Day 127、免疫化学的尿検査及び血清検査を実施した。免疫固定式尿パネルでは異常は認められず、尿蛋白は 0.08 mg/mL であった。血清蛋白電気泳動の最終結果では総蛋白、アルブミン、α-1 グロブリン、α-2 グロブリン、β グロブリン、γ グロブリン、アルブミン／グロブリン比、M スパイク%及び M スパイク g/dL はいずれも基準範囲内であった。タンパク質の電気泳動ではガンマ領域にモノクローナルタンパク質は認められなかった。皮膚科医は BMN 165 の腹部への継続投与が大腿部の病変を持続させている可能性を否定しなかった。そのため Day 127 に BMN 165 の投与を中止した。

Day 288、アダリムマブ 160 mg/月の投与を開始した。アダリムマブ投与開始後、黄色肉芽腫は劇的にではないが改善し、少し柔らかく、軽くなったと報告された。Day 733 までアダリムマブの月 1 回投与を継続し、Day 762 に黄色肉芽腫は回復した。治験責任医師は通常の病理と異なることから関連性を否定できないと述べ、黄色肉芽腫と BMN 165 投与をおそらく関連ありと判断した。

被験者番号：[redacted]-3286
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	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 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 7 月 30 日に 165-301 試験で BMN 165 2.5 mg/週を投与開始した（165-301 試験 Day 1）。試験開始時の前投薬はナプロキセン、ラニチジン及びセチリジンであった。病歴はペニシリンアレルギーであった。165-301 試験期間中に用量を漸増し、165-301 試験 Day 64 に 20 mg/日に増量して、21 回目の投与を行った。165-301 試験完了までに計 68 回の投与を受けた。165-302 試験に登録された際も前投薬の変更はなく、11 月 19 日、165-302 試験での初回投与（20 mg/日）を受けた（Day 1）。Day 29 に 40 mg/日に増量して 97 回目の投与を行った。Day 47 に前投与を中止した。

Day 104（パート 4 の期間中）、被験者は頭痛で目覚め、ナプロキセンを 2 錠服用した。同日午後 8 時 15 分、前投薬なしで BMN 165 40 mg を投与した。その直後、耳の灼熱感、指のピリピリ感及び全身のそう痒感が発現し、咽喉腫脹及び息切れが発現した。顔面の発赤、唇、目及び手の腫張を感じ、手、腹部及び前腕に蕁麻疹が発現した。この皮膚反応は右腹部から始まり、体の両側に広がった。胸痛、悪心、嘔吐、腹痛及び背部痛はみられなかった。

この重篤なグレード3の過敏症反応が発現した約10分後に、被験者の夫がアドレナリンを投与した。この処置の後、息切れ及び咽喉絞扼感はやや軽快しそう痒も治まったが、皮膚反応は持続していた。午後8時37分に救急車を要請し、8分後に到着した。その時点のバイタルサインは酸素飽和度（SpO_2）99%（室内気）、血圧116/78 mmHgであった。救急車で搬送中、被験者は救急隊員に対して、7月の治験薬投与後に詳細不明の反応が認められたが報告しなかったことを伝えた。

救急車の中で症状が大幅に改善したが、そのまま救急科に搬送された。午後9時14分、バイタルサインは血圧136/70 mmHg、脈拍86回/分、SpO_2 99%（室内気）であった。身体所見として、呼吸音は一定、胸部及び肺に異常は認められなかった。臨床検査では尿素窒素減少［8 mg/dL、基準範囲下限（LLN）：10 mg/dL］、カルシウム減少（8.2 mg/dL、LLN：8.4 mg/dL）、血中ブドウ糖増加（192 mg/dL、ULN：99 mg/dL）、白血球増加（19.5×10^3/mL、ULN：11×10^3/mL）が認められた。本事象に対する病院での追加治療として、ジフェンヒドラミン、ファモチジン、メチルプレドニゾロン及び塩化ナトリウムが静脈内投与された。午後11時45分、退院し帰宅した。

Day 105、被験者は治験実施医療機関を受診し、同日に前投薬（ラニチジン及びセチリジン）が再開された。同日の過敏症検査結果はC3 85.4 mg/dL（LLN：90 mg/dL）、C4 23.8 mg/dL（基準範囲：10～40 mg/dL）、CRP 2.17 mg/dL（ULN：0.287 mg/dL以下）、尿中N-メチルヒスタミン157 µg/g（基準範囲：30～200 µg/g）であり、過敏症は回復と判断された。BMN 165投与は20 mg/日に減量して継続することとした。またprednisoneを5日間投与することとした。Day 105の投与は治験実施医療機関で行われ、1時間観察したが、事象の再発はみられなかった。試験を継続し、Day 114から40 mg/日投与を再開した。40 mg/日の投与を継続し、過敏症の再発は認められなかった。

治験責任医師は過敏症とBMN 165投与をおそらく関連ありと判断した。

被験者番号：[redacted]-3301

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	非心臓性胸痛
基本語（MedDRA/J version 18.0）	非心臓性胸痛
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 8 月 19 日に 165-301 試験で BMN 165 2.5 mg を投与開始した。病歴は高血圧（19[redacted] 年～）であり、治療としてリシノプリル及びメトプロロールを投与していた。165-301 試験で用量を漸増し、165-301 試験完了時の投与量は 40 mg/日であった。165-301 試験期間中に非重篤なグレード 2 の洞性徐脈が認められ、試験完了時点でも持続していた。11 月 18 日、165-302 試験に登録され、40 mg/日で投与を開始した（Day 1）。事象発現前の BMN 165 の最終投与は Day 382 であった。

Day 383、買い物中に浮動性めまい、動悸及び血圧上昇（206/110 mmHg）が認められた。帰宅し、メトプロロールを服用した。被験者にはパニック発作の既往（また、新しい家族へのストレス）があったことから、被験者は今回もパニック発作ではないかと考えたが、以前より強い発作であると感じていた。その後も症状は悪化し、胸部灼熱感が発現して数分間持続したため救急科を受診した。救急科では息切れ、発作性夜間呼吸困難、起坐呼吸は認められず、発熱又は悪寒もみられなかった。被験者は精密検査のために入院した。入院時の臨床検査ではトロポニン 2 セット（いずれも陰性）、カリウム（3.3）、マグネシウム（1.9）、全血球数に異常は認められなかった。また、心電図は洞調律で心室性期外収縮が時々みられ、左室肥大の電圧基準を満たす所見及び非特異的 ST-T 変化が認められた。胸部 X 線検査は陰性であった。午後 7 時、予定どおり BMN 165 を投与した。

翌朝、トイレに行くときにめまい感が発現した。午前 10 時 30 分、2 時間前から持続する非定型の胸痛がみられ、心筋酵素は陰性であった。血圧は 133/62 mmHg、脈拍は 48 回/分であった。心電図検査では著しい洞性徐脈及び下壁虚血を疑う所見が認められた。食後に右上腹部痛があり、腹部超音波検査で脂肪肝及び境界域の肝腫大が認められたが、胆石は認められなかった。悪心が認められたが嘔吐はなかった。トロポニンは引き続き基準範囲内（0.03 ng/mL、基準範囲：0～0.04 ng/mL）であった。

Day 385、心臓負荷試験で虚血は陰性であった。腹痛は持続していた。CT スキャンの結果、腎臓結石や水腎症は認められず、左腎に末梢石灰化を伴う大きな嚢胞、左卵巣に出血性嚢胞と思われる非特異的吸収域が認められた。肝胆道スキャンの結果、正常な陰影及び胆汁排出が確認された。12 月 7 日、食道胃十二指腸内視鏡検査の結果、軽度の慢性胃炎、裂孔ヘルニア及び軽

度の食道炎が認められた。ピロリ菌の染色は陰性であった。12 月 7 日、非心臓性胸痛は回復したと判断され、被験者は退院し、パントプラゾールの投与を開始した。入院期間中、BMN 165 投与は継続していた。

治験責任医師は非心臓性胸痛と BMN 165 投与を関連なしと判断した。

被験者番号：[redacted]-3024
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	反応性リンパ節増殖
基本語（MedDRA/J version 18.0）	リンパ組織過形成
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 21 日に 165-301 試験で BMN 165 2.5 mg を投与開始した。病歴はびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（20[redacted] 年 1～10 月）であった。当時、R-CHOP 化学療法（リツキシマブ、シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、prednisone）が施行され、リンパ腫は 165-301 試験開始約 5 年前に寛解し、その後症状の再燃はみられなかった。165-301 試験期間中に BMN 165 の用量を漸増し、20 mg/日の用量で 165-301 試験を完了した。12 月 2 日、165-302 試験に登録され、20 mg/日で投与を開始した（Day 1）。事象発現前の BMN 165 の最終投与は Day 8 であった。

Day 9（パート 1 の期間中）、リンパ節腫大が認められた。両腋窩に明瞭かつ滑らかな丸い小結節（左 1.5 cm、右 1.3 cm）、両鼠径部に両側対称性の肥大小結節らしき所見、左鼠径部に少なくとも 3 個の小結節群がみられた。それ以外の症状は認められなかった。診察では脾臓と肝臓は触知しなかった。血球数に問題はなく、乳酸脱水素酵素（145 U/L）は基準範囲内（110～220 U/L）であった。がん専門医は、寛解 5 年目に疾患が活性化することは珍しく、リンパ節症はリンパ腫の病歴とは関連がないと考えられると述べた。Day 10、血液検査の結果は白血球 $7.0 \times 10^3/\mu L$（好中球 59.5%、リンパ球 30.2%、単球 8.8%）であった。BMN 165 投与は検査のために中断された。

Day 30、左腋窩リンパ節生検が実施された。病理報告の形態学的及び組織化学的所見は濾胞性及び傍皮質の過形成と局所的な洞過形成からなる混合パターンの反応性リンパ節増殖であった。新生物及びその他のリンパ増殖性プロセスの関与を示す所見はなかった。フローサイトメトリーでは異常なリンパ組織群は認められず、免疫組織化学的染色では単クローン性リンパ増殖性腫瘍のリンパ節浸潤を示す所見はみられなかった。このリンパ節の傍皮質過形成は

BMN 165 に対する過敏症反応の可能性があると報告された。リンパ組織過形成のため BMN 165 の投与は中止され、被験者は試験を中止した。

Day 44、被験者は本事象が回復していないことを治験責任医師に伝えた。Day 72、被験者は鼡径部に正常な豆粒大の結節が触診可能であることを報告した。同日、リンパ組織過形成は回復と判断された。治験責任医師はリンパ組織過形成と BMN 165 投与をおそらく関連ありと判断した。

被験者番号：[redacted]-3074

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：60 mg

	重篤な有害事象
報告事象名	肺炎
基本語（MedDRA/J version 18.0）	肺炎
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 4[redacted] 歳男性で、20[redacted] 年 11 月 12 日に 165-301 試験で BMN 165 2.5 mg を投与開始した。165-301 試験で用量を漸増し、 40 mg の用量で 165-301 試験を完了した。翌年 3 月 3 日、165-302 試験に登録され、40 mg/日で投与を開始し（Day 1）、Day 282 には 60 mg/日に増量した。事象発現前の BMN 165 の最終投与は Day 371 であった。

Day 370、胸部 X 線検査でわずかな右中葉の浸潤が認められた。Day 372（パート 4 の期間中）、被験者は左側へ放散する胸骨中線の胸痛を訴えて救急科を受診した。胸痛は咳や深い吸気で悪化し、胸膜炎と思われる症状を呈した。臥位でも痛みの悪化がみられた。バイタルサインは呼吸数 19 回/分、SpO_2 100%、体温 37.8 ℃であった。アスピリン及びニトログリセリンを投与し、心臓性疾患による胸痛の可能性を否定するために入院となった。臨床検査の結果はトロポニン 0.05 mg/mL 未満、白血球 $6.5 \times 10^3/\mu L$（好中球 73%）であった。血液培養で増殖はみられなかった。ポータブル胸部 X 線検査では急性の心肺異常は認められず、負荷心エコー検査では心電図の変化や不整脈は認められなかった。胸痛は運動前及び運動中に認められ、労作時に悪化した。ドブタミン負荷心エコー像で虚血は認められず、12 誘導心電図では正常な洞調律が認められた。

被験者は重篤なグレード 3 の右中葉の肺炎と診断された。本事象に対する治療としてモキシフロキサシンが投与された。Day 372、被験者は退院した。肺炎は Day 377 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。治験責任医師は肺炎と BMN 165 投与を関連なしと判断した。

被験者番号：[redacted]-3098

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	重篤な有害事象 3
報告事象名	片頭痛	片頭痛	片頭痛
基本語（MedDRA/J version 18.0）	片頭痛	片頭痛	片頭痛
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 2
因果関係	関連なし	関連なし	関連なし

本被験者は 2[redacted] 歳女性で、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。痙攣発作の病歴はなく、2[redacted] 歳時に片頭痛疑いがあった。165-301 試験で用量を漸増し、20 mg/日の用量で試験を完了した。165-301 試験期間中に非重篤なグレード 1 の頭痛が発現し、同日に無治療で回復した。9 月 24 日、165-302 試験に登録され、20 mg/日で投与を開始した（Day 1）。Day 148、40 mg/日に増量した。事象発現前の BMN 165 の最終投与は Day 1042 であった。

Day 1062 の午後 12 時 35 分、被験者は悪心、不明瞭発語、右側の顔面麻痺、右側の上下肢のピリピリ感、しびれ感、脱力及び失神寸前の状態で救急科を受診した。右顔面の脱力及びピリピリ感は同日の午前 10 時 52 分に発現し、全身脱力及び疲労は前日の夜に発現した。また、座位で言葉のコントロールや流涎の悪化がみられた。早期に軽度の頭痛も発現したが、この時点で回復していた。バイタルサインは血圧 135/79 mmHg、脈拍 72 回/分、体温 36.4 ℃、呼吸数 21 回/分、SpO_2 96%であった。診察時、被験者は覚醒しており、注意力があり、十分な見当識があった。瞳孔は左右同大で反応があり、外眼運動及び視野は正常で、眼球は正中線上を正常に追跡した。安静時にごくわずかな右顔面下垂がみられたが、顔を動かすと大部分が消失した。その他の脳神経障害はなかった。右顔面、右腕、右下肢の感覚が低下していた。握力は右手が 4/5、左手が 5/5、右側の上腕二頭筋と上腕三頭筋が 4/5、左腕と左下肢の残りの部分が 5/5、右下肢が 5-/5 とごくわずかな脱力感があった。失語症、構語障害、消極性や無視、測定障害は認められなかった。国立衛生研究所（NIH）脳卒中スケールは 4 であった。初期診断は急性虚血性脳卒中であり、集中治療室に入院してアルテプラーゼが投与された。頭頚部の CT 血管造影では急性梗塞、出血、腫瘤、圧排効果の所見はみられず、脳血管の大血管閉塞、動脈瘤、血行動態的に重大な狭窄はなかった。

Day 1063、造影剤なしの脳 CT スキャンでは急性の経過、急性の梗塞、出血、急性の腫瘤病変、圧排効果はなく、前日からの明らかな変化はなかった。造影剤なしの脳の MRI 及び磁気共鳴血管画像（MRA）は正常であった。造影剤あり又はなしでの頚部 MRA では、頭蓋外の頚部血管に異常はなく、狭窄や解離の所見はみられなかった。心エコー像では卵円孔開存の所見は

みられなかった。Day 1064、再 CT スキャンの結果は正常であった。24 時間脳波と心電図は、全般性シータ活性の反復性の出現による異常が認められたが、そのシータ活性は時に鋭波がみられ、明確なてんかん様の特徴はなかった。背景リズムは正常範囲内であった。右顔面のしびれ感の臨床的事象が記録されたが、原因を示唆する電気影像の変化は観察されなかった。

入院中に同様の事象が計 3 回発現した。神経内科では、事象は発作による二次的なものである可能性が高いと考えられ、レベチラセタムの投与が開始された。治療開始後、それ以上の事象はなく、Day 1065、右顔面麻痺、右上下肢のピリピリ感、しびれ感及び脱力は発作性疾患に続発したと考えられると診断され、退院した。

同日の夕方、事象が再発し、救急科を再受診した。夕方のレベチラセタムは未投与であった。来院時に右上肢のしびれ感、右腕のピリピリ感、左目／顔面の下垂の症状があり、被験者は正常に話すことができないと感じていた。その他の症状や薬物／アルコールの使用は否定した。神経学的検査では痙攣発作及び右上肢のしびれ感が認められた。バイタルサインは正常（血圧 103/64 mmHg）で、感染症の疑いはなかった。救急科でレベチラセタムが静脈内投与され、同日の夕方、安定した状態で退院し、レベチラセタムを 500 mg 1 日 2 回から 1000 mg 1 日 2 回に増量することと、神経科医のフォローアップを受診することが指示された。本事象は Day 1068 に回復した。BMN 165 40 mg/日は Day 1081 に再開された。

Day 1088、再び右顔面の下垂、四肢の脱力及び不明瞭発語が発現し、入院した。バイタルサインは正常であった（血圧 114/88 mmHg）。診察の結果、NIH 脳卒中スケールは 4 であり、「急性の焦点性身体障害性の神経脱落症状」と考えられた。発熱や悪寒はなく、意識レベルの変化もなく、咬舌、便失禁や尿失禁もなかった。被験者は薬物やアルコールの使用を否定した。造影剤なしの頭部 CT スキャンの結果は正常で、Alberta Stroke Program Early CT スコアは両側中大脳動脈領域で 10 であった。脳 CT 血管造影は正常で前方及び後方循環の大血管の閉塞はなく、動脈瘤や血行動態的に重大な狭窄も認められなかった。頚部の CT 血管造影は正常で血行動態的に重大な狭窄は認められなかった。脳 MRI では急性虚血性脳卒中の疑いはみられなかった。胸部 X 線所見も正常であった。脳卒中の精密検査で陰性となった後、被験者は神経内科で診察され、痙攣発作に対する無頭痛性片頭痛と推定診断された。尿中薬物検査及び心筋酵素が陰性となった後、Day 1089 に安定した状態で退院した。レベチラセタムの用量は、朝 1500 mg、夕 2000 mg に増量された。

Day 1128、被験者はフォローアップのために神経内科クリニックを受診した。本事象に対する神経内科医の鑑別には脳卒中／一過性脳虚血発作（TIA）、痙攣発作、無頭痛性片頭痛及び転換性障害が含まれた。脳卒中は拡散強調 MRI スキャンを含む正常な画像によって効果的に除外されたが、TIA の可能性は残っていた。脳波は痙攣発作閾値の低下を示唆しなかったため、痙攣発作の可能性は低いと判断された。トッド麻痺は事象に運動成分の症状がないことから除外された。事象に伴う窮迫の程度と、症状が解剖学的分布に明確にマッピング可能であり感覚運動経路の既知の中枢神経系制御と一致することから、転換性障害の可能性も低いと判断された。無頭痛性片頭痛は明らかに可能性があり、症状の内容はこの診断と一致していた。もう一つの可能性は脱髄性病変であった。脱髄性病変は PKU 患者にみられ、一過性の神経脱落症状が発現す

ることが確認されていた。神経内科医は、被験者が治験薬を 4 年以上投与されていたことから、本事象が PKU に対する治験薬の副作用である可能性は低いと判断した。

神経内科医は、脱髄性病変の可能性を考慮し、造影剤あり及びなしの脳 MRI、脱髄性障害の診断ためのアミノ酸や神経伝達物質の検査を含む腰椎穿刺を勧めた。また、事象が痙攣発作によるものではないと考えられることから、レベチラセタムを漸減すること、レベチラセタムを漸減しても顎のしびれ感やピリピリ感が再発する場合は脳波を測定することを指示した。また、現時点では TIA を完全には否定できないことから、明確な原因がなく事象が持続する場合はアスピリンの投与及び経口避妊薬の中止を検討することを勧めた。これ以上の情報は報告されなかった。試験期間中、非重篤なグレード 1 又は 2 の片頭痛が継続して発現した（Day 1128 以降に 5 件発現し、最後の発現は Day 1321 であった）。いずれの事象もレベチラセタム及び／又はプロクロルペラジン投与で発症後 1～12 日の間に回復し、治験責任医師により BMN 165 と関連なしと判断され、BMN 165 の措置は変更なしであった。

日付不明、治験責任医師は 3 事象全ての事象名を片頭痛に更新し、片頭痛と BMN 165 投与を関連なしと判断した。

被験者番号：[redacted]-3149
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	オートバイ事故
基本語（MedDRA/J version 18.0）	交通事故
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] 歳男性で、20[redacted] 年 2 月 26 日に 165-301 試験で BMN 165 2.5 mg を投与開始した。165-301 試験で用量を漸増し、40 mg/日の用量で 165-301 試験を完了した。11 月 6 日、165-302 試験に登録され、40 mg/日で投与開始した（Day 1）。事象発現前の 165-302 試験での BMN 165 の最終投与は Day 14 であり、その後、医師の判断で、被験者は試験から脱落した。

Day 27（パート 1 の期間中）、被験者はオートバイで走行中に車と衝突し、入院した。救急科に到着した時点では、急性の窮迫はなく、意識消失はなかった。全身の疼痛、特に背部の疼痛を訴え、疼痛管理のために入院した。臨床検査では血清エタノールが上昇していた。CT スキャン及び X 線検査の結果、骨折や脊椎骨折は認められなかったが、軽度の腰部椎間板膨隆が認められた。本事象に対する治療として鎮痛剤（オキシコドン／アセトアミノフェン）が投与され

た。Day 54、交通事故の転帰は回復と判断された。治験責任医師は交通事故と BMN 165 投与を関連なしと判断した。

被験者番号：[redacted]-3161

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	意識消失
基本語（MedDRA/J version 18.0）	意識消失
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 3[redacted] 歳男性で、20[redacted] 年 3 月 3 日に 165-301 試験で BMN 165 2.5 mg を投与開始し、11 月 6 日、165-302 試験に登録され、40 mg/日で投与を開始した（Day 1）。

Day 822、被験者はアルコール摂取後に意識を消失した。地域の病院に搬送され、意識を回復した。MRI、脳波及び心電図検査を実施し（日付不明）、結果は正常であった。本事象に対する治療の報告はなく、本事象に対する BMN 165 の措置は変更なしであった。同日に事象は回復し、被験者は Day 826 に退院した。

治験責任医師は意識消失と BMN 165 投与を関連なしと判断し、他に考えられる意識消失の要因としてアルコール摂取を挙げた。

被験者番号：[redacted]-3163

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	不特定の胸痛	不特定の胸痛
基本語（MedDRA/J version 18.0）	胸痛	胸痛
転帰	回復	回復
重症度	グレード 2	グレード 1
因果関係	関連なし	関連なし

本被験者は 5[redacted] 歳男性で、20[redacted] 年 3 月 10 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）。BMI は 22.26 であった。病歴は心房細動（20[redacted] 年）、バレット食道（日付不明～）及び胃食道逆流性疾患（GERD）（20[redacted] 年 2 月～）であった。165-301 試験開始 13 日前、GERD の治療としてパントプラゾールの投与を開始した。165-301 試験 Day 208、165-301 試験期間中に非重篤なグレード 2 の GERD 再燃が認められ、本事象はアセトアミノフェン／hydrocodone で治療され、165-301 試験 Day 221 に回復した。また、165-301 試験 Day 246 に食道生検を伴う上部消化管内視鏡検査が実施された（結果は未報告）。40 mg/日の用量で 165-301 試験の投与を完了した後、11 月 25 日、165-302 試験に登録され、40 mg/日で投与開始した（Day 1）。

165-302 試験期間中に以下の GERD の再燃が認められた。

- Day 338、非重篤なグレード 2 の GERD が発現した。本事象に対する治療はなく、同日に回復した。
- Day 397、非重篤なグレード 2 のバレット食道の再燃が認められた。本事象の治療としてファモチジンが投与され、同日に回復した。同日、非重篤なグレード 2 の胸痛が発現し、スクラルファート投与後、Day 407 に回復した。
- Day 447、非重篤なグレード 2 の GERD が認められ、救急科を受診した。パントプラゾール及びファモチジンが投与され、同日に回復した。
- Day 729、非重篤なグレード 1 の GERD の再燃が認められた。本事象に対する治療は報告されず、同日に回復した。

Day 1069、被験者は来院し、重篤なグレード 2 の胸痛と診断された。心電図は正常であった。Day 1070 の朝、心臓負荷試験を実施し、結果は正常であった。被験者は同日に退院した。本事象に対する治療はなく、本事象は Day 1070 に回復したと判断された。

Day 1092 の午前 10 時、被験者は胸痛で目覚めた。徒歩で病院に行き、心エコー検査及び X 線検査を受けたが、いずれも正常であった。これらの検査と最近の心臓負荷試験の結果から、重

篤なグレード 1 の胸痛と評価された。本事象に対する治療はなく、約 1 時間後（午前 11 時）に回復と判断された。胸痛に対する BMN 165 の措置はいずれも変更なしであった。

治験責任医師は胸痛と BMN 165 投与を関連なしと判断した。

被験者番号：[redacted]-3206

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 1、2）、40 mg（重篤な有害事象 3、4、5）

	重篤な有害事象 1	**重篤な有害事象 2**
報告事象名	アナフィラキシータイプ反応	アナフィラキシータイプ反応
基本語（MedDRA/J version 18.0）	アナフィラキシー様反応	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 1
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

	重篤な有害事象 3	**重篤な有害事象 4**	**重篤な有害事象 5**
報告事象名	アナフィラキシータイプ反応	アナフィラキシータイプ反応	アナフィラキシータイプ反応
基本語（MedDRA/J version 18.0）	アナフィラキシー様反応	アナフィラキシー様反応	アナフィラキシー様反応
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 2
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	関連があるかもしれない

本被験者は 2[redacted] 歳男性で、20[redacted] 年 11 月 25 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）。試験開始時の前投薬はフェキソフェナジンであった。165-301 試験 Day 16、ラニチジンが前投薬に追加された。165-301 試験期間中に用量を漸増し、165-301 試験 Day 64 に 20 mg/日に増量して、19 回目の投与を行った。165-301 試験では計 175 回を投与した。20[redacted] 年 7 月 7 日、165-302 試験での初回投与（20 mg）を行った（Day 1）。フェキソフェナジン及びラニチジンの前投薬は継続した。

アナフィラキシー事象 1

投与：181 回目
前投薬：なし
投与から発症までの時間：投与後 30 分
アドレナリン使用：なし
再投与：再投与によって症状の再発なし

Day 6（パート 1 の期間中）、被験者は注射前に前投薬を投与しなかった。注射の約 30 分後、重篤なグレード 1 のアナフィラキシー様反応が発現した。症状は顔の温感、ピリピリ感、腫脹に加え、嘔吐や息苦しさがあった。被験者はアドレナリン投与やその他の治療を受けず、事象は 5 分後に回復した。本事象に対する BMN 165 の措置は変更なしであった。Day 7、予定どおり 20 mg を投与し、症状の再発はなかった。

治験責任医師はアナフィラキシー様反応と BMN 165 投与を関連があるかもしれないと判断した。

アナフィラキシー事象 2

投与：216 回目
前投薬：なし
投与から発症までの時間：注射後 5 分
アドレナリン使用：なし
再投与：再投与で症状の再発なし

被験者は 165-302 試験を継続し、投与量又は前投薬に変更はなかった。Day 46（パート 1 の期間中）、重篤なグレード 1 のアナフィラキシー様反応の再発が認められた。投与前に前投薬を使い切っていたため、前投薬を服用していなかった。投与の約 5 分後、熱感及び全身の発汗が発現し、蒼白もみられた。被験者はアドレナリン投与やその他の治療は受けず、事象は 2～3 分以内に回復した。本事象に対する BMN 165 の措置は変更なしであった。Day 47、予定どおり 20 mg を投与し、症状は再発しなかった。

治験責任医師はアナフィラキシー様反応と BMN 165 投与を関連があるかもしれないと判断した。

アナフィラキシー事象 3

投与：285 回目
前投薬：ラニチジン
投与から発症までの時間：投与後 2 分
アドレナリン使用：なし
再投与：再投与で症状の再発あり

被験者は 165-302 試験を継続し、投与量や前投薬に変更はなかった。Day 91、用量を 40 mg に再度増量した。Day 126（パート 4 の期間中）、投与の約 2.5 時間前にラニチジンの前投与を行った。午後 11 時 2 分、投与の 2 分後に重篤なグレード 2 のアナフィラキシー様反応が発現した。本事象の症状は呼吸困難、顔面潮紅、顔面温感であった。これらの症状は約 5 分間持続し、消失した。また、体の痛みが約 30 分間持続し、消失した。被験者はアドレナリン投与やその他の治療を受けず、グレード 2 のアナフィラキシー様反応の発現時に治験責任医師に報告しなかった。

治験責任医師はアナフィラキシー様反応と BMN 165 投与を関連があるかもしれないと判断した。

アナフィラキシー事象 4

投与：286 回目
前投薬：フェキソフェナジン、ラニチジン
投与から発症までの時間：投与後 2 分
アドレナリン使用：なし

再投与：投与を 1 日中断し、その後、同用量で投与を再開したが、症状の再発なし

Day 127（パート 4 の期間中）、直近のアナフィラキシー様反応から 1 日後、被験者はラニチジン及びフェキソフェナジンの前投与後（投与 1.5 時間前）、予定された BMN 165 の 40 mg 投与を受けた。午後 10 時 2 分、投与後 2 分以内に、重篤なグレード 2 のアナフィラキシー様反応が発現した。症状は呼吸困難、顔面潮紅、顔面温感であった。この症状は約 5 分間持続し、消失した。また、体の痛みが約 1 時間持続して消失し、冷汗は朝まで持続した。被験者はアドレナリン投与やその他の治療を受けなかった。

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

治験責任医師はアナフィラキシー様反応と BMN 165 投与を関連があるかもしれないと判断した。

アナフィラキシー事象 5

投与：292 回目
前投薬：フェキソフェナジン、ラニチジン、prednisone
投与から発症までの時間：投与後 1 分
アドレナリン使用：なし
再投与：投与を 2 日間中断し、その後同用量で投与を再開したが、症状の再発なし。被験者は Day 140 に試験を中止した。

Day 133、prednisone 20 mg を経口投与した。Day 134、投与の約 2.5 時間前にラニチジン及びフェキソフェナジンを前投与した。午後 10 時 2 分、投与の約 1 分後、重篤なグレード 2 のアナフィラキシー様反応が発現した。心拍数の上昇、呼吸困難、潮紅、腕及び下肢の痛みが発現した。呼吸困難は 1 分以内に消失し、その他の症状は 5 分以内に消失した。被験者はアドレナリンの投与やその他の治療を受けなかった。BMN 165 投与は 11 月 20 日に 40 mg で再開するまで中断した。さらに計 4 回（Day 137～140）投与し、その後試験を中止した。Day 140 に実施した過敏症の臨床検査値では C3（21.6 mg/dL、LLN：90.0 mg/dL）及び C4（5.0 mg/dL 未満、LLN：10.0 mg/dL）の低下が認められた。トリプターゼは 4.7 µg/L（基準範囲未報告）であった。

治験責任医師はアナフィラキシー様反応と BMN 165 投与を関連があるかもしれないと判断した。

被験者番号：[redacted]-3193
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	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 3
因果関係	関連なし

本被験者は 3[redacted] 歳男性で、20[redacted] 年 9 月 25 日に 165-301 試験で BMN 165 2.5 mg を投与開始した。165-301 試験で用量を漸増し、40 mg/日の用量で試験を完了した。20[redacted] 年 5 月 7 日、165-302 試験に登録され、40 mg/日で投与開始した（Day 1）。事象発現前の BMN 165 の最終投与は Day 233 であった。

Day 234（パート 4 の期間中）、右下腹部痛、圧痛、頻脈、発熱のため入院した。臨床検査では白血球増加症が認められ、CT スキャンで急性虫垂炎と診断された。血液培養では表皮ブドウ球菌が陽性であったが、検体の汚染によるものと考えられた。Day 234、腹腔鏡下虫垂切除術が施行された。虫垂切除後の感染症が発現し、抗生物質治療のために入院を継続した。本事象に対する治療として、hydrocodone／アセトアミノフェン、ヒドロモルフォン、セフォキシチン、バンコマイシン、ピペラシリン／タゾバクタム、オキシコドン／アセトアミノフェン、ヒドララジン及びアモキシシリン／clavulanic acid が投与された。

日付不明、被験者は退院し、虫垂炎は Day 236 に回復した。虫垂炎に対する BMN 165 の措置は投与中断であり、Day 238 に 40 mg/日で投与を再開した。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。

被験者番号：[redacted]-3002

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 1）、プラセボ（重篤な有害事象 2）、60 mg（重篤な有害事象 3）

	重篤な有害事象 1	重篤な有害事象 2	重篤な有害事象 3
報告事象名	痔核の悪化	クレアチンホスホキナーゼ増加	鉄欠乏の悪化
基本語（MedDRA/J version 18.0）	痔核	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	鉄欠乏性貧血
転帰	回復	回復	回復
重症度	グレード 2	グレード 1	グレード 3
因果関係	関連なし	関連なし	関連があるかもしれない

本被験者は 3[redacted] 歳男性で、20[redacted] 年 6 月 13 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）。病歴は痔核（20[redacted] 年～）であった。165-301 試験の投与開始時、ベースラインの CPK は 160 U/L（基準範囲：18～198 U/L）、ベースラインのヘモグロビン及びヘマトクリットはそれぞれ 13.8 g/dL（基準範囲：12.7～18.1 g/dL）及び 40%（基準範囲：39～54%）であった。165-301 試験期間中、CPK 値が 1 回増加した（25 週時に 211 U/L）が、その他の CPK 値は全て基準範囲内であり、試験完了時の CPK 値は 96 U/L であった。12 週時にヘモグロビンとヘマトクリットがともに LLN を下回り（11.0 g/dL 及び 32%）、試験期間中も低値のままであった。165-301 試験 Day 205、ヘモグロビンは 9.9 g/dL、ヘマトクリットは 31%であり、非重篤なグレード 2 の貧血と診断された。試験完了時の投与量は 20 mg/日であった。

20[redacted] 年 1 月 9 日、165-302 試験に登録し、投与（20 mg）を開始した（Day 1）。同日、ヘモグロビン及びヘマトクリットを再度測定したところ、低値（10.0 g/dL、30.4%）のままであった。フォローアップを依頼され、かかりつけの医師が採取した便検体より潜血が確認された。Day 23（パート 1 の期間中）、重篤なグレード 2 の痔核の悪化と診断され、消化器専門医によるフォローアップを勧められた。

Day 26、被験者は T-25 運動プログラムを開始した。Day 29（パート 2 の初回投与時）、CPK 値は 1030 U/L であり、重篤なグレード 1 の CPK 増加と診断された。本事象に対する治療は報告されず、Day 30 の再評価では基準範囲内（173 U/L）であった。同日、CPK 増加の転帰は回復と判断された。165-302 試験の残りの期間、CPK 値は ULN の 2 倍以下の増加が時々みられたが、ほぼ基準範囲内で推移した。

Day 152、結腸内視鏡検査と内視鏡検査の結果は陰性であった。十二指腸の生検ではセリアック病やピロリ菌は陰性であった。痔核に対する治療は報告されず、Day 152 に本事象は回復した。

本試験 6 日前～Day 302 に、ヘモグロビンは 9.9～12.2 g/dL（いずれも基準値未満）、ヘマトクリットは 33%～40%（2 回の評価を除き、いずれも基準値未満）であった。2 月に鉄分補給を開始した。Day 365（BMN 165 の 60 mg/日初回投与日）、11 月以降の最初の評価ではヘモグロビンは 6.5 g/dL、ヘマトクリットは 22%であった。Day 366（パート 4 の期間中）、近隣の救急科を受診して直ちに評価を受けるよう指示された。そこでの再評価では、ヘモグロビン 6.8 g/dL、ヘマトクリット 21.8%、平均細胞体積 65.8 fL であった。バイタルサインは基準範囲内と報告された。便グアヤック試験及び直腸検査では便潜血は陰性であった。被験者は重篤なグレード 3 の鉄欠乏性貧血と診断され、鉄分補給とかかりつけの医師によるフォローアップの指示を受けて退院した。BMN 165 の投与を一時的中断し、Day 369 に同用量（60 mg）で再開した。

Day 371、再検査の結果、ヘモグロビン 7.0 g/dL、ヘマトクリット 24%であった。脱力、疲労、息切れ、胸痛はみられず、バイタルサインは基準範囲内であった。2 月 12 日、鉄欠乏性貧血の根本的な原因をさらに調査するため、治験実施医療機関を再受診した。検査結果はヘモグロビン 12.5 g/dL、ヘマトクリット 40%であり、追加検査は血清鉄 33 µg/dL、総鉄結合能 392 µg/dL、トランスフェリン飽和度 8%、血清フェリチン 25.9 ng/mL、トランスフェリン 280 mg/dL、平均赤血球容積 76.1 fL、網状赤血球数 2.5%、甲状腺刺激ホルモン（TSH）1.463 µIU/mL、遊離 T3 1.06 ng/dL、血中テストステロン 406、遊離テストステロン 101.5（単位は未報告）であった。溶血の所見はみられなかった。血漿セリアックパネルではセリアック病は陰性であった。治験責任医師は、鉄欠乏性貧血の明確な原因は特定されていないが、内分泌機能低下、セリアック病、低テストステロン、上部又は下部消化管出血の可能性は除外されたと述べた。被験者は食事内容を変更しておらず、治験責任医師は、被験者の通常の食事には十分な量の鉄分が含まれていると述べた。被験者は鉄分補給を継続するように指示された。Day 400、本事象は回復した。165-302 試験の残りの期間、ヘモグロビンは 10.2～15.3 g/dL、ヘマトクリットは 34%～44%であった。

