(10) 治験依頼者が定義した重要な有害事象

過敏症有害事象

PT 別の過敏症 AE の発現割合（発現割合 25%以上）を表 2.7.6.6-21 に示す。

本試験期間中、登録被験者 68 例中 63 例（92.6%）に 1 件以上の過敏症 AE が発現し、計 1058 件の過敏症 AE が認められた。曝露量で調整した過敏症 AE 発現率は 3.67 件/人年であった。

発現割合の高かった過敏症 AE は、発疹（55.9%）、関節痛（54.4%）、蕁麻疹（48.5%）、そう痒症（39.7%）、発熱（36.8%）及び注射部位蕁麻疹（26.5%）であった。

表 2.7.6.6-21　PT 別の過敏症有害事象の発現割合（発現割合 25%以上）（PAL-003 試験：安全性解析対象集団）

PT	PAL-003試験 (N = 68)
過敏症AEが1件以上発現した被験者数、n (%)	**63 (92.6)**
発疹	38 (55.9)
関節痛	37 (54.4)
蕁麻疹	33 (48.5)
そう痒症	27 (39.7)
発熱	25 (36.8)
注射部位蕁麻疹	18 (26.5)

AE：有害事象、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。
過敏症 AE に該当する有害事象の検索方法は解析計画書に記載した。
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 14.3.2.3.1.2

過敏症 AE の重症度別の発現割合を表 2.7.6.6-22 に示す。

本試験期間中、大多数の被験者（92.6%）に過敏症 AE が認められ、それらの多くはグレード 1（41.2%）又は 2（45.6%）であった。本試験期間中に認められた 1058 件の過敏症 AE の重症度は 930 件がグレード 1 であり、123 件がグレード 2 であった。グレード 3 の過敏症 AE が 4 例に認められたが、グレード 4 又は 5 の過敏症 AE は認められなかった。グレード 3 の過敏症 AE は関節痛（2 例）、喘息、アナフィラキシー反応及び脂肪織炎が各 1 例であった。グレード 3 の過敏症 AE の発現率は 0.017 件/人年であった。重篤な有害事象と判断された過敏症 AE は、以下に示すとおり 5 例に 7 件認められた。

被験者番号[redacted]-1523：過敏症及び喘息（いずれもグレード 2）
被験者番号[redacted]-1103：喘息及び関節痛（いずれもグレード 3）
被験者番号[redacted]-1518：アナフィラキシー反応（グレード 3）
被験者番号[redacted]-1101：脂肪織炎（グレード 3）
被験者番号[redacted]-1102：蕁麻疹（グレード 2）

表 2.7.6.6-22　重症度及び PT 別の過敏症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)
過敏症AEが1件以上発現した被験者数、n（%）	**63 (92.6)**
NCI-CTCAEグレード	
グレード1	28 (41.2)
グレード2	31 (45.6)
グレード3	4 (5.9)
グレード3の過敏症AE（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)
脂肪織炎	1 (1.5)

AE：有害事象、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。
過敏症 AE に該当する有害事象の検索方法は解析計画書に記載した。
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 14.3.2.4.1.1

<u>注射部位反応関連事象</u>

重症度別及び PT 別の ISR 関連事象の発現割合（発現割合 25%以上）を表 2.7.6.6-23 に示す。

本試験に登録された 68 例中 60 例（88.2%）に 1 件以上の ISR 関連事象が認められた。また、全有害事象 4792 件中 894 件が ISR 関連事象であった。

発現割合の高かった ISR 関連事象は、注射部位反応（52.9%）、注射部位紅斑（52.9%）及び注射部位内出血（50.0%）であった。ISR 関連事象の重症度はいずれもグレード 1 又は 2 であった。

表 2.7.6.6-23　重症度別及び PT 別の注射部位反応関連事象の発現割合（発現割合 25%以上）（PAL-003 試験：安全性解析対象集団）

グレード／PT	PAL-003試験 (N = 68)
ISR関連事象が1件以上発現した被験者数、n (%)	**60 (88.2)**
NCI-CTCAEグレード	
グレード1	54 (79.4)
グレード2	6 (8.8)
MedDRA PT	
注射部位反応	36 (52.9)
注射部位紅斑	36 (52.9)
注射部位内出血	34 (50.0)
注射部位そう痒感	22 (32.4)
注射部位疼痛	18 (26.5)
注射部位蕁麻疹	18 (26.5)

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
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。
ISR 関連事象に該当する有害事象の検索方法は、解析計画書に記載した。
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 14.3.2.6.1.1

14 日間以上持続する全身性皮膚反応

重症度別及び PT 別の全身性皮膚反応（14 日間以上）の発現割合（発現割合 5%超）を表 2.7.6.6-24 に示す。

本試験に登録された 68 例中 38 例（55.9%）に 1 件以上の全身性皮膚反応（14 日間以上）が認められた。本試験では計 103 件の全身性皮膚反応（14 日間以上）が認められ、発現率は 0.357 件/人年であった。

103 件の全身性皮膚反応（14 日間以上）の重症度は 88 件がグレード 1、15 件がグレード 2 であった。グレード 3 以上の全身性皮膚反応（14 日間以上）は認められなかった。発現割合の高かった全身性皮膚反応（14 日間以上）は、発疹（19.1%）、そう痒症（13.2%）、紅斑性皮疹（10.3%）、皮膚乾燥（8.8%）であった。重篤な全身性皮膚反応（14 日間以上）は認められなかった。

表 2.7.6.6-24　重症度別及び PT 別の全身性皮膚反応（14 日間以上）の発現割合（発現割合 5%超）（PAL-003 試験：安全性解析対象集団）

グレード／PT	PAL-003試験 (N = 68)
全身性皮膚反応（14日間以上）が1件以上発現した被験者数、n (%)	**38 (55.9)**
NCI-CTCAEグレード	
グレード1	26 (38.2)
グレード2	12 (17.6)
MedDRA PT	
発疹	13 (19.1)
そう痒症	9 (13.2)
紅斑性皮疹	7 (10.3)
皮膚乾燥	6 (8.8)
紅斑	6 (8.8)
蕁麻疹	5 (7.4)

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 を用いて示した。
全身性皮膚反応（14 日間以上）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。
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 14.3.2.4.1.22

14 日間以上持続する注射部位皮膚反応

14 日間以上持続する注射部位皮膚反応の重症度別及び PT 別の発現割合（発現割合 5%超）を表 2.7.6.6-25 に示す。

本試験に登録された 68 例中 27 例（39.7%）に 1 件以上の注射部位皮膚反応（14 日間以上）が認められた。本試験で認められた計 71 件の注射部位皮膚反応（14 日間以上）の発現率は 0.246 件/人年であった。

注射部位皮膚反応（14 日間以上）の重症度はいずれもグレード 1 であった。発現割合の高かった注射部位皮膚反応（14 日間以上）は、注射部位内出血（14.7%、10 例）、注射部位そう痒感（11.8%、8 例）、並びに注射部位紅斑及び注射部位疼痛（各 7.4%、5 例）であった。

表 2.7.6.6-25 重症度別及び PT 別の注射部位皮膚反応（14 日間以上）の発現割合（発現割合 5%超）（PAL-003 試験：安全性解析対象集団）

グレード／PT	PAL-003試験 (N = 68)
注射部位皮膚反応（14日間以上）が1件以上発現した被験者数、n (%)	**27 (39.7)**
NCI-CTCAEグレード	
グレード1	27 (39.7)
MedDRA PT	
注射部位内出血	10 (14.7)
注射部位そう痒感	8 (11.8)
注射部位紅斑	5 (7.4)
注射部位疼痛	5 (7.4)
注射部位硬結	4 (5.9)
注射部位結節	4 (5.9)

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。
注射部位皮膚反応（14 日間以上）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。
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 14.3.2.10.1.1

関節痛関連事象

本試験に登録された 68 例中 51 例（75.0%）に 1 件以上の関節痛関連事象が認められた。本試験で認められた合計 380 件の関節痛関連事象の発現率は 1.318 件/人年であった。

関節痛（PT）の重症度は 21 例（30.9%）がグレード 1、14 例（20.6%）がグレード 2、2 例（2.9%）がグレード 3 であった。グレード 4 の関節痛は認められなかった。グレード 3 の関節痛 1 件は重篤な有害事象であった。当該事象は BMN 165 投与とおそらく関連ありと判断され、治験薬投与の中止に至った。

神経精神障害関連事象

神経精神障害関連事象の重症度別及び PT 別の発現割合（発現割合 2%超）を表 2.7.6.6-26 に示す。

本試験に登録された 68 例中 32 例（47.1%）に精神障害の既往歴があった。本試験期間中、36 例（52.9%）に 1 件以上の神経精神障害関連事象が認められた。よくみられた神経精神障害関連事象（発現割合 5%超）は、不眠症（20.6%、14 例）、うつ病（19.1%、13 例）、不安（17.6%、12 例）、易刺激性（8.8%、6 例）及び注意力障害（7.4%、5 例）であった。

神経精神障害関連事象の重症度は大多数（35/36 例）でグレード 1 又は 2 であった。1 例（被験者番号：[redacted]-1005）では、グレード 3 のうつ病（非重篤）及び自殺企図（重篤）が認められた。

表 2.7.6.6-26 重症度別及び PT 別の神経精神障害関連事象の発現割合（発現割合 2%超）（PAL-003 試験：安全性解析対象集団）

グレード／PT	PAL-003試験 (N = 68)
神経精神障害関連事象が1件以上発現した被験者数、n (%)	**36 (52.9)**
NCI-CTCAEグレード	
グレード1	22 (32.4)
グレード2	13 (16.2)
グレード3	1 (1.5)
MedDRA PT	
不眠症	14 (20.6)
うつ病	13 (19.1)
不安	12 (17.6)
易刺激性	6 (8.8)
注意力障害	5 (7.4)
気分動揺	3 (4.4)
激越	3 (4.4)
記憶障害	3 (4.4)
双極性障害	2 (2.9)
認知障害	2 (2.9)
抑うつ気分	2 (2.9)
パニック発作	2 (2.9)

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。
神経精神障害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。
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 14.3.2.5.1

(11) 治験依頼者が定義したその他の重要な有害事象

<u>関節痛／関節炎</u>

本試験期間中、関節痛／関節炎が 413 件認められ、発現率は 1.43 件/人年であった。

関節痛／関節炎の重症度は大多数（326/380 例）でグレード 1 であり、グレード 2 は 52 例、グレード 3 は 2 例で認められた。グレード 3 の事象はいずれも関節痛であり、1 例（被験者番号：[redacted]-1103）に発現した関節痛は重篤で治験薬の投与中止に至った。

よくみられた関節痛／関節炎は、関節痛（188 件）、背部痛（78 件）及び四肢痛（59 件）であった。

<u>**14 日間以上持続するリンパ節症**</u>

本試験期間中、リンパ節症（14 日間以上）が 12 件認められ、発現率は 0.04 件/人年であった。

リンパ節症（14 日間以上）の重症度は大多数（8/12 例）が NCI-CTCAE グレード 1 であり、残りの 4 例はグレード 2 であった。グレード 3 以上の事象は認められなかった。グレード 2 の 1 例（被験者番号：[redacted]-1104）の事象は重篤と判断された。

よくみられたリンパ節症（14 日間以上）は、リンパ節症（PT）（10 件）であった。その他の事象（PT）はいずれも 1 件のみの発現であった。

30 日間以上持続する感染症及び寄生虫症

本試験期間中、30 日間以上持続する感染症及び寄生虫症が 72 件認められ、発現率は 0.25 件/人年であった。

感染症及び寄生虫症（30 日間以上）の重症度は 72 例中 49 例がグレード 1 であり、残りの 23 例はグレード 2 であった。グレード 3 以上の事象は認められなかった。

よくみられた感染症及び寄生虫症（30 日間以上）は、鼻咽頭炎（16 件）、上気道感染（14 件）、副鼻腔炎（6 件）、並びに耳感染、毛包炎、足部白癬及び白癬感染（各 3 件）であった。重篤な感染症及び寄生虫症（30 日間以上）は認められなかった。

重篤な感染

本試験期間中、重篤な感染は 5 件認められ、その発現率は 0.02 件/人年であった。5 件中 4 件の重篤な感染の重症度はグレード 2 であり、他の 1 件はグレード 3 であった。グレード 4 以上の事象は認められなかった。

- 被験者番号[redacted]-1001：ブドウ球菌感染（グレード 2）を発現した。本事象は治験薬の投与を変更することなく回復した。BMN 165 と関連なしと判断された。
- 被験者番号[redacted]-1103：感染性下痢（グレード 2）を発現した。治験薬の投与を中断し、その後、再発することなく再開した。本事象は回復し、BMN 165 と関連なしと判断された。
- 被験者番号[redacted]-1501：虫垂炎（グレード 2）を発現した。本事象は治験薬の投与を変更することなく回復した。BMN 165 と関連なしと判断された。
- 被験者番号[redacted]-1101：細菌感染（グレード 3）及び菌血症（グレード 2）を発現した。両事象発現により治験薬の投与を中断した。両事象は回復し、BMN 165 と関連なしと判断された。

14 日間以上持続する蕁麻疹

本試験期間中、14 日間以上持続する蕁麻疹が 8 件認められ、その発現率は 0.03 件/人年であった。重症度は 6 件がグレード 1 であり、2 件がグレード 2 であった。重篤な有害事象は認められなかった。

虚血性心疾患

本試験期間中、虚血性心疾患が 1 件認められ、その発現率は 0.00 件/人年であった。本試験で認められた 1 件は心電図 ST 部分下降（PT）であり、重症度はグレード 1 であった。

(12) 妊娠

本試験期間中、4 例に 5 件の妊娠が治験依頼者に報告され、さらに 4 例の男性被験者の女性パートナーに 6 件の妊娠が報告された。

試験期間中、妊娠に関する重篤な有害事象（PT：人工流産）が 1 例に認められた。

- 2[redacted] 歳女性（被験者番号：[redacted]-1101）は、20[redacted] 年 12 月 10 日に治験薬の投与を開始し、20[redacted] 年 3 月に妊娠検査で陽性が認められた。治験薬の最終投与日は 20[redacted] 年 3 月 22 日で、最終月経日は 20[redacted] 年 2 月 20 日であった。被験者は BMN 165 の投与を一時的に中断して家族及び治験責任医師と相談し、妊娠中絶することを選択した。20[redacted] 年 3 月 30 日に処置を完了した。

2.　臨床検査

SOC 及び PT 別の有害事象として報告された臨床検査値異常を表 2.7.6.6-27 に示す。

臨床検査値の推移はおおむね基準範囲内であった。臨床検査値異常変動の NCI-CTCAE グレードに基づくシフトテーブルでは、大多数は基準範囲内（グレード 0）からグレード 1 へのシフトであった。一部の被験者にはベースライン時点で異常値が認められたが、試験期間中は基準範囲内であった。臨床検査値異常の重症度はいずれもグレード 1 又は 2 であり、ほとんどの臨床検査値異常は処置を要することなく回復した。

表 2.7.6.6-27　SOC 及び PT 別の有害事象として報告された臨床検査値異常（PAL-003 試験：安全性解析対象集団）（1/2）

SOC PT	PAL-003試験 (N = 68)	
	件数	発現割合 n (%)
臨床検査		
補体成分C4減少	9	7 (10.3)
補体成分C3減少	8	7 (10.3)
アミノ酸濃度増加	5	5 (7.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7	4 (5.9)
血中重炭酸塩減少	4	4 (5.9)
アミノ酸濃度減少	5	4 (5.9)
血中尿酸増加	6	5 (7.4)
血中クレアチニン増加	3	3 (4.4)

表 2.7.6.6-27 SOC 及び PT 別の有害事象として報告された臨床検査値異常（PAL-003 試験：安全性解析対象集団）（2/2）

SOC PT	PAL-003試験 (N = 68)	
	件数	発現割合 n (%)
尿中アルブミン／クレアチニン比増加	5	3 (4.4)
尿中ウロビリノーゲン増加	4	4 (5.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	2 (2.9)
C-反応性蛋白増加	2	2 (2.9)
補体因子減少	1	1 (1.5)
尿中クレアチン増加	2	2 (2.9)
尿中クレアチニン異常	2	2 (2.9)
尿中クレアチニン増加	3	2 (2.9)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	2 (2.9)
肝機能検査異常	1	1 (1.5)
尿中アルブミン／クレアチニン比異常	2	2 (2.9)
尿円柱	2	2 (2.9)
尿中ビリルビン増加	2	2 (2.9)
抗甲状腺抗体陽性	1	1 (1.5)
血中ビリルビン増加	1	1 (1.5)
血沈亢進	1	1 (1.5)
赤芽球数増加	1	1 (1.5)
臨床検査異常	1	1 (1.5)
好中球数減少	1	1 (1.5)
血小板数減少	1	1 (1.5)
赤血球数減少	1	1 (1.5)
血沈異常	1	1 (1.5)
トランスアミナーゼ上昇	2	1 (1.5)
ビタミンD減少	1	1 (1.5)
血液およびリンパ系障害		
好中球減少症	1	1 (1.5)
代謝および栄養障害		
低血糖症	3	3 (4.4)
低カルシウム血症	1	1 (1.5)
低カリウム血症	1	1 (1.5)
低ナトリウム血症	1	1 (1.5)
鉄欠乏	1	1 (1.5)
腎および尿路障害		
血尿	8	6 (8.8)
ミクロアルブミン尿	8	4 (5.9)
蛋白尿	4	4 (5.9)
糖尿	1	1 (1.5)
ヘモグロビン尿	1	1 (1.5)
白血球尿	1	1 (1.5)
頻尿	2	1 (1.5)
尿異常	1	1 (1.5)

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 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 14.3.1.3.1、Table 14.3.1.4.1.1.2

治験依頼者が定義した臨床的に重要な検査値異常

臨床的に重要な検査値異常が 16 例に認められた。臨床的に重要な血液学的検査値異常は 11 例（15 件）、臨床的に重要な生化学検査値異常は 7 例（9 件）にそれぞれ認められた（両検査値に異常が認められた被験者も含む）。最悪時の重症度は、13 例がグレード 3、3 例がグレード 4 であった。

臨床検査値の評価

(1) 血液学的検査

ヘモグロビン

グレード 3 以上のヘモグロビンの変動が 1 例に認められた。当該被験者（被験者番号：[redacted]-1101）ではグレード 3 以上のヘモグロビン値の低下が 4 回認められた。また、別の被験者（被験者番号：[redacted]-1501）では、本試験期間中にグレード 2 のヘモグロビン値の低下が認められた。いずれの被験者でも 3 回以上連続してヘモグロビン値が 100 g/L 未満になり、その後基準範囲内に戻った。また、いずれも有害事象として報告されなかった。

好中球

グレード 3 以上の好中球数の変化が 7 例に認められた。そのうち 2 例は好中球数低下に関する有害事象として報告された。これら好中球数低下に関する有害事象はいずれも BMN 165 投与を変更することなく回復した。

赤血球沈降速度

20 例（29.4%）に 1 件以上の ESR 値の上昇が認められた。5 例では、第 2 相試験を通して 3 回以上連続して ESR 値が ULN を上回った。ESR 値の上昇は、いずれも有害事象として報告されなかった。

血小板

グレード 1 以上の血小板数の低下は認められなかった。血小板数高値が 6 例（8.8%）に、血小板数低値が 10 例（14.7%）に認められた。そのうち 1 例では、グレード 1 の血小板数減少が有害事象として報告された。この有害事象は BMN 165 の投与を変更することなく回復した。

(2) 生化学検査

肝機能検査：アラニンアミノトランスフェラーゼ

50 例（73.5%）に 1 件以上の ALT の異常値（いずれも上昇）が認められた。グレード 3 以上の ALT の変化は認められなかった。グレード 2 の ALT 上昇は 6 件認められ、1 件は親試験の期

間中に認められた。PAL-003 試験では 4 例にグレード 2 の有害事象（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）が認められた。

肝機能検査：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

34 例（50.0%）に 1 件以上のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の異常値（いずれも上昇）が認められた。グレード 3 以上の AST の変化が 1 例に認められた。本事象は単回の上昇であり、その後は基準範囲内に戻った。関連する有害事象は認められなかった。別の 1 例では親試験でグレード 2 の AST 上昇が認められた。さらに別の 3 例では本試験でグレード 2 の AST の上昇が認められたが、いずれも単回の上昇であり、その後は基準範囲内に戻った。

2 例に 4 件の有害事象（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加）が認められ、そのうち 3 件は 1 例の被験者に認められた。重篤な有害事象は認められなかった。いずれの有害事象でも BMN 165 の投与を変更することなく回復した。

ビリルビン

13 例（19.1%）に 1 件以上のビリルビン値の異常（いずれも上昇）が認められた。総ビリルビン値についてはグレード 3 以上の変化は認められなかった。グレード 2 のビリルビン値の上昇が 4 例に認められ、そのうち 1 例ではベースライン及び試験期間中にグレード 1 のビリルビンの上昇（断続的なグレード 2 の上昇を伴う）が認められた。別の 2 例では単回のグレード 2 のビリルビンの上昇が認められた。残る 1 例はグレード 1 であったが、治験薬と関連なしの有害事象（血中ビリルビン増加）として報告された。この事象は BMN 165 の投与を変更することなく回復した。

血清クレアチニン

24 例（35.3%）に血清クレアチニンの上昇が認められた。グレード 3 以上の血清クレアチニンの変化は認められなかった。1 例にグレード 2 の単回の上昇が認められ、残りの 23 例にはグレード 1 の血清クレアチニンの上昇が認められた。重症度がグレード 1 の 3 例では血中クレアチニン増加が有害事象として報告され、そのうち 2 例は治験薬と関連があるかもしれない、1 例は治験薬とおそらく関連ありと判断された。いずれも BMN 165 の投与は変更されなかった。3 例中 2 例は回復し、残りの 1 例は未回復である。

8 例では血清クレアチニンが 3 回以上連続してベースラインの 30%又は ULN を上回った。8 例中 5 例では 3 回以上連続して ULN を上回り、そのうち 4 例では治験薬の投与継続中に事象は回復した。残りの 1 例も試験期間にわたって ULN 前後の値で推移し、治験薬の投与継続中に数値の悪化傾向はみられなかった。

尿中アルブミン／クレアチニン比

31 例（50.0%）に尿中アルブミン／クレアチニン比（UACR）の上昇が認められた。本試験では糸球体腎炎又は腎不全は認められなかった。

5 例に 7 件の UACR の異常に関する有害事象が認められた。そのうち 5 件は尿中アルブミン／クレアチニン比増加であり、2 件は尿中アルブミン／クレアチニン比異常であった。5 例のう

ちの 1 例では本試験期間中に 3 件の有害事象が認められ、その内訳は尿中アルブミン／クレアチニン比増加（グレード 1）が 1 件、ミクロアルブミン尿（グレード 1）が 1 件及びタンパク尿（グレード 1）が 1 件であった。当該被験者には高血圧及び病的肥満の既往歴があった。また、当該被験者は 3 mg/mmol 以上の UACR 及び血尿（尿沈査中 3 個/HPF を超える赤血球又は尿中赤血球が ULN 超）が 3 回以上連続して認められたが、有害事象として報告されなかった。親試験では UACR のベースライン値を測定していなかったため、他の 4 例では UACR のベースライン値を利用することができなかった。

第 2 相試験では、5 例（6.3%）に 3 mg/mmol 以上の UACR が 3 回以上連続して認められた。これら被験者の UACR は、おおむねミクロアルブミン尿の範囲内であった。5 例中 3 例には交絡する可能性のある既往歴（高血圧、2 型糖尿病、病的肥満）があった。3 mg/mmol 以上の UACR が 3 回以上連続して認められた 5 例中 4 例は BMN 165 投与を変更することなく回復した。残りの 1 例は UACR の上昇が持続した。当該被験者の UACR は基準範囲内と基準範囲以上の間で変動していた。UACR の最高値は 142 mg/g であったが、その後の検査で低下した。この間に血清クレアチニン値異常又は血尿の持続は認められなかった。

補体（全般）

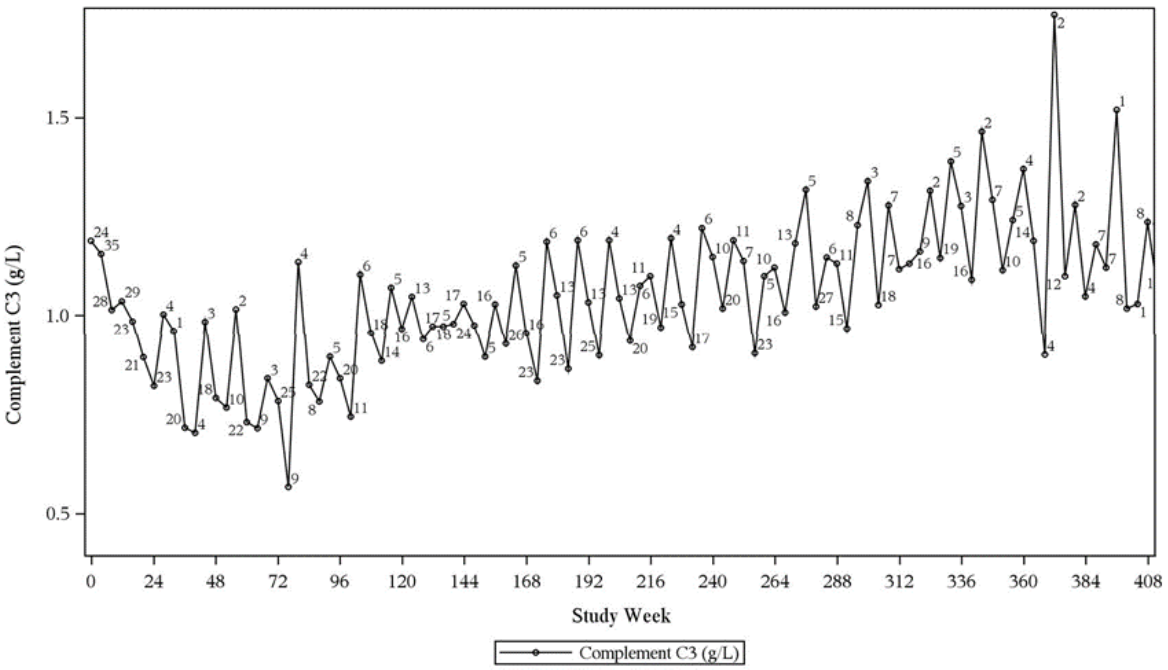
第 2 相試験に登録された 80 例のうち、ベースライン及び治験薬投与開始後 1 年以上経過してから補体濃度が測定された被験者は 19 例だけであった（PAL-002 及び PAL-004 試験ではベースラインの補体濃度を測定しなかった）。PAL-003 試験で投与開始後 1 年以上経過してから補体濃度が測定された被験者は 29 例であった（6 例は PAL-002 試験、4 例は PAL-004 試験、19 例は 165-205 試験より移行した被験者であった）。これら 29 例の C3 及び C4 濃度（PAL-003 試験で投与開始から 1 年以上経過した後のデータ）とそれぞれの LLN との比較を行った。

親試験開始時から本試験までを統合した C3 及び C4 濃度の平均値の推移をそれぞれ図 2.7.6.6-8 及び図 2.7.6.6-9 に示す。

BMN 165 投与開始後に C3 及び C4 濃度の平均値が低下し、76 週時ごろまで低下が続いた。その後、長期投与期間中に C3 及び C4 濃度ともにベースラインまで戻る傾向が認められた。

C3 濃度の平均値は 24 週時に LLN（0.9 g/L）を下回り、76 週時には最も低値となったが、その後は基準範囲まで徐々に上昇してベースラインまで戻った。

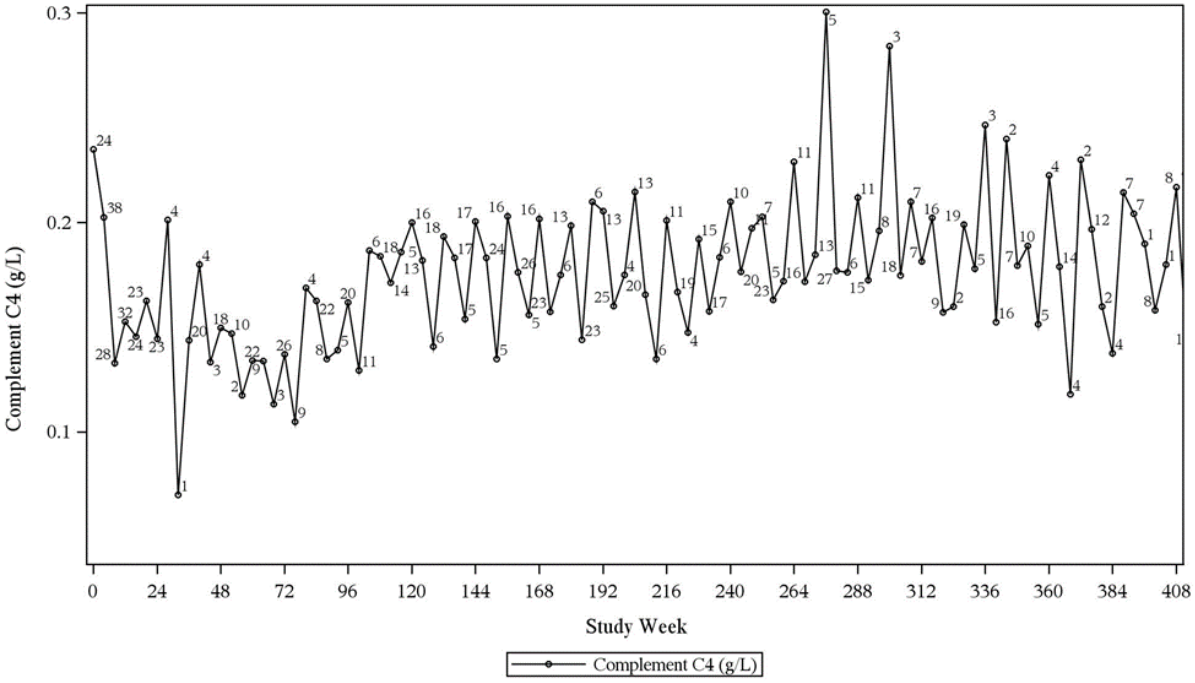
図 2.7.6.6-8　補体第 3 成分（C3）の濃度推移
（PAL-003 試験：安全性解析対象集団、全ての第 2 相試験）



C3：補体第 3 成分
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。
数値は C3 濃度の平均値を示す。C3 の基準範囲下限は 0.9 g/L。
出典：PAL-003 試験 CSR（5.3.5.2.4）Figure 14.3.5.1

C4 濃度の平均値は治験薬投与開始後に低下したが、試験期間を通して LLN（0.1 g/L）と同程度又はより高い濃度を維持した。C4 濃度の平均値は 76 週時には最も低値となったが、その後は徐々にベースラインまで上昇した。

図 2.7.6.6-9　補体第 4 成分（C4）の濃度推移
（PAL-003 試験：安全性解析対象集団、全ての第 2 相試験）



C4：補体第 4 成分
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。
数値は、C4 濃度の平均値を示す。C4 の基準範囲下限は 0.1 g/L。
投与開始後に C4 濃度の平均値は低下したが、試験を通して同レベル又は LLN（0.1 g/L）超を維持した。
なお、32 週時のデータには C4 濃度が LLN 未満となった 1 例のデータが反映されている。
出典：PAL-003 試験 CSR（5.3.5.2.4）5Figure 14.3.5.2

PAL-003 試験で投与開始後 1 年以上経過してから補体濃度が測定された 29 例を対象に、治験薬投与後 1 年間又はその後に発現した有害事象（治験依頼者が定義したその他の重要な有害事象）の発現率を、1 年後の C3 及び C4 濃度レベル別（LLN 以上、LLN 未満）にそれぞれ表 2.7.6.6-28 及び表 2.7.6.6-29 に示す。

1 年後の C3 又は C4 濃度が LLN 未満の被験者と LLN 以上の被験者で、有害事象の発現率に臨床的に意味のある差は認められなかった。C3 及び C4 いずれにおいても、LLN 未満の被験者では LLN 以上の被験者と比較して有害事象の発現率が高かったが、重篤な有害事象の発現率は高くはなかった。治験薬投与後 1 年間又はその後に発現した過敏症 AE の発現割合は、C3 では LLN 未満の被験者の方が高かったが、C4 では LLN 未満の被験者の方が低かった。C3 が LLN 未満の被験者に発現した過敏症 AE はいずれもグレード 1 又は 2 であり、グレード 3 の過敏症 AE や重篤な有害事象は認められなかった。また、C3 が LLN 未満の被験者ではアナフィラキシー関連事象は認められなかった。

2 年後の C3 又は C4 濃度のレベル別（LLN 以上、LLN 未満）の比較でも有害事象発現率に意義のある差は認められなかった。

表 2.7.6.6-28 治験薬投与 1 年目の補体第 3 成分（C3）濃度レベル別の有害事象発現率（PAL-003 試験で 1 年間の投与を完了した被験者）

	C3濃度がLLN以上 (N = 12)	C3濃度がLLN未満 (N = 17)
曝露量（人年）	32.6	53.4
	件数（発現率、件/人年）	件数（発現率、件/人年）
全ての有害事象	349 (10.72)	730 (13.67)
重篤な有害事象	4 (0.12)	1 (0.02)
過敏症AE	99 (3.04)	182 (3.41)
NIAID/FAAN基準に基づくアナフィラキシー	3 (0.09)	0
Brownの重症度判定基準に基づくアナフィラキシー	2 (0.06)	0
急性全身性過敏症反応	2 (0.06)	0
重度の急性全身性過敏症反応	2 (0.06)	0
FDA基準に基づくアナフィラキシー	3 (0.09)	0
血管浮腫関連事象	0	7 (0.13)
関節痛／関節炎	28 (0.86)	52 (0.97)
14日間以上持続する全身性皮膚反応	10 (0.31)	17 (0.32)
14日間以上持続する蕁麻疹	0	3 (0.06)
14日間以上持続するリンパ節症	1 (0.03)	3 (0.06)
30日間以上持続する感染症および寄生虫症（器官別大分類）	8 (0.25)	9 (0.17)
重篤な感染症	1 (0.03)	0
虚血性心疾患	0	0

AE：有害事象、C3：補体第 3 成分、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、LLN：基準範囲下限、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、NIAID：米国国立アレルギー・感染症研究所

治験薬投与 1 年目の C3 濃度が測定された被験者を解析に含めた。

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 14.3.6.5.2

表 2.7.6.6-29 治験薬投与 1 年目の補体第 4 成分（C4）濃度レベル別の事象発現率（PAL-003 試験：1 年間の投与を完了した被験者）

	C4濃度LLN以上 (N = 21)	C4濃度LLN未満 (N = 8)
曝露量（人年）	72.3	13.7
	件数 （発現率、件/人年）	件数 （発現率、件/人年）
全ての有害事象	886 (12.26)	193 (14.11)
重篤な有害事象	4 (0.06)	1 (0.07)
過敏症AE	247 (3.42)	34 (2.49)
NIAID/FAAN基準に基づくアナフィラキシー	3 (0.04)	0
Brown基準に基づく重度のアナフィラキシー	2 (0.03)	0
急性全身性過敏症反応	2 (0.03)	0
重度の急性全身性過敏症反応	2 (0.03)	0
FDA基準に基づくアナフィラキシー	3 (0.04)	0
血管浮腫関連事象	7 (0.10)	0
関節痛／関節炎	63 (0.87)	17 (1.24)
14日間以上持続する全身性皮膚反応	24 (0.33)	3 (0.22)
14日間以上持続する蕁麻疹	3 (0.04)	0
14日間以上持続するリンパ節症	2 (0.03)	2 (0.15)
30日間以上持続する感染症および寄生虫症（器官別大分類）	16 (0.22)	1 (0.07)
重篤な感染症	1 (0.01)	0
虚血性心疾患	0	0

AE：有害事象、C4：補体第 4 成分、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、LLN：基準範囲下限、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、NIAID：米国国立アレルギー・感染症研究所

治験薬投与 1 年目の C4 濃度が測定された被験者を解析に含めた。

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 14.3.6.5.4

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

バイタルサイン及び身体的検査所見について臨床的に特筆すべき変化は認められなかった。心電図所見についても治験責任医師の判断による臨床的に重要な異常は認められなかった。

2.7.6.6.2.8　免疫原性の結果

抗 BMN 165 抗体

抗 PAL IgG の陽性割合及び抗体価は最大 9 年間曝露した全ての被験者で安定していた。対照的に抗 PAL IgM の陽性割合は治験薬投与 1 年目 53.3%、2 年目 45.8%、3 年目 33.3%であり、時間の経過とともに低下した。大多数の被験者に一過性の抗 PEG 抗体（IgM 及び IgG）が認められた。抗 PEG IgM 陽性割合及び抗 PEG IgG 抗体価は、8 週時（親試験期間中）に最大となり、その後、36 週時までにベースラインの水準に戻った。大多数の被験者は親試験で持続的に NAb 反応がみられた状態で本試験に参加しており、NAb 陽性割合は 1 年目が 45.0%、2 年目が 72.9%、3 年目が 62.2%であった。

抗 PAL 抗体

持続的な抗 PAL IgG 及び一過性の抗 PAL IgM 反応が、BMN 165 の長期投与を受けた全ての被験者に認められた。

抗 PAL IgG の陽性割合及び平均抗体価の推移を表 2.7.6.6-30 に示す。

抗 PAL IgG の陽性割合及び抗体価は持続して高く、最大 9 年間にわたって曝露を受けた被験者でも変わらなかった。12.7%（10/79 例）の被験者では親試験のベースライン時点で抗 PAL IgG 陽性であった。抗 PAL IgG の陽性割合は時間経過とともに高くなり、12 週時には 98.7%（77/78 例）が陽性となり、全被験者（100%）が本試験の最終来院時まで陽性のまま経過した。抗 PAL IgG 抗体価は治験薬投与前のベースラインでは低く（406）、36 週時に最大（4240133）となった。抗 PAL IgG 抗体価の平均値は全被験者で長期投与期間を通して高く推移した（52 週時：2,404,800、104 週時：1,677,296、156 週時：850,658、208 週時：768,160）。

抗 PAL IgM 陽性割合は治験薬の投与開始早期に最大となり、時間経過とともに低下した。治験薬投与開始前のベースラインでは抗 PAL IgM 陽性割合は 27.8%（22/79 例）であり、16 週時に最大 81.9%（59/72 例）となり、36 週時に 63.2%（36/57 例）、52 週時に 53.3%（32/60 例）、104 週時に 45.8%（22/48 例）、156 週時に 33.3%（15/45 例）、208 週時に 32.0%（8/25 例）と時間経過とともに漸減した。

表 2.7.6.6-30　抗 PAL IgG 陽性割合及び抗体価
（PAL-003 試験：安全性解析対象集団、全ての第 2 相試験）

	ベースライン	12週時	36週時	52週時	104週時	156週時	208週時
被験者数	79	78	57	60	48	45	25
陽性割合（%）	12.7	98.7	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
PAL IgG抗体価							
平均値	406	1144483	4240133	2404800	1677296	850658	768160
中央値	0	151000	410000	800000	800000	400000	200000
最小値、最大値	0, 25600	0, 40000000	5000, 105000000	4000, 52400000	6400, 26200000	4000, 8000000	2000, 8000000

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
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。
ベースライン値は、親試験（PAL-002、PAL-004、165-205 試験）での治験薬初回投与前（直近）に得られた測定値と定義した。陽性割合は、各来院時の陽性被験者数を各来院時の全ての被験者数で割ることで算出した。
出典：PAL-003 試験 CSR（5.3.5.2.4）Table 14.3.6.3.1、Table 14.3.6.3.2

抗 PEG 抗体

BMN 165 が投与された大多数の被験者に一過性の抗 PEG 抗体（IgG 及び IgM）反応が認められた。

抗 PEG IgG の陽性割合及び平均抗体価の推移を表 2.7.6.6-31 に要約した。

抗 PEG IgG 抗体反応は時間経過とともに治験薬投与前（ベースライン）の水準まで低下した。抗 PEG IgG 陽性割合は治験薬投与前が 36.7%（29/79 例）であり、4 週時に最大の 82.3%（65/79 例）となった。その後、36 週時に 28.1%（16/57 例）、52 週時に 23.3%（14/60 例）、104 週時に 4.2%（2/48 例）、156 週時に 15.6%（7/45 例）、208 週時に 24.0%（6/25 例）となった。抗 PEG IgG 抗体価の平均値は治験薬投与前（ベースライン）では低く（抗体価：70）、8 週時に最大（抗体価：3108）となった。その後、36 週時には治験薬投与前のベースライン付近まで戻り（抗体価：81）、長期投与期間にわたって低下し続け、抗体価の平均値は 52 週時に 52、104 週時に 2、156 週時に 14、208 週時に 16 となった。

抗 PEG IgM の陽性割合は治験薬の投与開始早期に最大となり、その後、時間の経過とともに低下した。抗 PEG IgM の陽性割合は、治験薬投与前（ベースライン）が 13.9%（11/79 例）であり、8 週時に最大の 74.4%（58/78 例）となった。その後、36 週時に 12.3%（7/57 例）まで低下し、52 週時に 10.0%（6/60 例）、104 週時に 0.0%（0/48 例）、156 週時に 4.4%（2/45 例）、208 週時に 4.0%（1/25 例）と時間経過とともに低下した。

表 2.7.6.6-31 抗 PEG IgG 陽性割合及び抗体価
（PAL-003 試験：安全性解析対象集団、全ての第 2 相試験）

	ベースライン	8週時	36週時	52週時	104週時	156週時	208週時
被験者数	79	78	57	60	48	45	25
陽性割合（%）	36.7	78.2	28.1	23.3	4.2	15.6	24.0
PEG IgG抗体価							
平均値	70	3,108	81	52	2	14	16
中央値	0	450	0	0	0	0	0
最小値、最大値	0, 1350	0, 109000	0, 1350	0, 1350	0, 50	0, 150	0, 150

Ig：免疫グロブリン
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。
ベースライン値は、親試験（PAL-002、PAL-004、165-205 試験）での治験薬初回投与前（直近）に得られた測定値と定義した。陽性割合は、各来院時の陽性被験者数を各来院時の全ての被験者数で割ることで算出した。
出典：PAL-003 試験 CSR（5.3.5.2.4）Table 14.3.6.3.1、Table 14.3.6.3.2

中和抗体

NAb の発現は試験期間を通して多くの被験者に認められた。治験薬投与前（ベースライン）では NAb 陽性の被験者は認められなかった。NAb 陽性割合は 32 週時に 48.3%（29/60 例）まで増加した。試験全体を通して、NAb 陽性の被験者は一定の割合で認められ、NAb 陽性割合は 52 週時が 45.0%（27/60 例）、104 週時が 72.9%（35/48 例）、156 週時が 62.2%（28/45 例）、208 週時が 56.0%（14/25 例）であった。

抗 PAL-PEG IgE

アナフィラキシー関連事象（NIAID/FAAN 基準に基づくアナフィラキシー：以下同様）が 6 例に発現した。発現件数の内訳は、4 例が各 1 件、1 例が 2 件、1 例が 4 件であった。これら 6 例中 4 例には治験実施計画書に従って IgE 抗体検査が行われた。4 例ともアナフィラキシー関連事象の発現時若しくは発現直後、又は過敏症反応による来院時若しくは定期的な来院時に血液検体が採取され、いずれも抗 PAL IgE 及び抗 PAL-PEG IgE は陰性であった。ただし、発現した事象が治験責任医師により臨床的に過敏症反応と特定されなかった場合、IgE 抗体検査が行われなかった可能性がある。前述した 4 例中 1 例は、アナフィラキシー関連事象の発現とは関係のない定期的な来院時に抗 PAL IgE 陽性が確認された（アナフィラキシー関連事象発現後 6、8 及び 9 か月目）。当該被験者の抗 PAL-PEG IgE は来院時の検査では全て陰性であり、その他の抗 PAL IgE も陰性であった。アナフィラキシー関連事象発現時又は発現直後に IgE 検査を受けなかった 2 例中 1 例はアナフィラキシー関連事象の発現とは関係のない毎月の定期来院中に抗 PAL IgE 陽性が認められた（アナフィラキシー関連事象発現の 4 年以上前）。この被験者は、全ての来院時検査で抗 PAL-PEG IgE が陰性であり、その他の抗 PAL IgE 検査結果でも陰性であった。アナフィラキシー関連事象が認められた 6 例中 4 例はアナフィラキシー関連事象発現後も本試験への参加を継続し、治験薬の投与も継続した。

抗体検査結果と有効性

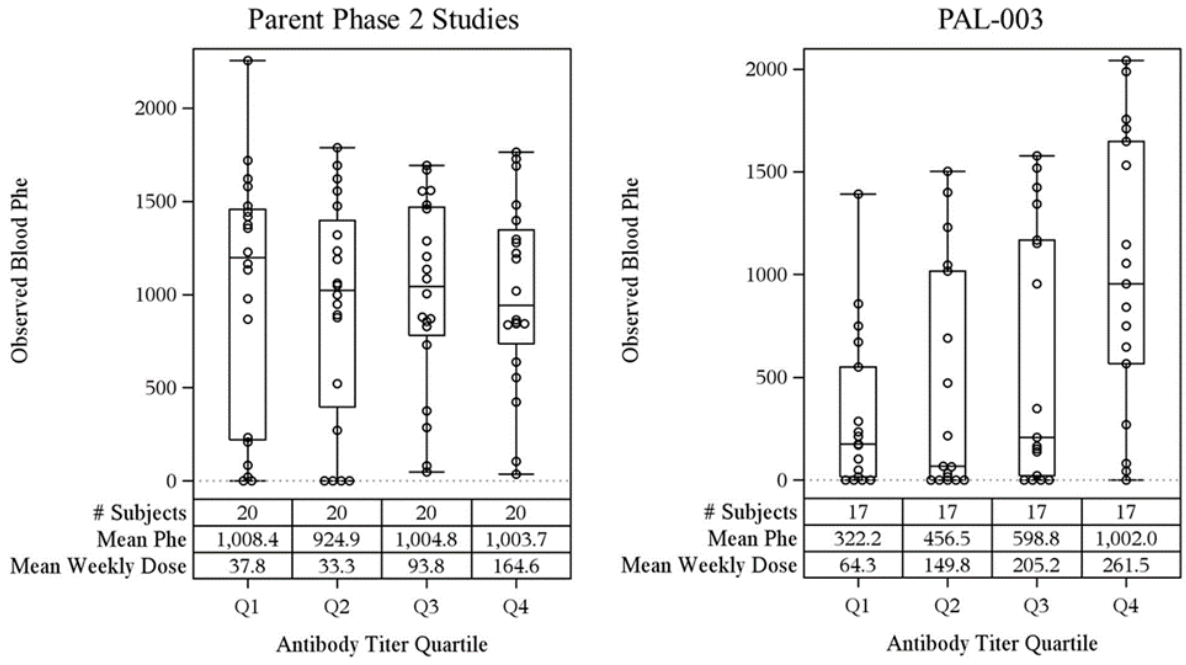
血中 Phe 濃度及び抗 PAL IgG 抗体価を図 2.7.6.6-10 に示し、BMN 165 用量別の抗 PAL IgG 抗体価の推移を図 2.7.6.6-11 に示す。

本試験と親試験の結果を統合したところ、全体として血中 Phe 濃度と抗 PAL IgG 抗体価又は抗 PEG IgG 抗体価との間に関連性は認められず、親試験終了時の血中 Phe 濃度とも関連性は認められなかった。

全体として、血中 Phe 濃度低下に対する反応は BMN 165 の長期投与によって大多数の被験者で改善した。さらに、抗 PAL IgG 又は抗 PEG IgG の抗体価が低い患者では、より低用量の BMN 165 で血中 Phe 濃度の低下が得られた。抗 PAL IgG 又は抗 PEG IgG の抗体価が第 1 四分位数（Q1）の被験者では、本試験終了時の血中 Phe 濃度（それぞれ 322.2 及び 303.7 µmol/L）に到達するために要した BMN 165 の平均投与量はそれぞれ 64.3 mg/週及び 87.2 mg/週であった。一方、抗 PAL IgG 又は抗 PEG IgG の抗体価が第 4 四分位数（Q4）の被験者では、本試験終了時の血中 Phe 濃度（それぞれ 1002.0 µmol/L 及び 992.4 µmol/L）に到達するために要した BMN 165 の平均投与量はそれぞれ 261.5 mg/週及び 229.2 mg/週であった。高用量の BMN 165 が必要となった被験者では抗 PAL IgG 抗体価は全体的に高かったが、抗体価は比較的安定しており長期の投与期間中に上昇することはなかった。

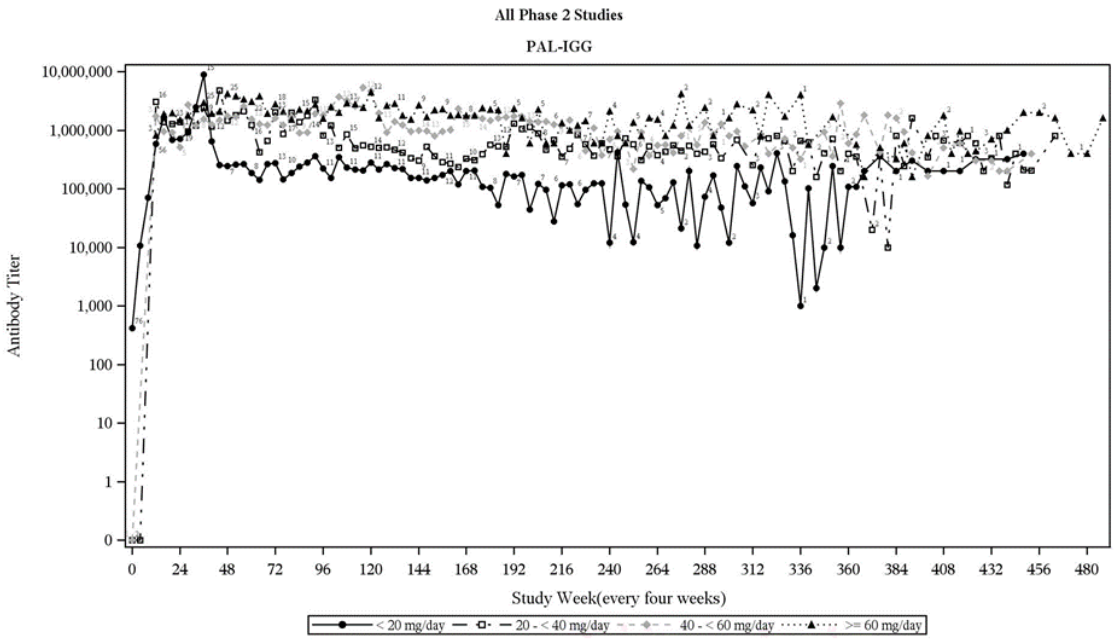
NAb 陽性被験者の割合が試験終了時まで安定しているにもかかわらず、大多数の被験者では長期投与終了時に目標血中 Phe 濃度を達成できたことから、生体内での NAb による酵素活性中和作用は部分的であることを示唆している。

図 2.7.6.6-10　血中フェニルアラニン濃度と抗 PAL IgG 抗体価
（PAL-003 試験：安全性解析対象集団、全ての第 2 相試験）



Phe：フェニルアラニン、Q：四分位
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。
親試験又は PAL-003 試験での、最終来院時の血中 Phe 濃度及び週あたりの用量を示す。親試験又は PAL-003 試験での平均抗体価に基づき、被験者を四分位別に分けた。
出典：PAL-003 試験 CSR（5.3.5.2.4）Figure 14.3.6.7

図 2.7.6.6-11　BMN 165 用量別の抗 PAL IgG 抗体価推移
（PAL-003 試験：安全性解析対象集団、全ての第 2 相試験）



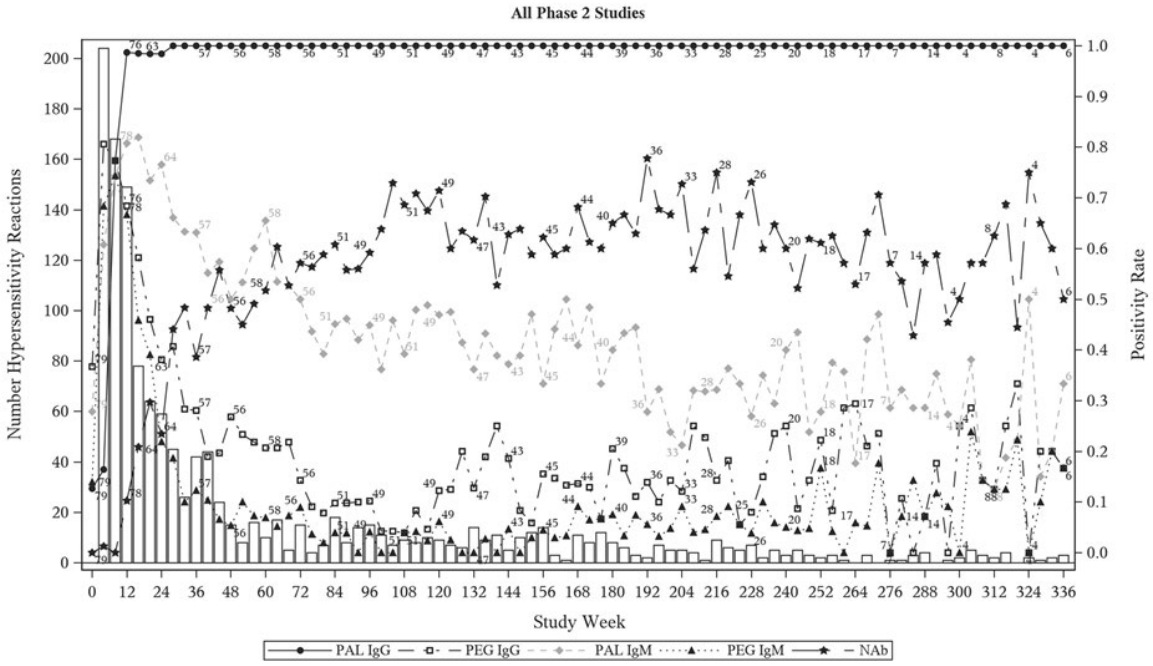
IgG：免疫グロブリン G、PAL：フェニルアラニンアンモニアリアーゼ
全ての第 2 相試験：親試験（PAL-002、PAL-004、165-205 試験）及び PAL-003 試験の統合データを示した。
抗体価は 1 以下を陰性とした。
用量群は、測定日又は測定前直近の治験薬 1 日用量に基づく。試験期間（週）には親試験の期間を含めた。
出典：PAL-003 試験 CSR（5.3.5.2.4）Figure 14.3.6.10

抗体検査結果と過敏症有害事象

過敏症 AE の発現件数及び抗体陽性率の推移を図 2.7.6.6-12 に示す。

過敏症 AE の発現件数は、治験薬の投与開始早期が最も高く、その時期に抗 PAL IgM、抗 PEG IgM 及び抗 PEG IgG 陽性率も最大となった。抗 PAL IgM、抗 PEG IgM 及び抗 PEG IgG の陽性率が低下し、抗 PAL IgG 及び NAb 陽性率が上昇して定常状態に到達すると、週あたりの過敏症の AE 発現件数は時間の経過とともに大幅に低下した。

図 2.7.6.6-12　過敏症有害事象の発現件数及び抗体陽性率の推移
（PAL-003 試験：安全性解析対象集団、全ての第 2 相試験）



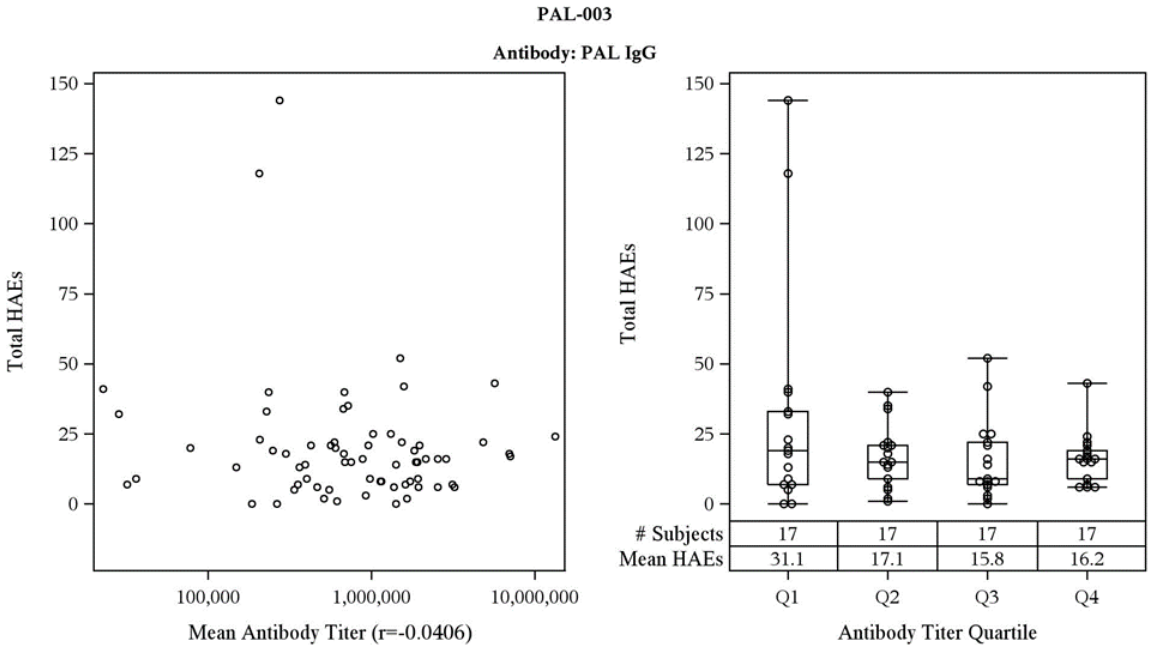
PAL：フェニルアラニンアンモニアリアーゼ、PEG：ポリエチレングリコール、Ig：免疫グロブリン、NAb：中和抗体
全ての第 2 相試験：親試験（PAL-002、PAL-004、165-205 試験）及び PAL-003 試験の統合データを示した。
試験期間（週）には親試験の期間を含めた。
過敏症有害事象に該当する有害事象の検索方法は、事前に定義して解析計画書に記載した。
陽性割合は、各来院時の陽性被験者数を各来院時の全ての被験者数で割ることで算出した。
出典：PAL-003 試験 CSR（5.3.5.2.4）Figure 14.3.6.11.

過敏症 AE の発現件数と抗体価を図 2.7.6.6-13 に、過敏症 AE の重症度と抗 PAL IgG 抗体価の平均値を図 2.7.6.6-14 に示す。

抗 PAL IgG 抗体価又は抗 PEG IgG 抗体価と親試験又は PAL-003 試験の過敏症 AE 発現被験者数に関連性は認められなかった。

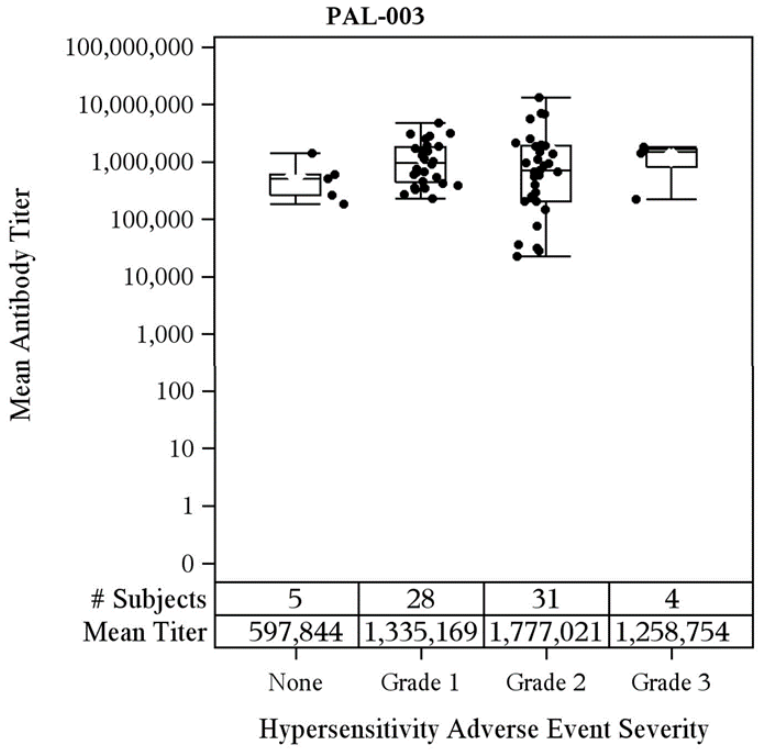
同様に、抗 PAL IgM、抗 PEG IgM、又は NAb 陽性率と親試験又は PAL-003 試験での過敏症 AE の発現件数にも関連性は認められなかった。さらに、過敏症 AE のグレードと抗体価又は抗体陽性率にも明確な関連性は認められなかった。したがって、抗体価及び抗体陽性率は過敏症 AE の発現を予測するものではなかった。

図 2.7.6.6-13　過敏症有害事象の発現件数及び抗体価
（PAL-003 試験：安全性解析対象集団）



HAE：過敏症有害事象、PAL：フェニルアラニンアンモニアリアーゼ、Q：四分位、r：相関係数
過敏症有害事象に該当する有害事象の検索方法は、事前に定義し解析計画書に記載した。
散布図：各点は 1 例の被験者であり、PAL-003 試験での過敏症 AE の数及び平均抗体価を示す。
箱ひげ図：被験者は PAL-003 試験での平均抗体価により四分位に分けた。
出典：PAL-003 試験 CSR（5.3.5.2.4）Figure 14.3.6.1.1

図 2.7.6.6-14　過敏症有害事象の重症度及び抗 PAL IgG 抗体価の平均値
（PAL-003 試験：安全性解析対象集団）



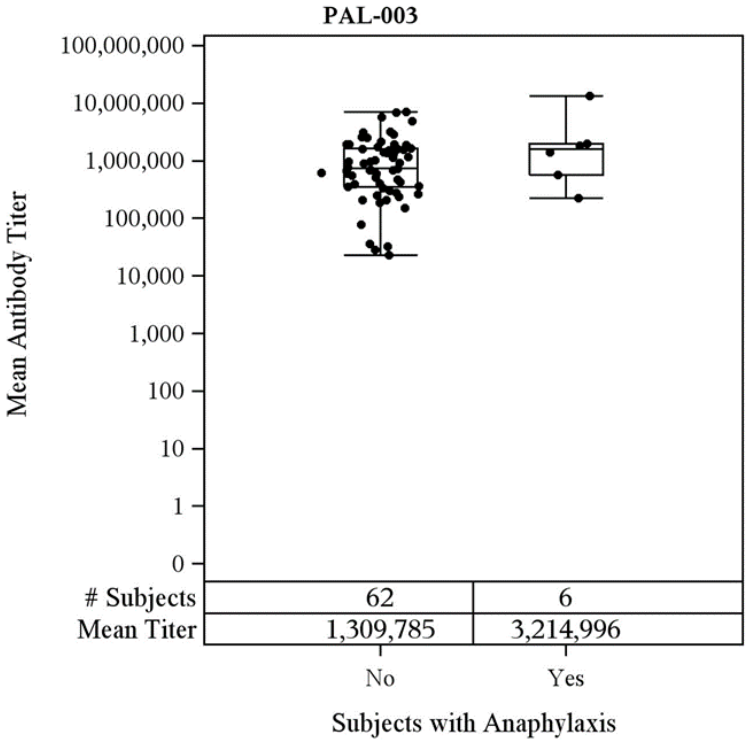
過敏症有害事象に該当する有害事象の検索方法は、事前に定義して解析計画書に記載した。
各点は 1 例の被験者であり、PAL-003 試験での平均抗体価及び過敏症有害事象の最悪時の重症度を示す。複数の過敏症有害事象が発現した場合、最悪時の重症度で示した。
出典：PAL-003 試験 CSR（5.3.5.2.4）Figure 14.3.6.2.1

アナフィラキシーの有無と抗 PAL IgG 抗体価の平均値を図 2.7.6.6-15 に示す。

全体として、アナフィラキシー（NIAID/FAAN 基準に基づく：以下同様）を発現した 6 例の平均抗体価及び抗体陽性率は、アナフィラキシーを発現しなかった被験者よりも高かった。しかし、アナフィラキシーを発現した 6 例の個別の抗体価／陽性率は様々であり、アナフィラキシーを発現しなかった被験者の個別の抗体価／陽性率と重なっていた。したがって、抗体価及び抗体陽性率はアナフィラキシー関連事象の発現を予測するものではなかった。

同様に、治験依頼者が定義したその他の重要な有害事象（関節痛関連事象、ISR 関連事象、14 日間以上持続する全身性皮膚反応、14 日間以上持続する注射部位皮膚反応）を発現した被験者と発現しなかった被験者で、抗体価の平均値又は抗体陽性率に顕著な違いは認められなかった。

図 2.7.6.6-15 アナフィラキシーと抗 PAL IgG 抗体価の平均値
（PAL-003 試験：安全性解析対象集団）



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。
各点は 1 例の被験者を表し、PAL-003 試験での過敏症有害事象の発現有無別の平均抗体価を示す。
出典：PAL-003 試験 CSR（5.3.5.2.4）Figure 14.3.6.3.2

2.7.6.6.2.9 結論

BMN 165 の長期投与により、おおむね 48 週時から安定した血中 Phe 濃度の低下が認められた。336 週時以降は被験者数が少なかったため変動が大きくなったが、血中 Phe 濃度の低下は長期間（336 週間又は 6.5 年間）持続した。

LOCF を用いた解析でも血中 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と一致していた。

血中 Phe 濃度の意義のある低下は、長期投与を受けた大多数の被験者で認められた。親試験も含めて考察すると、治験薬投与開始から 48 週間のうちに被験者の 57.4%で血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 以下、45.9%で 360 µmol/L 以下、32.8%で 120 µmol/L 以下に低下し、これらの割合は 336 週時まで同程度で推移した。多くの被験者が血中 Phe 濃度 360 µmol/L 以下を達成して維持できたことは臨床的に重要であり、この結果は血中 Phe 濃度を 120 µmol/L から 360 µmol/L に維持することを推奨している米国臨床遺伝・ゲノム学会の PKU 診療ガイドラインに合致している。全体として、BMN 165 の継続投与によって、治験薬投与前（親試験）のベースラインと比較して臨床的に意義のある平均血中 Phe 濃度の低下を達成し、維持することができた。

血中 Phe 濃度の低下はタンパク質摂取量の増加によって損なわれることはなかった。タンパク質摂取量は親試験のベースラインから 168 週時まで安定していたが、血中 Phe 濃度の平均値

は持続的に低下した。168 週時から 336 週時にかけては、タンパク質摂取量の平均値がベースラインと比較して高くなったが、血中 Phe 濃度の低下は維持された。

BMN 165 の週あたりの平均投与量は 48 週時以降は約 200 mg/週で安定していた。週あたり投与量の用量範囲ごとの被験者割合も 48 週時にはほぼ安定し、長期（約 6.5 年）の投与期間にわたって同程度で推移した。血中 Phe 濃度は、個々の被験者の週あたりの用量で達成されていた。週あたりの用量の平均値は、72 週時から 264 週時までは約 200 mg/週であったが、その後は 220 mg/週に増加した（1 日あたりの用量が約 3 mg 増加した）。

ELISA の結果では、BMN 165 投与開始後の血漿中 BMN 165 トラフ濃度の平均値は、ベースライン（961.5 ng/mL）から 48 週時（4127.3 ng/mL）まで経時的に上昇した。これはベースラインから 48 週時まで週あたりの平均投与量が増加したためである。BMN 165 の用量は 48 週時から 264 週時まではおおむね安定しており（170.9～204.6 mg/週）、血漿中 BMN 165 トラフ濃度の平均値もおおむね安定していた。全体として、上記のような BMN 165 の PK の傾向については、LC-MS/MS と ELISA で得られた結果で一貫性がみられた。また、PK データより、BMN 165 のクリアランスに対する免疫応答の影響はこれらの被験者では安定していることも示唆された。

全体として、BMN 165 は許容できる安全性プロファイルを有しており、本試験に参加した大多数の被験者における忍容性は良好であった。曝露量で調整した有害事象の発現率は、親試験では 58.31 件/年であったのに対して PAL-003 試験では 16.62 件/年であったことから、BMN 165 の長期投与期間中に有害事象の発現率が低下したことが示された。本試験では全ての被験者に有害事象が認められたが、いずれも管理可能であった。大多数の被験者（95.6%）に治験薬と関連性があると治験責任医師により判断された有害事象が認められた。大多数の被験者（88.2%）で最悪時の重症度はグレード 1 又は 2 であった。グレード 3 の有害事象は 8 例（11.8%）に認められ、グレード 4 又は 5 の有害事象は認められなかった。全体では 4792 件の有害事象が認められた。発現割合の高かった有害事象は、鼻咽頭炎（66.2%）、頭痛（63.2%）、発疹（55.9%）、関節痛（54.4%）、注射部位反応及び注射部位紅斑（各 52.9%）、注射部位内出血及び上気道感染（50.0%）であった。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 例は治験責任医師によって BMN 165 投与と関連性ありと判断された。重篤な有害事象のうち喘息は 2 例に認められ、その他の重篤な有害事象はいずれも 1 例のみ認められた。26 例（38.2%）に治験薬の投与中断又は減量に至った有害事象が認められ、3 例（4.4%）に治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた。

本試験期間中、92.6%の被験者に 1 件以上の過敏症 AE が認められ、88.2%の被験者に 1 件以上の ISR 関連事象が認められた。NIAID/FAAN 基準に基づくアナフィラキシーは 6 例（8.8%）に認められ、そのうち 1 例に発現した 2 件は Brown 基準で重度に該当した。全てのアナフィラキシー関連事象は回復し、挿管が行われた被験者はいなかった。昇圧剤が静脈内投与された被験者もいなかった。アナフィラキシー関連事象は 10 件認められ、そのうち 9 件はグレード 1 又は 2 であった。1 例ではグレード 3 のアナフィラキシー関連事象が認められた。全体では、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。1 件以上

のアナフィラキシー関連事象を発現した被験者のうち、6 例は再投与できたが、2 例はアナフィラキシー関連事象が再発した後、最終的に治験薬の投与を中止した。

36 例（52.9%）に 1 件以上の神経精神障害関連事象が認められた。大多数の神経精神学的有害事象はグレード 1 又は 2 であった。本試験でよくみられた神経精神障害関連事象は、不眠症、うつ病、不安、易刺激性及び注意力障害であった。

治験薬投与後 1 年以降に発現した有害事象の発現率を複数の補体濃度レベル（LLN との比較）で要約した。第 2 相試験の登録被験者 80 例のうちの 50%未満の被験者数のデータではあったが、補体濃度が LLN 未満の被験者と LLN 以上の被験者との有害事象発現率に意義のある差は認められなかった。これらの結果は、治験依頼者が定義したその他の重要な有害事象（様々な過敏症 AE 及びアナフィラキシーを含む）が長期間の補体濃度低下と関連していることを示唆するものではなかった。免疫複合体を介した臓器損傷並びに腎臓、肝臓及び血液学的検査値の異常に関する臨床的なエビデンスは認められなかった。

ADA は長期的な有効性に影響を及ぼすように思われた。長期の血中 Phe 濃度低下を達成するために必要な BMN 165 の用量と持続的な抗 PAL IgG 抗体反応に関連性が認められた。血中 Phe 濃度を低下させるために、抗 PAL IgG 抗体価の平均値が低い被験者ではより低い用量の BMN 165 で達成できたが、抗 PAL IgG 抗体価の平均値が高い被験者ではより高い用量の BMN 165 を必要とした。しかし、抗 PAL IgG 抗体価は長期投与期間中でも比較的安定しており、最適な血中 Phe 濃度を達成するために BMN 165 を増量しても抗体価が更に上昇することはなかった。

ADA も治験薬と関連性がある過敏症に対して関与しているように思われた。過敏症 AE の発現件数は治験薬の投与開始後早期が最も高く、その時期に抗 PEG 抗体陽性率が最大となった。その後、抗 PAL IgM、抗 PEG IgM 及び抗 PEG IgG 陽性率が低下し、抗 PAL IgG 及び NAb 陽性率が上昇して定常状態に到達すると、週あたりの過敏症 AE の発現件数は時間の経過とともに大幅に低下した。過敏症 AE を発現しなかった被験者では、過敏症 AE を発現した被験者と比較して抗 PAL IgG 抗体価は低かったが、抗 PAL IgG 抗体価と過敏症 AE の発現被験者数又は重症度に相関関係は認められなかった。試験期間中にアナフィラキシーが認められた被験者の薬物特異的 IgE はいずれも陰性であった。IgE 抗体反応がなかったことと C3 及び C4 濃度レベルの減少は、BMN 165 の臨床試験での過敏症反応の主要な機序が III 型免疫複合体を介した過敏症の結果であることを示唆している。

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

2.7.6.6.2.10　重篤な有害事象の叙述

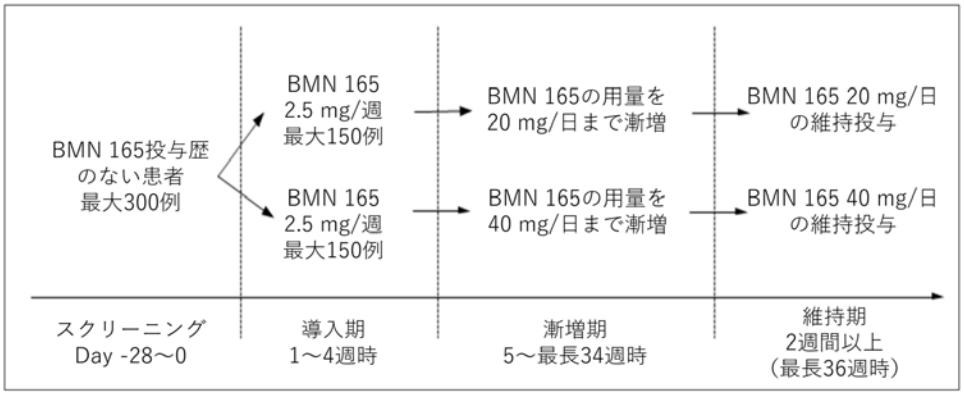
重篤な有害事象の叙述は 2.7.6.11.1.5 に示す。

2.7.6.7　165-301 試験の概要（添付資料番号：5.3.5.2.5）

2.7.6.7.1　試験方法

項目	内容
治験薬	BMN 165
試験番号	165-301
試験の標題	BMN 165 投与歴のない PKU 成人患者を対象に、導入／漸増／維持投与レジメンで BMN 165 を自己投与したときの安全性及び忍容性を評価する第 3 相、非盲検、多施設共同、無作為化試験
治験依頼者	BioMarin Pharmaceutical Inc.
治験責任医師及び実施医療機関	31 施設（実施国：米国）、治験責任医師 35 名により実施された。
治験の相	第 3 相
試験実施期間	約 26 週間～最長 36 週間 試験開始日：2013 年 5 月 21 日 試験終了日：2015 年 11 月 25 日
目的	主要目的 • 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（固定維持用量）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。 副次目的 • 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（固定維持用量）で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。 探索的目的 • 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（固定維持用量）で自己投与したときの以下を評価する。 - 医療用食品又は自然食品からのタンパク質摂取量 - 不注意、多動性及び気分症状の特徴の変化 - 血漿中トラフ濃度
試験デザイン及び方法	本試験は PKU 成人患者に BMN 165 を自己投与したときの安全性及び忍容性を評価する第 3 相、非盲検、多施設共同、無作為化試験である。本試験では、血中 Phe 濃度が 600 µmol/L を超える BMN 165 投与歴のない 18 歳以上

項目	内容
試験デザイン及び方法（続き）	（治験実施計画書改訂第 2 版より前では 16 歳以上と規定）の PKU 患者を参加適格とした。最大 300 例に BMN 165 を 20 又は 40 mg/日の維持用量まで漸増投与するいずれかの投与レジメン（20 又は 40 mg/日投与群）に 1 対 1 の比で無作為に割り付けた。BMN 165 は以下の 3 つの投与期を通して、最長 36 週間継続投与した。 • **導入期（1～4 週時）**：全ての被験者が BMN 165 を固定用量 2.5 mg（週 1 回）で開始し 4 週間投与した。 • **漸増期（5～最長 34 週時まで）**：導入期の完了後、BMN 165 を週 1 回から 1 日 1 回の投与レジメンに切り替え、無作為化割付用量（20 又は 40 mg/日）に到達するまで最長 30 週間にわたって漸増投与した。漸増期は 20 又は 40 mg/日に到達するまでの期間であり、被験者ごとに異なるが、その範囲は 6 週間（投与中断なく 20 mg/日に到達するまでの最短期間）から 30 週間（有害事象による減量又は投与中断を含めて 40 mg/日に到達するまでの最長期間）であり、20 又は 40 mg/日に到達した時点で漸増期は完了とした。なお、有害事象のため 34 週時までに無作為化割付用量に到達しなかった被験者は、忍容可能な用量を維持しながら残り 2 週間の試験期間を継続することとした。導入／漸増中の過敏症反応の発現を抑えるため、導入期及び漸増期には全ての被験者に H1 拮抗薬及び H2 拮抗薬、さらに忍容性が認められる場合は NSAID の前投与を必須とした（治験実施計画書改訂第 2 版）。前投薬は治験薬投与の約 2～3 時間前に行った。 • **維持期（2 週間以上）**：無作為化割付用量（20 又は 40 mg/日）に到達してから 1 週間投与を継続した被験者には、さらに 2 週間以上（最短で 26 週時、最長で 36 週時まで）同用量の BMN 165 を投与した。無作為化割付用量を 3 週間継続投与した被験者で血中 Phe 濃度が速やかに低下した場合、試験の最短期間（26 週時）の完了前であっても治験責任医師及びメディカルモニターの判断により 165-302 試験に移行可能とした。なお、治験依頼者が本試験を打ち切ったため 51 例が 26 週時前に 165-302 試験に移行したが、これらの被験者は 165-301 試験完了例とみなした。 試験デザインを図 2.7.6.7-1 に示す。

項目	内容
試験デザイン及び方法（続き）	**図 2.7.6.7-1　試験デザイン（165-301 試験）**  出典：165-301 試験 CSR（5.3.5.2.5）Figure 8.1.1 被験者（又は被験者が指定した介護者）は、BMN 165 を自己投与するにあたり事前に定められた基準を満たす必要があり、アナフィラキシーを含む過敏症反応の徴候及び症状、並びにそれらの副作用が発現した場合の対処方法に関する知識等を習得することが求められた。また、被験者は自己投与のトレーニングを受け、医療機関で実際に自己投与が可能であることを示すまでは自己投与が許可されなかった。 有効性及び安全性の評価項目の結果が食事由来タンパク質摂取量の変化ではなく治験薬の投与に起因することを確実にするため、試験期間中の食事からのタンパク質摂取量は一定を維持することとした。試験期間を通して、各実施医療機関で栄養士が治験責任医師の監督下で被験者の食事を管理した。被験者には 3 日間の食事日記が配布され、来院日前に摂取した全ての食事由来タンパク質（医療用食品及び自然食品由来のタンパク質）を 3 日間連続で記録し、栄養士が確認することとした。全ての被験者は 500 mg のチロシンサプリメントを 1 日 3 回、食事とともに摂取するように指導された。 安全性評価及び血中 Phe 濃度の測定は 4 週間ごとに実施した。バイタルサイン、身体的検査、心電図、有害事象、併用薬及び臨床検査（血液学的検査、生化学検査及び尿検査）の評価に基づき、被験者の安全性を監視した。 免疫原性検査は試験全体を通して行い、総抗 BMN 165 抗体（TAb）、抗 PAL IgG、抗 PAL IgM、抗 PEG IgM、抗 PEG IgG 及び NAb を測定した。過敏症 AE の発現による来院時には、これらに加えて抗 PAL IgE 及び抗 PAL-PEG IgE を測定した。

項目	内容
試験デザイン及び方法（続き）	ベースライン（Day 1 の投与前）、3 週時、4 週時及びその後 4 週間ごとに血中 Phe 濃度を測定した。食事の血中 Phe 濃度への影響を抑えるため、血中 Phe 濃度を測定する採血の約 2.5～5 時間前から絶食とした。また、副腎機能を評価するための採血を行った。PK 評価用血液検体は、血中 Phe 濃度測定用検体と同時に 4 週間ごと（治験薬投与前の 1 時間以内）に採血した。採血は試験終了時来院まで実施した。 ベースライン（投与前）及び試験終了／早期中止来院時に、注意欠陥多動性障害評価スケール治験責任医師評価（ADHD-RS-IV）並びに気分状態の評価尺度［気分プロフィール検査（POMS）及び PKU 用に改変した POMS（PKU-POMS)］を用いてそれぞれ評価した。 治験薬投与を早期に中止した場合、被験者の健康、安全性及び福祉に悪影響が及ばないと治験責任医師が判断した場合に限り、被験者には 36 週時まで評価項目の測定を継続することが求められた。 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監視した。DMC は独立した委員会であり、治験依頼者に助言を与える役割を果たした。 165-301 試験を完了した被験者は 165-302 試験への登録に適格とした。
被験者数	**登録試験者数（計画）：**最大 300 例 165-302 試験に十分な症例数を確保するため、BMN 165 の 20 mg/日投与群及び 40 mg/日投与群にそれぞれ約 150 例の登録を計画した。 **登録被験者数：**261 例 **完了被験者数：**213 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. スクリーニング時に PKU と診断され、以下のいずれも満たす患者。 • 血中 Phe 濃度が 600 µmol/L を超える。 • 入手可能なデータに基づく過去 6 か月間の血中 Phe 濃度の平均値が 600 µmol/L を超える。 2. 以前に BMN 165 の投与を受けたことがない患者。 3. スクリーニング時の年齢が 18～70 歳の患者。 • 旧版の治験実施計画書に規定された年齢の選択基準に従って本試験に登録された 18 歳未満の被験者は試験参加を継続することができた。

項目	内容
選択・除外基準（続き）	4. Day 1 の BMN 165 初回投与時点でサプロプテリン塩酸塩（Kuvan®）（以下、サプロプテリン）の最終投与から 14 日以上が経過している患者（該当する場合）。 5. 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書を提出できる患者。 6. 全ての試験手順を遵守することに同意する患者。 7. 観察者評価型 POMS を理解し、回答するための神経認知能力及び言語能力を有する 18 歳以上の患者。 8. 用量の漸増が完了するまでの間（又は、必要に応じて有害事象発現後の投与再開時）、治験薬投与中及び投与後 1 時間以上にわたり被験者を観察することが可能な適格な成人（18 歳以上）が指名されている患者。 • 訪問看護師が治験薬投与状況を観察してもよい。 9. 妊娠可能な女性の場合、スクリーニング時の妊娠検査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、又は子宮全摘出術を受けた女性は妊娠可能ではないとみなす。 10. 性的に活動的な場合、試験期間中及び試験終了後 4 週間は、2 種類の有効な避妊法を使用する意思がある患者。 • 精管切除術後 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。 11. 治験実施計画書に従った食事療法を維持できることが、本試験の栄養士により文書で認められている患者。 12. ADHD-RS-IV に関する治験責任医師の指示を理解して回答する能力及び被験者評価型 POMS に回答する能力を有する患者。 13. 注意欠陥多動性障害（ADHD）、うつ病、不安症又は他の精神障害に対して服薬中の薬剤について、試験登録の 8 週間以上前から安定用量を維持している患者（該当する場合）。また、医学的に変更が必要でない限りは試験期間中も安定用量を維持する意思がある患者。 14. 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。

項目	内容
選択・除外基準（続き）	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. Day 1 の治験薬投与前の 2 日以内に、大型中性アミノ酸を含む PKU 治療薬（サプロプテリンを除く）を使用した患者。 3. スクリーニング前の 3 か月以内及び本試験期間中に、メドロキシプロゲステロン注射剤などの PEG を含有する注射剤を使用した又は使用を予定している患者。 4. BMN 165 製剤の成分に対して過敏症を有する患者。 5. レボドパ製剤を使用している患者。 6. 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。 7. 臓器移植の既往があるか、長期免疫抑制療法を受けている患者。 8. スクリーニング前の 12 か月以内に物質乱用（米国精神医学会の精神障害の診断・統計マニュアルの定義による）の既往があるか、スクリーニング時にアルコール又は薬物を乱用している患者。 9. Kuvan®のレジストリ研究［PKU Demographics, Outcomes and Safety（PKUDOS)］に参加している患者。 • PKUDOS レジストリ試験を中止した患者は本試験に登録可能であった。 10. スクリーニング時に妊娠中又は授乳中であるか、又は試験期間中に自身又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。 11. 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。 12. 本試験期間中に大手術を予定している患者。 13. 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。 14. ALT 濃度が ULN の 2 倍以上である患者。 15. クレアチニン値が ULN の 1.5 倍を超える患者。

<table>
<tr><td>項目</td><td>内容</td></tr>
<tr><td>治験薬の用法･用量</td><td>
BMN 165 の自己投与のため、被験者には VS 製剤又は PFS 製剤が提供された。
• VS 製剤：BMN 165 は 3 mL バイアルで提供された。各バイアルには 1.5 ± 0.2 mL（タンパク質濃度 15 mg/mL）の薬剤が充填され、最大 1.0 mL（BMN 165 15 mg）を注射器に吸引して投与することが可能であった。
• PFS 製剤：BMN 165 は 2.5 mg（0.5 mL、タンパク質濃度 5 mg/mL）、10 mg（0.5 mL、タンパク質濃度 20 mg/mL）及び 20 mg（1.0 mL、タンパク質濃度 20 mg/mL）の 3 用量の PFS 製剤で提供された。

それぞれの詳細を以下に示す。

バイアル及び注射器（VS）での BMN 165 投与（導入期／漸増期／維持期）
<table>
<tr><th>期／試験期間</th><th>週あたりの固定用量 (mg)</th><th>週あたりの投与量 (mL)[a]</th><th>1 回あたりの用量 (mg)</th><th>1 回あたりの投与量 (± 0.01 mL)[a]</th><th>週あたりの投与回数</th></tr>
<tr><td rowspan="4">導入期／4 週間</td><td>2.5[b]</td><td>0.18</td><td>2.5</td><td>0.18</td><td>1</td></tr>
<tr><td>2.5[b]</td><td>0.18</td><td>2.5</td><td>0.18</td><td>1</td></tr>
<tr><td>2.5</td><td>0.18</td><td>2.5</td><td>0.18</td><td>1</td></tr>
<tr><td>2.5</td><td>0.18</td><td>2.5</td><td>0.18</td><td>1</td></tr>
<tr><td rowspan="7">漸増期／
最長 30 週間</td><td>5</td><td>0.36</td><td>2.5</td><td>0.18</td><td>2[c]</td></tr>
<tr><td>10</td><td>0.68</td><td>10</td><td>0.68</td><td>1</td></tr>
<tr><td>20</td><td>1.36</td><td>10</td><td>0.68</td><td>2[c]</td></tr>
<tr><td>40</td><td>2.72</td><td>10</td><td>0.68</td><td>4</td></tr>
<tr><td>70</td><td>4.76</td><td>10</td><td>0.68</td><td>7</td></tr>
<tr><td>140[d]（20 mg/日）</td><td>9.38</td><td>20</td><td>1.34</td><td>7</td></tr>
<tr><td>280[d]（40 mg/日）</td><td>18.76</td><td>40</td><td>2.68</td><td>7</td></tr>
<tr><td>維持期／
2 週間以上</td><td colspan="5">20 又は 40 mg/日</td></tr>
</table>
a：投与量（mL）は最も近い偶数に丸めた。
b：少なくとも最初の 2 回の自己投与は治験実施医療機関で実施した。
c：連日投与は行わないように推奨した（つまり、可能な場合は 2 回の投与の間は 1 日以上空けることとした）。
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>項目</td><td>内容</td></tr>
<tr><td>治験薬の用法･用量（続き）</td><td>

充填済み注射器（PFS）での BMN 165 投与（導入期／漸増期／維持期）

<table>
<tr><th>期／試験期間</th><th>週あたりの固定用量 (mg)</th><th>週あたりの投与量 (mL)[a]</th><th>1 回あたりの用量 (mg)</th><th>1 回あたりの投与量 (± 0.01 mL)[a]</th><th>週あたりの投与回数</th></tr>
<tr><td rowspan="4">導入期／4 週間</td><td>2.5[b]</td><td>0.5</td><td>2.5</td><td>0.5</td><td>1</td></tr>
<tr><td>2.5[b]</td><td>0.5</td><td>2.5</td><td>0.5</td><td>1</td></tr>
<tr><td>2.5</td><td>0.5</td><td>2.5</td><td>0.5</td><td>1</td></tr>
<tr><td>2.5</td><td>0.5</td><td>2.5</td><td>0.5</td><td>1</td></tr>
<tr><td rowspan="7">漸増期／
最長 30 週間</td><td>5</td><td>1.0</td><td>2.5</td><td>0.5</td><td>2[c]</td></tr>
<tr><td>10</td><td>0.5</td><td>10</td><td>0.5</td><td>1</td></tr>
<tr><td>20</td><td>1.0</td><td>10</td><td>0.5</td><td>2[c]</td></tr>
<tr><td>40</td><td>2.0</td><td>10</td><td>0.5</td><td>4</td></tr>
<tr><td>70</td><td>3.5</td><td>10</td><td>0.5</td><td>7</td></tr>
<tr><td>140[d]
(20 mg/日)</td><td>7.0</td><td>20</td><td>1.0</td><td>7</td></tr>
<tr><td>280[d]
(40 mg/日)</td><td>14.0</td><td>40</td><td>2.0</td><td>7</td></tr>
<tr><td>維持期／
2 週間以上</td><td colspan="5">20 又は 40 mg/日</td></tr>
</table>

a：BMN 165 は 2.5 mg、10 mg 及び 20 mg の 3 用量の PFS 製剤で提供された。
b：少なくとも最初の 2 回の自己投与は治験実施医療機関で実施した。
c：連日投与は行わないように推奨した（つまり、可能な場合は、2 回の投与の間は 1 日以上空けることとした）。
d：最短で約 26 週時、最長 36 週時まで無作為化割付用量（20 又は 40 mg/日）の投与を継続した。

