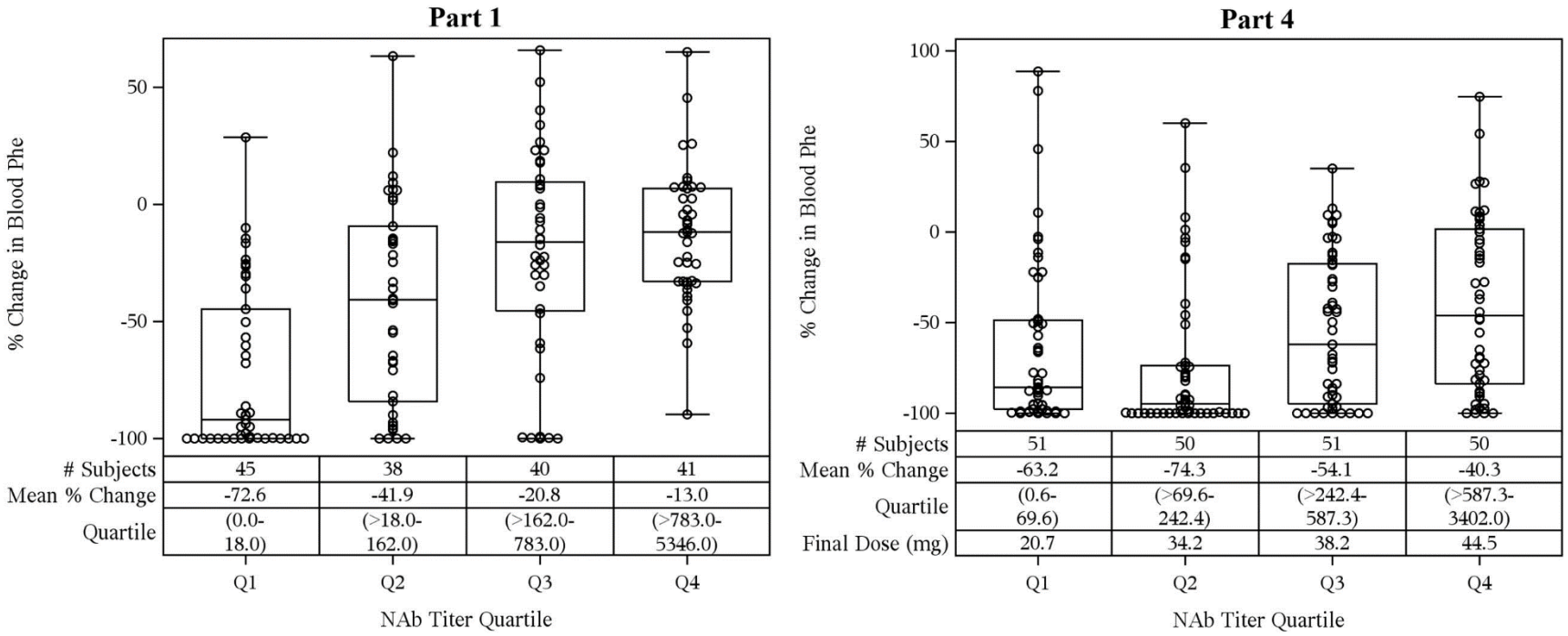
図 2.7.6.8-36　パート 1 及び 4 の血中フェニルアラニン濃度の変化率と NAb 抗体価
（165-302 試験：パート 1 及び 4 の安全性解析対象集団）

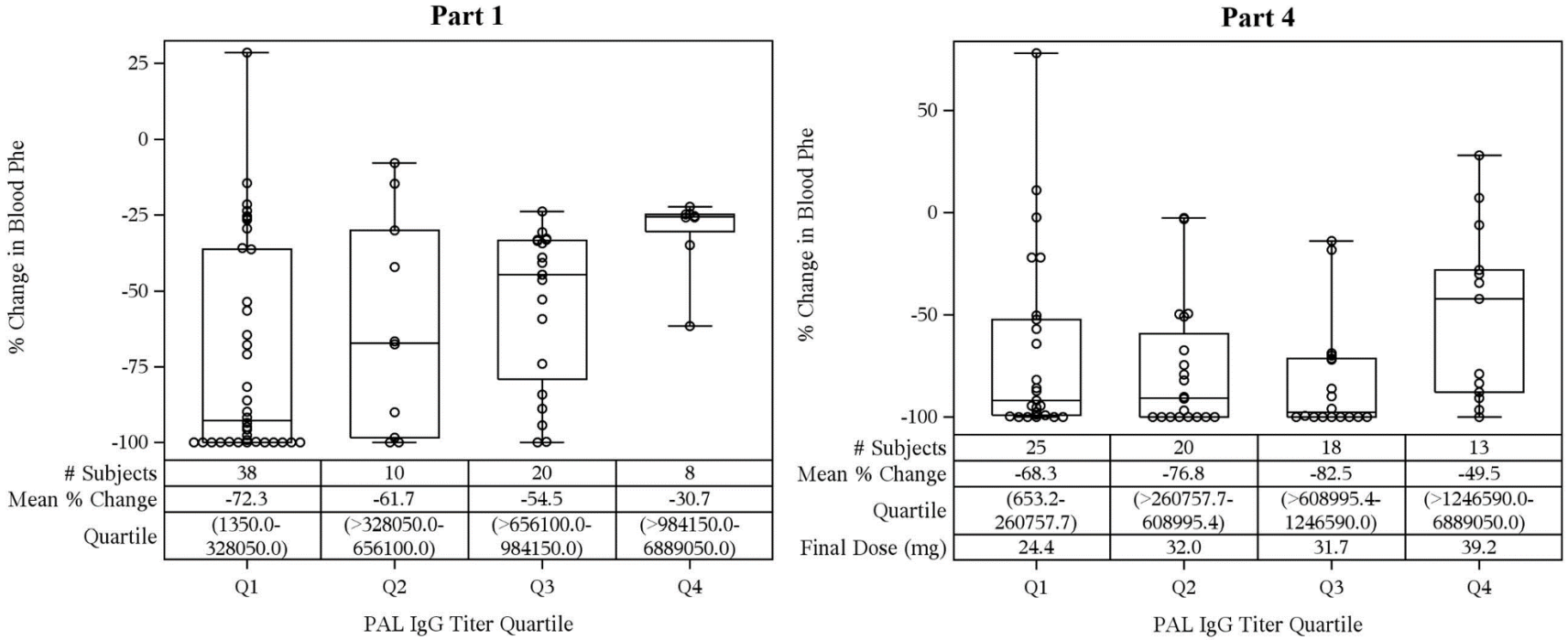


Phe：フェニルアラニン、NAb：中和抗体、Q：四分位数
抗体価が 1 以下の場合は陰性とした。
Dose は最終来院時の投与量を示した。血中 Phe 濃度の変化率はベースラインから各被験者の最終来院時点までの変化率を示した。抗体価の四分位数は各パートの安全性対象集団の平均抗体価に基づく。
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Figure 14.3.6.42、Figure 14.3.6.44

パート 1 及び 4 の血中 Phe 濃度の変化率と抗 PAL IgG 抗体価を図 2.7.6.8-37（RDT 解析集団）及び図 2.7.6.8-38（非 RDT 解析集団）に示す。

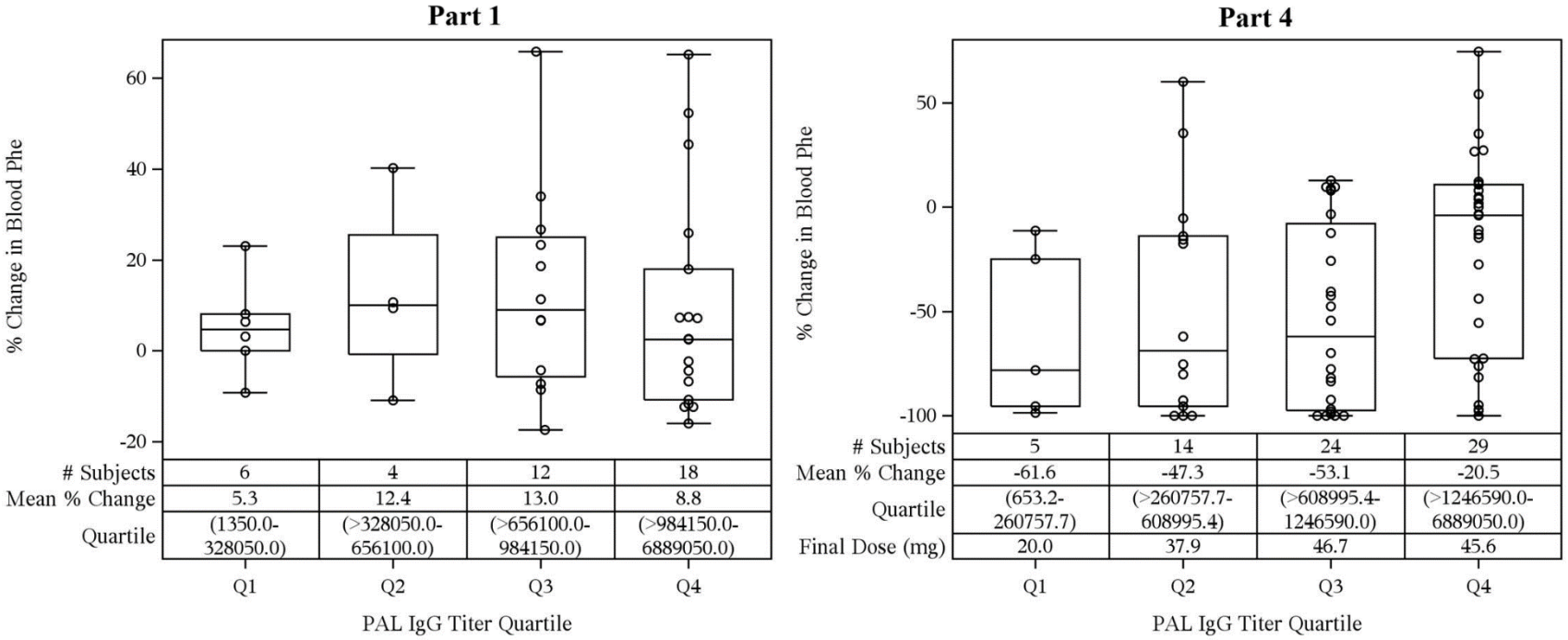
パート 1 の RDT 解析集団ではほとんどの被験者に血中 Phe 濃度の確実な低下が認められたが、非 RDT 解析集団では当初、無作為化割付けされた用量の投与による全体的な血中 Phe 濃度の低下は小さかった。パート 4 で用量を最適化したことにより、平均抗体価が高い被験者も含め、RDT 解析集団及び非 RDT 解析集団ともにほとんどの被験者で血中 Phe 濃度が持続的に低下した。

図 2.7.6.8-37　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 RDT 解析集団）



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、Phe：フェニルアラニン、Q：四分位数、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。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き、四分位数の範囲は RDT 集団に適用した。
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Figure 14.3.6.42、Figure 14.3.6.44

図 2.7.6.8-38 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 の非 RDT 解析集団）



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、Phe：フェニルアラニン、Q：四分位数、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。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き、四分位数の範囲は RDT 集団に適用した。
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Figure 14.3.6.42、Figure 14.3.6.44

4.　抗体反応及び低フェニルアラニン血症

低フェニルアラニン血症の有無別の抗 PAL IgG 及び NAb の平均抗体価を表 2.7.6.8-54 に示す。

血中 Phe 濃度の連続した 2 回の測定値が 30 µmol/L 未満であった場合を低フェニルアラニン血症とした。本試験では計 113 例（43.3%）に 1 件以上の低フェニルアラニン血症が発現し、148 例には低フェニルアラニン血症は認められなかった。抗体反応と低フェニルアラニン血症の関係を評価するため、低フェニルアラニン血症の有無別に抗体価（抗 PAL IgG 及び NAb）を比較した。低フェニルアラニン血症が発現した被験者では、発現しなかった被験者と比較して抗体価（抗 PAL IgG 及び NAb）が全般的に低かった。これらのデータから、低抗体価の被験者ではクリアランスが減少し、血漿中 BMN 165 濃度が上昇するため、一般に低フェニルアラニン血症を併発することが示された。しかし、低フェニルアラニン血症が発現した被験者と発現しなかった被験者で抗体価がかなり重複しており、抗体価から低フェニルアラニン血症の発現を予測することはできないことが示唆された。

表 2.7.6.8-54　低フェニルアラニン血症の有無別の抗 PAL IgG 及び NAb の平均抗体価（165-302 試験：165-301/302 試験統合解析対象集団）

	抗PAL IgG抗体価 平均値（範囲）		NAb抗体価 平均値（範囲）	
	低Phe血症ありの被験者 (N = 113)	低Phe血症なしの被験者 (N = 148)	低Phe血症ありの被験者 (N = 113)	低Phe血症なしの被験者 (N = 148)
パート1、1週時	561,664.3 (1,350 - 2,952,450)	1,464,627.3 (109,350 - 8,857,350)	251.7 (0 - 1,458)	752.5 (0 - 4,374)
パート4、1週時	766,667.1 (450 - 2,952,450)	1,830,176.9 (4,050 - 8,857,350)	370.3 (0 - 13,122)	1,028.4 (0 - 13,122)
パート4、49週時	625,905.4 (1,350 - 2,952,450)	1,536,107.1 (109,350 - 8,857,350)	297.6 (0 - 1,458)	732.5 (0 - 4,374)
パート4、97週時	415,176.9 (1,350 - 2,952,450)	1,219,215.3 (36,450 - 8,857,350)	194.7 (0 - 1,458)	560.9 (18 - 1,458)
パート4、145週時	279,984.1 (1,350 - 2,952,450)	930,342.9 (36,450 - 2,952,450)	151.1 (1 - 1,458)	667.1 (6 - 4,374)
パート4、169週時	278,867.6 (1,350 - 984,150)	665,212.5 (109,350 - 2,952,450)	243.3 (1 - 1,458)	565.5 (18 - 1,458)

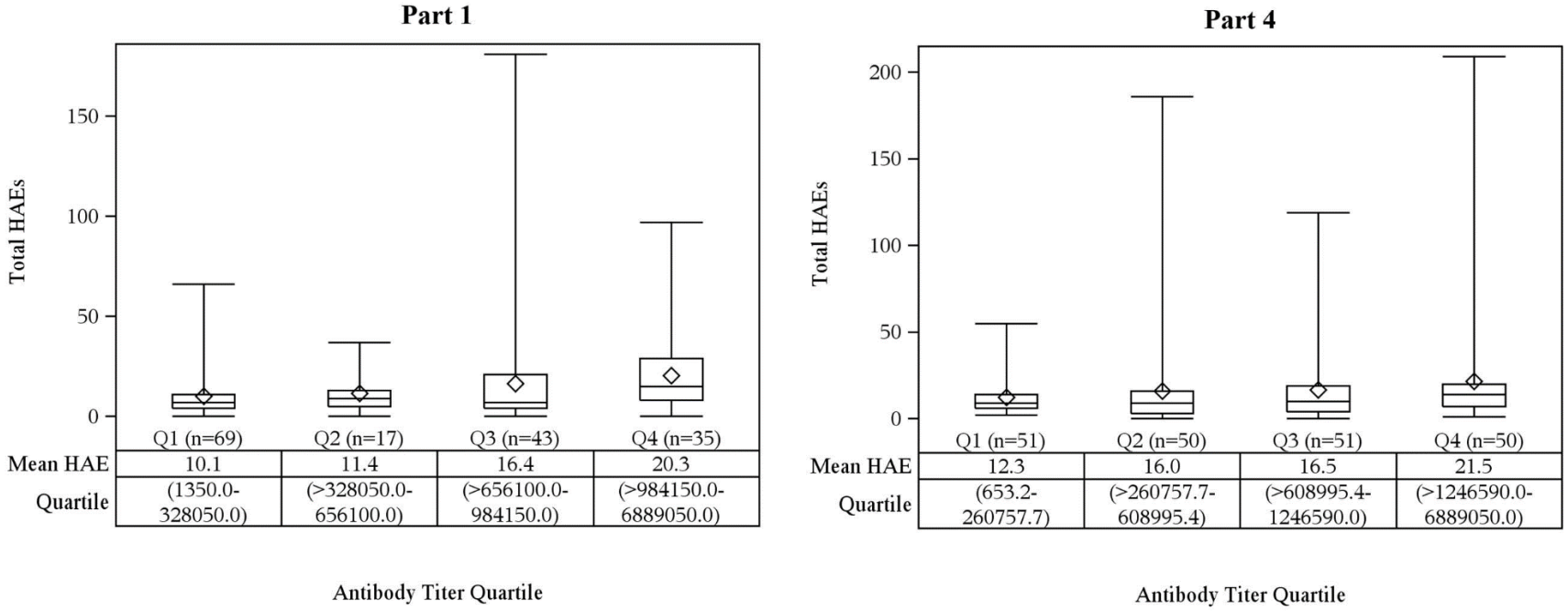
Ig：免疫グロブリン、NAb：中和抗体、PAL：フェニルアラニンアンモニアリアーゼ 、Phe：フェニルアラニン
連続する 2 回の血中 Phe 濃度の測定値が 30 µmol/L 未満の場合に低フェニルアラニン血症ありの被験者とした。
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Table 14.3.6.406

5.　抗体反応及び過敏症有害事象

パート 1 及び 4 の過敏症 AE 発現数及び抗 PAL IgG 抗体価を図 2.7.6.8-39 に示す。

本試験では、抗 PAL IgG、抗 PAL IgM、TAb 及び NAb の陽性割合及び平均抗体価が一定で、抗 PEG IgG 及び抗 PEG IgM 抗体価が親試験ベースライン値まで低下したのに伴い、全例で過敏症 AE 発現数が経時的に減少した。週ごとにプロットした経時的な抗体価と過敏症 AE 発現数を図 2.7.6.8-32（パート 1）及び図 2.7.6.8-33（パート 4）に示した。

図 2.7.6.8-39　パート 1 及び 4 の過敏症有害事象の発現件数及び抗 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）

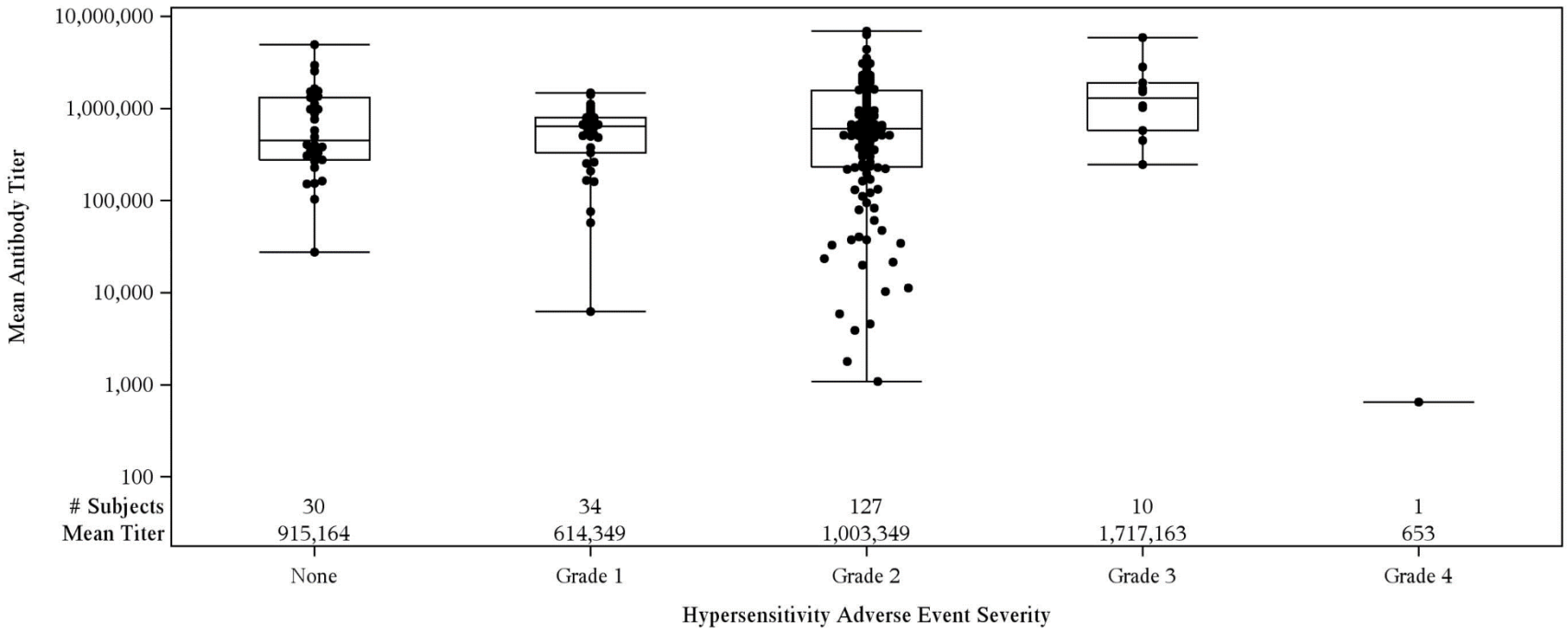


HAE：過敏症有害事象、Ig：免疫グロブリン、PAL：フェニルアラニンアンモニアリアーゼ、SAP：統計解析計画書、Q：四分位数
過敏症有害事象の検索方法は予め定義して SAP に示した。抗体価が 1 以下の場合に陰性とした。ボックスプロットでは、各パートの平均抗体価に基づき被験者を四分位数別に分けて示した。
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Figure 14.3.6.320、Figure 14.3.6.4

パート 4 の過敏症 AE のグレード別の抗 PAL IgG 抗体価を図 2.7.6.8-40 に示す。

過敏症 AE の重症度と抗体価の関係は、各パートで過敏症 AE が発現しなかった被験者又はいずれかのグレードの過敏症 AE が発現した被験者の平均抗体価をプロットすることによって評価した。全体として、過敏症 AE の重症度と抗体価の間に明確な相関は認められなかった。

図 2.7.6.8-40 パート 4 の過敏症有害事象の重症度別の抗 PAL IgG 抗体価（165-302 試験：安全性解析対象集団）



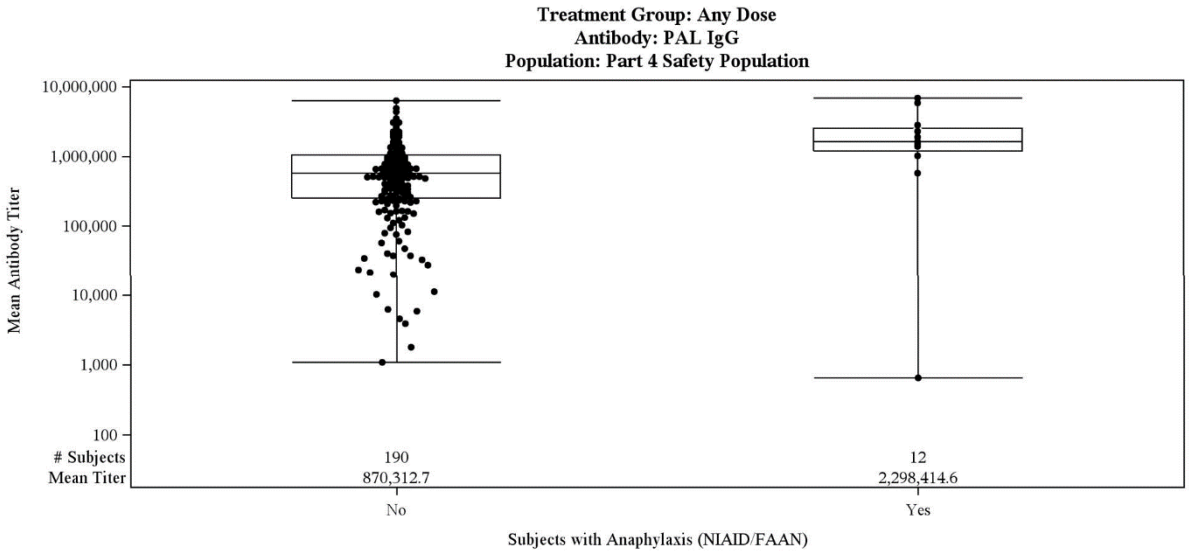
AE：有害事象、HAE：過敏症 AE、Ig：免疫グロブリン、PAL：フェニルアラニンアンモニアリアーゼ、SAP：統計解析計画書
過敏症 AE の検索方法は予め定義して SAP に示した。抗体価が 1 以下の場合に陰性とした。黒丸（●）は、各被験者のパート 4 の平均抗体価及び過敏症 AE の最悪時の重症度を示す。複数の過敏症 AE が発現した被験者では、報告された最悪時の重症度で示した。
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Figure 14.3.6.8

6.　抗体反応及びアナフィラキシー

NIAID/FAAN 基準に基づくアナフィラキシーの有無別の抗 PAL IgG 抗体価を図 2.7.6.8-41 に示す。

各被験者の抗体価は、NIAID/FAAN 基準に基づくアナフィラキシーが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。したがって、アナフィラキシー関連事象を予測できる特定の抗体価は確認されなかった。

図 2.7.6.8-41　NIAID/FAAN 基準に基づくアナフィラキシーの有無別の抗 PAL IgG 抗体価（165-302 試験：パート 4 の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、Ig：免疫グロブリン、NIAID：米国国立アレルギー・感染症研究所、PAL：フェニルアラニンアンモニアリアーゼ、SAP：統計解析計画書
アナフィラキシーの検索方法は予め定義して SAP に示した。抗体価が 1 以下の場合に陰性とした。黒丸（●）は、NIAID/FAAN に基づくアナフィラキシーを発現した被験者／発現しなかった被験者の平均抗体価を示す。
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Figure 14.3.6.385

7.　充填済み注射器（PFS）とバイアル及び注射器（VS）の製剤間での抗体反応の比較

VS 製剤（パート 2 の 8 週時）及び PFS 製剤（パート 3 の 4 週時）を投与したときの平均抗体価を表 2.7.6.8-55 に示す。

RDT 解析集団の全例を対象に、VS 製剤投与時（パート 2 の 8 週時）及び PFS 製剤に切替え後（パート 3 の 4 週時）の抗体価を分析した。全体的に VS 製剤及び PFS 製剤の投与を受けた被験者の平均抗体価に製剤間で重要な差は認められなかった。VS 製剤と PFS 製剤を比較したときの抗体価の差は臨床的に重要な差ではなく測定値のばらつきの範囲内であった。さらに、被験者間で免疫応答の強さにばらつきがあったため平均抗体価の SD は大きく製剤間で重複していた。

表 2.7.6.8-55 VS 製剤及び PFS 製剤を投与したときの平均抗体価
［165-302 試験：RDT 解析集団（実薬群）］

抗体分析物	VS製剤[a] 抗体抗体価（SD） n = 42	PFS製剤[b] 抗体抗体価（SD） n = 39
抗PAL IgG	620,614.3 (821,959.4)	764,640.0 (824,528.2)
抗PAL IgM	351.3 (391.2)	481.1 (497.9)
抗PEG IgG	3.3 (14.6)	0.8 (2.7)
抗PEG IgM	116.5 (308.3)	65.2 (80.7)
TAb	8,175.0 (7,328.3)	10,900.6 (9,788.2)
NAb	212.6 (339.4)	235.9 (443.5)

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、PFS：充填済み注射器、RDT：無作為化治療中止試験、SD：標準偏差、TAb：総抗 BMN 165 抗体、VS：バイアル及び注射器
a：実薬投与を受けた被験者でのパート 2 の 8 週時の平均抗体価
b：パート 2 で実薬投与を受けた被験者でのパート 3 の 4 週時の平均抗体価
出典：165-302 試験 CSR（5.3.5.1.1）Table 14.3.6.110

2.7.6.8.2.9 結論

本試験は PKU 成人患者を対象に BMN 165 を投与した 4 パートからなる第 3 相試験であった。本試験の 8 週間のパート 2（無作為化、二重盲検、プラセボ対照、治療中止試験）で有効性の主要目的は達成され、実薬群とマッチするプラセボ群の間で血中 Phe 濃度のベースラインからの変化量に統計学的に有意な差が認められた（P＜0.0001）。これにより、血中 Phe 濃度コントロール不良（600 µmol/L 超）の PKU 成人患者に BMN 165 を投与したときの血中 Phe 濃度低下に対する有効性が確認された。さらに、パート 2（治療中止期）の被験者はタンパク質摂取量を一定に維持することが可能であったことから、血中 Phe 濃度の顕著な低下はタンパク質摂取量の変更によるものではないことが裏付けられた。

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

非盲検継続投与期（パート 4）で BMN 165 を長期投与した結果、一定用量を継続又は用量調整した被験者の血中 Phe 濃度は基準範囲に向かって更に低下した。血中 Phe 濃度の親試験ベースラインからの平均低下量（SD）及び平均変化率は、49 週時（182 例）が 391.5

（487.0） µmol/L 及び−66.0%（44.58%）であり、97 週時（165 例）が 328.2（418.08）µmol/L 及び−70.3%（40.0%）であった。血中 Phe 濃度の低下は長期投与時にも維持された。また、神経認知症状及び神経精神症状スコアを長期的に評価した結果、パート 4 で BMN 165 の用量調整後に血中 Phe 濃度をコントロールできた被験者では不注意症状及び気分症状の改善も認められた。

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

全体として、有害事象の発現割合及び発現率は低用量を投与した試験早期が高く、長期投与による増量に伴って低下した。BMN 165 の安全性プロファイルは各被験者の BMN 165 に対する免疫応答と相関しており、おおむね各被験者が維持用量に到達して BMN 165 に対する免疫応答が成熟するにつれて経時的に改善した。BMN 165 増量時（20 mg/日から 40 mg/日、40 mg/日から 60 mg/日）に有害事象、重篤な有害事象、過敏症 AE、他の注目すべき有害事象、及び治験依頼者が定義した重要な有害事象の発現割合に想定外の増加は認められなかった。

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

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（NIAID/FAAN 基準に基づくアナフィラキシー、急性全身性過敏症反応、FDA 基準に基づくアナフィラキシー、血管浮腫関連事象、過敏症 AE、ISR 関連事象、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）の発現割合は、投与開始後 6 か月までが最も高く、長期投与に伴って低下した。

本試験では死亡例は認められなかった。重篤な有害事象の発現割合は 18.6%（40 例）であり、転帰はいずれも回復であった。重篤な有害事象の 60 件中 23 件（19 例）は治験責任医師によって治験薬と関連ありと判断された。PT 別の比較的よくみられた重篤な有害事象は、アナフィラキシー反応（6 例、8 件）及び過敏症（4 例、4 件）であった。本試験で NIAID/FAAN 基準に基づくアナフィラキシーは 14 例（6.5%）に認められ、Brown 基準に基づく重度のアナフィラキシーは認められなかった。165-301/302 試験統合解析対象集団（165-301 試験で BMN 165 投与を開始し、165-301 及び 165-302 試験の両方のデータを有する被験者）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、いずれも 165-301 試験期間での発現であった。

血漿中 BMN 165 の主なクリアランス経路は抗体を介したクリアランスであるため、高抗体価の被験者では全般的に血中 Phe 濃度の低下を維持するために高用量の BMN 165 を投与する必要があった。パート 4 では、必要に応じて各被験者の用量を最適化したため、抗体価にかかわらず血中 Phe 濃度の低下が持続的に認められた。パート 4 で血中 Phe 濃度の低下を最適化するた

め 60 mg/日も含めて増量したときに抗体価の上昇が認められなかったことから、長期投与時に血中 Phe 濃度の低下を維持するため BMN 165 を継続的に増量する必要はないことが示された。

本試験では、BMN 165 の連日投与によって統計学的に有意な血中 Phe 濃度の低下が認められ、その効果は長期投与にわたって持続した。また、長期投与によって神経認知学的ベネフィットが認められた。

以上のとおり、成人の PKU 患者集団で BMN 165 のベネフィットがリスクを確実に上回るよう、リスクを最小化する頑健な方策を講じることにより、BMN 165 の許容可能な忍容性及び安全性プロファイルが確認された。

2.7.6.8.2.10　重篤な有害事象の叙述

重篤な有害事象の叙述は 2.7.6.11.1.7 に示す。

2.7.6.9　165-303 試験の概要（添付資料番号：5.3.5.1.2）

2.7.6.9.1　試験方法

項目	内容
治験薬	BMN 165
試験番号	165-303
試験の標題	第 3 相の 165-302 試験に参加中の PKU 成人患者の実行機能を評価する第 3 相のサブスタディ
治験依頼者	BioMarin Pharmaceutical Inc.
治験責任医師及び実施医療機関	4 施設（実施国：米国）、治験責任医師 4 名により実施された。
治験の相	第 3 相
試験実施期間	63 週間 試験開始日：2015 年 8 月 5 日 試験終了日：2017 年 2 月 1 日
目的	主要目的 165-302 試験に参加中の PKU 成人患者の部分集団を対象に、ケンブリッジ神経心理学的自動検査バッテリー（CANTAB）から選択した課題（タスク）を用いた測定により、実行機能を評価する。 探索的目的 165-302 試験に参加中の PKU 成人患者の部分集団を対象に患者の自己知覚を評価し、不注意及び気分症状の測定値の経時的変化を解釈する根拠として使用する。
試験デザイン及び方法	本試験は 165-302 試験に参加中の約 100 例の PKU 成人患者（18～70 歳）を対象とした第 3 相サブスタディである。本試験への参加には、165-302 試験のパート 2 に参加中の被験者を適格とした。165-302 試験パート 2 の登録期間が完了した時点で計 9 例が本試験に登録された。本試験では治験薬の投与は行われず、被験者は並行して実施中の 165-302 試験で治験薬の投与を受けた［パート 2：盲検下で BMN 165（20 又は 40 mg/日）又はマッチするプラセボ、パート 3：非盲検下で BMN 165（PK/PD 評価）、パート 4：非盲検下で BMN 165 の長期投与］。本試験では、CANTAB ツールから選択した 3 つのタスク［注意の持続評価のための高速視覚情報処理（RVP）、抑制機能評価のためのストップシグナルタスク（SST）及びワーキングメモリとストラテジー使用課題のための空間ワーキングメモリ（SWM）］を用いて実行機能を評価した。

項目	内容
試験デザイン及び方法（続き）	現在の状態に対する患者の自己知覚は、過去 7 日間の注意、活力レベル、疲労感、混乱、悲しみ、怒り及び緊張の 7 つの領域に関する質問で構成される Subject Global Assessment（SGA）質問票を用いて評価した。本試験では、SGA 及び CANTAB タスクを用いた評価を並行する 165-302 試験のパート 2 及びパート 4 の 5 つの時点［パート 2 の登録時（1 週の Day 1）、パート 2 の完了時（8 週）並びにパート 4 の 9、25 及び 49 週来院時)］に実施した。165-302 試験で ADHD-RS-IV（患者の自己評価に基づき、治験責任医師が評価）及び POMS を最初に実施し、続いて本試験で SGA 質問票及び CANTAB タスクでの評価を実施した。本試験で CANTAB タスクを実施した後、被験者は 165-302 試験パート 2 の治験薬初回投与を受けた。 本試験では治験薬を投与しなかったため、PK/PD、安全性及び免疫原性の評価は実施せず、165-302 試験で安全性及び免疫原性の評価を行った。165-302 試験のパート 2 又はパート 4 で治験薬投与を中止した被験者には本試験への継続参加を求めた。
被験者数	**登録被験者数**：9 例 **完了被験者数**：9 例 全登録被験者が 165-302 試験のパート 4（49 週）までに本試験の評価を全て完了した。
適格基準	**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. 165-302 試験のパート 1 に参加中で、同試験のパート 2 への参加基準を満たしている患者（無作為化割付用量の BMN 165 投与を受け、親試験ベースラインから血中 Phe 濃度が 20%以上低下した患者） 2. 本試験について説明を受けた後、本試験に関連する手順の実施前に自らの意思で署名済みの同意書を提出できる患者。 3. CANTAB タスク及び SGA 質問票への回答を完了できる患者。 4. 本試験の全ての手順に自らの意思で従える患者。 **除外基準** 以下の除外基準を満たす患者は、本試験への参加に不適格とした。 1. コンプライアンス不良又は治験の早期中止に至るリスクが高いと治験責任医師が判断した患者。

項目	内容
治験薬の用法・用量	本試験では治験薬の投与は行わなかった。ただし、165-302 試験パート 2 の一部として BMN 165（20 又は 40 mg/日）又はプラセボが投与された。その後、165-302 試験のパート 3 及び 4 では非盲検下で BMN 165 が投与された。
投与期間	最長 63 週間
評価基準	<u>評価項目</u> 本試験に採用した CANTAB タスクは、文献レビュー並びに PKU 患者の治療経験がある神経心理学者及び精神科医からなる専門家委員会の意見に基づき選択された。選択された評価項目は、BMN 165 投与によって PKU 成人患者の神経認知機能障害（注意力の持続、抑制機能及びワーキングメモリ）の程度に変化がみられた場合、それらを評価するのに最適であると考えられた。CANTAB 評価項目のうち、PKU 患者集団との関連性に基づき以下の 3 つ（RVP、SWM 及び SST）が選択された。 • RVP タスク：注意力の持続を測定する。本タスクでは、ある数字が一連の順番で画面の中央に表示される。被験者は特定の数字の並び（標的ナンバー）を記憶しておき、画面中央に次々と表示される数字が標的ナンバーと同じ順番で表示されるたびにボタンを押す。 • SWM タスク：空間ワーキングメモリを測定する。本タスクでは幾つかのボックスが画面上に表示され、ボックスの裏に隠されたトークン（印）を見つけて指定の場所に配置することを目標とする。1 つの問題（ボックス数が同じ）には、表示されたボックス数と同じ数のラウンド（新たにトークンを見つける工程）が用意されている。各ラウンドでは、1 個のボックスの裏にトークンが 1 つ隠されており、ラウンドごとにトークンが隠される場所は別のボックスに移動する。一度トークンが隠されたボックスに再びトークンが隠されることはないため、後のラウンドでトークンを素早く見つけるには、それ以前のラウンドでトークンが隠されていたボックスを記憶しておくことが求められる。 • SST タスク：抑制機能と認知の柔軟性を測定する。本タスクでは以下の 2 つの試行を行った。 – 第 1 部：GO 試行からなる。画面中央に矢印が表示されたら（GO 刺激）、矢印が示す方向に配置された画面上のボタンを素早く押す。 – 第 2 部：GO 試行と STOP 試行からなる。第 1 部と同様に、画面中央に矢印が表示されたら、矢印が示す方向に配置された画面上のボタンを素早く押す。ただし、矢印が表示された後に聴覚信号（ビープ音=STOP 刺激）が聞こえた場合はボタンを押さないようにする（STOP 試行）［なお、STOP 刺激に対して正しく反応できた（ボタ

項目	内容
評価基準（続き）	ンを押さなかった）場合を「抑制成功」とした]。 これら 3 つの CANTAB タスクから計 8 つの評価項目を事前に規定した。主要解析では、165-302 試験パート 2 のベースラインから 8 週時までの変化量を評価した。 **主要有効性評価項目：** • RVP 平均反応潜時 – 標的ナンバーに正確に反応するまでの時間の平均値（msec）と定義した。数値が小さいほどパフォーマンスが良好又は改善したことを示す。 • ボックス数 4～8 個での SWM 試行間エラー数（お手つきの回数） – 同じ問題内でトークンが既に見つかっているボックスを被験者が再度選択してしまったお手つきの合計回数と定義した（評価対象となる 4～8 個のボックスでの問題についてのみ算出）。数値が小さいほどパフォーマンスが良好又は改善したことを示す。 • SST ストップシグナル反応時間 – STOP 試行で抑制の成功率が 50%となったときの、GO 刺激（矢印表示）の開始から STOP 刺激（ビープ音）までの時間の長さ（msec）と定義した。数値が小さいほどパフォーマンスが良好又は改善したことを示す。 **副次有効性評価項目：** • RVP A prime（RVP A′） – 反応潜時の傾向によらない、標的ナンバーに対する信号検出感度と定義した（期待値範囲：0.00～1.00、不良～良好）。これにより、被験者がいかに正確に標的ナンバーを検出しているかを測定した。数値が大きいほどパフォーマンスが良好又は改善したことを示す。 • ボックス数 6～8 個での SWM ストラテジースコア – 同じ問題内でトークンを見つけるまでに選択し直したボックスの数と定義した（評価対象となるボックス数 6～8 個の問題についてのみ算出）。数値が小さいほどパフォーマンスが良好又は改善したことを示す。 • SST の STOP 試行での抑制成功割合 – 全ての STOP 試行のうち、STOP 刺激に正しく反応できた STOP 試行の割合と定義した。数値が大きいほどパフォーマンスが良好又は改善したことを示す。

項目	内容
評価基準（続き）	<u>探索的有効性評価項目：</u> • GO 試行での SST（CANTAB 評価項目）平均反応時間及びその変動 – SST 平均反応時間は、評価対象となる GO 試行での GO 反応時間（GO 刺激の開始から反応するまでの時間）の平均値（msec）と定義した。数値が小さいほどパフォーマンスが良好又は改善したことを示す。 – SST 反応時間の変動は、評価対象となる GO 試行での GO 反応時間の標本 SD と定義した。数値が小さいほどパフォーマンスの一貫性が高いことを示す。 • SGA 質問票 SGA 質問票を用いて、被験者の過去 7 日間の注意、活力レベル、疲労感、混乱、悲しみ、怒り及び緊張に対する自己知覚を評価した。
評価及び解析方法	<u>解析対象集団</u> ITT 集団： ITT 集団には、本試験に登録され、実行機能の評価を 1 項目以上受けた全ての被験者を含めた。 本試験では、主に 165-302 試験パート 2 に登録した BMN 165 投与群（20 又は 40 mg/日）とプラセボ投与群の被験者間の比較を行った。各評価項目のデータはパート 2 の投与群ごとに統合した（統合実薬群、統合プラセボ群）。各有効性評価項目については、165-302 試験のパート 2 及びパート 4 の各評価時点でのベースラインからの変化量を要約し、さらに 165-302 試験パート 2 のベースラインから 8 週時までの変化量の事後解析として、治療効果の差についての効果量を Cohen’s d で示した。パート 2 の 8 週時のベースラインからの変化量の解析には共分散分析（ANCOVA）モデルを用いた。ANCOVA モデルには、投与群、ベースラインの血中 Phe 濃度及び有効性測定項目のベースライン値を調整因子として含めた。
試験の進行状況	完了
報告書作成日	2018 年 6 月 19 日

2.7.6.9.2 試験結果

2.7.6.9.2.1 被験者の内訳

165-302 試験パート 2 の登録期間が完了した時点で計 9 例が本試験に登録された。パート 2 終了後は 9 例中 8 例がパート 3 に移行し、残りの 1 例は直接パート 4 に移行した。本試験の最終評価時点（165-302 試験パート 4 の 49 週時）では、本試験に登録した 9 例中 8 例がパート 4 で BMN 165 投与を継続していた。残りの 1 例は Day 684 に個人的な理由（皮下注射針の使用に不安があり、BMN 165 の連日皮下投与に耐えられなくなった）のため 165-302 試験を中止した。

9 例全例が本試験を完了し、165-302 試験パート 4 の 49 週時までに本試験の評価を全て完了した。

2.7.6.9.2.2 解析対象集団

9 例全例を ITT 集団に含めた。本試験では、全ての結果を統合実薬群及び統合プラセボ群に分けて示した。

2.7.6.9.2.3 人口統計学的特性及びベースライン特性

ベースラインの人口統計学的特性を表 2.7.6.9-1 に示す。

本試験に登録した 9 例のうち、6 例（66.7%）は 165-302 試験のパート 2 で BMN 165 投与を受け、残りの 3 例はプラセボ投与を受けた。平均年齢は統合実薬群よりも統合プラセボ群の方がが高かった。両群とも性別の相対分布は同様であり、いずれも女性の割合が男性の 2 倍であった。

表 2.7.6.9-1　ベースラインの人口統計学的特性（165-303 試験：ITT 集団）

人口統計学的特性	統合実薬群 (N = 6)	統合プラセボ群 (N = 3)
165-302試験パート2のベースライン時の年齢（歳）		
平均値（SD）	28.0 (5.1)	39.7 (9.2)
中央値	27.5	45.0
最小値、最大値	22, 36	29, 45
性別		
女性	4 (66.7%)	2 (66.7%)
男性	2 (33.3%)	1 (33.3%)
人種		
白人	6 (100%)	3 (100%)
民族		
ヒスパニック及びラテン系以外	6 (100%)	3 (100%)

SD：標準偏差
出典：165-303 試験 CSR（5.3.5.1.2）Table 14.1.2

ベースライン特性を表 2.7.6.9-2 に示す。

ベースライン特性の評価時点で、両群の被験者はいずれも 165-302 試験パート 1 で BMN 165 投与を開始していた。

全体として、体重及び身長の平均値と中央値は両群で同程度であった。9 例中 7 例の BMI は 25 kg/m^2 以上であった。

165-302 試験パート 2 のベースライン血中 Phe 濃度の平均値（SD）は統合実薬群が 649.0（542.4） µmol/L、統合プラセボ群が 236.3（377.7） µmol/L であった。統合プラセボ群の 3 例中 2 例ではベースライン血中 Phe 濃度は 35 µmol/L 以下であり、残り 1 例では 672 µmol/L であった。これに対して、統合実薬群では 6 例中 2 例のベースライン血中 Phe 濃度は 0 µmol/L であったが、残り 4 例では 666 µmol/L 以上であった。この結果は、165-302 試験パート 2 の被験者全体でみられた全般的な所見と同様であった。

表 2.7.6.9-2　ベースライン特性（165-303 試験：ITT 集団）

ベースライン特性 （165-302試験パート2のベースライン時）	統合実薬群 (N = 6)	統合プラセボ群 (N = 3)
身長（cm）		
平均値（SD）	166.63 (9.5)	159.93 (5.3)
中央値	167.8	159.3
最小値、最大値	149.9, 179.5	155.0, 165.5
体重（kg）		
平均値（SD）	79.58 (9.6)	77.93 (8.4)
中央値	82.8	79.2
最小値、最大値	63.9, 89.2	69.0, 85.6
BMI（kg/m^2）		
平均値（SD）	29.02 (5.7)	30.46 (2.8)
中央値	29.72	28.92
最小値、最大値	22.5, 37.6	28.7, 33.7
25未満	2 (33.3%)	0
25以上30未満	1 (16.7%)	2 (66.7%)
30以上	3 (50.0%)	1 (33.3%)
血中Phe濃度（μmol/L）		
平均値（SD）	649.0 (542.42)	236.3 (377.66)
中央値	759.5	35
最小値、最大値	0, 1246	2, 672
自然食品由来のタンパク質（g）		
平均値（SD）	46.78 (19.563)	43.31 (16.205)
中央値	53.70	52.53
最小値、最大値	12.7, 61.9	24.6, 52.8
医療用食品由来のタンパク質（g）		
平均値（SD）	7.07 (10.974)	13.33 (11.547)
中央値	0.00	20.00
最小値、最大値	0.0, 22.4	0.0, 20.0

BMI：ボディマス指数、Phe：フェニルアラニン
出典：165-303 試験 CSR（5.3.5.1.2）Table 14.1.3

ベースラインの神経認知機能の評価結果を表 2.7.6.9-3 に示す。

ベースラインの ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアの平均値（SD）は、統合実薬群が 6.2（5.63）、統合プラセボ群が 4.7（5.69）であった（スコアが高いほど症状が重いことを示す）。ベースラインの POMS TMD スコアの平均値（SD）は、統合実薬群が 21.4（20.07）、統合プラセボ群が 3.3（8.50）であった（スコアが高いほど症状が重いことを示す）。ベースラインの SGA 質問票の結果は全般的に両群で同様であった。なお、統計学的有意差検定は実施しなかった。

表 2.7.6.9-3 ベースラインの神経認知機能の評価結果（165-303 試験：ITT 集団）

ベースライン特性 （165-302試験パート2のベースライン時）	統合実薬群 (N = 6)	統合プラセボ群 (N = 3)
ADHD-RS-IV不注意下位尺度スコア		
n	5	3
平均値（SD）	6.2 (5.63)	4.7 (5.69)
中央値	5	3
最小値、最大値	0, 13	0, 11
PKU POMS TMD		
n	5	3
平均値（SD）	21.4 (20.07)	3.3 (8.50)
中央値	33	0
最小値、最大値	-9, 39	-3, 13
RVP平均反応潜時（msec）		
n	6	3
平均値（SD）	487.28 (135.310)	560.60 (127.104)
中央値	440.4	559.3
最小値、最大値	367.8, 737.1	434.0, 688.2
ボックス数4～8個でのSWM試行間エラー数（回）		
n	6	3
平均値（SD）	10.33 (7.033)	3.33 (2.517)
中央値	7.5	3.0
最小値、最大値	5, 23	1, 6
SSTストップシグナル反応時間（msec）		
n	6	3
平均値（SD）	178.28 (47.150)	210.30 (76.733)
中央値	175.9	194.8
最小値、最大値	114.8, 260.4	142.5, 293.6
SGAスコア［平均値（SD）／中央値］		
n	6	3
注意	3.7 (0.82) / 3.5	4.3 (0.58) / 4.0
活力レベル	3.2 (1.60) / 3.0	3.3 (0.58) / 3.0
疲労感	3.2 (1.47) / 2.5	3.0 (1.00) / 3.0
混乱	4.0 (0.89) / 4.0	4.0 (1.00) / 4.0
悲しみ	3.5 (1.38) / 3.5	4.3 (1.15) / 5.0
怒り	3.8 (1.17) / 4.0	4.3 (0.58) / 4.0
緊張	4.0 (0.89) / 4.0	3.7 (0.58) / 4.0

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、PKU：フェニルケトン尿症、POMS：気分プロフィール検査、RVP：高速視覚情報処理、SD：標準偏差、SGA：Subject Global Assessment、SWM：空間ワーキングメモリ、SST：ストップシグナルタスク、TMD：総合気分障害指標

出典：165-303 試験 CSR（5.3.5.1.2）Table 14.1.3

2.7.6.9.2.4　曝露状況

本試験では治験薬の投与は行わず、被験者は並行して実施中の 165-302 試験で投与を受けた［パート 2（盲検下）：BMN 165（20 又は 40 mg/日）又はプラセボ、パート 3：BMN 165（PK/PD 評価）、パート 4：BMN 165 の長期継続投与］。

2.7.6.9.2.5　有効性の結果

1.　血中 Phe 濃度

165-302 試験のパート 2 及びパート 4（33 週時まで）での血中 Phe 濃度の変化を投与群別に表 2.7.6.9-4 に示す。

血中 Phe 濃度は本試験の評価項目ではないが、神経認知機能の評価時点に濃度を測定した。血中 Phe 濃度の平均値は統合プラセボ投与群ではパート 2 のベースラインから 8 週時までに大幅に上昇したが、統合実薬群では比較的安定したまま推移した。プラセボ投与群では BMN 165 が投与されなくなったことから、この結果は予想できた。パート 4 では統合実薬群で引き続き血中 Phe 濃度の低下がみられ、統合プラセボ群でも BMN 165 の投与再開とともに血中 Phe 濃度はパート 2 のベースラインとほぼ同じ水準まで低下がみられた。

表 2.7.6.9-4　血中フェニルアラニン濃度（165-303 試験：ITT 集団）（1/2）

血中Phe濃度（µmol/L）	統合実薬群 (N = 6)	統合プラセボ群 (N = 3)
165-302試験パート2のベースライン時		
n	6	3
平均値（SD）	649.0 (542.42)	236.3 (377.66)
中央値	759.5	35
最小値、最大値	0, 1246	2, 672
パート2の8週時		
n	6	3
平均値（SD）	589.3 (607.67)	1437.3 (178.30)
中央値	518	1401
最小値、最大値	0, 1268	1280, 1631
パート4の9週時		
n	6	3
平均値（SD）	452.7 (567.26)	68.7 (108.71)
中央値	222.5	12.0
最小値、最大値	0, 1311	0, 194

表 2.7.6.9-4　血中フェニルアラニン濃度（165-303 試験：ITT 集団）（2/2）

血中Phe濃度（µmol/L）	統合実薬群 (N = 6)	統合プラセボ群 (N = 3)
パート4の25週時		
n	6	3
平均値（SD）	370.5 (521.90)	194.3 (204.12)
中央値	83	176
最小値、最大値	0, 1174	0, 407
パート4の33週時		
n	4	3
平均値（SD）	332.5 (665.00)	291.7 (255.21)
中央値	0	401.0
最小値、最大値	0, 1330	0, 474

