イデュルスルファーゼ　ベータ
ヒュンタラーゼ

第 2 部 CTD の概要
2.7 臨床概要
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

クリニジェン株式会社

略号一覧表

略語・用語	内容
CHO（Chinese hamster ovary）	チャイニーズハムスターの卵巣
CSF（Cerebrospinal fluid）	脳脊髄液
CV（Coefficient of variation）	変動係数
ELISA（Enzyme linked immunosorbent assay）	酵素免疫測定
ESI（Electrospray ionization）	エレクトロスプレーイオン化法
EU（Endotoxin unit）	エンドトキシン単位
GAG（Glycosaminoglycan）	グリコサミノグリカン
HS（Heparan sulfate）	ヘパラン硫酸
IS（Internal standard）	内標準物質
LC-MS/MS （Liquid chromatography-tandem mass spectrometry）	液体クロマトグラフィー - タンデム質量分析法
[redacted]	[redacted]
4MU（4-Methylumbelliferone）	4-メチルウンベリフェロン
[redacted]	[redacted]
QC（Quality control）	クオリティコントロール
RE（Relative error）	相対誤差
rhIDS（Recombinant human iduronate-2-sulfatase）	遺伝子組換えヒトイズロン酸-2-スルファターゼ、GC1123
SDS-PAGE（Sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis）	ドデシル硫酸ナトリウム - ポリアクリルアミドゲル電気泳動
SE-HPLC （Size exclusion-high performance liquid chromatography）	サイズ排除クロマトグラフィー
UV（Ultraviolet）	紫外線

目次

頁
略号一覧表 2
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要 4
2.7.1.1 背景および概観 4
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 5
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 11
2.7.1.4 付録 12

表一覧

表 2.7.1-1 ヒト血清及び CSF 中イズロン酸-2-スルファターゼ測定法のバリデーション結果 5
表 2.7.1-2 ヒト血清及び CSF 中抗ヒトイズロン酸-2-スルファターゼ抗体測定法のバリデーション結果 6
表 2.7.1-3 ヒト CSF 中 HS 測定法の LC-MS/MS 条件 8
表 2.7.1-4 ヒト CSF 中 HS 測定法のバリデーション結果 9
表 2.7.1-5 新試薬を用いたヒト CSF 中 HS 測定法の追加バリデーション結果 10
表 2.7.1-6 臨床試験に用いた製剤 12

2.7.1　　生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

本剤は、遺伝子組換えヒトイズロン酸-2-スルファターゼ（rhIDS、GC1123）であるイデュルスルファーゼ ベータを含む注射剤である。GC1123 はチャイニーズハムスターの卵巣（CHO）DG44 細胞株から、DNA 組換えの技術を用いて生産される。GC1123 は、グリコサミノグリカン（GAG）のデルマタン硫酸やヘパラン硫酸（HS）から末端のイズロン酸硫酸塩残基の 2-硫酸エステルを加水分解する。

2.7.1.1　　背景および概観

該当なし

2.7.1.2　　個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1　　ヒト血清及び CSF 中のイズロン酸-2-スルファターゼ濃度測定法

ヒト血清及び脳脊髄液（CSF）中のイズロン酸-2-スルファターゼ濃度の測定は、[redacted]にて酵素免疫測定（ELISA）法を用いて実施した。

ヒトイズロン酸-2-スルファターゼ抗体がコーティングされたプレートに測定試料を添加し、室温で[redacted]時間インキュベートした。プレートを[redacted]回洗浄した後、ビオチン化ヒトイズロン酸-2-スルファターゼ抗体を添加し、室温で[redacted]時間インキュベートした。プレートを[redacted]回洗浄した後、酵素標識されたストレプトアビジン溶液を添加し、室温で[redacted]時間インキュベートした。プレートを[redacted]回洗浄した後、酵素基質を添加し、室温で[redacted]～[redacted]分間インキュベートした。反応停止液を添加し、波長 450 nm の吸光度をマイクロプレートリーダーで測定した。

測定法のバリデーション結果を表 2.7.1-1 に示す。

表 2.7.1-1　ヒト血清及び CSF 中イズロン酸-2-スルファターゼ測定法のバリデーション結果

パラメータ	測定法の性能	
	ヒト血清	ヒト CSF
検量線	[redacted]～[redacted] ng/mL	[redacted]～[redacted] ng/mL
フック効果 [1)]	確認されなかった	確認されなかった
選択性 [2)]	[redacted]個体中[redacted]個体で判定基準を満たした	[redacted]個体中[redacted]個体で判定基準を満たした
希釈再現性 [3)]	[redacted]倍まで希釈した試料で判定基準を満たした	[redacted]倍まで希釈した試料で判定基準を満たした
再現性 [4)]	判定基準を満たした 日内：[redacted]%～[redacted]%（RE） [redacted]%以下（CV） 日間：[redacted]%～[redacted]%（RE） [redacted]%以下（CV）	判定基準を満たした 日内：[redacted]%～[redacted]%（RE） [redacted]%以下（CV） 日間：[redacted]%～[redacted]%（RE） [redacted]%以下（CV）
保存安定性 [5)]	凍結（[redacted]ºC 保存）融解（[redacted]）操作[redacted]回まで安定	凍結（[redacted]ºC 保存）融解（[redacted]）操作[redacted]回まで安定
	[redacted]保存：[redacted]時間まで安定	[redacted]保存：[redacted]時間まで安定
	[redacted]ºC 保存：[redacted]日間まで安定	[redacted]ºC 保存：[redacted]日間まで安定

CSF：脳脊髄液、CV：変動係数、RE：相対誤差

バリデーション報告書 5.3.1.4.4 参照

1) ヒト血清中及び CSF 中とも[redacted]及び[redacted] ng/mL の試料を測定（n=[redacted]）し、定量上限（[redacted] ng/mL）より吸光度が大きいことを確認

2) ヒト血清中及び CSF 中とも標準試料非添加の試料が少なくとも[redacted]個体中[redacted]個体で[redacted] ng/mL 未満であること及び標準試料を[redacted] ng/mL で添加した試料が少なくとも[redacted]個体中[redacted]個体で RE が±[redacted]%の範囲内であることを確認

3) ヒト血清中濃度では、[redacted]、[redacted]及び[redacted]倍希釈した試料を、ヒト CSF 中濃度では、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]倍希釈した試料を、各濃度 n=[redacted]で測定し、CV が[redacted]%以下、RE が±[redacted]%の範囲内であることを確認

4) ヒト血清中及び CSF 中とも[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted] ng/mL の試料を、各濃度 n=[redacted]で測定したときの日内再

現性及び各濃度 n=3 で日を変えて[redacted] 回測定したときの日間再現性において CV が[redacted]%以下、RE が±[redacted]%の範囲内（定量下限及び定量上限においては CV が[redacted]%以下、RE が±[redacted]%の範囲内）であることを確認

5) ヒト血清中及び CSF 中とも[redacted] 及び[redacted] ng/mL の試料を、それぞれの条件で保存した後、各濃度 n=[redacted] で測定し、CV が[redacted]%以下、RE が±[redacted]%の範囲内であることを確認

2.7.1.2.2 ヒト血清及び CSF 中の抗ヒトイズロン酸-2-スルファターゼ抗体測定法

ヒト血清及び CSF 中の抗ヒトイズロン酸-2-スルファターゼ抗体の測定は、[redacted]にて市販の ELISA キットを用いて実施した。

抗原がコーティングされたプレートに測定試料及び酵素標識試薬を添加し、[redacted]℃で[redacted] 時間インキュベートした。プレートを[redacted] 回洗浄した後、基質を添加し、[redacted]℃で[redacted] 分間インキュベートした。反応停止液を添加し、波長 450 nm の吸光度をマイクロプレートリーダーで測定した。

測定法のバリデーション結果を表 2.7.1-2 に示す。

表 2.7.1-2　ヒト血清及び CSF 中抗ヒトイズロン酸-2-スルファターゼ抗体測定法のバリデーション結果

パラメータ	測定法の性能	
	ヒト血清	ヒト CSF
Normalization factor（吸光度）[1)] Screening cut point（吸光度）[2)]	[redacted] [redacted]	[redacted] [redacted]
Specificity cut point [3)]	[redacted]%	[redacted]%
回収率 [4)]	[redacted]%-[redacted]%	[redacted]%-[redacted]%
再現性（CV）[5)]	日内：[redacted]%-[redacted]% 日間：[redacted]%-[redacted]%	日内：[redacted]%-[redacted]% 日間：[redacted]%-[redacted]%
感度 [6)]	130 ng/mL	151 ng/mL
薬剤（抗原）の影響 [7)]	薬物濃度[redacted] µg/mL まで影響なし	薬物濃度[redacted] µg/mL まで影響なし

CSF：脳脊髄液、CV：変動係数

バリデーション報告書 5.3.1.4.5 参照

1) ネガティブコントロールサンプル（n=[redacted]）を[redacted] 回測定したときの平均吸光度×0.2

2) ネガティブコントロールサンプル（n=[redacted]）を測定したときの平均吸光度＋Normalization factor

3) %Difference の平均値＋3.09×標準偏差

%Difference＝（抗原非添加サンプルの吸光度－抗原添加サンプルの吸光度）／抗原非添加サンプルの吸光度×100

ヒト血清：男女各[redacted] 個体の抗原非添加サンプル及び抗原添加サンプル（各 n=[redacted]）

ヒト CSF：男女各[redacted] 個体の抗原非添加サンプル及び抗原添加サンプル（各 n=[redacted]）

4) 個体別の低濃度又は高濃度サンプルの吸光度／プールの低濃度又は高濃度サンプルの吸光度×100

ヒト血清及びヒト CSF：男女各[redacted] 個体（各 n=[redacted]）

5) ネガティブコントロールサンプル、低濃度サンプル、中濃度サンプル及び高濃度サンプルを各測定 n=[redacted] で[redacted] 回測定したときの%CV

6) Screening cut point の吸光度を検量線に当てはめたときの濃度

7)　抗体[redacted] ng/mL のポジティブコントロールサンプルに終濃度[redacted]～[redacted] μg/mL で抗原を添加し陽性と判定された最大抗原濃度

2.7.1.2.3　　ヒト CSF 中の HS 濃度測定法

ヒト CSF 中の HS 濃度の測定は、[redacted]にて液体クロマトグラフィー‐タンデム質量分析法（LC-MS/MS）を用いて実施した。

試料を窒素ガス気流下[redacted]℃で濃縮乾固し、メタノール塩酸及び[redacted]を加え、[redacted]℃で[redacted] 分間メタノリシスを行った。反応物を窒素ガス気流下[redacted]℃で濃縮乾固し、内標準物質（IS）を含む溶液で再溶解し、遠心ろ過した試料を LC-MS/MS により測定した。測定試料[redacted] μL を液体クロマトグラフィーに注入し、グラジェントで溶出し、HS 及び IS を[redacted]でイオン化し、[redacted]モードで検出した。LC-MS/MS の測定条件を表 2.7.1-3 に示す。

HS は内因性物質であるため、検量線試料及び精度管理用 QC サンプルには、[redacted]を代用マトリックスとして使用した。また、再現性は、代用マトリックスで調製した QC サンプルで分析単位内再現性を評価し、CSF で調製した QC サンプルで分析単位内及び分析単位間再現性を評価した。

測定法のバリデーション結果を表 2.7.1-4 に示す。また、バリデーション後、試薬（メタノール塩酸）が製造中止になったため、同等品による追加バリデーションを行った。追加バリデーション結果を表 2.7.1-5 に示す。

表 2.7.1-3　ヒト CSF 中 HS 測定法の LC-MS/MS 条件

高速液体クロマトグラフィー条件				
分析カラム	、100 Å、1.8 µm、100 mm × 2.1 mm i.d.			
カラム温度	℃			
移動相	移動相 A 移動相 B			
グラジェントプログラム				
流速	mL/min			
オートサンプラー温度	℃			
注入量	µL			
分析時間	min（ minから minを質量分析器に導入）			
質量分析器条件				
イオン化モード				
スキャンタイプ				
イオンスプレー電圧	V			
ターボプローブ温度	℃			
分析時間	min			
モニターイオン及び測定パラメータ	化合物	前駆イオン（*m/z*）	生成イオン（*m/z*）	コリージョンエネルギー（eV）
	HS			
	（IS）			

：、HS：ヘパラン硫酸、IS：内標準物質、

LC-MS/MS：液体クロマトグラフィー - タンデム質量分析法、：

バリデーション報告書 5.3.1.4.1 参照

表 2.7.1-4　ヒト CSF 中 HS 測定法のバリデーション結果

パラメータ		測定法の性能
検量線		[redacted] ～[redacted] μg/mL
選択性 1)		[redacted] を妨害する CSF 由来のピークは認められなかった
再現性	[redacted] 2)	評価基準（真度：[redacted]%～[redacted]%（定量下限：[redacted]%～[redacted]%）、精度：[redacted]%以下（定量下限：[redacted]%以下））を満たした 分析単位内：[redacted]%～[redacted]%（真度）、[redacted]%以下（精度）
	CSF3)	評価基準（真度：[redacted]%～[redacted]%、精度：[redacted]%以下）を満たした 分析単位内：[redacted]%～[redacted]%（真度）、[redacted]%以下（精度） 分析単位間：[redacted]%～[redacted]%（真度）、[redacted]%以下（精度）
定量下限		[redacted] μg/mL
マトリックス効果 4)		[redacted] CSF の影響は認められなかった
キャリーオーバー5)		[redacted]キャリーオーバーは確認されなかった
CSF 中安定性 6)	凍結融解	凍結（[redacted]ºC 以下）融解（[redacted]）操作[redacted]回まで安定
	短期保存（[redacted]）	[redacted]時間安定
	長期保存（[redacted]ºC 以下）	[redacted]日間安定
前処理後試料安定性 6)		実測試料中の HS は[redacted]ºC（オートサンプラー設定値）で[redacted]時間安定
標準原液安定性 7)		HS 標準原液は[redacted]（[redacted]ºC～[redacted]ºC）で[redacted]日間安定

CSF：脳脊髄液、HS：ヘパラン硫酸、IS：内標準物質、[redacted]：[redacted]

バリデーション報告書 5.3.1.4.1 及びバリデーション報告書訂正書 5.3.1.4.2 参照

1) 男女各[redacted]例の個体別 CSF を用いた評価
2) [redacted]を代用マトリックスとし、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]μg/mL の濃度サンプルを各濃度 n=[redacted]で測定したときの再現性
3) CSF に[redacted]、[redacted]及び[redacted]μg/mL の濃度で添加したサンプル（補正濃度は調製濃度に実測濃度を加算して算出）を各濃度 n=[redacted]で日を変えて[redacted]回測定したときの再現性
4) 男女各[redacted]例の個体別 CSF に[redacted]μg/mL の濃度で添加したサンプル（補正濃度は調製濃度に実測濃度を加算して算出）を用いた評価
5) 日を変えて[redacted]回測定したときの評価
6) CSF に[redacted]及び[redacted]μg/mL の濃度で添加したサンプル（補正濃度は調製濃度に実測濃度を加算して算出）を各濃度 n=[redacted]で測定したときの残存率での評価
7) 保存原液の希釈液の n=[redacted]のピーク面積比及び新たに調製した標準原液の希釈液の n=[redacted]のピーク面積比から残存率を算出

表 2.7.1-5　新試薬を用いたヒト CSF 中 HS 測定法の追加バリデーション結果

パラメータ		測定法の性能
検量線		[redacted]～[redacted] μg/mL
選択性 1)		IS を妨害する CSF 由来のピークは認められなかった
再現性	[redacted] 2)	評価基準（真度：[redacted]%～[redacted]%（定量下限：[redacted]%～125.0%）、精度：[redacted]%以下（定量下限：[redacted]%以下））を満たした 分析単位内：[redacted]%～[redacted]%（真度）、[redacted]%以下（精度）
	CSF 3)	評価基準（真度：[redacted]%～[redacted]%、精度：[redacted]%以下）を満たした 分析単位内：[redacted]%～[redacted]%（真度）、[redacted]%以下（精度） 分析単位間：[redacted]%～[redacted]%（真度）、[redacted]%以下（精度）
定量下限		[redacted] μg/mL
マトリックス効果 4)		HS の定量を妨害する CSF の影響は認められなかった
キャリーオーバー 5)		定量上限を測定した直後のキャリーオーバーは確認されなかった

CSF：脳脊髄液、HS：ヘパラン硫酸、IS：内標準物質、[redacted]：[redacted]

バリデーション報告書 5.3.1.4.3 参照

1) 個体別 CSF（男性[redacted] 例）を用いた評価
2) [redacted] を代用マトリックスとし、[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び[redacted] μg/mL の濃度サンプルを各濃度 n=[redacted] で測定したときの再現性
3) CSF に[redacted] 及び[redacted] μg/mL の濃度で添加したサンプル（補正濃度は調製濃度に実測濃度を加算して算出）を各濃度 n=[redacted] で日を変えて[redacted] 回測定したときの再現性
4) 個体別 CSF（男性[redacted] 例）に[redacted] μg/mL の濃度で添加したサンプル（補正濃度は調製濃度に実測濃度を加算して算出）を用いた評価
5) 日を変えて[redacted] 回測定したときの評価

2.7.1.2.4　　ヒト尿中のウロン酸濃度測定法

ヒト尿中のウロン酸の測定は、[redacted]にてカルバゾール - 硫酸法を用いて実施した。

採取した尿試料の遠心上清に 10%塩化セチルピリジニウム溶液を加え[redacted]℃で[redacted]～[redacted] 時間反応させた。遠心分離後、上清を吸引除去し、1%酢酸カリウム - エタノールを加え[redacted]℃で[redacted]～[redacted] 時間反応させた。遠心分離後、上清を吸引除去し、乾固させた。精製水で溶解後、ホウ酸硫酸溶液及び[redacted]%カルバゾール - メタノールを加え激しく攪拌した。[redacted]℃で[redacted] 分間反応後、氷水中で冷却し、波長 530 nm の吸光度を測定した。ウロン酸濃度はクレアチニン濃度で除し、mg/g creatinine として表示した。

本測定法については、簡易的な性能評価を行い、希釈直線性、回収率及び安定性を確認した。再現性については、試料（n=[redacted]）をそれぞれ[redacted] 回測定して変動係数（CV）を算出したところ、アッセイ内で [redacted]%及び [redacted]%、アッセイ間で [redacted]%及び [redacted]%であった（バリデーション結果 5.3.1.4.6 参照）。

2.7.1.3　　全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし

2.7.1.4　　付録

臨床試験に用いた製剤を表 2.7.1-6 に示す。

表 2.7.1-6　臨床試験に用いた製剤

製剤ロット No.	製造日（年/月/日）	製造量（バイアル数）	含量	用途	臨床試験番号
849R15002	20[redacted]	[redacted]	15 mg /バイアル	第 I/II 相試験	BHP-001
849R17001	20[redacted]	[redacted]	15 mg /バイアル	第 I/II 相試験	BHP-001

製剤の管理（ヒュンタラーゼ脳室内注射液 15 mg）3.2.P.5 参照

イデュルスルファーゼ　ベータ
ヒュンタラーゼ

第 2 部 CTD の概要
2.7 臨床概要
2.7.2 臨床薬理の概要

クリニジェン株式会社

略号一覧表

略語・用語	内容
CSF（Cerebrospinal fluid）	脳脊髄液
C_{max}（maximum concentration）	最高血中濃度
HS（Heparan sulfate）	ヘパラン硫酸
IDS（Iduronate-2-sulfatase）	イズロン酸-2-スルファターゼ

目次

頁
略号一覧表 2
2.7.2　臨床薬理の概要 4
2.7.2.1　背景および概観 5
2.7.2.2　個々の試験結果の要約 6
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析 7
2.7.2.4　特別な試験 8
2.7.2.5　付録 9

表一覧

表 2.7.2-1　CSF 中 HS 濃度の投与開始時に対する割合　一覧表(FAS)(新試薬) 4

2.7.2　臨床薬理の概要

本開発において、脳室内投与によるヒト臨床薬理試験は実施していない。

BHP001 試験において、脳脊髄液（CSF）中ヘパラン硫酸（HS）濃度、並びに CSF 中及び血清中のヒト イズロン酸-2-スルファターゼ（IDS）濃度及び IDS 抗体価測定を行ったが、投与後経時的試料採取による薬物動態パラメータの算出は実施しなかった。

CSF 中 HS 濃度については、本試験の主要評価項目としているため、第 2.7.3 項「臨床的有効性の概要」で詳述する。

表 2.7.2-1　CSF 中 HS 濃度の投与開始時に対する割合　一覧表(FAS)(新試薬)

単位：%

項目	被験者番号	投与開始時	4 週	8 週	12 週	16 週	20 週	24 週	28 週	36 週	44 週	52 週
被験者番号	■3	100.0	133.3	113.3	66.7	52.0	41.3	46.7	24.0	37.3	37.3	43.3
	■5	100.0	106.3	88.6	58.2	84.8	35.4	36.7	64.6	60.8	58.2	26.6
	■6	100.0	87.6	97.9	64.9	73.2	41.2	35.1	48.5	52.6	58.8	33.0
	■7	100.0	93.4	77.0	50.8	44.3	37.7	36.1	27.9	37.7	44.3	36.1
	■1	100.0	152.0	112.0	84.0	76.0	84.0	64.0	60.0	60.0	60.0	64.0
	■4	100.0	75.5	79.2	58.5	71.7	49.1	62.3	50.9	54.7	39.6	34.0
濃度平均値の比 (%)		100.0	108.4	97.2	62.8	64.5	43.0	43.9	41.5	47.7	47.7	37.4

項目	被験者番号	60 週	68 週	76 週	84 週	92 週	100 週
被験者番号	■3	42.7	46.0	38.0	39.3	36.7	30.0
	■5	43.0	41.8	40.5	39.2	40.5	24.1
	■6	41.2	52.6	38.1	32.0	38.1	23.7
	■7	39.3	32.8	26.2	23.0	27.9	19.7
	■1	52.0	60.0	96.0	48.0	56.0	60.0
	■4	41.5	43.4	20.8	35.8	32.1	37.7
濃度平均値の比(%)		42.4	45.4	38.1	35.7	37.0	28.8

統計解析報告書 5.3.5.2.1.1 表 8.3.1.4 参照

被験者番号■3 は、投与開始後 100 週は 30.0%と投与開始時と比較して 70.0%低下、被験者番号■5 は、投与開始後 100 週は 24.1%と投与開始時と比較して 75.9%低下、被験者番号■6 は、投与開始後 100 週は 23.7%と投与開始時と比較して 76.3%低下、被験者番号■7 は、投与開始後 100 週は 19.7%と投与開始時と比較して 80.3%低下、被験者番号■1 は、投与開始後 100 週は 60.0%と投与開始時と比較して 40.0%低下、被験者番号■4 は、投与開始後 100 週は 37.7%と投与開始時と比較して 62.3%低下した。濃度の平均値では、投与開始後 100 週は 28.8%と投与開始時と比較して 71.2%の低下が認められた。

2.7.2.1　　背景および概観

該当なし

2.7.2.2　　個々の試験結果の要約

該当なし

2.7.2.3　　全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし

2.7.2.4　　特別な試験

該当なし

2.7.2.5　　付録

該当なし

イデュルスルファーゼ　ベータ
ヒュンタラーゼ

第 2 部 CTD の概要
2.7 臨床概要
2.7.3 臨床的有効性の概要

クリニジェン株式会社

略号一覧表

略語・用語	内容
CSF（Cerebrospinal fluid）	脳脊髄液
FAS（Full analysis set）	最大の解析対象集団
HS（Heparan sulfate）	ヘパラン硫酸
ICV（Intracerebroventricular）	脳室内
IDS（Iduronate-2-sulfatase）	イズロン酸-2-スルファターゼ
IV（Intravenous）	静脈内
WISCIV （Wechsler Intelligence Scale for Children, Fourth Edition）	ウェクスラー式知能検査（第 4 版）

目次

頁
略号一覧表 2
2.7.3 臨床的有効性の概要 5
2.7.3.1 背景および概観 5
2.7.3.1.1 治験の標題 6
2.7.3.1.2 目的 6
2.7.3.1.3 試験デザイン 6
2.7.3.1.4 被験者数 7
2.7.3.1.5 対象集団（選択基準及び除外基準の概要） 7
2.7.3.1.6 評価項目および定義 7
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 8
2.7.3.2.1 被験者の内訳および背景 8
2.7.3.2.2 有効性の結果 10
2.7.3.2.2.1 主要評価項目：脳脊髄液中ヘパラン硫酸濃度 10
2.7.3.2.2.2 副次評価項目：発達年齢 15
2.7.3.2.2.3 外部対照集団との対比 19
2.7.3.2.2.4 その他の観察項目 27
2.7.3.2.2.5 その他の評価項目 33
2.7.3.2.2.5.1 尿中ウロン酸量 33
2.7.3.2.2.5.2 血清中イズロン酸-2-スルファターゼ濃度 33
2.7.3.2.2.5.3 脳脊髄液中イズロン酸-2-スルファターゼ濃度 33
2.7.3.2.2.6 統計・解析上の論点 34
2.7.3.2.2.6.1 共変量による調整 34
2.7.3.2.2.6.2 脱落または欠測値の取扱い 34
2.7.3.2.2.6.3 中間解析およびデータモニタリング 34
2.7.3.2.2.6.4 多施設共同治験 34
2.7.3.2.2.6.5 多重比較・多重性 34
2.7.3.2.2.6.6 患者の「有効性評価の部分集団」の使用 34
2.7.3.2.2.6.7 同等性を示すことを意図した実対照薬を用いた試験 34
2.7.3.2.2.6.8 部分集団の検討 34
2.7.3.2.2.7 個別反応データの作表 35
2.7.3.2.2.8 薬剤の用量、薬物濃度およびそれらと反応との関係 35
2.7.3.2.2.9 薬物-薬物および薬物-疾患の相互作用 35
2.7.3.2.2.10 被験者ごとの表示 35
2.7.3.2.3 有効性の結論 35
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 37
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 37
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 37
2.7.3.6 付録 37

表一覧

表 2.7.3-1　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）.....9
表 2.7.3-2　脳脊髄液中ヘパラン硫酸濃度（FAS）.....11
表 2.7.3-3　脳脊髄液中ヘパラン硫酸濃度の投与開始時に対する割合（FAS）.....12
表 2.7.3-4　投与開始後 100 週時の脳脊髄液中ヘパラン硫酸濃度（FAS）.....14
表 2.7.3-5　新版 K 式発達検査 2001 発達年齢（姿勢・運動）一覧表（FAS）.....15
表 2.7.3-6　新版 K 式発達検査 2001 発達年齢（認知・適応）一覧表（FAS）.....16
表 2.7.3-7　新版 K 式発達検査 2001 発達年齢（言語・社会）一覧表（FAS）.....17
表 2.7.3-8　新版 K 式発達検査 2001 発達年齢（3 領域合計）一覧表（FAS）.....18
表 2.7.3-9　被験者の経時推移 外部対照集団との比較 新版 K 式発達検査 2001 発達年齢（3 領域合計）（FAS、外部対照集団 C 群、D 群）.....22
表 2.7.3-10　新版 K 式発達検査 2001 特記事項 一覧表（FAS）.....27
表 2.7.3-11　尿中ウロン酸量の測定値（FAS）.....33
表 2.7.3-12　血清中イズロン酸-2-スルファターゼ濃度の測定値（FAS）.....33
表 2.7.3-13　脳脊髄液中イズロン酸-2-スルファターゼ濃度の測定値（FAS）.....34

図一覧

図 2.7.3-1　治験薬の投与スケジュール.....7
図 2.7.3-2　脳脊髄液中ヘパラン硫酸濃度の測定値及び平均値の経時的推移（FAS）.....11
図 2.7.3-3　脳脊髄液中ヘパラン硫酸濃度の投与開始時に対する割合の経時的推移（FAS）.....13
図 2.7.3-4　新版 K 式発達検査 2001 発達年齢（姿勢・運動）の経時推移（FAS）.....16
図 2.7.3-5　新版 K 式発達検査 2001 発達年齢（認知・適応）の経時推移（FAS）.....17
図 2.7.3-6　新版 K 式発達検査 2001 発達年齢（言語・社会）の経時推移（FAS）.....18
図 2.7.3-7　新版 K 式発達検査 2001 発達年齢（3 領域合計）の経時推移（FAS）.....19
図 2.7.3-8　被験者 [redacted]1 及び外部対照集団（C 群）の発達年齢の経時推移 新版 K 式発達検査 2001（3 領域合計）（FAS）.....23
図 2.7.3-9　各被験者及び外部対照集団（D 群）の発達年齢の経時推移.....24
図 2.7.3-10　被験者の発達年齢の変化 外部対照集団との比較（100 週時） 新版 K 式発達検査 2001（3 領域合計）（FAS、外部対照集団 C 群、D 群）.....25
図 2.7.3-11　被験者の発達年齢の変化 外部対照集団との差（100 週時） 新版 K 式発達検査 2001（3 領域合計）（FAS、外部対照集団 C 群、D 群）.....26

2.7.3　臨床的有効性の概要

2.7.3.1　背景および概観

本申請データパッケージは、本邦で実施中の BHP001 試験によって構成される。そのため、以下の全ての項目に関し、BHP001 試験の概要について述べる。

本治験では、重症型のムコ多糖症 II 型（MPS II）患者を対象として、イデュルスルファーゼ β を脳室内（ICV）投与したときの有効性及び安全性を探索的に評価することを目的として、対照群のないオープンラベル試験を実施した。

本治験には 7 例が登録され、治験薬投与例は 6 例であった。1 例は、同意取得後に適格性を判定して登録したが、リザーバ装着術予定日の前日に発熱したため手術を中止し、スクリーニング脱落扱いとした。後日、再度同意取得して新たに登録した（被験者番号 ■2 及び ■3、統計解析報告書 5.3.5.2.1.1 表 7.1.1.2 参照）。有効性解析対象例数は 6 例であった。

主要評価項目である脳脊髄液（CSF）中ヘパラン硫酸（HS）濃度の投与開始時の平均値は 7.75 μg/mL であったが、投与開始後 52 週時 2.90 μg/mL、100 週時 2.23 μg/mL となり、投与開始時と比較して 52 週時 62.6%、100 週時 71.2%の低下が認められた。

また、投与開始後 100 週時の CSF 中 HS 濃度が投与開始時より 50%以上低下した被験者は 5 例（83.3%）であった。

全ての被験者において投与開始後 100 週時の測定値が、投与開始時の測定値より低下した。低下率が最大の被験者（被験者番号：■7）は 80.3%であった（投与開始時 6.1 μg/mL、投与開始後 100 週時 1.2 μg/mL）。低下率が最小の被験者（被験者番号：■1）においても、40.0%の低下が認められた（投与開始時 2.5 μg/mL、投与開始後 100 週時 1.5 μg/mL）。

以上の有効性評価から、本剤は、MPS II 患者の CSF 中 HS 濃度を低下させることが確認された。

イデュルスルファーゼ ベータの静脈内（IV）投与を受けている MPS II 患者（外部対照集団）の発達年齢の平均値に対する治験参加者の ICV 投与開始時の発達年齢は、被験者 ■3 が 16.077 ヵ月に対して 15 ヵ月、被験者 ■5 が 22.824 ヵ月に対して 21 ヵ月、被験者 ■6 が 22.824 ヵ月に対して 19 ヵ月、被験者 ■7 が 24.073 ヵ月に対して 18 ヵ月、被験者 ■1 が 29.479 ヵ月に対して 30 ヵ月及び被験者 ■4 が 24.073 ヵ月に対して 36 ヵ月であり、6 例中 5 例が、外部対照集団の発達年齢の平均値以下又は同等レベルであった。100 週の治験終了時には、この 5 例中 4 例（被験者番号：■3、■5、■6、■1）が外部対照集団の平均値を上回った。6 例中 1 例（被験者番号：■7）は、治験期間中のいずれの測定時点でも外部対照集団の平均値を下回っていたが、外部対照集団が個々の症例の観察期間中で発達年齢の低下を示していたのに対して、この被験者は発達年齢の維持わずかな減少を示した。ICV 投与開始時に外部対照集団の発達年齢の平均値を上回っていた 1 例（被験者番号：■4）は、治験期間中に外部対照集団の平均値を下回ることはなかった（中間報告書 5.3.5.2.1 表 11-4-8 参照）。

また、発達検査において、姿勢・運動、認知・適応領域又は言語的な面など、発達年齢として数値に現れない発達の向上を示唆するコメントが全ての症例で認められた。

以上の有効性の評価から、本剤は、発達年齢が増加期にある 3 歳以前の症例においては、発達年齢の増加という効果が期待できる。これに加えて、既に発達年齢の低下期にある症例において

も、発達年齢の軽度上昇や低下速度の減少が期待できる治療法であると考えられた。

これらのことから、本剤は、重症型の MPS II 患者に対して、中枢神経症状の改善効果が期待される薬剤であると考えられた。

2.7.3.1.1　治験の標題

治験の標題：　MPS II 患者を対象としたイデュルスルファーゼ ベータの第 I/II 相臨床試験

治験実施施設：　国立成育医療研究センター及び大阪市立大学医学部附属病院（2 施設）

治験期間：　2016 年 7 月 29 日（最初の被験者の同意取得日）
～2021 年 3 月

治験の相：　第 I/II 相

2.7.3.1.2　目的

重症型の MPS II 患者を対象として、イデュルスルファーゼ ベータを ICV 投与したときの有効性及び安全性を探索的に評価する。

2.7.3.1.3　試験デザイン

本治験は対照群のないオープンラベル試験であり、以下の手順で実施した。

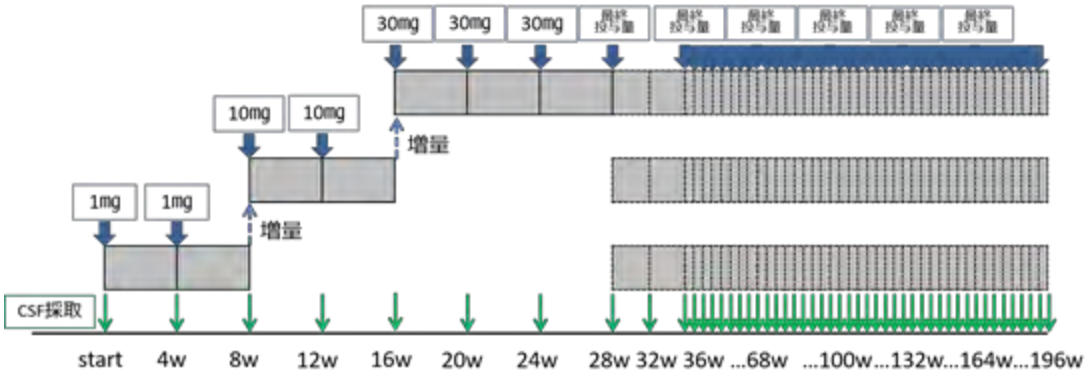
(1)　スクリーニング（適格性の確認）

患者の法的保護者（代諾者）から文書による同意を取得した後、患者の適格性を確認した。患者が選択基準を満たし、除外基準に抵触しないことが確認できた場合、試験に組み入れることとした。

(2)　治験薬の投与

治験薬の投与スケジュールを図 2.7.3-1 に示す。患者の頭部に植込み型 CSF リザーバを装着し、イデュルスルファーゼ ベータを 4 週間に 1 回の間隔で ICV 投与した。1 回あたりの投与量は 1、10、30 mg とし、低用量から投与を開始して各用量をそれぞれ 2、2、3 回ずつ投与した。投与後は CSF 中 HS 濃度を測定し、その濃度変化及び安全性の評価結果から効果安全性評価委員会が患者ごとに最終投与量を決定した。決定した最終投与量は 28 週後から 192 週後まで合計 42 回投与することとし、196 週後の観察・検査をもって試験を終了することとした。なお、投与開始から 100 週までの結果を用いて、有効性、安全性を評価し、中間報告書（5.3.5.2.1 参照）を作成した。

図 2.7.3-1　治験薬の投与スケジュール



(3)　継続投与

本治験終了後、患者がイデュルスルファーゼ ベータの投与継続を希望し、かつ安全性に問題がないと判断された場合には、イデュルスルファーゼ ベータの投与を継続する。

2.7.3.1.4　被験者数

6 例

2.7.3.1.5　対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

重症型 MPS II（タイプ C 又は D）の診断が確定した患者で、1 歳 6 ヵ月以上 15 歳未満の男性患者であり、過去に造血幹細胞移植を受けたことがなく、治験開始の 24 週間以上前からイデュルスルファーゼ ベータの IV 投与を受けている患者を組み入れた（治験開始前 24 週間の合計投与回数が 20 回以上であり、忍容性に問題がないことを確認した）。

イデュルスルファーゼ ベータが髄腔内に投与されたことのある患者、尿中ウロン酸量が年齢別基準上限値の 50 倍以上を示した患者、脳室・腹腔内シャントが施行された患者、末期の臓器機能障害や他の重篤な疾患を有する患者、悪性新生物に罹患している患者、過去 6 ヵ月以内に他の治験に参加した患者、治験薬の成分にアナフィラキシーショックの既往歴を持つ患者、及びその他、治験責任医師又は治験分担医師が対象として不適格と判断した患者は除外した。

2.7.3.1.6　評価項目および定義

・主要評価項目：CSF 中 HS 濃度

・副次評価項目：発達年齢

有効性の主要解析対象集団は、最大の解析対象集団（FAS）と定義した。FAS は治験に組み入れられた患者集団から、治験薬が一度も投与されていない患者、治験薬投与後のデータが得られていない患者及び適格性の基準に抵触することが事後に判明した患者を除外した集団とした。

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

本申請データパッケージは 1 試験で構成される。そのため、本項は BHP001 試験について記載する。

2.7.3.2.1　被験者の内訳および背景

FAS の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3-1 に示す。

性別は、男性が 6 例、女性が 0 例であった。MPS II のタイプは、C が 1 例、D が 5 例であった。診断方法（複数選択可能）は、イズロン酸-2-スルファターゼ（IDS）活性が 4 例、IDS 遺伝子が 4 例であった。遺伝子解析方法は、シークエンス解析が 6 例であった。遺伝子変異の有無は、「あり」が 6 例、「なし」が 0 例であった。遺伝子変異内容（複数選択可能）は、ミスセンス変異が 1 例、フレームシフト変異が 2 例、ナンセンス変異が 2 例、その他が 1 例であった。発達の遅れの有無は、「あり」が 6 例、「なし」が 0 例であった。特異的な所見の有無は、「あり」が 6 例、「なし」が 0 例で、特異的な所見（複数選択可能）は、特異的顔貌が 6 例、蒙古斑が 3 例、低身長が 1 例、中耳炎が 5 例、心臓の異常が 3 例、ヘルニア（臍、鼠径）が 4 例、骨の変形が 6 例、関節拘縮が 5 例、その他が 1 例であった。原疾患に対する治療歴は、「あり」が 4 例、「なし」が 2 例であった。併用薬の使用は、「あり」が 6 例、「なし」が 0 例であった。併用療法の施行は、「あり」が 0 例、「なし」が 6 例であった。合併症の有無は、「あり」が 6 例、「なし」が 0 例で、既往歴の有無は、「あり」が 3 例、「なし」が 3 例であった。

