目次

2.7 臨床概要 3
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 3
2.7.1.1 背景及び概観 3
2.7.1.1.1 製剤開発 3
2.7.1.1.2 生物薬剤学の概要 3
2.7.1.1.3 分析法の概要 3
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 7
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 7
2.7.1.4 付録 7

用語の定義

用語	定義・解説
BBB	血液脳関門（blood-brain barrier）
CSF	脳脊髄液（cerebrospinal fluid）
DS	デルマタン硫酸（dermatan sulfate）
ECL	電気化学発光（electrochemiluminescence）
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）
IDS	イズロン酸-2-スルファターゼ（iduronate-2-sulfatase）
M6PR	カチオン非依存性マンノース-6-リン酸（cation-independent mannose-6-phosphate receptor）
LC/MS/MS	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析（liquid chromatography/tandem mass spectrometry）

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

2.7.1.1　背景及び概観

JR-141（以下、本薬）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の Fc ドメインにヒトイズロン酸-2-スルファターゼ（hIDS：human iduronate-2-sulfatase）を融合させることにより、血液脳関門（BBB：blood-brain barrier）を通過可能とした遺伝子組換えタンパク質である。ＪＣＲファーマ株式会社は、ムコ多糖症 II 型患者の全身症状のみならず、中枢神経系症状に対しても有効な治療法として本薬の開発を行った。

2.7.1.1.1　製剤開発

本薬は、ウシ胎仔血清などの動物由来原料を使用しない培養方法によって製造されるため、動物由来成分に起因する感染症リスクを軽減すること及び動物由来原料に影響されることなく安定製造が可能となることが期待される。

JR-141 製剤（以下、本剤）は、1 バイアル中に JR-141 として 10 mg を含有する凍結乾燥注射剤である。

本剤の製剤処方について、表 2.7.1.1-1 に示す。

表 2.7.1.1-1　本剤の製剤処方（2.3.P.1 参照）

成分		含量（表示量）
有効成分	JR-141（パビナフスプ アルファ（遺伝子組換え））	10 mg
添加物	塩化ナトリウム	1.6 mg
	リン酸二水素ナトリウム水和物	4.272 mg
	リン酸水素ナトリウム水和物	4.512 mg
	精製白糖	150 mg
	ポリオキシエチレン (160) ポリオキシプロピレン (30) グリコール	0.65 mg
	水酸化ナトリウム	適量
	塩酸	適量

2.7.1.1.2　生物薬剤学の概要

本剤は静脈内投与を前提として開発した製剤であるため、バイオアベイラビリティを含む、生物薬剤学に関する検討は実施していない。

2.7.1.1.3　分析法の概要

本薬の各臨床試験にて用いた生物学的分析法の概要を以下に示す。

2.7.1.1.3.1　血漿中薬物濃度測定法

本分析法は、被験者血漿中の薬物濃度を測定するために構築した。本分析法では、2 種の抗 hIDS 抗体を用いた電気化学発光（ECL：electrochemiluminescence）法を使用した。

検量線試料は、ヒトブランクプール血漿と段階希釈した本剤を混合し、調製した。Streptavidin ECL プレートに Biotin 標識抗 hIDS 抗体を 25 µL/well 加えて 25°C で 1 時間振盪し、固相化させた。洗浄液で 3 回洗浄後、検量線試料又は検体を 25 µL/well 加えて 25°C で 1 時間振盪した（2 重測定）。続いて、同様に SULFO-TAG 標識抗 hIDS 抗体を反応させ洗浄した後、Read Buffer を 150 µL/well 加えて ECL 装置によって発光シグナルを測定した。得られたシグナル値と検量線試料

の薬物濃度から 4-parameter 回帰により検量線を作成し、血漿検体中薬物濃度を算出した。

本分析法のバリデーションでは、検量線、選択性、分析単位内及び分析単位間再現性、希釈直線性、フック効果、ヒト血漿中における 5 回までの凍結融解安定性、並びに 3 ヵ月間の凍結保存安定性を確認した（表 2.7.1.1-2）。

表 2.7.1.1-2　血漿中薬物濃度分析法の概要

試料及び試料量	定量範囲	真度 a)	試験番号	記載場所
ヒト血漿（約 10 μL）	50～10000 ng/mL	-4.3～12.2%	[redacted]	5.3.1.4.1

a) 検量線試料の設定濃度に対する真度

2.7.1.1.3.2　脳脊髄液（CSF）中薬物濃度測定法

本分析法は、被験者の脳脊髄液（CSF：cerebrospinal fluid）中の薬物濃度を測定するために構築した。本分析法では、hTfR の細胞外ドメイン及び抗 hIDS 抗体を用いた ECL 法を使用した。

検量線試料は、ヒトブランクプール CSF と段階希釈した本剤を混合し、調製した。ECL プレートに hTfR を 25 μL/well 加えて 25°C で 1 時間静置し、固相化させた。洗浄液で 1 回洗浄後、ブロッキング溶液を 150 μL/well 加えて 25°C で 1 時間振盪した。3 回洗浄後、検量線試料又は検体を 50 μL/well 加えて同条件で反応させた（2 重測定）。続いて、Biotin 標識抗 hIDS 抗体（25 μL/well）、SULFO-TAG 標識 Streptavidin（25 μL/well）をそれぞれ同様に順次反応させた。3 回洗浄後、Read Buffer を 150 μL/well 加えて ECL 装置によって発光シグナルを測定した。得られたシグナル値と検量線試料の薬物濃度から 4-parameter 回帰により検量線を作成し、CSF 検体中薬物濃度を算出した。

本分析法のバリデーションでは、検量線、選択性、分析単位内及び分析単位間再現性、希釈直線性、フック効果、ヒト CSF 中での 5 回までの凍結融解安定性、並びに 1 ヵ月間の凍結保存安定性を確認した（表 2.7.1.1-3）。

表 2.7.1.1-3　脳脊髄液（CSF）中薬物濃度分析法の概要

試料及び試料量	定量範囲	真度 a)	試験番号	記載場所
ヒト CSF（約 15 μL）	1～300 ng/mL	-6.7～16.5%	[redacted]	5.3.1.4.2

a) 検量線試料の設定濃度に対する真度

2.7.1.1.3.3　血漿中抗 JR-141 抗体及び抗 IDS 抗体分析法

本分析法は、被験者血漿中の抗 JR-141 抗体及び抗イズロン酸-2-スルファターゼ（IDS：iduronate-2-sulfatase）抗体を評価するために構築した。本分析法では抗 JR-141 抗体及び抗 IDS 抗体を検出するために ECL 法を使用し、検出抗原には本剤又は IDS を用いた。本分析法は、Bridging-ECL 法として次に示す方法で分析した。検出抗原である JR-141 又は IDS の Biotin 及び SULFO-Tag 各標識体 60 μL/well に対して 60 μL/well の血漿検体を加え、室温で 1 時間反応させて免疫複合体を形成させた。免疫複合体を形成させた反応液 50 μL/well を Streptavidin ECL プレートに加え、免疫複

合体を結合させた。300 μL/well の 0.05% Tween 20 PBS（洗浄液）で 3 回洗浄後、Read Buffer を 150 μL/well 加えて ECL 装置によって発光シグナルを測定した。

本分析法のバリデーション試験では、Normalization factor、Specifity cut point、再現性、選択性、Drug Tolerance Limit、並びに Titration を確認した（表 2.7.1.1-4）。

表 2.7.1.1-4　血漿中抗 JR-141 抗体分析法及び抗 IDS 抗体分析法の概要

試料	分析対象物質	検出下限	精度（CV）	試験番号	記載場所
ヒト血漿	抗 JR-141 抗体	500 ng/mL	3.4～4.8%（分析単位内） 6.7～7.1%（分析単位間）	[redacted]	5.3.1.4.3
	抗 IDS 抗体	20 ng/mL	4.1～6.0%（分析単位内） 2.6～9.8%（分析単位間）	[redacted]	5.3.1.4.4

2.7.1.1.3.4　血漿中抗 JR-141 抗体中和活性分析法

本分析法は、抗体検査において抗 JR-141 抗体陽性と判定された検体を用いて、本薬の hTfR 結合又はヒトカチオン非依存性マンノース-6-リン酸受容体（hM6PR：human cation-independent mannose-6-phosphate receptor）結合に対する血漿中抗 JR-141 抗体の各阻害（中和）活性を評価するために構築した。本分析法は、hTfR 結合中和抗体分析法及び hM6PR 結合中和抗体分析法から構成され、抗体検査において抗 JR-141 抗体陽性と判定された検体の中和活性測定に用いた。

hTfR 結合中和抗体分析法は、ECL hTfR 結合試験を用いて本薬の hTfR 結合に対する抗 JR-141 抗体の中和活性を評価する方法である。本分析法では、Biotin 標識 JR-141 及び SULFO-Tag 標識 hTfR 60 μL/well に対して、60 μL/well の抗 JR-141 抗体（標準抗体）又は血漿検体を加えて、室温で 1 時間反応させ複合体（JR-141-hTfR）を形成させた。50 μL/well の複合体を形成させた反応液を Streptavidin ECL プレートに加え、室温で 1 時間反応させた。300 μL/well の 0.05% Tween 20 PBS（洗浄液）で 3 回洗浄後、150 μL/well の Read Buffer を添加し ECL 装置によって得られた発光シグナルから、抗 JR-141 抗体の hTfR 結合中和活性を評価した。

hM6PR 結合中和抗体分析法は、ECL hM6PR 結合試験を用いて、本薬の hM6PR 結合に対する抗 JR-141 抗体の中和活性を評価する方法である。本分析法では、Biotin 標識 JR-141 及び SULFO-Tag 標識 hM6PR 60 μL/well に対して、60 μL/well の抗 JR-141 抗体（標準抗体）又は血漿検体を加えて、室温で 2 時間反応させて複合体（JR-141-hM6PR）を形成させた。50 μL/well の複合体を形成させた反応液を Streptavidin ECL プレートに加え、室温で 1 時間反応させた。300 μL/well の 0.05% Tween 20 PBS（洗浄液）で 3 回洗浄後、150 μL/well の Read Buffer を添加し ECL 装置によって得られた発光シグナルから、抗 JR-141 抗体の hM6PR 結合中和活性を評価した。

本分析法のバリデーション試験では、Normalization factor、再現性、選択性、並びに Titration を確認した（表 2.7.1.1-5）。

表 2.7.1.1-5　抗 JR-141 抗体中和活性分析法の概要

試料	分析対象物質	検出下限	精度（CV）	試験番号	記載場所
ヒト血漿	抗 JR-141 中和抗体 （hTfR 結合中和活性）	30 μg/mL	0.9～2.4%（分析単位内） 4.1～17.8%（分析単位間）	[redacted]	5.3.1.4.3
	抗 JR-141 中和抗体 （hM6PR 結合中和活性）	50 μg/mL	1.1～3.0%（分析単位内） 4.3～18.0%（分析単位間）		

2.7.1.1.3.5　血漿中抗 IDS 抗体中和活性分析法

本分析法は、IDS の hM6PR 結合に対する血漿中抗 IDS 抗体の中和活性評価を目的として構築し、ECL hM6PR 結合試験により、IDS と hM6PR の結合に対する抗 IDS 抗体の中和活性を評価する方法であり、抗体検査において、抗 IDS 抗体陽性と判定された検体の中和活性測定に用いた。本分析法では、Streptavidin ECL プレート上に固相化した IDS に対して、60 µL/well の抗 IDS 抗体（標準抗体）又は血漿検体を加えて、室温で 1 時間反応させた。300 µL/well の 0.05% Tween 20 PBS（洗浄液）で 3 回洗浄後、50 µL/well の SULFO-TAG 標識 hM6PR を添加し、室温で 1 時間反応させた。300 µL/well の 0.05% Tween 20 PBS（洗浄液）で 3 回洗浄後、150 µL/well の Read Buffer を添加し ECL 装置によって得られた発光シグナルから、抗 IDS 抗体の hM6PR 結合中和活性を評価した。