Phe：フェニルアラニン、SD：標準偏差
血中 Phe 濃度のデータは 165-302 試験で収集したため、165-303 試験のデータロック時点では全ての血中 Phe 濃度の評価が完了していなかった。血中 Phe 濃度はパート 4 の 33 週時のデータまで入手可能であった。
出典：165-303 試験 CSR（5.3.5.1.2）Table 14.2.28

2.　有効性主要評価項目（165-302 試験パート 2 の 8 週時での変化量）

1)　高速視覚情報処理（RVP）平均反応潜時

RVP 平均反応潜時の実測値、ベースラインからの変化量及び ANCOVA モデルでの解析結果を表 2.7.6.9-5 に示す。

RVP 平均反応潜時は標的ナンバーに正確に反応するまでの時間の平均値（msec）と定義した。数値が小さいほどパフォーマンスが良好又は改善したことを示す。

165-302 試験パート 2 の 8 週時の結果は統合実薬群の方が数値的に良好であった。パート 2 のベースラインから 8 週時までの RVP 平均反応潜時の平均変化量（SD）は、統合プラセボ群が +18.03（25.532） msec であったのに対して、統合実薬群では−24.23（60.161）msec と改善が認められた。

表 2.7.6.9-5 高速視覚情報処理（RVP）平均反応潜時の実測値、ベースラインからの変化量及び ANCOVA モデルでの解析結果（165-303 試験：ITT 集団）

RVP平均反応潜時（msec）	統合実薬群 (N = 6)	統合プラセボ群 (N = 3)
165-302試験パート2のベースライン時		
n	6	3
平均値（SD）	487.28 (135.310)	560.50 (127.104)
中央値	440.40	559.30
最小値、最大値	367.8, 737.1	434.0, 688.2
パート2の8週時		
n	6	3
平均値（SD）	463.05 (101.996)	578.53 (102.544)
中央値	432.65	584.80
最小値、最大値	372.3, 634.0	473.0, 677.8
パート2のベースラインから8週時までの変化量		
n	6	3
平均値（SD）	-24.23 (60.161)	18.03 (25.532)
中央値	-17.50	25.50
最小値、最大値	-103.1, 65.5	-10.4, 39.0
統合プラセボ投与群との効果量の差[a]	-0.80	
ベースラインからのLS平均変化量（SE）[b]	-34.173 (17.1495)	37.912 (25.0684)
ベースラインからのLS平均変化量の95% CI	(-78.257, 9.911)	(-26.528, 102.353)
LS平均変化量の差（SE）[b]	-72.085 (31.6694)	
LS平均変化量の差の95% CI	(-153.494, 9.323)	
P値[b]	0.0719	

ANCOVA：共分散分析、CI：信頼区間、LS：最小二乗、RVP：高速視覚情報処理、SD：標準偏差、SE：標準誤差
RVP 平均反応潜時：標的ナンバーに正確に反応するまでの時間の平均値（msec）。
a：ベースラインからの変化量（要約統計量）に基づき、統合実薬群と統合プラセボ群の間の効果量の差を Cohen’s d として算出した。
b：ANCOVA モデルには、投与群、ベースラインの血中 Phe 濃度及び有効性測定項目のベースライン値を調整因子として含めた。
出典：165-303 試験 CSR（5.3.5.1.2）Table 14.2.1、Table 14.2.19

2) ボックス数 4～8 個での空間ワーキングメモリ（SWM）試行間エラー数

ボックス数 4～8 個での SWM 試行間エラー数の実測値、ベースラインからの変化量及び ANCOVA モデルの解析結果を表 2.7.6.9-6 に示す。

ボックス数 4～8 個での SWM 試行間エラー数は、同じ問題内でトークンが既に見つかっているボックスを被験者が再度選択してしまったお手つきの合計回数と定義した（評価対象となる問題についてのみ算出）。数値が小さいほどパフォーマンスが良好又は改善したことを示す。

165-302 試験パート 2 の 8 週時の結果は統合実薬群の方が数値的に良好であった。パート 2 のベースラインから 8 週時までのエラー数の平均変化量（SD）は、統合プラセボ群が+3.0（8.54）回であったのに対して統合実薬群では−4.2（3.06）回であった。

表 2.7.6.9-6　ボックス数 4～8 個での空間ワーキングメモリ（SWM）エラー数の実測値、ベースラインからの変化量及び ANCOVA モデルの解析結果（165-303 試験：ITT 集団）

ボックス数4～8個でのSWM試行間エラー数	統合実薬群 (N = 6)	統合プラセボ群 (N = 3)
165-302試験パート2のベースライン時		
n	6	3
平均値（SD）	10.3 (7.03)	3.3 (2.52)
中央値	7.5	3.0
最小値、最大値	5, 23	1, 6
パート2の8週時		
n	6	3
平均値（SD）	6.2 (9.22)	6.3 (6.11)
中央値	2.5	5.0
最小値、最大値	0, 24	1, 13
パート2のベースラインから8週時までの変化量		
n	6	3
平均値（SD）	-4.2 (3.06)	3.0 (8.54)
中央値	-4.5	2.0
最小値、最大値	-8, 1	-5, 12
統合プラセボ投与群との効果量の差	-1.37	
ベースラインからのLS平均変化量（SE）[b]	-4.754 (2.5735)	4.175 (3.8916)
ベースラインからのLS平均変化量の95% CI	(-11.369, 1.861)	(-5.829, 14.178)
LS平均変化量の差（SE）[b]	-8.928 (5.0562)	
LS平均変化量の差の95% CI	(-21.926, 4.069)	
P値[b]	0.1377	

ANCOVA：共分散分析、CI：信頼区間、LS：最小二乗、SWM：空間ワーキングメモリ、SD：標準偏差、SE：標準誤差
ボックス数 4～8 個での SWM 試行間エラー数：同じ問題内でトークンが既に見つかっているボックスを被験者が再度選択してしまったお手つきの合計回数と定義した（評価対象となる問題についてのみ算出）。
a：ベースラインからの変化量（要約統計量）に基づき、統合実薬群と統合プラセボ群の間の効果量の差を Cohen's d として算出した。

b：ANCOVA モデルには、投与群、ベースラインの血中 Phe 濃度及び有効性測定項目のベースライン値を調整因子として含めた。
出典：165-303 試験 CSR（5.3.5.1.2）Table 14.2.2、Table 14.2.20

3)　SST ストップシグナル反応時間

SST ストップシグナル反応時間の実測値、ベースラインからの変化量及び ANCOVA モデルの解析結果を表 2.7.6.9-7 に示す。

SST ストップシグナル反応時間は、STOP 試行で抑制の成功率が 50%となったときの、GO 刺激（矢印表示）の開始から STOP 刺激（ビープ音）までの時間の長さ（msec）と定義した。数値が小さいほどパフォーマンスが良好又は改善したことを示す。

165-302 試験パート 2 の 8 週時の結果は統合実薬群の方が数値的に良好であった。パート 2 のベースラインから 8 週時までの SST ストップシグナル反応時間の平均変化量（SD）は、統合プラセボ群が+58.93（12.529） msec であったのに対して、統合実薬群では+8.42（34.498）msec であった。

表 2.7.6.9-7　SST ストップシグナル反応時間の実測値、ベースラインからの変化量及び ANCOVA モデルの解析結果（165-303 試験：ITT 集団）（1/2）

SSTストップシグナル反応時間（msec）	統合実薬群 (N = 6)	統合プラセボ群 (N = 3)
165-302試験パート2のベースライン時		
n	6	3
平均値（SD）	178.28 (47.150)	210.30 (76.733)
中央値	175.90	194.80
最小値、最大値	114.8, 260.4	142.5, 293.6
パート2の8週時		
n	6	3
平均値（SD）	186.70 (35.336)	269.23 (86.675)
中央値	178.50	242.60
最小値、最大値	144.1, 228.8	199.0, 366.1
パート2のベースラインから8週時までの変化量		
n	6	3
平均値（SD）	8.42 (34.498)	58.93 (12.529)
中央値	8.05	56.50
最小値、最大値	-31.6, 48.7	47.8, 72.5
統合プラセボ投与群との効果量の差[a]	-1.69	
ベースラインからのLS平均変化量（SE）[b]	3.825 (13.3225)	68.117 (19.6294)
ベースラインからのLS平均変化量の95% CI	(-30.422, 38.071)	(17.658, 118.576)

表 2.7.6.9-7　SST ストップシグナル反応時間の実測値、ベースラインからの変化量及び ANCOVA モデルの解析結果（165-303 試験：ITT 集団）（2/2）

SSTストップシグナル反応時間（msec）	統合実薬群 (N = 6)	統合プラセボ群 (N = 3)
LS平均変化量の差（SE）[b]	-64.293 (24.9694)	
LS平均変化量の差の95% CI	(-128.479, -0.107)	
P値[b]	0.0497	

ANCOVA：共分散分析、CI：信頼区間、LS：最小二乗、SST：ストップシグナルタスク、SD：標準偏差、SE：標準誤差
SST ストップシグナル反応時間：STOP 試行で抑制の成功率が 50%となったときの、GO 刺激（矢印表示）の開始から STOP 刺激（ビープ音）までの時間の長さ（msec）と定義した。
a：ベースラインからの変化量（要約統計量）に基づき、統合実薬群と統合プラセボ群の間の効果量の差を Cohen's d として算出した。
b：ANCOVA モデルには、投与群、ベースラインの血中 Phe 濃度及び有効性測定項目のベースライン値を調整因子として含めた。
出典：165-303 試験 CSR（5.3.5.1.2）Table 14.2.3、Table 14.2.21

3.　有効性副次評価項目（165-302 試験パート 2 の 8 週時での変化量）

1)　高速視覚情報処理 A prime（RVP A′）

RVP A′の実測値、ベースラインからの変化量及び ANCOVA モデルの解析結果を表 2.7.6.9-8 に示す。

RVP A′は反応潜時の傾向によらない標的ナンバーに対する信号検出感度と定義した（期待値範囲：0.00～1.00）。数値が大きいほどパフォーマンスが良好又は改善したことを示す。

165-302 試験パート 2 の 8 週時の結果は統合実薬群の方が数値的に良好であった。パート 2 のベースラインから 8 週時までの RVP A′の平均変化量（SD）は、統合プラセボ投与群が−0.0247（0.02899）であったのに対して、統合実薬群では+0.0117（0.01461）であった。

表 2.7.6.9-8　高速視覚情報処理（RVP）A'の実測値、ベースラインからの変化量及び ANCOVA モデルの解析結果（165-303 試験：ITT 集団）

RVP A′	統合実薬群 (N = 6)	統合プラセボ群 (N = 3)
165-302試験パート2のベースライン		
n	6	3
平均値（SD）	0.9435 (0.04922)	0.8950 (0.01212)
中央値	0.9605	0.8930
最小値、最大値	0.875, 0.991	0.884, 0.908
パート2の8週時		
n	6	3
平均値（SD）	0.9552 (0.03739)	0.8703 (0.01701)
中央値	0.9695	0.8770
最小値、最大値	0.905, 0.991	0.851, 0.883
パート2のベースラインから8週時までの変化量		
n	6	3
平均値（SD）	0.0117 (0.01461)	-0.0247 (0.02899)
中央値	0.0110	-0.0160
最小値、最大値	-0.004, 0.030	-0.057, -0.001
統合プラセボ投与群との効果量の差[a]	1.83	
ベースラインからのLS平均変化量（SE）[b]	0.018 (0.0068)	-0.038 (0.0103)
ベースラインからのLS平均変化量の95% CI	(0.001, 0.036)	(-0.064, -0.012)
LS平均変化量の差（SE）[b]	0.056 (0.0134)	
LS平均変化量の差の95% CI	(0.022, 0.091)	
P値[b]	0.0084	

ANCOVA：共分散分析、CI：信頼区間、LS：最小二乗、RVP：高速視覚情報処理、SD：標準偏差、SE：標準誤差
RVP A′（A prime）：反応潜時の傾向によらない標的ナンバーに対する信号検出感度（期待値範囲：0.00～1.00）。数値が大きいほどパフォーマンスが良好であることを示す。
a：ベースラインからの変化量（要約統計量）に基づき、統合実薬群と統合プラセボ群の間の効果量の差を Cohen's d として算出した。
b：ANCOVA モデルには、投与群、ベースラインの血中 Phe 濃度及び有効性測定項目のベースライン値を調整因子として含めた。
出典：165-303 試験 CSR（5.3.5.1.2）Table 14.2.4、Table 14.2.22

2)　ボックス数 6～8 個での空間ワーキングメモリ（SWM）ストラテジースコア

ボックス数 6～8 個での SWM ストラテジースコアの実測値、ベースラインからの変化量及び ANCOVA モデルの解析結果を表 2.7.6.9-9 に示す。

ボックス数 6～8 個での SWM ストラテジースコアは、同じ問題内でトークンを見つけるまでに選択し直したボックスの数と定義した。つまり、この解析では被験者がトークンを見つけるために具体的なストラテジーを用いているかどうかを測定した。数値が小さいほどパフォーマンスが良好又は改善したことを示す。

165-302 試験パート 2 の 8 週時の結果は統合プラセボ投与群の方が数値的に良好であった。パート 2 のベースラインから 8 週時までの SWM ストラテジースコアの平均変化量（SD）は、統合プラセボ投与群が−1.0（2.00）個であったのに対して、統合実薬群では−0.2（2.32）個であった。

表 2.7.6.9-9　ボックス数 6～8 個での空間ワーキングメモリ（SWM）ストラテジースコアの実測値、ベースラインからの変化量及び ANCOVA モデルの解析結果（165-303 試験：ITT 集団）

ボックス数6～8個での SWMストラテジースコア	統合実薬群 (N = 6)	統合プラセボ群 (N = 3)
165-302試験パート2のベースライン時		
n	6	3
平均値（SD）	15.8 (2.48)	13.3 (2.31)
中央値	15.5	12.0
最小値、最大値	13, 20	12, 16
パート2の8週時		
n	6	3
平均値（SD）	15.7 (2.07)	12.3 (1.15)
中央値	15.0	13.0
最小値、最大値	14, 19	11, 13
パート2のベースラインから8週時までの変化量		
n	6	3
平均値（SD）	-0.2 (2.32)	-1.0 (2.00)
中央値	-0.5	-1.0
最小値、最大値	-3, 3	-3, 1
統合プラセボ投与群との効果量の差[a]	0.37	
ベースラインからのLS平均変化量（SE）[b]	0.338 (0.8251)	-2.010 (1.2285)
ベースラインからのLS平均変化量の95% CI	(-1.783, 2.459)	(-5.168, 1.148)
LS平均変化量の差（SE）[b]	2.348 (1.5764)	
LS平均変化量の差の95% CI	(-1.704, 6.400)	
P値[b]	0.1966	

ANCOVA：共分散分析、CI：信頼区間、LS：最小二乗、SWM：空間ワーキングメモリ、SD：標準偏差、SE：標準誤差

ボックス数 6～8 個での SWM ストラテジースコア：同じ問題内でトークンを見つけるまでに選択し直したボックスの数と定義した。
a：ベースラインからの変化量（要約統計量）に基づき、統合実薬群と統合プラセボ群の間の効果量の差を Cohen's d として算出した。
b：ANCOVA モデルには、投与群、ベースラインの血中 Phe 濃度及び有効性測定項目のベースライン値を調整因子として含めた。
出典：165-303 試験 CSR（5.3.5.1.2）Table 14.2.5、Table 14.2.23

3)　SST の STOP 試行での抑制成功割合

SST の STOP 試行での抑制成功割合、ベースラインからの変化量及び ANCOVA モデル解析結果を表 2.7.6.9-10 に示す。

SST の STOP 試行での抑制成功割合は、全ての STOP 試行のうち、STOP 刺激に正しく反応できた STOP 試行の割合定義した。この評価では、数値が大きいほどパフォーマンスが良好又は改善していることを示す。

165-302 試験パート 2 の 8 週時の結果は統合プラセボ群の方が数値的に良好であった。8 週時の STOP 試行の抑制成功割合のベースラインからの平均変化量（SD）は、統合実薬群が−0.0333（0.04916）であったのに対して、統合プラセボ群では変化がみられなかった。

表 2.7.6.9-10　SST の STOP 試行での抑制成功割合、ベースラインからの変化量及び ANCOVA モデルの解析結果（165-303 試験：ITT 集団）（1/2）

SSTのSTOP試行での抑制成功割合	統合実薬群 (N = 6)	統合プラセボ群 (N = 3)
165-302試験パート2のベースライン時		
n	6	3
平均値（SD）	0.5250 (0.05477)	0.4917 (0.05204)
中央値	0.5375	0.4750
最小値、最大値	0.450, 0.600	0.450, 0.550
パート2の8週時		
n	6	3
平均値（SD）	0.4917 (0.04655)	0.4917 (0.05204)
中央値	0.5000	0.4750
最小値、最大値	0.400, 0.525	0.450, 0.550
パート2のベースラインから8週時までの変化量		
n	6	3
平均値（SD）	-0.0333 (0.04916)	0.0000 (0.00000)
中央値	-0.0375	0.0000
最小値、最大値	-0.100, 0.050	0.000, 0.000
統合プラセボ投与群との効果量の差[a]	-0.80	

表 2.7.6.9-10　SST の STOP 試行での抑制成功割合、ベースラインからの変化量及び ANCOVA モデルの解析結果（165-303 試験：ITT 集団）（2/2）

SSTのSTOP試行での抑制成功割合	統合実薬群 (N = 6)	統合プラセボ群 (N = 3)
ベースラインからのLS平均変化量（SE）[b]	-0.036 (0.0160)	0.005 (0.0242)
ベースラインからのLS平均変化量の95% CI	(-0.077, 0.005)	(-0.057, 0.067)
LS平均変化量の差（SE）[b]	-0.041 (0.0314)	
LS平均変化量の差の95% CI	(-0.122, 0.040)	
P値[b]	0.2475	

ANCOVA：共分散分析、CI：信頼区間、LS：最小二乗、SST：ストップシグナルタスク、SD：標準偏差、SE：標準誤差
SST の STOP 試行での抑制成功割合：全ての STOP 試行のうち、STOP 刺激に正しく反応できた STOP 試行の割合と定義した。
a：ベースラインからの変化量（要約統計量）に基づき、統合実薬群と統合プラセボ群の間の効果量の差を Cohen's d として算出した。
b：ANCOVA モデルには、投与群、ベースラインの血中 Phe 濃度及び有効性測定項目のベースライン値を調整因子として含めた。
出典：165-303 試験 CSR（5.3.5.1.2）Table 14.2.6、Table 14.2.24

4.　探索的有効性評価項目（165-302 試験パート 2 の 8 週時の変化量）

1)　GO 試行での SST 平均反応時間

GO 試行での SST 平均反応時間の実測値及びベースラインからの変化量を表 2.7.6.9-11 に示す。

GO 試行での SST 平均反応時間は、評価対象となる GO 試行での GO 反応時間（GO 刺激の開始から反応するまでの時間）の平均値と定義した。数値が小さいほどパフォーマンスが良好又は改善したことを示す。

165-302 試験パート 2 の 8 週時の結果は統合プラセボ群の方が数値的に良好であった。8 週時の GO 試行での SST 平均反応時間のベースラインからの平均変化量（SD）は、統合プラセボ投与群が+39.90（47.123） msec であったのに対して、統合実薬群では−21.47（77.945） msec であった。

表 2.7.6.9-11　GO 試行での SST 平均反応時間の実測値及びベースラインからの変化量（165-303 試験：ITT 集団）

GO試行でのSST平均反応時間（msec）	統合実薬群 (N = 6)	統合プラセボ群 (N = 3)
165-302試験パート2のベースライン		
n	6	3
平均値（SD）	496.25 (59.264)	421.77 (56.304)
中央値	479.45	452.10
最小値、最大値	445.3, 596.3	356.8, 456.4
パート2の8週時		
n	6	3
平均値（SD）	474.78 (68.018)	461.67 (65.356)
中央値	477.30	439.60
最小値、最大値	356.0, 557.0	410.2, 535.2
パート2のベースラインから8週時までの変化量		
n	6	3
平均値（SD）	-21.47 (77.945)	39.90 (47.123)
中央値	-19.85	53.40
最小値、最大値	-110.8, 67.6	-12.5, 78.8
統合プラセボ投与群との効果量の差[a]	-0.87	

SST：ストップシグナルタスク、SD：標準偏差
GO 試行での SST 平均反応時間：評価対象となる GO 試行での GO 反応時間（GO 刺激の開始から反応するまでの時間）の平均値（msec）と定義した。
a：ベースラインからの変化量（要約統計量）に基づき、統合実薬群と統合プラセボ群の間の効果量の差を Cohen's d として算出した。
出典：165-303 試験 CSR（5.3.5.1.2）Table 14.2.7

2)　GO 試行での SST 反応時間の変動

GO 試行での SST 反応時間の変動の実測値及びベースラインからの変化量を表 2.7.6.9-12 に示す。

GO 試行での SST 反応時間の変動は、評価対象となる GO 試行での GO 反応時間の標本 SD と定義した。数値が低いほどパフォーマンスの一貫性が高いことを示す。

165-302 試験パート 2 の 8 週時の結果は統合実薬群で良好であった。8 週時の GO 試行での SST 反応時間の標本 SD（SD）は、統合プラセボ群が+31.773（84.3024）であったのに対して、統合実薬群では−14.428（44.7763）であった。

表 2.7.6.9-12　GO 試行での SST 反応時間の標本 SD 及びベースラインからの変化量（165-303 試験：ITT 集団）

GO試行でのSST反応時間の変動	統合実薬群 (N = 6)	統合プラセボ群 (N = 3)
165-302試験パート2のベースライン		
n	6	3
平均値（SD）	150.373 (55.0920)	158.903 (97.1063)
中央値	138.640	153.300
最小値、最大値	95.94, 228.08	64.72, 258.69
パート2の8週時		
n	6	3
平均値（SD）	135.945 (42.6386)	190.677 (27.7186)
中央値	138.865	195.080
最小値、最大値	69.70, 179.13	161.02, 215.93
パート2のベースラインから8週時までの変化量		
n	6	3
平均値（SD）	-14.428 (44.7763)	31.773 (84.3024)
中央値	-26.055	62.630
最小値、最大値	-75.87, 46.00	-63.61, 96.30
統合プラセボ群との効果量の差[a]	-0.79	

SST：ストップシグナルタスク、SD：標準偏差
GO 試行での SST 反応時間の変動：評価対象となる GO 試行での GO 反応時間の標本 SD と定義した。
a：ベースラインからの変化量（要約統計量）に基づき、統合実薬群と統合プラセボ群の間の効果量の差を Cohen's d として算出した。
出典：165-303 試験 CSR（5.3.5.1.2）Table 14.2.8

3)　SGA スコア（165-302 試験パート 2 の 8 週時での変化量）

165-302 試験パート 2 の 8 週時での SGA スコア及びベースラインからの変化量を表 2.7.6.9-13、ベースラインからの変化量に対する ANCOVA 解析結果を表 2.7.6.9-14 に示す。

SGA 質問票を用いて、被験者の過去 7 日間の注意、活力レベル、疲労感、混乱、悲しみ、怒り及び緊張をそれぞれ 5 段階で評価した（1～5 の範囲でスコアが高いほど重症度が低いことを示す）。

全体として、165-302 試験パート 2 の 8 週時の結果では両群間に差は認められなかった。ベースラインからの変化量に関する未調整の解析結果では、いずれの項目も統合プラセボ群の方が統合実薬群よりも数値的に良好であり、調整された解析結果では活力レベル及び疲労感の 2 つの項目で統合実薬群の方が統合プラセボ群よりも数値的に良好であった。

表 2.7.6.9-13 パート 2 での SGA スコア及びベースラインからの変化量（165-303 試験：ITT 集団）

評価尺度	パート2のベースライン			パート2の8週時			ベースラインからの変化量		
	n	平均値（SD）	中央値	n	平均値（SD）	中央値	n	平均値（SD）	中央値
注意	統合プラセボ群との効果量の差 = -0.70								
統合実薬群	6	3.7 (0.82)	3.5	5	3.6 (0.89)	3.0	5	-0.2 (0.84)	0.0
統合プラセボ群	3	4.3 (0.58)	4.0	3	4.7 (0.58)	5.0	3	0.3 (0.58)	0.0
活力レベル	統合プラセボ群との効果量の差= -0.34								
統合実薬群	6	3.2 (1.60)	3.0	5	2.8 (0.84)	3.0	5	-0.8 (1.30)	0.0
統合プラセボ群	3	3.3 (0.58)	3.0	3	3.0 (1.00)	3.0	3	-0.3 (1.53)	0.0
疲労感	統合プラセボ群との効果量の差= -0.53								
統合実薬群	6	3.2 (1.47)	2.5	5	2.6 (1.67)	3.0	5	-0.8 (1.92)	0.0
統合プラセボ群	3	3.0 (1.00)	3.0	3	3.3 (1.53)	3.0	3	0.3 (2.52)	0.0
混乱	統合プラセボ群との効果量の差= -0.76								
統合実薬群	6	4.0 (0.89)	4.0	5	4.0 (0.71)	4.0	5	0.0 (0.71)	0.0
統合プラセボ群	3	4.0 (1.00)	4.0	3	4.7 (0.58)	5.0	3	0.7 (1.15)	0.0
悲しみ	統合プラセボ群との効果量の差= -0.42								
統合実薬群	6	3.5 (1.38)	3.5	5	3.6 (1.14)	4.0	5	-0.2 (1.48)	0.0
統合プラセボ群	3	4.3 (1.15)	5.0	3	4.7 (0.58)	5.0	3	0.3 (0.58)	0.0
怒り	統合プラセボ群との効果量の差= -1.58								
統合実薬群	6	3.8 (1.17)	4.0	5	3.6 (0.89)	3.0	5	-0.6 (0.89)	0.0
統合プラセボ群	3	4.3 (0.58)	4.0	3	5.0 (0.00)	5.0	3	0.7 (0.58)	1.0
緊張	統合プラセボ群との効果量の差= -0.92								
統合実薬群	6	4.0 (0.89)	4.0	5	3.0 (1.58)	3.0	5	-1.0 (1.41)	0.0
統合プラセボ群	3	3.7 (0.58)	4.0	3	4.0 (1.00)	4.0	3	0.3 (1.53)	0.0

SD：標準偏差、SGA：Subject Global Assessment
各項目のスコアが高いほど重症度が低いことを示す。
ベースラインからの変化量（要約統計量）に基づき、統合実薬群と統合プラセボ群の間の効果量の差を Cohen’s d として算出した。
効果量の差がマイナスの場合、統合プラセボ群の方が結果が良好であることを示す。
出典：165-303 試験 CSR（5.3.5.1.2）Table 14.2.9

表 2.7.6.9-14 パート 2 の 8 週時の SGA スコアのベースラインからの変化量に対する ANCOVA 解析結果（165-303 試験：ITT 集団）

評価尺度	n	ベースラインからの LS平均変化量（SE）	ベースラインからの LS平均変化量の95% CI	LS平均変化量の差（SE）	LS平均変化量の差の95% CI	P値
注意						
統合実薬群	5	-0.190 (0.3167)	(-1.069, 0.689)	-0.507 (0.5573)	(-2.055, 1.040)	0.4142
統合プラセボ群	3	0.317 (0.4218)	(-0.854, 1.488)			
活力レベル						
統合実薬群	5	-0.531 (0.4047)	(-1.655, 0.592)	0.250 (0.7068)	(-1.712, 2.212)	0.7414
統合プラセボ群	3	-0.781 (0.5373)	(-2.273, 0.710)			
疲労感						
統合実薬群	5	-0.313 (0.6538)	(-2.128, 1.502)	0.165 (1.1318)	(-2.978, 3.307)	0.8913
統合プラセボ群	3	-0.478 (0.8647)	(-2.879, 1.923)			
混乱						
統合実薬群	5	0.083 (0.2818)	(-0.699, 0.866)	-0.445 (0.4838)	(-1.788, 0.899)	0.4101
統合プラセボ群	3	0.528 (0.3714)	(-0.503, 1.559)			
悲しみ						
統合実薬群	5	-0.185 (0.3947)	(-1.281, 0.910)	-0.495 (0.6820)	(-2.388, 1.399)	0.5085
統合プラセボ群	3	0.309 (0.5216)	(-1.139, 1.757)			
怒り						
統合実薬群	5	-0.457 (0.1531)	(-0.851, -0.063)	-0.885 (-0.2636)	(-1.563, -0.208)	0.0201
統合プラセボ群	3	0.428 (0.2020)	(-0.091, 0.948)			
緊張						
統合実薬群	5	-0.509 (0.2888)	(-1.311, 0.293)	-0.023 (0.5085)	(-1.435, 1.388)	0.9656
統合プラセボ群	3	-0.485 (0.3848)	(-1.544, 0.583)			

ANCOVA：共分散分析、CI：信頼区間、LS：最小二乗、SE：標準誤差
ANCOVA モデルには、投与群、ベースラインの血中 Phe 濃度及び有効性測定項目のベースライン値を調整因子として含めた。
出典：165-303 試験 CSR（5.3.5.1.2）Table 14.2.27

5.　探索的有効性評価項目（165-302 試験パート 4 の 49 週時の変化）

治験実施計画書に基づき、165-302 試験パート 2 終了後は、165-302 試験パート 4 の 9、25 及び 49 週時（本試験の最終評価）に本試験の評価を実施した。

1)　CANTAB 評価

CANTAB タスクの評価結果及びベースラインからの変化量を表 2.7.6.9-15 に示す。

165-302 試験パート 2 で BMN 165 投与を受けた 6 例での CANTAB タスク評価結果は、パート 2 のベースラインと比較して 165-302 試験パート 4 の 49 週時で、8 項目中 6 項目（「ボックス数 6～8 個での SWM ストラテジースコア」及び「SST の STOP 試行での抑制成功割合」を除く）でパフォーマンスの改善が認められた。その 6 つの CANTAB 評価項目に関しては、いずれも平均値がパート 2 の 8 週時と比較してパート 4 の 49 週時に大きく改善し、BMN 165 の長期投与が神経認知能力の改善に持続的に寄与する可能性を示唆した。

165-302 試験パート 2 でプラセボ投与を受け、パート 4 に BMN 165 投与を再開した 3 例では、8 項目中 5 項目（「ボックス数 6～8 個での SWM ストラテジースコア」、「SST の STOP 試行での抑制成功割合」及び「ボックス数 4～8 個での SWM 試行間エラー数」を除く）で平均値の改善が認められた。この 5 項目の数値は、パート 2 の 8 週時（プラセボ投与期間の終了時）からパート 4 の 49 週時までに大きく改善しており、統合実薬群と同様の改善がみられた。

統合プラセボ群では、ボックス数 4～8 個での SWM 試行間エラー数が 165-302 試験パート 2 のベースライン（平均 3.3 回）及び 8 週時（平均 6.3 回）と比較してパート 4 の 49 週時（平均 8.7 回）で悪化した。しかし、それでもなお、同じ項目の統合実薬群でのパート 2 ベースラインの平均値（10.3 回）と比較すると、パート 4 の 49 週時における統合プラセボ群の平均値（8.7 回）の方が少なかった。この結果には、例数が少ないことと、この評価項目の統合プラセボ群でのベースライン平均値が低かったことが影響している可能性があった。

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

表 2.7.6.9-15　CANTAB タスクの実測値及びベースラインからの変化量（165-303 試験：ITT 集団）（1/2）

	パート2ベースラインの平均値（SD）	パート2ベースラインから8週までの平均変化量（SD）	パート4の49週時の平均値（SD）	パート2ベースラインからパート4の49週時までの平均変化量（SD）	パート2ベースラインに対するパート4の49週時のスコア改善
RVP平均反応潜時*					
統合実薬群 (N = 6)	487.28 (135.310)	-24.23 (60.161)	410.90 (50.544)	-76.38 (95.828)	あり
統合プラセボ群 (N = 3)	560.50 (127.104)	18.03 (25.532)	422.27 (82.216)	-138.23 (47.911)	あり
ボックス数4～8個でのSWM試行間エラー数*					
統合実薬群 (N = 6)	10.3 (7.03)	-4.2 (3.06)	5.2 (4.36)	-5.2 (5.78)	あり
統合プラセボ群 (N = 3)	3.3 (2.52)	3.0 (8.54)	8.7 (5.51)	5.3 (4.62)	なし
SSTストップシグナル反応時間*					
統合実薬群 (N = 6)	178.28 (47.150)	8.42 (34.498)	175.08 (42.892)	-3.20 (57.397)	あり
統合プラセボ群 (N = 3)	210.30 (76.733)	58.93 (12.529)	199.10 (49.792)	-11.20 (29.173)	あり
RVP A′					
統合実薬群 (N = 6)	0.9435 (0.04922)	0.0117 (0.01461)	0.9777 (0.01244)	0.0342 (0.04009)	あり
統合プラセボ群 (N = 3)	0.8950 (0.01212)	-0.0247 (0.02899)	0.9650 (0.02685)	0.0700 (0.02805)	あり
ボックス数6～8個でのSWMストラテジースコア					
統合実薬群 (N = 6)	15.8 (2.48)	-0.2 (2.32)	16.8 (3.19)	1.0 (2.37)	なし
統合プラセボ群 (N = 3)	13.3 (2.31)	-1.0 (2.00)	13.3 (5.86)	0.0 (3.61)	不変
SSTのSTOP試行での抑制成功割合					
統合実薬群 (N = 6)	0.5250 (0.05477)	-0.0333 (0.04916)	0.4833 (0.4655)	-0.0417 (0.04378)	なし
統合プラセボ群 (N = 3)	0.4917 (0.05204)	0.0000 (0.00000)	0.4583 (0.08036)	-0.0333 (0.11273)	なし
GO試行でのSST平均反応時間					
統合実薬群 (N = 6)	496.25 (59.264)	-21.47 (77.945)	451.00 (124.881)	-45.25 (129.759)	あり
統合プラセボ群 (N = 3)	421.77 (56.304)	39.90 (47.123)	350.17 (37.476)	-71.60 (57.676)	あり

表 2.7.6.9-15　CANTAB タスクの実測値及びベースラインからの変化量（165-303 試験：ITT 集団）（2/2）

平均値（SD）	パート2ベースラインの平均値（SD）	パート2ベースラインから8週時までの平均変化量（SD）	パート4の49週時の平均値（SD）	パート2ベースラインからパート4の49週時までの平均変化量（SD）	パート2ベースラインに対するパート4の49週時のスコア改善
GO試行のSST反応時間の変動					
統合実薬群 (N = 6)	150.373 (55.0920)	-14.428 (44.7763)	120.677 (57.9155)	-29.697 (57.8782)	あり
統合プラセボ群 (N = 3)	158.903 (97.1063)	31.773 (84.3024)	75.770 (31.6796)	-83.133 (69.3232)	あり

*主要評価項目、RVP：高速視覚情報処理、RVP A′：RVP A prime、SD：標準偏差、SST：ストップシグナルタスク、SWM：空間ワーキングメモリ
RVP 平均反応潜時：標的ナンバーに正確に反応するまでの時間の平均値（msec）。数値が小さいほどパフォーマンスが良好又は改善したことを示す。
ボックス数 4～8 個での SWM 試行間エラー数：同じ問題内でトークンが既に見つかっているボックスを被験者が再度選択してしまったお手付きの合計回数と定義した。数値が小さいほどパフォーマンスが良好又は改善したことを示す。
SST ストップシグナル反応時間：STOP 試行で抑制の成功率が 50%となったときの、GO 刺激（矢印表示）の開始から STOP 刺激（ビープ音）までの時間の長さ（msec）と定義した。数値が小さいほどパフォーマンスが良好又は改善したことを示す。
RVP A′（A prime）：反応潜時の傾向によらない標的ナンバーに対する信号検出感度（期待値範囲：0.00～1.00）と定義した。数値が大きいほどパフォーマンスが良好又は改善したことを示す。
ボックス数 6～8 個での SWM ストラテジースコア：同じ問題内でトークンを見つけるまでに選択し直したボックスの数と定義した。数値が小さいほどパフォーマンスが良好又は改善したことを示す。
SST の STOP 試行での抑制成功割合：全ての STOP 試行のうち、STOP 刺激に正しく反応できた STOP 試行の割合と定義した。数値が大きいほどパフォーマンスが良好又は改善したことを示す。
GO 試行での SST 平均反応時間：評価対象となる GO 試行での GO 反応時間（GO 刺激の開始から反応するまでの時間）の平均値（msec）と定義した。数値が小さいほどパフォーマンスが良好又は改善したことを示す。
GO 試行の SST 反応時間の変動：評価対象となる GO 試行での GO 反応時間の標本 SD と定義した。数値が小さいほどパフォーマンスの一貫性が高いことを示す。
出典：165-303 試験 CSR（5.3.5.1.2）Table 14.2.1、Table 14.2.2、Table 14.2.3、Table 14.2.4、Table 14.2.5、Table 14.2.6、Table 14.2.7、Table 14.2.8、Table 14.2.10、Table 14.2.11、Table 14.2.12、Table 14.2.13、Table 14.2.14、Table 14.2.15、Table 16.2.16、Table 14.2.17

2)　SGA スコア

パート 4 の 49 週時の SGA スコア及びベースラインからの変化量を表 2.7.6.9-16 に示す。

パート 2 で BMN 165 投与を受けた 6 例では、パート 2 の 8 週時の SGA スコアが 7 つの全ての領域でベースラインから悪化又は不変であった。しかし、パート 4 の 49 週時には、7 つの領域のうち 6 つ（緊張を除く全ての領域）でパート 2 のベースラインからの改善が認められた。

一方、パート 2 でプラセボ投与を受けた 3 例では、パート 2 の 8 週時の SGA スコアが 7 つの領域のうち 6 つ（活力レベルを除く全ての領域）でベースラインから改善した。パート 4 で BMN 165 投与を再開後も全ての SGA 領域で引き続き改善が認められ、パート 4 の 49 週時には 7 つの領域のうち 6 つ（注意を除く全ての領域）で改善が認められた。残りの注意の領域では、全試験期間を通してパート 2 のベースラインからスコアは不変であった。両群を併せた 9 例全体では、パート 2 ベースラインからパート 4 の 49 週時までの SGA スコアの平均変化量は 7 つの領域の全てにおいて改善した［165-303 試験 CSR（5.3.5.1.2）Table 14.2.18］。

特に統合実薬群ではパート 2 の 8 週時の結果が良好ではなかったが、49 週時まで投与を継続することで全般的な SGA スコアの改善がみられた。この結果は、長期の Phe コントロールによって神経精神症状の自己評価が改善する可能性を示唆している。

表 2.7.6.9-16　パート 4 の 49 週時の SGA スコア及びベースラインからの変化量（165-303 試験：ITT 集団）

評価尺度	パート2ベースラインの平均値（SD）	パート2ベースラインから8週時までの平均変化量（SD）	パート4の49週時の平均値（SD）	パート2ベースラインからパート4の49週時までの平均変化量（SD）	パート2ベースラインに対するパート4の49週時のスコア改善
注意					
統合実薬群 (N = 6)	3.7 (0.82)	-0.2 (0.84)	4.0 (0.63)	0.3 (1.03)	あり
統合プラセボ群 (N = 3)	4.3 (0.58)	0.3 (0.58)	4.3 (0.58)	0.0 (1.00)	不変
活力レベル					
統合実薬群 (N = 6)	3.2 (1.60)	-0.8 (1.30)	3.5 (0.55)	0.3 (1.63)	あり
統合プラセボ群 (N = 3)	3.3 (0.58)	-0.3 (1.53)	4.3 (1.15)	1.0 (1.73)	あり
疲労感					
統合実薬群 (N = 6)	3.2 (1.47)	-0.8 (1.92)	3.3 (0.52)	0.2 (0.98)	あり
統合プラセボ群 (N = 3)	3.0 (1.00)	0.3 (2.52)	3.3 (1.15)	0.3 (2.08)	あり
混乱					
統合実薬群 (N = 6)	4.0 (0.89)	0.0 (0.71)	4.5 (0.55)	0.5 (0.55)	あり
統合プラセボ群 (N = 3)	4.0 (1.00)	0.7 (1.15)	4.7 (0.58)	0.7 (0.58)	あり
悲しみ					
統合実薬群 (N = 6)	3.5 (1.38)	-0.2 (1.48)	4.2 (0.41)	0.7 (1.21)	あり
統合プラセボ群 (N = 3)	4.3 (1.15)	0.3 (0.58)	4.7 (0.58)	0.3 (0.58)	あり
怒り					
統合実薬群 (N = 6)	3.8 (1.17)	-0.6 (0.89)	4.2 (0.75)	0.3 (1.03)	あり
統合プラセボ群 (N = 3)	4.3 (0.58)	0.7 (0.58)	5.0 (0.00)	0.7 (0.58)	あり
緊張					
統合実薬群 (N = 6)	4.0 (0.89)	-1.0 (1.41)	3.8 (1.33)	-0.2 (0.75)	なし
統合プラセボ群 (N = 3)	3.7 (0.58)	0.3 (1.53)	4.3 (0.58)	0.7 (0.58)	あり

SD：標準偏差、SGA：Subject Global Assessment
各項目のスコアが高いほど重症度が低いことを示す。
出典：165-303 試験 CSR（5.3.5.1.2）Table 14.2.9、Table 14.2.18

2.7.6.9.2.6 薬物動態及び薬力学

本試験では PK/PD の評価は実施しなかった。PK/PD に関しては、165-302 試験のパート 3 で評価した。

2.7.6.9.2.7 安全性の結果

本試験では安全性の評価は実施しなかった。本試験に参加した被験者の安全性モニタリング及び安全性評価は、本試験と並行して実施中の 165-302 試験で行った。

165-302 試験の安全性データを評価したところ、本試験の結果に影響を及ぼす可能性のある有害事象の報告はなかった。165-302 試験のパート 2 から 4 の期間に、165-303 試験に参加した被験者に治験薬の投与中断、投与中止又は用量変更に至った有害事象は認められなかった。

2.7.6.9.2.8 免疫原性

本試験で免疫原性の評価は実施しなかったが、165-302 試験参加の一環として免疫原性のモニタリングを行った。

2.7.6.9.2.9 結論

本試験の結果はいずれも 9 例と少ない被験者から得られたデータに基づいており、得られた結果から有効性に関する結論を導くには限界があった。しかし、限られたデータの中でも 8 項目中 6 つの CANTAB 評価項目では、統合プラセボ群よりも統合実薬投与群で数値的に良好な結果が得られた。さらに、この 6 項目に関する 165-302 試験パート 2 ベースラインからの平均変化量はパート 2 の 8 週時よりもパート 4 の 49 週時で大きく改善し、BMN 165 の長期投与が神経認知能力の改善に持続的に寄与する可能性が示唆された。探索的評価項目である SGA のスコアには群間差は認められなかった。

BMN 165 治療中の PKU 患者で神経認知機能の改善を評価する上で、CANTAB 評価項目を用いることの有用性について明確な結論を得るには、更に多くのデータが必要である。

2.7.6.9.2.10 重篤な有害事象の叙述

本試験では、安全性の評価は実施しなかった。

2.7.6.9.2.11 付録

本試験の報告書に有害事象に関する帳票は含まれない。本試験で確認された有害事象は、165-302 試験で報告した。

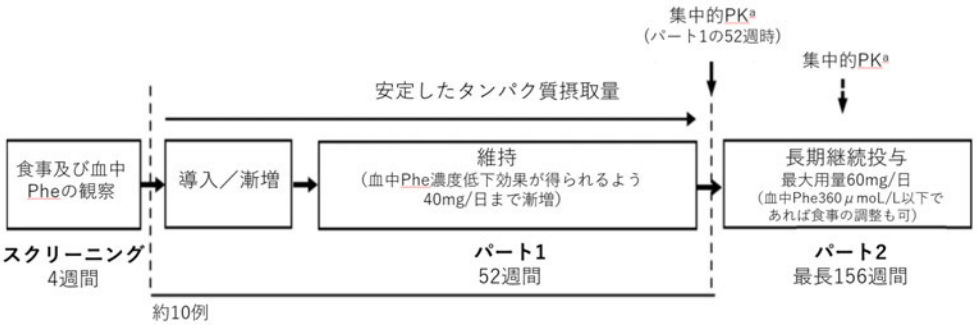
2.7.6.10　165-305 試験の概要（中間 CSR）（添付資料番号：5.3.5.2.6）

2.7.6.10.1　試験方法

項目	内容
治験薬	BMN 165
試験番号	165-305
試験の標題	PKU を有する 18 歳以上の日本人被験者を対象として BMN 165 の安全性及び有効性を評価する第 3 相、非盲検、多施設共同試験
治験依頼者	BioMarin Pharmaceutical Inc.
治験責任医師及び実施医療機関	3 施設（実施国：日本）、治験責任医師 3 名により実施された。
治験の相	第 3 相
試験実施期間	最長 212 週間（スクリーニング：4 週間、パート 1：52 週間、パート 2：最長 156 週間） 試験開始日：2019 年 6 月 13 日 試験終了日：継続中 最後の被験者の 52 週時来院日：2020 年 11 月 13 日 本中間解析のデータカットオフ日：2021 年 3 月 3 日
目的	主要目的 • 18 歳以上の日本人 PKU 患者を対象に、導入／漸増／維持投与レジメンで BMN 165 を投与したときの有効性及び安全性を評価する。 副次目的 • 18 歳以上の日本人 PKU 患者での BMN 165 の PK を明らかにする。 探索的目的 • BMN 165 投与後の医療用食品及び自然食品由来のタンパク質摂取量を明らかにする。 • BMN 165 投与後の不注意症状の変化を評価する。 • BMN 165 投与後の実行機能の変化を評価する。 • 健康状態及び BMN 165 投与後の健康状態の変化について患者及び医師の印象を評価する。 • PKU の生化学的、分子学的、細胞学的及び遺伝／ゲノム的側面を探索する。

項目	内容
試験デザイン及び方法	本試験は 18 歳以上の日本人 PKU 患者を対象に BMN 165 を自己投与したときの有効性、安全性及び PK を評価する第 3 相、非盲検、多施設共同試験である。試験デザインを図 2.7.6.10-1 に示す。

図 2.7.6.10-1　試験デザイン（165-305 試験）



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

本試験は、約 4 週間のスクリーニング期間及びそれに続く 2 つのパートからなり、スクリーニング期間には食事日記及び血中 Phe 濃度を評価した。パート 1 は 52 週間で、この期間に導入／漸増／維持投与レジメンを用いて BMN 165 の投与を開始した。パート 2 は最長 156 週間の長期継続投与期間である。パート 1 は完了し、本試験成績に含まれているが、パート 2 は実施中であり、本試験成績には含まれない。

スクリーニング

同意書に署名後、適格と判断された被験者は 4 週間のスクリーニング期間に進み、3 日間の食事日記による評価及び血中 Phe 濃度の評価を 2 回受けた。パート 1 の Day 1 には血中 Phe 濃度の解析結果が入手可能であった。

パート 1（導入／漸増／維持投与レジメン、52 週間）

パート 1 は 4 週間の導入期から開始され、被験者は BMN 165 を 2.5 mg/週の固定用量で週 1 回、PFS を用いて皮下に自己投与した。導入期に続く漸増期では、漸増推奨スケジュールに基づき、52 週時までに BMN 165 の用量及び投与頻度を最大 40 mg/日（週あたりの用量は最大 280 mg）まで漸増した（表 2.7.6.10-1）。

<table>
<tr><td>項目</td><td>内容</td></tr>
<tr><td>試験デザイン及び方法（続き）</td><td>
漸増期の週あたりの用量が 70 mg に到達した後は、投与頻度を 1 日 1 回の連日投与に増やすことが可能であった。安全性評価及び血中 Phe 濃度から妥当と判断される場合は、1 週間に 1 段階ずつ増量した。有害事象への対応として、次の漸増までの期間を延長する場合もあった。試験期間中に有害事象が発現した場合又は連続する 2 回の血液検査で血中 Phe 濃度が 30 µmol/L 未満に低下した場合は、試験期間中いつでも減量が可能であった。パート 1 の終了時（52 週時）までは、BMN 165 投与の約 2～3 時間前に全ての被験者に対して H1 拮抗薬及び H2 拮抗薬の前投与を行い、必要に応じて解熱薬（例：アセトアミノフェン）も併用した。

維持期は、安定用量（80%以上が同用量）の投与下で 26 日以上にわたって血中 Phe 濃度が 600 µmol 以下で維持されたときと定義した。投与期の定義は血中 Phe 濃度の測定日に基づき、導入期／維持期は治験薬の初回投与日から維持期開始の前日までとした。

表 2.7.6.10-1　BMN 165 用量漸増スケジュール
<table>
<tr><th>期</th><th>期間</th><th>用量 (mg)</th><th>週あたりの投与回数</th><th>週あたりの総用量(mg)</th><th>次の増量までの最短投与期間（週）</th></tr>
<tr><td>導入期</td><td>4 週間</td><td>2.5</td><td>1</td><td>2.5</td><td>4[a]</td></tr>
<tr><td rowspan="5">漸増期</td><td rowspan="5">5 週間以上</td><td>2.5</td><td>2</td><td>5</td><td>1[a]</td></tr>
<tr><td>10</td><td>1</td><td>10</td><td>1[a]</td></tr>
<tr><td>10</td><td>2</td><td>20</td><td>1[a]</td></tr>
<tr><td>10</td><td>4</td><td>40</td><td>1[a]</td></tr>
<tr><td>10</td><td>7</td><td>70</td><td>1[a]</td></tr>
<tr><td rowspan="3">維持期</td><td rowspan="3">パート 1 は 52 週間、パート 2 は最長 156 週間</td><td>20</td><td>7</td><td>140</td><td>24</td></tr>
<tr><td>40</td><td>7</td><td>280</td><td>16</td></tr>
<tr><td>60[b]</td><td>7</td><td>420</td><td></td></tr>
</table>
a：被験者の忍容性に応じて、各用量漸増前に追加期間が必要になる場合がある。
b：継続期間（パート 2）に限り、用量 60 mg/日を実施してよい。
最初の 3 回の治験薬投与（1、2 及び 3 週時）は治験実施施設で実施した。
出典：165-305 試験中間 CSR（5.3.5.2.6）Table 8.5.6.1

パート 2（長期継続投与期間、最長 156 週間）

パート 2 では安全性及び有効性を評価した。血中 Phe 濃度低下の有効性が得られるまで最大 60 mg/日まで増量できる柔軟性があり、血中 Phe 濃度が 360 µmol/L 以下となった後は食事由来タンパク質摂取量を調整することが可能である。
</td></tr>
</table>

項目	内容
試験デザイン及び方法（続き）	<u>食事モニタリング</u> 被験者には、スクリーニング及び試験期間を通して食事由来のタンパク質摂取量を変更しないよう指導した。ただし、パート 1 で連続する 2 回の血液検査にて血中 Phe 濃度が 30 µmol/L 未満に低下した場合又はパート 2 で血中 Phe 濃度が 360 µmol/L 以下に低下した場合は食事の調整を許容した。3 日間の食事日記を配布し、被験者には来院前 3 日間の医療用食品又は自然食品由来のタンパク質摂取量を記録するよう指示した。被験者の食事の変化を監視するため、栄養士は各来院時に食事日記の内容を確認することとした。 <u>治験薬投与</u> 被験者（又は被験者が指名した介護者）には自宅で治験薬を自己投与するための訓練を行った。投与開始から最初の 6 か月間は、治験薬投与時（及び投与後 1 時間以上にわたって)、適格な成人が投与を観察することとした。 BMN 165 投与は過敏症反応を引き起こすことが知られているため、被験者にはアドレナリン 1 本を常時携行するよう指導した。被験者及び治験薬投与を観察する適格な成人には、アナフィラキシーの徴候や症状を認識し、適切なタイミングで緊急治療支援を要請、またアドレナリンを投与するために必要な情報提供と訓練を行った。 安全性、有効性、免疫原性及び PK 評価は試験期間を通して実施した。 <u>過敏症反応への対応</u> 過敏症 AE（NIAID/FAAN の基準に基づくアナフィラキシー等）の発現を認識し、適切に対応できるように被験者（及び被験者が指定した介護者）に対して訓練を行った。過敏症 AE が疑われる場合には、治験責任医師に連絡するよう被験者に指示した。規定の前投与実施期間（パート 1 の 52 週間）を超えて過敏症反応（注射部位反応、発疹、関節痛、そう痒等）が生じた場合は、その後の投与期間も BMN 165 投与の約 2～3 時間前に H1 拮抗薬及び H2 拮抗薬の前投与を行い、必要に応じて解熱薬（例：アセトアミノフェン）も併用するよう指導した。 その後の BMN 165 投与は、治験責任医師の判断に基づき、用量変更なし若しくは減量して投与継続、又は必要に応じて投与中断を行った。 <u>個々の被験者での中止基準</u> 治験薬と関連のある CTCAE グレード 3 以上の過敏症 AE が発現し、かつ治験責任医師及び治験依頼者のメディカルモニターによって Brown の重症度判定基準の重度（グレード 3）に該当する疑いがあると判断された場合は、当該被験者に対する治験薬の投与中止を検討した。

