ、事象の 99.3%はグレード 1 又は 2 であり、グレード 3 の有害事象は 2 件であった。全身性皮膚反応の発現率は、60 mg/日以上の用量カテゴリで最も低かった。これらの有害事象の持続期間の中央値は 37 日間であり、大部分は後遺症なく消失し（82.9%）、BMN 165 の用量変更を必要としなかった（88.7%）。その他の事象は治験薬の投与中断（2.0%）又は減量（3.1%）により管理可能であり、治験薬投与を中止した被験者は 1.7%であった。これらの有害事象の大部分は一過性で治験薬投与継続中に消失し、治験依頼者による臨床評価で皮膚血管炎に一致する徴候は特定されなかった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.6.1.1、Table 2.7.4.6.6.1.2、Table 2.7.4.6.6.5.3.1］。

被験者の 93.3%で BMN 165 の皮下投与後に局所の ISR 関連事象が認められ（5135 件、6.47 件/人年）、グレード 3 の 1 件を除いた全ての ISR 関連事象はグレード 1 又は 2 であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.4.1.1］。多く認められた ISR 関連事象は注射部位反応（64.9%）であり、次いで注射部位紅斑（51.6%）、注射部位内出血（37.9%）、注射部位そう痒感（35.8%）、注射部位疼痛（30.5%）、注射部位腫脹（26.7%）及び注射部位発疹（21.4%）であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.4.1.2］。ISR 関連事象の発現率と用量の間には逆相関が認められ、60 mg/日以上の用量カテゴリで最も発現率が低かった（20 mg/日未満での発現率の約 6 分の 1）［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.4.2.1］。ISR 関連事象の発現率は治療早期（25.08 件/人年）の方が治療後期（2.93 件/人年）よりも高く、治療後期の発現率は投与期間の長期化に伴い低下した［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.4.3］。この発現率の低下は、時間の経過とともに免疫応答が成熟

し、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。

ISR 関連事象の持続期間の中央値は 2 日間であったことから ISR 関連事象の過半数は発現から 48 時間以内に回復したことを示し、91.3%は 14 日以内に回復した。ISR 関連事象のほとんどは BMN 165 の用量変更を必要とせず（99.2%）に回復（98.8%）した［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.6.4.5.3.1］。

以下に示すように、BMN 165 の臨床試験で得られたデータ全体から、過敏症 AE は I 型の IgE 介在性ではなく III 型の免疫複合体介在性の機序によって発現することが裏付けられた。

- 急性全身性過敏症反応が発現した被験者で治験薬の投与再開が可能であった
- 投与開始後 3～6 か月に C3/C4 低下とともに CIC 形成が増加し、投与開始 6 か月後には抗 PEG 抗体及び CIC 形成が減少する早期抗体反応（特に抗 PEG IgG 及び IgM）のピークがみられた
- 急性全身性過敏症反応エピソード発現時又はそのすぐあとには薬物特異的 IgE 抗体が検出されなかった
- 過敏症 AE の大部分では治験薬投与を継続でき、過敏症 AE の臨床プロファイルに経時的な改善がみられた

その他の特に注目すべき有害事象又は臨床的に重要な有害事象は低フェニルアラニン血症であった。BMN 165 臨床開発プログラムでは、61 例（21.4%）に 108 件（0.14 件/人年）のアミノ酸濃度減少（低フェニルアラニン血症の PT）が報告された［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.4.1.3］。BMN 165 の臨床試験ではフェニルアラニン濃度を定期的に測定していたことから、有害事象の評価に加えて、低フェニルアラニン血症の定義（連続する 2 回の測定値が 30 µmol/L 未満）に該当する被験者を対象とした解析も実施した。低フェニルアラニン血症の定義を満たした低 Phe 血症群は 130 例（45.6%）（266 件、0.34 件/人年）であり、低フェニルアラニン血症の定義を満たさなかった非低 Phe 血症群は 155 例（54.4%）であった。低 Phe 血症群での発現率は用量カテゴリ別（60 mg/日以上を含む）の解析では、いずれも同程度であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.2.14］。非低 Phe 血症群と比較して、低 Phe 血症群では治験薬の投与中止を含むほとんどの有害事象カテゴリで発現割合が低かった。例外として、治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は低 Phe 血症群の方が高く、これは血中 Phe 濃度低値に対応するために治験薬を減量したことを反映している可能性があった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.2.15、Table 2.7.4.2.16］。非低 Phe 血症群と比較して低 Phe 血症群での発現割合が 10%超かつ発現率が 0.10 件/人年以上高かった PT 別の有害事象は、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）であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.2.9、Table 2.7.4.2.17］。

285 例中 65 例（22.8%）に 93 件の重篤な有害事象（全有害事象の 0.5%）が認められ、93 件中 42 件は治験責任医師によって治験薬と関係ありと判断された。被験者の 5.6%に治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象が、被験者の 3.9%に試験中止に至った重篤な有害事象が認められた［表 2.7.4.2.2.2.1、ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.5.2.1］。重篤な有害事象の発現率は 60 mg/日以上の

用量カテゴリで最も低く、BMN 165 投与期間の長期化に伴って低下傾向であった（表 2.7.4.2.2.2.4、表 2.7.4.2.2.2.5）。最も多く認められた治験薬と関連のある重篤な有害事象はアナフィラキシー反応（13 例、15 件）であり、次いで過敏症（7 例、7 件）、アナフィラキシー様反応（3 例、3 件）、血清病（2 例、2 件）及び稽留流産（2 例、2 件）であった［ISS（5.3.5.3.5）Table 2.7.4.5.2.1］。

BMN 165 臨床開発プログラムで報告された死亡は事故による感電死 1 例であり、治験責任医師によって BMN 165 投与と関連なしと判断された。

BMN 165 投与によって発熱、関節痛、発疹、関連する臨床検査値の持続的上昇がない単発的な所見、補体濃度低下等の III 型の機序による軽度から中等度の過敏症 AE が発現したが、免疫複合体介在性の組織障害が示唆される報告はなかった。免疫複合体介在性の組織障害が示唆される腎不全、溶血性貧血、CNS 症状（脳血管障害、一過性脳虚血発作等）、心筋虚血性イベント又は血管炎の発現は報告されていない。

同様に、PEG の蓄積による組織毒性を示す明らかな臨床所見又は臨床検査所見は認められなかった。このことは、他の PEG 化製剤での長期投与時の臨床的所見とも矛盾しない（Turecek 2016、Ivens 2015）。長期にわたる腎機能異常（血尿、蛋白尿）の病歴を有し、ベースライン時に UACR 上昇（投与に伴う進行なし）が認められた 1 例で IgA 腎症 1 件が報告された。外部の腎専門医及び治験依頼者により臨床所見、臨床検査所見及び腎生検結果を評価した結果、IgA 腎症は既存の症状であり BMN 165 投与とは関連なしと判断された（2.7.4.3.2.3）。漿膜炎が 2 件報告され、1 件はウイルス感染に起因する可能性のある重篤な一過性心嚢液貯留（グレード 3）であり、もう 1 件は上気道感染の発現直後に認められたグレード 2 の胸膜炎であった。両被験者共に治験薬投与を継続し、事象の再発は認められなかった（2.7.4.2.3.11.1 参照）。

165-305 試験パート 1 の日本人被験者での安全性プロファイルは、海外第 3 相試験での安全性プロファイルと同様であった。これまでに急性全身性過敏症反応、アナフィラキシー反応又はその他の新たな安全性上の問題は認められていない。

治験依頼者の包括的評価及び 2.7.4.7 に示した評価方法に基づき、I/T/M 集団では臨床試験を通してみられた BMN 165 の副作用として、リンパ節症、過敏症反応、急性全身性過敏症反応、血管浮腫、血清病、浮動性めまい、頭痛、咳嗽、呼吸困難、腹痛、悪心、嘔吐、脱毛症、蕁麻疹、発疹、そう痒症、紅斑、皮膚剥脱、斑状丘疹状皮疹、関節痛、筋肉痛、関節腫脹、筋骨格硬直、関節硬直、注射部位反応、低フェニルアラニン血症、補体第 3 成分減少、補体第 4 成分減少及び高感度 C 反応性タンパクレベル上昇が特定された（表 2.7.4.7.1）。

以上より、血中 Phe 濃度がコントロール不良（600 µmol/L 超）であった 16 歳以上の PKU 患者の大部分では、最大 60 mg/日までの BMN 165 投与は全般的に安全で忍容可能であることが安全性データから支持された。165-305 試験パート 1 の日本人被験者での安全性プロファイルは、海外第 3 相試験での安全性プロファイルと同様であり、新たな安全性上の問題は認められなかった。日本人での長期投与時の安全性に関する結論は 165-305 試験の最終報告書で報告予定である。

治験依頼者は BMN 165 のプロファイルの更なる評価、患者の安全性の最適化及び BMN 165 投与の長期的な治療上のベネフィットの確認を目的とした包括的な RMP を策定する。BMN 165 臨床開発プログラムで特定及び評価されたリスクは、米国では添付文書及び BMN 165 の臨床試験で効果的であった安全な使用方法に関する要素を含む REMS によって管理し、欧州では添付文書及び RMP によって管理されている。

さらに、治験依頼者は実臨床下での BMN 165 の使用経験を蓄積し、長期安全性を更に評価することを目的とした薬物曝露に関する観察研究及び妊娠サーベイランスプログラムを計画している。

2.7.4.9　付録 1：PEG 曝露、PEG 代謝及び排泄の長期的な影響

Executive Summary

BMN 165［Palynziq：ペグバリアーゼ（遺伝子組換え）］は、PEG 化されたシアノバクテリア *Anabaena variabilis*（ATCC29413）由来の組換えフェニルアラニンアンモニアリアーゼ（rAvPAL）であり、大腸菌内で発現される。rAvPAL タンパク質は 20 kDa の直鎖状 NHS-メトキシポリエチレングリコール（mNHS-PEG）と共有結合し、総分子量約 1000 kDa の薬物活性物質 BMN 165（rAvPAL-PEG）を形成する（2.3.S.1）。非臨床及び臨床データより、BMN 165 は、共有結合したタンパク質部分のタンパク質分解や免疫介在性クリアランス機構を含む複数の経路で血液循環から除去されることが示唆されている。PKU 患者では免疫応答が不均一であるため、BMN 165 の PK では反復投与後の被験者間及び被験者内の変動が大きかった（2.7.2）。

BMN 165 の非臨床評価では、ラットを用いた 26 週間の長期毒性試験で、PEG の沈着と一致して複数の臓器（肝臓、腎臓、リンパ節、副腎、脾臓及び精巣）に用量依存的な空胞形成がみられ、それに伴う有害作用又は臓器不全はみられなかった。回復期間中、経時的な PEG のクリアランスと一致して、腎臓を除く全ての臓器及び組織で、空胞は消失又は部分的に消失した。腎臓は PEG を排泄する主要臓器であることから、この空胞化の持続は、時間経過とともに腎臓から排出されている他の臓器の PEG の減少が緩徐になることに起因する可能性がある。カニクイザルを用いた 36 週間の毒性試験では空胞はみられなかった。

利用可能な文献に基づくと、非臨床試験での PEG に関連する空胞化は、承認済みのいずれの PEG 薬剤でも臨床的に関連する症状を引き起こしていない。BMN 165 の臨床プログラムで、投与期間が 5 年以上であった 56 例を含む、平均（SD）投与期間が 37.3（26.5）か月であった 355 例では、PEG 関連有害作用の臨床的又は検査に基づくエビデンスはみられなかった。PEG 曝露に伴う製剤的な臨床的リスクは示されていないものの、入念な長期的モニタリングが必要である。

PEG 代謝及び排泄の文献レビュー

PEG は、様々な鎖長、構造及び分子量で存在する水溶性の合成高分子である。PEG 化技術は、バイオ医薬品を化学的に修飾し、*in vivo* クリアランスを減少させ、循環半減期を延長するために広く利用されている（Webster 2007、Baumann 2014）。

複数の非臨床試験で、非結合 PEG 及び PEG 化タンパク質の分布及び排泄が調査されている（付録-表 1、付録-表 2）。PEG の大きさは、循環時間、組織分布及び排泄経路などの体内動態特性の重要な判断因子である。BMN 165 を含む多くの PEG 化タンパクの PEG には、予想される代謝クリアランスを最小限に抑え、代謝を安定化するエンドキャップ（例えばメトキシキャッピング）が含まれる。これらの分子の主要除去機構は排泄である（Baumann 2014）。放射性同位元素で標識された PEG 及び PEG 化タンパク質を全身投与した動物組織分布試験の公表文献では、放射能は肺、肝臓、心臓及び腎臓などの高かん流臓器で高く、胃腸管、胆嚢、精巣、脂肪、皮膚及び脈絡叢などその他の組織でもみられた（Elliott 2012、Longley 2013、Rudmann

2013、Wang 2012、Woodburn 2013、Yamaoka 1994）。PEG 分子及び 20 kDa 未満の PEG とタンパクの小さな結合体は腎臓でのろ過により排出され、より大きい PEG 分子のタンパク結合体は、結合体のタンパク質部分のタンパク質分解、肝臓及び免疫系での取り込みなど、他の経路によって体外に排出される（Jevsevar 2010、Caliceti 2003）。これらは、分子量 70 kDa 超の大きなタンパク質分子に対する自然なクリアランス機構でもある。細胞内に取り込まれた後、PEG 化されたバイオ医薬品のタンパク質部分はアミノ酸に異化され、PEG 分子又はその一部は薬剤活性を持つ部分から分離される（Webster 2007、Ivens 2015、Baumann 2014）。タンパク質から分離された PEG のその後は、主に尿及び胆汁に排泄されるタンパク質分解後の非結合 PEG と同様であると予想される（Baumann 2014）。文献データより、50 kD 未満の非結合 PEG の主な排泄経路は尿中であり、胆汁中への排泄は限定的であることが示されている（Yamaoka 1994、Webster 2007、Baumann 2014）。公表済みの試験より、概して、総 PEG 量のほとんどは 12 週間以内に尿中及び糞便中に排泄され、半分以上は単回投与から 2～3 週間以内に排泄されたことが示された（Cai 2012、Elliott 2012、Knadler 2015、Longley 2013、Perry 2001、Furuichi 1984）。PEG 排泄に関する文献の大半は非臨床試験に基づいており、ヒトで実施された PEG 排泄試験は限られている。しかし、排泄機構はヒトと動物で類似していることから、PEG 排泄は類似していると予想される。

非臨床データの文献レビューー長期継続動物試験でみられた最小毒性

PEG 化製剤の非臨床毒性データは、既承認及び臨床開発中の製剤に多数存在する。PEG は単純な繰り返し構造を有し、化学的に不活性であり、関連する毒性はほとんどない（Schellekens 2013）。動物を用いた多数の非臨床開発プログラムでは空胞がみられたが、PEG に起因する有害作用や臓器不全はみられなかった。アメリカ食品医薬品局（FDA）及び欧州医薬品庁（EMA）で承認された PEG 化バイオ医薬品（Adagen、Oncaspar、PEG-Intron、Pegasys、Neulasta、Somavert、Macugen、Mircera、Cimzia、Krystexxa、Omontys、Plegridy、Refixia、Ristempa 及び Lonquex）の非臨床試験では、PEG 結合体及び一部の PEG 単独の包括的な毒性試験が含まれた。これらの試験での PEG の分子量は 25～230 kDa であった。いくつかの 52 週間の毒性試験でみられた有害作用は、ほとんどが（PEG ではなく）薬物分子の活性部分に関連しており、概して過剰な薬理効果であると判断された。PEG 化に特有の毒性はみられなかった。既承認のバイオ医薬品 15 品目中 6 品目並びに現在非臨床又は早期臨床開発中の 17 品目中 10 品目で細胞の空胞化がみられた（Ivens 2015）。2 品目（Refixia 及び Krystexxa）では、PEG を含む空胞を評価するために免疫組織化学解析が実施された。いずれも様々な組織で PEG を含む空胞が認められ、PEG は時間及び用量に比例して消失し、一部の空胞は投与中止の 12 週間後でも持続していた。

上記の試験では、空胞は主に網膜内皮細胞（例：マクロファージ）でみられた。重要なこととして、空胞化は確かに主として食細胞内で起きるが、これらの毒性試験では臓器機能の変化との関連は認められていない。PEG 及び PEG 含有バイオ医薬品は、動物で高用量を非経口反復投与した後に特定の細胞で空胞化を引き起こす可能性がある。組織損傷又はその他の毒性の徴候がないことから、一部の動物試験でみられた空胞化細胞は順応性のある PEG 除去プロセスに

よる有害な結果ではないと考えられる。PEG 化バイオ医薬品の動物での大量曝露後、空胞化されたマクロファージは肝臓、腎臓、膀胱及び脈絡叢を含む様々な組織でみられた。これらの所見は、スカベンジャー食細胞による外来物質の正常な生理的処理を反映していると考えられ、細胞機能又は細胞生存に明らかな影響は及ぼさなかった。

BMN 165 の体内動態及び安全性

BMN 165 は主としてタンパク質分解と免疫系による取り込みによって排泄されると考えられている。BMN 165 の臨床試験では、BMN 165 を投与された PKU 患者で ADA 及び CIC がみられ、これらは薬物クリアランスの増加と関連していた。文献では、CIC がマクロファージを介して網状内皮系に取り込まれることで、薬物クリアランスが顕著に増加することが示されている（Caliceti 2003、Cheng 2000）。細胞内取り込み後、BMN 165 のタンパク質部分はアミノ酸に異化されると考えられ、PEG 分子は活性薬物成分から分離する。クリアランス機構にかかわらず、タンパク質分解後の PEG 分子のその後は、非結合 PEG と類似しており、主として尿中及び糞便中に排泄される（モジュール 1.11.4 の 2.5.6 項及び 2.5.7 項）。

空胞は PEG 化タンパク質及び酵素の既知の作用であったため、BMN 165 の毒性評価の重要な要素は、潜在的な組織空胞化の評価及び特徴付けにあった。ラットを用いた BMN 165 の試験では複数の臓器（肝臓、腎臓、リンパ節、副腎、脾臓及び精巣）に空胞が認められ、関連する有害機能又は病理学的な影響はみられなかった。これらの試験では、空胞が比較的変化しなかった腎臓を除き、回復期間後にこれら全ての組織で細胞質空胞が部分的に元に戻った（モジュール 2.4 及び 2.6）。

1990 年以降、15 品目の PEG 化バイオ医薬品がヒトでの使用を承認されており、この中には Somavert などの長期の連日投与が必要な疾患を適応症とする品目も含まれる（Ivans 2015）（付録-表 3）。PEG に関連する空胞は承認済み PEG 化薬剤の約 50%の非臨床試験でみられているが、治験依頼者の知見によると、これらの製品に関する臨床試験及び製造販売後調査で PEG に関連する有害作用の徴候はみられなかった。BMN 165 の臨床プログラム［投与期間が 5 年以上であった 56 例を含む、平均（SD）投与期間が 37.3（26.5）か月であった 355 例］では、腎臓、肝臓及び副腎のモニタリング検査を含む関連臓器系（すなわち、BMN 165 の非臨床試験で空胞がみられた組織）のレビューを行ったところ、現在までに重要な有害作用は確認されていない。したがって、PEG 曝露に関連する潜在的な臨床的リスクは示されていない。しかし、入念な長期的モニタリングが必要である。この点について、治験依頼者は PEG の蓄積に伴うリスクを含む Palynziq の実臨床でのリスクを更に特徴付ける観察研究（165-501 試験）を実施する予定である。

要約すると、PEG 分布、代謝及び排泄は文献で十分説明されている。PEG は主に腎臓でのろ過により排出される。PEG 化されたタンパク質又は酵素を用いた長期の非臨床及び臨床試験が実施されているが、PEG に関連する毒性は認められていない。このことは、BMN 165 の非臨床

試験及び臨床試験プログラムの安全性データベースで PEG に関連する有害作用が示されていないことによって裏付けられている。

付録-表 1　PEG 化タンパク質の分布及び排泄に関する文献レビュー（1/2）

薬剤又は商品名	投与方法	PEG 分子量 (kDA)	種	要約
Cimzia	400 mg/kg 単回皮下投与	40 kDa [分岐]	ラット	• 投与から 12 週間以内に、総 PEG 投与量の 73%は尿中に、18%は糞便中にみられた。 • 排泄された PEG は Fab フラグメントから切断され、未変化の状態であった（Nesbitt 2008）。
	400 mg 単回皮下投与	40 kDa [分岐]	ヒト	• 健康人を対象とした試験で被験者はセルトリズマブペゴル 400 mg を単回皮下投与された。C_{max} 又は AUC で推定したところ、未変化体のセルトリズマブペゴルは総 PEG の 87%～92%を占めていることが示された。 • また、PEG は 10 例中 6 例で容易に尿中に検出され、PEG のほとんどは腎臓を介して排出されたと推定され、遊離 40 kDa PEG は腎臓を介して血中から速やかに除去されたことが示された（Parton 2009）。
Pegasys	単回静脈内及び皮下投与	40 kDa [分岐]	ラット	• Pegasys は主に標的臓器である肝臓を介して排出され、腎臓から代謝物が排泄された。 • ^{14}C-lysyl で標識した PEG-IFN-a-2a を用いた排泄経路試験では、投与から 14 日以内に、総投与放射能の 51%が尿中に、9.6%が糞便中に排泄された。 • 単回静脈内投与から 14 日後、放射能は肝臓及び腎臓で最も高かった（それぞれ 6.9%及び 1.4%）。ペグインターフェロン-α-2a（40 kDa）の濃度はその他の全ての観察された臓器で 1%以下であった。 • 結果は皮下及び静脈内投与で類似していた（Turecek 2016、Perry 2001）。
^{14}C-BIL Basal insulin Peglispro	0.5 mg/kg 単回静脈内投与	20 kDa	ラット	• 2 週間以内に、回収した放射能の 29.6%及び 33.0%がそれぞれ尿中及び糞便中にみられた（Knadler 2015）。

付録-表 1　PEG 化タンパク質の分布及び排泄に関する文献レビュー（2/2）

薬剤又は商品名	投与方法	PEG 分子量 (kDA)	種	要約
^{125}I-PEG-IFN-SA	18.6 µg/kg 単回皮下投与	20 kDa	モルモット	• モルモットに ^{125}I-PEG-IFN-SA を 18.6 µg/kg 単回皮下投与した後、いくつかの評価時点（すなわち投与 2、12 及び 24 時間後）で、最も高い放射能量は脾臓で検出され、次いで肺、腎臓、卵巣、更に胸腺、胃、肝臓、子宮、腸、精巣及び心臓と続いた。最も低い放射能量は脳、脂肪及び筋肉でみられた。 • 投与した放射能の 91%が投与後 144 時間以内に尿中に排泄され、尿中排泄が主な排泄経路であることが示された（Cai 2012）。
^{40k}PEG－インスリン	4 mg/kg 静脈内単回投与	40 kDa [分岐]	ラット	• PEG－インスリン結合体は解析期間中、未変化体ではなかった。これはインスリンが結合体から化学的に解離し、PEG 部分が血中及び組織中の両方で遊離体として存在し続けるためと考えられる。 • ^{40k}PEG－インスリン投与から 14 日後、PEG の残存率は肝臓及び腎臓でそれぞれ 25%及び 1.70%であった（Elliott 2012）。
^{14}C で標識した ^{40k}PEG 化 rFVIII (N8-GP)/^{3}H-N9-GP	^{14}C-N8-GP：0.30 mg/kg 静脈内単回投与 ^{3}H-N9-GP：1.5 mg/kg 静脈内単回投与	40 kDa [分岐]	ラット	• ^{3}H-PEG 関連放射能は定量的全身オートラジオグラフィーでラットの全身に分布し、高血管系組織で最も高く、中枢神経（CNS：脳及び脊髄）で最も低かったことが示された。 • ラットに ^{14}C で標識した ^{40k}PEG 化 rFVIII (N8-GP)を単回静脈内投与したところ、投与 12 週間後に尿及びケージ洗浄で 56%の排泄放射能が認められ、糞便中では 49%が認められた（Sternebring 2016）。

付録-表 2　非結合 PEG の分布及び排泄に関する文献レビュー

薬剤又は商品名	投与量	PEG 分子量 (kDA)	種	要約
^{14}C で標識した PEG	10 mg/kg 静脈内又は皮下単回投与	20 kDa	ラット	• ラットに ^{14}C-PEG（分子量 20 kDa）を 10 mg/kg 静脈内単回投与したところ、投与 2 週間後に放射能の 80.30%が尿中に排泄され、糞便中には 6.33%が排泄された（Knadler 2015）。
^{14}C で標識した PEG	0.05 µCi 静脈内単回投与	4 kDa	ラット	• 静脈内投与された ^{14}C-PEG（分子量 4 kDa）は直ちに排泄され、Day 3 までにはラットの尿中でほぼ完全に回収され、肝臓又は腎臓のいずれでも PEG 取り込みはみられなかった（Furuichi 1984）。
^{14}C-PEG-Ala	1250 mg/kg 静脈内単回投与	40 kDa	マウス	• 投与後 0.25 時間で全ての臓器で検出可能なレベルの放射能が認められ、最も高い濃度は腎臓で検出された（9.5% ID/g）。降順に、肺、心臓及び肝臓での放射能濃度は 2.6%から 1.5% ID/g であった。胃腸管、脾臓及び胆嚢での PEG-Ala 由来の放射能濃度はそれぞれ約 1% ID/g であった。 • 注射した用量の 72%が 14 日間で回収され、排泄物の 85%が尿中に、残りは糞便中に排泄された（Longley 2013）。
^{3}H-PEG	0.6、1、12、100 及び 200 mg/kg 単回投与	40 kDa	ラット	• 放射能は、高血管組織を中心に広く分布し、徐々に排出された。放射能のピーク濃度は、一般的に投与 1～12 時間後にみられた（1 つ目及び 2 つ目の検体）。最も高い放射能を含む組織は、高い順に、尿、血液、肺、胆管、リンパ節、副腎及び腎臓であった。 • 12 週間以内に、放射能のほとんど（投与量の 56%～75%）は尿中から回収され、少量（12%～13%）は糞便中から回収された。^{3}H-PEG は用量依存的に半減期が延長され、用量が 0.6 から 200 mg/kg に増量したときに半減期は 19～59 日の範囲であった（Bjørnsdottir 2016）。

付録-表 3　既承認の PEG 化バイオ医薬品

商品名／一般名	承認年 [a]	適応症
Adagen/pegadamase	1990	重症複合免疫不全症（SCID）
Oncaspar/pegaspargase	1994	急性リンパ芽球性白血病
PEG-Intron/PEG-interferon alpha 2b	2001	C 型肝炎
Pegasys/PEG-interferon alpha2a	2002	慢性 C 型肝炎及び慢性 B 型肝炎
Neulasta/pegfilgrastim	2002	好中球減少症
Somavert/pegvisomant	2003	先端巨大症
Macugen/pegaptanib	2004	黄斑変性
Mircera/CERA; PEG-EPO	2007	貧血／慢性腎不全
Cimzia/certolizumab pegol	2008	中等度から重度の慢性関節炎、クローン病、軸性脊椎関節炎、乾癬性関節炎
Krystexxa/pegloticase	2010	慢性痛風
Omontys/Peginesatide	2012	貧血／慢性腎不全
Lonquex/lipegfilgrastim	2013	化学療法誘発性の好中球減少症（CIN）
Plegridy/peginterferon beta-1	2014	再発型の多発性硬化症
Adynovate/Antihemophilic Factor (Recombinant), PEGylated	2016	血友病 A（先天性第 VIII 因子欠乏症）
Rebinyn/nonacog beta pegol (EU: Refixia)	2017	血友病 B（出血エピソードのオンデマンド治療及びコントロール、並びに出血の周術期管理のため）

a：欧州（EU）でのみ承認された Lonquex を除き、米国での承認年を記載した。

目次

2.7.5　参考文献 2
2.7.5.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法（2.7.1） 2
2.7.5.2　臨床薬理試験（2.7.2） 3
2.7.5.3　臨床的有効性（2.7.3） 3
2.7.5.4　臨床的安全性（2.7.4） 5
2.7.5.5　個々の試験のまとめ（2.7.6） 9

2.7.5　参考文献

2.7.5.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法（2.7.1）

FDA/CDER. Bioanalytical Method Validation - Guidance for Industry. May 2001.

EMA. Guideline on Bioanalytical Method Validation. February 2012.

EMA. Guideline on Immunogenicity Assessment of Biotechnology-Derived Therapeutic Proteins. April 2008.

ICH. Validation of Analytical Procedures：Text and Methodology Q2 (R1). November 2005.

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

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

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

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

Shankar G, Devanarayan V, Amaravadi L, Barrett YC, Bowsher R, Finco-Kent D, et al. Recommendations for the validation of immunoassays used for detection of host antibodies against biotechnology products. J Pharm Biomed Anal. 2008;48(5):1267-81.

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

Stemerdink BA, Kalverboer AF, van der Meere JJ, van der Molen MW, Huisman J, de Jong LW, et al. Behaviour and school achievement in patients with early and continuously treated phenylketonuria. J Inherit Metab Dis. 2000;23(6):548-62.

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

Waisbren SE, Noel K, Fahrbach K, Cella C, Frame D, Dorenbaum A, Levy H. Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria: a systematic literature review and meta-analysis. Mol Genet Metab. 2007;92(1-2):63-70.

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

2.7.5.2　臨床薬理試験（2.7.2）

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

2.7.5.3　臨床的有効性（2.7.3）

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

Azen C, Koch R, Friedman E, Wenz E, Fishler K. Summary of findings from the United States collaborative study of children treated for phenylketonuria. Eur J Pediatr. 1996;155(Suppl 1):29-32.

Bilder DA, Burton BK, Coon H, Leviton L, Ashworth J, Lundy BD, et al. Psychiatric symptoms in adults with phenylketonuria. Mol Genet Metab. 2013;108(3):155-60.

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

Bilder DA, Kobori JA, Cohen-Pfeffer JL, Johnson EM, Jurecki ER, Grant ML. Neuropsychiatric comorbidities in adults with phenylketonuria: A retrospective cohort study. Mol Genet Metab. 2017;121(1):1-8.

Burgard P, Bremer HJ, Bührdel P, Clemens PC, Mönch E, Przyrembel H, et al. Rationale for the German recommendations for phenylalanine level control in phenylketonuria 1997. Eur J Pediatr. 1999;158(1): 46-54.

Burton BK, Grange DK, Milanowski A, Vockley G, Feillet F, Crombez EA, et al. The response of patients with phenylketonuria and elevated serum phenylalanine to treatment with oral sapropterin dihydrochloride (6R-tetrahydrobiopterin): a phase II, multicentre, open-label, screening study. J Inherit Metab Dis. 2007;30(5):700-7.

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

Camp KM, Lloyd-Puryear MA, Huntington KL. Nutritional treatment for inborn errors of metabolism: Indications, regulations, and availability of medical foods and dietary supplements using phenylketonuria as an example. Mol Genet Metab. 2012;107(1-2):3-9.

Christ SE, Huijbregts CJ, de Sonneville LMJ, White DA. Exective function in early-treated phenylketonuria: Profile and underlying mechamisms. Mol Genet Metab. 2010;99(Suppl 1):S22-32.

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

Fitzgerald B, Morgan J, Keene N, Rollinson R, Hodgson A, Dalrymple-Smith J. An investigation into diet treatment for adults with previously untreated phenylketonuria and severe intellectual disability. J Intellect Disabil Res. 2000;44(Pt 1):53-9.

Fonnesbeck CJ, McPheeters ML, Krishnaswami S, Lindegren ML, Reimschisel T. Estimating the probability of IQ impairment from blood phenylalanine for phenylketonuria patients: a hierarchical meta-analysis. J Inherit Metab Dis. 2013;36(5):757-66.

Geroge JD, Thomas JP, Arthur DA, Robert R. ADHD Rating Scale IV (ADHD RS-IV Manual). The Guiford Press. 1998.

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

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

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

Mooney K, Prasad S, Shaffer SK, Gries KS, Auguste P, Bilder D, et al. A formal approach to evaluating the neuropsychiatric manifestations of PKU: Assessing the content validity of ADHD rating scales in phenylketonuria. American Society of Human Genetics 63rd Annual Meeting. 2013.

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

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

Singh RH, Rohr F, Splett PL. Bridging evidence and consensus methodology for inherited metabolic disorders: creating nutrition guidelines. J Eval Clin Pract. 2013;19(4):584-90.

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

Trefz FK, Scheible D, Götz H, Frauendienst-Egger G. Significance of genotype in tetrahydrobiopterin-responsive phenylketonuria. J Inherit Metab Dis. 2009;32(1):22-6.

Utz JRJ, Lorentz CP, Markowitz D, Rudser KD, Diethelm-Okita B, Erickson D, et al. START, a double blind, placebo-controlled pharmacogenetic test of responsiveness to sapropterin dihydrochloride in phenylketonuria patients. Mol Genet Metab. 2012;105(2):193-7.

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

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

Wyrwich KW, Shaffer S, Gries K, Auguste P, Mooney KH, Prasad S, et al. Content Validity of the ADHD Rating Scale (ADHD RS-IV) and Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS) in Phenylketonuria. J Inborn Errors Metab Screen. 2016a;4:1-9.

Wyrwich KW, Gries KS, Al-Jassar G, Bacci ED, Chen Y, Jain R, et al. Assessing the Content Validity of the Investigator-Rated ADHD Rating Scale Version IV Instrument Inattention Subscale for Use in Adults With Phenylketonuria. J Inborn Errors Metab Screen. 2016b;4:1-7.

Yamada K, Yamaguchi S, Yokoyama K, Aoki K, Taketani T. Long-term neurological outcomes of adult patients with phenylketonuria before and after newborn screening in Japan. Int J Neonatal Screen. 2021;7(2):21.

新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン．日本先天代謝異常学会. 2019. Available from: http://jsimd.net/pdf/newborn-mass-screening-disease-practice-guideline2019.pdf [Accessed on 20 May 2022].

2.7.5.4　臨床的安全性（2.7.4）

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

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

Baumann A, Tuerck D, Prabhu S, Dickmann L, Sims J. Pharmacokinetics, metabolism and distribution of PEGs and PEGylated proteins: quo vadis? Drug Discov Today. 2014;19(10):1623-31.

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

Bjørnsdottir I, Sternebring O, Kappers WA, Selvig H, Kornø HT, Kristensen JB, et al. Pharmacokinetics, tissue distribution and excretion of 40kDa PEG and PEGylated rFVIII (N8-GP) in rats. Eur J Pharm Sci. 2016;87:58-68.

Brown SG. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. J Allegy Clin Immunol. 2004;114(2):371-6.

Cai Y, Zhang Z, Fan K, Zhang J, Shen W, Li M, et al. Pharmacokinetics, tissue distribution, excretion, and antiviral activity of pegylated recombinant human consensus interferon-α variant in monkeys, rats and guinea pigs. Regul Pept. 2012;173(1-3):74-81.

Caliceti P, Veronese FM. Pharmacokinetic and biodistribution properties of poly(ethylene glycol)-protein conjugates. Adv Drug Deliv Rev. 2003;55(10):1261-77.

CDC Current Depression Among Adults-United States, 2006 and 2008. Morbidity and Mortality Weekly Report. 2010;59(38).

Chen AM, Scott MD. Current and future applications of immunological attenuation via pegylatoin of cells and tissue. Bio Drugs. 2001;15(12):833-47.

Cheng TL, Chen BM, Chern JW, Wu MF, Roffler SR. Efficient clearance of poly(ethylene glycol)-modified immunoenzyme with anti-PEG monoclonal antibody for prodrug cancer therapy. Bioconjug Chem. 2000;11(2):258-66.

Chirino AJ, Ary ML, Marchall SA. Minimizing the immunogenicity of protein therapeutics. Drug Discov Today. 2004;9(2):82-90.

Colombo D, Zagni E, Nica M, Rizzoli S, Ori A, Bellia G. Gender differences in the adverse events' profile registered in seven observational studies of a wide gender-medicine (MetaGeM) project: the MetaGeM safety analysis. Drug Des Devel Ther. 2016;10:2917-27.

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

Elliott VL, Edge GT, Phelan MM, Lian LY, Webster R, Finn RF, et al. Evidence for metabolic cleavage of a PEGylated protein in vivo using multiple analytical methodologies. Mol Pharm. 2012;9(5):1291-301.

EMA CHMP. Guideline on Immunogenicity Assessment of Biotechnology-Derived Therapeutic Proteins. Immuno Guidelines (2007). Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-immunogenicity-assessment-biotechnology-derived-therapeutic-proteins-first-version_en.pdf [Accessed on 20 May 2022].

EMA CHMP. Guideline on Immunogenicity assessment of therapeutic proteins (2017). Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-immunogenicity-assessment-therapeutic-proteins-revision-1_en.pdf [Accessed on 20 May 2022].

Fendrick AM, Monto AS, Nightengale B, Sarnes M. The economic burden of non-influenza-related viral respiratory tract infection in the United States. Arch Intern Med. 2003;163(4):487-94.

Furuichi Y, Takahashi T, Imaizumi K, Sugano M. Evaluation of Polyethylene Glycol as a Water-soluble Marker: Absorption and Excretion of 14C-labeled Polyethylene Glycol in Rats. Agric Biol Chem. 1984;48(7):1777-81.

Hanifin JM, Reed ML, Eczema Prevalence and Impact Working Group. A Population-Based Survey of Eczema Prevalence in the United States. Dermatitis.2007;18(2):82-91.

Harmatz P. Enzyme Replacement Therapies and Immunogenicity in Lysosomal Storage Diseases: Is There a Pattern? Clin Ther. 2015;37(9):2130-4.

Harris T, Nair J, Fediurek J, Deeks SL. Assessment of sex-specific differences in adverse events following immunization reporting in Ontario, 2012-15. Vaccine. 2017;35(19):2600-4.

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

Ivens IA, Achanzar W, Baumann A, Brändli-Baiocco A, Cavagnaro J, Dempster M, et al. PEGylated Biopharmaceuticals: Current Experience and Considerations for Nonclinical Development. Toxicol Pathol. 2015;43(7):959-83.

Jevsevar S, Kunstelj M, Porekar VG. PEGylation of therapeutic proteins. Biotechnol J. 2010;5(1):113-28.

Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, Stone JH. IgG4-related disease. Lancet.2015;385(9976):1460-71.

Knadler MP, Ellis BB, Brown-Augsburger PL, Murphy AT, Martin JA, Wroblewski VJ. Disposition of Basal Insulin Peglispro Compared with 20-kDa Polyethylene Glycol in Rats Following a Single Intravenous or Subcutaneous Dose. Drug Metab Dispos. 2015;43(10):1477-83.

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

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

Longley CB, Zhao H, Lozanguiez YL, Conover CD. Biodistribution and excretion of radiolabeled 40 kDa polyethylene glycol following intravenous administration in mice. J Pharm Sci. 2013;102(7):2362-70.

Loprinzi Brauer CE, Motosue MS, Li JT, Hagan JB, Bellolio MF, Lee S, et al. Prospective Validation of the NIAID/FAAN Criteria for Emergency Department Diagnosis of Anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol Pract. 2016;4(6):1220-6.

Martin RM, Biswas PN, Freemantle SN, Pearce GL, Mann RD. Age and sex distribution of suspected adverse drug reactions to newly marketed drugs in general practice in England: analysis of 48 cohort studies. Br J Clin Pharmacol. 1998;46(5):505-11.

Nesbitt A, Parton T, van Asperen J, King L. Measurement of the excretion of 40 kDa polyethylene

glycol in urine following subcutaneous administration of certolizumab pegol in rats. . J Am Acad Dermatol. 2008;58(2)Suppl 2:AB27.

NIMH. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). 2018.

NIMH. Generalized Anxiety Disorder. 2018.

Parton T, King L, Parker G, Nesbitt A. P-0167: The PEG Moiety of Certolizumab Pegol is Rapidly Cleared From the Blood of Humans by the Kidneys Once it is Cleaved From the Fab'. Inflam Bowel Dis. 2009;15(Suppl 2):S56.

Perry CM, Jarvis B. Peginterferon-α-2a (40kD): A Review of its Use in the Management of Chronic Hepatitis C. Drugs. 2001;61(15):2263-88.

Rademaker M. Do women have more adverse drug reactions? Am J Clin Dermatol. 2001;2(6):349-51.

Rudmann DG, Alston JT, Hanson JC, Heidel S. High molecular weight polyethylene glycol cellular distribution and PEG-associated cytoplasmic vacuolation is molecular weight dependent and does not require conjugation to proteins. Toxicol Pathol. 2013;41(7):970-83.

Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. J Allergy Clin Immunol. 2006;117(2):391-7.

Sarkissian CN, Gámez A, Wang L, Charbonneau M, Fitzpatrick P, Lemontt JF, et al. Preclinical evaluation of multiple species of PEGylated recombinant phenylalanine ammonia lyase for the treatment of phenylketonuria. Proc Natl Acad Sci USA. 2008;105(52):20894-9.

Schellekens H, Hennink WE, Brinks V. The immunogenicity of polyethylene glycol: Facts and Fiction. Pharm Res. 2013;30(7):1729-34.

Sternebring O, Christensen JK, Bjørnsdottir I. Pharmacokinetics, tissue distribution, excretion, and metabolite profiling of PEGylated rFIX (nonacog beta pegol, N9-GP) in rats. Eur J Pharm Sci. 2016;92:163-72.

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

Tharpe N. Adverse drug reactions in women's health care. J Midwifery Womens Health. 2011;56(3):205-13.

Trampert DC, Hubers LM, van de Graaf SFJ, Beuers U. On the role of IgG4 in inflammatory conditions: lessons for IgG4-related disease. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2018;1864(4 Pt B):1401-9.

Turecek PL, Bossard MJ, Schoetens F, Ivens IA. PEGylation of Biopharmaceuticals: A Review of Chemistry and Nonclinical Safety Information of Approved Drugs. J Pharm Sci. 2016;105(2): 460-75.

Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. JAMA. 1999 Dec 8;282(22):2131-5.

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

Wang H, Wang L, Cao K, Emanuel SL, Morin P, Lin Z, et al. Development of a carbon-14 labeling approach to support disposition studies with a pegylated biologic. Drug Metab Dispos. 2012;40(9):1677-85.

Webster R, Didier E, Harris P, Siegel N, Stadler J, Tilbury L, et al. PEGylated proteins: evaluation of their safety in the absence of definitive metabolism studies. Drug Metab Dispos. 2007;35(1):9-16.

Woodburn KW, Fong KL, Wilson SD, Sloneker S, Strzemienski P, Solon E, et al. Peginesatide clearance, distribution, metabolism, and excretion in monkeys following intravenous administration. Drug Metab Dispos. 2013 Apr;41(4):774-84.

Yamaoka T, Tabata Y, Ikada Y. Distribution and tissue uptake of poly(ethylene glycol) with different molecular weights after intravenous administration to mice. J Pharm Sci. 1994;83(4):601-6.

Yu Y, Chen J, Li D, Wang L, Wang W, Liu H. Systematic Analysis of Adverse Event Reports for Sex Differences in Adverse Drug Events. Sci Rep. 2016;6:24955.

2.7.5.5　個々の試験のまとめ（2.7.6）

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

Camp KM, Lloyd-Puryear MA, Huntington KL. Nutritional treatment for inborn errors of metabolism: Indications, regulations, and availability of medical foods and dietary supplements using phenylketonuria as an example. Mol Genet Metab. 2012;107(1-2):3-9.

Singh RH, Rohr F, Splett PL. Bridging evidence and consensus methodology for inherited metabolic disorders: creating nutrition guidelines. J Eval Clin Pract. 2013;19(4):584-90.

目次

2.7.6.1 臨床試験一覧 6
2.7.6.2 PAL-001 試験の概要（添付資料番号：5.3.3.2.1） 13
2.7.6.3 PAL-002 試験の概要（添付資料番号：5.3.5.2.1） 41
2.7.6.4 PAL-004 試験の概要（添付資料番号：5.3.5.2.2） 90
2.7.6.5 165-205 試験の概要（添付資料番号：5.3.5.2.3） 128
2.7.6.6 PAL-003 試験の概要（添付資料番号：5.3.5.2.4） 171
2.7.6.7 165-301 試験の概要（添付資料番号：5.3.5.2.5） 247
2.7.6.8 165-302 試験の概要（添付資料番号：5.3.5.1.1） 329
2.7.6.9 165-303 試験の概要（添付資料番号：5.3.5.1.2） 491
2.7.6.10 165-305 試験の概要（中間 CSR）（添付資料番号：5.3.5.2.6） 520
2.7.6.11 付録 653

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
ADHD	attention deficit hyperactivity disorder	注意欠陥多動性障害
ADHD-RS-IV	attention deficit hyperactivity disorder rating scale investigator	注意欠陥多動性障害評価スケール治験責任医師評価
AE	adverse event	有害事象
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANOVA	analysis of variance	分散分析
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24hr}$	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 minutes	0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}168hr}$	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 168 minutes	0 時間から 168 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}t}$（$AUC_{0\text{-}last}$）	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last measurable concentration	0 時間から最終測定可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}\infty}$	area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity	0 時間から無限時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BMI	body mass index	ボディマス指数
BMN 165	pegvaliase (recombinant)	ペグバリアーゼ（遺伝子組換え）
C1, 3, 4	complement 1, 3, 4	補体第 1、3、4 成分
C_{168hr}	plasma concentration at 168 hours post dose	投与後 168 時間の血漿中濃度
CANTAB	Cambridge Neuropyschological Test Automated Battery	ケンブリッジ神経心理学的自動検査バッテリー
C_{ave}	average plasma concentration	平均血漿中濃度
CGI-C	Clinician Global Impression of Change	症状の変化に関する医師の全般的印象
CGI-S	Clinician Global Impression of Status	症状の状態に関する医師の全般的印象
CH50	total hemolytic complement	血清補体価
CI	confidence interval	信頼区間
CL/F	apparent clearance	見かけの全身クリアランス
C_{max}	maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
CPK	creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CRP	C-reactive protein	C-反応性タンパク
CSR	clinical study report	治験総括報告書

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
CT	computerized tomography	コンピュータ断層撮影
CTC	Common Toxicity Criteria	標準毒性基準
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CV	coefficient of variation	変動係数
DMC	data monitoring committee	データモニタリング委員会
EC_{50}	half maximal effective concentration	50%効果濃度
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫吸着測定法
E_{max}	maximum achievable effect	最大効果
ESR	erythrocyte sedimentation rate	赤血球沈降速度
FAAN	Food Allergy and Anaphylaxis Network	食物アレルギー・アナフィラキシーネットワーク
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GERD	gastro esophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患
GGT	γ-glutamyl transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
hsCRP	high sensitivity C-reactive protein	高感度 C 反応性タンパク
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
ISR	injection site reaction	注射部位反応
ITT	intent-to-treat	—
LC-MS/MS	liquid chromatography/tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LLN	lower limit of normal	基準範囲下限
LLOQ	lower limit of quantitation	定量下限
LOCF	last observation carried forward	最後に観察された値で補完する方法
LS	least square	最小二乗
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mITT	modified intent-to-treat	修正 intent-to-treat
MMRM	mixed model repeated measures	反復測定混合モデル
MRA	magnetic resonance angiography	磁気共鳴血管画像
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像
NAb	neutralizing antibody	中和抗体
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NIAID	National Institute of Allergy and Infectious Diseases	米国国立アレルギー・感染症研究所
NIH	National Institutes of Health	国立衛生研究所
NSAID	non-steroidal anti-inflammatory drug	非ステロイド性抗炎症薬
PAL	phenylalanine ammonia lyase	フェニルアラニンアンモニアリアーゼ

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
PAL-PEG	Pegvaliase (rAvPAL-PEG; PEGylated recombinant phenylalanine ammonia lyase [PEG-PAL], BMN 165)	ペグバリアーゼ（rAvPAL-PEG、PEG 化組換えフェニルアラニンアンモニアリアーゼ、BMN 165）
PD	pharmacodynamics	薬力学
PEG	polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
PFS	prefilled syringe	充填済み注射器
PGI-C	Patient Global Impression of Change	症状の変化に関する患者の全般的印象
PGI-S	Patient Global Impression of Status	症状の状態に関する患者の全般的印象
Phe	phenylalanine	フェニルアラニン
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PKU	phenylketonuria	フェニルケトン尿症
PKUDOS	PKU Demographics, Outcomes and Safety	－
PKU-POMS	PKU-profile of mood states	PKU 用に改変した気分プロフィール検査
POMS	profile of mood states	気分プロフィール検査
PT	preferred term	基本語
Q	quartile	四分位
rAvPAL-PEG	PEGylated recombinant *Anabaena variabilis* phenylalanine ammonia lyase	PEG 化組換え *Anabaena variabilis* フェニルアラニンアンモニアリアーゼ
RDT	randomized discontinuation trial	無作為化治療中止試験
RVP	rapid visual processing	高速視覚情報処理
SaO_2	arterial oxygen saturation	動脈血酸素飽和度
SAP	statistical analysis plan	統計解析計画書
SD	standard deviation	標準偏差
SGA	Subject Global Assessment	－
SMQ	standardized MedDRA query	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
SpO_2	percutaneous arterial oxygen saturation	経皮的動脈血酸素飽和度
ss	steady state	定常状態
SST	stop signal task	ストップシグナルタスク
SWM	spatial working memory	空間ワーキングメモリ
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
TAb	total anti-BMN 165 antibody	総抗 BMN 165 抗体
TIA	transient ischemic attack	一過性脳虚血発作
T_{lag}	－	薬物投与から吸収開始までの時間
T_{max}	time to maximum concentration	最高血中濃度到達時間
TMD	total mood disturbance	総合気分障害指標
UACR	urine albumin/creatinine ratio	尿中アルブミン／クレアチニン比
ULN	upper limit of normal	基準範囲上限

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
VS	vial and syringe	バイアル及び注射器
V_z/F	apparent volume of distribution	見かけの分布容積
λ_z	first-order rate constant associated with the terminal portion of the curve	終末相の消失速度定数

2.7.6.1 臨床試験一覧

表 2.7.6.1-1 BMN 165 の臨床試験の一覧（1/7）

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

表 2.7.6.1-1　BMN 165 の臨床試験の一覧（2/7）

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

表 2.7.6.1-1 BMN 165 の臨床試験の一覧（3/7）

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

表 2.7.6.1-1 BMN 165 の臨床試験の一覧（4/7）

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

表 2.7.6.1-1 BMN 165 の臨床試験の一覧（5/7）

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

表 2.7.6.1-1 BMN 165 の臨床試験の一覧（6/7）

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

表 2.7.6.1-1 BMN 165 の臨床試験の一覧（7/7）

試験の相	試験番号 実施国 （評価/参考）	試験の目的	試験デザイン	投与レジメン	被験者数	対象集団	試験期間	試験の状況 報告書の種類 添付資料番号
第 3 相： 有効性、 安全性、 PK	165-305 日本 評価	• 日本人 PKU 患者を対象に、導入／漸増／維持投与レジメンで BMN 165 を投与したときの有効性及び安全性を評価する。 • 日本人 PKU 患者での BMN 165 の PK を明らかにする。	非盲検、多施設共同	パート 1（52 週間）： **導入期（4 週間）：** 固定用量 2.5 mg を週 1 回投与した。 **漸増期（5 週間以上）：** 用量及び投与頻度を最大 40 mg/日（最大 280 mg/週）まで漸増した。 **維持期（52 週時まで）：** 40 mg/日を 52 週時まで継続した。 パート 2（最長 156 週間[c]）： 最大 60 mg/日まで増量可能とし、血中 Phe 濃度が 360 µmol/L 以下に低下した後は食事由来タンパク質摂取量の調整を可能とした。 PFS 製剤を用いて、皮下に自己投与した。	登録者数：12 例 パート 1（52 週時）の完了例数：11 例 試験継続中：11 例	18～70 歳の日本人 PKU 患者	最長 212 週間 パート 1：52 週 パート 2：最長 156 週	継続中 中間 CSR 5.3.5.2.6 （データカットオフ：2021 年 3 月 3 日）

CANTAB：ケンブリッジ神経心理学的自動検査バッテリー、CSR：治験総括報告書、PD：薬力学、PFS：充填済み注射器プレフィルドシリンジ、Phe：血中フェニルアラニン、PK：薬物動態、PKU：フェニルケトン尿症、VS：バイアル及び注射器

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

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

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

2.7.6.2　PAL-001 試験の概要（添付資料番号：5.3.3.2.1）

2.7.6.2.1　試験方法

項目	内容
治験薬	BMN 165
試験番号	PAL-001
試験の標題	フェニルケトン尿症（PKU）患者を対象に PEG 化組換え *Anabaena variabilis* フェニルアラニンアンモニアリアーゼ（rAvPAL-PEG）を単回皮下投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態を評価する第 1 相、非盲検、用量漸増試験
治験依頼者	BioMarin Pharmaceutical Inc.
治験責任医師及び実施医療機関	7 施設（実施国：米国）、治験責任医師 7 名により実施された。
治験の相	第 1 相
試験実施期間	43 日間 試験開始日：2008 年 5 月 6 日 試験終了日：2009 年 4 月 14 日
目的	<u>主要目的</u> • PKU 患者に rAvPAL-PEG（BMN 165）を単回皮下投与したときの安全性及び忍容性を評価する。 <u>副次目的</u> • PKU 患者に BMN 165 を用量を漸増して単回皮下投与したときの薬物動態（PK）を評価する。 • PKU 患者の血中フェニルアラニン（Phe）濃度に対する BMN 165 の影響を評価する。
試験デザイン及び方法	本試験は約 35 例の 16～50 歳の PKU 患者を対象とした第 1 相、非盲検、単回投与試験であり、7 つの BMN 165 用量コホート（0.001、0.003、0.01、0.03、0.1、0.3 及び 1.0 mg/kg）に各 5 例を登録するデザインとした。ただし、コホート 5（0.1 mg/kg）で有効性が示され治験依頼者が本試験の中止を決定したため、コホート 6（0.3 mg/kg）及びコホート 7（1.0 mg/kg）に被験者は登録されなかった。被験者は単回皮下投与（同一被験者での反復投与又は用量漸増なし）を受けた後、計 43 日間（6 週間）にわたって追跡調査のため来院した。最終用量に到達するか中止基準のいずれかに合致するまで、BMN 165 の漸増用量を順次評価した。

項目	内容
試験デザイン及び方法（続き）	中止基準は以下のように定義した。 • 安全性及び忍容性データが治験依頼者のメディカルモニターに受け入れられなかった場合。 • 直前のコホートの被験者が追跡調査を少なくとも 14 日間完了しなかった場合。 • 直前のコホートの全ての被験者の血中 Phe 濃度が 120 µmol/L 以上に回復しなかった場合。 以下のいずれかの中止基準に該当した場合、コホート内の残りの被験者の投与を中止し、予定されていた被験者の登録及び用量漸増計画を見直すこととした。 • コホート 1 の 1 例目にグレード 4 の治験薬と関連のある有害事象が認められた場合。 • コホート 1 の 1 例目の血中 Phe 濃度が食事からの Phe 摂取量を一定に保った状態で 120 µmol/L 未満に低下した場合。 • コホート 1～7 でグレード 3 以上の有害事象がコホート内の 2 例以上に認められた場合。 治験担当医師（治験責任医師又は治験分担医師）は治験薬の投与に立ち会い、各投与日の最後の被験者に治験薬を投与後、少なくとも 2 時間は治験実施医療機関に留まることとした。また、試験期間中、治験担当医師にはいつでも連絡可能であった。 Day −1（投与前約 12 時間）から Day 3 の朝（投与後約 48 時間）まで被験者は治験実施医療機関に入院することとした。解析用血液検体を規定した時点に採取した。安全上必要な場合を除き、試験期間中の食事は一定とした。 被験者の安全を監視するために、データモニタリング委員会（DMC）を設置した。
被験者数	**登録被験者数（計画）：**35 例（コホート 1～7：各 5 例） 本試験の目的を満たすコホートサイズは 5 例で十分と考えられたことから、統計学的な必要被験者数の算出や検出力は考慮しなかった。 **登録被験者数：**25 例 **完了被験者数：**25 例

項目	内容
選択・除外基準	**<u>選択基準</u>** 以下の選択基準を全て満たす患者を本試験への参加に適格とした。 1. PKU と診断され、以下のいずれも満たす患者。 • スクリーニング時の血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 以上（治験実施計画書改訂第 1 版で 900 µmol/L 以上から 600 µmol/L 以上に変更）。 • 入手可能な記録に基づく過去 3 年間の血中 Phe 濃度の平均値が 600 µmol/L 以上。 2. 本試験について説明を受けた後、本試験に関連する手順の実施前に署名済みの同意説明文書を提出できる患者。なお、患者が 18 歳未満の場合は書面によるアセント（必要な場合）を提出し、親又は法定代理人も同意書に署名しなければならない。 3. 本試験の全ての手順を遵守することに同意する患者。 4. 年齢が 16～50 歳の患者。 5. 妊娠可能な女性の場合、スクリーニング時に妊娠検査が陰性かつ本試験期間中に妊娠検査を受ける意思がある患者。閉経後 2 年以上が経過している女性、スクリーニングの 1 年以上前に卵管結紮術を受けた女性、又は子宮全摘出術を受けた女性は妊娠可能ではないとみなす。 6. 性的に活動的な場合、試験期間中に有効な避妊法を使用することに同意する患者。 7. 治験薬投与前 4 週間の食事内容に著しい変更がなく、安定した食事を摂取している患者（本項目は治験実施計画書改訂第 1 版で除外基準から選択基準に変更となった）。 8. スクリーニング時の身体的検査、臨床検査（血液学的検査、生化学検査及び尿検査）並びに心電図検査で健康状態が全般に良好であることが示されている患者。 **<u>除外基準</u>** 以下の除外基準のいずれかを満たす患者は本試験への参加に不適格とした。 1. スクリーニング前の 30 日以内に別の治験薬若しくは治験機器を使用した患者、又は本試験で予定されている試験評価が全て完了する前に別の治験薬の投与を要する患者。 2. スクリーニング前の 6 か月以内にメドロキシプロゲステロン注射剤（Depo-Provera®）などのポリエチレングリコール（PEG）を含有する注射剤を使用した患者（治験実施計画書改訂第 3 版で追加）。 3. スクリーニング時に妊娠中若しくは授乳中であるか、又は試験期間中に自身若しくはパートナーが妊娠を計画している若しくは授乳を予定している患者。

項目	内容
選択・除外基準（続き）	4. 本試験への参加又は安全性に支障をきたすと考えられる疾患又は状態が併存する患者（例：臨床的に重大な心血管疾患、肺疾患、肝疾患、腎疾患、血液疾患、消化器疾患、内分泌疾患、免疫疾患、皮膚疾患、神経疾患、腫瘍若しくは精神疾患の既往又は合併など）。 5. 治験薬投与の遵守不良又は治験の早期中止に至るリスクが高いと治験責任医師が判断した患者。 6. BMN 165 又はその賦形剤に対して過敏症を有する患者。 7. アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）濃度が基準範囲上限（ULN）の 2 倍を超える患者。 8. クレアチニン値が ULN を超える患者。 9. 治験薬投与前の 30 日以内に全血献血又は血漿成分献血をした患者。 10. 治験薬投与前の 7 日以内に治験責任医師の評価及び承認を得ずにビタミン剤を含む OTC 医薬品を使用した患者。 11. 治験薬投与前の 14 日以内に治験責任医師の評価及び承認を得ずに処方薬を使用した患者。 12. 治験薬投与前の 30 日以内にバルビツール酸系薬剤、フェノチアジン系薬剤、シメチジン又はカルバマゼピン等の肝酵素活性に影響を及ぼすことが知られている薬剤を使用した患者。 13. 治験薬投与前の 60 日以内にタバコ製品を使用した患者。 14. 尿検査でニコチン（コチニン）又は乱用薬物（アンフェタミン、バルビツール酸系薬剤、ベンゾジアゼピン系薬剤、コカイン、カンナビノイド及びオピエート類）に対して陽性であった患者。 15. B 型肝炎、C 型肝炎、若しくはヒト免疫不全ウイルス（HIV）検査で陽性であった患者、又はこれらに対する治療を受けた患者。
被験薬の用法･用量	0.001～1.0 mg/kg までの用量で BMN 165 を単回皮下投与した（7 コホート：0.001、0.003、0.01、0.03、0.1、0.3 及び 1.0 mg/kg）。
投与期間	1 日

項目	内容
評価基準	<u>有効性評価項目：</u> 血中 Phe 濃度のベースライン（Day 1 の投与前）からの変化率 <u>PK 評価項目：</u> 血漿中 BMN 165 濃度から以下の PK パラメータを算出した。 • 血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC） • 最高血漿中濃度（C_{max}） • 用量比例性 • 最高血中濃度到達時間（T_{max}） • 終末相の消失速度定数（λ_z） • 消失半減期（$t_{1/2}$） <u>免疫原性評価項目：</u> 抗体陽性割合［抗フェニルアラニンアンモニアリアーゼ（PAL）免疫グロブリン（Ig）G、抗 PEG IgG、抗 PAL IgM、抗 PEG IgM、中和抗体（NAb）、抗 PAL IgE 及び抗 PAL-PEG IgE］及び抗体価（抗 PAL IgG 及び抗 PEG IgG） <u>安全性評価項目：</u> 試験期間中に治療下で発現した有害事象（以下、有害事象）の発現割合、重篤性、重症度及び治験薬との因果関係、並びにバイタルサイン及び臨床検査値（抗 PAL-PEG 抗体の発現を含む）の臨床的に重要な変化
評価及び解析方法	<u>解析対象集団：</u> **有効性解析対象集団［Intent-to-treat（ITT）集団］：** 有効性解析には ITT 集団を用いた。ITT 集団は本試験に登録した全ての被験者と定義した。 **PK 解析対象集団：** 投与後 240 時間以上経過した全ての被験者と定義した。 **安全性解析対象集団：** いずれかの用量で治験薬の投与を受け、かつ投与後の安全性情報を有する全ての被験者と定義した。 本試験では推論のための正式な統計学的検定は実施しなかった。推計統計は記述目的でのみ使用した。特に規定しない限り、全ての要約には以下の標準的な要約統計量を用いた。 • 連続変数：例数（件数）、平均値、標準偏差（SD）、中央値、最小値及び最大値 • カテゴリカル変数：例数（件数）及び割合 有効性及び安全性の結果はコホート全体及びコホート別に要約した。

項目	内容
評価及び解析方法（続き）	<u>ベースライン：</u> ベースライン測定値は欠測値を除く治験薬投与直近の測定値と定義した。解析に用いられる評価時点の許容範囲内に 2 つ以上の測定値があった場合は規定時刻に最も近い測定値を解析に使用した。2 つの測定値の時刻に差がない場合、2 つの測定値の平均値を解析に用いた。 <u>有効性解析：</u> 血中 Phe 濃度のベースライン（Day 1）からの変化率の推移は以下の方法を用いて評価した。 • 経時的反復測定混合モデル（MMRM） • 経時的ランダム回帰モデル • Phe 濃度のベースラインから Day 8 までの累積低下率 • C_{max} の変化率の記述的要約 **<u>PK 解析：</u>** 血漿中 BMN 165 濃度の時系列データの PK 解析ではノンコンパートメント解析法を用いて行い、以下の PK パラメータを推定した。 • C_{max} • T_{max} • λ_z • 0 時間から最終測定可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-t}）、 • 0 時間から無限時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$） <u>安全性解析：</u> **有害事象** 有害事象は医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）Version 10.0（日本語翻訳には MedDRA/J Version 10.0）を用いてコード化した。本試験の有害事象の要約には試験期間中に治療下で発現した有害事象のみを含めた。有害事象は、治験薬の投与後に新たに発現した、発現頻度が増加した又は重症度が悪化したあらゆる事象と定義した。有害事象の発現日の記録がなく有害事象の消失日が投与後又は記録がない場合、当該有害事象は治療下で発現したとみなした。治験責任医師により治験薬と「関連があるかもしれない」又は「おそらく関連あり」と判断された有害事象を治験薬と関連のある有害事象とした。治験薬との因果関係の記録がない場合、当該有害事象は治験薬と関連のある有害事象とみなした。

項目	内容
評価及び解析方法（続き）	有害事象及び治験薬と関連のある有害事象の発現割合を MedDRA の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に要約し、また有害事象の重症度別の発現割合も要約した。同一被験者に同じ SOC 又は PT の有害事象が複数回発現した場合、それぞれで 1 回のみカウントして最悪時の重症度を要約に用いた。有害事象の重症度は米国国立がん研究所 有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE）Version 3 を用いて評価した。 本試験では注射部位反応（ISR）関連事象を特に注目すべき有害事象として特定し、関連する有害事象の要約に含めて発現割合を示した。 **臨床検査** 各評価時点の臨床検査値及びベースライン（Day 1）から各評価時点までの臨床検査値の変化を標準的な要約統計量で示した。治療下で臨床的に重要な臨床検査値異常が認められた被験者の割合を測定項目ごとに示した。 ***バイタルサイン*** 各評価時点のバイタルサインの結果及びベースライン（Day 1）からの変化を標準的な要約統計量で示した。 **12 誘導心電図及びその他の安全性評価項目** 各評価時点の臨床的に重要な心電図異常の発現割合を要約した。また、被験者ごとの臨床検査、バイタルサイン、心電図及び身体的検査の結果を一覧で示した。 **追加解析（免疫原性）：** 抗 PAL 抗体及び抗 PEG 抗体を Day 1（投与前）、15、29（4 週）、36（5 週）及び 43（6 週）に測定した。規定の評価時点の各特異的抗体及び各サブタイプ（IgG、IgM 及び NAb）の陽性割合を要約した。十分な数値データ（例えば抗体価）がある場合は、ベースライン（Day 1）からの変化量も要約した。被験者ごとの抗体測定結果を一覧で示した。
試験の進行状況	完了
報告書作成日	2011 年 1 月 12 日

2.7.6.2.2　試験結果

2.7.6.2.2.1　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.2-1 に示す。

計 25 例を登録し、5 つの用量コホート（0.001、0.003、0.01、0.03 及び 0.1 mg/kg）に 5 例ずつ割り付けた。

本試験に登録した 25 例は治験実施計画書の規定に従って BMN 165 の単回投与を受け、全例が 43 日間の試験期間を完了した。4 例（コホート 4 及び 5 の各 2 例）は治験実施計画書に規定された適格基準を満たさなかったが、治験依頼者により登録が許可された［PAL-001 試験治験総括報告書（CSR）（5.3.3.2.1）Listing 16.2.2.1］。

表 2.7.6.2-1　被験者の内訳（PAL-001 試験：ITT 集団）

	BMN 165 用量コホート					
	コホート 1 0.001 mg/kg (N = 5)	コホート 2 0.003 mg/kg (N = 5)	コホート 3 0.01 mg/kg (N = 5)	コホート 4 0.03 mg/kg (N = 5)	コホート 5 0.1 mg/kg (N = 5)	全体 (N = 25)
治験実施医療機関を統合 [a]						
登録被験者	5 (100.0%)	5 (100.0%)	5 (100.0%)	5 (100.0%)	5 (100.0%)	25 (100.0%)
治験薬投与	5 (100.0%)	5 (100.0%)	5 (100.0%)	5 (100.0%)	5 (100.0%)	25 (100.0%)
選択基準に不適格	0	0	0	2 (40.0%)	2 (40.0%)	4 (16.0%)
試験完了	5 (100.0%)	5 (100.0%)	5 (100.0%)	5 (100.0%)	5 (100.0%)	25 (100.0%)

ITT：intent-to-treat
a：各コホートの登録被験者数を分母とした。
出典：PAL-001 試験 CSR（5.3.3.2.1）Table 14.1.1

2.7.6.2.2.2　解析対象集団

25 例全例を ITT 集団及び安全性解析対象集団に含めた。

計 15 例（コホート 3～5 の全例）を PK 解析対象集団に含めた。コホート 1（5 例）及びコホート 2（5 例）の計 10 例の血漿中 BMN 165 濃度は定量限界未満であったため、PK 解析に含めなかった。

2.7.6.2.2.3　人口統計学的特性

本試験の全登録被験者（25 例）の人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.6.2-2 に示す。

登録した被験者は男性 15 例（60.0%）、女性 10 例（40.0%）であった。大部分（24 例、96.0%）は白人で、1 例（4.0%）のみアジア人が含まれた。ヒスパニック系又はラテン系の被験

者はいなかった。平均年齢（SD）は 28.4（7.4）歳であり、4 例（16.0%）は 20 歳以下、11 例（44.0%）は 20 歳超 30 歳以下、10 例（40.0%）は 30 歳超 50 歳以下であった。

全体のベースライン（Day 1）の平均体重（SD）は 75.35（14.97）kg であり、コホート 5 が 68.54（7.39）kg と最も低く、コホート 1 が 82.54（9.48）kg と最も高かった。ベースライン（Day 1）の血中 Phe 濃度の平均値（SD）は 1310.21（405.22）µmol/L であり、平均値の範囲は 1113.26（323.92）µmol/L（コホート 5）～1466.20（253.63）µmol/L（コホート 3）であった。

ベースラインで 25 例中 4 例（16.0%）が抗 PAL IgG 陽性、3 例（12.0%）が抗 PEG IgG 陽性であり、抗 PAL IgM 陽性及び抗 PEG IgM 陽性は各 1 例（4.0%）であった。ベースラインで NAb 陽性の被験者はいなかった。