本分析法のバリデーション試験では、Normalization factor、再現性、選択性、及び Titration を確認した（表 2.7.1.1-6）。

表 2.7.1.1-6　抗 IDS 抗体中和活性分析法の概要

試料	分析対象物質	検出下限	精度（CV）	試験番号	記載場所
ヒト血漿	抗 IDS 中和抗体 （hM6PR 結合中和活性）	30 µg/mL	3.4～17.8%（分析単位内） 13.4～20.2%（分析単位間）	[redacted]	5.3.1.4.4

2.7.1.1.3.6　HS 及び DS 濃度分析法

本分析法は、被験者の血清中、脳脊髄液中及び尿中のヘパラン硫酸（HS：heparan sulfate）及びデルマタン硫酸（DS：dermatan sulfate）濃度を定量するために構築した。本分析法では、前処理のメタノリシス反応により生じた分解産物に対して、内部標準物質を添加後、液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析（LC/MS/MS：liquid chromatography/tandem mass spectrometry）に供して、二糖類を分析することで、HS 及び DS 濃度を定量した。

本分析法のバリデーション試験では、特異性、検量線、定量範囲、真度、精度、マトリックス効果、キャリーオーバー、希釈妥当性及び安定性を確認した（表 2.7.1.1-7）。

表 2.7.1.1-7　基質分析法の概要（HS 濃度及び DS 濃度）

試料	分析対象物質	検量線範囲	定量下限	真度	直線性	試験番号	記載場所
ヒト血清、尿、CSF	HS	25.0～5000 ng/mL	25.0 ng/mL（CSF） 100 ng/mL（血清、尿）	97.6～103.6%	0.9982～0.9992	[redacted]	5.3.1.4.5
	DS			95.2～105.0%	0.9967～0.9994		5.3.1.4.7

2.7.1.1.3.7　尿中 GAG 濃度分析法

本分析法は、被験者の尿中のグリコサミノグリカン（GAG：glycosaminoglycan）濃度を定量するために構築した。本分析法では、試料中の硫酸化グリコサミノグリカン類（sulphated GAG）に対するアルシアンブルー色素の結合量を比色定量する染色法を用いて、GAG 濃度を定量した。

本分析法のバリデーション試験では、検量線、定量範囲、真度、精度、希釈妥当性及び安定性を確認した（表 2.7.1.1-8）。

表 2.7.1.1-8　基質分析法の概要（GAG 濃度）

試料	分析対象物質	検量線範囲	定量下限	真度	直線性	試験番号	記載場所
ヒト尿	尿中 GAG	12.5～400 µg/mL	12.5 µg/mL	98.4～101.6%	1.0000	[redacted]	5.3.1.4.6

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

該当なし

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

該当なし

目次

2.7 臨床概要 3
2.7.2 臨床薬理試験 3
2.7.2.1 背景及び概観 3
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 3
2.7.2.2.1 第 I/II 相試験（JR-141-101 試験） 3
2.7.2.2.2 第 II/III 相試験（JR-141-301 試験） 3
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 4
2.7.2.3.1 JR-141-101 試験 4
2.7.2.3.2 JR-141-301 試験 9
2.7.2.3.3 考察 10
2.7.2.4 特別な試験 11
2.7.2.5 付録 11

用語の定義

用語	定義・解説
AUC_{0-t}	投与後最終測定可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last measurable point）
BBB	血液脳関門（blood-brain barrier）
BCSFB	血液脳脊髄液関門（blood-cerebrospinal fluid barrier）
C_{max}	最高血漿中濃度（maximum plasma concentration）
CNS	中枢神経系（central nervous system）
DS	デルマタン硫酸（dermatan sulfate）
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）
ISR	実検体の再測定（incurred sample reanalysis）
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間（time taken to reach the maximum plasma concentration）

2.7 臨床概要

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

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の Fc ドメインにヒトイズロン酸-2-スルファターゼ（hIDS：human iduronate-2-sulfatase）を融合させることにより、血液脳関門（BBB：blood-brain barrier）を通過可能とした遺伝子組換えタンパク質である。

ムコ多糖症 II 型モデルマウスを用いた非臨床試験において、本剤の有効成分の 1.0 及び 2.0 mg/kg/週の反復投与によって、エラプレースと同様に全身症状に対する有効性が示され（2.4.2.1.4 参照）、それに加えて、2 mg/kg/週又は 4 mg/kg/隔週の反復投与によって、中枢神経系症状に対する効果も示唆された（2.4.2.1.5 参照）。これらの結果より、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）及び第 II/III 相試験（JR-141-301 試験）を実施し、本剤の臨床薬理に関する評価資料とした。

本剤の薬力学的作用は、臨床試験において、脳脊髄液、血清、尿中に蓄積した基質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有効性評価項目として評価を行い、評価結果及び考察は 2.7.3 に記載した。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 第 I/II 相試験（JR-141-101 試験）

第 1 期は漸増試験として実施し、2 名の被験者を対象に 0.01、0.1、1.0 及び 2.0 mg/kg の本剤を 1 週間に 1 回、計 4 回点滴静注した。第 2 期では、各群 6 名の被験者を対象に 1.0 又は 2.0 mg/kg の本剤を 1 週間に 1 回、計 4 回点滴静注した。

第 1 期の血漿中薬物濃度は、投与開始時刻から約 3 時間後（投与終了時刻頃）に、用量に依存した C_{max} を示し、0.1 mg/kg/週以上の用量において被験者間で類似の薬物動態プロファイルで消失した。第 2 期 1.0 mg/kg/週投与群における初回投与時の血漿中薬物濃度は、t_{max} 3.558±1.147 時間（平均値±標準偏差、以下同様）で C_{max} 4180.0±2453.6 ng/mL に到達し、AUC_{0-t} は 14687.9±10503.5 ng·h/mL であった。また、第 2 期 2.0 mg/kg/週投与群における初回投与時の血漿中薬物濃度は、t_{max} 3.275±0.250 時間で C_{max} 11338.3±6838.9 ng/mL に到達し、AUC_{0-t} は 37473.8±13580.8 ng·h/mL であった。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なかったことから、本剤を 2.0 mg/kg までの用量で週 1 回反復投与したときの蓄積性はないと考えられる。

第 2 期の初回投与前及び 3 週後投与終了 4～6 時間後に脳脊髄液を採取し薬物濃度を測定したが、いずれの被験者の脳脊髄液においても薬物は検出されなかった。

2.7.2.2.2 第 II/III 相試験（JR-141-301 試験）

本試験では、2.0 mg/kg の本剤を 1 週間に 1 回、計 52 回投与した。

初回投与時検査では本剤投与前に、25 週後及び 52 週後では本剤投与終了時刻から 4 時間以内に脳脊髄液を採取し、薬物濃度を測定した。その結果、25 週後では 1 名、また 52 週後では 2 名、合計 3 名の被験者で薬物が検出された。その他の被験者では、脳脊髄液中に薬物は検出されなか

った。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 JR-141-101 試験

2.7.2.3.1.1 試験方法

2.7.2.3.1.1.1 試験デザイン

非盲検、多施設共同

第 1 期：用量漸増

第 2 期：無作為化（最初に登録される 16 歳未満の被験者は除く）

試験期間：4 週間（週 1 回投与、本剤の総投与回数：4 回）

期	被験者数	投与量
第 1 期	2 名 a)	初回投与 ：0.01 mg/kg/週 2 回目投与：0.1 mg/kg/週 3 回目投与：1.0 mg/kg/週 4 回目投与：2.0 mg/kg/週
第 2 期 b)	1.0 mg/kg/週 投与群：6 名 c) 2.0 mg/kg/週 投与群：6 名	1.0 mg/kg/週（初回～4 回目投与） 2.0 mg/kg/週（初回～4 回目投与）

a) 1 例目において各用量の安全性を確認した後に、2 例目に対して当該用量の投与を行う。
b) 第 1 期において安全性が確認された後に投与を開始する。なお、第 1 期において本剤を投与した被験者は、第 2 期へは組み入れない。
c) 最初に登録される 16 歳未満の被験者は、1.0 mg/kg/週投与群に割り付ける。

2.7.2.3.1.1.2 血漿中薬物動態

[第 1 期]

第 1 期に組み入れられた被験者 2 名（ a-01* 、 f-01* ）について、各検査時期の血漿中薬物濃度の被験者ごとの推移図を図 2.7.2.3-1 に示した。

血漿中薬物濃度は、投与開始時刻から約 3 時間後（投与終了時刻頃）に、用量に依存した C_{max} を示し、0.1 mg/kg/週以上の用量において被験者間で類似の薬物動態プロファイルで消失した。いずれの被験者においても、初回投与時（投与量：0.01 mg/kg/週）には、全時点で血漿中に薬物は検出されなかった。また、0.1 mg/kg/週以上の用量において、投与終了 21 時間後（投与開始から約 24 時間後）までに薬物は血漿中から消失した。

