目次

Tables 4
略語一覧及び用語の定義 7
要旨 9
1. Sepiapterin への曝露 11
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 11
1.1.1 PKU 患者を対象とした試験 12
1.1.1.1 PTC923-MD-003-PKU 試験 15
1.1.1.2 PTC923-MD-004-PKU 試験 16
1.1.1.3 PKU-002 試験 17
1.1.2 その他の適応症を対象とした試験 17
1.1.2.1 GAS-001 試験 19
1.1.2.2 PBD-001 試験 19
1.1.3 健康被験者を対象とした試験 19
1.1.3.1 PKU-001 試験 24
1.1.3.2 PTC923-MD-005-HV 試験 24
1.1.3.3 PTC923-MD-007-HV 試験 25
1.1.3.4 PTC923-MD-008-HV 試験 25
1.1.3.5 PTC923-DDI-101-HV 試験 26
1.1.3.6 PTC923-TQT-102-HV 試験 26
1.2 全般的な曝露状況 26
1.2.1 PKU 患者を対象とした試験（PTC923-MD-003-PKU 試験及び PTC923-MD-004-PKU 試験）における曝露状況の併合データ 28
1.2.2 個々の PKU 試験における曝露 30
1.2.2.1 PTC923-MD-003-PKU 試験 30
1.2.2.2 PTC923-MD-004-PKU 試験 30
1.2.2.3 PKU-002 試験 32
1.3 PKU 患者を対象とした個々の試験の試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 33
1.3.1 PTC923-MD-003-PKU 試験 33
1.3.2 PTC923-MD-004-PKU 試験 36
1.3.3 PKU-002 試験 39
2. 有害事象 40
2.1 有害事象の解析 40
2.1.1 主な有害事象 40
2.1.1.1 PKU 患者を対象とした試験（PTC923-MD-003-PKU 試験及び PTC923-MD-004-PKU 試験）における有害事象の併合データ 40
2.1.1.2 PKU 患者を対象とした個々の試験における有害事象 53

2.1.1.3 その他の適応症を対象とした個々の試験における有害事象 64
2.1.1.4 健康被験者を対象とした臨床薬理試験における有害事象 67
2.1.2 死亡 75
2.1.3 その他の重篤な有害事象 75
2.1.4 その他の重要な有害事象 85
2.1.5 Sepiapterin の副作用及びリスク 91
2.2 個別有害事象の叙述 95
3. PKU を対象とした試験における臨床検査値の評価 96
3.1 PKU を対象とした試験における臨床検査値の評価 96
3.1.1 PTC923-MD-003-PKU 試験 96
3.1.2 PTC923-MD-004-PKU 試験 96
3.1.3 PKU-002 試験 97
3.2 その他の適応症及び健康被験者を対象とした臨床試験における臨床検査値の評価 97
4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 98
4.1 バイタルサイン及び身体所見 98
4.1.1 PKU を対象とした臨床試験におけるバイタルサイン及び身体所見 98
4.1.1.1 PTC923-MD-003-PKU 試験におけるバイタルサイン及び身体所見 98
4.1.1.2 PTC923-MD-004-PKU 試験におけるバイタルサイン及び身体所見 98
4.1.1.3 PKU-002 試験におけるバイタルサイン及び身体所見 98
4.1.2 その他の適応症及び健康被験者を対象とした臨床試験におけるバイタルサイン及び身体所見 98
4.2 心電図所見 98
4.2.1 PKU を対象とした試験における心電図所見 99
4.2.1.1 PTC923-MD-003-PKU 試験における心電図所見 99
4.2.1.2 PTC923-MD-004-PKU 試験における心電図所見 99
4.2.1.3 PKU-002 試験における心電図所見 99
4.2.2 PTC923-TQT-102-HV 試験における心電図所見 100
4.2.2.1 結果 100
4.2.3 その他の適応症及び健康被験者を対象とした臨床試験における心電図所見 101
4.3 濃度-QT 解析 101
5. 特別な患者集団及び状況下における安全性 102
5.1 PKU 患者を対象とした併合試験における内因性要因 102
5.1.1 年齢 102
5.1.2 性別 106
5.1.3 人種 106
5.1.4 民族 107
5.1.5 肝機能障害及び腎機能障害 107
5.2 外因性要因 108

5.3 薬物相互作用 108
5.4 妊娠及び授乳時の使用 109
5.5 過量投与 109
5.6 薬物乱用性 109
5.7 離脱症状及び反跳現象 110
5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 110
6. 市販後データ 111

Appendices

Appendix 1. By-Subject Listing of All safety Events Requiring Narratives in Sepiapterin Clinical Studies 112
Appendix 2. SUMMARY OF ALL TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS FROM STUDY PTC923-MD-003-PKU 114
Appendix 3. SUMMARY OF ALL TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS FROM STUDY PTC923-MD-004-PKU 121
Appendix 4. SUMMARY OF ALL TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS FROM STUDY PKU-002 133
Appendix 5. SUMMARY OF ALL TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS FROM STUDY GAS-001 137
Appendix 6. SUMMARY OF ALL TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS FROM STUDY PBD-001 139
Appendix 7. SUMMARY OF ALL TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS FROM STUDY PKU-001 143
Appendix 8. SUMMARY OF ALL TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS FROM STUDY PTC923-MD-005-HV 149
Appendix 9. SUMMARY OF ALL TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS FROM STUDY PTC923-MD-007-HV 155
Appendix 10. SUMMARY OF ALL TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS FROM STUDY PTC923-MD-008-HV 168
Appendix 11. SUMMARY OF ALL TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS FROM STUDY PTC923-DDI-101-HV 170
Appendix 12. SUMMARY OF ALL TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS FROM STUDY PTC923-TQT-102-HV 173
Appendix 13. STUDIES CONTRIBUTING TO THE ASSESSMENT OF DRUG ABUSE AND LIABILITY OF SEPIAPTERIN 176
Appendix 14. Search Criteria and Listing of Clinical Adverse Events Possibly Related to Abuse Potential 180

Tables

Table 1. 安全性情報が得られている PKU 患者を対象とした併合臨床試験及び非併合臨床試験の概要 13
Table 2. PKU 患者を対象とした臨床試験の要約 14
Table 3. 安全性情報が得られているその他の適応症を対象とした臨床試験の概要（非併合） 18
Table 4. 安全性情報が得られている健康被験者を対象とした臨床試験の概要（非併合） 21
Table 5. 完了したすべての臨床試験における sepiapterin への曝露状況の要約 27
Table 6. PTC923-MD-003-PKU 試験及び PTC923-MD-004-PKU 試験を併合した場合の曝露状況の要約（安全性解析対象集団） 29
Table 7. PTC923-MD-003-PKU 試験における治験薬への曝露（安全性解析対象集団） 30
Table 8. PTC923-MD-004-PKU 試験における治験薬への曝露（安全性解析対象集団） 31
Table 9. PTC923-MD-004-PKU 試験における国／地域別（日本 vs ROW）の治験薬への曝露（安全性解析対象集団） 32
Table 10. 人口統計学的特性及びベースライン特性（PTC923-MD-003-PKU 試験）（安全性解析対象集団） 34
Table 11. PKU の経緯（PTC923-MD-003-PKU 試験）（安全性解析対象集団） 35
Table 12. スクリーニング時の投与歴（PTC923-MD-003-PKU 試験）（安全性解析対象集団） 36
Table 13. 人口統計学的特性及びベースライン特性（PTC923-MD-004-PKU 試験、安全性解析対象集団） 37
Table 14. 国／地域別（日本 vs ROW）の人口統計学的特性及びベースライン特性（PTC923-MD-004-PKU 試験、最大の解析対象集団） 38
Table 15. PKU-002 試験の人口統計学的特性及びベースライン特性（ITT 集団） 39
Table 16. PTC923-MD-003-PKU 試験及び PTC923-MD-004-PKU 試験における試験治療下で発現した有害事象の併合データの全体的な要約（安全性解析対象集団） 41
Table 17. PTC923-MD-003-PKU 試験及び PTC923-MD-004-PKU 試験における試験治療下で発現した有害事象の併合データの食事性 Phe 耐性評価への参加の有無別の全体的な要約（安全性解析対象集団） 43
Table 18. PTC923-MD-003-PKU 試験及び PTC923-MD-004-PKU 試験における試験治療下で発現した有害事象の併合データの PTC923-MD-004-PKU 試験のベースライン時の血中 Phe 濃度別の全体的な要約（安全性解析対象集団） 45
Table 19. Sepiapterin 投与群全体の 2%以上で報告された試験治療下で発現した有害事象の併合データ（基本語別、発現頻度の降順）（安全性解析対象集団） 47
Table 20. 試験治療下で発現した有害事象（器官別大分類及び基本語別）の患者・年あたりの曝露調整発生率（EAIR）（安全性解析対象集団） 50
Table 21. 試験治療下で発現した有害事象の概要 - パート 1（PTC923-MD-003-PKU 試験パート 1、安全性解析対象集団） 53
Table 22. 試験治療下で発現した有害事象の概要 - パート 2（PTC923-MD-003-PKU 試験パート 2、安全性解析対象集団） 54

Table 23. 被験者の 2%以上で報告された器官別大分類及び基本語別の試験治療下で発現した有害事象 - パート 1（PTC923-MD-003-PKU 試験パート 1、安全性解析対象集団）.....55
Table 24. いずれかの投与群の被験者の 2%以上で報告された器官別大分類及び基本語別の試験治療下で発現した有害事象 - パート 2（PTC923-MD-003-PKU 試験パート 2、安全性解析対象集団）.....56
Table 25. 試験治療下で発現した有害事象の概要（PTC923-MD-004-PKU 試験、安全性解析対象集団）.....58
Table 26. 被験者全体の 2%以上で報告された器官別大分類及び基本語別の試験治療下で発現した有害事象（PTC923-MD-004-PKU 試験、安全性解析対象集団）.....60
Table 27. 試験治療下で発現した有害事象の全体的な要約（PKU-002 試験、安全性解析対象集団）.....62
Table 28. 器官別大分類及び基本語別の試験治療下で発現した有害事象（PKU-002 試験、安全性解析対象集団）.....63
Table 29. 試験治療下で発現した有害事象の概要（GAS-001 試験）.....64
Table 30. 器官別大分類及び基本語別の試験治療下で発現した有害事象（GAS-001 試験、安全性解析対象集団）.....65
Table 31. 試験治療下で発現した有害事象の概要（PBD-001 試験、安全性解析対象集団）.....66
Table 32. 器官別大分類及び基本語別の試験治療下で発現した有害事象（PBD-001 試験、安全性解析対象集団）.....66
Table 33. 試験治療下で発現した有害事象の概要（PKU-001 試験パート A、安全性解析対象集団）.....69
Table 34. 試験治療下で発現した有害事象の概要（PKU-001 試験パート B、安全性解析対象集団）.....70
Table 35. 2 例以上で報告された器官別大分類及び基本語別の試験治療下で発現した有害事象（PKU-001 試験パート B、安全性解析対象集団）.....71
Table 36. 試験治療下で発現した有害事象の概要（PTC923-MD-005-HV 試験、PTC923-MD-007-HV 試験及び PTC923-MD-008-HV 試験）.....72
Table 37. 個々の試験において被験者の 2%以上で報告された器官別大分類及び基本語別の試験治療下で発現した有害事象（PTC923-MD-005-HV 試験、PTC923-MD-007-HV 試験及び PTC923-MD-008-HV 試験）.....72
Table 38. 試験治療下で発現した有害事象の概要（PTC923-DDI-101-HV 試験、安全性解析対象集団）.....74
Table 39. 器官別大分類及び基本語別の試験治療下で発現した有害事象（PTC923-DDI-101-HV 試験安全性解析対象集団）.....74
Table 40. 臨床試験における成人及び小児の PKU 患者における sepiapterin の副作用（併合解析）.....91
Table 41. 年齢群別の TEAE の全体的な要約（併合解析）（安全性解析対象集団）.....103

Table 42. Sepiapterin 投与群全体の 2%以上で報告された試験治療下で発現した有害事象の併合データ（基本語別、年齢群別、発現頻度の降順）（併合解析）（安全性解析対象集団）.....104
Table 43. 試験治療下で発現した有害事象の性別の全体的な要約（併合解析）（安全性解析対象集団）.....106
Table 44. 試験治療下で発現した有害事象の人種別の全体的な要約（併合解析）（安全性解析対象集団）.....106
Table 45. 試験治療下で発現した有害事象の民族別の全体的な要約（併合解析）（安全性解析対象集団）.....107

略語一覧及び用語の定義

略語又は特殊な用語	説明（英語）	説明（日本語）
ΔQTcF	QTcF change from baseline	QTcF のベースラインからの変化量
ADD	additive residual error	付加残差
ADR	adverse drug reaction	副作用
AE	Adverse event	有害事象
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BH_4	tetrahydrobiopterin	テトラヒドロビオプテリン
BMI	body mass index	体格指数
BSV	between subject variability	被験者間変動
C-QTc	concentration-QT corrected interval	濃度-QT 補正間隔
CAS	chemical abstract service	chemical abstract service
CI	confidence interval	信頼区間
CIOMS	Council for International Organizations for Medical Sciences	国際医学団体協議会
C_{max}	maximum blood concentration	最高血中濃度
CONC	concentration	濃度
cPKU	classical phenylketonuria	古典的フェニルケトン尿症
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
DALA	drug abuse liability assessment	薬物乱用性評価
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用
DHFR	dihydrofolate reductase	ジヒドロ葉酸還元酵素
EAIR	exposure-adjusted incidence rate	曝露期間で調整した発現率
ECG	electrocardiogram	心電図
EOS	end of study	試験終了
ETV	early termination visit	早期終了時来院
F	female	女性
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FPFV	first patient first visit	最初の患者の初回来院日
GERD	gastroesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患
HPA	hyperphenylalaninemia	高フェニルアラニン血症
HV	healthy volunteer	健康被験者
ID	identification	識別番号
ISS	integrated summary of safety	安全性に関する統合解析
ITT	intent-to-treat	intent-to-treat
LPLV	last patient last visit	最後の患者の最終来院日
m	number of events	発現件数
M	male	男性
MAD	multiple ascending dose	反復漸増投与
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
n	number of subjects with events	発現例数
NA	not applicable	該当せず
NCS	not clinically significant	臨床的に有意ではない
NR	normal range	正常範囲
OFV	objective function value	目的関数値
PBD	primary BH_4 deficiency	原発性 BH_4 欠損症
PD	pharmacodynamic(s)	薬力学

略語又は特殊な用語	説明（英語）	説明（日本語）
Phe	phenylalanine	フェニルアラニン
PI	prediction interval	予測区間
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PKU	phenylketonuria	フェニルケトン尿症
PRED	predicted	予測値
PT	Preferred Term	基本語
PTC	PTC Therapeutics	PTC Therapeutics
PY	patient-years	患者・年
QOL	quality of life	生活の質
QTc	heart rate corrected QT interval	心拍数で補正した QT 間隔
QTcF	Fridericia's corrected QT	Fridericia 式で補正した QT 間隔
ROW	rest of world	その他の地域
RSE	relative standard error	相対的標準誤差
SAD	single ascending dose	単回漸増投与
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SAP	statistical analysis plan	統計解析計画書
SCS	Summary of Clinical Safety	臨床的安全性の概要
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
SOC	System Organ Class	器官別大分類
TEAE	treatment-emergent adverse event	試験治療下で発現した有害事象
USPI	United States Prescribing Information	米国添付文書

要旨

Sepiapterin の安全性は、フェニルケトン尿症（PKU）患者を対象とした以下の臨床試験 3 試験で評価した。

- 完了したピボタル、第 3 相、二重盲検、プラセボ対照、有効性及び安全性試験（PTC923-MD-003-PKU 試験）
- 実施中の第 3 相、非盲検、長期有効性及び安全性試験（PTC923-MD-004-PKU 試験）
- Sepiapterin とサプロプテリンを比較する完了した第 2 相、直接比較試験（PKU-002 試験）

PTC923-MD-003-PKU 試験（完了）のデータと PTC923-MD-004-PKU 試験（実施中）のデータ（安全性データカットオフ日：2025 年 2 月 4 日）を併合し、安全性の併合解析を実施した。

以下に示す他の 2 つの適応症を対象とした試験及び臨床薬理試験から得られた安全性データを試験ごとに示す。

- PKU 以外の以下の適応症を対象とした完了した 2 試験：
  - 糖尿病性胃不全麻痺（GAS-001 試験）
  - 原発性テトラヒドロビオプテリン（BH_4）欠損症（PBD）（PBD-001 試験）
- 健康被験者を対象とした以下の完了した臨床薬理及び薬物相互作用（DDI）試験 5 試験：
  - ヒト初回投与、単回及び反復漸増投与、薬物動態（PK）／薬力学（PD）、食事の影響試験（PKU-001 試験）
  - バイオアベイラビリティ及び食事の影響試験（PTC923-MD-005-HV 試験）
  - 日本人に対するエスノブリッジング及び食事の影響試験（PTC923-MD-007-HV 試験）
  - 吸収、代謝及び排泄試験（PTC923-MD-008-HV 試験）
  - DDI 試験（PTC923-DDI-101-HV 試験）
- 健康被験者を対象とした完了した thorough QT 試験 1 試験（PTC923-TQT-102-HV 試験）

本臨床的安全性の概要（SCS）で評価した sepiapterin の試験で得られた全体的な安全性の結論を以下に示す。

- Sepiapterin を最大 60 mg/kg/日の経口用量で PKU 患者に長期継続投与（最長 37 ヵ月間の曝露）したとき、年齢群、性別、人種（日本人及び非日本人）及び民族を問わず忍容性は良好であった。
- 安全性データカットオフ日（2025 年 2 月 4 日）時点で、臨床試験（完了したすべての試験及び実施中の PTC923MD004PKU 試験）で計 656 例が sepiapterin の投与を 1 回以上受けている。これらの試験における sepiapterin 曝露期間は 278.38 患者・年で、これには PKU 患者における 261.43 患者・年の曝露期間（PTC923-MD-003-PKU 試験と PTC923-MD-004-PKU 試験の併合安全性データベースでは 252.50 患者・年）が含まれる。また、安全性デー

タカットオフ日の時点で、PTC923-TQT-102-HV 試験が完了し、健康被験者 31 例が sepiapterin の投与を 1 回以上受けていた。

- PKU 患者を対象とした試験の併合データで、主な TEAE は上気道感染であった。Sepiapterin の投与を受けた被験者 276 例のうち、52 例（18.8%）で TEAE として上気道感染が 104 件認められ、このうち治験薬と関連ありと判定されたものはなかった。いずれの事象も非重篤で、大部分が軽度であった。
- Sepiapterin の臨床試験で死亡は報告されていない。
- Sepiapterin の臨床試験で治験薬と関連のある重篤な TEAE は報告されていない。
- PKU 患者 4 例（1.4%）で 7 件の重篤な TEAE が報告されている（PTC923-MD-004-PKU 試験）。詳細を 2.1.3 項の被験者に関する叙述に示す。
- PBD 患者及び健康被験者で重篤な TEAE は認められていない。
- 糖尿病性胃不全麻痺患者で重篤な TEAE として胃排出不全 2 件（中等度 1 件及び重度 1 件）が認められ、いずれも回復し、治験薬と関連なしと判定された。
- PKU 患者計 5 例が試験を完了する前に TEAE により試験を中止した。
  - PTC923-MD-003-PKU 試験で、1 例が不安（軽度）、1 例が嘔吐（軽度）により中止し、これらの事象はいずれも治験と関連あるかもしれないと判定された。
  - PTC923-MD-004-PKU 試験で、計 3 例（1.3%）が 3 件の治験薬と関連のある非重篤な TEAE（中等度の頭痛、中等度の便秘、重度の出血性素因）により試験を中止した。
  - すべての事象は、治験と関連している可能性がある、またはおそらく関連していると考えられた。
- 健康被験者及び他の適応症の試験の被験者で中止に至った TEAE は報告されなかった。
- 日本人被験者と非日本人被験者で TEAE の種類及び頻度は同様であった。
- 全体的に、PKU 患者における臨床検査パラメータ、バイタルサイン、身体所見及び心電図（ECG）の変化は臨床的に有意なものではなかった。
- 他の適応症及び臨床薬理試験の健康被験者における sepiapterin の安全性プロファイルは、PKU 患者で認められた安全性と概ね一致した。

包括的な安全性データパッケージから、日本人及び非日本人 PKU 患者の治療における sepiapterin の安全性プロファイルが一貫して良好であることが示されている。

1. Sepiapterin への曝露

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

本臨床的安全性の概要（SCS）では、フェニルケトン尿症（PKU）患者、PKU 以外の適応症の患者及び健康被験者を対象とした試験に基づく sepiapterin の安全性プロファイルを中心に詳述する。

全体として、安全性評価は、PTC Therapeutics（PTC）が治験依頼者として実施した臨床試験で sepiapterin の投与を受けた被験者計 656 例（PKU を対象とした試験 3 試験、その他の適応症を対象とした試験 2 試験及び健康被験者を対象とした試験 5 試験のデータを含む）から得られたデータ（総曝露期間：278.38 患者・年、安全性データカットオフ日：2025 年 2 月 4 日）に基づいている。

PKU 患者における sepiapterin の安全性プロファイルの評価では、完了したピボタル第 3 相試験である PTC923-MD-003-PKU 試験と実施中の第 3 相試験である PTC923-MD-004-PKU 試験（PKU 患者を対象とした長期継続投与試験）の有害事象データを併合して解析した。PTC923-MD-003-PKU 試験と PTC923-MD-004-PKU 試験では試験デザイン及び来院スケジュールが異なるため、来院別の要約［例：臨床検査データ、バイタルサイン、心電図（ECG）］の併合解析は実施しなかった。併合安全性データベースにおける sepiapterin への総曝露期間は 261.43 患者・年である。

完了した第 2 相 PKU-002 試験は 2018 年から 2019 年の間に 14 日間（すなわち、2 つの異なる用量で各 7 日間）の投与を受けた比較的少数の被験者を対象に実施したものであるため、本試験のデータは安全性データの併合解析に含めなかった。なお、PKU-002 試験で 14 日間の sepiapterin の投与を受けた 5 例については、2021～2022 年に PTC923-MD-003-PKU 試験に組み入れた。これらの被験者は、PKU-002 試験への参加を終了してから PTC923-MD-003-PKU 試験への組入れまでの期間に sepiapterin の投与を受けることはなかった。約 3 年の投与間隔があるため、PKU-002 試験のこれらの被験者の安全性データを PTC923-MD-003-PKU 試験及び PTC923-MD-004-PKU 試験の安全性データと併合することはしなかった。

PKU 患者を対象とした各試験のデザインを 1.1.1 項に概説する。

また、他の 2 つの適応症［糖尿病性胃不全麻痺及び原発性テトラヒドロビオプテリン（BH_4）欠損症（PBD）］を対象とした臨床試験 2 試験、健康被験者を対象とした臨床薬理試験 5 試験及び健康被験者を対象とした thorough QT 試験 1 試験でも sepiapterin の安全性を評価した。これらの試験は PKU 患者を対象とした試験ではなかったため、これらの試験の安全性データは試験ごとに示しており、併合安全性解析には含めていない。これらの各試験のデザインの概要を 1.1.2 項及び 1.1.3 項に示す。

統計解析の詳細については ISS Statistical Analysis Plan（SAP）を参照のこと。併合安全性解析では、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）第 26.0 版を用いて有害事象を読み替えた。

また、包括的な一連の非臨床試験でも sepiapterin の安全性を十分に評価している（第 2.4 部）。全体として、これらの非臨床試験データは、成人及び小児の PKU 患者の治療において予定している市販用量で sepiapterin を投与したときの忍容性及び安全性プロファイルが良好であることを裏付けるものである。

1.1.1 PKU 患者を対象とした試験

PKU 患者を対象とした全臨床試験一覧表を Table 1 に示す。PKU 患者を対象とした試験の治験実施計画書の改訂及び SAP の版の詳細を Table 2 に示す。

Table 1. 安全性情報が得られている PKU 患者を対象とした併合臨床試験及び非併合臨床試験の概要

試験 ID（第 5 部の項）	**治験実施医療機関の数及び所在地**	**試験の進捗状況** **試験開始日及び終了日** [a]	**デザイン及び対照の種類**	**用量、投与経路及び投与レジメン**	**試験の目的**	**被験者数（N）**	**投与期間**	**性別 M/F** **年齢中央値（範囲）**
併合試験								
PTC923-MD-003-PKU（5.3.5.1）	34 施設 13 ヵ国	完了 2021 年 9 月 30 日～2024 年 2 月 14 日	第 3 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照	経口 パート 1 7.5、15、30、60 mg/kg/日 [b] パート 2 20、40、60 mg/kg/日又はプラセボ	有効性、PK、安全性	パート 1[b] N=157 7.5 mg/kg/日（N=0） 15 mg/kg/日（N=0） 30 mg/kg/日（N=3） 60 mg/kg/日（N=154） パート 2 20、40、60 mg/kg/日（N=56） プラセボ（N=54）	パート 1 2 週間 パート 2 6 週間	85/72 14.0 歳（1～61）
PTC923-MD-004-PKU（5.3.5.4）	44 施設 16 ヵ国	実施中 2022 年 2 月 14 日～2025 年 2 月 4 日 [c]（中間報告）	第 3 相、非盲検、非対照	経口 7.5、15、30、60 mg/kg/日 [b]	安全性、有効性、QOL	N=223（実際の組入れ数）[c] N=約 200（予定組入れ数）	少なくとも 12 ヵ月（全例）	108/115 13.0 歳（0.2～55.0）
非併合試験								
PKU-002（5.3.5.1）	4 施設（オーストラリアの 3 施設及び欧州の 1 施設）	完了 2018 年 10 月 24 日～2019 年 11 月 18 日	第 2 相、無作為化、ダブルクロスオーバー、非盲検、実薬対照	経口 Sepiapterin 20 mg/kg/日 60 mg/kg/日 サプロプテリン 20 mg/kg/日	Proof-of-concept PD、有効性及び安全性	N=24	投与順序あたり 1 週間	8/16 26.5 歳（18～43）

略語：CSR=治験総括報告書、F=女性、ID=識別番号、M=男性、PD=薬力学、PK=薬物動態、PKU=フェニルケトン尿症、QOL=生活の質

[a] 終了日は最終 CSR の作成日と定義する。

[b] 被験者の年齢に応じて体重に基づく用量を割り付けた。

[c] PTC923-MD-004-PKU 試験の 2025 年 2 月 4 日までの安全性データを PTC923-MD-003-PKU 試験のデータと併合した。

出典：PKU-002 試験の CSR、PTC923-MD-003-PKU 試験の CSR 及び PTC923-MD-004-PKU 試験の Table 14.1.5.1

Table 2. PKU 患者を対象とした臨床試験の要約

試験 ID	FPFV～LPLV	グローバル治験実施計画書の版：承認日（治験実施計画書の各版の承認時点での総組入れ例数）[a]	SAP の版：承認日	データベースロック日	中間解析の日付
PTC923-MD-003-PKU	2021 年 9 月 30 日～2023 年 4 月 3 日	第 1.0 版：2021 年 3 月 23 日（0） 第 2.0 版：2021 年 7 月 15 日（0） 第 3.0 版：2021 年 12 月 6 日（5） 第 4.0 版：2022 年 1 月 13 日（5） 第 5.0 版：2022 年 6 月 24 日（11） 総組入れ例数：157 例 変更点の要約	第 1.0 版：2023 年 4 月 13 日	2023 年 5 月 11 日	NA
PTC923-MD-004-PKU	2022 年 2 月 14 日～実施中	第 1.0 版：2021 年 3 月 23 日（0） 第 2.0 版：2021 年 7 月 12 日（0） 第 3.0 版：2021 年 12 月 6 日（0） 第 4.0 版：2022 年 2 月 7 日（0） 第 5.0 版：2023 年 1 月 5 日（24） 第 6.0 版：2023 年 2 月 3 日（37） 第 7.0 版：2023 年 11 月 7 日（0） 第 8.0 版：2024 年 2 月 1 日（0） 第 9.0 版：2024 年 9 月 20 日（0） 2025 年 2 月 4 日時点の総組入れ例数：226 例 変更点の要約	Interim SAP 第 1.0 版：2023 年 9 月 22 日 Interim SAP 第 1.0 版（日本）：2024 年 10 月 7 日	2025 年 2 月 4 日（中間ソフトロック）	Interim CSR 作成日：2025 年 5 月 23 日（データカットオフ日：2025 年 2 月 4 日）
PKU-002	2018 年 10 月 24 日～2019 年 7 月 8 日	第 1.0 版：2018 年 4 月 27 日（0）	第 1.0 版：2019 年 2 月 8 日	2019 年 7 月 24 日	NA

略語：CSR=治験総括報告書、FPFV=最初の患者の初回来院日、ID=識別番号、LPLV=最後の患者の最終来院日、NA=該当せず、PKU=フェニルケトン尿症、SAP=統計解析計画書

[a] 治験実施計画書の各版の承認時点での総組入れ例数は、治験実施計画書の各版が PTC 社内で承認された時点で治験薬の初回投与を受けていた被験者数と定義する。

出典：PKU-002 試験の CSR、PTC923-MD-003-PKU 試験の CSR 及び PTC923-MD-004-PKU 試験の Interim CSR

1.1.1.1 PTC923-MD-003-PKU 試験

PTC923-MD-003-PKU 試験は、年齢を問わない幅広い PKU 患者集団［古典的 PKU（cPKU）及び BH_4 に対する反応の記録がある患者を含む］を対象として、sepiapterin+標準治療［フェニルアラニン（Phe）制限食と定義］の有効性をプラセボ+標準治療と比較する多施設共同、プラセボ対照、二重盲検、無作為化試験であり、本試験は完了している。

パート 1 では、以下に示すように sepiapterin（年齢に応じた用量）を非盲検下で 14 日間 1 日 1 回経口投与し、その後 14 日間以上の sepiapterin ウォッシュアウト期間を設け、sepiapterin に対する反応性を評価した。

- 生後 0 ヵ月～6 ヵ月未満：7.5 mg/kg/日
- 生後 6 ヵ月～12 ヵ月未満：15 mg/kg/日
- 生後 12 ヵ月～2 歳未満：30 mg/kg/日
- 2 歳以上：60 mg/kg/日

パート 1 での sepiapterin に対する反応性に基づき、次のようにした。

- 血中 Phe 濃度低下率が 15%未満であった被験者は「ノンレスポンダー」とみなされ、試験を中止した。
- 血中 Phe 濃度低下率が 15%以上であった 2 歳以上の被験者はパート 2 に移行した。
- 血中 Phe 濃度低下率が 15%以上であった 2 歳未満の被験者は、非盲検長期投与試験である PTC923-MD-004-PKU 試験に直接移行することができた。

パート 2 では、全適格例を sepiapterin 群又はプラセボ群に 1:1 の比で無作為に割り付けた。被験者をパート 1 における平均血中 Phe 濃度低下率に基づいて層別化し、sepiapterin 群とプラセボ群で均等に分布させた。さらに、ベースライン時の血中 Phe 濃度に基づいて被験者を層別化し、sepiapterin 群又はプラセボ群に均一に分布させた。

Sepiapterin 群の被験者に対し、以下のように 2 週ごとに規定の用量漸増を実施した。

- Week 1 及び 2：20 mg/kg/日
- Weeks 3 及び 4：40 mg/kg/日
- Weeks 5 及び 6：60 mg/kg/日

プラセボ群の被験者には、sepiapterin 群の用量漸増に合わせて sepiapterin と同じ分量のプラセボを投与した。パート 2 における 6 週間の投与後、すべての被験者が非盲検長期投与試験（PTC923-MD-004-PKU 試験）に移行することができた。

安全性評価として、試験治療下で発現した有害事象（TEAE）、身体所見、バイタルサイン、ECG 及び臨床検査値を評価した。

1.1.1.2 PTC923-MD-004-PKU 試験

PTC923-MD-004-PKU 試験は、PKU 患者を対象に（i）sepiapterin の長期安全性及び（ii）食事性 Phe 耐性を評価する第 3 相、多施設共同、非盲検試験であり、現在実施中である。

適格被験者は以下のとおりである。

- 先行試験を完了した被験者：PTC Therapeutics が実施した先行第 3 相試験を完了した被験者

特定の治験実施医療機関（日本を含む）でのみ、以下の被験者を組入れ可としている。

- 先行試験に参加していないコントロール良好な被験者：先行試験に参加しておらず、試験登録時に血中 Phe 濃度が 360 µmol/L 未満の被験者
- 先行試験に参加していないコントロール不良な被験者：先行試験に参加しておらず、試験登録時に血中 Phe 濃度が 360 µmol/L 以上の被験者

先行試験に参加していない被験者候補は全例がスクリーニング手順を受ける。スクリーニングを通過した後、先行試験に参加していない被験者のうち血中 Phe 濃度がコントロールされている（360 µmol/L 未満）被験者については、sepiapterin 反応性を評価するためにタンパク質／Phe 負荷試験を実施する。反応性は、sepiapterin 投与後のいずれかの時点（1、8 又は 24 時間）で血中 Phe 濃度が sepiapterin 投与前のベースラインに比べ 15%以上低下することと定義し、これを達成した被験者は反応例に分類され、直ちに又は反応性の確認から 14 日以内に試験参加を継続する必要がある。

全例を対象に、投与期間は少なくとも 12 ヵ月間又は有効性の欠如、有害事象による中止、投与中止若しくは sepiapterin が特定の国で承認され市販されるまで、非盲検下で sepiapterin を 1 日 1 回経口投与する。

被験者には、試験登録後に年齢に応じて以下の体重に基づく用量を割り当て、最長 38 ヵ月間投与した。

- 生後 0 ヵ月～6 ヵ月未満：最大 7.5 mg/kg/日
- 生後 6 ヵ月～12 ヵ月未満：最大 15 mg/kg/日
- 生後 12 ヵ月～2 歳未満：最大 30 mg/kg/日
- 2 歳以上：最大 60 mg/kg/日

治験薬投与の詳細な基準については、PTC923-MD-004-PKU 試験の治験実施計画書 6.5 項を参照のこと。

安全性評価として、TEAE、身体所見、バイタルサイン、ECG 及び臨床検査値を評価した。

実施中の PTC923-MD-004-PKU 試験の安全性データは、2025 年 2 月 4 日をデータカットオフ日としたデータである。

1.1.1.3 PKU-002 試験

PKU-002 試験は、PKU 患者を対象に sepiapterin の血中 Phe 濃度低下効果、安全性及び忍容性を評価する第 2 相、無作為化、ダブルクロスオーバー、非盲検、実薬対照、直接比較、all-comers 試験であり、本試験は完了している。

組み入れた被験者には、sepiapterin 20 mg/kg/日、sepiapterin 60 mg/kg/日及びサプロプテリン 20 mg/kg/日をダブルクロスオーバー法によりそれぞれ 1 週間投与し、各投与期間の間に 1 週間のウォッシュアウト期間を設けた。

TEAE、臨床検査、バイタルサイン、身体所見及び ECG に基づき、sepiapterin の安全性及び忍容性をサプロプテリンと比較して評価した。

1.1.2 その他の適応症を対象とした試験

PKU 以外の適応症を対象とした sepiapterin の臨床試験 2 試験［女性の中等度～重度の糖尿病性胃不全麻痺患者を対象とした試験（GAS-001 試験）及び PBD 患者を対象とした試験（PBD-001 試験）］が完了している。PKU 以外の適応症を対象とした sepiapterin の臨床試験の一覧表を Table 3 に示す。

これらの試験の安全性データは個々の試験ごとに示し、併合解析には含めなかった。

Table 3. 安全性情報が得られているその他の適応症を対象とした臨床試験の概要（非併合）

試験 ID（第 5 部の項）	**治験実施医療機関の数及び所在地**	**試験の進捗状況** **試験開始日及び終了日** [a]	**デザイン及び対照の種類**	**用量、投与経路及び投与レジメン**	**試験の目的**	**被験者数（N）**	**投与期間**	**性別 M/F** **年齢中央値（範囲）**	**適応症**
GAS-001（5.3.5.2）	7 施設（このうち被験者組入れ済みの施設は 5 施設） すべて米国の施設	完了 2019 年 2 月 27 日～2020 年 3 月 9 日	第 2 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照	経口 Sepiapterin 20 mg/kg 又はプラセボに 1:1 の比で無作為化	安全性及び有効性	N=21 20 mg/kg（N=10） プラセボ（N=11）	2 週間	0/21 53.5 歳（23～75）	中等度～重度の糖尿病性胃不全麻痺を有する女性
PBD-001（5.3.5.2）	3 施設 すべて米国の施設	完了 2019 年 1 月 3 日～2021 年 6 月 4 日	第 1/2 相、無作為化、非盲検、被験者内用量漸増	コホート 1 2.5 mg/kg/日を 7 日間投与した後、ウォッシュアウトを経て、10 mg/kg/日に増量して 7 日間投与 コホート 2 5 mg/kg/日を 7 日間投与した後、ウォッシュアウトを経て、20 mg/kg/日に増量して 7 日間投与	安全性、PK 及び有効性	N=8 コホート 1（N=4） コホート 2（N=4）	2 週間	5/3 10.50 歳（2.2～20.0）	原発性 BH_4 欠損症

略語：BH_4=テトラヒドロビオプテリン、CSR=治験総括報告書、F=女性、ID=識別番号、M=男性、PK=薬物動態
[a] 終了日は CSR の作成日と定義する。
出典：GAS-001 試験の CSR 及び PBD-001 試験の CSR

1.1.2.1 GAS-001 試験

GAS-001 試験は、女性の中等度～重度の糖尿病性胃不全麻痺患者を対象に、sepiapterin を反復投与したときの胃の調節に及ぼす影響、安全性及び忍容性を評価する第 2 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であり、本試験は完了している。

適格な被験者を sepiapterin 20 mg/kg/日又はプラセボの 2 週間投与のいずれかに 1:1 の比で無作為に割り付けた。

安全性は、TEAE、忍容性、バイタルサイン、心血管機能（安静時 12 誘導 ECG を含む）、身体所見及び安全性臨床検査評価に基づいて評価した。

1.1.2.2 PBD-001 試験

PBD-001 試験は、PBD 患者を対象に sepiapterin の安全性、薬物動態（PK）及び有効性の予備的エビデンスを評価するようにデザインされた第 1/2 相、無作為化、非盲検、被験者内用量漸増試験であり、本試験は完了している。

被験者に sepiapterin を計 14 日間投与した［7 日間の投与期間を 2 つ設け、各投与期間の間に 3 日（±1 日）間のウォッシュアウト期間を設けた］。被験者を以下に示す 2 つのコホートのいずれかに無作為に割り付け、被験者内用量漸増により各コホートで異なる用量を投与することにより sepiapterin の 2 つの用量を評価した。

- コホート 1：第 1 期に sepiapterin を 2.5 mg/kg/日の用量で 7 日間投与し、3 日（±1 日）間のウォッシュアウト期間を経て、第 2 期に 10 mg/kg/日の用量で 7 日間投与（計 14 日間投与）
- コホート 2：第 1 期に sepiapterin を 5 mg/kg/日の用量で 7 日間投与し、3 日（±1 日）間のウォッシュアウト期間を経て、第 2 期に 20 mg/kg/日の用量で 7 日間投与（計 14 日間投与）

安全性は、TEAE、バイタルサイン、心血管機能（安静時 12 誘導 ECG を含む）、身体所見及び安全性臨床検査評価に基づいて評価した。

1.1.3 健康被験者を対象とした試験

健康被験者を対象とした sepiapterin の第 1 相臨床薬理試験 5 試験が完了している。これらの試験の詳細を以下に示す。

- ヒト初回投与、単回及び反復漸増投与、PK／薬力学（PD）、食事の影響試験（PKU-001 試験）
- バイオアベイラビリティ及び食事の影響試験（PTC923-MD-005-HV 試験）
- 日本人に対するエスノブリッジング及び食事の影響試験（PTC923-MD-007-HV 試験）
- 吸収、代謝及び排泄試験（PTC923-MD-008-HV 試験）
- 薬物相互作用（DDI）試験（PTC923-DDI-101-HV 試験）

なお、健康被験者を対象とした thorough QT 試験 1 試験も完了している（PTC923-TQT-102-HV 試験を参照のこと）。

健康被験者を対象とした sepiapterin の臨床薬理試験の一覧表を Table 4 に示す。

これらの試験の安全性データは個々の試験ごとに示し、併合解析には含めなかった。

Table 4. 安全性情報が得られている健康被験者を対象とした臨床試験の概要（非併合）

試験 ID（第 5 部の項）	**治験実施医療機関の数及び所在地**	**試験の進捗状況** **試験開始日及び終了日 [a]**	**デザイン及び対照の種類**	**用量、投与経路及び投与レジメン**	**試験の目的**	**被験者数（N）**	**投与期間**	**性別 M/F** **年齢中央値（範囲）**	**適応症**
PKU-001（5.3.3.1）	オーストラリアの 1 施設	完了 2017 年 11 月 9 日～2018 年 10 月 15 日	第 1 相、無作為化、ヒト初回投与、2 パート（SAD 及び MAD）試験	パート A 単回投与 Sepiapterin 2.5、7.5、10、20、40、80 mg/kg サプロプテリン 2.5、7.5、20 mg/kg 又はプラセボ パート B Sepiapterin 5、20、60 mg/kg 又はプラセボ	パート A 単回漸増投与の安全性及び PK、サプロプテリンとの PK プロファイルの比較並びに食事の影響 パート B 反復漸増投与の安全性及び PK	パート A N=59 Sepiapterin 2.5、7.5、20、40、80 mg/kg（各 N=6） Sepiapterin 10 mg/kg（N=12） サプロプテリン 2.5、7.5、20 mg/kg（各 N=3） プラセボ（N=8） パート B N=24 Sepiapterin 5、20、60 mg/kg（各 N=6） プラセボ（N=6）	パート A 単回投与 パート B 7 日間	パート A 28/31 範囲：18～65 パート B 9/15 範囲：18～57	健康被験者

試験 ID（第 5 部の項）	**治験実施医療機関の数及び所在地**	**試験の進捗状況** **試験開始日及び終了日 [a]**	**デザイン及び対照の種類**	**用量、投与経路及び投与レジメン**	**試験の目的**	**被験者数（N）**	**投与期間**	**性別 M/F** **年齢中央値（範囲）**	**適応症**
PTC923-MD-005-HV（5.3.1.2）	オーストラリアの 1 施設	完了 2021 年 11 月 22 日～2023 年 9 月 19 日	独立した 2 つのパート（バイオアベイラビリティ及び食事の影響）からなる第 1 相、非盲検、無作為化、単回投与、クロスオーバー試験	パート A： 第 1/2 相試験用製剤 20 mg/kg 及び 60 mg/kg 並びに第 3 相試験用製剤 20 mg/kg 及び 60 mg/kg パート B 20 mg/kg、空腹時又は高脂肪食摂取後 60 mg/kg、空腹時又は高脂肪食摂取後	パート A 2 製剤（第 1/2 相試験用製剤及び第 3 相試験用製剤）及び 2 用量の sepiapterin の相対的バイオアベイラビリティ試験 パート B 第 3 相試験用製剤の食事の影響試験	パート A N=18 パート B N=14	パート A Day 1、4、7 及び 10 に単回投与 パート B Day 1、4、7 及び 10 に単回投与	パート A 8/10 25.5 歳（18～47） パート B 6/8 26.5 歳（19-35）	健康被験者
PTC923-MD-007-HV（5.3.3.3）	英国の 1 施設	完了 20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	第 1 相、非盲検、単回投与試験	コホート 1 及び 4 20 mg/kg 単回投与 コホート 2 及び 5 40 mg/kg 単回投与 コホート 3 60 mg/kg 単回投与	日本人及び非日本人被験者における PK 及び安全性並びに日本人被験者における食事の影響	N=60 日本人 N=30 非日本人 N=30	コホート 1、3 及び 4 単回投与 コホート 2 及び 5 単回投与（2 回）	34/26 32.0 歳 （20～55）	健康被験者

試験 ID（第 5 部の項）	治験実施医療機関の数及び所在地	試験の進捗状況 試験開始日及び終了日 [a]	デザイン及び対照の種類	用量、投与経路及び投与レジメン	試験の目的	被験者数（N）	投与期間	性別 M/F 年齢中央値（範囲）	適応症
PTC923-MD-008-HV（5.3.3.1）	米国の 1 施設	完了 20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	第 1 相、非盲検、非無作為化試験	^{14}C-sepiapterin 約 100 µCi を含む sepiapterin 4,000 mg の単回投与	吸収、代謝及び排泄並びに安全性	N=8	単回投与	8/0 47.5 歳（23～55）	男性健康被験者
PTC923-DDI-101-HV（5.3.3.4）	米国の 1 施設	完了 20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	第 1 相、非盲検、単回投与、固定順序、4 期クロスオーバー試験	Sepiapterin 20 mg/kg 及び 60 mg/kg クルクミン 2 g ロスバスタチン 10 mg	BH_4 の PK に対する BCRP 阻害物質の影響及び BCRP 基質の PK に対する sepiapterin の影響	N=29	Sepiapterin：Day 1、5 及び 15 に単回投与 クルクミン：Day 5 に単回投与 ロスバスタチン：Day 9 及び 15 に単回投与	17/12 37.0 歳（24～53）	健康被験者
PTC923-TQT-102-HV（5.3.4.1）	米国の 1 施設	完了 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	第 1 相、無作為化、プラセボ及び陽性対照、部分盲検試験	Sepiapterin 60 mg/kg 及び 120 mg/kg モキシフロキサシン 400 mg プラセボ	安全性、忍容性、PK、濃度-QTc 関係	N=32	Sepiapterin 60 mg/kg、sepiapterin 120 mg/kg、プラセボ及びモキシフロキサシン 400 mg の単回投与（各投与間に 4 日以上の間隔を設ける）	16/16 38.0 歳（24～54）	健康被験者

略語：BCRP=乳癌耐性タンパク質、BH_4=テトラヒドロビオプテリン、CSR=治験総括報告書、F=女性、ID=識別番号、M=男性、MAD=反復漸増投与、PK=薬物動態、QTc=心拍数で補正した QT 間隔、SAD=単回漸増投与

[a] 終了日は最終 CSR の作成日と定義する。

出典：PKU-001 試験、PTC923-MD-005-HV 試験、PTC923-MD-007-HV 試験、PTC923-MD-008-HV 試験及び PTC923-DDI-101-HV 試験の CSR

1.1.3.1 PKU-001 試験

PKU-001 試験は、健康被験者を対象として、単回漸増投与（パート A）後に反復漸増投与（パート B）を実施するとともに、食事の影響の評価及び実薬対照（サプロプテリン）との用量ごとの PK の比較を行う第 1 相、ヒト初回投与、2 パート試験であり、本試験は完了している。

パート A の目的は、健康被験者に単回漸増投与したときの sepiapterin の PK、安全性及び忍容性を評価すること、sepiapterin とサプロプテリンの PK プロファイルを比較すること並びに空腹時投与時と食後投与時の sepiapterin の PK プロファイルを比較することであった。パート A は以下の 6 つのコホートで構成された。

- コホート 1：sepiapterin 2.5 mg/kg、サプロプテリン 2.5 mg/kg 又はプラセボ（6:3:2 の比で無作為化）
- コホート 2：sepiapterin 7.5 mg/kg、サプロプテリン 7.5 mg/kg 又はプラセボ（6:3:1 の比で無作為化）
- コホート 3：sepiapterin 20 mg/kg、サプロプテリン 20 mg/kg 又はプラセボ（6:3:1 の比で無作為化）
- コホート 4：sepiapterin 40 mg/kg 又はプラセボ（3:1 の比で無作為化）
- コホート 5：sepiapterin 80 mg/kg 又はプラセボ（3:1 の比で無作為化）
- コホート 6：sepiapterin 10 mg/kg を空腹時に投与し、その後 7 日間のウォッシュアウト期間を経て sepiapterin 10 mg/kg を食後に投与（クロスオーバーデザイン）

パート B の目的は、健康被験者を対象に、sepiapterin の反復漸増投与の安全性、忍容性及び PK プロファイルを評価することであった。パート B は、以下の 3 つのコホートで構成され、sepiapterin 又はプラセボに 2:1 の比で無作為に割り付け、被験者に 7 日間投与した。

- コホート 1：sepiapterin 5 mg/kg 又はプラセボ
- コホート 2：sepiapterin 20 mg/kg 又はプラセボ
- コホート 3：sepiapterin 60 mg/kg 又はプラセボ
- 安全性は、TEAE、身体所見、バイタルサイン、ECG 及び臨床検査により評価した。

1.1.3.2 PTC923-MD-005-HV 試験

PTC923-MD-005-HV 試験は、独立した 2 つのパートで構成される第 1 相、非盲検、無作為化、単回投与、クロスオーバー試験であり、本試験は完了している。被験者は本試験の以下のいずれか 1 つのパートにのみ参加することが可能であった。

- パート A：2 製剤（第 1/2 相試験用製剤及び第 3 相試験用製剤）及び 2 用量の sepiapterin の相対的バイオアベイラビリティ試験
- パート B：第 3 相試験用製剤の食事の影響試験

パート A は、sepiapterin を 20 mg/kg 及び 60 mg/kg の用量で投与したとき並びに sepiapterin を 2 種類の製剤で投与したときの分析対象物質 BH_4 及び sepiapterin の相対的バイオアベイラビリティ並びに安全性、忍容性及び嗜好性を評価するようにデザインされた。被験者はクロスオーバー法により 4 つの期間のそれぞれで sepiapterin の単回投与を受け、各投与期間の間には 3 日間のウォッシュアウト期間を設けた。

パート B は、2 つの用量の sepiapterin に対する食事の影響並びに安全性及び忍容性を評価するようにデザインされた。被験者はクロスオーバー法により 4 つの期間のそれぞれで空腹時又は高脂肪食摂取後に sepiapterin 20 mg/kg 又は 60 mg/kg の単回投与を受け、各投与期間の間には 3 日間のウォッシュアウト期間を設けた。

安全性は、TEAE、身体所見、バイタルサイン、ECG 及び臨床検査により評価した。

1.1.3.3 PTC923-MD-007-HV 試験

PTC923-MD-007-HV 試験は、日本人及び非日本人の成人健康被験者を対象とした sepiapterin の第 1 相、非盲検、単回投与試験であり、本試験は完了している。本試験の目的は、日本人及び非日本人被験者における BH_4 及び sepiapterin の PK、安全性及び忍容性並びに日本人被験者における sepiapterin の PK に対する食事の影響を検討することであった。

本試験は、それぞれ日本人被験者 6 例と非日本人被験者 6 例からなる 5 つのコホートに均等に分けられた。被験者は割り付けられたコホートに従って以下のとおり投与を受けた。

- コホート 1、2（非日本人被験者のみ）、3、4 及び 5（非日本人被験者のみ）の被験者には、低脂肪食摂取後に以下のように sepiapterin を単回投与した。
  - コホート 1 及び 4：20 mg/kg
  - コホート 2 及び 5：40 mg/kg
  - コホート 3：60 mg/kg
- コホート 2 及び 5（日本人被験者のみ）では、2 つの投与期間を設け、最初の投与期間で低脂肪食摂取後又は空腹時に sepiapterin 40 mg/kg を投与し、3 日間のウォッシュアウト期間の後、最初の投与期間とは逆の食事状態下で 2 回目の sepiapterin 40 mg/kg の投与を行う 2 つの投与順序のいずれかに被験者を無作為に割り付けた。

安全性は、TEAE、身体所見、バイタルサイン、ECG 及び臨床検査により評価した。

1.1.3.4 PTC923-MD-008-HV 試験

PTC923-MD-008-HV 試験は、男性の健康被験者を対象とした第 1 相、非盲検、非無作為化、吸収、代謝及び排泄試験であり、本試験は完了している。本試験の目的は、sepiapterin 4,000 mg（^{14}C-sepiapterin 約 100 μCi を含む）を単回経口投与したときのマスバランス、総放射能の PK、代謝物プロファイル及び分布並びに安全性及び忍容性を評価することであった。

安全性は、TEAE、身体所見、バイタルサイン、12 誘導 ECG 及び臨床検査により評価した。

1.1.3.5 PTC923-DDI-101-HV 試験

PTC923-DDI-101-HV 試験は、乳癌耐性タンパク質（BCRP）阻害物質であるクルクミンが sepiapterin 代謝物 BH_4 の PK に及ぼす影響及び sepiapterin が BCRP 基質ロスバスタチンの PK に及ぼす影響を検討する第 1 相、非盲検、単回投与、固定順序、4 期クロスオーバー試験であり、本試験は完了している。

すべての被験者に以下の投与を行った。

- 第 1 投与期：Day 1 に sepiapterin 20 mg/kg を単回投与し、4 日間ウォッシュアウト
- 第 2 投与期：Day 5 にクルクミン 2 g 及び sepiapterin 20 mg/kg を単回投与し、4 日間ウォッシュアウト
- 第 3 投与期：ロスバスタチン 10 mg を単回投与し、6 日間ウォッシュアウト
- 第 4 投与期：ロスバスタチン 10 mg 及び sepiapterin 60 mg/kg を単回投与