表 2.7.6.2-2 人口統計学的特性及びベースライン特性（PAL-001 試験：全登録被験者）（1/2）

	コホート 1 0.001 mg/kg (N = 5)	コホート 2 0.003 mg/kg (N = 5)	コホート 3 0.01 mg/kg (N = 5)	コホート 4 0.03 mg/kg (N = 5)	コホート 5 0.1 mg/kg (N = 5)	全体 (N = 25)
性別						
男性	3 (60.0%)	5 (100.0%)	3 (60.0%)	1 (20.0%)	3 (60.0%)	15 (60.0%)
女性	2 (40.0%)	0	2 (40.0%)	4 (80.0%)	2 (40.0%)	10 (40.0%)
ベースラインの年齢（歳）						
n	5	5	5	5	5	25
平均値（SD）	24.4 (6.8)	29.2 (6.5)	28.8 (8.6)	28.2 (8.9)	31.2 (7.5)	28.4 (7.4)
中央値	21	32	30	24	30	30
最小値、最大値	19 , 36	20 , 35	18 , 40	20 , 42	22 , 43	18 , 43
年齢区分						
20 歳以下	1 (20.0%)	1 (20.0%)	1 (20.0%)	1 (20.0%)	0	4 (16.0%)
20 歳超 30 歳以下	3 (60.0%)	1 (20.0%)	2 (40.0%)	2 (40.0%)	3 (60.0%)	11 (44.0%)
30 歳超 50 歳以下	1 (20.0%)	3 (60.0%)	2 (40.0%)	2 (40.0%)	2 (40.0%)	10 (40.0%)
人種						
白人	5 (100.0%)	5 (100.0%)	5 (100.0%)	5 (100.0%)	4 (80.0%)	24 (96.0%)
アジア人	0	0	0	0	1 (20.0%)	1 (4.0%)
民族						
ヒスパニック又はラテン系以外	5 (100.0%)	5 (100.0%)	5 (100.0%)	5 (100.0%)	5 (100.0%)	25 (100.0%)
ベースラインの体重（kg）						
n	5	5	5	5	5	25
平均値（SD）	82.54 (9.48)	80.42 (15.42)	76.58 (24.34)	68.68 (12.55)	68.54 (7.39)	75.35 (14.97)
中央値	84.3	77.8	67.4	75.3	67.4	74.9
最小値、最大値	69.8 , 94.0	66.8 , 105.8	58.9 , 118.8	48.2 , 78.8	60.4 , 78.0	48.2 , 118.8

表 2.7.6.2-2 人口統計学的特性及びベースライン特性（PAL-001 試験：全登録被験者）（2/2）

	コホート 1 0.001 mg/kg (N = 5)	コホート 2 0.003 mg/kg (N = 5)	コホート 3 0.01 mg/kg (N = 5)	コホート 4 0.03 mg/kg (N = 5)	コホート 5 0.1 mg/kg (N = 5)	全体 (N = 25)
ベースラインの血中 Phe 濃度（µmol/L）						
n	5	5	5	5	5	25
平均値（SD）	1461.14 (647.62)	1276.20 (380.19)	1466.20 (253.63)	1234.26 (368.75)	1113.26 (323.92)	1310.21 (405.22)
中央値	1842.2	1124.0	1448.0	1120.0	1042.3	1250.0
最小値、最大値	690.8 , 2072.5	810.0 , 1739.0	1141.0 , 1800.0	757.5 , 1703.0	760.0 , 1596.0	690.8 , 2072.5
ベースラインの抗体陽性割合						
抗 PAL IgM	1/5 (20.0%)	0/5	0/5	0/5	0/5	1/25 (4.0%)
抗 PAL IgG	1/5 (20.0%)	1/5 (20.0%)	2/5 (40.0%)	0/5	0/5	4/25 (16.0%)
NAb	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/25
抗 PEG IgM	0/5	0/5	0/5	1/5 (20.0%)	0/5	1/25 (4.0%)
抗 PEG IgG	1/5 (20.0%)	0/5	0/5	1/5 (20.0%)	1/5 (20.0%)	3/25 (12.0%)

Ig：免疫グロブリン、ITT：intent-to-treat、NAb：中和抗体、PAL：フェニルアラニンアンモニアリアーゼ、PEG：ポリエチレングリコール、Phe：フェニルアラニン、
SD：標準偏差
試験に登録された全被験者を ITT 集団に含めた。
ベースラインの抗体陽性割合は、安全性解析対象集団を用いて解析した。
出典：PAL-001 試験 CSR（5.3.3.2.1）Table 14.2.1、Table 14.3.6.3.1、Listing 16.2.4.1、Listing 16.2.4.2

2.7.6.2.2.4　曝露状況

本試験で ITT 集団に含めた 25 例全例が Day 1 に BMN 165 の単回投与を受け、投与遵守率は 96.8%以上であった［PAL-001 試験 CSR（5.3.3.2.1）Listing 16.2.5.1］。

2.7.6.2.2.5　有効性の結果

血中 Phe 濃度の平均値及びベースラインからの平均変化量

ベースライン及び各投与後時点の血中 Phe 濃度の平均値及びベースラインから各投与後時点までの平均変化量を表 2.7.6.2-3 に示す。また、ベースラインから各投与後時点までの血中 Phe 濃度の平均変化率をコホート別に表 2.7.6.2-4 に示す。

最高用量である 0.1 mg/kg を単回投与したコホート 5 では、投与後 4～11 日の血中 Phe 濃度の平均値が約 600 µmol/L と臨床的に意義のある濃度まで低下した。また、ベースラインからの平均変化率（SD）は Day 7 に−58.12%（27.71%）と最大の低下幅を示し、Day 7 の血中 Phe 濃度の平均値は 509.50（383.73）µmol/L であった。

全体では Day 6 に血中 Phe 濃度の最大低下がみられたが、コホート 5 では Day 4～11 に臨床的に意義のある低下が認められた。コホート 5 の血中 Phe 濃度の平均変化率（SD）は、Day 4 が −40.94%（16.42%）、Day 5 が−49.96%（16.00%）、Day 6 が−52.52%（22.59%）、Day 8 が−54.50%（25.34%）、Day 11 が−45.52%（25.90%）であった。これらと一致して、それぞれの血中 Phe 濃度の平均値（SD）にも Day 4 が 689.48（339.32） µmol/L、Day 5 が 620.24（324.33） µmol/L、Day 6 が 575.70（390.11） µmol/L、Day 8 が 560.18（407.59） µmol/L、Day 11 が 626.78（378.32） µmol/L と臨床的に意義のある低下が認められた。

Day 11 以降、コホート 5 の血中 Phe 濃度の平均値は徐々に上昇し、Day 43 の試験終了時にはベースラインに近い 1185.02（212.51） µmol/L まで戻っていた。

低用量（0.001、0.003、0.01、0.03 mg/kg）の BMN 165 をそれぞれ投与したコホート 1～4 では、血中 Phe 濃度のベースラインからの平均変化率は臨床的に意義のある約 600 µmol/L に相当する数値にまで低下しなかった。

表 2.7.6.2-3 血中フェニルアラニン濃度（μmol/L）の平均値（標準偏差）の推移（PAL-001 試験：ITT 集団）

来院日	BMN 165 用量コホート				
	コホート 1 0.001 mg/kg	コホート 2 0.003 mg/kg	コホート 3 0.01 mg/kg	コホート 4 0.03 mg/kg	コホート 5 0.1 mg/kg
ベースライン	1461.14 (647.62)	1276.20 (380.19)	1466.20 (253.63)	1234.26 (368.75)	1113.26 (323.92)
Day 1（投与後）	1407.16 (457.98)	1379.60 (482.31)	1505.58 (472.11)	1155.85 (433.43)	1073.62 (320.89)
ベースラインからの変化量	-54.00 (218.48)	103.40 (183.19)	39.40 (355.91)	-14.28 (56.73)	-39.64 (34.84)
Day 4	1171.14 (549.21)	1204.60 (388.93)	1353.96 (139.67)	1119.36 (480.16)	689.48 (339.32)
ベースラインからの変化量	-290.04 (109.41)	-71.60 (229.42)	-112.24 (129.47)	-114.90 (125.94)	-423.78 (95.86)
Day 5	1165.30 (652.54)	1177.80 (451.70)	1370.22 (215.00)	1147.32 (492.10)	620.24 (324.33)
ベースラインからの変化量	-295.84 (163.63)	-98.40 (402.95)	-95.98 (173.35)	-86.94 (143.69)	-493.02 (106.57)
Day 6	1063.06 (578.06)	1187.20 (335.21)	1320.50 (162.20)	1100.38 (472.89)	575.70 (390.11)
ベースラインからの変化量	-398.12 (243.38)	-89.00 (166.69)	-145.68 (254.57)	-133.86 (124.55)	-537.56 (134.12)
Day 7	1157.46 (525.20)	1232.60 (391.55)	1389.08 (374.07)	1151.48 (481.58)	509.50 (383.73)
ベースラインからの変化量	-303.68 (233.05)	-43.60 (124.76)	-77.12 (270.19)	-82.76 (117.84)	-603.76 (214.69)
Day 8	1168.74 (554.48)	1245.20 (459.18)	1258.98 (275.74)	1160.74 (441.43)	560.18 (407.59)
ベースラインからの変化量	-292. 40 (365.20)	-31.00 (164.48)	-207.22 (249.72)	-73.52 (114.34)	-553.08 (144.47)
Day 11	1227.16 (515.74)	1284.75 (534.76)	1318.62 (438.61)	1108.02 (396.53)	626.78 (378.32)
ベースラインからの変化量	-234.02 (190.34)	-29.50 (186.13)	-147.58 (378.84)	-126.22 (223.94)	-486.48 (225.05)
Day 43	1380.12 (359.69)	1169.20 (379.95)	1270.08 (304.62)	1218.88 (454.45)	1185.02 (212.51)
ベースラインからの変化量	-81.04 (360.71)	-107.00 (84.57)	-196.12 (265.75)	-15.38 (222.56)	71.74 (157.96)

ITT：intent-to-treat
平均値（標準偏差）を示す。
全体の結果は出典の Table に示す。
出典：PAL-001 試験 CSR（5.3.3.2.1）Table 14.2.1、Table 14.2.2

表 2.7.6.2-4　血中フェニルアラニン濃度の平均変化率（標準偏差）の推移（PAL-001 試験：ITT 集団）

来院日	BMN 165 用量コホート				
	コホート 1 0.001 mg/kg	コホート 2 0.003 mg/kg	コホート 3 0.01 mg/kg	コホート 4 0.03 mg/kg	コホート 5 0.1 mg/kg
ベースラインの血中 Phe 濃度（µmol/L）、平均値（SD）	1461.14 (647.62)	1276.20 (380.19)	1466.20 (253.63)	1234.26 (368.75)	1113.26 (323.92)
Day 1（投与後）	2.64 (20.55)	7.10 (11.55)	2.24 (21.77)	-1.93 (4.15)	-3.84 (3.57)
Day 4	-20.80 (3.67)	-5.72 (18.02)	-6.68 (7.50)	-12.10 (12.25)	-40.94 (16.42)
Day 5	-24.74 (15.76)	-6.80 (26.66)	-5.70 (10.94)	-9.70 (12.20)	-46.96 (16.00)
Day 6	-30.10 (14.39)	-6.58 (13.91)	-8.24 (15.96)	-13.54 (11.86)	-52.52 (22.59)
Day 7	-20.66 (8.90)	-3.88 (11.49)	-5.18 (17.31)	-9.60 (12.53)	-58.12 (27.71)
Day 8	-18.72 (16.18)	-3.96 (15.08)	-13.40 (15.83)	-7.42 (10.16)	-54.50 (25.34)
Day 11	-14.04 (11.24)	-4.78 (20.05)	-9.94 (23.63)	-10.24 (19.45)	-45.52 (25.90)
Day 43	4.94 (33.24)	-9.10 (8.06)	-12.78 (16.27)	-2.40 (18.66)	9.50 (16.32)

ITT：intent-to-treat、Phe：フェニルアラニン、SD：標準偏差
Day 1～43 の数値は、平均変化率%（SD）を示す。
全体の結果は出典の Table に示す。
出典：PAL-001 試験 CSR（5.3.3.2.1）Table 14.2.3

血中 Phe 濃度のベースラインから Day 8 までの累積変化率及び累積変化率のペアワイズ比較結果をコホート別にそれぞれ表 2.7.6.2-5 及び表 2.7.6.2-6 に示す。

コホート 5（0.1 mg/kg）対コホート 1～4 の有効性をさらに評価するため、各コホートの累積変化率の平均値を分散分析（ANOVA）を用いて比較した。コホート 1～4 と比較して、血中 Phe 濃度のベースラインから Day 8 までの累積変化率（SD）はコホート 5 で最も大きく−291.32%（123.09%）（ANOVA；$P < 0.001$）であり、最小二乗（LS）平均値は−291.3%であった。

経時的 MMRM を用いた解析では、Day 1～29 の血中 Phe 濃度のベースラインからの変化率に有意な用量依存性の効果が認められた［$P = 0.016$、PAL-001 試験 CSR（5.3.3.2.1）Table 14.2.8.1］。

表 2.7.6.2-5 血中フェニルアラニン濃度のベースラインから Day 8 までの累積変化率（PAL-001 試験：ITT 集団）

	BMN 165 用量コホート					
平均値（SD）	コホート 1 0.001 mg/kg (N = 5)	コホート 2 0.003 mg/kg (N = 5)	コホート 3 0.01 mg/kg (N = 5)	コホート 4 0.03 mg/kg (N = 5)	コホート 5 0.1 mg/kg (N = 5)	P 値
ベースライン血中 Phe 濃度（µmol/L）	1461.14 (647.62)	1276.20 (380.19)	1466.20 (253.63)	1234.26 (368.75)	1113.26 (323.92)	–
ベースラインから Day 8 までの累積変化率（%）	-117.92 (51.98)	-23.80 (84.19)	-38.40 (87.76)	-65.76 (65.53)	-291.32 (123.09)	–
LS 平均値	-117.9	-23.8	-38.4	-65.8	-291.3	< 0.001

ITT：intent-to-treat、LS：最小二乗、Phe：フェニルアラニン、SD：標準偏差
出典：PAL-001 試験 CSR（5.3.3.2.1）Table 14.2.1、Table 14.2.5

表 2.7.6.2-6 血中フェニルアラニン濃度のベースラインから Day 8 までの累積変化率のペアワイズ比較（PAL-001 試験：ITT 集団）

	コホート 5 対 vs. コホート 1	コホート 5 vs. コホート 2	コホート 5 vs. コホート 3	コホート 5 vs. コホート 4
P 値	0.033	< 0.001	0.001	0.004

ITT：intent-to-treat
出典：PAL-001 試験 CSR（5.3.3.2.1）Table 14.2.5

2.7.6.2.2.6 薬物動態

0.01、0.03 及び 0.1 mg/kg（コホート 3～5）を単回投与したときの血漿中 BMN 165 濃度の平均値を図 2.7.6.2-1 に、コホート 3～5 の PK パラメータの要約を表 2.7.6.2-7 に、AUC_{0-t} 及び C_{max} の用量比例性を図 2.7.6.2-2 に示す。

BMN 165 を 0.01、0.03 及び 0.1 mg/kg の用量で単回皮下投与したコホート 3～5 では BMN 165 濃度が定量可能であった。

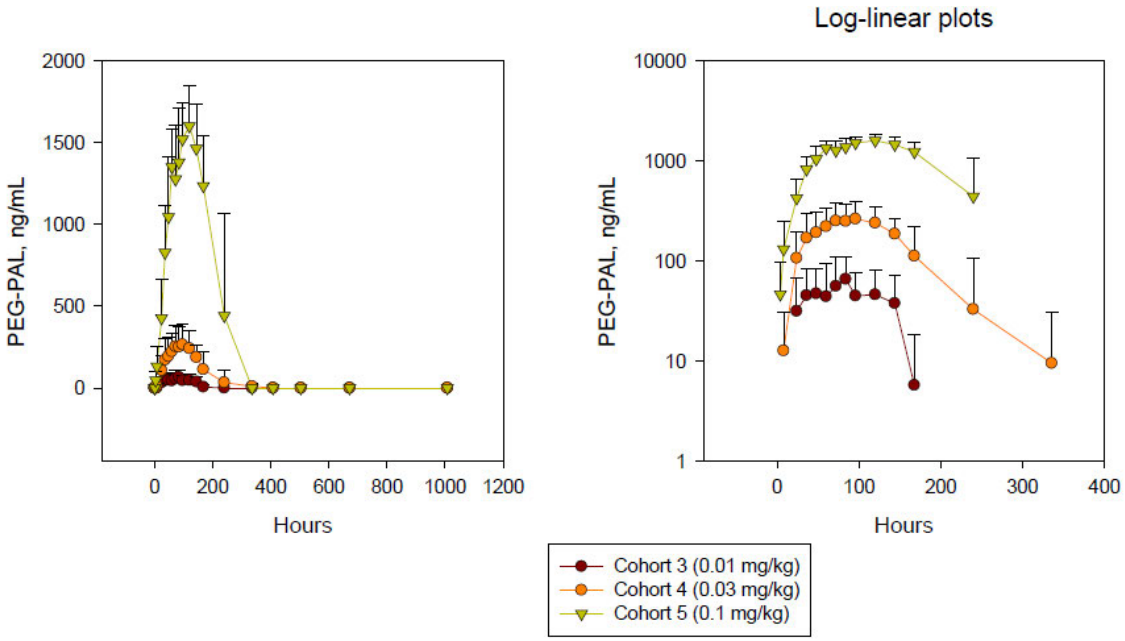
0.01、0.03 及び 0.1 mg/kg で投与後の血漿中 BMN 165 濃度の平均値は用量に伴って上昇し、AUC_{0-t} 及び C_{max} のデータからも裏付けられた。

T_{max} の平均値は 89 時間（コホート 3）、106 時間（コホート 4）及び 101 時間（コホート 5）であった。$t_{1/2}$ の平均値は 59.5 時間（コホート 3）、45.8 時間（コホート 4）及び 120 時間（コホート 5）であった。血漿中 PK プロファイルの指数関数的減少が明確でなかったため、一部の被験者では $t_{1/2}$ の算出が困難であった。これは消失相の濃度が約 200～336 時間までに定量下限（LLOQ）未満に急速に低下した場合にみられた。

AUC_{0-t} 及び C_{max} と投与量のプロットは用量比例性を示し、用量の増加に対して曝露量がわずかに上回った。

%変動係数（CV）で示した AUC_{0-t} 及び C_{max} のばらつきは用量の増加に伴い減少した。0.01 mg/kg（コホート 3）での AUC_{0-t} 及び C_{max} の%CV は 74%及び 60%であり、0.03 mg/kg（コホート 4）では 35%及び 34%に減少し、0.1 mg/kg（コホート 5）では 27%及び 8.3%であった。女性と比較して、男性では AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$が 25%以上大きい傾向が認められたが、各用量コホートの男女はいずれも例数が少なく統計学的に比較するための十分な検出力が得られなかった。

図 2.7.6.2-1　BMN 165 を 0.01、0.03 及び 0.1 mg/kg で投与後（コホート 3～5）の血漿中 BMN 165 濃度の平均値（N = 5）（PAL-001 試験）



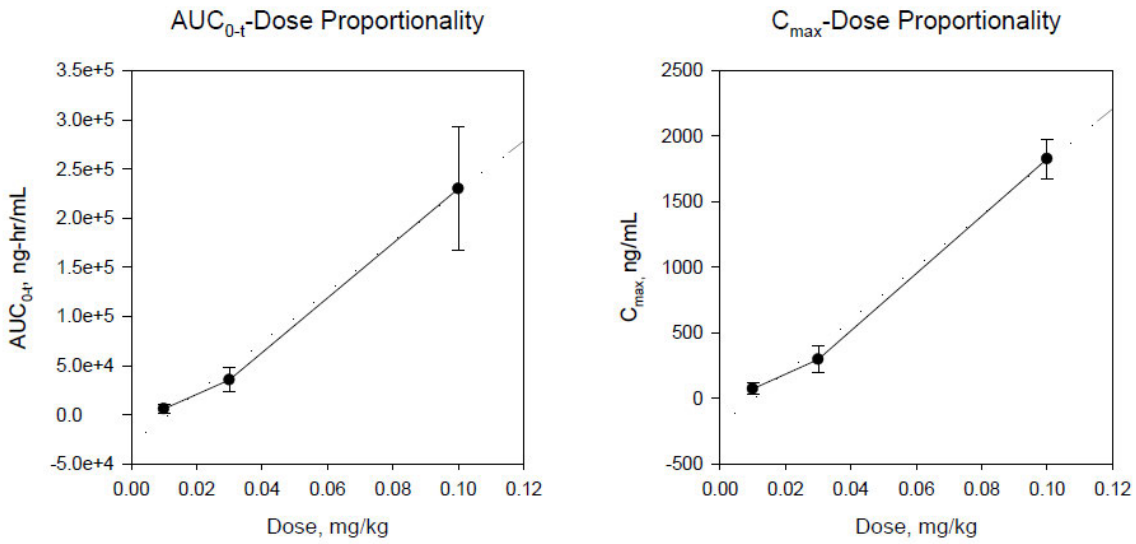
PEG：ポリエチレングリコール、PEG-PAL：BMN 165［ペグバリアーゼ（PEG 化組換えフェニルアラニンアンモニアリアーゼ）］
エラーバーは標準偏差を示す。
出典：PAL-001 試験臨床薬理報告書（5.3.3.2.1）Figure 10.3

表 2.7.6.2-7　コホート 3～5 の BMN 165 の PK パラメータ（PAL-001 試験）

		AUC_{0-t} ng-hr/mL	$AUC_{0-\infty}$ ng-hr/mL	C_{max} ng/mL	T_{max} hr	λ_z 1/hr	$t_{1/2}$ hr
0.01 mg/kg (コホート 3)	n	5	3	5	5	3	3
	平均値	6037	7449	72.8	88.8	0.0127	59.5
	SD	4454	1741	43.9	32.4	0.0041	23.6
	%CV	73.8	23.4	60.3	36.5	32.5	39.7
0.03 mg/kg (コホート 4)	n	5	3	5	5	3	3
	平均値	35503	50658	298	106	0.0183	45.8
	SD	12532	28047	101	41.0	0.0096	23.6
	%CV	35.3	55.4	34.0	38.9	52.6	51.4
0.1 mg/kg (コホート 5)	n	5	2	5	5	2	2
	平均値	229951	414476	1828	101	0.0058	120
	SD	62775	–	152	32	–	–
	%CV	27.3	–	8.34	32.2	–	–

SD：標準偏差、%CV：変動係数
各 PK パラメータの男女別の結果は出典の Table に示す。
出典：PAL-001 試験臨床薬理報告書（5.3.3.2.1）Table 10.1、Table 10.2、Table 10.3

図 2.7.6.2-2　BMN 165 の AUC_{0-t} 及び C_{max} の用量比例性（PAL-001 試験）



hr：時間
出典：PAL-001 試験臨床薬理報告書（5.3.3.2.1）Figure 10.7

血漿中 BMN 165 濃度の増加に伴い血中 Phe 濃度が低下する関係はコホート 5 で最も顕著にみられた。コホート 5 で血中 Phe 濃度が 40.94%低下した時点は血漿中 BMN 165 が T_{max} に達した 100.8 時間とほぼ同じであった［PAL-001 試験 CSR（5.3.3.2.1）Table 14.2.3 及び Table 14.2.6］。

全体として、血漿中 BMN 165 濃度はコホート 3～5（血漿中 BMN 165 濃度が評価可能なコホート）で 98.4 時間後（およそ Day 4）に T_{max} に達した。コホート 3 及び 4 では Day 1～8 の血漿中 BMN 165 濃度が非常に低く、対応する時点の血中 Phe 濃度の平均値は臨床的に意義のある濃度（約 600 µmol/L）まで低下しなかった。

2.7.6.2.2.7 安全性の結果

1. 有害事象

(1) 有害事象の概要

本試験で認められた有害事象の要約を表 2.7.6.2-8 に示す。

BMN 165 の単回皮下投与を受けた 25 例中 20 例（80.0%）で 1 件以上の有害事象が認められた。重篤な有害事象は 2 例（8.0%）に 2 件認められ、コホート 1（0.001 mg/kg）とコホート 3（0.01 mg/kg）の各 1 例であった。高用量の 2 コホート（コホート 4 及び 5）では重篤な有害事象は認められなかった。試験中止に至った有害事象、妊娠及び死亡は認められなかった。

有害事象が認められた 20 例中 16 例（64.0%）で治験薬と関連のある有害事象が認められ、そのうち 2 件が重篤な有害事象として報告された。

最大耐量は試験期間中に決定されず、被験者の安全性を監視するために設定した中止基準を満たす症例はなかった。

表 2.7.6.2-8 有害事象の要約（PAL-001 試験：安全性解析対象集団）

	BMN 165 用量コホート					
	コホート 1 0.001 mg/kg (N = 5)	コホート 2 0.003 mg/kg (N = 5)	コホート 3 0.01 mg/kg (N = 5)	コホート 4 0.03 mg/kg (N = 5)	コホート 5 0.1 mg/kg (N = 5)	全体 (N = 25)
全ての有害事象	4 (80.0%)	3 (60.0%)	4 (80.0%)	4 (80.0%)	5 (100.0%)	20 (80.0%)
治験薬と関連のある[a]有害事象	4 (80.0%)	3 (60.0%)	3 (60.0%)	2 (40.0%)	4 (80.0%)	16 (64.0%)
重篤な有害事象	1 (20.0%)	0	1 (20.0%)	0	0	2 (8.0%)
治験薬と関連のある[a]重篤な有害事象	1 (20.0%)	0	1 (20.0%)	0	0	2 (8.0%)
試験中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0	0	0

a：治験責任医師によって治験薬と「関連があるかもしれない」又は「おそらく関連あり」と判断された有害事象

出典：PAL-001 試験 CSR（5.3.3.2.1）Table 14.3.1.1.1、Table 14.3.1.2.1、Table 14.3.1.3、Table 14.3.1.4、Table 14.3.1.5、Listing 16.2.7.2

(2)　比較的よくみられた有害事象

SOC 及び PT 別の比較的よくみられた有害事象の発現割合（全体で発現割合 10%以上）を全体及びコホート別に表 2.7.6.2-9 に示し、全ての有害事象の発現割合を表 2.7.6.11-1 に示す。

全体として、20 例（80.0%）に 1 件以上の有害事象が認められた。最も多くみられた有害事象の SOC は「全身障害および投与局所様態」（12 例、48.0%）であり、次いで「神経系障害（9 例、36.0%）、「感染症および寄生虫症」及び「筋骨格系および結合組織障害」（各 7 例、28.0%）が多かった。最も多くみられた有害事象（PT）は、注射部位内出血及び浮動性めまい（各 5 例、20.0%）であり、次いで注射部位反応及び頭痛（各 4 例、16.0%）、鼻咽頭炎、関節痛、四肢痛及び過敏症（各 3 例、12.0%）が多かった。

他の 4 つのコホートと比較して、コホート 5 では「皮膚および皮下組織障害」及び「全身障害および投与局所様態」に分類される事象が多く認められた。また、コホート 1 及び 5 では「筋骨格系および結合組織障害」に分類される事象が多く認められた（コホート 1 では 2 例 6 件、コホート 5 では 3 例 8 件）。それ以外の SOC 及び PT では、5 つのコホート間で有害事象の発現件数及び種類に臨床的に意義のある差は認められなかった。

表 2.7.6.2-9　SOC 及び PT 別の比較的よくみられた有害事象の発現割合（全体で発現割合 10%以上）（PAL-001 試験：安全性解析対象集団）（1/2）

SOC PT	BMN 165 用量コホート					
	コホート 1 0.001 mg/kg (N = 5)	コホート 2 0.003 mg/kg (N = 5)	コホート 3 0.01 mg/kg (N = 5)	コホート 4 0.03 mg/kg (N = 5)	コホート 5 0.1 mg/kg (N = 5)	全体 (N = 25)
有害事象が 1 件以上発現した被験者数	4 (80.0%)	3 (60.0%)	4 (80.0%)	4 (80.0%)	5 (100.0%)	20 (80.0%)
全身障害および投与局所様態	1 (20.0%)	2 (40.0%)	2 (40.0%)	3 (60.0%)	4 (80.0%)	12 (48.0%)
注射部位内出血	1 (20.0%)	1 (20.0%)	1 (20.0%)	0	2 (40.0%)	5 (20.0%)
注射部位反応	0	1 (20.0%)	0	1 (20.0%)	2 (40.0%)	4 (16.0%)
神経系障害	3 (60.0%)	2 (40.0%)	1 (20.0%)	3 (60.0%)	0	9 (36.0%)
浮動性めまい	3 (60.0%)	0	1 (20.0%)	1 (20.0%)	0	5 (20.0%)
頭痛	0	2 (40.0%)	0	2 (40.0%)	0	4 (16.0%)
感染症および寄生虫症	2 (40.0%)	1 (20.0%)	2 (40.0%)	1 (20.0%)	1 (20.0%)	7 (28.0%)
鼻咽頭炎	2 (40.0%)	0	0	1 (20.0%)	0	3 (12.0%)
筋骨格系および結合組織障害	2 (40.0%)	0	1 (20.0%)	1 (20.0%)	3 (60.0%)	7 (28.0%)
関節痛	1 (20.0%)	0	0	0	2 (40.0%)	3 (12.0%)
四肢痛	1 (20.0%)	0	0	0	2 (40.0%)	3 (12.0%)

表 2.7.6.2-9　SOC 及び PT 別の比較的よくみられた有害事象の発現割合（全体で発現割合 10%以上）（PAL-001 試験：安全性解析対象集団）（2/2）

SOC PT	BMN 165 用量コホート					
	コホート 1 0.001 mg/kg (N = 5)	コホート 2 0.003 mg/kg (N = 5)	コホート 3 0.01 mg/kg (N = 5)	コホート 4 0.03 mg/kg (N = 5)	コホート 5 0.1 mg/kg (N = 5)	全体 (N = 25)
胃腸障害	1 (20.0%)	0	2 (40.0%)	3 (60.0%)	0	6 (24.0%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (20.0%)	0	2 (40.0%)	1 (20.0%)	0	4 (16.0%)
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	1 (20.0%)	3 (60.0%)	4 (16.0%)
免疫系障害	1 (20.0%)	1 (20.0%)	1 (20.0%)	0	0	3 (12.0%)
過敏症	1 (20.0%)	1 (20.0%)	1 (20.0%)	0	0	3 (12.0%)

MedDRA：ICH 国際医薬用語集、PT：基本語、SOC：器官別大分類、
同一被験者に同じ SOC 又は PT の有害事象が複数回発現した場合、それぞれで 1 回のみカウントした。
有害事象は MedDRA Version 10.0（日本語翻訳は MedDRA/J Version 10.0）を使用してコード化した。
出典：PAL-001 試験 CSR（5.3.3.2.1）Table 14.3.1.1.2

(3)　治験薬と関連のある有害事象

SOC 及び PT 別の治験薬と関連のある有害事象を表 2.7.6.2-10 に示す。

BMN 165 の単回投与を受けた 25 例中 16 例（64.0%）に治験薬と関連のある有害事象が認められた。治験薬と関連のある重篤な有害事象は、コホート 1 の 1 例（過敏症）及びコホート 3 の 1 例（アナフィラキシー反応）に各 1 件認められた。その他の有害事象はいずれも非重篤であった。重篤と判断された事象を含め、治験薬と関連のある有害事象に重度のものはなく転帰はいずれも回復又は軽快であった。

「全身障害および投与局所様態」に分類された治験薬と関連のある有害事象はコホート 5 で 4 例（80.0%）と多く認められたのに対して、コホート 1 では 1 例（20.0%）、コホート 2～4 では各 2 例（40.0%）であった。「筋骨格系および結合組織障害」に分類された治験薬と関連のある有害事象もコホート 5 で 3 例（60.0%）と多く認められたのに対して、コホート 1 では 1 例（20.0%）であった。コホート 5 でこのような治験薬と関連のある有害事象が多く認められたことは臨床的に重要であると判断され、より高用量の 0.1 mg/kg 投与が有害事象の発現に関連する可能性が示唆された。しかし、コホート 5 で認められた「全身障害および投与局所様態」及び「筋骨格系および結合組織障害」の有害事象はいずれも軽度かつ非重篤であり、転帰はいずれも回復であった。「皮膚および皮下組織障害」に分類された治験薬と関連のある有害事象は、コホート 4 及び 5 でのみ計 4 例（16.0%）に認められた。これ以外には、治験薬と関連のある有害事象の発現例数と用量コホートとの間に臨床的に重要な関連性は認められなかった。

表 2.7.6.2-10 SOC 及び PT 別の治験薬と関連のある有害事象の発現割合（PAL-001 試験：安全性解析対象集団）（1/2）

SOC PT	BMN 165 用量コホート					
	コホート 1 0.001 mg/kg (N = 5)	コホート 2 0.003 mg/kg (N = 5)	コホート 3 0.01 mg/kg (N = 5)	コホート 4 0.03 mg/kg (N = 5)	コホート 5 0.1 mg/kg (N = 5)	全体 (N = 25)
治験薬と関連のある有害事象[a]が 1 件以上発現した被験者数	4 (80.0%)	3 (60.0%)	3 (60.0%)	2 (40.0%)	4 (80.0%)	16 (64.0%)
全身障害および投与局所様態	1 (20.0%)	2 (40.0%)	2 (40.0%)	2 (40.0%)	4 (80.0%)	11 (44.0%)
注射部位内出血	1 (20.0%)	1 (20.0%)	1 (20.0%)	0	2 (40.0%)	5 (20.0%)
注射部位反応	0	1 (20.0%)	0	1 (20.0%)	2 (40.0%)	4 (16.0%)
注射部位紅斑	0	0	1 (20.0%)	1 (20.0%)	0	2 (8.0%)
注射部位疼痛	0	0	0	1 (20.0%)	1 (20.0%)	2 (8.0%)
注射部位発疹	0	0	0	0	1 (20.0%)	1 (4.0%)
注射部位腫脹	0	0	0	1 (20.0%)	0	1 (4.0%)
注射部位蕁麻疹	0	0	0	0	1 (20.0%)	1 (4.0%)
末梢性浮腫	0	0	0	0	1 (20.0%)	1 (4.0%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (20.0%)	0	0	0	3 (60.0%)	4 (16.0%)
四肢痛	1 (20.0%)	0	0	0	2 (40.0%)	3 (12.0%)
関節痛	0	0	0	0	2 (40.0%)	2 (8.0%)
筋痙縮	0	0	0	0	2 (40.0%)	2 (8.0%)
筋力低下	1 (20.0%)	0	0	0	0	1 (4.0%)
筋骨格痛	0	0	0	0	1 (20.0%)	1 (4.0%)
神経系障害	2 (40.0%)	0	1 (20.0%)	1 (20.0%)	0	4 (16.0%)
浮動性めまい	2 (40.0%)	0	1 (20.0%)	0	0	3 (12.0%)
頭痛	0	0	0	1 (20.0%)	0	1 (4.0%)
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	1 (20.0%)	3 (60.0%)	4 (16.0%)
そう痒症	0	0	0	0	2 (40.0%)	2 (8.0%)
全身性そう痒症	0	0	0	1 (20.0%)	0	1 (4.0%)
全身性皮疹	0	0	0	0	1 (20.0%)	1 (4.0%)
斑状皮疹	0	0	0	0	1 (20.0%)	1 (4.0%)
蕁麻疹	0	0	0	0	1 (20.0%)	1 (4.0%)
胃腸障害	0	0	2 (40.0%)	1 (20.0%)	0	3 (12.0%)
上腹部痛	0	0	0	1 (20.0%)	0	1 (4.0%)
悪心	0	0	1 (20.0%)	0	0	1 (4.0%)
胃不快感	0	0	1 (20.0%)	0	0	1 (4.0%)

表 2.7.6.2-10 SOC 及び PT 別の治験薬と関連のある有害事象の発現割合（PAL-001 試験：安全性解析対象集団）（2/2）

SOC PT	BMN 165 用量コホート					
	コホート 1 0.001 mg/kg (N = 5)	コホート 2 0.003 mg/kg (N = 5)	コホート 3 0.01 mg/kg (N = 5)	コホート 4 0.03 mg/kg (N = 5)	コホート 5 0.1 mg/kg (N = 5)	全体 (N = 25)
免疫系障害	1 (20.0%)	1 (20.0%)	1 (20.0%)	0	0	3 (12.0%)
過敏症	1 (20.0%)	1 (20.0%)	1 (20.0%)	0	0	3 (12.0%)
アナフィラキシー反応	0	0	1 (20.0%)	0	0	1 (4.0%)
感染症および寄生虫症	2 (40.0%)	0	0	0	0	2 (8.0%)
鼻咽頭炎	2 (40.0%)	0	0	0	0	2 (8.0%)
臨床検査	1 (20.0%)	0	0	0	0	1 (4.0%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ異常	1 (20.0%)	0	0	0	0	1 (4.0%)

MedDRA：ICH 国際医薬用語集、PT：基本語、SOC：器官別大分類
同一被験者に同じ SOC 又は PT の有害事象が複数回発現した場合、それぞれで 1 回のみカウントした。
a：治験責任医師によって治験薬と「関連があるかもしれない」又は「おそらく関連あり」と判断された有害事象
有害事象は MedDRA Version 10.0（日本語翻訳は MedDRA/J Version 10.0）を使用してコード化した。
出典：PAL-001 試験 CSR（5.3.3.2.1）Table 14.3.1.2.1

(4) 重症度別の有害事象

試験期間中に認められた有害事象のほとんどは軽度（13 例、52.0%）又は中等度（6 例、24.0%）であった。コホート 4 の 1 例（4.0%）に発現した有害事象のみ重度と判断された。本被験者では重度の有害事象 2 件（筋痛及び筋挫傷）が発現したが、いずれも非重篤であり、治験薬と関連なしと判断された。いずれの事象も投薬治療後に回復し、本被験者は試験を完了した。

(5) 死亡

本試験では、死亡例は認められなかった。

(6) その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の被験者一覧を表 2.7.6.2-11 に示す。

本試験では 2 例に重篤な有害事象が認められ、内訳はコホート 1 の 1 例が過敏症（アレルギー反応）、コホート 3 の 1 例がアナフィラキシー反応（蕁麻疹様）であった。コホート 3 の 1 例

はアナフィラキシー反応を発現した際に軽い息切れを呈したが、その他に全身性の随伴症状はみられなかった。いずれの重篤な有害事象も中等度で治験薬と関連ありと判断され、投薬治療後に回復した。いずれの被験者も重篤な有害事象による早期の試験中止には至らなかった。

2 件の重篤な有害事象の叙述は 2.7.6.11.1.1 項に示した。

表 2.7.6.2-11 重篤な有害事象の被験者一覧（PAL-001 試験：安全性解析対象集団）

被験者番号	用量	有害事象（SOC/PT）	発現日	転帰日	重症度	治験薬との因果関係	治験薬に対する措置	転帰	その他の処置（重篤の基準）
[redacted]-1004	BMN 165 0.001 mg/kg (コホート 1)	Depo-Provera®に対するアレルギー反応、注射の約 10 分後に蕁麻疹／膨疹及び呼吸困難が発現（免疫系障害／過敏症）	Day 40	Day 40	中等度	関連があるかもしれない	該当なし	回復	投薬治療：救急科を受診（医学的に重要な事象）
[redacted]-1001	BMN 165 0.01 mg/kg (コホート 3)	蕁麻疹様／アナフィラキシー反応（免疫系障害／アナフィラキシー反応）	Day 89	Day 89	中等度	おそらく関連あり	該当なし	回復	投薬治療（医学的に重要な事象）

PT：基本語、SOC：器官別大分類
有害事象は MedDRA Version 10.0（日本語翻訳は MedDRA/J Version 10.0）を使用してコード化した。
出典：PAL-001 試験 CSR（5.3.3.2.1）Listing 16.2.7.1

(7) 試験中止に至った有害事象

本試験では試験中止に至った有害事象は認められなかった。

(8) その他の重要な有害事象

液性免疫が疑われる有害事象

PEG 含有注射用薬剤に伴う反応

BMN 165 単回投与後、3 例（コホート 1～3 の各 1 例）に過敏症有害事象（過敏症 AE）が発現した。そのうち 2 例（コホート 1 及び 3）は試験期間中にメドロキシプロゲステロン（Depo-Provera®）の筋肉内注射も受けており、抗 PEG IgG の抗体価が検出された。

1 例目（コホート 1、被験者番号：[redacted]-1004）に発現した過敏症 AE（PT：過敏症）は、重篤、中等度、かつ治験薬と関連のある有害事象と判断された。本事象発現日から 3 日後の Day 43 に行われた抗体検査では、抗 PEG IgG 抗体価の上昇（12150 DF）が認められた。なお、本事象は発現と同日に回復した。過敏症 AE 発現前の抗 PEG IgG はベースラインにはごく低値（50 DF 未満）、Day 15 が陽性（4050 DF）、Day 29 も陽性（4050 DF）、Day 43 の最終来院時には最高値（12150 DF）であった。抗 PEG IgM はベースラインに陰性であったが、ベースライン後に陽性となり、その後は試験期間を通して陽性のまま推移した。試験終了時に抗 PEG 抗体（特に抗 PEG IgG）が検出された理由は、発現日の Day 40［試験終了日（Day 43）の 4 日前］に PEG 化製剤のメドロキシプロゲステロン（Depo-Provera®）投与を受けていたためと考えられる。本被験者は試験登録前から Depo-Provera®投与を受けていた。本被験者には Day 1～15 に非重篤な有害事象の注射部位反応（内出血）が発現していた。抗 PAL IgG についてはベースライン（Day 1）及び Day 15 は陽性（50 DF）であったが、Day 29 及び 43 は陰性であった。抗 PAL IgM 及び NAb についてはベースラインは陰性又はごく低値（50 DF 未満）であり、試験期間中も陰性又はごく低値にとどまっていた。重篤な過敏症 AE の叙述は 2.7.6.11.1.1 に示す。

2 例目（コホート 3、被験者番号：[redacted]-1001）に発現した過敏症 AE（PT：過敏症）は、非重篤、中等度、かつ治験薬と関連のある有害事象と判断された。本事象は BMN 165 投与の 15 日後、Depo-Provera®の投与及び組換え沈降 4 価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（酵母由来）（Gardisil®）を接種した後に発現した。Depo-Provera®は 20[redacted] 年 9 月から投与継続中の併用薬であった。抗 PEG IgG についてはベースラインは陰性であったが、Day 15 には陽性となった（36450 DF）。この抗 PEG IgG 抗体価（36450 DF）がみられたのは Depo-Provera®注射後反応の発現日と同日であり、本試験の 25 例全例で確認された抗体価としては最高値であった。本事象発現後の抗 PEG IgG は陽性のまま経過していたが、Day 29 及び 43 には抗体価の低下がみられた（両日とも 12150 DF）。抗 PEG IgM についてはベースラインは陰性であったが、ベースライン後に陽性となり、その後は試験期間を通して陽性のまま推移した。抗 PAL IgM、抗 PAL IgG 及び NAb についてはベースラインは陰性又はごく低値（50 DF 未満）であり、Day 15、29 及び 43 も陰性又はごく低値であった。本事象は投薬治療後に回復し、被験者は試験を完了した。受胎調節のための PEG 化製剤の Depo-Provera®と Gardisil®が併用されていたため、BMN 165 投与と

抗 PEG IgG 抗体価の急上昇との関連は明らかでない。被験者には、この他に重篤な有害事象であるアナフィラキシー反応が発現した。重篤な有害事象の叙述は 2.7.6.11.1.1 に示す。

3 例目（コホート 2、被験者番号：[redacted]-1001）に発現した過敏症 AE（PT：過敏症）は、非重篤、軽度、治験薬と関連のある有害事象と判断された。過敏症は Day 11 に発現し、Day 18 に回復した。抗 PEG IgG の抗体価はベースラインには陰性（50 DF 未満）であったが、Day 29 に最高値の 4050 DF となり Day 43 の試験終了時まで認められた。抗 PEG IgM はベースラインで陰性であったが、試験終了時には陽性となった。他の抗体検査結果にベースラインからの変化は認められなかった。

投与局所様態及び皮膚および皮下組織障害

ISR 関連事象の発現割合を全コホート及びコホート別に表 2.7.6.2-12 に示す。

BMN 165 投与後、計 11 例（44.0%）に ISR 関連事象が認められた。内訳はコホート 1 が 1 例、コホート 2～4 が各 2 例、コホート 5 が 4 例であった。PT 別の ISR 関連事象は、注射部位反応、注射部位内出血、注射部位紅斑、注射部位疼痛、注射部位発疹、注射部位腫脹及び注射部位蕁麻疹であった。いずれの有害事象も回復しており、これらの事象によって試験を中止した被験者はいなかった。

「全身障害および投与局所様態」に分類される注射部位反応などの有害事象については、液性免疫と BMN 165 投与との関連が疑われる。また、「皮膚および皮下組織障害」に分類される有害事象では用量依存的な傾向が示唆された。コホート 1～4 と比較して、コホート 5 では「全身障害および投与局所様態」及び「皮膚および皮下組織障害」に分類される有害事象の件数が多かったことは臨床的に重要である。これらの有害事象ではいずれも液性免疫が疑われたが、抗 PEG IgG 抗体価の発現が認められなかった症例もあった。有害事象の転帰はいずれも回復であった。

上記 11 例を含む 25 例全例の抗体検査結果の概要を 2.7.6.2.2.8 項に示す。

表 2.7.6.2-12 PT 別の注射部位反応関連事象の発現割合
（PAL-001 試験：安全性解析対象集団）

PT	BMN 165 用量コホート					
	コホート 1 0.001 mg/kg (N = 5)	コホート 2 0.003 mg/kg (N = 5)	コホート 3 0.01 mg/kg (N = 5)	コホート 4 0.03 mg/kg (N = 5)	コホート 5 0.1 mg/kg (N = 5)	全体 (N = 25)
ISR 関連事象を 1 件以上発現した被験者数	1 (20.0%)	2 (40.0%)	2 (40.0%)	2 (40.0%)	4 (80.0%)	11 (44.0%)
注射部位内出血	1 (20.0%)	1 (20.0%)	1 (20.0%)	0	2 (40.0%)	5 (20.0%)
注射部位反応	0	1 (20.0%)	0	1 (20.0%)	2 (40.0%)	4 (16.0%)
注射部位紅斑	0	0	1 (20.0%)	1 (20.0%)	0	2 (8.0%)
注射部位疼痛	0	0	0	1 (20.0%)	1 (20.0%)	2 (8.0%)
注射部位発疹	0	0	0	0	1 (20.0%)	1 (4.0%)
注射部位腫脹	0	0	0	1 (20.0%)	0	1 (4.0%)
注射部位蕁麻疹	0	0	0	0	1 (20.0%)	1 (4.0%)

ISR：注射部位反応、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、PT：基本語
同一被験者に同じ PT の有害事象が複数回発現した場合、その PT で 1 回のみカウントした。
有害事象は MedDRA Version 10.0（日本語翻訳は MedDRA/J Version 10.0）を使用してコード化した。
出典：PAL-001 試験 CSR（5.3.3.2.1）Table 14.3.3

2. 臨床検査

25 例のうち、ほとんどの被験者の臨床検査結果（血漿中アンモニア濃度を含む）は基準範囲内であり、各コホート内及び 5 つの用量コホート間で臨床的に意義のあるベースラインからの変化は認められなかった。個々の被験者の尿検査及び生化学検査の結果に変化は認められなかった。腎毒性や免疫不全を示す血漿中アンモニア濃度や血清補体価（CH50）濃度に臨床的に意義のある変化は認められなかった。

3. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関するその他の所見

各コホート内及び 5 つの用量コホート間で臨床的に意義のあるバイタルサインの変化は認められなかった。身体的所見に用量と関連のある変化は認められなかった。また、25 例の心電図所見からも臨床的に意義のある変化は認められず、5 つの用量コホート間に差は認められなかった。

2.7.6.2.2.8 免疫原性

多くの被験者に BMN 165 に対する抗体反応（抗 PEG IgG 及び抗 PEG IgM を含む）が認められた。25 例全例に抗 PEG IgG 反応が認められ、18 例に抗 PEG IgM 反応が認められた。コホート 5 では 5 例中 4 例が抗 PAL IgG 陽性となったが、より低用量の 4 つのコホートでは抗 PAL IgG 陽性となった被験者は少なかった（各コホート 2 例以下）。各用量コホートとも、BMN 165 投与

後のいずれの時点でも抗 PAL IgM 陽性被験者数はわずかであった（各コホート 1 例以下）。NAb はベースラインから試験終了時まで全例が陰性のまま経過した。なお、試験期間中に 2 例（コホート 3 及び 5 の各 1 例）で抗 PEG IgG の抗体価が最高値（36450 DF）を示した。

「全身障害および投与局所様態」に分類される注射部位反応などの有害事象が報告された 11 例では、抗 PEG 抗体反応と BMN 165 の用量との関連性は明らかにされなかった。この 11 例での抗体検査の結果から用量依存性は認められなかった。注射部位や皮膚又は皮下組織の有害事象は、低用量コホートと比較してコホート 5 で多く認められた。しかし、コホート 5 の 4 例での抗体検査の結果から抗 PEG IgG 及び抗 PEG IgM と用量との関連性や被験者の臨床所見との関連性は示されなかった。

抗 PAL IgG は 25 例中 11 例で陽性となったが、抗 PAL IgM は 25 例中 3 例で陽性となった。BMN 165 の用量と抗 PAL 反応との関連性は認められなかった。

2.7.6.2.2.9　結論

25 例に 0.001、0.003、0.01、0.03 又は 0.1 mg/kg の用量で BMN 165 を単回皮下投与し、BMN 165 の安全性及び忍容性が認められた。抗体検査の結果からは、免疫応答と BMN 165 用量又は有害事象の種類との関連性は示されなかった。11 例で免疫応答が疑われる有害事象が報告されたが、残りの 14 例からは同様の有害事象は報告されなかった。試験期間中、2 例（コホート 3 及び 5 の各 1 例）で抗 PEG IgG の抗体価が最高値を示した。全体として、用量 0.1 mg/kg の BMN 165 投与は血中 Phe 濃度の平均値を低下させるのに有効であった。

2.7.6.2.2.10　重篤な有害事象の叙述

重篤な有害事象の叙述は 2.7.6.11.1.1 に示す。

2.7.6.3　PAL-002 試験の概要（添付資料番号：5.3.5.2.1）

2.7.6.3.1　試験方法

項目	内容
治験薬	BMN 165
試験番号	PAL-002
試験の標題	フェニルケトン尿症患者を対象に rAvPAL-PEG を反復皮下投与したときの有効性、安全性及び忍容性を評価する第 2 相、非盲検、用量設定試験
治験依頼者	BioMarin Pharmaceutical Inc.
治験責任医師及び実施医療機関	10 施設（実施国：米国）、治験責任医師 10 名により実施された。
治験の相	第 2 相
試験実施期間	16 週間 試験開始日：2009 年 9 月 9 日 試験終了日：2012 年 7 月 6 日
目的	主要目的 • PKU 患者に BMN 165 を最長 16 週間反復投与したときの有効性を血中 Phe 濃度を指標として評価する。 副次目的 • PKU 患者に複数の用量で BMN 165 を反復皮下投与したときの安全性及び忍容性を評価する。 • PKU 患者での BMN 165 に対する抗体反応を評価する。 • PKU 患者での BMN 165 の PK プロファイルを評価する。 • 2 種類の BMN 165（rAvPAL-PEG-1 及び rAvPAL-PEG-2）の安全性、PK プロファイル、抗体反応及び血中 Phe 濃度を評価する。
試験デザイン及び方法	本試験は BMN 165 を計 16 週間投与する 2 パート（パート 1：8 週間の固定用量の投与期間、パート 2：8 週間の可変用量の投与期間）で構成された第 2 相、非盲検、用量設定試験であった。第 1 相の PAL-001 試験で BMN 165 の投与を受けた被験者（治療経験あり）も参加可能とした。 本試験及び並行して実施された他の第 2 相試験（PAL-004 及び PAL-003 試験）の登録被験者における安全性及び有効性の評価結果に基づき、治験薬の開始用量及び被験者数を調整した。

項目	内容
試験デザイン及び方法（続き）	本試験では複数の開始用量（週あたり）を評価した。5 つの開始用量群及び各群の割付け被験者数は以下のとおりである。 • 0.001 mg/kg/週群（7 例） • 0.003 mg/kg/週群（9 例） • 0.01 mg/kg/週群（13 例） • 0.03 mg/kg/週群（1 例） • 0.1 mg/kg/週群（パート 1 サブスタディ：10 例） - 開始用量 0.1 mg/kg/週群には、BMN 165 投与歴のない（未治療）患者を割り付け、2 種類の BMN 165 のいずれか（rAvPAL-PEG-1：5 例、rAvPAL-PEG-2：5 例）を投与した。rAvPAL-PEG-1 と rAvPAL-PEG-2 の PK はそれぞれ個別に評価した。 パート 1 では 8 週間にわたって開始用量の BMN 165 を継続投与し、安全性上の理由による減量のみ可とした。減量時には治験責任医師及び治験依頼者のメディカルモニターの双方の合意を毎回必要とした。 パート 1 完了後、被験者は可変用量の BMN 165 をさらに 8 週間投与するパート 2 に移行した。パート 1 で 0.1 mg/kg/週群に割り付けられた被験者は、パート 1 完了時と同じ BMN 165（rAvPAL-PEG-1 又は rAvPAL-PEG-2）の投与を継続した。パート 2 では血中 Phe 濃度 60 µmol/L 超～600 µmol/L 未満を達成するため、最大 5.0 mg/kg/週まで BMN 165 の増量又は投与回数の増加を可とした。また、パート 2 でも安全性上の理由による減量を可とした。増量時及び減量時には治験責任医師及び治験依頼者のメディカルモニターの双方の合意を毎回必要とした。 パート 1 及びパート 2 ともに、安全性、血中 Phe 濃度、PK 及び免疫原性を評価し、臨床検査（血液学的検査、生化学検査及び尿検査）を実施した。 血中 Phe 濃度から安全性（低フェニルアラニン血症など）への対処が必要と判断されない限り、試験期間中は安定した食事を摂取することとした。用量調整前には被験者の食事内容を評価した。食事内容の変更は治験依頼者のメディカルモニターとの協議の上で治験責任医師の判断で行った。 本試験を完了した被験者は、長期継続試験である PAL-003 試験（PKU 患者に rAvPAL-PEG を反復皮下投与したときの安全性、有効性及び忍容性を評価する第 2 相、非盲検、用量設定、長期継続試験）に移行可能であった。

項目	内容
被験者数	**登録被験者数（計画）**：約 55 例の PKU 患者 統計学的な必要被験者数の算出は行わなかった。 **登録被験者数：**40 例 40 例中 11 例は第 1 相 PAL-001 試験で BMN 165 の単回投与を受けており（治療経験あり）、残りの 29 例は本試験で初めて BMN 165 の投与を受けた（未治療）。 **完了被験者数：**37 例
選択・除外基準	**選択基準** 以下の選択基準を全て満たす患者を本試験への参加に適格とした。 1. PAL-001 試験に参加して完了した患者。 2. PAL-001 試験に参加していない場合、PKU と診断され、以下のいずれも満たす患者。 ● スクリーニング時の血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 以上 ● 入手可能な記録に基づく過去 3 年間の血中 Phe 濃度の平均値が 600 µmol/L 以上 ● 本試験の開始用量 0.03 mg/kg/週群又はパート 1 サブスタディのグループ 1 及び 2 に登録された場合、BMN 165 未治療であること 3. PAL-001 試験に参加していない場合、サプロプテリン塩酸塩（Kuvan®）に対するノンレスポンダー［Kuvan® 20 mg/kg/日を 4 週間投与後に治験責任医師に反応不十分と判断された者で、初回投与（Day 1）の 14 日以上前に投与を終了している者］であるエビデンスを有する患者。ただし、過去に Kuvan®の投与を受けて十分な反応が得られたものの投与不遵守のため現在は Kuvan®の投与を受けておらず、スクリーニング時点で Kuvan®の最終投与から 6 か月以上経過している者は本試験への参加に適格とした。 4. 本試験について説明を受けた後、本試験に関連する手順の実施前に自らの意思で署名済みの同意書を提出できる患者。なお、患者が 18 歳未満の場合は書面によるアセント（必要な場合）を提出し、親又は法廷代理人も同意書に署名しなければならない。 5. 本試験の全ての手順を自らの意思で実施し、遵守することができる患者。 6. 年齢が 16～55 歳の患者。

項目	内容
選択・除外基準（続き）	7. 妊娠可能な女性の場合、スクリーニング時の妊娠検査結果が陰性かつ本試験期間中に妊娠検査を受ける意思がある患者。なお、閉経後 2 年以上が経過している女性、スクリーニングの 1 年以上前に卵管結紮術を受けた女性、又は子宮全摘術を受けた女性は妊娠可能ではないとみなす。 8. 性的に活動的な場合、試験期間中に有効な避妊法を使用する意思がある患者。 9. 治験薬投与前の 4 週間の食事内容に重要な変更がなく安定した食事を摂取している患者。 10. スクリーニング時の身体的検査、臨床検査（血液学的検査、生化学検査及び尿検査）並びに心電図検査で健康状態が全般に良好であることが示されている患者。 <u>除外基準</u> 以下の除外基準のいずれかを満たす患者は、本試験への参加に不適格とした。 1. スクリーニング前の 30 日以内に別の治験薬（本試験の開始用量 0.03 mg/kg/週群又はパート 1 サブスタディのグループ 1 及び 2 に登録された被験者の場合、BMN 165 を除く）若しくは治験機器を使用した患者、又は本試験で予定されている試験評価が全て完了する前に別の治験薬の投与を要する患者。 2. 治験薬投与開始前の 14 日以内に PKU の治療を目的とした何らかの医薬品を使用した患者。 3. スクリーニング前の 3 か月以内及び試験期間中に、メドロキシプロゲステロン注射剤（Depo-Provera®）などの PEG を含有する注射薬（BMN 165 を除く）を使用した又は使用を予定している患者。 4. 過去に BMN 165 又は PEG 含有製品に対して全身症状を含む反応（呼吸器又は胃腸の諸症状、低血圧、血管浮腫及びアナフィラキシーなど）を認めたことがある患者。以前に全身症状（全身性皮疹）を発現した患者であっても治験依頼者のメディカルモニターと協議の上、治験責任医師の判断により本試験に参加できる場合もある。 5. スクリーニング時に妊娠中若しくは授乳中であるか、又は試験期間中に自身若しくはパートナーが妊娠を計画している若しくは授乳を予定している患者。 6. 本試験への参加又は安全性に支障をきたすと考えられる疾患又は状態が併存する患者（臨床的に重大な心血管疾患、肺疾患、肝疾患、腎疾患、血液疾患、胃腸疾患、内分泌疾患、免疫疾患、皮膚疾患、神経疾患、腫瘍、若しくは精神疾患の既往又は合併症など）。

項目	内容
選択・除外基準（続き）	7.　治験薬投与の遵守不良又は治療の早期中止に至るリスクが高いと治験責任医師が判断した患者。 8.　ALT 濃度が ULN の 2 倍を超える患者。 9.　クレアチニン値が ULN の 1.5 倍を超える患者。
治験薬の用法・用量	開始用量 0.001～0.1 mg/kg/週の BMN 165 を週に 1 回皮下投与した。パート 1 の用量調整は安全性の理由による減量のみ可とした。パート 2 では、有効性（増量及び／又は投与回数の増加）及び安全性（減量）に応じて最大 5.0 mg/kg/週までの用量調整を可とした。
投与期間	16 週間 • 最初の 8 週間（パート 1）：固定用量（0.001～0.1 mg/kg/週）を投与 • 次の 8 週間（パート 2）：可変用量を投与
評価基準	<u>有効性評価項目</u> • 血中 Phe 濃度 <u>**PK 評価項目**</u> • 血漿中 BMN 165 濃度 • 以下の PK パラメータ - 0 時間から 168 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}168hr}$） - C_{max} - 投与後 168 時間の血漿中濃度（C_{168hr}） - 薬物投与から吸収開始までの時間（T_{lag}） - T_{max} Intensive PK 評価用検体は、1、4（PK サブスタディのみ）、8、9 週時に採取し、それぞれ Day 1 の投与前及び投与後 8 時間、並びに Day 2、3、4、5 及び 7 の投与後に採取した。トラフ濃度評価用検体は、2、3、5、6、7、10～16 週及び試験終了時（16 週時）の投与前に毎週採取した。PK 評価用検体は、PK サブスタディでのみ、4 及び 8 週時の投与後に採取した。 <u>安全性評価項目</u> • 試験期間中に治療下で発現した有害事象（以下、有害事象）の発現割合、重篤性、重症度及び治験薬との因果関係 • 特に注目すべき有害事象 以下に該当する事象を過敏症 AE と定義した - 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） - 血管浮腫 SMQ

項目	内容
評価基準（続き）	- 以下の PT を追加した改変過敏症 SMQ（過敏症 SMQ と定義）：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 • 臨床検査値、バイタルサイン及びその他の安全性所見（12 誘導心電図、胸部 X 線、妊娠検査及び注射部位反応）のベースラインからの変化 <u>免疫原性</u> 抗体陽性割合及び経時的な陽性率（抗 PAL IgG、抗 PEG IgG、抗 PAL IgM、抗 PEG IgM、NAb、抗 PAL IgE 及び抗 PAL-PEG IgE）及び抗体価（抗 PAL IgG 及び抗 PEG IgG） なお、開始用量 0.1 mg/kg/週群の被験者には 2 種類の BMN 165（rAvPAL-PEG-1 又は rAvPAL-PEG-2）のいずれかを投与した。そのため、安全性、PK、血中 Phe 濃度への影響及び免疫原性はそれぞれの BMN 165 で個別に評価した。
評価及び解析方法	<u>解析対象集団</u> **有効性解析対象集団：** いずれかの用量で治験薬の投与を受け、投与後の血中 Phe 濃度が測定された全ての被験者 **安全性解析対象集団：** いずれかの用量で治験薬の投与を受け、投与後の安全性データが得られた全ての被験者 **PK 解析対象集団：** いずれかの用量で治験薬の投与を受け、投与後の血漿中 BMN 165 濃度が測定された全ての被験者 解析結果は全体及び開始用量群別に示した。 要約統計量及び被験者ごとのデータを用いて解析結果を要約した。 • 連続変数の要約統計量として、例数、平均値、SD、中央値及び範囲を示した。 • カテゴリカル変数の要約統計量として例数及び割合を示した。 • 被験者ごとのデータは一覧及び図で示した。 試験を中止した被験者のデータは補完しなかった。全ての解析は確認されたデータのみに基づいて実施した。

項目	内容
評価及び解析方法（続き）	<u>ベースライン</u> 特に規定しない限り、治験薬の初回投与直前の測定値をベースライン値とした。 <u>有効性解析</u> 有効性解析には有効性解析対象集団を用いた。要約統計量を用いて規定の評価時点又は早期中止来院時の血中 Phe 濃度、並びにベースラインからの血中 Phe 濃度の変化量及び変化率を要約した。また、週ごとの血中 Phe 濃度及び BMN 165 の週あたりの投与量の平均値、週ごとの血中 Phe 濃度のベースラインからの変化量及び変化率をそれぞれプロット図に示した。 <u>**PK 解析**</u> PK 解析には PK 解析対象集団を用いた。規定の評価時点又は早期中止来院時の血漿中 BMN 165 濃度を要約統計量を用いて要約した。治験薬の初回投与及び最終投与からの用量で標準化した血漿中 BMN 165 濃度の推移をそれぞれ散布図に示した。被験者ごとの血漿中 BMN 165 濃度を一覧で示した。 PKU 患者に BMN 165 を 0.1 mg/kg/週の用量で 8 週間投与したときの PK 評価（パート 1 サブスタディ）及び rAvPAL-PEG-2（グループ 2）と rAvPAL-PEG-1（グループ 1）の比較には血漿中 BMN 165 濃度推移に対するノンコンパートメント解析を用いた。 <u>安全性解析</u> 安全性解析には安全性解析対象集団を用いた。 **有害事象** 有害事象は MedDRA Version 16.0（日本語翻訳には MedDRA/J Version 16.0）を用いてコード化した。本試験の有害事象の要約には試験期間中に治療下で発現した有害事象のみを含めた。有害事象は治験薬の投与開始後に新たに発現した又は重症度が悪化したあらゆる事象と定義した。発現日が不明の有害事象は治療下で発現したとみなした。 有害事象及び治験薬と関連のある有害事象の発現割合を MedDRA の SOC 及び PT 別に要約し、また有害事象の重症度別の発現割合も要約した。有害事象の重症度は NCI-CTCAE Version 4.03 を用いて評価した。また、同一の被験者に有害事象が複数回発現した場合、最悪時のグレードで 1 回のみカウントした。

<table>
<tr><td>項目</td><td>内容</td></tr>
<tr><td>評価及び解析方法（続き）</td><td>治験薬との因果関係を以下に示す。
<table>
<tr><td>関連なし
（いずれかに該当する場合）</td><td>• 治験薬に曝露していない。
• 治験薬の投与と有害事象の発現との間に合理的な時間的関連性が存在しない。
• 有害事象の発現は、治験薬の使用以外の原因と関連する可能性が高いと考えられる。すなわち、治験薬との因果関係を示唆する事実（エビデンス）及び根拠は存在しない。</td></tr>
<tr><td>関連があるかもしれない</td><td>• 治験薬の投与と有害事象の発現との間に合理的な時間的関連性が存在し、かつ有害事象が治験薬への曝露以外の要因又は原因によっても同様に説明可能である。</td></tr>
<tr><td>おそらく関連あり</td><td>• 治験薬の投与と有害事象の発現との間に合理的な時間的関連性が存在し、かつ有害事象がその他の要因又は原因よりも治験薬への曝露によって説明できる可能性が高い。</td></tr>
</table>
治験責任医師により治験薬と「関連があるかもしれない」又は「おそらく関連あり」と判断された有害事象を治験薬と関連のある有害事象とした。

ISR 関連事象は、注射部位反応の高位語を用いて特定した。

臨床検査

既定の評価時点の臨床検査結果（血液学的検査、生化学検査及び尿検査）及びベースラインからの変化を要約統計量で示した。CTCAE グレード 3 以上の臨床検査値異常がみられた被験者の割合を検査項目別に示した。

バイタルサイン
各評価時点のバイタルサインの結果及びベースラインからの変化を要約統計量を用いて示した。

12 誘導心電図
各評価時点の心電図異常所見及び臨床的に重要な異常所見の発現割合を要約統計量を用いて示した。

その他の安全性評価項目
身体的検査、栄養状態、胸部 X 線、妊娠検査及び注射部位検査の結果を被験者ごとに一覧で示した。また、注射部位検査で新たに認められた反応又は悪化した反応があった場合は有害事象として報告した。

免疫原性
安全性解析対象集団を用いて開始用量群別に示し、未治療と治療経験ありの被験者間の比較を行った。</td></tr>
</table>

項目	内容
評価及び解析方法（続き）	抗 PAL IgG、抗 PAL IgE、抗 PAL IgM、抗 PEG IgG、抗 PAL-PEG IgE 及び抗 PEG IgM、並びに NAb の陽性割合を要約した。また、各評価時点の抗 PAL IgG 抗体価及び抗 PEG IgG 抗体価を要約統計量（平均値、中央値、SD、最小値及び最大値）で示した。抗 PAL IgG、抗 PEG IgM、抗 PAL IgM 及び NAb の陽性率の推移を図で示した。安全性及び有効性に対する抗薬物抗体（ADA）の潜在的な影響を探索した。
試験の進行状況	完了
報告書作成日	2015 年 6 月 19 日

2.7.6.3.2　試験結果

2.7.6.3.2.1　被験者の内訳

40 例を本非盲検試験に登録し、最初の 8 週間は固定した 5 つの開始用量のいずれか、次の 8 週間は可変用量の BMN 165 を週 1 回投与した。開始用量群別及び被験者の内訳を表 2.7.6.3-1 に示す。

本試験に登録した 40 例のうち、3 例（7.5%）が試験を早期中止した（表 2.7.6.3-2）。試験の中止理由は、開始用量 0.003 mg/kg/週群の 1 例が有害事象、0.01 mg/kg/週群の 1 例が追跡不能、0.03 mg/kg/週群の 1 例がその他の理由（大学に行くため）であった。第 1 相 PAL-001 試験で BMN 165 の単回投与を受けた被験者は計 11 例であった（開始用量 0.001 mg/kg/週群：3 例、0.003 mg/kg/週群：3 例、0.01 mg/kg/週群：4 例、0.03 mg/kg/週群：1 例）。残りの 29 例は本試験で初めて BMN 165 の投与を受けた。

表 2.7.6.3-1　被験者の内訳（PAL-002 試験：全登録被験者）

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

PEG：ポリエチレングリコール、rAvPAL-PEG：PEG 化組換えフェニルアラニンアンモニアリアーゼ
a：被験者は 8 週間の BMN 165 固定用量の週 1 回投与（パート 1）、その後 8 週間の可変用量の週 1 回投与（パート 2）を受けた。
b：治験実施計画書改訂 3 版での開始用量であり、治験実施計画書改訂 4 版では削除された。
c：治験薬は rAvPAL-PEG-1 又は rAvPAL-PEG-2 が投与された。
d：1 例は有害事象のために治験薬投与を早期に中止したが、試験完了まで来院時の評価を継続した。
出典：PAL-002 試験 CSR（5.3.5.2.1）Table 14.1.1、Table 14.1.2、Listing 16.2.7.4.1

表 2.7.6.3-2　試験中止理由（PAL-002 試験：全登録被験者）

	BMN 165 開始用量					
	0.001 mg/kg/週	**0.003 mg/kg/週**	**0.01 mg/kg/週**	**0.03 mg/kg/週**	**0.1 mg/kg/週**	**全体**
登録被験者 [a]	7 (100.0%)	9 (100.0%)	13 (100.0%)	1 (100.0%)	10 (100.0%)	40 (100.0%)
試験完了	7 (100.0%)	8 (88.9%)	12 (92.3%)	0	10 (100.0%)	37 (92.5%)
試験中止	0	1 (11.1%)	1 (7.7%)	1 (100.0%)	0	3 (7.5%)
主な試験の中止理由						
有害事象	0	1 (11.1%)	0	0	0	1 (2.5%)
追跡不能	0	0	1 (7.7%)	0	0	1 (2.5%)
その他： 大学に行くため	0	0	0	1 (100.0%)	0	1 (2.5%)

a：登録された全被験者数を分母とした。
出典：PAL-002 試験 CSR（5.3.5.2.1）Table 14.1.2

2.7.6.3.2.2　解析対象集団

40 例全例（100.0%）が有効性解析対象集団、PK 解析対象集団及び安全性解析対象集団に含まれた。

2.7.6.3.2.3　人口統計学的特性及びベースライン特性

本試験の全登録被験者（40 例）の人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.6.3-3 に示す。

