目次

2.5 臨床に関する概括評価 3
2.5.1 製品開発の根拠 3
2.5.1.1 ムコ多糖症 II 型及びその治療について 3
2.5.1.2 開発の経緯 4
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 8
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 8
2.5.4 有効性の概括評価 9
2.5.4.1 有効性評価の対象とした臨床試験 9
2.5.4.2 被験者集団の特徴 9
2.5.4.3 有効性の結果 10
2.5.4.4 有効性の結論 24
2.5.5 安全性の概括評価 26
2.5.5.1 安全性評価の対象とした臨床試験 26
2.5.5.2 被験者集団の特徴 26
2.5.5.3 曝露状況 26
2.5.5.4 安全性の結果 27
2.5.5.5 安全性の結論 32
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 33
2.5.6.1 治療の背景 33
2.5.6.2 ベネフィット 33
2.5.6.3 リスク 35
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 36
2.5.6.5 補遺 36
2.5.7 参考文献 37

用語の定義

用語	定義・解説
AE	発達年齢（age equivalent）
BBB	血液脳関門（blood-brain barrier）
CSF	脳脊髄液（cerebrospinal fluid）
DQ	発達指数（developmental quotient）
DS	デルマタン硫酸（dermatan sulfate）
FAS	最大の解析対象集団（full analysis set）
GAG	グリコサミノグリカン（glycosaminoglycan）
hIDS	ヒトイズロン酸-2-スルファターゼ（human iduronate-2-sulfatase）
HS	ヘパラン硫酸（heparan sulfate）
hTfR	ヒトトランスフェリン受容体 1（human transferrin receptor 1）
IAR	投与関連反応（infusion-associated reaction）
IDS	イズロン酸-2-スルファターゼ（iduronate-2-sulfatase）
KSPD/新版 K 式	新版 K 式発達検査 2001（Kyoto scale of psychological development 2001）
M6PR	カチオン非依存性マンノース-6-リン酸受容体 （cation-independent mannose-6-phosphate receptor）
QOL	生活の質（quality of life）
TfR	トランスフェリン受容体 1（transferrin receptor 1）
TIBC	総鉄結合能（total iron binding capacity）
TSAT	トランスフェリン飽和度（transferrin saturation）
UIBC	不飽和鉄結合能（unsaturated iron binding capacity）
Vineland-II	Vineland-II 適応行動尺度（Vineland adaptive behavior scale, second edition）

2.5　臨床に関する概括評価

2.5.1　製品開発の根拠

JR-141（以下、本剤）は、ヒトトランスフェリン受容体 1（hTfR：human transferrin receptor 1）を特異的に認識するヒト化抗体とヒトイズロン酸-2-スルファターゼ（hIDS：human iduronate-2-sulfatase）を結合させることにより酵素に血液脳関門（BBB：blood-brain barrier）通過能を付与する新規技術を用い創製した、世界初の BBB 通過型酵素製剤である。ＪＣＲファーマ株式会社は、ムコ多糖症 II 型（ハンター症候群）の全身症状及び中枢神経系症状への効果を有する新たな治療薬として、本剤の開発を行っている。

2.5.1.1　ムコ多糖症 II 型及びその治療について

ムコ多糖症 II 型は、ヘパラン硫酸（HS：heparan sulfate）やデルマタン硫酸（DS：dermatan sulfate）といったグリコサミノグリカン（GAG：glycosaminoglycan）の分解経路に関与する、ライソゾーム内の酵素であるイズロン酸-2-スルファターゼ（IDS：iduronate-2-sulfatase）の遺伝的欠損又は活性低下によっておこる X 染色体連鎖劣性遺伝疾患である。IDS の欠損又は活性低下に伴い、全身の組織に GAG が蓄積し、網膜変性、知能低下、滲出性中耳炎、難聴、閉塞性呼吸障害、拘束性肺疾患、心臓弁膜症、肝脾腫、関節拘縮、骨変形及び巨舌等の多様な臨床症状が現れる[1)-3)]。臨床表現型は、知的障害を伴わない又はその障害が軽度である軽症型（Attenuated type）と知的障害を伴う重症型（Severe type）に大別され、患者の約 3 分の 2 が重症型と推定されている[4),5)]。この臨床表現型の違いは、遺伝子変異部位の違いで説明できるとされ、点変異などで残存酵素活性が比較的高い場合には軽症型となることが報告されている[2)]。無治療の場合、重症型の患者では多くが 10 代で、また軽症型の一部の患者も 20 代で、いずれも脳障害や呼吸不全、心不全などの臓器不全によって死亡すると報告されており、予後は極めて不良である[1)-3),6)]。

本疾患の本邦での発症頻度は、出生数 90000 人から 100000 人に 1 人と推定されており、これまでに海外で報告された発症頻度（1/92000～1/162000）と同程度と考えられている[7)]。2013 年 4 月から 2016 年 3 月の期間に医療機関を受診したライソゾーム病患者数の調査では、本邦のムコ多糖症 II 型患者数は 199 名と報告されている[8)]。

本邦におけるムコ多糖症 II 型患者に対する治療は、骨髄移植や臍帯血移植といった造血幹細胞移植や、酵素補充療法である。

造血幹細胞移植は主に本邦で行われており、2011 年 12 月までに 46 名のムコ多糖症 II 型患者に実施されたと報告されている[9),10)]。造血幹細胞移植の作用機序として、移植された細胞が発現する IDS が患者細胞内に取り込まれることで、蓄積した GAG の減少並びに臨床症状（肝脾腫、関節拘縮及び呼吸症状等）の改善効果が発揮され、移植細胞が生着した場合には効果が永続するというメリットがある。しかしながら、移植した患者のうち生着不全が 15%以上、移植に伴う死亡が約 10～20%認められるなど、治療自体のリスクが高いというデメリットがあり、さらにヒト白血球抗原適合ドナーが必要であることから、治療の対象となる患者も限定される[3),10),11)]。また、中枢神経系症状の改善は移植時の年齢と重症度に依存する傾向があり、発症初期又は発症前に造血幹細胞移植を受けた患者では年齢が若いほど移植時の中枢神経機能が保持されるが、言語の発達については著明な改善は認められないとされている[11)]。

一方、酵素補充療法は、体外から酵素を補うことにより、カチオン非依存性マンノース-6-リン

酸受容体（M6PR：cation-independent mannose-6-phosphate receptor）を介して細胞内へ取込ませる機構を利用した治療法である。イデュルスルファーゼ（遺伝子組換え）（商品名：エラプレース点滴静注液 6mg、以下、イデュルスルファーゼ）は、ムコ多糖症 II 型患者に対する酵素補充療法として 2006 年に米国で、2007 年に本邦でそれぞれ承認された。米国、本邦を含め世界的に酵素補充療法が行われており、尿中 GAG の減少の他、肝脾腫の改善、6 分間歩行距離、努力肺活量、関節可動域の増大といった臨床症状の改善が確認されている [6),7),12)]。酵素補充療法は造血幹細胞移植に比べて患者に対する侵襲性が低いため治療への導入が容易であり、かつ移植関連死亡等のリスクがなく比較的安全であることから、ムコ多糖症 II 型と診断された患者における治療法の第一選択となっている [2),10)]。実際に、本邦のムコ多糖症 II 型患者数調査においては、総患者数 199 名のうち、150 名に対して酵素補充療法が施されていると報告されている [8)]。しかし、従来の酵素補充療法下の患者においても MRI 所見における脳萎縮の進行が認められており、この萎縮の進行度は無治療の場合と変わりはなく、進行性の知的障害を伴うとされている [2),4)]。これは、静脈内投与した酵素が BBB を通過せず中枢神経系に蓄積した基質を減少させることができないためと考えられる。この課題を解決するため、臨床試験や非臨床試験において IDS 酵素製剤を髄腔内や脳室内へ投与した際の有効性及び安全性の検討が行われている [13),14)]。しかし、現時点で本邦において、ムコ多糖症 II 型の中枢神経系症状に対する有効性が確認された治療法はない。

ムコ多糖症 II 型における中枢神経系症状としては、知能低下だけでなく、行動の異常や過活動、睡眠障害、けいれん発作などが報告されている [15)]。また、重症型の患者は、生後数年は正常に発達するが、中枢神経系への基質蓄積に伴う発達年齢の退行が認められている [16)]。これらの症状は重症型のみならず、一部の軽症型の患者でもみられ、患者の日常生活を大きく制限して生活の質（QOL：quality of life）を低下させることから、患者、患者家族及び医療従事者から、中枢神経系症状の進行抑制や改善効果を持つ有効な治療法の一刻も早い承認が待ち望まれている。実際に、本邦のムコ多糖症患者家族の会からも、本剤の早期開発及び承認を求める要望を得ている。

2.5.1.2 開発の経緯

ムコ多糖症 II 型の全身症状のみならず中枢神経系症状にも有効な治療法が強く望まれている現状を踏まえ、ＪＣＲファーマ株式会社は、患者負担が少なく既存酵素製剤と同一の投与方法である静脈内投与により脳内へ薬物を送達させる技術を確立し、本疾患に対する治療薬の開発に着手した。本剤は hIDS と抗 hTfR 抗体の融合タンパク質であり、hTfR 及び M6PR に結合する性質を持つため、投与後は、脳実質へは脳毛細血管内皮細胞に発現した hTfR を介して、また末梢器官の細胞内へは M6PR 及び hTfR を介して輸送されると考えられる。非臨床試験では、病態モデル動物において脳、脳脊髄液、血清及びその他組織中での HS や DS の減少効果がみられ、カニクイザルへ反復投与した時の安全性に関する懸念も認められなかった。以上より、本剤の製造販売承認申請を目的とした臨床試験を実施することは科学的及び倫理的に妥当であると判断した。

開発段階では、本剤の画期性や見込まれる有効性、対象疾患の重篤性、並びに本邦での早期の製造販売承認申請の必要性を踏まえ、2018 年 3 月 27 日に厚生労働省より先駆け審査指定制度の対象品目として指定を受けた（先駆審査（30 薬）第 2 号）。また、現在本邦と並行して開発を行っているブラジルでも優先審査の指定（2018 年 1 月 19 日）を受けた。さらに今後開発を予定している米国（DRU-2018-6525：2018 年 10 月 15 日指定）及び EU（EU/3/19/2140：2019 年 2 月 26 日指定）においてはオーファンドラッグとしての指定を受けている。

2.5.1.2.1　**規制当局によるガイダンス及び助言**

本剤の対象疾患であるムコ多糖症 II 型は、症状やその進行が不可逆的かつ程度の個人差が大きく、希少疾患であるため患者数も限られている。そのため、数年間にわたる臨床試験を行ったとしても、中枢神経系症状の臨床症状の有意な改善を明瞭に示すことは難しい。また、大規模な検証試験や、対照薬を設定した二重盲検試験等の標準的方法で臨床開発を行うことは、倫理面、実施可能性面から困難である。そのため、臨床試験の実施前に、開発計画及び臨床試験案について独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、総合機構）との対面助言を実施した。

対面助言での相談内容、総合機構からの助言及びＪＣＲファーマ株式会社の対応を以下に記載した。

1) [redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施：受付番号[redacted]）及び[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施：受付番号[redacted]号）

臨床試験の実施に先立ち、ムコ多糖症 II 型患者における本剤の安全性、薬物動態及び探索的有効性の評価を行う第 I/II 相試験計画の妥当性について助言を得るため、[redacted]相談を行い、以下の助言を得た。

相談事項 1：臨床試験の開始に必要な非臨床試験データパッケージについて

臨床試験計画に影響する見解はなかった。

相談事項 2：第 I/II 相試験の治験デザインの妥当性について

- 第 1 期において 16 歳以上の被験者で本剤の安全性を確認した後、第 2 期において 6 歳以上の被験者を組み入れることについて、受入れ可能と考える。
- 対象疾患の希少性を踏まえると、症例数を第 1 期では 2 例、第 2 期では 6 例とすることはやむを得ないと考えるが、可能な限り多くの症例が組み入れられるよう最大限努めること。
- 中枢神経系症状及び全身症状への薬力学的作用を探索的に検討するため、サロゲートマーカーとして脳脊髄液中並びに血中の HS 及び DS を評価項目とすることについて、受入れ可能と考える。本試験の薬物動態評価について、第 1 期でも血中薬物濃度を測定することについて検討すること。
- 本試験がヒト初回投与試験であることを踏まえ、初回投与時及び各用量の漸増投与時において、1 例で安全性を評価したあとに次の被験者に投与すること。
- 第 2 期について、第 1 期の安全性情報に基づき、入院の措置の必要性を含め本剤投与後の医療機関における全身状態の確認時間を慎重に判断すること。
- 症例数が限られていること、ムコ多糖症 II 型患者では多様な臨床症状が現れるとしていることから、第 2 期について、6 例全例に対して用量漸増を行う試験デザインへの変更を検討すること。

上記の助言を踏まえ、ＪＣＲファーマ株式会社は第 I/II 相試験計画を再検討し、総合機構との対面助言後の事後相談を経て試験計画を決定した。なお、第 2 期の試験デザインは、「固定用量での群間比較試験とするものの、被験者背景等のばらつきを可能な限り低減するために目標症例数を増やす」という方針を示し、受け入れられた。

第 I/II 相試験は、非盲検、多施設共同試験として、既存酵素製剤を安定的に投与されている男性ムコ多糖症 II 型患者を対象として実施した。第 1 期では 2 名に 0.01 mg/kg/週から 2.0 mg/kg/週の漸増用量で 4 回本剤を投与し、第 2 期では 12 名に 1.0 mg/kg/週又は 2.0 mg/kg/

週の固定用量で 4 回本剤を反復投与した。第 I/II 相試験のデザインを図 2.5.1-1 に示す。

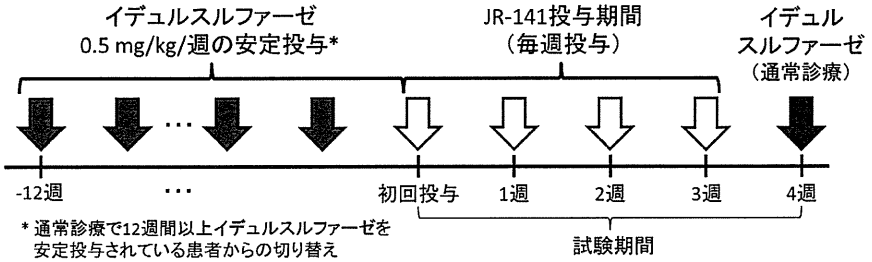


図 2.5.1-1　JR-141-101 試験のデザイン

2) [redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施：受付番号[redacted]）及び[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施：受付番号[redacted]）

第 I/II 相試験終了後、製造販売承認申請に向けた有効性及び安全性評価のための第 II/III 相試験計画の妥当性について助言を得るため、[redacted]相談を行い、以下の助言を得た。

相談事項 1：第 II/III 相試験の開始に必要な非臨床データパッケージについて

総合機構から特段の異論はなかった。

相談事項 2：本試験の試験デザインについて

相談事項 3：臨床データパッケージの妥当性について

- 中枢神経系症状に対する有効性評価において脳脊髄液中 HS 濃度に着目するとしても、その変動と臨床症状との関連性を示すデータを取得することは非常に重要と考える。
- 全身症状に対する有効性について、血清中及び尿中の HS、DS 濃度並びに尿中 GAG 濃度により、変動の程度に基づいて有効性がイデュルスルファーゼに劣らないと結論付けることは困難と考える。全身症状に対する有効性評価項目として、侵襲性が高くない項目を可能な限り設定すること。
- 本剤の臨床推奨用量について第 I/II 相試験成績から明確に判断することは困難であり、引き続き検討する必要があると考える。
- 比較対照群を設定することが一案として考えられるが、一定の観察期間を設定することや外部対照との比較等も検討すること。

上記の助言を踏まえ、ＪＣＲファーマ株式会社は第 II/III 相試験計画を再検討し、[redacted]相談を実施した結果、以下の助言を得た。

相談事項 1：第 II/III 相試験の治験デザインの妥当性について

- 本剤投与による全身症状への有効性については、血清中及び尿中 HS/DS 濃度、臨床症状、及びそれらの関連性等を踏まえ、総合的に判断する必要があると考える。
- サロゲートマーカーとして脳脊髄液中 HS 濃度に着目するとしても、その変動と臨床症状の変化との関連性を示すデータを可能な限り取得する必要があると考える。
- 本剤の有効性を評価する期間として 26 週間は十分とはいえず、少なくとも 52 週時点まで確認したうえで本剤の有効性を評価することが必要と考える。26 週時点までの試験成績が得られた段階で、本剤の承認申請時に必要な試験成績及び承認申請時期について機構に相談する