</td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>投与期間：約 26～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。</td></tr>
<tr><td>評価基準</td><td><u>有効性評価項目：</u>
副次評価項目：
• 来院週及び投与群別の血中 Phe 濃度のベースラインからの変化量（治験薬最終投与日から 14 日より後に収集された有効性評価結果は解析に含めなかった）
探索的評価項目：
• ベースライン及び試験終了時点の神経認知／神経精神学的検査結果（ADHD-RS-IV、POMS 及び PKU-POMS）
• 各来院時点の患者日誌の記録に基づく医療用食品及び自然食品からのタンパク質摂取量
<u>PK/PD 評価項目：</u>
• BMN 165 曝露量と血中 Phe 濃度の関連性
• 血漿中 BMN 165 のトラフ濃度
• ADA が血漿中 BMN 165 トラフ濃度に及ぼす影響を投与群別に評価</td></tr>
</table>

項目	内容
評価基準（続き）	<u>安全性評価項目：</u> • 治療下で発現した全ての有害事象を（1）導入期／漸増期、（2）維持期、（3）全試験期間からの報告に分類し、各区分の有害事象の発現割合、曝露量で調整した発現率、重症度及び治験薬との因果関係を評価した。用量別（有害事象の発現時又は発現前）及び投与群別の解析も実施した。 • NIAID/FAAN 基準に基づく事象をアナフィラキシーと定義し、さらに Brown の重症度判定基準（以下、Brown 基準）で重度［チアノーゼ又は血中酸素飽和度 92%以下（時期は問わない）、低血圧（成人の場合、収縮期血圧が 90 mmHg 未満）、錯乱、虚脱、意識消失又は失禁と定義］に該当するか否かを評価した。本試験の治験実施計画書では、NIAID/FAAN の基準を満たすアナフィラキシー、並びに NIAID/FAAN 基準及び Brown 基準に基づく重度の両方を満たすアナフィラキシーを緊急報告を要する特に注目すべき事象として規定した。 • 治験依頼者は、以下に分類される有害事象を安全性の監視及び解析のために重要な有害事象とみなした：過敏症 AE、血清病様反応、14 日以上持続する注射部位皮膚反応、ISR 関連事象、14 日以上持続する全身性皮膚反応、関節痛関連事象、血管浮腫関連事象。 • 臨床検査結果、バイタルサイン、身体的検査結果及び 12 誘導心電図のベースラインからの変化を評価した。 解析には、治験薬最終投与から 30 日後までに収集された全ての安全性データを含めた。165-301 試験の後に 165-302 試験に登録された被験者において、165-302 試験の BMN 165 初回投与前に発現した有害事象又は 165-301 試験での投与と関連するその他の有害事象は、全て 165-301 試験の安全性データに含めた。 <u>免疫原性評価項目：</u> ADA 陽性割合及び抗体価の評価には、TAb、抗 PAL IgM、抗 PEG IgM、抗 PAL IgG、抗 PEG IgG 及び NAb を用いた。過敏症反応の発現による来院時には、事象との潜在的関連性を示す臨床検査パラメータ［高感度 C 反応性タンパク（hsCRP）、C3/C4 及びトリプターゼ］に加え、抗 PAL-PEG IgE 及び抗 PAL IgE の検査を実施した。

項目	内容
評価及び解析方法	<u>解析対象集団</u> ITT 集団： 治験薬投与の有無を問わず、試験に無作為化割付け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投与を受けた全ての被験者 **PK 解析対象集団：** いずれかの用量で治験薬投与を受け、PK 測定値を 1 つ以上の有する全ての被験者 <u>有効性解析：</u> 有効性の解析には ITT 集団を用い、無作為に割り付けた投与群別に解析した。血中 Phe 濃度データ（ベースラインからの変化量を含む）は、要約統計量（例数、平均値、SD、中央値、最小値、最大値）を用いて来院時別及び投与群別に要約した。初回投与から血中 Phe 濃度が 20%以上低下するまでの時間は、連続する 2 回の血中 Phe 濃度の平均値を用いて要約した。 タンパク質の総摂取量は 3 日間の食事日記に基づき算出し、ITT 集団で解析した。医療用食品及び自然食品からのタンパク質摂取量はそれぞれ個別に要約した。タンパク質摂取量のベースラインからの変化量を来院時点別に経時的に要約した。 自己評価型 POMS、観察者評価型 POMS、自己評価型 PKU-POMS 総合気分障害指標（TMD）スコア及び下位尺度スコア、並びに ADHD-RS-IV の総スコア及び不注意・多動性／衝動性下位尺度スコアを、ITT 集団を用いて血中 Phe 濃度の評価と同様の方法で解析した。 <u>**PK 解析：**</u> PK 解析には PK 解析対象集団を用いた。血漿中 BMN 165 トラフ濃度を記述的に要約した。ADA が BMN 165 の血漿中トラフ濃度に及ぼす影響を投与群別に評価した。また、BMN 165 の曝露量と有効性（例：血中 Phe 濃度のベースラインからの変化量及び変化率）及び重要な安全性評価項目（重篤な有害事象、過敏症 AE、アナフィラキシーの発現など）との間の関連性を評価した。PK 及び PD データは VS 製剤及び PFS 製剤別に評価した。

<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><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。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から最終投与の 30 日後までの間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験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 SOC 及び PT 別、重症度別、投与群別、投与期別及び用量別（有害事象発現時又は発現前）に要約した。有害事象の重症度は NCI-CTCAE Version 4.03 を用いて評価した。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。また、曝露量で調整した有害事象の発現率を要約した。

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。</td></tr>
</table>

項目	内容
評価及び解析方法（続き）	**免疫原性解析：** 免疫原性の解析には安全性解析対象集団を用いた。各評価時点の各抗体の陽性割合を表に示し、各抗体価を要約統計量（平均値、中央値、SD、最小値及び最大値）を用いて要約した。また、抗体価の平均値及び陽性割合の経時的なプロットを作成した。 ADA が安全性に及ぼす影響を評価し、過敏症 AE の発現件数及び重症度に及ぼす潜在的な影響を探索するため、プロット及び表を作成した。 ADA が有効性に与える影響を評価し、血中 Phe 濃度に及ぼす潜在的な影響を探索するため、プロット及び表を作成した。 **PFS 製剤及び VS 製剤の比較：** PFS 製剤及び VS 製剤の安全性、PK/PD 及び免疫原性パラメータを比較解析した。解析にはいずれかの製剤のみを使用した 247 例（PFS 製剤：113 例、VS 製剤：134 例）のデータを用いた。両方の製剤を使用した 14 例のデータは解析から除外した。
試験の進行状況	完了
報告書作成日	2017 年 3 月 17 日

2.7.6.7.2 試験結果

2.7.6.7.2.1 被験者の内訳

本試験のスクリーニングを受けた 315 例中 261 例が登録され、治験実施計画書に従って BMN 165 の投与を受けた。

スクリーニングで脱落した 54 例の脱落理由を表 2.7.6.7-1 に示す。

最も多かったスクリーニング脱落理由（16/54 例、29.6%）は、血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 以下のためであった。

表 2.7.6.7-1 スクリーニング脱落患者の内訳（165-301 試験：全スクリーニング患者）

	全体 (N = 315)
スクリーニング被験者	315 (100.0%)
登録被験者	261 (82.9%)
全ての適格基準に合致した被験者	261 (100.0%) [a]
スクリーニング脱落患者	54 (17.1%)
血中Phe濃度が600 µmol/L以下	16 (29.6%)
合併症又は症状	3 (5.6%)
8週前にADHD、うつ病、不安症に対する治療開始又は用量調整	5 (9.3%)
臨床検査値不適合	8 (14.8%)
レボドパ又はPEG注射剤を使用又は使用予定	1 (1.9%)
被験者の同意撤回	8 (14.8%)
妊娠の計画あり／妊娠中又は授乳中	1 (1.9%)
その他	12 (22.2%)

ADHD：注意欠陥多動性障害、PEG：ポリエチレングリコール、Phe：フェニルアラニン
a：165-301 試験 CSR（5.3.5.2.5）Table 14.1.9 には適格基準に合致しない 3 例が誤って記載されている。この不整合については、Errata［165-301 試験 CSR（5.3.5.2.5）Appendix 16.1.9.3］で説明した。
出典：165-301 試験 CSR（5.3.5.2.5）Table 14.1.9、Errata（Appendix 16.1.9.3）

被験者の内訳を表 2.7.6.7-2 及び図 2.7.6.7-2 に示す。

登録された 261 例中 213 例（81.6%）が試験を完了した。207 例（79.3%）が治験薬の投与を完了し、195 例（74.7%）が維持期に移行した。20 mg/日投与群と 40 mg/日投与群の比較では、試験完了例（それぞれ 84.7%及び 78.5%、以下同順）、治験薬投与完了例（83.2%及び 75.4%）及び維持期移行例（78.6%及び 70.8%）のいずれも 20 mg/日投与群の割合がわずかに高かった。

治験実施計画書初版及び改訂第 1 版では、維持期を 4 週間継続し 14 週時に達した被験者は即座に 165-302 試験に移行することができた。改訂第 2 版以降は、165-302 試験に移行するには目標の無作為化割付用量に到達して、少なくとも 26 週間の治験薬投与を受けることが必要となった。しかし、治験依頼者が早期に試験を打ち切ったため、51 例（19.5%）が 26 週間の治験薬投与を受けることなく 165-302 試験に移行し、このうち 22 例は目標の無作為化割付用量に到達しなかった（表 2.7.6.7-3）。また、8 例では治験実施計画書に予め規定した血中 Phe 濃度の低下

（30 µmol/L 以下）が認められたため、26 週時よりも前に 165-302 試験に移行した。本試験の打ち切り時点で試験参加中の被験者はいずれも試験完了例とみなした。

165-301 試験から 165-302 試験に移行した被験者の内訳を表 2.7.6.7-3 に示す。

登録された 261 例中 203 例（77.8%）が 165-302 試験に移行した。このうち 51 例（19.5%）は 165-301 試験の打ち切りに伴って移行した。

表 2.7.6.7-2　被験者の内訳（165-301 試験：全登録被験者）

カテゴリ[a]	20 mg/日 投与群 (N = 131)	40 mg/日 投与群 (N = 130)	全体 (N = 261)
登録被験者	131	130	261
治験薬投与	131 (100.0%)	130 (100.0%)	261 (100.0%)
試験完了	111 (84.7%)	102 (78.5%)	213 (81.6%)
治験薬投与完了	109 (83.2%)	98 (75.4%)	207 (79.3%)
維持期に移行	103 (78.6%)	92 (70.8%)	195 (74.7%)
Intent-to-treat集団	131 (100.0%)	130 (100.0%)	261 (100.0%)
安全性解析対象集団	131 (100.0%)	130 (100.0%)	261 (100.0%)
PK解析対象集団	131 (100.0%)	130 (100.0%)	261 (100.0%)

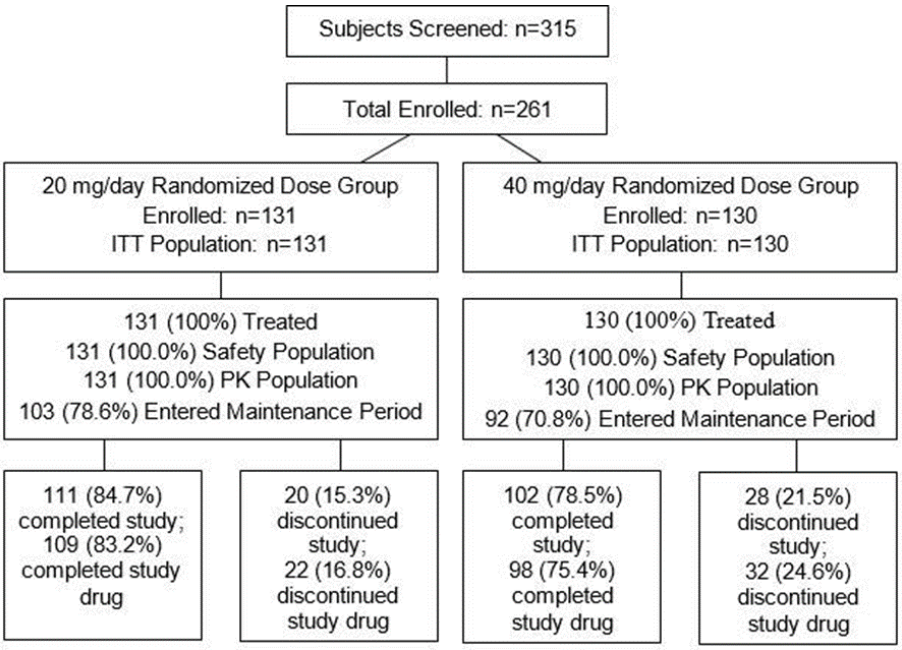
PK：薬物動態
ベースラインの無作為化割付用量を目標用量と定義した。
a：登録被験者（全体又は用量群ごと）の総数を全てのカテゴリの分母とした。
出典：165-301 試験 CSR（5.3.5.2.5）Table 14.1.1、Table 14.3.1.1.4

表 2.7.6.7-3　165-301 試験から 165-302 試験に移行した被験者の内訳

カテゴリ[a]	20 mg/日 投与群 (N = 131)	40 mg/日 投与群 (N = 130)	全体 (N = 261)
165-302試験に移行	106 (80.9%)	97 (74.6%)	203 (77.8%)
試験の打ち切りに伴う移行	28 (21.4%)	23 (17.7%)	51 (19.5%)
移行時点で目標用量に未到達	9 (6.9%)	12 (9.2%)	21 (8.0%)

ベースラインの無作為化割付用量を目標用量と定義した。
a：登録被験者（全体又は用量群ごと）の総数を全てのカテゴリの分母とした。
出典：165-301 試験 CSR（5.3.5.2.5）Appendix 16.1.9.3、Listing 16.2.5.1

図 2.7.6.7-2　被験者の内訳（165-301 試験：全スクリーニング患者）



ITT：Intent-to-treat、PK：薬物動態
出典：165-301 試験 CSR（5.3.5.2.5）Table 14.1.9、Table 14.1.1、Table 14.1.2.1、Table 14.1.2.2、Table 14.3.1.1.4

本試験の早期中止の主な理由を表 2.7.6.7-4 に示す。

登録された 261 例中 48 例（18.4%）が試験を中止した。全体で最も多かった中止理由は、被験者自身の判断及び有害事象（各 17 例、6.5%）であり、次いで医師の判断（5 例、1.9%）が多かった。その他の注目すべき中止理由は、死亡（治験薬と関連性のない事故による感電死）及び妊娠であった。

表 2.7.6.7-4　主な試験中止理由（165-301 試験：全登録被験者）（1/2）

カテゴリ[a]	20 mg/日 投与群 (N = 131)	40 mg/日 投与群 (N = 130)	全体 (N = 261)
登録被験者	131 (100.0%)	130 (100.0%)	261 (100.0%)
試験完了	111 (84.7%)	102 (78.5%)	213 (81.6%)
試験中止	20 (15.3%)	28 (21.5%)	48 (18.4%)
主な試験の中止理由[b]			
被験者自身の判断	6 (4.6%)	11 (8.5%)[c]	17 (6.5%)[c]
有害事象	8 (6.1%)	9 (6.9%)[c]	17 (6.5%)[c]
医師の判断	3 (2.3%)	2 (1.5%)	5 (1.9%)
追跡不能	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
治験実施計画書の不遵守	0	2 (1.5%)	2 (0.8%)
その他	0	2 (1.5%)	2 (0.8%)

表 2.7.6.7-4 主な試験中止理由（165-301 試験：全登録被験者）（2/2）

カテゴリ[a]	20 mg/日 投与群 (N = 131)	40 mg/日 投与群 (N = 130)	全体 (N = 261)
死亡	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
妊娠	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
治験依頼者による試験の打ち切り	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)

a：試験に登録された全ての被験者を分母とした。
b：本表の主な試験の中止理由は、試験終了時の症例報告書から引用した。
c：1 例（被験者番号[redacted]-3157）の試験中止の主な理由は、165-301 試験 CSR（5.3.5.2.5）Table 14.1.2.1 では「被験者自身の判断による中止」であったが、試験文書では「有害事象による中止」と記載されていた。そのため、出典に記載した表とデータが異なる。出典の表の誤記については、Errata［165-301 試験 CSR（5.3.5.2.5）Appendix 16.1.9.3］で説明した。
出典：165-301 試験 CSR（5.3.5.2.5）Table 14.1.2.1、Errata（Appendix 16.1.9.3）

主な治験薬の投与中止理由を表 2.7.6.7-5 に示す。

最も多かった治験薬の投与中止理由は有害事象（29 例、11.1%）であり、次いで被験者自身の判断（14 例、5.4%）、医師の判断（4 例、1.5%）が多かった。

表 2.7.6.7-5 主な治験薬の投与中止理由（165-301 試験：全登録被験者）

カテゴリ[a]	20 mg/日 投与群 (N = 131)	40 mg/日 投与群 (N = 130)	全体 (N = 261)
登録被験者	131 (100.0%)	130 (100.0%)	261 (100.0%)
治験薬の投与中止	22 (16.8%)	32 (24.6%)	54 (20.7%)
主な治験薬の投与中止理由			
有害事象	13 (9.9%)	16 (12.3%)[b]	29 (11.1%)[b]
被験者自身の判断	5 (3.8%)	9 (6.9%)[b]	14 (5.4%)[b]
医師の判断	3 (2.3%)	1 (0.8%)	4 (1.5%)
妊娠	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
治験実施計画書不遵守	0	2 (1.5%)	2 (0.8%)
その他	0	2 (1.5%)	2 (0.8%)
追跡不能	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)

a：試験に登録された全ての被験者を分母とした。
b：被験者[redacted]-3157 の試験中止の主な理由は、165-301 試験 CSR（5.3.5.2.5）Table 14.1.2.1 では「被験者自身の判断による中止」であったが、試験文書では「有害事象による中止」と記載されていた。そのため、出典に記載した表とデータが異なる。出典の表の誤記については、Errata［165-301 試験 CSR（5.3.5.2.5）Appendix 16.1.9.3］で説明した。
出典：165-301 試験 CSR（5.3.5.2.5）Table 14.1.2.2、Errata（Appendix 16.1.9.3）

2.7.6.7.2.2 解析対象集団

本試験に登録した 261 例全例を ITT 集団、PK 集団及び安全性解析対象集団に含めた。

2.7.6.7.2.3　人口統計学的特性及びベースライン特性

2 つの投与群の人口統計学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。人口統計学的特性を表 2.7.6.7-6 に要約する。

登録時の被験者の平均年齢（SD）は 29.15（8.75）歳であり、261 例中 250 例（95.8%）が 18 歳以上であった。11 例（4.2%）は登録時に 18 歳未満であり、このうち 5 例（3.8%）は 20 mg/日投与群、6 例（4.6%）は 40 mg/日投与群であった。なお、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 歳に変更されたことに留意する必要がある。改訂第 2 版より前に試験に登録された 16～18 歳未満の被験者は改訂第 2 版の施行後も試験を継続することが認められた。

女性（130 例、49.8%）及び男性（131 例、50.2%）の割合は同程度であった。人種別では、254 例（97.3%）が白人であった。

表 2.7.6.7-6　人口統計学的特性（165-301 試験：全登録被験者）（1/2）

	20 mg/日 投与群 (N = 131)	**40 mg/日 投与群 (N = 130)**	**全体 (N = 261)**
登録時の年齢（歳）			
平均値（SD）	30.24 (8.63)	28.05 (8.77)	29.15 (8.75)
中央値	29.00	26.00	28.00
最小値、最大値	16.00, 52.00	16.00, 55.00	16.00, 55.00
性別、n（%）			
女性	62 (47.3%)	68 (52.3%)	130 (49.8%)
男性	69 (52.7%)	62 (47.7%)	131 (50.2%)
人種、n（%）			
アメリカ先住民又はアラスカ先住民	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	1 (0.8%)	2 (1.5%)	3 (1.1%)
ハワイ先住民又は太平洋諸島の先住民	0	0	0
白人	130 (99.2%)	124 (95.4%)	254 (97.3%)
その他	0	2 (1.5%)	2 (0.8%)
不明	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
民族、n（%）			
ヒスパニック又はラテン系	6 (4.6%)	1 (0.8%)	7 (2.7%)
ヒスパニック又はラテン系以外	125 (95.4%)	128 (98.5%)	253 (96.9%)
不明	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
体重（kg）			
n	131	129	260
平均値（SD）	82.0 (20.49)	78.9 (20.85)	80.5 (20.68)
中央値	81.1	74.9	77.2
最小値、最大値	45.3, 139.2	41.5, 135.9	41.5, 139.2

表 2.7.6.7-6　人口統計学的特性（165-301 試験：全登録被験者）（2/2）

	20 mg/日 投与群 (N = 131)	40 mg/日 投与群 (N = 130)	全体 (N = 261)
BMI（kg/m^2）			
n	131	129	260
平均値（SD）	29.0 (6.96)	27.8 (6.48)	28.4 (6.74)
中央値	28.5	26.9	27.7
最小値、最大値	17.1, 47.3	17.2, 46.8	17.1, 47.3

BMI：ボディマス指数、SD：標準偏差
出典：165-301 試験 CSR（5.3.5.2.5）Table 14.1.5、Table 14.1.6

ベースライン特性を表 2.7.6.7-7 に要約する。

全体のベースライン血中 Phe 濃度の平均値（SD）は 1232.7（386.36）μmol/L であり、PKU 成人患者に典型的な血中 Phe 濃度のコントロール不良が認められた。ベースラインの血中 Phe 濃度の平均値（SD）は投与群間で同程度であり、20 mg/日投与群で 1241.0（389.70）μmol/L、40 mg/日投与群で 1224.4（384.28）μmol/L であった。

ベースラインの ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアの平均値（SD）は 9.8（6.12）であった。PKU-POMS の総スコア及び錯乱下位尺度スコアの平均値（SD）は、それぞれ 15.9（13.21）及び 4.0（2.67）であった。ベースラインの ADHD-RS-IV 及び POMS の結果は投与群間で同程度であった。

220 例（84.3%）が自然食品からのタンパク質摂取の厳格な制限（総タンパク摂取量の 75%超が医療用食品由来と定義）を実施していなかった。

治験実施計画書 改訂第 1 版の施行に伴い、サプロプテリン投与歴に関する質問が追加された。サプロプテリン奏功例の定義は、臨床的に意義のある血中 Phe 濃度の低下（医師による判断）が認められ、かつスクリーニング前の 6 か月以内に連続して 4 週間を超えるサプロプテリンの投与歴（用量を問わない）のある被験者とした。質問を受けた 224 例中 28 例はサプロプテリン投与歴がなく、52 例はサプロプテリン有効例であった。残りの 144 例については、サプロプテリン無効例又は 6 か月以内に連続した 4 週間のサプロプテリン投与がない症例であった［165-301 試験 CSR（5.3.5.2.5）Listing 16.2.4.4］。

表 2.7.6.7-7　ベースライン特性（165-301 試験：全登録被験者）

	20 mg/日 投与群 (N = 131)	40 mg/日 投与群 (N = 130)	全体 (N = 261)
ベースラインの血中Phe濃度（µmol/L）			
n	131	130	261
平均値（SD）	1241.0 (389.70)	1224.4 (384.28)	1232.7 (386.36)
中央値	1253.0	1215.5	1221.0
食事制限ありの被験者数、n（%）[a]	22 (16.8%)	19 (14.6%)	41 (15.7%)
医療用食品由来のタンパク質を摂取した被験者	75 (57.3%)	74 (56.9%)	149 (57.1%)
ベースライン時の自然食品由来のタンパク質摂取			
n	127	123	250
平均値（SD）	39.1 (27.27)	37.9 (28.30)	38.5 (27.73)
中央値	29.8	30.3	29.9
ベースラインの神経認知／神経精神症状スコア			
ADHD-RS-IV総スコア、n	85	84	169
平均値（SD）	15.6 (10.92)	15.9 (9.31)	15.8 (10.13)
ADHD-RS-IV不注意下位尺度スコア、n	129	124	253
平均値（SD）	10.0 (6.59)	9.5 (5.60)	9.8 (6.12)
ADHD-RS-IV不注意下位尺度（スコア9超）、n	59	57	116
平均値（SD）	16.0 (4.48)	14.6 (3.49)	15.3 (4.06)
POMS TMD（自己評価）スコア、n	86	84	170
平均値（SD）	36.8 (30.91)	34.6 (30.54)	35.7 (30.66)
PKU-POMS総スコア、n	86	84	170
平均値（SD）	16.4 (13.45)	15.4 (13.13)	15.9 (13.26)
PKU-POMS錯乱下位尺度スコア、n	86	84	170
平均値（SD）	3.8 (2.65)	4.1 (2.70)	4.0 (2.67)

ADHD-RS-IV：注意欠陥多動性障害評価スケール治験責任医師評価、Phe：フェニルアラニン、PKU：フェニルケトン尿症、POMS：気分プロフィール検査、SD：標準偏差、TMD：総合気分障害指標
a：食事制限ありは、総タンパク摂取量の 75%超が医療用食品由来の場合とした。総タンパク摂取量は自然食品由来と医療用食品由来のタンパク質摂取量の合計とした。
出典：165-301 試験 CSR（5.3.5.2.5）Table 14.1.6、Table 14.2.2.1、Table 14.2.3.1、Table 14.2.3.3、Table 14.2.5.1、Table 14.2.7.1、Table 14.2.7.1.3、Table 14.2.9.1

2.7.6.7.2.4　曝露状況

BMN 165 の曝露状況を表 2.7.6.7-8 に示す。

計 261 例が BMN 165 の皮下投与を受けた。1 日あたりの投与量の平均値（SD）は、20 mg/日投与群が 10.3（4.94）mg、40 mg/日投与群が 16.5（9.52）mg、全体で 13.4（8.17）mg であり、無作為化割付用量よりも大幅に少なかったが、その理由は主に低用量で治験薬を導入し、無作

為化割付用量まで漸増する本試験のデザインにあった。また、本試験では 66 例（25.3%）が維持期に到達しなかったこともあった。66 例中 21 例（8.0%）は、治験依頼者による試験打ち切りのため、維持期に到達する前に 165-302 試験に移行した［165-301 試験 CSR（5.3.5.2.5）Appendix 16.1.9.3］。

BMN 165 の投与期間の平均値（SD）は、20 mg/日投与群が 25.0（10.47）週、40 mg/日投与群が 23.9（10.15）週、全体で 24.4（10.30）週であった。

維持期に到達するまでの期間の平均値（SD）は、20 mg/日投与群（103 例）が 11.5（3.00）週、40 mg/日投与群（92 例）が 14.0（4.67）週、全体で 12.7（4.07）週であった。維持期に到達した 195 例のうち、20 mg/日投与群の 95%は 18.1 週未満で維持期に到達し、40 mg/日投与群の 95%は 23.9 週未満で維持期に到達した。維持期を完了した 183 例の最終投与量は 171 例（93.44%）が無作為化割付用量と同量で、10 例（5.46%）が無作為化割付用量よりも少なく、2 例（1.09%）が無作為化割付用量よりも多かった［165-301 試験 CSR（5.3.5.2.5）Table 14.3.1.1.3］。

表 2.7.6.7-8　BMN 165 の曝露状況（165-301 試験：ITT 集団）（1/2）

	20 mg/日 投与群 (N = 131)	**40 mg/日 投与群 (N = 130)**	**全体 (N = 261)**
週あたりの平均投与量（mg）			
n	131	130	261
平均値（SD）	72.1 (34.59)	115.2 (66.67)	93.6 (57.20)
中央値	82.7	125.7	95.0
最小値、最大値	3.0, 110.0	2.5, 210.4	2.5, 210.4
1日あたりの平均投与量（mg）			
n	131	130	261
平均値（SD）	10.3 (4.94)	16.5 (9.52)	13.4 (8.17)
中央値	11.8	18.0	13.6
最小値、最大値	0.4, 15.7	0.4, 30.1	0.4, 30.1
試験終了時の総投与量（mg）			
n	131	130	261
平均値（SD）	2095.3 (1378.25)	3273.8 (2426.69)	2682.3 (2054.29)
中央値	2390.0	3122.5	2615.0
最小値、最大値	5.0, 3975.0	2.5, 7575.0	2.5, 7575.0
総投与期間（週）			
n	131	130	261
平均値（SD）	25.0 (10.47)	23.9 (10.15)	24.4 (10.30)
中央値	27.7	24.0	25.9
最小値、最大値	1.1, 36.9	0.1, 36.1	0.1, 36.9

表 2.7.6.7-8 BMN 165 の曝露状況（165-301 試験：ITT 集団）（2/2）

	20 mg/日 投与群 (N = 131)	40 mg/日 投与群 (N = 130)	全体 (N = 261)
維持期に到達するまでの期間（週）[a]			
n	103	92	195
平均値（SD）	11.5 (3.00)	14.0 (4.67)	12.7 (4.07)
中央値	10.1	11.1	11.1
75、95パーセンタイル	11.7, 18.1	16.0, 23.9	13.1, 21.3
最小値、最大値	9.0, 29.1	10.3, 33.1	9.0, 33.1

ITT：intent-to-treat、SD：標準偏差
a：解析には、維持期に到達した 195 例を含めた。維持期の開始日は、無作為化割付用量を最初に 3 週間連続で投与した期間の Day 8 と定義した。
BMN 165 曝露データは、被験者の日誌に基づいた。
出典：165-301 試験 CSR（5.3.5.2.5）Table 14.3.1.1.2、Table 14.3.1.1.4

4～36 週時までの BMN 165 投与量（mg/日）の平均値を 4 週間ごとに表 2.7.6.7-9 に示す。

16 週時までの 1 日あたり投与量の平均値（SD）は、20 mg/日投与群が 18.8（3.63）mg、40 mg/日投与群が 33.4（11.51）mg であり、36 週時にはそれぞれ 19.5（2.26）mg/日及び 35.9（9.55） mg/日に増加した。

表 2.7.6.7-9 4～36 週時の BMN 165 投与量の平均値（165-301 試験：全登録被験者）（1/2）

治験薬投与量（mg/日） 来院時点	20 mg/日 投与群 (N = 131)	40 mg/日 投与群 (N = 130)	全体 (N = 261)
実際の投与量（mg）			
4週時			
n	121	122	243
平均値（SD）	2.5 (0.00)	2.5 (0.12)	2.5 (0.08)
8週時			
n	120	123	243
平均値（SD）	9.5 (1.86)	9.8 (1.34)	9.7 (1.62)
12週時			
n	117	112	229
平均値（SD）	17.2 (4.98)	28.2 (12.97)	22.6 (11.18)
16週時			
n	103	94	197
平均値（SD）	18.8 (3.63)	33.4 (11.51)	25.8 (11.10)
20週時			
n	85	81	166
平均値（SD）	18.8 (3.63)	35.3 (9.94)	26.9 (11.11)

表 2.7.6.7-9　4～36 週時の BMN 165 投与量の平均値（165-301 試験：全登録被験者）（2/2）

治験薬投与量（mg/日） 来院時点	20 mg/日 投与群 (N = 131)	40 mg/日 投与群 (N = 130)	全体 (N = 261)
24週時			
n	73	71	144
平均値（SD）	19.3 (2.54)	35.4 (9.63)	27.2 (10.67)
28週時			
n	68	56	124
平均値（SD）	19.4 (2.37)	35.6 (9.48)	26.7 (10.43)
32週時			
n	57	45	102
平均値（SD）	19.4 (2.86)	35.6 (9.08)	26.6 (10.29)
36週時			
n	38	36	74
平均値（SD）	19.5 (2.26)	35.9 (9.55)	27.5 (10.70)

SD：標準偏差
出典：165-301 試験 CSR（5.3.5.2.5）Table 14.3.1.1.5

2.7.6.7.2.5　有効性の結果

1.　血中フェニルアラニン濃度

ベースライン血中 Phe 濃度及びベースラインから 4 週間ごと（8～36 週時まで）の血中 Phe 濃度の変化量を表 2.7.6.7-10 に示す。

ベースライン血中 Phe 濃度の平均値（SD）は投与群間で同程度であり、20 mg/日投与群で 1241.0（389.70）µmol/L、40 mg/日投与群で 1224.4（384.28）µmol/L であった。

20 及び 40 mg/日投与群ともに、BMN 165 投与後の血中 Phe 濃度の平均値は低下した。ITT 集団全体のベースラインからの平均変化量（SD）は、28 週時で−479.4（566.53）µmol/L（133 例）、36 週時で−432.1（608.17） µmol/L（80 例）であった。

血中 Phe 濃度のベースラインからの平均変化量（SD）は 8 週時が最も小さく、20 mg/日投与群で−27.3（210.60） µmol/L（124 例）、40 mg/日投与群で−48.4（262.84） µmol/L（123 例）であった。12 週時以降、血中 Phe 濃度は両群で顕著に低下し、特に 40 mg/日投与群では 20 mg/日投与群よりも大幅に低下した。16 週時以降の血中 Phe 濃度の平均変化量（SD）は、20 及び 40 mg/日投与群で、それぞれ 16 週時が−293.8（418.60）及び−417.9（519.71）µmol/L、28 週時が−403.9（505.19）及び−563.3（621.05） µmol/L、並びに 36 週時が−356.4（539.93）及び−524.6（678.74）µmol/L であった。

この血中 Phe 濃度の結果を解釈する際には、20 又は 40 mg/日投与群に無作為化割付けされた被験者は維持期に到達するまで目標用量の投与を受けなかったことに留意する必要がある。つまり、表 2.7.6.7-10 に示した血中 Phe 濃度は無作為化割付用量の投与で本来認められる変化量（低下）を正確に反映したものではない。その傾向は、特に試験初期の週で顕著にみられた。

また、試験を早期に中止又は 165-302 試験に移行した被験者がいたため、例数がベースラインの 261 例から 36 週時には 80 例に減少していることにも留意する必要がある。

表 2.7.6.7-10 投与群別の経時的な血中 Phe 濃度（165-301 試験：ITT 集団）（1/3）

血中Phe濃度（µmol/L） 来院時点	20 mg/日 投与群 (N = 131)	40 mg/日 投与群 (N = 130)	全体 (N = 261)
ベースライン			
n	131	130	261
平均値（SD）	1241.0 (389.70)	1224.4 (384.28)	1232.7 (386.36)
中央値	1253.0	1215.5	1221.0
最小値、最大値	285, 2186	483, 2330	285, 2330
8週時			
n	124	123	247
平均値（SD）	1227.7 (374.60)	1168.4 (428.04)	1198.2 (402.39)
中央値	1206.0	1173.0	1200.0
最小値、最大値	242, 2192	0, 2230	0, 2230
ベースラインから8週時までの変化量[a]			
n	124	123	247
平均値（SD）	-27.3 (210.60)	-48.4 (262.84)	-37.8 (237.80)
中央値	-36.0	-32.0	-36.0
最小値、最大値	-639, 504	-1338, 779	-1338, 779
12週時			
n	120	120	240
平均値（SD）	997.0 (513.84)	859.1 (534.14)	928.0 (527.53)
中央値	1032.0	966.0	979.0
最小値、最大値	0, 1951	0, 2025	0, 2025
ベースラインから12週時までの変化量[a]			
n	120	120	240
平均値（SD）	-264.2 (432.30)	-359.9 (495.53)	-312.1 (466.49)
中央値	-179.5	-244.5	-208.5
最小値、最大値	-1758, 606	-2000, 958	-2000, 958
16週時			
n	105	105	210
平均値（SD）	952.7 (493.56)	798.7 (563.91)	875.7 (534.24)
中央値	942.0	867.0	914.0
最小値、最大値	0, 1997	0, 1948	0, 1997
ベースラインから16週時までの変化量[a]			
n	105	105	210
平均値（SD）	-293.8 (418.60)	-417.9 (519.71)	-355.8 (474.84)
中央値	-228.0	-319.0	-268.5
最小値、最大値	-1763, 735	-2000, 771	-2000, 771

表 2.7.6.7-10 投与群別の経時的な血中 Phe 濃度（165-301 試験：ITT 集団）（2/3）

血中Phe濃度（µmol/L） 来院時点	20 mg/日 投与群 (N = 131)	40 mg/日 投与群 (N = 130)	全体 (N = 261)
20週時			
n	93	90	183
平均値（SD）	933.4 (487.11)	677.5 (552.00)	807.5 (534.22)
中央値	992.0	683.0	850.0
最小値、最大値	0, 1795	0, 1915	0, 1915
ベースラインから20週時までの変化量[a]			
n	93	90	183
平均値（SD）	-310.5 (429.07)	-500.1 (560.77)	-403.7 (505.84)
中央値	-225.0	-418.0	-292.0
最小値、最大値	-1763, 729	-1999, 374	-1999, 729
24週時			
n	76	75	151
平均値（SD）	929.2 (449.02)	668.0 (547.94)	799.5 (515.84)
中央値	954.5	698.0	822.0
最小値、最大値	0, 1881	0, 1842	0, 1881
ベースラインから24週時までの変化量[a]			
n	76	75	151
平均値（SD）	-334.7 (438.30)	-509.3 (619.20)	-421.4 (541.18)
中央値	-242.5	-416.0	-356.0
最小値、最大値	-1764, 666	-2002, 818	-2002, 818
28週時			
n	70	63	133
平均値（SD）	852.9 (500.47)	597.8 (535.56)	732.1 (531.03)
中央値	866.0	563.0	713.0
最小値、最大値	0, 1818	0, 1649	0, 1818
ベースラインから28週時までの変化量[a]			
n	70	63	133
平均値（SD）	-403.9 (505.19)	-563.3 (621.05)	-479.4 (566.53)
中央値	-305.5	-394.0	-363.0
最小値、最大値	-1923, 594	-2002, 625	-2002, 625
32週時			
n	61	48	109
平均値（SD）	800.9 (499.55)	585.8 (481.77)	706.2 (501.15)
中央値	840.0	622.0	702.0
最小値、最大値	0, 1732	0, 1690	0, 1732

表 2.7.6.7-10 投与群別の経時的な血中 Phe 濃度（165-301 試験：ITT 集団）（3/3）

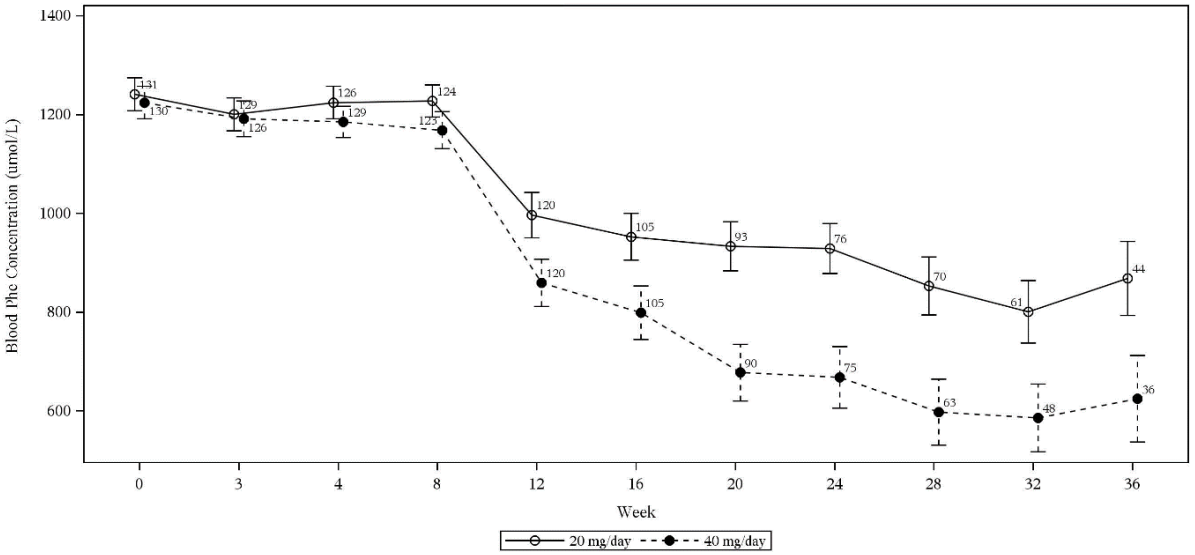
血中Phe濃度（µmol/L） 来院時点	20 mg/日 投与群 (N = 131)	40 mg/日 投与群 (N = 130)	全体 (N = 261)
ベースラインから32週時までの変化量[a]			
n	61	48	109
平均値（SD）	-417.5 (537.90)	-542.7 (602.72)	-472.7 (568.09)
中央値	-271.0	-475.5	-316.0
最小値、最大値	-1762, 666	-2002, 666	-2002, 666
36週時			
n	44	36	80
平均値（SD）	868.4 (501.78)	624.4 (530.58)	758.6 (526.01)
中央値	897.0	639.0	788.0
最小値、最大値	0, 1738	0, 1606	0, 1738
ベースラインから36週時までの変化量[a]			
n	44	36	80
平均値（SD）	-356.4 (539.93)	-524.6 (678.74)	-432.1 (608.17)
中央値	-159.5	-363.5	-191.5
最小値、最大値	-1762, 387	-1998, 468	-1998, 468

Phe：フェニルアラニン、SD：標準偏差
a：ベースラインからの変化量は両時点の測定値が得られた被験者のデータに基づき算出した。。
出典：165-301 試験 CSR（5.3.5.2.5）Table 14.2.1.1.1.1

経時的な血中 Phe 濃度の平均値のプロットを図 2.7.6.7-3 に示す。

12 週目以降、それぞれの投与群を示す曲線間の差が大きくなり、40 mg/日投与群ではいずれの時点でも一貫して血中 Phe 濃度の平均値が低値で維持された。28 週時以降、血中 Phe 濃度は横ばいとなっているが、これは 24 週時までに多くの被験者が無作為化割付用量に到達し、免疫応答が成熟したことに関連すると考えられる。32～36 週時にかけて血中 Phe 濃度がわずかに上昇しているが、これには早期中止及び 165-302 試験への移行により例数が減少し、被験者の構成が変化したことが関係している可能性がある。

図 2.7.6.7-3 経時的な血中フェニルアラニン濃度の平均値のプロット（165-301 試験：ITT 集団）



ITT：intent-to-treat、Phe：フェニルアラニン
数値は各評価時点の例数を示す。エラーバーは平均値の標準誤差を示す。
出典：165-301 試験 CSR（5.3.5.2.5）Figure 14.2.1.11

血中 Phe 濃度低下までの期間を表 2.7.6.7-11 に示す。

血中 Phe 濃度が 20%以上低下した被験者の割合は、20 mg/日投与群（71/131 例、54.2%）と比較して 40 mg/日投与群（81/130 例、62.3%）で高かった。また、血中 Phe 濃度が低下した被験者では、低下に達するまでの平均期間は 40 mg/日投与群のほうが短かった（40 mg/日投与群：68.8 日、20 mg/日投与群：92.8 日）。同様に、血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 以下又は 360 µmol/L 以下に低下した被験者の割合も、20 mg/日投与群［45/131 例（34.4%）及び 28/131 例（21.4%）］と比較して 40 mg/日投与群［61/130 例（46.9%）及び 45/130 例（34.6%）］で高かった。

表 2.7.6.7-11 血中フェニルアラニン濃度低下までの期間（165-301 試験：ITT 集団）（1/2）

	20 mg/日 投与群 (N = 131)	40 mg/日 投与群 (N = 130)	全体 (N = 261)
血中Phe濃度が20%以上低下するまでの日数（連続2回の血中Phe濃度測定値の平均値）			
n	71	81	152
平均値（SD）	92.8 (57.81)	68.8 (41.43)	80.0 (51.02)
中央値	67.0	64.0	64.0
最小値、最大値	11, 236	17, 206	11, 236
血中Phe濃度が600 µmol/L以下に低下するまでの日数			
n	45	61	106
平均値（SD）	89.3 (50.79)	77.0 (45.83)	82.2 (48.15)
中央値	78.0	78.0	78.0
最小値、最大値	14, 218	15, 192	14, 218

表 2.7.6.7-11　血中フェニルアラニン濃度低下までの期間（165-301 試験：ITT 集団）（2/2）

	20 mg/日 投与群 (N = 131)	40 mg/日 投与群 (N = 130)	全体 (N = 261)
血中Phe濃度が360 µmol/L以下に低下するまでの日数			
n	28	45	73
平均値（SD）	113.3 (60.67)	94.1 (36.57)	101.5 (47.80)
中央値	78.0	79.0	78.0
最小値、最大値	15, 246	15, 190	15, 246

ITT：intent-to-treat、Phe：フェニルアラニン、SD：標準偏差
出典：165-301 試験 CSR（5.3.5.2.5）Table 14.2.1.2.2

2.　タンパク質摂取量

有効性及び安全性の評価項目の結果が食事由来タンパク質摂取量の変化ではなく治験薬の投与によるものであることを確実にするため、試験期間中は食事由来タンパク質の摂取量を一定に保つこととした。

ベースラインから 4 週間ごと（36 週時まで）の 1 日あたりの自然食品由来のタンパク質摂取量の変化量及び変化率を表 2.7.6.7-12 に示す。

全体での 1 日あたりの自然食品由来のタンパク質摂取量の平均値（SD）及び中央値はベースラインでそれぞれ 38.5（27.73）g 及び 29.9 g であり、両群で同程度であった。

多くの時点で 1 日あたりの自然食品由来のタンパク質摂取量の平均値はベースラインを上回っていた。ただし、平均値の増加量は全般的に中央値の増加量よりも大きく、一部の被験者でタンパク質摂取量に大幅な増加がみられたことを示唆した。16 週時以降のベースラインからの増加量の平均値はおおむね 20 mg/日投与群より 40 mg/日投与群で大きかった。16 週時のベースラインからの増加量の平均値（SD）及び中央値は、20 mg/日投与群で 1.2（15.70）g 及び 0.4 g、40 mg/日投与群で 3.6（18.70）g 及び 1.9 g であった。28 週時では、20 mg/日投与群でそれぞれ 0.9（18.82） g 及び 3.2 g、40 mg/日投与群でそれぞれ 10.3（26.32）g 及び 5.9 g であった。

食事由来タンパク質摂取量の増加は、以下の 2 つに起因した。

- 治験実施計画書で一定の食事を維持することが規定されているにもかかわらず、自然食品由来のタンパク質摂取を増量した被験者がいたこと。
- 血中 Phe 濃度の測定結果が 2 回連続で 30 µmol/L 以下となり、治験実施計画書に従って 1 日あたりの食事由来タンパク質摂取量を 10 g に増加し、1 日あたりの医療用食品由来タンパク質摂取量を 5 g に減量することが許可された被験者がいたこと。

本試験で認められたような自然食品由来タンパク質摂取量の増加によって血中 Phe 濃度が上昇すると、BMN 165 が本来有する血中 Phe 濃度の抑制効果が減弱する可能性があることに留意する必要がある。

表 2.7.6.7-12 1 日あたりの自然食品由来のタンパク質摂取量（165-301 試験：ITT 集団）（1/2）

	20 mg/日 投与群 (N = 131)	40 mg/日 投与群 (N = 130)	全体 (N = 261)
自然食品由来のタンパク質摂取量（g）			
ベースライン			
n	127	123	250
平均値（SD）	39.1 (27.27)	37.9 (28.30)	38.5 (27.73)
中央値	29.8	30.3	29.9
4週時のベースラインからの変化量[a]（g）			
n	116	116	232
平均値（SD）	1.4 (15.80)	1.7 (16.03)	1.5 (15.88)
中央値	0.6	0.6	0.6
4週時のベースラインからの変化率[b]			
平均値（SD）	14.5 (61.10)	18.9 (67.40)	16.7 (64.23)
中央値	1.8	2.6	2.4
8週時のベースラインからの変化量[a]（g）			
n	118	114	232
平均値（SD）	5.3 (21.61)	3.0 (15.56)	4.1 (18.87)
中央値	2.5	1.6	2.0
8週時のベースラインからの変化率[b]			
平均値（SD）	23.0 (57.41)	19.0 (57.55)	21.0 (57.39)
中央値	13.2	6.2	7.7
12週時のベースラインからの変化量[a]（g）			
n	113	112	225
平均値（SD）	1.7 (15.62)	1.8 (20.31)	1.8 (18.06)
中央値	1.5	-0.1	0.5
12週時のベースラインからの変化率[b]			
平均値（SD）	15.7 (47.97)	25.1 (121.94)	20.4 (92.42)
中央値	5.5	-0.9	3.3
16週時のベースラインからの変化量[a]（g）			
n	101	94	195
平均値（SD）	1.2 (15.70)	3.6 (18.70)	2.4 (17.21)
中央値	0.4	1.9	1.4
16週時のベースラインからの変化率[b]			
平均値（SD）	14.5 (47.23)	34.6 (92.36)	24.2 (73.08)
中央値	1.2	9.3	4.2
20週時のベースラインからの変化量[a]（g）			
n	88	80	168
平均値（SD）	0.1 (17.44)	3.2 (18.14)	1.6 (17.79)
中央値	-1.1	2.3	1.4
20週時のベースラインからの変化率[b]			
平均値（SD）	15.8 (63.04)	28.9 (81.15)	22.0 (72.31)
中央値	-4.2	8.5	4.6

表 2.7.6.7-12 1 日あたりの自然食品由来のタンパク質摂取量（165-301 試験：ITT 集団）（2/2）

	20 mg/日 投与群 (N = 131)	40 mg/日 投与群 (N = 130)	全体 (N = 261)
24週時のベースラインからの変化量[a]（g）			
n	71	68	139
平均値（SD）	-0.1 (16.61)	5.9 (24.27)	2.8 (20.86)
中央値	0.5	4.9	3.1
24週時のベースラインからの変化率[b]			
平均値（SD）	15.6 (47.16)	46.4 (123.46)	30.7 (93.63)
中央値	1.5	20.9	15.0
28週時のベースラインからの変化量[a]（g）			
n	69	57	126
平均値（SD）	0.9 (18.82)	10.3 (26.32)	5.2 (22.91)
中央値	3.2	5.9	4.2
28週時のベースラインからの変化率[b]			
平均値（SD）	24.4 (61.05)	65.0 (144.51)	42.8 (108.60)
中央値	8.3	26.7	15.2
32週時のベースラインからの変化量[a]（g）			
n	59	40	99
平均値（SD）	1.1 (20.12)	8.4 (26.41)	4.0 (23.03)
中央値	0.3	3.1	1.9
32週時のベースラインからの変化率[b]			
平均値（SD）	28.5 (81.19)	61.5 (157.49)	41.9 (118.48)
中央値	1.0	13.9	5.6
36週時のベースラインからの変化量[a]（g）			
n	45	30	75
平均値（SD）	1.5 (18.28)	15.5 (38.48)	7.1 (28.76)
中央値	1.4	7.1	2.2
36週時のベースラインからの変化率[b]			
平均値（SD）	32.2 (93.54)	106.1 (238.86)	61.7 (169.97)
中央値	10.2	39.2	12.2

ITT：intent-to-treat、SD：標準偏差
a：ベースラインからの変化量は両時点の測定値が得られた被験者のデータに基づき算出した。。
b：ベースラインからの変化率は両時点の測定値が得られた被験者のデータに基づき算出した。
出典：165-301 試験 CSR（5.3.5.2.5）Table 14.2.9.1

3. ADHD-RS-IV 総スコア及び不注意・多動性下位尺度スコア

ADHD-RS-IV 総スコア及び不注意・多動性下位尺度スコアはベースライン（投与前）及び試験終了時（試験を早期中止した被験者又は試験の打ち切りで 165-302 試験に移行した被験者の場合は 36 週時よりも前の時点）に測定した。一般的に PKU 患者には不注意症状がよくみられることが知られている。そのため、PKU 患者の評価では ADHD-RS-IV 多動性下位尺度スコアよりも ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアの方が臨床的意義が認められる。

ADHD-RS-IV 総スコアのベースラインの平均値（SD）及び中央値は、20 mg/日投与群でそれぞれ 15.6（10.92）及び 13.0、40 mg/日投与群で 15.9（9.31）及び 15.0、全体で 15.8（10.13）及

び 14.0 であった。試験終了時の ADHD-RS-IV 総スコアはベースラインよりも低く、平均変化量（SD）及び中央値は 20 mg/日投与群で−4.9（6.48）及び−5.0、40 mg/日投与群で−4.3（8.41）及び−3.0、全体で−4.6（7.46）及び−4.0 であった［165-301 試験 CSR（5.3.5.2.5）Table 14.2.2.1］。

投与群別の ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアの結果を表 2.7.6.7-13 に要約する。

ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアのベースラインの平均値（SD）及び中央値は、20 mg/日投与群でそれぞれ 10.0（6.59）及び 9.0、40 mg/日投与群で 9.5（5.60）及び 8.0、全体で 9.8（6.12）及び 9.0 であった。試験終了時の ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアはベースラインよりも低く、平均変化量（SD）及び中央値は 20 mg/日投与群で−3.7（5.20）及び−3.0、40 mg/日投与群で−3.2（5.29）及び−2.0、全体で−3.5（5.24）及び−3.0 であった。

表 2.7.6.7-13　ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコア（165-301 試験：ITT 集団）

	20 mg/日 投与群 (N = 131)	40 mg/日 投与群 (N = 130)	全体 (N = 261)
ベースライン			
n	129	124	253
平均値（SD）	10.0 (6.59)	9.5 (5.60)	9.8 (6.12)
中央値	9.0	8.0	9.0
最小値、最大値	0.0, 26.0	0.0, 23.0	0.0, 26.0
試験終了時			
n	96	93	189
平均値（SD）	6.2 (5.16)	6.9 (5.00)	6.6 (5.08)
中央値	5.0	6.0	6.0
最小値、最大値	0.0, 24.0	0.0, 20.0	0.0, 24.0
ベースラインから試験終了時までの変化量[a]			
n	94	87	181
平均値（SD）	-3.7 (5.20)	-3.2 (5.29)	-3.5 (5.24)
中央値	-3.0	-2.0	-3.0
最小値、最大値	-23.0, 10.0	-18.0, 10.0	-23.0, 10.0

ADHD-RS-IV：注意欠陥多動性障害評価スケール治験責任医師評価、ITT：intent-to-treat、SD：標準偏差
スコアが低いほど症状が軽いことを示す。
a：ベースラインからの変化量は両時点の測定値が得られた被験者のデータに基づき算出した。
出典：165-301 試験 CSR（5.3.5.2.5）Table 14.2.3.1

ベースラインで重度の不注意症状（不注意下位尺度スコアが 9 を超える）が認められた被験者を対象に、ベースラインから試験終了時までの ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアの変化を評価するアドホック解析を実施した（表 2.7.6.7-14）。

ベースライン及び試験終了時の結果が得られた 88 例では、ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアのベースラインから試験終了時までの平均変化量（SD）及び中央値は、それぞれ−6.0（5.42）及び−5.0 であった。投与群別では変化量の中央値は両群とも−5.0 であったが、平均変化量

（SD）は 40 mg/日投与群［−5.6（5.49）］と比較して 20 mg/日投与群［−6.4（5.39）］でわずかに大きかった。

表 2.7.6.7-14　ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコア（165-301 試験：ベースラインの ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアが 9 を超えた被験者からなる ITT 集団）

	20 mg/日 投与群 (N = 59)	40 mg/日 投与群 (N = 57)	全体 (N = 116)
ベースライン			
n	59	57	116
平均値（SD）	16.0 (4.48)	14.6 (3.49)	15.3 (4.06)
中央値	15.0	14.0	15.0
最小値、最大値	10.0, 26.0	10.0, 23.0	10.0, 26.0
試験終了時			
n	45	43	88
平均値（SD）	9.6 (4.98)	9.1 (4.75)	9.3 (4.84)
中央値	9.0	9.0	9.0
最小値、最大値	1.0, 24.0	0.0, 20.0	0.0, 24.0
ベースラインから試験終了時までの変化量[a]			
n	45	43	88
平均値（SD）	-6.4 (5.39)	-5.6 (5.49)	-6.0 (5.42)
中央値	-5.0	-5.0	-5.0
最小値、最大値	-23.0, 5.0	-18.0, 6.0	-23.0, 6.0

ADHD-RS-IV：注意欠陥多動性障害評価スケール治験責任医師評価、ITT：intent-to-treat、SD：標準偏差
スコアが低いほど症状が軽いことを示す。。
a：ベースラインからの変化量は両時点の測定値が得られた被験者のデータに基づき算出した。
出典：165-301 試験 CSR（5.3.5.2.5）Table 14.2.3.3

4.　気分プロフィール検査

ベースライン（投与前）及び試験終了時に気分状態（POMS 及び PKU-POMS）を測定して評価した。本評価は治験実施計画書 初版に含まれていなかったため、本解析の被験者集団は小さい（147 例）ことに留意する必要がある。

自己評価型 POMS TMD スコアの結果を投与群別に表 2.7.6.7-15 に示す。

POMS TMD スコアのベースラインの平均値（SD）及び中央値は、20 mg/日投与群でそれぞれ 36.8（30.91）及び 32.5、40 mg/日投与群で 34.6（30.54）及び 29.5、全体で 35.7（30.66）及び 31.5 であった。本評価ではスコアの低下は症状の改善を示す。ベースライン及び試験終了時の測定値が得られた 147 例では、POMS TMD スコアのベースラインからの平均変化量（SD）及び中央値は、20 mg/日投与群で−16.6（29.20）及び−11.0、40 mg/日投与群で−11.6（31.18）及び−7.0、全体で−14.3（30.16）及び−9.0 であった。

表 2.7.6.7-15　自己評価型 POMS TMD スコア（165-301 試験：ITT 集団）

	20 mg/日 投与群 (N = 131)	40 mg/日 投与群 (N = 130)	全体 (N = 261)
ベースライン			
n	86	84	170
平均値（SD）	36.8 (30.91)	34.6 (30.54)	35.7 (30.66)
中央値	32.5	29.5	31.5
最小値、最大値	-24.0, 128.0	-12.0, 121.0	-24.0, 128.0
試験終了時			
n	99	90	189
平均値（SD）	20.2 (28.08)	22.8 (30.80)	21.4 (29.35)
中央値	15.0	15.5	15.0
最小値、最大値	-20.0, 131.0	-23.0, 110.0	-23.0, 131.0
ベースラインから試験終了時までの変化量[a]			
n	77	70	147
平均値（SD）	-16.6 (29.20)	-11.6 (31.18)	-14.3 (30.16)
中央値	-11.0	-7.0	-9.0
最小値、最大値	-105.0, 56.0	-94.0, 54.0	-105.0, 56.0

ITT：intent-to-treat、POMS：気分プロフィール検査、TMD：総合気分障害指標、SD：標準偏差
スコアが低いほど症状が軽いことを示す。。
a：ベースラインからの変化量は両時点の測定値が得られた被験者のデータに基づき算出した。
出典：165-301 試験 CSR（5.3.5.2.5）Table 14.2.5.1

PKU-POMS TMD スコアの結果を投与群別に表 2.7.6.7-16 に示す。

PKU-POMS TMD スコアのベースラインの平均値（SD）及び中央値は、20 mg/日投与群でそれぞれ 16.4（13.45）及び 14.5、40 mg/日投与群で 15.4（13.13）及び 12.0、全体で 15.9（13.26）及び 14.0 であった。ベースライン及び試験終了時の測定値が得られた 147 例では、PKU-POMS TMD スコアのベースラインからの平均変化量（SD）及び中央値は、20 mg/日投与群で−8.2（12.25）及び−5.0、40 mg/日投与群で−6.0（13.91）及び−2.0、全体で−7.1（13.07）及び−4.0 であった。

表 2.7.6.7-16　自己評価型 PKU-POMS TMD スコア（165-301 試験：ITT 集団）

	20 mg/日 投与群 (N = 131)	40 mg/日 投与群 (N = 130)	全体 (N = 261)
ベースライン			
n	86	84	170
平均値（SD）	16.4 (13.45)	15.4 (13.13)	15.9 (13.26)
中央値	14.5	12.0	14.0
最小値、最大値	-9.0, 53.0	-7.0, 47.0	-9.0, 53.0
試験終了時			
n	99	90	189
平均値（SD）	8.2 (11.67)	8.8 (12.88)	8.5 (12.23)
中央値	5.0	7.5	6.0
最小値、最大値	-9.0, 39.0	-11.0, 52.0	-11.0, 52.0
ベースラインから試験終了時までの変化量[a]			
n	77	70	147
平均値（SD）	-8.2 (12.25)	-6.0 (13.91)	-7.1 (13.07)
中央値	-5.0	-2.0	-4.0
最小値、最大値	-42.0, 12.0	-46.0, 22.0	-46.0, 22.0

ITT：intent-to-treat、PKU：フェニルケトン尿症、POMS：気分プロフィール検査、TMD：総合気分障害指標、SD：標準偏差
スコアが低いほど症状が軽いことを示す。スコアが低いほど症状が軽いことを示す。。
a：ベースラインからの変化量は両時点の測定値が得られた被験者のデータに基づき算出した。
出典：165-301 試験 CSR（5.3.5.2.5）Table 14.2.7.1

PKU-POMS 錯乱下位尺度スコアの結果を投与群別表 2.7.6.7-17 に示す。

PKU-POMS 錯乱下位尺度スコアのベースラインの平均値（SD）及び中央値は、20 mg/日投与群でそれぞれ 3.8（2.65）及び 4.0、40 mg/日投与群で 4.1（2.70）及び 4.0、全体で 4.0（2.67）及び 4.0 であった。ベースライン及び試験終了時の測定値が得られた 147 例では、PKU-POMS 錯乱下位尺度スコアのベースラインからの平均変化量（SD）及び中央値は、20 mg/日投与群で−1.3（2.21）及び−1.0、40 mg/日投与群で−1.4（2.64）及び−1.0、全体で−1.3（2.42）及び−1.0 であった。

表 2.7.6.7-17　自己評価型 PKU-POMS 錯乱下位尺度スコア（165-301 試験：ITT 集団）

	20 mg/日 投与群 (N = 131)	40 mg/日 投与群 (N = 130)	全体 (N = 261)
ベースライン			
n	86	84	170
平均値（SD）	3.8 (2.65)	4.1 (2.70)	4.0 (2.67)
中央値	4.0	4.0	4.0
最小値、最大値	0.0, 11.0	0.0, 10.0	0.0, 11.0
試験終了時			
n	99	90	189
平均値（SD）	2.6 (2.04)	2.7 (2.09)	2.6 (2.06)
中央値	2.0	2.0	2.0
最小値、最大値	0.0, 8.0	0.0, 8.0	0.0, 8.0
ベースラインから試験終了時までの変化量[a]			
n	77	70	147
平均値（SD）	-1.3 (2.21)	-1.4 (2.64)	-1.3 (2.42)
中央値	-1.0	-1.0	-1.0
最小値、最大値	-8.0, 3.0	-8.0, 4.0	-8.0, 4.0

ITT：intent-to-treat、PKU：フェニルケトン尿症、POMS：気分プロフィール検査、SD：標準偏差
スコアが低いほど症状が軽いことを示す。。
a：ベースラインからの変化量は両時点の測定値が得られた被験者のデータに基づき算出した。
出典：165-301 試験 CSR（5.3.5.2.5）Table 14.2.7.1

5.　神経認知／神経精神症状スコア及び血中フェニルアラニン濃度

主要な探索的評価項目の神経認知／神経精神症状スコア及び血中 Phe 濃度における、ベースラインから試験終了時までのそれぞれの変化量の間にみられた相関係数を表 2.7.6.7-18 に示す。

本解析では、両群の被験者を統合していることに留意する必要がある。いくつかの神経認知／神経精神症状スコアのベースラインからの変化量と血中 Phe 濃度のベースラインからの変化量との間に正の相関が認められた。

表 2.7.6.7-18　血中 Phe 濃度及び主要な神経認知／神経精神症状スコア（探索的評価項目）のベースラインから試験終了時までの変化量の間にみられた相関係数

神経認知／神経精神症状評価項目	相関係数	P値	出典
ADHD-RS-IV不注意下位尺度スコア	r = 0.246	0.0009	165-301試験CSR (5.3.5.2.5), Figure 14.2.1.2
PKU-POMS TMDスコア（自己評価型）	r = 0.307	0.0002	165-301 CSR (5.3.5.2.5), Figure 14.2.1.8
PKU-POMS錯乱下位尺度スコア（自己評価型）	r = 0.366	0.0000	165-301 CSR (5.3.5.2.5), Figure 14.2.1.5
POMS TMDスコア（自己評価型）	r = 0.259	0.0015	165-301試験CSR (5.3.5.2.5), Figure 14.2.1.3
POMS TMDスコア（観察者評価型）	r = 0.133	0.1440	165-301試験CSR (5.3.5.2.5), Figure 14.2.1.4

ADHD RS-IV：注意欠陥多動性障害評価スケール治験責任医師評価、PKU：フェニルケトン尿症、POMS：気分プロフィール検査、TMD：総合気分障害指標
この解析では、20 mg/日投与群と 40 mg/日投与群のデータを統合した。
P 値及び相関係数はピアソンの積率相関係数を用いて算出した。
出典：表中参照.

2.7.6.7.2.6　薬物動態

1.　曝露及び血中フェニルアラニンの低下

治験薬投与前の PK 評価用検体は 4 週間ごとに採取した。治験薬投与前の血中 Phe 濃度評価用検体はベースライン、3 週時、4 週時に採取し、その後 4 週間ごとに採取した。測定された濃度は投薬又は採血手順からの逸脱がみられた場合でも解析時に全てトラフ濃度として扱った。

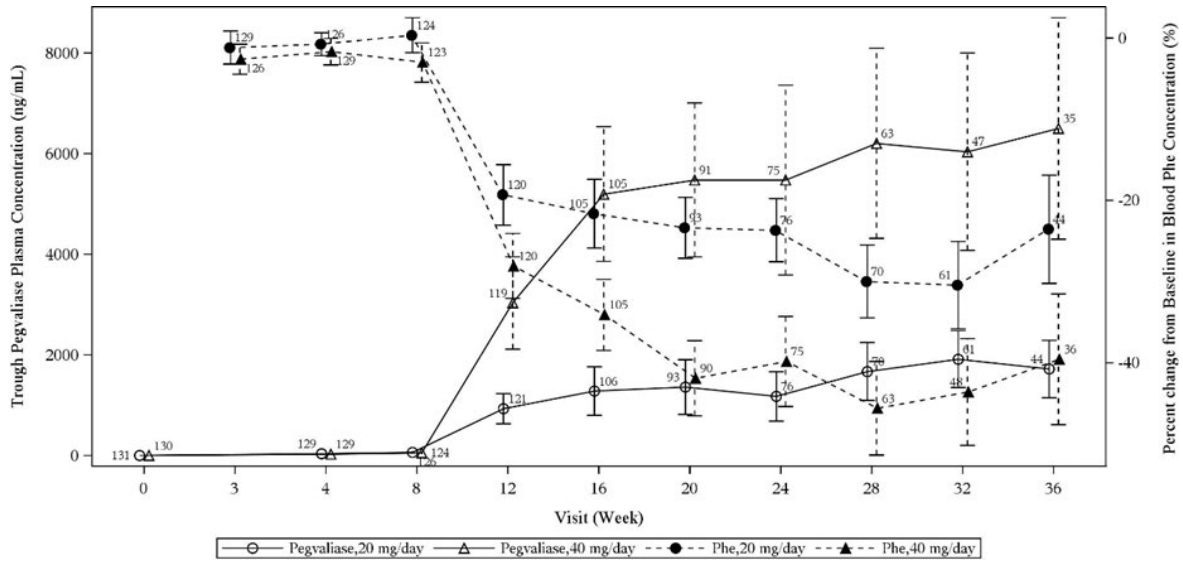
BMN 165 の平均トラフ濃度及び血中 Phe 濃度のベースラインからの平均変化率を投与群別に図 2.7.6.7-4 に示す。

最初の 8 週間は多くの被験者で血漿中 BMN 165 濃度が検出されず、8 週時の血漿中 BMN 165 濃度の平均値（SD）は 20 mg/日投与群（126 例）で 64.8（270.49）ng/mL、40 mg/日投与群（124 例）で 57.8（290.13）ng/mL であった［165-301 試験 CSR（5.3.5.2.5）Table 14.2.1.3］。これに相応して、最初の 8 週間（導入期／漸増期）の血中 Phe 濃度の低下はわずかであった。8 週時より後では高用量に漸増するに伴って BMN 165 の平均トラフ濃度は上昇し、その結果、血中 Phe 濃度の平均値は両群でともに低下した。BMN 165 のトラフ濃度上昇及び血中 Phe 濃度低下は、おおむね 24 週時までに定常状態に達した。

維持期では、20 mg/日投与群と比較して 40 mg/日投与群の BMN 165 トラフ濃度の平均値は高く、血中 Phe 濃度の平均値は低かった。36 週時の血漿中 BMN 165 濃度の平均値（SD）は、20 mg/日投与群（44 例）で 1722.1（3846.16）ng/mL、40 mg/日投与群（35 例）で 6501.5（13084.76） ng/mL であった［165-301 試験 CSR（5.3.5.2.5）Table 14.2.1.3］。ベースラインから

36 週時までの血中 Phe 濃度の平均変化量（SD）は、20 mg/日投与群（44 例）で−356.4（539.93） μmol/L、40 mg/日投与群（36 例）で−524.6（678.74）μmol/L であった。ベースラインから 12 週時より後の血中 Phe 濃度の平均変化率は、20 mg/日投与群で−21.6%～−30.5%、40 mg/日投与群で−34.1%～−45.6%であった［165-301 試験 CSR（5.3.5.2.5）Table 14.2.1.1.1.1］。

図 2.7.6.7-4　BMN 165 の平均トラフ濃度及び血中フェニルアラニン濃度のベースラインからの平均変化率の推移（165-301 試験：PK 解析対象集団）



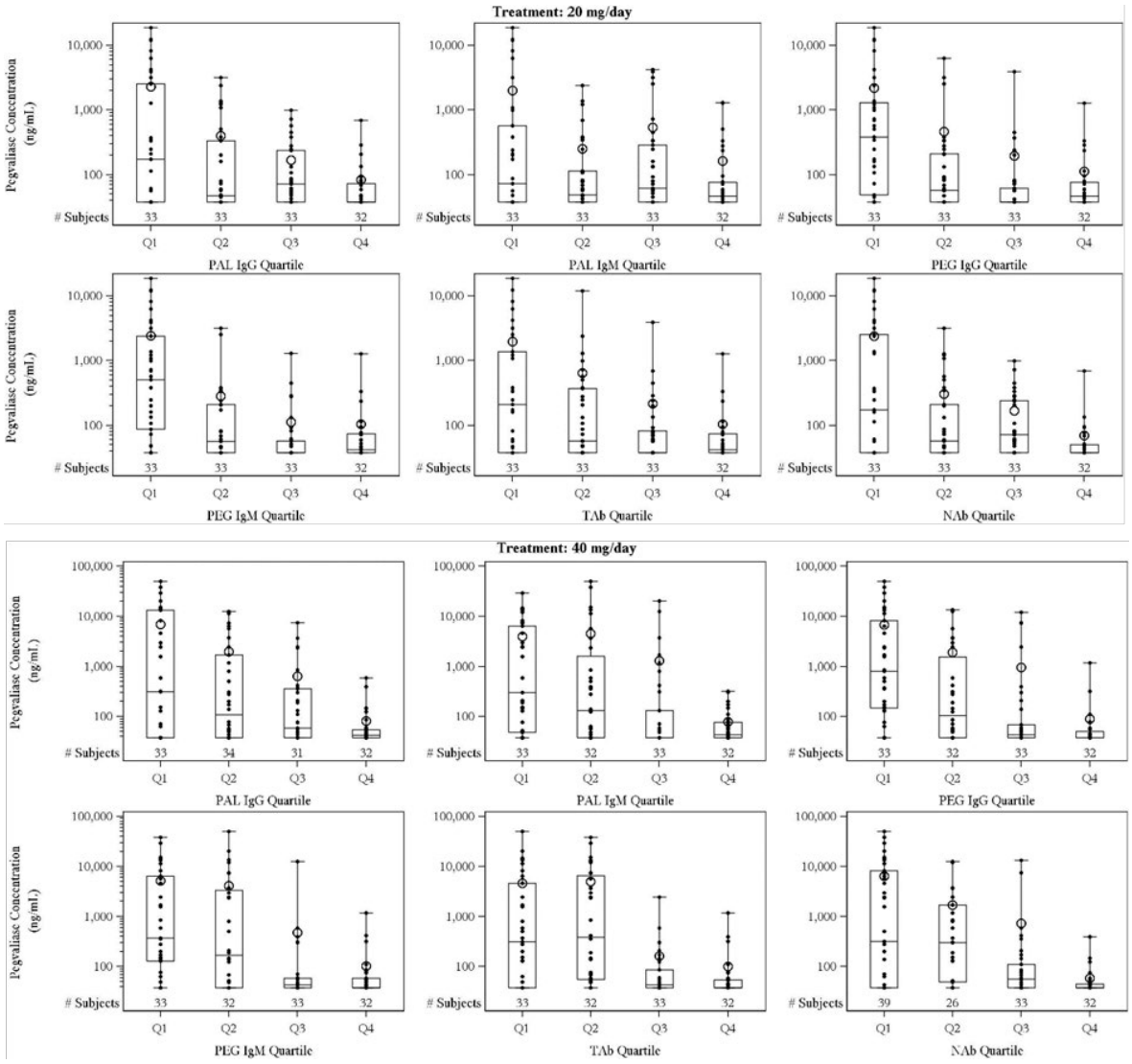
Pegvalise：BMN 165、Phe：フェニルアラニン、PK：薬物動態
エラーバーは標準誤差を示す。
全ての測定された BMN 165 濃度（投与前又は投与後）はトラフ濃度とした。
出典：165-301 試験 CSR（5.3.5.2.5）Figure 14.2.2.1

2.　免疫原性が薬物動態に及ぼす影響

免疫原性が PK に及ぼす影響を評価するため、全試験期間の個々の被験者の BMN 165 血漿中トラフ濃度の平均値を四分位数別の抗体価でプロットした（図 2.7.6.7-5）。抗体価の四分位数は、全試験期間の個々の被験者の抗体価の平均値に基づき設定した。

全ての ADA（TAb、Nab、抗 PAL IgG、抗 PAL IgM、抗 PEG IgG 及び抗 PEG IgM）で、抗体価と BMN 165 トラフ濃度の逆相関が認められた。また、重なりがあるものの集団レベルでは抗体価の四分位数が低い被験者ほど BMN 165 トラフ濃度が高い傾向が認められた。この結果は抗体価の上昇が BMN 165 のクリアランスの上昇と関連することを示唆している。

図 2.7.6.7-5 BMN 165 トラフ濃度の平均値と抗体価の四分位数のボックスプロット（165-301 試験：PK 解析対象集団）



IgG：免疫グロブリン G、IgM：免疫グロブリン M、NAb：中和抗体、PAL：フェニルアラニンアンモニアリアーゼ、PEG：ポリエチレングリコール、Pegvalise：BMN 165、PK：薬物動態、Q：四分位数、TAb：総抗 BMN 165 抗体
定量下限未満は、各被験者の平均濃度から算出した定量下限値を 2 で割る（37.5 ng/mL）ことで置き換えた。
全ての測定された BMN 165 濃度（投与前又は投与後）はトラフ濃度とした。
図の抗体価の四分位数の横線は下から順に、各被験者の BMN 165 濃度の平均トラフ値の最小値、第 1 四分位数、中央値、第 3 四分位数、最大値を示す。丸は各被験者の BMN 165 濃度の平均トラフ値を示す。
出典：165-301 試験 CSR（5.3.5.2.5）Figure 14.2.2.5

3. 曝露及び気分症状／ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコア

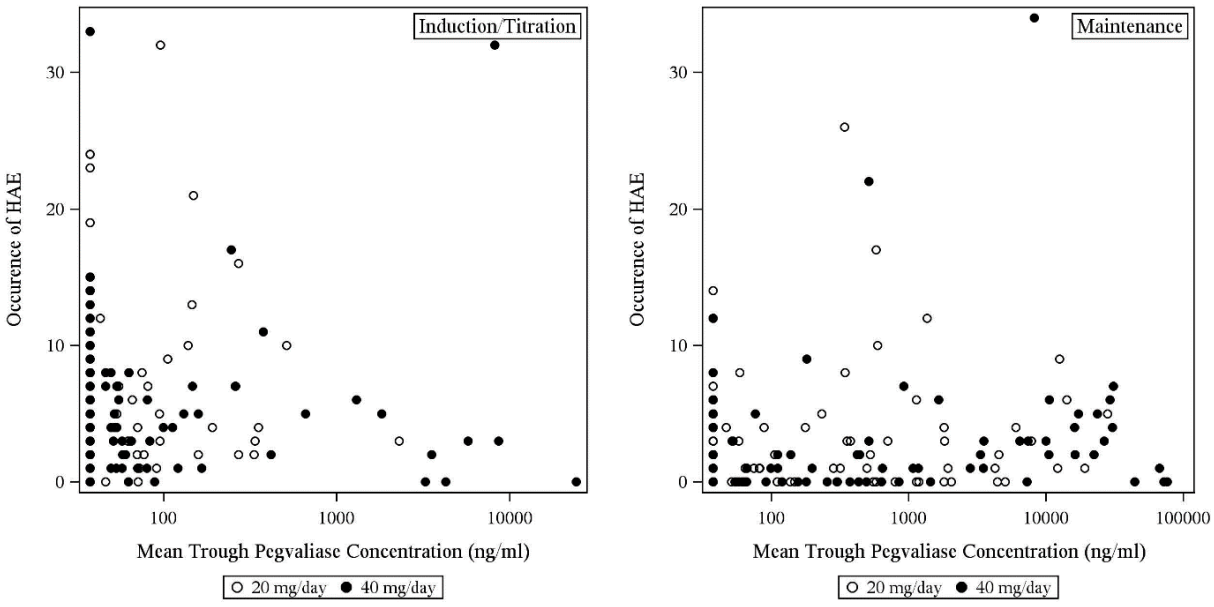
BMN 165 曝露と気分症状及び神経認知の有効性評価項目との関連性を評価するため、個々の被験者の ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコア、POMS TMD スコア及び PKU-POMS TMD スコアのベースラインからの変化量を四分位数別の BMN 165 トラフ濃度の平均値でプロットした。個々の被験者の BMN 165 曝露量の平均値は維持期のトラフ濃度の平均値から算出した。BMN 165 平均トラフ濃度の四分位数が最も高い被験者では、ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコ

ア、POMS TMD スコア及び PKU-POMS TMD スコアが最も大きく改善したのに対して、BMN 165 平均トラフ濃度の四分位数が最も低い被験者ではそれらのスコアの改善はわずかであった［165-301 試験 CSR（5.3.5.2.5）Figure 14.2.2.6.5］。全体として、気分症状及び神経認知に関するデータの変動では、ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコア、POMS TMD スコア及び PKU-POMS TMD スコアの改善度はわずかであった。

4.　曝露及び安全性

導入期／漸増期及び維持期の BMN 165 トラフ濃度別に重篤な有害事象、過敏症 AE、アナフィラキシー及び ISR 関連事象の発現を解析した。個々の被験者の各投与期での BMN 165 トラフ濃度の平均値は、該当する投与期の投与前濃度の平均値から算出した（図 2.7.6.7-6、図 2.7.6.7-7、図 2.7.6.7-8、図 2.7.6.7-9）。導入期／漸増期に過敏症 AE が多く認められた被験者、また導入期／漸増期及び維持期の両期間に重篤な有害事象又はアナフィラキシーが認められた被験者では、BMN 165 トラフ濃度がおおむね低かった。このことから、BMN 165 投与に関連する有害事象の多くは免疫原性に起因している可能性が考えられる。最初の 8 週間は多くの被験者で血漿中 BMN 165 濃度を定量できず、全般的に免疫応答と血漿中 BMN 165 濃度との間には逆相関が認められた。全体として、この結果から導入期／漸増期及び維持期のいずれの期間でも、血漿中 BMN 165 トラフ濃度の上昇は過敏症 AE、重篤な有害事象、アナフィラキシー、又は ISR 関連事象の発現増加と関連しないことが示唆される。

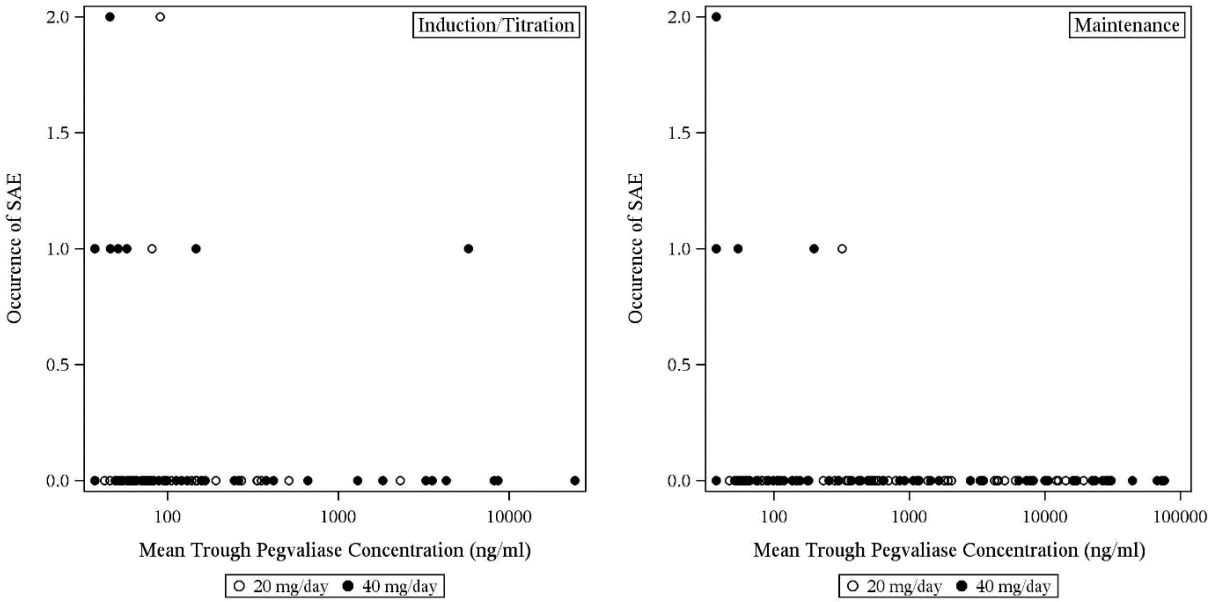
図 2.7.6.7-6　過敏症有害事象の発現及び BMN 165 トラフ濃度（平均値）との関連性（165-301 試験：PK 解析対象集団）



HAE：過敏症有害事象、ISR：注射部位反応、Pegvalise：BMN 165、PK：薬物動態
過敏症有害事象に含まれるアナフィラキシー反応、血管浮腫関連事象、関節痛関連事象、血清病様反応、注射部位皮膚反応（14 日以上）、全身性皮膚反応（14 日以上）及び ISR 関連事象に分類される有害事象の検索方法は、事前に規定し、統計解析計画書に記載した。

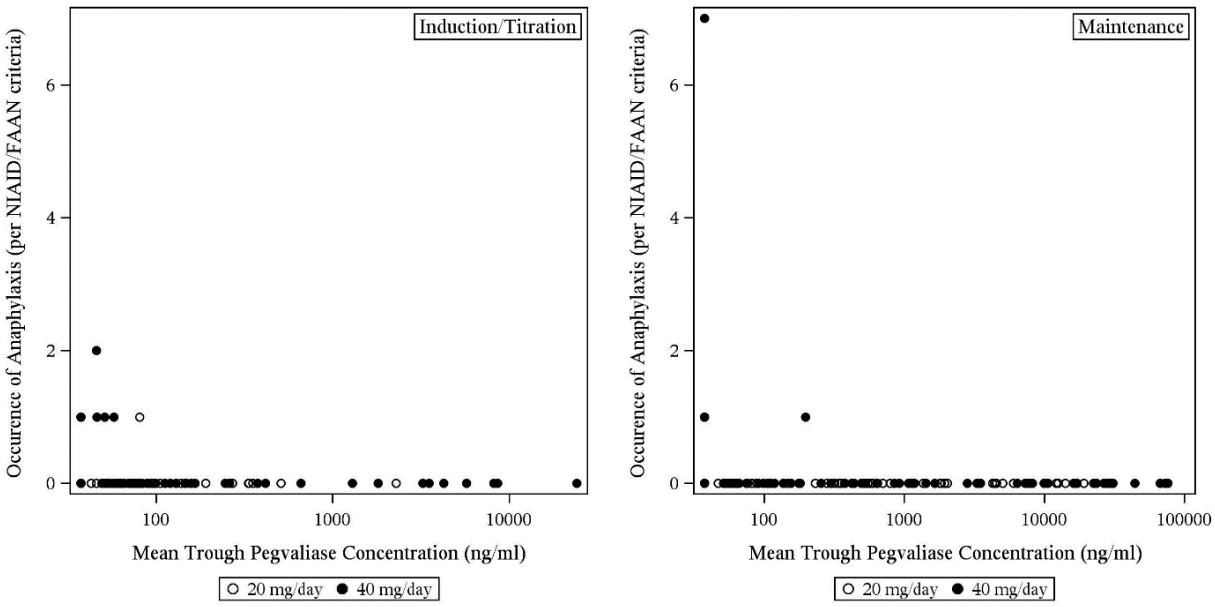
過敏症 AE の発現（Occurrence of HAE）は、各試験期間に発現した過敏症 AE の総発現件数を示した。BMN 165 トラフ濃度の平均値は、各試験期間での平均トラフ濃度を示した。定量下限未満は、平均濃度から算出した定量下限値を 2 で割ることで置き換えた。
測定した BMN 165 濃度（投与前又は投与後）はいずれもトラフ濃度である。
出典：165-301 試験 CSR（5.3.5.2.5）Figure 14.2.2.7

図 2.7.6.7-7 重篤な有害事象の発現及び BMN 165 トラフ濃度（平均値）との関連性（165-301 試験：PK 解析対象集団）



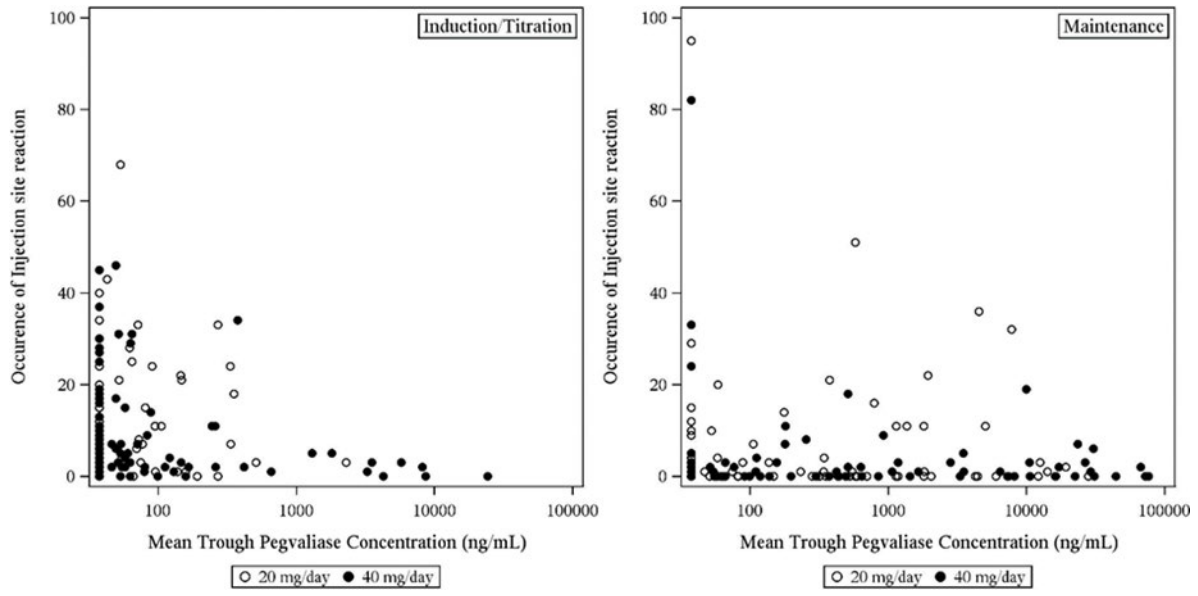
ISR：注射部位反応、Pegvalise：BMN 165、PK：薬物動態、SAE：重篤な有害事象
過敏症有害事象に含まれるアナフィラキシー反応、血管浮腫関連事象、関節痛関連事象、血清病様反応、注射部位皮膚反応（14 日以上）、全身性皮膚反応（14 日以上）及び ISR 関連事象に分類される有害事象の検索方法は、事前に規定して統計解析計画書に記載した。
重篤な有害事象の発現（Occurrence of SAE）は、各試験期間に発現した重篤な有害事象の総発現件数を示した。BMN 165 トラフ濃度の平均値は、各試験期間での平均トラフ濃度を示した。定量下限未満は、平均濃度から算出した定量下限値を 2 で割ることで置き換えた。
測定した BMN 165 濃度（投与前又は投与後）はいずれもトラフ濃度である。
出典：165-301 試験 CSR（5.3.5.2.5）Figure 14.2.2.7

図 2.7.6.7-8　アナフィラキシーの発現及び BMN 165 トラフ濃度（平均値）との関連性（165-301 試験：PK 解析対象集団）



FAAN：食物アレルギー・アナフィラキシーネットワーク、ISR：注射部位反応、NIAID：米国国立アレルギー・感染症研究所、Pegvalise：BMN 165、PK：薬物動態
過敏症有害事象に含まれるアナフィラキシー反応、血管浮腫関連事象、関節痛関連事象、血清病様反応、注射部位皮膚反応（14 日以上）、全身性皮膚反応（14 日以上）及び ISR 関連事象に分類される有害事象の検索方法は、事前に規定して統計解析計画書に記載した。
アナフィラキシーの発現（Occurrence of Anaphylaxis）は各試験期間に発現したアナフィラキシー事象の総発現件数を示した。BMN 165 トラフ濃度の平均値は、各試験期間での平均トラフ濃度を示した。定量下限未満は、平均濃度から算出した定量下限値を 2 で割ることで置き換えた。
測定した BMN 165 濃度（投与前又は投与後）はいずれもトラフ濃度である。
出典：165-301 試験 CSR（5.3.5.2.5）Figure 14.2.2.7

図 2.7.6.7-9　注射部位反応関連事象の発現及び BMN 165 トラフ濃度（平均値）との関連性（165-301 試験：PK 集団）



ISR：注射部位反応、Pegvalise：BMN 165、PK：薬物動態
過敏症有害事象に含まれるアナフィラキシー反応、血管浮腫関連事象、関節痛関連事象、血清病様反応、注射部位皮膚反応（14 日以上）、全身性皮膚反応（14 日以上）及び ISR 関連事象に分類される有害事象の検索方法は、事前に規定して統計解析計画書に記載した。
測定した BMN 165 濃度（投与前又は投与後）はいずれもトラフ濃度である。
出典：165-301 試験 CSR（5.3.5.2.5）Figure 14.2.2.8