全体として、BMN 165 の 5 つの開始用量群でのベースラインの人口統計学的特性に意義のある差は認められなかった。ベースラインの人口統計学的特性は一般の PKU 患者集団内での個体差を反映していた。

40 例の平均年齢は 26.1 歳で、ほとんどが登録時に 18 歳以上であった。男女比は均衡していた。被験者のほとんどが白人で、1 例を除きヒスパニック又はラテン系以外であった。ベースラインのボディマス指数（BMI）は、全体（37 例）の平均値が 29.088 kg/m^2 と高く、13 例（32.5%）では 30 kg/m^2 以上であった。全体（40 例）のベースラインの血中 Phe 濃度の平均値（SD）は 1310.8（353.86）µmol/L、範囲は 249～1878 µmol/L で広かった。また、PAL-001 試験を完了して本試験に参加した 1 例では本試験登録時の血中 Phe 濃度が 249 µmol/L で他の被験者と比較して低かったが、ベースライン時の血中 Phe 濃度のばらつきは疾患重症度が多様な PKU 患者集団で予測されたとおりであった。

表 2.7.6.3-3 人口統計学的特性及びベースライン特性（PAL-002 試験：全登録被験者）（1/2）

	BMN 165開始用量[a]					全体 N = 40
	0.001 mg/kg/週 N = 7	0.003 mg/kg/週 N= 9	0.01 mg/kg/週 N= 13	0.03 mg/kg/週 N = 1	0.1 mg/kg/週 N = 10	
登録時の年齢（歳）						
平均値（SD）	23.3 (3.45)	29.2 (5.95)	26.5 (5.65)	22.0 (NA)	25.2 (8.60)	26.1 (6.35)
中央値	22.0	31.0	26.0	22.0	24.5	25.0
最小値、最大値	19, 30	21, 38	19, 35	22, 22	16, 43	16, 43
18歳未満	0	0	0	0	2 (20.0%)	2 (5.0%)
18歳以上	7 (100.0%)	9 (100.0%)	13 (100.0%)	1 (100.0%)	8 (80.0%)	38 (95.0%)
性別						
男性	4 (57.1%)	2 (22.2%)	7 (53.8%)	1 (100.0%)	6 (60.0%)	20 (50.0%)
女性	3 (42.9%)	7 (77.8%)	6 (46.2%)	0	4 (40.0%)	20 (50.0%)
人種						
アメリカ先住民又はアラスカ先住民	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (2.5%)
アジア人	0	0	1 (7.7%)	0	0	1 (2.5%)
白人	7 (100.0%)	9 (100.0%)	12 (92.3%)	1 (100.0%)	9 (90.0%)	38 (95.0%)
民族						
ヒスパニック又はラテン系	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (2.5%)
ヒスパニック又はラテン系以外	7 (100.0%)	9 (100.0%)	13 (100.0%)	1 (100.0%)	9 (90.0%)	39 (97.5%)
体重（kg）						
平均値（SD）	88.71 (29.324)	81.62 (37.638)	80.69 (17.811)	73.10 (NA)	82.67 (21.144)	82.61 (25.182)
中央値	90.00	73.90	77.60	73.10	76.70	76.65
最小値、最大値	59.2, 143.0	48.4, 178.0	52.6, 117.4	73.1, 73.1	62.3, 136.1	48.4, 178.0

表 2.7.6.3-3 人口統計学的特性及びベースライン特性（PAL-002 試験：全登録被験者）（2/2）

	BMN 165開始用量[a]					全体 N = 40
	0.001 mg/kg/週 N = 7	0.003 mg/kg/週 N= 9	0.01 mg/kg/週 N= 13	0.03 mg/kg/週 N = 1	0.1 mg/kg/週 N = 10	
BMI（kg/m^2）						
n	7	8	12	1	9	37
平均値（SD）	30.356 (7.9662)	31.345 (11.2572)	27.388 (3.8542)	26.020 (NA)	28.701 (8.5071)	29.088 (7.6515)
中央値	31.770	28.825	26.835	26.020	25.680	26.970
最小値、最大値	20.89, 42.61	19.02, 56.24	21.92, 33.57	26.02, 26.02	19.64, 46.98	19.02, 56.24
30未満	3 (42.9%)	5 (55.6%)	9 (69.2%)	1 (100.0%)	6 (60.0%)	24 (60.0%)
30以上	4 (57.1%)	3 (33.3%)	3 (23.1%)	0	3 (30.0%)	13 (32.5%)
ベースラインの血中Phe濃度（µmol/L）						
平均値（SD）	1382.7 (191.40)	1336.1 (344.87)	1290.5 (459.43)	846.0 (NA)	1310.3 (319.01)	1310.8 (353.86)
中央値	1423.0	1291.0	1352.0	846.0	1301.0	1364.5
最小値、最大値	1103, 1550	859, 1878	249, 1764	846, 846	875, 1696	249, 1878

BMI：ボディマス指数、NA：該当なし、Phe：フェニルアラニン、SD：標準偏差
a：被験者は 8 週間の BMN 165 固定用量の週 1 回投与（パート 1）、その後 8 週間の可変用量の週 1 回投与（パート 2）を受けた。
出典：PAL-002 試験 CSR（5.3.5.2.1）Table 14.1.4、Table 14.1.5

2.7.6.3.2.4　曝露状況

本試験に登録した 40 例の BMN 165 曝露状況を全体及び開始用量群別に表 2.7.6.3-4 に示す。

本試験では BMN 165 を 16 週間にわたって週 1 回投与した。BMN 165 は最初の 8 週間は 5 つの固定用量のいずれか（0.001、0.003、0.01、0.03 及び 0.1 mg/kg/週）を投与し、次の 8 週間は血中 Phe 濃度及び安全性評価に応じて用量及び投与回数を調整した個別用量を投与した。全体の週あたりの投与量の平均値（SD）は 0.139（0.1392） mg/kg/週で、投与期間の平均値（SD）は 14.675（1.5799）週であった。

表 2.7.6.3-4 曝露状況（PAL-002 試験：安全性解析対象集団）

	BMN 165開始用量[a]					全体
	0.001 mg/kg/週 N = 7	0.003 mg/kg/週 N = 9	0.01 mg/kg/週 N = 13	0.03 mg/kg/週 N = 1	0.1 mg/kg/週 N = 10	N = 40
週あたりの投与量（mg/kg）						
平均値（SD）	0.035 (0.0398)	0.106 (0.1060)	0.169 (0.1961)	0.110 (NA)	0.205 (0.0775)	0.139 (0.1392)
中央値	0.014	0.059	0.102	0.110	0.231	0.100
最小値、最大値	0.01, 0.12	0.02, 0.31	0.01, 0.61	0.11, 0.11	0.09, 0.32	0.01, 0.61
試験終了時の投与量（mg/kg）						
平均値（SD）	0.532 (0.6028)	1.578 (1.6222)	2.554 (2.9825)	1.443 (NA)	3.046 (1.1997)	2.076 (2.1161)
中央値	0.215	0.885	1.425	1.443	3.446	1.434
最小値、最大値	0.21 , 1.78	0.24 , 4.66	0.08 , 9.30	1.44 , 1.44	1.32 , 4.90	0.08 , 9.30
投与期間（週）						
平均値（SD）	15.143 (0.0000)	14.556 (1.7090)	14.505 (2.2742)	13.143 (NA)	14.829 (0.9005)	14.675 (1.5799)
中央値	15.143	15.143	15.143	13.143	15.143	15.143
最小値、最大値	15.14, 15.14	10.00, 15.14	7.14, 15.86	13.14, 13.14	12.29, 15.29	7.14, 15.86

NA：該当なし、SD：標準偏差
a：被験者は 8 週間の BMN 165 固定用量の週 1 回投与（パート 1）、その後 8 週間の可変用量の週 1 回投与（パート 2）を受けた。
出典：PAL-002 試験 CSR（5.3.5.2.1）Table 14.3.1.1

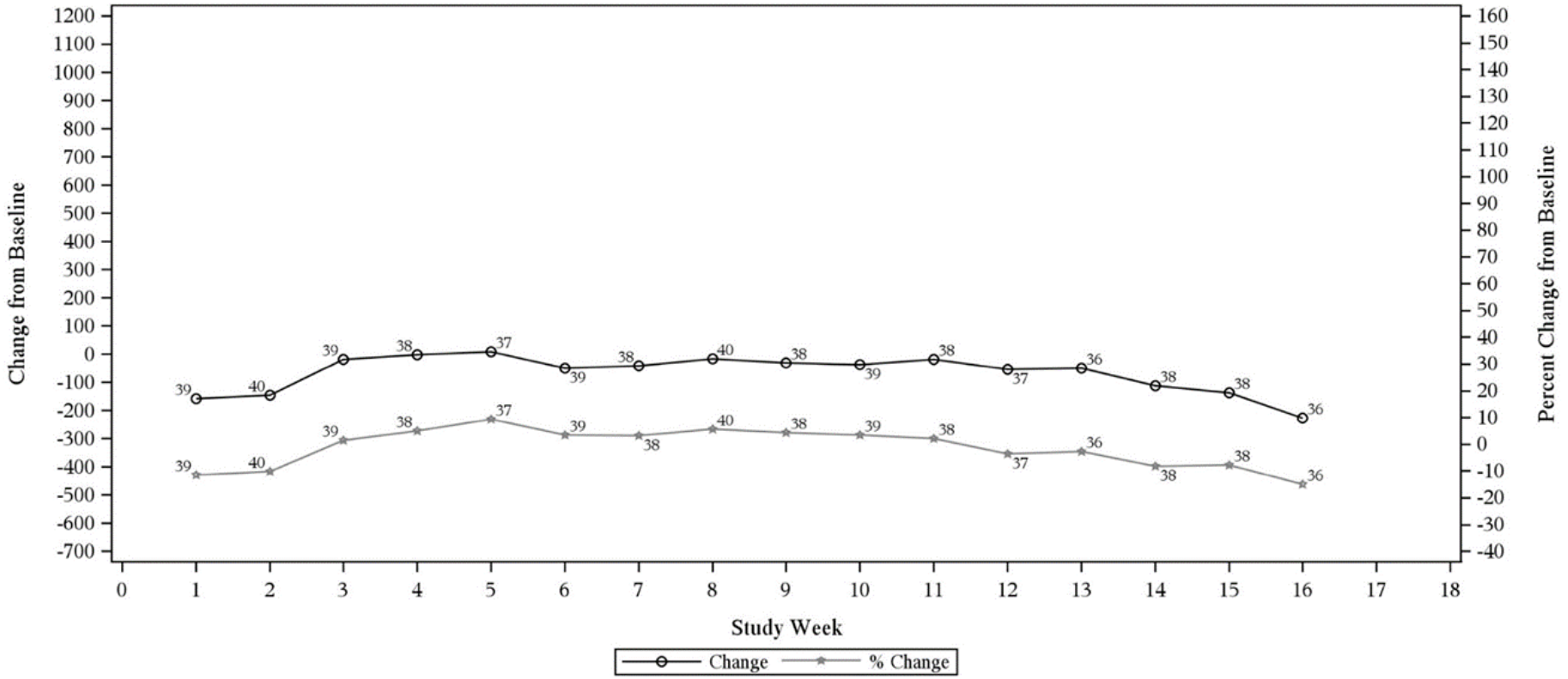
2.7.6.3.2.5　有効性の結果

主要評価項目：血中フェニルアラニン濃度

試験期間中のベースラインからの血中 Phe 濃度の平均変化量及び平均変化率の推移を図 2.7.6.3-1 に示す。

BMN 165 を最初の 8 週間は 5 つの固定用量のいずれか（パート 1：0.001、0.003、0.01、0.03 及び 0.1 mg/kg/週）で投与し、次の 8 週間は個別に増量（パート 2）して投与した。その結果、16 週間の試験期間を通して血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 未満に低下することはなかった。

図 2.7.6.3-1　血中フェニルアラニン濃度のベースラインからの平均変化量及び平均変化率の推移（PAL-002 試験：有効性解析対象集団）



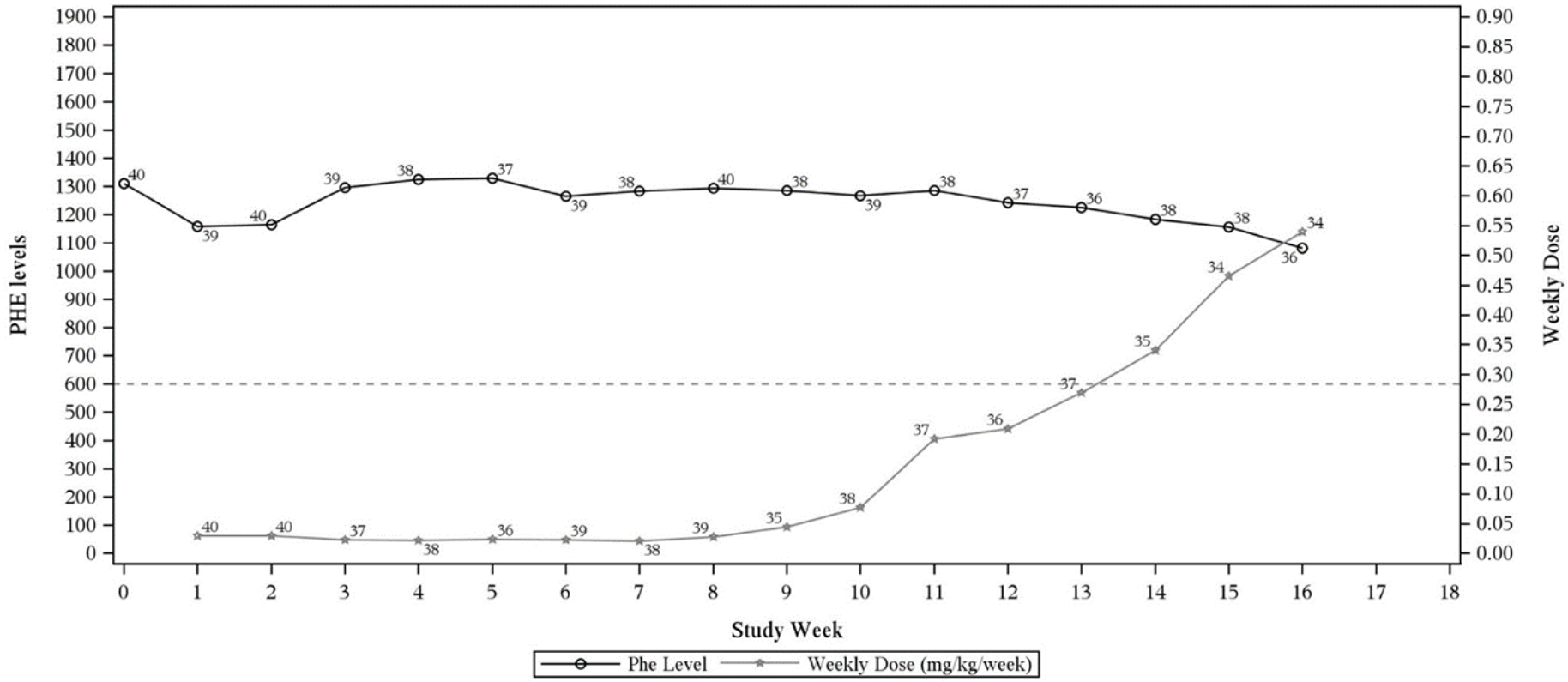
図中の数字は各評価時点で被験者数を示す。
出典：PAL-002 試験 CSR（5.3.5.2.1）Figure 14.2.2

血中 Phe 濃度（平均値）と BMN 165 の週あたりの投与量（平均値）の推移を図 2.7.6.3-2 に示す。

8 週時（Day 50、パート 1 終了時）の血中 Phe 濃度の平均値（SD）は 1288.9（297.94） µmol/L、ベースラインからの平均変化量（SD）は−21.9（300.97）µmol/L であった。血中 Phe 濃度の低下幅は開始用量 0.1 mg/kg/週群が最も大きく、ベースラインからの平均変化量の値（SD）は 1 週時が−446.6（321.64） µmol/L、2 週時が−430.2（262.80）µmol/L であり、BMN 165 投与開始早期に大きく低下した。しかし、この低下は持続せず、1 週時、2 週時を含めパート 1 のいずれの評価時点でも血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 未満に低下することはなかった。

パート 2 でも血中 Phe 濃度低下の目標値に到達できず、16 週時（Day 109）の血中 Phe 濃度の平均値は相対的に変化がみられなかった。血中 Phe 濃度の低下幅は試験終了時（16 週時、Day 109）が最大で、Day 109 の全体の血中 Phe 濃度の平均値（SD）は 1068.2（446.83） µmol/L、ベースラインからの平均変化量（SD）は−206.3（287.08）µmol/L であった。この血中 Phe 濃度の低下は BMN 165 を 15 週間投与した後にみられたが、これはパート 1 とパート 2 の両パートで血中 Phe 濃度の減少がみられなかったため、個別に増量した結果として認められた。

図 2.7.6.3-2　血中フェニルアラニン濃度（平均値）と BMN 165 の週あたりの投与量（平均値）の推移（PAL-002 試験：有効性解析対象集団）



Phe：フェニルアラニン
図中の数字は各評価時点の被験者数を示す。10 を超える外れ値は解析から除外した。
出典：PAL-002 試験 CSR（5.3.5.2.1）Figure 14.2.1

2.7.6.3.2.6　薬物動態

血漿中 BMN 165 濃度

開始用量 0.1 mg/kg/週群の血漿中 BMN 165 濃度は 2 週時の平均値（SD）が 573.300（247.2321） ng/mL と高かったが、1 週時（Day 5）の 618.201（421.2455）ng/mL より低かった。血漿中 BMN 165 濃度は 4 週時までは継続して検出されたが、16 週時以降の評価時点では未検出又は低濃度であった。この開始用量群で高い血漿中 BMN 165 濃度が認められた評価時点は血中 Phe 濃度が大きく低下した評価時点と一致していたが［1 週時のベースラインからの変化量（SD）：−446.6（321.64）µmol/L、2 週時のベースラインからの変化量（SD）：−430.2（262.80） µmol/L］、いずれの評価時点でも血中 Phe 濃度の平均値は 600 µmol/L 未満に低下しなかった。

他の 4 つの開始用量群（0.001、0.003、0.01 及び 0.03 mg/kg/週群）での治験薬投与前の血漿中 BMN 165 濃度は、2 週時以降は大多数の被験者で未検出又は低濃度であった。

血漿中 BMN 165 濃度の上昇に伴う血中 Phe 濃度の低下が 3 例で認められた［被験者番号：[redacted]-1101（0.001 mg/kg/週群）、[redacted]-1006（0.003 mg/kg/週群）、[redacted]-1106（0.01 mg/kg/週群）］。

rAvPAL-PEG-1 と rAvPAL-PEG-2 の比較

パート 1 のサブスタディには計 10 例が参加し、各 5 例が rAvPAL-PEG-1 投与と rAvPAL-PEG-2 投与に割り付けられた。血漿中 BMN 165 濃度は 1 週時及び Day 15 に検出された。8 週間のうち、Day 8～15 より後のほとんどの評価時点では rAvPAL-PEG-1 及び rAvPAL-PEG-2 のいずれも定量限界（rAvPAL-PEG-1：25 ng/mL、rAvPAL-PEG-2：4 ng/mL）未満であった。

PKU 患者での rAvPAL-PEG-1 と rAvPAL-PEG-2 の PK パラメータを表 2.7.6.3-5 に示す。

本 PK サブスタディでの BMN 165 初回投与後の曝露量（$AUC_{0\text{-}168hr}$ 及び C_{max}）の平均値（SD）は、rAvPAL-PEG-1 でそれぞれ 92600（27500）ng*hr/mL 及び 910（211）ng/mL、rAvPAL-PEG-2 でそれぞれ 94300（69300）ng*hr/mL 及び 1020（745）ng/mL であった。

全体として、rAvPAL-PEG-1 と rAvPAL-PEG-2 の PK に明らかな差は認められなかった。この結果は各被験者の rAvPAL-PEG-1 及び rAvPAL-PEG-2 の血漿中プロファイルの比較、並びに 1 週時の曝露データから支持された。

表 2.7.6.3-5 PKU 患者での rAvPAL-PEG-1 と rAvPAL-PEG-2 の PK パラメータ（PAL-002 試験：PK 解析対象集団）

製剤		$AUC_{0\text{-}168hr}$ ng*hr/mL	C_{max} ng/mL	C_{168hr} ng/mL	T_{lag} hr	T_{max} hr
rAvPAL-PEG-1 (n = 5)	平均値	92600	910	609	3.20	96
	SD	27500	211	324	4.38	29.4
	中央値	96300	980	697	0.00	96
	幾何平均値	88600	886	506	—	92.8
	最小値	49300	556	142	0.00	72
	最大値	126000	1130	937	8.00	144
rAvPAL-PEG-2 (n = 5)	平均値	94300	1020	609	0.00	125
	SD	69300	745	286	0.00	39.4
	中央値	54600	558	558	0.00	96
	幾何平均値	78800	839	556	—	120
	最小値	47900	493	274	0.00	96
	最大値	210000	2190	1050	0.00	168

$AUC_{0\text{-}168hr}$：0 時間から 168 時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積、C_{168hr}：投与後 168 時間の血漿中濃度、C_{max}：最高血漿中濃度、PEG：ポリエチレングリコール、PK：薬物動態、PKU：フェニルケトン尿症、rAvPAL-PEG：PEG 化組換えフェニルアラニンアンモニアリアーゼ、SD：標準偏差、T_{lag}：薬物投与から吸収開始までの時間、T_{max}：最高血中濃度到達時間
出典：PAL-002 試験 Pharmacokinetic Report（5.3.5.2.1）Table 11.1

2.7.6.3.2.7 安全性の結果

1. 有害事象

(1) 有害事象の概要

試験期間中に認められた有害事象（過敏症 AE 及び ISR 関連事象を含む）の要約を表 2.7.6.3-6 に示す。

BMN 165 の投与を受けた 40 例全例（100.0%）に 1 件以上の有害事象が認められた。有害事象の重症度はほとんどがグレード 1（17 例、42.5%）又はグレード 2（21 例、52.5%）で、グレード 3 の有害事象は 2 例（5.0%）に認められた。この 2 例に発現したグレード 3 の有害事象は重篤な有害事象としても報告されたが、これ以外に重篤な有害事象は認められなかった。

ほとんどの被験者（36 例、90.0%）に BMN 165 投与と関連のある有害事象（治験責任医師の判断）が発現し、そのうち 12 例（30.0%）では有害事象のために BMM 165 を投与中断又は減量した。非重篤なグレード 1 の有害事象のため、2 例が試験完了前に BMN 165 の投与を中止し、このうち 1 例は有害事象のため試験を中止した。試験期間中に死亡例及び妊娠の報告はなかった。

試験期間中に 1 件以上の過敏症 AE 及び ISR 関連事象が発現した被験者は、それぞれ 31 例（77.5%）及び 30 例（75.0%）であった。過敏症 AE の転帰は回復又は軽快、ISR 関連事象の転帰はいずれも回復であった。

表 2.7.6.3-6 有害事象の要約（PAL-002 試験：安全性解析対象集団）（1/2）

	BMN 165開始用量[a]					全体 N = 40
	0.001 mg/kg/週 N = 7	0.003 mg/kg/週 N= 9	0.01 mg/kg/週 N = 13	0.03 mg/kg/週 N= 1	0.1 mg/kg/週 N= 10	
全ての有害事象	7 (100.0%)	9 (100.0%)	13 (100.0%)	1 (100.0%)	10 (100.0%)	40 (100.0%)
グレード1	3 (42.9%)	4 (44.4%)	6 (46.2%)	0	4 (40.0%)	17 (42.5)
グレード2	4 (57.1%)	5 (55.6%)	6 (46.2%)	1 (100.0%)	5 (50.0%)	21 (52.5%)
グレード3	0	0	1 (7.7%)	0	1 (10.0%)	2 (5.0%)
治験薬と関連のある有害事象	5 (71.4%)	9 (100.0%)	11 (84.6%)	1 (100.0%)	10 (100.0%)	36 (90.0%)
重篤な有害事象	0	0	1 (7.7%)	0	1 (10.0%)	2 (5.0%)
治験薬と関連のある重篤な有害事象	0	0	1 (7.7%)	0	0	1 (2.5%)
試験中止に至った有害事象	0	1 (11.1%)	0	0	0	1 (2.5%)
治験薬と関連のある試験中止に至った有害事象	0	1 (11.1%)	0	0	0	1 (2.5%)
試験中止に至った重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	1 (11.1%)	0	0	1 (10.0%)	2 (5.0%)
治験薬と関連のある治験薬の中止に至った有害事象	0	1 (11.1%)	0	0	1 (10.0%)	2 (5.0%)
治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0
治験薬の投与中断又は減量に至った有害事象	1 (14.3%)	1 (11.1%)	5 (38.5%)	0	5 (50.0%)	12 (30.0%)

表 2.7.6.3-6 有害事象の要約（PAL-002 試験：安全性解析対象集団）（2/2）

	BMN 165開始用量[a]					全体 N = 40
	0.001 mg/kg/週 N = 7	0.003 mg/kg/週 N= 9	0.01 mg/kg/週 N = 13	0.03 mg/kg/週 N= 1	0.1 mg/kg/週 N= 10	
過敏症AE [b]	4 (57.1%)	8 (88.9%)	11 (84.6%)	0	8 (80.0%)	31 (77.5%)
ISR関連事象[c]	3 (42.9%)	8 (88.9%)	9 (69.2%)	0	10 (100.0%)	30 (75.0%)
死亡	0	0	0	0	0	0
妊娠	0	0	0	0	0	0

AE：有害事象、CTCAE：有害事象共通用語規準、ISR：注射部位反応、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、NCI：米国国立がん研究所、PT：基本語、SMQ：MedDRA 標準検索式

有害事象の要約には、試験期間中に治療下で発現した有害事象のみ含めた。

同一の被験者に有害事象が複数回発現した場合、最悪時のグレードで 1 回のみカウントした。有害事象の重症度は、NCI-CTCAE Version 4.03 を用いて評価した。

a：被験者は 8 週間の BMN 165 固定用量の週 1 回投与（パート 1）、その後 8 週間の可変用量の週 1 回投与（パート 2）を受けた。

b：過敏症 AE はアナフィラキシー反応広域アルゴリズム SMQ、血管浮腫 SMQ 又は以下の PT を追加した改変過敏症 SMQ（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）で特定した。

c：ISR 関連事象は高位語の注射部位反応で特定した。1 例では新規の ISR 又は悪化はみられなかったが、その後に遅発性の反応が発現し有害事象として報告された。

有害事象は MedDRA Version 16.0（日本語翻訳は MedDRA/J Version 16.0）を用いてコード化した。

出典：PAL-002 試験 CSR（5.3.5.2.1）Table 14.3.1.2、Table 14.3.1.5、Table 14.3.2.1.2、Table 14.3.2.4.1、Table 14.3.2.7、Listing 16.2.8.2.5

(2)　比較的よくみられた有害事象

SOC 及び PT 別の比較的よくみられた有害事象（発現割合 10%以上）の発現割合を全体及び開始用量群別に表 2.7.6.3-7 に示し、全ての有害事象を表 2.7.6.11-2 に示す。

全体でよくみられた有害事象は、注射部位反応（20 例、50.0%）、頭痛（16 例、40.0%）、注射部位紅斑（13 例、32.5%）、悪心（13 例、32.5%）、関節痛（11 例、27.5%）、注射部位発疹（10 例、25.0%）及び鼻咽頭炎（9 例、22.5%）であった。BMN 165 の開始用量群間で有害事象の発現割合に臨床的に意義のある差は認められなかった。

SOC 別の有害事象の発現例数は、ほとんどが 4 例（10%）以上であった。

表 2.7.6.3-7 SOC 及び PT 別の比較的よくみられた有害事象の発現割合（全体で発現割合 10%以上）（PAL-002 試験：安全性解析対象集団）（1/2）

SOC PT	BMN 165開始用量[a]					全体 N=40
	0.001 mg/kg/週 N= 7	0.003 mg/kg/週 N= 9	0.01 mg/kg/週 N= 13	0.03 mg/kg/週 N = 1	0.1 mg/kg/週 N = 10	
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (57.1%)	9 (100.0%)	9 (69.2%)	0	10 (100.0%)	32 (80.0%)
注射部位反応	1 (14.3%)	6 (66.7%)	8 (61.5%)	0	5 (50.0%)	20 (50.0%)
注射部位紅斑	1 (14.3%)	4 (44.4%)	4 (30.8%)	0	4 (40.0%)	13 (32.5%)
注射部位発疹	2 (28.6%)	3 (33.3%)	2 (15.4%)	0	3 (30.0%)	10 (25.0%)
注射部位内出血	0	1 (11.1%)	1 (7.7%)	0	3 (30.0%)	5 (12.5%)
注射部位腫脹	0	1 (11.1%)	2 (15.4%)	0	2 (20.0%)	5 (12.5%)
悪寒	1 (14.3%)	0	3 (23.1%)	0	0	4 (10.0%)
疲労	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)	0	2 (20.0%)	4 (10.0%)
注射部位疼痛	1 (14.3%)	2 (22.2%)	1 (7.7%)	0	0	4 (10.0%)
発熱	1 (14.3%)	0	2 (15.4%)	0	1 (10.0%)	4 (10.0%)
皮膚および皮下組織障害	3 (42.9%)	7 (77.8%)	9 (69.2%)	0	5 (50.0%)	24 (60.0%)
発疹	2 (28.6%)	3 (33.3%)	2 (15.4%)	0	0	7 (17.5%)
全身性皮疹	1 (14.3%)	1 (11.1%)	1 (7.7%)	0	3 (30.0%)	6 (15.0%)
そう痒症	0	2 (22.2%)	3 (23.1%)	0	0	5 (12.5%)
接触性皮膚炎	0	2 (22.2%)	2 (15.4%)	0	0	4 (10.0%)
感染症および寄生虫症	3 (42.9%)	5 (55.6%)	6 (46.2%)	1 (100.0%)	6 (60.0%)	21 (52.5%)
鼻咽頭炎	2 (28.6%)	2 (22.2%)	4 (30.8%)	0	1 (10.0%)	9 (22.5%)
上気道感染	0	1 (11.1%)	1 (7.7%)	0	5 (50.0%)	7 (17.5%)
神経系障害	2 (28.6%)	6 (66.7%)	6 (46.2%)	1 (100.0%)	5 (50.0%)	20 (50.0%)
頭痛	1 (14.3%)	5 (55.6%)	4 (30.8%)	1 (100.0%)	5 (50.0%)	16 (40.0%)
浮動性めまい	2 (28.6%)	2 (22.2%)	3 (23.1%)	0	0	7 (17.5%)

表 2.7.6.3-7 SOC 及び PT 別の比較的よくみられた有害事象の発現割合（全体で発現割合 10%以上）（PAL-002 試験：安全性解析対象集団）（2/2）

SOC PT	BMN 165開始用量[a]					全体 N=40
	0.001 mg/kg/週 N= 7	0.003 mg/kg/週 N= 9	0.01 mg/kg/週 N= 13	0.03 mg/kg/週 N = 1	0.1 mg/kg/週 N = 10	
胃腸障害	4 (57.1%)	5 (55.6%)	8 (61.5%)	0	2 (20.0%)	19 (47.5%)
悪心	4 (57.1%)	4 (44.4%)	4 (30.8%)	0	1 (10.0%)	13 (32.5%)
嘔吐	1 (14.3%)	2 (22.2%)	2 (15.4%)	0	1 (10.0%)	6 (15.0%)
腹痛	0	1 (11.1%)	3 (23.1%)	0	0	4 (10.0%)
下痢	0	2 (22.2%)	2 (15.4%)	0	0	4 (10.0%)
筋骨格系および結合組織障害	2 (28.6%)	4 (44.4%)	5 (38.5%)	0	7 (70.0%)	18 (45.0%)
関節痛	0	1 (11.1%)	4 (30.8%)	0	6 (60.0%)	11 (27.5%)
四肢痛	1 (14.3%)	1 (11.1%)	2 (15.4%)	0	1 (10.0%)	5 (12.5%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (42.9%)	4 (44.4%)	7 (53.8%)	0	2 (20.0%)	16 (40.0%)
咳嗽	1 (14.3%)	2 (22.2%)	1 (7.7%)	0	2 (20.0%)	6 (15.0%)
口腔咽頭痛	1 (14.3%)	2 (22.2%)	3 (23.1%)	0	0	6 (15.0%)
傷害、中毒および処置合併症	3 (42.9%)	2 (22.2%)	5 (38.5%)	0	4 (40.0%)	14 (35.0%)
関節損傷	0	0	1 (7.7%)	0	3 (30.0%)	4 (10.0%)
代謝および栄養障害	1 (14.3%)	1 (11.1%)	3 (23.1%)	0	2 (20.0%)	7 (17.5%)
精神障害	1 (14.3%)	2 (22.2%)	1 (7.7%)	0	1 (10.0%)	5 (12.5%)
眼障害	0	0	2 (15.4%)	0	2 (20.0%)	4 (10.0%)

PT：基本語、SOC：器官別大分類
a：被験者は 8 週間の BMN 165 固定用量の週 1 回投与（パート 1）、その後 8 週間の可変用量の週 1 回投与（パート 2）を受けた。
有害事象は MedDRA Version 16.0（日本語翻訳は MedDRA/J Version 16.0）を用いてコード化した。
出典：PAL-002 試験 CSR（5.3.5.2.1）Table 14.3.1.3.

(3)　治験薬と関連のある有害事象

SOC 及び PT 別の治験薬と関連のある有害事象（発現割合 10%以上）の発現割合を表 2.7.6.3-8 に示す。

36 例（90.0%）に BMN 165 投与と関連のある有害事象（治験責任医師が「関連があるかもしれない」又は「おそらく関連あり」と判断）が発現した。全体でよくみられた治験薬と関連のある有害事象（発現割合 25%以上）の SOC は「一般・全身障害および投与部位の状態」（31 例、77.5%）、「皮膚および皮下組織障害」（19 例、47.5%）及び「神経系障害」（11 例、27.5%）であった。開始用量 0.001 及び 0.01 mg/kg/週群で認められた治験薬と関連のある有害事象の発現割合はそれぞれ 71.4%（5 例）及び 84.6%（11 例）で、それ以外の開始用量群（0.003、0.03 及び 0.1 mg/kg/週群：各 100.0%）より低かったが、その差はわずかであった。

試験期間中に認められた 2 件の重篤な有害事象のうち、開始用量 0.01 mg/kg/週群の 1 例に発現した 1 件の過敏症は、BMN 165 投与と関連ありと判断された。本事象のために治験薬の投与は中断され、投薬治療によって回復した。事象発現時の BMN 165 の用量は 0.100 mg/kg であった。

表 2.7.6.3-8 SOC 及び PT 別の治験薬と関連のある有害事象の発現割合（全体で発現割合 10%以上）（PAL-004 試験：安全性解析対象集団）

SOC PT	BMN 165開始用量[a]					全体 N=40
	0.001 mg/kg/週 N = 7	0.003 mg/kg/週 N= 9	0.01 mg/kg/週 N = 13	0.03 mg/kg/週 N = 1	0.1 mg/kg/週 N = 10	
治験薬と関連のある有害事象が1件以上発現した被験者数	5 (71.4%)	9 (100.0%)	11 (84.6%)	1 (100.0%)	10 (100.0%)	36 (90.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (42.9%)	9 (100.0%)	9 (69.2%)	0	10 (100.0%)	31 (77.5%)
注射部位反応	1 (14.3%)	6 (66.7%)	8 (61.5%)	0	5 (50.0%)	20 (50.0%)
注射部位紅斑	1 (14.3%)	4 (44.4%)	4 (30.8%)	0	4 (40.0%)	13 (32.5%)
注射部位発疹	2 (28.6%)	3 (33.3%)	1 (7.7%)	0	3 (30.0%)	9 (22.5%)
注射部位内出血	0	1 (11.1%)	1 (7.7%)	0	3 (30.0%)	5 (12.5%)
注射部位腫脹	0	1 (11.1%)	2 (15.4%)	0	2 (20.0%)	5 (12.5%)
注射部位疼痛	1 (14.3%)	2 (22.2%)	1 (7.7%)	0	0	4 (10.0%)
皮膚および皮下組織障害	1 (14.3%)	6 (66.7%)	8 (61.5%)	0	4 (40.0%)	19 (47.5%)
発疹	1 (14.3%)	3 (33.3%)	2 (15.4%)	0	0	6 (15.0%)
全身性皮疹	0	1 (11.1%)	1 (7.7%)	0	3 (30.0%)	5 (12.5%)
そう痒症	0	1 (11.1%)	3 (23.1%)	0	0	4 (10.0%)
神経系障害	0	3 (33.3%)	4 (30.8%)	1 (100.0%)	3 (30.0%)	11 (27.5%)
頭痛	0	3 (33.3%)	2 (15.4%)	1 (100.0%)	3 (30.0%)	9 (22.5%)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (11.1%)	4 (30.8%)	0	4 (40.0%)	9 (22.5%)
関節痛	0	0	4 (30.8%)	0	4 (40.0%)	8 (20.0%)
胃腸障害	1 (14.3%)	1 (11.1%)	2 (15.4%)	0	1 (10.0%)	5 (12.5%)

MedDRA：ICH 国際医薬用語集、PT：基本語、SOC：器官別大分類
治験薬との因果関係は治験責任医師によって判断された。
a：被験者は 8 週間の BMN 165 固定用量の週 1 回投与（パート 1）、その後 8 週間の可変用量の週 1 回投与（パート 2）を受けた。
有害事象は MedDRA Version 16.0（日本語翻訳は MedDRA/J Version 16.0）を用いてコード化した。
出典：PAL-002 試験 CSR（5.3.5.2.1）Table 14.3.1.6.1

(4)　重症度別の有害事象

重症度別の有害事象の発現割合を全体及び開始用量群別に表 2.7.6.3-9 に示す。

全例に認められた有害事象の重症度はほとんどがグレード 1（17 例、42.5%）又はグレード 2（21 例、52.5%）であった。BMN 165 投与に関連のある有害事象は 36 例（90.0%）に認められ、重症度はほとんどがグレード 1（20 例、50.0%）又はグレード 2（15 例、37.5%）であった。

グレード 3 の有害事象（重篤な有害事象）が 2 例（5.0%）に 2 件発現したが、これ以外に重篤な有害事象は試験期間中に認められなかった。2 件の重篤な有害事象のいずれも治験薬の投与中止又は試験中止には至らなかった。

表 2.7.6.3-9 重症度別の有害事象の発現割合（PAL-002 試験：安全性解析対象集団）

	BMN 165開始用量[a]					全体 N=40
	0.001 mg/kg/週 N = 7	0.003 mg/kg/週 N = 9	0.01 mg/kg/週 N = 13	0.03 mg/kg/週 N = 1	0.1 mg/kg/週 N= 10	
全ての有害事象	7 (100.0%)	9 (100.0%)	13 (100.0%)	1 (100.0%)	10 (100.0%)	40 (100.0%)
グレード1	3 (42.9%)	4 (44.4%)	6 (46.2%)	0	4 (40.0%)	17 (42.5)
グレード2	4 (57.1%)	5 (55.6%)	6 (46.2%)	1 (100.0%)	5 (50.0%)	21 (52.5%)
グレード3	0	0	1 (7.7%)	0	1 (10.0%)	2 (5.0%)
グレード4	0	0	0	0	0	0
グレード5	0	0	0	0	0	0
治験薬と関連のある有害事象	5 (71.4%)	9 (100.0%)	11 (84.6%)	1 (100.0%)	10 (100.0%)	36 (90.0%)
グレード1	2 (28.6%)	7 (77.8%)	6 (46.2%)	0	5 (50.0%)	20 (50.0%)
グレード2	3 (42.9%)	2 (22.2%)	4 (30.8%)	1 (100.0%)	5 (50.0%)	15 (37.5%)
グレード3	0	0	1 (7.7%)	0	0	1 (2.5%)
重篤な有害事象	0	0	1 (7.7%)	0	1 (10.0%)	2 (5.0%)
グレード3	0	0	1 (7.7%)	0	1 (10.0%)	2 (5.0%)

PT：基本語、SOC：器官別大分類
同一の被験者に同一の SOC 及び PT の有害事象が複数回発現した場合、最悪時のグレードでそれぞれ 1 回のみカウントした。有害事象の重症度は NCI-CTCAE Version 4.03 を用いて評価した。
a：被験者は 8 週間の BMN 165 固定用量の週 1 回投与（パート 1）、その後 8 週間の可変用量の週 1 回投与（パート 2）を受けた。
出典：PAL-002 試験 CSR（5.3.5.2.1）Table 14.3.1.5、Table 14.3.2.1.2、Table 14.3.1.6.2

(5) 死亡

本試験では死亡例は認められなかった。

(6) その他の重篤な有害事象

試験期間中、40 例中 2 例（5.0%）に 2 件の重篤な有害事象が発現した。

- 被験者番号[redacted]-1103：開始用量 0.01 mg/kg/週で本試験での BMN 165 投与を開始し、Day 64 にグレード 3 の過敏症 AE（PT：過敏症）を発現した。本事象に対して BMN 165 を投与中断し、投薬治療後に事象は回復した。BMN 165 投与との因果関係はおそらく関連ありと判断された。
- 被験者番号[redacted]-1102：BMN 165 の開始用量 0.1 mg/kg/週で本試験を開始し、グレード 3 の脱水を発現した。BMN 165 投与との因果関係は関連なしと判断された。

いずれの被験者もこれらの事象により治験薬の投与中止又は試験中止に至らなかった。被験者番号[redacted]-1103 はその後 BMN 165 投与を再開し、0.031 mg/kg/週で本試験を完了した。被験者番号[redacted]-1102 はその後 BMN 165 を増量し、0.3 mg/kg/週で本試験を完了した。

重篤な有害事象の叙述を 2.7.6.11.1.2 に示す。

(7) 試験中止に至った有害事象

過敏症 AE の有害事象のため 1 例が試験を中止した（被験者番号：[redacted]-1102）。当該事象はグレード 1 の皮膚反応で、BMN 165 を開始用量の 0.003 mg/kg/週から 0.298 mg/kg/週（事象発現時の用量）に増量後の Day 70 に発現した。当該事象は BMN 165 投与とおそらく関連ありと判断され、治療として局所及び経口 diphenhydramine（Benadryl®）、並びにヒドロコルチゾンクリームが投与された。当該事象は Day 73 に回復し、被験者は本試験を中止した。

(8) 治験薬の投与中止に至った有害事象

有害事象が発現した 40 例のうち、2 例（5.0%）が有害事象のため BMN 165 の投与を中止した。開始用量 0.003 mg/kg/週群の 1 例（被験者番号：[redacted]-1102、上述の被験者）は、Day 70（用量 0.298 mg/kg/週）に発現した皮膚反応のため治験薬の投与を中止した。開始用量 0.1 mg/kg/週群の 1 例（被験者番号：[redacted]-1103）は、試験のほとんどの期間（Day 10～92）に関節痛が認められたため治験薬の投与を中止した。これらの事象は過敏症 AE に分類され、非重篤、グレード 1、BMN 165 投与と関連ありと判断され、治療薬の投与により回復した。開始用量 0.003 mg/kg/週群の 1 例は皮膚反応のため試験を中止した。開始用量 0.1 mg/kg/週の 1 例は関節痛の発現後も BMN 165 投与を継続し（関節痛の治療として、アスピリン、イブプロフェン、コンドロイチン、一般的な栄養剤、グルコサミン及び arthrotec を投与）、治験薬の投与中止までに最終的に

0.584 mg/kg/週まで増量した。本被験者は治験薬の投与中止後も試験を継続し、治験実施計画書で規定した残りの評価を完了した。

(9)　治験薬の投与中断又は減量に至った有害事象

SOC 及び PT 別の治験薬の投与中断又は減量に至った有害事象の発現割合を表 2.7.6.3-10 に示す。

40 例全例に試験期間中のいずれかの時点で有害事象が発現したが、BMN 165 の投与中断又は減量に至った被験者は 12 例（30.0%）であった。用量調整に至った有害事象の大部分は治験責任医師により BMN 165 投与と関連ありと判断された。BMN 165 投与と関連なしと判断された 2 例（3 件）の事象は、1 例がウイルス性胃腸炎及び尿検査異常、別の 1 例が毛包炎であった。12 例中 11 例では、治験薬の投与中断又は減量に至った事象の重症度はグレード 1 又は 2 で非重篤であった。1 例に発現した過敏症 AE はグレード 3 かつ重篤で治験薬の投与中断に至った。

治験薬の投与中断又は減量に至ったよくみられた有害事象の SOC（発現割合 10%以上）は、「一般・全身障害および投与部位の状態」（8 例、20.0%）、「皮膚および皮下組織障害」（6 例、15.0%）及び「筋骨格系および結合組織障害」（5 例、12.5%）であった。治験薬の投与中断又は減量に至った有害事象は、5 つの開始用量群のうち 0.01 mg/kg/週群（5 例、38.5%）及び 0.1 mg/kg/週群（5 例、50.0%）で他の開始用量群（0.001 mg/kg/週群：14.3%、0.003 mg/kg/週群：11.1%、0.03 mg/kg/週群：0%）と比較して多く認められた。しかし、各開始用量群の例数が少なくばらつきがあることから開始用量群と治験薬の投与中断又は減量に至った有害事象の関連性は明らかではなかった。

有害事象のために治験薬を用量調整した被験者のうち、一部はその後 BMN 165 を増量して事象発現時より高用量で本試験を完了した。

有害事象のために治験薬の投与中断又は減量に至った 12 例全例が BMN 165 投与を継続して本試験を完了した。

表 2.7.6.3-10 SOC 及び PT 別の治験薬の投与中断又は減量に至った有害事象の発現割合（PAL-002 試験：安全性解析対象集団）（1/2）

SOC PT	BMN 165 開始用量 [a]					全体 N=40
	0.001 mg/kg/週 N = 7	0.003 mg/kg/週 N= 9	0.01 mg/kg/週 N = 13	0.03 mg/kg/週 N = 1	0.1 mg/kg/週 N= 10	
治験薬の投与中断又は減量に至った有害事象が1件以上発現した被験者数	1 (14.3%)	1 (11.1%)	5 (38.5%)	0	5 (50.0%)	12 (30.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (11.1%)	4 (30.8%)	0	3 (30.0%)	8 (20.0%)
胸部不快感	0	1 (11.1%)	1 (7.7%)	0	0	2 (5.0%)
注射部位反応	0	0	0	0	2 (20.0%)	2 (5.0%)
発熱	0	0	1 (7.7%)	0	1 (10.0%)	2 (5.0%)
悪寒	0	0	1 (7.7%)	0	0	1 (2.5%)
注射部位紅斑	0	0	1 (7.7%)	0	0	1 (2.5%)
末梢性浮腫	0	0	1 (7.7%)	0	0	1 (2.5%)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (11.1%)	2 (15.4%)	0	3 (30.0%)	6 (15.0%)
全身性皮疹	0	1 (11.1%)	0	0	3 (30.0%)	4 (10.0%)
全身性そう痒症	0	0	1 (7.7%)	0	0	1 (2.5%)
蕁麻疹	0	0	1 (7.7%)	0	0	1 (2.5%)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (11.1%)	2 (15.4%)	0	2 (20.0%)	5 (12.5%)
関節痛	0	0	2 (15.4%)	0	1 (10.0%)	3 (7.5%)
関節硬直	0	0	1 (7.7%)	0	0	1 (2.5%)
筋攣縮	0	1 (11.1%)	0	0	0	1 (2.5%)
筋肉痛	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (2.5%)
四肢痛	0	0	1 (7.7%)	0	0	1 (2.5%)
顎痛	0	0	1 (7.7%)	0	0	1 (2.5%)

表 2.7.6.3-10 SOC 及び PT 別の治験薬の投与中断又は減量に至った有害事象の発現割合（PAL-002 試験：安全性解析対象集団）（1/2）

SOC PT	BMN 165 開始用量 [a]					全体 N=40
	0.001 mg/kg/週 N = 7	0.003 mg/kg/週 N= 9	0.01 mg/kg/週 N = 13	0.03 mg/kg/週 N = 1	0.1 mg/kg/週 N= 10	
神経系障害	0	0	2 (15.4%)	0	1 (10.0%)	3 (7.5%)
頭痛	0	0	1 (7.7%)	0	1 (10.0%)	2 (5.0%)
感覚鈍麻	0	0	1 (7.7%)	0	0	1 (2.5%)
振戦	0	0	1 (7.7%)	0	0	1 (2.5%)
感染症および寄生虫症	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)	0	0	2 (5.0%)
毛包炎	1 (14.3%)	0	0	0	0	1 (2.5%)
ウイルス性胃腸炎	0	0	1 (7.7%)	0	0	1 (2.5%)
臨床検査	0	0	2 (15.4%)	0	0	2 (5.0%)
臨床検査異常	0	0	1 (7.7%)	0	0	1 (2.5%)
尿検査異常	0	0	1 (7.7%)	0	0	1 (2.5%)
免疫系障害	0	0	1 (7.7%)	0	0	1 (2.5%)
過敏症	0	0	1 (7.7%)	0	0	1 (2.5%)
精神障害	0	1 (11.1%)	0	0	0	1 (2.5%)
不安	0	1 (11.1%)	0	0	0	1 (2.5%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (7.7%)	0	0	1 (2.5%)
咽喉絞扼感	0	0	1 (7.7%)	0	0	1 (2.5%)
血管障害	0	0	1 (7.7%)	0	0	1 (2.5%)
蒼白	0	0	1 (7.7%)	0	0	1 (2.5%)

MedDRA：ICH 国際医薬用語集、PT：基本語、SOC：器官別大分類
同一の被験者に同じ SOC 又は PT の有害事象が複数回発現した場合、それぞれで 1 回のみカウントした。
a：被験者は 8 週間の BMN 165 固定用量の週 1 回投与（パート 1）、その後 8 週間の可変用量の週 1 回投与（パート 2）を受けた。
MedDRA Version 16.0（日本語翻訳は MedDRA/J Version 16.0）を用いた。
出典：PAL-002 試験 CSR（5.3.5.2.1）Table 14.3.1.8

(10) 特に注目すべき有害事象

- **過敏症有害事象**

SOC 及び PT 別の全ての過敏症 AE の発現割合を全体及び開始用量群別に表 2.7.6.3-11 に示す。

計 31 例（77.5%）に 1 件以上の過敏症 AE が発現した。開始用量 0.001 mg/kg/週群では全体的に有害事象の発現割合が低く、過敏症 AE の発現割合も比較的低かった（4 例、57.1%）。また、開始用量 0.03 mg/kg/週群（1 例）では試験期間を通して過敏症 AE が認められなかった。それ以外の 3 つの開始用量群では過敏症 AE の発現割合は同程度であった（0.003 mg/kg/週群：88.9%、0.01 mg/kg/週群：84.6%、0.1 mg/kg/週群：80.0%）。

全体として、過敏症 AE の SOC は「皮膚および皮下組織障害」（22 例、55.0%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（16 例、40.0%）及び「筋骨格系および結合組織障害」（11 例、27.5%）が多かった。

表 2.7.6.3-11 SOC 及び PT 別の全ての過敏症有害事象の発現割合（PAL-002 試験：安全性解析対象集団）（1/2）

SOC PT	BMN 165開始用量[a]					全体 N=40
	0.001 mg/kg/週 N= 7	0.003 mg/kg/週 N= 9	0.01 mg/kg/週 N= 13	0.03 mg/kg/週 N = 1	0.1 mg/kg/週 N= 10	
過敏症AEが1件以上発現した被験者数	4 (57.1%)	8 (88.9%)	11 (84.6%)	0	8 (80.0%)	31 (77.5%)
皮膚および皮下組織障害	2 (28.6%)	7 (77.8%)	9 (69.2%)	0	4 (40.0%)	22 (55.0%)
発疹	2 (28.6%)	3 (33.3%)	2 (15.4%)	0	0	7 (17.5%)
全身性皮疹	1 (14.3%)	1 (11.1%)	1 (7.7%)	0	3 (30.0%)	6 (15.0%)
そう痒症	0	2 (22.2%)	3 (23.1%)	0	0	5 (12.5%)
接触性皮膚炎	0	2 (22.2%)	2 (15.4%)	0	0	4 (10.0%)
紅斑	0	2 (22.2%)	1 (7.7%)	0	0	3 (7.5%)
蕁麻疹	0	1 (11.1%)	1 (7.7%)	0	1 (10.0%)	3 (7.5%)
剥脱性皮膚炎	0	0	1 (7.7%)	0	0	1 (2.5%)
全身性そう痒症	0	0	1 (7.7%)	0	0	1 (2.5%)
紅斑性皮疹	0	0	1 (7.7%)	0	0	1 (2.5%)
皮膚反応	0	1 (11.1%)	0	0	0	1 (2.5%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (28.6%)	5 (55.6%)	5 (38.5%)	0	4 (40.0%)	16 (40.0%)
注射部位発疹	2 (28.6%)	3 (33.3%)	2 (15.4%)	0	3 (30.0%)	10 (25.0%)
発熱	1 (14.3%)	0	2 (15.4%)	0	1 (10.0%)	4 (10.0%)
注射部位皮膚炎	0	2 (22.2%)	1 (7.7%)	0	0	3 (7.5%)
胸部不快感	0	1 (11.1%)	1 (7.7%)	0	0	2 (5.0%)
注射部位蕁麻疹	0	0	1 (7.7%)	0	1 (10.0%)	2 (5.0%)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (11.1%)	4 (30.8%)	0	6 (60.0%)	11 (27.5%)
関節痛	0	1 (11.1%)	4 (30.8%)	0	6 (60.0%)	11 (27.5%)
関節硬直	0	0	2 (15.4%)	0	0	2 (5.0%)
関節炎	0	0	1 (7.7%)	0	0	1 (2.5%)
関節腫脹	0	1 (11.1%)	0	0	0	1 (2.5%)

表 2.7.6.3-11 SOC 及び PT 別の全ての過敏症有害事象の発現割合（PAL-002 試験：安全性解析対象集団）（2/2）

SOC PT	BMN 165開始用量[a]					全体 N=40
	0.001 mg/kg/週 N= 7	0.003 mg/kg/週 N= 9	0.01 mg/kg/週 N= 13	0.03 mg/kg/週 N = 1	0.1 mg/kg/週 N= 10	
眼障害	0	0	2 (15.4%)	0	1 (10.0%)	3 (7.5%)
霧視	0	0	1 (7.7%)	0	1 (10.0%)	2 (5.0%)
結膜炎	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (2.5%)
眼刺激	0	0	1 (7.7%)	0	0	1 (2.5%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (11.1%)	2 (15.4%)	0	0	3 (7.5%)
呼吸困難	0	1 (11.1%)	0	0	0	1 (2.5%)
季節性鼻炎	0	0	1 (7.7%)	0	0	1 (2.5%)
咽喉絞扼感	0	0	1 (7.7%)	0	0	1 (2.5%)
喘鳴	0	0	1 (7.7%)	0	0	1 (2.5%)
免疫系障害	0	0	1 (7.7%)	0	1 (10.0%)	2 (5.0%)
過敏症	0	0	1 (7.7%)	0	0	1 (2.5%)
季節性アレルギー	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (2.5%)
生殖系および乳房障害	0	0	1 (7.7%)	0	0	1 (2.5%)
腟粘膜剥脱	0	0	1 (7.7%)	0	0	1 (2.5%)

AE：有害事象、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、PT：基本語、SOC：器官別大分類、SMQ：MedDRA 標準検索式
同一の被験者に同じ SOC 又は PT の有害事象が複数回発現した場合、それぞれで 1 回のみカウントした。
過敏症 AE はアナフィラキシー反応広域アルゴリズム SMQ、血管浮腫 SMQ 又は以下の PT を追加した改変過敏症 SMQ（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）で特定した。
MedDRA Version 16.0（日本語翻訳は MedDRA/J Version 16.0）を用いた。
a：被験者は 8 週間の BMN 165 固定用量の週 1 回投与（パート 1）、その後 8 週間の可変用量の週 1 回投与（パート 2）を受けた。
出典：PAL-002 試験 CSR（5.3.5.2.1）Table 14.3.2.4.1.

SOC 及びグレード別の過敏症 AE の発現割合を全体及び開始用量群ごとに表 2.7.6.3-12 に示す。

過敏症 AE の重症度はほとんどがグレード 1（19 例、47.5%）又はグレード 2（11 例、27.5%）で、グレード 3 の過敏症 AE は 1 例（2.5%）のみであった。グレード 3 の事象は過敏症反応（医師記載用語：血圧低下、浮動性めまい、悪心、悪寒、腰痛、頭痛を含むアレルギー反応）で、BMN 165 の用量を 0.01 mg/kg/週から 0.1 mg/kg/週に増量した後に発現した。当該事象は重篤、治験薬の投与と関連ありと判断され、治験薬の投与を中断した。当該事象は投薬治療により発現翌日に回復し、被験者は本試験完了まで治験薬投与を継続した。

表 2.7.6.3-12 SOC 及び重症度別の過敏症有害事象の発現割合（PAL-002 試験：安全性解析対象集団）（1/2）

SOC グレード	BMN 165開始用量[a]					全体 N=40
	0.001 mg/kg/週 N = 7	0.003 mg/kg/週 N = 9	0.01 mg/kg/週 N= 13	0.03 mg/kg/週 N = 1	0.1 mg/kg/週 N= 10	
過敏症AEが1件以上発現した被験者数	4 (57.1%)	8 (88.9%)	11 (84.6%)	0	8 (80.0%)	31 (77.5%)
グレード1	2 (28.6%)	7 (77.8%)	6 (46.2%)	0	4 (40.0%)	19 (47.5%)
グレード2	2 (28.6%)	1 (11.1%)	4 (30.8%)	0	4 (40.0%)	11 (27.5%)
グレード3	0	0	1 (7.7%)	0	0	1 (2.5%)
皮膚および皮下組織障害	2 (28.6%)	7 (77.8%)	9 (69.2%)	0	4 (40.0%)	22 (55.0%)
グレード1	1 (14.3%)	6 (66.7%)	7 (53.8%)	0	1 (10.0%)	15 (37.5%)
グレード2	1 (14.3%)	1 (11.1%)	2 (15.4%)	0	3 (30.0%)	7 (17.5%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (28.6%)	5 (55.6%)	5 (38.5%)	0	4 (40.0%)	16 (40.0%)
グレード1	1 (14.3%)	5 (55.6%)	5 (38.5%)	0	3 (30.0%)	14 (35.0%)
グレード2	1 (14.3%)	0	0	0	1 (10.0%)	2 (5.0%)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (11.1%)	4 (30.8%)	0	6 (60.0%)	11 (27.5%)
グレード1	0	1 (11.1%)	2 (15.4%)	0	6 (60.0%)	9 (22.5%)
グレード2	0	0	2 (15.4%)	0	0	2 (5.0%)
眼障害	0	0	2 (15.4%)	0	1 (10.0%)	3 (7.5%)
グレード1	0	0	2 (15.4%)	0	1 (10.0%)	3 (7.5%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (11.1%)	2 (15.4%)	0	0	3 (7.5%)
グレード1	0	1 (11.1%)	2 (15.4%)	0	0	3 (7.5%)

表 2.7.6.3-12 SOC 及び重症度別の過敏症有害事象の発現割合（PAL-002 試験：安全性解析対象集団）（2/2）

SOC グレード	BMN 165開始用量[a]					全体 N=40
	0.001 mg/kg/週 N= 7	0.003 mg/kg/週 N= 9	0.01 mg/kg/週 N= 13	0.03 mg/kg/週 N= 1	0.1 mg/kg/週 N= 10	
免疫系障害	0	0	1 (7.7%)	0	1 (10.0%)	2 (5.0%)
グレード1	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (2.5%)
グレード3	0	0	1 (7.7%)	0	0	1 (2.5%)
生殖系および乳房障害	0	0	1 (7.7%)	0	0	1 (2.5%)
グレード1	0	0	1 (7.7%)	0	0	1 (2.5%)

AE：有害事象、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、PT：基本語、SOC：器官別大分類、SMQ：MedDRA 標準検索式
同一の被験者に同じ SOC 又は PT の有害事象が複数回発現した場合、それぞれで 1 回のみカウントした。
過敏症 AE はアナフィラキシー反応広域アルゴリズム SMQ、血管浮腫 SMQ 又は以下の PT を追加した改変過敏症 SMQ（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）で特定した。
a：被験者は 8 週間の BMN 165 固定用量の週 1 回投与（パート 1）、その後 8 週間の可変用量の週 1 回投与（パート 2）を受けた。
有害事象は MedDRA Version 16.0（日本語翻訳は MedDRA/J Version 16.0）を用いてコード化した。
出典：PAL-002 試験 CSR（5.3.5.2.1）Table 14.3.2.4.2

過敏症 AE 発現までの期間及び週ごとの過敏症 AE の発現件数の割合を全体及び開始用量群別にそれぞれ表 2.7.6.3-13 及び表 2.7.6.3-14 に示す。

31 例に計 99 件の過敏症 AE が発現した。BMN 165 投与開始から過敏症 AE 発現までの期間にはばらつきがあり、一定の傾向は認められなかった。全体の BMN 165 投与開始から過敏症 AE 発現までの期間の平均値（SD）は 52.2（33.38）日であった。最も高い開始用量の 0.1 mg/kg/週群での過敏症 AE 発現までの期間は 30.6（23.60）日で、他のより低い開始用量群と比べて早かった［0.001 mg/kg/週群：50.3（33.75）日、0.003 mg/kg/週群：52.8（34.30）日、0.01 mg/kg/週群：61.2（33.06）日］。週ごとの過敏症 AE の発現件数の割合は 2 週時（10.1%）、3 週時（11.1%）及び 11 週時（13.1%）で高かった。

評価時点ごとに過敏症 AE の発現件数の割合にはばらつきがあり、一定の傾向は認められなかった。これには治験薬の用量が多岐にわたっていることや、各開始用量群の例数が少ないことが原因として考えられた。

表 2.7.6.3-13　過敏症有害事象の発現までの期間（PAL-002 試験：安全性解析対象集団）

	BMN 165開始用量[a]					全体 N = 40
	0.001 mg/kg/週 N = 7	0.003 mg/kg/週 N = 9	0.01 mg/kg/週 N = 13	0.03 mg/kg/週 N = 1	0.1 mg/kg/週 N = 10	
過敏症AEの発現までの期間（日）						
平均値（SD）	50.3 (33.75)	52.8 (34.30)	61.2 (33.06)	0	30.6 (23.60)	52.2 (33.38)
中央値	49.0	56.0	71.0	0	17.5	54.0
最小値、最大値	1, 99	1, 111	1, 112	0	2, 83	1, 112

AE：有害事象、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、PT：基本語、SD：標準偏差、SMQ：MedDRA 標準検索式
過敏症 AE はアナフィラキシー反応広域アルゴリズム SMQ、血管浮腫 SMQ 又は以下の PT を追加した改変過敏症 SMQ（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）で特定した。
a：被験者は 8 週間の BMN 165 固定用量の週 1 回投与（パート 1）、その後 8 週間の可変用量の週 1 回投与（パート 2）を受けた。
有害事象は MedDRA Version 16.0（日本語翻訳は MedDRA/J Version 16.0）を用いてコード化した。
出典：PAL-002 試験 CSR（5.3.5.2.1）Table 14.3.2.5

表 2.7.6.3-14 週ごとの過敏症有害事象の発現件数の割合
（PAL-002 試験：安全性解析対象集団）

	BMN 165開始用量[a]					
	0.001 mg/kg/週 (N = 7)	0.003 mg/kg/週 (N = 9)	0.01 mg/kg/週 (N = 13)	0.03 mg/kg/週 (N = 1)	0.1 mg/kg/週 (N = 10)	全体 (N = 40)
過敏症AEの発現件数	6	25	48	0	20	99
1週時	1 (16.7%)	1 (4.0%)	3 (6.3%)	0	1 (5.0%)	6 (6.1%)
2週時	0	2 (8.0%)	4 (8.3%)	0	4 (20.0%)	10 (10.1%)
3週時	0	3 (12.0%)	3 (6.3%)	0	5 (25.0%)	11 (11.1%)
4週時	0	1 (4.0%)	0	0	1 (5.0%)	2 (2.0%)
5週時	0	0	1 (2.1%)	0	0	1 (1.0%)
6週時	1 (16.7%)	3 (12.0%)	2 (4.2%)	0	1 (5.0%)	7 (7.1%)
7週時	1 (16.7%)	1 (4.0%)	2 (4.2%)	0	2 (10.0%)	6 (6.1%)
8週時、Day 50	0	1 (4.0%)	2 (4.2%)	0	3 (15.0%)	6 (6.1%)
8週時、Day 54	0	0	1 (2.1%)	0	0	1 (1.0%)
9週時	1 (16.7%)	3 (12.0%)	2 (4.2%)	0	0	6 (6.1%)
10週時	0	0	1 (2.1%)	0	2 (10.0%)	3 (3.0%)
11週時	1 (16.7%)	3 (12.0%)	9 (18.8%)	0	0	13 (13.1%)
12週時	0	1 (4.0%)	3 (6.3%)	0	0	4 (4.0%)
13週時	0	3 (12.0%)	1 (2.1%)	0	1 (5.0%)	5 (5.1%)
14週時	0	0	6 (12.5%)	0	0	6 (6.1%)
15週時	1 (16.7%)	0	6 (12.5%)	0	0	7 (7.1%)
16週時、Day 106	0	1 (4.0%)	1 (2.1%)	0	0	2 (2.0%)
16週時、Day 109	0	2 (8.0%)	1 (2.1%)	0	0	3 (3.0%)

AE：有害事象、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、PT：基本語、SMQ：MedDRA 標準検索式
過敏症 AE はアナフィラキシー反応広域アルゴリズム SMQ、血管浮腫 SMQ 又は以下の PT を追加した改変過敏症 SMQ（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）で特定した。
a：被験者は 8 週間の BMN 165 固定用量の週 1 回投与（パート 1）、その後 8 週間の可変用量の週 1 回投与（パート 2）を受けた。
有害事象は MedDRA Version 16.0（日本語翻訳は MedDRA/J Version 16.0）を用いてコード化した。
出典：PAL-002 試験 CSR（5.3.5.2.1）Table 14.3.2.6

- アナフィラキシー反応

報告された過敏症 AE のうち、アナフィラキシー反応広域アルゴリズム SMQ での検索により 2 例（被験者番号：[redacted]-1101、[redacted]-1103）が特定され、米国国立アレルギー・感染症研究所（NIAID）／食物アレルギー・アナフィラキシーネットワーク（FAAN）基準に基づくアナフィラキシーに合致する一連の症状であると判断された。アナフィラキシー反応として特定された事象の重症度はいずれもグレード 1 又は 2 であった。また、メディカルレビューによってさらに 1 例（被験者番号：[redacted]-1103）が NIAID/FAAN 基準に基づくアナフィラキシーとして特定された。本事象は重篤な事象であり、グレード 3 と評価された。これらのアナフィラキシー反応はいずれも試験後期（Day 64 以降）に発現した。いずれの事象も治験責任医師によって

BMN 165 投与と関連ありと判断され、3 例のいずれも治験薬の投与中断又は減量となった。これらの事象に対する治療として抗ヒスタミン剤が投与され、1 例では抗ヒスタミン剤に加えてステロイド剤が静脈内投与され、事象は回復した。その後、3 例とも BMN 165 投与を再開し、試験又は治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。

- **関節痛関連事象**

関節痛関連事象として 11 例に関節痛（PT）が発現した。治験依頼者のメディカルレビューで潜在的な血清病様反応の発現は特定されなかった。

- **注射部位反応関連事象**

SOC 及び PT 別、グレード別の ISR 関連事象の発現割合を全体及び開始用量群別に表 2.7.6.3-15 に示す。

計 30 例（75.0%）に BMN 165 投与による ISR 関連事象が発現した。開始用量群別では、0.001 mg/kg/週群（3 例、42.9%）及び 0.01 mg/kg/週群（9 例、69.2%）と比較して 0.003 mg/kg/週群（8 例、88.9%）及び 0.1 mg/kg/週群（10 例、100.0%）でより多く発現した。最もよくみられた ISR 関連事象は、注射部位反応（20 例、50.0%）及び注射部位紅斑（13 例、32.5%）であり、次いで注射部位発疹（10 例、25.0%）、注射部位内出血（5 例、12.5%）及び注射部位腫脹（5 例、12.5%）が多かった。ISR 関連事象の重症度は大部分がグレード 1（26 例、65.0%）であった。グレード 2 の ISR 関連事象は 4 例（10.0%）に発現した（注射部位反応 2 例、注射部位紅斑 3 例、注射部位発疹 2 例及び注射部位腫脹 1 例）。重篤又はグレード 3 の ISR 関連事象は認められなかった。