ことを否定するものではないが、これまでの経緯を踏まえると、少なくとも 52 週時点までの試験成績をもって申請することが適切と考えている。なお、市販後のデータの取得方法についてもあらかじめ十分検討すること。

- 本試験の観察期間を 4 週間とすることについて、十分とまで判断することはできないが否定するものではないと考える。
- 可能な限り多くのムコ多糖症 II 型患者が組み入れられるよう最大限努力すること。イデュルスルファーゼの投与を受けていない患者についても組み入れられるよう可能な限り努力すること。
- 本剤の投与方法について投与開始後の投与方法の管理についてもより具体的に記載する必要があると考える。
- 本試験や海外試験において脳脊髄液中の薬物濃度を測定することについて引き続き検討すること。
- 本剤のムコ多糖症 II 型患者に対する有用性を検討する上で、発達評価に関する外部対照との比較は重要と考えられることから、適切なヒストリカルコントロールが設定できるのか等を十分に検討の上、承認申請時に説明できるようにすること。

相談事項 2：臨床データパッケージの妥当性について

- 治験デザイン及び海外における開発状況を踏まえて検討する必要があることから明確な回答は困難であるが、現時点において特段の異論はない。

上記の助言を踏まえ、ＪＣＲファーマ株式会社は第 II/III 相試験の試験計画を決定した。なお、試験期間は 52 週間とし、26 週時点のデータが得られた段階で中間集計を実施することとした。

第 II/III 相試験は、非盲検、多施設共同、単群試験として、男性ムコ多糖症 II 型患者を対象として実施した。全被験者に 2.0 mg/kg/週の用量で 52 回本剤を投与した。第 II/III 相試験のデザインを図 2.5.1-2 に示す。

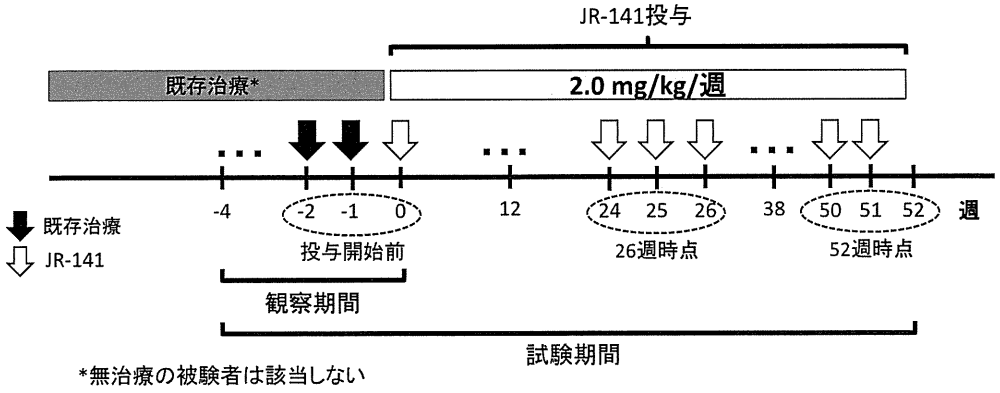


図 2.5.1-2　JR-141-301 試験のデザイン

2.5.1.2.2 臨床データパッケージ

本剤の臨床データパッケージには、以下の臨床試験成績を含む。

試験名／試験番号	相	試験の目的	試験概要	添付資料番号
JR-141 のムコ多糖症 II 型患者を対象とした第 I/II 相試験／JR-141-101 試験	第 I/II 相	薬物動態、有効性及び安全性	対象：ムコ多糖 II 型患者 投与期間：4 週間 投与量：0.01～2.0 mg/kg/週 被験者数：14 名	5.3.5.2.1（評価）
JR-141 のムコ多糖症 II 型患者を対象とした第 II/III 相試験／JR-141-301 試験	第 II/III 相	有効性及び安全性	対象：ムコ多糖 II 型患者 投与期間：52 週間 投与量：2.0 mg/kg/週 被験者数：28 名	5.3.5.2.2（評価）
A Phase II study of JR-141 in patients with mucopolysaccharidosis II／JR-141-BR21 試験	第 II 相	薬物動態、有効性及び安全性	対象：ムコ多糖 II 型患者 投与期間：26 週間 投与量：1.0、2.0、又は 4.0 mg/kg/週 被験者数：20 名	5.3.5.2.3（参考、安全性のみ評価）

ブラジルで実施した第 II 相試験の、有効性に関する結果は本邦の申請における評価データに含めなかったが、安全性に関する結果は評価資料とし、2.7.4 に示した。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

本申請において、本項に該当する資料はない。なお、臨床試験で用いた脳脊髄液、血清及び尿中の HS 及び DS 分析法、並びに血漿中及び脳脊髄液中薬物濃度及び抗薬物抗体の分析法の詳細は 2.7.1 に示した。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

本剤の血漿中薬物動態は、JR-141 のムコ多糖症 II 型患者を対象とした第 I/II 相試験（JR-141-101 試験）の結果に基づいて評価した。JR-141-101 試験は非盲検試験であり、16 歳以上の患者を対象とした第 1 期では用量漸増で、6 歳以上の被験者を対象とした第 2 期では固定用量で、それぞれ本剤の点滴静脈内注射を週 1 回計 4 回行った。血漿中薬物濃度は、投与開始時刻から約 3 時間後（投与終了時）に用量に依存した C_{max} を示し、いずれの用量でも類似のプロファイルで消失した。また、第 2 期では 3 週後（4 回目投与時）の本剤投与前に採取したいずれの被験者の血漿からも薬物が検出されていないことから、本剤を 2.0 mg/kg までの用量で週 1 回 4 週間投与したときの蓄積性はないと考えられた。本試験の詳細は 2.7.2 に示した。

本剤の脳脊髄液中薬物濃度を、JR-141-101 試験及び JR-141-301 試験において評価した。その結果、JR-141-301 試験において脳脊髄液中に本剤が検出されたのは 3 名であった。本剤の大部分は BBB を経由して脳実質へ移行しており、脳脊髄液中に移行する量はわずかである上に速やかに消失すると推測され、このために薬物の検出が困難であったと考えられた。

しかし、脳脊髄液中の HS 及び DS 濃度は有意に減少を認めており、このことは、静脈内投与された本剤が脳毛細血管内皮細胞のトランスフェリン受容体 1（TfR : transferrin receptor 1）を介して BBB を通過し、中枢神経系に移行して薬効を発揮したことを意味し、本剤の脳内への移行の根拠と考えられる。

本剤の薬力学的作用は、薬効バイオマーカーである脳脊髄液、血清及び尿中の HS、DS 濃度の減少作用として確認された。これらの基質減少作用は、臨床試験において有効性評価項目として

評価したため、評価結果及び考察は2.5.4に示した。

2.5.4 有効性の概括評価

本剤の有効性は、JR-141-101試験及びJR-141-301試験の結果に基づいて評価した。これらの試験の結果から、本剤がムコ多糖症II型の中枢神経系症状及び全身症状に対して有効であることが示された。本剤の有効性評価の詳細は2.7.3に示した。

2.5.4.1 有効性評価の対象とした臨床試験

既存酵素製剤による治療を受けているムコ多糖症II型患者を対象とした第I/II相試験（JR-141-101試験）では、JR-141を0.1から2.0 mg/kg/週にかけて週1回ずつ用量漸増しながら投与して安全性を検討した第1期と、1.0 mg/kg/週投与群と2.0 mg/kg/週投与群の2用量群に対し、週1回計4回反復投与した第2期を設置して行った。本試験により、本剤の安全性、薬物動態及び探索的な有効性の評価を行った。JR-141-101試験の実施後、既存酵素製剤による治療の有無を問わず、ムコ多糖症II型患者を対象として、本剤の中枢神経系症状及び全身症状に対する有効性を確認するため、第II/III相試験（JR-141-301試験）を計画し、実施した。

ムコ多糖症II型患者を対象としたJR-141-301試験では、本剤を2.0 mg/kg/週で52週間点滴静脈内投与する試験計画とした。

2.5.4.2 被験者集団の特徴

JR-141-101試験及びJR-141-301試験は男性ムコ多糖症II型患者を対象とした。JR-141-101試験は16歳以上の患者を組み入れる第1期と6歳以上の患者を組み入れる第2期からなり、全体で14名が参加した。同意取得時の被験者の年齢は第1期で3[redacted]及び6[redacted]歳、第2期で12.9±5.3歳（平均値±標準偏差、以下同様）であった。JR-141-101試験に参加した被験者のうち4名（第1期の2名（同意取得時3[redacted]、6[redacted]歳）、第2期の2名（同意取得時1[redacted]、1[redacted]歳））を除く10名がJR-141-301試験にも参加し、JR-141-301試験の参加者は合計で28名であった。JR-141-301試験における全被験者の同意取得時の年齢は8.6±5.6歳で、半数が7歳以下であった。JR-141-301試験において重症型と軽症型の人数は20及び8名であり、試験開始前に既存酵素製剤による治療を受けていた被験者は25名（1~26歳）、受けていなかった被験者は3名（1~5歳）であった（2.7.6参照）。

ムコ多糖症II型はX染色体連鎖劣性遺伝疾患であり、患者はほぼすべてが男性である[1)]。本邦でイデュルスルファーゼによる治療を行った軽症型患者10名の報告では、患者の平均年齢は30.1歳（21.1～53.9歳）であった[7)]。また、2017年に発表された、イデュルスルファーゼを6ヵ月以上使用した全世界のムコ多糖症II型患者639名の調査では、治療開始時の平均年齢は6.2歳、データ固定時の平均治療期間は56.3ヵ月であった[31)]。よって、ムコ多糖症II型は、軽症型患者では成人患者の割合が比較的高く、患者の多くを占めるとされる重症型の患者を含めると小児が多いと考えられる。本剤が投与された患者は小児が多くを占めるが成人患者も組み入れられていること、JR-141-301試験における重症型及び軽症型の割合は5対2であり、これまでの報告（患者の約3分の2が重症型[4),5)]）と大きく異ならないことから、製造販売後に実際に本剤を投与される集団と本剤開発時の試験集団の年齢及び重症度の割合は、大きく異なるものではないと考えた。

2.5.4.3 有効性の結果

JR-141-101 試験及び JR-141-301 試験の結果から、本剤がムコ多糖症 II 型の中枢神経系症状及び全身症状に対して有効であることが示された。

2.5.4.3.1 中枢神経系症状に対する有効性

JR-141-101 試験における投与群ごとの脳脊髄液中 HS 濃度の経時的推移図を図 2.5.4-1 に、第 2 期における投与群別の脳脊髄液中 HS 及び DS 濃度の差及び比と 95%信頼区間を表 2.5.4-1 に示した。JR-141-101 試験では、1.0 mg/kg/週投与群において、脳脊髄液中 HS 濃度は全被験者で減少した（初回投与時と 3 週後の値の差：−1228±818.6 ng/mL、以下同様）。また、2.0 mg/kg/週投与群においても、脳脊髄液中 HS 濃度は全被験者で減少した（−1636±644.8 ng/mL）。さらに、3 週後の初回投与時の値に対する差の百分率は、それぞれ−25.096±12.862 及び−31.531±3.917%であった。初回投与時と比較した 3 週後の脳脊髄液中 HS 濃度は、1.0 mg/kg/週、2.0 mg/kg/週いずれの投与群においても有意に減少した（1.0 mg/kg/週投与群：p=0.014、2.0 mg/kg/週投与群：p=0.005）。

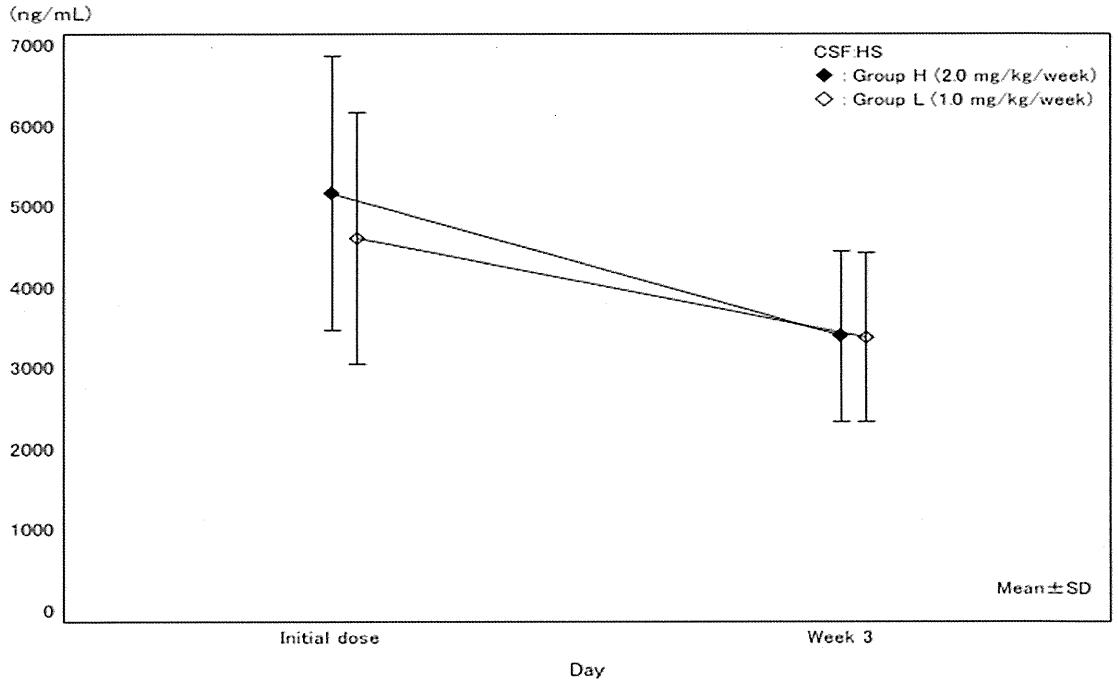


図 2.5.4-1 脳脊髄液中 HS 濃度の群ごとの経時的推移図［第 2 期］

Initial dose＝ 初回投与時検査；Week 3＝4 週後；図は平均値±標準偏差を示す。
CSF＝ 脳脊髄液；HS＝ ヘパラン硫酸；SD＝ 標準偏差

（5.3.5.2.1、図 11.4.1-6 引用）

表 2.5.4-1 脳脊髄液中 HS 及び DS 濃度の差及び比と 95%信頼区間［第 2 期：投与群別］

（5.3.5.2.1、表 11.4.1-3 引用）

解析対象：FAS

[ng/mL]

concentration in CSF		Group*	N	Mean	SD	95% Confidence Interval	
						Lower	Upper
HS	Difference	L	6	-1228	818.6	-2087	-369.3
		H	5	-1636	644.8	-2437	-835.4
	Ratio	L	6	0.7490	0.1286	0.6141	0.8840
		H	5	0.6847	0.03917	0.6360	0.7333
	Relative change(%)	L	6	-25.096	12.862	-38.594	-11.598
		H	5	-31.531	3.917	-36.395	-26.667
DS	Difference	L	6	-325.5	430.7	-777.5	126.5
		H	5	-191.6	135.2	-359.5	-23.68
	Ratio	L	6	0.7641	0.2771	0.4733	1.055
		H	5	0.8160	0.1235	0.6626	0.9694
	Relative change(%)	L	6	-23.586	27.715	-52.670	5.499
		H	5	-18.399	12.352	-33.736	-3.062

* L:1.0 mg/kg/week, H:2.0 mg/kg/week

Difference: (concentration at Week 3 or discontinuation)-(concentration at Initial dose)

Ratio: (concentration at Week 3 or discontinuation)/(concentration at Initial dose)

Relative change(%): (Difference/concentration at Initial dose)*100

CSF＝ 脳脊髄液；DS＝ デルマタン硫酸；FAS＝ 最大の解析対象集団；HS＝ ヘパラン硫酸；SD＝ 標準偏差

脳脊髄液中 DS 濃度は、1.0 mg/kg/週、2.0 mg/kg/週のいずれの投与群においても 1 名ずつ、初回投与時と比較して 3 週後に増加した被験者が存在し、全体として減少傾向にはあったものの、HS 濃度ほどの顕著な減少はみられなかった。

JR-141-301 試験における脳脊髄液中 HS 及び DS 濃度の経時的推移図を図 2.5.4-2 に、脳脊髄液中 HS 及び DS 濃度の差及び比と 95%信頼区間を表 2.5.4-2 に示した。JR-141-301 試験では、JR-141 投与前である初回投与時の脳脊髄液中 HS 濃度は 5856±2614 ng/mL、JR-141 投与 52 週後の脳脊髄液中 HS 濃度は全被験者で減少し、平均値（2124±882.6 ng/mL）は初回投与時と比較して有意に減少した（$p<0.001$）。初回投与時と 25 週後の値の差は−3499±1922 ng/mL、初回投与時と 52 週後の値の差は−3732±2326 ng/mL であり、初回投与時からの変化を示す百分率は 25 週後と 52 週後でそれぞれ、−58.442±9.503 及び−61.290±12.063%であった。