項目	内容
被験者数	**登録被験者数（計画）**：10 例 **登録被験者数：**12 例 **完了被験者数：**11 例（52 週時完了）
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. 現在 PKU と診断され、スクリーニング期間中に 2 回測定した血中 Phe 濃度（2～3 週間間隔で測定）が 600 µmol/L を超えている患者。 2. 過去 6 か月間の平均血中 Phe 濃度（入手可能なデータによる）が 600 µmol/L を超えている患者。 3. スクリーニング期間の開始時（Day –28）の年齢が 18～70 歳以下の患者。 4. 治験薬投与開始から最初の 6 か月間、有害事象発現後の投与再開時、増量時、その他治験責任医師が必要と判断した場合に、治験薬投与中及び投与後少なくとも 1 時間にわたり被験者を観察することが可能な適格な成人（20 歳以上）が指名されている患者。地域の規制要件及び治験実施施設の要件により許容される場合は、訪問看護師が治験薬投与状況を観察してもよい。 5. 妊娠可能な女性の場合、スクリーニング時に妊娠検査が陰性かつ本試験の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。 6. 性的に活動的な場合、試験期間中は性的交渉をもたないことに同意するか、試験期間中及び治験薬の投与終了後 4 週間は許容される 2 種類の避妊法を用いる意思がある患者。許容される避妊法には以下のものがある。 • 主要な方法：ホルモン避妊法（ホルモン含有配合錠、膣リング）又は非ホルモン避妊法（銅付加子宮内避妊具、卵管不妊手術）。 • 副次的な方法：殺精子薬含有のバリア法（例：殺精子薬含有の男性用コンドーム）。 • 精管切除術後 2 年間妊孕性が認められなかった男性被験者（パートナーを含む）は、試験期間中に他の避妊法を使用しなくてよい。 7. 上記の定義に従って妊娠の可能性がないと考えられる女性（パートナーを含む）は、本試験期間中に別途避妊法を使用する必要はない。

項目	内容
選択・除外基準（続き）	8. 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。なお、被験者が 18 歳又は 19 歳の場合は、本人が書面による同意書を提出し、法定代理人も同意説明文書に署名しなければならない。 9. 試験手順の全てを遵守する能力がある患者。 10. ADHD-RS-IV に関する治験責任医師の質問を理解し、それに答えるための神経認知能力及び言語能力を有する患者。 11. ADHD、うつ病、不安症又はその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。 12. 治験実施計画書に従って食事療法や医療用食品からのタンパク質摂取量を維持／調節する意思がある患者。 13. スクリーニング時（Day –28）の身体的検査、臨床検査（血液学的検査、生化学検査及び尿検査）並びに心電図検査で健康状態が全般に良好であることが示されている患者。 <u>除外基準</u> 以下の除外基準のいずれかを満たす患者は、本試験への参加に不適格とした。 1. 以前に BMN 165 の投与を受けたことがある患者。 2. BMN 165 製剤の成分に過敏症の既往歴のある患者。 3. スクリーニング（Day –28）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。 4. サプロプテリン塩酸塩（ビオプテン®顆粒 2.5% / 10%）をパート 1 の Day 1（BMN 165 の初回投与日）前の 14 日以内に投与した又はその他の PKU 治療薬をパート 1 の Day 1 前の 2 日以内に投与した患者。 5. スクリーニング（Day –28）前の 3 か月以内及び本試験参加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（BMN 165 以外のもの）を使用した又は使用を予定している患者。 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、又は長期免疫抑制療法を受けている患者。 8. 過去 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、又は現在アルコール若しくは薬物を乱用している患者。

項目	内容
選択・除外基準（続き）	9. スクリーニング時（Day –28）に妊娠中若しくは授乳中である、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［ただし、パート 1 完了後であれば患者（又はパートナー）は妊娠してもよいこととした］。 10. 本試験期間中に大手術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. 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。 13. ALT の濃度が ULN の 2 倍を超える患者。 14. クレアチニンが ULN の 1.5 倍を超える患者。
治験薬の用法･用量	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 で提供された。 BMN 165 は、導入／漸増／維持投与レジメンに従って 2.5～60 mg の用量範囲で皮下投与した。2.5 mg 週 1 回で BMN 165 を導入し、4 週間以上投与した後、最大 40 mg/日の維持用量まで漸増した。
投与期間	最長 208 週間（全体） パート 1：52 週間 パート 2：156 週間
評価基準	<u>主要有効性評価項目</u> • パート 1 のベースラインから 52 週時までの血中 Phe 濃度の変化量 <u>その他の有効性評価項目</u> • 血中 Phe 濃度並びにベースラインからの血中 Phe 濃度の変化量及び変化率 • 血中 Phe 濃度が 20%以上低下、並びに 600 µmol/L、360 µmol/L 及び 120 µmol/L 以下に低下した被験者の割合 • パート 1 の 52 週時までに血中 Phe 濃度が 30 µmol/L 未満に低下した、又は連続する 2 回の血中 Phe 濃度測定値がいずれも 30 µmol/L 未満であった被験者の割合 • 血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 以下に低下するまでの期間 <u>探索的有効性評価項目</u> • 医療用食品及び自然食品由来のタンパク質摂取量の変化 - 被験者の食事は 3 日間の食事日記を用いてモニタリングした。

項目	内容
評価基準（続き）	• ADHD-RS-IV の不注意下位尺度スコアのベースラインからの変化量 • 症状の状態に関する医師／患者の全般的印象（CGI-S/PGI-S）及び症状の変化に関する医師／患者の全般的印象（CGI-C/PGI-C）のベースラインからの変化 • CANTAB 評価項目のベースラインからの変化量 - CANTAB ツールから選択した 3 つのタスク（RVP、SWM 及び SST）を用いて実行機能を評価した。 **PK 評価項目** トラフ時及び集中的採血時の血漿中 BMN 165 濃度、並びにノンコンパートメント解析によって得られた定常状態の PK パラメータ トラフ濃度評価用検体は、パート 1 の Day 1（投与前）及び最初の 24 週間は 4 週間ごとに投与前に採取し、その後は 8 週間ごとに採取した。Intensive PK 評価用検体は、全ての被験者から 52 週時（パート 1）の投与前並びに投与後 2、4、8、12 及び 24 時間に採取した。投与後 24 時間の検体は翌日の投与前に採取した。 **安全性評価項目** 有害事象（重篤な有害事象を含む）、臨床検査（血液学的検査、生化学検査及び尿検査）、バイタルサイン、身体的検査及び心電図検査 **免疫原性** 抗体陽性割合及び経時的な陽性率［抗 PAL IgG、抗 PAL IgM、抗 PEG IgG、抗 PEG IgM、NAb 及び TAb 並びに抗 PAL-PEG IgE（過敏症反応発現後の評価来院時のみ）］
評価及び解析方法	本中間解析には、52 週時に到達した被験者及びデータカットオフ前に試験を中止した被験者の全てのデータを含めた。パート 2 の結果は含めなかった。 **解析対象集団** **有効性解析対象集団：** BMN 165 の投与を少なくとも 1 回受け、投与後の血中 Phe 濃度の測定値が得られた全ての被験者 **52 週時有効性評価可能集団：** 有効性解析対象集団のうち、治験薬投与を 52 週間完了し、52 週時の血中 Phe 濃度の測定値が得られたサブセット集団

項目	内容
評価及び解析方法（続き）	**安全性解析対象集団：** BMN 165 の投与を少なくとも 1 回受けた全ての被験者 **PK 解析対象集団：** BMN 165 の投与を少なくとも 1 回受け、投与後の PK 評価用検体が 1 つ以上得られた全ての被験者 解析結果は、連続変数については平均値、SD、中央値、最小値及び最大値を用いて要約し、該当する場合は平均値の 95% CI を示した。カテゴリカル変数については例数、件数及び割合を用いて要約した。CI は、特に規定しない限り両側 95%で求めた。 ベースラインの血中 Phe 濃度は、スクリーニング時及びパート 1 の Day 1 に測定した血中 Phe 濃度の平均値と定義した。有効性及び安全性を含むその他のベースライン評価は導入期間の Day 1 に収集した値を用いた。Day 1 の値が得られなかった場合は Day 1 の直前の値を用いた。 <u>有効性解析</u> 特に記載のない限り、有効性の要約には有効性解析対象集団及び 52 週時有効性評価可能集団の両方を用いた。 *主要有効性解析* 52 週時有効性評価可能集団を用いた。解析結果は要約統計量を用いて要約し、52 週時の血中 Phe 濃度の平均変化量の 95% CI は対応のある t 検定を用いて算出した。 *その他の有効性解析* パート 1 の 52 週時までの各評価時点の血中 Phe 濃度は要約統計量を用いて要約し、また血中 Phe 濃度のベースラインからの変化量及び変化率を示した。血中 Phe 濃度が 20%以上低下、並びに 600 µmol/L 以下、360 µmol/L 以下、120 µmol/L 以下及び 30 µmol/L 未満に低下した被験者の割合を要約した。血中 Phe 濃度が初めて 600 µmol/L 以下に低下するまでの期間をカプランマイヤー生存曲線手法を用いて示した。 *探索的有効性解析* 解析結果は要約統計量を用いて要約した。

項目	内容
評価及び解析方法（続き）	• 食事由来タンパク質摂取量 ベースラインの食事由来タンパク質摂取量はスクリーニング期間中（Day 1 を含む）の食事由来タンパク質摂取量の平均値を基準とし、各評価時点及び試験全体での食事由来のタンパク質摂取量がベースラインと同じ水準であった被験者の割合を求めた。ベースラインと同じ水準とは、自然食品由来及び医療用食品由来のタンパク質摂取量の変化量がいずれもベースラインから 10%未満の場合と定義した。 • ADHD-RS-IV 不注意下位尺度 成人用 ADHD-RS-IV は、それぞれ 9 項目からなる不注意及び多動性／衝動性の 2 つの下位尺度スコアを用いて過去 1 か月間の重症度を評価するツールである。本試験では ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアのみを評価し、4 段階の重症度尺度（0：なし、1：軽度、2：中等度、3：重度）を用いてスコア化した。各項目のスコアが 2 又は 3 の場合に症状があることを示し、9 項目のスコア合計を不注意下位尺度スコアとした。 • CGI-S/C 及び PGI-S/C 経時的な患者の状態を患者自身又は医師が評価するツールとして、PGI-S/C（患者による評価）及び CGI-S/C（医師による評価）を選択した。CGI-C 及び PGI-C の反応については、例数及び割合を 52 週時までの各来院時点別に要約した。 • CANTAB タスク［詳細は 165-305 試験の治験実施計画書（5.3.5.2.6）9.7.5.3 項を参照］ CANTAB ツールから選択した 3 つのタスク（RVP、SWM 及び SST）を用いて実行機能を評価した。RVP 平均反応潜時は、標的ナンバーに正確に反応するまでの時間の平均値（単位：msec）と定義した。SWM 試行間エラー数は、同じ問題内でトークンが既に見つかっているボックスを被験者が再度選択してしまったお手つきの合計回数（単位：回）と定義した（評価対象となるボックス数での問題についてのみ算出）。SST ストップシグナル反応時間は、STOP 試行で抑制の成功率が 50%となったときの GO 刺激の開始から STOP 刺激までの時間の長さ（単位：msec）と定義した。パート 1 のベースライン（パート 1 の Day 1 の投与前）から 52 週時までの CANTAB パラメータの変化量を要約統計量を用いて要約した。

項目	内容
評価及び解析方法（続き）	**PK 解析：** PK 解析対象集団を対象として、トラフ時及び集中的採血時の血漿中 BMN 165 濃度を各評価時点別に要約統計量を用いて要約した。なお、Intensive PK データはノンコンパートメント法を用いて解析し、定常状態の PK パラメータ（$AUC_{0\text{-}24hr,ss}$、$C_{max,ss}$、$T_{max,ss}$、定常状態の血漿中トラフ濃度及び CL_{ss}/F 及び V_{ss}/F）を算出した。血漿中 BMN 165 濃度と血中 Phe 反応（すなわち、血中 Phe 濃度並びに血中 Phe 濃度のベースラインからの変化量及び変化率）の関係も評価した。 **安全性解析：** 安全性解析には安全性解析対象集団を用いた。有害事象は MedDRA Version 24.0（日本語翻訳には MedDRA/J Version 24.0）を用いてコード化した。有害事象の要約には、試験期間中の治療下で発現した有害事象のみを含めた。ただし、重篤な有害事象は同意取得後に発現した事象を全て含めることとした。有害事象は治験薬の投与開始から最終投与の 4 週間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、治験薬と関連のある有害事象、重症度別の有害事象、重篤な有害事象及び特に注目すべき有害事象の発現割合を SOC 及び PT 別に示した。 特に注目すべき有害事象には以下を含めた。 • 以下のいずれかに該当するアナフィラキシー - NIAID/FAAN 基準に基づくアナフィラキシー［165-305 試験 SAP（5.3.5.2.6）Appendix 1、Listing 1 参照］ - PT が「アナフィラキシー反応」又は「アナフィラキシー様反応」 - アドレナリンを投与された場合 • 14 日以上持続し改善が認められない皮膚反応 - 検索基準の PT は 165-305 試験 SAP（5.3.5.2.6）Appendix 1 の Listing 2 及び Listing 3 に示す。 • 過敏症反応 改変過敏症 SMQ（狭義 SMQ に下記 2 つの変更を加えたもの）及びアナフィラキシー事象（上記に定義したアナフィラキシー及び BioMarin 社の安全性担当が判定したアナフィラキシー）を過敏症反応と定義した。 - 狭義 SMQ にそう痒症、関節炎及び関節痛を追加 - 狭義 SMQ から注射部位発疹及び注射部位蕁麻疹を除外

項目	内容
評価及び解析方法（続き）	アナフィラキシー事象は、治験責任医師（eCRF にも基づく）によって判断さた事象のみ一覧に含めた。また、皮膚反応の詳細な一覧を示した。 臨床検査及びバイタルサインの経時的な測定値並びにベースラインからの変化量を要約統計量を用いて要約した。心電図検査及び身体的検査の異常を一覧で示した。 **免疫原性解析：** 各評価時点の陽性割合及び各抗体価の要約統計量（平均値、中央値、SD、最小値及び最大値）を含む免疫原性検査の結果を記述的に要約した。
COVID-19 パンデミックの影響	パート 1 では COVID-19 パンデミックによる影響はほとんどなかった。治験実施計画書の改訂は不要であり、治験薬の保管及び供給の緩和によって試験の継続が可能であった。パート 1 では SARS-CoV-2 陽性の報告はなかった。
試験の進行状況	継続中
報告書作成日	2021 年 3 月 3 日（CSR）

2.7.6.10.2 試験結果

2.7.6.10.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.10-2 に示す。

本試験には計 12 例が登録され、全例が 2 回以上の BMN 165 投与を受けた。また、全例が導入／漸増投与レジメンを完了し、11 例（91.7%）がパート 1 の 52 週時評価を完了した。1 例は 28 週時に試験を中止した。本被験者は試験中止する前、維持投与レジメンで BMN 165 20 mg/日の投与を受けていた。本中間報告書のデータカットオフ時点では、11 例がパート 2 を継続中であった。

表 2.7.6.10-2 被験者の内訳（165-305 試験：安全性解析対象集団）

	全体 (N=12)
登録被験者	12 (100.0)
治験薬投与	12 (100.0)
維持及び漸増投与レジメン完了	12 (100.0)
パート 1（52 週時）完了	11 (91.7)
試験完了	0
試験継続中	11 (91.7)
パート 1 で試験中止	1 (8.3)
中止理由：被験者の同意撤回	1 (8.3)

安全性解析対象集団の総数を分母として割合を算出した。
中間解析にはパート 1 のデータのみ含めたため、パート 2 に登録した被験者は示さなかった。
出典：165-305 試験中間 CSR（5.3.5.2.6）Table 14.1.1.1

2.7.6.10.2.2 解析対象集団

本試験に登録した 12 例全例を安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団に含めた。

有効性解析対象集団の 12 例中 11 例が 52 週間の投与を完了し、52 週時の血中 Phe 濃度が得られたため、11 例を 52 週時有効性評価可能集団に含めた。残りの 1 例は 52 週間の投与を完了しなかったため、52 週時有効性評価可能集団から除外された。主要有効性解析には 52 週時有効性評価可能集団を用いた。

2.7.6.10.2.3 人口統計学的特性及びベースライン特性

人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.6.10-3 に示す。

登録した 12 例のベースライン時の平均年齢は 29.42 歳（範囲：20～46 歳）であり、3 分の 2（66.7%）が男性であった。全ての被験者（100%）がアジア人（日本人：11 例、その他：1 例）であった。165-305 試験の中間 CSR（5.3.5.2.6）では、1 例の人種が不明（その他）として報告さ

れていたが、追加情報でアジア人（日本人）であることが確認された。ベースライン時の平均BMI は全体で 23.48 kg/m^2 であり、1 例が肥満（30 kg/m^2 以上）でベースラインの BMI は 38 kg/m^2 であった。

ベースラインの ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアの範囲は 0～12 であった。11 例中 3 例のスコアは 9 を超え、ADHD の不注意症状を有していた。

表 2.7.6.10-3　人口統計学的特性及びベースライン特性
（165-305 試験：安全性解析対象集団及び 52 週時有効性評価可能集団）（1/2）

	安全性解析対象集団 (N=12)	52 週時有効性評価可能集団 (N=11)
ベースライン時の年齢（歳）		
平均値（SD）	29.42 (8.14)	29.36 (8.54)
中央値	30.50	31.00
最小値、最大値	20.00, 46.00	20.00, 46.00
18～66 歳未満、n（%）[a]	12 (100.0)	11 (100.0)
66 歳以上、n（%）[a]	0	0
性別、n（%）[a]		
女性	4 (33.3)	4 (36.4)
男性	8 (66.7)	7 (63.6)
人種、n（%）[a]		
アジア人	12 (100.0)	11 (100.0)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	0	0
白人	0	0
その他	0	0
不明	0	0
体重（kg）		
平均値（SD）	64.43 (15.23)	64.97 (15.86)
中央値	58.95	59.40
最小値、最大値	49.00, 103.70	49.00, 103.70
BMI（kg/m^2）		
平均値（SD）	23.48 (5.29)	23.98 (5.24)
中央値	22.40	23.20
最小値、最大値	17.90, 38.00	19.60, 38.00
血中 Phe 濃度（μmol/L）		
平均値（SD）	1032.33 (166.21)	1025.85 (172.72)
中央値	1107.83	1112.00
最小値、最大値	774.33, 1278.33	774.33, 1278.33

表 2.7.6.10-3　人口統計学的特性及びベースライン特性
（165-305 試験：安全性解析対象集団及び 52 週時有効性評価可能集団）（2/2）

	安全性解析対象集団 (N=12)	52 週時有効性評価可能集団 (N=11)
1 日あたりの自然食品由来タンパク質摂取量（g）		
平均値（SD）	34.51 (20.52)	33.26 (21.03)
中央値	33.38	30.55
最小値、最大値	2.45, 79.92	2.45, 79.92
1 日あたりの医療食品由来タンパク質摂取量（g）		
平均値（SD）	22.16 (19.55)	21.65 (20.42)
中央値	19.58	19.00
最小値、最大値	0.00, 50.90	0.00, 50.90
ADHD-RS-IV 不注意解釈度スコア [b]		
平均値（SD）	-	5.0 (4.67)
中央値	-	4.0
最小値、最大値	-	0, 12

ADHD-RS-IV：注意欠陥多動性障害評価スケール治験責任医師評価、BMI：ボディマス指数、Phe：フェニルアラニン、SD：標準偏差
a：安全性解析対象集団又は 52 週時有効性評価可能集団の総数を分母として割合を算出した。
b：52 週時有効性評価可能集団のみ解析した。
出典：165-305 試験中間 CSR（5.3.5.2.6）Table 14.1.3.1、Table 14.1.3.3、Table 14.1.4.1、Table 14.1.4.3、Table 14.2.3.2.1、165-305 試験中間 CSR（5.3.5.2.6）Errata 2 Table 14.2.1.1.1

2.7.6.10.2.4　曝露状況

BMN 165 の曝露状況を表 2.7.6.10-4 に示す。被験者ごとの 52 週時の用量を表 2.7.6.10-5 に示す。

12 例全例が 2.5 mg/週で BMN 165 を開始し（4 週間の導入期）、その後、10 mg/日まで漸増した（5 週間の漸増期）。1 例は維持期（Day 166、パート 1 の 28 週時）に試験を中止し、治験薬の投与は 24 週時に 20 mg/日の用量で中止された。

52 週時には、11 例が維持投与レジメンで BMN 165 投与を継続していた（1 例：10 mg/日、4 例：20 mg/日、6 例：40 mg/日）。

全体として、12 例中 11 例（91.7%）が BMN 165 投与を平均 94.0 回受け、処方用量の 80%以上の使用を遵守していた。

表 2.7.6.10-4　BMN 165 の曝露状況（165-305 試験：安全性解析対象集団）

	用量カテゴリ				全体 (N=12)
	10 mg/日 未満 (N=12)	**10～20 mg/日 未満 (N=12)**	**20～40 mg/日 未満 (N=12)**	**40～60 mg/日 未満 (N=7)**	
週あたりの平均投与量（mg/週）					
n	12	12	11	7	12
平均値（SD）	37.8 (35.20)	160.1 (180.43)	123.2 (22.72)	181.6 (91.29)	107.0 (36.74)
中央値	28.5	98.3	128.6	224.0	109.9
最小値、最大値	17, 145	20, 595	67, 151	43, 280	34, 151
総投与量（mg）					
n	12	12	11	7	12
平均値（SD）	208.1 (173.80)	900.8 (734.70)	3685.5 (1046.83)	1691.4 (1205.26)	5474.0 (2079.29)
中央値	156.3	495.0	4000.0	1160.0	5712.5
最小値、最大値	83, 725	80, 2380	1820, 5180	280, 3400	805, 7855
総投与期間（週）					
n	12	12	12	7	12
平均値（SD）	5.8 (1.85)	7.9 (6.83)	28.5 (6.79)	9.6 (4.47)	49.6 (8.06)
中央値	5.0	5.0	30.0	12.0	52.0
最小値、最大値	4, 10	4, 28	15, 38	2, 13	24, 52

SD：標準偏差
出典：165-305 試験中間 CSR（5.3.5.2.6）Table 14.1.9.1

表 2.7.6.10-5　被験者ごとの BMN 165 の曝露状況（165-305 試験：安全性解析対象集団）

被験者番号	52 週時の用量
[redacted]-0002	20 mg/日
[redacted]-0004	20 mg/日 [a]
[redacted]-0006	20 mg/日 [b]
[redacted]-0009	40 mg/日
[redacted]-0007	40 mg/日
[redacted]-0008	40 mg/日
[redacted]-0010	40 mg/日
[redacted]-0011	40 mg/日
[redacted]-0001	40 mg/日
[redacted]-0003	10 mg/日
[redacted]-0005	20 mg/日

上記の表では Listing 16.2.5.1 に基づきパート 1 の 52 週時の用量を示した。
a：被験者番号[redacted]-0004 は 51 週の途中で 20 mg/日から 40 mg/日に増量し、52 週の最終投与時の用量は 40 mg/日であったが、最終評価を 20 mg/日投与中の 51 週に行ったため、上記の表には 20 mg/日と記載されている。用量カテゴリ別の解析では 40～60 mg/日未満の N 数に含まれた。
b：被験者番号[redacted]-0006 は 52 週の途中で 20 mg/日から 10 mg/日に減量し、最終投与時の用量は 10 mg/日であった。
1 例は、24 週時に維持投与レジメン（20 mg/日）での治験薬投与を中止し、28 週時に試験を中止した。
出典：165-305 試験中間 CSR（5.3.5.2.6）Listing 16.2.5.1

2.7.6.10.2.5　有効性の結果

1.　主要有効性評価項目

52 週時の血中 Phe 濃度のベースラインからの変化量の要約を表 2.7.6.10-6 に示す。

52 週時有効性評価可能集団（11 例）での全体の血中 Phe 濃度の平均値（SD）は、ベースラインが 1025.8（172.72）µmol/L であり、52 週時には 448.3（458.75）µmol/L まで低下した。52 週時の全体のベースラインからの平均変化量（SD）は-577.6（431.80）µmol/L であり、平均変化率（範囲）は-57.5%（−100%～9%）であった。血中 Phe 濃度のベースラインからの変化量に用量カテゴリ間で明らかな傾向は認められなかった。

表 2.7.6.10-6 52 週時の血中フェニルアラニン濃度のベースラインからの変化量（165-305 試験：52 週時有効性評価可能集団）

	用量カテゴリ				全体 (N=11)
	10 mg/日未満 (N=11)	10～20 mg/日未満 (N=11)	20～40 mg/日未満 (N=11)	40～60 mg/日未満 (N=7)	
ベースライン（μmol/L）					
n	11	11	11	7	11
平均値（SD）	1025.8 (172.72)	1025.8 (172.72)	1025.8 (172.72)	1095.0 (152.85)	1025.8 (172.72)
中央値	1112.0	1112.0	1112.0	1142.3	1112.0
最小値、最大値（95% CI)	774, 1278 (909.8, 1141.9)	774, 1278 (909.8, 1141.9)	774, 1278 (909.8, 1141.9)	823, 1278 (953.6, 1236.3)	774, 1278 (909.8, 1141.9)
52 週時（μmol/L）					
n	0	2	3	6	11
平均値（SD）		2.0 (0.00)	653.7 (700.82)	494.3 (341.93)	448.3 (458.75)
中央値		2.0	564.0	500.5	331.0
最小値、最大値（95% CI)		2, 2 (2.0, 2.0)	2, 1395 (-1087.3, 2394.6)	61, 809 (135.5, 853.2)	2, 1395 (140.1, 756.5)
ベースラインから 52 週時までの変化量（μmol/L）[a]					
n	0	2	3	6	11
平均値（SD）		-799.3 (38.18)	-444.8 (620.50)	-570.1 (433.92)	-577.6 (431.80)
中央値		-799.3	-340.0	-519.8	-772.3
最小値、最大値（95% CI）		-826, -772 (-1142.4, -456.3)	-1111, 117 (-1986.2, 1096.6)	-1135, -153 (-1025.4, -114.7)	-1135, 117 (-867.7, -287.5)
ベースラインから 52 週時までの変化率（%）[b]					
n	0	2	3	6	11
平均値（SD）		-99.8 (0.01)	-42.8 (54.66)	-50.7 (35.61)	-57.5 (41.00)
中央値		-99.8	-37.6	-46.4	-70.2
最小値、最大値（95% CI）		-100, -100 (-99.9, -99.6)	-100, 9 (-178.5, 93.0)	-95, -16 (-88.1, -13.4)	-100, 9 (-85.0, -29.9)

CI：信頼区間、SD：標準偏差
a：ベースライン値はスクリーニング及びパート 1 の Day 1 の平均値とした。
b：ベースラインからの変化量は、両時点の測定値が得られた被験者に基づき算出した。
対応する t 検定を用いて 95% CI を算出した。
出典：165-305 試験中間 CSR（5.3.5.2.6）Errata 2 Table 14.2.1.1.1

2.　その他の有効性評価項目

(1)　経時的な血中 Phe 濃度のベースラインからの変化量

経時的な血中 Phe 濃度のベースラインからの変化量を表 2.7.6.10-7 に示す。

52 週時有効性評価可能集団（11 例）では、12 週時までに 5 例、16 週時までに 8 例が 20～40 mg/日未満の維持用量に到達した。また、44 週時までに 5 例が 40 mg/日以上の維持用量に到達した。52 週時では計 9 例（3 例：20～40 mg/日未満、6 例：40～60 mg/日未満）が維持用量の投与を受けていた。全体の血中 Phe 濃度のベースラインからの変化量は時間経過とともに増大した。

表 2.7.6.10-7　経時的な血中フェニルアラニン濃度のベースラインからの変化量（165-305 試験：52 週時有効性評価可能集団）（1/3）

	用量カテゴリ				全体 (N=11)
	10 mg/日未満 (N=11)	10～20 mg/日未満 (N=11)	20～40 mg/日未満 (N=11)	40～60 mg/日未満 (N=7)	
ベースライン（μmol/L）[a]					
n	11	11	11	7	11
平均値（SD）	1025.8 (172.72)	1025.8 (172.72)	1025.8 (172.72)	1095.0 (152.85)	1025.8 (172.72)
中央値	1112.0	1112.0	1112.0	1142.3	1112.0
最小値、最大値	774, 1278	774, 1278	774, 1278	823, 1278	774, 1278
ベースラインから 3 週時までの変化量（μmol/L）					
n	11	0	0	0	11
平均値（SD）	6.9 (111.34)				6.9 (111.34)
中央値	-14.3				-14.3
最小値、最大値	-115, 230				-115, 230
ベースラインから 8 週時までの変化量（μmol/L）					
n	3	8	0	0	11
平均値（SD）	71.4 (73.18)	-62.3 (176.09)			-25.8 (163.34)
中央値	92.7	-62.0			-47.7
最小値、最大値	-10, 132	-321, 238			-321, 238
ベースラインから 12 週時までの変化量（μmol/L）					
n	2	4	5	0	11
平均値（SD）	-96.2 (57.75)	45.5 (155.51)	-45.0 (156.16)		-21.4 (143.28)
中央値	-96.2	58.8	0.3		-52.3
最小値、最大値	-137, -55	-121, 186	-308, 75		-308, 186

表 2.7.6.10-7 経時的な血中フェニルアラニン濃度のベースラインからの変化量（165-305 試験：52 週時有効性評価可能集団）（2/3）

	用量カテゴリ				全体 (N=11)
	10 mg/日未満 (N=11)	10～20 mg/日未満 (N=11)	20～40 mg/日未満 (N=11)	40～60 mg/日未満 (N=7)	
ベースラインから 16 週時までの変化量（μmol/L）					
n	1	2	8	0	11
平均値（SD）	-49.0 (NA)	-51.3 (41.01)	-184.0 (357.18)		-147.6 (305.54)
中央値	-49.0	-51.3	-25.2		-26.3
最小値、最大値	-49, -49	-80, -22	-768, 90		-768, 90
ベースラインから 20 週時までの変化量（μmol/L）					
n	1	1	9	0	11
平均値（SD）	-132.0 (NA)	91.7 (NA)	-282.0 (302.37)		-234.4 (294.72)
中央値	-132.0	91.7	-168.3		-159.0
最小値、最大値	-132, -132	92, 92	-826, 30		-826, 92
ベースラインから 24 週時までの変化量（μmol/L）					
n	1	0	9	0	10
平均値（SD）	124.0 (NA)		-160.8 (298.09)		-132.3 (295.12)
中央値	124.0		-94.7		-67.3
最小値、最大値	124, 124		-772, 175		-772, 175
ベースラインから 28 週時までの変化量（μmol/L）					
n	0	1	10	0	11
平均値（SD）		-116.0 (NA)	-281.7 (341.04)		-266.7 (327.38)
中央値		-116.0	-219.3		-155.7
最小値、最大値		-116, -116	-826, 121		-826, 121
ベースラインから 32 週時までの変化量（μmol/L）					
n	0	0	11	0	11
平均値（SD）			-235.9 (313.79)		-235.9 (313.79)
中央値			-154.0		-154.0
最小値、最大値			-826, 114		-826, 114
ベースラインから 36 週時までの変化量（μmol/L）					
n	0	1	10	0	11
平均値（SD）		-772.3 (NA)	-286.9 (366.24)		-331.0 (377.02)
中央値		-772.3	-118.5		-120.0
最小値、最大値		-772, -772	-1105, 19		-1105, 19

表 2.7.6.10-7　経時的な血中フェニルアラニン濃度のベースラインからの変化量（165-305 試験：52 週時有効性評価可能集団）（3/3）

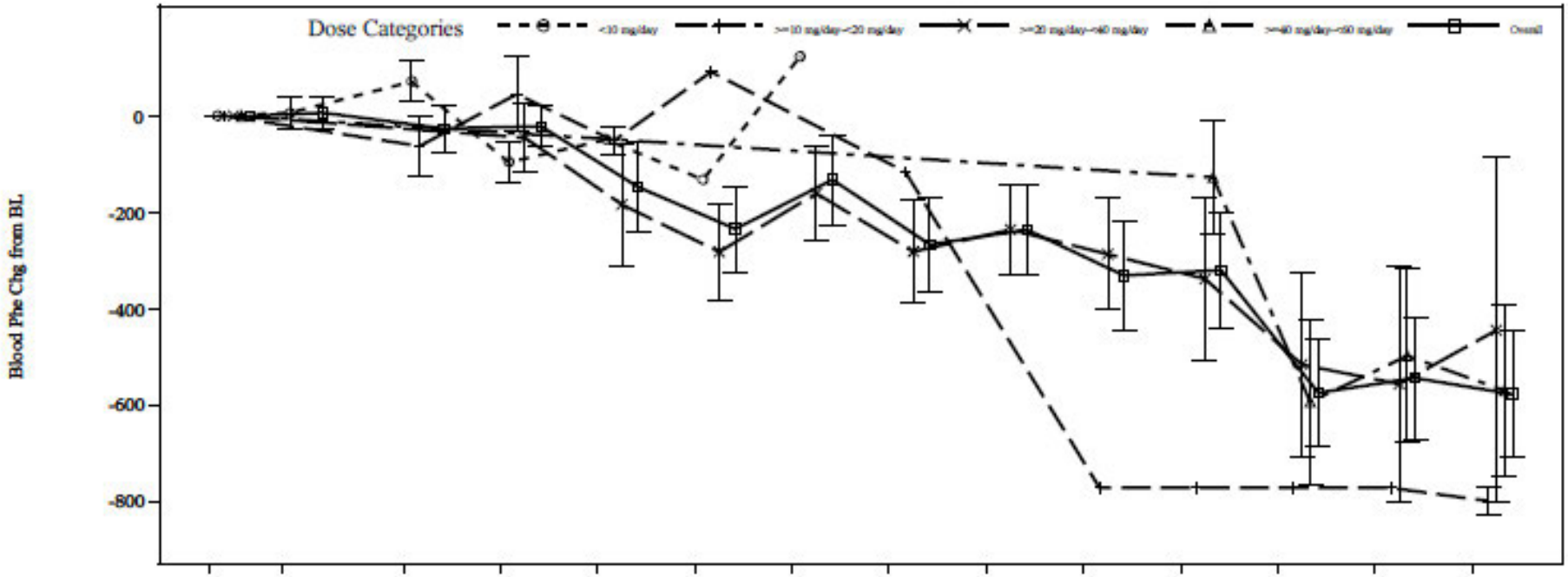
	用量カテゴリ				全体 (N=11)
	10 mg/日未満 (N=11)	10～20 mg/日未満 (N=11)	20～40 mg/日未満 (N=11)	40～60 mg/日未満 (N=7)	
ベースラインから 40 週時までの変化量（µmol/L）					
n	0	1	7	3	11
平均値（SD）		-772.3 (NA)	-338.1 (447.04)	-127.4 (201.73)	-320.1 (399.82)
中央値		-772.3	-89.3	-220.3	-220.3
最小値、最大値		-772, -772	-1111, 48	-266, 104	-1111, 104
ベースラインから 44 週時までの変化量（µmol/L）					
n	0	1	5	5	11
平均値（SD）		-772.3 (NA)	-516.4 (428.85)	-593.6 (381.66)	-574.8 (370.96)
中央値		-772.3	-309.0	-751.3	-751.3
最小値、最大値		-772, -772	-1111, -165	-954, -159	-1111, -159
ベースラインから 48 週時までの変化量（µmol/L）					
n	0	1	4	6	11
平均値（SD）		-776.5 (NA)	-490.8 (501.80)	-496.9 (440.69)	-520.1 (424.13)
中央値		-776.5	-421.3	-381.0	-575.0
最小値、最大値		-777, -777	-1057, -64	-1114, -81	-1114, -64
ベースラインから 52 週時までの変化量（µmol/L）					
n	0	2	3	6	11
平均値（SD）		-774.5 (2.83)	-375.2 (631.46)	-569.1 (433.29)	-553.5 (439.40)
中央値		-774.5	-258.0	-490.0	-757.0
最小値、最大値		-777, -773	-1057, 190	-1157, -150	-1157, 190

NA：該当なし、SD：標準偏差
a：ベースラインはスクリーニング及びパート 1 の Day 1 の平均値とした。
出典：165-305 試験中間 CSR（5.3.5.2.6）Errata 2 Table 14.2.1.2.1.

用量カテゴリ別の血中 Phe 濃度のベースラインからの変化率の推移を図 2.7.6.10-2 に示す。

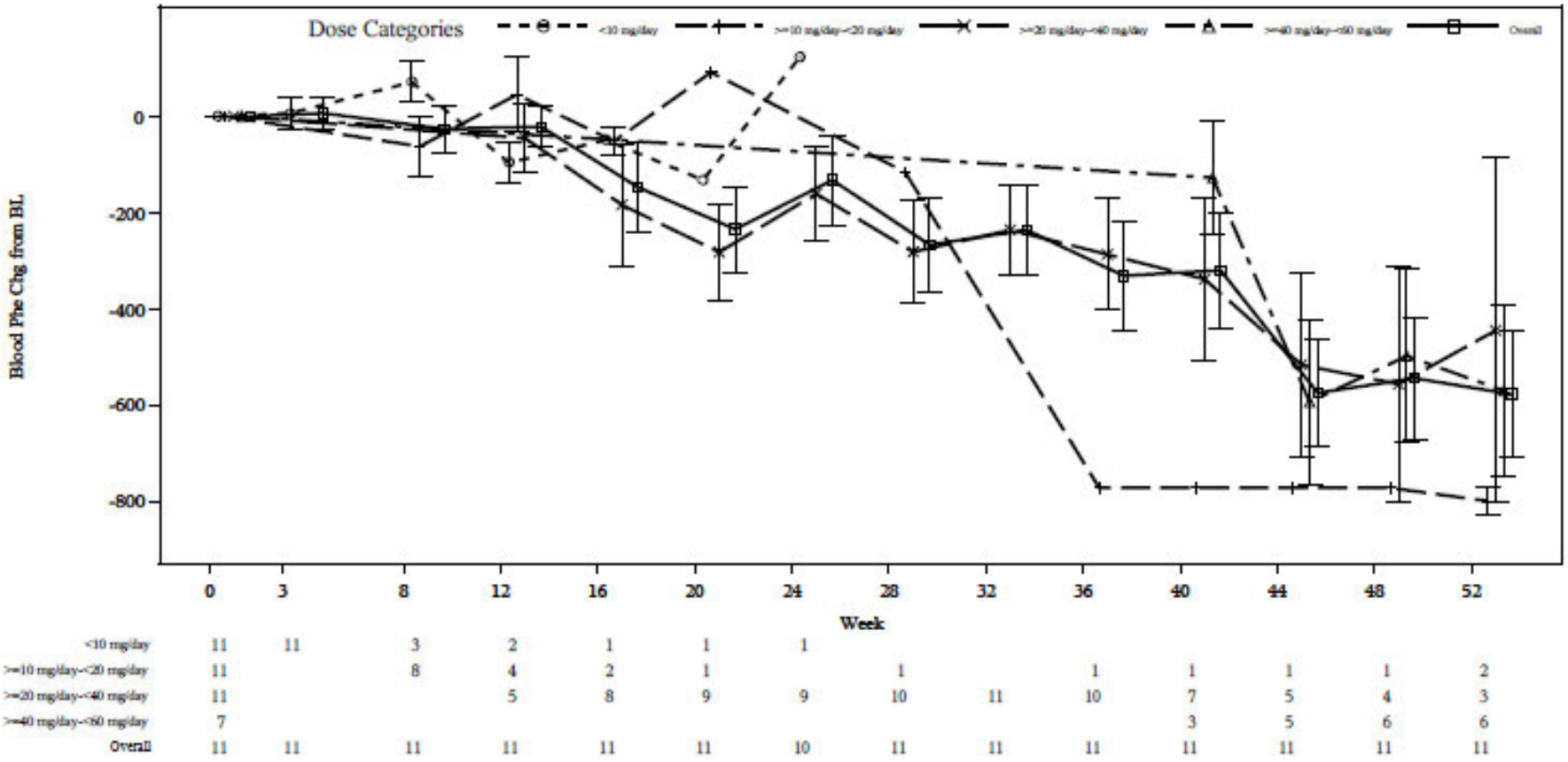
52 週時有効性評価可能集団 11 例では、血中 Phe 濃度のベースラインからの量は徐々に上昇し、ほとんどの被験者で 52 週時に約−500 µmol/L に達した。また、用量カテゴリが 10～20 mg/日未満の 1 例では血中 Phe 濃度のベースラインからの変化量が-1000 µmol/L 超であった。

図 2.7.6.10-2　用量カテゴリ別の血中フェニルアラニン濃度のベースラインからの変化量の推移（165-305 試験：52 週時有効性評価可能集団）（1/2）



	0	3	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
<10 mg/day	11	11	3	2	1	1	1							
>=10 mg/day-<20 mg/day	11		8	4	2	1		1		1	1	1	1	2
>=20 mg/day-<40 mg/day	11			5	8	9	9	10	11	10	7	5	4	3
>=40 mg/day-<60 mg/day	7										3	5	6	6
Overall	11	11	11	11	11	11	10	11	11	11	11	11	11	11

図 2.7.6.10-2　用量カテゴリ別の血中フェニルアラニン濃度のベースラインからの変化量の推移（165-305 試験：52 週時有効性評価可能集団）（2/2）

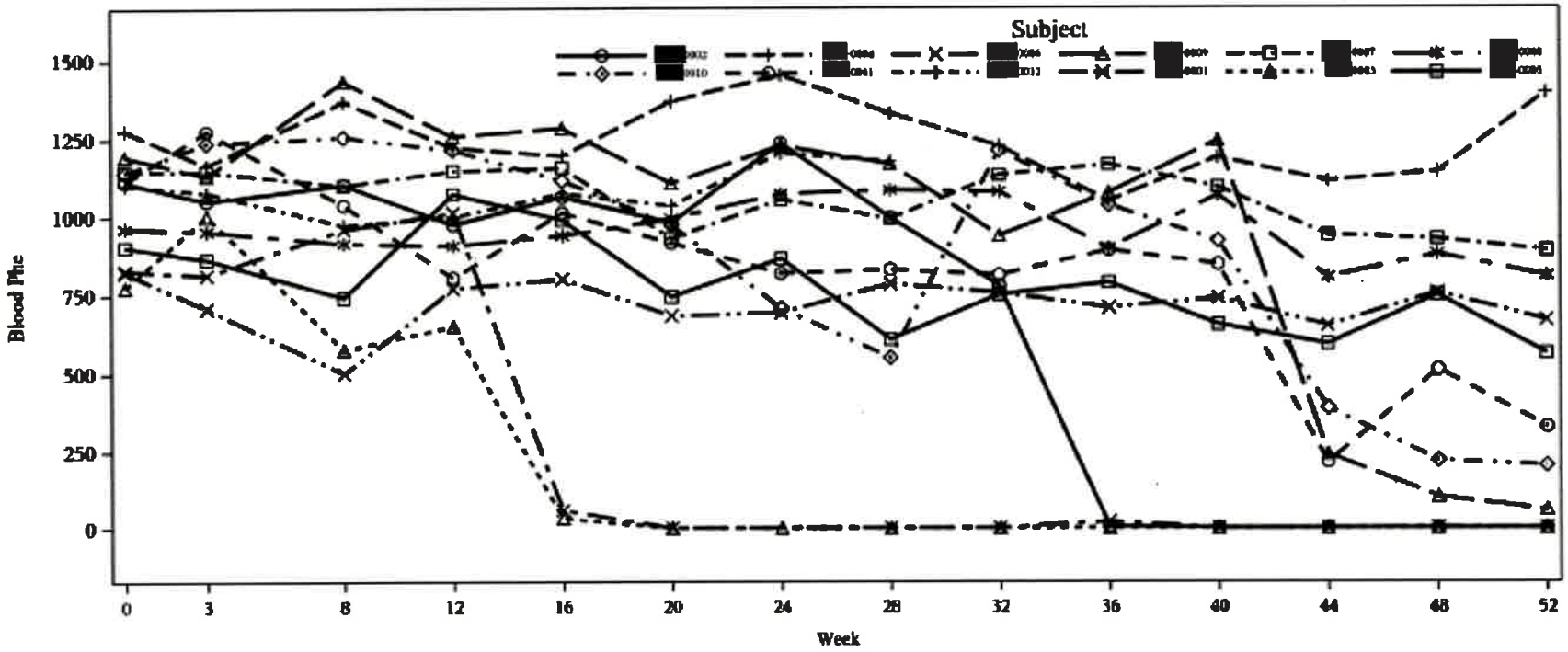


Chg from BL：ベースラインからの変化率、Phe：フェニルアラニン
エラーバーは平均値の標準誤差（±）を示す。
出典：165-305 試験中間 CSR（5.3.5.2.6）Errata 2 Figure 14.4.7

被験者ごとの血中 Phe 濃度の推移を図 2.7.6.10-3 に示す。

40 週時に 3 例で血中 Phe 濃度の顕著な低下が認められた（被験者番号：[redacted]-0009、[redacted]-0010、[redacted]-0011）。これらの被験者では、52 週時の血中 Phe 濃度は 500 µmol/L 以下であった。5 例（被験者番号：[redacted]-0004、[redacted]-0007、[redacted]-0008、[redacted]-0001、[redacted]-0005）は免疫応答の克服及び適切な用量への漸増に時間を要し、52 週時の血中 Phe 濃度は 500 µmol/L を超えた。

図 2.7.6.10-3 被験者ごとの血中フェニルアラニン濃度（μmol/L）の推移（165-305 試験：全登録被験者）



Phe：フェニルアラニン
出典：165-305 試験中間 CSR（5.3.5.2.6）Errata 2 Figure 14.4.4

(2)　事前に規定した血中 Phe 濃度低下の目標値に到達した被験者の割合

52 週時及び 52 週時までの期間に事前に規定した血中 Phe 濃度低下の目標値に到達した被験者の割合を表 2.7.6.10-8 に示す。

52 週時有効性評価可能集団（11 例）では、52 週時及び 52 週時までの期間に 9 例（81.8%）で血中 Phe 濃度が 20%以上低下した。また、52 週時までの期間に 8 例（72.7%）で血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 以下に、6 例（54.5%）で 360 µmol/L 以下に、4 例（36.4%）で 120 µmol/L 以下に低下した。

表 2.7.6.10-8　52 週時及び 52 週時までの期間に事前に規定した血中フェニルアラニン濃度低下の目標値に到達した被験者の割合（165-305 試験：52 週時有効性評価可能集団）

	事前に規定した血中 Phe 濃度の目標値、n（%）	用量カテゴリ				全体 (N=11)
		10 mg/日未満 (N=11)	10～20 mg/日未満 (N=11)	20～40 mg/日未満 (N=11)	40～60 mg/日未満 (N=7)	
52 週時	20%以上低下	0	2/2 (100.0)	2/3 (66.7)	5/6 (83.3)	9/11 (81.8)
	600 µmol/L 以下	0	2/2 (100.0)	2/3 (66.7)	3/6 (50.0)	7/11 (63.6)
	360 µmol/L 以下	0	2/2 (100.0)	1/3 (33.3)	3/6 (50.0)	6/11 (54.5)
	120 µmol/L 以下	0	2/2 (100.0)	1/3 (33.3)	1/6 (16.7)	4/11 (36.4)
52 週時までの期間	20%以上低下	0	3/11 (27.3)	8/11 (72.7)	5/6 (83.3)	9/11 (81.8)
	600 µmol/L 以下	0	3/11 (27.3)	5/11 (45.5)	3/6 (50.0)	8/11 (72.7)
	360 µmol/L 以下	0	2/11 (18.2)	3/11 (27.3)	3/6 (50.0)	6/11 (54.5)
	120 µmol/L 以下	0	2/11 (18.2)	3/11 (27.3)	1/6 (16.7)	4/11 (36.4)

Phe：フェニルアラニン
出典：165-305 試験中間 CSR（5.3.5.2.6）Table 14.2.2.1.

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を表 2.7.6.10-9 に示す。

44 週時では、11 例中 7 例（63.6%）で血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 以下に低下した。

表 2.7.6.10-9　血中フェニルアラニン濃度が 600 µmol/L 以下又は 360 µmol/L 以下に低下した被験者の割合（165-305 試験：52 週時有効性評価可能集団）

	用量カテゴリ				全体 (N=11)
	10 mg/日未満 (N=11)	10～20 mg/日未満 (N=11)	20～40 mg/日未満 (N=11)	40～60 mg/日未満 (N=7)	
血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 以下に低下、n（%）					
8 週時	0/3	2/8 (25.0)	0	0	2/11 (18.2)
12 週時	0/2	0/4	0/5	0	0/11
16 週時	0/1	0/2	2/8 (25.0)	0	2/11 (18.2)
20 週時	0/1	0/1	2/9 (22.2)	0	2/11 (18.2)
24 週時	0/1	0	2/10 (20.0)	0	2/11 (18.2)
28 週時	0	0/1	3/10 (30.0)	0	3/11 (27.3)
32 週時	0	0	2/11 (18.2)	0	2/11 (18.2)
36 週時	0	1/1 (100.0)	2/10 (20.0)	0	3/11 (27.3)
40 週時	0	1/1 (100.0)	2/7 (28.6)	0/3	3/11 (27.3)
44 週時	0	1/1 (100.0)	3/5 (60.0)	3/5 (60.0)	7/11 (63.6)
48 週時	0	1/1 (100.0)	2/4 (50.0)	3/6 (50.0)	6/11 (54.5)
52 週時	0	2/2 (100.0)	2/3 (66.7)	3/6 (50.0)	7/11 (63.6)
血中 Phe 濃度が 360 µmol/L 以下に低下、n（%）					
8 週時	0/3	0/8	0	0	0/11
12 週時	0/2	0/4	0/5	0	0/11
16 週時	0/1	0/2	2/8 (25.0)	0	2/11 (18.2)
20 週時	0/1	0/1	2/9 (22.2)	0	2/11 (18.2)
24 週時	0/1	0	2/10 (20.0)	0	2/11 (18.2)
28 週時	0	0/1	2/10 (20.0)	0	2/11 (18.2)
32 週時	0	0	2/11 (18.2)	0	2/11 (18.2)
36 週時	0	1/1 (100.0)	2/10 (20.0)	0	3/11 (27.3)
40 週時	0	1/1 (100.0)	2/7 (28.6)	0/3	3/11 (27.3)
44 週時	0	1/1 (100.0)	2/5 (40.0)	2/5 (40.0)	5/11 (45.5)
48 週時	0	1/1 (100.0)	2/4 (50.0)	2/6 (33.3)	5/11 (45.5)
52 週時	0	2/2 (100.0)	1/3 (33.3)	3/6 (50.0)	6/11 (54.5)

Phe：フェニルアラニン
出典：165-305 試験中間 CSR（5.3.5.2.6）Table 14.2.2.1.