表 2.7.6.3-15 SOC 及び PT 別、グレード別の注射部位反応関連事象の発現割合（PAL-002 試験：安全性解析対象集団）

SOC PT・グレード	BMN 165開始用量[a]					全体 N=40
	0.001 mg/kg/週 N = 7	0.003 mg/kg/週 N = 9	0.01 mg/kg/週 N = 13	0.03 mg/g/週 N = 1	0.1 mg/kg/週 N= 10	
ISR関連事象が1件以上発現した被験者数	3 (42.9%)	8 (88.9%)	9 (69.2%)	0	10 (100.0%)	30 (75.0%)
グレード1	2 (28.6%)	8 (88.9%)	8 (61.5%)	0	8 (80.0%)	26 (65.0%)
グレード2	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)	0	2 (20.0%)	4 (10.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (42.9%)	8 (88.9%)	9 (69.2%)	0	10 (100%)	30 (75%)
注射部位反応、グレード1	1 (14.3%)	6 (66.7%)	8 (61.5%)	0	3 (30.0%)	18 (45.0%)
注射部位反応、グレード2	0	0	0	0	2 (20.0%)	2 (5.0%)
注射部位紅斑、グレード1	0	4 (44.4%)	3 (23.1%)	0	3 (30.0%)	10 (25.0%)
注射部位紅斑、グレード2	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)	0	1 (10.0%)	3 (7.5%)
注射部位発疹、グレード1	1 (14.3%)	3 (33.3%)	2 (15.4%)	0	2 (20.0%)	8 (20.0%)
注射部位発疹、グレード2	1 (14.3%)	0	0	0	1 (10.0%)	2 (5.0%)
注射部位内出血、グレード1	0	1 (11.1%)	1 (7.7%)	0	3 (30.0%)	5 (12.5%)
注射部位腫脹、グレード1	0	1 (11.1%)	1 (7.7%)	0	2 (20.0%)	4 (10.0%)
注射部位腫脹、グレード2	0	0	1 (7.7%)	0	0	1 (2.5%)
注射部位疼痛、グレード1	1 (14.3%)	2 (22.2%)	1 (7.7%)	0	0	4 (10.0%)
注射部位皮膚炎、グレード1	0	2 (22.2%)	1 (7.7%)	0	0	3 (7.5%)
注射部位そう痒感、グレード1	0	1 (11.1%)	1 (7.7%)	0	0	2 (5.0%)
注射部位蕁麻疹、グレード1	0	0	1 (7.7%)	0	1 (10.0%)	2 (5.0%)
注射部位出血、グレード1	0	0	1 (7.7%)	0	0	1 (2.5%)
注射部位結節、グレード1	0	0	1 (7.7%)	0	0	1 (2.5%)
注射部位知覚異常、グレード1	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (2.5%)

CTCAE：有害事象共通用語規準、ISR：注射部位反応、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、NCI：米国国立がん研究所、PT：基本語、SOC：器官別大分類
重症度は NCI-CTCAE Version 4.03 を用いて評価した。
a：被験者は 8 週間の BMN 165 固定用量の週 1 回投与（パート 1）、その後 8 週間の可変用量の週 1 回投与（パート 2）を受けた。
有害事象は MedDRA Version 16.0（日本語翻訳は MedDRA/J Version 16.0）を用いてコード化した。
出典：PAL-002 試験 CSR（5.3.5.2.1）Table 14.3.2.7

2. 臨床検査

全体として、過敏症 AE 発現後に実施した検査結果［チロシン、血中 Phe、補体第 1 成分（C1）、補体第 4 成分（C4）、CH50、赤血球沈降速度、C-反応性タンパク（CRP）及びトリプターゼ］又は BMN 165 投与に起因する傾向を含めて、臨床検査の測定値に臨床的に意義のある変化は認められなかった。開始用量群間又は各評価時点で、血液学的検査、生化学検査、尿検査及びその他の臨床検査値のベースラインからの変化に特筆すべき点はなかった。

3. バイタルサイン、身体的検査及び安全性に関するその他の所見

バイタルサイン、身体的検査所見、胸部 X 線所見及び心電図所見に特筆すべき変化は認められなかった。試験期間中に妊娠検査で陽性となった被験者はいなかった。

2.7.6.3.2.8 免疫原性

開始用量群間で全体的な抗体陽性被験者の割合及び抗体価に差が認められたが、開始用量群あたりの例数が少ないことに加え、3 つの低用量群（0.001、0.003 及び 0.01 mg/kg/週群）では未治療と治療経験ありの被験者が混在していることから、結果の解釈には注意が必要である。

1. 免疫原性の結果

試験期間中に全例に抗 PAL IgG の発現が認められた。ベースラインに 7/40 例（17.5%）で抗 PAL IgG が検出され、いずれも PAL-001 試験で BMN 165 の投与を受けたことのある治療経験ありの被験者であった。12 週時までに、38 例全例（100.0%、未治療及び治療経験ありの両方）が抗 PAL IgG 陽性となった。このうち 16 週時評価を実施した 21 例全例（100.0%）で抗 PAL IgG 陽性が持続していた。16 週時の抗 PAL IgG 抗体価の全体の平均値は 1,037,619.0（範囲：12,800～3,280,000）であった。治療経験のある被験者での 16 週時の抗 PAL IgG 抗体価の平均値は 375,333.3 で、未治療被験者の抗体価（1,148,000.0）と比較して低かった。

試験期間中に大多数の被験者（31/40 例、77.5%）で抗 PAL IgM が検出された。ベースラインに抗 PAL IgM が検出された被験者は 12/40 例（30.0%）で、このうち 8 例が未治療、4 例が治療経験ありであった。両被験者群における PAL IgM 抗体の陽性割合には差がみられる週もあったが、12 週時には未治療被験者（66.7%）と治療経験ありの被験者（63.6%）で同程度となった。また、16 週時には全体の抗 PAL IgM 陽性割合は 90.5%（19/21 例）に増加した。

試験期間中に評価した全ての被験者で抗 PEG IgG が 1 回以上陽性となった。ベースラインに 19/40 例（47.5%）で抗 PEG IgG が検出され、このうち 10 例は未治療被験者であった。3 週時に 25/27 例（92.6%）が抗 PEG IgG 陽性となった。16 週時の抗 PEG IgG 陽性割合は 71.4%（15/21 例）まで低下し、未治療被験者（72.2%）と治療経験ありの被験者（66.7%）で同程度であった。16 週時の全体の抗 PEG IgG 抗体価の平均値は 333.3（範囲：0～4050）で、治療経験ありの被験者（166.7）と未治療被験者（361.1）の平均値に大きな差はなかった。

試験期間中に評価したほとんどの被験者（39/40 例、97.5%）で抗 PEG IgM が 1 回以上陽性となった。試験期間を通して抗 PEG IgM 陰性で経過した開始用量 0.1 mg/kg/週群の 1 例は未治療被験者であった。ベースラインに 5/40 例（12.5%）で抗 PEG IgM が検出され、このうち 2 例が未治療、3 例が治療経験ありであった。16 週時の抗 PEG IgM 陽性割合は 66.7%（14/21 例）であった。

試験期間中に 11/40 例（27.5%）で NAb が検出された。ベースラインに NAb が検出された被験者はいなかった。16 週時には 8/21 例（38.1%）が NAb 陽性となった。12 週時の NAb 陽性割合は未治療の被験者（3/27 例、11.1%）と治療経験ありの被験者（1/11 例、9.1%）で同程度であった。治療経験ありの例数が少なかったため、16 週時の未治療被験者との比較はしなかった。

2.　抗体と血中フェニルアラニン濃度

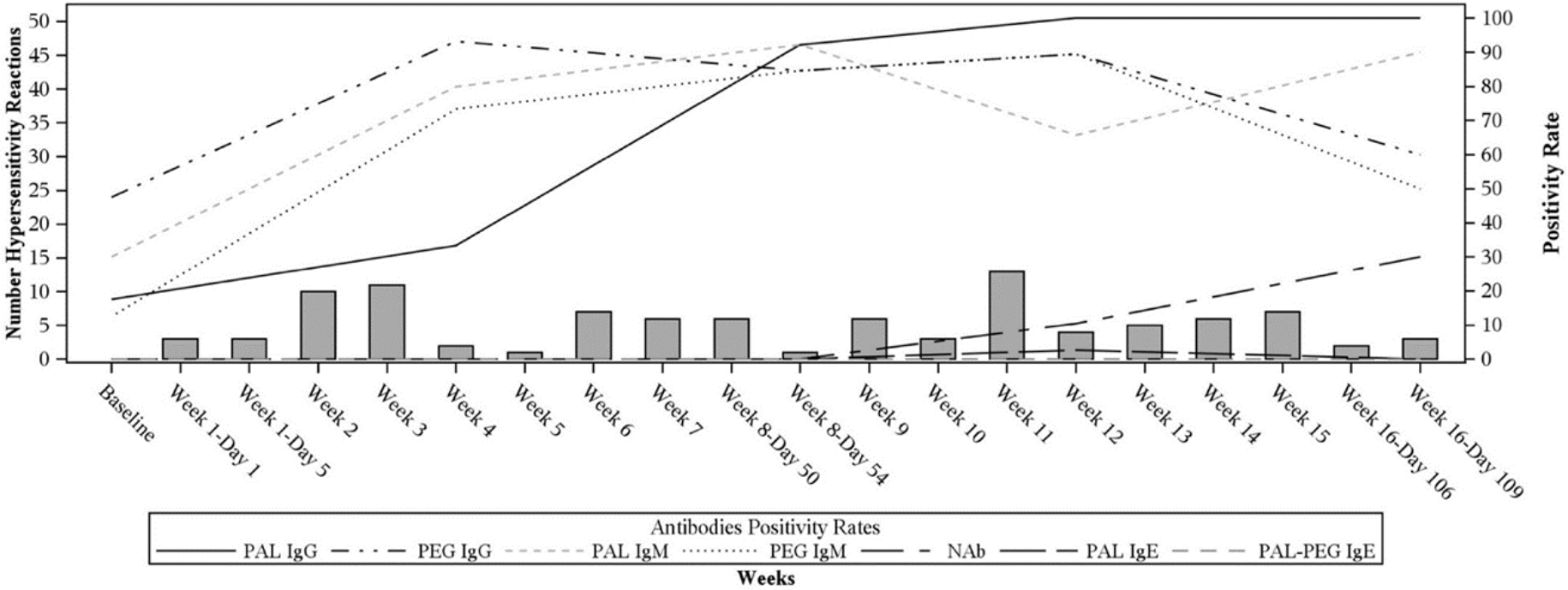
本試験で BMN 165 の投与を受けた 40 例のうち、血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 未満に低下した被験者はいなかった。最終来院時の抗体検査結果と BMN 165 投与又は血中 Phe 濃度との間に明らかな関連性は認められなかった。

3.　抗体と過敏症有害事象

過敏症 AE の発現件数と各抗体陽性率の推移を図 2.7.6.3-3 に示す。

全体として、試験期間中の過敏症 AE の発現件数と各抗体の陽性率又は抗体価との間に明らかな関連性は認められなかった。

図 2.7.6.3-3　過敏症有害事象の発現件数と各抗体陽性率の推移（PAL-002 試験：安全性解析対象集団）



Ig：免疫グロブリン、PAL：フェニルアラニンアンモニアリアーゼ、PEG：ポリエチレングリコール、NAb：中和抗体
抗体陽性率は、［規定来院時の検査で陽性となった検体数 ÷ 規定来院時に採取した全検体数］× 100 で算出した。
出典：PAL-002 試験 CSR（5.3.5.2.1）Figure 14.3.6.1

4. 抗 PAL-PEG IgE 及び抗 PAL IgE

全ての評価時点でほとんどの被験者が抗 PAL-PEG IgE 及び抗 PAL IgE 陰性であった。試験期間中に 2/40 例（5.0%）で一過性の薬物特異的抗 IgE（抗 PAL 及び抗 PAL-PEG IgE）が検出されたが、この抗 IgE 陽性の時期にアナフィラキシー反応又はその他の過敏症 AE の発現は認められなかった。1 例は Day 79 に抗 PAL IgE 陽性となったが、試験期間中に過敏症 AE の発現はなかった。別の 1 例は Day 106 に抗 PAL IgE、Day 99 及び 113（試験完了来院）に抗 PAL-PEG IgE が陽性となったが、この結果と同時期に過敏症 AE の発現は認められなかった。この被験者には Day 14 及び 32 にグレード 1 の過敏症 AE が発現した。

NIAID/FAAN 基準に基づくアナフィラキシーは 3 例で認められた。この 3 例はいずれも試験期間の全ての評価時点で抗 PAL IgE 及び抗 PAL-PEG IgE が陰性であった。

2.7.6.3.2.9 結論

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

最初の 2 週間に開始用量 0.1 mg/kg/週群で達成した血中 Phe 濃度の低下は持続せず、0.1 mg/kg/週群又は他のいずれの開始用量群でも試験期間中に血中 Phe 濃度の平均値は 600 µmol/L 未満に低下しなかった。血中 Phe の結果は PK 結果とも一致しており、血漿中 BMN 165 が検出された時点で最大の血中 Phe 濃度低下が認められた。

BMN 165 を 0.001～0.1 mg/kg/週で投与開始した後、被験者ごとに増量したときの忍容性は良好であった。有害事象の発現割合は、5 つの開始用量群間でおおむね同程度で臨床的に意義のある差はほとんど認められなかった。各開始用量群の例数が少なくばらつきがあることから群間差と開始用量との関連性は明らかではないが、安全性結果の解釈に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

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

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

2.7.6.3.2.10 重篤な有害事象の叙述

重篤な有害事象の叙述は 2.7.6.11.1.2 に示す。

2.7.6.4　PAL-004 試験の概要（添付資料番号：5.3.5.2.2）

2.7.6.4.1　試験方法

項目	内容
治験薬	BMN 165
試験番号	PAL-004
試験の標題	PKU 患者を対象に rAvPAL-PEG を連日皮下投与したときの安全性、忍容性及び有効性を評価する第 2 相、非盲検試験
治験依頼者	BioMarin Pharmaceutical Inc.
治験責任医師及び実施医療機関	7 施設（実施国：米国）、治験責任医師 7 名により実施された。
治験の相	第 2 相
試験実施期間	16 週間 試験開始日：2011 年 3 月 23 日 試験終了日：2012 年 3 月 9 日
目的	主要目的 • PKU 患者に BMN 165 を連日皮下投与したときの血中 Phe 濃度の低下に及ぼす影響を評価する。 副次目的 • PKU 患者に BMN 165 を連日皮下投与したときの安全性及び忍容性を評価する。 • PKU 患者に BMN 165 を連日皮下投与したときの BMN 165 に対する抗体反応を評価する。
試験デザイン及び方法	本試験は PKU 患者に BMN 165 を連日皮下投与したときの安全性、忍容性及び有効性を評価する 16 週間の第 2 相、多施設共同、非盲検試験であった。なお、本試験では治験薬を 1 週間のうち 5 日間投与することを「連日投与」と定義した。 本試験では様々な開始用量（0.001～0.400 mg/kg/日）の連日投与レジメンを評価した。各投与レジメンの開始用量及び被験者数は、本試験及び並行して実施された他の第 2 相試験（PAL-002 及び PAL-003 試験）に登録した被験者の安全性及び有効性のレビュー結果に基づき調整した。2 週間ごとに用量調整の適切性を確認し、安全性及び有効性に応じて用量及び投与頻度を調整した。BMN 165 を 13 週間連日投与した後、3 週間の追跡調査を実施した。

項目	内容
試験デザイン及び方法（続き）	被験者登録手順及び複数の開始用量からなる BMN 165 の 1 日投与レジメンの変更に関する概要を以下に記載する。 • 治験実施計画書·改訂第 1 版に従って最初に 4 例を本試験に登録し、BMN 165 を 12 週間連日投与した。その後、1 週間にわたって PK 評価用検体を採取し、この期間は治験薬投与を中断した。 - BMN 165 の投与レジメンは開始用量 0.4 mg/kg/日が 3 例、開始用量 0.2 mg/kg/日が 1 例であった。 • 投与期間を 12 週間から 13 週間に延長した（治験実施計画書改訂第 2 版、及び治験実施計画の変更に関する文書）。 - 投与期間を 13 週間に延長した被験者は 7 例であった（治験実施計画の変更に関する文書）。 • 0.06 mg/kg/日以上の BMN 165 を投与した被験者の大多数に過敏症 AE が発現したことから、より低い開始用量及び Day 5 の後に 2 週間の休薬期間を設ける投与レジメンを追加した（2011 年 9 月 22 日付治験実施計画の変更に関する文書）。 - 5 例を開始用量 0.06 又は 0.001 mg/kg/日の BMN 165 投与レジメンに組入れ、2 週間の休薬期間を適用した。休薬期間後に 4 例は登録時の投与レジメンで治験薬投与を再開した。残りの 1 例は休薬期間後に同意を撤回したため BMN 165 投与は再開しなかった。 被験者の安全性、血中 Phe 濃度、PK 及び免疫原性を評価した。安全性評価には有害事象、重篤な有害事象、臨床検査結果、バイタルサイン、身体的検査、12 誘導心電図、補体濃度及び併用薬の評価を含んだ。有効性は試験期間を通して規定の評価時点での血中 Phe 濃度で評価した。PK 及び免疫原性評価用血液検体は試験期間を通して規定の評価時点に採取した。免疫原性評価用検体は投与期間（13 週間）及び追跡期間（治験薬の最終投与後 3 週間）に毎週採取した。 Intensive PK 解析を Day 82 に実施予定であったが、治験実施計画書·改訂第 2 版に基づき中止した。 メディカルモニターとの協議の上で治験責任医師から特段の指導がない限り、試験期間中は安定した食事を摂取することとした。食事内容の変化を観察するため食事日誌を被験者に配布した。被験者は食事内容を記入して各来院日に治験実施医療機関に持参し、治験実施医療機関の担当者が確認することとした。本試験を完了した被験者は長期継続試験である PAL-003 試験（PKU 患者に rAvPAL-PEG を反復皮下投与したときの安全性、有効性及び忍容性を評価する第 2 相、非盲検、用量設定、長期継続試験）に移行可能であった。

項目	内容
被験者数	**登録被験者数（計画）：**各用量 3～20 例 統計学的な必要被験者数の算出は行わなかった。 **登録被験者数：**16 例 **完了被験者数：**15 例
選択・除外基準	**<u>選択基準</u>** 以下の選択基準を全て満たす患者を本試験への参加に適格とした。 1. PKU と診断され、以下のいずれも満たす患者。 - スクリーニング時の血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 以上 - 入手可能な記録に基づく過去 6 か月間の血中 Phe 濃度の平均値が 600 µmol/L 以上。なお、記録のうち 1 つはスクリーニング時のものであること 2. サプロプテリン塩酸塩（Kuvan®）に対するノンレスポンダー［Kuvan® 20 mg/kg/日を 4 週間投与後に治験責任医師に反応不十分と判断された患者で、初回投与（Day 1）の 14 日以上前に投与を終了している者］であるエビデンスを有する患者。ただし、過去に Kuvan®の投与を受けて反応が得られたものの投与不遵守のため現在は Kuvan®の投与を受けておらず、スクリーニング時点で Kuvan®の最終投与から 4 か月以上経過している者は本試験への参加に適格とした。 3. 本試験について説明を受けた後、本試験に関連する手順の実施前に自らの意思で署名済みの同意書を提出できる患者。なお、患者が 18 歳未満の場合は書面によるアセント（必要な場合）を提出し、親又は法定代理人も同意書に署名しなければならない。 4. 本試験の全ての手順に自らの意思で従うことができる患者。 5. 年齢が 16～70 歳以下の患者。 6. 妊娠可能な女性の場合、スクリーニング時の妊娠検査結果が陰性かつ本試験期間中に進んで妊娠検査を受ける意思がある患者。なお、閉経後 2 年以上が経過している女性、スクリーニングの 1 年以上前に卵管結紮術を受けた女性、又は子宮全摘術を受けた女性は妊娠可能ではないとみなす 7. 性的に活動的な場合、試験期間中に有効な避妊法を使用する意思がある患者。 8. 治験薬投与前の 4 週間の食事内容に著しい変更がなく、安定した食事を摂取している患者。 9. スクリーニング時の身体的検査、臨床検査（血液学的検査、生化学検査及び尿検査）並びに心電図検査で健康状態が全般に良好であることが示されている患者。

項目	内容
選択・除外基準（続き）	**除外基準** 以下の除外基準のいずれかを満たす患者は本試験への参加に不適格とした。 1. 以前に BMN 165 の投与を受けたことがある患者。 2. スクリーニング前の 30 日以内に別の治験薬若しくは治験機器を使用した患者、又は本試験で予定されている試験評価が全て完了する前に別の治験薬の投与を要する患者。 3. 治験薬投与開始前の 14 日以内に PKU の治療を目的とした何らかの医薬品を使用した患者。 4. スクリーニング前の 3 か月以内及び試験期間中に、メドロキシプロゲステロン注射剤（Depo-Provera®）などの PEG を含有する注射薬（BMN 165 を除く）を使用した又は使用を予定している患者。 5. BMN 165 の賦形剤に対して過敏症を有する患者。 6. スクリーニング時に授乳中であるか、又は試験期間中に自身若しくはパートナーが妊娠を計画している若しくは授乳を予定している患者。 7. 本試験への参加又は安全性に支障をきたすと考えられる疾患又は状態が併存する患者（例：臨床的に重大な心血管疾患、肺疾患、肝疾患、腎疾患、血液疾患、消化器疾患、内分泌疾患、免疫疾患、皮膚疾患、神経疾患、腫瘍、若しくは精神疾患の既往又は合併など）。 8. 治験薬投与の遵守不良又は試験の中止に至るリスクが高いと治験責任医師が判断した患者。 9. ALT 濃度が ULN の 2 倍を超える患者。 10. クレアチニン値が ULN の 1.5 倍を超える患者。
治験薬の用法・用量	開始用量 0.001～0.400 mg/kg/日の BMN 165 を連日（5 日間／週）皮下投与した。試験期間を通して有効性（増量）及び安全性（減量）に応じた用量調整が可能であった。許容される最大 1 日投与量は 1.0 mg/kg/日（1 週間あたりの最大投与量：5.0 mg/kg）であった。
投与期間	投与期間：13 週間 追跡調査期間：治験薬の最終投与から 3 週間
評価基準	**有効性評価項目** 血中 Phe 濃度 **PK 評価項目** 血漿中 BMN 165 濃度

項目	内容
評価基準（続き）	<u>安全性評価項目</u> • 試験期間中に治療下で発現した有害事象（以下、有害事象）の発現割合、重篤性、重症度及び治験薬との因果関係 • 特に注目すべき有害事象 以下に該当する事象を過敏症 AE と定義した。 - アナフィラキシー反応広域アルゴリズム SMQ - 血管浮腫 SMQ - 以下の PT を追加した改変過敏症 SMQ：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 • 臨床検査値、バイタルサイン及びその他の安全性所見（12 誘導心電図、胸部 X 線、妊娠検査、及び ISR 関連事象）のベースラインからの変化 <u>免疫原性</u> 抗体陽性割合（抗 PAL IgG、抗 PEG IgG、抗 PAL IgM、抗 PEG IgM、NAb、抗 PAL IgE 及び抗 PAL-PEG IgE）及び抗体価（抗 PAL IgG 及び抗 PEG IgG）
評価及び統計手法	<u>解析対象集団</u> **有効性解析対象集団：** いずれかの用量で治験薬の投与を受け、投与後の血中 Phe 濃度が測定された全ての被験者 **安全性解析対象集団：** いずれかの用量で治験薬の投与を受け、投与後の安全性データが得られた全ての被験者 **PK 解析対象集団：** いずれかの用量で治験薬の投与を受け、投与後の血漿中 BMN 165 濃度が測定された全ての被験者 要約統計量及び被験者ごとのデータを用いて解析結果を要約した。 • 連続変数の要約統計量として例数、平均値、SD、中央値及び範囲を示した。 • カテゴリカル変数の要約統計量として例数及び割合を示した。 • 被験者ごとのデータを一覧及び図で示した。 特に規定しない限り、全ての被験者のデータを併せた解析結果を示した。試験を中止した被験者のデータは補完しなかった。全ての解析は確認されたデータのみに基づいて実施した。

項目	内容
評価及び統計手法（続き）	<u>ベースライン</u> 特に規定しない限り、治験薬の初回投与直前の測定値をベースライン値とした。 <u>有効性解析</u> 有効性解析には有効性解析対象集団を用いた。要約統計量を用いて規定の評価時点又は早期中止来院時の血中 Phe 濃度、並びにベースラインからの血中 Phe 濃度の変化量及び変化率を要約した。また、週ごとの血中 Phe 濃度及び血漿中 BMN 165 濃度の平均値、週ごとの血中 Phe 濃度のベースラインからの変化量及び変化率をそれぞれプロット図に示した。 <u>PK 解析</u> PK 解析には PK 解析対象集団を用いた。規定の評価時点又は早期中止来院時の血漿中 BMN 165 濃度を要約統計量を用いて要約した。治験薬の初回投与及び最終投与からの用量で標準化した血漿中 BMN 165 濃度の推移をそれぞれ散布図に示した。 <u>安全性解析</u> 安全性解析には安全性解析対象集団を用いた。 **有害事象** 有害事象は MedDRA Version 16.0（日本語翻訳には MedDRA/J Version 16.0）を用いてコード化した。本試験の有害事象の要約には試験期間中に治療下で発現した有害事象のみを含めた。有害事象は治験薬の投与開始後に新たに発現した又は重症度が悪化したあらゆる事象と定義した。発現日が不明の有害事象は治療下で発現したとみなした。 有害事象及び治験薬と関連のある有害事象の発現割合を MedDRA の SOC 及び PT 別に要約し、また有害事象の重症度別の発現割合を要約した。有害事象の重症度は NCI-CTCAE Version 4.03 を用いて評価した。試験期間中に有害事象が複数回発現した場合、最悪時の重症度を要約に用いた。

<table>
<tr><td>項目</td><td>内容</td></tr>
<tr><td>評価及び統計手法（続き）</td><td>
治験薬との因果関係の定義を以下に示す。
<table>
<tr><td>関連なし（いずれかに該当する場合）</td><td>• 治験薬に曝露していない。
• 治験薬の投与と有害事象の発現との間に合理的な時間的関連性が存在しない。
• 有害事象の発現は、治験薬の使用以外の原因と関連する可能性が高いと考えられる。すなわち、治験薬との因果関係を示唆する事実（エビデンス）及び根拠は存在しない。</td></tr>
<tr><td>関連があるかもしれない</td><td>• 治験薬の投与と有害事象の発現との間に合理的な時間的関連性が存在し、かつ有害事象の発現が治験薬への曝露以外の要因又は原因によっても同様に説明可能である。</td></tr>
<tr><td>おそらく関連あり</td><td>• 治験薬の投与と有害事象の発現との間に合理的な時間的関連性が存在し、かつ有害事象がその他の要因又は原因よりも治験薬への曝露によって説明できる可能性が高い。</td></tr>
</table>
治験責任医師により治験薬と「関連があるかもしれない」又は「おそらく関連あり」と判断された有害事象を治験薬と関連のある有害事象とした。

ISR 関連事象は、注射部位反応の高位語を用いて特定した。

臨床検査
既定の評価時点の臨床検査結果（血液学的検査、生化学検査及び尿検査）及びベースラインからの変化量を要約統計量で示した。1 つ以上の臨床検査結果が CTCAE グレード 3 以上となった被験者の割合を検査項目別に示した。

バイタルサイン
各評価時点のバイタルサインの結果及びベースラインからの変化を要約統計量を用いて示した。

12 誘導心電図
各評価時点の心電図異常所見及び臨床的に重要な異常所見の発現割合を要約統計量を用いて示した。

その他の安全性評価項目
身体的検査、栄養状態、胸部 X 線、妊娠検査及び注射部位検査の結果を被験者ごとに一覧で示した。また、注射部位検査で新たに認められた反応又は悪化した反応があった場合は有害事象として報告した。
</td></tr>
</table>

項目	内容
評価及び統計手法（続き）	<u>免疫原性</u> 免疫原性の解析には安全性解析対象集団を用いた。抗 PAL IgG、抗 PAL IgE、抗 PAL IgM、抗 PEG IgG、抗 PAL-PEG IgE 及び抗 PEG IgM 抗体、並びに抗 BMN 165 NAb の発現割合を要約した。また、各評価時点の抗 PAL IgG 及び抗 PEG IgG 抗体の抗体価を要約統計量（平均値、中央値、SD、最小値及び最大値）で示した。安全性及び有効性に対する ADA の潜在的な影響を探索した。
試験の進行状況	完了
報告書作成日	2015 年 4 月 14 日

2.7.6.4.2　試験結果

2.7.6.4.2.1　被験者の内訳

被験者の内訳と試験又は治験薬投与の中止理由を表 2.7.6.4-1 に示す。

16 例を本試験に登録し、治験実施計画書に従って様々な用量の BMN 165 を連日（5 日／週）投与した。登録した 16 例中 15 例（93.8%）が、治験実施計画書に規定されたとおりに治験薬の投与を完了した。そのうち 1 例は重篤な有害事象により BMN 165 の投与を中止したが、本試験は完了したため、表 2.7.6.4-1 には試験完了、治験薬投与完了及び治験薬の投与中止として記載した。なお、当該被験者は引き続き実施した PAL-003 試験に参加し、治験薬の投与を再開した。別の 1 例は BMN 165 の開始用量 0.06 mg/kg で試験を開始したが、既定の 2 週間の休薬期間後に被験者自身の判断により同意撤回して試験を中止した。当該被験者には、試験中止までに治験実施計画書に規定された全ての治験薬が投与され、2 週間の休薬期間中に複数の有害事象がみられた。当該被験者は Day 22 に同意を撤回したが、その理由は有害事象ではなく被験者自身の判断によるものであった。

本試験を完了した 15 例は、長期継続試験の PAL-003 試験に移行した。

表 2.7.6.4-1　被験者の内訳及び試験又は治験薬投与の中止理由
（PAL-004 試験：全登録被験者）

	全体 N = 16
全体 [a]	
登録被験者	16
治験薬投与	16 (100.0%)
試験完了	15 (93.8%)
治験薬投与完了	15 (93.8%)
試験中止	1 (6.3%)
主な試験の中止理由	
被験者自身の判断	1 (6.3%)
治験薬の投与中止	1 (6.3%)
主な治験薬投与の中止理由	
有害事象	1 (6.3%)

a：登録した全ての被験者数を分母とした。
出典：PAL-004 試験 CSR（5.3.5.2.2）Table 14.1.1、Table 14.1.2、Table 14.1.3

2.7.6.4.2.2　解析対象集団

全ての被験者（16 例、100.0%）が有効性解析対象集団、PK 解析対象集団及び安全性解析対象集団に含まれた。

2.7.6.4.2.3　人口統計学的特性及びベースライン特性

本試験の全登録被験者（16 例）の人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.6.4-2 に示す。

ベースラインの人口統計学的特性及びベースライン特性は、一般の PKU 患者集団内での個体差をおおむね反映していた。男性より女性の登録数が多いなど一部の項目では明らかな偏りがみられたが、本試験のサンプルサイズが小さいことからこの差が全体の試験結果に影響を及ぼすことはないと考えられた。

被験者の平均年齢は 32.2 歳で、登録時に 18 歳未満の被験者はいなかった。大部分は女性（81.3%）であり、全例が白人でヒスパニック又はラテン系の被験者はいなかった。全体的にベースラインの BMI は高く、平均値は 29.456 kg/m^2 で、6 例（37.5%）が 30 kg/m^2 以上であった。ベースラインの血中 Phe 濃度の平均値（SD）は 1482.1（363.46） µmol/L と高く、疾患重症度が多様な PKU 患者集団で予測されたとおり、本試験開始時の血中 Phe 濃度の範囲は 968～2214 µmol/L と広かった。

表 2.7.6.4-2　人口統計学的特性及びベースライン特性（PAL-004 試験：全登録被験者）

	被験者数 N = 16
登録時の年齢（歳）	
平均値（SD）	32.2 (8.27)
中央値	32.0
最小値、最大値	18, 50
18歳以上	16
性別	
男性	3 (18.8%)
女性	13 (81.3%)
人種	
白人	16 (100%)
民族	
ヒスパニック又はラテン系以外	16 (100%)
体重（kg）	
平均値（SD）	79.64 (23.493)
中央値	77.85
最小値、最大値	42.0, 124.3
BMI（kg/m^2）	
平均値（SD）	29.456 (9.3297)
中央値	27.165
最小値、最大値	17.15, 47.07
30未満	10 (62.5%)
30以上	6 (37.5%)
ベースラインの血中Phe濃度（µmol/L）	
平均値（SD）	1482.1 (363.46)
中央値	1447.5
最小値、最大値	968, 2214

BMI：ボディマス指数、Phe：フェニルアラニン、SD：標準偏差
出典：PAL-004 試験 CSR（5.3.5.2.2）Table 14.1.5、Table 14.1.6

2.7.6.4.2.4　曝露状況

曝露状況を表 2.7.6.4-3 に示す。

16 例全例が BMN 165 の投与を受けた。週あたりの投与量の平均値は 0.486 mg/kg（範囲：0.09～1.14 mg/kg）であり、投与期間の平均値は 11.455 週であった。16 例のうち、4 例は 1 つの投与レジメンに従って 11 週間の BMN 165 投与を受けた。また、別の 1 例は同意撤回までに 1 週間のみ BMN 165 投与を受けた。試験終了時点までの BMN 165 総投与量の平均値は、5.509 mg/kg（範囲：0.30～13.40 mg/kg）であった。

表 2.7.6.4-3　BMN 165 の曝露状況（PAL-004 試験：安全性解析対象集団）

	全体 (N = 16)
週あたりの投与量（mg/kg）	
平均値（SD）	0.486 (0.3133)
中央値	0.402
最小値、最大値	0.09 , 1.14
試験終了時の投与量（mg/kg）	
平均値（SD）	5.509 (3.8676)
中央値	4.476
最小値、最大値	0.30 , 13.40
投与期間（週）	
平均値（SD）	11.455 (2.9063)
中央値	12.000
最小値、最大値	0.71 , 12.71

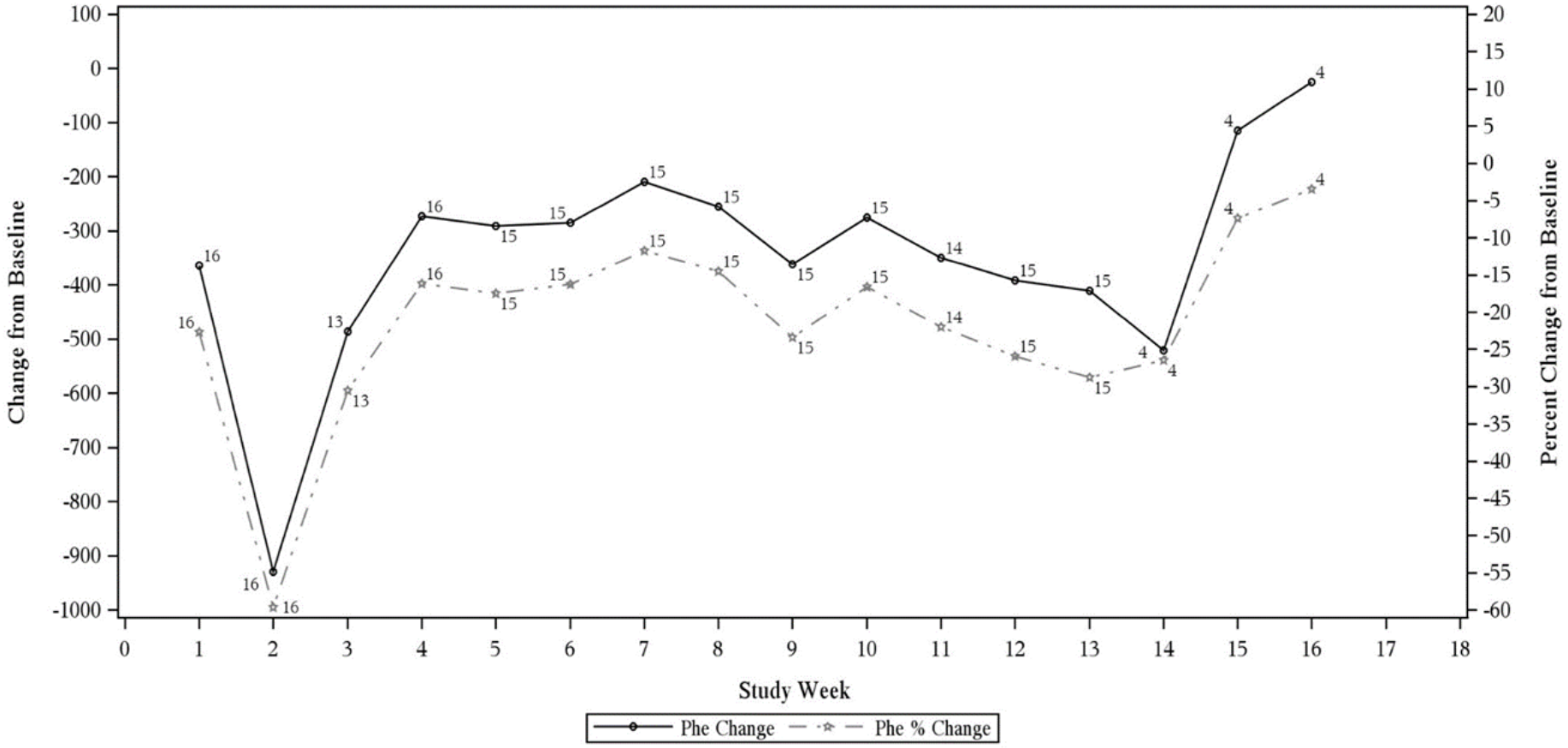
SD：標準偏差
4 例は 1 日投与レジメンのうちの 1 つに従って治験薬の投与を 11 週間受けた。別の 1 例は同意撤回の前に BMN165 の投与を 1 週間受けた。
出典：PAL-004 試験 CSR（5.3.5.2.2）Table 14.3.1.1

2.7.6.4.2.5　有効性の結果

試験期間中の血中 Phe 濃度（平均値）のベースラインからの変化量及び変化率の推移を図 2.7.6.4-1 に示す。

全体として、本試験に用いた BMN 165 の連日投与レジメンでは血中 Phe 濃度の十分な低下が試験期間を通して維持されることはなかった。試験の早期（2 週時）に血中 Phe 濃度の十分な低下が認められたが、この低下は大部分の被験者で持続しなかった。

図 2.7.6.4-1　血中フェニルアラニン濃度（平均値）のベースラインからの変化量及び変化率の推移（PAL-004 試験：有効性解析対象集団）



Phe：フェニルアラニン
13 週より後には治験薬投与は行われず、追跡調査期間中には 4 例の血中 Phe 濃度データのみ得られた（14、15、16 週）。PAL-003 試験への移行に同意が得られた被験者は本試験の最後の 3 週間（追跡調査期間）を完了する必要はなかった。
出典：PAL-004 試験 CSR（5.3.5.2.2）Figure 14.2.2

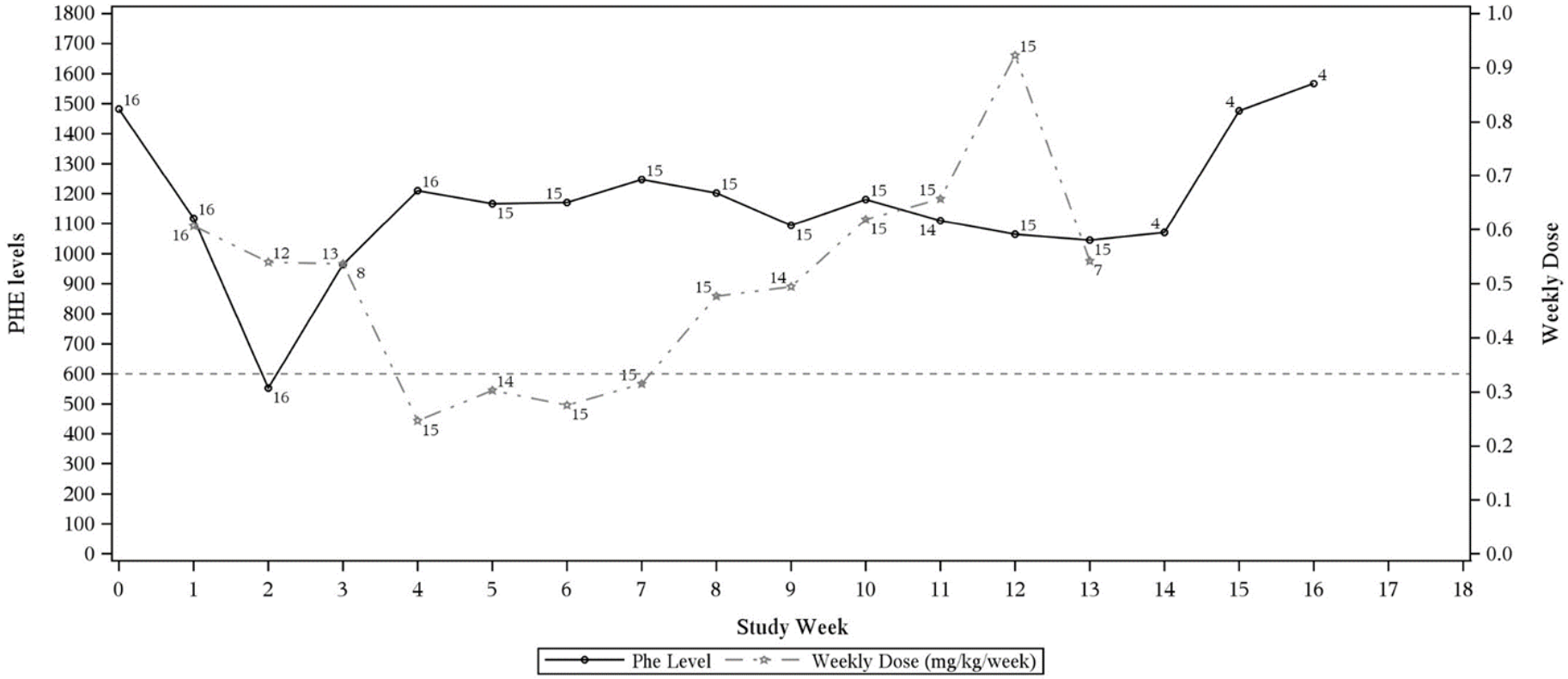
血中 Phe 濃度の平均値及び BMN 165 投与量の週あたりの平均値の推移を図 2.7.6.4-2 に示す。

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

- 5 週時の血中 Phe 濃度の平均値（SD）：1165.8（527.59） µmol/L、ベースラインからの平均変化量：−290.1（602.84） µmol/L
- 6 週時の血中 Phe 濃度の平均値（SD）：1171.5（475.85） µmol/L、ベースラインからの平均変化量（SD）：−284.3（585.71） µmol/L
- 7 週時の血中 Phe 濃度の平均値（SD）：1247.3（573.93） µmol/L、ベースラインからの平均変化量：−208.5（635.34） µmol/L

血中 Phe 濃度の平均値は 7 週時より後に再び低下に転じたが、2 週時に認められた低下幅と同程度までは低下しなかった。13 週間連日投与後の BMN 165 総投与量の週あたりの平均値は 0.486 mg/kg で、13 週時の血中 Phe 濃度の平均値（SD）は 1045.1（663.94） µmol/L、血中 Phe 濃度のベースラインからの平均変化量は−410.8（653.69） µmol/L であった。

図 2.7.6.4-2　血中フェニルアラニン濃度の平均値及び BMN 165 投与量の週あたり平均値の推移（PAL-004 試験：有効性解析対象集団）



Phe：フェニルアラニン
13 週より後には治験薬投与は行われず、追跡調査期間中には 4 例の血中 Phe 濃度データのみ得られた（14、15、16 週）。PAL-003 試験への移行に同意が得られた被験者は本試験の最後の 3 週間（追跡調査期間）を完了する必要はなかった。
出典：PAL-004 試験 CSR（5.3.5.2.2）Figure 14.2.1

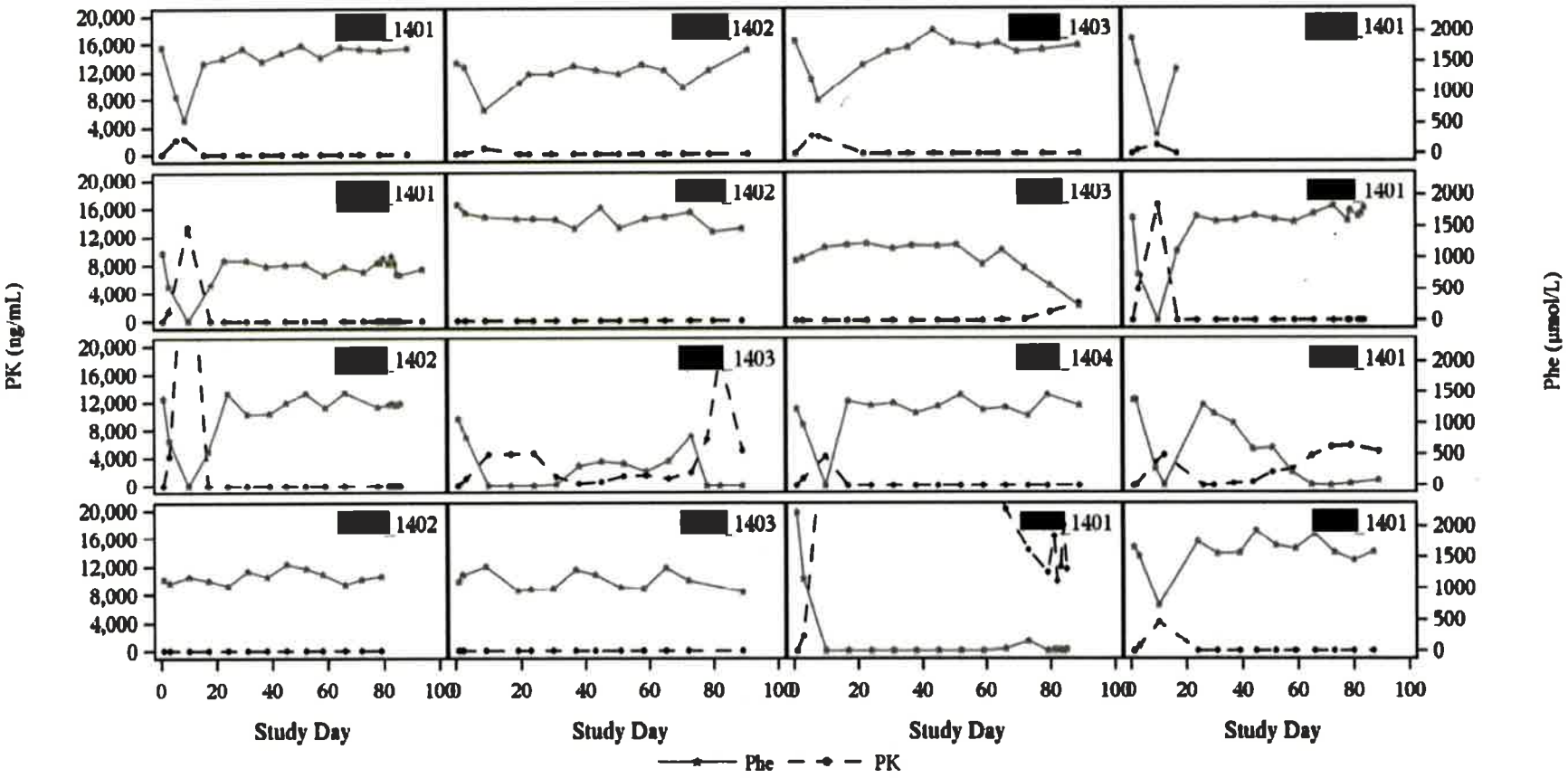
2.7.6.4.2.6　薬物動態

各被験者の血漿中 BMN 165 濃度及び血中 Phe 濃度を図 2.7.6.4-3 に示す。

血漿中 BMN 165 が検出されるとともに血中 Phe 濃度は低下した。

本試験に登録した 16 例全例からベースライン及び 1 週時の治験薬投与前 PK データが得られた。治験薬投与前の血漿中 BMN 165 濃度は、1 週時（Day 3）に 13 例、2 週時（Day 10 又は 11）に 12 例で検出可能で、開始用量が最も低い投与レジメン（0.001 mg/kg/日）の 4 例ではこれらのいずれか又は時点で検出不能であった。2 週時より後の BMN 165 濃度は大部分の被験者（12/16 例）で検出不能又はごく低値であり、治験薬のクリアランスが大幅に増大したことが示唆された。

図 2.7.6.4-3 各被験者の血漿中 BMN 165 濃度及び血中フェニルアラニン濃度（PAL-004 試験）



Phe：フェニルアラニン、PK：薬物動態
出典：PAL-004 試験 CSR（5.3.5.2.2）Figure 14.2.4

2.7.6.4.2.7 安全性の結果

1. 有害事象

(1) 有害事象の概要

試験期間中に認められた有害事象（過敏症 AE 及び ISR 関連事象を含む）の要約を表 2.7.6.4-4 に示す。

連日投与レジメンに従って BMN 165 投与を受けた 16 例全例（100.0%）に 1 件以上の有害事象が認められた。有害事象の重症度はグレード 1 が 3 例（18.8%）、グレード 2 が 13 例（81.3%）であった。また、16 例全例（100.0%）に治験薬と関連のある有害事象（治験責任医師が「関連があるかもしれない」又は「おそらく関連あり」と判断）が認められ、治験薬と関連のある有害事象の重症度はグレード 1 が 4 例（25.0%）、グレード 2 が 12 例（75%）であった。治験薬と関連のある有害事象が発現した 16 例のうち、有害事象のために BMN 165 を減量又は投与中断した被験者は 11 例（68.8%）であった。重篤な有害事象のため 1 例が試験完了前に BMN 165 の投与を中止したが、有害事象によって試験を中止した被験者はいなかった。試験期間中に死亡例及び妊娠の報告はなかった。

試験期間中、全例に 1 件以上の過敏症 AE 及び ISR 関連事象が認められた。

表 2.7.6.4-4 有害事象の要約（PAL-004 試験：安全性解析対象集団）

	PAL-004試験 N = 16
全ての有害事象	16 (100.0%)
グレード1	3 (18.8%)
グレード2	13 (81.3%)
治験薬と関連のある有害事象	16 (100.0%)
グレード1	4 (25.0%)
グレード2	12 (75.0%)
重篤な有害事象	1 (6.3%)
グレード2	1 (6.3%)
治験薬と関連のある重篤な有害事象	1 (6.3%)
試験中止に至った有害事象	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	1 (6.3%)
治験薬の投与中断は減量に至った有害事象	11 (68.8%)
過敏症有害事象[a]	16 (100.0%)
ISR関連事象[b]	16 (100.0%)

CTCAE：有害事象共通用語規準、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、ISR：注射部位反応、NCI：米国国立がん研究所、PT：基本語、SMQ：MedDRA 標準検索式
有害事象の要約には試験期間中に治療下で発現した有害事象のみ含めた。有害事象の重症度は NCI-CTCAE Version 4.03 を用いて評価した。有害事象が同一被験者に有害事象が複数回発現した場合、最悪時の重症度を要約に用いた。治験薬との因果関係は治験責任医師によって判断された。
a：過敏症有害事象はアナフィラキシー反応広域アルゴリズム SMQ、血管浮腫 SMQ 及び以下の PT を追加した改変過敏症 SMQ（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）で特定した。

b：ISR 関連事象は高位語の注射部位反応を用いて特定した。
有害事象は MedDRA Version 16.0（日本語翻訳は MedDRA/J Version 16.0）を用いてコード化した。
出典：PAL-004 試験 CSR（5.3.5.2.2）Table 14.3.1.2、Table 14.3.2.1.2、Table 14.3.1.5、Table 14.3.1.6.2、Table 14.3.2.7、Table 14.3.2.4.1、Table 14.3.1.8

(2) 比較的よくみられた有害事象

SOC 及び PT 別の比較的よくみられた有害事象（2 例以上に発現）の発現割合を表 2.7.6.4-5 に示し、全ての有害事象を表 2.7.6.11-3 に示す。

試験期間中、16 例全例（100.0%）に有害事象が発現した。大多数の被験者に関節痛（12 例、75.0%）、頭痛（10 例、62.5%）、又は浮動性めまい（9 例、56.3%）が認められた。また、被験者の半数（50.0%）に注射部位紅斑又は注射部位反応（各 8 例）が発現した。注射部位関連の有害事象（治験責任医師の判断）は BMN 165 投与時によくみられ、上記以外に注射部位疼痛（7 例、43.8%）及び注射部位内出血（6 例、37.5%）が認められた。その他の比較的よくみられた有害事象は全身性皮疹（6 例、37.5%）、下痢、筋肉痛及び発熱（各 5 例、31.3%）、咳嗽、消化不良、呼吸困難、注射部位発疹、注射部位蕁麻疹、関節腫脹、悪心、四肢痛及び振戦（各 4 例、25.0%）であった。

SOC 別の有害事象の発現例数は、ほとんどが 2 例（12.5%）以上であった。

表 2.7.6.4-5　SOC 及び PT 別の比較的よくみられた有害事象の発現割合（2 例以上に発現）（PAL-004 試験：安全性解析対象集団）（1/3）

SOC PT	PAL-004試験 N = 16
有害事象が1件以上発現した被験者数	16 (100.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	16 (100.0%)
注射部位紅斑	8 (50.0%)
注射部位反応	8 (50.0%)
注射部位疼痛	7 (43.8%)
注射部位内出血	6 (37.5%)
発熱	5 (31.3%)
注射部位発疹	4 (25.0%)
注射部位蕁麻疹	4 (25.0%)
胸部不快感	3 (18.8%)
悪寒	3 (18.8%)
疲労	2 (12.5%)
注入部位紅斑	2 (12.5%)
注射部位熱感	2 (12.5%)
末梢性浮腫	2 (12.5%)

表 2.7.6.4-5　SOC 及び PT 別の比較的よくみられた有害事象の発現割合（2 例以上に発現）（PAL-004 試験：安全性解析対象集団）（2/3）

SOC PT	PAL-004試験 N = 16
神経系障害	15 (93.8%)
頭痛	10 (62.5%)
浮動性めまい	9 (56.3%)
振戦	4 (25.0%)
片頭痛	3 (18.8%)
反射亢進	2 (12.5%)
錯感覚	2 (12.5%)
筋骨格系および結合組織障害	14 (87.5%)
関節痛	12 (75.0%)
筋肉痛	5 (31.3%)
関節腫脹	4 (25.0%)
四肢痛	4 (25.0%)
筋骨格痛	3 (18.8%)
筋骨格硬直	3 (18.8%)
頚部痛	3 (18.8%)
鼡径部痛	2 (12.5%)
関節硬直	2 (12.5%)
皮膚および皮下組織障害	13 (81.3%)
全身性皮疹	6 (37.5%)
そう痒症	3 (18.8%)
紅斑性皮疹	3 (18.8%)
蕁麻疹	3 (18.8%)
紅斑	2 (12.5%)
全身性そう痒症	2 (12.5%)
発疹	2 (12.5%)
斑状丘疹状皮疹	2 (12.5%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12 (75.0%)
咳嗽	4 (25.0%)
呼吸困難	4 (25.0%)
口腔咽頭痛	3 (18.8%)
くしゃみ	3 (18.8%)
鼻閉	2 (12.5%)
副鼻腔うっ血	2 (12.5%)
咽喉刺激感	2 (12.5%)

表 2.7.6.4-5　SOC 及び PT 別の比較的よくみられた有害事象の発現割合（2 例以上に発現）（PAL-004 試験：安全性解析対象集団）（3/3）

SOC PT	PAL-004試験 N = 16
胃腸障害	11 (68.8%)
下痢	5 (31.3%)
消化不良	4 (25.0%)
悪心	4 (25.0%)
腹痛	3 (18.8%)
腹部不快感	2 (12.5%)
臨床検査	7 (43.8%)
C-反応性蛋白増加	3 (18.8%)
補体成分C3減少	3 (18.8%)
補体成分C4減少	2 (12.5%)
感染症および寄生虫症	6 (37.5%)
鼻咽頭炎	2 (12.5%)
傷害、中毒および処置合併症	4 (25.0%)
挫傷	2 (12.5%)
耳および迷路障害	3 (18.8%)
代謝および栄養障害	3 (18.8%)
食欲減退	2 (12.5%)
低カリウム血症	2 (12.5%)
眼障害	2 (12.5%)
血管障害	2 (12.5%)

MedDRA：ICH 国際医薬用語集、PT：基本語、SOC：器官別大分類
有害事象は MedDRA Version 16.0（日本語翻訳は MedDRA/J version 16.0）を用いてコード化した。
出典：PAL-004 試験 CSR（5.3.5.2.2）Table 14.3.1.3、Table 14.3.1.4

(3)　治験薬と関連のある有害事象

SOC 及び PT 別の治験薬と関連のある有害事象（2 例以上に発現）の発現割合を表 2.7.6.4-6 に示す。

16 例全例（100.0%）に治験薬と関連のある有害事象が発現した。

試験期間を通して重篤な有害事象の発現は 1 件（血管浮腫）であり、治験責任医師によって治験薬と関連ありと判断された。

16 例全例に 1 件以上の治験薬と関連のある過敏症 AE 又は ISR 関連事象が発現した。

表 2.7.6.4-6　SOC 及び PT 別の治験薬と関連のある有害事象の発現割合（2 例以上に発現）（PAL-004 試験：安全性解析対象集団）（1/2）

SOC PT	PAL-004試験 N = 16
治験薬と関連のある有害事象が1件以上発現した被験者数	16 (100.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	16 (100.0%)
注射部位紅斑	8 (50.0%)
注射部位反応	8 (50.0%)
注射部位疼痛	7 (43.8%)
注射部位内出血	5 (31.3%)
注射部位発疹	4 (25.0%)
注射部位蕁麻疹	4 (25.0%)
発熱	4 (25.0%)
胸部不快感	3 (18.8%)
悪寒	3 (18.8%)
注入部位紅斑	2 (12.5%)
注射部位熱感	2 (12.5%)
末梢性浮腫	2 (12.5%)
神経系障害	15 (93.8%)
頭痛	9 (56.3%)
浮動性めまい	8 (50.0%)
振戦	4 (25.0%)
錯感覚	2 (12.5%)
皮膚および皮下組織障害[a]	13 (81.3%)
全身性皮疹	6 (37.5%)
そう痒症	3 (18.8%)
紅斑性皮疹	3 (18.8%)
蕁麻疹	3 (18.8%)
紅斑	2 (12.5%)
全身性そう痒症	2 (12.5%)
発疹	2 (12.5%)
斑状丘疹状皮疹	2 (12.5%)
筋骨格系および結合組織障害	12 (75.0%)
関節痛	11 (68.8%)
関節腫脹	4 (25.0%)
筋肉痛	4 (25.0%)
四肢痛	4 (25.0%)
筋骨格痛	3 (18.8%)
鼡径部痛	2 (12.5%)
関節硬直	2 (12.5%)
筋骨格硬直	2 (12.5%)

表 2.7.6.4-6 SOC 及び PT 別の治験薬と関連のある有害事象の発現割合（2 例以上に発現）（PAL-004 試験：安全性解析対象集団）（2/2）

SOC PT	PAL-004試験 N = 16
筋骨格系および結合組織障害（続き）	12 (75.0%)
頚部痛	2 (12.5%)
胃腸障害	8 (50.0%)
悪心	4 (25.0%)
下痢	3 (18.8%)
消化不良	3 (18.8%)
臨床検査	7 (43.8%)
C-反応性蛋白増加	3 (18.8%)
補体成分C3減少	3 (18.8%)
補体成分C4減少	2 (12.5%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (31.3%)
呼吸困難	3 (18.8%)
代謝および栄養障害	3 (18.8%)
食欲減退	2 (12.5%)
低カリウム血症	2 (12.5%)
眼障害	2 (12.5%)
傷害、中毒および処置合併症	2 (12.5%)
血管障害	2 (12.5%)

MedDRA：ICH 国際医薬用語集、PT：基本語、SOC：器官別大分類
治験薬との因果関係は治験責任医師によって判断された。
a：1 例に発現した重篤な有害事象である血管浮腫は BMN165 と関連ありと報告された。
有害事象は MedDRA Version 16.0（日本語翻訳は MedDRA/J Version 16.0）を用いてコード化した。
出典：PAL-004 試験 CSR（5.3.5.2.2）Table 14.3.1.6.1

(4) 重症度別の有害事象

重症度別の有害事象の発現割合を表 2.7.6.4-7 に示す。

本試験で認められた有害事象の重症度はグレード 1 が 3 例（18.8%）、グレード 2 が 13 例（81.3%）であり、グレード 3 の有害事象は認められなかった。本試験で認められた唯一の重篤な有害事象の重症度はグレード 2 であった。

表 2.7.6.4-7 重症度別の有害事象の発現割合（PAL-004 試験：安全性解析対象集団）

グレード	PAL-004 試験 N = 16
全ての有害事象	16 (100.0%)
グレード 1	3 (18.8%)
グレード 2	13 (81.3%)

出典：PAL-004 試験 CSR（5.3.5.2.2）Table 14.3.1.5

(5)　死亡

本試験では、死亡例は認められなかった。

(6)　その他の重篤な有害事象

試験期間中に、1 例に 1 件の重篤な有害事象（血管浮腫）が認められた。本事象の重症度はグレード 2 であり、治験責任医師により BMN 165 投与と関連ありと判断された。本事象は BMN 165 の用量を 0.100 mg/kg/日から 0.401 mg/kg/日（有害事象発現時の投与量）に増量後の Day 79 に発現し、ジフェンヒドラミンの投与により同日に回復した。本事象により BMN 165 の投与は中止された。重篤な有害事象の叙述は 2.7.6.11.1.3 に示す。

(7)　試験中止に至った有害事象

本試験では試験中止に至った有害事象は認められなかった。

(8)　治験薬の投与中止、投与中断、又は減量に至った有害事象

上述のとおり、1 例（6.3%）が重篤な有害事象により BMN 165 の投与を中止した。

また、BMN 165 の開始用量が最も低い 0.001 mg/kg/日であった被験者を含む 11 例（68.8%）が有害事象のために治験薬を投与中断（8 例）又は減量（3 例）した。治験薬の投与中断又は減量に至った有害事象の大部分は過敏症 AE（グレード 2）であった。この 11 例のうち、10 例が治験薬の投与を継続して本試験を完了した。11 例のうち 7 例ではその後、BMN 165 が増量され、開始用量よりも高用量で本試験を完了して PAL-003 試験に移行した（重篤な有害事象により治験薬の投与を中止した被験者を含む）。

(9)　特に注目すべき有害事象

過敏症有害事象

全ての過敏症 AE の発現割合を SOC 及び PT 別、並びに重症度別に表 2.7.6.4-8 に要約した。

BMN 165 の投与期間中に 16 例全例（100.0%）に過敏症 AE が発現した。3 つの SMQ に基づき 118 件の有害事象が過敏症 AE に分類され、その大部分が治験責任医師によって BMN 165 投与と関連ありと判断された。ほとんどの被験者で過敏症 AE の発現に対して治験薬の投与中断又は減量を要したが、16 例中 15 例は予定された 13 週間の BMN 165 投与を完了した。

被験者の 50%以上に認められた過敏症 AE の SOC は、「皮膚および皮下組織障害」（13 例、81.3%）、「筋骨格系および結合組織障害」（12 例、75.0%）及び「一般・全身障害および投与部位の状態」（11 例、68.8%）であった。「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（5 例、31.3%）も比較的よくみられた。

過敏症 AE の重症度はグレード 2（11 例、68.8%）又はグレード 1（5 例、31.3%）であった。試験期間中に 1 件の重篤な有害事象が認められ、過敏症 AE の血管浮腫に分類された。グレード 3 の過敏症 AE は認められなかった。

表 2.7.6.4-8　SOC 及び PT 別、重症度別の過敏症有害事象の発現割合（PAL-004 試験：安全性解析対象集団）（1/2）

SOC PT	PAL-004試験 N = 16		
	グレード1	グレード2	グレード3
過敏症有害事象が1件以上発現した被験者数	16 (100.0%)		
	5 (31.3%)	11 (68.8%)	0
皮膚および皮下組織障害	7 (43.8%)	6 (37.5%)	0
全身性発疹	1 (6.3%)	5 (31.3%)	0
そう痒症	3 (18.8%)	0	0
紅斑性皮疹	2 (12.5%)	1 (6.3%)	0
蕁麻疹	1 (6.3%)	2 (12.5%)	0
紅斑	2 (12.5%)	0	0
全身性そう痒症	2 (12.5%)	0	0
発疹	2 (12.5%)	0	0
斑状丘疹状皮疹	2 (12.5%)	0	0
血管浮腫	0	1 (6.3%)	0
斑状皮疹	1 (6.3%)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	5 (31.3%)	7 (43.8%)	0
関節痛	5 (31.3%)	7 (43.8%)	0
関節腫脹	4 (25.0%)	0	0
関節硬直	2 (12.5%)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (25.0%)	7 (43.8%)	0
発熱	5 (31.3%)	0	0
注射部位発疹	1 (6.3%)	3 (18.8%)	0
注射部位蕁麻疹	3 (18.8%)	1 (6.3%)	0
胸部不快感	0	2 (12.5%)	0
末梢性浮腫	1 (6.3%)	1 (6.3%)	0
腫脹	1 (6.3%)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (25.0%)	1 (6.3%)	0
くしゃみ	3 (18.8%)	0	0
呼吸困難	2 (12.5%)	0	0
咽喉絞扼感	0	1 (6.3%)	0

表 2.7.6.4-8　SOC 及び PT 別、重症度別の過敏症有害事象の発現割合（PAL-004 試験：安全性解析対象集団）（2/2）

SOC PT	PAL-004試験 N = 16		
	グレード1	グレード2	グレード3
臨床検査	2 (12.5%)	1 (6.3%)	0
補体成分C3減少	2 (12.5%)	1 (6.3%)	0
補体成分C4減少	2 (12.5%)	0	0
補体因子減少	0	1 (6.3%)	0
補体因子増加	1 (6.3%)	0	0
眼障害	2 (12.5%)	0	0
眼痛	1 (6.3%)	0	0
眼充血	1 (6.3%)	0	0
霧視	1 (6.3%)	0	0
血管障害	1 (6.3%)	0	0
潮紅	1 (6.3%)	0	0

CTCAE：有害事象共通用語規準、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、NCI：米国国立がん研究所、PT：基本語、SMQ：MedDRA 標準検索式、SOC：器官別大分類
重症度は NCI-CTCAE Version 4.03 を用いて評価した。
過敏症有害事象はアナフィラキシー反応広域アルゴリズム SMQ、血管浮腫 SMQ 及び以下の PT を追加した改変過敏症 SMQ（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）で特定した。
有害事象は MedDRA Version 16.0（日本語翻訳は MedDRA/J Version 16.0）を用いてコード化した。
出典：PAL-004 試験 CSR（5.3.5.2.2）Table 14.3.2.4.2

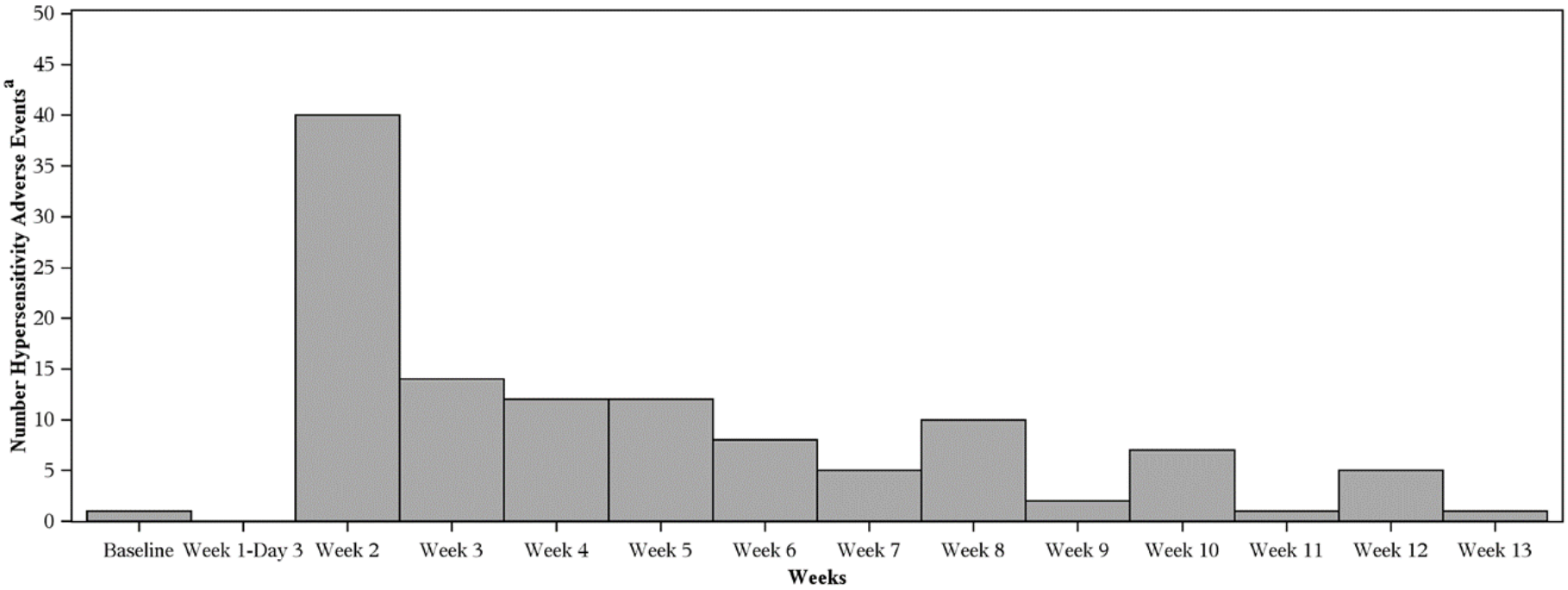
過敏症 AE として特定された有害事象により 1 例が治験薬の投与を中止した。それ以外の 15 例は BMN 165 の投与を継続した。