＊新薬承認情報提供時に置き換えた

解析対象：第 1 期に採用された被験者

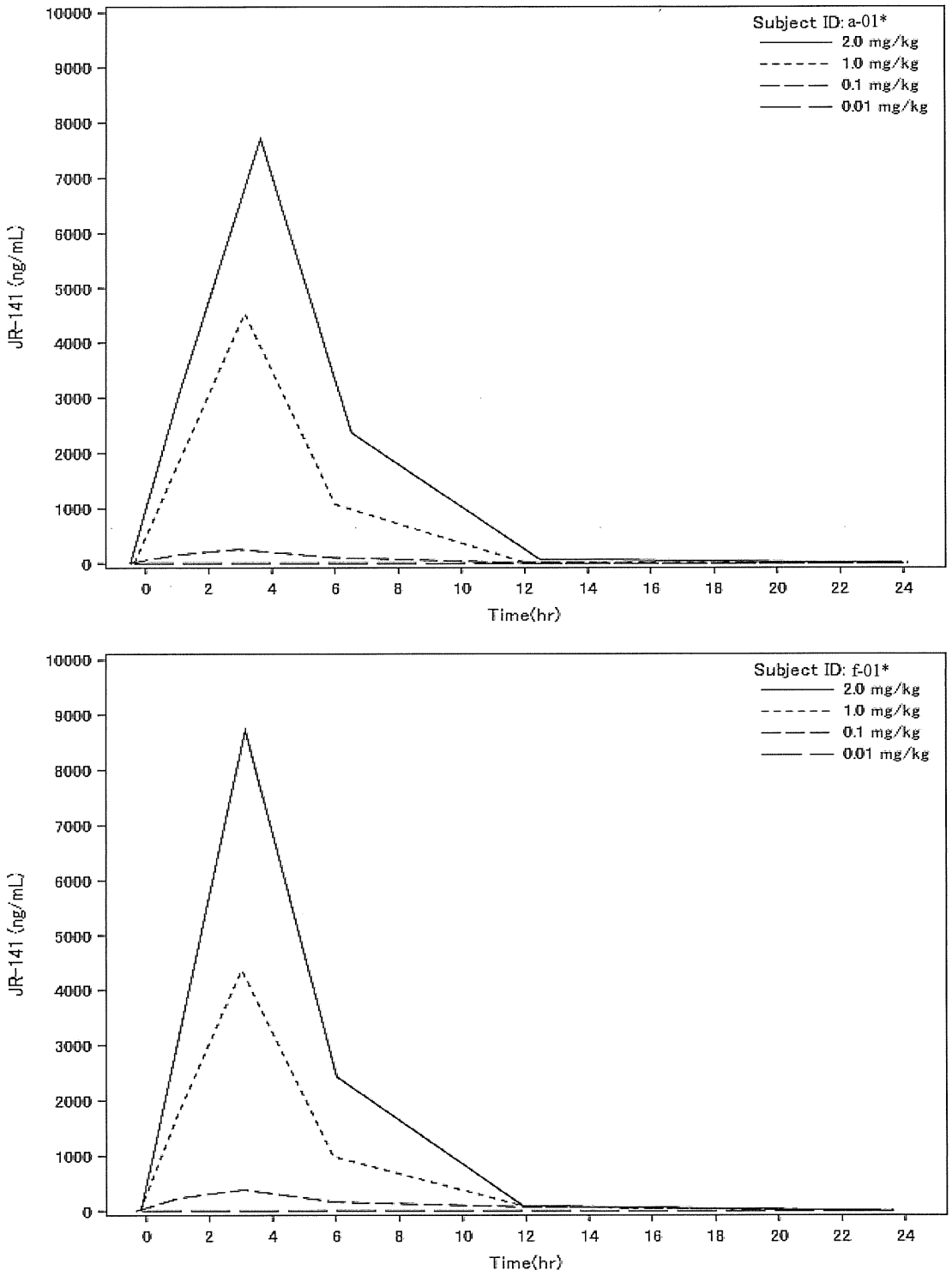


図 2.7.2.3-1 血漿中薬物濃度の被験者ごとの経時的推移図［第 1 期］

JR-141 投与開始を 0 時間として表示した。

（5.3.5.2.1、図 11.4.1-1 引用）

＊新薬承認情報提供時に置き換えた

[第２期]

薬物動態解析対象集団における、投与群別の初回投与時と３週後（４回目投与時）の血漿中薬物濃度の平均値の推移及び血漿中薬物動態パラメータの要約統計量を図 2.7.2.3-2、図 2.7.2.3-3、表 2.7.2.3-1、表 2.7.2.3-2 に示した。

1.0 mg/kg/週投与群（Group：L）における初回投与時の血漿中薬物濃度は、t_{max} 3.558±1.147 時間（平均値±標準偏差、以下同様）で C_{max} 4180.0±2453.6 ng/mL に到達し、AUC_{0-t} は 14687.9±10503.5 ng·h/mL であった。また、2.0 mg/kg/週投与群（Group：H）における初回投与時の血漿中薬物濃度は、t_{max} 3.275±0.250 時間で C_{max} 11338.3±6838.9 ng/mL に到達し、AUC_{0-t} は 37473.8±13580.8 ng·h/mL であった。

また、各投与群における３週後の薬物動態パラメータは、1.0 mg/kg/週投与群、2.0 mg/kg/週投与群でそれぞれ、t_{max} 3.478±0.808、3.200±0.226 時間、C_{max} 4071.7±1704.3、13083.3±9906.6 ng/mL、AUC_{0-t} 12857.7±7681.8、39186.9±19294.9 ng·h/mL であった。

なお、1.0 mg/kg/週投与群と比較して 2.0 mg/kg/週投与群において C_{max} の値に大きなばらつきがみられた理由として、2.0 mg/kg/週投与群の被験者１名（被験者識別コード： c-02* 、以下同様）の血漿中薬物濃度の値が他の被験者と比較して２倍以上の値であったためと考えた。当該被験者は他の被験者と比べて、体重、既往歴、合併症、年齢、投与時間、抗薬物抗体、腎機能及び鉄関連検査の臨床検査値等のデータにおいて特徴的な所見は認められておらず、初回投与時及び３週後ともに高値であることから、投与、採血、測定の手技に起因するものとも考えられない。当該被験者の C_{max} は高値を示したものの、突出した有害事象や抗体の発現はみられておらず有効性の減弱もみられないこと、C_{max} に到達した後、本剤投与終了 21 時間後には検出限界以下まで低下していることから、他の被験者と同様に薬物の蓄積性は認められないと考えた。

以上の検討も踏まえた上で、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なかったことから、本剤を 2.0 mg/kg までの用量で週１回反復投与したときの蓄積性はないと考えられる。

＊新薬承認情報提供時に置き換えた

解析対象：薬物動態解析対象集団

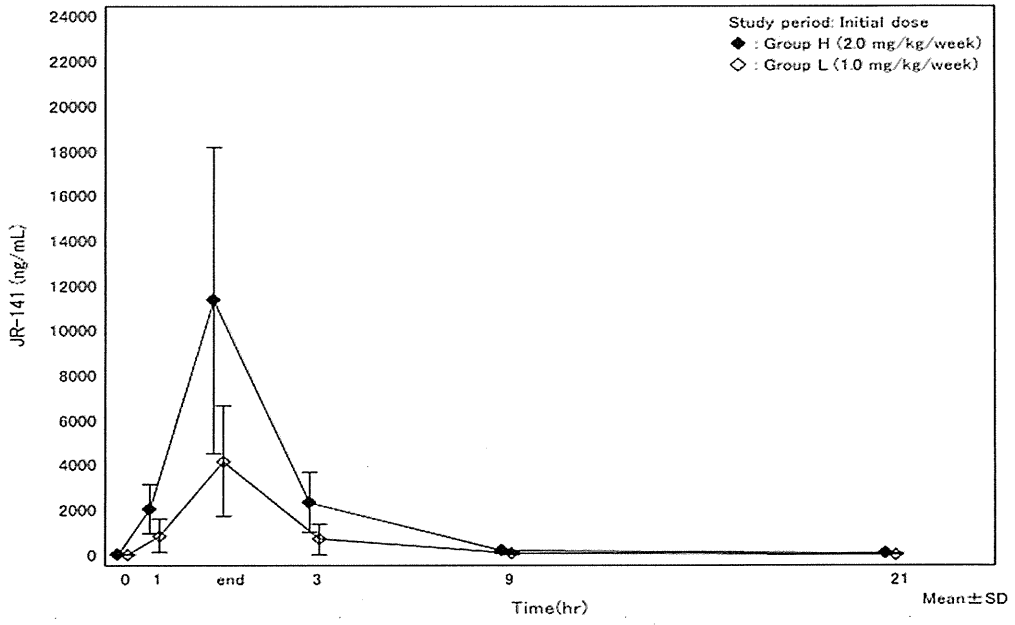


図 2.7.2.3-2 血漿中薬物濃度の群ごとの経時的推移図［第 2 期：初回投与時］

0 hr = JR-141 投与開始前；1 hr = JR-141 投与開始 1 時間後；end = JR-141 投与終了時（投与開始から約 3 時間後）；3 hr＝JR-141 投与終了 3 時間後（投与開始から約 6 時間後）；9 hr＝JR-141 投与終了 9 時間後（投与開始から約 12 時間後）；21 hr＝JR-141 投与終了 21 時間後（投与開始から約 24 時間後）.
SD＝ 標準偏差.

（5.3.5.2.1、図 11.4.1-2 引用）

解析対象：薬物動態解析対象集団

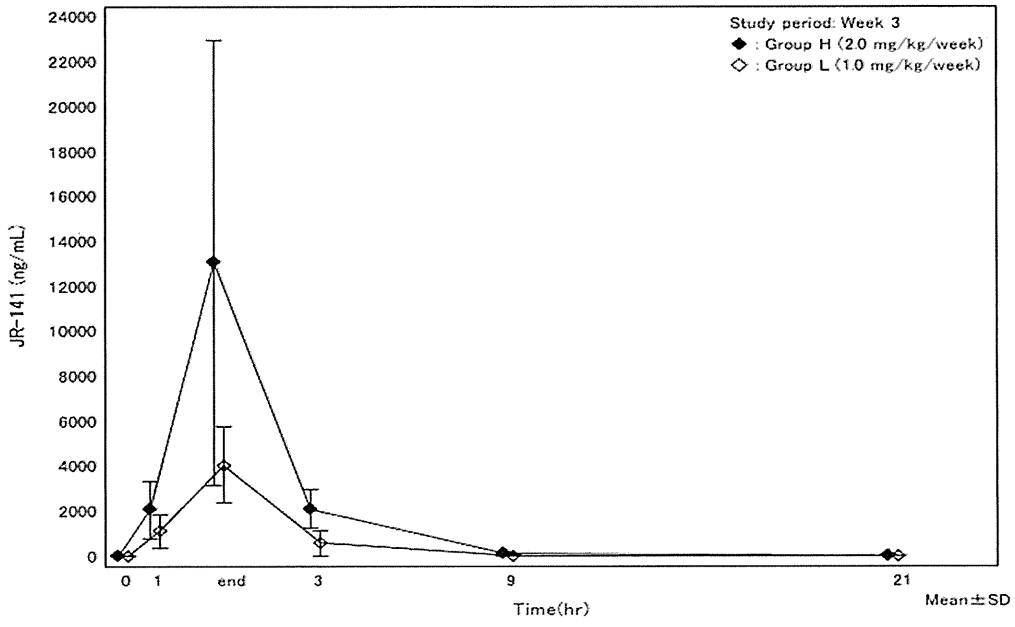


図 2.7.2.3-3 血漿中薬物濃度の群ごとの経時的推移図［第 2 期：3 週後］

0 hr＝JR-141 投与開始前；1 hr＝JR-141 投与開始 1 時間後；end＝JR-141 投与終了時（投与開始から約 3 時間後）；3 hr＝JR-141 投与終了 3 時間後（投与開始から約 6 時間後）；9 hr＝JR-141 投与終了 9 時間後（投与開始から約 12 時間後）；21 hr＝JR-141 投与終了 21 時間後（投与開始から約 24 時間後）.
SD＝ 標準偏差.

（5.3.5.2.1、図 11.4.1-3 引用）

表 2.7.2.3-1 薬物動態パラメータの要約統計量［第 2 期：初回投与時］

（5.3.5.2.1、表 11.4.1-1 引用）

解析対象：薬物動態解析対象集団

Parameter	Group*	N	Mean	SD	Min	Median	Max	Geometric Mean	Geometric CV(%)
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	L	6	14687.9	10503.5	2711	14717.8	28759	10906.5	116.0
	H	6	37473.8	13580.8	15802	37205.5	56065	34973.9	45.7
C_{max} (ng/mL)	L	6	4180.0	2453.6	1180	4010.0	7900	3514.4	77.4
	H	6	11338.3	6838.9	6080	8635.0	24700	10104.0	52.3
$AUC_{0-\infty}$ (ng*hr/mL)	L	2	25654.0	4940.9	22160	25654.0	29148	25415.0	19.6
	H	3	36383.0	3928.7	33276	35074.4	40799	36245.6	10.6
t_{max} (hr)	L	6	3.558	1.147	3.07	3.083	5.90	3.442	26.9
	H	6	3.275	0.250	3.00	3.200	3.72	3.267	7.4
k_{el} (/hr)	L	2	0.14420	0.02778	0.1246	0.14420	0.1638	0.14286	19.6
	H	3	0.17078	0.02014	0.1480	0.17801	0.1863	0.16996	12.2
$t_{1/2}$ (hr)	L	2	4.898	0.944	4.23	4.898	5.56	4.852	19.6
	H	3	4.099	0.513	3.72	3.894	4.68	4.078	12.2
MRT_{0-t} (hr)	L	6	2.633	1.101	1.76	2.098	4.44	2.468	39.6
	H	6	2.852	0.559	2.11	2.953	3.46	2.805	20.6

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

CV = 変動係数；Max = 最大値；Min = 最小値；SD = 標準偏差.