低フェニルアラニン血症

パート 1 の 52 週時までに血中 Phe 濃度が 30 µmol/L 未満に低下した被験者の割合を表 2.7.6.10-10 に示す。

全体で 11 例中 3 例（27.3%）で血中 Phe 濃度が連続 2 回を超えて 30 µmol/L 未満になった。1 例では 36～52 週時までに計 5 回、2 例では、20～52 週時までにそれぞれ計 8 回及び計 9 回の測定値が 30 µmol/L 未満であった。医療用食品由来のタンパク質（Phe を除く）摂取量が低下し、自然食品由来のタンパク質摂取量は増加したが、血中 Phe 濃度は 30 µmol/L 未満を維持した。

表 2.7.6.10-10　パート 1 の 52 週時までに血中フェニルアラニン濃度が 30 µmol/L 未満に低下した被験者の割合（165-305 試験：52 週時有効性評価可能集団）

	用量カテゴリ				全体 (N=11)
	10 mg/日未満 (N=11)	10～20 mg/日未満 (N=11)	20～40 mg/日未満 (N=11)	40～60 mg/日未満 (N=7)	
血中 Phe 濃度が 30 µmol/L 未満に低下、n/N（%）	0	2/11 (18.2)	3/11 (27.3)	0	3/11 (27.3)
2 回連続して血中 Phe 濃度が 30 µmol/L 未満に低下、n/N（%）	0	1/11 (9.1)	3/11 (27.3)	0	3/11 (27.3)

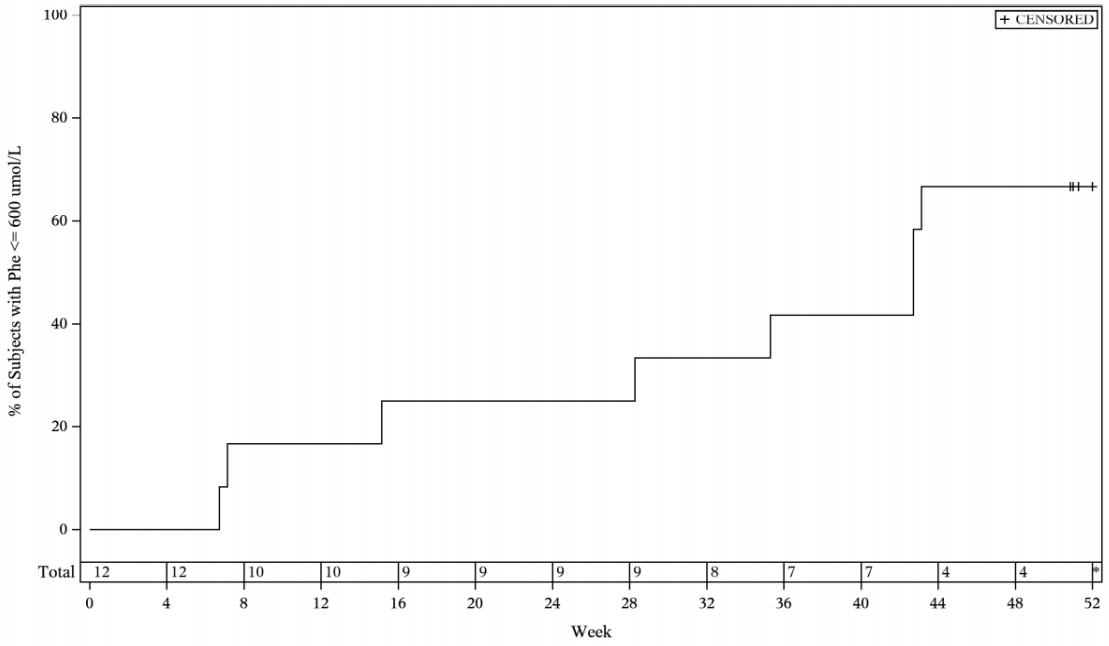
Phe：フェニルアラニン
出典：165-305 試験中間 CSR（5.3.5.2.6）Table 14.2.2.3

(3)　血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 以下に低下するまでの期間

血中 Phe 濃度が初めて 600 µmol/L 以下に低下するまでの期間のカプランマイヤープロットを図 2.7.6.10-4 に示す。

血中 Phe 濃度が初めて 600 µmol/L 以下に低下した被験者の割合は、36 週時が約 40%、44 週時に約 70%に増加し、その後は 52 週時まで一定であった。

図 2.7.6.10-4　血中フェニルアラニン濃度が 600 µmol/L 以下に低下するまでの期間のカプランマイヤープロット（165-305 試験：全登録被験者）



Phe：フェニルアラニン
出典：165-305 試験中間 CSR（5.3.5.2.6）Figure 14.5

3.　探索的有効性評価項目

(1)　食事由来タンパク質摂取量

52 週時までの自然食品由来タンパク質摂取量のベースラインからの変化率を表 2.7.6.10-11 に示す。

48 及び 52 週時のみ、全体の自然食品由来タンパク質摂取量のベースラインからの平均変化率が 25%以上（48 週時：35.4%、52 週時：41.9%）となった。これは主に、低フェニルアラニン血症がみられた 3 例（被験者番号：[redacted]-0002、[redacted]-0006、[redacted]-0003）で自然食品由来タンパク質摂取量の増量が許可されたことによる。また、1 例（被験者番号：[redacted]-0008）では 52 週時にベースラインからの平均変化率が 34%上昇し、13 回の来院中 8 回で 25%以上の上昇がみられた。別の 1 例（被験者番号：[redacted]-0005）では 48 及び 52 週時にそれぞれベースラインからの平均変化率が 50%超及び 100%上昇したが、ベースライン時点での自然食品由来タンパク質摂取量はわずか 2.45 g と非常に少なく、維持するのが難しい量であった。全体では、ベースラインからの変化率（上昇）の中央値が 10%以上になることはなかった。

表 2.7.6.10-11 経時的な自然食品由来タンパク質摂取量のベースラインからの変化率（165-305 試験：有効性解析対象集団）（1/2）

	自然食品由来タンパク質摂取量のベースラインからの変化率 [a]					
		用量カテゴリ				
		10 mg/日 未満 (N=12)	**10～20 mg/日 未満 (N=12)**	**20～40 mg/日 未満 (N=12)**	**40～60 mg/日 未満 (N=7)**	**全体 (N=12)**
3 週時	n	12	0	0	0	12
	平均値（SD）	-0.9 (42.19)				-0.9 (42.19)
	中央値	-15.0				-15.0
	最小値、最大値	-39, 110				-39, 110
8 週時	n	4	8	0	0	12
	平均値（SD）	-31.5 (24.34)	26.7 (43.29)			7.3 (46.65)
	中央値	-35.0	14.7			-0.3
	最小値、最大値	-57, 0	-34, 84			-57, 84
12 週時	n	2	4	6	0	12
	平均値（SD）	-33.8 (3.06)	24.6 (24.59)	-4.2 (13.77)		0.5 (26.25)
	中央値	-33.8	30.7	-1.8		-1.8
	最小値、最大値	-36, -32	-9, 47	-23, 10		-36, 47
16 週時	n	1	2	9	0	12
	平均値（SD）	-33.8 (NA)	9.1 (19.58)	5.9 (30.18)		3.1 (28.88)
	中央値	-33.8	9.1	-2.1		-3.4
	最小値、最大値	-34, -34	-5, 23	-32, 60		-34, 60
20 週時	n	1	1	10	0	12
	平均値（SD）	-47.8 (NA)	18.2 (NA)	4.9 (27.58)		1.6 (29.65)
	中央値	-47.8	18.2	3.2		3.2
	最小値、最大値	-48, -48	18, 18	-33, 52		-48, 52
24 週時	n	1	1	10	0	12
	平均値（SD）	-33.6 (NA)	-18.9 (NA)	10.6 (44.28)		4.5 (42.67)
	中央値	-33.6	-18.9	-1.7		-13.0
	最小値、最大値	-34, -34	-19, -19	-31, 111		-34, 111
28 週時	n	0	1	10	0	11
	平均値（SD）		-63.4 (NA)	10.5 (32.33)		3.8 (37.91)
	中央値		-63.4	3.9		3.4
	最小値、最大値		-63, -63	-29, 61		-63, 61

表 2.7.6.10-11 経時的な自然食品由来タンパク質摂取量のベースラインからの変化率（165-305 試験：有効性解析対象集団）（2/2）

	自然食品由来タンパク質摂取量のベースラインからの変化率[a]					
		用量カテゴリ				
		10 mg/日 未満 (N=12)	**10～20 mg/日 未満 (N=12)**	**20～40 mg/日 未満 (N=12)**	**40～60 mg/日 未満 (N=7)**	**全体 (N=12)**
32 週時	n	0	0	11	0	11
	平均値（SD）			18.9 (39.11)		18.9 (39.11)
	中央値			7.9		7.9
	最小値、最大値			-21, 101		-21, 101
36 週時	n	0	1	10	0	11
	平均値（SD）		42.4 (NA)	7.7 (41.22)		10.9 (40.48)
	中央値		42.4	-3.8		-3.3
	最小値、最大値		42, 42	-65, 96		-65, 96
40 週時	n	0	1	10	0	11
	平均値（SD）		36.7 (NA)	9.3 (32.37)		11.8 (31.80)
	中央値		36.7	1.2		3.7
	最小値、最大値		37, 37	-20, 89		-20, 89
44 週時	n	0	1	6	4	11
	平均値（SD）		40.4 (NA)	8.0 (42.59)	9.8 (25.58)	11.6 (34.57)
	中央値		40.4	-1.6	7.2	0.8
	最小値、最大値		40, 40	-33, 81	-14, 38	-33, 81
48 週時	n	0	1	5	5	11
	平均値（SD）		134.0 (NA)	51.9 (78.60)	-1.0 (13.67)	35.4 (65.71)
	中央値		134.0	51.0	4.0	8.9
	最小値、最大値		134, 134	-40, 140	-24, 9	-40, 140
52 週時	n	0	1	4	6	11
	平均値（SD）		114.9 (NA)	88.9 (77.49)	-1.6 (17.75)	41.9 (67.17)
	中央値		114.9	118.9	-9.0	-1.7
	最小値、最大値		115, 115	-25, 143	-13, 34	-25, 143

NA：該当なし、SD：標準偏差

a：タンパク質摂取量（g）の平均値（SD）は、全体及び以下の用量カテゴリ別（10 mg/日未満、10～20 mg/日未満、20～40 mg/日未満）では 34.5（20.53）であり、40～60 mg/日未満の用量カテゴリでは 41.3（20.80）であった。ベースラインの食事由来タンパク質摂取量は、スクリーニング（Day 1 を含む）期間中の平均食事由来タンパク質摂取量に基づいた。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に基づき算出した。

48 及び 52 週時の自然食品由来タンパク質摂取量の平均変化率が高いことは、低フェニルアラニン血症が認められた 3 例に起因する。

出典：165-305 試験中間 CSR（5.3.5.2.6）Table 14.2.3.1.10

食事由来タンパク質摂取量がベースラインと同じ水準であった被験者の割合を表 2.7.6.10-12 に示す。

52 週時有効性評価可能集団（11 例）で、食事由来タンパク質摂取量がベースラインと同じ水準（自然食品由来及び医療用食品由来のタンパク質摂取量の変化率がともにベースラインから10%未満）であった被験者の割合は、40 週時が 36.4%（4 例）と最も高く、用量カテゴリ別では20～40 mg/日未満の割合が高かった（4 例）。

表 2.7.6.10-12　食事由来タンパク質摂取量がベースラインと同じ水準であった被験者の割合（165-305 試験：52 週時有効性評価可能集団）

n (%)	用量カテゴリ				全体 (N=11)
	10 mg/日 未満 (N=11)	10～20 mg/日 未満 (N=11)	20～40 mg/日 未満 (N=11)	40～60 mg/日 未満 (N=7)	
3 週時	1/11 (9.1)	0	0	0	1/11 (9.1)
8 週時	0/4	2/7 (28.6)	0	0	2/11 (18.2)
12 週時	0/2	1/4 (25.0)	2/5 (40.0)	0	3/11 (27.3)
16 週時	0/1	0/2	0/8	0	0/11
20 週時	0/1	0/1	2/9 (22.2)	0	2/11 (18.2)
24 週時	0/1	0/1	2/9 (22.2)	0	2/11 (18.2)
28 週時	0	0/1	2/10 (20.0)	0	2/11 (18.2)
32 週時	0	0	3/11 (27.3)	0	3/11 (27.3)
36 週時	0	0/1	2/10 (20.0)	0	2/11 (18.2)
40 週時	0	0/1	4/10 (40.0)	0	4/11 (36.4)
44 週時	0	0/1	1/6 (16.7)	0/4	1/11 (9.1)
48 週時	0	0/1	0/5	2/5 (40.0)	2/11 (18.2)
52 週時	0	0/1	0/4	2/6 (33.3)	2/11 (18.2)

ベースラインと同じ水準の食事とは、自然食品由来タンパク質摂取量のベースラインからの変化率が 10%未満、医療用食品由来タンパク質摂取量のベースラインからの変化率が 10%未満と定義した。
出典：165-305 試験中間 CSR（5.3.5.2.6）Table 14.2.3.1.17

(2)　ADHD-RS-IV 不注意下位尺度

ベースラインの ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコア並びに 12、24 及び 52 週時のベースラインからの変化量を表 2.7.6.10-13 に示す。

ベースラインの ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアの平均値（SD）は 5.0（4.67）であり、52 週時のベースラインからの平均変化量（SD）は−1.0（1.61）であった。用量カテゴリ別の 52 週時のベースラインからの平均変化量は、10～20 mg/日未満（−1.5）及び 20～40 mg/日未満（−1.3）と比較して 40～60 mg 未満（−0.7）で小さかった。なお、スコアの低下は ADHD の不注意症状の改善を示す。

表 2.7.6.10-13 ベースラインの ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコア並びに 12、24 及び 52 週時のベースラインからの変化量（165-305 試験：52 週時有効性評価可能集団）

	用量カテゴリ				全体 (N=11)
	10 mg/日未満 (N=11)	10～20 mg/日未満 (N=11)	20～40 mg/日未満 (N=11)	40～60 mg/日未満 (N=7)	
ADHD-RS-IV 不注意下位尺度（治験責任医師評価）					
ベースライン [a]					
n	11	11	11	7	11
平均値（SD）	5.0 (4.67)	5.0 (4.67)	5.0 (4.67)	3.3 (4.31)	5.0 (4.67)
中央値	4.0	4.0	4.0	1.0	4.0
最小値、最大値	0, 12	0, 12	0, 12	0, 11	0, 12
12 週時のベースラインからの変化量					
n	2	4	5	0	11
平均値（SD）	0.5 (0.71)	0.8 (2.87)	0.0 (0.00)		0.4 (1.63)
中央値	0.5	-0.5	0.0		0.0
最小値、最大値	0, 1	-1, 5	0, 0		-1, 5
24 週時のベースラインからの変化量					
n	1	0	10	0	11
平均値（SD）	0.0 (NA)		0.4 (4.60)		0.4 (3.85)
中央値	0.0		0.0		0.0
最小値、最大値	0, 0		-5, 11		-5, 11
52 週時のベースラインからの変化量					
n	0	2	3	6	11
平均値（SD）		-1.5 (0.71)	-1.3 (2.89)	-0.7 (1.21)	-1.0 (1.61)
中央値		-1.5	-3.0	0.0	-1.0
最小値、最大値		-2, -1	-3, 2	-3, 0	-3, 2

ADHD-RS-IV：注意欠陥多動性障害評価スケール治験責任医師評価、NA：該当なし、SD：標準偏差
a：ベースラインはパート 1 の Day 1（投与前）と定義した。
ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアの範囲は 0～27 であり、スコアが高いほど症状が重いことを示す。
出典：165-305 試験中間 CSR（5.3.5.2.6）Table 14.2.3.2.1

(3) CANTAB 実行機能評価

52 週時の各 CANTAB 評価項目のベースラインからの変化量を表 2.7.6.10-14 に示す。

評価した全ての CANTAB 評価項目について、52 週時に改善が認められた。RVP 平均反応潜時は安定して低下し、52 週時のベースラインからの平均変化量（SD）は−83.9（111.40）msec［ベースライン：544.2（122.56）msec］であった。SST ストップシグナル反応時間は 24 週時の後は低下し、52 週時のベースラインからの変化量（SD）は−26.8（46.33）msec［ベースライン：241.2（56.68）msec］であった。SWM 試行間エラー数は 24 週時より前に低下し、24 週時のベースラインからの平均変化量（SD）は−6.1（9.67）回、52 週時のベースラインからの平均変化量

は−6.3（10.86）回［ベースライン：14.0（11.87）回］であった。CANTAB スコアに用量カテゴリ間で傾向は認められなかった。

表 2.7.6.10-14　52 週時の各 CANTAB 評価項目のベースラインからの変化量（165-305 試験：52 週時有効性評価可能集団）（1/2）

	用量カテゴリ				全体 (N=11)
	10 mg/日 未満 (N=11)	10～20 mg/日 未満 (N=11)	20～40 mg/日 未満 (N=11)	40～60 mg/日 未満 (N=7)	
RVP 平均反応潜時（msec）					
ベースライン [a]					
n	11	11	11	7	11
平均値（SD）	544.2 (122.56)	544.2 (122.56)	544.2 (122.56)	565.6 (147.42)	544.2 (122.56)
中央値	514.6	514.6	514.6	514.6	514.6
最小値、最大値	429, 840	429, 840	429, 840	429, 840	429, 840
ベースラインから 52 週時までの変化量					
n	0	2	3	6	11
平均値（SD）		-2.1 (13.44)	-40.1 (36.33)	-133.1 (132.36)	-83.9 (111.40)
中央値		-2.1	-44.5	-113.0	-44.5
最小値、最大値		-12, 7	-74, -2	-340, 14	-340, 14
SST ストップシグナル反応時間（msec）					
ベースライン					
n	11	11	11	7	11
平均値（SD）	241.2 (56.68)	241.2 (56.68)	241.2 (56.68)	224.5 (41.73)	241.2 (56.68)
中央値	219.8	219.8	219.8	216.8	219.8
最小値、最大値	173, 375	173, 375	173, 375	173, 310	173, 375
ベースラインから 52 週時までの変化量					
n	0	2	3	6	11
平均値（SD）		-91.7 (60.07)	8.5 (31.32)	-22.7 (26.90)	-26.8 (46.33)
中央値		-91.7	-4.3	-24.9	-18.8
最小値、最大値		-134, -49	-14, 44	-63, 7	-134, 44
SWM 試行間エラー数（回）					
ベースライン					
n	11	11	11	7	11
平均値（SD）	14.0 (11.87)	14.0 (11.87)	14.0 (11.87)	11.3 (9.11)	14.0 (11.87)
中央値	12.0	12.0	12.0	10.0	12.0
最小値、最大値	0, 39	0, 39	0, 39	0, 24	0, 39

表 2.7.6.10-14　52 週時の各 CANTAB 評価項目のベースラインからの変化量（165-305 試験：52 週時有効性評価可能集団）（2/2）

	用量カテゴリ				全体 (N=11)
	10 mg/日 未満 (N=11)	10～20 mg/日 未満 (N=11)	20～40 mg/日 未満 (N=11)	40～60 mg/日 未満 (N=7)	
ベースラインから 52 週時までの変化量					
n	0	2	3	6	11
平均値（SD）		-8.5 (9.19)	-5.3 (9.24)	-6.0 (13.51)	-6.3 (10.86)
中央値		-8.5	0.0	0.0	0.0
最小値、最大値		-15, -2	-16, 0	-24, 8	-24, 8

CANTAB：ケンブリッジ神経心理学的自動検査バッテリー、RVP：高速視覚情報処理、SST：ストップシグナルタスク、SWM：空間ワーキングメモリ、SD：標準偏差
a：ベースラインはパート 1 の Day 1（投与前）と定義した。
出典：165-305 試験中間 CSR（5.3.5.2.6）Table 14.2.3.4.1

(4)　症状の状態及び変化に関する医師／患者の全般的印象（CGI-S/C、PGI-S/C）

症状の状態／変化に関する患者の全般的印象（PGI-S/C）

24 及び 52 週時の PGI-C のベースラインからの変化を表 2.7.6.10-15 に示す。24 及び 52 週時の PGI-S（気分変化、実行する能力、集中する能力及び全般的な幸福度）のベースラインからの変化は、それぞれ 165-305 試験中間 CSR（5.3.5.2.6）の Table 14.2.3.3.4、Table 14.2.3.3.6、Table 14.2.3.3.8 及び Table 14.2.3.3.10 に示す。

PGI-C の各項目について、ベースラインから 52 週時まで「変化なし」と報告した被験者の割合は全体の 81.8%～90.9%であった。項目ごとでは、ベースラインから 52 週時までに、集中する能力及び実行する能力で「やや改善」したと報告した被験者が 2 例、気分変化で「やや改善」と報告した被験者が 1 例で、全般的な幸福度で「やや悪化」と報告した被験者が 2 例であった。その他の被験者の結果は、いずれの項目も「変化なし」であった。

表 2.7.6.10-15　24 及び 52 週時の症状の変化に関する患者の全般的印象（PGI-C）のベースラインからの変化（165-305 試験：52 週時有効性評価可能集団、11 例）

来院	結果	かなり悪化	やや悪化	変化なし	やや改善	かなり改善
集中する能力						
24 週時		0	0	10 (90.9)	1 (9.1)	0
52 週時		0	0	9 (81.8)	2 (18.2)	0
実行する能力						
24 週時		0	0	10 (90.9)	1 (9.1)	0
52 週時		0	0	9 (81.8)	2 (18.2)	0
全般的幸福度						
24 週時		0	1 (9.1)	9 (81.8)	1 (9.1)	0
52 週時		0	2 (18.2)	9 (81.8)	0	0
気分変化						
24 週時		0	0	10 (90.9)	1 (9.1)	0
52 週時		0	0	10 (90.9)	1 (9.1)	0

出典：165-305 試験中間 CSR（5.3.5.2.6）Table 14.2.3.3.11

症状の状態及び変化に関する医師の全般的印象（CGI-S/C）

24 及び 52 週時の CGI-C のベースラインからの変化を表 2.7.6.10-16 に示す。24 及び 52 週時の CGI-S のベースラインからの変化は、165-305 試験中間 CSR（5.3.5.2.6）の Table 14.2.3.3.13 に示す。

52 週時の CGI-C は、いずれの被験者についても「変化なし」（100%）であった。24 週時の評価では、1 例のみ「やや改善」であった。

表 2.7.6.10-16　24 及び 52 週時の症状の変化に関する医師の全般的印象（CGI-C）のベースラインからの変化（165-305 試験：52 週時有効性評価可能集団）

来院	結果、n (%)	用量カテゴリ				全体
		10 mg/日未満 (N=11)	10～20 mg/日未満 (N=11)	20～40 mg/日未満 (N=11)	40～60 mg/日未満 (N=7)	
24 週時	かなり悪化	0	0	0	0	0
	やや悪化	0	0	0	0	0
	悪化	0	0	0	0	0
	変化なし	1 (9.1)	0	9 (81.8)	0	10 (90.9)
	やや改善	0	0	1 (9.1%)	0	1 (9.1)
52 週時	かなり悪化	0	0	0	0	0
	やや悪化	0	0	0	0	0
	悪化	0	0	0	0	0
	変化なし	0	2 (18.2)	3 (27.3)	6 (54.5)	11 (100.0)
	やや改善	0	0	0	0	0

出典：165-305 試験中間 CSR（5.3.5.2.6）Table 14.2.3.3.17

2.7.6.10.2.6　薬物動態

52 週時の Intensive PK パラメータの要約を表 2.7.6.10-17 に示す。また、血漿中 BMN 165 トラフ濃度及びベースラインからの変化率の推移を図 2.7.6.10-5 に示す。

52 週間の BMN 165 投与後に血中 Phe 濃度は低下し、一方で血漿中 BMN 165 トラフ濃度は上昇した。

52 週時の全体の $C_{max,ss}$ の平均値（SD）は 11091.37（13670.409）ng/mL であり、全体の $T_{max,ss}$ の平均値（SD）は 15.13（10.152）時間であった。ただし、被験者間で PK パラメータの値にはばらつきがみられた。

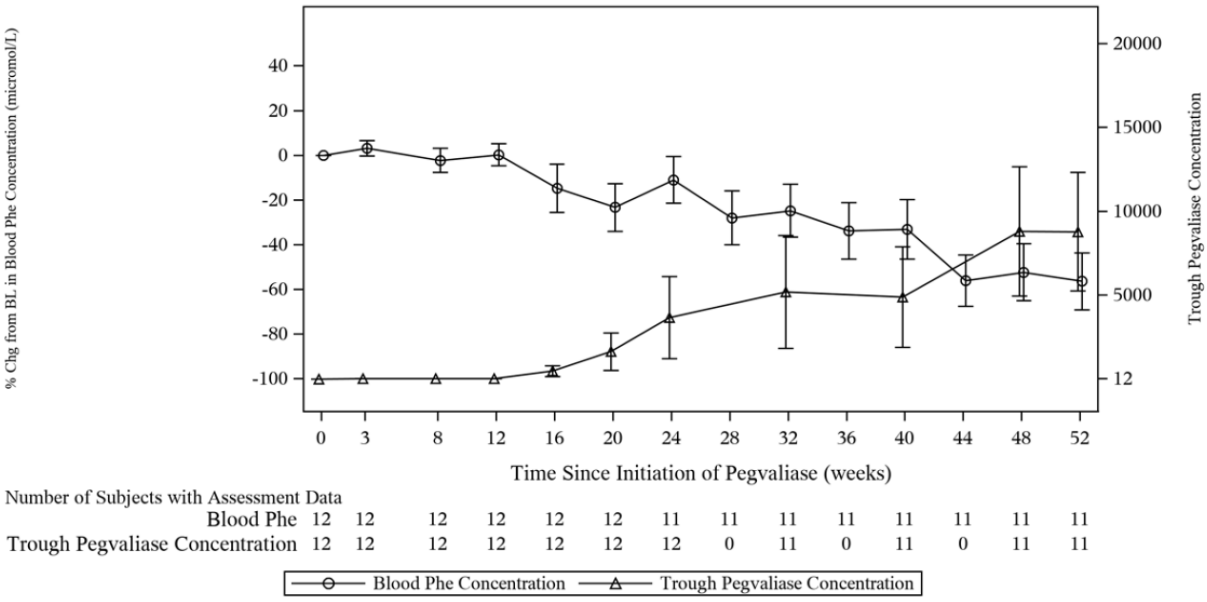
表 2.7.6.10-17 52 週時の Intensive PK パラメータの要約（165-305 試験：PK 解析対象集団）

	52 週時の投与量			全体 (N=10)
	10～20 mg/日未満 (N=2)	20～40 mg/日未満 (N=2)	40～60 mg/日未満 (N=6)	
$AUC_{0\text{-}24hr,ss}$ (hr*ng/mL)				
n	2	2	6	10
平均値（SD）	631685.86 (157600.556)	313899.96 (442482.987)	77596.48 (96464.450)	235675.05 (287320.280)
中央値	631685.9	313900.0	36186.7	66808.2
最小値、最大値	520245.4, 743126.3	1017.2, 626782.7	11768.6, 266997.5	1017.2, 743126.3
$C_{max,ss}$ (ng/mL)				
n	2	2	6	10
平均値（SD）	29950.00 (9404.520)	14685.85 (20667.529)	3607.00 (4315.039)	11091.37 (13670.409)
中央値	29950.0	14685.9	1740.0	3055.0
最小値、最大値	23300.0, 36600.0	71.7, 29300.0	672.0, 12100.0	71.7, 36600.0
AUC_{last} (hr*ng/mL)				
n	2	2	6	10
平均値（SD）	631685.86 (157600.556)	313899.96 (442482.987)	77596.48 (96464.450)	235675.05 (287320.280)
中央値	631685.9	313900.0	36186.7	66808.2
最小値、最大値	520245.4, 743126.3	1017.2, 626782.7	11768.6, 266997.5	1017.2, 743126.3
C_{ave} (ng/mL)				
n	2	2	6	10
平均値（SD）	26320.24 (6566.690)	13079.17 (18436.791)	3233.19 (4019.352)	9819.79 (11971.678)
中央値	26320.2	13079.2	1507.8	2783.7
最小値、最大値	21676.9, 30963.6	42.4, 26115.9	490.4, 11124.9	42.4, 30963.6
$T_{max,ss}$（時間）				
n	2	2	6	10
平均値（SD）	12.00 (16.971)	24.00 (0.000)	13.21 (9.388)	15.13 (10.152)
中央値	12.0	24.0	11.7	17.9
最小値、最大値	0.0, 24.0	24.0, 24.0	0.0, 24.0	0.0, 24.0
CL_{ss}/F (L/hr)				
n	2	2	6	10
平均値（SD）	0.02 (0.004)	9.85 (13.880)	1.31 (1.158)	2.76 (6.031)
中央値	0.0	9.8	1.2	0.7
最小値、最大値	0.0, 0.0	0.0, 19.7	0.1, 3.4	0.0, 19.7
$V_{z,ss}/F$ (L)				
n	1	0	2	3
平均値（SD）	12.74 (NA)		75.14 (42.687)	54.34 (47.004)
中央値	12.7		75.1	45.0
最小値、最大値	12.7, 12.7		45.0, 105.3	12.7, 105.3

$AUC_{0\text{-}24hr}$：0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、AUC_{last}：0 時間から最終測定可能時間点までの血漿中濃度－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、NA：該当なし、PK：薬物動態、ss：定常状態、T_{max}：最高血中濃度到達時間、V_z/F：見かけの分布容積

1 例は 2 時点の BMN 165 濃度が定量限界に満たなかったため、全ての解析から除外した。また、別の 1 例は 52 週前に試験を中止したため、Intensive PK 評価用検体を採取しなかった。
出典：165-305 試験中間 CSR（5.3.5.2.6）Table 14.2.7.2

図 2.7.6.10-5　血漿中 BMN 165 トラフ濃度に対する血中 Phe 濃度のベースラインからの変化率の推移（165-305 試験：PK 解析対象集団）



BL：ベースライン、%Chg：変化率、Phe：フェニルアラニン
出典：165-305 試験中間 CSR（5.3.5.2.6）Figure 14.9.1

2.7.6.10.2.7　安全性の結果

1.　有害事象

(1)　安全性の概要

本試験での有害事象の要約を表 2.7.6.10-18 に示す。

パート 1（52 週時まで）では、安全性解析対象集団に含めた全ての被験者（12 例）に 1 件以上の有害事象が認められ、12 例全例に BMN 165 と関連のある有害事象が認められた。

重症度がグレード 3 以上の有害事象は認められなかった。

全体で 3 例（25.0%）が有害事象のために BMN 165 を減量した。発現時期は、3 例中 2 例では維持期、残りの 1 例では導入／漸増期であった。

また、全体で 5 例（41.7%）が有害事象のために治験薬の投与を中断した。発現時期は、いずれも 10 mg/日未満の用量で BMN 165 投与中の導入／漸増期であった。

重篤な有害事象は 12 例中 1 例（8.3%）に発現し、治験責任医師によって BMN 165 と関連なしと判断された。この重篤な有害事象は導入／漸増期に発現し、当該事象による治験薬の減量又は中断はなかった。重篤な有害事象の叙述は 2.7.6.11.1.8 に示す。

特に注目すべき有害事象では、皮膚反応が 2 例（16.7%）に認められた。アナフィラキシーの報告はなかったが、過敏症 AE は 12 例全例に認められた。

死亡例及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.10-18　有害事象の要約（165-305 試験：安全性解析対象集団）

	10 mg/日未満 (N=12)	10～20 mg/日未満 (N=12)	20～40 mg/日未満 (N=12)	40～60 mg/日未満 (N=7)	全体 (N=12)
	発現割合、n (%)				
全ての有害事象 [a]	11 (91.7)	12 (100.0)	12 (100.0)	3 (42.9)	12 (100.0)
治験薬の減量に至った有害事象	0	0	3 (25.0)	0	3 (25.0)
治験薬の投与中断に至った有害事象	5 (41.7)	0	1 (8.3)	0	5 (41.7)
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 [a]	1 (8.3)	0	0	0	1 (8.3)
治験薬の減量に至った重篤な有害事象	0	0	0	0	0
治験薬の投与中断に至った重篤な有害事象	0	0	0	0	0
治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象	0	0	0	0	0
試験中止に至った重篤な有害事象	0	0	0	0	0
治験薬と関連のある有害事象 [a, b]	11 (91.7)	12 (100.0)	9 (75.0)	2 (28.6)	12 (100.0)
治験薬と関連のある重篤な有害事象	0	0	0	0	0
グレード 3 以上の有害事象 [a]	0	0	0	0	0
死亡 [a]	0	0	0	0	0
特に注目すべき有害事象 [a, c]					
アナフィラキシー	0	0	0	0	0
皮膚反応	1 (8.3)	0	1 (8.3)	0	2 (16.7)
過敏症有害事象	11 (91.7)	8 (66.7)	7 (58.3)	1 (14.3)	12 (100.0)

CTCAE：有害事象共通用語規準、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、NCI：米国国立がん研究所、PT：基本語、SOC：器官別大分類
有害事象には治験薬投与開始後から最終投与後 30 日までに発現又は悪化した事象を含めた。
重症度は NCI-CTCAE version 5.0 を用いて評価した。
a：発現割合は、安全性解析対象集団の総数（各用量カテゴリでは、それぞれの被験者数）を分母として算出した。同じ用量カテゴリ内で、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、その用量カテゴリでそれぞれ 1 回のみカウントした。
b：治験薬との因果関係は治験責任医師が判断した。
c：特に注目すべき有害事象は統計解析計画書の規定に従って治験依頼者が評価した。
有害事象は、MedDRA Version 24.0（日本語翻訳には MedDRA/J Version 24.0）を用いてコード化した。
出典：165-305 試験中間 CSR（5.3.5.2.6）Table 14.3.1.1.1

(2)　比較的よくみられた有害事象

比較的よくみられた有害事象（全体の発現割合 10%以上）を発現時の 1 日あたりの用量別、SOC 別及び PT 別に表 2.7.6.10-19 に示す。

全体で最も多くみられた有害事象（発現割合 40%以上）は、注射部位紅斑及び注射部位腫脹（各 83.3%）であり、次いで関節痛（75.0%）、上咽頭炎（66.7%）、倦怠感（58.3%）、注射部位そう痒感（50.0%）、注射部位疼痛、発熱、アレルギー性皮膚炎、蕁麻疹、補体成分 C3 減少及び補体成分 C4 減少（各 41.7%）が多かった。

多くみられた有害事象のうち、BMN 165 の 1 日あたりの用量が 10 mg/日以上の被験者と比較して、10 mg/日未満の被験者で 10%以上多くみられた有害事象は、注射部位紅斑、倦怠感、注射部位疼痛、アレルギー性皮膚炎及び発熱であった。

投与期別の有害事象の発現割合は、維持期（40～60 mg/日未満）と比較して導入／漸増期（40 mg/日未満）の方が高く、導入／漸増期と維持期の間の有害事象の発現傾向の差は、10 mg/日未満と 10 mg/日以上の用量カテゴリ間でみられる発現傾向の差と同様であった。維持期よりも導入／漸増期で 10%以上多くみられた有害事象は、関節痛（導入／漸増期：75.0%、維持期：33.3%）、上咽頭炎（導入／漸増期：58.3%、維持期：33.3%）、注射部位腫脹（導入／漸増期：83.3%、維持期：0%）、補体成分 C3 減少及び補体成分 C4 減少（いずれも導入／漸増期：41.7%、維持期：0%）であった［165-305 試験中間 CSR（5.3.5.2.6）Table 14.3.1.2.2］。

表 2.7.6.10-19 発現時の 1 日あたりの用量別、SOC 及び PT 別のよくみられた有害事象（全体の発現割合 10%以上）（165-305 試験：安全性解析対象集団）

SOC PT	10 mg/日未満 (N=12)	10～20 mg/日未満 (N=12)	20～40 mg/日未満 (N=12)	40～60 mg/日未満 (N=7)	全体 (N=12)
	発現割合、n (%)				
有害事象を 1 件以上発現した被験者数 [a]	11 (91.7)	12 (100.0)	12 (100.0)	3 (42.9)	12 (100.0)
一般・全身障害および投与部位の状態 [a]	11 (91.7)	8 (66.7)	10 (83.3)	2 (28.6)	11 (91.7)
注射部位紅斑	10 (83.3)	8 (66.7)	7 (58.3)	2 (28.6)	10 (83.3)
注射部位腫脹	7 (58.3)	6 (50.0)	3 (25.0)	1 (14.3)	10 (83.3)
倦怠感	5 (41.7)	1 (8.3)	2 (16.7)	0	7 (58.3)
注射部位そう痒感	5 (41.7)	2 (16.7)	5 (41.7)	0	6 (50.0)
注射部位疼痛	4 (33.3)	1 (8.3)	0	0	5 (41.7)
発熱	4 (33.3)	0	1 (8.3)	0	5 (41.7)
注射部位丘疹	1 (8.3)	0	0	1 (14.3)	2 (16.7)
皮膚および皮下組織障害 [a]	7 (58.3)	3 (25.0)	4 (33.3)	1 (14.3)	10 (83.3)
アレルギー性皮膚炎	4 (33.3)	0	1 (8.3)	0	5 (41.7)
蕁麻疹	2 (16.7)	1 (8.3)	3 (25.0)	1 (14.3)	5 (41.7)
紅斑	1 (8.3)	1 (8.3)	1 (8.3)	0	3 (25.0)
アレルギー性そう痒症	0	1 (8.3)	2 (16.7)	0	3 (25.0)
丘疹	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	2 (16.7)
筋骨格系および結合組織障害 [a]	8 (66.7)	7 (58.3)	5 (41.7)	0	9 (75.0)
関節痛	7 (58.3)	6 (50.0)	5 (41.7)	0	9 (75.0)
四肢痛	0	1 (8.3)	2 (16.7)	0	3 (25.0)
背部痛	1 (8.3)	2 (16.7)	1 (8.3)	0	2 (16.7)
筋肉痛	2 (16.7)	0	0	0	2 (16.7)
胃腸障害 [a]	3 (25.0)	3 (25.0)	6 (50.0)	1 (14.3)	8 (66.7)
悪心	1 (8.3)	3 (25.0)	0	0	4 (33.3)
感染症および寄生虫症 [a]	4 (33.3)	2 (16.7)	5 (41.7)	1 (14.3)	8 (66.7)
上咽頭炎	4 (33.3)	2 (16.7)	3 (25.0)	1 (14.3)	8 (66.7)
臨床検査 [a]	0	4 (33.3)	4 (33.3)	0	8 (66.7)
補体成分 C3 減少	0	4 (33.3)	1 (8.3)	0	5 (41.7)
補体成分 C4 減少	0	4 (33.3)	1 (8.3)	0	5 (41.7)
アミノ酸濃度減少	0	0	2 (16.7)	0	2 (16.7)
神経系障害 [a]	4 (33.3)	1 (8.3)	5 (41.7)	0	6 (50.0)
頭痛	3 (25.0)	1 (8.3)	4 (33.3)	0	4 (33.3)
免疫系障害 [a]	3 (25.0)	0	1 (8.3)	0	3 (25.0)
血清病様反応	3 (25.0)	0	1 (8.3)	0	3 (25.0)
過敏症	1 (8.3)	0	1 (8.3)	0	2 (16.7)

MedDRA：ICH 国際医薬用語集、PT：基本語、SOC：器官別大分類
有害事象には、治験薬投与開始から最終投与後 30 日までに発現又は悪化した全ての事象を含めた。
a：発現割合は安全性解析対象集団の総数（各用量カテゴリでは、それぞれの被験者数）を分母として算出した。同じ用量カテゴリ内で、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、その用量カテゴリでそれぞれで 1 回のみカウントした。
有害事象は、MedDRA Version 24.0（日本語翻訳には MedDRA/J Version 24.0）を用いてコード化した。

出典：165-305 試験中間 CSR（5.3.5.2.6）Table 14.3.1.2.1

(3)　治験薬と関連のある有害事象

SOC 及び PT 別の治験薬と関連のある有害事象（全体の発現割合 10%以上）を表 2.7.6.10-20 に示す。

全体でよくみられた治験薬と関連のある有害事象（発現割合 40%以上）は、注射部位紅斑及び注射部位腫脹（各 83.3%）、関節痛（75.0%）、注射部位そう痒感及び倦怠感（各 50.0%）、注射部位疼痛、アレルギー性皮膚炎、蕁麻疹、補体成分 C3 減少及び補体成分 C4 減少（各 41.7%）であり、上咽頭炎を除いて上記の因果関係を問わない比較的よくみられた有害事象と同様であった。

多くみられた治験薬と関連のある有害事象のうち、BMN 165 の 1 日あたりの用量が 10 mg/日以上の被験者と比較して、10 mg/日未満の被験者で 10%以上多くみられた有害事象は、注射部位紅斑、倦怠感、注射部位疼痛及びアレルギー性皮膚炎であった。

投与期別では、維持期（50.0%）と比較して導入／漸増期（100.0%）で治験薬と関連のある有害事象の発現割合が高かった。また、全体の発現割合が 40%以上の治験薬と関連のある有害事象のうち、導入／漸増期で 10%以上多くみられた事象は、注射部位紅斑（導入／漸増期：83.3%、維持期：33.3%）、注射部位腫脹（導入／漸増期：83.3%、維持期：0%）、注射部位そう痒感（導入／漸増期：50.0%、維持期：33.3%）、倦怠感（導入／漸増期：50.0%、維持期：0%）、注射部位疼痛（導入／漸増期：41.7%、維持期：0%）、関節痛（導入／漸増期：75.0%、維持期：33.3%）、アレルギー性皮膚炎（導入／漸増期：41.7%、維持期：16.7%）、蕁麻疹（導入／漸増期：41.7%、維持期：0%）、補体成分 C3 減少及び補体成分 C4 減少（いずれも導入／漸増期：41.7%、維持期：0%）であった［165-305 試験中間 CSR（5.3.5.2.6）Table 14.3.1.2.14］。

表 2.7.6.10-20　SOC 別及び 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）（165-305 試験：安全性解析対象集団）（1/2）

SOC PT	10 mg/日未満 (N=12)	10～20 mg/日未満 (N=12)	20～40 mg/日未満 (N=12)	40～60 mg/日未満 (N=7)	全体 (N=12)
	発現割合、n (%)				
治験薬と関連のある有害事象 [a]	11 (91.7)	12 (100.0)	9 (75.0)	2 (28.6)	12 (100.0)
一般・全身障害および投与部位の状態 [a]	11 (91.7)	8 (66.7)	8 (66.7)	2 (28.6)	11 (91.7)
注射部位紅斑	10 (83.3)	8 (66.7)	7 (58.3)	2 (28.6)	10 (83.3)
注射部位腫脹	7 (58.3)	6 (50.0)	3 (25.0)	1 (14.3)	10 (83.3)
注射部位そう痒感	5 (41.7)	2 (16.7)	5 (41.7)	0	6 (50.0)
倦怠感	5 (41.7)	1 (8.3)	1 (8.3)	0	6 (50.0)
注射部位疼痛	4 (33.3)	1 (8.3)	0	0	5 (41.7)

表 2.7.6.10-20　SOC 別及び 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）（165-305 試験：安全性解析対象集団）（2/2）

SOC PT	10 mg/日未満 (N=12)	10～20 mg/日未満 (N=12)	20～40 mg/日未満 (N=12)	40～60 mg/日未満 (N=7)	全体 (N=12)
	発現割合、n (%)				
発熱	4 (33.3)	0	0	0	4 (33.3)
注射部位丘疹	1 (8.3)	0	0	1 (14.3)	2 (16.7)
筋骨格系および結合組織障害 [a]	8 (66.7)	7 (58.3)	5 (41.7)	0	9 (75.0)
関節痛	7 (58.3)	6 (50.0)	5 (41.7)	0	9 (75.0)
四肢痛	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	2 (16.7)
皮膚および皮下組織障害 [a]	6 (50.0)	3 (25.0)	4 (33.3)	0	9 (75.0)
アレルギー性皮膚炎	4 (33.3)	0	1 (8.3)	0	5 (41.7)
蕁麻疹	2 (16.7)	1 (8.3)	3 (25.0)	0	5 (41.7)
紅斑	1 (8.3)	1 (8.3)	1 (8.3)	0	3 (25.0)
アレルギー性そう痒症	0	1 (8.3)	2 (16.7)	0	3 (25.0)
丘疹	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	2 (16.7)
臨床検査 [a]	0	4 (33.3)	4 (33.3)	0	8 (66.7)
補体成分C3減少	0	4 (33.3)	1 (8.3)	0	5 (41.7)
補体成分C4減少	0	4 (33.3)	1 (8.3)	0	5 (41.7)
アミノ酸濃度減少 [b]	0	0	2 (16.7)	0	2 (16.7)
神経系障害 [a]	4 (33.3)	1 (8.3)	3 (25.0)	0	5 (41.7)
頭痛	3 (25.0)	1 (8.3)	3 (25.0)	0	4 (33.3)
免疫系障害 [a]	3 (25.0)	0	1 (8.3)	0	3 (25.0)
血清病様反応	3 (25.0)	0	1 (8.3)	0	3 (25.0)
過敏症	1 (8.3)	0	1 (8.3)	0	2 (16.7)

MedDRA：ICH 国際医薬用語集、PT：基本語、SOC：器官別大分類
有害事象には、治験薬投与開始から最終投与後 30 日までに発現又は悪化した全ての事象を含めた。
a：発現割合は安全性解析対象集団の総数（各用量カテゴリでは、それぞれの被験者数）を分母として算出した。同じ用量カテゴリ内で、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、その用量カテゴリでそれぞれで 1 回のみカウントした。
b：アミノ酸濃度減少は低フェニルアラニン血症を示す。
有害事象は、MedDRA Version 24.0（日本語翻訳には MedDRA/J Version 24.0）を用いてコード化した。
出典：165-305 試験中間 CSR（5.3.5.2.6）Table 14.3.1.2.13

(4)　重症度別の有害事象

重症度別、SOC 別及び PT 別の有害事象（全体の発現割合 10%超）を表 2.7.6.10-21 に示す。

本試験ではグレード 3 の有害事象がみられた被験者はいなかった。12 例全例に少なくとも 1 件のグレード 2 の有害事象がみられた。

グレード 2 の有害事象（全体の発現割合 10%以上）は、注射部位紅斑（5 例、41.7%）、注射部位腫脹（3 例、25.0%）、倦怠感（3 例、25.0%）、注射部位そう痒感（2 例、16.7%）、注射部位疼痛（3 例、25.0%）、発熱（2 例、16.7%）、アレルギー性皮膚炎（3 例、25.0%）、蕁麻疹（4 例、33.3%）、紅斑（2 例、16.7%）、アレルギー性そう痒症（3 例、25.0%）、関節痛（6 例、50.0%）、上咽頭炎（2 例、16.7%）及び血清病様反応（3 例、25.0%）であった。

グレード 2 の有害事象は全ての用量カテゴリで認められ、その発現割合は 10 mg/日未満と 20～40 mg/日未満の用量カテゴリが各 75.0%であり、その他の用量カテゴリ（10～20 mg/日未満：41.7%、40～60 mg/日未満：14.3%）と比較して高かった。

グレード 2 の有害事象の傾向はいずれの用量カテゴリでもおおむね同様であったが、以下に示すグレード 2 の有害事象は、発現割合が 10 mg/日未満の用量カテゴリで高かった：注射部位紅斑［10 mg/日未満：5 例（41.7%）、その他の用量カテゴリ：0 例］、注射部位腫脹［10 mg/日未満：3 例（25.0%）、10～20 mg/日未満：1 例（8.3%）、その他の用量カテゴリ：0 例］、注射部位そう痒感、注射部位疼痛、発熱、アレルギー性皮膚炎、血清病様反応［10 mg/日未満：各 3 例（25.0%）、その他の用量カテゴリ：0 例］。

グレード 2 の有害事象の発現割合は、維持期（66.7%）と比較して導入／漸増期（91.7%）であり、またグレード 1 の発現割合はそれぞれ 0%及び 8.3%であった。導入／漸増期と維持期の間のグレード 2 の有害事象の発現傾向の差は、10 mg/日未満とその他の用量カテゴリの間でみられる発現傾向の差と同様であった［165-305 試験中間 CSR（5.3.5.2.6）Table 14.3.1.2.11］。

表 2.7.6.10-21　重症度別、SOC 別及び PT 別の有害事象の発現割合
（全体の発現割合 10%超）（165-305 試験：安全性解析対象集団）（1/3）

SOC PT 重症度	用量カテゴリ				全体
	10 mg/日未満 (N=12)	10～20 mg/日未満 (N=12)	20～40 mg/日未満 (N=12)	40～60 mg/日未満 (N=7)	(N=12)
	発現割合、n (%)				
有害事象を 1 件以上発現した被験者数 [a]	11 (91.7)	12 (100.0)	12 (100.0)	3 (42.9)	12 (100.0)
グレード1	2 (16.7)	7 (58.3)	3 (25.0)	2 (28.6)	0
グレード2	9 (75.0)	5 (41.7)	9 (75.0)	1 (14.3)	12 (100.0)
一般・全身障害および投与部位の状態 [a]	11 (91.7)	8 (66.7)	10 (83.3)	2 (28.6)	11 (91.7)
グレード1	5 (41.7)	7 (58.3)	8 (66.7)	2 (28.6)	3 (25.0)
グレード2	**6 (50.0)**	**1 (8.3)**	**2 (16.7)**	**0**	**8 (66.7)**
注射部位紅斑	10 (83.3)	8 (66.7)	7 (58.3)	2 (28.6)	10 (83.3)
グレード1	5 (41.7)	8 (66.7)	7 (58.3)	2 (28.6)	5 (41.7)
グレード2	**5 (41.7)**	**0**	**0**	**0**	**5 (41.7)**
注射部位腫脹	7 (58.3)	6 (50.0)	3 (25.0)	1 (14.3)	10 (83.3)
グレード1	4 (33.3)	5 (41.7)	3 (25.0)	1 (14.3)	7 (58.3)
グレード2	**3 (25.0)**	**1 (8.3)**	**0**	**0**	**3 (25.0)**
倦怠感	5 (41.7)	1 (8.3)	2 (16.7)	0	7 (58.3)
グレード1	3 (25.0)	1 (8.3)	1 (8.3)	0	4 (33.3)
グレード2	**2 (16.7)**	**0**	**1 (8.3)**	**0**	**3 (25.0)**
注射部位そう痒感	5 (41.7)	2 (16.7)	5 (41.7)	0	6 (50.0)
グレード1	3 (25.0)	2 (16.7)	5 (41.7)	0	4 (33.3)
グレード2	**2 (16.7)**	**0**	**0**	**0**	**2 (16.7)**

表 2.7.6.10-21 重症度別、SOC 別及び PT 別の有害事象の発現割合（全体の発現割合 10%超）（165-305 試験：安全性解析対象集団）（2/3）

SOC PT 重症度	用量カテゴリ 10 mg/日未満 (N=12) 発現割合、n (%)	10～20 mg/日未満 (N=12)	20～40 mg/日未満 (N=12)	40～60 mg/日未満 (N=7)	全体 (N=12)
注射部位疼痛	4 (33.3)	1 (8.3)	0	0	5 (41.7)
グレード1	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	2 (16.7)
グレード2	**3 (25.0)**	**0**	**0**	**0**	**3 (25.0)**
発熱	4 (33.3)	0	1 (8.3)	0	5 (41.7)
グレード1	2 (16.7)	0	1 (8.3)	0	3 (25.0)
グレード2	**2 (16.7)**	**0**	**0**	**0**	**2 (16.7)**
注射部位丘疹	1 (8.3)	0	0	1 (14.3)	2 (16.7)
グレード1	1 (8.3)	0	0	1 (14.3)	2 (16.7)
皮膚および皮下組織障害[a]	7 (58.3)	3 (25.0)	4 (33.3)	1 (14.3)	10 (83.3)
グレード1	2 (16.7)	1 (8.3)	2 (16.7)	1 (14.3)	3 (25.0)
グレード2	5 (41.7)	2 (16.7)	2 (16.7)	0	7 (58.3)
アレルギー性皮膚炎	4 (33.3)	0	1 (8.3)	0	5 (41.7)
グレード1	1 (8.3)	0	1 (8.3)	0	2 (16.7)
グレード2	**3 (25.0)**	**0**	**0**	**0**	**3 (25.0)**
蕁麻疹	2 (16.7)	1 (8.3)	3 (25.0)	1 (14.3)	5 (41.7)
グレード1	0	1 (8.3)	1 (8.3)	1 (14.3)	1 (8.3)
グレード2	**2 (16.7)**	**0**	**2 (16.7)**	**0**	**4 (33.3)**
紅斑	1 (8.3)	1 (8.3)	1 (8.3)	0	3 (25.0)
グレード1	0	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)
グレード2	**1 (8.3)**	**1 (8.3)**	**0**	**0**	**2 (16.7)**
アレルギー性そう痒症	0	1 (8.3)	2 (16.7)	0	3 (25.0)
グレード2	**0**	**1 (8.3)**	**2 (16.7)**	**0**	**3 (25.0)**
丘疹	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	2 (16.7)
グレード1	0	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)
グレード2	0	1 (8.3)	0	0	1 (8.3)
筋骨格系および結合組織障害[a]	8 (66.7)	7 (58.3)	5 (41.7)	0	9 (75.0)
グレード1	4 (33.3)	5 (41.7)	2 (16.7)	0	3 (25.0)
グレード2	4 (33.3)	2 (16.7)	3 (25.0)	0	6 (50.0)
関節痛	7 (58.3)	6 (50.0)	5 (41.7)	0	9 (75.0)
グレード1	3 (25.0)	4 (33.3)	2 (16.7)	0	3 (25.0)
グレード2	**4 (33.3)**	**2 (16.7)**	**3 (25.0)**	**0**	**6 (50.0)**
四肢痛	0	1 (8.3)	2 (16.7)	0	3 (25.0)
グレード1	0	0	2 (16.7)	0	2 (16.7)
グレード2	0	1 (8.3)	0	0	1 (8.3)
背部痛	1 (8.3)	2 (16.7)	1 (8.3)	0	2 (16.7)
グレード1	1 (8.3)	2 (16.7)	1 (8.3)	0	2 (16.7)
筋肉痛	2 (16.7)	0	0	0	2 (16.7)
グレード1	2 (16.7)	0	0	0	2 (16.7)