2.7.6.7.2.7 安全性の結果

1. 有害事象

1) 有害事象の概要

有害事象の要約を表 2.7.6.7-19 に示す。

試験期間中、安全性解析対象集団 261 例のうち、1 例を除く全例（99.6%）に 1 件以上の有害事象が発現した。このうち 256 例（98.1%）には、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。93 例（35.6%）は有害事象のために治験薬を投与中断又は減量し、26 例（10.0%）は有害事象のために治験薬投与を中止した。

26 例（10.0%）に 1 件以上の重篤な有害事象が発現し、このうち 16 例（6.1%）は治験責任医師によって治験薬と関連ありと判断された。10 例（3.8%）は重篤な有害事象のために治験薬投与を中止した。試験期間中、1 例が死亡した。当該患者は 20 mg/日群の 1 例で事故により感電死し、治験責任医師によって治験薬と関連なしと判断された。

本試験では、アナフィラキシーのうち NIAID/FAAN 基準に基づく事象、並びに NIAID/FAAN 基準及び Brown 基準に基づく重度の両方に基づく事象を特に注目すべき有害事象とした。NIAID/FAAN 基準に基づくアナフィラキシーは 18 例（6.9%）に認められ、NIAID/FAAN 基準及び Brown 基準に基づく重度の両方を満たした有害事象は 4 例（1.5%）に認められた。

治験依頼者が定義した重要な有害事象には、過敏症 AE、関節痛関連事象、14 日以上持続する全身性皮膚反応、ISR 関連事象、14 日以上持続する注射部位皮膚反応、血清病様反応及び血管浮腫関連事象が含まれた。230 例（88.1%）に 1 件以上の過敏症 AE が発現した。全例で認められたその他の重要な有害事象の発現例数は、関節痛関連事象が 170 例（65.1%）、全身性皮膚反応（14 日以上）が 64 例（24.5%）、ISR 関連事象が 225 例（86.2%）、注射部位皮膚反応（14 日以上）が 77 例（29.5%）、血清病様反応が 8 例（3.1%）及び血管浮腫関連事象が 94 例（36.0%）であった。

20 mg/日投与群よりも 40 mg/日投与群で発現割合が高かった有害事象の一部として、以下が挙げられる：治験薬の投与中断又は減量に至った有害事象［40 mg/日投与群：58 例（44.6%）、20 mg/日投与群：35 例（26.7%）（以下同順）］、重篤な有害事象［19 例（14.6%）、7 例（5.3%）］、過敏症 AE［119 例（91.5%）、111 例（84.7%）］、NIAID/FAAN 基準に基づくアナフィラキシー［13 例（10.0%）、5 例（3.8%）］、NIAID/FAAN 基準及び Brown 基準に基づく重度の両方に該当する有害事象［3 例（2.3%）、1 例（0.8%）］、全身性皮膚反応（14 日以上）［40 例（30.8%）、24 例（18.3%）］、関節痛関連事象［92 例（70.8%）、78 例（59.5%）］及び血管浮腫関連事象［56 例（43.1%）、38 例（29.0%）］。

表 2.7.6.7-19　有害事象の要約（165-301 試験：安全性解析対象集団）

	20 mg/日 投与群 (N = 131)	40 mg/日 投与群 (N = 130)	全体 (N = 261)
全ての有害事象	131 (100.0%)	129 (99.2%)	260 (99.6%)
治験薬と関連のある有害事象（治験責任医師の判断）	129 (98.5%)	127 (97.7%)	256 (98.1%)
投与中断又は減量に至った有害事象	35 (26.7%)	58 (44.6%)	93 (35.6%)
治験薬の投与中止に至った有害事象	13 (9.9%)[a]	16 (12.3%)[a]	29 (11.1%)[a]
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（治験責任医師の判断）	8 (6.1%)	9 (6.9%)[a]	17 (6.5%)[a]
試験中止に至った有害事象	8 (6.1%)	9 (6.9%)[a]	17 (6.5%)[a]
全ての重篤な有害事象	7 (5.3%)	19 (14.6%)	26 (10.0%)
治験薬と関連のある（治験責任医師の判断）重篤な有害事象	5 (3.8%)	11 (8.5%)	16 (6.1%)
治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象	4 (3.1%)	6 (4.6%)	10 (3.8%)
治験薬の投与中止に至った、治験薬と関連のある（治験責任医師の判断）重篤な有害事象	3 (2.3%)	4 (3.1%)	7 (2.7%)
試験中止に至った重篤な有害事象	3 (2.3%)	4 (3.1%)	7 (2.7%)
過敏症AE	111 (84.7%)	119 (91.5%)	230 (88.1%)
NIAID/FAAN基準に基づくアナフィラキシー	5 (3.8%)	13 (10.0%)	18 (6.9%)
Brown基準に基づく重度のアナフィラキシー	1 (0.8%)	3 (2.3%)	4 (1.5%)
14日以上持続する全身性皮膚反応	24 (18.3%)	40 (30.8%)	64 (24.5%)
14日以上持続する注射部位皮膚反応	38 (29.0%)	39 (30.0%)	77 (29.5%)
血清病様反応	6 (4.6%)	2 (1.5%)	8 (3.1%)
関節痛関連事象	78 (59.5%)	92 (70.8%)	170 (65.1%)
血管浮腫関連事象	38 (29.0%)	56 (43.1%)	94 (36.0%)
ISR関連事象	112 (85.5%)	113 (86.9%)	225 (86.2%)
死亡	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)

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、ISR：注射部位反応、NIAID：米国国立アレルギー・感染症研究所、PFS：充填済み注射器、VS：バイアル及び注射器

過敏症 AE に含まれるアナフィラキシー反応、血管浮腫関連事象、関節痛関連事象、血清病様反応、注射部位皮膚反応（14 日以上）、全身性皮膚反応（14 日以上）、ISR 関連事象に該当する有害事象の検索方法は、事前に規定し、統計解析計画書に記載した。

a：治験薬の投与中止に至った有害事象が発現した被験者［[redacted]-3210（PFS 製剤）、[redacted]-3117（VS 製剤）、[redacted]-3157（VS 製剤）］及び試験中止に至った有害事象が発現した被験者［[redacted]-3117（VS 製剤）、[redacted]-3157（VS 製剤）］のデータは、eCRF に正確に入力されず、出典に記載の表は空白又は誤記がみられた［165-301 試験 CSR（5.3.5.2.5）Table 14.3.1.2.1］。そのため、本表は手動で訂正した。詳細は、165-301 試験 CSR Errata（5.3.5.2.5）Appendix 16.1.9.3 を参照。

出典：165-301 試験追加解析（5.3.5.2.5）Table 14.3.1.2.1、Errata（Appendix 16.1.9.3）

導入期／漸増期の有害事象の発現割合に対するアドホック解析の結果、幾つかの有害事象カテゴリーでは、20 mg/日から漸増して 40 mg/日に到達する前の時点で、40 mg/日投与群の発現割合が 20 mg/日投与群より高いことが明らかになった［165-301 試験追加解析（5.3.5.2.5）Table 14.3.1.2.2.4］。両群間のその他の差は、40 mg/日投与群の被験者が漸増期に 40 mg/日を投与開始後に追加で有害事象を報告したことに起因している可能性があった。

有害事象を発現時又は発現前の用量別に解析した結果、多くの有害事象カテゴリーで、事象の発現率が最も高かったのは、被験者が無作為化割付用量に到達する前の 0～20 mg/日未満の用量時であった［165-301 試験追加解析（5.3.5.2.5）Table 14.3.1.2.3.2］。投与量にかかわらず、初期に認められた有害事象の多くは、用量漸増中の免疫応答に起因する可能性が考えられた。このことは、治験薬の初回投与後、最初の 4～6 か月の間に抗体価が最大値に達することを示した免疫原性データによって裏付けられた［165-301 試験追加解析（5.3.5.2.5）Figure 14.3.6.3.5］。

2)　有害事象の解析

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（全体の発現割合 10%以上）を表 2.7.6.7-20 に示し、全ての有害事象を表 2.7.6.11-5 に示す。

治験薬の投与を受けた 261 例に比較的よくみられた有害事象は、関節痛（170 例、65.1%）、注射部位反応（151 例、57.9%）、注射部位紅斑（119 例、45.6%）、頭痛（84 例、32.2%）、発疹（68 例、26.1%）、注射部位そう痒感（65 例、24.9%）及び注射部位疼痛（58 例、22.2%）であった。

PT 別の比較的よくみられた有害事象のうち、20 mg/日投与群より 40 mg/日投与群で発現割合が高かった有害事象は、関節痛［40 mg/日投与群：92 例（70.8%）、20 mg/日投与群：78 例（59.5%）（以下同順）］、発疹［41 例（31.5%）、27 例（20.6%）］及び蕁麻疹［30 例（23.1%）、18 例（13.7%）］であった。40 mg/日投与群より 20 mg/日投与群で発現割合が高かった有害事象は、注射部位反応［20 mg/日投与群：80 例（61.1%）、40 mg/日投与群：71 例（54.6%）（以下同順）］、発熱［26 例（19.8%）、8 例（6.2%）］、口腔咽頭痛［22 例（16.8%）、14 例（10.8%）］及び疼痛［22 例（16.8%）、8 例（6.2%）］であった。

表 2.7.6.7-20　PT 別の比較的よくみられた有害事象（全体の発現割合 10%以上）（165-301 試験：安全性解析対象集団）

PT	20 mg/日 投与群 (N = 131)	40 mg/日 投与群 (N = 130)	全体 (N = 261)
有害事象が1件以上発現した被験者数	131 (100.0%)	129 (99.2%)	260 (99.6%)
関節痛	78 (59.5%)	92 (70.8%)	170 (65.1%)
注射部位反応	80 (61.1%)	71 (54.6%)	151 (57.9%)
注射部位紅斑	58 (44.3%)	61 (46.9%)	119 (45.6%)
頭痛	47 (35.9%)	37 (28.5%)	84 (32.2%)
発疹	27 (20.6%)	41 (31.5%)	68 (26.1%)
注射部位そう痒感	29 (22.1%)	36 (27.7%)	65 (24.9%)
注射部位疼痛	27 (20.6%)	31 (23.8%)	58 (22.2%)
悪心	29 (22.1%)	24 (18.5%)	53 (20.3%)
注射部位内出血	24 (18.3%)	26 (20.0%)	50 (19.2%)
注射部位発疹	23 (17.6%)	31 (23.8%)	54 (20.7%)
鼻咽頭炎	24 (18.3%)	26 (20.0%)	50 (19.2%)
蕁麻疹	18 (13.7%)	30 (23.1%)	48 (18.4%)
そう痒症	22 (16.8%)	26 (20.0%)	48 (18.4%)
四肢痛	20 (15.3%)	26 (20.0%)	46 (17.6%)
注射部位腫脹	24 (18.3%)	21 (16.2%)	45 (17.2%)
上気道感染	22 (16.8%)	20 (15.4%)	42 (16.1%)
背部痛	21 (16.0%)	21 (16.2%)	42 (16.1%)
浮動性めまい	20 (15.3%)	22 (16.9%)	42 (16.1%)
嘔吐	21 (16.0%)	16 (12.3%)	37 (14.2%)
疲労	21 (16.0%)	13 (10.0%)	34 (13.0%)
口腔咽頭痛	22 (16.8%)	14 (10.8%)	36 (13.8%)
発熱	26 (19.8%)	8 (6.2%)	34 (13.0%)
筋骨格痛	12 (9.2%)	20 (15.4%)	32 (12.3%)
疼痛	22 (16.8%)	8 (6.2%)	30 (11.5%)
挫傷	17 (13.0%)	10 (7.7%)	27 (10.3%)

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。
MedDRA Version 18.0（日本語翻訳は MedDRA/J Version 18.0）を用いてコード化した。
出典：165-301 試験追加解析（5.3.5.2.5）Table 14.3.1.4.1.1

治験薬と関連のある有害事象

治験責任医師によって治験薬と関係ありと判断された有害事象（全体の発現割合 10%以上）を SOC 及び PT 別に表 2.7.6.7-21 に示す。

ほぼ全例（256/261 例、98.1%）に治験薬と関連のある有害事象が 1 件以上発現した。よくみられた治験薬と関連のある有害事象は、関節痛（165 例、63.2%）、注射部位反応（151 例、57.9%）、注射部位紅斑（119 例、45.6%）、注射部位そう痒感（64 例、24.5%）、発疹（61 例、

23.4%)、注射部位疼痛（54 例、20.7%)、頭痛（53 例、20.3%）及び注射部位発疹（52 例、19.9%）であった。

治験薬と関連のある有害事象で、20 mg/日投与群より 40 mg/日投与群で発現割合が高かった事象は、関節痛［40 mg/日投与群：89 例（68.5%)、20 mg/日投与群：76 例（58.0%）(以下同順)］、発疹［36 例（27.7%)、25 例（19.1%)］及び蕁麻疹［29 例（22.3%)、17 例（13.0%)］であった。40 mg/日投与群より 20 mg/日投与群で発現割合が高かった事象は、注射部位反応［20 mg/日投与群：80 例（61.1%)、40 mg/日投与群：71 例（54.6%）(以下同順)］及び悪心［21 例（16.0%)、8 例（6.2%)］であった。

表 2.7.6.7-21 SOC 及び PT 別の治験薬と関連のある有害事象（全体の発現割合 10%以上）（165-301 試験：安全性解析対象集団）

SOC PT	20 mg/日 投与群 (N = 131)	40 mg/日 投与群 (N = 130)	全体 (N = 261)
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（治験責任医師の評価）	129 (98.5%)	127 (97.7%)	256 (98.1%)
一般・全身障害および投与部位の状態	114 (87.0%)	117 (90.0%)	231 (88.5%)
注射部位反応	80 (61.1%)	71 (54.6%)	151 (57.9%)
注射部位紅斑	58 (44.3%)	61 (46.9%)	119 (45.6%)
注射部位そう痒感	29 (22.1%)	35 (26.9%)	64 (24.5%)
注射部位疼痛	26 (19.8%)	28 (21.5%)	54 (20.7%)
注射部位発疹	23 (17.6%)	29 (22.3%)	52 (19.9%)
注射部位内出血	24 (18.3%)	20 (15.4%)	44 (16.9%)
注射部位腫脹	24 (18.3%)	21 (16.2%)	45 (17.2%)
筋骨格系および結合組織障害	86 (65.6%)	100 (76.9%)	186 (71.3%)
関節痛	76 (58.0%)	89 (68.5%)	165 (63.2%)
四肢痛	18 (13.7%)	23 (17.7%)	41 (15.7%)
背部痛	14 (10.7%)	14 (10.8%)	28 (10.7%)
筋骨格痛	10 (7.6%)	16 (12.3%)	26 (10.0%)
皮膚および皮下組織障害	67 (51.1%)	81 (62.3%)	148 (56.7%)
発疹	25 (19.1%)	36 (27.7%)	61 (23.4%)
そう痒症	22 (16.8%)	25 (19.2%)	47 (18.0%)
蕁麻疹	17 (13.0%)	29 (22.3%)	46 (17.6%)
神経系障害	39 (29.8%)	40 (30.8%)	79 (30.3%)
頭痛	29 (22.1%)	24 (18.5%)	53 (20.3%)
浮動性めまい	15 (11.5%)	13 (10.0%)	28 (10.7%)
胃腸障害	38 (29.0%)	33 (25.4%)	71 (27.2%)
悪心	21 (16.0%)	8 (6.2%)	29 (11.1%)

MedDRA：ICH 国際医薬用語集、PT：基本語、SOC：器官別大分類
MedDRA Version 18.0（日本語翻訳は MedDRA/J Version 18.0）を用いてコード化した。
出典：165-301 試験追加解析（5.3.5.2.5）Table 14.3.1.6.1

重症度別の有害事象

重症度別の有害事象の要約を表 2.7.6.7-22 に示す。

有害事象の多くは、グレード 1（68 例、26.1%）又はグレード 2（153 例、58.6%）であった。グレード 3 の有害事象は 35 例（13.4%）、グレード 4 は 3 例（1.1%）に認められた。グレード 5 の有害事象（感電死）が 1 例（0.4%）に認められたが、本事象は治験責任医師によって治験薬との関連なしと判断された。主なグレード 3 以上の有害事象は、関節痛（8 例）、アナフィラキシー反応（7 例）、過敏症（5 例）及び血清病（3 例）であった［165-301 試験追加解析（5.3.5.2.5）Table 14.3.1.5.1］。

グレード 3 の有害事象（最悪時のグレード）は、20 mg/日投与群［15 例（11.5%）］と比較して 40 mg/日投与群［20 例（15.4%）］で多く発現した。20 mg/日投与群でよくみられたグレード 3 の有害事象は、関節痛（4 例、3.1%）及びアナフィラキシー反応（2 例、1.5%）であった。40 mg/日投与群でよくみられたグレード 3 の有害事象は、関節痛（4 例、3.1%）、過敏症（4 例、3.1%）、アナフィラキシー反応（3 例、2.3%）及び血清病（2 例、1.5%）であった［165-301 試験追加解析（5.3.5.2.5）Table 14.3.1.5.1］。

グレード 4 以上の有害事象は、両群で各 2 例に認められた。グレード 4 及び 5 の有害事象は、いずれも重篤な有害事象として報告された。グレード 5（死亡）の有害事象（被験者番号：[redacted]-3181、20 mg/日投与群）は事故による感電死であり、治験責任医師によって治験薬との関連性なしと判断された（2.7.6.11.1.6）。グレード 4 の有害事象の一つは、20 mg/日投与群の 1 例（被験者番号：[redacted]-3217）に認められた血中クレアチンホスホキナーゼ増加であり、治験責任医師によって治験薬と関連性なしと判断された。治験責任医師は、日常的な運動が血中クレアチンホスホキナーゼ増加の原因であると考えた。本被験者は、投与量を変更することなく治験薬投与を継続し、本事象は 29 日後に回復した。残り 2 件のグレード 4 の有害事象は、アナフィラキシー反応であり、40 mg/日投与群の 2 例（被験者番号：[redacted]-3108、[redacted]-3097）に発現した。いずれも治験薬とおそらく関連ありと判断され、治験薬投与が中止された。

表 2.7.6.7-22　重症度別の有害事象の要約（165-301 試験：安全性解析対象集団）

	20 mg/日 投与群 (N = 131)	40 mg/日 投与群 (N = 130)	全体 (N = 261)
有害事象を1件以上発現した被験者数	131 (100.0%)	129 (99.2%)	260 (99.6%)
グレード1	38 (29.0%)	30 (23.1%)	68 (26.1%)
グレード2	76 (58.0%)	77 (59.2%)	153 (58.6%)
グレード3	15 (11.5%)	20 (15.4%)	35 (13.4%)
グレード4	1 (0.8%)	2 (1.5%)	3 (1.1%)
グレード5	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)

同一被験者に同じの 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 1 回のみカウントした。
MedDRA Version 18.0（日本語翻訳は MedDRA/J Version 18.0）を用いてコード化した。
出典：165-301 試験追加解析（5.3.5.2.5）Table 14.3.1.5.1

死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

死亡

本試験中に 1 例の死亡が報告された。本被験者（被験者番号[redacted]-3181）は、20 mg/日投与群の 4[redacted] 歳男性であり、事故により感電死した。本事象は、グレード 5 及び治験薬と関連なしと判断された。治験薬の最終投与日は Day 22 で、用量は 2.5 mg であった。重篤な有害事象（感電死）の発現日は Day 30、事象の転帰日（死亡日）は Day 60 であった。

その他の重篤な有害事象

SOC 及び PT 別の重篤な有害事象の要約を表 2.7.6.7-23 に示す。

登録した 261 例中 26 例（10%）に 1 件以上の重篤な有害事象が認められ、そのうち 10 例が重篤な有害事象のために治験薬投与を中止した。被験者番号[redacted]-3187（2 件のアナフィラキシー様反応）、被験者番号[redacted]-3315（左腹部の注射部位反応、上肢の深部静脈血栓症）及び被験者番号[redacted]-3128（低カリウム血症、不安）の 3 例では、それぞれ 2 件の重篤な有害事象が認められ、残りの 23 例には各 1 件の重篤な有害事象が認められた。死亡（感電死）した 1 例を除き、全ての重篤な有害事象は後遺症を伴うことなく回復した。

1 件の重篤な有害事象は治療下で発現した事象（治験薬最終投与から 30 日以内に新たに発現又は悪化した事象）に該当しなかったため、重篤な有害事象及び有害事象の要約には含めなかった。本事象は、出産間近の胎児死亡（PT：死産）であり、Day 407 に報告された。本被験者（被験者番号：[redacted]-3177）は妊娠から 3 か月の間に BMN 165 投与を受け、Day 184（事象発現の 6 か月以上前）に 40 mg の最終投与を受けた［165-301 試験追加解析（5.3.5.2.5）Listing 16.2.7.2、14.3.3 項］。また、被験者番号[redacted]-3247 は、Day 127 に非重篤な有害事象である舌腫脹を発現した。本事象は、治験責任医師によってグレード 1、治験薬と関連ありと判断されたが、治験薬の投与中止に至ったことから、治験依頼者によって医学的に重要な事象（重篤）にグレード変更された［165-301 試験 CSR（5.3.5.2.5）14.3.3 項］。

主な重篤な有害事象は、アナフィラキシー反応（8 例、3.1%）、過敏症（3 例、1.1%）、アナフィラキシー様反応（2 例、0.8%）、不安（2 例、0.8%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（2 例、0.8%）及び血清病（2 例、0.8%）であった。

重篤な有害事象の発現割合は、20 mg/日投与群（7 例、5.3%）と比較して 40 mg/日投与群（19 例、14.6%）で高かった。この差には両群の「免疫系障害」に分類される重篤な有害事象の発現例数の差が大きく起因している（40 mg/日投与群：11 例、20 mg/日投与群：3 例）。

表 2.7.6.7-23 SOC 及び PT 別の重篤な有害事象（165-301 試験：安全性解析対象集団）

SOC PT	20 mg/日 投与群 (N = 131)	40 mg/日 投与群 (N = 130)	全体 (N = 261)
重篤な有害事象が1件以上発現した被験者数	7 (5.3%)	19 (14.6%)	26 (10.0%)
免疫系障害	3 (2.3%)	11 (8.5%)	14 (5.4%)
アナフィラキシー反応	2 (1.5%)	6 (4.6%)	8 (3.1%)
過敏症	0	3 (2.3%)	3 (1.1%)
アナフィラキシー様反応	0	2 (1.5%)	2 (0.8%)
血清病	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.5%)	1 (0.8%)	3 (1.1%)
感電死	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
注射部位反応	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
穿刺部位出血	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
感染症および寄生虫症	0	2 (1.5%)	2 (0.8%)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
急性腎盂腎炎	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
臨床検査	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
精神障害	0	2 (1.5%)	2 (0.8%)
不安	0	2 (1.5%)	2 (0.8%)
心臓障害	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
心嚢液貯留	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
代謝および栄養障害	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
低カリウム血症	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
乳頭腫	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
稽留流産	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
血管障害	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
深部静脈血栓症	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)

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。
MedDRA Version 18.0（日本語翻訳は MedDRA/J Version 18.0）を用いてコード化した。
出典：165-301 試験追加解析（5.3.5.2.5）Table 14.3.2.1.1

試験中止に至った有害事象

登録された 261 例中 16 例（6.1%）が有害事象のために試験を中止した。14 例（5.4%）は導入期／漸増期に、2 例は維持期に試験を中止した。試験中止に至った有害事象はいずれも治験責任医師によって治験薬と関連ありと判断された。

試験中止に至った有害事象のうち 7 件は重篤な有害事象であった。その内訳はグレード 3 のアナフィラキシーが 2 例、グレード 3 のアナフィラキシー様反応が 1 例、グレード 3 のアナフ

ィラキシー反応が 1 例、グレード 3 の重度のアレルギー反応が 1 例、グレード 3 の血清病が 1 例、及び失神寸前の状態と嘔吐（いずれもグレード 2）を伴うグレード 3 の血清病が 1 例であった。重度のアレルギー反応は発現から 4 日後に回復し、その他の試験中止に至った有害事象は、いずれも発現から 1 日以内に回復した［165-301 試験追加解析（5.3.5.2.5）Listing 16.2.7.4.1、Errata（Appendix 16.1.9.3）］。

その他の試験中止に至った有害事象の内訳は、グレード 2 の全身に及ぶ皮疹及び関節痛（同一被験者）、グレード 3 の関節痛、グレード 2 の全身性関節痛、グレード 1 の注射部位反応、グレード 1 の浮腫、腫脹、そう痒症、全身性皮疹及び蕁麻疹などの一連の発現、グレード 3 の過敏症反応、グレード 1 の両腕の紅斑（試験終了時点で未回復）、グレード 1 のそう痒症、蕁麻疹、浮動性めまい及び口唇腫脹（同一被験者）、並びにグレード 1 の腹部及び右腕の注射部位反応が各 1 例であった。その他の試験中止に至った有害事象はいずれも後遺症なく回復した［165-301 試験追加解析（5.3.5.2.5）Listing 16.2.7.4.1］。

治験薬の投与中止に至った有害事象

SOC 及び PT 別の治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.7-24 に示す。

登録された 261 例中 26 例（10.0%）が有害事象のために治験薬の投与を中止した。投与群別の内訳は、20 mg/日投与群が 12 例（9.2%）、40 mg/日投与群が 14 例（10.8%）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、全体でよくみられた PT 別の事象は、アナフィラキシー反応（6 例、2.3%）、関節痛（6 例、2.3%）及び注射部位反応（3 例、1.1%）であった。

表 2.7.6.7-24　SOC 及び PT 別の治験薬の投与中止に至った有害事象（165-301 試験：安全性解析対象集団）（1/2）

SOC PT	20 mg/日 投与群 (N = 131)	40 mg/日 投与群 (N = 130)	全体 (N = 261)
治験薬の投与中止に至った有害事象が1件以上発現した被験者数	12 (9.2%)[a]	14 (10.8%)[a]	26 (10.0%)[a]
免疫系障害	4 (3.1%)	6 (4.6%)	10 (3.8%)
アナフィラキシー反応	2 (1.5%)	4 (3.1%)	6 (2.3%)
過敏症	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
血清病	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
筋骨格系および結合組織障害	4 (3.1%)	3 (2.3%)	7 (2.7%)
関節痛	4 (3.1%)	2 (1.5%)	6 (2.3%)
背部痛	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
胃腸障害	2 (1.5%)[a]	3 (2.3%)[a]	5 (1.9%)[a]
口唇腫脹	0	2 (1.5%)	2 (0.8%)
下痢	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
舌腫脹	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
嘔吐	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)

表 2.7.6.7-24　SOC 及び PT 別の治験薬の投与中止に至った有害事象
（165-301 試験：安全性解析対象集団）（2/2）

SOC PT	20 mg/日 投与群 (N = 131)	40 mg/日 投与群 (N = 130)	全体 (N = 261)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.5%)[a]	3 (2.3%)[a]	5 (1.9%)[a]
注射部位反応	0	3 (2.3%)[a]	3 (1.1%)[a]
悪寒	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
感電死	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
注射部位腫瘤	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
局所腫脹	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
倦怠感	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
発熱	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
皮膚および皮下組織障害	2 (1.5%)	3 (2.3%)[a]	5 (1.9%)[a]
全身性皮疹	2 (1.5%)	0	2 (0.8%)[a]
多汗症	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
斑	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
発疹	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
顔面腫脹	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
蕁麻疹	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
神経系障害	3 (2.3%)	1 (0.8%)	4 (1.5%)
浮動性めまい	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
感覚鈍麻	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
失神寸前の状態	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
刺激無反応	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
挫傷	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
臨床検査	1 (0.8%)[a]	1 (0.8%)	2 (0.8%)[a]
C-反応性蛋白異常	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
C-反応性蛋白増加	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
補体成分C4減少	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
咳嗽	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
発声障害	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
過換気	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
感染症および寄生虫症	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
尿路感染	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)

MedDRA：ICH 国際医薬用語集、PFS：充填済み注射器、PT：基本語、SOC：器官別大分類、VS：バイアル及び注射器
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：治験薬の投与中止に至った有害事象が発現した被験者［[redacted]-3210（PFS 製剤）、[redacted]-3117（VS 製剤）、[redacted]-3157（VS 製剤）］及び試験中止に至った有害事象が発現した被験者［[redacted]-3117（VS 製剤）、[redacted]-3157（VS 製剤）］のデータは、eCRF に正確に入力されず、出典に記載の表は空白又は誤記がみられた［165-301 試験 CSR（5.3.5.2.5）Table 14.3.1.8.1］。そのため、本表は手動で訂正した。詳細は、165-301 試験 CSR Errata（5.3.5.2.5）Appendix 16.1.9.3 を参照。
MedDRA Version 18.0（日本語翻訳は MedDRA/J Version 18.0）を用いてコード化した。
出典：165-301 試験追加解析（5.3.5.2.5）Table 14.3.1.8.1、Errata（Appendix 16.1.9.3）

治験薬の投与中断又は減量に至った有害事象（全体で発現割合 1%以上）を表 2.7.6.7-25 に示す。

261 例中 93 例（35.6%）に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。治験薬の投与中断又は減量に至った有害事象は、20 mg/日投与群（35 例、26.7%）と比較して 40 mg/日投与群（58 例、44.6%）で多かった。

表 2.7.6.7-25　PT 別の治験薬の投与中断又は減量に至った有害事象（全体で発現割合 1%以上）（165-301 試験：安全性解析対象集団）

PT	20 mg/日 投与群 (N = 131)	40 mg/日 投与群 (N = 130)	全体 (N = 261)
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	35 (26.7%)	58 (44.6%)	93 (35.6%)
関節痛	23 (17.6%)	27 (20.8%)	50 (19.2%)
蕁麻疹	5 (3.8%)	5 (3.8%)	10 (3.8%)
注射部位反応	5 (3.8%)	5 (3.8%)	10 (3.8%)
発疹	3 (2.3%)	5 (3.8%)	8 (3.1%)
脱毛症	2 (1.5%)	5 (3.8%)	7 (2.7%)
四肢痛	3 (2.3%)	3 (2.3%)	6 (2.3%)
嘔吐	4 (3.1%)	2 (1.5%)	6 (2.3%)
浮動性めまい	2 (1.5%)	4 (3.1%)	6 (2.3%)
末梢性浮腫	2 (1.5%)	2 (1.5%)	4 (1.5%)
頭痛	0	4 (3.1%)	4 (1.5%)
過敏症	0	4 (3.1%)	4 (1.5%)
上気道感染	3 (2.3%)	1 (0.8%)	4 (1.5%)
顎痛	3 (2.3%)	0	3 (1.1%)
全身性皮疹	0	3 (2.3%)	3 (1.1%)
注射部位紅斑	2 (1.5%)	1 (0.8%)	3 (1.1%)
注射部位腫脹	1 (0.8%)	2 (1.5%)	3 (1.1%)
発熱	3 (2.3%)	0	3 (1.1%)
悪心	2 (1.5%)	1 (0.8%)	3 (1.1%)
血清病	2 (1.5%)	1 (0.8%)	3 (1.1%)

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 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。
MedDRA Version 18.0（日本語翻訳は MedDRA/J Version 18.0）を用いてコード化した。
出典：165-301 試験 CSR（5.3.5.2.5）Table 14.3.1.9.1

アナフィラキシー

PT 別及び重症度別の NIAID/FAAN 基準に基づくアナフィラキシーの発現割合を表 2.7.6.7-26 に示す。

25 件のアナフィラキシーエピソードに対して計 61 件の PT が報告された。当初、アナフィラキシーと診断されずに報告された個別の症状が、後にアナフィラキシーの診断基準を満たす一連症状として特定された症例が複数あったため、アナフィラキシーエピソードの件数よりも PT

の件数が多くなった。25 件のアナフィラキシーエピソードに関連する PT で発現割合が高かったのは、アナフィラキシー反応（8 例、3.1%）、過敏症（3 例、1.1%）、そう痒症（3 例、1.1%）及び蕁麻疹（3 例、1.1%）であった。

表 2.7.6.7-26　PT 別及び重症度別の NIAID/FAAN 基準に基づくアナフィラキシーの発現割合（165-301 試験：安全性解析対象集団）（1/2）

PT グレード	20 mg/日 投与群 (N = 131)	40 mg/日 投与群 (N = 130)	全体 (N = 261)
アナフィラキシーが1件以上発現した被験者数	5 (3.8%)	13 (10.0%)	18 (6.9%)
グレード1	2 (1.5%)	1 (0.8%)	3 (1.1%)
グレード2	0	4 (3.1%)	4 (1.5%)
グレード3	3 (2.3%)	6 (4.6%)	9 (3.4%)
グレード4	0	2 (1.5%)	2 (0.8%)
アナフィラキシー反応	2 (1.5%)	6 (4.6%)	8 (3.1%)
グレード1	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
グレード3	2 (1.5%)	3 (2.3%)	5 (1.9%)
グレード4	0	2 (1.5%)	2 (0.8%)
過敏症	0	3 (2.3%)	3 (1.1%)
グレード2	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
グレード3	0	2 (1.5%)	2 (0.8%)
そう痒症	1 (0.8%)	2 (1.5%)	3 (1.1%)
グレード1	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
グレード2	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
蕁麻疹	2 (1.5%)	1 (0.8%)	3 (1.1%)
グレード1	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
グレード2	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
アナフィラキシー様反応	0	2 (1.5%)	2 (0.8%)
グレード2	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
グレード3	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
胸部不快感	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
グレード1	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
グレード2	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
咳嗽	2 (1.5%)	0	2 (0.8%)
グレード1	2 (1.5%)	0	2 (0.8%)
全身性皮疹	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
グレード1	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
舌腫脹	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
グレード1	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
腹痛	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
グレード1	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)

表 2.7.6.7-26　PT 別及び重症度別の NIAID/FAAN 基準に基づくアナフィラキシーの発現割合（165-301 試験：安全性解析対象集団）（2/2）

PT グレード	20 mg/日 投与群 (N = 131)	40 mg/日 投与群 (N = 130)	全体 (N = 261)
呼吸困難	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
グレード2	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
潮紅	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
グレード2	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
過換気	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
グレード1	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
口唇浮腫	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
グレード1	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
口唇腫脹	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
グレード1	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
局所腫脹	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
グレード1	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
悪心	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
グレード1	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
口腔浮腫	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
グレード1	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
末梢性浮腫	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
グレード1	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
咽頭炎	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
グレード1	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
全身性そう痒症	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
グレード1	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
斑状丘疹状皮疹	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
グレード3	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
顔面腫脹	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
グレード1	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
咽喉絞扼感	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
グレード1	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
舌浮腫	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
グレード1	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)

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、ISR：注射部位反応、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、NIAID：米国国立アレルギー・感染症研究所、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。

過敏症 AE に含まれるアナフィラキシー反応、血管浮腫関連事象、関節痛関連事象、血清病様反応、注射部位皮膚反応（14 日以上）、全身性皮膚反応（14 日以上）、ISR 関連事象に該当する有害事象の検索方法は、事前に規定し、統計解析計画書に記載した。

アナフィラキシー事象の一部では、複数の PT が報告された。18 例に 25 件のアナフィラキシー事象が発現し、61 事象の PT が報告された。NIAID/FAAN 基準に基づくアナフィラキシーが認められた被験者の一覧は、165-301 試験追加解析（5.3.5.2.5）の Listing 16.2.7.5.2 に示した。

MedDRA Version 18.0（日本語翻訳は MedDRA/J Version 18.0）を用いてコード化した。

出典：165-301 試験追加解析（5.3.5.2.5）Table 14.3.2.7.1.1

アナフィラキシーエピソード発現後に BMN 165 を再投与した被験者の要約を表 2.7.6.7-27 に示す。

アナフィラキシーを発現した 18 例中 10 例（56%）は、同用量又は減量して BMN 165 投与を再開した。10 例中 5 例は中断した後に再投与を行い、残りの 5 例は中断することなく継続した。1 例（被験者番号[redacted]-3187）では 2 件のアナフィラキシーエピソードが発現したが中断することなく治験薬投与を継続した。BMN 165 の再投与後にアナフィラキシーが再発した 2 例（被験者番号[redacted]-3023 及び[redacted]-3210）は試験を中止した。被験者番号[redacted]-3023 では、グレード 3 のアナフィラキシー様反応が発現した後に BMN 165 を減量して 1 回のみ再投与を行った。残りの 8 例は再投与後、治験薬投与及び試験を完了し、そのうち 4 例では試験終了時の血中 Phe 濃度がベースラインから 20%超低下した［165-301 試験追加解析（5.3.5.2.5）、Listing 16.2.6.1］。

アナフィラキシーを発現した 18 例中 8 例で IgE 検査を行った。いずれの被験者も抗 PAL IgE 及び抗 PAL-PEG IgE が陰性であったが、これには Brown 基準に基づく重度が 4 例中 3 例も含まれていた。IgE 検査の結果が陰性であり、かつ免疫複合体の活性によると考えられる補体の低下が認められたことから、アナフィラキシー事象は III 型免疫複合体介在性の過敏症であることが示唆された。

表 2.7.6.7-27 アナフィラキシーエピソード発現後に BMN 165 を再投与した被験者の要約

被験者番号（無作為化割付用量）	アナフィラキシー発現日（Day）	CTCAE グレード	発現前の用量（mg）	発現後の治験薬に対する最初の措置	再投与時の用量／試験終了時の用量（異なる場合）（mg）	再投与後の血中Phe濃度のベースラインからの変化率（最大低下時／試験終了時）	治験薬に対する最終的な措置
[redacted]-3210 (40 mg/日)	95	1	40	変更なし	40	3.1% / 25.8%	有害事象のため試験中止（複数回のグレード1のアナフィラキシーエピソード）
	105	1	40	変更なし	40		
	117	1	40	変更なし	40		
	124	1	40	変更なし	20		
	133	1	20	減量	10		
	153	1	20	投与中断	10		
	165	1	10	投与中断	10 / NA		
[redacted]-3187 (40 mg/日)	57	1	10	変更なし	10	-24.9% / -2.4%	投与完了
	70	2	20	減量	10 / 40		
[redacted]-3143 (40 mg/日)	129	2	40	変更なし	40	-14.5% / -7.7%	投与完了
[redacted]-3087 (40 mg/日)	204	2	40	投与中断	10 / 40	-15.3% / -15.3%	投与完了
[redacted]-3137 (40 mg/日)	59	3	10	投与中断	2.5 / 40	-39.6% / -31.6%	投与完了
[redacted]-3113 (20 mg/日)	71	1	20	投与中断	10 / 20	-29.5% / -13.3%	投与完了
[redacted]-3023 (40 mg/日)	78	3	40	減量	10 / NA	-23.7% / -23.7%	有害事象のため試験中止（アナフィラキシー様反応）
[redacted]-3009 (40 mg/日)	91	3	20	投与中断	20/40	-72.9% / -35.8%	投与完了
[redacted]-3017 (40 mg/日)	57	1/2	10	変更なし	10	-58.6% / -37.7%	投与完了
[redacted]-3002 (20 mg/日)	85	2/3	20	変更なし	20	-21.9% / -21.9%	投与完了

CTCAE：有害事象共通用語規準、NA：該当なし、Phe：フェニルアラニン
出典：165-301 試験 CSR（5.3.5.2.5）Listing 16.2.4.1、165-301 試験追加解析（5.3.5.2.5）Listing 16.2.5.1、Listing 16.2.6.1、Listing 16.2.7.1、Listing 16.2.7.5.2

過敏症有害事象

過敏症 AE は、アナフィラキシー反応広域アルゴリズム SMQ 及び改変過敏症 SMQ により特定し、追加の PT（関節痛、関節炎、眼の炎症、眼刺激、眼痛、関節硬直、関節腫脹、発熱、霧視及び多発性関節炎）を含めた。アナフィラキシー反応広域アルゴリズム SMQ では、検索基準に該当する事象の組み合わせは、一つの過敏症 AE として計数した。

PT 及び重症度別の過敏症 AE の発現割合（全体で発現割合 2%以上）を表 2.7.6.7-28 に示す。

治験薬の投与を受けた 261 例中 230 例（88.1%）に過敏症 AE が 1 件以上発現した。過敏症 AE の最悪時の重症度は、グレード 1（85 例、32.6%）又はグレード 2（120 例、46.0%）が多かった。グレード 3 の過敏症 AE は、23 例（8.8%）に発現した。グレード 4 の過敏症 AE は 2 例（0.8%）に発現し、いずれもアナフィラキシー反応であった。

全体でよくみられた過敏症 AE は、関節痛（170 例、65.1%）、発疹（68 例、26.1%）、注射部位発疹（53 例、20.3%）、蕁麻疹及びそう痒症（各 48 例、18.4%）、並びに発熱（34 例、13.0%）であった。

表 2.7.6.7-28　PT 別及び重症度別の過敏症有害事象の発現割合（全体で発現割合 2%以上）（165-301 試験：安全性解析対象集団）（1/3）

PT グレード	20 mg/日 投与群 (N = 131)	40 mg/日 投与群 (N = 130)	全体 (N = 261)
過敏症AEが1件以上発現した被験者数	111 (84.7%)	119 (91.5%)	230 (88.1%)
グレード1	43 (32.8%)	42 (32.3%)	85 (32.6%)
グレード2	59 (45.0%)	61 (46.9%)	120 (46.0%)
グレード3	9 (6.9%)	14 (10.8%)	23 (8.8%)
グレード4	0	2 (1.5%)	2 (0.8%)
関節痛	78 (59.5%)	92 (70.8%)	170 (65.1%)
グレード1	27 (20.6%)	32 (24.6%)	59 (22.6%)
グレード2	47 (35.9%)	56 (43.1%)	103 (39.5%)
グレード3	4 (3.1%)	4 (3.1%)	8 (3.1%)
発疹	27 (20.6%)	41 (31.5%)	68 (26.1%)
グレード1	20 (15.3%)	30 (23.1%)	50 (19.2%)
グレード2	7 (5.3%)	11 (8.5%)	18 (6.9%)
注射部位発疹	23 (17.6%)	30 (23.1%)	53 (20.3%)
グレード1	19 (14.5%)	27 (20.8%)	46 (17.6%)
グレード2	4 (3.1%)	3 (2.3%)	7 (2.7%)
蕁麻疹	18 (13.7%)	30 (23.1%)	48 (18.4%)
グレード1	8 (6.1%)	15 (11.5%)	23 (8.8%)
グレード2	10 (7.6%)	14 (10.8%)	24 (9.2%)
グレード3	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)

表 2.7.6.7-28 PT 別及び重症度別の過敏症有害事象の発現割合（全体で発現割合 2%以上）（165-301 試験：安全性解析対象集団）（2/3）

PT グレード	20 mg/日 投与群 (N = 131)	40 mg/日 投与群 (N = 130)	全体 (N = 261)
そう痒症	22 (16.8%)	26 (20.0%)	48 (18.4%)
グレード1	16 (12.2%)	20 (15.4%)	36 (13.8%)
グレード2	6 (4.6%)	5 (3.8%)	11 (4.2%)
グレード3	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
発熱	26 (19.8%)	8 (6.2%)	34 (13.0%)
グレード1	22 (16.8%)	5 (3.8%)	27 (10.3%)
グレード2	4 (3.1%)	3 (2.3%)	7 (2.7%)
注射部位蕁麻疹	10 (7.6%)	15 (11.5%)	25 (9.6%)
グレード1	8 (6.1%)	13 (10.0%)	21 (8.0%)
グレード2	2 (1.5%)	2 (1.5%)	4 (1.5%)
紅斑	12 (9.2%)	12 (9.2%)	24 (9.2%)
グレード1	9 (6.9%)	11 (8.5%)	20 (7.7%)
グレード2	3 (2.3%)	1 (0.8%)	4 (1.5%)
補体成分C3減少	11 (8.4%)	7 (5.4%)	18 (6.9%)
グレード1	11 (8.4%)	7 (5.4%)	18 (6.9%)
補体成分C4減少	12 (9.2%)	6 (4.6%)	18 (6.9%)
グレード1	12 (9.2%)	5 (3.8%)	17 (6.5%)
グレード2	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
過敏症	4 (3.1%)	10 (7.7%)	14 (5.4%)
グレード1	2 (1.5%)	2 (1.5%)	4 (1.5%)
グレード2	1 (0.8%)	4 (3.1%)	5 (1.9%)
グレード3	1 (0.8%)	4 (3.1%)	5 (1.9%)
関節硬直	8 (6.1%)	7 (5.4%)	15 (5.7%)
グレード1	7 (5.3%)	3 (2.3%)	10 (3.8%)
グレード2	1 (0.8%)	4 (3.1%)	5 (1.9%)
関節腫脹	8 (6.1%)	5 (3.8%)	13 (5.0%)
グレード1	4 (3.1%)	3 (2.3%)	7 (2.7%)
グレード2	4 (3.1%)	2 (1.5%)	6 (2.3%)
全身性そう痒症	5 (3.8%)	6 (4.6%)	11 (4.2%)
グレード1	3 (2.3%)	5 (3.8%)	8 (3.1%)
グレード2	2 (1.5%)	1 (0.8%)	3 (1.1%)
紅斑性皮疹	3 (2.3%)	8 (6.2%)	11 (4.2%)
グレード1	3 (2.3%)	6 (4.6%)	9 (3.4%)
グレード2	0	2 (1.5%)	2 (0.8%)
全身性皮疹	5 (3.8%)	6 (4.6%)	11 (4.2%)
グレード1	1 (0.8%)	2 (1.5%)	3 (1.1%)
グレード2	4 (3.1%)	4 (3.1%)	8 (3.1%)

表 2.7.6.7-28 PT 別及び重症度別の過敏症有害事象の発現割合（全体で発現割合 2%以上）（165-301 試験：安全性解析対象集団）（3/3）

PT グレード	20 mg/日 投与群 (N = 131)	40 mg/日 投与群 (N = 130)	全体 (N = 261)
斑状丘疹状皮疹	6 (4.6%)	3 (2.3%)	9 (3.4%)
グレード1	5 (3.8%)	3 (2.3%)	8 (3.1%)
グレード3	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
季節性アレルギー	7 (5.3%)	3 (2.3%)	10 (3.8%)
グレード1	6 (4.6%)	3 (2.3%)	9 (3.4%)
グレード2	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
そう痒性皮疹	5 (3.8%)	3 (2.3%)	8 (3.1%)
グレード1	2 (1.5%)	2 (1.5%)	4 (1.5%)
グレード2	3 (2.3%)	1 (0.8%)	4 (1.5%)
アナフィラキシー反応	2 (1.5%)	6 (4.6%)	8 (3.1%)
グレード1	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
グレード3	2 (1.5%)	3 (2.3%)	5 (1.9%)
グレード4	0	2 (1.5%)	2 (0.8%)
潮紅	3 (2.3%)	5 (3.8%)	8 (3.1%)
グレード1	2 (1.5%)	4 (3.1%)	6 (2.3%)
グレード2	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
結膜炎	3 (2.3%)	4 (3.1%)	7 (2.7%)
グレード1	2 (1.5%)	1 (0.8%)	3 (1.1%)
グレード2	1 (0.8%)	3 (2.3%)	4 (1.5%)
血清病	4 (3.1%)	2 (1.5%)	6 (2.3%)
グレード2	3 (2.3%)	0	3 (1.1%)
グレード3	1 (0.8%)	2 (1.5%)	3 (1.1%)

AE：有害事象、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 の最悪時のグレードで 1 回のみカウントした。
過敏症 AE に含まれるアナフィラキシー反応、血管浮腫関連事象、関節痛関連事象、血清病様反応、注射部位皮膚反応（14 日以上）、全身性皮膚反応（14 日以上）、ISR 関連事象に該当する有害事象の検索方法は、事前に規定し、統計解析計画書に記載した。
MedDRA Version 18.0（日本語翻訳は MedDRA/J Version 18.0）を用いてコード化した。
出典：165-301 試験追加解析（5.3.5.2.5）Table 14.3.2.4.1.1

注射部位反応関連事象

治験薬の投与を受けた 261 例中 225 例（86.2%）に 1 件以上の ISR 関連事象が発現した。PT 別のよくみられた ISR 関連事象は、注射部位反応（148 例、56.7%）、注射部位紅斑（118 例、45.2%）、注射部位そう痒感（65 例、24.9%）、注射部位疼痛（56 例、21.5%）、注射部位内出血（50 例、19.2%）、注射部位発疹（50 例、19.2%）及び注射部位腫脹（43 例、16.5%）であった。

ISR 関連事象の重症度（最悪時）はグレード 1（169 例、64.8%）が多く、グレード 2 は 55 例（21.1%）であった。グレード 3 以上の ISR 関連事象は、20 mg/日の 1 例に発現したグレード 3

の左手の注射部位硬化のみであった。本事象は治験薬とおそらく関連ありと判断され、1 日以内に回復した。治験薬は同用量で継続された。

1 例（被験者番号[redacted]-3315）に発現したグレード 2 の注射部位反応は、重篤な有害事象として報告された。本被験者では、BMN 165 2.5 mg を腹部に皮下投与した 48 時間後、注射部位に発赤腫脹及びそう痒反応が発現した。本被験者はセチリジン及びラニチジンを服用した後、救急外来を受診し、prednisone、ジフェンヒドラミン及びファモチジンの静脈内投与を受けた。被験者の容体は安定していた。本事象は 3 日以内に回復し、被験者は治験薬の用量を変更しなかったと報告された。本症例の叙述は 2.7.6.11.1.6 に示す。

14 日以上持続する全身性皮膚反応

PT 別及び重症度別の 14 日以上持続する全身性皮膚反応の発現割合を表 2.7.6.7-29 に示す。

治験薬の投与を受けた 261 例中 64 例（24.5%）に全身性皮膚反応（14 日以上）が 1 回以上発現した。PT 別のよくみられた全身性皮膚反応（14 日以上）は、発疹（21 例、8.0%）、そう痒症（15 例、5.7%）及び蕁麻疹（9 例、3.4%）であった。最悪時の重症度はグレード 1（48 例、18.4%）が多く、グレード 2 は 16 例（6.1%）であった。グレード 3 以上の 14 日以上持続した全身性皮膚反応は認められなかった。

表 2.7.6.7-29　PT 別及び重症度別の 14 日以上持続する全身性皮膚反応（165-301 試験：安全性解析対象集団）（1/3）

PT グレード	20 mg/日 投与群 (N = 131)	40 mg/日 投与群 (N = 130)	全体 (N = 261)
全身性皮膚反応（14日以上）が1件以上発現した被験者数	24 (18.3%)	40 (30.8%)	64 (24.5%)
グレード1	17 (13.0%)	31 (23.8%)	48 (18.4%)
グレード2	7 (5.3%)	9 (6.9%)	16 (6.1%)
発疹	4 (3.1%)	17 (13.1%)	21 (8.0%)
グレード1	2 (1.5%)	13 (10.0%)	15 (5.7%)
グレード2	2 (1.5%)	4 (3.1%)	6 (2.3%)
そう痒症	5 (3.8%)	10 (7.7%)	15 (5.7%)
グレード1	5 (3.8%)	9 (6.9%)	14 (5.4%)
グレード2	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
蕁麻疹	2 (1.5%)	7 (5.4%)	9 (3.4%)
グレード1	1 (0.8%)	5 (3.8%)	6 (2.3%)
グレード2	1 (0.8%)	2 (1.5%)	3 (1.1%)
皮膚乾燥	3 (2.3%)	3 (2.3%)	6 (2.3%)
グレード1	3 (2.3%)	2 (1.5%)	5 (1.9%)
グレード2	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
紅斑	1 (0.8%)	3 (2.3%)	4 (1.5%)
グレード1	1 (0.8%)	3 (2.3%)	4 (1.5%)

表 2.7.6.7-29 PT 別及び重症度別の 14 日以上持続する全身性皮膚反応（165-301 試験：安全性解析対象集団）（2/3）

PT グレード	20 mg/日 投与群 (N = 131)	40 mg/日 投与群 (N = 130)	全体 (N = 261)
紅斑性皮疹	2 (1.5%)	2 (1.5%)	4 (1.5%)
グレード1	2 (1.5%)	1 (0.8%)	3 (1.1%)
グレード2	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
蜂巣炎	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
グレード2	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
グレード1	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
グレード2	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
湿疹	2 (1.5%)	0	2 (0.8%)
グレード1	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
グレード2	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
斑状皮疹	1 (0.8%)	2 (1.5%)	3 (1.1%)
グレード1	0	2 (1.5%)	2 (0.8%)
グレード2	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
丘疹	0	2 (1.5%)	2 (0.8%)
グレード1	0	2 (1.5%)	2 (0.8%)
皮膚炎	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
グレード2	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
アトピー性皮膚炎	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
グレード1	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
薬疹	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
グレード1	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
剥脱性発疹	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
グレード1	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
斑	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
グレード1	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
点状出血	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
グレード1	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
全身性皮疹	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
グレード1	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
斑状丘疹状皮疹	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
グレード1	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
丘疹性皮疹	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
グレード1	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
そう痒性皮疹	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
グレード1	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
中隔性脂肪組織炎	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
グレード1	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
皮膚色素過剰	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
グレード1	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
皮膚硬結	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
グレード1	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)

表 2.7.6.7-29　PT 別及び重症度別の 14 日以上持続する全身性皮膚反応（165-301 試験：安全性解析対象集団）（3/3）

PT グレード	20 mg/日 投与群 (N = 131)	40 mg/日 投与群 (N = 130)	全体 (N = 261)
皮膚感染	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
グレード1	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
皮膚腫瘤	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
グレード1	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)

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 の最悪時のグレードで 1 回のみカウントした。
MedDRA Version 18.0（日本語翻訳は MedDRA/J Version 18.0）を用いてコード化した。
出典：165-301 試験追加解析（5.3.5.2.5）Table 14.3.2.11.1.1

14 日以上持続する注射部位皮膚反応

PT 別及び重症度別の 14 日以上持続する注射部位皮膚反応の発現割合を表 2.7.6.7-30 に示す。

治験薬の投与を受けた 261 例中 77 例（29.5%）に注射部位皮膚反応（14 日以上）が 1 回以上発現した。PT 別のよくみられた注射部位皮膚反応（14 日以上）は、注射部位反応（34 例、13.0%）、注射部位紅斑（16 例、6.1%）及び注射部位そう痒感（12 例、4.6%）であった。最悪時の重症度はグレード 1（68 例、26.1%）が多く、グレード 2 は 9 例（3.4%）であった。グレード 3 以上の注射部位皮膚反応（14 日以上）は認められなかった。

表 2.7.6.7-30　PT 別及び重症度別の注射部位皮膚反応（14 日以上）（165-301 試験：安全性解析対象集団）（1/2）

PT グレード	20 mg/日 投与群 (N = 131)	40 mg/日 投与群 (N = 130)	全体 (N = 261)
注射部位皮膚反応（14日以上）が1件以上発現した被験者数	38 (29.0%)	39 (30.0%)	77 (29.5%)
グレード1	34 (26.0%)	34 (26.2%)	68 (26.1%)
グレード2	4 (3.1%)	5 (3.8%)	9 (3.4%)
注射部位反応	23 (17.6%)	11 (8.5%)	34 (13.0%)
グレード1	21 (16.0%)	9 (6.9%)	30 (11.5%)
グレード2	2 (1.5%)	2 (1.5%)	4 (1.5%)
注射部位紅斑	10 (7.6%)	6 (4.6%)	16 (6.1%)
グレード1	10 (7.6%)	5 (3.8%)	15 (5.7%)
グレード2	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
注射部位そう痒感	2 (1.5%)	10 (7.7%)	12 (4.6%)
グレード1	2 (1.5%)	10 (7.7%)	12 (4.6%)
注射部位疼痛	3 (2.3%)	6 (4.6%)	9 (3.4%)
グレード1	3 (2.3%)	6 (4.6%)	9 (3.4%)

表 2.7.6.7-30 PT 別及び重症度別の注射部位皮膚反応（14 日以上）（165-301 試験：安全性解析対象集団）（2/2）

PT グレード	20 mg/日 投与群 (N = 131)	40 mg/日 投与群 (N = 130)	全体 (N = 261)
注射部位硬結	3 (2.3%)	5 (3.8%)	8 (3.1%)
グレード1	2 (1.5%)	5 (3.8%)	7 (2.7%)
グレード2	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
注射部位発疹	2 (1.5%)	6 (4.6%)	8 (3.1%)
グレード1	2 (1.5%)	5 (3.8%)	7 (2.7%)
グレード2	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
注射部位内出血	3 (2.3%)	3 (2.3%)	6 (2.3%)
グレード1	2 (1.5%)	3 (2.3%)	5 (1.9%)
グレード2	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
注射部位蕁麻疹	0	3 (2.3%)	3 (1.1%)
グレード1	0	3 (2.3%)	3 (1.1%)
注射部位変色	0	2 (1.5%)	2 (0.8%)
グレード1	0	2 (1.5%)	2 (0.8%)
注射部位血腫	2 (1.5%)	0	2 (0.8%)
グレード1	2 (1.5%)	0	2 (0.8%)
注射部位腫瘤	0	2 (1.5%)	2 (0.8%)
グレード1	0	2 (1.5%)	2 (0.8%)
注射部位腫脹	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
グレード1	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
グレード2	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
注射部位漏出	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
グレード1	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
注射部位出血	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
グレード1	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
注射部位炎症	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
グレード2	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
注射部位結節	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
グレード1	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)

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 の最悪時のグレードで 1 回のみカウントした。
MedDRA Version 18.0（日本語翻訳は MedDRA/J Version 18.0）を用いてコード化した。
出典：165-301 試験追加解析（5.3.5.2.5）Table 14.3.2.14.1.1

関節痛関連事象

PT 別及び重症度別の関節痛関連事象の発現割合を表 2.7.6.7-31 に示す。

治験薬の投与を受けた 261 例中 170 例（65.1%）に関節痛関連事象が 1 回以上発現した。最悪時の重症度は、グレード 1（59 例、22.6%）又はグレード 2（103 例、39.5%）が多かった。グレ

ード 3 の関節痛は 8 例（3.1%）に認められ、そのうち 2 例には複数回のグレード 3 の関節痛が認められた（被験者番号[redacted]-3204：3 件、被験者番号[redacted]-3220：4 件）。グレード 3 の関節痛はいずれも回復したが、1 例（被験者番号[redacted]-3126）はグレード 3 の関節痛のために治験薬の投与を中止した。重篤な有害事象として報告された関節痛関連事象はなかった［165-301 試験追加解析（5.3.5.2.5）Listing 16.2.7.5.8］。

表 2.7.6.7-31　PT 別及び重症度別の関節痛関連事象の発現割合
（165-301 試験：安全性解析対象集団）

PT グレード	20 mg/日 投与群 (N = 131)	40 mg/日 投与群 (N = 130)	全体 (N = 261)
関節痛関連事象が1件以上発現した被験者数	78 (59.5%)	92 (70.8%)	170 (65.1%)
関節痛	78 (59.5%)	92 (70.8%)	170 (65.1%)
グレード1	27 (20.6%)	32 (24.6%)	59 (22.6%)
グレード2	47 (35.9%)	56 (43.1%)	103 (39.5%)
グレード3	4 (3.1%)	4 (3.1%)	8 (3.1%)

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 の最悪時のグレードで 1 回のみカウントした。
MedDRA Version 18.0（日本語翻訳は MedDRA/J Version 18.0）を用いてコード化した。
出典：165-301 試験追加解析（5.3.5.2.5）Table 14.3.2.12.1.1

血管浮腫関連事象

PT 別及び重症度別の血管浮腫関連事象の発現割合を表 2.7.6.7-32 に示す。

治験薬の投与を受けた 261 例中 94 例（36.0%）に血管浮腫関連事象が 1 回以上発現した。PT 別のよくみられた血管浮腫関連事象は、蕁麻疹（48 例、18.4%）、末梢性浮腫（15 例、5.7%）及び過敏症（14 例、5.4%）であった。最悪時の重症度は、グレード 1（48 例、18.4%）及びグレード 2（40 例、15.3%）が多かった。グレード 3 の血管浮腫関連事象は 6 例（2.3%）で認められ、PT 別では 5 例（1.9%）が過敏症、1 例（0.4%）が蕁麻疹であった。

3 例に認められた血管浮腫は、NIAID/FAAN 基準に基づくアナフィラキシー事象に該当し、重篤な有害事象と判断された。3 症例の内訳は、被験者番号[redacted]-3137（グレード 3 の過敏症、治験薬を投与中断）、[redacted]-3200（グレード 3 の過敏症、治験薬を投与中止）及び[redacted]-3087（グレード 2 の過敏症、治験薬を投与中断）であった。重篤な有害事象の叙述は 2.7.6.11.1.6 に示す。

表 2.7.6.7-32 PT 別及び重症度別の血管浮腫関連事象（165-301 試験：安全性解析対象集団）（1/2）

PT グレード	20 mg/日 投与群 (N = 131)	40 mg/日 投与群 (N = 130)	全体 (N = 261)
血管浮腫関連事象が1例以上発現した被験者数	38 (29.0%)	55 (42.3%)	94 (36.0%)
グレード1	19 (14.5%)	29 (22.3%)	48 (18.4%)
グレード2	18 (13.7%)	22 (16.9%)	40 (15.3%)
グレード3	1 (0.8%)	5 (3.8%)	6 (2.3%)
蕁麻疹	18 (13.7%)	30 (23.1%)	48 (18.4%)
グレード1	8 (6.1%)	15 (11.5%)	23 (8.8%)
グレード2	10 (7.6%)	14 (10.8%)	24 (9.2%)
グレード3	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
末梢性浮腫	6 (4.6%)	9 (6.9%)	15 (5.7%)
グレード1	4 (3.1%)	8 (6.2%)	12 (4.6%)
グレード2	2 (1.5%)	1 (0.8%)	3 (1.1%)
過敏症	4 (3.1%)	10 (7.7%)	14 (5.4%)
グレード1	2 (1.5%)	2 (1.5%)	4 (1.5%)
グレード2	1 (0.8%)	4 (3.1%)	5 (1.9%)
グレード3	1 (0.8%)	4 (3.1%)	5 (1.9%)
末梢腫脹	6 (4.6%)	6 (4.6%)	12 (4.6%)
グレード1	4 (3.1%)	3 (2.3%)	7 (2.7%)
グレード2	2 (1.5%)	3 (2.3%)	5 (1.9%)
腫脹	5 (3.8%)	4 (3.1%)	9 (3.4%)
グレード1	3 (2.3%)	2 (1.5%)	5 (1.9%)
グレード2	2 (1.5%)	2 (1.5%)	4 (1.5%)
局所腫脹	2 (1.5%)	3 (2.3%)	5 (1.9%)
グレード1	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
グレード2	1 (0.8%)	2 (1.5%)	3 (1.1%)
口唇腫脹	2 (1.5%)	2 (1.5%)	4 (1.5%)
グレード1	2 (1.5%)	1 (0.8%)	3 (1.1%)
グレード2	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
顔面腫脹	2 (1.5%)	2 (1.5%)	4 (1.5%)
グレード1	1 (0.8%)	2 (1.5%)	3 (1.1%)
グレード2	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
舌腫脹	2 (1.5%)	2 (1.5%)	4 (1.5%)
グレード1	2 (1.5%)	1 (0.8%)	3 (1.1%)
グレード2	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
咽喉絞扼感	0	3 (2.3%)	3 (1.1%)
グレード1	0	3 (2.3%)	3 (1.1%)
喘鳴	1 (0.8%)	2 (1.5%)	3 (1.1%)
グレード1	1 (0.8%)	2 (1.5%)	3 (1.1%)

表 2.7.6.7-32　PT 別及び重症度別の血管浮腫関連事象（165-301 試験：安全性解析対象集団）（2/2）

PT グレード	20 mg/日 投与群 (N = 131)	40 mg/日 投与群 (N = 130)	全体 (N = 261)
薬物過敏症	2 (1.5%)	0	2 (0.8%)
グレード1	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
グレード2	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
浮腫	2 (1.5%)	0	2 (0.8%)
グレード1	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
グレード2	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
眼部腫脹	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
グレード1	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
口唇浮腫	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
グレード1	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
限局性浮腫	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
グレード1	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
口腔浮腫	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
グレード1	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
口蓋浮腫	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
グレード1	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
咽頭浮腫	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
グレード1	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
皮膚腫脹	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
グレード1	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
舌浮腫	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
グレード1	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)

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 の最悪時のグレードで 1 回のみカウントした。
MedDRA Version 18.0（日本語翻訳は MedDRA/J Version 18.0）を用いてコード化した。
出典：165-301 試験追加解析（5.3.5.2.5）Table 14.3.2.13.1.1

神経精神障害関連事象

SOC 及び PT 別の神経精神障害関連事象の発現割合を表 2.7.6.7-33 に示す。

治験薬投与を受けた 261 例中 51 例（19.5%）に神経精神障害関連事象が 1 回以上発現した。このうち 24 例（18.3%）が 20 mg/日投与群、27 例（20.8%）が 40 mg/日投与群であった。神経精神障害関連事象の重症度は、いずれもグレード 1 又は 2 であった。PT 別の最もよくみられた神経精神障害に関連する有害事象は、不安［14 例（5.4%）］、不眠症及び嗜眠［各 6 例（2.3%）］、注意力障害［5 例（1.9%）］、易刺激性［4 例（1.5%）］、怒り［3 例（1.1%）］及び傾眠［3 例（1.1%）］であった。

表 2.7.6.7-33 SOC 及び PT 別の神経精神障害関連事象
（165-301 試験：安全性解析対象集団）

SOC PT	20 mg/日 投与群 (N = 131)	40 mg/日 投与群 (N = 130)	全体 (N = 261)
神経精神障害関連事象が1件以上発現した被験者数	24 (18.3%)	27 (20.8%)	51 (19.5%)
グレード1	18 (13.7%)	20 (15.4%)	38 (14.6%)
グレード2	6 (4.6%)	7 (5.4%)	13 (5.0%)
精神障害	16 (12.2%)	23 (17.7%)	39 (14.9%)
不安	4 (3.1%)	10 (7.7%)	14 (5.4%)
不眠症	3 (2.3%)	3 (2.3%)	6 (2.3%)
易刺激性	1 (0.8%)	3 (2.3%)	4 (1.5%)
怒り	2 (1.5%)	1 (0.8%)	3 (1.1%)
抑うつ気分	2 (1.5%)	0	2 (0.8%)
うつ病	2 (1.5%)	0	2 (0.8%)
抑うつ症状	2 (1.5%)	0	2 (0.8%)
神経過敏	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
落ち着きのなさ	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
異常な夢	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
無感情	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
錯乱状態	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
情動障害	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
感情的苦悩	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
欲求不満	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
リビドー減退	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
気分変化	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
気分動揺	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
パニック発作	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
パニック反応	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
ねごと	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
精神活動過多	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
思考異常	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
神経系障害	10 (7.6%)	6 (4.6%)	16 (6.1%)
嗜眠	2 (1.5%)	4 (3.1%)	6 (2.3%)
注意力障害	4 (3.1%)	1 (0.8%)	5 (1.9%)
傾眠	2 (1.5%)	1 (0.8%)	3 (1.1%)
蟻走感	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
記憶障害	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
刺激無反応	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
泣き	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)

MedDRA：ICH 国際医薬用語集、PT：基本語、SOC：器官別大分類
神経精神障害関連事象に該当する有害事象の検索方法は、事前に規定して統計解析計画書に記載した。
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 回のみカウントした。神経精神障害関連事象のグレードは最悪時のグレードで 1 回のみカウントした。

MedDRA Version 18.0（日本語翻訳は MedDRA/J Version 18.0）を用いてコード化した。
出典：165-301 試験追加解析（5.3.5.2.5）Table 14.3.2.5.1.1

2.　臨床検査

血液学的検査の検査値に臨床的に懸念される傾向は認められなかった。

5 例にグレード 3、1 例にグレード 4 のクレアチンホスホキナーゼ（CPK）の上昇が認められた。いずれもその後の再検査時には回復しており、また事象に随伴する症状は認められなかった。肝機能の検査値に臨床的に懸念される傾向は認められなかった。また、肝機能検査のモニタリングでは薬物性肝障害（Hy's Law）の基準に該当する被験者は認められなかった。

腎機能の検査値に臨床的に懸念される傾向は認められなかった。

BMN 165 への曝露後、新たに蛋白尿を発現した被験者は認められなかった。7 例に BMN 165 投与開始前（ベースライン）に尿中アルブミン／クレアチニン比の上昇が認められたが、1 例の蛋白尿は試験期間中に回復し、残りの 6 例の蛋白尿も試験期間中に増悪はみられなかった。

hsCRP の平均値及び中央値は治験薬投与開始直後に上昇したが、これは投与開始後の炎症反応が示唆された。hsCRP の中央値のベースラインからの上昇率は、8 週時で 124.6%（252 例）、12 週時で 119.7%（226 例）であった。12 週時以降、hsCRP の平均値及び中央値は徐々に低下したが、ベースライン値には戻らなかった。36 週時の中央値のベースラインからの上昇率は 36.4%（83 例）であった［165-301 試験 CSR（5.3.5.2.5）Table 14.3.5.4］。

C3 及び C4 の平均値は治験薬投与開始直後に低下したが、これは BMN 165 投与に対する免疫応答を反映している。C3 の平均値は 16 週時以降、C4 の平均値は 12 週時以降にプラトーに達した。C3 及び C4 の双方で平均値及び中央値のベースラインからの低下率は一貫して 20 mg/日投与群よりも 40 mg/日投与群で大きかった。

3.　バイタルサイン、身体的検査及びその他の安全性評価項目

バイタルサイン又は身体的検査の所見にベースラインからの顕著な変化は認められなかった。

臨床的に意義のある心電図異常がスクリーニング時に 6 例に認められたが、そのうち 5 例では試験終了時には認められなかった。1 例（被験者番号 [redacted]-3016）には高血圧の病歴があり、スクリーニング時の心電図検査で左室肥大が認められ、試験終了時にも R 波増高、R 波早期移行、左房拡大の疑い、右室肥大の疑いなどの心電図異常が認められた。これらの所見はグレード 1 の有害事象として報告され、治験責任医師により治験薬とおそらく関連ありと判断された。また、別の 3 例で試験終了時に臨床的に意義のある心電図異常が認められた。2 例にはいずれも高血圧の病歴があり、それぞれグレード 2 及び 1 の洞性徐脈が有害事象として報告された。いずれの有害事象も治験責任医師によって治験薬と関連なしと判断された。残りの 1 例ではボーダーライン右軸偏位（グレード 1 の有害事象）が認められ、治験責任医師によって治験薬との関連なしと判断された。

女性 2 例が試験期間中に妊娠し、妊娠中に BMN 165 投与を受けた。いずれも出産には至らず、妊娠中の超音波検査では胎児心音が認められなかった。1 例では重篤な有害事象として死産の報告があり、本事象は治験責任医師によって治験薬と関連なしと判断されたが、その後治験依頼者によって治験薬と関連があるかもしれないと評価された。治験責任医師はその他の病因として胎盤早期剥離（病理検査により確認）が考えられると意見した。もう 1 例は重篤な有害事象として稽留流産（自然流産）を報告し、本事象は治験責任医師によって治験薬とおそらく関連ありと判断された。

男性 2 例では、BMN 165 投与中に女性パートナーが妊娠し、いずれも正常児が出生した。

2.7.6.7.2.8　免疫原性

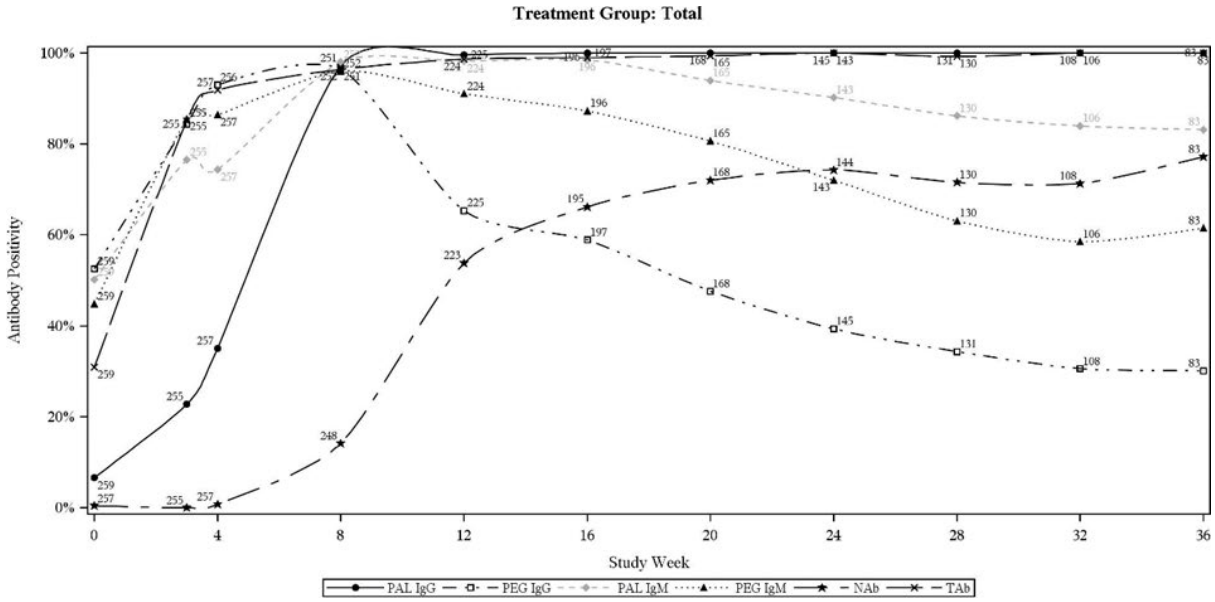
1.　免疫原性の結果

1)　経時的な抗体陽性割合

試験期間中、全ての被験者に TAb 反応及び抗 PAL 反応が持続的に認められた。PAL タンパク質への反応及びその後に予測される T 細胞依存性抗体反応のパターンは、異種タンパク質に対する典型的な攻撃性を示すものであった。抗 PAL IgM の陽性割合及び抗体価は、BMN 165 投与開始後 12 週時（漸増期）に最大値となった。抗 PAL IgM 抗体価はその後低下し、投与開始後 20 週時までに定常状態となった。抗 PAL IgG の陽性割合及び抗体価は BMN 165 投与開始後 12～16 週時にかけておおむね最大値となり、そのまま試験終了時まで維持された。多くの被験者で NAb 抗体価の検出値は低く、36 週時に陽性割合が最大値に達した。NAb 反応がみられた時期から NAb が抗 PAL IgG 反応の発現要素であることが示唆された。多くの被験者に一過性の抗 PEG（抗 IgM 及び抗 IgG）反応が認められ、試験早期に最大値に達した後、試験終了時までにベースライン値に戻った。これは、T 細胞非依存性 2 型抗体反応の典型的なパターンである。

各抗体（抗 PAL IgG、抗 PEG IgG、抗 PAL IgM、抗 PEG IgM、NAb 及び TAb）の経時的な陽性割合を図 2.7.6.7-10 に示し、詳細を以降に記述する。

図 2.7.6.7-10　経時的な各抗体陽性割合（165-301 試験：安全性解析対象集団）



IgG：免疫グロブリン G、IgM：免疫グロブリン M、TAb：総抗 BMN 165 抗体、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
抗体陽性割合は、［規定来院時の検査で抗体陽性（抗体価）となった被験者数 ÷ 規定来院時の全被験者数］× 100 で算出した。
抗体価値が全てのベースライン抗体価の中央値以上であった場合に、PAL IgM 陽性とした。
出典：165-301 試験 CSR（5.3.5.2.5）Figure 14.3.6.3.1

2)　総抗 BMN 165 抗体（TAb）

経時的な TAb の陽性割合及び平均抗体価を表 2.7.6.7-34 に示す。

20 mg/日投与群と 40 mg/日投与群との間で差が認められなかったため、両群の免疫原性データを統合して示した。

30.9%（80/259 例）の被験者がベースラインで TAb 陽性であった。TAb 陽性割合は治験薬の投与開始後に急激に上昇し、4 週時に 91.8%（236/257 例）、12 週時に 98.7%（221/224 例）、24 及び 36 週時に 100.0%（それぞれ 143/143 例、83/83 例）となった。全体の TAb 抗体価の平均値は 3 週時に最大値となり、その後わずかに低下したものの 36 週時まで維持された。

表 2.7.6.7-34　経時的な TAb の陽性割合及び平均抗体価
（165-301 試験：安全性解析対象集団）

TAb	ベースライン	3週時	4週時	8週時	12週時	16週時	20週時	24週時	28週時	32週時	36週時
総被験者数	259	255	257	252	224	196	165	143	130	106	83
陽性被験者数	80	217	236	243	221	194	164	143	129	106	83
陽性割合（%）	30.9	85.1	91.8	96.4	98.7	99.0	99.4	100.0	99.2	100.0	100.0
平均抗体価	206	67,137	36,023	28,928	14,350	17,618	13,584	15,239	18,158	20,281	20,169

TAb：総抗 BMN 165 抗体
出典：165-301 試験 CSR（5.3.5.2.5）Table 14.3.6.3.2、Table 14.3.6.3.3

3)　抗 PAL 抗体反応

経時的な抗 PAL IgG の陽性割合及び平均抗体価を表 2.7.6.7-35 に示す。

20 mg/日投与群と 40 mg/日投与群との間で差が認められなかったため、両群の免疫原性データを統合して示した。

6.6%（17/259 例）の被験者がベースラインで抗 PAL IgG 陽性であった。抗 PAL IgG 陽性割合はベースライン後徐々に上昇し、4 週時に 35.0%（90/257 例）、12 週時に 99.6%（224/225 例）、24 及び 36 週時に 100.0%（それぞれ 145/145 例、83/83 例）となった。なお、試験中止又は 165-302 試験に移行した被験者がいるため、36 週時までに試験継続中の被験者数が大幅に減少していることに留意する必要がある。抗 PAL IgG 抗体価の平均値は 16 週時まで上昇し、その後は比較的安定して推移していたが、試験後期の測定時点（28、32 及び 36 週時）で試験継続中の被験者では抗体価の平均値にわずかな上昇が認められた。

表 2.7.6.7-35　経時的な抗 PAL IgG の陽性割合及び平均抗体価
（165-301 試験：安全性解析対象集団）

抗PAL IgG	ベースライン	3週時	4週時	8週時	12週時	16週時	20週時	24週時	28週時	32週時	36週時
総被験者数	259	255	257	251	225	197	168	145	131	108	83
陽性被験者数	17	58	90	244	224	197	168	145	131	108	83
陽性割合（%）	6.6	22.7	35.0	97.2	99.6	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
平均抗体価	59	60	169	26,126	577,343	911,507	913,882	887,869	989,097	1,238,683	1,258,270

IgG：免疫グロブリン G、PAL：フェニルアラニンアンモニアリアーゼ
出典：165-301 試験 CSR（5.3.5.2.5）Table 14.3.6.3.2、Table 14.3.6.3.3

経時的な抗 PAL IgM の陽性割合及び平均抗体価を表 2.7.6.7-36 に示す。

50.2%（130/259 例）の被験者はベースラインで抗 PAL IgM 陽性であった。抗 PAL IgM 陽性割合は、4 週時に 74.3%（191/257 例）、12 週時に 98.2%（220/224 例）、36 週時に 83.1%（69/83 例）となった。抗 PAL IgM 抗体価の平均値は、12 週時（漸増期）に最大値となり、16 週時に低下し、その後は 36 週時まで比較的安定して推移した。

表 2.7.6.7-36　経時的な抗 PAL IgM の陽性割合及び平均抗体価
（165-301 試験：安全性解析対象集団）

抗PAL IgM	ベースライン	3週時	4週時	8週時	12週時	16週時	20週時	24週時	28週時	32週時	36週時
総被験者数	259	255	257	252	224	196	165	143	130	106	83
陽性被験者数	130	195	191	247	220	193	155	129	112	89	69
陽性割合（%）	50.2	76.5	74.3	98.0	98.2	98.5	93.9	90.2	86.2	84.0	83.1
平均抗体価	244	725	555	2655	3315	1526	955	928	822	857	1245

IgM：免疫グロブリン M、PAL：フェニルアラニンアンモニアリアーゼ
出典：165-301 試験 CSR（5.3.5.2.5）Table 14.3.6.3.2、Table 14.3.6.3.3

4)　抗 PEG 抗体反応

経時的な抗 PEG IgM の陽性割合及び平均抗体価を表 2.7.6.7-37 に示す。

20 mg/日投与群と 40 mg/日投与群との間で差が認められなかったため、両群の免疫原性データを統合して示した。試験期間中、多くの被験者に一過性の抗 PEG 反応が認められた。

44.8%（116/259 例）の被験者はベースラインで抗 PEG IgM 陽性であった。抗 PEG IgM 陽性割合は、8 週時に 96.0%（242/252 例）、24 週時に 72.0%（103/143 例）及び 36 週時に 61.4%（51/83 例）となった。全体の PEG IgM 抗体価の平均値は 12 週時に最大値となり、その後 36 週時まで低下した。

表 2.7.6.7-37　経時的な抗 PEG IgM の陽性割合及び平均抗体価
（165-301 試験：安全性解析対象集団）

抗PEG IgM	ベースライン	3週時	4週時	8週時	12週時	16週時	20週時	24週時	28週時	32週時	36週時
総被験者数	259	255	257	252	224	196	165	143	130	106	83
陽性被験者数	116	218	222	242	204	171	133	103	82	62	51
陽性割合（%）	44.8	85.5	86.4	96.0	91.1	87.2	80.6	72.0	63.1	58.5	61.4
平均抗体価	178	21,758	14,935	28,917	47,618	7,908	6,554	3,870	651	287	369

IgM：免疫グロブリン M、PEG：ポリエチレングリコール
出典：165-301 試験 CSR（5.3.5.2.5）Table 14.3.6.3.2、Table 14.3.6.3.3

経時的な抗 PEG IgG の陽性割合及び平均抗体価を表 2.7.6.7-38 に示す。

52.5%（136/259 例）の被験者はベースラインで抗 PEG IgG 陽性であった。抗 PEG IgG 陽性割合は、8 週時に 96.4%（242/251 例）、24 週時に 39.3%（57/145 例）及び 36 週時に 30.1%（25/83 例）となった。全体の抗 PEG IgG 抗体価の平均値は 4 週時に最大値となり、その後 36 週時まで低下した。

表 2.7.6.7-38　経時的な抗 PEG IgG の陽性割合及び平均抗体価
（165-301 試験：安全性解析対象集団）

抗PEG IgG	ベースライン	3週時	4週時	8週時	12週時	16週時	20週時	24週時	28週時	32週時	36週時
総被験者数	259	255	256	251	225	197	168	145	131	108	83
陽性被験者数	136	215	238	242	147	116	80	57	45	33	25
陽性割合（%）	52.5	84.3	93.0	96.4	65.3	58.9	47.6	39.3	34.4	30.6	30.1
平均抗体価	36	7,942	4,376	1,782	321	123	102	84	88	45	43

IgG：免疫グロブリン G、PEG：ポリエチレングリコール
出典：165-301 試験 CSR（5.3.5.2.5）Table 14.3.6.3.2、Table 14.3.6.3.3

5)　中和抗体

経時的な NAb の陽性割合及び平均抗体価を表 2.7.6.7-39 に示す。

NAb は BMN 165 分子に内在する酵素活性部位と Phe の接近を阻害し、酵素作用による Phe からトランスケイ皮酸への転換を阻害することで BMN 165 の有効性を減弱させることができる。各 BMN 165 分子は 4 つの酵素活性部位を有するため、血中の薬物分子上にある酵素活性部位が生体内での活性を部分的に保持していれば NAb による酵素活性の減弱作用は制限される可能性がある。

165-301 試験では多くの被験者で NAb が検出された。NAb の陽性割合及び抗体価並びに NAb 反応の発現時期に 20 mg/日投与群と 40 mg/日投与群との間で差が認められなかったため、両群の免疫原性データを統合して示した。0.4%（1/257 例）の被験者はベースラインで NAb 陽性であった。その後、NAb 陽性割合は徐々に上昇し、36 週時に最大値（77.1%、64/83 例）となった。NAb 抗体価の平均値は 12 週時から徐々に増加して 16 週時に最大値となり、その後 36 週時まで比較的安定して推移した。NAb 抗体価は 32 週時に最大値となった。

表 2.7.6.7-39　経時的な NAb 陽性割合及び平均抗体価
（165-301 試験：安全性解析対象集団）

NAb	ベースライン	3週時	4週時	8週時	12週時	16週時	20週時	24週時	28週時	32週時	36週時
総被験者数	257	255	257	248	223	195	168	144	130	108	83
陽性被験者数	1	0	2	35	120	129	121	107	93	77	64
陽性割合（%）	0.4	0.0	0.8	14.1	53.8	66.2	72.0	74.3	71.5	71.3	77.1
平均抗体価	0	0	0	8	245	540	500	372	436	590	509

NAb：中和抗体
出典：165-301 試験 CSR（5.3.5.2.5）Table 14.3.6.3.2 and Table 14.3.6.3.3

6)　薬物特異的 IgE 抗体

過敏症反応による来院時に抗 PAL IgE 及び抗 PAL-PEG IgE の検査を実施した。計 33 例に対して 36 件の IgE 検査を行った結果、1 件の抗 PAL IgE 検査（被験者番号 [redacted]-3005）を除き、いずれも陰性であった。上記の 1 例はグレード 2 の有害事象（両腕、両足、頸部及び腹部発疹）の発現後に検査を受けた。事象発現後、当該被験者は用量を変更することなく治験薬投与を継続し、NIAID/FAAN 基準に基づくアナフィラキシーが再発することなく試験を完了した［165-301 試験 CSR（5.3.5.2.5）11.3.1.5 項］。

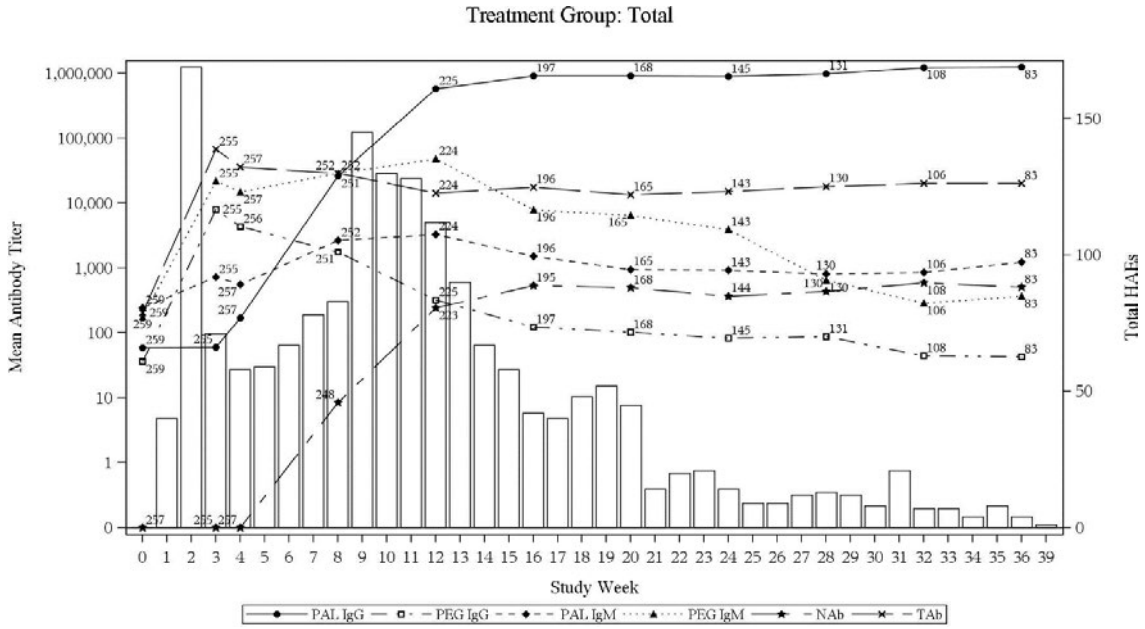
アナフィラキシー関連事象を発現した 18 例中 8 例が IgE 検査を受けた。いずれの被験者も抗 PAL IgE 及び抗 PAL-PEG IgE は陰性であった。アナフィラキシーを発現した 18 例中 10 例（56%）は問題なく治験薬投与を再開した。このうち 8 例は、目標用量の 20 mg/日又は 40 mg/日で投与を再開して試験を完了した。残りの 2 例はアナフィラキシー以外の有害事象のために試験を中止した。

2.　抗体及び過敏症有害事象

経時的な過敏症 AE の発現件数及び抗体価を図 2.7.6.7-11 に示す。

各来院時の平均抗体価（抗 PAL IgM、抗 PAL IgG、抗 PEG IgM、抗 PEG IgG、TAb 及び NAb）を過敏症 AE の件数に対して週ごとにプロットした。その結果、導入期／漸増期の抗 PEG IgM、抗 PEG IgG、抗 PAL IgM 及び TAb の陽性割合と平均抗体価が最大となる時点で過敏症 AE 発現件数が最も高くなった。週あたりの過敏症 AE 発現件数は 13 週時以降減少し、残りの試験期間は比較的安定して推移した。この期間、抗 PEG IgM、抗 PEG IgG 及び抗 PAL IgM の陽性割合及び平均抗体価は低下、TAb 抗体価はわずかに低下し、抗 PAL IgG 及び NAb 抗体価は上昇して定常状態に達した。