表 2.7.2.3-2 薬物動態パラメータの要約統計量［第 2 期：3 週後］

（5.3.5.2.1、表 11.4.1-2 引用）

解析対象：薬物動態解析対象集団

Parameter	Group*	N	Mean	SD	Min	Median	Max	Geometric Mean	Geometric CV(%)
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	L	6	12857.7	7681.8	4914	12557.9	24240	10881.4	72.6
	H	6	39186.9	19294.9	20577	33957.1	74804	35890.3	47.0
C_{max} (ng/mL)	L	6	4071.7	1704.3	2180	3945.0	6510	3772.1	45.4
	H	6	13083.3	9906.6	6590	8835.0	32800	11062.2	63.0
$AUC_{0-\infty}$ (ng*hr/mL)	L	0	-	-	-	-	-	-	-
	H	2	32343.1	6455.8	27778	32343.1	36908	32019.4	20.3
t_{max} (hr)	L	6	3.478	0.808	3.08	3.133	5.12	3.414	20.2
	H	6	3.200	0.226	3.02	3.092	3.55	3.194	6.9
k_{el} (/hr)	L	0	-	-	-	-	-	-	-
	H	2	0.15933	0.03858	0.1321	0.15933	0.1866	0.15698	24.8
$t_{1/2}$ (hr)	L	0	-	-	-	-	-	-	-
	H	2	4.482	1.085	3.71	4.482	5.25	4.415	24.8
MRT_{0-t} (hr)	L	6	1.956	0.675	1.27	1.796	3.22	1.873	32.1
	H	6	2.558	0.417	2.16	2.520	3.24	2.531	15.9

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

CV = 変動係数；Max = 最大値；Min = 最小値；SD = 標準偏差.

2.7.2.3.1.1.3 脳脊髄液中薬物動態（第2期）

FASを対象として、初回投与前及び3週後の投与終了4～6時間後に脳脊髄液中薬物濃度を測定したものの、いずれの被験者においても薬物は検出されなかった。なお、脳脊髄液採取時の血液混入により信頼性を担保することが困難な検体の分析結果については、集計には含めなかった。

2.7.2.3.2 JR-141-301試験

2.7.2.3.2.1 試験方法

2.7.2.3.2.1.1 試験デザイン

非盲検、多施設共同、単群試験

試験期間　　：56週間

観察期間　　：4週間*（4週前～JR-141初回投与時まで）

JR-141投与期間：52週間（計52回、毎週投与）

* 既存酵素製剤による治療歴がない被験者の場合は2週間（2週前～JR-141初回投与時まで）

用法用量　　：1回体重あたり2.0 mg/kgを毎週、点滴静注する。

2.7.2.3.2.1.2 脳脊髄液中薬物動態

初回投与時検査では本剤投与前に、25週後及び52週後では本剤投与終了時刻から4時間以内にそれぞれ脳脊髄液を採取し薬物濃度を測定した結果、25週後では1名の被験者（ C-01* ）において、52週後では5名（ B-01* 、 C-01* 、 D-01* 、 M-01* 、 Q-01* ）の被験者において、脳脊髄液中に薬物が検出された。

C-01* については、25週後では本剤投与終了（投与速度（= 体重あたり投与量（2.0 mg/kg）÷ 投与時間（h））: 0.8 mg/kg/h）から1時間40分後に脳脊髄液を採取し薬物濃度を測定した結果、1.44 ng/mLの薬物が検出された。なお、52週後では本剤投与終了（投与速度：0.8 mg/kg/h）から2時間28分後に脳脊髄液を採取し薬物濃度を測定した結果、1.70 ng/mLの薬物が検出されたものの、血液混入が認められたため、参考値とした。

B-01* については、52週後では本剤投与終了（投与速度：0.9 mg/kg/h）から1時間22分後に脳脊髄液を採取し薬物濃度を測定した結果、3.10 ng/mLの薬物が検出された。

D-01* については、52週後では本剤投与終了（投与速度：0.4 mg/kg/h）から1時間55分後に脳脊髄液を採取し薬物濃度を測定した結果、1.47 ng/mLの薬物が検出された。

なお、 M-01* については、52週後では本剤投与終了（投与速度：1.1 mg/kg/h）から1時間15分後に脳脊髄液を採取し薬物濃度を測定した結果、4.95 ng/mLの薬物が検出されたものの、血液混入が認められたため、参考値とした。 Q-01* についても、52週後では本剤投与終了後（投与速度：0.6 mg/kg/h）から1時間36分後に脳脊髄液を採取し薬物濃度を測定した結果、7.59 ng/mLの薬物が検出されたものの、血液混入が認められたため、参考値とした。

したがって、参考値を除いたデータでは、25週後で1名（ C-01* ）、52週後で2名（B-01* 、 D-01* ）で脳脊髄液中に薬物が検出された。その他の被験者では、脳脊髄液中に薬物は検出されなかった。

脳脊髄液中薬物濃度の要約統計量を表 2.7.2.3-3 に示した。

＊新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.2.3-3 脳脊髄液中薬物濃度の要約統計量［JR-141-301 試験］

（5.3.5.2.2、表 11.1.1-6 引用）

解析対象：FAS

[JR-141(ng/mL)]

weeks*	N	Mean	SD	Min	Median	Max
0	0	-	-	-	-	-
25	1	-	-	1.44	-	1.44
52	2	-	-	1.47	-	3.10

* 0 weeks (before JR-141 administration), 25 and 52 weeks (4hours after JR-141 or Elaprase administration)

0 weeks = 初回投与時検査

2.7.2.3.3 考察

JR-141-101 試験では、血漿中の薬物動態を確認するため、血漿中薬物濃度を薬物動態に関する評価項目として設定した。

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、0.1 mg/kg/週以上の用量において被験者間で類似の薬物動態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なかったことから、本剤を 2.0 mg/kg までの用量で週 1 回反復投与したときの蓄積性はないと考えられる。

さらに、中枢神経系（CNS：central nervous system）への本剤の移行を評価するため、JR-141-101 試験及び JR-141-301 試験では脳脊髄液中の薬物濃度を測定した。

非臨床試験においてカニクイザルで脳脊髄液中に薬物が検出された結果から（2.6.4.4.2 参照）、ヒトにおいても同量の本剤の投与により、脳脊髄液中に同程度の濃度で薬物が認められると想定した。

JR-141-101 試験では、初回投与時検査として本剤投与前に、3 週後では本剤投与終了 4～6 時間後に 1 回脳脊髄液を採取する試験計画としたが、いずれの被験者においても脳脊髄液中に薬物は検出されなかった。JR-141-101 試験の脳脊髄液中薬物動態及び血漿中薬物動態の結果を踏まえて、JR-141-301 試験では本剤投与後の脳脊髄液採取時刻を早めることとした。JR-141-301 試験では、初回投与時検査として本剤投与前に、25 週後及び 52 週後では本剤投与終了時刻から 4 時間以内に脳脊髄液を採取する計画とした。その結果、JR-141-301 試験では 25 週後で 1 名の被験者（C-01*　）に、52 週後で 2 名の被験者（　B-01*　、　D-01*　）の脳脊髄液中に薬物が検出された。

このうち 2 名の被験者（　B-01*　、　D-01*　）においては、25 週後では脳脊髄液中に薬物は検出されなかったものの、52 週後ではそれぞれ 3.10 及び 1.47 ng/mL の濃度で薬物が検出された。この結果を考察する上で、各被験者の本剤投与時の投与速度をそれぞれ確認したところ、25 週後の測定で検出された 1 名（　C-01*　）の投与速度は 0.8 mg/kg/h であり、25 週後の全被験者の中で最大であったが、脳脊髄液中に薬物が検出されなかった他の被験者の投与速度（0.3～0.7 mg/kg/h）と比べ著しく速くはなかった。また、52 週後の測定で検出された 2 名（　B-01*　、　D-01*　）の投与速度もそれぞれ 0.9 及び 0.4 mg/kg/h であり、これらについても、脳脊髄液中に薬物が検出されなかった他の被験者の投与速度（0.5～1.1 mg/kg/h）と比べて速くはなかった。また、脳脊髄液中に血液の混入が認められたため参考値とした 3 名の被験者（　C-01*　、　M-01*　、Q-01*　）においても、投与速度はそれぞれ 0.8、1.1 及び 0.6 mg/kg/h と、脳脊髄液中に薬物が検出され

＊新薬承認情報提供時に置き換えた

なかった被験者との間に差はみられなかった。さらに、参考値とした3名も含め、25週後及び52週後に脳脊髄液中に薬物が検出された被験者の投与終了から脳脊髄液採取までの時間は1.3～2.5時間であり、脳脊髄液中に薬物が検出されなかった被験者と比べて、特に早い時間に採取された訳ではなかった。以上より、脳脊髄液中における薬物検出の有無と投与速度又は脳脊髄液の採取タイミングの間に関連性はみられなかった。

なお、検出された脳脊髄液中薬物濃度と、本剤投与量や検体採取までの時間との関連性はみられなかった。

両試験を通して、大部分の被験者で脳脊髄液中に薬物が検出されなかったが、全ての被験者で脳脊髄液中のヘパラン硫酸（HS：heparan sulfate）及びデルマタン硫酸（DS：dermatan sulfate）濃度の減少が認められた。本剤を静脈内投与したムコ多糖症II型モデルマウスにおける脳中HS濃度と脳脊髄液中HS濃度が良く相関すること（2.6.2.6.2参照）を考え合わせると、両試験においても本剤がBBBを通過して脳内へ移行し薬効を発揮したと考えられる。大部分の被験者で脳脊髄液中に薬物が検出されなかった理由は明確ではないが、脳実質及び脳脊髄液中への本剤の想定移行経路に基づき、以下に考察する。

静脈内投与された本剤はBBBを構成する脳毛細血管内皮細胞の細胞膜（管腔側）に存在するhTfRに結合し、受容体介在性トランスサイトーシスのメカニズムで脳実質（基底膜側）に移行すると推定される（2.6.2.6.2参照）。非臨床試験において本剤が脳実質（基底膜側）へ移行することが示されている（2.6.4.4参照）。脳実質（基底膜側）へ移行した薬物は直接又はグリア細胞を介して神経細胞に取り込まれ、一部は脳組織間液から脳脊髄液へ移行する可能性がある。また、血中から脳室の脈絡叢に存在する血液脳脊髄液関門（BCSFB：blood-cerebrospinal fluid barrier）を介して直接脳脊髄液に移行する経路も考えられる。BBB（10～20 m^2）とBCSFB（0.02 m^2）の面積に著しい差があること[1)]を考慮すると、本剤の大部分はBBBを経由して脳実質へ移行しており、BCSFBから直接脳脊髄液又は脳実質に移行する割合は少ないと考えるのが妥当である。脳実質からさらに脳脊髄液へ移行する可能性はあるが、脳内へ移行する薬物の一部でかつ極めて微量であると推定されること、脳脊髄液は数時間おきに入れ替わり[2)]薬物は移行した後速やかに消失することが推測され、薬物の検出は困難であったと考えられる。

以上の理由により、本試験で脳脊髄液中に薬物が検出された被験者は一部であり、検出された被験者においても薬物の定量値が定量下限値（1 ng/mL）付近であったと考える。

上記より、本剤の作用機序として、BBBを通過して脳実質へ移行しHS及びDS濃度を低下させることが主要であり、脳脊髄液中における薬物の検出有無は本剤の脳移行性を反映する指標としては副次的であると判断している。