同意取得時月齢（平均値）は、42.2 ヵ月であった。身長（平均値）は 97.52 cm、体重（平均値）は 16.53 kg、頭囲（平均値）は 51.82 cm であった。体温（平均値）は 36.90°C、収縮期血圧（平均値）は 96.5 mmHg、拡張期血圧（平均値）は 59.2 mmHg、脈拍数（平均値）は 108.8 bpm、呼吸数（平均値）は 25.3 回/分であった。

表 2.7.3-1　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）

項目	分類	要約統計量
性別	欠損値の数	0 (0.0%)
	男性	6 (100.0%)
	女性	0 (0.0%)
MPS II のタイプ	欠損値の数	0 (0.0%)
	C	1 (16.7%)
	D	5 (83.3%)
診断方法*	IDS 活性	4 (66.7%)
	IDS 遺伝子	4 (66.7%)
	その他	0 (0.0%)
遺伝子解析方法*	シークエンス解析	6 (100.0%)
	PCR 法	0 (0.0%)
	欠失/重複解析	0 (0.0%)
	その他	0 (0.0%)
遺伝子変異の有無	欠損値の数	0 (0.0%)
	あり	6 (100.0%)
	なし	0 (0.0%)
遺伝子変異内容*	ミスセンス変異	1 (16.7%)
	遺伝子欠失	0 (0.0%)
	フレームシフト変異	2 (33.3%)
	ナンセンス変異	2 (33.3%)
	偽遺伝子組み換え	0 (0.0%)
	その他	1 (16.7%)
発達の遅れの有無	欠損値の数	0 (0.0%)
	あり	6 (100.0%)
	なし	0 (0.0%)
特異的な所見の有無	欠損値の数	0 (0.0%)
	あり	6 (100.0%)
	なし	0 (0.0%)
特異的な所見*	特異的顔貌	6 (100.0%)
	蒙古斑	3 (50.0%)
	低身長	1 (16.7%)
	角膜混濁	0 (0.0%)
	中耳炎	5 (83.3%)
	心臓の異常	3 (50.0%)
	ヘルニア（臍、鼠径）	4 (66.7%)
	骨の変形	6 (100.0%)
	関節拘縮	5 (83.3%)
	その他	1 (16.7%)
原疾患に対する治療歴	欠損値の数	0 (0.0%)
	あり	4 (66.7%)
	なし	2 (33.3%)
併用薬の使用	欠損値の数	0 (0.0%)
	あり	6 (100.0%)
	なし	0 (0.0%)
併用療法の施行	欠損値の数	0 (0.0%)
	あり	0 (0.0%)
	なし	6 (100.0%)
合併症の有無	欠損値の数	0 (0.0%)
	あり	6 (100.0%)
	なし	0 (0.0%)
既往歴の有無	欠損値の数	0 (0.0%)
	あり	3 (50.0%)

表 2.7.3-1　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（続き）

	なし	3 (50.0%)
同意取得時月齢（ヵ月）	N	6
	欠損値の数	0 (0.0%)
	平均	42.2
身長（cm）	N	6
	欠損値の数	0 (0.0%)
	平均	97.52
体重（kg）	N	6
	欠損値の数	0 (0.0%)
	平均	16.53
頭囲（cm）	N	6
	欠損値の数	0 (0.0%)
	平均	51.82
体温（℃）	N	6
	欠損値の数	0 (0.0%)
	平均	36.90
収縮期血圧（mmHg）	N	6
	欠損値の数	0 (0.0%)
	平均	96.5
拡張期血圧（mmHg）	N	6
	欠損値の数	0 (0.0%)
	平均	59.2
脈拍数（bpm）	N	6
	欠損値の数	0 (0.0%)
	平均	108.8
呼吸数（回/分）	N	6
	欠損値の数	0 (0.0%)
	平均	25.3

* 複数選択、PCR：ポリメラーゼ連鎖反応

統計解析報告書 5.3.5.2.1.1 表 7.1.1.4 参照

2.7.3.2.2　有効性の結果

2.7.3.2.2.1　主要評価項目：脳脊髄液中ヘパラン硫酸濃度

投与開始後 100 週までの FAS における CSF 中 HS 濃度の測定値及び平均値の一覧を表 2.7.3-2 に、経時的推移を図 2.7.3-2 に示す。

被験者番号[redacted]3 は投与開始時 15.0 μg/mL、投与開始後 52 週時 6.5 μg/mL、100 週時 4.5 μg/mL、被験者番号[redacted]5 は投与開始時 7.9 μg/mL、投与開始後 52 週時 2.1 μg/mL、100 週時 1.9 μg/mL、被験者番号[redacted]6 は投与開始時 9.7 μg/mL、投与開始後 52 週時 3.2 μg/mL、100 週時 2.3 μg/mL、被験者番号[redacted]7 は投与開始時 6.1 μg/mL、投与開始後 52 週時 2.2 μg/mL、100 週時 1.2 μg/mL、被験者番号[redacted]1 は投与開始時 2.5 μg/mL、投与開始後 52 週時 1.6 μg/mL、100 週時 1.5 μg/mL、被験者番号[redacted]4 は投与開始時 5.3 μg/mL、投与開始後 52 週時 1.8 μg/mL、100 週時 2.0 μg/mL であった。

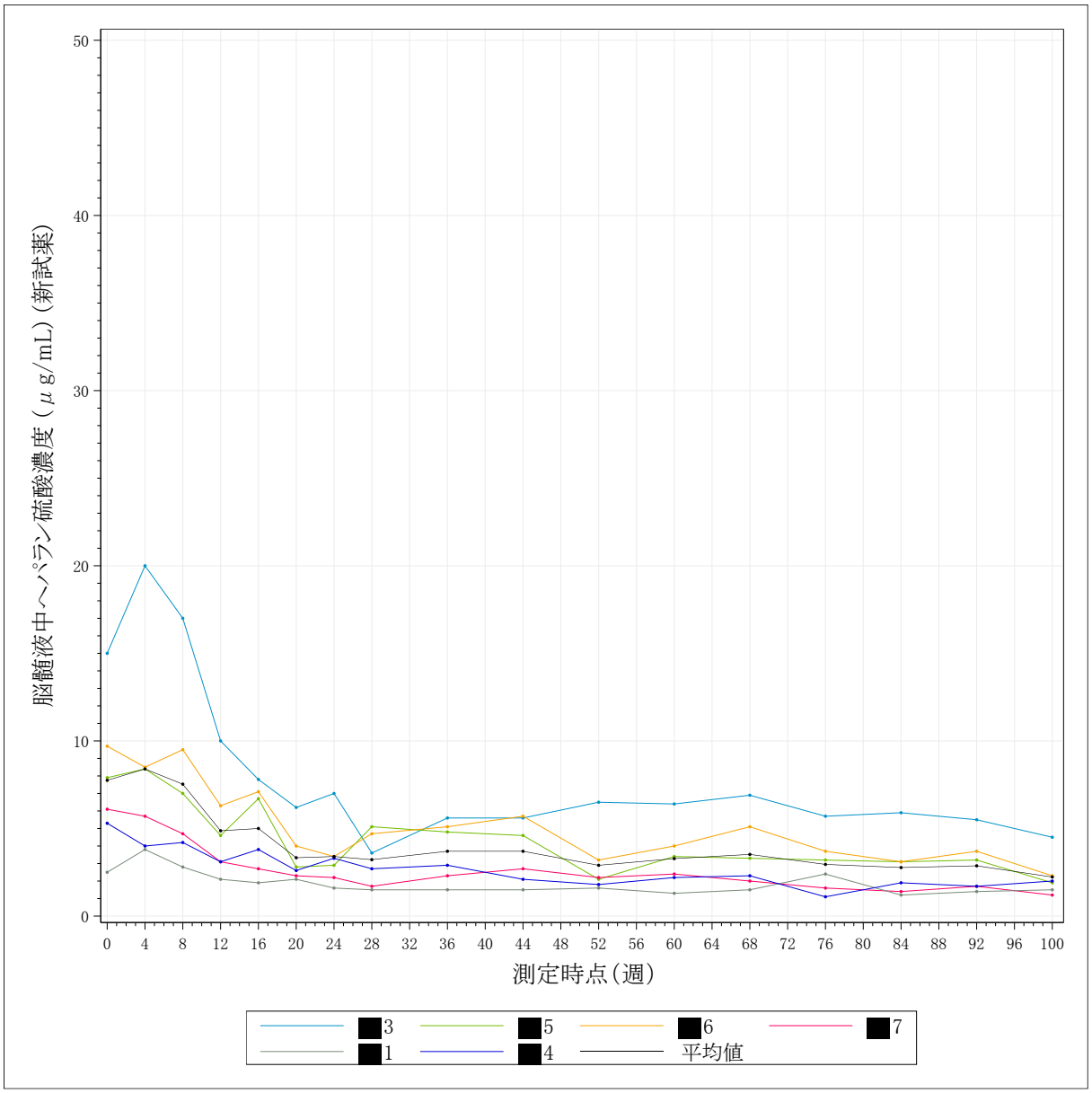
平均値は、投与開始時 7.75 μg/mL、投与開始後 52 週時 2.90 μg/mL、100 週時 2.23 μg/mL であり、100 週時の CSF 中 HS 濃度は投与開始時から 71.2%低下した（表 2.7.3-2）。

表 2.7.3-2　脳脊髄液中ヘパラン硫酸濃度（FAS）

被験者番号	投与開始時	投与開始後 52 週時		投与開始後 100 週時	
	濃度（μg/mL）	濃度（μg/mL）	低下率（%）	濃度（μg/mL）	低下率（%）
[redacted]3	15.0	6.5	56.7	4.5	70.0
[redacted]5	7.9	2.1	73.4	1.9	75.9
[redacted]6	9.7	3.2	67.0	2.3	76.3
[redacted]7	6.1	2.2	63.9	1.2	80.3
[redacted]1	2.5	1.6	36.0	1.5	40.0
[redacted]4	5.3	1.8	66.0	2.0	62.3
平均	7.75	2.90	62.6	2.23	71.2

統計解析報告書 5.3.5.2.1.1 表 8.3.1.2 より作成

図 2.7.3-2　　脳脊髄液中ヘパラン硫酸濃度の測定値及び平均値の経時的推移（FAS）



統計解析報告書 5.3.5.2.1.1 図 8.3.3.2 参照

CSF 中 HS 濃度の測定値及び被験者平均値の投与開始時に対する割合を表 2.7.3-3 に、経時的推移を図 2.7.3-3 に示す。

被験者番号[redacted]3 は投与開始後 52 週時 43.3%（投与開始時から［以下、同様］56.7%低下）、100 週時 30.0%（70.0%低下）、被験者番号[redacted]5 は投与開始後 52 週時 26.6%（73.4%低下）、100 週時 24.1%（75.9%低下）、被験者番号[redacted]6 は投与開始後 52 週時 33.0%（67.0%低下）、100 週時 23.7%（76.3%低下）、被験者番号[redacted]7 は投与開始後 52 週時 36.1%（63.9%低下）、100 週時 19.7%（80.3%低下）、被験者番号[redacted]1 は投与開始後 52 週時 64.0%（36.0%低下）、100 週時 60.0%（40.0%低下）、被験者番号[redacted]4 は投与開始後 52 週時 34.0%（66.0%低下）、100 週時 37.7%（62.3%低下）であった。平均値は、投与開始後 52 週時 37.4%と 62.6%の低下、100 週時 28.8%と 71.2%の低下が認められた。

表 2.7.3-3　脳脊髄液中ヘパラン硫酸濃度の投与開始時に対する割合（FAS）

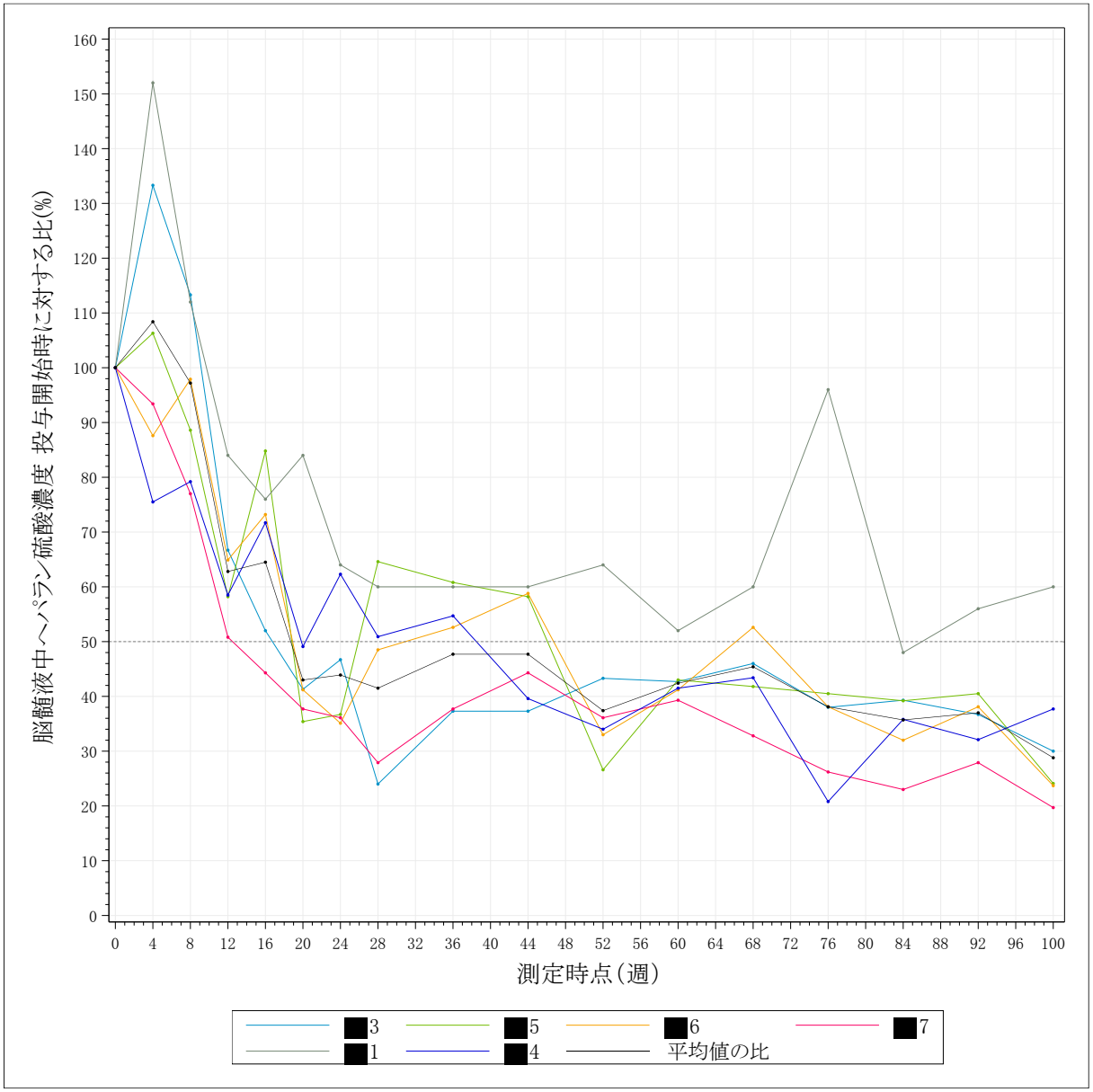
単位（%）

被験者番号	投与開始時	4 週	8 週	12 週	16 週	20 週	24 週	28 週	36 週	44 週	52 週
[redacted]3	100.0	133.3	113.3	66.7	52.0	41.3	46.7	24.0	37.3	37.3	43.3
[redacted]5	100.0	106.3	88.6	58.2	84.8	35.4	36.7	64.6	60.8	58.2	26.6
[redacted]6	100.0	87.6	97.9	64.9	73.2	41.2	35.1	48.5	52.6	58.8	33.0
[redacted]7	100.0	93.4	77.0	50.8	44.3	37.7	36.1	27.9	37.7	44.3	36.1
[redacted]1	100.0	152.0	112.0	84.0	76.0	84.0	64.0	60.0	60.0	60.0	64.0
[redacted]4	100.0	75.5	79.2	58.5	71.7	49.1	62.3	50.9	54.7	39.6	34.0
平均値	100.0	108.4	97.2	62.8	64.5	43.0	43.9	41.5	47.7	47.7	37.4

被験者番号	60 週	68 週	76 週	84 週	92 週	100 週
[redacted]3	42.7	46.0	38.0	39.3	36.7	30.0
[redacted]5	43.0	41.8	40.5	39.2	40.5	24.1
[redacted]6	41.2	52.6	38.1	32.0	38.1	23.7
[redacted]7	39.3	32.8	26.2	23.0	27.9	19.7
[redacted]1	52.0	60.0	96.0	48.0	56.0	60.0
[redacted]4	41.5	43.4	20.8	35.8	32.1	37.7
平均値	42.4	45.4	38.1	35.7	37.0	28.8

統計解析報告書 5.3.5.2.1.1 表 8.3.1.4 参照

図 2.7.3-3　脳脊髄液中ヘパラン硫酸濃度の投与開始時に対する割合の経時的推移（FAS）



統計解析報告書 5.3.5.2.1.1 図 8.3.3.4 参照

投与開始後 100 週時における投与開始時からの変化率を算出し、50%以上の低下及び 75%以上の低下が見られた被験者の割合を表 2.7.3-4 に示す。

投与開始後 100 週時の CSF 中 HS 濃度が投与開始時より 50%以上低下した被験者は 5 例(83.3%)であった。副次的に 75%以上の低下が見られた割合を検討したが、該当する被験者は 3 例(50.0%)であった。

表 2.7.3-4　投与開始後 100 週時の脳脊髄液中ヘパラン硫酸濃度（FAS）

項目	分類	頻度（割合）
50%以上の低下	あり	5 (83.3%)
	なし	1 (16.7%)
75%以上の低下	あり	3 (50.0%)
	なし	3 (50.0%)
未測定		0 (0.0%)

統計解析報告書 5.3.5.2.1.1 表 8.3.2.3 参照

2.7.3.2.2.2　副次評価項目：発達年齢

副次評価項目である発達年齢（姿勢・運動、認知・適応、言語・社会、3 領域合計、月齢）を新版 K 式発達検査 2001 にて検討した。それぞれの結果を、表 2.7.3-5～表 2.7.3-8 及び、図 2.7.3-4～図 2.7.3-7 に示す。

- 発達年齢（姿勢・運動）の平均値は、スクリーニング時 19.7 ヵ月、投与開始後 24 週時 26.2 ヵ月、52 週時 27.5 ヵ月、76 週時 32.2 ヵ月、100 週時 31.0 ヵ月であった。
- 発達年齢（認知・適応）の平均値は、スクリーニング時 24.0 ヵ月、投与開始後 24 週時 26.5 ヵ月、52 週時 26.5 ヵ月、76 週時 30.5 ヵ月、100 週時 28.8 ヵ月であった。
- 発達年齢（言語・社会）の平均値は、スクリーニング時 21.3 ヵ月、投与開始後 24 週時 22.7 ヵ月、52 週時 24.0 ヵ月、76 週時 26.3 ヵ月、100 週時 24.7 ヵ月であった。
- 発達年齢（3 領域合計）の平均値は、スクリーニング時 23.2 ヵ月、投与開始後 24 週時 25.3 ヵ月、52 週時 26.0 ヵ月、76 週時 28.8 ヵ月、100 週時 27.3 ヵ月であった。
- なお、参考値としての田中ビネー式知能検査又はウェクスラー式知能検査（第 4 版）（WISCIV）は、実施しなかった。

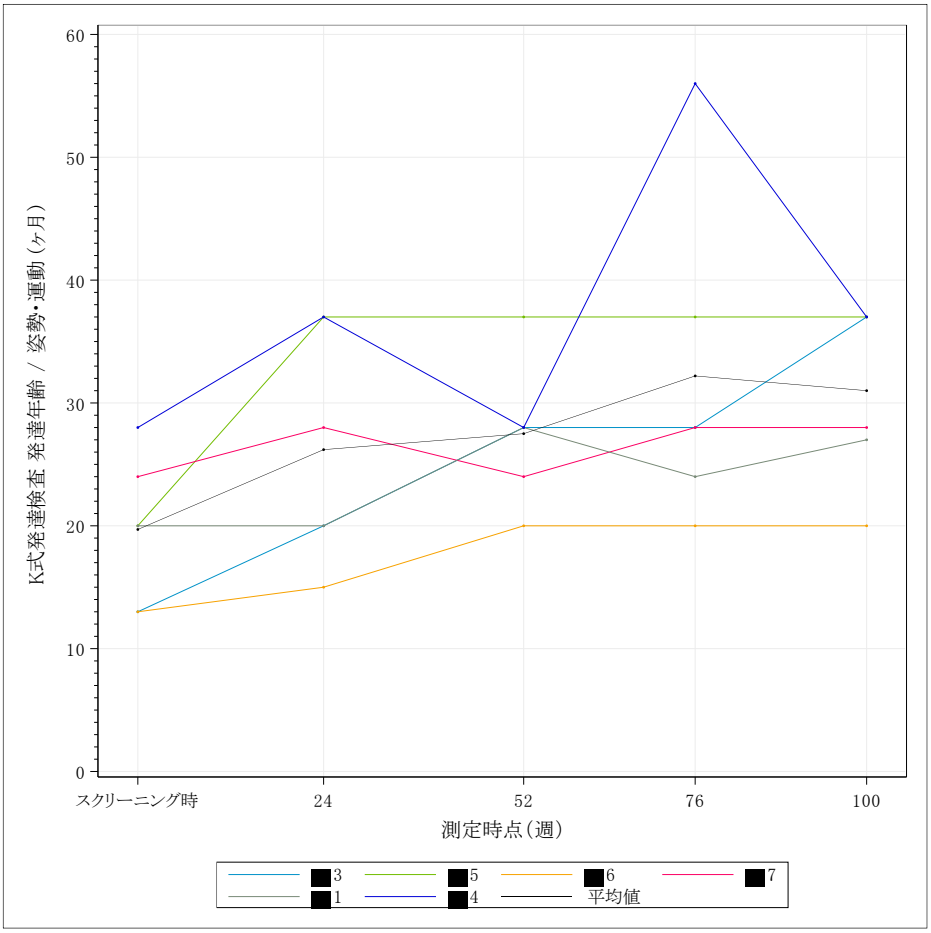
表 2.7.3-5　新版 K 式発達検査 2001 発達年齢（姿勢・運動）一覧表（FAS）

単位（ヵ月）

被験者番号	スクリーニング時	24 週	52 週	76 週	100 週
[redacted]3	13	20	28	28	37
[redacted]5	20	37	37	37	37
[redacted]6	13	15	20	20	20
[redacted]7	24	28	24	28	28
[redacted]1	20	20	28	24	27
[redacted]4	28	37	28	56	37
平均値	19.7	26.2	27.5	32.2	31.0

統計解析報告書 5.3.5.2.1.1 表 9.3.1.1 参照

図 2.7.3-4　新版 K 式発達検査 2001 発達年齢（姿勢・運動）の経時推移（FAS）



統計解析報告書 5.3.5.2.1.1 図 9.3.2.1 参照

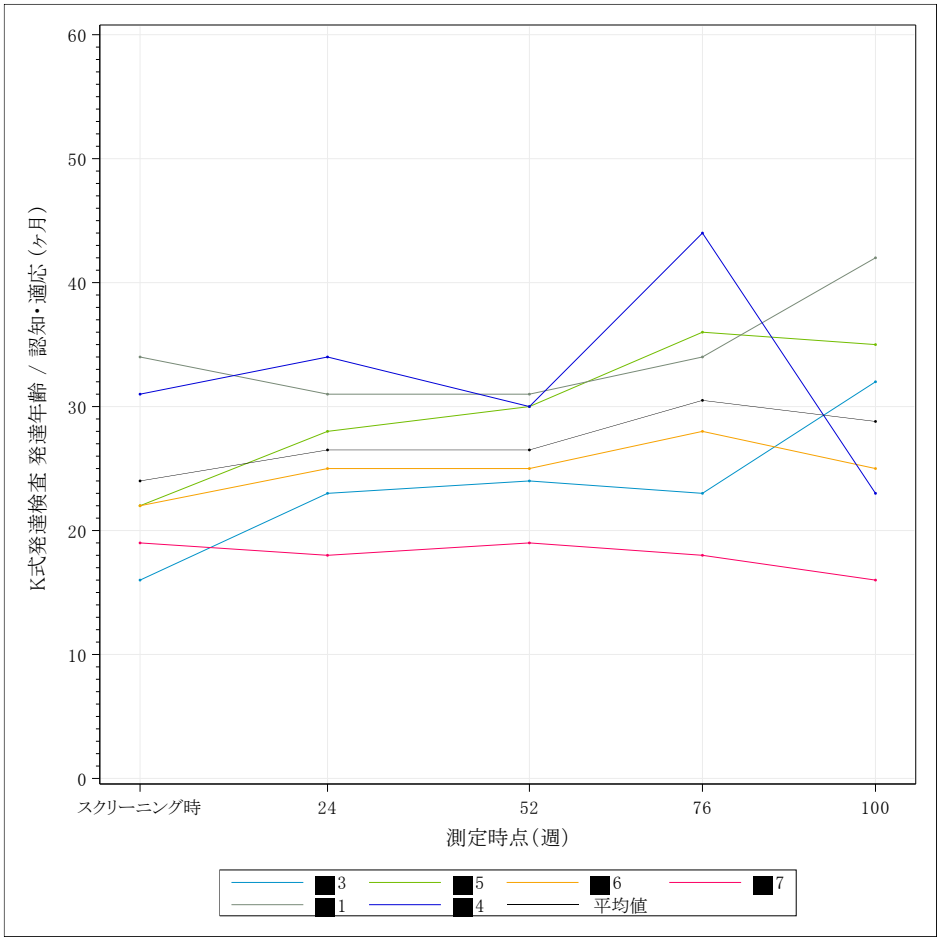
表 2.7.3-6　新版 K 式発達検査 2001 発達年齢（認知・適応）一覧表（FAS）

単位（ヵ月）

被験者番号	スクリーニング時	24 週	52 週	76 週	100 週
[redacted]3	16	23	24	23	32
[redacted]5	22	28	30	36	35
[redacted]6	22	25	25	28	25
[redacted]7	19	18	19	18	16
[redacted]1	34	31	31	34	42
[redacted]4	31	34	30	44	23
平均値	24.0	26.5	26.5	30.5	28.8

統計解析報告書 5.3.5.2.1.1 表 9.3.1.2 参照

図 2.7.3-5　新版 K 式発達検査 2001 発達年齢（認知・適応）の経時推移（FAS）



統計解析報告書 5.3.5.2.1.1 図 9.3.2.2 参照

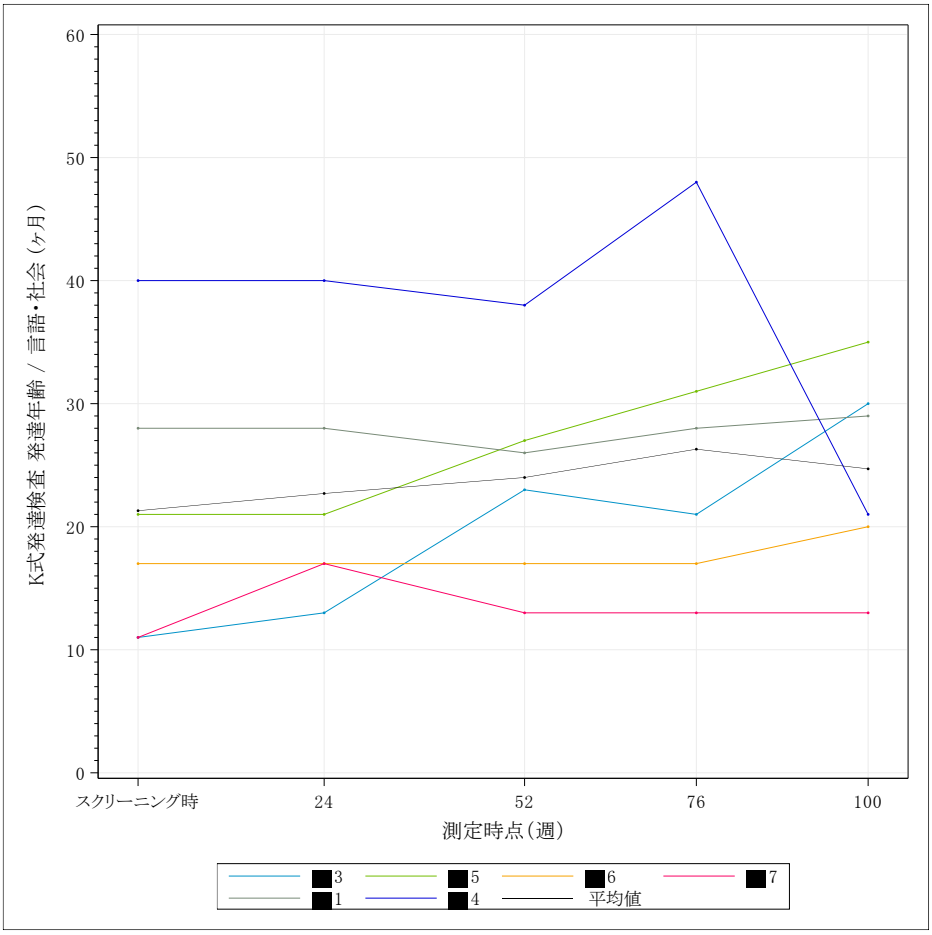
表 2.7.3-7　新版 K 式発達検査 2001 発達年齢（言語・社会）一覧表（FAS）

単位（ヵ月）

被験者番号	スクリーニング時	24 週	52 週	76 週	100 週
[redacted]3	11	13	23	21	30
[redacted]5	21	21	27	31	35
[redacted]6	17	17	17	17	20
[redacted]7	11	17	13	13	13
[redacted]1	28	28	26	28	29
[redacted]4	40	40	38	48	21
平均値	21.3	22.7	24.0	26.3	24.7

統計解析報告書 5.3.5.2.1.1 表 9.3.1.3 参照

図 2.7.3-6　新版 K 式発達検査 2001 発達年齢（言語・社会）の経時推移（FAS）



統計解析報告書 5.3.5.2.1.1 図 9.3.2.3 参照

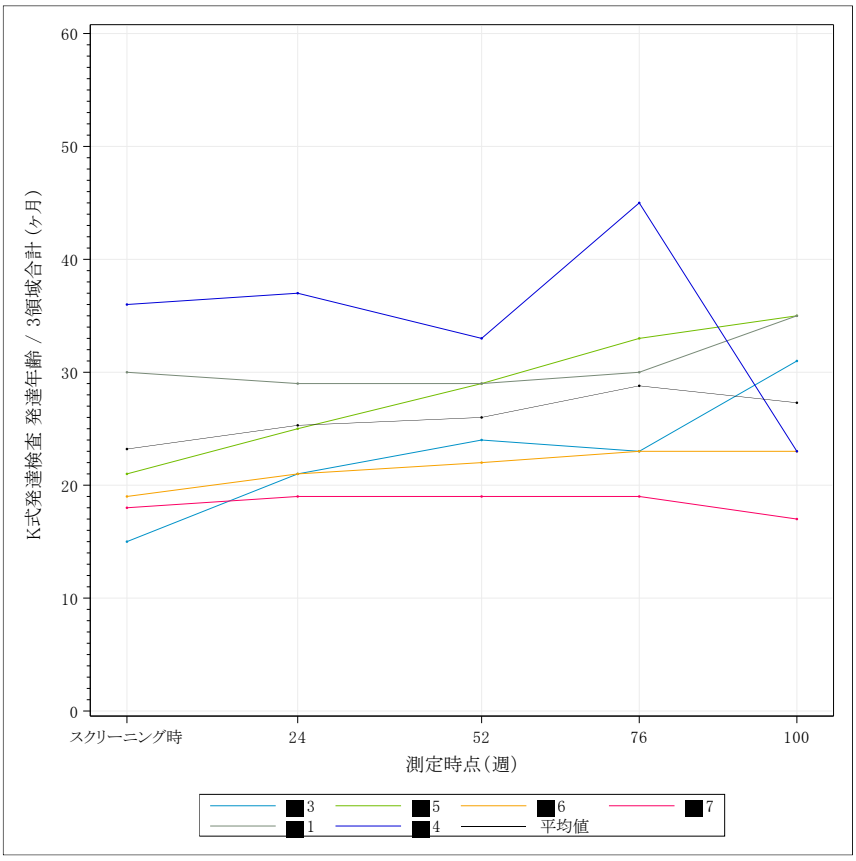
表 2.7.3-8　新版 K 式発達検査 2001 発達年齢（3 領域合計）一覧表（FAS）

単位（ヵ月）

被験者番号	スクリーニング時	24 週	52 週	76 週	100 週
[redacted]3	15	21	24	23	31
[redacted]5	21	25	29	33	35
[redacted]6	19	21	22	23	23
[redacted]7	18	19	19	19	17
[redacted]1	30	29	29	30	35
[redacted]4	36	37	33	45	23
平均値	23.2	25.3	26.0	28.8	27.3

統計解析報告書 5.3.5.2.1.1 表 9.3.1.4 参照

図 2.7.3-7　新版 K 式発達検査 2001 発達年齢（3 領域合計）の経時推移（FAS）



統計解析報告書 5.3.5.2.1.1 図 9.3.2.4 参照

2.7.3.2.2.3　外部対照集団との対比

外部対照集団とは、本治験開始前に集積した試験治療を受けていない患者集団である。新版 K 式発達検査 2001 による発達指数及び発達年齢の評価が 2 回以上実施され、かつ IDS 遺伝子の病因変異が同定されている重症型 MPS II で、イデュルスルファーゼ ベータの IV 投与を行っている患者 13 名を対象とした。参考として、中間報告書（5.3.5.2.1 参照）に外部対照集団一覧表を表 14-2-3-1、遺伝子変異内容一覧表を表 14-2-3-2、外部対照集団の発達年齢の経時推移を図 14-2-2-1、図 14-2-2-2、表 14-2-3-3、表 14-2-3-4、表 14-2-3-5 として添付した。

副次評価項目である発達年齢（3 領域合計）について、本治験の各被験者と外部対照集団の推移を比較した。以下、外部対照集団における平均値とは、線形混合効果モデルにより算出された最小二乗平均である。解析方法の詳細は統計解析計画書に記載した。外部対照集団との比較結果を表 2.7.3-9 及び図 2.7.3-8～図 2.7.3-10 に示す。

また、スクリーニング時、24 週時、52 週時、76 週時、100 週時の発達検査における特記事項を一覧にし、表 2.7.3-10 に示す。

被験者番号[redacted]3 は、遺伝子型 D 群に相当する。観察期間は、[redacted] ヵ月から[redacted] ヵ月である。治療開始時の発達年齢（3 領域合計）は 15 ヵ月であり、D 群外部対照集団の平均値 16 ヵ月より下回っていたが、100 週時は 31 ヵ月と、D 群外部対照集団の平均値 24 ヵ月を上回るまで回復し、発達年齢の増加は 16 ヵ月であった（表 2.7.3-9、図 2.7.3-9）。一方、同期間に D 群外部対照集団の発達年齢の増加は 8.0 ヵ月であり、本剤の ICV 投与による発達年齢の増加効果は 8.0 ヵ月であっ

た（図 2.7.3-10、図 2.7.3-11）。発達検査時のコメントとして、52 週時は、階段の登降、両足跳びや飛び降りができるようになった、積木を積み上げる課題に成功したなど、姿勢・運動、認知・適応領域での発達が見られ、有意語の発語は依然として少なかったが、家庭では語彙や理解言語の増加という両親からの指摘があった。100 週時は、比較的複雑な図形であっても形の違いを区別できるようになった､物の名前や用途を指さしで答えられる､表情の違いを理解しているなど、認知・適応、言語・社会領域での発達が見られた（表 2.7.3-10）。なお、期間中退行を示唆する所見は見られなかった。

被験者番号[redacted]5 は、遺伝子型 D 群に相当する。観察期間は[redacted]ヵ月から[redacted]ヵ月である。治療開始時の発達年齢は 21 ヵ月であり、D 群外部対照集団の平均値 23 ヵ月より下回っていたが、100 週時は 35 ヵ月と、D 群外部対照集団の平均値 22 ヵ月を明らかに上回る発達を示し、発達年齢の増加は 14 ヵ月であった（表 2.7.3-9、図 2.7.3-9）。一方、同期間に D 群外部対照集団の発達年齢の増加は-0.5 ヵ月であり、本剤の ICV 投与による発達年齢の増加効果は 14.5 ヵ月であった（図 2.7.3-10、図 2.7.3-11）。D 群対象集団では停滞期から退行期に相当する期間であるにもかかわらず、被験者では明らかな発達年齢の増加を認めた。発達検査時のコメントとして、52 週時は、身体面の安定感が出てきた、指示に従って道具を操作したり、模倣しようとしたりする姿勢がしっかりと見られるようになった、言語面の成長が見られたなど、全領域での発達が見られた。100 週時は、間違えたくない・恥ずかしいといった情緒面の成長がある、声かけをすると手本や検査者の動きに注目し、模倣しようとする行動が見られる、語彙が増えており、身近な物の名前を言うことができるようになったなど、全領域での発達が見られた（表 2.7.3-10）。なお、期間中退行を示唆する所見は見られなかった。

被験者番号[redacted]6 は、遺伝子型 D 群に相当する。観察期間は、[redacted]ヵ月から[redacted]ヵ月である。治療開始時の発達年齢は 19 ヵ月であり、D 群外部対照集団の平均値 23 ヵ月より下回っていたが、100 週時は 23 ヵ月と、D 群外部対照集団の平均値 22 ヵ月を上回る発達を示し、発達年齢の増加は 4 ヵ月であった（表 2.7.3-9、図 2.7.3-9）。一方、同期間に D 群外部対照集団の発達年齢の増加は-0.5 ヵ月であり、本剤の ICV 投与による発達年齢の増加効果は 4.5 ヵ月であった（図 2.7.3-10、図 2.7.3-11）。D 群対象集団では停滞期から退行期に相当する期間であるにもかかわらず、被験者では発達年齢の増加を認めた。発達検査時のコメントとして、52 週時は、手すりを用いて階段を登れるようになった、積み木をバランスよく積み上げることができたなど、姿勢・運動、認知・適応領域での発達を認め、言語・社会領域では、結果の数値には反映されなかったが、名詞の理解や相手の話を聞いて理解する能力の向上を認めた。100 週時は、母親と離れて検査者と二人で検査を実施できるようになった、母子分離がスムーズ、比較的複雑な図形であっても形の違いを区別できるようになった、身の回りの物の名称の理解が進んできたなど、認知・適応、言語・社会領域での発達を認めた（表 2.7.3-10）。なお、期間中退行を示唆する所見は見られなかった。

被験者番号[redacted]7 は、遺伝子型 D 群に相当する。観察期間は、[redacted]ヵ月から[redacted]ヵ月である。治療開始時の発達年齢は 18 ヵ月、100 週時は 17 ヵ月であり、発達年齢の増加は-1 ヵ月と低下を示した（表 2.7.3-9、図 2.7.3-9）。一方、同期間に D 群外部対照集団の発達年齢の増加は-4.7 ヵ月であり、本剤の ICV 投与による発達年齢の増加効果は 3.7 ヵ月であった（図 2.7.3-10、図 2.7.3-11）。D 群外部対照集団では退行期に相当する期間であるが、被験者の退行の程度は D 群外部対照集団