次に、脳脊髄液中 DS 濃度は、ほとんどの被験者（27 名中 26 名）で減少した。初回投与時と 25 週後の値の差は−486.1±361.2 ng/mL、52 週後の値の差は−562.4±453.7 ng/mL であり、初回投与時からの変化を示す百分率は 25 週後と 52 週後でそれぞれ、−38.952±20.421 及び−44.416±25.798%であった。25 及び 52 週後の脳脊髄液中 DS 濃度は、HS 濃度ほど変化の程度は大きくなかったものの、初回投与時との群内比較（対応のある t 検定）においていずれも有意に減少した（$p<0.001$）。

解析対象：FAS

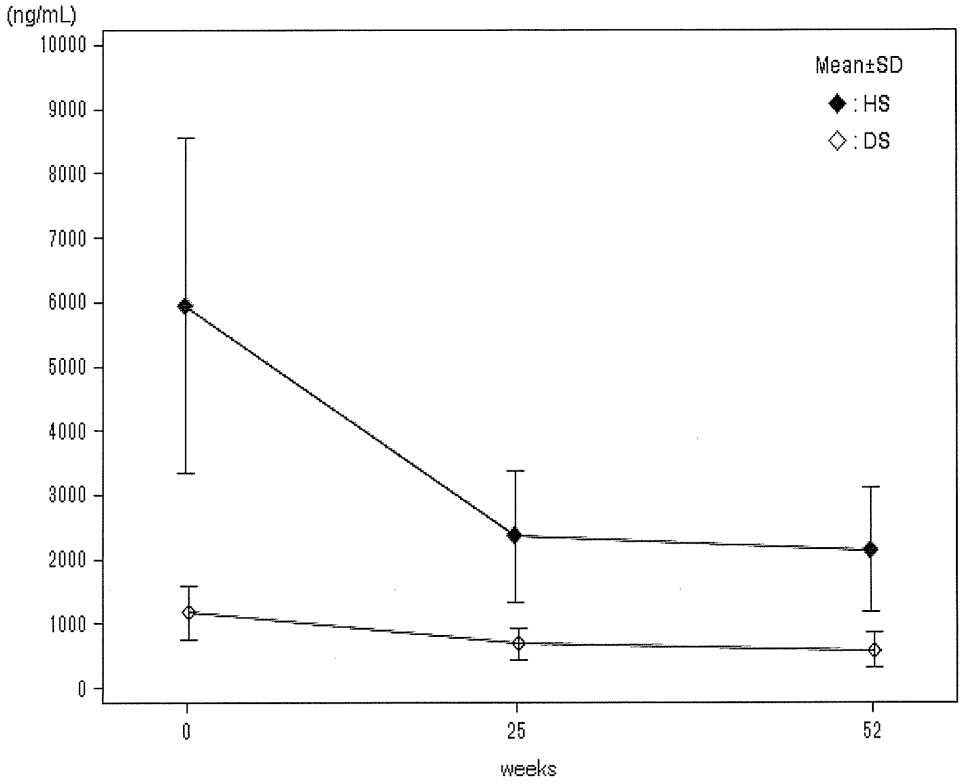


図 2.5.4-2 脳脊髄液中 HS 及び DS 濃度の経時的推移図

0 weeks＝ 初回投与時検査；図は平均値±標準偏差を示す。
DS＝ デルマタン硫酸；FAS＝ 最大の解析対象集団；HS＝ ヘパラン硫酸；SD＝ 標準偏差
（5.3.5.2.2、図 11.1.1-1 引用）

表 2.5.4-2 脳脊髄液中 HS 及び DS 濃度の差及び比と 95%信頼区間

（5.3.5.2.2、表 11.1.1-2 引用）

解析対象：FAS

[ng/mL]

concentration in CSF		weeks	N	Mean	SD	95% Confidence Interval	
						Lower	Upper
HS	Difference	25	27	-3499	1922	-4259	-2738
		52*	27	-3732	2326	-4652	-2812
	Ratio	25	27	0.4156	0.09503	0.3780	0.4532
		52*	27	0.3871	0.1206	0.3394	0.4348
	Relative change(%)	25	27	-58.442	9.503	-62.202	-54.683
		52*	27	-61.290	12.063	-66.062	-56.518
DS	Difference	25	27	-486.1	361.2	-629.0	-343.2
		52*	27	-562.4	453.7	-741.9	-382.9
	Ratio	25	27	0.6105	0.2042	0.5297	0.6913
		52*	27	0.5558	0.2580	0.4538	0.6579
	Relative change(%)	25	27	-38.952	20.421	-47.030	-30.873
		52*	27	-44.416	25.798	-54.622	-34.211

Difference: (concentration at 25 or 52 weeks)-(concentration at 0 weeks)
Ratio: (concentration at 25 or 52 weeks)/(concentration at 0 weeks)
Relative change(%): (Difference/concentration at 0 weeks)*100
* If the value at 52 weeks were not available, it was complemented by the value at the closest collecting timepoint from 52 week
0 weeks＝ 初回投与時検査；CSF＝ 脳脊髄液；DS＝ デルマタン硫酸；FAS＝ 最大の解析対象集団；HS＝ ヘパラン硫酸；SD＝ 標準偏差

JR-141-101 試験及び JR-141-301 試験の両方に参加した被験者（10 名）を対象にした、脳脊髄液中 HS 及び DS 濃度それぞれの各検査時期における測定値の経時的推移図を図 2.5.4-3 に示した。

本剤を投与した期間（JR-141-101 試験：初回投与時から 3 週後まで／JR-141-301 試験：初回投与時から 25 週後まで）の脳脊髄液中 HS 及び DS 濃度は、いずれも減少した。一方、本剤を投与しなかった期間（JR-141-101 試験の 3 週後以降 JR-141-301 試験の初回投与時までの約 1 年間）の脳脊髄液中 HS 及び DS 濃度は増加した。

解析対象：FAS in subjects that participated in both JR-141-101 study and JR-141-301 study

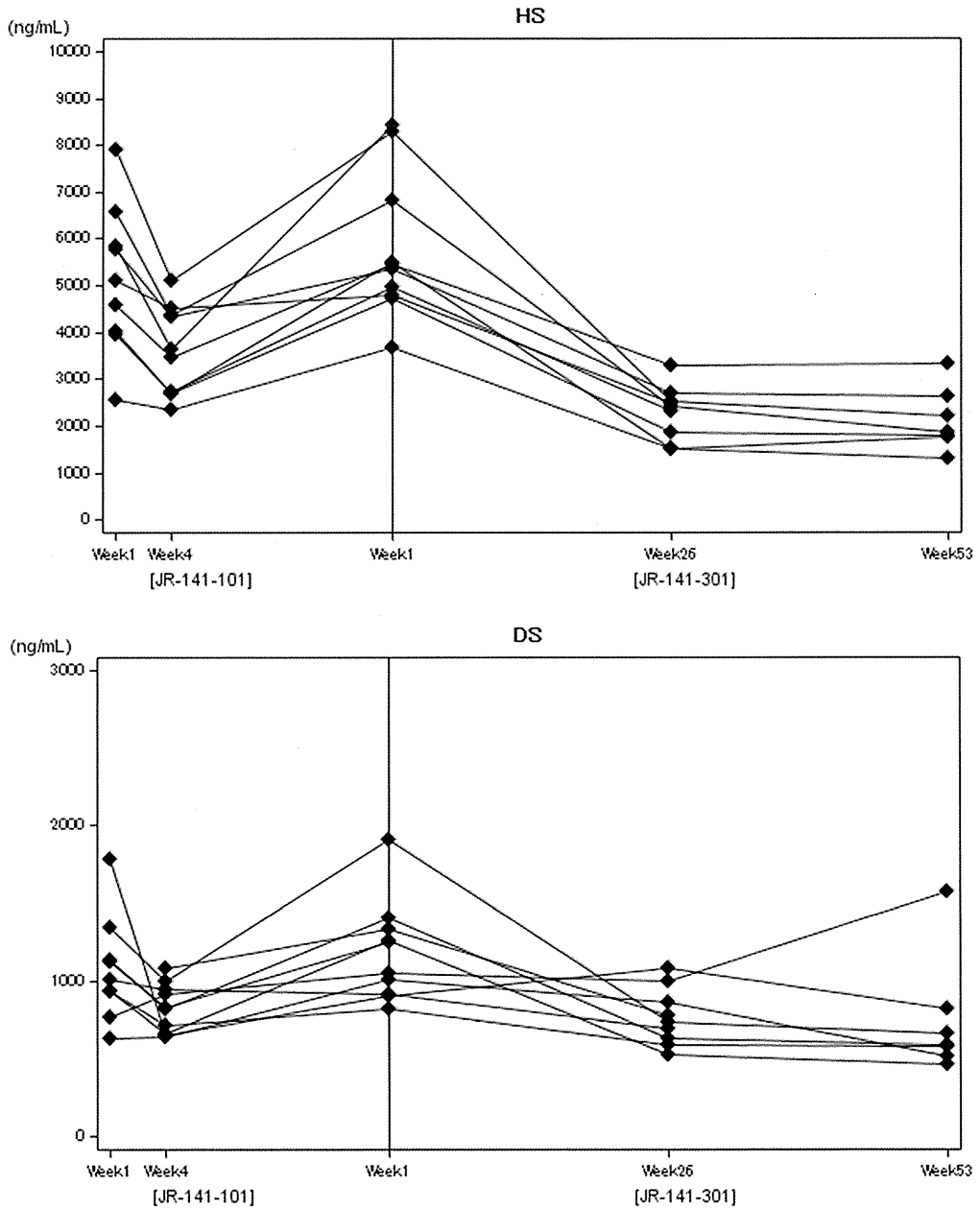


図 2.5.4-3 脳脊髄液中 HS 及び DS 濃度の被験者ごとの経時的推移図

Week 1 = 初回投与時検査；Week 4 = 3 週後；Week 26 = 25 週後；Week 53 = 52 週後
CSF = 脳脊髄液；DS = デルマタン硫酸；FAS = 最大の解析対象集団；HS = ヘパラン硫酸

（5.3.5.3.1、8.1.1-1 引用）

次に、中枢神経系症状における臨床症状を評価するために、JR-141-301 試験では発達評価（新版 K 式発達検査 2001（新版 K 式）、Vineland-II 適応行動尺度（Vineland-II））を実施した。併せて、本剤投与後の被験者ごとの様々な精神神経科学的な臨床症状の具体的変化についても、各治験責任医師から記述形式（症例調査票）にて収集した（5.3.5.2.2 参照）。

JR-141-301 試験において、新版 K 式で得られた全領域における発達年齢及び発達指数について、被験者ごとの年齢別プロットを図 2.5.4-4 に示した。

解析対象：FAS

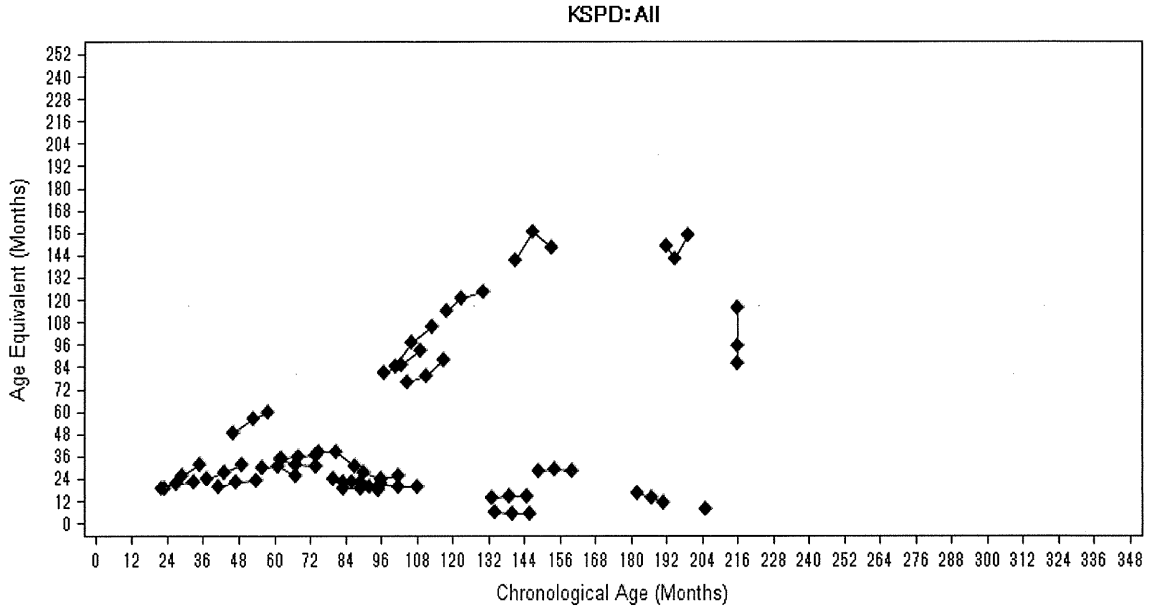


図 2.5.4-4　発達評価（KSPD）の被験者ごとの年齢別プロット図

FAS = 最大の解析対象集団；KSPD = 新版 K 式発達検査 2001

（5.3.5.2.2、図 11.1.1-3 引用）

ムコ多糖症 II 型患者における臨床表現型は、知的障害が軽度もしくは知的障害を伴わない軽症型と知的障害を伴う重症型に大別される。この臨床表現型の違いは遺伝子変異部位の違いで説明できるとされ、点変異などで残存酵素活性が比較的高い場合には軽症型となる。これらの知見をもとに、本試験では全ての被験者の遺伝子変異型を特定し、医学専門家の判断を経て重症型又は軽症型のいずれかに分類を行った。さらに重症型については以下の定義に基づき分類して表示した。

Initial phase　：初回投与時の年齢が 3 歳未満かつ新版 K 式の全領域の発達指数が 80 以上

Middle phase　：Initial phase の被験者を除いて、初回投与時の年齢が 8 歳以下又は新版 K 式の全領域の発達指数が 20 以上

Late phase　：Initial phase 及び Middle phase の被験者を除いて、初回投与時の年齢が 8 歳超又は新版 K 式の全領域の発達指数が 20 未満

軽症型の患者については、本剤の投与有無に関わらず正常に近い発達が認められる可能性があることから、本剤の投与後に発達指数が継続的に維持又は改善することが本剤の効果の評価上重要である。また、初回投与時に発達指数の軽度の低下が認められる患者に対しては、本剤投与後の発達指数の改善が期待された。そこで、52 週間本剤を投与した後の発達指数の維持については、

MID（minimally important difference）の考えに基づき [17]、測定誤差による結果の変動を考慮して±0.5SD を基準として設定した。

重症型の患者については、病態進行の程度が異なるため、被験者背景ごとの評価を検討する必要があると判断した。例えば、投与開始時点で発達がほぼ正常である乳児期の患者、退行が始まり発達年齢の低下が始まった小児期の患者、既に退行が進み発達指数が 20 未満に低下している 10 歳以上の患者などが考えられ、年齢や遺伝子変異型に応じて、中枢神経系症状の重症度の度合は著しく異なる。こうした重症度の違いは、JR-141-301 試験開始時の重症型患者における発達指数の分布が 4～90 と広範囲であることからも明らかである。重症型の患者では、長期的な基質の蓄積により脳神経細胞の不可逆的な変性が起こるため、発達指数が 20 未満の患者に対しては、本剤の作用機序からみても、大幅な発達指数又は発達年齢の上昇は期待できない。他方、現在の発達指数並びに発達年齢がほぼ正常である患者に対しては、本剤投与により脳神経細胞に蓄積した基質を減少させ、脳神経細胞への基質の蓄積を防ぐことにより細胞変性が抑制され、発達指数並びに発達年齢の継続的な維持が期待される。

上記の背景を踏まえ、重症型については、投与開始時点の発達年齢が失われることなく維持されること、また若年の被験者では発達年齢が改善することが、本剤の中枢神経系症状に対する有効性の評価にとって重要な成功基準であると考えた。そこで、本剤を 52 週間投与した後の発達年齢の維持の基準を自然経過による発達を考慮して±3 ヵ月と設定し、+3 ヵ月を超えて上昇した場合は改善と評価した。発達評価の判断基準を以下に示す。

【発達評価（新版 K 式）の判断基準】

疾患重症度分類	改善 (Improved)	維持 (Stabilized)	悪化 (Worsened)
Attenuated	DQ の差が+0.5SD*超	DQ の差が±0.5SD*以内	DQ の差が−0.5SD*未満
Severe: Initial phase	AE の差が+3 months 超	AE の差が±3 months 以内	AE の差が−3 months 未満
Severe: Middle phase			
Severe: Late phase			