安全性は、TEAE、身体所見、バイタルサイン、12 誘導 ECG 及び臨床検査により評価した。

1.1.3.6 PTC923-TQT-102-HV 試験

PTC923-TQT-102-HV 試験は、成人健康被験者に sepiapterin を投与したときの安全性、忍容性、PK 及び濃度-心拍数で補正した QT 間隔（QTc）関係を評価する第 1 相、無作為化、プラセボ対照試験である。

被験者は、それぞれの投与順序に従い、(i) sepiapterin 60 mg/kg、(ii) sepiapterin 120 mg/kg、(iii) プラセボ及び (iv) モキシフロキサシン（400 mg）の単回投与（順不同）を受けた。各投与を高脂肪高カロリー食摂食後に行った。

安全性は、TEAE、身体所見、バイタルサイン、12 誘導心電図及び臨床検査により評価した。

1.2 全般的な曝露状況

安全性データカットオフ日（2025 年 2 月 4 日）時点で、656 例が sepiapterin の投与を 1 回以上受けている。Sepiapterin 曝露期間は 278.38 患者・年で、これには PKU 患者における 261.43 患者・年の曝露期間（PTC923-MD-003-PKU 試験と PTC923-MD-004-PKU 試験の併合安全性データベースでは 252.50 患者・年）が含まれる（PTC923-JNDA RMP2025_Table 1; ISS Table 1.1.3）。安全性データカットオフ日の時点で、PTC923-TQT-102-HV 試験が完了し、健康被験者 31 例が sepiapterin の投与を 1 回以上受けていた。

完了したすべての臨床試験における最高用量別及び連続投与期間別の sepiapterin への全曝露状況の要約を Table 5 に示す。実施中の試験（PTC923-MD-004-PKU 試験）については本表から除外した。

Table 5. 完了したすべての臨床試験における sepiapterin への曝露状況の要約

投与レジメン	被験者数
単回投与（mg/kg）	
2.5	6
7.5	6
10	12
20	18[a,b]
40	30
60	145[a,b,c]
80	6
120	31[d]
4,000 mg（^{14}C-sepiapterin 約 100 µCi を含む）	8
反復投与（mg/kg/日）	
5（最長 1 週間）	6
10（最長 1 週間）	4[c]
20（最長 1 週間）	10[e,f]
20（最長 2 週間）	10
30（最長 2 週間）	3
60（最長 1 週間）	30[f]
60（最長 2 週間）	154[g]
総投与例数	**419**

略語：CSR=治験総括報告書

[a] PTC923-MD-005-HV 試験で sepiapterin 60 mg/kg の単回投与を受けた 32 例は、sepiapterin 20 mg/kg の単回投与も受けた。これらの被験者については、投与を受けた最高用量である 60 mg/kg の区分にのみ計上した。

[b] PTC923-DDI-101-HV 試験で sepiapterin 60 mg/kg の単回投与を受けた 29 例は、sepiapterin 20 mg/kg の単回投与も受けた。これらの被験者については、投与を受けた最高用量である 60 mg/kg の区分にのみ計上した。

[c] PBD-001 試験で sepiapterin 10 mg/kg/日の 1 週間の投与を受けた 4 例は、sepiapterin 2.5 mg/kg/日の 1 週間の投与も受けた。これらの被験者については、連続で投与を受けた最高用量である 10 mg/kg/日（1 週間）の区分にのみ計上した。

[d] PTC923-TQT-102-HV 試験はクロスオーバー試験であった。被験者は sepiapterin 60 mg/kg、sepiapterin 120 mg/kg 又はプラセボのいずれかの単回投与に無作為割付けされ、その後、他の投与群にクロスオーバーした。

[e] PBD-001 試験で sepiapterin 20 mg/kg/日の 1 週間の投与を受けた 4 例は、sepiapterin 5 mg/kg/日の 1 週間の投与も受けた。これらの被験者については、連続で投与を受けた最高用量である 20 mg/kg/日（1 週間）の区分にのみ計上した。

[f] PKU-002 試験に組み入れられた 24 例は、sepiapterin 20 mg/kg/日の 1 週間の投与及び sepiapterin 60 mg/kg/日の 1 週間の投与を受けた。これらの被験者については、連続で投与を受けた最高用量である 60 mg/kg/日（1 週間）の区分にのみ計上した。

[g] Sepiapterin 60 mg/kg/日を最長 2 週間投与した 154 例のうち、44 例は PTC923-MD-003-PKU 試験のパート 1 のみに参加し、54 例は PTC923-MD-003-PKU 試験のパート 1 で sepiapterin の投与を受け、その後パート 2 でプラセボに無作為割付けされ、56 例は PTC923-MD-003-PKU 試験のパート 1 とパート 2 の両方で sepiapterin 60 mg/kg/日の投与を受けた。PTC923-MD-003-PKU 試験のパート 1 とパート 2 の両方で sepiapterin の投与を受けた 56 例は、20 mg/kg/日の 2 週間の投与を受けた後、40 mg/kg/日の 2 週間の投与を受け、その後 60 mg/kg/日の 2 週間の投与を受けた（計 6 週間の投与を受けた）。これらの被験者については、連続で投与を受けた最高用量である 60 mg/kg/日（2 週間）の区分にのみ計上した。

注：個々の試験で用量を漸増した症例については、各被験者に投与された最高用量でのみ計上した。

出典：PKU-002 試験、PTC923-MD-003-PKU 試験、GAS-001 試験、PBD-001 試験、PKU-001 試験、PTC923-MD-005-HV 試験、PTC923-MD-007-HV 試験、PTC923-MD-008-HV 試験、PTC923-DDI-101-HV 試験及び PTC923-TQT-102-HV 試験の CSR

1.2.1 PKU 患者を対象とした試験（PTC923-MD-003-PKU 試験及び PTC923-MD-004-PKU 試験）における曝露状況の併合データ

PKU 患者を対象とした試験（PTC923-MD-003-PKU 試験及び PTC923-MD-004-PKU 試験）の併合安全性データでは、sepiapterin への総曝露期間は 252.50 患者・年、プラセボへの総曝露期間は 6.2 患者・年である（Table 6）。Sepiapterin への曝露期間の大部分は 60 mg/kg/日の用量で投与したときのものである（237.77 年）。計 117 例（42.4%）の被験者が 1 年以上にわたり sepiapterin に曝露されている（ISS Table 1.1.3）。

年齢群別の曝露状況を Integrated Summary of Safety（ISS）Table 1.1.3.1 に示し、年齢群別の sepiapterin への総曝露期間（患者・年）の要約を以下に示す。

- 2 歳未満：14.22 患者・年
- 2 歳以上 6 歳未満：29.54 患者・年
- 6 歳以上 12 歳未満：59.78 患者・年
- 12 歳以上 18 歳未満：67.11 患者・年
- 18 歳以上：81.84 患者・年

Table 6. PTC923-MD-003-PKU 試験及び PTC923-MD-004-PKU 試験を併合した場合の曝露状況の要約（安全性解析対象集団）

パラメータ 統計量／区分	Sepiapterin							プラセボ （N=54）
	7.5 mg/kg （N=7）	15 mg/kg （N=5）	20 mg/kg （N=56）	30 mg/kg （N=31）	40 mg/kg （N=56）	60 mg/kg （N=249）	全体 （N=276）	
曝露期間（週）[a]								
n	7	5	56	31	56	249	276	54
平均値（SD）	7.449 (12.6535)	15.20 (11.3302)	1.992 (0.0573)	13.442 (16.2399)	2.00 (0.0)	49.826 (48.2517)	47.736 (48.45)	5.995 (0.2167)
中央値 （最小値、最大値）	3.857 (0.14, 35.86)	16.143 (0.14, 27.71)	2.0 (1.57, 2)	4.714 (0.14, 66.71)	2.0 (2.0, 2.0)	47.143 (0.14, 157.29)	19.214 (0.14, 160)	6.0 (5.43, 7.29)
曝露期間区分、n（%）								
1 週間以内	1 (14.3)	1 (20)	0	6.0 (19.4)	0	13 (5.2)	20 (7.2)	0
1 週間超 2 週間以内	2 (28.6)	0	56 (100.0)	2.0 (6.5)	56 (100.0)	52 (20.9)	52 (18.8)	0
2 週間超 12 週間以内	3 (42.9)	1 (20)	0	10 (32.3)	0	42 (16.9)	50 (18.1)	54 (100.0)
12 週間超 26 週間以内	0	2 (40)	0	7 (22.6)	0	12 (4.8)	19 (6.9)	0
26 週間超 52 週間以内	1 (14.3)	1 (20)	0	5 (16.1)	0	16 (6.4)	18 (6.5)	0
52 週間超	0	0	0	1 (3.2)	0	114 (45.8)	117 (42.4)	0
累積曝露期間区分、n（%）								
1 週間以上	6 (85.7)	4 (80)	56 (100)	25 (80.6)	56 (100.0)	237 (95.2)	257 (93.1)	54 (100.0)
2 週間以上	4 (57.1)	4 (80)	55 (98.2)	24 (77.4)	56 (100.0)	230 (92.4)	250 (90.6)	54 (100.0)
12 週間以上	1 (14.3)	3 (60)	0	13 (41.9)	0	144 (57.8)	156 (56.5)	0
26 週間以上	1 (14.3)	1 (20)	0	6 (19.4)	0	130 (52.2)	135 (48.9)	0
52 週間以上	0	0	0	1 (3.2)	0	114 (45.8)	117 (42.4)	0
104 週間以上	0	0	0	0	0	50 (20.1)	64 (23.2)	0
総曝露患者・年（年）[b]	**1.00**	**1.46**	**2.14**	**7.99**	**2.15**	**237.77**	**252.50**	**6.2**

略語：ISS=安全性に関する統合解析、n=例数、SD=標準偏差
注：割合（%）は各投与群内の欠測データのない被験者の数を分母として算出した。
[a] 曝露期間（週）は、（治験薬の最終投与日-治験薬の初回投与日+1）/7 とする。被験者が PTC923-MD-003-PKU 試験から PTC923-MD-004-PKU 試験にかけて同じ用量で投与を受けた場合は、試験間の空白日数を除く 2 試験の投与日数を合計している。
[b] 総曝露患者・年は、治験薬投与日数/365.25 とする。
データカットオフ日：2025 年 2 月 4 日
出典：ISS、Table 1.1.3

1.2.2 個々の PKU 試験における曝露

1.2.2.1 PTC923-MD-003-PKU 試験

被験者の大部分は、治験実施計画書に従い、パート 1 で sepiapterin の非盲検投与を 14 日間受け、パート 2 で無作為割付けされた治験薬（sepiapterin 又はプラセボ）の投与を 42 日間（6 週間）受けた（Table 7）。治験薬への平均曝露期間［標準偏差（SD）］は、パート 1 で 13.9（1.25）日、パート 2 で 41.9（1.75）日であり、パート 1 及びパート 2 を通じた全体の平均曝露期間（SD）は 43.3（19.59）日であった。

全体として、パート 1 とパート 2 の両方に参加した被験者における治験薬投与期間の平均値は 56.0 日、すべての被験者（パート 1 のみに参加した被験者を含む）における治験薬投与期間の平均値は 43.3 日であった。

Table 7. PTC923-MD-003-PKU 試験における治験薬への曝露（安全性解析対象集団）

	パート 1 のみに参加した被験者（N=47）	パート 2 で無作為割付けされ、投与を受けた被験者（FAS）			全投与例（N=157）
		Sepiapterin（N=56）	プラセボ（N=54）	全体（N=110）	
曝露期間（日）[a]					
パート 1					
n	47	56	54	110	157
平均値（SD）	13.5（2.25）	14.0（0.13）	14.0（0.19）	14.0（0.16）	13.9（1.25）
中央値	14.0	14.0	14.0	14.0	14.0
最小値、最大値	2, 14	14, 15	14, 15	14, 15	2, 15
パート 2					
n	0	56	54	110	110
平均値（SD）		41.8（2.05）	42.1（1.39）	41.9（1.75）	41.9（1.75）
中央値		42.0	42.0	42.0	42.0
最小値、最大値		28, 45	40, 51	28, 51	28, 51
全体[b]					
n	47	56	54	110	157
平均値（SD）	13.5（2.25）	55.8（2.04）	56.1（1.37）	56.0（1.74）	43.3（19.59）
中央値	14.0	56.0	56.0	56.0	56.0
最小値、最大値	2, 14	42, 59	54, 65	42, 65	2, 65

略語：CSR=治験総括報告書、FAS=最大の解析対象集団、n=例数、SD=標準偏差
[a] 曝露期間（日）は、試験の各パート内の（最終投与日-初回投与日）+1 として算出した。
[b] 全体の曝露期間は試験の両パートの曝露期間の合計である。
出典：PTC923-MD-003-PKU 試験 CSR、Table 14.3.5.1

1.2.2.2 PTC923-MD-004-PKU 試験

PTC923-MD-004-PKU 試験では、223 例における安全性データカットオフ日（2025 年 2 月 4 日）時点での治験薬への曝露期間の平均値（SD）は 393.30（320.97）日である（Table 8）。被験者 7 例が 7.5 mg/kg の投与を受け［曝露期間の平均値（SD）は 52.1（88.57）日］、5 例が 15 mg/kg の投与を受け［曝露期間の平均値（SD）は 106.4（79.31）日］、被験者 30 例が 30 mg/kg の投与を受け［曝露期間の平均値（SD）は 95.8（112.63）日］、197 例が 60 mg/kg の投与を受けた［曝露期間の平均値（SD）は 426.2（318.26）日］（Table 8）。

日本人被験者 15 例における治験薬への曝露期間の平均値（SD）は 241.3（171.69）日で、非日本人被験者 208 例における曝露期間の平均値は 404.3（326.65）日であった（Table 9）。

Table 8. PTC923-MD-004-PKU 試験における治験薬への曝露（安全性解析対象集団）

n（%）	食事性 Phe 耐性評価に参加した被験者 (N=117)	食事性 Phe 耐性評価に参加しなかった被験者 (N=83)	先行試験に参加していないノンレスポンダー (N=23)	合計 (N=223)
曝露期間（日）[a]				
n	117	83	23	223
平均値（SD）	583.3 (271.87)	294.1 (306.63)	14.0 (13.27)	393.30 (320.97)
中央値（最小値、最大値）	665.0 (26, 1087)	125.0 (2, 960)	6.0 (1, 31)	376.0 (1, 1087)
曝露用量、n（%）[b]				
7.5 mg/kg	4 (3.4%)	1 (1.2%)	2 (8.7%)	7 (3.1%)
15 mg/kg	3 (2.6%)	1 (1.2%)	1 (4.3%)	5 (2.2%)
30 mg/kg	15 (12.8%)	7 (8.4%)	8 (34.8%)	30 (13.5%)
60 mg/kg	108 (92.3%)	76 (91.6%)	13 (56.5%)	197 (88.3%)
7.5 mg/kg での曝露期間 [c]（日）				
n	4	1	2	7
平均値（SD）	77.3 (116.51)	28.0 (-)	14.0 (18.38)	52.1 (88.57)
中央値（最小値、最大値）	24.0 (10, 251)	28.0 (28, 28)	14.0 (1, 27)	27.0 (1, 251)
15 mg/kg での曝露期間 [c]（日）				
n	3	1	1	5
平均値（SD）	139.3 (73.33)	113.0 (-)	1.0 (-)	106.4 (79.31)
中央値（最小値、最大値）	168.0 (56, 194)	113.0 (113, 113)	1.0 (1, 1)	113.0 (1, 194)
30 mg/kg での曝露期間 [c]（日）				
n	15	7	8	30
平均値（SD）	163.1 (122.04)	52.6 (50.18)	7.5 (10.64)	95.8 (112.63)
中央値（最小値、最大値）	124.0 (8, 453)	23.0 (22, 127)	1.0 (1, 25)	36.0 (1, 453)
60 mg/kg での曝露期間 [c]（日）				
n	108	76	13	197
平均値（SD）	553.9 (267.65)	314.6 (312.22)	18.0 (13.59)	426.2 (318.26)
中央値（最小値、最大値）	667.0 (26, 1087)	143.5 (2, 960)	27.0 (1, 31)	420.0 (1, 1087)

略語：CSR=治験総括報告書、n=例数、Phe=フェニルアラニン、SD=標準偏差
[a] 継続中の被験者の投与期間（日）は（データカットオフ日-初回投与日）+1 とする。それ以外の被験者については、投与期間（日）は（最終投与日-初回投与日）+1 とする。
[b] 1 例の被験者が複数の用量で投与を受けた場合もある。したがって、各サブグループ（列）で割合（%）の合計が 100%を超える場合がある。
[c] 各用量の曝露期間（日）は、［当該用量の最新の交付日／返却日（治験薬管理表に基づく）-当該用量の最初の交付日（治験薬管理表に基づく）+1］とする。
データカットオフ日：2025 年 2 月 4 日
出典：PTC923-MD-004-PKU 試験 CSR、Table 14.3.5.1.1

Table 9. PTC923-MD-004-PKU 試験における国／地域別（日本 vs ROW）の治験薬への曝露（安全性解析対象集団）

	日本 (N=15)	ROW (N=208)	合計 (N=223)
曝露期間（日）[a]			
n	15	208	223
平均値（SD）	241.3 (171.69)	404.3 (326.65)	393.3 (320.97)
中央値	356.0	397.5	376.0
最小値、最大値	5, 422	1, 1087	1, 1087
曝露用量、n（%）[b]			
7.5 mg/kg	1 (6.7)	6 (2.9)	7 (3.1)
15 mg/kg	1 (6.7)	4 (1.9)	5 (2.2)
30 mg/kg	2 (13.3)	28 (13.5)	30 (13.5)
60 mg/kg	14 (93.3)	183 (88)	197 (88.3)
7.5 mg/kg での曝露期間（日）[c]			
n	1	6	7
平均値（SD）	28.0 (-)	56.2 (96.33)	52.1 (88.57)
中央値	28.0	19.0	27.0
最小値、最大値	28, 28	1, 251	1, 251
15 mg/kg での曝露期間（日）[c]			
n	1	4	5
平均値（SD）	113.0 (-)	104.8 (91.48)	106.4 (79.31)
中央値	113.0	112.0	113.0
最小値、最大値	113, 113	1, 194	1, 194
30 mg/kg での曝露期間（日）[c]			
n	2	28	30
平均値（SD）	11.5 (14.85)	101.9 (114.24)	95.8 (112.63)
中央値	11.5	44	36.0
最小値、最大値	1, 22	1, 453	1, 453
60 mg/kg での曝露期間（日）[c]			
n	14	183	197
平均値（SD）	246.9 (176.82)	439.9 (322.78)	426.2 (318.26)
中央値	363.0	553.0	420.0
最小値、最大値	4, 422	1, 1087	1, 1087

略語：CSR=治験総括報告書、n=例数、ROW=その他の地域、SD=標準偏差
a：継続中の被験者の投与期間（日）は（データカットオフ日-初回投与日）+1 とする。それ以外の被験者については、投与期間（日）は（最終投与日-初回投与日）+1 とする。
b：1 例の被験者が複数の用量で投与を受けた場合もある。したがって、各サブグループ（列）で割合（%）の合計が 100%を超える場合がある。
c：各用量の曝露期間（日）は、［当該用量の最新の交付日／返却日（治験薬管理表に基づく）-当該用量の最初の交付日（治験薬管理表に基づく）+1］とする。
データカットオフ日：2025 年 2 月 4 日
出典：PTC923-MD-004-PKU 試験、Table 14.3.5.1.7 及び Table 14.3.5.1.1

1.2.2.3 PKU-002 試験

PKU-002 試験では、無作為割付けされた 24 例全例が、それぞれの投与順序に従って、1 週間の sepiapterin 20 mg/kg/日、1 週間の sepiapterin 60 mg/kg/日及び 1 週間のサプロプテリン 20 mg/kg/日の投与を受けた。

1.3 PKU 患者を対象とした個々の試験の試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

人口統計学的特性は、PKU 患者を対象とした臨床試験 3 試験それぞれの年齢及び年齢サブグループ、性別、民族、人種並びに体格指数（BMI）を試験別に示す。また、PTC923-MD-003-PKU 試験については、疾患特性として PKU の経緯、ベースライン特性として BH_4 投与歴の有無及び／又はペグバリアーゼ投与歴の有無を示す。

PTC923-MD-003-PKU 試験及び PTC923-MD-004-PKU 試験の被験者の人口統計学的特性の併合データを ISS Table 1.1.2 に示す。

その他の適応症を対象とした試験及び健康被験者を対象とした試験の人口統計学的特性及びその他の特性については、各試験の CSR を参照のこと。

1.3.1 PTC923-MD-003-PKU 試験

パート 2 では、人口統計学的特性及びベースライン特性は sepiapterin 群とプラセボ群との間でよくバランスが取れていた（Table 10）。パート 2 に移行した被験者（110 例）は、大部分が 18 歳未満（65.5%）［中央値 14 歳（範囲：2～54）］で白人（91.8%）であった。

パート 2 に移行しなかった被験者（47 例）の人口統計学的特性及びベースライン特性は、パート 2 の被験者と概ね同様であった。

Table 10. 人口統計学的特性及びベースライン特性（PTC923-MD-003-PKU 試験）（安全性解析対象集団）

	パート 1 のみに参加した被験者 (N=47)	パート 2 で無作為割付けされ、投与を受けた被験者（FAS）			全投与例 (N=157)
		Sepiapterin (N=56)	プラセボ (N=54)	全体 (N=110)	
年齢（歳）					
n	47	56	54	110	157
平均値（SD）	18.4（15.07）	16.5（11.12）	18.4（10.65）	17.4（10.88）	17.7（12.24）
中央値（最小値、最大値）	15.0（1, 61）	13.0（2, 47）	15.0（4, 54）	14.0（2, 54）	14.0（1, 61）
年齢区分、n（%）					
生後 0 ヵ月以上 6 ヵ月未満	0	0	0	0	0
生後 6 ヵ月以上 12 ヵ月未満	0	0	0	0	0
1 歳以上 2 歳未満	3（6.4）	0	0	0	3（1.9）
2 歳以上 6 歳未満	5（10.6）	7（12.5）	3（5.6）	10（9.1）	15（9.6）
6 歳以上 12 歳未満	11（23.4）	17（30.4）	12（22.2）	29（26.4）	40（25.5）
12 歳以上 18 歳未満	10（21.3）	14（25.0）	19（35.2）	33（30.0）	43（27.4）
18 歳以上	18（38.3）	18（32.1）	20（37.0）	38（34.5）	56（35.7）
性別、n（%）					
男性	28（59.6）	30（53.6）	27（50.0）	57（51.8）	85（54.1）
女性	19（40.4）	26（45.4）	27（50.0）	53（48.2）	72（45.9）
民族、n（%）					
ヒスパニック系又はラテン系	5（10.6）	8（14.3）	12（22.2）	20（18.2）	25（15.9）
非ヒスパニック系又は非ラテン系	40（85.1）	47（83.9）	42（77.8）	89（80.9）	129（82.2）
報告なし	2（4.3）	0	0	0	2（1.3）
不明	0	1（1.8）	0	1（0.9）	1（0.6）
人種、n（%）					
アメリカ先住民又はアラスカ先住民	3（6.4）	3（5.4）	2（3.7）	5（4.5）	8（5.1）
白人	41（87.2）	52（92.9）	49（90.7）	101（91.8）	142（90.4）
その他	3（6.4）	1（1.8）	3（5.6）	4（3.6）	7（4.5）
BMI（kg/m^2）					
n	47	56	54	110	157
平均値（SD）	22.95（6.43）	22.08（7.40）	22.60（4.71）	22.34（6.20）	22.52（6.26）
中央値（最小値、最大値）	22.43（13.2, 41.0）	19.75（13.8, 56.9）	22.51（14.5, 35.5）	21.08（13.8, 56.9）	21.19（13.2, 56.9）

略語：BMI=体格指数、CSR=治験総括報告書、FAS=最大の解析対象集団、n=例数、SD=標準偏差
出典：PTC923-MD-003-PKU 試験 CSR、Table 14.1.5.1

パート 2 では、PKU の疾患特性は sepiapterin 群とプラセボ群で同程度であった（Table 11）。被験者 110 例のうちの半数以上（65.5%）が出生時に PKU と診断され、大部分（82.7%）が「生化学的に定義された」非古典的 PKU 患者であった。なお、本試験では cPKU 患者の組入れ数に上限（全体の 20%）を設けた。

パート 1 のみに参加した被験者の疾患特性は、パート 2 の被験者と概ね同様であった。cPKU 患者の割合は、パート 1 のみに参加した被験者の方がパート 2 の被験者よりも高かった［それぞれ 17 例（36.2%）及び 19 例（17.3%）］。

Table 11. PKU の経緯（PTC923-MD-003-PKU 試験）（安全性解析対象集団）

	パート 1 のみに参加した被験者（N=47）	パート 2 で無作為割付けされ、投与を受けた被験者（FAS）			全投与例（N=157）
		Sepiapterin（N=56）	プラセボ（N=54）	全体（N=110）	
出生時に初めて PKU と診断された患者、n（%）					
該当	36（76.6）	38（67.9）	34（63.0）	72（65.5）	108（68.8）
非該当	11（23.4）	18（32.1）	20（37.0）	38（34.5）	49（31.2）
cPKU 患者、n（%）					
該当	17（36.2）	8（14.3）	11（20.4）	19（17.3）	36（22.9）
非該当	30（63.8）	48（85.7）	43（79.6）	91（82.7）	121（77.1）
cPKU 患者の Phe 濃度（μmol/L）					
n	17	8	11	19	36
平均値（SD）	1,495.8（641.18）	1,755.8（1,171.72）	1,776.0（511.15）	1,767.5（824.12）	1,639.2（745.75）
中央値	1,452.0	1,251.0	1,872.0	1,580.0	1,528.5
最小値、最大値	0, 2,568	1,100, 4,600	705, 2,526	705, 4,600	0, 4,600
決められた食事性タンパク質の 1 日あたりの総摂取量（g）					
n	44	54	52	106	150
平均値（SD）	50.44（47.312）	41.79（28.763）	50.05（30.394）	45.84（29.724）	47.19（35.679）
中央値	40.50	38.08	49.00	43.58	42.00
最小値、最大値	3.0, 255.0	0.0, 122.2	3.0, 114.0	0.0, 122.2	0.0, 255.0
スクリーニング時の Phe 濃度（μmol/L）[a]					
n	21	26	26	52	73
平均値（SD）	629.10（183.582）	649.38（219.687）	592.46（185.039）	620.92（203.145）	623.27（196.487）
中央値	559.00	594.65	583.35	584.50	582.30
最小値、最大値	405.5, 1,088.5	409.0, 1,333.6	310.3, 955.1	310.3, 1,333.6	310.3, 1,333.6

略語：cPKU=古典的フェニルケトン尿症、CSR=治験総括報告書、FAS=最大の解析対象集団、n=例数、Phe=フェニルアラニン、PKU=フェニルケトン尿症、SD=標準偏差

[a] スクリーニング時の値を含む直近の Phe 濃度の平均値。

出典：PTC923-MD-003-PKU 試験 CSR、Table 14.1.6.1

治験実施計画書では、BH_4 及びペグバリアーゼの投与下にないことを適格基準とした。スクリーニング時にこれらの投与下にあった被験者は、本試験のパート 1 への参加前にウォッシュアウトが必要とされた。

試験登録時点で、半数を超える被験者［80 例（51.0%）］に BH_4 の投与歴があった。診療記録に基づき、1 例（0.6%）にペグバリアーゼの投与歴があった。スクリーニング時点で、28 例（17.8%）が BH_4 又はペグバリアーゼの投与下にあった（Table 12）。

157 例中 56 例（35.7%）は BH_4 投与ノンレスポンダーであることが確認された。59 例（37.6%）は BH_4 による前治療に関する過去の状況が不明であった。また、これらの被験者では、過去の BH_4 投与に対する反応も不明であった。

Table 12. スクリーニング時の投与歴（PTC923-MD-003-PKU 試験）（安全性解析対象集団）

	パート 1 のみに参加した被験者（N=47）	パート 2 で無作為割付けされ、投与を受けた被験者（FAS）			全投与例（N=157）
		Sepiapterin（N=56）	プラセボ（N=54）	全体（N=110）	
ペグバリアーゼ又は BH_4 投与歴のある被験者					
非該当	24（51.1%）	23（41.1%）	29（53.7%）	52（47.3%）	76（48.4%）
該当	23（48.9%）	33（58.9%）	25（46.3%）	58（52.7%）	81（51.6%）
ペグバリアーゼ	0	0	1（1.9%）	1（0.9%）	1（0.6%）
BH_4	23（48.9%）	33（58.9%）	24（44.4%）	57（51.8%）	80（51.0%）
両方	0	0	0	0	0
スクリーニング時にペグバリアーゼ又は BH_4 投与下であった被験者					
非該当	43（91.5%）	40（71.4%）	46（85.2%）	86（78.2%）	129（82.2%）
該当	4（8.5%）	16（28.6%）	8（14.8%）	24（21.8%）	28（17.8%）
ペグバリアーゼ	0	0	1（1.9%）	1（0.9%）	1（0.6%）
BH_4	4（8.5%）	16（28.6%）	7（13.0%）	23（20.9%）	27（17.2%）
両方	0	0	0	0	0
BH_4 負荷試験で反応した被験者					
不明	18（38.3%）	15（26.8%）	26（48.1%）	41（37.3%）	59（37.6%）
非該当	27（57.4%）	16（28.6%）	13（24.1%）	29（26.4%）	56（35.7%）
該当	1（2.1%）	24（42.9%）	13（24.1%）	37（33.6%）	38（24.2%）
欠測	1（2.1%）	1（1.8%）	2（3.7%）	3（2.7%）	4（2.5%）
BH_4 反応性評価を受けた被験者					
非該当	0	0	0	0	0
該当	1（2.1%）	21（37.5%）	10（18.5%）	31（28.2%）	32（20.4%）
欠測	46（97.9%）	35（62.5%）	44（81.5%）	79（71.8%）	125（79.6%）
期間 [a]					
24～72 時間	0	6（28.6%）	6（60.0%）	12（38.7%）	12（37.5%）
7 日間	1（100%）	7（33.3%）	1（10.0%）	8（25.8%）	9（28.1%）
30 日間	0	5（23.8%）	2（20.0%）	7（22.6%）	7（21.9%）
その他	0	3（14.3%）	1（10.0%）	4（12.9%）	4（12.5%）

略語：BH_4=テトラヒドロビオプテリン、CSR=治験総括報告書、FAS=最大の解析対象集団
[a] 反応性評価期間
出典：PTC923-MD-003-PKU 試験 CSR、Table 14.1.7.1

1.3.2 PTC923-MD-004-PKU 試験

安全性データカットオフ日（2025 年 2 月 4 日）時点で、223 例が安全性解析対象集団に含まれている。ベースライン時の被験者の年齢の中央値は 13.0 歳（範囲：0.2～55.0）であった。被験者の約半数が男性（48.4%）であり、大部分が白人（84.3%）、非ヒスパニック系又は非ラテン系（83.9%）、18 歳未満（70.4%）であった。15 例（6.7%）はアジア系であった。BMI の平均値（SD）は 21.41 (5.751) kg/m^2 であった。人口統計学的特性は、食事性 Phe 耐性評価に参加した被験者（117 例）と参加しなかった被験者（83 例）で概ね同様であった（Table 13）。

日本人被験者は、全例が先行試験に参加していない被験者として本試験に参加した。全体的に見て、日本人被験者における人口統計学的特性及びベースライン特性は、その他の地域（ROW）の被験者と同様であった（Table 14）。日本人被験者は、非日本人被験者に比べてやや高齢で、女性の割合が高かった。BMI は日本人被験者の方が非日本人被験者よりも低かった。

Table 13. 人口統計学的特性及びベースライン特性（PTC923-MD-004-PKU 試験、安全性解析対象集団）

	食事性 Phe 耐性評価に参加した被験者（N=117）	**食事性 Phe 耐性評価に参加しなかった被験者（N=83）**	**先行試験に参加していないノンレスポンダー（N=23）**	**合計（N=223）**
年齢（歳）				
n	117	83	23	223
平均値（SD）	14.16（11.204）	18.72（13.011）	9.94（11.438）	15.42（12.211）
中央値（最小値、最大値）	12.00（0.3, 54.0）	15.00（0.4, 55.0）	5.00（0.2, 44.0）	13.00（0.2, 55.0）
年齢区分、n（%）				
生後 0 ヵ月～6 ヵ月	3（2.6）	1（1.2）	2（8.7）	6（2.7）
生後 6 ヵ月以上 12 ヵ月未満	1（0.9）	0	2（8.7）	3（1.3）
1 歳以上 2 歳未満	11（9.4）	6（7.2）	7（30.4）	24（10.8）
2 歳以上 6 歳未満	15（12.8）	4（4.8）	1（4.3）	20（9.0）
6 歳以上 12 歳未満	26（22.2）	16（19.3）	2（8.7）	44（19.7）
12 歳以上 18 歳未満	29（24.8）	26（31.3）	5（21.7）	60（26.9）
18 歳以上	32（27.4）	30（36.1）	4（17.4）	66（29.6）
性別、n（%）				
男性	60（51.3）	40（48.2）	8（34.8）	108（48.4）
女性	57（48.7）	43（51.8）	15（65.2）	115（51.6）
民族、n（%）				
ヒスパニック系又はラテン系	26（22.2）	5（6）	2（8.7）	33（14.8）
非ヒスパニック系又は非ラテン系	90（76.9）	76（91.6）	21（91.3）	187（83.9）
不明	0	1（1.2）	0	1（0.4）
報告なし	1（0.9）	1（1.2）	0	2（0.9）
人種、n（%）				
アメリカ先住民又はアラスカ先住民	4（3.4）	1（1.2）	0	5（2.2）
アジア人	6（5.1）	6 (7.2)	3（13）	15（6.7）
白人	102（87.2）	69（83.1）	17（73.9）	188（84.3）
その他	5（4.3）	6（7.2）	2（8.7）	13（5.8）
複数の人種を選択	0	1（1.2）	1（4.3）	2（0.9）
身長（cm）				
n	107	71	19	197
平均値（SD）	137.3（34.51）	149.7（31.21）	106.8（40.22）	138.8（35.83）
中央値（最小値、最大値）	150（58, 180）	161（71, 200）	83（58, 171）	155（58, 200）
体重（kg）				
n	117	83	23	223
平均値（SD）	45.66（25.297）	59.33（27.558）	36.2（31.237）	49.77（27.816）
中央値（最小値、最大値）	48.1（5.9, 102.4）	61.7（7.4, 127.9）	23（5.0, 88.3）	51.6（5.9, 127.9）
BMI（kg/m^2）				
n	107	71	19	197
平均値（SD）	20.55（4.716）	23.29（6.618）	19.28（5.978）	21.41（5.751）
中央値（最小値、最大値）	19.3（13.2, 37.6）	22（13.4, 53.2）	17.4（13.9, 35.5）	19.7（13.2, 53.2）

略語：BMI=体格指数、n=例数、Phe=フェニルアラニン、SD=標準偏差
出典：PTC923-MD-004-PKU 試験、Table 14.1.5.1

Table 14. 国／地域別（日本 vs ROW）の人口統計学的特性及びベースライン特性（PTC923-MD-004-PKU 試験、最大の解析対象集団）

	日本 (N=15)	ROW (N=182)	合計 (N=197)
年齢（歳）			
n	15	182	197
平均値（SD）	21.49 (15.217)	15.48 (12.064)	15.94 (12.39)
中央値（最小値、最大値）	19.0 (0.4, 45)	13 (0.2, 55)	13 (0.2, 55)
年齢区分、n（%）			
生後 0 ヵ月～6 ヵ月	1 (6.7)	4 (2.2)	5 (2.5)
生後 6 ヵ月以上 12 ヵ月未満	0	2 (1.1)	2 (1)
1 歳以上 2 歳未満	1 (6.7)	19 (10.4)	20 (10.2)
2 歳以上 6 歳未満	1 (6.7)	17 (9.3)	18 (9.1)
6 歳以上 12 歳未満	2 (13.3)	36 (19.8)	38 (19.3)
12 歳以上 18 歳未満	1 (6.7)	51 (28.0)	52 (26.4)
18 歳以上	9 (60.0)	53 (29.1)	62 (31.5)
性別、n（%）			
男性	4 (26.7)	92 (50.5)	96 (48.7)
女性	11 (73.3)	90 (49.5)	101 (51.3)
民族、n（%）			
ヒスパニック系又はラテン系	0	32 (17.6)	32 (16.2)
非ヒスパニック系又は非ラテン系	15 (100)	148 (81.3)	163 (82.7)
不明	0	1 (0.5)	1 (0.5)
報告なし	0	1 (0.5)	1 (0.5)
人種、n（%）			
アメリカ先住民又はアラスカ先住民	0	5 (2.7)	5 (2.5)
アジア人	15 (100)	0	15 (7.6)
白人	0	166 (91.2)	166 (84.3)
その他	0	10 (5.5)	10 (5.1)
複数の人種を選択	0	1 (0.5)	1 (0.5)
身長（cm）			
n	6	165	171
平均値（SD）	107.2 (31.15)	140.7 (35.25)	139.5 (35.57)
中央値（最小値、最大値）	103.5 (71, 145)	156.0 (58, 200)	155.0 (58, 200)
体重（kg）			
n	15	182	197
平均値（SD）	42.67 (23.17)	51.22 (28.007)	50.57 (27.71)
中央値（最小値、最大値）	52.70 (7.4, 86.9)	52.85 (5, 127.9)	52.7 (5, 127.9)
BMI（kg/m^2）			
n	6	165	171
平均値（SD）	15.88 (1.348)	21.72 (5.779)	21.52 (5.782)
中央値（最小値、最大値）	15.55 (14.5, 17.7)	20.10 (13.2, 53.2)	19.70 (13.2, 53.2)

略語：BMI=体格指数、n=例数、ROW=その他の地域、SD=標準偏差
年齢は、PTC923-MD-004-PKU 試験における初回投与時の年齢に基づく。
出典：PTC923-MD-004-PKU 試験、Table 14.1.5.5

1.3.3 PKU-002 試験

全体として、試験対象集団の年齢の中央値は 26.5 歳（範囲：18～43）で、被験者の大部分（66.7%）は女性であった（Table 15）。全例とも白人かつ非ヒスパニック系又は非ラテン系であった。全例ともサプロプテリン投与歴のない患者であった（PKU-002 試験 CSR、Table 14.1.3.1）。

Table 15. PKU-002 試験の人口統計学的特性及びベースライン特性（ITT 集団）

パラメータ	**全体** （N=24）
年齢（歳）	
n	24
平均値（SD）	26.0（6.66）
中央値（最小値、最大値）	26.5（18, 43）
性別、n（%）	
男性	8（33.3）
女性	16（66.7）
体重（kg）	
n	24
平均値（SD）	69.2（15.93）
中央値（最小値、最大値）	66.0（49, 118）
身長（cm）	
n	24
平均値（SD）	165.0（9.06）
中央値（最小値、最大値）	166.0（148, 181）
人種、n（%）	
白人	24（100）
民族、n（%）	
非ヒスパニック系又は非ラテン系	24（100）

略語：CSR=治験総括報告書、ITT=intent-to-treat、n=例数、SD=標準偏差
出典：PKU-002 試験 CSR、Table 14.1.2

2. 有害事象

Sepiapterin のすべての試験で収集されたデータから、最大 60 mg/kg/日の用量を最長 37 ヵ月間連続で投与した場合も含め、良好かつ一貫した安全性プロファイルが示されている。

- 安全性プロファイルは、年齢群及び疾患重症度の異なるすべての試験対象集団で一貫していた。
- 治験薬と関連のある重篤な有害事象（SAE）が認められた被験者はおらず、死亡も認められなかった。
- TEAE による被験者の中止頻度は低かった。
- Sepiapterin への曝露の継続により TEAE の新たな傾向は特定されなかった。
- 日本人被験者と非日本人被験者で TEAE の種類及び頻度は同様であった。

2.1 有害事象の解析

2.1.1 主な有害事象

2.1.1.1 PKU 患者を対象とした試験（PTC923-MD-003-PKU 試験及び PTC923-MD-004-PKU 試験）における有害事象の併合データ

PKU 患者を対象とした試験（併合データ）における sepiapterin の安全性評価は、sepiapterin 7.5、15、20、30、40 及び 60 mg/kg の投与を受けた被験者における有害事象データの評価に重点を置いている。

2.1.1.1.1 試験治療下で発現した有害事象の全体的な要約

PTC923-MD-003-PKU 試験と PTC923-MD-004-PKU 試験の併合安全性データベースでは、sepiapterin の投与を受けた被験者のうち、187 例（67.8%）で TEAE が 1 件以上報告され、85 例（30.8%）で治験薬と関連のある TEAE が 1 件以上報告された（Table 16）。プラセボ群では、18 例（33.3%）で TEAE が 1 件以上報告され、6 例（11.1%）で治験薬と関連のある TEAE が 1 件以上報告された。

Sepiapterin の投与を受けた 4 例（1.4%）で治験と関連のない重篤な TEAE が報告されたが、治験薬と関連のある重篤な TEAE が認められた被験者はいなかった（2.1.3 項）。5 例（1.8%）が TEAE により PTC923-MD-003-PKU 試験又は PTC923-MD-004-PKU 試験のいずれかを中止し、4 例（1.4%）が治験薬投与を中止した（2.1.4 項）。

全体の TEAE の要約として、年齢群別の要約を ISS Table 1.3.1.1.1 及び 5.1.1 項に、性別の要約を ISS Table 1.3.1.1.2 及び 5.1.2 項に、人種別の要約を ISS Table 1.3.1.1.3 及び 5.1.3 項に、民族別の要約を ISS Table 1.3.1.1.4 及び 5.1.4 項に示す。

Table 16. PTC923-MD-003-PKU 試験及び PTC923-MD-004-PKU 試験における試験治療下で発現した有害事象の併合データの全体的な要約（安全性解析対象集団）

パラメータ 統計量／区分	Sepiapterin n（%）m							プラセボ (N=54)
	7.5 mg/kg (N=7)	15 mg/kg (N=5)	20 mg/kg (N=56)	30 mg/kg (N=31)	40 mg/kg (N=56)	60 mg/kg (N=249)	全体 (N=276)	
すべての TEAE	3 (42.9) 9	4 (80) 20	20 (35.7) 29	21 (67.7) 84	7 (12.5) 10	167 (67.1) 1027	187 (67.8) 1179	18 (33.3) 33
治験薬と関連のある TEAE	0	2 (40) 2	5 (8.9) 7	11 (35.5) 17	1 (1.8) 3	72 (28.9) 177	85 (30.8) 206	6 (11.1) 9
重篤な TEAE	0	1 (20) 1	0	0	0	3 (1.2) 6	4 (1.4) 7	0
治験薬と関連のある重篤な TEAE	0	0	0	0	0	0	0	0
CTCAE グレード 3 以上の TEAE	0	1 (20) 1	0	0	0	8 (3.2) 10	9 (3.3) 11	0
治験薬の投与中止に至った TEAE	0	0	0	0	0	4 (1.6) 5	4 (1.4) 5	0
試験中止に至った TEAE	0	0	0	0	0	5 (2.0) 8	5 (1.8) 6	0
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0

略語：CTCAE=有害事象共通用語規準、ISS=安全性に関する統合解析、m=発現件数、n=発現例数、TEAE=試験治療下で発現した有害事象
注：割合（%）は各投与群内の欠測データのない被験者の数を分母として算出した。
TEAE は、治験薬の初回投与から最終投与後 30 日又は次の投与期間の前のいずれか早い時点までに発現又は悪化した有害事象と定義する。同一カテゴリ内の有害事象が 2 件以上認められた被験者については各カテゴリで 1 回のみ計数した。
データカットオフ日：2025 年 2 月 4 日
出典：ISS、Table 1.3.1.1

2.1.1.1.1.1 試験治療下で発現した有害事象の併合データの食事性 Phe 耐性評価への参加の有無別の全体的な要約

全体的な TEAE プロファイルは、PTC923-MD-004-PKU 試験で食事性 Phe 耐性評価に参加した被験者と参加しなかった被験者で類似していた（Table 17）。

PTC923-MD-004-PKU 試験で報告された主な TEAE（被験者の 2%以上）の食事性 Phe 耐性評価への参加の有無別の要約を ISS Table 1.3.1.6.6 に示す。基本語（PT）別の個々の TEAE の発現頻度に 2 群間で顕著な差は認められなかった。

Table 17. PTC923-MD-003-PKU 試験及び PTC923-MD-004-PKU 試験における試験治療下で発現した有害事象の併合データの食事性 Phe 耐性評価への参加の有無別の全体的な要約（安全性解析対象集団）

パラメータ 統計量／区分	PTC923-MD-004-PKU 試験における食事性 Phe 耐性評価への参加の有無			
	該当		非該当	
	n（%）m			
	Sepiapterin 全体 （N=117）	プラセボ （N=36）	Sepiapterin 全体 （N=83）	プラセボ （N=14）
すべての TEAE	**99（84.6）874**	**14（38.9）25**	**51（61.4）227**	**2（14.3）4**
治験薬と関連のある TEAE	43 (36.8) 123	5 (13.9) 7	27 (32.5) 54	0
重篤な TEAE	4 (3.4) 7	0	0	0
治験薬と関連のある重篤な TEAE	0	0	0	0
CTCAE グレード 3 以上の TEAE	7 (6) 9	0	2 (2.4) 2	0
治験薬の投与中止に至った TEAE	1 (0.9) 1	0	2 (2.4) 2	0
試験中止に至った TEAE	1 (0.9) 1	0	2 (2.4) 5	0

略語：CTCAE=有害事象共通用語規準、ISS=安全性に関する統合解析、m=発現件数、n=発現例数、Phe=フェニルケトン、TEAE=試験治療下で発現した有害事象
注：割合（%）は各投与群内の欠測データのない被験者の数を分母として算出した。
TEAE は、治験薬の初回投与から最終投与後 30 日又は次の投与期間の前のいずれか早い時点までに発現又は悪化した有害事象と定義する。同一カテゴリ内の有害事象が 2 件以上認められた被験者については 1 回のみ計数した。
注：データは、表示した治験薬（すなわち、プラセボ又は sepiapterin）の投与下で報告された TEAE を示す。プラセボの列は、PTC923-MD-003-PKU 試験でプラセボの投与を受けた被験者のデータを示す。Sepiapterin の列は、PTC923-MD-003-PKU 試験又は PTC923-MD-004-PKU 試験のいずれかで sepiapterin の投与を受けた被験者のデータを示す。
データカットオフ日：2025 年 2 月 4 日
出典：ISS、Table 1.3.1.1.6

2.1.1.1.1.2 試験治療下で発現した有害事象の併合データの PTC923-MD-004-PKU 試験のベースライン時の Phe 濃度（360 µmol/L 以上 vs 360 µmol/L 未満）別の全体的な要約

全体的な TEAE プロファイルは、PTC923-MD-004-PKU 試験のベースライン時の Phe 濃度が 360 µmol/L 未満であった被験者と 360 µmol/L 以上であった被験者で同様であった（Table 18）。

主な TEAE（被験者の 2%以上）の PTC923-MD-004-PKU 試験のベースライン時の Phe 濃度別の要約を ISS Table 1.3.1.1.7 に示す。PT 別の個々の TEAE の発現頻度に 2 群間で顕著な差は認められなかった。

Table 18. PTC923-MD-003-PKU 試験及び PTC923-MD-004-PKU 試験における試験治療下で発現した有害事象の併合データの PTC923-MD-004-PKU 試験のベースライン時の血中 Phe 濃度別の全体的な要約（安全性解析対象集団）

	PTC923-MD-004-PKU 試験におけるベースライン時の血中 Phe 濃度			
パラメータ **統計量／区分**	**360 µmol/L 未満**		**360 µmol/L 以上**	
	n（%）m			
	Sepiapterin **全体** **（N=75）**	**プラセボ** **（N=9）**	**Sepiapterin** **全体** **（N=148）**	**プラセボ** **（N=41）**
すべての TEAE	**59（78.7）523**	**5（55.6）6**	**101（68.2）600**	**11（26.8）23**
治験薬と関連のある TEAE	25 (33.3) 68	2 (22.2) 2	49 (33.1) 117	3 (7.3) 5
重篤な TEAE	2 (2.7) 5	0	2 (1.4) 2	0
治験薬と関連のある重篤な TEAE	0	0	0	0
CTCAE グレード 3 以上の TEAE	5 (6.7) 7	0	4 (2.7) 4	0
治験薬の投与中止に至った TEAE	0	0	3 (2.0) 4	0
試験中止に至った TEAE	0	0	3 (2.0) 6	0
死亡	0	0	0	0

略語：CTCAE=有害事象共通用語規準、ISS=安全性に関する統合解析、m=発現件数、n=発現例数、Phe=フェニルケトン、TEAE=試験治療下で発現した有害事象
注：割合（%）は各投与群内の欠測データのない被験者の数を分母として算出した。
TEAE は、治験薬の初回投与から最終投与後 30 日又は次の投与期間の前のいずれか早い時点までに発現又は悪化した有害事象と定義する。同一カテゴリ内の有害事象が 2 件以上認められた被験者については 1 回のみ計数した。
注：データは、表示した治験薬（すなわち、プラセボ又は sepiapterin）の投与下で報告された TEAE を示す。プラセボの列は、PTC923-MD-003-PKU 試験でプラセボの投与を受けた被験者のデータを示す。Sepiapterin の列は、PTC923-MD-003-PKU 試験又は PTC923-MD-004-PKU 試験のいずれかで sepiapterin の投与を受けた被験者のデータを示す。
データカットオフ日：2025 年 2 月 4 日
出典：ISS、Table 1.3.1.1.7

2.1.1.1.2 試験治療下で発現した主な有害事象

PKU 患者を対象とした試験（併合データ）で sepiapterin の投与（用量は問わない）を受けた被験者で報告された主な TEAE は、上気道感染［52 例（18.8%）］、頭痛［40 例（14.5%）］、下痢［40 例（14.5%）］及び上咽頭炎［35 例（12.7%）］であった（Table 19）。プラセボの投与を受けた被験者で報告された主な TEAE は、上咽頭炎［4 例（7.4%）］、胃腸炎［3 例（5.6%）］、嘔吐［3 例（5.6%）］及び悪心［3 例（5.6%）］であった。

報告された主な TEAE（被験者の 2%以上）の要約として、年齢群別の要約を Table 1.3.1.6.1 及び 5.1.1 項に、性別の要約を Table 1.3.1.6.2 及び 5.1.2 項に、人種別の要約を Table 1.3.1.6.3 及び 5.1.3 項に、民族別の要約を Table 1.3.1.6.4 及び 5.1.4 項に示す。

Table 19. Sepiapterin 投与群全体の 2%以上で報告された試験治療下で発現した有害事象の併合データ（基本語別、発現頻度の降順）（安全性解析対象集団）

基本語	Sepiapterin n（%）m							プラセボ (N=54)
	7.5 mg/kg (N=7)	15 mg/kg (N=5)	20 mg/kg (N=56)	30 mg/kg (N=31)	40 mg/kg (N=56)	60 mg/kg (N=249)	全体 (N=276)	
すべての主な TEAE	**3 (42.9) 7**	**4 (80) 16**	**15 (26.8) 18**	**18 (58.1) 61**	**6 (10.7) 6**	**154 (61.8) 650**	**172 (62.3) 758**	**15 (27.8) 23**
上気道感染	0	1 (20) 5	1 (1.8) 1	7 (22.6) 10	0	45 (18.1) 88	52 (18.8) 104	1 (1.9) 1
頭痛	0	0	2 (3.6) 2	1 (3.2) 1	1 (1.8) 1	38 (15.3) 68	40 (14.5) 72	1 (1.9) 1
下痢	0	0	1 (1.8) 1	3 (9.7) 4	1 (1.8) 1	35 (14.1) 43	40 (14.5) 49	1 (1.9) 1
上咽頭炎	0	0	0	3 (9.7) 3	0	32 (12.9) 58	35 (12.7) 61	4 (7.4) 4
発熱	2 (28.6) 2	0	1 (1.8) 1	4 (12.9) 7	0	23 (9.2) 33	27 (9.8) 43	1 (1.9) 1
嘔吐	0	1 (20) 2	0	6 (19.4) 9	1 (1.8) 1	25 (10) 31	32 (11.6) 43	3 (5.6) 3
インフルエンザ	0	1 (20) 1	2 (3.6) 2	0	0	21 (8.4) 31	23 (8.3) 34	1 (1.9) 1
口腔咽頭痛	0	0	1 (1.8) 1	0	0	20 (8.0) 23	20 (7.2) 24	1 (1.9) 1
咳嗽	0	0	0	1 (3.2) 2	0	24 (9.6) 30	25 (9.1) 32	1 (1.9) 1
胃腸炎	1 (14.3) 1	1 (20) 1	1 (1.8) 1	1 (3.2) 1	1 (1.8) 1	16 (6.4) 20	20 (7.2) 25	3 (5.6) 3
COVID-19	0	1 (20) 1	0	0	0	13 (5.2) 15	14 (5.1) 16	0
悪心	0	0	0	0	0	13 (5.2) 16	13 (4.7) 16	3 (5.6) 3
上腹部痛	0	0	0	0	1 (1.8) 1	12 (4.8) 19	13 (4.7) 20	1 (1.9) 1
疲労	0	0	0	1 (3.2) 1	0	10 (4.0) 11	11 (4.0) 12	0
変色便	0	1 (20) 1	2 (3.6) 2	8 (25.8) 8	0	10 (4.0) 14	19 (6.9) 25	0
浮動性めまい	0	0	1 (1.8) 1	0	0	9 (3.6) 12	10 (3.6) 13	0
腹痛	0	0	2 (3.6) 2	0	0	11 (4.4) 11	13 (4.7) 13	1 (1.9) 1
鼻漏	0	0	0	2 (6.5) 2	0	8 (3.2) 10	10 (3.6) 12	0
歯痛	0	0	1 (1.8) 1	0	0	8 (3.2) 9	8 (2.9) 10	0
便秘	0	0	0	2 (6.5) 2	0	7 (2.8) 13	9 (3.3) 15	0
ウイルス感染	1 (14.3) 1	1 (20) 1	1 (1.8) 1	1 (3.2) 1	0	5 (2.0) 5	8 (2.9) 9	0
腹部不快感	0	0	0	0	0	6 (2.4) 6	6 (2.2) 6	0
不安	0	0	0	0	0	7 (2.8) 8	7 (2.5) 8	0
嚥下痛	0	0	0	0	0	6 (2.4) 6	6 (2.2) 6	0
食欲減退	0	0	0	1 (3.2) 1	0	5 (2.0) 5	6 (2.2) 6	0
背部痛	0	0	1 (1.8) 1	0	0	5 (2.0) 6	6 (2.2) 7	0
関節痛	0	0	1 (1.8) 1	0	0	6 (2.4) 7	6 (2.2) 8	0
尿路感染	0	0	0	0	0	6 (2.4) 7	6 (2.2) 7	0
月経困難症	0	0	0	0	1 (1.8) 1	5 (2.0) 23	6 (2.2) 24	0