治験責任医師は CPK 増加と BMN 165 投与を関連なしと判断した。他に考えられ原因として、被験者が最近運動量を増やしたことが挙げられた。治験責任医師は鉄欠乏性貧血と BMN 165 投与を関連があるかもしれないと判断し、痔核と BMN 165 投与を関連なしと判断した。

被験者番号：[redacted]-3192

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	クレアチンホスホキナーゼ増加
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 9 月 19 日に 165-301 試験で BMN 165 2.5 mg を投与開始した。併用薬はエスシタロプラムであった。被験者は試験期間中、マラソンを行っていた。165-301 試験の登録時、ベースラインの CPK は 130 U/L（基準範囲：18～198 U/L）であった。165-301 試験では CPK が 2 回増加したが（4 週時：430 U/L、32 週時：214 U/L）、その他の CPK は全て基準範囲内であり、試験完了時の来院での CPK は 127 U/L であった。非重篤なグレード 2 の脱毛症のために 20 mg/日から減量し、10 mg/日で試験を完了した。

20[redacted] 年 5 月 14 日、165-302 試験に登録され、10 mg 投与を開始した（Day 1）。165-302 試験期間中、血中 CPK 増加が複数回みられた（パート 4 の 5 週時 231 U/L、パート 4 の 17 週時 485 U/L、パート 4 の 21 週時 324 U/L）。Day 221、被験者はマラソントレーニングの一環として 10 マイル超走った。翌日のパート 4 の 33 週時の評価では、血中 CPK は 3497 U/L、AST 及び ALT は基準範囲内であった。被験者は無症状であり、本事象に対する治療は報告されなかった。Day 236 の再検査では 140 U/L であり、同日に事象は回復と判断された。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 CPK 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激しいランニングの習慣を挙げた。

被験者番号：[redacted]-3289

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	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 2[redacted] 歳女性で、20[redacted] 年 7 月 29 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）。試験開始時の前投薬はイブプロフェン、ラニチジン、及びセチリジンであった。165-301 試験で用量を漸増し、195-301 試験 Day 71（投与 26 回目）に 40 mg/日が投与され、165-301 試験完了までに計 68 回投与された。165-302 試験に登録され、11 月 20 日に初回投与を行った（Day 1）。165-302 試験登録時に前投薬の変更はなかった。

Day 1、予定された 165-302 試験のパート 1、1 週時の 40 mg 初回投与のため治験実施医療機関を受診した。被験者は 165-301 試験では充填済み注射器を使用していたため、バイアルとシリンジを使用した初めての投与であった。投与前のバイタルサインは、体温 36.3 ℃、心拍数 91 回/分、呼吸数 22 回/分、血圧 125/67 mmHg であった。通常の前投与の後、午後 12 時 55 分に左下腹部、午後 12 時 57 分に右下腹部にそれぞれ投与した。午後 1 時 1 分に治験実施医療機関のスタッフが注射部位を確認し、発赤、腫脹及び蕁麻疹は認められなかった。

被験者が治験実施医療機関を出ようとした際に、頭部ふらふら感（グレード 2）を訴え、その後、グレード 3 の息切れ及びグレード 2 の咽喉絞扼感が発現した。被験者は治験実施医療機関に留まり、救急科には搬送されなかった。午後 1 時 5 分に治験実施医療機関のスタッフがアドレナリンを投与した。アドレナリン投与後のバイタルサインは、心拍数 130 回/分、呼吸数 28 回/分、血圧 142/93 mmHg、SpO_2 97%であった。その約 15 分後、治験分担医師の診察を受けた後、重篤なグレード 3 の過敏症反応に対する追加の治療としてジフェンヒドラミン、メチルプレドニゾロン及び輸液が静脈内投与された。被験者は経過観察のために治験実施医療機関に滞在した。

午後 1 時 45 分、症状が消失した。観察のため、さらに約 20 分間治験実施医療機関に滞在した。退院時のバイタルサインは、心拍数 90 回/分、呼吸数 21 回/分、血圧 110/61 mmHg、SpO_2 100%であった。被験者は治験責任医師から prednisone を 5 日間経口投与するように指示され、観察者に付き添われて帰宅した。本事象により、次回予定されていた BMN 165 投与（Day 2）は中断された。

Day 1 に実施した過敏症の検査では、C3 103 mg/dL（基準範囲：90～180 mg/dL）、C4 13.6 mg/dL（基準範囲：10～40 mg/dL）、コルチゾール 8 µg/dL（基準範囲：9～22 µg/dL）、トリプターゼ 7.6 µg/L であった。翌日の追加検査では、C3 70 mg/dL、C4 8 mg/dL（いずれも LLN 未満）、白血球数 19.6 × 10^3/µL（好中球 88%）、CRP 8 mg/L、トリプターゼ 5 ng/mL（基準範囲：2～10 ng/mL）であった。

Day 3、BMN 165 40 mg を投与したが、症状は再発せず、165-302 試験での連日投与を再開した。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。治験責任医師は、本事象の翌日に認められた C3 及び C4 の減少は過敏症反応と一致すると指摘した。

被験者番号：[redacted]-3052

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）、60 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	不安の悪化	虫垂粘液性嚢胞腺腫
基本語（MedDRA/J version 18.0）	不安	虫垂腺腫
転帰	回復	回復
重症度	グレード 3	グレード 3
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] 歳女性で、20[redacted] 年 10 月 16 日に 165-301 試験で BMN 165 2.5 mg を投与開始した。病歴は不安、うつ病及び子宮頚部癌（19[redacted] 年）であった。165-301 試験で用量を漸増し、40 mg/日の用量で 165-301 試験を完了した。20[redacted] 年 6 月 25 日、165-302 試験に登録され、40 mg/日で投与開始した（Day 1）。不安発現前の BMN 165 の最終投与は、Day 105 であった。その後、被験者はパート 2 に組み入れられ、プラセボ投与を受けた。

Day 111、非重篤なグレード 2 の気分変化が発現し、翌日、非重篤なグレード 2 の不安の悪化が発現した。被験者は涙ぐみ、不安で、仕事に集中できなかった。仕事を失うことへの恐怖と、家庭の状況に対する心配を示した。また、自分がプラセボ群に無作為化されることを心配し、試験開始前に盲検相（パート 2）を開始することに不安を感じていた。

Day 134、不安は重篤なグレード 3 の事象に悪化し、さらに非重篤なグレード 2 の統合運動障害が発現した。被験者は、仕事中にパスワードを忘れたり、仕事の流れについていけないと報告した。本事象の発現時、被験者は職場で審査を受けていた。本事象に対する治療は報告されなかったが、被験者は盲検下のパート 2 からパート 4 に移行し、Day 134 に 40 mg/日で投与を再開した。Day 138、不安は回復したが、その後も試験期間中に非重篤なグレード 1 の不安が時々発現した。Day 134、血中 Phe は 1440 µmol/L、チロシンは 54 µmol/L（基準範囲：30～120 µmol/L）であった。

Day 246、それまで投与していた 40 mg/日の BMN 165 から 60 mg/日に増量した。Day 402、非重篤なグレード 2 の腹痛が発現した。本事象に対する治療としてナプロキセンが投与され、Day 406 に本事象は回復した。Day 406（パート 4 の期間中）、造影剤を用いた腹骨盤 CT スキャンで、虫垂遠位部の圧低下、虫垂粘液嚢胞、並びに 1.4 cm の左付属器嚢胞を伴う虫垂の近位部及び中央部の嚢状拡張（2 × 2 × 4 cm）が認められた。鑑別診断は嚢胞腺腫、嚢胞腺癌又はカルチノイド腫瘍であった。

Day 407、被験者は重度の腹痛で入院した。入院時、下腹部痛、月経痛、血尿が少なくとも 1 回はあり、いずれも過去数週間持続していた。再度の CT スキャンでは虫垂の腫脹が認められ、嚢胞性又は腫瘍性の進行過程と考えられた。Day 408、被験者は虫垂切除術を受けた。外科的病理検査の結果、粘液で満たされた虫垂の嚢胞性病変（7 × 2 cm）が認められ、慢性炎症と石灰化の局所領域があり、粘液性嚢胞腺腫と一致したが、穿孔や虫垂／基底部近位縁の肉眼的所見はなかった。手術後のフォローでは、被験者は気分がよくなったと報告し、歩行も可能で、創傷も軽快していた。身体所見として切開部位に軽度の圧痛がみられたが、その他は安定していた。臨床検査では白血球が $7.8 \times 10^3/\mu L$ であった。本事象は Day 409 に回復し、被験者は同日に退院した。

治験責任医師は不安と BMN 165 投与を関連があるかもしれないと判断し、虫垂腺腫と BMN 165 投与を関連なしと判断した。

被験者番号：[redacted]-3090
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 1	**重篤な有害事象 2**
報告事象名	短期精神病性障害	睡眠時随伴症
基本語（MedDRA/J version 18.0）	著明なストレッサーを伴う短期精神病性障害	睡眠時随伴症
転帰	不明	不明
重症度	グレード 3	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 3[redacted] 歳女性で、20[redacted] 年 12 月 9 日に 165-301 試験で BMN 165 2.5 mg を投与開始した。165-301 試験で用量を漸増し、20 mg/日の用量で試験を完了した後、165-302 試験に登録され、20[redacted] 年 8 月 20 日に 20 mg/日投与を開始した。事象発現前の BMN 165 の最終投与は Day 62 であり、それ以降、投薬記録が提出されなかったため、投与の記録がない。しかし、被験者は Day 72 に中止するまで投与を継続したと報告した。Day 62 の血中 Phe は 511 µmol/L、チロシンは 38 µmol/L（基準範囲：30～120 µmol/L）であった。

Day 71（パート 1 の期間中）、不眠症、恐怖症、偏執的思考が発現した。これらの事象は Day 76 まで持続し、同日に被験者は緊急治療室を受診し、精神鑑定のために入院した。被験者は、車のタイヤが外れたり、家に人が侵入することに対する恐怖心が増してきたと述べた。自宅が安全と感じられず、両親の家に滞在していたと述べた。また、PKU の息子のことや、本試験への参加に不安を感じていた。BMN 165 が問題の原因ではないかと恐れており、投与継続を希望するか確信が持てなかった。入院中、午前 1 時から午前 2 時の間に目覚め、再び眠ることができなかった。本事象の治療としてクエチアピンが投与され、その結果、睡眠は改善したと報告された。Day 78、睡眠時随伴症及び著明なストレス要因を伴う短期精神病性障害と診断され、退院して両親の家に戻った（当時、被験者は新しい仕事を始めたばかりで、夫婦間の問題を抱えており、自宅に泥棒が入ったばかりで、家族の死も経験していた）。

被験者は BMN 165 投与を再開せず、試験を中止した。被験者は早期中止来院時に受診せず、追跡調査不能となったため、これらの事象の転帰は不明である。治験責任医師は睡眠時随伴症及び著明なストレス要因を伴う短期精神病性障害と BMN 165 を関連があるかもしれないと判断し、他に考えられる原因として複数の現在の生活上のストレスを挙げた。

被験者番号：[redacted]-3121
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	内痔核からの直腸出血
基本語（MedDRA/J version 18.0）	痔出血
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] 歳男性で、20[redacted] 年 2 月 26 日に 165-301 試験で BMN 165 2.5 mg を投与開始した。165-301 試験で用量を漸増し、20 mg/日の用量で試験を完了した後、165-302 試験に登録され、11 月 5 日に 20 mg 投与を開始した（Day 1）。Day 92 に 40 mg/日に増量したが、低フェニルアラニン血症が発現し、Day 393 に 20 mg/日に減量となった。痔出血発現前の BMN 165 の最終投与は Day 510 であった。

同日（パート 4 の期間中）、被験者は直腸出血で入院し、重篤なグレード 2 の内痔核と診断された。これ以上の臨床的詳細は報告されず、本事象に対する治療としてパントプラゾールが投与された。本事象は Day 512 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。治験責任医師は痔出血と BMN 165 投与を関連なしと判断した。

被験者番号：[redacted]-1401

人種：白人

試験開始時の投与量：0.2 mg/kg

事象発現時の投与量：40 mg

	重篤な有害事象
報告事象名	うつ病の悪化
基本語（MedDRA/J version 18.0）	うつ病
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 2[redacted] 歳女性（体重 4[redacted] kg）で、20[redacted] 年 5 月 9 日に PAL-004 試験で BMN 165 0.2 mg/kg を投与開始した。病歴はうつ病（20[redacted] 年～）であり、併用薬はブプロピオンであった。PAL-004 試験完了後、8 月 23 日に PAL-003 試験に登録され、0.2 mg/kg で投与開始した。PAL-003 試験期間中に体重に基づく用量から標準用量へ変更され、20[redacted] 年 9 月 8 日に 32 mg/日の用量で投与を完了した。9 月 9 日、165-302 試験に登録され、40 mg/日で投与開始した（Day 1）。Day 31、試験のパート 2 に参加し、BMN 165 40 mg/日群に無作為化された。

Day 62、非重篤なグレード 2 の不安が発現した。また、Day 69、非重篤なグレード 2 の興味の減少（日常生活への関心の欠如）が認められた。これらの事象に対する治療は報告されず、BMN 165 の投与は変更されなかった。Day 75（パート 2 の期間中）、被験者のパートナーは、被験者がうつ状態にあり、「全てを終わらせる」方が楽だと述べていることを報告した。パートナーは、被験者が何らかの行動を考えているか、被験者自身に危害を及ぼすとは感じていなかった。Day 76、施設への来院で、被験者のパートナーは被験者の性格が数か月前と「180 度」異なると報告した。被験者は、自分や他人を傷つける意図はないと述べた。職場で職務を遂行できないため叱責され、その結果、職責が変更されたことを報告した。また、被験者は Day 75 に車の衝突事故を起こしており、集中力が低下し、会話の際に言葉が出てこなくなり、精神的に打ちのめされ易怒性もみられた。もの忘れが増加し、薬剤投与及びチロシン補給も忘れるとのことであった。血中 Phe は 293 µmol/L、チロシンは 15 µmol/L（LLN：30 µmol/L）であった。

Day 80、被験者は、「困難な週末」を過ごしたと報告した。以前の交通事故について、雪が降っているにもかかわらず、スピードを出し過ぎて運転しているとわかっていたが、その時はどうでも良いと思ったと述べた。定期的に投与している精神病薬（ブプロピオン）に変更はなく、その他の治療も報告されなかった。Day 80、被験者は試験のパート 2 からパート 3 に移行し、非盲検で BMN 165 を投与された。Day 99、うつ病、不安及び興味の減少はいずれも回復した。Day 107、治験実施医療機関を受診し、被験者の考えでは、ベースラインの気分状態に戻ったと報告した。直近の 1 週間は、思考を整理することができ、より明確に考えることができるようになり、日常の仕事に新たな興味を持っていると感じていた。試験期間中、それ以上のうつ病の報告はなかった。

治験責任医師はうつ病と BMN 165 投与をおそらく関連ありと判断した。

被験者番号：[redacted]-3095

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 1	**重篤な有害事象 2**	**重篤な有害事象 3**
報告事象名	アレルギー反応	左膝痛	左膝の術後血種
基本語（MedDRA/J version 18.0）	過敏症	関節痛	処置後血腫
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 2
因果関係	関連があるかもしれない	関連なし	関連なし

	重篤な有害事象 4	**重篤な有害事象 5**	**重篤な有害事象 6**
報告事象名	左膝内側膝蓋支帯の断裂	慢性下背部痛	膵炎の悪化
基本語（MedDRA/J version 18.0）	腱損傷	背部痛	膵炎
転帰	回復	回復	回復
重症度	グレード 3	グレード 2	グレード 2
因果関係	関連なし	関連なし	関連なし

本被験者は 3[redacted] 歳女性で、20[redacted] 年 1 月 6 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）。病歴はペニシリンアレルギー、膵炎（20[redacted] 年）及び背部痛（20[redacted] 年～）であった。165-301 試験 Day 7（165-301 試験の 2 回目（2.5 mg）の投与日）に非重篤なグレード 1 の喘鳴及び非重篤なグレード 1 の紅斑性皮疹が発現し、いずれも静脈内造影剤投与への反応と評価された。165-301 試験開始時に前投薬は報告されなかったが、165-301 試験 Day 14～83 にロラタジンの前投与があった。

165-301 試験中に用量を漸増し、165-301 試験 Day 71（投与 28 回目）、40 mg/日を投与された。165-301 試験期間中、計 198 回投与された。被験者は 165-302 試験に登録された。登録時、前投薬は予定されなかった。9 月 15 日、165-302 試験の初回投与（40 mg）を受けた（Day 1）。Day 29、関節痛のためイブプロフェンの頓用を開始した。イブプロフェンは本試験開始約 4 か月後に中止された。

アナフィラキシー事象 1

投与：683 回目（Day 581）
前投薬：ラニチジン、ロラタジン
投与から発症までの時間：22 時間
アドレナリン使用：あり
再投与：再発なし（治験薬を中断し、Day 600 に投与を再開したが、事象の再発なし）

Day 543、非重篤なグレード 2 の注射部位反応が認められた。反応は注射後数分で発現し、3～4 時間持続し、非常に赤く、痒みがあった。翌日、前投薬としてロラタジンを開始した。本事象は未回復と報告され、Day 550 に BMN 165 の用量を 20 mg/日に減量し、ラニチジンの前投与を追加した。Day 558、注射部位反応は回復した。用量は 20 mg/日のままとし、追加された前投与を継続した。Day 562 及び 568、被験者に再度注射部位反応（非重篤、グレード 1）が発現したが、これらの事象に対して、BMN 165 投与及び前投薬の用法・用量に変更はなかった。

Day 570、被験者は副鼻腔炎のためアモキシシリンの投与を開始したが、抗生物質により酵母菌感染が発現し、Day 579、フルコナゾールを単回投与した。Day 580（パート 4 の期間中）、非重篤なグレード 2 の過敏症反応が発現した。Day 579 の午後 12 時 20 分に予定どおり BMN 165 20 mg を投与した。Day 580 午前 9 時 15 分、起床時に体の片側を覆う斑状丘疹状皮疹に気づいた。訪問看護師の診察を受け、かかりつけ医に相談し、prednisone 及びジフェンヒドラミンが処方された。これらの投与により発疹は改善した。その後、アモキシシリンの投与を中止した（アモキシシリンの最終投与は Day 579）。同日午前 11 時 40 分、処方された BMN 165 20 mg を投与した。

Day 581 午前 3 時、被験者は目覚め、発疹が再び悪化し、非常なそう痒があることに気づいた。救急科を受診した。バイタルサインは、血圧 90/74 mmHg、呼吸数 18 回/分、脈拍 64 回/分、体温 36.6 ℃、SpO_2 95%（室内気）であった。骨盤にそう痒及び発疹があり、それに伴う蕁麻疹もみられたが、嚥下障害、発熱、頭痛、頭部ふらふら感、悪心、息切れ、腫脹、失神及び嘔吐はなかった。診察では、眼窩周囲の腫脹、浮腫、口腔咽頭の発赤、腫脹、腫瘤、閉塞の所見は認められなかった。皮膚は赤く紅斑性であり、両側の大腿前部、臀部、両大腿部側面に蕁麻疹がみられた。症状は最悪の状態でも「軽度」であると報告された。フルコナゾールが反応の原因である可能性が考えられたが、被験者は以前にフルコナゾールを投与したことがあり、それに対して反応はなかったと報告した。治療として、静脈内メチルプレドニゾロン、ファモチジン、ジフェンヒドラミンの投与及び塩化ナトリウム 500 mL 静脈内急速投与を実施した。午前 4 時 35 分までに症状は顕著に改善し、ファモチジン及びヒドロキシジンを経口投与され、帰宅した。Day 581 午前 11 時 40 分、処方された BMN 165 20 mg を投与した。

Day 582、再び皮疹が発現し、両下肢、両腕、腹部、胸部、及び背部に蕁麻疹が認められた。午前 9 時 15 分、再び救急科を受診し、その際にも顔面腫脹、胸部絞扼感、咳嗽、並びに手、顔面及び足に広がる発疹を訴えた。軽度の息切れ、咳嗽、気管支痙攣はみられたが、胸痛又は動悸はなかった。胃腸の症状はなかった。救急科でアドレナリンの注射を受け、集中治療室に移され、静脈内高用量ステロイド、ジフェンヒドラミン、ロラゼパム、ヒドロキシジン、ファモ

チジン及びネブライザーによる albuterol が追加投与された。これらの治療後、被験者は安定し、病棟に移された。

病棟移動後、薬剤を静脈内投与から経口投与に変更したが、その際にびまん性紅斑性皮疹が発現した。被験者は皮膚科医の診察を受け、クロベタゾールの高用量投与が開始され、その後ある程度の改善がみられた。午前 10 時 6 分のバイタルサインは、血圧 123/81 mmHg、SpO_2 100%、脈拍 125 回/分、体温 36.7 ℃であった。臨床検査では、白血球が 17（単位は未報告）であった。過敏症の検査は行われなかった。Day 582 に予定されていた BMN 165 は投与しなかった。

Day 586 まで入院を継続し、グレード 3 の過敏症は同日に消失した。退院時の投薬は、メチルプレドニゾロン、ヒドロキシジン、クロベタゾール、ジフェンヒドラミン、ロラタジン、ヒドロコルチゾン、ファモチジン及びガバペンチンであったが、被験者がこれらの一部又は全ての投与を継続したかは報告されなかった。BMN 165 の投与を再開する前に、かかりつけ医に相談し、アレルギー検査のためにアレルギー専門医を受診することを検討するよう指示された。これらの事象に対する BMN 165 の措置は投与中断であった。

治験責任医師は過敏症と BMN 165 投与を関連があるかもしれないと判断した。他に可能性のある原因として最近使用したフルコナゾールを挙げた。

<u>アナフィラキシー事象 2</u>

投与：689 回目（Day 605）
前投薬：ラニチジン、ロラタジン
投与から発症までの時間：不明（12 時間超）
アドレナリン使用：なし
再投与：再発なし

Day 600、BMN 165 10 mg/日で投与を再開したが、過敏症反応は再発しなかった。Day 603 に 20 mg/日に増量し、Day 605 午前 11 時 45 分に予定どおり BMN 165 20 mg を投与した。

Day 606、非重篤なグレード 2 の過敏症反応が発現した。同日の早朝、全身に発疹が発現して目覚め、救急科を受診した。本事象に対する治療として、ジフェンヒドラミン、ファモチジン及びメチルプレドニゾロンが静脈内投与され、ジフェンヒドラミン及び prednisone が経口投与された。本事象に関するこれ以上の詳細は報告されなかった。追加の前投薬としてフェキソフェナジンの投与を開始し、BMN 165 の用量を 10 mg/日に減量し、Day 606 の午後 3 時 3 分に予定していた 10 mg が投与された。

過敏症は Day 607 に回復した。同日に予定されていた BMN 165 が投与され、本事象の再発はなかった。Day 612 まで 10 mg/日の投与を続け、その後 20 mg/日に増量し、本事象の再発はなかった。治験責任医師は過敏症と BMN 165 投与を関連ありと判断した。

Day 890、重篤なグレード 3 の左膝関節痛に対して、事前に計画されていた左膝蓋大腿関節置換術のために入院した。手術後、被験者は Day 892 に退院し、関節痛は同日に回復と判断された。翌日、被験者の母親は、手術後の包帯が「緑色で濡れている」ことと、被験者の体温が 38.6 ℃であることに気づいた。被験者は、重篤なグレード 2 の処置後血腫のため、救急科に搬送され、入院した。本事象に対する治療として、バンコマイシンが投与された。Day 895、血液培養は陰性であった。感染症の診察の後、バンコマイシンを中止し、Day 895 に退院して自宅に戻った。処置後血腫は同日に回復と判断された。治験責任医師は関節痛及び処置後血腫と BMN 165 投与を関連なしと判断した。

Day 976、重篤なグレード 3 の腱損傷（左膝内側膝蓋支帯の断裂）が発現した。日付不明、ドレーンを挿入する外来手術を受け、入院した。治療として鎮痛剤及び抗生物質が投与された。本事象は Day 978 に回復と判断された。本事象に対する BMN 165 の措置は変更なしであった。治験責任医師は腱損傷と BMN 165 投与を関連なしと判断した。

Day 1145、重篤なグレード 2 の背部痛に対して事前に計画されていた手術のために入院した。手術は同日に行われ、これ以上の詳細は報告されなかった。Day 1146 に退院し、本事象は同日に回復と判断された。本事象に対する BMN 165 の措置は変更なしであった。治験責任医師は背部痛と BMN 165 投与を関連なしと判断し、現病歴の背部痛に関連していると判断した。

Day 1320、被験者は重篤なグレード 2 の膵炎で入院した。腹部超音波検査の結果は報告されなかった。本事象に対する治療として、輸液及びモルヒネが投与された。膵炎の原因は不明であった。本事象は Day 1321 に回復と判断された。治験責任医師は膵炎と BMN 165 投与を関連なしと判断した。

被験者番号：[redacted]-3139
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	顔と舌の血管浮腫
基本語（MedDRA/J version 18.0）	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] 歳男性で、20[redacted] 年 2 月 20 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）。165-301 試験 Day 29～105 にロラタジンが前投与された。被験者は 165-301 試験で計 209 回の投与を受け、20 mg の用量で 165-301 試験を完了した。165-302 試験に登録され、Day 257 に 20 mg/日が投与された（Day 1）。前投薬は投与されなかった。

Day 277（パート 1 の期間中）、午前 10 時 38 分に BMN 165 20 mg を投与した。その際、これまでの注射に比べて「より辛かった」と報告された。その 1 分後、重篤なグレード 2 の顔面及び舌の血管浮腫が発現し、非重篤なグレード 2 の顔面潮紅、グレード 1 の左腕錯感覚、呼気性喘鳴や吸気性喘鳴を伴わない息切れも発現した。また、眼充血（眼が赤くなり、「突出した」と報告された）、グレード 1 の鼻閉もみられた。午前 10 時 41 分、アドレナリンが投与された。その 2 分後に嘔吐したが、外観も気分も改善し始めた。アドレナリン投与後の 10 分間で症状は急速に改善した。救急車が要請され、被験者は救急科に搬送された。救急車内でのバイタルサインは、血圧 136/85 mmHg、脈拍 104 回/分、呼吸数 18 回/分であった。血糖値は 121 mg/dL であった。被験者は急速に回復していたため、輸液や追加の治療薬は投与されなかった。

救急科で午前 11 時 55 分に測定したバイタルサインは、体温 38.2 ℃、脈拍 98 回/分、血圧 126/69 mmHg、SpO_2 98%であった。診察では目立った所見は認められず、注射部位の局所反応の所見もなかった。被験者は数時間の観察後に帰宅した。本事象について過敏症検査は実施されなかった。血管浮腫、潮紅、錯感覚及び嘔吐は Day 277 に回復した。

本事象に対する BMN 165 の措置は投与中断であった。投与再開に先立ち、ロラタジン、イブプロフェン及びラニチジンの前投与を開始し、Day 287 に減量（10 mg）して投与を開始した。同日、非重篤なグレード 1 の上腕の末梢腫脹が発現した。本事象に対する BMN 165 の措置は変更なしであった。Day 288、非重篤なグレード 1 の錯感覚（顔のチクチク感）及び非重篤なグレード 1 の注射部位反応（注射中に発現した潮紅）が発現した。いずれの事象に対する治療も報告されなかった。Day 289、非重篤なグレード 1 の不安が発現し、以降の注射は行われなかった。不安及び錯感覚により BMN 165 投与は中止され、注射部位反応により試験は中止された。

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。治験責任医師は、血管性浮腫はアレルギー反応よりも有害反応の可能性が高いと感じると述べた。

被験者番号：[redacted]-3159
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	**重篤な有害事象 2**
報告事象名	稽留流産	胎児の小頭症
基本語（MedDRA/J version 18.0）	稽留流産	小頭症
転帰	回復	回復
重症度	グレード 3	グレード 1
因果関係	関連があるかもしれない	関連なし

本被験者は 2[redacted] 歳女性で、20[redacted] 年 3 月 12 日に 165-301 試験で BMN 165 2.5 mg を投与開始した。妊娠歴は 2 回（自然流産 1 回、正常出産 1 回）であった。165-301 試験で用量を漸増し、

20 mg/日の用量で試験を完了した。11 月 20 日、165-302 試験に登録され、20 mg/日で投与開始した（Day 1）。Day 80、10 mg/日に減量された。

Day 950、被験者は妊娠検査陽性となり、Day 952 に確定診断された。最終月経は 5 月で、出産予定日は Day 1185 であった。避妊方法には、禁欲、コンドーム、殺精子薬を用いていた。なお、イブプロフェンを Day 901～950 に「数回」投与していた。妊娠のため BMN 165 の投与を中止し、最終投与日は Day 949 であった。7 月 10 日に超音波検査を実施し、妊娠 8 週 3 日目に生存胎児が認められた。Day 964、超音波検査で胎児の脈拍が認められず、7 月 25 日にも脈拍なしが再確認された。Day 972、子宮内容除去術を行った。

被験者は再び妊娠するために、稽留流産後に BMN 165 投与を再開しなかった。日付不明、被験者は妊娠した。最終月経日は Day 1061 で、妊娠経過に関する詳細は報告されていない。食事モニタリングにもかかわらず、妊娠中の血中 Phe 値は治療範囲を超えていた。Day 1329、妊娠 38 週目に、被験者は経腟分娩で女児（2[redacted]4 kg、4[redacted].09 cm）を出産した。アプガースコアは出生後 1 分値が 7、5 分値が 9 であった。新生児の身体所見として小頭症（頭囲 30.48 cm）が認められた。これ以上の詳細は報告されず、事象の転帰は不明であった。

治験責任医師は稽留流産と BMN 165 投与を関連があるかもしれないと判断し、小頭症と BMN 165 投与を関連なしと判断した。

被験者番号：[redacted]-3277
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	軟部組織感染
基本語（MedDRA/J version 18.0）	軟部組織感染
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 4[redacted] 歳女性で、20[redacted] 年 6 月 29 日に 165-301 試験で BMN 165 2.5 mg を投与開始した。165-301 試験で用量を漸増し、20 mg/日の用量で試験を完了した。165-301 試験期間中、腹部に紅斑及びそう痒症の注射部位反応が頻発した。11 月 6 日、165-302 試験に登録され、20 mg/日で投与を開始した（Day 1）。165-302 試験期間中、被験者は注射部位として主に腹部を使用した。

Day 32、BMN 165 の用量を 40 mg/日に増量した。翌日、治験薬の注射中に、突然の激しい腹痛を伴う熱感が発現し、2 回目の注射後に排便し、嘔吐した。被験者は救急科を受診し、同日内に事象は回復した。BMN 165 は中断され、Day 35 に 20 mg/日で再開した Day 39、再び 40 mg/日

に増量され、Day 66 までほぼ無症状であった（ただし、Day 60 の身体所見として両脛に点状出血及び脾腫が指摘された）。

Day 66 の朝（パート 4 の期間中）、軽度の悪心が発現した。同日の午後、被験者は最初の 20 mg を注射したが、その直後に熱感があり、激しい腹痛が発現した。前回と同様、注射後に嘔吐した。被験者は 2 回目の 20 mg を注射せず、夫に連れられて救急科を受診した。バイタルサインは、血圧 133/77 mmHg、脈拍 98 回/分、呼吸数 16 回/分、体温 37.2 ℃、SpO_2 98%であった。被験者は 2 時間持続する臍周囲の鋭い腹痛、悪心及び嘔吐を訴えた。臨床検査の結果は、白血球 $14.4 \times 10^3/\mu L$ であった。大腸及び両側の腹部注射部位の皮下脂肪組織に炎症が認められ、腸間膜脂肪織炎が示唆された。事象に対する治療として、モルヒネ、輸液、メトクロプラミド、ketorolac 及びジフェンヒドラミンを投与し、スルファメトキサゾール／トリメトプリム及びオンダンセトロンの頓用が処方され、Day 67 に退院し帰宅した。

Day 67、被験者は痛みがかなり改善され、嘔吐や悪心もなく一日中ほとんど眠っていたと報告した。軟部組織感染は、Day 73 に回復した。本事象に対する BMN 165 の措置は投与中止であり、被験者は試験を中止した。治験責任医師は軟部組織感染と 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]-3125
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：60 mg

	重篤な有害事象
報告事象名	非アルコール性脂肪性肝疾患
基本語（MedDRA/J version 18.0）	非アルコール性脂肪性肝炎
転帰	未回復
重症度	グレード 3
因果関係	関連なし

本被験者は 1[redacted] 歳女性で、20[redacted] 年 2 月 21 日に 165-301 試験で BMN 165 2.5 mg を投与開始した。165-301 試験で用量を漸増し、40 mg/日の用量で 165-301 試験を完了した。165-301 試験のスクリーニング時、ALT（16 U/L）及び AST（17 U/L）は基準範囲内であった。165-301 試験期間中、4 週時に ALT 増加（53 U/L）及び GGT 増加（69 U/L）がみられたが、他の肝機能検査は基準範囲内であった。165-301 試験完了時、臨床検査の結果は ALT 27 U/L、AST 19 U/L 及び GGT 16 U/L であった。10 月 24 日、165-302 試験に登録され、40 mg で投与を開始し（Day 1）Day 344、60 mg/日に増量された。

165-302 試験期間中の被験者の肝機能異検査を以下に示す（太字は異常値）。

	ALT (6-34 /L)	AST (9-34 /L)	GGT (4-49 /L)	ビリルビン (0.2-1.2 mg/dL)
Day 22（パート 2、1 週）	27	22	18	0.4
Day 77（パート 2、8 週）	33	20	19	0.4
Day 99（パート 3B、4 週）	**52**	31	24	0.4
Day 147（パート 4、5 週）	**36**	29	24	0.2
Day 176（パート 4、9 週）	27	20	21	0.3
Day 232（パート 4、17 週）	**40**	33	26	0.4
Day 260（パート 4、21 週）	**43**	33	27	0.4
Day 286（パート 4、25 週）	**44**	34	30	0.5
Day 344（パート 4、33 週）	**77**	**50**	35	0.3
Day 372（予定外）	**38**	21	35	0.2
Day 393（パート 4、41 週）	**148**	**86**	**52**	0.3

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、GGT：γ-グルタミルトランスフェラーゼ

Day 393、非重篤なグレード 1 の GGT 増加、グレード 1 の AST 増加及びグレード 2 の ALT 増加と評価された。これらの事象に対する治療は報告されなかった。Day 396、本事象及び BMN 165 に対する全般的な反応不良（血中 Phe レベルは 600 µmol/L を一貫して上回っていた）により BMN 165 投与を中止した。被験者は試験を継続し、臨床検査の評価を継続した。

	ALT (6-34 U/L)	AST (9-34 U/L)	GGT (4-49 U/L)	ビリルビン (0.2-1.2 mg/dL)
Day 413（予定外）	**88**	**37**	48	0.6
Day 463（パート 4、49 週）	**130**	**68**	**53**	0.2
Day 512（パート 4、57 週）	**218**	**125**	**66**	0.4

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、GGT：γ-グルタミルトランスフェラーゼ

BMN 165 中止後も肝機能検査値の上昇が持続し、肝臓専門医に紹介された。A 型、B 型及び C 型ウイルス性肝炎の検査は全て陰性であった。最終的な肝機能検査報告では、肝機能検査値の上昇は非アルコール性脂肪性肝疾患を示唆するものであるとされた。被験者は最近の体重増加（ベースラインの 59.0～63.5 kg から 7[redacted].1 kg）及び高炭水化物食の危険因子があった。フィブロスキャンでは、中等度から重度の脂肪症を伴う非アルコール性脂肪性肝疾患が示されたが、肝硬度は正常であった。肝酵素上昇の肝細胞パターンは薬物性ではないと考えられた。低炭水化物食を推奨し、栄養士と連携することが提案された。肝生検の報告はなかった。

	ALT (6-34 U/L)	AST (9-34 U/L)	GGT (4-49 U/L)	ビリルビン (0.2-1.2 mg/dL)
Day 568（パート 4、65 週）	**165**	**68**	**50**	0.3
Day 624（パート 4、73 週）	**192**	**106**	47	0.4
Day 673（パート 4、81 週）	**83**	**38**	30	0.3
Day 736（パート 4、89 週）	**55**	31	26	0.4
Day 784（パート 4、97 週）	**57**	**35**	24	<0.2
Day 848（パート 4、105 週）	**125**	**65**	38	0.3
Day 911（パート 4、113 週）	**40**	28	25	0.3
Day 970（パート 4、121 週）	**52**	32	28	0.4
Day 1030（パート 4、129 週）	**42**	32	26	0.5
Day 1069（パート 4、137 週）	32	23	28	0.4

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、GGT：γ-グルタミルトランスフェラーゼ

Day 1069 より後の肝機能検査値は試験完了時まで基準範囲内であった。治験責任医師は GGT 増加、AST 増加及び ALT 増加と BMN 165 投与を関連ありと判断し、非アルコール性脂肪性肝炎と BMN 165 投与を関連なしと判断した。

被験者番号：[redacted]-3252

人種：黒人又はアフリカ系アメリカ人

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	子宮内膜症
基本語（MedDRA/J version 18.0）	子宮内膜症
転帰	軽快したが未回復
重症度	グレード 2
因果関係	関連なし

本被験者は、2[redacted] 歳女性で、20[redacted] 年 5 月 15 日に 165-301 試験で BMN 165 2.5 mg を投与開始した。現病歴は睡眠時随伴症、振戦及び慢性血小板減少症であった。併用薬はチロシン、レボノルゲストレル及び栄養補助食品であった。途中 40 mg/日に増量されたが、後に減量し、10 mg の週 4 回投与で完了した。10 月 23 日、165-302 試験に登録され、10 mg の週 4 回投与を開始した（Day 1）。