*「新 K 式 2001」全領域 DQ の平均と標準偏差 [18] に従い、同意取得時の年齢に応じて被験者ごとに判定する。
AE＝ 発達年齢；DQ＝ 発達指数；SD＝ 標準偏差

新版 K 式における 52 週後時点の評価結果を表 2.5.4-3 に、疾患重症度別の発達評価の傾きについて表 2.5.4-4 に示す。

表 2.5.4-3　発達評価（KSPD）の判断基準に基づく評価

（5.3.5.2.2、表 11.1.1-4 抜粋）

解析対象：FAS

Classification of Disease phenotype	N	52 weeks					
		Improved		Stabilized		Worsened	
		Number of subjects	Proportion (%)	Number of subjects	Proportion (%)	Number of subjects	Proportion (%)
Attenuated	8	1	12.5	7	87.5	0	0.0
Severe: Initial phase	2	1	50.0	1	50.0	0	0.0
Severe: Middle phase	11	1	9.1	7	63.6	3	27.3
Severe: Late phase	4	0	0.0	3	75.0	1	25.0

FAS＝ 最大の解析対象集団；KSPD＝ 新版 K 式発達検査 2001

表 2.5.4-4　発達評価（KSPD）の疾患重症度別の傾き

（5.3.5.2.2、表 11.1.1-5 引用）

解析対象：FAS

Classification of Disease phenotype		
	Number of subjects	Slope
Attenuated	8	0.9543
Severe: Initial phase	2	0.6705
Severe: Middle phase	11	-0.0802
Severe: Late phase	5	-0.0904

FAS＝ 最大の解析対象集団；KSPD＝ 新版 K 式発達検査 2001

軽症型については、本剤の投与後に、新版 K 式における発達指数の変化が±0.5SD の範囲に維持された被験者は 7 名、0.5SD 以上改善した被験者は 1 名であった。25 及び 52 週後のいずれの時点においても、状態が悪化した被験者は皆無であり、8 名全員に発達指数の維持又は改善傾向が認められた。

また、生活年齢（実年齢）を横軸、発達年齢を縦軸とした場合における、初回投与時から 25 及び 52 週後にかけての発達年齢の傾きは 0.9543 と算出され、標準的な児の発達年齢の推移の傾きが 1 であることを考えると、標準発達に極めて近いことが推測された。

重症型については、新版 K 式を用いた評価では、JR-141-301 試験の 52 週後において、被験者 17 名のうち 11 名で発達年齢は±3 ヵ月の範囲に維持され、2 名で発達年齢の 3 ヵ月以上の改善が認められた。改善例のうち、初回投与時の年齢が 1 歳 11 ヵ月であった Initial phase の重症型の被験者 1 名（　G-03*　）は発達年齢が+13 ヵ月上昇し、発達指数は 84 から 94 と改善した。また、Middle phase の 1 名は、発達年齢が+8 ヵ月上昇し、発達指数は 67 を維持した。初回投与時から 52 週後までに発達年齢が−3 ヵ月を下回った被験者は Middle phase、Late phase の被験者でそれぞれ 3 名と 1 名認められた。

初回投与時から 52 週後にかけての発達年齢の傾きは Initial phase で 0.6705 と算出され、早期に治療を開始した被験者での発達年齢の上昇が明確であった。Middle phase、Late phase では、傾きはそれぞれ−0.0802、−0.0904 と、ほぼ 0 付近であったことから、これらの phase では治療開始時の発達年齢を維持する効果が期待された。

他方、Vineland-II を用いた評価では、重症型の被験者 19 名のうち 11 名で±3 ヵ月の範囲に発達年齢が維持され、7 名で 3 ヵ月を超える改善が認められた。−3 ヵ月を下回った被験者は 1 名のみであった。

以上より、JR-141-301 試験の 52 週後において、新版 K 式を用いた評価では 25 名中 21 名で発達指数や発達年齢の維持又は改善が確認された。また、重症型患者においては、早期治療でより効果が高い傾向が認められた。重症型のムコ多糖症 II 型患者では、発達年齢が徐々に低下し日常生活に支障が出ることを踏まえると、これらの発達年齢の維持又は改善は、中枢神経系症状の悪化を抑制又は改善する本剤の作用を示唆するものである。

次に、新版 K 式の領域別の結果では、認知・適応領域（C-A）、言語・社会領域（L-S）及び姿勢・運動領域（P-M）のいずれの領域でも、全領域と同様に、発達年齢が上昇又は維持する傾向が認められた。

認知・適応領域（C-A）では、軽症型の被験者の大半で発達年齢の上昇が認められ、言語・社会領域（L-S）では、軽症型の被験者の大半に加え、重症型の被験者でも発達年齢の上昇が認められ

＊新薬承認情報提供時に置き換えた

た。

さらに、評価尺度によっては十分把握しにくい中枢神経系症状の変化を捕捉して本剤の中枢神経への有効性を詳細に検討するために、本剤投与開始以降の被験者の生活や行動に関する変化を、「言語」「運動」「活気・表情」「その他」の項目に注目して症例調査票を用いて収集した。52 週後において症例調査票は JR-141-301 試験に参加した被験者 28 名中 26 名で収集された（2.5.4.3.3）。

「言語」について、軽症型 8 名のうち、会話・語彙の増加等の変化が認められた被験者は 1 名であり、7 名については変化が認められなかった。一方で、重症型の被験者においては、18 名中 12 名で、会話・語彙の増加、意味のある言葉を発するようになった、歌を歌うようになった等、言語面での行動学的改善が認められた。変化が認められなかった被験者は 6 名で、悪化した被験者はなかった。

「活気・表情」については、軽症型 8 名中 1 名で感情の表出が豊かになったとの改善報告があった。7 名については変化が認められなかった。重症型では、18 名中 11 名で落ち着きが出た、集中力の増加、表情が豊かになった、笑顔が増えた等の改善報告があった。7 名について変化はなく、悪化した被験者は認められなかった。

これら「言語」又は「活気・表情」のいずれかにおいて行動学的改善が認められた 14 名の重症型被験者のうち 9 名で、Vineland-II におけるコミュニケーション、日常生活、社会性のスキルのいずれかの発達年齢が改善しており、症例調査票の行動学的変化と、発達評価における改善についての関連性が示された。

さらに、新版 K 式における言語・社会領域（L-S）の発達年齢の維持または改善を認めた被験者は重症型では 17 名中 13 名であり、症例調査票で報告された行動学的改善を考え合わせると、重症型の被験者においても、病態進行の抑制と「言語」「活気・表情」面での改善が認められる可能性が示唆された。

本剤投与後の脳脊髄液中 HS の低下、発達評価結果の推移、及び報告された被験者の臨床症状の変化を総合的に評価した結果、本剤はムコ多糖症 II 型の中枢神経系症状に対して有効であると判断した。

2.5.4.3.2 全身症状に対する有効性

JR-141-101 試験では、1.0 mg/kg/週投与群において、血清中 HS 及び DS 濃度における初回投与時と 4 週後の値の比及び 95%信頼区間は、それぞれ 1.019［0.7404～1.298］、1.229［0.9857～1.472］であり、治験期間の前後において顕著な変動はなかった。また、2.0 mg/kg/週投与群における血清中 HS 及び DS 濃度の初回投与時と 4 週後の値の比及び 95%信頼区間は、それぞれ 0.8155［0.5669～1.064］、1.011［0.8926～1.128］であり、治験期間の前後において顕著な変動はなかった。尿中 HS、DS 濃度及び GAG 濃度についても、治験期間の前後において顕著な変動はなかった。肝臓及び脾臓容積（CT 検査）、心機能検査（心エコー検査）は、第 2 期 1.0 mg/kg/週、2.0 mg/kg/週のいずれの投与群でも、各項目に顕著な変動はなかった（2.7.3.2.1.2 参照）。

上記の通り、いずれの投与群においても血清中及び尿中の基質濃度の維持を認めたものの、2.0 mg/kg/週投与群でより値が安定して推移したことから、JR-141-301 試験では 2.0 mg/kg/週を投与群として設定した。

JR-141-301 試験では、既存酵素製剤による治療歴がある被験者では、血清中 HS 濃度の投与開始前（ベースライン）、26 週時点及び 52 週時点の値はそれぞれ 847.0±631.1、539.0±241.9 及び

507.2±276.8 ng/mL であり、本治験期間を通して減少がみられた。血清中 DS 濃度ではそれぞれ 937.1±452.7、1061±473.7 及び 959.4±443.7 ng/mL であり、顕著な変動はみられなかった（2.7.3.2.2.6 参照）。

JR-141-101 試験及び JR-141-301 試験の両方に参加した被験者 10 名を対象とした、血清中 HS 及び DS 濃度それぞれの各検査時期における測定値の平均値の経時的推移図を図 2.5.4-5 に示した。

血清中 HS 及び DS 濃度はいずれも、JR-141-101 試験の初回投与時から JR-141-301 試験の 25 週後までの間、大きな変動はなかった。

解析対象：FAS in subjects that participated in both JR-141-101 study and JR-141-301 study

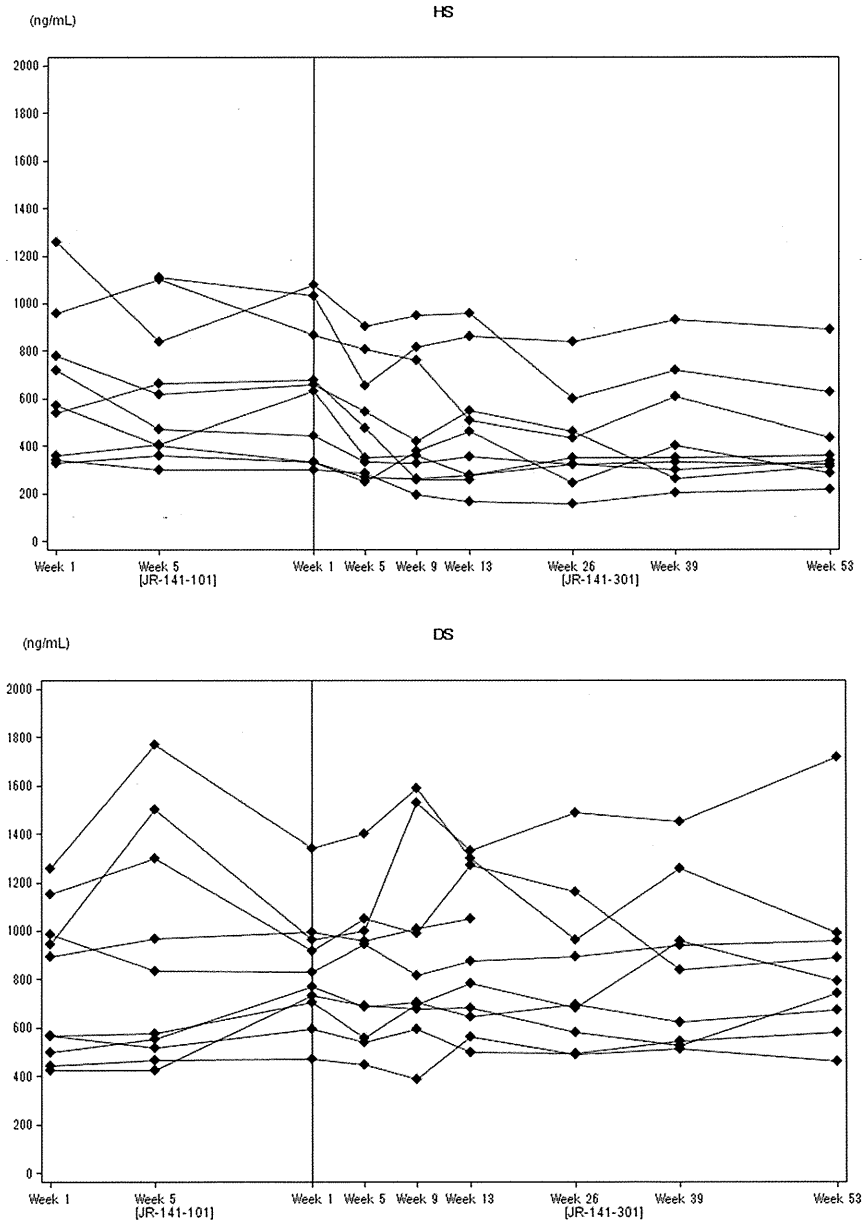


図 2.5.4-5 血清中 HS 及び DS 濃度の被験者ごとの経時的推移図

Week 1 = 初回投与時検査；Week 5 = 4 週後；Week 26 = 25 週後；Week 53 = 52 週後
DS = デルマタン硫酸；FAS = 最大の解析対象集団；HS = ヘパラン硫酸

（5.3.5.3.1、8.1.2-1 引用）

他方、JR-141-301 試験に参加した既存酵素製剤による治療歴がない被験者では、血清中 HS 濃度の投与開始前（ベースライン）、26 週時点及び 52 週時点の値はそれぞれ 4997±1766、1102±527.3 及び 965.0±473.4 ng/mL であり、血清中 DS 濃度ではそれぞれ 4843±2141、1669±892.6 及び 1427±733.8 ng/mL であった（図 2.5.4-6 参照）。いずれの濃度も JR-141-301 試験を通して大きく減少した（2.7.3.2.2.6 参照）。

解析対象：FAS in naïve subjects

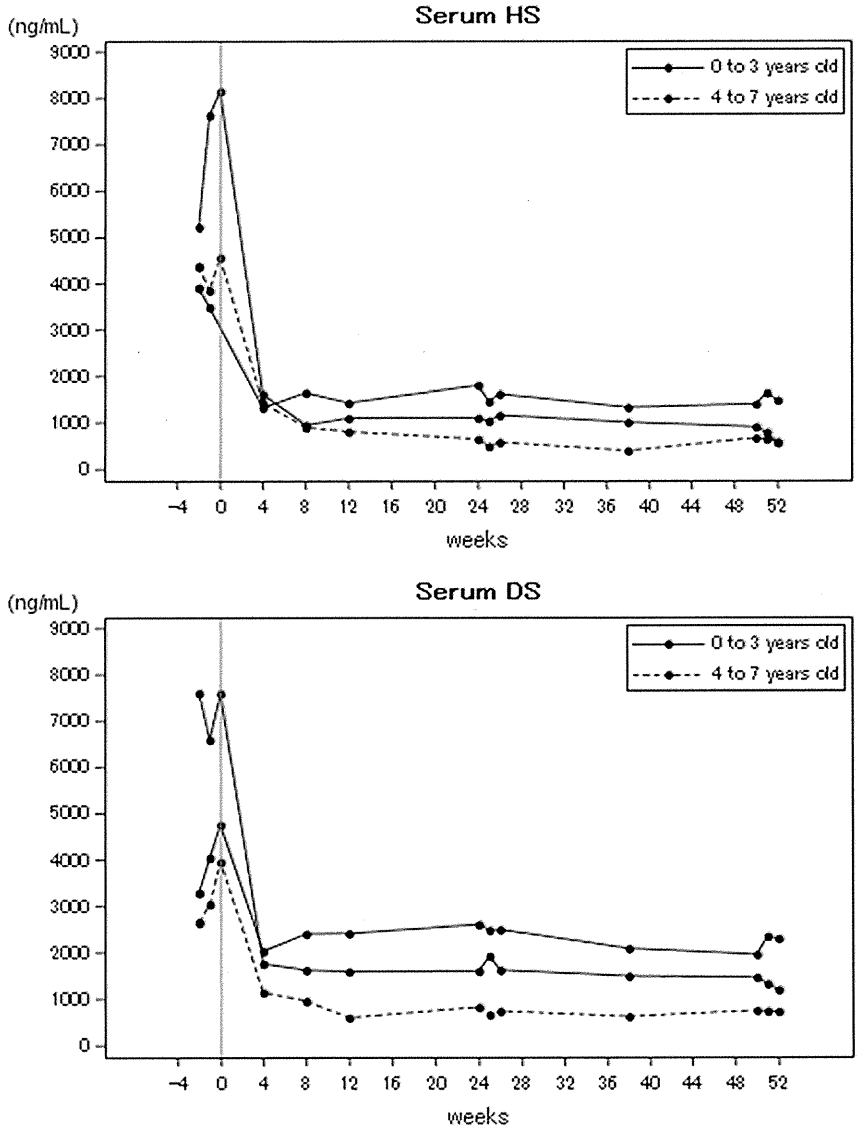


図 2.5.4-6 血清中 HS 及び DS 濃度の被験者ごとの経時的推移図［既存酵素製剤治療歴なし］

0 weeks = 初回投与時検査；DS = デルマタン硫酸；FAS = 最大の解析対象集団；HS = ヘパラン硫酸

（5.3.5.2.2、図 11.1.1-10 引用）

JR-141-301 試験における尿中 HS、DS 及びウロン酸濃度は、既存酵素製剤による治療歴がある被験者において、治験期間の前後において顕著な変動はなかった。既存酵素製剤による治療歴がない被験者においては、治験期間を通して尿中ウロン酸濃度では減少傾向がみられたものの、尿中 HS 及び DS 濃度では変動はみられなかった（2.7.3.2.2.7 参照）。