基本語	Sepiapterin n（%）m							プラセボ (N=54)
	7.5 mg/kg (N=7)	15 mg/kg (N=5)	20 mg/kg (N=56)	30 mg/kg (N=31)	40 mg/kg (N=56)	60 mg/kg (N=249)	全体 (N=276)	
結膜炎	0	0	0	3 (9.7) 3	0	4 (1.6) 4	7 (2.5) 7	0

略語：ISS=安全性に関する統合解析、m=発現件数、n=発現例数、TEAE=試験治療下で発現した有害事象
注：割合（%）は各投与群内の欠測データのない被験者の数を分母として算出した。
TEAE は、治験薬の初回投与から最終投与後 30 日又は次の投与期間の前のいずれか早い時点までに発現又は悪化した有害事象と定義する。同一カテゴリ内の有害事象が 2 件以上認められた被験者については 1 回のみ計数した。
発現頻度の降順（全体、60 mg/kg、40 mg/kg、30 mg/kg、20 mg/kg、15 mg/kg、7.5 mg/kg、プラセボの順）に TEAE を記載した。
データカットオフ日：2025 年 2 月 4 日
出典：ISS、Table 1.3.1.6

2.1.1.1.3 曝露期間で調整した試験治療下で発現した有害事象

全体で、いずれかの用量での sepiapterin への総曝露期間（患者・年）は 252.50 年であった。プラセボへの総曝露期間（患者・年）は 6.20 年であった（Table 20）。

全体における患者・年あたりの曝露期間で調整した発現率（EAIR）は、TEAE が認められた sepiapterin 投与例（用量は問わない）で 0.74、TEAE が認められたプラセボ投与例で 2.90 であった。

Table 20. 試験治療下で発現した有害事象（器官別大分類及び基本語別）の患者・年あたりの曝露調整発生率（EAIR）（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	Sepiapterin n/EAIR							プラセボ (N=54) (PY=6.20)
	7.5 mg/kg (N=7) (PY=1.00)	15 mg/kg (N=5) (PY=1.46)	20 mg/kg (N=56) (PY=2.14)	30 mg/kg (N=31) (PY=7.99)	40 mg/kg (N=56) (PY=2.15)	60 mg/kg (N=249) (PY=237.77)	全体 (N=276) (PY=252.50)	
TEAE が認められた被験者	**3/3.00**	**4/2.75**	**20/9.35**	**21/2.63**	**7/3.26**	**167/0.70**	**187/0.74**	**18/2.90**
感染症および寄生虫症	**2/2.00**	**3/2.06**	**6/2.81**	**15/1.88**	**2/0.93**	**108/0.45**	**122/0.48**	**8/1.29**
上気道感染	0	1/0.69	1/0.47	7/0.88	0	45/0.19	52/0.21	1/0.16
上咽頭炎	0	0	0	3/0.38	0	32/0.13	35/0.14	4/0.64
インフルエンザ	0	1/0.69	2/0.94	2/0.94	0	21/0.09	23/0.09	1/0.16
胃腸炎	1/1.00	1/0.69	1/0.47	1/0.13	1/0.47	16/0.07	20/0.08	3/0.48
COVID-19	0	1/0.69	0	0	0	13/0.05	14/0.06	0
ウイルス感染	1/1.00	1/0.69	1/0.47	1/0.13	0	5/0.02	8/0.03	0
尿路感染	0	0	0	0	0	6/0.03	6/0.02	0
結膜炎	0	0	0	3/0.38	0	4/0.02	7/0.03	0
胃腸障害	**1/1.00**	**3/2.06**	**6/2.81**	**17/2.13**	**3/1.40**	**99/0.42**	**118/0.47**	**10/1.61**
下痢	0	0	1/0.47	3/0.38	1/0.47	35/0.15	40/0.16	1/0.16
嘔吐	0	1/0.69	0	6/0.75	1/0.47	25/0.11	32/0.13	3/0.48
悪心	0	0	0	0	0	13/0.05	13/0.05	3/0.48
上腹部痛	0	0	0	0	1/0.47	12/0.05	13/0.05	1/0.16
変色便	0	1/0.69	2/0.94	8/1.00	0	10/0.04	19/0.08	0
腹痛	0	0	2/0.94	0	0	11/0.05	13/0.05	1/0.16
歯痛	0	0	1/0.47	0	0	8/0.03	8/0.03	0
便秘	0	0	0	2/0.25	0	7/0.03	9/0.04	0
腹部不快感	0	0	0	0	0	6/0.03	6/0.02	0
嚥下痛	0	0	0	0	0	6/0.03	6/0.02	0
腹部膨満	0	0	0	0	0	5/0.02	5/0.02	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1/1.00**	**0**	**1/0.47**	**4/0.50**	**0**	**50/0.21**	**55/0.22**	**2/0.32**
口腔咽頭痛	0	0	1/0.47	0	0	20/0.08	20/0.08	1/0.16
咳嗽	0	0	0	1/0.13	0	24/0.10	25/0.10	1/0.16
鼻漏	0	0	0	2/0.25	0	8/0.03	10/0.04	0
神経系障害	**0**	**0**	**4/1.87**	**1/0.13**	**1/0.47**	**50/0.21**	**51/0.20**	**1/0.16**
頭痛	0	0	2/0.94	1/0.13	1/0.47	38/0.16	40/0.16	1/0.16
浮動性めまい	0	0	1/0.47	0	0	9/0.04	10/0.04	0
注意力障害	0	0	0	0	0	5/0.02	5/0.02	0

器官別大分類 基本語	Sepiapterin n/EAIR							プラセボ (N=54) (PY=6.20)
	7.5 mg/kg (N=7) (PY=1.00)	15 mg/kg (N=5) (PY=1.46)	20 mg/kg (N=56) (PY=2.14)	30 mg/kg (N=31) (PY=7.99)	40 mg/kg (N=56) (PY=2.15)	60 mg/kg (N=249) (PY=237.77)	全体 (N=276) (PY=252.50)	
一般・全身障害および投与部位の状態	**2/2.00**	**0**	**5/2.34**	**5/0.63**	**0**	**40/0.17**	**47/0.19**	**4/0.64**
発熱	2/2.00	0	1/0.47	4/0.50	0	23/0.10	27/0.11	1/0.16
疲労	0	0	0	1/0.13	0	10/0.04	11/0.04	0
精神障害	**0**	**2/1.37**	**1/0.47**	**2/0.25**	**0**	**20/0.08**	**25/0.10**	**1/0.16**
不安	0	0	0	0	0	7/0.03	7/0.03	0
生殖系および乳房障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**1/0.47**	**17/0.07**	**17/0.07**	**0**
月経困難症	0	0	0	0	1/0.47	5/0.02	6/0.02	0
筋骨格系および結合組織障害	**0**	**0**	**2/0.94**	**0**	**0**	**15/0.06**	**16/0.06**	**0**
背部痛	0	0	1/0.47	0	0	5/0.02	6/0.02	0
関節痛	0	0	1/0.47	0	0	6/0.03	6/0.02	0
代謝および栄養障害	**0**	**0**	**0**	**1/0.13**	**0**	**12/0.05**	**13/0.05**	**0**
食欲減退	0	0	0	1/0.13	0	5/0.02	6/0.02	0

略語：EAIR=曝露期間で調整した発現率、ISS=安全性に関する統合解析、n=発現例数、PY=患者・年、TEAE=試験治療下で発現した有害事象
注：PY は治験薬投与日数/365.25 として算出した。EAIR は n/PY として算出した。
TEAE は、治験薬の初回投与から最終投与後 30 日又は次の投与期間の前のいずれか早い時点までに発現又は悪化した有害事象と定義する。同一カテゴリ内の有害事象が 2 件以上認められた被験者については 1 回のみ計数した。
発現頻度の降順（全体、60 mg/kg、40 mg/kg、30 mg/kg、20 mg/kg、15 mg/kg、7.5 mg/kg、プラセボの順）に TEAE を記載した。
データカットオフ日：2025 年 2 月 4 日
出典：ISS、Table 1.3.1.15.1

2.1.1.1.4 TEAE の初回発現

TEAE が 1 件以上認められた被験者の大部分［168/276 例（60.9%）］では、sepiapterin（用量は問わない）の投与後最初の 12 週間に最初の TEAE が発現した（ISS Table 1.3.1.3.1）。最初の TEAE が sepiapterin 投与後 12 週間経過後～26 週間以内の期間に認められた被験者は 11/170 例（6.5%）、sepiapterin 投与後 26 週間経過後～52 週間以内の期間に認められた被験者は 1/136 例（0.7%）であった。最初の TEAE が sepiapterin 投与後 52 週間経過後に認められた被験者は 7/128 例（5.5%）であった。

Sepiapterin 投与後に最初に発現した TEAE のうち、投与後最初の 12 週間に報告された主な TEAE は、下痢（6.9%）、上気道感染（7.6%）、頭痛（5.8%）及び上咽頭炎（3.6%）であった（ISS Table 1.3.1.3.1）。

2.1.1.1.5 複数の時点での発現

複数の時点で TEAE［器官別大分類（SOC）別及び PT 別］が認められた被験者の詳細を ISS Table 1.3.1.3.2 に示す。

2.1.1.1.6 試験治療下で発現した有害事象の重症度

PTC923-MD-003-PKU 試験と PTC923-MD-004-PKU 試験の併合安全性データベースでは、9 例（3.3%）で 10 件の重度［有害事象共通用語規準（CTCAE）グレード 3］の TEAE（急性膵炎、不安、喘息クリーゼ、子宮内膜症、胃腸炎、出血性素因、肝挫傷、出血性消化性潰瘍及び臍ヘルニア）が報告されている。グレード 3 を超える TEAE が認められた被験者はいなかった。

重度の TEAE として認められた喘息クリーゼ及び子宮内膜症は同一被験者で報告された。報告された重度の TEAE のうち、1 件（出血性素因）が治験薬と関連ありと判定された。重度の TEAE はすべて非日本人被験者で認められた。

その他の TEAE はすべて軽度［sepiapterin 群 112 例（40.6%）及びプラセボ群 11 例（20.4%）］又は中等度［sepiapterin 群 66 例（23.9%）及びプラセボ群 7 例（13.0%）］であった（ISS Table 1.3.1.5）。

PTC923-MD-003-PKU 試験で重度の TEAE は認められなかった。

2.1.1.1.7 治験薬と関連のある試験治療下で発現した有害事象

PTC923-MD-003-PKU 試験及び PTC923-MD-004-PKU 試験の併合安全性データセットでは、sepiapterin の投与を受けた被験者 85 例（30.8%）で治験薬と関連ありと判定された TEAE が計 206 件（全 1179 件の TEAE のうち［17.47%］）、プラセボの投与を受けた被験者 6 例（11.1%）で治験薬と関連ありと判定された TEAE が計 9 件報告されている（ISS Table 1.3.1.7 及び ISS Table 1.3.1.1）。

Sepiapterin（用量は問わない）の投与を受けた被験者の 5%以上に認められた治験薬と関連のある SOC 別の主な TEAE は、胃腸障害（23.6%）及び神経系障害（6.9%）であった。治験薬と関連のあ

る PT 別の主な TEAE は、下痢（8.0%）、頭痛（5.4%）、変色便（6.9%）及び嘔吐（2.9%）であった。

プラセボ群で 2 例以上で報告された治験薬と関連のある TEAE は悪心のみであった。

2.1.1.2 PKU 患者を対象とした個々の試験における有害事象

全体として、PKU 患者を対象とした個々の試験の安全性関連データは併合データセットと一致している。Sepiapterin への長期曝露（最長 37 ヵ月間の連続曝露）で TEAE の発現頻度が増加したり、性質が悪化したりすることはなかった。

2.1.1.2.1 PTC923-MD-003-PKU 試験

2.1.1.2.1.1 試験治療下で発現した有害事象の全体的な要約

パート 1 では、68 例（43.3%）に TEAE が 1 件以上認められ、28 例（17.8%）に治験薬と関連のある TEAE が 1 件以上認められた（Table 21）。パート 1 で SAE、重度の TEAE 及び TEAE による死亡は認められなかった。2 例（1.3%）が TEAE により試験を中止し、このうち 1 例は治験薬投与も中止した（2.1.4 項）。

パート 2 では、sepiapterin 群の 33 例（58.9%）及びプラセボ群の 18 例（33.3%）で TEAE が 1 件以上認められた（Table 22）。Sepiapterin 群の 6 例（10.7%）及びプラセボ群の 6 例（11.1%）で治験薬と関連のある TEAE が 1 件以上認められた。パート 2 で SAE、重度の TEAE、死亡及び TEAE による中止は認められなかった。

Table 21. 試験治療下で発現した有害事象の概要 - パート 1（PTC923-MD-003-PKU 試験パート 1、安全性解析対象集団）

	n（%）m		
	Sepiapterin		
	30 mg/kg (N=3)	60 mg/kg (N=154)	全体 (N=157)
すべての TEAE	1（33.3）1	67（43.5）134	68（43.3）135
治験薬と関連のある TEAE	0	28（18.2）49	28（17.8）49
重篤な TEAE	0	0	0
CTCAE グレード 3 以上の TEAE	0	0	0
治験薬の投与中止に至った TEAE	0	1（0.6）1	1（0.6）1
試験中止に至った TEAE	0	2（1.3）2	2（1.3）2
死亡	0	0	0

略語：CSR=治験総括報告書、CTCAE=有害事象共通用語規準、m=発現件数、n=発現例数、TEAE=試験治療下で発現した有害事象
注：有害事象は MedDRA 第 26.0 版を用いて読み替えた。
同一被験者に同一の器官別大分類及び基本語の有害事象が複数回発現した場合は、当該器官別大分類及び基本語で 1 回のみ計数した。
出典：PTC923-MD-003-PKU 試験 CSR、Table 14.3.1.1.1

Table 22. 試験治療下で発現した有害事象の概要 - パート 2（PTC923-MD-003-PKU 試験パート 2、安全性解析対象集団）

	n（%）m				
	Sepiapterin				プラセボ（N=54）
	20 mg/kg（N=56）	40 mg/kg（N=56）	60 mg/kg（N=55）	全体（N=56）	
すべての TEAE	20（35.7）29	7（12.5）10	15（27.3）21	33（58.9）60	18（33.3）33
治験薬と関連のある TEAE	5（8.9）7	1（1.8）3	1（1.8）1	6（10.7）11	6（11.1）9
重篤な TEAE	0	0	0	0	0
CTCAE グレード 3 以上の TEAE	0	0	0	0	0
治験薬の投与中止に至った TEAE	0	0	0	0	0
試験中止に至った TEAE	0	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0	0

略語：CSR=治験総括報告書、CTCAE=有害事象共通用語規準、m=発現件数、n=発現例数、TEAE=試験治療下で発現した有害事象
注：有害事象は MedDRA 第 26.0 版を用いて読み替えた。
同一被験者に同一の器官別大分類及び基本語の有害事象が複数回発現した場合は、当該器官別大分類及び基本語で 1 回のみ計数した。
出典：PTC923-MD-003-PKU 試験 CSR、Table 14.3.1.1.2

2.1.1.2.1.2 試験治療下で発現した主な有害事象

パート 1 で報告された主な PT 別の TEAE は、下痢［8 例（5.1%）］、頭痛［7 例（4.5%）］及び上気道感染［7 例（4.5%）］であった（Table 23）。主な SOC 別の TEAE は胃腸障害［30 例（19.1%）］であった（PTC923-MD-003-PKU 試験 CSR、Table 14.3.1.3.1）。

パート 2 の sepiapterin 群で報告された主な PT 別の TEAE は、下痢［4 例（7.1%）］、頭痛［4 例（7.1%）］、胃腸炎［3 例（5.4%）］及び上気道感染［3 例（5.4%）］であった（Table 24）。

これらの TEAE のうち、下痢、頭痛及び上気道感染は、sepiapterin 全体群の方がプラセボ群よりも発現頻度が高かった［下痢（7.1% vs 1.9%）、頭痛（7.1% vs 1.9%）及び上気道感染（5.4% vs 1.9%）］。胃腸炎については、sepiapterin 全体群とプラセボ群で発現頻度に有意差は認められなかった。

プラセボ群で報告された主な PT 別の TEAE は、上咽頭炎［4 例（7.4%）］、胃腸炎［3 例（5.6%）］、嘔吐［3 例（5.6%）］及び悪心［3 例（5.6%）］であった。これらの TEAE のうち、上咽頭炎及び悪心については、sepiapterin 全体群では報告されておらず、嘔吐については、sepiapterin 全体群の方がプラセボ群よりも発現頻度が低かった。

パート 2 で報告された主な SOC 別の TEAE は、sepiapterin 群では感染症および寄生虫症（12 例［21.4%］）、プラセボ群では胃腸障害［10 例（18.5%）］であった（PTC923-MD-003-PKU 試験 CSR、Table 14.3.1.3.2）。

Table 23. 被験者の 2%以上で報告された器官別大分類及び基本語別の試験治療下で発現した有害事象 - パート 1（PTC923-MD-003-PKU 試験パート 1、安全性解析対象集団）

有害事象のカテゴリ	n（%）m		
	Sepiapterin		
器官別大分類 基本語	**30 mg/kg （N=3）**	**60 mg/kg （N=154）**	**全体 （N=157）**
TEAE が 1 件以上発現した被験者	**1（33.3）1**	**67（43.5）134**	**68（43.3）135**
胃腸障害	**0**	**30（19.5）42**	**30（19.1）42**
下痢	0	8（5.2）8	8（5.1）8
嘔吐	0	5（3.2）6	5（3.2）6
上腹部痛	0	4（2.6）4	4（2.5）4
変色便		4（2.6）4	4（2.5）4
感染症および寄生虫症	**1（33.3）1**	**23（14.9）26**	**24（15.3）27**
上気道感染	1（33.3）1	6（3.9）6	7（4.5）7
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0**	**16（10.4）19**	**16（10.2）19**
口腔咽頭痛	0	6（3.9）6	6（3.8）6
咳嗽	0	5（3.2）5	5（3.2）5
鼻漏	0	5（3.2）5	5（3.2）5
神経系障害	**0**	**12（7.8）12**	**12（7.6）12**
頭痛	0	7（4.5）7	7（4.5）7
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**9（5.8）10**	**9（5.7）10**
発熱	0	5（3.2）5	5（3.2）5

略語：CSR=治験総括報告書、m=発現件数、n=発現例数、TEAE=試験治療下で発現した有害事象
注：有害事象は MedDRA 第 26.0 版を用いて読み替えた。
同一被験者に同一の器官別大分類及び基本語の有害事象が複数回発現した場合は、当該器官別大分類及び基本語で 1 回のみ計数した。
出典：PTC923-MD-003-PKU 試験 CSR、Table 14.3.1.3.1

Table 24. いずれかの投与群の被験者の 2%以上で報告された器官別大分類及び基本語別の試験治療下で発現した有害事象 - パート 2（PTC923-MD-003-PKU 試験パート 2、安全性解析対象集団）

有害事象のカテゴリ	n（%）m				
器官別大分類 基本語	Sepiapterin				プラセボ
	20 mg/kg (N=56)	40 mg/kg (N=56)	60 mg/kg (N=55)	全体 (N=56)	(N=54)
TEAE が 1 件以上発現した被験者	**20（35.7） 29**	**7（12.5）10**	**15（27.3） 21**	**33（58.9） 60**	**18（33.3） 33**
感染症および寄生虫症	**6（10.7）6**	**2（3.6）2**	**7（12.7）7**	**12（21.4） 15**	**8（14.8）10**
胃腸炎	1（1.8）1	1（1.8）1	2（3.6）2	3（5.4）4	3（5.6）3
上気道感染	1（1.8）1	0	2（3.6）2	3（5.4）3	1（1.9）1
インフルエンザ	2（3.6）2	0	0	2（3.6）2	1（1.9）1
上咽頭炎	0	0	0	0	4（7.4）4
胃腸障害	**6（10.7）6**	**3（5.4）3**	**2（3.6）4**	**11（19.6） 13**	**10（18.5） 13**
下痢	1（1.8）1	1（1.8）1	2（3.6）2	4（7.1）4	1（1.9）1
腹痛	2（3.6）2	0	0	2（3.6）2	1（1.9）1
変色便	2（3.6）2	0	0	2（3.6）2	0
嘔吐	0	1（1.8）1	0	1（1.8）1	3（5.6）3
悪心	0	0	0	0	3（5.6）3
神経系障害	**4（7.1）4**	**1（1.8）1**	**2（3.6）2**	**7（12.5）7**	**1（1.9）1**
頭痛	2（3.6）2	1（1.8）1	1（1.8）1	4（7.1）4	1（1.9）1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1（1.8）1**	**0**	**2（3.6）2**	**3（5.4）3**	**2（3.7）2**
口腔咽頭痛	1（1.8）1	0	1（1.8）1	2（3.6）2	1（1.9）1

略語：CSR=治験総括報告書、m=発現件数、n=発現例数、TEAE=試験治療下で発現した有害事象
注：有害事象は MedDRA 第 26.0 版を用いて読み替えた。
同一被験者に同一の器官別大分類及び基本語の有害事象が複数回発現した場合は、当該器官別大分類及び基本語で 1 回のみ計数した。
出典：PTC923-MD-003-PKU 試験 CSR、Table 14.3.1.3.2

2.1.1.2.1.3 試験治療下で発現した有害事象の重症度

パート 1 及びパート 2 で発現した TEAE はすべて軽度又は中等度であった（CTCAE グレード 1 又は 2）。本試験中に重度（CTCAE グレード 3 以上）の TEAE は報告されなかった。

パート 1 では、51 例（32.5%）に軽度（グレード 1）の TEAE が認められ、17 例（10.8%）に中等度（グレード 2）の TEAE が認められた。グレード 2 の主な TEAE は、感染症および寄生虫症［7 例（4.5%）］であった（PTC923-MD-003-PKU 試験 CSR、Table 14.3.1.5.1）。

パート 2 では、sepiapterin 群の 27 例（48.2%）及びプラセボ群の 11 例（20.4%）で軽度（グレード 1）の TEAE が認められ、sepiapterin 群の 6 例（10.7%）及びプラセボ群の 7 例（13.0%）で中等度（グレード 2）の TEAE が認められた。グレード 2 の主な TEAE は、感染症および寄生虫症［sepiapterin 群 2 例（3.6%）、プラセボ群 4 例（7.4%）］であった（PTC923-MD-003-PKU 試験 CSR、Table 14.3.1.5.2）。

2.1.1.2.1.4 治験薬と関連のある試験治療下で発現した有害事象

パート 1 では、28 例（17.8%）で治験と関連あるかもしれない又はおそらく関連ありと判定された TEAE が 1 件以上認められた。治験薬と関連のある主な TEAE は胃腸障害［23 例（14.6%）］で

あった（PTC923-MD-003-PKU 試験 CSR、Table 14.3.1.4.1）。主な胃腸障害の TEAE は、下痢［6 例（3.9%）］、変色便［4 例（2.6%）］、嘔吐［3 例（1.9%）］、上腹部痛［3 例（1.9%）］及び悪心［3 例（1.9%）］であった。

パート 2 では、sepiapterin 群の 6 例（10.7%）及びプラセボ群の 6 例（11.1%）で治験薬と関連あるかもしれない又はおそらく関連ありと判定された TEAE が認められた。治験薬と関連のある主な TEAE は胃腸障害［sepiapterin 群 4 例（7.1%）、プラセボ群 4 例（7.4%）］であった（PTC923-MD-003-PKU 試験 CSR、Table 14.3.1.4.2）。Sepiapterin 全体群で報告された胃腸障害の TEAE は、変色便［2 例（3.6%）］、下痢［1 例（1.8%）］及び腹痛［1 例（1.8%）］であった。プラセボ群ではこれらの TEAE は報告されなかった。

パート 1 及びパート 2 で認められた治験と関連あるかもしれない又はおそらく関連ありと判定された TEAE は、いずれも軽度又は中等度（CTCAE グレード 1）であった。本試験期間中に、治験と関連あるかもしれない又はおそらく関連ありと判定された重度（CTCAE グレード 3）の TEAE は報告されなかった。

パート 1 では、23 例（14.6%）に治験薬と関連のある軽度（グレード 1）の TEAE が認められ、5 例（3.2%）に治験薬と関連のある中等度（グレード 2）の TEAE が認められた（PTC923-MD-003-PKU 試験 CSR、Table 14.3.1.6.1）。

パート 2 では、sepiapterin 群の 5 例（8.9%）及びプラセボ群の 4 例（7.4%）に治験薬と関連のある軽度（グレード 1）の TEAE が認められ、sepiapterin 群の 1 例（1.8%）及びプラセボ群の 2 例（3.7%）に治験薬と関連のある中等度（グレード 2）の TEAE が認められた（PTC923-MD-003-PKU 試験 CSR、Table 14.3.1.6.2）。

2.1.1.2.2 PTC923-MD-004-PKU 試験

2.1.1.2.2.1 試験治療下で発現した有害事象の全体的な要約

安全性データカットオフ日（2025 年 2 月 4 日）時点で、計 154 例（69.1%）に TEAE が 1 件以上認められ、計 60 例（26.9%）に治験薬と関連のある TEAE が 1 件以上認められた（Table 25）。

現在までに報告されているデータに基づき、PTC923-MD-004-PKU 試験において sepiapterin は安全かつ忍容性良好である。死亡は報告されておらず、4 例で SAE が認められ、グレード 3 以上の TEAE が 9 例に認められた。3 例で試験中止に至った TEAE が報告された（Table 14.3.1.1）。日本人被験者と非日本人被験者で TEAE の種類及び頻度は同様であった。

Table 25. 試験治療下で発現した有害事象の概要（PTC923-MD-004-PKU 試験、安全性解析対象集団）

有害事象のカテゴリ	**Sepiapterin の用量レベル [a] ［n（%）m］**				**地域 ［n（%）m］**		**全体 (N=223) ［n（%）m］**
	7.5 mg/kg (N=7)	**15 mg/kg (N=5)**	**30 mg/kg (N=30)**	**60 mg/kg (N=197)**	**日本 (N=15)**	**ROW (N=208)**	
すべての TEAE	3 (42.9) 9	4 (80) 20	20 (66.7) 83	136 (69) 874	11 (73.3) 46	143 (68.8) 940	154 (69.1) 986
治験薬と関連のある TEAE	0	2 (40) 2	11 (36.7) 17	49 (24.9) 128	9 (60) 15	51 (24.5) 132	60 (26.9) 147
重篤な TEAE	0	1 (20) 1	0	3 (1.5) 6	0	4 (1.9) 7	4 (1.8) 7
CTCAE グレード 3 以上の TEAE	0	1 (20) 1	0	8 (4.1) 11	0	9 (4.3) 12	9 (4) 12
治験薬の投与中止に至った TEAE	0	0	0	3 (1.5) 4	0	3 (1.4) 4	3 (1.3) 4
試験中止に至った TEAE	0	0	0	3 (1.5) 6	0	3 (1.4) 6	3 (1.3) 6
死亡	0	0	0	0	0	0	0

略語：CTCAE=有害事象共通用語規準、m=発現件数、n=発現例数、ROW=その他の地域、TEAE=試験治療下で発現した有害事象
[a] 有害事象発現時又は発現前に投与していた直近の治験薬の用量レベル。
同一被験者に同一の器官別大分類及び基本語の有害事象が複数回発現した場合は、当該器官別大分類及び基本語で 1 回のみ計数した。
データカットオフ日：2025 年 2 月 4 日
出典：PTC923-MD-004-PKU 試験、Table 14.3.1.1 及び Table 14.3.3.3

報告された主な SOC 別の TEAE は、感染症および寄生虫症であった（Table 26）。主な PT 別の TEAE は、上気道感染、上咽頭炎、頭痛及び下痢であった。TEAE の大部分は 1 例で報告された。

Table 26. 被験者全体の 2%以上で報告された器官別大分類及び基本語別の試験治療下で発現した有害事象（PTC923-MD-004-PKU 試験、安全性解析対象集団）

有害事象のカテゴリ n（%）m	Sepiapterin の用量レベル[a]				地域		合計 (N=223)
器官別大分類 基本語	7.5 mg/kg (N=7)	15 mg/kg (N=5)	30 mg/kg (N=30)	60 mg/kg (N=197)	日本 (N=15)	ROW (N=208)	
TEAE が 1 件以上発現した被験者	**3（42.9）9**	**4（80）20**	**20（66.7）83**	**136（69）874**	**11（73.3）46**	**143（68.8）940**	**154（69.1）986**
感染症および寄生虫症	**2（28.6）3**	**3（60）11**	**14（46.7）26**	**93（47.2）295**	**8（53.3）19**	**97（46.6）316**	**105（47.1）335**
上気道感染	0	1（20）5	6（20）9	40（20.3）80	0	45（21.6）94	45（20.2）94
上咽頭炎	0	0	3（10）3	31（15.7）55	4（26.7）8	30（14.4）50	34（15.2）58
インフルエンザ	0	1（20）1	0	20（10.2）30	3（20）3	18（8.7）28	21（9.4）31
胃腸炎	1（14.3）1	1（20）1	1（3.3）1	12（6.1）16	1（6.7）1	14（6.7）18	15（6.7）19
COVID-19	0	1（20）1	0	11（5.6）12	2（13.3）2	10（4.8）11	12（5.4）13
咽頭炎	0	0	0	7（3.6）9	0	7（3.4）9	7（3.1）9
結膜炎	0	0	3（10）3	4（2）4	1（6.7）1	6（2.9）6	7（3.1）7
ウイルス感染	1（14.3）1	1（20）1	1（3.3）1	3（1.5）3	0	6（2.9）6	6（2.7）6
扁桃炎	0	0	0	5（2.5）5	0	5（2.4）5	5（2.2）5
胃腸障害	**1（14.3）2**	**3（60）6**	**17（56.7）29**	**79（40.1）170**	**10（66.7）18**	**84 (40.4) 189**	**94（42.2）207**
下痢	0	0	3（10）4	27（13.7）34	4（26.7）4	26 (12.5) 34	30（13.5）38
嘔吐	0	1（20）2	6（20）9	20（10.2）25	3（20）7	23（11.1）29	26（11.7）36
悪心	0	0	0	10（5.1）13	0	10（4.8）13	10（4.5）13
歯痛	0	0	0	8（4.1）9	0	8（3.8）9	8（3.6）9
腹痛	0	0	0	10（5.1）10	0	10（4.8）10	10（4.5）10
変色便	0	1（20）1	8（26.7）8	7（3.6）10	4（26.7）4	12（5.8）15	16（7.2）19
上腹部痛	0	0	0	8（4.1）15	0	8（3.8）15	8（3.6）15
便秘	0	0	2（6.7）2	6（3）12	0	8（3.8）14	8（3.6）14
腹部不快感	0	0	0	4（2）4	0	4（1.9）4	4（1.8）4
嚥下痛	0	0	0	4（2）4	0	4（1.9）4	4（1.8）4
一般・全身障害および投与部位の状態	**2（28.6）2**	**0**	**5（16.7）8**	**34（17.3）54**	**1（6.7）1**	**38（18.3）63**	**39（17.5）64**
発熱	2（28.6）2	0	4（13.3）7	20（10.2）28	0	24（11.5）37	24（10.8）37
疲労	0	0	1（3.3）1	7（3.6）8	0	8（3.8）9	8（3.6）9
神経系障害	**0**	**0**	**1（3.3）1**	**40（20.3）84**	**2（13.3）3**	**39（18.8）82**	**41（18.4）85**
頭痛	0	0	1（3.3）1	32（16.2）60	1（6.7）1	32（15.4）60	33（14.8）61
浮動性めまい	0	0	0	7（3.6）10	1（6.7）2	6（2.9）8	7（3.1）10
注意力障害	0	0	0	4（2）6	0	4（1.9）6	4（1.8）6
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1（14.3）1**	**0**	**4（13.3）5**	**36（18.3）63**	**0**	**41（19.7）69**	**41（18.4）69**
咳嗽	0	0	1（3.3）2	20（10.2）24	0	21（10.1）26	21（9.4）26
口腔咽頭痛	0	0	0	13（6.6）16	0	13（6.3）16	13（5.8）16
鼻漏	0	0	2（6.7）2	3（1.5）5	0	5（2.4）7	5（2.2）7

有害事象のカテゴリ n（%）m	Sepiapterin の用量レベル [a]				地域		合計 (N=223)
器官別大分類 基本語	7.5 mg/kg (N=7)	15 mg/kg (N=5)	30 mg/kg (N=30)	60 mg/kg (N=197)	日本 (N=15)	ROW (N=208)	
精神障害	**0**	**2（40）2**	**2（6.7）2**	**15（7.6）24**	**0**	**19（9.1）28**	**19（8.5）28**
不安	0	0	0	5（2.5）6	0	5（2.4）6	5（2.2）6
生殖系および乳房障害	**0**	**0**	**0**	**15（7.6）39**	**0**	**15（7.2）39**	**15（6.7）39**
月経困難症	0	0	0	5（2.5）23	0	5（2.4）23	5 (2.2) 23
筋骨格系および結合組織障害	**0**	**0**	**0**	**13（6.6）16**	**0**	**13（6.3）16**	**13（5.8）16**
関節痛	0	0	0	6（3）7	0	6（2.9）7	6（2.7）7
背部痛	0	0	0	4（2）5	0	4（1.9）5	4（1.8）5
耳および迷路障害	**0**	**0**	**1（3.3）2**	**6 (3) 9**	**1 (6.7) 1**	**6（2.9）10**	**7（3.1）11**
耳痛	0	0	1（3.3）2	3 (1.5) 4	0	4 (1.9) 6	4（1.8）6

略語：m=発現件数、n=発現例数、ROW=その他の地域、TEAE=試験治療下で発現した有害事象
[a] 有害事象発現時又は発現前に投与していた直近の治験薬の用量レベル。
注：有害事象は MedDRA 第 26.0 版を用いて読み替えた。同一事象が複数回認められた被験者は、器官別大分類レベル及び基本語レベルで 1 回のみ計上した。
データカットオフ日：2025 年 2 月 4 日
出典：PTC923-MD-004-PKU 試験、Table 14.3.1.3 及び Table 14.3.3.6

2.1.1.2.2.2 試験治療下で発現した有害事象の重症度

TEAE の大部分は軽度又は中等度であった。8 例（3.6%）に 10 件の重度の TEAE（急性膵炎、不安、喘息クリーゼ、子宮内膜症、胃腸炎、出血性素因、間接損傷、肝挫傷、出血性消化性潰瘍及び臍ヘルニア）が認められ、1 例にグレード 3 を超える TEAE が認められた（PTC923-MD-004-PKU 試験、Table 14.3.1.5 及び Listing 16.2.7.1）。重度の TEAE として認められた喘息クリーゼ及び膵炎は同一被験者（被験者 100-004）で報告された。報告された重度の TEAE のうち、1 件（出血性素因）が治験薬と「おそらく関連あり」と判定された。当該事象は非重篤で、データカットオフ日時点で回復していた。いずれの事象も非日本人被験者で認められた。

2.1.1.2.2.3 治験薬と関連のある試験治療下で発現した有害事象

全体で、60 例（26.9%）に治験責任医師により sepiapterin と関連ありと判定された TEAE が 1 件以上認められた。治験薬と関連のある主な SOC 別の TEAE は胃腸障害［46 例（20.6%）］であった。治験薬と関連のある主な胃腸障害 TEAE は下痢［16 例（7.2%）］であった。治験薬と関連のある主な PT 別の TEAE は頭痛［15 例（6.7%）］であった。（PTC923-MD-004-PKU 試験、Table 14.3.1.4）。

治験責任医師により治験と関連ありと判定された TEAE は、いずれも軽度又は中等度であった。

2.1.1.2.3 PKU-002 試験

2.1.1.2.3.1 試験治療下で発現した有害事象の全体的な要約

TEAE が 1 件以上認められた被験者の割合と sepiapterin の用量との間に関連性は認められなかった（Table 27）。

SAE、治験薬の投与中断に至った有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、生命を脅かす TEAE 及び死亡に至った TEAE が認められた被験者はいなかった。

Table 27. 試験治療下で発現した有害事象の全体的な要約（PKU-002 試験、安全性解析対象集団）

	n（%）m			
	Sepiapterin			
	Sepiapterin 20 mg/kg/日（N=24）	**Sepiapterin 60 mg/kg/日（N=24）**	**サプロプテリン 20 mg/kg/日（N=24）**	**全体（N=24）**
すべての TEAE	**6（25.0）6**	**7（29.2）6**	**5（20.8）7**	**12（50.0）17**
治験薬と関連のある TEAE	0	3（12.5）3	0	3（12.5）3
重篤な TEAE	0	0	0	0
CTCAE グレード 3 以上の TEAE	1（4.2）1	0	0	1（4.2）1
治験薬の投与中止に至った TEAE	0	0	0	0
試験中止に至った TEAE	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0

略語：CSR=治験総括報告書、CTCAE=有害事象共通用語規準、m=発現件数、n=発現例数、TEAE=試験治療下で発現した有害事象
注：有害事象は MedDRA 第 21.0 版を用いて読み替えた。

同一被験者に同一の器官別大分類及び基本語の有害事象が複数回発現した場合は、当該器官別大分類及び基本語で 1 回のみ計数した。
出典：PKU-002 試験 CSR、Table 14.3.1.1

2.1.1.2.3.2 試験治療下で発現した主な有害事象

報告された主な SOC 別の TEAE は、神経系障害及び胃腸障害であった。Sepiapterin 60 mg/kg/日の投与を受けた被験者では、神経系関連の TEAE の発現頻度が sepiapterin 20 mg/kg/日又はサプロプテリン 20 mg/kg/日の投与を受けた被験者よりも高かった（Table 28）。

報告された主な PT 別の TEAE は頭痛であった。Sepiapterin 60 mg/kg/日の投与を受けた被験者では、頭痛の発現頻度が sepiapterin 20 mg/kg/日又はサプロプテリン 20 mg/kg/日の投与を受けた被験者よりも高かった。その他の TEAE のうち、全体及び各投与群内で 2 例以上に認められたものはなかった。

Table 28. 器官別大分類及び基本語別の試験治療下で発現した有害事象（PKU-002 試験、安全性解析対象集団）

	n（%）m			
器官別大分類 基本語	**Sepiapterin （20 mg/kg/日） （N=24）**	**Sepiapterin （60 mg/kg/日） （N=24）**	**サプロプテリン （20 mg/kg/日） （N=24）**	**全体 （N=24）**
TEAE が 1 件以上発現した被験者	**6（25.0）6**	**7（29.2）9**	**5（20.8）7**	**12（50.0）22**
神経系障害	**1（4.2）1**	**4（16.7）6**	**1（4.2）1**	**6（25.0）8**
頭痛	1（4.2）1	4（16.7）4	1（4.2）1	6（25.0）6
浮動性めまい	0	1（4.2）1	0	1（4.2）1
嗜眠	0	1（4.2）1	0	1（4.2）1
胃腸障害	**1（4.2）1**	**0**	**3（12.5）4**	**4（16.7）5**
下痢	0	0	1（4.2）1	1（4.2）1
胃食道逆流性疾患	1（4.2）1	0	0	1（4.2）1
過敏性腸症候群	0	0	1（4.2）1	1（4.2）1
悪心	0	0	1（4.2）1	1（4.2）1
嘔吐	0	0	1（4.2）1	1（4.2）1
感染症および寄生虫症	**1（4.2）1**	**0**	**1（4.2）1**	**2（8.3）2**
蜂巣炎	0	0	1（4.2）1	1（4.2）1
結膜炎	1（4.2）1	0	0	1（4.2）1
血液およびリンパ系障害	**0**	**0**	**1（4.2）1**	**1（4.2）1**
リンパ節症	0	0	1（4.2）1	1（4.2）1
免疫系障害	**0**	**1（4.2）1**	**0**	**1（4.2）1**
季節性アレルギー	0	1（4.2）1	0	1（4.2）1
傷害、中毒および処置合併症	**0**	**1（4.2）1**	**0**	**1（4.2）1**
肉離れ	0	1（4.2）1	0	1（4.2）1
精神障害	0	1（4.2）1	0	1（4.2）1
不安	0	1（4.2）1	0	1（4.2）1
生殖系および乳房障害	**1（4.2）1**	**0**	**0**	**1（4.2）1**
月経困難症	1（4.2）1	0	0	1（4.2）1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1（4.2）1**	**0**	**0**	**1（4.2）1**
口腔咽頭痛	1（4.2）1	0	0	1（4.2）1
皮膚および皮下組織障害	**1（4.2）1**	**0**	**0**	**1（4.2）1**
発疹	1（4.2）1	0	0	1（4.2）1

略語：CSR=治験総括報告書、m=発現件数、n=発現例数、TEAE=試験治療下で発現した有害事象
注：有害事象は MedDRA 第 21.0 版を用いて読み替えた。
同一被験者に同一の器官別大分類及び基本語の有害事象が複数回発現した場合は、当該器官別大分類及び基本語で 1 回のみ計数した。

出典：PKU-002 試験 CSR、Table 14.3.1.2

2.1.1.2.3.3 試験治療下で発現した有害事象の重症度

TEAE の大部分（86.4%）は軽度であった。Sepiapterin 20 mg/kg/日の投与を受けた計 3 例に中等度又は重度の TEAE が認められ、このうち 2 例（8.3%）に計 2 件の中等度の TEAE（結膜炎及び月経困難症）、1 例（4.2%）に 1 件の重度の TEAE（胃食道逆流性疾患）が認められた（PKU-002 試験 CSR、Table 14.3.1.3）。

2.1.1.2.3.4 治験薬と関連のある試験治療下で発現した有害事象

Sepiapterin 60 mg/kg/日の投与を受けた計 3 例に治験責任医師により治験薬と関連ありと判定された計 4 件の TEAE［頭痛（2 例）、嗜眠（1 例）及び不安（1 例）］が認められた（PKU-002 試験 CSR、Table 14.3.1.4）。

治験薬と関連のある TEAE はすべて軽度であった。

2.1.1.3 その他の適応症を対象とした個々の試験における有害事象

糖尿病性胃不全麻痺患者を対象とした試験（GAS-001 試験）及び PBD 患者を対象とした試験（PBD-001 試験）でも sepiapterin の安全性を評価した。これらの試験のデータは主要な安全性解析と併合せず、試験ごとに示す。

2.1.1.3.1 GAS-001 試験

2.1.1.3.1.1 試験治療下で発現した有害事象の全体的な要約

Sepiapterin 群の 4 例（40.0%）及びプラセボ群の 2 例（18.2%）で TEAE が 1 件以上認められた。治験薬と関連のある TEAE は報告されなかった（Table 29）。

Sepiapterin 群では、1 例に重度の TEAE が認められ、2 例に SAE が 1 件以上認められた（2.1.3 項）。治験薬の投与中止、試験の早期中止及び死亡に至った TEAE が認められた被験者はいなかった。

Table 29. 試験治療下で発現した有害事象の概要（GAS-001 試験）

	n（%）	
	Sepiapterin 20 mg/kg（N=10）	**プラセボ（N=11）**
すべての TEAE	**4（40.0）**	**2（18.2）**
治験薬と関連のある TEAE	0	0
重篤な TEAE	2（20.0）	0
CTCAE グレード 3 以上の TEAE	1（10.0）	0
治験薬の投与中止に至った TEAE	0	0
試験中止に至った TEAE	0	0
死亡	0	0

略語：CSR=治験総括報告書、CTCAE=有害事象共通用語規準、n=発現例数、TEAE=試験治療下で発現した有害事象
被験者を各カテゴリで 1 回のみ計上した。
出典：GAS-001 試験 CSR、Table 14.3.3.1

2.1.1.3.1.2 試験治療下で発現した主な有害事象

Sepiapterin 群では、2 例（20.0%）に胃排出不全、1 例（10.0%）に下腹部痛、1 例（10.0%）に頚髄神経根障害が認められた（Table 30）。

プラセボ投与例では、1 例（9.1%）に頭痛、1 例（9.1%）に尿路感染が認められた。

Table 30. 器官別大分類及び基本語別の試験治療下で発現した有害事象（GAS-001 試験、安全性解析対象集団）

有害事象のカテゴリ	**n（%）**	
器官別大分類 **基本語**	**Sepiapterin（20 mg/kg）** **（N=10）**	**プラセボ** **（N=11）**
TEAE が認められた被験者	**4（40.0）**	**2（18.2）**
胃腸障害	**3（30.0）**	**0**
胃排出不全	2（20.0）	0
下腹部痛	1（10.0）	0
神経系障害	**1（10.0）**	**1（9.1）**
頚髄神経根障害	1（10.0）	0
頭痛	0	1（9.1）
感染症および寄生虫症	**0**	**1（9.1）**
尿路感染	0	1（9.1）

略語：CSR=治験総括報告書、n=発現例数、TEAE=試験治療下で発現した有害事象
出典：GAS-001 試験 CSR、Table 14.3.3.2

2.1.1.3.1.3 試験治療下で発現した有害事象の重症度

TEAE の大部分は軽度又は中等度であった。Sepiapterin の投与を受けた 1 例で重度の TEAE として胃排出不全が報告された。

2.1.1.3.1.4 治験薬と関連のある試験治療下で発現した有害事象

治験薬と関連ありと判定された TEAE はなかった。

2.1.1.3.2 PBD-001 試験

2.1.1.3.2.1 試験治療下で発現した有害事象の全体的な要約

全体で、安全性解析対象集団の 7 例（87.5%）に計 35 件の TEAE が認められた。これらの TEAE は、コホート 1 の第 1 期の 2 例、コホート 1 の第 2 期の 2 例、コホート 2 の第 1 期の 4 例全例及びコホート 2 の第 2 期の 4 例中 3 例で認められたものである（Table 31）。

コホート 1 の第 2 期の 1 例では、治験責任医師により治験と関連ありと判定された TEAE が計 10 件認められた。

Table 31. 試験治療下で発現した有害事象の概要（PBD-001 試験、安全性解析対象集団）

	n（%）m				
	コホート 1		コホート 2		
	Sepiapterin 2.5 mg/kg (N=4)	**Sepiapterin 10 mg/kg (N=4)**	**Sepiapterin 5 mg/kg (N=4)**	**Sepiapterin 20 mg/kg (N=4)**	全体 (N=8)
すべての TEAE	**2（50.0）5**	**2（50.0）13**	**4（100）13**	**3（75.0）4**	**7（87.5）35**
治験薬と関連のある TEAE	0	1（25.0）10	0	0	1（12.5）10
重篤な TEAE	0	0	0	0	0
CTCAE グレード 3 以上の TEAE	0	0	0	0	0
治験薬の投与中止に至った TEAE	0	0	0	0	0
試験中止に至った TEAE	0	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0	0

略語：CSR=治験総括報告書、CTCAE=有害事象共通用語規準、m=発現件数、n=発現例数、TEAE=試験治療下で発現した有害事象
注：TEAE は、治験薬の初回投与後に発現又は悪化した有害事象と定義する。
出典：PBD-001 試験 CSR、Table 14.3.1.1

2.1.1.3.2.2 試験治療下で発現した主な有害事象

報告された主な SOC 別の TEAE は胃腸障害であった。これらの事象の発現頻度と用量に関連はなかった（Table 32）。

主な PT 別の TEAE は、嘔吐［3 例（37.5%）］、疲労［3 例（37.5%）］、食欲減退［3 例（37.5%）］、精神運動亢進［2 例（25.0%）］であった。これらの事象の発現頻度と用量に関連はなかった。

Table 32. 器官別大分類及び基本語別の試験治療下で発現した有害事象（PBD-001 試験、安全性解析対象集団）

有害事象のカテゴリ	n（%）m				
	コホート 1		コホート 2		
器官別大分類 基本語	**Sepiapterin 2.5 mg/kg (N=4)**	**Sepiapterin 10 mg/kg (N=4)**	**Sepiapterin 5 mg/kg (N=4)**	**Sepiapterin 20 mg/kg (N=4)**	全体 (N=8)
すべての TEAE	**2（50.0）5**	**2（50.0）13**	**4（100）13**	**3（75.0）4**	**7（87.5）35**
胃腸障害	**2（50.0）3**	**1（25.0）2**	**4（100）6**	**2（50.0）2**	**7（87.5）13**
嘔吐	1（25.0）2	1（25.0）1	1（25.0）1	1（25.0）1	3（37.5）5
腹痛	1（25.0）1	0	0	0	1（12.5）1
便秘	0	0	1（25.0）1	0	1（12.5）1
下痢	0	0	1（25.0）1	1（25.0）1	1（12.5）2
変色便	0	1（25.0）1	0	0	1（12.5）1
鼓腸	0	0	1（25.0）1	0	1（12.5）1
レッチング	0	0	1（25.0）2	0	1（12.5）2
一般・全身障害および投与部位の状態	**1（25.0）1**	**1（25.0）2**	**0**	**1（25.0）1**	**3（37.5）4**
疲労	1（25.0）1	1（25.0）1	0	1（25.0）1	3（37.5）3
口渇	0	1（25.0）1	0	0	1（12.5）1
代謝および栄養障害	**1（25.0）1**	**1（25.0）1**	**0**	**1（25.0）1**	**3（37.5）3**
食欲減退	1（25.0）1	1（25.0）1	0	1（25.0）1	3（37.5）3
筋骨格系および結合組織障害	**0**	**1（25.0）1**	**2（50.0）2**	**0**	**3（37.5）3**

有害事象のカテゴリ	n（%）m				
	コホート 1		コホート 2		
器官別大分類 基本語	Sepiapterin 2.5 mg/kg (N=4)	Sepiapterin 10 mg/kg (N=4)	Sepiapterin 5 mg/kg (N=4)	Sepiapterin 20 mg/kg (N=4)	全体 (N=8)
関節痛	0	0	1（25.0）1	0	1（12.5）1
筋痙縮	0	0	1（25.0）1	0	1（12.5）1
四肢痛	0	1（25.0）1	0	0	1（12.5）1
精神障害	**0**	**2（50.0）3**	**1（25.0）3**	**0**	**3（37.5）6**
不安	0	1（25.0）1	0	0	1（12.5）1
遺尿	0	1（25.0）1	0	0	1（12.5）1
不眠症	0	1（25.0）1	0	0	1（12.5）1
易刺激性	0	0	1（25.0）2	0	1（12.5）2
落ち着きのなさ	0	0	1（25.0）1	0	1（12.5）1
神経系障害	**0**	**2（50.0）3**	**0**	**0**	**2（25.0）3**
精神運動亢進	0	2（50.0）2	0	0	2（25.0）2
頭痛	0	1（25.0）1	0	0	1（12.5）1
感染症および寄生虫症	**0**	**0**	**1（25.0）1**	**0**	**1（12.5）1**
眼瞼感染	0	0	1（25.0）1	0	1（12.5）1
皮膚および皮下組織障害	**0**	**0**	**1（25.0）1**	**0**	**1（12.5）1**
発疹	0	0	1（25.0）1	0	1（12.5）1
血管障害	**0**	**1（25.0）1**	**0**	**0**	**1（12.5）1**
蒼白	0	1（25.0）1	0	0	1（12.5）1