表 2.7.6.10-21 重症度別、SOC 別及び PT 別の有害事象の発現割合（全体の発現割合 10%超）（165-305 試験：安全性解析対象集団）（3/3）

SOC PT 重症度	用量カテゴリ				全体
	10 mg/日未満 (N=12)	10～20 mg/日未満 (N=12)	20～40 mg/日未満 (N=12)	40～60 mg/日未満 (N=7)	(N=12)
	発現割合、n (%)				
胃腸障害[a]	3 (25.0)	3 (25.0)	6 (50.0)	1 (14.3)	8 (66.7)
グレード1	1 (8.3)	3 (25.0)	3 (25.0)	0	4 (33.3)
グレード2	**2 (16.7)**	**0**	**3 (25.0)**	**1 (14.3)**	**4 (33.3)**
悪心	1 (8.3)	3 (25.0)	0	0	4 (33.3)
グレード1	0	3 (25.0)	0	0	3 (25.0)
グレード2	1 (8.3)	0	0	0	1 (8.3)
感染症および寄生虫症[a]	4 (33.3)	2 (16.7)	5 (41.7)	1 (14.3)	8 (66.7)
グレード1	3 (25.0)	1 (8.3)	3 (25.0)	0	4 (33.3)
グレード2	**1 (8.3)**	**1 (8.3)**	**2 (16.7)**	**1 (14.3)**	**4 (33.3)**
上咽頭炎	4 (33.3)	2 (16.7)	3 (25.0)	1 (14.3)	8 (66.7)
グレード1	3 (25.0)	2 (16.7)	3 (25.0)	0	6 (50.0)
グレード2	**1 (8.3)**	**0**	**0**	**1 (14.3)**	**2 (16.7)**
臨床検査[a]	0	4 (33.3)	4 (33.3)	0	8 (66.7)
グレード1	0	4 (33.3)	2 (16.7)	0	6 (50.0)
グレード2	**0**	**0**	**2 (16.7)**	**0**	**2 (16.7)**
補体成分C3減少	0	4 (33.3)	1 (8.3)	0	5 (41.7)
グレード1	0	4 (33.3)	1 (8.3)	0	5 (41.7)
補体成分C4減少	0	4 (33.3)	1 (8.3)	0	5 (41.7)
グレード1	0	4 (33.3)	1 (8.3)	0	5 (41.7)
アミノ酸濃度減少	0	0	2 (16.7)	0	2 (16.7)
グレード1	0	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)
グレード2	0	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)
神経系障害[a]	4 (33.3)	1 (8.3)	5 (41.7)	0	6 (50.0)
グレード1	4 (33.3)	1 (8.3)	5 (41.7)	0	6 (50.0)
頭痛	3 (25.0)	1 (8.3)	4 (33.3)	0	4 (33.3)
グレード1	3 (25.0)	1 (8.3)	4 (33.3)	0	4 (33.3)
免疫系障害[a]	3 (25.0)	0	1 (8.3)	0	3 (25.0)
グレード1	0	0	1 (8.3)	0	0
グレード2	**3 (25.0)**	**0**	**0**	**0**	**3 (25.0)**
血清病様反応	3 (25.0)	0	1 (8.3)	0	3 (25.0)
グレード1	0	0	1 (8.3)	0	0
グレード2	**3 (25.0)**	**0**	**0**	**0**	**3 (25.0)**
過敏症	1 (8.3)	0	1 (8.3)	0	2 (16.7)
グレード1	1 (8.3)	0	1 (8.3)	0	2 (16.7)

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、SOC：器官別大分類
有害事象には、治験薬投与開始から最終投与後 30 日までに発現又は悪化した事象を含めた。
重症度は NCI-CTCAE version 5.0 を用いて評価した。
a：発現割合は安全性解析対象集団の総数（各投与群については被験者数）を分母として算出した。同じ用量カテゴリ内で、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、その用量カテゴリでの最悪時のグレードでそれぞれ 1 回のみカウントした。
全体の発現割合が 10%以上のグレード 2 の有害事象を**太字**で示した。

有害事象は、MedDRA Version 24.0（日本語翻訳には MedDRA/J Version 24.0）を用いてコード化した。
出典：165-305 試験中間 CSR（5.3.5.2.6）Table 14.3.1.2.10

(5)　死亡

本試験では死亡例は認められなかった。

(6)　その他の重篤な有害事象

本試験では、12 例中 1 例（8.3%）に重篤な有害事象（上咽頭炎）が認められた。本事象発現時の BMN 165 の 1 日あたりの用量は 10 mg/日未満であった（被験者番号：[redacted]-0002）。重症度はグレード 2 で治験責任医師によって治験薬と関連なしと判断された。本事象による試験中止又は治験薬の投与中断や減量はなかった。本事象は発現から 9 日以内に回復した。重篤な有害事象の叙述は 2.7.6.11.1.8 に示す。

(7)　試験及び投与中止に至った有害事象

本試験中に試験中止又は治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(8)　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 別の治験薬の投与中断又は減量に至った有害事象を表 2.7.6.10-22 に示す。

本試験では、12 例中 6 例（50.0%）が有害事象のために治験薬の投与中断又は減量に至った。2 例以上に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、注射部位紅斑［4 例（33.3%）］、注射部位そう痒感［3 例（25.3%）］、アミノ酸濃度減少、関節痛及びアレルギー性皮膚炎［各 2 例（16.7%）］であった。

投与期別では、導入／漸増期（2.5 mg/週を投与中）に 5 例（被験者番号：[redacted]-0002、[redacted]-0004、[redacted]-0008、[redacted]-0001、[redacted]-0006）に 17 件の治験薬の投与中断に至った有害事象が認められた。有害事象の大部分の SOC は「一般・全身障害および投与部位の状態」（11/17 件）及び「筋骨格系および結合組織障害」（3/17 件）であった。また、維持期に 1 例（被験者番号：[redacted]-0002）に 10 件の治験薬の投与中断に至った有害事象が認められ、有害事象の SOC は主に「皮膚および皮下組織障害」（6/10 件）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（2/10 件）及び「免疫系障害」（2/10 件）であった［165-305 試験中間 CSR（5.3.5.2.6）Listing 16.2.7.3］。

上記のうち 3 例はさらに有害事象のために治験薬を減量した。2 例（被験者番号：[redacted]-0002、[redacted]-0006）は維持期に発現した低フェニルアラニン血症（PT：アミノ酸濃度減少）のために減量し、いずれも減量後に回復した。残りの 1 例（被験者番号：[redacted]-0003）も Day 134 から低フェニルアラニン血症が認められたが、維持期に発現した ALT 増加及び AST 増加のために減量した。AST 増加は回復したが、低フェニルアラニン血症及び ALT 増加（約 14 か月間）はデータカットオフ時点で持続していた。

治験薬の投与中断又は減量に至った有害事象はいずれも非重篤であり、重症度は軽度から中等度で治験責任医師によって治験薬と関連ありと判断された。ALT 増加（被験者番号：[redacted]-0003）を除き、転帰はいずれも回復であった。

表 2.7.6.10-22 SOC 別及び PT 別の治験薬の投与中断又は減量に至った有害事象（165-305 試験：安全性解析対象集団）

SOC PT	10 mg/日未満 (N=12)	10～20 mg/日未満 (N=12)	20～40 mg/日未満 (N=12)	40～60 mg/日未満 (N=7)	全体 (N=12)
	発現割合、n (%)				
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 [a]	5 (41.7)	0	3 (25.0)	0	6 (50.0)
一般・全身障害および投与部位の状態 [a]	5 (41.7)	0	1 (8.3)	0	5 (41.7)
注射部位紅斑	4 (33.3)	0	1 (8.3)	0	4 (33.3)
注射部位そう痒感	3 (25.0)	0	1 (8.3)	0	3 (25.0)
注射部位疼痛	1 (8.3)	0	0	0	1 (8.3)
倦怠感	1 (8.3)	0	0	0	1 (8.3)
臨床検査 [a]	0	0	3 (25.0)	0	3 (25.0)
アミノ酸濃度減少[b]	0	0	2 (16.7)	0	2 (16.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)
筋骨格系および結合組織障害 [a]	3 (25.0)	0	0	0	3 (25.0)
関節痛	2 (16.7)	0	0	0	2 (16.7)
筋肉痛	1 (8.3)	0	0	0	1 (8.3)
皮膚および皮下組織障害 [a]	1 (8.3)	0	1 (8.3)		2 (16.7)
アレルギー性皮膚炎	1 (8.3)	0	1 (8.3)	0	2 (16.7)
紅斑	0	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)
アレルギー性そう痒症	0	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)
蕁麻疹	0	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)
胃腸障害 [a]	1 (8.3)	0	0	0	1 (8.3)
悪心	1 (8.3)	0	0	0	1 (8.3)
免疫系障害 [a]	1 (8.3)	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)
過敏症	0	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)
血清病様反応	1 (8.3)	0	0	0	1 (8.3)

MedDRA：ICH 国際医薬用語集、PT：基本語、SOC：器官別大分類
治験薬の投与中断、減量又は中止に至った有害事象を含めた。
a：発現割合は安全性解析対象集団の総数（各投与群については被験者数）を分母として算出した。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。
b：アミノ酸濃度減少は低フェニルアラニン血症を示す。
有害事象は、MedDRA Version 24.0（日本語翻訳には MedDRA/J Version 24.0）を用いてコード化した。
出典：165-305 試験中間 CSR（5.3.5.2.6）Table 14.3.1.2.19

(9)　特に注目すべき有害事象

アナフィラキシー

本試験では、アナフィラキシー関連事象は認められなかった。

皮膚反応

本試験では 14 日間以上持続する皮膚反応を特に注目すべき有害事象とした。

治験責任医師の評価により 1 例（被験者番号：[redacted]-0002）に 1 件の皮膚反応［頭皮アレルギー反応性発疹（PT：アレルギー性皮膚炎)］が認められた。また、SAP の規定に基づき、治験依頼者によってさらに 1 例（被験者番号：[redacted]-0004）に 1 件の皮膚反応［上腕の毛孔性皮疹（PT：毛孔性皮疹)］が特定された。

- 被験者番号（[redacted]-0002）：Day 335～464 に頭皮アレルギー反応性発疹が発現した。治験実施計画書で皮膚生検が規定されていたが、臨床的に不要と判断されたため実施しなかった。治験責任医師は BMN 165 と関連ありと判断した。治験薬投与の変更なく、本事象は回復した。
- 被験者番号（[redacted]-0004）：Day 67～127 に上腕の毛孔性皮疹（PT：毛孔性皮疹）が発現した。治験実施計画書で皮膚生検が規定されていたが、臨床的に不要と判断されたため実施しなかった。治験責任医師は BMN 165 と関連なしと判断した。治験薬投与の変更なく、本事象は回復した。

過敏症有害事象

本試験期間中、12 例全例に過敏症 AE が認められた。いずれも非重篤であり、データカットオフ時点の転帰は回復であった。重症度はいずれもグレード 1 又は 2 であった。

急性全身性過敏症反応

急性全身性過敏症反応に該当する事象は認められなかった。

2.　臨床検査

血液学的検査又は生化学検査では、グレード 3 以上の異常値又はベースラインからグレード 3 以上への変動は認められなかった。

(1)　血液学的検査

各時点の血液学的検査の結果及びベースラインからの変動に臨床的に重要な傾向は認められなかった。

血液学的検査パラメータの変動は 10 件（ヘモグロビン、白血球、リンパ球、好中球）認められ、10 件中 6 件は基準範囲内（グレード 0）からグレード 1 へのシフト、3 件はグレード 0 からグレード 2 へのシフト、残りの 1 件（リンパ球）はグレード 1 からグレード 2 へのシフトであった。

報告された血液学的検査に関する有害事象は鉄欠乏のみであった。

被験者ごとの結果では基準範囲外の結果も観察されたがいずれも臨床的に重要とは判断されなかった。

(2)　生化学検査

各時点の生化学検査の結果及びベースラインからの変動に臨床的に重要な傾向は認められなかった。

生化学検査パラメータの変動は複数の時点で計 19 件認められ、グレード 0 からグレード 1 へのシフトが 14 件（ALT：5 件、AST：4 件、ビリルビン：2 件、γ-グルタミルトランスフェラーゼ：1 件、グルコース：3 件）、グレード 0 からグレード 2 へのシフトが 3 件（ALT、ビリルビン、グルコースが各 1 件）及びグレード 1 からグレード 2 へのシフトが 2 件（ALT 及びクレアチンホスホキナーゼが各 1 件）であった。アルブミン、アルカリホスファターゼ、重炭酸塩、カルシウム、クレアチニン及びカリウムについては、ベースラインから試験期間を通して異常値は認められなかった。

報告された生化学検査に関する有害事象は AST 増加と ALT 増加のみであった。

被験者ごとの結果ではチロシンが基準範囲外の値を示したが臨床的に重要とは判断されなかった。

(3)　尿検査

各時点の尿検査の結果及びベースラインからの変動に臨床的に重要な傾向は認められなかった。

被験者ごとの結果では基準範囲外の結果が認められたが臨床的に重要とは判断されなかった。

(4)　補体成分の解析

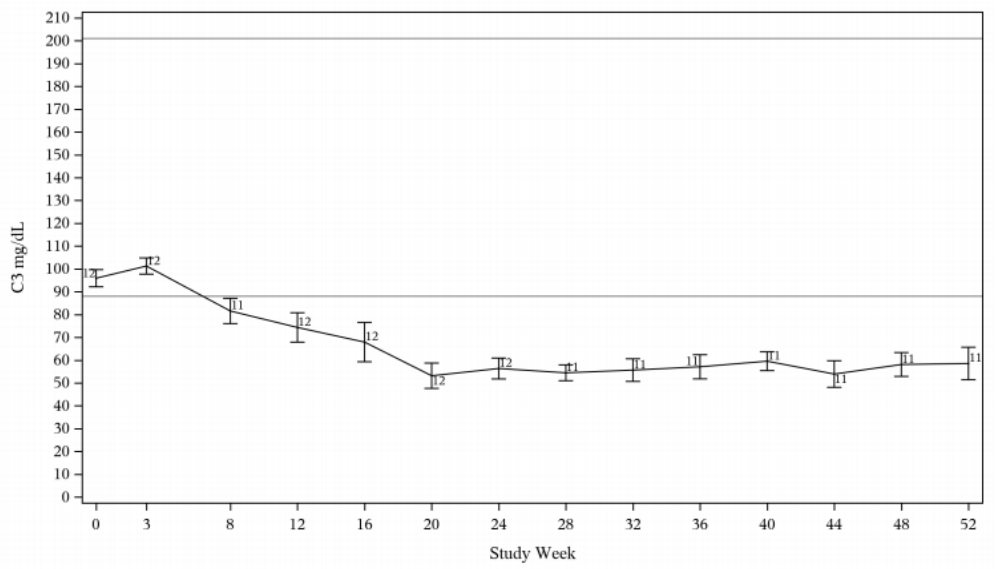
C3 及び C4 濃度の平均値（mg/dL）の推移をそれぞれ図 2.7.6.10-6 及び図 2.7.6.10-7 に、個々の被験者の C3 及び C4 濃度（mg/dL）の推移をそれぞれ図 2.7.6.10-8 及び図 2.7.6.10-9 に示した。

経時的な C3 及び C4 濃度を測定し、LLN と比較することで補体活性化を評価した。C3 濃度の平均値は治験薬投与開始後に低下し、8 週までに LLN（88 mg/dL）を下回った。20 週まで低下

が持続し、その後は 52 週まで低値のまま推移した。同様に、C4 濃度の平均値も治験薬投与開始後に低下し、20 週までに LLN（10 mg/dL）を下回ったが、徐々に上昇し 52 週まで LLN 前後の値で推移した。全般的に、高用量の用量カテゴリほど各時点の C3 及び C4 濃度の平均値と中央値は低い傾向であったが、それぞれの SD は重なっており、また被験者数が少なかったため留意が必要である。

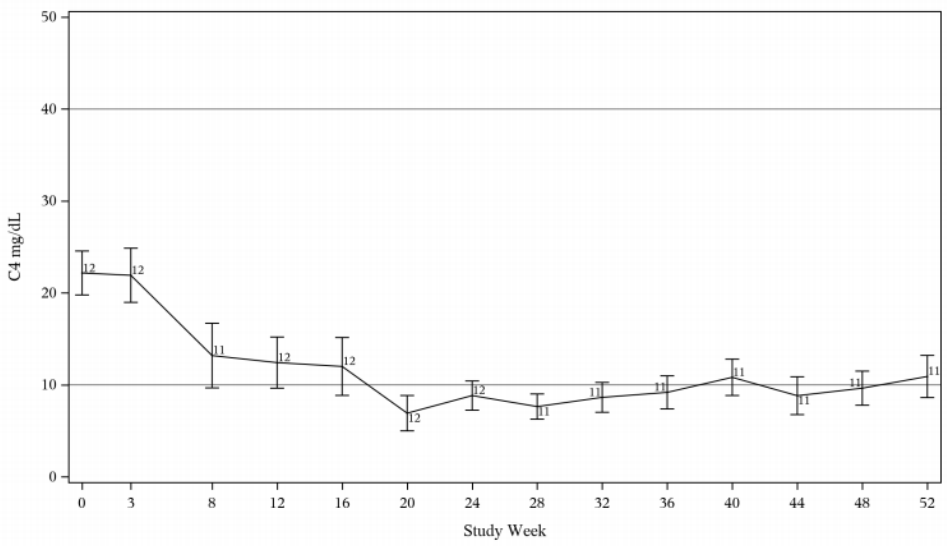
計 5 例で補体成分 C3 減少及び補体成分 C4 減少が有害事象として報告された。重症度はいずれもグレード 1 で、治験責任医師によって BMN 165 と関連ありと判断された。これらの有害事象は 1 件を除き、いずれもデータカットオフ時点で持続していた。

図 2.7.6.10-6　補体第 3 成分濃度の平均値（標準誤差）の推移
（165-305 試験：安全性解析対象集団）



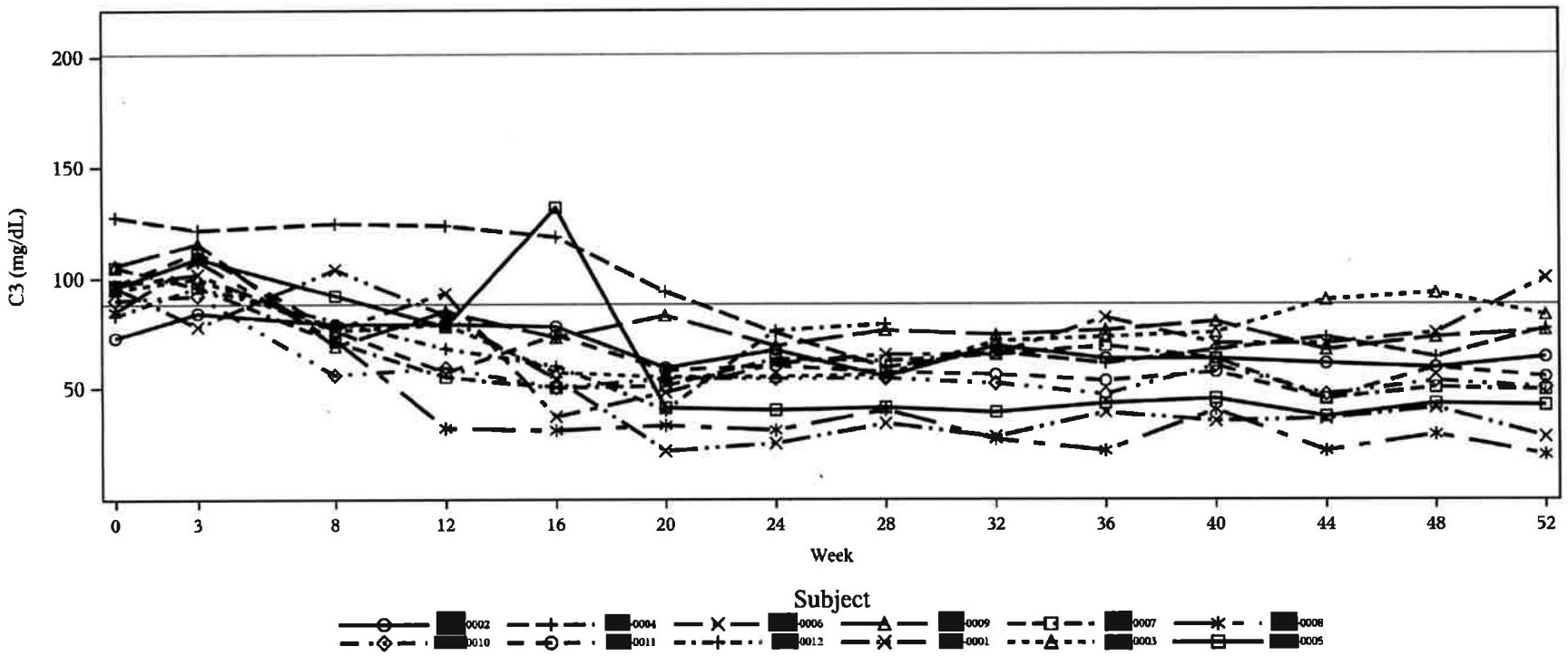
11、12 の数値は測定値が得られた被験者数を示す。
直線は基準範囲下限（88 mg/dL）及び基準範囲上限（201 mg/dL）を示す。
出典：165-305 試験中間 CSR（5.3.5.2.6）Figure 14.10.1

図 2.7.6.10-7　補体第 4 成分濃度の平均値（標準誤差）の推移
（165-305 試験：安全性解析対象集団）



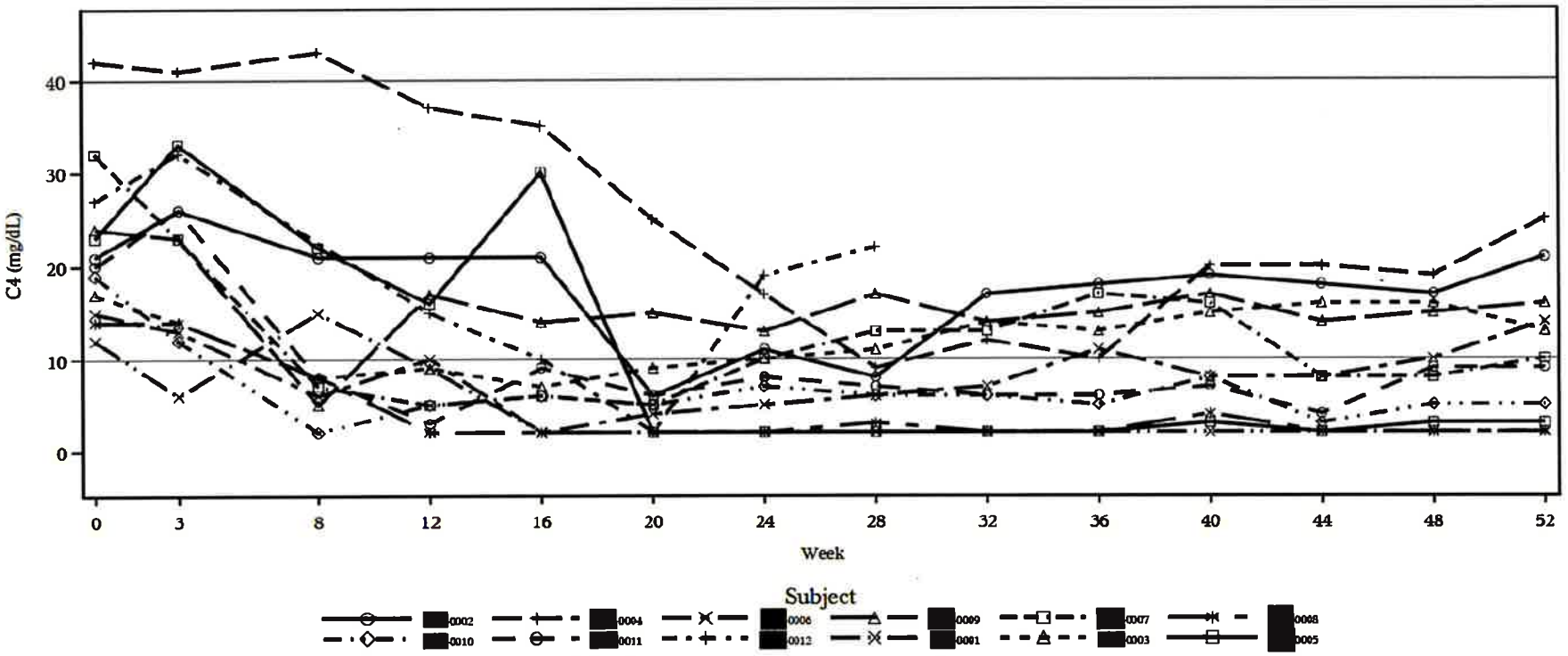
11、12 の数値は測定値が得られた被験者数を示す。
直線は基準範囲下限（10 mg/dL）及び基準範囲上限（40 mg/dL）を示す。
出典：165-305 試験中間 CSR（5.3.5.2.6）Figure 14.10.2

図 2.7.6.10-8 個々の被験者の補体第 3 成分濃度の推移（165-305 試験：安全性解析対象集団）



直線は基準範囲下限（88 mg/dL）及び基準範囲上限（201 mg/dL）を示す。
出典：165-305 試験中間 CSR（5.3.5.2.6）Figure 14.10.3

図 2.7.6.10-9 個々の被験者の補体第 4 成分濃度の推移（165-305 試験：安全性解析対象集団）



直線は基準範囲下限（10 mg/dL）及び基準範囲上限（40 mg/dL）を示す。
出典：165-305 試験中間 CSR（5.3.5.2.6）Figure 14.10.4

3.　バイタルサイン、身体的検査及び安全性に関するその他の所見

バイタルサイン

試験期間中に臨床的に重要なバイタルサインの異常は認められなかった。バイタルサインの変動に関連する有害事象は 5 例（41.7%）に認められた発熱のみであった。

心電図

心電図異常はスクリーニング時に 12 例中 4 例に認められたが、いずれも臨床的に重要ではないと判断された。心電図に関連する有害事象として、グレード 1 の動悸が 1 件（被験者番号：[redacted]-0012）認められた。本事象は治験薬と関連ありと判断され、治験薬の投与の変更はなく、回復した。

妊娠

パート 1 では妊娠の報告はなかった。

身体的検査

本試験では 4 週ごとに身体的検査を評価した。以前から認められた症状の悪化又は新たな所見は有害事象として報告された。

過敏症反応発現時の来院

本試験のデータカットオフ時点ではアナフィラキシーは認められなかった。そのため、過敏症反応の発現による来院はなかった。

2.7.6.10.2.8　免疫原性

BMN 165 の平均抗体価及び陽性割合を表 2.7.6.10-23 に、経時的な平均抗体価の推移を図 2.7.6.10-10 に示す。

BMN 165 投与によって全ての被験者で抗体反応が誘導された。TAb、抗 PAL IgG、抗 PAL IgM 及び NAb は治験薬投与開始後 3～6 か月で最高値を示し、その後も高値が持続した。抗 PEG IgG 及び抗 PEG IgM 反応は治験薬投与開始 1～2 か月後に最高値を示したが、一過性でありその後はベースラインの水準まで低下した。

データカットオフ時点のデータでは、平均抗体価が低い被験者の方が血中 Phe 濃度低下の目標値に到達する傾向がみられた。また、NAb が検出され陽性が持続していた被験者でも血中 Phe 濃度低下の目標値に到達したことから、NAb は *in vivo* で酵素活性の一部しか中和しないことが示唆された。

事前に定義したアナフィラキシーが認められた被験者はいなかった。また、グレード 2 の過敏症 AE が発現した被験者と比較して、グレード 1 の過敏症 AE のみ発現した被験者では各抗体の平均抗体価が低い傾向が認められた。しかし、被験者間でのばらつきが大きく、かつ個々の被験者の抗体価の SD が重なっていたことから、抗体価から重症度の高い過敏症 AE を予測することは難しかった。

8. BMN 165 に対する抗体反応

165-305 試験では、全ての被験者に BMN 165 に対する抗体反応が認められた。

(1) 総抗 BMN 165 抗体反応（TAb）

TAb 分析ではアイソタイプ（IgM、IgG）又は特異性（抗 PAL、抗 PEG）によらず、全ての薬物結合抗体が検出された。ベースラインの TAb 陽性割合及び平均抗体価（SD）はそれぞれ 16.7%（2/12 例）及び 37（108）と低かったが、3 週時には結果が得られた 11 例全例（100%）で陽性となり、平均抗体価（SD）は 18536（23767）であった。その後、抗体価は徐々に増加しながら推移し、結果が得られた全ての被験者で 48 週時まで陽性が持続した。

(2) 抗 PAL 反応

全ての被験者に抗 PAL IgG 及び抗 PAL IgM 抗体が発現し、陽性が持続した。ベースラインの抗 PAL IgG 陽性割合及び平均抗体価（SD）はそれぞれ 16.7%（2/12 例）及び 43（129）と低かったが、8 週時には 12 例全例（100%）が陽性となり、平均抗体価（SD）は 15642（13327）であった。その後、抗体価は徐々に増加しながら推移し、結果が得られた全ての被験者で 48 週時まで陽性が持続した。

抗 PAL IgM 抗体はベースラインから試験期間を通して、結果が得られた全ての被験者（100%）で陽性が持続した。ベースラインの抗 PAL IgM の平均抗体価（SD）は 76（98）と低く、20 週時には最高値 958（SD：1257）となり、その後は比較的安定して推移した。

(3) 抗 PEG 反応

全ての被験者で一過性の抗 PEG IgG 及び抗 PEG IgM 反応が認められた。ベースラインの抗 PEG IgG 陽性割合は 50%（6/12 例）で 8 週時には 12 例全例（100%）で陽性となったが、32 週時には 9.1%（1/11 例）まで低下した。ベースラインの平均抗体価（SD）は 12（25）と低く、3 週時に最高値［平均値（SD）：1876（2728）］となった後、16 週時には 37（78）まで低下してベースラインの水準に徐々に戻った。同様に、ベースラインの抗 PEG IgM 陽性割合は 25%（3/12 例）で 8 週時には 12 例全例（100%）で陽性となったが、48 週時には 9.1%（1/11 例）まで低下した。ベースラインの平均抗体価（SD）は 58（142）と低く、8 週時に最高値［平均値（SD）：

7394（11749)］となった後、32 週時には 26（39）まで低下してベースラインの水準に徐々に戻った。

(4) 中和抗体（NAb）反応

PAL 酵素活性作用に対する NAb の抑制作用を測定した。ベースライン及び 3 週時には NAb 陽性の被験者はいなかったが、時間の経過とともにほぼ全例に NAb が発現した。NAb 陽性割合は 24 週時に最高値［11/12 例（91.7%)］となった。また、平均抗体価は 32 週時に最高値［平均値（SD)：397（553)］となり、その後も高値が持続した。

(5) 薬物特異的 IgE 反応

抗 PAL-PEG IgE は、過敏症反応発現後の来院時に検体を採取して測定することとしていたが、本試験のデータカットオフ時点で過敏症反応による来院はなかった。そのため、抗 PAL-PEG IgE の測定は行われなかった。

表 2.7.6.10-23 平均抗体価及び陽性割合（165-305 試験：安全性解析対象集団）（1/2）

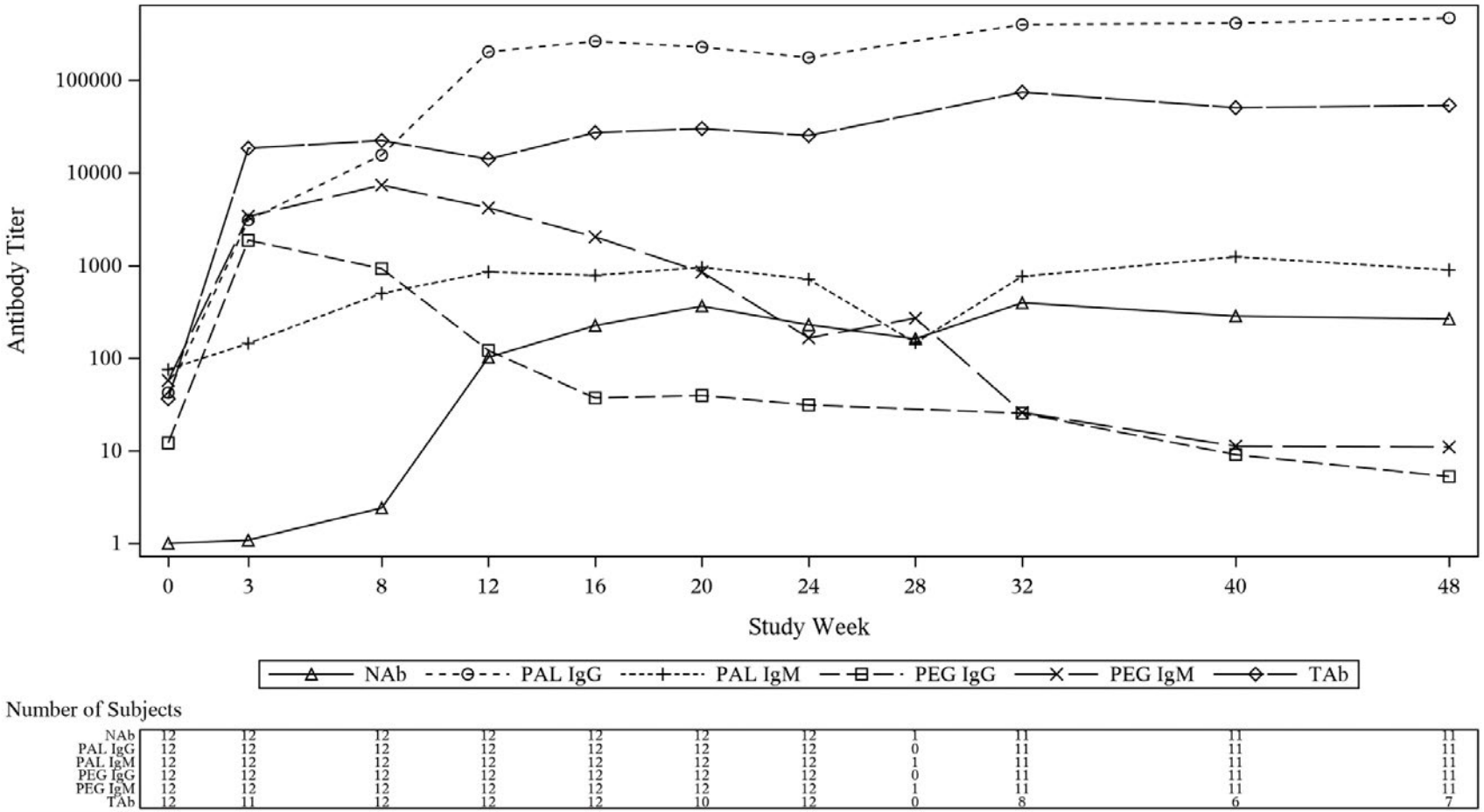
抗体		ベースライン	3 週時	8 週時	16 週時	24 週時	32 週時	48 週時
抗 PAL IgG	n	12	12	12	12	12	11	11
	陽性割合（%）	2/12 (16.7)	8/12 (66.7)	12/12 (100)	12/12 (100)	12/12 (100)	11/11 (100)	11/11 (100)
	抗体価：平均値（SD）	43 (129)	3117 (10498)	15642 (13327)	264600 (256954)	176175 (114036)	400950 (388496)	471641 (421373)
	抗体価：中央値	1	50	12150	218700	109350	328050	328050
抗 PAL IgM	n	12	12	12	12	12	11	11
	陽性割合（%）	12/12 (100)	12/12 (100)	12/12 (100)	12/12 (100)	12/12 (100)	11/11 (100)	11/11 (100)
	抗体価：平均値（SD）	76 (98)	144 (161)	501 (439)	785 (572)	711 (1253)	763 (1125)	895 (1463)
	抗体価：中央値	39	81	395	720	392	460	563
抗 PEG IgG	n	12	12	12	12	12	11	11
	陽性割合（%）	6/12 (50.0)	11/12 (91.7)	12/12 (100)	6/12 (50.0)	7/12 (58.3)	1/11 (9.1)	3/11 (27.3)
	抗体価：平均値（SD）	12 (25)	1876 (2728)	927 (2121)	37 (78)	31 (76)	25 (81)	5(9)
	抗体価：中央値	6	180	60	6	10	1	1
抗 PEG IgM	n	12	12	12	12	12	11	11
	陽性割合（%）	3/12 (25.0)	9/12 (75.0)	12/12 (100)	8/12 (66.7)	5/12 (41.7)	2/11 (18.2)	1/11 (9.1)
	抗体価：平均値（SD）	58 (142)	3409 (5306)	7394 (11749)	2038 (5920)	165 (331)	26 (39)	11 (3)
	抗体価：中央値	10	955	1298	133	10	10	10
NAb	n	12	12	12	12	12	11	11
	陽性割合（%）	0/12	0/12	1/12 (8.3)	10/12 (83.3)	11/12 (91.7)	10/11 (90.9)	10/11 (90.9)
	抗体価：平均値（SD）	1 (0)	1 (0)	2 (5)	225 (411)	230 (197)	397 (553)	265 (416)
	抗体価：中央値	1	1	1	108	162	162	162

表 2.7.6.10-23 平均抗体価及び陽性割合（165-305 試験：安全性解析対象集団）（2/2）

抗体		ベースライン	3 週時	8 週時	16 週時	24 週時	32 週時	48 週時
TAb	n	12	11	12	12	12	8	7
	陽性割合（%）	2/12 (16.7)	11/11 (100)	12/12 (100)	12/12 (100)	12/12 (100)	8/8 (100)	7/7 (100)
	抗体価：平均値（SD）	37 (108)	18536 (23767)	22398 (38279)	27313 (59487)	25363 (32653)	74457 (112207)	53806 (39794)
	抗体価：中央値	1	10256	3772	7805	9275	16648	76214

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、SD：標準偏差、TAb：総抗 BMN 165 抗体
抗体価が 1 以下の場合に陰性とした。
出典：165-305 試験中間 CSR（5.3.5.2.6）Table 14.3.4.1、Table 14.3.2.1.4

図 2.7.6.10-10 各抗体の平均抗体価の推移（165-305 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、NAb：中和抗体、PAL：フェニルアラニンアンモニアリアーゼ、PEG：ポリエチレングリコール、TAb：総抗 BMN 165 抗体

出典：165-305 試験中間 CSR（5.3.5.2.6）Figure 14.8

9.　抗体反応及び有効性

血中 Phe 濃度別の平均抗体価を表 2.7.6.10-24 に示す。

抗体価と血中 Phe 濃度の関係を評価するため、いずれかの時点で血中 Phe 濃度の目標値（600 µmol/L 以下、360 µmol/L 以下、120 µmol/L 以下）に到達した被験者と到達しなかった被験者で平均抗体価を比較した。血中 Phe 濃度 360 µmol/L 以下又は 120 µmol/L 以下に到達しなかった被験者と比較して、それぞれに到達した被験者では抗 PAL IgG、抗 PEG IgG、抗 PEG IgM、NAb 及び TAb 抗体価の平均値及び中央値がともに低かった。なお、血中 Phe 濃度 600 µmol/L 以下の目標値については、いずれかの時点で血中 Phe 濃度 600 µmol/L 以下に到達した被験者でも抗 PAL IgG、抗 PEG IgG、抗 PEG IgM、NAb 及び TAb 抗体価の中央値が低かった。

以上の結果から、各抗体の平均抗体価（NAb を含む）が低い被験者の方が全般的に血中 Phe 濃度が大きく低下することが示された。

表 2.7.6.10-24 血中フェニルアラニン濃度別の各抗体の平均抗体価（165-305 試験：安全性解析対象集団）

		600 µmol/L 以下	600 µmol/L 超	360 µmol/L 以下	360 µmol/L 超	120 µmol/L 以下	120 µmol/L 超
	n	8	4	6	6	4	8
抗 PAL IgG	平均値（SD）	193,724 (191,167)	248,195 (124,659)	93,463 (53,956)	330,299 (159,697)	95,238 (69,113)	270,203 (175,003)
	中央値	121,510	211,259	89,915	330,105	93,633	211,259
抗 PAL IgM	平均値（SD）	799 (898)	430 (207)	892 (1,041)	460 (179)	1,046 (1,307)	491 (165)
	中央値	554	435	554	453	536	508
抗 PEG IgG	平均値（SD）	386 (611)	154 (155)	76 (153)	541 (643)	103 (190)	411 (594)
	中央値	23	143	16	288	11	147
抗 PEG IgM	平均値（SD）	2,189 (3,431)	1,221 (1,210)	383 (593)	3,350 (3,497)	513 (717)	2,543 (3,312)
	中央値	293	1,009	137	2,103	222	1,009
NAb	平均値（SD）	193 (210)	163 (79)	86 (77)	280 (194)	104 (92)	222 (196)
	中央値	96	141	74	215	96	141
TAb	平均値（SD）	29,051 (43,925)	24,290 (9,295)	7,447 (5,679)	47,481 (42,086)	8,056 (7,227)	37,168 (40,371)
	中央値	8,480	28,402	6,229	29,347	6,914	28,402

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、SD：標準偏差、TAb：総抗 BMN 165 抗体

n 数は、試験期間のいずれかの時点で各フェニルアラニン目標値に到達した被験者の数を示す。抗体価の要約統計量は、被験者ごとの平均値に基づき算出した。

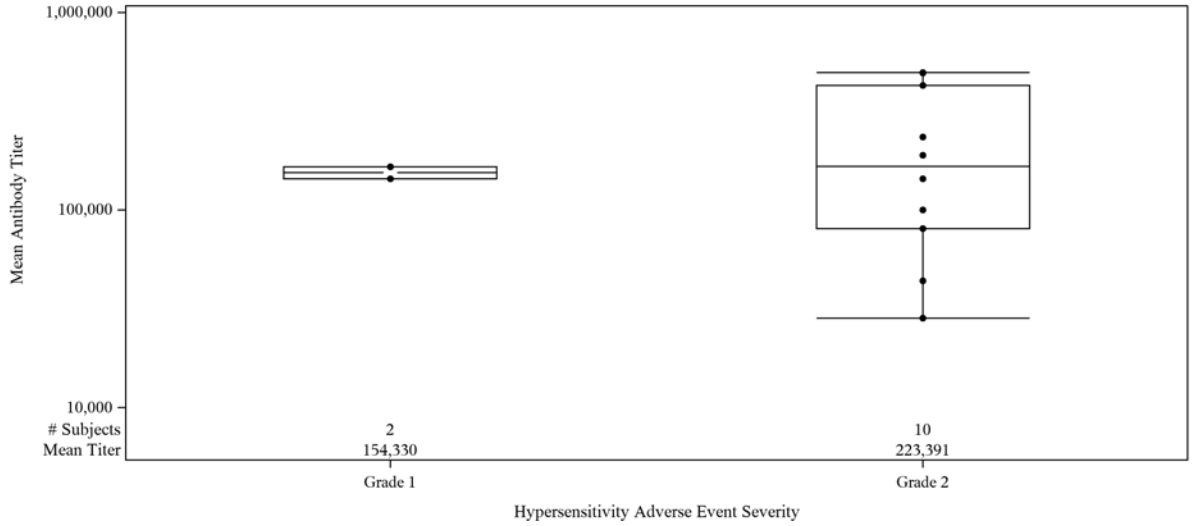
出典：165-305 試験中間 CSR（5.3.5.2.6）Table 14.3.4.4

10. 抗体反応及び過敏症有害事象

抗 PAL IgG 抗体価及び過敏症有害事象の最悪時のグレード別のボックスプロットを図 2.7.6.10-11 に示した。

165-305 試験では事前に定義したアナフィラキシーは認められなかったが、全例に過敏症 AE が 1 件以上発現した。抗体価と過敏症 AE の重症度との関連をさらに評価するため、グレード 1 の過敏症 AE のみ発現した被験者（2 例）とグレード 2 の過敏症 AE を発現した被験者（10 例）の平均抗体価を比較した［165-302 試験中間 CSR（5.3.5.2.6）Table 14.3.4.5］。グレード 1 の過敏症 AE のみ発現した被験者では、平均抗体価（抗 PAL IgG、抗 PEG IgG、抗 PEG IgM、TAb、NAb）が全般的に低かった。しかし、全体の被験者数が少なく、かつ個々の抗体価の SD はグレード 2 の過敏症 AE を発現した被験者の結果と重なっていることから、抗体価から過敏症 AE の重症度を予測することは難しかった。

図 2.7.6.10-11　抗 PAL IgG 抗体価及び過敏症有害事象の最悪時のグレード別のボックスプロット（165-305 試験：安全性解析対象集団）



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：165-305 試験中間 CSR（5.3.5.2.6）Figure 14.6.2

2.7.6.10.2.9　結論

本試験は、日本人 PKU 患者に BMN 165 を導入／漸増／維持投与レジメンを用いて投与したときの血中 Phe 濃度に対する有効性を評価した。52 週時までの結果から、BMN 165 投与によって血中 Phe 濃度低下の有効性が示された。米国での第 3 相試験の結果と同様に、日本人患者に対する忍容性はおおむね良好であり、安全性プロファイルにも差異はなく、本試験で新たに発現した有害事象はなかった。長期投与の安全性及び有効性に関する結果は最終 CSR で報告する予定である。

（Page 584～652は削除）

2.7.6.11 付録

2.7.6.11.1 重篤な有害事象の叙述

2.7.6.11.1.1 PAL-001 試験

被験者番号：[redacted]-1004

人種：白人

用量：0.001 mg/kg

	重篤な有害事象
報告事象名	Depo-Provera®に対するアレルギー反応、注射の約 10 分後に蕁麻疹／膨疹及び呼吸困難が発現
基本語（MedDRA/J version 10.0）	過敏症
転帰	回復
重症度	中等度
因果関係	関連があるかもしれない

本被験者は、米国の3[redacted]歳女性で体重は8[redacted].5 kg であった。病歴には、PKU、うつ病、胃食道逆流、悪心、ビタミン D 欠乏、妊娠糖尿病、中等度のコレステロール上昇、自然流産、鼻閉、頭痛、食道潰瘍形成、左第 5 足趾の骨折、間欠的浮動性めまい／身震い、血管腫、くも咬傷、胆嚢切除、帝王切開分娩、腎結石、咽喉痛、気管支感染、注射部位内出血、筋骨格系胸痛、背部痛、右眼部上方の腫脹、蒼白、鼻出血、季節性アレルギー及び通年性アレルギー［アレルゲン：樹木の花粉、雑草の花粉（混合）、草類（混合）、動物、家塵ダニ］があり、喫煙歴もあった。家族歴として、母親に湿疹の病歴があり、姉又は妹に季節性アレルギーがあった。併用薬は、エルゴカルシフェロール、セルトラリン、ラベプラゾール、オメプラゾール、aludrox、アセトアミノフェン、dozol、tylox、プロメタジン、アセトアミノフェン／ジフェンヒドラミン、水酸化アルミニウム／水酸化マグネシウム、オキシコドン／アセトアミノフェン、サルブタモール、クロナゼパムであった。

20[redacted]年 6 月 20 日（スクリーニング時）に本試験に登録され、0.001 mg/kg の単回皮下投与を受けるコホートに割り付けられた。3 日後、治験実施計画書に従い BMN 165 0.001 mg/kg の単回皮下投与を受けた（Day 1）。治験責任医師の診察時に注射部位反応は認められなかった。

同日（Day 1）、治験薬投与後に注射部位内出血が発現した。治験責任医師は、本事象を非重篤、軽度、BMN 165 とおそらく関連ありと判断した。Day 15、本事象に対する処置をせずに事象は回復し、被験者は本試験を継続した。

Day 8 に非重篤な有害事象として γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）の異常が報告された。GGT 値の推移は、スクリーニング時が 64 IU/L、Day 1 が 56 IU/L、Day 2 が 55 IU/L、Day 8 が 91 IU/L、Day 15 が 65 IU/L、Day 43 が 79 IU/L であった。Day 1 及び Day 2 の検査結果は臨床

的意義はないと判断されたが、Day 8、Day 15 及び Day 43 は臨床的な意義がある異常と判断された。治験責任医師は GGT 異常を非重篤、軽度、BMN 165 と関連があるかもしれないと判断し、本事象は試験終了時まで持続していた。本事象の転帰は軽快と報告され、GGT 上昇に対する追加の処置はなかった。

被験者は、直近の 6 年間にわたってメドロキシプロゲステロン酢酸エステル（Depo-Provera®）注射を受けていた。Day 40、メドロキシプロゲステロン酢酸エステルの投与 10 分後に蕁麻疹及び息切れが発現し、その後、救急科に入院となった。救急科では、治療として経静脈的にメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、ジフェンヒドラミン塩酸塩、ファモチジン及びオンダンセトロンが投与され、アドレナリンの自己注射薬も使用された。同日、被験者はジフェンヒドラミン及びメチルプレドニゾロンの処方を受けて帰宅し、その後同日中に本事象は回復した。

Day 43、被験者は 43 日間の試験期間を完了した。

試験完了 1 か月後、メドロキシプロゲステロン酢酸エステルに対するアレルギーの皮膚テストが行われ、皮膚接触テストは陰性であったが、皮内反応テストは陽性であった。連日投与のピルでは内服を忘れてしまうため、被験者は他の手段による受胎調節を望まなかった。試験完了 2 か月後、メドロキシプロゲステロン酢酸エステルを再度注射したが、有害事象の再発は認められなかった。注射の前日の午後 9 時にジフェンヒドラミン 25 mg を 2 回内服したことが報告された。始めに 1/4 量を注射後 10 分間待機し、次の 1/4 量を投与後は 15～20 分間待機してから 1/2（残りの全量）を注射し、反応が出ることなく経過した。同日、抗体検査のための採血も行われた（結果の報告なし）。

治験責任医師は過敏症と BMN 165 を関連があるかもしれないと判断した。本症例では、メドロキシプロゲステロン酢酸エステルも併用被疑薬と判断された。この他の原因は特定されなかった。

重篤な有害事象に対する治験依頼者の評価：過敏症（Depo-Provera®に対するアレルギー反応、注射の約 10 分後に蕁麻疹／膨疹及び呼吸困難が発現）は、BMN 165 単回皮下投与と関連があるかもしれないと慎重な判断をしている。また、抗体検査の結果から、報告された反応と併用薬の使用、液性免疫の間に関連がある可能性が示された。抗 PEG IgG の抗体価は、ベースラインはごく低値（50 DF 未満）であったが、Day 15 は陽性で、試験終了時（Day 43）には上昇がみられた。PEG は幅広く存在する抗原であり、過去に PEG 曝露歴がある上で BMN 165 及び PEG 含有製剤が投与されたことにより、免疫応答のブーストが生じた可能性がある。