図 2.7.6.7-11　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）



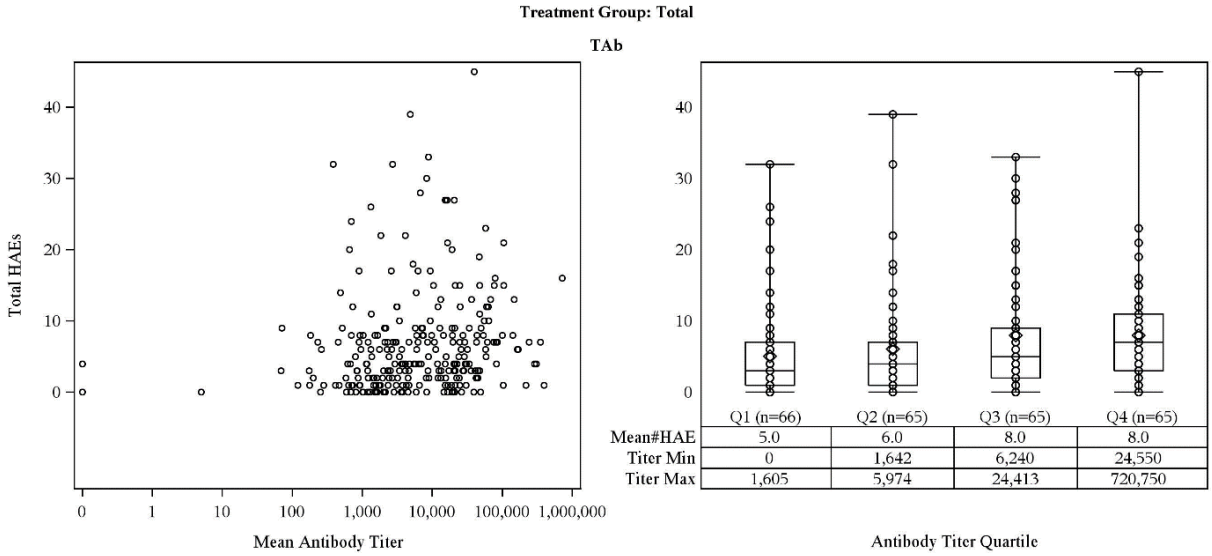
HAE：過敏症有害事象、IgG：免疫グロブリン G、IgM：免疫グロブリン M、ISR：注射部位反応、TAb：総抗体 BMN 165 抗体、NAb：中和抗体、PAL：フェニルアラニンアンモニアリアーゼ、PEG：ポリエチレングリコール
過敏症有害事象に含まれるアナフィラキシー反応、血管浮腫関連事象、関節痛関連事象、血清病様反応、注射部位皮膚反応（14 日以上）、全身性皮膚反応（14 日以上）、ISR 関連事象に該当する有害事象の検索方法は、事前に規定して統計解析計画書に記載した。
抗体価は、各測定時点の各抗体価の平均値を示す。
出典：165-301 試験 CSR（5.3.5.2.5）Figure 14.3.6.3.5

過敏症 AE の発現件数と抗体価との関連性を更に評価するため、被験者を全試験期間の平均抗体価（四分位別）で分け、被験者あたりの過敏症 AE 発現件数に対してプロットした。20 mg/日投与群と 40 mg/日投与群との間で差が認められなかったため、両群の免疫原性データを統合して示した。

TAb 抗体価と過敏症 AE の発現件数との関連性を図 2.7.6.7-12 に示す。

抗体によって結果にばらつきがみられたが、全体的に抗体価の高い四分位に属する被験者ほど過敏症 AE の発現件数が高くなる傾向は認められなかった。抗体価の最も高い四分位（Q4）と比較して、最も低い四分位（Q1）で過敏症 AE の発現件数が低くなる傾向を示したのは一部の抗体のみであった。重要な点として、抗体価にかかわらず、Q1 に分類された被験者でも過敏症 AE の発現件数が高い場合がある一方で、Q4 に分類された被験者でも過敏症 AE の発現がない場合もあった。このように、抗体価から過敏症 AE の発現を予測することはできなかった。

図 2.7.6.7-12　TAb の平均抗体価及び TAb 抗体価の四分位別の過敏症有害事象の発現件数（165-301 試験：安全性解析対象集団）



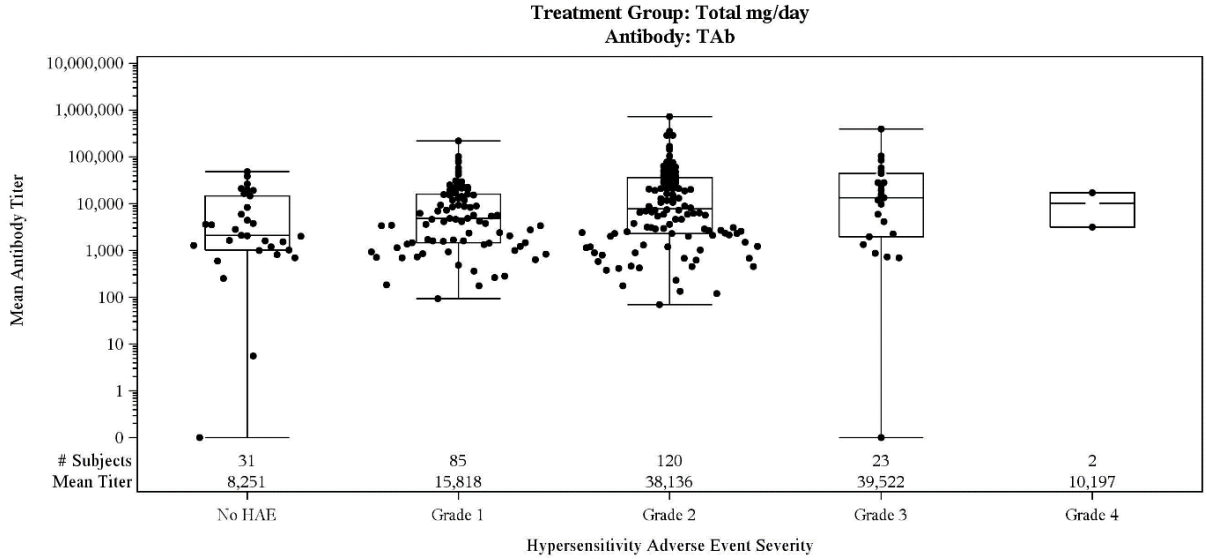
HAE：過敏症有害事象、ISR：注射部位反応、TAb：総抗 BMN 165 抗体
過敏症有害事象に含まれるアナフィラキシー反応、血管浮腫関連事象、関節痛関連事象、血清病様反応、注射部位皮膚反応（14 日以上）、全身性皮膚反応（14 日以上）、ISR 関連事象に該当する有害事象の検索方法は、事前に規定して統計解析計画書に記載した。
過敏症有害事象の発現件数及び平均抗体価は、各被験者のベースラインから試験終了までの値。各点は 1 例を示す。抗体価は 1 未満を陰性とした。
右側の図では被験者を平均 TAb 抗体価に基づいて四分位に分けた。TAb 抗体価の四分位数の横線は下から順に、報告された過敏症 AE の件数の最小値、第 1 四分位数、中央値、第 3 四分位数、最大値を示す。ひし形（◇）は平均値を示す。
出典：165-301 試験 CSR（5.3.5.2.5）Figure 14.3.6.1.1

抗体価と過敏症 AE の重症度との関連性を評価するため、発現した過敏症 AE の各グレード（グレード 1～4）又は過敏症 AE 発現なしのいずれかに被験者を分類し、各被験者の平均抗体価をプロットした（図 2.7.6.7-13）。

これまでの解析結果と同様に、両群の抗体価に大きな差は認められなかった。過敏症 AE を発現しなかった被験者の平均抗体価は、抗体の種類を問わず過敏症 AE（全グレード）を発現した

被験者と比較して低かった。しかし、いずれの抗体でも過敏症 AE のグレードと抗体価との間に明らかな関連性は認められなかった。

図 2.7.6.7-13　過敏症有害事象の重症度及び TAb 抗体価
（165-301 試験：安全性解析対象集団）

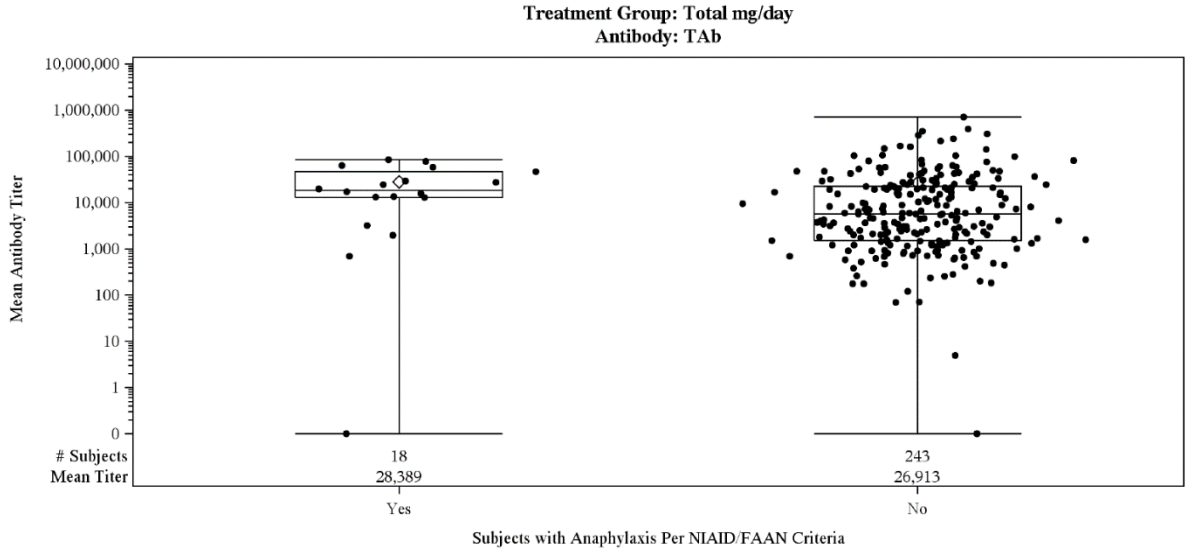


CTCAE：有害事象共通用語規準、TAb：総抗 BMN 165 抗体
過敏症有害事象に含まれるアナフィラキシー反応、血管浮腫関連事象、関節痛関連事象、血清病様反応、注射部位皮膚反応（14 日以上）、全身性皮膚反応（14 日以上）、ISR 関連事象に該当する有害事象の検索方法は、事前に規定して統計解析計画書に記載した。
過敏症有害事象の重症度は CTCAE グレードで評価した。抗体価の平均値は、各被験者のベースラインから試験終了時までの平均値を示す。図中の点（●）は、それぞれ 1 例を示す。同一被験者に過敏症有害事象が複数回発現した場合、最悪時のグレードで 1 回のみカウントした。抗体価が 1 以下の場合を陰性とした。
平均抗体価の四分位数（横線）は、下から順に、過敏症有害事象（最悪時のグレード）の発現件数の最小値、第 1 四分位数、中央値、第 3 四分位数、最大値を示す。ひし形（◇）は平均値を示す。
出典：165-301 試験 CSR（5.3.5.2.5）Figure 14.3.6.1.2

また、全ての抗体について NIAID/FAAN 基準に基づくアナフィラキシーと抗体価との関連性を評価した（図 2.7.6.7-14）。

アナフィラキシー関連事象を発現した被験者では、発現しなかった被験者よりも抗 PAL IgG、抗 PAL IgM 及び NAb 抗体価の平均値がおおむね高かったが、TAb、抗 PEG IgG 及び抗 PEG IgM には同様の傾向は認められなかった［165-301 試験 CSR（5.3.5.2.5）Table 14.3.6.3.5］。個々の被験者の抗体価は、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で重複していた。このため、アナフィラキシー関連事象の発現を予測し得る抗体価を特定することはできなかった。

図 2.7.6.7-14　NIAID/FAAN 基準に基づくアナフィラキシー及び抗体価
（165-301 試験：安全性解析対象集団）



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、
TAb：総抗 BMN 165 抗体
過敏症有害事象に含まれるアナフィラキシー反応、血管浮腫関連事象、関節痛関連事象、血清病様反応、注射部位皮膚反応（14 日以上）、全身性皮膚反応（14 日以上）、ISR 関連事象に該当する有害事象の検索方法は、事前に規定し、統計解析計画書に記載した。
TAb 抗体価の平均値は、各被験者のベースラインから試験終了時までの平均値を示す。TAb 抗体価が 1 以下の場合を陰性とした。図中の点（●）は、それぞれ 1 例を示す。TAb 抗体価の平均値の四分位数（横線）は、下から順に最小値、第 1 四分位数、中央値、第 3 四分位数、最大値を示す。ひし形（◇）は、全体での抗体価の平均値を示す。
出典：165-301 試験 CSR（5.3.5.2.5）Figure 14.3.6.1.3

3.　ベースライン時点の抗体発現及び過敏症有害事象／アナフィラキシー

各抗体（抗 PAL IgG、抗 PAL IgM、抗 PEG IgG、抗 PEG IgM、TAb 及び NAb）のベースライン時点の発現有無別に、治験薬投与後の平均抗体価、過敏症 AE の発現件数及びアナフィラキシーの発現件数をそれぞれ個別に評価した。各抗体ともベースライン時点で陽性であった被験者の平均抗体価は全般的に治験薬投与後に上昇する傾向が認められた。しかし、過敏症 AE の発現件数の平均値には、ベースライン時点の抗体陽性被験者及び陰性被験者の間で差は認められなかった［165-301 試験 CSR（5.3.5.2.5）Figure 14.3.6.3.6、Table 14.3.6.3.4.1、Table 14.3.6.3.4.2、Table 14.3.6.3.4.3、Table 14.3.6.3.4.4、Table 14.3.6.3.4.5、Table 14.3.6.3.4.6］。また、ベースラインの抗体陽性被験者で、アナフィラキシーの発現件数が多くなる傾向は認められなかった［165-301 試験 CSR（5.3.5.2.5）Table 14.3.6.3.4.7、Table 14.3.6.3.4.8、Table 14.3.6.3.4.9、Table 14.3.6.3.4.10、Table 14.3.6.3.4.11、Table 14.3.6.3.4.12］。

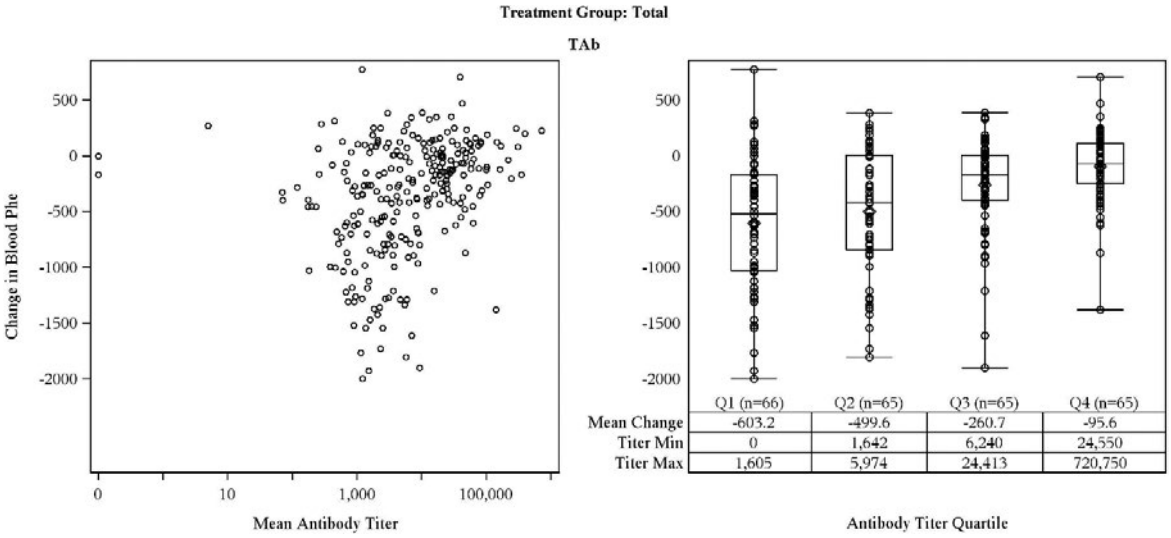
4.　抗体及び血中フェニルアラニン濃度

抗体価と血中 Phe 濃度の低下との関連性を評価するため、被験者を全試験期間の平均抗体価（四分位別）で分け、試験終了時の血中 Phe 濃度、ベースラインから試験終了時までの血中 Phe の濃度の変化量及び変化率に対してプロットした。

ベースラインから試験終了時までの血中 Phe 濃度の変化量と TAb 抗体価及び NAb 抗体価のプロットをそれぞれ図 2.7.6.7-15 及び図 2.7.6.7-16 に示す。

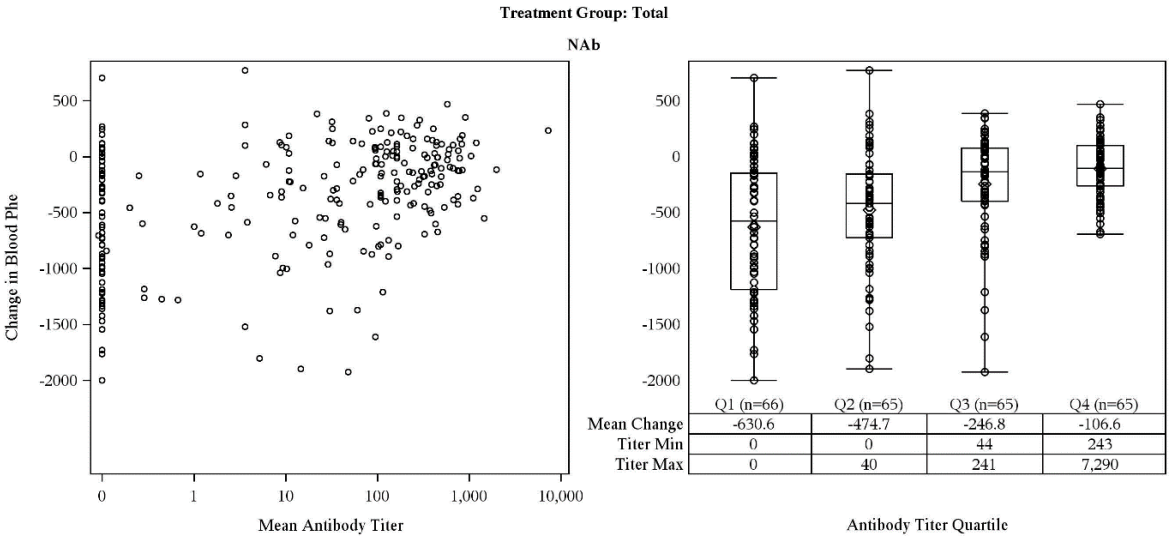
測定した抗体の種類又は投与群にかかわらず、平均抗体価が低い被験者では血中 Phe 濃度が大きく低下した。165-301 試験では、NAb 抗体価が持続して検出された被験者でも血中 Phe 濃度が低下したが、このことは生体内で NAb による酵素活性の中和作用が限定的であることを示している。

図 2.7.6.7-15　血中フェニルアラニン濃度の変化量及び TAb 抗体価の平均値
（165-301 試験：安全性解析対象集団）



Phe：フェニルアラニン、Q：四分位数、TAb：総抗 BMN 165 抗体
血中 Phe 濃度の変化量は、各被験者のベースラインから試験終了時までの変化量を示す。図中の点（○）は、それぞれ 1 例を示す。
右側の図は、被験者を TAb 抗体価の平均値に基づき、四分位別に分けたものである。四分位数（横線）は、下から順に、試験終了時の血中 Phe 濃度の最小値、第 1 四分位数、中央値、第 3 四分位数、最大値を示す。ひし形（◇）は、全体での血中 Phe 濃度の平均値を示す。
出典：165-301 試験 CSR（5.3.5.2.5）Figure 14.3.6.2.2

図 2.7.6.7-16　血中フェニルアラニン濃度の量変化及び NAb 抗体価の平均値
（165-301 試験：安全性解析対象集団）



NAb：中和抗体、Phe：フェニルアラニン、Q：四分位数
血中 Phe 濃度の変化量は、各被験者のベースラインから試験終了までの変化量を示す。図中の点（○）は、それぞれ 1 例を示す。
右側の図は、被験者を NAb 抗体価の平均値に基づき、四分位に分けたものである。四分位数（横線）は、下から順に、試験終了時の血中 Phe 濃度の最小値、第 1 四分位数、中央値、第 3 四分位数、最大値を示す。ひし形（◇）は、全体での血中 Phe 濃度の平均値を示す。
出典：165-301 試験 CSR（5.3.5.2.5）Figure 14.3.6.2.2

2.7.6.7.2.9　充填済み注射器並びにバイアル及び注射器の比較

BMN 165 の自己投与のため、165-301 試験の被験者には VS 製剤又は PFS 製剤が提供された。

本項の解析は、PFS 製剤と VS 製剤の全体的な同等性を評価する目的で実施した。同等性の解析は、いずれかの製剤のみ使用した被験者のデータを対象とした。登録された 261 例中 113 例は PFS 製剤のみ使用し、134 例は VS 製剤のみ使用した。両方の製剤を使用した 14 例は解析から除外した［165-301 試験 CSR（5.3.5.2.5）Table 14.1.2.3、Listing 16.2.4.1］。なお、試験終了が近づくに伴い、PFS 製剤使用者よりも VS 製剤使用者の数が多くなった（36 週時の VS 製剤使用被験者：36 例、PFS 製剤使用被験者：9 例）。この主な理由は、全ての PFS 製剤使用者（51 例）が試験の早期打ち切りによって 26 週時より前に 165-302 試験に移行したためであった。

1.　薬物動態及び薬力学の比較

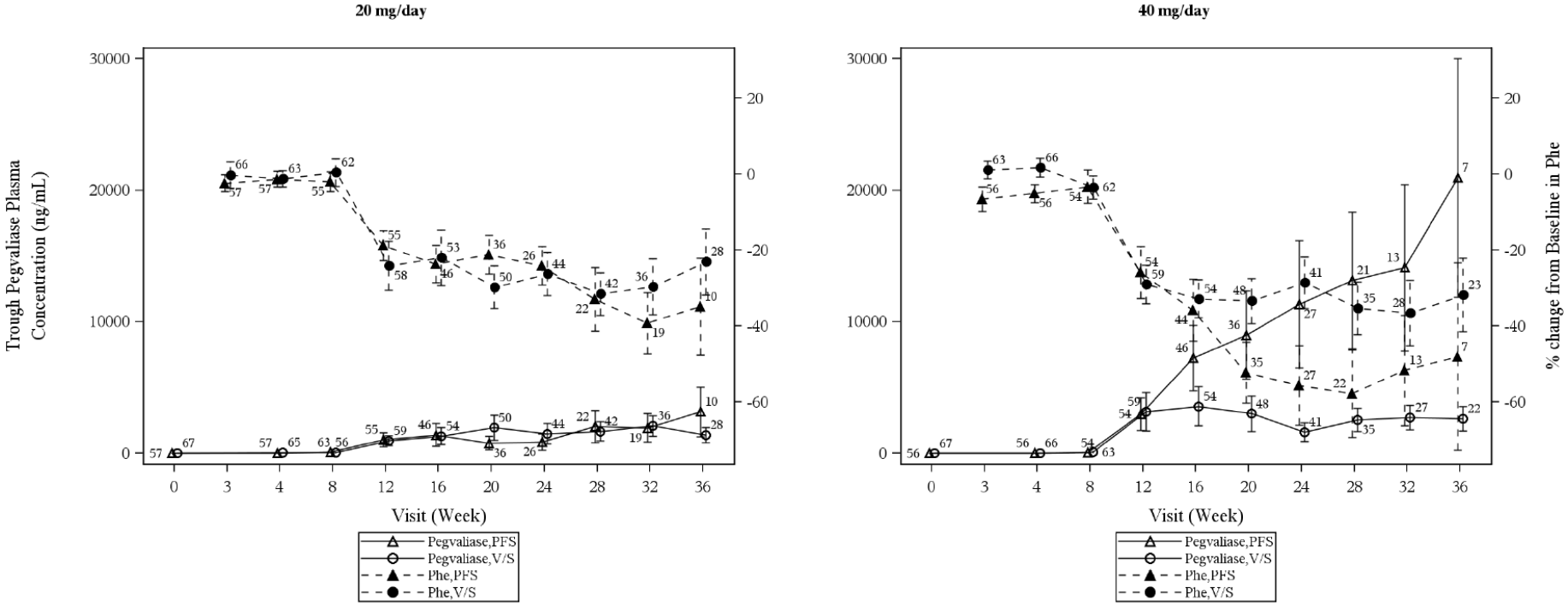
VS 製剤又は PFS 製剤の間での経時的な BMN 165 平均トラフ濃度及び血中 Phe トラフ濃度の変化率の比較を図 2.7.6.7-17 に示す。この図には、試験期間中に VS 製剤又は PFS 製剤のいずれか一方のみを使用して BMN 165 投与を受けた被験者が含まれる。

定性的比較分析の結果、40 mg/日投与群の被験者が目標用量に到達した 12 週時以降には、VS 製剤群と比較して PFS 製剤群で BMN 165 平均トラフ濃度が上昇し、血中 Phe 濃度が低下する傾

向が認められた。20 mg/日投与群では、全試験期間にわたって BMN 165 トラフ濃度及び血中 Phe 濃度の平均値に製剤間の差は認められなかった。

漸増期間は被験者ごとに異なったため、実際の平均投与量は PFS 製剤群及び VS 製剤群の間で異なる可能性があった。また、165-301 試験から離脱した被験者がいるため、来院日によって被験者数が異なった。PFS 製剤は VS 製剤よりも後に導入されたため、多くの PFS 製剤使用者が試験の早期打ち切りのために試験後期の評価時点に到達する前に 165-302 試験に移行したことに留意する必要がある。例えば、36 週時に到達した被験者は VS 製剤使用者（38.1%、51/134 例）よりも PFS 製剤使用者（15.0%、17/113 例）の方が少なかった［165-301 試験 CSR（5.3.5.2.5）Table 14.2.1.1.2］。試験後期の週で PFS 製剤使用者数が少なくなったことは、試験後期の評価時点での BMN 165 平均トラフ濃度の VS 製剤及び PFS 製剤間の比較を困難なものにしている。このように、PFS 製剤と VS 製剤の製剤間の PK 比較には交絡因子が存在する。

図 2.7.6.7-17 製剤別の BMN 165 トラフ濃度及び血中フェニルアラニントラフ濃度の変化率の推移（165-301 試験：安全性解析対象集団）



PFS：充填済み注射器、Phe：フェニルアラニン、VS：バイアル及び注射器
PFS 製剤及び VS 製剤の両方を使用した被験者は図に含めなかった。
なお、これらの被験者は維持期に達するまで無作為化割付用量用量を投与されなかった。
出典：165-301 試験 CSR（5.3.5.2.5）Figure 14.2.2.2.1

PK の結果と同様に、血中 Phe 濃度低下も 40 mg/日投与群の PFS 製剤群では 16 週時以降に VS 製剤群との差が大きくなったが、20 mg/日投与群では PFS 製剤群と VS 製剤群の差はわずかであった。血中 Phe 濃度低下に対する BMN 165 の有効性は、両製剤で認められた［165-301 試験 CSR（5.3.5.2.5）Table 14.2.1.1.2］。

2.　安全性の比較

PFS 製剤及び VS 製剤の安全性は、全体の曝露量で調整した有害事象の発現率を除き、おおむね同様であった。有害事象の発現率は VS 製剤群（50.10 件/人年）と比較して PFS 製剤群（62.94 件/人年）で高く、この差は PFS 製剤群で ISR 関連事象の発現率が高かったことが大きく影響していた［165-301 試験 CSR（5.3.5.2.5）Table 14.3.1.2.7］。

ISR 関連事象の発現率及び発現件数は VS 製剤群（18.05 件/人年、83.6%）と比較して PFS 製剤群（32.11 件/人年、90.3%）で高かった［165-301 試験 CSR（5.3.5.2.5）Table 14.3.1.3.8、Table 14.3.1.2.4］。

PFS 製剤群及び VS 製剤群ともに、発現した ISR 関連事象の大部分がグレード 1 又は 2 であった（PFS 製剤群でグレード 3 の注射部位反応が 1 件認められた）。また、その大部分は試験終了時までに後遺症なく回復し（PFS 製剤群：99.4%、VS 製剤群：99.5%）、治験薬の投与中断又は投与量の変更には至らなかった（PFS 製剤群：99.0%、VS 製剤群：99.4%）。PFS 製剤群及び VS 製剤群ともに、ISR 関連事象の持続期間の中央値は 3.0 日であった［165-301 試験 CSR（5.3.5.2.5）Table 14.3.2.10.3］。

3.　免疫原性の比較

両群ともに、PFS 製剤群及び VS 製剤群の間の平均抗体価の差に一定の傾向は認められなかった［165-301 試験 CSR（5.3.5.2.5）Table 14.3.6.3.8］。PFS 製剤群と VS 製剤群の間で ADA 反応に大きな差が認められなかったことから、VS 製剤群と PFS 製剤群との比較で PFS 製剤使用者にみられた曝露量の上昇が免疫原性に関連している可能性は低いと考えられた。

2.7.6.7.2.10　結論

本試験にて BMN 165 を最大 20 又は 40 mg/日の用量（固定維持用量）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した結果、忍容性はおおむね良好であり、報告された有害事象は管理可能であった。試験終了時には C3 及び C4 の平均濃度がベースライン値を下回ったが、免疫複合体が介在する臓器損傷の徴候は認められず、腎機能検査、肝機能検査及び血液学的検査でも臨床的に重要な傾向は認められなかった。長期試験の安全性解析結果は 165-302 試験の CSR に示した。165-301 試験は非盲検の先行試験としてデザインされ、有効性の評価は本試験の主要目的ではなかったが、多くの被験者が臨床的に重要かつ持続的な血中 Phe 濃度の低下を達成した。特に 40 mg/日投与群では 20 mg/日投与群と比較して平均血中 Phe 濃

度が大きく低下した。ベースラインから持続的に神経認知症状（ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコア）及び神経精神学的症状（POMS 及び自己評価型 PKU-POMS TMD、自己評価型 PKU-POMS 錯乱下位尺度スコア）のスコア改善が認められた。ベースラインからの血中 Phe 濃度低下はこれらのスコアの改善と相関していた。

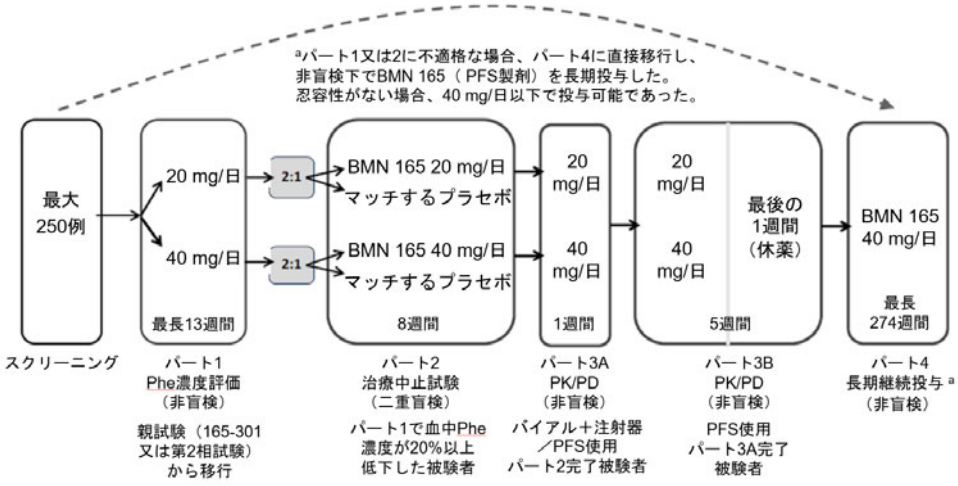
2.7.6.7.2.11　重篤な有害事象の叙述

重篤な有害事象の叙述は 2.7.6.11.2.6 に示す。

2.7.6.8　165-302 試験の概要（添付資料番号：5.3.5.1.1）

2.7.6.8.1　試験方法

項目	内容
治験薬	BMN 165
試験番号	165-302
試験の標題	PKU 成人患者を対象に BMN 165 を皮下に自己注射したときの有効性及び安全性を評価する第 3 相、4 パート、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、4 群、治療中止試験
治験依頼者	BioMarin Pharmaceutical Inc.
治験責任医師及び実施医療機関	29 施設（実施国：米国）、治験責任医師 32 名により実施された。
治験の相	第 3 相
試験実施期間	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 パート 4：最長 274 週間 試験開始日：2013 年 7 月 29 日 治験終了日：2019 年 2 月 5 日
目的	**パート 1：血中フェニルアラニン濃度評価（非盲検）** パート 1 の目的は 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ことであった。パート 1 の有効性評価目的は設定しなかった。 **パート 2：無作為化、二重盲検、プラセボ対照、治療中止試験** パート 2 の目的は以下のとおりであった。 • 主要有効性評価目的：BMN 165 投与歴のある被験者に 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。 • 副次有効性評価目的：BMN 165 投与歴のある被験者に 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。

項目	内容
目的（続き）	• 安全性評価目的：BMN 165 投与歴のある被験者に BMN 165（20 又は 40 mg/日）を投与したときの BMN 165 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：薬物動態／薬力学評価** パート 3 の目的は以下のとおりであった。 • BMN 165 を連日投与したときの PK/PD を評価する。 • BMN 165 の VS 製剤と PFS 製剤で PK の類似性を評価する。 **パート 4：非盲検長期継続投与** パート 4 の目的は以下のとおりであった。 • PFS 製剤を用いて複数用量の BMN 165 を投与したときの血中 Phe 濃度に対する長期的影響を評価する。 • BMN 165 を投与したときの不注意、過敏症及び気分症状を長期的に評価する。 • PFS 製剤を用いて複数用量の BMN 165 を投与したときの長期的安全性を評価する。 • BMN 165 を投与したときの医療用食品及び自然食品由来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。
試験デザイン及び方法	本試験の試験デザインを図 2.7.6.8-1 に示す。 **図 2.7.6.8-1　試験デザイン**  PD：薬力学、PFS：充填済み注射器、Phe：フェニルアラニン、PK：薬物動態 a：パート 4 では、BMN 165（非盲検）を最大 60 mg/日まで増量可とした。 出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Figure 7.1.1

項目	内容
試験デザイン及び方法（続き）	本試験は BMN 165 の連日皮下投与を受けたことのある 18～70 歳以下の PKU 成人患者（約 250 例）を対象とした 4 パートからなる第 3 相試験であった。本試験には BMN 165 を投与開始した親試験（すなわち PAL-003、165-205、又は 165-301 試験）を完了した被験者のみ適格とした。治験実施計画書改訂第 1 版では 16～17 歳の PKU 患者を本試験への参加に適格としていたが、治験実施計画書 改訂第 2 版からは 18 歳以上の PKU 成人患者のみ本試験への参加に適格とした。BMN 165 投与は親試験から本試験の Day 1 まで中断することなく継続することとした。 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ことから、被験者には本試験開始時にアドレナリン注射器 2 本を渡しアドレナリン注射器 1 本を常時携帯するよう指導した。また、有害事象の消失後、4 日間以上の投与中断後、パート 4 での増量時、並びにパート 3 の 1 週目及びパート 4 の 1 週目の治験薬投与再開時などに際しては、治験薬投与中及び投与後 1 時間以上、指名された成人のオブザーバーが観察する必要があった。治験薬投与時の指名されたオブザーバーには、想定される過敏症 AE 及びその重症度の特定方法並びに発現時の対処法に関する情報及びトレーニングが提供された。有害事象の消失後、4 日間以上の投与中断後、パート 4 での増量時、並びにパート 3 の 1 週目及びパート 4 の 1 週目の治験薬投与再開後の 1 週間は、H1 拮抗薬、H2 拮抗薬及び解熱剤（アセトアミノフェンなど）を用いた前投薬を治験薬投与の約 2～3 時間前に実施することとした。NSAID を前投薬する場合は食事とともに服用することとした。また、本試験では治験責任医師の判断に基づき、随時、前投与を行うことが可能であった。本試験ではこれらの安全対策の実施並びに治験依頼者によるモニタリング及び監督に加え、被験者の安全を独立してモニタリングし、試験実施の変更に際して治験依頼者に助言するための DMC が設置された。 試験期間中、被験者は自然食品及び医療用食品からのタンパク質摂取量を一定に維持することを求められた。試験中に認められたあらゆる変化がタンパク質摂取量の変化によるものではなく治験薬によるものであることを確実にするため、有効性評価に交絡する可能性のある因子をコントロールする目的で試験期間中、一定のタンパク質摂取量が遵守されていることを監視することが重要であった。試験期間を通して治験責任医師の監督の下、栄養士が被験者のタンパク質摂取を管理した。 本試験の 4 つのパートの詳細をパート別に以下に示す。

項目	内容
試験デザイン及び方法（続き）	**パート 1：** パート 1（3 週間～最長 13 週間）はパート 2 への参加適格性を確認するためにデザインされた非盲検期間であった。165-301 試験から移行した被験者は、パート 1 の登録時に 165-301 試験で無作為化割付けされた BMN 165 の各用量（20 又は 40 mg/日）を継続した。第 2 相試験（165-205 及び PAL-003 試験）から移行した被験者は、パート 1 の登録時に BMN 165 の 20 又は 40 mg/日投与群に 1：1 の比で無作為化割付けされた。パート 1 では血中 Phe 濃度の平均値が親試験ベースラインから 20%以上低下（連続する 2 回の評価に基づく）したか否かを 2 週間ごとに評価した。また、被験者は割り付けられた BMN 165 の各用量（20 又は 40 mg/日）の投与を継続することが求められた。これらの基準を設けることで、パート 2 の解析対象集団を血中 Phe 濃度の顕著な低下がみられる被験者集団として特定し、パート 2 の主要有効性評価である治験薬の投与中止の影響を評価することが可能となった。パート 1 の 13 週時に血中 Phe 濃度が 20%以上低下しなかった被験者（又は、有害事象により 20 又は 40 mg/日の BMN 165 投与を継続できなかった被験者）は、パート 4（非盲検長期継続投与）に直接移行し、パート 2 及び 3 には参加しなかった。 パート 1 では血中 Phe 濃度に加え、安全性、免疫原性、不注意症状及び気分症状、PK（血漿中 BMN 165 濃度）並びに PD（血中 Phe 濃度）を評価した。パート 1 では VS 製剤のみ用いて BMN 165 を投与した。 **パート 2：** パート 2（8 週間）は BMN 165 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ためにデザインされた無作為化、二重盲検、プラセボ対照、4 群、治療中止期間であった。パート 2 への参加適格性を満たした被験者（無作為化割付けされた 20 又は 40 mg/日の BMN 165 投与を継続し、血中 Phe 濃度が親試験ベースラインから 20%以上低下）は、二重盲検下でパート 1 と同じ用量の BMN 165 投与（20 又は 40 mg/日）又はマッチするプラセボ投与のいずれかの群に 2：1 の比で無作為に割り付けられた。 • パート 1 で 20 mg/日を投与された被験者は、BMN 165 の 20 mg/日（20 mg/日実薬群）又はプラセボ（20 mg/日プラセボ群）に 2：1 の比で無作為化割付け • パート 1 で 40 mg/日を投与された被験者は、BMN 165 の 40 mg/日（40 mg/日実薬群）又はプラセボ（40 mg/日プラセボ群）に 2：1 の比で無作為化割付け

項目	内容
試験デザイン及び方法（続き）	パート 2 では、パート 1 の最後の連続した 2 回の血中 Phe 濃度の平均値（600 µmol/L 以下、600 µmol/L 超）及び 165-301 試験ベースラインの ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコア［12 以下、12 超、不明（第 2 相試験で BMN 165 投与を開始した被験者)］に基づき層別無作為化割付けを行った。 主要目的の達成に十分な統計学的検出力を得るため、パート 2 の目標登録数を約 72 例（BMN 165 投与群約 48 例、プラセボ投与群約 24 例）に設定した。パート 2 に十分な被験者数が無作為化割付けされた場合、パート 2 への被験者登録を終了し、それ以降にパート 1 及び 165-301 試験に組み入れられた被験者は直接パート 4 に移行することとした。有害事象によりパート 2 を完了できなかった被験者はパート 2 を中止し、パート 4 に移行して非盲検下で忍容可能な用量の BMN 165 投与を受けた。 パート 2 では、治験責任医師、治験スタッフ、在宅医療関係者、被験者及び治験依頼者は治験薬の割付けに関して盲検化されるとともに、パート 2 の 1 週時からパート 4 の 1 週時まで血中 Phe 濃度に関しても盲検化された。パート 2 では有効性（血中 Phe 濃度、不注意症状及び気分症状)、安全性、免疫原性、PK（血漿中 BMN 165 濃度）及び PD（血中 Phe 濃度）を評価した。パート 2 では VS 製剤のみ用いて BMN 165 を投与した。 **パート 3：** パート 3（6 週間）は、BMN 165 の 2 製剤（VS 製剤及び PFS 製剤）の PK（血漿中 BMN 165 濃度）及び PD（血中 Phe 濃度）を比較するためにデザインされた非盲検期間であった。パート 2 を完了した被験者を対象に、血中 Phe 濃度がベースラインから顕著に低下し血漿中 BMN 165 濃度が定量可能となった時点で PK/PD 評価用の検体を集中的に採取した。パート 2 を完了してパート 3 に移行後、被験者はパート 1 と同用量の BMN 165（20 又は 40 mg/日）を非盲検下で投与された。パート 3 では 2 つのサブパート［パート 3A（1 週間）の後にパート 3B（5 週間）を実施］で PK/PD 評価を行った。 パート 3A では VS 製剤を用いて BMN 165 を 1 週間投与し、Intensive PK/PD 評価を 1 日（1 週目、Day 7）実施した。BMN 165 の VS 製剤を投与したときの以下の PK パラメータ（定常状態）を算出した；0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}24hr}$)、定常状態の最高血漿中濃度（$C_{max,\ ss}$)、定常状態の平均血漿中濃度（$C_{ave,\ ss}$）及び定常状態の血漿中トラフ濃度。パート 3A の後、2 週目にパート 3B に移行し、5 週目まで PFS 製剤を用いて BMN 165 が 4 週間投与された。パート 3B の 6 週目に 1 週間投与を休薬し、Intensive PK/PD 評価を実施した。BMN 165 の PFS 製剤を投与したときの $AUC_{0\text{-}24hr,\ ss}$、$C_{max,\ ss}$、$C_{ave,\ ss}$、定常状態の血漿中トラフ濃度、定常状態の見

項目	内容
試験デザイン及び方法（続き）	かけの全身クリアランス（CL_{ss}/F）、$t_{1/2}$ 及び見かけの分布容積（V_z/F）を算出した。パート 3 では BMN 165 の 2 製剤（VS 製剤及び PFS 製剤）の類似性も評価した。 **パート 4：** パート 4（最長 274 週間）は BMN 165 の長期有効性及び安全性を評価するためにデザインされた非盲検継続投与期間であった。パート 4 に移行した被験者は以下のとおり BMN 165 を非盲検下で投与開始した。 • パート 1 から直接移行した被験者（パート 2 の参加適格性を満たさなかった被験者） - BMN 165 40 mg/日又はパート 1 終了時の許容量を投与 • パート 2 から直接移行した被験者 - 治験薬の忍容性に関連のない有害事象によりパート 2 を完了できなかった被験者には BMN 165 40 mg/日を投与 • パート 2 を完了後、パート 3 から移行した被験者 - 165-301 試験で最初に BMN 165 20 mg/日投与を受けた被験者には、パート 4 の最初の 1 週間は 20 mg/日を投与し、その後 40 mg/日に増量 - 165-301 試験で最初に BMN 165 40 mg/日投与を受けた被験者には 40 mg/日を投与 • 第 2 相試験（PAL-003 及び 165-205 試験）又は 165-301 試験（BMN 165 の 20 又は 40 mg/日投与を継続できなかった、又はパート 2 の登録期間終了後に本試験に登録された被験者）から直接移行した被験者 - BMN 165 の 10、20、40、又は 60 mg/日のうち、直近で投与された許容量に最も近い用量を投与 パート 4 では被験者が本試験及び親試験で計 52 週間以上にわたって BMN 165 の投与を受け、40 mg/日投与が 8 週間以上であった場合、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 60 mg/日まで増量可とした。治験実施計画書に基づき、本試験では 60 mg/日を超える投与は不可であった。ただし、24 時間の投与間隔の間に許容量が反復投与された場合、24 時間以内に 60 mg/日を超える用量が投与されることになるが、この場合は治験実施計画書で規定された投与方法の逸脱とはみなさなかった。安全性イベントや低フェニルアラニン血症に対しては、BMN 165 の用量を 5 mg/日まで減量することができた。

項目	内容
試験デザイン及び方法（続き）	増量は規定の来院日に行うこととし、最初の 1 週間は治験薬投与後 1 時間以上の観察が必要であった。減量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、パート 4 で随時可能であった。パート 4 では有効性（血中 Phe 濃度、不注意症状及び気分症状）、安全性、免疫原性、PK（血漿中 BMN 165 濃度）及び PD（血中 Phe 濃度）を評価した。パート 4 では PFS 製剤を用いて BMN 165 を投与した。
被験者数	計画時： 全体の目標登録数は最大 250 例であった。このうちパート 2 の目標登録数は約 72 例であった。 パート 2 では第 1 種の過誤を両側 0.05 として、8 週時に主要評価項目で統合実薬群（20 及び 40mg/日）と統合プラセボ群（20 及び 40mg/日）の間に統計学的有意差を 97%の検出力で得るために必要な被験者数を約 72 例（実薬群約 48 例、プラセボ群約 24 例）とした。パート 2 の 8 週時までの血中 Phe 濃度に関して以下の仮定を設定した。 • パート 2 の 8 週時までに統合実薬群では血中 Phe 濃度の平均値が 700 µmol/L 以下に維持される（共通の SD：400 µmol/L）。 • パート 2 の 8 週時までに統合プラセボ群では（BMN 165 の投与中止後に）血中 Phe 濃度の平均値が 1100 µmol/L 以上に上昇する（共通の SD：400 µmol/L）。 パート 2 では副次評価項目間で多重性を調整するための逐次的手順を用いて実薬群とプラセボ群の間で ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアの推定差を約 70%の検出力で得るために必要な被験者数は 72 例であった。以下の仮説を設定した。 • 165-301 試験ベースラインの ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアが 9 を超える被験者集団では、パート 2 の 8 週時に実薬群とプラセボ群で平均値に 5 ポイント（SD：5.5 ポイント）の差が認められる。 • 165-301 試験ベースラインの ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアが 9 を超える被験者は修正 Intent-to-treat（mITT）解析集団の 50%である。 登録時： 計 215 例が本試験に登録され、試験中に BMN 165 投与を受けた。治験実施計画書改訂第 1 版に基づき本試験に登録された被験者のうち 11 例が同意取得時に 16～17 歳であった。

項目	内容
被験者数（続き）	• パート 1：パート 1 には計 164 例が登録された。第 2 相試験（PAL-003 試験又は 165-205 試験）から移行した被験者が 12 例、第 3 相試験（165-301 試験）から移行した被験者が 152 例であった。 • パート 2：パート 2 には計 95 例が登録され、無作為化割付けされた。86 例が治験実施計画書改訂第 2 版に基づくパート 2 への参加適格性に合致し（BMN 165 の 20 又は 40 mg/日投与により血中 Phe 濃度が親試験ベースラインから 20%以上低下）、有効性の主要及び副次解析対象集団に含まれた。 • パート 3：パート 3 には計 89 例が登録され、パート 3B を完了してパート 4 に移行した。89 例中 58 例がパート 3 の解析対象集団に含まれた（治験実施計画書改訂第 2 版に基づいて登録された被験者のみを解析対象とした）。 • パート 4：パート 4 には計 202 例が登録され、内訳は BMN 165 の初回投与を受けた親試験別に、第 2 相試験（PAL-003 又は 165-205 試験）から移行した被験者が 12 例、第 3 相試験（165-301 試験）から移行した被験者が 190 例であった。このうち 51 例は 165-301 試験から直接パート 4 に登録された。 完了時： 215 例中 172 例（80.0%）がパート 4 を完了した。
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. スクリーニング前に BMN 165 の親試験（PAL-003、165-205 又は 165-301 試験）を完了した患者。 2. スクリーニング前 14 日以上、BMN 165 の用法・用量が一定の患者。 3. スクリーニング時の年齢が 18～70 歳の患者。 • 治験実施計画書改訂第 1 版では 16～18 歳未満の患者が登録された。 4. 観察者評価型の POMS を理解し、回答するための神経認知能力及び言語能力を有する 18 歳超の成人患者。 5. パート 3 及び 4 の 1 週時、有害事象発現後の投与再開時（必要に応じて）、パート 4 の増量時、並びに治験責任医師が必要と判断した場合、治験薬投与中及び投与後 1 時間以上にわたり被験者を観察することが可能な適格な成人（18 歳超）が指名されていること。 • 訪問看護師による治験薬投与状況の観察も認められた。

項目	内容
選択・除外基準（続き）	6. 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。 • 未成年の場合は親又は保護者が書面による同意文書を提出し、本人によるアセントの提供も必要である。 7. 全てを試験手順を遵守する能力がある患者。 8. 妊娠可能な女性の場合、スクリーニング時の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。 • 2 年以上閉経している女性、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。 9. 性的に活動的な場合、試験期間中及び試験終了後 4 週間は、2 種類の有効な避妊法を使用する意思がある患者。 • 精管切除術後 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。 10. 治験実施計画書に従った食事療法を維持できることが、本試験の栄養士により文書で認められている患者。 11. ADHD-RS-IV（治験責任医師評価）の手順を速やかに理解して回答し、POMS（被験者評価）を完了することが可能な神経認知及び言語能力を有する患者。 12. ADHD、うつ病、不安又は他の精神障害に対して服薬中の薬剤について、試験登録の 8 週間以上前から安定用量を維持している患者（該当する場合）。また、医学的に変更が必要でない限りは試験期間中も安定用量を維持する意思がある患者。 13. スクリーニング時の身体的所見、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、健康状態が全般的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医療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. Day 1（BMN 165 の初回投与日）前の 2 日以内に BMN 165 以外の PKU 治療薬（大型中性アミノ酸を含む）を使用した患者。 3. Dextran®又はその成分に過敏症を有する患者。

項目	内容
選択・除外基準（続き）	4. スクリーニング前の 3 か月以内及び本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（BMN 165 を除く）を投与した又は投与を予定している患者。 5. スクリーニング時にレボドパ製剤を使用している患者。 6. 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（BMN 165 を投与した親試験でスクリーニングされなかった被験者のみ） 7. 臓器移植の既往歴があるか、長期免疫抑制療法を受けている患者。 8. スクリーニング前の 12 か月以内に物質乱用（米国精神医学会の精神障害の診断・統計マニュアルの定義による）の既往があるか、スクリーニング時にアルコール又は薬物を乱用している患者。 9. スクリーニング時にサプロプテリン塩酸塩（Kuvan®）のレジストリ研究（PKUDOS）に参加している患者。 • 本試験に参加するため、PKUDOS レジストリ研究への参加を中止してもよいこととした。 10. スクリーニング時に妊娠中若しくは授乳中の患者、又は本試験期間中のいずれかの時点で自身又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。 11. 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）。 12. 本試験期間中に大手術を予定している患者。 13. 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。 14. ALT 濃度が ULN の 2 倍以上である患者。 15. クレアチニン値が ULN の 1.5 倍以上の患者。
被験薬の用法・用量	本試験の治験薬は BMN 165 であり、皮下注射用のバイアル（パート 1、2 及び 3）又は PFS（パート 3 及び 4）が自己投与用に被験者に提供された。 • バイアル（3 mL）の含有量は液量 1.8 ± 0.3 mL、BMN 165 濃度 15 mg/mL であり、1 バイアルから最大 1.5 mL を吸い上げて使用することが可能である。 • PFS の含有量は 2.5 mg（液量 0.5 mL、BMN 165 濃度 5 mg/mL）、10 mg（液量 0.5 mL、BMN 165 濃度 20 mg/mL）及び 20 mg（液量 1.0 mL、BMN 165 濃度 20 mg/mL）の 3 種類である。

項目	内容
被験薬の用法・用量（続き）	BMN 165 は試験期間を通して週 7 日（連日）被験者自身又は介護者によって皮下投与された。 • パート 1、3 及び 4 では、20 又は 40 mg/日（パート 1 及び 3）若しくは 40 mg/日（パート 4）の BMN 165 が非盲検下で投与された。 • パート 2 では BMN 165（20 又は 40 mg/日）又はマッチするプラセボが投与された。パート 1、2 及び 3 では BMN 165 の VS 製剤が投与された。 • パート 2 に参加した被験者はパート 3 の 2 週目から、その他の被験者はいずれもパート 4 の 1 週目から BMN 165 の PFS 製剤の投与を開始した。 • パート 4 では最大 60 mg/日まで投与した。有害事象又は低フェニルアラニン血症の発現後、又は計画妊娠後の治療再開で必要と認められた場合には 60 mg/日未満の用量を投与した。 - パート 4 では治験責任医師がメディカルモニターと協議し、用法・用量の変更前にメディカルモニターから承認を得た場合には、治験実施計画書で規定された用法・用量以外の投与も可とした。
投与期間	パート 1：最長 13 週間 パート 2：8 週間 パート 3：6 週間（パート 3A：1 週間、パート 3B：5 週間） パート 4：最長 274 週間
対照薬の用法・用量	パート 2 のみ、マッチするプラセボ（リン酸ナトリウム 10 mM、塩化ナトリウム 110 mM 及びデキストラン 22%を含有するデキストラン 40）がバイアル製剤で提供された。パート 2 でプラセボ群（20 又は 40 mg/日）に無作為化割付けされた被験者には、被験者自身又は介護者が週 7 日皮下投与した。プラセボ（液剤）の性状は BMN 165 と同様であった。
評価基準	<u>有効性評価項目</u> • 主要評価項目：パート 2 のベースラインから 8 週時までの血中 Phe 濃度の変化 • 副次評価項目： - パート 2 のベースラインから 8 週時までの以下の神経認知症状及び神経精神症状スコアの変化 - ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコア（治験責任医師評価）（165-301 試験のベースラインスコアが 9 を超えた被験者のみ） - ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコア（治験責任医師評価）（全被験者） - PKU POMS 錯乱下位尺度スコア（患者の自己評価） - PKU-POMS TMD スコア（患者の自己評価） - POMS TMD スコア（患者の自己評価）

項目	内容
評価基準 （続き）	**PK/PD 評価項目** パート 2 で実薬群に無作為化割付けされた被験者を対象に BMN 165 の製剤間（VS 製剤及び PFS 製剤）で PK/PD の類似性を評価した。製剤間の類似性は $AUC_{0\text{-}24h,\ ss}$ に基づき評価した。副次的な評価に用いた PK パラメータは $C_{max,ss}$ 及び定常状態の血漿中トラフ濃度であった。 パート 3 では BMN 165 の VS 製剤及び PFS 製剤を投与したときの PK 評価用検体を、それぞれ 1 週目の Day 7（パート 3A）及び 5 週目の Day 7（パート 3B）に集中的に採取して血漿中 BMN 165 の $AUC_{0\text{-}24h,\ ss}$、$C_{max,\ ss}$、$C_{ave,\ ss}$ 及び定常状態の血漿中トラフ濃度を評価した。パート 3B では BMN 165 の投与を中断した 6 週目に PK 評価用検体を集中的に採取して血漿中 BMN 165 の $AUC_{0\text{-}24h,\ ss}$、$C_{ave,\ ss}$、定常状態の血漿中トラフ濃度、CL_{ss}/F、$t_{1/2}$ 及び V_z/F を評価した。 **安全性評価項目** • 治療下で発現した有害事象（以下、有害事象）の発現割合、曝露量で調整した発現率、重篤性、重症度及び治験薬との因果関係（治験責任医師評価）を評価した。 • NIAID/FAAN 基準に基づくアナフィラキシー［Brown の重症度判定基準（以下、Brown 基準）に基づく重度のアナフィラキシーを含む］を特に注目すべき有害事象とし、事前に定義した統計解析計画書（SAP）の規定から拡大させて以下の検索語も含めた。 - 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） - FDA 基準に基づくアナフィラキシー - 血管浮腫関連事象（MedDRA 高位語の血管浮腫に分類される PT のうち、治験依頼者の臨床的判断に基づく事象） • 以下に示す有害事象を治験依頼者が定義した重要な有害事象と定義した。 - 過敏症 AE（過敏症 SMQ） - ISR 関連事象 - 14 日以上持続する全身性皮膚反応 - 14 日以上持続する注射部位皮膚反応 - 関節痛関連事象

項目	内容
評価基準（続き）	• 以下の事象を治験依頼者が定義したその他の重要な有害事象と定義した。 - 血清病様反応 - 14 日以上持続する持続性蕁麻疹 - 14 日以上持続するリンパ節症 - 30 日以上持続する「感染症および寄生虫症」 - 重篤な感染症 - 心筋虚血 - 血中 Phe 濃度低下時に発現した有害事象 - 医療機器関連事象 - PEG による空胞形成に伴う事象 - 神経精神障害関連事象 さらに、血中 Phe 濃度低下（連続する 2 回の測定値が 30 µmol/L 未満）、臨床検査値のベースラインからの変化、バイタルサイン、身体的所見及び 12 誘導心電図の結果も評価した。治験薬の最終投与後 30 日までに発現した有害事象を治療下で発現した有害事象と定義し、全ての安全性データを収集して解析に含めた。 **<u>免疫原性評価項目</u>** 抗 PAL IgG、抗 PAL IgM、抗 PEG IgM、抗 PEG IgG、TAb 及び NAb を評価した。過敏症 AE 発現後の来院時には、抗 PAL IgE 及び抗 PAL-PEG IgE 検査の他、関連する臨床検査（hs-CRP、C3、C4、トリプターゼ、尿中 N-メチルヒスタミン）を行った。定期的な免疫原性検査用の採血は、次に示す来院日の治験薬投与前に行った；パート 1 の 1、5 及び 9 週目、パート 2 の 1、4 及び 8 週目、パート 3B の 4 週目、パート 4 の最初の 24 週間は 4 週間隔及びその後は 8 週間隔、該当する場合は早期中止時、並びに治験責任医師の判断により安全性上必要と認められた場合。
評価及び解析方法	**<u>解析対象集団</u>** **mITT 解析集団** 無作為化割付用量の 20 又は 40 mg/日に到達し、165-301 試験のベースライン（又は第 2 相試験から移行した場合は第 2 相試験のベースライン）から血中 Phe 濃度の平均値（パート 1 の最後の連続した 2 回の測定値に基づく）が 20%以上低下して、本試験のパート 2 に無作為化割付けされた被験者。 **無作為化治療中止試験（RDT）解析集団** mITT 解析集団のうち、165-301 試験から本試験のパート 1 に移行し、その後パート 2 に移行した被験者。

項目	内容
評価及び解析方法（続き）	**非 RDT 解析集団** 初めに 165-301 試験に登録された被験者で、血中 Phe 濃度の 20%以上低下が認められなかったためパート 2 には参加せずパート 4 に移行した被験者。 **パート 3 の PK 解析対象集団** 治験実施計画書改訂第 2 版に基づいて登録され、パート 3 で PK 測定値が 1 つ以上得られた全ての被験者 **安全性解析対象集団** 本試験に登録され、本試験又は各パートで治験薬の投与を 1 回以上受けた全ての被験者。なお、安全性解析対象集団に含めた被験者数は、試験全体又はパートごとの解析によって異なる（302 試験全体：215 例、パート 1 のみ：164 例、パート 2 のみ：95 例、パート 3 のみ：60 例、パート 4 のみ：202 例）。 **165-301/302 試験統合解析対象集団** 165-301 試験で BMN 165 を投与開始し、本試験に移行した被験者。 連続変数は要約統計量［例数、平均値、SD、中央値、最小値、最大値及び平均値の 95%信頼区間（CI）］を用いて示した。カテゴリカル変数は、例数（件数）及び割合で示した。 特に規定しない限り、パート 2 の治験薬初回投与前の直近に得られた測定値をパート 2 のベースライン値とした。 統計学的検定は全て有意水準を両側 0.05 として行い、95%CI を算出した。長期安全性及び有効性の解析では、165-301 試験と本試験のデータを統合した。パート 4 の有効性解析では、1 日投与量別（20 mg、20～40 mg 未満、40～60 mg 未満、60 mg 以上、全用量）に結果を要約した。 **有効性解析** 有効性の主要及び副次解析では、mITT 解析集団を用いて本試験のパート 2 のデータを解析した。パート 2 の 2 つのプラセボ群間の差を検定するため（統合可能かの検定）、パート 2 の 8 週時の血中 Phe 濃度のベースラインからの変化量を MMRM 法を用いて 20 mg/日プラセボ群と 40 mg/日プラセボ群で比較した。この結果、20 mg/日プラセボ群と 40 mg/日プラセボ群を併合するのは適切ではないことが確認されたため、統合しなかった。

項目	内容
評価及び解析方法（続き）	**主要解析** 主要解析は mITT 解析集団を対象に、パート 2 の 8 週時の血中 Phe 濃度のベースラインからの変化量を MMRM 法を用いて統合実薬群と 20 mg/日プラセボ群、統合実薬群と 40 mg/日プラセボ群でそれぞれ比較した。MMRM 法ではベースライン血中 Phe 濃度の調整因子として、投与群、来院日及び治験薬と来院日の交互作用を含めた。多重性の制御には Hochberg 手順を用いた。特に、統合実薬群と 20 mg/日プラセボ群、統合実薬群と 40 mg/日プラセボ群をそれぞれ比較した結果、いずれの比較でも P 値が 0.05 未満であった場合、又はいずれかの比較で P 値が 0.025 未満であった場合、該当する統合実薬群の方が良好な結果であるとみなした。血中 Phe 濃度のベースライン値は 165-302 試験のパート 1 の最終測定値又はパート 2 の Day 1 の治験薬投与前の測定値と定義した。 **副次解析** 副次解析では、mITT 解析集団を対象に MMRM 法を用いて神経認知症状及び神経精神症状スコアを統合実薬群と 20 mg/日プラセボ群、統合実薬群と 40 mg/日プラセボ群でそれぞれ比較した。MMRM 法にはベースラインの副次評価項目の調整因子として、投与群、来院日及び治験薬と来院日の交互作用を含めた。各副次評価項目について統合実薬群と 20 mg/日プラセボ群、統合実薬群と 40 mg/日プラセボ群をそれぞれ比較した結果、いずれの比較でも P 値が 0.05 未満であった場合、又はいずれかの比較で P 値が 0.025 未満であった場合、該当する統合実薬群の方が良好な結果であるとみなした。ベースライン値はパート 2 の初回投与日に収集した測定値と定義した。 BMN 165 の長期有効性を 165-301 試験と本試験の統合データを用いて解析した。解析には、全ての被験者、RDT 解析集団、非 RDT 解析集団及び同意取得時に 16～17 歳であった若年成人／成人患者を用いた。以下の有効性評価項目について、本試験のパート 1 及び 4、並びに 165-301 試験で得られた結果を評価時点別に要約した。 • 血中 Phe 濃度の測定値、親試験ベースライン（165-301 試験ベースライン）からの変化量及び変化率 • 血中 Phe 濃度が親試験ベースラインから 20%以上低下した被験者の割合 • ベースライン後の血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 以下の被験者の割合 • ベースライン後の血中 Phe 濃度が 360 µmol/L 以下の被験者の割合 • ベースライン後の血中 Phe 濃度が 120 µmol/L 以下の被験者の割合

項目	内容
評価及び解析方法（続き）	パート 4 で BMN 165 を増量した被験者では、20 mg/日から 40 mg/日への増量後及び 40 mg/日から 60 mg/日への増量後の全ての有効性評価項目を要約した。血中 Phe 濃度が 165-301 試験ベースラインから 20%以上低下するまでの時間（連続する 2 回の血中 Phe 濃度の平均値を使用）、治験薬増量後に血中 Phe 濃度が初めて 360 µmol/L 以下、600 µmol/L 以下又は 120 µmol/L 以下に低下するまでのそれぞれの時間を要約した。 主要解析対象集団（mITT 解析集団）を対象に血中 Phe 濃度の変化量と神経認知症状及び神経精神症状のスコア変化量との長期関連性を評価する追加解析を実施した。 パート 4 の結果は全登録被験者の最終データに基づいており、長期に及ぶ各評価時点のデータが得られた被験者のみ解析に含めた。 **PK/PD 解析** PK/PD 解析には全被験者、mITT 解析集団及びパート 3 PK 解析対象集団を用いた。血漿中 BMN 165 濃度を各パート（パート 1、2、3、4）の投与群別及び来院別に記述的に要約した。パート 3 の 1 週時の Day 7 及び 5 週時の Day 7 に PK/PD 評価用検体を集中的に採取した。PK パラメータは投与群別及び来院別に記述的に要約した。本試験で得られた PK データは母集団 PK モデル構築のため、BMN 165 を用いた他の臨床試験のデータと統合された。BMN 165 の VS 製剤及び PFS 製剤を投与したときの定常状態での PK パラメータをノンコンパートメント法を用いて推定した。ノンコンパートメント法で推定した各 PK パラメータを投与群別及び来院別に記述的に要約した。 パート 2 で実薬群に割り付けられた被験者を対象に、BMN 165 の製剤間（VS 製剤及び PFS 製剤）での PK/PD の類似性を評価した。PK の類似性は BMN 165 の各用量群を統合して評価した。製剤間で類似性を評価した PK パラメータは $AUC_{0\text{-}24h,\ ss}$ であった。その他に $C_{max,ss}$ 及び定常状態の血漿中トラフ濃度を評価した。1 及び 5 週時の Day 7 の両方で PK 評価を完了した被験者データのみ解析に含めた。 BMN 165 の CL_{ss}/F 及び $t_{1/2}$ に対する人口統計学的特性（体重、年齢、BMI、性別）の影響をパート 3 のノンコンパートメント法の結果に基づき評価し、図に示した。パート 3 では BMN 165 の PK（CL_{ss}/F、$t_{1/2}$）に対する抗体（抗 PEG IgG、抗 PAL IgG、抗 PEG IgM、抗 PAL IgM、Tab 及び NAb）の影響についても評価し、図に示した。

項目	内容
評価及び解析方法（続き）	血漿中 BMN 165 トラフ濃度と有効性及び安全性評価項目との間の曝露－反応関係を評価した。 • 有効性に関する曝露－反応関係は、血漿中 BMN 165 トラフ濃度と有効性評価項目［全体の血中 Phe 濃度のベースラインからの変化量及び変化率、二次性の不注意症状及び気分症状の変化（パート 2 のみ）］をプロットして評価した。 • 安全性に関する曝露－反応関係は、血漿中 BMN 165 トラフ濃度と安全性評価項目（重篤な有害事象及び過敏症 AE の発現率）をパート別にプロットして評価した。 <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。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含めた。有害事象は治験薬の投与開始から最終投与後 30 日までに新たに発現した又は重症度が悪化したあらゆる有害事象と定義した。発現日が不明の場合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は、SOC 及び PT 別並びに重症度別に要約した。有害事象の重症度は NCI-CTCAE Version 4.03 を用いて評価した。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。安全性解析は、試験全体及びパート別［パート 1、2、3（PK/PD 評価）及びパート 4（非盲検長期継続投与）］に実施した。165-301 試験と本試験のデータを統合した長期投与時の安全性も実施した。有害事象の発現前又は発現時の用量別、パート 2 の無作為化割付けされた投与群別、並びにパート 4 の 1 日あたりの投与量別（20 mg 未満、20～40 mg 未満、40～60 mg 未満、60 mg 以上、全用量）の解析も実施した。曝露量で調整した有害事象の発現率を要約した。 発現割合が統合プラセボ群と比較して統合実薬群で 10%以上高かった有害事象（SOC 別及び PT 別）、神経精神障害関連事象（SOC 別、PT 別、及び CTCAE グレード別）、PFS／医療機器の不具合に関連があると治験責任医師が判断した有害事象、治験薬の投与中断又は減量に至った有害事象（SOC 別及び PT 別）を要約した。曝露量で調整した有害事象の発現率を要約した。 治験薬との因果関係の定義を以下に示す。

<table>
<tr><td>項目</td><td>内容</td></tr>
<tr><td>評価及び解析方法（続き）</td><td>
<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、かつ有害事象の発現が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。

<u>免疫原性解析</u>

免疫原性の解析には安全性解析対象集団を用いた。各評価時点の各抗体の陽性割合を要約し、各抗体価を要約統計量（平均値、中央値、SD、最小値、及び最大値）を用いて要約した。また、平均抗体価及び抗体陽性率の経時的なプロットを作成した。抗 PAL IgE 及び抗 PAL-PEG IgE 検査の結果を被験者ごとに一覧で示した。

ADA が安全性に及ぼす影響を評価して、アナフィラキシーを含む過敏症 AE の発現頻度及び重症度に対する潜在的な影響を探索した。過敏症 AE 発現によって来院した各被験者について、各抗体の事象発現前直近の検査結果とともに、事象発現時の hs-CRP、C3/C4、トリプターゼ及び尿中 N-メチルヒスタミン（入手可能な場合）を一覧で示した。

ADA が有効性に及ぼす影響を評価し、血中 Phe 濃度に対する ADA の潜在的な影響を探索した。</td></tr>
<tr><td>試験の進行状況</td><td>完了</td></tr>
<tr><td>報告書作成日</td><td>2019 年 10 月 9 日</td></tr>
</table>

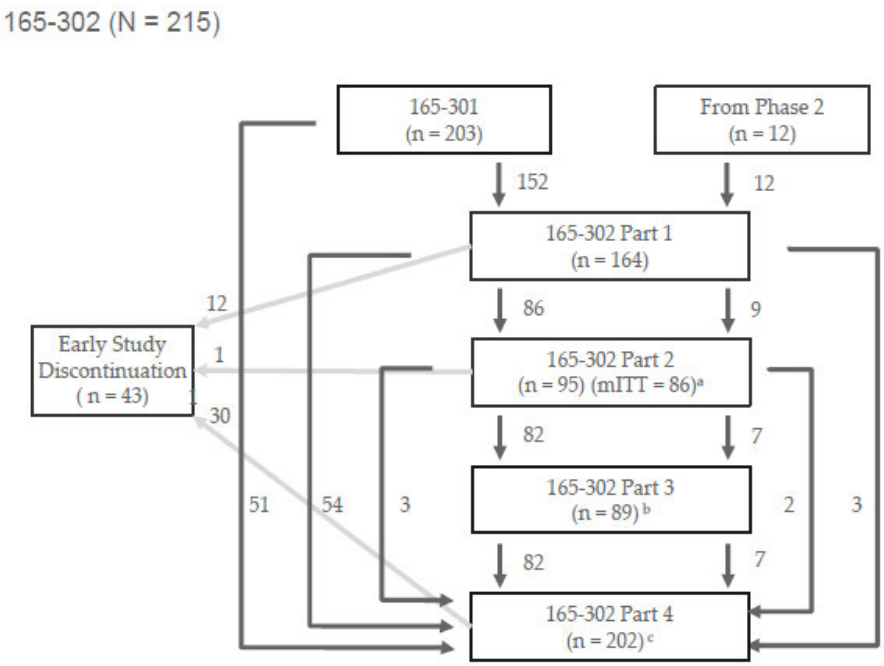
2.7.6.8.2　試験結果

2.7.6.8.2.1　被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.8-2 及び表 2.7.6.8-1 に示す。

本試験には 215 例が登録され、全ての登録被験者が BMN 165 投与を 1 回以上受けた。ほとんどの登録被験者（203 例）は第 3 相試験の 165-301 試験で BMN 165 投与を開始し、導入期／漸増期／維持期を経て本試験に移行した。残りの 12 例は第 2 相試験の PAL-003 試験（BMN 165 を最大 60 mg/日まで用量調整して投与）又は 165-205 試験（BMN 165 を導入期／漸増期／維持期に投与）から移行した。登録された 215 例のうち、11 例は本試験への参加の同意取得時点で 16～17 歳であった。本試験のパート 4 まで継続した 202 例のうち、10 例が 16～17 歳であった。パート 4 を完了した被験者は 172 例（80.0%）であった。

図 2.7.6.8-2　被験者の内訳（165-302 試験：全登録被験者）



ITT：intent-to-treat、mITT：修正 ITT、PD：薬力学、Phe：フェニルアラニン、PK：薬物動態
被験者は親試験（165-301、PAL-003 又は 165-205 試験）から本試験に移行した。
a：ベースラインから血中 Phe 濃度の平均値が 20%以上低下（パート 1 の最後の連続した 2 回の血中 Phe 濃度に基づく）しなかった被験者は主要な有効性解析（mITT 集団）に含めなかった。一部の被験者は mITT への適格基準が治験実施計画書改訂第 2 版に導入された時点でパート 2 に登録されていた。
b：治験実施計画書改訂第 2 版の基準に従って登録された被験者のみ PK/PD 解析の対象とした（パートの登録被験者 89 例中 58 例が PK/PD 解析対象となった）[165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）11.1.1.1 項]。
c：165-301 試験で目標用量に到達しなかった 33 例、パート 2 の登録期間終了後に 165-302 試験に登録された 18 例（計 51 例）は 165-301 試験から直接パート 4 に移行した。血中 Phe 濃度低下がパート 2 の登録基準を満たさなかった 39 例、パート 2 の登録期間終了後にパート 1 を終了した 9 例及び治験依頼者の指示を受けた 9 例（計 57 例）はパート 1 から直接パート 4 に移行した。
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Table 14.1.1.1、Table 14.1.1.2、Table 14.1.1.4、Table 14.1.1.10、Listing 16.2.1.1

表 2.7.6.8-1 被験者の内訳（165-302 試験：全登録被験者）

	親試験		
	165-301試験	第2相試験（PAL-003又は165-205試験）	全体
165-302試験に登録[a]	203	12	215
165-302試験で治験薬投与	203 (100%)	12 (100%)	215 (100%)
165-302試験パート1に登録	152 (74.9%)	12 (100%)	164 (76.3%)
パート1からパート2に移行	86 (42.4%)	9 (75.0%)	95 (44.2%)
パート1からパート4に移行	54 (26.6%)	3 (25.0%)	57 (26.5%)
パート1終了時までに血中Phe濃度が20%以上低下しなかった	-	-	37 (17.2%)
パート2への登録終了	-	-	10 (4.7%)
その他	-	-	10 (4.7%)
パート1で試験を中止	12 (5.9%)	0	12 (5.6%)
パート1で治験薬の投与中止	12 (5.9%)	0	12 (5.6%)
165-302試験パート2[b]に登録	86 (42.4%)	9 (75.0%)	95 (44.2%)
パート2からパート3に移行	82 (40.4%)	7 (58.3%)	89 (41.4%)
パート2からパート4に移行[c]	3 (1.5%)	2 (16.7%)	5 (2.3%)
パート2で試験を中止[d]	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
パート2で治験薬の投与中止[d]	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
165-302試験パート3に登録	82 (40.4%)	7 (58.3%)	89 (41.4%)
パート3からパート4に移行	82 (40.4%)	7 (58.3%)	89 (41.4%)
パート3で試験を中止	0	0	0
パート3で治験薬の投与中止	0	0	0
165-302試験パート4[e]に登録	190 (93.6%)	12 (100%)	202 (94.0%)
165-301試験からパート4に移行[f]	51 (25.1%)	0	51 (23.7%)
165-301試験で目標用量に未到達	-	-	33 (15.3%)
パート2への登録終了	-	-	18 (18.4%)
パート4を完了	161 (79.3%)	11 (91.7%)	172 (80.0%)
パート4で試験を中止[g]	29 (14.3%)	1 (8.3%)	30 (14.0%)
パート4で治験薬の投与中止[g]	33 (16.3%)	1 (8.3%)	34 (15.8%)

eCRF：電子症例報告書、ITM：導入／漸増／維持投与レジメン、ITT：intent-to-treat、mITT：修正 ITT、Phe：フェニルアラニン

被験者は親試験（165-301、PAL-003 又は 165-205 試験）から本試験に移行した。

a：全登録被験者数を分母として割合を算出した。

b：ベースラインから血中 Phe 濃度の平均値が 20%以上低下（パート 1 の最後の連続した 2 回の血中 Phe 濃度に基づく）しなかった被験者は主要な有効性解析（mITT 集団）に含めなかった。一部の被験者は mITT への適格基準が治験実施計画書改訂第 2 版に導入された時点でパート 2 に登録されていた。

c：有害事象のためパート 2 が完了できなかった被験者は直接パート 4 に移行した。1 例は有害事象以外の理由でパート 2 からパート 4 に移行し、パート 3 の評価は受けなかった。

d：パート 2 の 8 週時来院を完了後、患者自身の判断で同意を撤回した 1 例は、パート 3 又はパート 4 に続けて参加しなかったため、試験を早期中止したとみなされた。

e：パート 2 の適格基準を満たさなかった被験者、有害事象のためパート 1 を完了できなかった被験者、165-301 試験（20 又は 40 mg/日投与）を完了しなかった被験者、パート 1 で 20 又は 40 mg/日を継続できなかった被験者はパート 4 に直接移行した。

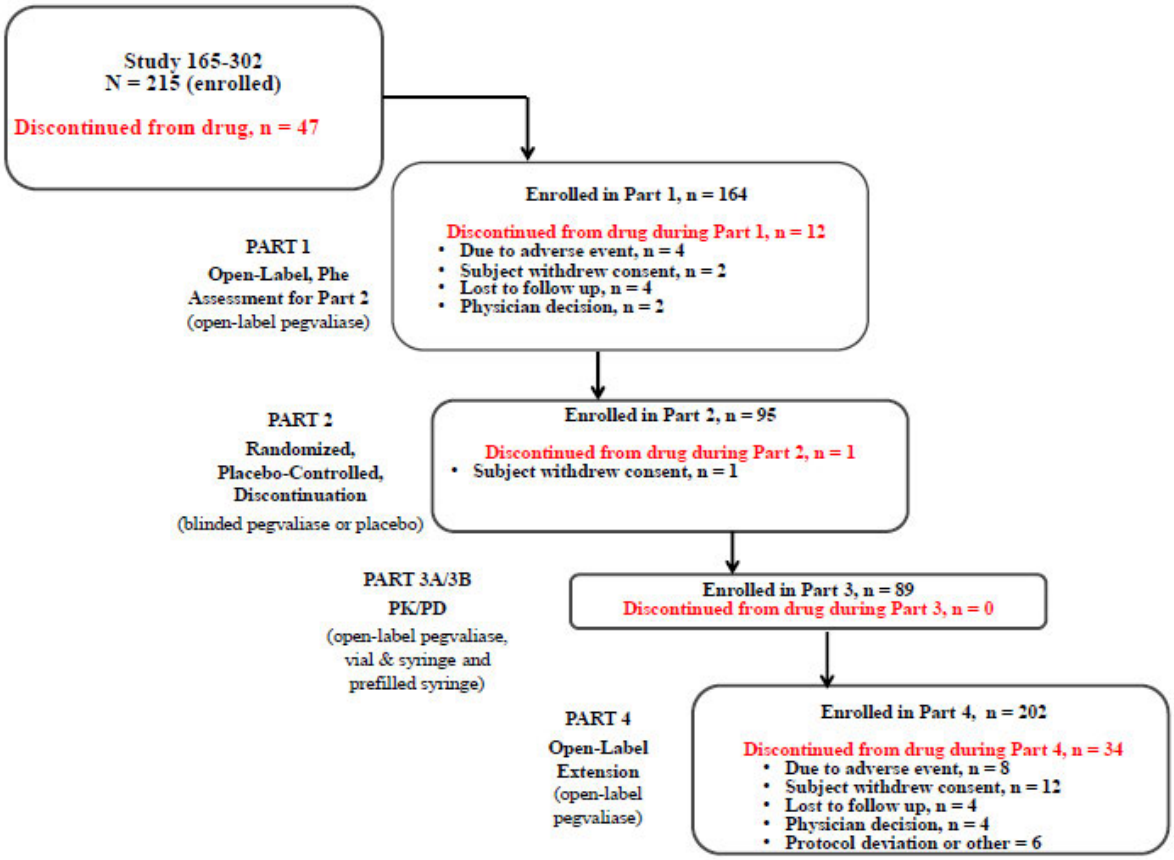
f：治験依頼者の都合で 165-301 試験が早期に終了したため、165-301 試験から直接パート 4 に移行した。

g：1 例は治験責任医師の判断で試験を中止したが、有害事象のために試験を中止した被験者一覧に記載された［165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Listing 16.2.7.4.1］。治験責任医師が試験中止を判断する前に発現した有害事象に関する詳細は、165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）10.4.3.5.1.1 章に記載する。165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Appendix 16.1.9 の Errata Memo を参照。
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Table 14.1.1.1、Table 14.1.1.10

治験薬を投与中止した被験者の内訳を図 2.7.6.8-3 及び表 2.7.6.8-2 に示す。

215 例中 47 例（21.9%）が BMN 165 の投与を中止した。このうち 5 例（パート 1 の 1 例、パート 4 の 4 例）は、本試験への参加の同意取得時点で 16～17 歳であった。

図 2.7.6.8-3　治験薬を投与中止した被験者の内訳（165-302 試験：全登録被験者）



PD：薬力学、Phe：フェニルアラニン、PK：薬物動態
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Table 14.1.1.1、Table 14.1.1.12

表 2.7.6.8-2　治験薬を投与中止した被験者の内訳（165-302 試験：全登録被験者）

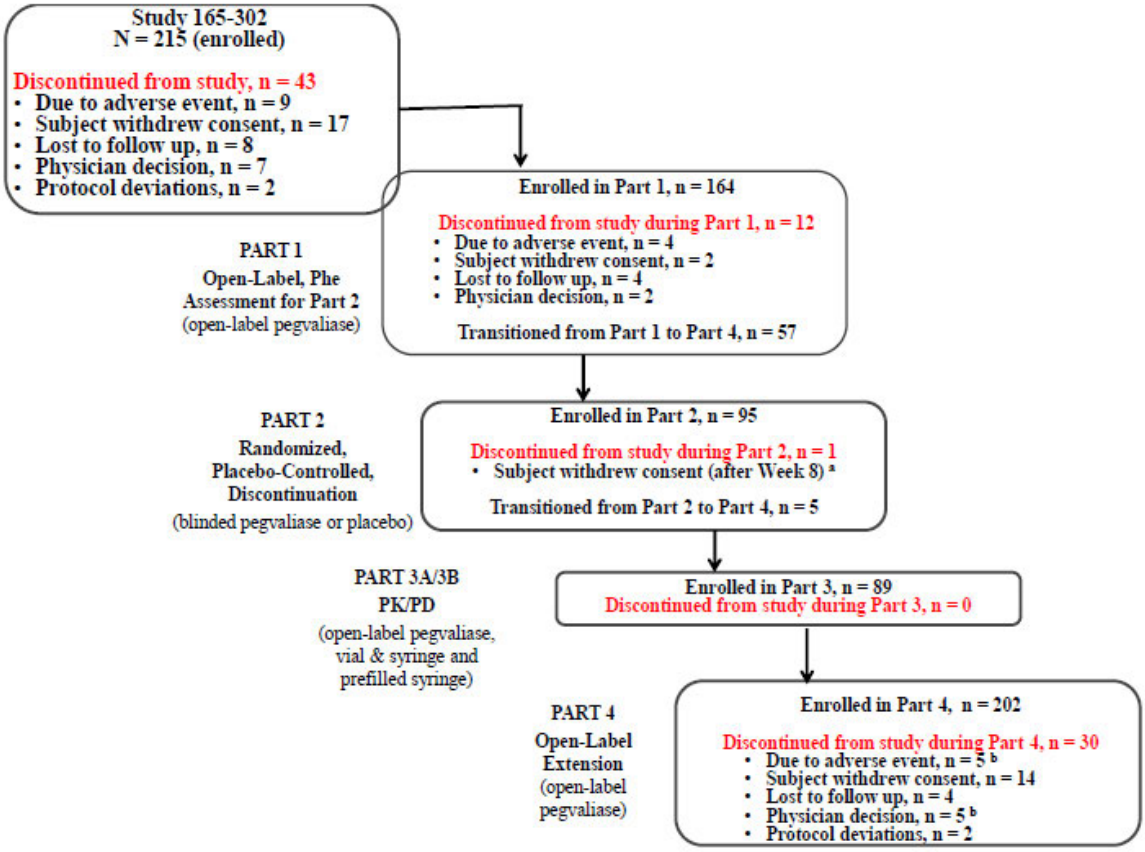
治験薬を投与中止した被験者の内訳	全体 N=215
治験薬を早期に投与中止した被験者	47 (21.9%)
パート1での治験薬の投与中止	12 (5.6%)
有害事象	4 (1.9%)
被験者自身の判断	2 (0.9%)
追跡不能	4 (1.9%)
医師の判断	2 (0.9%)
パート2での治験薬の投与中止	1 (0.5%)
被験者自身の判断	1 (0.5%)
パート3での治験薬の投与中止	0
パート4での治験薬の投与中止	34 (15.8 %)
有害事象	8 (3.7%)
被験者自身の判断	12 (5.6%)
追跡不能	4 (1.9%)
医師の判断	4 (1.9%)
治験実施計画書不遵守	1 (0.5%)
その他	5 (2.3%)

全登録被験者数を分母として割合を算出した。
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Table 14.1.1.1、Table 14.1.1.12

試験を中止した被験者の内訳を図 2.7.6.8-4 に示す。

215 例中 43 例が試験を中止し、このうち 4 例は本試験への参加の同意取得時点で 16～17 歳であった。この 4 例の中止理由はパート 1 で試験を中止した 1 例が有害事象、パート 4 で試験を中止した 3 例がそれぞれ有害事象、医師の判断及び追跡不能であった。その他の主な試験の中止理由は同意撤回、有害事象及び医師の判断であった。

図 2.7.6.8-4　試験を中止した被験者の内訳（165-302 試験：全登録被験者）



PD：薬力学、PK：薬物動態
a：パート 2 の 8 週時来院を完了後、患者自身の判断で同意を撤回した 1 例は、パート 3 又はパート 4 に続けて参加しなかったため、試験を早期中止したとみなされた。
b：1 例は治験責任医師の判断で試験を中止したが、有害事象のために試験を中止した被験者一覧に記載された［165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Listing 16.2.7.4.1］。治験責任医師が試験中止を判断する前に発現した有害事象に関する詳細は、165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）10.4.3.5.1.1 章に記載する。165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Appendix 16.1.9 の Errata Memo を参照。
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Table 14.1.1.1

試験を中止した 43 例のうち約半数（20 例）では、BMN 165 の初回投与（165-301 試験の初回投与）後 6 か月以内に血中 Phe 濃度の低下が認められなかった。これには、試験中止前に BMN 165 の維持用量に到達することができなかったことが最も可能性の高い理由として考えられた。残りの 23 例では、BMN 165 の初回投与後 6 か月以内に血中 Phe 濃度の低下が認められ、9 例（6.04%）はベースラインから 20%以上、8 例（7.62%）は 600 µmol/L 以下、4 例（5.63%）は 360 µmol/L 以下、2 例（3.92%）は 120 µmol/L 以下に低下した［165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Table 14.1.1.11］。

パート 2 の主要有効性解析対象集団（mITT 解析集団）に含めた 86 例の内訳を表 2.7.6.8-3 に示す。

パート 1 で 20 又は 40 mg/日の BMN 165 投与を受けた被験者は各 43 例であり、それぞれ BMN 165 の実薬群又はマッチするプラセボ群に 2：1 の比で無作為化割付けされ、20 mg/日実薬

群及び 40 mg/日実薬群には各 29 例、20 mg/日プラセボ群及び 40 mg/日プラセボ群には各 14 例が割り付けられた。mITT 解析集団（86 例）のうち、40 mg/日実薬群の 1 例は試験の負担及び将来の妊娠希望のためパート 2 の 8 週終了後に同意撤回して試験を中止した。実薬群の 4 例（20 mg/日実薬群 1 例、40 mg/日実薬群 3 例）及び 40 mg/日プラセボ群の 1 例は、有害事象のためパート 2 終了前にパート 4 に移行した。他の 1 例は有害事象以外の理由によってパート 2 からパート 4 に移行した。

表 2.7.6.8-3 パート 2 で無作為化割付けされた投与群別の被験者の内訳（165-302 試験：mITT 解析集団）

	実薬群		プラセボ群	
	20 mg/日 実薬群	**40 mg/日 実薬群**	**20 mg/日 プラセボ群**	**40 mg/日 プラセボ群**
パート2に登録[a]	29	29	14	14
165-301試験から移行	26 (89.7%)	24 (82.8%)	13 (92.9%)	14 (100%)
第2相試験（PAL-003又は165-205試験）から移行	3 (10.3%)	5 (17.2%)	1 (7.1%)	0
パート2からパート3に移行	28 (96.6%)	25 (86.2%)	14 (100%)	13 (92.9%)
パート2からパート4に移行（有害事象のため）[b]	1 (3.4%)	3 (10.3%)	0	1 (7.1%)
パート2で治験薬の投与中止	0	1 (3.4%)	0	0
パート2で試験を中止	0	1 (3.4%)	0	0

ITT：intent-to-treat、mITT：修正 ITT
a：割合を算出する際の分母とした。パート 2 の 8 週時来院を完了後、患者自身の判断で同意を撤回した 1 例はパート 3 又はパート 4 に継続して参加しなかったため、試験を早期中止したとみなされた。
b：有害事象のためパート 2 が完了できなかった被験者は直接パート 4 に移行した。1 例は、有害事象以外の理由でパート 2 からパート 4 に移行し、パート 3 の評価は受けなかった。
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Table 14.1.1.3

2.7.6.8.2.2 解析対象集団

全登録被験者には 215 例、mITT 解析集団には 86 例（統合実薬群 58 例、統合プラセボ群 28 例）、RDT 解析集団には 76 例、非 RDT 解析集団には 72 例、パート 3 の PK 解析対象集団には 60 例、302 試験全体の安全性解析対象集団には 215 例（パート 1 のみが 164 例、パート 2 のみが 95 例、パート 3 のみが 60 例、パート 4 のみが 202 例）及び 165-301/302 試験統合解析対象集団には 261 例が含まれた。

2.7.6.8.2.3 人口統計学的特性及びベースライン特性

親試験の BMN 165 投与前（親試験ベースライン）の人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.6.8-4 に要約する。

本試験に登録された 215 例の親試験（165-301、165-205 又は PAL-003 試験）ベースラインの平均年齢は 29.22 歳であり、98.1%が白人で、性別の被験者数はほぼ均衡していた。全体の親試

験ベースラインの血中 Phe 濃度の平均値は 1225.6 µmol/L であり、PKU 成人患者に典型的な血中 Phe 濃度であった（Bilder 2016）。全体の親試験ベースラインの BMI の平均値は 27.9 kg/m^2 であり、71 例（33.0%）は BMN 165 投与開始時に肥満（BMI が 30 kg/m^2 以上）がみられた。親試験ベースラインの 1 日あたりのタンパク質摂取量の平均値は自然食品由来が 38.4 g、医療用食品由来が 27.9 g であり、Phe 摂取制限を伴うタンパク質摂取をしていた被験者は 16.7%のみで、BMN 165 初回投与時にほとんどの被験者は十分量のタンパク質を摂取していた。タンパク質摂取制限で疾患管理をしている重症の PKU 患者は自然食品由来のタンパク質が少量のみ許容され、総タンパク摂取量の 85%～90%を医療用食品由来のタンパク質から摂取する必要がある（Singh, 2013、Camp, 2012）。本試験で実施したタンパク質摂取のより厳格な制限（総タンパク質摂取量の 75%超が医療用食品由来と定義）は適切と考えられた。