と比較して少なかった。発達検査時のコメントとして、52 週時は、手すりに頼らず身体を支えて階段を上り下りすることができた、丸や四角の弁別が可能になるなど、姿勢・運動、認知・適応領域での発達を認めた。言語に関しては、検査場面では有意語は確認できなかったが、家庭では自分の好きなものについて自ら話をするという両親からの指摘があった。100 週時は、検査中に意味のある発語は確認できなかったものの、検査終了時に母親に促されて不明瞭ながら『ありがとう』を言おうとする様子が見られた（表 2.7.3-10）。なお、期間中に明らかに退行を示唆する所見は見られなかった。

被験者番号[redacted]1 は、遺伝子型 C 群に相当する。観察期間は、[redacted] ヵ月から[redacted] ヵ月である。治療開始時の発達年齢は 30 ヵ月、100 週時は 35 ヵ月であり、発達年齢の増加は 5 ヵ月であった（表 2.7.3-9、図 2.7.3-9）。一方、同期間に C 群外部対照集団の発達年齢の増加は-3.2 ヵ月であり、本剤の ICV 投与による発達年齢の増加効果は 8.2 ヵ月であった（図 2.7.3-10、図 2.7.3-11）。C 群外部対照集団では退行期に相当する期間であるが、被験者は発達年齢の増加を示した。発達検査時のコメントとして、52 週時は、観察期間中にジャンプや飛び降りができるようになったなど姿勢・運動領域での向上を認め、言語に関しては物のイメージと名前が少しずつ身についてきているとの指摘があった。100 週時は、感情語など抽象的な概念が少しずつ身についてきた、名前や簡単な応答はできる場合もあるなど、認知・適応、言語・社会領域での発達が見られた（表 2.7.3-10）。なお、期間中に明らかに退行を示唆する所見は見られなかった。

被験者番号[redacted]4 は、遺伝子型 D 群に相当する。観察期間は、[redacted] ヵ月から[redacted] ヵ月である。治療開始時の発達年齢は 36 ヵ月、100 週時は 23 ヵ月であり、発達年齢の増加は-13 ヵ月の低下を示した（表 2.7.3-9、図 2.7.3-9）。一方、同期間に D 群外部対照集団の発達年齢の増加は-4.7 ヵ月であり、本剤の ICV 投与による発達年齢の増加効果は-8.3 ヵ月であった（図 2.7.3-10、図 2.7.3-11）。しかし、この被験者は治験開始後 52 週時 33 ヵ月、76 週時 45 ヵ月と順調な発達を示唆する所見が認められ、76 週から 100 週までの 6 ヵ月で 22 ヵ月の低下が観察されている。これは急激な退行を示唆する所見であるが、100 週時の発達検査時のコメントに「全体的に注意がそれる場面が多く、発達年齢の解釈には注意が必要」とある。この症例に関しては、本治験で発達の推移を評価する際に慎重な対応が必要である（表 2.7.3-10）。

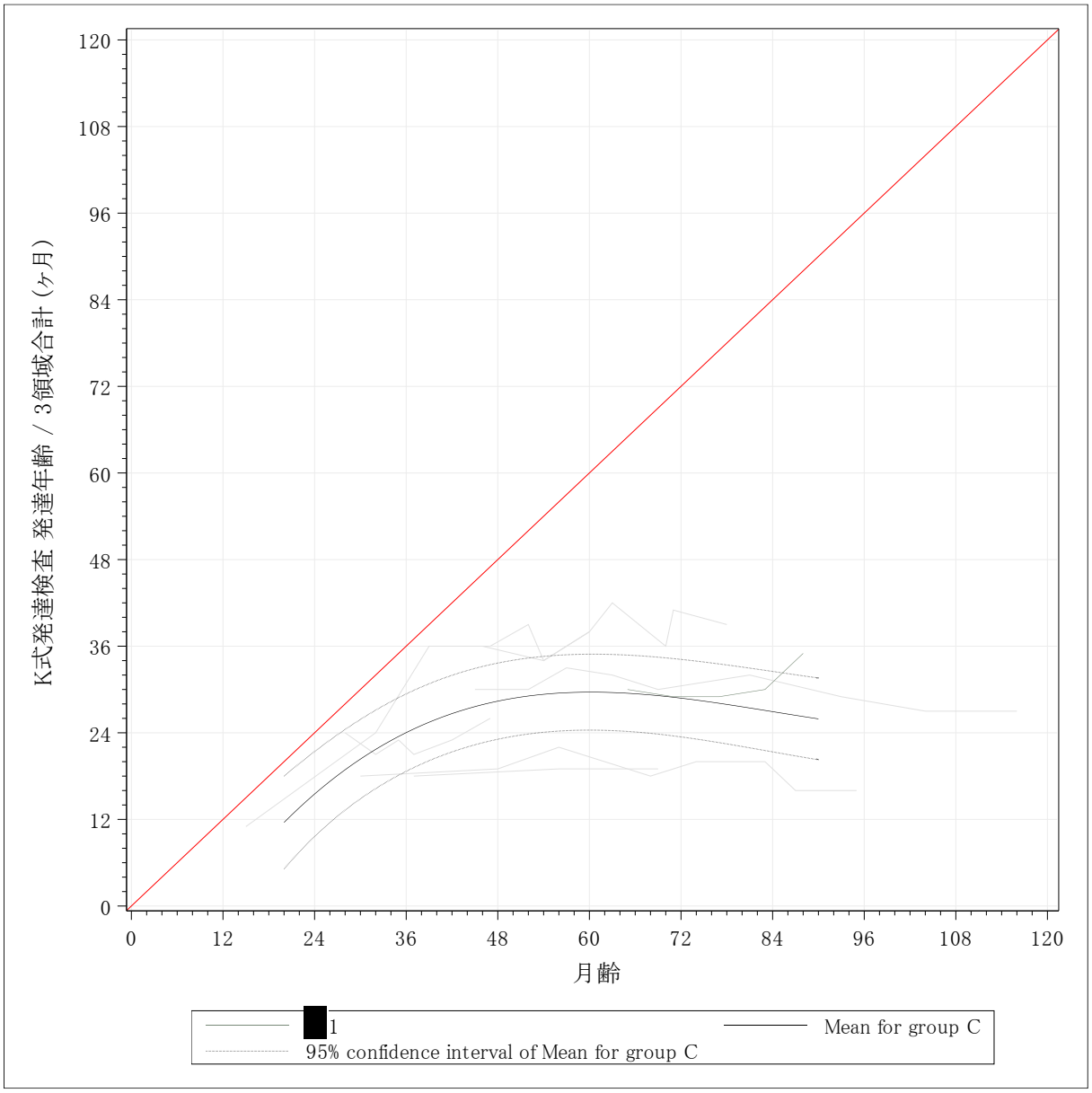
表 2.7.3-9　被験者の経時推移 外部対照集団との比較 新版 K 式発達検査 2001 発達年齢（3 領域合計）（FAS、外部対照集団 C 群、D 群）

単位（ヵ月）

項目		MPS II のタイプ	時点	測定値			スクリーニング時からの変化			スクリーニング時からの変化の差（発達年齢 - 外部対照集団）
				月齢	発達年齢 3 領域合計	外部対照集団最小二乗平均	月齢	発達年齢 3 領域合計	外部対照集団最小二乗平均	
被験者番号	[redacted]3	D	スクリーニング	[redacted]	15	16.077	0	0	0.000	0.000
			24 週	[redacted]	21	21.007	8	6	4.930	1.070
			52 週	[redacted]	24	23.312	15	9	7.235	1.765
			76 週	[redacted]	23	24.002	20	8	7.925	0.075
			100 週	[redacted]	31	24.032	25	16	7.955	8.045
	[redacted]5	D	スクリーニング	[redacted]	21	22.824	0	0	0.000	0.000
			24 週	[redacted]	25	23.921	6	4	1.097	2.903
			52 週	[redacted]	29	24.032	12	8	1.208	6.792
			76 週	[redacted]	33	23.364	18	12	0.540	11.460
			100 週	[redacted]	35	22.362	23	14	-0.462	14.462
	[redacted]6	D	スクリーニング	[redacted]	19	22.824	0	0	0.000	0.000
			24 週	[redacted]	21	23.921	6	2	1.097	0.903
			52 週	[redacted]	22	24.032	12	3	1.208	1.792
			76 週	[redacted]	23	23.364	18	4	0.540	3.460
			100 週	[redacted]	23	22.362	23	4	-0.462	4.462
	[redacted]7	D	スクリーニング	[redacted]	18	24.073	0	0	0.000	0.000
			24 週	[redacted]	19	23.520	6	1	-0.553	1.553
			52 週	[redacted]	19	22.362	12	1	-1.711	2.711
			76 週	[redacted]	19	20.521	19	1	-3.552	4.552
			100 週	[redacted]	17	19.353	23	-1	-4.720	3.720
	[redacted]1	C	スクリーニング	[redacted]	30	29.479	0	0	0.000	0.000
			24 週	[redacted]	29	28.924	6	-1	-0.554	-0.446
			52 週	[redacted]	29	28.089	12	-1	-1.390	0.390
			76 週	[redacted]	30	27.101	18	0	-2.378	2.378
			100 週	[redacted]	35	26.255	23	5	-3.224	8.224
	[redacted]4	D	スクリーニング	[redacted]	36	24.073	0	0	0.000	0.000
			24 週	[redacted]	37	23.520	6	1	-0.553	1.553
			52 週	[redacted]	33	22.362	12	-3	-1.711	-1.289
			76 週	[redacted]	45	20.805	18	9	-3.268	12.268
			100 週	[redacted]	23	19.353	23	-13	-4.720	-8.280
平均値			スクリーニング							0.0000
			24 週							1.2559
			52 週							2.0270
			76 週							5.6989
			100 週							5.1057

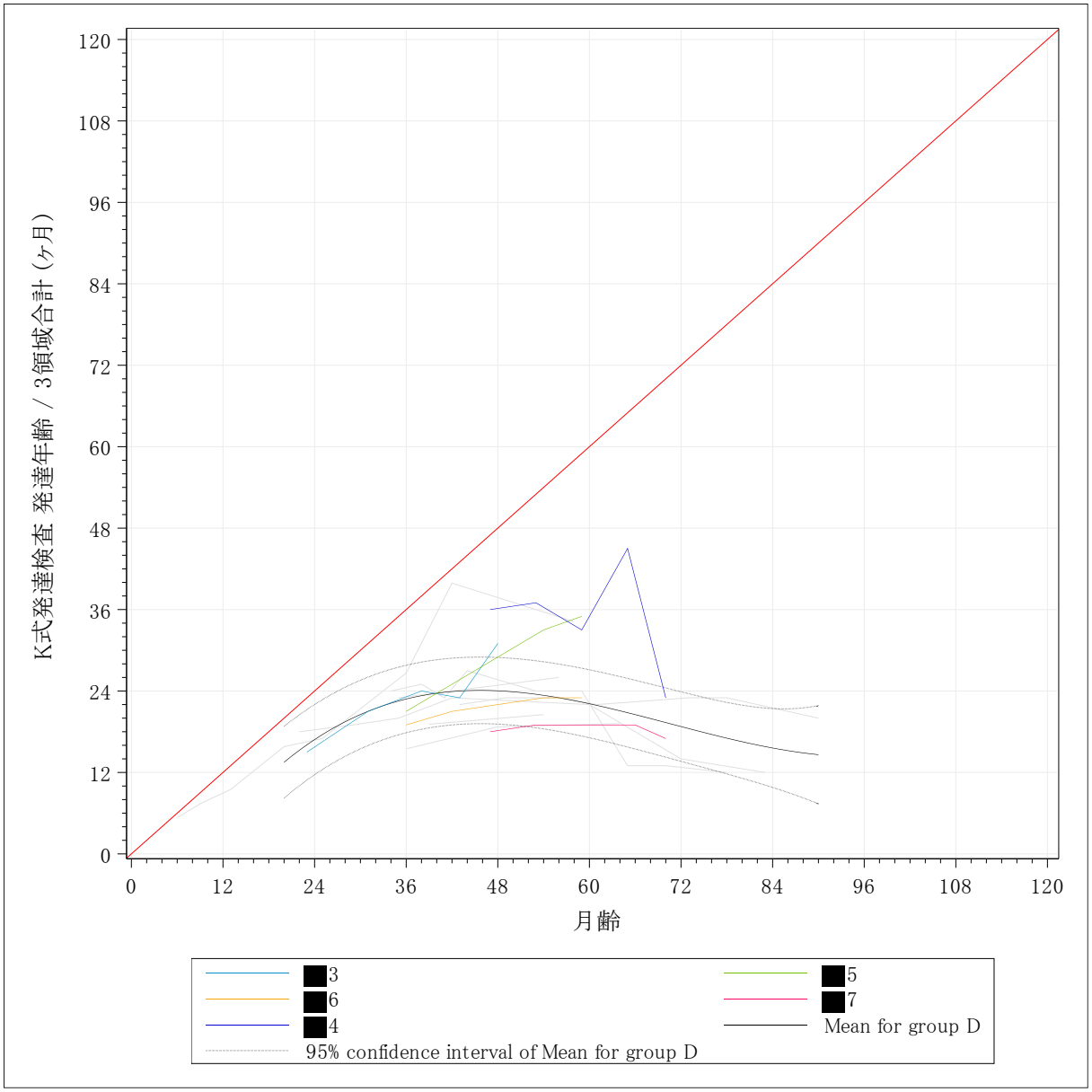
統計解析報告書 5.3.5.2.1.1 表 9.3.3.6 参照

図 2.7.3-8　被験者[redacted]1 及び外部対照集団（C 群）の発達年齢の経時推移
新版 K 式発達検査 2001（3 領域合計）（FAS）



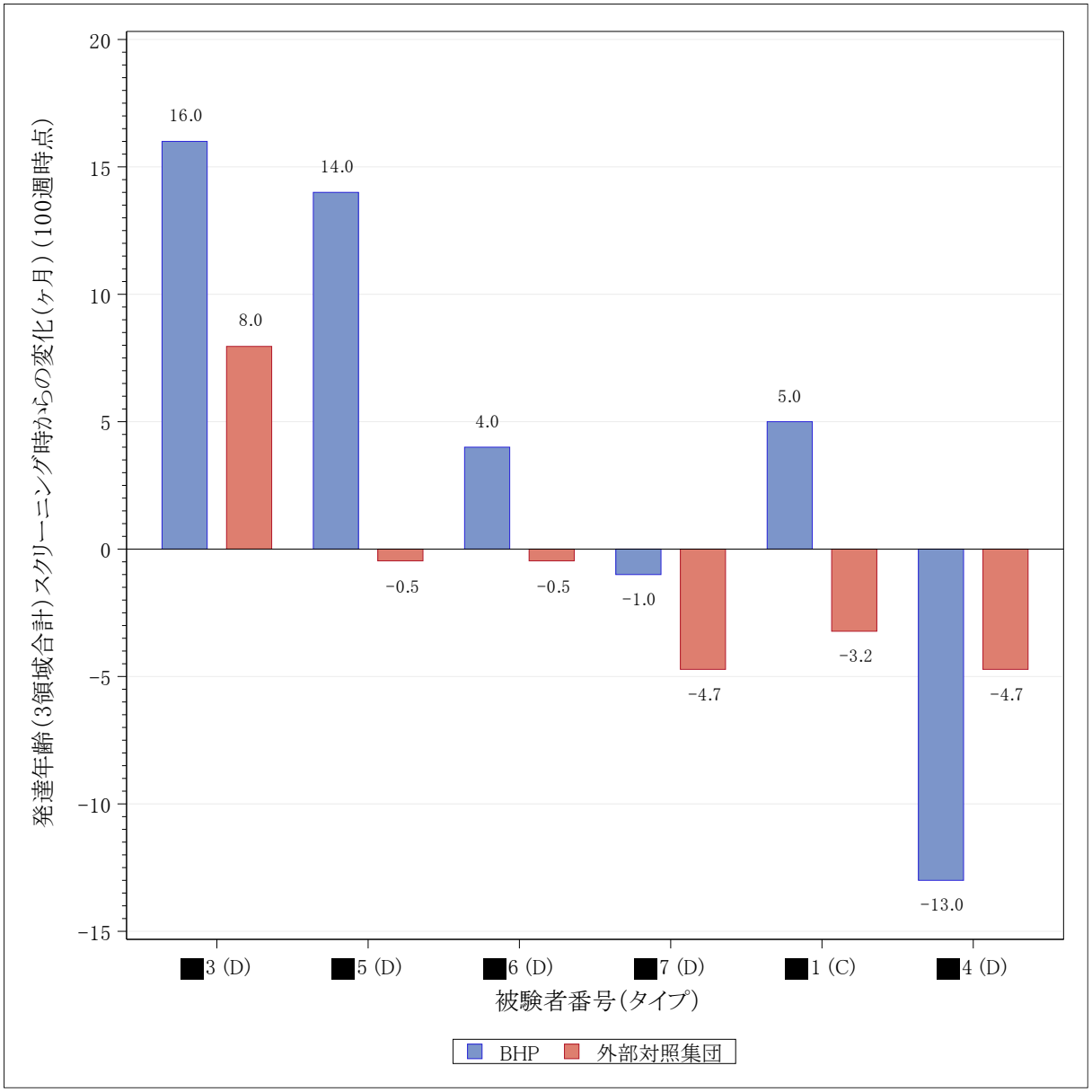
統計解析報告書 5.3.5.2.1.1 図 9.3.3.2 参照

図 2.7.3-9　各被験者及び外部対照集団（D 群）の発達年齢の経時推移
新版 K 式発達検査 2001（3 領域合計）（FAS）



統計解析報告書 5.3.5.2.1.1 図 9.3.3.3 参照

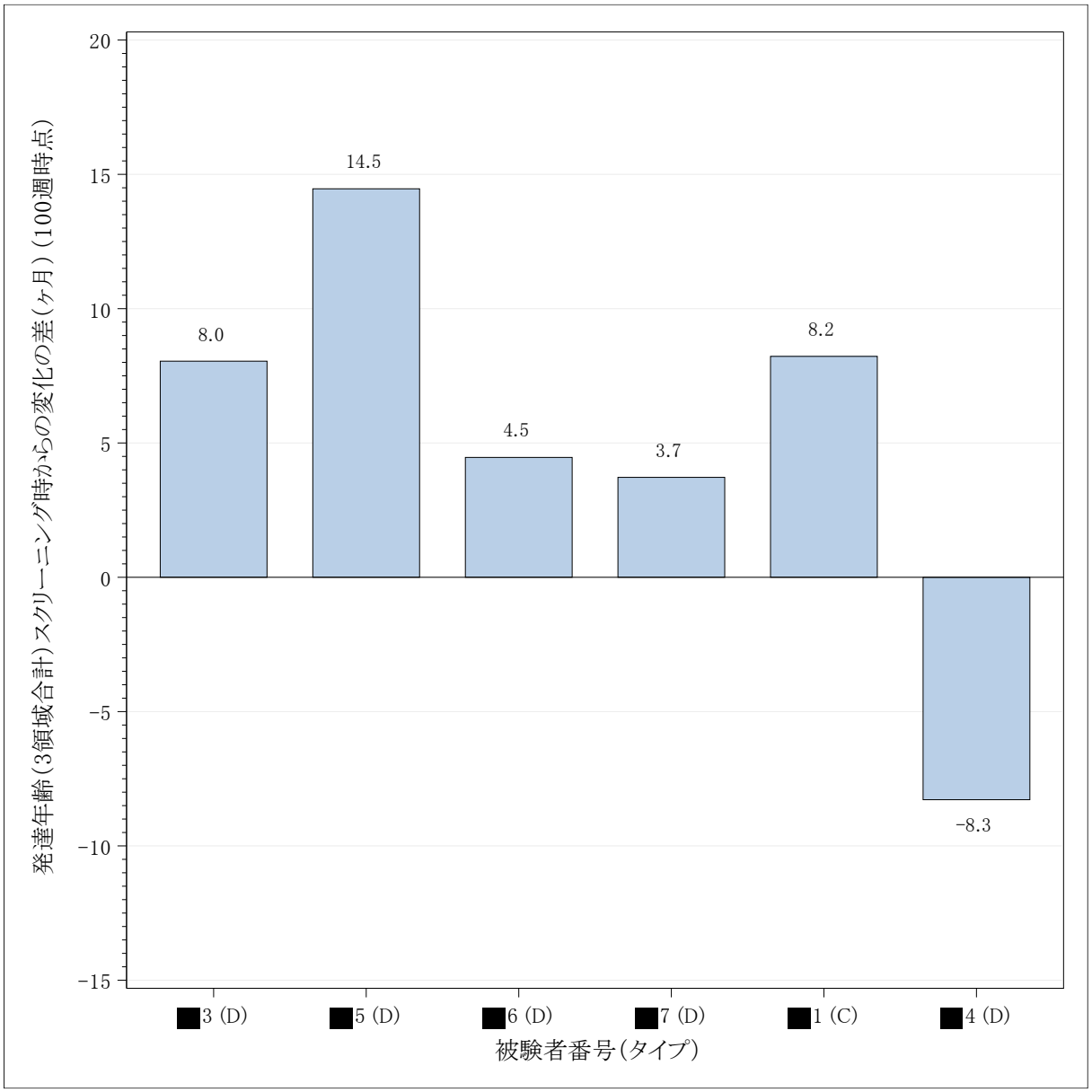
図 2.7.3-10　被験者の発達年齢の変化 外部対照集団との比較（100 週時）
新版 K 式発達検査 2001（3 領域合計）（FAS、外部対照集団 C 群、D 群）



BHP：BHP001 試験の被験者

統計解析報告書 5.3.5.2.1.1 図 9.3.3.7 参照

図 2.7.3-11　被験者の発達年齢の変化 外部対照集団との差（100 週時）
新版 K 式発達検査 2001（3 領域合計）（FAS、外部対照集団 C 群、D 群）



統計解析報告書 5.3.5.2.1.1 図 9.3.3.8 参照

2.7.3.2.2.4　　その他の観察項目

各被験者の発達検査時における特記事項を表 2.7.3-10 に示す。

表 2.7.3-10　新版 K 式発達検査 2001 特記事項 一覧表（FAS）

被験者番号	スクリーニング時	24 週	52 週	76 週	100 週
[redacted]3	心理検査報告書から抜粋 【検査時の様子】 検査中において有意味語の発言はありませんでしたが、母親に対して「あー」と言ったり、表情豊かに要求を伝えたりする様子が見られました。	心理検査報告書から抜粋 〈全領域〉領域間に差があるため慎重に解釈する必要があります。 〈姿勢・運動〉前回不通過だった階段の登降ができるように発達しました。 〈認知・適応〉前回不通過だった積木を積み上げる 2 歳級の課題に成功しました。描画課題でもグルグルと楽しそうに円やらせんを描くことができるようになりました。 〈言語・社会〉検査場面では指さしや有意味語の発言はありませんでしたが、お母様からの聴取によると「ママ、バーバ、パパ、マンマ、ニャンニャン、ワンワン」と数語の表出があり、少しずつ表出言語として獲得されている段階と考えられます。	心理検査報告書から抜粋 【検査時の様子】 検査場面で有意語はありませんでしたが、課題を通過すると検査者に笑顔を向け、表情豊かに相手と関わる様子がありました。 【特徴的な反応と解釈】 〈姿勢・運動〉領域は、前回（2017 年 3 月）以降両足跳びや飛び降りが可能になり、粗大運動の発達が進んでいます。 〈認知・適応〉領域では、積木の積み上げや描画に熱心に取り組む様子が見られました。 〈言語・社会〉領域では、身のまわりの具体物の名前や用途、身体部位の名前について指さしで答えることが可能でした。検査場面では有意語は聞かれませんでしたが、家庭では、語彙が多く聞かれるようになってきているとのことで、身近な物を中心に語彙や理解言語が増えてきていると考えられます。	心理検査報告書から抜粋 【検査時の様子と印象】 挨拶をすると恥ずかしそうにしていましたが、母子分離して検査を行うことが可能でした。検査には素直に応じました。途中難しい課題が続き、関係のない検査道具で遊ぼうとすることもありましたが、検査者の励ましに応じて最後までやり遂げました。検査中は自発的な発語はほとんど見られませんでした。検査後、母が一緒にいる場面では、「くっく」（靴）「はみみ」（鋏）「さんかく」などの発語が見られました。 【所見】 〈全領域〉大きな発達のアンバランスさは示唆されませんでした。 〈言語・社会〉身の回りの物の名称の理解が進んできているようです。	心理検査報告書から抜粋 【検査時の様子と印象】 緊張した様子でしたが、声をかけると、お母様と離れて一人で検査室に入ることができました。途中で席を離れることはなく、検査には協力的でした。 【所見】 〈姿勢・運動〉前回の検査以降、交互に足を出して階段を上ることが可能になりました。 〈認知・適応〉比較的複雑な図形であっても形の違いを区別することができるようになってきました。運筆に関しては、直線は描けるようになってきました。 〈言語・社会〉物の名前や用途を指さしで答える課題はよくできていますが、言葉で答えることが求められると、黙り込んでしまうことがしばしばありました。「泣く」「笑う」という表情の違いは理解していますが、表情と気持ちの対応はまだ曖昧なようです。自分の名前や年齢、性別など、社会的なやりとりの場面で繰り返し問われるような事柄については、今後身についていくことが期待されます。 【今後の支援にあたって】 身近な物と名前の対応について少しずつ知識が蓄えられてきており、表出言語も増えてきていますが、検査場面のように慣れない場所では緊張して黙り込んでしまうところがあるようです。

表 2.7.3-10　新版 K 式発達検査 2001 特記事項 一覧表（FAS）（続き）

被験者番号	スクリーニング時	24 週	52 週	76 週	100 週
■5	心理検査報告書から抜粋 【所見】 「認知・適応」領域では、検査道具への関心は高く、道具を提示すると自ら操作し始め、好奇心旺盛です。少し難しい課題でも、試行錯誤できています。また、他者の反応を期待したり、他者への関心が高まったりしていますが、模倣して課題を行うことはまだ難しいようです。 「言語・社会」領域では、表現するよりも言葉の理解のほうが進んでおり、身の回りの物の名称は理解できています。	検査報告書から抜粋 【所見】 〈全領域〉前回検査と比較すると「姿勢・運動」領域に伸びが見られるなど、各領域間に差が見られるようになりました。 〈姿勢・運動〉不安定さはありますが、ジャンプができるようになりました。祖母からの聞き取りでは、ゆっくりであれば一人で交互に足を出して階段を上れるとのことです。 〈認知・適応〉指示に従って道具を操作したり、模倣しようとしたりする姿勢がしっかりと見られるようになりました。また、積木を前回より高く積むことができたり、具体物を操作しながら大小を把握したり、複雑な形の弁別ができました。手先の巧緻性や目で見て理解する力をつけてきています。 〈言語・社会〉検査者や祖母が話していることは前回よりも理解できていることが多いようで、話の内容に合わせて表情を変えたり、ジェスチャーや返事をしたりしました。ジェスチャーや指さししながら「これ」と言っており、名称は出ないものの意思表示することができていました。	心理検査報告書から抜粋 【検査時の様子】 前回は保護者同室で検査を実施しましたが、今回はスムーズに離れることができ、一人で検査を受けられました。課題ができると、自分で拍手をして嬉しそうな表情を見せました。 【所見】 〈全領域〉前回と比較すると、言語面の成長が見られました。 〈姿勢・運動〉足取りはしっかりしており、身体面の安定感が出てきました。 〈認知・適応〉なかなか完成しなくても諦めず繰り返し取り組む姿勢が見られました。 〈言語・社会〉領域では成長が見られ、今回の検査では不通過となった課題でも、獲得しつつある様子が窺われました。大小の概念や色は獲得されています。	心理検査報告書から抜粋 【検査時の様子】 検査者と会うのも 4 回目でしたが、話しかけると恥ずかしそうな表情をして母の腕にくっつく様子が初めて見られました。検査に誘うとスムーズに分離でき、検査者と手をつないで移動しました。 【所見】 〈全領域〉前回の検査結果と比較して、一定のペースで成長していることがうかがわれます。 〈認知・適応〉手本を見て同じものを描くことができるようになりました。まだ角を描くことは難しいようでしたが、円を描くときには、始点と終点を丁寧に合わせる様子も見られました。また、前回と比較して、検査者を模倣して課題に取り組む範囲が広がるなど、指示に従うことや、真似をする姿勢が獲得されてきていると言えます。 〈言語・社会〉「お腹空いたらどうする？」などの簡単な質問に答えることがきるようになり、言葉でのやりとりが可能になってきています。	心理検査報告書から抜粋 【検査時の様子】 課題が難しいときには、「分からない」と言いました。 【所見】 〈全領域〉指示に従うよりも、自分がやりたいことをしたり、自分が伝えたいことを口にしたりすることがありました。また、間違えたくない・恥ずかしいといった情緒面の成長もあるようでした。 〈認知・適応〉声かけをすると手本や検査者の動きに注目し、模倣しようとする行動が見られました。 〈言語・社会〉語彙が増えています。数えられる数も 10 までと大きな数まで数えられるようになりました。姓や性別を聞くと、「お兄ちゃん」と答えました。自分のことについて聞かれていることは分かっているようです。 【今後の方針】前回検査時と比較すると、語彙が増えており、身近な物の名前を言うことができるようになっています。自分がやりたいことや言いたいことがはっきりしてきたようです。

表 2.7.3-10　新版 K 式発達検査 2001 特記事項 一覧表（FAS）（続き）

被験者番号	スクリーニング時	24 週	52 週	76 週	100 週
[redacted]6	心理検査報告書から抜粋 【所見】 〈全領域〉3 つの領域の間に差が見られます。そのため、全領域の発達指数及び発達年齢の解釈には十分な注意が必要です。 〈姿勢・運動〉自立歩行はできますが、階段は支持があってもまだ登ることが難しいようです。 〈言語・社会〉指さし行動、語彙 3 語（マンマ、オイチイ、アンパンなど／聴取による）が見られます。ただし、指さしは本人が興味を持った物に対してのみ使用しており、検査者が口頭で伝えた物を指さすことはありませんでした。	心理検査報告書から抜粋 【所見】 〈姿勢・運動〉支えがある状態であれば、自分の力で階段を登ることができるようです。 〈認知・適応〉前回よりもさらに積木をバランス良く高く積むことができました。簡単な形のマッチングも可能なようです。横線模倣ができ、同じものを描こうとする意欲が見られました。 〈言語・社会〉前回の検査時には、指さし行動は本人の興味の対象にのみ使用されていたとのことですが、今回は検査者の問いに対して指さしで答える様子も見られました。 【今後の方針】 検査場面では、指さしやハイタッチなど非言語的なコミュニケーションを積極的にとる様子が見られました。また、自身の関心が向いたものでは他者のやり方を取り入れる力も育ってきているようです。	心理検査報告書から抜粋 【検査時の様子】 検査中、用具を用いて検査者に「いないいないばあ」をするなど、親和性が見られました。 【所見】 〈姿勢・運動〉手すりを用いれば一人で階段を登り降りすることができるようです。 〈認知・適応〉やや複雑な形を見分けて指で示すことが可能です。積木の問題は、前回と同じようにバランス良く高く積み上げることができました。 〈言語・社会〉今回の検査では得点につながりませんでしたが、日常生活で使う簡単な名詞を指さす問題では 6 問中 3 問に答えることができました。この問題は前回検査時に無反応であった問題であり、名詞の理解や、相手の話を聞いて答える力が本人のペースで伸びていることが窺えます。 【今後の方針】 結果の数値には直接反映されませんが、前回の検査と比較し、相手の話を聞き、言われたことに「これ」「こっち」と答えるやりとりが多く見られました。	心理検査報告書から抜粋 【検査時の様子】 これまでの検査では母と同室で検査を実施していましたが、今回は検査者と二人で検査を実施しました。母子分離の際はスムーズに別れています。入室後も不安になる様子は見られませんでした。【所見】 〈認知・適応〉前回検査時と比べ、3 ヵ月の伸びが見られます。積木を積む、鉛筆で書くといった、物の用途に合わせた操作が可能です。得点にはつながりませんでしたが、検査者の手本に合わせて同じ動きをしようとするなど、模倣の姿勢が見られました。また、複数の大きさのコップを片付ける問題では、コップを大きさ順に並べて遊ぶ姿が見られ、大きさの概念を獲得しつつあることがうかがえます。 【今後の方針】 前回検査時と比較し、大きな数値の変化はありませんが、数値に直接反映されない部分での変化が見られ、本人のペースで成長をしていることがうかがえます。相手の話を聞く、待つ、応じるというコミュニケーションの土台となる部分の伸びが見られるため、今後も本人の興味関心に合わせた遊びに大人が加わるなかで、相手に関心を向け、待つ、応じるといった姿勢を伸ばしていけると良いでしょう。	心理検査報告書から抜粋 【検査時の様子】 お母様との分離はスムーズでした。検査や検査者に対する拒否や離席はなく、楽しんで検査に取り組みました。 【所見】 〈姿勢・運動〉手すりを使って階段の昇降ができる他、基本的な生活動作は概ね可能のようです。両足跳びはまだ難しいようでしたが、お母様より、運動に対しては元来慎重であるとのことでした。 〈認知・適応〉形の識別や入れ子を使った検査には好んで取り組みました。基本図形の弁別は可能で、積木もバランス良く高く積み上げられました。筆記はまだ不安定で、丸をぐるぐる描くことや横線を描くことはできましたが、縦線や見本と同じ図形を模写することは難しいようでした。 〈言語・社会〉検査中に単語はあまり聞かれませんでしたが、お母様からの聞き取りにおいて、日常では単語がいくつか出ていることが確認されました。語彙については、身のまわりの具体物の絵を見て指さしして答える課題では 6 問中 4 問正答し、物の名称が徐々に理解されていることがうかがえました。課題ができると「あったよー！」と検査者と目を合わせて喜び、気持ちを共有しようとする様子が見られました。

表 2.7.3-10　新版 K 式発達検査 2001 特記事項 一覧表（FAS）（続き）

被験者番号	スクリーニング時	24 週	52 週	76 週	100 週
■7	心理検査報告書から抜粋 【検査時の様子】 検査中、ハイチェアから降りるなど、座っていることが難しかったです。 【所見】 〈全領域〉各領域間に差が見られるため、慎重に解釈する必要があります。 〈姿勢・運動〉ハイチェアの登り降りは一人でできていますが、バランスの悪さが見られました。また、座位を保持することが難しいようでした。 〈認知・適応〉検査道具には関心を示しますが、本人の興味・関心が優先される傾向が強く、指示に従ったり、模倣したりして課題を行う姿勢はまだ見られませんでした。 〈言語・社会〉母に促されて語尾や始めの音を真似したり、喃語で要求をしたり、表現して他者に伝えようとする意欲はありました。	心理検査報告書から抜粋 【検査時の様子】 検査に対する意欲は興味関心に左右されやすい傾向がありましたが、終始機嫌良く取り組むことができました。 【所見】 〈認知・適応〉本人は物の形には全般的に興味を持っている様子で、丸や四角の弁別や、穴に合う形の積木を見つけて入れるといった課題は可能でした。 〈言語・社会〉観察場面では意味のある言葉の発語は聞かれませんでしたが、家庭では、「パパ」「ママ」「ブーブー」「きりん」など本人の好きなもの、興味のあるものについて話すことがあるようです。	心理検査報告書から抜粋 【検査時の様子】 用具で顔を隠しながら検査者をうかがい見て、目が合うと笑うといった総合的なやりとりを楽しむ姿も見られました。 【所見】 〈姿勢・運動〉手すりに頼らずに身体を支えて階段を上り下りすることができるようです。 〈認知・適応〉お母様のお話では、最近は玩具を投げたり叩いたりすることで、音や手に伝わる感覚を楽しむ様子が多く見られているとのことです。 〈言語・社会〉今回の検査場面では意味のある発語は確認できませんでしたが、家庭では「パパ」「ママ」「まめ」など本人の好きなものについて話すことがあるようです。	心理検査報告書から抜粋 【検査時の様子】 お母様の話では、この一週間ほどの間、体調不良のため服薬をしているとのことでした。今回の検査は体調不良や服薬の影響を考慮する必要があります。 【所見】 〈姿勢・運動〉低い段差から飛び降りたり、片足ずつ使い階段を上ったりすることができます。 〈認知・適応〉積木は 2 つまで積むことが可能でしたが、積木を叩くことが目的となり、2 つ以上積むことには難しさがありました。お母様からの聴取では、家庭では大きなブロックを積み重ねて遊ぶことがあるようです。どの用具も、叩いたり、こすり合わせたり、揺らすことで音を鳴らして遊ぶ姿が見られました。 〈言語・社会〉検査中に意味のある発語は確認できませんでしたが、欲しい物があるときに声を出して手を伸ばす姿が見られました。お母様からの聴取では、家庭では「パパ」「行く」などの発語があり、自発的に話すよりも人の真似（多くは父）をして言葉を発することが多いようです。 【今後の方針】 今回の検査では、検査者の指示を聞いて、応じるといったやりとりには難しさがありましたが、お母様からの聴取では、幼稚園に通うようになってから人と一緒に遊ぶことを喜び、楽しむことが増えたと語られています。	心理検査報告書から抜粋 【所見】 〈姿勢・運動〉ジャンプはまだ難しいようですが、低い段差から飛び降りたり、片足ずつ階段を上ったりすることができます。検査時に使用したハイチェアも一人で登り降りできました。 〈認知・適応〉角板を穴に入れたり、はめ板（円と三角）をはめたりすることができました。 〈言語・社会〉検査中に意味のある発語は確認できませんでしたが、検査終了時に母に促されて不明瞭ながら「ありがとう」を言おうとする様子は見られました。指さしはしないが、母の手を取ってクレーン動作で要求をすることはあるようです。