略語：CSR=治験総括報告書、m=発現件数、n=発現例数、TEAE=試験治療下で発現した有害事象
注：有害事象は MedDRA 第 23.1 版を用いて読み替えた。
同一の器官別大分類及び／又は基本語に読み替えられる有害事象が 2 件以上発現した被験者は、読み替えた 1 つの用語で 1 回のみ計上した。
複数の用量群で同一の有害事象が発現した被験者は、発現例数の合計で 1 回のみ計数した。
出典：PBD-001 試験 CSR、Table 14.3.1.2

2.1.1.3.2.3 試験治療下で発現した有害事象の重症度

被験者の大部分［6 例（75.0%）］で軽度の TEAE が認められた。1 例で中等度の TEAE が 1 件以上認められた。本試験中に重度の TEAE は報告されなかった。

2.1.1.3.2.4 治験薬と関連のある試験治療下で発現した有害事象

コホート 1 の第 2 期で sepiapterin 10 mg/kg の投与を受けた 1 例に治験薬と関連ありと判定された TEAE が 10 件認められた（PBD-001 試験 CSR、Table 14.3.1.4）。これら 10 件の事象は、変色便、嘔吐、疲労、口渇、食欲減退、遺尿、不眠症、精神運動亢進、頭痛及び蒼白であった。

治験薬と関連ありと判定された TEAE が認められた被験者は他にはいなかった。

2.1.1.4 健康被験者を対象とした臨床薬理試験における有害事象

健康被験者を対象とした臨床薬理試験 6 試験で sepiapterin の安全性を評価した。これらの試験のデータは主要な安全性解析と併合せず、試験ごとに示す。

2.1.1.4.1 PKU-001 試験

2.1.1.4.1.1 試験治療下で発現した有害事象の全体的な要約

PKU-001 試験のパート A 及びパート B における TEAE の要約をそれぞれ Table 33 及び Table 34 に示す。

パート A では、sepiapterin の投与を受けた 18 例（42.9%）に TEAE が認められ、11 例（26.2%）に治験薬と関連のある TEAE が認められた。パート B では、sepiapterin の投与を受けた 10 例（55.6%）に TEAE が認められ、4 例（22.2%）に治験薬と関連のある TEAE が認められた。

パート A でもパート B でも、用量の増加に伴って TEAE の発現頻度が増加することはなかったと考えられる。重度の TEAE、重篤な TEAE、中止に至った TEAE 及び死亡に至った TEAE は認められなかった。

Table 33. 試験治療下で発現した有害事象の概要（PKU-001 試験パート A、安全性解析対象集団）

	n（%）										
	コホート 1		コホート 2		コホート 3		コホート 4	コホート 5	コホート 6		コホート 1～5
	Sepiapterin 2.5 mg/kg（N=6）	サプロプテリン 2.5 mg/kg（N=3）	Sepiapterin 7.5 mg/kg（N=6）	サプロプテリン 7.5 mg/kg（N=3）	Sepiapterin 20 mg/kg（N=6）	サプロプテリン 20 mg/kg（N=3）	Sepiapterin 40 mg/kg（N=6）	Sepiapterin 80 mg/kg（N=6）	Sepiapterin 10 mg/kg 空腹時（N=12）	Sepiapterin 10 mg/kg 食後（N=12）	プラセボ（N=8）
すべての TEAE	**4（66.7）**	**0**	**2（33.3）**	**3（100）**	**3（50.0）**	**1（33.3）**	**2（33.3）**	**2（33.3）**	**4（33.3）**	**1（8.3）**	**4（50.0）**
治験薬と関連のある TEAE	2（33.3）	0	1（16.7）	3（100）	3（50.0）	1（33.3）	2（33.3）	2（33.3）	1（8.3）	0	2（25.0）
重篤な TEAE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
CTCAE グレード 3 以上の TEAE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
治験薬の投与中止に至った TEAE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
試験中止に至った TEAE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

略語：CSR=治験総括報告書、CTCAE=有害事象共通用語規準、n=発現例数、TEAE=試験治療下で発現した有害事象
注：特定の有害事象（基本語）が複数回発現した被験者は、その基本語及び器官別大分類で 1 回のみ計上した。
「治験薬と関連あり」とは、治験薬と「関連あるかもしれない」、「おそらく関連あり」又は「明らかに関連あり」の場合を指す。
コホート 6 については、発現日が第 2 期の sepiapterin 投与後である TEAE を食後コホートで要約した。その他の TEAE はすべて空腹時コホートで要約した。
有害事象は MedDRA 第 20.0 版を用いて読み替えた。
出典：PKU-001 試験 CSR、Table 14.3.1.1.1

Table 34. 試験治療下で発現した有害事象の概要（PKU-001 試験パート B、安全性解析対象集団）

	n（%）			
	Sepiapterin 5 mg/kg（N=6）	**Sepiapterin 20 mg/kg（N=6）**	**Sepiapterin 60 mg/kg（N=6）**	**プラセボ（N=6）**
すべての TEAE	**5（83.3）**	**1（16.7）**	**4（66.7）**	**4（66.7）**
治験薬と関連のある TEAE	2（33.3）	0	2（33.3）	1（16.7）
重篤な TEAE	0	0	0	0
CTCAE グレード 3 以上の TEAE	0	0	0	0
治験薬の投与中止に至った TEAE	0	0	0	0
試験中止に至った TEAE	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0

略語：CSR=治験総括報告書、CTCAE=有害事象共通用語規準、n=発現例数、TEAE=試験治療下で発現した有害事象
注：特定の有害事象（基本語）が複数回発現した被験者は、その基本語及び器官別大分類で 1 回のみ計上した。「治験薬と関連あり」とは、治験薬と「関連あるかもしれない」、「おそらく関連あり」又は「明らかに関連あり」の場合を指す。
有害事象は MedDRA 第 20.0 版を用いて読み替えた。
出典：PKU-001 試験 CSR、Table 14.3.1.1.2

2.1.1.4.1.2 試験治療下で発現した主な有害事象

パート A では、頭痛及び浮動性めまいを除き、すべての TEAE が 1 例で認められた（PKU-001 試験 CSR、Table 14.3.1.2.1）。頭痛は、sepiapterin 投与例 7 例、サプロプテリン投与例 2 例及びプラセボ投与例 1 例で認められた。浮動性めまいは、sepiapterin 投与例 4 例、サプロプテリン投与例 1 例及びプラセボ投与例 1 例で認められた。

パート B では、疲労、処置による疼痛、頭痛及び傾眠を除き、すべての TEAE が各 1 例で認められた（Table 35）。

Table 35. 2 例以上で報告された器官別大分類及び基本語別の試験治療下で発現した有害事象（PKU-001 試験パート B、安全性解析対象集団）

	n（%）			
有害事象のカテゴリ **器官別大分類** **基本語**	**Sepiapterin 5 mg/kg（N=6）**	**Sepiapterin 20 mg/kg（N=6）**	**Sepiapterin 60 mg/kg（N=6）**	**プラセボ（N=6）**
すべての TEAE	**5（83.3）**	**1（16.7）**	**4（66.7）**	**4（66.7）**
一般・全身障害および投与部位の状態	**1（16.7）**	**0**	**1（16.7）**	**2（33.3）**
疲労	1（16.7）	0	1（16.7）	0
注射部位痛	0	0	0	1（16.7）
血管穿刺通	0	0	0	1（16.7）
傷害、中毒および処置合併症	**0**	**0**	**2（33.3）**	**2（33.3）**
処置による疼痛	0	0	2（33.3）	2（33.3）
神経系障害	**3（50.0）**	**0**	**3（50.0）**	**2（33.3）**
めまい	0	0	1（16.7）	0
頭痛	0	0	2（33.3）	0
知覚異常	0	0	0	1（16.7）
睡眠麻痺	0	0	0	1（16.7）
傾眠	3（50.0）	0	0	1（16.7）

略語：CSR=治験総括報告書、n=発現例数、TEAE=試験治療下で発現した有害事象
注：特定の有害事象（基本語）が複数回発現した被験者は、その基本語及び器官別大分類で 1 回のみ計上した。有害事象は MedDRA 第 20.0 版を用いて読み替えた。
出典：PKU-001 試験 CSR、Table 14.3.1.2.2

2.1.1.4.1.3 試験治療下で発現した有害事象の重症度

本試験のパート A でもパート B でも重度の TEAE は報告されなかった。

2.1.1.4.1.4 治験薬と関連のある試験治療下で発現した有害事象

パート A では、sepiapterin 投与例 5 例（11.9%）、サプロプテリン投与例 2 例（22.2%）及びプラセボ投与例 1 例（12.5%）で治験薬と関連のある頭痛が報告された（PKU-001 試験 CSR、Table 14.3.1.4.1）。Sepiapterin 投与例 3 例（7.1%）、サプロプテリン投与例 1 例（11.1%）及びプラセボ投与例 1 例（12.5%）で治験薬と関連のある浮動性めまいが報告された。パート A におけるその他の治験薬と関連のある TEAE は、いずれかの投与群の 1 例のみで報告された。

パート B で sepiapterin の投与を受けた被験者で認められた治験薬と関連のある TEAE は、疲労（2 例）、頭痛（1 例）及び便秘（1 例）であった（PKU-001 試験 CSR、Table 14.3.1.4.2）。

2.1.1.4.2 PTC923-MD-005-HV 試験、PTC923-MD-007-HV 試験及び PTC923-MD-008-HV 試験

PTC923-MD-005-HV 試験、PTC923-MD-007-HV 試験及び PTC923-MD-008-HV 試験はいずれも健康被験者を対象とした sepiapterin の単回投与試験であることから、これらの試験のデータは簡略化のため一括して示す。

2.1.1.4.2.1 試験治療下で発現した有害事象の全体的な要約

Sepiapterin は健康被験者において良好な忍容性を示し、sepiapterin の安全性プロファイルは PKU 患者を対象とした sepiapterin の試験と一致していた。健康被験者を対象としたこれら 3 試験のいず

れにおいても、死亡、重篤な TEAE 及び中止に至った TEAE は報告されなかった（Table 36）。TEAE の大部分が軽度かつ治験責任医師により治験と関連なしと判定されたものであった。

Table 36. 試験治療下で発現した有害事象の概要（PTC923-MD-005-HV 試験、PTC923-MD-007-HV 試験及び PTC923-MD-008-HV 試験）

パラメータ	n（%）m			
	PTC923-MD-005-HV		PTC923-MD-007-HV	PTC923-MD-008-HV
	パート A (N=18)	パート B (N=14)	(N=60)	(N=8)
すべての TEAE	**14（77.8）31**	**9（64.3）35**	**18（30.0）33**	**4（50.0）5**
治験薬と関連のある TEAE	5（27.8）6	3（21.4）4	14（23.3）21	0
重篤な TEAE	0	0	0	0
CTCAE グレード 3 以上の TEAE	0	0	0	0
治験薬の投与中止に至った TEAE	0	0	0	0
試験中止に至った TEAE	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0

略語：CSR=治験総括報告書、CTCAE=有害事象共通用語規準、m=発現件数、n=発現例数、TEAE=試験治療下で発現した有害事象
注：TEAE は、治験薬の初回投与後に発現又は悪化した有害事象と定義する。
出典：PTC923-MD-005-HV 試験 CSR、Table 14.3.1.1.1 及び Table 14.3.1.1.2；PTC923-MD-007-HV 試験 CSR、Table 14.3.1.1；PTC923-MD-008-HV 試験 CSR、Table 14.3.1.1

2.1.1.4.2.2 試験治療下で発現した主な有害事象

健康被験者を対象としたこれら 3 試験で TEAE はほとんど報告されなかった。これら 3 試験で報告された主な TEAE は頭痛であった（Table 37）。

Table 37. 個々の試験において被験者の 2%以上で報告された器官別大分類及び基本語別の試験治療下で発現した有害事象（PTC923-MD-005-HV 試験、PTC923-MD-007-HV 試験及び PTC923-MD-008-HV 試験）

有害事象のカテゴリ	n（%）m			
	PTC923-MD-005-HV		PTC923-MD-007-HV	PTC923-MD-008-HV
器官別大分類 基本語	パート A (N=18)	パート B (N=14)	(N=60)	(N=8)
すべての TEAE	**14（77.8）31**	**9（64.3）35**	**18（30.0）**	**4（50.0）5**
胃腸障害	**5（27.8）6**	**3（21.4）4**	**10（16.7）**	**4（50.0）5**
腹痛	1（5.6）1	1（7.1）1	1（1.7）	1（13）1
便秘	1（5.6）1	0	0	3（38）3
下痢	2（11.1）2	0	3（5.0）	1（13）1
胃腸音異常	0	0	2（3.3）	0
悪心	0	1（7.1）1	2（3.3）	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**4（22.2）7**	**8（57.1）17**	**2（3.3）**	**0**
カテーテル留置部位疼痛	3（16.7）4	8（57.1）12	0	0
医療機器関連合併症	0	2（14.3）2	0	0
傷害、中毒および処置合併症	**3（16.7）4**	**0**	**0**	**0**
挫傷	2（11.1）3	0	0	0

有害事象のカテゴリ	n（%）m			
	PTC923-MD-005-HV		PTC923-MD-007-HV	PTC923-MD-008-HV
器官別大分類 基本語	パート A （N=18）	パート B （N=14）	（N=60）	（N=8）
神経系障害	**5（27.8）8**	**3（21.4）7**	**7（11.7）**	**0**
浮動性めまい	2（11.1）2	1（7.1）1	0	0
頭痛	3（16.7）3	3（21.4）6	7（11.7）	0

略語：CSR=治験総括報告書、m=発現件数、n=発現例数、TEAE=試験治療下で発現した有害事象
注：有害事象は、PTC923-MD-005-HV 試験については MedDRA 第 24.0 版、PTC923-MD-007-HV 試験について MedDRA 第 24.1 版、PTC923-MD-008-HV 試験については MedDRA 第 25.0 版を用いて読み替えた。
同一の器官別大分類及び／又は基本語に読み替えられる有害事象が 2 件以上発現した被験者は、読み替えた 1 つの用語で 1 回のみ計上した。
出典：PTC923-MD-005-HV 試験 CSR、Table 14.3.1.2.1 及び Table 14.3.1.2.2；PTC923-MD-007-HV 試験 CSR、Table 14.3.1.2；PTC923-MD-008-HV 試験 CSR、Table 14.3.1.2

2.1.1.4.2.3 試験治療下で発現した有害事象の重症度

PTC923-MD-005-HV 試験、PTC923-MD-007-HV 試験及び PTC923-MD-008-HV 試験で重度の TEAE は報告されず、TEAE の大部分が軽度であった。

2.1.1.4.2.4 治験薬と関連のある試験治療下で発現した有害事象

- PTC923-MD-005-HV 試験では、パート A の 5 例（27.8%）及びパート B の 3 例（21.4%）で治験薬と関連のある TEAE が報告された。治験薬と関連のある TEAE は、いずれもパート A 及びパート B の各 1 例でのみ報告され、用量や食事状態（食後／空腹時）に関連した明らかなパターンは認められなかった（PTC923-MD-005-HV 試験 CSR、Table 14.3.1.4.1 及び Table 14.3.1.4.2）。
- PTC923-MD-007-HV 試験では、14 例（23.3%）に治験と関連ありと判定された TEAE が認められた。治験薬と関連のある TEAE が 1 件以上認められた被験者の割合は、日本人被験者［9 例（30.0%）］の方が非日本人被験者（5 例［16.7%］）よりわずかに高かった。日本人被験者でも非日本人被験者でも、治験薬と関連のある主な TEAE は頭痛［日本人被験者 4 例（13.3%）、非日本人被験者 2 例（6.7%）］であった（PTC923-MD-007-HV 試験 CSR、Table 14.3.1.3）。
- PTC923-MD-008-HV 試験では、治験薬と関連ありと判定された TEAE は認められなかった。

2.1.1.4.3 PTC923-DDI-101-HV 試験

2.1.1.4.3.1 試験治療下で発現した有害事象の全体的な要約

PTC923-DDI-101-HV 試験では、12 例で 16 件の TEAE が報告された（Table 38）。TEAE の発現頻度は第 3 投与期（ロスバスタチン 10 mg）で最も高かった。TEAE はすべて軽度であり、治験薬と関連ありと判定された TEAE は 2 件のみであった。重篤な TEAE、死亡及び中止に至った TEAE は認められなかった。

Table 38. 試験治療下で発現した有害事象の概要（PTC923-DDI-101-HV 試験、安全性解析対象集団）

	n（%）m			
	第 1 投与期（N=29）n（%）m	**第 2 投与期（N=29）n（%）m**	**第 3 投与期（N=29）n（%）m**	**第 4 投与期（N=29）n（%）m**
すべての TEAE	**2（6.9）2**	**3（10.3）5**	**6（20.7）8**	**1（3.4）1**
治験薬と関連のある TEAE	0	0	2（6.9）2	0
重篤な TEAE	0	0	0	0
CTCAE グレード 3 以上の TEAE	0	0	0	0
試験中止に至った TEAE	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0

略語：CSR=治験総括報告書、CTCAE=有害事象共通用語規準、第 1 投与期=sepiapterin 20 mg/kg、第 2 投与期=sepiapterin 20 mg/kg+クルクミン 2 g、第 3 投与期=ロスバスタチン 10 mg、第 4 投与期=ロスバスタチン 10 mg+sepiapterin 60 mg/kg、m=安全性解析対象集団の各投与期におけるカテゴリ内の TEAE の発現件数、N=安全性解析対象集団の各投与期の被験者数、n=安全性解析対象集団の各投与期におけるカテゴリ内の TEAE が 1 件以上認められた被験者の数、TEAE=試験治療下で発現した有害事象
注：有害事象は、MedDRA 第 25.1 版を用いて器官別大分類及び基本語に読み替えた。
同一被験者に因果関係の程度が異なる事象が複数発現した場合、被験者数（n）では因果関係の程度が最も高い事象で 1 回のみ計数した。同一被験者で重症度の異なる事象が複数発現した場合、被験者数（n）では重症度の最も高い事象で 1 回のみ計数した。
「治験薬と関連のある TEAE」については、同一被験者に因果関係の程度が異なる TEAE が複数発現した場合、因果関係の程度が最も高い事象で計数した。
出典：PTC923-DDI-101-HV 試験 CSR、Table 14.3.1.1、Table 14.3.2.1 及び Table 14.3.2.2

2.1.1.4.3.2 試験治療下で発現した主な有害事象

すべての投与期を通じて報告された主な SOC 別の TEAE は、一般・全身障害および投与部位の状態［血管穿刺部位内出血を含む（2 例で計 4/10 件報告された）］であった（Table 39）。

すべての投与期を通じて 2 例以上で報告された事象は、カテーテル留置部位疼痛、血管穿刺部位疼痛及び月経困難症であり、それぞれ 2 例で計 2 件報告された。

Table 39. 器官別大分類及び基本語別の試験治療下で発現した有害事象（PTC923-DDI-101-HV 試験安全性解析対象集団）

	n（%）m			
器官別大分類 基本語	**第 1 投与期（N=29）**	**第 2 投与期（N=29）**	**第 3 投与期（N=29）**	**第 4 投与期（N=29）**
すべての TEAE	**2（6.9）2**	**3（10.3）5**	**6（20.7）8**	**1（3.4）1**
一般・全身障害および投与部位の状態	**2（6.9）2**	**1（3.4）3**	**4（13.8）5**	**0**
カテーテル留置部位疼痛	0	1（3.4）1	1（3.4）1	0
血管穿刺部位内出血	0	1（3.4）2	1（3.4）2	0
血管穿刺部位疼痛	0	0	2（6.9）2	0
カテーテル留置部位内出血	1（3.4）1	0	0	0
カテーテル留置部位溢出	1（3.4）1	0	0	0
胃腸障害	**0**	**0**	**2（6.9）2**	**0**
便秘	0	0	1（3.4）1	0
悪心	0	0	1（3.4）1	0
傷害、中毒および処置合併症	**0**	**1（3.4）1**	**0**	**1（3.4）1**

頭部損傷	0	1（3.4）1	0	0
皮膚裂傷	0	0	0	1（3.4）1
生殖系および乳房障害	**0**	**1（3.4）1**	**1（3.4）1**	**0**
月経困難症	0	1（3.4）1	1（3.4）1	0

略語：CSR=治験総括報告書、第 1 投与期=sepiapterin 20 mg/kg、第 2 投与期=sepiapterin 20 mg/kg+クルクミン 2 g、第 3 投与期=ロスバスタチン 10 mg、第 4 投与期=ロスバスタチン 10 mg+sepiapterin 60 mg/kg、m=安全性解析対象集団の各投与期におけるカテゴリ内の TEAE の発現件数、N=安全性解析対象集団の各投与期の被験者数、n=安全性解析対象集団の各投与期におけるカテゴリ内の TEAE が 1 件以上認められた被験者の数、TEAE=試験治療下で発現した有害事象
注：有害事象は、MedDRA 第 25.1 版を用いて器官別大分類及び基本語に読み替えた。同一カテゴリ内で複数の事象が発現した被験者は、当該カテゴリ内で 1 回のみ計上した。複数のカテゴリに該当する事象が発現した被験者は、各カテゴリで 1 回ずつ計上した。
出典：PTC923-DDI-101-HV 試験 CSR、Table 14.3.1.2

2.1.1.4.3.3 試験治療下で発現した有害事象の重症度

PTC923-DDI-101-HV 試験で報告された TEAE はすべて軽度であった。

2.1.1.4.3.4 治験薬と関連のある試験治療下で発現した有害事象

治験薬と関連あるかもしれない又はおそらく関連ありと判定された事象は、第 3 投与期（ロスバスタチン 10 mg）の 1 例で認められた治験薬と関連あるかもしれないと判定された便秘 1 件、第 3 投与期（ロスバスタチン 10 mg）の 1 例で認められた治験薬とおそらく関連ありと判定された悪心 1 件であった（PTC923-DDI-101-HV 試験 CSR、Table 14.3.1.4）。

Sepiapterin と関連ありと判定された TEAE はなかった。

2.1.1.4.4 PTC923-TQT-102-HV 試験

PTC923-TQT-102-HV 試験では、sepiapterin の投与を受けた 6 例で 6 件の TEAE が報告された。これらの被験者のうち、1 例のみで治験薬と関連ありと判定された TEAE［グレード（軽度）］が報告された。報告された TEAE はいずれもグレード 1（軽度）であり、重篤な TEAE、死亡及び治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。

本試験において sepiapterin（60 mg/kg 及び 120 mg/kg）の投与後に心拍数及び心伝導（PR 間隔及び QRS 間隔）に臨床的に意味のある変化は認められず、本 TQT 試験の結果は陰性であった。

2.1.2 死亡

Sepiapterin の臨床試験で死亡は報告されていない。

2.1.3 その他の重篤な有害事象

PKU 患者を対象とした sepiapterin の臨床試験のうち、PTC923-MD-003-PKU 試験及び PKU-002 試験で重篤な TEAE は報告されなかった。以下に概要を示すとおり、実施中の PTC923-MD-004-PKU 試験の被験者 4 例で重篤な TEAE が 7 件報告されている。

被験者 ID：[redacted]

治験実施計画書番号	PTC923-MD-004-PKU
投与群	Sepiapterin 60 mg/kg
治験薬の初回投与日及び最終投与日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、投与継続中
個別有害事象の叙述の理由	重篤な有害事象
症例報告番号	DK-2023PTC000737、DK-2024PTC000512、DK-2024PTC001241、DK-2025PTC000127

個別有害事象の叙述の基準を満たす事象

基本語（報告者の用語）	**事象発現日（試験の Day）／消失日（試験の Day）**	**CTCAE**	**重篤（該当／非該当）**	**治験薬との因果関係**	**転帰**	**治験薬に関して講じられた措置**
喘息クリーゼ（喘息重積状態）	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 64）／20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 71）	グレード 3	該当	関連なし	回復	投与中断
急性膵炎（特発性急性膵炎）	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 407）／20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 409）	グレード 3	該当	おそらく関連なし	回復	投与中断
喘息（急性喘息増悪）	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 569）／20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 576）	グレード 4	該当	おそらく関連なし	回復	投与中断
腹痛（腹痛）	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 712）／20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 713）	グレード 2	該当	おそらく関連なし	回復	投与中断

略語：CTCAE=有害事象共通用語規準
出典：一覧表 16.2.1.3、一覧表 16.2.5.1 及び一覧表 16.2.7.1

被験者[redacted]（フェニルケトン尿症を有する 2[redacted] 歳の白人女性）は、PTC923-MD-004-PKU 試験に組み入れられ、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から sepiapterin 60 mg/kg の投与を受け、投与はデータカットオフ（2025 年 2 月 4 日）時点で継続中である。Sepiapterin による初回治療の開始は PTC923-MD-003-PKU 試験における 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であった。PTC923-MD-004-PKU 試験中は様々な有害事象（AE）及び以下に説明する重篤な有害事象（SAE）に伴い、期間の異なる休薬が繰り返された。

既往歴に虫垂炎があり、継続中の病歴には、喘息（20[redacted] 年からの重度非アレルギー性非好酸球性喘息）、うつ病（20[redacted] 年からで月日は不明）及び片頭痛（20[redacted] 年[redacted] 月から）があった。喘息増悪による 20[redacted] 年[redacted] 月から 20[redacted] 年[redacted] 月までの入院歴があった。

すべての事象発現時の併用薬には、スマトリプタン、パラセタモール、エチニルエストラジオール／レボノルゲストレル、ベクロメタゾンプロピオン酸エステル／ホルモテロールフマル酸塩及びメトクロプラミドがあった。喘息クリーゼ発現時の併用薬には加えてミルタザピン、チオトロピウム臭化物水和物及び citalopram hydrobromide、急性膵炎発現時の併用薬には加えてイプラトロピウム臭化物／サルブタモール硫酸塩、シアノコバラミン、水酸化マグネシウム及びエスシタロプラム、喘息発現時の併用薬には加えてシアノコバラミン、水酸化マグネシウム、エスシタロプラム、オメ

プラゾール及びビサコジル、腹痛発現時の併用薬には加えてエスシタロプラム、オメプラゾール及びビサコジルがあった。

重篤な有害事象（MedDRA 基本語）：喘息クリーゼ

報告者の用語：喘息重積状態

SAE 番号：DK-2023PTC000737

試験組入れ前の 20[redacted] 年[redacted] 月 [redacted] 日に、入院に至る喘息重積状態が発現した。過去にも入院に至る喘息増悪が何度も認められており、最も新しいエピソードの報告は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であった。

*Day64 （治験薬投与開始から 63 日後）に、グレード 3 の SAE の喘息クリーゼ（報告者の用語：喘息重積状態）により入院した。入院の 2 日前から息切れ、胸痛及び湿性咳嗽があった。イプラトロピウム臭化物／サルブタモール硫酸塩 2.5 mL 吸入剤 1 日 6 回（ *Day64 ～ *Day70 ）及び経口プレドニゾロン 80 mg 1 回（ ＊Day64 ）を含む気管支拡張薬及びコルチコステロイド並びに不眠症に対する経口ゾピクロン 3.75 mg 1 日 1 回（ ＊Day64 ）による治療が行われた。

*Day65 には、喘息クリーゼに対して経口プレドニゾロン 37500 µg 1 日 1 回 10 日間投与（ *Day74 ）及び静脈内デキサメタゾン 8 mg 1 回による治療が行われ、不安に対して静脈内ジアゼパム 1 mg 1 回（ *Day66 まで）及び肺炎に対して経口ペニシリン 100 万単位 1日 3 回（ *Day74まで ）による治療が行われた。

この事象により治験薬の投与が中断された。

*Day71 、喘息クリーゼは回復したと判断され、被験者は退院した。退院時に喘息に対するイプラトロピウム臭化物／サルブタモール硫酸塩配合吸入剤 1 日 1 回及びベクロメタゾンプロピオン酸エステル／ホルモテロールフマル酸塩 100 µg 吸入剤（頓用）の投薬が開始された。予防として経口カルシウム／コレカルシフェロール 1 錠 1 日 1 回も処方された。

＊Day73 に肺炎の非重篤な AE は回復したと判断され、治験薬の投与が再開された。

試験実施責任者は喘息クリーゼと治験薬との因果関係を関連なしと判定した。本事象は被験者の継続中の病歴で、記録のある 20[redacted] 年からの重度喘息（喘息増悪による複数回の入院歴を伴う）に起因するとされた。

治験依頼者は試験実施責任者の判定に同意した。

重篤な有害事象（MedDRA 基本語）：急性膵炎

報告者の用語：特発性急性膵炎

SAE 番号：DK-2024PTC000512

＊Day401 から *Day427 にかけて、グレード 2 の非重篤な AE として非感染性胃腸炎が発現し、治験薬と関連なしと判定された。症状は下痢（1 日最大 6 回）、悪心、嘔吐（毎食後）及び胃痛であった。本事象により、 ＊Day401 から試験薬の投与が中断された。

被験者は、　　*Day407　（本非盲検延長試験での治験薬投与開始から 406 日後）にグレード 3 の SAE の急性膵炎（報告者の用語：特発性急性膵炎）により入院した。

急性膵炎の発現時に投与されていた薬剤は、ベクロメタゾンプロピオン酸エステル／ホルモテロールフマル酸塩 200 µg 吸入剤 1 日 2 回（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から）、エチニルエストラジオール／レボノルゲストレル 120 µg 1 日 1 回（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から）、メトクロプラミド 5 mg（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から）、シアノコバラミン 1 mg 1 日 1 回（20[redacted] 年[redacted] 月 [redacted] 日）、エスシタロプラム 15 mg 1 日 1 回（20[redacted] 年[redacted] 月 [redacted] 日から）、ベクロメタゾンプロピオン酸エステル／ホルモテロールフマル酸塩 100 µg 吸入剤 1 日 4 回（頓用）（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から）、水酸化マグネシウム 1000 mg 1 日 1 回（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から）、ミルタザピン 30 mg 1 日 1 回（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から）及びイプラトロピウム臭化物／サルブタモール硫酸塩 1 回（頓用）（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から）であった。

加えて、20[redacted] 年[redacted] 月の非重篤なグレード 1 の AE（急性インフルエンザ）に対し、*Day345 から　　*Day354　まで、イブプロフェン 200 mg 1 日 3 回及びアセトアミノフェン 1000 mg 1日 4 回を服用していた。

報告によると、被験者の胃痛は強まり、「刺すような」及び「発作的に起こる」と表現された。救急科で診察、血液生化学検査、尿検査、便培養及び腹部超音波検査が実施された。尿中のアミラーゼ増加［238 U/L（基準値の報告なし）］及び血液以外の結果はすべて正常であった。急性膵炎に対し、ジクロフェナク 50 mg 1 日 2 回、オキシコドン 5 mg、塩化カルシウム／塩化カリウム 1000 mL 1 回、経口アセトアミノフェン 1000 mg（頓用、1 日最大 3 回）、経口イブプロフェン 600 mg（頓用、1 日最大 3 回）及びオンダンセトロン 8 mg による治療が行われた（一部、投与頻度の報告なし）。この SAE により、治験薬の投与の中断が続いた。

*Day408　の非造影腹部コンピュータ断層撮影（CT）像で、右腎杯に 4 mm の小さな非閉塞性結石がひとつ認められた。他に閉塞は認められず、膵臓は正常なようであった。腹部超音波検査の結果は正常であった。同日のフォローアップ血液検査でアミラーゼの値が 275 U/L と高かったが、11 時間後の再検査では 117 U/L に低下した。尿検査でヘモグロビンの値が 80×10^6/L となり、臨床的に意味があると判定された。便培養は陰性であった。

*Day409　には臨床症状が改善し、アミラーゼの値も 79 U/L であった。同日、急性膵炎（特発性）の SAE はグレード 1 の非重篤な AE（急性膵炎）まで改善し、被験者は退院した。

被験者は、　*Day410　に胃逆流の予防として経口オメプラゾール 20 mg 1 日 1 回服用を開始した。

*Day413　、急性膵炎の非重篤な AE は回復したと判定された。

*Day414　に治験薬の投与が再開され、膵炎関連の徴候及び症状は現れなかった。Dechallenge/rechallenge は陰性であった。

治験責任医師は急性膵炎の事象を、治験薬とおそらく関連なしと評価した。

治験依頼者は治験責任医師の判定に同意した。ある種のウイルスは膵臓に炎症を引き起こすことがあり、人によっては膵炎発病に寄与するおそれがあるため、ウイルス感染と特発性膵炎とに関連性が存在する可能性がある。この被験者の場合、インフルエンザ及び非重篤な肺炎の罹患に特発性膵炎発現との合理的な時間的関係があった。

たとえウイルスが膵臓に直接感染しなくても、ウイルス感染によって体内のどこかで引き起こされた免疫応答によって膵臓に炎症が起こることがあり、それが膵炎に寄与する可能性がある。また、被験者は膵炎を引き起こすことが知られているエチニルエストラジオール／レボノルゲストレル及びベクロメタゾンプロピオン酸エステル（ステロイドの長期使用）といった薬剤を併用していた。これらのすべてが特発性膵炎発現を合理的に説明する交絡因子である。治験薬の投与は一時的に中断された後に再開しており、dechallenge 及び rechallenge はどちらも陰性であった。

重篤な有害事象（MedDRA 基本語）：喘息

報告者の用語：急性喘息増悪

SAE 番号：DK-2024PTC001241

被験者は、　*Day569　　（本非盲検延長試験での治験薬投与開始から 568 日後）に、グレード 4 の SAE として認められた喘息（報告者の用語：急性喘息増悪）により入院した。頻呼吸及び補助呼吸筋の使用がみられ、喘息増悪が疑われたことにより、集中治療室（ICU）に入室した。常用していた吸入気管支拡張薬は効果がなかった。ファイバー喉頭鏡検査の結果、間欠的な完全閉鎖を伴う顕著な声帯の内転（虚脱）が認められ、本事象はグレード 2 の非重篤な有害事象（声帯機能障害）と判断された。胸部 X 線検査の結果は正常であった。喘息は、メチルプレドニゾロン 40 mg 1 回、ジアゼパム 2.5 mg 1 日 4 回、カリウム 40 mmol 1 回、フロセミド 10 mg 1 回、塩化カルシウム／塩化カリウム 1000 mL 1 回、インスリンアスパルト 0.01 mL 頓用、マグネシウム 10 mmol 1 回及び 20 mg 1 回並びに水酸化マグネシウム 500 mg 1 回で治療された。声帯機能障害に対する投薬は報告されていない。この SAE により治験薬の投与は中断された。

*Day570　　、被験者は ICU を退室したが、喘鳴及び奇異呼吸を呈して 4 時間後に再入室し、気管支拡張薬の吸入は効果がなかった。

*Day572　　、被験者は三次病院の ICU に転院し、挿管された。胸部 X 線検査を再度実施したが、結果は正常であった。

*Day573　　、ファイバー咽頭鏡検査にて呼気時の声帯の虚脱が認められた。

*Day574　　、被験者は抜管された。新たに実施されたファイバー咽頭鏡検査の結果は正常であった。

*Day575　　、被験者は ICU から内科病棟に移された。

*Day576　　、喘息の SAE は回復したと判断された。同日、被験者は臨床的に改善した状態で退院し、自宅に戻った。報告の時点で、声帯機能障害の AE は軽快と判断されていた。

*Day585　　に治験薬の投与が再開された。

治験責任医師は喘息の事象を治験薬とおそらく関連なしと評価した。本事象の病因は、被験者の他の病状（喘息）に起因するものであった。

治験依頼者は治験責任医師の判定に同意した。病歴にあった重度非アレルギー性非好酸球性喘息及び喘息重積状態が本事象の一因であったことは明らかである。

重篤な有害事象（MedDRA 基本語）：腹痛

報告者の用語：腹痛

SAE 番号：DK-2025PTC000127

*Day499　　にグレード 2 の非重篤な AE として便秘（報告者の用語：便秘の悪化）が認められ、本事象はビサコジル 5 mg 頓用及びマクロゴール 3350／塩化カリウム／炭酸水素ナトリウム／塩化ナトリウム 8 包 1 日 1 回で治療された。

*Day710　　、グレード 2 の非重篤な AE として便秘が認められ、本事象は同日に回復したと判断された。被験者は左上腹部痛を呈して現地の救急外来を受診した。報告によれば、便秘が約 1 ヵ月間続いた後に本エピソードに至り、その後、重度の下痢が 2 日間続いたとのことである。尿路の非造影 CT スキャンにて急性病変は認められなかったが、上行結腸に便が滞留していた（便秘、臨床的に重大）。血液検査の結果、推算糸球体濾過量 90 超、C 反応性タンパク 1 未満（単位及び基準値の報告なし）であり、血液学的検査の結果は正常であった。便秘は、クエン酸／酸化マグネシウム／ピコスルファートナトリウム 1 包 1 回で治療された。

*Day712　　（本非盲検延長試験での治験薬投与開始から 711 日後）に、被験者はグレード 2 の SAE として認められた腹痛（報告者の用語：腹痛）により入院した。被験者は抗生物質静脈内投与、静脈内輸液（用量及び投与頻度の報告なし）及び経鼻胃管による吸引を受け、これらは腹部 CT スキャンで機械的閉塞（臨床的に重大）の徴候が認められないことが確認され次第すべて中止された。造影剤静脈内投与下での腹部 CT にて部分的な結腸の拡張が認められ、腸管運動障害の可能性が示唆された。パラセタモール 1 g 1 日 4 日及びイブプロフェン 400 mg 1 日 3 回による治療が行われた。この SAE により治験薬の投与が中断された。

*Day713　　、腹痛の SAE は回復したと判断され、被験者は退院した。胃腸科医により、結腸内鏡検査、結腸通過時間検査及び糞便カルプロテクチン検査を含む外来での精査が計画されていた。被験者は、　　*Day724　　に予定された結腸通過時間検査に備えて緩下薬を中止するよう指示された。

*Day715　　に治験薬の投与が再開された。

報告の時点で、便秘の悪化の AE は未回復と判断されていた。

治験責任医師は腹痛の事象を治験薬とおそらく関連なしと評価した。本事象の病因は、被験者の他の病状（便秘）に起因するものであった。

治験依頼者は治験責任医師の判定に同意した。

報告の時点で、この被験者は試験参加を継続中であった。

被験者 ID：[redacted]

治験実施計画書番号	PTC923-MD-004-PKU
投与群	Sepiapterin 7.5 mg/kg
治験薬の初回投与日及び最終投与日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、投与継続中
個別有害事象の叙述の理由	重篤な有害事象
症例報告番号	AU-2024PTC000916

個別有害事象の叙述の基準を満たす事象

基本語（報告者の用語）	**事象発現日（試験の Day）／消失日（試験の Day）**	**CTCAE**	**重篤（該当／非該当）**	**治験薬との因果関係**	**転帰**	**治験薬に関して講じられた措置**
臍ヘルニア（臍ヘルニアによる入院）	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 94）／20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 95）	グレード 3	該当	関連なし	回復	用量変更なし

略語：CTCAE=有害事象共通用語規準
出典：一覧表 16.2.1.3、一覧表 16.2.5.1 及び一覧表 16.2.7.1

被験者[redacted]（フェニルケトン尿症を有する[redacted]ヵ月齢の白人男児）は、PTC923-MD-004-PKU 試験に組み入れられ、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 7.5 mg/kg/日の投与を受け、投与はデータカットオフ（2025 年 2 月 4 日）時点で継続中である。

既往歴には上気道感染があった。

本事象発現時の併用薬には一般栄養剤があった。

重篤な有害事象（MedDRA 基本語）：臍ヘルニア

報告者の用語：臍ヘルニアによる入院

SAE 番号：AU-2024PTC000916

スクリーニング（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の身体所見として臍ヘルニアがあった。

*Day94　（治験薬投与開始から 93 日後）にグレード 3 の重篤な有害事象（SAE）として臍ヘルニア（報告者の用語：臍ヘルニアによる入院）が認められた。その 48 時間前からほとんど経口摂取をせず、食欲が減退していた。おむつ交換時に臍ヘルニアの膨隆が認められた。被験者は泣きを繰り返し、痛みを示す姿勢をとった（背中を丸めてぐったりしていると形容された）。腹痛は午後 5:00 に始まり、午後 6:20 には血液を含まない非胆汁性の噴射性嘔吐があった。嘔吐が続いてぐったりした状態で救急科を受診し、その後入院となった。臨床検査の結果は、ヘモグロビン 114、白血球数 13.9、血小板数 445、C 反応性タンパク 1.0 未満、乳酸 1.2、pH 7.40 で（単位及び基準値の報告なし）、尿素、電解質、クレアチニン及び肝機能検査の結果はすべて正常であった。腹部超音波検査で腸重積症は確認されず、還納性の臍ヘルニアであった。付随して膀胱デブリが認められ、おそらくは嘔吐による脱水に起因すると評価された。腹部 x 線検査（仰臥位及び立位）でよくある腸内ガスパターンが認められ、閉塞の所見はなく、大腸にいくらか残便がみられた。両側肺底はクリアで、気腹は認められなかった。本事象の治療として、ヘルニアが押し戻された（用手還

納）。還納後の腹部に膨満はなく、柔らかかった。本事象中、治験薬に関して講じられた措置はなかった。

*Day95　　、本事象は回復したと判定され、被験者は問題なく経口摂取を終えた後に退院した。

治験責任医師は本事象を治験薬と関連なしと評価し、もとからあった臍ヘルニアに起因すると判定した。

治験依頼者は治験責任医師の判定に同意した。

報告の時点で、この被験者は試験参加を継続中であった。

被験者 ID：[redacted]

治験実施計画書番号	PTC923-MD-004-PKU
投与群	Sepiapterin 60 mg/kg
治験薬の初回投与日及び最終投与日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、投与継続中
個別有害事象の叙述の理由	重篤な有害事象
症例報告番号	TR-2024PTC000919
個別有害事象の叙述の基準を満たす事象	

基本語（報告者の用語）	**事象発現日（試験の Day）／消失日（試験の Day）**	**CTCAE**	**重篤（該当／非該当）**	**治験薬との因果関係**	**転帰**	**治験薬に関して講じられた措置**
出血性消化性潰瘍（上部消化管出血、消化性潰瘍）	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 516）／20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 522）	グレード 3	該当	おそらく関連なし	回復	投与中断

略語：CTCAE=有害事象共通用語規準
出典：一覧表 16.2.1.3、一覧表 16.2.5.1 及び一覧表 16.2.7.1

被験者[redacted]（フェニルケトン尿症を有する 1[redacted] 歳の白人男児）は、PTC923-MD-004-PKU 試験に組み入れられ、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から sepiapterin 60 mg/kg/日の投与を受け、投与はデータカットオフ（2025 年 2 月 4 日）時点で継続中である。

試験組入れ時に病歴の報告はなかった。本事象発現時の併用薬にはビタミン D 及び炭水化物詳細不明（NOS）／コリン／食物繊維／イノシトール／ミネラル NOS／タンパク質 NOS／ビタミン NOS があった。

重篤な有害事象（MedDRA 基本語）：出血性消化性潰瘍

報告者の用語：上部消化管出血、消化性潰瘍

SAE 番号：TR-2024PTC000919

*Day516　　（治験薬投与開始から 515 日後）にグレード 3 の重篤な有害事象（SAE）として出血性消化性潰瘍（報告者の用語：上部消化管出血、消化性潰瘍）が認められ、入院した。脱力、悪心及び胃灼熱感が認められ、その後、血液が混じった嘔吐（吐血）及び下血便が認められた。本愁訴の前に被験者に薬剤の使用や罹病はなかった。臨床検査の結果、好中球 9.88［基準値（NR）：2～7］、赤血球（RBC）3.64（NR：4～6）、ヘマトクリット（HCT）32.5（NR：35～

55）、平均赤血球血色素量（MCH）31.9（NR：27～31）、好中球比率 74.2%（NR：50～70）、好酸球比率 0.2%（NR：0.5～5.0）、トロポニン I 59 ng/L（NR：0～19.8）であった。同日、本 SAE により治験薬の投与が中断された。

*Day517　　、臨床検査の結果は RBC 2.6 × 10^6/μL（NR：3.5～5.5）、ヘモグロビン（Hgb）8.5 g/dL（NR：11.0～16.0）、HCT 比率 24%（NR：37.0～54.0）であった。

*Day519　　、臨床検査の結果は RBC 2.6 × 10^6/μL、Hgb 8.1 g/dL、HCT 比率 23.3%、平均赤血球血色素濃度 36.2 g/dL（NR：32.0～36.0）、好中球比率 49.6%であった。

*Day520　　、内視鏡検査の結果、正常な食道、胃体部粘膜の浮腫、胃体部-幽門洞移行部の充血、幽門洞の小結節形成及び充血、球部の潰瘍、球-十二指腸移行部の粘膜浮腫及び変形による狭窄が明らかになった。入院中にヘモグロビンの減少が認められたため、被験者は内視鏡検査の前に赤血球浮遊液の輸血（10 cc/kg 1 回）を受けた。生検検体はヘリコバクター・ピロリ菌陽性であった。経口クラリスロマイシン 500 mg 1 日 2 回、経口アモキシシリン三水和物 500 mg 1 日 2 回及び経口パントプラゾール 40 mg 1 日 1 回による治療が行われた。これらは　　*Day529　　までの服用分が処方された。

詳細な日付は不明であるが、頻脈が認められ、輸血を要したことがあった。

*Day521　　に治験薬の投与が再開された。

*Day522　　、消化管出血は治まり、被験者からの愁訴はなかった。臨床検査の結果、RBC 3.4 × 10^6/μL、HCT 31.1%、Hgb 9.4 g/dL であった。その他の検査項目は正常で、心電図及び心エコー検査に特記すべき点はなかった。入院中、ウイルス性疾患及びマイコプラズマの検査で特記すべき点はなかった。便及び培養検査で病理所見は認められなかった。同日、出血性消化性潰瘍は回復したと判断され、被験者は退院した。血行動態は安定していた。

*Day618　　、経過観察のための内視鏡検査を実施した結果、十二指腸潰瘍は消退し、生検検体でヘリコバクター・ピロリ菌は検出されなかった。

治験責任医師は出血性消化性潰瘍と治験薬との因果関係をおそらく関連なしと判定した。

治験依頼者は治験責任医師の判定に同意し、出血性消化性潰瘍は内視鏡検査で認められた胃の変形による可能性が高いと考えた。これは、こうした構造上の所見が上部消化管出血の既知の原因であることによる。

報告の時点で、この被験者は試験参加を継続中であった。

被験者 ID：[redacted]

治験実施計画書番号	PTC923-MD-004-PKU
投与群	Sepiapterin 60 mg/kg
治験薬の初回投与日及び最終投与日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、投与継続中
個別有害事象の叙述の理由	重篤な有害事象
症例報告番号	BR-2025PTC000013
個別有害事象の叙述の基準を満たす事象	

基本語（報告者の用語）	**事象発現日（試験の Day）／消失日（試験の Day）**	**CTCAE**	**重篤（該当／非該当）**	**治験薬との因果関係**	**転帰**	**治験薬に関して講じられた措置**
鎖骨骨折（左鎖骨骨折）	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 702）／20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 746）	グレード 2	非該当	関連なし	回復	用量変更なし

略語：CTCAE=有害事象共通用語規準
出典：一覧表 16.2.1.3、一覧表 16.2.5.1 及び一覧表 16.2.7.1

被験者[redacted]（フェニルケトン尿症を有する 1[redacted] 歳の白人男児）は、PTC923-MD-004 PKU 試験に組み入れられ、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から sepiapterin 60 mg/kg/日の投与を受け、投与はデータカットオフ日（2025 年 2 月 4 日）時点で継続中である。

既往歴に鼓腸があり、継続中の病歴には、頭痛（発現日は不明）及び鼻漏（20[redacted] 年[redacted] 月から）があった。

事象発現時の併用薬には、ビタミン B12 詳細不明（NOS）、フルオキセチン、トラゾドン及び栄養剤 NOS があった。

重篤な有害事象（MedDRA 基本語）：鎖骨骨折

報告者の用語：左鎖骨骨折

SAE 番号：BR-2025PTC000013

*Day702　（治験薬投与開始から 701 日後）に、中等度（グレード 2）の重篤な有害事象（SAE）として左鎖骨骨折（鎖骨骨折）、中等度（グレード 2）の非重篤な有害事象として転倒（転倒）が認められた。報告によれば、遊戯中に滑って転び、左鎖骨を骨折したとのことである。
被験者は午後 3 時頃に救急医療施設に搬送され、外傷外科医の診察を受けた。被験者はスリングを使用し、外科手術やその他の処置の必要はなかった。左鎖骨骨折の事象は、経口イブプロフェン 600 mg 1 日 3 回、経口 dipyrone 1 g 1 日 3 回及び注射剤（詳細不明）で治療された。左肩の X 線検査が実施されたが、結果は入手できていない。

本事象の持続中、治験薬に対して措置は講じられなかった。

*Day746　、左鎖骨骨折の事象は回復したと判断された。新たに X 線検査が実施されたが、結果は入手できていない。疼痛がなく鎮痛薬も使用していないとのことから、被験者は整形外科医の評価を受けた後に新たな治療や介入の適応なく退院した。

左鎖骨骨折の本事象は、治験責任医師により治験薬と関連なしと報告された。別の病因は報告されなかった。

治験依頼者は治験責任医師の判定に同意した。

報告の時点で、この被験者は試験参加を継続中であった。

2.1.4 その他の重要な有害事象

PKU 患者を対象とした sepiapterin の臨床試験のうち、PKU-002 試験では治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。以下に概要を示すように、PTC923-MD-003-PKU 試験のパート 1 において、2 例が治験薬と関連ありと判定された軽度かつ非重篤な TEAE により試験を中止した。PTC923-MD-003-PKU 試験のパート 2 で TEAE により試験を中止した被験者はいなかった。さらに、1 例が妊娠により PTC923-MD-003-PKU 試験パート 1 を中止した。当該妊娠は有害事象として報告されず、当該被験者は「その他」の理由による試験中止例とされた。詳細については 2.2 項を参照のこと

- PTC923-MD-003-PKU 試験パート 1 の 1 例で軽度の不安が認められ、当該被験者は試験を中止した。不安は翌日に回復した。当該事象は非重篤な事象であり、治験と関連あるかもしれないと判定された。
- PTC923-MD-003-PKU 試験パート 1 の 1 例で軽度の TEAE として嘔吐が認められ、当該被験者は治験薬投与を中止し、試験を中止した。嘔吐は同日中に回復した。当該事象は非重篤であり、治験と関連あるかもしれないと判定された。

PTC923-MD-004-PKU 試験において、3 例が治験薬と関連ありと判定された 3 件の TEAE により試験を中止した。

被験者 ID：[redacted]

治験実施計画書番号	PTC923-MD-004-PKU					
治療グループ	PTC923 60 mg/kg QD					
治験薬の初回投与日及び最終投与日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～ *Day107					
叙述の理由	有害事象による治験薬の投与中止 有害事象による治験の中止					
症例報告番号	該当なし					
叙述の基準を満たす事象						
基本語（報告用語）	事象発現日（試験の Day）／消失日（試験の Day）	CTCAE	重篤（該当／非該当）	治験薬との因果関係	転帰	講じられた措置

便秘（便秘）	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（86）／20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（113）	グレード 2	非該当	おそらく関連あり	回復	投与中止
悪心（悪心）	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（86）／20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（114）	グレード 2	非該当	おそらく関連あり	回復	投与中止

略語：CTCAE：有害事象共通用語規準
出典：一覧表 16.2.1.3、一覧表 16.2.5.1、一覧表 16.2.7.1

被験者[redacted] は 3[redacted] 歳の白人男性でフェニルケトン尿症を有し、PTC923-MD-004-PKU 試験に登録され、20[redacted] 年 [redacted] 月[redacted] 日から *Day107 まで sepiapterin 60 mg/kg QD の投与を受けた。

被験者の既往歴には静脈瘤が含まれ、持続中の病歴にはビタミン D 欠乏があった。

事象発現時の併用薬にはビタミン D 及び炭水化物詳細不明（NOS）／脂肪 NOS／ミネラル NOS／タンパク質 NOS／ビタミン NOS があった。

治験薬の投与中止及び治験中止に至った有害事象（MedDRA 用語）：便秘

報告用語：便秘

治験薬の投与中止に至った有害事象（MedDRA 用語）：悪心

報告用語：悪心

20[redacted] 年[redacted] 月から 20[redacted] 年[redacted] 月までの期間に、被験者にグレード 1～2 の非重篤な事象として便秘及び悪心が認められた。

*Day86 、非盲検継続投与試験における治験薬投与開始から 85 日後、被験者にグレード 2 の非重篤な有害事象として便秘［便秘］及び悪心［悪心］が再度発現した。便秘は経口マクロゴール 20 g QD（後日 20 g BID に変更）で治療され、悪心に対しては詳細は不明であるが薬物療法が行われた。臨床検査の結果は報告されていない。本事象の結果として治験薬の投与が中止された。

便秘及び悪心の事象は、それぞれ *Day113 及び *Day114 に消失したと判断された。

治験責任（分担）医師は、両事象は治験薬と関連があるかもしれないと評価した。

被験者は便秘の事象により治験を中止し、*Day133 に治験終了来院が実施された。

被験者 ID：[redacted]