なお、ISR（incurred sample reanalysis）により血漿中及び脳脊髄液中の薬物濃度の再現性は確認されている。

2.7.2.4 特別な試験

該当なし

2.7.2.5 付録

該当なし

目次

2.7 臨床概要 3
2.7.3 臨床的有効性 3
2.7.3.1 背景及び概観 3
2.7.3.1.1 臨床試験のデザイン 5
2.7.3.1.2 対象患者の選択、症例数 5
2.7.3.1.3 投与量、投与期間 6
2.7.3.1.4 有効性の評価項目 7
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 9
2.7.3.2.1 JR-141-101 試験 9
2.7.3.2.2 JR-141-301 試験 17
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 48
2.7.3.3.1 試験対象集団 48
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 49
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 62
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 64
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 66
2.7.3.5.1 抗体発現による効果への影響の検討 66
2.7.3.6 付録 67

用語の定義

用語	定義・解説
AE	発達年齢（age equivalent）
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time curve）
BBB	血液脳関門（blood-brain barrier）
BSID-III	Bayley scales of infant and toddler development, third edition
C_{max}	最高血漿中濃度（maximum plasma concentration）
CSF	脳脊髄液（cerebrospinal fluid）
CT	コンピュータ断層撮影法（computed tomography）
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）
FDA	アメリカ食品医薬品局（Food and Drug Administration）
GAG	グリコサミノグリカン（glycosaminoglycan）
HS	ヘパラン硫酸（heparan sulfate）
hTfR KI/Ids KO マウス	hTfR KI マウスと Ids KO マウスを交配して作出した二重遺伝子改変マウス
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）
KABC-II	Kaufman assessment battery for children, second edition
KSPD/新版 K 式	新版 K 式発達検査 2001（Kyoto scale of psychological development 2001）
LVMI	左室心筋重量係数（left ventricular mass index）
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）
TfR	トランスフェリン受容体 1（transferrin receptor 1）
VABS-II/Vineland-II	Vineland-II 適応行動尺度（Vineland adaptive behavior scale, second edition）

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

JR-141（以下、本剤）の有効性は、男性ムコ多糖症II型患者を対象として国内で実施した第I/II相試験（JR-141-101試験）及び第II/III相試験（JR-141-301試験）の結果（5.3.5.2.1及び5.3.5.2.2参照）、並びにこれら2試験の統合解析の結果（5.3.5.3.1参照）により評価した。

本剤の有効性評価に用いたJR-141-101試験及びJR-141-301試験の概要を表 2.7.3.1-1に示した。

表 2.7.3.1-1 臨床的有効性試験の概要

試験番号 (開発のフェーズ)	デザイン	投与量、投与経路、投与方法	試験の目的	投与期間	対象	被験者数	添付資料番号 (評価／参考)
JR-141-101 (第 I/II 相)	非盲検、 多施設共同	第 1 期：0.01、0.1、1.0 及び 2.0 mg/kg の本剤を週に 1 回の間隔で単回漸増投与、点滴静注 第 2 期：1.0 又は 2.0 mg/kg いずれかの用量の本剤を週に 1 回の間隔で計 4 回反復投与、点滴静注	安全性 薬物動態 有効性	第 1 期：4 週間 第 2 期：4 週間	ムコ多糖症 II 型男性患者	第 1 期：2 名 第 2 期：12 名 (各群 6 名)	5.3.5.2.1 (評価)
JR-141-301 (第 II/III 相)	非盲検、 多施設共同、 単群	1 回体重 1 kg あたり 2.0 mg の本剤を週に 1 回の間隔で計 52 回反復投与、点滴静注	有効性 安全性	52 週間	ムコ多糖症 II 型男性患者	28 名	5.3.5.2.2 (評価)

2.7.3.1.1 臨床試験のデザイン

JR-141-101 試験は、既存酵素製剤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）による治療歴があるムコ多糖症 II 型患者を対象とした非盲検、多施設共同試験であった。本試験は 2 つの期からなり、本剤をヒトに初めて投与する試験であったことから、第 1 期で 16 歳以上の被験者を対象に安全性を評価した後、第 2 期で 6 歳以上の被験者を組み入れた。

JR-141-301 試験は、既存酵素製剤による治療歴の有無を問わず、ムコ多糖症 II 型患者を対象とした非盲検、多施設共同、単群試験であった。

2.7.3.1.2 対象患者の選択、症例数

2.7.3.1.2.1 JR-141-101 試験

JR-141-101 試験は、ムコ多糖症 II 型患者に本剤を静脈内投与した際の安全性及び血漿中薬物動態の確認を目的とした試験であったため、ムコ多糖症 II 型患者を対象に実施した。ムコ多糖症 II 型患者の約 4 分の 3 が既存酵素製剤による酵素補充療法を受けており [1]、酵素補充療法を一定期間中断することは患者の症状を不可逆的に進行させる恐れがあることから、倫理的配慮に基づきプラセボ対照群は設けなかった。既存酵素製剤では、承認用量である 0.5 mg/kg を 3 時間かけて点滴投与した際、投与開始 24 時間後の血中濃度は検出されておらず、また反復投与による蓄積性も認められていない [2]。既存酵素製剤から本剤へ切り替えた後のデータは本剤による曝露結果のみを示すものと考えられることから、既存酵素製剤による治療歴がある患者での本剤切替え前と切替え後のデータを比較することで次相試験の開始に必要なデータは収集可能と考えた。既存酵素製剤による治療を受けていない患者のエントリーが非常に困難であることも考慮して、対象は既存酵素製剤による酵素補充療法を受けた患者に限定し、既存酵素製剤からの切り替え試験として計画した。

本剤を初めてヒトに投与する試験であったため、初期の安全性確認を目的とした第 1 期では、16 歳以上の患者を対象とした。一方、ムコ多糖症 II 型では 2 歳頃から症状が現れ始め、重症型の場合は 6～7 歳頃をピークに知能退行を認めることが多いとの報告があることから [3), 4)]、「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス」（平成 12 年 12 月 15 日 医薬審第 1334 号）にて、「当該医薬品が小児集団で使用されると推定される場合には、通常、小児集団を医薬品の開発計画に組み入れるべきである。」との記載に基づき、第 2 期では小児患者も対象とした。ただし、脳脊髄液等の検体採取時の負担を考慮し、第 2 期での年齢の下限は 6 歳とした。

日本国内におけるムコ多糖症 II 型の推定患者数は約 200 名と非常に少ないことから、目標症例数は実施可能性を考慮した上で、安全性及び有効性が検討可能な症例数として、第 1 期は 2 名、第 2 期は 10 名（各群 5 名）と設定した。

2.7.3.1.2.2 JR-141-301 試験

JR-141-301 試験では被験者数を確保するため、並びに既存酵素製剤による治療を受けていない患者での有効性及び安全性を検討するため、既存酵素製剤による治療歴の有無を問わず、全てのムコ多糖症 II 型患者を対象とした。試験デザインに関しては、以下の理由から本剤のみの単群試験とし、同一被験者内で本剤投与前と投与後のデータを比較することで（既存酵素製剤による治

療を受けている患者については、既存酵素製剤投与時と本剤投与時のデータを比較)、本剤の有効性を評価することとした。

- ムコ多糖症 II 型では患者数が限られ、かつ患者背景により症状の進行が大きく異なると考えられることから、対照薬を用いた並行群間試験を実施しても有用な情報が得られにくいと考えたこと
- 脳脊髄液の採取により被験者に与える負担を考慮すると、中枢神経系症状への効果が期待されない対照薬群の設定は好ましくないと考えたこと

なお、既存の酵素補充療法にはない中枢神経系症状への効果が期待できるという本剤の臨床的意義を考慮し、中枢神経障害が顕在化していない年少患者に対してもできる限り速やかに治験を開始することが重要と考え、JR-141-301 試験では年齢の制限は設けなかった。

目標症例数の検討にあたり、主要評価項目として設定した脳脊髄液中ヘパラン硫酸(HS : heparan sulfate) 濃度の評価について、JR-141-101 試験の 2.0 mg/kg/週投与群での結果をもとに、本試験の評価に必要な被験者数を算出した。その結果、最小被験者数は 5 名であったが、血清中 HS 及びデルマタン硫酸 (DS : dermatan sulfate) 濃度等の他の基質濃度や臨床症状を含めた総合的評価のためにはできる限り多くの被験者を組み入れることが必要と考え、本試験へ参加可能と見込まれる被験者数を考慮した上で、目標症例数は 20 名と設定した。

2.7.3.1.3 投与量、投与期間

2.7.3.1.3.1 JR-141-101 試験

第 1 期では、非臨床試験の無毒性量をもとにヒト等価量と安全係数から算出した用量よりも十分に低い 0.01 mg/kg から投与を開始した。非臨床試験で有効性が期待できると考えられた 2.0 mg/kg の用量まで投与量を漸増させる計画とし、被験者に 0.01、0.1、1.0 及び 2.0 mg/kg の本剤を週に 1 回の間隔で単回漸増投与した。一方、第 2 期では、非臨床試験の結果からヒトにおいても安全で、かつ有効性の期待できる 1.0 又は 2.0 mg/kg を反復投与する計画とした。被験者を 1.0 mg/kg/週又は 2.0 mg/kg/週の投与群に 1:1 の比で無作為に割り付け (ただし、第 2 期に最初に登録された 16 歳未満の被験者は 1.0 mg/kg/週投与群に割り付けた)、本剤を週 1 回計 4 回反復投与した。

重要な有害事象として規定したアナフィラキシーショックや投与関連反応 (IAR : infusion-associated reaction) は、投与中又は投与後まもなく観察される事象であり、投与開始から 4 週後までの安全性データにより評価することは十分に可能である。したがって、安全性評価の観点からも、次相試験の開始までに必要なデータを収集するための期間として、4 週間という試験期間は妥当であると考えた。

2.7.3.1.3.2 JR-141-301 試験

通常、至適用量を決定する際は、有効性及び安全性の評価は複数の用量群で行うことがよい。しかし、疾患の希少性及び臨床症状評価の困難性を考慮すると、JR-141-301 試験では可能な限り多くの被験者で本剤の有効性を評価することが重要であり、そのためには組み入れ可能な全被験者に同一量を投与とすることがよいと考えた。ムコ多糖症 II 型の症状は基質の蓄積により引き起こされることから、非臨床試験及び第 I/II 相試験の結果から得られた各用量の基質減少効果に着目し、本剤の至適用量と推測した 2.0 mg/kg/週を JR-141-301 試験の投与量として設定した。

総投与期間は、「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について」（平成 7 年 5 月 24 日 薬審第 592 号）にて、「100 例の患者に対して最低 1 年間投与して得られた成績は、安全性データベースの一部として採用できると考えられる。」との記載に則り、安全性の評価のために 1 年間（52 週間）と設定した[5]。100 名という患者数が提示されているものの、「対象患者数が少ない場合にはより少ない症例数でも差し支えない」との例外も併せて記載されていることから、目標症例数は実施可能性を考慮して設定した。

2.7.3.1.4 有効性の評価項目

2.7.3.1.4.1 JR-141-101 試験

ムコ多糖症 II 型患者では HS 及び DS が全身の組織に蓄積するとされており、尿中へグリコサミノグリカン（GAG : glycosaminoglycan）が多く排出される。尿中 GAG 濃度はイデュルスルファーゼの臨床試験において治療開始 5 週目（最初の評価時点）までに正常値の上限に急速に低下し[6]、本剤においても体内の蓄積基質の減少を反映して早期の有効性探索に用いることが可能であると考え、評価項目として設定した。また、尿中 GAG 濃度の測定では、ムコ多糖症 II 型によって蓄積する HS 及び DS 以外に、コンドロイチン硫酸やケラタン硫酸も含んだ GAG の総量が検出される。そのため、尿中 GAG 濃度に加え、ムコ多糖症 II 型患者の病態をより適切に反映しうるバイオマーカーとして、尿中並びに血清中の HS 及び DS 濃度を探索的評価項目として設定した。細胞内に蓄積した HS 及び DS は血中へ放出された後に尿中に排泄されるという機序を踏まえると、血清中の HS 及び DS 濃度は、尿中のそれら濃度よりも正確に病態を評価できると考え、バイオマーカーとしての利用は妥当であると判断した。