表 2.7.3-10　新版 K 式発達検査 2001 特記事項 一覧表（FAS）（続き）

被験者番号	スクリーニング時	24 週	52 週	76 週	100 週
[redacted]1	発達年齢において、運動面は前回と変わりないようですが、認知面・言語面では伸びが見られます。 〈運動面〉 前回同様両足で身体を支えることができますが、階段など不安定なところでは手すりが必要なようです。またトランポリンではジャンプすることができるようですが、地面を蹴り上げる力が十分でないようで、ジャンプはできないようです。 〈認知面〉 前回と比較して、複雑な形を平面的に正しく判別する力は身についているようです。大きさの違いに注目して試行錯誤したり、見本を真似て立体的な物を組み立てたりする力も身についています。ただし立体的な物では複雑な形を捉えることは難しいようです。また折り紙など手指の細かな動きを必要とする課題では拒否が強いようです。描画では、図板を見ながら描く姿勢が身につき、円を描くことができました。“目”と描き加えるなど、絵として描く力も少しずつ身についているようです。 〈言語面〉 身近な物の名前や色の名前など、前回よりもさらに語彙を増やしているようです。ただし概念は十分に身についていません。数概念では、10 までの単純な数え上げはできるようですが、物と対応させて数え上げることはできないようです。自己紹介のやりとりでは、自身の名前を伝えることができるようになりました。	〈姿勢運動〉手すりで登降はできるが、交互に足を出すのは困難。トランポリン上ではジャンプ可だが地面の上では不可。 〈認知適応〉四角構成例後ができないが形の弁別は可能。 〈言語社会〉2 数復唱は不可、身近な物の名前や色、大きさなど抽象的な概念がついてきているが、前回答えられた物の名前が回答できないなど、全体的な発達年齢に変化はなし。	PARS 35 点（2015 年 12 月 4 日は 29 点） 〈運動面〉ジャンプや飛び降りは可能だが、階段は一段ずつそろえて昇降。 〈認知〉平面的な形は判別できるが立体は苦手。単純な物は見たまま描けるが、線が交差するなど複雑化すると困難。 〈言語〉動作を表す語彙や抽象概念は難しそう。物のイメージと名前は少しずつ身についてきている。	[運動]両足で体を支え、ジャンプは可能だが少し高いところは怖くて不可。階段では足を交互に上げることはできない。ケンケンもまだ。 [認知]検査への意欲はこれまで以上で、自分への興味だけでなく他者にも注意を向けて真似ようとする姿勢が見られた。形を正確に把握するのは困難。 [言語]感情語など抽象的な概念も少しずつ身についてきている。名前や簡単な応答はできる場合もあるが、話の内容を理解できていないこともあり。相手の指示よりは目に入ったものに反応することも。数字は読めるが、量として捉えたり数え上げたりするのは困難。	両足でジャンプはできるが上の段からジャンプして降りるのは困難、階段は手すりや支えを用いて一人で登れるが、交互に足を出すのは困難。図形を見分けたり、積み木を組み合わせて図形や立体を作ったりできるが、手順を真似して取り組むのは困難。十字は書けるが円を丁寧に書くのは困難。色の名前は答えられるが、大小の比較など抽象的な概念の理解は困難。姓を答えるのも困難。

表 2.7.3-10　新版 K 式発達検査 2001 特記事項 一覧表（FAS）（続き）

被験者番号	スクリーニング時	24 週	52 週	76 週	100 週
[redacted]4	〈運動〉段差が小さければ手すりを持ち階段の昇降が可能。交互に出すのは困難。 〈認知〉自身の興味を優先しやすく、指示に従えない場合もあり。積み木を積み上げたり折り紙をしたりは可能。平面的に物を判別したり、目に見えない重さを比べたりする力はあり。 〈言語〉語彙や概念は身についており、家では 10 まで数えられるが気分しだいでしない場合もあり。日常会話レベルなら年齢相応の応答が可能。	〈運動面〉両足で身体を支えられる、階段などのバランスの悪い所でも足を交互に出して上られる。片足立ちは困難。 〈認知〉よく似た形であっても判別できる。積み木を積んだり、手本に注目して線を描けたりできるが、真似は困難。 〈言語〉色や物の名前だけでなく、大きさや長さなど抽象概念も身についてきている、氏名年齢を自身で言える。言葉を組み合わせて抽象概念を伝えるのは困難。数を数えるのは可能。	〈運動〉両足で体を支え、歩いたりジャンプをしたりは可能だが、空中でバランスを保つのは困難、高いところから踏み切って両足着地はできない。片足立ちも不可。 〈認知〉形の違いに注目し、判別したり組み合わせて別の形にしたりはできるが、真似は困難。目で見た複数の位置を数分間記憶するのも可能。 〈言語〉物や色の名前、大きさや長さなど抽象概念も身についている。左右の違いも分かるが、数の概念はまだ。やり取りは概ねできているが、時折質問から大きく外れた回答をする場合もあり。	段の上からジャンプ、交互に足を出しながら階段を上るのは可能。ケンケンは困難。見た物の特徴を捉えて同じ物を探す力はあるが、細部の特徴を見分けることが困難。身の回りの物や大小の概念はあり、色の名前や長短の比較、表情を表す言葉の理解は困難。初めてのことや慣れないことは一度で理解するのは困難。	〈運動〉交互に足を出して階段を上がれるがケンケンは難しい。三輪車がこげるようになった。 〈認知〉簡単な形を見分けたり、慎重に積み木を上げたりすることができる。物の位置の記憶は数秒できるが数分は困難。 〈言語〉絵を見て名前を答えるのが困難になりつつあり。名前は言えるが年齢は困難。全体的に注意がそれる場面が多く、発達年齢の解釈には注意が必要。

統計解析報告書 5.3.5.2.1.1 表 9.3.1.5 参照

2.7.3.2.2.5　その他の評価項目

2.7.3.2.2.5.1　尿中ウロン酸量

尿中ウロン酸量の各被験者の測定値及び平均値を表 2.7.3-11 に示す。100 週までの投与で 6 例中 4 例が 52 週時に最低値を示したものの、経時変化に一定の傾向は認められなかった。

表 2.7.3-11　尿中ウロン酸量の測定値（FAS）

単位（mg/g creatinine）

被験者番号	投与開始時	4週	8週	16週	24週	36週	52週	76週	100週
[redacted]3	203.0	117.0	75.6	153.0	128.0	111.0	47.6	127.0	128.0
[redacted]5	113.0	90.7	134.0	121.0	110.0	124.0	55.0	94.0	126.0
[redacted]6	148.0	177.0	128.0	215.0	147.0	154.0	63.0	176.0	161.0
[redacted]7	118.0	79.7	85.1	45.8	86.9	34.0	61.6	61.1	43.0
[redacted]1	12.1	51.3	39.8	41.7	46.8	64.3	20.5	49.6	54.0
[redacted]4	92.0	115.0	135.0	103.0	140.0	109.0	86.4	90.1	107.0
平均値	114.35	105.12	99.58	113.25	109.78	99.38	55.68	99.63	103.17

統計解析報告書 5.3.5.2.1.1 表 10.1.1.1 参照

2.7.3.2.2.5.2　血清中イズロン酸-2-スルファターゼ濃度

血清中 IDS 濃度の各被験者の測定値及び平均値を表 2.7.3-12 に示す。血清中 IDS 濃度の経時変化に一定の傾向は認められなかった。

表 2.7.3-12　血清中イズロン酸-2-スルファターゼ濃度の測定値（FAS）

単位（ng/mL）

被験者番号	投与開始時	8 週	24 週	52 週	100 週
[redacted]3	63.0	BLOQ（感度以下）	119.0	BLOQ（感度以下）	BLOQ（感度以下）
[redacted]5	BLOQ（感度以下）	68.8	BLOQ（感度以下）	102.0	52.3
[redacted]6	BLOQ（感度以下）	BLOQ（感度以下）	BLOQ（感度以下）	BLOQ（感度以下）	55.6
[redacted]7	BLOQ（感度以下）	69.9	BLOQ（感度以下）	172.0	73.1
[redacted]1	154.0	117.0	117.0	63.5	57.5
[redacted]4	58.1	BLOQ（感度以下）	BLOQ（感度以下）	BLOQ（感度以下）	54.5
平均値	45.85	42.62	39.33	56.25	48.83

BLOQ（感度以下）は 0.0 として平均値を算出

統計解析報告書 5.3.5.2.1.1 表 10.2.1.1 参照

2.7.3.2.2.5.3　脳脊髄液中イズロン酸-2-スルファターゼ濃度

脳脊髄液中 IDS 濃度の各被験者の測定値及び平均値を表 2.7.3-13 に示す。投与開始時に被験者[redacted]6 の測定値が得られた以外は、全て検出感度以下の濃度であった。

表 2.7.3-13　脳脊髄液中イズロン酸-2-スルファターゼ濃度の測定値（FAS）

単位（ng/mL）

被験者番号	投与開始時	8週	24週	52週	100週
[redacted]3	BLOQ（感度以下）	BLOQ（感度以下）	BLOQ（感度以下）	BLOQ（感度以下）	BLOQ（感度以下）
[redacted]5	BLOQ（感度以下）	BLOQ（感度以下）	BLOQ（感度以下）	BLOQ（感度以下）	BLOQ（感度以下）
[redacted]6	846.0	BLOQ（感度以下）	BLOQ（感度以下）	BLOQ（感度以下）	BLOQ（感度以下）
[redacted]7	BLOQ（感度以下）	BLOQ（感度以下）	BLOQ（感度以下）	BLOQ（感度以下）	BLOQ（感度以下）
[redacted]1	BLOQ（感度以下）	BLOQ（感度以下）	BLOQ（感度以下）	BLOQ（感度以下）	BLOQ（感度以下）
[redacted]4	BLOQ（感度以下）	BLOQ（感度以下）	BLOQ（感度以下）	BLOQ（感度以下）	BLOQ（感度以下）
平均値	141.00	0.00	0.00	0.00	0.00

BLOQ（感度以下）は 0.0 として平均値を算出

統計解析報告書 5.3.5.2.1.1 表 10.2.2.1 参照

2.7.3.2.2.6　統計・解析上の論点

2.7.3.2.2.6.1　共変量による調整

共変量による調整は行わなかった。

2.7.3.2.2.6.2　脱落または欠測値の取扱い

欠測値の補完は行わなかった。

2.7.3.2.2.6.3　中間解析およびデータモニタリング

全ての被験者の観察を 52 週及び 100 週まで完了した時点で解析を実施し、中間報告書（5.3.5.2.1 参照）を作成した。

2.7.3.2.2.6.4　多施設共同治験

本治験は、2 医療機関で実施したが、施設を考慮した解析は行わなかった。

2.7.3.2.2.6.5　多重比較・多重性

多重性の調整は行わなかった。

2.7.3.2.2.6.6　患者の「有効性評価の部分集団」の使用

本治験では、有効性の解析対象集団として FAS のみを設定したため、本項目は該当しない。

2.7.3.2.2.6.7　同等性を示すことを意図した実対照薬を用いた試験

本治験は、該当しない。

2.7.3.2.2.6.8　部分集団の検討

部分集団での検討は行わなかった。

2.7.3.2.2.7　　個別反応データの作表

有効性に関する各被験者の個別データ一覧を、中間報告書 5.3.5.2.1 付録 16.2.6 に添付した。

2.7.3.2.2.8　　薬剤の用量、薬物濃度およびそれらと反応との関係

被験者ごとの治験薬の投薬状況一覧を中間報告書 5.3.5.2.1 付録 16.2.5 に添付した。

2.7.3.2.2.9　　薬物-薬物および薬物-疾患の相互作用

本治験では、検討しなかった。

2.7.3.2.2.10　　被験者ごとの表示

個々の被験者のデータは中間報告書 5.3.5.2.1 付録 16.2.6 に示す。

2.7.3.2.3　　有効性の結論

MPS II 患者を対象としたイデュルスルファーゼ ベータを ICV 投与したときの有効性を 6 例で検討した。主要評価項目として、CSF 中 HS 濃度の各被験者の測定値及び平均値を評価した。

- 被験者番号[redacted]3 は、投与開始時 15.0 μg/mL、投与開始後 52 週時 6.5 μg/mL、100 週時 4.5 μg/mL であり、100 週時は投与開始時から 70.0%低下した。
- 被験者番号[redacted]5 は、投与開始時 7.9 μg/mL、投与開始後 52 週時 2.1 μg/mL、100 週時 1.9 μg/mL であり、100 週時は投与開始時から 75.9%低下した。
- 被験者番号[redacted]6 は、投与開始時 9.7 μg/mL、投与開始後 52 週時 3.2 μg/mL、100 週時 2.3 μg/mL であり、100 週時は投与開始時から 76.3%低下した。
- 被験者番号[redacted]7 は、投与開始時 6.1 μg/mL、投与開始後 52 週時 2.2 μg/mL、100 週時 1.2 μg/mL であり、100 週時は投与開始時から 80.3%低下した。
- 被験者番号[redacted]1 は、投与開始時 2.5 μg/mL、投与開始後 52 週時 1.6 μg/mL、100 週時 1.5 μg/mL であり、100 週時は投与開始時から 40.0%低下した。
- 被験者番号[redacted]4 は、投与開始時 5.3 μg/mL、投与開始後 52 週時 1.8 μg/mL、100 週時 2.0 μg/mL であり、100 週時は投与開始時から 62.3%低下した。
- 被験者平均値は、投与開始時 7.75 μg/mL、投与開始後 52 週時 2.90 μg/mL、100 週時 2.23 μg/mL であり、100 週時は投与開始時から 71.2%低下した。
- 全ての被験者において、投与開始後 100 週時の測定値が投与開始時の測定値から低下した。
- 投与開始後 100 週時の測定値が投与開始時から 50%以上低下した被験者は、6 例中 5 例（83.3%）であった。

副次評価項目として、発達年齢（ヵ月）を姿勢・運動、認知・適応、言語・社会、3 領域合計の項目にて検討した。

- 発達年齢（姿勢・運動）の平均値は、スクリーニング時 19.7 ヵ月、投与開始後 24 週時 26.2 ヵ月、52 週時 27.5 ヵ月、76 週時 32.2 ヵ月、100 週時 31.0 ヵ月であった。
- 発達年齢（認知・適応）の平均値は、スクリーニング時 24.0 ヵ月、投与開始後 24 週時 26.5 ヵ月、52 週時 26.5 ヵ月、76 週時 30.5 ヵ月、100 週時 28.8 ヵ月であった。
- 発達年齢（言語・社会）の平均値は、スクリーニング時 21.3 ヵ月、投与開始後 24 週時 22.7 ヵ月、52 週時 24.0 ヵ月、76 週時 26.3 ヵ月、100 週時 24.7 ヵ月であった。

- 発達年齢（3 領域合計）の平均値は、スクリーニング時 23.2 ヵ月、投与開始後 24 週時 25.3 ヵ月、52 週時 26.0 ヵ月、76 週時 28.8 ヵ月、100 週時 27.3 ヵ月であった。
- 各項目ともスクリーニング時よりも投与開始後から 76 週までに増加傾向が見られ、76 週以降は微減傾向が認められた。

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

1 試験によるデータパッケージのため、該当しない。

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

BHP001 試験では、被験者の頭部に植込み型 CSF リザーバを装着し、イデュルスルファーゼ　ベータを 4 週間に 1 回の間隔で ICV 投与した。低用量から開始し、漸増投与としたが、1 mg 及び 10 mg では 6 例のいずれにも安全性上の大きな懸念は認められず、また 30 mg でも同様に安全性上の大きな懸念は認められなかった。したがって、脳脊髄液中のヘパラン硫酸濃度の十分な低下と安全性の双方を鑑み、全例で 30 mg の用量が選択された。また、本疾患における中枢神経障害は進行性であり、早期に治療用量に到達させることが重要と考えられる。このことから、開始用量を 30 mg とした CKK001 試験を現在実施している。

CKK001 試験は、重症型のムコ多糖症 II 型患者を対象とし、イデュルスルファーゼ　ベータを ICV 投与したときの有効性及び安全性を評価する非対照オープンラベル試験である。植込み型 CSF リザーバを用い、イデュルスルファーゼ　ベータ 30 mg を 4 週間に 1 回の間隔で ICV 投与する。本試験は、目標被験者数 8 例に対して 4 例への ICV 投与を開始している（2020 年 9 月現在）。この 4 例に対し、初回から 30 mg を投与したが、大きな懸念は認められなかった。

2.7.3.5　効果の持続、耐薬性

2016 年 7 月より治験が開始され、2019 年 2 月時点で 100 週までのデータが収集されている。イデュルスルファーゼ　ベータの 100 週間 ICV 投与により、MPS II 患者の経時的な CSF 中 HS 濃度低下が確認された（表 2.7.3-2、図 2.7.3-2）。

2.7.3.6　付録

必要な付録は第 5 部に添付した。

イデュルスルファーゼ　ベータ
ヒュンタラーゼ

第 2 部 CTD の概要
2.7 臨床概要
2.7.4 臨床的安全性の概要

クリニジェン株式会社

略号一覧表

略語・用語	内容
CSF（Cerebrospinal fluid）	脳脊髄液
ICV（Intracerebroventricular）	脳室内
MedDRA（Medical Dictionary for Regulatory Activities）	ICH 国際医薬用語集
MPS II（Mucopolysaccharidosis type II）	ムコ多糖症 II 型
PT（Preferred term）	基本語
SOC（System organ class）	器官別大分類

目次

頁
略号一覧表 2
2.7.4 臨床的安全性の概要 5
2.7.4.1 医薬品への曝露 5
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 5
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 6
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 7
2.7.4.2 有害事象 9
2.7.4.2.1 有害事象の解析 9
2.7.4.2.1.1 比較的よくみられる有害事象 9
2.7.4.2.1.1.1 有害事象 9
2.7.4.2.1.1.2 副作用 11
2.7.4.2.1.2 死亡 12
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 12
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 16
2.7.4.2.1.5 器官別または症候群別有害事象の解析 16
2.7.4.3 臨床検査値の評価 18
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見および安全性に関連する他の観察項目 19
2.7.4.5 特別な患者集団および状況下における安全性 20
2.7.4.5.1 内因性要因 20
2.7.4.5.2 外因性要因 20
2.7.4.5.3 薬物相互作用 20
2.7.4.5.4 妊娠および授乳時の使用 20
2.7.4.5.5 過量投与 20
2.7.4.5.6 薬物乱用 20
2.7.4.5.7 離脱症状および反跳現象 20
2.7.4.5.8 自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害 20
2.7.4.6 市販後データ 20
2.7.4.6.1 臨床開発計画中の累積使用被験者数 20
2.7.4.6.2 市販後の使用経験に基づく使用患者数 20
2.7.4.6.3 治験薬の臨床試験以外での治療的使用 20
2.7.4.7 付録 21

表一覧

表 2.7.4-1 人口統計学的及び他の基準値の特性 7
表 2.7.4-2 有害事象が少なくとも 1 件発現した被験者数及び発現割合 9
表 2.7.4-3 各有害事象の発現者数及び発現割合 9
表 2.7.4-4 程度別の有害事象の発現者数及び発現割合 11
表 2.7.4-5 副作用が少なくとも 1 件発現した被験者数及び発現割合 11
表 2.7.4-6 各副作用の発現者数及び発現割合 12

表 2.7.4-7　程度別の副作用の発現者数及び発現割合 12
表 2.7.4-8　重篤な有害事象一覧 13
表 2.7.4-9　重篤な有害事象の分類 17

2.7.4　臨床的安全性の概要

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

本申請データパッケージは、本邦で実施中の BHP001 試験によって構成される。そのため、以下の全ての項目では BHP001 試験の概要について述べる。

本治験では、重症型のムコ多糖症 II 型（MPS II）患者の脳室内（ICV）にイデュルスルファーゼ ベータを投与した。被験者の頭部に植込み型脳脊髄液（CSF）リザーバを装着し、ICV にイデュルスルファーゼ ベータを 4 週間に 1 回の間隔で投与した。1 回あたりの投与量は 1、10、30 mg とし、低用量から投与を開始して各用量をそれぞれ 2、2、3 回ずつ投与した。投与後に CSF 中ヘパラン硫酸（HS）濃度を測定し、その濃度変化及び安全性の評価結果から効果安全性評価委員会が患者ごとに最終投与量を決定した。決定した最終投与量は 28 週後から 192 週後まで合計 42 回投与することとした。

投与開始から 100 週までの有害事象並びに臨床検査及びバイタルサインの結果を評価し、総括報告書（5.3.5.2.1 参照）を作成した。期間は 2016 年 7 月 29 日（最初の被験者の同意取得日）から 2019 年 2 月 5 日（最後の被験者の 100 週観察終了日）である。

統計手法は以下の通りである。

(1) 有害事象

安全性解析対象集団を対象として「植込み型 CSF リザーバ装着処置に伴う有害事象」及び「治験薬に伴う有害事象」のそれぞれについて、以下を集計した。

なお、有害事象の名称は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA18.1J）の器官別大分類（SOC）と基本語（PT）で集計した。

・有害事象が少なくとも 1 件発現した被験者数及び発現割合
・各有害事象の発現者数及び発現割合
・程度別の有害事象の発現者数及び発現割合

あわせて、有害事象が発現した被験者の一覧表を作成した。

(2) 臨床検査及びバイタルサイン

・測定値の記述統計量：検査項目ごとに、各測定時点での平均値を算出した。
・散布図の作成：検査項目ごとに、個々の被験者の投与開始前値を X 軸、投与終了時の値を Y 軸にプロットした散布図を作成した。

安全性の評価に用いた用語の定義及び判定基準は以下の通りである。

(1) 有害事象及び副作用の定義

1) 有害事象

試験治療を受けた後に生じた好ましくない（又は意図しない）症状及び徴候を指し、試験治療との因果関係の有無は問わない。本治験では以下を有害事象として扱った。

a) 植込み型 CSF リザーバ装着処置に伴う有害事象

植込み型 CSF リザーバを装着してから治験薬投与を開始するまでの間に新たに発現又は悪化した症状又は徴候、あるいは治験薬投与開始後に生じた検査値等の好ましくな

い変化

b) 治験薬に伴う有害事象
治験薬投与開始後に新たに発現又は悪化した症状又は徴候、あるいは治験薬投与開始後に生じた検査値等の好ましくない変化

2) 副作用
試験治療を受けた後に生じた好ましくない（又は意図しない）症状及び徴候のうち、試験治療との関連性が否定できないものを指す。本治験では、上記で定義した「有害事象」のうち、植込み型 CSF リザーバ装着処置又は治験薬との関連性が「なし」と判断されたもの以外を副作用として扱った。

(2) 有害事象の程度及び試験治療との関連性

1) 有害事象の重症度
治験責任医師又は治験分担医師は、以下の基準を参考にして有害事象の程度を 3 段階で判定した。

a) 軽度：症状又は徴候が認められるが、日常生活や社会活動に支障をきたさないもの
b) 中等度：症状又は徴候が認められた結果、日常生活や社会活動に支障をきたすもの
c) 高度：症状又は徴候が認められた結果、日常生活や社会活動が困難となるもの

2) 有害事象と試験治療（植込み型 CSF リザーバ装着処置又は治験薬）との関連性
以下の基準を参考として、有害事象と試験治療（植込み型 CSF リザーバ装着処置又は治験薬）との関連性を「関連なし」「関連あり」の 2 段階で判定した。

a) 関連なし：試験治療の実施時期と有害事象の発現時期との間に時間的な関連がないか、有害事象が試験治療以外の要因で発現したことが明確に説明できるもの
b) 関連あり：試験治療の実施時期と有害事象の発現との間に時間的な関連があるなど、試験治療と有害事象との関連を否定できないもの又は試験治療以外の要因では当該有害事象の発現を説明できないもの

(3) 重篤な有害事象

以下に該当するものを重篤な有害事象と定義した。

・死亡に至るもの
・生命を脅かすもの
・治療のため入院又は入院・加療期間の延長が必要なもの
・永続的もしくは重大な障害・機能不全に陥るもの
・先天異常を来すもの
・その他の重大な医学的事象

その他の状況、すなわち即座に生命を脅かしたり死亡や入院に至らなくとも、被験者を危機にさらしたり、上記のような結果に至らぬように処置を必要とするような重大な事象の場合には、それらも重篤とみなした。

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

同意取得した 7 例のうち 6 例に 100 週まで治験薬を投与し、6 例全てを安全性解析対象集団とした。

安全性解析対象集団から除外した 1 例は、同意取得後、適格性を判定して登録したが、リザーバ装着術予定日の前日に発熱したため手術を中止し、スクリーニング脱落扱いとした。後日、再度同意取得して新たに登録した（被験者番号[redacted]3、統計解析報告書 5.3.5.2.1.1 表 7.1.1.2 参照）。

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

安全性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.4-1 に示す。

表 2.7.4-1　人口統計学的及び他の基準値の特性

項目	分類	要約統計量
性別	欠損値の数	0 (0.0%)
	男性	6 (100.0%)
	女性	0 (0.0%)
MPS II のタイプ	欠損値の数	0 (0.0%)
	C	1 (16.7%)
	D	5 (83.3%)
診断方法*	IDS 活性	4 (66.7%)
	IDS 遺伝子	4 (66.7%)
	その他	0 (0.0%)
遺伝子解析方法*	シークエンス解析	6 (100.0%)
	PCR 法	0 (0.0%)
	欠失/重複解析	0 (0.0%)
	その他	0 (0.0%)
遺伝子変異の有無	欠損値の数	0 (0.0%)
	あり	6 (100.0%)
	なし	0 (0.0%)
遺伝子変異内容*	ミスセンス変異	1 (16.7%)
	遺伝子欠失	0 (0.0%)
	フレームシフト変異	2 (33.3%)
	ナンセンス変異	2 (33.3%)
	偽遺伝子組み換え	0 (0.0%)
	その他	1 (16.7%)
発達の遅れの有無	欠損値の数	0 (0.0%)
	あり	6 (100.0%)
	なし	0 (0.0%)
特異的な所見の有無	欠損値の数	0 (0.0%)
	あり	6 (100.0%)
	なし	0 (0.0%)
特異的な所見*	特異的顔貌	6 (100.0%)
	蒙古斑	3 (50.0%)
	低身長	1 (16.7%)
	角膜混濁	0 (0.0%)
	中耳炎	5 (83.3%)
	心臓の異常	3 (50.0%)
	ヘルニア（臍、鼠径）	4 (66.7%)
	骨の変形	6 (100.0%)
	関節拘縮	5 (83.3%)
	その他	1 (16.7%)
原疾患に対する治療歴	欠損値の数	0 (0.0%)
	あり	4 (66.7%)
	なし	2 (33.3%)
併用薬の使用	欠損値の数	0 (0.0%)
	あり	6 (100.0%)

表 2.7.4-1　人口統計学的及び他の基準値の特性（続き）

	なし	0 (0.0%)
併用療法の施行	欠損値の数	0 (0.0%)
	あり	0 (0.0%)
	なし	6 (100.0%)
合併症の有無	欠損値の数	0 (0.0%)
	あり	6 (100.0%)
	なし	0 (0.0%)
既往症の有無	欠損値の数	0 (0.0%)
	あり	3 (50.0%)
	なし	3 (50.0%)
同意取得時月齢（月齢）	N	6
	欠損値の数	0 (0.0%)
	平均	42.2
身長（cm）	N	6
	欠損値の数	0 (0.0%)
	平均	97.52
体重（kg）	N	6
	欠損値の数	0 (0.0%)
	平均	16.53
頭囲（cm）	N	6
	欠損値の数	0 (0.0%)
	平均	51.82
体温（°C）	N	6
	欠損値の数	0 (0.0%)
	平均	36.90
収縮期血圧（mmHg）	N	6
	欠損値の数	0 (0.0%)
	平均	96.5
拡張期血圧（mmHg）	N	6
	欠損値の数	0 (0.0%)
	平均	59.2
脈拍数（bpm）	N	6
	欠損値の数	0 (0.0%)
	平均	108.8
呼吸数（回/分）	N	6
	欠損値の数	0 (0.0%)
	平均	25.3

* 複数選択

MPS II：ムコ多糖症 II 型、IDS：イズロン酸-2-スルファターゼ、PCR：ポリメラーゼ連鎖反応

統計解析報告書 5.3.5.2.1.1 表 7.1.1.5 参照

2.7.4.2　有害事象

2.7.4.2.1　有害事象の解析

2.7.4.2.1.1　比較的よくみられる有害事象

2.7.4.2.1.1.1　有害事象

有害事象が少なくとも 1 件発現した被験者数及び発現割合を表 2.7.4-2 に示す。リザーバ装着処置に伴う有害事象の発現頻度は 6 例中 3 例（50.0%）、治験薬に伴う有害事象の発現頻度は、6 例中 6 例（100.0%）であった。

表 2.7.4-2　有害事象が少なくとも 1 件発現した被験者数及び発現割合

項目	頻度（割合）
リザーバ装着処置に伴う有害事象	3 (50.0%)
治験薬に伴う有害事象	6 (100.0%)

統計解析報告書 5.3.5.2.1.1 表 11.1.1.1 参照

各有害事象の発現者数及び発現割合を表 2.7.4-3 に示す。

リザーバ装着処置に伴う有害事象が被験者 6 例中 3 例（50.0%）に 6 件認められた。内訳は、「便秘」、「発熱」、「喘鳴」、「挫傷」、「処置後出血」、「落ち着きのなさ」（各 1 例［16.7%］）であった。

治験薬に伴う有害事象が被験者 6 例中 6 例（100.0%）に 74 件認められた。最も多く発現した有害事象は「嘔吐」、「発熱」、「上気道感染」（各 6 例［100.0%］）であり、複数発現したその他の治験薬に伴う有害事象は「胃腸炎」、「湿疹」（各 4 例［66.7%］）、「蕁麻疹」（各 3 例［50.0%］、「処置による悪心」、「軟便」、「注射部位漏出」、「節足動物刺傷」、「眼脂」、「おむつ皮膚炎」（各 2 例［33.3%］）であった。

表 2.7.4-3　各有害事象の発現者数及び発現割合

項目	SOC	PT	頻度（割合）
リザーバ装着処置に伴う有害事象	胃腸障害	便秘	1 (16.7%)
	一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	1 (16.7%)
	呼吸器、胸郭および縦隔障害	喘鳴	1 (16.7%)
	傷害、中毒および処置合併症	挫傷	1 (16.7%)
		処置後出血	1 (16.7%)
	精神障害	落ち着きのなさ	1 (16.7%)
治験薬に伴う有害事象	胃腸障害	下痢	1 (16.7%)
		処置による悪心	2 (33.3%)
		軟便	2 (33.3%)
		便秘	1 (16.7%)
		嘔吐	6 (100.0%)
		鼠径ヘルニア	1 (16.7%)
		齲歯	1 (16.7%)

表 2.7.4-3　各有害事象の発現者数及び発現割合（続き）

項目	SOC	PT	頻度（割合）
	一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位漏出	2 (33.3%)
		注入部位びらん	1 (16.7%)
		発熱	6 (100.0%)
	呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	1 (16.7%)
		鼻閉	1 (16.7%)
		鼻漏	1 (16.7%)
		喘息	1 (16.7%)
		喘鳴	1 (16.7%)
	傷害、中毒および処置合併症	擦過傷	1 (16.7%)
		節足動物刺傷	2 (33.3%)
		損傷	1 (16.7%)
		熱傷	1 (16.7%)
	外科および内科処置	耳チューブ除去	1 (16.7%)
	感染症および寄生虫症	RS ウイルス感染	1 (16.7%)
		アデノウイルス性上気道感染	1 (16.7%)
		ノロウイルス性胃腸炎	1 (16.7%)
		胃腸炎	4 (66.7%)
		咽頭炎	1 (16.7%)
		外耳炎	1 (16.7%)
		気管支炎	1 (16.7%)
		手足口病	1 (16.7%)
		上気道感染	6 (100.0%)
		中耳炎	1 (16.7%)
		膿痂疹	1 (16.7%)
		麦粒腫	1 (16.7%)
	肝胆道系障害	肝機能異常	1 (16.7%)
	眼障害	アレルギー性結膜炎	1 (16.7%)
		眼脂	2 (33.3%)
	皮膚および皮下組織障害	おむつ皮膚炎	2 (33.3%)
		ざ瘡	1 (16.7%)
		乾皮症	1 (16.7%)
		湿疹	4 (66.7%)
		蕁麻疹	3 (50.0%)
	臨床検査	C-反応性蛋白増加	1 (16.7%)
		血中ビリルビン増加	1 (16.7%)
		尿中血陽性	2 (33.3%)
		尿中蛋白陽性	1 (16.7%)

MedDRA:18.1J

統計解析報告書 5.3.5.2.1.1 表 11.1.1.2 参照

程度別の有害事象の発現者数及び発現割合を、表 2.7.4-4 に示す。

リザーバ装着処置に伴う有害事象は、軽度が 3 例（50.0%）、中等度が 0 例（0.0%）、高度が 0 例（0.0%）であった。治験薬に伴う有害事象は、軽度が 6 例（100.0%）、中等度が 3 例（50.0%）、高度が 0 例（0.0%）であった。

表 2.7.4-4　程度別の有害事象の発現者数及び発現割合

項目	分類	頻度（割合）
リザーバ装着処置に伴う有害事象	軽度	3 (50.0%)
	中等度	0 (0.0%)
	高度	0 (0.0%)
治験薬に伴う有害事象	軽度	6 (100.0%)
	中等度	3 (50.0%)
	高度	0 (0.0%)

統計解析報告書 5.3.5.2.1.1 表 11.1.1.3 参照

2.7.4.2.1.1.2　副作用

副作用が少なくとも 1 件発現した被験者数及び発現割合を表 2.7.4-5 に示す。リザーバ装着処置に伴う副作用の発現頻度は 6 例中 1 例（16.7%）、治験薬に伴う副作用の発現頻度は 6 例中 6 例（100.0%）であった。

表 2.7.4-5　副作用が少なくとも 1 件発現した被験者数及び発現割合

項目	頻度（割合）
リザーバ装着処置に伴う副作用	1 (16.7%)
治験薬に伴う副作用	6 (100.0%)

統計解析報告書 5.3.5.2.1.1 表 11.1.2.1 参照

各副作用の発現者数及び発現割合を表 2.7.4-6 に示す。

リザーバ装置処置に伴う副作用が 6 例中 1 例（16.7%）に 2 件認められた。内訳は「発熱」、「落ち着きのなさ」（各 1 例［16.7%］）であった。

治験薬に伴う副作用が被験者 6 例中 6 例（100.0%）に 5 件認められた。内訳は「嘔吐」（6 例［100.0%］）、「発熱」（3 例［50.0%］）、「処置による悪心」（2 例［33.3%］）、「蕁麻疹」、「血中ビリルビン増加」（各 1 例［16.7%］）であった。

表 2.7.4-6　各副作用の発現者数及び発現割合

項目	SOC	PT	頻度（割合）
リザーバ装着処置に伴う副作用	一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	1 (16.7%)
	精神障害	落ち着きのなさ	1 (16.7%)
治験薬に伴う副作用	一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	3 (50.0%)
	胃腸障害	処置による悪心	2 (33.3%)
		嘔吐	6 (100.0%)
	皮膚および皮下組織障害	蕁麻疹	1 (16.7%)
	臨床検査	血中ビリルビン増加	1 (16.7%)

MedDRA:18.1J

統計解析報告書 5.3.5.2.1.1 表 11.1.2.2 参照

程度別の副作用の発現者数および発現割合を、表 2.7.4-7 に示す。

程度別の副作用の発現割合として、リザーバ装着処置に伴う副作用は、軽度が 1 例（16.7%）、中等度が 0 例（0.0%）、高度が 0 例（0.0%）であった。

治験薬に伴う副作用は、軽度が 6 例（100.0%）、中等度が 2 例（33.3%）、高度が 0 例（0.0%）であった。

表 2.7.4-7　程度別の副作用の発現者数及び発現割合

項目	分類	頻度（割合）
リザーバ装着処置に伴う副作用	軽度	1 (16.7%)
	中等度	0 (0.0%)
	高度	0 (0.0%)
治験薬に伴う副作用	軽度	6 (100.0%)
	中等度	2 (33.3%)
	高度	0 (0.0%)

統計解析報告書 5.3.5.2.1.1 表 11.1.2.3 参照

2.7.4.2.1.2　死亡

本治験では、死亡例はなかった。

2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4-8 に示す。重篤な有害事象は、4 例（被験者番号：[redacted]3、[redacted]6、[redacted]7、[redacted]4）に 11 件が報告された。いずれも治療のために入院又は入院期間が延長したことから「重篤」の基準に該当した。治験責任医師により試験治療との関連性が否定できない「副作用」と判断されたものは、嘔吐（被験者番号：[redacted]6）1 件、発熱（被験者番号：[redacted]4）1 件であったが、いずれの有害事象も転帰は回復であった。

表 2.7.4-8　重篤な有害事象一覧

被験者番号	有害事象名	SOC	PT	発現日	投与開始日から発現日までの日数*	発現時の投与量（mg）	程度	重篤度	重篤性区分	処置内容	試験治療との関連性	関連性の判断理由	転帰日 転帰確認日	転帰	特記事項
[redacted]3	発熱	一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	20[redacted]	53 日	1	軽度	重篤	入院/入院期間の延長	治験薬投与延期	関連なし	前回治験薬投与より 3 週間経過しているため	発現後3日*	消失/回復	-
[redacted]3	ノロウイルス胃腸炎	感染症および寄生虫症	ノロウイルス性胃腸炎	20[redacted]	479 日	30	中等度	重篤	入院/入院期間の延長	他剤の使用	関連なし	投与から 3 日後の出現であり、症状からは感染性の胃腸炎が疑われるため	発現後9日*	消失/回復	-
[redacted]6	左鼠径ヘルニア	胃腸障害	鼠径ヘルニア	20[redacted]	94 日	10	中等度	重篤	入院/入院期間の延長	手術	関連なし	原疾患による症状と考えられる	発現後25日*	消失/回復	-
[redacted]6	喘息様気管支炎の悪化	呼吸器、胸郭および縦隔障害	喘息	20[redacted]	108 日	10	中等度	重篤	入院/入院期間の延長	他剤の使用	関連なし	前回の治験薬投与から３週間経過しており、かつ有害事象の症状が感染を契機としたものと考えられるため	発現後19日*	消失/回復	-
[redacted]6	喘息様気管支炎の悪化	呼吸器、胸郭および縦隔障害	喘息	20[redacted]	261 日	30	中等度	重篤	入院/入院期間の延長	他剤の使用	関連なし	前回の治験薬投与から１週間経過しており、かつ有害事象の症状が感染を契機としたものと考えられるため	発現後20日*	消失/回復	-
[redacted]6	嘔吐	胃腸障害	嘔吐	20[redacted]	477 日	30	中等度	重篤	入院/入院期間の延長	他剤の使用	関連あり-治験薬	-	発現後3日*	消失/回復	-
[redacted]6	RS ウイルス感染症	感染症および寄生虫症	RS ウイルス感染	20[redacted]	574 日	30	中等度	重篤	入院/入院期間の延長	他剤の使用	関連なし	感染のため	発現後15日*	消失/回復	-

* 新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.4-8　重篤な有害事象一覧（続き）

被験者番号	有害事象名	SOC	PT	発現日	投与開始日から発現日までの日数*	発現時の投与量（mg）	程度	重篤度	重篤性区分	処置内容	試験治療との関連性	関連性の判断理由	転帰日 転帰確認日	転帰	特記事項
[redacted]6	気管支喘息	呼吸器、胸郭および縦隔障害	喘息	20[redacted]	605 日	30	中等度	重篤	入院/入院期間の延長	他剤の使用	関連なし	治験薬投与日より 2 週間後の発現であるため	発現後2日*	消失/回復	-
[redacted]7	う歯	胃腸障害	齲歯	20[redacted]	575 日	30	軽度	重篤	入院/入院期間の延長	他剤の使用、抜歯	関連なし	生活習慣によるものと考えられるため	発現後112日*	消失/回復	-
[redacted]4	発熱	一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	20[redacted]	0 日	1	中等度	重篤	入院/入院期間の延長	他剤の使用	関連あり-治験薬	-	発現後3日*	消失/回復	治験薬投与後６時間後の発熱と嘔吐。血液検査、髄液検査施行し、髄液検査に軽度炎症所見認めたため抗菌薬点滴治療開始。
[redacted]4	アデノウイルス咽頭炎	感染症および寄生虫症	アデノウイルス性上気道感染	20[redacted]	496 日	30	軽度	重篤	入院/入院期間の延長	他剤の使用	関連なし	治験薬投与から 20 日経過しているため。	発現後11日*	軽快	-