Day 391、重篤なグレード 3 の子宮内膜症が認められた。同日、腹腔鏡検査のために入院した。手術所見では、骨盤に散在性の重度の子宮内膜症が認められた。左卵巣には、子宮内膜腫が破裂したと思われる大きな出血性嚢胞（非重篤なグレード 3 の嚢胞）が認められ、子宮内膜症の凝固及び嚢胞の切除を行った。この処置の後、子宮内膜症は非重篤、グレード 2 に軽快し

た。非重篤なグレード 2 の術後疼痛及びグレード 1 の術後下肢腫脹が発現したが、いずれの事象も回復し、被験者は退院した（日付不明）。

子宮内膜症は Day 392 に回復した。本事象に対する BM N165 の措置は変更なしであった。治験責任医師は子宮内膜症と BMN 165 投与を関連なしと判断した。

被験者番号：[redacted]-3142
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
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 3 月 4 日に 165-301 試験で BMN 165 2.5 mg を投与開始した。病歴は喘息、ネコアレルギー及び季節性アレルギー（フェキソフェナジンを投与）であった。前投薬は投与されなかった。被験者は 165-301 試験で計 209 回投与を受け、20 mg の用量で試験を完了した。11 月 11 日、165-302 試験に登録され、20 mg/日が初回投与された（Day 1）。被験者の喘息はよく管理されており、事象発現時に最近の発作はみられなかった。

Day 70（パート 1 の期間中）、被験者は注射の前に自宅で休息して過ごした。午後 10 時 30 分、BMN 165 20 mg を注射した。注射後、連日投与しているフェキソフェナジンを服用した。午後 10 時 40 分、重篤なグレード 3 のアナフィラキシー反応が発現した。症状にはグレード 2 の蕁麻疹、発赤並びに両下肢、両腕及び顔面のそう痒があった。午後 10 時 45 分、被験者はジフェンヒドラミンを服用した。症状は改善しなかったため、午後 10 時 50 分に母親が救急科を受診させた。途中でグレード 1 の咳嗽が始まり、グレード 1 の嘔吐が発現した。また、グレード 2 の胸部絞扼感、呼吸困難及び嚥下困難も認められた。

午後 11 時過ぎに救急科に到着した。その時点では、胸部不快感及び呼吸は改善され、胸痛はみられなかった。バイタルサインは、血圧 156/85 mmHg、脈拍 104 回/分、体温 36.8 ℃、SpO_2 98%であった。身体所見として、幾つかの口蓋垂浮腫及び散在性の蕁麻疹様の病変が認められたが、これらは回復傾向を示していた。治療としてアドレナリン、メチルプレドニゾロン、prednisone 及び静脈内ファモチジンが投与された。被験者は救急科で約 1 時間観察され、その間に症状は消失した。本事象に対する過敏症検査は実施されなかった。被験者は午前 12 時 45 分に退院し、アナフィラキシー反応は回復した。

Day 71、治験責任医師の診察を受け、セチリジン及びジフェンヒドラミンの前投与を開始するよう指示された。Day 71 に次に予定していた BMN 165 20 mg を投与し、事象は再発しなかった。

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

被験者番号：[redacted]-3069
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	アナフィラキシー事象
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	関連があるかもしれない

本被験者は 3[redacted] 歳女性で、20[redacted] 年 11 月 8 日に 165-301 試験で BMN 165 2.5 mg/週の投与を開始した（165-301 試験 Day 1）。試験開始時の前投薬はセチリジンであった。165-301 試験で用量を漸増し、165-301 試験 Day 64（投与 21 回目）に 20 mg/日が投与された。試験期間中、グレード 2 の蕁麻疹、グレード 1 の呼吸困難、グレード 1 の関節痛及び背部痛、グレード 1 の関節炎、グレード 1 の嘔吐、並びに複数のグレード 1 の注射部位反応が発現したが、試験期間中は 20 mg/日投与を継続した。165-301 試験期間中に計 208 回投与し、試験を完了した。20[redacted] 年 7 月 17 日、165-302 試験に登録され、20 mg/日で投与開始した（Day 1）。パート 1 からパート 4 に直接移行し、Day 112（投与 320 回目）に 40 mg/日に増量された。

アナフィラキシー事象 1

投与：785 回目
前投薬：ナプロキセン、ラニチジン、セチリジン
投与から発症までの時間：投与直後
アドレナリン使用：あり
再投与：次投与で症状の再発なし

Day 583、午後 11 時に BMN 165 40 mg を予定どおり投与した。その際、顔、腕及び背部の非重篤なグレード 1 の蕁麻疹を含む、未知のアレルゲンに対するアレルギー反応（非重篤なグレード 3 の過敏症）が発現した。本事象に対する治療として、静脈内アドレナリン、静脈内 prednisone 及びジフェンヒドラミンが投与された。これ以上の詳細は報告されず、過敏症は翌日

に回復と判断された。本事象に対する治験薬の措置は変更なしであった。次の投与を予定どおり行い、事象の再発はなかった。本事象に対する過敏症の検査は実施されなかった。

蕁麻疹は持続しており、Day 600 まで prednisone を漸減投与した。Day 601、蕁麻疹は回復した。被験者は 165-302 試験で 1 日 1 回の連日投与を継続した。治験責任医師は過敏症及び蕁麻疹と BMN 165 投与を関連なしと判断した。

アナフィラキシー事象 2

投与：1374 回目
前投薬：ナプロキセン、ラニチジン、セチリジン
投与から発症までの時間：不明
アドレナリン使用：なし
再投与：再投与で症状の再発なし

Day 1172、午後 3 時～午後 8 時の間、被験者は庭で作業をしていた。痒みに気づいたが、蕁麻疹には気づかなかった。午後 11 時 30 分、前投薬を投与後、予定どおり BMN 165 を投与した。約 15 分後、腹部に蕁麻疹が発現した。治療としてジフェンヒドラミンを投与したが、被験者は本事象を重度ではないと考え、エピペンは使用しなかった。また、胸痛及び胸部絞扼感、悪心並びに血液や胆汁の混じらない嘔吐が 2 回あった。深夜には、呼吸が「乱れ」、舌が腫れていることを確認した。救急科を受診したところ、到着時に体調不良はみられず、バイタルサインも安定していた（血圧 146/85 mmHg、体温 36.7 ℃、SpO_2 100%）。診察時には舌腫脹は改善しており、呼吸も良好で、首の腫脹、腹部の蒼白、紅斑、充血はみられなかった。被験者は、重篤なグレード 3 のアナフィラキシー反応と診断された。午前 5 時 26 分に静脈内ジフェンヒドラミン及びメチルプレドニゾロン、午前 5 時 32 分にファモチジンが投与された。午前 11 時 30 分にイオパミドールが投与された。臨床検査の結果は、トロポニン正常、TSH 増加（1.060、基準範囲：0.35～0.5）、D ダイマー増加（427 ng/mL、基準範囲：230 ng/mL 未満）であった。胸部 CT スキャン結果は正常であった。心電図では、心拍数の増加（119 回/分）が認められたが、洞調律で、その他の異常は認められなかった。その他の臨床検査の結果は、CRP 増加（0.537 mg/dL、基準範囲：0.287 mg/dL 未満）、C3 124 mg/dL（基準範囲：90～180 mg/dL）、C4 25 mg/dL（基準範囲：10～40 mg/dL）、赤血球沈降速度 13 mm/hr（基準範囲未報告）であった。

本事象は Day 1173 に回復した。治験責任医師はアナフィラキシー反応と BMN 165 投与を関連があるかもしれないと判断し、他に考えられる原因として庭での曝露を挙げた。

被験者番号：[redacted]-3188

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	緑膿菌	呼吸窮迫（新生児）
基本語（MedDRA/J version 18.0）	シュードモナス感染	呼吸窮迫
転帰	回復	回復
重症度	グレード 2	該当なし
因果関係	関連なし	関連なし

事象 1

本被験者は 3[redacted] 歳男性で、20[redacted] 年 8 月 25 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）。病歴に糖尿病はなく、感染症（20[redacted] 年、右ふくらはぎ）の既往があった。前投薬は、ナプロキセン、セチリジン及びラニチジンであった。165-301 試験 Day 63 まで治験薬は全て腹部に投与し、その後は複数の部位に投与した。165-301 試験で用量を漸増し、20 mg/日の用量で 165-301 試験を完了した。165-301 試験期間中の 11 月、以前の注射部位の右腹部に非重篤なグレード 1 の注射部位紅斑が発現し、試験完了まで持続した。創傷の発現後、被験者は注射部位として腹部を使用する頻度を減らし、12 月からは時々左腹部（病変の反対側）を使用しながら、腕と臀部を交互に使用し、20[redacted] 年 3 月 20 日以降は腹部への注射を完全に中止した。

20[redacted] 年 3 月 11 日、165-302 試験に登録され、20 mg が初回投与された（Day 1）。Day 61、前試験から持続していた注射部位反応が悪化し、圧痛及び分泌物を認めた。本事象の治療として局所パラフィンが使用されたが、事象は持続していた。Day 83、非重篤なグレード 2 の注射部位の糖尿病性脂肪類壊死症と診断された。Day 105、トリアムシノロンの病変内注射を受けた。7 月中旬（日付不明）、被験者は開放創のまま公共のプールで泳いだ。

投与部位の事象が連続して発現し、7 月 23 日～24 日（Day 135～136）に非重篤なグレード 1 のそう痒症、Day 137 に非重篤なグレード 2 の蕁麻疹及びグレード 1 の皮膚病変（病変部位に膿と血液を認める）、Day 138～139 に非重篤なグレード 2 の蕁麻疹再発が認められた。治療として、外用軟膏（バシトラシン／ネオマイシン／ポリミキシン B）、ラベンダー油、病変内トリアムシノロン、外用ムピロシン、経口セファレキシンを投与した。事象の経過中、BMN 165 投与に変更はなく、被験者は連日の注射（腹部以外）を継続した。

Day 139、被験者は皮膚科医の診察を受け、局所的な損傷を伴う持続性の潰瘍と診断された。Day 148、BMN 165 を 40 mg/日に増量した。Day 150、被験者は病変の悪化のため皮膚科医を訪問し、ペントキシフィリンが処方された（Day 153 から投与開始）。Day 157（パート 4 の期間中）、創縁切除及び創傷培養を行い、緑膿菌が陽性であった。同日の記録には、創傷は緑膿菌に

よるものであり、以前は別々だった 2 つの裂傷部位の癒着を伴う糖尿病性脂肪類壊死症様の炎症と記載された。治療として、メトロニダゾール 1%ゲル、duoderm 及び経口シプロフロキサシンを投与した。

Day 195、皮膚科医は病変が改善したと判断し、ペントキシフィリン、メトロニダゾール及び duoderm による治療の継続を勧めた。重篤なグレード 2 の事象であるシュードモナス感染は、同日回復した。Day 223、被験者は再受診し、メトロニダゾールを一切使用しなかった代わりに、Day 139 頃からムピロシン外用軟膏の使用を継続していたと述べた。同日、病変は継続的に改善していることが確認され、皮膚科医は被験者が使用していた治療を継続することを勧めた。

注射部位紅斑の発現から Day 363 の糖尿病性脂肪類壊死症の消失までのいずれの時点においても、本事象に対する BMN 165 投与の変更はなかった。治験責任医師はシュードモナス感染と BMN 165 投与を関連なしと判断した。

事象 2

日付不明、被験者のパートナーが妊娠した。パートナーの最終月経日は Day 266 であり、パートナーの BMN 165 曝露は受胎前に始まった。パートナーの妊娠歴は 2 回あり、いずれも正常出産で、自然流産、治療的流産又は死産はなかった。母体の合併症や併用薬は報告されなかった。被験者は妊娠中も BMN 165 投与を継続した。

Day 552、妊娠 40 週に体重 4.[redacted]9 kg、身長 5[redacted].4 cm の男児を経腟分娩した（真空補助あり）。出産合併症は、第二期分娩の最後の 30 分間の低グレードの母体発熱（37.3～37.6 ℃）、臍帯巻絡、羊水混濁及び胎児頻脈であった。母親は分娩中又は分娩直前にフェンタニルを 1 回投与された。アプガースコアは出生後 1 分値が 4、5 分値が 7 であり、新生児の診察結果では異常と報告された。先天異常は認められなかった。

新生児は、分娩時無呼吸であり、一過性頻呼吸を伴う呼吸窮迫が発現した。フェイスマスク換気、2 分間の陽圧換気を行い、その後、離脱のため blow-by oxygen による治療を行った。呼吸補助を中止した数時間後、寒冷ストレスに関連した頻呼吸を伴う呼吸窮迫が再発した。新生児集中治療処置室（NICU）に入院し、40%酸素 2 L/分で呼吸は楽であり、呼吸数は 20～40 回台/分であった。NICU 入室時、低潅流に続発した先端チアノーゼを認めた。入院時の胸部 X 線検査では肺容量の減少を伴うストリーク状の間質性気腔疾患が認められたが、硬化、滲出液又は気胸の所見はみられなかった。Day 553、チアノーゼは生理食塩水の単回静脈内急速投与後に消失した。

感染の危険因子（母体の発熱及び頻呼吸）を考慮し、新生児にアンピシリン及びゲンタマイシンの投与を開始した。重篤な血球数及び CRP 値は感染を示唆するものではなく、新生児呼吸窮迫の徴候は NICU 入室後速やかに消失した。血液培養は陰性のままであり、48 時間後に抗生物質は中止された。Day 553、胸部 X 線の再検査では、浅い呼吸とこれを反映していると考えられる左肺門周囲の間質影の軽度の隆起が認められた。硬化、気胸及び多量の滲出液の所見はなく、心臓及び胸腺の陰影は正常であった。新生児は酸素及び鼻カニューレの補助から迅速に離

脱し、正常な呼吸数と楽な呼吸を維持した。Day 553、新生児に出生後の利尿開始の遅れがみられたが、2 回の生理食塩水の急速投与後に消失した。Day 554、新生児に持続していた事象はいずれも回復し、NICU から退院した。

治験責任医師は呼吸窮迫と BMN 165 投与を関連なしと判断した。

被験者番号：[redacted]-3263
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	蜂巣炎
基本語（MedDRA/J version 18.0）	蜂巣炎
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 4[redacted] 歳女性で、20[redacted] 年 6 月 15 日に 165-301 試験で BMN 165 2.5 mg を投与開始した。病歴は肥満であった。165-301 試験で用量を漸増し、10 mg/日の用量で試験を完了した。165-301 試験期間中、非重篤なグレード 2 の左下肢の蜂巣炎及び非重篤なグレード 2 の両下肢の圧痕浮腫が発現した。蜂巣炎の治療として、セファレキシ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が、165-301 試験完了前の時点では未回復と判断された。浮腫の治療として、フロセミドが投与された。11 月 11 日、165-302 試験に登録され、10 mg/日で投与開始し（Day 1）、Day 113 より 40 mg/日に増量された。事象発現前の BMN 165 の最終投与は Day 560 であった。

日付不明、被験者はつま先をぶつけ、爪が剥がれて足指感染が発現した。Day 561、重篤なグレード 3 の蜂巣炎で入院した。治療として、バンコマイシン、セファレキシン、スルファメトキサゾール／トリメトプリム、フロセミド、モルヒネ、エノキサパリン、ファモチジン及びオンダンセトロンが投与された。入院期間中、BMN 165 投与は中断された。Day 567、本事象は非重篤なグレード 2 の蜂巣炎に改善したと判断され、被験者は同日に退院した。Day 568、BMN 165 の投与が再開され、蜂巣炎は Day 574 に回復した。治験責任医師は蜂巣炎と BMN 165 投与を関連なしと判断した。

被験者番号：[redacted]-3001

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 1）、40 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	低血圧による失神寸前の状態	皮膚落屑
基本語（MedDRA/J version 18.0）	失神寸前の状態	皮膚剥脱
転帰	回復	回復
重症度	グレード 2	グレード 3
因果関係	関連なし	関連なし

本被験者は 5[redacted] 歳女性で、20[redacted] 年 5 月 31 日に 165-301 試験で BMN 165 2.5 mg を投与開始した。病歴は湿疹及び季節性アレルギーであった。165-301 試験で用量を漸増し、20 mg/日で試験を完了した。20[redacted] 年 1 月 16 日、165-302 試験に登録され、20 mg で投与開始した（Day 1）。

Day 11、被験者は左肘を骨折し、疼痛管理としてオキシコドン／アセトアミノフェンが投与された。Day 27、非重篤なグレード 1 の失神寸前の状態が発現したが、処置なしで同日に回復した。Day 34（パート 1 の期間中）の午前 6 時にオキシコドン／アセトアミノフェンを投与後、外来受診中に低血圧（血圧 95/60 mmHg）を伴う重篤なグレード 2 の失神寸前の状態が発現した。これ以上の詳細は報告されず、本事象は同日に回復した。Day 37、失神前の状態（非重篤、グレード 1）が再発し、その後オキシコドン／アセトアミノフェンの投与を中止した。投与中止後、再発は認められなかった。Day 100、BMN 165 の用量を 40 mg/日に増量した。

Day 117（パート 4 の期間中）、BMN 165 投与に充填済み注射器の使用を開始した。同日、両足の疼痛、発赤及び熱感が発現した。Day 119、両膝に赤い隆起性の非そう痒性皮疹が発現した。Day 120、両手に発赤及び痛みを伴う水疱が発現し、顔にそう痒を伴う発疹が発現した。Day 121、両足に水疱が発現し、下痢も発現した（同日に消失）。Day 122、赤い隆起性のそう痒性皮疹が左腋窩に発現した。翌日、同様の発疹が右腋窩に発現した。Day 123、被験者は遺伝専門医に相談し、BMN 165 の投与を中断するよう指示された。

Day 124、治験実施医療機関を受診し、著明な手の皮膚剥離がみられ、粘膜の病変は皮膚表面の 10%未満であった。治験責任医師は全体的な臨床症状はブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群と最も一致しており、粘膜病変が認められないことからスティーブンス・ジョンソン症候群である可能性は低いと報告した。被験者は入院した。診察時に、被験者は起立時の浮動性めまい及び過去 2 週間に悪化した体位性低血圧の病歴を報告した。不安及びうつ病も認められた。バイタルサインは、血圧 112/84 mmHg、脈拍 95 回/分、体温 36.6 ℃、SpO_2 97%であった。理学的検査では、多発性紅斑性病変、左手指の大部分の著明な皮膚剥離、両足を靴下状に覆う融合性病変、下肢のさらに上方の数個の病変を認めた。足は紅斑性で、陥凹はなく、触れると熱感があった。被験者は不安で内向的であった。リンパ節腫脹の徴候はなかった。

尿検査の結果、尿路感染の可能性が指摘された（白血球 11～25、赤血球 3～5、細菌陽性）。皮膚科医が全身の皮膚検査を行った結果、両手の数本の指に落屑を伴う薄黒い紅斑、両側の足底及び足背下部に小水疱／水疱を伴う薄黒い紅斑（最大のものは右踵内側にみられた）、並びに両腋窩、右肘、両側の尺径部のしわ、及び注射部位の左大腿外側に紫がかったピンク色の斑点が認められ、口腔粘膜、結膜又は鼻粘膜には明らかな所見はなく、眉間、鼻唇溝、唇交連にピンク色の丘疹がみられた。皮膚科医の印象は、体表面の 10%未満を占める末端／屈曲部に広がる、わずかな落屑及び水疱を伴う紅斑性皮疹であった。顕著な粘膜病変は認められず、その他の点では被験者の状態は安定していた。足病変の皮膚生検では、炎症反応を伴わない細胞数の少ない角層下の水疱を認め、真皮にはわずかな線維化がみられた。病理医は、生検の組織学的特徴は非特異的であるが、最も可能性の高い診断はレンサ球菌感染後の落屑であると結論付けた。光学顕微鏡で炎症細胞が認められなかったことから、スティーブンス・ジョンソン症候群とは一致しなかった。PAS 染色及びグラム染色の結果、微生物は陰性であり、抗ストレプトリジン O 価も陰性であった。被験者は発症前に月経のためにタンポンを使用していたため、治験責任医師は、ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群／中毒性ショック症候群である可能性が最も高いと述べたが、ブドウ球菌は確認されなかった。

Day 24 の追加検査評価では、パルボウイルス抗体が正常、抗レンサ球菌性デオキシリボヌクレアーゼ検査が正常、抗ストレプトリジン O 価が正常、C3 が低値（36 mg/dL、LLN：90 mg/dL）、C4 が正常（11 mg/dL、基準範囲：10～40 mg/dL）であった。この時、被験者は足の状態が悪く、歩行不能であった。本事象に対する治療として、白色軟パラフィン、アセトアミノフェン、ロラタジン、セフトリアキソン及びスルファメトキサゾール（尿路感染症のため）、ヒドロキシジン、並びに外用ムピロシンが投与された。5 月 21 日、新たに軽度の足のピリピリ感が認められた。身体所見として足の甲の発疹の遊走の悪化がみられた。発疹は前日の夜に手掌にも広がっていた。また、両側のふくらはぎ下部に新たな病変、左足首内側に新たな水疱がみられた。皮膚は化膿しておらず、触れた際に過度の熱感はなかった。5 月 22 日、被験者は状態が改善して退院した。

Day 147、BMN 165 10 mg/日で投与を再開した。被験者の状態は引き続き改善し、Day 182 に皮膚剥脱は回復した。被験者は試験を継続し、BMN 165 10 mg/日の投与を継続した。

治験責任医師は失神寸前の状態及び皮膚剥脱と BMN 165 投与を関連なしと判断した。治験責任医師は、他に考えられる皮膚剥脱の原因として、タンポン使用による二次的な熱傷様皮膚症候群／中毒性ショック症候群又は中毒性ショック症候群に類似した症状のウイルス感染後の皮膚落屑を挙げた。

被験者番号：[redacted]-3281

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	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 7 月 7 日に 165-301 試験で BMN 165 2.5 mg を投与開始した。病歴は季節性アレルギーであった。試験期間中の前投薬は、ナプロキセン、ラニチジン及びセチリジンであった。165-301 試験期間中に非重篤なグレード 1 の注射部位反応が数件発現したが、用量は 20 mg/日に漸増され、165-301 試験を完了した。11 月 17 日、165-302 試験で 40 mg/日投与を開始した（Day 1）。Day 14 に前投薬のラニチジンを中止し、セチリジン及びナプロキセンの投与を継続した。165-302 試験期間中、さらなる注射部位反応はみられなかった。

Day 10、被験者は前投薬としてセチリジンのみを投与した。午前 9 時、BMN 165 を投与した。10 分後に顔面、頚部及び腕の周囲に蕁麻疹が発現し、錯乱がみられ、気絶しそうに感じた。蕁麻疹が発現した 5 分後、被験者は嘔吐し、気分が良くなったと報告した。友人が救急車を要請したが、気分が改善したためキャンセルした。意識消失や失禁は認められなかった。本事象に対して治療は必要とされなかった。本事象は発症から約 1 時間後に回復した。BMN 165 投与は中断され、Day 15 に 20 mg/日で再開された。症状の再発はみられず、Day 29 に再び 40 mg/日に増量となった。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]-3297

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	重篤な有害事象 3	重篤な有害事象 4
報告事象名	アナフィラキシー様反応	アナフィラキシー	アナフィラキシー	アナフィラキシー
基本語（MedDRA/J version 18.0）	アナフィラキシー様反応	アナフィラキシー反応	アナフィラキシー反応	アナフィラキシー反応
転帰	回復	回復	回復	回復
重症度	グレード 2	グレード 2	グレード 3	グレード 3
因果関係	おそらく関連あり	おそらく関連あり	おそらく関連あり	おそらく関連あり

本被験者は 3[redacted] 歳女性で、20[redacted] 年 8 月 19 日に 165-301 試験で BMN 165 2.5 mg を投与開始した。病歴は関節炎（両膝、20[redacted] 年～）であった。試験開始時の前投薬はイブプロフェン、ラニチジン及びセチリジンであった。ほぼ全ての投与で非重篤なグレード 1 の注射部位反応が発現したため、165-301 試験期間中、2.5 mg の用量を維持した。2 回目投与の 1 日後に、非重篤なグレード 1 のそう痒症及び大腿部に非重篤なグレード 1 の注射部位反応が発現し、前投薬をセチリジンから prednisone に変更し、その後 prednisone を中止した。165-301 試験期間中に計 25 回の投与を受け、試験を完了した。11 月 13 日、165-302 試験のパート 4 で 10 mg の投与を開始した（Day 1）。

Day 23、非重篤なグレード 2 の関節痛が両上肢に発現した。翌日、非重篤なグレード 3 の関節痛が左手首に発現した。本事象に対する治療として、イブプロフェン及び prednisone の経口投与（40 mg 1 日 1 回、3 日間）を行った。両事象は Day 43 に回復したと判断され、試験期間中に関節痛のさらなる発現はなかった。

検査項目	基準値	165-301 試験		165-302 試験	
		スクリーニング（20[redacted]年7月20日）	試験完了時（同年11月5日）	パート4 Day 28（同年12月10日）	パート4 Day 54（翌年1月5日）
hsCRP	≦0.287 mg/dL	＜0.020	0.781	ND	0.108
UACR	mg/mg	0.007	＜0.014	0.010	＜0.004
尿中赤血球数	赤血球/hpf	不明	不明	1	1
C3	90-180 mg/dL	89.8（1週時）	88.3	ND	58.8
C4	10-40 mg/dL	20.8（1週時）	21.8	ND	6.3
ESR	0-12 mm/h	6	10	ND	10
AST	11-36 U/L	16	20	15	22
ALT	6-43 U/L	14	22	14	31
ビリルビン	0.2-1.2 mg/dL	0.8	0.5	0.6	0.8
血小板数	140-400 10^9/L	227	274	268	263

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、C3/4：補体第3/4成分、CRP：C-反応性タンパク、ESR：赤血球沈降速度、hsCRP：高感度C-反応性タンパク、ND：未測定、UACR：尿中アルブミン／クレアチニン比

治験責任医師は関節痛とBMN 165投与を関連ありと判断した。

Day 54、非重篤なグレード1のC3及びC4の低下と評価された。試験期間中、C3及びC4は低値が持続したが、早期中止来院時に基準範囲内に戻った（C3：94.7 mg/dL、C4：22.6 mg/dL）。

アナフィラキシー事象1

投与：115回目
前投薬：ラニチジン、セチリジン
投与から発症までの時間：2回目注射直後
アドレナリン使用：なし
再投与：再投与で症状の再発なし

165-302試験で用量を漸増し、Day 84（投与93回目）時点で40 mg/日であった。その時点の前投薬は、ナプロキセン、ラニチジン及びセチリジンであった。Day 97、ラニチジン及びセチリジンの前投与後、午後9時22分にBMN 165 20 mgを2回投与した。2回目の投与直後、呼吸困難、喉の異物感、浮動性めまい、顔面潮紅及び強膜の発赤が発現した。また、悪心、下肢の腫脹感及びピリピリ感もみられた。約5分後、治療なしで症状は消失し始めた。約45分後、鼻閉を感じたため、季節性アレルギーの疑いに対してフルチカゾンを投与した。1時間以内に全ての症状は消失し、非重篤なグレード2のアナフィラキシー様反応は回復した。本事象の経過中、注射部位は正常であった。被験者は事象発現時に治験実施医療機関に通知せず、次の投与を予定どおり継続したが、事象の再発はなかった。治験責任医師はアナフィラキシー様反応とBMN 165投与をおそらく関連ありと判断した。

アナフィラキシー事象 2

投与：119 回目
前投薬：ラニチジン、セチリジン
投与から発症までの時間：2 回目注射直後
アドレナリン使用：なし
再投与：再投与で症状の再発なし（本事象のため用量は一時的に減量）

Day 101、午後 7 時 30 分にラニチジン及びセチリジンの前投与を行った。午後 9 時 51 分、両下肢に BMN 165 を 20 mg ずつ注射し、その直後に反応が発現した。熱感、呼吸困難及び喉の異物感が認められた。その後、悪心、嘔吐が始まり、動悸を感じ、浮動性めまい及び切迫した破滅感が発現した。嘔吐は 5～10 分後に消失し、その後、破滅感及び浮動性めまいも消失した。しかし、呼吸困難は持続し、頚部及び背部の疼痛を伴った。約 30 分後、呼吸は改善し、悪心は約 90 分後に消失した。顔や目の発赤は約 2 時間持続した。被験者はアドレナリン投与や救急科の受診はしなかった。意識喪失や SpO_2 の低下はなかった。軽度の悪心及び背部痛は持続したが、午前 3 時に消失した。

次に予定された投与（Day 102）は中断された。同日、重篤なグレード 3 のアナフィラキシー反応は回復した。Day 103、被験者は治験実施医療機関を受診した。同日の過敏症検査の結果は、C3 54.6 mg/dL（LLN：90 mg/dL）、C4 9.3 mg/dL（LLN：10 mg/dL）、CRP 0.575 mg/dL（ULN：0.287 mg/dL 以下）、トリプターゼ 11.7 µg/L（増加と報告されたが、基準範囲は示されていない）、尿中 N-メチルヒスタミン 116 µg/g（基準範囲：30～200 µg/g）であった。同日の朝、バイタルサインは正常であり、前投与を行った。午後 12 時 20 分、BMN 165 20 mg が投与され、治験実施医療機関で観察されたが、反応は再発しなかった。Day 104 に 40 mg/日で投与を再開したが、事象は再発しなかった。治験責任医師はアナフィラキシー反応と BMN 165 投与をおそらく関連ありと判断した。

アナフィラキシー事象 3

投与：457 回目
前投薬：ラニチジン、セチリジン
投与から発症までの時間：12 分
アドレナリン使用：あり
再投与：投与を 1 日スキップ、20 mg で投与を再開し症状の再発なし

2 回目のアナフィラキシー事象の後、被験者は試験を継続し、注射部位反応の再発はあったが、BMN 165 40 mg/日の投与を継続した。Day 154、前投薬のナプロキセンを中止した。

Day 452、被験者は BMN 165 注射のために前投与を行った。午後 9 時 43 分、被験者は BMN 165 20 mg を両大腿部に注射した。午後 9 時 55 分、上肢にそう痒性皮疹が発現し、胸部に広がった。また、嚥下困難が発現したが、呼吸への懸念はなかった。午後 10 時 15 分、救急科を受診し、午後 10 時 17 分に待合室でアドレナリンを自己投与した。

午後 10 時 19 分、バイタルサインは、血圧 125/68 mmHg、SpO_2 100%、脈拍 91 回/分、呼吸数 16 回/分であった。初診時、アドレナリンの追加投与は不要と判断された。左手に静脈ルートが確保され、午後 10 時 20 分にめまい感、悪心、嘔吐があり、血圧も低下した。これらの症状は、針を刺されていることへの不安に関連した血管迷走神経性反応の可能性があると報告された。午後 10 時 30 分、めまい感、悪心及び嘔吐は消失した。午後 10 時 35 分、嚥下困難は消失した。臨床検査及び診断検査は報告されず、過敏症の臨床検査結果も得られなかった。

午後 10 時 45 分、バイタルサインは、血圧 111/72 mmHg、SpO_2 99%、脈拍 83 回/分、呼吸数 16 回/分であった。この時点の追加治療として、静脈内ファモチジン、デキサメタゾン及びジフェンヒドラミンを投与した。1 時間後のバイタルサインは、血圧 91/55 mmHg、SpO_2 96%、脈拍 78 回/分、呼吸数 14 回/分であった。2 月 7 日の午前 12 時過ぎまで病院の救急科に入院していたが、バイタルサインは安定しており、アナフィラキシーを示唆する他の症状の再発はなかった。救急科で約 3 時間滞在後、被験者の状態は良好となり、退院した。アナフィラキシー反応は Day 452 の夜に回復した。

Day 453 に予定されていた投与は行わなかった。Day 454、BMN 165 の再開の前に、前投薬としてナプロキセンが再度追加され、BMN 165 の投与量は 20 mg に減量された。アナフィラキシー症状は再発しなかった。Day 462、40 mg/日で投与を再開した。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。

Day 490、前投薬としてフェキソフェナジン及びアセトアミノフェンが追加され、ナプロキセンが中止された。5 月 23 日、ナプロキセンが再開され、フェキソフェナジン及びアセトアミノフェンが中止された。

<u>アナフィラキシー事象 4</u>

投与：593 回目
前投薬：ラニチジン、フェキソフェナジン、アセトアミノフェン、セチリジン、ナプロキセン
投与から発症までの時間：12 分
アドレナリン使用：あり
再投与：投与中止

Day 595 の午後 6 時 45 分、前投薬（ラニチジン、フェキソフェナジン、アセトアミノフェン、セチリジン及び／又はナプロキセンの可能性あり）を投与した。午後 9 時 35 分、BMN 165 を投与した。その約 10 分後、咽喉絞扼感、頭部及び手掌のそう痒、腕の蕁麻疹、並びに胃不調が発現した。午後 10 時、救急科への移動中に被験者は嘔吐した。救急科に到着後、バイタルサインは血圧 135/76 mmHg、脈拍 82 回/分、体温 36.8 ℃、SpO_2 96%（室内気）であった。浮動性めまい、息切れ又は胸痛はみられなかった。治療として、輸液、ジフェンヒドラミン、デキサメタゾン及びファモチジンが静脈内投与された。治療後に症状は改善し、詳細不明の経口ステロイドを投与され、4～6 時間の観察後に退院した。本事象は Day 596 に回復した。本事象に対

する BMN 165 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]-3036
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	重度のうつ病エピソード
基本語（MedDRA/J version 18.0）	うつ病
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 9 月 16 日に 165-301 試験で BMN 165 2.5 mg を投与開始した。既往歴はうつ病、3 回の自殺企図（いずれも具体的な計画のない自殺念慮）であったが、精神科の治療歴はなかった。試験開始時には精神病薬の投与はなかった。165-301 試験で用量を漸増し、20 mg/日の用量で 165-301 試験を完了した。試験期間中、非重篤なグレード 1 の衝動的思考及び観念の競合が 1 回発現し、精神科医に紹介された。20[redacted] 年 3 月 25 日、165-302 試験に登録され、20 mg/日で投与開始し（Day 1）、同用量でパート 3 まで継続投与した。Day 303、パート 4 で 40 mg/日に増量したが、低フェニルアラニン血症が発現したため、Day 337 に 20 mg/日に減量した。Day 338、血中 Phe は 13 µmol/L、チロシンは 48 µmol/L（基準範囲：30～120 µmol/L）であった。

Day 340、被験者は気分が落ち込み、自分では気分を改善することができないと報告した。この状態は約 2 週間続いており、父親の下で働いていることに関連して、1 月から仕事上のストレスがあった。また、同時に自殺念慮もあったが、娘を思う気持ちがこの衝動を抑えていたと報告した。治験責任医師は、血中 Phe が低いために通常よりも困難な状況にあるかもしれないと被験者に伝えた。神経精神病学の施設に連絡するように指示され、低フェニルアラニン血症との関連性を考慮して、BMN 165 の投与を一時中断した。被験者は、神経精神病学の施設に連絡した後、治験責任医師に電話をかけ、銃を所持していることから評価が必要だと言われたと報告した。被験者は治験責任医師に自殺を試みることはないと確約した。治験責任医師は、その時点では被験者は安全であり、安定した状態であると思われたと述べた。本事象は重篤なグレード 4 の重度のうつ病エピソードと評価された。2 月 28 日、重篤な有害事象として報告されたうつ病（グレード 4）の転帰は回復と判断された。

Day 343、被験者は治験実施医療機関を受診し、試験の心理学者による評価を受けてカウンセリングを勧められ、紹介状を提供された（しかし、被験者は予約を断った）。その来院時の検査

結果は、血中 Phe 27 µmol/L（LLN：30 µmol/L）であった。この結果を受けて、被験者は Day 345 に BMN 165 20 mg/日で再開すること及び食事からのタンパク質摂取量を 10 g/日増やすことを指示された。Day 352、追跡検査での血中 Phe は 457 µmol/L であった。また、被験者は父親の会社を退職し、新たな仕事を見つけたことを報告した。

Day 587、非重篤なグレード 2 のうつ病の悪化が発現した。本事象に対する治療は報告されず、試験完了時点で事象は持続していた。同日以降、被験者は BMN 165 を散発的に投与していることを報告し、服薬遵守しているようにみせるためにデータ日記の記載を偽っていたと述べた。その結果、被験者は試験から除外された。

治験責任医師は重篤な有害事象であるうつ病と BMN 165 投与をおそらく関連ありと判断した。

被験者番号：[redacted]-3043
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	四輪バギー（ATV）の事故
基本語（MedDRA/J version 18.0）	交通事故
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 9 月 25 日に 165-301 試験で BMN 165 2.5 mg を投与開始した。165-301 試験で用量を漸増し、20 mg/日の用量で試験を完了した。20[redacted] 年 6 月 4 日、165-302 試験に登録され、20 mg/日で投与開始した（Day 1）。

Day 899、重篤なグレード 3 の交通事故を起こした。被験者は四輪バギーを運転中、鹿を避けるために急な方向転換をした。四輪バギーが横転し、被験者は車から投げ出された。事故後、意識消失はなかった。この事故により、被験者は背部の第 12 胸椎を骨折し、集中治療室に入院した。入院中、BMN 165 投与を継続した。Day 901、集中治療室から一般病棟に移された。背部に装具を装着し、必要に応じて鎮痛剤を投与された。骨折の検査では、外科的修復の必要はなかった。日付不明、被験者は退院して帰宅した。交通事故の転帰は Day 965 に回復と判断された。本事象に対する BMN 165 の措置は変更なしであった。

治験責任医師は交通事故と 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	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 1[redacted] 歳女性で、20[redacted] 年 3 月 12 日に 165-301 試験で BMN 165 2.5 mg を投与開始した（165-301 試験 Day 1）。試験開始時に前投薬は報告されなかったが、注射部位反応、局所腫脹及びそう痒症が繰り返し発現したため、165-301 試験 Day 43 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。165-301 試験で用量を漸増し、165-301 試験 Day 71（投与 28 回目）、40 mg/日に増量された。165-301 試験期間中、重篤なグレード 2 の不安発作が発現し、アナフィラキシー反応が懸念されたため、アドレナリンを投与した。