165-301 試験ベースラインの神経認知症状及び神経精神症状スコアの平均値に基づき、症状を有する被験者の割合を示した。全体の親試験ベースラインの ADHD-RS IV 不注意下位尺度スコアの平均値は 9.6（スコア 9 超は症状あり）、PKU-POMS 錯乱下位尺度スコアの平均値は 4.0（スコア 0 は症状なし）であった。

表 2.7.6.8-4　親試験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（165-302 試験：全登録被験者、mITT 解析集団）（1/3）

親試験ベースライン時点	全登録被験者 (N＝215)	mITT集団		
		プラセボ群		統合実薬群 (N＝58)
		20 mg/日 プラセボ (N＝14)	40 mg/日 プラセボ (N＝14)	
年齢（歳）				
平均値（SD）	29.22 (8.74)	30.50 (10.96)	30.00 (10.22)	29.66 (8.38)
中央値	28.00	27.50	25.50	29.00
最小値、最大値	16.00, 55.00	19.00, 51.00	18.00, 50.00	16.00, 50.00
16歳以上18歳未満[a]	11 (5.1%)	0	0	3 (5.2%)
18歳以上66歳未満	204 (94.9%)	14 (100.0%)	14 (100.0%)	55 (94.8%)
性別				
女性	105 (48.8%)	6 (42.9%)	6 (42.9%)	31 (53.4%)
男性	110 (51.2%)	8 (57.1%)	8 (57.1%)	27 (46.6%)
人種				
白人	211 (98.1%)	13 (92.9%)	14 (100.0%)	58 (100.0%)
アメリカ又はアラスカ先住民	1 (0.5%)	0	0	0
黒人／アフリカ系アメリカ人	2 (0.9%)	1 (7.1%)	0	0
体重（kg）[b]				
n	214	14	13	58
平均値（SD）	79.3 (21.15)	94.0 (27.17)	73.1 (16.49)	78.6 (21.55)
中央値	75.1	87.9	67.7	73.1
最小値、最大値	41.5, 143.0	47.4, 143.0	51.8, 108.4	42.0, 135.9

表 2.7.6.8-4 親試験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（165-302 試験：全登録被験者、mITT 解析集団）（2/3）

親試験ベースライン時点	全登録被験者 (N＝215)	mITT集団		
		プラセボ群		統合実薬群 (N＝58)
		20 mg/日 プラセボ (N＝14)	40 mg/日 プラセボ (N＝14)	
BMI (kg/m^2)[b]				
n	214	14	13	58
平均値（SD）	27.9 (6.66)	32.6 (7.75)	25.6 (4.37)	27.8 (6.85)
中央値	26.9	33.6	24.2	26.8
最小値、最大値	17.1, 46.7	19.2, 45.4	18.3, 33.0	17.2, 46.3
25未満	85 (39.5%)	3 (21.4%)	7 (50.0%)	25 (43.1%)
25以上30未満	58 (27.0%)	1 (7.1%)	3 (21.4%)	12 (20.7%)
30以上	71 (33.0%)	10 (71.4%)	3 (21.4%)	21 (36.2%)
不明	1 (0.5%)	0	1 (7.1%)	0
血中Phe濃度（μmol/L）				
平均値（SD）	1225.6 (378.98)	1459.1 (354.71)	1108.9 (266.84)	1318.0 (351.09)
中央値	1196.0	1504.5	1064.5	1291.0
最小値、最大値	285.0 [c], 2229.0	761.0, 2116.0	695.0, 1549.0	713.0, 2143.0
ADHD-RS-IV不注意下位尺度スコアが9を超えた被験者数				
n	88	5	6	26
平均値（SD）	15.4 (3.92)	16.4 (5.41)	13.0 (3.79)	16.2 (3.96)
中央値	15.0	20.0	12.0	15.5
最小値、最大値	10.0, 26.0	10.0, 21.0	10.0, 20.0	11.0, 25.0
ADHD-RS-IV不注意下位尺度スコア[d]				
n	195	11	13	48
平均値（SD）	9.6 (6.15)	11.4 (6.31)	8.1 (5.54)	11.0 (6.68)
中央値	8.0	9.0	7.0	11.5
最小値、最大値	0.0, 26.0	1.0, 21.0	0.0, 20.0	0.0, 25.0
POMS TMDスコア（自己評価）[d]				
n	138	6	6	31
平均値（SD）	36.2 (31.12)	36.8 (41.57)	14.7 (20.80)	42.8 (36.81)
中央値	33.5	31.5	10.5	39.0
最小値、最大値	-19.0, 128.0	-10.0, 92.0	-6.0, 51.0	-19.0, 128.0
PKU POMS TMD（自己評価）スコア[d]				
n	138	6	6	31
平均値（SD）	16.0 (13.17)	16.8 (17.50)	5.2 (8.21)	19.6 (15.34)
中央値	14.0	18.0	4.0	19.0
最小値、最大値	-8.0, 53.0	-4.0, 38.0	-4.0, 18.0	-8.0, 53.0
PKU POMS錯乱下位尺度スコア[d]				
n	138	6	6	31
平均値（SD）	4.0 (2.61)	3.7 (3.08)	3.2 (2.71)	4.6 (3.03)
中央値	4.0	3.0	2.5	4.0
最小値、最大値	0.0, 11.0	1.0, 9.0	0.0, 8.0	0.0, 11.0

表 2.7.6.8-4 親試験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（165-302 試験：全登録被験者、mITT 解析集団）（3/3）

親試験ベースライン時点	全登録被験者 (N＝215)	mITT集団		
		プラセボ群		統合実薬群 (N＝58)
		20 mg/日 プラセボ (N＝14)	40 mg/日 プラセボ (N＝14)	
自然食品由来の1日タンパク質摂取量（g）[e]				
n	196	12	14	48
平均値（SD）	38.4 (27.96)	46.5 (40.48)	35.2 (21.02)	42.6 (25.39)
中央値	29.1	28.6	31.0	40.5
最小値、最大値	3.6, 155.3	16.9, 155.3	9.6, 64.9	4.2, 121.5
医療用食品由来の1日タンパク質摂取量（g）				
n	196	12	14	48
平均値（SD）	27.9 (29.08)	21.2 (25.40)	29.8 (25.79)	20.9 (26.34)
中央値	20.0	10.0	27.5	0.5
最小値、最大値	0.0, 120.0	0.0, 66.7	0.0, 73.2	0.0, 91.2
タンパク質摂取				
タンパク質摂取制限、n (%)[f]	36 (16.7%)	0	2 (14.3%)	6 (10.3%)

ADHD RS-IV：注意欠陥多動性障害評価スケール治験責任医師評価、BMI：ボディマス指数、ITT：intent-to-treat、mITT：修正 ITT、Phe：フェニルアラニン、POMS：気分プロフィール検査、SD：標準偏差、TMD：総合気分障害指標（POMS）
親試験ベースラインは、165-301 試験又は第 2 相試験における BMN 165 投与開始前のベースラインを示す。
本試験に移行前の試験を親試験（165-301、PAL-003 又は 165-205 試験）とした。
a：治験実施計画書改訂第 1 版では 16 歳以上の被験者を試験参加に適格とした。
b：40 mg/日プラセボ群の 1 例は、165-301 試験ベースライン評価時に体重と身長が測定されなかった。
c：1 例は親試験ベースラインの血中 Phe 濃度が 600 µmol/L であり、本試験のスクリーニングの適格基準を満たす血中 Phe 濃度と異なった。
d：165-301 試験では治験実施計画書の初回改訂まで ADHD RS-IV 不注意・多動性／衝動性下位尺度及び POMS 評価を実施していなかったため、ベースラインの評価を有する被験者のみ対象とした。ADHD RS-IV 不注意・多動性／衝動性下位尺度スコアの範囲は 0～27 であり、スコアが高いほど症状が重いことを示す。POMS TMD スコアの範囲は−32～200、PKU POMS TMD スコアの範囲は−12～58、PKU POMS 錯乱下位尺度スコアの範囲は 0～11 であり、スコアが高いほど症状が重いことを示す。神経認知／神経精神症状評価は第 2 相試験では行わなかった。
e：一般成人の総タンパク推奨摂取量は 0.75 g/kg であり、体重 80 kg の人での 1 日タンパク質推奨摂取量は約 60 g である。
f：1 日タンパク質摂取量の 75%超を医療用食品から摂取している場合にタンパク質の摂取制限を受けているとみなした。1 日タンパク質摂取量は医療用食品及び自然食品から摂取したタンパク質の 1 日総摂取量とした。
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Table 14.1.3.1、Table 14.1.4.1、Table 14.1.3.5、Table 14.1.4.5、Table 14.2.8.1.252

2.7.6.8.2.4 曝露状況

本試験の選択基準に基づき登録された被験者は、いずれも本試験のスクリーニング前 14 日以上は一定の用法・用量で BMN 165 投与を受けていた。したがって、本試験の全登録被験者は親試験（165-301 試験又は第 2 相試験のいずれか）での BMN 165 投与歴があった。

1. 全体の曝露状況

本試験の全登録被験者での全体の BMN 165 の曝露状況を表 2.7.6.8-5 に示す。

本試験には計 215 例が登録された。全登録被験者での BMN 165 の全投与期間の平均値（SD）は 1059.9（484.18）日（約 2.9 年）であった。全投与期間の 1 日あたりの平均投与量（SD）は 31.8（12.40）mg であり、全登録被験者の 58.6%が 20～40 mg 未満、20.9%が 40～60 mg 未満であった。治験実施計画書に基づき、パート 4 のみ 60 mg/日の投与が可能であったが、導入期及び漸増期を含めて 1 日あたりの平均投与量が 60 mg 以上の被験者はいなかった。BMN 165 の全ての用量での総曝露量は全体で 623.9 人年であった。

表 2.7.6.8-5 全体の BMN 165 の曝露状況（165-302 試験：全登録被験者）

曝露量の範囲	全体 (N = 215)
1日あたりの平均投与量（mg）	
平均値（SD）	31.8 (12.40)
中央値	34.1
最小値、最大値	2, 58
平均1日投与量（用量カテゴリ別）、n（%）	
20 mg/日未満	44 (20.5)
20以上40 mg/日未満	126 (58.6)
40以上60 mg/日未満	45 (20.9)
60 mg/日以上	0
投与期間[a]（日）	
平均値（SD）	1059.9 (484.18)
中央値	1117.0
最小値、最大値	1, 1816
治験薬の投与割合[b,c]（%）	
平均値（SD）	122.2 (37.76)
中央値	123.9
最小値、最大値	3, 208
投与遵守率が80%以上、n（%）	196 (91.2)
BMN 165の総曝露量（人年）[b]	623.9

SD：標準偏差
a：投与期間は、最終投与日 − 初回投与日 +1 で算出した。被験者に 28 日を超える連続投与データがない場合、未投与の期間を総投与期間から差し引いた。
b：治験薬の投与割合は、治験薬の実際の投与量／総処方量 × 100 で算出した。
c：治験薬の投与遵守率は被験者の自己申告に基づく。一部の被験者は 24 時間以内に 1 回超の投与を行った（165-302 試験 CSR 8.2 章及び 10.1.5 章参照）。
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Table 14.3.1.1.1、Table 14.3.1.2.1、Table 14.3.1.4.37

本試験への参加の同意取得時点で 16～17 歳であった 11 例の曝露状況は、全登録被験者の曝露状況と同様であった。この 11 例の投与期間の平均値（SD）は 885.5（645.06）日、1 日あたりの平均投与量（SD）は 36.9（12.70）mg であり、11 例中 5 例（45.5%）が 40～60 mg 未満、4 例

（36.4%）が 20～40 mg 未満、2 例（18.2%）が 20 mg 未満であった。1 日あたりの平均投与量が 60 mg 以上であった被験者はいなかった［165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Table 14.3.1.2.16］。

2.　パート 1 の曝露状況

パート 1 の安全性解析対象集団を対象にパート 1 の BMN 165 の曝露状況を表 2.7.6.8-6 に示す。

パート 1 には計 164 例が登録され、86 例が 20 mg/日、78 例が 40 mg/日の投与を受けた。パート 1 の BMN 165 投与期間の平均値（SD）は、20 mg/日投与群が 71.4（50.78）日、40 mg/日投与群が 62.4（50.71）日であった。両群ともに 1 日あたりの平均投与量は処方量よりわずかに少なく、その理由は安全性又はその他の理由による投与欠落及び減量であった。パート 1 の BMN 165 の総曝露量は全体で 30.1 人年であり、20 mg/日投与群が 16.8 人年、40 mg/日投与群が 13.3 人年であった。

表 2.7.6.8-6　パート 1 の BMN 165 の曝露状況
（165-302 試験：パート 1 の安全性解析対象集団）

	20 mg/日 投与群 (N = 86)	40 mg/日 投与群 (N = 78)	全体 (N = 164)
1日あたりの平均投与量（mg）			
平均値（SD）	19.0 (2.22)	37.4 (5.91)	27.7 (10.21)
中央値	19.7	39.4	20.0
最小値、最大値	7, 20	5, 40	5, 40
投与期間（日）			
平均値（SD）	71.4 (50.78)	62.4 (50.71)	67.1 (50.79)
中央値	59.5	50.5	56.0
最小値、最大値	2, 217[a]	1, 252[a]	1, 252[a]
パート1での総曝露量（人年）	16.8	13.3	30.1

SD：標準偏差
パート 1 の安全性解析対象集団には、パート 1 で治験薬が投与された全ての被験者が含まれた。
投与期間は、最終投与日 － 初回投与日 ＋1 で算出した。被験者に 28 日を超える連続投与データがない場合、未投与の期間を総投与期間から差し引いた。28 日以下の未投与期間は総投与期間に含めた。
a：パート 1 の期間は、治験実施計画書改訂による試験デザインの変更（165-302 試験 CSR、7.8.1 項）や治験依頼者による施設への指示のため様々であった。
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Table 14.3.1.2.3、Table 14.3.1.4.38

3.　パート 2 の曝露状況

パート 2 の安全性解析対象集団を対象にパート 2 の BMN 165 及びマッチするプラセボの曝露状況を表 2.7.6.8-7 に示す。

パート 2 では、被験者を BMN 165 投与（20 又は 40 mg/日）又はマッチするプラセボ投与のいずれかに無作為化割付けした。パート 2 には計 95 例が登録され、66 例が BMN 165 投与（20 又は 40 mg/日）、29 例がマッチするプラセボ投与を受けた。パート 2 の投与期間は 8 週間と計画された。パート 1 でパート 2 に参加するための適格基準に満たなかった被験者は、パート 1 から直接パート 4 に移行することができた。

パート 2 の治験薬投与期間の平均値（SD）は、統合実薬群が 54.4（6.91）日、統合プラセボ群が 55.0（5.21）日であった。パート 2 の BMN 165 の用量別の投与割合［総処方量に対する実際に投与された総用量（単位：mg）の割合］の平均値（SD）は、20 mg/日実薬群が 95.9%（9.17%）、40 mg/日実薬群が 96.7%（4.94%）であった。パート 2 で BMN 165 投与に割り付けられた 66 例中 64 例（97.0%）が計画された用量の 80%以上の投与を受けた。パート 2 の BMN 165 の総曝露量は統合実薬群が 9.8 人年であり、20 mg/日実薬群が 5.2 人年、40 mg/日実薬群が 4.6 人年、統合プラセボ群が 4.4 人年であった。

表 2.7.6.8-7 パート 2 の BMN 165 及びマッチするプラセボの曝露状況（165-302 試験：パート 2 の安全性解析対象集団）

	実薬群		プラセボ群[a]		統合実薬群 (N = 66)	統合プラセボ群[a] (N = 29)
	20 mg/日 (N = 34)	40 mg/日 (N = 32)	20 mg/日 (N = 15)	40 mg/日 (N = 14)		
1日あたりの平均投与量（mg）						
平均値（SD）	19.2 (1.83)	38.7 (1.97)	19.8 (0.30)	39.2 (1.04)	28.6 (10.01)	29.2 (9.92)
中央値	19.8	39.3	20.0	39.3	20.0	20.0
最小値、最大値	10, 20	31, 40	19, 20	36, 40	10, 40	19, 40
投与期間（日）						
平均値（SD）	56.0 (1.57)	52.7 (9.56)	55.9 (0.26)	54.1 (7.52)	54.4 (6.91)	55.0 (5.21)
中央値	56.0	56.0	56.0	56.0	56.0	56.0
最小値、最大値	54, 64	21, 57	56, 56	28, 57	21, 64	28, 57
治験薬の投与割合[b]（%）						
平均値（SD）	95.9 (9.17)	96.7 (4.94)	98.3 (3.32)	96.8 (5.32)	96.3 (7.38)	97.6 (4.38)
中央値	99.1	98.2	100.0	98.2	98.2	100.0
最小値、最大値	50, 100	79, 100	87, 100	81, 100	50, 100	81, 100
投与遵守率が80%以上、n（%）	33 (97.1)	31 (96.9)	15 (100)	14 (100)	64 (97.0)	29 (100)
総曝露量（人年）[c]	5.2	4.6	2.3	2.1	9.8	4.4

ITT：intent-to-treat、SD：標準偏差
パート 2 の安全性解析対象集団には、パート 2 で治験薬（BMN 165 又はプラセボ）が投与された全ての被験者が含まれた。
a：プラセボ群では、プラセボの投与量を示した。
b：治験薬の投与割合は、パート 2 の実際の投与量／総処方量（パート 2 の日数×無作為化用量） × 100 で算出した。プラセボ投与群での治験薬の投与割合は、治験薬の投与日数／パート 2 の日数で算出した。治験薬の投与割合には ITT 集団を用いた。
c：投与期間は、最終投与日 − 初回投与日 +1 で算出した。被験者に 28 日を超える連続投与データがない場合、未投与の期間を総投与期間から差し引いた。
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Table 14.3.1.1.3、Table 14.3.1.2.2、Table 14.3.1.4.39［Table 14.3.1.1.3 にはパート 2 の ITT 集団（パート 2 の安全性解析対象集団と同じ）での投与遵守率 80%以上が示されている］

4.　パート 3 の曝露状況

パート 3 の安全性解析対象集団を対象にパート 3 の BMN 165 の曝露状況を表 2.7.6.8-8 に示す。

パート 2 に登録された 95 例中 89 例がパート 3 に移行した。しかし、パート 3 の安全性解析対象集団には治験実施計画書改訂第 2 版に基づき登録された 60 例のみ含まれ、治験実施計画書改訂前にパート 3 に登録された 29 例についてはパート 3 で治験薬投与を受けなかった。60 例は BMN 165 の 2 製剤（VS 製剤及び PFS 製剤）投与時の PK を評価するための適格基準を満たして解析対象集団に含まれ、残りの 29 例には短期間に厳格ではない PK 評価を実施した。この 29 例の安全性データは本試験 CSR のパート 3 の結果に含めなかったが、試験全体の安全性評価の一部として用いた。

60 例中 41 例はパート 2 で BMN 165 投与、19 例はマッチするプラセボ投与を受けた。パート 2 で BMN 165 投与を受けた被験者は、同じ用量の BMN 165 投与（20 又は 40 mg/日）をパート 3 でも継続した。パート 2 でマッチするプラセボ投与を受けた被験者はパート 1 と同用量の BMN 165 投与（20 又は 40 mg/日）をパート 3 で再開した。パート 3 の投与期間は 6 週間（VS 製剤を 1 週間及び PFS 製剤を 4 週間投与し、1 週間の休薬後に最終 PK/PD 評価を実施）と計画された。

パート 3 の全投与期間の平均値（SD）は 34.5（2.39）日であり、いずれの投与群も同程度であった。1 日あたりの平均投与量は BMN 165 投与を継続した 20 mg/日投与群が 19.5 mg、40 mg/日投与群が 38.0 mg であり、プラセボから BMN 165 投与に切り替えた 20 mg/日投与群が 19.6 mg、40 mg/日投与群が 39.6 mg であった。パート 3 の BMN 165 の総曝露量は全体で 5.7 人年であった。

表 2.7.6.8-8　パート 3 の BMN 165 の曝露状況
（165-302 試験：パート 3 の安全性解析対象集団）

	実薬を継続		プラセボから切り替え		
	20 mg/日 (N = 23)	40 mg/日 (N = 18)	20 mg/日 (N= 11)	40 mg/日 (N = 8)	全体 (N = 60)
1日あたりの平均投与量（mg）					
平均値（SD）	19.5 (1.16)	38.0 (3.10)	19.6 (0.99)	39.6 (0.60)	27.8 (9.67)
中央値	20.0	40.0	20.0	40.0	20.0
最小値、最大値	15, 20	31, 40	17, 21	39, 40	15, 40
投与期間（日）					
平均値（SD）	34.4 (3.38)	34.5 (1.72)	34.4 (1.80)	34.9 (0.35)	34.5 (2.39)
中央値	35.0	35.0	35.0	35.0	35.0
最小値、最大値	19, 36	28, 36	29, 35	34, 35	19, 36
総曝露量（人年）[a]	2.2	1.7	1.0	0.8	5.7

PFS：充填済み注射器、PK：薬物動態、SD：標準偏差、VS：バイアル及び注射器
パート 3 の安全性解析対象集団には、治験実施計画書改訂第 2 版に従ってパート 3 に登録され、2 種類の治験薬（VS 製剤又は PFS 製剤）の PK 評価集団として適格と判断された 60 例を含めた。治験実施計画書改訂第 2 版より前にパート 3 に登録された残り 29 例の安全性データはパート 3 の解析には含めなかったが、165-302 試験全体の安全性評価の一部として用いた。

a：投与期間は、最終投与日 − 初回投与日 ＋1 で算出した。被験者に 28 日を超える連続投与データがない場合、未投与の期間を総投与期間から差し引いた。
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Table 14.3.1.2.5、Table 14.3.1.4.40

5.　パート 4 の曝露状況

パート 4 の安全性解析対象集団を対象にパート 4 の BMN 165 の曝露状況を表 2.7.6.8-9 に示す。

パート 4 には計 202 例が登録された。202 例には 165-301 試験から本試験パート 4 に直接移行した被験者が含まれ、パート 4 の登録被験者は全例が BMN 165 投与を 1 回以上受けた。

なお、パート 4 では被験者ごとの用量にばらつきがあるため、用量別の被験者数の合計はパート 4 の全登録被験者数（202 例）を上回った。パート 4 の 1 日あたりの平均投与量は被験者の 24.8%が 40～60 mg 未満、55.4%が 20～40 mg 未満、19.8%が 20 mg 未満であった［165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Table 14.3.1.2.6］。

パート 4 での BMN 165 の総曝露量は 571.9 人年で、本試験全体の総曝露量（623.9 人年；表 2.7.6.8-5）のほとんどを占めており、40～60 mg/日未満での総曝露量（279.6 人年）が最大であった。治験実施計画書に基づき、パート 4 でのみ投与可能であった 60 mg/日の総曝露量は 95.6 人年であった。

パート 4 全体の 1 日あたりの用量の平均値（SD）は 33.2（13.03）mg であった。最も被験者が多かった 1 日あたりの用量は 40～60 mg/日未満（48.0%）及び 60 mg/日以上（44.1%）であった。

表 2.7.6.8-9　パート 4 の BMN 165 の曝露状況
（165-302 試験：パート 4 の安全性解析対象集団）

	20 mg/日未満 (N = 67)	20～40 mg/日未満 (N = 152)	40～60 mg/日未満 (N = 186)	60 mg/日以上 (N = 89)	全用量 (N = 202)
1日あたりの平均投与量（mg）					
平均値（SD）	8.2 (1.98)	19.0 (3.10)	37.8 (3.75)	63.4 (11.70)	33.2 (13.03)
中央値	8.9	19.9	39.3	59.7	36.1
最小値、最大値	2, 10	3, 30	13, 43	30, 80	2, 59
投与期間（日）[a]					
平均値（SD）	418.0 (433.63)	288.3 (370.73)	549.1 (425.40)	392.4 (459.84)	1034.1 (398.72)
中央値	199.0	102.0	409.0	168.0	1064.0
最小値、最大値	1, 1552	1, 1523	1, 1708	1, 1420	17, 1729
総曝露量（人年）[a]	76.7	120.0	279.6	95.6	571.9

SD：標準偏差
パート 4 の安全性解析対象集団には、パート 4 で治験薬（BMN 165 又はプラセボ）を投与された全ての被験者を含めた。1 例（被験者番号：[redacted]-3036）のパート 4 の投与情報に一部（20[redacted] 年 11 月から 20[redacted] 年 9 月 23 日までの期間）に誤りがあった。この誤って報告されたデータはデータベースから削除されず、Table 2.7.6.8-9 の投与データに反映されている。

a：投与期間は、最終投与日 − 初回投与日 ＋1 で算出した。被験者に 28 日を超える連続投与データがない場合、未投与の期間を総投与期間から差し引いた。
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Table 14.3.1.2.6、Table 14.3.1.4.41

6.　第 3 相試験（165-301 及び 165-302 試験）全体の曝露状況

第 3 相試験（165-301 及び 165-302 試験）には計 273 例が登録された。273 例中 261 例は 165-301 試験の登録被験者であり、残りの 12 例は第 2 相試験の一つから移行した 165-302 試験の登録被験者であった。165-301 試験に登録された 261 例中 203 例（77.7%）が 165-302 試験に登録された。

第 3 相試験の全登録被験者の BMN 165 の総曝露量は 746.9 人年であり、165-301 試験の総曝露量に 165-302 試験の全登録被験者の総曝露量（623.9 人年）を加えることで、総曝露量が 123.0 人年増加した［165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Table 14.3.14.37］。

2.7.6.8.2.5　有効性の結果

1.　パート 2 の有効性の結果

パート 2 では、2 例（被験者番号[redacted]-1519 及び[redacted]-1507）に関する非盲検化された治験薬情報が誤って治験実施医療機関に送付され、2 例に割り付けられた治験薬の盲検性が担当薬剤師に対して想定外に解除された。担当薬剤師は盲検解除されたとみなされた。当該薬剤師は試験の評価に関与しておらず、本試験の盲検性は損なわれていないと考えられた。治験責任医師、試験の評価に関与した治験スタッフ、2 例の被験者及び治験依頼者は、治験薬の評価に対する盲検性がパート 2 を通して維持され、2 例の被験者はいずれも盲検下で治験薬の投与を継続した。この 2 例はいずれも有効性の主要及び副次解析に含まれた。その後、このうち 1 例（被験者番号[redacted]-1519）は、パート 2（プラセボ対照、二重盲検期）の間に重篤な有害事象（グレード 3 の激越）が発現したため盲検解除された。メディカルモニターと協議後、本被験者はパート 2 の参加を中止し、実施中のパート 4（長期継続投与）に移行して非盲検下で BMN 165 の投与を継続した。

有効性の主要及び副次評価項目を評価するため、プラセボ群（20 及び 40 mg/日）の統合可能性を検定した結果、パート 2 の 8 週時の血中 Phe 濃度のベースラインからの変化について、有意水準を 0.1 とした場合に、20 mg/日プラセボ群と 40 mg/日プラセボ群の間で統計学的に有意な差（P = 0.0424）が認められた［165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Table 14.2.2.1.1］。したがって、有効性の主要及び副次評価項目の主要解析では、統合実薬群と 20 mg/日プラセボ群、統合実薬群と 40 mg/日プラセボ群をそれぞれ比較した。プラセボ群の統合可能性の検定結果のとおり、パート 2 の 8 週時の血中 Phe 濃度のベースラインからの変化量に、2 つのプラセボ群間で統計学的に有意な差が認められた。しかし、パート 2 の試験デザインは無作為化治療中止デザインであり、用量別に無作為化割付けしていないことから、パート 2 の結果は BMN 165 の用量反応関係について参考にならない。

(1)　主要評価項目：パート 2 の 8 週時の血中 Phe 濃度のベースラインからの変化量

パート 2 ベースラインから 8 週時までの血中 Phe 濃度の変化量を表 2.7.6.8-10 に示す。

親試験ベースラインの血中 Phe 濃度の平均値は、統合実薬群が 1318.0 µmol/L、20 mg/日プラセボ群が 1459.1 µmol/L 及び 40 mg/日プラセボ群が 1108.9 µmol/L であった［165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Table 14.1.4.5］。

パート 2 ベースラインの血中 Phe 濃度の平均値（SD）は、統合実薬群が 503.9（520.28） µmol/L、20 mg/日プラセボ群が 563.9（504.62）µmol/L 及び 40 mg/日プラセボ群が 508.2（363.68）µmol/L に低下していた。MMRM 法を用いた主要解析の結果、パート 2 ベースラインから 8 週までの血中 Phe 濃度の変化量に、統合実薬群と 20 mg/日プラセボ群、統合実薬群と 40 mg/日プラセボ群のいずれの投与群間にも統計学的に有意な差が認められた（いずれも $P < 0.0001$）。パート 2 ベースラインから 8 週時までの血中 Phe 濃度の変化量を統合実薬群と 20 mg/日プラセボ群で比較したときの幾何平均値の差（95% CI）は−923.25（−1135.04～−711.46）µmol/L であり統計学的に有意であった（$P < 0.0001$）。同様に、統合実薬群と 40 mg/日プラセボ群で比較したときの幾何平均値の差（95% CI）は−638.27（−858.97～−417.57）µmol/L であり統計学的に有意であった（$P < 0.0001$）。パート 2 ベースラインから 8 週時までの血中 Phe 濃度の変化量の幾何平均値（95% CI）は、統合実薬群が 26.50（−68.26～121.26）µmol/L、20 mg/日プラセボ群が 949.75（760.38～1139.11）µmol/L 及び 40 mg/日プラセボ群が 664.77（465.45～864.10）µmol/L であった。

さらに、用量別に実薬群とマッチするプラセボ群（20 mg/日実薬群と 20 mg/日プラセボ群、40 mg/日実薬群と 40 mg/日プラセボ群）をそれぞれ比較したときの結果も、統合実薬群と各プラセボ群を比較したときの結果と同様であった［165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Table 14.2.2.1.2］。

表 2.7.6.8-10 パート 2 ベースラインから 8 週時までの血中フェニルアラニン濃度の変化量（165-302 試験：mITT 解析集団）

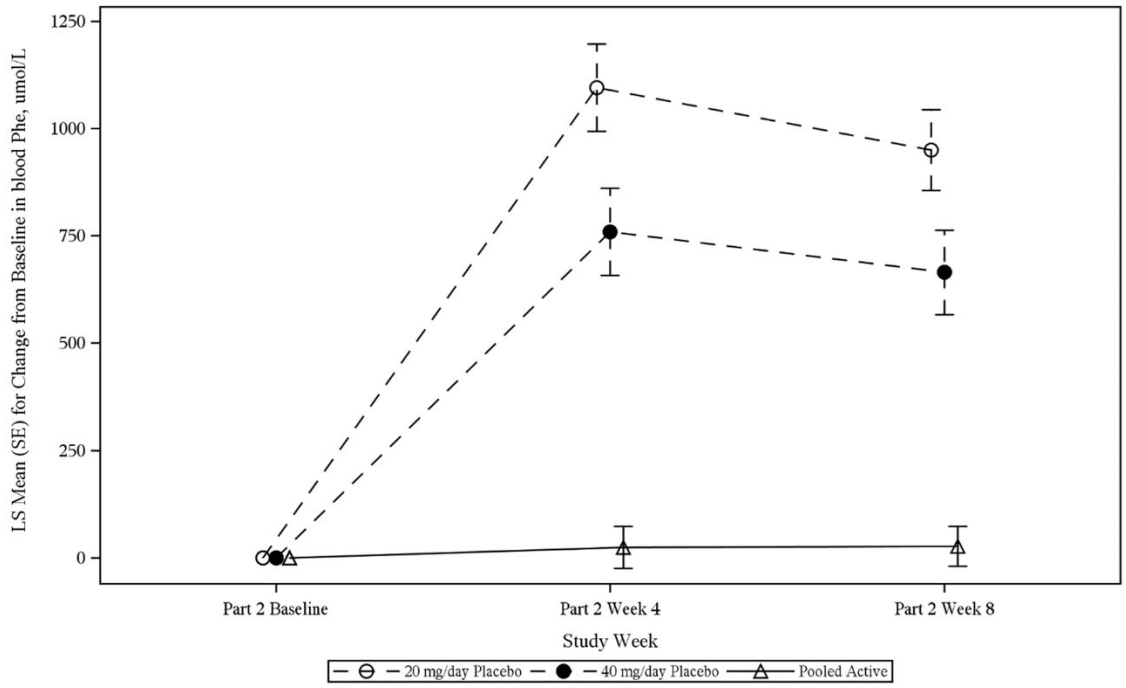
パート2の投与群	N	パート2 ベースライン 平均値（SD）	パートの8週時 平均値（SD）	パート2ベース ラインからの 平均変化量（SD）	パート2ベース ラインからの LS平均変化量 (95% CI)	LS平均変化量の差 (95% CI)	P値[a]
統合実薬群	58	503.9 (520.28)	559.2 (569.47)	18.6 (279.43)	26.50 (-68.26 to 121.26)	-923.25 (-1135.04 to -711.46)	＜0.0001
20 mg/日プラセボ群	14	563.9 (504.62)	1509.0 (372.64)	996.4 (555.00)	949.75 (760.38 to 1139.11)		
統合実薬群	58	503.9 (520.28)	559.2 (569.47)	18.6 (279.43)	26.50 (-68.26 to 121.26)	-638.27 (-858.97 to -417.57)	＜0.0001
40 mg/日プラセボ群	14	508.2 (363.68)	1164.4 (343.32)	599.0 (507.40)	664.77 (465.45 to 864.10)		

CI：信頼区間、LS：最小二乗、mITT：修正 intent-to-treat、Phe：フェニルアラニン、SD：標準偏差
ベースライン血中 Phe 濃度は、165-302 試験のパート 2 の Day 1 又はそれ以前に得られた最後の血中 Phe 濃度と定義した。
パート 2 の 8 週時（Day 56）の主要評価に関連する全ての評価は、Day 56 及びその 1 週間前以内に実施した。それ以外の評価データは主要評価項目の解析で欠測値とみなし、適切な方法で補完した。
a：反復測定混合モデルには、治験薬（BMN 165 又はプラセボ）、来院日、治験薬と来院日の交互作用及びベースライン血中 Phe 濃度を調整因子として含めた。
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Table 14.2.2.1.2

パート 2 ベースラインから 8 週時までの血中 Phe 濃度の LS 平均変化量の推移を図 2.7.6.8-5 に示す。

20 mg/日プラセボ群及び 40 mg/日プラセボ群では、パート 2 の 4 週時までに血中 Phe 濃度が上昇したが、統合実薬群では血中 Phe 濃度の変化は認められなかった。統合実薬群と各プラセボ群との間にみられた血中 Phe 濃度の差はパート 2 の 8 週時まで持続して認められた。各プラセボ群の血漿中 BMN 165 濃度のトラフ値は 4 及び 8 週時に検出限界以下に低下し、BMN 165 のクリアランスが示された。なお、パート 2 の 20 mg/日プラセボ群と 40 mg/日プラセボ群の血中 Phe 濃度の差は、親試験ベースラインでの血中 Phe 濃度の差（20 mg/日プラセボ群 1459.1 µmol/L、40 mg/日プラセボ群 1108.9 µmol/L）を反映していた［165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Table 14.1.4.5］。しかし、パート 2 では用量別に無作為化を行わなかったため、用量別の投与群間の均衡は想定しておらず、用量別の投与群間の比較は用量反応関係を示すものではない。同一用量の投与群に無作為化割付けした無作為化治療中止デザインのため、各用量の実薬群とマッチするプラセボ群の比較は非常に厳密な無作為化及び盲検化によって裏付けられた妥当な比較である。

図 2.7.6.8-5　パート 2 ベースラインから 8 週時までの血中フェニルアラニン濃度の LS 平均変化量の推移（165-302 試験：mITT 解析集団）

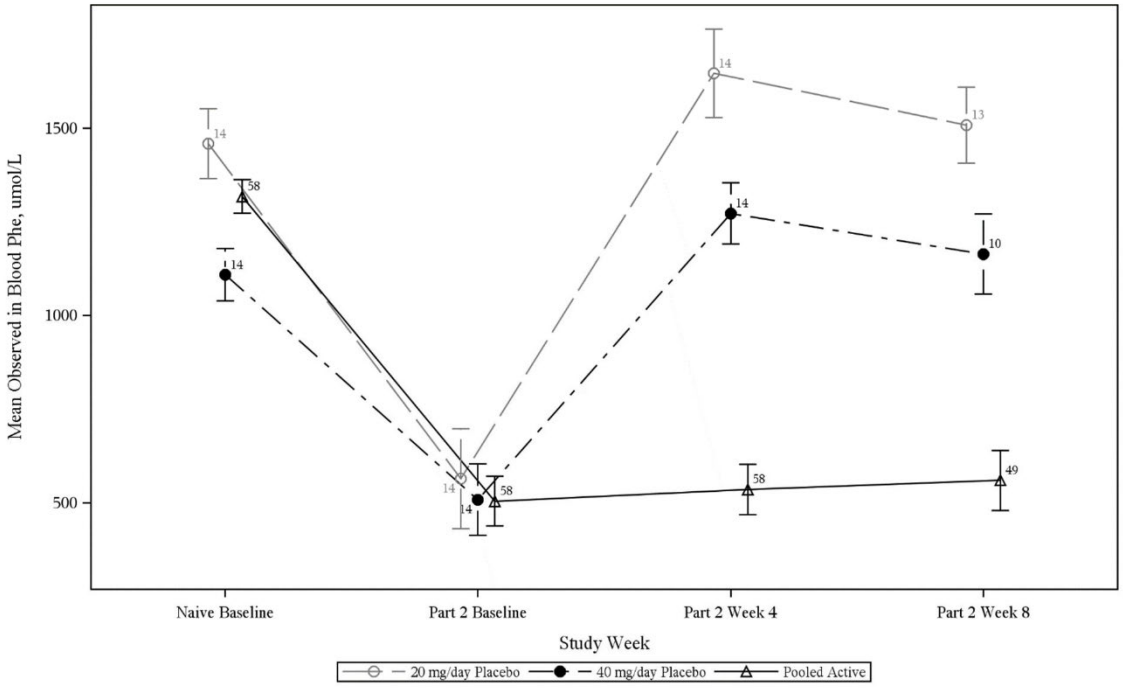


LS：最小二乗、mITT：修正 intent-to-treat、SE：標準誤差
ベースライン血中 Phe 濃度は、165-302 試験のパート 2 の Day 1 又はそれ以前に得られた最後の血中フェニルアラニン濃度と定義した。
パート 2 の 8 週時（Day 56）の主要評価に関連する全ての評価は、Day 56 及びその 1 週間前以内に実施した。それ以外の評価データは主要評価項目の解析で欠測値とみなし、適切な方法で補完した。
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Figure 14.2.2.1.3

親試験ベースラインからパート 2 の 8 週時までの血中 Phe 濃度の平均変化量の推移を図 2.7.6.8-6 に示す。

血中 Phe 濃度はパート 2 の 4 及び 8 週時に低下が認められた。主要評価項目を検証する補助的解析でも主要解析と同様の結果が得られた。また、mITT 解析集団を対象に親試験ベースライン、165-301 試験非盲検期又は第 2 相試験、及び本試験パート 2 での血中 Phe 濃度の変化量をプロットした。

図 2.7.6.8-6　親試験ベースラインからパート 2 の 8 週時までの血中フェニルアラニン濃度の平均変化量の推移（165-302 試験：mITT 解析集団）



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

LOCF 及び多重代入法を用いた感度分析では、日々の自然食品由来のタンパク質摂取が血中 Phe 濃度の変化に及ぼす影響を評価した解析を含めて、主要解析と同様の結果が得られた。

(2)　副次評価項目：パート 2 ベースラインから 8 週時までの神経認知症状及び神経精神症状スコアの変化量

パート 2 ベースラインから 8 週時までの神経認知症状及び神経精神症状スコアの変化量を表 2.7.6.8-11 に示す。

165-301 試験ベースラインの ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアが 9 を超えた被験者を対象に、パート 2 の 8 週時の ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアを MMRM 法を用いて解析した。

その結果、統合実薬群と 20 mg/日プラセボ群の幾何平均値の差は 4.67 であり、20 mg/日プラセボ群で良好な結果が示された（P = 0.0591）。統合実薬群と 40 mg/日プラセボ群を比較した結果も同様であり、幾何平均値の差は 2.77 で 40 mg/日プラセボ群で良好な結果が示された（P = 0.2447）。165-301 試験ベースラインの ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアが 9 超の被験者数が少なかったため、本解析の対象被験者数は少なかった。MMRM 法を用いて解析した他の副次評価項目の結果では、パート 2 の実薬群とプラセボ群の間で症状スコアに統計学的に有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.8-11 パート 2 ベースラインから 8 週時までの神経認知症状及び神経精神症状スコアの変化量（165-302 試験：mITT 解析集団）

神経認知／神経精神症状評価項目	N[a]	パート2ベースライン 平均値（SD）	パート2の8週時 平均値（SD）	パート2ベースラインからの 平均変化量（SD）	パート2ベースラインからの LS平均変化量 (95% CI)	LS平均変化量の差 (95% CI) [b]	P値
ADHD RS-IV不注意下位尺度スコア（165-301試験ベースラインのスコアが9を超える被験者）（パート2）							
統合実薬群	26	7.5 (5.29)	9.9 (4.97)	2.5 (4.69)	3.05 (1.10, 5.00)	4.67 (-0.19, 9.53)	0.0591
20 mg/日プラセボ群	5	8.0 (3.94)	7.8 (3.69)	-0.5 (2.52)	-1.62 (-6.07, 2.83)		
統合実薬群	26	7.5 (5.29)	9.9 (4.97)	2.5 (4.69)	3.05 (1.10, 5.00)	2.77 (-1.99, 7.52)	0.2447
40 mg/日プラセボ群	6	4.7 (4.50)	5.5 (2.65)	-1.0 (3.56)	0.28 (-4.05, 4.61)		
ADHD RS-IV不注意下位尺度スコア（パート2）							
統合実薬群	58	5.9 (5.54)	6.8 (5.98)	0.8 (4.62)	1.24 (0.03, 2.45)	0.50 (-2.07, 3.06)	0.7007
20 mg/日プラセボ群	14	5.0 (4.26)	6.0 (4.58)	1.2 (3.00)	0.74 (-1.52, 3.01)		
統合実薬群	58	5.9 (5.54)	6.8 (5.98)	0.8 (4.62)	1.24 (0.03, 2.45)	1.64 (-1.16, 4.45)	0.2469
40 mg/日プラセボ群	14	2.9 (3.68)	3.2 (2.86)	-0.4 (3.44)	-0.40 (-2.93, 2.12)		
PKU POMS錯乱下位尺度スコア（パート2）							
統合実薬群	58	2.2 (2.04)	2.4 (2.46)	0.3 (2.46)	0.59 (-0.08, 1.27)	-0.82 (-2.28, 0.63)	0.2612
20 mg/日プラセボ群	14	2.1 (1.49)	3.3 (2.72)	1.4 (2.47)	1.42 (0.14, 2.70)		
統合実薬群	58	2.2 (2.04)	2.4 (2.46)	0.3 (2.46)	0.59 (-0.08, 1.27)	-0.00 (-1.57, 1.56)	0.9969
40 mg/日プラセボ群	14	1.2 (1.53)	2.0 (2.00)	0.5 (2.22)	0.60 (-0.81, 2.01)		
PKU POMS TMD（パート2）							
統合実薬群	58	8.0 (13.24)	9.1 (14.43)	1.8 (12.01)	2.07 (-1.28, 5.42)	-3.09 (-10.31, 4.13)	0.3968
20 mg/日プラセボ群	14	8.6 (10.84)	12.4 (11.32)	4.3 (11.96)	5.16 (-1.24, 11.56)		
統合実薬群	58	8.0 (13.24)	9.1 (14.43)	1.8 (12.01)	2.07 (-1.28, 5.42)	0.08 (-7.59, 7.75)	0.9844
40 mg/日プラセボ群	14	5.0 (8.56)	6.8 (12.97)	0.0 (14.08)	2.00 (-4.90, 8.89)		
POMS TMD（自己評価）（パート2）							
統合実薬群	58	19.9 (35.41)	23.0 (33.06)	6.0 (29.84)	6.05 (-1.52,13.62)	-2.06 (-18.32, 14.20)	0.8017
20 mg/日プラセボ群	14	18.1 (28.26)	24.6 (27.69)	7.3 (26.23)	8.11 (-6.29, 22.50)		
統合実薬群	58	19.9 (35.41)	23.0 (33.06)	6.0 (29.84)	6.05 (-1.52,13.62)	5.43 (-11.92, 22.77)	0.5349
40 mg/日プラセボ群	14	13.3 (21.63)	13.8 (26.39)	-1.7 (29.34)	0.62 (-14.98, 16.22)		

ADHD RS-IV：注意欠陥多動性障害評価スケール治験責任医師評価、CI：信頼区間、ITT：intent-to-treat、LS：最小二乗、mITT：修正 ITT、PKU：フェニルケトン尿症、POMS：気分プロフィール検査、TMD：総合気分障害指標（POMS）

パート 2 ベースラインは、パート 2 の初回投与日と同日に得られた評価データとした。パート 2 ベースラインから 8 週時までの全ての副次有効性評価項目の LS 平均変化量の 95% CI は 0 を含んでいた。

ADHD RS-IV 不注意・多動性／衝動性下位尺度スコアの範囲は 0～27 であり、スコアが高いほど症状が重いことを示す。POMS TMD スコアの範囲は−32～200、PKU POMS TMD の範囲は−12～58、PKU POMS 錯乱下位尺度スコアの範囲は 0～11 であり、スコアが高いほど症状が重いことを示す。

パート 2 の 8 週時（Day 56）の副次評価に関連する全ての評価は、Day 56 及びその 1 週間前以内に実施した。それ以外の評価データは副次評価項目の解析で欠測値とみなし、適切な方法で補完した。

a：一部の被験者ではパート 2 で神経認知／神経精神症状評価項目のデータが収集されなかった（165-302 試験 CSR 8.2 章）。165-301 試験では、治験実施計画書の改訂時まで ADHD RS-IV 不注意下位尺度、PKU POMS 及び POMS ツールを用いた評価を行っておらず、ベースラインの評価が得られた被験者のみ解析対象とした。第 2 相試験では神経認知／神経精神症状の評価は行わなかったため、mITT 解析集団の第 2 相試験から移行した被験者は解析に含まれなかった。

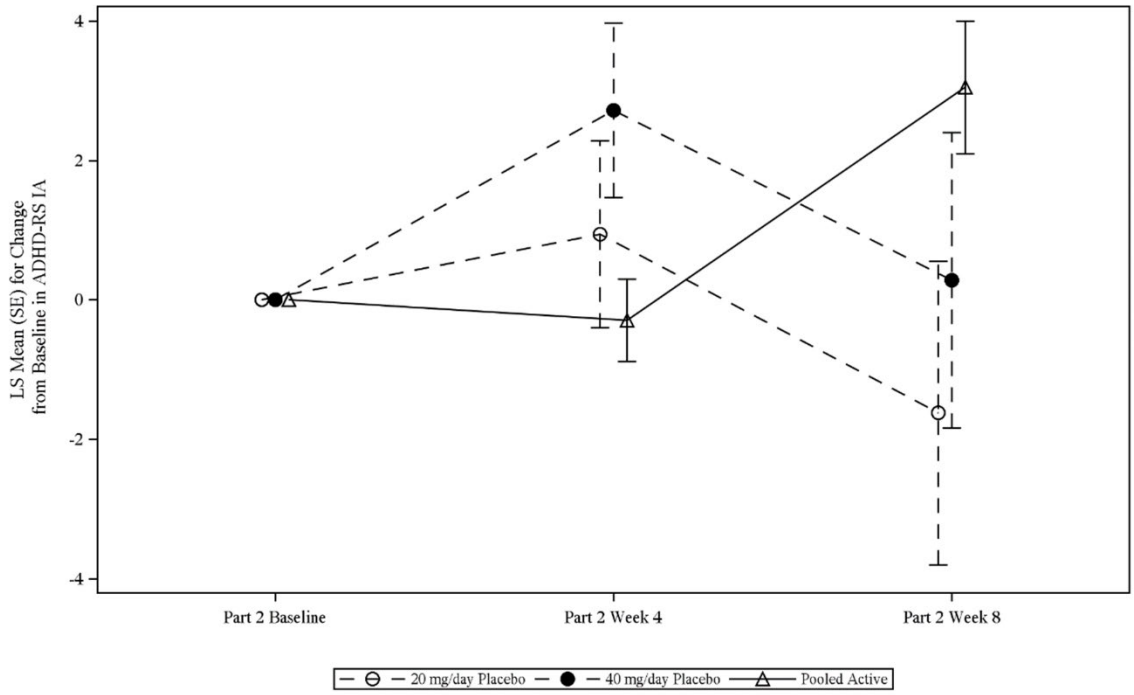
b：負の値はスコアの低下（症状の改善傾向）を示し、正の値はスコアの増加（症状の悪化傾向）を示す。

出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Table 14.2.3.1.2、Table 14.2.3.1.1、Table 14.2.3.1.4、Table 14.2.3.1.3、Table 14.2.3.1.5

パート 2 ベースラインから 8 週時までの ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアの推移を図 2.7.6.8-7（165-301 試験ベースラインの ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアが 9 超の被験者）及び図 2.7.6.8-8（全被験者）に示す。

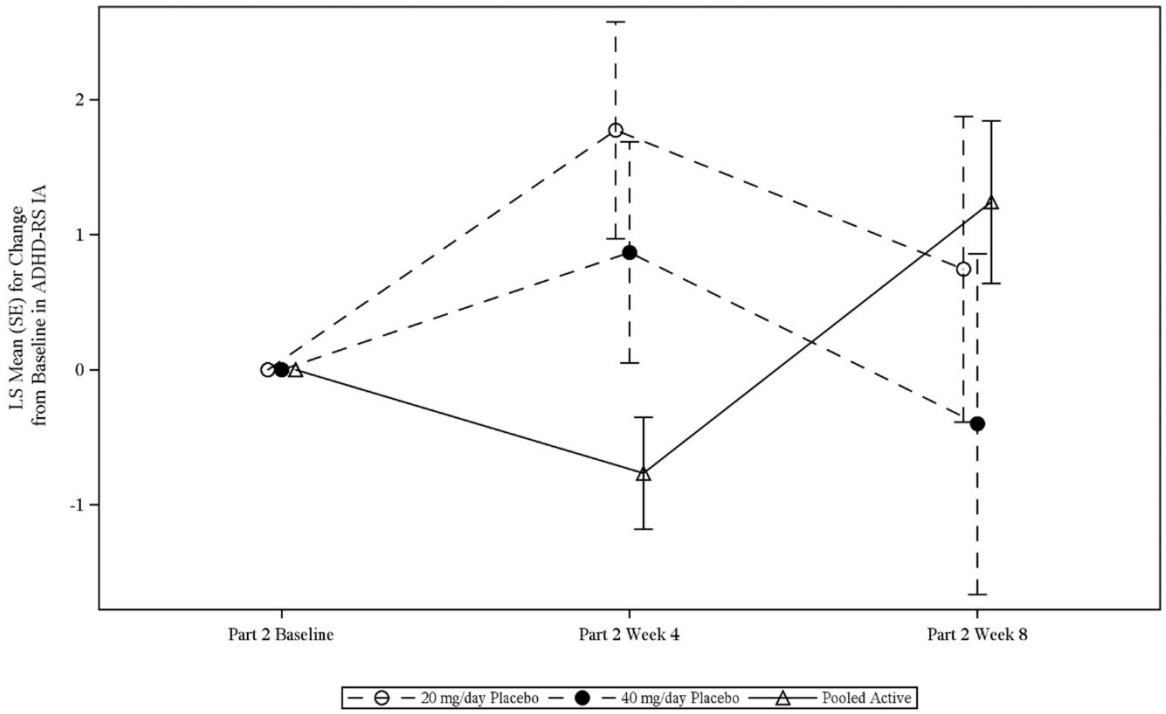
副次評価項目の解析結果から、神経認知症状及び神経精神症状の 5 つの領域でパート 2 の 4 週時のスコアはいずれも両プラセボ群で一定の増加傾向がみられ、症状の悪化が示唆された。一方で統合実薬群ではそれらの症状スコアは比較的安定していた。しかし、パート 2 終了時（8 週時）の群間差は中間時点（4 週時）と異なり、両プラセボ群とも 8 週時までに全ての症状スコアは低下していた。一方で統合実薬群では全ての症状スコアが増加し、プラセボ群と実薬群でそれぞれ症状の改善と悪化が示唆された。パート 2 終了時（8 週時）では、いずれの副次評価項目でも実薬群とプラセボ群で一貫した又は統計学的に有意な差は認められなかった。

図 2.7.6.8-7　パート 2 ベースラインから 8 週時までの ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアの推移（165-302 試験：mITT 解析集団）
（165-301 試験ベースラインの ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアが 9 超の被験者）



ADHD RS-IV：注意欠陥多動性障害評価スケール治験責任医師評価、LS：最小二乗、mITT：修正 intent-to-treat、SE：標準誤差
301 試験ベースライン（親試験ベースライン）は、165-301 試験での初回投与日と同日に得られた評価データとした。
パート 2 の 8 週時（Day 56）の副次評価に関連する全ての評価は、Day 56 及びその 1 週間前以内に実施した。それ以外の評価データは副次評価項目の解析で欠測値とみなし、適切な方法で補完した。
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Figure 14.2.3.1.7

図 2.7.6.8-8　パート 2 ベースラインから 8 週時までの ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアの推移（165-302 試験：mITT 解析集団）（全被験者）



ADHD RS-IV：注意欠陥多動性障害評価スケール治験責任医師評価、LS：最小二乗、mITT：修正 intent-to-treat、SE：標準誤差
301 試験ベースライン（親試験ベースライン）は、165-301 試験での初回投与日と同日に得られた評価データとした。
パート 2 の 8 週時（Day 56）の副次評価に関連する全ての評価は、Day 56 及びその 1 週間前以内に実施した。それ以外の評価データは副次評価項目の解析で欠測値とみなし、適切な方法で補完した。
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Figure 14.2.3.1.6

2.　長期有効性

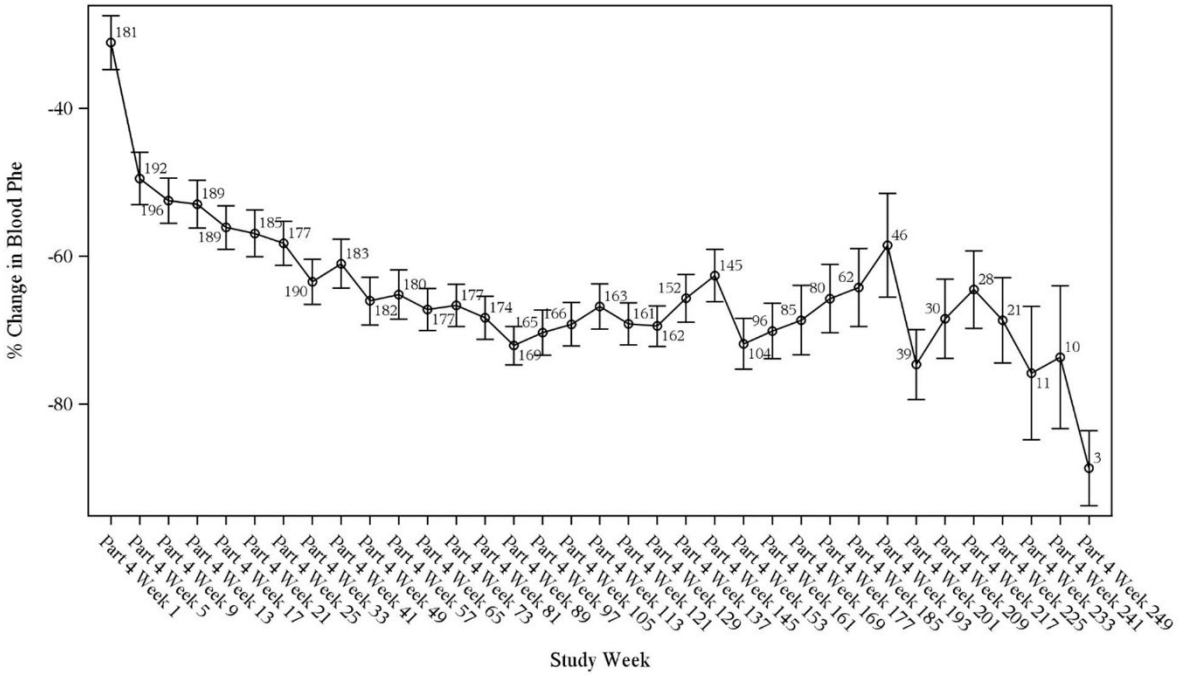
(1)　血中フェニルアラニン濃度

パート 4 の血中 Phe 濃度の親試験ベースラインからの平均変化率の推移を図 2.7.6.8-9 に示す。

評価可能なデータが得られた 181 例のパート 4 開始時の血中 Phe 濃度の平均値（SD）は 807.6（572.87）µmol/L であり、親試験ベースラインからの平均変化率（SD）は−31.1%（49.78%）であった。20 及び 40 mg/日を含む全ての用量群で血中 Phe 濃度の低下が認められた。パート 4 では BMN 165 の用法・用量を被験者ごとに最適化したことから全体的に血中 Phe 濃度の低下が認められ、血中 Phe 濃度の平均値（SD）は 49 週時（182 例）が 391.5（487.0）µmol/L、97 週時（165 例）が 328.2（418.08）µmol/L であり、親試験ベースラインからの平均変化率（SD）はそれぞれ−66.0%（44.58%）及び−70.3%（40.0%）であった。血中 Phe 濃度の低下は 145 週時まで持続し、145 週時（145 例）の血中 Phe 濃度の平均値（SD）は 437.9（489.78）µmol/L、親試験ベースラインからの平均変化率（SD）は−62.6%（43.31%）であった。169 週以降の長期投与でも血中 Phe 濃度の低下がみられ、169 週時（85 例）の血中 Phe 濃度の平均値（SD）は 348.3

（404.60）µmol/L、親試験ベースラインからの平均変化率（SD）は−68.6%（43.63%）であった［165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Table 14.2.8.1.158］。

図 2.7.6.8-9　パート 4 の血中フェニルアラニン濃度の親試験ベースラインからの平均変化率の推移（165-302 試験：全登録被験者）



例数は、各時点で評価可能なデータを有する被験者の数によって変動する（治験実施計画書に規定した来院許容範囲内に評価を受けなかった、早期に試験を終了した又はデータが欠測している被験者は含めない）。1 週時のデータはないが、パート 4 のデータがある被験者は含まれる。ベースラインは、親試験（165-301 又は第 2 試験）での BMN 165 投与開始前のベースライン値とした。
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Figure 14.2.8.1.265

パート 4 で規定の血中 Phe 濃度低下を達成した被験者の用量カテゴリ別の割合を表 2.7.6.8-12 及び図 2.7.6.8-10 に示す。

パート 4 で長期投与を受けた被験者のほとんどが異なる用量の BMN 165 投与で血中 Phe 濃度低下の目標値を達成した。パート 4 開始時は、いずれかの用量で投与を受けた被験者のうち、血中 Phe 濃度が親試験ベースラインから 20%以上低下した被験者の割合は 48.1%（87 例）であり、同様に 600 µmol/L 以下に低下した被験者の割合は 37.6%（68 例）、360 µmol/L 以下では 28.7%（52 例）及び 120 µmol/L 以下では 20.4%（37 例）であった。パート 4 では BMN 165 投与期間の長期化に伴って上記の血中 Phe 濃度低下の目標値の達成割合が増加した。49 週時の血中 Phe 濃度が親試験ベースラインから 20%以上低下した被験者の割合は 81.3%（148 例）、同様に 600 µmol/L 以下に低下した被験者の割合は 70.9%（129 例）、360 µmol/L 以下では 63.7%（116 例）及び 120 µmol/L 以下では 48.4%（88 例）であった。血中 Phe 濃度の低下はパート 4 を通して持続し、169 週時の同様の割合は、20%以上低下では 87.1%（74 例）、600 µmol/L 以下では

75.3%（64 例）、360 µmol/L 以下では 61.2%（52 例）及び 120 µmol/L 以下では 43.5%（37 例）であった。

表 2.7.6.8-12　パート 4 で規定の血中フェニルアラニン濃度低下を達成した被験者の用量カテゴリ別の割合（165-302 試験：全登録被験者）（1/2）

パート4での血中Phe濃度の基準値	20 mg/日未満	20～40 mg/日未満	40～60 mg/日未満	60 mg/日以上[a]	全用量
1週、n/N (%)					
最終2回の血中Phe濃度20%以上低下	7/18 (38.9)	28/65 (43.1)	52/98 (53.1)	0	87/181 (48.1)
血中Phe濃度低下が600 µmol/L以下	7/18 (38.9)	22/65 (33.8)	39/98 (39.8)	0	68/181 (37.6)
血中Phe濃度低下が360 µmol/L以下	7/18 (38.9)	18/65 (27.7)	27/98 (27.6)	0	52/181 (28.7)
血中Phe濃度低下が120 µmol/L以下	6/18 (33.3)	9/65 (13.8)	22/98 (22.4)	0	37/181 (20.4)
49週、n/N (%)					
最終2回の血中Phe濃度が20%以上低下	17/17 (100.0)	31/34 (91.2)	76/95 (80.0)	24/36 (66.7)	148/182 (81.3)
血中Phe濃度低下が600 µmol/L以下	17/17 (100.0)	28/34 (82.4)	67/95 (70.5)	17/36 (47.2)	129/182 (70.9)
血中Phe濃度低下が360 µmol/L以下	13/17 (76.5)	27/34 (79.4)	61/95 (64.2)	15/36 (41.7)	116/182 (63.7)
血中Phe濃度低下が120 µmol/L以下	10/17 (58.8)	25/34 (73.5)	42/95 (44.2)	11/36 (30.6)	88/182 (48.4)
97週、n/N (%)					
最終2回の血中Phe濃度が20%以上低下	25/26 (96.2)	32/34 (94.1)	61/74 (82.4)	22/31 (71.0)	140/165 (84.8)
血中Phe濃度低下が600 µmol/L以下	22/26 (84.6)	30/34 (88.2)	58/74 (78.4)	16/31 (51.6)	126/165 (76.4)
血中Phe濃度低下が360 µmol/L以下	20/26 (76.9)	29/34 (85.3)	50/74 (67.6)	10/31 (32.3)	109/165 (66.1)
血中Phe濃度低下が120 µmol/L以下	14/26 (53.8)	24/34 (70.6)	38/74 (51.4)	9/31 (29.0)	85/165 (51.5)
145週、n/N (%)					
最終2回の血中Phe濃度が20%以上低下	24/27 (88.9)	35/40 (87.5)	37/48 (77.1)	22/30 (73.3)	118/145 (81.4)
血中Phe濃度低下が600 µmol/L以下	22/27 (81.5)	27/40 (67.5)	30/48 (62.5)	15/30 (50.0)	94/145 (64.8)
血中Phe濃度低下が360 µmol/L以下	20/27 (74.1)	25/40 (62.5)	26/48 (54.2)	13/30 (43.3)	84/145 (57.9)
血中Phe濃度低下が120 µmol/L以下	12/27 (44.4)	22/40 (55.0)	21/48 (43.8)	6/30 (20.0)	61/145 (42.1)

表 2.7.6.8-12 パート 4 で規定の血中フェニルアラニン濃度低下を達成した被験者の用量カテゴリ別の割合（165-302 試験：全登録被験者）（2/2）

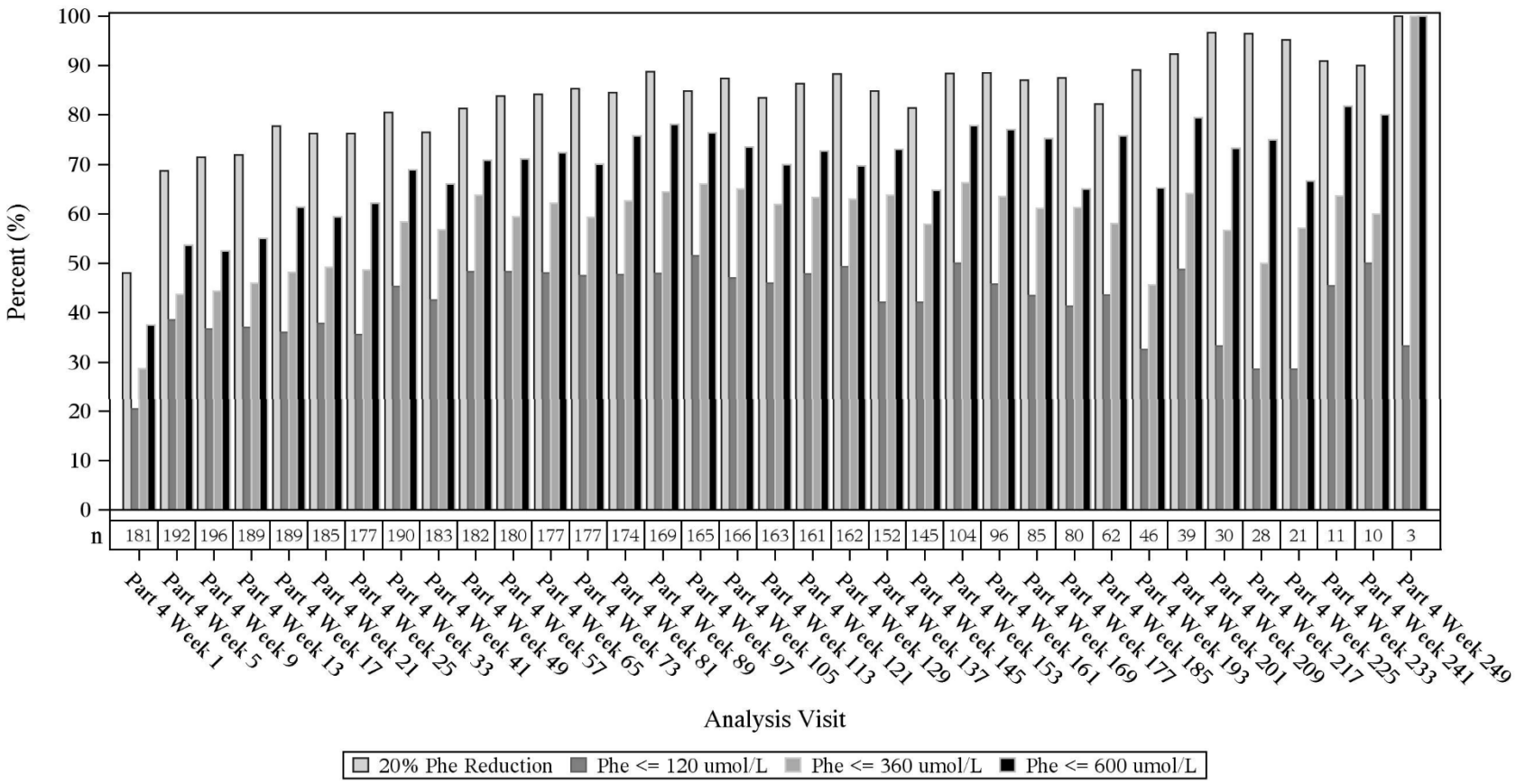
パート4での血中Phe濃度の基準値	20 mg/日未満	20～40 mg/日未満	40～60 mg/日未満	60 mg/日以上[a]	全用量
169週、n/N (%)					
最終2回の血中Phe濃度が20%以上低下	13/13 (100.0)	22/23 (95.7)	25/31 (80.6)	14/18 (77.8)	74/85 (87.1)
血中Phe濃度低下が600 µmol/L以下	13/13 (100.0)	21/23 (91.3)	20/31 (64.5)	10/18 (55.6)	64/85 (75.3)
血中Phe濃度低下が360 µmol/L以下	8/13 (61.5)	21/23 (91.3)	15/31 (48.4)	8/18 (44.4)	52/85 (61.2)
血中Phe濃度低下が120 µmol/L以下	6/13 (46.2)	16/23 (69.6)	11/31 (35.5)	4/18 (22.2)	37/85 (43.5)

Phe：フェニルアラニン

a：親試験及び本試験で計 52 週間以上にわたって BMN 165 投与を受け、40 mg/日投与が 8 週間以上となる被験者は、治験依頼者のメディカルモニターと協議の上で治験責任医師の判断によりパート 4 で 60 mg/日まで増量可とした。試験期間中に 60 mg/日を超える投与は認められなかった。ただし、24 時間の投与間隔の間に許容量が反復投与された場合、24 時間以内に 60 mg/日を超える用量が投与されることになるが、この場合は治験実施計画書で規定された投与方法の逸脱とはみなされなかった。

出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Table 14.2.8.1.231

図 2.7.6.8-10 パート 4 で規定の血中フェニルアラニン濃度低下を達成した被験者の用量カテゴリ別の割合（165-302 試験：全登録被験者）



Phe：フェニルアラニン
パート 4 の週ごとの例数は、各時点で評価可能なデータを有する被験者の数に基づくことからばらつきがある（治験実施計画書に規定した来院許容範囲内に評価を受けなかった、早期に試験を終了した又はデータが欠測している被験者は含めなかった）。パート 4 の 1 週目には、パート 3B で BMN 165 の投与を受けずにパート 4 に移行した被験者が含まれる。また、1 週時のデータはないが、その後のパート 4 の各評価時点のデータを有する被験者も含まれる。親試験ベースラインの血中 Phe 濃度は、濃度の 20%低下の算出に用いた。
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Figure 14.2.8.1.243.1

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

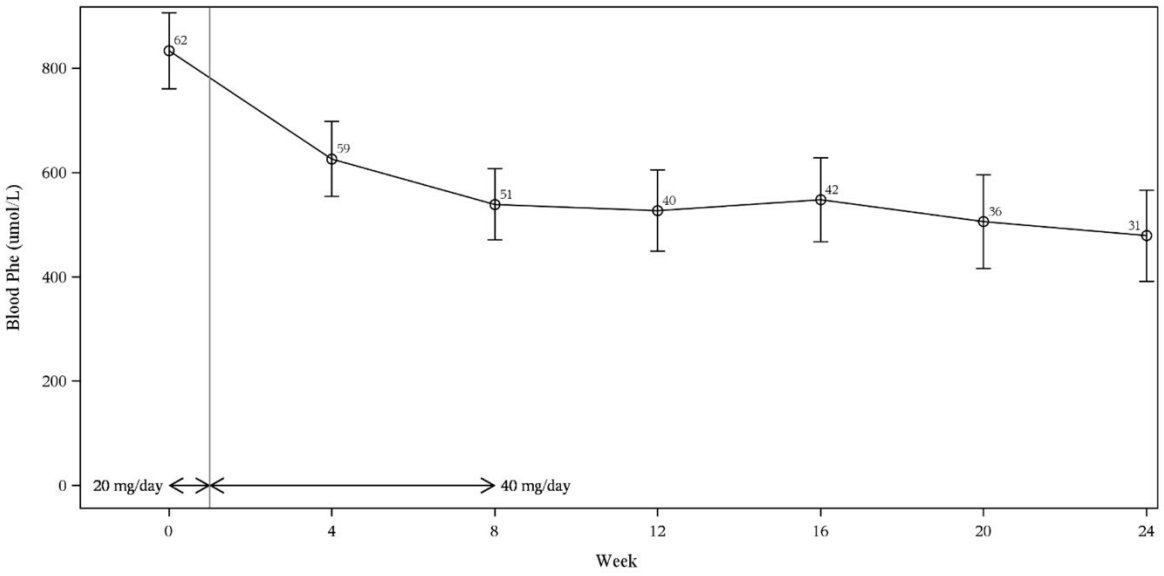
- パート 2 に未参加又はパート 2 で 20 又は 40 mg/日の BMN 165 投与を受けたがパート 2 を完了しなかった被験者では、忍容性及び血中 Phe 濃度に基づきパート 4 開始時に 20 又は 40 mg/日に増量可能であった。
- 165-301 試験で 20 又は 40 mg/日以外の割付用量を投与完了後、本試験のパート 1 に参加しなかった被験者は、忍容性及び血中 Phe 濃度に基づきパート 4 開始時に 20 又は 40 mg/日に増量可能であった。
- 親試験及び本試験で計 52 週間以上にわたって BMN 165 投与を受け、40 mg/日投与が 8 週間以上と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

パート 4 で BMN 165 を 20 mg/日から 40 mg/日、又は 40 mg/日から 60 mg/日に増量後の血中 Phe 濃度の推移（増量後 24 週間）をそれぞれ図 2.7.6.8-11 及び図 2.7.6.8-12 に示す。

BMN 165 を 20 mg/日から 40 mg/日に増量して 80%の投与遵守率で 40 mg/日の投与を 4 週間以上継続した被験者では、血中 Phe 濃度の平均値（SD）が増量前（62 例）の 833.8（579.23）µmol/L から増量後 4 週時（59 例）には 626.2（556.02）µmol/L に低下し、増量後 12 週時（40 例）には更に 526.8（498.88）µmol/L に低下した。その後も増量後 24 週時まで同程度の低下が持続し、増量後 24 週時（31 例）の血中 Phe 濃度の平均値（SD）は 479.0（490.68）µmol/L であった［165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Table 14.2.8.3.45］。

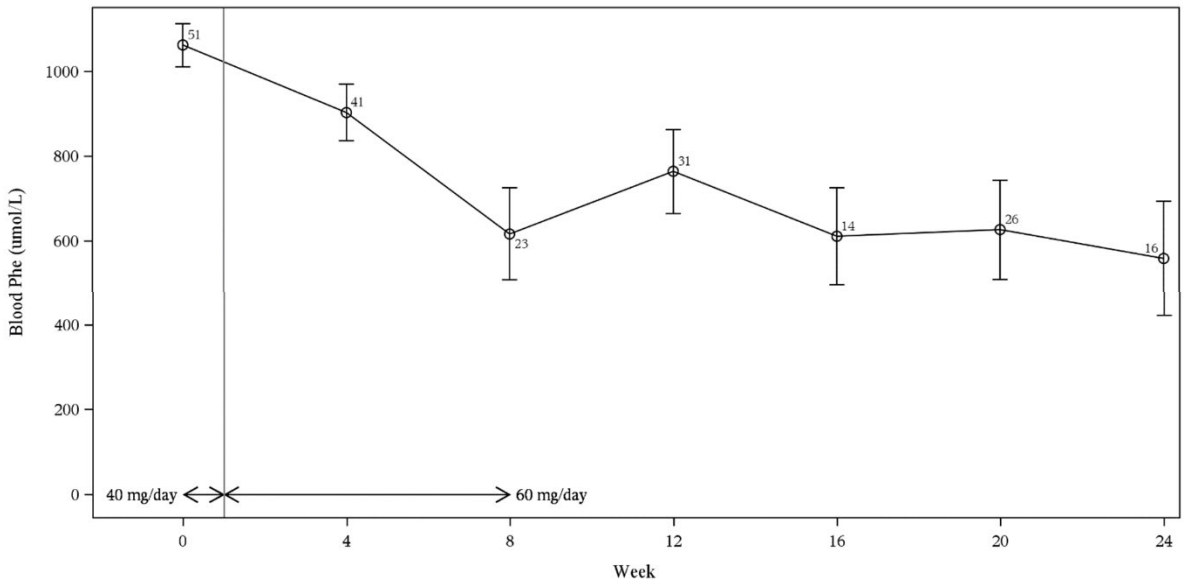
BMN 165 を 40 mg/日から 60 mg/日に増量した被験者では、血中 Phe 濃度の平均値（SD）が増量前（51 例）の 1062.8（371.87）µmol/L から増量後 8 週時（23 例）には 616.6（527.48）µmol/L に低下した。各評価時点でデータが得られた被験者数にばらつきがあるため、60 mg/日に増量後の血中 Phe 濃度低下には変動がみられるが、血中 Phe 濃度の平均値は増量後 24 週時までおおむね低下傾向を示した。60 mg/日に増量後 24 週時（16 例）の血中 Phe 濃度の平均値（SD）は 558.3（546.21）µmol/L であり、血中 Phe 濃度の低下はその後 48 週時まで持続した。増量後 48 週時（12 例）の血中 Phe 濃度の平均値（SD）は 504.8（600.54）µmol/L であった［165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Table 14.2.8.3.11］。

図 2.7.6.8-11　パート 4 で 20 mg/日から 40 mg/日に増量後の血中フェニルアラニン濃度の推移（165-302 試験：全登録被験者）



Phe：フェニルアラニン
パート 1 で最初に 20 mg/日に割り付けられ、その後 40 mg/日投与に増量した被験者で、増量開始時のデータを有し、かつ 80%の投与遵守率で 40 mg/日の投与を 4 週間以上継続した被験者を含めた。パート 4 の例数は、各時点で評価可能なデータを有する被験者の数に基づくことからばらつきがある（治験実施計画書に規定した来院許容範囲内に評価を受けなかった、早期に試験を終了した又はデータが欠測している被験者は含めなかった）。
パート 4 で 40 mg/日に増量前の血中 Phe 濃度データが少なくとも 1 つある被験者を含めた。パート 4 の増量前に得られた最後の 2 回の血中 Phe 濃度の平均値をベースライン値とした。
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Figure 14.2.8.3.41

図 2.7.6.8-12　パート 4 で 40 mg/日から 60 mg/日に増量後の血中フェニルアラニン濃度の推移（165-302 試験：全登録被験者）



Phe：フェニルアラニン
親試験及び本試験で計 52 週間以上にわたって BMN 165 投与を受け、40 mg/日投与が 8 週間以上となる被験者は、治験依頼者のメディカルモニターと協議の上で治験責任医師の判断によりパート 4 で 60 mg/日まで増量

可とした。80%の投与遵守率で 40 mg/日の投与を 4 週間以上継続した被験者を含めた。パート 4 の増量前に得られた最後の 2 回の血中 Phe 濃度の平均値をベースライン値とした。
パート 4 の週ごとの例数は、各時点で評価可能なデータを有する被験者の数に基づくことからばらつきがある（治験実施計画書に規定した来院許容範囲内に評価を受けなかった、早期に試験を終了した又はデータが欠測している被験者は含めなかった）。
血中 Phe 濃度測定用の採血頻度はパート 4 の 25 週時の後、4 週ごとから 8 週ごとに変更された。パートでの 40 mg/日投与への増量時期は被験者ごとに異なることから、各時点の例数のばらつきに影響している可能性がある。
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Figure 14.2.8.3.31

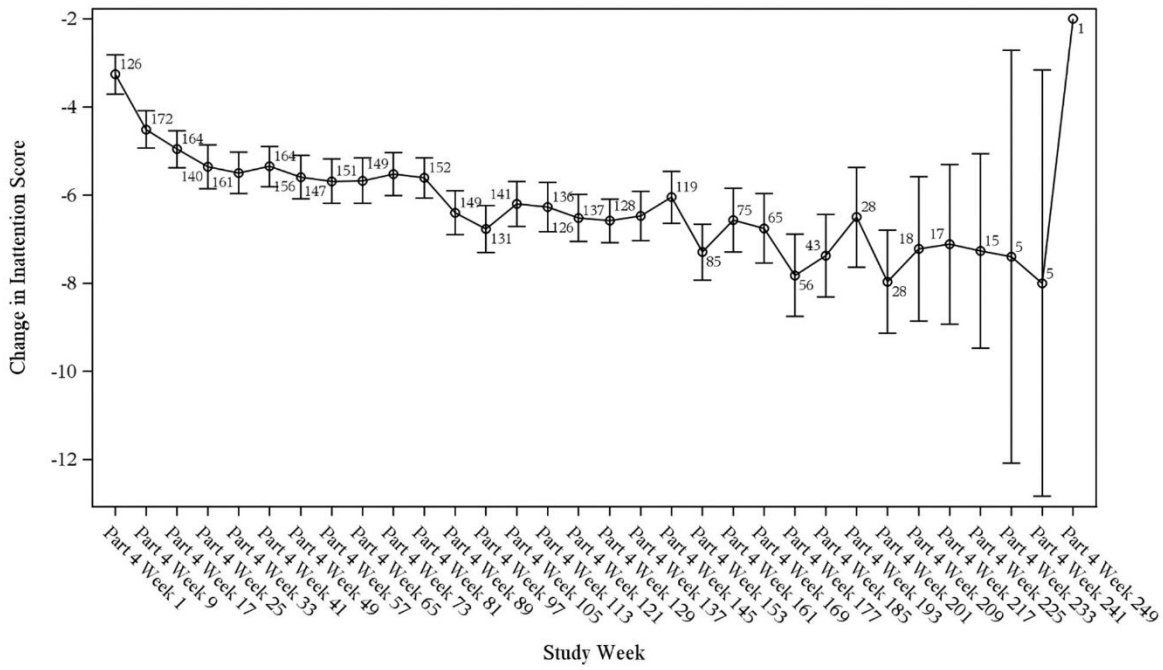
(2)　神経認知評価

パート 4 での ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアの 165-301 試験ベースラインからの平均変化量の推移を図 2.7.6.8-13 に示す。

ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアはパート 4 を通して低下が認められた。パート 4 開始時（1 週時、134 例）の ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアの平均値（SD）は 6.5（5.32）であった。同様に、パート 4 の 49 週時（174 例）の平均値（SD）は 4.5（4.85）、165-301 試験ベースラインからの平均変化量（SD）は−5.6（6.26）であった。97 週時（147 例）の平均値（SD）は 3.4（4.18）に低下し、165-301 試験ベースラインからの平均変化量（SD）は−6.8（6.30）であった。同様に、145 週時（135 例）ではそれぞれ 3.9（4.89）及び−6.1（6.51）であった。また、169 週時（78 例）の平均値（SD）は 3.4（4.23）、165-301 試験ベースラインからの平均変化量（SD）は−6.8（6.48）であり、スコアの低下は持続していた［165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Table 14.2.8.1.159］。

LOCF を用いて欠測値を補完した結果も同様であった［165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Figure 14.2.8.1.266.1］。

図 2.7.6.8-13　パート 4 の ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアの 165-301 試験ベースラインからの平均変化量の推移（165-302 試験：全登録被験者）



ADHD RS-IV：注意欠陥多動性障害評価スケール治験責任医師評価、ITT：intent-to-treat、mITT：修正 ITT
ベースラインは、親試験（165-301 又は第 2 試験）での BMN 165 投与開始前のベースライン値とした。
第 2 相試験から本試験に移行した被験者は、親試験ベースライン時に神経認知及び神経精神症状の評価を行わなかったため、ベースラインからの変化量の算出に含めなかった。
パート 4 の週ごとの例数は、各時点で評価可能なデータを有する被験者の数に基づくことからばらつきがある（治験実施計画書に規定した来院許容範囲内に評価を受けなかった、早期に試験を終了した又はデータが欠測している被験者は含めなかった）。1 週時のデータはないが、パート 4 の各時点のデータが得られた被験者が含まれる。
165-301 試験での神経認知及び神経精神症状の評価は、治験実施計画書の改訂時まで行われていなかったため、ベースライン評価を有する被験者数は少なかった。
ADHD RS-IV 不注意・多動性／衝動性下位尺度スコアの範囲は 0～27 であり、スコアが高いほど症状が重いことを示す。
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Figure 14.2.8.1.266

165-301 試験ベースラインの ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアが 9 を超える（症状を有する）被験者では、パート 4 の ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアの 165-301 試験ベースラインからの変化量が全被験者のスコアよりも大きかった。パート 4 開始時（1 週、58 例）の ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアの平均値（SD）は 9.3（4.87）、165-301 試験ベースラインからの平均変化量（SD）は−5.7（5.34）であり改善が認められた。同様に、パート 4 の 49 週（73 例）の平均値（SD）は 6.2（5.38）、165-301 試験ベースラインからの平均変化量（SD）は−9.5（6.12）であった。97 週時（61 例）の平均値（SD）は 4.3（4.64）であり、165-301 試験ベースラインからの平均変化量（SD）は−11.3（5.66）と更なる改善が認められた。145 週時（54 例）の平均値（SD）は 5.9（5.54）及び平均変化量（SD）−9.9（6.84）、169 週時（30 例）の平均値（SD）は 4.6（4.26）、平均変化量（SD）は−11.2（5.72）であり、持続的なスコアの低下が認められた［165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Table 14.2.8.1.254］。

PKU-POMS 錯乱下位尺度スコアはパート 4 を通しておおむね低下した。パート 4 開始時（154 例）の PKU-POMS 錯乱下位尺度スコアの平均値（SD）は 2.9（2.28）であった。49 週時（180 例）の PKU-POMS 錯乱下位尺度スコアの平均値（SD）は 2.0（2.11）、165-301 試験ベースラインからの平均変化量（SD）は−2.1（2.80）であった。同様に、97 週時（161 例）の平均値（SD）は 1.9（2.04）に低下し、165-301 試験ベースラインからの平均変化量（SD）は−2.3（2.86）であった。145 週時（144 例）の平均値（SD）は 2.1（2.22）及び平均変化量（SD）は−2.1（2.84）、169 週時（87 例）の平均値（SD）は 1.8（2.27）、平均変化量は−1.7（2.85）であり、持続的なスコアの低下が認められた［165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Table 14.2.8.1.178］。

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

(3)　タンパク質摂取量

全登録被験者 215 例の親試験ベースラインのタンパク質摂取量（自然食品由来）の平均値（SD）は 38.4（27.96）g であった［165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Table 14.1.4.1］。血中 Phe 濃度低下を達成した一部の被験者は治験実施計画書の規定の範囲内でタンパク質摂取量を増やしたため、パート 4 ではタンパク質摂取量がわずかに増加した。

2.7.6.8.2.6　薬物動態

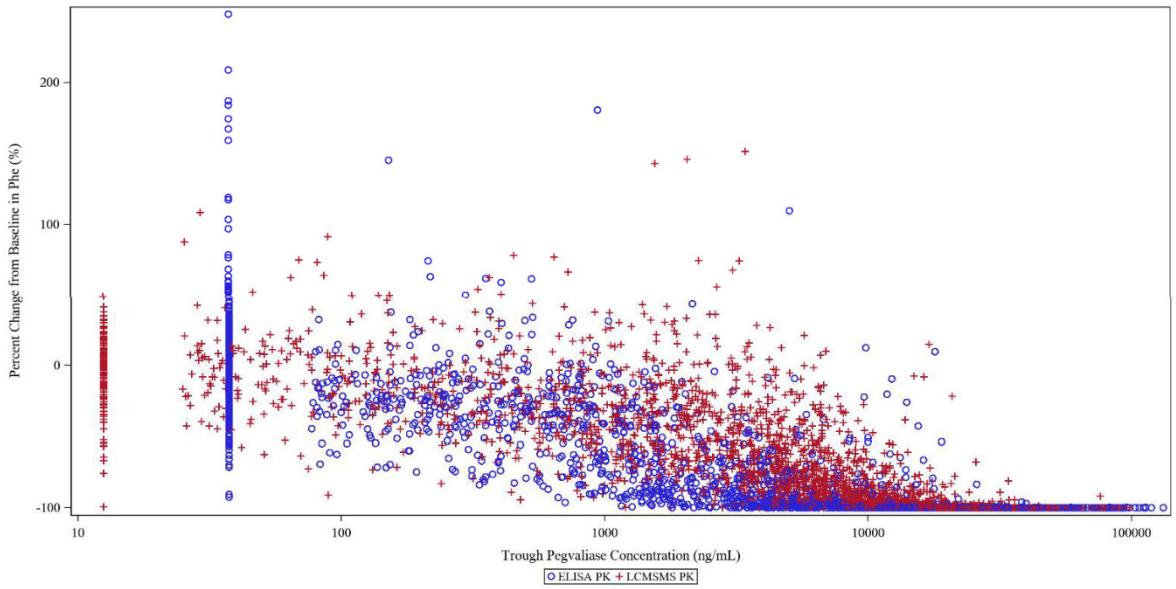
治験依頼者は、血漿中 BMN 165 濃度を測定するため、165-301 試験及び本試験の前半で用いた ELISA に代わる分析法として、次世代の LC-MS/MS を用いた分析法を開発した。

新たに開発した LC-MS/MS は、ヒト血漿中から BMN 165 を抽出するため、免疫アフィニティー捕捉アプローチを採用した。本分析法の検量線の範囲は $1/x^2$ の加重線形回帰曲線で 25.0～5000 ng/mL であった。

血中 Phe 濃度のベースラインからの平均変化率と血漿中 BMN 165 トラフ濃度の平均値を PK 分析法別に図 2.7.6.8-14 に示す。

LC-MS/MS による PK 結果を評価するため、BMN 165 の血漿中トラフ濃度と血中 Phe 濃度低下の PK/PD 関係について、ELISA 及び LC-MS/MS による結果を比較した。いずれの PK 分析法の結果も大部分が重複し、散布図のデータに同様の傾向が認められた。全体の PK/PD 評価の結果は両分析法で同様であり、PK 分析法の変更は BMN 165 の PK/PD 関係の解釈に影響しないと考えられた。

図 2.7.6.8-14　薬物動態分析法別の血中フェニルアラニン濃度のベースラインからの平均変化率及び血漿中 BMN 165 トラフ濃度の平均値（165-302 試験：全登録被験者）



ELISA：酵素免疫吸着測定法、LC-MS/MS：液体クロマトグラフィータンデム質量分析、Phe：フェニルアラニン、PK：薬物動態
定量下限値未満の値は定量下限／2 で置き換えた（ELISA で 37.5 ng/mL、LC-MS/MS 法で 12.5 ng/mL）。
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Figure 14.2.7.65

新たに開発した LC-MS/MS は、本試験のパート 4 の後半から PK 試料の分析に用いられた。本試験のパート 1～3 及びパート 4 の初期は、ELISA を用いて PK 試料を分析した。ELISA と LC-MS/MS の相互バリデーションは実施しなかった。そのためパート 4 の PK 結果は、ELISA 又は LC-MS/MS のいずれかを用いて解析された。パート 1～3 の PK 解析結果及びその解釈については、米国の初回申請時に完了していたことから更新は行わなかった。