MedDRA:18.1J

* 投与開始日を day0 とする

総括報告書 5.3.5.2.1 表 12-1-7 参照

* 新薬承認情報提供時に置き換え

その他の重篤な有害事象のうち、試験治療との因果関係を「否定できない」と判断された 2 件の転帰を以下に記載する。

有害事象名	嘔吐
治験薬との因果関係	否定できない
被験者番号	■6
年齢及び性別	■歳、男性
投与期間	投与開始日：20■年■月■日　発現前478日*
発現日	20■年■月■日　発現日*　転帰　回復（20■年■月■日）　発現後3日*
原疾患	MPS II
併用薬	キプレス、ムコサール、カルボシステイン、テルギン G
発現時の治験薬の投与量	ICV 投与 30 mg（2 mL）、4 週間に 1 回
重篤と判定した理由	入院又は入院期間の延長
発現から転帰確認までの経過： 20■年■月■日　発現日*　68 週の治験薬投与を実施。投与後の 14 時半頃、嘔吐予防のためナウゼリン座薬 10 mg を投与した。夕方に嘔吐 1 回あり。病院敷地内のマクドナルドハウスに宿泊した。 20■年■月■日 発現後1日*　午前中に診察。6 月 19 日から食事はとれていなく水分のみ摂取していた。診察後の 10 時半～12 時くらいにかけて嘔吐 5 回あり。その後、症状落ち着いたため帰宅したが、帰宅途中にも嘔気があり、帰宅後、他院を受診したところ、血糖値が 50 であったため、入院して点滴を開始した。 20■年■月■日 発現後2日*　母親から入院したことの連絡あり。朝は少し食欲があり活気も戻ってきたとのこと。本日または明日退院予定とのこと。 20■年■月■日 発現後3日*　母親から、退院して外来でエラプレース投与したとの連絡あり。入院中に嘔吐はなく、食欲も回復し活気もあるとのこと。	
治験責任医師のコメント： 52 週の治験薬投与後から、治験薬投与ごとに出現しており、今回も治験薬投与後に出現しているため、治験薬との因果関係は否定できないと判断する。治療のための入院であることから、重篤な有害事象として報告する。 【20■年■月■日追記】入院中は嘔吐なく過ごし、食欲も回復していることから回復と判断する。	

発現後3日*

* 新薬承認情報提供時に置き換え

有害事象名	発熱
治験薬との因果関係	否定できない
被験者番号	[redacted]4
年齢及び性別	[redacted]歳、男性
投与期間	投与開始日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 発現日*
発現日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 発現日* ／ 転帰 ／ 回復（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日） 発現後3日*
原疾患	MPS II
併用薬	エラプレース、アラミスト
発現時の治験薬の投与量	ICV 投与 1 mg（2 mL）、4 週間に 1 回
重篤と判定した理由	入院又は入院期間の延長

発現から転帰確認までの経過：

発現前20日*	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	治験同意取得
発現前8日*	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	CSF リザーバ装着
発現日*	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	11:00 治験薬投与 17:00 体温 37.9°C 熱発と嘔吐認め各種検査施行 髄膜炎の可能性を否定てきないため セフトリアキソン 1 g×2 回/日 投与開始
発現後1日*	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	髄液細菌培養検査陰性、インフルエンザ検査結果 全て(-)
発現後2日*	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	解熱 36.7°C セフトリアキソン投与中止。全身状態良好
発現後3日*	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	理学的所見、Vital 問題なく退院

治験責任医師のコメント：
治験薬投与後、同日内での発熱、嘔吐が出現し、また以前に、静脈内への酵素投与時に発熱を認めたことがあったことから、治験薬との因果関係の否定は難しい。しかし今回、家族内で、発熱症状のあった同胞との接触が数日前にあり、本児も上気道炎症状があるため感冒の可能性が高いと考えられる。髄液所見の細胞数増多は 1 週間前の CSF リザーバの影響の想定範囲内であり、治験薬投与による可能性は低いと考えている。なお、第一報では診断名を感冒若しくは髄膜炎としていたが、発熱のみ症状持続し、全身状態は変わらず良好であったため、経過より診断名を発熱と変更するのが妥当と考える。

2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象

本治験では、治験薬投与の中止に至った有害事象の発現はなかった。

2.7.4.2.1.5　器官別または症候群別有害事象の解析

重篤な有害事象を分類した結果を表 2.7.4-9 に示す。重篤な有害事象は 11 件報告され、そのうち 9 件（発熱 1 件、喘息 3 件、鼡径ヘルニア 1 件、ノロウイルス性胃腸炎 1 件、アデノウイルス性上気道感染 1 件、RS ウイルス感染 1 件、齲歯 1 件）は治験薬との因果関係が否定された。残り 2 件（発熱 1 件、嘔吐 1 件）は治験薬投与後に発現しており、治験薬との因果関係を否定できないと判断された。

* 新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.4-9　重篤な有害事象の分類

SOC	PT	発現件数
全ての重篤な有害事象		11
感染症および寄生虫		3
	ノロウイルス性胃腸炎	1
	アデノウイルス性上気道感染	1
	RS ウイルス感染	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害		3
	喘息	3
胃腸障害		3
	鼡径ヘルニア	1
	嘔吐	1
	齲歯	1
一般・全身障害および投与部位の状態		2
	発熱	2

MedDRA:18.1J

表 2.7.4-8 を改変

2.7.4.3　　臨床検査値の評価

有害事象と判断された臨床検査値は、「C-反応性蛋白増加」が 1 件、「血中ビリルビン増加」が 1 件、「尿中血陽性」が 2 件、「尿中蛋白陽性」が 1 件であった。いずれの有害事象も軽度、非重篤であった。このうち「血中ビリルビン増加」1 件が副作用と判断された。

総括報告書（5.3.5.2.1 参照）14.3.4 項に臨床検査値の平均値、頻度（割合）を表 14-3-1、表 14-3-2（統計解析報告書 5.3.5.2.1.1 表 11.2.1.1、表 11.2.1.2 参照）として添付する。

総括報告書（5.3.5.2.1 参照）14.3.4 項に、被験者ごとの臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）の推移図を、それぞれ図 14-3-1-1～図 14-3-3-2（統計解析報告書 5.3.5.2.1.1 図 13.1.1.1～図 13.3.1.2 参照）として添付する。

臨床検査値の異常変動は有害事象として評価した。

2.7.4.4　　バイタルサイン、身体的所見および安全性に関連する他の観察項目

総括報告書（5.3.5.2.1 参照）14.3.4 項にバイタルサインの平均値を表 14-3-4（統計解析報告書 5.3.5.2.1.1 表 11.2.1.4 参照）として添付する。

総括報告書（5.3.5.2.1 参照）14.3.4 項に被験者ごとのバイタルサイン（体温、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数及び呼吸数）の推移図を、それぞれ図 14-3-5-1～図 14-3-5-5（統計解析報告書 5.3.5.2.1.1 図 13.5.1.1～図 13.5.1.5 参照）として添付する。

バイタルサインに関して、臨床上問題となる変化は認められなかった。

2.7.4.5　特別な患者集団および状況下における安全性

2.7.4.5.1　内因性要因

本申請のデータパッケージでは、1 試験（被験者数 6 例）のデータに基づいて構成されている。そのため、内因性要因の検討は行わなかった。

2.7.4.5.2　外因性要因

本申請のデータパッケージでは、本邦で実施した 1 試験に基づいて構成されている。そのため、外因性要因の検討は行わなかった。

2.7.4.5.3　薬物相互作用

本申請では、検討しなかった。

2.7.4.5.4　妊娠および授乳時の使用

本申請では、検討しなかった。

2.7.4.5.5　過量投与

本申請では、過量投与は行われなかった。

2.7.4.5.6　薬物乱用

本申請では、検討しなかった。

2.7.4.5.7　離脱症状および反跳現象

本申請では、検討しなかった。

2.7.4.5.8　自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害

本申請では、検討しなかった。

2.7.4.6　市販後データ

2.7.4.6.1　臨床開発計画中の累積使用被験者数

本治験において 6 例に対する投与を行っている。本治験以外に実施又は計画したイデュルスルファーゼ ベータの ICV 投与に関する試験はない。

2.7.4.6.2　市販後の使用経験に基づく使用患者数

イデュルスルファーゼ ベータの ICV 投与については、いずれの国においても製造販売承認は得ておらず、市販後の使用経験はない。

2.7.4.6.3　治験薬の臨床試験以外での治療的使用

本治験で使用している治験薬イデュルスルファーゼ ベータは、ICV 投与用として製造したものであり、本治験以外には使用されていない。

2.7.4.7　　付録

必要な付録は第 5 部に添付した。

イデュルスルファーゼ　ベータ
ヒュンタラーゼ

第 2 部 CTD の概要
2.7 臨床概要
2.7.6 個々の試験のまとめ

クリニジェン株式会社

略号一覧表

略語・用語	内容
CSF（Cerebrospinal fluid）	脳脊髄液
FAS（Full analysis set）	最大の解析対象集団
HS（Heparan sulfate）	ヘパラン硫酸
ICV（Intracerebroventricular）	脳室内
IDS（Iduronate-2-sulfatase）	イズロン酸-2-スルファターゼ
IV（Intravenous）	静脈内
MPS II（Mucopolysaccharidosis type II）	ムコ多糖症 II 型
PCR（Polymerase chain reaction）	ポリメラーゼ連鎖反応

目次

頁
略号一覧表 2
2.7.6 個々の試験のまとめ 6
2.7.6.1 BHP001 試験 7
2.7.6.1.1 試験方法の概要 7
2.7.6.1.2 有効性の評価 9
2.7.6.1.2.1 被験者の内訳及び背景 9
2.7.6.1.2.2 有効性の結果 14
2.7.6.1.2.2.1 主要評価項目：CSF 中 HS 濃度 14
2.7.6.1.2.2.2 副次評価項目：発達年齢 18
2.7.6.1.2.2.3 外部対照集団との対比 23
2.7.6.1.2.2.4 その他の観察項目 33
2.7.6.1.2.3 その他の評価項目 39
2.7.6.1.2.3.1 尿中ウロン酸量 39
2.7.6.1.2.3.2 血清中の IDS 濃度 39
2.7.6.1.2.3.3 脳脊髄液中の IDS 濃度 39
2.7.6.1.2.4 統計・ 解析上の論点 40
2.7.6.1.2.4.1 共変量による調整 40
2.7.6.1.2.4.2 脱落又は欠測値の取扱い 40
2.7.6.1.2.4.3 中間解析及びデータモニタリング 40
2.7.6.1.2.4.4 多施設共同治験 40
2.7.6.1.2.4.5 多重比較・多重性 40
2.7.6.1.2.4.6 患者の「有効性評価の部分集団」の使用 40
2.7.6.1.2.4.7 同等性を示すことを意図した実対照薬を用いた試験 40
2.7.6.1.2.4.8 部分集団の検討 40
2.7.6.1.2.4.9 個別反応データの作表 41
2.7.6.1.2.4.10 薬物-薬物及び薬物-疾患の相互作用 41
2.7.6.1.2.4.11 被験者ごとの表示 41
2.7.6.1.3 安全性の評価 41
2.7.6.1.3.1 有害事象 41
2.7.6.1.3.1.1 有害事象の簡潔な要約 41
2.7.6.1.3.1.2 有害事象の表示 41
2.7.6.1.3.1.3 有害事象の分析 44
2.7.6.1.3.1.4 被験者ごとの有害事象の一覧表 45
2.7.6.1.3.1.5 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象 45
2.7.6.1.3.1.6 他の重要な有害事象 48
2.7.6.1.3.1.7 死亡、その他の重篤な有害事象及び他のいくつかの重要な有害事象の叙述 48
2.7.6.1.3.1.8 他の重要な有害事象の叙述 49
2.7.6.1.3.1.9 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の分析及び考察 49

2.7.6.1.3.2　臨床検査値の評価 50
2.7.6.1.3.2.1　被験者ごとの個々の臨床検査異常値の一覧表 50
2.7.6.1.3.2.2　各臨床検査項目の評価 50
2.7.6.1.3.2.2.1　治験期間を通しての臨床検査値 50
2.7.6.1.3.2.2.2　個々の被験者の変化 50
2.7.6.1.3.2.2.3　個々の臨床的に重要な異常 50
2.7.6.1.3.3　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 50
2.7.6.1.3.3.1　体温、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数及び呼吸数 50
2.7.6.1.3.4　安全性の結論 50
2.7.6.1.4　考察と全般的結論 51

表一覧

表 2.7.6.1-1　安全性解析対象集団除外理由 9
表 2.7.6.1-2　被験者背景（FAS） 10
表 2.7.6.1-3　被験者背景（安全性解析対象集団） 12
表 2.7.6.1-4　CSF 中 HS 濃度一覧表（FAS） 14
表 2.7.6.1-5　CSF 中 HS 濃度の投与開始時に対する割合（FAS）（新試薬） 16
表 2.7.6.1-6　主要評価項目　治験薬投与後 100 週時の CSF 中 HS 濃度（FAS） 18
表 2.7.6.1-7　新版 K 式発達検査 2001　発達年齢（姿勢・運動）一覧表（FAS） 18
表 2.7.6.1-8　新版 K 式発達検査 2001　発達年齢（認知・適応）一覧表（FAS） 19
表 2.7.6.1-9　新版 K 式発達検査 2001　発達年齢（言語・社会）一覧表（FAS） 20
表 2.7.6.1-10　新版 K 式発達検査 2001　発達年齢（3 領域合計）一覧表（FAS） 21
表 2.7.6.1-11　被験者の経時推移　外部対照集団との比較 新版 K 式発達検査 2001 発達年齢（3 領域合計）（FAS、外部対照集団 C 群、D 群） 25
表 2.7.6.1-12　遺伝子変異内容一覧表 26
表 2.7.6.1-13　新版 K 式発達検査 2001 特記事項 一覧表（FAS） 33
表 2.7.6.1-14　尿中ウロン酸量　一覧表（FAS） 39
表 2.7.6.1-15　血清中の IDS 濃度　一覧表（FAS） 39
表 2.7.6.1-16　髄液中の IDS 濃度　一覧表（FAS） 40
表 2.7.6.1-17　有害事象が少なくとも 1 件発現した被験者数及び発現割合（安全性） 41
表 2.7.6.1-18　副作用が少なくとも 1 件発現した被験者数及び発現割合（安全性） 41
表 2.7.6.1-19　各有害事象の発現者数及び発現割合（安全性） 43
表 2.7.6.1-20　各副作用の発現者数及び発現割合（安全性） 44
表 2.7.6.1-21　程度別の有害事象の発現者数及び発現割合（安全性） 44
表 2.7.6.1-22　程度別の副作用の発現者数及び発現割合（安全性） 44
表 2.7.6.1-23　重篤な有害事象一覧 46

図一覧

図 2.7.6.1-1　解析対象集団の内訳 9
図 2.7.6.1-2　CSF 中 HS 濃度の経時推移（FAS）（新試薬） 15
図 2.7.6.1-3　CSF 中 HS 濃度の投与開始時に対する比の経時推移（FAS） 17

図 2.7.6.1-4　新版 K 式発達検査 2001　発達年齢（姿勢・運動）の経時推移（FAS）.....19
図 2.7.6.1-5　新版 K 式発達検査 2001　発達年齢（認知・適応）の経時推移（FAS）.....20
図 2.7.6.1-6　新版 K 式発達検査 2001　発達年齢（言語・社会）の経時推移（FAS）.....21
図 2.7.6.1-7　新版 K 式発達検査 2001　発達年齢（3 領域合計）の経時推移（FAS）.....22
図 2.7.6.1-8　外部対照集団の経時推移　新版 K 式発達検査 2001　発達年齢（3 領域合計）（FAS、外部対照集団　C 群、D 群）.....27
図 2.7.6.1-9　外部対照集団の経時推移　新版 K 式発達検査 2001　発達年齢（3 領域合計）（FAS、外部対照集団 C+D 群）.....28
図 2.7.6.1-10　外部対照集団の経時推移　新版 K 式発達検査 2001　発達年齢（3 領域合計）（FAS、外部対照集団 C 群）.....29
図 2.7.6.1-11　外部対照集団の経時推移　新版 K 式発達検査 2001　発達年齢（3 領域合計）（FAS、外部対照集団 D 群）.....30
図 2.7.6.1-12　被験者の発達年齢の変化 外部対照集団との比較（100 週時）　新版 K 式発達検査 2001（3 領域合計）（FAS、外部対照集団 C 群、D 群）.....31
図 2.7.6.1-13　被験者の発達年齢の変化 外部対照集団との差（100 週時）.....32

2.7.6　個々の試験のまとめ

臨床試験一覧表

資料区分	試験の相	治験実施計画書番号 実施国	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン	治験薬 用法・用量	被験者数	対象患者	試験期間	試験の進行状況・報告書の種類
評価	第 I/II 相	BHP001 日本	M5.3.5.2.1	重症型の MPS II 患者を対象として、イデュルスルファーゼ ベータを ICV 投与したときの有効性及び安全性を探索的に評価する。	対照群のないオープンラベル試験	イデュルスルファーゼ ベータを 4 週間に 1 回の間隔で ICV 投与する。 1 回あたりの投与量は 1、10、30 mg とし、低用量から投与を開始して各用量をそれぞれ 2、2、3 回ずつ投与する。 投与後に CSF 中 HS 濃度を測定し、その濃度変化及び安全性の評価結果から効果安全性評価委員会が患者ごとに最終投与量を決定する。決定した最終投与量で、28 週後から試験期間終了時まで 4 週間に 1 回の間隔で投与する。	6 例	重症 MPS II（タイプ C 又は D）の診断が確定した 1 歳 6 ヵ月以上 15 歳未満の男性患者。 過去に造血幹細胞移植を受けたことがなく、イデュルスルファーゼが試験開始の 24 週間以上前から IV 投与されている患者（試験開始前 24 週間の合計投与回数が 20 回以上で、忍容性に問題がないことが確認されている）。	試験開始日：2016 年 7 月 29 日 ～ 試験終了日：2021 年 3 月	継続中 総括報告書 5.3.5.2.1 参照

CSF：脳脊髄液、HS：ヘパラン硫酸、ICV：脳室内、IV：静脈内、MPS II：ムコ多糖症 II 型

2.7.6.1　BHP001 試験

2.7.6.1.1　試験方法の概要

治験の標題：ムコ多糖症 II 型（MPS II）患者を対象としたイデュルスルファーゼ ベータの第 I/II 相試験

治験実施施設：国立成育医療研究センター　他　計 2 施設
治験期間：　試験開始日：2016 年 7 月 29 日
　　試験終了日：2021 年 3 月
治験の相：第 I/II 相

目的
重症型の MPS II 患者を対象として、イデュルスルファーゼ ベータを脳室内（ICV）に投与したときの有効性及び安全性を探索的に評価する。

治験デザイン
本治験は対照群のないオープンラベル試験であり、以下の手順で実施した。

- スクリーニング（適格性の確認）

患者の法的保護者（代諾者）から文書による同意を取得した後、患者の適格性を確認した。患者が選択基準を満たし、除外基準に抵触しないことが確認できた場合、試験に組み入れることとした。

- 治験薬の投与

患者の頭部に植込み型脳脊髄液（CSF）リザーバを装着し、イデュルスルファーゼ ベータを 4 週間に 1 回の間隔で ICV 投与した。1 回あたりの投与量は 1、10、30 mg とし、低用量から投与を開始して各用量をそれぞれ 2、2、3 回ずつ投与することとした。投与後は CSF 中ヘパラン硫酸（HS）濃度を測定し、その濃度変化及び安全性の評価結果から効果安全性評価委員会が患者ごとに最終投与量を決定した。決定した最終投与量は 28 週後から試験期間終了時まで 4 週間に 1 回の間隔で投与することとし、最終投与後の観察・検査をもって試験を終了することとした。なお、投与開始から 52 週までの結果を用いて、有効性、安全性を評価し、総括報告書を作成した。さらに、規制当局の助言により 100 週まで結果を用いて総括報告書を更新した（5.3.5.2.1 参照）。

- 継続投与

本治験終了後、患者がイデュルスルファーゼ ベータの投与継続を希望し、かつ安全性に問題がないと判断された場合には、イデュルスルファーゼ ベータの投与を継続する。

- 被験者数

6 例

- 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

重症 MPS II（タイプ C 又は D）の診断が確定した患者で、1 歳 6 ヵ月以上 15 歳未満の男性患者であり、過去に造血幹細胞移植を受けたことがなく、イデュルスルファーゼが試験開始の 24 週間以上前から静脈内（IV）投与されている患者（試験開始前 24 週間の合計投与回数が 20 回以上で、忍容性に問題がないことが確認されている）。

イデュルスルファーゼが髄腔内に投与されたことのある患者、尿中ウロン酸量が年齢別基準上限値の 50 倍以上を示した患者、脳室・腹腔内シャントが施行された患者、末期の臓器機能障害や他の重篤な疾患を有する患者、悪性新生物に罹患している患者、過去 6 ヵ月以内に他の治験に参加した患者、治験薬の成分にアナフィラキシーショックの既往歴を持つ患者、及びその他、治験責任医師又は治験分担医師が対象として不適格と判断した患者は除外した。

評価項目及び定義

【有効性】

- 主要評価項目
- CSF 中 HS 濃度
- 副次評価項目
- 発達年齢

【安全性】

- 有害事象
- 植込み型 CSF リザーバ装着処置に伴う有害事象

植込み型 CSF リザーバを装着してから治験薬投与を開始するまでの間に新たに発現又は悪化した症状又は徴候、あるいは治験薬開始後に生じた検査値などの好ましくない変化

- 治験薬に伴う有害事象

治験薬投与開始後に新たに発現又は悪化した症状又は徴候、あるいは治験薬投与開始後に生じた検査値などの好ましくない変化

- 副作用

試験治療を受けた後に生じた好ましくない（又は意図しない）症状及び徴候のうち、試験治療との関連性が否定できないものを指す。

- 臨床検査及びバイタルサイン

統計及び解析計画

【有効性】

有効性の主要解析対象集団は最大の解析対象集団（FAS）と定義した。FAS は試験に組み入れられた患者集団から、治験薬が一度も投与されていない患者、治験薬投与後のデータが得られていない患者及び適格性の基準に違反することが事後に判明した患者を除外した集団とした。

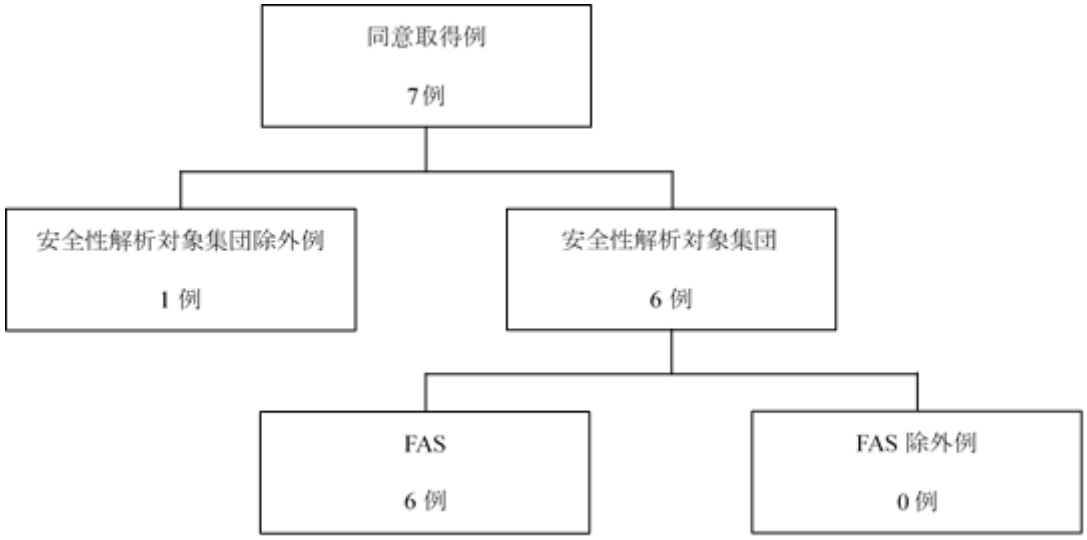
【安全性】

安全性の解析対象集団は、治験薬が一度でも投与された全ての患者集団とした。

解析対象集団の内訳を図 2.7.6.1-1 に示す。また、症例の取扱いは症例検討会（2018 年 8 月 23 日）で決定した。同意取得した 7 例のうち、治験薬が投与された 6 例全てが、安全性解析対象集団及び FAS に採用された。

同意取得した 7 例のうち、安全性解析対象集団除外例（1 例）を図 2.7.6.1-1 に示す。

図 2.7.6.1-1　解析対象集団の内訳



統計解析報告書 5.3.5.2.1.1 図 7.1.1.1 参照

表 2.7.6.1-1　安全性解析対象集団除外理由

被験者番号	治験の実施状況	中止/脱落日	治験薬の継続投与有無	中止理由	特記事項
[redacted]2	スクリーニング脱落	20[redacted]-08-22			20[redacted] 年 7 月 29 日に同意取得し、適格性判定の上登録した。20[redacted] 年 8 月 22 日にリザーバ装着術予定だったが、前日に発熱したため手術中止となった。 そのため、スクリーニング脱落扱いとした。20[redacted] 年 9 月 2 日に再度同意取得し、新たに患者情報を登録した。（被験者識別コード：001-002、被験者番号：[redacted]3）

統計解析報告書 5.3.5.2.1.1 表 7.1.1.2 参照

2.7.6.1.2　有効性の評価

2.7.6.1.2.1　被験者の内訳及び背景

FAS の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.1-2 に示す。

性別は、男性が 6 例、女性が 0 例であった。MPS II のタイプは、C が 1 例、D が 5 例であった。診断方法は、複数選択可能で、イズロン酸-2-スルファターゼ活性（IDS 活性）が 4 例、イズロン酸-2-スルファターゼ遺伝子（IDS 遺伝子）が 4 例であった。遺伝子解析方法は、シークエンス解析が 6 例であった。遺伝子変異の有無は、「あり」が 6 例、「なし」が 0 例であった。遺伝子変異内容は複数選択可能で、ミスセンス変異が 1 例、フレームシフト変異が 2 例、ナンセンス変異が 2 例、その他が 1 例であった。発達の遅れの有無は、「あり」が 6 例、「なし」が 0 例であった。

特異的な所見の有無は、「あり」が 6 例、「なし」が 0 例で、特異的な所見は複数選択可能で、特異的顔貌が 6 例、蒙古斑が 3 例、低身長が 1 例、中耳炎が 5 例、心臓の異常が 3 例、ヘルニア（臍、鼠径）が 4 例、骨の変形が 6 例、関節拘縮が 5 例、その他が 1 例であった。原疾患に対する治療歴は、「あり」が 4 例、「なし」が 2 例であった。併用薬の使用は、「あり」が 6 例、「なし」が 0 例であった。併用療法の施行は、「あり」が 0 例、「なし」が 6 例であった。合併症の有無は、「あり」が 6 例、「なし」が 0 例で、既往歴の有無は、「あり」が 3 例、「なし」が 3 例であった。

同意取得時月齢（平均値）は、42.2 であった。身長（平均値）は 97.52 cm、体重（平均値）は 16.53 kg、頭囲（平均値）は 51.82 cm であった。体温（平均値）は 36.90℃、収縮期血圧（平均値）は 96.5 mmHg、拡張期血圧（平均値）は 59.2 mmHg、脈拍数（平均値）は 108.8 bpm、呼吸数（平均値）は 25.3 回/分であった。

表 2.7.6.1-2　被験者背景（FAS）

項目	分類	要約統計量
性別	欠損値の数	0 (0.0%)
	男性	6 (100.0%)
	女性	0 (0.0%)
MPS II のタイプ	欠損値の数	0 (0.0%)
	C	1 (16.7%)
	D	5 (83.3%)
診断方法*	IDS 活性	4 (66.7%)
	IDS 遺伝子	4 (66.7%)
	その他	0 (0.0%)
遺伝子解析方法*	シークエンス解析	6 (100.0%)
	PCR 法	0 (0.0%)
	欠失/重複解析	0 (0.0%)
	その他	0 (0.0%)
遺伝子変異の有無	欠損値の数	0 (0.0%)
	あり	6 (100.0%)
	なし	0 (0.0%)
遺伝子変異内容*	ミスセンス変異	1 (16.7%)
	遺伝子欠失	0 (0.0%)
	フレームシフト変異	2 (33.3%)
	ナンセンス変異	2 (33.3%)
	偽遺伝子組換え	0 (0.0%)
	その他	1 (16.7%)
発達の遅れの有無	欠損値の数	0 (0.0%)
	あり	6 (100.0%)
	なし	0 (0.0%)
特異的な所見の有無	欠損値の数	0 (0.0%)
	あり	6 (100.0%)
	なし	0 (0.0%)
特異的な所見*	特異的顔貌	6 (100.0%)
	蒙古斑	3 (50.0%)
	低身長	1 (16.7%)
	角膜混濁	0 (0.0%)
	中耳炎	5 (83.3%)
	心臓の異常	3 (50.0%)
	ヘルニア（臍、鼠径）	4 (66.7%)
	骨の変形	6 (100.0%)
	関節拘縮	5 (83.3%)
	その他	1 (16.7%)

表 2.7.6.1-2　被験者背景（FAS）（続き）

項目	分類	要約統計量
原疾患に対する治療歴	欠損値の数	0 (0.0%)
	あり	4 (66.7%)
	なし	2 (33.3%)
併用薬の使用	欠損値の数	0 (0.0%)
	あり	6 (100.0%)
	なし	0 (0.0%)
併用療法の施行	欠損値の数	0 (0.0%)
	あり	0 (0.0%)
	なし	6 (100.0%)
合併症の有無	欠損値の数	0 (0.0%)
	あり	6 (100.0%)
	なし	0 (0.0%)
既往症の有無	欠損値の数	0 (0.0%)
	あり	3 (50.0%)
	なし	3 (50.0%)
同意取得時月齢	N	6
	欠損値の数	0 (0.0%)
	平均	42.2
身長(cm)	N	6
	欠損値の数	0 (0.0%)
	平均	97.52
体重(kg)	N	6
	欠損値の数	0 (0.0%)
	平均	16.53
頭囲(cm)	N	6
	欠損値の数	0 (0.0%)
	平均	51.82
体温(°C)	N	6
	欠損値の数	0 (0.0%)
	平均	36.90
収縮期血圧(mmHg)	N	6
	欠損値の数	0 (0.0%)
	平均	96.5
拡張期血圧(mmHg)	N	6
	欠損値の数	0 (0.0%)
	平均	59.2
脈拍数(bpm)	N	6
	欠損値の数	0 (0.0%)
	平均	108.8
呼吸数(回/分)	N	6
	欠損値の数	0 (0.0%)
	平均	25.3

*：複数選択

統計解析報告書 5.3.5.2.1.1 表 7.1.1.4 参照

安全性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.1-3 に示す。ただし、FAS と安全性解析対象集団は同一集団であるため、ここでは記述はしない。

表 2.7.6.1-3　被験者背景（安全性解析対象集団）

項目	分類	要約統計量
性別	欠損値の数	0 (0.0%)
	男性	6 (100.0%)
	女性	0 (0.0%)
MPS II のタイプ	欠損値の数	0 (0.0%)
	C	1 (16.7%)
	D	5 (83.3%)
診断方法*	IDS 活性	4 (66.7%)
	IDS 遺伝子	4 (66.7%)
	その他	0 (0.0%)
遺伝子解析方法*	シークエンス解析	6 (100.0%)
	PCR 法	0 (0.0%)
	欠失/重複解析	0 (0.0%)
	その他	0 (0.0%)
遺伝子変異の有無	欠損値の数	0 (0.0%)
	あり	6 (100.0%)
	なし	0 (0.0%)
遺伝子変異内容*	ミスセンス変異	1 (16.7%)
	遺伝子欠失	0 (0.0%)
	フレームシフト変異	2 (33.3%)
	ナンセンス変異	2 (33.3%)
	偽遺伝子組換え	0 (0.0%)
	その他	1 (16.7%)
発達の遅れの有無	欠損値の数	0 (0.0%)
	あり	6 (100.0%)
	なし	0 (0.0%)
特異的な所見の有無	欠損値の数	0 (0.0%)
	あり	6 (100.0%)
	なし	0 (0.0%)
特異的な所見*	特異的顔貌	6 (100.0%)
	蒙古斑	3 (50.0%)
	低身長	1 (16.7%)
	角膜混濁	0 (0.0%)
	中耳炎	5 (83.3%)
	心臓の異常	3 (50.0%)
	ヘルニア（臍、鼠径）	4 (66.7%)
	骨の変形	6 (100.0%)
	関節拘縮	5 (83.3%)
	その他	1 (16.7%)
原疾患に対する治療歴	欠損値の数	0 (0.0%)
	あり	4 (66.7%)
	なし	2 (33.3%)
併用薬の使用	欠損値の数	0 (0.0%)
	あり	6 (100.0%)
	なし	0 (0.0%)
併用療法の施行	欠損値の数	0 (0.0%)
	あり	0 (0.0%)
	なし	6 (100.0%)
合併症の有無	欠損値の数	0 (0.0%)
	あり	6 (100.0%)
	なし	0 (0.0%)

表 2.7.6.1-3　被験者背景（安全性解析対象集団）（続き）

項目	分類	要約統計量
既往症の有無	欠損値の数	0 (0.0%)
	あり	3 (50.0%)
	なし	3 (50.0%)
同意取得時月齢	N	6
	欠損値の数	0 (0.0%)
	平均	42.2
身長(cm)	N	6
	欠損値の数	0 (0.0%)
	平均	97.52
体重(kg)	N	6
	欠損値の数	0 (0.0%)
	平均	16.53
頭囲(cm)	N	6
	欠損値の数	0 (0.0%)
	平均	51.82
体温(°C)	N	6
	欠損値の数	0 (0.0%)
	平均	36.90
収縮期血圧(mmHg)	N	6
	欠損値の数	0 (0.0%)
	平均	96.5
拡張期血圧(mmHg)	N	6
	欠損値の数	0 (0.0%)
	平均	59.2
脈拍数(bpm)	N	6
	欠損値の数	0 (0.0%)
	平均	108.8
呼吸数(回/分)	N	6
	欠損値の数	0 (0.0%)
	平均	25.3

統計解析報告書 5.3.5.2.1.1 表 7.1.1.5 参照

2.7.6.1.2.2　有効性の結果

2.7.6.1.2.2.1　主要評価項目：CSF 中 HS 濃度

FAS における各被験者の測定値及び平均値の一覧を表 2.7.6.1-4 に、各被験者の測定値及び平均値の経時推移を図 2.7.6.1-2 に示す。

被験者番号[redacted]3 は、投与開始時 15.0 μg/mL、投与開始後 52 週時 6.5 μg/mL、投与開始後 100 週時 4.5 μg/mL、被験者番号[redacted]5 は、投与開始時 7.9 μg/mL、投与開始後 52 週時 2.1 μg/mL、投与開始後 100 週時 1.9 μg/mL、被験者番号[redacted]6 は、投与開始時 9.7 μg/mL、投与開始後 52 週時 3.2 μg/mL、投与開始後 100 週時 2.3 μg/mL、被験者番号[redacted]7 は、投与開始時 6.1 μg/mL、投与開始後 52 週時 2.2 μg/mL、投与開始後 100 週時 1.2 μg/mL、被験者番号[redacted]1 は、投与開始時 2.5 μg/mL、投与開始後 52 週時 1.6 μg/mL、投与開始後 100 週時 1.5 μg/mL、被験者番号[redacted]4 は、投与開始時 5.3 μg/mL、投与開始後 52 週時 1.8 μg/mL、投与開始後 100 週時 2.0 μg/mL、平均値では、投与開始時 7.75 μg/mL、投与開始後 52 週時 2.90 μg/mL、投与開始後 100 週時 2.23 μg/mL と投与開始時と比較し CSF 中 HS 濃度の低下（平均 71.2%）が認められた（表 2.7.6.1-5）。

表 2.7.6.1-4　CSF 中 HS 濃度一覧表（FAS）

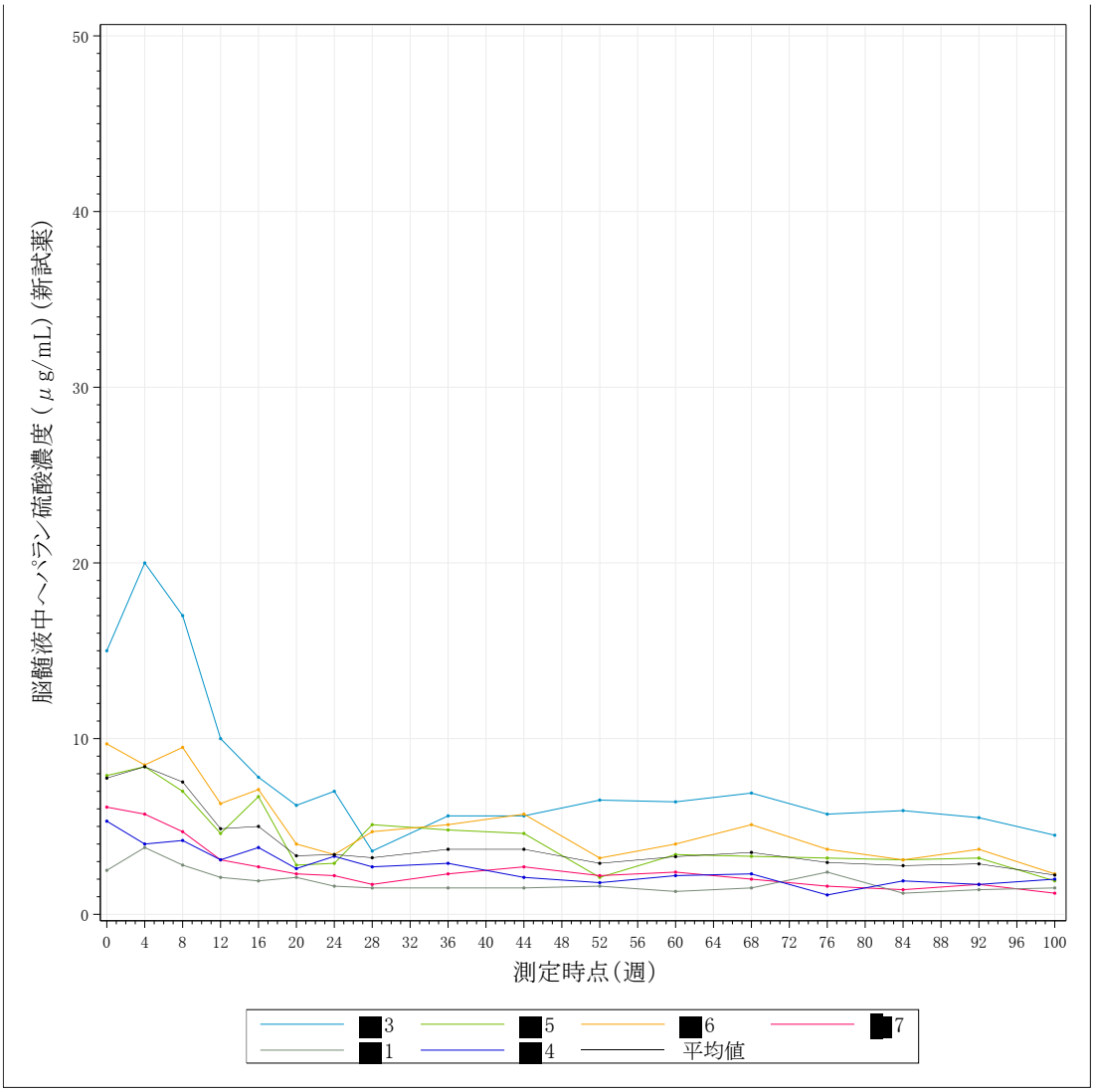
単位：μg/mL

項目	被験者番号	投与開始時	4 週	8 週	12 週	16 週	20 週	24 週	28 週	36 週	44 週	52 週
被験者番号	[redacted]3	15.0	20.0	17.0	10.0	7.8	6.2	7.0	3.6	5.6	5.6	6.5
	[redacted]5	7.9	8.4	7.0	4.6	6.7	2.8	2.9	5.1	4.8	4.6	2.1
	[redacted]6	9.7	8.5	9.5	6.3	7.1	4.0	3.4	4.7	5.1	5.7	3.2
	[redacted]7	6.1	5.7	4.7	3.1	2.7	2.3	2.2	1.7	2.3	2.7	2.2
	[redacted]1	2.5	3.8	2.8	2.1	1.9	2.1	1.6	1.5	1.5	1.5	1.6
	[redacted]4	5.3	4.0	4.2	3.1	3.8	2.6	3.3	2.7	2.9	2.1	1.8
平均値		7.75	8.40	7.53	4.87	5.00	3.33	3.40	3.22	3.70	3.70	2.90