165-301 試験完了後、11 月 19 日、165-302 試験で BMN 165 40 mg/日の初回投与を受けた（Day 1）。165-302 試験期間中、フェキソフェナジン及びラニチジンの前投薬を継続した。Day 311～425、約 7～10 日ごとに非重篤なグレード 1 の注射部位反応が発現し、Day 354～355 に治療としてイブプロフェンを投与した。これらの事象に対する治験薬の措置は変更なしであった。

Day 444、非重篤なグレード 1 の紅斑（手）、全身性の発疹及び頻脈が発現した。本事象に対する治療としてジフェンヒドラミンを投与し、Day 445 までにいずれも回復した。いずれの事象に対しても治験薬の措置は変更なしであった。被験者はこれらの事象の発現時に治験責任医師に連絡せず、Day 449 に受診するまで報告しなかった。

Day 467（パート 4 の期間中）、予定どおりフェキソフェナジン及びラニチジンを前投与し、午後 10 時に 1 回目の BMN 165 20 mg を投与し、午後 10 時 27 分に 2 回目の 20 mg を投与した。午後 10 時 31 分、投与から約 4 分後、非重篤なグレード 3 のアナフィラキシーが発現した。症状は、頻脈、息切れ、顔面発赤、胃腸痙攣及び両手の紅斑であった。また、「興奮状態」が発現した。アナフィラキシーに対する治療としてジフェンヒドラミンを投与した。投与後、被験者は嘔吐し、気分が改善したと報告した。胃痙攣に対してイブプロフェンを投与し、その後眠りについた。

被験者は本事象の発現中に医療専門家を受診しなかったが、翌朝に報告した。Day 468 午前 9 時、バイタルサインは、血圧 93/60 mmHg、心拍数 68 回/分、呼吸数 14 回/分、体温 37 ℃であった。臨床検査の結果は、C3 47.5 mg/dL（LLN：90 mg/dL）、C4 5.7 mg/dL（LLN：10 mg/dL）、CRP 0.909 mg/dL（ULN：0.287 mg/dL）、トリプターゼ 3.4 µg/L（基準範囲内）であった。尿中

N-メチルヒスタミンは安定性を超えていると報告された。基本的な生化学検査及び血液学的検査の結果は、リンパ球がわずかに減少していた（0.82 × 10^3/μL、LLN：0.91 × 10^3/μL）ことを除いて、いずれも基準範囲内であった。

いずれの事象も Day 467 の夜に回復した。本事象のため被験者は試験を中止した。早期試験終了の来院時（最終投与の 8 日後）には、C3、C4 及び CRP は基準範囲内に戻っていた。

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

被験者番号：[redacted]-1519
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**	**重篤な有害事象 3**
報告事象名	激越	アレルギー反応	腹膜垂炎
基本語（MedDRA/J version 18.0）	激越	過敏症	腹膜垂炎
転帰	回復	回復	回復
重症度	グレード 3	グレード 4	グレード 3
因果関係	関連があるかもしれない	関連なし	関連なし

本被験者は 2[redacted] 歳男性で、20[redacted] 年 2 月 21 日に 165-205 試験で BMN 165 2.5 mg を投与開始した（165-205 試験 Day 1）。病歴は、季節性アレルギー及び喘息、双極性障害及びうつ病（いずれも 20[redacted] 年～）、並びに胃潰瘍（20[redacted] 年）及び上腹部痛（20[redacted] 年～）であった。併用薬は、パントプラゾール、シタロプラム、オランザピン、リスペリドン及びバルプロ酸（valproic acid）であった。前投薬はロラタジンであった。165-205 試験 Day 78 以降、被験者の血中 Phe 濃度は 30 μmol/L 未満（範囲：2 未満～3 μmol/L）、チロシン濃度は基準範囲内であった。165-205 試験で計 77 回の投与を受け、10 mg の用量で完了した。7 月 31 日、165-302 試験に登録し、40 mg/日の初回投与を受けた（Day 1）。前投薬としてロラタジンが継続投与された。

Day 5、非重篤なグレード 3 の左足の疼痛及び非重篤なグレード 2 の末梢腫脹が発現した。本事象に対する治療としてヒドロコドンが投与され、BMN 165 は Day 8～9 に一時中断された。Day 20、四肢の疼痛及び末梢腫脹は回復した。Day 24、バルプロ酸（valproic acid）の投与量を 250 mg（1 日 1 回）から 125 mg（1 日 1 回）に減量し、リスペリドンの投与を中止した。

Day 43、被験者は 165-302 試験のパート 1 を完了し、パート 2 に移行して BMN 165 40 mg/日投与群に無作為に割り付けられた。Day 44、血中 Phe は 2 μmol/L、チロシンは 99 μmol/L であった（基準範囲：30～120 μmol/L）。Day 48、非重篤なグレード 1 の怒りの増加及びグレード 1 の失語症が発現した。Day 51、非重篤なグレード 3 の激越、グレード 3 の人格変化、グレード 2 の

不安、グレード 2 のうつ病及びグレード 2 の錯乱状態が発現した。パート 2 で被験者の投与群が非盲検化され、BMN 165 40 mg/日投与が継続された。

Day 60、激越が重篤なグレード 3 の激越に悪化し、さらに非重篤なグレード 3 の自殺念慮が発現した。同日、被験者は治験実施医療機関に電話をかけ、非常な怒りが発現しており、ぼんやりした感じがすると報告した。自殺念慮を述べたが、重篤な自傷行為の意図はなかった。被験者は、集中すること及び記憶することが困難になり、その結果、仕事に支障をきたしており、解雇されることを心配していた。また、妻との喧嘩が増え、妻が自分から離れることが心配だと述べた。これらが重度のストレスに関与しており、被験者は電話中に泣いている様子であった。Day 65、被験者は治験実施医療機関を受診し、精神科医に紹介された。また、身近にある武器を取り除き、薬物又はアルコールの使用を避けるよう助言された。同日、被験者の血中 Phe 濃度は 2 µmol/L、チロシン濃度は 103 µmol/L であった。自殺念慮は同日内に回復した。本事象に対するその他の措置は報告されなかった。

Day 66、激越は非重篤、グレード 2 に改善し、Day 69 に回復した（怒り、錯乱状態、うつ病、人格変化も同様）。不安は Day 71 に回復した。被験者は BMN 165 の用量を変更せず試験を継続し、その時点で精神病薬の変更はなかった。被験者はパート 4 に移行した。

アナフィラキシー事象（過敏症）

投与：237 回目
前投薬：ロラタジン
投与から発症までの時間：48 時間
アドレナリン使用：あり
再投与：事象発現の 2 日後に再投与し再発なし

Day 205、被験者は BMN 165 40 mg を投与した（全体で投与 237 回目）。同日及び翌日（BMN 165 の投与なし）は、有害事象の報告はなかった。Day 207、BMN 165 の投与前及び直近の投与から約 48 時間後に、重篤なグレード 4 の過敏症反応が発現した。被験者は、自宅裏の畑で土をシャベルですくっていた。そしてその畑に最近石灰が噴霧されたと述べた。また、出来合いの食品を摂取したことも報告した。事象発現時の症状は、呼吸困難、喘鳴、舌及び咽喉の腫脹、嚥下障害、そう痒、顔面腫脹であった。発疹及び蕁麻疹はなかった。喘息用の吸入器でサルブタモールを投与したが、軽減はみられなかった。その後、アドレナリンを自己投与し、治験実施医療機関に連絡して、救急科を受診するように勧められた。

午後 6 時 58 分、救急科を受診した。バイタルサインでは、SaO_2 98%、血圧 138/86 mmHg、脈拍 98 回/分であった。救急科での治療は、ジフェンヒドラミン及び詳細不明のステロイド注射であった。被験者は同日の夕方に退院した。2 月 24 日に採取したトリプターゼは基準範囲内（3.7 µg/L）であった。本事象に対する BMN 165 の措置は投与中断であった。Day 209 に同用量（40 mg）で再開し、事象の再発はなかった。前投薬に変更はなかった。

Day 226、被験者は左下腹部痛が数日前から持続し、徐々に悪化していると訴えて来院した。悪心及び排尿痛がみられたが、下痢や便秘はなかった。腹部及び骨盤の CT スキャンでは、S 状結腸に隣接した腹膜垂炎が認められ、S 状結腸には炎症を示唆する壁肥厚がみられ、膀胱にも壁肥厚の所見がみられた。臨床検査結果はいずれも基準範囲内であった。治療として、詳細不明の鎮痛剤、抗生物質及び抗炎症剤が投与された。翌日、S 状結腸の大腸炎、膀胱壁の炎症、重篤なグレード 3 の腹膜垂炎及び軽快中の腹痛と診断されて退院した。Day 231、腹膜垂炎は回復した。本事象に対する BMN 165 の措置は変更なしであった。

治験責任医師は激越及び自殺念慮と BMN 165 投与を関連があるかもしれないと判断し、他に考えられる原因として直近のバルプロ酸（valproic acid）の減量を挙げた。また、過敏症及び腹膜垂炎と BMN 165 投与を関連なしと判断した。

被験者番号：[redacted]-3016
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：60 mg

	重篤な有害事象
報告事象名	頻脈
基本語（MedDRA/J version 18.0）	頻脈
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 3[redacted] 歳男性で、20[redacted] 年 7 月 16 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、左心室肥大（165-301 試験開始 14 日前に診断）、高血圧（20[redacted] 年～）及び不安（20[redacted] 年～）であった。併用薬は、リシノプリル、ヒドロクロロチアジド、シタロプラム及びカルベジロールであった。165-301 試験で用量を漸増し、40 mg/日の用量で 165-301 試験を完了した。試験期間中、165-301 試験 Day 179 に心電図異常（詳細の記録なし）が認められ、被験者は循環器科での精密検査に紹介された（結果は未報告）。20[redacted] 年 1 月 16 日、165-302 試験に登録され、40 mg/日で投与開始した（Day 1）。Day 359、60 mg/日に増量された。事象発現前の BMN 165 の最終投与は Day 450 であった。

Day 451 の朝（パート 4 の期間中）、被験者は睡眠検査（詳細不明）を終えて帰宅した。自宅に到着すると、悪心を自覚し嘔吐した。心臓が「ドキドキする」と訴えて救急科を受診し、経過観察のため一晩入院した。入院中、心臓負荷試験、心電図及び胸部 X 線検査を実施し、いずれも正常との報告であった。全ての臨床検査（HDL、LDL、トリグリセリド、トロポニン I、INR 及び PT）も正常と報告された。バイタルサインの報告はなかった。本事象に対する治療はなく、Day 452 に事象は回復し、被験者は退院して帰宅した。165-302 試験期間中に本事象の再

発はなかった。治験責任医師は頻脈と BMN 165 投与を関連なしと判断した。治験責任医師は頻脈の原因を特定できなかったが、（突然発現した悪心及び嘔吐に続発した）不安が関与した可能性があると述べた。

被験者番号：[redacted]-3099

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	血圧上昇
基本語（MedDRA/J version 18.0）	血圧上昇
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 1 月 10 日に 165-301 試験で BMN 165 2.5 mg を投与開始した。スクリーニング時の血圧は 138/75 mmHg であった。165-301 試験で用量を漸増し、10 mg/日の用量で 165-301 試験を完了した。試験完了時（9 月 12 日）の血圧は 133/70 mmHg であった。9 月 18 日、165-302 試験に登録され、10 mg で投与開始した（Day 1）。165-302 試験期間中、血圧の測定値は正常又は正常高値の傾向にあり、本試験開始約 3 年 3 か月後まで収縮期の測定値は 130～140 台、拡張期の測定値は 70～80 台であった。Day 1234、血圧は 150/96 mmHg であり、その後に記録された 2 回の来院でも高値が持続した（Day 1290：153/98 mmHg、Day 1346：157/102 mmHg）。事象発現前の BMN 165 の最終投与は、Day 1346 であった。

Day 1348、被験者は左腕の絞扼感及び頭部ふらふら感を訴えて救急科を受診し、重篤なグレード 3 の血圧上昇（180/101 mmHg）で入院した。心電図所見は正常であり、心臓負荷試験（実施日不明）も正常であった。本事象に対して、ヘパリン、アトルバスタチン、アムロジピン及びアスピリンが投与された。本事象は Day 1349 に回復し（その後の血圧の報告なし）、被験者はアムロジピンを処方され、退院した。治験責任医師は、血圧上昇と BMN 165 投与を関連なしと判断した。

被験者番号：[redacted]-3138

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：60 mg

	重篤な有害事象
報告事象名	側弯症
基本語（MedDRA/J version 18.0）	側弯症
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 1[redacted] 歳男性で、20[redacted] 年 2 月 21 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）。病歴は側弯症（20[redacted] 年～）、屈指症による両側手指の拘縮、及び手足の余剰骨の外科的切除であった。165-301 試験で用量を漸増し、40 mg/日の用量で 165-301 試験を完了した。10 月 30 日、165-302 試験に登録され、40 mg/日で投与開始し（Day 1）、Day 182 から 60 mg/日に増量した。事象発現前の BMN 165 の最終投与は、Day 256 であった。

同日（パート 4 の期間中）、被験者は重篤なグレード 3 の側弯症の治療として予定されていた待期的手術を目的に入院した。外科手術手技（詳細不明）が行われ、Day 261 に退院し、同日に本事象は回復と判断された。この他の臨床情報の詳細は報告されなかった。本事象に対する BMN 165 の措置は、投与中断であった。Day 285、60 mg/日で投与を再開した。治験責任医師は、側弯症と BMN 165 投与を関連なしと判断した。

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：40 mg

	重篤な有害事象 1	重篤な有害事象 2	重篤な有害事象 3
報告事象名	胸痛	非心臓性胸痛	非心臓性胸痛
基本語（MedDRA/J version 18.0）	胸痛	非心臓性胸痛	非心臓性胸痛
転帰	回復	回復	回復
重症度	グレード 2	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

本被験者は、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。病歴は、心房細動（20[redacted] 年及び 20[redacted] 年）、消化不良（19[redacted] 年～）、肥満、筋骨格痛（左右の肩、20[redacted] 年～）、背部痛（20[redacted] 年～）及び高血圧（20[redacted] 年～）であった。併用薬は、ジルチアゼム、フェノフィブラート、チザニジン、エスシタロプラム、ナプロキセン及びリシノプリルであった。165-301 試験で用量を漸増し、40 mg/日で試験を完了した。165-301 試験期間中には胸痛を発現しなかった。11 月 4 日、165-302 試験に登録され、投与（40 mg/日）を開始した（Day 1）。

Day 204、被験者はツタうるしで皮膚がかぶれた。Day 211、治療としてデキサメタゾン 10 mg が単回筋肉内注射された。同日、被験者はジルチアゼム及びフェノフィブラートの服用を中止した。Day 213（パート 4 の期間中）午後 4 時、被験者は心拍欠滞及び疲労感を自覚した。午後 6 時（BMN 165 投与の約 30 分後）、胸壁中央部に重篤なグレード 2 の胸痛が発現した。午後 8 時、被験者は救急科を受診し、心電図モニターが装着され、66 回/分の正常な洞調律が認められた。バイタルサインは基準範囲内であったと報告された。臨床検査ではマグネシウム減少（1.6 mg/dL、LLN：1.8 mg/dL）及びカリウム減少（3.4 mg/dL、LLN：3.5 mg/dL）が認められた。ヘモグロビン値（13.5 mg/dL）及びヘマトクリット値（40.6%）も低値と報告された。心筋酵素検査は正常（トロポニン I 0.015 ng/mL 未満、CK 60 U/L、CK-MB 60 ng/mL 未満）と報告され、治療を必要とする不整脈は認められなかった。Day 213 夜、胸痛は回復と判断され、ジルチアゼム投与は同日に再開された。被験者は一晩観察のために入院し、カリウム及びマグネシウムの補給を受けた。本事象に対する BMN 165 の措置は変更なしであり、40 mg/日で試験を継続した。

Day 406 午前 10 時、被験者は自宅で仕事中に動悸を自覚した。被験者は息切れ、霧視、脱力及び頭痛も報告した。1 時間後、被験者は救急科を受診した。バイタルサインは、体温 36.6 ℃、脈拍数 96 回/分、呼吸数 14 回/分、血圧 150/73 mmHg、SpO_2 98%（室内気）であった。臨床検査、心電図及び心エコー検査を実施した結果、心筋梗塞の可能性は除外された。臨床検査により血清リン値減少（1.3 mg/dL、LLN：2.5 mg/dL）が認められ、治療としてリン酸カリウムが静脈内投与された。検査及び評価では心筋梗塞の所見は認められず、被験者は Day 407 に退

院した。非心臓性胸痛は同日に回復と判断された。本事象に対する BMN 165 の措置は変更なしであり、40 mg/日投与で試験を継続した。

Day 470 午前 11 時 30 分、胸痛、筋肉痛、左腕の疼痛及び動悸が発現した。被験者は心血管系の診察を受けるために救急科を受診し、入院した。被験者は「真の意味での胸痛」及び末梢性浮腫を否定し、その痛みは胸部の重圧感や絞扼感ではなく、体の痛みと考えられた。心拍数及び心拍リズムは規則的であった。バイタルサインは、脈拍数 87 回/分、血圧 150/93 mmHg、SpO_2 99%（室内気）であった。胸部 X 線では急性の胸部異常は認められず、前回（約 2 か月前）の検査結果とほとんど変わらなかった。心電図では、心拍数 79 回/分の正常な洞調律が認められた。トロポニン値、CPK 値及び CK-MB 値は全て基準範囲内であった。24 時間後及び 48 時間後の血清学的検査では、単核球症、A 及び B 型インフルエンザ、並びに A 群 β 溶血性連鎖球菌は全て陰性であった。2 月 17 日のバイタルサインは脈拍数 68 回/分及び血圧 124/70 mmHg であり、心電図では洞調律とともに非特的 T 波異常が認められた。本事象は同日に回復と判断され、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。

治験責任医師は、胸痛及び非心臓性胸痛と BMN 165 投与の関連なしと判断した。治験責任医師は、他に考えられる胸痛の原因として、被験者が心臓治療薬の服用し忘れ、直近のデキサメタゾンへの曝露、電解質濃度の異常、心房細動の病歴を挙げた。他に考えられる非心臓性胸痛の原因として、社会心理学的ストレス因子（離婚協議中、親の病気）が挙げられた。

被験者番号：[redacted]-3173
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	憩室炎の再燃
基本語（MedDRA/J version 18.0）	憩室炎
転帰	回復
重症度	グレード 3
因果関係	関連があるかもしれない

本被験者は、20[redacted] 年 3 月 27 日に 165-301 試験で BMN 165 2.5 mg を投与開始した。病歴は、憩室炎（20[redacted] 年 3 月 1 日～）及び腎結石症（20[redacted] 年及び 20[redacted] 年）であった。165-301 試験で用量を漸増し、20 mg/日で試験を完了した。165-301 試験で、未回復の非重篤なグレード 2 の便秘及び腹痛（疝痛）などの複数の胃腸関連有害事象が発現した。Day 147～167 に血便が発現し、Day 167 に大腸にポリープが認められた。11 月 4 日、165-302 試験に登録され、投与（20 mg/日）を開始した。

Day 8（パート 1 の期間中）、腹部疝痛及び発熱が発現し、解熱のためイブプロフェンを服用した。Day 9、シプロフロキサシン（1 コース 4 日間）による治療を開始した。Day 12、被験者はこれらの症状を理由に予定されていた BMN 165 投与を休んだ。翌日、被験者は BMN 165 投与を再開したが、地元の救急科も受診して腹痛、発熱及び悪心を訴えた。臨床検査では、尿中に白血球 $10.4 \times 10^3/mm^3$（好中球 $8.1 \times 10^3/mm^3$）、リンパ球 10.6%、赤血球 31～50 個/hpf が認められた。腹部 X 線検査では、腸閉塞、腹腔内軟部組織腫瘤及び病的石灰化の所見は認められず、腹痛の原因は特定されなかった。CT スキャンでは S 状結腸近位部周囲に中程度の脂肪織濃度上昇とこれに関連して S 状結腸壁肥厚が認められ、憩室炎が疑われた。左下腹部に腸間膜リンパ節の腫大（9 mm）も認められた。被験者は入院し、ピペラシリン／タゾバクタムの投与を受けた。被験者の状態は翌日にはかなり改善したと報告され、hydrocodone／アセトアミノフェン、メトロニダゾール、シプロフロキサシン及びマクロゴールを追加処方されて Day 16 に退院した。同日、本事象は回復と判断された。

Day 42（パート 1 の期間中）、非重篤なグレード 2 の憩室炎の再燃が認められた。治療として、ピペラシリン／タゾバクタム、オンダンセトロン、モルヒネ、ketorolac、メトロニダゾール、シプロフロキサシン及び hydrocodone が投与され、本事象は Day 46 に回復と判断された。被験者はこれら複数回の憩室炎が発現している間も BMN 165 の投与を継続したが、新たに就いた仕事で試験参加の継続が難しくなったため、Day 62 に BMN 165 投与を中止し、試験を中止した。

治験責任医師は、憩室炎と BMN 165 投与を関連があるかもしれないと判断した。他に考えられる原因として、憩室炎の病歴が挙げられた。

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：40 mg

	重篤な有害事象 1	重篤な有害事象 2	重篤な有害事象 3	重篤な有害事象 4
報告事象名	妊娠悪阻	妊娠悪阻	胎児心拍数の不全	PKU による胎芽病
基本語（MedDRA/J version 18.0）	妊娠悪阻	妊娠悪阻	胎児心拍数異常	胎児に影響する母体の状態
転帰	回復	回復	回復	未回復
重症度	グレード 2	グレード 2	グレード 3	グレード 3
因果関係	関連なし	関連なし	関連なし	関連なし

本被験者は、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。妊娠歴の報告なし。165-301 試験で用量を漸増し、40 mg/日で試験を完了した。11 月 23 日、165-302 試験に登録され、投与（40 mg/日）を開始した（Day 1）。事象発現前の BMN 165 の最終投与は、Day 735 であった。被験者の血中 Phe 濃度は、Day 611 が 25 µmol/L、Day 667 が 38 µmol/L であったと報告された。

Day 736、妊娠検査陽性が 2 回、血清妊娠検査陽性が 1 回認められた。最終月経日は Day 687 であった。Day 738、重篤なグレード 2 の妊娠悪阻に続発して悪心、嘔吐、腹痛及び脱水が発現した。治療としてオンダンセトロンが投与された。Day 739、本事象は非重篤のグレード 2 に軽快したが、悪心及び嘔吐は持続した。Day 757、悪心に対しピリドキシン投与を開始し、Day 759 にプロメタジンを追加した。オンダンセトロンは中止した。嘔吐は本試験開始約 2 年 2 か月後まで持続し、静脈内輸液を要する症状が 1 回発現した。

Day 800、重篤なグレード 2 の妊娠悪阻に続発した悪心、背部痛及び嘔吐で再入院した。胎児の超音波検査ではマクロな異常は認められず、羊水所見は良好であり、胎児の心音も確認できた。胎児は妊娠 15 週と推定された。治療として、プロメタジン、カリウム、メトクロプラミド、ファモチジン及びアセトアミノフェンが投与された。治療により被験者の状態は改善し、Day 802 に本事象は回復と判断された。Day 814 に嘔吐が再発し、プロメタジンで追加治療したが妊娠期間中は持続した。本試験開始約 2 年 7 か月後及び約 2 年 8 カ月後、非重篤な子宮収縮が計 2 回発現した。

Day 986（妊娠 40 週 2 日目）、子宮内胎児発育遅延の徴候が認められたため、陣痛誘発を目的に入院した。胎児の心音が不安定であったため、帝王切開を行った。帝王切開前の臨床検査結果は、白血球が 15.32 × 10^3/mm^3（基準範囲：4.5～12.5 × 10^3/mm^3）であった。腟スワブ検体はクラミジア陽性、B 群連鎖球菌陰性であった。午前 6 時 15 分、脊椎麻酔で子宮底部横切開法によ

るの帝王切開を受け、合併症は発現しなかった。新生児は女児（2.[redacted] kg、4[redacted].4 cm）であった。アプガースコアは出生後 1 分値が 5、5 分値が 9 であった。新生児の診察で子宮内胎児発育遅延、PKU による胎芽病、小頭症、呼吸窮迫症候群、急性呼吸不全及び体温調節障害が認められた。

被験者の術後経過は良好で、Day 990 に退院した。新生児に関してこの他の情報は報告されなかった。

治験責任医師は、妊娠悪阻、胎児心拍数異常及び胎児に影響する母体の状態と BMN 165 投与を関連なしと判断した。

被験者番号：[redacted]-1517

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（事象発現時は、休薬中）

	重篤な有害事象
報告事象名	妊娠高血圧
基本語（MedDRA/J version 18.0）	妊娠高血圧
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、20[redacted] 年 1 月 22 日に 165-205 試験で BMN 165 2.5 mg を投与開始した。165-205 試験で用量を漸増し、30 mg/日で完了した。7 月 15 日に PAL-003 試験で投与（30 mg/日）を開始し、PAL-003 試験の投与を 30 mg/日で完了した後、20[redacted] 年 2 月 4 日に 165-302 試験で投与（40 mg/日）を開始した（Day 1）。Day 1066、妊娠を目的に BMN 165 の投与を中止した。

Day 1138、妊娠が判明した。最終月経日は Day 1076 であった。Day 1336 の血圧は 139/92 mmHg であった。Day 1337、重篤なグレード 2 の妊娠高血圧のため、陣痛誘発を目的に入院した。同日（妊娠 37 週 2 日目）に経腟分娩で男児を出産した。新生児の体重は 3.[redacted]8 kg、身長は 5[redacted].8 cm で、アプガースコアは出生後 1 分値が 8、5 分値が 9 であった。母子ともに経過は良好であると報告された。同日の血圧測定値は、午前 11 時 38 分が 132/81 mmHg、午後 12 時 40 分が 131/71 mmHg、午後 2 時 27 分が 103/62 mmHg であった。被験者は母乳育児を計画しており、その時点で BMN 165 投与を再開しない予定であった。Day 1338 午後 4 時 33 分の被験者の血圧は 119/75 mmHg であった。Day 1339、本事象は回復と判断された。治験責任医師は、妊娠高血圧と 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 値の上昇
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 4
因果関係	関連なし

本被験者は、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（165-301 試験 Day 1）。165-301 試験で用量を漸増し、20 mg/日で試験を完了した。165-301 試験の登録時、CPK のベースライン値は 76 U/L（基準範囲：18～198 U/L）であった。165-301 試験で、重篤なグレード 4 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加が認められた。165-301 試験 Day 218 の被験者の CPK 値は 9088 U/L であり、AST 値（352 U/L）及び ALT 値（189 U/L）の上昇も認められた。臨床検査値異常の原因は、激しい身体活動（筋力トレーニングなど）を最近増やしたためであった。検査値は翌来院時に改善しており（165-301 試験 Day 220：CPK 値 704 U/L、AST 値 92 U/L、ALT 値 137 U/L）、試験完了来院時の CPK 値は 41 U/L であった。9 月 23 日、165-302 試験に登録され、20 mg/日で投与を開始した。

Day 35、被験者は本試験のパート 2 を開始し、BMN 165 20 mg/日に無作為化された。パート 2 開始時の被験者の CPK 値は 62 U/L であった。Day 91 のパート 2 完了時、被験者の CPK 値は 3661 U/L であった。被験者は過去数日間、夕方に胸部の重圧感／絞扼感を自覚しており、息が切れて時々目を覚ますとも報告した。診察時に不整脈が認められ、心臓の精密検査のために救急科に移された。心電図所見は正常洞調律であり、本試験開始 7 日前の心電図ではみられなかった不完全右脚ブロックが認められた。救急科で CPK 値を再測定した結果は、3515 U/L であった。胸部絞扼感以外に症状はなかった。

被験者は、運動頻度をさらに増やしていたと報告した。約 1 か月間、定期的にジムに通っていた。トレーニングは毎回 1.5 時間であり、単関節種目のトレーニング、その後の有酸素運動及び 30 分間の筋肉マッサージが含まれると報告された。直近のトレーニングは Day 87 だった。Day 92 に CPK 値を再測定した結果は 1215 U/L であった。本事象に対する治療は報告されなかった。Day 99、被験者の CPK 値は 80 U/L であり、本事象は同日に回復と判断された。Day 113 の被験者の CPK 値は 52 U/L であり、その後も試験期間中は基準範囲内で推移した。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、激しい運動の習慣が挙げられた。

被験者番号：[redacted]-3267

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	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	関連があるかもしれない

本被験者は、20[redacted] 年 6 月 16 日、165-301 試験で BMN 165 2.5 mg を投与開始した。病歴は、湿疹、環境アレルギー、季節性アレルギー及びペニシリンアレルギー（腫脹及び発疹）であった。試験開始時の前投薬は、イブプロフェン、ラニチジン及びロラタジンであった。165-301 試験で用量を漸増し、8 月 4 日に 10 mg/週で 11 回目の投与を行った。その後の 165-301 試験期間中、1 回の投与量は 10 mg（1 回 10 mg を週 1～2 回）で継続した。注射部位反応、紅斑及び挫傷（いずれも非重篤なグレード 1 の事象）が頻発した。被験者は 165-301 試験で計 42 回の投与を受け、完了した。11 月 3 日、165-302 試験に登録され、パート 4 で 20 mg/日の投与を開始した（Day 1）。Day 29 に 40 mg/日に増量して、72 回目の投与を行った。

Day 107、被験者は午後 8 時 45 分に前投与を行った。その後、2 月 18 日午前 12 時 4 分に BMN 165 40 mg を投与した。被験者は Day 107 の様子について、仕事でストレスは多かったが普段とあまり変わらなかったと報告した。同日に初めて摂取した食品及び薬はなかった。
BMN 165 投与の約 5 分後にグレード 3 のピリピリ感及び口唇腫脹が発現し、グレード 1 の熱感及び発汗も発現した。被験者は立ち上がった直後に浮動性めまい感を自覚した。鏡を見ると顔が紅潮しており、指尖は紫色で手掌は発赤していた。嘔気を催して嘔吐が始まり、胸痛、喘鳴（グレード 2）、喉に物がつかえたような感じも発現した。グレード 1 の軟便も発現し、戦慄はあったが冷感はなかったと報告した。午前 12 時 30 分に prednisone を自分で服用し、午前 1 時 45 分にジフェンヒドラミンを服用した。

午前 1 時 52 分に被験者は治験実施医療機関に電話し、軽度の胸痛を除いて全ての症状が消失したと報告した。被験者は症状が開始してから最初の数分以内にアドレナリンの投与を検討したが、症状が改善し始めたので投与しないことにしたと報告した。救急医療の受診はしなかった。重篤なグレード 3 のアナフィラキシー反応は、午前 4 時の時点で回復と判断された。

Day 108 の過敏症検査では、C3 33.9 mg/dL（LLN：90）、C4 5.0 mg/dL 未満（LLN：10）、CRP 3.04 mg/dL（ULN：0.287 mg/dL 以下）、トリプターゼ 4.5 µg/L（基準範囲：10.9 未満）、好酸球 0.04 × 10^3/µL（基準範囲内）、白血球 10.40 × 10^3/µL（基準範囲内）、好中球 8.98 × 10^3/µL（ULN：7.23 × 10^3/µL）、ヘモグロビン 14.4 g/dL（基準範囲内）、ヘマトクリット 42%（基準範囲内）であった。

BMN 165 投与は Day 113 まで中断し、その後 20 mg/日で再開した。本事象の再発は認められず、Day 120 から 40 mg/日に戻した。165-302 試験ではイブプロフェン、ロラタジン及びラニチジンの前投薬とともに 40 mg/日の投与を継続したが、本事象の再発は認められなかった。

治験責任医師は、アナフィラキシー反応と BMN 165 投与を関連があるかもしれないと判断した。

被験者番号：[redacted]-3295

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（事象発現時は、休薬中）

	重篤な有害事象
報告事象名	自動車事故
基本語（MedDRA/J version 18.0）	交通事故
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、20[redacted] 年 8 月 4 日に 165-301 試験で BMN 165 2.5 mg を投与開始した。165-301 試験で用量を漸増し、10 mg/日で試験を完了した。11 月 17 日、165-302 試験に登録され、20 mg/日で投与を開始した（Day 1）。妊娠を目的として、Day 448～967 は BMN 165 投与を中断した。被験者は妊娠し（日付不明）、出産予定日は Day 905 であった。

Day 843（BMN 165 投与休薬中かつ妊娠中）、被験者は重篤なグレード 1 の自動車事故に巻き込まれた。外傷はなかったが、胎児のモニタリングのため 24 時間入院した。翌日、本事象は回復と判断された。この他の詳細は報告されなかった。治験責任医師は、交通事故と BMN 165 投与を関連なしと判断した。

Day 901、被験者は経腟分娩で女児を出産した（3.[redacted]1 kg、4[redacted].9 cm）。アプガースコアは出生後 1 分値が 7、5 分値が 9 であった。診察の結果は正常範囲内であった。被験者は母乳育児をする意向であった。妊娠中に母体合併症はなかったと報告された。

2.7.6.11.1.8　165-305 試験

被験者番号：[redacted]-0002

人種：日本人

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	感冒
基本語（MedDRA/J version 24.0）	上咽頭炎
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 2[redacted] 歳の日本人男性で、19[redacted] 年にフェニルケトン尿症と診断された。20[redacted] 年 6 月に BMN 165-305 試験に登録され、導入／漸増／維持投与レジメンで BMN 165 投与を開始した。病歴には、フェニルケトン尿症、季節性アレルギー及び熱傷があった。併用薬は、valisone-G、ナトリウム、ソリタ-T1 号、アンブロキソール塩酸塩及び stelamin であった。被験者は生後[redacted] か月から Phe 制限食を開始し、1[redacted].5 歳でサプロプテリン治療を試験的に受けたが反応しなかった。サプロプテリンは医師の判断により中止となった（日付不明）。BMN 165 の前投薬はファモチジン、フェキソフェナジン塩酸塩及びパラセタモールであった。

被験者は Day 1 及び Day 8 に 2.5 mg の BMN 165 投与を受けた。

Day 13、中等度（グレード 2）の上咽頭炎が発現した。症状は前日からみられ、38.5 度の発熱とともに全身の振戦が認められた。また、被験者は喉のしびれや腫脹を自覚し、息切れもみられた。アナフィラキシーの強い疑いはなかった。念のため入院措置が取られ、感冒（上咽頭炎）と診断された。血液検査の結果は白血球 9000/μL、好中球 75.6%、CRP 0.09 mg/dL（基準範囲の報告なし）であった。明らかな皮疹、消化器症状又は低血圧は認められなかった。Day 14、血液検査の結果は白血球 4500/μL、好中球 48.6%、CRP 1.61 mg/dL（基準範囲の報告なし）であった。この結果を受けて被験者は退院し、翌日（Day 15）には臨床症状の改善がみられた。Day 13 から 14 まで、脱水予防のためにナトリウム（500 mL、1 回静注）及びソリタ-T1 号（200 mL、静注）が投与された。本事象に対する BMN 165 の措置は変更なしであった。Day 22、本事象は回復した。

治験責任医師は上咽頭炎と BMN 165 投与を関連なしと判断した。

治験依頼者は上咽頭炎と BMN 165 投与を関連なしの可能性が高いと判断した。本事象は、BMN 165 投与の 5 日後に発現しており、市中感染のウイルス性疾患である可能性が高い。

（Page 777～781は削除）

SOC PT	BMN 165 用量コホート					
	0.001 mg/kg （コホート 1） (N = 5)	0.003 mg/kg （コホート 2） (N = 5)	0.01 mg/kg （コホート 3） (N = 5)	0.03 mg/kg （コホート 4） (N = 5)	0.1 mg/kg （コホート 5） (N = 5)	全体 (N = 25)
ウイルス感染	0	0	1 (20.0%)	0	0	1 (4.0%)
筋骨格系および結合組織障害	2 (40.0%)	0	1 (20.0%)	1 (20.0%)	3 (60.0%)	7 (28.0%)
関節痛	1 (20.0%)	0	0	0	2 (40.0%)	3 (12.0%)
四肢痛	1 (20.0%)	0	0	0	2 (40.0%)	3 (12.0%)
筋痙縮	0	0	0	0	2 (40.0%)	2 (8.0%)
筋骨格系胸痛	1 (20.0%)	0	0	0	1 (20.0%)	2 (8.0%)
筋痛	0	0	1 (20.0%)	1 (20.0%)	0	2 (8.0%)
背部痛	1 (20.0%)	0	0	0	0	1 (4.0%)
筋力低下	1 (20.0%)	0	0	0	0	1 (4.0%)
筋骨格痛	0	0	0	0	1 (20.0%)	1 (4.0%)
胃腸障害	1 (20.0%)	0	2 (40.0%)	3 (60.0%)	0	6 (24.0%)
上腹部痛	0	0	0	2 (40.0%)	0	2 (8.0%)
消化不良	0	0	0	2 (40.0%)	0	2 (8.0%)
腹痛	0	0	0	1 (20.0%)	0	1 (4.0%)
腹部圧痛	1 (20.0%)	0	0	0	0	1 (4.0%)
便秘	0	0	1 (20.0%)	0	0	1 (4.0%)
下痢	0	0	0	1 (20.0%)	0	1 (4.0%)
鼓腸	1 (20.0%)	0	0	0	0	1 (4.0%)
悪心	0	0	1 (20.0%)	0	0	1 (4.0%)
胃不快感	0	0	1 (20.0%)	0	0	1 (4.0%)
嘔吐	0	0	0	1 (20.0%)	0	1 (4.0%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (20.0%)	0	2 (40.0%)	1 (20.0%)	0	4 (16.0%)
挫傷	1 (20.0%)	0	1 (20.0%)	0	0	2 (8.0%)
転倒	1 (20.0%)	0	1 (20.0%)	0	0	2 (8.0%)
筋挫傷	0	0	0	1 (20.0%)	0	1 (4.0%)
眼窩周囲血腫	0	0	1 (20.0%)	0	0	1 (4.0%)
皮膚裂傷	0	0	1 (20.0%)	0	0	1 (4.0%)