PEG を含有する注射避妊薬のメドロキシプロゲステロン酢酸エステルが併用投与されていた本被験者では、BMN 165 の薬物相互作用の可能性も考えられた。本試験登録時にも、投与継続中の併用薬としてメドロキシプロゲステロン酢酸エステルが報告されていた。本試験で BMN 165（特に PEG 成分）に曝露したことにより、液性免疫が誘発されたと考えられる。なお、その後のメドロキシプロゲステロン酢酸エステル再投与時には有害事象は再発しなかった。

非重篤な有害事象に対する治験依頼者の評価：治験責任医師は注射部位内出血を非重篤かつBMN 165 とおそらく関連ありと判断し、GGT 異常を非重篤かつ BMN 165 関連があるかもしれないと判断した。治験依頼者は、治験責任医師によるこれらの評価を支持する。

被験者番号：[redacted]-1001

人種：白人

用量：0.01 mg/kg

	重篤な有害事象
報告事象名	蕁麻疹様／アナフィラキシー反応
基本語（MedDRA/J version 10.0）	アナフィラキシー反応
転帰	回復
重症度	中等度
因果関係	おそらく関連あり

本被験者は、米国の 1[redacted] 歳女性で体重は 7[redacted].3 kg であった。病歴には PKU 及び月経性痙攣があった。家族歴として、母親にアモキシシリンに対するアレルギー、兄弟姉妹に様々な外用液に対するアレルギーがあった。併用薬及びアレルギーの報告はなかった。

20[redacted] 年 9 月 23 日に本試験に登録され、0.01 mg/kg の BMN 165 単回皮下投与を受けるコホートに割り付けられた。10 月 6 日、治験実施計画書に従い BMN 165 0.01 mg/kg の単回投与が行われた Day 1。治験責任医師による診察時に注射部位反応は認められなかった。

Day 11、注射部位紅斑（右腕の注射部位から約 5 cm 下方、長径約 6 cm、短径約 5 cm の発赤した紅斑様部位）が発現した。注射部位反応は、同日の治験責任医師による診察時に指摘された。治験責任医師は本事象を非重篤、軽度、BMN 165 とおそらく関連ありと判断した。
Day 15、本事象に対する処置はなく、事象は回復し、被験者は本試験を継続した。

試験登録前の 20[redacted] 年 9 月 7 日、被験者はメドロキシプロゲステロン酢酸エステル（Depo-Provera®）の注射を開始した。試験登録後の Day 15、予定されていた Depo-Provera®及び最後の組換え沈降 4 価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（酵母由来）（Gardisil®）の注射を受けた。15 分後、蕁麻疹が背部、両腕、下肢及び腹部に出現した。病変は強い痒みを伴い、軽度の息切れ、喘鳴及び咽喉痛も発現した。本事象は非重篤な過敏症として報告された。被験者は救急科を受診したが、待ち時間が長かったことから診察前に帰宅した。ジフェンヒドラミン 25 mg を 1 回服用し、3～4 時間後に蕁麻疹は消失した。既往歴に蕁麻疹はなく、以前 Depo-Provera®の注射を受けた際は忍容性は良好であった。本事象は Depo-Provera®を右殿部、3 回目の Gardisil®を左腕に注射してから 20 分後に発現したアレルギー反応（わずかに呼吸困難を伴う両腕及び両下肢の蕁麻疹）であり、発現日と同日に回復した。治験責任医師は本事象を重篤、中等度、BMN 165 とおそらく関連ありと判断した。

被験者は本試験を継続し、11 月 18 日に試験を完了した。

試験完了 3 日後、アレルギーの皮膚テストが行われ、Depo-Provera®は陽性であったが、ヒトパピローマウイルスワクチンは陰性であった。アレルギー専門医は、最近受けた BMN 165 投与が Depo-Provera®の感作を誘導した可能性があると評価した。月経性痙攣及び子宮内膜症の症状に対しては、他の剤型（経口又は経皮投与）に変更するか、次回の Depo-Provera®注射はアレルギー・免疫科専門外来にて慎重な観察下で受けるよう推奨した。

20[redacted] 年 1 月 2 日（重篤な有害事象の発現日）、被験者はアレルギー専門医を受診し、フォローアップ診察及び再度の Depo-Provera®投与を受けた。注射の 30 分後、蕁麻疹が左下肢、上肢及び側腹部に発現した。さらにその 30 分後、そう痒症、下肢痛、蕁麻疹及び胸部そう痒の悪化、並びに悪寒が発現した。セチリジン 10 mg が投与された。蕁麻疹が進行し、アドレナリン 0.3 mg の筋肉内注射及び prednisone 20 mg の経口投与が行われた。5 分以内に蕁麻疹は消失し、さらに 45 分の経過観察を受け、夜にセチリジン 10 mg を服用するよう指導を受けてから良好な状態で帰宅した。被験者は、月経性痙攣に対する治療は他の剤型を検討するようにと勧められた。ただし、Depo-Provera®が必要な場合は薬剤に対する脱感作を行うことも検討された。

アレルギー専門医はアナフィラキシー反応と BMN 165 を関連ありと判断した。Depo-Provera®を再投与した際の所見から、Depo-Provera®に対する感作は BMN 165 投与後に生じたものと考えられた。治験責任医師はアナフィラキシー反応の直接的原因は Depo-Provera®であり、BMN 165 とおそらく関連ありと判断した。

重篤な有害事象に対する治験依頼者の評価：最近受けた BMN 165 の注射が Depo-Provera®に対する液性免疫の原因である可能性があるとの治験担当医師及びアレルギー専門医の評価を支持する。しかし、短時間の息切れ以外に全身症状が認められなかったことを踏まえると、この重篤な有害事象をアナフィラキシー症例と判断するには情報が不十分である。

非重篤な有害事象に対する治験依頼者の評価：注射部位紅斑及び過敏症（Depo-Provera®及び Gardisil®注射後の事象）は非重篤かつ BMN 165 とおそらく関連ありとの治験担当医師の評価を支持する。また、抗体検査の結果から、報告された反応と併用薬の使用及び液性免疫との間に関連性がある可能性が示された。ベースラインの抗体価は陰性又はごく低値であった。試験が進行し、Day 15 には抗 PEG IgG 抗体価の上昇（36450 DF）が認められた。同日は Depo-Provera®及び Gardisil®を注射した日であった。その後の来院時には抗 PEG IgG 抗体価は Day 15 より低下したものの、引き続き高値のまま推移した。PEG は幅広く存在する抗原であり、過去に PEG 曝露歴がある上で BMN 165 及び PEG 含有製剤が投与されたことにより、免疫応答のブーストが生じた可能性がある。対して、PAL は広く存在する抗原ではなく、各来院日の抗 PAL IgG がベースライン時（ごく低値）から変化せずに推移していることからも、被験者が過去に曝露されているとは考えにくい。PEG を含有する注射避妊薬のメドロキシプロゲステロン酢酸エステル（Depo-Provera®）が併用投与されていた本被験者では、BMN 165 の薬物相互作用の可能性が考えられ、本試験登録時にも投与継続中の併用薬としてメドロキシプロゲステロン酢酸エステルが報告されていた。

BMN 165（特に PEG 成分）へのさらなる曝露により液性免疫が誘発されたと考えられる。Gardisil®は PEG 化薬剤ではなく、本事象でどのような影響をもたらしていたのかは不明である。

2.7.6.11.1.2　PAL-002 試験

被験者番号：[redacted]-1102

人種：白人

試験開始時の投与量：0.100 mg/kg

事象発現時の投与量：0.100 mg/kg

	重篤な有害事象
報告事象名	脱水
基本語（MedDRA/J version 16.0）	脱水
転帰	回復
重症度	グレード 3
因果関係	関連なし

本被験者は、2[redacted] 歳の白人女性で体重は 13[redacted].16 kg であった。既往歴は右足背面の腫脹（20[redacted] 年）、上気道感染（20[redacted] 年）、及び扁桃摘出（20[redacted] 年）であった。現病歴は、PKU（19[redacted] 年～）、乗物酔い（19[redacted] 年～）、胃食道逆流性疾患（20[redacted] 年～）、散発的な便秘（20[redacted] 年～）、全身性疼痛（20[redacted] 年～）、環境アレルギー（20[redacted] 年～）、季節性アレルギー（20[redacted] 年～）、脳白質変性（20[redacted] 年～）、肥満（20[redacted] 年～）、左膝／足関節炎（20[redacted] 年～）、変形性関節症（右膝）（20[redacted] 年～）、多嚢胞性卵巣症候群（20[redacted] 年～）、運動誘発喘息（20[redacted] 年～）、及びざ瘡（19[redacted] 年～）であった。

20[redacted] 年 12 月 13 日、0.100 mg/kg/週の用量で BMN 165 投与を開始した（Day 1）。Day 8、2 回目の BMN 165 投与が行われた（重篤な有害事象発現前の直近の投与）。Day 9 にグレード 2 の点状出血性皮疹が発現した。

Day 12、被験者は上気道感染及び発疹を伴うグレード 3 の脱水のために入院した。入院時に悪心、嘔吐、及び腹痛もみられた。Day 13、本事象に対する治療として、生理食塩液が静脈内投与された。関連する臨床検査結果は、好中球が事象発現日（Day 12）に 23%（正常値：0%～11%）、Day 13 に 24%であった。Day 15、本事象は回復し、被験者は退院した。

本事象に対する BMN 165 の措置は変更なしであった。Day 17、0.100 mg/kg/週の用量で BMN 165 を投与したが、脱水は再発しなかった。その後、被験者は本試験の完了まで BMN 165 投与を継続した。

治験責任医師は、脱水はウイルス性疾患に起因するものであり、BMN 165 投与とは関連なしと判断した。

被験者番号：[redacted]-1103

人種：白人

試験開始時の投与量：0.01 mg/kg/週

事象発現時の投与量：0.100 mg/kg

	重篤な有害事象
報告事象名	血圧低下、浮動性めまい、悪心、悪寒、腰痛及び頭痛を含むアレルギー反応
基本語（MedDRA/J version 16.0）	過敏症
転帰	回復
重症度	グレード 3
因果関係	おそらく関連あり

本被験者は、2[redacted] 歳の女性で体重は 6[redacted].80 kg であった。既往歴は胆嚢切除（20[redacted] 年）及び扁桃摘出（20[redacted] 年）であった。現病歴は、PKU（19[redacted] 年～）、ネコアレルギー（20[redacted] 年～）、寒冷誘発性喘息発作（20[redacted] 年～）、両足の鶏眼（20[redacted] 年～）であった。加えて、ペニシリンアレルギーがあった。

前投薬はジフェンヒドラミン、モンテルカスト、及びセチリジンであった。有害事象発現時のその他の併用薬は、オンダンセトロン及び dyclonine であった。20[redacted] 年 12 月 1 日、0.010 mg/kg/週の用量で BMN 165 投与を開始した（Day 1）。0.010 mg/kg/週の用量で BMN 165 が 8 回投与された。20[redacted] 年 2 月 2 日（Day 64、午前 9 時 22 分）、BMN 165 を 0.100 mg/kg/週に増量して 9 回目の投与が行われた（重篤な有害事象発現前の直近の投与）。

Day 64、治験実施医療機関で BMN 165 の静脈内投与（週 1 回）を受けた数分後に過敏症反応が発現した。午前 9 時 25 分、血圧 124/56 mmHg、体温 36.4 °C、心拍数 79 回/分、呼吸数 24 回/分、酸素飽和度 99%～100%であった。症状として、熱感、浮動性めまい、悪心、腰痛、及び心拍数上昇が認められた。嘔吐は報告されなかった。本事象に対する治療として、0.9%塩化ナトリウム溶液が投与された。午前 9 時 44 分、ジフェンヒドラミンが静脈内投与され、血圧 139/76 mmHg、心拍数 82 回/分、酸素飽和度 100%であった。本事象発現時の採血でトリプターゼ（1.6 µg/L）は基準範囲内であった。悪寒は持続していた。午前 9 時 58 分、メチルプレドニゾロンが静脈内投与され、評価のために救急科に搬送された。腰痛は持続しており、前頭部痛が発現した。

午前 11 時 10 分、急迫症状は認められず、血圧は投与前のレベルまで低下した。午前 11 時 24 分、被験者は「普段どおり」と感じているとのことであった。午後 2 時 32 分、顔面及び背部の潮紅が認められた。急性の発赤は認められなかった。午後 2 時 56 分、尿路感染の疑いでニトロフラントインが投与されたが、治験責任医師は有害事象とは判断しなかった。午後 4 時 22 分、被験者によれば疼痛及び不快感はないとのことであった。午後 4 時 30 分、注射部位に 2 cm × 2 cm の発赤が認められたが、隆起やそう痒はなかった。その後、注射部位の発赤は

4 cm × 3 cm と計測され、触ると熱感があり、わずかな腫脹がみられた。午後 6 時 10 分、prednisone が投与された。

被験者の免疫原性検査の結果は以下のとおりであった。

	抗 PAL IgG (抗体価)	抗 PEG IgG (抗体価)	抗 PAL IgM	抗 PEG IgM	中和抗体	抗 PAL IgE	抗 PAL -PEG IgE
ベースライン	陰性	50	陽性	陰性	陰性	陰性	陰性
Day 64	51200	450	陽性	陽性	陰性	陰性	陰性

Day 65、被験者は退院し、過敏症は同日の午後 3 時 30 分に回復したと報告された。退院時には前頭部痛は回復していた。Day 72 の受診時、腕の注射部位下方に発赤及びわずかな腫脹が認められ、その大きさは 10 cm × 6.5 cm であった。蕁麻疹は報告されなかった。

本事象に対する BMN165 の措置は投与中断であった。前投薬の措置は変更しなかった。Day 106、0.031 mg/kg/週に減量して BMN 165 の投与が再開され、これが本試験での最終投与となった。

治験責任医師は、グレード 3 の過敏症と BMN 165 投与をおそらく関連ありと判断した。他に考えられる原因は報告されていない。

2.7.6.11.1.3　PAL-004 試験

被験者番号：[redacted]-1404

人種：白人

試験開始時の投与量：0.100 mg/kg

事象発現時の投与量：0.401 mg/kg

	重篤な有害事象
報告事象名	顔面の血管神経性浮腫
基本語（MedDRA/J version 16.0）	血管浮腫
転帰	回復
重症度	グレード 2
因果関係	おそらく関連あり

本被験者は 1[redacted] 歳の白人女性で、体重は 5[redacted].90 kg であった。現病歴は PKU（19[redacted] 年～）及びざ瘡（20[redacted] 年～）であった。

20[redacted] 年 6 月 27 日、0.100 mg/kg の用量で BMN 165 投与を開始した（Day 1）。Day 8、9 及び 13 に過敏症有害事象である関節痛、全身性皮疹及び関節硬直（いずれも非重篤）をそれぞれ発現した。Day 11、BMN165 を 0.060 mg/kg に減量したが、血中 Phe 濃度を下げるために Day 29 に再び 0.100 mg/kg に増量した。Day 46 及び 53 に前投薬のモンテルカストナトリウム及びセチリジン塩酸塩をそれぞれ中止した（重篤な事象発現時に前投与は行っていなかった）。Day 50 に BMN165 を 0.200 mg/kg に増量し、その後 Day 78 に更に 0.401 mg/kg に増量した。

Day 79（午後 5 時 00 分）の血圧は 110/65 mmHg、心拍数 62 回/分、呼吸数 16 回/分であった。午後 5 時 23 分、55 回目の BMN 165 投与（0.401 mg/kg）を行った（重篤な有害事象発現前の最終投与）。

Day 79、BMN 165 投与から数分以内にグレード 2 の血管浮腫が発現し、悪心、嘔吐、上肢の潮紅、腹痛及び下痢の症状を伴った。事象発現時の血圧は 94/46 mmHg であった。午後 5 時 25 分、血圧 90/56 mmHg、心拍数 120 回/分、呼吸数 24 回/分であった。午後 7 時 00 分、血圧 80/43 mmHg、心拍数 83 回/分、呼吸数 14 回/分であった。午後 7 時 32 分、被験者の酸素飽和度は 100%であった。本事象に対する治療として、ジフェンヒドラミンの経口及び筋肉内投与、並びに輸液の静脈内投与を行った。関連する臨床検査結果は、トリプターゼ値 8.8 µg/L（基準範囲：0.4～10.9 µg/L）、C3 60 mg/dL（基準範囲：90～180 mg/dL）、C4 9 mg/dL 未満（基準範囲：10～40 mg/dL）、及び CRP 0.1 mg/dL（基準範囲：0～1 mg/dL）であった。本事象は発現日と同日（Day 79）に回復した。被験者は一晩入院した。翌朝（Day 80、午前 7 時 40 分）の血圧は 91/46 mmHg、心拍数 71 回/分であり、被験者は退院した。

被験者の免疫原性検査の結果は以下のとおりであった。

	抗PAL IgG (抗体価)	抗PEG IgG (抗体価)	抗PAL IgM	抗PEG IgM	中和抗体	抗PAL IgE	抗PAL-PEG IgE
ベースライン	陰性	150	陰性	陽性	陰性	陰性	陰性
Day 79	819000	150	陽性	陽性	陽性	陰性	陰性
Day 80	1640000	150	陰性	陽性	陽性		

本事象に対する BMN 165 の措置は投与中止であった。Day 80、前投薬のモンテルカストナトリウム及びセチリジン塩酸塩を再開した（本被験者は長期継続試験の PAL-003 試験に移行し、BMN 165 投与を継続中である）。

治験責任医師は本事象と BMN 165 投与をおそらく関連ありと判断した。考えられる他の原因は報告されていない。

2.7.6.11.1.4 165-205 試験

被験者番号：[redacted]-1521

人種：白人

試験開始時の投与量：2.5 mg

事象発現時の投与量：5.0 mg

	重篤な有害事象
報告事象名	クレアチンホスホキナーゼ（CPK）の上昇
基本語（MedDRA/J version 10.0）	血中クレアチンホスホキナーゼ増加
転帰	回復
重症度	グレード 1
因果関係	関連なし

本被験者は 2[redacted] 歳の白人男性であり、20[redacted] 年 2 月 27 日、BMN 165 投与を 2.5 mg/週で開始し（Day 1）、Day 106 に重篤なグレード 1 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加を発現した。併用薬は栄養補助食品であった。Day 99、BMN 165 の投与量が 5.0 mg に増量された。本事象発現前の BMN 165 の最終投与は、Day 101 であった。

Day 106、重篤なグレード 1 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加が認められ、同日も BMN 165 の投与を受けた。クレアチンキナーゼ値は 2449 U/L（ULN：235 U/L）であった。被験者は臨床検査前に 2 日間連続で激しい運動を行った。本事象に対する治療は報告されていない。本事象に対する BMN 165 の措置は、投与中断であった。Day 111、血中クレアチンホスホキナーゼ増加は回復した。同日の血中クレアチンキナーゼ値は 210 U/L であった。Day 115 に BMN 165 の投与が再開され、Day 135 にクレアチンキナーゼ値が 147 U/L に低下した。

BMN 165 の最終投与日は Day 169 であった。治験責任医師は本事象と BMN 165 投与を関連なしと判断したが、治験依頼者は本事象と BMN 165 投与を関連があるかもしれないと評価した。

2.7.6.11.1.5　PAL-003 試験

被験者番号：[redacted]-1101

人種：白人

試験開始時の投与量：0.003 mg/kg（PAL-002 試験）

事象発現時の投与量：132 mg（低血圧、過敏症）、非該当（事象発現時は休薬中、事象発現前の直近の投与量は 120mg：脂肪織炎、術後創合併症、低ナトリウム血症）、120 mg（細菌感染、菌血症）

	重篤な有害事象					
報告事象名	低血圧	慢性脂肪織炎	術後創合併症（離開及び感染）	低ナトリウム血症	細菌感染の増悪	菌血症
基本語（MedDRA/J version 18.0）	低血圧	脂肪織炎	術後創合併症	低ナトリウム血症	細菌感染	菌血症
転帰	回復	回復	回復	回復	回復	回復
重症度	グレード 3	グレード 3	グレード 3	グレード 3	グレード 3	グレード 2
因果関係	関連なし	関連なし	関連なし	関連なし	関連なし	関連なし

本被験者は 3[redacted] 歳の男性で体重は 18[redacted].0 kg であった。現病歴は PKU（19[redacted] 年～）、下痢（19[redacted] 年～）、片頭痛（20[redacted] 年～）、不安（20[redacted] 年～）、うつ病（20[redacted] 年～）、右脚ブロック（20[redacted] 年～、臨床的に重要でないと判断された）、関節損傷（20[redacted] 年～）、病的肥満（発症時期不明）、精神緩慢（発症時期不明）、高血圧（発症時期不明、リシノプリル 10 mg/日で治療中）、持続陽圧呼吸療法（CPAP）を必要とする睡眠時無呼吸症候群及び動悸であった。

PAL-002 試験開始時は前投薬を計画していなかったが、4 回目の投与（PAL-002 試験 Day 21）からロラタジンの前投与を開始した。20[redacted] 年 3 月 1 日、PAL-002 試験において 0.003 mg/kg で BMN 165 投与を開始した（Day 1）。その後、PAL-002 試験で BMN 165 の用量を漸増し、0.3 mg/kg/週の用量（16 回目の投与）で PAL-002 試験を完了した。同年 6 月 21 日、PAL-003 試験に移行し、PAL-003 試験での投与（0.6 mg/kg/週）を開始した（Day 1）。前投薬は変更しなかった。Day 1030、固定用量（75 mg/日、5 日間／週）での BMN 165 投与に切り替えた。

Day 1089、リシノプリルを 20 mg/日に増量した。Day 1586、腹部浮腫と脂肪織炎に対してフロセミド（20 mg/日）を開始した。Day 1692、高血圧治療薬のアムロジピン（5 mg/日）を追加し（Day 1683 の血圧は 170/103 mmHg）、Day 1742 に 10 mg/日に増量した（Day 1732 の血圧は 150/69 mmHg）。Day 2053、3 剤目の高血圧治療薬としてヒドロクロロチアジド（25 mg/日）を追加した（Day 2040 の血圧は 145/72 mmHg）。Day 2056、BMN 165 を 132 mg/日の用量で投与した（重篤な有害事象発現前の直近の投与）。

同日の午後 3 時 30 分、被験者は前投与を行わずに BMN 165 を自己投与した。その後同日中（時刻不明）に、全身脱力、動悸、頭部ふらふら感、5 回の嘔吐及び軟便が発現した。被験者によると、発熱、頭痛、感冒症状、咳嗽及び胸痛の発現はなかった。排尿困難／血尿、下肢浮腫

及び限局性脱力は認められなかった。被験者は救急車で救急科に搬送された。バイタルサインは血圧 119/61 mmHg、脈拍数 112 回/分、呼吸数 18 回/分、室内気での酸素飽和度は 93%であった。身体所見として、病的肥満（BMI 66.13 kg/m^2）とともに上腹部の腹部パンヌスによる皮膚紅斑及び熱感、並びに右下腹部（腹壁区分）の浮腫が認められ、蜂巣炎（PT：脂肪織炎）の所見と一致していた。触診では軽度の心窩部圧痛及び腰痛が認められた。心電図検査では新たな病状は認められなかった。胸部 X 線検査では肺容積の減少が認められたが、明確なコンソリデーションは認められなかった。臨床検査でナトリウム（132 mmol/L）及びマグネシウム（1.5 mg/L）の減少が認められたが、白血球数は正常であった。蜂巣炎に対する治療として、輸液及びセファゾリンの静脈内投与が行われた。

最初の輸液の後、被験者の血圧が突然低下した（1 L 生理食塩液を 3 パック投与後の血圧は 88/33 mmHg であった）。その他に治療に関する報告はなく、4 パック目の生理食塩液 1 L が投与された後、被験者の血圧は安定したと報告された。低血圧に対するより積極的なモニタリング、蜂巣炎に対する抗生物質の投与継続、及び蜂巣炎に関連する他の合併症として予想される敗血症の評価のために、集中治療室に入院した。2 月 6 日に実施された経胸壁心エコー検査では左室拡大が認められたが、収縮能は保持されており（左室駆出率 55%）、側壁運動異常、軽度の拡張機能障害、心基部前側壁の運動低下、心基部後側壁及び中部後側壁の無収縮が認められた。体幹の軟部組織の超音波検査では膿瘍を示唆する所見は認められなかった。腹壁の蜂巣炎は抗生物質の投与で改善した。低血圧をコントロールするために計 6 L の輸液を投与し、アムロジピン、ヒドロクロロチアジド及びリシノプリルの投与はいずれも中止された。入院期間中、その他の治療薬として、エノキサパリン（深部静脈血栓症予防のため）、硫酸マグネシウム、アセトアミノフェン（腰痛のため）、ミコナゾール外用剤（蜂巣炎のため）及びセファレキシン（蜂巣炎のため）が投与された。入院期間中のバイタルサイン所見は上記以外に報告されていない。

Day 2056 に低血圧は回復したと判断され、被験者は Day 2060 に退院した。循環器補助薬としてアセチルサリチル酸の連日投与を開始し、Day 2067 までセファレキシンの投与を継続した。本事象に対する BMN 165 の措置は変更なしであった。後日、高血圧に対する治療としてリシノプリル及びアムロジピンの投与が再開された。

Day 2139、被験者は BMN 165 投与後（時刻の報告なし）に、グレード 2 の非重篤な過敏症が発現した。その他の症状や詳細は報告されていない。本事象に対する治療としてジフェンヒドラミン、ファモチジン及び塩化ナトリウムが静脈内投与され、本事象は同日に回復した。本事象に対する BMN 165 の措置は変更なしであった。

被験者番号：[redacted]-1101

人種：白人

試験開始時の投与量：0.1 mg/kg（PAL-002 試験）

事象発現時の投与量：78.5 mg（事象発現の 8 日前）

	重篤な有害事象
報告事象名	治療的流産
基本語（MedDRA/J version 18.0）	人工流産
転帰	回復
重症度	グレード 2
因果関係	関連なし

本被験者は 1[redacted] 歳の女性で体重は 7[redacted].5 kg であった。既往歴は皮膚新生物切除（20[redacted] 年）、口腔嚢胞切除（20[redacted] 年）、口腔嚢胞（20[redacted] 年）、及び唾液腺粘液嚢胞（20[redacted] 年に 2 回）であった。現病歴は PKU（19[redacted] 年～）、口腔ヘルペス（19[redacted] 年～）、季節性アレルギー（20[redacted] 年～）、背部痛（20[redacted] 年～）及びうつ病（20[redacted] 年～）であった。妊娠歴はなかった。

20[redacted] 年 8 月 20 日、PAL-002 試験で 0.1 mg/kg の用量で BMN 165 投与を開始した。その後、PAL-002 試験で BMN 165 の用量を漸増し、0.6 mg/kg/週の用量で PAL-002 試験を完了した。同年 12 月 10 日、PAL-003 試験に移行し、PAL-003 試験での投与（0.6 mg/kg/週）を開始した（Day 1）。重篤な有害事象発現前の BMN 165（1.0 mg/kg）の直近の投与は Day 946 であった。

被験者は BMN 165 投与中（日付不明）に妊娠した。妊娠は尿及び血清検査で確認され、最終月経は Day 916 であった。妊娠前から妊娠 1 か月目まで BMN 165 に曝露されていた。本事象に対する BMN 165 の措置は投与中断であった。被験者は家族及び治験責任医師との話し合いで治療的流産を選択し、処置は Day 954 に合併症なく完了した。被験者は本試験を継続し、Day 958 に BMN 165 投与を再開した。

治験責任医師は、人工流産と BMN 165 投与を関連なしと判断した。

被験者番号：[redacted]-1103

人種：アメリカインディアン／アラスカ先住民

試験開始時の投与量：0.1 mg/kg（PAL-002 試験）

事象発現時の投与量：15 mg（喘息：事象発現の前日）、15 mg（関節痛、末梢性ニューロパチー：事象発現の 12 日前）

	重篤な有害事象		
報告事象名	喘息増悪	右肩関節痛	右手首の炎症性ニューロパチー
基本語（MedDRA/J version 18.0）	喘息	関節痛	末梢性ニューロパチー
転帰	回復	回復	回復
重症度	グレード 3	グレード 3	グレード 3
因果関係	関連なし	おそらく関連あり	おそらく関連あり

本被験者は 1[redacted] 歳の女性で体重は 8[redacted].5 kg であった。既往歴は左手首関節骨折（20[redacted]～20[redacted] 年）、口唇損傷（20[redacted] 年）、貧血（20[redacted]～20[redacted] 年）及び関節脱臼（20[redacted] 年）であった。現病歴は PKU（19[redacted] 年～）、喘息（19[redacted] 年～）、季節性アレルギー（19[redacted] 年～）、うつ病（19[redacted] 年～）、月経過多（20[redacted] 年～）、月経困難症（20[redacted] 年～）、消化不良（20[redacted] 年～）、関節損傷（20[redacted] 年～）、右膝痛（20[redacted] 年 3 月～、右膝関節脱臼に関連）、関節腫脹（20[redacted] 年～）、 注意力障害（発症時期不明）及びざ瘡（発症時期不明）であった。また、喘息治療薬としてサルブタモールを併用していた。

20[redacted] 年 8 月 23 日、PAL-002 試験で 0.1 mg/kg の用量で BMN 165 投与を開始した。その後、PAL-002 試験で BMN 165 の用量を漸増し、0.6 mg/kg/週の用量で試験を完了した。PAL-002 試験期間中に被験者から関節痛の訴えはなかったが、PAL-002 試験 Day 60 に膝損傷（詳細不明）が発現していた。同年 12 月 13 日、PAL-003 試験に移行し、PAL-003 試験での投与（0.6 mg/kg/週）を開始した（Day 1）。Day 1073、固定用量（15 mg/日、5 日間／週）に切り替えた。重篤な有害事象発現前の BMN 165 の直近の投与は Day 1121 であった。

PAL-003 試験期間中、重篤な喘息増悪の発現以前にも以下の喘息増悪が報告されていた。

- Day 397：非重篤なグレード 2 の喘息が発現し、同日に治療（prednisone 吸入）により回復した。
- Day 325：非重篤なグレード 1 の喘息が発現し、2 日後に治療（詳細不明）により回復した。

Day 1122、新たな喘息増悪が発現した。自宅で治療したが改善しなかった。同日、救急科を受診し、呼吸窮迫のため入院した。被験者は呼吸困難と胸部不快感を訴えており、診察時に頻呼吸及び頻脈が認められた。肺全域で粗い呼吸音及び喘鳴が聴取された。酸素飽和度は 100%であった。胸部 X 線所見は正常で、心電図及び心エコー検査も実施された（結果の報告なし）。本事象に対する治療としてサルブタモール、イプラトロピウム／サルブタモール、マグネシウム、及びメチルプレドニゾロンが投与され、呼吸及び喘鳴は改善した。本事象は Day 1125 に回復し

たと判断され、被験者は退院した（退院日の報告なし）。本事象に対する BMN 165 の措置は投与中断であり、Day 1128 に投与が再開された。試験期間中（Day 1213~1219）にさらに 1 件の非重篤なグレード 1 の喘息増悪が発現したが、治療によって回復した。

PAL-003 試験期間中、非重篤な関節痛及び筋肉痛並びに関連事象が複数回繰り返し発現した。

発現日	直近の用量	事象	持続期間	転記	その他詳細
Day 135	0.6 mg/kg	グレード 1、関節痛	15 日	回復	左肩
Day 298	1.0 mg/kg	グレード 1、関節痛	4 日	回復	左肘
Day 751	1.0 mg/kg	グレード 1、関節痛	44 日	回復	両足首
Day 768	1.0 mg/kg	グレード 1、関節痛	2 日	回復	後頚部から左肩
Day 803	1.0 mg/kg	グレード 1、関節痛	12 日	回復	指
		グレード 1、関節痛	8 日	回復	右手示指
Day 833	1.0 mg/kg	グレード 1、関節痛	9 日	回復	右膝
		グレード 1、関節痛	2 日	回復	左膝
Day 838	1.0 mg/kg	グレード 1、関節痛	4 日	回復	左膝
Day 948	0.5 mg/kg	グレード 1、感覚鈍麻	1 日	回復	左手の第 4/第 5 指
Day 969	0.5 mg/kg	グレード 1、関節痛	7 日	回復	両手指
Day 999	0.5 mg/kg	グレード 1、関節痛	89 日	回復	左膝
Day 1042	0.5 mg/kg	グレード 1、関節腫脹	7 日	回復	右肘
Day 1120	15 mg	グレード 1、関節痛	6 日	回復	両膝
		グレード 1、関節痛	9 日	回復	手首
Day 1303	15 mg	グレード 1、関節痛	17 日	回復	両足及び右足首
Day 1307	15 mg	グレード 1、関節痛	22 日	回復	右膝、右手
Day 1324	15 mg	グレード 1、関節痛	14 日	回復	両足
Day 1333	15 mg	グレード 1、関節痛	27 日	回復	両手
		グレード 1、関節痛	3 日	回復	両膝
Day 1335	15 mg	グレード 1、関節痛	13 日	回復	左肩
Day 1347	15 mg	グレード 1、筋肉痛	7 日	回復	胸部
Day 1359	15 mg	グレード 1、筋肉痛	44 日	回復	右腹部

これらの事象に対する BMN 165 の措置は変更なしであった。PAL-003 試験期間中、2 回の肩鎖関節離開（Day 245、445）、落馬後の頚部及び鎖骨の損傷（Day 750）、ボクシング教室での手関節捻挫（Day 806）など、複数回の受傷があった。

Day 1374 の午後 5 時頃、徐々に増悪する右肩関節痛が発現した。午後 8 時、予定どおり BMN 165 を投与した。翌日、被験者は右手及び指のしびれ感とともに、突然発症した右肩痛のため救急科を受診した。被験者によると、肩痛は「裂くような」痛みであり、普段より重度で、鎮痛剤で緩和されなかったとのことであった。肩痛の発現から約 24 時間後に手のしびれ感や脱力が発現し、手を動かすと肩に痛みを感じるとのことであった。前腕遠位部から手全体にかけてしびれ感があり、約 1 か月前にも同様の症状がみられていた。

診察時に右肩部の圧痛があり、変形、脱臼、腫脹及び紅斑は認められなかった。右手首から全ての指にかけてしびれ感が認められた。被験者は重力に抗して右腕を挙上できなかったが、

左腕の筋力は正常であった。その他の身体所見は正常であった。バイタルサインは血圧117/89 mmHg、脈拍数 59 回/分、体温 36.7 ℃、酸素飽和度 97%であった。担当医師の評価によると、手の脱力は腕の痛みに比例していないようであり、手の感覚障害は腕の痛みが原因とは考えられないとのことであった（感覚及び運動障害に神経・皮膚支配域の明確なパターンが認められない）。臨床検査では、白血球 10.9 × 10^3/μL、ESR 22 mm/h、CRP 5 mg/L（ULN 4 mg/L］、C3 1.2 g/L（基準範囲：0.9～1.8 g/L）、及び C4 0.2 g/L（基準範囲：0.1～0.4 g/L）であった。造影剤を使用しない腕神経叢の磁気共鳴画像（MRI）検査では、肩鎖関節の炎症性変化は微小であり、全体としては正常であると報告された。造影剤を使用しない脳の MRI 検査では、急性頭蓋内出血、腫瘤効果、又は脳葉型梗塞を示唆するような所見は認められなかった。脳白質に両側対称性の信号異常が認められ、非特異的所見であったものの、原疾患の PKU による副次的な変化と考えられた。肩の X 線検査では、骨折、脱臼、骨膜反応又は骨破壊の所見は認められず、虚血性壊死の所見も認められなかった。関節腔は保持されており、軟部組織に特記すべき所見は認められなかった。筋電図検査でも特記すべき所見は認められなかった。

Day 1376 の臨床検査で CRP の上昇が認められ、17.3 mg/L（ULN 0.5 mg/L）であった。本事象に対する治療としてラニチジン、モルヒネ、ヘパリン、イブプロフェン、オンダンセトロン及びケトロラクが投与された。

PAL-003 試験期間中の臨床検査値は以下のとおりであった。

検査項目	基準範囲	スクリーニング（20[redacted]年12月6日）	168 週時（20[redacted]年2月28日）	172 週時（20[redacted]年3月28日）	176 週時（20[redacted]年4月25日）	180 週時（20[redacted]年5月23日）	ETV（20[redacted]年6月24日）
UACR	0-29 mg/g	ND	< 5	5	2	4	< 3
尿中赤血球	陰性	ND	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性
C3	0.9-1.8 g/L	ND	1.19	ND	ND	1.06	ND
C4	0.1-0.4 g/L	ND	0.19	ND	ND	0.17	ND
ESR	0-20 mm/h	8（1 週時）	7	ND	ND	6	ND
AST	0-31 U/L	12	12	15	12	14	14
ALT	0-31 U/L	9	11	16	11	13	18
ビリルビン	0-1.19 mg/dL	0.17	0.13	0.14	0.18	<0.10	0.20
血小板	145-390 × 10^3/μL	269	319	350	301	319	261

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、C3：補体第 3 成分、C4：補体第 4 成分、ESR：赤血球沈降速度、ETV：早期中止来院、ND：未実施、UACR：尿中アルブミン・クレアチニン比

Day 1383、関節痛及び末梢性ニューロパチーは回復し、被験者は退院した（退院日の報告なし）。本事象に対する BMN 165 の措置は、投与中止であった。治験責任医師は、関節の問題の再発及び血中 Phe 濃度のコントロール不良はこれ以上の BMN 165 投与を正当化できないと判断した。

治験責任医師は、喘息と BMN 165 投与を関連なしと判断し、末梢性ニューロパチー及び関節痛はいずれも BMN 165 投与とおそらく関連ありと判断した。

被験者番号：[redacted]-1104

人種：白人

試験開始時の投与量：0.1 mg/kg（PAL-002 試験）

事象発現時の投与量：43.5 mg（事象発現の 57 日前）

	重篤な有害事象
報告事象名	卵巣嚢胞破裂
基本語（MedDRA/J version 18.0）	卵巣嚢胞破裂
転帰	不明
重症度	-
因果関係	関連なし

本被験者は 3[redacted] 歳の女性で体重は 9[redacted].6 kg であった。既往歴は動物咬傷（19[redacted] 年）、皮膚感染（19[redacted] 年）、足関節部骨折（19[redacted] 年）、ライム病（19[redacted] 年）、前回の卵巣嚢胞破裂（19[redacted] 年）、経腟分娩（20[redacted] 年）、胎児の全前脳胞症による 2 回の治療的流産（いずれも 20[redacted] 年）、卵管結紮（20[redacted] 年）、体外受精（20[redacted] 年）、帝王切開による 1 児出産（20[redacted] 年）及び丘疹性皮疹（20[redacted]～20[redacted] 年）であった。現病歴は PKU（19[redacted] 年～）、虹彩炎（19[redacted] 年～）、乾癬（20[redacted] 年～）、パニック発作（20[redacted] 年～）及び抗核抗体陽性（20[redacted] 年～）であった。

20[redacted] 年 12 月 3 日、PAL-002 試験で 0.1 mg/kg の用量で BMN 165 投与を開始した。その後、PAL-002 試験で BMN 165 の用量を漸増し、0.3 mg/kg/週の用量で PAL-002 試験を完了した。20[redacted] 年 3 月 31 日、PAL-003 試験に移行し、PAL-003 試験での投与（0.6 mg/kg/週）を開始した（Day 1）。Day 883、固定用量（43.5 mg/日）に切り替えた。追跡不能のため、Day 1585 に BMN 165 の投与中止とした。

Day 1643、被験者は卵巣嚢胞破裂のために入院した。この他に詳細は報告されていない。本事象に対する治療として、鎮痛剤（詳細不明）が投与された。被験者は退院した（退院日の報告なし）。本事象の転帰は不明であり、本被験者は約 4 か月後に追跡不能となった。治験責任医師は、卵巣嚢胞破裂と BMN 165 投与を関連なしと判断した。

被験者番号：[redacted]-1001

人種：白人

試験開始時の投与量：0.001 mg/kg（PAL-002 試験）

事象発現時の投与量：109 mg

	重篤な有害事象
報告事象名	右腕のブドウ球菌感染
基本語（MedDRA/J version 18.0）	ブドウ球菌感染
転帰	回復
重症度	グレード 2
因果関係	関連なし

本被験者は 2[redacted] 歳の男性で体重は 10[redacted].8 kg であった。既往歴は虫垂炎（19[redacted] 年）、不安（19[redacted]～20[redacted] 年）、手骨折（20[redacted] 年）、骨折外固定（20[redacted] 年）、うつ病（20[redacted] 年）、胸膜炎（20[redacted] 年）、顔面骨骨折（20[redacted] 年）、四肢痛（20[redacted] 年）及び足部白癬（20[redacted]～20[redacted] 年）であった。現病歴は PKU（19[redacted] 年～）、背部痛（19[redacted] 年～）、頭痛（19[redacted] 年～）、多動性障害（19[redacted] 年～）、鼻閉（20[redacted] 年～）、胃食道逆流性疾患（20[redacted] 年～）、関節痛（20[redacted] 年～）、非心臓性胸痛（20[redacted] 年～）、心室内伝導障害（20[redacted] 年～）、皮膚擦過傷（20[redacted] 年～）、全身のざ瘡（20[redacted] 年～）、毛孔性角化症（20[redacted] 年～）、体幹及び四肢の紅色丘疹性皮疹（20[redacted] 年～）、頻尿（20[redacted] 年～）、前立腺炎（20[redacted] 年～）、痔核（20[redacted] 年～）、脂肪壊死（20[redacted] 年～）、血中アルカリホスファターゼ増加（20[redacted] 年～）、ALT 増加（20[redacted] 年～）並びに筋骨格痛（20[redacted] 年～）であった。さらに両手の慢性皮膚炎も報告された。

20[redacted] 年 5 月 19 日、PAL-001 試験で 0.001 mg/kg の用量で BMN 165 投与を開始した。20[redacted] 年 9 月 22 日、PAL-002 試験に移行し、PAL-002 試験での投与（0.001 mg/kg/週）を開始した。PAL-002 試験で BMN 165 の用量を漸増し、0.06 mg/kg/週の用量で PAL-002 試験を完了した。20[redacted] 年 1 月 13 日、PAL-003 試験に移行し、PAL-003 試験での投与（0.1 mg/kg/週）を開始した（Day 1）。重篤な有害事象発現前の BMN 165 の直近の投与は Day 811 であった。

Day 807、注射部位から離れた位置である右腕の肘前窩に疼痛を伴う開放創がみられた。Day 811、被験者は治験実施医療機関を受診した。鉛筆端部の消しゴム大の開放創があり、肩から指にかけて腫脹が認められ、顕著な発赤が手首に向かって広がっていた。被験者は、創傷は痛いがそう痒はなく、前日に発熱を感じたと報告した。来院時、被験者の体温は 37.7 °C であった。蜂巣炎の疑いと診断され、同日に治療のためかかりつけ医に逆紹介された。かかりつけ医によりセフトリアキソンが処方され、創傷培養で黄色ブドウ球菌が検出された。

被験者は外科医に紹介され、右腕の腫脹のため入院した。腕の MRI では骨髄炎の徴候は認められなかった。臨床検査の評価では白血球 11 × 10^3/μL であり、好中球減少症は否定された。バンコマイシン及びセファゾリンの静脈内投与による追加治療が開始された。Day 812、創傷の外科的切開及び排膿が実施された。Day 826、本事象は回復したと判断され、被験者は退院した（退院日の報告なし）。本事象に対する BMN 165 の措置は変更なしであった。Day 832、被験者

は非重篤なグレード 2 の術後創感染を発現し、cefadroxil が投与された。この創傷感染は Day 950 に回復したと判断された。

治験責任医師はブドウ球菌感染と BMN 165 投与を関連なしと判断した。

被験者番号：[redacted]-1003

人種：白人

試験開始時の投与量：0.001 mg/kg（PAL-002 試験）

事象発現時の投与量：53.6 mg

	重篤な有害事象		
報告事象名	注射に伴う反応	好中球減少症	骨髄抑制
基本語（MedDRA/J version 18.0）	注射に伴う反応	好中球減少症	骨髄機能不全
転帰	回復	回復	回復
重症度	グレード 2	グレード 2	グレード 1
因果関係	おそらく関連あり	おそらく関連あり	関連があるかもしれない

本被験者は 2[redacted] 歳の男性で体重は 8[redacted].6 kg であった。既往歴は無気肺（19[redacted] 年）、運動誘発喘息（19[redacted] 年）、季節性湿疹（19[redacted] 年～完治時期不明）、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎（20[redacted] 年）、扁桃炎（20[redacted] 年）、嚢胞（20[redacted] 年）及び無気肺（20[redacted] 年～完治時期不明）であった。現病歴は PKU（19[redacted] 年～）、季節性アレルギー、環境アレルギー（19[redacted] 年～、ネコ及びイヌ）、骨端症（19[redacted] 年～）、関節痛（20[redacted] 年～）、洞性徐脈（20[redacted] 年～）及び心電図 ST 部分上昇（20[redacted] 年～）であった。

20[redacted] 年 6 月 8 日、PAL-001 試験で 0.001 mg/kg の用量で BMN 165 投与を開始した。20[redacted] 年 9 月 22 日、PAL-002 試験に移行して、0.001 mg/kg/週の用量で試験を開始した（PAL-002 試験 Day 1）。PAL-001 試験及び PAL-002 試験を通して、被験者の好中球数は、PAL-002 試験 Day 58 に 1 回低値（1.81 × 10^3/μL）（LLN：2.10 × 10^3/μL）となったが、その他の測定時点では基準範囲内であった。PAL-002 試験で BMN 165 の用量を漸増し、0.06 mg/kg/週の用量で試験を完了した。PAL-002 試験期間中に非重篤な中等度の発疹が両腕及び腹部に発現し、これらは約 2 か月間持続した。20[redacted] 年 1 月 13 日、PAL-003 試験に移行し、PAL-003 試験での投与（0.1 mg/kg/週）を開始した（Day 1）。Day 1140、固定用量（32.1 mg/日）に切り替えた。本試験開始約 4~10 か月後に、非重篤なグレード 1 の注射部位内出血が頻発していた。Day 1448、血液学的検査では白血球が 6.57 × 10^3/μL（好中球数 4.99 × 10^3/μL）であった。

Day 1472、午前 8 時 10 分に右腹部に BMN 165 を投与した。15 分後、シャワーを浴びた後に、被験者は両下肢の内側の蕁麻疹、並びに右手、指関節及び手首の腫脹に気づいた。被験者はエピペン注射液を見つけることができなかった。被験者は呼吸器及び胃腸の症状、並びに上気道の変化はなかったと報告した。血液学的検査は反応が発現してから 30 分以内に行われ、中等度の好中球減少症（白血球 3.95 × 10^3/μL、好中球数 1.69 × 10^3/μL）が認められた。その時点で行われたその他の臨床検査の結果は、CRP 0.1 mg/dL 未満、トリプターゼ 3.5、C3 94 mg/dL、C4

12 mg/dL、CH50 98 U/mL、C1q 結合測定 169 µgE/mL、及び ESR 2 mm/h であった。本事象に対する治療としてロラタジンが投与され、午前 10 時までに症状は改善したと報告された。本事象（注射に伴う反応）は同日に回復したと判断された。

血液学的検査の Day 1490（白血球 3.61 × 10^3/µL、好中球数 1.28 × 10^3/µL）及び Day 1504（白血球 3.55 × 10^3/µL、好中球数 1.71 × 10^3/µL）の結果は、いずれも基準範囲を下回る値で推移した。Day 1532、血液学的検査で白血球 4.14 × 10^3/µL 及び好中球 2.12 × 10^3/µL であり、好中球減少症は回復したと判断された。これらの事象に対する BMN 165 の措置は変更なしであった。

Day 1560、血液学的検査により白血球（2.79 × 10^3/µL）、好中球数（0.20 × 10^3/µL）、及び単球数（1.12 × 10^3/µL）の減少が認められ、軽度の骨髄機能不全が疑われた。本試験開始後 1 年 8 か月以降、単球絶対数及び好中球絶対数に断続的な減少が認められていたが、複数の血球項目で抑制がみられたことから、治験責任医師は白血球の産生又は過度の破壊を伴う別の大きな問題が示唆されることを懸念した。これらの臨床検査値異常に関連する臨床症状は認められず、被験者はさらなる精密検査のため血液専門医に紹介された。

Day 1585、被験者は血液専門医の診察を受け、血液専門医は PAL-002 試験及び PAL-003 試験の記録を精査した。臨床症状がないことから肝疾患、自己免疫性肝疾患、自己免疫疾患、及び悪性腫瘍が潜んでいる可能性は除外された。血液専門医は、血球減少症の原因は、治験薬又は単なる正常変異（良性民族性好中球減少症）のいずれかである可能性が最も高いと結論付けた。血液専門医の意見では、血球減少症の程度は BMN 165 の投与中止を要するものではなく、さらなる検査（骨髄穿刺等）は推奨しないとのことであった。Day 1588 の血液学的検査では、白血球正常（4.01 × 10^3/µL）、単球数減少（0.18 × 10^3/µL）、及び好中球数正常（2.32 × 10^3/µL）であった。

Day 1616、白血球（4.55 × 10^3/µL）及び好中球数（2.30 × 10^3/µL）は引き続き正常であったが、単球数（0.22 × 10^3/µL）は LLN（0.25 × 10^3/µL）未満であった。骨髄機能不全は、同日に回復したと判断された。血球数減少（白血球、単球数、好中球数のいずれか又は複数）は Day 1758 まで持続し、その後 3 項目とも基準範囲内となったが、いずれの項目も PAL-003 試験終了時まで断続的に減少が認められた。骨髄抑制に対する BMN 165 の措置は変更なしであった。

治験責任医師は、注射に伴う反応及び好中球減少症を BMN 165 投与とおそらく関連ありと判断し、骨髄機能不全を BMN 165 投与と関連があるかもしれないと判断した。また、他に考えられる原因として、ネコ及びイヌに対するアレルギーの可能性、並びに被験者が新しいアパートに転居したばかりであったことを挙げた。

被験者番号：[redacted]-1104

人種：白人

試験開始時の投与量：0.01 mg/kg（PAL-002 試験）

事象発現時の投与量：42.9 mg（事象発現の 1 日前）

	重篤な有害事象
報告事象名	リンパ節症
基本語（MedDRA/J version 18.0）	リンパ節症
転帰	回復
重症度	グレード 2
因果関係	関連があるかもしれない

本被験者は 2[redacted] 歳の女性で体重は 5[redacted].2 kg であった。既往歴は振戦（20[redacted]～20[redacted] 年）、パニック発作（20[redacted]～20[redacted] 年）及び嘔吐（20[redacted]～20[redacted] 年）であった。現病歴は PKU（19[redacted] 年～）、季節性アレルギー（19[redacted] 年～）、便秘（19[redacted] 年～）、側弯症（20[redacted] 年～）、怒り（20[redacted] 年～）、月経困難症（20[redacted] 年～）、関節障害（20[redacted] 年～）、結膜炎（20[redacted] 年～）、初期不眠症（20[redacted] 年～）、鉄欠乏（20[redacted] 年～）及び頭痛（20[redacted] 年～）であった。

20[redacted] 年 12 月 15 日、PAL-002 試験で 0.01 mg/kg の用量で BMN 165 投与を開始した。PAL-002 試験で BMN 165 の用量を漸増し、0.33 mg/kg/週の用量で試験を完了した。PAL-002 試験期間中にリンパ節症は認められなかった。20[redacted] 年 4 月 2 日、PAL-003 試験に移行し、PAL-003 試験での投与（0.33 mg/kg/日、3 日間／週）を開始した（Day 1）。Day 386、固定用量（42.9 mg/日）に切り替えた。

本試験開始約 6 か月後、非重篤なグレード 2 の右鼡径部リンパ節症が発現した。本事象に対する治療は報告されておらず、BMN 165 投与の措置は変更なしであった。Day 631、鼡径部腫瘤の超音波検査を受けた（超音波検査結果の報告なし）。Day 655、下肢にあざや皮下出血のような発疹（非重篤、グレード 1）を伴うかゆみ及び発赤が発現した。同日、被験者は出勤し、退勤後に両膝の関節痛（非重篤、グレード 2）と右下肢の著しい腫脹を自覚した。被験者は治験実施医療機関に連絡し、ジフェンヒドラミンを服用するように指導された。