治験実施計画書番号	PTC923-MD-004-PKU
治療グループ	Sepiapterin 60 mg/kg QD
治験薬の初回投与日及び最終投与日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～ *Day72
叙述の理由	治験薬投与中止、治験中止
症例報告番号	該当なし

叙述の基準を満たした事象

基本語（報告用語）	事象発現日（試験の Day）／消失日（試験の Day）	CTCAE	重篤（該当／非該当）	治験薬との因果関係	転帰	講じられた措置
出血性素因（出血傾向の増加）	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 16）／20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 91）	グレード 3	非該当	おそらく関連あり	回復	減量及び投与中止

略語：CTCAE：有害事象共通用語規準
出典：一覧表14.3.2.3、一覧表16.2.1.3、一覧表 16.2.5.1、一覧表16.2.7.1

被験者[redacted] は、PTC923-MD-004-PKU 試験に組み入れられたフェニルケトン尿症を有する3[redacted]歳の白人男性であり、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から *Day72 までsepiapterin の投与を受けた。ただし、 *Day21 から *Day39 までの 3 週間は治験薬の投与を一時中止した。治験薬の投与中断の後、用量が 60 mg/kg/日から 20 mg/kg/日に減量された。

被験者の病歴にはビタミン D 欠乏（発現日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、持続中）及び喘息（発現日：20[redacted] 年 [redacted] 月）があった。病歴に関連した併用薬には、ビタミン D 800 IU 1 日 1 回（経口）及びFoster（ベクロメタゾン／ホルモテロール）100/6 mcg 1 日 2 回（吸入）があった。なお、Foster に含まれるベクロメタゾンの潜在的な副作用の 1 つに「易内出血／出血」がある。試験期間を通じて、併用薬の用量及び投与頻度の変更は報告されていない。

治験薬の投与中止に至った有害事象：出血性素因

報告用語：出血傾向の増加

*Day16 、本治験における sepiapterin 60 mg/kg/日の投与開始から 15 日後、被験者にグレード 3 の非重篤な有害事象（AE）として出血性素因（報告用語：出血傾向の増加）が発現した。同日（ *Day16 ）の遅くに、被験者は治験実施医療機関の治験看護師に電話し、胸部の大きな血腫及び治験のために自宅で Phe:Tyr 比測定用の乾燥血液サンプル（DBS）を採取してから出血が長時間続いていることを報告した。被験者に併発症や合併症はなかった。また、Month 1 Day 1（ *Day1 ）の診察時の皮膚パラメータは「正常」と報告されており、治験評価のための臨床検査（血液学的検査、生化学検査、尿検査及びビタミン B12）の結果は基準範囲内であった。

かかりつけ医の外来受診（日付：*Day16　）

治験実施医療機関の治験看護師の勧めに従い、被験者はかかりつけ医を受診した。かかりつけ医は被験者の症状について「問題はない」と考えていた。また、同日に PTC Therapeutics のメディカルモニターと連絡を取り、メディカルモニターは凝固障害の検査に以下を含めるよう推奨した：CBC（分画及び血小板数を含む）、プロトロンビン時間（PT）、活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）、トロンビン時間、フィブリン分解産物の評価及び機能的活性化プロテイン C 抵抗性アッセイ（第 V 因子ライデン欠乏の検査のため）。

かかりつけ医により収集された臨床検査データは PTC Therapeutics のメディカルモニターに報告された。治験実施医療機関により共有された原資料で以下が確認された。

- ヘモグロビン：10.1（8.5～11.0）nmol/L
- 白血球：7.9（4.0～10.0）10^9/L
- 血小板：203（150～400）10^9/L
- PT：10.2（10.2～13.3）秒
- aPTT：31（25～36）秒
- フィブリノゲン：2.1（2.0～3.9）g/L
- IL6：1.5（7）ng/L 未満
- 補体 C4：0.39（0.10～0.40）g/L

なお、被験者は上記の採血の後にもさらに血腫及び出血の持続を報告している。

血液専門医の受診（日付：*Day21　）

かかりつけ医を受診した後、　*Day21　に血液専門医の診察が行われ、これには詳細な診断検査が含まれた。依頼された検査一式は血管内科医とともに決定された。臨床検査には、全血球算定／顕微鏡検査、PT、aPTT、フィブリノゲン、フォン・ヴィレブランド因子（vWF）指標、第 VIII 因子、第 IX 因子、第 XI 因子、第 XIII 因子、血小板凝集及びプラスミン阻害因子が含まれた。PTC Therapeutics のメディカルモニターへの最初の報告では、すべての結果が「特記すべき点なし」とされていた。

最近、血液専門医が依頼した検査の具体的な結果が PTC Therapeutics と共有された。結果は以下のとおりである。

- PT：10.2 秒（基準範囲：10.2～13.3 秒）
- aPTT：29 秒（基準範囲：25～36 秒）
- トロンビン時間：17 秒（基準範囲：17～23 秒）
- フィブリノゲン：2.0 g/L（基準範囲：2.0～3.9 g/L）

- D-ダイマー：150 µg/L 未満（基準範囲：500 µg/L 未満）
- vWF 抗原：99%（基準範囲：50～150%）
- vWF リストセチンコファクター：130%（基準範囲：50～150%）
- vWF コラーゲン結合アッセイ：99%（基準範囲：50～150%）
- 第 VIII 因子活性：149%（基準範囲：50～150%）
- 第 IX 因子活性：120%（基準範囲：65～150%）
- 第 XI 因子活性：130%（基準範囲：65～150%）
- 第 XIII 因子活性：90%（基準範囲：70～140%）
- プラスミン阻害因子：117%（基準範囲：75～125%）
- マニュアル分画：分節核球 68.9%、リンパ球 23.3%、単球、6.7%、好酸球 0.0%、好塩基球 1.1%

血液専門医／血管内科医から電話で依頼された追加の臨床検査を以下に示す。

血小板再生アッセイ

変数	*Day73	*Day21	基準範囲
rLag time - %	93	75	44～196
rTime to peak - %	78	76	52～148
rPeak height - %	195	183	35～227
rVI - %	176	149	14～380
rArea under the curve - %	132	141	46～191

*Day29 に報告された追加の臨床検査の結果は以下のとおりである。

- クレアチニン：74 µmol/L
- 推定糸球体濾過率：117 mL/min*1.73 m^2
- 尿素：3.2 mmol/L
- アラニンアミノトランスフェラーゼ：54 U/L (H)
- 総ビリルビン：14 µmol/L
- ビタミン C：83 µmol/L

治験責任医師と被験者が協議した結果、 *Day21 から *Day39 まで治験薬の投与を一時中止することになった。 *Day40 に、PTC Therapeutics のメディカルモニターと協議した上で、20 mg/kg/日に減量して治験薬の投与が再開された。治験薬の投与を再開してから 2日後に、被験者は自宅での Phe:Tyr 比測定用 DBS の採取時の出血傾向の増加を再び報告した。さらに、Clinical Research Organization 及び PTC Therapeutics のメディカルモニター宛ての電子メール

（　　*Day46　　）にて、新たな血腫の発生部位として「胴部、肋骨、喉頭、脊柱、腕及び穿刺部位」が治験責任医師を通じて報告された。

*Day72　　、被験者は外来で血管内科医を受診した。臨床症状及び　　*Day72　　に依頼された追加の臨床検査に基づき、血管障害の疑いはなく、血腫は補体関連障害に合致しないと結論付けられた。

*Day73　　、治験責任医師と被験者が協議した上で治験薬の投与中止が決定された。

*Day91　　、グレード 3 の AE として認められた「出血傾向の増加」（用語集に基づく用語：出血性素因）は治験責任医師により回復したと判断された。

ただし、再度の「一時中断」が検討されていたため、治験終了来院は 2024 年 4 月 15 日まで実施されなかった。最終的に、「治験薬の投与中止」が決定され、完全に治験参加中止となった。この AE に関連した併用薬は報告されていない。

治験責任（分担）医師は、出血性素因（報告用語：出血傾向の増加）の事象は治験薬と「おそらく関連あり」と評価した。

最初の報告の時点で被験者は治験参加を継続していたが、その後、2024 年 4 月 15 日に治験中止となった。

被験者 ID：[redacted]

治験実施計画書番号	PTC923-MD-004-PKU					
治療グループ	PTC923 60 mg/kg					
治験薬の初回投与日及び最終投与日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～*Day54					
叙述の理由	治験薬の投与中止（有害事象によるものではない）、治験中止に至った有害事象					
症例報告番号	該当なし					
叙述の基準を満たす事象						
基本語（報告者の用語）	事象発現日（試験の Day）／消失日（試験の Day）	CTCAE	重篤（該当／非該当）	治験薬との因果関係	転帰	治験薬に対して講じられた措置
頭痛（頭痛）	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 8）／持続中	グレード 2	非該当	関連あるかもしれない	未回復	投与中止

略語：CTCAE：有害事象共通用語規準
出典：一覧表 16.2.1.3、一覧表 16.2.5.1、一覧表 16.2.7.1

被験者[redacted] は 4[redacted] 歳の白人女性でフェニルケトン尿症を有し、PTC923-MD-003-PKU 試験の完了後、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に PTC923-MD-004-PKU 試験に登録された。

被験者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から　*Day54　まで、sepiepterin 60 mg/kg/日の投与を受けた。 被験者の持続中の病歴には注意欠如・多動性障害があった。

治験登録時の併用薬には、ビタミン B12、マグネシウム、リボフラビン及びアンフェタミンアスパルタート／アンフェタミン硫酸塩／デキストロアンフェタミンサッカリン酸塩／デキストロアンフェタミン硫酸塩があった。

治験薬の投与中止：被験者による同意撤回

治験中止に至った有害事象（MedDRA 基本語）：頭痛

報告者の用語：頭痛

*Day8　、治験薬投与開始から 7 日後、被験者にグレード 2 の非重篤な有害事象（AE）として頭痛［頭痛］が発現した。同日、グレード 1 の非重篤な AE として便秘［便秘］及び鼓腸［鼓腸］並びにグレード 2 の非重篤な AE として膨満［腹部膨満］及び注意力低下［注意力障害］が認められた。頭痛の事象に対する治療薬は報告されず、報告時点で本事象は持続中とされている。

本事象の結果として治験薬に対して講じられた措置は、治験薬の投与中止であった。被験者はその後の治療に対する同意を撤回した。

治験責任（分担）医師は、頭痛の事象を治験薬と関連あるかもしれないと評価した。

*Day108　、被験者は頭痛の事象により治験を中止した。

2.1.5　Sepiapterin の副作用及びリスク

Sepiapterin の試験における安全性データの全体的な解析に基づき、PTC923-MD-003-PKU 試験で sepiapterin 群の方がプラセボ群よりも発現頻度が有意に高かった TEAE を特に重視し、sepiapterin と関連あり（「おそらく関連あり」又は「関連あるかもしれない」を含む）と判断された有害事象を副作用とし、予定している適応症である成人及び小児の PKU における sepiapterin の副作用として以下を評価した（Table 40）。

Table 40. 臨床試験における成人及び小児の PKU 患者における sepiapterin の副作用（併合解析）

MedDRA 器官別大分類	ADR（基本語）	曝露例数（N=276）	
		頻度 [a]［粗全発現頻度］（%）	頻度 [a] 区分 [b]
胃腸障害	下痢 [c]	8.0	高頻度
神経系障害	頭痛	5.4	高頻度
胃腸障害	腹痛 [c]	5.4	高頻度
胃腸障害	変色便	6.9	高頻度

略語：ADR=副作用、CIOMS=国際医学団体協議会、HPA=高フェニルアラニン血症、N=被験者数、PKU=フェニルケトン尿症

[a] ピボタル試験である PTC923-MD-003-PKU 試験及び PTC923-MD-004-PKU 試験（データカットオフ日：2025 年 2 月 4 日）で認められた副作用の発現頻度を併合した。これらの試験では、276 例の重複のない被験者が 60 mg/kg/日までの用量で sepiapterin の投与を受けた。
[b] 発現頻度の区分は、CIOMS に基づき、極めて高頻度（1/10 例以上）、高頻度（1/100 例以上 1/10 例未満）、低頻度（1/1,000 例以上 1/100 例未満）、まれ（1/10,000 例以上 1/1,000 例未満）、極めてまれ（1/10,000 例未満）又は不明（利用可能なデータから推定不能）と定義される。
[c] 複数の MedDRA 基本語をグループ化したものである。
データカットオフ日：2025 年 2 月 4 日
出典：ISS Table 1.3.1.7

上記の sepiapterin の副作用に加え、sepiapterin の投与に関連すると考えられるリスクを以下に示す。

- 重要な特定されたリスク：*なし*
- 重要な潜在的リスク：*なし*
- 特定されたリスク（重要なもの以外）：*消化管への影響*

これらのリスクは、小児を含むすべての PKU サブ集団に当てはまり、sepiapterin 投与を受けた異なる患者サブグループ間に安全性についての差はない。

PKU 患者を対象とした臨床試験で観察された所見に基づき、**消化管への影響**をリスクとして特定した。

PTC923-MD-003-PKU 試験と PTC923-MD-004-PKU 試験の併合安全性データベースでは、118 例（42.8%）で SOC「胃腸障害」に該当する TEAE が 261 件報告された（ISS Table 1.3.1.2）。さらに、65 例（23.6%）で治験薬と関連のある SOC「胃腸障害」に該当する TEAE が報告された（ISS Table 1.3.1.7）。4 例を超えて認められた治験薬と関連のある主な PT 別の TEAE は、下痢（8.0%）、変色便（9%）、嘔吐（2.9%）、悪心（2.2%）、便秘（2.2%）及び上腹部痛（2.2%）であった。これらの事象の大部分は軽度であった。

PTC923-MD-003-PKU 試験と PTC923-MD-004-PKU 試験の併合安全性データベースでは、全体で、sepiapterin 60 mg/kg の投与を受けた 3 例が 4 件の胃腸関連の TEAE により投与を中止した（ISS Table 1.3.2.2）。PTC923-MD-003-PKU 試験パート 1 の 1 例では、同日中に回復した軽度の嘔吐が認められた。当該事象は非重篤であり、治験と関連あるかもしれないと判定された。もう 1 例は PTC923-MD-004-PKU 試験の被験者であり、TEAE として認められた便秘及び鼓腸（いずれも軽度）並びに注意力障害及び頭痛（いずれも中等度）により Day 8 に試験を中止した。3 例目の被験者は PTC923-MD-004-PKU 試験の被験者であり、TEAE として認められた中等度の便秘により Day 86 に試験を中止した。これら 8 件の TEAE はいずれも非重篤な事象であり、治験と関連ありと判定された。

下痢：

PTC923-MD-003-PKU 試験と PTC923-MD-004-PKU 試験の併合安全性データベースでは、SOC「胃腸障害」に該当する PT の中で最も高頻度に報告された TEAE は下痢であった。Sepiapterin 投与を受けた 276 例中 40 例（14.5%）に下痢の TEAE が 49 件発現し、22 例（8.0%）における 24 件が治

験薬と関連ありと判断された。いずれの事象も非重篤であり、大部分は軽度であった。下痢の初回発現の大部分は、sepiapterin 曝露の最初の 12 週間に報告された。

プラセボ群の 54 例中 1 例（1.9%）で TEAE として下痢が 1 件認められた。当該事象は非重篤（グレード 2）であり、治験薬との関連はなかった。PTC923-MD-003-PKU 試験で TEAE として認められた下痢の大部分は回復し、2 例が軽快と報告された。PKU-002 試験では、1 例（4.2%）に TEAE として下痢が 1 件認められた。

変色便：

PTC923-MD-003-PKU 試験と PTC923-MD-004-PKU 試験の併合安全性データベースでは、sepiapterin の投与を受けた 276 例のうち、19 例（6.9%）で TEAE として変色便が 25 件認められ、いずれも治験薬と関連ありと判定された。これらの TEAE はすべて非重篤で、グレード 1 であった。変色便の初回発現は、いずれも sepiapterin 曝露の最初の 12 週間に報告された。

プラセボ群の 54 例のうち、TEAE として変色便が認められた被験者はいなかった。PTC923-MD-003-PKU 試験で TEAE として認められた変色便の大部分は回復し、2 例が未回復と報告された。PKU-002 試験では、TEAE として変色便が認められた被験者はいなかった。

Sepiapterin の黄色～橙色はプテリンによるものである。吸収されなかった sepiapterin は黄色～橙色を帯びたまま排泄されるため、sepiapterin を服用した患者の便が変色する原因となる。

嘔吐：

PTC923-MD-003-PKU 試験と PTC923-MD-004-PKU 試験の併合安全性データベースでは、sepiapterin の投与を受けた 276 例のうち、32 例（11.6%）で TEAE として嘔吐が 43 件認められ、このうち 8 例（2.9%）で認められた 12 件が治験薬と関連ありと判定された。これらの TEAE はすべて非重篤で、大部分が軽度であった。嘔吐の初回発現は、大部分が sepiapterin 曝露の最初の 12 週間に報告された。PTC923-MD-003-PKU 試験パート 1 の被験者で、軽度の TEAE として嘔吐が報告され、当該被験者は治験薬の投与を中止し、試験を中止した。嘔吐の症状は同日中に消失した。当該事象は非重篤で、治験薬と関連あるかもしれないと判定された。

プラセボ群の 54 例のうち、3 例（5.6%）で非重篤かつ軽度の TEAE として嘔吐が 3 件認められた。1 例（1.9%）で治験薬と関連ありと判定された嘔吐が 1 件認められた。

悪心：

PTC923-MD-003-PKU 試験と PTC923-MD-004-PKU 試験の併合安全性データベースでは、sepiapterin の投与を受けた 276 例のうち、13 例（4.7%）で TEAE として悪心が 16 件認められ、6 例（2.2%）で治験薬と関連ありと判定された TEAE が 7 件認められた。いずれの事象も非重篤で、グレード 1 又は 2 であった。悪心の TEAE の初回発現時期にはばらつきがあり、大部分は sepiapterin 曝露の最初の 26 週間に発現した。

プラセボ群の 54 例のうち、3 例（5.6%）で TEAE として悪心が 3 件認められ、このうち 2 例（3.7%）で認められ 2 件の TEAE は治験薬と関連ありと判定された。これらの事象はいずれも非重

篤であり、グレード 1 の悪心が 2 例（3.7%）で 2 件、グレード 2 の悪心が 1 例（1.9%）で 1 件認められた。

PTC923-MD-003-PKU 試験で TEAE として認められた悪心の大部分は回復し、1 例が未回復と報告された。PKU-002 試験では、1 例（4.2%）で TEAE として悪心が認められた。

腹痛／上腹部痛：

PTC923-MD-003-PKU 試験と PTC923-MD-004-PKU 試験の併合安全性データベースでは、sepiapterin の投与を受けた 276 例のうち、13 例（4.7%）で TEAE として腹痛が 13 件認められ、13 例（4.7%）で TEAE として上腹部痛が 20 件認められた。5 例（1.8%）で TEAE として報告された 5 件の腹痛及び 6 例（2.2%）で TEAE として報告された 10 件の上腹部痛は治験薬と関連ありと判定された。腹痛の事象はすべて非重篤であり、8 例（2.9%）でグレード 1 の腹痛、5 例（1.8%）でグレード 2 の腹痛が認められた（ISS Table 1.3.1.5）。上腹部痛の事象はすべて非重篤で、グレード 1 又は 2 であった。腹痛の初回発現は、大部分が sepiapterin 曝露の最初の 2～26 週間に報告された。上腹部痛の初回発現は、大部分が sepiapterin 曝露の最初の 12 週間に報告された。

プラセボ群の 54 例のうち、1 例（1.9%）に TEAE として腹痛及び上腹部痛が 1 件ずつ認められ、いずれも非重篤かつグレード 1 で、治験薬と関連なしと判定された。PTC923-MD-003-PKU 試験で TEAE として認められた腹痛及び上腹部痛はすべて回復した。PKU-002 試験では、TEAE として腹痛及び上腹部痛が認められた被験者はいなかった。

特定されたリスクである消化管への影響に関する要約

Sepiapterin 投与後に消化管への影響が高頻度に報告されており、各国の sepiapterin の添付文書には下痢及び腹痛が極めて高頻度（1/10 例以上）の副作用、変色便が高頻度（1/100 例以上 1/10 例未満）の副作用として記載されている。

消化管への影響は、認められた TEAE がすべて非重篤で、大部分が軽度で回復していることから、sepiapterin の重要なリスクではなく、臨床診療において標準治療により管理可能なものである。

上記の sepiapterin の特定されたリスクに加え、sepiapterin の投与に関連すると考えられる潜在的リスクを以下に示す。

・ 潜在的リスク（重要なもの以外）：*ジヒドロ葉酸還元酵素（DHFR）阻害薬（例：トリメトプリム、メトトレキサート、ペメトレキセド、プララトレキサート、trimetrexate）との DDI*

既知の PD に基づき、DHFR 阻害薬との DDI は潜在的リスクである。これは sepiapterin のリスク・ベネフィットバランスに影響を及ぼさないため、重要なリスクではない。Sepiapterin の実施中の試験の治験実施計画書では、葉酸合成を阻害することが知られている薬剤の併用に関する除外基準が規定されており、治験実施計画書の併用薬に関する項でも葉酸合成を阻害することが知られている薬剤（例：メトトレキサート、ペメトレキセド、trimetrexate）の併用を不可とする旨が規定されている。

各国の sepiapterin の添付文書では、この潜在的相互作用について医療従事者向けに情報が記載されており、sepiapterin と DHFR 阻害薬であることが知られている薬剤を併用する際には患者をモニタリングすることが推奨されている。

2.2 個別有害事象の叙述

Sepiapterin の臨床試験で認められた 3 件の SAE 及び 1 件の妊娠について、安全性に関する個別有害事象の叙述を 2.1.3 項に要約する。Sepiapterin の臨床試験で死亡は認められていない。

詳細な個別有害事象の叙述は各試験の CSR に記載する。

3. PKU を対象とした試験における臨床検査値の評価

臨床検査値の評価のデータは併合せず、試験ごとに示す。

Sepiapterin の臨床試験全体で、血液生化学的検査値又は血液学的検査値が散発的に基準範囲外となった例が数例報告されたが、sepiapterin 投与後に臨床的に意味のある変化は認められなかった。概して、全体でも用量別でも特記すべき傾向は認められなかった。

3.1 PKU を対象とした試験における臨床検査値の評価

各試験期間中、臨床検査値は概して一定かつ正常範囲（NR）内で推移した。臨床的に有意な臨床検査値異常の発現頻度は低かった。

3.1.1 PTC923-MD-003-PKU 試験

臨床検査値は概ね一定で推移し、パート 1 及びパート 2 を通じて NR 内であった。パート 2 では、臨床検査値は sepiapterin 群とプラセボ群で概ね同程度であった。臨床的に有意な臨床検査値異常の発現頻度は概して低く、パート 1 でスクリーニング後に異常が認められた被験者は 5%以下であった（PTC923-MD-003-PKU 試験 CSR、Section 12.4.2.2 及び Table 14.3.6.3.2）。

パート 2 では、sepiapterin 群の 2 例（2%未満）に臨床的に有意な臨床検査値異常が認められたが、プラセボ群では臨床的に有意な臨床検査値異常は認められなかった（PTC923-MD-003-PKU 試験 CSR、Table 14.3.6.3.3）。臨床的に有意な臨床検査値異常の概要を以下に示す。明確な傾向は認められなかった。

- 1 例でスクリーニング時に臨床的に有意なビタミン B12 低値［144 pmol/L（NR：171～919）］が認められ、パート 2 の Day 42 まで低値（111 pmol/L 未満）で推移した。当該被験者で認められた他の検査値異常はいずれも臨床的に有意ではなく（NCS）、ビタミン B12 異常（低値）に関連した TEAE は認められなかった。
- 1 例でパート 2 の Day 1 に臨床的に有意なヘマトクリット境界値［34%（NR：35%～45%）］が認められ、同日にヘモグロビン低値（108 g/L）、リンパ球数／白血球数低値［0.99×10^9/L（NR：1～5×10^9/L）］、平均赤血球血色素濃度低値［309 g/L（NR：320～360 g/L）］及び赤血球数低値［3.76×10^{12}/L（NR：3.9～5.4×10^{12}/L）］が認められた。Day 42 の時点で、ヘモグロビン、平均赤血球血色素濃度及び赤血球数は低値のまま推移していたが（それぞれ 109 g/L、314 g/L 及び 3.82×10^{12}/L）、リンパ球数／白血球数は正常値（1.42×10^9/L）に戻っていた。当該被験者で認められたその他の検査値異常はいずれも NCS であった。当該被験者では、関連する TEAE として非重篤な軽度（グレード 1）の貧血が認められた。当該事象は試験期間を通じて持続し、治験と関連なしと判定された。

3.1.2 PTC923-MD-004-PKU 試験

臨床検査値は試験期間を通じて概ね一定で推移し、NR 内であった（PTC923-MD-004-PKU 試験の Interim CSR、Section 10.4）。

計 19 例で少なくとも 1 つの臨床的に有意な臨床検査値異常が報告された。他の症例は正常範囲（NRs）以内であった。

Subject ID	Listing
[redacted]	Listing 16.2.8.5 (Vitamin B12); Listing 16.2.7.1 (Adverse Events)
	Listing 16.2.8.2 (Chemistry); Listing 16.2.8.1 (Hematology)
	Listing 16.2.8.1 (Hematology)
	Listing 16.2.8.2 (Chemistry); Listing 16.2.7.1 (Adverse Events)
	Listing 16.2.8.1 (Hematology); Listing 16.2.7.1 (Adverse Events)
	Listing 16.2.8.2 (Chemistry); Listing 16.2.7.1 (Adverse Events)
	Listing 16.2.8.1 (Hematology); Listing 16.2.7.1 (Adverse Events)
	Listing 16.2.8.1 (Hematology)
	Listing 16.2.8.1 (Hematology); Listing 16.2.7.1 (Adverse Events)
	Listing 16.2.8.2 (Chemistry); Listing 16.2.7.1 (Adverse Events)
	Listing 16.2.8.5 (Vitamin B12); Listing 16.2.7.1 (Adverse Events)
	Listing 16.2.8.1 (Hematology); Listing 16.2.7.1 (Adverse Events)
	Listing 16.2.8.2 (Chemistry); Listing 16.2.7.1 (Adverse Events)
	Listing 16.2.7.1 (Adverse Events)
	Listing 16.2.8.4 (Urinalysis); Listing 16.2.7.1 (Adverse Events)
	Listing 16.2.8.2 (Chemistry); Listing 16.2.7.1 (Adverse Events)
	Listing 16.2.8.2 (Chemistry)
	Listing 16.2.8.4 (Urinalysis)
	Listing 16.2.8.4 (Hematology); Listing 16.2.7.1 (Adverse Events)

3.1.3 PKU-002 試験

臨床検査値の変化量は概して小さく、投与群間で同程度であった（PKU-002 試験 CSR、Section 12.4）。

3.2 その他の適応症及び健康被験者を対象とした臨床試験における臨床検査値の評価

その他の適応症を対象とした sepiapterin の試験では、臨床検査値の変化量は概して軽微であり、投与期及びコホート間で同程度であった。

健康被験者を対象とした臨床試験では、臨床検査値の評価に傾向は認められなかった。

詳細については各試験の個々の CSR を参照のこと。

4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目は併合せず、個々の試験ごとに示す。

4.1 バイタルサイン及び身体所見

Sepiapterin のすべての臨床試験で、バイタルサイン及び身体所見の評価に関して傾向や安全性上の懸念は認められなかった。

4.1.1 PKU を対象とした臨床試験におけるバイタルサイン及び身体所見

4.1.1.1 PTC923-MD-003-PKU 試験におけるバイタルサイン及び身体所見

バイタルサインパラメータ（血圧、脈拍数、呼吸数及び体温）並びに体重及び BMI の平均値は、パート 1 及びパート 2 のすべての時点で概ね一定で推移し、臨床的に有意なベースライン値からの逸脱は認められなかった。パート 2 では、すべてのパラメータにおいて、ベースラインから Day 42 までの変化量は sepiapterin 群とプラセボ群で概ね同様であった。

バイタルサイン及び身体所見の評価に関して傾向や安全性上の懸念は認められなかった（PTC923-MD-003-PKU 試験 CSR、Section 12.5.1、Table 14.3.6.1.1 及び Table 14.3.6.1.2）。

4.1.1.2 PTC923-MD-004-PKU 試験におけるバイタルサイン及び身体所見

バイタルサイン及び身体所見の評価に関して傾向や安全性上の懸念は認められなかった（PTC923-MD-004-PKU 試験 CSR、Section 12.6.1 及び Table 14.3.6.1）。

4.1.1.3 PKU-002 試験におけるバイタルサイン及び身体所見

Day 1 の投与 2 時間後及び Day 7 におけるバイタルサインの変化量は概して小さく、全投与群で同程度であった（PKU-002 試験 CSR、Section 12.5.1 及び Table 14.3.5）。

4.1.2 その他の適応症及び健康被験者を対象とした臨床試験におけるバイタルサイン及び身体所見

その他の適応症を対象とした sepiapterin の試験では、バイタルサイン及び身体所見の変化量は概して小さく、投与期及びコホート間で同程度であった。

健康被験者を対象とした臨床試験では、バイタルサイン及び身体所見に傾向は認められなかった。

詳細については各試験の個々の CSR を参照のこと。

4.2 心電図所見

PKU 患者を対象とした試験では、ECG 異常が散発的に認められたが、臨床的に有意な異常と判定されたものはなく、ECG 所見やその他の心臓障害に関連した TEAE はほとんど認められなかった。

4.2.1 PKU を対象とした試験における心電図所見

4.2.1.1 PTC923-MD-003-PKU 試験における心電図所見

ベースライン時及びその後のすべての時点で、ECG の総合的な解釈は大部分の被験者（70%超）で正常であった。異常所見はいずれも NCS であり、ベースライン時及びパート 2 の Day 42 における NCS の異常所見が認められた被験者の割合は、sepiapterin 群とプラセボ群で同程度であった（それぞれ 21.4% vs 20.4%及び両群とも 25.6%）。パート 1 のみに参加した被験者でベースライン時に NCS の異常が認められた被験者の数は、パート 2 の被験者より少なかった（10.6% vs 20.9%）（PTC923-MD-003-PKU 試験 CSR、Section 12.5.2 及び Table 14.3.6.2.1.2）。

Fridericia 式で補正した QT 間隔（QTcF）の最大値が 480 msec を超えた被験者はいなかった（PTC923-MD-003-PKU 試験 CSR、Table 14.3.6.2.3.1）。QTcF のベースラインからの延長が 30 msec を超えた被験者の割合は各投与群で同程度であり、パート 1 の 1 例並びにパート 2 のプラセボ群及び sepiapterin 群の各 1 例で QTcF のベースラインからの変化量（ΔQTcF）が 30 msec 超 60 msec 以下となった。いずれの投与群でも、QTcF のベースラインからの延長が 60 msec を超えた被験者はいなかった。

パート 2 では、sepiapterin 群の 1 例で SOC「臨床検査」に属する TEAE として心電図 QT 延長が認められた（PTC923-MD-003-PKU 試験 CSR、Table 14.3.1.3.2）。当該事象は、Day 43 に発現した非重篤かつ軽度（CTCAE グレード 1）で治験薬とおそらく関連なしと判定されたもので、試験終了時点で持続していた。ただし、当該被験者における ECG 所見は正常であった。NCS の異常所見が認められた被験者のうち、SOC「心臓障害」又は「臨床検査」に該当する TEAE が認められた被験者はいなかった。

4.2.1.2 PTC923-MD-004-PKU 試験における心電図所見

ECG 異常が散発的に認められたが、臨床的に有意な異常と判定されたものはなかった（PTC923-MD-004-PKU 試験の Interim CSR、Table 14.3.6.2.1）。ECG 所見及びその他の心臓障害に関連した TEAE は認められなかった。

投与期間中のいずれかの時点で QTcF 延長の分類基準に該当した被験者の頻度を PTC923-MD-004-PKU 試験、Table 14.3.6.2.2 に要約する。6 例（4.2%）で QTcF の最大値が 450 msec を超えた。これらの被験者のうち、関連する TEAE は認められた被験者はいなかった。いずれの投与群でも、QTcF のベースラインからの延長が 60 msec を超えた被験者はいなかった。

4.2.1.3 PKU-002 試験における心電図所見

試験期間中の ECG パラメータの変化量は概して小さく、全投与群で同程度であった（PKU-002 試験 CSR、Section 12.5.2 及び Table 14.3.6.1.1）。ECG 所見及びその他の心臓障害に関連した TEAE は認められなかった。Sepiapterin 20 mg/kg/日群の 1 例及びサプロプテリン 20 mg/kg/日群の 2 例で、Day 7 までに NCS の異常な ECG 所見が認められた。臨床的に有意な ECG 所見は認められなかった。

4.2.2 PTC923-TQT-102-HV 試験における心電図所見

PTC923-TQT-102-HV 試験の結果は、ICH E14 臨床ガイドライン文書の記載に基づき、TQT 試験陰性とされるものである。本試験の結果は、治療用量を超える用量である 120 mg/kg/日まで、sepiapterin による心拍数への影響や QTc 間隔の短縮又は延長がほとんど又は全くないことを示している。ECG 異常が認められることもあったが、臨床的に重大と判断されたものはなかった。ヒステリシス解析の結果、sepiapterin を 60 及び 120 mg/kg の用量で投与したときに BH_4 及び sepiapterin のヒステリシスは認められなかった。

ECG 所見やその他の心障害に関連した TEAE は認められなかった。

PTC923-TQT-102-HV 試験は、健康被験者を対象に、高脂肪高カロリー食摂食後に sepiapterin（60 及び 120 mg/kg）を投与したときの sepiapterin 及び BH_4 曝露量と Fridericia 式により心拍数で補正した QT 間隔（QTcF）の関係を評価するようにデザインされたプラセボ及び陽性対照試験であった（PTC923-TQT-102-HV 試験 CSR）。本試験では安全性及び忍容性も評価した。

モキシフロキサシン（400 mg）の単回経口投与を陽性対照とした。

4.2.2.1 結果

心拍数解析により、sepiapterin は心拍数に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された。本試験における QT 補正法として QTcF が適切であったことが RR-QTc 解析で確認された。ヒステリシス解析の結果、sepiapterin を 60 及び 120 mg/kg の用量で投与したときに BH_4 及び sepiapterin のヒステリシスは認められなかった。

モキシフロキサシンの C-QTc 解析で分析感度が示された。ΔΔQTcF とモキシフロキサシンの濃度との間に線形関係が認められた。モキシフロキサシンの最高濃度の幾何平均値（1584.70 ng/mL）での ΔΔQTcF は 10.01 ms（90% CI：8.35, 11.67）と推定され、90% CI の下限が 5 ms 超であったことから分析感度が示された。

モデル B での C-QTc 関係におけるベースライン値で補正した血漿中 BH_4 濃度の傾きの推定値は、浅く有意であり［1 ng/mL あたり-0.0028 ms（90% CI：-0.00518, -0.00052）、P = 0.0449］、治療効果に固有の切片は-0.046 ms で統計学的に有意ではなかった。60 mg/kg 群及び 120 mg/kg 群における BH_4 のベースライン値で補正した C_{max} の幾何平均値（それぞれ 631.08 ng/mL 及び 732.38 ng/mL）での ΔΔQTcF は、それぞれ-1.84 ms（90% CI：-2.98, -0.70）及び-2.13 ms（90% CI：-3.47, -0.79）と推定される。

ベースライン値で補正した BH_4 濃度のみを用いたモデル B での C-QTc 解析に基づき、ベースライン値で補正した血漿中 BH_4 濃度の実測値の範囲内（約 1088 ng/mL まで）で ΔΔQTcF が 10 ms を超えることは否定できる。

この心臓力学的評価で得られたデータは、sepiapterin（60 及び 120 mg/kg）が心拍数及び心伝導（PR 間隔及び QRS 間隔）に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことを示している。

C-QTc 解析に基づき、BH_4 及び sepiapterin のベースライン値で補正した血漿中濃度の実測値（それぞれ約 1088 ng/mL 及び約 5.77 ng/mL）までで ΔΔQTcF が 10 ms を超えることは否定できる。

4.2.3 その他の適応症及び健康被験者を対象とした臨床試験における心電図所見

その他の試験（健康被験者を対象とした試験を含む）で ECG パラメータの異常が認められる傾向はなく、PTC923-TQT-102-HV 試験の結果が裏付けられている。その他の適応症を対象とした sepiapterin の試験では、ECG パラメータの変化量は概して小さく、投与期及びコホート間で同程度であった。

4.3 濃度-QT 解析

以下の 2 通りの濃度-補正 QT 間隔（C-QTc）解析により、PTC923-TQT-102-HV 試験の結果がさらに裏付けられている。これらの解析は線形混合効果モデルを用いて実施した。

- PTC923-MD-005-HV 試験のデータを使用した解析（PTC923-2023-043 試験）
- PTC923-MD-005-HV 試験、PTC923-MD-007-HV 試験、PTC923-DDI-101-HV 試験及び PTC923-MD-003-PKU 試験の成人健康被験者並びに小児及び成人の PKU 患者の併合データを使用した解析（PTC923-2023-062 試験）

両解析から、関連する内因性及び外因性要因の有無にかかわらず、臨床用量（60 mg/kg、経口投与）における最高血中濃度（C_{max}）で予測される ΔQTcF の 90%信頼区間（CI）の上限は規制上の閾値である 10 msec を下回ることから、BH_4 は補正した QT（QTc）間隔を延長させず、結果的に sepiapterin は QTc 間隔を延長させないことが示された（詳細については PTC923-2023-043 試験及び PTC923-2023-062 試験を参照のこと）。

- これらの解析で得られた具体的な結論を以下に示す。心拍数の有意な変化並びに血漿中 sepiapterin 若しくは BH_4 濃度と ΔQTc との間の有意な時間差は認められなかった。
- 被験者において sepiapterin 又は BH_4 の濃度と QTc 間隔の変化との間に有意な関連は認められなかった。
- Sepiapterin 及び BH_4 の C-QTc モデルから、関連する内因性及び外因性要因の有無にかかわらず、臨床用量（60 mg/kg、経口投与）における C_{max} で予測される ΔQTcF の 90% CI の上限は規制上の閾値である 10 msec を下回ることから、BH_4 及び sepiapterin は QTc 間隔を延長させないことが示された。

5. 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1 PKU 患者を対象とした併合試験における内因性要因

5.1.1 年齢

TEAE プロファイル及びグレード 3 以上の TEAE の発現頻度において、年齢群間及び sepiapterin 群とプラセボ群の間に実質的な差は認められなかった（Table 41）。いずれの年齢群でも、治験薬と関連のある重篤な TEAE は認められなかった。

年齢群別の TEAE の要約を PT の発現頻度の降順に ISS Table 1.3.1.4.1 に示す。被験者の 2%以上で報告された主な TEAE を年齢群別に Table 42 に示す。報告された TEAE に年齢群間で明らかな差はなかった。

Table 41. 年齢群別の TEAE の全体的な要約（併合解析）（安全性解析対象集団）

カテゴリ	Sepiapterin 全体［n（%）m］					プラセボ［n（%）m］				
年齢群（歳）	**<2**	**2～<6**	**6～<12**	**12～<18**	**≥18**	**<2**	**2～<6**	**6～<12**	**12～<18**	**≥18**
N	**34**	**26**	**57**	**72**	**87**	**0**	**3**	**12**	**19**	**20**
すべての TEAE	**24（70.6）127**	**19（73.1）172**	**36（63.2）212**	**46（63.9）250**	**62（71.3）418**	**0**	**0**	**7（58.3）16**	**5（26.3）6**	**6（30.0）11**
治験薬と関連のある TEAE	12 (35.3) 19	8 (30.8) 20	14 (24.6) 25	15 (20.8) 41	36 (41.4) 101	0	0	2（16.7）4	1（5.3）1	3（15.0）4
重篤な TEAE	1 (2.9) 1	0	1 (1.8) 1	1 (1.4) 1	1 (1.1) 4	0	0	0	0	0
治験薬と関連のある重篤な TEAE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
CTCAE グレード 3 以上の TEAE	1 (2.9) 1	0	1 (1.8) 1	2 (2.8) 2	5 (5.7) 7	0	0	0	0	0
治験薬の投与中止に至った TEAE	0	1 (3.8) 1	0	0	3 (3.4) 4	0	0	0	0	0
試験中止に至った TEAE	0	1 (3.8) 1	0	0	4 (4.6) 7	0	0	0	0	0
死亡に至った TEAE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

略語：CTCAE=有害事象共通用語規準、ISS=安全性に関する統合解析、m=発現件数、n=発現例数、TEAE=試験治療下で発現した有害事象
注：割合（%）は各投与群内の欠測データのない被験者の数を分母として算出した。TEAE は、治験薬の初回投与から最終投与後 30 日又は次の投与期間（いずれか早い方）までに発現又は悪化した有害事象と定義する。同一カテゴリ内の有害事象が 2 件以上認められた被験者については各カテゴリで 1 回のみ計数した。
データカットオフ日：2025 年 2 月 4 日
出典：ISS、Table 1.3.1.1.1

Table 42. Sepiapterin 投与群全体の 2%以上で報告された試験治療下で発現した有害事象の併合データ（基本語別、年齢群別、発現頻度の降順）（併合解析）（安全性解析対象集団）

カテゴリ	Sepiapterin 全体［n（%）m］						プラセボ［n（%）m］					
年齢群（歳）	<2	2～<6	6～<12	12～<18	≥18	全体	<2	2～<6	6～<12	12～<18	≥18	全体
N	34	26	57	72	87	276	0	3	12	19	20	54
すべての TEAE	24（70.6）127	19（73.1）172	36（63.2）212	46（63.9）250	62（71.3）418	172（62.3）758	0	0	7 (58.3) 16	5 (26.3) 6	6 (30.0) 11	15（27.8）23
上気道感染	8 (23.5) 18	8 (30.8) 25	13 (22.8) 21	16 (22.2) 30	7 (8.0) 10	52 (18.8) 104	0	0	1 (8.3) 1	0	0	1 (1.9) 1
頭痛	2 (5.9) 2	1 (3.8) 3	5 (8.8) 5	15 (20.8) 27	17 (19.5) 35	40 (14.5) 72	0	0	0	0	1 (5.0) 1	1 (1.9) 1
下痢	4 (11.8) 5	5 (19.2) 7	5 (8.8) 5	10 (13.9) 15	16 (18.4) 17	40 (14.5) 49	0	0	1 (8.3) 1	0	0	1 (1.9) 1
上咽頭炎	3 (8.8) 3	8 (30.8) 15	2 (3.5) 4	8 (11.1) 16	14 (16.1) 23	35 (12.7) 61	0	0	1 (8.3) 1	2 (10.5) 2	1 (5.0) 1	4 (7.4) 4
発熱	5 (14.7) 11	8 (30.8) 12	9 (15.8) 13	2 (2.8) 4	3 (3.4) 3	27 (9.8) 43	0	0	0	1 (5.3) 1	0	1 (1.9) 1
嘔吐	8 (23.5) 13	7 (26.9) 9	4 (7.0) 4	5 (6.9) 5	8 (9.2) 12	32 (11.6) 43	0	0	1 (8.3) 1	1 (5.3) 1	1 (5.0) 1	3 (5.6) 3
インフルエンザ	1 (2.9) 1	3 (11.5) 7	3 (5.3) 3	7 (9.7) 13	9 (10.3) 10	23 (8.3) 34	0	0	1 (8.3) 1	0	0	1 (1.9) 1
口腔咽頭痛	0	2 (7.7) 3	7 (12.3) 9	6 (8.3) 7	5 (5.7) 5	20 (7.2) 24	0	0	0	0	1 (5.0) 1	1 (1.9) 1
咳嗽	1 (2.9) 2	6 (23.1) 8	7 (12.3) 11	7 (9.7) 7	4 (4.6) 4	25 (9.1) 32	0	0	1 (8.3) 1	0	0	1 (1.9) 1
胃腸炎	4 (11.8) 4	2 (7.7) 3	6 (10.5) 8	2 (2.8) 3	6 (6.9) 7	20 (7.2) 25	0	0	2 (16.7) 2	0	1 (5.0) 1	3 (5.6) 3
COVID-19	1 (2.9) 1	3 (11.5) 3	2 (3.5) 2	0	8 (9.2) 10	14 (5.1) 16	0	0	0	0	0	0
悪心	0	1 (3.8) 1	3 (5.3) 4	4 (5.6) 4	5 (5.7) 7	13 (4.7) 16	0	0	1 (8.3) 1	0	2 (10.0) 2	3 (5.6) 3
上腹部痛	0	0	2 (3.5) 2	6 (8.3) 13	5 (5.7) 5	13 (4.7) 20	0	0	0	0	1 (5.0) 1	1 (1.9) 1
疲労	1 (2.9) 1	1 (3.8) 1	1 (1.8) 1	3 (4.2) 3	5 (5.7) 6	11 (4.0) 12	0	0	0	0	0	0
変色便	9 (26.5) 9	4 (15.4) 6	3 (5.3) 4	0	3 (3.4) 6	19 (6.9) 25	0	0	0	0	0	0
浮動性めまい	0	0	3 (5.3) 6	4 (5.6) 4	3 (3.4) 3	10 (3.6) 13	0	0	0	0	0	0
腹痛	0	0	4 (7.0) 4	4 (5.6) 4	5 (5.7) 5	13 (4.7) 13	0	0	1 (8.3) 1	0	0	1 (1.9) 1
鼻漏	2 (5.9) 2	3 (11.5) 5	1 (1.8) 1	2 (2.8) 2	2 (2.3) 2	10 (3.6) 12	0	0	0	0	0	0
歯痛	0	0	2 (3.5) 3	2 (2.8) 2	4 (4.6) 5	8 (2.9) 10	0	0	0	0	0	0
便秘	2 (5.9) 2	0	2 (3.5) 4	0	5 (5.7) 9	9 (3.3) 15	0	0	0	0	0	0
ウイルス感染	3 (8.8) 3	1 (3.8) 1	1 (1.8) 1	2 (2.8) 2	1 (1.1) 2	8 (2.9) 9	0	0	0	0	0	0
腹部不快感	0	1 (3.8) 1	1 (1.8) 1	1 (1.4) 1	3 (3.4) 3	6 (2.2) 6	0	0	0	0	0	0
不安	0	0	1 (1.8) 1	0	6 (6.9) 7	7 (2.5) 8	0	0	0	0	0	0
嚥下痛	0	1 (3.8) 1	1 (1.8) 1	3 (4.2) 3	1 (1.1) 1	6 (2.2) 6	0	0	0	0	0	0
食欲減退	1 (2.9) 1	3 (11.5) 3	0	1 (1.4) 1	1 (1.1) 1	6 (2.2) 6	0	0	0	0	0	0
背部痛	0	0	1 (1.8) 1	1 (1.4) 1	4 (4.6) 5	6 (2.2) 7	0	0	0	0	0	0
関節痛	0	1 (3.8) 1	0	1 (1.4) 1	4 (4.6) 6	6 (2.2) 8	0	0	0	0	0	0
腹部膨満	0	0	0	0	5 (5.7) 6	5 (1.8) 6	0	0	0	0	0	0
注意力障害	0	0	1 (1.8) 1	0	4 (4.6) 6	0	0	0	0	0	0	0
尿路感染	0	1 (3.8) 1	1 (1.8) 1	0	4 (4.6) 5	6 (2.2) 7	0	0	0	0	0	0
月経困難症	0	0	1 (1.8) 1	2 (2.8) 3	3 (3.4) 20	6 (2.2) 24	0	0	0	0	0	0
結膜炎	3 (8.8) 3	2 (7.7) 2	0	1 (1.4) 1	1 (1.1) 1	7 (2.5) 7	0	0	0	0	0	0

略語：ISS=安全性に関する統合解析、m=発現件数、n=発現例数、TEAE=試験治療下で発現した有害事象
注：割合（%）は各投与群内の欠測データのない被験者の数を分母として算出した。TEAE は、治験薬の初回投与から最終投与後 30 日又は次の投与期間（いずれか早い方）までに発現又は悪化した有害事象と定義する。同一カテゴリ内の有害事象が 2 件以上認められた被験者については各カテゴリで 1 回のみ計数した。TEAE は、sepiapterin 全体の列を基準として発現頻度の降順に示した。
データカットオフ日：2025 年 2 月 4 日
出典：ISS、Table 1.3.1.4.1 及び ISS、Table 1.3.1.6

5.1.2 性別

Sepiapterin 群及びプラセボ群のいずれにおいても、TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現頻度及び重症度に実質的な性差は認められなかった（Table 43）。

性別の TEAE の要約を PT の発現頻度の降順に ISS Table 1.3.1.4.2 に示す。報告された TEAE に明らかな性差はなかった。

Table 43. 試験治療下で発現した有害事象の性別の全体的な要約（併合解析）（安全性解析対象集団）

カテゴリ	Sepiapterin 全体 n（%）m		プラセボ n（%）m	
性別	男性	女性	男性	女性
N	139	137	27	27
すべての TEAE	96 (69.1) 582	91 (66.4) 597	8 (29.6) 13	10 (37.0) 20
治験薬と関連のある TEAE	41 (29.5) 95	44 (32.1) 111	2 (7.4) 4	4 (14.8) 5
重篤な TEAE	3 (2.2) 3	1 (0.7) 4	0	0
治験薬と関連のある重篤な TEAE	0	0	0	0
CTCAE グレード 3 以上の TEAE	5 (3.6) 5	4 (2.9) 6	0	0
治験薬の投与中止に至った TEAE	3 (2.2) 4	1 (0.7) 1	0	0
試験中止に至った TEAE	3 (2.2) 3	2 (1.5) 5	0	0
死亡に至った TEAE	0	0	0	0

略語：CTCAE=有害事象共通用語規準、ISS=安全性に関する統合解析、m=発現件数、n=発現例数、TEAE=試験治療下で発現した有害事象
注：割合（%）は各投与群内の欠測データのない被験者の数を分母として算出した。TEAE は、治験薬の初回投与から最終投与後 30 日又は次の投与期間（いずれか早い方）までに発現又は悪化した有害事象と定義する。同一カテゴリ内の有害事象が 2 件以上認められた被験者については各カテゴリで 1 回のみ計数した。
データカットオフ日：2025 年 2 月 4 日
出典：ISS、Table 1.3.1.1.2

5.1.3 人種

Sepiapterin 群及びプラセボ群のいずれにおいても、TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現頻度及び重症度に人種間で実質的な差は認められなかった（Table 44）。日本人被験者と非日本人被験者で TEAE の種類及び頻度は同様であった。

人種別の TEAE の要約を PT の発現頻度の降順に ISS Table 1.3.1.4.3 に示す。報告された TEAE に人種間で明らかな差はなかった。

Table 44. 試験治療下で発現した有害事象の人種別の全体的な要約（併合解析）（安全性解析対象集団）

カテゴリ	Sepiapterin 全体 n（%）m			プラセボ n（%）m	
人種	白人	アジア人 [a]	その他	白人	その他
N	235	15	26	49	5
すべての TEAE	161 (68.5) 1079	11 (73.3) 34	15 (57.7) 54	17 (34.7) 32	1 (20.0) 1
治験薬と関連のある TEAE	72 (30.6) 184	9 (60.0) 15	4 (15.4) 7	5 (10.2) 8	1 (20.0) 1
重篤な TEAE	4 (1.7) 7	0	0	0	0
治験薬と関連のある重篤な TEAE	0	0	0	0	0
CTCAE グレード 3 以上の TEAE	9 (3.8) 11	0	0	0	0

カテゴリ	Sepiapterin 全体 n（%）m			プラセボ n（%）m	
人種	白人	アジア人 [a]	その他	白人	その他
N	235	15	26	49	5
治験薬の投与中止に至った TEAE	4 (1.7) 5	0	0	0	0
試験中止に至った TEAE	5 (2.1) 8	0	0	0	0
死亡に至った TEAE	0	0	0	0	0

略語：CTCAE=有害事象共通用語規準、ISS=安全性に関する統合解析、m=発現件数、n=発現例数、TEAE=試験治療下で発現した有害事象
[a] PTC923-MD-004-PKU 試験の被験者 15 例は日本人であった。
注：安全性解析対象集団にアジア人被験者は含まれていなかった。
割合（%）は各投与群内の欠測データのない被験者の数を分母として算出した。TEAE は、治験薬の初回投与から最終投与後 30 日又は次の投与期間（いずれか早い方）までに発現又は悪化した有害事象と定義する。同一カテゴリ内の有害事象が 2 件以上認められた被験者については各カテゴリで 1 回のみ計数した。
データカットオフ日：2025 年 2 月 4 日
出典：ISS、Table 1.3.1.1.3

5.1.4 民族

Sepiapterin 群及びプラセボ群のいずれにおいても、TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現頻度及び重症度に民族間で実質的な差は認められなかった（Table 45）。