SOC PT	BMN 165 用量コホート					
	0.001 mg/kg （コホート 1） (N = 5)	0.003 mg/kg （コホート 2） (N = 5)	0.01 mg/kg （コホート 3） (N = 5)	0.03 mg/kg （コホート 4） (N = 5)	0.1 mg/kg （コホート 5） (N = 5)	全体 (N = 25)
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	1 (20.0%)	3 (60.0%)	4 (16.0%)
そう痒症	0	0	0	0	2 (40.0%)	2 (8.0%)
全身性そう痒症	0	0	0	1 (20.0%)	0	1 (4.0%)
全身性皮疹	0	0	0	0	1 (20.0%)	1 (4.0%)
斑状皮疹	0	0	0	0	1 (20.0%)	1 (4.0%)
蕁麻疹	0	0	0	0	1 (20.0%)	1 (4.0%)
免疫系障害	1 (20.0%)	1 (20.0%)	1 (20.0%)	0	0	3 (12.0%)
過敏症	1 (20.0%)	1 (20.0%)	1 (20.0%)	0	0	3 (12.0%)
アナフィラキシー反応	0	0	1 (20.0%)	0	0	1 (4.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (20.0%)	0	0	1 (20.0%)	1 (20.0%)	3 (12.0%)
鼻閉	0	0	0	1 (20.0%)	1 (20.0%)	2 (8.0%)
咳嗽	0	0	0	1 (20.0%)	0	1 (4.0%)
鼻出血	1 (20.0%)	0	0	0	0	1 (4.0%)
咽喉頭疼痛	0	0	0	1 (20.0%)	0	1 (4.0%)
臨床検査	1 (20.0%)	0	0	1 (20.0%)	0	2 (8.0%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ異常	1 (20.0%)	0	0	0	0	1 (4.0%)
尿中ケトン体陽性	0	0	0	1 (20.0%)	0	1 (4.0%)
精神障害	0	1 (20.0%)	0	1 (20.0%)	0	2 (8.0%)
うつ病	0	1 (20.0%)	0	0	0	1 (4.0%)
失見当識	0	0	0	1 (20.0%)	0	1 (4.0%)
気分動揺	0	1 (20.0%)	0	0	0	1 (4.0%)
腎および尿路障害	1 (20.0%)	0	0	1 (20.0%)	0	2 (8.0%)
排尿困難	0	0	0	1 (20.0%)	0	1 (4.0%)
腎結石症	1 (20.0%)	0	0	0	0	1 (4.0%)
生殖系および乳房障害	0	0	0	1 (20.0%)	0	1 (4.0%)
不規則月経	0	0	0	1 (20.0%)	0	1 (4.0%)

SOC PT	BMN 165 用量コホート					
	0.001 mg/kg （コホート 1） (N = 5)	0.003 mg/kg （コホート 2） (N = 5)	0.01 mg/kg （コホート 3） (N = 5)	0.03 mg/kg （コホート 4） (N = 5)	0.1 mg/kg （コホート 5） (N = 5)	全体 (N = 25)
血管障害	1 (20.0%)	0	0	0	0	1 (4.0%)
蒼白	1 (20.0%)	0	0	0	0	1 (4.0%)

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

2.7.6.11.2.2 PAL-002 試験

表 2.7.6.11-2 SOC 及び PT 別の全ての有害事象の発現割合（PAL-002 試験：安全性解析対象集団）

SOC PT	0.001 mg/kg (N = 7)	0.003 mg/kg (N = 9)	0.01 mg/kg (N = 13)	0.03 mg/kg (N = 1)	0.1 mg/kg (N = 10)	全体 (N = 40)
有害事象が 1 件以上発現した被験者数	7 (100.0%)	9 (100.0%)	13 (100.0%)	1 (100.0%)	10 (100.0%)	40 (100.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (57.1%)	9 (100.0%)	9 (69.2%)	0	10 (100.0%)	32 (80.0%)
注射部位反応	1 (14.3%)	6 (66.7%)	8 (61.5%)	0	5 (50.0%)	20 (50.0%)
注射部位紅斑	1 (14.3%)	4 (44.4%)	4 (30.8%)	0	4 (40.0%)	13 (32.5%)
注射部位発疹	2 (28.6%)	3 (33.3%)	2 (15.4%)	0	3 (30.0%)	10 (25.0%)
注射部位内出血	0	1 (11.1%)	1 (7.7%)	0	3 (30.0%)	5 (12.5%)
注射部位腫脹	0	1 (11.1%)	2 (15.4%)	0	2 (20.0%)	5 (12.5%)
悪寒	1 (14.3%)	0	3 (23.1%)	0	0	4 (10.0%)
疲労	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)	0	2 (20.0%)	4 (10.0%)
注射部位疼痛	1 (14.3%)	2 (22.2%)	1 (7.7%)	0	0	4 (10.0%)
発熱	1 (14.3%)	0	2 (15.4%)	0	1 (10.0%)	4 (10.0%)
注射部位皮膚炎	0	2 (22.2%)	1 (7.7%)	0	0	3 (7.5%)
末梢性浮腫	0	1 (11.1%)	1 (7.7%)	0	1 (10.0%)	3 (7.5%)
胸部不快感	0	1 (11.1%)	1 (7.7%)	0	0	2 (5.0%)
注射部位そう痒感	0	1 (11.1%)	1 (7.7%)	0	0	2 (5.0%)
注射部位蕁麻疹	0	0	1 (7.7%)	0	1 (10.0%)	2 (5.0%)
注射部位出血	0	0	1 (7.7%)	0	0	1 (2.5%)
注射部位結節	0	0	1 (7.7%)	0	0	1 (2.5%)
注射部位知覚異常	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (2.5%)
非心臓性胸痛	1 (14.3%)	0	0	0	0	1 (2.5%)
疼痛	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (2.5%)
皮膚および皮下組織障害	3 (42.9%)	7 (77.8%)	9 (69.2%)	0	5 (50.0%)	24 (60.0%)
発疹	2 (28.6%)	3 (33.3%)	2 (15.4%)	0	0	7 (17.5%)
全身性皮疹	1 (14.3%)	1 (11.1%)	1 (7.7%)	0	3 (30.0%)	6 (15.0%)

SOC PT	0.001 mg/kg (N = 7)	0.003 mg/kg (N = 9)	0.01 mg/kg (N = 13)	0.03 mg/kg (N = 1)	0.1 mg/kg (N = 10)	全体 (N = 40)
そう痒症	0	2 (22.2%)	3 (23.1%)	0	0	5 (12.5%)
接触性皮膚炎	0	2 (22.2%)	2 (15.4%)	0	0	4 (10.0%)
紅斑	0	2 (22.2%)	1 (7.7%)	0	0	3 (7.5%)
蕁麻疹	0	1 (11.1%)	1 (7.7%)	0	1 (10.0%)	3 (7.5%)
皮膚嚢腫	1 (14.3%)	0	0	0	0	1 (2.5%)
剥脱性皮膚炎	0	0	1 (7.7%)	0	0	1 (2.5%)
皮膚乾燥	0	0	1 (7.7%)	0	0	1 (2.5%)
斑状出血	0	0	1 (7.7%)	0	0	1 (2.5%)
皮膚疼痛	1 (14.3%)	0	0	0	0	1 (2.5%)
点状出血	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (2.5%)
全身性そう痒症	0	0	1 (7.7%)	0	0	1 (2.5%)
紅斑性皮疹	0	0	1 (7.7%)	0	0	1 (2.5%)
皮膚反応	0	1 (11.1%)	0	0	0	1 (2.5%)
感染症および寄生虫症	3 (42.9%)	5 (55.6%)	6 (46.2%)	1 (100.0%)	6 (60.0%)	21 (52.5%)
鼻咽頭炎	2 (28.6%)	2 (22.2%)	4 (30.8%)	0	1 (10.0%)	9 (22.5%)
上気道感染	0	1 (11.1%)	1 (7.7%)	0	5 (50.0%)	7 (17.5%)
毛包炎	1 (14.3%)	1 (11.1%)	0	0	0	2 (5.0%)
レンサ球菌性咽頭炎	0	1 (11.1%)	1 (7.7%)	0	0	2 (5.0%)
副鼻腔炎	0	0	1 (7.7%)	1 (100.0%)	0	2 (5.0%)
尿路感染	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)	0	0	2 (5.0%)
カンジダ症	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (2.5%)
ウイルス性胃腸炎	0	0	1 (7.7%)	0	0	1 (2.5%)
インフルエンザ	1 (14.3%)	0	0	0	0	1 (2.5%)
注射部位感染	0	1 (11.1%)	0	0	0	1 (2.5%)
下気道感染	0	1 (11.1%)	0	0	0	1 (2.5%)
肺炎	0	1 (11.1%)	0	0	0	1 (2.5%)
ブドウ球菌感染	0	0	1 (7.7%)	0	0	1 (2.5%)
外陰腟真菌感染	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (2.5%)
神経系障害	2 (28.6%)	6 (66.7%)	6 (46.2%)	1 (100.0%)	5 (50.0%)	20 (50.0%)

SOC PT	0.001 mg/kg (N = 7)	0.003 mg/kg (N = 9)	0.01 mg/kg (N = 13)	0.03 mg/kg (N = 1)	0.1 mg/kg (N = 10)	全体 (N = 40)
頭痛	1 (14.3%)	5 (55.6%)	4 (30.8%)	1 (100.0%)	5 (50.0%)	16 (40.0%)
浮動性めまい	2 (28.6%)	2 (22.2%)	3 (23.1%)	0	0	7 (17.5%)
感覚鈍麻	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)	0	0	2 (5.0%)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0	2 (15.4%)	0	0	2 (5.0%)
認知障害	0	0	1 (7.7%)	0	0	1 (2.5%)
嗜眠	0	1 (11.1%)	0	0	0	1 (2.5%)
片頭痛	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (2.5%)
錯感覚	1 (14.3%)	0	0	0	0	1 (2.5%)
睡眠の質低下	0	0	1 (7.7%)	0	0	1 (2.5%)
振戦	0	0	1 (7.7%)	0	0	1 (2.5%)
胃腸障害	4 (57.1%)	5 (55.6%)	8 (61.5%)	0	2 (20.0%)	19 (47.5%)
悪心	4 (57.1%)	4 (44.4%)	4 (30.8%)	0	1 (10.0%)	13 (32.5%)
嘔吐	1 (14.3%)	2 (22.2%)	2 (15.4%)	0	1 (10.0%)	6 (15.0%)
腹痛	0	1 (11.1%)	3 (23.1%)	0	0	4 (10.0%)
下痢	0	2 (22.2%)	2 (15.4%)	0	0	4 (10.0%)
上腹部痛	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)	0	0	2 (5.0%)
便秘	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)	0	0	2 (5.0%)
腹部不快感	0	1 (11.1%)	0	0	0	1 (2.5%)
鼓腸	0	0	1 (7.7%)	0	0	1 (2.5%)
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (2.5%)
歯肉出血	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (2.5%)
嚥下痛	0	0	1 (7.7%)	0	0	1 (2.5%)
筋骨格系および結合組織障害	2 (28.6%)	4 (44.4%)	5 (38.5%)	0	7 (70.0%)	18 (45.0%)
関節痛	0	1 (11.1%)	4 (30.8%)	0	6 (60.0%)	11 (27.5%)
四肢痛	1 (14.3%)	1 (11.1%)	2 (15.4%)	0	1 (10.0%)	5 (12.5%)
背部痛	1 (14.3%)	0	0	0	1 (10.0%)	2 (5.0%)
関節硬直	0	0	2 (15.4%)	0	0	2 (5.0%)
筋骨格痛	0	1 (11.1%)	1 (7.7%)	0	0	2 (5.0%)
筋肉痛	0	0	1 (7.7%)	0	1 (10.0%)	2 (5.0%)

SOC PT	0.001 mg/kg (N = 7)	0.003 mg/kg (N = 9)	0.01 mg/kg (N = 13)	0.03 mg/kg (N = 1)	0.1 mg/kg (N = 10)	全体 (N = 40)
関節炎	0	0	1 (7.7%)	0	0	1 (2.5%)
関節摩擦音	1 (14.3%)	0	0	0	0	1 (2.5%)
関節滲出液	0	1 (11.1%)	0	0	0	1 (2.5%)
関節腫脹	0	1 (11.1%)	0	0	0	1 (2.5%)
筋攣縮	0	1 (11.1%)	0	0	0	1 (2.5%)
筋骨格系胸痛	0	1 (11.1%)	0	0	0	1 (2.5%)
顎痛	0	0	1 (7.7%)	0	0	1 (2.5%)
側弯症	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (2.5%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (42.9%)	4 (44.4%)	7 (53.8%)	0	2 (20.0%)	16 (40.0%)
咳嗽	1 (14.3%)	2 (22.2%)	1 (7.7%)	0	2 (20.0%)	6 (15.0%)
口腔咽頭痛	1 (14.3%)	2 (22.2%)	3 (23.1%)	0	0	6 (15.0%)
呼吸困難	0	1 (11.1%)	1 (7.7%)	0	0	2 (5.0%)
しゃっくり	0	1 (11.1%)	0	0	0	1 (2.5%)
鼻閉	1 (14.3%)	0	0	0	0	1 (2.5%)
肺うっ血	0	0	1 (7.7%)	0	0	1 (2.5%)
季節性鼻炎	0	0	1 (7.7%)	0	0	1 (2.5%)
鼻漏	0	0	1 (7.7%)	0	0	1 (2.5%)
咽喉刺激感	1 (14.3%)	0	0	0	0	1 (2.5%)
咽喉絞扼感	0	0	1 (7.7%)	0	0	1 (2.5%)
喘鳴	0	0	1 (7.7%)	0	0	1 (2.5%)
傷害、中毒および処置合併症	3 (42.9%)	2 (22.2%)	5 (38.5%)	0	4 (40.0%)	14 (35.0%)
関節損傷	0	0	1 (7.7%)	0	3 (30.0%)	4 (10.0%)
挫傷	1 (14.3%)	0	2 (15.4%)	0	0	3 (7.5%)
肉離れ	1 (14.3%)	0	0	0	1 (10.0%)	2 (5.0%)
熱傷	1 (14.3%)	1 (11.1%)	0	0	0	2 (5.0%)
節足動物刺傷	0	1 (11.1%)	0	0	0	1 (2.5%)
背部損傷	0	1 (11.1%)	0	0	0	1 (2.5%)
擦過傷	1 (14.3%)	0	0	0	0	1 (2.5%)
足骨折	0	0	1 (7.7%)	0	0	1 (2.5%)

SOC PT	0.001 mg/kg (N = 7)	0.003 mg/kg (N = 9)	0.01 mg/kg (N = 13)	0.03 mg/kg (N = 1)	0.1 mg/kg (N = 10)	全体 (N = 40)
裂傷	1 (14.3%)	0	0	0	0	1 (2.5%)
処置による疼痛	0	0	1 (7.7%)	0	0	1 (2.5%)
軟部組織損傷	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (2.5%)
サンバーン	0	0	1 (7.7%)	0	0	1 (2.5%)
手首関節骨折	1 (14.3%)	0	0	0	0	1 (2.5%)
代謝および栄養障害	1 (14.3%)	1 (11.1%)	3 (23.1%)	0	2 (20.0%)	7 (17.5%)
食欲減退	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)	0	1 (10.0%)	3 (7.5%)
脱水	0	1 (11.1%)	1 (7.7%)	0	1 (10.0%)	3 (7.5%)
食欲亢進	0	0	1 (7.7%)	0	0	1 (2.5%)
精神障害	1 (14.3%)	2 (22.2%)	1 (7.7%)	0	1 (10.0%)	5 (12.5%)
不安	0	1 (11.1%)	0	0	1 (10.0%)	2 (5.0%)
不眠症	1 (14.3%)	0	0	0	0	1 (2.5%)
リビドー減退	0	1 (11.1%)	0	0	0	1 (2.5%)
気分動揺	0	0	1 (7.7%)	0	0	1 (2.5%)
眼障害	0	0	2 (15.4%)	0	2 (20.0%)	4 (10.0%)
霧視	0	0	1 (7.7%)	0	1 (10.0%)	2 (5.0%)
結膜炎	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (2.5%)
眼刺激	0	0	1 (7.7%)	0	0	1 (2.5%)
虹彩炎	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (2.5%)
臨床検査	0	0	2 (15.4%)	0	1 (10.0%)	3 (7.5%)
血圧上昇	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (2.5%)
臨床検査異常	0	0	1 (7.7%)	0	0	1 (2.5%)
尿検査異常	0	0	1 (7.7%)	0	0	1 (2.5%)
血液およびリンパ系障害	0	0	2 (15.4%)	0	0	2 (5.0%)
リンパ節痛	0	0	1 (7.7%)	0	0	1 (2.5%)
リンパ節症	0	0	1 (7.7%)	0	0	1 (2.5%)
心臓障害	0	0	0	0	2 (20.0%)	2 (5.0%)
動悸	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (2.5%)
洞性徐脈	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (2.5%)

SOC PT	0.001 mg/kg (N = 7)	0.003 mg/kg (N = 9)	0.01 mg/kg (N = 13)	0.03 mg/kg (N = 1)	0.1 mg/kg (N = 10)	全体 (N = 40)
頻脈	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (2.5%)
耳および迷路障害	0	1 (11.1%)	0	0	1 (10.0%)	2 (5.0%)
中耳滲出液	0	1 (11.1%)	0	0	0	1 (2.5%)
耳鳴	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (2.5%)
免疫系障害	0	0	1 (7.7%)	0	1 (10.0%)	2 (5.0%)
過敏症	0	0	1 (7.7%)	0	0	1 (2.5%)
季節性アレルギー	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (2.5%)
生殖系および乳房障害	0	0	1 (7.7%)	0	0	1 (2.5%)
腟粘膜剥脱	0	0	1 (7.7%)	0	0	1 (2.5%)
外科および内科処置	0	0	1 (7.7%)	0	0	1 (2.5%)
筋腫核出術	0	0	1 (7.7%)	0	0	1 (2.5%)
血管障害	0	0	1 (7.7%)	0	0	1 (2.5%)
蒼白	0	0	1 (7.7%)	0	0	1 (2.5%)

MedDRA：ICH 国際医薬用語集、PT：基本語、SOC：器官別大分類
同一の被験者に同じ SOC 又は PT の有害事象が複数回発現した場合、それぞれで 1 回のみカウントした。
有害事象は MedDRA Version 16.0（日本語翻訳は MedDRA/J Version 16.0）を用いてコード化した。
出典：PAL-002 試験 CSR（5.3.5.2.1）Table 14.3.1.3

2.7.6.11.2.3 PAL-004 試験

表 2.7.6.11-3 全ての有害事象（PAL-004 試験：安全性解析対象集団）

SOC PT	PAL-004 試験 (N = 16)
有害事象が 1 件以上発現した被験者数	16 (100.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	16 (100.0%)
注射部位紅斑	8 (50.0%)
注射部位反応	8 (50.0%)
注射部位疼痛	7 (43.8%)
注射部位内出血	6 (37.5%)
発熱	5 (31.3%)
注射部位発疹	4 (25.0%)
注射部位蕁麻疹	4 (25.0%)
胸部不快感	3 (18.8%)
悪寒	3 (18.8%)
疲労	2 (12.5%)
注入部位紅斑	2 (12.5%)
注射部位熱感	2 (12.5%)
末梢性浮腫	2 (12.5%)
宿酔	1 (6.3%)
注射部位硬結	1 (6.3%)
注射部位結節	1 (6.3%)
注射部位浮腫	1 (6.3%)
注射部位そう痒感	1 (6.3%)
注射部位腫脹	1 (6.3%)
滴下投与部位そう痒感	1 (6.3%)
非心臓性胸痛	1 (6.3%)
疼痛	1 (6.3%)
腫脹	1 (6.3%)
血管穿刺部位内出血	1 (6.3%)
神経系障害	15 (93.8%)
頭痛	10 (62.5%)
浮動性めまい	9 (56.3%)
振戦	4 (25.0%)
片頭痛	3 (18.8%)
反射亢進	2 (12.5%)
錯感覚	2 (12.5%)
灼熱感	1 (6.3%)
間代	1 (6.3%)
体位性めまい	1 (6.3%)
過眠症	1 (6.3%)

SOC PT	PAL-004 試験 (N = 16)
感覚鈍麻	1 (6.3%)
嗜眠	1 (6.3%)
坐骨神経痛	1 (6.3%)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (6.3%)
傾眠	1 (6.3%)
筋骨格系および結合組織障害	14 (87.5%)
関節痛	12 (75.0%)
筋肉痛	5 (31.3%)
関節腫脹	4 (25.0%)
四肢痛	4 (25.0%)
筋骨格痛	3 (18.8%)
筋骨格硬直	3 (18.8%)
頚部痛	3 (18.8%)
単径部痛	2 (12.5%)
関節硬直	2 (12.5%)
足変形	1 (6.3%)
筋力低下	1 (6.3%)
筋骨格系胸痛	1 (6.3%)
顎痛	1 (6.3%)
足底筋膜炎	1 (6.3%)
皮膚および皮下組織障害	13 (81.3%)
全身性皮疹	6 (37.5%)
そう痒症	3 (18.8%)
紅斑性皮疹	3 (18.8%)
蕁麻疹	3 (18.8%)
紅斑	2 (12.5%)
全身性そう痒症	2 (12.5%)
発疹	2 (12.5%)
斑状丘疹状皮疹	2 (12.5%)
脱毛症	1 (6.3%)
血管浮腫	1 (6.3%)
斑状皮疹	1 (6.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12 (75.0%)
咳嗽	4 (25.0%)
呼吸困難	4 (25.0%)
口腔咽頭痛	3 (18.8%)
くしゃみ	3 (18.8%)
鼻閉	2 (12.5%)
副鼻腔うっ血	2 (12.5%)
咽喉刺激感	2 (12.5%)

SOC PT	PAL-004 試験 (N = 16)
減呼吸	1 (6.3%)
鼻漏	1 (6.3%)
咽喉絞扼感	1 (6.3%)
胃腸障害	11 (68.8%)
下痢	5 (31.3%)
消化不良	4 (25.0%)
悪心	4 (25.0%)
腹痛	3 (18.8%)
腹部不快感	2 (12.5%)
上腹部痛	1 (6.3%)
便秘	1 (6.3%)
口内乾燥	1 (6.3%)
鼓腸	1 (6.3%)
食中毒	1 (6.3%)
胃食道逆流性疾患	1 (6.3%)
歯痛	1 (6.3%)
臨床検査	7 (43.8%)
C-反応性蛋白増加	3 (18.8%)
補体成分 C3 減少	3 (18.8%)
補体成分 C4 減少	2 (12.5%)
血中ビリルビン増加	1 (6.3%)
補体因子減少	1 (6.3%)
補体因子増加	1 (6.3%)
心電図 ST 部分下降	1 (6.3%)
体重減少	1 (6.3%)
感染症および寄生虫症	6 (37.5%)
鼻咽頭炎	2 (12.5%)
咽頭炎	1 (6.3%)
副鼻腔炎	1 (6.3%)
歯感染	1 (6.3%)
上気道感染	1 (6.3%)
傷害、中毒および処置合併症	4 (25.0%)
挫傷	2 (12.5%)
転倒	1 (6.3%)
肉離れ	1 (6.3%)
処置後出血	1 (6.3%)
外傷後頚部症候群	1 (6.3%)
耳および迷路障害	3 (18.8%)
耳痛	1 (6.3%)
耳そう痒症	1 (6.3%)

SOC PT	PAL-004 試験 (N = 16)
乗物酔い	1 (6.3%)
代謝および栄養障害	3 (18.8%)
食欲減退	2 (12.5%)
低カリウム血症	2 (12.5%)
眼障害	2 (12.5%)
眼痛	1 (6.3%)
眼充血	1 (6.3%)
霧視	1 (6.3%)
血管障害	2 (12.5%)
潮紅	1 (6.3%)
起立性低血圧	1 (6.3%)
血液およびリンパ系障害	1 (6.3%)
貧血	1 (6.3%)
血小板減少症	1 (6.3%)
心臓障害	1 (6.3%)
頻脈	1 (6.3%)
精神障害	1 (6.3%)
不安	1 (6.3%)
神経過敏	1 (6.3%)
生殖系および乳房障害	1 (6.3%)
子宮痙攣	1 (6.3%)
外科および内科処置	1 (6.3%)
歯内療法	1 (6.3%)

MedDRA：ICH 国際医薬用語集、PT：基本語、SOC：器官別大分類
同一の MedDRA SOC 又は PT にコード化される有害事象が複数発現した被験者は、その SOC 又は PT で 1 回のみカウントした。
有害事象は MedDRA Version 16.0（日本語翻訳は MedDRA/J version 16.0）を用いてコード化した。
出典：PAL-004 試験 CSR（5.3.5.2.2）Table 14.3.1.3

2.7.6.11.2.4 165-205 試験

表 2.7.6.11-1 PT 別の有害事象の発現割合（165-205 試験：安全性解析対象集団）

SOC PT	目標用量に到達 [a] (N = 11)	目標用量に未到達 [a] (N = 13)	Phe 濃度 600 µmol/L 以下を維持 [b] (N = 9)	Phe 濃度 600 µmol/L 以下を維持できず [c] (N = 2)	全体 (N = 24)
有害事象が 1 件以上発現した被験者数	10 (90.9%)	13 (100.0%)	8 (88.9%)	2 (100.0%)	23 (95.8%)
血液およびリンパ系障害	2 (18.2%)	0	2 (22.2%)	0	2 (8.3%)
リンパ節症	2 (18.2%)	0	2 (22.2%)	0	2 (8.3%)
心臓障害	1 (9.1%)	1 (7.7%)	1 (11.1%)	0	2 (8.3%)
動悸	0	1 (7.7%)	0	0	1 (4.2%)
頻脈	1 (9.1%)	0	1 (11.1%)	0	1 (4.2%)
耳および迷路障害	1 (9.1%)	1 (7.7%)	1 (11.1%)	0	2 (8.3%)
耳部腫脹	0	1 (7.7%)	0	0	1 (4.2%)
回転性めまい	1 (9.1%)	0	1 (11.1%)	0	1 (4.2%)
眼障害	1 (9.1%)	1 (7.7%)	1 (11.1%)	0	2 (8.3%)
眼瞼痙攣	0	1 (7.7%)	0	0	1 (4.2%)
眼球浮腫	1 (9.1%)	0	1 (11.1%)	0	1 (4.2%)
胃腸障害	6 (54.5%)	8 (61.5%)	4 (44.4%)	2 (100.0%)	14 (58.3%)
腹部膨満	1 (9.1%)	0	1 (11.1%)	0	1 (4.2%)
腹痛	1 (9.1%)	0	0	1 (50.0%)	1 (4.2%)
下痢	1 (9.1%)	2 (15.4%)	1 (11.1%)	0	3 (12.5%)
消化不良	1 (9.1%)	1 (7.7%)	1 (11.1%)	0	2 (8.3%)
胃潰瘍	0	1 (7.7%)	0	0	1 (4.2%)
口の感覚鈍麻	0	1 (7.7%)	0	0	1 (4.2%)
悪心	3 (27.3%)	5 (38.5%)	2 (22.2%)	1 (50.0%)	8 (33.3%)
舌腫脹	0	1 (7.7%)	0	0	1 (4.2%)
埋伏歯	1 (9.1%)	0	1 (11.1%)	0	1 (4.2%)
歯痛	0	2 (15.4%)	0	0	2 (8.3%)
嘔吐	1 (9.1%)	2 (15.4%)	1 (11.1%)	0	3 (12.5%)

SOC PT	目標用量に到達 [a] (N = 11)	目標用量に未到達 [a] (N = 13)	Phe 濃度 600 µmol/L 以下を維持 [b] (N = 9)	Phe 濃度 600 µmol/L 以下を維持できず [c] (N = 2)	全体 (N = 24)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (81.8%)	13 (100.0%)	8 (88.9%)	1 (50.0%)	22 (91.7%)
胸部不快感	1 (9.1%)	0	1 (11.1%)	0	1 (4.2%)
悪寒	0	1 (7.7%)	0	0	1 (4.2%)
注入部位紅斑	0	1 (7.7%)	0	0	1 (4.2%)
注射部位内出血	5 (45.5%)	5 (38.5%)	4 (44.4%)	1 (50.0%)	10 (41.7%)
注射部位変色	0	1 (7.7%)	0	0	1 (4.2%)
注射部位紅斑	2 (18.2%)	11 (84.6%)	2 (22.2%)	0	13 (54.2%)
注射部位硬結	0	2 (15.4%)	0	0	2 (8.3%)
注射部位腫瘤	0	1 (7.7%)	0	0	1 (4.2%)
注射部位浮腫	0	1 (7.7%)	0	0	1 (4.2%)
注射部位そう痒感	3 (27.3%)	2 (15.4%)	2 (22.2%)	1 (50.0%)	5 (20.8%)
注射部位発疹	4 (36.4%)	4 (30.8%)	4 (44.4%)	0	8 (33.3%)
注射部位反応	5 (45.5%)	13 (100.0%)	4 (44.4%)	1 (50.0%)	18 (75.0%)
注射部位腫脹	0	3 (23.1%)	0	0	3 (12.5%)
注射部位蕁麻疹	1 (9.1%)	1 (7.7%)	0	1 (50.0%)	2 (8.3%)
局所腫脹	0	2 (15.4%)	0	0	2 (8.3%)
腫瘤	1 (9.1%)	1 (7.7%)	1 (11.1%)	0	2 (8.3%)
末梢性浮腫	1 (9.1%)	0	0	1 (50.0%)	1 (4.2%)
疼痛	1 (9.1%)	1 (7.7%)	1 (11.1%)	0	2 (8.3%)
発熱	2 (18.2%)	4 (30.8%)	2 (22.2%)	0	6 (25.0%)
免疫系障害	0	2 (15.4%)	0	0	2 (8.3%)
季節性アレルギー	0	2 (15.4%)	0	0	2 (8.3%)
感染症および寄生虫症	7 (63.6%)	8 (61.5%)	5 (55.6%)	2 (100.0%)	15 (62.5%)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (7.7%)	0	0	1 (4.2%)
伝染性単核症	1 (9.1%)	0	0	1 (50.0%)	1 (4.2%)
迷路炎	1 (9.1%)	0	1 (11.1%)	0	1 (4.2%)
鼻咽頭炎	1 (9.1%)	3 (23.1%)	1 (11.1%)	0	4 (16.7%)

SOC PT	目標用量に到達 [a] (N = 11)	目標用量に未到達 [a] (N = 13)	Phe 濃度 600 µmol/L 以下を維持 [b] (N = 9)	Phe 濃度 600 µmol/L 以下を維持できず [c] (N = 2)	全体 (N = 24)
口腔ヘルペス	2 (18.2%)	0	2 (22.2%)	0	2 (8.3%)
レンサ球菌性咽頭炎	0	1 (7.7%)	0	0	1 (4.2%)
ライノウイルス感染	1 (9.1%)	1 (7.7%)	1 (11.1%)	0	2 (8.3%)
副鼻腔炎	1 (9.1%)	1 (7.7%)	1 (11.1%)	0	2 (8.3%)
上気道感染	6 (54.5%)	3 (23.1%)	4 (44.4%)	2 (100.0%)	9 (37.5%)
尿路感染	0	1 (7.7%)	0	0	1 (4.2%)
ウイルス感染	0	1 (7.7%)	0	0	1 (4.2%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (9.1%)	3 (23.1%)	1 (11.1%)	0	4 (16.7%)
動物咬傷	1 (9.1%)	0	1 (11.1%)	0	1 (4.2%)
節足動物咬傷	1 (9.1%)	0	1 (11.1%)	0	1 (4.2%)
挫傷	0	1 (7.7%)	0	0	1 (4.2%)
肉離れ	0	1 (7.7%)	0	0	1 (4.2%)
歯牙破折	0	1 (7.7%)	0	0	1 (4.2%)
臨床検査	3 (27.3%)	5 (38.5%)	2 (22.2%)	1 (50.0%)	8 (33.3%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (7.7%)	0	0	1 (4.2%)
血中重炭酸塩減少	1 (9.1%)	0	1 (11.1%)	0	1 (4.2%)
血中クロール増加	1 (9.1%)	0	1 (11.1%)	0	1 (4.2%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	2 (15.4%)	0	0	2 (8.3%)
血中ブドウ糖減少	1 (9.1%)	0	1 (11.1%)	0	1 (4.2%)
血中マグネシウム減少	0	1 (7.7%)	0	0	1 (4.2%)
血中ナトリウム増加	1 (9.1%)	0	1 (11.1%)	0	1 (4.2%)
血中トリグリセリド増加	0	1 (7.7%)	0	0	1 (4.2%)
血中尿酸増加	0	1 (7.7%)	0	0	1 (4.2%)
C-反応性蛋白増加	1 (9.1%)	2 (15.4%)	1 (11.1%)	0	3 (12.5%)
補体成分 C3 減少	0	1 (7.7%)	0	0	1 (4.2%)
補体因子減少	2 (18.2%)	0	1 (11.1%)	1 (50.0%)	2 (8.3%)

SOC PT	目標用量に到達 [a] (N = 11)	目標用量に未到達 [a] (N = 13)	Phe 濃度 600 µmol/L 以下を維持 [b] (N = 9)	Phe 濃度 600 µmol/L 以下を維持できず [c] (N = 2)	全体 (N = 24)
血沈亢進	0	2 (15.4%)	0	0	2 (8.3%)
トリプターゼ増加	0	1 (7.7%)	0	0	1 (4.2%)
尿中アルブミン／クレアチニン比増加	2 (18.2%)	0	1 (11.1%)	1 (50.0%)	2 (8.3%)
代謝および栄養障害	2 (18.2%)	1 (7.7%)	2 (22.2%)	0	3 (12.5%)
脱水	1 (9.1%)	0	1 (11.1%)	0	1 (4.2%)
高脂血症	1 (9.1%)	0	1 (11.1%)	0	1 (4.2%)
高尿酸血症	0	1 (7.7%)	0	0	1 (4.2%)
筋骨格系および結合組織障害	8 (72.7%)	12 (92.3%)	6 (66.7%)	2 (100.0%)	20 (83.3%)
関節痛	7 (63.6%)	11 (84.6%)	6 (66.7%)	1 (50.0%)	18 (75.0%)
背部痛	0	3 (23.1%)	0	0	3 (12.5%)
軟骨炎	0	1 (7.7%)	0	0	1 (4.2%)
関節可動域低下	0	1 (7.7%)	0	0	1 (4.2%)
関節硬直	0	1 (7.7%)	0	0	1 (4.2%)
関節腫脹	1 (9.1%)	1 (7.7%)	0	1 (50.0%)	2 (8.3%)
筋痙縮	0	1 (7.7%)	0	0	1 (4.2%)
筋骨格系胸痛	1 (9.1%)	0	1 (11.1%)	0	1 (4.2%)
筋骨格痛	1 (9.1%)	2 (15.4%)	0	1 (50.0%)	3 (12.5%)
筋骨格硬直	0	1 (7.7%)	0	0	1 (4.2%)
筋肉痛	0	3 (23.1%)	0	0	3 (12.5%)
頚部痛	1 (9.1%)	0	0	1 (50.0%)	1 (4.2%)
四肢痛	1 (9.1%)	2 (15.4%)	1 (11.1%)	0	3 (12.5%)
顎痛	0	2 (15.4%)	0	0	2 (8.3%)
神経系障害	5 (45.5%)	5 (38.5%)	4 (44.4%)	1 (50.0%)	10 (41.7%)
浮動性めまい	2 (18.2%)	2 (15.4%)	2 (22.2%)	0	4 (16.7%)
頭痛	4 (36.4%)	3 (23.1%)	3 (33.3%)	1 (50.0%)	7 (29.2%)
片頭痛	0	1 (7.7%)	0	0	1 (4.2%)

SOC PT	目標用量に到達 [a] (N = 11)	目標用量に未到達 [a] (N = 13)	Phe 濃度 600 µmol/L 以下を維持 [b] (N = 9)	Phe 濃度 600 µmol/L 以下を維持できず [c] (N = 2)	全体 (N = 24)
錯感覚	1 (9.1%)	0	1 (11.1%)	0	1 (4.2%)
失神寸前の状態	0	1 (7.7%)	0	0	1 (4.2%)
副鼻腔炎に伴う頭痛	2 (18.2%)	0	2 (22.2%)	0	2 (8.3%)
精神障害	3 (27.3%)	2 (15.4%)	3 (33.3%)	0	5 (20.8%)
不安	2 (18.2%)	1 (7.7%)	2 (22.2%)	0	3 (12.5%)
双極性障害	1 (9.1%)	0	1 (11.1%)	0	1 (4.2%)
うつ病	0	2 (15.4%)	0	0	2 (8.3%)
腎および尿路障害	0	1 (7.7%)	0	0	1 (4.2%)
間質性膀胱炎	0	1 (7.7%)	0	0	1 (4.2%)
排尿困難	0	1 (7.7%)	0	0	1 (4.2%)
腎結石症	0	1 (7.7%)	0	0	1 (4.2%)
腎臓痛	0	1 (7.7%)	0	0	1 (4.2%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (36.4%)	3 (23.1%)	4 (44.4%)	0	7 (29.2%)
咳嗽	3 (27.3%)	2 (15.4%)	3 (33.3%)	0	5 (20.8%)
呼吸困難	1 (9.1%)	2 (15.4%)	1 (11.1%)	0	3 (12.5%)
口腔咽頭痛	2 (18.2%)	0	2 (22.2%)	0	2 (8.3%)
咽頭浮腫	1 (9.1%)	0	1 (11.1%)	0	1 (4.2%)
喀痰増加	1 (9.1%)	0	1 (11.1%)	0	1 (4.2%)
皮膚および皮下組織障害	5 (45.5%)	7 (53.8%)	4 (44.4%)	1 (50.0%)	12 (50.0%)
接触性皮膚炎	2 (18.2%)	0	2 (22.2%)	0	2 (8.3%)
紅斑	1 (9.1%)	1 (7.7%)	1 (11.1%)	0	2 (8.3%)
全身紅斑	0	1 (7.7%)	0	0	1 (4.2%)
多汗症	0	2 (15.4%)	0	0	2 (8.3%)
そう痒症	1 (9.1%)	4 (30.8%)	0	1 (50.0%)	5 (20.8%)
発疹	3 (27.3%)	5 (38.5%)	2 (22.2%)	1 (50.0%)	8 (33.3%)
全身性皮疹	2 (18.2%)	3 (23.1%)	2 (22.2%)	0	5 (20.8%)
そう痒性皮疹	1 (9.1%)	1 (7.7%)	1 (11.1%)	0	2 (8.3%)