JR-141-301 試験における肝臓及び脾臓容積については、その後の検討により、各時点における被験者の体重で除した値を算出し、その変化量の経時的推移図を図 2.5.4-7 に示した。既存酵素製剤による治療歴がある被験者では、肝臓容積及び脾臓容積は治験期間を通して顕著な変動はみられなかった。一方、既存酵素製剤による治療歴がない被験者では、治験期間を通していずれの容積も減少した（2.7.3.2.2.8 参照）。

なお、体重で除していない肝臓及び脾臓容積の要約統計量及び変化量の経時的推移図については、2.7.6.3.5.9 に示した。

解析対象：FAS

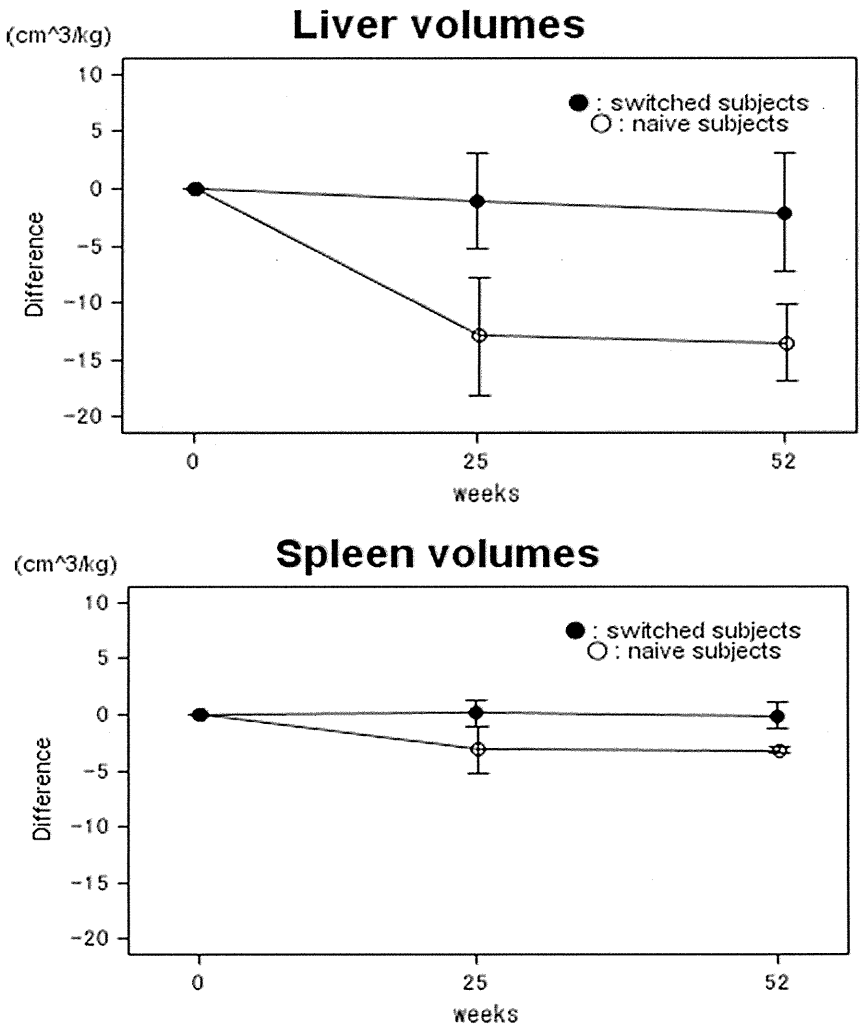


図 2.5.4-7　肝臓及び脾臓容積の変化量の経時的推移図

0 weeks = 初回投与時検査；図は平均値±標準偏差を示す。
FAS = 最大の解析対象集団

（5.3.5.3.1、8.2.3-2 引用）

心エコー検査では、治験期間を通していずれの検査項目にも意味のある変動はみられなかった（2.7.6.3.5.10 参照）。

また、既存酵素製剤による治療期間が 12 ヵ月以上の被験者では、いずれの関節の可動域にも治験期間を通して顕著な変動はみられなかった。歩行試験においても、歩行開始 2 及び 6 分時点の

いずれの歩行距離においても変化は認められなかった（図 2.5.4-8 参照）。

解析対象：FAS（既存酵素製剤による治療期間が 12 ヵ月以上）

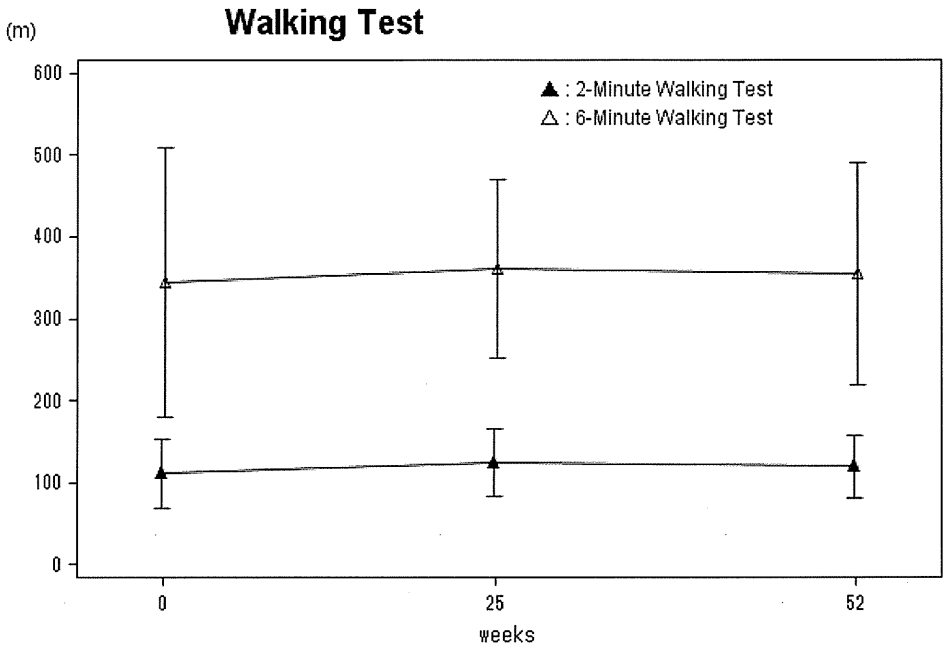


図 2.5.4-8　歩行試験の経時的推移図［既存酵素製剤治療歴 12 ヵ月以上］

0 weeks = 初回投与時検査；図は平均値±標準偏差を示す。
FAS = 最大の解析対象集団

（5.3.5.2.2、図 11.1.1-15 引用）

以上より、既存酵素製剤からの切り替え例並びに新規治療例で認められた血清中 HS 及び DS 濃度、肝臓容積及び脾臓容積、歩行試験の結果から、本剤はムコ多糖症 II 型の全身症状に対して有効であり、その効果は既存酵素製剤と同等であると判断した。

2.5.4.3.2.1　部分集団

2.5.4.3.2.1.1　疾患重症度

JR-141-301 試験における疾患重症度別の脳脊髄液中 HS 濃度の被験者ごとの経時的推移図を図 2.5.4-9 に示す。投与開始前の脳脊髄液中 HS 濃度は重症型で 6716±2658.7 ng/mL、軽症型では 4207.5±1098.1 ng/mL であった。このことは、脳脊髄液中 HS 濃度が本疾患の重症度を推定するバイオマーカーとして有用であることを示すとともに、その濃度を 4000 ng/mL 未満に維持あるいは低下させることが本疾患の重症化を防ぎ、症状を改善するために重要であることを示唆している。JR-141 投与後の脳脊髄液中 HS 濃度は全被験者で減少し、1 名を除き 52 週後に 4000 ng/mL を下回り、52 週後の平均値は 2139.8±968.1 ng/mL であった。

解析対象：FAS

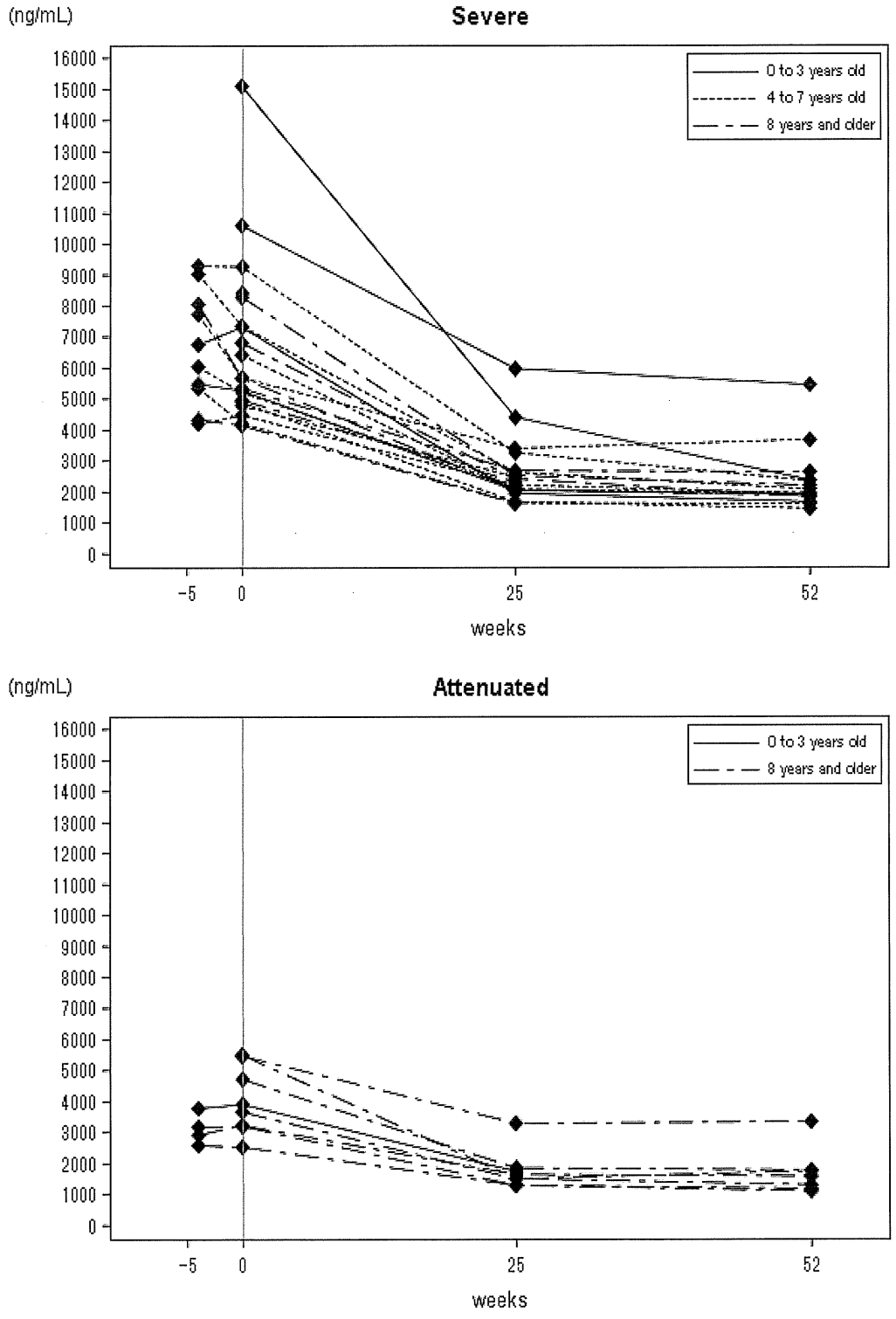


図 2.5.4-9 脳脊髄液中 HS 濃度の被験者ごとの経時的推移図［部分集団：疾患重症度］

0 weeks＝ 初回投与時検査
Attenuated＝ 軽症型；FAS＝ 最大の解析対象集団；HS＝ ヘパラン硫酸；Severe＝ 重症型

（5.3.5.2.2、図 11.1.2-2 引用）

疾患重症度別に分けて集計した 52 週後の脳脊髄液中 HS 濃度の重症型の被験者の平均値は 2294±909.9 ng/mL、軽症型の被験者は 1721±707.2 ng/mL であり、52 週間の本剤投与により、重症型患者の脳脊髄液中 HS 濃度が軽症型患者と同様のレベルに減少した（2.7.3.2.2.2 参照）。このことから、本剤の投与により、重症型患者の中枢神経系症状の発現及び進行を抑制することが期待された。脳に不可逆的な変性が生じると、中枢神経系症状は回復不能となるため、可能な限り早期に治療を開始し、脳脊髄液中 HS 濃度を低値で維持することが重要である。実際に、1 歳 11 ヵ月で治療を開始した Initial phase の重症型患者 1 名は、52 週後に脳脊髄液中 HS 濃度は 4000 ng/mL 未満に低下し、正常発達を維持している。

疾患重症度別の発達評価の結果及び考察は、個別評価の項（2.5.4.3.3 参照）に示す。

2.5.4.3.2.1.2 年齢

JR-141-301 試験では、脳脊髄液中 HS 濃度は、初回投与時には年齢の低い被験者で高い傾向が認められ、本剤の投与後にはいずれの年齢群の被験者においても減少した。減少の程度は年齢の低い被験者において大きい傾向であったが、これは、初回投与時の値が高く減少幅の大きい被験者が年齢の低い群に複数名含まれたためであると考えられた。

被験者年齢別の発達評価の結果及び考察は、個別評価の項（2.5.4.3.3 参照）に示す。

2.5.4.3.2.1.3 抗体の有無

JR-141-301 試験では、脳脊髄液中の HS 濃度の減少の程度に対して、初回投与時の抗 JR-141 抗体の有無による影響は認められなかった。一方、抗 JR-141 抗体を発現した被験者のうち、中和活性（TfR 結合阻害活性）を有する抗体を発現し、かつその抗体価が高かった 1 名については、52 週後時点脳脊髄液中 HS 濃度は全症例中最高値であり、抗体産生との関連性が示唆された。なお、当該被験者の血清中 HS 及び DS 濃度については、抗体産生による影響は認められなかった。

2.5.4.3.3 有効性の個別評価

ムコ多糖症 II 型における中枢神経系症状は、患者の遺伝的背景や年齢により異なることから、JR-141-301 試験に参加した被験者を前述の通り年齢・重症度別に 4 グループに分け、本剤の有効性を検討した。各被験者の症例調査票は本申請資料中に添付した（5.3.5.2.2 参照）。

重症型で Initial phase の 2 名では、脳脊髄液中 HS 濃度は試験期間中に低下し、52 週後時点での発達年齢は 2 名でそれぞれ 13 ヵ月と 3 ヵ月上昇した。発達年齢が 13 ヵ月上昇した 1 名は、発達指数が初回投与時（1 歳 11 ヵ月時点）の 84 から 52 週後（2 歳 11 ヵ月時点）の 94 と正常範囲を維持している。一方で、発達年齢の上昇が 3 ヵ月であった 1 名は、脳脊髄液中 HS 濃度が 52 週後の時点で 4000 ng/mL を上回っており、発達指数が初回投与時（1 歳 10 ヵ月時点）の 90 から 52 週後（2 歳 9 ヵ月時点）で 68 へと低下している。上記については、検討症例数が少ないため明確な結論には至っていないものの、脳脊髄液中 HS 濃度を 4000 ng/mL 未満に維持することが、中枢神経系症状の進行を防ぐ意義があることを示唆するものである。なお、2 歳未満の年齢群では自然歴の報告においても退行を認めない可能性があるため[16]、今後長期的な評価が重要である。

重症型で Middle phase の 11 名では脳脊髄液中 HS 濃度は試験期間中に全例で低下し、52 週後時点の発達評価では、11 名中 8 名で発達年齢が維持または改善した。このうち 1 名は、投与開始時から 52 週後にかけて発達年齢が 8 ヵ月上昇しており、投与開始時の発達指数を維持していることは重要な結果である。Middle phase は、原因酵素の遺伝子変異の違いなどにより、同年齢であって

も発達年齢が比較的維持されている症例や、退行が始まっている症例など、ムコ多糖症 II 型の中枢神経系症状の多様性が最も表れる時期である。このことより、本剤投与後の発達年齢の変化にもばらつきが表れていることが伺えた。しかし、前述の通り、投与後に発達年齢が概ね維持され、さらに上昇が認められる症例も存在することから、Initial phase の結果も鑑みると、可能な限り早期に治療を開始することが重要であることは明らかであり、Middle phase においても中枢神経系の HS 濃度を低下させることができれば、症状の維持・改善が期待できる結果と考える。