民族別の TEAE の要約を PT の発現頻度の降順に ISS Table 1.3.1.4.4 に示す。報告された TEAE に民族間で明らかな差はなかった。

Table 45. 試験治療下で発現した有害事象の民族別の全体的な要約（併合解析）（安全性解析対象集団）

カテゴリ	Sepiapterin 全体 n（%）m		プラセボ n（%）m	
民族	ヒスパニック系又はラテン系	非ヒスパニック系又は非ラテン系	ヒスパニック系又はラテン系	非ヒスパニック系又は非ラテン系
N	31	239	12	42
すべての TEAE	21 (67.7) 144	165 (69.0) 1027	3 (25.0) 7	15 (35.7) 26
治験薬と関連のある TEAE	9 (29.0) 18	76 (31.8) 188	3 (25.0) 5	3 (7.1) 4
重篤な TEAE	0	3 (1.3) 6	0	0
治験薬と関連のある重篤な TEAE	0	0	0	0
CTCAE グレード 3 以上の TEAE	0	9 (3.8) 11	0	0
治験薬の投与中止に至った TEAE	0	4 (1.7) 5	0	0
試験中止に至った TEAE	0	5 (2.1) 8	0	0
死亡に至った TEAE	0	0	0	0

略語：CTCAE=有害事象共通用語規準、ISS=安全性に関する統合解析、m=発現件数、n=発現例数、TEAE=試験治療下で発現した有害事象
注：割合（%）は各投与群内の欠測データのない被験者の数を分母として算出した。TEAE は、治験薬の初回投与から最終投与後 30 日又は次の投与期間（いずれか早い方）までに発現又は悪化した有害事象と定義する。同一カテゴリ内の有害事象が 2 件以上認められた被験者については各カテゴリで 1 回のみ計数した。
データカットオフ日：2025 年 2 月 4 日
出典：ISS、Table 1.3.1.1.4

5.1.5 肝機能障害及び腎機能障害

完了した臨床試験において、肝機能障害や腎機能障害を示唆する TEAE 及び臨床的に有意な臨床検査値異常は認められなかった。ただし、腎機能不全又は肝機能不全を有する患者における

sepiapterin の安全性は確立されていない。肝機能不全及び腎機能不全の変化は sepiapterin 及び BH_4 の PK に影響しないと予測されるが、PTC Therapeutics はこれらの 2 試験を開始している。

5.2 外因性要因

複数の臨床試験で sepiapterin の投与に対する食事の影響を評価した。

食後の sepiapterin 第 3 相試験用製剤 20 mg/kg 及び 60 mg/kg 投与により、sepiapterin 及びその代謝物 BH_4 の曝露量が増加した（第 2.7.2 部、2.2.1.2.3 項）。Sepiapterin 及び BH_4 の曝露量はどちらも、脂肪含量が多いほど大きく増加した。

日本人被験者に対して低脂肪食摂取後に sepiapterin 第 3 相試験用製剤 40 mg/kg を投与したときにも、同様の結果［BH_4 の C_{max} 及び投与 0 時間から 24 時間までの濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}24h}$）が約 1.7 倍に増加］が認められた（第 2.7.2 部、2.2.3.1.5 項）。

PKU 患者の治療において sepiapterin は食後に服用することが推奨される。

Sepiapterin の安全性プロファイルについては、食後投与時と空腹時投与時で明らかな差は認められなかった。

5.3 薬物相互作用

Sepiapterin 及び BH_4 が BCRP を介した DDI の被相互作用薬又は相互作用薬となる可能性について健康被験者を対象に検討した DDI 試験の安全性の結果から、ロスバスタチン又はクルクミンと併用投与したときの sepiapterin の忍容性は良好であった（2.1.1.4.3 項）。健康被験者において、sepiapterin は BCRP を介したロスバスタチンの吸収を阻害しなかった。Sepiapterin をクルクミンと併用投与したとき、BH_4 の曝露量が約 24%増加したが、この増加は臨床的に重要なものではないと考えられる。

Sepiapterin がシトクロム P450（CYP）介在性代謝で DDI の相互作用薬となる可能性は低い。

- Sepiapterin は、CYP アイソザイム 1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4 に対する明らかな阻害作用を示さなかった又はほとんど示さなかった。検討したすべての濃度で、阻害率は 16%未満であり［sepiapterin の阻害能は非常に限られており、最高試験濃度の 50 μM で CYP2B6 及び 2C19 がわずかに阻害された（阻害率はそれぞれ 11.4%及び 14.4%）］、濃度上昇に伴う明らかな傾向は認められなかった。Sepiapterin に時間依存的な阻害作用は認められなかった。
- 酵素活性及び mRNA 発現量から、sepiapterin にヒト CYP1A2、2B6 及び 3A4 に対する誘導作用はないことが示された。

Sepiapterin 又は代謝物 BH_4 が、CYP を介した酵素の阻害又は誘導による DDI の被相互作用薬となる可能性は低い。Sepiapterin は投与後、sepiapterin 還元酵素及び DHFR により一方向的に BH_4 に急速に変換される(Smith 2019)。また、カルボニル還元酵素は sepiapterin 還元の第一段階に関与して中間代謝物 BH_2 を生成する可能性がある(Werner 2011)。Sepiapterin 投与によって増加した BH_4

は、内因性 BH_4 と同様に触媒性芳香族酸酸化時に酸化され、PCD 及び DHPR により再生されると推定される。

Sepiapterin 経口投与後の BH_4 の変換／生成は、メトトレキサートなどの阻害剤による DHFR 阻害の影響を受ける可能性がある。その影響を検討する特別な試験は実施していないため、これらの薬剤を sepiapterin 服用中に使用する場合は注意する必要がある。

Sepiapterin 還元酵素の存在下での DDI の可能性は、臨床的に検討していない。葉酸合成を阻害することが知られている DHFR 阻害薬（例：トリメトプリム、メトトレキサート、ペメトレキセド、プララトレキサート、trimetrexate）と併用すると、sepiapterin 及び BH_4 の代謝が阻害される可能性がある。これらの薬剤を sepiapterin 服用中に使用する場合は注意することが推奨される。

5.4 妊娠及び授乳時の使用

妊娠可能な女性及び男性は、sepiapterin の臨床試験の投与期間中及び最終投与後 90 日間は、有効な避妊法を使用する必要があった。

妊婦へのセピアプテリン投与に関するデータは限られており、妊婦を対象にした sepiapterin の適切かつ十分にコントロールされた試験はない。動物を用いた試験では、妊娠、初期胚発生、胚胎児発生及び出生前／出生後発生の観点から、直接的及び間接的な有害作用は認められていない。

さらに、妊婦と発生中の胎児のいずれに対しても妊娠中に sepiapterin が有害な影響を及ぼすことを示す非臨床試験又は臨床試験内で特定された薬理学的根拠や機序的根拠は認められていない。PTC923-MD-003-PKU 試験の被験者 1 例が妊娠によりパート 1 を中止した。この妊娠に関する情報から、妊娠の転帰が正常であったことが明らかになっている（PTC923-MD-003-PKU 試験 CSR、Section 14.3.3）。

ヒト乳汁中への sepiapterin の移行を評価したデータは不十分であり、乳汁産生に対する影響に関するデータはない。母体における sepiapterin の臨床的必要性や、sepiapterin 又は母体の基礎疾患が母乳保育児に及ぼす潜在的な有害作用を踏まえた上で、授乳の発達上及び健康上のベネフィットを考慮すること。

5.5 過量投与

臨床試験では、推奨 1 日最大投与量（60 mg/kg/日）よりも高い用量を評価している（PKU-001 試験では 80 mg/kg/日）。過量投与後の急性作用については評価していない。

5.6 薬物乱用性

薬物乱用性評価（DALA）（整理番号 0026、IND 143698）で示された当初の知見の重要性（weight of evidence）及び 2022 年 12 月 12 日付けの FDA からのフィードバックに基づき、sepiapterin の薬物乱用性を評価することを目的とした試験を新たに実施する必要はない。DALA は、薬物乱用性評価に関する 2017 年の FDA ガイダンス（製剤の乱用性の評価を目的として、医薬品開発において生じる 8 つの要因が定義されたガイダンス）に基づくものであった。

Weight of evidence に基づき、sepiapterin の乱用性は極めて低い。

DALA に寄与したすべての非臨床試験及び臨床試験の要約を Appendix 13 に示す。薬物乱用性の評価に寄与した非臨床試験の詳細については Module 2.4 を参照のこと。

DALA の提出以降、ヒトを対象とした sepiapterin の臨床試験の安全性データを継続的にモニタリングしているが、乱用性との関連が疑われる TEAE の増加を示す所見や新たな傾向は認められていない。検索基準を用いて乱用が疑われる TEAE を調査し、その結果として特定された事象を Appendix 14 に示す。

Sepiapterin 投与時に認められた TEAE のうち、乱用が疑われる事象として特定されたものは、重度で sepiapterin の投与と関連ありと判定された 1 件の不安の悪化を除き、すべて軽度～中等度であった。これらの TEAE の大部分は sepiapterin と関連なしと判定された。これらの TEAE のうち、乱用性が予測される事象と判断されたものは 1 件（一過性の急性多幸症）のみであり、当該事象が認められた 1 例は、当該症状を特徴とすることが多い精神疾患を基礎疾患として有していた被験者であり、この基礎疾患は当該事象を最も適切に説明できるものと考えられた。

5.7 離脱症状及び反跳現象

作用機序から、sepiapterin が乱用性を示したり、離脱症状及び反跳現象を誘発したりする可能性は示唆されない。

5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

Sepiapterin が自動車運転や機械操作に影響を及ぼしたり、精神状態の障害を引き起こしたりすることはないと予測される。

6. 市販後データ

Sepiapterin はいずれの国でも市販されていない。

Appendix 1. By-Subject Listing of All safety Events Requiring Narratives in Sepiapterin Clinical Studies

Study	Narrative Location	Subject No. Sex Age Years	Primary Diagnosis	Sepiapterin		System Organ Class/ Preferred Terms/Verbatim Term	CTCAE Severity Grade	Reason for Narrative	Related (Investigator)
				Dose (mg/kg)	Duration (days)				
GAS-001	CSR Section 12.3.2	[redacted] F 2[redacted]	Diabetic gastroparesis	20	3	Gastrointestinal disorders/ Impaired gastric emptying/Exacerbation of gastroparesis	Severe	SAE: Hospitalization or prolongation of hospitalization	No
		[redacted] F 3[redacted]	Diabetic gastroparesis	20	2	Gastrointestinal disorders/ Impaired gastric emptying/ Exacerbated gastroparesis	Moderate	SAE: Hospitalization or prolongation of hospitalization	No
Study PTC923 MD-003-PKU	CSR Section 14.3.3	[redacted] F 2[redacted]	PKU	60	15	-	-	Pregnancy	-
		[redacted] F 3[redacted]	PKU	60	2	Psychiatric disorders/ Anxiety/Situational anxiety	Mild	Adverse event leading to withdrawal from study	Possible
		[redacted] M [redacted]	PKU	60	4	Gastrointestinal disorders/ Vomiting/Vomited	Mild	Adverse event leading to study drug discontinuation and withdrawal from study	Possible
Study PTC923-MD-004-PKU	Interim CSR Section 14.3.3	[redacted] F 2[redacted]	PKU	60	Ongoing	Asthmatic crisis (Status asthmaticus) Pancreatitis acute (Idiopathic acute pancreatitis) Asthma (Acute asthma exacerbation) Abdominal pain (Abdominal pain)	3 3 4 2	SAE: Hospitalization or prolongation of hospitalization Hospitalization Hospitalization	No Unlikely related Unlikely related Unlikely related
		[redacted] M 3[redacted]	PKU	60	107	Gastrointestinal disorders Constipation Gastrointestinal disorders Nauseas	2 2	Adverse event leading to study drug discontinuation and withdrawal from study Adverse event leading to study drug discontinuation and withdrawal from study	Probable Probable

Study	Narrative Location	Subject No. Sex Age Years	Primary Diagnosis	Sepiapterin		System Organ Class/ Preferred Terms/Verbatim Term	CTCAE Severity Grade	Reason for Narrative	Related (Investigator)
				Dose (mg/kg)	Duration (days)				
		[redacted] M 3[redacted]	PKU	60	76	Haemorrhagic diathesis (Increased bleeding tendency)	3	Adverse event leading to discontinuation of study treatment	Probable
		[redacted] F 4[redacted]	PKU	60	Ongoing	Nervous system disorders Headache	2	Adverse event leading to discontinuation from the study	Possible
		[redacted] M 1[redacted]	PKU	60	Ongoing	Peptic ulcer haemorrhage (upper gastrointestinal bleeding, peptic ulcer)	3	SAE: Hospitalization due to gastrointestinal bleeding	Unlikely
		[redacted] M [redacted] mos	PKU	7.5	Ongoing	Umbilical hernia	3	SAE: Hospitalization due to umbilical hernia	No
		[redacted] M 1[redacted]	PKU	60	Ongoing	Clavicle fracture/fracture of the left clavicle	2	SAE Hospitalization for consultation with traumatologist	No

Abbreviations: CSR, clinical study report; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; F, female; PKU, phenylketonuria; SAE, serious adverse event
Source: GAS-001 and PTC923-MD-003-PKU CSRs, and PTC923-MD-004-PKU Interim CSR

Appendix 2. SUMMARY OF ALL TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS FROM STUDY PTC923-MD-003-PKU

PTC Therapeutics Inc. Clinical Study Report
PTC923-MD-003-PKU Page 1 of 3

Table 14.3.1.2.1
Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term - Part 1 Open-label Run-in Phase
Safety Analysis Set

Preferred Term	PTC923 7.5 mg/kg (N = 0) n (%) m	PTC923 15 mg/kg (N = 0) n (%) m	PTC923 30 mg/kg (N = 3) n (%) m	PTC923 60 mg/kg (N = 154) n (%) m	PTC923 Overall (N = 157) n (%) m
Subject with Any TEAEs	0	0	1 (33.3%) 1	67 (43.5%) 134	68 (43.3%) 135
Diarrhoea	0	0	0	8 (5.2%) 8	8 (5.1%) 8
Headache	0	0	0	7 (4.5%) 7	7 (4.5%) 7
Upper respiratory tract infection	0	0	1 (33.3%) 1	6 (3.9%) 6	7 (4.5%) 7
Oropharyngeal pain	0	0	0	6 (3.9%) 6	6 (3.8%) 6
Cough	0	0	0	5 (3.2%) 5	5 (3.2%) 5
Pyrexia	0	0	0	5 (3.2%) 5	5 (3.2%) 5
Rhinorrhoea	0	0	0	5 (3.2%) 5	5 (3.2%) 5
Vomiting	0	0	0	5 (3.2%) 6	5 (3.2%) 6
Abdominal pain upper	0	0	0	4 (2.6%) 4	4 (2.5%) 4
Faeces discoloured	0	0	0	4 (2.6%) 4	4 (2.5%) 4
Decreased appetite	0	0	0	3 (1.9%) 3	3 (1.9%) 3
Nasopharyngitis	0	0	0	3 (1.9%) 3	3 (1.9%) 3
Nausea	0	0	0	3 (1.9%) 3	3 (1.9%) 3
Urinary tract infection	0	0	0	3 (1.9%) 3	3 (1.9%) 3
Abdominal discomfort	0	0	0	2 (1.3%) 2	2 (1.3%) 2
Abdominal distension	0	0	0	2 (1.3%) 2	2 (1.3%) 2
Anxiety	0	0	0	2 (1.3%) 2	2 (1.3%) 2
Chromaturia	0	0	0	2 (1.3%) 2	2 (1.3%) 2
Dizziness	0	0	0	2 (1.3%) 2	2 (1.3%) 2
Fatigue	0	0	0	2 (1.3%) 2	2 (1.3%) 2
Flatulence	0	0	0	2 (1.3%) 2	2 (1.3%) 2

m = Number of events; n = Number of subjects
Adverse events were coded using MedDRA Dictionary Version 26.0.
Where a subject reports more than one adverse event per preferred term they will only be counted once within each unique preferred term for subject count.
Preferred terms are sorted in decreasing frequency of the PTC923 overall count.
Source: 16.2.7.1
PROGRAM SOURCE: T14.3.1.2.1.sas DATA CUT-OFF DATE: 11May2023 RUN DATE: 2023-09-27 05:40

Table 14.3.1.2.1
Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term - Part 1 Open-label Run-in Phase
Safety Analysis Set

Preferred Term	PTC923 7.5 mg/kg (N = 0) n (%) m	PTC923 15 mg/kg (N = 0) n (%) m	PTC923 30 mg/kg (N = 3) n (%) m	PTC923 60 mg/kg (N = 154) n (%) m	PTC923 Overall (N = 157) n (%) m
Gastroenteritis	0	0	0	2 (1.3%) 2	2 (1.3%) 2
Irritability	0	0	0	2 (1.3%) 2	2 (1.3%) 2
Nasal congestion	0	0	0	2 (1.3%) 3	2 (1.3%) 3
Odynophagia	0	0	0	2 (1.3%) 2	2 (1.3%) 2
Rhinitis	0	0	0	2 (1.3%) 2	2 (1.3%) 2
Abdominal pain	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Acute abdomen	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Amenorrhoea	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Back pain	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Blister	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
COVID-19	0	0	0	1 (0.6%) 2	1 (0.6%) 2
Constipation	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Depression	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Discomfort	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Disturbance in attention	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Dyspepsia	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Eczema	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Eye swelling	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Frequent bowel movements	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Gastrooesophageal reflux disease	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Heavy menstrual bleeding	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Hypersensitivity	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Impetigo	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1

m = Number of events; n = Number of subjects
Adverse events were coded using MedDRA Dictionary Version 26.0.
Where a subject reports more than one adverse event per preferred term they will only be counted once within each unique preferred term for subject count.
Preferred terms are sorted in decreasing frequency of the PTC923 overall count.
Source: 16.2.7.1
PROGRAM SOURCE: T14.3.1.2.1.sas DATA CUT-OFF DATE: 11May2023 RUN DATE: 2023-09-27 05:40

Table 14.3.1.2.1
Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term - Part 1 Open-label Run-in Phase
Safety Analysis Set

Preferred Term	PTC923 7.5 mg/kg (N = 0) n (%) m	PTC923 15 mg/kg (N = 0) n (%) m	PTC923 30 mg/kg (N = 3) n (%) m	PTC923 60 mg/kg (N = 154) n (%) m	PTC923 Overall (N = 157) n (%) m
Influenza	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Lethargy	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Localised infection	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Middle insomnia	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Migraine	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Mouth ulceration	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Nervousness	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Otitis media	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Pain	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Pain in extremity	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Paraesthesia oral	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Pharyngitis	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Pharyngotonsillitis	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Proteinuria	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Rash maculo-papular	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Respiratory tract infection	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Skin odour abnormal	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Temperature regulation disorder	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Tinnitus	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Tooth discolouration	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Urticaria	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Viral infection	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1

m = Number of events; n = Number of subjects
Adverse events were coded using MedDRA Dictionary Version 26.0.
Where a subject reports more than one adverse event per preferred term they will only be counted once within each unique preferred term for subject count.
Preferred terms are sorted in decreasing frequency of the PTC923 overall count.
Source: 16.2.7.1
PROGRAM SOURCE: T14.3.1.2.1.sas DATA CUT-OFF DATE: 11May2023 RUN DATE: 2023-09-27 05:40

Table 14.3.1.2.2
Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term - Part 2 Double-blind Phase
Part 2 Safety Analysis Set

Preferred Term	PTC923 20 mg/kg (N = 56) n (%) m	PTC923 40 mg/kg (N = 56) n (%) m	PTC923 60 mg/kg (N = 55) n (%) m	PTC923 Overall (N = 56) n (%) m	Placebo (N = 54) n (%) m
Subject with Any TEAEs	20 (35.7%) 29	7 (12.5%) 10	15 (27.3%) 21	33 (58.9%) 60	18 (33.3%) 33
Diarrhoea	1 (1.8%) 1	1 (1.8%) 1	2 (3.6%) 2	4 (7.1%) 4	1 (1.9%) 1
Headache	2 (3.6%) 2	1 (1.8%) 1	1 (1.8%) 1	4 (7.1%) 4	1 (1.9%) 1
Gastroenteritis	1 (1.8%) 1	1 (1.8%) 1	2 (3.6%) 2	3 (5.4%) 4	3 (5.6%) 3
Upper respiratory tract infection	1 (1.8%) 1	0	2 (3.6%) 2	3 (5.4%) 3	1 (1.9%) 1
Abdominal pain	2 (3.6%) 2	0	0	2 (3.6%) 2	1 (1.9%) 1
Faeces discoloured	2 (3.6%) 2	0	0	2 (3.6%) 2	0
Influenza	2 (3.6%) 2	0	0	2 (3.6%) 2	1 (1.9%) 1
Oropharyngeal pain	1 (1.8%) 1	0	1 (1.8%) 1	2 (3.6%) 2	1 (1.9%) 1
Abdominal distension	0	0	1 (1.8%) 1	1 (1.8%) 1	0
Abdominal pain upper	0	1 (1.8%) 1	0	1 (1.8%) 1	1 (1.9%) 1
Anaemia	1 (1.8%) 1	0	0	1 (1.8%) 1	0
Arthralgia	1 (1.8%) 1	0	0	1 (1.8%) 1	0
Attention deficit hyperactivity disorder	1 (1.8%) 1	0	0	1 (1.8%) 1	0
Back pain	1 (1.8%) 1	0	0	1 (1.8%) 1	0
COVID-19	0	0	1 (1.8%) 1	1 (1.8%) 1	0
Chromaturia	1 (1.8%) 1	0	0	1 (1.8%) 1	0
Cough	0	0	1 (1.8%) 1	1 (1.8%) 1	1 (1.9%) 1
Depressed mood	0	0	1 (1.8%) 1	1 (1.8%) 1	0
Dizziness	1 (1.8%) 1	0	0	1 (1.8%) 1	0
Dysmenorrhoea	0	1 (1.8%) 1	0	1 (1.8%) 1	0
Ear infection	0	0	1 (1.8%) 1	1 (1.8%) 1	0

m = Number of events; n = Number of subjects
Adverse events were coded using MedDRA Dictionary Version 26.0.
Where a subject reports more than one adverse event per preferred term they will only be counted once within each unique preferred term for subject count.
Preferred terms are sorted in decreasing frequency of the PTC923 overall count.
Source: 16.2.7.1
PROGRAM SOURCE: T14.3.1.2.2.sas DATA CUT-OFF DATE: 11May2023 RUN DATE: 2023-09-27 05:40

Table 14.3.1.2.2
Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term - Part 2 Double-blind Phase
Part 2 Safety Analysis Set

Preferred Term	PTC923 20 mg/kg (N = 56) n (%) m	PTC923 40 mg/kg (N = 56) n (%) m	PTC923 60 mg/kg (N = 55) n (%) m	PTC923 Overall (N = 56) n (%) m	Placebo (N = 54) n (%) m
Electrocardiogram QT prolonged	0	0	1 (1.8%) 1	1 (1.8%) 1	0
Fatigue	0	0	1 (1.8%) 1	1 (1.8%) 1	0
Haematochezia	0	0	1 (1.8%) 1	1 (1.8%) 1	1 (1.9%) 1
Heavy menstrual bleeding	0	1 (1.8%) 1	0	1 (1.8%) 1	0
Hordeolum	1 (1.8%) 1	0	0	1 (1.8%) 1	0
Human bite	0	1 (1.8%) 1	0	1 (1.8%) 1	0
Influenza like illness	1 (1.8%) 1	0	0	1 (1.8%) 1	0
Lethargy	1 (1.8%) 1	0	0	1 (1.8%) 1	0
Malaise	1 (1.8%) 1	0	1 (1.8%) 1	1 (1.8%) 2	0
Menstruation irregular	0	1 (1.8%) 1	0	1 (1.8%) 1	0
Migraine	0	0	1 (1.8%) 1	1 (1.8%) 1	0
Ocular rosacea	0	0	1 (1.8%) 1	1 (1.8%) 1	0
Pain	1 (1.8%) 1	0	0	1 (1.8%) 1	0
Pyrexia	1 (1.8%) 1	0	0	1 (1.8%) 1	1 (1.9%) 1
Rash maculo-papular	1 (1.8%) 1	0	0	1 (1.8%) 1	0
Seasonal allergy	1 (1.8%) 1	0	0	1 (1.8%) 1	0
Temperature intolerance	1 (1.8%) 1	0	0	1 (1.8%) 1	0
Tonsillitis bacterial	0	1 (1.8%) 1	0	1 (1.8%) 1	0
Tooth fracture	0	0	1 (1.8%) 1	1 (1.8%) 1	0
Toothache	1 (1.8%) 1	0	0	1 (1.8%) 1	0
Viral infection	1 (1.8%) 1	0	1 (1.8%) 1	1 (1.8%) 2	0
Vomiting	0	1 (1.8%) 1	0	1 (1.8%) 1	3 (5.6%) 3
Asthenia	0	0	0	0	1 (1.9%) 1

m = Number of events; n = Number of subjects
Adverse events were coded using MedDRA Dictionary Version 26.0.
Where a subject reports more than one adverse event per preferred term they will only be counted once within each unique preferred term for subject count.
Preferred terms are sorted in decreasing frequency of the PTC923 overall count.
Source: 16.2.7.1
PROGRAM SOURCE: T14.3.1.2.2.sas DATA CUT-OFF DATE: 11May2023 RUN DATE: 2023-09-27 05:40

Table 14.3.1.2.2
Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term - Part 2 Double-blind Phase
Part 2 Safety Analysis Set

Preferred Term	PTC923 20 mg/kg (N = 56) n (%) m	PTC923 40 mg/kg (N = 56) n (%) m	PTC923 60 mg/kg (N = 55) n (%) m	PTC923 Overall (N = 56) n (%) m	Placebo (N = 54) n (%) m
Body tinea	0	0	0	0	1 (1.9%) 1
Chills	0	0	0	0	1 (1.9%) 1
Dyschezia	0	0	0	0	1 (1.9%) 1
Flatulence	0	0	0	0	1 (1.9%) 1
Inflammatory pain	0	0	0	0	1 (1.9%) 1
Irritability	0	0	0	0	1 (1.9%) 1
Nasopharyngitis	0	0	0	0	4 (7.4%) 4
Nausea	0	0	0	0	3 (5.6%) 3
Noninfective gingivitis	0	0	0	0	1 (1.9%) 1
Unevaluable event	0	0	0	0	1 (1.9%) 1
Vertigo	0	0	0	0	1 (1.9%) 1

m = Number of events; n = Number of subjects
Adverse events were coded using MedDRA Dictionary Version 26.0.
Where a subject reports more than one adverse event per preferred term they will only be counted once within each unique preferred term for subject count.
Preferred terms are sorted in decreasing frequency of the PTC923 overall count.
Source: 16.2.7.1
PROGRAM SOURCE: T14.3.1.2.2.sas DATA CUT-OFF DATE: 11May2023 RUN DATE: 2023-09-27 05:40

Appendix 3. SUMMARY OF ALL TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS FROM STUDY PTC923-MD-004-PKU

Table 14.3.1.2
Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term by Dose Level
Safety Analysis Set

Preferred term [n (%) m]	PTC923 Dose Level [a] 7.5mg/kg (N = 4)		15mg/kg (N = 2)		30mg/kg (N = 11)		60mg/kg (N = 159)		Total (N = 169)	
Any treatment-emergent adverse events	4 (100%)	11	2 (100%)	13	9 (81.8%)	37	119 (74.8%)	681	130 (76.9%)	742
Upper respiratory tract infection	0		1 (50.0%)	5	4 (36.4%)	7	33 (20.8%)	60	37 (21.9%)	72
Nasopharyngitis	1 (25.0%)	1	0		0		27 (17.0%)	45	28 (16.6%)	46
Headache	0		0		0		26 (16.4%)	52	26 (15.4%)	52
Diarrhoea	0		0		1 (9.1%)	1	22 (13.8%)	26	23 (13.6%)	27
Pyrexia	2 (50.0%)	2	0		2 (18.2%)	3	18 (11.3%)	24	22 (13.0%)	29
Influenza	0		0		0		18 (11.3%)	24	18 (10.7%)	24
Vomiting	1 (25.0%)	2	0		5 (45.5%)	7	12 (7.5%)	16	18 (10.7%)	25
Cough	0		0		0		14 (8.8%)	17	14 (8.3%)	17
Gastroenteritis	1 (25.0%)	1	1 (50.0%)	1	1 (9.1%)	1	9 (5.7%)	10	12 (7.1%)	13
Oropharyngeal pain	0		0		0		12 (7.5%)	13	12 (7.1%)	13
COVID-19	0		1 (50.0%)	1	0		10 (6.3%)	11	11 (6.5%)	12
Nausea	0		0		0		9 (5.7%)	11	9 (5.3%)	11
Toothache	0		0		0		8 (5.0%)	9	8 (4.7%)	9
Abdominal pain	0		0		0		7 (4.4%)	7	7 (4.1%)	7
Dizziness	0		0		0		7 (4.4%)	10	7 (4.1%)	10
Faeces discoloured	1 (25.0%)	1	0		0		6 (3.8%)	8	7 (4.1%)	9
Fatigue	0		0		0		7 (4.4%)	8	7 (4.1%)	8

n = Number of subjects; m = Number of events
[a]Most recent study drug dose level, taken on or before the time of onset of adverse event.
Adverse events were coded using MedDRA version 26.0.
At each level of summation (preferred term), subjects reporting more than 1 event are included only once.
Table is sorted by descending subject count for the preferred terms.
Percentages are based on the total number of subjects (N) in each subgroup (column).
A TEAE is defined as an adverse event that occurs or worsens after the first dose of the study drug on Month 1 Day 1.
Source: Listing 16.2.7.1
PROGRAM SOURCE: T14.3.1.2.sas DATA CUT-OFF DATE: 02SEP2024 RUN DATE: 19NOV2024 03:24

Table 14.3.1.2
Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term by Dose Level
Safety Analysis Set

Preferred term [n (%) m]	PTC923 Dose Level [a] 7.5mg/kg (N = 4)	15mg/kg (N = 2)	30mg/kg (N = 11)	60mg/kg (N = 159)	Total (N = 169)
Abdominal pain upper	0	0	0	6 (3.8%) 12	6 (3.6%) 12
Constipation	0	0	0	6 (3.8%) 9	6 (3.6%) 9
Arthralgia	0	0	0	5 (3.1%) 5	5 (3.0%) 5
Conjunctivitis	0	0	1 (9.1%) 1	4 (2.5%) 4	5 (3.0%) 5
Viral infection	0	1 (50.0%) 1	1 (9.1%) 1	3 (1.9%) 3	5 (3.0%) 5
Abdominal discomfort	0	0	0	4 (2.5%) 4	4 (2.4%) 4
Anxiety	0	0	0	4 (2.5%) 5	4 (2.4%) 5
Back pain	0	0	0	4 (2.5%) 5	4 (2.4%) 5
Disturbance in attention	0	0	0	4 (2.5%) 6	4 (2.4%) 6
Dysmenorrhoea	0	0	0	4 (2.5%) 19	4 (2.4%) 19
Ear pain	0	0	1 (9.1%) 1	3 (1.9%) 4	4 (2.4%) 5
Odynophagia	0	0	0	4 (2.5%) 4	4 (2.4%) 4
Rhinorrhoea	0	0	1 (9.1%) 1	3 (1.9%) 5	4 (2.4%) 6
Tonsillitis	0	0	0	4 (2.5%) 4	4 (2.4%) 4
Abdominal distension	0	0	0	3 (1.9%) 3	3 (1.8%) 3
Bronchitis	0	0	0	3 (1.9%) 3	3 (1.8%) 3
Contusion	0	0	0	3 (1.9%) 3	3 (1.8%) 3
Decreased appetite	0	0	1 (9.1%) 1	2 (1.3%) 2	3 (1.8%) 3
Dengue fever	0	0	0	3 (1.9%) 4	3 (1.8%) 4

n = Number of subjects; m = Number of events
[a]Most recent study drug dose level, taken on or before the time of onset of adverse event.
Adverse events were coded using MedDRA version 26.0.
At each level of summation (preferred term), subjects reporting more than 1 event are included only once.
Table is sorted by descending subject count for the preferred terms.
Percentages are based on the total number of subjects (N) in each subgroup (column).
A TEAE is defined as an adverse event that occurs or worsens after the first dose of the study drug on Month 1 Day 1.
Source: Listing 16.2.7.1
PROGRAM SOURCE: T14.3.1.2.sas DATA CUT-OFF DATE: 02SEP2024 RUN DATE: 19NOV2024 03:24

Table 14.3.1.2
Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term by Dose Level
Safety Analysis Set

Preferred term [n (%) m]	PTC923 Dose Level [a] 7.5mg/kg (N = 4)	15mg/kg (N = 2)	30mg/kg (N = 11)	60mg/kg (N = 159)	Total (N = 169)
Depression	0	0	0	3 (1.9%) 3	3 (1.8%) 3
Faeces soft	0	0	0	3 (1.9%) 3	3 (1.8%) 3
Influenza like illness	0	0	0	3 (1.9%) 5	3 (1.8%) 5
Insomnia	0	0	0	3 (1.9%) 3	3 (1.8%) 3
Joint injury	0	0	0	3 (1.9%) 3	3 (1.8%) 3
Ligament sprain	0	0	0	3 (1.9%) 3	3 (1.8%) 3
Otitis media	0	0	0	3 (1.9%) 6	3 (1.8%) 6
Pharyngitis	0	0	0	3 (1.9%) 5	3 (1.8%) 5
Pharyngitis streptococcal	0	0	0	3 (1.9%) 5	3 (1.8%) 5
Pharyngotonsillitis	0	0	0	3 (1.9%) 4	3 (1.8%) 4
Pneumonia	0	0	1 (9.1%) 1	2 (1.3%) 2	3 (1.8%) 3
Respiratory tract infection	0	0	0	3 (1.9%) 5	3 (1.8%) 5
Rhinitis	0	0	1 (9.1%) 1	2 (1.3%) 4	3 (1.8%) 5
Teething	1 (25.0%) 2	1 (50.0%) 1	2 (18.2%) 2	0	3 (1.8%) 5
Vitamin B12 deficiency	0	0	0	3 (1.9%) 3	3 (1.8%) 3
Acne	0	0	0	2 (1.3%) 2	2 (1.2%) 2
Alopecia	0	0	0	2 (1.3%) 2	2 (1.2%) 2
Asthma	0	0	1 (9.1%) 1	1 (0.6%) 1	2 (1.2%) 2
Astigmatism	0	0	0	2 (1.3%) 2	2 (1.2%) 2

n = Number of subjects; m = Number of events
[a]Most recent study drug dose level, taken on or before the time of onset of adverse event.
Adverse events were coded using MedDRA version 26.0.
At each level of summation (preferred term), subjects reporting more than 1 event are included only once.
Table is sorted by descending subject count for the preferred terms.
Percentages are based on the total number of subjects (N) in each subgroup (column).
A TEAE is defined as an adverse event that occurs or worsens after the first dose of the study drug on Month 1 Day 1.
Source: Listing 16.2.7.1
PROGRAM SOURCE: T14.3.1.2.sas DATA CUT-OFF DATE: 02SEP2024 RUN DATE: 19NOV2024 03:24

Table 14.3.1.2
Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term by Dose Level
Safety Analysis Set

Preferred term [n (%) m]	PTC923 Dose Level [a] 7.5mg/kg (N = 4)	15mg/kg (N = 2)	30mg/kg (N = 11)	60mg/kg (N = 159)	Total (N = 169)
Dermatitis diaper	0	1 (50.0%) 1	1 (9.1%) 1	0	2 (1.2%) 2
Dyspepsia	0	0	1 (9.1%) 1	2 (1.3%) 2	2 (1.2%) 3
Epistaxis	0	0	0	2 (1.3%) 4	2 (1.2%) 4
Flatulence	0	0	0	2 (1.3%) 2	2 (1.2%) 2
Gastrooesophageal reflux disease	0	0	0	2 (1.3%) 2	2 (1.2%) 2
Haemorrhagic diathesis	0	0	0	2 (1.3%) 2	2 (1.2%) 2
Heavy menstrual bleeding	0	0	0	2 (1.3%) 2	2 (1.2%) 2
Limb injury	0	0	0	2 (1.3%) 2	2 (1.2%) 2
Lower respiratory tract infection	1 (25.0%) 1	0	0	1 (0.6%) 1	2 (1.2%) 2
Lymphadenopathy	0	0	0	2 (1.3%) 2	2 (1.2%) 2
Nasal congestion	0	0	0	2 (1.3%) 2	2 (1.2%) 2
Non-cardiac chest pain	0	0	0	2 (1.3%) 2	2 (1.2%) 2
Oral disorder	0	0	0	2 (1.3%) 2	2 (1.2%) 2
Oral herpes	0	0	0	2 (1.3%) 2	2 (1.2%) 2
Pain	0	0	0	2 (1.3%) 2	2 (1.2%) 2
Presyncope	0	0	0	2 (1.3%) 2	2 (1.2%) 2
Rash maculo-papular	0	0	0	2 (1.3%) 2	2 (1.2%) 2
Sleep disorder	0	0	0	2 (1.3%) 5	2 (1.2%) 5
Urinary tract infection	0	0	0	2 (1.3%) 2	2 (1.2%) 2

n = Number of subjects; m = Number of events
[a]Most recent study drug dose level, taken on or before the time of onset of adverse event.
Adverse events were coded using MedDRA version 26.0.
At each level of summation (preferred term), subjects reporting more than 1 event are included only once.
Table is sorted by descending subject count for the preferred terms.
Percentages are based on the total number of subjects (N) in each subgroup (column).
A TEAE is defined as an adverse event that occurs or worsens after the first dose of the study drug on Month 1 Day 1.
Source: Listing 16.2.7.1
PROGRAM SOURCE: T14.3.1.2.sas DATA CUT-OFF DATE: 02SEP2024 RUN DATE: 19NOV2024 03:24

Table 14.3.1.2
Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term by Dose Level
Safety Analysis Set

Preferred term [n (%) m]	PTC923 Dose Level [a] 7.5mg/kg (N = 4)	15mg/kg (N = 2)	30mg/kg (N = 11)	60mg/kg (N = 159)	Total (N = 169)
Vertigo	0	0	0	2 (1.3%) 2	2 (1.2%) 2
Viral upper respiratory tract infection	0	0	0	2 (1.3%) 2	2 (1.2%) 2
Weight increased	0	0	0	2 (1.3%) 2	2 (1.2%) 2
AST/ALT ratio abnormal	0	0	1 (9.1%) 1	0	1 (0.6%) 1
Abdominal tenderness	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Accident	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Acute respiratory distress syndrome	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Acute sinusitis	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Amenorrhoea	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Arteriosclerosis	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Aspartate aminotransferase increased	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Asthmatic crisis	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Balanoposthitis	0	0	0	1 (0.6%) 2	1 (0.6%) 2
Behaviour disorder	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Blood bicarbonate decreased	0	0	1 (9.1%) 1	0	1 (0.6%) 1
Cellulitis	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Chest injury	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Chest pain	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Chromaturia	0	0	0	1 (0.6%) 2	1 (0.6%) 2

n = Number of subjects; m = Number of events
[a]Most recent study drug dose level, taken on or before the time of onset of adverse event.
Adverse events were coded using MedDRA version 26.0.
At each level of summation (preferred term), subjects reporting more than 1 event are included only once.
Table is sorted by descending subject count for the preferred terms.
Percentages are based on the total number of subjects (N) in each subgroup (column).
A TEAE is defined as an adverse event that occurs or worsens after the first dose of the study drug on Month 1 Day 1.
Source: Listing 16.2.7.1
PROGRAM SOURCE: T14.3.1.2.sas DATA CUT-OFF DATE: 02SEP2024 RUN DATE: 19NOV2024 03:24

Table 14.3.1.2
Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term by Dose Level
Safety Analysis Set

Preferred term [n (%) m]	PTC923 Dose Level [a] 7.5mg/kg (N = 4)	15mg/kg (N = 2)	30mg/kg (N = 11)	60mg/kg (N = 159)	Total (N = 169)
Conjunctival hyperaemia	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Coronavirus infection	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Dermatitis atopic	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Dyspnoea	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Ear discomfort	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Ear infection	0	1 (50.0%) 1	0	0	1 (0.6%) 1
Endometriosis	0	0	0	1 (0.6%) 2	1 (0.6%) 2
Eosinophilia	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Erythema multiforme	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Eye injury	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Fall	0	0	0	1 (0.6%) 2	1 (0.6%) 2
Foot fracture	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Forearm fracture	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Gamma-glutamyltransferase increased	0	0	1 (9.1%) 1	0	1 (0.6%) 1
Gastroenteritis viral	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Gastrointestinal infection	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Gastrointestinal inflammation	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Gastrointestinal pain	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Gastrointestinal tract irritation	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1

n = Number of subjects; m = Number of events
[a]Most recent study drug dose level, taken on or before the time of onset of adverse event.
Adverse events were coded using MedDRA version 26.0.
At each level of summation (preferred term), subjects reporting more than 1 event are included only once.
Table is sorted by descending subject count for the preferred terms.
Percentages are based on the total number of subjects (N) in each subgroup (column).
A TEAE is defined as an adverse event that occurs or worsens after the first dose of the study drug on Month 1 Day 1.
Source: Listing 16.2.7.1
PROGRAM SOURCE: T14.3.1.2.sas DATA CUT-OFF DATE: 02SEP2024 RUN DATE: 19NOV2024 03:24

Table 14.3.1.2
Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term by Dose Level
Safety Analysis Set

Preferred term [n (%) m]	PTC923 Dose Level [a] 7.5mg/kg (N = 4)	15mg/kg (N = 2)	30mg/kg (N = 11)	60mg/kg (N = 159)	Total (N = 169)
Generalised anxiety disorder	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Gilbert's syndrome	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Gingival abscess	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Haematochezia	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Haematuria	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Head injury	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Hunger	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Hyperbilirubinaemia	0	0	0	1 (0.6%) 2	1 (0.6%) 2
Hypermetropia	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Hypersensitivity	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Hypervigilance	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Hypothyroidism	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Immunisation reaction	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Ingrowing nail	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Initial insomnia	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Intestinal obstruction	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Irritability	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Lip injury	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Liver contusion	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1

n = Number of subjects; m = Number of events
[a]Most recent study drug dose level, taken on or before the time of onset of adverse event.
Adverse events were coded using MedDRA version 26.0.
At each level of summation (preferred term), subjects reporting more than 1 event are included only once.
Table is sorted by descending subject count for the preferred terms.
Percentages are based on the total number of subjects (N) in each subgroup (column).
A TEAE is defined as an adverse event that occurs or worsens after the first dose of the study drug on Month 1 Day 1.
Source: Listing 16.2.7.1
PROGRAM SOURCE: T14.3.1.2.sas DATA CUT-OFF DATE: 02SEP2024 RUN DATE: 19NOV2024 03:24

Table 14.3.1.2
Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term by Dose Level
Safety Analysis Set

	PTC923 Dose Level [a]								Total (N = 169)	
Preferred term [n (%) m]	7.5mg/kg (N = 4)		15mg/kg (N = 2)		30mg/kg (N = 11)		60mg/kg (N = 159)			
Liver function test abnormal	0	0	0	0	1 (9.1%)	1	0	0	1 (0.6%)	1
Lymphocyte count increased	0	0	0	0	1 (9.1%)	1	0	0	1 (0.6%)	1
Malaise	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1	1 (0.6%)	1
Memory impairment	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1	1 (0.6%)	1
Menstruation irregular	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1	1 (0.6%)	1
Migraine	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1	1 (0.6%)	1
Mood altered	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1	1 (0.6%)	1
Mouth injury	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1	1 (0.6%)	1
Multiple allergies	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1	1 (0.6%)	1
Musculoskeletal chest pain	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1	1 (0.6%)	1
Nail operation	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1	1 (0.6%)	1
Neck pain	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1	1 (0.6%)	1
Noninfective gingivitis	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1	1 (0.6%)	1
Norovirus infection	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1	1 (0.6%)	1
Obesity	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1	1 (0.6%)	1
Oedema peripheral	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1	1 (0.6%)	1
Open fracture	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1	1 (0.6%)	1
Otitis media acute	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1	1 (0.6%)	1
Ovarian cyst	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1	1 (0.6%)	1

n = Number of subjects; m = Number of events
[a]Most recent study drug dose level, taken on or before the time of onset of adverse event.
Adverse events were coded using MedDRA version 26.0.
At each level of summation (preferred term), subjects reporting more than 1 event are included only once.
Table is sorted by descending subject count for the preferred terms.
Percentages are based on the total number of subjects (N) in each subgroup (column).
A TEAE is defined as an adverse event that occurs or worsens after the first dose of the study drug on Month 1 Day 1.
Source: Listing 16.2.7.1
PROGRAM SOURCE: T14.3.1.2.sas DATA CUT-OFF DATE: 02SEP2024 RUN DATE: 19NOV2024 03:24

Table 14.3.1.2
Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term by Dose Level
Safety Analysis Set

Preferred term [n (%) m]	PTC923 Dose Level [a] 7.5mg/kg (N = 4)	15mg/kg (N = 2)	30mg/kg (N = 11)	60mg/kg (N = 159)	Total (N = 169)
Pain in extremity	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Palpitations	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Pancreatitis acute	0	0	0	1 (0.6%) 2	1 (0.6%) 2
Peptic ulcer haemorrhage	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Peripheral coldness	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Petechiae	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Pharyngitis bacterial	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Platelet count increased	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Post vaccination fever	1 (25.0%) 1	0	0	0	1 (0.6%) 1
Precocious puberty	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Procedural pain	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Pruritus	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Pulpitis dental	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Rash	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Respiratory syncytial virus infection	0	1 (50.0%) 1	0	0	1 (0.6%) 1
Rib fracture	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Rubella	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Scarlet fever	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Seasonal allergy	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1

n = Number of subjects; m = Number of events
[a]Most recent study drug dose level, taken on or before the time of onset of adverse event.
Adverse events were coded using MedDRA version 26.0.
At each level of summation (preferred term), subjects reporting more than 1 event are included only once.
Table is sorted by descending subject count for the preferred terms.
Percentages are based on the total number of subjects (N) in each subgroup (column).
A TEAE is defined as an adverse event that occurs or worsens after the first dose of the study drug on Month 1 Day 1.
Source: Listing 16.2.7.1
PROGRAM SOURCE: T14.3.1.2.sas DATA CUT-OFF DATE: 02SEP2024 RUN DATE: 19NOV2024 03:24

Table 14.3.1.2
Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term by Dose Level
Safety Analysis Set

Preferred term [n (%) m]	PTC923 Dose Level [a] 7.5mg/kg (N = 4)	15mg/kg (N = 2)	30mg/kg (N = 11)	60mg/kg (N = 159)	Total (N = 169)
Selenium deficiency	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Sinus congestion	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Sinusitis	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Sinusitis bacterial	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Skin bacterial infection	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Skin depigmentation	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Skin irritation	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Skin laceration	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Streptococcal infection	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Tenderness	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Tension headache	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Testicular torsion	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Throat irritation	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Tinea infection	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Tinnitus	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Tonsillitis bacterial	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Tooth infection	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Transaminases increased	0	0	1 (9.1%) 1	0	1 (0.6%) 1
Traumatic haematoma	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1

n = Number of subjects; m = Number of events
[a]Most recent study drug dose level, taken on or before the time of onset of adverse event.
Adverse events were coded using MedDRA version 26.0.
At each level of summation (preferred term), subjects reporting more than 1 event are included only once.
Table is sorted by descending subject count for the preferred terms.
Percentages are based on the total number of subjects (N) in each subgroup (column).
A TEAE is defined as an adverse event that occurs or worsens after the first dose of the study drug on Month 1 Day 1.
Source: Listing 16.2.7.1
PROGRAM SOURCE: T14.3.1.2.sas DATA CUT-OFF DATE: 02SEP2024 RUN DATE: 19NOV2024 03:24

Table 14.3.1.2
Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term by Dose Level
Safety Analysis Set

Preferred term [n (%) m]	PTC923 Dose Level [a] 7.5mg/kg (N = 4)	15mg/kg (N = 2)	30mg/kg (N = 11)	60mg/kg (N = 159)	Total (N = 169)
Treatment noncompliance	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Tremor	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Tympanic membrane disorder	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Umbilical hernia	0	1 (50.0%) 1	0	0	1 (0.6%) 1
Urticaria	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Visual field defect	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Visual impairment	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Vitamin D deficiency	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Vulvovaginal candidiasis	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Weight decreased	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
White blood cell count increased	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1
Xeroderma	0	0	0	1 (0.6%) 1	1 (0.6%) 1

n = Number of subjects; m = Number of events
[a]Most recent study drug dose level, taken on or before the time of onset of adverse event.
Adverse events were coded using MedDRA version 26.0.
At each level of summation (preferred term), subjects reporting more than 1 event are included only once.
Table is sorted by descending subject count for the preferred terms.
Percentages are based on the total number of subjects (N) in each subgroup (column).
A TEAE is defined as an adverse event that occurs or worsens after the first dose of the study drug on Month 1 Day 1.
Source: Listing 16.2.7.1
PROGRAM SOURCE: T14.3.1.2.sas DATA CUT-OFF DATE: 02SEP2024 RUN DATE: 19NOV2024 03:24

Appendix 4. SUMMARY OF ALL TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS FROM STUDY PKU-002

Censa Pharmaceuticals Australia Pty Ltd
Protocol No: PKU-002

Table 14.3.1.2
Treatment Emergent Adverse Events
Safety Population

System Organ Class Preferred Name	Treatment at Time of Onset of TEAE Treatment A (N=24) n (%) m	Treatment B (N=24) n (%) m	Treatment C (N=24) n (%) m	Overall (N=24) n (%) m
Subjects with at least one TEAE	6 (25.0%) 6	7 (29.2%) 9	5 (20.8%) 7	12 (50.0%) 22
Nervous system disorders	1 (4.2%) 1	4 (16.7%) 6	1 (4.2%) 1	6 (25.0%) 8
Headache	1 (4.2%) 1	4 (16.7%) 4	1 (4.2%) 1	6 (25.0%) 6
Dizziness	0	1 (4.2%) 1	0	1 (4.2%) 1
Lethargy	0	1 (4.2%) 1	0	1 (4.2%) 1
Gastrointestinal disorders	1 (4.2%) 1	0	3 (12.5%) 4	4 (16.7%) 5
Diarrhoea	0	0	1 (4.2%) 1	1 (4.2%) 1
Gastrooesophageal reflux disease	1 (4.2%) 1	0	0	1 (4.2%) 1
Irritable bowel syndrome	0	0	1 (4.2%) 1	1 (4.2%) 1
Nausea	0	0	1 (4.2%) 1	1 (4.2%) 1

Source: Listing 16.2.7.1
Notes: Treatments: A = CNSA-001 20 mg/kg/day; B: CNSA-001 60 mg/kg/day; C: Kuvan 20 mg/kg/day
The treatment for each AE is based on the last study drug taken before the start of the AE
A treatment emergent adverse event (TEAE) is defined as an adverse event that commenced on or after the time of first study drug administration.
If a subject has multiple occurrences of a TEAE, the subject is counted only once in the subject count (n) column for a given System Organ Class and Preferred Term. Occurrences are counted each time in the Mentions/Occurrence (M) column.
Adverse events were coded to system organ class and preferred term using MedDRA Version 21.0.

T14_3_1_2.sas / 2019-08-06T16:17

Table 14.3.1.2
Treatment Emergent Adverse Events
Safety Population

System Organ Class Preferred Name	Treatment at Time of Onset of TEAE Treatment A (N=24) n (%) m	Treatment B (N=24) n (%) m	Treatment C (N=24) n (%) m	Overall (N=24) n (%) m
Vomiting	0	0	1 (4.2%) 1	1 (4.2%) 1
Infections and infestations	1 (4.2%) 1	0	1 (4.2%) 1	2 (8.3%) 2
Cellulitis	0	0	1 (4.2%) 1	1 (4.2%) 1
Conjunctivitis	1 (4.2%) 1	0	0	1 (4.2%) 1
Blood and lymphatic system disorders	0	0	1 (4.2%) 1	1 (4.2%) 1
Lymphadenopathy	0	0	1 (4.2%) 1	1 (4.2%) 1
Immune system disorders	0	1 (4.2%) 1	0	1 (4.2%) 1
Seasonal allergy	0	1 (4.2%) 1	0	1 (4.2%) 1
Injury, poisoning and procedural complications	0	1 (4.2%) 1	0	1 (4.2%) 1
Muscle strain	0	1 (4.2%) 1	0	1 (4.2%) 1

Source: Listing 16.2.7.1
Notes: Treatments: A = CNSA-001 20 mg/kg/day; B: CNSA-001 60 mg/kg/day; C: Kuvan 20 mg/kg/day
The treatment for each AE is based on the last study drug taken before the start of the AE
A treatment emergent adverse event (TEAE) is defined as an adverse event that commenced on or after the time of first study drug administration.
If a subject has multiple occurrences of a TEAE, the subject is counted only once in the subject count (n) column for a given System Organ Class and Preferred Term. Occurrences are counted each time in the Mentions/Occurrence (M) column.
Adverse events were coded to system organ class and preferred term using MedDRA Version 21.0.