1.　血漿中 BMN 165 トラフ濃度

(1)　パート 1

パート 1 の全登録被験者での血漿中 BMN 165 トラフ濃度を表 2.7.6.8-13 に示す。

パート 1 では、165-301 試験又はパート 1 登録時に無作為化割付けされた BMN 165 の各用量（20 又は 40 mg/日）を VS 製剤を用いて非盲検下で投与した。血中 Phe 濃度の平均値が親試験ベースラインから 20%以上低下した被験者はパート 2 に移行することとしたため、パート 1 初期の評価時点と比較して 9 週時の評価対象被験者数は少なかった。5 週時の血漿中 BMN 165 トラフ濃度の平均値（SD）は、20 mg/日投与群が 944.7（2364.96）ng/mL、40 mg/日投与群が 4747.2（9451.28）ng/mL であり、20 mg/日投与群と比較して 40 mg/日投与群で高かった。SD が高いことから示唆されるように、いずれの投与群でも血漿中 BMN 165 トラフ濃度の被験者間変動が大きく、平均値に偏りがあることが中央値からも明らかであった。また、一定数の被験者で BMN 165 トラフ濃度が定量限界未満又はそれに近い値であったことが中央値から示唆され

た。パート 1 では全登録被験者を対象に血漿中 BMN 165 トラフ濃度を要約し、このうち血中 Phe 濃度がベースラインから 20%以上低下した被験者はパート 2 の有効性解析で RDT 解析集団に含め、ベースラインからの低下が 20%未満であった被験者は非 RDT 解析集団（血中 Phe 濃度のベースラインからの低下が 20%未満であったためにパート 1 から直接パート 4 に移行した被験者）に含めた（表 2.7.6.8-14）。

表 2.7.6.8-13　パート 1 の血漿中 BMN 165 トラフ濃度（ng/mL）（165-302 試験：全登録被験者）

		20 mg/日投与群 N＝86	40 mg/日投与群 N＝78
パート1、5週時	n	56	40
	平均値（SD）	944.7 (2364.96)	4747.2 (9451.28)
	中央値	80.1	159.5
	最小値、最大値	0 , 12200	0 , 37000
パート1、9週時	n	37	26
	平均値（SD）	986.3 (2370.31)	2161.2 (5851.00)
	中央値	0.0	431.0
	最小値、最大値	0 , 11200	0 , 28600

SD：標準偏差
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Table 14.2.7.01

(2)　パート 2

パート 2 の mITT 解析集団での血漿中 BMN 165 トラフ濃度を表 2.7.6.8-14 に示す。

パート 2 では、パート 1 と同じ用量の BMN 165 投与（20 又は 40 mg/日）又はマッチするプラセボ投与の群に 2：1 の比で被験者を無作為に割り付け、二重盲検下で治験薬を投与した。パート 2 の有効性解析対象集団である mITT 解析集団には血中 Phe 濃度の平均値が親試験ベースラインから 20%以上低下した被験者のみ含まれ、血漿中 BMN 165 トラフ濃度の平均値はパート 1 の同用量の投与群と比較して高かった（表 2.7.6.8-13）。パート 2 ベースラインの血漿中 BMN 165 トラフ濃度の平均値はプラセボ群と実薬群で同程度であった。想定されたように、パート 2 でプラセボ投与に切り替えた被験者では血漿中 BMN 165 トラフ濃度の平均値が低下し、4 週時には 2 例を除く全例、8 週時には 1 例を除く全例で定量限界未満に低下した。実薬群の血漿中 BMN 165 濃度は 8 週間のパート 2 期間にわたって維持された。

表 2.7.6.8-14　パート 2 の血漿中 BMN 165 トラフ濃度（ng/mL）
（165-302 試験：mITT 解析集団）

		20 mg/日 実薬群 N=29	40 mg/日 実薬群 N=29	20 mg/日 プラセボ N=14	40 mg/日 プラセボ N=14
パート2 ベースライン	n	29	25	14	14
	平均値（SD）	5566.0 (8830.95)	7342.4 (12514.77)	4309.5 (6906.24)	6841.3 (14992.83)
	中央値	1510.0	1410.0	823.0	966.5
	最小値、最大値	0 , 30600	0 , 56200	0 , 23500	0 , 43300
パート2 4週時	n	29	29	14	14
	平均値（SD）	6251.4 (10114.67)	9026.8 (15448.02)	26.1 (97.55)	1278.6 (4783.98)
	中央値	1180.0	1290.0	0.0	0.0
	最小値、最大値	0 , 38400	0 , 57600	0 , 365	0 , 17900
パート2 8週時	n	26	23	13	10
	平均値（SD）	7431.3 (10350.86)	5708.5 (8919.25)	73.5 (264.87)	0.0 (0.00)
	中央値	1705.0	1250.0	0.0	0.0
	最小値、最大値	0 , 35900	0 , 27800	0 , 955	0 , 0

mITT：修正 intent-to-treat、SD：標準偏差
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Table 14.2.7.02

(3)　パート 3

パート 3 の PK 解析対象集団での血漿中 BMN 165 トラフ濃度を表 2.7.6.8-15 に示す。

パート 3A では、パート 2 と同用量の BMN 165 を VS 製剤を用いて非盲検下で投与し、1 週時の Day 7 に PK/PD 評価を実施した。パート 3A の評価後、全例が BMN 165 の PFS 製剤に切り替えた。パート 2 で 20 又は 40 mg/日実薬群に無作為化割付けされた被験者では、VS 製剤を投与した 1 週時と比較して PFS 製剤に切替え後の 4 週時及び 5～6 週時に BMN 165 トラフ濃度の平均値及び中央値が上昇した。BMN 165 トラフ濃度の上昇は、20 mg/日投与群と比較して 40 mg/日投与群でより顕著であった。同様に、パート 2 でプラセボ群に割り付けられた被験者でも PFS 製剤に切替え後、40 mg/日投与群で血漿中 BMN 165 トラフ濃度の平均値が高かった（表 2.7.6.8-15）。しかし、プラセボ投与から BMN 165 の 40 mg/日投与に切り替えた被験者の 4 週時の血漿中トラフ濃度の平均値（SD）は 15,130.9（25,174.88）ng/mL であり、血漿中トラフ濃度が上昇するとともに、ばらつきも大きかった。

表 2.7.6.8-15　パート 3 の血漿中 BMN 165 トラフ濃度（ng/mL）
（165-302 試験：パート 3 の PK 解析対象集団）

	製剤		**20 mg/日 実薬を継続 N＝23**	**40 mg/日 実薬を継続 N＝18**	**20 mg/日 プラセボから実薬に切り替え N＝11**	**40 mg/日 プラセボから実薬に切り替え N＝8**
パート3 1週時	VS	n	17	15	7	8
		平均値（SD）	3984.0 (6335.32)	6442.0 (11500.93)	3733.3 (2740.06)	5064.6 (5168.70)
		中央値	1960.0	2740.0	4070.0	4380.0
		最小値、最大値	0 , 24900	0 , 44100	123 , 7150	0 , 13800
パート3 4週時	VS	n	23	17	10	8
		平均値（SD）	6298.7 (10226.12)	8128.4 (13336.67)	2926.0 (2588.46)	15130.9 (25174.88)
		中央値	2810.0	2520.0	2505.0	900.0
		最小値、最大値	0 , 45900	0 , 43000	0 , 7250	0 , 57900
パート3 5～6週時	PFS	n	20	15	9	8
		平均値（SD）	6810.7 (7148.64)	7199.6 (10008.21)	3297.2 (3795.15)	16776.7 (32278.11)
		中央値	4055.0	3590.0	1540.0	791.0
		最小値、最大値	0 , 23100	0 , 32800	0 , 10700	88 , 91500

PFS：充填済み注射器、PK：薬物動態、SD：標準偏差、VS：バイアル及び注射器
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Table 14.2.7.03

(4)　パート 4

パート 4 の全登録被験者での BMN 165 トラフ濃度の ELISA による結果を表 2.7.6.8-16 に示す。

固定用量（20 又は 40 mg/日）を投与したパート 1～3 とは異なり、パート 4 では血中 Phe 濃度低下の程度に基づき、BMN 165 の用量を最大 60 mg/日までの範囲で調整した。パート 4 の BMN 165 トラフ濃度の平均値は、非 RDT 解析集団（血中 Phe 濃度のベースラインからの低下が 20%未満であったため、パート 1 から直接パート 4 に移行した被験者）を含めて算出したことから、パート 4 の結果をこれらの被験者を除外して解析したパート 2 及び 3 の結果と直接比較することはできない。また、パート 4 では用量調整が可能であったため、血漿中 BMN 165 トラフ濃度の平均値は用量カテゴリ別（20 mg 未満、20～40 mg 未満、40～60 mg 未満、60 mg 以上）に統合して算出した。十分な人数の被験者が 60 mg/日に増量しており、投与量が安定した 41 週時の BMN 165 トラフ濃度の平均値（SD）は、用量カテゴリ別に 20 mg 未満が 4522（1346.26） ng/mL、20～40 mg 未満が 11,899.2（12295.69）ng/mL、40～60 mg 未満が 12,321.1（22,560.08） ng/mL、60 mg 以上が 4762.2（10,710.21）ng/mL であった。

表 2.7.6.8-16　パート 4 の BMN 165 トラフ濃度（ng/mL、ELISA）（165-302 試験：全登録被験者）

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

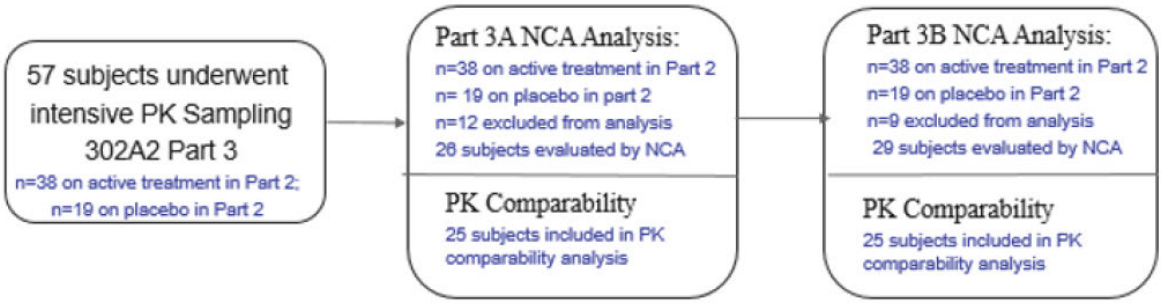
ELISA：酵素免疫吸着測定法、SD：標準偏差
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Table 14.2.7.4

2.　パート 3 の Intensive PK 評価結果

定常状態の血漿中 BMN 165 の PK プロファイルを明らかにし製剤間で比較するため、パート 3 では BMN 165（20 又は 40 mg/日）の VS 製剤を投与後 1 週時、PFS 製剤を投与後 5～6 週時に Intensive PK 評価用検体を採取した。

パート 3 の被験者の内訳及び PK 解析対象被験者数を図 2.7.6.8-15 に示す。

図 2.7.6.8-15　パート 3 の被験者の内訳及び PK 解析対象被験者数



NCA：ノンコンパートメント解析
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Supportive Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analysis Report Figure 1

パート 3 の 1 週時及び 5～6 週時の BMN 165 濃度プロファイルを図 2.7.6.8-16 に、PK パラメータを表 2.7.6.8-17 に示す。

VS 製剤及び PFS 製剤ともに、定常状態における平均 BMN 165 濃度－時間プロファイルは同様で BMN 165 濃度のピーク時とトラフ時の比は小さかった。パート 3B の 6 週時の 1 週間の休薬期間に血漿中 BMN 165 濃度は低下し、終末相の半減期の評価が可能となった。20 及び 40 mg/日投与群で VS 製剤及び PFS 製剤を投与後の定常状態における BMN 165 の PK パラメータを算

出した。PFS 製剤投与時の $t_{1/2}$ の平均値（SD）は 20 mg/日投与群が 47.3（41.56）時間、40 mg/日投与群が 60.2（44.59）時間であり、曝露量は VS 製剤と比較して PFS 製剤で大きかった。

図 2.7.6.8-16　パート 3 の 1 週時及び 5～6 週時の血漿中 BMN 165 濃度プロファイル（165-302 試験：パート 3 の PK 解析対象集団）（1/2）

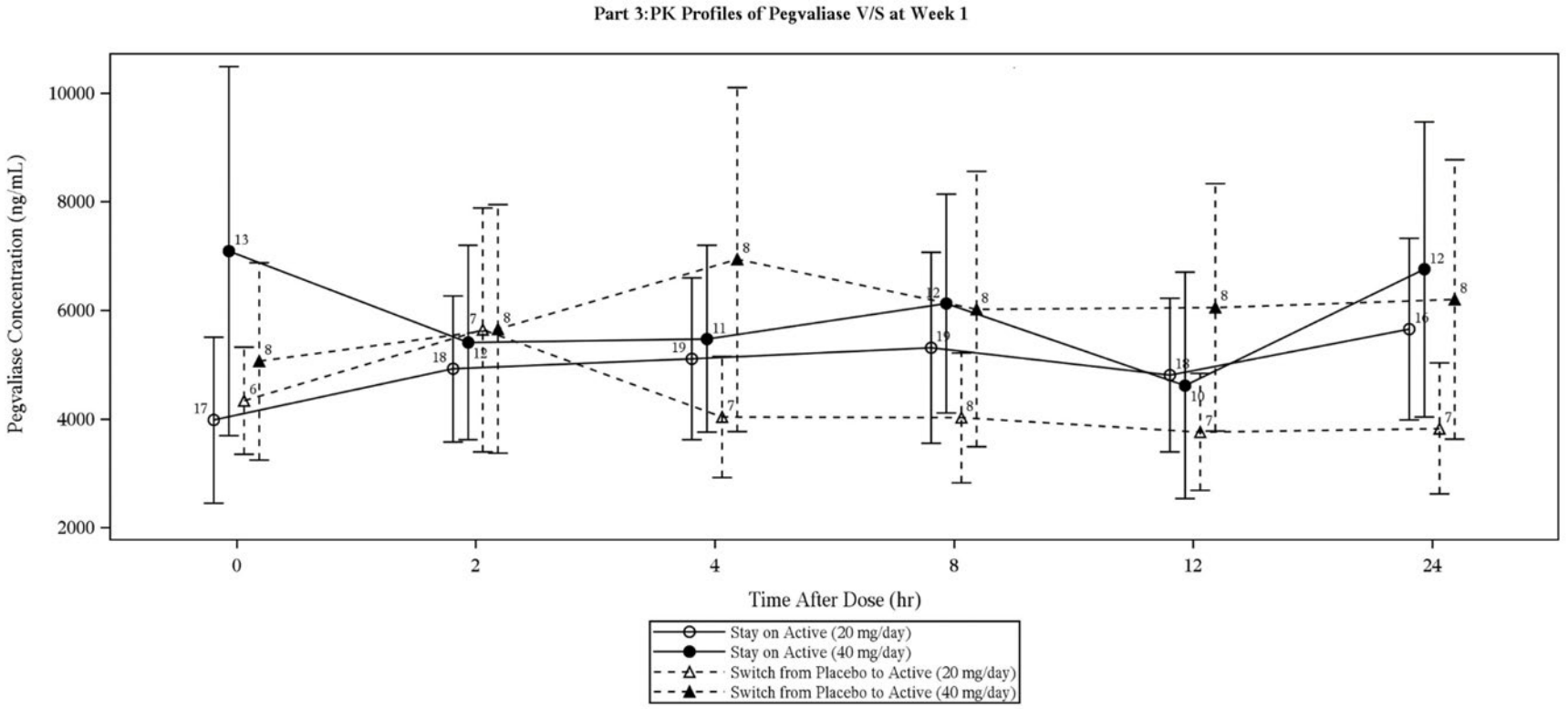
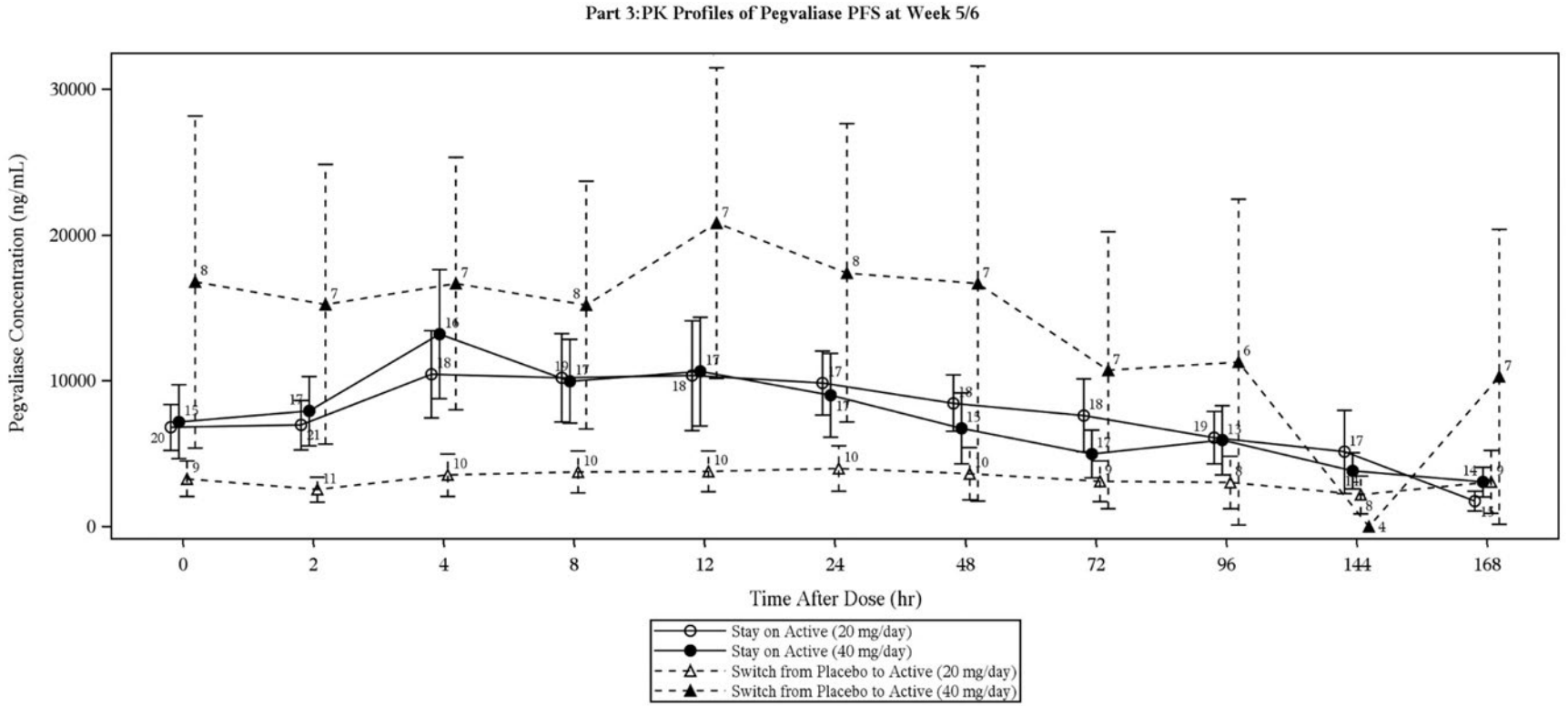


図 2.7.6.8-16　パート 3 の 1 週時及び 5～6 週時の血漿中 BMN 165 濃度プロファイル（165-302 試験：パート 3 の PK 解析対象集団）（2/2）



PFS：充填済み注射器、PK：薬物動態、VS：バイアル及び注射器
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Figure 14.2.7.10

表 2.7.6.8-17 パート 3 の 1 週時及び 5～6 週時の血漿中 BMN 165 の PK パラメータ（165-302 試験：パート 3 の PK 解析対象集団）（1/2）

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

表 2.7.6.8-17　パート 3 の 1 週時及び 5～6 週時の血漿中 BMN 165 の PK パラメータ（165-302 試験：パート 3 の PK 解析対象集団）（2/2）

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

$AUC_{0\text{-}24hr}$：0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{ave}：平均血漿中濃度、CL/F：見かけの全身クリアランス、C_{max}：最高血漿中濃度、C_{trough}：血漿中トラフ濃度、NA：該当なし、PD：薬力学、PK：薬物動態、SD：標準偏差、ss：定常状態、$t_{1/2}$：消失半減期、T_{max}：最高血中濃度到達時間、V_z/F：見かけの分布容積

a：精度を高めるため、投与後 24±2 時間以内に測定された濃度を $C_{trough,ss}$ とした。

b：パート 3A の intensive PK/PD 評価では、採血間隔が 24 時間と短く終末相の評価ができないため、$t_{1/2}$ 及び V_z/F は示さなかった。

出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Table 14.2.7.11

VS 製剤及び PFS 製剤を投与後の BMN 165 の PK パラメータ（$AUC_{0\text{-}24hr,ss}$、$C_{max,ss}$、定常状態の血漿中トラフ濃度）の製剤間の比較結果を表 2.7.6.8-18（全体）、表 2.7.6.8-19（20 mg/日投与群）、表 2.7.6.8-20（40 mg/日投与群）に示す。

BMN 165 の曝露量は VS 製剤と比較して PFS 製剤で $AUC_{0\text{-}24hr,ss}$ が 52%、$C_{max,ss}$ が 75%大きかった。VS 製剤に対する PFS 製剤の $AUC_{0\text{-}24hr,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ の幾何平均値の比（90% CI）は、それぞれ 152%（109%～210%）及び 175%（123%～247%）であり、生物学的同等性の範囲（80%～125%）を上回った。90% CI が生物学的同等性の基準である 80%～125%に合致しなかったことから、PFS 製剤投与後の曝露量は VS 製剤投与後より大きく、比較は不可能であった。また、両製剤の投与後の曝露量を用量別に比較した結果、20 及び 40 mg/日投与群の $AUC_{0\text{-}24hr,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ はともに、VS 製剤と比較して PFS 製剤投与後の方が同程度で大きかった。VS 製剤と比較して PFS 製剤投与後の $AUC_{0\text{-}24hr,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ は、20 mg/日投与群でそれぞれ 60%及び 64%大きく、40 mg/日投与群でそれぞれ 36%及び 95%大きかった［165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Table 14.2.7.12］。

表 2.7.6.8-18 VS 製剤及び PFS 製剤投与後の血漿中 BMN 165 の PK パラメータの比較（165-302 試験：パート 3 の PK 解析対象集団）

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

$AUC_{0\text{-}24hr}$：0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、CI：信頼区間、C_{max}：最高血漿中濃度、C_{trough}：血漿中トラフ濃度、PFS：充填済み注射器、PK：薬物動態、ss：定常状態、VS：バイアル及び注射器
$AUC_{0\text{-}24hr,ss}$ は、欠測値や投与後 24±2 時間の範囲内で採血されなかった被験者がいたため、全例での評価ができなかった。
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Table 14.2.7.12

表 2.7.6.8-19 20 mg/日の VS 製剤及び PFS 製剤投与後の血漿中 BMN 165 の PK パラメータの比較（165-302 試験：パート 3 の PK 解析対象集団）

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

$AUC_{0\text{-}24hr}$：投与後 24 時間までの血漿中濃度時間曲線下面積、CI：信頼区間、C_{max}：最高血漿中濃度、C_{trough}：血漿中トラフ濃度、PFS：充填済み注射器、PK：薬物動態、ss：定常状態、VS：バイアル及び注射器
$AUC_{0\text{-}24hr,ss}$ は、欠測値や投与後 24±2 時間の範囲内で採血されなかった被験者がいたため、全例での評価ができなかった。
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Table 14.2.7.12

表 2.7.6.8-20 40 mg/日の VS 製剤及び PFS 製剤投与後の血漿中 BMN 165 の PK パラメータの比較（165-302 試験：パート 3 の PK 解析対象集団）

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

$AUC_{0\text{-}24hr}$：投与後 24 時間までの血漿中濃度時間曲線下面積、CI：信頼区間、C_{max}：最高血漿中濃度、C_{trough}：血漿中トラフ濃度、PFS：充填済み注射器、PK：薬物動態、ss：定常状態、VS：バイアル及び注射器
$AUC_{0\text{-}24hr,ss}$ は、欠測値や投与後 24±2 時間の範囲内で採血されなかった被験者がいたため、全例での評価ができなかった。

出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Table 14.2.7.12

VS 製剤及び PFS 製剤投与時の血中 Phe 濃度の親試験ベースラインからの変化率を表 2.7.6.8-21 及び被験者別に図 2.7.6.8-17 に示す。

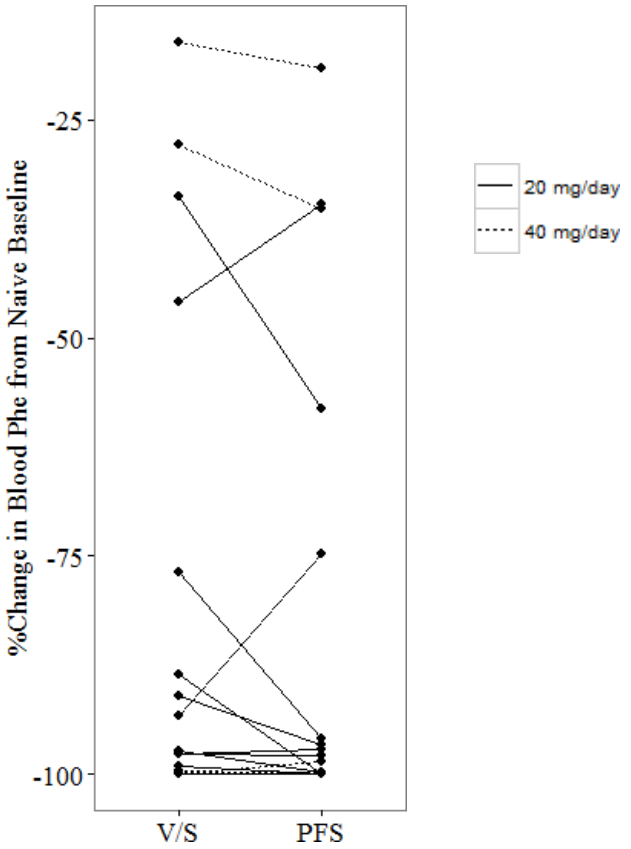
PK の類似性解析では、平均血中 Phe 濃度の低下は VS 製剤及び PFS 製剤で同程度であった。また、血中 Phe 濃度並びにベースラインからの変化量及び変化率は、いずれも VS 製剤及び PFS 製剤投与後で同程度であった。しかし、本解析では、ほとんどの被験者で血中 Phe 濃度が VS 製剤投与時にすでに最大効果（E_{max}）に近い値まで低下していたため、非線形の PK/PD 関係を考慮すると、PFS 製剤投与後の曝露量の増加による血中 Phe 濃度の低下はデータとして反映されなかった。VS 製剤投与時に血中 Phe 濃度低下の最大効果に達しなかった被験者では、曝露量の増加に伴って血中 Phe 濃度の低下が認められた。

表 2.7.6.8-21　VS 製剤及び PFS 製剤投与後の血中フェニルアラニン濃度の親試験ベースラインからの変化率（165-302 試験：パート 3 の PK 解析対象集団）

	VS製剤（パート3、1週時) n＝18	PFS製剤（パート3、5～6週) n＝18
親試験ベースラインからの血中Phe濃度変化率（%）	-81.2 (29.22)	-83.0 (28.95)
親試験ベースラインからの血中Phe濃度変化量（μM）	-1145.2 (495.40)	-1167.7 (501.13)
血中Phe濃度（μM)	258.2 (392.88)	235.7 (417.16)

PFS：充填済み注射器、Phe：フェニルアラニン、PK：薬物動態、SD：標準偏差、VS：バイアル及び注射器
PK の類似性評価に含めた 25 例中 18 例では、ベースライン及び評価時点の両方で投与後 24 時間以内の血中 Phe 濃度データが得られた。
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Table 14.2.7.41

図 2.7.6.8-17　VS 製剤及び PFS 製剤投与後の血中フェニルアラニン濃度の親試験ベースラインからの変化率（165-302 試験：パート 3A～3B の被験者別）



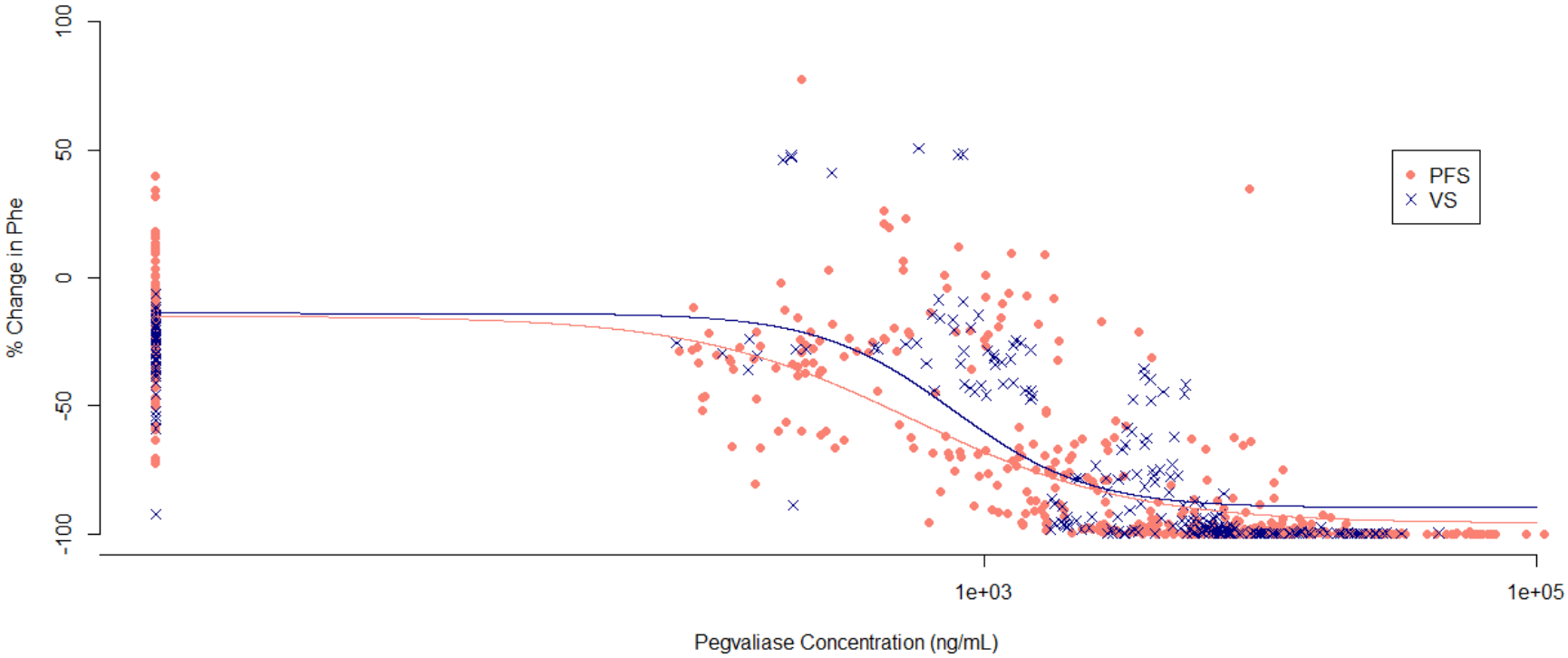
Phe：フェニルアラニン、PFS：充填済み注射器、VS：バイアル及び注射器
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Supportive Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analysis Report Figure 3

パート 3 の VS 製剤及び PFS 製剤投与後の BMN 165 の PK/PD モデルを図 2.7.6.8-18 に、PK/PD パラメータを表 2.7.6.8-22 に示す。

本試験のパート 3 に登録された 58 例を対象に評価時点をマッチさせた PK/PD データを収集し、血漿中 BMN 165 濃度と血中 Phe 濃度低下（親試験ベースラインからの変化率）の PK/PD 関係を VS 製剤及び PFS 製剤投与後で比較（被験者内比較）した。想定されたとおり、曝露－反応曲線及び E_{max} モデルに基づき推定した 50%効果濃度（EC_{50}）は、いずれの評価結果も製剤間で同様であり、EC_{50} の平均値は VS 製剤が 774 ng/mL、PFS 製剤が 553 ng/mL であった。血漿中 BMN 165 濃度が定量限界未満であった一部の被験者で顕著な血中 Phe 濃度の低下がみられた理由として、以下の要因が考えられた。

- ベースラインの血中 Phe 濃度に変動があった可能性
- タンパク質摂取の血中 Phe 濃度への影響
- PK 分析法の LLOQ に達しなかった一部の血漿検体で低酵素活性がみられた

図 2.7.6.8-18　パート 3 の VS 製剤及び PFS 製剤投与後の血漿中 BMN 165 の PK/PD モデル



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

表 2.7.6.8-22　VS 製剤及び PFS 製剤投与後の BMN 165 の PK/PD パラメータ

製剤	VS	PFS
EC_{50}の平均値（90% CI）、ng/mL	774 (554-993)	553 (413-692)

CI：信頼区間、EC_{50}：50%効果濃度、PD：薬力学、PFS：充填済み注射器、PK：薬物動態、VS：バイアル及び注射器
上記の結果は 165-302 の仮集計データに基づく。
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Supportive Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analysis Report, Table 1

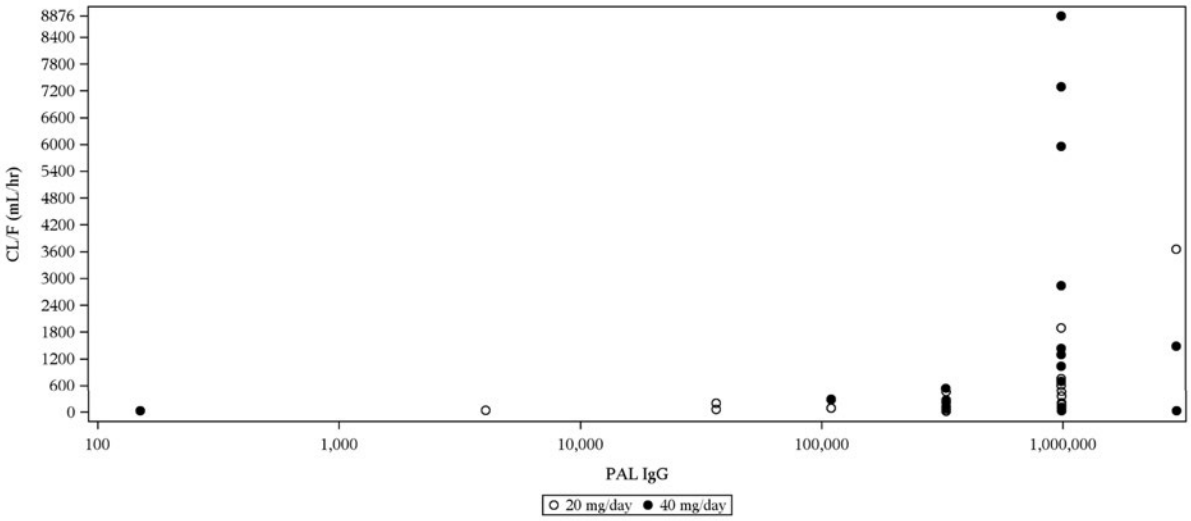
3.　薬物動態に対する免疫原性及び人口統計学的特性の影響

PK に対する免疫原性の影響を評価するため、パート 1 及び 2 の各被験者の血漿中 BMN 165 トラフ濃度の平均値を平均抗体価に対してプロットした。パート 4 では用量調整（5～60 mg/日）が可能であったことから本解析は行わなかった。パート 1 及び 2 では全般的に TAb、NAb、抗 PAL IgG、抗 PAL IgM、抗 PEG IgG 及び抗 PEG IgM を含む全ての ADA について、抗体価と BMN 165 トラフ濃度との間に逆相関が認められた。かなりの重複がある一方で、抗体価が低い被験者では BMN 165 トラフ濃度が高かった。この結果から、抗体価が高い場合に BMN 165 のクリアランスが増大することが示唆され、先行する第 2 相試験及び 165-301 試験の結果と同様の結果が得られた。

BMN 165 のクリアランス及び抗 PAL IgG 抗体価を図 2.7.6.8-19 に示す。

パート 1 及び 2 の各被験者の BMN 165 トラフ濃度に対する免疫原性の影響評価に加え、パート 3 の PK 評価の 1 週間前（4 週時）に測定した抗体価に対し、PFS 製剤投与後（5～6 週）の CL/F 及び $t_{1/2}$ を含む PK パラメータをプロットした。TAb、NAb、抗 PAL IgG、抗 PAL IgM、抗 PEG IgG、及び抗 PEG IgM を含む全ての ADA について、BMN 165 の $t_{1/2}$ と抗体価の間に関連は認められなかった。しかし、CL/F と抗体価の間には正の相関が認められた。TAb、NAb、抗 PAL IgG、抗 PAL IgM 及び抗 PEG IgM の抗体価が高い被験者では、CL/F がより高値であった。抗 PEG IgG が検出された被験者がいなかったため、CL/F と抗 PEG IgG 抗体価の関連は評価できなかった。

図 2.7.6.8-19　血漿中 BMN 165 のクリアランス及び抗 PAL IgG 抗体価
（165-302 試験：パート 3 の PK 解析対象集団）



CL/F：見かけの全身クリアランス、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、
PK：薬物動態
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Figure 14.2.7.15

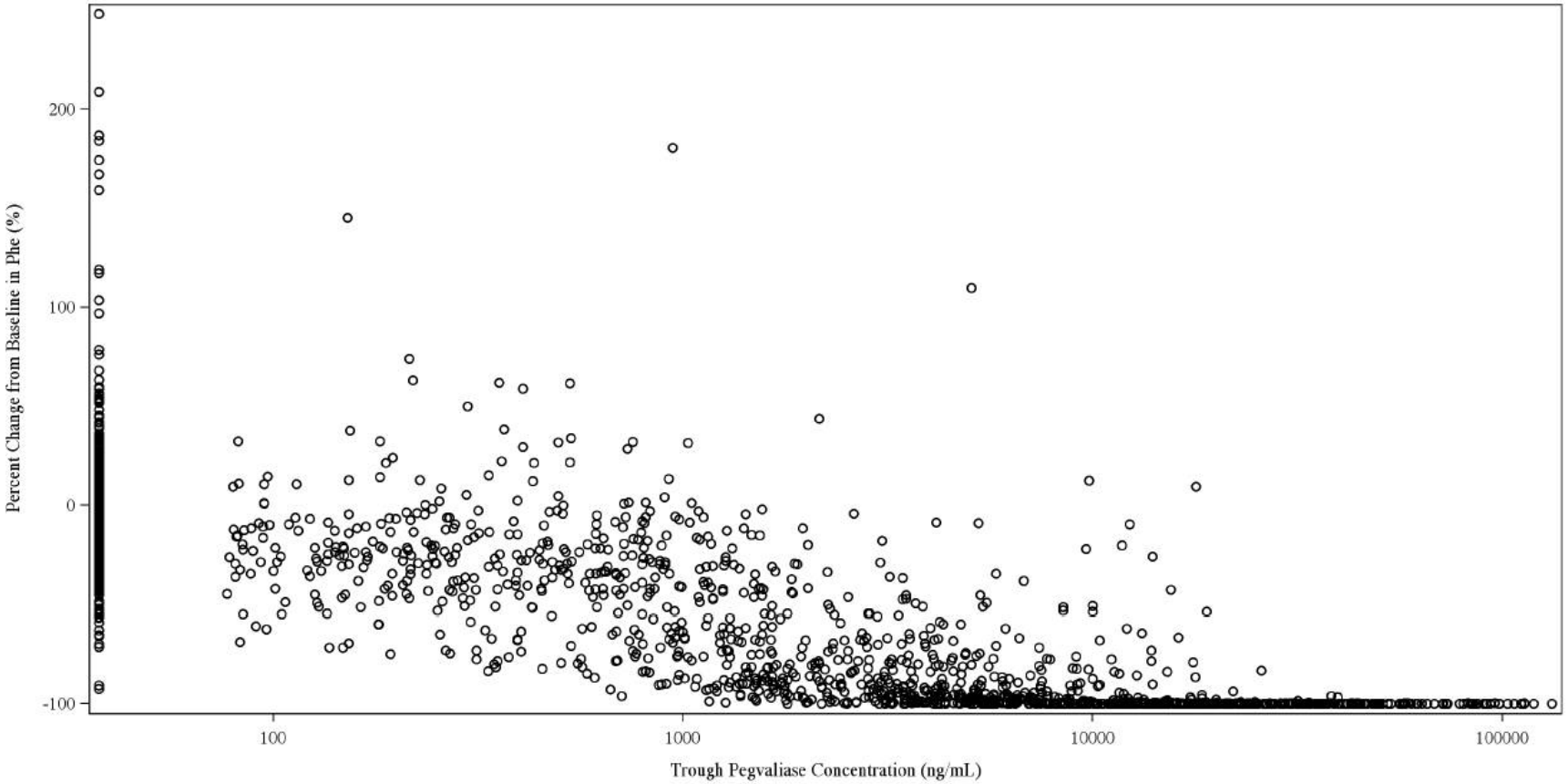
4.　有効性及び安全性の曝露－反応関係

(1)　薬物動態と血中フェニルアラニン濃度の関係

本試験の全登録被験者の評価時点をマッチさせた PK/PD データに基づき、BMN 165 トラフ濃度と血中 Phe 濃度低下（親試験ベースラインからの変化率）の PK/PD 関係を図 2.7.6.8-20 に示す。

BMN 165 トラフ濃度と血中 Phe 濃度の変化率との間に直接の相関が認められた。解析対象集団ごとに、BMN 165 トラフ濃度の上昇に伴い血中 Phe 濃度がより低下した。全般的に BMN 165 トラフ濃度が約 10,000 ng/mL 以上の場合、血中 Phe 濃度の親試験ベースラインからの変化率が最大の−100%に達した。

図 2.7.6.8-20　血漿中 BMN 165 トラフ濃度と血中フェニルアラニン濃度の PK/PD 関係（ELISA）（165-302 試験：全登録被験者）

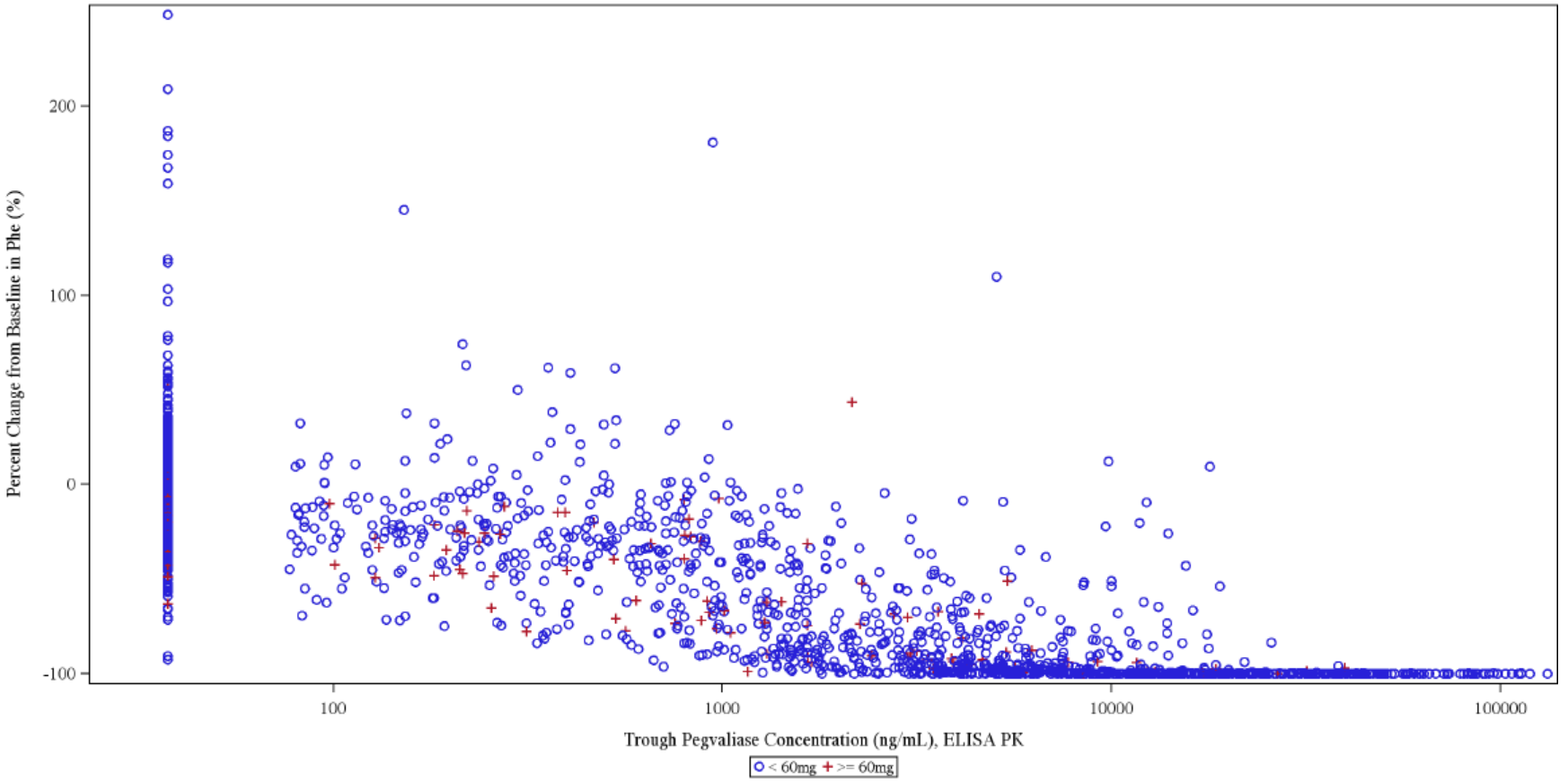


ELISA：酵素免疫吸着測定法、PD：薬力学、Phe：フェニルアラニン、PK：薬物動態
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Figure 14.2.7.16

血漿中 BMN 165 の用量カテゴリ別の PK/PD 関係（ELISA）を図 2.7.6.8-21 に示す。

血漿中 BMN 165 トラフ濃度と血中 Phe 濃度低下（親試験ベースラインからの変化率）の PK/PD 関係を BMN 165 の用量カテゴリ間（60 mg/日未満、60 mg/日以上）で比較した。本解析は ELISA と LC-MS/MS を用いて実施した。いずれの PK 分析法を用いた解析結果も重複しており、散布図にプロットした両用量カテゴリ群のデータには同様の傾向が認められ、全体の PK/PD 関係は両用量カテゴリ間（60 mg/日未満、60 mg/日以上）で同様であった。

図 2.7.6.8-21　血漿中 BMN 165 の用量カテゴリ別の PK/PD 関係（ELISA）（165-302 試験：全登録被験者）



BLQ：定量限界未満、ELISA：酵素免疫吸着測定法、LLOQ：定量下限、PD：薬力学、Phe：フェニルアラニン、PK：薬物動態
上記の結果は ELISA を用いたものである。BLQ 値を LLOQ/2 の値（37.5 ng/mL）に置き換えた。
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Figure 14.2.7.64

(2)　薬物動態と不注意症状及び気分症状との関係

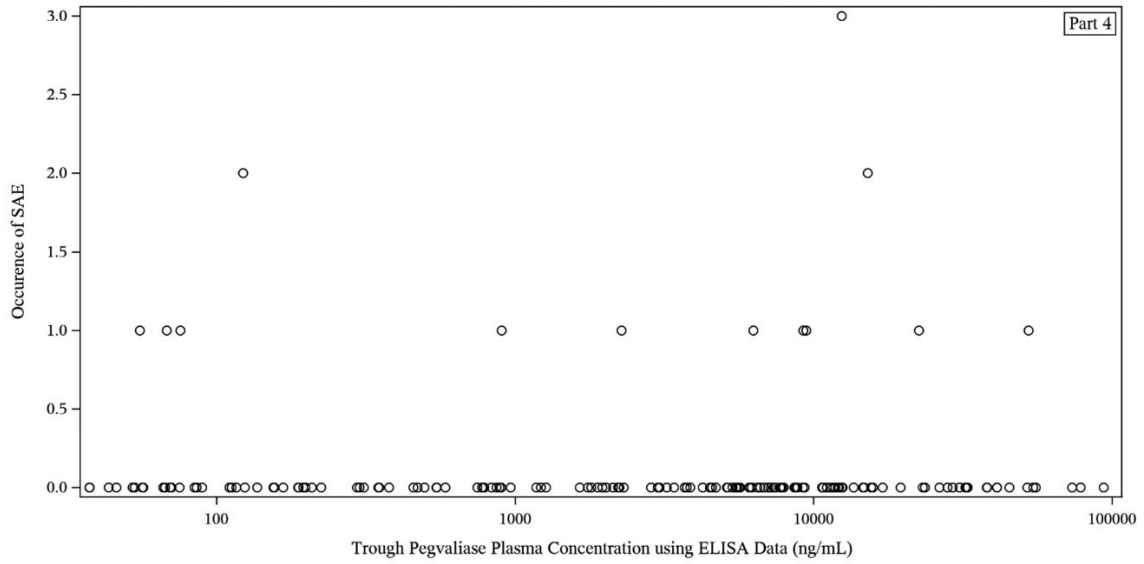
BMN 165 の曝露量（パート 2 の各被験者の平均トラフ濃度）と不注意症状及び気分症状との PK/PD 関係を評価した。不注意症状及び気分症状は、パート 2 の 8 週時の ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコア（全被験者、ベースラインのスコアが 9 超の被験者）、PKU-POMS 錯乱下位尺度スコア、PKU-POMS TMD 及び POMS TMD スコア（いずれも全被験者）のベースラインからの変化量を散布図にプロットした［165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Figure 14.2.7.17］。本解析は実薬群の被験者のみを対象に実施した。不注意症状及び気分症状のいずれの評価項目も BMN 165 曝露量との間に明らかな関係は認められなかった。

(3)　薬物動態と安全性の関係

パート 4 の血漿中 BMN 165 トラフ濃度と重篤な有害事象、過敏症 AE 及び ISR 関連事象の発現件数との関係をそれぞれ図 2.7.6.8-22、図 2.7.6.8-23、図 2.7.6.8-24 に示す。

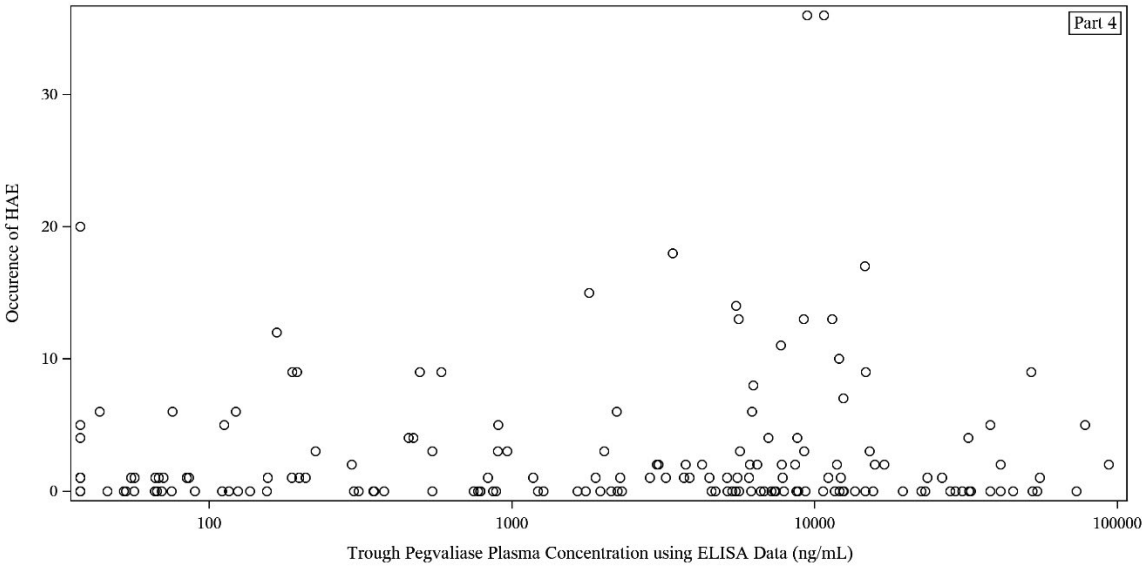
パート別に要約した BMN 165 トラフ濃度の平均値と安全性との関係を評価するため、被験者ごとに各パートで発現した重篤な有害事象、過敏症 AE 及び ISR 関連事象の総件数を各パートの血漿中 BMN 165 トラフ濃度の平均値に対してプロットした。本解析はパート別に実施した。本試験ではアナフィラキシーの発現件数が非常に少なかったため、BMN 165 トラフ濃度とアナフィラキシーの発現件数との関係は解析しなかった。パート 4 では BMN 165 トラフ濃度の上昇に伴う重篤な有害事象、過敏症 AE 及び ISR 関連事象の発現件数の増加は認められず、本試験の他のパートでも同様の結果であった。

図 2.7.6.8-22　パート 4 の血漿中 BMN 165 トラフ濃度と重篤な有害事象の発現件数の関係（ELISA）（165-302 試験：パート 4 の安全性解析対象集団）



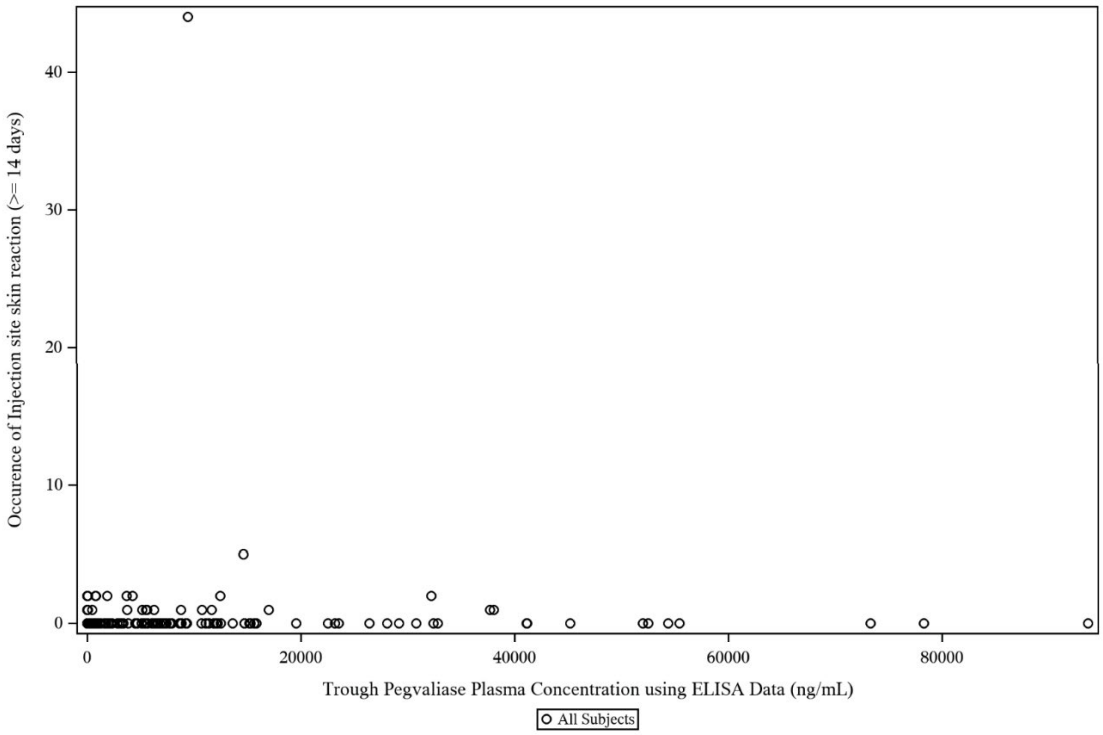
ELISA：酵素免疫吸着測定法、SAE：重篤な有害事象
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Figure 14.3.6.304

図 2.7.6.8-23　パート 4 の血漿中 BMN 165 トラフ濃度と過敏症有害事象の発現件数の関係（ELISA）（165-302 試験：パート 4 の安全性解析対象集団）



ELISA：酵素免疫吸着測定法、HAE：過敏症有害事象
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Figure 14.3.6.305

図 2.7.6.8-24　パート 4 の血漿中 BMN 165 トラフ濃度と注射部位皮膚反応（14 日以上）の発現件数の関係（ELISA）（165-302 試験：パート 4 の安全性解析対象集団）



ELISA：酵素免疫吸着測定法
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Figure 14.3.6.309

(4)　用量の増量と薬物動態の関係

本試験のパート 1～3 で BMN 165 の固定用量（20 又は 40 mg/日）を投与した結果、被験者間で ADA 反応の程度にばらつきがあったことから、曝露量及び血中 Phe 濃度のばらつきも大きかった。パート 2 で 20 mg/日の BMN 165 投与投与を受けた被験者は、パート 4 の 1 週時まで同用量の BMN 165 投与を受け、2 週時から 40 mg/日投与に増量し、残りの試験期間も継続投与した。パート 2 で 40 mg/日の BMN 165 投与を受けた被験者は、同用量でパート 4 の投与を継続した。また、パート 1、パート 3 又は 165-301 試験からパート 4 に移行した被験者は、有害事象発現のために低用量の投与が必要とされる場合を除き、いずれも PFS 製剤を用いた 40 mg/日投与に切り替えた。その後、パート 4 では血中 Phe 濃度低下の程度に応じて用量調整した（最大 60 mg/日）。

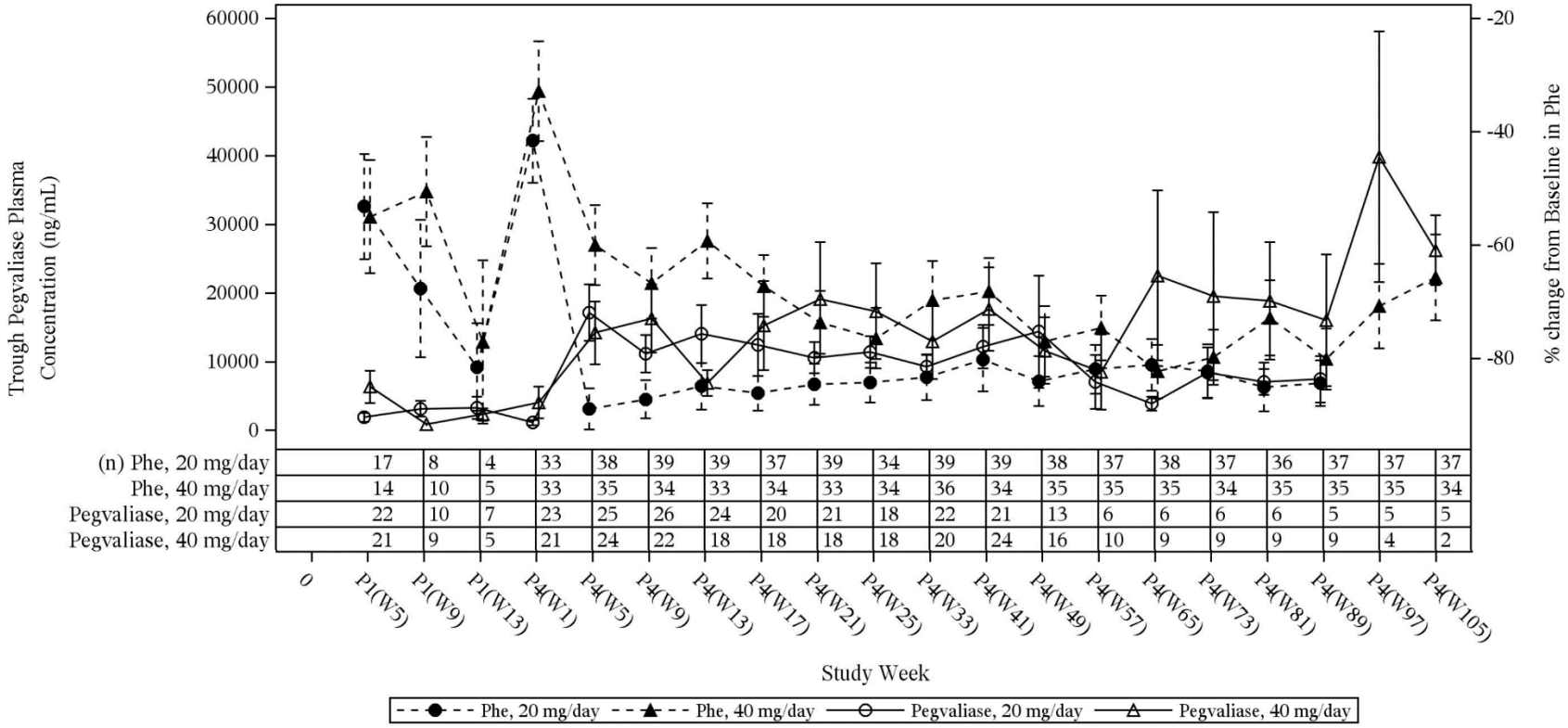
パート 1（固定用量期）及びパート 4（用量調整期）の BMN 165 トラフ濃度及び血中 Phe 濃度のベースラインからの変化率を図 2.7.6.8-25（RDT 解析集団）及び図 2.7.6.8-26（非 RDT 解析集団）に示す。

パート 2 にはプラセボ投与を受けた被験者が含まれ、パート 3 では PK 評価のため 1 週間の休薬を行ったことから、RDT 解析集団のパート 2 及び 3 の被験者データは本解析に含めなかった。非 RDT 解析集団はパート 2 及び 3 に参加せず、パート 1 から直接パート 4 に移行した被験者のため、本解析にパート 2 及び 3 の被験者データは含まれなかった。パート 1 及び 4 の同じ

被験者集団における PK/PD の変化を評価するため、RDT 解析集団と非 RDT 解析集団を対象としてそれぞれ解析した。パート 1 で用いた PK 分析法が ELISA のみであったため、ELISA による PK 評価結果のみ本解析に含めた。

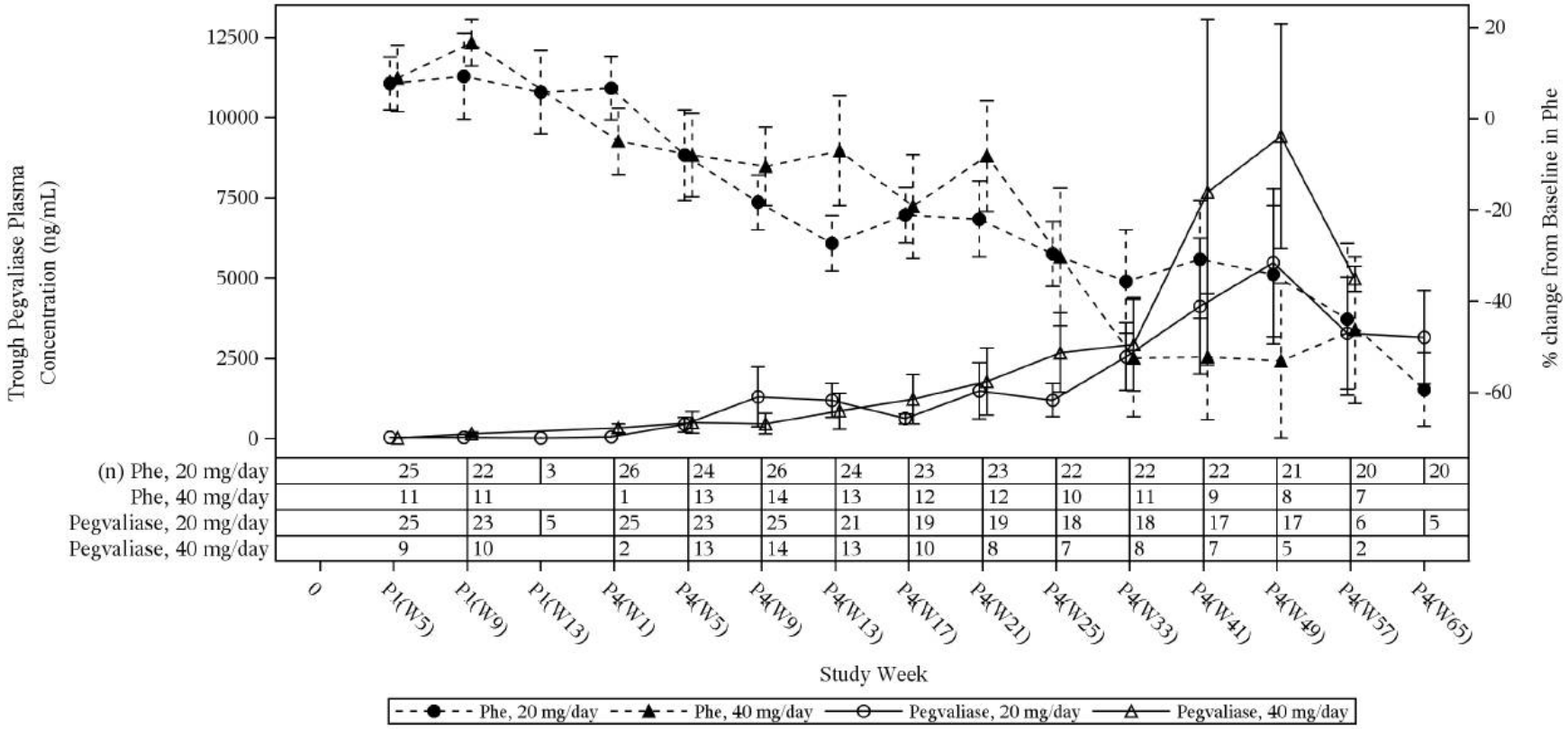
RDT 解析集団では、パート 1 と比較してパート 4 で BMN 165 トラフ濃度の上昇及び血中 Phe 濃度のベースラインからの低下の程度が大きかった。パート 1 での Phe 濃度低下がわずかであった非 RDT 解析集団では、パート 4 で BMN 165 増量後に BMN 165 トラフ濃度の一定の上昇及び血中 Phe 濃度の低下が認められた。パート 1 の 5 週時に BMN 165 トラフ濃度の平均値が LLOQ、血中 Phe 濃度のベースラインからの平均変化率が約 2%～6%であったのに対して、パート 4 の 41 週時には BMN 165 トラフ濃度の平均値は 2500 ng/mL 超、血中 Phe 濃度のベースラインからの平均変化率が−25%以上であった。以上から、非 RDT 解析集団では BMN 165 の増量によって固定用量（20 又は 40 mg/日）投与時には得られなかった血中 Phe 濃度の低下を達成できたことが示された。

図 2.7.6.8-25 パート 1（固定用量期）及びパート 4（用量調整期）の血漿中 BMN 165 トラフ濃度及び血中フェニルアラニン濃度のベースラインからの変化率（ELISA）（165-302 試験：RDT 解析集団）



ELISA：酵素免疫吸着測定法、RDT：無作為化治療中止試験、Phe：フェニルアラニン、P1：165-302 試験のパート 1、P4：165-302 試験のパート 4
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Figure 14.2.7.38

図 2.7.6.8-26 パート 1（固定用量期）及びパート 4（用量調整期）の血漿中 BMN 165 トラフ濃度及び血中フェニルアラニン濃度のベースラインからの変化率（ELISA）（165-302 試験：非 RDT 解析集団）

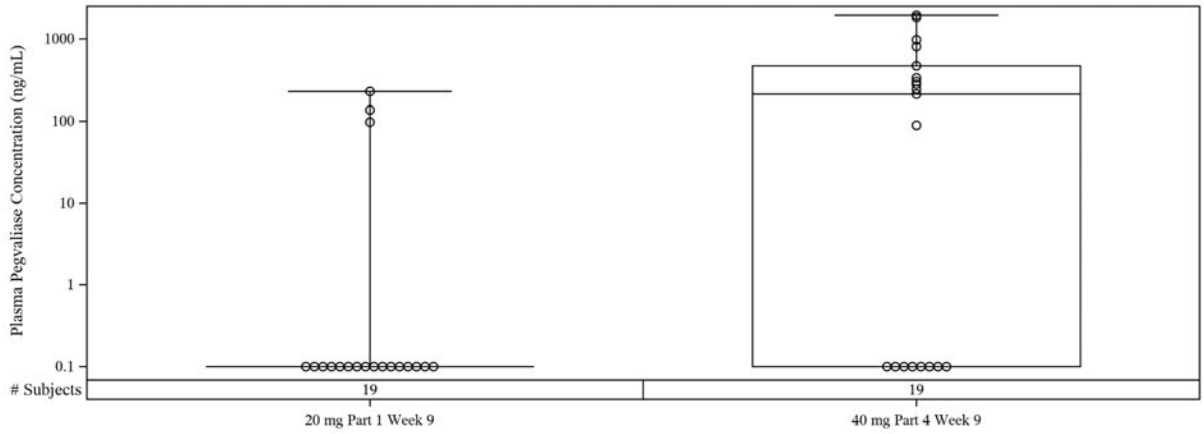


ELISA：酵素免疫吸着測定法、RDT：無作為化治療中止試験、Phe：フェニルアラニン、P1：165-302 試験のパート 1、P4：165-302 試験のパート 4
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Figure 14.2.7.39

両評価時点のデータを有する非 RDT 解析集団を対象にパート 1 の 9 週時及びパート 4 の 9 週時の BMN 165 トラフ濃度を図 2.7.6.8-27 に示す。

パート 4 では、40 mg/日の投与を 8 週間以上受けた被験者は 60 mg/日に増量可とし、9 週時にはほとんどの被験者が 40 mg/日の投与を 8 週間継続していた。これらの被験者では、パート 4 に移行して 40 mg/日に増量後に BMN 165 トラフ濃度が上昇し、高用量の投与によってトラフ濃度が上昇することが示された。

図 2.7.6.8-27　パート 1 及び 4 の 9 週時の血漿中 BMN 165 トラフ濃度
（165-302 試験：両評価時点のデータを有する非 RDT 解析集団）

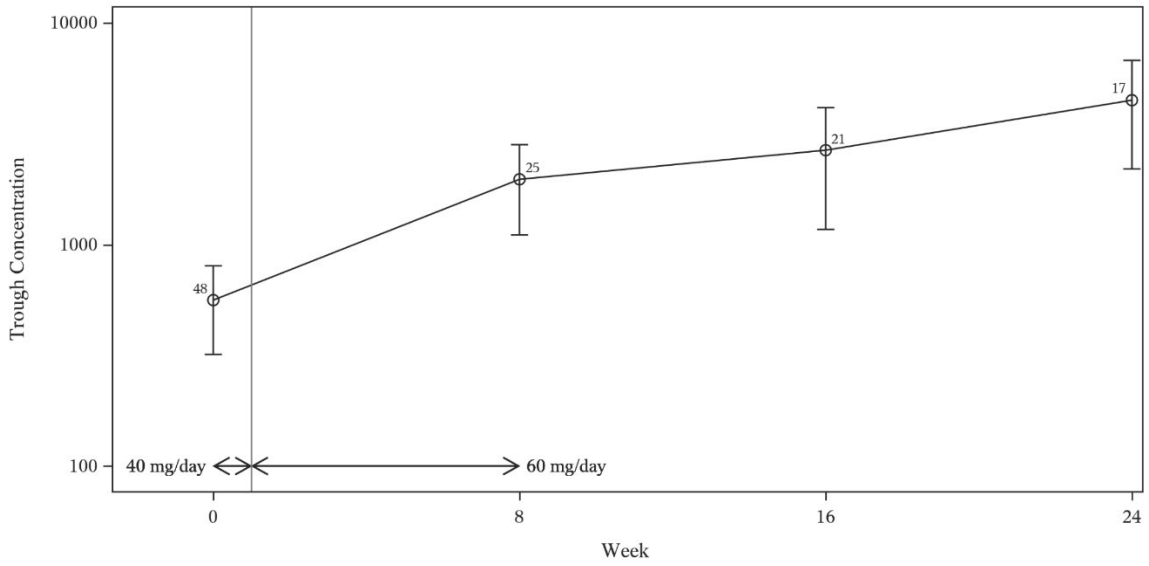


RDT：無作為化治療中止試験
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Figure 14.2.7.63

パート 4 に 40 mg/日から 60 mg/日に増量後の血漿中 BMN 165 トラフ濃度の推移を図 2.7.6.8-28 に示す。

BMN 165 の用量を 20 mg/日から 40 mg/日、また 40 mg/日から 60 mg/日に増量したときの BMN 165 曝露量の増加は用量比を上回った［165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Figure 14.2.7.53］。これは免疫を介したクリアランスが飽和したためと考えられた。また、60 mg/日投与後の血漿中 BMN 165 トラフ濃度の平均値は低用量投与後のトラフ濃度の範囲内であり（表 2.7.6.8-16）、曝露量の増加による更なるリスクはないと考えられた。

図 2.7.6.8-28　パート 4 に 40 mg/日から 60 mg/日に増量後の血漿中 BMN 165 トラフ濃度の推移（ELISA）（165-302 試験：パート 4 の安全性解析対象集団）



ELISA：酵素免疫吸着測定法
投与遵守率 80%で 60 mg/日を 4 週間以上継続した被験者を 40 mg/日から 60 mg/日に増量したときの解析に含めた。パート 4 で、40 mg/日投与を投与遵守率 80%で継続した被験者は 40 mg/日を継続とみなした。
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Figure 14.2.7.81

2.7.6.8.2.7　安全性の結果

1.　有害事象の概要

(1)　全体の有害事象

試験全体の有害事象の要約を表 2.7.6.8-23 に示す。

165-302 試験全体の安全性解析対象集団（215 例）のうち、211 例（98.1%）に有害事象が発現し、202 例（94.0%）に治験薬と関連のある有害事象が発現した。同意取得時に 16～17 歳（若年成人）であった 11 例全例に有害事象が発現し、そのうち 10 例（90.9%）には治験薬と関連のある有害事象が発現した。全体の有害事象の発現率（発現件数/人年）は 17.15 件/人年であり、治験薬と関連のある有害事象の発現率は 7.23 件/人年であった。

有害事象の発現割合は高かったものの、試験の中止に至った有害事象（9 例、4.2%）は少なかった。また、治験薬の投与中止に至った有害事象は 12 例（5.6%）に認められ、このうち 3 例が若年成人であった。試験の中止に至った有害事象の発現率は 0.02 件/人年であり、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は 0.03 件/人年であった。

試験期間中に死亡は報告されなかった。40 例に 60 件の重篤な有害事象が発現し、重篤な有害事象の発現率は 0.10 件/人年であった。また、40 例中 19 例には治験薬と関連のある重篤な有害事象が発現し（発現率 0.04 件/人年）、そのうち 5 例は重篤な有害事象のために治験薬の投与中止に至った（発現率 0.01 件/人年）。重篤な有害事象が発現した 40 例中 2 例は若年成人であり、そのうち 1 例は治験薬と関連ありと判断されたが、いずれも重篤な有害事象のために治験薬の

投与中止又は試験の中止には至らなかった。転帰不明の 2 件を除き、重篤な有害事象の転帰はいずれも回復であった。

本試験では、アナフィラキシーのうち、NIAID/FAAN 基準に基づくアナフィラキシー（Brown 基準に基づく重度のアナフィラキシーを含む）を特に注目すべき有害事象とし、急性全身性過敏症反応、重度の急性過敏症反応、FDA 基準に基づくアナフィラキシー及び血管浮腫関連事象も検索語に含めた。アナフィラキシーはパート 1 及び 4 で発現した。NIAID/FAAN 基準に基づくアナフィラキシーは 14 例（6.5%）に 24 件発現し、発現率は 0.04 件/人年であった。このうち 11 件はグレード 3 又は 4 であった。NIAID/FAAN 基準に基づくアナフィラキシーが発現した 14 例中 3 例は 16～17 歳の被験者であった。14 例に発現した NIAID/FAAN 基準に基づくアナフィラキシーは、いずれも Brown 基準に基づく重度には合致しなかった。急性全身性過敏症反応は 8 例に 13 件発現し、発現率は 0.02 件/人年であった。このうち重度の急性全身性過敏症反応と判定された事象はなかった。急性全身性過敏症反応が発現した 8 例中 1 例は若年成人であった。FDA 基準に基づくアナフィラキシーは 14 例に 22 件発現し、発現率は 0.04 件/人年であった。FDA 基準に基づくアナフィラキシーが発現した 14 例中 3 例は若年成人であった。血管浮腫関連事象は 5 例に 6 件発現し、発現率は 0.01 件/人年であった。血管浮腫関連事象が発現した 5 例中 1 例は若年成人であった。アナフィラキシー関連事象の転帰はいずれも回復であった。

治験依頼者が定義した重要な有害事象（過敏症 AE、関節痛関連事象、14 日以上持続する全身性皮膚反応、14 日以上持続する注射部位皮膚反応、ISR 関連事象）のうち、発現割合及び発現率が高かった有害事象は過敏症 AE であり、215 例中 185 例（86.0%）に発現し、発現率は 3.19 件/人年であった。しかし、治験依頼者が定義した重要な有害事象のうち発現率が最も高かった有害事象は ISR 関連事象であり、発現率は 3.23 件/人年であった。関節痛関連事象の発現率は 1.41 件/人年であった。若年成人 11 例中 10 例に過敏症 AE、10 例に ISR 関連事象、6 例に 14 日以上持続する注射部位皮膚反応、7 例に関節痛関連事象が発現した。若年成人に 14 日以上持続する全身性皮膚反応は認められなかった。

特に注目すべき有害事象及び治験依頼者が定義した重要な有害事象のうち、ほとんどの有害事象の発現率は BMN 165 の投与開始から最初の 6 か月までが高く、長期投与に伴って低下した。

パート 4 では、治験薬の投与中止に至った有害事象を除き、全ての有害事象の発現率は 60 mg/日未満の BMN 165 投与時（20 mg/日未満が 18.26 件/人年、20～40 mg/日未満が 16.39 件/人年、40～60 mg/日未満が 15.74 件/人年）と比較して 60 mg/日投与時（13.41 件/人年）で低かった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、60 mg/日未満の BMN 165 投与時（20 mg/日未満が 0 件/人年、20～40 mg/日未満が 0.02 件/人年、40～60 mg/日未満が 0.02 件/人年）と比較して 60 mg/日投与時（0.03 件/人年）でわずかに高かった（表 2.7.6.8-27）。

同意取得時に 16～17 歳であった若年成人には成人と同様の安全性プロファイルが認められ、有害事象、重篤な有害事象、特に注目すべき有害事象、及び治験依頼者が定義した重要な有害事象の曝露量で調整した発現率に臨床的に懸念される差は認められず、予期しない新たな安全性シグナルは報告されなかった。

表 2.7.6.8-23 全体の有害事象の要約（165-302 試験：安全性解析対象集団）（1/2）

有害事象の種類	発現割合						発現率
	パート1 (N = 164) N (%)	パート2 実薬 (N = 66) N (%)	パート2 プラセボ (N = 29) N (%)	パート3[b] (N = 60) N (%)	パート4 (N = 202) N (%)	165-302試験 全体[c] (N = 215) N (%)	165-302試験 全体[c] 件数 (発現率[a]、件/人年)
曝露量（人年）	30.1	9.8	4.4[d]	5.7	571.9	623.9	623.9
有害事象							
全ての有害事象	132 (80.5)	55 (83.3)	27 (93.1)	49 (81.7)	201 (99.5)	211 (98.1)	10699 (17.15)
治験薬と関連のある有害事象（治験責任医師の評価）	88 (53.7)	44 (66.7)	16 (55.2)	29 (48.3)	188 (93.1)	202 (94.0)	4508 (7.23)
投与中断又は減量に至った有害事象	7 (4.3)	1 (1.5)	1 (3.4)	2 (3.3)	98 (48.5)	103 (47.9)	243 (0.39)
治験薬の投与中止に至った有害事象	4 (2.4)	0	0	0	8 (4.0) [e]	12 (5.6) [e]	18 (0.03)
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）	4 (2.4)	0	0	0	5 (2.5)	9 (4.2)	11 (0.02)
試験中止に至った有害事象	4 (2.4)	0	0	0	5 (2.5)	9 (4.2)	11 (0.02)
重篤な有害事象							
全ての重篤な有害事象[f]	8 (4.9)	2 (3.0)	1 (3.4)	1 (1.7)	32 (15.8)	40 (18.6)	60 (0.10)
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）	5 (3.0)	2 (3.0)	0	0	12 (5.9)	19 (8.8)	23 (0.04)
治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象	2 (1.2)	0	0	0	3 (1.5)	5 (2.3)	6 (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 (1.2)	0	0	0	1 (0.5)	3 (1.4)	4 (0.01)
試験中止に至った重篤な有害事象	2 (1.2)	0	0	0	1 (0.5)	3 (1.4)	4 (0.01)
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	3 (1.8)	0	0	0	12 (5.9)	14 (6.5)	24 (0.04)
Brown基準に基づく重度のアナフィラキシー反応	0	0	0	0	0	0	0
急性全身性過敏症反応（外部専門家の評価）[g]	—	—	—	—	7 (3.5)	8 (3.7)	13 (0.02)

表 2.7.6.8-23 全体の有害事象の要約（165-302 試験：安全性解析対象集団）（2/2）

有害事象の種類	発現割合						発現率
	パート1 (N = 164) N (%)	パート2		パート3[b] (N = 60) N (%)	パート4 (N = 202) N (%)	165-302試験 全体[c] (N = 215) N (%)	165-302試験 全体[c] 件数 (発現率[a]、件/人年)
		実薬 (N = 66) N (%)	プラセボ (N = 29) N (%)				
重度の急性全身性過敏症反応（外部専門家の評価）[g]	—	—	—	—	0	0	0
FDA基準に基づくアナフィラキシー[g]	—	—	—	—	11 (5.4)	14 (6.5)	22 (0.04)
血管浮腫関連事象[g, h]	—	—	—	—	3 (1.5)	5 (2.3)	6 (0.01)
治験依頼者が定義した重要な有害事象							
過敏症有害事象	56 (34.1)	26 (39.4)	4 (13.8)	21 (35.0)	172 (85.1)	185 (86.0)	1991 (3.19)
14日間以上持続する全身性皮膚反応	7 (4.3)	7 (10.6)	0	3 (5.0)	83 (41.1)	90 (41.9)	181 (0.29)
14日間以上持続する注射部位皮膚反応	14 (8.5)	6 (9.1)	1 (3.4)	2 (3.3)	79 (39.1)	90 (41.9)	270 (0.43)
関節痛関連事象[i]	22 (13.4)	9 (13.6)	3 (10.3)	8 (13.3)	140 (69.3)	147 (68.4)	882 (1.41)
ISR関連事象	55 (33.5)	16 (24.2)	7 (24.1)	10 (16.7)	147 (72.8)	164 (76.3)	2014 (3.23)
死亡	0	0	0	0	0	0	0

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、PK：薬物動態、SAP：統計解析計画書、SMQ：MedDRA 標準検索式

特に注目すべき有害事象及び重要な有害事象の検索方法は事前に定義して SAP に示した。

a：発現率 = 有害事象の総件数／曝露量（人年）

b：パート 3 の安全性解析対象集団には、治験実施計画書改訂第 2 版以降にパート 3 に登録された 60 例を含め、2 つの異なる製剤の PK を評価した。治験実施計画書改訂第 2 版より前にパート 3 に参加した残りの 29 例の安全性データは、このパート 3 のみの結果の要約には含めないが、165-302 試験の安全性データの一部として使用した。

c：解析対象集団は、165-302 試験に登録された全ての被験者である。

d：パート 2 のプラセボ群のプラセボ曝露量は 4.4 人年であった。

e：1 例（被験者番号：[redacted]-3206）は治験責任医師の判断によって試験を中止した［165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Listing 16.2.1.1］。しかし、有害事象のため試験を中止した被験者一覧に記載された［165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Listing 16.2.7.4.1］。治験責任医師が試験中止を判断する前に発現した有害事象に関する詳細は 165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）10.4.3.5.1.1 項に示す［165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Appendix 16.1.9 の Errata Memo 参照］。本被験者に試験中止前に発現した有害事象は、治験依頼者によって重篤な有害事象に格上げされた事象でもあった［165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）10.4.3.2 項］。

f：追加の有害事象（4 例、8 件）が治験依頼者により重篤な有害事象に格上げされたが、要約表の発現割合及び発現率には反映されなかった。これらの事象の詳細は、165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）10.4.3.2 項に示した。

g：パート 4 および全体のデータのみ評価した。

h：治験依頼者による血管浮腫関連事象の臨床評価に基づく。検索方法及び定義の変更は、パート 4 及び全体のデータにのみ適用した。

i：関節痛、背部痛、筋骨格痛、四肢痛及び頚部痛を含む SMQ 広域検索に基づく。検索方法及び定義の変更は、パート 4 及び全体のデータのみに適用した。

出典：165-302 試験追加解析（5.3.5.1.1）Table 14.3.1.4.1、Table 14.3.1.4.5、Table 14.3.1.4.13、Table 14.3.1.4.20、Table 14.3.1.4.27、Table 14.3.1.4.34、Table 14.3.1.4.37、Table 14.3.1.4.41

(2) パート 1 の有害事象

パート 1 の有害事象の要約を BMN 165 の用量別（20 及び 40 mg/日）に表 2.7.6.8-24 に示す。

パート 1 の安全性解析対象集団には 164 例が含まれた。パート 1 全体で 164 例中 132 例（80.5%）に 1 件以上の有害事象が発現し、88 例（53.7%）に治験薬と関連のある有害事象が 1 件以上認められた。重篤な有害事象は 7 例（4.3%）に発現し、発現時の用量は 20 mg/日が 6 例（7.0%）、40 mg/日が 2 例（2.6%）であった。パート 1 では 2 件の有害事象が治験依頼者によって重篤な有害事象と評価されたが、この 2 件については重篤な有害事象の発現割合及び発現率には反映されていない。全ての有害事象、治験薬と関連のある有害事象、治験薬の投与中止又は試験の中止に至った有害事象の発現率は 2 用量間で同程度であった。全ての有害事象の発現率はパート 1 全体で 29.1 件/人年であり、20 mg/日投与群が 29.4 件/人年、40 mg/日投与群が 28.7 件/人年であった。

20 mg/日投与群の 3 例（3.5%）に NIAID/FAAN 基準に基づくアナフィラキシーが発現したが、40 mg/日投与群では認められなかった。治験依頼者が定義した重要な有害事象のうち、発現割合の高かった有害事象は過敏症 AE（34.1%）及び ISR 関連事象（33.5%）であり、それ以外の有害事象の発現率は 2 用量間でおおむね同程度であった。

表 2.7.6.8-24 パート 1 の有害事象の要約（165-302 試験：パート 1 の安全性解析対象集団）（1/2）

有害事象	20 mg/日投与群 (N = 86) n (%)	40 mg/日投与群 (N = 78) n (%)	全体 (N = 164) n (%)
パート1の総曝露量（人年）	16.8	13.3	30.1
有害事象の総件数（発現率[a]、件/人年）	495 (29.4)	382 (28.7)	877 (29.1)
有害事象			
全ての有害事象	72 (83.7)	60 (76.9)	132 (80.5)
治験薬と関連のある有害事象（治験責任医師の評価）	47 (54.7)	41 (52.6)	88 (53.7)
治験薬の投与中断又は減量に至った有害事象	5 (5.8)	2 (2.6)	7 (4.3)
治験薬の投与中止に至った有害事象	3 (3.5)	1 (1.3)	4 (2.4)
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）	3 (3.5)	1 (1.3)	4 (2.4)
試験中止に至った有害事象	3 (3.5)	1 (1.3)	4 (2.4)
重篤な有害事象			
全ての重篤な有害事象	6 (7.0)	2 (2.6)	8 (4.9)
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）	4 (4.7)	1 (1.3)	5 (3.0)
治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象	2 (2.3)	0	2 (1.2)
試験中止に至った治験薬と関連のある重篤な有害事象	2 (2.3)	0	2 (1.2)
試験中止に至った重篤な有害事象	2 (2.3)	0	2 (1.2)

表 2.7.6.8-24　パート 1 の有害事象の要約（165-302 試験：パート 1 の安全性解析対象集団）（2/2）

有害事象	20 mg/日投与群 (N = 86) n (%)	40 mg/日投与群 (N = 78) n (%)	全体 (N = 164) n (%)
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	3 (3.5)	0	3 (1.8)
Brown基準に基づく重度のアナフィラキシー反応	0	0	0
治験依頼者が定義した重要な有害事象			
過敏症有害事象	28 (32.6)	28 (35.9)	56 (34.1)
14日間以上持続する全身性皮膚反応	3 (3.5)	4 (5.1)	7 (4.3)
14日間以上持続する注射部位皮膚反応	7 (8.1)	7 (9.0)	14 (8.5)
関節痛関連事象	9 (10.5)	13 (16.7)	22 (13.4)
ISR関連事象	31 (36.0)	24 (30.8)	55 (33.5)

FAAN：食物アレルギー・アナフィラキシーネットワーク、ISR：注射部位反応、NIAID：米国国立アレルギー・感染症研究所、SAP：統計解析計画書
パート 1 の安全性解析対象集団にはパート 1 に登録された全ての被験者を含めた。特に注目すべき有害事象及び重要な有害事象の検索方法は事前に定義して SAP に示した。
a：発現率 = 有害事象の総件数／曝露量（人年）
出典：165-302 試験追加解析（5.3.5.1.1）Table 14.3.1.4.13、Table 14.3.1.4.38

(3)　パート 2 の有害事象

パート 2 の有害事象の要約を実薬群及びマッチするプラセボ群の用量別（20 及び 40 mg/日）に表 2.7.6.8-25 に示す。

パート 2 の安全性解析対象集団には 95 例が含まれた。パート 2 の有害事象の発現割合は、統合実薬群が 83.3%、統合プラセボ群が 93.1%であり、発現率はそれぞれ 42.7 件/人年及び 29.3 件/人年であった。実薬群の用量別の有害事象発現率は、20 mg/日実薬群が 49.7 件/人年、40 mg/日実薬群が 34.9 件/人年であった。

治験薬（BMN 165 又はプラセボ）と関連のある有害事象の発現割合は、統合実薬群が 66.7%、統合プラセボ群が 55.2%であった。実薬群の用量別での治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、20 mg/日実薬群が 61.8%、40 mg/日実薬群が 71.9%であった。実薬群及びプラセボ群ともに、パート 2 で有害事象のために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。