SOC PT	目標用量に到達 [a] (N = 11)	目標用量に未到達 [a] (N = 13)	Phe 濃度 600 µmol/L 以下を維持 [b] (N = 9)	Phe 濃度 600 µmol/L 以下を維持できず [c] (N = 2)	全体 (N = 24)
顔面腫脹	0	1 (7.7%)	0	0	1 (4.2%)
蕁麻疹	0	3 (23.1%)	0	0	3 (12.5%)
外科および内科処置	1 (9.1%)	3 (23.1%)	1 (11.1%)	0	4 (16.7%)
カテーテル除去	0	1 (7.7%)	0	0	1 (4.2%)
腎結石除去	0	1 (7.7%)	0	0	1 (4.2%)
副鼻腔手術	1 (9.1%)	0	1 (11.1%)	0	1 (4.2%)
抜歯	0	1 (7.7%)	0	0	1 (4.2%)
智歯抜歯	0	1 (7.7%)	0	0	1 (4.2%)
血管障害	0	5 (38.5%)	0	0	5 (20.8%)
潮紅	0	4 (30.8%)	0	0	4 (16.7%)
高血圧	0	1 (7.7%)	0	0	1 (4.2%)
低血圧	0	1 (7.7%)	0	0	1 (4.2%)

MedDRA：ICH 国際医薬用語集、Phe：フェニルアラニン、PT：基本語、SOC：器官別大分類
有害事象の要約には、試験期間中に治療下で発現した有害事象のみ含めた。同一被験者に同じ SOC 又は PT の有害事象が複数回発現した場合、それぞれで 1 回のみカウントした。
a：目標用量は血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 以下に低下し、BMN 165 の用量調整なしで 4 週間以上維持された最初の用量と定義した。
b：目標用量到達後、試験完了まで血中 Phe 濃度 600 µmol/L 以下を維持できた被験者。
c：目標用量到達後、血中 Phe 濃度 600 µmol/L 以下を維持できなかった被験者。
有害事象は MedDRA Version 16.1（日本語翻訳は MedDRA/J Version 16.1）を用いてコード化した。
出典：165-205 試験 CSR（5.3.5.2.3）Table 14.3.1.3.1

2.7.6.11.2.5 PAL-003 試験

表 2.7.6.11-4 SOC 及び PT 別の全ての有害事象
（PAL-003 試験：安全性解析対象集団、全ての第 2 相試験）

SOC PT	親試験 （第 2 相） (N = 80)	PAL-003 試験 (N = 68)	全ての 第 2 相試験 (N = 80)
有害事象が 1 件以上発現した被験者数、n (%)	79 (98.8)	68 (100.0)	80 (100.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	70 (87.5)	63 (92.6)	76 (95.0)
注射部位反応	45 (56.3)	36 (52.9)	58 (72.5)
注射部位紅斑	36 (45.0)	36 (52.9)	55 (68.8)
注射部位内出血	21 (26.3)	34 (50.0)	48 (60.0)
発熱	15 (18.8)	25 (36.8)	35 (43.8)
注射部位発疹	21 (26.3)	11 (16.2)	30 (37.5)
注射部位そう痒感	9 (11.3)	22 (32.4)	26 (32.5)
注射部位疼痛	10 (12.5)	18 (26.5)	25 (31.3)
注射部位腫脹	11 (13.8)	16 (23.5)	24 (30.0)
注射部位蕁麻疹	8 (10.0)	18 (26.5)	24 (30.0)
疲労	6 (7.5)	17 (25.0)	22 (27.5)
疼痛	4 (5.0)	15 (22.1)	18 (22.5)
末梢腫脹	7 (8.8)	9 (13.2)	15 (18.8)
胸部不快感	6 (7.5)	8 (11.8)	11 (13.8)
悪寒	8 (10.0)	3 (4.4)	10 (12.5)
胸痛	3 (3.8)	5 (7.4)	8 (10.0)
注射部位硬結	3 (3.8)	4 (5.9)	7 (8.8)
インフルエンザ様疾患	0	6 (8.8)	6 (7.5)
注射部位腫瘤	1 (1.3)	5 (7.4)	6 (7.5)
注射部位結節	1 (1.3)	5 (7.4)	6 (7.5)
医薬品副作用	0	5 (7.4)	5 (6.3)
注射部位変色	1 (1.3)	4 (5.9)	5 (6.3)
注射部位出血	1 (1.3)	4 (5.9)	5 (6.3)
非心臓性胸痛	2 (2.5)	4 (5.9)	5 (6.3)
末梢性浮腫	2 (2.5)	4 (5.9)	5 (6.3)
無力症	0	4 (5.9)	4 (5.0)
注射部位浮腫	2 (2.5)	2 (2.9)	4 (5.0)
注射部位熱感	3 (3.8)	2 (2.9)	4 (5.0)
血管穿刺部位内出血	0	4 (5.9)	4 (5.0)
硬結	0	3 (4.4)	3 (3.8)
注射部位血腫	0	3 (4.4)	3 (3.8)
限局性浮腫	0	3 (4.4)	3 (3.8)
腫脹	1 (1.3)	2 (2.9)	3 (3.8)

SOC PT	親試験 （第 2 相） (N = 80)	PAL-003 試験 (N = 68)	全ての 第 2 相試験 (N = 80)
嚢胞	0	2 (2.9)	2 (2.5)
注入部位紅斑	1 (1.3)	1 (1.5)	2 (2.5)
注射部位丘疹	0	2 (2.9)	2 (2.5)
医療機器関連損傷	0	2 (2.9)	2 (2.5)
腫瘤	2 (2.5)	0	2 (2.5)
適用部位紅斑	0	1 (1.5)	1 (1.3)
薬剤離脱症候群	0	1 (1.5)	1 (1.3)
顔面浮腫	0	1 (1.5)	1 (1.3)
異常感	0	1 (1.5)	1 (1.3)
全身性浮腫	0	1 (1.5)	1 (1.3)
宿酔	1 (1.3)	0	1 (1.3)
注射部位知覚低下	0	1 (1.5)	1 (1.3)
注射部位斑	0	1 (1.5)	1 (1.3)
注射部位瘢痕	0	1 (1.5)	1 (1.3)
注射部位小水疱	0	1 (1.5)	1 (1.3)
局所反応	1 (1.3)	0	1 (1.3)
局所腫脹	0	1 (1.5)	1 (1.3)
倦怠感	0	1 (1.5)	1 (1.3)
ワクチン接種部位疼痛	0	1 (1.5)	1 (1.3)
感染症および寄生虫症	42 (52.5)	62 (91.2)	73 (91.3)
鼻咽頭炎	15 (18.8)	45 (66.2)	52 (65.0)
上気道感染	17 (21.3)	34 (50.0)	42 (52.5)
副鼻腔炎	5 (6.3)	25 (36.8)	28 (35.0)
尿路感染	3 (3.8)	14 (20.6)	16 (20.0)
ウイルス性胃腸炎	2 (2.5)	12 (17.6)	14 (17.5)
インフルエンザ	1 (1.3)	13 (19.1)	14 (17.5)
気管支炎	0	9 (13.2)	9 (11.3)
レンサ球菌性咽頭炎	3 (3.8)	6 (8.8)	8 (10.0)
ウイルス感染	1 (1.3)	8 (11.8)	8 (10.0)
胃腸炎	0	7 (10.3)	7 (8.8)
耳感染	0	5 (7.4)	5 (6.3)
毛包炎	2 (2.5)	4 (5.9)	5 (6.3)
結膜炎	1 (1.3)	3 (4.4)	4 (5.0)
真菌感染	0	4 (5.9)	4 (5.0)
口腔ヘルペス	2 (2.5)	2 (2.9)	4 (5.0)
肺炎	1 (1.3)	3 (4.4)	4 (5.0)
ライノウイルス感染	2 (2.5)	2 (2.9)	4 (5.0)
歯膿瘍	0	4 (5.9)	4 (5.0)
蜂巣炎	0	3 (4.4)	3 (3.8)

SOC PT	親試験 （第 2 相） (N = 80)	PAL-003 試験 (N = 68)	全ての 第 2 相試験 (N = 80)
せつ	0	3 (4.4)	3 (3.8)
ウイルス性消化管感染	0	3 (4.4)	3 (3.8)
帯状疱疹	0	3 (4.4)	3 (3.8)
咽頭炎	1 (1.3)	2 (2.9)	3 (3.8)
白癬感染	0	3 (4.4)	3 (3.8)
足部白癬	0	3 (4.4)	3 (3.8)
歯感染	1 (1.3)	3 (4.4)	3 (3.8)
外陰腟真菌感染	1 (1.3)	2 (2.9)	3 (3.8)
細菌性腟症	0	2 (2.9)	2 (2.5)
細菌尿	0	2 (2.9)	2 (2.5)
クラミジア感染	0	2 (2.9)	2 (2.5)
麦粒腫	0	2 (2.9)	2 (2.5)
中耳炎	0	2 (2.9)	2 (2.5)
気道感染	0	2 (2.9)	2 (2.5)
ブドウ球菌感染	1 (1.3)	1 (1.5)	2 (2.5)
四肢膿瘍	0	1 (1.5)	1 (1.3)
急性副鼻腔炎	0	1 (1.5)	1 (1.3)
アデノウイルス感染	0	1 (1.5)	1 (1.3)
虫垂炎	0	1 (1.5)	1 (1.3)
異型肺炎	0	1 (1.5)	1 (1.3)
菌血症	0	1 (1.5)	1 (1.3)
細菌感染	0	1 (1.5)	1 (1.3)
細気管支炎	0	1 (1.5)	1 (1.3)
カンジダ感染	1 (1.3)	0	1 (1.3)
慢性副鼻腔炎	0	1 (1.5)	1 (1.3)
膀胱炎	0	1 (1.5)	1 (1.3)
感染性下痢	0	1 (1.5)	1 (1.3)
精巣上体炎	0	1 (1.5)	1 (1.3)
眼感染	0	1 (1.5)	1 (1.3)
眼瞼感染	0	1 (1.5)	1 (1.3)
皮膚真菌感染	0	1 (1.5)	1 (1.3)
サルモネラ菌性胃腸炎	0	1 (1.5)	1 (1.3)
鼠径部感染	0	1 (1.5)	1 (1.3)
伝染性単核症	1 (1.3)	0	1 (1.3)
注射部位感染	1 (1.3)	0	1 (1.3)
腎感染	0	1 (1.5)	1 (1.3)
迷路炎	1 (1.3)	0	1 (1.3)
喉頭炎	0	1 (1.5)	1 (1.3)
下気道感染	1 (1.3)	0	1 (1.3)

SOC PT	親試験 （第 2 相） (N = 80)	PAL-003 試験 (N = 68)	全ての 第 2 相試験 (N = 80)
爪真菌症	0	1 (1.5)	1 (1.3)
口腔カンジダ症	0	1 (1.5)	1 (1.3)
口腔感染	0	1 (1.5)	1 (1.3)
眼窩周囲蜂巣炎	0	1 (1.5)	1 (1.3)
術後創感染	0	1 (1.5)	1 (1.3)
腎盂腎炎	0	1 (1.5)	1 (1.3)
鼻炎	0	1 (1.5)	1 (1.3)
皮膚細菌感染	0	1 (1.5)	1 (1.3)
皮膚感染	0	1 (1.5)	1 (1.3)
レンサ球菌感染	0	1 (1.5)	1 (1.3)
汗腺感染	0	1 (1.5)	1 (1.3)
尿道炎	0	1 (1.5)	1 (1.3)
腟感染	0	1 (1.5)	1 (1.3)
細菌性腟炎	0	1 (1.5)	1 (1.3)
ウイルス性咽頭炎	0	1 (1.5)	1 (1.3)
皮膚および皮下組織障害	49 (61.3)	61 (89.7)	70 (87.5)
発疹	22 (27.5)	38 (55.9)	48 (60.0)
蕁麻疹	8 (10.0)	33 (48.5)	35 (43.8)
そう痒症	15 (18.8)	27 (39.7)	33 (41.3)
紅斑	7 (8.8)	14 (20.6)	19 (23.8)
紅斑性皮疹	5 (6.3)	16 (23.5)	18 (22.5)
全身性皮疹	10 (12.5)	6 (8.8)	15 (18.8)
接触性皮膚炎	6 (7.5)	11 (16.2)	14 (17.5)
脱毛症	1 (1.3)	12 (17.6)	12 (15.0)
皮膚乾燥	1 (1.3)	8 (11.8)	9 (11.3)
そう痒性皮疹	2 (2.5)	5 (7.4)	7 (8.8)
多汗症	2 (2.5)	3 (4.4)	5 (6.3)
ざ瘡	0	4 (5.9)	4 (5.0)
全身性そう痒症	1 (1.3)	3 (4.4)	4 (5.0)
皮膚刺激	1 (1.3)	3 (4.4)	4 (5.0)
斑状出血	1 (1.3)	3 (4.4)	3 (3.8)
汗疹	0	3 (4.4)	3 (3.8)
皮膚病変	0	3 (4.4)	3 (3.8)
皮膚反応	3 (3.8)	1 (1.5)	3 (3.8)
水疱	0	2 (2.9)	2 (2.5)
アレルギー性皮膚炎	0	2 (2.9)	2 (2.5)
湿疹	0	2 (2.9)	2 (2.5)
嵌入爪	0	2 (2.9)	2 (2.5)
毛孔性角化症	0	2 (2.9)	2 (2.5)

SOC PT	親試験 （第 2 相） (N = 80)	PAL-003 試験 (N = 68)	全ての 第 2 相試験 (N = 80)
斑状皮疹	1 (1.3)	1 (1.5)	2 (2.5)
丘疹性皮疹	0	2 (2.9)	2 (2.5)
皮膚亀裂	1 (1.3)	1 (1.5)	2 (2.5)
皮膚硬結	0	2 (2.9)	2 (2.5)
顔面腫脹	1 (1.3)	1 (1.5)	2 (2.5)
日光角化症	0	1 (1.5)	1 (1.3)
血管浮腫	1 (1.3)	0	1 (1.3)
皮膚嚢腫	1 (1.3)	0	1 (1.3)
皮膚炎	0	1 (1.5)	1 (1.3)
全身紅斑	1 (1.3)	0	1 (1.3)
肉芽腫性皮膚炎	0	1 (1.5)	1 (1.3)
毛髪変色	0	1 (1.5)	1 (1.3)
毛髪障害	0	1 (1.5)	1 (1.3)
糖尿病性脂肪類壊死症	0	1 (1.5)	1 (1.3)
寝汗	0	1 (1.5)	1 (1.3)
皮膚疼痛	1 (1.3)	0	1 (1.3)
脂肪織炎	0	1 (1.5)	1 (1.3)
丘疹	0	1 (1.5)	1 (1.3)
点状出血	1 (1.3)	0	1 (1.3)
アレルギー性そう痒症	0	1 (1.5)	1 (1.3)
斑状丘疹状皮疹	1 (1.3)	0	1 (1.3)
皮膚変色	1 (1.3)	0	1 (1.3)
皮膚剥脱	0	1 (1.5)	1 (1.3)
皮膚腫瘤	0	1 (1.5)	1 (1.3)
皮膚線条	0	1 (1.5)	1 (1.3)
裂毛	0	1 (1.5)	1 (1.3)
胃腸障害	44 (55.0)	58 (85.3)	69 (86.3)
悪心	24 (30.0)	33 (48.5)	44 (55.0)
嘔吐	9 (11.3)	30 (44.1)	34 (42.5)
下痢	12 (15.0)	27 (39.7)	33 (41.3)
腹痛	8 (10.0)	20 (29.4)	24 (30.0)
上腹部痛	3 (3.8)	13 (19.1)	16 (20.0)
消化不良	6 (7.5)	11 (16.2)	16 (20.0)
歯痛	3 (3.8)	13 (19.1)	15 (18.8)
腹部不快感	3 (3.8)	13 (19.1)	14 (17.5)
便秘	2 (2.5)	8 (11.8)	10 (12.5)
胃食道逆流性疾患	2 (2.5)	6 (8.8)	8 (10.0)
腹部膨満	2 (2.5)	4 (5.9)	6 (7.5)
食中毒	1 (1.3)	5 (7.4)	6 (7.5)

SOC PT	親試験 （第 2 相） (N = 80)	PAL-003 試験 (N = 68)	全ての 第 2 相試験 (N = 80)
齲歯	0	5 (7.4)	5 (6.3)
放屁	1 (1.3)	2 (2.9)	3 (3.8)
口内乾燥	1 (1.3)	1 (1.5)	2 (2.5)
胃腸音異常	0	2 (2.9)	2 (2.5)
血便排泄	0	2 (2.9)	2 (2.5)
痔核	0	2 (2.9)	2 (2.5)
口の感覚鈍麻	1 (1.3)	1 (1.5)	2 (2.5)
舌腫脹	1 (1.3)	1 (1.5)	2 (2.5)
下腹部痛	0	1 (1.5)	1 (1.3)
肛門出血	0	1 (1.5)	1 (1.3)
便通不規則	0	1 (1.5)	1 (1.3)
十二指腸潰瘍	0	1 (1.5)	1 (1.3)
変色便	0	1 (1.5)	1 (1.3)
排便回数増加	0	1 (1.5)	1 (1.3)
胃潰瘍	1 (1.3)	0	1 (1.3)
胃炎	0	1 (1.5)	1 (1.3)
消化器痛	0	1 (1.5)	1 (1.3)
歯肉出血	1 (1.3)	0	1 (1.3)
歯肉退縮	0	1 (1.5)	1 (1.3)
口唇水疱	0	1 (1.5)	1 (1.3)
口唇痛	0	1 (1.5)	1 (1.3)
口唇そう痒症	0	1 (1.5)	1 (1.3)
口唇腫脹	0	1 (1.5)	1 (1.3)
口腔内潰瘍形成	0	1 (1.5)	1 (1.3)
非感染性歯肉炎	0	1 (1.5)	1 (1.3)
嚥下痛	1 (1.3)	0	1 (1.3)
口腔浮腫	0	1 (1.5)	1 (1.3)
食道痛	0	1 (1.5)	1 (1.3)
食道炎	0	1 (1.5)	1 (1.3)
口腔障害	0	1 (1.5)	1 (1.3)
口腔内痛	0	1 (1.5)	1 (1.3)
口腔そう痒症	0	1 (1.5)	1 (1.3)
排便痛	0	1 (1.5)	1 (1.3)
直腸出血	0	1 (1.5)	1 (1.3)
口内炎	0	1 (1.5)	1 (1.3)
埋伏歯	1 (1.3)	0	1 (1.3)
歯の脱落	0	1 (1.5)	1 (1.3)
神経系障害	45 (56.3)	54 (79.4)	69 (86.3)
頭痛	33 (41.3)	43 (63.2)	55 (68.8)

SOC PT	親試験 （第 2 相） (N = 80)	PAL-003 試験 (N = 68)	全ての 第 2 相試験 (N = 80)
浮動性めまい	20 (25.0)	26 (38.2)	40 (50.0)
片頭痛	5 (6.3)	14 (20.6)	16 (20.0)
錯感覚	5 (6.3)	8 (11.8)	12 (15.0)
振戦	5 (6.3)	5 (7.4)	10 (12.5)
感覚鈍麻	3 (3.8)	5 (7.4)	8 (10.0)
副鼻腔炎に伴う頭痛	5 (6.3)	3 (4.4)	8 (10.0)
注意力障害	0	5 (7.4)	5 (6.3)
失神寸前の状態	1 (1.3)	3 (4.4)	4 (5.0)
嗜眠	2 (2.5)	1 (1.5)	3 (3.8)
記憶障害	0	3 (4.4)	3 (3.8)
灼熱感	1 (1.3)	1 (1.5)	2 (2.5)
認知障害	0	2 (2.9)	2 (2.5)
労作性頭痛	0	2 (2.9)	2 (2.5)
反射亢進	2 (2.5)	0	2 (2.5)
過眠症	1 (1.3)	1 (1.5)	2 (2.5)
末梢性ニューロパチー	0	2 (2.9)	2 (2.5)
睡眠の質低下	1 (1.3)	1 (1.5)	2 (2.5)
失神	0	2 (2.9)	2 (2.5)
緊張性頭痛	0	2 (2.9)	2 (2.5)
手根管症候群	0	1 (1.5)	1 (1.3)
間代	1 (1.3)	1 (1.5)	1 (1.3)
群発頭痛	0	1 (1.5)	1 (1.3)
体位性めまい	1 (1.3)	0	1 (1.3)
顔面不全麻痺	0	1 (1.5)	1 (1.3)
精神的機能障害	1 (1.3)	0	1 (1.3)
神経圧迫	0	1 (1.5)	1 (1.3)
神経痛	0	1 (1.5)	1 (1.3)
眼筋麻痺性片頭痛	0	1 (1.5)	1 (1.3)
外傷後頭痛	0	1 (1.5)	1 (1.3)
精神運動亢進	0	1 (1.5)	1 (1.3)
下肢静止不能症候群	0	1 (1.5)	1 (1.3)
坐骨神経痛	0	1 (1.5)	1 (1.3)
傾眠	1 (1.3)	0	1 (1.3)
会話障害	0	1 (1.5)	1 (1.3)
第 7 脳神経麻痺	0	1 (1.5)	1 (1.3)
筋骨格系および結合組織障害	52 (65.0)	53 (77.9)	68 (85.0)
関節痛	41 (51.3)	37 (54.4)	52 (65.0)
背部痛	5 (6.3)	30 (44.1)	33 (41.3)
四肢痛	14 (17.5)	25 (36.8)	32 (40.0)

SOC PT	親試験 （第 2 相） (N = 80)	PAL-003 試験 (N = 68)	全ての 第 2 相試験 (N = 80)
筋肉痛	9 (11.3)	22 (32.4)	27 (33.8)
頚部痛	4 (5.0)	18 (26.5)	20 (25.0)
筋骨格痛	8 (10.0)	13 (19.1)	19 (23.8)
関節硬直	4 (5.0)	13 (19.1)	16 (20.0)
関節腫脹	6 (7.5)	10 (14.7)	15 (18.8)
筋骨格系胸痛	2 (2.5)	7 (10.3)	9 (11.3)
筋痙縮	1 (1.3)	7 (10.3)	8 (10.0)
筋骨格硬直	5 (6.3)	3 (4.4)	6 (7.5)
顎痛	4 (5.0)	1 (1.5)	5 (6.3)
筋攣縮	1 (1.3)	3 (4.4)	4 (5.0)
腱炎	0	4 (5.9)	4 (5.0)
関節炎	1 (1.3)	1 (1.5)	2 (2.5)
肩径部痛	2 (2.5)	1 (1.5)	2 (2.5)
椎間板突出	0	2 (2.9)	2 (2.5)
腱痛	0	2 (2.9)	2 (2.5)
関節障害	1 (1.3)	0	1 (1.3)
滑液包炎	0	1 (1.5)	1 (1.3)
軟骨炎	1 (1.3)	0	1 (1.3)
肋軟骨炎	0	1 (1.5)	1 (1.3)
側腹部痛	0	1 (1.5)	1 (1.3)
足変形	1 (1.3)	0	1 (1.3)
関節滲出液	1 (1.3)	0	1 (1.3)
関節ロック	0	1 (1.5)	1 (1.3)
関節可動域低下	1 (1.3%)	0	1 (1.3)
筋肉疲労	0	1 (1.5)	1 (1.3)
筋緊張	0	1 (1.5)	1 (1.3)
筋力低下	1 (1.3)	0	1 (1.3)
項部硬直	0	1 (1.5)	1 (1.3)
変形性関節症	0	1 (1.5)	1 (1.3)
関節周囲炎	0	1 (1.5)	1 (1.3)
足底筋膜炎	1 (1.3)	1 (1.5)	1 (1.3)
肩回旋筋腱板症候群	0	1 (1.5)	1 (1.3)
側弯症	1 (1.3)	0	1 (1.3)
顎関節症候群	0	1 (1.5)	1 (1.3)
腱鞘炎	0	1 (1.5)	1 (1.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	33 (41.3)	56 (82.4)	64 (80.0)
咳嗽	15 (18.8)	33 (48.5)	42 (52.5)
口腔咽頭痛	11 (13.8)	33 (48.5)	37 (46.3)
鼻閉	3 (3.8)	22 (32.4)	23 (28.8)

SOC PT	親試験 （第 2 相） (N = 80)	PAL-003 試験 (N = 68)	全ての 第 2 相試験 (N = 80)
副鼻腔うっ血	2 (2.5)	15 (22.1)	17 (21.3)
呼吸困難	9 (11.3)	6 (8.8)	13 (16.3)
鼻漏	2 (2.5)	6 (8.8)	8 (10.0)
くしゃみ	3 (3.8)	3 (4.4)	6 (7.5)
肺うっ血	1 (1.3)	4 (5.9)	5 (6.3)
鼻出血	0	4 (5.9)	4 (5.0)
副鼻腔不快感	0	4 (5.9)	4 (5.0)
咽頭浮腫	1 (1.3)	4 (5.9)	4 (5.0)
上気道咳症候群	0	4 (5.9)	4 (5.0)
喘息	0	3 (4.4)	3 (3.8)
アレルギー性鼻炎	0	3 (4.4)	3 (3.8)
睡眠時無呼吸症候群	0	3 (4.4)	3 (3.8)
咽喉絞扼感	2 (2.5)	1 (1.5)	3 (3.8)
喘鳴	1 (1.3)	2 (2.9)	3 (3.8)
アレルギー性副鼻腔炎	0	2 (2.9)	2 (2.5)
咽喉乾燥	0	2 (2.9)	2 (2.5)
発声障害	1 (1.3)	1 (1.5)	2 (2.5)
しゃっくり	1 (1.3)	1 (1.5)	2 (2.5)
咽頭紅斑	0	2 (2.9)	2 (2.5)
湿性咳嗽	0	2 (2.9)	2 (2.5)
副鼻腔障害	0	2 (2.9)	2 (2.5)
いびき	0	2 (2.9)	2 (2.5)
咽喉刺激感	2 (2.5)	0	2 (2.5)
上気道うっ血	0	2 (2.9)	2 (2.5)
アレルギー性呼吸器疾患	0	1 (1.5)	1 (1.3)
運動誘発喘息	0	1 (1.5)	1 (1.3)
気管支痙攣	0	1 (1.5)	1 (1.3)
喀血	0	1 (1.5)	1 (1.3)
減呼吸	1 (1.3)	0	1 (1.3)
鼻中隔弯曲	0	1 (1.5)	1 (1.3)
鼻甲介異常	0	1 (1.5)	1 (1.3)
副鼻腔分泌過多	0	1 (1.5)	1 (1.3)
胸膜痛	0	1 (1.5)	1 (1.3)
喀痰増加	1 (1.3)	0	1 (1.3)
傷害、中毒および処置合併症	21 (26.3)	51 (75.0)	57 (71.3)
挫傷	5 (6.3)	24 (35.3)	27 (33.8)
節足動物咬傷	1 (1.3)	11 (16.2)	12 (15.0)
裂傷	1 (1.3)	10 (14.7)	11 (13.8)
靭帯捻挫	0	10 (14.7)	10 (12.5)

SOC PT	親試験 （第 2 相） (N = 80)	PAL-003 試験 (N = 68)	全ての 第 2 相試験 (N = 80)
肉離れ	5 (6.3)	5 (7.4)	10 (12.5)
関節損傷	3 (3.8)	7 (10.3)	9 (11.3)
熱傷	1 (1.3)	9 (13.2)	9 (11.3)
皮膚擦過傷	1 (1.3)	7 (10.3)	8 (10.0)
転倒	0	7 (10.3)	7 (8.8)
処置による疼痛	1 (1.3)	7 (10.3)	7 (8.8)
関節脱臼	0	4 (5.9)	4 (5.0)
歯牙破折	1 (1.3)	3 (4.4)	4 (5.0)
創傷	0	4 (5.9)	4 (5.0)
動物咬傷	1 (1.3)	2 (2.9)	3 (3.8)
節足動物刺傷	1 (1.3)	2 (2.9)	3 (3.8)
四肢損傷	0	3 (4.4)	3 (3.8)
交通事故	0	3 (4.4)	3 (3.8)
引っかき傷	0	3 (4.4)	3 (3.8)
サンバーン	1 (1.3)	2 (2.9)	3 (3.8)
脳振盪	0	2 (2.9)	2 (2.5)
角膜擦過傷	0	2 (2.9)	2 (2.5)
上顆炎	0	2 (2.9)	2 (2.5)
頭部損傷	0	2 (2.9)	2 (2.5)
損傷	0	2 (2.9)	2 (2.5)
靭帯断裂	0	2 (2.9)	2 (2.5)
筋損傷	0	2 (2.9)	2 (2.5)
処置後便秘	1 (1.3)	1 (1.5)	2 (2.5)
処置による悪心	0	2 (2.9)	2 (2.5)
瘢痕	0	2 (2.9)	2 (2.5)
偶発的過量投与	0	1 (1.5)	1 (1.3)
アルコール中毒	0	1 (1.5)	1 (1.3)
背部損傷	1 (1.3)	0	1 (1.3)
骨挫傷	1 (1.3)	0	1 (1.3)
眼部化学的損傷	0	1 (1.5)	1 (1.3)
鎖骨骨折	0	1 (1.5)	1 (1.3)
耳部損傷	0	1 (1.5)	1 (1.3)
眼外傷	0	1 (1.5)	1 (1.3)
顔面骨骨折	0	1 (1.5)	1 (1.3)
足骨折	1 (1.3)	0	1 (1.3)
体内異物	0	1 (1.5)	1 (1.3)
手骨折	0	1 (1.5)	1 (1.3)
医療機器による誤用量投与	0	1 (1.5)	1 (1.3)
注射に伴う反応	0	1 (1.5)	1 (1.3)

SOC PT	親試験 （第 2 相） (N = 80)	PAL-003 試験 (N = 68)	全ての 第 2 相試験 (N = 80)
靭帯損傷	0	1 (1.5)	1 (1.3)
半月板損傷	0	1 (1.5)	1 (1.3)
神経損傷	0	1 (1.5)	1 (1.3)
中毒	0	1 (1.5)	1 (1.3)
外傷後頚部症候群	1 (1.3)	0	1 (1.3)
外傷後疼痛	0	1 (1.5)	1 (1.3)
術後創合併症	0	1 (1.5)	1 (1.3)
処置による頭痛	0	1 (1.5)	1 (1.3)
軟部組織損傷	1 (1.3)	0	1 (1.3)
表在性異物	0	1 (1.5)	1 (1.3)
スポーツ損傷	0	1 (1.5)	1 (1.3)
腱損傷	0	1 (1.5)	1 (1.3)
脛骨骨折	0	1 (1.5)	1 (1.3)
手首関節骨折	1 (1.3)	1 (1.5)	1 (1.3)
臨床検査	17 (21.3)	32 (47.1)	40 (50.0)
補体成分 C3 減少	3 (3.8)	7 (10.3)	9 (11.3)
補体成分 C4 減少	2 (2.5)	7 (10.3)	8 (10.0)
血中尿酸増加	1 (1.3)	5 (7.4)	6 (7.5)
C-反応性蛋白増加	6 (7.5)	2 (2.9)	6 (7.5)
アミノ酸濃度増加	0	5 (7.4)	5 (6.3)
尿中アルブミン／クレアチニン比増加	2 (2.5)	3 (4.4)	5 (6.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	4 (5.9)	4 (5.0)
アミノ酸濃度減少	0	4 (5.9)	4 (5.0)
血中重炭酸塩減少	1 (1.3)	4 (5.9)	4 (5.0)
尿中ウロビリノーゲン増加	0	4 (5.9)	4 (5.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.3)	2 (2.9)	3 (3.8)
血中クレアチニン増加	0	3 (4.4)	3 (3.8)
補体因子減少	2 (2.5)	1 (1.5)	3 (3.8)
血沈亢進	2 (2.5)	1 (1.5)	3 (3.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (2.5)	0	2 (2.5)
血液検査異常	2 (2.5)	0	2 (2.5)
尿中クレアチン増加	0	2 (2.9)	2 (2.5)
尿中クレアチニン異常	0	2 (2.9)	2 (2.5)
尿中クレアチニン増加	0	2 (2.9)	2 (2.5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	2 (2.9)	2 (2.5)
臨床検査異常	1 (1.3)	1 (1.5)	2 (2.5)
尿円柱	0	2 (2.9)	2 (2.5)

SOC PT	親試験 （第 2 相） (N = 80)	PAL-003 試験 (N = 68)	全ての 第 2 相試験 (N = 80)
尿中アルブミン／クレアチニン比異常	0	2 (2.9)	2 (2.5)
尿中ビリルビン増加	0	2 (2.9)	2 (2.5)
体重増加	0	2 (2.9)	2 (2.5)
抗甲状腺抗体陽性	0	1 (1.5)	1 (1.3)
血中ビリルビン増加	1 (1.3)	1 (1.5)	1 (1.3)
血中クロール増加	1 (1.3)	0	1 (1.3)
血中ブドウ糖減少	1 (1.3)	0	1 (1.3)
血中マグネシウム減少	1 (1.3)	0	1 (1.3)
血中ナトリウム増加	1 (1.3)	0	1 (1.3)
血中トリグリセリド増加	1 (1.3)	0	1 (1.3)
体温上昇	0	1 (1.5)	1 (1.3)
心雑音	0	1 (1.5)	1 (1.3)
胸部 X 線異常	0	1 (1.5)	1 (1.3)
心電図 ST 部分下降	1 (1.3)	1 (1.5)	1 (1.3)
赤芽球数増加	0	1 (1.5)	1 (1.3)
心拍数増加	0	1 (1.5)	1 (1.3)
肝機能検査異常	0	1 (1.5)	1 (1.3)
リンパ節触知	0	1 (1.5)	1 (1.3)
鼻内視鏡検査	0	1 (1.5)	1 (1.3)
好中球数減少	0	1 (1.5)	1 (1.3)
血小板数減少	0	1 (1.5)	1 (1.3)
赤血球数減少	0	1 (1.5)	1 (1.3)
血沈異常	0	1 (1.5)	1 (1.3)
トランスアミナーゼ上昇	0	1 (1.5)	1 (1.3)
トリプターゼ増加	1 (1.3)	0	1 (1.3)
尿検査異常	1 (1.3)	0	1 (1.3)
ビタミン D 減少	0	1 (1.5)	1 (1.3)
体重減少	1 (1.3)	0	1 (1.3)
精神障害	10 (12.5)	31 (45.6)	36 (45.0)
不安	6 (7.5)	12 (17.6)	17 (21.3)
不眠症	1 (1.3)	14 (20.6)	15 (18.8)
うつ病	1 (1.3)	13 (19.1)	13 (16.3)
易刺激性	0	6 (8.8)	6 (7.5)
気分動揺	1 (1.3)	3 (4.4)	4 (5.0)
激越	0	3 (4.4)	3 (3.8)
双極性障害	1 (1.3)	2 (2.9)	3 (3.8)
抑うつ気分	0	2 (2.9)	2 (2.5)
パニック発作	0	2 (2.9)	2 (2.5)
異常な夢	0	1 (1.5)	1 (1.3)

SOC PT	親試験 （第 2 相） (N = 80)	PAL-003 試験 (N = 68)	全ての 第 2 相試験 (N = 80)
注意欠陥多動性障害	0	1 (1.5)	1 (1.3)
強迫的ためこみ	0	1 (1.5)	1 (1.3)
錯乱状態	0	1 (1.5)	1 (1.3)
失見当識	0	1 (1.5)	1 (1.3)
ディスフェミア	0	1 (1.5)	1 (1.3)
欲求不満	0	1 (1.5)	1 (1.3)
リビドー減退	1 (1.3)	0	1 (1.3)
精神状態変化	0	1 (1.5)	1 (1.3)
気分変化	0	1 (1.5)	1 (1.3)
夢遊症	0	1 (1.5)	1 (1.3)
ストレス	0	1 (1.5)	1 (1.3)
自殺企図	0	1 (1.5)	1 (1.3)
代謝および栄養障害	13 (16.3)	15 (22.1)	26 (32.5)
食欲減退	5 (6.3)	5 (7.4)	10 (12.5)
脱水	4 (5.0)	5 (7.4)	7 (8.8)
低血糖症	0	3 (4.4)	3 (3.8)
低カリウム血症	2 (2.5)	1 (1.5)	3 (3.8)
高脂血症	1 (1.3)	0	1 (1.3)
高尿酸血症	1 (1.3)	0	1 (1.3)
低カルシウム血症	0	1 (1.5)	1 (1.3)
低ナトリウム血症	0	1 (1.5)	1 (1.3)
食欲亢進	1 (1.3)	0	1 (1.3)
鉄欠乏	0	1 (1.5)	1 (1.3)
２型糖尿病	0	1 (1.5)	1 (1.3)
血管障害	9 (11.3)	20 (29.4)	25 (31.3)
高血圧	1 (1.3)	9 (13.2)	10 (12.5)
潮紅	5 (6.3)	3 (4.4)	7 (8.8)
レイノー現象	0	5 (7.4)	5 (6.3)
低血圧	1 (1.3)	1 (1.5)	2 (2.5)
血管障害	0	1 (1.5)	1 (1.3)
出血	1 (1.3)	0	1 (1.3)
ほてり	0	1 (1.5)	1 (1.3)
リンパ浮腫	0	1 (1.5)	1 (1.3)
起立性低血圧	1 (1.3)	0	1 (1.3)
蒼白	1 (1.3)	0	1 (1.3)
末梢冷感	0	1 (1.5)	1 (1.3)
眼障害	8 (10.0)	19 (27.9)	23 (28.8)
眼部腫脹	0	5 (7.4)	5 (6.3)
眼充血	1 (1.3)	4 (5.9)	5 (6.3)