重症型で Late phase の 6 名（25 週後までに中止した被験者 1 名を除く）では、脳脊髄液中 HS 濃度は試験期間中に全例で低下した。52 週後時点の発達評価では、検査が可能であった 4 名中 3 名で発達年齢が±3 ヵ月以内に維持された。発達年齢の傾きは−0.0904 であり、本剤の治療後に発達年齢の維持が認められた。発達年齢の維持とは別に、症例調査票が得られた 6 名のうち、4 名で「言語」の改善、5 名で「活気・表情」に関する改善が報告されており、行動面でのポジティブな変化が認められた。Late phase は、中枢神経系の不可逆的な変性が進行したと考えられる時期であるにも関わらず、発達年齢の維持と表出言語・対人コミュニケーションの面での改善が認められたことは、本剤の患者並びに家族、介護者にとっての重要なベネフィットを示すものである。

軽症型の被験者 8 名は初回投与時の年齢が 3 歳から 26 歳であり、8 名全員で発達指数の維持又は改善が確認された。軽症型では重症型と比較して症例調査票における行動学的改善の報告は少なかったが、これは軽症型では中枢神経系症状が軽度又は認められていないことによるものと考えられる。初回投与時から 52 週後にかけての発達年齢の傾きは 0.9543 と、標準発達に極めて近いことから、軽症型においても中枢神経系症状に対する本剤の効果が期待される。

上記の結果から、ムコ多糖症 II 型の病態の進行の程度に関わらず、本剤が中枢神経系症状に対して有効であると考えられた。

2.5.4.3.4 長期の有効性、耐薬性

JR-141-301 試験では、28 名の被験者が本剤の投与を開始し、25 週後までに中止した被験者 1 名を除く全ての被験者が 52 週間の投与を完了した。試験期間を通じてバイオマーカーの上昇や臨床症状の悪化はみられておらず、現時点で本剤を長期間投与した際の耐薬性に関する懸念はない。

また、本剤投与によりに患者体内で抗薬物抗体が産生されその抗体が本剤に対する中和活性を有する場合は、本剤の組織中への取り込みが阻害され、有効性が低下する可能性がある。JR-141-301 試験では本剤投与開始時及び投与開始以降の複数時点で血漿中抗体検査を行っており、血中及び尿中の基質濃度の低下又は維持の傾向、及び臨床症状の変化には、抗薬物抗体及び中和活性の有無に関連した違いは認めなかった。一方、52 週後の脳脊髄液中 HS 濃度が 4000 ng/mL 以上であった 1 名で中和抗体（TfR 結合阻害活性を有する抗体）の影響が示唆された。以上より、投与中に中和抗体の産生が認められた被験者に対しては、効果の減弱を含めて注意深く観察を行う必要があると考える。なお、抗体産生が本剤の安全性に及ぼす影響については、2.5.5.4.7 で考察した。

2.5.4.4 有効性の結論

JR-141-301 試験の投与 52 週後時点で、脳脊髄液中 HS 濃度は全被験者で減少し、平均値は 2124±882.6 ng/mL となった。脳脊髄液中 HS は、中枢神経系症状の重症度を反映するバイオマーカーであり、非臨床試験の検討内容から、脳脊髄液中の HS 濃度減少は、脳実質に蓄積した HS 濃

度の減少を示唆する。さらに、JR-141-301 試験において、脳脊髄液中に本剤が検出されたことは、静脈内に投与された本剤が BBB を通過して脳へ移行し、脳内の基質を減少させたことを支持するものである。前述のとおり、脳脊髄液中 HS 濃度が全被験者で減少し、重症型患者であっても軽症型患者のレベルにまで減少し、発達年齢の維持または改善が認められたことから、脳の不可逆的な器質的変化を防ぐという面からも、早期に本剤の治療を開始して脳脊髄液中 HS 濃度を低値に維持することが、本疾患の重症化を防ぐために重要であると考えられた。

新版 K 式を用いた評価では 25 名中 21 名で発達指数や発達年齢の維持又は改善が確認された。また、治験責任医師から収集した症例調査票では、重症型において「言語」又は「活気・表情」の面で改善が報告され、これらの改善は Vineland-II を用いた評価におけるコミュニケーション、日常生活、社会性のスキルでのスコア改善を反映するものであった。

年齢・重症度別の個別評価では、重症型の Initial phase の被験者 2 名で、本剤投与後に発達年齢の上昇が認められた。治療後の発達年齢の傾きは 0.6705 であった。うち 1 名は、2 歳 11 ヵ月時点で発達指数が 94 と正常範囲を維持している。3 歳未満のムコ多糖症 II 型患者では、無治療例でも正常発達例が認められるため、当該症例における本剤の寄与を考察することは時期尚早であるものの、今後、自然歴との比較検討を行い、長期的な経過を評価することによって、本剤の中枢神経系症状に対する効果を検証する予定である。

重症型の Middle phase では、発達年齢の変化は改善が 1 名、維持が 7 名、悪化が 3 名であり、治療後の発達年齢の傾きは−0.0802 と、維持傾向であった。効果について改善から悪化まで幅が認められた原因としては、疾患の重症度に関連する酵素の遺伝子変異や症状の進行度が個々の被験者で異なることが考えられる。しかし、ほとんどの症例で発達年齢の維持または改善が認められ、特に 1 名では治療後に+8 ヵ月の発達年齢の上昇が認められていることから、本剤の当該 phase に対する有効性と、可能な限り若年例から早期に治療を行う方針の重要性が伺えた。

重症型の Late phase では、発達年齢の変化は維持が 3 名、悪化が 1 名であり、治療後の発達年齢の傾きは−0.0904 と、Middle phase と同様の傾向であった。本被験者群は不可逆的な中枢神経の障害が認められており、通常では退行に伴う発達年齢の低下が進む可能性がある中で、発達年齢が維持されたことは重要である。また、症例調査票において「言語」「活気・表情」の改善が報告されていることから、発達年齢の変化とは別に、患者並びに家族、介護者のベネフィットが期待される。

なお、投与開始時の発達指数が 80 以上であった Initial phase の被験者や、Middle phase で開始時発達指数が 67 であった被験者で発達年齢の上昇傾向が認められており、一方で発達指数が開始時に 20 未満であった被験者については、発達年齢は維持傾向であったことから、治療開始時に発達指数がある程度保持されている被験者で、本剤の中枢神経系症状への効果が高い傾向が示唆された。しかし、「言語」「活気・表情」などの行動学的改善は発達指数が低下した被験者においても報告されていることから、疾患の進行の程度に関わらず、本剤の中枢神経系症状に対する効果が期待された。今後、継続投与試験も含めてこれらの被験者の発達を長期間観察、評価するとともに、ムコ多糖症 II 型の発達年齢の自然歴[19]とも比較検討を行う予定である。

ムコ多糖症 II 型患者における全身症状への有効性について、既存酵素製剤による治療を受けている被験者において、血清中、尿中の基質濃度が維持されたこと、肝脾腫、心エコー、歩行試験

等その他の臨床症状の評価項目の値にも変動がなかったことから、本剤が既存酵素製剤と同様に全身症状への有効性を有することが示された。さらに、既存酵素製剤による治療を受けていない被験者においても、基質濃度の速やかな低下や肝脾腫等の臨床症状の改善を認めており、新たに治療を開始する患者においても全身症状への有効性を有することが示された。なお、評価項目や測定方法は異なると考えられるものの、イデュルスルファーゼの臨床試験においてもイデュルスルファーゼ投与開始後に速やかな尿中 GAG 濃度の低下や肝脾容積の減少が認められており[20]、基質の減少作用や標的臓器への薬物到達の程度は本剤とイデュルスルファーゼで大きく異なるものではないと考えた。

これらのデータ及び情報から総合的に評価して、本剤はムコ多糖症 II 型患者の全身症状のみならず中枢神経系症状にも有効であり、低年齢より使用することにより、中枢神経系症状の発現を予防又は改善する画期的な有効性を示すと判断した。

2.5.5 安全性の概括評価

本剤の安全性は、JR-141 のムコ多糖症 II 型患者を対象とした第 I/II 相試験（JR-141-101 試験）、JR-141 のムコ多糖症 II 型患者を対象とした第 II/III 相試験（JR-141-301 試験）及び A Phase II study of JR-141 in patients with mucopolysaccharidosis II（JR-141-BR21 試験）の結果に基づいて評価した。

本剤の臨床試験において本剤と関連した安全性の懸念により試験を中止した被験者はみられず、ムコ多糖症 II 型患者において 2.0 mg/kg/週の用量で長期投与が可能と判断した。本剤の安全性評価の詳細は 2.7.4 に示した。

2.5.5.1 安全性評価の対象とした臨床試験

本剤の安全性は、ムコ多糖症 II 型患者を対象とした 3 つの臨床試験の結果から評価した。JR-141-101 試験及び JR-141-301 試験の計画の詳細は、2.5.4.1 に示した。JR-141-BR21 試験では、1.0 mg/kg/週、2.0 mg/kg/週、及び 4.0 mg/kg/週の 3 用量に無作為に割り付けて本剤を 25 週間（全 26 回）投与し、その安全性を確認した。

2.5.5.2 被験者集団の特徴

日本で実施した JR-141-101 試験及び JR-141-301 試験において治験薬投与を受けた被験者集団の特徴、及び市販後に本剤の使用が予想される患者集団との差異は、2.5.4.2 に示した。

ブラジルで実施した JR-141-BR21 試験では、既存酵素製剤による治療を受けていた被験者が 12 名、既存酵素製剤による治療を受けていない被験者が 8 名であった。

日本とブラジルで実施した臨床試験について、投与期間は考慮せずに、投与量群別に集計した結果、本剤の至適用量と想定している 2.0 mg/kg/週の投与量で本剤を投与した被験者が 39 名と最も多く、年齢も人種も幅広く投与された。なお、1.0 mg/kg/週の投与量群（14 名）には、日本で実施した JR-141-101 試験の被験者（6 名）とブラジルで実施した JR-141-BR21 試験の被験者（8 名）を含み、4.0 mg/kg/週の投与量群（7 名）には、ブラジルで実施した JR-141-BR21 試験の被験者のみが含まれている。

2.5.5.3 曝露状況

JR-141-101 試験では、既存酵素製剤による治療を受けているムコ多糖症 II 型患者に対し、第 1 期では 0.01～2.0 mg/kg の本剤を、第 2 期では 1 又は 2 mg/kg の本剤を、週 1 回計 4 回点滴静脈内

投与した。

JR-141-301 試験は、既存酵素製剤による治療を受けているムコ多糖症 II 型患者及び受けていない患者に対して、2.0 mg/kg の本剤を週 1 回計 52 回点滴静脈内投与する計画である。本試験の最大投与回数は 52 回であり、28 名中 16 名の被験者に本剤が全 52 回投与された。残り 12 名の被験者のうち 7 名は本剤を 1 回休薬したことから、投与回数は 51 回であった。その他、2 回の休薬により投与回数が 50 回となった被験者が 2 名、1 回の休薬と投与量不明にもとづく投与回数の減数により投与回数が 50 回となった被験者が 1 名、5 回の休薬により投与回数が 47 回となった被験者が 1 名、死亡により治験中止に至ったため投与回数が 15 回となった被験者が 1 名であった。

JR-141-BR21 試験では、既存酵素製剤による治療を受けているムコ多糖症 II 型患者及び受けていない患者に対して、1.0、2.0 又は 4.0 mg/kg の本剤を週 1 回計 26 回点滴静脈内投与した。試験中に死亡した 1 名の被験者は 4.0 mg/kg/週投与群で本剤を 2 回投与した後試験中止となったものの、その他 19 名の被験者は 25 週間の試験を完了した。

2.5.5.4 安全性の結果

JR-141-101 試験、JR-141-301 試験及び JR-141-BR21 試験の結果から、本剤がムコ多糖症 II 型患者において長期間投与を実施できる安全性を有することが示された。

2.5.5.4.1 有害事象の発現状況

本剤を投与した被験者において認められた有害事象は、ムコ多糖症 II 型患者又は一般の集団において予測される事象、又は酵素製剤の投与により発生が予測される事象であった。

ムコ多糖症 II 型患者を対象として本剤を投与した全ての臨床試験において、有害事象は 91.9%（62 名中 57 名、562 件）に認められ、副作用は 53.2%（62 名中 33 名、116 件）に認められた。

また、重篤な有害事象は 21.0%（62 名中 13 名、18 件）の被験者にて発現した。このうち、2 名（3.2%）が「低酸素性虚血性脳症」「急性呼吸不全」（ E-01* ）、「呼吸停止」（ T-07* ）により死亡に至ったものの、いずれの事象も本剤との因果関係は否定された。

重要な有害事象は 51.6%（62 名中 32 名、116 件）の被験者にて発現し、このうち投与関連反応（IAR : infusion-associated reaction）として評価される事象を発現した被験者は 45.2%（62 名中 28 名、104 件）であった。発現した IAR はいずれも本剤との因果関係が否定されなかったため、全て副作用として収集した。IAR の発現によって、本剤の投与の中断や投与速度の減速といった処置が行われた被験者が存在したものの、いずれも適切な処置が行われ、以降の本剤投与を中止することなく投与を継続している。

全ての臨床試験を通して高頻度（発現割合が 10%以上）に認められた有害事象は、「発熱」（38.7%）、「上咽頭炎」（25.8%）、「上気道の炎症」（22.6%）、「蕁麻疹」（21.0%）、「咽頭炎」「嘔吐」（各 17.7%）、「インフルエンザ」「上気道感染」（各 14.5%）、「胃腸炎」「下痢」（各 12.9%）、「悪心」（11.3%）であった。また、発現割合が 5%以上であった副作用は、「発熱」（29.0%）、「蕁麻疹」（14.5%）、「注入に伴う反応」（6.5%）であった。（2.7.4.2.1 参照）

1.0 mg/kg/週、2.0 mg/kg/週、4.0 mg/kg/週の投与量群別の有害事象発現割合はそれぞれ、92.9%（14 名中 13 名、84 件）、92.3%（39 名中 36 名、375 件）、100.0%（7 名中 7 名、98 件）であり、投与量群間の発現状況に大きな差異はみられなかった（表 2.7.4.7-5）。一方、投与量群別の副作用発現割合はそれぞれ、50.0%（14 名中 7 名、13 件）、48.7%（39 名中 19 名、65 件）、85.7%（7 名中 6

＊新薬承認情報提供時に置き換えた

名、35 件）であり、JR-141-BR21 試験のみで設定した 4.0 mg/kg/週の用量で本剤を投与した被験者において副作用の発現割合が高かった（表 2.7.4.7-6）。その副作用の多くは IAR として評価された事象であり、4.0 mg/kg/週投与群では特に、これら IAR の発現後に本剤投与の中断や減速といった処置が取られた被験者が多くみられた。しかしながら、いずれの IAR も適切な処置により消失しており、本剤の投与中止に至った被験者はいなかった。

2.5.5.4.2 死亡、その他の重篤な有害事象及び重要な有害事象

2.5.5.4.2.1 死亡

本剤の開発において、JR-141-301 試験において 1 名、JR-141-BR21 試験において 1 名の被験者が死亡した。

JR-141-301 試験で認められた死亡例は、「低酸素性虚血性脳症」と「急性呼吸不全」の発現により死亡に至った。本被験者は、先行して実施した JR-141-101 試験にも参加し、JR-141-301 試験開始時に 1[redacted] 歳で原疾患の随伴症状としてけいれん及び気道狭窄を有していた。JR-141-301 試験の参加中に、死亡に至った 2 件の有害事象「低酸素性虚血性脳症」「急性呼吸不全」の他、「上気道の炎症」を含む、計 3 件の重篤な有害事象を発現し、「低酸素性虚血性脳症」「急性呼吸不全」から 14 日後に死亡した。担当医師は、「急性呼吸不全」及び「低酸素性虚血性脳症」は偶発的事象である「気管支炎」により誘発されたものと考え、いずれの事象も本剤との因果関係を「関連なし（Unrelated）」と判断した。

JR-141-BR21 試験で認められた死亡例は、「呼吸停止」の発現により死亡に至った 1 名（T-07*）であった。本被験者は、JR-141-BR21 試験において本剤 4.0 mg/kg/週の投与を開始し、当該事象発現までに本剤を 2 回投与していた。本剤の投与開始から 10 日後に、被験者は自宅にて呼吸が止まっている状態で発見され、チアノーゼを起こしていたことが当該被験者の家族により報告された。救急隊を呼び、40 分間蘇生術が施されたものの、呼吸停止状態からの回復はみられず、死亡した。担当医師は、本剤投与前に実施した脳波検査にて認められた重度の「Epilepsy（てんかん）」を要因として考えた。本事象は本剤の最終投与の終了から 48 時間以上経過した後に発現しており、入手可能な全ての情報を考慮して、担当医師は本剤及び試験手順との因果関係を「関連なし（Unrelated）」と判断した。また、担当医師は、被験者が本剤の投与前にも同様な症状（「Respiratory failure（呼吸不全）」）を発現していたと述べた。さらに、被験者の地元の小児神経科医からも、当該事象は脳波検査の著しく異常な脳波パターンで確認された「Epilepsy（てんかん）」に関連するものと考えられ、抗痙攣薬による処置が行われていた旨報告されている。