過敏症 AE 発現までの期間を図 2.7.6.4-4 に、週ごとの過敏症 AE の発現件数を表 2.7.6.4-9 に示す。

過敏症 AE の発現件数は治験薬の投与開始後 2 週間が最も高かった。

治験薬の投与開始から過敏症 AE 発現までの期間の平均値（SD）は 29.7（21.29）日であった。本試験では 16 例に 118 件の過敏症 AE が発現し、2 週時の過敏症 AE の発現件数の割合は 33.9%でその後のほとんどの来院時では 10%未満に低下した。

図 2.7.6.4-4　過敏症有害事象の発現までの期間（PAL-004 試験：安全性解析対象集団）



MedDRA：ICH 国際医薬用語集、PT：基本語、SMQ：MedDRA 標準検索式
過敏症有害事象はアナフィラキシー反応広域アルゴリズム SMQ、血管浮腫 SMQ 及び以下の PT を追加した改変過敏症 SMQ（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）で特定した。
a：アナフィラキシー反応広域アルゴリズム SMQ の検索基準に合致した事象が複数ある場合、合わせて 1 件の過敏症有害事象としてカウントした。
出典：PAL-004 試験 CSR（5.3.5.2.2）Figure 14.3.1

表 2.7.6.4-9 週ごとの過敏症有害事象の発現件数の割合
（PAL-004 試験：安全性解析対象集団）

	全体
過敏症有害事象の総発現件数	118
1週	1 (0.8%)
2週	40 (33.9%)
3週	14 (11.9%)
4週	12 (10.2%)
5週	12 (10.2%)
6週	8 (6.8%)
7週	5 (4.2%)
8週	10 (8.5%)
9週	2 (1.7%)
10週	7 (5.9%)
11週	1 (0.8%)
12週	5 (4.2%)
13週	1 (0.8%)

MedDRA：ICH 国際医薬用語集、PT：基本語、SMQ：MedDRA 標準検索式
過敏症有害事象はアナフィラキシー反応広域アルゴリズム SMQ、血管浮腫 SMQ 及び以下の PT を追加した改変過敏症 SMQ（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）で特定した。
有害事象は MedDRA Version 16.0（日本語翻訳は MedDRA/J Version 16.0）を用いてコード化した。
出典：PAL-004 試験 CSR（5.3.5.2.2）Table 14.3.2.6

アナフィラキシー反応

過敏症 AE が報告された被験者のうち、4 例がアナフィラキシー反応広域アルゴリズム SMQ で特定され、NIAID/FAAN 基準に基づくアナフィラキシー症状と判断された。また、治験依頼者のメディカルレビューによって、さらに 1 例でアナフィラキシーの発現が特定された。この 1 例に発現した血管浮腫（重篤な有害事象）は、NIAID/FAAN 基準に基づくアナフィラキシーの徴候及び症状と一致していた。これらの事象の発現時期は治験薬の投与開始後早期（Day 11）から最終投与日（Day 79）まで広範に及んだ。5 例中 4 例でのアナフィラキシー反応は非重篤と報告された。各アナフィラキシー反応の重症度はグレード 1 又は 2 であった。アナフィラキシー反応はいずれも BMN 165 投与と関連ありと判断された。治験薬の投与は 5 例中 3 例で減量又は中断され、1 例で投与中止となった。

関節痛関連事象

12 例で関節痛関連事象の発現が特定された。12 例中 5 例では、関節痛関連事象が単独で発現した。5 例では関節痛関連事象と発疹の発現がほぼ同時期であった。2 例では関節痛又は関節腫脹が治験依頼者のメディカルレビューで潜在的な血清病様反応と評価された全身性皮疹及び発熱に併発して発現した。関節痛関連事象の重症度はいずれもグレード 1 又は 2 であり、非重篤でいずれも回復した。治験薬の投与中止又は試験中止に至った関節痛関連事象はなかった。

注射部位反応関連事象

ISR 関連事象の発現割合を SOC 及び PT 別、並びに重症度別に表 2.7.6.4-10 に要約する。

BMN 165 の投与開始後、16 例全例に ISR 関連事象が発現した。発現した ISR 関連事象のうち幾つかは過敏症 AE としても特定された。2 件を除く全ての ISR 関連事象が治験責任医師により BMN 165 の投与と関連ありと判断された。最もよくみられた ISR 関連事象は注射部位紅斑及び注射部位反応（各 8 例、50.0%）であり、次いで注射部位疼痛（7 例、43.8%）、注射部位内出血（6 例、37.5%）が多かった。ISR 関連事象の重症度は大部分の被験者（12 例、75.0%）でグレード 1 であった。グレード 2 の ISR 関連事象が 4 例（25.0%）に認められたが、いずれも非重篤であった。

ISR 関連事象により治験薬の投与中止又は試験を中止した被験者はいなかった。

表 2.7.6.4-10　SOC 及び PT 別、重症度別の注射部位反応関連事象の発現割合
（PAL-004 試験：安全性解析対象集団）

SOC PT	PAL-004試験 N = 16		
	グレード1	グレード2[a]	グレード3
ISR関連事象が1件以上発現した被験者数	16 (100.0%)		
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (75.0%)	4 (25.0%)	0
注射部位紅斑	7 (43.8%)	1 (6.3%)	0
注射部位反応	8 (50.0%)	0	0
注射部位疼痛	7 (43.8%)	0	0
注射部位内出血	6 (37.5%)	0	0
注射部位発疹	1 (6.3%)	3 (18.8%)	0
注射部位蕁麻疹	3 (18.8%)	1 (6.3%)	0
注射部位熱感	2 (12.5%)	0	0
注射部位硬結	1 (6.3%)	0	0
注射部位結節	1 (6.3%)	0	0
注射部位浮腫	1 (6.3%)	0	0
注射部位そう痒感	1 (6.3%)	0	0
注射部位腫脹	1 (6.3%)	0	0

ISR：注射部位反応、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、PT：基本語、SOC：器官別大分類
ISR 関連事象は、高位語の注射部位反応を用いて特定した。
a：同一の被験者に同じ SOC 又は PT の有害事象が複数回発現した場合、それぞれで 1 回のみカウントした。
1 例ではグレード 2 の ISR 関連事象（注射部位紅斑及び注射部位発疹）が数件報告された。別の 1 例では診察時に新規の ISR 又は悪化はみられなかったが、遅発性の反応が発現して有害事象として報告された。
有害事象は MedDRA Version 16.0（日本語翻訳は MedDRA/J Version 16.0）を用いてコード化した。
出典：PAL-004 試験 CSR（5.3.5.2.2）Table 14.3.2.7

2. 臨床検査

全体として、過敏症 AE 発現後に実施した検査結果［C1、補体第 3 成分（C3）、C4、CH50、赤血球沈降速度、CRP 及びトリプターゼ］又は BMN 165 投与に起因する傾向を含めて、本試験の安全性データの解釈に影響を及ぼす臨床的に意味のある臨床検査結果の変化は、試験期間を通して認められなかった。被験者間又は試験期間全体で血液学的検査、生化学検査、尿検査及びその他の臨床検査のベースラインからの変化に特筆すべきは点はなかった。また、ベースラインと投与後の臨床検査値を比較したシフトテーブルでも特筆すべき点はみられなかった。NCI-CTCAE グレード 3 以上の臨床検査値異常は認められなかった。

なお、3 例に過敏症 AE である補体成分の変動（増加及び減少の両方）が認められ、重症度はグレード 1 又は 2 であった。補体濃度が低い被験者で血清病様反応の発現はみられなかった。補体成分の変動によって 2 例が BMN 165 を減量した。

3. バイタルサイン、身体的検査及び安全性に関するその他の所見

バイタルサイン、身体的検査所見、胸部 X 線所見及び心電図所見に特筆すべき変化は認められなかった。試験期間中に妊娠検査で陽性となった被験者はいなかった。

2.7.6.4.2.8 免疫原性

試験期間中、BMN 165 投与を受けた全例に抗 PAL IgM 及び抗 PAL IgG が発現した。抗 PAL IgM はベースライン時に 2/16 例（12.5%）、7 週時に全例で陽性となり、13 週時でもほとんどの被験者（14/15 例、93.3%）が陽性であった。抗 PAL IgG はベースライン時に 2/16 例（12.5%）、12 週時に全例で陽性となり、13 週時まで 13/15 例（86.7%）が陽性のまま経過した。13 週時の抗 PAL IgG 抗体価の平均値は 1,223,466.7（範囲：0～6,550,000）であった。

試験期間中、BMN 165 の投与を受けた被験者の大部分に抗 PEG IgM 及び抗 PEG IgG が発現した。抗 PEG IgM はベースライン時に 5/16 例（31.3%）、3 週時に 10/13 例（76.9%）、13 週時に 10/15 例（66.7%）で陽性であった。試験期間を通して、1 例は抗 PEG IgM が陰性のまま経過し、2 例では試験早期の 1 回の評価時点で抗 PEG IgM が陽性となったが、その後の全ての評価時点で陰性であった。抗 PEG IgG はベースライン時に 4/16 例（25.0%）、3 週時に大多数の被験者（11/13 例、84.6%）で陽性となり、13 週時では 10/15 例（66.7%）が陽性であった。13 週時の抗 PEG IgG 抗体価の平均値は 166.7（範囲：0～450）と低かった。

ベースライン時に数例で抗 PAL 抗体及び抗 PEG 抗体が検出されたが、ベースライン時の陽性反応と治験薬投与に誘発された抗体反応の全体的な強さに明らかな傾向は認められなかった。ベースライン時に抗体陰性であった被験者と比較して、ベースライン時に抗体陽性であった被験者の抗体価は試験終了時まで高くなかった。

NAb は 3 週時に 1/13 例（7.7%）、13 週時に 4/15 例（26.7%）で検出された。3 週時に NAb 陽性であった被験者では、その後の全ての評価時点で NAb 陰性であった。ベースライン時に NAb 陽性であった被験者はいなかった。

試験期間中に抗 PAL IgE 又は抗 PAL-PEG IgE が陽性となった被験者はいなかった。

1.　抗体と血中フェニルアラニン濃度

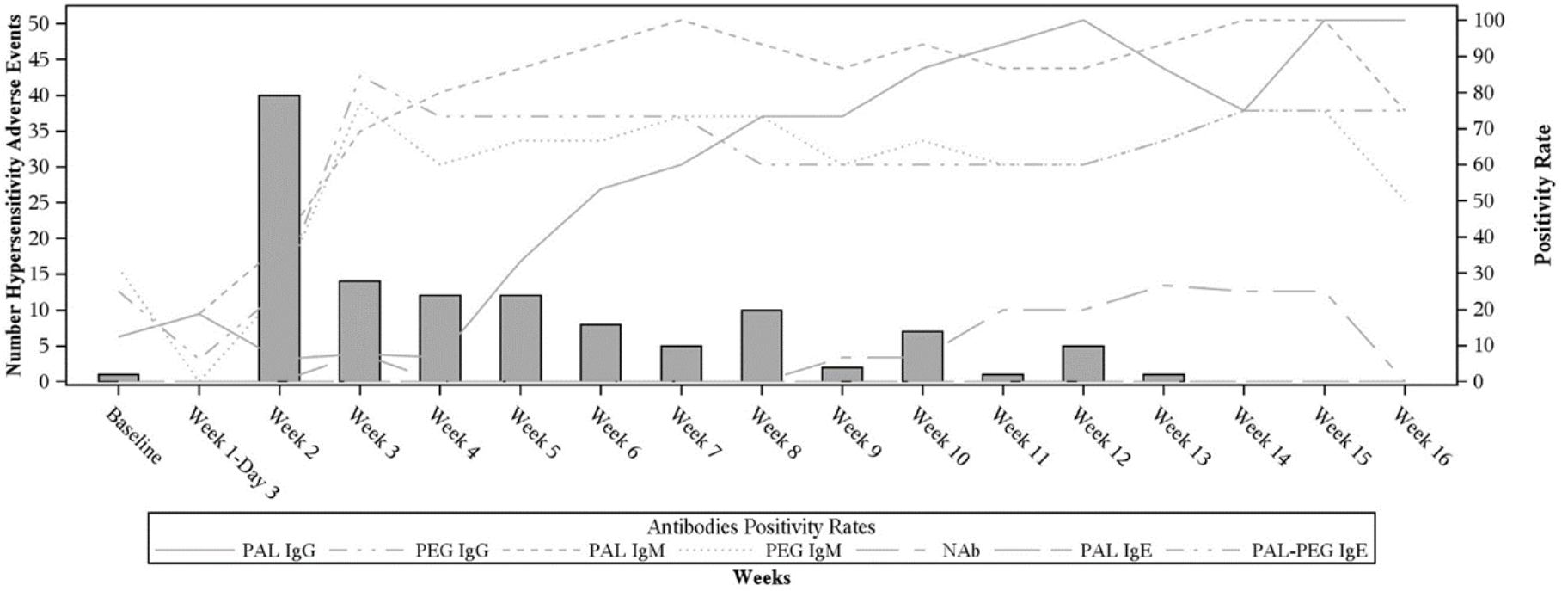
ベースラインからの十分な血中 Phe 濃度の低下が得られし、試験終了時までその効果が持続した 4 例では、13 週時の抗 PEG IgM 陽性率は 8.75%で、血中 Phe 濃度が十分に低下しなかった 12 例の抗 PEG IgM 陽性率（70.50%）と比較して低かった。血中 Phe 濃度の十分な低下が得られた 4 例の抗 PEG IgG 抗体価及び抗 PAL IgG 抗体価の平均値はそれぞれ 33.46 及び 3052.92 で、血中 Phe 濃度が十分に低下しなかった 12 例の抗 PEG IgG 抗体価及び抗 PAL IgG 抗体価の平均値（それぞれ 1360.71 及び 621891.02）と比較して低かった。また、血中 Phe 濃度の十分な低下が得られた 4 例では試験期間を通して NAb が陰性であったが、血中 Phe 濃度が十分に低下しなかった 12 例での NAb 陽性率は 7.88%であった。16 例全例で抗 PAL IgM 陽性率は同程度であった。

2.　抗体と過敏症有害事象

過敏症 AE の発現件数と抗体陽性率の推移を図 2.7.6.4-5 に示す。

16 例での過敏症 AE の発現件数は 2 週時に最大（40 件、33.9%）となった。抗 PAL IgM、抗 PEG IgM 及び抗 PEG IgG は 3 週時頃までに大多数の被験者で陽性となった。抗 PAL IgG は 6 週時より後に大多数の被験者で陽性となった。

図 2.7.6.4-5　過敏症有害事象の発現件数と各抗体陽性率の推移（PAL-004 試験：安全性解析対象集団）



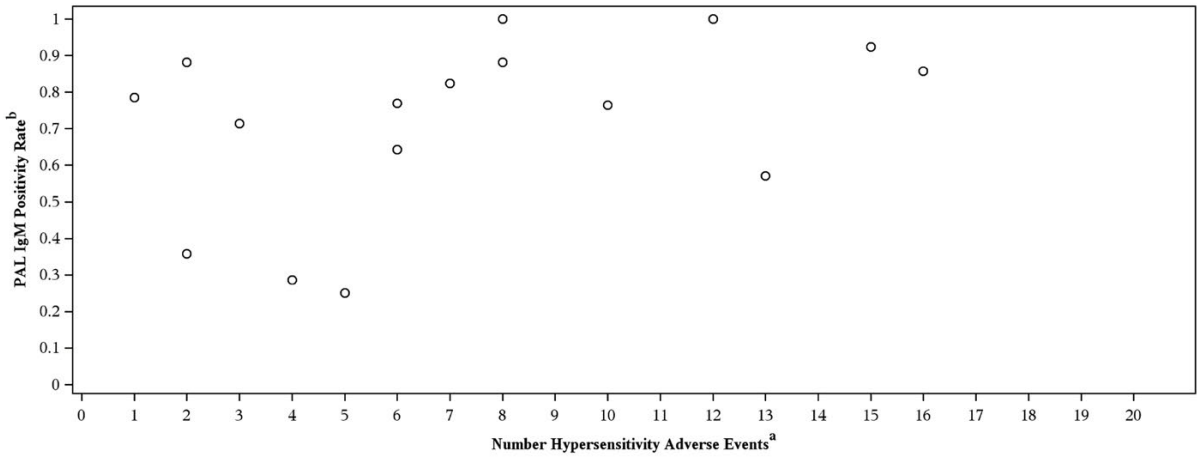
Ig：免疫グロブリン、NAb：中和抗体、PAL：フェニルアラニンアンモニアリアーゼ、PEG：ポリエチレングリコール
出典：PAL-004 試験 CSR（5.3.5.2.2）Figure 14.3.6.1

3.　抗 PAL IgM 抗体と過敏症有害事象

過敏症 AE の発現件数と抗 PAL IgM 陽性率の推移を図 2.7.6.4-6 に示す。

試験期間を通して、各被験者での抗 PAL IgM 陽性率の増加と過敏症 AE 発現件数の増加には全体的な傾向として関連性が示唆され、過敏症 AE の発現件数が多い被験者ほど抗 PAL IgM 陽性率が高い傾向にあった。

図 2.7.6.4-6　過敏症有害事象の発現件数と抗 PAL IgM 陽性率の推移
（PAL-004 試験：安全性解析対象集団）



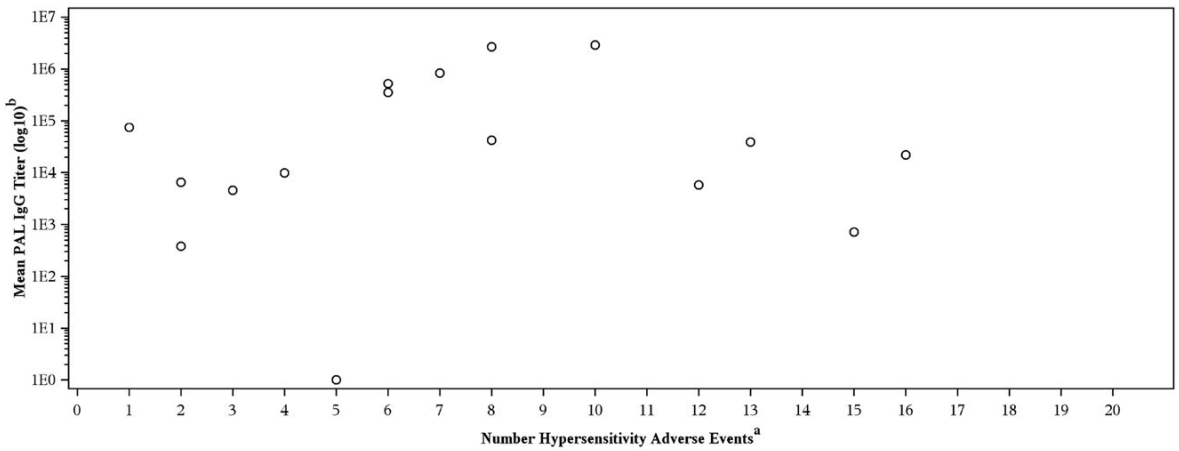
Ig：免疫グロブリン、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、PAL：フェニルアラニンアンモニアリアーゼ、PT：基本語、SMQ：MedDRA 標準検索式
a：過敏症有害事象は、アナフィラキシー反応広域アルゴリズム SMQ、血管浮腫 SMQ 及び以下の PT を追加した改変過敏症 SMQ（関節痛、関節炎、眼の炎症、眼刺激、眼痛、関節硬直、関節腫脹、発熱、霧視及び多発性関節炎）で特定した。
b：陽性率は、規定評価時点に採取した陽性検体数を規定評価時点に採取した全ての検体数で割ることで算出した。
出典：PAL-004 試験 CSR（5.3.5.2.2）Figure 14.3.6.7

4.　抗 PAL IgG 抗体と過敏症有害事象

過敏症 AE の発現件数と抗 PAL IgG の平均抗体価の推移を図 2.7.6.4-7 に示す。

BMN 165 投与を受けた被験者での過敏症 AE の発現件数と抗 PAL IgG 抗体価との間に関連性は認められなかった。試験期間を通して、抗 PAL IgG 抗体価の平均値が低かった被験者と比較して、抗 PAL IgG 抗体価の平均値が高かった被験者での過敏症 AE の発現件数は高くなかった。

図 2.7.6.4-7　過敏症有害事象の発現件数と抗 PAL IgG の平均抗体価の推移
（PAL-004 試験：安全性解析対象集団）



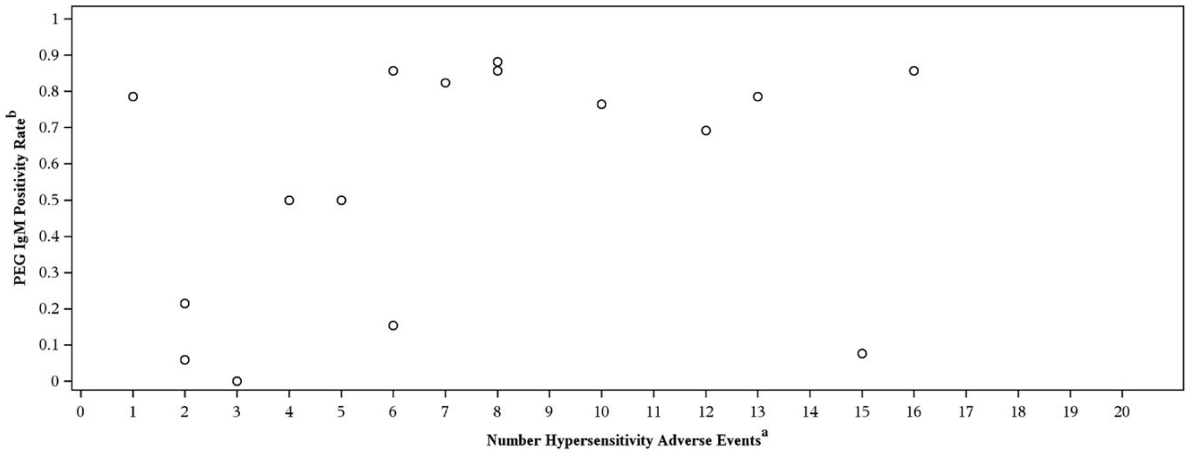
Ig：免疫グロブリン、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、PAL：フェニルアラニンアンモニアリアーゼ、PT：基本語、SMQ：MedDRA 標準検索式
a：過敏症有害事象は、アナフィラキシー反応広域アルゴリズム SMQ、血管浮腫 SMQ 及び以下の PT を追加した改変過敏症 SMQ（関節痛、関節炎、眼の炎症、眼刺激、眼痛、関節硬直、関節腫脹、発熱、霧視及び多発性関節炎）で特定した。
b：ベースラインから試験最終来院までの抗体価の平均値を示す。
出典：PAL-004 試験 CSR（5.3.5.2.2）Figure 14.3.6.8

5.　抗 PEG IgM 抗体と過敏症有害事象

過敏症 AE の発現件数と抗 PEG IgM 陽性率の推移を図 2.7.6.4-8 に示す。

全体として、試験期間を通して抗 PEG IgM 陽性率の上昇と過敏症 AE 発現件数の増加に何らかの傾向は認められなかった。抗 PEG IgM 陽性率が高かった被験者での過敏症 AE の発現件数には大きなばらつきが認められた。また、過敏症 AE の発現件数が 2 番目に多かった被験者の抗 PEG IgM 陽性率は低かった。

図 2.7.6.4-8　過敏症有害事象の発現件数と抗 PEG IgM 陽性率の推移
（PAL-004 試験：安全性解析対象集団）



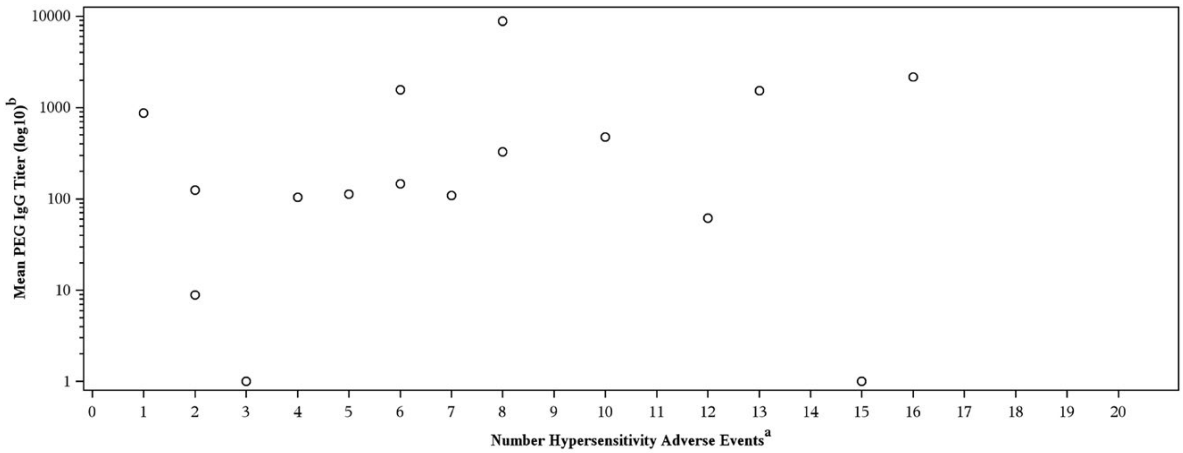
Ig：免疫グロブリン、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、PEG：ポリエチレングリコール、PT：基本語、SMQ：MedDRA 標準検索式
a：過敏症有害事象はアナフィラキシー反応広域アルゴリズム SMQ、血管浮腫 SMQ 及び以下の PT を追加した改変過敏症 SMQ（関節痛、関節炎、眼の炎症、眼刺激、眼痛、関節硬直、関節腫脹、発熱、霧視及び多発性関節炎）で特定した。
b：陽性率は、規定評価時点に採取した陽性検体数を規定評価時点に採取した全ての検体数で割ることで算出した。
出典：PAL-004 試験 CSR（5.3.5.2.2）Figure 14.3.6.9

6.　抗 PEG IgG 抗体と過敏症有害事象

過敏症 AE の発現件数と抗 PEG IgG の平均抗体価の推移を図 2.7.6.4-9 に示す。

BMN 165 の投与を受けた被験者での過敏症 AE の発現件数と抗 PEG IgG 抗体価との間に関連性は認められなかった。試験期間を通して、抗 PEG IgG が陰性であった被験者と抗 PEG IgG 抗体価が高かった被験者の過敏症 AE の発現件数は同程度であった。

図 2.7.6.4-9　過敏症有害事象の発現件数と抗 PEG IgG の平均抗体価の推移
（PAL-004 試験：安全性解析対象集団）



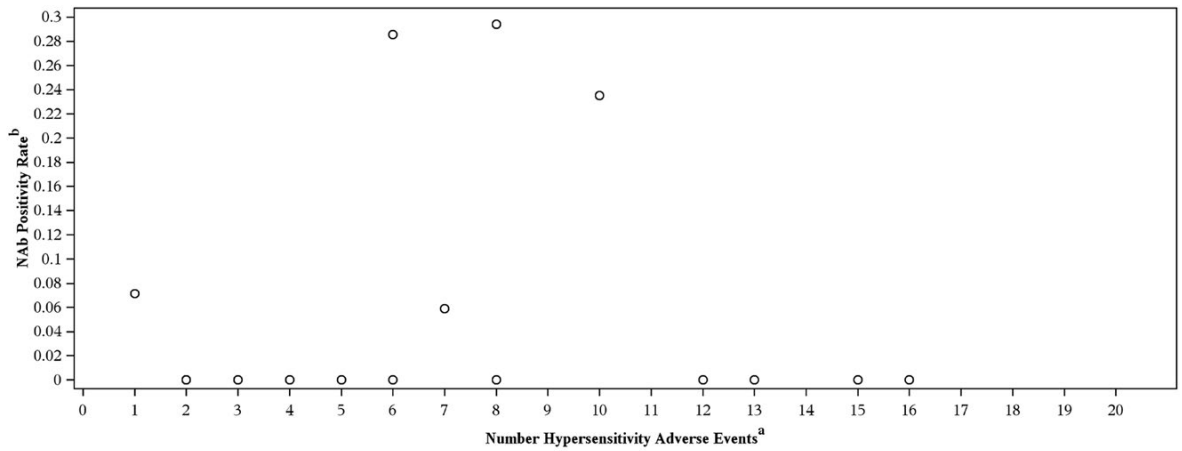
Ig：免疫グロブリン、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、PEG：ポリエチレングリコール、PT：基本語、SMQ：MedDRA 標準検索式
a：過敏症有害事象は、アナフィラキシー反応広域アルゴリズム SMQ、血管浮腫 SMQ 及び以下の PT を追加した改変過敏症 SMQ（関節痛、関節炎、眼の炎症、眼刺激、眼痛、関節硬直、関節腫脹、発熱、霧視及び多発性関節炎）で特定した。
b：ベースラインから試験最終来院までの抗体価の平均値を示す。
出典：PAL-004 試験 CSR（5.3.5.2.2）Figure 14.3.6.10

7.　NAb と過敏症有害事象

過敏症 AE の発現件数と PAL-PEG NAb 陽性率の推移を図 2.7.6.4-10 に示す。

過敏症 AE の発現件数と PAL-PEG NAb 陽性率との間に関連性は認められなかった。試験期間を通して、PAL-PEG NAb が陰性であった被験者と PAL-PEG NAb 陽性率が高かった被験者の過敏症 AE の発現件数は同程度であった。

図 2.7.6.4-10 過敏症有害事象の発現件数と PAL-PEG NAb 陽性率の推移
（PAL-004 試験：安全性解析対象集団）



MedDRA：ICH 国際医薬用語集、NAb：中和抗体、PEG：ポリエチレングリコール、PAL-PEG：PEG 化組換えフェニルアラニンアンモニアリアーゼ、PT：基本語、SMQ：MedDRA 標準検索式
a：過敏症有害事象はアナフィラキシー反応広域アルゴリズム SMQ、血管浮腫 SMQ 及び以下の PT を追加した改変過敏症 SMQ（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）で特定した。
b：陽性率は、規定評価時点に採取した陽性検体数を規定評価時点に採取した全ての検体数で割ることで算出した。
出典：PAL-004 試験 CSR（5.3.5.2.2）Figure 14.3.6.11

2.7.6.4.2.9 結論

本試験では、開始用量 0.001～0.400 mg/kg/日で BMN 165 投与を開始した 16 例で早期に速やか、かつ十分な血中 Phe 濃度の低下が得られた。2 週時の血中 Phe 濃度の平均値は 553.0 µmol/L でベースラインからの低下幅は全試験期間で最も大きかった（平均値：−929.1 µmol/L）。しかし、各被験者の連日投与レジメンに従って BMN 165 を投与した結果、多くの過敏症 AE が発現した。2 週時の過敏症 AE の発現件数の割合は 33.9%であり全試験期間で最も高かった。このように過敏症 AE が多く発現したことから、2 週時に認められた血中 Phe 濃度の低下を維持又は同レベルにまで低下させるために BMN 165 を増量することは安全ではないと考えた。過敏症 AE への対応として、大多数の被験者（11 例、68.8%）が試験期間中の複数の時点で BMN 165 の投与を中断又は減量した。全ての被験者に過敏症 AE が発現したが、グレード 3 以上の有害事象は認められず、重篤な有害事象の発現は 1 件のみであった。また、死亡例はなかった。ほとんどの被験者が試験完了まで BMN 165 の連日投与を継続した。試験完了直前に発現した過敏症 AE の血管浮腫（重篤な有害事象）のため、1 例が BMN 165 の投与を中止した。別の 1 例は、同意撤回によって試験を中止した。

過敏症 AE は投与開始から 2 週間後に最も多く発現したことから、これらの反応は IgM 免疫複合体の形成及び関連する補体の活性化に起因すると仮定された。IgM 反応の発現前では血漿中 BMN 165 濃度は投与開始後 Day 7 まで測定可能であり、血中 Phe 濃度の十分な低下が認められた。しかし、抗薬物 IgM 抗体の発現後に過敏症 AE の発現が認められ、複数の被験者で補体濃度が低下し、ほとんどの被験者で一時的な BMN 165 の投与中断又は減量が必要となった。各被

験者の BMN 165 投与量を開始用量に戻したところ、大多数の被験者では以降の血中 Phe 濃度が試験早期と同程度にまで低下することはなかった。これは、抗体を介した BMN 165 クリアランスが増大したためと推測された。IgM 濃度の低下に伴い、おそらく IgM 免疫複合体の形成減少によって最終的に高用量の BMN 165 投与に対する忍容性が示された。

本試験で投与開始から約 2 週間後に過敏症 AE が発現したことを踏まえると、BMN 165 の連日投与は継続が困難であると考える。本試験の結果は、BMN 165 の第 2 相臨床開発プログラムにおける用量設定に有用であった。以降の第 2 相臨床試験の用量設定では十分な血中 Phe 減少を導く緩徐な用量漸増期及び漸増後の用量維持期を設けた。

2.7.6.4.2.10　重篤な有害事象の叙述

重篤な有害事象の叙述は 2.7.6.11.1.3 に示す。

2.7.6.5　165-205 試験の概要（添付資料番号：5.3.5.2.3）

2.7.6.5.1　試験方法

項目	内容
治験薬	BMN 165
試験番号	165-205
試験の標題	PKU 患者に rAvPAL-PEG を 24 週間皮下投与したときの安全性、有効性及び忍容性を評価する第 2 相、非盲検、多施設共同、用量設定試験
治験依頼者	BioMarin Pharmaceutical Inc.
治験責任医師及び実施医療機関	6 施設（実施国：米国）、治験責任医師 6 名により実施された。
治験の相	第 2 相
試験実施期間	24 週間 試験開始日：2012 年 5 月 17 日 試験終了日：2013 年 9 月 5 日
目的	<u>主要目的</u> • BMN 165 のボーラス投与及び導入／漸増／維持投与レジメンにより複数の投与スケジュールを評価し、血中 Phe 濃度を低下させる安全で有効な BMN 165 の皮下投与レジメンを特定する。 <u>副次目的</u> • PKU 患者に BMN 165 を反復皮下投与したときの血中 Phe 濃度低下に及ぼす免疫応答の影響を評価する。 • PKU 患者に BMN 165 を反復皮下投与したときの血中 Phe 濃度低下と PK プロファイルの関係を評価する。 <u>探索的目的</u> • PKU 患者に BMN 165 を投与したときの血中 Phe 濃度の変化と食事の関係を評価する。 • PKU 患者に BMN 165 を投与したときの代謝に関連するパネル検査の結果に基づき、栄養状態の変化と血中 Phe 濃度の関係を評価する。
試験デザイン及び方法	本試験は PKU 患者に BMN 165 を投与したときの安全で有効な投与レジメンを特定することを目的とした第 2 相、非盲検、多施設共同試験であった。本試験には BMN 165 投与歴のない 24 例を登録した。試験期間は計 25 週間であり、BMN 165 を 24 週間投与した後、1 週間の追跡調査を行った。

<table>
<tr><td>項目</td><td>内容</td></tr>
<tr><td>試験デザイン及び方法（続き）</td><td>
BMN 165 投与は導入期から開始し、漸増期を経て維持期に移行することとした。被験者を BMN 165 の免疫原性に徐々にさらすため、導入期に治療用量以下の 2.5 mg/週（固定用量）から開始した。導入期の後、過敏症 AE の発現を最少限に抑えながら、血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 以下に低下するまで用量を漸増した［最大：75 mg/日（375 mg/週）］。血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 以下に低下し、4 週間以上維持することができた用量を治療用量（目標用量と定義）とした。

165-205 試験の投与概要：
<table>
<tr><th>期</th><th>投与期間</th><th>投与レジメン</th></tr>
<tr><td>導入期</td><td>4～8 週間</td><td>固定用量 2.5 mg/週</td></tr>
<tr><td>漸増期</td><td>4 週間以上</td><td>血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 以下に低下し、用量調整することなく 4 週間以上安定するまで漸増投与（用量又は頻度を増加）［最大：75 mg/日（375 mg/週）］</td></tr>
<tr><td>維持期</td><td>8～15 週間</td><td>血中 Phe 濃度 600 µmol/L 以下に維持できる投与量</td></tr>
</table>

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

本試験では別の投与レジメンとして、BMN 165 を 8 mg で単回ボーラス投与したあと 3 週間以上休薬し、その後投与を再開して漸増する計画があったが、本試験で当該投与レジメンを受けた被験者はいなかった。

本試験では試験期間を通して安全性に応じた用量調整、また漸増期及び維持期において目標血中 Phe 濃度（600 µmol/L 以下）に到達又は再到達するための用量調整が可能であった［最大：75 mg/日（375 mg/週）］。

治験依頼者のメディカルモニターとの協議の上で治験責任医師から特段の指導がない限り、試験期間中は安定した食事を摂取することとした。食事内容の変化を観察するため、被験者に食事日誌を配布し、必要に応じて栄養士が食事内容を指導した。ただし、低フェニルアラニン血症（血中 Phe 濃度 30 µmol/L 以下が 1 か月以上持続と定義）が発現した場合は、BMN 165 の用
</td></tr>
</table>

項目	内容
試験デザイン及び方法（続き）	量を 1 段階減らすこととした。1 か月経っても低フェニルアラニン血症が改善しない場合は、さらに 1 段階減らすこととした。用量レベルを 2 段階減量した後も、低フェニルアラニン血症が持続してみられる場合は、栄養士が食事療法の見直しを検討・指導することとした。 25 週間の試験期間中、規定来院日に安全性、血中 Phe 濃度、PK 及び免疫原性（抗体反応を含む）を評価した。安全性評価には有害事象、臨床検査、バイタルサイン、身体的検査及び心電図検査を含めた。有効性は規定の評価時点での血中 Phe 濃度で評価した。治験薬投与前の血漿中 BMN 165 濃度（トラフ濃度）を評価するため、PK 用血液検体を 24 週間の投与期間中、14 日間隔で採取した。 本試験を完了した被験者は、長期継続試験である PAL-003 試験に移行可能であった。24 週間の BMN 165 投与期間を終了後、PAL-003 試験に移行しなかった被験者には 1 週間の追跡調査を実施し、血中 Phe 濃度、抗体反応及び安全性を評価した。
被験者数	**登録被験者数（計画）：**約 24 例 統計学的な必要被験者数の算出は行わなかった。 **登録被験者数：**24 例 **完了被験者数：**24 例
選択・除外基準	選択基準 以下の選択基準を全て満たす患者を本試験への参加に適格とした。 1. PKU と診断され、以下のいずれも満たす患者。 • スクリーニング時の血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 以上 • 入手可能な記録に基づく過去 6 か月間の血中 Phe 濃度の平均値が 600 µmol/L 以上 2. 以前に BMN 165 の投与を受けたことがない患者。 3. サプロプテリン塩酸塩（Kuvan®）に対するノンレスポンダー［Kuvan® 20 mg/kg/日を 4 週間投与後に治験責任医師に反応不十分と判断された患者で、初回投与（Day 1）の 2 日以上前に投与終了している者］であるエビデンスを有する患者。ただし、過去に Kuvan®の投与で十分な反応が得られたものの投与不遵守のため現在は Kuvan®の投与を受けておらず、スクリーニング時点で Kuvan®の最終投与から 4 か月以上経過している患者は本試験への参加に適格とした。

項目	内容
選択・除外基準（続き）	4. 本試験について説明を受けた後、本試験に関連する手順の実施前に自らの意思で署名済みの同意書を提出できる患者。なお、患者が 18 歳未満の場合は本人が書面によるアセント（必要な場合）を提出し、親又は法定代理人も同意書に署名しなければならない。 5. 本試験の全ての手順を自らの意思で実施し、遵守することができる患者。 6. スクリーニング時に年齢 16～70 歳の患者。 7. 妊娠可能な女性の場合、スクリーニング時の妊娠検査結果が陰性かつ本試験期間中に追加の妊娠検査を受ける意思がある患者。なお、閉経後 2 年以上が経過している女性、スクリーニングの 1 年以上前に卵管結紮術を受けた女性、又は子宮全摘術を受けた女性は妊娠可能ではないとみなす。 8. 性的に活動的な場合、試験期間中に有効な避妊法を使用する意思がある患者。 9. 治験薬投与前の 4 週間の食事内容に著しい変更がなく、安定した食事を摂取している患者。また、食事内容の変化による潜在的な反応を回避するため、試験期間中も安定した食事摂取を継続する意思がある患者。 10. スクリーニング時の身体的検査、臨床検査（血液学的検査、生化学検査及び尿検査）及び心電図検査で健康状態が全般に良好であることが示されている患者。 <u>除外基準</u> 以下の除外基準のいずれかを満たす患者は、本試験への参加に不適格とした。 1. スクリーニング前の 30 日以内に別の治験薬若しくは治験機器を使用した患者、又は本試験で予定されている試験評価が全て完了する前に別の治験薬の投与を要する患者。 2. 治験薬投与前の 2 日以内に PKU の治療を目的とした大型中性アミノ酸を含むいずれかの医薬品を使用した患者。 3. スクリーニング前の 3 か月以内及び試験期間中にメドロキシプロゲステロン注射剤（Depo-Provera®）などの PEG を含有する注射剤を使用した又は使用を予定している患者。 4. 過去に PEG 含有製品に対して全身症状を含む反応（呼吸器又は胃腸の諸症状、低血圧、血管浮腫及びアナフィラキシーなど）を認めたことがある患者。以前に全身症状（全身性皮疹）を発現した患者であっても、治験依頼者のメディカルモニターと協議の上で治験責任医師の判断により本試験に参加できる場合もある。

<table>
<tr><td>項目</td><td>内容</td></tr>
<tr><td>選択・除外基準（続き）</td><td>5. HIV 抗体、B 型肝炎表面抗原又は C 型肝炎抗体の検査結果が陽性の患者。
6. スクリーニング時に妊娠中若しくは授乳中であるか、又は本試験期間中に自身若しくはパートナーが妊娠を計画している若しくは授乳を予定している患者。
7. 本試験への参加又は安全性に支障をきたすと考えられる疾患又は状態が併存する患者（臨床的に重大な心血管疾患、肺疾患、肝疾患、腎疾患、血液疾患、胃腸疾患、内分泌疾患、免疫疾患、皮膚疾患、神経疾患、腫瘍、若しくは精神疾患の既往又は合併症など）。
8. 治験薬投与の遵守不良又は試験の早期中止に至るリスクが高いと治験責任医師が判断した患者。
9. ALT 濃度が ULN の 2 倍を超える患者。
10. クレアチニン値が ULN の 1.5 倍を超える患者。</td></tr>
<tr><td>被験薬の用法・用量</td><td>全ての被験者に BMN 165 を皮下投与した。治験実施医療機関では医療従事者が投与し、自宅では被験者自身が自己注射した（維持期）。自宅での投与が可能であったが、用量変更は治験実施医療機関で行うこととした。

BMN 165 を固定用量 2.5 mg/週で 4～8 週間皮下投与した後、血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 以下に低下し、用量調整することなく 4 週間以上安定するまで 5 mg/週～最大 75 mg/日（375 mg/週）の用量を 4 週間以上投与した。試験期間中、有効性（増量）及び安全性（減量）に応じた用量調整が可能であった。
<table>
<tr><th>期</th><th>週あたりの固定用量（mg）</th><th>週あたりの投与量（mL）</th><th>週あたりの投与回数</th><th>1 回あたりの用量（mg）</th><th>1 回あたりの投与量（mL）</th></tr>
<tr><td>導入期</td><td>2.5</td><td>0.17</td><td>1</td><td>2.5</td><td>0.17</td></tr>
<tr><td rowspan="6">漸増期［最大：75 mg/日（375 mg/週）］[b]</td><td>5</td><td>0.33</td><td>1</td><td>5</td><td>0.33</td></tr>
<tr><td>10</td><td>0.67</td><td>1</td><td>10</td><td>0.67</td></tr>
<tr><td>20</td><td>1.33</td><td>2[a]</td><td>10</td><td>0.67</td></tr>
<tr><td>40</td><td>2.67</td><td>4</td><td>10</td><td>0.67</td></tr>
<tr><td>75</td><td>5</td><td>5</td><td>15</td><td>1.0</td></tr>
<tr><td>維持期[b]</td><td>75</td><td>5</td><td>5</td><td>15</td><td>1.0</td></tr>
</table>
a：安全性のための追加措置として、用量 20 mg の連日投与は行わないように推奨した（20 mg/週を投与する場合は 1 日以上の休薬期間を設けることとした）。
b：血中 Phe 濃度低下の目標値（600 µmol/L 以下）に到達するために必要な場合は、漸増期及び維持期の投与量を最大 75 mg/日（375 mg/週）まで増量可とした。</td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>24 週間：導入期（4～8 週間）、漸増期（4 週間以上）、維持期（8～15 週間）</td></tr>
<tr><td>評価基準</td><td><u>有効性評価項目</u>
血中 Phe 濃度

<u>PK 評価項目</u>
血漿中 BMN 165 トラフ濃度</td></tr>
</table>

項目	内容
評価基準（続き）	<u>安全性評価項目</u> • 試験期間中に治療下で発現した有害事象（以下、有害事象）の発現割合、重篤性、重症度及び治験薬との因果関係 • 特に注目すべき有害事象 以下に該当する事象を過敏症 AE と定義した。 – アナフィラキシー反応広域アルゴリズム SMQ – 以下の PT を追加した改変過敏症 SMQ：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 • 臨床検査値、バイタルサイン及びその他の安全性所見（12 誘導心電図、胸部 X 線所見、妊娠検査及び ISR）のベースラインからの変化 <u>免疫原性</u> 抗体陽性割合及び経時的な陽性率（抗 PAL IgG、抗 PEG IgG、抗 PAL IgM、抗 PEG IgM、NAb、抗 PAL IgE 及び抗 PAL-PEG IgE）、抗体価（抗 PAL IgG 及び抗 PEG IgG）
評価及び解析方法	<u>解析対象集団</u> **有効性解析対象集団：** いずれかの用量で治験薬の投与を受け、投与後の血中 Phe 濃度が測定された全ての被験者 **PK 解析対象集団：** いずれかの用量で治験薬の投与を受け、投与後の血漿中 BMN 165 濃度が測定された全ての被験者 **安全性解析対象集団：** いずれかの用量で治験薬の投与を受けた全ての被験者 要約統計量及び被験者ごとのデータを用いて解析結果を要約した。 • 連続変数の要約統計量として例数、平均値、SD、中央値及び範囲を示した。 • カテゴリカル変数の要約統計量として例数及び割合を示した。

項目	内容
評価及び解析方法（続き）	<u>ベースライン</u> 特に規定しない限り、治験薬の初回投与直前の測定値をベースライン値とした。 <u>有効性解析</u> 有効性解析には有効性解析対象集団を用いた。有効性データは要約統計量（平均値、SD、中央値、最小値及び最大値）を用いて以下の項目を示した。 • 規定の評価時点及び各投与期（導入期／漸増期／維持期）の血中 Phe 濃度 • 規定の評価時点及び各投与期（導入期／漸増期／維持期）の血中 Phe 濃度のベースラインからの変化量及び変化率 • 目標用量及び目標用量に到達するまでの期間。目標用量は血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 以下に低下し、用量調整することなく 4 週間以上維持できた最初の用量と定義した。 また、規定の評価時点ごとに以下を要約した。 • 血中 Phe 濃度が 120 µmol/L 未満の被験者、120～600 µmol/L を維持した被験者及び 600 µmol/L 超の被験者の割合 • 血中 Phe 濃度が 360 µmol/L 以下の被験者及び 900 µmol/L 以下の被験者の割合 • 血中 Phe 濃度が 360 µmol/L 超の被験者及び 900 µmol/L 超の被験者の割合 週ごとの血中 Phe 濃度の平均値、週ごとの BMN 165 投与量の平均値、週ごとの血中 Phe 濃度のベースラインからの変化量及び変化率の平均値をそれぞれプロット図に示した。 <u>**PK 解析**</u> PK 解析には PK 解析対象集団を用いた。要約統計量を用いて規定の評価時点又は早期中止来院時の血漿中 BMN 165 トラフ濃度を要約した。治験薬の初回投与後及び最終投与からの用量で標準化した血漿中 BMN 165 濃度の推移をそれぞれ散布図に示した。被験者ごとの血漿中 BMN 165 濃度を一覧で示した。 <u>安全性解析</u> **有害事象** 有害事象は MedDRA Version 16.1（日本語翻訳には MedDRA/J Version 16.1）を用いてコード化した。本試験の有害事象の要約には試験期間中に治療下で発現した有害事象のみを含めた。有害事象は治験薬の投与開始後に新たに発現した又は重症度が悪化したあらゆる事象と定義した。

<table>
<tr><td>項目</td><td>内容</td></tr>
<tr><td>評価及び解析方法（続き）</td><td>発現日が不明の有害事象は治療下で発現したとみなした。有害事象及び治験薬と関連のある有害事象の発現割合を MedDRA の SOC 及び PT 別に要約し、また有害事象の重症度別の発現割合も要約した。有害事象の重症度は NCI-CTCAE Version 4.03 を用いて評価した。試験期間中に有害事象が複数回発現した場合、最悪時の重症度を要約に用いた。

治験薬との因果関係の定義を以下に示す。
<table><tr><td>関連なし
（いずれかに該当する場合）</td><td>• 治験薬に曝露していない。
• 治験薬の投与と有害事象の発現との間に合理的な時間的関連性が存在しない。
• 有害事象の発現は、治験薬の使用以外の原因と関連する可能性が高いと考えられる。すなわち、治験薬との因果関係を示唆する事実（エビデンス）及び根拠は存在しない。</td></tr><tr><td>関連があるかもしれない</td><td>• 治験薬の投与と有害事象の発現との間に合理的な時間的関連性が存在し、かつ有害事象が治験薬への曝露以外の要因又は原因によっても同様に説明可能である。</td></tr><tr><td>おそらく関連あり</td><td>• 治験薬の投与と有害事象の発現との間に合理的な時間的関連性が存在し、かつ有害事象がその他の要因又は原因よりも治験薬への曝露によって説明できる可能性が高い。</td></tr></table>治験責任医師により治験薬と「関連があるかもしれない」又は「おそらく関連あり」と判断された有害事象を治験薬と関連のある有害事象とした。

ISR 関連事象は注射部位反応の高位語に分類される事象で特定した。

有害事象のほか、規定した ISR 関連事象及び過敏症 AE の結果も被験者ごとに一覧で示した。一覧には事象発現時点の BMN 165 用量を含めた。

臨床検査
既定の評価時点の臨床検査結果（血液学的検査、生化学検査及び尿検査）及びベースラインからの変化を要約統計量で示した。1 つ以上の臨床検査結果が NCI-CTCAE のグレード 3 以上となった被験者及び基準範囲外となった被験者の割合を、それぞれ検査項目別に示した。血液学的検査、生化学検査、尿検査及びその他臨床検査の結果を被験者ごとに一覧で示した。

バイタルサイン
各評価時点のバイタルサインの結果及びベースラインからの変化量を要約統計量を用いて示し、被験者ごとに結果を一覧で示した。</td></tr>
</table>

項目	内容
評価及び解析方法（続き）	**12 誘導心電図** 各評価時点の心電図異常所見及び臨床的に重要な異常所見の発現割合を要約統計量を用いて示した。また、被験者ごとの結果を一覧で示した。 **免疫原性** 免疫原性の解析には安全性解析対象集団を用いた。抗 PAL IgG、抗 PAL IgE、抗 PAL IgM、抗 PEG IgG、抗 PAL-PEG IgE、抗 PEG IgM 及び NAb の陽性割合を要約した。また、各評価時点の抗 PAL IgG 抗体価及び抗 PEG IgG 抗体価を要約統計量（平均値、中央値、SD、最小値、最大値）で示した。また、経時的な抗 PAL IgG 陽性率、抗 PEG IgG 陽性率、抗 PEG IgM 陽性率、抗 PAL IgM 陽性率及び NAb 陽性率の推移を図で示した。過敏症及び目標用量に対する ADA の潜在的な影響を探索した。 **探索的解析** **食事** 食事日誌に基づき、食事由来タンパク質摂取量、カロリー、チロシン及び食事由来 Phe 摂取量の各来院時の直近 3 日間の平均値、ベースラインからの変化量及び変化率を要約統計量で示した。また、被験者ごとの食事日誌に基づく直近 3 日間の平均値を一覧で示した。被験者の食事の変化による血中 Phe 濃度の変化を探索するため、食事由来タンパク質及び食事由来 Phe 摂取量と週ごとの血中 Phe 濃度の平均値、食事由来タンパク質及び食事由来 Phe 摂取量のベースラインからの変化量と血中 Phe 濃度のベースラインからの週ごとの平均変化量を図で示した。 **代謝に関するパネル検査** 代謝パネル検査項目（鉄、フェリチン、25OH ビタミン D、ホモシステイン、総コレステロール、高密度リポタンパク質、低密度リポタンパク質、トリグリセリド、プレアルブミン及び尿中メチルマロン酸値）の結果を要約し、その他の臨床検査項目と併せて一覧で示した。
試験の進行状況	完了
報告書作成日	2015 年 7 月 9 日

2.7.6.5.2 試験結果

2.7.6.5.2.1 被験者の内訳

計 24 例を本試験に登録し、治験実施計画書に従って導入期及び漸増期に BMN 165 を投与した。

24 例全例（100%）が試験を完了し、多くの被験者（22 例、91.7%）が治験実施計画書の規定どおりに治験薬の投与を完了した。2 例は有害事象のため治験薬の投与を早期に中止した［165-205 試験 CSR（5.3.5.2.3）Table 14.1.2 及び Table 14.1.3］。

2.7.6.5.2.2 解析対象集団

24 例全例（100.0%）が有効性解析対象集団、PK 解析対象集団及び安全性解析対象集団に含まれた。解析対象集団から除外された被験者はいなかった［165-205 試験 CSR（5.3.5.2.3）Table 14.1.1］。

2.7.6.5.2.3 人口統計学的特性及びベースライン特性

本試験に登録した 24 例の人口統計学的特性及びベースライン特性を全体、並びに目標用量に到達した／到達しなかった被験者、Phe 濃度 600 µmol/L 以下を維持できた／維持できなかった被験者別に表 2.7.6.5-1 に示す。

全体として、導入期及び漸増期に BMN 165 投与を受けた 24 例の被験者間で人口統計学的特性及びベースライン特性に意義のある差は認められなかった。また、人口統計学的特性及びベースライン特性は一般の PKU 患者集団内での個体差を反映していた。試験開始時には被験者間に明らかな差が幾つか認められたが、試験の有効性及び安全性の結果に影響を及ぼしたかどうかは不明である。

被験者の平均年齢は 29.25 歳で、ほとんどの被験者（23 例、95.8%）は登録時に 18 歳以上であった。男女比は均衡していたが［男性：11 例（45.8%）、女性：13 例（54.2%）］、目標用量に到達した被験者は男性より女性が多かった［男性：3 例（27.3%）、女性：8 例（72.7%）］。

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

全体のベースラインのタンパク質摂取量（20 例）の平均値（SD）は 66.1（29.75）g、食事由来 Phe 摂取量（20 例）の平均値（SD）は 1646.2（1052.97）mg であった。ベースラインのタンパク質摂取量の平均値（SD）は、目標用量に到達しなかった被験者［71.3（34.37）g］と比較し

て目標用量に到達した被験者［59.7（23.28）g］で低かった。ベースラインの食事由来 Phe 摂取量の平均値（SD）も同様に、目標用量に到達しなかった被験者［1884.4（1113.33）mg］と比較して目標用量に到達した被験者［1354.9（954.16）mg］で低かった。

表 2.7.6.5-1 人口統計学的特性およびベースライン特性（165-205 試験：全登録被験者）（1/2）

	目標用量に到達 [a] (N =11)	目標用量に未到達 [a] (N =13)	Phe 濃度 600 µmol/L 以下を維持 [b] (N = 9)	Phe 濃度 600 µmol/L 以下を維持できず [c] (N = 2)	全体 (N = 24)
登録時の年齢（歳）					
平均値（SD）	28.64 (12.28)	29.77 (11.13)	30.67 (12.65)	19.50 (4.95)	29.25 (11.43)
中央値	24.00	26.00	25.00	19.50	24.50
最小値、最大値	16, 56	18, 54	19, 56	16, 23	16, 56
18 歳以上	10 (90.9%)	13 (100.0%)	9 (100.0%)	1 (50.0%)	23 (95.8%)
18 歳未満	1 (9.1%)	0	0	1 (50.0%)	1 (4.2%)
性別					
女性	8 (72.7%)	5 (38.5%)	7 (77.8%)	1 (50.0%)	13 (54.2%)
男性	3 (27.3%)	8 (61.5%)	2 (22.2%)	1 (50.0%)	11 (45.8%)
人種					
白人	11 (100.0%)	13 (100.0%)	9 (100.0%)	2 (100.0%)	24 (100.0%)
体重（kg）	n = 10	n = 13	n = 9	n = 1	n = 23
平均値（SD）	64.6 (17.71)	86.4 (25.26)	66.6 (17.52)	46.4 (NA)	76.9 (24.47)
中央値	61.1	83.4	63.8	46.4	71.1
最小値、最大値	46.4, 95.3	55.0, 121.1	47.8, 95.3	46.4, 46.4	46.4, 121.1
BMI（kg/m^2）	n = 10	n = 11	n = 9	n = 1	n = 21
平均値（SD）	23.6 (4.11)	29.4 (7.10)	24.1 (4.04)	19.2 (NA)	26.6 (6.44)
中央値	22.6	29.9	23.0	19.2	25.4
最小値、最大値	18.8, 30.5	18.7 41.7	18.8, 30.5	19.2, 19.2	18.7, 41.7

表 2.7.6.5-1 人口統計学的特性およびベースライン特性（165-205 試験：全登録被験者）（2/2）

	目標用量に到達 [a] (N =11)	目標用量に未到達 [a] (N =13)	Phe 濃度 600 µmol/L 以下を維持 [b] (N = 9)	Phe 濃度 600 µmol/L 以下を維持できず [c] (N = 2)	全体 (N = 24)
ベースラインの血中 Phe 濃度（µmol/L）					
平均値（SD）	1134.8 (348.31)	1197.5 (243.38)	1083.2 (168.07)	1367.0 (924.90)	1168.8 (290.98)
中央値	1014.0	1238.0	1014.0	1367.0	1093.0
最小値、最大値	713.0, 2021.0	851.0, 1531.0	938.0, 1478.0	713.0, 2021.0	713.0, 2021.0
ベースラインのタンパク質摂取量（g）	n = 9	n = 11	n = 9	NA	n = 20
平均値（SD）	59.7 (23.28)	71.3 (34.37)	59.7 (23.28)	NA	66.1 (29.75)
中央値	62.0	70.3	62.0	NA	63.5
最小値、最大値	11.7, 93.7	15.0, 138.3	11.7, 93.7	NA	11.7, 138.3
ベースラインの食事由来 Phe 摂取量（mg）	n = 9	n = 11	n = 9	NA	n = 20
平均値（SD）	1354.9 (954.16)	1884.4 (1113.33)	1354.9 (954.16)	NA	1646.2 (1052.97)
中央値	959.7	1434.3	959.7	NA	1047.7
最小値、最大値	461.0, 3163.7	713.7, 3515.7	461.0, 3163.7	NA	461.0, 3515.7

BMI：ボディマス指数、NA：該当なし、Phe：フェニルアラニン、SD：標準偏差
a：目標用量は血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 以下に低下し、BMN 165 の用量調整なしで 4 週間以上維持された最初の用量と定義した。
b：目標用量に到達後、試験完了まで血中 Phe 濃度 600 µmol/L 以下を維持できた被験者。
c：目標用量に到達後、血中 Phe 濃度 600 µmol/L 以下を維持できなかった被験者。
出典：165-205 試験 CSR（5.3.5.2.3）Table 14.1.5、Table 14.1.6

2.7.6.5.2.4　曝露状況

週あたりの投与量及び投与期間の平均値を、投与期別に表 2.7.6.5-2 に示す。

本試験では、24 例全例が導入期及び漸増期まで BMN 165 投与を受けた。そのうち、11 例が目標用量に到達し、維持期に移行して BMN 165 投与を受けた。導入期の BMN 165 の週あたりの投与量の平均値（SD）は 3.1（0.25） mg/週であり、投与期間の平均値（SD）は 3.4（0.66）週間であった。漸増期の週あたりの投与量の平均値（SD）は 79.9（77.53） mg/週であり、投与期間の平均値（SD）は 14.4（6.18）週間であった。維持期に移行した 11 例の週あたりの投与量の平均値（SD）は 122.8（106.26） mg/週であり、投与期間の平均値（SD）は 9.4（4.97）週間であった。

表 2.7.6.5-2　投与期別の曝露状況（165-205 試験：安全性解析対象集団）

BMN 165 曝露	導入期 (N = 24)	漸増期 (N = 24)	維持期 (N = 11)
週あたりの投与量（mg）			
平均値（SD）	3.1 (0.25)	79.9 (77.53)	122.8 (106.26)
中央値	3.2	47.3	74.1
最小値、最大値	2, 4	12, 253	40, 354
BMN 165 投与期間（週）			
平均値（SD）	3.4 (0.66)	14.4 (6.18)	9.4 (4.97)
中央値	3.1	17.7	10.0
最小値、最大値	2, 5	4, 21	1, 16

SD：標準偏差
出典：165-205 試験 CSR（5.3.5.2.3）Table 14.3.1.1.2

目標用量に到達した／到達しなかった被験者、及び血中 Phe 濃度 600 µmol/L 以下を維持できた／維持できなかった被験者別の BMN 165 曝露状況を表 2.7.6.5-3 に示す。

BMN 165 の週あたりの投与量の平均値及び投与期間には被験者の間でばらつきがみられた。BMN 165 の週あたりの投与量の平均値（SD）は、目標用量に到達しなかった被験者［89.4（74.88） mg/週］と比較して目標用量に到達した被験者［64.7（45.52） mg/週］で低かった。なお、目標用量に到達しなかった 13 例のうち、2 例は有害事象のため治験薬の投与を早期に中止した［165-205 試験 CSR（5.3.5.2.3）Table 14.3.1.8.1 及び Listing 16.2.7.4.2］。

目標用量に到達した又は血中 Phe 濃度低下を維持できたかどうかにかかわらず、BMN 165 の投与期間は全ての被験者で同程度であり、全体の投与期間の平均値（SD）は 22.9（4.24）週間であった。

表 2.7.6.5-3　曝露状況（165-205 試験：安全性解析対象集団）

BMN 165 曝露	目標用量に到達 [a] (N =11)	目標用量に未到達 [a] (N =13)	Phe 濃度 600 µmol/L 以下を維持 [b] (N = 9)	Phe 濃度 600 µmol/L 以下を維持できず [c] (N = 2)	全体 (N = 24)
週あたりの投与量（mg）					
平均値（SD）	64.7 (45.52)	89.4 (74.88)	56.1 (38.45)	103.8 (71.90)	78.1 (63.12)
中央値	49.3	66.7	45.9	103.8	51.1
最小値、最大値	12, 155	11, 212	12, 139	53, 155	11, 212
BMN 165 投与期間（週）					
平均値（SD）	24.4 (1.72)	21.7 (5.32)	24.5 (1.92)	24.1 (0.10)	22.9 (4.24)
中央値	24.0	23.7	24.0	24.1	23.9
最小値、最大値	23, 29	8, 24	23, 29	24, 24	8, 29

Phe：フェニルアラニン、SD：標準偏差
a：目標用量は血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 以下に低下し、BMN 165 の用量調整なしで 4 週間以上維持された最初の用量と定義した。
b：目標用量に到達後、試験完了まで血中 Phe 濃度 600 µmol/L 以下を維持できた被験者。
c：目標用量に到達後、血中 Phe 濃度 600 µmol/L 以下を維持できなかった被験者。
出典：165-205 試験 CSR（5.3.5.2.3）Table 14.3.1.1.1

2.7.6.5.2.5　有効性の結果

1.　血中フェニルアラニン濃度

導入期及び漸増期の投与レジメンに従って BMN 165 を投与したとき、24 例中 11 例（45.8%）では用量調整することなく 4 週間以上にわたって血中 Phe 濃度を 600 µmol/L 以下に維持できた（初回達成時の用量を目標用量と定義）［165-205 試験 CSR（5.3.5.2.3）Table 14.1.1］。目標用量に到達した 11 例のうち、9 例では試験完了時まで血中 Phe 濃度を 600 µmol/L 以下に維持できた。

24 例の経時的な血中 Phe 濃度の平均値を表 2.7.6.5-4 に示す。

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

表 2.7.6.5-4 経時的な血中フェニルアラニン濃度の平均値（165-205 試験：有効性解析対象集団）（1/2）

血中 Phe 濃度（µmol/L）	目標用量に到達 [a] (N =11)	目標用量に未到達 [a] (N =13)	Phe 濃度 600 µmol/L 以下を維持 [b] (N = 9)	Phe 濃度 600 µmol/L 以下を維持できず [c] (N = 2)	全体 (N = 24)
ベースライン					
平均値（SD）	1134.8 (348.31)	1197.5 (243.38)	1083.2 (168.07)	1367.0 (924.90)	1168.8 (290.98)
中央値	1014.0	1238.0	1014.0	1367.0	1093.0
最小値、最大値	713 , 2021	851 , 1531	938 , 1478	713 , 2021	713 , 2021
ベースラインからの平均変化量	NA	NA	NA	NA	NA
ベースラインからの平均変化率	NA	NA	NA	NA	NA
4 週時	n = 10		n = 8		n = 23
平均値（SD）	900.9 (500.00)	1169.6 (281.41)	778.5 (181.71)	1390.5 (1191.47)	1052.8 (404.99)
中央値	841.5	1124.0	841.5	1390.5	962.0
最小値、最大値	533 , 2233	791 , 1725	533 , 962	548 , 2233	533 , 2233
ベースラインからの平均変化量	-246.0 (268.15)	-27.8 (169.40)	-313.4 (237.39)	23.5 (266.58)	-122.7 (239.36)
ベースラインからの平均変化率	-23.3 (20.94)	-2.0 (13.81)	-27.5 (19.51)	-6.3 (23.78)	-11.3 (19.98)
8 週時	n = 10		n = 8		n = 23
平均値（SD）	808.6 (361.99)	1140.7 (237.33)	750.9 (232.70)	1039.5 (816.71)	996.3 (335.66)
中央値	696.5	1135.0	696.5	1039.5	981.0
最小値、最大値	462 , 1617	780 , 1621	463 , 1099	462 , 1617	462 , 1621
ベースラインからの平均変化量	-335.9 (287.31)	-56.8 (182.75)	-338.0 (323.17)	-327.5 (108.19)	-178.1 (268.34)
ベースラインからの平均変化率	-28.9 (21.83)	-3.8 (13.07)	-29.2 (24.40)	-27.6 (10.76)	-14.7 (21.20)

表 2.7.6.5-4 経時的な血中フェニルアラニン濃度の平均値（165-205 試験：有効性解析対象集団）（2/3）

血中 Phe 濃度（µmol/L）	目標用量に到達 [a] (N =11)	目標用量に未到達 [a] (N =13)	Phe 濃度 600 µmol/L 以下を維持 [b] (N = 9)	Phe 濃度 600 µmol/L 以下を維持できず [c] (N = 2)	全体 (N = 24)
12 週時	n = 8	n = 12	n = 6		n = 20
平均値（SD）	446.6 (494.83)	1138.4 (307.40)	368.2 (389.18)	682.0 (899.44)	861.7 (515.58)
中央値	254.5	1094.5	254.5	682.0	947.5
最小値、最大値	1 , 1318	621 , 1790	1 , 862	46 , 1318	1 , 1790
ベースラインからの平均変化量	-733.9 (417.26)	-52.9 (172.44)	-750.2 (492.29)	-685.0 (25.46)	-325.3 (445.54)
ベースラインからの平均変化率	-64.8 (34.09)	-4.7 (14.17)	-65.0 (35.80)	-64.2 (41.55)	-28.7 (38.17)
16 週時		n = 12			n = 23
平均値（SD）	366.6 (367.53)	1101.9 (335.43)	402.4 (396.97)	205.5 (163.34)	750.3 (508.62)
中央値	321.0	1152.5	329.0	205.5	849.0
最小値、最大値	1 , 1009	491 , 1482	1 , 1009	90 , 321	1 , 1482
ベースラインからの平均変化量	-768.2 (579.07)	-74.8 (231.31)	-680.8 (473.13)	-1161.5 (1088.24)	-406.4 (551.91)
ベースラインからの平均変化率	-63.6 (34.98)	-6.5 (23.73)	-61.1 (37.22)	-75.3 (28.69)	-33.8 (41.11)
20 週時	n = 10		n = 8		n = 23
平均値（SD）	265.6 (347.27)	1089.5 (396.87)	257.1 (359.90)	299.5 (419.31)	731.3 (556.47)
中央値	28.5	1037.0	28.5	299.5	714.0
最小値、最大値	1 , 926	508 , 1783	1 , 926	3 , 596	1 , 1783
ベースラインからの平均変化量	-869.0 (576.10)	-107.9 (277.11)	-819.4 (393.08)	-1067.5 (1344.21)	-438.8 (571.38)
ベースラインからの平均変化率	-72.6 (35.37)	-9.6 (24.36)	-76.2 (32.19)	-58.1 (59.00)	-37.0 (43.06)

表 2.7.6.5-4 経時的な血中フェニルアラニン濃度の平均値（165-205 試験：有効性解析対象集団）（3/3）

血中 Phe 濃度（µmol/L）	目標用量に到達 [a] (N =11)	目標用量に未到達 [a] (N =13)	Phe 濃度 600 µmol/L 以下を維持 [b] (N = 9)	Phe 濃度 600 µmol/L 以下を維持できず [c] (N = 2)	全体 (N = 24)
24 週時 [d]					
平均値（SD）	160.3 (238.91)	1004.5 (368.03)	105.7 (162.26)	406.0 (461.03)	617.6 (529.28)
中央値	80.0	869.0	2.0	406.0	644.0
最小値、最大値	1 , 732	425 , 1693	1 , 456	80 , 732	1 , 1693
ベースラインからの平均変化量	-974.5 (504.15)	-192.9 (287.12)	-977.6 (278.49)	-961.0 (1385.93)	-551.2 (558.38)
ベースラインからの平均変化率	-81.5 (31.67)	-16.2 (23.48)	-89.3 (16.54)	-46.7 (69.80)	-46.2 (42.77)