状態が改善しなかったため、被験者は午後 11 時 30 分に救急科に連絡し、翌朝入院した。コンピューター断層撮影（CT）スキャンにより、鼡径部及び骨盤のリンパ節症が認められた。臨床検査では、全血球数正常、血液培養陰性、CRP 8.7 mg/L、部分トロンボプラスチン時間 38.4 秒、及び D-ダイマー910.5 ng/mL であった。Day 657 の追加の検査結果では、C3 39 mg/dL、C4 14 mg/dL、及び部分トロンボプラスチン時間 34.4 秒であった。被験者は退院し（退院日の報告なし）、Day 660 に治験実施医療機関を再受診した。同日の血中 CPK は 21 U/L であった。Day 660~670 の 11 日間、prednisone を 1 コース（20 mg を 3 日間、10 mg を 3 日間、5 mg を 5 日間）経口投与した。Day 657~Day 660 に、非重篤なグレード 1 の寝汗が発現した。

Day 669、被験者はリンパ節生検を受けた。生検により、反応性のリンパ節過形成とともに限局性のリンパ節周囲脂肪壊死が認められた。同日時点でリンパ節症は回復したと判断された。BMN 165 投与は、Day 655~657 に中断され、Day 658 に中断前と同量（42.9 mg/日）で再開され

た。、被験者は非重篤なグレード 1 のクラミジア感染と診断された。治療としてドキシサイクリン、アジスロマイシン、及びセフトリアキソンを投与し、34 日後に回復した。

PAL-003 試験期間中のリンパ節症に関連する臨床検査値は以下のとおりであった。

検査項目	基準範囲	PAL-003 試験					
		スクリーニング（20[redacted]年 3 月 28 日）	28 週時（20[redacted]年 10 月 8 日）	36 週時（20[redacted]年 12 月 3 日）	40 週時（20[redacted]年 12 月 31 日）	44 週時（20[redacted]年 1 月 28 日）	48 週時（20[redacted]年 2 月 25 日）
ESR	0-20 mm/h	39（1 週時）	ND	10	ND	ND	9
血小板	145-390 x 10^9/L	304	207	254	207	214	198
ヘモグロビン	11.6-15.4 g/dL	10.3	12.2	11.7	12.1	11.4	10.8
白血球	3.60-10.00 x 10^3/µL	9.89	6.40	6.55	7.96	6.85	5.03
好中球	2.10-6.90 x 10^3/µL	6.87	4.03	4.43	ND	3.40	3.06
リンパ球	1.10-3.70 x 10^3/µL	1.90	1.75	1.45	ND	2.57	1.46
単球	0.25-0.95 x 10^3/µL	0.57	0.36	0.35	ND	0.46	0.24
好塩基球	0.00-0.07 x 10^3/µL	0.04	0.04	0.03	ND	0.03	0.02
好酸球	0.00-0.48 x 10^3/µL	0.50	0.21	0.28	ND	0.38	0.25

ESR：赤血球沈降速度、ND：未実施

Day 721、PAL-003 試験での投与を完了した。Day 722、被験者は 165-302 試験に移行し、20 mg/日の用量で BMN 165 の投与を開始した。本試験開始約 2 年 6 か月後、非重篤なグレード 1 の鼡径部リンパ節症が発現し、165-302 試験を完了するまで持続した。

治験責任医師は、リンパ節症と BMN 165 投与を関連があるかもしれないと判断した。

被験者番号：[redacted]-1102

人種：白人

試験開始時の投与量：0.01 mg/kg（PAL-002 試験）

事象発現時の投与量：50 mg

	重篤な有害事象
報告事象名	全身の蕁麻疹
基本語（MedDRA/J version 18.0）	蕁麻疹
転帰	回復
重症度	グレード 2
因果関係	関連があるかもしれない

本被験者は 2[redacted] 歳の男性で体重は 8[redacted].2 kg であった。既往歴は幽門狭窄（19[redacted] 年）及び扁桃肥大（19[redacted] 年）であった。現病歴は PKU（19[redacted] 年～）、近視（19[redacted] 年～）、頭痛（19[redacted] 年～）、毛孔性角化症（19[redacted] 年～）及び季節性アレルギー（発症時期不明）であった。

20[redacted] 年 4 月 16 日、PAL-002 試験で 0.01 mg/kg の用量で BMN 165 投与を開始した。PAL-002 試験で BMN 165 の用量を漸増し、0.3 mg/kg/週の用量で試験を完了した。同年 8 月 12 日、PAL-003 試験に移行し、PAL-003 試験での投与（0.1 mg/kg/週）を開始した（Day 1）。Day 930、固定用量（13.33 mg）に切り替え、本試験開始約 5 年 1 か月後まで 53.6 mg/日の投与を受けた。Day 2267 に 50 mg/日に減量された。重篤な有害事象発現前の BMN 165 の直近の投与は Day 2331 の夕方（事象発現の約 12 時間前）であった。

Day 2331 の夕方、被験者はバレーボールを行い、翌朝に下肢痛が発現した。被験者は下肢痛を緩和するために朝にアスピリン（650 mg）を服用した。午前 8 時、アスピリンを服用してから数分後、激しい疼痛、下肢及び背部の筋痙縮、並びに全身の蕁麻疹が発現した。被験者は、気道の症状、浮動性めまい及び頭痛はなかったと述べた。本事象発現時、仕事中であったがすぐに帰宅した。被験者は蕁麻疹の症状を重度と考え、アドレナリンを自己注射した。症状はアドレナリン投与後 20 分以内に回復した。本事象が BMN 165 とアスピリンの併用によって引き起こされた可能性が考えられ、用心のため同日の BMN 165 の投与は控えるようにとの指示が出された。

しかし、被験者は BMN 165 を休薬するのを忘れ、同日の夜に BMN 165 を投与した。投与後、症状は発現しなかった。被験者は、アスピリン又はアスピリン含有製品の使用をやめるように指導された。治験責任医師は、蕁麻疹と BMN 165 投与を関連があるかもしれないと判断し、アスピリンの併用にも関連している可能性があるとした。治験責任医師はその後、アスピリンの投与直後に本事象が発現したことから、アスピリンが直接の原因である可能性が高いと述べた。

被験者番号：[redacted]-1005

人種：白人

試験開始時の投与量：0.001 mg/kg（PAL-002 試験）

事象発現時の投与量：59.7 mg（事象発現の 2 日前）

	重篤な有害事象
報告事象名	自殺未遂
基本語（MedDRA/J version 18.0）	自殺企図
転帰	回復
重症度	グレード 3
因果関係	関連なし

本被験者は 3[redacted] 歳の女性で体重は 5[redacted].7 kg であった。被験者は女性不妊手術（20[redacted] 年）を受けていた。現病歴は PKU（19[redacted] 年～）、接触性皮膚炎（19[redacted] 年～）、月経困難症（20[redacted] 年～）、不安（20[redacted] 年～）、うつ病（20[redacted] 年～）、発疹（20[redacted] 年～）、洞性徐脈（20[redacted] 年～）、頭痛（20[redacted] 年～）、下肢静止不能症候群（20[redacted] 年～）、不眠症（20[redacted] 年～）及び齲歯（発症時期不明）であった。

PAL-001 試験では、アルプラゾラム及び desvenlafaxine が併用されていた。20[redacted] 年 3 月 3 日、PAL-001 試験で 0.1 mg/kg の用量で BMN 165 投与を開始した。20[redacted] 年 11 月 3 日、PAL-002 に移行し、PAL-002 試験での投与（0.001 mg/kg/週）を開始した。PAL-002 試験では、トラゾドンが併用薬として追加された。PAL-002 試験で BMN 165 の用量を漸増し、0.3 mg/kg/週の用量で試験を完了した。アルプラゾラムとトラゾドンは試験期間中に併用が中止された。20[redacted] 年 2 月 23 日、PAL-003 試験に移行し、PAL-003 試験での投与（0.6 mg/kg/週）を開始した（Day 1）。Day 38 に desvenlafaxine の併用を中止した。

Day 240、非重篤なグレード 1 の不安発作が発現した。本事象に対する治療は報告されておらず、同日に回復した。Day 294、クロナゼパム及び fluoxetine の投与を開始した。本試験開始 1 年 11 か月後、複数日にわたって、不安に対する治療として、citalopram、アミトリプチリン、クロニジン、ガバペンチン、及び fluoxetine を単回又は短期コース（1 週間未満）で投与された。これらの薬剤との併用投与による有害事象は報告されなかった。Day 685 に fluoxetine の投与は中止され、Day 690 にクロナゼパムが増量された。Day 841、被験者の血中 Phe 濃度（20 µmol/L）及びチロシン濃度（0.9 µmol/L）はいずれも基準範囲を下回っていた。

Day 843、被験者は配偶者と口論した後、自殺を図るためにクロナゼパム 5.5 錠と fluoxetine 6 錠を服用した。救急科に搬送され、気分を安定させるために入院した。Day 844、ベンラファキシン及びロラゼパムの投与を開始した。被験者の気分は安定し、退院した（退院日の報告なし）。Day 848、うつ病及び自殺企図は回復したと判断された。これらの事象に対する BMN 165 の措置は変更なしであった。

被験者は試験期間中に不安及びうつ病の悪化を継続して発現し、精神神経用剤の追加調整が行われた。その後、自殺企図は報告されていない。治験責任医師は、自殺企図及びうつ病と BMN 165 投与をいずれも関連なしと判断した。

被験者番号：[redacted]-1103

人種：白人

試験開始時の投与量：0.01 mg/kg（PAL-002 試験）

事象発現時の投与量：11 mg

	重篤な有害事象
報告事象名	旅行者下痢
基本語（MedDRA/J version 18.0）	感染性下痢
転帰	回復
重症度	グレード 2
因果関係	関連なし

本被験者は 2[redacted] 歳の男性で体重は 9[redacted].2 kg であった。既往歴は肺炎（19[redacted] 年）、水痘（19[redacted] 年）、単核細胞症症候群（19[redacted] 年）、副鼻腔炎（19[redacted] 年）、インフルエンザ（19[redacted] 年）、ウイルス性髄膜炎（19[redacted] 年）、腎結石症（20[redacted] 年）、ブドウ球菌感染（20[redacted]～20[redacted] 年）、レンサ球菌性咽頭炎（20[redacted] 年）、うつ病（20[redacted]～20[redacted] 年）、気管支炎（20[redacted] 年）、副鼻腔炎（20[redacted] 年）及び肺うっ血（20[redacted] 年）であった。現病歴は PKU（19[redacted] 年～）、喘息（19[redacted] 年～）、真菌感染（20[redacted] 年～）、過敏症（20[redacted] 年～）及び季節性アレルギー（20[redacted] 年～）であった。

20[redacted] 年 3 月 21 日、PAL-002 試験で 0.01 mg/kg の用量で BMN 165 投与を開始した。その後、PAL-002 試験で BMN 165 の用量を漸増し、0.1 mg/kg/週の用量で試験を完了した。PAL-002 試験期間中、非重篤な一過性の悪心を除き、胃腸の有害事象は発現しなかった。20[redacted] 年 6 月 21 日、被験者は PAL-003 試験に移行し、PAL-003 試験での投与（0.1 mg/kg）を開始した（Day 1）。重篤な有害事象発現前の BMN 165（0.12 mg/kg）の直近の投与は Day 100 であった。

本試験開始約 3 か月後に被験者はメキシコに旅行した。Day 100、旅行から戻って約 1 週間後、被験者は断続的な血性下痢、悪心、腹部疝痛、発熱、浮動性めまい、頭部ふらふら感及び全身脱力を報告した。シプロフロキサシンを 4 回服用し、ある程度改善した後、下痢が再発した。Day 106、被験者はさらなる精密検査のために救急科を受診した。便寄生虫検査では、ジアルジア属、グラム陰性菌、サルモネラ、赤痢菌、カンピロバクター又は大腸菌 O157:H7 の存在を示唆する結果は認められなかった。アジスロマイシン、メトロニダゾール、静脈内輸液及びオンダンセトロンが追加投与された。これらの治療によって症状は改善し、Day 108 に感染性下痢は回復したと判断された。

本事象に対する BMN 165 の措置は投与中断であった。Day 111、0.06 mg/kg の用量で投与が再開された。PAL-003 試験期間中に、非重篤なグレード 1 の下痢が発現した（Day 174~197、Day 650~651、及び Day 2117~2118）。治験責任医師は、感染性下痢と BMN 165 投与を関連なしと判断した。また、他に考えられる感染症下痢の原因として寄生虫感染を挙げた。

被験者番号：[redacted]-1523

人種：白人

試験開始時の投与量：2.5 mg（165-205 試験）

事象発現時の投与量：53.6 mg

	重篤な有害事象	
報告事象名	アレルギー反応	喘息発作
基本語（MedDRA/J version 18.0）	過敏症	喘息
転帰	回復	回復
重症度	グレード 2	グレード 2
因果関係	関連があるかもしれない	関連なし

本被験者は 4[redacted] 歳の女性で体重は 11[redacted].2 kg であった。既往歴は耳感染（19[redacted]～19[redacted] 年）、扁桃炎（19[redacted]～19[redacted] 年）、骨挫傷（19[redacted] 年）、水痘（19[redacted] 年）、女性不妊手術（19[redacted] 年）、多嚢胞性卵巣（19[redacted]～20[redacted] 年）、尿管鏡検査（20[redacted] 年）、腎結石症（20[redacted]～20[redacted] 年）、子宮内膜症（20[redacted] 年）、子宮摘出（20[redacted] 年）、大腸ポリープ（20[redacted] 年）、食道炎（20[redacted] 年）、胃潰瘍（20[redacted] 年）及び結腸内視鏡検査（20[redacted] 年）であった。現病歴は PKU（19[redacted] 年～）、胸膜炎（19[redacted] 年～）、高血圧（19[redacted] 年～）、頭痛（19[redacted] 年～）、季節性アレルギー（19[redacted] 年～）、歯周病（20[redacted] 年～）、不安（20[redacted] 年～）、不眠症（20[redacted] 年～）、2 型糖尿病（20[redacted] 年～）、精神運能亢進（20[redacted] 年～）、健忘（20[redacted] 年～）、うつ病（20[redacted] 年～）、拡張機能障害（20[redacted] 年～）、血中コレステロール増加（20[redacted] 年～）、ビタミン D 欠乏（20[redacted] 年～）、脊椎炎（20[redacted] 年～）、リンパ節石灰化（20[redacted] 年～）、脂肪肝（20[redacted] 年～）、喘息（20[redacted] 年～）、睡眠時無呼吸症候群（20[redacted] 年～）、胃潰瘍（20[redacted] 年～）、鼻咽頭炎（20[redacted] 年～）、ホルモン値異常（20[redacted] 年～）及び血中マグネシウム減少（20[redacted] 年～）であった。また、シプロフロキサシン及びクリンダマイシンに対するアレルギーも報告されていた。前投薬は投与されていなかった。

20[redacted] 年 3 月 4 日、165-205 試験で 2.5 mg の用量で BMN 165 投与を開始した。165-205 試験での BMN 165 初回投与の際に、非重篤なグレード 1 の呼吸困難、右腕の発疹、左腕の関節痛、顔及び頚部の蕁麻疹が発現した。これらの事象に対する治療は報告されておらず、これらは同日中に回復した。これらの事象に対する措置として前投薬の追加はなく、試験期間中にこれらが再発することもなかった。165-205 試験で BMN 165 の用量を漸増し、53.6 mg の用量で試験を完了した。同年 8 月 20 日、PAL-003 試験に移行し、PAL-003 試験での投与（53.6 mg）を開始した（Day 1）。PAL-003 試験開始時からロラタジンの前投与を受けていた。被験者は Day 236 にロラタジンの前投薬を中止したことが報告された。

Day 210 の午後 5 時、被験者は通算 302 回目（PAL-003 試験では 206 回目）の投与を受けた。約 2 時間後、重篤なグレード 2 の過敏症反応を発現し、咳嗽、喘鳴、過去の右腕注射部位の“whelps”などを呈した。被験者は咽喉絞扼感及び呼吸困難を訴えた。午後 9 時にアドレナリンを自己投与後、症状は著明に緩和され、被験者の夫の運転で救急科の受診に向かった。

救急科では、急性呼吸窮迫は認められず、正常な呼吸音、心拍数、及び心調律が確認された。被験者によれば、そう痒、発疹、蕁麻疹、及び頭部ふらふら感はないとのことであった。

治療としてジフェンヒドラミン及び prednisone が経口投与された。午後 11 時 39 分、バイタルサインは、血圧 155/87 mmHg、動脈血酸素飽和度（SaO_2）99%、脈拍数 88 回/分であった。その約 2.5 時間後のバイタルサインは、血圧 137/78 mmHg、SaO_2 98%、脈拍数 98 回/分であった。Day 211 に被験者は帰宅した。

本事象に対し、BMN 165 投与を数回休薬した。Day 214、27 mg に減量して投与が再開された。Day 218~220、40.2 mg に増量され、Day 221 から 53.6 mg に戻されたが、いずれの用量でも過敏症は再発しなかった。

Day 581、喘息発作が発現し、救急車で病院に搬送された。胸部 X 線で異常所見はなく、胸部 CT スキャンで異常は認められなかった。臨床検査では、白血球 $12.3 \times 10^3/\mu L$（好中球 $6.9 \times 10^3/\mu L$）であった。本事象に対して、イプラトロピウム／サルブタモールが投与され、副腎皮質ステロイド薬（詳細不明）、及び抗生物質（詳細不明）が静脈内投与された。被験者は 2 週間のコース（4 mg/日を 14 日間）でプレドニゾロンの経口投与を受けた。退院時の診断は喘息及び反応性気道疾患の悪化であった。Day 584 にこれらの事象は回復したと判断された。これらの事象に対する BMN 165 の措置は変更なしであった。さらに、PAL-003 試験期間中の Day 876~884 に、非重篤なグレード 2 の喘息発作が発現した。

治験責任医師は、過敏症と BMN 165 投与を関連があるかもしれないと判断し、喘息と BMN 165 投与を関連なしと判断した。

被験者番号：[redacted]-1518

人種：白人

試験開始時の投与量：2.5 mg（165-205 試験）

事象発現時の投与量：56.25 mg（過敏症）、75 mg（アナフィラキシー反応）

	重篤な有害事象	
報告事象名	アレルギー反応	アナフィラキシー反応
基本語（MedDRA/J version 18.0）	過敏症	アナフィラキシー反応
転帰	回復	回復
重症度	グレード 2	グレード 3
因果関係	関連があるかもしれない	関連があるかもしれない

本被験者は 2[redacted] 歳の男性で体重は 11[redacted].2 kg であった。現病歴は PKU（19[redacted] 年～）、季節性アレルギー（20[redacted] 年～）及び皮膚乾燥（20[redacted] 年～）であった。前投薬の投与はなかった。

20[redacted] 年 1 月 29 日、165-205 試験で 2.5 mg の用量で BMN 165 投与を開始した（165-205 試験 Day 1）。BMN 165 投与時に非重篤な悪寒及び発熱が発現した後、165-205 試験 Day 15 よりロラタジンが前投与された。

165-205 試験期間中に、被験者はアナフィラキシー反応の可能性のある事象を 2 回発現していた。

- 165-205 試験 Day 59（15.0 mg）：非重篤なグレード 2 の潮紅、グレード 1 の呼吸困難及び低血圧。事象発現後 BMN 165 を 4 日間休薬し、その後、同じ用量（15.0 mg）で再開した。
- 165-205 試験 Day 158（75.0 mg）：非重篤なグレード 2 の呼吸困難、潮紅、そう痒症。事象発現後 BMN 165 を 3 日間休薬し、その後、同じ用量（75.0 mg）で再開した。

上記のとおり投与が再開され、試験完了後、同年 7 月 15 日、PAL-003 試験に移行し、75.00 mg の用量で投与を開始した。ロラタジンの前投与は継続した。被験者とその妻が妊娠を試みるため、被験者は Day 193~391 に自発的に BMN 165 を休薬した。Day 392 に 37.50 mg の用量で投与を再開し、Day 406 に 56.25 mg に増量した。

Day 421 午後 7 時 40 分、被験者は 56.25 mg の用量で BMN 165 の投与を受けた。訪問看護師が投与に立ち会い、左下腹部に 1 mL を 2 回、右下腹部に 1.75 mL を 1 回の投与が行われた。投与前のバイタルサインは、脈拍数 68 回/分、体温 36.4 °C、血圧 129/79 mmHg であった。投与直後、喘鳴を伴う努力性呼吸、咽喉しびれ感、潮紅、手掌のそう痒が発現した。バイタルサインは、脈拍数 46 回/分、酸素飽和度 86%であった。被験者は足を上げて横になるように指示された。午後 7 時 50 分、訪問看護師がアドレナリンを投与した。被験者が洗面所に行こうとして座位をとったところ空嘔吐及び強い冷感が発現した。

午後 8 時、激しい戦慄が発現し、被験者は救急科に行くよう助言されたが拒否した。午後 8 時 10 分、訪問看護師が治験実施医療機関に連絡し、ジフェンヒドラミンを投与するよう指示された。午後 8 時 45 分、ジフェンヒドラミンを入手し、経口投与した。同時刻のバイタルサインは SaO_2 95%、脈拍数 127 回/分であった。戦慄が持続していたため、血圧は測定できなかった。

午後 9 時 15 分、バイタルサインは脈拍数 117 回/分、酸素飽和度 97%であった。被験者は安静にしていたが、断続的な戦慄が発現し続けた。午後 10 時 25 分までに、被験者は「100%良くなった」と感じていたが疲労を自覚していた。同時刻のバイタルサインは、脈拍数 129 回/分、血圧 109/78 mmHg、SaO_2 97%であった。訪問看護師は午後 10 時 30 分に退出した。

翌日、被験者によれば「大丈夫だが痛みがある」感じがしていた。前日に発現した事象のため、予定されていた BMN 165 の投与は休薬となった。Day 423、トリプターゼ値は基準範囲内であった（4.3 µg/L）。Day 424、被験者の前投薬はロラタジンからフェキソフェナジン及びラニチジンに変更され、56.25 mg で BMN 165 投与が再開された。治験責任医師は本事象を非重篤なグレード 2 の過敏症反応として報告したが、治験依頼者は本事象の評価を重篤に改めた。

Day 424 からは、フェキソフェナジン及びラニチジンを前投与して PAL-003 試験での BMN 165（56.25 mg）の連日投与が継続された。Day 434、BMN 165 の用量が 75.00 mg に戻された。Day 557、BMN 165 投与 15 分後に、非重篤で軽度な手掌のそう痒、並びに胸部、腹部、腕、脚、鼠径部、及び殿部の蕁麻疹が発現した。

Day 574 午後 8 時、被験者は 75.00 mg の用量で BMN 165 の投与を受けた。訪問看護師が注射に立ち会い、右上腹部及び左上腹部にそれぞれ 2.5 mL ずつ分けて投与が行われた。被験者によれば、注射について特に痛みはなかったとのことであった。投与前のバイタルサインは、血圧

124/90 mmHg、脈拍数 92 回/分、呼吸数 14 回/分、体温 36.3 ℃ であった。報告では、前投薬としてフェキソフェナジン、ラニチジン、及びジフェンヒドラミンが午後 7 時 5 分に投与された。2 回目の投与から約 10 秒後に、息切れが発現した。被験者の眼は「ぼうっと」して充血していたと報告された。被験者は腕と脚のそう痒、及び手を広げたときの痛みを訴えた。午後 8 時 5 分にアドレナリンが投与され、そう痒は回復した。舌及び口唇の腫脹が始まったため、救急電話に架電した。被験者の呼吸が浅くなってきたため、下肢を上げて仰臥位とした。

午後 8 時 15 分、2 度目のアドレナリン投与が行われた。呼吸器所見として、吸気時と呼気時の喘鳴が両胸で聴取された。呼吸困難及び嚥下困難も認められた。同時刻のバイタルサインは、体温 37.4 ℃、脈拍数 125 回/分（弱い糸様脈）、呼吸数は 10 回/分で浅く、血圧 90/60 mmHg、酸素飽和度 88%であった。爪床のチアノーゼが認められ、皮膚冷湿、蒼白、及び発汗がみられた。被験者は、腸と膀胱をコントロールできなくなるかのような感じがすると述べた。両下肢に筋痙縮が発現し、腕にも不随意性筋収縮が発現した。被験者は視界が真っ暗になったと報告した。午後 8 時 20 分、救急隊員が到着し、被験者は地元の病院に搬送された。搬送中、治療としてジフェンヒドラミンが静脈内投与され、血圧は「70 mmHg 台」であったと報告された。

午後 8 時 34 分、被験者は緊急科に到着した。同時刻の被験者の訴えによれば、気分は改善し、息切れや喘鳴はないが、やや悪心があるとのことであった。口唇の腫脹が認められたが、それ以外に特筆すべき身体所見はなかった。同時刻のバイタルサインは、血圧 134/91 mmHg、脈拍数 129 回/分、呼吸数 20 回/分、酸素飽和度 95%であった。治療として、静脈内輸液及びファモチジンの投与が行われた。午後 8 時 45 分、心電図で洞性頻脈が認められた。救急科で 4 時間観察され、午前 0 時 34 分に prednisone の処方箋を受け取り（最終的に投薬は受けなかった）、数日間ジフェンヒドラミンを服用するように指示を受けて帰宅した。アナフィラキシー反応は 8 月 26 日に回復したと判断された。被験者は翌日に治験責任医師と面会し、BMN 165 の以後の投与は中止することが決定され、PAL-003 試験を中止した。Day 575、臨床検査では、白血球 $22.74 \times 10^3/\mu L$ 及び好中球 91.4%（いずれも高値）、CRP 2.2 mg/dL（高値）、トリプターゼ 4.1 µg/L、C1 134 mg/L、C3 0.48 g/L（低値）、C4 0.08 g/L（低値）、及び変形赤血球症（3+）であった。

治験責任医師は、過敏症及びアナフィラキシー反応と BMN 165 投与をいずれも関連があるかもしれないと判断した。また、両事象とも Brown のアナフィラキシー重症度判定基準に基づく重度と判断した。

被験者番号：[redacted]-1501

人種：白人

試験開始時の投与量：2.5 mg（165-205 試験）

事象発現時の投与量：10.5 mg

	重篤な有害事象
報告事象名	虫垂炎
基本語（MedDRA/J version 18.0）	虫垂炎
転帰	回復
重症度	グレード 2
因果関係	関連なし

本被験者は 4[redacted] 歳の女性で体重は 7[redacted].5 kg であった。既往歴は皮膚嚢腫（20[redacted] 年）、腎結石症（20[redacted] 年）及び蜂巣炎（20[redacted] 年）であった。現病歴は PKU（19[redacted] 年～）、薬物不耐性（20[redacted] 年～）、高血圧（20[redacted] 年～）、薬物過敏症（20[redacted] 年～）及び洞性頻脈（20[redacted] 年～）であった。

20[redacted] 年 5 月 29 日、165-205 試験で 2.5 mg の用量で BMN 165 投与を開始した。その後、165-205 試験で BMN 165 の用量を漸増し、15.0 mg/日の用量で 165-205 試験を完了した。同年 11 月 13 日、PAL-003 試験に移行し、PAL-003 試験での投与（15.0 mg/日）を開始した（Day 1）。重篤な有害事象発現前の BMN 165（10.50 mg）の直近の投与は Day 1197 であった。

Day 1197、被験者は中等度の腹部中央の疼痛及び嘔吐を訴え、発熱や悪寒の随伴はなかった。被験者は救急科に行くよう勧められ、虫垂炎と診断されて入院した。被験者は虫垂切除を受けた（手術日の報告なし）。Day 1199 に虫垂炎は回復したと判断された。これ以上の詳細は報告されていない。本事象に対する BMN 165 の措置は投与中断であった。Day 1200 に投与（10.50 mg）が再開された。治験責任医師は、虫垂炎と BMN 165 投与を関連なしと判断した。

2.7.6.11.1.6 165-301 試験

被験者番号：[redacted]-3181

人種：白人

試験開始時の投与量：2.5 mg

事象発現時の投与量：2.5 mg

	重篤な有害事象
報告事象名	感電死
基本語（MedDRA/J version 18.0）	感電死
転帰	死亡
重症度	グレード 5
因果関係	関連なし

本被験者は 4[redacted] 歳男性で、20[redacted] 年 7 月 23 日に 165-301 試験で BMN 165 2.5 mg を投与開始した（Day 1）。事象発現前の BMN 165 の最終投与は Day 22 であった。

Day 30、被験者は致命的な感電を負った。近くの高圧電線からの電弧放電がエンジントラックのはしごにぶつかり、バスケットの中で放水ホースを持っていた被験者が感電した。体の 40%に及ぶ皮膚全層の電撃熱傷を負い、外傷センターへ空路で搬送された。気管切開及び輸液蘇生が行われ、人工呼吸器が装着された。その後、追加治療のため熱傷ユニットへ搬送された。被験者は本事象により 9 月 20 日に死亡した。報告された死因は感電死であり、剖検は行われなかった。

本事象に対する BMN 165 の措置は投与中止であり、試験は中止された。治験責任医師は感電死と BMN 165 投与を関連なしと判断した。

被験者番号：[redacted]-3018

人種：白人

試験開始時の投与量：2.5 mg

事象発現時の投与量：2.5 mg

	重篤な有害事象
報告事象名	稽留流産
基本語（MedDRA/J version 18.0）	稽留流産
転帰	回復
重症度	グレード 3
因果関係	おそらく関連あり

本被験者は 2[redacted] 歳女性で、20[redacted] 年 8 月 7 日に 165-301 試験で BMN 165 2.5 mg を投与開始した（Day 1）。過去に妊娠歴はなかった。スクリーニング時（7 月 16 日）の尿妊娠検査は陰性であった。Day 14 の予定外の妊娠検査の結果、陽性であった。最終月経開始日は 6 月 24 日であり、受胎日は 7 月 14 日と推定された。妊娠判明後は BMN 165 の投与を中止した。試験期間中に BMN 165 2.5 mg を計 3 回投与した。妊娠初期に BMN 165 に曝露されていたと考えられた。

Day 37、超音波検査で 8 週 2 日相当の胎児の極（fetal pole）が認められたが（最終月経開始日に基づく在胎週数は 11 週 3 日）、胎児の心音がなかった。稽留流産と診断された。Day 45、頚管拡張及び掻爬術が行われ、本事象は回復したと判断された。治験責任医師は稽留流産と BMN 165 投与をおそらく関連ありと判断した。また、他に考えられる原因として、血中 Phe 濃度上昇（7 月 16 日のスクリーニング時点で 1116 mmol/L、Day 14 時点で 1210 mmol/L、Day 21 時点で 932 mmol/L、Day 28 時点で 262 mmol/L）が挙げられた。

被験者番号：[redacted]-3137

人種：白人

試験開始時の投与量：2.5 mg

事象発現時の投与量：10 mg

	重篤な有害事象
報告事象名	アレルギー反応
基本語（MedDRA/J version 18.0）	過敏症
転帰	回復
重症度	グレード 3
因果関係	おそらく関連あり

本被験者は 1[redacted] 歳男性で、20[redacted] 年 2 月 25 日に 165-301 試験で BMN 165 2.5 mg/週を投与開始した（Day 1）。前投薬はラニチジン、ナプロキセン及びフェキソフェナジンであった。165-301 試験期間中に BMN 165 の用量を漸増し、Day 57 に 10 mg/日の用量で 11 回目の投与を行った。

Day 59 の午後 5 時 11 分、10 mg の BMN 165 を投与した。本投与前に処方された前投薬を投与しなかった。投与前のベースラインのバイタルサインは記録されていない。午後 11 時、被験者の両親が注射部位の出血に気づいた。直後に不安、めまい感及び息切れが発現した。発疹の報告はなかった。被験者の母親がアドレナリンを投与し、観察のため両親が被験者を車で地域の救急科に搬送した。Day 60 の午前 12 時 42 分、救急科でのバイタルサインは、体温 36.8 °C、脈拍数 110 回/分、血圧 121/64 mmHg であった。被験者は弱々しい様子で息切れがみられ、浮動性めまい、頭痛、悪心及び嘔吐も訴えた。心肺検査に異常はなく、神経障害はなかった。午前 3 時 58 分の退院前のバイタルサインは脈拍数 87 回/分及び血圧 97/59 mmHg であった。本事象は Day 60 時点で回復したと判断された。

本事象発現後の Day 65 午後 2 時 20 分の臨床検査結果はトリプターゼ 5.3 µg/L（基準範囲内）、C3 86.7 mg/dL（低値）、C4 8.2 mg/dL（低値）及び CRP 0.736 mg/dL（基準範囲：0.287 mg/dL 以下）であった。

BMN 165 の投与は Day 72 まで中断され、同日、クリニックにて低用量（2.5 mg）の BMN 165 が投与された。なお、ラニチジン、ナプロキセン及びフェキソフェナジンによる前投与も行われた。同事象は再発しなかった。Day 80 に用量の漸増を再開し、同事象の再発はなく、Day 100 に 40 mg/日が投与された。

治験責任医師は過敏症と BMN 165 投与をおそらく関連ありと判断した。治験責任医師によると、注射部位の出血から、皮下ではなく直接血管に投与された可能性がある。

被験者番号：[redacted]-3200

人種：白人

試験開始時の投与量：2.5 mg

事象発現時の投与量：2.5 mg/週

	重篤な有害事象
報告事象名	重度のアレルギー反応
基本語（MedDRA/J version 18.0）	過敏症
転帰	回復
重症度	グレード 3
因果関係	おそらく関連あり

本被験者は 3[redacted] 歳男性で、20[redacted] 年 10 月 30 日に 165-301 試験で BMN 165 2.5 mg/週を投与開始した（Day 1）。前投薬はイブプロフェン、ロラタジン及びラニチジンであった。病歴はペニシリンに対する薬物過敏症であった。本試験で投与された BMN 165 は、試験開始時の 1 回のみであった。Day 4、インフルエンザワクチン（Novartis 社 Fluvirin）を接種した。

Day 7 の午前 5 時、両手の腫脹、腰部及び臀部の蕁麻疹、顔面及び口唇の広汎性腫脹、並びにわずかな息切れを含む重度の過敏症反応が発現した。治療としてロラタジンが投与されたが症状は改善せず、本試験の治験責任医師へ連絡を試みたが連絡がとれず、救急科を受診した。救急科での臨床検査値は白血球 11.5 u/L（好中球 8.6 μ/L）であり、血圧は 119/70 mmHg であった。治療としてジフェンヒドラミンの筋肉内注射、経口メチルプレドニゾロン、静脈内輸液、経鼻酸素投与が行われた。経口ステロイドが処方され、午前 10 時に退院した。午前 10 時 43 分、被験者の報告によると、両手にはまだ腫脹がみられたが、その他の症状は消失していた。Day 11 の時点で、全ての事象は回復したと判断された。本事象に対する過敏症検査は行われなかった。

Day 26 に非重篤なグレード 1 の蕁麻疹、Day 29 に非重篤なグレード 2 の口唇腫脹が発現した。治療としてメチルプレドニゾロンが 1 コース投与され、口唇腫脹は Day 30 までに、蕁麻疹は Day 41 までに回復した。

過敏症、口唇腫脹及び蕁麻疹によって BMN 165 の以後の投与は中止となり、被験者は試験を中止した。治験責任医師は本事象と BMN 165 投与をおそらく関連ありと判断した。治験責任医師によると、過去のインフルエンザワクチン接種時にはこれらの反応はなかったが、今回のインフルエンザワクチン接種が過敏症の要因となった可能性がある。

被験者番号：[redacted]-3132

人種：白人

試験開始時の投与量：2.5 mg

事象発現時の投与量：10 mg/日

	重篤な有害事象
報告事象名	血清病
基本語（MedDRA/J version 18.0）	血清病
転帰	回復
重症度	グレード 3
因果関係	おそらく関連あり

本被験者は 1[redacted] 歳女性で、20[redacted] 年 3 月 7 日に 165-301 試験で BMN 165 2.5 mg を投与開始した（Day 1）。病歴は湿疹であり、試験開始時の併用薬はヒドロキシジン、クロベタゾール局所投与、デソゲストレル／エチニルエストラジオール、チロシン及び栄養補助食品であった。試験開始時の前投薬はセチリジンであった。試験開始から Day 55 までの期間に再発性の非重篤なグレード 1 の注射部位反応が認められたが、治療を必要とせず、BMN 165 の投与に変更はなかった。Day 64 に 20 mg/日で BMN 165 投与を開始した。

Day 71、非重篤なグレード 2 の関節痛が発現した。治療としてアセトアミノフェン、イブプロフェン、ケトロラク、ヒドロコドン及びヒドロモルフォンが投与され、本事象は Day 78 に回復した。Day 73、非重篤なグレード 1 の嘔吐が発現し、Day 77 の臨床検査結果で非重篤なグレード 1 の CRP 上昇（16.8 mg/dL、スクリーニング時の 0.441 mg/dL から上昇、基準範囲：0.287 mg/dL 以下）が認められた。BMN 165 は Day 72 の投与後に中断され、前投薬にラニチジンを追加し、Day 78 に 5 mg の用量で再開した。

Day 83 に BMN 165 の用量を増量し、10 mg に戻した。同日、BMN 165 投与の約 1 時間前に予定どおり前投与（セチリジン及びラニチジン）を行った。午後 12 時 30 分、10 mg の BMN 165 を自己投与した。数分以内に嘔吐と意識を失いそうな感覚を伴う激しい関節痛及び口唇腫脹が発現した。エピペンを投与しなかったが、後にその理由についてエピペンの場所がわからなかったからであると述べた。午後 12 時 37 分に救急車を要請した。通信指令員によると呼吸は異常であったが、その他の点では注意を払っている様子であり、適切に応答していた。被験者は通信指令員に、今回の反応はこれまでに経験した中で最悪であり、視覚障害、体の痛み、悪寒及び嘔吐があると伝えた。午後 12 時 48 分に救急車が到着し、床に座り込み嘔吐している状態で発見された。被験者は悪心、嘔吐、全身の脱力及び体の痛みを訴え、腹痛、息切れ、しびれ又はピリピリ感はいずれもないと述べた。その他の身体所見は正常であった。バイタルサインは、血圧 99/62 mmHg、脈拍数 118 回/分、呼吸数 18 回/分、酸素飽和度 97%であった。オンダンセトロンによる治療を受け、嘔吐及び悪心は改善した。

午後 1 時 8 分に救急車が病院へと出発した。搬送中の心電図検査で、洞性頻脈（脈拍数 118～130 回/分）が認められ、その他のバイタルサインは、血圧 125/78 mmHg 及び酸素飽和度 98%で

あった。午後 1 時 13 分に病院に到着し、ナプロキセン、ラニチジン、セチリジン及びケトロラクの投与後、全身の関節痛及び倦怠感が生じた。その後、悪心、びまん性疼痛、嘔吐及び腹部痙攣を伴う失神寸前の状態が発現した。過去にも同様の症状を経験したとのことであった。午後 1 時 45 分、バイタルサインは、血圧 123/62 mmHg、脈拍数 132 回/分、体温 38.0 ℃、室内気下の酸素飽和度 96%であった。身体所見で特記すべき変化は認められなかった。臨床検査値は CRP 上昇（3.04 mg/dL、基準範囲：0.287 mg/dL 以下）及びトリプターゼ 6.7 µg/L であり、本事象に対する治療としてジフェンヒドラミン、ヒドロモルフォン、ファモチジン、デキサメタゾン及び輸液が静脈内投与された。治療により軽快し、安定した状態で午後 4 時 58 分に退院した。重篤なグレード 3 の血清病、非重篤なグレード 1 の嘔吐及び非重篤なグレード 2 の失神寸前の状態と診断された。

試験期間中の補体値は以下のとおりであった。

（基準範囲）	補体第 3 成分 （90～180 mg/dL）	補体第 4 成分 （10～40 mg/dL）
Day 1	131.0	22.7
Day 47	143.0	31.2
Day 77	182.0	29.4
試験終了時（Day 109）	110.0	21.4

血清病、嘔吐及び失神寸前の状態に対する BMN 165 の措置は投与中止であった。治験責任医師は本事象と BMN 165 投与をおそらく関連ありと判断した。

被験者番号：[redacted]-3234

人種：白人

試験開始時の投与量：2.5 mg

事象発現時の投与量：10 mg

	重篤な有害事象
報告事象名	アナフィラキシー
基本語（MedDRA/J version 18.0）	アナフィラキシー反応
転帰	回復
重症度	グレード 3
因果関係	おそらく関連あり

本被験者は 2[redacted] 歳女性で、20[redacted] 年 4 月 13 日に 165-301 試験で BMN 165 2.5 mg/週を投与開始した（Day 1）。既知の食物又は薬剤アレルギー、若しくは季節性アレルギーはいずれもなく、アトピーの病歴もなかった。試験開始時に前投薬は報告されなかったが、4 月 22 日に非重篤な注射部位反応、悪寒、悪心及び発熱が発現した後、Day 12 にラニチジン及びイブプロフェンによる前投与を開始した。試験期間中の前投薬は以下のとおりであり、頻繁に変更された理由は、非重篤なグレード 1 及びグレード 2 の注射部位反応が Day 10～130 の間持続したためであった。

- イブプロフェン－Day 12～37
- ロラタジン－Day 13～47
- ラニチジン－Day 12～166
- セチリジン－Day 38～166
- ナプロキセン－Day 38～166

Day 1～38 に 2.5 mg を週 1 回投与し、Day 42 に 10 mg に増量した。注射部位反応が持続したため Day 65 に 2.5 mg に減量し、Day 109 に再び 10 mg に増量した。Day 119 に隔日投与を開始し、Day 125 に連日投与を開始した。

Day 148、用量を 20 mg に増量したが、同用量での 5 回目の投与後に非重篤なグレード 1 の関節痛が発現した。Day 152 から発現した本事象に対し BMN 165 の投与を中断した。なお、本事象により減量する予定であったが、10 mg の用量を投与するのに必要な器具を持ち合わせていなかったため投与を中断することとなった。Day 163、10 mg の用量で投与を再開した。

Day 166 の午後 9 時 30 分、予定どおり前投与を行った。午後 10 時 54 分、BMN 165 を注射したが、普段よりも痛みが強かったとのことであった。投与約 2 分後に、重篤なグレード 3 のアナフィラキシー反応が発現した。グレード 1 の蒼白、グレード 1 の顔面及び口唇の錯覚感、グレード 1 の両耳の灼熱感、振戦、グレード 2 の悪心、並びに息が詰まる感覚及び呼吸困難を伴う胸部絞扼感（グレード 1 の呼吸困難）を含む症状がみられた。被験者の夫がアドレナリンを投与した後、被験者は 2～3 分間嘔吐した。救急車で救急科に搬送され、午後 11 時 38 分、息切

れなし、胸痛なしと評価され頻脈が認められたが、その他の状態は良好な様子であった。身体所見は心拍数増加を除き正常であった。午後 11 時 44 分のバイタルサインは脈拍数 124 回/分、呼吸数 20 回/分、体温 37.4 °C、血圧 105/70 mmHg、酸素飽和度 98%であった。被験者によると、発熱、咳嗽、悪寒、鼻水、咽頭痛、背部痛、胸痛、息切れ、下痢、排尿困難、頻尿、下肢痛、下肢腫脹又はそのほか急性の症状はいずれもないとのことであった。身体所見で呼吸窮迫は認められず、心拍数は増加していたが、規則的であった。治療として輸液、ファモチジン、ジフェンヒドラミン及びオンダンセトロンの静脈内投与、並びに prednisone の経口投与が行われた。

救急科での観察下で、その後数時間で具合が良くなったと報告された。午前 12 時 54 分までに心拍数は 96 回/分まで減少し、血圧は 90/52 mmHg で、その他のバイタルサインは基準範囲を維持していた。午前 2 時 31 分、血圧 89/59 mmHg、心拍数 89 回/分であり、同時点で被験者は治療薬投与後に「具合が良くなった」と報告した。午前 5 時 12 分、バイタルサインは血圧 94/65 mmHg、心拍数 80 回/分であった。午前 6 時、5 日間分の経口 prednisone を処方され退院した。

アナフィラキシー反応による BMN 165 の措置は投与中止であった。治験責任医師はアナフィラキシー反応と BMN 165 投与をおそらく関連ありと判断した。

被験者番号：[redacted]-3075

人種：白人

試験開始時の投与量：2.5 mg

事象発現時の投与量：10 mg

	重篤な有害事象
報告事象名	乳房の乳頭腫
基本語（MedDRA/J version 18.0）	乳頭腫
転帰	回復
重症度	グレード 3
因果関係	関連なし

本被験者は 3[redacted] 歳女性で、20[redacted] 年 11 月 14 日に 165-301 試験で BMN 165 2.5 mg を投与開始した（Day 1）。乳癌又はその他の癌の病歴は報告されなかった。Day 42 に用量を 10 mg に増量し、事象発現前の BMN 165 の最終投与は Day 63 であった。

同日、両胸のマンモグラフィ検査で右乳房の前内側部（内外斜位方向撮影で右乳房上部、内外方向撮影で右乳房やや下部）に一部境界明瞭な新たな 4 mm 大の結節影が発見され、グレード 3 の乳頭腫と特定された。Day 83 のマンモグラフィ再検査でも前回の検査所見が確認され、線維腺組織と重なって描出されている可能性が高いと考えられた。超音波検査で、右乳房 4 時方向の乳頭から 1 cm の距離に 0.6 cm 大の不均一な低エコー性小結節が、右乳房 9 時方向の乳頭から 6 cm の距離に 0.6 cm 大の不整形の低エコー性小結節が認められた。Day 84 に超音波ガイド下コア生検が行われ、病理学検査の結果はいずれの小結節も腺嵌入像を伴う異型硬化性乳管内乳頭腫であると報告された。

Day 134、乳頭腫の外科的切除が行われた。これ以上の詳細は報告されていないが本事象は同日に回復したと判断された。本事象に対する BMN 165 の措置は変更なしであった。治験責任医師は乳頭腫と BMN 165 投与を関連なしと判断した。

被験者番号：[redacted]-3087

人種：白人

試験開始時の投与量：2.5 mg

事象発現時の投与量：40 mg/日

	重篤な有害事象
報告事象名	過敏症反応
基本語（MedDRA/J version 18.0）	過敏症
転帰	回復
重症度	グレード 2
因果関係	おそらく関連あり

本被験者は 2[redacted] 歳女性で、20[redacted] 年 12 月 4 日に 165-301 試験で BMN 165 2.5 mg/週を投与開始した（Day 1）。Day 10 にセチリジンによる前投与を開始した。病歴は季節性アレルギーであった。165-301 試験の期間中に BMN 165 の用量を漸増し、Day 189 に 40 mg/日に増量して 95 回目の投与を行った。Day 12 から注射部位の大腿に浮腫、紅斑又はそう痒として報告された非重篤なグレード 1 又は 2 の注射部位反応が繰り返し発現した。Day 74、注射部位浮腫に加え、非重篤なグレード 2 の悪心、嘔吐及び発熱が発現し、ジフェンヒドラミンで治療された。Day 124、前投薬にラニチジンを追加した。

Day 204 の午前 6 時 48 分、前夜（午後 11 時）にセチリジン及びラニチジンが前投与された後、同日の 1 回目の BMN 165 注射を受けた。注射前のバイタルサインは記録されなかった。午前 7 時 10 分、同日の 2 回目の注射時、呼吸困難及び全身の熱っぽさが発現した。呼吸困難は 5 分以内に、発熱症状は 15 分以内に改善した。アドレナリン投与の準備をしたが投与はしなかった。これらの症状が治まった後に頭痛及び疲労が発現し約 1 時間持続した。最初に呼吸困難が発現した約 45 分後に胃腸痙攣が発現し午前 8 時 30 分まで持続した。下痢又は嘔吐はなかった。本事象に対する治療としてセチリジンが投与され（治験責任医師の指示で午前 8 時に投与）、本事象は同日中に回復したと判断された。Day 209 に実施した過敏症検査の結果は、CRP 0.282 mg/dL（基準範囲：0.287 mg/dL 以下）、C3 118.0 mg/dL（基準範囲内）、C4 18.5 mg/dL（基準範囲内）及びトリプターゼ 3.9 μg/L であった。

過敏症により BMN 165 投与を一時的に中断したが Day 209 に 10 mg の用量で再開した。本事象は再発せず、Day 217 に用量漸増を再開した。Day 224 に被験者は再び 40 mg/日の投与を受けた。

治験責任医師は過敏症と BMN 165 投与をおそらく関連ありと判断した。

被験者番号：[redacted]-3023

人種：白人

試験開始時の投与量：2.5 mg

事象発現時の投与量：40 mg

	重篤な有害事象
報告事象名	治験薬投与後のアナフィラキシー様反応
基本語（MedDRA/J version 18.0）	アナフィラキシー様反応
転帰	回復
重症度	グレード 3
因果関係	おそらく関連あり

本被験者は 3[redacted] 歳女性で、20[redacted] 年 8 月 12 日に 165-301 試験で BMN 165 2.5 mg/週を投与開始した（Day 1）。前投薬はセチリジンであった。165-301 試験期間中に BMN 165 の用量を漸増し、Day 70 に 40 mg/日に増量して 28 回目の投与を行った。

Day 78 午後 7 時 56 分、BMN 165 40 mg が投与された。BMN 165 投与「直後」（時刻の報告なし）に、胸部絞扼感、口唇腫脹、胸部の潮紅及び両耳の耳鳴りを含む重篤なグレード 3 のアナフィラキシー様反応が発現した。経口ジフェンヒドラミン錠を 2 錠服用した後、家族を呼んだ。家族はアドレナリン注射を投与して、911 番に電話した。当時、被験者にはチアノーゼが認められた。事象発現時のバイタルサインは報告されていない。アドレナリン投与後に被験者は嘔吐し下痢が発現した。救急車が到着し病院へ搬送された。救急車到着時には被験者の症状はかなり改善していたと報告された。救急車内で被験者は嘔吐し続け、オンダンセトロンの静脈内投与及び経鼻的酸素投与が行われた。

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

事象発現後、Day 79 に予定していた次回の BMN 165 の用量を 10 mg に減量した。事象発現後は前投薬にメチルプレドニゾロン及びモンテルカストを追加した。Day 79 の BMN 165 投与後、非重篤なグレード 1 の注射部位蕁麻疹が注射部位の両大腿に発現したが治療なしで回復し、それ以外に以前の症状は再発しなかった。

Day 79 の臨床検査で非重篤なグレード 2 の CRP 異常及び C4 の減少が認められた。

基準範囲	CRP (mg/dL) 0.287 以下	補体第 4 成分 （mg/dL） 10.0～40.0	補体第 3 成分 （mg/dL） 90.0～180.0
スクリーニング （投与開始 14 日前）	0.255	-	-
Day 1	-	29.9	167.0
Day 50	0.490	31.1	146.0
Day 79	3.120	< 5.0	51.9
試験終了時 （Day 109）	0.505	30.9	184.0

Day 109 に C4 減少は回復したと判断され、一方 CRP 異常は軽快と判断されたが持続していた。CRP 異常及び C4 減少により BMN 165 の投与を中止した。

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

被験者番号：[redacted]-3053

人種：白人

試験開始時の投与量：2.5 mg

事象発現時の投与量：10 mg

	重篤な有害事象
報告事象名	血清病
基本語（MedDRA/J version 18.0）	血清病
転帰	回復
重症度	グレード 3
因果関係	おそらく関連あり

本被験者は 1[redacted] 歳女性で、20[redacted] 年 10 月 9 日に 165-301 試験で BMN 165 2.5 mg を投与開始した（Day 1）。病歴は季節性アレルギーであった。試験開始時の前投薬はなかった。Day 12 から非重篤なグレード 1 の注射部位浮腫が繰り返し発現し、Day 22 にセチリジンによる前投与を追加した。Day 36 に BMN 165 の用量を 10 mg に増量した。

Day 53、非重篤なグレード 2 の両手の関節痛が発現した。ナプロキセン及びイブプロフェンによる治療が行われ、Day 57 に前投薬にモンテルカストを追加した。痛みは両腕へ拡散し（特に左側）、腕を使えないほど重度であったとのことであった。Day 60、前日から発現した咽頭腫脹並びに左顎及び頚部の痛みを訴え救急科を受診した。午前 11 時 53 分、バイタルサインは体温 37.0 ℃、脈拍数 96 回/分、呼吸数 20 回/分、血圧 116/74 mmHg、室内気下の酸素飽和度 100%であった。尿検査結果は細菌 3+であり、非重篤なグレード 1 の尿路感染と診断された。本事象に対する治療としてジフェンヒドラミン、輸液、メチルプレドニゾロン及びスルファメトキサゾ