項目	被験者番号	60 週	68 週	76 週	84 週	92 週	100 週
被験者番号	[redacted]3	6.4	6.9	5.7	5.9	5.5	4.5
	[redacted]5	3.4	3.3	3.2	3.1	3.2	1.9
	[redacted]6	4.0	5.1	3.7	3.1	3.7	2.3
	[redacted]7	2.4	2.0	1.6	1.4	1.7	1.2
	[redacted]1	1.3	1.5	2.4	1.2	1.4	1.5
	[redacted]4	2.2	2.3	1.1	1.9	1.7	2.0
平均値		3.28	3.52	2.95	2.77	2.87	2.23

統計解析報告書 5.3.5.2.1.1 表 8.3.1.2 参照

図 2.7.6.1-2　CSF 中 HS 濃度の経時推移（FAS）（新試薬）



統計解析報告書 5.3.5.2.1.1 図 8.3.3.2 参照

各被験者の投与開始時に対する比及び濃度平均値の割合を表 2.7.6.1-5 に、各被験者の測定値及び平均値の経時推移を図 2.7.6.1-3 に示す。

被験者番号 [redacted]3 は、投与開始後 100 週時は 30.0%と投与開始時と比較して 70.0%低下、被験者番号 [redacted]5 は、投与開始後 100 週時 24.1%と投与開始時と比較して 75.9%低下、被験者番号 [redacted]6 は、投与開始後 100 週時 23.7%と投与開始時と比較して 76.3%低下、被験者番号 [redacted]7 は、投与開始後 100 週時 19.7%と投与開始時と比較して 80.3%低下、被験者番号 [redacted]1 は、投与開始後 100 週時 60.0%と投与開始時と比較して 40.0%低下、被験者番号 [redacted]4 は、投与開始後 100 週時 37.7%と投与開始時と比較して 62.3%低下した。濃度の平均値では、投与開始後 100 週時 28.8%と投与開始時と比較して 71.2%の低下が認められた。

表 2.7.6.1-5　CSF 中 HS 濃度の投与開始時に対する割合（FAS）（新試薬）

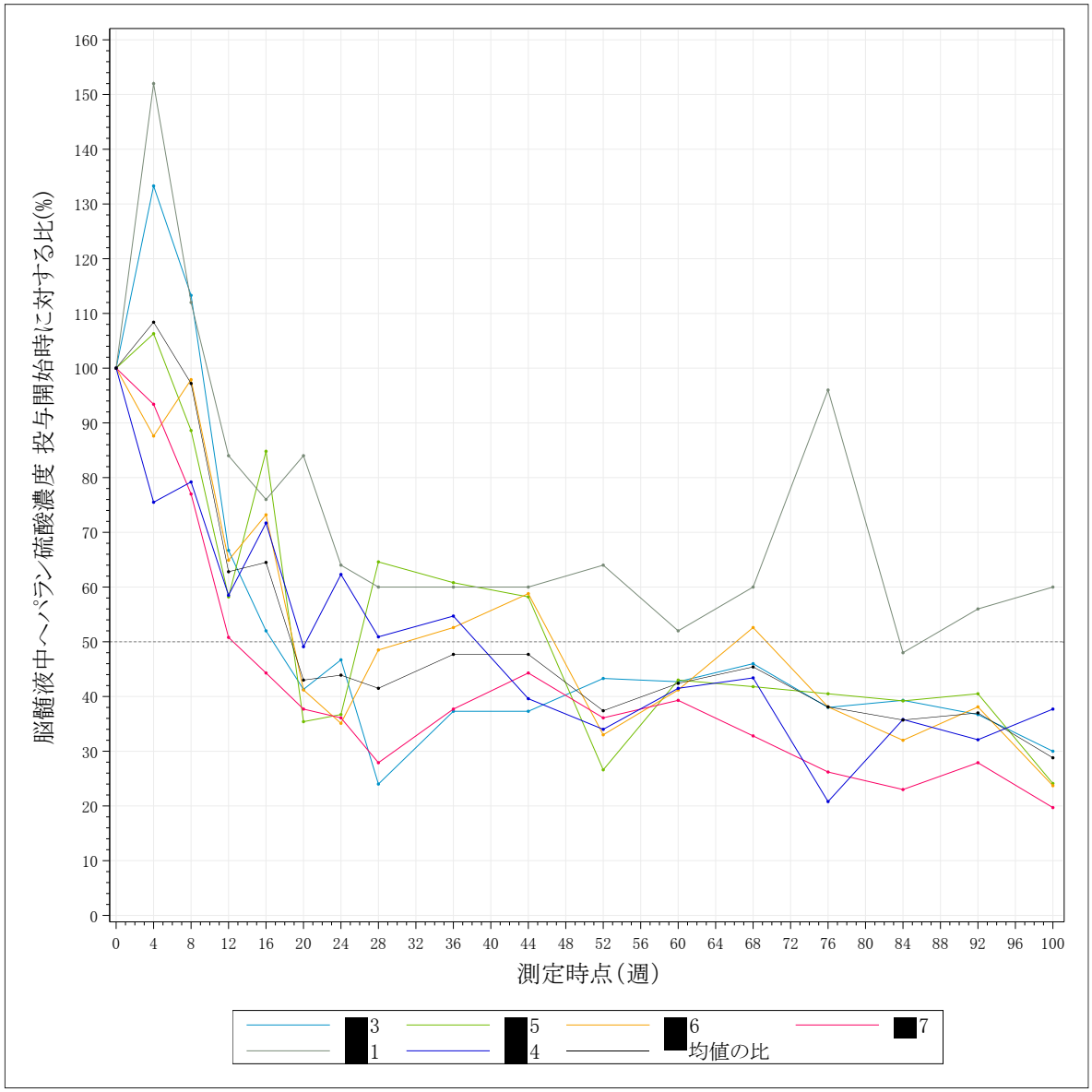
単位：%

項目	被験者番号	投与開始時	4 週	8 週	12 週	16 週	20 週	24 週	28 週	36 週	44 週	52 週
被験者番号	[redacted]3	100.0	133.3	113.3	66.7	52.0	41.3	46.7	24.0	37.3	37.3	43.3
	[redacted]5	100.0	106.3	88.6	58.2	84.8	35.4	36.7	64.6	60.8	58.2	26.6
	[redacted]6	100.0	87.6	97.9	64.9	73.2	41.2	35.1	48.5	52.6	58.8	33.0
	[redacted]7	100.0	93.4	77.0	50.8	44.3	37.7	36.1	27.9	37.7	44.3	36.1
	[redacted]1	100.0	152.0	112.0	84.0	76.0	84.0	64.0	60.0	60.0	60.0	64.0
	[redacted]4	100.0	75.5	79.2	58.5	71.7	49.1	62.3	50.9	54.7	39.6	34.0
平均値		100.0	108.4	97.2	62.8	64.5	43.0	43.9	41.5	47.7	47.7	37.4

項目	被験者番号	60 週	68 週	76 週	84 週	92 週	100 週
被験者番号	[redacted]3	42.7	46.0	38.0	39.3	36.7	30.0
	[redacted]5	43.0	41.8	40.5	39.2	40.5	24.1
	[redacted]6	41.2	52.6	38.1	32.0	38.1	23.7
	[redacted]7	39.3	32.8	26.2	23.0	27.9	19.7
	[redacted]1	52.0	60.0	96.0	48.0	56.0	60.0
	[redacted]4	41.5	43.4	20.8	35.8	32.1	37.7
平均値		42.4	45.4	38.1	35.7	37.0	28.8

統計解析報告書 5.3.5.2.1.1 表 8.3.1.4 参照

図 2.7.6.1-3　CSF 中 HS 濃度の投与開始時に対する比の経時推移（FAS）



統計解析報告書 5.3.5.2.1.1 図 8.3.3.4 参照

治験薬投与後 100 週時における投与開始時からの変化率を算出し、50%以上の低下及び 75%以上の低下がみられた被験者の割合を表 2.7.6.1-6 に示す。

投与開始後 100 週時の CSF 中 HS 濃度が投与開始時より 50%以上低下した被験者は 5 例（83.3%）であった。副次的に 75%以上の低下がみられた被験者の割合を検討したが、該当する被験者は 3 例（50.0%）であった。

表 2.7.6.1-6　主要評価項目　治験薬投与後 100 週時の CSF 中 HS 濃度（FAS）

項目	分類	頻度（割合）
100 週時で 50%以上の低下	あり	5（83.3%）
	なし	1（16.7%）
100 週時で 75%以上の低下	あり	3（50.0%）
	なし	3（50.0%）
100 週時で未測定		0（0.0%）

統計解析報告書 5.3.5.2.1.1 表 8.3.2.3 参照

2.7.6.1.2.2.2　副次評価項目：発達年齢

副次評価項目である発達年齢（姿勢・運動、認知・適応、言語・社会、3 領域合計/月齢）を新版 K 式発達検査 2001 にて、検討した。それぞれ、表 2.7.6.1-7～表 2.7.6.1-10 及び、図 2.7.6.1-4～図 2.7.6.1-7 に示す。

発達年齢（姿勢・運動）の平均値は、スクリーニング時 19.7 ヵ月、投与開始後 24 週時 26.2 ヵ月、52 週時 27.5 ヵ月、76 週時 32.2 ヵ月、100 週時 31.0 ヵ月であった。

発達年齢（認知・適応）の平均値は、スクリーニング時 24.0 ヵ月、投与開始後 24 週時 26.5 ヵ月、52 週時 26.5 ヵ月、76 週時 30.5 ヵ月、100 週時 28.8 ヵ月であった。

発達年齢（言語・社会）の平均値は、スクリーニング時 21.3 ヵ月、投与開始後 24 週時 22.7 ヵ月、52 週時 24.0 ヵ月、76 週時 26.3 ヵ月、100 週時 24.7 ヵ月であった。

発達年齢（3 領域合計）の平均値は、スクリーニング時 23.2 ヵ月、投与開始後 24 週時 25.3 ヵ月、52 週時 26.0 ヵ月、76 週時 28.8 ヵ月、100 週時 27.3 ヵ月であった。

なお、参考値としての田中ビネー式知能検査又はウェクスラー式（WISCIV 知能検査）（第 4 版）は、実施しなかった。

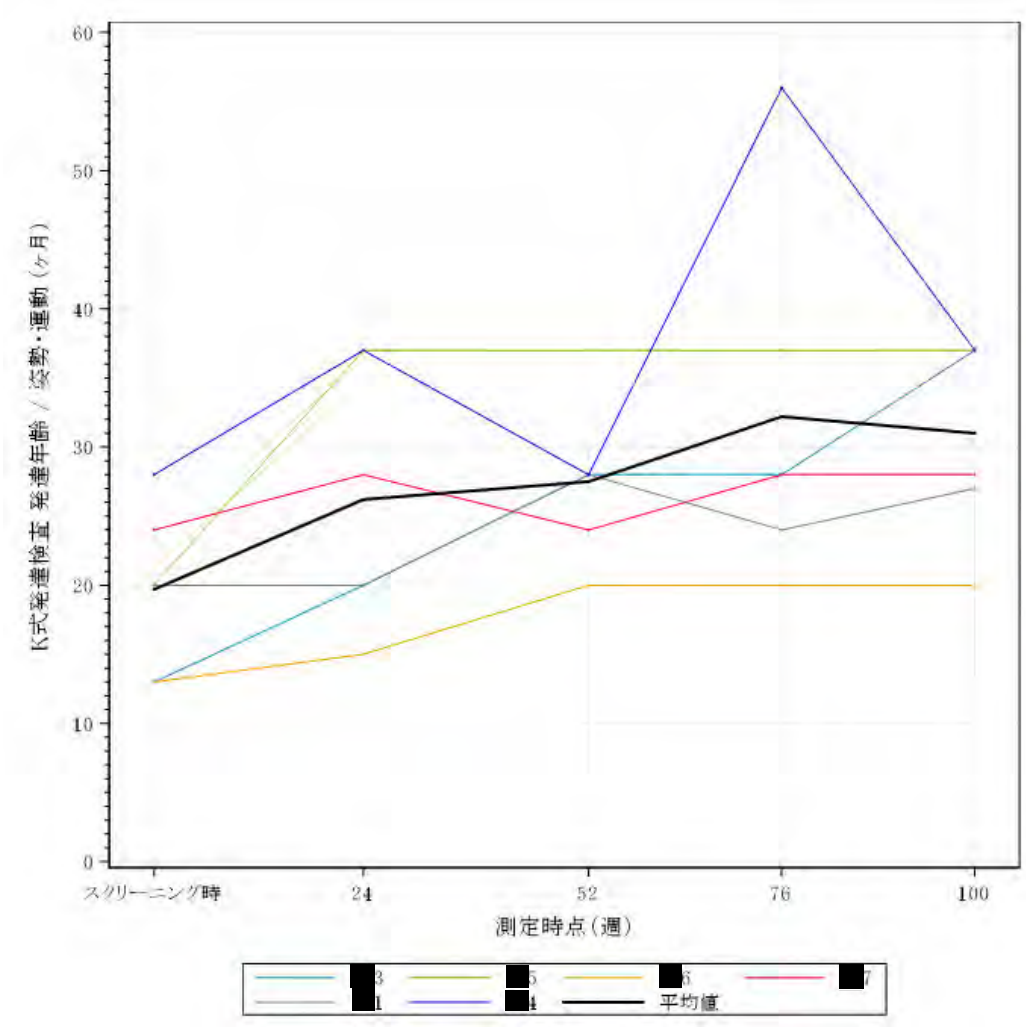
表 2.7.6.1-7　新版 K 式発達検査 2001　発達年齢（姿勢・運動）一覧表（FAS）

単位（月齢）

被験者番号	スクリーニング時	24 週	52 週	76 週	100 週
[redacted]3	13	20	28	28	37
[redacted]5	20	37	37	37	37
[redacted]6	13	15	20	20	20
[redacted]7	24	28	24	28	28
[redacted]1	20	20	28	24	27
[redacted]4	28	37	28	56	37
平均値	19.7	26.2	27.5	32.2	31.0

統計解析報告書 5.3.5.2.1.1 表 9.3.1.1 参照

図 2.7.6.1-4　新版 K 式発達検査 2001　発達年齢（姿勢・運動）の経時推移（FAS）



統計解析報告書 5.3.5.2.1.1 図 9.3.2.1 参照

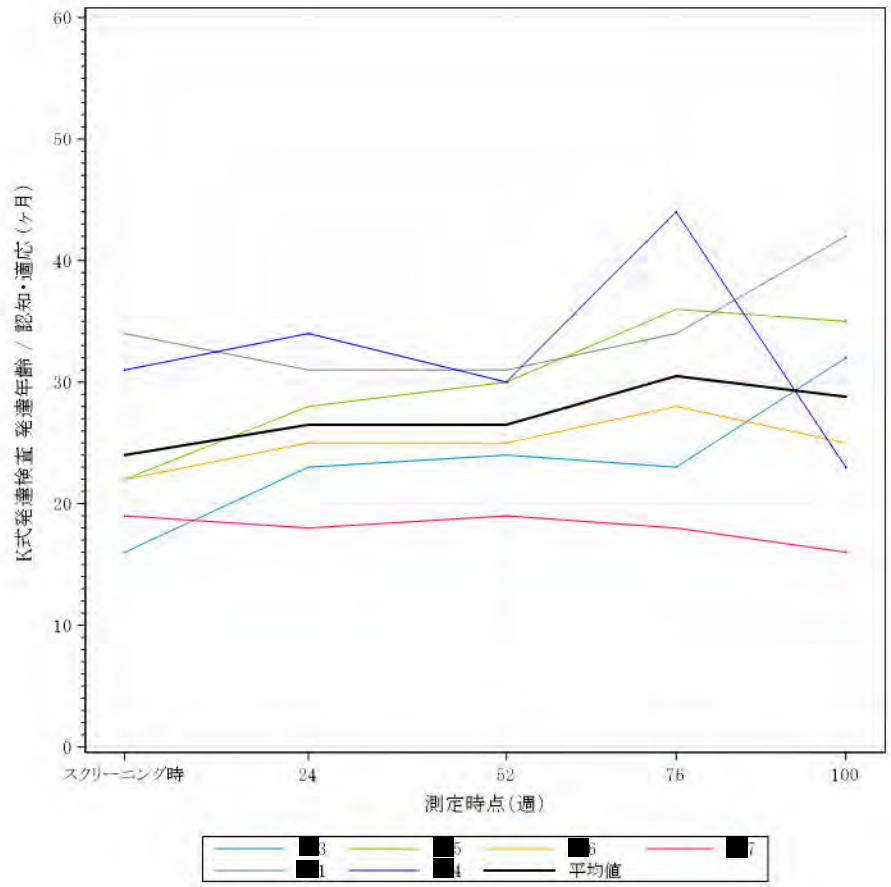
表 2.7.6.1-8　新版 K 式発達検査 2001　発達年齢（認知・適応）一覧表（FAS）

単位（月齢）

被験者番号	スクリーニング時	24 週	52 週	76 週	100 週
[redacted]3	16	23	24	23	32
[redacted]5	22	28	30	36	35
[redacted]6	22	25	25	28	25
[redacted]7	19	18	19	18	16
[redacted]1	34	31	31	34	42
[redacted]4	31	34	30	44	23
平均値	24.0	26.5	26.5	30.5	28.8

統計解析報告書 5.3.5.2.1.1 表 9.3.1.2 参照

図 2.7.6.1-5　新版 K 式発達検査 2001　発達年齢（認知・適応）の経時推移（FAS）



統計解析報告書 5.3.5.2.1.1 図 9.3.2.2 参照

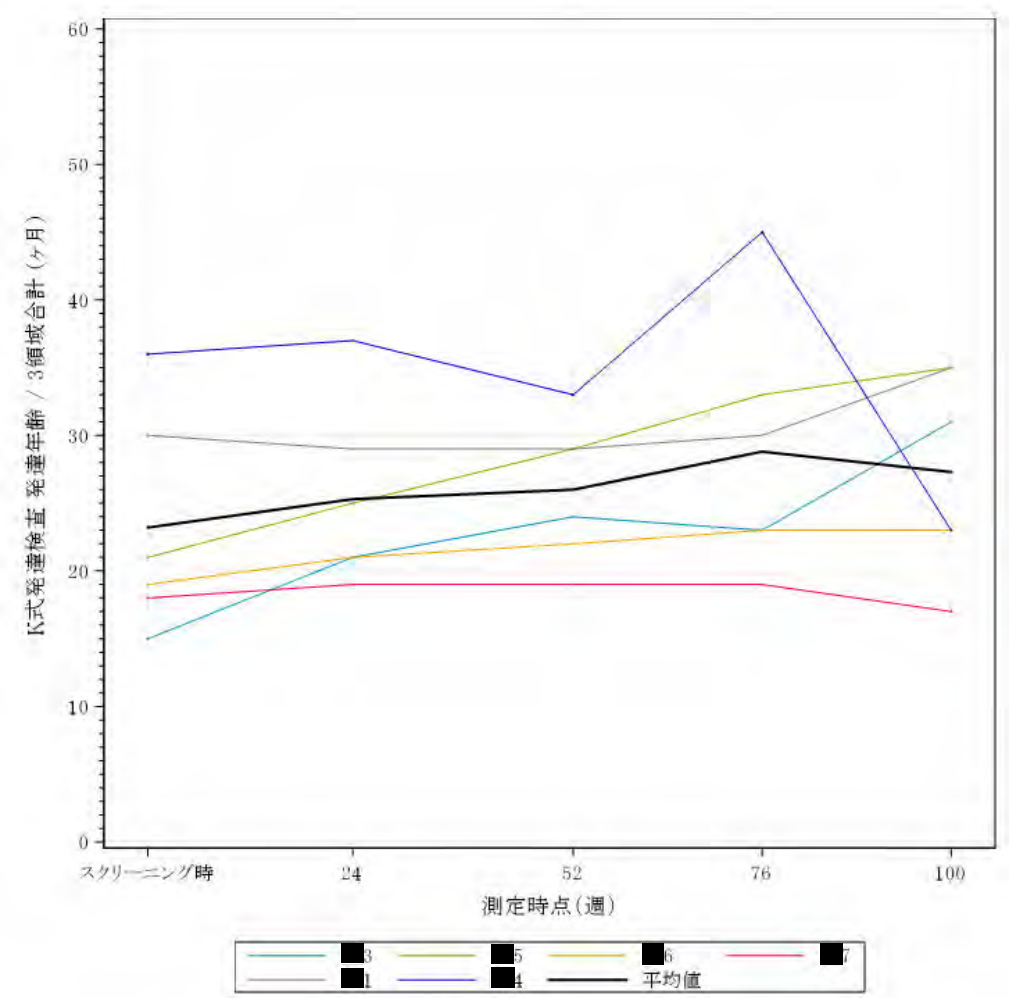
表 2.7.6.1-9　新版 K 式発達検査 2001　発達年齢（言語・社会）一覧表（FAS）

単位（月齢）

被験者番号	スクリーニング時	24 週	52 週	76 週	100 週
[redacted]3	11	13	23	21	30
[redacted]5	21	21	27	31	35
[redacted]6	17	17	17	17	20
[redacted]7	11	17	13	13	13
[redacted]1	28	28	26	28	29
[redacted]4	40	40	38	48	21
平均値	21.3	22.7	24.0	26.3	24.7

統計解析報告書 5.3.5.2.1.1 表 9.3.1.3 参照

図 2.7.6.1-6　新版 K 式発達検査 2001　発達年齢（言語・社会）の経時推移（FAS）



統計解析報告書 5.3.5.2.1.1 図 9.3.2.3 参照

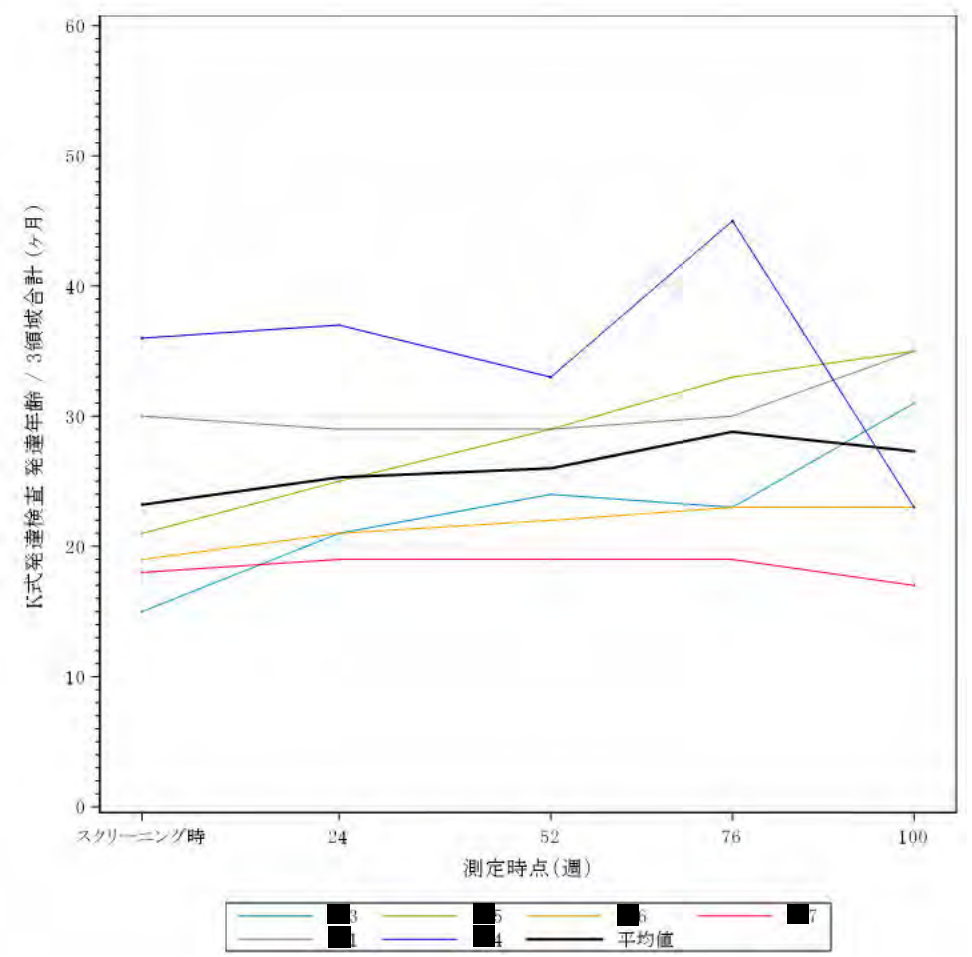
表 2.7.6.1-10　新版 K 式発達検査 2001　発達年齢（3 領域合計）一覧表（FAS）

単位（月齢）

被験者番号	スクリーニング時	24 週	52 週	76 週	100 週
[redacted]3	15	21	24	23	31
[redacted]5	21	25	29	33	35
[redacted]6	19	21	22	23	23
[redacted]7	18	19	19	19	17
[redacted]1	30	29	29	30	35
[redacted]4	36	37	33	45	23
平均値	23.2	25.3	26.0	28.8	27.3

統計解析報告書 5.3.5.2.1.1 表 9.3.1.4 参照

図 2.7.6.1-7　新版 K 式発達検査 2001　発達年齢（3 領域合計）の経時推移（FAS）



統計解析報告書 5.3.5.2.1.1 図 9.3.2.4 参照

2.7.6.1.2.2.3　　外部対照集団との対比

外部対照集団とは、本治験開始前に集積した試験治療を受けていない患者集団である。新版 K 式発達検査 2001 による発達指数及び発達年齢の評価が 2 回以上実施され、かつ IDS 遺伝子の病因変異が同定されている重症型 MPS II で、イデュルスルファーゼ IV 投与を行っている患者 13 名を対象とした。外部対照集団一覧表を（表 2.7.6.1-11）に、遺伝子変異内容一覧表を（表 2.7.6.1-12）に、外部対照集団の経時推移を（図 2.7.6.1-8、図 2.7.6.1-9）に示す。

副次評価項目である発達年齢（3 領域合計）について、外部対照集団のデータを用い、本治験の各被験者との推移を検討した。以降、外部対照集団における平均値とは、線形混合効果モデルにより算出された最小二乗平均のことを示す。解析方法の詳細は統計解析計画書に記載した。

外部対照集団との対比の結果はそれぞれ、図 2.7.6.1-10、図 2.7.6.1-11 に示す。

被験者番号[redacted]3 は、遺伝子型 D 群に相当する。観察期間は、[redacted] 月齢から[redacted] 月齢である。治療開始時の発達年（3 領域合計）は 15 ヵ月で D 群外部対照集団の平均値 16 ヵ月より下回っていたが、100 週時には 31 ヵ月と、D 群外部対照集団の平均値 24 ヵ月を上回るまで回復し、発達年齢の増加は 16 ヵ月であった（図 2.7.6.1-11）。一方、この時期内に D 群外部対照集団の発達年齢の増加は 8.0 ヵ月であり、本剤の ICV 投与による発達年齢の増加効果は 8.0 ヵ月であった。発達検査時のコメントとして、52 週時までは、階段の登降、両足跳びや飛び降りができるようになった、積木を積み上げる課題に成功したなど、姿勢・運動、認知・適応領域での発達が見られ、有意語の発語は依然として少なかったが、家庭では、語彙や理解言語の増加という両親からの指摘があった。100 週時までは、比較的複雑な図形であっても形の違いを区別でるようになった、物の名前や用途を指さしで答えられる、表情の違いを理解しているなど、認知・適応、言語・社会領域での発達が見られた（表 2.7.6.1-13）。なお、期間中退行を示唆する所見は見られなかった。

被験者番号[redacted]5 は、遺伝子型 D 群に相当する。観察期間は、[redacted] 月齢から[redacted] 月齢である。治療開始時の発達年齢は、21 ヵ月で D 群外部対照集団の平均値 23 ヵ月より下回っていたが、100 週時には 35 ヵ月と、D 群外部対照集団の平均値 22 ヵ月を明らかに上回る発達を示し、発達年齢の増加は 14 ヵ月であった（図 2.7.6.1-11）。一方、この時期内に D 群外部対照集団の発達年齢の増加は−0.5 ヵ月であり、本剤の ICV 投与による発達年齢の増加効果は 14.5 ヵ月であった（図 2.7.6.1-11）。D 群対象集団では、停滞期から退行期に相当する時期であるにもかかわらず、被験者では、明らかな発達年齢の増加を認めた。発達検査時のコメントとして、52 週時までは、身体面の安定感が出てきた、指示に従って道具を操作したり、模倣しようとしたりする姿勢がしっかりと見られるようになった、言語面の成長が見られたなど、全領域での発達が見られた。100 週時までは、間違えたくない・恥ずかしいといった情緒面の成長がある、声かけをすると手本や検査者の動きに注目し、模倣しようとする行動が見られる、語彙が増えており、身近の物の名前を言うことができるようになったなど、全領域での発達が見られた（表 2.7.6.1-13）。なお、期間中退行を示唆する所見は見られなかった。

被験者番号[redacted]6 は、遺伝子型 D 群に相当する。観察期間は、[redacted] 月齢から[redacted] 月齢である。治療開始時の発達年齢は、19 ヵ月で D 群外部対照集団の平均値 23 ヵ月より下回っていたが、100 週時には 23 ヵ月と、D 群外部対照集団の平均値 22 ヵ月を上回る発達を示し、発達年齢の増加は 4 ヵ月であった（図 2.7.6.1-11）。一方、この時期内に D 群外部対照集団の発達年齢の増加は−0.5 ヵ月であり、本剤の ICV 投与による発達年齢の増加効果は 4.5 ヵ月であった。D 群対照集団では、停滞期から退行期に相当する時期であるにもかかわらず、被験者では発達年齢の増加を認めた。発達検査時のコメントとして、52 週時までは、手すりを用いて階段を登れるようになった、積み

木をバランスよく積み上げることができたなど、姿勢・運動、認知・適応領域での発達を認め、言語・社会領域では、結果の数値には反映されなかったが、名詞の理解や相手の話を聞いて理解する能力の向上を認めた。100 週時までは、母親と離れて検査者と二人で検査を実施できるようになった、母子分離がスムーズ、比較的複雑な図形であっても形の違いを区別できるようになった、身の回りの物の名称の理解が進んできたなど、認知・適応、言語・社会領域での発達を認めた（表 2.7.6.1-13）。なお、期間中退行を示唆する所見は見られなかった。

被験者番号[redacted]7 は、遺伝子型 D 群に相当する。観察期間は、[redacted] 月齢から[redacted] 月齢である。治療開始時の発達年齢は 18 ヵ月、100 週時には 17 ヵ月と発達年齢の増加は−1 ヵ月で低下を示した（図 2.7.6.1-11）。一方、この時期内に D 群外部対照集団の発達年齢の増加は−4.7 ヵ月であり、本剤の ICV 投与による発達年齢の増加効果は 3.7 ヵ月であった。D 群外部対照集団では、退行期に相当する時期だが、被験者の退行の程度は、D 群外部対照集団に比べ少なかった。発達検査時のコメントとして、52 週時までは、手すりに頼らず身体を支えて階段を上り下りすることができた、丸や四角の弁別が可能になるなど、姿勢・運動、認知・適応領域での発達を認めた。言語に関しては、検査場面では有意語は確認できなかったが、家庭では、自分の好きなものについて自ら話をするという両親からの指摘があった。100 週時までには、検査中に意味のある発語は確認できなかったものの、検査終了時に母親に促されて不明瞭ながら『ありがとう』を言おうとする様子が見られた（表 2.7.6.1-13）。なお、期間中に明らかに退行を示唆する所見は見られなかった。

被験者番号[redacted]1 は、遺伝子型 C 群に相当する。観察期間は、[redacted] 月齢から[redacted] 月齢である。治療開始時の発達年齢は 30 ヵ月、100 週時には 35 ヵ月と発達年齢の増加は 5 ヵ月であった（表 2.7.6.1-10）。一方、この時期内に C 群外部対照集団の発達年齢の増加は−3.2 ヵ月であり、本剤の ICV 投与による発達年齢の増加効果は 8.2 ヵ月であった。C 群外部対照集団では、退行期に相当する時期だが被験者は発達年齢の増加を示した。発達検査時のコメントとして、52 週時までは、観察期間中にジャンプや飛び降りができるようになったなど姿勢・運動領域での向上を認め、言語に関しては、物のイメージと名前が少しずつ身についてきているとの指摘があった。100 週時までは、感情語など抽象的な概念が少しずつ身についてきた、名前や簡単な応答はできる場合もあるなど、認知・適応、言語・社会領域での発達が見られた（表 2.7.6.1-13）。なお、期間中に明らかに退行を示唆する所見は見られなかった。

被験者番号[redacted]4 は、遺伝子型 D 群に相当する。観察期間は、[redacted] 月齢から[redacted] 月齢である。治療開始時の発達年齢は 36 ヵ月、100 週時には 23 ヵ月と発達年齢の増加は−13 ヵ月の低下を示した（図 2.7.6.1-11）。一方、この時期内に D 群外部対照集団の発達年齢の増加は−4.7 ヵ月であり、本剤の ICV 投与による発達年齢の増加効果は−8.3 ヵ月であった。しかし、この被検者は、治験開始後 52 週時には 33 月齢、76 週時には 45 月齢と順調な発達を示唆する所見を認めており、76 週時から 100 週時までの 6 ヵ月で 22 月齢の低下が観察されている。これは、急激な退行を示唆する所見であるが、100 週時の発達検査のコメントでは、「全体的に注意がそれる場面が多く、発達年齢の解釈には注意が必要」とあり、本治験の発達の推移を評価するにあたり、この症例に関しては、慎重な対応が必要である（表 2.7.6.1-13）。

表 2.7.6.1-11　被験者の経時推移　外部対照集団との比較 新版 K 式発達検査 2001 発達年齢（3 領域合計）（FAS、外部対照集団 C 群、D 群）

単位（ヵ月）

項目		MPS II のタイプ	時点	測定値			スクリーニング時からの変化			スクリーニング時からの変化の差（発達年齢 - 外部対照集団）
				月齢	発達年齢 3 領域合計	外部対照集団最小二乗平均	月齢	発達年齢 3 領域合計	外部対照集団最小二乗平均	
被験者番号	[redacted]3	D	スクリーニング	[redacted]	15	16.077	0	0	0.000	0.000
			24 週	[redacted]	21	21.007	8	6	4.930	1.070
			52 週	[redacted]	24	23.312	15	9	7.235	1.765
			76 週	[redacted]	23	24.002	20	8	7.925	0.075
			100 週	[redacted]	31	24.032	25	16	7.955	8.045
	[redacted]5	D	スクリーニング	[redacted]	21	22.824	0	0	0.000	0.000
			24 週	[redacted]	25	23.921	6	4	1.097	2.903
			52 週	[redacted]	29	24.032	12	8	1.208	6.792
			76 週	[redacted]	33	23.364	18	12	0.540	11.460
			100 週	[redacted]	35	22.362	23	14	-0.462	14.462
	[redacted]6	D	スクリーニング	[redacted]	19	22.824	0	0	0.000	0.000
			24 週	[redacted]	21	23.921	6	2	1.097	0.903
			52 週	[redacted]	22	24.032	12	3	1.208	1.792
			76 週	[redacted]	23	23.364	18	4	0.540	3.460
			100 週	[redacted]	23	22.362	23	4	-0.462	4.462
	[redacted]7	D	スクリーニング	[redacted]	18	24.073	0	0	0.000	0.000
			24 週	[redacted]	19	23.520	6	1	-0.553	1.553
			52 週	[redacted]	19	22.362	12	1	-1.711	2.711
			76 週	[redacted]	19	20.521	19	1	-3.552	4.552
			100 週	[redacted]	17	19.353	23	-1	-4.720	3.720
	[redacted]1	C	スクリーニング	[redacted]	30	29.479	0	0	0.000	0.000
			24 週	[redacted]	29	28.924	6	-1	-0.554	-0.446
			52 週	[redacted]	29	28.089	12	-1	-1.390	0.390
			76 週	[redacted]	30	27.101	18	0	-2.378	2.378
			100 週	[redacted]	35	26.255	23	5	-3.224	8.224
	[redacted]4	D	スクリーニング	[redacted]	36	24.073	0	0	0.000	0.000
			24 週	[redacted]	37	23.520	6	1	-0.553	1.553
			52 週	[redacted]	33	22.362	12	-3	-1.711	-1.289
			76 週	[redacted]	45	20.805	18	9	-3.268	12.268
			100 週	[redacted]	23	19.353	23	-13	-4.720	-8.280
平均値			スクリーニング							0.0000
			24 週							1.2559
			52 週							2.0270
			76 週							5.6989
			100 週							5.1057