T14 3 1 2.sas / 2019-08-06T16:17

Table 14.3.1.2
Treatment Emergent Adverse Events
Safety Population

System Organ Class Preferred Name	Treatment at Time of Onset of TEAE Treatment A (N=24) n (%) m	Treatment B (N=24) n (%) m	Treatment C (N=24) n (%) m	Overall (N=24) n (%) m
Psychiatric disorders	0	1 (4.2%) 1	0	1 (4.2%) 1
Anxiety	0	1 (4.2%) 1	0	1 (4.2%) 1
Reproductive system and breast disorders	1 (4.2%) 1	0	0	1 (4.2%) 1
Dysmenorrhoea	1 (4.2%) 1	0	0	1 (4.2%) 1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (4.2%) 1	0	0	1 (4.2%) 1
Oropharyngeal pain	1 (4.2%) 1	0	0	1 (4.2%) 1
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (4.2%) 1	0	0	1 (4.2%) 1
Rash	1 (4.2%) 1	0	0	1 (4.2%) 1

Source: Listing 16.2.7.1
Notes: Treatments: A = CNSA-001 20 mg/kg/day; B: CNSA-001 60 mg/kg/day; C: Kuvan 20 mg/kg/day
The treatment for each AE is based on the last study drug taken before the start of the AE
A treatment emergent adverse event (TEAE) is defined as an adverse event that commenced on or after the time of first study drug administration.
If a subject has multiple occurrences of a TEAE, the subject is counted only once in the subject count (n) column for a given System Organ Class and Preferred Term. Occurrences are counted each time in the Mentions/Occurrence (M) column.
Adverse events were coded to system organ class and preferred term using MedDRA Version 21.0.

T14_3_1_2.sas / 2019-08-06T16:17

Appendix 5. SUMMARY OF ALL TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS FROM STUDY GAS-001

Censa Pharmaceuticals
Protocol No: GAS-001

Table 14.3.3.2
Treatment-Emergent Adverse Events, by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population

System Organ Class Preferred Term	CNSA-001 (N=10) n (%)	Placebo (N=11) n (%)
Subjects with any TEAEs	4 (40.0)	2 (18.2)
Gastrointestinal disorders	3 (30.0)	0
Impaired gastric emptying	2 (20.0)	0
Abdominal pain lower	1 (10.0)	0
Nervous system disorders	1 (10.0)	1 (9.1)
Cervical radiculopathy	1 (10.0)	0
Headache	0	1 (9.1)
Infections and infestations	0	1 (9.1)
Urinary tract infection	0	1 (9.1)

Note: Verbatim terms were mapped to system organ classes and preferred terms in MedDRA, version 21.1. At each level of summation, subjects are only counted once.

T14_3_3_2.sas / 2020-01-09T9:58

Appendix 6. SUMMARY OF ALL TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS FROM STUDY PBD-001

PTC Therapeutics, Inc. Page 1 of 3
PBD-001

Table 14.3.1.2
Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population

	Cohort 1 (N = 4)		Cohort 2 (N = 4)		
System Organ Class Preferred Term	CNSA-001 2.5 mg/kg (N = 4) n (%) m	CNSA-001 10 mg/kg (N = 4) n (%) m	CNSA-001 5 mg/kg (N = 4) n (%) m	CNSA-001 20 mg/kg (N = 4) n (%) m	Overall (N = 8) n (%) m
Any TEAE	2 (50.0) 5	2 (50.0) 13	4 (100) 13	3 (75.0) 4	7 (87.5) 35
Gastrointestinal disorders	2 (50.0) 3	1 (25.0) 2	4 (100) 6	2 (50.0) 2	7 (87.5) 13
Vomiting	1 (25.0) 2	1 (25.0) 1	1 (25.0) 1	1 (25.0) 1	3 (37.5) 5
Abdominal pain	1 (25.0) 1	0	0	0	1 (12.5) 1
Constipation	0	0	1 (25.0) 1	0	1 (12.5) 1
Diarrhoea	0	0	1 (25.0) 1	1 (25.0) 1	1 (12.5) 2
Faeces discoloured	0	1 (25.0) 1	0	0	1 (12.5) 1
Flatulence	0	0	1 (25.0) 1	0	1 (12.5) 1
Retching	0	0	1 (25.0) 2	0	1 (12.5) 2
General disorders and administration site conditions	1 (25.0) 1	1 (25.0) 2	0	1 (25.0) 1	3 (37.5) 4
Fatigue	1 (25.0) 1	1 (25.0) 1	0	1 (25.0) 1	3 (37.5) 3
Thirst	0	1 (25.0) 1	0	0	1 (12.5) 1
Metabolism and nutrition disorders	1 (25.0) 1	1 (25.0) 1	0	1 (25.0) 1	3 (37.5) 3
Decreased appetite	1 (25.0) 1	1 (25.0) 1	0	1 (25.0) 1	3 (37.5) 3

n = Number of Patients; m = Number of Events; TEAE = Treatment Emergent Adverse Event
TEAEs are defined as adverse events that commence or worsen after the first dose of study drug.
Adverse events were coded using MedDRA version 23.1.
Patients who reported 2 or more adverse events that are coded to the same system organ class and/or preferred term are counted only once by the unique coded term.
Patients experiencing adverse events in each dose group were only counted once in the total.
Percentages are based on total number of patients in each treatment group.
Source: Listing 16.2.7.1
PROGRAM SOURCE: T14_3_1_2.sas, DATA CUT-OFF DATE: 2020-11-18 RUN DATE: 2021-04-30 1:50

PTC Therapeutics, Inc. Page 2 of 3
PBD-001

Table 14.3.1.2
Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population

	Cohort 1 (N = 4)		Cohort 2 (N = 4)		
System Organ Class Preferred Term	CNSA-001 2.5 mg/kg (N = 4) n (%) m	CNSA-001 10 mg/kg (N = 4) n (%) m	CNSA-001 5 mg/kg (N = 4) n (%) m	CNSA-001 20 mg/kg (N = 4) n (%) m	Overall (N = 8) n (%) m
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	1 (25.0) 1	2 (50.0) 2	0	3 (37.5) 3
Arthralgia	0	0	1 (25.0) 1	0	1 (12.5) 1
Muscle spasms	0	0	1 (25.0) 1	0	1 (12.5) 1
Pain in extremity	0	1 (25.0) 1	0	0	1 (12.5) 1
Psychiatric disorders	0	2 (50.0) 3	1 (25.0) 3	0	3 (37.5) 6
Anxiety	0	1 (25.0) 1	0	0	1 (12.5) 1
Enuresis	0	1 (25.0) 1	0	0	1 (12.5) 1
Insomnia	0	1 (25.0) 1	0	0	1 (12.5) 1
Irritability	0	0	1 (25.0) 2	0	1 (12.5) 2
Restlessness	0	0	1 (25.0) 1	0	1 (12.5) 1
Nervous system disorders	0	2 (50.0) 3	0	0	2 (25.0) 3
Psychomotor hyperactivity	0	2 (50.0) 2	0	0	2 (25.0) 2
Headache	0	1 (25.0) 1	0	0	1 (12.5) 1
Infections and infestations	0	0	1 (25.0) 1	0	1 (12.5) 1
Eyelid infection	0	0	1 (25.0) 1	0	1 (12.5) 1

n = Number of Patients; m = Number of Events; TEAE = Treatment Emergent Adverse Event
TEAEs are defined as adverse events that commence or worsen after the first dose of study drug.
Adverse events were coded using MedDRA version 23.1.
Patients who reported 2 or more adverse events that are coded to the same system organ class and/or preferred term are counted only once by the unique coded term.
Patients experiencing adverse events in each dose group were only counted once in the total.
Percentages are based on total number of patients in each treatment group.
Source: Listing 16.2.7.1
PROGRAM SOURCE: T14_3_1_2.sas, DATA CUT-OFF DATE: 2020-11-18 RUN DATE: 2021-04-30 1:50

PTC Therapeutics, Inc. Page 3 of 3
PBD-001

Table 14.3.1.2
Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Cohort 1 (N = 4) CNSA-001 2.5 mg/kg (N = 4) n (%) m	Cohort 1 (N = 4) CNSA-001 10 mg/kg (N = 4) n (%) m	Cohort 2 (N = 4) CNSA-001 5 mg/kg (N = 4) n (%) m	Cohort 2 (N = 4) CNSA-001 20 mg/kg (N = 4) n (%) m	Overall (N = 8) n (%) m
Skin and subcutaneous tissue disorders	0	0	1 (25.0) 1	0	1 (12.5) 1
Rash	0	0	1 (25.0) 1	0	1 (12.5) 1
Vascular disorders	0	1 (25.0) 1	0	0	1 (12.5) 1
Pallor	0	1 (25.0) 1	0	0	1 (12.5) 1

n = Number of Patients; m = Number of Events; TEAE = Treatment Emergent Adverse Event
TEAEs are defined as adverse events that commence or worsen after the first dose of study drug.
Adverse events were coded using MedDRA version 23.1.
Patients who reported 2 or more adverse events that are coded to the same system organ class and/or preferred term are counted only once by the unique coded term.
Patients experiencing adverse events in each dose group were only counted once in the total.
Percentages are based on total number of patients in each treatment group.
Source: Listing 16.2.7.1
PROGRAM SOURCE: T14_3_1_2.sas, DATA CUT-OFF DATE: 2020-11-18 RUN DATE: 2021-04-30 1:50

Appendix 7. SUMMARY OF ALL TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS FROM STUDY PKU-001

Censa Pharmaceuticals
Protocol: PKU-001 (Part A)

Table 14.3.1.2.1
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population

System Organ Class/ Preferred Term	CNSA 2.5 mg/kg (N=6) n (%)	Sapropterin 2.5 mg/kg (N=3) n (%)	CNSA 7.5 mg/kg (N=6) n (%)	Sapropterin 7.5 mg/kg (N=3) n (%)	CNSA 20 mg/kg (N=6) n (%)	Sapropterin 20 mg/kg (N=3) n (%)	CNSA 40 mg/kg (N=6) n (%)	CNSA 80 mg/kg (N=6) n (%)	CNSA 10 mg/kg Fast (N=12) n (%)	CNSA 10 mg/kg Fed (N=12) n (%)	Placebo (N=8) n (%)
Subjects Reporting at Least One Adverse Event	4 (66.7)	0 (0.0)	2 (33.3)	3 (100.0)	3 (50.0)	1 (33.3)	2 (33.3)	2 (33.3)	4 (33.3)	1 (8.3)	4 (50.0)
Gastrointestinal disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)
Abdominal pain upper	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nausea	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)
General disorders and administration site conditions	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (12.5)
Catheter site pain	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Malaise	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)
Infections and infestations	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
Gingivitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Upper respiratory tract infection	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)

TEAE = Treatment Emergent Adverse Event.
N = Number of subjects in the Safety Population. n = Number of subjects in the specific category. Percentages are calculated as 100 x (n/N).
Subject reporting a particular adverse event (preferred term) more than once, are counted only once by preferred term and System Organ Class.
In Cohort 6, AEs with a start date after the CNSA-001 dose is given in period 2 are summarized in the Fed cohort. All other AEs are summarized with the Fasted Cohort. Version 20.0 of MedDRA was used to code adverse events.
Source: Listing 16.2.7.1

Report generated by program: F:\Biometrics\SASFiles\Censa\PKU-001-A\Programming\Production\SASCode\t_ae.sas Final 20SEP2018 9:29

Censa Pharmaceuticals
Protocol: PKU-001 (Part A)

Table 14.3.1.2.1
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population

System Organ Class/ Preferred Term	CNSA 2.5 mg/kg (N=6) n (%)	Sapropterin 2.5 mg/kg (N=3) n (%)	CNSA 7.5 mg/kg (N=6) n (%)	Sapropterin 7.5 mg/kg (N=3) n (%)	CNSA 20 mg/kg (N=6) n (%)	Sapropterin 20 mg/kg (N=3) n (%)	CNSA 40 mg/kg (N=6) n (%)	CNSA 80 mg/kg (N=6) n (%)	CNSA 10 mg/kg Fast (N=12) n (%)	CNSA 10 mg/kg Fed (N=12) n (%)	Placebo (N=8) n (%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Musculoskeletal pain	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nervous system disorders	4 (66.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	3 (100.0)	2 (33.3)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (16.7)	0 (0.0)	4 (50.0)
Dizziness	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)	0 (0.0)	1 (12.5)
Headache	4 (66.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (12.5)
Muscle contractions involuntary	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Syncope	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)
Tension headache	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Tremor	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)
Psychiatric disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Euphoric mood	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Irritability	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

TEAE = Treatment Emergent Adverse Event.
N = Number of subjects in the Safety Population. n = Number of subjects in the specific category. Percentages are calculated as 100 x (n/N).
Subject reporting a particular adverse event (preferred term) more than once, are counted only once by preferred term and System Organ Class.
In Cohort 6, AEs with a start date after the CNSA-001 dose is given in period 2 are summarized in the Fed cohort. All other AEs are summarized with the Fasted Cohort. Version 20.0 of MedDRA was used to code adverse events.
Source: Listing 16.2.7.1

Report generated by program: F:\Biometrics\SASFiles\Censa\PKU-001-A\Programming\Production\SASCode\t_ae.sas Final 20SEP2018 9:29

Censa Pharmaceuticals
Protocol: PKU-001 (Part A)

Table 14.3.1.2.1
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population

System Organ Class/ Preferred Term	CNSA 2.5 mg/kg (N=6) n (%)	Sapropterin 2.5 mg/kg (N=3) n (%)	CNSA 7.5 mg/kg (N=6) n (%)	Sapropterin 7.5 mg/kg (N=3) n (%)	CNSA 20 mg/kg (N=6) n (%)	Sapropterin 20 mg/kg (N=3) n (%)	CNSA 40 mg/kg (N=6) n (%)	CNSA 80 mg/kg (N=6) n (%)	CNSA 10 mg/kg Fast (N=12) n (%)	CNSA 10 mg/kg Fed (N=12) n (%)	Placebo (N=8) n (%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hiccups	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Oropharyngeal pain	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Miliaria	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vascular disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Flushing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

TEAE = Treatment Emergent Adverse Event.
N = Number of subjects in the Safety Population. n = Number of subjects in the specific category. Percentages are calculated as 100 x (n/N).
Subject reporting a particular adverse event (preferred term) more than once, are counted only once by preferred term and System Organ Class.
In Cohort 6, AEs with a start date after the CNSA-001 dose is given in period 2 are summarized in the Fed cohort. All other AEs are summarized with the Fasted Cohort. Version 20.0 of MedDRA was used to code adverse events.
Source: Listing 16.2.7.1

Report generated by program: F:\Biometrics\SASFiles\Censa\PKU-001-A\Programming\Production\SASCode\t_ae.sas Final 20SEP2018 9:29

Censa Pharmaceuticals
Protocol: PKU-001 (Part B)

Table 14.3.1.2.2
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population

System Organ Class/ Preferred Term	CNSA 5 mg/kg (N=6) n (%)	CNSA 20 mg/kg (N=6) n (%)	CNSA 60 mg/kg (N=6) n (%)	Placebo (N=6) n (%)
Subjects Reporting at Least One TEAE	5 (83.3)	1 (16.7)	4 (66.7)	4 (66.7)
Ear and labyrinth disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)
Vertigo	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)
Gastrointestinal disorders	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Abdominal pain	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Constipation	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nausea	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
General disorders and administration site conditions	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (33.3)
Fatigue	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)
Injection site pain	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
Vessel puncture site pain	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
Injury, poisoning and procedural complications	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (33.3)
Procedural pain	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (33.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (33.3)
Coccydynia	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Muscle spasms	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)

TEAE = Treatment Emergent Adverse Event.
N = Number of subjects in the Safety Population. n = Number of subjects in the specific category. Percentages are calculated as 100 x (n/N).
Subject reporting a particular adverse event (preferred term) more than once, are counted only once by preferred term and System Organ Class.
Version 20.0 of MedDRA was used to code adverse events.
Source: Listing 16.2.7.1.1

Report generated by: F:\Biometrics\SASFiles\Censa\PKU-001-B\Programming\Production\SASCode\t_ae.sas Final 21SEP2018 7:42

Censa Pharmaceuticals
Protocol: PKU-001 (Part B)

Table 14.3.1.2.2
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population

System Organ Class/ Preferred Term	CNSA 5 mg/kg (N=6) n (%)	CNSA 20 mg/kg (N=6) n (%)	CNSA 60 mg/kg (N=6) n (%)	Placebo (N=6) n (%)
Muscular weakness	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
Musculoskeletal pain	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Neck pain	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nervous system disorders	3 (50.0)	0 (0.0)	3 (50.0)	2 (33.3)
Dizziness	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)
Headache	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)
Paraesthesia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
Sleep paralysis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
Somnolence	3 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
Psychiatric disorders	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Insomnia	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

TEAE = Treatment Emergent Adverse Event.
N = Number of subjects in the Safety Population. n = Number of subjects in the specific category. Percentages are calculated as 100 x (n/N).
Subject reporting a particular adverse event (preferred term) more than once, are counted only once by preferred term and System Organ Class.
Version 20.0 of MedDRA was used to code adverse events.
Source: Listing 16.2.7.1.1

Report generated by: F:\Biometrics\SASFiles\Censa\PKU-001-B\Programming\Production\SASCode\t_ae.sas Final 21SEP2018 7:42

Appendix 8. SUMMARY OF ALL TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS FROM STUDY PTC923-MD-005-HV

PTC THERAPEUTICS, INC. Clinical Study Report
PTC923-MD-005-HV Page 1 of 3

Table 14.3.1.2.1 Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Part A
Safety Population

System Organ Class Preferred Term [n (%) m]	Form A 20 mg/kg (N=18)	Form B 20 mg/kg (N=18)	Form A 60 mg/kg (N=18)	Form B 60 mg/kg (N=17)	Overall (N=18)
Any treatment-emergent adverse events	9 (50.0%) 11	5 (27.8%) 9	5 (27.8%) 8	3 (17.6%) 3	14 (77.8%) 31
Gastrointestinal disorders	2 (11.1%) 2	2 (11.1%) 3	1 (5.6%) 1	0	5 (27.8%) 6
Diarrhoea	0	2 (11.1%) 2	0	0	2 (11.1%) 2
Abdominal pain	0	1 (5.6%) 1	0	0	1 (5.6%) 1
Constipation	1 (5.6%) 1	0	0	0	1 (5.6%) 1
Gingival swelling	0	0	1 (5.6%) 1	0	1 (5.6%) 1
Oral mucosal erythema	1 (5.6%) 1	0	0	0	1 (5.6%) 1
Nervous system disorders	3 (16.7%) 3	3 (16.7%) 3	1 (5.6%) 1	1 (5.9%) 1	5 (27.8%) 8
Headache	1 (5.6%) 1	1 (5.6%) 1	0	1 (5.9%) 1	3 (16.7%) 3
Dizziness	0	2 (11.1%) 2	0	0	2 (11.1%) 2
Lethargy	1 (5.6%) 1	0	0	0	1 (5.6%) 1
Paraesthesia	1 (5.6%) 1	0	0	0	1 (5.6%) 1
Somnolence	0	0	1 (5.6%) 1	0	1 (5.6%) 1
General disorders and administration site conditions	1 (5.6%) 2	0	2 (11.1%) 4	1 (5.9%) 1	4 (22.2%) 7
Catheter site pain	1 (5.6%) 2	0	1 (5.6%) 1	1 (5.9%) 1	3 (16.7%) 4
Catheter site erythema	0	0	1 (5.6%) 1	0	1 (5.6%) 1
Catheter site nodule	0	0	1 (5.6%) 1	0	1 (5.6%) 1
Fatigue	0	0	1 (5.6%) 1	0	1 (5.6%) 1

Formulation A: Phase 1/2 Powder for Oral Suspension; Formulation B: Phase 3 Powder for Oral Use.
n = Number of subjects; m = Number of events
Adverse events were coded using MedDRA version 24.0. At each level of summation (system organ class, preferred term) subjects reporting more than 1 event are included only once.
Table is sorted by descending subject count in the total column by system organ class and preferred term.
Percentages are based on the total number of subjects dosed in each treatment group.
Treatment-emergence is defined as thoses AEs that started after the first dose of study drug. For each formulation/dose level, AEs starting on or after the date/time of study drug administration for that formulation/dose level and before the date/time of study drug administration in the next period (or EOS) will be assigned to that formulation/dose level.
Source: Listing 16.2.7.1.1
PROGRAM SOURCE: T14.3.1.2.1.sas, RUN DATE: 2023-04-26 22:02

Table 14.3.1.2.1 Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term – Part A
Safety Population

System Organ Class Preferred Term [n (%) m]	Form A 20 mg/kg (N=18)	Form B 20 mg/kg (N=18)	Form A 60 mg/kg (N=18)	Form B 60 mg/kg (N=17)	Overall (N=18)
Injury, poisoning and procedural complications	2 (11.1%) 2	1 (5.6%) 1	1 (5.6%) 1	0	3 (16.7%) 4
Contusion	2 (11.1%) 2	0	1 (5.6%) 1	0	2 (11.1%) 3
Skin laceration	0	1 (5.6%) 1	0	0	1 (5.6%) 1
Infections and infestations	1 (5.6%) 1	0	0	0	1 (5.6%) 1
Respiratory tract infection viral	1 (5.6%) 1	0	0	0	1 (5.6%) 1
Psychiatric disorders	0	1 (5.6%) 1	0	0	1 (5.6%) 1
Anxiety	0	1 (5.6%) 1	0	0	1 (5.6%) 1
Reproductive system and breast disorders	0	1 (5.6%) 1	0	0	1 (5.6%) 1
Dysmenorrhoea	0	1 (5.6%) 1	0	0	1 (5.6%) 1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	0	0	1 (5.9%) 1	1 (5.6%) 1
Throat irritation	0	0	0	1 (5.9%) 1	1 (5.6%) 1

Formulation A: Phase 1/2 Powder for Oral Suspension; Formulation B: Phase 3 Powder for Oral Use.
n = Number of subjects; m = Number of events
Adverse events were coded using MedDRA version 24.0. At each level of summation (system organ class, preferred term) subjects reporting more than 1 event are included only once.
Table is sorted by descending subject count in the total column by system organ class and preferred term.
Percentages are based on the total number of subjects dosed in each treatment group.
Treatment-emergence is defined as thoses AEs that started after the first dose of study drug. For each formulation/dose level, AEs starting on or after the date/time of study drug administration for that formulation/dose level and before the date/time of study drug administration in the next period (or EOS) will be assigned to that formulation/dose level.
Source: Listing 16.2.7.1.1
PROGRAM SOURCE: T14.3.1.2.1.sas, RUN DATE: 2023-04-26 22:02

PTC THERAPEUTICS, INC. Clinical Study Report
PTC923-MD-005-HV

Table 14.3.1.2.1 Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Part A
Safety Population

System Organ Class Preferred Term [n (%) m]	Form A 20 mg/kg (N=18)	Form B 20 mg/kg (N=18)	Form A 60 mg/kg (N=18)	Form B 60 mg/kg (N=17)	Overall (N=18)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (5.6%) 1	0	1 (5.6%) 1	0	1 (5.6%) 2
Hyperhidrosis	1 (5.6%) 1	0	0	0	1 (5.6%) 1
Pityriasis	0	0	1 (5.6%) 1	0	1 (5.6%) 1

Formulation A: Phase 1/2 Powder for Oral Suspension; Formulation B: Phase 3 Powder for Oral Use.
n = Number of subjects; m = Number of events
Adverse events were coded using MedDRA version 24.0. At each level of summation (system organ class, preferred term) subjects reporting more than 1 event are included only once.
Table is sorted by descending subject count in the total column by system organ class and preferred term.
Percentages are based on the total number of subjects dosed in each treatment group.
Treatment-emergence is defined as thoses AEs that started after the first dose of study drug. For each formulation/dose level, AEs starting on or after the date/time of study drug administration for that formulation/dose level and before the date/time of study drug administration in the next period (or EOS) will be assigned to that formulation/dose level.
Source: Listing 16.2.7.1.1
PROGRAM SOURCE: T14.3.1.2.1.sas, RUN DATE: 2023-04-26 22:02

PTC THERAPEUTICS, INC. Clinical Study Report
PTC923-MD-005-HV Page 1 of 2

Table 14.3.1.2.2 Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term – Part B
Safety Population

System Organ Class Preferred Term [n (%) m]	Fasted 20 mg/kg (N=14)	High-Fat 20 mg/kg (N=14)	Fasted 60 mg/kg (N=14)	High-Fat 60 mg/kg (N=14)	Overall (N=14)
Any treatment-emergent adverse events	8 (57.1%)11	6 (42.9%)12	3 (21.4%) 5	5 (35.7%) 7	9 (64.3%)35
General disorders and administration site conditions	6 (42.9%) 7	3 (21.4%) 5	2 (14.3%) 2	3 (21.4%) 3	8 (57.1%)17
Catheter site pain	6 (42.9%) 6	3 (21.4%) 3	1 (7.1%) 1	2 (14.3%) 2	8 (57.1%)12
Complication associated with device	0	1 (7.1%) 1	1 (7.1%) 1	0	2 (14.3%) 2
Catheter site bruise	1 (7.1%) 1	0	0	0	1 (7.1%) 1
Catheter site erythema	0	1 (7.1%) 1	0	0	1 (7.1%) 1
Vaccination site pain	0	0	0	1 (7.1%) 1	1 (7.1%) 1
Gastrointestinal disorders	1 (7.1%) 1	0	1 (7.1%) 1	1 (7.1%) 2	3 (21.4%) 4
Abdominal discomfort	1 (7.1%) 1	0	0	0	1 (7.1%) 1
Abdominal pain	0	0	0	1 (7.1%) 1	1 (7.1%) 1
Gastrooesophageal reflux disease	0	0	0	1 (7.1%) 1	1 (7.1%) 1
Nausea	0	0	1 (7.1%) 1	0	1 (7.1%) 1
Nervous system disorders	2 (14.3%) 2	2 (14.3%) 4	1 (7.1%) 1	0	3 (21.4%) 7
Headache	2 (14.3%) 2	2 (14.3%) 3	1 (7.1%) 1	0	3 (21.4%) 6
Dizziness	0	1 (7.1%) 1	0	0	1 (7.1%) 1

Part B subjects receive Formulation B only. Formulation B: Phase 3 Powder for Oral Use.
n = Number of subjects; m = Number of events
Adverse events were coded using MedDRA version 24.0. At each level of summation (system organ class, preferred term) subjects reporting more than 1 event are included only once.
Table is sorted by descending subject count in the total column by system organ class and preferred term.
Percentages are based on the total number of subjects dosed in each treatment group.
Treatment-emergence is defined as thoses AEs that started after the first dose of study drug. For each formulation/dose level, AEs starting on or after the date/time of study drug administration for that formulation/dose level and before the date/time of study drug administration in the next period (or EOS) will be assigned to that formulation/dose level.
Source: Listing 16.2.7.1.2
PROGRAM SOURCE: T14.3.1.2.2.sas, RUN DATE: 2023-04-26 22:02

PTC THERAPEUTICS, INC. Clinical Study Report
PTC923-MD-005-HV Page 2 of 2

Table 14.3.1.2.2 Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Part B
Safety Population

System Organ Class Preferred Term [n (%) m]	Fasted 20 mg/kg (N=14)	High-Fat 20 mg/kg (N=14)	Fasted 60 mg/kg (N=14)	High-Fat 60 mg/kg (N=14)	Overall (N=14)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (7.1%) 1	2 (14.3%) 2	0	1 (7.1%) 1	3 (21.4%) 4
Dermatitis contact	0	0	0	1 (7.1%) 1	1 (7.1%) 1
Dry skin	0	1 (7.1%) 1	0	0	1 (7.1%) 1
Skin discolouration	1 (7.1%) 1	1 (7.1%) 1	0	0	1 (7.1%) 2
Infections and infestations	0	0	1 (7.1%) 1	0	1 (7.1%) 1
COVID-19	0	0	1 (7.1%) 1	0	1 (7.1%) 1
Reproductive system and breast disorders	0	1 (7.1%) 1	0	0	1 (7.1%) 1
Dysmenorrhoea	0	1 (7.1%) 1	0	0	1 (7.1%) 1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	0	0	1 (7.1%) 1	1 (7.1%) 1
Oropharyngeal pain	0	0	0	1 (7.1%) 1	1 (7.1%) 1

Part B subjects receive Formulation B only. Formulation B: Phase 3 Powder for Oral Use.
n = Number of subjects; m = Number of events
Adverse events were coded using MedDRA version 24.0. At each level of summation (system organ class, preferred term) subjects reporting more than 1 event are included only once.
Table is sorted by descending subject count in the total column by system organ class and preferred term.
Percentages are based on the total number of subjects dosed in each treatment group.
Treatment-emergence is defined as thoses AEs that started after the first dose of study drug. For each formulation/dose level, AEs starting on or after the date/time of study drug administration for that formulation/dose level and before the date/time of study drug administration in the next period (or EOS) will be assigned to that formulation/dose level.
Source: Listing 16.2.7.1.2
PROGRAM SOURCE: T14.3.1.2.2.sas, RUN DATE: 2023-04-26 22:02

Appendix 9. SUMMARY OF ALL TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS FROM STUDY PTC923-MD-007-HV

PTC Therapeutics, Inc.
PTC923-MD-007-HV

Table 14.3.1.1 Summary of Treatment-emergent Adverse Events (Safety Population)

	Cohort 1 fed non-Japanese (N = 6) nS (%) [nE]	Cohort 1 fed Japanese (N = 6) nS (%) [nE]	Cohort 4 fed non-Japanese (N = 6) nS (%) [nE]	Cohort 4 fed Japanese (N = 6) nS (%) [nE]	Cohort 1&4 fed non-Japanese (N = 12) nS (%) [nE]	Cohort 1&4 fed Japanese (N = 12) nS (%) [nE]	Cohort 2 fed non-Japanese (N = 6) nS (%) [nE]	Cohort 2 fasted Japanese (N = 6) nS (%) [nE]	Cohort 2 fed Japanese (N = 6) nS (%) [nE]	Cohort 2 Japanese (N = 6) nS (%) [nE]
TEAEs										
Overall	---	2 (33.3%) [2]	2 (33.3%) [3]	2 (33.3%) [2]	2 (16.7%) [3]	4 (33.3%) [4]	1 (16.7%) [1]	3 (50.0%) [3]	3 (50.0%) [8]	4 (66.7%) [11]
Serious	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Leading to Discontinuation	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Leading to Death	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Severity										
Mild/Grade 1	---	2 (33.3%) [2]	2 (33.3%) [2]	2 (33.3%) [2]	2 (16.7%) [2]	4 (33.3%) [4]	1 (16.7%) [1]	3 (50.0%) [3]	3 (50.0%) [7]	4 (66.7%) [10]
Moderate/Grade 2	---	---	1 (16.7%) [1]	---	1 (8.3%) [1]	---	---	---	1 (16.7%) [1]	1 (16.7%) [1]
Severe/Grade 3	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Life-threatening/Grade 4	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Fatal/Grade 5	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

nE = number of adverse events; nS = number of subjects with an adverse event; N = number of subjects; % = percentage of subjects with an adverse event (nS/N×100)
Cohort 1 fed non-Japanese = 20 mg/kg PTC923 fed non-Japanese; Cohort 1 fed Japanese = 20 mg/kg PTC923 fed Japanese; Cohort 2 fed non-Japanese = 40 mg/kg PTC923 fed non-Japanese; Cohort 2 fasted Japanese = 40 mg/kg PTC923 fasted Japanese; Cohort 2 fed Japanese = 40 mg/kg PTC923 fed Japanese; Cohort 2 Japanese = 40 mg/kg PTC923 Japanese; Cohort 4 fed non-Japanese = 20 mg/kg PTC923 fed non-Japanese; Cohort 4 fed Japanese = 20 mg/kg PTC923 fed Japanese
Adverse events were assigned severity grade using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0.
A treatment-emergent adverse event (TEAE) was defined as an adverse event that started during or after dosing, or started prior to dosing and increased in severity after dosing.
Where a subject experienced multiple TEAEs with the same preferred term for the same treatment, this was counted as 1 TEAE for that treatment under the maximum severity recorded.
Reference: Listing 16.2.7.1.1
Program Location: /cvn/projects/prj/ecb/programs/000000224995/dev/tables/t_aea.sas
Program Status: FINAL Program Run: 11JUL2023 Protocol Reference: PTC923-MD-007-HV

PTC Therapeutics, Inc.
PTC923-MD-007-HV

Table 14.3.1.1 Summary of Treatment-emergent Adverse Events (Safety Population)

	Cohort 5 fed non-Japanese (N = 6) nS (%) [nE]	Cohort 5 fasted Japanese (N = 6) nS (%) [nE]	Cohort 5 fed Japanese (N = 6) nS (%) [nE]	Cohort 5 Japanese (N = 6) nS (%) [nE]	Cohort 2&5 fed non-Japanese (N = 12) nS (%) [nE]	Cohort 2&5 fasted Japanese (N = 12) nS (%) [nE]	Cohort 2&5 fed Japanese (N = 12) nS (%) [nE]	Cohort 2&5 Japanese (N = 12) nS (%) [nE]	Cohort 3 fed non-Japanese (N = 6) nS (%) [nE]	Cohort 3 fed Japanese (N = 6) nS (%) [nE]	Overall (N = 60) nS (%) [nE]
TEAEs											
Overall	2 (33.3%) [7]	2 (33.3%) [2]	1 (16.7%) [1]	3 (50.0%) [3]	3 (25.0%) [8]	5 (41.7%) [5]	4 (33.3%) [9]	7 (58.3%) [14]	1 (16.7%) [3]	1 (16.7%) [1]	18 (30.0%) [33]
Serious	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Leading to Discontinuation	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Leading to Death	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Severity											
Mild/Grade 1	2 (33.3%) [5]	2 (33.3%) [2]	1 (16.7%) [1]	3 (50.0%) [3]	3 (25.0%) [6]	5 (41.7%) [5]	4 (33.3%) [8]	7 (58.3%) [13]	1 (16.7%) [2]	1 (16.7%) [1]	18 (30.0%) [28]
Moderate/Grade 2	2 (33.3%) [2]	---	---	---	2 (16.7%) [2]	---	1 (8.3%) [1]	1 (8.3%) [1]	1 (16.7%) [1]	---	5 (8.3%) [5]
Severe/Grade 3	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Life-threatening/Grade 4	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Fatal/Grade 5	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

nE = number of adverse events; nS = number of subjects with an adverse event; N = number of subjects; % = percentage of subjects with an adverse event (nS/N×100)
Cohort 2 fed non-Japanese = 40 mg/kg PTC923 fed non-Japanese; Cohort 2 fasted Japanese = 40 mg/kg PTC923 fasted Japanese; Cohort 2 fed Japanese = 40 mg/kg PTC923 fed Japanese; Cohort 2 Japanese = 40 mg/kg PTC923 Japanese; Cohort 3 fed non-Japanese = 60 mg/kg PTC923 fed non-Japanese; Cohort 3 fed Japanese = 60 mg/kg PTC923 fed Japanese; Cohort 5 fed non-Japanese = 40 mg/kg PTC923 fed non-Japanese; Cohort 5 fasted Japanese = 40 mg/kg PTC923 fasted Japanese; Cohort 5 fed Japanese = 40 mg/kg PTC923 fed Japanese; Cohort 5 Japanese = 40 mg/kg PTC923 Japanese
Adverse events were assigned severity grade using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0.
A treatment-emergent adverse event (TEAE) was defined as an adverse event that started during or after dosing, or started prior to dosing and increased in severity after dosing.
Where a subject experienced multiple TEAEs with the same preferred term for the same treatment, this was counted as 1 TEAE for that treatment under the maximum severity recorded.
Reference: Listing 16.2.7.1.1
Program Location: /cvn/projects/prj/ecb/programs/000000224995/dev/tables/t_aea.sas
Program Status: FINAL Program Run: 11JUL2023 Protocol Reference: PTC923-MD-007-HV

PTC Therapeutics, Inc.
PTC923-MD-007-HV

Table 14.3.1.1 Summary of Treatment-emergent Adverse Events (Safety Population)

	Cohort 1 fed non-Japanese (N = 6) nS (%) [nE]	Cohort 1 fed Japanese (N = 6) nS (%) [nE]	Cohort 4 fed non-Japanese (N = 6) nS (%) [nE]	Cohort 4 fed Japanese (N = 6) nS (%) [nE]	Cohort 1&4 fed non-Japanese (N = 12) nS (%) [nE]	Cohort 1&4 fed Japanese (N = 12) nS (%) [nE]	Cohort 2 fed non-Japanese (N = 6) nS (%) [nE]	Cohort 2 fasted Japanese (N = 6) nS (%) [nE]	Cohort 2 fed Japanese (N = 6) nS (%) [nE]	Cohort 2 Japanese (N = 6) nS (%) [nE]
Treatment-related TEAEs										
Overall	---	2 (33.3%) [2]	1 (16.7%) [1]	1 (16.7%) [1]	1 (8.3%) [1]	3 (25.0%) [3]	1 (16.7%) [1]	3 (50.0%) [3]	2 (33.3%) [4]	4 (66.7%) [7]
Serious	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Leading to Discontinuation	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Leading to Death	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Severity										
Mild/Grade 1	---	2 (33.3%) [2]	1 (16.7%) [1]	1 (16.7%) [1]	1 (8.3%) [1]	3 (25.0%) [3]	1 (16.7%) [1]	3 (50.0%) [3]	2 (33.3%) [4]	4 (66.7%) [7]
Moderate/Grade 2	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Severe/Grade 3	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Life-threatening/Grade 4	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Fatal/Grade 5	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

nE = number of adverse events; nS = number of subjects with an adverse event; N = number of subjects; % = percentage of subjects with an adverse event (nS/N×100)
Cohort 1 fed non-Japanese = 20 mg/kg PTC923 fed non-Japanese; Cohort 1 fed Japanese = 20 mg/kg PTC923 fed Japanese; Cohort 2 fed non-Japanese = 40 mg/kg PTC923 fed non-Japanese; Cohort 2 fasted Japanese = 40 mg/kg PTC923 fasted Japanese; Cohort 2 fed Japanese = 40 mg/kg PTC923 fed Japanese; Cohort 2 Japanese = 40 mg/kg PTC923 Japanese; Cohort 4 fed non-Japanese = 20 mg/kg PTC923 fed non-Japanese; Cohort 4 fed Japanese = 20 mg/kg PTC923 fed Japanese
Adverse events were assigned severity grade using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0.
A treatment-emergent adverse event (TEAE) was defined as an adverse event that started during or after dosing, or started prior to dosing and increased in severity after dosing.
A treatment-related TEAE was defined as a TEAE with a relationship of possibly or probably related to the study treatment, as determined by the investigator.
Where a subject experienced multiple TEAEs with the same preferred term for the same treatment, this was counted as 1 TEAE for that treatment under the maximum severity recorded.
Reference: Listing 16.2.7.1.1
Program Location: /cvn/projects/prj/ecb/programs/000000224995/dev/tables/t_aea.sas
Program Status: FINAL Program Run: 11JUL2023 Protocol Reference: PTC923-MD-007-HV

PTC Therapeutics, Inc.
PTC923-MD-007-HV

Table 14.3.1.1 Summary of Treatment-emergent Adverse Events (Safety Population)

	Cohort 5 fed non-Japanese (N = 6) nS (%) [nE]	Cohort 5 fasted Japanese (N = 6) nS (%) [nE]	Cohort 5 fed Japanese (N = 6) nS (%) [nE]	Cohort 5 Japanese (N = 6) nS (%) [nE]	Cohort 2&5 fed non-Japanese (N = 12) nS (%) [nE]	Cohort 2&5 fasted Japanese (N = 12) nS (%) [nE]	Cohort 2&5 fed Japanese (N = 12) nS (%) [nE]	Cohort 2&5 Japanese (N = 12) nS (%) [nE]	Cohort 3 fed non-Japanese (N = 6) nS (%) [nE]	Cohort 3 fed Japanese (N = 6) nS (%) [nE]	Overall (N = 60) nS (%) [nE]
Treatment-related TEAEs											
Overall	2 (33.3%) [6]	1 (16.7%) [1]	---	1 (16.7%) [1]	3 (25.0%) [7]	4 (33.3%) [4]	2 (16.7%) [4]	5 (41.7%) [8]	1 (16.7%) [1]	1 (16.7%) [1]	14 (23.3%) [21]
Serious	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Leading to Discontinuation	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Leading to Death	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Severity											
Mild/Grade 1	2 (33.3%) [5]	1 (16.7%) [1]	---	1 (16.7%) [1]	3 (25.0%) [6]	4 (33.3%) [4]	2 (16.7%) [4]	5 (41.7%) [8]	---	1 (16.7%) [1]	13 (21.7%) [19]
Moderate/Grade 2	1 (16.7%) [1]	---	---	---	1 (8.3%) [1]	---	---	---	1 (16.7%) [1]	---	2 (3.3%) [2]
Severe/Grade 3	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Life-threatening/Grade 4	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Fatal/Grade 5	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

nE = number of adverse events; nS = number of subjects with an adverse event; N = number of subjects; % = percentage of subjects with an adverse event (nS/N×100)
Cohort 2 fed non-Japanese = 40 mg/kg PTC923 fed non-Japanese; Cohort 2 fasted Japanese = 40 mg/kg PTC923 fasted Japanese; Cohort 2 fed Japanese = 40 mg/kg PTC923 fed Japanese; Cohort 2 Japanese = 40 mg/kg PTC923 Japanese; Cohort 3 fed non-Japanese = 60 mg/kg PTC923 fed non-Japanese; Cohort 3 fed Japanese = 60 mg/kg PTC923 fed Japanese; Cohort 5 fed non-Japanese = 40 mg/kg PTC923 fed non-Japanese; Cohort 5 fasted Japanese = 40 mg/kg PTC923 fasted Japanese; Cohort 5 fed Japanese = 40 mg/kg PTC923 fed Japanese; Cohort 5 Japanese = 40 mg/kg PTC923 Japanese
Adverse events were assigned severity grade using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0.
A treatment-emergent adverse event (TEAE) was defined as an adverse event that started during or after dosing, or started prior to dosing and increased in severity after dosing.
A treatment-related TEAE was defined as a TEAE with a relationship of possibly or probably related to the study treatment, as determined by the investigator.
Where a subject experienced multiple TEAEs with the same preferred term for the same treatment, this was counted as 1 TEAE for that treatment under the maximum severity recorded.
Reference: Listing 16.2.7.1.1
Program Location: /cvn/projects/prj/ecb/programs/000000224995/dev/tables/t_aea.sas
Program Status: FINAL Program Run: 11JUL2023 Protocol Reference: PTC923-MD-007-HV

PTC Therapeutics, Inc.
PTC923-MD-007-HV

Table 14.3.1.2 Summary of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Population)

System Organ Class Preferred Term	Cohort 1 fed non-Japanese (N = 6) nS (%)	Cohort 1 fed Japanese (N = 6) nS (%)	Cohort 4 fed non-Japanese (N = 6) nS (%)	Cohort 4 fed Japanese (N = 6) nS (%)	Cohort 1&4 fed non-Japanese (N = 12) nS (%)	Cohort 1&4 fed Japanese (N = 12) nS (%)	Cohort 2 fed non-Japanese (N = 6) nS (%)	Cohort 2 fasted Japanese (N = 6) nS (%)	Cohort 2 fed Japanese (N = 6) nS (%)	Cohort 2 Japanese (N = 6) nS (%)
Overall	---	2 (33.3%)	2 (33.3%)	2 (33.3%)	2 (16.7%)	4 (33.3%)	1 (16.7%)	3 (50.0%)	3 (50.0%)	4 (66.7%)
Gastrointestinal disorders	---	1 (16.7%)	---	1 (16.7%)	---	2 (16.7%)	1 (16.7%)	---	1 (16.7%)	1 (16.7%)
Diarrhoea	---	---	---	1 (16.7%)	---	1 (8.3%)	---	---	1 (16.7%)	1 (16.7%)
Gastrointestinal sounds abnormal	---	1 (16.7%)	---	---	---	1 (8.3%)	---	---	---	---
Nausea	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Abdominal distension	---	---	---	---	---	---	---	---	1 (16.7%)	1 (16.7%)
Abdominal pain	---	---	---	---	---	---	1 (16.7%)	---	---	---
Dyspepsia	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Faeces discoloured	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Flatulence	---	---	---	---	---	---	---	---	1 (16.7%)	1 (16.7%)
Lip dry	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Stomatitis	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Nervous system disorders	---	1 (16.7%)	1 (16.7%)	---	1 (8.3%)	1 (8.3%)	---	3 (50.0%)	2 (33.3%)	3 (50.0%)
Headache	---	1 (16.7%)	1 (16.7%)	---	1 (8.3%)	1 (8.3%)	---	3 (50.0%)	2 (33.3%)	3 (50.0%)
Hypoaesthesia	---	---	---	---	---	---	---	---	1 (16.7%)	1 (16.7%)

nS = number of subjects with an adverse event; N = number of subjects; % = percentage of subjects with an adverse event (nS/N×100)
Cohort 1 fed non-Japanese = 20 mg/kg PTC923 fed non-Japanese; Cohort 1 fed Japanese = 20 mg/kg PTC923 fed Japanese; Cohort 2 fed non-Japanese = 40 mg/kg PTC923 fed non-Japanese; Cohort 2 fasted Japanese = 40 mg/kg PTC923 fasted Japanese; Cohort 2 fed Japanese = 40 mg/kg PTC923 fed Japanese; Cohort 2 Japanese = 40 mg/kg PTC923 Japanese; Cohort 4 fed non-Japanese = 20 mg/kg PTC923 fed non-Japanese; Cohort 4 fed Japanese = 20 mg/kg PTC923 fed Japanese
Adverse events were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 24.1.
A treatment-emergent adverse event (TEAE) was defined as an adverse event that started during or after dosing, or started prior to dosing and increased in severity after dosing.
Reference: Listing 16.2.7.1.1
Program Location: /cvn/projects/prj/ecb/programs/000000224995/dev/tables/t_aeb.sas
Program Status: FINAL Program Run: 11JUL2023 Protocol Reference: PTC923-MD-007-HV

PTC Therapeutics, Inc.
PTC923-MD-007-HV

Table 14.3.1.2 Summary of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Population)

System Organ Class Preferred Term	Cohort 5 fed non-Japanese (N = 6) nS (%)	Cohort 5 fasted Japanese (N = 6) nS (%)	Cohort 5 fed Japanese (N = 6) nS (%)	Cohort 5 Japanese (N = 6) nS (%)	Cohort 2&5 fed non-Japanese (N = 12) nS (%)	Cohort 2&5 fasted Japanese (N = 12) nS (%)	Cohort 2&5 fed Japanese (N = 12) nS (%)	Cohort 2&5 Japanese (N = 12) nS (%)	Cohort 3 fed non-Japanese (N = 6) nS (%)	Cohort 3 fed Japanese (N = 6) nS (%)	Overall (N = 60) nS (%)
Overall	2 (33.3%)	2 (33.3%)	1 (16.7%)	3 (50.0%)	3 (25.0%)	5 (41.7%)	4 (33.3%)	7 (58.3%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	18 (30.0%)
Gastrointestinal disorders	2 (33.3%)	2 (33.3%)	1 (16.7%)	3 (50.0%)	3 (25.0%)	2 (16.7%)	2 (16.7%)	4 (33.3%)	---	1 (16.7%)	10 (16.7%)
Diarrhoea	---	---	---	---	---	---	1 (8.3%)	1 (8.3%)	---	1 (16.7%)	3 (5.0%)
Gastrointestinal sounds abnormal	1 (16.7%)	---	---	---	1 (8.3%)	---	---	---	---	---	2 (3.3%)
Nausea	2 (33.3%)	---	---	---	2 (16.7%)	---	---	---	---	---	2 (3.3%)
Abdominal distension	---	---	---	---	---	---	1 (8.3%)	1 (8.3%)	---	---	1 (1.7%)
Abdominal pain	---	---	---	---	1 (8.3%)	---	---	---	---	---	1 (1.7%)
Dyspepsia	1 (16.7%)	---	---	---	1 (8.3%)	---	---	---	---	---	1 (1.7%)
Faeces discoloured	---	1 (16.7%)	---	1 (16.7%)	---	1 (8.3%)	---	1 (8.3%)	---	---	1 (1.7%)
Flatulence	---	---	---	---	---	---	1 (8.3%)	1 (8.3%)	---	---	1 (1.7%)
Lip dry	---	1 (16.7%)	---	1 (16.7%)	---	1 (8.3%)	---	1 (8.3%)	---	---	1 (1.7%)
Stomatitis	---	---	1 (16.7%)	1 (16.7%)	---	---	1 (8.3%)	1 (8.3%)	---	---	1 (1.7%)
Nervous system disorders	1 (16.7%)	---	---	---	1 (8.3%)	3 (25.0%)	2 (16.7%)	3 (25.0%)	1 (16.7%)	---	7 (11.7%)
Headache	1 (16.7%)	---	---	---	1 (8.3%)	3 (25.0%)	2 (16.7%)	3 (25.0%)	1 (16.7%)	---	7 (11.7%)
Hypoaesthesia	---	---	---	---	---	---	1 (8.3%)	1 (8.3%)	---	---	1 (1.7%)

nS = number of subjects with an adverse event; N = number of subjects; % = percentage of subjects with an adverse event (nS/N×100)
Cohort 2 fed non-Japanese = 40 mg/kg PTC923 fed non-Japanese; Cohort 2 fasted Japanese = 40 mg/kg PTC923 fasted Japanese; Cohort 2 fed Japanese = 40 mg/kg PTC923 fed Japanese; Cohort 2 Japanese = 40 mg/kg PTC923 Japanese; Cohort 3 fed non-Japanese = 60 mg/kg PTC923 fed non-Japanese; Cohort 3 fed Japanese = 60 mg/kg PTC923 fed Japanese; Cohort 5 fed non-Japanese = 40 mg/kg PTC923 fed non-Japanese; Cohort 5 fasted Japanese = 40 mg/kg PTC923 fasted Japanese; Cohort 5 fed Japanese = 40 mg/kg PTC923 fed Japanese; Cohort 5 Japanese = 40 mg/kg PTC923 Japanese
Adverse events were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 24.1.
A treatment-emergent adverse event (TEAE) was defined as an adverse event that started during or after dosing, or started prior to dosing and increased in severity after dosing.
Reference: Listing 16.2.7.1.1
Program Location: /cvn/projects/prj/ecb/programs/000000224995/dev/tables/t_aeb.sas
Program Status: FINAL Program Run: 11JUL2023 Protocol Reference: PTC923-MD-007-HV

PTC Therapeutics, Inc.
PTC923-MD-007-HV

Table 14.3.1.2 Summary of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Population)

System Organ Class Preferred Term	Cohort 1 fed non-Japanese (N = 6) nS (%)	Cohort 1 fed Japanese (N = 6) nS (%)	Cohort 4 fed non-Japanese (N = 6) nS (%)	Cohort 4 fed Japanese (N = 6) nS (%)	Cohort 1&4 fed non-Japanese (N = 12) nS (%)	Cohort 1&4 fed Japanese (N = 12) nS (%)	Cohort 2 fed non-Japanese (N = 6) nS (%)	Cohort 2 fasted Japanese (N = 6) nS (%)	Cohort 2 fed Japanese (N = 6) nS (%)	Cohort 2 Japanese (N = 6) nS (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	---	---	1 (16.7%)	1 (16.7%)	1 (8.3%)	1 (8.3%)	---	---	1 (16.7%)	1 (16.7%)
Dermatitis contact	---	---	---	1 (16.7%)	---	1 (8.3%)	---	---	---	---
Night sweats	---	---	1 (16.7%)	---	1 (8.3%)	---	---	---	---	---
Skin disorder	---	---	---	---	---	---	---	---	1 (16.7%)	1 (16.7%)
General disorders and administration site conditions	---	---	---	---	---	---	---	---	1 (16.7%)	1 (16.7%)
Medical device site rash	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Pain	---	---	---	---	---	---	---	---	1 (16.7%)	1 (16.7%)
Infections and infestations	---	---	1 (16.7%)	---	1 (8.3%)	---	---	---	---	---
Rhinitis	---	---	1 (16.7%)	---	1 (8.3%)	---	---	---	---	---
Tooth infection	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Metabolism and nutrition disorders	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Decreased appetite	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Musculoskeletal and connective tissue disorders	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Back pain	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

nS = number of subjects with an adverse event; N = number of subjects; % = percentage of subjects with an adverse event (nS/N×100)
Cohort 1 fed non-Japanese = 20 mg/kg PTC923 fed non-Japanese; Cohort 1 fed Japanese = 20 mg/kg PTC923 fed Japanese; Cohort 2 fed non-Japanese = 40 mg/kg PTC923 fed non-Japanese; Cohort 2 fasted Japanese = 40 mg/kg PTC923 fasted Japanese; Cohort 2 fed Japanese = 40 mg/kg PTC923 fed Japanese; Cohort 2 Japanese = 40 mg/kg PTC923 Japanese; Cohort 4 fed non-Japanese = 20 mg/kg PTC923 fed non-Japanese; Cohort 4 fed Japanese = 20 mg/kg PTC923 fed Japanese
Adverse events were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 24.1.
A treatment-emergent adverse event (TEAE) was defined as an adverse event that started during or after dosing, or started prior to dosing and increased in severity after dosing.
Reference: Listing 16.2.7.1.1
Program Location: /cvn/projects/prj/ecb/programs/000000224995/dev/tables/t_aeb.sas
Program Status: FINAL Program Run: 11JUL2023 Protocol Reference: PTC923-MD-007-HV