2.5.5.4.2.2 その他の重篤な有害事象

死亡を除くその他の重篤な有害事象は、JR-141-101 試験の 1.0 mg/kg/週投与群で 1 名（1 件）、JR-141-301 試験で 5 名（8 件）、JR-141-BR21 試験の 1.0 mg/kg/週投与群で 3 名（3 件）、2.0 mg/kg/週投与群で 1 名（1 件）、4.0 mg/kg/週投与群で 3 名（3 件）に認められた。JR-141-101 試験で認められた重篤な副作用は「譫妄」（1 名 1 件）であり、この事象を除いたいずれの事象も本剤との因果関係は否定された。

本剤との因果関係が否定されなかった「譫妄」に対する治験責任医師の意見は、「JR-141 の最終投与から 7 週間以上経過した後に発現した事象であり、積極的に強く JR-141 との因果関係を肯定するものではないが、完全に否定できる情報も少ない」であり、本剤投与と有害事象発現との因

＊新薬承認情報提供時に置き換えた

果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者においては、本事象発現の原因が不明であり、本剤以外の積極的な原因を説明できないことから治験責任医師の判断に同意したものの、当該被験者は原疾患の随伴症状としてけいれんを有しており、抗けいれん薬の併用も認められることを踏まえ、本剤との因果関係が示唆される事象ではないと判断した。

2.5.5.4.2.3 その他の重要な有害事象

本剤の有効成分が遺伝子組換えタンパク質製剤であることから、収集した有害事象のうち、アナフィラキシー、アナフィラキシーショック、IAR に関連する有害事象を重要な有害事象として規定した。さらに、重篤な有害事象として報告されたもの以外で、著しい臨床検査値異常及び本剤投与の中止、休薬又は重要な併用療法の追加を含む処置をせざるを得なくなった全ての事象についても、重要な有害事象として規定した。

JR-141-101 試験で報告された重要な有害事象（4 名、8 件）は全て IAR に該当する事象であった。IAR を発現した被験者は、いずれも治験開始前からイデュルスルファーゼ投与に関連した IAR を発現していた。なお、いずれの事象も次回の本剤投与までに回復し、治験の中止を要する事象はなかった。

JR-141-301 試験において重要な有害事象は 17 名（60.7%）に 61 件認められ、うち副作用は 14 名（50.0%）に 51 件認められた。重要な有害事象として報告された事象のうち、因果関係ありと判断された副作用は全て IAR であった。IAR により治験を中止した被験者はみられず、2 名（2 件）が投与の中断に、1 名（2 件）が投与速度の減速に至った。IAR 以外の重要な有害事象は、7 名（治験薬の休薬：6 名（9 件）、治験の中止：1 名（1 件））に発現した。

JR-141-BR21 試験で認められた重要な有害事象（11 名、47 件）のうち、ほとんど全ての事象（10 名、45 件）が IAR に該当する事象であった。特に、IAR を発現した被験者の多く（6 名、35 件）が 4.0 mg/kg/週投与群であり、IAR の発現後に本剤の投与中断もしくは投与速度の減速といった処置が行われている被験者も多くみられた。しかしながら、いずれの事象も投与中断後に症状は改善しており、治験の中止を要する事象はなかった。

2.5.5.4.3 部分集団における有害事象

日本で実施した JR-141-301 試験において、年齢別に発現割合の高い事象を確認したところ、Primary SOC（器官別大分類）「神経系障害」に関する事象が 8 歳以上の年齢層のみで認められた。これは、ムコ多糖症 II 型の不可逆的な進行に伴い、年齢が上がるほど、神経系症状が出る傾向を捉えたものと考えた。その他の事象については、特定の年齢層において発現割合が高くなる傾向はみられず、小児に対する本剤投与の安全性が認められた。

また、日本で実施した JR-141-301 試験及びブラジルで実施した JR-141-BR21 試験における有害事象の発現状況については、既存酵素製剤治療歴の有無によって特筆すべき傾向はみられなかった。一方で、副作用については、既存酵素製剤治療を受けていた被験者において特に多く発現する傾向がみられ、その副作用のほとんどが IAR として判断された事象であった。

2.5.5.4.4 臨床検査

血液学的検査、血液生化学的検査、鉄関連検査、尿検査について、いずれの検査項目についても、試験期間を通して顕著な変動はなかった。また、臨床検査に関連する有害事象がいずれの試験においても発現したが、いずれの事象も軽快又は回復しており、本剤との因果関係は否定され

た。

本剤の薬理学的特性から、鉄関連検査に対する注意が特に必要と考え、これらの事象に関連する臨床検査項目（血清鉄、UIBC、TIBC、フェリチン、TSAT）の異常変動を、臨床的に重要な臨床検査値異常変動として定義した。本剤投与後にこれら鉄関連の検査項目にて異常変動を示した被験者も認められ、これらのうち担当医師により有害事象に該当すると判断された事象は、JR-141-101 試験の「ハプトグロビン減少」1 件と、JR-141-301 試験の「血中鉄減少」「不飽和鉄結合能減少」の各 1 件であった。担当医師は治験薬との因果関係について「ハプトグロビン減少」は「関連あり」、「血中鉄減少」及び「不飽和鉄結合能減少」はいずれも「関連なし」と判断した。その他の事象について、本剤投与に関連して特筆すべき異常は認められなかった。（2.7.4.3.2 参照）

2.5.5.4.5 バイタルサイン

各項目の測定値についてはいずれの項目についても、試験期間を通して臨床的に問題となるバイタルサインの変動は認められなかった。

2.5.5.4.6 12 誘導心電図

12 誘導心電図による心機能検査において、本剤投与後に 12 誘導心電図の異常所見が認められた被験者のうち、担当医師により有害事象に該当すると判断された事象は、JR-141-301 試験の「心電図 QT 延長」1 件であった。当該事象は治験薬との因果関係について否定されなかったものの、軽度であり、継続投与試験において引き続き経過観察されており、本剤投与に関連して特筆すべき異常は認められなかった。

2.5.5.4.7 抗体検査

安全性を検討した試験において、試験期間中の抗 IDS 抗体及び抗 JR-141 抗体の発現について検討した。

各臨床試験での抗体発現の判定の閾値は、健康成人の血漿を用いたデータに基づいて設定されたため、実際のムコ多糖症 II 型患者における血漿とはマトリックスが異なることが想定されていた。実際、JR-141-301 試験において、既存酵素製剤による治療を受けていない被験者 3 名全員と、既存酵素製剤による治療を受けていたにもかかわらず抗 IDS 抗体が陰性である被験者 3 名に、初回投与時点で抗体価 1 ではあるが、抗 JR-141 抗体が認められている。そこで、本抗体測定法においては、ムコ多糖症 II 型患者では抗体価 1 までの結果を抗 JR-141 抗体陰性（negative）、抗体価 2 以上を抗 JR-141 抗体陽性（positive）と判定し、抗体の有無について検討した。

JR-141-101 試験では、抗 JR-141 抗体、抗 IDS 抗体のいずれの抗薬物抗体も、試験期間中に明らかな抗体価の上昇はみられず、投与群間においても明らかな差はみられなかった。抗 JR-141 抗体が陽性であった被験者において、本剤投与開始後に M6PR 又は TfR に対する結合阻害活性（中和活性）を新たに認めた被験者はなかった。抗 IDS 抗体が陽性であった被験者のうち、本剤投与開始後に M6PR に対する中和活性を新たに発現した被験者が 1 名いたが、その中和活性抗体価は 1 と低値であった。M6PR 又は TfR に対する中和活性を有する抗体を発現した被験者 4 名のうち、2 名で「上気道の炎症」（3 件）が発現したが、いずれの事象も JR-141 との因果関係は「関連なし」と判断されており、中和活性の有無に起因するものではないと考えた。

JR-141-301 試験では、既存酵素製剤による治療歴を有する被験者 25 名のうち、初回投与時の抗 JR-141 抗体検査で陽性（positive）を示した被験者は 5 名であった。JR-141 投与開始後に新たに抗

JR-141 抗体陽性を示した被験者 8 名のうち、M6PR に対する中和活性を有する抗体が認められたのは 2 名で、その中和活性抗体価は低値であった。他方、TfR に対する中和活性を有する抗体は 6 名に認められたものの、1 名（抗体価：32）を除いて中和活性抗体価は低値であった。

次に、既存酵素製剤による治療歴のない被験者 3 名では、本剤の初回投与時点では全員が陰性と判定され、その後陽転した。本治験期間を通して、1 名の被験者（　H-02*　）は抗体価が 128 まで上昇し、同時に M6PR 及び TfR に対する中和活性を有する抗体も認められた。他方、2 名の被験者では、上記二種の中和抗体は認めたが、いずれの抗体価も低値に留まり、このうち 1 名の被験者（　S-01*　）は、Week 53 で再び陰転した。なお、初回投与時の抗 IDS 抗体は 3 名全員で陰性であった。

本剤の投与期間を通して、抗 JR-141 抗体の抗体価は全体的に低く、抗体価の変動がみられた被験者においても IAR の発現は多くなかった。一方、IAR の発現が多くみられた被験者において、抗体価は高くなかったことから、IAR の発現と抗 JR-141 抗体の産生に明らかな関連はないものと判断した。

2.5.5.4.8　長期投与時の安全性

JR-141-301 試験では、28 名の被験者が本剤の投与を開始し、27 名の被験者が 52 週間の投与を完了した。JR-141-BR21 試験では、20 名の被験者が本剤の投与を開始し、19 名の被験者が 25 週間の投与を完了した。

これらの被験者において、Week 13～26、Week 26～39、Week 39～53 における有害事象の発現割合はそれぞれ、89.4%（170 件）、85.2%（81 件）、88.9%（79 件）であり、投与開始からの 12 週間に比べて極端に頻度が変わるような事象は認められなかった。また、Week 13～26、Week 26～39、Week 39～53 における副作用の発現割合は 14.9%（20 件）、14.8%（5 件）、7.4%（2 件）であり、副作用の多くが IAR として評価された事象であったことから、他酵素製剤と同様に[21]、投与回数を重ねることでその発現数が少なくなる傾向がみられた。

2.5.5.4.9　有害事象の予防、軽減、管理方法

タンパク質製剤である本剤には、IAR、アナフィラキシー、抗体発現のリスクが存在する。これらの事象については治験薬の中断や投与速度の減速等によって管理が可能であり、現時点で懸念事項はない。

IAR は JR-141-101 試験にて 8 件、JR-141-301 試験にて 51 件、JR-141-BR21 試験にて 45 件発生した。既存酵素製剤による治療を受け、かつ既存酵素製剤による IAR の経験がある被験者だけでなく、過去に IAR を発現した経験のない被験者及び新規に酵素補充療法を開始する被験者においても本剤投与に伴う IAR が発現する可能性があったため、IAR を予防するための抗ヒスタミン剤や副腎皮質ホルモン剤等の前投薬を医師の判断で使用できることとした。また、IAR が発現した場合には、本剤投与速度の減速又は投与の中断を検討し、適切な処置（副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤又は抗炎症剤等による薬物治療及び酸素投与、気道確保、アドレナリンの投与等の緊急処置）を行うこと、また本剤の投与に当たってはこれらの処置を取れる体制を準備することを規定し、被験者の安全性を確保した。

アナフィラキシーショックは本剤の臨床試験において発現しなかったが、発現時には投与の中止及び適切な処置を行い、治験を中止する規定とした。

＊新薬承認情報提供時に置き換えた

抗体発現の有無は、抗 IDS 抗体（初回投与時検査のみ）及び抗 JR-141 抗体の測定を行うことで確認した。各抗体が陽性の場合は中和活性を有するかを測定し、薬効や被験者の安全性に影響が出ていないかを合わせて確認した。

2.5.5.4.10 過量投与に対する反応

本剤において、該当するデータはない。

2.5.5.4.11 世界における市販後使用経験

本剤において、該当するデータはない。

2.5.5.4.12 世界における開発経験

ブラジルで実施した第 II 相試験の安全性に関する情報は、本項にて示した。

2.5.5.5 安全性の結論

本剤の臨床試験において、本剤の関連性は否定されているが、本剤投与後に 2 名の死亡を認めた。いずれの症例もムコ多糖症 II 型患者にみられるてんかん及び呼吸器疾患を合併する患者であり、治験薬との因果関係は否定されているものの、重症呼吸器疾患を有する患者への投与に際して添付文書で注意喚起を行う必要があると判断した。臨床試験実施中にみられた有害事象及びその他の安全性評価項目の変化は、ムコ多糖症 II 型患者の疾患に起因する事象、既存の酵素製剤投与中にみられる事象、及び一般集団において予測される事象と大きな違いはなかった。IAR は適切な前投薬並びに発現後の治療により管理可能な範囲の事象であり、長期間の投与に支障を及ぼすものではないと考えられた。本剤の薬理学的特性から注意して確認を行った鉄関連検査でも明らかな問題は認めず、中枢神経への影響が明らかな有害事象も認めなかった。本剤は酵素補充療法であり、体内に正常な IDS 酵素をほとんど持たない患者が存在するため、JR-141 に対する抗薬物抗体産生は一定の割合で認められている。しかし、抗薬物抗体産生と IAR の発現に関連性はなく、また、1 例で中和抗体による影響が考えられたものの、大多数の被験者では効果の減弱も認められなかったことから、抗体産生に関連する本剤の安全性並びに有効性に及ぼす影響は低いと判断した。

以上より、本剤の安全性に関して特筆すべき懸念点はなく、適切な管理下において、既存治療と同様に長期間の投与が可能と判断した。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

ムコ多糖症II型は、ライソゾーム内の酵素であるIDSの遺伝的欠損又は活性低下によっておこるX染色体連鎖劣性遺伝疾患であり、HSやDSといったGAGが全身の組織に蓄積し、網膜変性、知能低下、滲出性中耳炎、難聴、閉塞性呼吸障害、拘束性肺疾患、心臓弁膜症、肝脾腫、関節拘縮、骨変形及び巨舌等の多様な臨床症状が現れる[1)-3)]。知的障害を伴う重症型がムコ多糖症II型患者の約3分の2を占めると推定されており[4)]、全身に現れる臨床症状の他にも患者並びに患者家族のQOL低下を招く中枢神経系症状の改善が望まれている。2013年4月から2016年3月の期間に医療機関を受診したライソゾーム病患者数の調査では、本邦のムコ多糖症II型患者数は199名であった[8)]。

2.5.6.1.2 現行の治療

本邦におけるムコ多糖症II型患者に対する治療は、骨髄移植や臍帯血移植といった造血幹細胞移植や酵素補充療法である。造血幹細胞移植では、蓄積したGAGの減少並びに肝脾腫、関節拘縮、呼吸症状等の臨床症状の改善が認められ、移植細胞が生着した場合には効果が永続する。しかし、治療自体のリスクが高いことや、ヒト白血球抗原適合ドナーが必要であること、中枢神経系症状の改善は移植時の年齢と重症度に依存する傾向があることがデメリットと考えられている。さらには、中枢神経系症状に対する効果に関して統一的な見解が無いことから、世界的な標準治療とはなっていない。一方、体外から酵素を補う治療法である酵素補充療法として、イデュルスルファーゼが本邦を含めて世界的に使用されている。この酵素補充療法により、尿中GAGの減少の他、肝脾腫の改善、6分間歩行距離、努力肺活量、関節可動域の増大といった臨床症状の改善が確認されており[6),7),12)]、比較的安全な治療であることから治療の第一選択となっている。しかしながら、既存酵素製剤は静脈内投与してもBBBを通過せず、中枢神経系に蓄積した基質を減少させることはないとされ、中枢神経系症状に対する有効性が認められていない。そのため、ムコ多糖症II型の中枢神経系症状に対する有効な治療法の確立が強く望まれている。

2.5.6.2 ベネフィット

本剤は、ＪＣＲファーマ株式会社が開発した新規技術を用い創製した、世界初のBBB通過型酵素製剤である。本剤の投与により、ムコ多糖症II型の全身症状のみならず中枢神経系症状の進行を抑制し、症状を改善する効果が期待される。ムコ多糖症II型の治療薬として既存酵素製剤が既に承認されているものの、本剤は既存酵素製剤を上回る画期的ベネフィットを併せ持つ、有効な治療薬であると考えた。このため、本剤のベネフィットとしては、既存治療を上回るベネフィット（中枢神経系症状への効果）と既存治療と同様のベネフィット（全身症状への効果）に分けて示すこととした。なお、本剤における有効性の評価については、限られた期間と被験者数にて確認したものであるため、特に中枢神経系症状については、より長期的な評価が必要であると考える。