統計解析報告書 5.3.5.2.1.1 表 9.3.3.6 参照

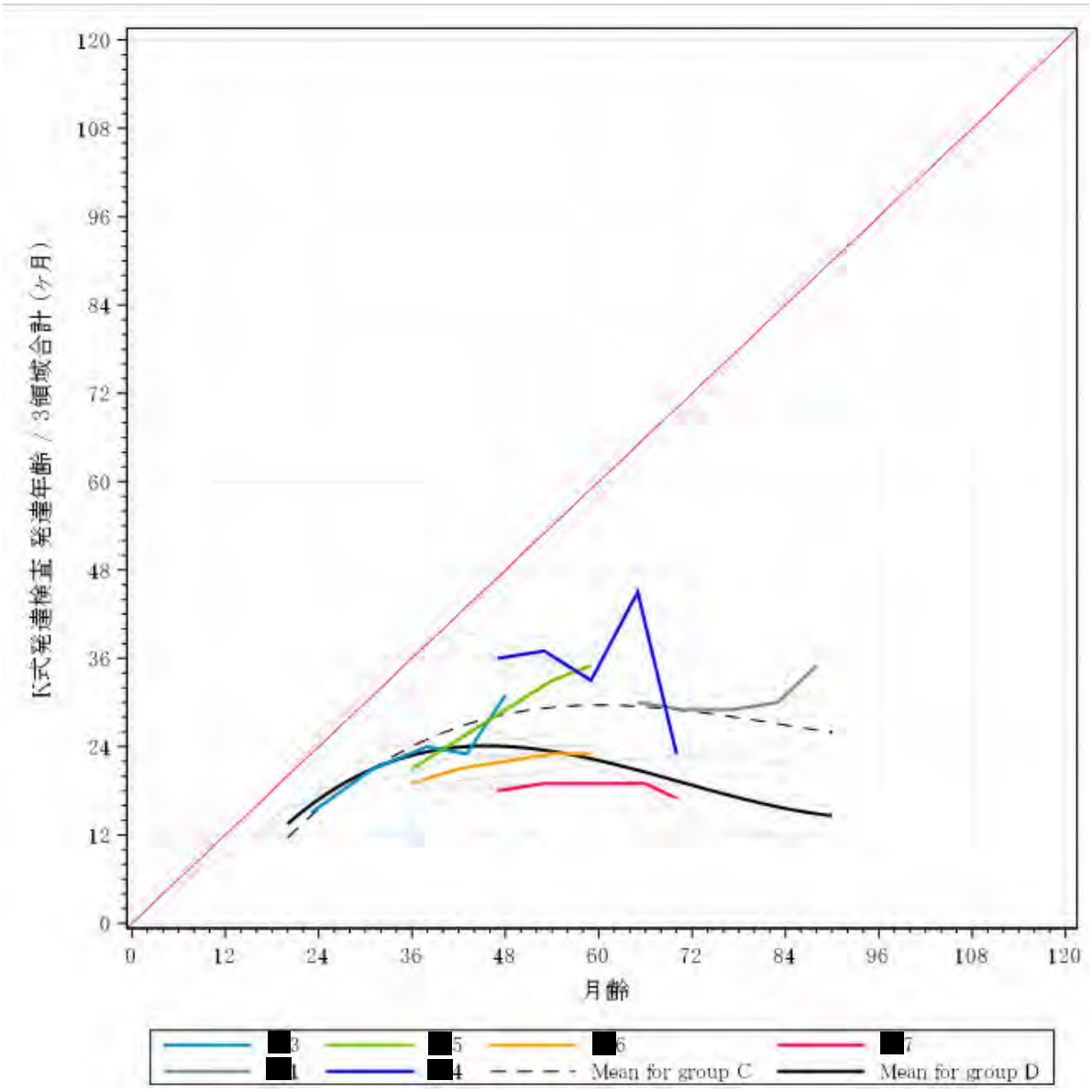
表 2.7.6.1-12　遺伝子変異内容一覧表

									診断方法				遺伝子解析方法					遺伝子変異内容							
被験者番号	施設	同意取得日	同意取得時月齢	性別	身長	体重	診断日	MPS	IDS 活性	IDS 遺伝子	その他		シークエンス解析	PCR 法	欠失／重複解析	その他		遺伝子変異の有無	ミスセンス変異	遺伝子欠失	フレームシフト変異	ナンセンス変異	偽遺伝子組換え	その他	特記事項
[redacted]3	国立成育医療研究センター	20[redacted]-	[redacted]	M	[redacted]	[redacted]	20[redacted]-	D	Y	Y			Y					Y						Y	遺伝子変異の詳細：IVS2-3C>G　エクソン 3 の始まりから 3 つイントロン 2 に戻った部位の C が G に置換して、スプライシング異常をきたす。
[redacted]5	国立成育医療研究センター	20[redacted]-	[redacted]	M	[redacted]	[redacted]	20[redacted]-	D		Y			Y					Y			Y				遺伝子変異の詳細 : c.1349-1350insGA(p.D450Efsx12) エクソン 9 の 1349-1350 番目に GA の 2 塩基が挿入され、 フレームシフト変異が生じ、終止コドンが生じる。
[redacted]6	国立成育医療研究センター	20[redacted]-	[redacted]	M	[redacted]	[redacted]	20[redacted]-	D		Y			Y					Y			Y				遺伝子変異の詳細 : c.1349-1350insGA(p.D450Efsx12) エクソン 9 の 1349-1350 番目に GA の 2 塩基が挿入され、 フレームシフト変異が生じ、終止コドンが生じる。
[redacted]7	国立成育医療研究センター	20[redacted]-	[redacted]	M	[redacted]	[redacted]	20[redacted]	D	Y	Y			Y					Y				Y			遺伝子変異の詳細 : c.1139-1140insA(p.Y380X) エクソン 8 の 1139-1140 番目に A の 1 塩基が挿入され、 ナンセンス変異が生じる。
[redacted]1	大阪市立大学医学部附属病院	20[redacted]-	[redacted]	M	[redacted]	[redacted]	20[redacted]-	C	Y				Y					Y	Y						IDS c.419G>T, p.G140V
[redacted]4	大阪市立大学医学部附属病院	20[redacted]-	[redacted]	M	[redacted]	[redacted]	20[redacted]-	D	Y				Y					Y				Y			IDS c814C>T pQ272

※性別における'F'は「女性」を、'M'は「男性」を示す。
※診断方法、遺伝子解析方法、遺伝子変異内容における'Y'は「あり」を示す。

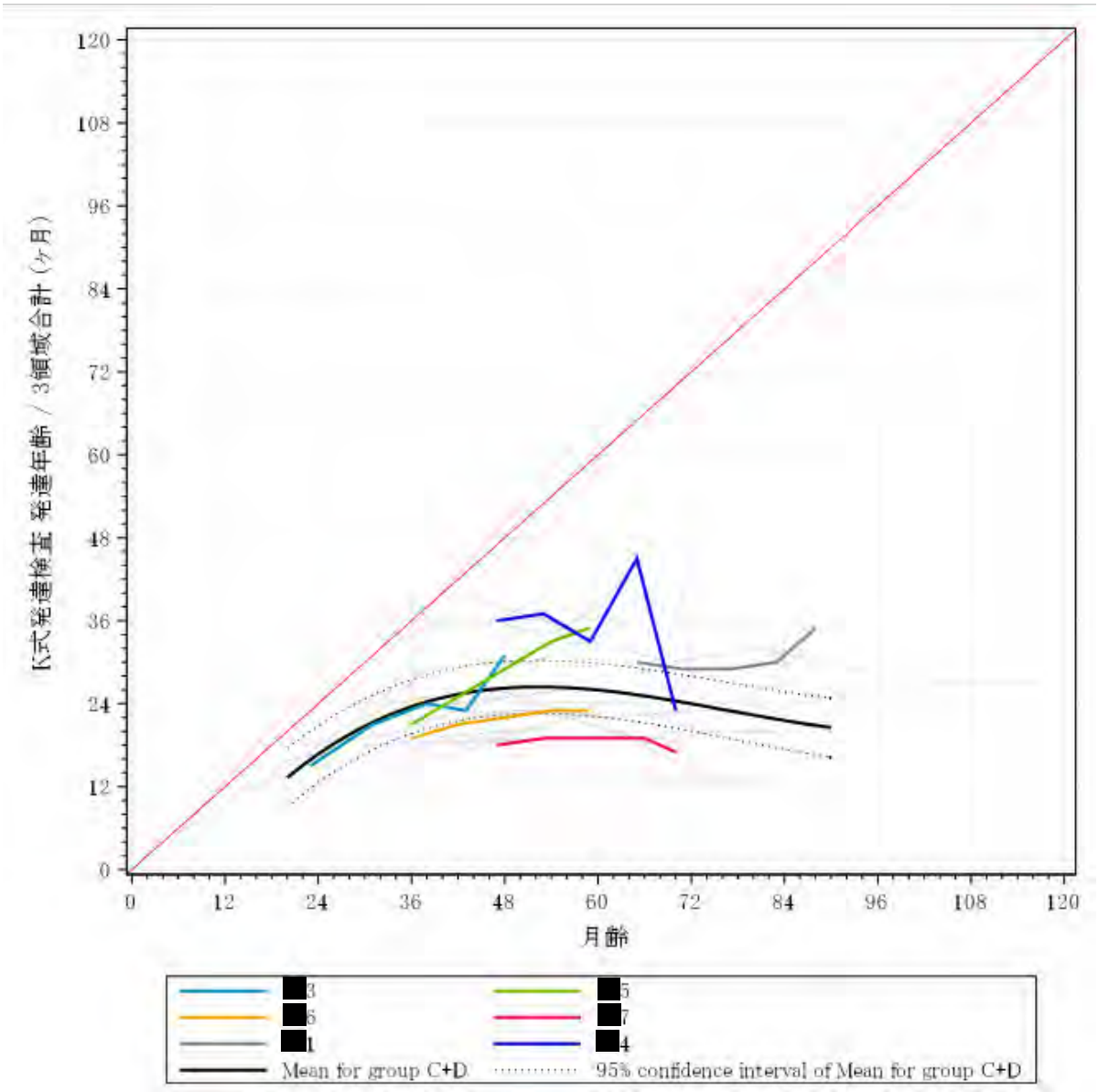
統計解析報告書 5.3.5.2.1.1 表 12.9.1.1 参照

図 2.7.6.1-8　外部対照集団の経時推移　新版 K 式発達検査 2001　発達年齢（3 領域合計）
（FAS、外部対照集団　C 群、D 群）



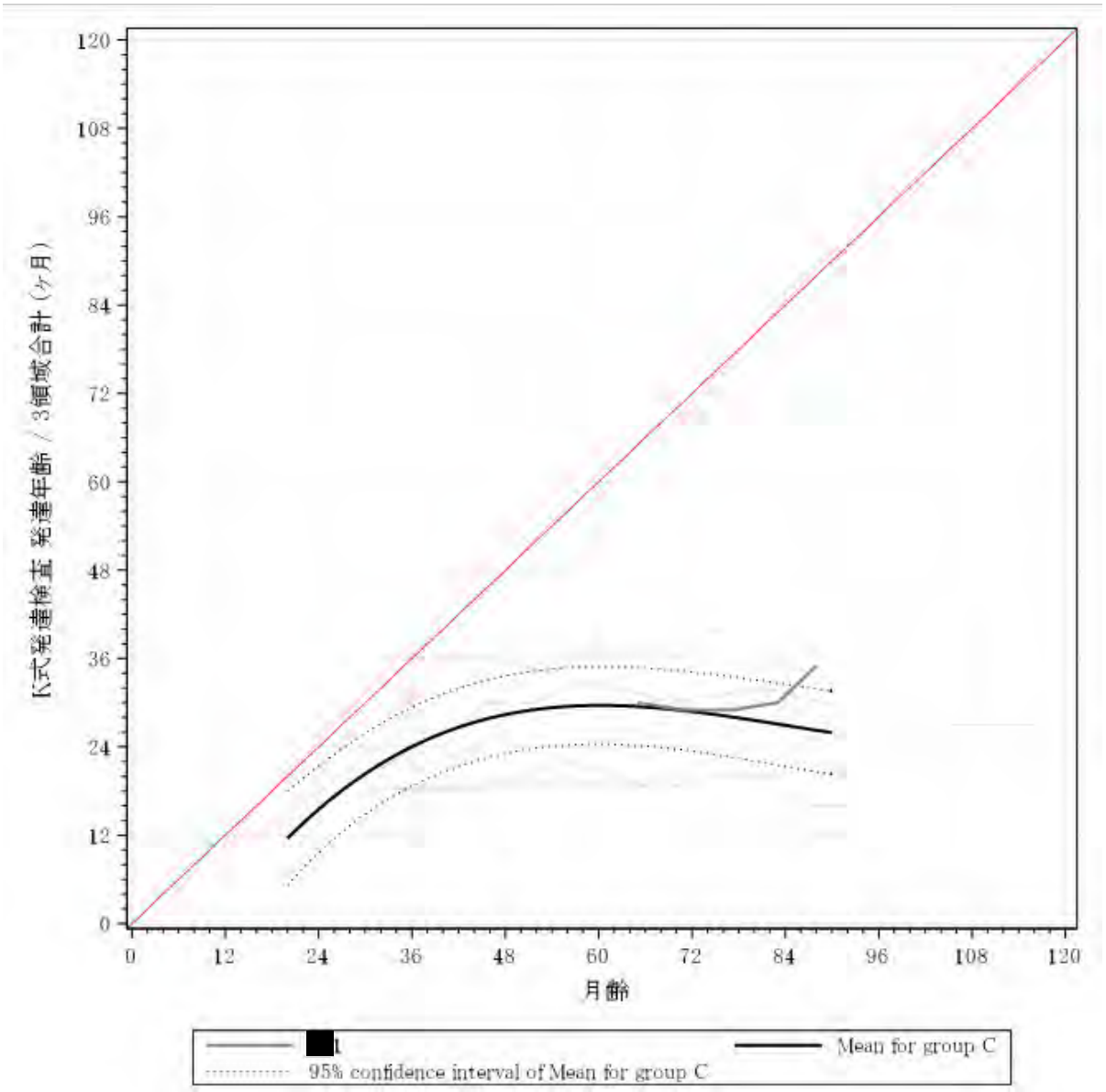
統計解析報告書 5.3.5.2.1.1 図 9.3.3.1 参照

図 2.7.6.1-9　外部対照集団の経時推移　新版 K 式発達検査 2001　発達年齢（3 領域合計）
（FAS、外部対照集団 C+D 群）



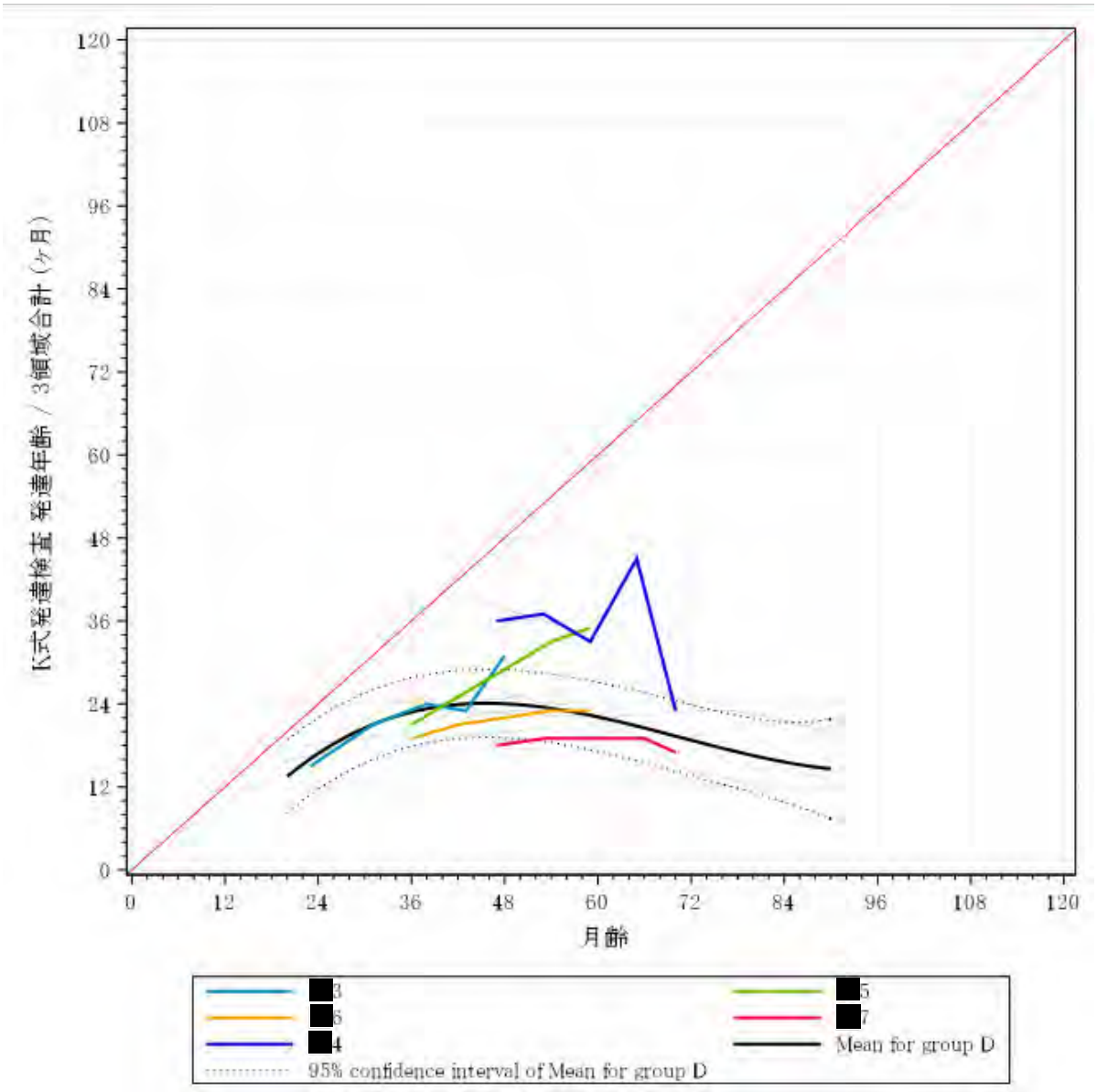
統計解析報告書 5.3.5.2.1.1 図 9.3.3.4 参照

図 2.7.6.1-10　外部対照集団の経時推移　新版 K 式発達検査 2001　発達年齢（3 領域合計）
（FAS、外部対照集団 C 群）



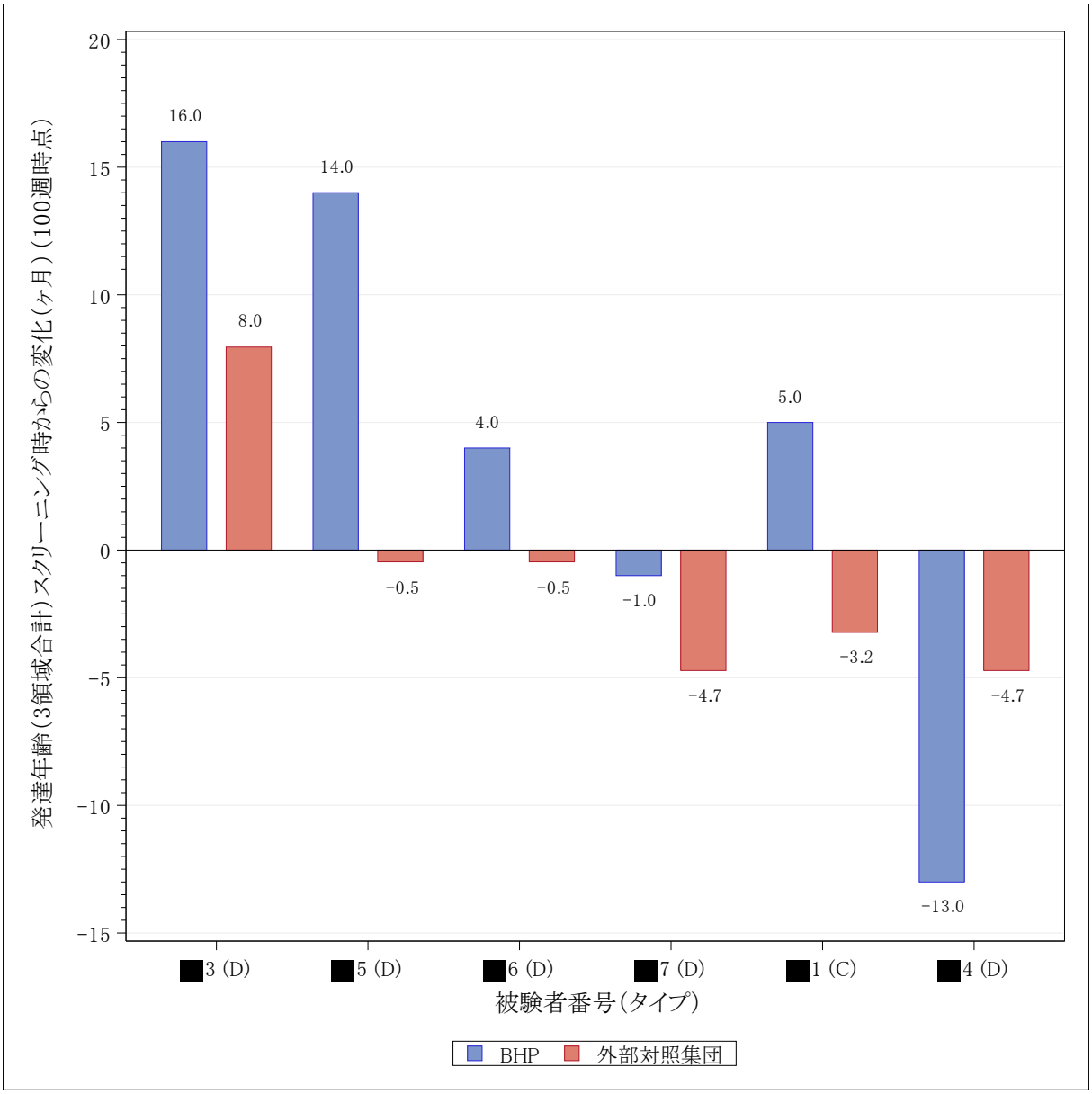
統計解析報告書 5.3.5.2.1.1 図 9.3.3.2 参照

図 2.7.6.1-11　外部対照集団の経時推移　新版 K 式発達検査 2001　発達年齢（3 領域合計）
（FAS、外部対照集団 D 群）



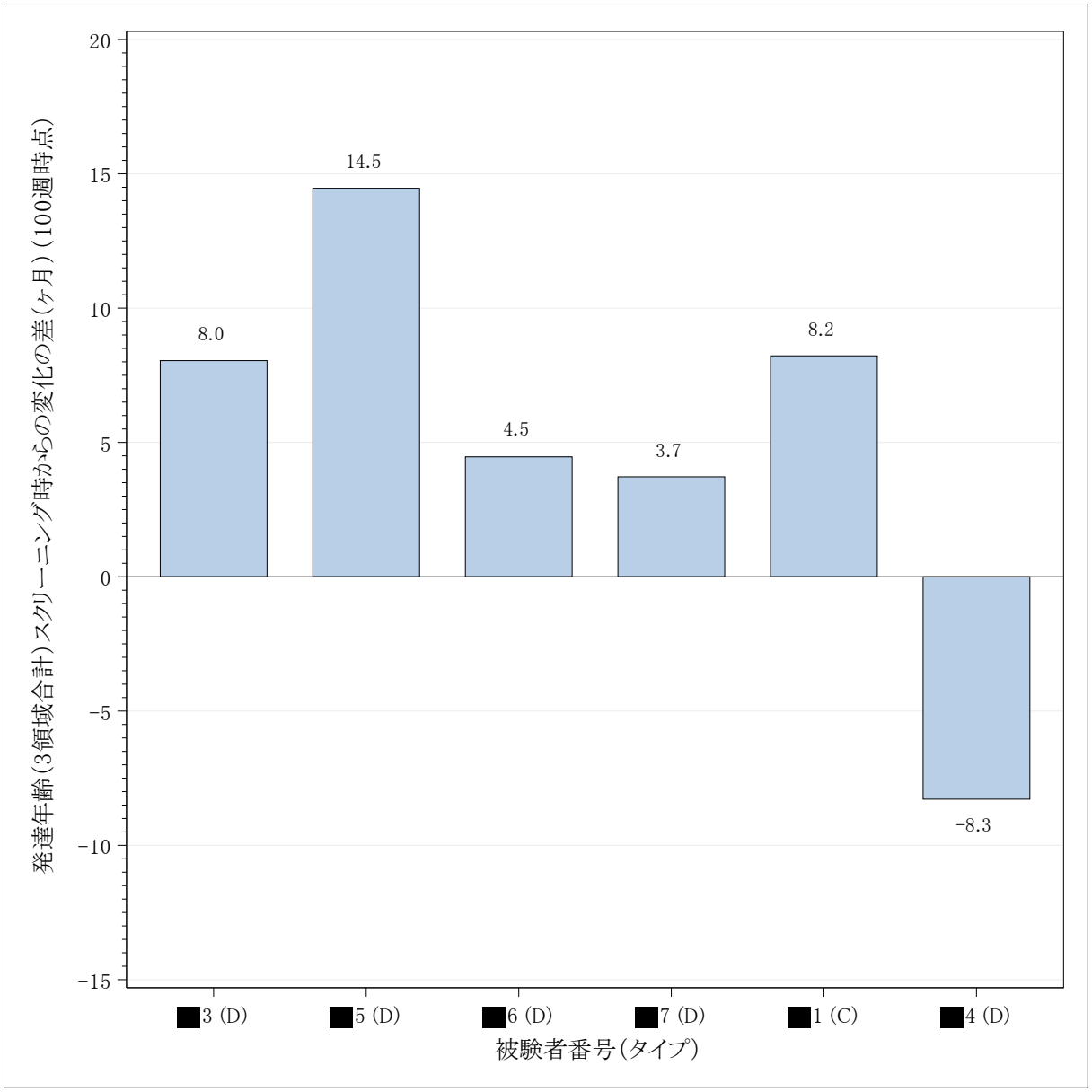
統計解析報告書 5.3.5.2.1.1 図 9.3.3.3 参照

図 2.7.6.1-12　被験者の発達年齢の変化 外部対照集団との比較（100 週時）
新版 K 式発達検査 2001（3 領域合計）（FAS、外部対照集団 C 群、D 群）



統計解析報告書 5.3.5.2.1.1 図 9.3.3.7 参照

図 2.7.6.1-13　被験者の発達年齢の変化 外部対照集団との差（100 週時）
新版 K 式発達検査 2001（3 領域合計）（FAS、外部対照集団 C 群、D 群）



統計解析報告書 5.3.5.2.1.1 図 9.3.3.8 参照

2.7.6.1.2.2.4　その他の観察項目

発達年齢について、各被験者で特記事項一覧を作成し検討した。表 2.7.6.1-13 に示す

表 2.7.6.1-13　新版 K 式発達検査 2001 特記事項 一覧表（FAS）

被験者番号	スクリーニング時	24 週	52 週	76 週	100 週
[redacted]3	心理検査報告書から抜粋 【検査時の様子】 検査中において有意味語の発言はありませんでしたが、母親に対して「あー」と言ったり、表情豊かに要求を伝えたりする様子が見られました。	心理検査報告書から抜粋 〈全領域〉領域間に差があるため慎重に解釈する必要があります。 〈姿勢・運動〉前回不通過だった階段の登降ができるように発達しました。 〈認知・適応〉前回不通過だった積木を積み上げる 2 歳級の課題に成功しました。描画課題でもグルグルと楽しそうに円やらせんを描くことができるようになりました。 〈言語・社会〉検査場面では指さしや有意味語の発言はありませんでしたが、お母様からの聴取によると「ママ、バーバ、パパ、マンマ、ニャンニャン、ワンワン」と数語の表出があり、少しずつ表出言語として獲得されている段階と考えられます。	心理検査報告書から抜粋 【検査時の様子】 検査場面で有意語はありませんでしたが、課題を通過すると検査者に笑顔を向け、表情豊かに相手と関わる様子がありました。 【特徴的な反応と解釈】 〈姿勢・運動〉領域は、前回（2017 年 3 月）以降両足跳びや飛び降りが可能になり、粗大運動の発達が進んでいます。 〈認知・適応〉領域では、積木の積み上げや描画に熱心に取り組む様子が見られました。 〈言語・社会〉領域では、身のまわりの具体物の名前や用途、身体部位の名前について指さしで答えることが可能でした。検査場面では有意語は聞かれませんでしたが、家庭では、語彙が多く聞かれるようになってきているとのことで、身近な物を中心に語彙や理解言語が増えてきていると考えられます。	心理検査報告書から抜粋 【検査時の様子と印象】 挨拶をすると恥ずかしそうにしていましたが、母子分離して検査を行うことが可能でした。検査には素直に応じました。途中難しい課題が続き、関係のない検査道具で遊ぼうとすることもありましたが、検査者の励ましに応じて最後までやり遂げました。検査中は自発的な発語はほとんど見られませんでした。検査後、母が一緒にいる場面では、「くっく」（靴）「はみみ」（鋏）「さんかく」などの発語が見られました。 【所見】 〈全領域〉大きな発達のアンバランスさは示唆されませんでした。 〈言語・社会〉身の回りの物の名称の理解が進んできているようです。	心理検査報告書から抜粋 【検査時の様子と印象】 緊張した様子でしたが、声をかけると、お母様と離れて一人で検査室に入ることができました。途中で席を離れることはなく、検査には協力的でした。 【所見】 〈姿勢・運動〉前回の検査以降、交互に足を出して階段を上ることが可能になりました。 〈認知・適応〉比較的複雑な図形であっても形の違いを区別することができるようになってきました。運筆に関しては、直線は描けるようになってきました。 〈言語・社会〉物の名前や用途を指さしで答える課題はよくできていますが、言葉で答えることが求められると、黙り込んでしまうことがしばしばありました。「泣く」「笑う」という表情の違いは理解していますが、表情と気持ちの対応はまだ曖昧なようです。自分の名前や年齢、性別など、社会的なやりとりの場面で繰り返し問われるような事柄については、今後身についていくことが期待されます。 【今後の支援にあたって】 身近な物と名前の対応について少しずつ知識が蓄えられてきており、表出言語も増えてきていますが、検査場面のように慣れない場所では緊張して黙り込んでしまうところがあるようです。

表 2.7.6.1-13　新版 K 式発達検査 2001 特記事項 一覧表（FAS）（続き）

被験者番号	スクリーニング時	24 週	52 週	76 週	100 週
[redacted]5	心理検査報告書から抜粋 【所見】 「認知・適応」領域では、検査道具への関心は高く、道具を提示すると自ら操作し始め、好奇心旺盛です。少し難しい課題でも、試行錯誤できています。また、他者の反応を期待したり、他者への関心が高まったりしていますが、模倣して課題を行うことはまだ難しいようです。 「言語・社会」領域では、表現するよりも言葉の理解のほうが進んでおり、身の回りの物の名称は理解できています。	検査報告書から抜粋 【所見】 〈全領域〉前回検査と比較すると「姿勢・運動」領域に伸びが見られるなど、各領域間に差が見られるようになりました。 〈姿勢・運動〉不安定さはありますが、ジャンプができるようになりました。祖母からの聞き取りでは、ゆっくりであれば一人で交互に足を出して階段を上れるとのことです。 〈認知・適応〉指示に従って道具を操作したり、模倣しようとしたりする姿勢がしっかりと見られるようになりました。また、積木を前回より高く積むことができたり、具体物を操作しながら大小を把握したり、複雑な形の弁別ができました。手先の巧緻性や目で見て理解する力をつけてきています。 〈言語・社会〉検査者や祖母が話していることは前回よりも理解できていることが多いようで、話の内容に合わせて表情を変えたり、ジェスチャーや返事をしたりしました。ジェスチャーや指さししながら「これ」と言っており、名称は出ないものの意思表示することができていました。	心理検査報告書から抜粋 【検査時の様子】 前回は保護者同室で検査を実施しましたが、今回はスムーズに離れることができ、一人で検査を受けられました。課題ができると、自分で拍手をして嬉しそうな表情を見せました。 【所見】 〈全領域〉前回と比較すると、言語面の成長が見られました。 〈姿勢・運動〉足取りはしっかりしており、身体面の安定感が出てきました。 〈認知・適応〉なかなか完成しなくても諦めず繰り返し取り組む姿勢が見られました。 〈言語・社会〉領域では成長が見られ、今回の検査では不通過となった課題でも、獲得しつつある様子が窺われました。大小の概念や色は獲得されています。	心理検査報告書から抜粋 【検査時の様子】 検査者と会うのも 4 回目でしたが、話しかけると恥ずかしそうな表情をして母の腕にくっつく様子が初めて見られました。検査に誘うとスムーズに分離でき、検査者と手をつないで移動しました。 【所見】 〈全領域〉前回の検査結果と比較して、一定のペースで成長していることがうかがわれます。 〈認知・適応〉手本を見て同じものを描くことができるようになりました。まだ角を描くことは難しいようでしたが、円を描くときには、始点と終点を丁寧に合わせる様子も見られました。また、前回と比較して、検査者を模倣して課題に取り組む範囲が広がるなど、指示に従うことや、真似をする姿勢が獲得されてきていると言えます。 〈言語・社会〉「お腹空いたらどうする？」などの簡単な質問に答えることがきるようになり、言葉でのやりとりが可能になってきています。	心理検査報告書から抜粋 【検査時の様子】 課題が難しいときには、「分からない」と言いました。 【所見】 〈全領域〉指示に従うよりも、自分がやりたいことをしたり、自分が伝えたいことを口にしたりすることがありました。また、間違えたくない・恥ずかしいといった情緒面の成長もあるようでした。 〈認知・適応〉声かけをすると手本や検査者の動きに注目し、模倣しようとする行動が見られました。 〈言語・社会〉語彙が増えています。数えられる数も 10 までと大きな数まで数えられるようになりました。姓や性別を聞くと、「お兄ちゃん」と答えました。自分のことについて聞かれていることは分かっているようです。 【今後の方針】前回検査時と比較すると、語彙が増えており、身近な物の名前を言うことができるようになっています。自分がやりたいことや言いたいことがはっきりしてきたようです。

表 2.7.6.1-13　新版 K 式発達検査 2001 特記事項 一覧表（FAS）（続き）

被験者番号	スクリーニング時	24 週	52 週	76 週	100 週
[redacted]6	心理検査報告書から抜粋 【所見】 〈全領域〉3 つの領域の間に差が見られます。そのため、全領域の発達指数及び発達年齢の解釈には十分な注意が必要です。 〈姿勢・運動〉自立歩行はできますが、階段は支持があってもまだ登ることが難しいようです。 〈言語・社会〉指さし行動、語彙 3 語（マンマ、オイチイ、アンパンなど／聴取による）が見られます。ただし、指さしは本人が興味を持った物に対してのみ使用しており、検査者が口頭で伝えた物を指さすことはありませんでした。	心理検査報告書から抜粋 【所見】 〈姿勢・運動〉支えがある状態であれば、自分の力で階段を登ることができるようです。 〈認知・適応〉前回よりもさらに積木をバランス良く高く積むことができました。簡単な形のマッチングも可能なようです。横線模倣ができ、同じものを描こうとする意欲が見られました。 〈言語・社会〉前回の検査時には、指さし行動は本人の興味の対象にのみ使用されていたとのことですが、今回は検査者の問いに対して指さしで答える様子も見られました。 【今後の方針】 検査場面では、指さしやハイタッチなど非言語的なコミュニケーションを積極的にとる様子が見られました。また、自身の関心が向いたものでは他者のやり方を取り入れる力も育ってきているようです。	心理検査報告書から抜粋 【検査時の様子】 検査中、用具を用いて検査者に「いないいないばあ」をするなど、親和性が見られました。 【所見】 〈姿勢・運動〉手すりを用いれば一人で階段を登り降りすることができるようです。 〈認知・適応〉やや複雑な形を見分けて指で示すことが可能です。積木の問題は、前回と同じようにバランス良く高く積み上げることができました。 〈言語・社会〉今回の検査では得点につながりませんでしたが、日常生活で使う簡単な名詞を指さす問題では 6 問中 3 問に答えることができました。この問題は前回検査時に無反応であった問題であり、名詞の理解や、相手の話を聞いて答える力が本人のペースで伸びていることが窺えます。 【今後の方針】 結果の数値には直接反映されませんが、前回の検査と比較し、相手の話を聞き、言われたことに「これ」「こっち」と答えるやりとりが多く見られました。	心理検査報告書から抜粋 【検査時の様子】 これまでの検査では母と同室で検査を実施していましたが、今回は検査者と二人で検査を実施しました。母子分離の際はスムーズに別れています。入室後も不安になる様子は見られませんでした。【所見】 〈認知・適応〉前回検査時と比べ、3 ヵ月の伸びが見られます。積木を積む、鉛筆で書くといった、物の用途に合わせた操作が可能です。得点にはつながりませんでしたが、検査者の手本に合わせて同じ動きをしようとするなど、模倣の姿勢が見られました。また、複数の大きさのコップを片付ける問題では、コップを大きさ順に並べて遊ぶ姿が見られ、大きさの概念を獲得しつつあることがうかがえます。 【今後の方針】 前回検査時と比較し、大きな数値の変化はありませんが、数値に直接反映されない部分での変化が見られ、本人のペースで成長をしていることがうかがえます。相手の話を聞く、待つ、応じるというコミュニケーションの土台となる部分の伸びが見られるため、今後も本人の興味関心に合わせた遊びに大人が加わるなかで、相手に関心を向け、待つ、応じるといった姿勢を伸ばしていけると良いでしょう。	心理検査報告書から抜粋 【検査時の様子】 お母様との分離はスムーズでした。検査や検査者に対する拒否や離席はなく、楽しんで検査に取り組みました。 【所見】 〈姿勢・運動〉手すりを使って階段の昇降ができる他、基本的な生活動作は概ね可能のようです。両足跳びはまだ難しいようでしたが、お母様より、運動に対しては元来慎重であるとのことでした。 〈認知・適応〉形の識別や入れ子を使った検査には好んで取り組みました。基本図形の弁別は可能で、積木もバランス良く高く積み上げられました。筆記はまだ不安定で、丸をぐるぐる描くことや横線を描くことはできましたが、縦線や見本と同じ図形を模写することは難しいようでした。 〈言語・社会〉検査中に単語はあまり聞かれませんでしたが、お母様からの聞き取りにおいて、日常では単語がいくつか出ていることが確認されました。語彙については、身のまわりの具体物の絵を見て指さしして答える課題では 6 問中 4 問正答し、物の名称が徐々に理解されていることがうかがえました。課題ができると「あったよー！」と検査者と目を合わせて喜び、気持ちを共有しようとする様子が見られました。