NA：該当なし、Phe：フェニルアラニン、SD：標準偏差
a：目標用量は血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 以下に低下し、BMN 165 の用量調整なしで 4 週間以上維持された最初の用量と定義した。
b：目標用量到達後、試験完了まで血中 Phe 濃度 600 µmol/L 以下を維持できた被験者。
c：目標用量到達後、血中 Phe 濃度 600 µmol/L 以下を維持できなかった被験者。
d：治験薬は 24 週時まで投与した。
出典：165-205 試験 CSR（5.3.5.2.3）Table 14.2.1.1

24 例のベースラインからの血中 Phe 濃度の平均変化量及び平均変化率を図 2.7.6.5-1 に示す。

目標用量に到達した 11 例の血中 Phe 濃度の平均値が最初に 600 µmol/L 以下に低下したのは 11 週時であり、11 週時の血中 Phe 濃度の平均値（SD）は 508.3（482.91） µmol/L、ベースラインからの平均変化量（SD）は−626.5（432.28） µmol/L であった［165-205 試験 CSR（5.3.5.2.3） Table 14.2.1.1］。この 11 例は試験を完了し、試験完了時の血中 Phe 濃度の平均値（SD）は 160.3（238.91） µmol/L、ベースラインからの平均変化量（SD）は−974.5（504.15） µmol/L、及びベースラインからの平均変化率（SD）は−81.5（31.67）%であった（表 2.7.6.5-4）。

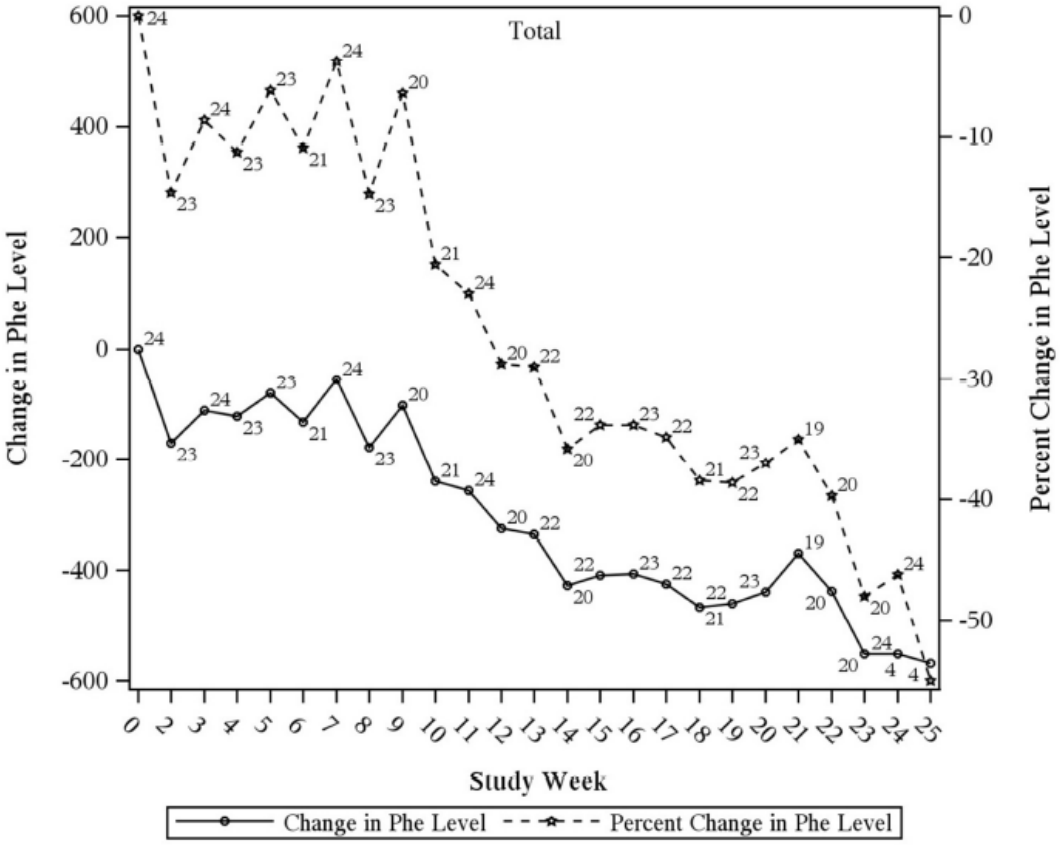
11 例の目標用量に到達するまでの BMN 165 投与期間の平均値（SD）は 105.09（36.75）日であり、投与量の平均値は 26.36 mg/日であった［165-205 試験 CSR（5.3.5.2.3）Table 14.2.2］。しかし、目標用量に到達するまでの期間は被験者によって異なり BMN 165 の投与量や投与頻度にはばらつきがあった。

目標用量に到達した 11 例中 9 例では、血中 Phe 濃度 600 µmol/L 以下に到達後も試験期間を通して血中 Phe 濃度を 600 µmol/L 以下に維持できた。この 9 例は試験を完了し、試験完了時の血中 Phe 濃度の平均値（SD）は 105.7（162.26） µmol/L、ベースラインからの平均変化量（SD）は−977.6（278.49） µmol/L であった（表 2.7.6.5-4）。

目標用量に到達した 11 例中 2 例では、13～21 週時頃までの血中 Phe 濃度の平均値は 600 µmol/L 以下に低下していたが、その後 600 µmol/L 超に上昇した。しかし、600 µmol/L をわずかに超えたのみであり、試験完了時（24 週時）には再び低下した。24 週時の血中 Phe 濃度の平均値（SD）は 406.0（461.03） µmol/L、ベースラインからの平均変化量（SD）は −961.0 µmol/L（SD：1385.93）であった（表 2.7.6.5-4）。

目標用量に到達しなかった 13 例では、いずれの評価時点でも血中 Phe 濃度の平均値が 1000 µmol/L 未満に低下することはなかった。試験完了時（24 週時）の血中 Phe 濃度の平均値（SD）は 1004.5（368.03） µmol/L、ベースラインからの平均変化量（SD）は−192.9（287.12） µmol/L であった（表 2.7.6.5-4）。

図 2.7.6.5-1　ベースラインからの血中フェニルアラニン濃度の平均変化量及び平均変化率の推移（165-205 試験：有効性解析対象集団）



Phe：フェニルアラニン
数値は各評価時点での被験者数を示す。25 週時の数値は追跡来院時の血中 Phe 濃度データを有する被験者数を示す。追跡来院は PAL-003 試験に登録されなかった被験者のみ行った。
出典：165-205 試験 CSR（5.3.5.2.3）Figure 14.2.6

2.　探索的解析

血中フェニルアラニン濃度と食事

目標用量に到達した 11 例では血中 Phe 濃度が低下し、カロリー、食事由来の Phe、タンパク質及びチロシンの摂取量は増加した。11 例中 9 例では、試験期間中に食事由来の Phe、タンパク質及びチロシンの摂取量が増加しても血中 Phe 濃度は 600 µmol/L 以下を維持できた。試験期間中に目標用量に到達しなかった 13 例では食事内容に一部変更があったが血中 Phe 濃度には意義のある影響を及ぼさなかった［165-205 試験 CSR（5.3.5.2.3）Figure 14.2.2 及び Figure 14.2.4］。

2.7.6.5.2.6　薬物動態

PK の結果は血中 Phe 濃度の結果に対応しており、血漿中 BMN 165 濃度が高いときの血中 Phe 濃度は低かった。

目標用量に到達した 11 例では、試験期間を通して血漿中 BMN 165 濃度が測定可能であった。8 週時より後の血漿中 BMN 165 濃度は、目標用量に到達しなかった 13 例と比較して目標用量に到達した被験者で高かった。目標用量に到達しなかった 13 例では、24 週間の BMN 165 投与期間にわたって血漿中 BMN 165 濃度は低いか又は検出不能であり、治験薬のクリアランスが大きいことが示唆された。血中 Phe 濃度を 600 µmol/L 以下に維持できた 9 例では血漿中 BMN 165 濃度は他の被験者よりも高かった。

2.7.6.5.2.7　安全性の結果

1.　有害事象

(1)　有害事象の概要

試験期間中に認められた有害事象（過敏症 AE 及び ISR 関連事象を含む）の要約を、全体、並びに目標用量に到達した／到達しなかった被験者、血中 Phe 濃度 600 µmol/L 以下を維持できた／維持できなかった被験者別に表 2.7.6.5-5 に示し、さらに投与期別に表 2.7.6.5-6 に示す。

BMN 165 投与を受けたほとんどの被験者（23 例、95.8%）に 1 件以上の有害事象が認められた。投与期別の有害事象の発現割合は、導入期（23 例、95.8%）、漸増期（22 例、91.7%）及び維持期（10 例、90.9%）で同程度であった。全体的に、目標用量に到達した被験者及び到達しなかった被験者、また血中 Phe 濃度低下を維持できた被験者及び維持できなかった被験者の間で臨床的に意義のある差は認められなかった。有害事象の重症度はほとんどがグレード 2（19 例、79.2%）であり、グレード 1（4 例、16.7%）は少なかった。グレード 3 の有害事象は認められなかった。グレード 2 の有害事象の多くは BMN 165 を増量した漸増期に発現した（18 例、75.0%）。

重篤な有害事象は 1 件（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）認められた。当該事象は BMN 165 を 5.0 mg の用量で投与中に発現し、治験責任医師によって重症度はグレード 1、BMN 165 との関連はなしと判断された。当該事象によって BMN 165 投与は中断されたが、回復後に BMN 165 の漸増投与を再開して 30.0 mg の用量で試験を完了した。

ほとんどの被験者（23 例、95.8%）で BMN 165 と関連のある有害事象が認められ、その大多数（18 例、75.0%）はグレード 2 であった。

有害事象のため試験を早期に中止した被験者はいなかった。2 例（8.3%）は、BMN 165 と関連のある有害事象のため、漸増期に治験薬の投与を中止した。死亡例は認められなかった。

ほとんどの被験者（22 例、91.7%）に 1 件以上の過敏症 AE が発現した。重篤な過敏症 AE 及びグレード 3 以上の過敏症 AE は認められなかった。2 例が過敏症 AE のため治験薬の投与を中止し、いずれの被験者も目標用量に到達しなかった。

22 例（91.7%）に ISR 関連事象が発現した。重篤又はグレード 3 以上の ISR 関連事象、並びに治験薬の投与中止又は試験中止に至った ISR 関連事象は認められなかった。

表 2.7.6.5-5 有害事象の要約（165-205 試験：安全性解析対象集団）

	目標用量に到達 [a] (N =11)	目標用量に未到達 [a] (N =13)	Phe 濃度 600 µmol/L 以下を維持 [b] (N = 9)	Phe 濃度 600 µmol/L 以下を維持できず [c] (N = 2)	全体 (N = 24)
有害事象	10 (90.9%)	13 (100.0%)	8 (88.9%)	2 (100.0%)	23 (95.8%)
グレード 1	1 (9.1%)	3 (23.1%)	0	1 (50.0%)	4 (16.7%)
グレード 2	9 (81.8%)	10 (76.9%)	8 (88.9%)	1 (50.0%)	19 (79.2%)
治験薬と関連のある有害事象	10 (90.9%)	13 (100.0%)	8 (88.9%)	2 (100.0%)	23 (95.8%)
グレード 1	2 (18.2%)	3 (23.1%)	1 (11.1%)	1 (50.0%)	5 (20.8%)
グレード 2	8 (72.7%)	10 (76.9%)	7 (77.8%)	1 (50.0%)	18 (75.0%)
重篤な有害事象	0	1 (7.7%)	0	0	1 (4.2%)
治験薬と関連のある重篤な有害事象	0	0	0	0	0
試験中止に至った有害事象	0	0	0	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	2 (15.4%)	0	0	2 (8.3%)
治験薬の投与中止に至った治験薬と関連のある有害事象	0	2 (15.4%)	0	0	2 (8.3%)
試験中止に至った重篤な有害事象	0	0	0	0	0
治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象	0	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0	0
過敏症有害事象 [d]	9 (81.8%)	13 (100.0%)	7 (77.8%)	2 (100.0%)	22 (91.7%)
ISR 関連事象 [e]	9 (81.8%)	13 (100.0%)	8 (88.9%)	1 (50.0%)	22 (91.7%)

CTCAE：有害事象共通用語規準、ISR：注射部位反応、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、NCI：米国国立がん研究所、Phe：フェニルアラニン、SMQ：MedDRA 標準検索式

有害事象の要約には試験期間中に治療下で発現した有害事象のみ含めた。同一被験者に有害事象が複数回発現した場合、最悪時のグレードで 1 回のみカウントした。重症度は NCI-CTCAE Version 4.03 を用いて評価した。有害事象と治験薬の因果関係は治験責任医師が評価した。

a：目標用量は血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 以下に低下し、BMN 165 の用量調整なしで 4 週間以上維持された最初の用量と定義した。

b：目標用量に到達後、試験完了まで血中 Phe 濃度 600 µmol/L 以下を維持できた被験者。

c：目標用量に到達後、血中 Phe 濃度 600 µmol/L 以下を維持できなかった被験者。

d：過敏症有害事象はアナフィラキシー反応広域アルゴリズム SMQ 及び以下の PT を追加した改変過敏症 SMQ（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の有害事象を含む）で特定した。

e：ISR 関連事象は高位語の注射部位反応を使用して特定した。

有害事象は MedDRA Version 16.1（日本語翻訳は MedDRA/J Version 16.1）を用いてコード化した。

出典：165-205 試験 CSR（5.3.5.2.3）Table 14.3.1.2.1、Table 14.3.1.5.1、Table 14.3.1.7.1

表 2.7.6.5-6　投与期別の有害事象の要約（165-205 試験：安全性解析対象集団）

	導入期 (N = 24)	漸増期 (N = 24)	維持期 (N = 11)
有害事象	23 (95.8%)	22 (91.7%)	10 (90.9%)
グレード 1	16 (66.7%)	4 (16.7%)	8 (72.7%)
グレード 2	7 (29.2%)	18 (75.0%)	2 (18.2%)
治験薬と関連のある有害事象	23 (95.8%)	22 (91.7%)	7 (63.6%)
グレード 1	18 (75.0%)	6 (25.0%)	6 (54.5%)
グレード 2	5 (20.8%)	16 (66.7%)	1 (9.1%)
重篤な有害事象	0	1 (4.2%)	0
治験薬と関連のある重篤な有害事象	0	0	0
試験中止に至った有害事象	0	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	2 (8.3%)	0
治験薬の投与中止に至った治験薬と関連のある有害事象	0	2 (8.3%)	0
試験中止に至った重篤な有害事象	0	0	0
治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象	0	0	0
死亡	0	0	0
過敏症有害事象 [a]	14 (58.3%)	20 (83.3%)	5 (45.5%)
ISR 関連事象 [b]	21 (87.5%)	18 (75.0%)	4 (36.4%)

CTCAE：有害事象共通用語規準、ISR：注射部位反応、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、NCI：米国国立がん研究所、SMQ：MedDRA 標準検索式
有害事象の要約には、試験期間中に治療下で発現した有害事象のみ含めた。同一被験者に有害事象が複数回発現した場合、最悪時のグレードで 1 回のみカウントした。重症度は NCI-CTCAE Version 4.03 を用いて評価した。有害事象と治験薬の因果関係は治験責任医師が評価した。
a：過敏症有害事象はアナフィラキシー反応広域アルゴリズム SMQ 及び以下の PT を追加した改変過敏症 SMQ（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の有害事象を含む）で特定した。
b：ISR 関連事象は高位語の注射部位反応を使用して特定した。
有害事象は MedDRA Version 16.1（日本語翻訳は MedDRA/J Version 16.1）を用いてコード化した。
出典：165-205 試験 CSR（5.3.5.2.3）Table 14.3.1.2.2、Table 14.3.1.5.2、Table 14.3.1.7.2

(2)　比較的よくみられた有害事象

比較的よくみられた有害事象（全体で発現例数 3 例以上）を PT 別に表 2.7.6.5-7 に示す。また、本試験で認められた全ての有害事象を表 2.7.6.11-1 に示す。

ほとんどの被験者（23 例、95.8%）に有害事象が認められた。SOC 別の比較的よくみられた有害事象は「一般・全身障害および投与部位の状態」（22 例、91.7%）、「筋骨格系および結合組織障害」（20 例、83.3%）及び「感染症および寄生虫症」（15 例、62.5%）であった。PT 別では、関節痛及び注射部位反応（各 18 例、75.0%）、注射部位紅斑（13 例、54.2%）及び注射部位内出血（10 例、41.7%）が多かった。このうち注射部位紅斑及び注射部位反応では、目標用量に到達した被験者と到達しなかった被験者での発現割合に臨床的に意義のある差が認められ、いずれも目標用量に到達しなかった被験者で発現割合が高かった：注射部位紅斑［目標用量に到達した被験者：2 例（18.2%）、到達しなかった被験者：11 例（84.6%）（以下同順）］及び注射部

位反応［5 例（45.5%）、13 例（100.0%）］。血中 Phe 濃度低下を維持できた被験者と維持できなかった被験者では有害事象の発現割合にわずかな差が認められたが、各群の被験者の数がいずれも少なく被験者数も異なることから臨床的に意義のある差ではないと判断された。

投与期別では有害事象の発現割合に差が認められた。維持期と比較して導入期及び漸増期では、関節痛、頭痛、注射部位紅斑、注射部位発疹、注射部位反応及び全身性皮疹が多く発現した。また、関節痛及び注射部位紅斑は、導入期及び維持期と比較して漸増期で多く発現した［関節痛：8 例、33.3%（導入期）、18 例、75.0%（漸増期）、1 例、9.1%（維持期）、注射部位紅斑：5 例、20.8%（導入期）、11 例、45.8%（漸増期）、1 例、9.1%（維持期）］［165-205 試験 CSR（5.3.5.2.3）Table 14.3.1.4.2］。

表 2.7.6.5-7　PT 別の比較的よくみられた有害事象（全体で発現例数 3 例以上）（165-205 試験：安全性解析対象集団）（1/2）

PT	目標用量に到達 [a] (N =11)	目標用量に未到達 [a] (N =13)	Phe 濃度 600 µmol/L 以下を維持 [b] (N = 9)	Phe 濃度 600 µmol/L 以下を維持できず [c] (N = 2)	全体 (N = 24)
有害事象が 1 件以上発現した被験者数	10 (90.9%)	3 (100.0%)	8 (88.9%)	2 (100.0%)	23 (95.8%)
不安	2 (18.2%)	1 (7.7%)	2 (22.2%)	0	3 (12.5%)
関節痛	7 (63.6%)	11 (84.6%)	6 (66.7%)	1 (50.0%)	18 (75.0%)
背部痛	0	3 (23.1%)	0	0	3 (12.5%)
C-反応性蛋白増加	1 (9.1%)	2 (15.4%)	1 (11.1%)	0	3 (12.5%)
咳嗽	3 (27.3%)	2 (15.4%)	3 (33.3%)	0	5 (20.8%)
下痢	1 (9.1%)	2 (15.4%)	1 (11.1%)	0	3 (12.5%)
浮動性めまい	2 (18.2%)	2 (15.4%)	2 (22.2%)	0	4 (16.7%)
呼吸困難	1 (9.1%)	2 (15.4%)	1 (11.1%)	0	3 (12.5%)
潮紅	0	4 (30.8%)	0	0	4 (16.7%)
頭痛	4 (36.4%)	3 (23.1%)	3 (33.3%)	1 (50.0%)	7 (29.2%)
注射部位内出血	5 (45.5%)	5 (38.5%)	4 (44.4%)	1 (50.0%)	10 (41.7%)
注射部位紅斑	2 (18.2%)	11 (84.6%)	2 (22.2%)	0	13 (54.2%)
注射部位そう痒感	3 (27.3%)	2 (15.4%)	2 (22.2%)	1 (50.0%)	5 (20.8%)
注射部位発疹	4 (36.4%)	4 (30.8%)	4 (44.4%)	0	8 (33.3%)
注射部位反応	5 (45.5%)	13 (100.0%)	4 (44.4%)	1 (50.0%)	18 (75.0%)
注射部位腫脹	0	3 (23.1%)	0	0	3 (12.5%)
筋骨格痛	1 (9.1%)	2 (15.4%)	0	1 (50.0%)	3 (12.5%)
筋肉痛	0	3 (23.1%)	0	0	3 (12.5%)
鼻咽頭炎	1 (9.1%)	3 (23.1%)	1 (11.1%)	0	4 (16.7%)

表 2.7.6.5-7 PT 別の比較的よくみられた有害事象（全体で発現例数 3 例以上）（165-205 試験：安全性解析対象集団）（2/2）

PT	目標用量に到達 [a] (N =11)	目標用量に未到達 [a] (N =13)	Phe 濃度 600 µmol/L 以下を維持 [b] (N = 9)	Phe 濃度 600 µmol/L 以下を維持できず [c] (N = 2)	全体 (N = 24)
悪心	3 (27.3%)	5 (38.5%)	2 (22.2%)	1 (50.0%)	8 (33.3%)
四肢痛	1 (9.1%)	2 (15.4%)	1 (11.1%)	0	3 (12.5%)
そう痒症	1 (9.1%)	4 (30.8%)	0	1 (50.0%)	5 (20.8%)
発熱	2 (18.2%)	4 (30.8%)	2 (22.2%)	0	6 (25.0%)
発疹	3 (27.3%)	5 (38.5%)	2 (22.2%)	1 (50.0%)	8 (33.3%)
全身性皮疹	2 (18.2%)	3 (23.1%)	2 (22.2%)	0	5 (20.8%)
上気道感染	6 (54.5%)	3 (23.1%)	4 (44.4%)	2 (100.0%)	9 (37.5%)
蕁麻疹	0	3 (23.1%)	0	0	3 (12.5%)
嘔吐	1 (9.1%)	2 (15.4%)	1 (11.1%)	0	3 (12.5%)

MedDRA：ICH 国際医薬用語集、Phe：フェニルアラニン、PT：基本語
有害事象の要約には、試験期間中に治療下で発現した有害事象のみ含めた。同一被験者に同じ PT の有害事象が複数回発現した場合、1 回のみカウントした。
a：目標用量は血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 以下に低下し、BMN 165 の用量調整なしで 4 週間以上維持された最初の用量と定義した。
b：目標用量到達後、試験完了まで血中 Phe 濃度 600 µmol/L 以下を維持できた被験者。
c：目標用量到達後、血中 Phe 濃度 600 µmol/L 以下を維持できなかった被験者。
有害事象は MedDRA Version 16.1（日本語翻訳は MedDRA/J Version 16.1）を用いてコード化した。
出典：165-205 試験 CSR（5.3.5.2.3）Table 14.3.1.4.1

(3) 治験薬と関連のある有害事象

治験薬と関連のある有害事象（全体で発現例数 3 例以上）を SOC 及び PT 別に表 2.7.6.5-8 に示す。

治験責任医師によって BMN 165 と関連あり（関連があるかもしれない又はおそらく関連あり）と判断された有害事象は 23 例（95.8%）に認められた。SOC 別のよくみられた治験薬と関連のある有害事象は、「一般・全身障害および投与部位の状態」（22 例、91.7%）、「筋骨格系および結合組織障害」（20 例、83.3%）及び「皮膚および皮下組織障害」（12 例、50.0%）であった。PT 別では、注射部位反応及び関節痛（各 18 例、75.0%）、注射部位紅斑（13 例、54.2%）、注射部位発疹及び発疹（各 8 例、33.3%）が多かった。治験薬と関連のある有害事象は、大多数がグレード 2（18 例、75.0%）であった（表 2.7.6.5-5）。

全体的に、治験薬と関連のある有害事象の発現割合は目標用量に到達した被験者（10 例、90.9%）と到達しなかった被験者（13 例、100.0%）で同程度であった。しかし、注射部位紅斑、注射部位反応及び関節痛では、目標用量に到達した被験者と目標用量に到達しなかった被験者での発現割合に差がみられ、いずれも目標用量に到達しなかった被験者での発現割合が高かった：注射部位紅斑［目標用量に到達した被験者：2 例（18.2%）、到達しなかった被験者：11 例

（84.6%）（以下同順）］、注射部位反応［5 例（45.5%）、13 例（100.0%）］及び関節痛［7 例（63.6%）、11 例（84.6%）］。

有害事象全体の発現割合と同様に、治験薬と関連のある有害事象の発現割合も維持期（7 例、63.6%）と比較して導入期（23 例、95.8%）及び漸増期（22 例、91.7%）で高かった。注射部位発疹、注射部位反応、注射部位紅斑及び全身性皮疹は、維持期と比較して導入期及び漸増期で多く発現した。関節炎、悪心、嘔吐、注射部位内出血、注射部位紅斑、注射部位そう痒感、そう痒症、潮紅及び発疹は、血中 Phe 濃度の低下を目的として BMN 165 を増量した漸増期に多く認められた［165-205 試験 CSR（5.3.5.2.3）Table 14.3.1.6.2］。

表 2.7.6.5-8　SOC 及び PT 別の治験薬と関連のある有害事象（全体で発現例数 3 例以上）（165-205 試験：安全性解析対象集団）（1/2）

SOC PT	目標用量に到達 [a] (N =11)	目標用量に未到達 [a] (N =13)	Phe 濃度 600 µmol/L 以下を維持 [b] (N = 9)	Phe 濃度 600 µmol/L 以下を維持できず [c] (N = 2)	全体 (N = 24)
治験薬と関連のある有害事象が 1 件以上発現した被験者数	10 (90.9%)	13 (100.0%)	8 (88.9%)	2 (100.0%)	23 (95.8%)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (81.8%)	13 (100.0%)	8 (88.9%)	1 (50.0%)	22 (91.7%)
注射部位内出血	1 (9.1%)	4 (30.8%)	1 (11.1%)	0	5 (20.8%)
注射部位紅斑	2 (18.2%)	11 (84.6%)	2 (22.2%)	0	13 (54.2%)
注射部位そう痒感	3 (27.3%)	2 (15.4%)	2 (22.2%)	1 (50.0%)	5 (20.8%)
注射部位発疹	4 (36.4%)	4 (30.8%)	4 (44.4%)	0	8 (33.3%)
注射部位反応	5 (45.5%)	13 (100.0%)	4 (44.4%)	1 (50.0%)	18 (75.0%)
注射部位腫脹	0	3 (23.1%)	0	0	3 (12.5%)
発熱	0	3 (23.1%)	0	0	3 (12.5%)
筋骨格系および結合組織障害	8 (72.7%)	12 (92.3%)	6 (66.7%)	2 (100.0%)	20 (83.3%)
関節痛	7 (63.6%)	11 (84.6%)	6 (66.7%)	1 (50.0%)	18 (75.0%)
皮膚および皮下組織障害	5 (45.5%)	7 (53.8%)	4 (44.4%)	1 (50.0%)	12 (50.0%)
そう痒症	1 (9.1%)	4 (30.8%)	0	1 (50.0%)	5 (20.8%)
発疹	3 (27.3%)	5 (38.5%)	2 (22.2%)	1 (50.0%)	8 (33.3%)
全身性皮疹	2 (18.2%)	3 (23.1%)	2 (22.2%)	0	5 (20.8%)
蕁麻疹	0	3 (23.1%)	0	0	3 (12.5%)
胃腸障害	3 (27.3%)	6 (46.2%)	2 (22.2%)	1 (50.0%)	9 (37.5%)
悪心	3 (27.3%)	4 (30.8%)	2 (22.2%)	1 (50.0%)	7 (29.2%)
嘔吐	1 (9.1%)	2 (15.4%)	1 (11.1%)	0	3 (12.5%)
臨床検査	2 (18.2%)	3 (23.1%)	1 (11.1%)	1 (50.0%)	5 (20.8%)
C-反応性蛋白増加	1 (9.1%)	2 (15.4%)	1 (11.1%)	0	3 (12.5%)

表 2.7.6.5-8 SOC 及び PT 別の治験薬と関連のある有害事象（全体で発現例数 3 例以上）（165-205 試験：安全性解析対象集団）（2/2）

SOC PT	目標用量に到達 [a] (N =11)	目標用量に未到達 [a] (N =13)	Phe 濃度 600 µmol/L 以下を維持 [b] (N = 9)	Phe 濃度 600 µmol/L 以下を維持できず [c] (N = 2)	全体 (N = 24)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (18.2%)	3 (23.1%)	2 (22.2%)	0	5 (20.8%)
呼吸困難	1 (9.1%)	2 (15.4%)	1 (11.1%)	0	3 (12.5%)
神経系障害	1 (9.1%)	3 (23.1%)	1 (11.1%)	0	4 (16.7%)
精神障害	3 (27.3%)	1 (7.7%)	3 (33.3%)	0	4 (16.7%)
不安	2 (18.2%)	1 (7.7%)	2 (22.2%)	0	3 (12.5%)
血管障害	0	4 (30.8%)	0	0	4 (16.7%)
潮紅	0	4 (30.8%)	0	0	4 (16.7%)

MedDRA：ICH 国際医薬用語集、Phe：フェニルアラニン、PT：基本語、SOC：器官別大分類
治験薬との因果関係（関連があるかもしれない、おそらく関連あり、関連なし）は治験責任医師が判断した。
有害事象の要約には、試験期間中に治療下で発現した有害事象のみ含めた。同一被験者に同じ SOC 又は PT の有害事象が複数回発現した場合、それぞれで 1 回のみカウントした。
a：目標用量は血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 以下に低下し、BMN 165 の用量調整なしで 4 週間以上維持された最初の用量と定義した。
b：目標用量に到達後、試験完了まで血中 Phe 濃度 600 µmol/L 以下を維持できた被験者。
c：目標用量に到達後、血中 Phe 濃度 600 µmol/L 以下を維持できなかった被験者。
有害事象は MedDRA Version 16.1（日本語翻訳は MedDRA/J Version 16.1）を用いてコード化した。
出典：165-205 試験 CSR（5.3.5.2.3）Table 14.3.1.6.1

(4) 重症度別の有害事象

重症度別の有害事象の発現割合を表 2.7.6.5-9 に示す。

治験薬と関連のある有害事象を含めて、23 例に認められた有害事象のほとんどがグレード 1（4 例、16.7%）又はグレード 2（19 例、79.2%）であった。グレード 3 以上の有害事象は認められなかった。

全体的に、目標用量に到達した被験者と到達しなかった被験者に発現した有害事象の重症度に臨床的に意義のある差は認められなかった。グレード 1 及び 2 の発現割合の分布は、比較的よくみられた有害事象の分布と同様であった。グレード 1 の有害事象の発現は目標用量に到達しなかった被験者（3 例、23.1%）と比較して目標用量に到達した被験者（1 例、9.1%）で少なかった。グレード 2 の有害事象の発現は、目標用量に到達した被験者（9 例、81.8%）と到達しなかった被験者（10 例、76.9%）で同程度であった。

しかし、投与期別では有害事象の重症度に顕著な差があった。グレード 2 の有害事象は、導入期及び維持期と比較して漸増期に多かった［導入期：7/24 例（29.2%）、漸増期：18/24 例（75.0%）、維持期：2/11 例（18.2%）］。グレード 1 の有害事象の多くは導入期に発現した［導入期：16/24 例（66.7%）、漸増期：4/24 例（16.7%）、維持期：8/11 例（72.7%）］。治験薬と関連の

ある有害事象は、導入期ではグレード 1（18/24 例、75.0%）、漸増期ではグレード 2（16/24 例、66.7%）が多かった［165-205 試験 CSR（5.3.5.2.3）Table 14.3.1.5.2 及び Table 14.3.1.7.2］。

表 2.7.6.5-9　重症度別の有害事象の発現割合（165-205 試験：安全性解析対象集団）

	目標用量に到達 [a] (N =11)	目標用量に未到達 [a] (N =13)	Phe 濃度 600 µmol/L 以下を維持 [b] (N = 9)	Phe 濃度 600 µmol/L 以下を維持できず [c] (N = 2)	全体 (N = 24)
有害事象が 1 件以上発現した被験者数 [d]	10 (90.9%)	13 (100.0%)	8 (88.9%)	2 (100.0%)	23 (95.8%)
グレード 1	1 (9.1%)	3 (23.1%)	0	1 (50.0%)	4 (16.7%)
グレード 2	9 (81.8%)	10 (76.9%)	8 (88.9%)	1 (50.0%)	19 (79.2%)
治験薬と関連のある有害事象 [e] が 1 件以上発現した被験者数	10 (90.9%)	13 (100.0%)	8 (88.9%)	2 (100.0%)	23 (95.8%)
グレード 1	2 (18.2%)	3 (23.1%)	1 (11.1%)	1 (50.0%)	5 (20.8%)
グレード 2	8 (72.7%)	10 (76.9%)	7 (77.8%)	1 (50.0%)	18 (75.0%)

CTCAE：有害事象共通用語規準、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、NCI：米国国立がん研究所、Phe：フェニルアラニン
有害事象の要約には、試験期間中に治療下で発現した有害事象のみ含めた。同一被験者に有害事象が複数回発現した場合、最悪時のグレードで 1 回のみカウントした。重症度は NCI-CTCAE Version 4.03 を用いて評価した。
a：目標用量は血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 以下に低下し、BMN 165 の用量調整なしで 4 週間以上維持された最初の用量と定義した。
b：目標用量に到達後、試験完了まで血中 Phe 濃度 600 µmol/L 以下を維持できた被験者。
c：目標用量に到達後、血中 Phe 濃度 600 µmol/L 以下を維持できなかった被験者。
d：試験期間中にグレード 3 の有害事象は認められなかった。
e：治験薬との因果関係（関連があるかもしれない、おそらく関連あり、関連なし）は、治験責任医師が判断した。
有害事象は MedDRA Version 16.1（日本語翻訳は MedDRA/J Version 16.1）を用いてコード化した。
出典：165-205 試験 CSR（5.3.5.2.3）Table 14.3.1.5.1、Table14.3.1.7.1

(5)　死亡

本試験では死亡例は認められなかった。

(6)　その他の重篤な有害事象

1 例（4.2%）に重篤な有害事象（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）が認められた。本事象は BMN 165 を 5.0 mg の用量で投与中の Day 106 に発現（2449 U/L、ULN：235 U/L）し、事象発現中は BMN 165 投与が中断された。事象に対するその他の措置はなく、Day 111 に事象は回復した。治験責任医師は本事象をグレード 1、治験薬と関連なしと判断したが、治験依頼者は本事象を BMN 165 との因果関係を関連があるかもしれないと評価した。被験者は BMN 165 の漸増期を再開して 30.0 mg の用量で試験を完了したが目標用量には到達しなかった。

本被験者の重篤な有害事象の叙述を 2.7.6.11.1.4 に示す。

(7)　試験中止に至った有害事象

本試験では、試験の早期中止に至った有害事象は認められなかった。

(8)　治験薬の投与中止、中断又は減量に至った有害事象

本試験に登録した 24 例のうち、2 例（8.3%）が有害事象のため BMN 165 の投与を早期に中止した。治験薬の投与中止に至った有害事象は漸増期に発現したグレード 1 及び 2 の過敏症 AE の関節痛であり、非重篤、治験薬と関連ありと判断された。1 例は、BMN 165 を 5.0 mg の用量で投与中の Day 56 に足の関節痛を認めて投薬治療を要したが、発現から 4 日後（Day 60）に事象は回復した。別の 1 例は BMN 165 を 15.0 mg の用量で投与中の Day 87 に関節痛の悪化（体の左側）を認めて治験薬の投与を中止した。当該事象は Day 90 に回復した。いずれの被験者も目標用量に到達しなかったが、試験を継続して治験薬の投与中止後の評価を完了した。

有害事象のため治験薬投与を中止した被験者はほとんどいなかったが、約半数の被験者（13 例、54.2%）が有害事象のため BMN 165 を投与中断又は減量した。BMN 165 の用量変更に至った有害事象はいずれも漸増期に発現した。よくみられた BMN 165 の投与中断又は減量に至った有害事象は、関節痛（7 例、29.2%）、全身性皮疹（3 例、12.5%）及びそう痒症（3 例、12.5%）であった。用量変更に至った有害事象は、目標用量に到達した被験者（5 例、45.5%）と比較して目標用量に到達しなかった被験者（8 例、61.5%）で多く発現した。これらの有害事象の多くは治験薬と関連ありと判断され、治験薬の投与中断に至った 2 件（うち 1 件は重篤な有害事象）のみ、治験責任医師によって治験薬と関連なしと判断された［165-205 試験 CSR（5.3.5.2.3）Table 14.3.1.9.1、Table 14.3.1.9.2、Listing 16.2.7.4.3］。

本試験では約半数の 13 例が有害事象のために治験薬を投与中断又は減量したが、1 例を除く 12 例が治験薬の投与を継続し、5 例が目標用量に到達した。なお、治験薬投与を中止した 1 例を含む 13 例はいずれも試験を完了した。

(9)　特に注目すべき有害事象

過敏症有害事象

SOC 及び PT 別の過敏症 AE の発現割合を表 2.7.6.5-10 に示す。

有害事象が認められた 23 例のうち、22 例（91.7%）に 1 回以上の過敏症 AE が発現した。

全体で最も多くみられた PT 別の過敏症 AE は、関節痛（18 例、75.0%）であり、次いで注射部位発疹及び発疹（各 8 例、33.3%）、発熱（6 例、25.0%）、そう痒症及び全身性皮疹（各 5 例、20.8%）が多かった。過敏症 AE のほとんどは漸増期に発現した（20 例、83.3%）。漸増期に最も多くみられた過敏症 AE は、関節痛（18 例、75.0%）であり、次いでそう痒症（5 例、20.8%）、発疹（5 例、20.8%）が多かった［165-205 試験 CSR（5.3.5.2.3）Table 14.3.2.3.2］。

過敏症 AE の発現割合は、目標用量に到達した被験者（9 例、81.8%）と比較して目標用量に到達しなかった被験者（13 例、100.0%）で多かった。目標用量に到達しなかった被験者（13 例）の方で多く発現した主な過敏症 AE は、関節痛［目標用量に到達した被験者：7 例（63.6%）、到達しなかった被験者：11 例（84.6%）（以下同順）］、発疹［3 例（27.3%）、5 例（38.5%）］、そう痒症［1 例（9.1%）、4 例（30.8%）］、蕁麻疹［0 例、3 例（23.1%）］、潮紅［0 例、4 例（30.8%）］及び発熱［2 例（18.2%）、4 例（30.8%）］であった。それ以外の過敏症 AE の発現割合は、目標用量に到達した被験者と到達しなかった被験者で同程度であった。

投与期別の過敏症 AE 発現割合は、導入期（14 例、58.3%）及び維持期（5 例、45.5%）と比較して、漸増期（20 例、83.3%）で多かった。関節痛は導入期（8 例、33.3%）にも認められたが、漸増期での発現が多く（18 例、75.0%）、維持期では 1 例のみ発現した。注射部位発疹の発現は、維持期（1 例、9.1%）と比較して、導入期（6 例、25.0%）及び漸増期（4 例、16.7%）で多かった。また、潮紅は漸増期のみ（4 例、16.7%）で発現し、全身性皮疹は導入期（3 例、12.5%）及び漸増期（4 例、16.7%）で発現した［165-205 試験 CSR（5.3.5.2.3）Table 14.3.2.3.2］。

表 2.7.6.5-10　SOC 及び PT 別の過敏症有害事象の発現割合（165-205 試験：安全性解析対象集団）（1/2）

SOC PT	目標用量に到達 [a] (N = 11)	目標用量に未到達 [a] (N = 13)	Phe 濃度 600 µmol/L 以下を維持 [b] (N = 9)	Phe 濃度 600 µmol/L 以下を維持できず [c] (N = 2)	全体 (N = 24)
過敏症有害事象が 1 件以上発現した被験者数	9 (81.8%)	13 (100.0%)	7 (77.8%)	2 (100.0%)	22 (91.7%)
耳および迷路障害	0	1 (7.7%)	0	0	1 (4.2%)
耳部腫脹	0	1 (7.7%)	0	0	1 (4.2%)
眼障害	1 (9.1%)	0	1 (11.1%)	0	1 (4.2%)
眼球浮腫	1 (9.1%)	0	1 (11.1%)	0	1 (4.2%)
胃腸障害	0	1 (7.7%)	0	0	1 (4.2%)
舌腫脹	0	1 (7.7%)	0	0	1 (4.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (54.5%)	6 (46.2%)	5 (55.6%)	1 (50.0%)	12 (50.0%)
注射部位発疹	4 (36.4%)	4 (30.8%)	4 (44.4%)	0	8 (33.3%)
注射部位蕁麻疹	1 (9.1%)	1 (7.7%)	0	1 (50.0%)	2 (8.3%)
発熱	2 (18.2%)	4 (30.8%)	2 (22.2%)	0	6 (25.0%)
免疫系障害	0	2 (15.4%)	0	0	2 (8.3%)
季節性アレルギー	0	2 (15.4%)	0	0	2 (8.3%)
臨床検査	2 (18.2%)	1 (7.7%)	1 (11.1%)	1 (50.0%)	3 (12.5%)
補体成分 C3 減少	0	1 (7.7%)	0	0	1 (4.2%)
補体因子減少	2 (18.2%)	0	1 (11.1%)	1 (50.0%)	2 (8.3%)

表 2.7.6.5-10 SOC 及び PT 別の過敏症有害事象の発現割合（165-205 試験：安全性解析対象集団）（2/2）

SOC PT	目標用量に到達 [a] (N = 11)	目標用量に未到達 [a] (N = 13)	Phe 濃度 600 µmol/L 以下を維持 [b] (N = 9)	Phe 濃度 600 µmol/L 以下を維持できず [c] (N = 2)	全体 (N = 24)
筋骨格系および結合組織障害	7 (63.6%)	11 (84.6%)	6 (66.7%)	1 (50.0%)	18 (75.0%)
関節痛	7 (63.6%)	11 (84.6%)	6 (66.7%)	1 (50.0%)	18 (75.0%)
関節硬直	0	1 (7.7%)	0	0	1 (4.2%)
関節腫脹	1 (9.1%)	1 (7.7%)	0	1 (50.0%)	2 (8.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (9.1%)	2 (15.4%)	1 (11.1%)	0	3 (12.5%)
呼吸困難	0	2 (15.4%)	0	0	2 (8.3%)
咽頭浮腫	1 (9.1%)	0	1 (11.1%)	0	1 (4.2%)
皮膚および皮下組織障害	5 (45.5%)	7 (53.8%)	4 (44.4%)	1 (50.0%)	12 (50.0%)
接触性皮膚炎	2 (18.2%)	0	2 (22.2%)	0	2 (8.3%)
紅斑	1 (9.1%)	1 (7.7%)	1 (11.1%)	0	2 (8.3%)
全身紅斑	0	1 (7.7%)	0	0	1 (4.2%)
そう痒症	1 (9.1%)	4 (30.8%)	0	1 (50.0%)	5 (20.8%)
発疹	3 (27.3%)	5 (38.5%)	2 (22.2%)	1 (50.0%)	8 (33.3%)
全身性皮疹	2 (18.2%)	3 (23.1%)	2 (22.2%)	0	5 (20.8%)
そう痒性皮疹	1 (9.1%)	1 (7.7%)	1 (11.1%)	0	2 (8.3%)
顔面腫脹	0	1 (7.7%)	0	0	1 (4.2%)
蕁麻疹	0	3 (23.1%)	0	0	3 (12.5%)
血管障害	0	4 (30.8%)	0	0	4 (16.7%)
潮紅	0	4 (30.8%)	0	0	4 (16.7%)
低血圧	0	1 (7.7%)	0	0	1 (4.2%)

MedDRA：ICH 国際医薬用語集、Phe：フェニルアラニン、PT：基本語、SMQ：MedDRA 標準検索式、SOC：器官別大分類

同一被験者に同じ SOC 又は PT の有害事象が複数発現した場合、それぞれで 1 回のみカウントした。

過敏症有害事象はアナフィラキシー反応広域アルゴリズム SMQ 及び以下の PT を追加した改変過敏症 SMQ（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）で特定した。アナフィラキシー反応広域アルゴリズム SMQ の検索基準に合致した事象が複数ある場合は、合わせて 1 件の過敏症有害事象としてカウントした。

a：目標用量は血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 以下に低下し、BMN 165 の用量調整なしで 4 週間以上維持された最初の用量と定義した。

b：目標用量到達後、試験完了まで血中 Phe 濃度 600 µmol/L 以下を維持できた被験者。

c：目標用量到達後、血中 Phe 濃度 600 µmol/L 以下を維持できなかった被験者。

有害事象は MedDRA Version 16.1（日本語翻訳は MedDRA/J Version 16.1）を用いてコード化した。

出典：165-205 試験 CSR（5.3.5.2.3）Table 14.3.2.3.1

SOC 別及び重症度別の過敏症 AE の発現割合を表 2.7.6.5-11 に示す。

有害事象全体の結果と同様に、過敏症 AE の重症度はグレード 2 が多く（17 例、70.8%）、グレード 1 の過敏症 AE は 5 例（20.8%）に認められた。全体的に、目標用量に到達した被験者と到達しなかった被験者で過敏症 AE の重症度に臨床的に意義のある差は認められなかった。目標用量に到達した被験者と到達しなかった被験者では、重症度別の過敏症 AE 発現割合はグレード 1 がそれぞれ 18.2%（2 例）及び 23.1%（3 例）、グレード 2 が 63.6%（7 例）及び 76.9%（10 例）で、いずれも同程度であった。

全試験期間を通して、過敏症 AE の発現割合はグレード 1 が導入期（8 例、33.3%）、グレード 2 が漸増期（14 例、58.3%）に最も高く、有害事象全体の重症度別の発現状況と同様であった。過敏症 AE を含めて、グレード 3 の有害事象は認められなかった［165-205 試験 CSR（5.3.5.2.3）Table 14.3.2.4.2］。

11 例が過敏症 AE 発現のため治験薬を投与中断又は減量した。2 例は過敏症 AE 発現のため治験薬の投与を中止したが、いずれの被験者も試験完了まで試験を継続した（治験薬の投与中止、中断又は減量に至った有害事象の項を参照）。

過敏症 AE を発現した 5 例の試験完了時の転帰は未回復又は軽快であった。5 例中 4 例は長期継続試験の PAL-003 試験に移行して BMN 165 投与を継続しており、当該試験でこれらの過敏症 AE を追跡調査した。

表 2.7.6.5-11　SOC 別及び重症度別の過敏症有害事象の発現割合（165-205 試験：安全性解析対象集団）（1/2）

SOC グレード	目標用量に到達 [a] (N = 11)	目標用量に未到達 [a] (N = 13)	Phe 濃度 600 µmol/L 以下を維持 [b] (N = 9)	Phe 濃度 600 µmol/L 以下を維持できず [c] (N = 2)	全体 (N = 24)
過敏症有害事象が 1 件以上発現した被験者数	9 (81.8%)	13 (100.0%)	7 (77.8%)	2 (100.0%)	22 (91.7%)
グレード 1	2 (18.2%)	3 (23.1%)	1 (11.1%)	1 (50.0%)	5 (20.8%)
グレード 2	7 (63.6%)	10 (76.9%)	6 (66.7%)	1 (50.0%)	17 (70.8%)
耳および迷路障害	0	1 (7.7%)	0	0	1 (4.2%)
グレード 2	0	1 (7.7%)	0	0	1 (4.2%)
眼障害	1 (9.1%)	0	1 (11.1%)	0	1 (4.2%)
グレード 1	1 (9.1%)	0	1 (11.1%)	0	1 (4.2%)
胃腸障害	0	1 (7.7%)	0	0	1 (4.2%)
グレード 2	0	1 (7.7%)	0	0	1 (4.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (54.5%)	6 (46.2%)	5 (55.6%)	1 (50.0%)	12 (50.0%)
グレード 1	5 (45.5%)	3 (23.1%)	4 (44.4%)	1 (50.0%)	8 (33.3%)
グレード 2	1 (9.1%)	3 (23.1%)	1 (11.1%)	0	4 (16.7%)

表 2.7.6.5-11 SOC 別及び重症度別の過敏症有害事象の発現割合（165-205 試験：安全性解析対象集団）（2/2）

SOC グレード	目標用量に到達 [a] (N = 11)	目標用量に未到達 [a] (N = 13)	Phe 濃度 600 µmol/L 以下を維持 [b] (N = 9)	Phe 濃度 600 µmol/L 以下を維持できず [c] (N = 2)	全体 (N = 24)
免疫系障害	0	2 (15.4%)	0	0	2 (8.3%)
グレード 1	0	1 (7.7%)	0	0	1 (4.2%)
グレード 2	0	1 (7.7%)	0	0	1 (4.2%)
臨床検査	2 (18.2%)	1 (7.7%)	1 (11.1%)	1 (50.0%)	3 (12.5%)
グレード 1	2 (18.2%)	1 (7.7%)	1 (11.1%)	1 (50.0%)	3 (12.5%)
筋骨格系および結合組織障害	7 (63.6%)	11 (84.6%)	6 (66.7%)	1 (50.0%)	18 (75.0%)
グレード 1	1 (9.1%)	4 (30.8%)	1 (11.1%)	0	5 (20.8%)
グレード 2	6 (54.5%)	7 (53.8%)	5 (55.6%)	1 (50.0%)	13 (54.2%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (9.1%)	2 (15.4%)	1 (11.1%)	0	3 (12.5%)
グレード 1	1 (9.1%)	1 (7.7%)	1 (11.1%)	0	2 (8.3%)
グレード 2	0	1 (7.7%)	0	0	1 (4.2%)
皮膚および皮下組織障害	5 (45.5%)	7 (53.8%)	4 (44.4%)	1 (50.0%)	12 (50.0%)
グレード 1	3 (27.3%)	3 (23.1%)	2 (22.2%)	1 (50.0%)	6 (25.0%)
グレード 2	2 (18.2%)	4 (30.8%)	2 (22.2%)	0	6 (25.0%)
血管障害	0	4 (30.8%)	0	0	4 (16.7%)
グレード 1	0	3 (23.1%)	0	0	3 (12.5%)
グレード 2	0	1 (7.7%)	0	0	1 (4.2%)

MedDRA：ICH 国際医薬用語集、Phe：フェニルアラニン、PT：基本語、SMQ：MedDRA 標準検索式、SOC：器官別大分類
同一被験者に同じ SOC の有害事象が複数回発現した被験者は、その SOC の最悪時のグレードで 1 回のみカウントした。
過敏症有害事象はアナフィラキシー反応広域アルゴリズム SMQ 及び以下の PT を追加した改変過敏症 SMQ（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）で特定した。アナフィラキシー反応広域アルゴリズム SMQ の検索基準に合致した事象が複数ある場合は、合わせて 1 件の過敏症有害事象としてカウントした。
a：目標用量は血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 以下に低下し、BMN 165 の用量調整なしで 4 週間以上維持された最初の用量と定義した。
b：目標用量に到達後、試験完了まで血中 Phe 濃度 600 µmol/L 以下を維持できた被験者。
c：目標用量に到達後、血中 Phe 濃度 600 µmol/L 以下を維持できなかった被験者。
有害事象は MedDRA Version 16.1（日本語翻訳は MedDRA/J Version 16.1）を用いてコード化した。
出典：165-205 試験 CSR（5.3.5.2.3）Table 14.3.2.4.1

週ごとの過敏症 AE の発現件数の割合を表 2.7.6.5-12 に示す。

22 例に計 167 件の過敏症 AE が発現した。過敏症 AE の発現件数は、目標用量に到達しなかった被験者（100 件）と比較して目標用量に到達した被験者（67 件）で少なかった。BMN 165 投与開始から過敏症 AE 発現までの平均日数（SD）は全体で 66.3（38.78）日であり、目標用量に

到達した被験者［69.9（38.16）日］と到達しなかった被験者［63.9（39.21）日］で同程度であった［165-205 試験 CSR（5.3.5.2.3）Table 14.3.2.5.1］。

過敏症 AE の多く（120/167 件）は、BMN 165 を増量した漸増期に発現した［165-205 試験 CSR（5.3.5.2.3）Table 14.3.2.6.2］。週ごとの過敏症 AE の発現件数は、BMN 165 投与開始直後の 2 週時が高く（10.8%）、その後は減少したが 8 週時（9.6%）及び 9 週時（9.0%）に再び増加して 10 週時（14.4%）にピークに達した。週ごとの過敏症 AE の発現件数がピークに到達した時期は目標用量に到達した被験者と到達しなかった被験者で異なり、11 週時より前のそれぞれの発現件数にもばらつきがみられた。このことは、目標用量に到達した被験者と到達しなかった被験者の数がいずれも少なく、被験者数も異なることに起因している可能性があった。週ごとの過敏症 AE の発現件数の割合は目標用量に到達した被験者では 7 週時（13.4%）が最も高く、目標用量に到達しなかった被験者では 2 週時（13.0%）及び 10 週時（22.0%）が高かった。13 週時より後の週ごとの過敏症 AE の発現件数の割合は、ほとんどの評価時点で目標用量に到達した被験者及び到達しなかった被験者のいずれも 5.0%以下であった。

表 2.7.6.5-12　週ごとの過敏症有害事象の発現件数の割合
（165-205 試験：安全性解析対象集団）（1/2）

	目標用量に到達 [a] (N = 11)	目標用量に未到達 [a] (N = 13)	Phe 濃度 600 µmol/L 以下を維持 [b] (N = 9)	Phe 濃度 600 µmol/L 以下を維持できず [c] (N = 2)	全体 (N = 24)
過敏症 AE の発現件数	67	100	57	10	167
1 週時	0	3 (3.0%)	0	0	3 (1.8%)
2 週時	5 (7.5%)	13 (13.0%)	5 (8.8%)	0	18 (10.8%)
3 週時	1 (1.5%)	4 (4.0%)	1 (1.8%)	0	5 (3.0%)
4 週時	5 (7.5%)	3 (3.0%)	4 (7.0%)	1 (10.0%)	8 (4.8%)
5 週時	0	0	0	0	0
6 週時	1 (1.5%)	2 (2.0%)	1 (1.8%)	0	3 (1.8%)
7 週時	9 (13.4%)	1 (1.0%)	9 (15.8%)	0	10 (6.0%)
8 週時	6 (9.0%)	10 (10.0%)	6 (10.5%)	0	16 (9.6%)
9 週時	8 (11.9%)	7 (7.0%)	8 (14.0%)	0	15 (9.0%)
10 週時	2 (3.0%)	22 (22.0%)	2 (3.5%)	0	24 (14.4%)
11 週時	4 (6.0%)	3 (3.0%)	4 (7.0%)	0	7 (4.2%)
12 週時	3 (4.5%)	8 (8.0%)	1 (1.8%)	2 (20.0%)	11 (6.6%)
13 週時	5 (7.5%)	5 (5.0%)	5 (8.8%)	0	10 (6.0%)
14 週時	2 (3.0%)	1 (1.0%)	1 (1.8%)	1 (10.0%)	3 (1.8%)
15 週時	2 (3.0%)	4 (4.0%)	1 (1.8%)	1 (10.0%)	6 (3.6%)
16 週時	4 (6.0%)	2 (2.0%)	2 (3.5%)	2 (20.0%)	6 (3.6%)
17 週時	1 (1.5%)	1 (1.0%)	1 (1.8%)	0	2 (1.2%)
18 週時	0	3 (3.0%)	0	0	3 (1.8%)

表 2.7.6.5-12 週ごとの過敏症有害事象の発現件数の割合（165-205 試験：安全性解析対象集団）（2/2）

	目標用量に到達 [a] (N = 11)	目標用量に未到達 [a] (N = 13)	Phe 濃度 600 µmol/L 以下を維持 [b] (N = 9)	Phe 濃度 600 µmol/L 以下を維持できず [c] (N = 2)	全体 (N = 24)
19 週時	5 (7.5%)	0	3 (5.3%)	2 (20.0%)	5 (3.0%)
20 週時	1 (1.5%)	1 (1.0%)	1 (1.8%)	0	2 (1.2%)
21 週時	1 (1.5%)	3 (3.0%)	0	1 (10.0%)	4 (2.4%)
22 週時	0	1 (1.0%)	0	0	1 (0.6%)
23 週時	1 (1.5%)	2 (2.0%)	1 (1.8%)	0	3 (1.8%)
24 週時	1 (1.5%)	1 (1.0%)	1 (1.8%)	0	2 (1.2%)

AE：有害事象、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、Phe：フェニルアラニン
有害事象の要約には、試験期間中に治療下で発現した有害事象のみ含めた。
a：目標用量は血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 以下に低下し、BMN 165 の用量調整なしで 4 週間以上維持された最初の用量と定義した。
b：目標用量に到達後、試験完了まで血中 Phe 濃度 600 µmol/L 以下を維持できた被験者。
c：目標用量に到達後、血中 Phe 濃度 600 µmol/L 以下を維持できなかった被験者。
有害事象は MedDRA Version 16.1（日本語翻訳は MedDRA/J Version 16.1）を用いてコード化した。
出典：165-205 試験 CSR（5.3.5.2.3）Table 14.3.2.6.1

アナフィラキシー反応

報告された過敏症 AE のうち、3 例（4 件）の過敏症 AE がアナフィラキシー反応広域アルゴリズム SMQ によって特定され、NIAID/FAAN 基準に基づくアナフィラキシー症状と判断された（1 例では 2 件のアナフィラキシーエピソードが報告された）。BMN 165 投与開始からアナフィラキシー発現までの期間に一定の傾向は認められなかった。アナフィラキシー4 件の発現時期は BMN 165 投与開始直後の試験早期から試験完了に近い時期まで広範に及んだ。治験責任医師によって重症度はいずれもグレード 1 又は 2、BMN 165 と関連ありと判断され、転帰はいずれも回復であった。3 例中 2 例は治験薬の投与を減量又は中断し、治療としてジフェンヒドラミンの経口投与、又はヒドロコルチゾン、ペチジン塩酸塩、ジフェンヒドラミン、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウムの静脈内投与が行われた。被験者はいずれも事象から回復後に BMN 165 投与を再開した。試験中止又は治験薬の投与中止に至ったアナフィラキシー反応は認められなかった。

関節痛関連事象

18 例で関節痛関連事象の発現が特定された。18 例中 10 例の事象は、発熱又は発疹を伴わない関節痛であった。別の 4 例では、関節痛関連事象と発疹がほぼ同時期に発現した。残りの 4 例では、関節痛関連事象と発熱が同時に発現した。治験依頼者のメディカルレビューで潜在的な血清病様反応の発現は特定されなかった。

注射部位反応関連事象

PT 別及び重症度別の ISR 関連事象の発現割合を表 2.7.6.5-13 に示す。

BMN 165 の投与開始後、22 例（91.7%）に ISR 関連事象が発現した。ISR 関連事象の発現は、目標用量に到達した被験者（9 例、81.8%）と比較して目標用量に到達しなかった被験者（13 例、100.0%）で多かった。発現した ISR 関連事象のうち、幾つかは過敏症 AE としても特定された（改変過敏症 SMQ）。ISR 関連事象の大多数は、治験責任医師によって BMN 165 と関連があるかもしれない又はおそらく関連ありと判断された。PT 別のよくみられた ISR 関連事象は、注射部位反応（18 例、75.0%）、注射部位紅斑（13 例、54.2%）、注射部位内出血（10 例、41.7%）、注射部位発疹（8 例、33.3%）、注射部位そう痒感（5 例、20.8%）及び注射部位腫脹（3 例、12.5%）であった。多くの ISR 関連事象は、導入期（21 例、87.5%）又は漸増期（18 例、75.0%）に発現した。ISR 関連事象の重症度はほとんどがグレード 1 （19 例、79.2%）であった。グレード 2 の ISR 関連事象は、注射部位反応、注射部位発疹、注射部位腫脹及び注射部位蕁麻疹が各 3 例（12.5%）であった。グレード 2 の ISR 関連事象のうち、1 件が治験薬の減量に至ったが、治験薬の投与中断に至った ISR 関連事象は認められなかった。重篤な ISR 関連事象は認められず、グレード 3 以上の ISR 関連事象は認められなかった［165-205 試験 CSR（5.3.5.2.3）Table 14.3.2.7.2］。

2 件を除く全ての ISR 関連事象は試験完了時には回復していた。2 例に発現したグレード 1 の ISR 関連事象（各 1 件）は未回復であり、治験責任医師によって BMN 165 投与とおそらく関連ありと判断された。この 2 例は長期継続試験の PAL-003 試験に移行後も BMN 165 投与を継続し、PAL-003 試験で当該事象を追跡調査した。ISR 関連事象により治験薬を投与中止又は試験を中止した被験者はいなかった。

表 2.7.6.5-13　PT 別及び重症度別の注射部位反応関連事象
（165-205 試験：安全性解析対象集団）（1/2）

PT グレード	目標用量に到達 [a] (N = 11)	目標用量に未到達 [a] (N = 13)	Phe 濃度 600 µmol/L 以下を維持 [b] (N = 9)	Phe 濃度 600 µmol/L 以下を維持できず [c] (N = 2)	全体 (N = 24)
ISR 関連事象が 1 件以上発現した被験者数	9 (81.8%)	13 (100.0%)	8 (88.9%)	1 (50.0%)	22 (91.7%)
グレード 1	8 (72.7%)	11 (84.6%)	7 (77.8%)	1 (50.0%)	19 (79.2%)
グレード 2	1 (9.1%)	2 (15.4%)	1 (11.1%)	0	3 (12.5%)
注射部位反応	5 (45.5%)	13 (100.0%)	4 (44.4%)	1 (50.0%)	18 (75.0%)
グレード 1	5 (45.5%)	12 (92.3%)	4 (44.4%)	1 (50.0%)	17 (70.8%)
グレード 2	0	1 (7.7%)	0	0	1 (4.2%)

表 2.7.6.5-13 PT 別及び重症度別の注射部位反応関連事象（165-205 試験：安全性解析対象集団）（2/2）

PT グレード	目標用量に到達 [a] (N = 11)	目標用量に未到達 [a] (N = 13)	Phe 濃度 600 µmol/L 以下を維持 [b] (N = 9)	Phe 濃度 600 µmol/L 以下を維持できず [c] (N = 2)	全体 (N = 24)
注射部位紅斑	2 (18.2%)	11 (84.6%)	2 (22.2%)	0	13 (54.2%)
グレード 1	2 (18.2%)	11 (84.6%)	2 (22.2%)	0	13 (54.2%)
注射部位内出血	5 (45.5%)	5 (38.5%)	4 (44.4%)	1 (50.0%)	10 (41.7%)
グレード 1	5 (45.5%)	5 (38.5%)	4 (44.4%)	1 (50.0%)	10 (41.7%)
注射部位発疹	4 (36.4%)	4 (30.8%)	4 (44.4%)	0	8 (33.3%)
グレード 1	3 (27.3%)	3 (23.1%)	3 (33.3%)	0	6 (25.0%)
グレード 2	1 (9.1%)	1 (7.7%)	1 (11.1%)	0	2 (8.3%)
注射部位そう痒感	3 (27.3%)	2 (15.4%)	2 (22.2%)	1 (50.0%)	5 (20.8%)
グレード 1	3 (27.3%)	2 (15.4%)	2 (22.2%)	1 (50.0%)	5 (20.8%)
注射部位腫脹	0	3 (23.1%)	0	0	3 (12.5%)
グレード 1	0	2 (15.4%)	0	0	2 (8.3%)
グレード 2	0	1 (7.7%)	0	0	1 (4.2%)
注射部位硬結	0	2 (15.4%)	0	0	2 (8.3%)
グレード 1	0	2 (15.4%)	0	0	2 (8.3%)
注射部位蕁麻疹	1 (9.1%)	1 (7.7%)	0	1 (50.0%)	2 (8.3%)
グレード 1	1 (9.1%)	0	0	1 (50.0%)	1 (4.2%)
グレード 2	0	1 (7.7%)	0	0	1 (4.2%)
注射部位変色	0	1 (7.7%)	0	0	1 (4.2%)
グレード 1	0	1 (7.7%)	0	0	1 (4.2%)
注射部位腫瘤	0	1 (7.7%)	0	0	1 (4.2%)
グレード 1	0	1 (7.7%)	0	0	1 (4.2%)
注射部位浮腫	0	1 (7.7%)	0	0	1 (4.2%)
グレード 1	0	1 (7.7%)	0	0	1 (4.2%)

ISR：注射部位反応、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、Phe：フェニルアラニン、PT：基本語
同一被験者に同じ PT の有害事象が複数回発現した場合、その PT の最悪時のグレードで 1 回のみカウントした。
a：目標用量は血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 以下に低下し、BMN 165 の用量調整なしで 4 週間以上維持された最初の用量と定義した。
b：目標用量に到達後、試験完了まで血中 Phe 濃度 600 µmol/L 以下を維持できた被験者。
c：目標用量に到達後、血中 Phe 濃度 600 µmol/L 以下を維持できなかった被験者。
有害事象は MedDRA Version 16.1（日本語翻訳は MedDRA/J Version 16.1）を用いてコード化した。
出典：165-205 試験 CSR（5.3.5.2.3）Table 14.3.2.7.1

2. 臨床検査

過敏症 AE 発現後に実施した検査結果［C3、C4、赤血球沈降速度（ESR）、CRP 及びトリプターゼ］を含めて、臨床検査の測定値に臨床的に意義のある変化はほとんど認められなかった。試験期間を通して、C3 及び C4 は全体的に減少傾向、CRP は増加傾向であり、24 週時のベース

ラインからの変化率は C3 が−25.6%、C4 が−29.6%及び CRP が 102.8%であった。C3、C4 及び CRP の変動は BMN 165 投与に対する免疫応答を反映している可能性があった。被験者ごとの C3、C4 及び CRP の変動にはばらつきがあったが、目標用量に到達した被験者と到達しなかった被験者の間に意義のある差は認められなかった。

24 例全例（100.0%）に各投与期で 1 回以上の臨床検査値異常が認められ、1 例（4.2%）では NCI-CTCAE グレード 3 以上の臨床検査値異常が認められた。当該被験者では維持期の Day 106～113 に一時的なナトリウム上昇が認められた。発現した臨床検査値異常は、治験責任医師によってグレード 2、また BMN 165 と関連なしと判断された。しかし、再検査時のナトリウム値は基準範囲内であり治験責任医師の評価時には無症状であったことから、最終的にナトリウム上昇は治験責任医師によってグレード 2 ではないと判断された。

臨床検査に関連する重篤な有害事象として、血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 1 例に認められた。詳細は、重篤な有害事象の項及び重篤な有害事象の叙述（2.7.6.11.1.4）に示す。

3.　バイタルサイン、身体的検査及び安全性に関するその他の所見

バイタルサイン、身体的検査所見、胸部 X 線所見及び心電図所見に特筆すべき変化は認められなかった。試験期間中に妊娠検査で陽性となった被験者はいなかった。

2.7.6.5.2.8　免疫原性

1.　免疫原性の結果

(1)　抗 PAL 反応

投与期別の抗体陽性割合を表 2.7.6.5-14 に示す。

試験期間中、24 例全例に抗 PAL 反応が認められた。ベースライン時の抗 PAL IgM 陽性割合は 34.8%（8/23 例）であり、その後も試験期間を通して持続的に増加し、24 週時には 90.9%（20/22 例）となった。抗 PAL IgG は、ほぼ全ての被験者（23/24 例、95.8%）で陽性となった。ベースライン時の抗 PAL IgG 陽性割合は 4.3%（1/23 例）であり、8 週時が 82.6%（19/23 例）、24 週時が 95.5%（21/22 例）であった。全体の抗 PAL IgG 抗体価は 14 週時が最も高く（平均値：3,022,420、範囲：0～40,000,000）、試験終了時（24 週時）の平均値は 446,427.3（範囲：0～1,600,000）であった。治験薬投与を早期中止した 2 例（被験者番号：[redacted]-1502 及び [redacted]-1514）では、投与中止後も抗 PAL IgM 及び抗 PAL IgG が陽性であった［165-205 試験 CSR（5.3.5.2.3）Table 14.3.6.3.1、Table 14.3.6.4.1、Listing 16.2.7.4.2］。

表 2.7.6.5-14 投与期別の抗体陽性割合（165-205 試験：安全性解析対象集団）

投与期	PAL IgG[a]	PEG IgG[a]	PAL IgM[b]	PEG IgM[c]	NAb[b]	PAL IgE[c]	PAL-PEG IgE[c]
ベースライン	1/23 (4.3%)	6/23 (26.1%)	8/23 (34.8%)	1/23 (4.3%)	0/23 (0%)	0/23 (0%)	0/23 (0%)
導入期	5/24 (20.8%)	19/24 (79.2%)	18/24 (75.0%)	15/24 (62.5%)	0/24 (0%)	0/24 (0%)	0/24 (0%)
漸増期	23/24 (95.8%)	21/24 (87.5%)	24/24 (100%)	18/24 (75.0%)	9/24 (37.5%)	0/24 (0%)	0/24 (0%)
維持期[d]	10/11 (90.9%)	2/11 (18.2%)	10/11 (90.9%)	0/11 (0%)	0/11 (0%)	0/11 (0%)	0/11 (0%)
全体	23/24 (95.8%)	22/24 (91.7%)	24/24 (100%)	19/24 (79.2%)	9/24 (37.5%)	0/24 (0%)	0/24 (0%)

Ig：免疫グロブリン、NAb：中和抗体、PAL：フェニルアラニンアンモニアリアーゼ、PAL-PEG：PEG 化組換えフェニルアラニンアンモニアリアーゼ、PEG：ポリエチレングリコール
1 例では BMN 165 投与後にベースラインの投与前採血を実施したためベースラインからの解析から除外した。
a：最低限必要な希釈率（1:50）と同等以上の力価を持つ陽性結果を確認した。
b：陽性検査値
c：陽性確認値
d：11 例が維持期に移行した。
出典：165-205 試験 CSR（5.3.5.2.3）Table 14.3.6.3.2