中枢神経系の評価では、以下の理由により脳脊髄液中の HS 濃度に着目した。ムコ多糖症では、細胞内に GAG が蓄積することでライソゾームの分解能力が低下し、細胞内の毒性タンパク質や異常ミトコンドリアが蓄積するほか、未分解の GAG や GAG 断片がシグナル伝達の非生理的リガンドとして作用する可能性があるとされており[7]、このことがムコ多糖症患者の全身症状及び中枢神経系症状を引き起こす原因となっている可能性が指摘されている。さらに、神経組織での GAG の代謝はさほど活発ではないが、HS の代謝障害が二次的にガングリオシドの蓄積を引き起こし、これにより神経障害が現れることや、HS が脳の発達に関与しているとの報告もある[7)-10)]。一方、ＪＣＲファーマ株式会社が病態モデルマウスを用いて実施した本剤の非臨床試験の結果、脳内に蓄積する HS 濃度と脳脊髄液中 HS 濃度には相関が認められており（2.6.2.6.3 及び 2.6.2.6.4 参照）、脳脊髄液中 HS 濃度はムコ多糖症 II 型患者の方が健康成人よりも高く、認知機能障害のある患者ではない患者よりも高い傾向があることが報告されている[11),12)]。これらのことから、脳脊髄液中 HS 濃度が脳内に蓄積した HS の量を評価するためのバイオマーカーとして有用であると考え、中枢神経系症状に対する探索的有効性評価項目として設定した。脳脊髄液中 DS 濃度については、病態モデルマウスでは顕著な上昇を認めなかったものの、ヒトでの動態は未解明であったことから、脳脊髄液中 HS 濃度と同様に、探索的有効性評価項目として設定した。なお、中枢神経系症状への効果は発達検査を用いて評価することが一般的であるが、適切な評価のためには一定期間が必要であり、4 週間という短期間で実施する当該試験の評価項目としては適さないと考え、評価項目として設定しなかった。

ムコ多糖症 II 型では肝脾腫、心臓弁膜症等が現れることが知られているため、各種臓器への薬効の探索評価として、コンピュータ断層撮影法（CT：computed tomography）検査による肝臓及び脾臓容積の測定、心エコー検査による心機能検査を計画した。

2.7.3.1.4.2 JR-141-301 試験

JR-141-101 試験の結果、探索的有効性評価項目として設定した脳脊髄液、血清及び尿中の HS 及び DS 濃度については、全身症状並びに中枢神経系症状に対する本剤の有効性を評価する上で、適切な代替エンドポイントとして用いることができると判断した。

とりわけ、脳脊髄液中 HS 濃度については、JR-141-101 試験の結果からも知的障害を有する被験者の方が有さない被験者よりも高い傾向があったことから、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して有用であると考え、JR-141-301 試験では脳脊髄液中 HS 濃度の初回投与時からの変化を主要評価項目として設定した。ただし、[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]）における議論を踏まえ、中枢神経系症状に対する本剤の有効性は、臨床症状との関連性も踏まえて総合的に評価することとした。

尿中ウロン酸濃度は、JR-141-101 試験で使用した尿中 GAG 濃度の測定キットが入手不可となったため、尿中 GAG 濃度の代替項目として評価した。その他、ムコ多糖症 II 型患者における適応行動障害及び認知機能低下、肝脾腫、心臓弁膜症等の心症状、呼吸機能や筋骨格系及び心血管系の機能不全並びに関節拘縮や骨変形といった臨床症状への有効性を評価するために、それぞれ発達評価、肝脾容積、心機能、6 分間歩行試験における歩行距離並びに関節可動域を評価項目として設定した。また、本剤投与開始後の臨床症状（「言語」「運動」「活気・表情」「その他」）の変化について、25 及び 52 週後までにみられた被験者ごとの臨床症状の変化を、各治験責任医師から記述形式にて聴取した。

一部の有効性評価項目については、各被験者の疾患重症度（Disease phenotype）で分けた部分集団での検討を行った。疾患重症度は、スクリーニング検査時に背景情報として収集した遺伝子解析の結果及びムコ多糖症 II 型に伴う知的障害の有無の他、初回投与時の新版 K 式発達検査 2001（新版 K 式：Kyoto scale of psychological development 2001）の結果を踏まえて、医学専門家が重症型（Severe type）又は軽症型（Attenuated type）のいずれかに判定した。

なお、中枢神経系症状については、既存酵素製剤による症状の改善はないものと推測して、中枢神経系症状に対する有効性は、既存酵素製剤の治療歴の有無を問わず、本剤が投与された全ての被験者を対象として評価した。一方、全身症状については、既存酵素製剤による症状の改善が予想されることから、全身症状に対する有効性は、既存酵素製剤の治療歴の有無別に評価した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 JR-141-101 試験

JR-141-101 試験は、ムコ多糖症 II 型の中枢神経系症状及び全身症状に対する本剤の有効性を探索することを目的として実施した。JR-141-101 試験の臨床試験内容を表 2.7.3.2-1 に示した。

表 2.7.3.2-1 JR-141-101 試験の試験内容

治験の標題	JR-141 のムコ多糖症 II 型患者を対象とした第 I/II 相試験
対象患者	ムコ多糖症 II 型患者
試験デザイン	非盲検、多施設共同
試験期間	4 週間
用法及び投与方法	[第 1 期] 初回の投与は、体重 1 kg あたり本剤として 0.01 mg を点滴静注した。2 回目は 0.1 mg/kg、3 回目は 1.0 mg/kg と漸増し、最終投与量は 2.0 mg/kg とした。投与時間は 3 時間としたが、IAR の発現状況等を考慮し、治験責任医師又は治験分担医師の判断により、3 時間以上かけて投与することも可とした。 [第 2 期] 1 週間に 1 回体重 1 kg あたり本剤として 1.0 又は 2.0 mg を点滴静注した。投与時間は 3 時間としたが、IAR の発現状況等を考慮し、治験責任医師又は治験分担医師の判断により、3 時間以上かけて投与することも可とした。
有効性に関する評価項目	・ 脳脊髄液中 HS 及び DS 濃度（第 2 期のみ） ・ 尿中 GAG 濃度 ・ 尿中 HS 及び DS 濃度 ・ 血清中 HS 及び DS 濃度 ・ 肝臓及び脾臓容積（CT 検査） ・ 心機能（心エコー検査）
有効性に関する統計学的手法	脳脊髄液中 HS 及び DS 濃度について、初回投与時と 3 週後の値の差及び比を算出した。また、それぞれの 95%信頼区間も併せて算出した。 血清中 HS 及び DS 濃度並びに尿中 HS、DS 及び GAG 濃度について、初回投与時と 4 週後の値の差及び比を算出した。また、それぞれの 95%信頼区間も併せて算出した。第 1 期の被験者については、被験者ごとに各濃度の推移図を作成した。 脳脊髄液中 HS 及び DS 濃度、血清中 HS 及び DS 濃度、並びに尿中 HS、DS 及び GAG 濃度について、各検査時期における測定値の要約統計量を算出し、経時的推移図を作成した。また、測定値の被験者ごとの経時的推移図を作成した。 肝臓及び脾臓容積（CT 検査）及び心機能（心エコー検査）について、各検査時期における測定値及び変化量の要約統計量を算出した。 第 1 期の被験者を対象として、被験者ごとに、血清中 HS 及び DS 濃度並びに尿中 HS、DS 及び GAG 濃度の推移図を作成した。 また、第 1 期の被験者を対象として、肝臓及び脾臓容積（CT 検査）及び心機能（心エコー検査）について、一覧表を作成した。
被験者数	目標症例数：計 12 名（第 1 期：2 名、第 2 期：各群 5 名） 有効性解析対象症例数：計 14 名（第 1 期：2 名、第 2 期：計 12 名（各群 6 名））

2.7.3.2.1.1 脳脊髄液中 HS 及び DS 濃度

脳脊髄液中 HS 及び DS 濃度は、第 2 期でのみ評価した。

投与群ごとの各検査時期における測定値の要約統計量を表 2.7.3.2-2 に、群ごとの経時的推移図を図 2.7.3.2-1 に示した。

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/週投与群でも、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については、それぞれ−25.096±12.862 及び−31.531±3.917%であった（2.7.6.2.5.2 参照）。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）。

一方、脳脊髄液中 DS 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 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（1.0 mg/kg/週投与群：−325.5±430.7 ng/mL（p=0.123）、2.0 mg/kg/週投与群：−191.6±135.2 ng/mL（p=0.034））。

表 2.7.3.2-2 脳脊髄液中 HS 及び DS 濃度の要約統計量［第 2 期：投与群別］

（5.3.5.2.1、表 11.4.1-4 引用）

解析対象：FAS

[ng/mL]

concentration in CSF	Day**	Group*	N	Mean	SD	Min	Median	Max	P value***
HS	Initial dose	L	6	4615	1559	2560	4835	6560	--
		H	5	5168	1698	3940	4220	7900	--
	Week 3	L	6	3387	1046	1950	3565	4520	0.014
		H	6	3397	1057	2700	2765	5120	0.005
DS	Initial dose	L	6	1105	363.1	768	1065	1780	--
		H	5	941.2	256.3	626	931.0	1340	--
	Week 3	L	6	779.5	162.7	519	822.0	948	0.123
		H	6	804.7	187.3	639	725.0	1080	0.034