表 2.7.6.1-13　新版 K 式発達検査 2001 特記事項 一覧表（FAS）（続き）

被験者番号	スクリーニング時	24 週	52 週	76 週	100 週
[redacted]7	心理検査報告書から抜粋 【検査時の様子】 検査中、ハイチェアから降りるなど、座っていることが難しかったです。 【所見】 〈全領域〉各領域間に差が見られるため、慎重に解釈する必要があります。 〈姿勢・運動〉ハイチェアの登り降りは一人でできていますが、バランスの悪さが見られました。また、座位を保持することが難しいようでした。 〈認知・適応〉検査道具には関心を示しますが、本人の興味・関心が優先される傾向が強く、指示に従ったり、模倣したりして課題を行う姿勢はまだ見られませんでした。 〈言語・社会〉母に促されて語尾や始めの音を真似したり、喃語で要求をしたり、表現して他者に伝えようとする意欲はありました。	心理検査報告書から抜粋 【検査時の様子】 検査に対する意欲は興味関心に左右されやすい傾向がありましたが、終始機嫌良く取り組むことができました。 【所見】 〈認知・適応〉本人は物の形には全般的に興味を持っている様子で、丸や四角の弁別や、穴に合う形の積木を見つけて入れるといった課題は可能でした。 〈言語・社会〉観察場面では意味のある言葉の発語は聞かれませんでしたが、家庭では、「パパ」「ママ」「ブーブー」「きりん」など本人の好きなもの、興味のあるものについて話すことがあるようです。	心理検査報告書から抜粋 【検査時の様子】 用具で顔を隠しながら検査者をうかがい見て、目が合うと笑うといった総合的なやりとりを楽しむ姿も見られました。 【所見】 〈姿勢・運動〉手すりに頼らずに身体を支えて階段を上り下りすることができるようです。 〈認知・適応〉お母様のお話では、最近は玩具を投げたり叩いたりすることで、音や手に伝わる感覚を楽しむ様子が多く見られているとのことです。 〈言語・社会〉今回の検査場面では意味のある発語は確認できませんでしたが、家庭では「パパ」「ママ」「まめ」など本人の好きなものについて話すことがあるようです。	心理検査報告書から抜粋 【検査時の様子】 お母様の話では、この一週間ほどの間、体調不良のため服薬をしているとのことでした。今回の検査は体調不良や服薬の影響を考慮する必要があります。 【所見】 〈姿勢・運動〉低い段差から飛び降りたり、片足ずつ使い階段を上ったりすることができます。 〈認知・適応〉積木は 2 つまで積むことが可能でしたが、積木を叩くことが目的となり、2 つ以上積むことには難しさがありました。お母様からの聴取では、家庭では大きなブロックを積み重ねて遊ぶことがあるようです。どの用具も、叩いたり、こすり合わせたり、揺らすことで音を鳴らして遊ぶ姿が見られました。 〈言語・社会〉検査中に意味のある発語は確認できませんでしたが、欲しい物があるときに声を出して手を伸ばす姿が見られました。お母様からの聴取では、家庭では「パパ」「行く」などの発語があり、自発的に話すよりも人の真似（多くは父）をして言葉を発することが多いようです。 【今後の方針】 今回の検査では、検査者の指示を聞いて、応じるといったやりとりには難しさがありましたが、お母様からの聴取では、幼稚園に通うようになってから人と一緒に遊ぶことを喜び、楽しむことが増えたと語られています。	心理検査報告書から抜粋 【所見】 〈姿勢・運動〉ジャンプはまだ難しいようですが、低い段差から飛び降りたり、片足ずつ階段を上ったりすることができます。検査時に使用したハイチェアも一人で登り降りできました。 〈認知・適応〉角板を穴に入れたり、はめ板（円と三角）をはめたりすることができました。 〈言語・社会〉検査中に意味のある発語は確認できませんでしたが、検査終了時に母に促されて不明瞭ながら「ありがとう」を言おうとする様子は見られました。指さしはしないが、母の手を取ってクレーン動作で要求をすることはあるようです。

表 2.7.6.1-13　新版 K 式発達検査 2001 特記事項 一覧表（FAS）（続き）

被験者番号	スクリーニング時	24 週	52 週	76 週	100 週
[redacted]1	発達年齢において、運動面は前回と変わりないようですが、認知面・言語面では伸びが見られます。 〈運動面〉 前回同様両足で身体を支えることができますが、階段など不安定なところでは手すりが必要なようです。またトランポリンではジャンプすることができるようですが、地面を蹴り上げる力が十分でないようで、ジャンプはできないようです。 〈認知面〉 前回と比較して、複雑な形を平面的に正しく判別する力は身についているようです。大きさの違いに注目して試行錯誤したり、見本を真似て立体的な物を組み立てたりする力も身についています。ただし立体的な物では複雑な形を捉えることは難しいようです。また折り紙など手指の細かな動きを必要とする課題では拒否が強いようです。描画では、図板を見ながら描く姿勢が身につき、円を描くことができました。“目”と描き加えるなど、絵として描く力も少しずつ身についているようです。 〈言語面〉 身近な物の名前や色の名前など、前回よりもさらに語彙を増やしているようです。ただし概念は十分に身についていません。数概念では、10 までの単純な数え上げはできるようですが、物と対応させて数え上げることはできないようです。自己紹介のやりとりでは、自身の名前を伝えることができるようになりました。	〈姿勢運動〉手すりで登降はできるが、交互に足を出すのは困難。トランポリン上ではジャンプ可だが地面の上では不可。 〈認知適応〉四角構成例後ができないが形の弁別は可能。 〈言語社会〉2 数復唱は不可、身近な物の名前や色、大きさなど抽象的な概念がついてきているが、前回答えられた物の名前が回答できないなど、全体的な発達年齢に変化はなし。	PARS 35 点（2015 年 12 月 4 日は 29 点） 〈運動面〉ジャンプや飛び降りは可能だが、階段は一段ずつそろえて昇降。 〈認知〉平面的な形は判別できるが立体は苦手。単純な物は見たまま描けるが、線が交差するなど複雑化すると困難。 〈言語〉動作を表す語彙や抽象概念は難しそう。物のイメージと名前は少しずつ身についてきている。	[運動]両足で体を支え、ジャンプは可能だが少し高いところは怖くて不可。階段では足を交互に上げることはできない。ケンケンもまだ。 [認知]検査への意欲はこれまで以上で、自分への興味だけでなく他者にも注意を向けて真似ようとする姿勢が見られた。形を正確に把握するのは困難。 [言語]感情語など抽象的な概念も少しずつ身についてきている。名前や簡単な応答はできる場合もあるが、話の内容を理解できていないこともあり。相手の指示よりは目に入ったものに反応することも。数字は読めるが、量として捉えたり数え上げたりするのは困難。	両足でジャンプはできるが上の段からジャンプして降りるのは困難、階段は手すりや支えを用いて一人で登れるが、交互に足を出すのは困難。図形を見分けたり、積み木を組み合わせて図形や立体を作ったりできるが、手順を真似して取り組むのは困難。十字は書けるが円を丁寧に書くのは困難。色の名前は答えられるが、大小の比較など抽象的な概念の理解は困難。姓を答えるのも困難。

表 2.7.6.1-13　新版 K 式発達検査 2001 特記事項 一覧表（FAS）（続き）

被験者番号	スクリーニング時	24 週	52 週	76 週	100 週
[redacted]4	〈運動〉段差が小さければ手すりを持ち階段の昇降が可能。交互に出すのは困難。 〈認知〉自身の興味を優先しやすく、指示に従えない場合もあり。積み木を積み上げたり折り紙をしたりは可能。平面的に物を判別したり、目に見えない重さを比べたりする力はあり。 〈言語〉語彙や概念は身についており、家では 10 まで数えられるが気分しだいでしない場合もあり。日常会話レベルなら年齢相応の応答が可能。	〈運動面〉両足で身体を支えられる、階段などのバランスの悪い所でも足を交互に出して上られる。片足立ちは困難。 〈認知〉よく似た形であっても判別できる。積み木を積んだり、手本に注目して線を描けたりできるが、真似は困難。 〈言語〉色や物の名前だけでなく、大きさや長さなど抽象概念も身についてきている、氏名年齢を自身で言える。言葉を組み合わせて抽象概念を伝えるのは困難。数を数えるのは可能。	〈運動〉両足で体を支え、歩いたりジャンプをしたりは可能だが、空中でバランスを保つのは困難、高いところから踏み切って両足着地はできない。片足立ちも不可。 〈認知〉形の違いに注目し、判別したり組み合わせて別の形にしたりはできるが、真似は困難。目で見た複数の位置を数分間記憶するのも可能。 〈言語〉物や色の名前、大きさや長さなど抽象概念も身についている。左右の違いも分かるが、数の概念はまだ。やり取りは概ねできているが、時折質問から大きく外れた回答をする場合もあり。	段の上からジャンプ、交互に足を出しながら階段を上るのは可能。ケンケンは困難。見た物の特徴を捉えて同じ物を探す力はあるが、細部の特徴を見分けることが困難。身の回りの物や大小の概念はあり、色の名前や長短の比較、表情を表す言葉の理解は困難。初めてのことや慣れないことは一度で理解するのは困難。	〈運動〉交互に足を出して階段を上がれるがケンケンは難しい。三輪車がこげるようになった。 〈認知〉簡単な形を見分けたり、慎重に積み木を上げたりすることができる。物の位置の記憶は数秒できるが数分は困難。 〈言語〉絵を見て名前を答えるのが困難になりつつあり。名前は言えるが年齢は困難。全体的に注意がそれる場面が多く、発達年齢の解釈には注意が必要。

統計解析報告書 5.3.5.2.1.1 表 9.3.1.5 参照

2.7.6.1.2.3　その他の評価項目

2.7.6.1.2.3.1　尿中ウロン酸量

尿中ウロン酸量の各被験者の測定値及び平均値について検討し、表 2.7.6.1-14 に示す。

表 2.7.6.1-14　尿中ウロン酸量　一覧表（FAS）

被験者番号	投与開始時	4 週	8 週	16 週	24 週	36 週	52 週	76 週	100 週
[redacted]3	203.0	117.0	75.6	153.0	128.0	111.0	47.6	127.0	128.0
[redacted]5	113.0	90.7	134.0	121.0	110.0	124.0	55.0	94.0	126.0
[redacted]6	148.0	177.0	128.0	215.0	147.0	154.0	63.0	176.0	161.0
[redacted]7	118.0	79.7	85.1	45.8	86.9	34.0	61.6	61.1	43.0
[redacted]1	12.1	51.3	39.8	41.7	46.8	64.3	20.5	49.6	54.0
[redacted]4	92.0	115.0	135.0	103.0	140.0	109.0	86.4	90.1	107.0
平均値	114.35	105.12	99.58	113.25	109.78	99.38	55.68	99.63	103.17

統計解析報告書 5.3.5.2.1.1 表 10.1.1.1 参照

2.7.6.1.2.3.2　血清中の IDS 濃度

血清中の IDS 濃度の各被験者の測定値及び平均値について検討し、表 2.7.6.1-15 に示す。

表 2.7.6.1-15　血清中の IDS 濃度　一覧表（FAS）

被験者番号	投与開始時	8 週	24 週	52 週	100 週
[redacted]3	63.0	BLOQ (感度以下)	119.0	BLOQ (感度以下)	BLOQ (感度以下)
[redacted]5	BLOQ (感度以下)	68.8	BLOQ (感度以下)	102.0	52.3
[redacted]6	BLOQ (感度以下)	BLOQ (感度以下)	BLOQ (感度以下)	BLOQ (感度以下)	55.6
[redacted]7	BLOQ (感度以下)	69.9	BLOQ (感度以下)	172.0	73.1
[redacted]1	154.0	117.0	117.0	63.5	57.5
[redacted]4	58.1	BLOQ (感度以下)	BLOQ (感度以下)	BLOQ (感度以下)	54.5
平均値	45.85	42.62	39.33	56.25	48.83

*BLOQ（感度以下）は 0.0 として平均値を算出

統計解析報告書 5.3.5.2.1.1 表 10.2.1.1 参照

2.7.6.1.2.3.3　脳脊髄液中の IDS 濃度

脳脊髄液中の IDS 濃度の各被験者の測定値及び平均値について検討し、表 2.7.6.1-16 に示す。

表 2.7.6.1-16　髄液中の IDS 濃度　一覧表（FAS）

被験者番号	投与開始時	8 週	24 週	52 週	100 週
[redacted]3	BLOQ (感度以下)	BLOQ (感度以下)	BLOQ (感度以下)	BLOQ (感度以下)	BLOQ (感度以下)
[redacted]5	BLOQ (感度以下)	BLOQ (感度以下)	BLOQ (感度以下)	BLOQ (感度以下)	BLOQ (感度以下)
[redacted]6	846.0	BLOQ (感度以下)	BLOQ (感度以下)	BLOQ (感度以下)	BLOQ (感度以下)
[redacted]7	BLOQ (感度以下)	BLOQ (感度以下)	BLOQ (感度以下)	BLOQ (感度以下)	BLOQ (感度以下)
[redacted]1	BLOQ (感度以下)	BLOQ (感度以下)	BLOQ (感度以下)	BLOQ (感度以下)	BLOQ (感度以下)
[redacted]4	BLOQ (感度以下)	BLOQ (感度以下)	BLOQ (感度以下)	BLOQ (感度以下)	BLOQ (感度以下)
平均値	141.00	0.00	0.00	0.00	0.00

*BLOQ（感度以下）は 0.0 として平均値を算出

統計解析報告書 5.3.5.2.1.1 表 10.2.2.1 参照

2.7.6.1.2.4　統計・ 解析上の論点

2.7.6.1.2.4.1　共変量による調整

共変量による調整は行わなかった。

2.7.6.1.2.4.2　脱落又は欠測値の取扱い

欠測値の補完は行わなかった。

2.7.6.1.2.4.3　中間解析及びデータモニタリング

全ての被験者の観察を 52 週時及び 100 週時まで完了した時点で解析を実施し、総括報告書（5.3.5.2.1 参照）を作成した。

2.7.6.1.2.4.4　多施設共同治験

本治験は、2 医療機関で実施したが、施設を考慮した解析は行わなかった。

2.7.6.1.2.4.5　多重比較・多重性

多重性の調整は行わなかった。

2.7.6.1.2.4.6　患者の「有効性評価の部分集団」の使用

本治験では、有効性の解析対象集団として FAS のみ設定したため、本項目は該当しない。

2.7.6.1.2.4.7　同等性を示すことを意図した実対照薬を用いた試験

本治験は、該当しない。

2.7.6.1.2.4.8　部分集団の検討

部分集団での検討は行わなかった。

2.7.6.1.2.4.9　　個別反応データの作表

有効性に関する各被験者データ一覧は、総括報告書 5.3.5.2.1 付録 16.2.6 に添付した。

被験者ごとの治験薬の投薬状況一覧を総括報告書 5.3.5.2.1 付録 16.2.5 に添付した。

2.7.6.1.2.4.10　　薬物-薬物及び薬物-疾患の相互作用

本治験では、実施しなかった。

2.7.6.1.2.4.11　　被験者ごとの表示

個々の被験者のデータは総括報告書 5.3.5.2.1　付録 16.2.6 に添付した。

2.7.6.1.3　　安全性の評価

2.7.6.1.3.1　　有害事象

有害事象名は、MedDRA/J（ICH 国際医薬用語集、バージョン 18.1）を使用して、SOC（器官別大分類、日本語）及び PT（基本語、日本語）を取得した。

2.7.6.1.3.1.1　　有害事象の簡潔な要約

有害事象が少なくとも 1 件発現した被験者数及び発現割合を表 2.7.6.1-17 に、副作用が少なくとも 1 件発現した被験者数及び発現割合を表 2.7.6.1-18 に示す。

リザーバ装着処置に伴う有害事象の発現頻度は、6 例中 3 例（50.0%）、治験薬に伴う有害事象の発現頻度は、6 例中 6 例（100.0%）であった。

リザーバ装着処置に伴う副作用の発現頻度は、6 例中 1 例（16.7%）、治験薬に伴う副作用の発現頻度は、6 例中 6 例（100.0%）であった。

表 2.7.6.1-17　有害事象が少なくとも 1 件発現した被験者数及び発現割合（安全性）

項目	頻度(割合)
リザーバ装着処置に伴う有害事象	3 (50.0%)
治験薬に伴う有害事象	6 (100.0%)

統計解析報告書 5.3.5.2.1.1 表 11.1.1.1 参照

表 2.7.6.1-18　副作用が少なくとも 1 件発現した被験者数及び発現割合（安全性）

項目	頻度(割合)
リザーバ装着処置に伴う副作用	1 (16.7%)
治験薬に伴う副作用	6 (100.0%)

統計解析報告書 5.3.5.2.1.1 表 11.1.2.1 参照

2.7.6.1.3.1.2　　有害事象の表示

各有害事象の発現者数及び発現割合を、表 2.7.6.1-19 に示す。各副作用の発現者数及び発現割合を、表 2.7.6.1-20 に示す。

リザーバ装着処置に伴う有害事象は、被験者 6 例中 3 例（50.0%）に 6 件が認められた。内訳は、「便秘」、「発熱」、「喘鳴」、「挫傷」、「処置後出血」、「落ち着きのなさ」（各 1 例［16.7%］）であった。

治験薬に伴う有害事象は、被験者 6 例中 6 例（100.0%）に 44 件が認められた。最も多く発現した有害事象は、「嘔吐」、「発熱」、「上気道感染」（各 6 例［100.0%］）であり、他に複数発現した

有害事象は、「胃腸炎」、「湿疹」（各 4 例［66.7%］）、「蕁麻疹」（3 例［50.0%］）、「処置による悪心」、「軟便」、「注射部位漏出」、「節足動物刺傷」、「眼脂」、「おむつ皮膚炎」、「尿中血陽性」（各 2 例［33.3%］）であった。

リザーバ装置処置に伴う副作用は、被験者 6 例中 1 例（16.7%）2 件が認められた。内訳は、「発熱」、「落ち着きのなさ」（各 1 例［16.7%］）であった。

治験薬に伴う副作用は、被験者 6 例中 6 例（100%）5 件が認められた。内訳は、「嘔吐」（6 例［100.0%］）、「発熱」（3 例［50.0%］）、「処置による悪心」（2 例［33.3%］）、「蕁麻疹」、「血中ビリルビン増加」（各 1 例［16.7%］）であった。

表 2.7.6.1-19　各有害事象の発現者数及び発現割合（安全性）

項目	SOC	PT	頻度（割合）
リザーバ装着処置に伴う有害事象	胃腸障害	便秘	1 (16.7%)
	一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	1 (16.7%)
	呼吸器、胸郭および縦隔障害	喘鳴	1 (16.7%)
	傷害、中毒および処置合併症	挫傷	1 (16.7%)
		処置後出血	1 (16.7%)
	精神障害	落ち着きのなさ	1 (16.7%)
治験薬に伴う有害事象	胃腸障害	下痢	1 (16.7%)
		処置による悪心	2 (33.3%)
		軟便	2 (33.3%)
		便秘	1 (16.7%)
		嘔吐	6 (100.0%)
		鼡径ヘルニア	1 (16.7%)
		齲歯	1 (16.7%)
	一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位漏出	2 (33.3%)
		注入部位びらん	1 (16.7%)
		発熱	6 (100.0%)
	呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	1 (16.7%)
		鼻閉	1 (16.7%)
		鼻漏	1 (16.7%)
		喘息	1 (16.7%)
		喘鳴	1 (16.7%)
	傷害、中毒および処置合併症	擦過傷	1 (16.7%)
		節足動物刺傷	2 (33.3%)
		損傷	1 (16.7%)
		熱傷	1 (16.7%)
	外科および内科処置	耳チューブ除去	1 (16.7%)
	感染症および寄生虫症	ＲＳウイルス感染	1 (16.7%)
		アデノウイルス性上気道感染	1 (16.7%)
		ノロウイルス性胃腸炎	1 (16.7%)
		胃腸炎	4 (66.7%)
		咽頭炎	1 (16.7%)
		外耳炎	1 (16.7%)
		気管支炎	1 (16.7%)
		手足口病	1 (16.7%)
		上気道感染	6 (100.0%)
		中耳炎	1 (16.7%)
		膿痂疹	1 (16.7%)
		麦粒腫	1 (16.7%)
	肝胆道系障害	肝機能異常	1 (16.7%)
	眼障害	アレルギー性結膜炎	1 (16.7%)
		眼脂	2 (33.3%)
	皮膚および皮下組織障害	おむつ皮膚炎	2 (33.3%)
		ざ瘡	1 (16.7%)
		乾皮症	1 (16.7%)
		湿疹	4 (66.7%)
		蕁麻疹	3 (50.0%)
	臨床検査	C－反応性蛋白増加	1 (16.7%)
		血中ビリルビン増加	1 (16.7%)
		尿中血陽性	2 (33.3%)
		尿中蛋白陽性	1 (16.7%)

統計解析報告書 5.3.5.2.1.1 表 11.1.1.2 参照

表 2.7.6.1-20　各副作用の発現者数及び発現割合（安全性）

項目	SOC	PT	頻度(割合)
リザーバ装着処置に伴う副作用	一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	1 (16.7%)
	精神障害	落ち着きのなさ	1 (16.7%)
治験薬に伴う副作用	一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	3 (50.0%)
	胃腸障害	処置による悪心	2 (33.3%)
		嘔吐	6 (100.0%)
	皮膚および皮下組織障害	蕁麻疹	1 (16.7%)
	臨床検査	血中ビリルビン増加	1 (16.7%)

統計解析報告書 5.3.5.2.1.1 表 11.1.2.2 参照

2.7.6.1.3.1.3　有害事象の分析

程度別の有害事象の発現者数及び発現割合（安全性）を、表 2.7.6.1-21 に示す。程度別の副作用の発現者数及び発現割合（安全性）を、表 2.7.6.1-22 に示す。

程度別の有害事象の発現割合として、リザーバ装着処置に伴う有害事象は、軽度が 3 例（50.0%）、中等度が 0 例（0.0%）、高度が 0 例（0.0%）に認められた。

治験薬に伴う有害事象は、軽度が 6 例（100.0%）、中等度が 3 例（50.0%）、高度が 0 例（0.0%）に認められた。

程度別の副作用の発現割合として、リザーバ装着処置に伴う副作用は、軽度が 1 例（16.7%）、中等度が 0 例（0.0%）、高度が 0 例（0.0%）に認められた。

治験薬に伴う副作用は、軽度が 6 例（100.0%）、中等度が 2 例（33.3%）、高度が 0 例（0.0%）認められた。

表 2.7.6.1-21　程度別の有害事象の発現者数及び発現割合（安全性）

項目	分類	頻度（割合）
リザーバ装着処置に伴う有害事象	軽度	3 (50.0%)
	中等度	0 (0.0%)
	高度	0 (0.0%)
治験薬に伴う有害事象	軽度	6 (100.0%)
	中等度	3 (50.0%)
	高度	0 (0.0%)

統計解析報告書 5.3.5.2.1.1 表 11.1.1.3 参照

表 2.7.6.1-22　程度別の副作用の発現者数及び発現割合（安全性）

項目	分類	頻度（割合）
リザーバ装着処置に伴う副作用	軽度	1 (16.7%)
	中等度	0 (0.0%)
	高度	0 (0.0%)
治験薬に伴う副作用	軽度	6 (100.0%)
	中等度	2 (33.3%)
	高度	0 (0.0%)

統計解析報告書 5.3.5.2.1.1 表 11.1.2.3 参照

2.7.6.1.3.1.4　　被験者ごとの有害事象の一覧表

総括報告書 付録 16.2.7 に、表 16.2.7-1 リザーバ装着処置に伴う有害事象の一覧表、及び表 16.2.7-2 治験薬に伴う有害事象の一覧表を添付した。

2.7.6.1.3.1.5　　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本治験では、死亡は認められなかった。

重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.1-23 に示す。重篤な有害事象は、4 例（被験者番号：[redacted]3 [redacted]6、[redacted]7、[redacted]4）11 件が報告された。いずれも治療のために入院又は入院期間が延長したことから「重篤」の基準に該当した。治験責任医師により副作用と判定されたのは、嘔吐（被験者番号：[redacted]6）1 件、発熱（被験者番号：[redacted]4）1 件であった。なお、いずれの重篤な有害事象も、転帰は回復であった。

表 2.7.6.1-23　重篤な有害事象一覧

被験者番号	有害事象名	SOC	PT	発現日	投与開始日から発現日までの日数＊	発現時の投与量（mg)	程度	重篤度	重篤性区分	処置内容	試験治療との関連性	関連性の判定理由	転帰日 転帰確認日	転帰	特記事項
[redacted]3	発熱	一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	20[redacted]	53 日	1	軽度	重篤	入院/入院期間の延長	治験薬投与延期	関連なし	前回治験薬投与より 3 週間経過しているため	発現後3日*	消失/回復	-
[redacted]3	ノロウイルス胃腸炎	感染症および寄生虫症	ノロウイルス性胃腸炎	20[redacted]	479 日	30	中等度	重篤	入院/入院期間の延長	他剤の使用	関連なし	投与から 3 日後の出現であり、症状からは感染性の胃腸炎が疑われるため	発現後9日*	消失/回復	-
[redacted]6	左鼠径ヘルニア	胃腸障害	鼠径ヘルニア	20[redacted]	94 日	10	中等度	重篤	入院/入院期間の延長	手術	関連なし	原疾患による症状と考えられる	発現後25日*	消失/回復	-
[redacted]6	喘息様気管支炎の悪化	呼吸器、胸郭および縦隔障害	喘息	20[redacted]	108 日	10	中等度	重篤	入院/入院期間の延長	他剤の使用	関連なし	前回の治験薬投与から 3 週間経過しており、かつ有害事象の症状が感染を契機としたものと考えられるため	発現後19日*	消失/回復	-
[redacted]6	喘息様気管支炎の悪化	呼吸器、胸郭および縦隔障害	喘息	20[redacted]	261 日	30	中等度	重篤	入院/入院期間の延長	他剤の使用	関連なし	前回の治験薬投与から 1 週間経過しており、かつ有害事象の症状が感染を契機としたものと考えられるため	発現後20日*	消失/回復	-
[redacted]6	嘔吐	胃腸障害	嘔吐	20[redacted]	477 日	30	中等度	重篤	入院/入院期間の延長	他剤の使用	関連あり一治験薬	.	発現後3日*	消失/回復	-

＊ 新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.1-23　重篤な有害事象一覧（続き）

被験者番号	有害事象名	SOC	PT	発現日	投与開始日から発現日までの日数＊	発現時の投与量(mg)	程度	重篤度	重篤性区分	処置内容	試験治療との関連性	関連性の判定理由	転帰日 転帰確認日	転帰	特記事項
[redacted]6	ＲＳウイルス感染症	感染症および寄生虫症	ＲＳウイルス感染	20[redacted]	574 日	30	中等度	重篤	入院/入院期間の延長	他剤の使用	関連なし	感染のため	発現後15日*	消失/回復	.
[redacted]6	気管支喘息	呼吸器、胸郭および縦隔障害	喘息	20[redacted]	605 日	30	中等度	重篤	入院/入院期間の延長	他剤の使用	関連なし	治験薬投与日より2週間後の発現であるため	発現後2日*	消失/回復	.
[redacted]7	う歯	胃腸障害	齲歯	20[redacted]	575 日	30	軽度	重篤	入院/入院期間の延長	他剤の使用,その他－抜歯	関連なし	生活習慣によるものと考えられるため	発現後112日*	消失/回復	.
[redacted]4	発熱	一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	20[redacted]	0 日	1	中等度	重篤	入院/入院期間の延長	他剤の使用	関連あり一治験薬	.	発現後3日*	消失/回復	治験薬投与後6時間後の発熱と嘔吐。血液検査、髄液検査施行し、髄液検査に軽度炎症所見認めたため抗菌薬点滴治療開始。
[redacted]4	アデノウイルス咽頭炎	感染症および寄生虫症	アデノウイルス性上気道感染	20[redacted]	496 日	30	軽度	重篤	入院/入院期間の延長	他剤の使用	関連なし	治験薬投与から20日経過しているため。	発現後11日*	軽快	.

＊ 新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6.1.3.1.6　他の重要な有害事象

治験薬投与の中止に至った有害事象は認められなかった。

2.7.6.1.3.1.7　死亡、その他の重篤な有害事象及び他のいくつかの重要な有害事象の叙述

死亡

本治験では、死亡は認められなかった。

その他の重篤な有害事象の叙述

その他の重篤な有害事象の叙述は、治験薬との因果関係の「否定できない」と判断された 2 件（嘔吐、発熱）の重篤な有害事象を以下に記載した。

有害事象名	嘔吐
治験薬との因果関係	否定できない
被験者番号	[redacted]6
年齢及び性別	[redacted]歳、男性
投与期間	投与開始日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　発現前478日*
発現日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　転　帰　20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　回復　発現後3日*
原疾患	ムコ多糖症 II 型
併用薬	キプレス、ムコサール、カルボシステイン、テルギン G
治験薬の投与量	脳室腔注射 30 mg（2 ml）、月 1 回
重篤と判断した理由	入院又は入院期間の延長
発現から転帰確認までの経過：	
発現日*　20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	68 週の治験薬投与を実施。投与後の 14 時半頃、嘔吐予防のためナウゼリン座薬 10 mg を投与した。夕方に嘔吐 1 回あり。病院敷地内のマクドナルドハウスに宿泊した。
発現後1日*　20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	午前中に診察。6/19 から食事はとれていなく水分のみ摂取していた。診察後の 10 時半～12 時くらいにかけて嘔吐 5 回あり。その後、症状落ち着いたため帰宅したが、帰宅途中にも嘔気があり、帰宅後、愛媛県立中央病院を受診したところ、血糖値が 50 であったため、入院して点滴を開始した。
発現後2日*　20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	母から入院したことの連絡あり。朝は少し食欲があり活気も戻ってきたとのこと。本日または明日退院予定とのこと。
発現後3日*　20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	母から、退院して外来でエラプレース投与したとの連絡あり。入院中に嘔吐はなく、食欲も回復し活気もあるとのこと。
治験責任医師のコメント： 52 週の治験薬投与後から、治験薬投与毎に出現しており、今回も治験薬投与後に出現しているため、治験薬との因果関係は否定できないと判断する。治療のための入院であることから、重篤な有害事象として報告する。【20[redacted]年[redacted]月[redacted]日追記】入院中は嘔吐なく過ごし、食欲も回復していることから回復と判断する。　発現後3日*	

* 新薬承認情報提供時に置き換え

有害事象名	発熱
治験薬との因果関係	否定できない
被験者番号	[redacted]4
年齢及び性別	[redacted]歳、男性
投与期間	投与開始日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　発現日*
発現日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　発現日*　転　帰　20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　回復　発現後3日*
原疾患	ムコ多糖症 II 型
併用薬	エラプレース、アラミスト
治験薬の投与量	脳室腔注射 1 mg(2 mL)、月 1 回
重篤と判断した理由	入院又は入院期間の延長

発現から転帰確認までの経過：

発現前20日*	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　治験同意取得
発現前8日*	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 CSF リザーバ装着
発現日*	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 11:00 治験薬投与 17:00 体温 37.9°C 熱発と嘔吐認め各種検査施行 髄膜炎の可能性を否定できないため セフトリアキソン 1 g×2 回/日 投与開始
発現後1日*	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 髄液細菌培養検査陰性、 インフルエンザ検査結果 全て(-)
発現後2日*	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 解熱 36.7°C セフトリアキソン投与中止。全身状態良好
発現後3日*	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 理学的所見、Vital 問題なく退院

治験責任医師のコメント：
治験薬投与後、同日内での発熱、嘔吐が出現し、また以前に、静脈内への酵素投与時に発熱を認めたことがあったことから、治験薬との因果関係の否定は難しい。しかし今回、家族内で、発熱症状のあった同胞との接触が数日前にあり、本児も上気道炎症状があるため感冒の可能性が高いと考えられる。髄液所見の細胞数増多は 1 週間前の CSF リザーバの影響の想定範囲内であり、治験薬投与による可能性は低いと考えている。なお、第一報では診断名を感冒若しくは髄膜炎としていたが、発熱のみ症状持続し、全身状態は変わらず良好であったため、経過より診断名を発熱と変更するのが妥当と考える。

2.7.6.1.3.1.8　他の重要な有害事象の叙述

治験薬投与の中止に至った有害事象は認められなかった。

2.7.6.1.3.1.9　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の分析及び考察

本治験において、死亡に至った有害事象は認められなかった。

その他の重篤な有害事象は 4 例（被験者番号：[redacted]3、[redacted]6、[redacted]7、[redacted]4）で 11 件が認められた。そのうち、治験責任医師により副作用と判定されたのは、嘔吐 1 例（被験者番号：[redacted]6）1 件、発熱 1 例（被験者番号：[redacted]4）1 件であった。治験責任医師は、これらの重篤な有害事象について、治験薬投与後、同日内に出現していることから、治験薬との因果関係の否定は難しいと判断しており、治験責任医師の判断は妥当と考える。

治験薬投与の中止に至った有害事象は認められなかった。

* 新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6.1.3.2　　臨床検査値の評価

2.7.6.1.3.2.1　　被験者ごとの個々の臨床検査異常値の一覧表

有害事象と判定された臨床検査値は、「C-反応性蛋白増加」が 1 例、「血中ビリルビン増加」が 1 例、「尿中血陽性」が 2 例、「尿中蛋白陽性」が 1 例であった。いずれの有害事象も軽度、非重篤であった。

2.7.6.1.3.2.2　　各臨床検査項目の評価

2.7.6.1.3.2.2.1　　治験期間を通しての臨床検査値

総括報告書 14.3.4 項に表 14-3-1 臨床検査値の平均値、表 14-3-2　臨床検査値　尿検査　平均値、頻度（割合）（統計解析報告書 5.3.5.2.1.1 表 11.2.1.1、表 11.2.1.2 参照）を添付した。

2.7.6.1.3.2.2.2　　個々の被験者の変化

総括報告書 14.3.4 項に被験者ごとの臨床検査値(血液学的検査､血液生化学的検査及び尿検査)の推移図をそれぞれ図 14.3.1-1～図 14.3.3-2（統計解析報告書 5.3.5.2.1.1 図 13.1.1.1～図 13.3.1.2 参照）として添付した。臨床検査値の異常変動は有害事象として評価した。

2.7.6.1.3.2.2.3　　個々の臨床的に重要な異常

副作用と判定された臨床検査値の異常は、血中ビリルビン増加 1 件のみであった。

2.7.6.1.3.3　　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

総括報告書 14.3.4 項に被験者ごとのバイタルサイン（体温、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数及び呼吸数）の推移図をそれぞれ図 14-3-5-1～図 14-3-5-5（統計解析報告書 5.3.5.2.1.1 図 13.5.1.1～図 13.5.1.5 参照）として添付した。

2.7.6.1.3.3.1　　体温、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数及び呼吸数

総括報告書 14.3.4 項に表 14-3-4 バイタルサインの平均値（統計解析報告書 5.3.5.2.1.1 表 11.2.1.4 参照）を添付した。

バイタルサインに関して、臨床上問題となる変化は認められなかった。

2.7.6.1.3.4　　安全性の結論

本治験において、死亡に至った有害事象は認められなかった。また、治験薬投与の中止に至った有害事象も認められなかった。

重篤な有害事象は 4 例に 11 件認められたが、因果関係が「否定できない」と判断された重篤な有害事象は、2 例に 2 件（嘔吐、発熱）認められた。

有害事象について、リザーバ装着処置に伴う有害事象の発現頻度は、全体で 3 例（50.0%)）、治験薬に伴う有害事象の発現頻度は、全体で 6 例（100.0%）認められた。

リザーバ装着処置に伴う有害事象は、被験者 6 例中 3 例（50.0%）6 件が認められた。内訳は、「便秘」、「発熱」、「喘鳴」、「挫傷」、「処置後出血」、「落ち着きのなさ」（各 1 例［16.7%］）であった。

治験薬に伴う有害事象は、被験者 6 例中 6 例（100.0%）44 件が認められた。最も多く発現した

有害事象は、「嘔吐」、「発熱」、「上気道感染」（各 6 例［100.0%］）であり、他に複数の被験者で発現した有害事象は、「胃腸炎」、「湿疹」（各 4 例［66.7%］）、「蕁麻疹」（3 例［50.0%］）、「処置による悪心」、「軟便」、「注射部位漏出」、「節足動物刺傷」、「眼脂」、「おむつ皮膚炎」（各 2 例［33.3%］）であった。

リザーバ装着処置に伴う副作用は、6 例中 1 例（16.7%）2 件が認められた。内訳は、「発熱」、「落ち着きのなさ」（各 1 例［16.7%］）であった。

治験薬に伴う副作用は、被験者 6 例中 6 例（100.0%）5 件が認められた。内訳は、「嘔吐」（6 例［100.0%］）、「発熱」（3 例［50.0%］）、「処置による悪心」（2 例［33.3%］）、「蕁麻疹」、「血中ビリルビン増加」（各 1 例［16.7%］）であった。

2.7.6.1.4　考察と全般的結論

本治験では、重症型の MPS II 患者を対象として、イデュルスルファーゼ ベータを ICV 投与したときの有効性及び安全性を探索的に評価することを目的として、対照群のないオープンラベル試験を実施した。

本治験には 7 例が登録され、治験薬投与例は、6 例であった。有効性解析対象例数は 6 例で、安全性解析対象例数は 6 例であった。

主要評価項目である CSF 中 HS 濃度の投与開始時の平均値は、7.75 μg/mL であったが、投与開始後 52 週時 2.90 μg/mL、100 週時 2.23μg/mL となり、投与開始時と比較し、52 週時 62.6%、100 週時 71.2%の低下が認められた。

また、投与開始後 52 週、100 週時の CSF 中 HS 濃度が投与開始時より 50%以上低下した被験者は 5 例（83.3%）であった。

全ての被験者において投与開始後 52 週時、100 週時の測定値が、投与開始時の測定値より低下した。低下率が最大の被験者（被験者番号：[redacted]7）は 80.3%であった（投与開始時 6.1 μg/mL、投与開始後 100 週時 1.2 μg/mL）。最も低下率が少ない被験者（被験者番号：[redacted]1）においても、40.0%の低下が認められた（投与開始時 2.5 μg/mL、投与開始後 100 週時 1.5 μg/mL）。

以上の有効性評価から、本治験薬は、MPS II 患者の CSF 中 HS 濃度を低下させることが確認された。

治験参加者 6 例中 5 例の ICV 投与開始時の発達年齢が、酵素の IV 投与を受けている MPS II 患者（外部対照集団）の発達年齢の平均値以下又は同じ水準であった。52 週時では、この 5 例中 3 例（被験者番号：[redacted]3、[redacted]5、[redacted]1）は平均値を上回り、100 週時では 5 例中 4 例（被験者番号：[redacted]3、[redacted]5、[redacted]6、[redacted]1）が平均値を上回り発達年齢の増加を示した。また、6 例中 1 例（被験者番号：[redacted]7）は、治験期間中に常に外部対照集団の平均値を下回っていたが、外部対照集団が観察期間中で発達年齢の低下を示していたのに対し、被験者は発達年齢の停滞、微減少を認めた。ICV 投与開始時に外部対照集団の発達年齢の平均値又は同じ水準を上回っていた 1 例（被験者番号：[redacted]4）は、治験期間中に平均値を下回ることはなかった（図 2.7.6.1-10、図 2.7.6.1-11）。

また、発達検査において、姿勢・運動、認知・適応領域あるいは言語的な面など、発達年齢として数値に現れない発達の向上を示唆するコメントが全ての症例で認めた（表 2.7.6.1-13）。

以上の有効性の評価から、本治験薬は、発達年齢が増加期にある 3 歳以前の症例においては、発達年齢の増加という効果が期待できる。これに加えて、既に発達年齢の低下期にある症例においても、発達年齢の軽度上昇や低下速度の減少を期待できる治療法と考えられる。

有害事象の発現頻度は、リザーバ装着処置に伴う有害事象は、6 例中 3 例（50.0%）、治験薬に

伴う有害事象は、6 例中 6 例（100.0%）に認められた。頻度の高い治験薬に伴う有害事象は、「嘔吐」、「発熱」、「上気道感染」が 6 例（100.0%）、「胃腸炎」、「湿疹」が 4 例（66.7%）、「蕁麻疹」が 3 例（50.0%）であった。程度別では、ほとんどが軽度であり、高度の有害事象は、認められなかった。また、これらの有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定できない副作用と判断された事象が発現してもその後、治験が継続されていることから、特段問題ないと考えられる。

重篤な有害事象は 4 例に 11 件で、因果関係が「否定できない」と判断された重篤な有害事象は、2 例に 2 件（嘔吐、発熱）であったが、いずれも転帰は回復であった。被験者が死亡に至った有害事象は認めらなかった。なお、治験薬投与の中止に至った有害事象も認められなかった。

これらのことから、本治験薬は、重症型の MPS II 患者に対して、安全で、中枢神経症状の改善効果が期待される薬であることが確認された。