パート 2 では NIAID/FAAN 基準に基づくアナフィラキシーは報告されなかった。治験依頼者が定義した重要な有害事象のうち、過敏症 AE の発現割合は統合実薬群が 39.4%、統合プラセボ群が 13.8%であり、14 日以上持続する全身性皮膚反応の発現割合はそれぞれ 10.6%及び 0%であった。実薬群の用量別の過敏症 AE の発現割合は、20 mg/日実薬群が 47.1%、40 mg/日実薬群が 31.3%であり、関節痛関連事象の発現割合はそれぞれ 20.6%及び 6.3%であった。

パート 2 の有害事象の発現割合（統合実薬群 83.3%、統合プラセボ群 93.1%）及び重篤な有害事象の発現割合（統合実薬群 3.0%、統合プラセボ群 3.4%）に投与群間で差は認められなかった。過敏症 AE、全身性皮膚反応、及び注射部位皮膚反応の発現割合には投与群間で差がみられ、統合プラセボ群と比較して統合実薬群で高い傾向が認められた。過敏症 AE、全身性皮膚反応、注射部位皮膚反応、及び関節痛関連事象の発現割合は、20 mg/日実薬群が最も高く、特に 20 mg/日プラセボ群と比較して高い傾向が認められた。

表 2.7.6.8-25 パート 2 の有害事象の要約（165-302 試験：パート 2 の安全性解析対象集団）（1/2）

	実薬群		プラセボ群			
	20 mg/日 (N = 34) n (%)	**40 mg/日 (N = 32) n (%)**	**20 mg/日 (N = 15) n (%)**	**40 mg/日 (N = 14) n (%)**	**統合実薬群 (N = 66) n (%)**	**統合プラセボ群 (N = 29) n (%)**
パート2の総曝露量（人年）	5.2	4.6	2.3[a]	2.1[a]	9.8	4.4[a]
有害事象の総件数（発現率[b]、件/人年）	259 (49.7)	161 (34.9)	69 (30.0)	59 (28.5)	420 (42.7)	128 (29.3)
有害事象						
全ての有害事象	27 (79.4)	28 (87.5)	14 (93.3)	13 (92.9)	55 (83.3)	27 (93.1)
治験薬と関連のある有害事象（治験責任医師の評価）	21 (61.8)	23 (71.9)	10 (66.7)	6 (42.9)	44 (66.7)	16 (55.2)
治験薬の投与中断又は減量に至った有害事象	0	1 (3.1)	1 (6.7)	0	1 (1.5)	1 (3.4)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0
試験中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象						
全ての重篤な有害事象	0	2 (6.3)	1 (6.7)	0	2 (3.0)	1 (3.4)
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	2 (6.3)	0	0	2 (3.0)	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	0
試験中止に至った重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0
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	0	0	0	0	0	0
Brownの重症度判定基準に基づく重度のアナフィラキシー反応	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.8-25 パート 2 の有害事象の要約（165-302 試験：パート 2 の安全性解析対象集団）（2/2）

	実薬群		プラセボ群			
	20 mg/日 (N = 34) n (%)	**40 mg/日 (N = 32) n (%)**	**20 mg/日 (N = 15) n (%)**	**40 mg/日 (N = 14) n (%)**	**統合実薬群 (N = 66) n (%)**	**統合プラセボ群 (N = 29) n (%)**
治験依頼者が定義した重要な有害事象						
過敏症有害事象	16 (47.1)	10 (31.3)	2 (13.3)	2 (14.3)	26 (39.4)	4 (13.8)
14日間以上持続する全身性皮膚反応	4 (11.8)	3 (9.4)	0	0	7 (10.6)	0
14日間以上持続する注射部位皮膚反応	4 (11.8)	2 (6.3)	0	1 (7.1)	6 (9.1)	1 (3.4)
関節痛関連事象	7 (20.6)	2 (6.3)	1 (6.7)	2 (14.3)	9 (13.6)	3 (10.3)
ISR関連事象	8 (23.5)	8 (25.0)	4 (26.7)	3 (21.4)	16 (24.2)	7 (24.1)

FAAN：食物アレルギー・アナフィラキシーネットワーク、ISR：注射部位反応、NIAID：米国国立アレルギー・感染症研究所、SAP：統計解析計画書
パート 2 の安全性解析対象集団にはパート 2 に登録された全ての被験者を含めた。特に注目すべき有害事象及び重要な有害事象の検索方法は事前に定義して SAP に示した。
a：パート 2 では、マッチするプラセボ群及び統合プラセボ群の被験者にはプラセボを投与した。
b：発現率 = 有害事象の総件数／曝露量（人年）
出典：165-302 試験追加解析（5.3.5.1.1）Table 14.3.1.4.20、Table 14.3.1.4.39

(4)　パート 3 の有害事象

パート 3 の有害事象の要約を表 2.7.6.8-26 に示す。

パート 3 では、被験者はパート 2 の BMN 165 投与（20 又は 40 mg/日）の継続、又はパート 2 のプラセボ投与から切り替えてパート 1 と同用量の BMN 165 投与（20 又は 40 mg/日）を受けた。パート 3 では非盲検下で BMN 165 が投与された。パート 3 の投与期間は 6 週間とし、VS 製剤を 1 週間及び PFS 製剤を 4 週間投与後、1 週間休薬して最終的な PK/PD 評価を実施した。治験実施計画書改訂第 2 版に基づきパート 3 に登録され、異なる 2 製剤（VS 製剤、PFS 製剤）を用いて PK を評価するための適格性を満たした 60 例のみが本解析に含まれた。

パート 3 の安全性解析対象集団には 60 例が含まれた。パート 2 から BMN 165 投与を継続した被験者（継続群）及びパート 3 でプラセボ投与から BMN 165 投与に切り替えた被験者（切替え群）の両方を含むパート 3 全体での有害事象の発現割合の範囲は、72.7%（20 mg/日切替え群）～87.5%（40 mg/日切替え群）であった。有害事象の発現率の範囲は、27.1 件/人年（20 mg/日切替え群）～47.5 件/人年（20 mg/日継続群）であった。パート 3 全体の有害事象発現率は 36.5 件/人年であり、パート 1 及び 2 の BMN 165 投与被験者における有害事象発現率（それぞれ 29.1 及び 42.7 件/人年）のほぼ中間であった。

治験薬と関連のある有害事象の発現割合の範囲は、38.9%（40 mg/日継続群）～62.5%（40 mg/日切替え群）であった。重篤な有害事象は 20 mg/日継続群の 1 例（被験者番号：[redacted]-3217）に 1 件（PT：血中クレアチンホスホキナーゼ増加）発現したが、治験責任医師によって治験薬と関連なしと判断された。パート 3 で有害事象のため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。

パート 3 では NIAID/FAAN 基準に基づくアナフィラキシーは報告されなかった。治験依頼者が定義した重要な有害事象のうち、過敏症 AE の発現割合の範囲は 27.8%（40 mg/日継続群）～54.5%（20 mg/日切替え群）であった。関節痛関連事象の発現割合の範囲は、0%（40 mg/日継続群）～27.3%（20 mg/日切替え群）であった。

表 2.7.6.8-26 パート 3 の有害事象の要約（165-302 試験：パート 3 の安全性解析対象集団）（1/2）

	パート2から実薬を継続		パート2でのプラセボ投与から実薬に切り替え		全体 (N = 60) n (%)
	20 mg/日 (N = 23) n (%)	40 mg/日 (N = 18) n (%)	20 mg/日 (N = 11) n (%)	40 mg/日 (N = 8) n (%)	
パート3の総曝露量（人年）	2.2	1.7	1.0	0.8	5.7
有害事象の総件数（発現率[a]、件/人年）	103 (47.5)	50 (29.4)	28 (27.1)	26 (34.0)	207 (36.5)
有害事象					
全ての有害事象	19 (82.6)	15 (83.3)	8 (72.7)	7 (87.5)	49 (81.7)
治験薬と関連のある有害事象（治験責任医師の評価）	12 (52.2)	7 (38.9)	5 (45.5)	5 (62.5)	29 (48.3)
治験薬の投与中断又は減量に至った有害事象	0	1 (5.6)	1 (9.1)	0	2 (3.3)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	0
試験中止に至った有害事象	0	0	0	0	0
重篤な有害事象					
全ての重篤な有害事象	1 (4.3)	0	0	0	1 (1.7)
治験薬と関連のある重篤な有害事象（治験責任医師の評価）	0	0	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
試験中止に至った重篤な有害事象	0	0	0	0	0
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	0	0	0	0	0
Brown基準に基づく重度のアナフィラキシー反応	0	0	0	0	0
治験依頼者が定義した重要な有害事象					
過敏症有害事象	7 (30.4)	5 (27.8)	6 (54.5)	3 (37.5)	21 (35.0)
14日間以上持続する全身性皮膚反応	0	1 (5.6)	0	2 (25.0)	3 (5.0)
14日間以上持続する注射部位皮膚反応	2 (8.7)	0	0	0	2 (3.3)

表 2.7.6.8-26 パート 3 の有害事象の要約（165-302 試験：パート 3 の安全性解析対象集団）（2/2）

	パート2から実薬を継続		パート2でのプラセボ投与から実薬に切り替え		全体
	20 mg/日 (N = 23) n (%)	**40 mg/日 (N = 18) n (%)**	**20 mg/日 (N = 11) n (%)**	**40 mg/日 (N = 8) n (%)**	**(N = 60) n (%)**
関節痛関連事象	3 (13.0)	0	3 (27.3)	2 (25.0)	8 (13.3)
ISR関連事象	5 (21.7)	3 (16.7)	1 (9.1)	1 (12.5)	10 (16.7)

FAAN：食物アレルギー・アナフィラキシーネットワーク、ISR：注射部位反応、NIAID：米国国立アレルギー・感染症研究所、SAP：統計解析計画書
パート 3 の安全性解析対象集団には、治験実施計画書改訂第 2 版以降にパート 3 に登録された 60 例を含め、2 つの異なる製剤の PK を評価した。治験実施計画書改訂第 2 版より前にパート 3 に参加した残りの 29 例の安全性データは、このパート 3 のみの結果の要約には含めないが、165-302 試験の安全性データの一部として使用した。
特に注目すべき有害事象及び重要な有害事象の検索方法は事前に定義して SAP に示した。
a：発現率 = 有害事象の総件数／曝露量（人年）
出典：165-302 試験追加解析（5.3.5.1.1）Table 14.3.1.4.27、Table 14.3.1.4.40

(5)　パート 4 の有害事象

パート 4 の有害事象の要約を表 2.7.6.8-27 に示す。

パート 4 では被験者は非盲検下で BMN 165 の投与を受け、血中 Phe 濃度のコントロール及び BMN 165 の忍容性次第で必要に応じて BMN 165 の用量調整（40 mg/日からの増量）が可能であった。パート 4 では、パート 2 及び 3 で 20 mg/日を投与された被験者は、忍容性に問題がない場合 40 mg/日に増量する試験デザインであったため、一部の被験者はパート 4 で初めて 40 mg/日を投与された。パート 4 の用量にはこのようなばらつきがあることを踏まえ、有害事象のデータは事象発現時（又は直前）の各被験者の 1 日用量別に要約した。

パート 4 の安全性解析対象集団には 202 例が含まれた。パート 4 では、ほぼ全例（99.5%）に 1 件以上の有害事象が発現した。用量カテゴリ別の有害事象の発現割合は、20～40 mg/日未満（69.1%）及び 60 mg/日以上（66.3%）と比較して 40～60 mg/日未満（95.7%）及び 20 mg/日未満（92.5%）で高かった。有害事象の発現率は、高用量（20～40 mg/日未満が 16.4 件/人年、40～60 mg/日未満が 15.7 件/人年、60 mg/日以上が 13.4 件/人年）と比較して低用量（20 mg/日未満が 18.3 件/人年）で高かった。パート 4 全体の有害事象発現率は 15.8 件/人年であり、本試験の 4 つのパートのうち最も低かった。治験薬の投与中止に至った有害事象を除き、全般的に全ての有害事象の発現率は低用量と比較して 60 mg/日以上で低かった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、低用量（20 mg/日未満が 0 件/人年、20～40 mg/日未満が 0.02 件/人年、40～60 mg/日未満が 0.02 件/人年）と比較して 60 mg/日以上が 0.03 件/人年であった。パート 4 では、有害事象のために治験薬の投与を中止した被験者が 8 例、試験を中止した被験者が 5 例認められた。

治験薬と関連のある有害事象の発現率は用量カテゴリ間で同程度であり、20 mg/日未満が 5.63 件/人年、20～40 mg/日未満が 6.15 件/人年、40～60 mg/日未満が 6.88 件/人年、60 mg/日以上が 5.62 件/人年であった。

パート 4 での用量別の重篤な有害事象の発現率は全ての有害事象の発現率と同様の傾向であり、低用量（20 mg/日未満、20～40 mg/日未満、40～60 mg/日未満が各 0.09 件/人年）と比較して 60 mg/日以上（0.05 件/人年）で低かった。パート 4 では 60 mg/日以上を投与後に重篤な有害事象が 5 件発現し、このうち 4 件は治験責任医師によって治験薬と関連なしと判断された。パート 4 全体で 32 例（15.8%）に計 47 件の重篤な有害事象が発現した（治験依頼者の判断で重篤な有害事象として報告された有害事象を除く）。これ以外に 3 例に発現した 5 件の非重篤な有害事象が治験依頼者の判断により重篤な有害事象として報告された。パート 4 で発現した重篤な有害事象はいずれも回復した。

特に注目すべき有害事象であるアナフィラキシーと血管浮腫関連事象が報告された。アナフィラキシーと血管浮腫関連事象は、本試験全体の結果と同様に、主に 40～60 mg/日未満の投与後に発現した。アナフィラキシー関連事象はいずれも回復した。NIAID/FAAN 基準に基づくアナフィラキシーは 12 例（5.9%）に 20 件発現し、このうち 17 件は 40～60 mg/日未満の投与後に発現した。BMN 165 を 60 mg/日以上に増量後、NIAID/FAAN 基準に基づくアナフィラキシーが

発現した被験者はいなかった。急性全身性過敏症反応は 7 例（3.5%）に 11 件発現したが重度の事象はなく、ほとんど（10 件）が 40～60 mg/日未満投与後に発現した。FDA 基準に基づくアナフィラキシーは 11 例（5.4%）に 17 件発現し、ほとんど（15 件）が 40～60 mg/日未満投与後に発現した。血管浮腫関連事象は 3 例（1.5%）に 4 件発現し、いずれも 60 mg/日未満の投与後に発現した。治験依頼者が判断した血管浮腫関連事象はいずれも回復した。

パート 4 での治験依頼者が定義した重要な有害事象の発現割合は、本試験の全体の結果と同様であった。治験依頼者が定義した重要な有害事象のうち、パート 4 で最も発現率が高かったのは過敏症 AE（2.93 件/人年）及び ISR 関連事象（2.90 件/人年）であり、いずれの発現率も本試験の全体の結果と同程度であった。過敏症 AE の発現率は、40～60 mg/日未満（3.91 件/人年）が最も高く、他の用量での発現率の範囲は 1.80～2.20 件/人年であった。ISR 関連事象の発現率は、20 mg/日未満（3.81 件/人年）が最も高く、増量に伴い低下した（20～40 mg/日未満が 3.48 件/人年、40～60 mg/日未満が 2.75 件/人年、60 mg/日以上が 1.87 件/人年）。関節痛関連事象の発現率も、20 mg/日未満（1.80 件/人年）が最も高く、増量に伴い低下した（20～40 mg/日未満が 1.28 件/人年、40～60 mg/日未満が 1.17 件/人年、60 mg/日以上が 0.81 件/人年）。14 日以上持続する全身性皮膚反応の発現率は、20 mg/日未満が 0.26 件/人年、20～40 mg/日未満が 0.24 件/人年、40～60 mg/日未満が 0.33 件/人年、60 mg/日以上が 0.21 件/人年であった。14 日以上持続した注射部位皮膚反応の発現率は、20 mg/日未満（0.76 件/人年）が最も高く、20～40 mg/日未満が 0.23 件/人年、40～60 mg/日未満が 0.39 件/人年、60 mg/日以上が 0.42 件/人年であった。

表 2.7.6.8-27 パート 4 の有害事象の要約（165-302 試験：パート 4 の安全性解析対象集団）（1/2）

	20 mg/日未満 (N = 67)		20～40 mg/日未満 (N = 152)		40～60 mg/日未満 (N = 186)		60 mg/日以上[a] (N = 89)		全用量 (N = 202)	
	発現割合 n (%)	件数 (発現率[b]、件/人年)	発現割合 n (%)	件数 (発現率[b]、件/人年)	発現割合 n (%)	件数 (発現率[b]、件/人年)	発現割合 n (%)	件数 (発現率[b]、件/人年)	発現割合 n (%)	件数 (発現率[b]、件/人年)
パート4の総曝露量（人年）		76.7		120.0		279.6		95.6		571.9
有害事象										
全ての有害事象	62 (92.5)	1400 (18.26)	105 (69.1)	1967 (16.39)	178 (95.7)	4402 (15.74)	59 (66.3)	1282 (13.41)	201 (99.5)	9051 (15.83)
治験薬と関連のある有害事象（治験責任医師の評価）	44 (65.7)	432 (5.63)	77 (50.7)	738 (6.15)	161 (86.6)	1923 (6.88)	49 (55.1)	537 (5.62)	188 (93.1)	3630 (6.35)
治験薬の投与中断又は減量に至った有害事象	14 (20.9)	20 (0.26)	32 (21.1)	60 (0.50)	63 (33.9)	112 (0.40)	18 (20.2)	24 (0.25)	98 (48.5)	216 (0.38)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0	2 (1.3)	2 (0.02)	5 (2.7) [c]	6 (0.02) [c]	1 (1.1)	3 (0.03)	8 (4.0)	11 (0.02)
試験中止に至った治験薬と関連のある有害事象	0	0	1 (0.7)	1 (0.01)	4 (2.2)	4 (0.01)	0	0	5 (2.5)	5 (0.01)
試験中止に至った有害事象	0	0	1 (0.7)	1 (0.01)	4 (2.2)	4 (0.01)	0	0	5 (2.5)	5 (0.01)
重篤な有害事象										
全ての重篤な有害事象[d]	7 (10.4)	7 (0.09)	6 (3.9)	11 (0.09)	16 (8.6)	24 (0.09)	5 (5.6)	5 (0.05)	32 (15.8)	47 (0.08)
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 (1.5)	1 (0.01)	4 (2.6)	4 (0.03)	7 (3.8)	9 (0.03)	1 (1.1)	1 (0.01)	12 (5.9)	15 (0.03)
治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象	0	0	2 (1.3)	2 (0.02)	1 (0.5)	1 (0.01)	0	0	3 (1.5)	3 (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）	0	0	1 (0.7)	1 (0.01)	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.00)

表 2.7.6.8-27 パート 4 の有害事象の要約（165-302 試験：パート 4 の安全性解析対象集団）（2/2）

	20 mg/日未満 (N = 67)		20～40 mg/日未満 (N = 152)		40～60 mg/日未満 (N = 186)		60 mg/日以上[a] (N = 89)		全用量 (N = 202)	
	発現割合 n (%)	件数 (発現率[b]、件/人年)	発現割合 n (%)	件数 (発現率[b]、件/人年)	発現割合 n (%)	件数 (発現率[b]、件/人年)	発現割合 n (%)	件数 (発現率[b]、件/人年)	発現割合 n (%)	件数 (発現率[b]、件/人年)
試験中止に至った重篤な有害事象	0	0	1 (0.7)	1 (0.01)	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.00)
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	1 (1.5)	1 (0.01)	2 (1.3)	2 (0.02)	11 (5.9)	17 (0.06)	0	0	12 (5.9)	20 (0.03)
Brown基準に基づく重度のアナフィラキシー反応	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
急性全身性過敏症反応（外部の専門家が確認)	0	0	1 (0.7)	1 (0.01)	6 (3.2)	10 (0.04)	0	0	7 (3.5)	11 (0.02)
重度の急性全身性過敏症反応（外部の専門家が確認）	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
FDA基準に基づくアナフィラキシー	0	0	2 (1.3)	2 (0.02)	10 (5.4)	15 (0.05)	0	0	11 (5.4)	17 (0.03)
血管浮腫関連事象[e]	1 (1.5)	1 (0.01)	1 (0.7)	1 (0.01)	1 (0.5)	2 (0.01)	0	0	3 (1.5)	4 (0.01)
治験依頼者が定義した重要な有害事象										
過敏症有害事象	39 (58.2)	158 (2.06)	62 (40.8)	216 (1.80)	131 (70.4)	1094 (3.91)	43 (48.3)	210 (2.20)	172 (85.1)	1678 (2.93)
14日間以上持続する全身性皮膚反応	12 (17.9)	20 (0.26)	20 (13.2)	29 (0.24)	48 (25.8)	92 (0.33)	16 (18.0)	20 (0.21)	83 (41.1)	161 (0.28)
14日間以上持続する注射部位皮膚反応	7 (10.4)	58 (0.76)	18 (11.8)	27 (0.23)	54 (29.0)	109 (0.39)	17 (19.1%)	40 (0.42)	79 (39.1)	234 (0.41)
関節痛関連事象[f]	27 (40.3)	138 (1.80)	44 (28.9)	154 (1.28)	89 (47.8)	328 (1.17)	30 (33.7)	77 (0.81)	140 (69.3)	697 (1.22)
ISR関連事象	18 (26.9)	292 (3.81)	48 (31.6)	417 (3.48)	114 (61.3)	768 (2.75)	30 (33.7)	179 (1.87)	147 (72.8)	1656 (2.90)

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、SAP：統計解析計画書、SMQ：MedDRA 標準検索式

パート 4 の安全性解析対象集団には、パート 4 に登録された全ての被験者を含めた。特に注目すべき有害事象及び重要な有害事象の検索方法は事前に定義して SAP に示した。

a：試験期間中、60 mg/日を超える用量の投与はなかった。しかし、一部の被験者は 60 mg/日を超える用量を自己投与した。自己投与量が 60 mg/日超の被験者に治験実施計画書からの逸脱が認められた。
b：発現率 = 有害事象の総件数／曝露量（人年）
c：1 例（被験者番号：[redacted]-3206）は治験責任医師の判断によって試験を中止した［165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Listing 16.2.1.1］。しかし、有害事象のため試験を中止した被験者一覧に記載された［165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Listing 16.2.7.4.1］。治験責任医師が試験中止を判断する前に発現した有害事象に関する詳細は 165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）10.4.3.5.1.1 項に示す（165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Appendix 16.1.9 の Errata Memo 参照。本被験者に試験中止前に発現した有害事象は、治験依頼者によって重篤な有害事象に格上げされた事象でもあった［165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）10.4.3.2 項］。
d：追加の有害事象（4 例、8 件）が治験依頼者により重篤な有害事象に格上げされたが、要約表の発現割合及び発現率には反映されなかった。これらの事象の詳細は、165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）10.4.3.2 項に示した。
e：治験依頼者の血管浮腫関連事象の臨床評価に基づく。検索方法及び定義の変更はパート 4 及び全体のデータのみに適用した。
f：関節痛、背部痛、筋骨格痛、四肢痛及び頚部痛を含む SMQ 広域検索に基づく。検索方法及び定義の変更はパート 4 及び全体のデータにのみ適用した。
出典：165-302 試験追加解析（5.3.5.1.1）Table 14.3.1.4.6、Table 14.3.1.4.34

パート 4 で 20 mg/日から 40 mg/日、及び 40 mg/日から 60 mg/日に増量前後の有害事象の要約を表 2.7.6.8-28 に示す。

パート 4 で 20 mg/日から 40 mg/日に増量した被験者での有害事象発現割合は、増量前 1 か月の 61.1%に対して増量後 1 か月で 72.2%であった。20 mg/日から 40 mg/日に増量した被験者の過敏症 AE の発現割合は、増量前 1 か月の 22.2%に対して増量後 1 か月で 38.9%であった。ISR 関連事象、関節痛関連事象及び 14 日以上持続する注射部位皮膚反応の発現割合は、20 mg/日から 40 mg/日に増量後に増加し、増量前 1 か月がそれぞれ 27.8%、16.7%及び 0%であったのに対して、増量後 1 か月ではそれぞれ 44.4%、22.2%及び 16.7%であった。

パート 4 で 40 mg/日から 60 mg/日に増量した被験者でも有害事象発現割合の増加が認められ、1 件以上の有害事象が発現した被験者の割合は増量前 1 か月の 43.1%に対して増量後 1 か月では 62.7%であった。40 mg/日から 60 mg/日に増量した被験者の過敏症 AE の発現割合も増量後に増加し、増量前 1 か月の 9.8%に対して増量後 1 か月では 21.6%であった。ISR 関連事象、関節痛関連事象及び 14 日以上持続する注射部位皮膚反応の発現割合も 40 mg/日から 60 mg/日に増量後に増加し、増量前 1 か月がそれぞれ 9.8%、0%及び 0%であったのに対して、増量後 1 か月ではそれぞれ 17.6%、9.8%及び 3.9%であった。14 日以上持続する全身性皮膚反応の発現割合も 60 mg/日に増量後に増加し、増量前 1 か月の 0%に対して増量後 1 か月では 5.9%であった。

全体として、20 mg/日から 40 mg/日、及び 40 mg/日から 60 mg/日に増量後、全ての有害事象、重篤な有害事象、過敏症 AE、その他の特に注目すべき有害事象及び治験依頼者が定義した重要な有害事象の発現割合に想定外の増加は認められなかった。しかし、20 mg/日から 40 mg/日に増量した被験者は 18 例、40 mg/日から 60 mg/日に増量した被験者は 51 例であり、いずれも被験者数が少ないため結果の解釈は限定的であった。

表 2.7.6.8-28　パート 4 に 20 mg/日から 40 mg/日、及び 40 mg/日から 60 mg/日に増量前後の有害事象の要約（165-302 試験：パート 4 の安全性解析対象集団）（1/2）

	パート4で20 mg/日から40 mg/日に増量した被験者 (N = 18)[a]		パート4で40 mg/日から60 mg/日に増量した被験者 (N = 51)	
	増量1か月前 n (%)	増量1か月後 n (%)	増量1か月前 n (%)	増量1か月後 n (%)
有害事象				
全ての有害事象	11 (61.1)	13 (72.2)	22 (43.1)	32 (62.7)
治験薬と関連のある有害事象（治験責任医師の評価）	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 (5.6)	4 (22.2)	0	1 (2.0)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0	0	0
試験中止に至った有害事象	0	0	0	0
重篤な有害事象				
全ての重篤な有害事象[b]	0	1 (5.6)	0	1 (2.0)

表 2.7.6.8-28 パート 4 に 20 mg/日から 40 mg/日、及び 40 mg/日から 60 mg/日に増量前後の有害事象の要約（165-302 試験：パート 4 の安全性解析対象集団）（2/2）

	パート4で20 mg/日から40 mg/日に増量した被験者 (N = 18)[a]		パート4で40 mg/日から60 mg/日に増量した被験者 (N = 51)	
	増量1か月前 n (%)	増量1か月後 n (%)	増量1か月前 n (%)	増量1か月後 n (%)
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	1 (5.6)	0	1 (2.0)
治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象	0	0	0	0
試験中止に至った重篤な有害事象	0	0	0	0
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	0	1 (5.6)	0	0
Brown基準に基づく重度のアナフィラキシー反応	0	0	0	0
急性全身性過敏症反応（外部専門家の評価）	0	1 (5.6)	0	0
重度の急性全身性過敏症反応（外部専門家の評価）	0	0	0	0
FDA基準に基づくアナフィラキシー	0	1 (5.6)	0	0
血管浮腫関連事象[c]	0	0	0	0
治験依頼者が定義した重要な有害事象				
過敏症有害事象	4 (22.2)	7 (38.9)	5 (9.8)	11 (21.6)
14日間以上持続する全身性皮膚反応	1 (5.6)	0	0	3 (5.9)
14日間以上持続する注射部位皮膚反応	0	3 (16.7)	0	2 (3.9)
関節痛関連事象[d]	3 (16.7)	4 (22.2)	0	5 (9.8)
ISR関連事象	5 (27.8)	8 (44.4)	5 (9.8)	9 (17.6)

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、SAP：統計解析計画書、SMQ：MedDRA 標準検索式
特に注目すべき有害事象及び重要な有害事象の検索方法は事前に定義して SAP に示した。
a：治験実施計画書に従って被験者はパート 4 で 40 mg/日に移行した。しかし、親試験又はパート 1 から直接パート 4 に移行した被験者の一部又は安全性上の理由などで減量した被験者では、パート 4 に登録された時点で 40 mg/日未満の用量が投与されていた。したがって、パート 4 の期間に 20 mg/日から 40 mg/日に増量した被験者のサブセット（n = 18）が存在した。
b：追加の有害事象（4 例、5 件）が治験依頼者により重篤な有害事象に格上げされたが、要約表の発現割合及び発現率には考慮されなかった。これらの事象の詳細は、165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）10.4.3.2 項に示した。
c：治験依頼者による血管浮腫関連事象の臨床評価に基づく。検索方法及び定義の変更はパート 4 及び全体のデータにのみ適用した。
d：関節痛、背部痛、筋骨格痛、四肢痛及び頚部痛を含む SMQ 広域検索に基づく。検索方法及び定義の変更は、パート 4 及び全体のデータにのみ適用した。
出典：165-302 試験追加解析（5.3.5.1.1）Table 14.3.1.4.70、Table 14.3.1.4.72

(6)　165-301 試験から移行した被験者での有害事象（165-301 及び 302 試験の統合解析）

165-301/302 試験統合解析対象集団（165-301 試験で BMN 165 を投与開始した 261 例）での曝露期間別の有害事象の発現率を表 2.7.6.8-29 に示す。

曝露期間を投与早期（BMN 165 曝露期間が 6 か月以内）及び投与後期（BMN 165 の曝露期間が 6 か月超）に分類し、さらに投与後期では 6 か月超 1 年以内、1 年超 2 年以内、2 年超 3 年以内及び 3 年超に分類した。165-301 試験で発現して臨床データベースに報告されなかった有害事象は本解析に含めず、提示した結果への影響はなかった［165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Appendix 16.1.9 Errata Memo］。その他に、165-301 試験の 1 例に報告された 1 件の非重篤な有害事象は、治験依頼者の判断で重篤な有害事象として報告された［165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）10.4.3.2 項］。

全ての有害事象の発現率は、投与後期（16.43 件/人年）と比較して投与前期（59.63 件/人年）で約 3 倍高かった。投与後期の全ての有害事象発現率は経時的に低下傾向であり、6 か月超 1 年以内の 23.87 件/人年から 2 年超 3 年以内の 13.62 件/人年に低下し、3 年超では 11.84 件/人年となった。

治験薬の投与中断又は減量に至った有害事象の発現率は、投与前期が 2.68 件/人年及び投与後期が 0.40 件/人年であり、同様に治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率はそれぞれ 0.47 件/人年及び 0.03 件/人年であった。重篤な有害事象の発現率は、投与前期が 0.22 件/人年及び投与後期が 0.10 件/人年であった。治験薬の投与中断又は減量に至った有害事象の発現率は、経時的に低下傾向であり、6 か月超 1 年以内の 0.72 件/人年から 2 年超 3 年以内の 0.31 件/人年に低下し、3 年超では 0.17 件/人年となった。

曝露期間 6 か月超での全ての有害事象の発現率は投与早期と比較して数分の一に低下した。曝露期間が 3 年超の被験者（147 例）での過敏症 AE の発現率は 1.84 件/人年であり、投与早期（15.98 件/人年）と比較して約 8 分の 1 に低下した。ISR 関連事象の発現率は、投与早期（25.57 件/人年）と比較して 3 年超（1.44 件/人年）では約 9 分の 1 に低下した。NIAID/FAAN 基準に基づくアナフィラキシーの発現率は、投与早期（0.21 件/人年）と比較して投与後期（0.04 件/人年）で約 5 分の 1 に低下した。急性全身性過敏症反応及び重度の急性全身性過敏症反応の発現率は、投与早期（それぞれ 0.07 件/人年及び 0.03 件/人年）と比較して投与後期（それぞれ 0.02 件/人年及び 0 件/人年）で約 3 分の 1 に低下した。FDA 基準に基づくアナフィラキシーの発現率も投与後期に低下し、投与早期（0.13 件/人年）及び 6 か月超 1 年以内（0.11 件/人年）と比較して、1 年超で 0.02 件/人年と低下した。

表 2.7.6.8-29 曝露期間別の有害事象の発現率（165-301 試験及び 165-302 試験：165-301/302 試験統合解析対象集団）（1/2）

	投与早期	投与後期（6か月超）				
	6か月以内 (N = 261) 件数（発現率、件/人年)	6か月超1年以内 (N = 210) 件数（発現率、件/人年)	1年超2年以内 (N = 188) 件数（発現率、件/人年)	2年超3年以内 (N = 165) 件数（発現率、件/人年)	3年超 (N = 147) 件数（発現率、件/人年)	全体 (N = 210) 件数（発現率、件/人年)
BMN 165曝露量（人年）	115.6	96.86	174.3	153.4	156.6	581.4
有害事象						
全ての有害事象	6895 (59.63)	2310 (23.87)	3300 (18.93)	2089 (13.62)	1854 (11.84)	9553 (16.43)
治験薬と関連のある有害事象（治験責任医師の評価）	5653 (48.89)	1291 (13.34)	1495 (8.58)	806 (5.25)	502 (3.20)	4094 (7.04)
治験薬の投与中断又は減量に至った有害事象	310 (2.68)	70 (0.72)	88 (0.50)	48 (0.31)	26 (0.17)	232 (0.40)
治験薬の投与中止に至った有害事象[a]	54 (0.47)	5 (0.05)	10 (0.06)	0	0	15 (0.03)
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）	38 (0.33)	5 (0.05)	3 (0.02)	0	0	8 (0.01)
試験中止に至った有害事象	38 (0.33)	5 (0.05)	3 (0.02)	0	0	8 (0.01)
重篤な有害事象						
全ての重篤な有害事象[b]	26 (0.22)	20 (0.21)	18 (0.10)	8 (0.05)	12 (0.08)	58 (0.10)
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）	19 (0.16)	10 (0.10)	6 (0.03)	2 (0.01)	2 (0.01)	20 (0.03)
治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象	11 (0.10)	3 (0.03)	2 (0.01)	0	0	5 (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）	8 (0.07)	3 (0.03)	0	0	0	3 (0.01)
試験中止に至った重篤な有害事象	8 (0.07)	3 (0.03)	0	0	0	3 (0.01)
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	24 (0.21)	12 (0.12)	5 (0.03)	4 (0.03)	3 (0.02)	24 (0.04)
Brown基準に基づく重度のアナフィラキシー反応	4 (0.03)	0	0	0	0	0
急性全身性過敏症反応（外部専門家の評価）	8 (0.07)	9 (0.09)	2 (0.01)	1 (0.01)	1 (0.01)	13 (0.02)
重度の急性全身性過敏症反応（外部専門家の評価）	3 (0.03)	0	0	0	0	0

表 2.7.6.8-29 曝露期間別の有害事象の発現率（165-301 試験及び 165-302 試験：165-301/302 試験統合解析対象集団）（2/2）

	投与早期	投与後期（6か月超）				
	6か月以内 (N = 261) 件数（発現率、件/人年)	6か月超1年以内 (N = 210) 件数（発現率、件/人年)	1年超2年以内 (N = 188) 件数（発現率、件/人年)	2年超3年以内 (N = 165) 件数（発現率、件/人年)	3年超 (N = 147) 件数（発現率、件/人年)	全体 (N = 210) 件数（発現率、件/人年)
FDA基準に基づくアナフィラキシー	15 (0.13)	11 (0.11)	3 (0.02)	3 (0.02)	3 (0.02)	20 (0.03)
血管浮腫関連事象[c]	20 (0.17)	5 (0.05)	2 (0.01)	0	0	7 (0.01)
治験依頼者が定義した重要な有害事象						
過敏症有害事象	1848 (15.98)	415 (4.29)	775 (4.45)	362 (2.36)	289 (1.84)	1841 (3.17)
14日間以上持続する全身性皮膚反応	107 (0.93)	31 (0.32)	58 (0.33)	29 (0.19)	40 (0.26)	158 (0.27)
14日間以上持続する注射部位皮膚反応	171 (1.48)	72 (0.74)	111 (0.64)	48 (0.31)	27 (0.17)	258 (0.44)
関節痛関連事象[d]	1035 (8.95)	214 (2.21)	222 (1.27)	185 (1.21)	120 (0.77)	741 (1.27)
ISR関連事象	2957 (25.57)	602 (6.22)	630 (3.61)	339 (2.21)	225 (1.44)	1796 (3.09)
死亡	1 (0.01)	0	0	0	0	0

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、SAP：統計解析計画書、SMQ：MedDRA 標準検索式

発現率 = 有害事象の総件数／曝露量（人年）。特に注目すべき有害事象及び重要な有害事象の検索方法は事前に定義して SAP に示した。

本要約表では、第 2 相試験から 165-302 試験に移行した 12 例を解析から除外し、165-301 試験で BMN 165 投与を開始した被験者を含めた。

a：1 例（被験者番号：[redacted]-3206）は治験責任医師の判断によって試験を中止した［165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Listing 16.2.1.1］。しかし、有害事象のため試験を中止した被験者一覧に記載された［165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Listing 16.2.7.4.1］。治験責任医師が試験中止を判断する前に発現した有害事象に関する詳細は 165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）10.4.3.5.1.1 項に示す（165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Appendix 16.1.9 の Errata Memo 参照。本被験者に試験中止前に発現した有害事象は、治験依頼者によって重篤な有害事象に格上げされた事象でもあった［165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）10.4.3.2 項］。

b：追加の有害事象（5 例 9 件；1 例 1 件は 165-301 試験の被験者）が治験依頼者により重篤な有害事象に格上げされたが、要約表の発現割合及び発現率には反映されなかった。これらの事象の詳細は、165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）10.4.3.2 項に示した。

c：治験依頼者による血管浮腫関連事象の臨床評価に基づく。検索方法及び定義の変更はパート 4 及び全体のデータにのみ適用した。

d：関節痛、背部痛、筋骨格痛、四肢痛及び頚部痛を含む SMQ 広域検索に基づく。検索方法及び定義の変更はパート 4 及び全体のデータにのみ適用した。

出典：165-302 試験追加解析（5.3.5.1.1）Table 14.3.1.4.7

(7)　第 3 相試験の有害事象（投与中止した被験者を除く）

治験薬を投与中止した被験者を除いて解析したときの全体の有害事象発現率は、全ての被験者を対象に解析した結果と同様であり、投与開始後 6 か月以内と比較して 6 か月超で低かった［165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Table 14.3.1.4.10］。投与開始後 6 か月以内の有害事象の発現割合及び発現率が高い理由として、BMN 165 に対する忍容性が不良で 6 か月以内に治験薬を投与中止せざるをえなかった被験者が存在するというような明らかな根拠は認められなかった。

2.　有害事象の解析

(1)　比較的よくみられた有害事象（165-302 試験全体）

PT 別の比較的よくみられた有害事象（全体の発現割合 10%以上）を表 2.7.6.8-30 に示す。また、本試験で認められた SOC 及び PT 別の全ての有害事象を表 2.7.6.11-6 に示す。

302 試験全体の安全性解析対象集団 215 例のうち、211 例（98.1%）に 1 件以上の有害事象が発現した。PT 別の比較的よくみられた有害事象（全体の発現割合 30%以上）は、関節痛（54.9%）、頭痛（51.2%）、鼻咽頭炎（46.5%）、上気道感染（43.3%）、注入部位反応（34.9%）、注射部位内出血（32.6%）及び嘔吐（30.2%）であった。発現率が高かった有害事象は、頭痛（1.4 件/人年）、注入部位反応（1.1 件/人年）、関節痛（0.9 件/人年）、そう痒症（0.7 件/人年）、片頭痛（0.6 件/人年）、注射部位内出血及び蕁麻疹（各 0.5 件/人年）、鼻咽頭炎及び発疹（各 0.4 件/人年）であった。

パート別の投与群で最も有害事象発現率が高かったのは、パート 2 の統合実薬群の 42.7 件/人年であり、最も低かったのはパート 4 の 15.8 件/人年であった。よくみられた有害事象のうち、関節痛の発現率はパート 1（2.4 件/人年）及びパート 2 の統合実薬群（6.3 件/人年）と比較してパート 4（0.7 件/人年）が低かった。一方、頭痛の発現率はパート 1（2.3 件/人年）、パート 2 の統合実薬群（1.7 件/人年）及びパート 3（1.4 件/人年）と比較してパート 4（2.5 件/人年）で高かった。注射部位反応の発現率は試験期間を通して比較的一定であったが、ISR 関連事象（注射部位内出血、注射部位腫脹、注射部位紅斑）の発現率はパート 1 及び 2 で高く、パート 4 で低かった。よくみられた感染症関連事象（鼻咽頭炎、上気道感染）の発現率は試験期間を通して比較的一定であった。

表 2.7.6.8-30 PT 別の比較的よくみられた有害事象（全体の発現割合 10%以上）（165-302 試験：安全性解析対象集団）（1/3）

PT	パート1 (N = 164) n (%) 発現率 (件/人年)	パート2		パート3 (N = 60) n (%) 発現率 (件/人年)	パート4 (N = 202) n (%) 発現率 (件/人年)	全体 (N = 215) n (%) 発現率 (件/人年)
		統合 実薬群 (N = 66) n (%) 発現率 (件/人年)	統合 プラセボ群 (N = 29) n (%) 発現率 (件/人年)			
曝露量（人年)	30.1	9.8	4.4[a]	5.7	571.9	623.9
全ての有害事象	129 (78.7) 29.1	55 (83.3) 42.7	27 (93.1) 29.3	49 (81.7) 36.5	201 (99.5) 15.8	211 (98.1) 17.1
関節痛	22 (13.4) 2.4	9 (13.6) 6.3	3 (10.3) 0.7	8 (13.3) 1.9	109 (54.0) 0.7	118 (54.9) 0.9
頭痛	28 (17.1) 2.3	8 (12.1) 1.7	7 (24.1) 3.0	6 (10.0) 1.4	95 (47.0) 1.3	110 (51.2) 1.4
鼻咽頭炎	20 (12.2) 0.8	5 (7.6) 0.5	1 (3.4) 0.2	2 (3.3) 0.4	93 (46.0) 0.4	100 (46.5) 0.4
上気道感染	13 (7.9) 0.5	1 (1.5) 0.1	5 (17.2) 1.1	6 (10.0) 1.2	84 (41.6) 0.3	93 (43.3) 0.3
注射部位反応	21 (12.8) 2.3	5 (7.6) 3.4	2 (6.9) 0.5	5 (8.3) 1.9	62 (30.7) 1.0	75 (34.9) 1.1
注射部位内出血	16 (9.8) 0.8	3 (4.5) 0.5	3 (10.3) 1.1	2 (3.3) 0.7	58 (28.7) 0.4	70 (32.6) 0.5
嘔吐	6 (3.7%) 0.2	2 (3.0) 0.2	2 (6.9) 0.5	4 (6.7) 0.7	60 (29.7) 0.2	65 (30.2) 0.2
咳嗽	8 (4.9) 0.3	0	2 (6.9) 0.5	1 (1.7) 0.2	57 (28.2) 0.1	64 (29.8) 0.2
発疹	8 (4.9) 0.5	5 (7.6) 0.8	1 (3.4) 0.2	5 (8.3) 1.4	55 (27.2) 0.4	63 (29.3) 0.4
悪心	11 (6.7) 0.4	5 (7.6) 0.5	2 (6.9) 0.7	3 (5.0) 0.5	53 (26.2) 0.2	63 (29.3) 0.2
アミノ酸濃度減少	4 (2.4) 0.1	0	0	1 (1.7) 0.2	58 (28.7) 0.2	60 (27.9) 0.2
背部痛	4 (2.4) 0.1	1 (1.5) 0.1	2 (6.9) 0.5	0	56 (27.7) 0.2	59 (27.4) 0.2
そう痒症	9 (5.5) 0.7	5 (7.6) 0.7	1 (3.4) 0.2	3 (5.0) 0.9	50 (24.8) 0.7	58 (27.0) 0.7
下痢	9 (5.5) 0.4	4 (6.1) 0.4	0	2 (3.3) 0.4	50 (24.8) 0.2	58 (27.0) 0.2
口腔咽頭痛	10 (6.1) 0.4	2 (3.0) 0.3	1 (3.4) 0.2	0	51 (25.2) 0.1	57 (26.5) 0.2
四肢痛	9 (5.5) 0.4	2 (3.0) 0.2	1 (3.4) 0.2	0	48 (23.8) 0.2	56 (26.0) 0.2
鼻閉	6 (3.7) 0.2	1 (1.5) 0.1	3 (10.3) 0.9	1 (1.7) 0.2	46 (22.8) 0.1	53 (24.7) 0.1

表 2.7.6.8-30 PT 別の比較的よくみられた有害事象（全体の発現割合 10%以上）（165-302 試験：安全性解析対象集団）（2/3）

PT	パート1 (N = 164) n (%) 発現率 (件/人年)	パート2 統合 実薬群 (N = 66) n (%) 発現率 (件/人年)	パート2 統合 プラセボ群 (N = 29) n (%) 発現率 (件/人年)	パート3 (N = 60) n (%) 発現率 (件/人年)	パート4 (N = 202) n (%) 発現率 (件/人年)	全体 (N = 215) n (%) 発現率 (件/人年)
蕁麻疹	4 (2.4) 0.2	3 (4.5) 0.6	0	3 (5.0) 0.9	45 (22.3) 0.5	52 (24.2) 0.5
疲労	10 (6.1) 0.4	7 (10.6) 0.9	3 (10.3) 0.7	10 (16.7) 1.9	35 (17.3) 0.1	51 (23.7) 0.2
浮動性めまい	9 (5.5) 0.3	3 (4.5) 0.3	1 (3.4) 0.5	1 (1.7) 0.2	41 (20.3) 0.1	48 (22.3) 0.2
副鼻腔炎	3 (1.8) 0.1	2 (3.0) 0.2	0	3 (5.0) 0.5	45 (22.3) 0.2	48 (22.3) 0.2
挫傷	6 (3.7) 0.2	2 (3.0) 0.2	2 (6.9) 1.1	2 (3.3) 0.4	43 (21.3) 0.1	47 (21.9) 0.1
注射部位そう痒感	10 (6.1) 0.7	2 (3.0) 0.8	0	1 (1.7) 0.5	42 (20.8) 0.3	46 (21.4) 0.3
不安	4 (2.4) 0.1	7 (10.6) 0.9	2 (6.9) 0.5	3 (5.0) 0.5	40 (19.8) 0.1	45 (20.9) 0.1
注射部位硬結	3 (1.8) 0.1	1 (1.5) 0.1	0	1 (1.7) 0.2	39 (19.3) 0.4	42 (19.5) 0.3
季節性アレルギー	4 (2.4) 0.1	2 (3.0) 0.2	0	2 (3.3) 0.4	35 (17.3) 0.1	40 (18.6) 0.1
注射部位疼痛	5 (3.0) 0.2	2 (3.0) 2.8	1 (3.4) 0.2	1 (1.7)	35 (17.3) 0.2	39 (18.1) 0.2
脱毛症	6 (3.7) 0.2	2 (3.0) 0.2	3 (10.3) 0.7	1 (1.7) 0.2	30 (14.9) 0.1	38 (17.7) 0.1
片頭痛	5 (3.0) 0.5	2 (3.0) 0.2	1 (3.4) 0.9	1 (1.7) 0.2	32 (15.8) 0.6	36 (16.7) 0.6
注射部位腫脹	7 (4.3) 0.9	2 (3.0) 1.3	1 (3.4) 0.5	1 (1.7) 1.2	30 (14.9) 0.1	35 (16.3) 0.2
上腹部痛	2 (1.2) 0.0	3 (4.5) 0.6	2 (6.9) 0.5	0	30 (14.9) 0.1	34 (15.8) 0.1
うつ病	1 (0.6) 0	3 (4.5) 0.3	2 (6.9) 0.5	1 (1.7) 0.2	29 (14.4) 0.1	34 (15.8) 0.1
注射部位紅斑	9 (5.5) 0.7	5 (7.6) 1.9	0	1 (1.7) 1.1	26 (12.9) 0.2	33 (15.3) 0.2
筋骨格痛	6 (3.7) 0.2	1 (1.5) 0.1	0	0	27 (13.4) 0.1	33 (15.3) 0.1
副鼻腔うっ血	5 (3.0) 0.2	3 (4.5) 0.3	0	1 (1.7) 0.2	27 (13.4) 0.1	32 (14.9) 0.1
不眠症	2 (1.2) 0.1	4 (6.1) 0.4	0	0	28 (13.9) 0.1	32 (14.9) 0.1

表 2.7.6.8-30 PT 別の比較的よくみられた有害事象（全体の発現割合 10%以上）（165-302 試験：安全性解析対象集団）（3/3）

PT	パート1 (N = 164) n (%) 発現率 (件/人年)	パート2		パート3 (N = 60) n (%) 発現率 (件/人年)	パート4 (N = 202) n (%) 発現率 (件/人年)	全体 (N = 215) n (%) 発現率 (件/人年)
		統合 実薬群 (N = 66) n (%) 発現率 (件/人年)	統合 プラセボ群 (N = 29) n (%) 発現率 (件/人年)			
インフルエンザ	1 (0.6) 0	1 (1.5) 0.1	0	1 (1.7) 0.2	29 (14.4) 0.1	31 (14.4) 0.1
消化不良	6 (3.7) 0.2	0	0	1 (1.7) 0.2	25 (12.4) 0.1	30 (14.0) 0.1
筋肉痛	5 (3.0) 0.2	2 (3.0) 0.2	1 (3.4) 0.2	2 (3.3) 0.4	24 (11.9) 0.1	30 (14.0) 0.1
気管支炎	1 (0.6) 0	2 (3.0) 0.2	2 (6.9) 0.5	2 (3.3) 0.4	26 (12.9) 0.1	30 (14.0) 0.1
リンパ節症	5 (3.0) 0.2	1 (1.5) 0.1	2 (6.9) 0.5	1 (1.7) 0.2	27 (13.4) 0.1	30 (14.0) 0.1
発熱	3 (1.8) 0.1	1 (1.5) 0.1	0	0	28 (13.9) 0.1	29 (13.5) 0.1
ウイルス性胃腸炎	2 (1.2) 0.1	0	0	0	28 (13.9) 0.1	28 (13.0) 0.1
腹痛	2 (1.2) 0.1	2 (3.0) 0.1	0	1 (1.7) 0.2	26 (12.9) 0.1	27 (12.6) 0.1
末梢腫脹	3 (1.8) 0.1	0	0	0	23 (11.4) 0.1	26 (12.1) 0.1
歯痛	3 (1.8) 0.1	1 (1.5) 0.1	0	1 (1.7) 0.5	25 (12.4) 0.1	26 (12.1) 0.1
尿路感染	4 (2.4) 0.1	2 (3.0) 0.2	0	1 (1.7) 0.2	23 (11.4) 0.1	26 (12.1) 0.1
頚部痛	2 (1.2) 0.2	0	0	0	23 (11.4) 0.1	25 (11.6) 0.1
胃食道逆流性疾患	3 (1.8) 0.2	2 (3.0) 0.2	2 (6.9) 0.5	1 (1.7) 0.2	23 (11.4) 0.1	24 (11.2) 0.1
紅斑	5 (3.0) 0.3	1 (1.5) 0.1	0	0	20 (9.9) 0.1	22 (10.2) 0.1
疼痛	4 (2.4) 0.1	0	0	2 (3.3) 0.4	19 (9.4) 0	22 (10.2) 0.1

MedDRA：ICH 国際医薬用語集、PK：薬物動態、PT：基本語
発現率 = 有害事象の総件数／曝露量（人年）。
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。パート 3 の安全性解析対象集団には、治験実施計画書改訂第 2 版以降にパート 3 に登録された 60 例を含め、2 つの異なる製剤の PK を評価した。より前にパート 3 に参加した残りの 29 例の安全性データは、このパート 3 のみの結果の要約には含めないが、165-302 試験の安全性データの一部として使用した。
a：パート 2 のプラセボ群のプラセボ曝露量は 4.4 人年であった。
MedDRA Version 18.0（日本語翻訳は MedDRA/J Version 18.0）を用いてコード化した。
出典：165-302 試験追加解析（5.3.5.1.1）Table 14.3.1.4.37、Table 14.3.1.4.38、Table 14.3.1.4.39、Table 14.3.1.4.40、Table 14.3.1.4.41、Table 14.3.1.4.53、Table 14.3.1.4.54、Table 14.3.1.4.55、Table 14.3.1.4.56、Table 14.3.1.4.57

(2)　治験薬と関連のある有害事象（165-302 試験全体）

PT 別の比較的よくみられた治験薬と関連のある有害事象（全体の発現割合 10%以上）を表 2.7.6.8-31 に示す。

302 試験全体の安全性解析対象集団 215 例のうち、202 例（94.0%）に 1 件以上の治験薬と関連のある有害事象が発現した。治験薬と関連のある有害事象の発現割合はパート 1～3（パート 1 が 53.7%、パート 2 の統合実薬群が 66.7%、パート 3 が 48.3%）と比較してパート 4（93.1%）で高く、これは曝露量が大きいことによるものと考えられた。比較的よくみられた治験薬と関連のある有害事象は関節痛（42.3%）、注射部位反応（34.4%）、アミノ酸濃度減少（27.9%）、注射部位内出血（25.6%）、蕁麻疹（21.9%）、そう痒症（21.4%）、注射部位そう痒感（20.9%）、発疹（20.0%）、注射部位硬結（19.1%）、頭痛（18.1%）、注射部位疼痛（16.7%）、注射部位腫脹（15.8%）、注射部位紅斑（15.3%）、脱毛症（14.9%）及び四肢痛（11.2%）であった。

表 2.7.6.8-31　PT 別の治験薬と関連のある有害事象（全体の発現割合 10%以上）（165-302 試験：安全性解析対象集団）

PT	パート1 (N = 164) n (%)	パート2		パート3 (N = 60) n (%)	パート4 (N = 202) n (%)	全体 (N = 215) n (%)
		統合 実薬群 (N = 66) n (%)	統合 プラセボ群 (N = 29) n (%)			
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	88 (53.7)	44 (66.7)	16 (55.2)	29 (48.3)	188 (93.1)	202 (94.0)
関節痛	18 (11.0)	7 (10.6)	3 (10.3)	7 (11.7)	76 (37.6)	91 (42.3)
注射部位反応	20 (12.2)	5 (7.6)	2 (6.9)	5 (8.3)	61 (30.2)	74 (34.4)
アミノ酸濃度減少	4 (2.4)	0	0	1 (1.7)	58 (28.7)	60 (27.9)
注射部位内出血	11 (6.7)	2 (3.0)	2 (6.9)	1 (1.7)	46 (22.8)	55 (25.6)
蕁麻疹	4 (2.4)	3 (4.5)	0	2 (3.3)	41 (20.3)	47 (21.9)
そう痒症	7 (4.3)	4 (6.1)	1 (3.4)	3 (5.0)	40 (19.8)	46 (21.4)
注射部位そう痒感	10 (6.1)	2 (3.0)	0	1 (1.7)	41 (20.3)	45 (20.9)
発疹	5 (3.0)	2 (3.0)	1 (3.4)	5 (8.3)	34 (16.8)	43 (20.0)
注射部位硬結[a]	3 (1.8)	1 (1.5)	0	0	39 (19.3)	41 (19.1)
頭痛	11 (6.7)	5 (7.6)	5 (17.2)	1 (1.7)	29 (14.4)	39 (18.1)
注射部位疼痛	5 (3.0)	0	1 (3.4)	1 (1.7)	33 (16.3)	36 (16.7)
注射部位腫脹	7 (4.3)	2 (3.0)	1 (3.4)	1 (1.7)	29 (14.4)	34 (15.8)
注射部位紅斑	9 (5.5)	5 (7.6)	0	1 (1.7)	26 (12.9)	33 (15.3)
脱毛症	6 (3.7)	1 (1.5)	2 (6.9)	1 (1.7)	26 (12.9)	32 (14.9)
四肢痛[a]	6 (3.7)	0	0	0	20 (9.9)	24 (11.2)

MedDRA：ICH 国際医薬用語集、PK：薬物動態、PT：基本語
治療下で発現した有害事象のみ要約に含めた。治験薬との因果関係は治験責任医師によって評価された。同一被験者に同じ PT の有害事象が複数回発現した場合、その PT で 1 回のみカウントした。
パート 3 の安全性解析対象集団には、治験実施計画書改訂第 2 版以降にパート 3 に登録された 60 例を含め、2 つの異なる製剤の PK を評価した。より前にパート 3 に参加した残りの 29 例の安全性データは、このパート 3 のみの結果の要約には含めないが、165-302 試験の安全性データの一部として使用した。
a：パート 1～パート 3 の結果はいずれも 10%以下であった。
MedDRA Version 18.0（日本語翻訳は MedDRA/J Version 18.0）を用いてコード化した。
出典：165-302 試験追加解析（5.3.5.1.1）Table 14.3.1.4.18、Table 14.3.1.4.19、Table 14.3.1.4.21、Table 14.3.1.4.22、Table 14.3.1.4.23

(3) 重症度別の有害事象（165-302 試験全体）

重症度別の全ての有害事象及び治験薬と関連のある有害事象の要約を表 2.7.6.8-32 に示す。

全体の重症度別の有害事象の発現割合は、グレード 2 が 75.3%、グレード 3 が 17.2%、及びグレード 4 が 1.9%であった。パート別では、大多数がグレード 1 及び／又はグレード 2 であり、中でもグレード 2 が多数を占めた。治験薬と関連のある有害事象の発現割合は。グレード 2 が 61.9%、グレード 3 が 9.3%及びグレード 4 が 0.5%であった。

表 2.7.6.8-32 重症度別の全ての有害事象及び治験薬と関連のある有害事象の要約（165-302 試験：安全性解析対象集団）

	パート1 (N = 164) n (%)	パート2		パート3 (N = 60)	パート4 (N = 202) n (%)	全体 (N = 215) n (%)
		統合 実薬群 (N = 66) n (%)	統合 プラセボ群 (N = 29) n (%)			
有害事象が1件以上発現した被験者数	132 (80.5)	55 (83.3)	27 (93.1)	49 (81.7)	201 (99.5)	211 (98.1)
グレード1	45 (27.4)	19 (28.8)	9 (31.0)	18 (30.0)	9 (4.5)	8 (3.7)
グレード2	80 (48.8)	34 (51.5)	18 (62.1)	30 (50.0)	159 (78.7)	162 (75.3)
グレード3	7 (4.3)	2 (3.0)	0	0	30 (14.9)	37 (17.2)
グレード4	0	0	0	1 (1.7)	3 (1.5)	4 (1.9)
治験薬と因果関係のある有害事象が1件以上発現した被験者数	88 (53.7)	44 (66.7)	16 (55.2)	29 (48.3)	188 (93.1)	202 (94.0)
グレード1	51 (31.1)	25 (37.9)	8 (27.6)	16 (26.7)	52 (25.7)	48 (22.3)
グレード2	31 (18.9)	17 (25.8)	8 (27.6)	13 (21.7)	122 (60.4)	133 (61.9)
グレード3	6 (3.7)	2 (3.0)	0	0	13 (6.4)	20 (9.3)
グレード4	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)

MedDRA：ICH 国際医薬用語集、PK：薬物動態
治療下で発現した有害事象のみ要約に含めた。有害事象の因果関係は治験責任医師によって評価された。
パート 3 の安全性解析対象集団には、治験実施計画書改訂第 2 版以降にパート 3 に登録された 60 例を含め、2 つの異なる製剤の PK を評価した。より前にパート 3 に参加した残りの 29 例の安全性データは、このパート 3 のみの結果の要約には含めないが、165-302 試験の安全性データの一部として使用した。
MedDRA Version 18.0（日本語翻訳は MedDRA/J Version 18.0）を用いてコード化した。
出典：165-302 試験追加解析（5.3.5.1.1）Table 14.3.1.4.43、Table 14.3.1.4.44、Table 14.3.1.4.45、Table 14.3.1.4.46、Table 14.3.1.4.47、Table 14.3.1.4.48、Table 14.3.1.4.49、Table 14.3.1.4.50、Table 14.3.1.4.51、Table 14.3.1.4.52

グレード 3 及び 4 の有害事象の一覧を表 2.7.6.8-33 に示す。

グレード 3 の有害事象は全体で 37 例に 59 件発現した。この 59 件中 36 件は治験責任医師によって重篤な有害事象と判断され、その他に 2 件のアナフィラキシー反応（被験者番号：[redacted]-3165、[redacted]-3142）は治験依頼者によって重篤な有害事象にアップグレードされた。

治験依頼者によって重篤な有害事象と判断された 2 件を含むグレード 3 の有害事象のうち、27 件が治験薬と関連ありと判断された。グレード 3 の有害事象（59 件）のうち、31 件は 40 mg/日投与後に発現し、60 mg/日投与後に発現した有害事象は 4 件と少なかった。また、10 mg/日投与後は 10 件、20 mg/日投与後は 14 件であった。

グレード 3 の有害事象は 59 件中 46 件がパート 4 で発現し、残りの 8 件はパート 1、5 件はパート 2 で発現した。パート 2 の統合プラセボ群及びパート 3 ではグレード 3 の有害事象は認められなかった。また、1 例では 6 件のグレード 3 の有害事象が発現したほか、4 例では各 3 件、8 例では各 2 件のグレード 3 の有害事象が発現した。この他は、2 件以上のグレード 3 の有害事象が発現した被験者はいなかった。

グレード 3 の有害事象 59 件中 57 件の転帰は回復（2 件は転帰不明）であり、4 例に発現した 5 件は治験薬の投与中止及び／又は試験の中止に至った。これ以外は、グレード 3 の有害事象発現後も BMN 165 投与を継続した。

グレード 4 の有害事象は全体で 4 例に 4 件発現した。このうち 3 件はパート 4 で、残りの 1 件はパート 3 で発現した。全てのグレード 4 の有害事象が重篤な有害事象と判断され、転帰はいずれも回復であった。グレード 4 の重篤な有害事象のうち、2 件は血中クレアチンホスホキナーゼ増加であった。グレード 4 の有害事象は 20 mg/日投与後に 2 件、10 及び 40 mg/日投与後に各 1 件が発現した。また、4 件中 3 件は治験薬と関連なしと判断された。グレード 4 の有害事象のために治験薬の投与中止又は試験の中止に至った被験者はいなかった。

表 2.7.6.8-33　グレード 3 及び 4 の有害事象の一覧（165-302 試験：全登録被験者）（1/3）

被験者番号	パート	用量 (mg/日)	PT	重篤／非重篤	グレード	因果関係	転帰
[redacted]-3286	4	40	過敏症	重篤	3	あり	回復
[redacted]-3301	4	40	非心臓性胸痛	重篤	3	なし	回復
[redacted]-3024	1	20	リンパ組織過形成	重篤	3	あり	回復 投与中止（被験者自身の判断による中止）
[redacted]-3074	4	60	肺炎	重篤	3	なし	回復
[redacted]-3091	4	40	失神	非重篤	3	なし	回復
			メラノサイト性母斑	非重篤	3	なし	回復
			皮膚病変	非重篤	3	なし	回復

表 2.7.6.8-33　グレード 3 及び 4 の有害事象の一覧（165-302 試験：全登録被験者）（2/3）

被験者番号	パート	用量 (mg/日)	PT	重篤／非重篤	グレード	因果関係	転帰
[redacted]-3187	4	40	骨軟骨腫	非重篤	3	なし	回復
[redacted]-3149	1	40	交通事故	重篤	3	なし	回復
[redacted]-1002	4	10	歯痛	非重篤	3	なし	回復
[redacted]-3193	4	40	虫垂炎	重篤	3	なし	回復
		10	回転性めまい	非重篤	3	なし	回復
[redacted]-3002	4	60	鉄欠乏性貧血	重篤	3	あり	回復
[redacted]-3192	4	10	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	重篤	4	なし	回復
[redacted]-3289	1	40	過敏症	重篤	3	あり	回復
[redacted]-3052	4	40	不安	重篤	3	あり	回復
		60	虫垂腺腫	重篤	3	なし	回復
[redacted]-3090	1	20	睡眠時随伴症	重篤	3	あり	不明 投与中止（被験者自身の判断による中止）
		20	著明なストレッサーを伴う短期精神病性障害	重篤	3	あり	不明 投与中止（被験者自身の判断による中止）
[redacted]-1401	2	40（実薬）	うつ病	重篤	3	あり	回復
[redacted]-1402	4	20	蕁麻疹	非重篤	3	あり	回復
		20	膝蓋大腿関節痛症候群	非重篤	3	なし	回復
[redacted]-3095	4	20	過敏症	重篤	3	あり	回復
		20	関節痛	重篤	3	なし	回復
		20	腱損傷	重篤	3	なし	回復
[redacted]-3159	4	10	稽留流産	重篤	3	あり	回復
[redacted]-3012	4	40	筋断裂	非重篤	3	なし	回復
[redacted]-3252	4	10	卵巣嚢胞	非重篤	3	なし	回復
		10	子宮内膜症	重篤	3	なし	回復
[redacted]-3142	1	20	アナフィラキシー反応	重篤[a]	3	あり	回復
[redacted]-3069	4	40	過敏症	非重篤	3	なし	回復
		40	アナフィラキシー反応	重篤	3	あり	回復
[redacted]-3263	4	40	蜂巣炎	重篤	3	なし	回復
[redacted]-1401	4	20	胆嚢切除	非重篤	3	なし	回復
		20	胃切除	非重篤	3	なし	回復
		20	腹膜出血	非重篤	3	なし	回復
[redacted]-3001	4	40	皮膚剥脱	重篤	3	なし	回復
[redacted]-3281	4	40	アナフィラキシー反応	重篤	3	あり	回復

表 2.7.6.8-33 グレード 3 及び 4 の有害事象の一覧（165-302 試験：全登録被験者）（3/3）

被験者番号	パート	用量 (mg/日)	PT	重篤／非重篤	グレード	因果関係	転帰
[redacted]-3297	4	10	関節痛	非重篤	3	あり	回復
		40	アナフィラキシー反応	重篤	3	あり	回復
		20	アナフィラキシー反応	重篤	3	あり	回復 投与中止
[redacted]-3036	4	20	うつ病	重篤	4	あり	回復
[redacted]-3043	4	10	交通事故	重篤	3	なし	回復
[redacted]-3165	4	40	アナフィラキシー反応	重篤[a]	3	あり	回復 投与中止（被験者自身の判断による中止）
[redacted]-3256	4	40	足骨折	非重篤	3	なし	回復
			骨折治療	非重篤	3	なし	回復
[redacted]-1519	1	40	四肢痛	非重篤	3	あり	回復
	2	40（実薬）	激越	非重篤	3	あり	回復
		40（実薬）	人格変化	非重篤	3	あり	回復
		40（実薬）	自殺念慮	非重篤	3	あり	回復
		40（実薬）	激越	重篤	3	あり	回復
	4	40	腹膜垂炎	重篤	3	なし	回復
		40	過敏症	重篤	4	なし	回復
[redacted]-3099	4	10	血圧上昇	重篤	3	なし	回復
[redacted]-3138	4	60	側弯症	重篤	3	なし	回復
[redacted]-3172	4	40	非心臓性胸痛	重篤	3	なし	回復
[redacted]-3173	1	20	憩室炎	重篤	3	あり	回復
[redacted]-3205	4	40	片頭痛	非重篤	3	あり	回復
[redacted]-3311	4	40	関節痛	非重篤	3	あり	回復
[redacted]-3217	3	20（継続）	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	重篤	4	なし	回復
[redacted]-3109	4	10	歯痛	非重篤	3	なし	回復
		10	脳振盪	非重篤	3	なし	回復
[redacted]-3267	4	40	アナフィラキシー反応	重篤	3	あり	回復

a：治験責任医師により非重篤と評価されたが、治験依頼者によって重篤に格上げされた事象［165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）10.4.3.2 項参照］。

1 例（被験者番号：[redacted]-3036）のパート 4 の投与情報に一部（20[redacted] 年 11 月から 20[redacted] 年 9 月 23 日までの期間）に誤りがあった。この誤って報告されたデータはデータベースから削除されず、Table 2.7.6.8-9 の投与データに反映されている。

MedDRA Version 18.0（日本語翻訳は MedDRA/J Version 18.0）を用いてコード化した。

出典：165-302 試験追加解析（5.3.5.1.1）Listing 16.2.7.1

3.　死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

(1)　死亡

本試験で死亡は報告されなかった。165-301 試験では 1 例が事故により感電死し、治験責任医師によって治験薬と関連なしと判断された。

(2)　重篤な有害事象

SOC 及び PT 別、並びに重症度別の重篤な有害事象を表 2.7.6.8-34 に、重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.8-35 に示す。

重篤な有害事象は全体で 40 例に 60 件発現した。治験責任医師から報告された重篤な有害事象 60 件に加え、治験依頼者によって 4 例（8 件）の非重篤な有害事象と新生児 1 例（1 件）の有害事象（被験者番号 [redacted]-3188：パートナーの妊娠による有害事象）が重篤な有害事象と判断された。治験依頼者の判断による重篤な有害事象は、アナフィラキシー様反応が 5 件、アナフィラキシー反応が 2 件及びシュードモナス感染が 1 件であった。新生児に発現した重篤な有害事象は呼吸窮迫であった。新生児の有害事象を除き、治験依頼者の判断による重篤な有害事象を含めると、本試験では重篤な有害事象が 44 例に 68 件発現した。新生児の有害事象を除く 68 件の重篤な有害事象のうち、ほとんどの有害事象（52 件）が非盲検期（パート 4）で発現し、その他は 12 件がパート 1、3 件がパート 2、1 件がパート 3 で発現した。

治験依頼者の判断による重篤な有害事象（4 例、8 件）を含めた PT 別の主な重篤な有害事象は、アナフィラキシー反応（6 例、8 件）、過敏症（4 例、4 件）、アナフィラキシー様反応（2 例、6 件）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（3 例、3 件）、交通事故（3 例、3 件）、片頭痛（1 例、3 件）、胸痛（2 例、3 件）、非心臓性胸痛（2 例、3 件）及びうつ病（2 例、2 件）であった。これ以外の PT 別の重篤はいずれも各 1 件であった。

治験依頼者の判断による重篤な有害事象（4 例、8 件）を除き、重篤な有害事象の重症度は 60 件中 32 件がグレード 3、4 件がグレード 4 であった。この 60 件中 27 件は 40 mg/日投与後に発現し、21 件が 20 mg/日、5 件が 60 mg/日、及び 7 件が 10 mg/日以下の投与後に発現した。1 例ではパート 2 のプラセボ投与後に重篤な有害事象である血中クレアチンホスホキナーゼ増加が認められた。治験依頼者の判断による重篤な有害事象（4 例、8 件）のうち、グレード 3 は 2 件でグレード 4 は認められなかった。また、3 件が 20 mg/日投与後、5 件が 40 mg/日投与後に発現した。

治験依頼者の判断による重篤な有害事象を含め、重篤な有害事象のために治験薬を投与中止した被験者は 6 例、試験を中止した被験者は 4 例であった。転帰不明の 2 件（睡眠時随伴症、著明なストレッサーを伴う短期精神病性障害）を除き、重篤な有害事象の転帰はいずれも回復であった。新生児に発現した重篤な有害事象（呼吸窮迫）の転帰は報告されなかった。

表 2.7.6.8-34　SOC 及び PT 別並びに重症度別の重篤な有害事象
（165-302 試験：安全性解析対象集団）（1/2）

SOC PT	全体（N = 215） 件数 n	重症度 グレード1 n	グレード2 n	グレード3 n	グレード4 n	発現割合 n (%)
重篤な有害事象が1件以上発現した被験者数[a]	**60**	**4**	**20**	**32**	**4**	**40 (18.6)**
免疫系障害	**11**	**—**	**2**	**8**	**1**	**8 (3.7)**
過敏症	4	—	—	3	1	4 (1.9)
アナフィラキシー反応	6	—	1	5	—	4 (1.9)
アナフィラキシー様反応	1	—	1	—	—	1 (0.5)
精神障害	**6**	**—**	**—**	**5**	**1**	**5 (2.3)**
うつ病	2	—	—	1	1	2 (0.9)
激越	1	—	—	1	—	1 (0.5)
不安	1	—	—	1	—	1 (0.5)
著明なストレッサーを伴う短期精神病性障害	1	—	—	1	—	1 (0.5)
睡眠時随伴症	1	—	—	1	—	1 (0.5)
感染症および寄生虫症	**5**	**—**	**1**	**4**	**—**	**5 (2.3)**
虫垂炎	1	—	—	1	—	1 (0.5)
蜂巣炎	1	—	—	1	—	1 (0.5)
憩室炎	1	—	—	1	—	1 (0.5)
肺炎	1	—	—	1	—	1 (0.5)
軟部組織感染	1	—	1	—	—	1 (0.5)
胃腸障害	4	1	2	1	—	**4 (1.9)**
腹膜垂炎	1	—	—	1	—	1 (0.5)
痔出血	1	—	1	—	—	1 (0.5)
痔核	1	1	—	—	—	1 (0.5)
膵炎	1	—	1	—	—	1 (0.5)
臨床検査	**4**	**1**	**—**	**1**	**2**	**4 (1.9)**
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3	1	—	—	2	3 (1.4)
血圧上昇	1	—	—	1	—	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	**6**	**—**	**4**	**2**	**—**	**3 (1.4)**
胸痛	3	—	3	—	—	2 (0.9)
非心臓性胸痛	3	—	1	2	—	2 (0.9)
血液およびリンパ系障害	**2**	**—**	**—**	**2**	**—**	**2 (0.9)**
鉄欠乏性貧血	1	—	—	1	—	1 (0.5)
リンパ組織過形成	1	—	—	1	—	1 (0.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**2**	**—**	**1**	**1**	**—**	**2 (0.9)**
虫垂腺腫	1	—	—	1	—	1 (0.5)
黄色肉芽腫	1	—	1	—	—	1 (0.5)

表 2.7.6.8-34　SOC 及び PT 別並びに重症度別の重篤な有害事象
（165-302 試験：安全性解析対象集団）（2/2）

SOC PT	全体（N = 215） 件数 n	重症度 グレード1 n	グレード2 n	グレード3 n	グレード4 n	発現割合 n (%)
皮膚および皮下組織障害	**2**	**—**	**1**	**1**	**—**	**2 (0.9)**
血管浮腫	1	—	1		—	1 (0.5)
皮膚剥脱	1	—	—	1	—	1 (0.5)
心臓障害	**1**	**1**	**—**	**—**	**—**	**1 (0.5)**
頻脈	1	1	—	—	—	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	**5**	**1**	**1**	**3**	**—**	**4 (1.9)**
交通事故	3	1	—	2	—	3 (1.4)
処置後血腫	1	—	1	—	—	1 (0.5)
腱損傷	1	—	—	1	—	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	**3**	**—**	**1**	**2**	**—**	**2 (0.9)**
関節痛	1	—	—	1	—	1 (0.5)
背部痛	1	—	1		—	1 (0.5)
側弯症	1	—	—	1	—	1 (0.5)
神経系障害	**5**	**—**	**5**	**—**	**—**	**3 (1.4)**
意識消失	1	—	1	—	—	1 (0.5)
片頭痛	3	—	3	—	—	1 (0.5)
失神寸前の状態	1	—	1	—	—	1 (0.5)
妊娠、産褥および周産期の状態	**3**	**—**	**2**	**1**	**—**	**3 (1.4)**
稽留流産	1	—	—	1	—	1 (0.5)
妊娠高血圧	1	—	1	—	—	1 (0.5)
妊娠悪阻	1	—	1	—	—	1 (0.5)
生殖系および乳房障害	**1**	**—**	**—**	**1**	**—**	**1 (0.5)**
子宮内膜症	1	—	—	1	—	1 (0.5)

MedDRA：ICH 国際医薬用語集、PT：基本語、SOC：器官別大分類
安全性解析対象集団には本試験に登録された全ての被験者を含めた。治療下で発現した重篤な有害事象のみ要約に含めた。同一被験者に同じ SOC 又は PT の重篤な有害事象が複数回発現した場合、その SOC 又は PT で 1 回のみカウントした。
a：新生児に発現した重篤な有害事象（呼吸窮迫）は含めなかった［165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）10.4.3.2 項参照］
MedDRA Version 18.0（日本語翻訳は MedDRA/J Version 18.0）を用いてコード化した。
出典：165-302 試験追加解析（5.3.5.1.1）Table 14.3.2.1.7、Table 14.3.2.1.8

表 2.7.6.8-35　重篤な有害事象の一覧（165-302 試験：安全性解析対象集団）（1/3）

被験者番号	パート	用量 (mg/日)	PT	グレード	因果関係	転帰
[redacted]-3087	4	40	黄色肉芽腫	2	あり	回復 投与中止
[redacted]-3286	4	40	過敏症	3	あり	回復
[redacted]-3301	4	40	非心臓性胸痛	3	なし	回復
[redacted]-3024	1	20	リンパ組織過形成	3	あり	回復 投与中止 （被験者自身の判断による中止）
[redacted]-3074	4	60	肺炎	3	なし	回復
[redacted]-3098	4	40	片頭痛	2	なし	回復
		40	片頭痛	2	なし	回復
		40	片頭痛	2	なし	回復
[redacted]-3149	1	40	交通事故	3	なし	回復
[redacted]-3161	4	20	意識消失	2	なし	回復
[redacted]-3163	4	40	胸痛	2	なし	回復
		40	胸痛	2	なし	回復
[redacted]-3206 (アップグレードされたSAE[a])	1	20	アナフィラキシー様反応	1	あり	回復
			アナフィラキシー様反応	1	あり	回復
	4	40	アナフィラキシー様反応	2	あり	回復
			アナフィラキシー様反応	2	あり	回復
			アナフィラキシー様反応	2	あり	回復[b]
[redacted]-3193	4	40	虫垂炎	3	なし	回復
[redacted]-3002	1	20	痔核	1	なし	回復
	2	20（プラセボ）	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	なし	回復
	4	60	鉄欠乏性貧血	3	あり	回復
[redacted]-3192	4	10	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4	なし	回復
[redacted]-3289	1	40	過敏症	3	あり	回復
[redacted]-3052	4	40	不安	3	あり	回復
		60	虫垂腺腫	3	なし	回復
[redacted]-3090	1	20	著明なストレッサーを伴う短期精神病性障害	3	あり	不明 投与中止 （被験者自身の判断による中止）
			睡眠時随伴症	3	あり	不明 投与中止 （被験者自身の判断による中止）

表 2.7.6.8-35　重篤な有害事象の一覧（165-302 試験：安全性解析対象集団）（2/3）

被験者番号	パート	用量 (mg/日)	PT	グレード	因果関係	転帰
[redacted]-3121	4	20	痔出血	2	なし	回復
[redacted]-1401	2	40（実薬）	うつ病	3	あり	回復
[redacted]-3095	4	20	過敏症	3	あり	回復
		20	関節痛	3	なし	回復
		20	処置後血腫	2	なし	回復
		20	腱損傷	3	なし	回復
		20	背部痛	2	なし	回復
		20	膵炎	2	なし	回復
[redacted]-3139	1	20	血管浮腫	2	あり	回復
[redacted]-3159	4	10	稽留流産	3	あり	回復
[redacted]-3277	4	20	軟部組織感染	2	あり	回復 投与中止 （被験者自身の判断による中止）
[redacted]-3252	4	10	子宮内膜症	3	なし	回復
[redacted]-3142 (アップグレードされたSAE[a])	1	20	アナフィラキシー反応	3	あり	回復
[redacted]-3069	4	40	アナフィラキシー反応	3	あり	回復
[redacted]-3188 (アップグレードされたSAE [a])	4	40	シュードモナス感染	2	なし	回復
	NA	NA	呼吸窮迫（新生児)[c]	NA	なし	報告なし
[redacted]-3263	4	40	蜂巣炎	3	なし	回復
[redacted]-3001	1	20	失神寸前の状態	2	なし	回復
	4	40	皮膚剥脱	3	なし	回復
[redacted]-3281	4	40	アナフィラキシー反応	3	あり	回復
[redacted]-3297	4	40	アナフィラキシー様反応	2	あり	回復
			アナフィラキシー反応	2	あり	回復
		40	アナフィラキシー反応	3	あり	回復
		20	アナフィラキシー反応	3	あり	回復／投与中止
[redacted]-3036 [d]	4	20	うつ病	4	あり	回復
[redacted]-3043	4	10	交通事故	3	なし	回復
[redacted]-3165 (アップグレードされたSAE[a])	4	40	アナフィラキシー反応	3	あり	回復 投与中止 （被験者自身の判断による中止）

表 2.7.6.8-35 重篤な有害事象の一覧（165-302 試験：安全性解析対象集団）（3/3）

被験者番号	パート	用量 (mg/日)	PT	グレード	因果関係	転帰
[redacted]-1519	2	40（実薬）	激越	3	あり	回復
	4	40	過敏症	4	なし	回復
			腹膜垂炎	3	なし	回復
[redacted]-3016	4	60	頻脈	1	なし	回復
[redacted]-3099	4	10	血圧上昇	3	なし	回復
[redacted]-3138	4	60	側弯症	3	なし	回復
[redacted]-3172	4	40	胸痛	2	なし	回復
			非心臓性胸痛	3	なし	回復
			非心臓性胸痛	2	なし	回復
[redacted]-3173	1	20	憩室炎	3	あり	回復
[redacted]-3309	4	40	妊娠悪阻	2	なし	回復
[redacted]-1517	4	10	妊娠高血圧	2	なし	回復
[redacted]-3217	3A	20（継続）	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4	なし	回復
[redacted]-3267	4	40	アナフィラキシー反応	3	あり	回復
[redacted]-3295	4	10	交通事故	1	なし	回復

MedDRA：ICH 国際医薬用語集、PT：基本語、SAE：重篤な有害事象
a：治験責任医師により非重篤と判断されたが、治験依頼者により重篤に格上げされた事象［165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Listing 16.2.7.1 参照］。
b：1 例（被験者番号：[redacted]-3206）は治験責任医師の判断で試験を中止したが、有害事象のために試験を中止した被験者一覧に記載された［165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Listing 16.2.7.4.1］。治験責任医師が試験中止を判断する前に発現した有害事象に関する詳細は、165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）10.4.3.5.1.1 章に記載する。165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Appendix 16.1.9 の Errata Memo を参照。
c：1 例（被験者番号：[redacted]-3188）のパートナーは 165-302 試験期間中に妊娠し、受胎前及び受胎時に BMN 165 に曝露されていた。新生児に発現した呼吸窮迫は、治験実施計画書の規定に従って妊娠関連事象として報告されたが、本試験 CSR の安全性データの解析結果には含まれていない。この新生児に発現した有害事象の詳細は重篤な有害事象の叙述の項に示した［2.7.6.11.1.7、被験者番号：[redacted]-3188］。
d：1 例（被験者番号：[redacted]-3036）のパート 4 の投与情報に一部（20[redacted] 年 11 月から 20[redacted] 年 9 月 23 日までの期間）に誤りがあった。この誤って報告されたデータはデータベースから削除されず、Table 2.7.6.8-9 の投与データに反映されている。
MedDRA Version 18.0（日本語翻訳は MedDRA/J Version 18.0）を用いてコード化した。
出典：165-302 試験追加解析（5.3.5.1.1）Listing 16.2.7.1、Listing 16.2.7.2

SOC 及び PT 別の治験薬と関連のある重篤な有害事象を表 2.7.6.8-36 に示す。

治験依頼者の判断による重篤な有害事象（4 例、8 件）を除き、重篤な有害事象の 60 件中 23 件（19 例）は治験責任医師によって治験薬と関連ありと判断された。比較的よくみ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（6 件）、過敏症（3 件）及びうつ病（2 件）であった。これ以外の治験薬と関連のある重篤な有害事象は、いずれも各 1 件であった。治験依頼者の判断による重篤な有害事象のうち、3 例の 7 件（アナフィラキシー様反応が 1 例に 5 件、アナフィラキシー反応が 2 例に各 1 件）が治験薬と関連ありと判断された。

表 2.7.6.8-36 SOC 及び PT 別の治験薬と関連のある重篤な有害事象
（165-302 試験：165-302 試験の安全性解析対象集団）

SOC PT	全体 (N = 215)	
	件数	発現割合 n (%)
治験薬と関連のある重篤な有害事象が1件以上発現した被験者数	**23**	**19 (8.8)**
免疫系障害	**10**	**8 (3.7)**
アナフィラキシー様反応	1	1 (0.5)
アナフィラキシー反応	6	4 (1.9)
過敏症	3	3 (1.4)
精神障害	**6**	**5 (2.3)**
うつ病	2	2 (0.9)
激越	1	1 (0.5)
不安	1	1 (0.5)
著明なストレッサーを伴う短期精神病性障害	1	1 (0.5)
睡眠時随伴症	1	1 (0.5)
感染症および寄生虫症	**2**	**2 (0.9)**
憩室炎	1	1 (0.5)
軟部組織感染	1	1 (0.5)
血液およびリンパ系障害	**2**	**2 (0.9)**
鉄欠乏性貧血	1	1 (0.5)
リンパ組織過形成	1	1 (0.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**1**	**1 (0.5)**
黄色肉芽腫	1	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	**1**	**1 (0.5)**
血管浮腫	1	1 (0.5)
妊娠、産褥および周産期の状態	**1**	**1 (0.5)**
稽留流産	1	1 (0.5)

MedDRA：ICH 国際医薬用語集、PT：基本語、SOC：器官別大分類
安全性解析対象集団には試験に登録された全ての被験者を含めた。治療下で発現した重篤な有害事象のみ要約に含めた。
同一被験者に同じ PT の有害事象が複数回発現した場合、その PT の SOC で 1 回のみカウントした。また、治験薬と関連のある重篤な有害事象は全ての被験者をカウントした。
追加の有害事象（3 例、7 件）が治験依頼者により重篤な有害事象に格上げされ、治験薬と関連があると評価された［165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）10.4.3.2 項］。
MedDRA Version 18.0（日本語翻訳は MedDRA/J Version 18.0）を用いてコード化した。
出典：165-302 試験追加解析（5.3.5.1.1）Table 10.4.3.2.1.3、Listing 16.2.7.2

(3)　治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.6.8-37 に示す。

本試験では 12 例（5.6%）が有害事象のため治験薬の投与を中止した。内訳はパート 1 の 4 例、パート 4 の 8 例であった（表 2.7.6.8-23）。パート 1 で治験薬を投与中止した被験者のうち、3 例が 20 mg/日、1 例が 10 mg/日の投与を受けていた。パート 4 で治験薬を投与中止した被験者のうち、5 例が 40 mg/日、2 例が 20 mg/日以下、1 例が 60 mg/日の投与を受けていた。

12 例中 6 例は 1 件以上の重篤な有害事象（治験依頼者の判断による重篤な有害事象を含む）のため治験薬投与を中止した。治験薬の投与中止に至った全ての有害事象が治験責任医師によって治験薬と関連ありと判断された。

パート 2 で有害事象のため治験薬の投与を中止した被験者はいなかったが、以下の有害事象が発現したため 3 例がパート 2 を中止してパート 4 に移行した。

- 被験者番号[redacted]-1519（40 mg/日実薬群）：重篤な有害事象（グレード 3 の激越）
- 被験者番号[redacted]-3052（40 mg/日プラセボ群）：重篤な有害事象（グレード 3 の不安、パート 4 の有害事象として報告）
- 被験者番号[redacted]-3287（40 mg/日実薬群）：非重篤な有害事象（グレード 2 の易刺激性及び気分変化）

表 2.7.6.8-37　治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧
（165-302 試験：安全性解析対象集団）（1/2）

被験者番号	パート	用量 (mg/日)	PT	重篤／非重篤	グレード	因果関係	転帰
[redacted]-3087	4	40	黄色肉芽腫	重篤	2	あり	回復
[redacted]-3024	1	20	リンパ組織過形成	重篤	3	あり	回復
[redacted]-3100	4	40	悪心	非重篤	1	あり	回復
[redacted]-3090	1	20	著明なストレッサーを伴う短期精神病性障害	重篤	3	あり	不明
			睡眠時随伴症	重篤	3	あり	
[redacted]-3139	1	10	錯感覚	非重篤	1	あり	回復
			不安	非重篤	1	あり	
[redacted]-3277	4	20	軟部組織感染	重篤	2	あり	回復
[redacted]-3292	4	40	関節痛	非重篤	2	あり	回復
			背部痛	非重篤	2	あり	回復
[redacted]-3007	1	20	蛋白尿	非重篤	1	あり	回復
			尿中アルブミン／クレアチニン比増加	非重篤	2	あり	

表 2.7.6.8-37　治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧
（165-302 試験：安全性解析対象集団）（2/2）

被験者番号	パート	用量 (mg/日)	PT	重篤／非重篤	グレード	因果関係	転帰
[redacted]-3125	4	60	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	非重篤	2	あり	回復
			アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	非重篤	1	あり	回復したが後遺症あり
			γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	非重篤	1	あり	回復
[redacted]-3297	4	20	アナフィラキシー反応	重篤	3	あり	回復
[redacted]-3165	4	40	アナフィラキシー反応	重篤[a]	3	あり	回復
[redacted]-3208	4	40	気管支痙攣	非重篤	2	あり	回復

PT：基本語
a：治験責任医師により非重篤と評価されたが、治験依頼者により重篤に格上げされた事象［165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Listing 16.2.7.1 を参照］。
MedDRA Version 18.0（日本語翻訳は MedDRA/J Version 18.0）を用いてコード化した。
出典：165-302 試験追加解析（5.3.5.1.1）Listing 16.2.7.4.2

(4)　その他の重要な有害事象

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（165-302 試験）

NIAID/FAAN 基準に基づくアナフィラキシーの一覧を表 2.7.6.8-38 に示す。

NIAID/FAAN 基準に基づくアナフィラキシーは 14 例（6.5%）に 24 件発現した（表 2.7.6.8-23）。アナフィラキシーエピソードに関連する PT 別の比較的よくみられた有害事象は、アナフィラキシー反応及び過敏症（各 6 例）、アナフィラキシー様反応（2 例）であった。1 例はパート 1 及び 4 でアナフィラキシーが発現し、パート 1 で 2 件、パート 4 で 3 件のアナフィラキシーエピソードが認められた。この 5 件の PT 別の有害事象はいずれもアナフィラキシー様反応であり、アドレナリン投与を要さずにいずれも回復した。このほか 4 例に 1 件以上のアナフィラキシーエピソードが認められ、件数及び PT 別の内訳は 1 例が 4 件（アナフィラキシー様反応が 1 件、アナフィラキシー反応が 3 件）、1 例が 2 件（過敏症）、1 例が 2 件（過敏症／蕁麻疹が 1 件、アナフィラキシー反応が 1 件）、及び 1 例が 2 件（過敏症及び頻脈が各 1 件）であった。アナフィラキシーエピソードの 24 件中 4 件はパート 1 で発現し、残りの 20 件はパート 4 で発現した。3 例（7 件）のアナフィラキシーエピソードは非重篤として報告されたが、治験依頼者によって重篤な有害事象（医学的に重要）と判断された。