2.5.6.2.1 既存治療を上回るベネフィット

ムコ多糖症II型患者における脳内へのHS蓄積は、中枢神経系症状の発現に関与することが知

られており[22)-25)]、脳実質内に蓄積したHS濃度を減少させることが、病因への直接的アプローチとして重要である。しかし、生検等で患者脳内の蓄積物質を直接測定することは、安全性面から、また、倫理的にも容認され得ないため、非臨床試験において脳実質内のHS濃度と脳脊髄液中のHS濃度の相関性を確認した上で、脳脊髄液中のHS濃度を代替エンドポイントとして設定した。

本剤がBBBを通過して中枢神経へ移行し、基質分解作用を発揮することを確認するために、ムコ多糖症II型を対象とした臨床試験において脳脊髄液中HS濃度を本剤の投与前後に測定した。その結果、JR-141-101試験では本剤の投与開始から3週後に、JR-141-301試験では本剤の投与開始から52週後にかけてそれぞれ、全被験者における脳脊髄液中HS濃度の低下が確認された。さらに、複数の被験者において静脈内投与後の脳脊髄液より本剤が検出されたことも踏まえると、本剤のBBBを介した中枢移行性が実証されたと判断した。一方、既存酵素製剤はBBBを通過しないとされることから、中枢神経系症状に対する有効性は認められないと添付文書にて示されている[26)]。本剤の2つの臨床試験に参加した被験者において、既存酵素製剤の補充療法に切り替えた後に脳脊髄液中HS濃度が上昇し、その後再び本剤を投与すると減少した結果からも、既存酵素製剤と異なり本剤は中枢への移行性を有することが推測された。

次に、中枢神経に係る臨床症状の改善効果を評価するために、JR-141-301試験では、本剤の投与前後に主に発達評価を用いた調査を行った。その結果、本剤の投与開始から52週後にかけての発達指数及び発達年齢について、新版K式を用いた評価で25名中21名の被験者にて維持又は改善傾向が認められた。さらに、初回投与時から25及び52週後にかけての発達年齢の傾きを重症度ごとに評価したところ、軽症型の被験者（8名）では、標準的な児の発達に極めて近くなっており、重症型の被験者（18名）では年齢の低いInitial phaseの被験者で上昇した。このうち、1歳11ヵ月で本剤の治療を開始したInitial phaseの重症型患者で、正常発達の維持が認められたことは重要な知見であり、早期治療によって治療効果が最大化する可能性を示すものである。また、Middle phaseならびにLate phaseの被験者では、発達年齢は維持傾向であり、このことは、ムコ多糖症II型における不可逆的な中枢神経系症状の進行を防ぐ効果を示唆している。さらに、治験責任医師から収集した症例調査票では、中枢神経系症状が進行した重症型の被験者において「言語」又は「活気・表情」の面での改善が報告されており、その変化は個別症例のVinland-IIのスコア（日常生活、社会性）の改善として表れている。これらの改善は、患者のみならず、患者家族、介護者に対するベネフィットであると考えられる。これらの検討から、軽症型並びに重症型の症状の進行度に関わらず、個々の被験者における様々な改善が報告されており、本剤がムコ多糖症II型患者の呈する多様な中枢神経系症状に対して幅広く有効であることが示された。今後、これら被験者の発達を長期間評価し、中枢神経系症状に対する効果を検証する予定である。

今回主要評価項目として設定した脳脊髄液中HS濃度は、以下の点からムコ多糖症II型患者の中枢神経系症状を反映するバイオマーカーと考えられる。

1) 脳実質へのHSの蓄積は、中枢神経系症状の発現に関与すること

ムコ多糖症では、病型によって蓄積する基質が異なり、HSが蓄積するI型、II型、III型、VII型でのみ中枢神経系症状が認められる[27)]。このことは、蓄積するムコ多糖類の中でも、特にHSが中枢神経系症状発症において中心的な役割を演じていることを示唆している。HSは結合組織や細胞膜に多く存在し、シグナル伝達や、成長因子、サイトカイン類の分布など様々な生理反応に関与している。こうした役割を担うHS代謝の異常は、神経細胞に

おけるシグナル伝達を障害し、その結果、中枢神経系症状を引き起こす可能性を示唆している[28]。また、HS の蓄積は、シナプスの機能異常を引き起こすガングリオシドの二次的な蓄積を招くことが知られており[29]、ガングリオシドの蓄積は、テイサックス病やサンドホフ病患者の神経細胞死を誘引することが示唆されている[30]。

2) 脳脊髄液中の HS 濃度減少は、脳実質に蓄積した HS 濃度の減少を示唆すること（2.6.2.6.4 参照）
3) 本剤投与前に測定した脳脊髄液中 HS 濃度のレベルが、重症型の被験者と軽症型の被験者との間で異なること（6716±2658.7 ng/mL、4207.5±1098.1 ng/mL）
4) 軽症型の患者では中枢神経系症状の発現が軽度であること
5) 重症型の Initial phase の患者群において、少数例ではあるが脳脊髄液中 HS 濃度と発達年齢の改善の相関が認められたこと

このように、HS はムコ多糖症における中枢神経系症状を引き起こす原因物質として考えられており、HS の蓄積とそれに伴う臨床症状は、複層的かつ進行性に発現することが推測される[25]。

実際に、本治験において、開始時の発達指数が比較的保持されている被験者において本剤の中枢神経系症状への効果が高い傾向が認められたことは、ムコ多糖症 II 型患者において段階的、不可逆的な中枢神経系症状の進行が認められていること、並びに症状が進行する前に本剤治療を行うことの重要性を支持するものである。

これらの知見並びに本試験における結果を鑑みると、可能な限り早期に本剤の投与を開始し、脳脊髄液中 HS を少なくとも軽症型の被験者レベルに維持することによって、ムコ多糖症 II 型の中枢神経系症状の発現予防、改善、又は進行を抑制する効果が期待される。

2.5.6.2.2 既存治療と同様のベネフィット

既存酵素製剤は、ムコ多糖症 II 型で認められる肝脾腫、心機能、関節可動域、肺機能等の全身症状に対するベネフィットを有していることから、本剤の臨床試験では上記全身症状について、新規投与例又は既存酵素製剤からの切り替え例に分けてそれぞれ評価した。その結果、既存酵素製剤を投与していない新規投与例では、本剤の投与により、血清中及び尿中の基質の減少、肝脾腫の縮小、心機能の改善傾向が認められ、既存酵素製剤と同様の全身症状に対する有効性が認められた。また、切り替え例においても、本剤への切り替え後も全身症状の悪化が認められることなく、全身症状に対する効果の維持が確認された。本剤はタンパク質製剤であり、酵素の発現が不十分である患者に対して体外より酵素を補う補充療法であるため、一定の割合での抗薬物抗体産生が認められている。そのため、抗体産生に伴ってわずかに有効性の減弱が推測される被験者も一部みられたものの、全身症状への効果が大きく異なるものではなかった。

本剤の投与方法は、脳室内投与や髄腔内投与と比較して侵襲性及び患者負担の小さい静脈内投与であり、投与に伴う感染リスクも低く、既存治療と同様に長期間の投与が可能である。

2.5.6.3 リスク

本剤は遺伝子組み換え酵素製剤であるため、既存の酵素補充製剤と同様に、投与により抗薬物抗体の産生、IAR やアナフィラキシーの発症などのリスクが考えられる。しかし、本疾患の治療を行う医師及び医療機関は、酵素補充療法の経験が豊富であり、酵素製剤の取扱いにも習熟して

いることが多く、本剤投与前のリスク予防策や有害事象発生時の対応を適切に行うことが可能と考えられる。さらに、本剤の製造販売承認後もより多くの投与情報を収集し評価することで、さらなるリスク管理を行うことが可能と考える。なお、本剤の作用メカニズムを踏まえて、臨床試験において被験者の鉄代謝や中枢神経に影響しうる事象が生じないかどうかを検討したところ、いずれも認められなかった。しかしながら、対象疾患の希少性から申請時点での本剤投与経験患者数が限られており、安全性に関する未知のリスクが存在する可能性があるため、製造販売承認取得後も留意して安全性情報を収集する予定である。

臨床試験において確認された本剤の安全性プロファイルは、既に 10 年以上の使用実績がある既存酵素製剤と大きく異なるものではなかった。しかしながら、申請時点での本剤の最も長い使用経験は 18 ヵ月と臨床試験にて確認可能な投与期間は限られており、生涯続く治療法としての有効性及び安全性は現時点で不明である。本剤の継続した投与により、体内に蓄積する基質量を一定以下に抑えることで、症状の抑制効果は持続することが期待されるものの、引き続き長期的な有効性及び安全性を確認する必要がある。

以上より、本剤にて想定されるリスクは存在するものの、それは既存酵素製剤と同様のリスクと想定され、適切な対応並びに情報収集によって対処が可能と判断した。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

本剤におけるベネフィット及びリスクを比較すると、本剤は中枢神経系症状に対する効果という点で既存酵素製剤を上回るベネフィットを有し、リスク並びに投与方法は既存酵素製剤と同等であることから、ベネフィットがリスクを大幅に上回ると判断した。

本剤をムコ多糖症 II 型患者の標準的治療法として位置付けた場合、本剤のベネフィットは、既に中枢神経系症状の進んだ重症型の患者を含め、全身症状のみならず中枢神経系症状に対する効果が期待できる点にある。ただし、本疾患における全身症状、とりわけ中枢神経系症状が不可逆的に進行することを鑑み、本剤による治療を可能な限り早期に開始して、特に重症型の患者における中枢神経系症状及び全身症状の発現を防ぐ又は遅らせる治療方針が重要になると推測する。そのためにも、本剤のベネフィットを踏まえたマススクリーニング等の早期診断法の確立も併せて検討しつつ、ムコ多糖症 II 型における中枢神経系症状の進行抑制や症状改善効果が期待される本剤が一刻も早く臨床現場において使用可能となることが必要と考える。

2.5.6.5 補遺

該当なし。

2.5.7 参考文献

1) Neufeld EF, Muenzer J. The Mucopolysaccharidoses. ed. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, et al. The metabolic and molecular bases of inherited disease, eighth edition. New York, NY: McGraw-Hill; 2001. p. 3421-52.

2) 田中あけみ. ムコ多糖症 II 型. 先天代謝異常症候群（第 2 版）下. 株式会社 日本臨牀社; 2012. p. 533-8.

3) 奥山虎之. ムコ多糖症. 小児内科; 2009; 41. 466-70.

4) Muenzer J, Bodamer O, Burton B, Clarke L, Frenking GS, Giugliani R, et al. The role of enzyme replacement therapy in severe Hunter syndrome-an expert panel consensus. Eur J Pediatr. 2012; 171(1): 181-8.

5) Tanaka A, Okuyama T, Suzuki Y, Sakai N, Takakura H, Sawada T, et al. Long-term efficacy of hematopoietic stem cell transplantation on brain involvement in patients with mucopolysaccharidosis type II: a nationwide survey in Japan. Mol Genet Metab 2012; 107(3): 513-20.

6) Wraith JE, Scarpa M, Beck M, Bodamer OA, De Meirleir L, Guffon N, et al. Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy. Eur J Pediatr. 2008; 167(3): 267-77.

7) Okuyama T, Tanaka A, Suzuki Y, Ida H, Tanaka T, Cox GF, et al. Japan Elaprase Treatment (JET) study: idursulfase enzyme replacement therapy in adult patients with attenuated Hunter syndrome (Mucopolysaccharidosis II, MPS II). Mol Genet Metab. 2010; 99(1): 18-25.

8) 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）H26-28 年度総合研究報告書 ライソゾーム病・ペルオキシソーム病の全国疫学調査 分担研究者： 酒井規夫 大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻.

9) 日本造血細胞移植データセンター／日本造血細胞移植学会. 日本における造血細胞移植. 平成 25 年度 全国調査報告書. Hunter 症候群における造血幹細胞移植. 2013 年 11 月 21 日..

10) 田中あけみ. ムコ多糖症の治療法の進歩. 日本小児科学会雑誌; 2007; 111(10): 1255-62.

11) 加藤俊一. ムコ多糖症に対する造血幹細胞移植の現状と課題（骨髄、臍帯血、末梢血）. ムコ多糖症 UPDATE. 株式会社イーエヌメディックス; 2011. p. 212-8.

12) Clarke LA. Idursulfase for the treatment of mucopolysaccharidosis II. Expert Opin Pharmacother. 2008; 9(2): 311-7.

13) Muenzer J, Hendriksz CJ, Fan Z, Vijayaraghavan S, Perry V, Santra S, et al. A phase I/II study of intrathecal idursulfase-IT in children with severe mucopolysaccharidosis II. Genet Med. 2016; 18(1): 73-81.

14) Sohn YB, Ko AR, Seong MR, Lee S, Kim MR, Cho SY, et al. The efficacy of intracerebroventricular idursulfase-beta enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II murine model: heparan sulfate in cerebrospinal fluid as a clinical biomarker of neuropathology. J Inherit Metab Dis. 2018; 41(6): 1235-46.

15) Shapiro EG, Jones SA, Escolar ML. Developmental and behavioral aspects of mucopolysaccharidoses with brain manifestations - neurological signs and symptoms. Mol Genet Metab. 2017; 122S: 1-7.

16) Holt JB, Poe MD, Escolar ML. Natural progression of neurological disease in mucopolysaccharidosis type II. Pediatrics. 2011; 127(5): 1258-65.

17) Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW. Interpretation of changes in health related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. Med Care. 2003; 41(5): 582-92.

18) 新版 K 式発達検査研究会. 表 17「新 K 式 2001」全領域 DQ の平均と標準偏差. 新版 K 式発達検査法（2001 年版）標準化資料と実施法. p.67

19) Seo JH, Okuyama T, Shapiro E, Fukuhara Y, Kosuga M. Natural history of cognitive development in neuronopathic mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): contribution of genotype to

cognitive developmental course. Mol Genet Metab Rep. 2020; 24: 100630.

20) エラプレース点滴静注液 6 mg の申請資料概要.（M2.5）

21) Concolino D, Deodato F, Parini R. Enzyme replacement therapy: efficacy and limitations. Ital J Pediatr. 2018; 44(Suppl 2): 120.

22) 戸松俊治, Adriana Maria Montano. ムコ多糖症の病因、病態（蓄積物質と分解酵素）総論. ムコ多糖症 UPDATE. 株式会社イーエヌメディックス; 2011. p. 15-9.

23) 田中あけみ. ムコ多糖症（MPS）II 型. ライソゾーム病 最新の病態、診断、治療の進歩. 株式会社 診断と治療社; 2011. p. 190-6.

24) 間野達雄, 辻省次. ライソゾーム病の中枢神経障害の機序. ライソゾーム病 最新の病態、診断、治療の進歩. 株式会社 診断と治療社; 2011. p. 51-5.

25) Sato Y, Okuyama T. Novel enzyme replacement therapies for neuropathic mucopolysaccharidoses. Int J Mol Sci. 2020; 21(2): 400.

26) イデュルスルファーゼ（遺伝子組換え）点滴静注用製剤（商品名：エラプレース点滴静注液 6mg）医薬品インタビューフォーム.（2018 年 12 月改訂（改訂第 8 版））

27) Bigger BW, Begley DJ, Virgintino D, Pshezhetsky AV. Anatomical changes and pathophysiology of the brain in mucopolysaccharidosis disorders. Mol Genet Metab. 2018; 125(4): 322-31.

28) Wuyts W, Roland D, Lüdecke HJ, Wauters J, Foulon M, Van Hul W, et al. Multiple exostoses, mental retardation, hypertrichosis, and brain abnormalities in a boy with a de novo 8q24 submicroscopic interstitial deletion. Am J Med Genet. 2002; 113(4): 326-32.

29) Walkley SU, Vanier MT. Secondary lipid accumulation in lysosomal disease. Biochim Biophys Acta. 2009; 1793(4): 726-36.

30) Huang JQ, Trasler JM, Igdoura S, Michaud J, Hanai N, Gravel RA. Apoptotic cell death in mouse models of GM2 gangliosidosis and observations on human Tay-Sachs and Sandhoff diseases. Hum Mol Genet. 1997; 6(11): 1879-85.

31) Muenzer J, Giugliani R, Scarpa M, Tylki-Szymańska A, Jego V, Beck M. Clinical outcomes in idursulfase-treated patients with mucopolysaccharidosis type II: 3-year data from the hunter outcome survey (HOS). Orphanet J Rare Dis. 2017; 12: 161-11p.