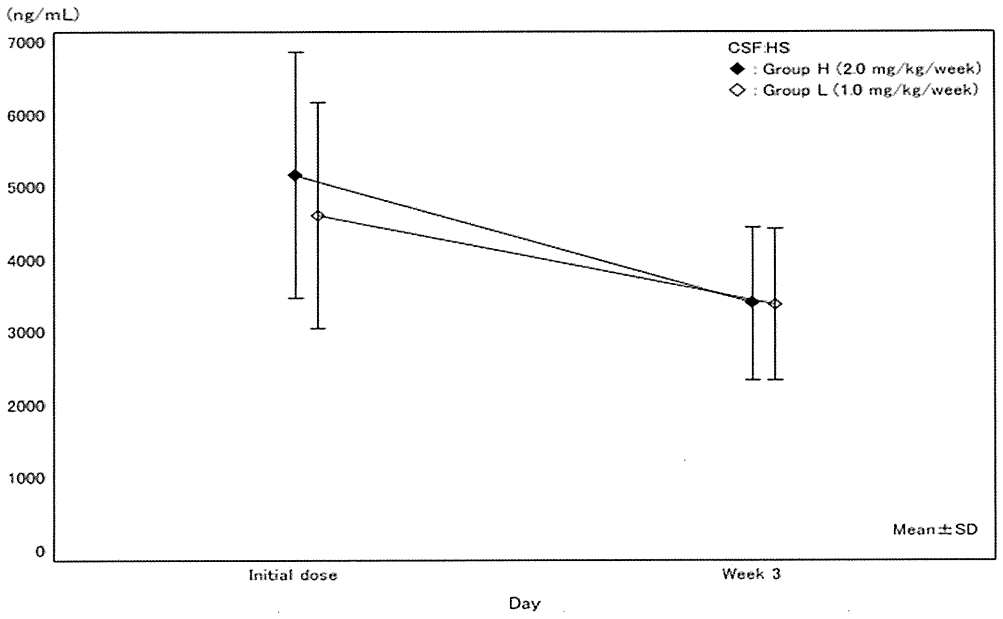
* L:1.0 mg/kg/week, H:2.0 mg/kg/week

** Initial dose (before JR-141 administration), Week 3 (4-6hours after JR-141 administration)

*** P value: the paired t-test within group comparison of the HS/DS concentration in CSF

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；Max＝ 最大値；Min＝ 最小値；SD＝ 標準偏差

解析対象：FAS



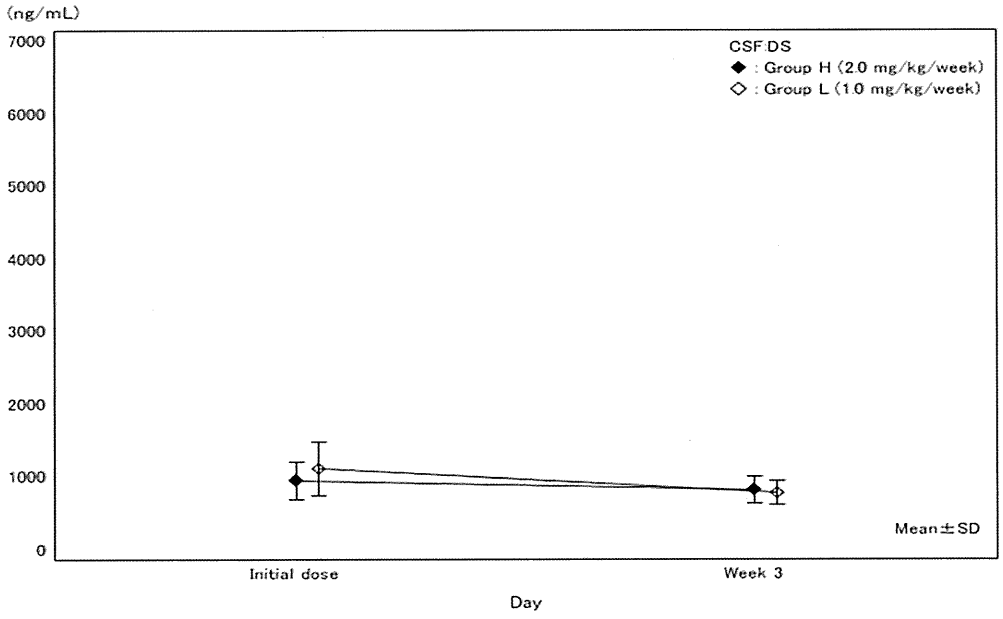


図 2.7.3.2-1 脳脊髄液中 HS 及び DS 濃度の群ごとの経時的推移図［第 2 期］

Initial dose（JR-141 投与前）、Week 3（JR-141 投与 4～6 時間後）
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；SD＝ 標準偏差
（5.3.5.2.1、図 11.4.1-6 引用）

2.7.3.2.1.2 血清中 HS 及び DS 濃度

［第 1 期］

第 1 期に組み入れられたいずれの被験者でも、試験期間中を通して血清中 HS 及び DS 濃度に顕著な変動はなかった（2.7.6.2 参照）。

［第 2 期］

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 週後の値の差はそれぞれ 16.80±129.4 及び 216.8±249.7 ng/mL であった。また、初回投与時と 4 週後の値の比とその 95%信頼区間は、それぞれ 1.019［0.7404～1.298］及び 1.229［0.9857～1.472］であり、いずれの検査項目でも試験期間中に顕著な変動はみられなかった。

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 週後の値の差はそれぞれ−195.0±205.1 及び 8.500±101.9 ng/mL であった。また、初回投与時と 4 週後の値の比とその 95%信頼区間は、それぞれ 0.8155［0.5669～1.064］及び 1.011［0.8926～1.128］であり、いずれの検査項目でも試験期間中に顕著な変動はみられなかった。

投与群ごとの各検査時期における各測定項目の測定値の要約統計量を表 2.7.3.2-3 に、群ごとの経時的推移図を図 2.7.3.2-2 に示した。

1.0 mg/kg/週、2.0 mg/kg/週のいずれの投与群においても、血清中 HS 濃度には試験期間を通じて顕著な変動はなかった。血清中 DS 濃度についても同様に、いずれの投与群においても顕著な変動はなかった。

表 2.7.3.2-3 血清中 HS 及び DS 濃度の要約統計量［第 2 期：投与群別］

（5.3.5.2.1、表 11.4.1-6 引用）

解析対象：FAS

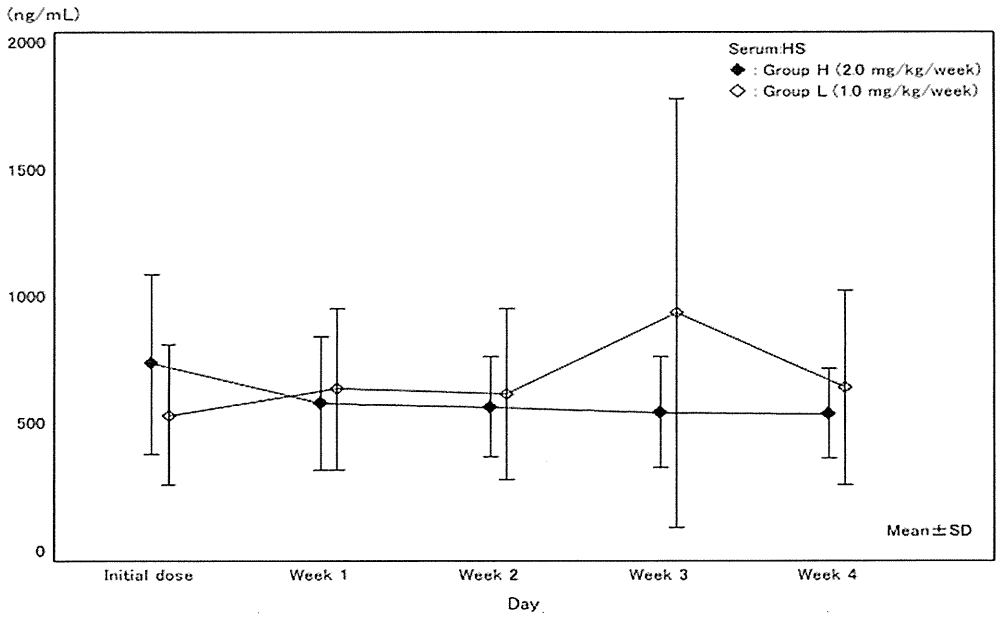
[ng/mL]

concentration in serum	Day	Group*	N	Mean	SD	Min	Median	Max
HS	Initial dose	L	5	532.2	274.1	247	541.0	958
		H	6	733.3	354.9	329	750.5	1260
	Week 1	L	6	634.7	317.9	298	517.0	1110
		H	6	578.7	262.7	275	545.0	986
	Week 2	L	6	612.3	335.4	277	513.5	1080
		H	6	563.5	195.8	342	530.0	907
	Week 3	L	6	933.2	844.9	242	770.5	2540
		H	6	543.5	217.1	335	485.5	891
	Week 4	L	6	642.5	383.0	285	530.5	1110
		H	6	538.3	173.4	359	505.5	837
DS	Initial dose	L	6	755.7	332.6	426	729.5	1260
		H	6	756.5	263.3	496	670.5	1150
	Week 1	L	6	828.2	365.2	371	764.5	1300
		H	6	705.3	222.4	501	668.5	1090
	Week 2	L	6	839.0	353.4	472	759.0	1310
		H	6	752.5	172.2	529	810.5	928
	Week 3	L	6	878.7	368.1	372	899.0	1310
		H	6	763.5	300.4	459	671.5	1180
	Week 4	L	6	972.5	555.3	423	838.0	1770
		H	6	765.0	295.8	515	694.5	1300

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

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；Max＝ 最大値；Min＝ 最小値；SD＝ 標準偏差

解析対象：FAS



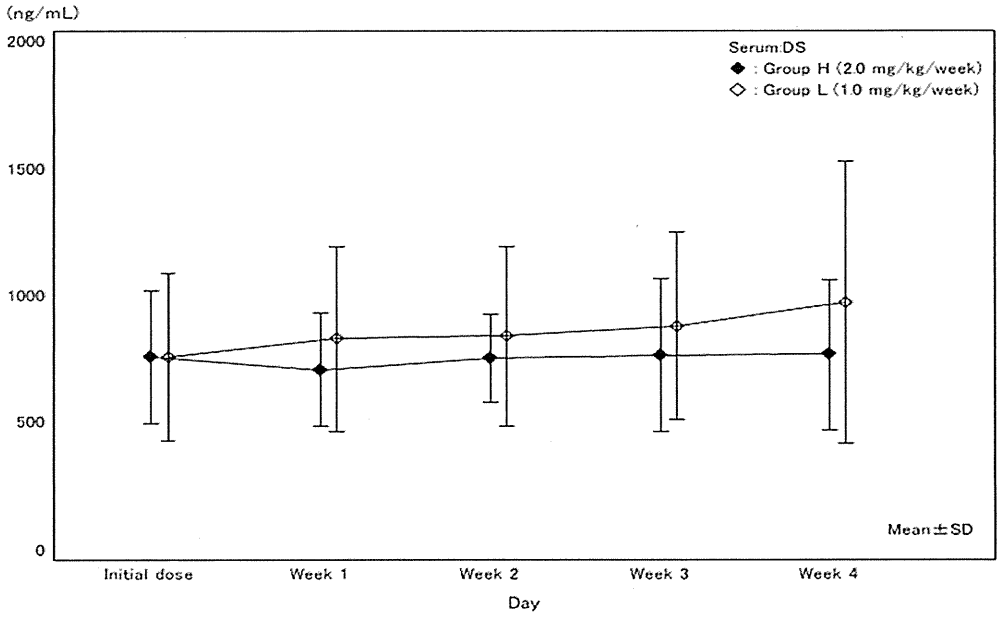


図 2.7.3.2-2 血清中 HS 及び DS 濃度の群ごとの経時的推移図［第 2 期］

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

（5.3.5.2.1、図 11.4.1-10 引用）

2.7.3.2.1.3 尿中 HS 及び DS 濃度、尿中 GAG 濃度

各測定項目は尿中クレアチニン濃度にて補正した値を用いた。

[第 1 期]

第 1 期に組み入れられたいずれの被験者でも、試験期間中を通して尿中 HS 及び DS 濃度並びに GAG 濃度に顕著な変動はなかった（2.7.6.2 参照）。

[第 2 期]

1.0 mg/kg/週投与群における、尿中 HS、DS 及び GAG 濃度の初回投与時と 4 週後の値の差は、それぞれ 19.19±19.92、19.60±27.77 及び 19.51±29.95 μg/mgCr であった。また、初回投与時と 4 週後の値の比とその 95%信頼区間は、それぞれ 1.395［1.018～1.772］、1.737［1.167～2.308］及び 1.416［1.063～1.768］であり、いずれの検査項目でも試験期間中に顕著な変動はみられなかった。

また、2.0 mg/kg/週投与群における、尿中 HS、DS 及び GAG 濃度の初回投与時と 4 週後の値の差は、それぞれ−3.983±15.10、7.333±9.926 及び 3.333±15.71 μg/mgCr であった。また、初回投与時と 4 週後の値の比とその 95%信頼区間は、それぞれ 1.027［0.7443～1.311］、1.260［0.9136～1.607］及び 1.092［0.7709～1.412］であり、いずれの検査項目でも試験期間中に顕著な変動はみられなかった。