PTC Therapeutics, Inc.
PTC923-MD-007-HV

Table 14.3.1.2 Summary of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Population)

System Organ Class Preferred Term	Cohort 5 fed non-Japanese (N = 6) nS (%)	Cohort 5 fasted Japanese (N = 6) nS (%)	Cohort 5 fed Japanese (N = 6) nS (%)	Cohort 5 Japanese (N = 6) nS (%)	Cohort 2&5 fed non-Japanese (N = 12) nS (%)	Cohort 2&5 fasted Japanese (N = 12) nS (%)	Cohort 2&5 fed Japanese (N = 12) nS (%)	Cohort 2&5 Japanese (N = 12) nS (%)	Cohort 3 fed non-Japanese (N = 6) nS (%)	Cohort 3 fed Japanese (N = 6) nS (%)	Overall (N = 60) nS (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	---	---	---	---	---	---	1 (8.3%)	1 (8.3%)	---	---	3 (5.0%)
Dermatitis contact	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	1 (1.7%)
Night sweats	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	1 (1.7%)
Skin disorder	---	---	---	---	---	---	1 (8.3%)	1 (8.3%)	---	---	1 (1.7%)
General disorders and administration site conditions	---	---	---	---	---	---	1 (8.3%)	1 (8.3%)	1 (16.7%)	---	2 (3.3%)
Medical device site rash	---	---	---	---	---	---	---	---	1 (16.7%)	---	1 (1.7%)
Pain	---	---	---	---	---	---	1 (8.3%)	1 (8.3%)	---	---	1 (1.7%)
Infections and infestations	1 (16.7%)	---	---	---	1 (8.3%)	---	---	---	---	---	2 (3.3%)
Rhinitis	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	1 (1.7%)
Tooth infection	1 (16.7%)	---	---	---	1 (8.3%)	---	---	---	---	---	1 (1.7%)
Metabolism and nutrition disorders	1 (16.7%)	---	---	---	1 (8.3%)	---	---	---	---	---	1 (1.7%)
Decreased appetite	1 (16.7%)	---	---	---	1 (8.3%)	---	---	---	---	---	1 (1.7%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	---	---	---	---	---	---	---	---	1 (16.7%)	---	1 (1.7%)
Back pain	---	---	---	---	---	---	---	---	1 (16.7%)	---	1 (1.7%)

nS = number of subjects with an adverse event; N = number of subjects; % = percentage of subjects with an adverse event (nS/N×100)
Cohort 2 fed non-Japanese = 40 mg/kg PTC923 fed non-Japanese; Cohort 2 fasted Japanese = 40 mg/kg PTC923 fasted Japanese; Cohort 2 fed Japanese = 40 mg/kg PTC923 fed Japanese; Cohort 2 Japanese = 40 mg/kg PTC923 Japanese; Cohort 3 fed non-Japanese = 60 mg/kg PTC923 fed non-Japanese; Cohort 3 fed Japanese = 60 mg/kg PTC923 fed Japanese; Cohort 5 fed non-Japanese = 40 mg/kg PTC923 fed non-Japanese; Cohort 5 fasted Japanese = 40 mg/kg PTC923 fasted Japanese; Cohort 5 fed Japanese = 40 mg/kg PTC923 fed Japanese; Cohort 5 Japanese = 40 mg/kg PTC923 Japanese
Adverse events were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 24.1.
A treatment-emergent adverse event (TEAE) was defined as an adverse event that started during or after dosing, or started prior to dosing and increased in severity after dosing.
Reference: Listing 16.2.7.1.1
Program Location: /cvn/projects/prj/ecb/programs/000000224995/dev/tables/t_aeb.sas
Program Status: FINAL Program Run: 11JUL2023 Protocol Reference: PTC923-MD-007-HV

PTC Therapeutics, Inc.
PTC923-MD-007-HV

Table 14.3.1.3 Summary of Treatment-related Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Population)

System Organ Class Preferred Term	Cohort 1 fed non-Japanese (N = 6) nS (%)	Cohort 1 fed Japanese (N = 6) nS (%)	Cohort 4 fed non-Japanese (N = 6) nS (%)	Cohort 4 fed Japanese (N = 6) nS (%)	Cohort 1&4 fed non-Japanese (N = 12) nS (%)	Cohort 1&4 fed Japanese (N = 12) nS (%)	Cohort 2 fed non-Japanese (N = 6) nS (%)	Cohort 2 fasted Japanese (N = 6) nS (%)	Cohort 2 fed Japanese (N = 6) nS (%)	Cohort 2 Japanese (N = 6) nS (%)
Overall	---	2 (33.3%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	1 (8.3%)	3 (25.0%)	1 (16.7%)	3 (50.0%)	2 (33.3%)	4 (66.7%)
Gastrointestinal disorders	---	1 (16.7%)	---	1 (16.7%)	---	2 (16.7%)	1 (16.7%)	---	1 (16.7%)	1 (16.7%)
Diarrhoea	---	---	---	1 (16.7%)	---	1 (8.3%)	---	---	1 (16.7%)	1 (16.7%)
Gastrointestinal sounds abnormal	---	1 (16.7%)	---	---	---	1 (8.3%)	---	---	---	---
Nausea	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Abdominal distension	---	---	---	---	---	---	---	---	1 (16.7%)	1 (16.7%)
Abdominal pain	---	---	---	---	---	---	1 (16.7%)	---	---	---
Dyspepsia	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Faeces discoloured	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Flatulence	---	---	---	---	---	---	---	---	1 (16.7%)	1 (16.7%)
Nervous system disorders	---	1 (16.7%)	---	---	---	1 (8.3%)	---	3 (50.0%)	1 (16.7%)	3 (50.0%)
Headache	---	1 (16.7%)	---	---	---	1 (8.3%)	---	3 (50.0%)	1 (16.7%)	3 (50.0%)
Metabolism and nutrition disorders	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Decreased appetite	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Skin and subcutaneous tissue disorders	---	---	1 (16.7%)	---	1 (8.3%)	---	---	---	---	---
Night sweats	---	---	1 (16.7%)	---	1 (8.3%)	---	---	---	---	---

nS = number of subjects with an adverse event; N = number of subjects; % = percentage of subjects with an adverse event (nS/N×100)
Cohort 1 fed non-Japanese = 20 mg/kg PTC923 fed non-Japanese; Cohort 1 fed Japanese = 20 mg/kg PTC923 fed Japanese; Cohort 2 fed non-Japanese = 40 mg/kg PTC923 fed non-Japanese; Cohort 2 fasted Japanese = 40 mg/kg PTC923 fasted Japanese; Cohort 2 fed Japanese = 40 mg/kg PTC923 fed Japanese; Cohort 2 Japanese = 40 mg/kg PTC923 Japanese; Cohort 4 fed non-Japanese = 20 mg/kg PTC923 fed non-Japanese; Cohort 4 fed Japanese = 20 mg/kg PTC923 fed Japanese
Adverse events were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 24.1.
A treatment-emergent adverse event (TEAE) was defined as an adverse event that started during or after dosing, or started prior to dosing and increased in severity after dosing.
A treatment-related TEAE was defined as a TEAE with a relationship of possibly or probably related to the study treatment, as determined by the investigator.
Reference: Listing 16.2.7.1.1
Program Location: /cvn/projects/prj/ecb/programs/000000224995/dev/tables/t_aeb.sas
Program Status: FINAL Program Run: 11JUL2023 Protocol Reference: PTC923-MD-007-HV

PTC Therapeutics, Inc.
PTC923-MD-007-HV

Table 14.3.1.3 Summary of Treatment-related Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Population)

System Organ Class Preferred Term	Cohort 5 fed non-Japanese (N = 6) nS (%)	Cohort 5 fasted Japanese (N = 6) nS (%)	Cohort 5 fed Japanese (N = 6) nS (%)	Cohort 5 Japanese (N = 6) nS (%)	Cohort 2&5 fed non-Japanese (N = 12) nS (%)	Cohort 2&5 fasted Japanese (N = 12) nS (%)	Cohort 2&5 fed Japanese (N = 12) nS (%)	Cohort 2&5 Japanese (N = 12) nS (%)	Cohort 3 fed non-Japanese (N = 6) nS (%)	Cohort 3 fed Japanese (N = 6) nS (%)	Overall (N = 60) nS (%)
Overall	2 (33.3%)	1 (16.7%)	---	1 (16.7%)	3 (25.0%)	4 (33.3%)	2 (16.7%)	5 (41.7%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	14 (23.3%)
Gastrointestinal disorders	2 (33.3%)	1 (16.7%)	---	1 (16.7%)	3 (25.0%)	1 (8.3%)	1 (8.3%)	2 (16.7%)	---	1 (16.7%)	8 (13.3%)
Diarrhoea	---	---	---	---	---	---	1 (8.3%)	1 (8.3%)	---	1 (16.7%)	3 (5.0%)
Gastrointestinal sounds abnormal	1 (16.7%)	---	---	---	1 (8.3%)	---	---	---	---	---	2 (3.3%)
Nausea	2 (33.3%)	---	---	---	2 (16.7%)	---	---	---	---	---	2 (3.3%)
Abdominal distension	---	---	---	---	---	---	1 (8.3%)	1 (8.3%)	---	---	1 (1.7%)
Abdominal pain	---	---	---	---	1 (8.3%)	---	---	---	---	---	1 (1.7%)
Dyspepsia	1 (16.7%)	---	---	---	1 (8.3%)	---	---	---	---	---	1 (1.7%)
Faeces discoloured	---	1 (16.7%)	---	1 (16.7%)	---	1 (8.3%)	---	1 (8.3%)	---	---	1 (1.7%)
Flatulence	---	---	---	---	---	---	1 (8.3%)	1 (8.3%)	---	---	1 (1.7%)
Nervous system disorders	1 (16.7%)	---	---	---	1 (8.3%)	3 (25.0%)	1 (8.3%)	3 (25.0%)	1 (16.7%)	---	6 (10.0%)
Headache	1 (16.7%)	---	---	---	1 (8.3%)	3 (25.0%)	1 (8.3%)	3 (25.0%)	1 (16.7%)	---	6 (10.0%)
Metabolism and nutrition disorders	1 (16.7%)	---	---	---	1 (8.3%)	---	---	---	---	---	1 (1.7%)
Decreased appetite	1 (16.7%)	---	---	---	1 (8.3%)	---	---	---	---	---	1 (1.7%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	1 (1.7%)
Night sweats	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	1 (1.7%)

nS = number of subjects with an adverse event; N = number of subjects; % = percentage of subjects with an adverse event (nS/N×100)
Cohort 2 fed non-Japanese = 40 mg/kg PTC923 fed non-Japanese; Cohort 2 fasted Japanese = 40 mg/kg PTC923 fasted Japanese; Cohort 2 fed Japanese = 40 mg/kg PTC923 fed Japanese; Cohort 2 Japanese = 40 mg/kg PTC923 Japanese; Cohort 3 fed non-Japanese = 60 mg/kg PTC923 fed non-Japanese; Cohort 3 fed Japanese = 60 mg/kg PTC923 fed Japanese; Cohort 5 fed non-Japanese = 40 mg/kg PTC923 fed non-Japanese; Cohort 5 fasted Japanese = 40 mg/kg PTC923 fasted Japanese; Cohort 5 fed Japanese = 40 mg/kg PTC923 fed Japanese; Cohort 5 Japanese = 40 mg/kg PTC923 Japanese
Adverse events were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 24.1.
A treatment-emergent adverse event (TEAE) was defined as an adverse event that started during or after dosing, or started prior to dosing and increased in severity after dosing.
A treatment-related TEAE was defined as a TEAE with a relationship of possibly or probably related to the study treatment, as determined by the investigator.
Reference: Listing 16.2.7.1.1
Program Location: /cvn/projects/prj/ecb/programs/000000224995/dev/tables/t_aeb.sas
Program Status: FINAL Program Run: 11JUL2023 Protocol Reference: PTC923-MD-007-HV

PTC Therapeutics, Inc.
PTC923-MD-007-HV

Table 14.3.1.4 Summary of Serious Adverse Events (Safety Population)

System Organ Class Preferred Term	Cohort 1 fed non-Japanese (N = 6) nS (%) [nE]	Cohort 1 fed Japanese (N = 6) nS (%) [nE]	Cohort 4 fed non-Japanese (N = 6) nS (%) [nE]	Cohort 4 fed Japanese (N = 6) nS (%) [nE]	Cohort 1&4 fed non-Japanese (N = 12) nS (%) [nE]	Cohort 1&4 fed Japanese (N = 12) nS (%) [nE]	Cohort 2 fed non-Japanese (N = 6) nS (%) [nE]	Cohort 2 fasted Japanese (N = 6) nS (%) [nE]	Cohort 2 fed Japanese (N = 6) nS (%) [nE]	Cohort 2 Japanese (N = 6) nS (%) [nE]
No Data Recorded										

nE = number of adverse events; nS = number of subjects with an adverse event; N = number of subjects; % = percentage of subjects with an adverse event (nS/N×100)
Cohort 1 fed non-Japanese = 20 mg/kg PTC923 fed non-Japanese; Cohort 1 fed Japanese = 20 mg/kg PTC923 fed Japanese; Cohort 2 fed non-Japanese = 40 mg/kg PTC923 fed non-Japanese; Cohort 2 fasted Japanese = 40 mg/kg PTC923 fasted Japanese; Cohort 2 fed Japanese = 40 mg/kg PTC923 fed Japanese; Cohort 2 Japanese = 40 mg/kg PTC923 Japanese; Cohort 4 fed non-Japanese = 20 mg/kg PTC923 fed non-Japanese; Cohort 4 fed Japanese = 20 mg/kg PTC923 fed Japanese
A treatment-emergent serious adverse event (SAE) was defined as a serious adverse event that started during or after dosing, or started prior to dosing and increased in severity after dosing.
A treatment-related SAE was defined as a SAE with a relationship of possibly or probably related to the study treatment, as determined by the investigator.
Reference: Listing 16.2.7.1.1
Program Location: /cvn/projects/prj/ecb/programs/000000224995/dev/tables/t_sae.sas
Program Status: FINAL Program Run: 11JUL2023 Protocol Reference: PTC923-MD-007-HV

PTC Therapeutics, Inc.
PTC923-MD-007-HV

Table 14.3.1.4 Summary of Serious Adverse Events (Safety Population)

System Organ Class Preferred Term	Cohort 5 fed non-Japanese (N = 6) nS (%) [nE]	Cohort 5 fasted Japanese (N = 6) nS (%) [nE]	Cohort 5 fed Japanese (N = 6) nS (%) [nE]	Cohort 5 Japanese (N = 6) nS (%) [nE]	Cohort 2&5 fed non-Japanese (N = 12) nS (%) [nE]	Cohort 2&5 fasted Japanese (N = 12) nS (%) [nE]	Cohort 2&5 fed Japanese (N = 12) nS (%) [nE]	Cohort 2&5 Japanese (N = 12) nS (%) [nE]	Cohort 3 fed non-Japanese (N = 6) nS (%) [nE]	Cohort 3 fed Japanese (N = 6) nS (%) [nE]	Overall (N = 60) nS (%) [nE]
No Data Recorded											

nE = number of adverse events; nS = number of subjects with an adverse event; N = number of subjects; % = percentage of subjects with an adverse event (nS/N×100)
Cohort 2 fed non-Japanese = 40 mg/kg PTC923 fed non-Japanese; Cohort 2 fasted Japanese = 40 mg/kg PTC923 fasted Japanese; Cohort 2 fed Japanese = 40 mg/kg PTC923 fed Japanese; Cohort 2 Japanese = 40 mg/kg PTC923 Japanese; Cohort 3 fed non-Japanese = 60 mg/kg PTC923 fed non-Japanese; Cohort 3 fed Japanese = 60 mg/kg PTC923 fed Japanese; Cohort 5 fed non-Japanese = 40 mg/kg PTC923 fed non-Japanese; Cohort 5 fasted Japanese = 40 mg/kg PTC923 fasted Japanese; Cohort 5 fed Japanese = 40 mg/kg PTC923 fed Japanese; Cohort 5 Japanese = 40 mg/kg PTC923 Japanese
A treatment-emergent serious adverse event (SAE) was defined as a serious adverse event that started during or after dosing, or started prior to dosing and increased in severity after dosing.
A treatment-related SAE was defined as a SAE with a relationship of possibly or probably related to the study treatment, as determined by the investigator.
Reference: Listing 16.2.7.1.1
Program Location: /cvn/projects/prj/ecb/programs/000000224995/dev/tables/t_sae.sas
Program Status: FINAL Program Run: 11JUL2023 Protocol Reference: PTC923-MD-007-HV

Appendix 10. SUMMARY OF ALL TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS FROM STUDY PTC923-MD-008-HV

Table 14.3.1.2 Treatment-Emergent Adverse Event Frequency –
Number of Participants Reporting the Event (% of Participants Dosed) (Safety Set)

Adverse Event	Overall (N=8)
Number of Participants With TEAEs	4 (50%)
Gastrointestinal disorders	4 (50%)
Abdominal pain	1 (13%)
Constipation	3 (38%)
Diarrhoea	1 (13%)

Treatment: A single oral dose of 4000 mg PTC923 containing ~100 µCi 14C-PTC923.
Although a participant may have had 2 or more adverse events, the participant is counted only once within a category. The same participant may appear in different categories.
Adverse events are coded according to MedDRA Version 25.0.
TEAEs = Treatment-emergent adverse events

Source: ADaM.ADAE
Program: /CA36999/sas_prg/stsas/tab/adamtblae1.sas 14FEB2023 10:42

Appendix 11. SUMMARY OF ALL TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS FROM STUDY PTC923-DDI-101-HV

PTC Therapeutics, Inc. Page 1 of 2
PTC923-DDI-101-HV Confidential

Table 14.3.1.2 Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set)

System Organ Class Preferred Term	Treatment 1 (N = 29) n (%) E	Treatment 2 (N = 29) n (%) E	Treatment 3 (N = 29) n (%) E	Treatment 4 (N = 29) n (%) E
Any TEAE	2 (6.9) 2	3 (10.3) 5	6 (20.7) 8	1 (3.4) 1
General disorders and administration site conditions				
Any Event	2 (6.9) 2	1 (3.4) 3	4 (13.8) 5	0
Catheter site pain	0	1 (3.4) 1	1 (3.4) 1	0
Vessel puncture site bruise	0	1 (3.4) 2	1 (3.4) 2	0
Vessel puncture site pain	0	0	2 (6.9) 2	0
Catheter site bruise	1 (3.4) 1	0	0	0
Catheter site extravasation	1 (3.4) 1	0	0	0
Gastrointestinal disorders				
Any Event	0	0	2 (6.9) 2	0
Constipation	0	0	1 (3.4) 1	0
Nausea	0	0	1 (3.4) 1	0

Abbreviations: 1= PTC923 20 mg/kg; 2= PTC923 20 mg/kg plus Curcumin 2 g; 3= Rosuvastatin 10 mg; 4= Rosuvastatin 10 mg plus PTC923 60 mg/kg.
N = Number of subjects in safety analysis set in respective treatment; E = Number of TEAE in the category in respective treatment in safety analysis set. n = Number of subjects with at least one TEAE in the category in respective treatment in safety analysis set.
Subjects with multiple events in the same category are counted only once in that category. Subjects with events in more than one category are counted once in each of those categories.
Adverse events were coded to system organ class and preferred term using MedDRA coding dictionary version 25.1.
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Affairs; TEAE = treatment emergent adverse event.
Source: Listing 16.2.7.1

Program: t_14_3_1_2.sas Version: Final Run: 11MAY2023 15:25

Table 14.3.1.2 Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set)

System Organ Class Preferred Term	Treatment 1 (N = 29) n (%) E	Treatment 2 (N = 29) n (%) E	Treatment 3 (N = 29) n (%) E	Treatment 4 (N = 29) n (%) E
Injury, poisoning and procedural complications				
Any Event	0	1 (3.4) 1	0	1 (3.4) 1
Head injury	0	1 (3.4) 1	0	0
Skin laceration	0	0	0	1 (3.4) 1
Reproductive system and breast disorders				
Any Event	0	1 (3.4) 1	1 (3.4) 1	0
Dysmenorrhoea	0	1 (3.4) 1	1 (3.4) 1	0

Abbreviations: 1= PTC923 20 mg/kg; 2= PTC923 20 mg/kg plus Curcumin 2 g; 3= Rosuvastatin 10 mg; 4= Rosuvastatin 10 mg plus PTC923 60 mg/kg.
N = Number of subjects in safety analysis set in respective treatment; E = Number of TEAE in the category in respective treatment in safety analysis set. n = Number of subjects with at least one TEAE in the category in respective treatment in safety analysis set.
Subjects with multiple events in the same category are counted only once in that category. Subjects with events in more than one category are counted once in each of those categories.
Adverse events were coded to system organ class and preferred term using MedDRA coding dictionary version 25.1.
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Affairs; TEAE = treatment emergent adverse event.
Source: Listing 16.2.7.1

Program: t_14_3_1_2.sas Version: Final Run: 11MAY2023 15:25

Appendix 12. SUMMARY OF ALL TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS FROM STUDY PTC923-TQT-102-HV

PTC Therapeutics, Inc.
Protocol: PTC923-TQT-102-HV

Table 14.3.1.2
Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	60 mg/kg Sepiapterin (N=31) n (%)	120 mg/kg Sepiapterin (N=31) n (%)	Sepiapterin (N=31) n (%)	400 mg Moxifloxacin (N=31) n (%)	Placebo (N=32) n (%)
Total Subjects with at Least One TEAE	3 (9.7)	3 (9.7)	6 (19.4)	3 (9.7)	3 (9.4)
Gastrointestinal disorders	1 (3.2)	1 (3.2)	2 (6.5)	1 (3.2)	2 (6.3)
Abdominal discomfort	1 (3.2)	0	1 (3.2)	0	0
Constipation	0	1 (3.2)	1 (3.2)	1 (3.2)	0
Diarrhoea	0	0	0	0	1 (3.1)
Dyspepsia	0	0	0	0	1 (3.1)
General disorders and administration site conditions	1 (3.2)	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0
Vessel puncture site injury	1 (3.2)	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0
Infections and infestations	0	0	0	1 (3.2)	0
Gastroenteritis	0	0	0	1 (3.2)	0
Injury, poisoning and procedural complications	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0
Contusion	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0
Nervous system disorders	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0
Dizziness postural	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0

Adverse events are coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities version 26.1.
Subjects are counted only once within each system organ class and preferred term.
Reference: Listing 16.2.7
Program: T_AE.sas Created: 30AUG2024 8:16 Postlock TFLs

PTC Therapeutics, Inc.
Protocol: PTC923-TQT-102-HV

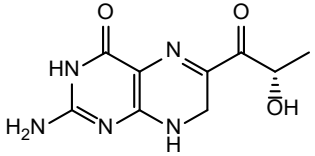
Table 14.3.1.2
Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	60 mg/kg Sepiapterin (N=31) n (%)	120 mg/kg Sepiapterin (N=31) n (%)	Sepiapterin (N=31) n (%)	400 mg Moxifloxacin (N=31) n (%)	Placebo (N=32) n (%)
Reproductive system and breast disorders	1 (3.2)	0	1 (3.2)	0	0
Genital lesion	1 (3.2)	0	1 (3.2)	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	0	0	0	0	1 (3.1)
Dermatitis contact	0	0	0	0	1 (3.1)

Adverse events are coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities version 26.1.
Subjects are counted only once within each system organ class and preferred term.
Reference: Listing 16.2.7
Program: T_AE.sas Created: 30AUG2024 8:16 Postlock TFLs Page 2 of 2

Appendix 13. STUDIES CONTRIBUTING TO THE ASSESSMENT OF DRUG ABUSE AND LIABILITY OF SEPIAPTERIN

Summary of Studies Contributing to the Assessment of Drug Abuse and Liability of Sepiapterin

Abuse-Related Data	Description	Sepiapterin Information/ Study Description	Study Number/Reference
Chemistry and manufacturing	**Chemical structure**[a]		NA
	Molecular formula	$C_9H_{11}N_5O_3$	NA
	Molecular weight	237.22 g/mol	NA
	CAS	17094-01-8	NA
	Chemical name	*(S)*-2-amino-6-(2-hydroxypropanoyl)-7,8-dihydropteridin-4*(3H)*-one	NA
Screening and receptor-ligand binding studies	**Primary binding:**	NA	
	Secondary pharmacology screening[b]	Binding or enzymatic and uptake assays of PTC923 at concentrations of 10 µmol/L versus a panel of 86 receptors (Cerep SafetyScreen 87 panel) known to play significant biological roles and a panel of 44 receptors specifically identified for abuse liability (Cerep drug abuse potential 44 panel)	PTC923-2021-003
		Measurement of dopamine and serotonin metabolites of human patients following placebo or 60 mg/kg PTC923	PKU-001 (Smith 2019b)
Pharmacokinetic studies in animals: absorption	**Single-dose absorption studies**	C57BL/6 mouse Oral gavage; plasma Analyte: PTC923 (sepiapterin)	16H0208S-X01/6016-2880
		CD-1 mouse Oral gavage; fed; plasma Analyte: PTC923 (sepiapterin)	CNSA-PK-001-2017
		Sprague Dawley rat; 100 mg/kg Oral gavage; fed; plasma Analyte: BH_4	PTC923-2020-001
		Beagle dogs; 30 mg/kg, oral gavage; fed; plasma	PTC923-2020-007
		Cynomolgus monkey; 50 mg/kg, oral gavage; fed; plasma Analyte: BH_4	PTC923-2020-008
	Repeat-dose studies in rat	14-Day Doses=0, 100, 300, 1000 mg/kg/day Analyte: BH_4	CNSA-TOX-001-2017

Abuse-Related Data	Description	Sepiapterin Information/ Study Description	Study Number/Reference
		13-Week Doses=0, 30, 100, 300 mg/kg/day Analyte: BH_4	CNSA-TOX-001-2018
		26-Week Doses=0, 30, 100, 200 mg/kg/day Analyte: BH_4	PTC923-2020-003
	Marmoset monkey repeat dose	14-Day Doses=0, 100, 300, or 1000 mg/kg	CNSA-TOX-002-2017
		13-Week Doses=0, 30, 100, 300 mg/kg	CNSA-TOX-002-2018
		9-Month Doses=0, 30, 100, or 300 mg/kg	PTC923-2020-004
	Human repeat dose	Human repeat dose at 60 mg/kg	PKU-001
Distribution	**Human**	In vitro plasma protein binding in human	PTC923-2021-013
Metabolism	No dedicated in vitro metabolism studies have been conducted for PTC923 For supplementary sepiapterin (PTC923), it is converted to BH_4 via salvage pathway by 2-step 1-direction enzymatic reduction mediated by sepiapterin reductase and dihydrofolate reductase		(Smith 2019b)
	CYP450 induction		CNSA-ADME-001-2017
	CYP450 inhibition		CNSA-ADME-002-2017
Transporter	In vitro evaluation of sepiapterin as inhibitor and substrate of human efflux transporters and human uptake transporters		PTC923-2020-002
	In vitro interaction of sepiapterin with human ENT1 and ENT2 uptake transporters		PTC923-2021-013
	In vitro interaction of BH_4 with human efflux transporters and human uptake transporters		PTC923-2021-012
Excretion	No excretion studies have been conducted for PTC923 Approximately 78% of BH_4 is excreted in urine and 1.5% in feces following an iv dose of 10 mg/kg [^{3}H]-BH_4		(Hayashi 1992)
Abuse-related studies in animals	FOB in rat		CNSA-TOX-001-2017 CNSA-TOX-001-2018
	Plethysmography in rat		CNSA-TOX-001-2017 CNSA-TOX-001-2018
	Drug-discrimination		NC
	Self-administration		NC

Abuse-Related Data	Description	Sepiapterin Information/ Study Description	Study Number/Reference
	Physical dependence		NC
	14-Day oral toxicology in male and female Sprague Dawley rats with a 14-day recovery		CNSA-TOX-001-2017
	13-Week oral toxicology in male and female Sprague Dawley rats with a 28-day recovery		CNSA-TOX-001-2018
	26-Week toxicology in male and female Sprague Dawley rats with a 4-week recovery		PTC923-2020-003
	13-Week toxicology in marmoset monkey sepiapterin exposure		CNSA-TOX-002-2018
	9-Month toxicity study in male and female marmoset monkeys with a 4-week recovery		PTC923-2020-004
Abuse-related studies in humans	Human abuse potential study	NC	NA
	Physical dependence study	NC	NA
Abuse-related AEs from clinical studies	Adverse event terms: Anxiety Dizziness Euphoric mood Insomnia Irritability Lethargy Psychomotor hyperactivity Somnolence Restlessness (Appendix 14)	First-in-human, single and multiple ascending dose, PK/PD, and food effect study (healthy subjects)	PKU-001
		Phase 2 clinical study (PKU)	PKU-002
		Phase 3 pivotal clinical study (PKU)	PTC923-MD-003-PKU
		Long-term extension study (PKU)	PTC923-MD-004-PKU
		Bioavailability and food effect study (healthy subjects)	PTC923-MD-005-HV
		Japanese ethno-bridging and food effect study (healthy subjects)	PTC923-MD-007-HV
		Absorption, metabolism, and excretion study (healthy subjects)	PTC923-MD-008-HV
		Drug-drug interaction study (healthy subjects)	PTC923-DDI-101-HV
		Phase 2 clinical study (diabetic gastroparesis)	GAS-001
		Phase 2 clinical study (PBD)	PBD-001
Information related to overdose	NC		NA
Assessment of incidence of abuse during clinical studies	NC		NA

Abbreviations: AE, adverse event; BH_4, tetrahydrobiopterin; CAS, chemical abstract service; FOB, Functional Observational Battery; NA, not applicable; NC, not conducted; PBD, primary BH_4 deficiency; PD, pharmacodynamic; PK, pharmacokinetic; PKU, phenylketonuria

[a] No structural similarities between PTC923 and known drugs of abuse were observed in the Tanimoto index similarity assay.

[b] The secondary receptor binding studies were conducted according to the Abuse Liability Guidance and contained all of the suggested abuse-related targets.

Appendix 14. Search Criteria and Listing of Clinical Adverse Events Possibly Related to Abuse Potential

SEARCH CRITERIA:

Euphoria-related terms:

Euphoric mood, Feeling abnormal, Feeling drunk, Feeling of relaxation, Dizziness, Thinking abnormal, Illogical thinking, Magical thinking, Hallucination, Hallucination auditory, Hallucination gustatory, Hallucination olfactory, Hallucination synaesthetic, Hallucination tactile, Hallucination visual, Hallucination mixed, Hypnagogic hallucination, Hypnopompic hallucination, Pseudohallucination, Somatic hallucination, Inappropriate affect.

Terms indicative of impaired attention, cognition, and mood:

Somnolence, Mood altered, Mood swings, Depressed mood, Borderline mental impairment, Cognitive disorder, Cognitive linguistic deficit, Disturbance in attention, Judgement impaired, Tachyphrenia.

Dissociative/psychotic terms:

Acute psychosis, Transient psychosis, Aggression, Confusion, Dissociation, Amnesia, Delirium, Delusion, Delusion of grandeur, Delusional perception, Mixed delusion, Depersonalisation/derealisation disorder, Sensory disturbance, Thinking abnormal.

CNS stimulation terms:

Affect lability, Anxiety, Anxiety disorder, Disinhibition, Mania, Energy increased, Feeling jittery, Flight of ideas, Hypervigilance, Irritability, Restlessness, Psychomotor hyperactivity, Agitation, Restlessness.

CNS depression terms:

Bradyphrenia, Depression, Disorientation, Dysphoria, Hypersomnia, Sleep disorder due to general medical condition, hypersomnia type, Sedation, Infant sedation, Neonatal oversedation, Sedation complication, Altered state of consciousness, Lethargy, Loss of consciousness, Unresponsive to stimuli, Somnolence, Somnolence neonatal, Mental impairment, Sopor, Stupor, Gait deviation, Gait disturbance, Gait inability, Confusional state, Brain fog Disorientation, Slow response to stimuli.

General terms:

Drug tolerance, Habituation, Drug withdrawal syndrome, Drug withdrawal convulsions, Drug withdrawal headache, Drug withdrawal maintenance therapy, Drug withdrawal syndrome neonatal, Withdrawal arrhythmia, Withdrawal catatonia, Withdrawal hypertension, Withdrawal syndrome, Substance-use disorder, Substance-induced mood disorder, Mood-disorder due to general medical condition, Substance-induced psychotic disorder, Behavioural addiction, Dependence, Drug abuse, Drug abuser, Drug dependence, Drug use disorder, Substance abuser, Substance dependence, Substance use disorder, Intentional product misuse, Prescription form tampering, Product tampering, Suspected product tampering.

Related terms not captured elsewhere:

Emotional disorder, Overdose, Logorrhoea, Memory impairment, Mental disorder, Mental fatigue, Suicidal ideation, Suicidal behaviour, Depression suicidal.

Listing of Drug Abuse Adverse Events

Treatment	Subject	First Dose/ Last Dose	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim	Start Date/ Stop Date	Severity	Serious?	Related	Action Taken	Outcome
Study PBD-001									
PTC923 2.5 mg/kg/day 10 mg/kg/day	[redacted]	[redacted] 20[redacted]/ *投与開始から15日後	Psychiatric disorders/ Anxiety/ Anxiety	*投与開始から10日後 / *投与開始から12日後	MILD	N	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
		[redacted] 20[redacted]/ *投与開始から15日後	Nervous system disorders/ Psychomotor hyperactivity/ Increased Hyperactivity	*投与開始から9日後 / *投与開始から20日後	MODERATE	N	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	[redacted]	[redacted] 20[redacted]/ *投与開始から15日後	Nervous system disorders/ Psychomotor hyperactivity/ Hyperativity	*投与開始から12日後 / *投与開始から17日後	MILD	N	POSSIBLY RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
PTC923 5 mg/kg/day 20 mg/kg/day	[redacted]	[redacted] 20[redacted]/ *投与開始から15日後	Nervous system disorders/ Dizziness/ Dizziness	*投与開始2日前 / *投与開始から0日後	MILD	N	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
		[redacted] 20[redacted]/ *投与開始から15日後	Psychiatric disorders/ Irritability/ Irritability	*投与開始から0日後 / *投与開始から2日後	MILD	N	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
		[redacted] 20[redacted]/ *投与開始から15日後	Psychiatric disorders/ Irritability/ Morning irritability	*投与開始から9日後 / *投与開始から9日後	MILD	N	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
		[redacted] 20[redacted]/ *投与開始から15日後	Psychiatric disorders/ Restlessness/ Restlessness during sleep	*投与開始から7日後 / *投与開始から8日後	MILD	N	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED

Treatment	Subject	First Dose/ Last Dose	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim	Start Date/ Stop Date	Severity	Serious?	Related	Action Taken	Outcome
Study PKU-001									
Part A Cohort 1 - PTC923	[redacted]	[redacted]20[redacted]/ *投与開始から0日後	Nervous system disorders/ Dizziness/ Lightheadedness	*投与開始から0日後 / *投与開始から0日後	MILD	N	POSSIBLY RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
Part A Cohort 3 - PTC923	[redacted]	[redacted]20[redacted]/ *投与開始から0日後	Nervous system disorders/ Dizziness/ Dizziness	*投与開始から0日後 / *投与開始から0日後	MILD	N	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	[redacted]	[redacted]20[redacted]/ *投与開始から0日後	Nervous system disorders/ Dizziness/ Lighheadedness	*投与開始から0日後 / *投与開始から0日後	MILD	N	POSSIBLY RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	[redacted]	[redacted]20[redacted]/ *投与開始から0日後	Nervous system disorders/ Dizziness/ Lightheadedness	*投与開始から0日後 / *投与開始から0日後	MILD	N	POSSIBLY RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
		[redacted]20[redacted]/ *投与開始から0日後	Psychiatric disorders/ Euphoric mood/ Altered perception (euphoria)	*投与開始から0日後 / *投与開始から0日後	MILD	N	POSSIBLY RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
Part A Cohort 3 - Placebo	[redacted]	[redacted]20[redacted]/ *投与開始から0日後	Nervous system disorders/ Dizziness/ Dizziness	*投与開始から0日後 / *投与開始から0日後	MILD	N	POSSIBLY RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
Part A Cohort 3 - Sapropterin	[redacted]	[redacted]20[redacted]/ *投与開始から0日後	Nervous system disorders/ Dizziness/ Dizziness	*投与開始から2日後 / *投与開始から4日後	MILD	N	POSSIBLY RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
		[redacted]20[redacted]/ *投与開始から0日後	Psychiatric disorders/ Irritability/ Irritability	*投与開始から0日後 / *投与開始から0日後	MILD	N	POSSIBLY RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
Part A Cohort 6 - PTC923 (Fast-Fed)	[redacted]	[redacted]20[redacted]/ *投与開始から7日後	Nervous system disorders/ Dizziness/ Dizziness	*投与開始から0日後 / *投与開始から0日後	MILD	N	UNLIKELY RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	[redacted]	[redacted]20[redacted]/ *投与開始から7日後	Nervous system disorders/ Dizziness/ Lightheadedness	*投与開始から0日後 / *投与開始から0日後	MILD	N	POSSIBLY RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
Study PKU-001									
Part B Cohort 1 - PTC923	[redacted]	[redacted]20[redacted]/ *投与開始から6日後	Nervous system disorders/ Somnolence/ Drowsiness	*投与開始から3日後 / *投与開始から3日後	MILD	N	UNLIKELY RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	[redacted]	[redacted]20[redacted]/ *投与開始から6日後	Nervous system disorders/ Somnolence/ Drowsiness	*投与開始から1日後 / *投与開始から2日後	MILD	N	UNLIKELY RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	[redacted]	[redacted]20[redacted]/ *投与開始から6日後	Nervous system disorders/ Somnolence/ Drowsiness	*投与開始から3日後 / *投与開始から3日後	MILD	N	UNLIKELY RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED

Treatment	Subject	First Dose/ Last Dose	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim	Start Date/ Stop Date	Severity	Serious?	Related	Action Taken	Outcome
Part B Cohort 1 - Placebo	[redacted]	[redacted]20[redacted]/ *投与開始から6日後	Nervous system disorders/ Somnolence/ Drowsiness	*投与開始から0日後 / *投与開始から2日後	MILD	N	UNLIKELY RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
Part B Cohort 3 - PTC923	[redacted]	[redacted]20[redacted]/ *投与開始から6日後	Nervous system disorders/ Dizziness/ Dizziness	*投与開始から6日後 / *投与開始から6日後	MILD	N	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED

Treatment	Subject	First Dose/ Last Dose	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim	Start Date/ Stop Date	Severity	Serious?	Related	Action Taken	Outcome
Study PKU-002									
B=PTC923 60 mg/kg/day; A=PTC923 20 mg/kg/day; C=Kuvan 20 mg/kg/day	[redacted]	[redacted]20[redacted]/ *投与開始から34日後	Nervous system disorders/ Dizziness/ Dizziness	*投与開始から1日後 / *投与開始から1日後	MILD	N	UNLIKELY TO BE RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
B=PTC923-001 60 mg/kg/day; C=Kuvan 20 mg/kg/day; A=PTC92320 mg/kg/day	[redacted]	[redacted]20[redacted]/ *投与開始から34日後	Nervous system disorders/ Lethargy/ lethargic	*投与開始から3日後 / *投与開始から6日後	MILD	N	POSSIBLY RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
C=Kuvan 20 mg/kg/day; B=PTC92360 mg/kg/day; A= PTC92320 mg/kg/day	[redacted]	[redacted]20[redacted]/ *投与開始から34日後	Psychiatric disorders/ Anxiety/ Anxiety	*投与開始から17日後 / *投与開始から32日後	MILD	N	PROBABLY RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED

Treatment	Subject	First Dose/ Last Dose	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim	Start Date/ Stop Date	Severity	Serious?	Related	Action Taken	Outcome
Study PTC923-MD-003-PKU									
Randomized to PTC923 in Part 2	[redacted]	[redacted]20[redacted]/ *投与開始から487日後	Psychiatric disorders/ Anxiety/ ANXIETY	*投与開始から147日後 / *投与開始から148日後		N	UNRELATED	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
	[redacted]	[redacted]20[redacted]/ *投与開始から531日後	Nervous system disorders/ Disturbance in attention/ CONCENTRATION ISSUES	*投与開始から3日後 / *投与開始から28日後	MILD	N	UNRELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	[redacted]	[redacted]20[redacted]/ *投与開始から495日後	Nervous system disorders/ Dizziness/ DIZZINESS	*投与開始から5日後 / *投与開始から15日後	MODERATE	N	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	[redacted]	[redacted]20[redacted]/ *投与開始から586日後	Psychiatric disorders/ Anxiety/ ANXIOUSNESS	*投与開始から174日後 / *投与開始から180日後		N	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
		[redacted]20[redacted]/ *投与開始から586日後	Psychiatric disorders/ Depressed mood/ LOW MOOD	*投与開始から57日後 / *投与開始から91日後	MILD	N	UNRELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
		[redacted]20[redacted]/ *投与開始から586日後	Nervous system disorders/ Lethargy/ LETHARGY	*投与開始から30日後 / *投与開始から33日後	MILD	N	UNRELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	[redacted]	[redacted]20[redacted]/ *投与開始から447日後	Nervous system disorders/ Dizziness/ DIZZINESS/LIGHTHEADEDNESS	*投与開始から33日後	MILD	N	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERING/RESOLVING
	[redacted]	[redacted]20[redacted]/ *投与開始から581日後	Psychiatric disorders/ Anxiety/ WORSENING ANXIETY	*投与開始から0日後	MILD	N	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	[redacted]	[redacted]20[redacted]/ *投与開始から447日後	Psychiatric disorders/ Depression/ DEPRESSION	*投与開始から129日後 / *投与開始から443日後		N	UNRELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	[redacted]	[redacted]20[redacted]/ *投与開始から570日後	Nervous system disorders/ Disturbance in attention/ POOR CONCENTRATION	*投与開始から400日後 / *投与開始から437日後		N	UNRELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
Study PTC923-MD-003-PKU									
Randomized to PTC923 in Part 2	[redacted]	[redacted]20[redacted]/ *投与開始から209日後	Nervous system disorders/ Disturbance in attention/ POOR CONCENTRATION	*投与開始から89日後		N	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	[redacted]	[redacted]20[redacted]/ *投与開始から508日後	Psychiatric disorders/ Depression/ DEPRESSED EPISODE	*投与開始から28日後 / *投与開始から30日後	MILD	N	UNRELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	[redacted]	[redacted]20[redacted]/ *投与開始から446日後	Psychiatric disorders/ Anxiety/ ANXIETY	*投与開始から263日後		N	UNRELATED	NOT APPLICABLE	RECOVERING/RESOLVING
	[redacted]	[redacted]20[redacted]/ *投与開始から70日後	Nervous system disorders/ Dizziness/ DIZZINESS	*投与開始から3日後 / *投与開始から3日後	MILD	N	UNRELATED	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED

Treatment	Subject	First Dose/ Last Dose	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim	Start Date/ Stop Date	Severity	Serious?	Related	Action Taken	Outcome
	[redacted]	[redacted]20[redacted]/ *投与開始から448日後	Nervous system disorders/ Dizziness/ DIZZINESS	*投与開始から98日後 / *投与開始から100日後		N	PROBABLE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
Randomized to Placebo in Part 2	[redacted]	[redacted]20[redacted]/ *投与開始から192日後	Psychiatric disorders/ Irritability/ FEELING IRRITABLE ESPECIALLY AT WORK	*投与開始から9日後 / *投与開始から23日後	MILD	N	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	[redacted]	[redacted]20[redacted]/ *投与開始から854日後	Psychiatric disorders/ Anxiety/ WORSENING OF ANXIETY	*投与開始から158日後 / *投与開始から398日後		N	UNLIKELY	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
		[redacted]20[redacted]/ *投与開始から854日後	Psychiatric disorders/ Depression/ WORSENING OF ANXIETY/DEPRESSION	*投与開始から605日後		N	UNRELATED	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	[redacted]	[redacted]20[redacted]/ *投与開始から480日後	Nervous system disorders/ Dizziness/ DIZZINESS	*投与開始から79日後 / *投与開始から80日後		N	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
Study PTC923-MD-003-PKU									
Randomized to Placebo in Part 2		[redacted]20[redacted]/ *投与開始から480日後	Nervous system disorders/ Dizziness/ DIZZINESS	*投与開始から84日後 / *投与開始から86日後		N	POSSIBLE	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
		[redacted]20[redacted]/ *投与開始から480日後	Nervous system disorders/ Dizziness/ DIZZINESS	*投与開始から218日後 / *投与開始から218日後		N	POSSIBLE	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
		[redacted]20[redacted]/ *投与開始から480日後	Psychiatric disorders/ Irritability/ IRRITABILITY	*投与開始から47日後	MILD	N	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	[redacted]	[redacted]20[redacted]/ *投与開始から517日後	Nervous system disorders/ Dizziness/ DIZZINESS	*投与開始から492日後 / *投与開始から494日後		N	UNRELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	[redacted]	[redacted]20[redacted]/ *投与開始から373日後	Psychiatric disorders/ Anxiety/ ANXIETY [DIAGNOSED]	*投与開始から25日後	MODERATE	N	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	[redacted]	[redacted]20[redacted]/ *投与開始から476日後	Nervous system disorders/ Disturbance in attention/ DIFFICULTY FOCUSING (CONCENTRATION)	*投与開始から585日後 / *投与開始から608日後		N	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
		[redacted]20[redacted]/ *投与開始から476日後	Nervous system disorders/ Disturbance in attention/ DIFFICULTY FOCUSING (CONCENTRATION)	*投与開始から305日後		N	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	[redacted]	[redacted]20[redacted]/ *投与開始から101日後	Psychiatric disorders/ Depression/ DEPRESSION	*投与開始から129日後		N	UNRELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERING/RESOLVING

Treatment	Subject	First Dose/ Last Dose	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim	Start Date/ Stop Date	Severity	Serious?	Related	Action Taken	Outcome
	[redacted]	[redacted]20[redacted]/ *投与開始から504日後	Nervous system disorders/ Lethargy/ LETHARGY	*投与開始から15日後 / *投与開始から15日後	MODERATE	N	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
Study PTC923-MD-003-PKU									
Randomized to Placebo in Part 2	[redacted]	[redacted]20[redacted]/ *投与開始から448日後	Nervous system disorders/ Memory impairment/ FORGETFULLNESS	*投与開始から112日後		N	UNRELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERING/RESOLVING
	[redacted]	[redacted]20[redacted]/ *投与開始から467日後	Nervous system disorders/ Dizziness/ DIZZINESS	*投与開始から407日後		N	UNLIKELY	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
Subjects Only Participated in Part 1	[redacted]	[redacted]20[redacted]/ *投与開始から3日後	Psychiatric disorders/ Anxiety/ SITUATIONAL ANXIETY	*投与開始から3日後 / *投与開始から４日後	MILD	N	POSSIBLE	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
	[redacted]	[redacted]20[redacted]/ *投与開始から13日後	Psychiatric disorders/ Irritability/ EXCITED	*投与開始から5日後 / *投与開始から6日後	MILD	N	PROBABLE	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED

Treatment	Subject	First Dose/ Last Dose	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim	Start Date/ Stop Date	Severity	Serious?	Related	Action Taken	Outcome
Study PTC023-MD-004-PKU									
Non-Feeder Subjects with Uncontrolled Blood Phe Levels (≥360 umol/L at study entry): Not Phe Tolerance Assessment	[redacted]	[redacted]20[redacted]/ *投与開始から28日後	Psychiatric disorders/ Mood altered/ MOOD DISTURBANCES	*投与開始から42日後 / *投与開始から50日後		N	UNLIKELY	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
	[redacted]	[redacted]20[redacted]/ *投与開始から104日後	Nervous system disorders/ Dizziness/ LIGHTHEADED	*投与開始から3日後		N	UNLIKELY	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
Non-Feeder Subjects with Uncontrolled Blood Phe Levels (≥360 umol/L at study entry): Phe Tolerance Assessment	[redacted]	[redacted]20[redacted]/ *投与開始から153日後	Nervous system disorders/ Disturbance in attention/ DECREASED CONCENTRATION	*投与開始から0日後 / *投与開始から9日後		N	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
		[redacted]20[redacted]/ *投与開始から153日後	Nervous system disorders/ Disturbance in attention/ DECREASED CONCENTRATION	*投与開始から80日後		N	UNRELATED	DOSE NOT CHANGED	
	[redacted]	[redacted]20[redacted]/ *投与開始から111日後	Nervous system disorders/ Disturbance in attention/ DECREASED CONCENTRATION	*投与開始6日前 / *投与開始から2日後		N	UNRELATED	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
		[redacted]20[redacted]/ *投与開始から111日後	Psychiatric disorders/ Emotional disorder/ EMOTIONAL	*投与開始3日前 / *投与開始から2日後		N	UNRELATED	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
		[redacted]20[redacted]/ *投与開始から111日後	Psychiatric disorders/ Irritability/ EASY IRRITATED	*投与開始から45日後 / *投与開始から51日後		N	UNRELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
Study PTC023-MD-004-PKU									
Non-Feeder Subjects with Uncontrolled Blood Phe Levels (≥360 umol/L at study entry): Phe Tolerance Assessment	[redacted]	[redacted]20[redacted]/ *投与開始から88日後	Nervous system disorders/ Dizziness/ DIZZY	*投与開始から36日後 / *投与開始から43日後		N	UNLIKELY	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
		[redacted]20[redacted]/ *投与開始から88日後	Psychiatric disorders/ Hypervigilance/ INCREASE ALERTNESS	*投与開始から8日後		N	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERING/RESOLVING

Treatment	Subject	First Dose/ Last Dose	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim	Start Date/ Stop Date	Severity	Serious?	Related	Action Taken	Outcome
	[redacted]	[redacted]20[redacted]/ *投与開始から53日後	Psychiatric disorders/ Irritability/ INCREASED IRRITABILITY	*投与開始5日前 / *投与開始3日前		N	UNRELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	[redacted]	[redacted]20[redacted]/ *投与開始から103日後	Nervous system disorders/ Dizziness/ DIZZINESS	*投与開始15日前 / *投与開始14日前		N	UNRELATED	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
		[redacted]20[redacted]/ *投与開始から103日後	Nervous system disorders/ Dizziness/ DIZZINESS	*投与開始から17日後 / *投与開始から17日後		N	UNLIKELY	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
		[redacted]20[redacted]/ *投与開始から103日後	Nervous system disorders/ Dizziness/ DIZZINESS	*投与開始から75日後 / *投与開始から75日後		N	UNLIKELY	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED

Treatment	Subject	First Dose/ Last Dose	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim	Start Date/ Stop Date	Severity	Serious?	Related	Action Taken	Outcome
Study PTC023-MD-005-HV									
Part A Sequence 1 [PTC923 Form A 20 mg/kg, Form B 20 mg/kg, Form A 60 mg/kg, Form B 60 mg/kg]	[redacted]	[redacted]20[redacted]/ *投与開始から9日後	Psychiatric disorders/ Anxiety/ Anxiety	*投与開始から3日後 / *投与開始から3日後	MILD	N	UNLIKELY	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
		[redacted]20[redacted]/ *投与開始から9日後	Nervous system disorders/ Dizziness/ Dizziness	*投与開始から3日後 / *投与開始から3日後	MILD	N	UNLIKELY	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
Part A Sequence 2 [PTC923 Form B 20 mg/kg, Form A 20 mg/kg, Form B 60 mg/kg, Form A 60 mg/kg]	[redacted]	[redacted]20[redacted]/ *投与開始から9日後	Nervous system disorders/ Dizziness/ Light headedness	*投与開始から0日後 / *投与開始から0日後	MILD	N	UNLIKELY	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
		[redacted]20[redacted]/ *投与開始から9日後	Nervous system disorders/ Lethargy/ Lethargy	*投与開始から3日後 / *投与開始から7日後	MILD	N	UNLIKELY	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
		[redacted]20[redacted]/ *投与開始から9日後	Nervous system disorders/ Somnolence/ Drowsiness	*投与開始から9日後 / *投与開始から9日後	MILD	N	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
Part B Sequence 1 [PTC923 Fasted 20 mg/kg, High-fat 20 mg/kg, Fasted 60 mg/kg, High-fat 60 mg/kg]	[redacted]	[redacted]20[redacted]/ *投与開始から9日後	Nervous system disorders/ Dizziness/ Light-headedness	*投与開始から3日後 / *投与開始から3日後	MILD	N	UNRELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED

Abbreviations: N, no; Y, yes
Note: Data cutoff date for ongoing Study PTC923-MD-004-PKU is 01 April 2024
Source: Listing 1

参考文献

CTD 2.7.1 参考文献の項を参照

CTD 2.7.2 参考文献の項を参照.

CTD 2.7.3 参考文献の項を参照