SOC PT	親試験 （第 2 相） (N = 80)	PAL-003 試験 (N = 68)	全ての 第 2 相試験 (N = 80)
霧視	3 (3.8)	3 (4.4)	5 (6.3)
眼刺激	1 (1.3)	2 (2.9)	3 (3.8)
眼痛	1 (1.3)	2 (2.9)	3 (3.8)
眼そう痒症	0	3 (4.4)	3 (3.8)
眼瞼浮腫	0	3 (4.4)	3 (3.8)
眼瞼痙攣	1 (1.3)	2 (2.9)	2 (2.5)
眼乾燥	0	2 (2.9)	2 (2.5)
眼精疲労	0	1 (1.5)	1 (1.3)
乱視	0	1 (1.5)	1 (1.3)
眼瞼紅斑	0	1 (1.5)	1 (1.3)
眼のアレルギー	0	1 (1.5)	1 (1.3)
眼の炎症	0	1 (1.5)	1 (1.3)
眼運動障害	0	1 (1.5)	1 (1.3)
眼球浮腫	1 (1.3)	0	1 (1.3)
眼潰瘍	0	1 (1.5)	1 (1.3)
眼瞼そう痒症	0	1 (1.5)	1 (1.3)
虹彩炎	1 (1.3)	1 (1.5)	1 (1.3)
生殖系および乳房障害	1 (1.3)	18 (26.5)	19 (23.8)
月経困難症	0	9 (13.2)	9 (11.3)
不規則月経	0	3 (4.4)	3 (3.8)
卵巣嚢胞	0	3 (4.4)	3 (3.8)
勃起不全	0	2 (2.9)	2 (2.5)
月経過多	0	2 (2.9)	2 (2.5)
腟出血	0	2 (2.9)	2 (2.5)
乳房嚢胞	0	1 (1.5)	1 (1.3)
乳房痛	0	1 (1.5)	1 (1.3)
子宮留水症	0	1 (1.5)	1 (1.3)
骨盤底筋力低下	0	1 (1.5)	1 (1.3)
多嚢胞性卵巣	0	1 (1.5)	1 (1.3)
子宮出血	0	1 (1.5)	1 (1.3)
腟粘膜剥脱	1 (1.3)	0	1 (1.3)
外陰腟そう痒症	0	1 (1.5)	1 (1.3)
耳および迷路障害	7 (8.8)	13 (19.1)	18 (22.5)
回転性めまい	1 (1.3)	4 (5.9)	5 (6.3)
耳痛	1 (1.3)	4 (5.9)	4 (5.0)
中耳滲出液	1 (1.3)	2 (2.9)	3 (3.8)
乗物酔い	1 (1.3)	1 (1.5)	2 (2.5)
耳垢栓塞	0	1 (1.5)	1 (1.3)
外耳道紅斑	0	1 (1.5)	1 (1.3)

SOC PT	親試験 （第 2 相） (N = 80)	PAL-003 試験 (N = 68)	全ての 第 2 相試験 (N = 80)
耳閉	0	1 (1.5)	1 (1.3)
耳不快感	0	1 (1.5)	1 (1.3)
耳そう痒症	1 (1.3)	0	1 (1.3)
耳部腫脹	1 (1.3)	0	1 (1.3)
内耳障害	0	1 (1.5)	1 (1.3)
耳鳴	1 (1.3)	0	1 (1.3)
鼓膜穿孔	0	1 (1.5)	1 (1.3)
血液およびリンパ系障害	5 (6.3)	12 (17.6)	15 (18.8)
リンパ節症	3 (3.8)	9 (13.2)	11 (13.8)
貧血	1 (1.3)	1 (1.5)	2 (2.5)
リンパ節炎	0	2 (2.9)	2 (2.5)
骨髄機能不全	0	1 (1.5)	1 (1.3)
鉄欠乏性貧血	0	1 (1.5)	1 (1.3)
リンパ節痛	1 (1.3)	0	1 (1.3)
好中球減少症	0	1 (1.5)	1 (1.3)
血小板減少症	1 (1.3)	0	1 (1.3)
免疫系障害	5 (6.3)	11 (16.2)	15 (18.8)
季節性アレルギー	4 (5.0)	5 (7.4)	9 (11.3)
過敏症	1 (1.3)	4 (5.9)	5 (6.3)
複合アレルギー	0	2 (2.9)	2 (2.5)
節足動物咬傷アレルギー	0	1 (1.5)	1 (1.3)
アナフィラキシー反応	0	1 (1.5)	1 (1.3)
薬物過敏症	0	1 (1.5)	1 (1.3)
腎および尿路障害	1 (1.3)	15 (22.1)	15 (18.8)
腎結石症	1 (1.3)	6 (8.8)	7 (8.8)
血尿	0	6 (8.8)	6 (7.5)
ミクロアルブミン尿	0	4 (5.9)	4 (5.0)
蛋白尿	0	4 (5.9)	4 (5.0)
腎臓痛	1 (1.3)	1 (1.5)	2 (2.5)
膀胱嚢胞	0	1 (1.5)	1 (1.3)
膀胱痛	0	1 (1.5)	1 (1.3)
間質性膀胱炎	1 (1.3)	0	1 (1.3)
排尿困難	1 (1.3)	0	1 (1.3)
糖尿	0	1 (1.5)	1 (1.3)
ヘモグロビン尿	0	1 (1.5)	1 (1.3)
白血球尿	0	1 (1.5)	1 (1.3)
頻尿	0	1 (1.5)	1 (1.3)
尿失禁	0	1 (1.5)	1 (1.3)
尿異常	0	1 (1.5)	1 (1.3)

SOC PT	親試験 （第 2 相） (N = 80)	PAL-003 試験 (N = 68)	全ての 第 2 相試験 (N = 80)
外科および内科処置	5 (6.3)	12 (17.6)	15 (18.8)
歯内療法	1 (1.3)	3 (4.4)	3 (3.8)
抜歯	1 (1.3)	2 (2.9)	3 (3.8)
歯科手術	0	2 (2.9)	2 (2.5)
歯修復	0	2 (2.9)	2 (2.5)
人工流産	0	1 (1.5)	1 (1.3)
カテーテル除去	1 (1.3)	0	1 (1.3)
子宮内膜アブレーション	0	1 (1.5)	1 (1.3)
篩骨洞手術	0	1 (1.5)	1 (1.3)
女性不妊手術	0	1 (1.5)	1 (1.3)
足部手術	0	1 (1.5)	1 (1.3)
膝手術	0	1 (1.5)	1 (1.3)
色素性母斑切除	0	1 (1.5)	1 (1.3)
筋腫核出術	1 (1.3)	0	1 (1.3)
鼻中隔手術	0	1 (1.5)	1 (1.3)
腎結石除去	1 (1.3)	0	1 (1.3)
副鼻腔手術	1 (1.3)	0	1 (1.3)
智歯抜歯	0	1 (1.5)	1 (1.3)
心臓障害	5 (6.3)	5 (7.4)	8 (10.0)
動悸	2 (2.5)	3 (4.4)	5 (6.3)
頻脈	3 (3.8)	2 (2.9)	4 (5.0)
心粗動	0	1 (1.5)	1 (1.3)
洞性徐脈	1 (1.3)	0	1 (1.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	8 (11.8)	8 (10.0)
メラノサイト性母斑	0	2 (2.9)	2 (2.5)
皮膚乳頭腫	0	2 (2.9)	2 (2.5)
子宮平滑筋腫	0	2 (2.9)	2 (2.5)
アクロコルドン	0	1 (1.5)	1 (1.3)
悪性黒色腫	0	1 (1.5)	1 (1.3)
鼻新生物	0	1 (1.5)	1 (1.3)
肝胆道系障害	0	2 (2.9)	2 (2.5)
脂肪肝	0	1 (1.5)	1 (1.3)
非アルコール性脂肪性肝炎	0	1 (1.5)	1 (1.3)
内分泌障害	0	1 (1.5)	1 (1.3)
甲状腺機能亢進症	0	1 (1.5)	1 (1.3)
妊娠、産褥および周産期の状態	0	1 (1.5)	1 (1.3)
流産	0	1 (1.5)	1 (1.3)

MedDRA：ICH 国際医薬用語集、PT：基本語、SOC：器官別大分類
親試験（第 2 相）：PAL-002、PAL-004、165-205 試験

全ての第 2 相試験：第 2 相の親試験（PAL-002、PAL-004、165-205 試験）と PAL-003 試験の統合データ。
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。
SOC 及び PT は、全ての第 2 相試験の発現割合の高い順に示した。
有害事象は MedDRA Version 18.0（日本語翻訳には MedDRA/J Version 18.0）を用いてコード化した。
出典：PAL-003 試験 CSR（5.3.5.2.4）Table 14.3.1.3.1

2.7.6.11.2.6 165-301 試験

表 2.7.6.11-5 PT 別の全ての有害事象の発現割合（165-301 試験：安全性解析対象集団）

PT	20 mg/日投与群 (N=131)	40 mg/日投与群 (N=130)	全体 (N=261)
有害事象が 1 件以上発現した被験者数、n（%）	131 (100.0)	129 (99.2)	260 (99.6)
関節痛	78 (59.5)	92 (70.8)	170 (65.1)
注射部位反応	80 (61.1)	68 (52.3)	148 (56.7)
注射部位紅斑	57 (43.5)	61 (46.9)	118 (45.2)
頭痛	46 (35.1)	36 (27.7)	82 (31.4)
発疹	27 (20.6)	40 (30.8)	67 (25.7)
注射部位そう痒感	29 (22.1)	36 (27.7)	65 (24.9)
注射部位疼痛	27 (20.6)	29 (22.3)	56 (21.5)
悪心	29 (22.1)	22 (16.9)	51 (19.5)
注射部位内出血	24 (18.3)	26 (20.0)	50 (19.2)
注射部位発疹	22 (16.8)	28 (21.5)	50 (19.2)
鼻咽頭炎	24 (18.3)	25 (19.2)	49 (18.8)
蕁麻疹	18 (13.7)	30 (23.1)	48 (18.4)
そう痒症	22 (16.8)	25 (19.2)	47 (18.0)
四肢痛	20 (15.3)	26 (20.0)	46 (17.6)
注射部位腫脹	23 (17.6)	20 (15.4)	43 (16.5)
上気道感染	22 (16.8)	20 (15.4)	42 (16.1)
背部痛	21 (16.0)	20 (15.4)	41 (15.7)
浮動性めまい	20 (15.3)	21 (16.2)	41 (15.7)
嘔吐	21 (16.0)	16 (12.3)	37 (14.2)
疲労	21 (16.0)	13 (10.0)	34 (13.0)
口腔咽頭痛	22 (16.8)	12 (9.2)	34 (13.0)
発熱	26 (19.8)	8 (6.2)	34 (13.0)
筋骨格痛	12 (9.2)	19 (14.6)	31 (11.9)
疼痛	22 (16.8)	7 (5.4)	29 (11.1)
挫傷	17 (13.0)	9 (6.9)	26 (10.0)
悪寒	15 (11.5)	9 (6.9)	24 (9.2)
下痢	13 (9.9)	11 (8.5)	24 (9.2)
注射部位蕁麻疹	10 (7.6)	14 (10.8)	24 (9.2)
紅斑	11 (8.4)	12 (9.2)	23 (8.8)
C-反応性蛋白増加	12 (9.2)	10 (7.7)	22 (8.4)
リンパ節症	12 (9.2)	10 (7.7)	22 (8.4)
副鼻腔炎	9 (6.9)	13 (10.0)	22 (8.4)
咳嗽	11 (8.4)	10 (7.7)	21 (8.0)
脱毛症	8 (6.1)	12 (9.2)	20 (7.7)
補体成分 C3 減少	11 (8.4)	7 (5.4)	18 (6.9)

PT	20 mg/日投与群 (N=131)	40 mg/日投与群 (N=130)	全体 (N=261)
補体成分 C4 減少	12 (9.2)	6 (4.6)	18 (6.9)
筋肉痛	12 (9.2)	6 (4.6)	18 (6.9)
消化不良	8 (6.1)	9 (6.9)	17 (6.5)
腹部不快感	11 (8.4)	5 (3.8)	16 (6.1)
鼻閉	9 (6.9)	7 (5.4)	16 (6.1)
上腹部痛	10 (7.6)	5 (3.8)	15 (5.7)
頚部痛	5 (3.8)	10 (7.7)	15 (5.7)
末梢性浮腫	6 (4.6)	9 (6.9)	15 (5.7)
腹痛	9 (6.9)	5 (3.8)	14 (5.4)
不安	4 (3.1)	10 (7.7)	14 (5.4)
過敏症	4 (3.1)	10 (7.7)	14 (5.4)
関節硬直	8 (6.1)	6 (4.6)	14 (5.4)
顎痛	8 (6.1)	6 (4.6)	14 (5.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	8 (6.1)	5 (3.8)	13 (5.0)
関節腫脹	8 (6.1)	5 (3.8)	13 (5.0)
月経困難症	5 (3.8)	6 (4.6)	11 (4.2)
注射部位出血	7 (5.3)	4 (3.1)	11 (4.2)
筋骨格硬直	6 (4.6)	5 (3.8)	11 (4.2)
全身性そう痒症	5 (3.8)	6 (4.6)	11 (4.2)
紅斑性皮疹	3 (2.3)	8 (6.2)	11 (4.2)
全身性皮疹	5 (3.8)	6 (4.6)	11 (4.2)
便秘	5 (3.8)	5 (3.8)	10 (3.8)
注射部位硬結	6 (4.6)	4 (3.1)	10 (3.8)
末梢腫脹	6 (4.6)	4 (3.1)	10 (3.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (3.8)	4 (3.1)	9 (3.4)
血中コルチゾール減少	1 (0.8)	8 (6.2)	9 (3.4)
呼吸困難	3 (2.3)	6 (4.6)	9 (3.4)
片頭痛	3 (2.3)	6 (4.6)	9 (3.4)
筋痙縮	3 (2.3)	6 (4.6)	9 (3.4)
斑状丘疹状皮疹	6 (4.6)	3 (2.3)	9 (3.4)
季節性アレルギー	6 (4.6)	3 (2.3)	9 (3.4)
腫脹	5 (3.8)	4 (3.1)	9 (3.4)
尿路感染	3 (2.3)	6 (4.6)	9 (3.4)
腹部膨満	2 (1.5)	6 (4.6)	8 (3.1)
アナフィラキシー反応	2 (1.5)	6 (4.6)	8 (3.1)
潮紅	3 (2.3)	5 (3.8)	8 (3.1)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.8)	7 (5.4)	8 (3.1)
インフルエンザ様疾患	5 (3.8)	3 (2.3)	8 (3.1)
注射部位炎症	6 (4.6)	2 (1.5)	8 (3.1)

PT	20 mg/日投与群 (N=131)	40 mg/日投与群 (N=130)	全体 (N=261)
錯感覚	2 (1.5)	6 (4.6)	8 (3.1)
そう痒性皮疹	5 (3.8)	3 (2.3)	8 (3.1)
血沈亢進	7 (5.3)	1 (0.8)	8 (3.1)
胸部不快感	3 (2.3)	4 (3.1)	7 (2.7)
結膜炎	3 (2.3)	4 (3.1)	7 (2.7)
耳痛	4 (3.1)	3 (2.3)	7 (2.7)
胃食道逆流性疾患	4 (3.1)	3 (2.3)	7 (2.7)
多汗症	3 (2.3)	4 (3.1)	7 (2.7)
注射部位腫瘤	3 (2.3)	4 (3.1)	7 (2.7)
注射部位浮腫	0	7 (5.4)	7 (2.7)
口の錯感覚	3 (2.3)	4 (3.1)	7 (2.7)
副鼻腔うっ血	3 (2.3)	4 (3.1)	7 (2.7)
副鼻腔炎に伴う頭痛	5 (3.8)	2 (1.5)	7 (2.7)
振戦	2 (1.5)	5 (3.8)	7 (2.7)
注射部位変色	2 (1.5)	4 (3.1)	6 (2.3)
不眠症	3 (2.3)	3 (2.3)	6 (2.3)
嗜眠	2 (1.5)	4 (3.1)	6 (2.3)
中耳炎	4 (3.1)	2 (1.5)	6 (2.3)
動悸	3 (2.3)	3 (2.3)	6 (2.3)
副鼻腔不快感	4 (3.1)	2 (1.5)	6 (2.3)
鼻漏	2 (1.5)	4 (3.1)	6 (2.3)
血清病	4 (3.1)	2 (1.5)	6 (2.3)
節足動物咬傷	4 (3.1)	1 (0.8)	5 (1.9)
食欲減退	2 (1.5)	3 (2.3)	5 (1.9)
注意力障害	4 (3.1)	1 (0.8)	5 (1.9)
皮膚乾燥	3 (2.3)	2 (1.5)	5 (1.9)
鼡径部痛	1 (0.8)	4 (3.1)	5 (1.9)
心拍数増加	3 (2.3)	2 (1.5)	5 (1.9)
感覚鈍麻	0	5 (3.8)	5 (1.9)
インフルエンザ	3 (2.3)	2 (1.5)	5 (1.9)
注射部位熱感	4 (3.1)	1 (0.8)	5 (1.9)
咽頭炎	1 (0.8)	4 (3.1)	5 (1.9)
尿中蛋白陽性	3 (2.3)	2 (1.5)	5 (1.9)
歯痛	2 (1.5)	3 (2.3)	5 (1.9)
回転性めまい	5 (3.8)	0	5 (1.9)
ざ瘡	2 (1.5)	2 (1.5)	4 (1.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	3 (2.3)	4 (1.5)
無力症	4 (3.1)	0	4 (1.5)
気管支炎	3 (2.3)	1 (0.8)	4 (1.5)

PT	20 mg/日投与群 (N=131)	40 mg/日投与群 (N=130)	全体 (N=261)
蜂巣炎	2 (1.5)	2 (1.5)	4 (1.5)
脱水	1 (0.8)	3 (2.3)	4 (1.5)
冷感	1 (0.8)	3 (2.3)	4 (1.5)
熱感	2 (1.5)	2 (1.5)	4 (1.5)
ほてり	1 (0.8)	3 (2.3)	4 (1.5)
注射部位血腫	2 (1.5)	2 (1.5)	4 (1.5)
注射部位結節	1 (0.8)	3 (2.3)	4 (1.5)
易刺激性	1 (0.8)	3 (2.3)	4 (1.5)
口唇腫脹	2 (1.5)	2 (1.5)	4 (1.5)
局所腫脹	2 (1.5)	2 (1.5)	4 (1.5)
筋骨格系胸痛	1 (0.8)	3 (2.3)	4 (1.5)
好中球数増加	1 (0.8)	3 (2.3)	4 (1.5)
寝汗	0	4 (3.1)	4 (1.5)
レンサ球菌性咽頭炎	2 (1.5)	2 (1.5)	4 (1.5)
丘疹性皮疹	1 (0.8)	3 (2.3)	4 (1.5)
赤血球数減少	1 (0.8)	3 (2.3)	4 (1.5)
気道うっ血	2 (1.5)	2 (1.5)	4 (1.5)
引っかき傷	1 (0.8)	3 (2.3)	4 (1.5)
洞性徐脈	1 (0.8)	3 (2.3)	4 (1.5)
顔面腫脹	2 (1.5)	2 (1.5)	4 (1.5)
舌腫脹	2 (1.5)	2 (1.5)	4 (1.5)
顎関節症候群	3 (2.3)	1 (0.8)	4 (1.5)
ウイルス感染	2 (1.5)	2 (1.5)	4 (1.5)
白血球数増加	1 (0.8)	3 (2.3)	4 (1.5)
下腹部痛	2 (1.5)	1 (0.8)	3 (1.1)
貧血	3 (2.3)	0	3 (1.1)
怒り	2 (1.5)	1 (0.8)	3 (1.1)
背部損傷	0	3 (2.3)	3 (1.1)
血中重炭酸塩減少	0	3 (2.3)	3 (1.1)
冷汗	2 (1.5)	1 (0.8)	3 (1.1)
アレルギー性皮膚炎	2 (1.5)	1 (0.8)	3 (1.1)
口内乾燥	0	3 (2.3)	3 (1.1)
湿疹	3 (2.3)	0	3 (1.1)
びくびく感	0	3 (2.3)	3 (1.1)
放屁	2 (1.5)	1 (0.8)	3 (1.1)
食中毒	0	3 (2.3)	3 (1.1)
真菌感染	1 (0.8)	2 (1.5)	3 (1.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (1.5)	1 (0.8)	3 (1.1)
胃腸炎	1 (0.8)	2 (1.5)	3 (1.1)

PT	20 mg/日投与群 (N=131)	40 mg/日投与群 (N=130)	全体 (N=261)
ヘマトクリット減少	1 (0.8)	2 (1.5)	3 (1.1)
ヘモグロビン減少	1 (0.8)	2 (1.5)	3 (1.1)
嵌入爪	0	3 (2.3)	3 (1.1)
単径部腫瘤	1 (0.8)	2 (1.5)	3 (1.1)
注射に伴う反応	1 (0.8)	2 (1.5)	3 (1.1)
注射部位刺激感	3 (2.3)	0	3 (1.1)
裂傷	1 (0.8)	2 (1.5)	3 (1.1)
靭帯捻挫	0	3 (2.3)	3 (1.1)
倦怠感	0	3 (2.3)	3 (1.1)
筋力低下	2 (1.5)	1 (0.8)	3 (1.1)
処置によるめまい	2 (1.5)	1 (0.8)	3 (1.1)
処置による嘔吐	2 (1.5)	1 (0.8)	3 (1.1)
斑状皮疹	2 (1.5)	1 (0.8)	3 (1.1)
傾眠	2 (1.5)	1 (0.8)	3 (1.1)
サンバーン	0	3 (2.3)	3 (1.1)
熱傷	2 (1.5)	1 (0.8)	3 (1.1)
咽喉刺激感	2 (1.5)	1 (0.8)	3 (1.1)
咽喉絞扼感	0	3 (2.3)	3 (1.1)
足部白癬	1 (0.8)	2 (1.5)	3 (1.1)
喘鳴	1 (0.8)	2 (1.5)	3 (1.1)
尿中白血球陽性	1 (0.8)	2 (1.5)	3 (1.1)
アミノ酸濃度減少	0	2 (1.5)	2 (0.8)
アナフィラキシー様反応	0	2 (1.5)	2 (0.8)
動物による引っかき傷	2 (1.5)	0	2 (0.8)
アフタ性口内炎	2 (1.5)	0	2 (0.8)
関節炎	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
節足動物刺傷	2 (1.5)	0	2 (0.8)
喘息	2 (1.5)	0	2 (0.8)
水疱	0	2 (1.5)	2 (0.8)
血中ビリルビン増加	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
血中ブドウ糖増加	0	2 (1.5)	2 (0.8)
血中尿酸増加	0	2 (1.5)	2 (0.8)
灼熱感	2 (1.5)	0	2 (0.8)
抑うつ気分	2 (1.5)	0	2 (0.8)
うつ病	2 (1.5)	0	2 (0.8)
抑うつ症状	2 (1.5)	0	2 (0.8)
接触性皮膚炎	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
薬疹	0	2 (1.5)	2 (0.8)
薬物過敏症	2 (1.5)	0	2 (0.8)
嚥下障害	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)

PT	20 mg/日投与群 (N=131)	40 mg/日投与群 (N=130)	全体 (N=261)
耳不快感	2 (1.5)	0	2 (0.8)
耳感染	0	2 (1.5)	2 (0.8)
心電図異常	0	2 (1.5)	2 (0.8)
好酸球増加症	2 (1.5)	0	2 (0.8)
鼻出血	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
眼刺激	2 (1.5)	0	2 (0.8)
顔面痛	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
転倒	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
異常感	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
体温変動感	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
毛包炎	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
胃炎	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
舌痛	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
熱疲労	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
反射亢進	2 (1.5)	0	2 (0.8)
低カリウム血症	0	2 (1.5)	2 (0.8)
硬結	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
炎症	2 (1.5)	0	2 (0.8)
注射部位過敏反応	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
注射部位小水疱	2 (1.5)	0	2 (0.8)
医療機器関連損傷	2 (1.5)	0	2 (0.8)
企図振戦	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
関節脱臼	2 (1.5)	0	2 (0.8)
関節損傷	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
喉頭炎	2 (1.5)	0	2 (0.8)
肝機能検査異常	2 (1.5)	0	2 (0.8)
腫瘤	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
中耳滲出液	0	2 (1.5)	2 (0.8)
肉離れ	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
爪手術	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
腎結石症	0	2 (1.5)	2 (0.8)
神経過敏	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
浮腫	2 (1.5)	0	2 (0.8)
丘疹	0	2 (1.5)	2 (0.8)
失神寸前の状態	2 (1.5)	0	2 (0.8)
処置による疼痛	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
総蛋白増加	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
蛋白尿	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
落ち着きのなさ	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
鼻炎	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)

PT	20 mg/日投与群 (N=131)	40 mg/日投与群 (N=130)	全体 (N=261)
皮膚変色	2 (1.5)	0	2 (0.8)
皮膚硬結	0	2 (1.5)	2 (0.8)
頻脈	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
上気道うっ血	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
ウイルス性咽頭炎	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
ウイルス性上気道感染	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
霧視	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
智歯抜歯	0	2 (1.5)	2 (0.8)
亜鉛欠乏	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
腹部膿瘍	0	1 (0.8)	1 (0.4)
稽留流産	1 (0.8)	0	1 (0.4)
ダニ皮膚炎	1 (0.8)	0	1 (0.4)
投与に伴う反応	0	1 (0.8)	1 (0.4)
アレルギー性咳嗽	1 (0.8)	0	1 (0.4)
動物アレルギー	0	1 (0.8)	1 (0.4)
アミノ酸濃度増加	0	1 (0.8)	1 (0.4)
動物咬傷	1 (0.8)	0	1 (0.4)
大動脈弁硬化症	1 (0.8)	0	1 (0.4)
無感情	1 (0.8)	0	1 (0.4)
適用部位反応	1 (0.8)	0	1 (0.4)
関節障害	1 (0.8)	0	1 (0.4)
細菌性膣症	1 (0.8)	0	1 (0.4)
バレット食道	0	1 (0.8)	1 (0.4)
血中アルブミン増加	1 (0.8)	0	1 (0.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.8)	0	1 (0.4)
血中ブドウ糖減少	0	1 (0.8)	1 (0.4)
体温変動	0	1 (0.8)	1 (0.4)
骨挫傷	1 (0.8)	0	1 (0.4)
気管支障害	1 (0.8)	0	1 (0.4)
滑液包炎	1 (0.8)	0	1 (0.4)
C-反応性蛋白異常	0	1 (0.8)	1 (0.4)
心粗動	1 (0.8)	0	1 (0.4)
心雑音	0	1 (0.8)	1 (0.4)
手根管症候群	0	1 (0.8)	1 (0.4)
耳垢栓塞	0	1 (0.8)	1 (0.4)
胸部Ｘ線正常	1 (0.8)	0	1 (0.4)
胸痛	1 (0.8)	0	1 (0.4)
補体成分Ｃ３増加	1 (0.8)	0	1 (0.4)
補体成分Ｃ４増加	1 (0.8)	0	1 (0.4)
補体因子減少	1 (0.8)	0	1 (0.4)

PT	20 mg/日投与群 (N=131)	40 mg/日投与群 (N=130)	全体 (N=261)
錯乱状態	0	1 (0.8)	1 (0.4)
肋軟骨炎	1 (0.8)	0	1 (0.4)
捻髪音	0	1 (0.8)	1 (0.4)
泣き	1 (0.8)	0	1 (0.4)
嚢胞	1 (0.8)	0	1 (0.4)
膀胱炎	0	1 (0.8)	1 (0.4)
深部静脈血栓症	1 (0.8)	0	1 (0.4)
便意切迫	0	1 (0.8)	1 (0.4)
齲歯	1 (0.8)	0	1 (0.4)
皮膚炎	0	1 (0.8)	1 (0.4)
ざ瘡様皮膚炎	0	1 (0.8)	1 (0.4)
アトピー性皮膚炎	0	1 (0.8)	1 (0.4)
糖尿病	1 (0.8)	0	1 (0.4)
不快感	1 (0.8)	0	1 (0.4)
憩室炎	1 (0.8)	0	1 (0.4)
味覚異常	0	1 (0.8)	1 (0.4)
発声障害	1 (0.8)	0	1 (0.4)
排尿困難	1 (0.8)	0	1 (0.4)
耳そう痒症	0	1 (0.8)	1 (0.4)
感電死	1 (0.8)	0	1 (0.4)
情動障害	0	1 (0.8)	1 (0.4)
感情的苦悩	0	1 (0.8)	1 (0.4)
剥脱性発疹	0	1 (0.8)	1 (0.4)
毒性物質曝露	1 (0.8)	0	1 (0.4)
眼の炎症	0	1 (0.8)	1 (0.4)
眼痛	0	1 (0.8)	1 (0.4)
眼部腫脹	1 (0.8)	0	1 (0.4)
足変形	0	1 (0.8)	1 (0.4)
足骨折	1 (0.8)	0	1 (0.4)
体内異物	0	1 (0.8)	1 (0.4)
眼内異物	1 (0.8)	0	1 (0.4)
蟻走感	1 (0.8)	0	1 (0.4)
骨折整復	1 (0.8)	0	1 (0.4)
前頭洞手術	0	1 (0.8)	1 (0.4)
凍傷	1 (0.8)	0	1 (0.4)
欲求不満	0	1 (0.8)	1 (0.4)
歩行障害	1 (0.8)	0	1 (0.4)
胃腸障害	0	1 (0.8)	1 (0.4)
消化器痛	0	1 (0.8)	1 (0.4)
全身紅斑	0	1 (0.8)	1 (0.4)

PT	20 mg/日投与群 (N=131)	40 mg/日投与群 (N=130)	全体 (N=261)
握力	1 (0.8)	0	1 (0.4)
血便排泄	1 (0.8)	0	1 (0.4)
血腫	1 (0.8)	0	1 (0.4)
血尿	0	1 (0.8)	1 (0.4)
毛髪成長異常	0	1 (0.8)	1 (0.4)
手骨折	0	1 (0.8)	1 (0.4)
逆むけ	1 (0.8)	0	1 (0.4)
頭部不快感	0	1 (0.8)	1 (0.4)
心拍数	1 (0.8)	0	1 (0.4)
不全片麻痺	1 (0.8)	0	1 (0.4)
ヘルニア痛	1 (0.8)	0	1 (0.4)
ヘルニア修復	1 (0.8)	0	1 (0.4)
ヘルペスウイルス感染	1 (0.8)	0	1 (0.4)
しゃっくり	0	1 (0.8)	1 (0.4)
高血圧	0	1 (0.8)	1 (0.4)
高熱	0	1 (0.8)	1 (0.4)
過換気	1 (0.8)	0	1 (0.4)
口の感覚鈍麻	1 (0.8)	0	1 (0.4)
低マグネシウム血症	0	1 (0.8)	1 (0.4)
嵌頓ヘルニア	1 (0.8)	0	1 (0.4)
下大静脈拡張	1 (0.8)	0	1 (0.4)
注射	1 (0.8)	0	1 (0.4)
注射部位不快感	1 (0.8)	0	1 (0.4)
注射部位乾燥	0	1 (0.8)	1 (0.4)
注射部位漏出	1 (0.8)	0	1 (0.4)
腎感染	1 (0.8)	0	1 (0.4)
臨床検査異常	0	1 (0.8)	1 (0.4)
大腸ポリープ	1 (0.8)	0	1 (0.4)
喉頭の炎症	1 (0.8)	0	1 (0.4)
潜伏結核	1 (0.8)	0	1 (0.4)
リビドー減退	1 (0.8)	0	1 (0.4)
四肢損傷	1 (0.8)	0	1 (0.4)
口唇浮腫	0	1 (0.8)	1 (0.4)
限局性浮腫	0	1 (0.8)	1 (0.4)
斑	0	1 (0.8)	1 (0.4)
メラノサイト性母斑	0	1 (0.8)	1 (0.4)
記憶障害	0	1 (0.8)	1 (0.4)
半月板損傷	1 (0.8)	0	1 (0.4)
月経過多	1 (0.8)	0	1 (0.4)
不規則月経	1 (0.8)	0	1 (0.4)

PT	20 mg/日投与群 (N=131)	40 mg/日投与群 (N=130)	全体 (N=261)
尿意切迫	0	1 (0.8)	1 (0.4)
前兆を伴う片頭痛	0	1 (0.8)	1 (0.4)
気分変化	1 (0.8)	0	1 (0.4)
気分動揺	0	1 (0.8)	1 (0.4)
口腔内潰瘍形成	1 (0.8)	0	1 (0.4)
複合アレルギー	0	1 (0.8)	1 (0.4)
筋肉疲労	1 (0.8)	0	1 (0.4)
筋緊張	1 (0.8)	0	1 (0.4)
筋攣縮	0	1 (0.8)	1 (0.4)
筋骨格不快感	1 (0.8)	0	1 (0.4)
筋骨格障害	1 (0.8)	0	1 (0.4)
爪感染	0	1 (0.8)	1 (0.4)
鼻乾燥	1 (0.8)	0	1 (0.4)
好中球減少症	0	1 (0.8)	1 (0.4)
好中球増加症	1 (0.8)	0	1 (0.4)
尿中亜硝酸塩	0	1 (0.8)	1 (0.4)
小結節	1 (0.8)	0	1 (0.4)
非心臓性胸痛	0	1 (0.8)	1 (0.4)
眼振	0	1 (0.8)	1 (0.4)
口腔浮腫	0	1 (0.8)	1 (0.4)
口腔ヘルペス	0	1 (0.8)	1 (0.4)
呼吸時疼痛	1 (0.8)	0	1 (0.4)
口蓋浮腫	1 (0.8)	0	1 (0.4)
蒼白	0	1 (0.8)	1 (0.4)
触診所見異常	1 (0.8)	0	1 (0.4)
パニック発作	0	1 (0.8)	1 (0.4)
パニック反応	0	1 (0.8)	1 (0.4)
乳頭腫	0	1 (0.8)	1 (0.4)
爪囲炎	0	1 (0.8)	1 (0.4)
心嚢液貯留	0	1 (0.8)	1 (0.4)
点状出血	1 (0.8)	0	1 (0.4)
咽頭紅斑	0	1 (0.8)	1 (0.4)
咽頭浮腫	0	1 (0.8)	1 (0.4)
血小板数減少	0	1 (0.8)	1 (0.4)
血小板数増加	1 (0.8)	0	1 (0.4)
肺炎	0	1 (0.8)	1 (0.4)
外傷後疼痛	0	1 (0.8)	1 (0.4)
処置による悪心	0	1 (0.8)	1 (0.4)
尿蛋白	0	1 (0.8)	1 (0.4)
肺動脈弁閉鎖不全症	1 (0.8)	0	1 (0.4)

PT	20 mg/日投与群 (N=131)	40 mg/日投与群 (N=130)	全体 (N=261)
穿刺部位出血	0	1 (0.8)	1 (0.4)
瞳孔不同	1 (0.8)	0	1 (0.4)
紫斑	1 (0.8)	0	1 (0.4)
急性腎盂腎炎	0	1 (0.8)	1 (0.4)
逆流性胃炎	1 (0.8)	0	1 (0.4)
腎仙痛	0	1 (0.8)	1 (0.4)
ライノウイルス感染	0	1 (0.8)	1 (0.4)
交通事故	0	1 (0.8)	1 (0.4)
肩回旋筋腱板症候群	1 (0.8)	0	1 (0.4)
坐骨神経痛	1 (0.8)	0	1 (0.4)
異物感	0	1 (0.8)	1 (0.4)
歯の知覚過敏	1 (0.8)	0	1 (0.4)
感覚消失	0	1 (0.8)	1 (0.4)
中隔性脂肪組織炎	0	1 (0.8)	1 (0.4)
皮膚擦過傷	0	1 (0.8)	1 (0.4)
皮膚カンジダ	1 (0.8)	0	1 (0.4)
皮膚不快感	0	1 (0.8)	1 (0.4)
皮膚剥脱	1 (0.8)	0	1 (0.4)
皮膚色素過剰	1 (0.8)	0	1 (0.4)
皮膚感染	1 (0.8)	0	1 (0.4)
皮膚病変	1 (0.8)	0	1 (0.4)
皮膚腫瘤	0	1 (0.8)	1 (0.4)
皮膚腫脹	1 (0.8)	0	1 (0.4)
ねごと	0	1 (0.8)	1 (0.4)
くしゃみ	1 (0.8)	0	1 (0.4)
無菌性膿尿	1 (0.8)	0	1 (0.4)
術後皮膚裂傷	1 (0.8)	0	1 (0.4)
失神	0	1 (0.8)	1 (0.4)
精神活動過多	1 (0.8)	0	1 (0.4)
圧痛	0	1 (0.8)	1 (0.4)
腱炎	0	1 (0.8)	1 (0.4)
思考異常	1 (0.8)	0	1 (0.4)
耳鳴	1 (0.8)	0	1 (0.4)
舌浮腫	0	1 (0.8)	1 (0.4)
歯膿瘍	1 (0.8)	0	1 (0.4)
埋伏歯	0	1 (0.8)	1 (0.4)
歯感染	0	1 (0.8)	1 (0.4)
三尖弁閉鎖不全症	1 (0.8)	0	1 (0.4)
トリプターゼ増加	1 (0.8)	0	1 (0.4)
ツベルクリン反応陽性	1 (0.8)	0	1 (0.4)