(2) 抗 PEG 反応

試験期間中、被験者の大多数で一時的な抗 PEG 反応が認められた。ベースライン時の抗 PEG IgM 陽性割合は 4.3%（1/23 例）であり、6 週時が 61.9%（13/21 例）、24 週時が 9.1%（2/22 例）であった。ベースライン時の抗 PEG IgG 陽性割合は 26.1%（6/23 例）であり、6 週時が 90.5%（19/21 例）と最も高く、その後 24 週時には 22.7%（5/22 例）に低下した。全体の抗 PEG IgG 抗体価の平均値は、3 週時が 9,031.3（範囲 0～36,500）と最も高く、その後 24 週時には 38.6（範囲：0～450）に低下した。治験薬投与を早期中止した 2 例のうち、1 例（被験者番号：[redacted]-1502）では 22 週時まで抗 PEG IgM、18 週時まで抗 PEG IgG が陽性であった。別の 1 例（被験者番号：[redacted]-1514）では、試験終了時まで抗 PEG IgM 及び抗 PEG IgG が陽性であった［165-205 試験 CSR（5.3.5.2.3）Table 14.3.6.3.1、Table 14.3.6.4.1、Listing 16.2.8.3.1］。

(3) 中和抗体

試験期間中に 37.5%（9/24 例）の被験者で NAb が 1 回以上検出された。ベースライン時に NAb 陽性の被験者はいなかった。NAb は、14 週時に初めて 20 例中 2 例（10.0%）で陽性となった。NAb 陽性割合は 20 週時が 38.1%（8/21 例）と最も高く、その後 24 週時には 27.3%（6/22 例）に低下した。治験薬投与を中止した 2 例のうち、1 例（被験者番号：[redacted]-1502）では治験薬の投与中止の前後とも NAb 陰性であった。もう 1 例（被験者番号：[redacted]-1514）では治験薬の投与中止前は NAb 陰性であったが、14 週時（治験薬の投与中止後約 2 週間）に陽性となり、その後 20 週時まで陽性であった［165-205 試験 CSR（5.3.5.2.3）Table 14.3.6.3.1］。

(4)　薬物特異的 IgE 抗体

抗 PAL IgE 又は抗 PAL-PEG IgE が陽性となった被験者はいなかった［165-205 試験 CSR（5.3.5.2.3）Table 14.3.6.3.1］。

2.　抗体と目標用量

目標用量に到達した被験者（11 例）と到達しなかった被験者（13 例）の間で、抗体陽性割合と平均抗体価を比較した。抗 PAL IgM 陽性割合は全体的に同程度であったが、抗 PAL IgM の産生は目標用量に到達しなかった被験者の方が速やかであった。全体的に、抗 PAL IgG 抗体価の平均値は目標用量に到達した被験者で低かった。目標用量に到達しなかった被験者と到達した被験者の間で抗 PAL IgG 抗体価の差は 14 週時が最も大きく、その後は試験完了時まで同程度で推移した。全体的に、抗 PEG IgM 陽性割合及び抗 PEG IgG 抗体価は目標用量に到達した被験者で低かった。目標用量に到達した被験者では、試験期間を通して NAb が陰性であった。一方、目標用量に到達しなかった被験者では NAb 陽性割合は 20 週時に最も高い 66.7%となった［165-205 試験 CSR（5.3.5.2.3）Table 14.3.6.3.1、Table 14.3.6.4.1、Figure 14.3.6.11、Figure 14.3.6.12、Figure 14.3.6.13、Figure 14.3.6.14、Figure 14.3.6.15］。

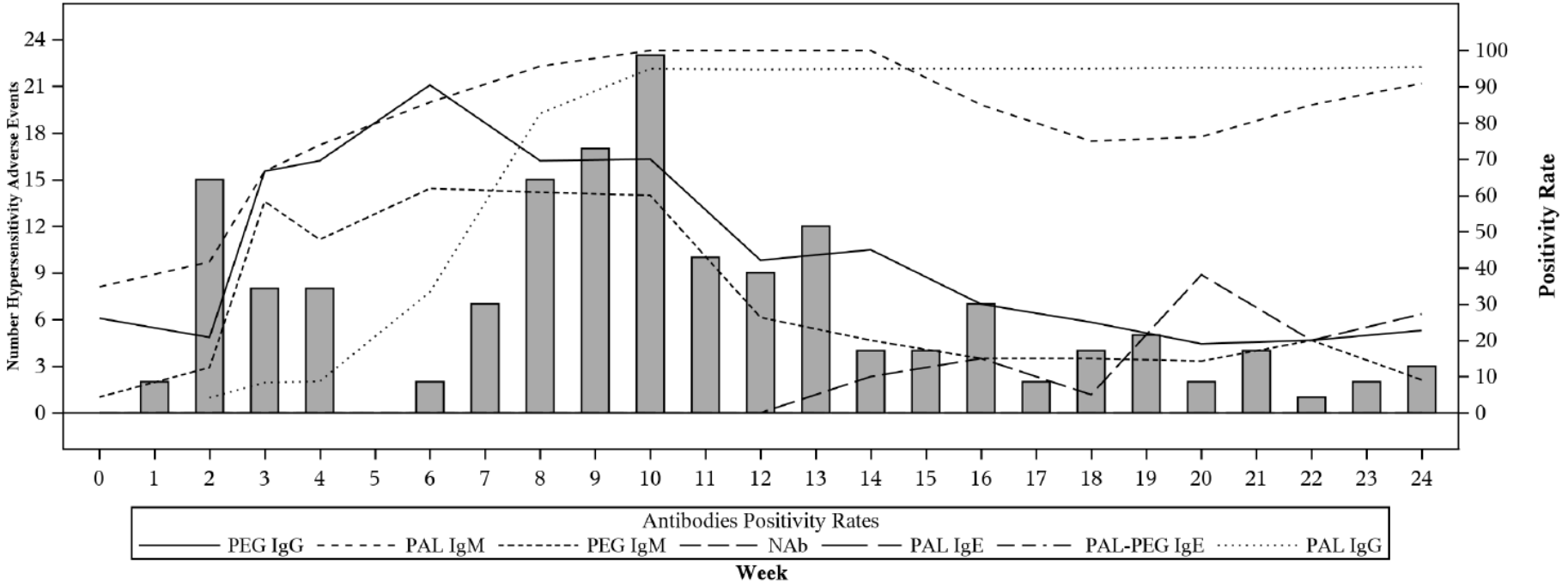
目標用量に到達した被験者（11 例）での目標用量に対する抗 PAL IgM 及び抗 PEG IgM の陽性率、並びに抗 PAL IgG 抗体価及び抗 PEG IgG 抗体価の平均値をプロット図で示した［165-205 試験 CSR（5.3.5.2.3）Figure 14.3.6.1、Figure 14.3.6.2、Figure 14.3.6.3、Figure 14.3.6.4、Figure 14.3.6.5］。抗 PEG IgM 陽性率が高い又は抗 PAL IgG 抗体価の平均値が高い被験者では一定の傾向が認められ、これらの被験者では目標用量に到達したときの BMN 165 用量が高かった。

3.　抗体と過敏症有害事象

過敏症 AE 発現件数と抗体陽性率のプロットを図 2.7.6.5-2 に示す。

週ごとの過敏症 AE の発現件数と各評価時点での各抗体（抗 PAL IgM、抗 PAL IgG、抗 PEG IgM、抗 PEG IgG 及び NAb）の陽性率をプロットした。過敏症 AE の発現件数の割合は 10 週時が最も高く（14.4%）、漸増期の過敏症 AE の発現件数が最も多かった。抗 PEG IgM、抗 PEG IgG 及び抗 PAL IgM の陽性率は漸増期が最も高く、抗 PAL IgG の陽性率は持続的に増加した。週ごとの過敏症 AE の発現件数は 13 週時より後に大幅に減少し、その後の試験期間では比較的安定していた。この期間の抗体陽性率は、抗 PEG IgM 及び抗 PEG IgG では低下、抗 PAL IgM ではわずかに低下、抗 PAL IgG では高いまま（95.5%）であった。投与期別の過敏症 AE 発現件数と抗体陽性率でも同様の傾向がみられた［165-205 試験 CSR（5.3.5.2.3）Table 14.3.2.6.1、Table 14.3.6.3.1、Figures 14.3.6.6.2～14.3.6.10.2］。

図 2.7.6.5-2 過敏症有害事象の発現件数と抗体陽性率のプロット図（165-205 試験：安全性解析対象集団）



過敏症有害事象はアナフィラキシー反応広域アルゴリズム SMQ 及び以下の PT を追加した改変過敏症 SMQ（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）で特定した。
陽性率は、規定評価時点に採取した陽性検体数÷規定評価時点に採取した全ての検体数で算出した。Day 3 に過敏症有害事象が 1 件発現したが、解析の対象範囲外であったためプロット図に示さなかった。
出典：165-205 試験 CSR（5.3.5.2.3）Figure 14.3.6.16

抗体と過敏症 AE の関係をさらに評価するため、全試験期間の被験者ごとの過敏症 AE の発現件数と抗体陽性率（抗 PAL IgM、抗 PEG IgM 及び NAb）又は平均抗体価（抗 PAL IgG 及び抗 PEG IgG）をプロットし、各抗体についても作成した。抗 PAL IgG 及び抗 PEG IgG では、各評価時点の抗体価を平均して各被験者の抗体価の平均値を算出した。抗 PAL IgM、抗 PEG IgM 及び NAb では、抗体が陽性となった評価時点の数から被験者の抗体陽性率を算出した。目標用量に到達した被験者（11 例）及び到達しなかった被験者（13 例）は、図中で示した［165-205 試験 CSR（5.3.5.2.3）Figure 14.3.6.6.1、Figure 14.3.6.7.1、Figure 14.3.6.10.1、Figure 14.3.6.8.1、Figure 14.3.6.9.1］。試験期間を通して、過敏症 AE 発現件数と抗体陽性率（抗 PAL IgM、抗 PEG IgM 又は NAb）又は抗体価の平均値（抗 PAL IgG 又は抗 PEG IgG）に明らかな関連は認められなかった。抗体陽性率が高い又は抗体価の平均値が高い被験者での過敏症 AE 発現件数は、抗体陽性率が低い又は抗体価の平均値が低い被験者と比較して増加しなかった。

過敏症 AE 又はアナフィラキシー反応の発現時点での抗体に一定の傾向は認められなかった。各抗体の検査結果は被験者内でも過敏症 AE 発現時点の被験者間でも大きく異なり、一定の傾向は認められなかった。過敏症 AE やアナフィラキシー反応の発現時点を含め、抗 PAL-PEG IgE 及び抗 PAL IgE は試験期間を通して全ての被験者で陰性であった。

2.7.6.5.2.9　結論

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

本試験で BMN 165 を低用量で導入開始し、漸増投与した結果、良好な忍容性が認められた。ISR 関連事象（22 例、91.7%）及び過敏症 AE（22 例、91.7%）はよくみられた事象であった。中でも過敏症 AE は最も多くみられた事象であり臨床的にも重要であった。過敏症 AE の多くは BMN 165 用量を増量した漸増期に発現し、10 週時に最も多く発現した（14.4%）。167 件の過敏症 AE のうち、120 件が漸増期に発現した。BMN 165 投与開始から過敏症 AE 発現までの全体の平均日数（SD）は 66.3（38.78）日であり、目標用量に到達した被験者［69.9（38.16）日］と到達しなかった被験者［63.9（39.21）日］で同程度であった。しかし、過敏症 AE の発現は、目標用量に到達した被験者（9 例、81.8%）と比較して到達しなかった被験者（13 例、100.0%）で多かった。

BMN 165 投与中に過敏症 AE がよくみられたが、過敏症 AE 発現のために試験を中止した被験者はなく、抗薬物 IgE が陽性となった被験者もいなかった。2 例が過敏症 AE 発現のため治験薬

の投与を中止した。治験薬の投与中止に至った事象はグレード 1 及び 2 の関節痛であり、過敏症 AE に分類された。いずれも非重篤で漸増期に発現し、BMN 165 と関連ありと判断された。過敏症 AE を発現した 22 例のうち 3 例では、治験依頼者によって NIAID/FAAN 基準に基づくアナフィラキシー症状であると判断された。この 3 例に発現した 4 件のアナフィラキシー症状に関して、BMN 165 投与開始から発現までの期間に一定の傾向は認められず、発現時期は BMN 165 投与開始直後の試験早期から試験完了に近い時期まで広範に及んだ。重症度はいずれもグレード 1 又は 2 であり、治験責任医師によって BMN 165 と関連ありと判断され、転帰は回復であった。心肺蘇生を要した事象はなく、いずれも治験薬の投与を再開した。この 3 例に新たな NIAID/FAAN 基準に基づくアナフィラキシー症状は認められなかった。

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

ADA は BMN 165 投与後の過敏症 AE 発現に関与した可能性があった。過敏症 AE 又はアナフィラキシー反応の発現に関連する一定の抗体パターンは認められなかったが、漸増期の週ごとの過敏症 AE の最大発現件数と抗 PEG IgM、抗 PEG IgG 及び抗 PAL IgM の陽性率のピークに時間的な関連があった。これらの抗体反応が減弱するにつれて週ごとの過敏症 AE の発現件数は減少し、過敏症 AE 発現のメカニズムにこれらの抗体が潜在的に関与していることが示唆された。IgM 免疫複合体は古典的補体経路の効率的な活性化因子として知られており、補体のアナフィラトキシンを介して過敏症症状を誘発する可能性がある。本試験でみられた補体レベルの低下は古典的補体経路の活性化を示している。IgG 免疫複合体も古典的補体経路を活性化するが、IgM 免疫複合体よりも効率性は低く過敏症全体への影響は少ないと予想する。

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

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

2.7.6.5.2.10　重篤な有害事象の叙述

重篤な有害事象の叙述は 2.7.6.11.1.4 に示す。

2.7.6.6　PAL-003 試験の概要（添付資料番号：5.3.5.2.4）

2.7.6.6.1　試験方法

項目	内容
治験薬	BMN 165
試験番号	PAL-003
試験の標題	PKU 患者を対象に rAvPAL-PEG を反復皮下投与したときの安全性、有効性及び忍容性を評価する第 2 相、非盲検、用量設定、長期継続試験
治験依頼者	BioMarin Pharmaceutical Inc.
治験責任医師及び実施医療機関	14 施設（実施国：米国）、治験責任医師 18 名により実施された。
治験の相	第 2 相
試験実施期間	109 か月間 試験開始日：2010 年 1 月 13 日 試験終了日：2019 年 1 月 30 日
目的	主要目的 • PKU 患者に BMN 165 を長期反復皮下投与したときの血中 Phe 濃度に対する影響を評価する。 副次目的 • PKU 患者に BMN 165 を長期反復皮下投与したときの安全性及び忍容性を評価する。 • PKU 患者に BMN 165 を長期反復皮下投与したときの免疫応答を評価する。 探索的目的 • PKU 患者に BMN 165 を長期反復皮下投与したときの食事及び血中 Phe 濃度変化の関係を評価する。 サブスタディ • BMN 165 投与で目標とする血中 Phe 濃度に到達・維持され、用量調整が不要となった被験者の定常状態における BMN 165 の PK を評価する。

項目	内容
試験デザイン及び方法	PAL-003 試験は、BMN 165 の第 2 相試験（PAL-002、PAL-004、165-205 試験）に参加した最大 100 例の PKU 患者を対象とした長期継続試験である。BMN 165 の用量は先行する BMN 165 試験の第 2 相試験（親試験）で投与された用量と同一範囲内の用量（開始用量 0.001～5.0 mg/kg/週又は 2.5～375 mg/週）とし、最大用量は 375 mg/週とした。 本試験には先行する親試験を完了した被験者を登録した。親試験から投与を中断することなく本試験に登録された被験者は、親試験での投与レジメンを継続するか、より高用量で本試験の投与を開始した。親試験から本試験に移行する際に投与が中断された被験者では、治験依頼者のメディカルモニターが開始用量を決定した。本試験では、60～600 µmol/L の血中 Phe 濃度を達成又は維持するために、必要に応じて各被験者の BMN 165 の用量を調整した。BMN 165 の用量は個別に決定することとし、被験者の体重に基づく用量又は固定用量とした。 初回投与は治験実施医療機関で行い、被験者にはアドレナリン注射器 2 本を渡してアドレナリン注射器 1 本を常時携帯するように指導した（治験実施計画書改訂第 6 版）。皮下注射のトレーニングを受け、他の要件も満たした被験者は治験責任医師及び治験依頼者のメディカルモニターが許可した場合に自宅での自己投与が可能となった。 **用量調整** 個々の被験者の用量は本試験の Day 1 から調整可能であった。試験期間中は、被験者に発現した有害事象のプロファイルや得られた血中 Phe 濃度に応じて用量の調整が可能であった。 増量は以下のように行った。 • 変更する前の用量の 10 倍を超えない範囲内での増量が可能であった。 • 用量レベル（0.001、0.003、0.01、0.03、0.06、0.1、0.2、0.3、0.4、0.6、0.8、1.0、2.0、3.0、4.0 及び 5.0 mg/kg/週、又は 2.5、5、10、20、40、75、150、225、300 及び 375 mg/週）、個々の被験者の有害事象（過敏症反応）並びに血中 Phe 濃度（60～600 µmol/L）などの個別情報に基づき、治験責任医師の判断による増量が可能であった。ただし、350 mg/週を超えて増量する場合には治験依頼者のメディカルモニターと協議することとした。 • 週あたりの投与頻度を毎日まで増やすことによって、5.0 mg/kg/週又は 375 mg/週を超えない範囲で調整可能とした。ただし、350 mg/週を超えて増量する場合には治験依頼者のメディカルモニターと協議することとした。

項目	内容
試験デザイン及び方法（続き）	• 増量する場合、変更した用量での初回投与後 30 分間は被験者の様子を観察することとした。ただし、投与頻度を増やしても週あたりの用量に変更がない場合は治験薬投与後に被験者の様子を観察する必要はないこととした。 • 用量調整は 2 週間に 1 回のみ可能とした。 低フェニルアラニン血症（血中 Phe 濃度が 30 µmol/L 以下と定義）又は減量によって改善する可能性のある有害事象が認められた場合は減量した。減量に際しては、まず個々の被験者から得られた血中 Phe 濃度（60～600 µmol/L）に基づき、治験責任医師が判断した用量レベル（5.0、4.0、3.0、2.0、1.0、0.8、0.6、0.4、0.3、0.2、0.1、0.06、0.03、0.01、0.003、0.001 mg/kg/週、又は 375、300、225、150、75、40、20、10、5 及び 2.5 mg/週）で行うこととした。安全性に応じてさらに減量を要する場合は投与頻度を調整した。 被験者が低フェニルアラニン血症を発症した場合、BMN 165 の用量を 1 段階減らすこととした。さらに 1 か月経っても低フェニルアラニン血症が続く場合には、用量を再び 1 段階減らすこととした。用量レベルを 2 段階減量した後も低フェニルアラニン血症が続く場合は、栄養士の指導のもと、医療用食品摂取を中止してバランスのとれた栄養価の高い食事を摂取することとした。 血中 Phe 濃度の変化が食事からのタンパク質摂取量の変化によるものではなく治験薬に起因することを確実にするために、試験期間中は安定した食事を摂取してタンパク質摂取量を一定に維持することとした。タンパク質摂取量の変更は治験責任医師が決定し、治験責任医師の監督下で行った。タンパク質摂取量の変化をモニタリングするために、被験者は配布された食事日誌に記録して治験スタッフが毎月レビューした。安全性は試験全体を通して評価し、治験依頼者に加えて DMC が本試験における被験者の安全性をモニタリングした。DMC は治験依頼者に対する顧問として機能する独立した委員会であった。 **過敏症 AE への対応** 試験期間を通して安全性を評価し、被験者にはアナフィラキシーを含む潜在的な過敏症 AE の認知と対応方法について訓練を行った。アナフィラキシーを含む過敏症 AE は BMN 165 投与により予想される事象である。被験者には過敏症 AE が疑われる場合は治験責任医師に連絡するように指導し、さらなる評価のため、治験責任医師は被験者に対して来院を求めることとした。

項目	内容
試験デザイン及び方法（続き）	過敏症 AE が発現した場合、その後の BMN 165 の投与時には BMN 165 投与の約 2〜3 時間前にヒスタミン H1 受容体拮抗薬、H2 拮抗薬及び非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）を服薬するよう被験者に指導した。なお、NSAID の忍容性が十分でない場合は、解熱剤（アセトアミノフェンなど）の服用も可能であった。BMN 165 との関連性が疑われる過敏症 AE が発現した場合、事象の重症度及び因果関係の程度に応じて、BMN 165 投与を変更せずに継続するか、投与を中断、減量、又は中止することとした。過敏症 AE の重症度は NCI-CTCAE に従って評価した。 有害事象（アナフィラキシー以外）によって治験薬投与が中断された後、治験責任医師の判断で投与を再開する場合、事象が改善した後の初回投与は治験実施医療機関で行った。投与再開時は、投与後 30 分間まで被験者の様子を観察した。 **アナフィラキシーへの対応** 治験責任医師がアナフィラキシーを疑った場合、治験実施医療機関で事象を評価した。アナフィラキシーが疑われる事象については、次の治験薬を投与する前に追加の臨床検査を行った（該当する場合）。追加検査として、抗 PAL IgE 及び抗 PAL-PEG IgE（事象発現後 8 時間以上経過してから次の治験薬投与前までに採血）及びトリプターゼ（事象発現から 24 時間以内）の検査を行った。治験責任医師はメディカルモニターと協議の上、治験薬の投与中止、同用量での投与再開、又はより低用量での投与再開のいずれかを決定した。アナフィラキシー後、最初の週における治験薬の投与は、すぐに使用可能な場所に緊急蘇生装置（アドレナリンを含む）を備えた治験実施医療機関で行った。治験薬再開時は、投与後 30 分間まで被験者の様子を観察し、再開後少なくとも 1 週間は前投与（H1 拮抗薬、H2 拮抗薬及び NSAID）を行うこととした。 **中止基準** NCI-CTCAE グレード 3 以上の治験薬投与と関連する過敏症が発現し、Brown の重症度判定基準（以下、Brown 基準）で重度に合致する場合には、独立 DMC で治験の実施（変更の要否）について検討して治験依頼者に助言した。 生命を脅かす又は生命を脅かす事象を防ぐために治療が必要となる下記の重大な低酸素症、低血圧、又は神経学的障害を臨床的に重度の過敏症と定義した。 • チアノーゼ又は経皮的動脈血酸素飽和度（SpO_2）92%以下。 • 収縮期圧 90 mmHg 未満（成人）の低血圧 • 神経学的変化：意識消失、虚脱及び失禁

項目	内容
試験デザイン及び方法（続き）	被験者の血中 Phe 濃度が目標範囲内（60～600 µmol/L）にコントロールされた後、メディカルモニターと協議の上で治験責任医師の判断により、必要に応じて PK 及び血中 Phe 濃度分析用の追加採血を行った。治験薬の投与を中止した被験者に対しては、試験を継続して試験完了まで評価を行うことを求めた。データの完全性は試験結果の完全性、正確性及び解釈に影響を与えるため、継続的な試験への参加が被験者の安全性を損なうことがない限り、スケジュールどおりに試験の評価を完了することとした。
被験者数	**登録被験者数（計画）**：先行する親試験を完了した被験者 100 例までとした。統計学的な必要被験者数の算出は行わなかった。 **登録被験者数**：BMN 165 の第 2 相試験（PAL-002、PAL-004、又は 165-205 試験）のいずれかに登録された 80 例中 68 例が本試験に登録された。 **完了被験者数**：46 例
選択・除外基準	**<u>選択基準</u>** 以下の選択基準を全て満たす患者を本試験への参加に適格とした。 1. 先行する親試験を完了している患者。 2. 本試験について説明を受けた後、本試験に関連する手順の実施前に自らの意思で署名済みの同意書を提出できる患者。また、患者が 18 歳未満の場合は書面によるアセント（必要な場合）を提出し、親又は法定代理人も同意書に署名しなければならない。 3. 本試験の全ての手順に自らの意思で従える患者。 4. 妊娠可能な女性の場合、スクリーニング時の妊娠検査結果が陰性かつ本試験期間中に追加の妊娠検査を受ける意思がある者。なお、閉経後 2 年以上が経過している女性、スクリーニングの 1 年以上前に卵管結紮術を受けた女性、又は子宮全摘術を受けた女性は妊娠可能ではないとみなす。 5. 性的に活動的な場合、試験期間中に 2 種類の有効な避妊法を使用する意思がある患者。精管切除後 2 年間妊孕性が認められなかった男性は試験期間中に他の避妊法を使用しなくてよい。 6. 安定した食事を維持できる患者。 7. スクリーニング時の身体的検査、臨床検査（血液学的検査、生化学検査、及び尿検査）並びに心電図検査で健康状態が全般に良好であることが示されている患者。

項目	内容
選択・除外基準（続き）	<u>除外基準</u> 以下の除外基準のいずれかに該当する患者は、本試験への参加に不適格とした。 1. スクリーニング前の 30 日以内に別の治験薬（BMN 165 を除く）若しくは治験機器を使用した患者、又は本試験で予定されている評価が全て完了する前に別の治験薬の投与を要する患者。 2. 治験薬投与開始前の 14 日以内に PKU の治療を目的とした BMN 165 以外の何らかの医薬品を使用した患者。 3. スクリーニング前の 6 か月以内及び試験期間中にメドロキシプロゲステロン注射剤などの PEG を含有する注射薬（BMN 165 を除く）を使用した又は使用を予定している患者。 4. BMN 165 又は PEG 含有製剤に対する全身症状（全身性の蕁麻疹、呼吸器又は胃腸の諸症状、低血圧、血管浮腫、アナフィラキシーなど）を認めたことがある患者。以前に全身症状を発現した患者であっても、治験依頼者のメディカルモニターと協議の上、治験責任医師の判断により本試験に参加できる場合もある。ただし、先行する親試験で全身反応により治験薬の投与を早期に中止した患者は本試験に参加することはできない。 5. スクリーニング時に妊娠中若しくは授乳中であるか、又は試験期間中に自身若しくはパートナーが妊娠を計画している若しくは授乳を予定している患者。 6. 本試験への参加又は安全性に支障をきたすと考えられる疾患又は状態（例：臨床的に重要な心血管疾患、肺疾患、肝疾患、腎疾患、血液疾患、胃腸疾患、内分泌疾患、免疫疾患、皮膚疾患、神経疾患、腫瘍、若しくは精神疾患の既往又は合併症など）。 7. 治験責任医師により治験薬投与の遵守不良又は試験の早期中止に至るリスクが高い状態にあると判断された患者。 8. 先行する親試験で早期終了となった BMN 165 に対する過敏症の既往又は BMN 165 に含まれる賦形剤に対する過敏症の既往のある患者。 9. ALT 濃度が ULN の 2 倍を超える患者。 10. クレアチニン値が ULN の 1.5 倍を超える患者。
治験薬の用法・用量	BMN 165 はバイアル及び注射器（VS）製剤又は充填済み注射器（PFS）製剤として提供された。トレーニングを受け、治験実施医療機関で PFS 製剤を用いて自己投与できると認められた被験者は、VS 製剤から PFS 製剤の投与に移行することができた。加えて、PFS 製剤の使用に関する定期的な再教育

項目	内容
治験薬の用法・用量（続き）	とトレーニングを 24 週間ごとに（必要に応じてより高い頻度で）治験実施医療機関にて実施した。 有効性が認められ（血中 Phe 濃度が 2 回以上連続して目標範囲内の 60～600 µmol/L であること）、2 回以上連続して BMN 165 の用量が維持された被験者は体重に基づく用量から固定用量での投与（週あたり 5 又は 7 日間投与）に移行することができた。
投与期間	最長 472 週間
評価基準	<u>有効性評価項目</u> **主要評価項目** • 先行する第 2 相試験（PAL-002 試験、PAL-004 試験、又は 165-205 試験）開始時から本試験の BMN 165 最終投与後 14 日目までの血中 Phe 濃度 • ベースラインから各評価時点までの血中 Phe 濃度の変化量 • 血中 Phe 濃度を目標範囲内（60～600 µmol/L）に維持できた被験者の割合 **探索的評価項目** • 血中 Phe 濃度及びタンパク質摂取量 PK（血漿中 BMN 165 濃度）及び薬力学（PD）（血中 Phe 濃度）分析用の採血（いずれも治験薬投与前に採血）を 12 週時までは 4 週間ごとに、その後は 2 週間ごとに行った。さらに、集中的に PK 用採血を行う PK サブスタディを実施した。血漿中 BMN 165 濃度はバリデートされたサンドイッチ法による酵素免疫吸着測定法（ELISA）により測定した。LLOQ は 4 ng/mL であった。その後、血漿中 BMN165 濃度を測定するために液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC-MS/MS）を用いた分析法を新たに開発し、ELISA に代わる分析法としてバリデートした。本試験の検体分析では、本試験の終了時期に採血した計 367 検体を LC-MS/MS により分析した。LC-MS/MS の LLOQ は 25 ng/mL であった。 <u>**PK 評価項目**</u> • 血漿中 BMN 165 濃度（トラフ濃度） <u>安全性評価項目</u> • 試験期間中に治療下で発現した有害事象（以下、有害事象）の発現割合、重篤性、重症度及び治験薬との因果関係を評価し、加えて臨床検査値及びバイタルサインのベースラインからの変化を評価した。

項目	内容
評価基準（続き）	• 特に注目すべき有害事象 - NIAID/FAAN 基準に基づくアナフィラキシー（アナフィラキシー反応広域アルゴリズム SMQ を用いて特定された事象を対象に評価した。なお、この方法で特定された事象がアナフィラキシーの基準を満たしていることを確認するため、追加のメディカルレビューを実施した） - Brown 基準に基づく重度のアナフィラキシー（NIAID/FAAN 基準に基づくアナフィラキシー症例を対象に評価した） - 追加解析：急性全身性過敏症反応（外部の専門家が判定した NIAID/FAAN 基準に基づくアナフィラキシー）。 - 追加解析：重度の急性全身性過敏症反応（外部の専門家が判定した NIAID/FAAN 基準及び Brown 基準に基づく重度のアナフィラキシー）。 - 追加解析：米国食品医薬品局（FDA）基準に基づくアナフィラキシー（導入／漸増／維持投与レジメンに従って BMN 165 投与を受けた被験者。すなわち、165-205 及び 165-301 試験で BMN 165 投与を開始した被験者が対象） • 治験依頼者が定義した重要な有害事象： - 過敏症 AE - ISR 関連事象 - 14 日間以上持続する注射部位皮膚反応 - 14 日間以上持続する全身性皮膚反応 - 関節痛関連事象（以下の MedDRA PT を含めて追加解析した：関節痛、背部痛、筋骨格痛、四肢痛及び頚部痛） • 治験依頼者が定義したその他の重要な有害事象： - 追加解析：血管浮腫関連事象（血管浮腫 SMQ 広域に分類される PT のうち、治験依頼者の臨床判定で特定された事象） - 関節痛／関節炎 - 14 日間以上持続するリンパ節症 - 30 日間以上持続する感染症及び寄生虫症 - 重篤な感染症 - 14 日間以上持続する持続的な蕁麻疹 - 虚血性心疾患 • 臨床検査値、バイタルサイン、身体的検査及び 12 誘導心電図のベースラインからの変化

項目	内容
評価基準（続き）	• 補体減少と安全性リスクの関連性［BMN 165 投与開始後 1 年目及び 2 年目の補体濃度（C3 及び C4 の両方）が基準範囲下限（LLN）以下］ **免疫原性評価項目** • 以下の測定法によって、免疫応答及び中和活性を分析した。 抗 PAL IgG、抗 PAL IgM、抗 PEG IgG、抗 PEG IgM、抗 rAvPAL IgE、抗 PAL-PEG IgE 及び NAb • 安全性及び有効性に対する ADA の潜在的な影響
評価及び解析方法	**解析対象集団** **有効性解析対象集団：** 本試験の期間中にいずれかの用量の治験薬を投与され、投与後の血中 Phe 濃度が測定された全ての被験者 **安全性解析対象集団：** 本試験の期間中にいずれかの用量の治験薬を投与され、投与後の安全性情報を有する全ての被験者 **PK 解析対象集団：** 本試験の期間中にいずれかの用量の治験薬を投与され、投与後の血漿中 BMN 165 濃度が測定された全ての被験者 要約統計量及び被験者ごとのデータを用いて解析結果を要約した。 • 連続変数の要約統計量として被験者数、平均値、SD、中央値及び範囲を示した。 • カテゴリカル変数の要約統計量として例数及び割合を示した。 • 被験者ごとのデータを一覧及び図で示した。 試験を中止した被験者のデータは補完しなかった。全ての解析は観察された値に基づいて実施した。 特に記載しない限り、親試験（第 2 相の PAL-002、PAL-004 及び 165-205 試験の統合）及び PAL-003 試験の結果を示した。要約表には、以下の投与群も考慮した。 • 血中 Phe 濃度と食事日誌については、親試験及び PAL-003 試験の各評価時点の週あたりの総投与量別（140 mg/週未満、140 mg/週以上 280 mg/週未満、280 mg/週以上 420 mg/週未満、及び 420 mg/週以上）に示した。週あたりの総投与量は、各評価時点から 7 日前までの投与量の合計と定義した。

項目	内容
評価及び解析方法（続き）	• 有害事象については、親試験及び PAL-003 試験の有害事象発現日又は発現前の 1 日あたりの投与量別（20 mg/日未満、20 mg/日以上 40 mg/日未満、40 mg/日以上 60 mg/日未満、及び 60mg/日以上）に示した。 ベースライン 特に記載しない限り、評価のベースラインは親試験での治験薬の初回投与前の直近の測定値とした。 有効性解析 有効性解析には有効性解析対象集団を用いた。規定の評価時点での血中 Phe 濃度を要約統計量を用いて要約した。規定の評価時点での血中 Phe 濃度のベースラインからの変化量及び抗体の有無を要約した。さらに、血中 Phe 濃度が 60～600 μmol/L に維持された被験者の割合を規定の評価時点ごとに要約した。 血中 Phe 濃度に対する早期脱落の影響を評価するために、BMN 165 の曝露期間が 36 か月未満の被験者を対象に最後に観察された値で補完する方法（LOCF）を用いて感度分析を行った（BMN 165 初回投与から早期脱落するまでの平均期間は約 30 か月であった）。 食事日誌については、被験者の食事内容の変化による血中 Phe 濃度変化を調べるためにプロット図（平均血中 Phe 濃度と食事からの平均タンパク質摂取量／平均 Phe 摂取量のプロット、血中 Phe 濃度のベースラインからの平均変化量と食事からのタンパク質摂取量／Phe 摂取量のベースラインからの平均変化量のプロット）を作成した。 **PK 解析** PK 解析には PK 解析対象集団を用いた。本試験では BMN 165 の用量が変動するため、血漿中 BMN 165 濃度の評価前 1 週間に投与された BMN 165 の総投与量で割ることで用量に対する調整を行った。 安全性解析 安全性解析には安全性解析対象集団を用いた。治験薬の最終投与から 4 週後までに収集された全ての安全性データを解析に含めた。

<table>
<tr><td>項目</td><td>内容</td></tr>
<tr><td>評価及び解析方法（続き）</td><td>
有害事象
有害事象は MedDRA Version 16.0（日本語翻訳には MedDRA/J Version 16.0）を用いてコード化した。有害事象の要約には、試験期間中に治療下で発現した有害事象のみを含めた。有害事象は治験薬の投与開始から治験薬最終投与 4 週後までに新たに発現した又は重症度が悪化したあらゆる事象と定義した（PAL-002、PAL-004、165-205 又は PAL-003 試験）。発現日が不明の有害事象は治療下で発現したとみなした。全ての有害事象について、発現割合、曝露量で調整した発現率、重症度（NCI-CTCAE Version 4.03）及び治験薬との因果関係（治験責任医師の判断）を要約した。試験期間中に有害事象が複数回発現した場合、最悪時の重症度を用いて要約した。

治験薬との因果関係の定義を以下に示す。
<table>
<tr><td>関連なし（いずれかに該当する場合）</td><td>• 治験薬に曝露していない。
• 治験薬の投与と有害事象の発現との間に合理的な時間的関連性が存在しない。
• 有害事象の発現は、治験薬の使用以外の原因と関連する可能性が高いと考えられる。すなわち、治験薬との因果関係を示唆する事実（エビデンス）及び根拠は存在しない。</td></tr>
<tr><td>関連があるかもしれない</td><td>• 治験薬の投与と有害事象の発現との間に合理的な時間的関連性が存在し、かつ有害事象の発現が治験薬への曝露以外の要因又は原因によっても同様に説明可能である。</td></tr>
<tr><td>おそらく関連あり</td><td>• 治験薬の投与と有害事象の発現との間に合理的な時間的関連性が存在し、かつ有害事象がその他の要因又は原因よりも治験薬への曝露によって説明できる可能性が高い。</td></tr>
</table>
治験責任医師により治験薬と「関連があるかもしれない」又は「おそらく関連あり」と判断された有害事象を治験薬と関連のある有害事象とした。

治験薬の投与中止、投与中断、減量、又は試験中止に至った有害事象を SOC 及び PT 別に要約した。加えて、特に注目すべき有害事象、治験依頼者が定義した重要な有害事象、神経精神障害、治験依頼者の定義したその他の重要な有害事象及び妊娠について解析した。

臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図、胸部 X 線、身体的検査
規定された評価時点の臨床検査（血液学的検査、生化学検査、尿検査）及びバイタルサイン、並びに親試験のベースラインから各評価時点までの検査値の変化について、標準的な要約統計量を用いて示した。臨床検査値（該当する場合）も NCI-CTCAE（Version 4.03）に従ってグレードを評価した。補体濃度が LLN 未満の被験者を LLN 以上の被験者と比較して、補体の持続的
</td></tr>
</table>

項目	内容
評価及び解析方法（続き）	な現象と追加で規定した重要な有害事象との関連性を評価した。免疫複合体介在性の潜在的な徴候に焦点を当てて評価した。 心電図、胸部 X 線、又は身体的検査に関する臨床的に重要な所見を表及び一覧で示した。 **免疫原性** 免疫原性の解析には、安全性解析対象集団を用いた。抗 PAL IgG、抗 PAL IgM、抗 PEG IgG、抗 PEG IgM 及び NAb の陽性割合を要約した。また、各評価時点の抗 PAL IgG 及び抗 PEG IgG の抗体価を要約統計量（平均値、中央値、SD、最小値、最大値）で示した。抗 PAL IgG 及び抗 PEG IgG の平均抗体価、並びに抗 PAL IgM、抗 PEG IgM 及び NAb の陽性率を試験期間を通してプロットした。 過敏症 AE の発現件数及び重症度、並びに血中 Phe 濃度に対する ADA の潜在的な影響を評価するために散布図と表で示した。 抗体価と有効性又は過敏症 AE の発現件数との関係を評価するために、平均抗体価（抗 PAL IgG 又は抗 PEG IgG）に基づいて被験者を四分位数に分けて解析した（親試験の統合群及び PAL-003 試験）。そして、試験終了時の血中 Phe 濃度又は被験者あたりの過敏症 AE 発現総数を前述した抗体価の四分位数に対してプロットした。
試験の進行状況	完了
報告書作成日	2019 年 9 月 27 日

2.7.6.6.2　試験結果

2.7.6.6.2.1　被験者の内訳

本試験の被験者の内訳を図 2.7.6.6-1 に、本試験及び親試験の被験者の内訳を表 2.7.6.6-1 に示す。

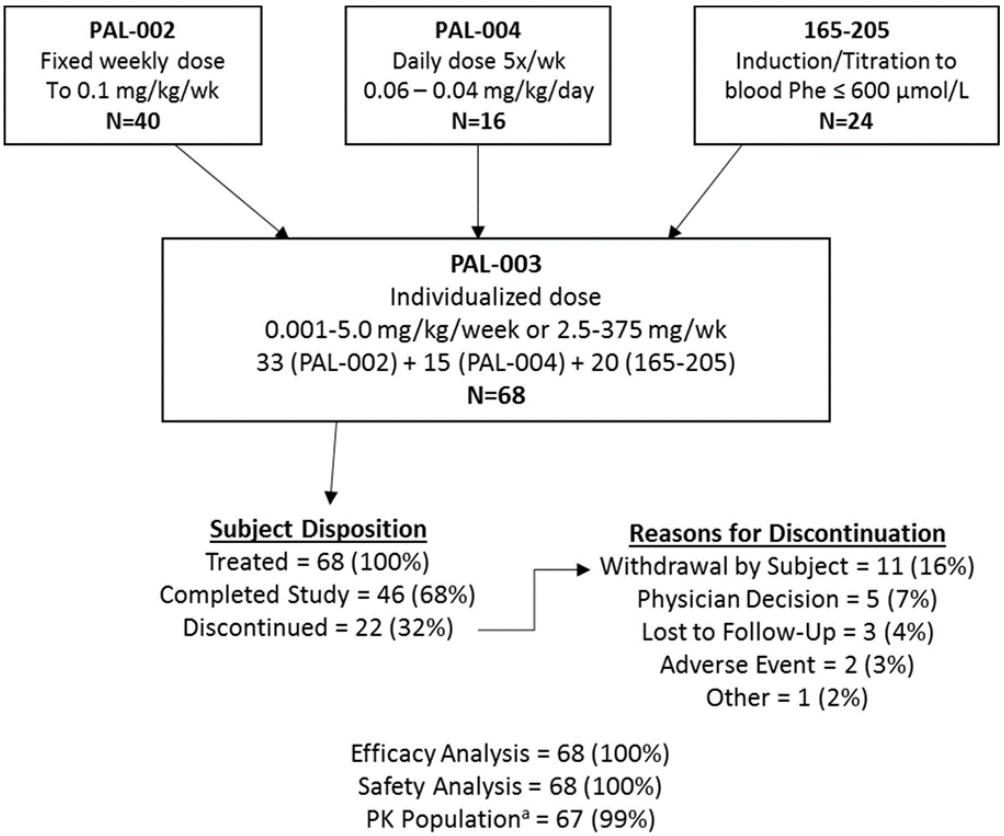
本長期継続試験には、先行する親試験（以下の 3 つの第 2 相試験）のいずれかで BMN 165 が投与された被験者を登録とした。

- PAL-002 試験（40 例）：0.001～0.1 mg/kg/週（最初の 8 週間は固定用量、次の 8 週間は可変用量）
- PAL-004 試験（16 例）：0.001～0.04 mg/kg/日（1 週間のうち 5 日間投与を 13 週間）
- 165-205 試験（24 例）：導入期／漸増期の投与レジメンにより血中 Phe 濃度を目標の 600 µmol/L 以下に維持する試験（24 週間）

親試験で BMN 165 投与を受けた 80 例中 68 例が PAL-003 試験に登録され、治験実施計画書に従って BMN 165 が投与された。68 例中 33 例は PAL-002 試験、15 例は PAL-004 試験、20 例は 165-205 試験より登録された。80 例中 12 例は PAL-003 試験に登録されなかった（PAL-002 試験 7 例、PAL-004 試験 1 例、165-205 試験 4 例)。

本試験を完了した被験者は 46 例であり、22 例は試験を中止した。主な試験の中止理由は、被験者による同意撤回（11 例)、医師の判断（5 例)、追跡不能（3 例)、有害事象（2 例）及びその他（1 例）であった。

図 2.7.6.6-1 被験者の内訳（PAL-003 試験：全登録被験者）



Phe：フェニルアラニン、PK：薬物動態、wk：週
PK 測定値が 1 つも得られなかった 1 例は PK 解析対象集団には含めなかった。
出典：PAL-003 試験 CSR（5.3.5.2.5）Appendix 16.2.1.1

表 2.7.6.6-1 PAL-003 試験及び親試験の被験者の内訳（PAL-003 試験：全登録被験者）

	親試験 n (%)	PAL-003 試験 n (%)
登録被験者	80 (100)	68 (100)
試験完了	76 (95.0)	46 (67.6)
試験中止	4 (5.0)	22 (32.4)
試験を中止した主な理由		
有害事象	1 (1.3%)	2 (2.9%)
追跡不能	1 (1.3%)	3 (4.4%)
被験者による同意撤回	1 (1.3%)	11 (16.2%)
医師の判断	-	5 (7.4%)
その他	1 (1.3%)	1 (1.5%)
有効性解析対象集団	80 (100.0)	68 (100)
安全性解析対象集団	80 (100.0)	68 (100)
PK 解析対象集団 [a]	80 (100.0)	67 (98.5)

PK：薬物動態
a：PK 測定値が 1 つも得られなかった 1 例は PAL-003 試験の PK 解析対象集団には含めなかった。
出典：PAL-003 試験 CSR（5.3.5.2.5）Table 14.1.1.1、Table 14.1.1.2、Table 14.1.2.1、Table 14.1.2.2

2.7.6.6.2.2 解析対象集団

本試験の全登録被験者（68 例）を安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団に含め、67 例（98.5%）を PK 解析対象集団に含めた（1 例は PK データがなかったため PK 解析対象集団に含めなかった）。本試験は継続投与試験であり、治験薬初回投与前（ベースライン）からの有効性解析結果を提示するため、本試験の有効性解析対象集団には親試験のデータ（80 例）も含めた（表 2.7.6.6-1）。

2.7.6.6.2.3 人口統計学的特性

親試験 80 例と本試験に登録された 68 例の人口統計学的特性及びベースライン特性をそれぞれ表 2.7.6.6-2 及び表 2.7.6.6-3 に示す。

親試験に登録された被験者と本試験に移行した被験者の間で人口統計学的特性及び他のベースライン特性に意義のある差はみられなかった。ベースライン特性は一般の PKU 患者集団内での個体差を反映していた。大多数の被験者では、本試験への登録時点で血中 Phe 濃度の低下を認めていなかった。本試験におけるベースラインの血中 Phe 濃度は 1.0～2196.0 µmol/L であり、平均値（SD）は 1022.4（530.39）µmol/L であった。また、ベースラインの 1 日あたりのタンパク質摂取量は 16.0～138.3 g であり、平均値（SD）は 66.4（30.97）g であった。

表 2.7.6.6-2 人口統計学的特性（PAL-003 試験：全登録被験者）

	親試験[a] (N = 80)	PAL-003試験 (N = 68)
登録時の年齢（歳）		
n	80	68
平均値（SD）	28.26 (8.76)	28.31 (8.66)
中央値	26.00	26.00
最小値、最大値	16.00 , 56.00	16.00 , 56.00
18歳未満	3 (3.8%)	3 (4.4%)
18歳以上	77 (96.3%)	65 (95.6%)
性別		
男性	34 (42.5%)	28 (41.2%)
女性	46 (57.5%)	40 (58.8%)
人種		
アメリカ先住民又はアラスカ先住民	1 (1.3%)	1 (1.5%)
白人	78 (97.5%)	66 (97.1%)
アジア人	1 (1.3%)	1 (1.5%)
民族		
ヒスパニック又はラテン系	1 (1.3%)	1 (1.5%)
ヒスパニック又はラテン系以外	79 (98.8%)	67 (98.5%)

SD：標準偏差
a：親試験には、PAL-002、PAL-004 及び 165-205 試験の統合データを示した。
出典：PAL-003 試験 CSR（5.3.5.2.5）Table 14.1.4.1

表 2.7.6.6-3 ベースライン特性（PAL-003 試験：全登録被験者）

	親試験[a] (N = 80)	PAL-003試験 (N = 68)
体重（kg）		
n	79	68
平均値（SD）	80.4 (24.46)	83.0 (26.39)
中央値	73.9	75.4
最小値、最大値	42.0 , 178.0	43.0 , 186.0
BMI（kg/m^2）		
n	74	63
平均値（SD）	28.5 (7.71)	29.2 (8.44)
中央値	26.8	27.2
最小値、最大値	17.2 , 56.2	17.7 , 60.5
25未満	28 (35.0%)	21 (30.9%)
25以上30未満	21 (26.3%)	18 (26.5%)
30以上	25 (31.3%)	24 (35.3%)
不明	6 (7.5%)	5 (7.4%)
ベースラインの血中Phe濃度（µmol/L）		
n	80	68
平均値（SD）	1302.4 (351.50)	1022.4 (530.39)
中央値	1266.5	1057.5
最小値、最大値	249.0 , 2214.0	1.0 , 2196.0
ベースラインのタンパク質摂取量（g/日）		
n	36	35
平均値（SD）	69.4 (39.99)	66.4 (30.97)
中央値	63.5	59.7
最小値、最大値	10.7 , 197.3	16.0 , 138.3
ベースラインのPhe摂取量[b]（g/日）		
n	36	35
平均値（SD）	1974.9 (1582.82)	2037.1 (1085.11)
中央値	1425.7	1887.3
最小値、最大値	461.0 , 8419.3	513.0 , 5124.0

BMI：ボディマス指数、Phe：フェニルアラニン、SD：標準偏差
a：親試験には、PAL-002、PAL-004 及び 165-205 試験の統合データを示した。
b：食事由来の Phe 摂取量は、ベースライン評価前 3 日間の 1 日平均摂取量である。
出典：PAL-003 試験 CSR（5.3.5.2.5）Table 14.1.5

2.7.6.6.2.4 曝露状況

本試験に登録された被験者（68 例）の曝露状況を表 2.7.6.6-4 に示す。

本試験期間中の 1 日あたりの平均投与量（SD）は 26.02（17.62）mg/日であり、中央値は 23.98（範囲：3.63～105.32）mg/日であった。また、1 日あたりの平均投与量（SD）が 20 mg/日未満であった被験者は 28 例（41.2%）、20 mg/日以上 40 mg/日未満は 24 例（35.3%）、40 mg/日以上 60 mg/日未満は 15 例（22.1%）、60 mg/日以上は 1 例（1.5%）であった。週あたりの平均投与日数は 4.51（1.58）日であり、中央値は 4.77（範囲：1.00～6.87）日であった。

試験全体の平均投与期間は 221.19（136.84）週（約 4.3 年）であり、中央値は 208.50（範囲：4.14～472.14）週（約 1 か月～9.1 年）であった。被験者の約 73.5%（50/68 例）が 2 年以上投与を受け、50%（34/68 例）が 4 年以上投与を受けた。1 例が 9 年以上投与を受けた。本試験期間中の総曝露量は 288.3 人年であった。

表 2.7.6.6-4 曝露状況（PAL-003 試験：安全性解析対象集団）

	PAL-003試験（N = 68）
1日あたりの投与量（mg）	
平均値（SD）	26.02 (17.62)
中央値	23.98
最小値、最大値	3.63 , 105.32
20 mg/日未満（平均投与量）、n (%)	28 (41.2)
20～40 mg/日未満（平均投与量）、n (%)	24 (35.3)
40～60 mg/日未満（平均投与量）、n (%)	15 (22.1)
60 mg/日以上（平均投与量）、n (%)	1 (1.5)
週あたりの投与日数（日）	
平均値（SD）	4.51 (1.58)
中央値	4.77
最小値、最大値	1.00 , 6.87
試験終了時の総投与量（mg）	
平均値（SD）	41398.85 (45417.93)
中央値	27339.75
最小値、最大値	106.20, 288587.00
投与期間（週）	
平均値（SD）	221.19 (136.84)
中央値	208.50
最小値、最大値	4.14 , 472.14
1年未満、n (%)	11 (16.2)
1年以上2年未満、n (%)	7 (10.3)
2年以上3年未満、n (%)	6 (8.8)
3年以上4年未満、n (%)	10 (14.7)
4年以上5年未満、n (%)	3 (4.4)
5年以上6年未満、n (%)	8 (11.8)
6年以上7年未満、n (%)	11 (16.2)
7年以上8年未満、n (%)	6 (8.8)
8年以上9年未満、n (%)	5 (7.4)
9年以上、n (%)	1 (1.5)

SD：標準偏差
1 日あたりの投与量は、PAL-003 試験全体の平均 1 日投与量に基づき、総投与量（mg）を PAL-003 試験の全試験期間（日数）で割ることで算出した。
出典：PAL-003 試験 CSR（5.3.5.2.5）Table 14.3.1.1

2.7.6.6.2.5　有効性の結果

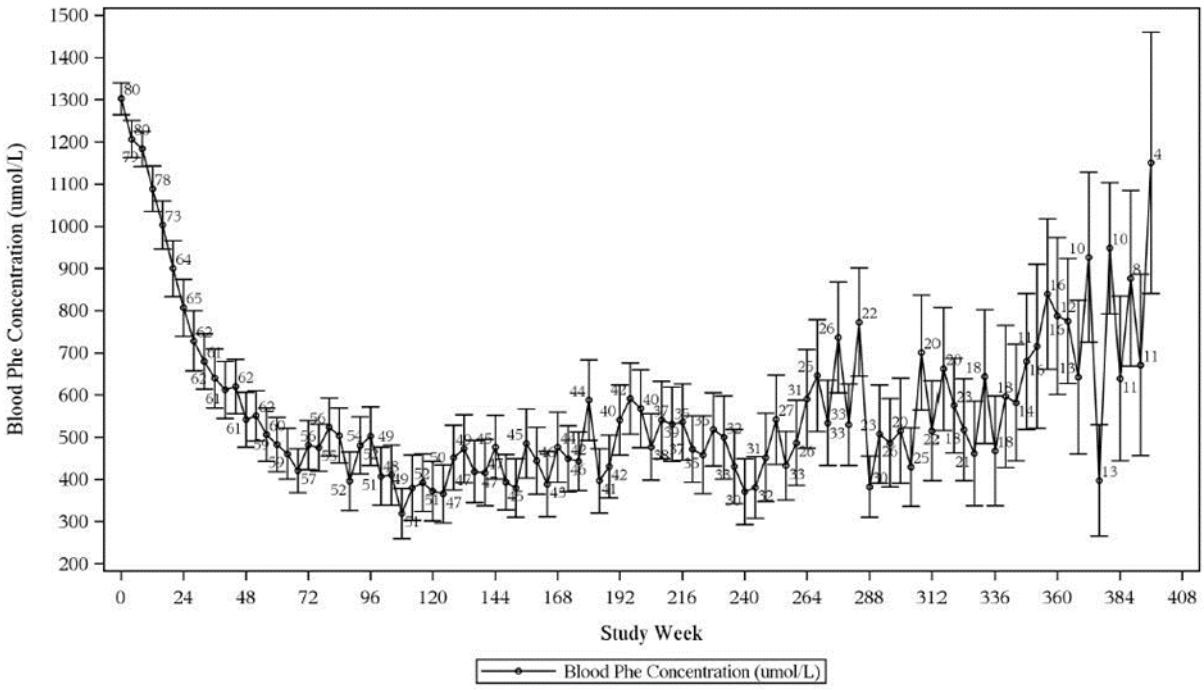
1.　有効性の主要評価項目

血中 Phe 濃度低下

全ての第 2 相試験における血中 Phe 濃度の平均値の推移（408 週時まで）を図 2.7.6.6-2 に、週あたりの血中 Phe 濃度並びにベースラインからの変化量及び変化率を表 2.7.6.6-5 に示す。

血中 Phe 濃度の平均値（SD）は、親試験ベースラインの 1302.4（351.50）µmol/L から 48 週時（初回投与時からの累積）には 541.6（515.51）µmol/L まで低下し、親試験ベースラインからの平均変化量（SD）は−796.3（561.62）µmol/L であった。これは血中 Phe 濃度の平均値（SD）が親試験ベースラインに対して 48 週後に 58.9%（39.00%）低下したことを示した。72 週時（BMN 165 を約 1.4 年投与）の平均変化率（SD）は−62.8%（35.50%）であった。240 週時（BMN 165 を約 4.6 年投与）（30 例）の血中 Phe 濃度の平均値（SD）は 370.8（434.46）µmol/L まで低下し、親試験ベースラインからの平均低下率（SD）は−73.4%（28.41%）であった。このことは、PKU 患者集団に対して BMN 165 投与が持続的かつ長期（約 336 週：6.5 年）にわたって血中 Phe 濃度を低下させる効果があることを示している。全ての第 2 相試験血中 Phe 濃度の平均値（SD）は、96、144 及び 216 週時でそれぞれ 502.4（491.62）、476.1（514.33）及び 535.4（542.48）µmol/L であった。血中 Phe 濃度のベースラインからの平均変化率（SD）は、96、144、216 及び 240 週時でそれぞれ−64.2%（33.20%）、−64.6%（38.92%）、−63.6%（35.10%）及び−73.4%（28.41%）であった。336 週時以降は被験者数が少なくなり（12 例以下）、平均 Phe 濃度の変動が大きくなった。

図 2.7.6.6-2 血中 Phe 濃度の平均値の推移
（PAL-003 試験：有効性解析対象集団、全ての第 2 相試験）



Phe：フェニルアラニン
全ての第 2 相試験：親試験（PAL-002、PAL-004、165-205 試験）と PAL-003 試験の統合データを示した。
図中の数値は被験者数を示す。エラーバーは標準誤差を示す。
出典：PAL-003 試験 CSR（5.3.5.2.5）Figure 14.2.2.3

表 2.7.6.6-5 血中 Phe 濃度の低下
（PAL-003 試験：有効性解析対象集団、全ての第 2 相試験）（1/3）

評価時点	血中Phe濃度 (µmol/L)	ベースラインからの変化量 (µmol/L)[a]	ベースラインからの変化量 (%)[b]
ベースライン（n = 80）		NA	NA
平均値（SD）	1302.4 (351.50)		
中央値	1266.5		
最小値、最大値	249.0 , 2214.0		
24週（n = 65）			
平均値（SD）	807.0 (551.75)	-497.9 (557.40)	-37.6 (38.83)
中央値	874.0	-395.0	-26.6
最小値、最大値	1.0 , 2005.0	-2209.0 , 209.0	-99.9 , 14.9
48週（n = 61）			
平均値（SD）	541.6 (515.51)	-796.3 (561.62)	-58.9 (39.00)
中央値	487.0	-853.0	-69.9
最小値、最大値	1.0 , 1697.0	-2213.0 , 536.0	-100.0 , 50.3
72週（n = 56）			
平均値（SD）	481.3 (446.40)	-866.2 (530.59)	-62.8 (35.50)
中央値	377.0	-965.5	-71.3
最小値、最大値	1.0 , 1648.0	-2213.0 , 304.0	-100.0 , 31.0

表 2.7.6.6-5 血中 Phe 濃度の低下
（PAL-003 試験：有効性解析対象集団、全ての第 2 相試験）（2/3）

評価時点	血中Phe濃度 (µmol/L)	ベースラインからの変化量 (µmol/L)[a]	ベースラインからの変化量 (%)[b]
96週 （n = 49）			
平均値（SD）	502.4 (491.62)	-867.1 (493.44)	-64.2 (33.20)
中央値	447.0	-818.0	-67.7
最小値、最大値	1.0 , 1769.0	-2213.0 , 214.0	-100.0 , 16.7
120週 （n = 51）			
平均値（SD）	372.0 (514.33)	-1000.2 (581.10)	-72.3 (37.46)
中央値	138.0	-1076.0	-89.9
最小値、最大値	1.0 , 1868.0	-2213.0 , 545.0	-100.0 , 46.1
144週 （n = 45）			
平均値（SD）	476.1 (514.33)	-919.4 (595.58)	-64.6 (38.92)
中央値	282.0	-1015.0	-79.8
最小値、最大値	1.0 , 1705.0	-2199.0 , 259.0	-99.9 , 26.8
168週 （n = 44）			
平均値（SD）	476.4 (558.69)	-904.7 (589.94)	-65.7 (38.43)
中央値	172.5	-899.5	-84.8
最小値、最大値	1.0 , 1741.0	-2213.0 , 261.0	-100.0 , 22.4
192週 （n = 40）			
平均値（SD）	541.0 (533.84)	-841.4 (631.96)	-58.5 (42.98)
中央値	405.5	-898.5	-65.4
最小値、最大値	1.0 , 1752.0	-2083.0 , 796.0	-100.0 , 83.3
216週 （n = 35）			
平均値（SD）	535.4 (542.48)	-849.5 (497.36)	-63.6 (35.10)
中央値	282.0	-894.0	-75.6
最小値、最大値	1.0 , 1709.0	-2213.0 , 154.0	-100.0 , 9.9
240週 （n = 30）			
平均値（SD）	370.8 (434.46)	-1011.2 (480.79)	-73.4 (28.41)
中央値	220.5	-951.5	-83.5
最小値、最大値	1.0 , 1655.0	-2213.0 , -181.0	-100.0 , -9.9
264週 （n = 31）			
平均値（SD）	590.9 (659.58)	-778.9 (542.22)	-60.1 (38.40)
中央値	369.0	-858.0	-70.5
最小値、最大値	1.0 , 2444.0	-1639.0 , 406.0	-99.9 , 24.6
288週(n = 30)			
平均値（SD）	382.7 (403.74)	-1014.5 (549.95)	-70.6 (32.66)
中央値	255.5	-1025.5	-80.8
最小値、最大値	1.0 , 1188.0	-2049.0 , 42.0	-99.9 , 4.4
312週 （n = 22）			
平均値（SD）	515.5 (559.58)	-898.5 (610.69)	-61.7 (44.41)
中央値	327.0	-1120.5	-78.3
最小値、最大値	1.0 , 1524.0	-1740.0 , 568.0	-99.9 , 59.4
336週 （n = 18）			
平均値（SD）	468.1 (557.57)	-956.7 (586.28)	-66.8 (38.30)
中央値	248.0	-993.5	-72.9
最小値、最大値	6.0 , 1626.0	-1740.0 , 365.0	-99.6 , 32.1

表 2.7.6.6-5　血中 Phe 濃度の低下
（PAL-003 試験：有効性解析対象集団、全ての第 2 相試験）（3/3）

評価時点	血中Phe濃度 (µmol/L)	ベースラインからの変化量 (µmol/L)[a]	ベースラインからの変化量 (%)[b]
360週（n = 12）			
平均値（SD）	788.0 (647.92)	-543.9 (727.41)	-38.0 (51.99)
中央値	687.5	-395.0	-36.6
最小値、最大値	15.0 , 1881.0	-1718.0 , 743.0	-98.8 , 65.3
384週（n = 11）			
平均値（SD）	639.2 (651.13)	-799.6 (707.75)	-53.3 (50.92)
中央値	329.0	-1048.0	-76.1
最小値、最大値	0.0, 1906.0	-1558.0, 768.0	-100.0, 67.5
408週（n = 10）			
平均値（SD）	489.7 (634.12)	-883.6 (645.96)	-64.4 (46.45)
中央値	173.5	-1089.5	-85.0
最小値、最大値	32.0, 1679.0	-1477.0, 505.0	-96.7, 44.4
432週（n = 9）			
平均値（SD）	720.9 (718.52)	-633.8 (608.95)	-50.3 (50.09)
中央値	373.0	-699.0	-77.2
最小値、最大値	1.0, 1633.0	-1376.0, 495.0	-99.9, 43.5

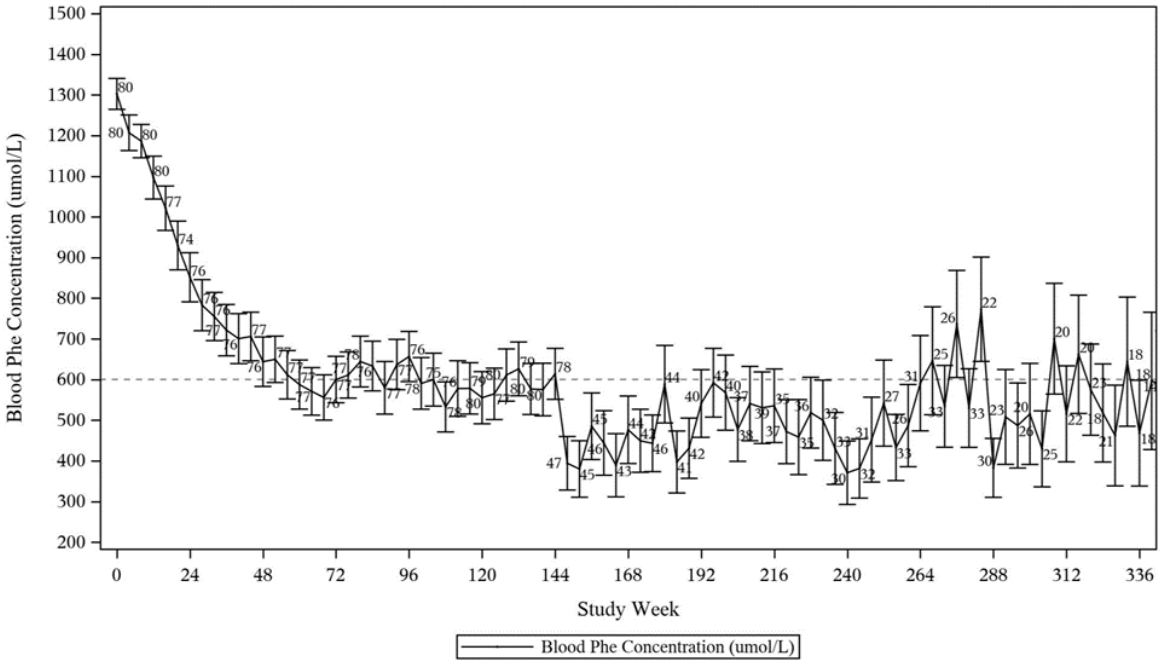
NA：該当なし、Phe：フェニルアラニン、SD：標準偏差
全ての第 2 相試験：親試験（PAL-002、PAL-004、165-205 試験）と PAL-003 試験の統合データを示した。
ベースライン値は親試験での BMN 165 初回投与前の血中 Phe 濃度である。評価時点は 24 週間隔である。
a：ベースラインからの変化量は両時点の測定値を有する被験者のデータに基づく。
b：ベースラインからの変化率は両時点の測定値を有する被験者のデータに基づく。
出典：PAL-003 試験 CSR（5.3.5.2.4）Table 14.2.1.1

全ての第 2 相試験における血中 Phe 濃度の平均値の推移を図 2.7.6.6-3、血中 Phe 濃度の低下の要約表を表 2.7.6.6-6 に示す。

LOCF を用いて感度分析を行ったところ、血中 Phe 濃度の平均値（SD）は親試験ベースラインの 1302.4（351.50）µmol/L から 48 週時には 643.8（541.56）µmol/L まで低下し、親試験ベースラインからの平均変化率（SD）は−48.5%（44.07%）であった。72 週時の平均変化率（SD）は−51.3%（42.89%）であった。第 2 相試験の血中 Phe 濃度の平均値（SD）は、96 週時が 656.5（548.18）、144 週時が 613.9（564.43）、216 週時が 535.4（542.48）及び 240 週時が 370.8（434.46） µmol/L であり、親試験ベースラインからの平均変化率（SD）は 96 週時が−47.8%（44.10%）、144 週時が−49.9%（47.04%）、216 週時が−63.6%（35.10%）及び 240 週時が−73.4%（28.41%）であった。

LOCF を用いた感度分析では血中 Phe 濃度のベースラインからの低下が認められ、その低下は観察された値に基づく解析で認められた傾向（両時点の測定値が得られた被験者のデータに基づき算出したベースラインからの平均変化量）と一致していた。

図 2.7.6.6-3 血中 Phe 濃度の平均値の推移（LOCF）
（PAL-003 試験：有効性解析対象集団、全ての第 2 相試験）



LOCF：最後に観察された値で補完する方法、Phe：フェニルアラニン
全ての第 2 相試験：親試験（PAL-002、PAL-004、165-205 試験）と PAL-003 試験の統合データを示した。
早期脱落後の血中 Phe 濃度評価への影響を評価するために、BMN 165 の曝露期間が 36 か月未満の被験者は入手可能な最後の曝露日の後に LOCF による補完を行った。BMN 165 の初回投与から早期脱落までの平均時間は約 30 か月であった。
図中の数値は被験者数を示す。エラーバーは標準誤差を示す。
出典：PAL-003 試験 CSR（5.3.5.2.4）Figure 14.2.2.2.1

表 2.7.6.6-6 血中 Phe 濃度の低下（LOCF）
（PAL-003 試験：有効性解析対象集団、全ての第 2 相試験）（1/2）

評価時点	血中Phe濃度 (µmol/L)	ベースラインからの変化量 µmol/L[a]	ベースラインからの変化量 %[b]
ベースライン（n = 80）		NA	NA
平均値（SD）	1302.4 (351.50)		
中央値	1266.5		
最小値、最大値	249.0 , 2214.0		
24週時（n = 76）		-	
平均値（SD）	851.4 (537.77)	-437.8 (550.72)	-32.2 (40.13)
中央値	958	-349.5	-23.8
最小値、最大値	1.0 , 2005.0	-2209.0 , 774.0	-99.9 , 91.5
48週時（n = 76）			
平均値（SD）	643.8 (541.56)	-664.8 (596.16)	-48.5 (44.07)
中央値	632.5	-664.5	-46.6
最小値、最大値	1.0 , 1697.0	-2213.0 , 774.0	-100.0 , 91.5
72週時（n = 77）			
平均値（SD）	599.9 (511.38)	-704.6 (579.23)	-51.3 (42.89)
中央値	528.0	-759.0	-59.3
最小値、最大値	1.0 , 1648.0	-2213.0 , 774.0	-100.0 , 91.5