アナフィラキシーエピソード 24 件のうち、BMN 165 の投与中止が 2 件（8.3%）、投与中断が 8 件（33.3%）及び減量が 3 件（12.5%）に行われ、11 件（45.8%）に対して用量変更は行われなかった。

表 2.7.6.8-38 NIAID/FAAN 基準に基づくアナフィラキシーの一覧（165-302 試験：全登録被験者）（1/3）

被験者番号	パート	用量(mg/日)	PT	重篤／非重篤	グレード	発現日	投与から事象発現までの時間	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]-3139	1	20	呼吸困難	非重篤	1	21	NR	同日	あり	10日間中断（再開時に10 mg/日に減量）	あり
			嘔吐	非重篤	1		6分	1分			あり
			眼充血	非重篤	1		NR	同日			あり
			血管浮腫	重篤	2		1分	11分			あり
			潮紅	非重篤	2		1分	11分			あり
[redacted]-3142	1	20	アナフィラキシー反応	重篤[a]	3	70	10分	2.1時間	あり	なし	あり
[redacted]-3286	4	40	過敏症	重篤	3	104	0分	20時間	あり	20 mg/日に減量	あり
[redacted]-3206	1	20	アナフィラキシー様反応	重篤[a]	1	6	30分	5分	なし	なし	あり
			アナフィラキシー様反応	重篤[a]	1	46	5分	3分	なし	なし	あり
	4	40[b]	アナフィラキシー様反応	重篤[a]	2	126	62分	5分	なし	なし	あり
			アナフィラキシー様反応	重篤[a]	2	127	2分	9時間	なし	1日中断（同一用量で再開）	あり
			アナフィラキシー様反応	重篤[a]	2	134	2分	8分	なし	1日中断（同一用量で再開し、その後投与中止）	あり
[redacted]-3095	4	20	過敏症	重篤	3	582	NR	4日	あり	18日間中断（再開時に10 mg/日に減量）	あり
		10	過敏症	非重篤	2	606	NR	翌日	あり	なし	あり

表 2.7.6.8-38　NIAID/FAAN 基準に基づくアナフィラキシーの一覧（165-302 試験：全登録被験者）（2/3）

被験者番号	パート	用量(mg/日)	PT	重篤／非重篤	グレード	発現日	投与から事象発現までの時間	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]-3069	4	40[b]	過敏症	非重篤	3	583	22.5時間	翌日	あり	なし	なし
			蕁麻疹	非重篤	2	583	22.5時間	18日			なし
			アナフィラキシー反応	重篤	3	1172	15分	翌日	なし	なし	あり
[redacted]-3297	4	40[b]	アナフィラキシー様反応	重篤	2	97	0分	同日	なし	なし	あり
			アナフィラキシー反応	重篤	2	101	0分	5.15時間	なし	1日中断（再開時に20 mg/日に減量）	あり
			アナフィラキシー反応	重篤	3	452	12分	40分	あり	1日中断（再開時に20 mg/日に減量）	あり
			アナフィラキシー反応	重篤	3	595	0分	2.75時間	なし	投与中止	あり
[redacted]-3281	4	40	アナフィラキシー反応	重篤	3	741	0分	60分	なし	4日中断（再開時に20 mg/日に減量）	あり
[redacted]-3165	4	40[b]	アナフィラキシー反応	重篤[a]	3	215	4分	同日	なし	投与中止	あり
[redacted]-3166	4	40	過敏症	非重篤	2	157	NA	同日	なし	なし	あり
			頻脈	非重篤	1	1181	NA	同日	なし	なし	なし
[redacted]-1519	4	40[b]	過敏症	重篤	4	207	≥42時間	同日	あり	3日中断（同一用量で再開）	なし
[redacted]-3276	4	40	過敏症	非重篤	2	256	約45分	29分	なし	1日中断（同一用量で再開）	あり

表 2.7.6.8-38 NIAID/FAAN 基準に基づくアナフィラキシーの一覧（165-302 試験：全登録被験者）（3/3）

被験者番号	パート	用量 (mg/日)	PT	重篤／非重篤	グレード	発現日	投与から事象発現までの時間	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]-3267	4	40[b]	アナフィラキシー反応	重篤	3	108	6分	4時間	なし	5日中断（再開時に20 mg/日に減量）	あり
[redacted]-3123	4	40	咽喉刺激感	非重篤	1	1351	同日	NR	なし	なし	あり
			そう痒症	非重篤	2	1351	10分	30分	なし	なし	あり
			喘鳴	非重篤	1	1351	10分	30分	なし	なし	あり

FAAN：食物アレルギー・アナフィラキシーネットワーク、NA：該当なし、NIAID：米国国立アレルギー・感染症研究所、NR：報告なし
パート 4 で発現した事象については、事象発現の直前の投与量を示した。
投与から事象発現までの時間が「NR」の場合、事象発現時刻の報告がないため投与から事象発現までの時間が算出できなかった。
a：治験責任医師によって非重篤と評価されたが、治験依頼者により重篤な有害事象に格上げされた［165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）10.4.3.2 項参照］。
b：被験者はアナフィラキシー発現前、治験薬投与の前に処方された前投与を受けていた（2.7.6.11.1.7 の叙述参照）。
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Table 10.4.3.5.1.1.1、Listing 16.2.7.5.2、Listing 16.2.4.5、Listing 16.2.7.1

Brown 基準に基づく重度のアナフィラキシー

本試験では Brown 基準に基づく重度のアナフィラキシーエピソードは報告されなかった（表 2.7.6.8-23）。165-301/302 試験統合解析対象集団（165-301 試験で BMN 165 の投与を開始した 261 例）では Brown 基準に基づく重度のアナフィラキシーエピソードが 4 件報告され（曝露期間 6 か月以内の発現率 0.03 件/人年）、いずれも 165-301 試験期間中に発現した［165-302 試験追加解析（5.3.5.1.1）Table 14.3.1.4.7］。4 例（4 件）のアナフィラキシーエピソードはいずれも BMN 165 投与開始後 6 か月までに発現した。重症度は 3 件がグレード 3、1 件がグレード 4 であり、4 件の SOC はいずれも「免疫系障害」であった。PT 別ではアナフィラキシー反応が 3 件（グレード 3 が 2 件、グレード 4 が 1 件）及びアナフィラキシー様反応が 1 件（グレード 3）であった［165-302 試験追加解析（5.3.5.1.1）Table 14.3.2.2.49］。Brown 基準に基づく重度のアナフィラキシーエピソード 4 件は治験責任医師によって治験薬と関連ありと判断され、治験薬が投与中止された。この 4 件中 3 件は 7 時間以内に消失し、残りの 1 件は発現日の翌朝までに回復した。

急性全身性過敏症反応

外部の専門家が判定した急性全身性過敏症反応は 8 例（3.7%）に 13 件発現した（表 2.7.6.8-23）。このうち 2 件はパート 1、11 件はパート 4 で発現した。パート 1 では 2 例に急性全身性過敏症反応が各 1 件発現し、重症度はグレード 1 及び 3 のアナフィラキシー様反応が各 1 件であった。パート 4 では 7 例に過敏症が 2 件、アナフィラキシー様反応が 4 件、アナフィラキシー反応が 5 件発現した。本試験では重度の急性全身性過敏症反応は報告されなかった（表 2.7.6.8-23）。パート 1 で発現した 2 件を含む計 5 件の急性全身性過敏症反応に対しては、BMN 165 の用量を変更することなく投与が継続された。パート 4 で 4 例に発現した 5 件の急性全身性過敏症反応に対しては、BMN 165 投与が中断された。パート 4 では急性全身性過敏症反応のため、2 例が治験薬を減量し、1 例が治験薬の投与を中止した。1 例は試験を中止したと誤って報告された。急性全身性過敏症反応の転帰はいずれも回復であった。

FDA 基準に基づくアナフィラキシー

FDA 基準に基づくアナフィラキシーは 14 例（6.5%）に 22 件発現した（表 2.7.6.8-23）。このうち 5 件はパート 1、17 件はパート 4 で発現した。PT 別の内訳は、アナフィラキシー反応が 8 件（パート 1 で 1 件、パート 4 で 7 件）、アナフィラキシー様反応が 6 件（パート 1 で 2 件、パート 4 で 4 件）、過敏症が 5 件（パート 1 で 1 件、パート 4 で 4 件）、咽喉刺激感、そう痒症、喘鳴（パート 4 で各 1 件）、蕁麻疹（パート 4 で 1 件）、呼吸困難、眼充血、血管浮腫、潮紅、及び嘔吐（パート 1 で各 1 件）並びに頻脈（パート 4 で 1 件）であった。このうち 9 件（40.9%）に対しては治験薬の用量調整が不要であり、その他の 9 件（40.9%）に対しては治験薬投与が中断された［165-302 試験追加解析（5.3.5.1.1）Table 14.3.2.2.84］。パート 4 では、FDA 基準に基づくアナフィラキシーのため、2 例が治験薬を減量し、うち 1 例が治験薬を投与中止し

た。1 例は試験を中止したと誤って報告された［165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Section 10.4.3.5.1.1、Appendix 16.1.9 Errata Memo］。FDA 基準に基づくアナフィラキシーの転帰はいずれも回復であった。

血管浮腫関連事象

MedDRA の広義 SMQ の血管浮腫に該当する PT を治験依頼者が評価し、5 例（6 件）で血管浮腫関連事象が特定された。PT 別の血管浮腫関連事象は、パート 1 の顔面浮腫（グレード 1）及び血管浮腫（グレード 2）、並びにパート 4 の咽頭浮腫（グレード 1）、口腔腫脹（グレード 1）及び 2 件の顔面腫脹（いずれもグレード 1）であった。この 6 件のうち、1 件（グレード 2 の血管浮腫）が重篤かつ NIAID/FAAN 基準に基づくアナフィラキシーエピソードとして報告され、治験薬投与が中断された。グレード 1 の顔面浮腫が発現した 1 例は治験薬を 20 mg/日から 10 mg/日に減量し、投与後 1 日で 20 mg/日に増量した。治験依頼者が評価した血管浮腫関連事象の転帰はいずれも回復であった。

治験依頼者が定義した重要な有害事象

過敏症有害事象（過敏症 AE）

本試験期間中、安全性解析対象集団 215 例中 185 例（86.0%）に 1 件以上の過敏症 AE が発現した。発現件数は全体で 1991 件、発現率は 3.19 件/人年であった。

全体で比較的よくみられた過敏症 AE（発現割合が 10%以上）は、関節痛（54.9%）、発疹（29.3%）、そう痒症（27.0%）、蕁麻疹（24.2%）、季節性アレルギー（18.6%）、発熱（13.5%）及び紅斑（10.2%）であった［165-302 試験追加解析（5.3.5.1.1）Table 14.3.2.2.32］。

関節痛関連事象

本試験期間中、安全性解析対象集団 215 例中 147 例（68.4%）に 1 件以上の関節痛関連事象が発現した。発現件数は全体で 882 件、発現率は 1.41 件/人年であった。関節痛（PT）は体の部位ごとに体系的に収集しなかったため、医師記載用語に基づき評価した結果、関節痛関連事象は広範囲（足首、手首、手、膝、指、股関節、肩、腰、肘及び全身）に及んでおり、特定の関節のみへの影響はみられなかった。

14 日以上持続する全身性皮膚反応

本試験期間中、安全性解析対象集団 215 例中 90 例（41.9%）に 1 件以上の全身性皮膚反応（14 日以上持続）が発現した。発現件数は全体で 181 件、発現率は 0.29 件/人年であった。

全身性皮膚反応（14 日以上持続）のうち、比較的よくみられた PT 別の有害事象（発現割合 4%以上）はそう痒症（9.8%）、発疹（9.3%）、紅斑（6.0%）、湿疹（5.1%）及び蕁麻疹（4.2%）であった［165-302 試験追加解析（5.3.5.1.1）Table 14.3.2.2.38］。

全身性皮膚反応（14 日以上持続）のうち、グレード 3 の有害事象が 2 件（皮膚病変、皮膚剥脱）報告され、このうち 1 件（皮膚剥脱）は重篤な有害事象としても報告された。さらに、全身性皮膚反応（14 日以上持続）に関連する重篤な有害事象が 1 件（黄色肉芽腫）報告された。

14 日以上持続する注射部位皮膚反応

本試験期間中、安全性解析対象集団 215 例中 90 例（41.9%）に 1 件以上の注射部位皮膚反応（14 日以上持続）が発現した。発現件数は全体で 270 件、発現率は 0.43 件/人年であった。

注射部位皮膚反応（14 日以上持続）のうち、比較的よくみられた PT 別の有害事象（発現割合 3%以上）は注射部位硬結（16.7%）、注射部位内出血（11.2%）、注射部位反応（10.7%）、注射部位疼痛（6.0%）、注射部位そう痒感（5.6%）及び注射部位腫瘤（5.1%）であった［165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Table 14.3.2.2.37］。グレード 2 以上の注射部位皮膚反応（14 日以上持続）は認められず、重篤な有害事象の報告もなかった。

注射部位反応関連事象

本試験期間中、安全性解析対象集団 215 例中 164 例（76.3%）に 1 件以上の ISR 関連事象が発現した。発現件数は全体で 2014 件、発現率は 3.23 件/人年であった。

比較的よくみられた PT 別の ISR 関連事象（発現割合 10%以上）は、注射部位反応（34.9%）、注射部位内出血（32.6%）、注射部位そう痒感（21.4%）、注射部位硬結（19.5%）、注射部位疼痛（18.1%）、注射部位腫脹（16.3%）及び注射部位紅斑（15.3%）であった［165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Table 14.3.2.2.39］。グレード 2 以上の ISR 関連事象はグレード 3 の注射部位反応が 1 件（0.4%）であった。ISR 関連事象に関連のある重篤な有害事象は報告されなかった。

神経精神障害関連事象

本試験期間中、安全性解析対象集団 215 例中 105 例（48.8%）に 1 件以上の神経精神障害関連事象が発現し、発現件数は全体で 396 件であった。ほとんどの神経精神障害関連事象（53 例）は重症度がグレード 1（254/396 件）又はグレード 2（133/396 件）であった。グレード 3 の有害事象が 4 例に 8 件、グレード 4 の有害事象が 1 例に 4 件報告され、いずれも SOC の「精神障害」に分類された。重篤な有害事象は 6 件発現され、いずれも SOC の「精神障害」に分類された。

比較的よくみられた PT 別の神経精神障害関連事象（発現件数 10 件以上）は、不安（45 例、91 件）、不眠症（32 例、50 件）、うつ病（34 例、54 件）、注意力障害（18 例、23 件）、易刺激性

（14 例、17 件）、嗜眠（12 例、22 件）及び記録障害（12 例、13 件）であった。重篤な有害事象は 6 件報告され、うつ病が 2 件、激越、不安、睡眠時随伴症及び著明なストレッサーを伴う短期精神病性障害が各 1 件であった。

4.　臨床検査

(1)　臨床検査値の経時的変化

NCI-CTC 臨床検査重症度グレードが親試験ベースラインの基準範囲（グレード 0）又はグレード 1 からベースライン後にグレード 3 以上に悪化した臨床検査項目は以下のとおりであった［165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Table 14.3.5.1.7］。

- ヘモグロビン：グレード 0 からグレード 3 への悪化（ヘモグロビン減少）が 1 例（0.5%）に認められた。別の 1 例にグレード 3 のヘモグロビン値が認められたが、治験薬の最終投与後 30 日より後に採取した検体のデータであった。
- リンパ球：グレード 0 からグレード 3 への悪化が 1 例（0.5%）に認められた。
- 血小板：グレード 0 からグレード 3 及び 4 への悪化が各 1 例（0.5%）に認められた。
- CPK：グレード 0 からグレード 3 及び 4 への悪化（CPK 上昇）がそれぞれ 9 例（4.5%）及び 3 例（1.5%）、グレード 1 からグレード 3 及び 4 への悪化（CPK 上昇）がそれぞれ 1 例（0.5%）及び 4 例（2.0%）に認められた。
- グルコース：グレード 1 からグレード 3 への悪化が 1 例（0.5%）に認められた。別の 1 例（0.5%）はベースラインにグレード 3 で、ベースライン後もグレード 3（最悪時）が持続した。

重篤な有害事象は、2 例にグレード 4 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加、1 例にグレード 1 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加及びグレード 3 の鉄欠乏性貧血が認められた。臨床検査値異常に関連のある他の有害事象はいずれも非重篤であった。

(2)　補体成分の解析結果

全体として、補体値の平均値は BMN 165 投与開始直後に低下し、その後は経時的にベースライン値まで徐々に増加した。BMN 165 の投与初期には、低補体値の被験者では、血中 Phe 濃度が低下した被験者が少ない傾向が認められたが、長期投与及び用量の最適化により補体値にかかわらず全例に同程度の血中 Phe 濃度低下が認められた。低 C3 の被験者では、血中 Phe 濃度を低下させるためにより高用量の BMN 165 投与が必要であった。60 mg/日の投与遵守率 80%で 4 週間以上継続した被験者の C3 及び C4 の平均値は、他の用量で投与を受けた被験者と比較してわずかに低かった。重要なことは、BMN 165 の増量後に C3 及び C4 がプラトーに達したことであった。最終的に投与 1～2 年後に C3 及び C4 が LLN 未満となった被験者で免疫複合体の形成を介して発現することのある有害事象の発現率は増加せず、補体値にかかわらず感染症の発現

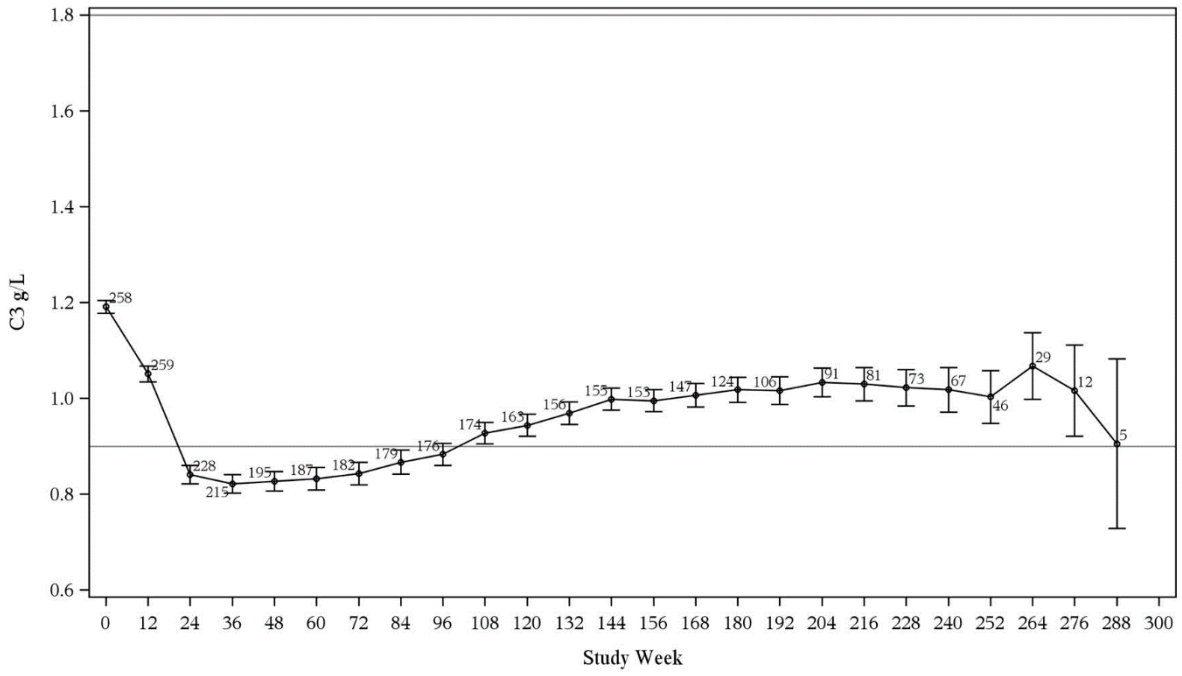
率はおおむね同程度であった。さらに、第 3 相試験で BMN 165 投与を受けた被験者に免疫複合体を介した末端器官障害の臨床的徴候又は臨床検査所見は認められなかった。

165-301/302 試験統合解析対象集団の補体第 3 成分（C3）及び補体第 4 成分（C4）（165-301 試験及び 165-302 試験）

165-301 試験及び 165-302 試験を通した C3 の経時的推移を図 2.7.6.8-29 に示す。

165-301/302 試験統合解析対象集団では、投与開始直後から最初の 36 週間に C3 の平均値が低下し、長期投与に伴って回復する傾向が認められた。C3 の平均値は投与後 36 週までに LLN 未満に低下し（LLN：0.9 g/L）、最低値に達した。その後、C3 の平均値は投与後 108 週までに基準範囲内まで徐々に上昇し、ベースライン値に近い値となった。

図 2.7.6.8-29　補体第 3 成分（C3）の経時的推移
（165-301 試験及び 165-302 試験：165-301/302 試験統合解析対象集団）



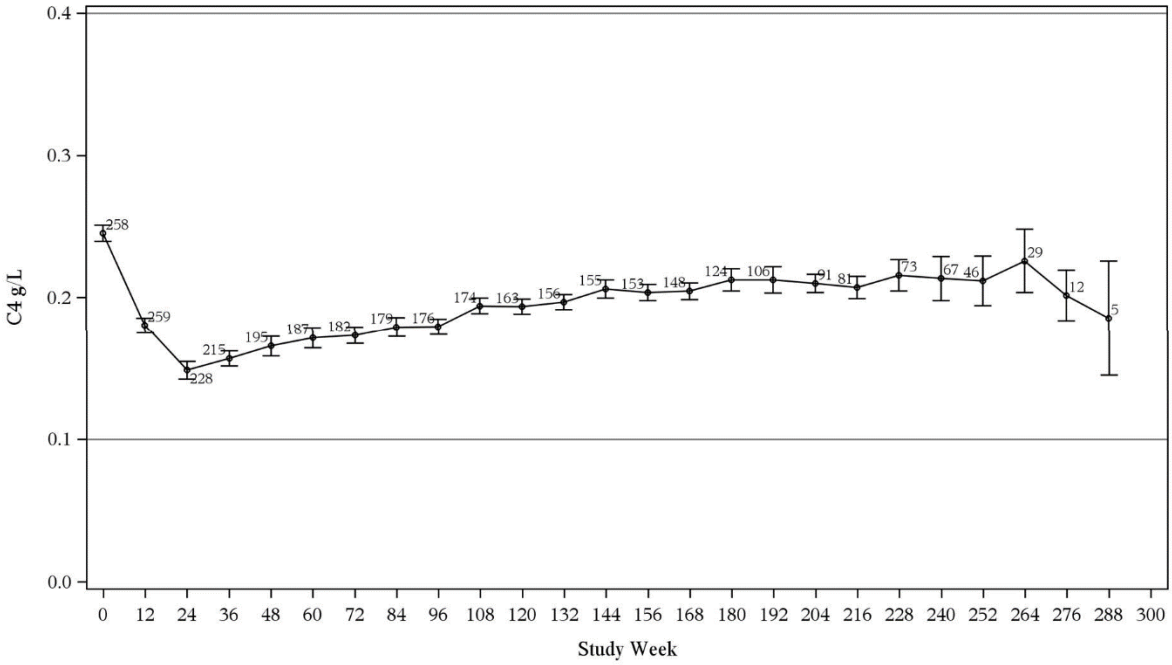
C3：補体第 3 成分
Study Week は 165-301 試験及び 165-302 試験の累積週数、値は平均値を示す。エラーバーは平均値の標準誤差を示す。表中の線は、基準値の下限（0.9 g/L）及び上限（1.8 g/L）を示す。解析には、165-301 試験で BMN 165 投与を開始した被験者を含めた。
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Figure 14.3.6.504

165-301 及び 165-302 試験を通した C4 の経時的推移を図 2.7.6.8-30 に示す。

165-301/302 試験統合解析対象集団では C3 と同様に C4 の平均値が投与開始直後に低下したが試験期間を通じて基準範囲内（0.1～0.4 g/L）であった。C4 の平均値は投与開始後に低下したが

基準範囲内のまま投与後 24 週までに最低値に達した。その後、C4 の平均値は長期投与に伴ってベースライン値まで徐々に上昇した。

図 2.7.6.8-30　補体第 4 成分（C4）の経時的推移
（165-301 試験及び 165-302 試験：165-301/302 試験統合解析対象集団）



C4：補体第 4 成分
Study Week は 165-301 試験及び 165-302 試験の累積週数、値は平均値を示す。エラーバーは平均値の標準誤差を示す。表中の線は、基準値の下限（0.1 g/L）及び上限（0.4 g/L）を示す。解析には、165-301 試験で BMN 165 投与を開始した被験者を含めた。
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Figure 14.3.6.321

165-301/302 試験統合解析対象集団のうち、165-302 試験のパート 2 にプラセボ投与を受けた被験者を除く全例を対象に、165-301 及び 165-302 試験で C3 及び C4 が LLN 未満であった被験者の割合を表 2.7.6.8-39 に示す。

165-302 試験のパート 1 の 1 週時に、C3 及び C4 が LLN 未満であった被験者の割合はそれぞれ 70.3%及び 31.8%であった。165-302 試験のパート 4 の 49 週時には、C3 及び C4 が LLN 未満の被験者の割合はそれぞれ 49.4%及び 14.9%に低下した。C3 及び C4 が LLN 未満の被験者の割合は長期投与に伴って継続して徐々に低下し、パート 4 の 97 週時にそれぞれ 42.2%及び 7.1%、145 週時にそれぞれ 27.6%及び 3.0%であった。

表 2.7.6.8-39　補体第 3 及び第 4 成分（C3 及び C4）が基準範囲下限未満の被験者の割合（165-301 試験及び 165-302 試験：プラセボ投与を除く 165-301/302 試験統合解析対象集団）

評価時点	被験者の総数	C3値がLLN未満、n (%)	C4値がLLN未満、n (%)
ベースライン	258	19 (7.4)	2 (0.8)
パート1の1週時	148	104 (70.3)	47 (31.8)
パート4の1週時	154	72 (46.8)	31 (20.1)
パート4の49週時	174	86 (49.4)	26 (14.9)
パート4の97週時	154	65 (42.2)	11 (7.1)
パート4の145週時	134	37 (27.6)	4 (3.0)
パート4の169週時	75	28 (37.3)	5 (6.7)

C3：補体第 3 成分、C4：補体第 4 成分、LLN：基準範囲下限
165-301 試験から 165-302 試験に移行し、パート 2 で実薬投与を受けた被験者を本解析に含める。
各時点の C3 又は C4 の値を有する被験者数を分母として割合（%）を算出した。
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Table 14.3.6.326、Table 14.3.6.327

補体成分に対する BMN 165 増量の影響

パート 4 に BMN 165 を増量したときの C3 の経時的推移を図 2.7.6.8-31 に示す。

パート 4 に BMN 165 を 20 mg/日から 40 mg/日に、40 mg/日から 60 mg/日に増量した被験者を対象に C3 及び C4 の平均値を増量前後で比較した。補体成分の平均値は一定を保ち、経時的又は増量後に低下しなかった。

図 2.7.6.8-31　パート 4 に BMN 165 を増量したときの補体第 3 成分（C3）の経時的推移（165-302 試験：全登録被験者）（1/2）

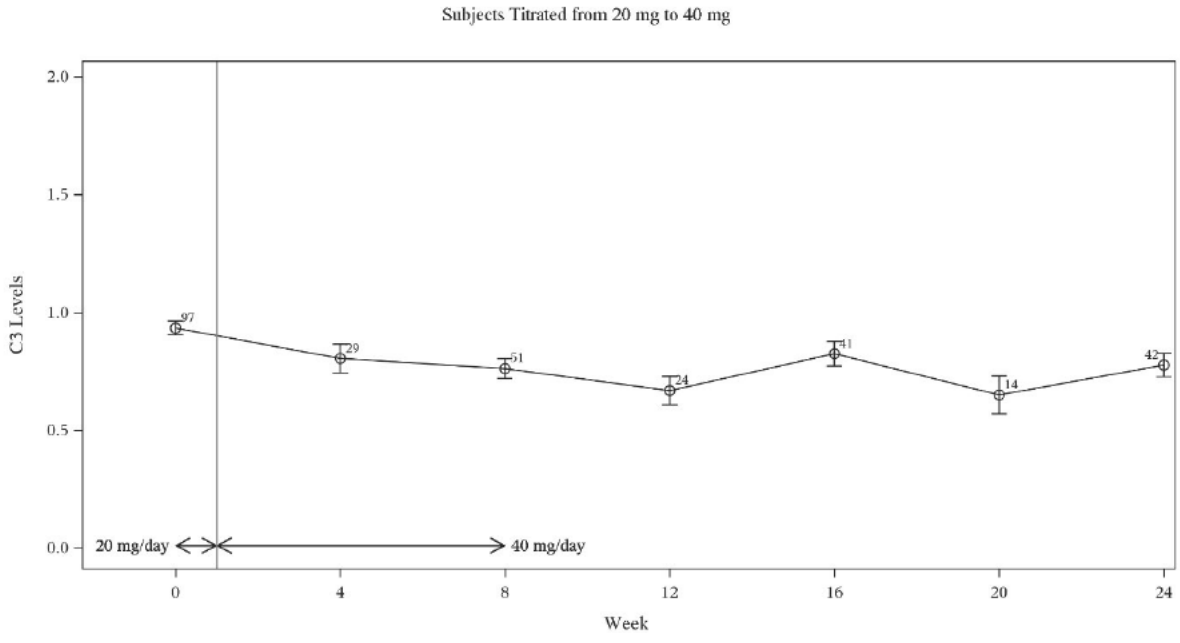
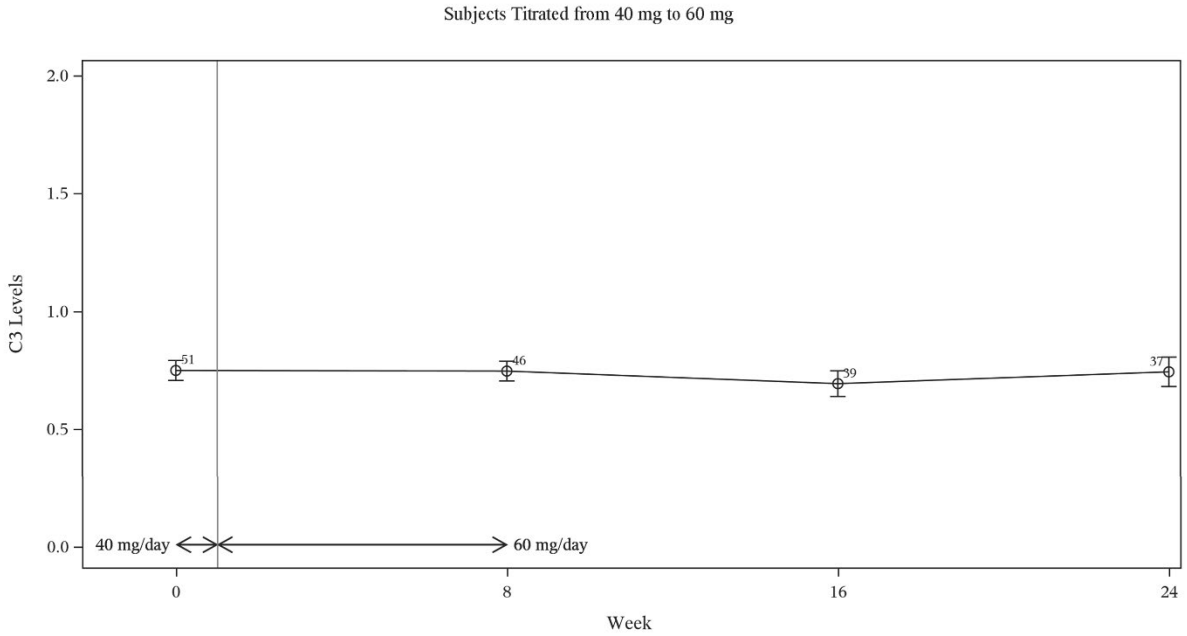


図 2.7.6.8-31　パート 4 に BMN 165 を増量したときの補体第 3 成分（C3）の経時的推移（165-302 試験：全登録被験者）（2/2）



C3：補体第 3 成分
最初に BMN 165 の 20 mg/日投与群に無作為化割付けされ、投与遵守率 80%で 40 mg/日を 4 週間以上継続した被験者を 40 mg/日から 60 mg/日に増量したときの解析に含めた。
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Figure 14.3.6.388、Figure 14.3.6.388.1

5.　バイタルサイン、身体的検査及びその他の安全性評価項目

バイタルサインと関連のある PT 別の有害事象は、発熱［29 例（13.5%）、46 件］、高血圧［13 例（6.0%）、14 件］、心拍数増加［4 例（1.9%）、7 件］、頻脈［4 例（1.9%）、4 件］、血圧上昇［5 例（2.3%）、7 件］、低血圧［1 例（0.5%）、1 件］、二次性高血圧［1 例（0.5%）、1 件］、収縮期血圧低下［2 例（0.9%）、4 件］、心拍数減少［1 例（0.5%）、2 件］及び頻呼吸［1 例（0.5%）、1 件］が報告された。PT 別の有害事象の発現率は、発熱が 0.1 件/人年、高血圧、心拍数増加、頻脈、血圧上昇、低血圧、二次性高血圧、収縮期血圧低下、心拍数減少及び頻呼吸が 0.0 件/人年であった。グレード 1 の重篤な有害事象 1 件（頻脈）を除き、バイタルサインと関連のある全ての有害事象は非重篤で、重症度がグレード 1 又は 2 であった。バイタルサインに関連する有害事象のうち、ほとんどの有害事象の転帰が回復又は軽快であり、87 件中 82 件は治験責任医師によって治験薬と関連なしと判断された。BMN 165 の用量変更に至った有害事象は 2 件であり、投与中断が 1 件（グレード 2 の非重篤な発熱）及び減量が 1 件（グレード 2 の非重篤な心拍数増加）であった。

本試験でベースライン後の心電図を有する 168 例のうち、4 例（2.4%）に洞性徐脈 2 例を含む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。その他の心電図はいずれも正常又は臨床的に重要ではない異常と判断された。

本試験では 8 例に 9 件の妊娠が報告された。妊娠 9 件のうち、4 件は正常分娩、2 件は中絶又は流産、2 件は胎児合併症及び／又は胎児異常の新生児であり、1 件は転帰不明であった。胎児合併症及び／又は胎児異常は、胎児心拍数異常（被験者番号：[redacted]-3309）及び小頭症（被験者番号：[redacted]-3159）であった（2.7.6.11.1.7 の重篤な有害事象の叙述参照）。パートナーの妊娠は 10 件であり、このうち 5 件は正常分娩、1 件は流産、1 件は胎児合併症及び／又は胎児異常の新生児（被験者番号[redacted]-3188 の呼吸窮迫、2.7.6.11.1.7 の重篤な有害事象の叙述参照）であり、3 件は転帰不明であった。

6.　充填済み注射器製剤とバイアル及び注射器製剤

(1)　投与中断

PFS 製剤及び VS 製剤の投与開始 6 か月以内の投与中断を表 2.7.6.8-40 に示す。

BMN 165 の用量にかかわらず投与開始 6 か月以内に投与中断した被験者の割合は、PFS 製剤（65.0%）と VS 製剤（64.1%）で同程度であり、投与中断率はそれぞれ 11.5 及び 10.5 件/人年であった。投与中断率は製剤間及び用量間で一定の傾向があり、全体の投与中断率の範囲は 7.7 件/人年（VS 製剤の 20～40 mg/日）～16.4 件/人年（PFS 製剤の 20 mg/日未満）であった。20 mg/日未満の投与群では製剤間で投与中断率の差が最も大きく、PFS 製剤が 16.4 件/人年及び VS 製剤が 12.3 件/人年であった。20 mg/日未満の投与群では、投与開始 6 か月以内の ISR 関連事象の発現割合が VS 製剤（0.8%）と比較して PFS 製剤（3.4%）で高かった。

投与開始 6 か月以内の投与中断期間は短く、平均値（SD）の範囲は 1.5（1.55）日（PFS 製剤の 20～40 mg/日未満）～2.9（8.52）日（VS 製剤の 40～60 mg/日未満）であり、投与中断後すぐに BMN 165 の投与を再開していたことが示された。各製剤の投与中断期間を投与開始 6 か月以内と 6 か月超で比較した結果、投与期及び製剤にかかわらず投与中断期間は同程度であった［165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Table 14.3.1.4.76］。

表 2.7.6.8-40 PFS 製剤及び VS 製剤の投与開始 6 か月以内の投与中断の要約（165-301 及び 165-302 試験：165-301/302 試験統合 ITT 集団）

	PFS					VS				
	20 mg/日未満 (N＝88)	20～ 40 mg/日未満 (N＝109)	40～60 mg/日未満 (N＝64)	60 mg/日以上 (N＝1)	全用量 (N＝117)	20 mg/日未満 (N＝115)	20～40 mg/日未満 (N＝130)	40～60 mg/日未満 (N＝67)	60 mg/日以上 (N＝0)	全用量 (N＝145)
投与中断した被験者、n (%)	13 (14.8)	43 (39.4)	33 (51.6)	0	76 (65.0)	15 (13.0)	57 (43.8)	41 (61.2)	0	93 (64.1)
曝露量（人年）	3.9	15.0	11.0	0.0	29.0	4.8	20.4	12.6	0.0	36.5
投与中断数	64	152	118	0	334	59	158	167	0	384
投与中断率（件/人年)	16.4	10.1	10.7	0.0	11.5	12.3	7.7	13.3	0.0	10.5
投与中断期間（日）										
n	64	152	118	0	334	59	158	167	0	384
平均値（SD）	2.3 (2.31)	1.5 (1.55)	2.3 (4.95)	-	1.9 (3.30)	1.5 (1.62)	2.1 (3.61)	2.9 (8.52)	-	2.4 (6.12)
中央値	1.0	1.0	1.0	-	1.0	1.0	1.0	1.0	-	1.0
最小値、最大値	1, 11	1, 13	1, 34	-	1, 34	1, 12	1, 27	1, 98	-	1, 98
有害事象による投与中断期間（日）										
n	19	11	6	0	36	5	18	10	0	33
平均値（SD）	4.9 (3.01)	3.8 (2.93)	3.0 (3.10)	-	4.3 (3.01)	1.4 (0.89)	7.7 (8.32)	1.0 (0.00)	-	4.7 (6.91)
中央値	3.0	4.0	1.0	-	3.0	1.0	4.0	1.0	-	1.0
最小値、最大値	1, 10	1, 9	1, 7	-	1, 10	1, 3	1, 21	1, 1	-	1, 21

ITT：intent-to-treat、PFS：充填済み注射器、SD：標準偏差、VS：バイアル及び注射器
投与中断が発生した理由として、有害事象、投薬欠落又は被験者の投与不順守などがあった。
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Table 14.3.1.4.75

BMN 165 の投与開始 6 か月以内の有害事象、重篤な有害事象、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のうち、投与中断に至った有害事象の発現割合は PFS 製剤と VS 製剤で同程度であった。投与開始 6 か月以内に BMN 165 の投与中断に至った有害事象の発現割合は PFS 製剤が 20.5%及び VS 製剤が 17.2%であり、投与中断に至った重篤な有害事象の発現割合はそれぞれ 0.9%及び 2.0%であった［165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Table 14.3.1.4.78］。PFS 製剤の 20 mg/日未満の投与を受けた 1 例（1.1%）に、投与中断に至った重篤な有害事象が 1 件発現した。投与中断に至った過敏症 AE の発現割合は、PFS 製剤が 12.0%及び VS 製剤が 13.2%であり、投与中断に至った NIAID/FAAN 基準に基づくアナフィラキシーの発現割合はそれぞれ 0.9%及び 2.0%であった［165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Table 14.3.1.4.78］。投与開始 6 か月以内に全体で比較的よくみられた投与中断に至った PT 別の有害事象（用量にかかわらずいずれかの製剤で発現割合が 1.0%超）は、関節痛（PFS 製剤 8.5%、VS 製剤 9.9%、以下同順）、注射部位反応（2.6%、1.3%）、蕁麻疹（2.6%、2.0%）、浮動性めまい（1.7%、0.7%）及び嘔吐（1.7%、1.3%）であった［165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Table 14.3.1.4.81］。

165-301 試験 ITT 集団（165-301/302 のデータを含む）を対象に製剤間で投与中断の発現割合を比較した結果、VS 製剤と比較して PFS 製剤で投与中断の発現割合が高かった。投与中断の発現割合は PFS 製剤が 91.0%及び VS 製剤が 73.4%であり、発現率はそれぞれ 13.4 及び 10.7 件/人年であった［165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Table 14.3.1.4.77］。PFS 製剤及び VS 製剤ともに、投与中断の発現割合は増量に伴って上昇する傾向が認められた。両製剤の投与中止に至った有害事象は 165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Table 14.3.1.4.80 に要約した。

2.7.6.8.2.8　免疫原性

1.　BMN 165 に対する抗体反応

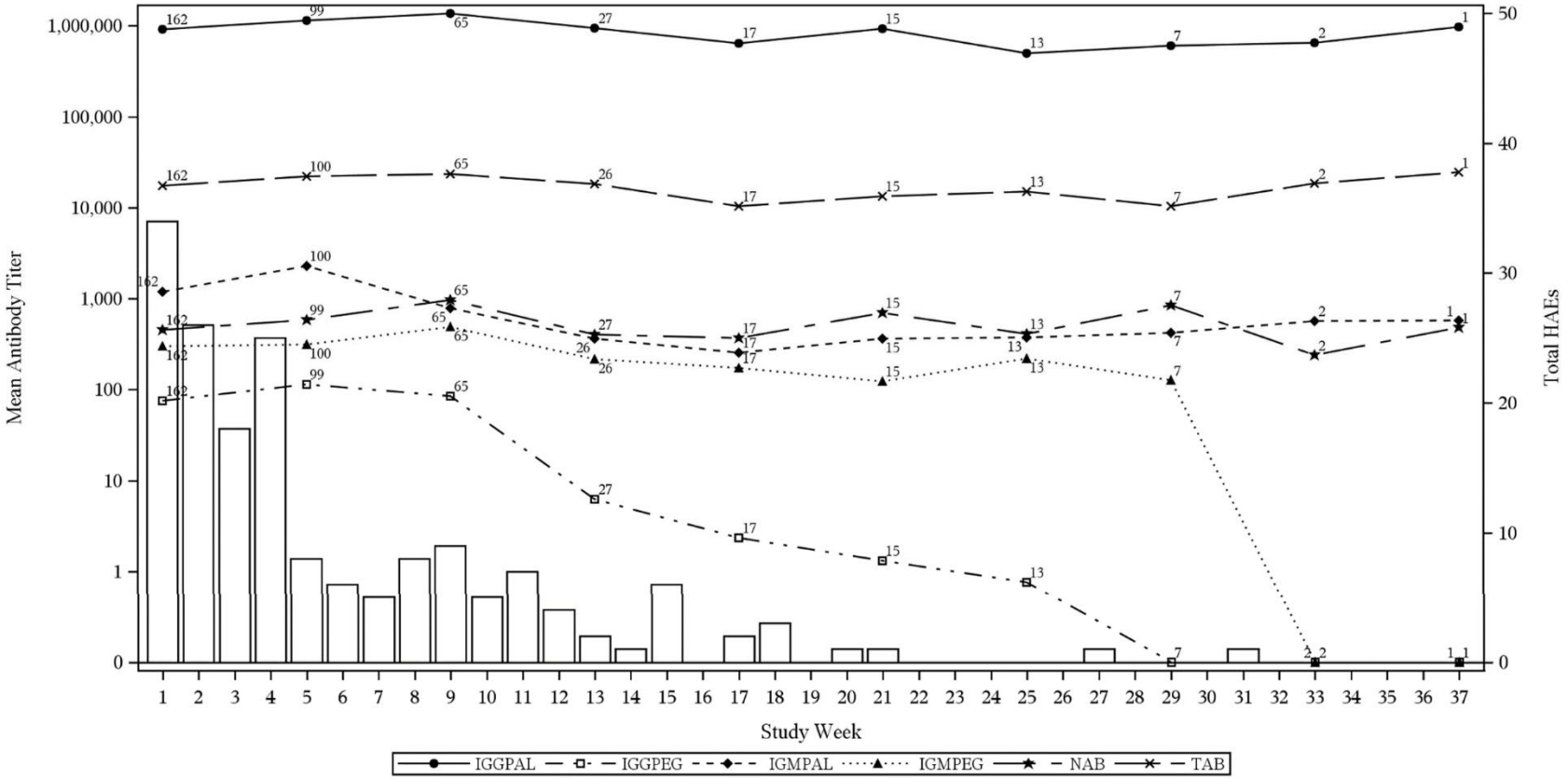
過敏症 AE の発現割合と抗 BMN 165 抗体価の推移を図 2.7.6.8-32（パート 1）及び図 2.7.6.8-33（パート 4）に示す。

第 3 相試験（165-301 及び 165-302 試験）では全例に BMN 165 投与に伴う抗体反応が認められた。BMN 165 投与を開始した 165-301 試験では、全例に TAb 反応及び抗 PAL 反応が持続的に認められた。165-301 試験での平均 TAb 抗体価は BMN 165 の投与開始後 3 週に最大値となり、その後わずかに低下したものの 36 週（165-301 試験）まで維持された。PAL タンパク質への反応及びその後に予測される T 細胞依存性抗体反応のパターンは、異種タンパク質に対して引き起こされる典型的なパターンを示すものであった。抗 PAL 抗体価の平均値は、165-301 試験の導入期／漸増期に最大値となり、その後も 165-301 試験の維持期を通して維持された。さらに、ほとんどの被験者では一過性の抗 PEG（抗 IgM 及び抗 IgG）反応も認められ、抗 PEG 抗体価は 165-301 試験の導入期／漸増期に最大値となり、その後維持期にベースライン値まで低下した。PEG に対する反応は T 細胞非依存性 2 型抗体反応のパターンを示すものであった。また、ほとんどの被験者に低抗体価の NAb 反応が持続的に認められた。165-301 試験の投与 9 か月までにほと

んどの被験者が NAb 陽性であった。NAb の陽性割合及び抗体価は、165-301 試験の投与 9 か月間一定であった。

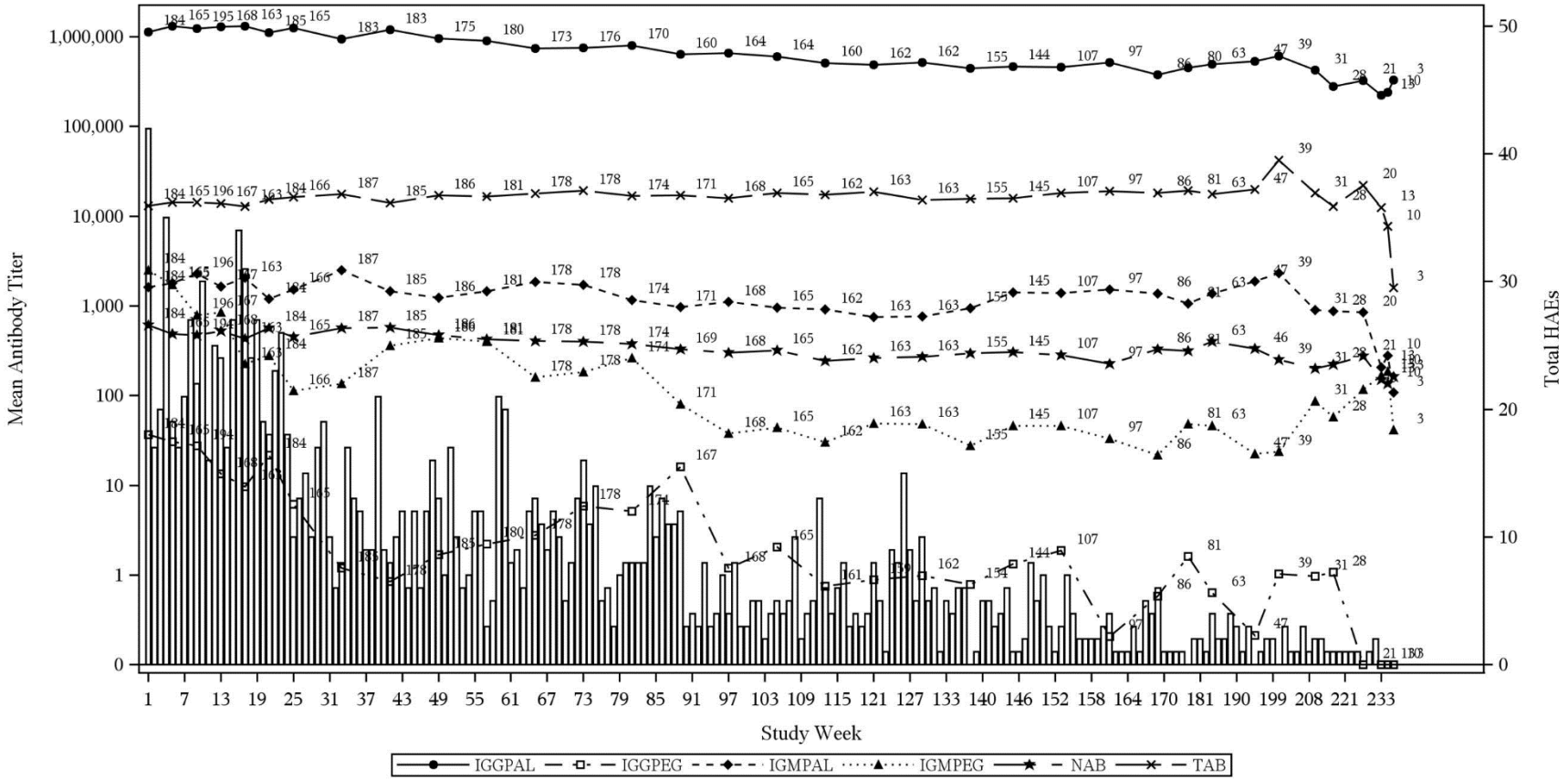
したがって、165-302 試験登録時に被験者は TAb、NAb 及び抗 PAL が陽性であったが、抗 PEG 抗体価は親試験ベースライン値まで低下又は検出限界未満であった。全体として 165-302 試験の全例で ADA 抗体価は一定であり、パート 4 で増量（20 mg/日から 40 mg/日、40 mg/日から 60 mg/日）後も増加しなかった。

図 2.7.6.8-32 パート 1 の過敏症有害事象の発現割合と抗 BMN 165 抗体価の推移（165-302 試験：パート 1 の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、NAb：中和抗体、PAL：フェニルアラニンアンモニアリアーゼ、PEG：ポリエチレングリコール、TAb：総抗 BMN 165 抗体
抗体価が 1 以下の場合は陰性であることを示す。
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Figure 14.3.6.60

図 2.7.6.8-33　パート 4 の過敏症有害事象の発現割合と抗 BMN 165 抗体価の推移（165-302 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、NAb：中和抗体、PAL：フェニルアラニンアンモニアリアーゼ、PEG：ポリエチレングリコール、TAb：総抗 BMN 165 抗体
抗体価が 1 以下の場合は陰性であることを示す。
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Figure 14.3.6.63

(1)　総抗 BMN 165 抗体反応（TAb）

パート 1 及び 4 の TAb 陽性割合及び平均抗体価を表 2.7.6.8-41 に示す。

BMN 165 投与を開始した 165-301 試験では全例に TAb 反応が持続的に認められた。TAb 分析法により、アイソタイプ（IgM、IgG）又は特異性（抗 PAL、抗 PEG）にかかわらず、全ての薬物結合抗体を検出した。TAb の平均抗体価は BMN 165 の投与後 3 週に最大値となり、その後わずかに低下したものの本試験期間を通じて維持された。TAb の平均抗体価は本試験期間を通して全例で比較的安定していた。TAb の平均抗体価は当初、非 RDT 解析集団（血中 Phe 濃度低下が 20%未満でパート 4 に直接移行した被験者）と比較して、RDT 解析集団（血中 Phe 濃度低下が 20%以上でパート 2 の参加適格性を満たした被験者）で低かった。

表 2.7.6.8-41　パート 1 及び 4 の TAb 陽性割合及び平均抗体価
（165-302 試験：パート 1 及び 4 の安全性解析対象集団）

	解析対象集団	パート1	パート4				
		1週時	1週時	49週時	97週時	145週時	169週時
総被験者数	安全性	162	184	186	168	145	86
	RDT	76	68	74	72	61	44
	非RDT	40	66	60	46	42	20
陽性割合	安全性	100.0%	99.5%	100.0%	99.4%	98.6%	97.7%
	RDT	100.0%	98.5%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
	非RDT	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
TAb抗体価： 平均値 中央値 （範囲）	安全性	17,659 7,945 (296 -214,000)	13,082 8,110 (0 - 107,000)	17,076 10,550 (85 - 162,000)	15,942 10,700 (0 - 109,000)	15,940 10,700 (0 - 191,000)	18,161 11,150 (0 - 109,000)
	RDT	9,019 3,960 (429 - 61,600)	11,637 7,720 (0 - 105,000)	15,171 9,415 (167 - 101,000)	15,818 10,650 (814 - 109,000)	18,399 11,600 (424 - 191,000)	17,569 11,500 (335 - 109,000)
	非RDT	33,874 26,250 (1,110 - 214,000)	15,919 8,475 (225 - 107,000)	25,392 20,800 (1,670 - 162,000)	21,267 11,600 (250 - 104,000)	17,086 11,600 (1,070 - 105,000)	23,658 19,950 (3,520 - 105,000)

RDT：無作為化治療中止試験、TAb：総抗 BMN 165 抗体
例数は、試験終了時点で各時点のデータが得られた被験者数を示す。
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Table 14.3.6.69、Table 14.3.6.72、Table 14.3.6.74、Table 14.3.6.77

パート 2 及び 3 の TAb 陽性割合及び平均抗体価を表 2.7.6.8-42 に示す。

パート 2 のベースラインの TAb の平均抗体価は、統合実薬群が 13,213、統合プラセボ群が 16,061 であった。統合プラセボ群の TAb の平均抗体価は、被験者が投与を中断した無作為化治療中止期の 8 週に 6412 まで低下した。

パート 3 では、パート 2 のプラセボ投与から実薬投与に切り替えた被験者で TAb の平均抗体価が 18,535 まで増加したが、この抗体価はパート 2 のベースライン（プラセボ投与への切替え

前）の平均抗体価と同程度であった。さらに、プラセボ投与から実薬投与に切り替えた被験者の TAb の平均抗体価はパート 2 及び 3 ともに実薬投与を受けた被験者の平均抗体価（11,253）と同程度であった。

表 2.7.6.8-42　パート 2 及び 3 の TAb 陽性割合及び平均抗体価
（165-302 試験：パート 2 及び 3 の安全性解析対象集団）

	パート2			パート3	
	投与群	ベースライン	8週時	投与群	4週時
総被験者数	統合実薬群	66	58	実薬を継続	41
	統合プラセボ群	29	25	プラセボから実薬に切り替え	18
陽性割合	統合実薬群	100.0%	100.0%	実薬を継続	100.0%
	統合プラセボ群	100.0%	100.0%	プラセボから実薬に切り替え	100.0%
TAbの抗体価： 平均値 中央値 （範囲)	統合実薬群	13,213 5,950 (239 – 104,000)	13,122 7,650 (242 – 87,200)	実薬を継続	11,253 7,160 (702 – 38,600)
	統合プラセボ群	16,061 9,560 (427 – 69,600)	6,412 3,550 (118 – 25,800)	プラセボから実薬に切り替え	18,535 13,500 (450 – 71,600)

TAb：総抗 BMN 165 抗体
例数は、試験終了時点で各時点のデータが得られた被験者数を示す。
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Table 14.3.6.70、Table 14.3.6.71、Table 14.3.6.75、Table 14.3.6.76

(2)　抗 PAL 反応

パート 1 及び 4 の抗 PAL 陽性割合及び平均抗体価を表 2.7.6.8-43（抗 PAL IgG）及び表 2.7.6.8-44（抗 PAL IgM）に示す。

BMN 165 の投与を開始した 165-301 試験では、全例に抗 PAL（抗 IgG 及び抗 IgM）反応が持続的に認められた。抗 PAL 平均抗体価は 165-301 試験の導入期／漸増期に最大値となり、その後維持期を通して維持され、165-302 試験登録時には定常状態であった。抗 PAL IgG の陽性割合は全パートを通して 100%であったが、平均抗体価は長期投与に伴ってパート 4 では徐々に低下した。一方、抗 PAL IgM の陽性割合は長期投与に伴ってパート 4 では徐々に低下したが、平均抗体価は全パートを通して比較的一定であった。抗 PAL-IgG 及び抗 PAL-IgM の平均抗体価は、パート 4 の 49 週時まではいずれも非 RDT 解析集団（血中 Phe 濃度低下が 20%未満でパート 4 に直接移行した被験者）よりも RDT 解析集団（血中 Phe 濃度低下が 20%以上でパート 2 の参加適格性を満たした被験者）の方が低かった。

表 2.7.6.8-43 パート 1 及び 4 の抗 PAL IgG 陽性割合及び平均抗体価（165-302 試験：パート 1 及び 4 の安全性解析対象集団）

	解析対象集団	パート1	パート4				
		1週	1週	49週	97週	145週	169週
総被験者数	安全性	162	184	175	164	144	86
	RDT	76	68	72	70	60	44
	非RDT	40	66	55	46	42	20
陽性割合	安全性	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
	RDT	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
	非RDT	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
抗PAL IgG抗体価： 平均値 中央値 （範囲）	安全性	920,567 328,050 (1,350 - 8,857,350)	1,135,032 984,150 (450 - 8,857,350)	959,511 984,150 (1,350 - 8,857,350)	659,426 328,050 (1,350 - 8,857,350)	465,500 328,050 (450 - 2,952,450)	376,074 328,050 (450 - 2,952,450)
	RDT	671,945 328,050 (1,350 - 2,952,450)	908,219 984,150 (450 - 2,952,450)	771,600 328,050 (1,350 - 2,952,450)	585,167 328,050 (4,050 - 2,952,450)	475,020 328,050 (1,350 - 2,952,450)	365,727 218,700 (1,350 - 2,952,450)
	非RDT	1,470,758 984,150 (109,350 - 8,857,350)	1,806,791 984,150 (4,050 - 8,857,350)	1,393,715 984,150 (109,350 - 8,857,350)	912,835 328,050 (36,450 - 8,857,350)	597,664 328,050 (12,150 - 2,952,450)	348,705 328,050 (12,150 - 984,150)

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、RDT：無作為化治療中止試験
例数は、試験終了時点で各時点のデータが得られた被験者数を示す。
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Table 14.3.6.69、Table 14.3.6.72、Table 14.3.6.74、Table 14.3.6.77

表 2.7.6.8-44 パート 1 及び 4 の抗 PAL IgM 陽性割合及び平均抗体価（165-302 試験：パート 1 及び 4 の安全性解析対象集団）

	解析対象集団	パート1	パート4				
		1週時	1週時	49週時	97週時	145週時	169週時
総被験者数	安全性	162	184	186	168	145	86
	RDT	76	68	74	72	61	44
	非RDT	40	66	60	46	42	20
陽性割合	安全性	91.4%	89.1%	83.9%	71.4%	61.4%	66.3%
	RDT	90.8%	85.3%	90.5%	72.2%	55.7%	63.6%
	非RDT	87.5%	95.5%	76.7%	65.2%	69.0%	65.0%
抗PAL IgM抗体価： 平均値 中央値 （範囲）	安全性	1,206 454 (0 - 51,200)	1,610 426 (0 - 73,900)	1,232 393 (25 - 56,020)	1,108 215 (14 - 36,980)	1,417 151 (12 - 40,210)	1,379 157 (0 - 33,550)
	RDT	567 426 (0 - 2,040)	628 343 (0 - 2,514)	711 401 (37 - 8,672)	1,355 262 (23 - 32,030)	1,584 144 (14 - 40,210)	857 153 (0 - 10,510)
	非RDT	2,788 511 (36 - 51,200)	3,219 537 (39 - 73,900)	2,277 402 (25 - 56,020)	1,271 184 (30 - 36,980)	1,992 322 (26 - 37,610)	2,032 163 (0 - 33,550)

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、RDT：無作為化治療中止試験
例数は、試験終了時点で各時点のデータが得られた被験者数を示す。
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Table 14.3.6.69、Table 14.3.6.72、Table 14.3.6.74、Table 14.3.6.77

パート 2 及び 3 の抗 PAL 陽性割合及び平均抗体価を表 2.7.6.8-45（抗 PAL IgG）及び表 2.7.6.8-46（抗 PAL IgM）に示す。

パート 2 のベースラインの抗 PAL IgG の平均抗体価は統合実薬群（624,273）と統合プラセボ群（964,505）で同程度であった。統合プラセボ群では、BMN 165 の投与を中断した 8 週間に抗 PAL IgG の平均抗体価が低下し、パート 2 の 8 週時に 378,594 であった。

パート 2 のベースラインの抗 PAL IgM の平均抗体価は統合実薬群（423）と統合プラセボ群（479）で同程度であり、BMN 165 の投与を中断した 8 週間に変化は認められなかった。

パート 2 にプラセボ投与を受け、パート 3 で実薬投与に切り替えた被験者の抗 PAL IgG の平均抗体価は 1,083,383 に増加したが、パート 2 ベースラインの平均抗体価と同程度であり、抗 PAL IgG 抗体価は BMN 165 の投与中断前の値に戻るもののプラセボ投与期間の BMN 165 投与中断によるブースト作用はないことが示された。さらに、プラセボ投与から実薬投与に切り替えた被験者のパート 3 での抗 PAL IgG 抗体価の平均値は、パート 2 及び 3 ともに実薬投与を受けた被験者の平均抗体価（806,336）と同程度であった。

パート 3 での抗 PAL IgM の平均抗体価は、プラセボ投与から実薬投与に切り替えた被験者（601）とパート 2 及び 3 ともに実薬投与を受けた被験者（471）で同程度であった。

表 2.7.6.8-45　パート 2 及び 3 の抗 PAL IgG 陽性割合及び平均抗体価
（165-302 試験：パート 2 及び 3 の安全性解析対象集団）

	パート2			パート3	
	投与群	ベースライン	8週時	投与群	4週時
総被験者数	統合実薬群	66	58	実薬を継続	41
	統合プラセボ群	29	25	プラセボから実薬に切り替え	18
陽性割合	統合実薬群	100.0%	100.0%	実薬を継続	100.0%
	統合プラセボ群	100.0%	100.0%	プラセボから実薬に切り替え	100.0%
抗PAL IgG抗体価： 平均値 中央値 （範囲）	統合実薬群	624,273 328,050 (1,350 - 2,952,450)	758,607 328,050 (4,050 - 8,857,350)	実薬を継続	806,336 328,050 (4,050 - 2,952,450)
	統合プラセボ群	964,505 984,150 (1,350 - 2,952,450)	378,594 328,050 (12,150 - 984,150)	プラセボから実薬に切り替え	1,083,383 984,150 (150 - 2,952,450)

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
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Table 14.3.6.70、Table 14.3.6.71、Table 14.3.6.75、Table 14.3.6.76

表 2.7.6.8-46　パート 2 及び 3 の抗 PAL IgM 陽性割合及び平均抗体価
（165-302 試験：パート 2 及び 3 の安全性解析対象集団）

	パート2			パート3	
	投与群	ベースライン	8週時	投与群	4週時
総被験者数	統合実薬群	66	58	実薬を継続	41
	統合プラセボ群	29	25	プラセボから実薬に切り替え	18
陽性割合	統合実薬群	86.4%	87.9%	実薬を継続	80.5%
	統合プラセボ群	82.8%	68.0%	プラセボから実薬に切り替え	83.3%
抗PAL IgM抗体価： 平均値 中央値 （範囲）	統合実薬群	423 319 (0 - 2,380)	396 215 (0 - 2,520)	実薬を継続	471 340 (0 - 2,316)
	統合プラセボ群	479 481 (37 - 1,460)	300 152 (29 - 1,224)	プラセボから実薬に切り替え	601 450 (0 - 2,288)

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
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Table 14.3.6.70、Table 14.3.6.71、Table 14.3.6.75、Table 14.3.6.76

(3)　抗 PEG 反応

パート 1 及び 4 の抗 PEG 陽性割合及び平均抗体価を表 2.7.6.8-47（抗 PEG IgG）及び表 2.7.6.8-48（抗 PEG IgM）に示す。

165-301 試験では、ほとんどの被験者に一過性の抗 PEG（抗 IgM 及び抗 IgG）反応が認められ導入期／漸増期に最大値となり、その後維持期にベースライン値まで低下した。165-302 試験開始時の陽性割合は抗 PEG IgG が 29%及び抗 PEG IgM が 68%であり、平均抗体価はいずれも親試験ベースライン値に近い値であった。平均抗 PEG（抗 IgG 及び抗 IgM）抗体価は、非 RDT 解析集団（血中 Phe 濃度低下が 20%未満でパート 4 に直接移行した被験者）と比較して、RDT 解析集団（血中 Phe 濃度低下が 20%以上でパート 2 の参加適格性を満たした被験者）で低かった。

表 2.7.6.8-47 パート 1 及び 4 の抗 PEG IgG 陽性割合及び平均抗体価
（165-302 試験：パート 1 及び 4 の安全性解析対象集団）

	解析対象集団	パート1	パート4				
		1週時	1週時	49週時	97週時	145週時	169週時
総被験者数	安全性	162	184	185	168	144	86
	RDT	76	68	74	72	61	44
	非RDT	40	66	59	46	42	20
陽性割合	安全性	29.0%	33.7%	5.9%	4.8%	4.9%	3.5%
	RDT	11.8%	25.0%	2.7%	2.8%	3.3%	2.3%
	非RDT	57.5%	51.5%	11.9%	8.7%	4.8%	0.0%
抗PEG IgG 抗体価：平均値 中央値（範囲）	安全性	76 0 (0 - 7,290)	37 0 (0 - 2,430)	2 0 (0 - 90)	1 0 (0 - 90)	1 0 (0 - 90)	1 0 (0 - 30)
	RDT	4 0 (0 - 90)	6 0 (0 - 90)	0 0 (0 - 10)	0 0 (0 - 10)	1 0 (0 - 30)	0 0 (0 - 10)
	非RDT	269 10 (0 - 7,290)	90 10 (0 - 2,430)	5 0 (0 - 90)	3 0 (0 - 90)	2 0 (0 - 90)	0 0 (0 - 0)

Ig：免疫グロブリン、PEG：ポリエチレングリコール、RDT：無作為化治療中止試験
例数は、試験終了時点で各時点のデータが得られた被験者数を示す。
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Table 14.3.6.69、Table 14.3.6.72、Table 14.3.6.74、Table 14.3.6.77

表 2.7.6.8-48 パート 1 及び 4 の抗 PEG IgM 陽性割合及び平均抗体価
（165-302 試験：パート 1 及び 4 の安全性解析対象集団）

	解析対象集団	パート1	パート4				
		1週時	1週時	49週時	97週時	145週時	169週時
総被験者数	安全性	162	184	186	168	145	86
	RDT	76	68	74	72	61	44
	非RDT	40	66	60	46	42	20
陽性割合	安全性	67.9%	67.9%	42.5%	25.6%	22.1%	17.4%
	RDT	68.4%	66.2%	40.5%	27.8%	19.7%	18.2%
	非RDT	82.5%	81.8%	58.3%	26.1%	33.3%	25.0%
抗PEG IgM 抗体価：平均値 中央値（範囲）	安全性	300 69 (0 - 9,240)	2,516 65 (0 - 212,000)	437 0 (0 - 72,410)	38 0 (0 - 1,714)	46 0 (0 - 2,335)	22 0 (0 - 582)
	RDT	122 45 (0 - 1,290)	210 50 (0 - 2,800)	40 0 (0 - 485)	47 0 (0 - 1,714)	78 0 (0 - 2,335)	19 0 (0 - 577)
	非RDT	676 168 (0 - 9,240)	6,698 136 (0 - 212,000)	1,273 27 (0 - 72,410)	43 0 (0 - 713)	32 0 (0 - 572)	44 0 (0 - 582)

Ig：免疫グロブリン、PEG：ポリエチレングリコール、RDT：無作為化治療中止試験
例数は、試験終了時点で各時点のデータが得られた被験者数を示す。
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Table 14.3.6.69、Table 14.3.6.72、Table 14.3.6.74、Table 14.3.6.77

パート 2 及び 3 の抗 PEG 陽性割合及び平均抗体価を表 2.7.6.8-49（抗 PEG IgG）及び表 2.7.6.8-50（抗 PEG IgM）に示す。

パート 2 の抗 PEG 反応は、パート 2 開始時の平均抗体価がほぼ検出限界値であったことから投与群間の比較は解釈が困難である。

パート 2 のベースラインの平均抗 PEG IgG 抗体価は統合実薬群が 4、統合プラセボ群が 2 であり、いずれの投与群でもパート 2 の 8 週時に抗 PEG IgG 抗体価の平均値に変化はみられなかった。

パート 2 のベースラインの抗 PEG IgM 抗体価の平均値は統合実薬群が 101、統合プラセボ群が 77 であった。統合プラセボ群ではパート 2 の 8 週時の抗 PEG IgM 抗体価の平均値が 546 でありベースラインからの上昇が認められた。この理由として、抗体価が分析法のカットポイントに近い値であったことを考慮すると、1 週時の抗体価に影響を及ぼしていた最小限の薬物相互作用が除かれたためと考えられた。統合実薬群では 8 週時の抗 PEG IgM 抗体価の平均値に変化は認められなかった。

パート 3 の抗 PEG 反応は、パート 2 のプラセボ投与からパート 3 の実薬投与に切り替えた被験者で実質的な変化は認められなかった。パート 2 のプラセボ投与からパート 3 の実薬投与に切り替えた被験者の抗 PEG IgG 抗体価の平均値は 1 でほぼ検出限界値のままであり、パート 2 及び 3 ともに実薬投与を受けた被験者の平均抗体価（1）と同程度であった。抗 PEG IgM の平均抗体価は、パート 2 のプラセボ投与からパート 3 の実薬投与に切り替えた被験者（81）とパート 2 及び 3 ともに実薬投与を受けた被験者（63）で同程度であった。

表 2.7.6.8-49　パート 2 及び 3 の抗 PEG IgG 陽性割合及び平均抗体価
（165-302 試験：パート 2 及び 3 の安全性解析対象集団）

	パート2			パート3	
	投与群	ベースライン	8週時	投与群	4週時
総被験者数	統合実薬群	66	58	実薬を継続	41
	統合プラセボ群	29	25	プラセボから実薬に切り替え	18
陽性割合	統合実薬群	12.1%	10.3%	実薬を継続	7.3%
	統合プラセボ群	10.3%	52.0%	プラセボから実薬に切り替え	5.6%
抗PEG IgG 抗体価： 平均値 中央値 （範囲）	統合実薬群	4 0 (0 - 90)	8 0 (0 - 270)	実薬を継続	1 0 (0 - 10)
	統合プラセボ群	2 0 (0 - 30)	13 10 (0 - 90)	プラセボから実薬に切り替え	1 0 (0 - 10)

Ig：免疫グロブリン、PEG：ポリエチレングリコール
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Table 14.3.6.70、Table 14.3.6.71、Table 14.3.6.75、Table 14.3.6.76

表 2.7.6.8-50　パート 2 及び 3 の抗 PEG IgM 陽性割合及び平均抗体価
（165-302 試験：パート 2 及び 3 の安全性解析対象集団）

	パート2			パート3	
	投与群	ベースライン	8週	投与群	4週
総被験者数	統合実薬群	66	58	実薬を継続	41
	統合プラセボ群	29	25	プラセボから実薬に切り替え	18
陽性割合	統合実薬群	54.5%	56.9%	実薬を継続	63.4%
	統合プラセボ群	62.1%	68.0%	プラセボから実薬に切り替え	77.8%
抗PEG IgM 抗体価： 平均値 中央値 （範囲）	統合実薬群	101 29 (0 - 780)	102 27 (0 - 1,873)	実薬を継続	63 32 (0 - 306)
	統合プラセボ群	77 38 (0 - 429)	546 102 (0 - 3,280)	プラセボから実薬に切り替え	81 63 (0 - 254)

Ig：免疫グロブリン、PEG：ポリエチレングリコール
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Table 14.3.6.70、Table 14.3.6.71、Table 14.3.6.75、Table 14.3.6.76

(4)　中和抗体反応

パート 1 及び 4 の NAb 陽性割合及び平均抗体価を表 2.7.6.8-51 に、パート 2 及び 3 の NAb 陽性割合及び平均抗体価を表 2.7.6.8-52 に示す。

165-301 試験ではほとんどの被験者に NAb 反応が持続的に認められ、NAb 抗体価は低かった。165-301 試験の 36 週時の NAb 陽性割合は 77%であった。NAb 陽性割合及び抗体価は 165-301 試験の投与期間（36 週間）を通して一定であった。したがって、本試験開始時にほとんどの被験者の NAb 反応が定常状態であり、NAb の平均抗体価は定義した全ての解析集団で本試験期間を通して比較的一定のまま維持された。NAb の平均抗体価は当初、非 RDT 解析集団（血中 Phe 濃度低下が 20%未満でパート 4 に直接移行した被験者）と比較して RDT 解析集団（血中 Phe 濃度低下が 20%以上でパート 2 の参加適格性を満たした被験者）で低かった。パート 2 の NAb の平均抗体価は統合実薬群と統合プラセボ群でおおむね同程度であった。さらに、プラセボ投与から実薬投与に切り替えた被験者で NAb 反応の実質的な変化は認められなかった。

表 2.7.6.8-51 パート 1 及び 4 の NAb 陽性割合及び平均抗体価
（165-302 試験：パート 1 及び 4 の安全性解析対象集団）

	解析対象集団	パート1	パート4				
		1週	1週	49週	97週	145週	169週
総被験者数	安全性	162	184	186	168	145	86
	RDT	76	68	74	72	61	44
	非RDT	40	66	60	46	42	20
陽性割合	安全性	76.5%	78.8%	83.9%	79.2%	84.8%	75.6%
	RDT	59.2%	79.4%	82.4%	75.0%	83.6%	72.7%
	非RDT	97.5%	92.4%	100.0%	100.0%	97.6%	90.0%
NAb抗体価： 平均値 中央値 （範囲）	安全性	456 162 (0 - 4,374)	611 162 (0 - 13,122)	468 162 (0 - 4,374)	302 108 (0 - 1,458)	305 54 (1 - 4,374)	328 162 (1 - 1,458)
	RDT	321 36 (0 - 4,374)	313 162 (0 - 1,458)	408 162 (0 - 4,374)	303 54 (0 - 1,458)	343 54 (1 - 4,374)	316 162 (1 - 1,458)
	非RDT	751 486 (0 - 4,374)	1,129 486 (0 - 13,122)	694 486 (2 - 4,374)	390 162 (2 - 1,458)	361 162 (1 - 1,458)	409 162 (1 - 1,458)

RDT：無作為化治療中止試験、NAb：中和抗体
例数は、試験終了時点で各時点のデータが得られた被験者数を示す。
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Table 14.3.6.69、Table 14.3.6.72、Table 14.3.6.74、Table 14.3.6.77

表 2.7.6.8-52 パート 2 及び 3 の NAb 陽性割合及び平均抗体価
（165-302 試験：パート 2 及び 3 の安全性解析対象集団）

	パート2			パート3	
	投与群	ベースライン	8週	投与群	4週
総被験者数	統合実薬群	66	58	実薬を継続	41
	統合プラセボ群	29	25	プラセボから実薬に切り替え	18
陽性割合	統合実薬群	66.7%	65.5%	実薬を継続	58.5%
	統合プラセボ群	62.1%	88.0%	プラセボから実薬に切り替え	66.7%
NAb抗体価： 平均値 中央値 （範囲）	統合実薬群	237 54 (0 - 1,458)	251 162 (0 - 1,458)	実薬を継続	236 18 (0 - 1,458)
	統合プラセボ群	365 162 (0 - 1,458)	331 162 (0 - 1,458)	プラセボから実薬に切り替え	694 324 (0 - 4,374)

NAb：中和抗体
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Table 14.3.6.70、Table 14.3.6.71、Table 14.3.6.75、Table 14.3.6.76

(5)　薬物特異的 IgE 反応

過敏症反応による来院時に抗 PAL IgE 及び抗 PAL-PEG-IgE を測定した。本試験で NIAID/FAAN 基準に基づくアナフィラキシーは 14 例に発現し、このうち 9 例に各 1 件、3 例に各 2 件、1 例に 4 件及び他の 1 例に 5 件報告された（表 2.7.6.8-38）。この 14 例中 10 例はアナフィラキシー発現時又は発現前後に薬物特異的 IgE 検査を実施した。発現した事象が治験責任医師によって臨床的に過敏症 AE として特定されなかった場合は発現時に IgE 検査のための検体が必ずしも収集されなかった。

IgE 検査を実施した 10 例はいずれも抗 PAL-PEG-IgE 陰性（このうち抗 PAL IgE も測定した検体は抗 PAL IgE 陰性）であった。

2.　抗体反応及び BMN 165 用量

パート 4 の用量別の抗 PAL IgG 及び NAb の平均抗体価を表 2.7.6.8-53 に示す。

パート 1 では BMN 165 の 20 mg/日投与群と 40 mg/日投与群で抗体反応を比較した。RDT 解析集団を対象に投与群間で抗体反応を比較した結果、一貫した傾向は認められなかった。抗 PAL IgG、TAb 及び NAb の平均抗体価は 40 mg/日投与群でわずかに高かったが、抗 PAL IgM、抗 PEG IgM 及び抗 PEG IgG の平均抗体価に投与群間で差は認められなかった。

パート 2 では、20 mg/日実薬群と 40 mg/日実薬群で抗体反応を比較した。パート 1 と同様、投与群間で一貫した傾向は認められなかった。

パート 4 では、BMN 165 の用量を血中 Phe 濃度低下のために最適量まで増量する又は忍容性次第で減量することが可能であったため、用量範囲は 20 mg/日未満から 60 mg/日以上であった。全体として、血中 Phe 濃度低下を達成するためにパート 4 で高用量の BMN 165 を投与した被験者で TAb、抗 PAL IgG 及び NAb の平均抗体価が高かった［165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Table 14.3.6.77］。抗 PAL IgM の平均抗体価に投与群間で一貫した傾向は認められず、抗 PEG 抗体価は親試験ベースライン値と同程度であったため比較ができなかった。

表 2.7.6.8-53 パート 4 の用量カテゴリ別の抗 PAL IgG 及び NAb の平均抗体価（165-302 試験：パート 4 の安全性解析対象集団）

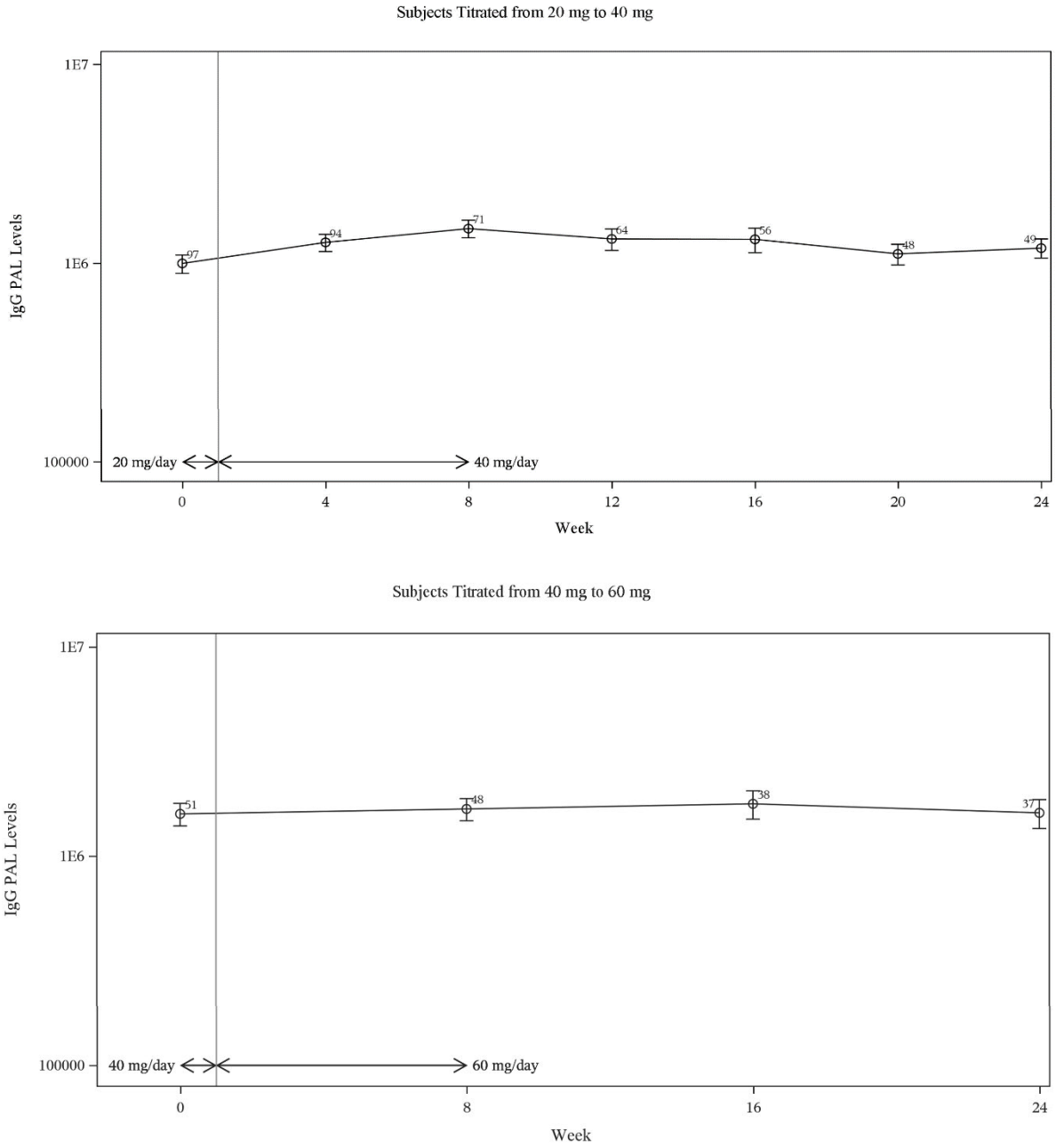
	用量カテゴリ	PAL IgG			NAb		
		1週時	49週時	97週時	1週時	49週時	97週時
総被験者数	20 mg/日未満	18	15	24	18	18	27
	20～40 mg/日未満	68	33	33	68	34	34
	40～60 mg/日未満	98	91	76	98	96	76
	60 mg/日以上	NA	36	31	NA	38	31
抗体価： 平均値 中央値 （範囲）	20 mg/日未満	863,650 72,900 (450 - 8,857,350)	177,030 36,450 (1,350 - 984,150)	131,850 36,450 (1,350 - 984,150)	103 1 (0 - 486)	34 1 (0 - 486)	52 1 (0 - 486)
	20～40 mg/日未満	1,034,060 984,150 (4,050 -8,857,350)	610,241 328,050 (1,350 - 2,952,450)	383,686 328,050 (1,350 - 2,952,450)	387 162 (0 - 4,374)	334 54 (0 - 4,374)	218 54 (0 - 1,458)
	40～60 mg/日未満	1,254,940 984,150 (450 - 8,857,350)	1,027,558 984,150 (1,350 - 8,857,350)	686,688 328,050 (4,050 - 2,952,450)	860 486 (0 - 13,122)	473 162 (0 - 4,374)	298 162 (1 - 1,458)
	60 mg/日以上	NA	1,433,700 984,150 (109,350 - 2,952,450)	1,294,563 984,150 (109,350 - 8,857,350)	NA	781 486 (18 - 4,374)	625 486 (0 - 1,458)

Ig：免疫グロブリン、NA：該当なし、NAb：中和抗体、PAL：フェニルアラニンアンモニアリアーゼ
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Table 14.3.6.77

パート 4 で BMN 165 を増量したときの抗 PAL IgG 抗体価の推移を図 2.7.6.8-34 に示す。

パート 4 で BMN 165 を 20 mg/日から 40 mg/日、40 mg/日から 60 mg/日に増量した被験者の平均抗体価を増量前後で比較した。パート 4 の安全性解析対象集団では、全例の評価可能な抗体検体で平均抗体価が一定であり、経時的又は増量後に抗体価の上昇は認められなかった。

図 2.7.6.8-34　パート 4 で BMN 165 を増量したときの抗 PAL IgG 抗体価の推移（165-302 試験：パート 4 の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
最初に BMN 165 の 20 mg/日投与群に無作為化割付けされ、投与遵守率 80%で 40 mg/日を 4 週間以上継続した被験者を 40 mg/日から 60 mg/日に増量したときの解析に含めた。
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Figure 14.3.6.392、Figure 14.3.6.392.1

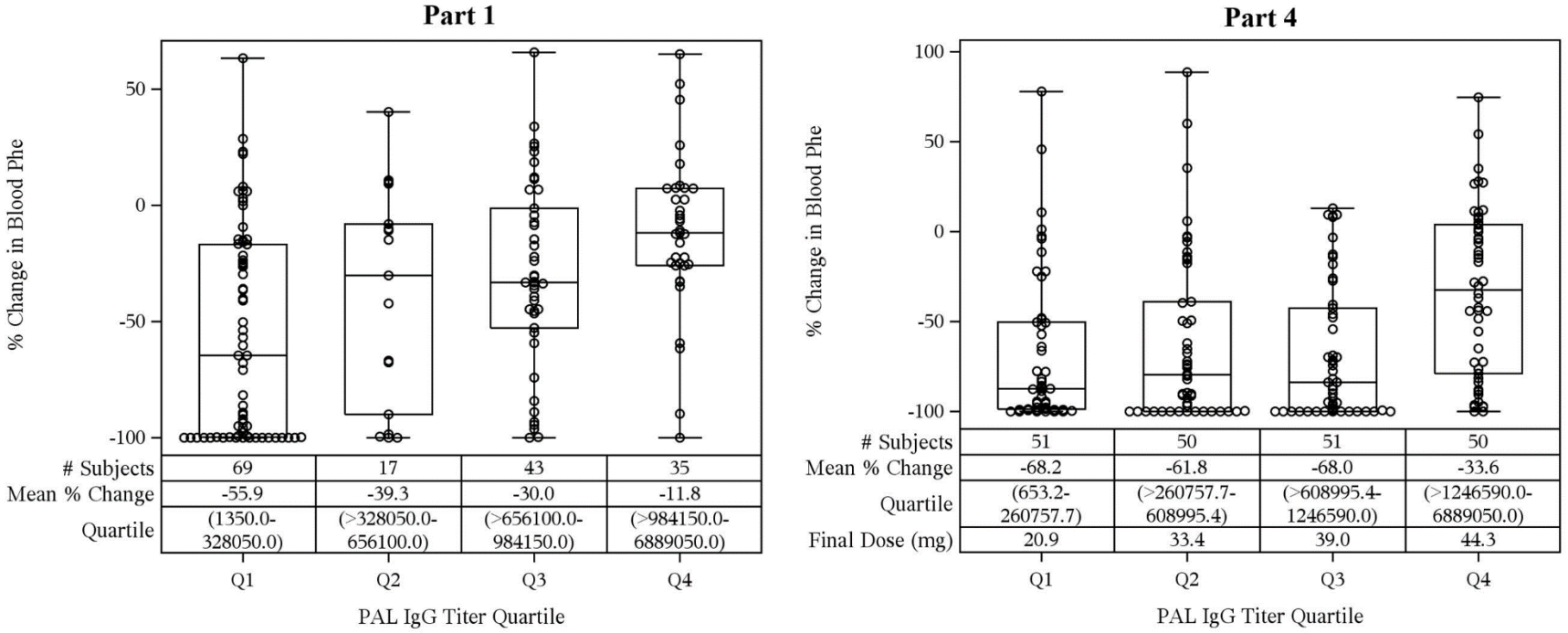
3.　抗体反応及び血中フェニルアラニン濃度

パート 1 及び 4 の安全性解析対象集団を対象に血中 Phe 濃度の変化率と抗 PAL IgG 抗体価を図 2.7.6.8-35 に、血中 Phe 濃度の変化率と NAb 抗体価を図 2.7.6.8-36 に示す。

抗体価と血中 Phe 濃度低下の関係を評価するため、平均抗体価に基づき各パートで被験者を四分位に分け、最終評価来院時の血中 Phe 濃度の測定値、ベースラインからの変化量及び変化率に対してプロットした。

パート 1 では、BMN 165 の 20 又は 40 mg/日投与後の平均抗体価が低い被験者で血中 Phe 濃度が低下した。パート 4 では用量を最適化（血中 Phe 濃度低下に最適な用量まで増量又は減量）したことから、平均抗体価が高い被験者も含めて全例で血中 Phe 濃度の低下が持続的に認められた。抗体の種類（非 NAb、NAb）、分析物（抗 PAL、抗 PEG、TAb）及びアイソタイプにかかわらず、全ての抗体に同様の傾向が認められた。NAb 抗体価が高い被験者も含め、本試験で NAb 抗体価が持続的に検出された被験者でも血中 Phe 濃度の顕著な低下がみられたことから、NAb は *in vivo* で酵素活性を部分的に中和しているのみであることが示唆された。

図 2.7.6.8-35　パート 1 及び 4 の血中フェニルアラニン濃度の変化率と抗 PAL IgG 抗体価
（165-302 試験：パート 1 及び 4 の安全性解析対象集団）



Phe：フェニルアラニン、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、Q：四分位数
抗体価が 1 以下の場合は陰性とした。
Dose は最終来院時の投与量を示した。血中 Phe 濃度の変化率は、ベースラインから各被験者の最終来院時点までの変化率を示した。抗体価の四分位数は、各パートの安全性対象集団の平均抗体価に基づく。
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Figure 14.3.6.42、Figure 14.3.6.44