ール／トリメトプリムが投与された。重篤なグレード 3 の血清病と診断された。被験者は軽快し始めて午後 3 時 55 分に退院した。

試験期間中の補体値は以下のとおりであった。

基準範囲	補体第 3 成分 90～180 mg/dL	補体第 4 成分 10～40 mg/dL
Day 1	101.0	13.9
Day 22	110.0	13.8
Day 50	64.3	< 5.0
試験終了時（Day 98）	122.0	16.2

血清病は同日中に尿路感染及び関節痛は Day 66 までに回復したと判断された。血清病及び尿路感染により BMN 165 の投与を中止し、血清病により被験者は試験を中止した。治験責任医師は血清病と BMN 165 投与をおそらく関連あり、尿路感染と BMN 165 投与を関連なしと判断した。

被験者番号：[redacted]-3177

人種：白人

試験開始時の投与量：2.5 mg

事象発現時の投与量：非該当（事象発現前に投与中止し、最終投与量は 40 mg/日）

	重篤な有害事象
報告事象名	死産
基本語（MedDRA/J version 18.0）	死産
転帰	回復
重症度	グレード 3
因果関係	関連なし

本被験者は 2[redacted] 歳女性で、20[redacted] 年 7 月 15 日に 165-301 試験で BMN 165 2.5 mg を投与開始した（Day 1）。病歴は水痘及び高血圧であり、現病歴は腟ヘルペス感染症であった。喫煙歴、アルコール摂取歴、及び薬物使用歴はいずれもなかった。過去に 3 回の妊娠歴があり全て正常出産であった。1 回目の妊娠期間中に子癇前症が発現し、本試験開始約 2 年前の 3 回目の妊娠では帝王切開で出産した。出産児の医学的状態は脳性麻痺（第一子）、肩甲難産（第二子、第三子）、巨大児（第何子か不明）であった。本試験登録時の併用薬はビタミン/ミネラル及び経口避妊薬（ノルエチステロン）であった。試験期間中、フェキソフェナジン及びラニチジンによる前投与が行われ、チロシンも投与された。試験期間中に投与したその他の併用薬はイブプロフェン、アシクロビル（10 日間、最終投与日は Day 47）、ナプロキセン、セチリジン（2 日間）、ヒドロコルチゾン（7 日間、最終投与日は Day 141）及びリシン（34 日間、最終投与日は Day

172）であった。通常の漸増スケジュールに従い 165-301 試験で最大 40 mg/日（Day 71～）まで増量した。

Day 184、165-301 試験の試験終了来院日の尿妊娠検査の結果、陽性であった。妊娠は 165-302 試験への登録のためのスクリーニング来院時の血清妊娠検査でも確認された。最終月経開始日は Day 149 であり、出産予定日は Day 429 であった。Day 185、妊娠により BMN 165 の以後の投与は中止となり 165-302 試験に移行しなかった。治験責任医師の記録では、165-301 試験期間中に血中 Phe 濃度は低下し、Day 108～184 の血中 Phe 濃度は 0 µmol/L と、試験中止前の 3 か月間は低フェニルアラニン血症が認められた。

Day 200 の初回の産科来院時の臨床検査では、血液型 AB+、RPR 非反応、風疹 IgG 免疫スクリーニング陰性、HBsAg 陰性、HIV 1 陰性及び HIV 2 陰性であった。Day 393、B 群連鎖球菌スクリーニングで B 群連鎖球菌は単離されなかった。産科への最終来院日は Day 400 であった。臨床検査では血液型 Rh 陽性、抗体スクリーニング陰性であった。胎児超音波検査では頭位、羊水指数 19.2、胎盤グレード 2 の前壁胎盤、BPP 8/8、収縮期／拡張期血流比正常であり、子宮離開（uterine window）の所見はなかった。妊婦健診のため全 11 回来院したと報告された。

Day 406 午後 8 時 30 分（妊娠 36 週 6 日）、腟液の漏出が始まった。Day 407 午前 12 時 33 分、3 分間隔の陣痛が発現した。被験者によると、小出血があったが通常の月経期間中の出血よりも少なく、腹痛や外傷はないとのことであった。腟液の漏出後に胎動はなかったと報告されているが夕方の早い時間には胎動があり、その時点では胎児はよく動いていると感じたとのことであった。妊娠中に体重が[redacted].1 kg 増加し（7[redacted].8 kg から 7[redacted].8 kg）、直近の Phe 濃度は妊娠期間中の目標範囲内であったと報告されている。同日の臨床検査値は白血球及び赤血球は基準範囲内であったが、ヘモグロビン（10.8 g/dL、LLN：11.8 g/dL］及びヘマトクリット（32.9%、LLN：35%）の減少が認められた。クライハウアー・ベトケ染色で胎児由来細胞は認められなかった。パルボウイルス B19 IgG 又は IgM はいずれも陰性で、β-2 糖タンパク IgG 及び IgM はいずれも 9.4（基準範囲：20 以下）であった。被験者によると、子宮頚部細胞診で異常なし、性感染症の罹患歴なし、ループ式電気焼灼切除法又は頚管拡張及び掻爬術の施行歴もなしとのことであった。

バイタルサインは血圧 132/82 mmHg、脈拍数 101 回/分、体温 37.1 ℃、及び呼吸数 16 回/分であった。子宮頚部検査で 3 cm の開大及び 50%の展退がみられ、触知可能な膜はなかった。ベッドサイドでの超音波検査で単胎、頭位、嚢胞様の前壁胎盤が認められ、胎盤の明らかな剥離はなかった。胎児の心拍は確認できず、死産と診断された。午前 3 時 30 分、人工破水により分娩を促進した。破水タイプは漏出であり、腟液の色はピンクであった。オキシトシンが投与され、午後 12 時 35 分に経腟自然分娩により死産男児を娩出した（体重 3.[redacted] kg、体長 5[redacted].0 cm）。軽度の肩甲難産であった。アプガースコアは、出生後 1 分時及び 5 分時ともに 0 であった。臍帯には 3 本の血管が認められた。午後 12 時 47 分に胎盤が自然排出され、外観上欠損はなかった。視診では、臍帯卵膜付着及び母体側にいくつかの凝血が認められた以外に胎盤の外観上の欠損はなかった。胎盤の外科病理学的検査の結果、剥離、成熟した単一の胎盤（625 g）で明ら

かな組織病理学的変化はなく、臍帯及び膜に特筆すべき所見はなかった。胎児死亡の原因は不明と報告された。

Day 408 に退院した。治験責任医師は死産と BMN 165 投与を関連なしと判断した。また、他に考えられる原因として、胎盤早期剥離の可能性（胎盤検査での病理学的所見により支持される）を挙げた。

被験者番号：[redacted]-3187

人種：白人

試験開始時の投与量：2.5 mg

事象発現時の投与量：10 mg（重篤な有害事象 1）、20 mg（重篤な有害事象 2）

	重篤な有害事象 1	**重篤な有害事象 2**
報告事象名	アナフィラキシー様反応	アナフィラキシー様反応
基本語（MedDRA/J version 18.0）	アナフィラキシー反応	アナフィラキシー様反応
転帰	回復	回復
重症度	グレード 1	グレード 2
因果関係	おそらく関連あり	おそらく関連あり

いずれの事象も、基本語はアナフィラキシー様反応に分類される。この MedDRA コード化エラーによる安全性解析への影響はない。

重篤な有害事象 1：

本被験者は 2[redacted] 歳女性で、20[redacted] 年 8 月 12 日に 165-301 試験で BMN 165 2.5 mg/週を投与開始した（Day 1）。前投薬はフェキソフェナジン及びラニチジンであった。165-301 試験期間中に BMN 165 の用量を漸増し、Day 56 に 10 mg/日の用量で 13 回目の投与を行った。

Day 57 午後 8 時 55 分、フェキソフェナジン及びラニチジンを前投与後に自宅で BMN 165 を注射した。最初の注射から 1 分未満で、顔面、両腕、頚部、胸部に広がる潮紅、及び喘鳴が発現した。両事象とも重症度はグレード 1 で 20 分以内に回復した。アドレナリン投与を準備したが使用されなかった。同日は救急科を受診せず、治験責任医師へ連絡しなかった。これらの事象は同日中に回復したと判断された。本事象に対する過敏症検査は行われなかった。

本事象に対する BMN 165 の措置は変更なしであった。Day 58 に次に予定していた 10 mg の用量が投与された。事象は再発しなかった。

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

重篤な有害事象 2：

Day 63 まで 10 mg/日 BMN 165 の連日投与を継続した。Day 64 に 20 mg への増量を試みたが頭部ふらつき感及び潮紅が生じ、用量を 10 mg に戻した。

Day 70、再度 20 mg への増量を試みた。投与 2 時間前にフェキソフェナジン及びラニチジンを前投与し、午後 9 時 10 分に注射した。午後 9 時 12 分に両腕、胸部及び頭部の潮紅、両眼の充血、悪寒並びに喘鳴が発現した。喘鳴は 20 分以内に消失し、潮紅及び悪寒は 1 時間以内に消失した。アドレナリンは投与されなかった。治験責任医師の指示に従い、ヒドロコルチゾンを投与した。翌朝に気分が良くなり、両眼の充血を除く全ての事象は回復した。本事象に対する過敏症検査は行われなかった。

次に予定していた BMN 165 投与（10 月 21 日）の用量を 10 mg に減量した。この用量を投与したが事象は再発せず、Day 85 から再び用量を 20 mg/日に増量したが事象は再発しなかった。Day 122 に 40 mg/日の用量で投与を開始して以降は同用量を継続した。

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

被験者番号：[redacted]-3253
人種：白人
試験開始時の投与量：2.5 mg
事象発現時の投与量：20 mg/日

	重篤な有害事象
報告事象名	CK 値上昇
基本語（MedDRA/J version 18.0）	血中クレアチンホスホキナーゼ増加
転帰	回復
重症度	グレード 3
因果関係	関連なし

本被験者は 4[redacted] 歳男性で、20[redacted] 年 5 月 18 日に 165-301 試験で BMN 165 2.5 mg を投与開始した（Day 1）。試験組入れのスクリーニング時点の CPK は 103 U/L であった。試験参加以前は有酸素運動及びウエイトリフティングを定期的に行っていた。165-301 試験での BMN 165 投与開始後に関節痛が発現したためこれらの運動を中止したが Day 132 に運動を再開し、1 時間超のワークアウトを行った。

Day 134、20 週時の漸増期間中の来院で評価し、BMN 165 の用量を 10 mg から 20 mg の連日投与に増量した。Day 136、治験実施医療機関は本被験者の CPK 値が上昇している（1195 U/L）との連絡を受けた。同日のその他の臨床検査結果は ALT 上昇（70 U/L、ULN：43 U/L］、AST 上昇（68 U/L、ULN：36 U/L）、ビリルビン基準範囲内（0.4 mg/dL、基準範囲：0.2～1.2 mg/dL）であった。被験者によると、当時自覚症状はなく、直近の来院の前に新しい運動法を始めたとのことであった。本事象に対する治療は報告されていない。CPK 値の再検査を勧め、試験完了来院時（Day 159）の CPK は基準範囲内（67 U/L）であり、ALT（18 U/L）及び AST（21 U/L）も基準値に戻っていた。本事象は Day 159 に回復したと判断された。本事象に対する BMN 165 の

措置は、変更なしであった。治験責任医師は血中クレアチンホスホキナーゼ増加は BMN 165 と関連なしと判断し、他に考えられる原因として最近の身体運動の再開を挙げた。

被験者番号：[redacted]-3056

人種：白人

試験開始時の投与量：2.7 mg

事象発現時の投与量：40.2 mg/日

	重篤な有害事象
報告事象名	アナフィラキシー
基本語（MedDRA/J version 18.0）	アナフィラキシー反応
転帰	回復
重症度	グレード 3
因果関係	おそらく関連あり

本被験者は 2[redacted] 歳男性で、20[redacted] 年 10 月 17 日に 165-301 試験で BMN 165 2.7 mg を投与開始した（Day 1）。前投薬はなかった。165-301 試験期間中に BMN 165 の用量を漸増し、Day 71 に 40 mg/日に増量して 28 回目の投与を行った。

Day 129 午前 5 時 58 分、40.2 mg の BMN 165 を投与した。午前 6 時 10 分に重篤なグレード 3 のアナフィラキシー反応が発現した。シャワーを浴びている間に片手に「感覚（sensations）」及び腫脹が生じ、治療として経口ジフェンヒドラミンを服用した。午前 6 時 25 分、数カ所の蕁麻疹とともに全身に赤く隆起した発疹が広がっていることに気づき、2 回目の経口ジフェンヒドラミンを服用した。反応は背部が最も顕著で、上方に上がっていくように感じられ、両腕や両下肢にも広がった。被験者は反応はそれほど重くないと感じたため、アドレナリンを投与しなかった。

被検者の妻が車で 20～30 分の距離の救急科に搬送した。搬送中、軽度の胸部絞扼感及び息切れが発現したが両事象は病院に到着するまでに消失した。午前 6 時 45 分、救急科に到着時、皮膚反応は軽快していた。バイタルサインは血圧 144/89 mmHg、脈拍数 81 回/分、室内気下での SaO_2 97%であった。身体所見は呼吸窮迫なし、咽頭腫脹なしであったが、両手の腫脹は認められた。午前 7 時 31 分、追加治療として経口 prednisone が投与された。

午前 8 時 50 分、退院して帰宅し、本事象は同日の午後 12 時 30 分時点で回復したと判断された。本事象に対する BMN 165 の措置は投与中止であった。

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

被験者番号：[redacted]-3108

人種：白人

試験開始時の投与量：2.5 mg

事象発現時の投与量：40 mg

	重篤な有害事象
報告事象名	PEG-PAL に対するアナフィラキシー反応
基本語（MedDRA/J version 18.0）	アナフィラキシー反応
転帰	回復
重症度	グレード 4
因果関係	おそらく関連あり

本被験者は 2[redacted] 歳男性で、20[redacted] 年 2 月 6 日に 165-301 試験で BMN 165 2.5 mg を投与開始した（Day 1）。病歴は、季節性アレルギー及び喘息であった。前投薬はなかった。165-301 試験期間中に BMN 165 の用量を漸増し、Day 71 に 40 mg/日に増量して 28 回目の投与を行った。非重篤なグレード 1 の注射部位紅斑発現後の Day 21 にフェキソフェナジンの併用投与を開始したが、主に BMN 165 の投与後にフェキソフェナジンを投与していた。

Day 77 の午前 11 時 50 分、40 mg の BMN 165 を投与した。予定していた 3 回の注射のうちの 1 回目を行った約 5 分後に重篤なグレード 4 のアナフィラキシー反応が発現した。両手にそう痒とピリピリ感が生じた。BMN 165 の 2 回目の注射を開始したが、普段よりかなり強い痛みを感じて注射を中止した。本症状に対する治療としてフェキソフェナジンを投与したが、1～2 分後に頭部ふらつき感、ピリピリ感及びめまい感が生じ始めた。被験者によると舌及び下唇の腫脹とともに、左手の発赤及び全身の蕁麻疹も認められたとのことであった。呼吸障害や意識消失はなかった。

当時、被験者の家族によると顔面の潮紅に続いて全身が潮紅し、左手のしびれ感が認められたとのことであった。妻がアドレナリンを投与して 911 番に電話をかけた。午後 12 時 20 分の救急車到着時のバイタルサインは SaO_2 88%であり、100%酸素投与を開始した。血圧は 130/92 mmHg であった。検査時には胸部及び両腕の顕著な発疹及び蕁麻疹が持続していた。顔面、口唇又は舌のいずれにも腫脹はなく、胸痛なし、息切れなし、悪心、嘔吐又は浮動性めまいのいずれも認められなかった。SaO_2 は 99%に回復した。

午後 12 時 30 分、病院へ搬送中に行われた心電図検査で洞性頻脈（脈拍数 116 回/分）が認められた。SaO_2 は 100%であった。ジフェンヒドラミンの静脈内投与による治療後に症状は改善したと報告されている。午後 12 時 40 分、バイタルサインは血圧 155/100 mmHg であった。

午後 1 時 13 分の病院到着時には気分がかなり良くなったとのことであった。発疹はなく、蕁麻疹は減少していた。バイタルサインは血圧 123/82 mmHg、脈拍数 84 回/分、SaO_2 100%であった。身体所見は、下唇及び舌にいくつかの血管浮腫が認められた以外は安定していた。救急科

で追加治療として静脈内メチルプレドニゾロン、静脈内ファモチジン及び経口ロラタジンが投与された。午後 1 時 52 分、蕁麻疹は消失しており、被験者は無症状であった。

メチルプレドニゾロン、ファモチジン及び経口抗ヒスタミン薬投与下で、観察のため救急科に約 2 時間滞在し、その後退院した。午後 4 時 15 分、事象は回復したと判断された。4 月 24 日、トリプターゼ値は基準範囲内であった（3.7 µg/L）。本事象に対する BMN 165 の措置は投与中止であった。治験責任医師はアナフィラキシー反応と BMN 165 投与をおそらく関連ありと判断した。

被験者番号：[redacted]-3097

人種：白人

試験開始時の投与量：2.5 mg

事象発現時の投与量：30 mg

	重篤な有害事象
報告事象名	アナフィラキシー反応
基本語（MedDRA/J version 18.0）	アナフィラキシー反応
転帰	回復
重症度	グレード 4
因果関係	おそらく関連あり

本被験者は 2[redacted] 歳女性で、20[redacted] 年 1 月 15 日に 165-301 試験で BMN 165 2.5 mg を投与開始した（Day 1）。前投薬はロラタジンであった。165-301 試験期間中に用量を漸増し、Day 71 に 40 mg/日に増量して 28 回目の投与を行った。

Day 74、非重篤なグレード 2 の関節痛が発現した。本事象により 20 mg/日に減量した。Day 91 まで 20 mg/日を投与し、Day 92 に 30 mg への増量が予定された。

Day 92 午後 12 時 30 分、BMN 165 30 mg を投与した。前投薬であるロラタジンを予定どおり服用したかは不明であった。最初の BMN 165 投与で合併症は発現しなかった。2 回目の投与では通常より出血が多かった。2 回目の投与から 1 分以内に胸部絞扼感、息切れ及び頭部ふらふら感が発現した。その後、被験者はダイニングルームの壁を滑り落ちるように倒れた。アドレナリンを自己投与し、救急車を要請するよう家族に指示した。症状はアドレナリン投与により改善し、意識消失はなかった。被験者は、発疹、顔面潮紅、悪心、嘔吐及び失禁を発現した記憶はないとのことであった。

救急車は午後 12 時 45 分に到着した。その時点で不安を感じていたが、気分は改善しており、胸部絞扼感及び浮動性めまいは認められなかった。午後 12 時 52 分のバイタルサインは脈拍 102 回/分、血圧 170/119 mmHg、SaO_2 98%であった。午後 12 時 59 分、被験者は病院に搬送された。搬送中のバイタルサインは脈拍 97 回/分、血圧 131/80 mmHg、SaO_2 99%であった。心電図では急性 ST-T 変化及び異所性調律は認められなかった。

午後 1 時 18 分に病院で測定したバイタルサインは脈拍 96 回/分、血圧 143/97 mmHg、SaO_2 100%であった。被験者は介助を受けて起立し、病院のベッドに移動することが可能であった。治療として、経口 prednisone（4 日間投与予定）が投与された。本事象は同日に回復したと判断された。事象発現時のトリプターゼ値（2.8 µg/L）は基準範囲内であった。本事象に対する BMN 165 の措置は投与中止であった。治験責任医師はアナフィラキシー反応と BMN 165 投与をおそらく関連ありと判断した。

被験者番号：[redacted]-3009

人種：白人

試験開始時の投与量：2.5 mg

事象発現時の投与量：20 mg

	重篤な有害事象
報告事象名	アナフィラキシー反応
基本語（MedDRA/J version 18.0）	アナフィラキシー反応
転帰	回復
重症度	グレード 3
因果関係	おそらく関連あり

本被験者は 2[redacted] 歳男性で、20[redacted] 年 7 月 1 日に 165-301 試験で BMN 165 2.5 mg を投与開始した（Day 1）。前投薬はセチリジンであった。165-301 試験期間中に用量を漸増し、Day 85 に 20 mg/日に増量して 34 回目の投与を行った。

Day 91 午後 9 時、BMN 165 20 mg を投与した。投与時、重篤なグレード 3 のアナフィラキシー反応が発現した。投与後数分以内にめまい感及び頭部ふらつき感が発現し、潮紅並びに喉及び舌の腫脹を感じた。被験者はアドレナリンを投与して救急科を受診した。救急科に到着時、バイタルサインは脈拍が 120 回/分であったことを除いて「正常」であったと報告されている。被験者は救急科に 2～3 時間滞在し、治療として prednisone 及びジフェンヒドラミンが静脈内投与された。午後 11 時 13 分、バイタルサインは脈拍 102 回/分及び SaO_2 97%であった。追加治療として、オンダンセトロン、メチルプレドニゾロン及びファモチジンが静脈内投与された。

Day 92 午前 12 時 28 分、被験者は自覚症状もなく身体所見も異常なしで退院した。同日に過敏症反応のフォローアップ来院をし、咽喉発赤、咽喉感染及び鼻甲介の炎症（turbinitis）が認められた。同日のトリプターゼは基準範囲内（2.1 µg/L）であった。

前投薬に変更はなかった。Day 99 に次の BMN 165 20 mg を投与したが再発はなく Day 114 から 40 mg/日に増量された。

治験責任医師はアナフィラキシー反応と BMN 165 投与をおそらく関連ありと判断した。救急科の担当医は本事象をアナフィラキシー反応とは考えず、不安反応であった可能性があると考えた。

被験者番号：[redacted]-3315

人種：白人

試験開始時の投与量：2.5 mg

事象発現時の投与量：2.5 mg（注射部位反応）、非該当（事象発現前に投与中止し、最終投与量は 2.5 mg）（深部静脈血栓症）

	重篤な有害事象 1	**重篤な有害事象 2**
報告事象名	左腹部の注射部位反応	上肢深部静脈血栓症
基本語（MedDRA/J version 18.0）	注射部位反応	深部静脈血栓症
転帰	回復	回復
重症度	グレード 2	グレード 3
因果関係	おそらく関連あり	関連があるかもしれない

本被験者は 2[redacted] 歳女性で、20[redacted] 年 8 月 27 日に 165-301 試験で BMN 165 2.5 mg を投与開始した（Day 1）。現病歴は肥満であり、併用薬は Nexplanon（20[redacted] 年 6 月 29 日開始）、チロシン及び栄養補助食品であった。試験開始時の前投薬はラニチジン、セチリジン及びナプロキセンであった。Day 8、2 回目の BMN 165 2.5 mg を投与した。Day 6 及び Day 8、腹部に非重篤なグレード 1 の注射部位反応が発現した。

Day 9、被験者は担当医に電話し、腹部の注射部位に発赤、腫脹、及びそう痒があり、ソフトボール大であると報告した。息切れ及び呼吸困難はなく、セチリジンを追加で服用するように指示された（被験者が実際に服用したかは不明）。Day 10、注射部位反応は約 13 × 28 cm に増大し、発赤、腫脹及びそう痒が認められた。当直医はセチリジン及びラニチジンを服用してから救急科を受診するよう指示した。救急科で、発熱、舌及び喉の腫脹、下痢並びに嘔吐はみられなかった。不安に関連すると考えられる呼吸困難が認められた。診察では発疹及びアデノパシー、喘鳴／気管支痙攣、上気道性喘鳴及び低酸素血症、低血圧及び筋緊張低下、失神、失禁並びにその他の胃腸症状は認められなかった。注射部位反応発現時の診察時には、軟部組織壊死、捻髪音、壊死性筋膜炎を示唆する変化、又は非常に大きな血腫を認める所見は認められなかった。バイタルサインは、体温 37.3°C、血圧 134/65 mmHg、呼吸数 20 回/分、酸素飽和度 98%であった。本事象の治療として、prednisone、ジフェンヒドラミン及びファモチジンが投与された。アドレナリンは投与されなかった。

同日、prednisone 1 コースを処方されて（被験者は全く服用しなかったと報告した）救急科から退院した。Day 12 まで治療としてセチリジンの服用を継続し、本事象は同日に回復したと判断された。Day 15、次の投与を予定どおり行い、事象の再発はなかった。しかし、Day 15～73、非重篤なグレード 1 の注射部位反応（紅斑及び挫傷）が継続して頻繁に発現した。この期間中、右／左腹部への 1 回ずつの投与を除き、全ての BMN 165 投与を右及び左大腿に対して行った。いずれの腕にも投与は行われなかった。Day 64 に 20 mg/日へ漸増したが被験者は食事療法に従う意思がなくなったため、Day 71 に BMN 165 投与を中止した。

Day 81、数日前からの右腕の疼痛及び右手の腫脹を訴えて救急科を受診した。息切れ、胸痛、腹痛及び浮動性めまいはなかった。診察により、指関節が腫脹し動きにくく、右腕の腫脹、肩の動きに伴う疼痛、右手の人差し指及び中指の変色が認められた。被験者は、20[redacted] 年に Depo Provera®の投与を開始したが、本剤投与開始約 4 か月前に中止したと報告した。被験者は入院し、ドップラー超音波検査で右上腕静脈に亜急性、非閉塞性の重篤なグレード 3 の深部静脈血栓症が認められた。臨床検査では、血小板増加（458 × 10^3/μL、ULN：440 × 10^3/μL）及び CRP 増加（1.81 mg/dL、基準値：0.287 mg/dL 以下）が認められ、活性化部分トロンボプラスチン時間（25.7 秒）、プロトロンビン時間（10.5 秒）及び INR（1.0）は基準範囲内であった。本事象の治療として、エノキサパリン、ジフェンヒドラミン、オキシコドン、ゾルピデム、ファモチジン及びヒドロモルフォンが投与された。本事象は Day 84 に回復したと判断された。

治験責任医師は、注射部位反応と BMN 165 投与をおそらく関連ありと判断し、深部静脈血栓症と BMN 165 投与を関連があるかもしれないと判断した。治験責任医師は、他に考えられる深部静脈血栓症の要因として、肥満及びホルモン避妊薬の使用を挙げた。

被験者番号：[redacted]-3115
人種：白人
試験開始時の投与量：2.5 mg
事象発現時の投与量：20 mg

	重篤な有害事象
報告事象名	アナフィラキシー反応
基本語（MedDRA/J version 18.0）	アナフィラキシー反応
転帰	回復
重症度	グレード 3
因果関係	おそらく関連あり

本被験者は 3[redacted] 歳女性で、20[redacted] 年 2 月 19 日に 165-301 試験で BMN 165 2.5 mg を投与開始した（Day 1）。病歴は季節性アレルギー及びアレルギーに続発する頭痛であった。165-301 試験期間中に用量を漸増し、Day 64 に 20 mg/日に増量して 21 回目の投与を行った。Day 57 より、頭部、顔面、体幹、四肢の様々な部位に非重篤なグレード 1 の発疹が発現し、間欠的に非重篤なそう痒症も発現した。本事象に対する治療としてジフェンヒドラミン及び carbinoxamine が投与された。BMN 165 の初回投与では前投薬は投与されなかったが、Day 59 に carbinoxamine、Day 65 にラニチジン及びフェキソフェナジンの前投与を開始した。前投与にもかかわらず、発疹及びそう痒症が持続した。Day 68 午後 12 時 40 分、BMN 165 20 mg の最終投与を行った。

Day 69 午前 7 時、フェキソフェナジン及びラニチジンを前投与したが、BMN 165 は投与しなかった。午後 3 時、頭皮から足にかけて非重篤なグレード 1 の全身性皮疹が発現した。午後 5 時 12 分、非重篤なグレード 1 の咳嗽、発声障害、及び浮動性めまいも発現した。これらの事象

の治療として、ジフェンヒドラミンが投与された。午後 8 時 30 分、非重篤なグレード 1 の頚部及び顔面腫脹の発現、並びに発疹の再発がみられた。過呼吸がみられ、午後 8 時 36 分に重篤なグレード 3 のアナフィラキシー反応が発現した。被験者の母親はアドレナリンを投与し、911 に電話した。救急車は 20 分以内に到着し、その時点までに顔面及び頚部の腫脹は既に消失していた。診察の際、被験者は発疹及び頭痛を訴えた。発疹を除き、身体所見に異常は認められなかった。神経学的検査でも異常は認められなかった。バイタルサインは、脈拍 120 回/分、呼吸数 20 回/分（正常）、血圧 142/70 mmHg、酸素飽和度 97%（室内気）であった。反応にかかわらず、被験者は病院への搬送を拒否し、アナフィラキシー反応は回復したと判断された。

発疹が午後 9 時 30 分に再発し、追加のジフェンヒドラミン及び prednisone が投与された。Day 70 午前 7 時、起床時に発疹の再発が認められた。治療として prednisone、フェキソフェナジン及びラニチジンが投与された。全身性皮疹は Day 72 に回復したと判断された。本事象に対する過敏症検査は実施されなかった。

本事象に対する BMN 165 の措置は投与中止であった。治験責任医師はアナフィラキシー反応と BMN 165 投与をおそらく関連ありと判断した。

被験者番号：[redacted]-3128
人種：白人
試験開始時の投与量：2.5 mg
事象発現時の投与量：40 mg

	重篤な有害事象 1	**重篤な有害事象 2**
報告事象名	低カリウム血症	不安発作
基本語（MedDRA/J version 18.0）	低カリウム血症	不安
転帰	回復	回復
重症度	グレード 2	グレード 2
因果関係	関連なし	関連なし

本被験者は 2[redacted] 歳女性で、20[redacted] 年 2 月 18 日に 165-301 試験で BMN 165 2.5 mg を投与開始した（Day 1）。精神医学的病歴は産後うつ病であり、病歴はヒドロコドン及びサルファ剤に対する薬物アレルギーであった。165-301 試験期間中に用量を漸増し、Day 71 に 40mg/日が投与された。

Day 107 午後 8 時 21 分、BMN 165 40 mg を投与した。数秒以内に重篤なグレード 2 の不安発作及び非重篤なグレード 1 の頭痛が発現した。午後 9 時、被験者は治験責任医師に電話し、浮動性めまい、心拍数増加、胸部絞扼感及び頭部ふらふら感を訴えた。治験責任医師はアドレナリン投与を指示した。被験者は 5 分後に再度電話し、脈拍は 122 回/分で、アドレナリン投与後も症状が改善しなかったと述べた。

被験者は救急科を受診し、入院した。臨床検査では、CO_2 21 mmol/L（低値）、カリウム 2.8 mmol/L（低値）、グルコース 166 mg/dL（高値）、CK-MB 0.3 ng/mL（上昇なし）であった。

重篤なグレード 2 の低カリウム血症に対しカリウム補給を実施し、カリウムの再検査の結果は 4.2 mmol/L であった。詳細不明の脳画像スキャンが実施されたが、結果は報告されなかった。被験者は学校でストレス下にあり、また、家族が同日に離れた場所へ転居していたとのことであった。本事象の治療として、ロラゼパム、オンダンセトロン及びモルヒネが投与され、被験者は一晩入院した。

不安及び低カリウム血症は Day 107 に回復したと判断され、被験者は Day 108 に退院した。本事象に対する過敏症検査は実施されなかった。本事象に対する BMN 165 の措置は、変更なしであった。

治験責任医師は、不安及び低カリウム血症と BMN 165 投与を関連なしと判断した。

被験者番号：[redacted]-3165
人種：白人
試験開始時の投与量：2.5 mg
事象発現時の投与量：40 mg

	重篤な有害事象
報告事象名	不安発作
基本語（MedDRA/J version 18.0）	不安
転帰	回復
重症度	グレード 2
因果関係	関連なし

本被験者は 1[redacted] 歳女性で、20[redacted] 年 3 月 14 日に 165-301 試験で BMN 165 2.5 mg を投与開始した（Day 1）。165-301 試験期間中に用量を漸増し、Day 71 に 40 mg/日が投与された。Day 169、非重篤なグレード 1 の不安発作が発現した。本事象に対する治療としてジフェンヒドラミンが投与され、BMN 165 の用量は次に予定された投与で 20 mg に減量した。本投与で不安は再発しなかったため Day 170 に 40 mg/日投与に戻した。

Day 203 午後 4 時、フェキソフェナジン及びラニチジンが前投与された。午後 5 時 30 分、1 回目の 20 mg 投与を問題なく終了した。被験者は母親が外出する前に投与を完了するために急いでいたため、すぐに 2 回目の BMN 165 20 mg を右腹部に投与した。半量を投与したところで重篤なグレード 2 の不安が発現した。症状として心拍数増加、舌ピリピリ感、頭部ふらふら感が認められ、黒い斑点が見え、霧視、充血した目、肺及び喉が「閉塞する」ような感覚が認められた。これらの症状にもかかわらず被験者は 2 回目の投与を完了した。午後 5 時 35 分、被験者の母親はアドレナリンを投与し、911 に電話する前に経口ジフェンヒドラミンも投与した。アドレナリン投与後、呼吸、視覚及び舌ピリピリ感は改善したが、頭部ふらふら感及び心拍数増加は持続した。

救急車は午後 5 時 55 分に到着し、バイタルサインは、血圧 94/89 mmHg、脈拍 94 回/分（微弱）、呼吸数 26 回/分、酸素飽和度 90%（室内気）であった。診察時、蒼白及び発汗が認められた。被験者は月経痛に似たびまん性疼痛を訴えた。蕁麻疹、皮膚発赤及び呼吸困難の所見はなく、胸痛、背部痛及び骨盤痛は認められなかった。呼吸音は明瞭で左右差はなかった。午後 6 時、救急隊員は蒼白及び頻呼吸の徴候を認めた。午後 6 時 5 分、酸素補給を開始した。心電図では正常な洞調律が認められた。静脈内輸液を開始し、血糖値は 136 であった。

午後 6 時 14 分、被験者は救急車で病院に搬送された。搬送中のバイタルサインは血圧 105/50 mmHg、脈拍 82 回/分（強い）、酸素飽和度 96%（酸素補給下）であった。蒼白及び発汗は消失していた。搬送中、追加治療としてメチルプレドニゾロンが静脈内投与された。午後 6 時 32 分に病院に到着し、アレルギー反応の初期診断で救急科に入院した。入院時、被験者は BMN 165 投与中に発現した咽喉腫脹、頭部ふらふら感、及び動悸は改善されたが、未回復であると述べた。浮動性めまいも認められたが、そう痒及び発疹はなかった。被験者は以前にも同様の事象を発現したことがあった。1 度目は、母親が早く外出したときであり、2 度目は休暇中に通常より遅く投与したときであった。以前に発現した際は、アドレナリンは必要とされず、緊急治療を要請せず、事象は治療なしで回復した。

午後 6 時 55 分、バイタルサインは、血圧 111/68 mmHg、脈拍 77 回/分、呼吸数 18 回/分、酸素飽和度 100%（室内気）であった。身体所見に異常は認められず、疼痛、咳嗽及び頭痛は認められなかった。その後 2 時間、救急科で観察したが症状は再発しなかった。午後 8 時 34 分、再び診察した結果、退院できる状態に軽快していた。被験者は prednisone を処方されて帰宅したが服用することはなかった。救急科では不安発作を発現した可能性があるとも判断されたがアレルギー反応の診断で退院した。不安は Day 203 に回復したと判断された。

Day 204、治験責任医師は心拍数増加の訴えについて診察した。身体所見及び系統的レビューで異常は認められなかった。同日、過敏症検査用検体を採取したが検査は実施しなかった。被験者は BMN 165 を投与する際は毎回、特に母親の不在時に不安を感じ、投与を完了するのに長い時間がかかることが多いと述べた。被験者は本症状は不安によるものであると考えていた。不安に対する BMN 165 の措置は変更なしであり、次に予定されていた投与は Day 204 に行われ、事象の再発はなかった。

治験責任医師は、不安と BMN 165 投与を関連なしと判断した。治験責任医師は、反応の時期及び症状からアレルギー反応ではないと考えた。被験者は本試験に登録する前に不安の問題のために精神科のカウンセリングに紹介されており、本事象発現後、試験を継続するための条件としてカウンセリングを受けることを求められた。

被験者番号：[redacted]-3172

人種：白人

試験開始時の投与量：2.5 mg

事象発現時の投与量：2.5 mg

	重篤な有害事象
報告事象名	ウイルス性胃腸炎
基本語（MedDRA/J version 18.0）	ウイルス性胃腸炎
転帰	回復
重症度	グレード 3
因果関係	関連なし

本被験者は 3[redacted] 歳男性で、20[redacted] 年 3 月 25 日に 165-301 試験で BMN 165 2.5 mg を投与開始した（Day 1）。病歴は胃食道逆流性疾患であり、併用薬は、胸やけに対するオメプラゾール、ジルチアゼム、フェノフィブラート、シタロプラム、リシノプリル及びセチリジンであった。事象発現前の BMN 165 の最終投与は Day 31 であった。

Day 34 の朝遅くに片頭痛が発現し、約 30 分後に嘔吐及び下痢が発現した。午後 4 時頃、救急科を受診し、頭痛に対してモルヒネ、悪心及び下痢に対してオンダンセトロン、発熱（来院時 38.9 ℃）に対してアセトアミノフェンが投与された。被験者は流動食下に置かれた。造影剤を用いた腹部及び骨盤 CT スキャン、右上腹部超音波検査及び胸部 X 線検査はいずれも陰性であった。臨床検査では白血球 21.7×10^3（好中球 89.9%）であり、被験者はウイルス性胃腸炎のため入院した。本事象に対する BMN 165 の措置は、投与中断であった。

Day 35、臨床検査の再検査の結果は白血球 10.9（好中球 91.1%）であった。症状は継続的に改善し、被験者は 4 月 29 日に退院した。ウイルス性胃腸炎は同日に回復したと判断され、Day 43 より BMN 165 投与を 2.5 mg の用量で再開した。治験責任医師はウイルス性胃腸炎と BMN 165 投与を関連なしと判断した。

被験者番号：[redacted]-3309

人種：白人

試験開始時の投与量：2.5 mg

事象発現時の投与量：2.5 mg

	重篤な有害事象
報告事象名	急性腎盂腎炎
基本語（MedDRA/J version 18.0）	急性腎盂腎炎
転帰	回復
重症度	グレード 3
因果関係	関連なし

本被験者は 2[redacted] 歳女性で、20[redacted] 年 8 月 18 日に 165-301 試験で BMN 165 2.5 mg を投与開始した（Day 1）。試験登録時の現病歴は、無症候性の尿路感染であった。本剤投与開始約 1 か月前、スクリーニング時の尿検査で細菌及び尿白血球（18/HPF）陽性であった。Day 1 に BMN 165 の初回投与のために来院し、被験者は前日に発現した腹痛、悪心及び嘔吐を訴えた。嘔吐は来院時に消失していた。その後も心窩部痛及び便秘の訴えは続いた。浅部触診及び深部触診で圧痛及び疼痛は認められず、腹部は柔らかく、腫瘤及び臓器肥大は認められなかった。腸音があり、診察時に腹壁防御は認められなかった。BMN 165 投与を開始した。

Day 2、急性の腹部不快感、頻尿、尿意切迫、発熱及び悪寒が発現した。翌日の午後、右上腹部に中等度の鋭い腹痛が発現して救急科を受診した。痛みは持続し、悪心及び嘔吐を伴っていた。下痢は認められなかったが慢性便秘の既往があった。被験者は入院し急性腎盂腎炎と診断された。治療として静脈内輸液、オンダンセトロン、セフトリアキソン及びペチジンが投与された。臨床検査では、白血球 14×10^3（好中球 87%）、血中尿素窒素 7 mg/dL、クレアチニン 106 mg/dL であった。

Day 6、セファクロルによる 1 コース 1 週間の投与を開始した。日付不明、被験者は退院した。本事象に対する BMN 165 の措置は変更なしであった。Day 17、尿検査の再検査の結果、白血球は 3/HPF であった。急性腎盂腎炎は Day 17 に回復したと判断された。治験責任医師は急性腎盂腎炎と BMN 165 投与を関連なしと判断した。

被験者番号：[redacted]-3086

人種：白人

試験開始時の投与量：2.5 mg

事象発現時の投与量：20 mg

	重篤な有害事象
報告事象名	アナフィラキシー反応
基本語（MedDRA/J version 18.0）	アナフィラキシー反応
転帰	回復
重症度	グレード 3
因果関係	おそらく関連あり

本被験者は 4[redacted] 歳男性で、20[redacted] 年 11 月 18 日に 165-301 試験で BMN 165 2.5 mg を投与開始した（Day 1）。前投薬はロラタジンであった。165-301 試験期間中に用量を漸増し、Day 37 に 10 mg に増量して、7 回目の投与を行った。

Day 63 日午前 6 時 40 分、20 mg/日を初回投与した。投与時に重篤なグレード 3 のアナフィラキシー反応が発現した。被験者は新しい用量での初回投与は、以前の投与より痛みが強かったと述べた。2 回目の投与後、全身の温感、空嘔吐及び激しい呼吸が発現した。胸部絞扼感及び息切れも発現した。座っている間、60～90 秒間の失神が発現した。アドレナリンを投与して救急隊員を要請した。午前 7 時 9 分、救急隊員の到着時、顔面の潮紅がみられたが呼吸困難はなかった。被験者は容易に起立及び歩行が可能であり、折り畳み式ベッドまで歩くことができた。輸液のボーラス投与が行われた。午前 7 時 11 分のバイタルサインは血圧 90/60 mmHg、脈拍 130 回/分、SaO_2 99%であった。心臓モニタリングでは洞性頻脈が認められた。

午前 7 時 26 分、救急車は病院へ出発した。バイタルサインは、収縮期血圧 100 mmHg、脈拍 111 回/分であった。午前 7 時 37 分、病院に到着した。悪寒がみられたが、その他の症状はなかった。バイタルサインは、血圧 131/75 mmHg、脈拍 110 回/分であった。身体検査は陰性であった。救急科でジフェンヒドラミン及び prednisone の静脈内投与及び筋肉内投与が行われた。

約 2 時間、経過観察のために救急科に滞在し、その間無症状のままだった。午前 9 時 42 分に帰宅し本事象は午前 10 時までに回復したと判断された。退院時のバイタルサインは、血圧 114/74 mmHg、脈拍 101 回/分であった。事象発現時のトリプターゼ値（3.2 µg/L）は基準範囲内であった。

本事象に対する BMN 165 の措置は投与中止であった。治験責任医師はアナフィラキシー反応と BMN 165 投与をおそらく関連ありと判断した。

被験者番号：[redacted]-3147

人種：白人

試験開始時の投与量：2.5 mg

事象発現時の投与量：40 mg

	重篤な有害事象
報告事象名	右鼡径部の穿刺部位出血
基本語（MedDRA/J version 18.0）	穿刺部位出血
転帰	回復
重症度	グレード 1
因果関係	関連なし

本被験者は 2[redacted] 歳女性で、20[redacted] 年 3 月 6 日に 165-301 試験で BMN 165 2.5 mg を投与開始した（Day 1）。現病歴は心房細動であった。本事象発現時、抗凝固剤の併用はなかった。用量を漸増して Day 106 に 40 mg/日を投与した。Day 238、心房細動のため心臓アブレーションが実施された。手術後に立ち上がったとき、鼡径部の穿刺部位からの出血が発現した。本事象に対する治療はなかった。経過観察のため一晩入院し、翌日退院した。穿刺部位出血は Day 239 に回復したと判断された。本事象に対する BMN 165 の措置は変更なしであった。治験責任医師は穿刺部位出血と BMN 165 投与を関連なしと判断した。

被験者番号：[redacted]-3150

人種：白人

試験開始時の投与量：2.5 mg

事象発現時の投与量：40 mg

	重篤な有害事象
報告事象名	心嚢液貯留
基本語（MedDRA/J version 18.0）	心嚢液貯留
転帰	回復
重症度	グレード 3
因果関係	関連なし

本被験者は 4[redacted] 歳女性で、20[redacted] 年 2 月 27 日に 165-301 試験で BMN 165 2.5 mg を投与開始した（Day 1）。病歴は軽度の大動脈弁閉鎖不全症であった。喫煙歴及び過度のアルコール摂取歴はなかった。事象発現時の併用薬は、ホルモン避妊薬（エチニルエストラジオール／norgestimate）、チロシン及び栄養補助食品であり、BMN 165 の前投薬はロラタジン及びジフェンヒドラミンであった。用量を漸増し、Day 92 に 40 mg 投与を開始した。

本剤投与開始約 6 か月後、悪心及び嘔吐を伴う詳細不明の胃腸疾患を訴え、かかりつけ医を受診した。当時、かかりつけ医は後咽頭部に紅斑を認めたが、治療は行わなかった。Day 192、重大な労作性呼吸困難が発現し、安静時の息切れに進行した。Day 193、被験者は治験コーディネーターに連絡し、不調感、悪心、嘔吐及び息切れを訴えた。翌日、頭痛及び胃腸障害などの症状が持続したため被験者は再び治験コーディネーターに電話し、救急科を受診するよう指示された。被験者はアドレナリンを一度も自己投与しなかった。

Day 194 午後 5 時 12 分、被験者は救急科に連絡した。発熱及び悪寒はなかったが乾性咳嗽が時々みられた。コーヒー残渣様吐物、血尿又は排便時の出血はなかった。胸痛、霧視、複視、項部硬直及び最近の疾患もなかった。症状発現部位の移動もないとのことであった。バイタルサインは、体温 36.4 ℃、脈拍 110 回/分、血圧 131/62 mmHg、酸素飽和度 100%（室内気）であった。身体検査では頻脈及び軽度の呼吸窮迫が認められたが、肺音は明瞭で心音は聴取可能であった。末梢性浮腫の所見は認められなかった。臨床検査の結果、ナトリウム低下（135 mmol/L）、カリウム低下（2.9 mmol/L）、トロポニン I 0.02 ng/mL 未満、CPK 58 U/L、B 型ナトリウム利尿ペプチド 2.5 pg/mL 未満、マグネシウム低下（1.6 mg/dL）、CRP 0.3 mg/dL 未満、白血球上昇（$12.0 \times 10^3/\mu L$）及び ESR 亢進（22 mm/hr）が認められた。胸部 CT スキャンでは、上行大動脈の拡張を伴う直径 3 cm の少量の心嚢液貯留が認められた。肺塞栓症、胸水及び大動脈解離の所見はなく、心臓及び肺に異常は認められなかった。

治療としてカリウム及び輸液が静脈内投与され被験者の気分は改善した。ビタミン B 欠乏症の可能性があるためピリドキシン及びシアノコバラミンも投与した（後のビタミン B 群の臨床検査で異常は認められなかった）。ベッドサイドの心エコー像では少量の心嚢液貯留が認められたが、タンポナーデの所見は認められなかった。被験者は心嚢液貯留の精査のため入院した。入院時のバイタルサインは、脈拍 82 回/分、酸素飽和度 100%（酸素 2 L 投与下）であった。追加治療として、doxylamine、カリウム、エノキサパリン及び亜鉛を投与した。Day 195、トロポニン I の再検査の結果、異常は認められなかった。入院期間中、BMN 165 の投与は一時中断した。日付不明、入院中のフォローアップの心エコー像では心嚢液貯留の所見は認められず、左心室駆出率に異常は認められなかったが、軽度の大動脈弁閉鎖不全が認められた。

Day 196、被験者は 2 日間入院後に退院した。退院日のバイタルサインは、酸素飽和度 100%（室内気）、血圧 100/70 mmHg、脈拍 83 回/分、呼吸数 16 回/分であった。呼吸困難は完全に消失した。退院時の報告書ではウイルス性消化管感染が心嚢液貯留の原因である可能性があり、他の症状（電解質の低下）は頻回の嘔吐に続発した可能性があると記載された。BMN 165 投与は Day 196 に 40 mg/日で再開し、本事象は再発しなかった。退院後のさらなる調査により、治験責任医師は呼吸困難を不安に続発したものであると結論付けた。治験責任医師は心嚢液貯留と BMN 165 投与を関連なしと判断した。

被験者番号：[redacted]-3217

人種：白人

試験開始時の投与量：2.5 mg

事象発現時の投与量：20 mg

	重篤な有害事象
報告事象名	CK 増加
基本語（MedDRA/J version 18.0）	血中クレアチンホスホキナーゼ増加
転帰	回復
重症度	グレード 4
因果関係	関連なし

本被験者は 2[redacted] 歳男性で、20[redacted] 年 1 月 14 日に 165-301 試験で BMN 165 2.5 mg を投与開始した（Day 1）。スクリーニング時の CPK 値は 76 U/L であった。用量を漸増し、Day 64 に BMN 165 20 mg/日を投与開始した。定期的な臨床検査で、CPK 値はいずれも基準範囲内であった。

Day 218、臨床検査で CPK 値 9088 U/L（ULN：198 U/L）並びに AST 上昇（352 U/L）及び ALT 上昇（189 U/L）が認められた。症状は認められなかったが、本剤投与開始約 6～7 か月後に、これまでよりかなり頻繁に運動（ウェイトトレーニングなど）をするようになったとのことであった。本事象に対する治療はなかった。Day 220 に再検査した結果は、CPK 値 704 U/L、AST 値 92 U/L 及び ALT 値 137 U/L であった。試験終了時の来院（Day 246）での CPK 値（41 U/L）及び AST 値（31 U/L）は基準範囲内であったが、ALT 値（75 U/L）は上昇したままであった。血中クレアチンホスホキナーゼ増加は Day 247 に回復したと判断された。本事象に対する BMN 165 の措置は変更なしであった。治験責任医師は血中クレアチンホスホキナーゼ増加と BMN 165 投与を関連なしと判断した。他に考えられる原因として最近の運動習慣の増加が挙げられた。

2.7.6.11.1.7　165-302 試験

2.7.6.8.2.7 の重篤な有害事象の要約表（表 2.7.6.8-34）には治療下で発現した重篤な有害事象（TESAE）が含まれるが、TESAE 以外も一部含まれるため、本項の叙述には TESAE とそれ以外の重篤な有害事象を全て含めた。

被験者番号：[redacted]-3087
人種：白人
試験開始時の投与量：2.5 mg
事象発現時の投与量：40 mg

	重篤な有害事象
報告事象名	両大腿部（これまでの注射部位）の壊死性黄色肉芽腫様反応
基本語（MedDRA/J version 18.0）	黄色肉芽腫
転帰	回復
重症度	グレード 2
因果関係	おそらく関連あり

本被験者は 2[redacted] 歳女性で、20[redacted] 年 12 月 4 日に 165-301 試験で BMN 165 2.5 mg を投与開始した（165-301 試験 Day 1）。病歴は乾癬（20[redacted] 年～）であった。12 月 13 日、セチリジンの前投与を開始した。同日、非重篤なグレード 1～2 の注射部位反応（浮腫、そう痒症及び疼痛）が両大腿部に発現し、その後 165-301 試験開始約 3 か月後まで一連の症状が繰り返し再発した。165-301 試験 Day 88、非重篤なグレード 2 の注射部位紅斑［医師記載用語：両大腿部（これまでの注射部位）の紅斑病変］と診断された。本事象はその後の 165-301 試験期間にわたって持続した。非重篤なグレード 1 の注射部位反応（主に注射部位浮腫）が大腿部に持続して認められたが、治療は要さなかった。165-301 試験 Day 124、2 剤目の前投薬としてラニチジンが追加された。これらの事象に対する BMN 165 の措置は変更なしであった。一連の注射部位反応の発現にもかかわらず、試験開始から注射部位を腹部に変更する 165-301 試験 Day 160 まで、被験者は大腿部のみを注射部位として使用していた。165-301 試験 Day 189 から 40 mg/日に増量し、同用量で試験を完了した。20[redacted] 年 8 月 14 日、165-302 試験に登録し、40 mg/日で BMN 165 投与を開始した（Day 1）。

165-302 試験期間中は大腿部以外への注射を継続していたが、注射部位反応は改善しなかった。Day 64、治療としてジフェンヒドラミン及びコルチゾンの局所投与を開始した。Day 103、皮膚科の診察を受け、右大腿部の病変部位のパンチ生検を実施した。生検の結果、糖尿病性脂肪類壊死症に類似した組織学的特徴が認められ、初期診断は肉芽腫性皮膚炎であった。生検の染色は陰性であった。Day 125（パート 4 の期間中）に、重篤なグレード 2 の壊死性黄色肉芽腫様反応と診断された。治験責任医師はこのタイプの反応では通常みられない病巣内の石灰化が認められたが、パラプロテイン障害との関連性が高いと指摘した。