PT	20 mg/日投与群 (N=131)	40 mg/日投与群 (N=130)	全体 (N=261)
結核	1 (0.8)	0	1 (0.4)
鼓室形成	0	1 (0.8)	1 (0.4)
潰瘍	1 (0.8)	0	1 (0.4)
刺激無反応	1 (0.8)	0	1 (0.4)
上気道咳症候群	0	1 (0.8)	1 (0.4)
尿中アルブミン／クレアチニン比増加	0	1 (0.8)	1 (0.4)
膣出血	1 (0.8)	0	1 (0.4)
心室性期外収縮	1 (0.8)	0	1 (0.4)
視力低下	1 (0.8)	0	1 (0.4)
視力障害	1 (0.8)	0	1 (0.4)
ビタミン D 欠乏	0	1 (0.8)	1 (0.4)
体重増加	0	1 (0.8)	1 (0.4)

MedDRA：ICH 国際医薬用語集、PT：基本語
同一被験者に同じ PT の有害事象が複数回発現した場合、その PT で 1 回のみカウントした。
MedDRA Version 18.0（日本語翻訳は MedDRA/J version 18.0）を用いてコード化した。
出典：165-301 試験 CSR（5.3.5.2.5）Table 14.3.1.4.1.1

2.7.6.11.2.7 165-302 試験

表 2.7.6.11-6 SOC 及び PT 別の全ての有害事象（165-302 試験：安全性解析対象集団）

SOC PT	全体 (N=215)
有害事象が 1 件以上発現した被験者数、n（%）	211 (98.1%)
感染症および寄生虫症	186 (86.5%)
鼻咽頭炎	100 (46.5%)
上気道感染	93 (43.3%)
副鼻腔炎	48 (22.3%)
インフルエンザ	31 (14.4%)
気管支炎	30 (14.0%)
ウイルス性胃腸炎	28 (13.0%)
尿路感染	26 (12.1%)
レンサ球菌性咽頭炎	21 (9.8%)
耳感染	19 (8.8%)
ウイルス感染	18 (8.4%)
胃腸炎	15 (7.0%)
結膜炎	14 (6.5%)
真菌感染	11 (5.1%)
肺炎	11 (5.1%)
歯感染	10 (4.7%)
毛包炎	8 (3.7%)
咽頭炎	8 (3.7%)
歯膿瘍	8 (3.7%)
蜂巣炎	7 (3.3%)
口腔ヘルペス	7 (3.3%)
膿尿	7 (3.3%)
膀胱炎	6 (2.8%)
ウイルス性上気道感染	6 (2.8%)
喉頭炎	5 (2.3%)
中耳炎	5 (2.3%)
皮膚感染	5 (2.3%)
ウイルス性消化管感染	4 (1.9%)
歯肉炎	4 (1.9%)
鼻炎	4 (1.9%)
外陰膣真菌感染	4 (1.9%)
急性副鼻腔炎	3 (1.4%)
細菌性膣症	3 (1.4%)
眼感染	3 (1.4%)
帯状疱疹	3 (1.4%)
迷路炎	3 (1.4%)

SOC PT	全体 (N=215)
限局性感染	3 (1.4%)
下気道感染	3 (1.4%)
ウイルス性気道感染	3 (1.4%)
ブドウ球菌感染	3 (1.4%)
足部白癬	3 (1.4%)
腟感染	3 (1.4%)
四肢膿瘍	2 (0.9%)
ダニ皮膚炎	2 (0.9%)
皮膚真菌感染	2 (0.9%)
ノロウイルス性胃腸炎	2 (0.9%)
ヘルペスウイルス感染	2 (0.9%)
麦粒腫	2 (0.9%)
伝染性単核症	2 (0.9%)
肺感染	2 (0.9%)
爪感染	2 (0.9%)
爪真菌症	2 (0.9%)
爪囲炎	2 (0.9%)
気道感染	2 (0.9%)
股部白癬	2 (0.9%)
白癬感染	2 (0.9%)
歯槽骨炎	1 (0.5%)
虫垂炎	1 (0.5%)
細菌尿	1 (0.5%)
子宮頚管炎	1 (0.5%)
感染性皮膚炎	1 (0.5%)
憩室炎	1 (0.5%)
精巣上体炎	1 (0.5%)
眼瞼感染	1 (0.5%)
せつ	1 (0.5%)
膿痂疹	1 (0.5%)
感染	1 (0.5%)
関節膿瘍	1 (0.5%)
リンパ節感染	1 (0.5%)
真菌性乳腺炎	1 (0.5%)
爪床感染	1 (0.5%)
口腔カンジダ症	1 (0.5%)
外耳炎	1 (0.5%)
急性中耳炎	1 (0.5%)
シュードモナス感染	1 (0.5%)
腎盂腎炎	1 (0.5%)

SOC PT	全体 (N=215)
根管感染	1 (0.5%)
ロタウイルス感染	1 (0.5%)
軟部組織感染	1 (0.5%)
扁桃炎	1 (0.5%)
トリコモナス症	1 (0.5%)
尿道炎	1 (0.5%)
ウイルス性尿路感染	1 (0.5%)
ウイルス血症	1 (0.5%)
ウイルス性発疹	1 (0.5%)
一般・全身障害および投与部位の状態	183 (85.1%)
注射部位反応	75 (34.9%)
注射部位内出血	70 (32.6%)
疲労	51 (23.7%)
注射部位そう痒感	46 (21.4%)
注射部位硬結	42 (19.5%)
注射部位疼痛	39 (18.1%)
注射部位腫脹	35 (16.3%)
注射部位紅斑	33 (15.3%)
発熱	29 (13.5%)
末梢腫脹	26 (12.1%)
疼痛	22 (10.2%)
注射部位腫瘤	17 (7.9%)
非心臓性胸痛	17 (7.9%)
注射部位出血	15 (7.0%)
末梢性浮腫	12 (5.6%)
無力症	11 (5.1%)
注射部位発疹	11 (5.1%)
胸痛	10 (4.7%)
インフルエンザ様疾患	10 (4.7%)
腫脹	10 (4.7%)
注射部位蕁麻疹	9 (4.2%)
硬結	8 (3.7%)
胸部不快感	7 (3.3%)
異常感	7 (3.3%)
注射部位浮腫	6 (2.8%)
小結節	6 (2.8%)
悪寒	5 (2.3%)
嚢胞	5 (2.3%)
注射部位結節	5 (2.3%)
局所腫脹	4 (1.9%)

SOC PT	全体 (N=215)
腫瘤	4 (1.9%)
不活発	4 (1.9%)
血管穿刺部位内出血	4 (1.9%)
適用部位紅斑	3 (1.4%)
熱感	3 (1.4%)
注射部位炎症	3 (1.4%)
注射部位熱感	3 (1.4%)
医薬品副作用	2 (0.9%)
泣き	2 (0.9%)
炎症	2 (0.9%)
注射部位変色	2 (0.9%)
注射部位血腫	2 (0.9%)
注射部位瘢痕	2 (0.9%)
倦怠感	2 (0.9%)
適用部位反応	1 (0.5%)
医療機器挿入合併症	1 (0.5%)
捻髪音	1 (0.5%)
顔面浮腫	1 (0.5%)
顔面痛	1 (0.5%)
冷感	1 (0.5%)
びくびく感	1 (0.5%)
宿酔	1 (0.5%)
埋込み部位発疹	1 (0.5%)
注入部位血管外漏出	1 (0.5%)
注射部位肥厚	1 (0.5%)
注射部位知覚異常	1 (0.5%)
注射部位痂皮	1 (0.5%)
限局性浮腫	1 (0.5%)
異物感	1 (0.5%)
潰瘍性出血	1 (0.5%)
筋骨格系および結合組織障害	158 (73.5%)
関節痛	118 (54.9%)
背部痛	59 (27.4%)
四肢痛	56 (26.0%)
筋骨格痛	33 (15.3%)
筋肉痛	30 (14.0%)
頚部痛	25 (11.6%)
筋痙縮	20 (9.3%)
筋骨格硬直	11 (5.1%)
関節炎	9 (4.2%)

SOC PT	全体 (N=215)
関節腫脹	8 (3.7%)
筋力低下	7 (3.3%)
筋骨格系胸痛	6 (2.8%)
顎痛	6 (2.8%)
筋緊張	5 (2.3%)
滑液包炎	4 (1.9%)
関節硬直	4 (1.9%)
筋攣縮	4 (1.9%)
足底筋膜炎	4 (1.9%)
腱炎	4 (1.9%)
帙径部痛	3 (1.4%)
椎間板突出	3 (1.4%)
頚部腫瘤	3 (1.4%)
脊椎痛	3 (1.4%)
滑液嚢腫	3 (1.4%)
側腹部痛	2 (0.9%)
関節摩擦音	2 (0.9%)
下肢腫瘤	2 (0.9%)
肩回旋筋腱板症候群	2 (0.9%)
狭窄性腱鞘炎	2 (0.9%)
骨侵食	1 (0.5%)
骨病変	1 (0.5%)
骨痛	1 (0.5%)
外骨腫	1 (0.5%)
椎間板変性症	1 (0.5%)
関節滲出液	1 (0.5%)
関節弛緩	1 (0.5%)
関節ロック	1 (0.5%)
関節可動域低下	1 (0.5%)
四肢不快感	1 (0.5%)
運動性低下	1 (0.5%)
筋障害	1 (0.5%)
筋骨格不快感	1 (0.5%)
筋膜疼痛症候群	1 (0.5%)
筋膜攣縮	1 (0.5%)
筋硬化症	1 (0.5%)
膝蓋大腿関節痛症候群	1 (0.5%)
乾癬性関節症	1 (0.5%)
側弯症	1 (0.5%)
変形性脊椎症	1 (0.5%)

SOC PT	全体 (N=215)
顎関節症候群	1 (0.5%)
腱鞘炎	1 (0.5%)
弾発指	1 (0.5%)
未分化結合組織病	1 (0.5%)
上肢腫瘤	1 (0.5%)
神経系障害	157 (73.0%)
頭痛	110 (51.2%)
浮動性めまい	48 (22.3%)
片頭痛	36 (16.7%)
注意力障害	18 (8.4%)
感覚鈍麻	17 (7.9%)
副鼻腔炎に伴う頭痛	14 (6.5%)
嗜眠	12 (5.6%)
記憶障害	12 (5.6%)
振戦	12 (5.6%)
錯感覚	10 (4.7%)
反射亢進	5 (2.3%)
神経圧迫	5 (2.3%)
坐骨神経痛	5 (2.3%)
手根管症候群	3 (1.4%)
失神寸前の状態	3 (1.4%)
失神	3 (1.4%)
緊張性頭痛	3 (1.4%)
健忘	2 (0.9%)
平衡障害	2 (0.9%)
統合運動障害	2 (0.9%)
企図振戦	2 (0.9%)
精神的機能障害	2 (0.9%)
傾眠	2 (0.9%)
動作時振戦	1 (0.5%)
意識変容状態	1 (0.5%)
失語症	1 (0.5%)
良性頭蓋内圧亢進	1 (0.5%)
灼熱感	1 (0.5%)
大脳障害	1 (0.5%)
頚髄神経根障害	1 (0.5%)
不器用	1 (0.5%)
肘部管症候群	1 (0.5%)
意識レベルの低下	1 (0.5%)
過剰驚愕反応	1 (0.5%)

SOC PT	全体 (N=215)
蟻走感	1 (0.5%)
過眠症	1 (0.5%)
反射減弱	1 (0.5%)
意識消失	1 (0.5%)
前兆を伴う片頭痛	1 (0.5%)
神経痛	1 (0.5%)
睡眠の質低下	1 (0.5%)
ヘルペス後神経痛	1 (0.5%)
外傷後頭痛	1 (0.5%)
腰仙部神経根炎	1 (0.5%)
痙攣発作	1 (0.5%)
一過性全健忘	1 (0.5%)
白質病変	1 (0.5%)
皮膚および皮下組織障害	155 (72.1%)
発疹	63 (29.3%)
そう痒症	58 (27.0%)
蕁麻疹	52 (24.2%)
脱毛症	38 (17.7%)
紅斑	22 (10.2%)
全身性そう痒症	13 (6.0%)
湿疹	12 (5.6%)
ざ瘡	9 (4.2%)
接触性皮膚炎	9 (4.2%)
皮膚乾燥	8 (3.7%)
紅斑性皮疹	8 (3.7%)
皮膚炎	7 (3.3%)
丘疹	7 (3.3%)
全身性皮疹	7 (3.3%)
丘疹性皮疹	6 (2.8%)
そう痒性皮疹	6 (2.8%)
嵌入爪	5 (2.3%)
斑状皮疹	5 (2.3%)
水疱	4 (1.9%)
斑状出血	4 (1.9%)
寝汗	4 (1.9%)
乾癬	4 (1.9%)
斑状丘疹状皮疹	4 (1.9%)
皮膚変色	4 (1.9%)
皮膚線条	4 (1.9%)
アレルギー性皮膚炎	3 (1.4%)

SOC PT	全体 (N=215)
点状出血	3 (1.4%)
皮膚剥脱	3 (1.4%)
皮膚病変	3 (1.4%)
皮膚腫瘤	3 (1.4%)
顔面腫脹	3 (1.4%)
内方発育毛	2 (0.9%)
糖尿病性脂肪類壊死症	2 (0.9%)
痂皮	2 (0.9%)
皮膚障害	2 (0.9%)
皮膚色素過剰	2 (0.9%)
皮膚硬結	2 (0.9%)
皮膚刺激	2 (0.9%)
血管浮腫	1 (0.5%)
乾癬様皮膚炎	1 (0.5%)
貨幣状湿疹	1 (0.5%)
過剰皮膚	1 (0.5%)
剥脱性発疹	1 (0.5%)
毛髪変色	1 (0.5%)
毛髪成長異常	1 (0.5%)
白斑症	1 (0.5%)
脂肪肥大症	1 (0.5%)
斑	1 (0.5%)
汗疹	1 (0.5%)
爪の障害	1 (0.5%)
爪肥厚	1 (0.5%)
爪破損	1 (0.5%)
手掌紅斑	1 (0.5%)
ばら色粃糠疹	1 (0.5%)
アレルギー性そう痒症	1 (0.5%)
須毛偽毛包炎	1 (0.5%)
麻疹様発疹	1 (0.5%)
脂漏性皮膚炎	1 (0.5%)
皮膚色素減少	1 (0.5%)
皮膚局面	1 (0.5%)
裂毛	1 (0.5%)
臍紅斑	1 (0.5%)
胃腸障害	153 (71.2%)
嘔吐	65 (30.2%)
悪心	63 (29.3%)
下痢	58 (27.0%)

SOC PT	全体 (N=215)
上腹部痛	34 (15.8%)
消化不良	30 (14.0%)
腹痛	27 (12.6%)
歯痛	26 (12.1%)
胃食道逆流性疾患	24 (11.2%)
便秘	21 (9.8%)
腹部不快感	20 (9.3%)
腹部膨満	9 (4.2%)
下腹部痛	7 (3.3%)
胃炎	7 (3.3%)
食中毒	6 (2.8%)
痔核	6 (2.8%)
アフタ性口内炎	5 (2.3%)
齲歯	5 (2.3%)
放屁	4 (1.9%)
胃潰瘍	4 (1.9%)
胃腸障害	4 (1.9%)
血便排泄	4 (1.9%)
裂孔ヘルニア	4 (1.9%)
嚥下障害	3 (1.4%)
口腔内痛	3 (1.4%)
腹部圧痛	2 (0.9%)
口唇のひび割れ	2 (0.9%)
痔出血	2 (0.9%)
過敏性腸症候群	2 (0.9%)
食道炎	2 (0.9%)
歯状態不良	2 (0.9%)
口内炎	2 (0.9%)
舌障害	2 (0.9%)
腹部腫瘤	1 (0.5%)
腹性片頭痛	1 (0.5%)
バレット食道	1 (0.5%)
便通不規則	1 (0.5%)
口唇炎	1 (0.5%)
口唇症	1 (0.5%)
周期性嘔吐症候群	1 (0.5%)
血性下痢	1 (0.5%)
憩室	1 (0.5%)
腹膜垂炎	1 (0.5%)
おくび	1 (0.5%)

SOC PT	全体 (N=215)
変色便	1 (0.5%)
排便回数増加	1 (0.5%)
びらん性胃炎	1 (0.5%)
歯肉障害	1 (0.5%)
歯肉痛	1 (0.5%)
歯肉腫脹	1 (0.5%)
舌乳頭肥大	1 (0.5%)
腸重積症	1 (0.5%)
大腸ポリープ	1 (0.5%)
転位歯	1 (0.5%)
腸間膜脂肪織炎	1 (0.5%)
口腔腫脹	1 (0.5%)
非感染性歯肉炎	1 (0.5%)
胃閉塞	1 (0.5%)
食道障害	1 (0.5%)
食道痛	1 (0.5%)
口腔粘膜水疱形成	1 (0.5%)
口蓋浮腫	1 (0.5%)
膵炎	1 (0.5%)
口の錯感覚	1 (0.5%)
骨盤底協調不全	1 (0.5%)
腹膜出血	1 (0.5%)
直腸分泌物	1 (0.5%)
直腸出血	1 (0.5%)
歯の発育障害	1 (0.5%)
埋伏歯	1 (0.5%)
臍ヘルニア	1 (0.5%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	138 (64.2%)
咳嗽	64 (29.8%)
口腔咽頭痛	57 (26.5%)
鼻閉	53 (24.7%)
副鼻腔うっ血	32 (14.9%)
鼻漏	15 (7.0%)
呼吸困難	13 (6.0%)
気道うっ血	10 (4.7%)
副鼻腔分泌過多	7 (3.3%)
湿性咳嗽	6 (2.8%)
喘息	5 (2.3%)
副鼻腔不快感	5 (2.3%)
咽喉刺激感	5 (2.3%)

SOC PT	全体 (N=215)
上気道うっ血	5 (2.3%)
気管支痙攣	4 (1.9%)
睡眠時無呼吸症候群	4 (1.9%)
喘鳴	4 (1.9%)
咽頭紅斑	3 (1.4%)
咽頭浮腫	2 (0.9%)
副鼻腔障害	2 (0.9%)
アレルギー性副鼻腔炎	1 (0.5%)
息詰まり	1 (0.5%)
咽喉乾燥	1 (0.5%)
発声障害	1 (0.5%)
しゃっくり	1 (0.5%)
鼻乾燥	1 (0.5%)
鼻浮腫	1 (0.5%)
鼻中隔弯曲	1 (0.5%)
鼻中隔穿孔	1 (0.5%)
胸膜炎	1 (0.5%)
肺うっ血	1 (0.5%)
ラ音	1 (0.5%)
反応性気道機能不全症候群	1 (0.5%)
気道の炎症	1 (0.5%)
鼻痛	1 (0.5%)
アレルギー性鼻炎	1 (0.5%)
くしゃみ	1 (0.5%)
いびき	1 (0.5%)
頻呼吸	1 (0.5%)
咽喉絞扼感	1 (0.5%)
扁桃肥大	1 (0.5%)
傷害、中毒および処置合併症	130 (60.5%)
挫傷	47 (21.9%)
節足動物咬傷	19 (8.8%)
靭帯捻挫	18 (8.4%)
肉離れ	16 (7.4%)
裂傷	14 (6.5%)
処置による疼痛	12 (5.6%)
毒性物質曝露	10 (4.7%)
熱傷	10 (4.7%)
皮膚擦過傷	8 (3.7%)
関節損傷	7 (3.3%)
四肢損傷	7 (3.3%)

SOC PT	全体 (N=215)
節足動物刺傷	6 (2.8%)
脳振盪	6 (2.8%)
足骨折	6 (2.8%)
交通事故	6 (2.8%)
転倒	5 (2.3%)
創傷	4 (1.9%)
動物咬傷	3 (1.4%)
熱疲労	3 (1.4%)
引っかき傷	3 (1.4%)
サンバーン	3 (1.4%)
背部損傷	2 (0.9%)
上顆炎	2 (0.9%)
頭部損傷	2 (0.9%)
損傷	2 (0.9%)
半月板損傷	2 (0.9%)
爪裂離	2 (0.9%)
処置部位反応	2 (0.9%)
肋骨骨折	2 (0.9%)
瘢痕	2 (0.9%)
骨格損傷	2 (0.9%)
ストレス骨折	2 (0.9%)
腱断裂	2 (0.9%)
歯牙破折	2 (0.9%)
偶発的製品曝露	1 (0.5%)
アルコール中毒	1 (0.5%)
咬刺傷	1 (0.5%)
軟骨損傷	1 (0.5%)
胸部損傷	1 (0.5%)
角膜擦過傷	1 (0.5%)
頭蓋脳損傷	1 (0.5%)
眼外傷	1 (0.5%)
眼の貫通性外傷	1 (0.5%)
腓骨骨折	1 (0.5%)
眼内異物	1 (0.5%)
手骨折	1 (0.5%)
切開部位出血	1 (0.5%)
切開部位痛	1 (0.5%)
椎間板損傷	1 (0.5%)
関節脱臼	1 (0.5%)
靭帯断裂	1 (0.5%)

SOC PT	全体 (N=215)
四肢圧挫損傷	1 (0.5%)
筋断裂	1 (0.5%)
爪損傷	1 (0.5%)
頚部損傷	1 (0.5%)
過量投与	1 (0.5%)
処置後便秘	1 (0.5%)
処置後血腫	1 (0.5%)
処置後浮腫	1 (0.5%)
処置後腫脹	1 (0.5%)
外傷後疼痛	1 (0.5%)
処置による出血	1 (0.5%)
坐骨神経損傷	1 (0.5%)
軟部組織損傷	1 (0.5%)
脊椎圧迫骨折	1 (0.5%)
刺創	1 (0.5%)
腱損傷	1 (0.5%)
舌損傷	1 (0.5%)
各種物質毒性	1 (0.5%)
外傷性関節障害	1 (0.5%)
外傷性血腫	1 (0.5%)
上肢骨折	1 (0.5%)
臨床検査	106 (49.3%)
アミノ酸濃度減少	60 (27.9%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	12 (5.6%)
補体成分 C3 減少	12 (5.6%)
C-反応性蛋白増加	9 (4.2%)
血中コルチゾール減少	8 (3.7%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (3.3%)
尿中アルブミン／クレアチニン比増加	7 (3.3%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (2.8%)
血中ブドウ糖増加	6 (2.8%)
血圧上昇	5 (2.3%)
尿検査異常	5 (2.3%)
心拍数増加	4 (1.9%)
アミノ酸濃度増加	3 (1.4%)
心雑音	3 (1.4%)
補体成分 C4 減少	3 (1.4%)
補体因子減少	3 (1.4%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (1.4%)
体重増加	3 (1.4%)

SOC PT	全体 (N=215)
血中ビリルビン増加	2 (0.9%)
収縮期血圧低下	2 (0.9%)
血中尿酸増加	2 (0.9%)
補体成分 C3 増加	2 (0.9%)
補体成分 C4 増加	2 (0.9%)
ヘマトクリット減少	2 (0.9%)
ヘモグロビン減少	2 (0.9%)
赤血球数減少	2 (0.9%)
子宮頚部スミア異常	2 (0.9%)
体重減少	2 (0.9%)
白血球数増加	2 (0.9%)
抗甲状腺抗体陽性	1 (0.5%)
皮膚生検	1 (0.5%)
血中コルチゾール増加	1 (0.5%)
血中クレアチニン増加	1 (0.5%)
血中鉄減少	1 (0.5%)
血中カリウム減少	1 (0.5%)
血中テストステロン減少	1 (0.5%)
尿中結晶陽性	1 (0.5%)
心電図低電位	1 (0.5%)
心拍数減少	1 (0.5%)
高比重リポ蛋白減少	1 (0.5%)
リンパ節触知	1 (0.5%)
QRS 軸異常	1 (0.5%)
血沈亢進	1 (0.5%)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.5%)
トリプターゼ増加	1 (0.5%)
ツベルクリン反応陽性	1 (0.5%)
尿中カルシウム増加	1 (0.5%)
ビタミン D 減少	1 (0.5%)
精神障害	89 (41.4%)
不安	45 (20.9%)
うつ病	34 (15.8%)
不眠症	32 (14.9%)
易刺激性	14 (6.5%)
怒り	7 (3.3%)
錯乱状態	5 (2.3%)
気分変化	5 (2.3%)
パニック発作	5 (2.3%)
ストレス	5 (2.3%)

SOC PT	全体 (N=215)
激越	4 (1.9%)
無感情	3 (1.4%)
抑うつ気分	3 (1.4%)
抑うつ症状	3 (1.4%)
情動障害	3 (1.4%)
興味の減少	2 (0.9%)
初期不眠症	2 (0.9%)
気分動揺	2 (0.9%)
神経過敏	2 (0.9%)
異常な夢	1 (0.5%)
広場恐怖症	1 (0.5%)
アルコール乱用	1 (0.5%)
注意欠陥多動性障害	1 (0.5%)
著明なストレッサーを伴う短期精神病性障害	1 (0.5%)
失見当識	1 (0.5%)
転導性	1 (0.5%)
欲求不満	1 (0.5%)
幻覚	1 (0.5%)
軽躁	1 (0.5%)
怠惰	1 (0.5%)
大うつ病	1 (0.5%)
精神障害	1 (0.5%)
パニック障害	1 (0.5%)
睡眠時随伴症	1 (0.5%)
人格変化	1 (0.5%)
音恐怖症	1 (0.5%)
心的外傷後ストレス障害	1 (0.5%)
睡眠時驚愕	1 (0.5%)
夢遊症	1 (0.5%)
自殺念慮	1 (0.5%)
免疫系障害	67 (31.2%)
季節性アレルギー	40 (18.6%)
過敏症	19 (8.8%)
アナフィラキシー反応	6 (2.8%)
薬物過敏症	4 (1.9%)
アナフィラキシー様反応	2 (0.9%)
食物アレルギー	2 (0.9%)
動物アレルギー	1 (0.5%)
節足動物刺傷アレルギー	1 (0.5%)
植物アレルギー	1 (0.5%)

SOC PT	全体 (N=215)
血清病	1 (0.5%)
生殖系および乳房障害	40 (18.6%)
月経困難症	14 (6.5%)
不規則月経	7 (3.3%)
不正子宮出血	5 (2.3%)
卵巣嚢胞	5 (2.3%)
乳房腫瘤	3 (1.4%)
骨盤痛	3 (1.4%)
子宮内膜症	2 (0.9%)
精巣痛	2 (0.9%)
外陰腟そう痒症	2 (0.9%)
子宮付属器痛	1 (0.5%)
亀頭包皮炎	1 (0.5%)
良性前立腺肥大症	1 (0.5%)
乳房痛	1 (0.5%)
子宮頚部嚢胞	1 (0.5%)
子宮頚部上皮異形成	1 (0.5%)
精巣上体嚢胞	1 (0.5%)
勃起不全	1 (0.5%)
血精液症	1 (0.5%)
月経過多	1 (0.5%)
月経障害	1 (0.5%)
多嚢胞性卵巣	1 (0.5%)
月経前症候群	1 (0.5%)
陰嚢腫瘤	1 (0.5%)
陰嚢痛	1 (0.5%)
子宮痙攣	1 (0.5%)
腟分泌物	1 (0.5%)
外陰腟乾燥	1 (0.5%)
血液およびリンパ系障害	39 (18.1%)
リンパ節症	30 (14.0%)
貧血	2 (0.9%)
リンパ節痛	2 (0.9%)
脾腫	2 (0.9%)
好酸球増加症	1 (0.5%)
鉄欠乏性貧血	1 (0.5%)
白血球増加症	1 (0.5%)
リンパ組織過形成	1 (0.5%)
血小板減少症	1 (0.5%)
血小板増加症	1 (0.5%)

SOC PT	全体 (N=215)
代謝および栄養障害	39 (18.1%)
食欲減退	15 (7.0%)
ビタミン D 欠乏	5 (2.3%)
耐糖能障害	4 (1.9%)
脱水	3 (1.4%)
低血糖症	3 (1.4%)
糖尿病	2 (0.9%)
低カリウム血症	2 (0.9%)
食物渇望	1 (0.5%)
痛風	1 (0.5%)
高コレステロール血症	1 (0.5%)
高血糖	1 (0.5%)
高脂血症	1 (0.5%)
代謝症候群	1 (0.5%)
肥満	1 (0.5%)
2 型糖尿病	1 (0.5%)
ビタミン B12 欠乏	1 (0.5%)
腎および尿路障害	35 (16.3%)
蛋白尿	9 (4.2%)
排尿困難	7 (3.3%)
血尿	6 (2.8%)
腎結石症	6 (2.8%)
結晶尿	3 (1.4%)
ケトン尿	3 (1.4%)
尿臭異常	2 (0.9%)
膀胱嚢胞	1 (0.5%)
膀胱痛	1 (0.5%)
膀胱痙縮	1 (0.5%)
膀胱結石	1 (0.5%)
巣状分節性糸球体硬化症	1 (0.5%)
緊張性膀胱	1 (0.5%)
尿意切迫	1 (0.5%)
頻尿	1 (0.5%)
腎嚢胞	1 (0.5%)
非感染性尿道炎	1 (0.5%)
尿失禁	1 (0.5%)
血管障害	30 (14.0%)
高血圧	13 (6.0%)
潮紅	8 (3.7%)
ほてり	5 (2.3%)

SOC PT	全体 (N=215)
血腫	4 (1.9%)
静脈瘤	2 (0.9%)
低血圧	1 (0.5%)
腹腔内血腫	1 (0.5%)
蒼白	1 (0.5%)
高血圧前症	1 (0.5%)
レイノー現象	1 (0.5%)
二次性高血圧	1 (0.5%)
耳および迷路障害	28 (13.0%)
耳痛	12 (5.6%)
回転性めまい	7 (3.3%)
中耳滲出液	4 (1.9%)
耳垢栓塞	3 (1.4%)
耳不快感	3 (1.4%)
乗物酔い	3 (1.4%)
耳鳴	2 (0.9%)
耳閉	1 (0.5%)
耳管機能障害	1 (0.5%)
耳管閉塞	1 (0.5%)
聴覚障害	1 (0.5%)
鼓膜穿孔	1 (0.5%)
眼障害	27 (12.6%)
眼乾燥	4 (1.9%)
霧視	4 (1.9%)
眼部腫脹	3 (1.4%)
眼充血	3 (1.4%)
眼瞼痙攣	2 (0.9%)
アレルギー性結膜炎	2 (0.9%)
眼そう痒症	2 (0.9%)
近視	2 (0.9%)
光視症	2 (0.9%)
視力障害	2 (0.9%)
眼瞼炎	1 (0.5%)
片側失明	1 (0.5%)
後天性涙道狭窄	1 (0.5%)
眼刺激	1 (0.5%)
眼運動障害	1 (0.5%)
流涙増加	1 (0.5%)
黄斑色素沈着	1 (0.5%)
眼窩浮腫	1 (0.5%)

SOC PT	全体 (N=215)
羞明	1 (0.5%)
瞼裂斑	1 (0.5%)
網膜障害	1 (0.5%)
硝子体浮遊物	1 (0.5%)
外科および内科処置	23 (10.7%)
抜歯	5 (2.3%)
爪手術	3 (1.4%)
智歯抜歯	3 (1.4%)
歯内療法	2 (0.9%)
乳頭腫切除	2 (0.9%)
腹部皮下脂肪組織切除	1 (0.5%)
胆嚢切除	1 (0.5%)
デブリードマン	1 (0.5%)
歯科手術	1 (0.5%)
骨折治療	1 (0.5%)
胃切除	1 (0.5%)
膝手術	1 (0.5%)
腫瘤切除	1 (0.5%)
医療機器除去	1 (0.5%)
口腔手術	1 (0.5%)
副鼻腔手術	1 (0.5%)
外科手術	1 (0.5%)
歯修復	1 (0.5%)
精管切除	1 (0.5%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	18 (8.4%)
脂肪腫	4 (1.9%)
メラノサイト性母斑	4 (1.9%)
皮膚乳頭腫	3 (1.4%)
アクロコルドン	2 (0.9%)
良性腺腫	1 (0.5%)
肛門性器疣贅	1 (0.5%)
虫垂腺腫	1 (0.5%)
基底細胞癌	1 (0.5%)
血管腫	1 (0.5%)
骨軟骨腫	1 (0.5%)
黄色肉芽腫	1 (0.5%)
心臓障害	17 (7.9%)
動悸	5 (2.3%)
頻脈	4 (1.9%)
不整脈	2 (0.9%)

SOC PT	全体 (N=215)
洞性徐脈	2 (0.9%)
第一度房室ブロック	1 (0.5%)
右脚ブロック	1 (0.5%)
心粗動	1 (0.5%)
起立性頻脈症候群	1 (0.5%)
洞性不整脈	1 (0.5%)
洞性頻脈	1 (0.5%)
心室性期外収縮	1 (0.5%)
妊娠、産褥および周産期の状態	4 (1.9%)
稽留流産	1 (0.5%)
妊娠高血圧	1 (0.5%)
妊娠悪阻	1 (0.5%)
分娩後障害	1 (0.5%)
分娩後状態	1 (0.5%)
妊娠嘔吐	1 (0.5%)
肝胆道系障害	3 (1.4%)
脂肪肝	2 (0.9%)
胆嚢炎	1 (0.5%)
先天性、家族性および遺伝性障害	2 (0.9%)
副舟状骨症候群	1 (0.5%)
陰嚢水瘤	1 (0.5%)
社会環境	2 (0.9%)
職場でのストレス	2 (0.9%)
内分泌障害	1 (0.5%)
甲状腺腫	1 (0.5%)

MedDRA：ICH 国際医薬用語集、PT：基本語、SOC：器官別大分類
同一の被験者に同じ SOC 又は PT の有害事象が複数回発現した場合、それぞれで 1 回のみカウントした。
MedDRA Version 18.0（日本語翻訳は MedDRA/J Version 18.0）を用いてコード化した。
出典：165-302 試験追加解析（5.3.5.1.1）Table 14.3.1.4.2

2.7.6.11.2.8 165-305 試験

表 2.7.6.11-7 SOC 及び PT 別の全ての有害事象の発現割合（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)
有害事象を 1 件以上発現した被験者数、n（%）	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	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)
胸部不快感	1 (8.3)	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)
不快感	0	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)
注入部位腫脹	1 (8.3)	0	0	0	1 (8.3)
注射部位内出血	0	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)
注射部位出血	0	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)
注射部位発疹	1 (8.3)	0	0	0	1 (8.3)
注射部位蕁麻疹	0	0	0	1 (14.3)	1 (8.3)
非心臓性胸痛	0	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)
末梢腫脹	1 (8.3)	0	0	0	1 (8.3)
皮膚および皮下組織障害	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)

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)
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)
脱毛症	0	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)
接触皮膚炎	0	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)
皮膚疼痛	1 (8.3)	0	0	0	1 (8.3)
毛孔性皮疹	1 (8.3)	0	0	0	1 (8.3)
筋骨格系および結合組織障害	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)
アレルギー性関節炎	0	1 (8.3)	0	0	1 (8.3)
頚部痛	1 (8.3)	0	0	0	1 (8.3)
顎関節症候群	0	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)
胃腸障害	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)
腹部膨満	1 (8.3)	0	0	0	1 (8.3)
腹痛	0	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)
下腹部痛	0	1 (8.3)	0	0	1 (8.3)
腹部圧痛	1 (8.3)	0	0	0	1 (8.3)
口角口唇炎	0	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)

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)
アフタ性潰瘍	0	0	1 (8.3)	1 (14.3)	1 (8.3)
下痢	0	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)
口内乾燥	1 (8.3)	0	0	0	1 (8.3)
耳下腺腫大	0	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)
口内炎	0	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)
感染症および寄生虫症	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)
胃腸炎	0	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)
ウイルス性胃腸炎	0	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)
化膿	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	1 (8.3)
臨床検査	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)
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)
フェニルアラニンスクリーニング陽性	0	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)
神経系障害	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)
浮動性めまい	1 (8.3)	1 (8.3)	1 (8.3)	0	1 (8.3)
傾眠	1 (8.3)	0	0	0	1 (8.3)
味覚障害	0	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)
免疫系障害	3 (25.0)	0	1 (8.3)	0	3 (25.0)

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)
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)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (8.3)	0	1 (8.3)	1 (14.3)	3 (25.0)
咳嗽	1 (8.3)	0	0	0	1 (8.3)
呼吸異常	0	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)
咽喉刺激感	0	0	0	1 (14.3)	1 (8.3)
眼障害	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	2 (16.7)
結膜充血	0	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)
アレルギー性結膜炎	0	1 (8.3)	0	0	1 (8.3)
ドライアイ	0	1 (8.3)	0	0	1 (8.3)
傷害、中毒および処置合併症	0	2 (16.7)	0	1 (14.3)	2 (16.7)
熱中症	0	0	0	1 (14.3)	1 (8.3)
靭帯捻挫	0	1 (8.3)	0	0	1 (8.3)
手首関節骨折	0	1 (8.3)	0	0	1 (8.3)
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)
鉄欠乏性貧血	0	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)
心臓障害	0	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)
動悸	0	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)
血管障害	0	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)
潮紅	0	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)
SOC 分類外	0	1 (8.3)	0	0	1 (8.3)
右肩関節痛（病歴）の悪化（SOC 分類外）	0	1 (8.3)	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
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。

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