表 2.7.6.6-6 血中 Phe 濃度の低下（LOCF）
（PAL-003 試験：有効性解析対象集団、全ての第 2 相試験）（2/2）

評価時点	血中Phe濃度 (µmol/L)	ベースラインからの変化量 µmol/L[a]	ベースラインからの変化量 %[b]
96週時（n = 76）			
平均値（SD）	656.5 (548.18)	-654.1 (585.62)	-47.8 (44.10)
中央値	665.5	-700.0	-48.7
最小値、最大値	1.0 , 1769.0	-2213.0 , 774.0	-100.0 , 91.5
120週時（n = 80）			
平均値（SD）	555.3 (584.27)	-747.1 (657.36)	-54.5 (47.85)
中央値	315.0	-807.5	-75.7
最小値、最大値	1.0 , 1868.0	-2213.0 , 774.0	-100.0 , 91.5
144週時（n = 78）			
平均値（SD）	613.9 (564.43)	-694.7 (642.68)	-49.9 (47.04)
中央値	534.5	-635.5	-55.5
最小値、最大値	1.0 , 1705.0	-2199.0 , 774.0	-99.9 , 91.5
168週（n = 44）			
平均値（SD）	476.4 (558.69)	-904.7 (589.94)	-65.7 (38.43)
中央値	172.5	-899.5	-84.8
最小値、最大値	1.0, 1741.0	-2213.0, 261.0	-100.0, 22.4
192週時（n = 40）			
平均値（SD）	541.0 (533.84)	-841.4 (631.96)	-58.5 (42.98)
中央値	405.5	-898.5	-65.4
最小値、最大値	1.0, 1752.0	-2083.0, 796.0	-100.0, 83.3
216週時（n = 35）			
平均値（SD）	535.4 (542.48)	-849.5 (497.36)	-63.6 (35.10)
中央値	282.0	-894.0	-75.6
最小値、最大値	1.0, 1709.0	-2213.0, 154.0	-100.0, 9.9
240週時（n = 30）			
平均値（SD）	370.8 (434.46)	-1011.2 (480.79)	-73.4 (28.41)
中央値	220.5	-951.5	-83.5
最小値、最大値	1.0, 1655.0	-2213.0, -181.0	-100.0, -9.9
264週（n = 31）			
平均値（SD）	590.9 (659.58)	-778.9 (542.22)	-60.1 (38.40)
中央値	369.0	-858.0	-70.5
最小値、最大値	1.0, 2444.0	-1639.0, 406.0	-99.9, 24.6
288週時（n = 30）			
平均値（SD）	382.7 (403.74)	-1014.5 (549.95)	-70.6 (32.66)
中央値	255.5	-1025.5	-80.8
最小値、最大値	1.0, 1188.0	-2049.0, 42.0	-99.9, 4.4
312週時（n = 22）			
平均値（SD）	515.5 (559.58)	-898.5 (610.69)	-61.7 (44.41)
中央値	327.0	-1120.5	-78.3
最小値、最大値	1.0, 1524.0	-1740.0, 568.0	-99.9, 59.4
336週時（n = 18）			
平均値（SD）	468.1 (557.57)	-956.7 (586.28)	-66.8 (38.30)
中央値	248.0	-993.5	-72.9
最小値、最大値	1.0, 1626.0	-1740.0, 365.0	-99.9, 32.1

LOCF：最後に観察された値で補完する方法、NA：該当なし、Phe：フェニルアラニン、SD：標準偏差
全ての第 2 相試験：親試験（PAL-002、PAL-004、165-205 試験）及び PAL-003 試験の統合データを示した。

早期脱落後の血中 Phe 濃度評価への影響を評価するために、BMN 165 の曝露期間が 36 か月未満の被験者は入手可能な最後の曝露日の後に LOCF による補完を行った。BMN 165 の初回投与から早期脱落までの平均時間は約 30 か月であった。
ベースライン値は、親試験での BMN 165 初回投与前の血中 Phe 濃度である。評価時点は、24 週間隔である。
a：ベースラインからの変化量は、両時点の測定値を有する被験者のデータに基づく。
b：ベースラインからの変化率は、両時点の測定値を有する被験者のデータに基づく。
出典：PAL-003 試験 CSR（5.3.5.2.4）Table 14.2.1.5

いずれかの時点で血中 Phe 濃度低下が得られた被験者

親試験、PAL-003 試験及び全ての第 2 相試験での、いずれかの時点で血中 Phe 濃度低下が得られた被験者の要約を表 2.7.6.6-7 に示す。

BMN 165 投与後に認められた 20%以上の血中 Phe 濃度低下（2 つの連続した時点での血中 Phe 濃度の平均値）を最初の薬理学的有効性のシグナルとみなした。

20%以上の血中 Phe 濃度低下（2 つの連続した時点での血中 Phe 濃度の平均値）が得られた被験者は、親試験では 60/80 例（75%）に対して PAL-003 試験では 64/68 例（94%）、全ての第 2 相試験では 75/80 例（94%）であった。同様に、PAL-003 試験で血中 Phe 濃度が 600、360 又は 120 µmol/L 以下に 1 回でも低下した被験者はそれぞれ 59 例（87%）、58 例（85%）及び 57 例（84%）であった。

表 2.7.6.6-7　いずれかの時点で血中フェニルアラニン濃度低下が得られた被験者（PAL-003 試験：有効性解析対象集団、全ての第 2 相試験）

Phe濃度低下	親試験 n (%) (N = 80)	PAL-003試験 n (%) (N = 68)	全ての第2相試験 n (%) (N = 80)
Phe濃度が20%以上低下（連続する2時点の平均値）	60 (75)	64 (94)	75 (94)
Phe濃度が600 µmol/L以下に低下	35 (44)	59 (87)	66 (83)
Phe濃度が360 µmol/L以下に低下	27 (34)	58 (85)	64 (80)
Phe濃度が120 µmol/L以下に低下	25 (31)	57 (84)	63 (79)

Phe：フェニルアラニン
親試験：PAL-002、PAL-004 及び 165-205 試験の統合データ
全ての第 2 相試験：親試験（PAL-002、PAL-004、165-205）及び PAL-003 試験の統合データ
出典：PAL-003 試験 CSR（5.3.5.2.4）Table 14.2.3、Table 14.2.4、Table 14.2.6、Table 14.2.14

血中 Phe 濃度低下が得られた被験者数（割合）を評価時点別に表 2.7.6.6-8 に示す。

全ての第 2 相試験（80 例）では、48 週時にほぼ半数（45.9%）で血中 Phe 濃度 360 µmol/L 以下となり、被験者の割合は長期にわたる BMN 165 投与期間を通して同程度で推移した。同様に、48 週時には過半数の被験者（57.4%）で血中 Phe 濃度 600 µmol/L 以下となり、被検者の 32.8%では血中 Phe 濃度 120 µmol/L 以下となった。これらの被験者の割合も BMN 165 の投与期間を通して同程度で推移した。120 週時までに半数近くの被験者（49.0%）で血中 Phe 濃度 120 µmol/L 以下となった。

表 2.7.6.6-8　血中フェニルアラニン濃度低下が得られた被験者数及び割合（評価時点別）（PAL-003 試験：有効性解析対象集団、全ての第 2 相試験）

評価時点	血中Phe濃度（µmol/L） n (%)		
	120 µmol/L以下	**360 µmol/L以下**	**600 µmol/L以下**
24週時（n = 65）	14 (21.5)	18 (27.7)	25 (38.5)
48週時（n = 61）	20 (32.8)	28 (45.9)	35 (57.4)
72週時（n = 56）	18 (32.1)	26 (46.4)	36 (64.3)
96週時（n = 49）	17 (34.7)	22 (44.9)	30 (61.2)
120週時（n = 51）	25 (49.0)	33 (64.7)	39 (76.5)
144週時（n = 45）	19 (42.2)	25 (55.6)	29 (64.4)
168週時（n = 44）	20 (45.5)	25 (56.8)	28 (63.6)
192週時（n = 40）	14 (35.0)	18 (45.0)	24 (60.0)
216週時（n = 35）	10 (28.6)	18 (51.4)	22 (62.9)
240週時（n = 30）	14 (46.7)	17 (56.7)	23 (76.7)
264週時（n = 31）	11 (35.5)	15 (48.4)	18 (58.1)
288週時（n = 30）	12 (40.0)	18 (60.0)	22 (73.3)
312週時（n = 22）	9 (40.9)	12 (54.5)	14 (63.6)
336週時（n = 18）	7 (38.9)	10 (55.6)	13 (72.2)
360週時（n = 12）	3 (25.0)	3 (25.0)	6 (50.0)
384週時（n = 11）	4 (36.4)	6 (54.5)	7 (63.6)
408週時（n = 10）	2 (20.0)	7 (70.0)	8 (80.0)
432週時（n = 9）	2 (22.2)	4 (44.4)	5 (55.6)
全期間（n = 80）	**63 (78.8)**	**64 (80.0)**	**66 (82.5)**

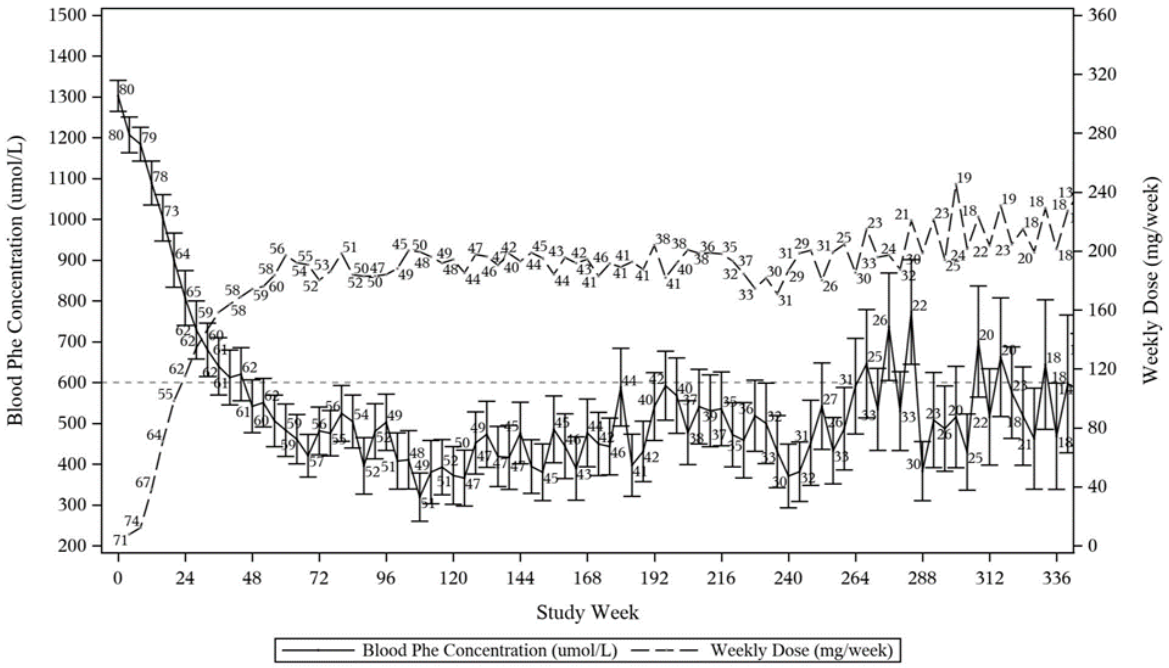
n：血中 Phe 濃度の測定値を有する被験者数、Phe：フェニルアラニン
ベースライン値は親試験での BMN 165 初回投与前の血中 Phe 濃度である。分母は各評価時点の血中 Phe 濃度を有する被験者数である。評価時点は 24 週間隔である。
出典：PAL-003 試験 CSR（5.3.5.2.4）Table 14.2.2.3

血中フェニルアラニン濃度及び BMN 165 の用量

24 週ごとの全ての第 2 相試験の被験者における血中 Phe 濃度の平均値及び BMN 165 の週あたり平均投与量を図 2.7.6.6-4 に示す。

体重に基づく用量から固定用量レジメンへの変更（55～179 週時）及び被験者数の減少（264～384 週時）にもかかわらず、血中 Phe 濃度の低下及び BMN 165 の週あたりの投与量は 48 週時から 264 週時まで比較的安定していた。週あたりの平均投与量は、72 週時から 264 週時までは約 200 mg/週であり、その後は約 220 mg/週に増加した（1 日あたりの用量が約 3 mg 増加した）。336 週時以降は増量に伴って血中 Phe 濃度の平均値は上昇するようにみえたが、被験者数が減少するにつれて血中 Phe 濃度の被験者間の変動が大きくなった。しかし、約 50～80%の被験者では 336 週時以降の複数の時点で血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 以下に維持された。

図 2.7.6.6-4　血中フェニルアラニン濃度の平均値及び BMN 165 の週あたり平均投与量の推移（PAL-003 試験：有効性解析対象集団、全ての第 2 相試験）



Phe：フェニルアラニン
全ての第 2 相試験：親試験（PAL-002、PAL-004、165-205 試験）及び PAL-003 試験の統合データを示した。
週あたりの投与量を mg/週で示した。数字は各時点での被験者数を示す。
試験期間（Study Week）は親試験（PAL-002、PAL-004、165-205 試験）及び PAL-003 試験の期間を含む。
出典：PAL-003 試験 CSR（5.3.5.2.4）Figure 14.2.1

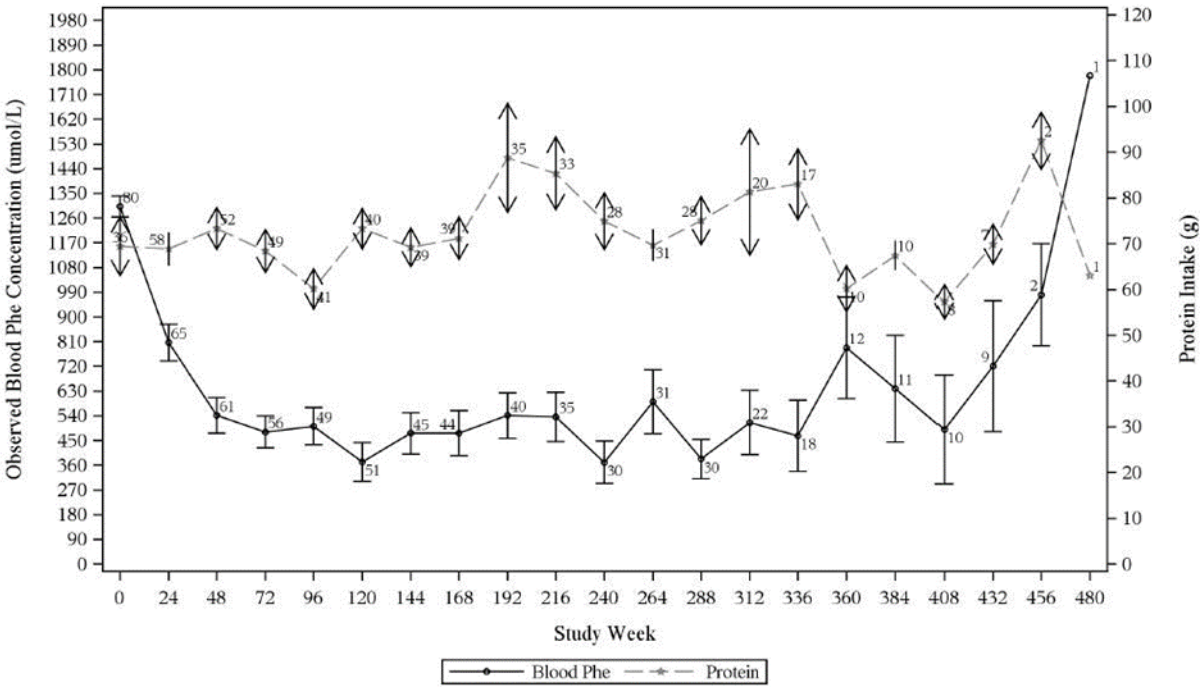
2.　探索的な解析

血中 Phe 濃度及びタンパク質摂取量

平均血中 Phe 濃度及び 1 日あたりのタンパク質摂取量の推移を図 2.7.6.6-5 に示す。

168 週時まではタンパク質摂取量は一定であったが、血中 Phe 濃度の平均値は低下のまま維持されていた。特に 168 週時から 336 週時にかけては、タンパク質摂取量がベースラインより増加しているにもかかわらず血中 Phe 濃度は低下のまま推移した。血中 Phe 濃度の平均値は 336 週時以降に上昇したが、これは被験者数の低下（12 例以下）によるものであり、標準誤差も大きくなった。

図 2.7.6.6-5 平均血中 Phe 濃度及びタンパク質摂取量の推移
（PAL-003 試験：有効性解析対象集団、全ての第 2 相試験）



Phe：フェニルアラニン
全ての第 2 相試験：親試験（PAL-002、PAL-004、165-205 試験）及び PAL-003 試験の統合データを示した。
タンパク質摂取量は、全ての第 2 相試験（PAL-002、PAL-004、165-205 及び PAL-003 試験）での各評価時点前 3 日間の平均摂取量を算出した。
図中の数値は被験者数を示す。エラーバーは標準誤差を示す。
出典：PAL-003 試験 CSR（5.3.5.2.4）Figure 14.2.5

2.7.6.6.2.6 薬物動態の結果

血漿中 BMN 165 トラフ濃度及び血中フェニルアラニン濃度の低下

本試験での血中 Phe 濃度の平均値及び血漿中 BMN 165 トラフ濃度（ELISA で分析）の平均値の推移を図 2.7.6.6-6 に示す。

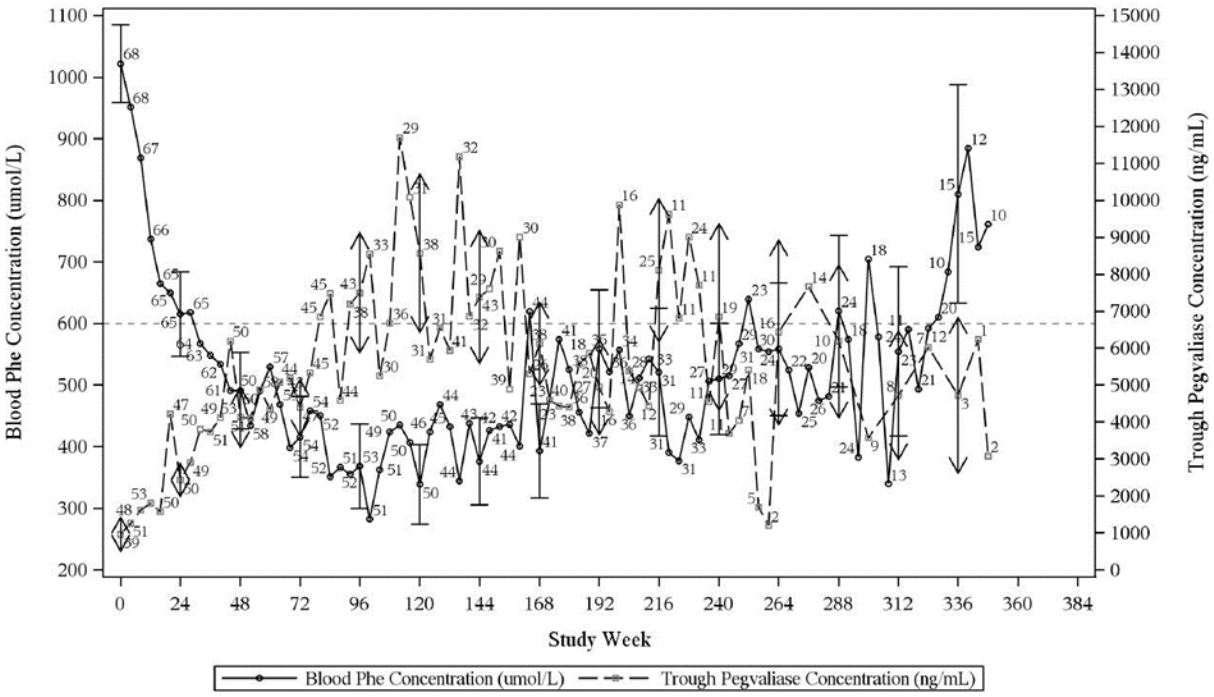
ELISA による血漿中 BMN 165 トラフ濃度［平均値（SD）］は、BMN 165 皮下投与後、ベースライン［961.5（3013.43）ng/mL］から 48 週時［4127.3（6116.72）ng/mL］まで一貫して上昇した。この上昇には、ベースラインから 48 週時までの BMN 165 の週あたり平均投与量の増加が寄与している可能性がある。

BMN 165 の週あたりの投与量の平均値（SD）は、48 週時から 264 週時まで 170.9（178.02）mg/週から 204.6（198.59）mg/週の範囲であり、おおむね安定していた。血漿中 BMN 165 トラフ濃度の平均値（SD）もおおむね安定しており、52 週時の 4104.5（5549.84）ng/mL から 112 週時の 11703.2（17278.62）ng/mL の範囲であった。240 週時以降は、血漿中 BMN 165 トラフ濃度の平均値は低下する傾向がみられたが、これは被験者数の減少による可能性がある。

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

血漿中 BMN 165 トラフ濃度変化の傾向について、LC-MS/MS と ELISA によって得られた結果に一貫性が認められた。

図 2.7.6.6-6　血中フェニルアラニン濃度の平均値及び血漿中 BMN 165 トラフ濃度（ELISA）の平均値の推移（PAL-003 試験：PK 解析対象集団）



ELISA：酵素免疫吸着測定法、Pegvaliase：BMN 165、Phe：フェニルアラニン、PK：薬物動態
図中の数値は被験者数を示す。エラーバーは標準誤差を示す。
出典：PAL-003 試験 CSR（5.3.5.2.4）Figure 14.2.4.1.1

免疫原性の薬力学に及ぼす影響

治験薬の用量で標準化した試験終了時の血漿中 BMN 165 トラフ濃度（ELISA）と抗体測定結果の散布図を図 2.7.6.6-7 に示す。

抗 PAL IgG 及び抗 PEG IgG ともに、抗体価及び治験薬の用量で標準化した血漿中 BMN 165 トラフ濃度とは逆相関しているようにみえた（抗体価が低い被験者は血漿中 BMN 165 トラフ濃度が高いようにみえた）。BMN 165 の PK に用量比例性があるならば、抗体価が高いほど BMN 165 のクリアランスが上昇することを示唆している。

さらに、NAb、抗 PAL IgM、又は抗 PEG IgM 陽性検体は、血漿中 BMN 165 トラフ濃度の平均値の低下と関連していた。

図 2.7.6.6-7　治験薬の用量で標準化した試験終了時の血漿中 BMN 165 トラフ濃度（ELISA）と抗体測定結果の散布図（PAL-003 試験：PK 解析対象集団）（1/2）

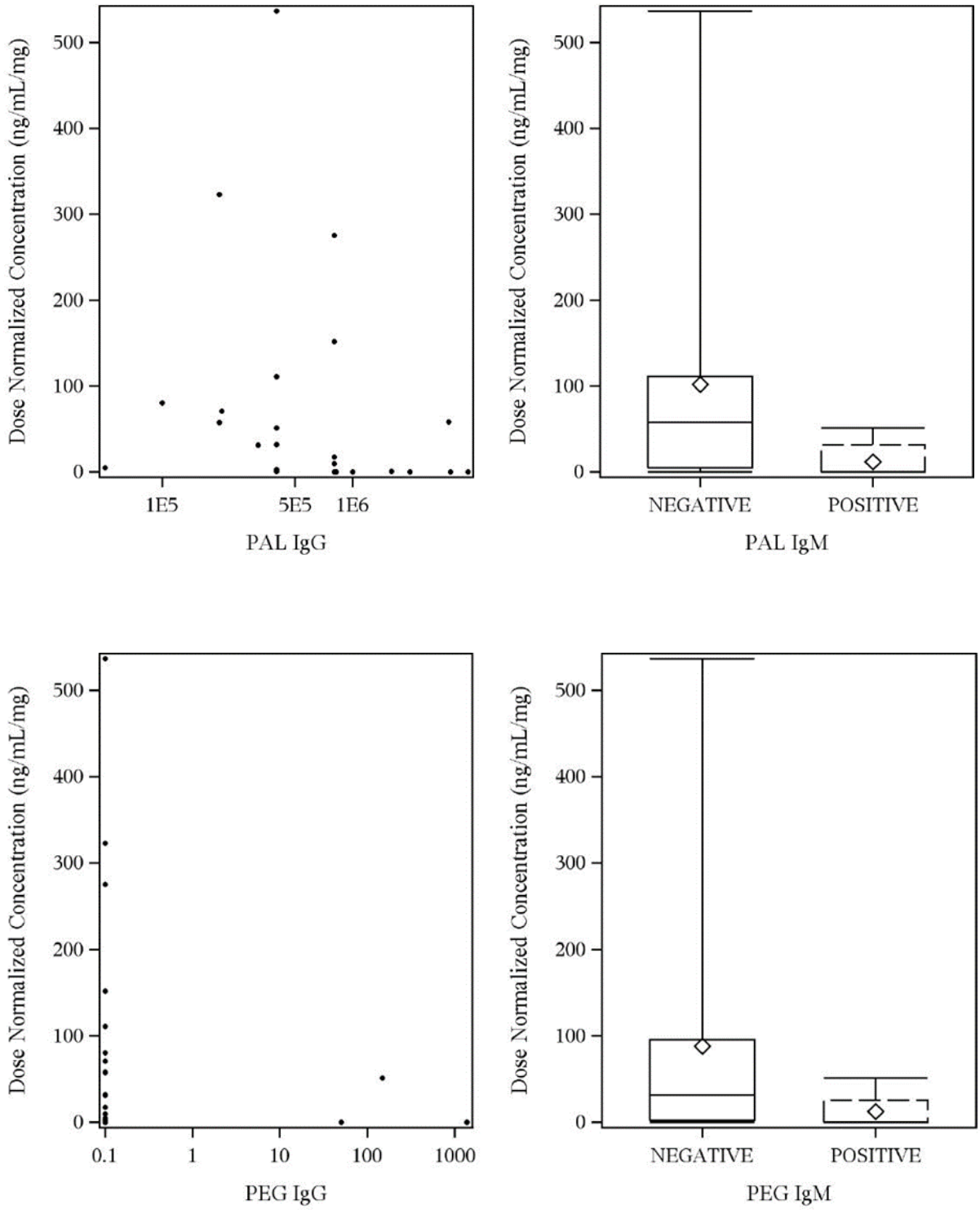
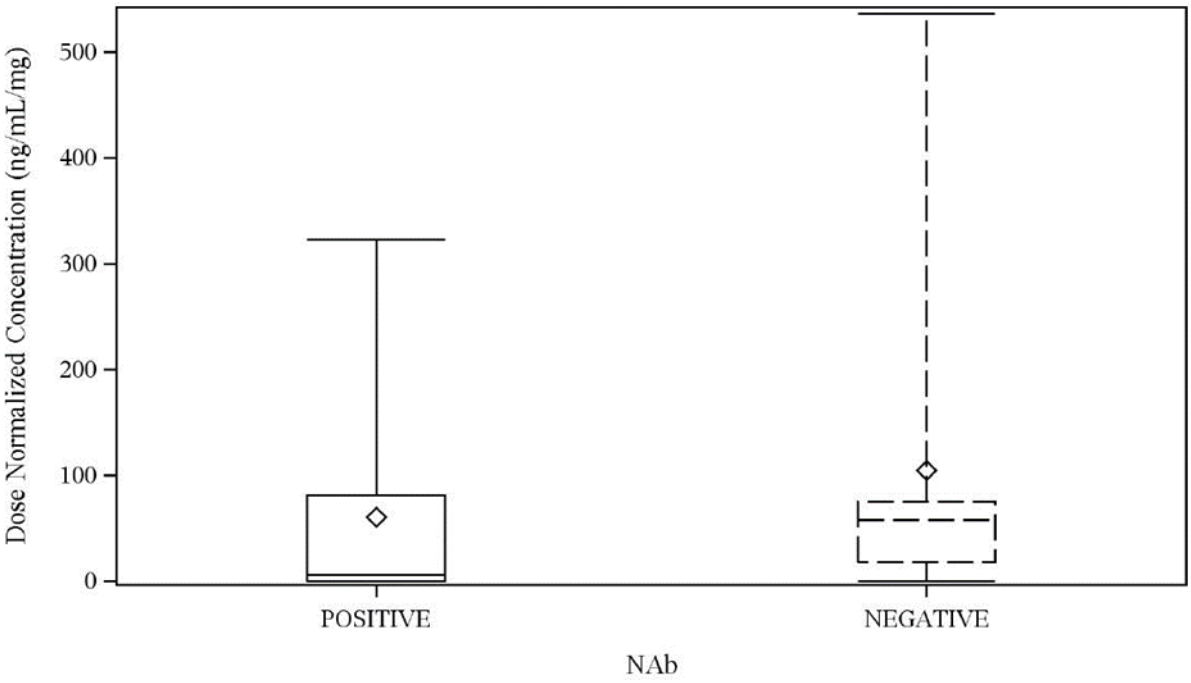


図 2.7.6.6-7　治験薬の用量で標準化した試験終了時の血漿中 BMN 165 トラフ濃度（ELISA）と抗体測定結果の散布図（PAL-003 試験：PK 解析対象集団）（2/2）



ELISA：酵素免疫吸着測定法、Ig：免疫グロブリン、NAb：中和抗体、PAL：フェニルアラニンアンモニアリアーゼ、PEG：ポリエチレングリコール、PK：薬物動態
◇ = 平均値
四分位線は上から、最大値、第 3 四分位数、中央値、第 1 四分位数、最小値を示す。
出典：PAL-003 試験 CSR（5.3.5.2.4）Figure 14.2.12.1

2.7.6.6.2.7　安全性の結果

1.　有害事象

(1)　有害事象の概要

本試験期間中に認められた有害事象の発現割合及び発現率の要約を表 2.7.6.6-9 に示す。

本試験での全体の曝露量は 288.3 人年であり、全体で 4792 件の有害事象が認められた。したがって、全体の有害事象発現率は 16.624 件/人年であった。

試験期間中、全ての被験者に 1 件以上の有害事象が発現し、大多数（95.6%）に 1 件以上の治験薬と関連のある有害事象が発現した。計 26 例（38.2%）が有害事象のために治験薬の投与を中断又は減量し、3 例（4.4%）が治験薬の投与を中止した。有害事象の重症度は、大多数（88.2%）がグレード 1 又は 2 であった。グレード 4 又は 5 の有害事象は認められなかった。

12 例（17.6%）に 1 件以上の重篤な有害事象が認められ、12 例中 6 例（8.8%）は治験責任医師により BMN 165 投与と関連があると判断された。そのうち 2 例（2.9%）は治験薬の投与中止に至り、他の 2 例（2.9%）は試験中止に至った。親試験で認められた重篤な有害事象発現率

（0.16 件/人年）は、PAL-003 試験期間中に認められた重篤な有害事象発現率（0.08 件/人年）の約 2 倍であった。本試験では死亡例は認められなかった。

3 例が有害事象のため BMN 165 の投与を中止した。その後、3 例中 2 例が有害事象のため試験を中止した。

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

治験依頼者のメディカルレビューによって、NIAID/FAAN 基準に基づくアナフィラキシーが 6 例（8.8%）に 10 件特定された。Brown 基準に基づく重度又は生命を脅かすアナフィラキシーの発現割合は全体で 1.5%（1/68 例）であった。

表 2.7.6.6-9 有害事象の発現割合及び発現率（PAL-003 試験：安全性解析対象集団）

	PAL-003試験（n = 68）	
	発現割合 n (%)	発現件数 （発現率、件/人年）
総曝露量（人年）		**288.3**
全ての有害事象	**68 (100.0)**	**4792 (16.624)**
治験薬と関連のある有害事象（治験責任医師の評価）	65 (95.6)	2024 (7.021)
治験薬の投与中断又は減量に至った有害事象	26 (38.2)	115 (0.399)
治験薬の投与中止に至った有害事象	3 (4.4)	4 (0.014)
試験中止に至った有害事象	2 (2.9)	3 (0.010)
試験中止に至った治験薬と関連のある有害事象	2 (2.9)	3 (0.010)
CTCAEグレード3以上の有害事象	8 (11.8)	―
重篤な有害事象	**12 (17.6)**	**22 (0.076)**
治験薬と関連のある有害事象（治験責任医師の評価）	6 (8.8)	9 (0.031)
治験薬の投与中止に至った有害事象	2 (2.9)	3 (0.010)
試験中止に至った有害事象	2 (2.9)	3 (0.010)
試験中止に至った治験薬と関連のある有害事象	2 (2.9)	3 (0.010)
特に注目すべき有害事象		
NIAID/FAAN基準に基づくアナフィラキシー反応	6 (8.8)	10 (0.035)
Brown基準に基づく重度のアナフィラキシー反応	1 (1.5)	2 (0.007)
急性全身性過敏症反応	1 (1.5)	2 (0.007)
重度の急性全身性過敏症反応	1 (1.5)	2 (0.007)
FDA基準に基づくアナフィラキシー	2 (2.9)	3 (0.010)
治験依頼者が定義した重要な有害事象		
過敏症AE	63 (92.6)	1058 (3.670)
ISR関連事象	60 (88.2)	894 (3.101)
14日間以上持続する全身性皮膚反応	38 (55.9)	103 (0.357)
14日間以上持続する注射部位皮膚反応	27 (39.7)	71 (0.246)
関節痛関連事象	51 (75.0)	380 (1.318)
死亡	**0**	**0**

AE：有害事象、FAAN：食物アレルギー・アナフィラキシーネットワーク、FDA：米国食品医薬品局、ISR：注射部位反応、NIAID：米国国立アレルギー・感染症研究所

過敏症 AE、アナフィラキシー、関節痛関連事象、全身性皮膚反応（14 日間以上）、注射部位皮膚反応（14 日間以上）及び ISR 関連事象に該当する有害事象の検索方法は事前に定義して解析計画書に記載した。急性全身性過敏症反応（外部の専門家が判定した NIAID/FAAN 基準に基づくアナフィラキシー）、重度の急性全身性過敏症反応（外部の専門家が判定した NIAID/FAAN 基準及び Brown の重症度判定基準に基づくアナフィラキシー）及び FDA 基準に基づくアナフィラキシーは解析計画書に記載しなかったが、PAL-003 試験 CSR（5.3.5.2.4）11.3.3.3.1.1 項に定義した。
出典：PAL-003 試験 CSR（5.3.5.2.4）Table 14.3.1.2.1.1、Table 14.3.1.2.1.2、Table 14.3.1.5.1

有害事象発現時又は発現前における 1 日あたりの用量別の発現率を表 2.7.6.6-10 に示す。

全ての第 2 相試験の集団を対象とした第 2 相試験開始時からの有害事象の発現率（PAL-003 試験での曝露量で調整）は、全体的に最も低い用量範囲（20 mg/日未満）で数値的に高く、過敏症 AE（6.96 件/人年）を含む有害事象発現率は 25.03 件/人年であった。

表 2.7.6.6-10 有害事象発現時又は発現前における 1 日あたりの用量別の発現率
（PAL-003 試験：安全性解析対象集団、全ての第 2 相試験）（1/2）

有害事象の分類 有害事象	20 mg/日未満 (N = 80)	20～40 mg/日未満 (N = 66)	40～60 mg/日未満 (N = 54)	60 mg/日以上 (N = 47)
	件数（発現率、件/人年）			
曝露量（人年）	**89.1**	**82.1**	**76.0**	**67.1**
全ての有害事象	2230 (25.03)	1395 (17.00)	1212 (15.94)	1418 (21.15)
治験薬と関連のある有害事象（治験責任医師の評価）	1326 (14.88)	526 (6.41)	523 (6.88)	703 (10.48)
治験薬の投与中断又は減量に至った有害事象	160 (1.80)	41 (0.50)	18 (0.24)	65 (0.97)
治験薬の投与中止に至った有害事象	5 (0.06)	3 (0.04)	0	1 (0.01)
試験中止に至った治験薬と関連のある有害事象（治験責任医師の評価）	2 (0.02)	1 (0.01)	0	1 (0.01)
試験中止に至った有害事象	2 (0.02)	1 (0.01)	0	1 (0.01)
重篤な有害事象	8 (0.09)	1 (0.01)	8 (0.11)	9 (0.13)
治験薬と関連のある重篤な有害事象（治験責任医師の評価）	3 (0.03)	1 (0.01)	6 (0.08)	1 (0.01)
治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象	2 (0.02)	1 (0.01)	0	1 (0.01)
試験中止に至った治験薬と関連のある重篤な有害事象（治験責任医師の評価）	2 (0.02)	0	0	1 (0.01)
試験中止に至った重篤な有害事象	2 (0.02)	0	0	1 (0.01)
過敏症 AE	620 (6.96)	312 (3.80)	215 (2.83)	284 (4.24)
NIAID/FAAN 基準に基づくアナフィラキシー	10 (0.11)	3 (0.04)	3 (0.04)	7 (0.10)
Brown 基準に基づく重度のアナフィラキシー	0	1 (0.01)	1 (0.01)	1 (0.01)
ISR 関連事象	548 (6.15)	159 (1.94)	262 (3.45)	404 (6.02)
14 日間以上持続する注射部位皮膚反応	24 (0.27)	15 (0.18)	24 (0.32)	30 (0.45)
14 日間以上持続する全身性皮膚反応	27 (0.30)	23 (0.28)	22 (0.29)	42 (0.63)

表 2.7.6.6-10 有害事象発現時又は発現前における 1 日あたりの用量別の発現率
（PAL-003 試験：安全性解析対象集団、全ての第 2 相試験）（2/2）

有害事象の分類 有害事象	20 mg/日未満 (N = 80)	20～40 mg/日未満 (N = 66)	40～60 mg/日未満 (N = 54)	60 mg/日以上 (N = 47)
	件数（発現率、件/人年）			
関節痛関連事象（治験依頼者の定義）	264 (2.96)	90 (1.10)	82 (1.08)	126 (1.88)
急性全身性過敏症反応	2 (0.02)	1 (0.01)	1 (0.01)	2 (0.03)
重度の急性全身性過敏症反応	0	1 (0.01)	1 (0.01)	1 (0.01)
FDA 基準に基づくアナフィラキシー	2 (0.02)	0	2 (0.03)	2 (0.03)
血管浮腫	14 (0.16)	2 (0.02)	1 (0.01)	2 (0.03)
死亡	0	0	0	0

AE：有害事象、FAAN：食物アレルギー・アナフィラキシーネットワーク、FDA：米国食品医薬品局、ISR：注射部位反応、NIAID：米国国立アレルギー・感染症研究所
全ての第 2 相試験：親試験（PAL-002、PAL-004、165-205 試験）及び PAL-003 試験の統合データ。
過敏症 AE、アナフィラキシー、関節痛関連事象、全身性皮膚反応（14 日間以上）、注射部位皮膚反応（14 日間以上）及び ISR 関連事象に該当する有害事象の検索方法は事前に定義して解析計画書に記載した。急性全身性過敏症反応（外部の専門家が判定した NIAID/FAAN 基準に基づくアナフィラキシー）、重度の急性全身性過敏症反応（外部の専門家が判定した NIAID/FAAN 基準及び Brown 基準に基づく重度のアナフィラキシー）及び FDA 基準に基づくアナフィラキシーは解析計画書には記載せず、PAL-003 試験 CSR（5.3.5.2.4）11.3.3.3.1.1 項で定義した。
出典：PAL-003 試験 CSR（5.3.5.2.4）Table 14.3.1.2.2.2

有害事象発現率の試験別の要約を表 2.7.6.6-11 に示す。

全体として、総曝露量で調整した有害事象の発現率は親試験（58.31 件/人年）よりも PAL-003 試験の方が低かった（16.62 件/人年）。このことは BMN 165 の長期投与により有害事象の発現率が低下することを示唆している。

表 2.7.6.6-11 有害事象発現率（試験別）（PAL-003 試験：安全性解析対象集団、全ての第 2 相試験）

	親試験 (N = 80) 件数（発現率、件/人年）	PAL-003試験 (N = 68) 件数（発現率、件/人年）	全ての第2相試験 (N = 80) 件数（発現率、件/人年）
総曝露量（人年）	**25.1**	**288.3**	**314.3**
全ての有害事象	**1463 (58.311)**	**4792 (16.624)**	**6255 (19.904)**
治験薬と関連のある有害事象（治験責任医師の評価）	1054 (42.010)	2024 (7.021)	3078 (9.794)
治験薬の投与中断又は減量に至った有害事象	169 (6.736)	115 (0.399)	284 (0.904)
治験薬の投与中止に至った有害事象	5 (0.199)	4 (0.014)	9 (0.029)
試験中止に至った治験薬と関連のある有害事象（治験責任医師の評価）	1 (0.040)	3 (0.010)	4 (0.013)
試験中止に至った有害事象	1 (0.040)	3 (0.010)	4 (0.013)
重篤な有害事象	**4 (0.159)**	**22 (0.076)**	**26 (0.083)**
治験薬と関連のある重篤な有害事象（治験責任医師の評価）	2 (0.080)	9 (0.031)	11 (0.035)
治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象	1 (0.040)	3 (0.010)	4 (0.013)
試験中止に至った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	3 (0.010)	3 (0.010)
試験中止に至った重篤な有害事象	0	3 (0.010)	3 (0.010)
特に注目すべき有害事象			
Brownの重症度判定基準に基づくアナフィラキシー	1 (0.040)	2 (0.007)	3 (0.010)
NIAID/FAAN基準に基づくアナフィラキシー	13 (0.518)	10 (0.035)	23 (0.073)
急性全身性過敏症反応	4 (0.159)	2 (0.007)	6 (0.019)
重度の急性全身性過敏症反応	1 (0.040)	2 (0.007)	3 (0.010)
FDA基準に基づくアナフィラキシー	3 (0.120)	3 (0.010)	6 (0.019)
治験依頼者が定義した重要な有害事象			
過敏症AE	373 (14.867)	1058 (3.670)	1431 (4.554)
14日間以上持続する注射部位皮膚反応	11 (0.438)	103 (0.357)	114 (0.363)
14日間以上持続する全身性皮膚反応	22 (0.877)	71 (0.246)	93 (0.296)
ISR関連事象	479 (19.092)	894 (3.101)	1373 (4.369)
関節痛関連事象	182 (7.254)	380 (1.318)	562 (1.788)
死亡	0	0	0

AE：有害事象、FAAN：食物アレルギー・アナフィラキシーネットワーク、FDA：米国食品医薬品局、NIAID：米国国立アレルギー・感染症研究所
親試験：PAL-002、PAL-004 及び 165-205 試験の統合データ。
全ての第 2 相試験：親試験（PAL-002、PAL-004、165-205 試験）及び PAL-003 試験の統合データ。
過敏症 AE、アナフィラキシー、関節痛関連事象、全身性皮膚反応（14 日間以上）、注射部位皮膚反応（14 日間以上）及び ISR 関連事象に該当する有害事象の検索方法は、事前に定義して解析計画書に記載した。急性全身性過敏症反応（外部の専門家が判定した NIAID/FAAN 基準に基づくアナフィラキシー）、重度の急性全身性過敏症反応（外部の専門家が判定した NIAID/FAAN 基準及び Brown 基準に基づく重度のアナフィラキシー）及び FDA 基準に基づくアナフィラキシーは解析計画書には記載せず、PAL-003 試験 CSR（5.3.5.2.4）11.3.3.3.1.1 項で定義した。
出典：PAL-003 試験 CSR（5.3.5.2.4）Table 14.3.1.2.1.2

(2)　比較的よくみられた有害事象

PT 別の比較的よくみられた有害事象の発現割合（発現割合 25%以上）及び曝露量で調整した発現率を表 2.7.6.6-12 に、試験期間中に認められた全ての有害事象を表 2.7.6.11-4 に示す。

68 例全例に有害事象が 1 件以上認められた。試験期間中、最も発現割合の高かった有害事象は鼻咽頭炎（66.2%）であり、次いで頭痛（63.2%）、発疹（55.9%）、関節痛（54.4%）、注射部位紅斑及び注射部位反応（各 52.9%）、注射部位内出血及び上気道感染（各 50.0%）であった。最も発現率の高かった有害事象は、蕁麻疹（1.020 件/人年）であり、次いで頭痛（0.878 件/人年）であった。

表 2.7.6.6-12　PT 別の比較的よくみられた有害事象の発現割合（発現割合 25%以上）及び曝露量で調整した発現率（PAL-003 試験：安全性解析対象集団）（1/2）

PT	PAL-003 (N = 68)	
	発現割合 n (%)	件数 （発現率、件/人年）
総曝露量（人年）		**288.3**
有害事象を1件以上発現した被験者数	**68 (100.0)**	**4792 (16.624)**
鼻咽頭炎	45 (66.2)	137 (0.475)
頭痛	43 (63.2)	253 (0.878)
発疹	38 (55.9)	124 (0.430)
関節痛	37 (54.4)	188 (0.652)
注射部位反応	36 (52.9)	114 (0.395)
注射部位紅斑	36 (52.9)	160 (0.555)
注射部位内出血	34 (50.0)	245 (0.850)
上気道感染	34 (50.0)	157 (0.545)
口腔咽頭痛	33 (48.5)	82 (0.284)
蕁麻疹	33 (48.5)	294 (1.020)
悪心	33 (48.5)	70 (0.243)
咳嗽	33 (48.5)	52 (0.180)
背部痛	30 (44.1)	78 (0.271)
嘔吐	30 (44.1)	64 (0.222)
そう痒症	27 (39.7)	69 (0.239)
下痢	27 (39.7)	79 (0.274)
浮動性めまい	26 (38.2)	61 (0.212)
四肢痛	25 (36.8)	59 (0.205)
発熱	25 (36.8)	38 (0.132)
副鼻腔炎	25 (36.8)	41 (0.142)
挫傷	24 (35.3)	59 (0.205)
鼻閉	22 (32.4)	43 (0.149)
注射部位そう痒感	22 (32.4)	83 (0.288)
筋肉痛	22 (32.4)	67 (0.232)

表 2.7.6.6-12 PT 別の比較的よくみられた有害事象の発現割合（発現割合 25%以上）及び曝露量で調整した発現率（PAL-003 試験：安全性解析対象集団）（2/2）

PT	PAL-003 (N = 68)	
	発現割合 n (%)	件数 （発現率、件/人年）
腹痛	20 (29.4)	42 (0.146)
注射部位疼痛	18 (26.5)	76 (0.264)
注射部位蕁麻疹	18 (26.5)	66 (0.229)
頚部痛	18 (26.5)	27 (0.094)
疲労	17 (25.0)	24 (0.083)

MedDRA：ICH 国際医薬用語集、PT：基本語
同一被験者に同じ PT の有害事象が複数回発現した場合、その PT で 1 回のみカウントした。
PT は発現割合の高い順に示した。
有害事象は、MedDRA Version 18.0（日本語翻訳には MedDRA/J Version 18.0）を用いてコード化した。
出典：PAL-003 試験 CSR（5.3.5.2.4）Table 14.3.1.4.1.1.1、Table 14.3.1.4.1.1.2

(3) 治験薬と関連のある有害事象

重症度及び PT 別の治験薬と関連のある有害事象を表 2.7.6.6-13 に示す。

本試験期間中、大多数の被験者（95.6%）に治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象が 1 件以上認められた。発現割合の高かった治験薬と関連のある有害事象は注射部位反応及び注射部位紅斑（各 52.9%）、蕁麻疹（47.1%）、注射部位内出血（45.6%）並びに発疹（44.1%）であった。有害事象の重症度は、大多数（89.7%）がグレード 1 又は 2 であった。4 例（5.9%）にグレード 3 の治験薬と関連のある有害事象が 1 件以上認められた。

表 2.7.6.6-13 重症度及び PT 別の治験薬と関連のある有害事象（PAL-003 試験：安全性解析対象集団）

グレード／PT	PAL-003試験 (N = 68) n (%)
治験薬と関連のある有害事象を1件以上発現した被験者数	65 (95.6)
NCI-CTCAEグレード	
グレード1	30 (44.1)
グレード2	31 (45.6)
グレード3	4 (5.9)
MedDRA PT（発現割合25%以上）	
注射部位反応	36 (52.9)
注射部位紅斑	36 (52.9)
蕁麻疹	32 (47.1)
注射部位内出血	31 (45.6)
発疹	30 (44.1)
関節痛	25 (36.8)
注射部位そう痒感	22 (32.4)
そう痒症	20 (29.4)

CTCAE：有害事象共通用語規準、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、NCI：米国国立がん研究所、PT：基本語
同一被験者に同じ PT の有害事象が複数回発現した場合、その PT の最悪時のグレードで 1 回のみカウントした。重症度は NCI-CTCAE Version 4.03 を用いて評価した。
PT は発現割合の高い順に示した。
有害事象は、MedDRA Version 18.0（日本語翻訳には MedDRA/J Version 18.0）を用いてコード化した。
出典：PAL-003 試験 CSR（5.3.5.2.4）Table 14.3.1.6.1、Table 14.3.1.7.1

(4) 重症度別の有害事象

重症度別及び PT 別のグレード 3 の有害事象の発現割合を表 2.7.6.6-14 に示す。

有害事象の重症度は大多数（88.2%）でグレード 1 又は 2 であった。8 例（11.8%）にグレード 3（最悪時の重症度）の有害事象が認められた。グレード 4 以上の有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.6-14 重症度別及び PT 別のグレード 3 の有害事象の発現割合（PAL-003 試験：安全性解析対象集団）

グレード／PT	PAL-003試験 (N = 68) n (%)
NCI-CTCAEグレード	
グレード1	12 (17.6)
グレード2	48 (70.6)
グレード3	8 (11.8)
グレード4	0
グレード5	0
グレード3の有害事象（PT別）	
関節痛	2 (2.9)
アナフィラキシー反応	1 (1.5)
喘息	1 (1.5)
うつ病	1 (1.5)
低血圧	1 (1.5)
末梢性ニューロパチー	1 (1.5)
失神寸前の状態	1 (1.5)
自殺企図	1 (1.5)
失神	1 (1.5)
流産	1 (1.5)
細菌感染	1 (1.5)
脂肪織炎	1 (1.5)
失神寸前の状態	1 (1.5)
術後創合併症	1 (1.5)
自殺企図	1 (1.5)
低ナトリウム血症	1 (1.5)

CTCAE：有害事象共通用語規準、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、NCI：米国国立がん研究所、PT：基本語
同一被験者に同じ PT の有害事象が複数回発現した場合、その PT の最悪時のグレードで 1 回のみカウントした。重症度は NCI-CTCAE Version 4.03 を用いて評価した。PT は発現割合の高い順に示した。
有害事象は、MedDRA Version 18.0（日本語翻訳には MedDRA/J Version 18.0）を用いてコード化した。
出典：PAL-003 試験 CSR（5.3.5.2.4）Table 14.3.1.5.1

(5) 死亡

本試験では、死亡例は認められなかった。

(6) その他の重篤な有害事象

PT 別の重篤な有害事象の要約を表 2.7.6.6-15 に示す。

本試験期間中、重篤な有害事象が 12 例（17.6%）に 22 件認められた。喘息が 2 例（2.9%）に発現した。それ以外の重篤な有害事象はいずれも 1 例のみでの発現であった。重篤な有害事象の発現率は 0.076 件/人年であった。

表 2.7.6.6-15 PT 別の重篤な有害事象（PAL-003 試験：安全性解析対象集団）

PT	PAL-003試験 (N = 68)
重篤な有害事象を1件以上発現した被験者数、n (%)	**12 (17.6)**
喘息	2 (2.9)
過敏症	1 (1.5)
人工流産	1 (1.5)
アナフィラキシー反応	1 (1.5)
虫垂炎	1 (1.5)
関節痛	1 (1.5)
菌血症	1 (1.5)
細菌感染	1 (1.5)
骨髄機能不全	1 (1.5)
感染性下痢	1 (1.5)
低ナトリウム血症	1 (1.5)
低血圧	1 (1.5)
注射に伴う反応	1 (1.5)
リンパ節症	1 (1.5)
末梢性ニューロパチー	1 (1.5)
好中球減少症	1 (1.5)
脂肪織炎	1 (1.5)
術後創合併症	1 (1.5)
ブドウ球菌感染	1 (1.5)
自殺企図	1 (1.5)
蕁麻疹	1 (1.5)
重篤な有害事象の総発現件数（曝露量で調整した発現率、件/人年）	**22 (0.076)**

MedDRA：ICH 国際医薬用語集、PT：基本語
同一被験者に同じ PT の有害事象が複数回発現した場合、その PT で 1 回のみカウントした。
PT は発現割合の高い順に示した。
有害事象は、MedDRA Version 18.0（日本語翻訳には MedDRA/J Version 18.0）を用いてコード化した。
出典：PAL-003 試験 CSR（5.3.5.2.4）Table 14.3.1.4.2.1.1、Table 14.3.1.4.2.1.2

重篤な有害事象が認められた 12 例のうち、6 例に発現した重篤な有害事象は治験責任医師によって BMN 165 投与と関連があるかもしれない又はおそらく関連ありと判断された。そのうちの 2 例（被験者番号：[redacted]-1103 及び[redacted]-1518）は重篤な有害事象により試験を中止した。

- 被験者番号[redacted]-1523（53.6 mg）：Day 210 にグレード 2 の過敏症が認められた。本事象は Day 211 に回復し、投与は 4 日間中断した後、低用量で再開された。本事象は、BMN 165 投与と関連があるかもしれないと判断された。
- 被験者番号[redacted]-1518（75 mg）：Day 407 に重篤でグレード 3 のアナフィラキシー反応が認められた。本事象は Day 408 に回復したと判断された。本事象は BMN 165 投与とおそらく関連ありと判断された。本事象により BMN 165 の投与を中止した。
- 被験者番号[redacted]-1003（53.6 mg）：Day 1472 にグレード 2 の注射に伴う反応及びグレード 2 の好中球減少症が認められた。注射に伴う反応は同日に回復し、BMN 165 投与とおそらく関連ありと判断された。好中球減少症は Day 1532 までに回復し、本事象は BMN 165 投与とおそらく関連ありと判断された。また、Day 1560 からグレード 1 の骨髄機能不全が認められた。本事象は Day 1616 までに回復し、BMN 165 投与と関連があるかもしれないと判断された。
- 被験者番号[redacted]-1103（15 mg）：Day 1262/1263 からグレード 3 の右肩関節痛及びグレード 3 の末梢性ニューロパチーが認められた。いずれも Day 1271 までに回復し、これらの事象により BMN 165 の投与を中止した。いずれも、BMN 165 投与と関連があるかもしれないと判断された。
- 被験者番号[redacted]-1104（42.9 mg）：Day 655 からグレード 2 のリンパ節症が認められた。本事象は 14 日後に回復し、BMN 165 投与と関連があるかもしれないと判断された。
- 被験者番号[redacted]-1102（50 mg）：Day 2332 にグレード 2 の蕁麻疹が認められた。本事象は同日に回復した。治験責任医師は本事象と BMN 165 投与を関連があるかもしれないと判断した。

全ての重篤な有害事象の叙述を 2.7.6.11.1.5 に示す。

(7)　治験薬の投与中止及び／又は試験中止に至った有害事象

本試験期間中、治験薬の投与中止に至った有害事象が 3 例（4.4%）に認められた。

- 被験者番号[redacted]-1513：そう痒症（非重篤、グレード 1）
- 被験者番号[redacted]-1518：アナフィラキシー反応（重篤、グレード 3）
- 被験者番号[redacted]-1103：関節痛及び末梢性ニューロパチー（いずれも重篤、グレード 3）

上記 3 例のうち 2 例（被験者番号：[redacted]-1518、[redacted]-1103）は、それぞれの事象により試験を中止した。BMN 165 の投与中止又は試験の中止に至った事象は全て回復した。

(8)　治験薬の投与中断又は減量に至った有害事象

PT 別の治験薬の投与中断又は減量に至った有害事象（発現割合 2%超）を表 2.7.6.6-16 に示す。

本試験期間中、治験薬の投与中断又は減量に至った有害事象が 1 件以上認められた被験者は 26 例（38.2%）であった。最もよくみられた治験薬の投与中断又は減量に至った有害事象は、蕁麻疹（5 例、7.4%）であった。次いで、関節痛、全身性皮疹、過敏症及び悪心（各 3 例、4.4%）が多かった。

表 2.7.6.6-16　PT 別の治験薬の投与中断又は減量に至った有害事象（発現割合 2%超）（PAL-003 試験：安全性解析対象集団）

PT	PAL-003試験 (N = 68)
治験薬の投与中断又は減量に至った有害事象が1件以上発現した被験者数、n (%)	**26 (38.2)**
蕁麻疹	5 (7.4)
関節痛	3 (4.4)
全身性皮疹	3 (4.4)
過敏症	3 (4.4)
悪心	3 (4.4)
そう痒症	2 (2.9)
下痢	2 (2.9)
ウイルス性胃腸炎	2 (2.9)
ウイルス性消化管感染	2 (2.9)
注射部位発疹	2 (2.9)
注射部位反応	2 (2.9)
鼻咽頭炎	2 (2.9)
失神寸前の状態	2 (2.9)
ウイルス感染	2 (2.9)
眼部腫脹	2 (2.9)

MedDRA：ICH 国際医薬用語集、PT：基本語
同一被験者に同じ PT の有害事象が複数回発現した場合、その PT で 1 回のみカウントした。
PT は発現割合の高い順に示した。
有害事象は、MedDRA Version 18.0（日本語翻訳には MedDRA/J Version 18.0）を用いてコード化した。
出典：PAL-003 試験 CSR（5.3.5.2.4）Table 14.3.1.9.1

(9)　特に注目すべき有害事象

- **アナフィラキシー**

試験期間中にアナフィラキシー関連事象を発現した症例一覧を表 2.7.6.6-17 に、NIAID/FAAN 基準に基づくアナフィラキシーの重症度別の発現割合及び発現率を表 2.7.6.6-18 に示す。

試験期間中、NIAID/FAAN 基準に基づくアナフィラキシーエピソードが 6 例（8.8%）に 10 件認められた。10 件中 9 件は、グレード 1 又は 2 であった。1 例（1.5%）に、治験責任医師によ

ってグレード 3 と評価されたアナフィラキシー反応が発現した。10 件中 4 件ではアドレナリンが投与された。いずれも昇圧剤の静脈内投与又は挿管は行われなかった。

上記 6 例全例が、最初のアナフィラキシーエピソード発現後も BMN 165 の投与を継続した。そのうち 4 例では、アナフィラキシーエピソードは再発せず、投与中断又は減量後は BMN 165 の投与に対して忍容性がみられた。他の 2 例はアナフィラキシーエピソードの再発により BMN 165 投与を中止した。2 例のうちの 1 例（被験者番号：[redacted]-1518）は、本試験で 2 回目のアナフィラキシーエピソードを発現した後に試験を中止した。もう 1 例（被験者番号：[redacted]-1102）は計 4 回のアナフィラキシーエピソードを発現した後、治験責任医師の判断（投与遵守不良により治験薬の効果が望めない）によって試験を中止した。ただし、再投与した当日に再発は認められなかった。

本試験では、Brown 基準に基づく重度のアナフィラキシーの発現割合は 1.5%（1/68 例）であった。当該被験者はアナフィラキシーを 2 件発現し、いずれも NIAID/FAAN 基準及び Brown 基準で重度判定をともに満たし、重症度はグレード 2 及び 3 が各 1 件であった。グレード 3 の PT はアナフィラキシー反応であった。独立した外部専門家によるレビューでアナフィラキシーが疑われた全ての事象の中で、NIAID/FAAN 基準及び Brown 基準に基づく重度の事象は、上記の 2 件だけであった。また、この 2 件の事象は独立した外部専門家によって重度（重度の急性全身性過敏症反応）と判定された。

アナフィラキシー症例として特定された被験者によくみられた有害事象は、過敏症（3 例、4.4%）及び蕁麻疹（2 例、2.9%）であり、その他に呼吸困難、胸部不快感、アナフィラキシー反応、咳嗽、下痢、多汗症、片頭痛、口腔そう痒症及び失神寸前の状態が各 1 例（1.5%）認められた。

表 2.7.6.6-17　アナフィラキシー関連事象を発現した症例一覧（PAL-003 試験：安全性解析対象集団）

被験者番号	前投与	用量 mg/日	有害事象（PT）	重篤／非重篤	NCI-CTCAE グレード	発現日（Study day）	投与から発現までの時間	持続期間	アドレナリン投与	治験薬に対する措置	因果関係
[redacted]-1522	あり	42.86	咳嗽	非重篤	1	81	報告なし	翌日まで	なし	変更なし	あり
			蕁麻疹	非重篤	1	82	報告なし	1日		1日後に同用量で投与再開	あり
[redacted]-1523	なし	53.6	過敏症[d]	重篤	2	210	報告なし	翌日まで	あり	4日後に低用量で投与再開	あり
[redacted]-1518	あり	56.25	過敏症[a,b,c,d]	非重篤	2	254	直後	2.75時間	あり	3日後に同用量で投与再開	あり
	あり	75	アナフィラキシー反応[a,b,c,d]	重篤	3	407	2分	約4.5時間	あり	投与中止	あり
[redacted]-1004	あり	21	胸部不快感	非重篤	2	2005	報告なし	10分	なし	変更なし	あり
	あり	21	呼吸困難	非重篤	2			10分			あり
	あり	21	口腔そう痒症	非重篤	2			10分			あり
[redacted]-1101	あり	132	過敏症	非重篤	2	2197	報告なし	1日	あり	減量	あり
[redacted]-1102	あり	219.2	失神寸前の状態	非重篤	2	211	5分	10分	なし	変更なし	あり
	あり	255.7	失神寸前の状態	非重篤	2	254	10分	17～40分	なし	変更なし	あり
			片頭痛	非重篤	1		同日	翌日まで	なし		なし
	あり	215.7	失神寸前の状態	非重篤	2	274	13分	約1時間	なし	14日後に同用量で投与再開	あり
	あり	100	下痢	非重篤	1	317	同日	6日	なし	変更なし	あり
			失神寸前の状態	非重篤	2		6分	約3時間		投与中断	あり
			多汗症	非重篤	1		6分	1日		投与中断	あり
			蕁麻疹	非重篤	1		6分	1分		変更なし	あり

CTCAE：有害事象共通用語規準、FAAN：食物アレルギー・アナフィラキシーネットワーク、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、NCI：米国国立がん研究所、NIAID：米国国立アレルギー・感染症研究所、PT：基本語
重症度は NCI-CTCAE Version 4.03 を用いて評価した。
投与から事象発現までの時間に「報告なし」とあるものは、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。
持続期間が特定の時間ではないものは、発現時間又は回復時間（又はその両方）の報告がなく、詳細な続期間を算出できなかった。
a：NIAID/FAAN 基準及び Brown に基づく重度のアナフィラキシー症状に該当する。

b：急性全身性過敏症反応の定義（外部の専門家が判定した NIAID/FAAN 基準に基づくアナフィラキシー）に合致した事象。
c：重度の急性全身性過敏症反応の定義（外部の専門家が判定した NIAID/FAAN 基準及び Brown 基準に基づく重度のアナフィラキシー）に合致した事象。
d：FDA 基準に基づくアナフィラキシー症状に該当する。
有害事象は MedDRA Version 18.0（日本語翻訳には MedDRA/J Version 18.0）を用いてコード化した。
出典：PAL-003 試験 CSR（5.3.5.2.4）Table 11.3.3.3.1.1.1、Listing 16.2.7.5.2、Listing 16.2.7.5.3、Listing 16.2.7.5.19、Listing 16.2.7.5.20

表 2.7.6.6-18　NIAID/FAAN 基準に基づくアナフィラキシーの重症度別の発現割合及び発現率（PAL-003 試験：安全性解析対象集団）

アナフィラキシー有害事象 NCI-CTCAEグレード	PAL-003試験 (N = 68)
NIAID/FAAN基準に基づくアナフィラキシーが1件以上発現した被験者数、n (%)	6 (8.8)
グレード1	1 (1.5)
グレード2	4 (5.9)
グレード3	1 (1.5)
NIAID/FAAN基準に基づくアナフィラキシーの総発現件数（発現率、件/人年）	10 (0.035)
グレード1	1 (0.003)
グレード2	8 (0.028)
グレード3	1 (0.003)

CTCAE：有害事象共通用語規準、FAAN：食物アレルギー・アナフィラキシーネットワーク、NCI：米国国立がん研究所、NIAID：米国国立アレルギー・感染症研究所
重症度は NCI-CTCAE Version 4.03 を用いて評価した。
NIAID/FAAN 基準に基づくアナフィラキシーに該当する有害事象の検索方法は、事前に定義して解析計画書に記載した。
出典：PAL-003 試験 CSR（5.3.5.2.4）Table 14.3.2.9.1.1、Table 14.3.2.9.2.2

NIAID/FAAN 基準に基づくアナフィラキシーのプロファイルを表 2.7.6.6-19 に示す。

試験期間中、アナフィラキシー関連事象を発現した 6 例の BMN 165 初回投与時からアナフィラキシーエピソードの初回発現までの平均日数（SD）は 967.3（968.51）日であり、中央値（範囲）は 400.0（248～2309）日であった。アナフィラキシー（10 件）の持続期間の平均日数（SD）は 25.5（47.12）日であり、中央値（範囲）は 7.0（0～156）日であった。アナフィラキシー発現時の用量の平均値（SD）は 117.1（84.41）mg/日であり、中央値（範囲）は 87.5（21～256）mg/日であった。アナフィラキシーとして特定された徴候又は症状（発疹など）の持続期間は、臨床的にアナフィラキシーと考えられる期間よりもかなり長かった。臨床的にアナフィラキシーと考えられた期間、すなわちアナフィラキシーエピソード（10 件）の持続期間の平均値（SD）は 0.5（0.45）日であり、中央値（範囲）は 0.3（0～1）日であった。

本試験で発現したアナフィラキシーエピソード（10 件）はいずれも回復した。BMN 165 投与は 10 件中 3 件（30.0%）は変更なし（継続）、5 件（50.0%）は投与中断、1 件（10.0%）は減量であり、1 件は試験中止（10.0%）であった。

BMN 165 初回投与から Brown 基準に基づく重度（内部評価会議）に該当するアナフィラキシーエピソード（1 件）の初回発現までの期間は 421.0 日であった。外部の専門家によって急性全身性過敏症反応と判定された 2 件の持続期間の平均日数（SD）は 3.5（0.71）日であり、発現時の投与量の平均値（SD）は 65.6（13.26）mg/日であった。

表 2.7.6.6-19　NIAID/FAAN 基準に基づくアナフィラキシーのプロファイル（PAL-003 試験：安全性解析対象集団）

	PAL-003試験 (N = 68)
NIAID/FAAN基準に基づくアナフィラキシーエピソードの総発現件数	**10**
初回投与からアナフィラキシーエピソード初回発現までの日数（n = 6）	
平均値（SD）	967.3 (968.51)
中央値	400.0
最小値、最大値	248 , 2309
アナフィラキシーエピソードの持続期間（日）	
平均値（SD）	25.5 (47.12)
中央値	7.0
最小値、最大値	0, 156
アナフィラキシーエピソード発現時の投与量（mg/日）	
平均値（SD）	117.1 (84.41)
中央値	87.5
最小値、最大値	21 , 256
アナフィラキシエピソードの転帰、n (%)	
回復	10 (100)
治験薬に対する措置、n（%）	
変更なし	3 (30.0)
減量	1 (10.0)
投与中断	5 (50.0)
中止	1 (10.0)

FAAN：食物アレルギー・アナフィラキシーネットワーク、NIAID：米国国立アレルギー・感染症研究所、SD：標準偏差
出典：PAL-003 試験 CSR（5.3.5.2.4）Table 14.3.2.9.4.1、Table 14.3.2.11.2

FDA 基準に基づくアナフィラキシーの重症度別の発現割合及び発現率を表 2.7.6.6-20 に示す。

試験期間中に、FDA 基準に基づくアナフィラキシーエピソードが 2 例（2.9%）に 3 件認められた。そのうち 2 件はグレード 2 であり、1 件はグレード 3 であった。グレード 3 の 1 件は、アナフィラキシー反応（PT）であり、治験責任医師により BMN 165 投与と関連ありと判断された。本事象により治験薬の投与は中止となった。3 件とも後遺症なく回復した。

表 2.7.6.6-20 FDA 基準に基づくアナフィラキシーの重症度別の発現割合及び発現率（PAL-003 試験：安全性解析対象集団）

グレード	PAL-003試験 (N = 68)
FDA基準に基づくアナフィラキシーが1件以上発現した被験者数、n (%)	2 (2.9)
グレード1	0
グレード2	1 (1.5)
グレード3	1 (1.5)
FDA基準に基づくアナフィラキシーの総発現件数（発現率、件/人年）	3 (0.010)
グレード1	0
グレード2	2 (0.007)
グレード3	1 (0.003)

CTCAE：有害事象共通用語規準、FAAN：食物アレルギー・アナフィラキシーネットワーク、FDA：米国食品医薬品局、NCI：米国国立がん研究所、NIAID：米国国立アレルギー・感染症研究所
重症度は NCI-CTCAE Version 4.03 を用いて評価した。
FDA 基準に基づくアナフィラキシーには、個々の症例の安全性報告に基づく以下の報告を含む：NIAID/FAAN 基準に基づく臨床症状（皮膚病変、呼吸器又は心血管障害）、アナフィラキシー／アナフィラキシー反応の報告（NIAID/FAAN 基準に合致しない事象を含む）、アドレナリンが投与された症例（NIAID/FAAN 基準に基づく徴候や症状が発現していない症例を含む）。
出典：PAL-003 試験 CSR（5.3.5.2.4）Table 14.3.2.4.1.14、Table 14.3.2.9.2.4

- 血管浮腫関連事象

本試験では、血管浮腫の定義に該当する有害事象（血管浮腫関連事象）が 11 例（16.2%）に 16 件認められ、その発現率は 0.06 件/人年であった。血管浮腫関連事象の大部分（13/16 件）はグレード 1 であり、3 件はグレード 2 であった。グレード 3 以上の事象は認められなかった。

血管浮腫関連事象の持続期間の平均日数（SD）は 8.4（16.88）日であり、大多数（81.3%）は 14 日未満で最長 64 日であった。

血管浮腫関連事象 16 件の転帰はいずれも回復であった。15 件は治験薬の投与を変更しなかったが、1 件は治験薬の投与を中断した。治験薬投与の中止に至った事象はなかった。16 件中 8 件では治療薬が使用された。

よくみられた血管浮腫関連事象（発現割合 2%超）は咽頭浮腫（5.9%）及び眼瞼浮腫（4.4%）であり、その他の事象はいずれも 1 例のみに発現した。