投与群ごとの各検査時期における各測定項目の測定値の要約統計量を表 2.7.3.2-4 に、群ごとの経時的推移図を図 2.7.3.2-3 に示した。

表 2.7.3.2-4 尿中 HS、DS 及び GAG 濃度の要約統計量［第 2 期：投与群別］

（5.3.5.2.1、表 14.2.1-5 引用）

解析対象：FAS

[μg/mgCr]

concentration in urine	Day	Group*	N	Mean	SD	Min	Median	Max
HS	Initial dose	L	6	63.97	47.76	9.34	51.15	141
		H	6	71.07	49.83	25.0	60.50	162
	Week 1	L	6	73.80	57.92	11.6	54.20	173
		H	6	70.78	58.40	27.4	53.80	188
	Week 2	L	6	74.37	59.06	13.4	52.65	165
		H	6	66.97	57.32	26.3	50.20	182
	Week 3	L	6	77.80	59.13	17.5	58.45	167
		H	6	63.98	45.71	26.4	50.00	154
	Week 4	L	6	83.17	64.07	18.3	63.50	195
		H	6	67.08	44.47	31.6	55.15	155
DS	Initial dose	L	6	28.43	23.07	3.59	20.00	61.2
		H	6	28.78	17.62	12.9	26.30	60.0
	Week 1	L	6	38.31	35.27	5.37	23.65	100
		H	6	32.70	23.26	13.1	24.35	77.7
	Week 2	L	6	42.16	39.15	6.68	25.25	107
		H	6	36.48	28.14	15.7	26.55	91.2
	Week 3	L	6	42.82	34.84	8.42	30.55	99.4
		H	6	34.05	24.12	15.9	24.85	80.6
	Week 4	L	6	48.04	47.42	9.01	29.80	137
		H	6	36.12	25.56	15.2	26.70	84.6
GAG	Initial dose	L	6	44.64	32.17	6.74	35.25	85.8
		H	6	39.47	20.38	13.2	42.50	58.9
	Week 1	L	6	54.23	42.96	9.36	41.20	123
		H	6	45.40	27.58	13.7	40.50	94.2
	Week 2	L	6	57.63	46.73	10.6	40.40	139
		H	6	45.07	26.91	24.1	37.65	97.1
	Week 3	L	6	53.20	40.27	10.8	42.45	123
		H	6	45.38	26.45	16.3	40.30	92.4
	Week 4	L	6	64.15	56.68	11.3	43.40	166
		H	6	42.80	26.09	11.9	38.00	88.9

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

DS = デルマタン硫酸；FAS = 最大の解析対象集団；GAG = グリコサミノグリカン；HS = ヘパラン硫酸；Max = 最大値；Min = 最小値；SD = 標準偏差

解析対象：FAS

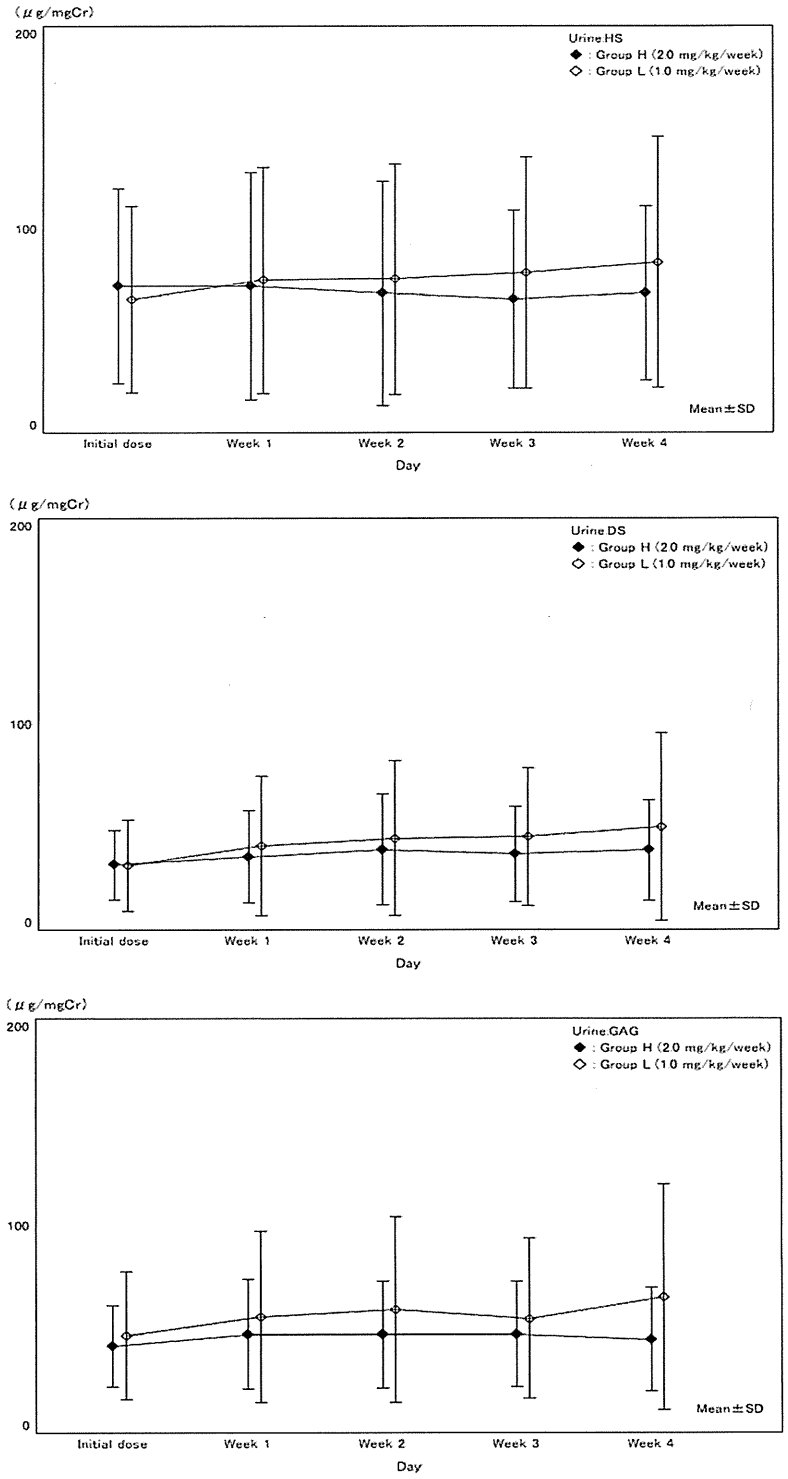


図 2.7.3.2-3 尿中 HS、DS 及び GAG 濃度の群ごとの経時的推移図［第 2 期］

DS = デルマタン硫酸；FAS = 最大の解析対象集団；GAG = グリコサミノグリカン；HS = ヘパラン硫酸；SD = 標準偏差

（5.3.5.2.1、図 11.4.1-17 引用）

2.7.3.2.1.4 肝臓及び脾臓容積（CT 検査）並びに心機能検査（心エコー検査）

肝臓及び脾臓容積（CT 検査）並びに心機能検査（心エコー検査）は、第 2 期の 1.0 mg/kg/週及び 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（2.7.6.2 参照）。

2.7.3.2.1.5 結論

既存酵素製剤（イデュルスルファーゼ）を継続的に投与しているムコ多糖症 II 型男性患者を対象として本剤を週 1 回計 4 回静脈内投与した結果、本剤が脳内に移行し蓄積した基質を低下させることにより、中枢神経系症状への効果が期待できることが示唆された。さらに、本剤の全身症状に対する有効性が既存酵素製剤に劣らないことが示唆された。

2.7.3.2.2 JR-141-301 試験

JR-141-301 試験は、以下の有効性評価を目的として実施した。

- ムコ多糖症 II 型患者を対象として、本剤を静脈内投与した前後での脳脊髄液中の HS 濃度の変化量を指標とし、中枢神経系症状に対する効果を検証する。また、臨床症状との関連性を踏まえ、総合的に評価する。
- 既存酵素製剤投与中のムコ多糖症 II 型患者を対象として、本剤を静脈内投与した前後での血清中の HS 及び DS 濃度を指標とし、投与開始前と比較することで既存酵素製剤に対し本剤の全身症状への効果が劣らないことを、臨床症状及びそれらとの関連性を踏まえ、総合的に評価する。

JR-141-301 試験の臨床試験内容を表 2.7.3.2-5 に示した。

表 2.7.3.2-5 JR-141-301 試験の試験内容

治験の標題	JR-141 のムコ多糖症 II 型患者を対象とした第 II/III 相試験
対象患者	ムコ多糖症 II 型患者
試験デザイン	非盲検、多施設共同、単群試験
試験期間	56 週間
用法及び投与方法	1 回体重 1 kg あたり 2.0 mg を毎週、点滴静注した。
有効性に関する評価項目	－主要評価項目 脳脊髄液中 HS 濃度の初回投与時からの変化（52 週後） －副次評価項目 (1) 血清中 HS 及び DS 濃度の投与開始前からの変化（26/52 週時点） (2) 尿中 HS、DS 及びウロン酸濃度の初回投与時からの変化（25/52 週後） (3) 肝脾容積（CT 検査）の初回投与時からの変化（25/52 週後） (4) 心機能（心エコー検査）の初回投与時からの変化（25/52 週後） (5) 6 分間歩行試験における歩行距離の初回投与時からの変化（25/52 週後） (6) 関節可動域の初回投与時からの変化（25/52 週後） (7) 脳脊髄液中 HS 濃度の初回投与時からの変化（25 週後） (8) 脳脊髄液中 DS 濃度の初回投与時からの変化（25/52 週後） (9) 発達評価（Vineland-II 適応行動尺度（Vineland-II : Vineland adaptive behavior scale, second edition）、新版 K 式）（初回投与時、25/52 週後）

表 2.7.3.2-5 JR-141-301 試験の試験内容（続き）

有効性に関する評価項目	－その他の評価項目 発達評価（Bayley scales of infant and toddler development, third edition（BSID-III）／Kaufman assessment battery for children, second edition（KABC-II））（初回投与時、25/52 週後）
有効性に関する統計学的手法	－主要評価項目 脳脊髄液中 HS 濃度について、初回投与時と 52 週後の値について群内比較（対応のある t 検定）を行った。 －副次評価項目 脳脊髄液中 HS 及び DS 濃度について、初回投与時と 25 又は 52 週後の値の差、比及び初回投与時の値に対する差の百分率とそれぞれの 95%信頼区間を算出した。各検査時期における測定値の要約統計量を算出し、経時的推移図を作成した。また、測定値の被験者ごとの経時的推移図（被験者重ね合わせ）を作成した。さらに、初回投与時と 25 週後、初回投与時と 52 週後の値について群内比較（対応のある t 検定）を行った。 血清中 HS 及び DS 濃度について、既存酵素製剤による治療を受けていた被験者と受けていなかった被験者を分けて、投与開始前の値（2 週前、1 週前、初回投与時の平均値）と本剤投与後 26 週時点の値（24、25、26 週後時点の平均値）、52 週時点の値（50、51、52 週後時点の平均値）の差、比及び投与開始前の値に対する差の百分率とそれぞれの 95%信頼区間を算出した。各検査時期における測定値の要約統計量を算出し、経時的推移図を作成した。また、測定値の被験者ごとの経時的推移図（被験者重ね合わせ）を作成した。 尿中 HS、DS 及びウロン酸濃度について、既存酵素製剤による治療を受けていた被験者と受けていなかった被験者を分けて、初回投与時と 25 又は 52 週後の値の差、比及び初回投与時の値に対する差の百分率とそれぞれの 95%信頼区間を算出した。各検査時期における測定値の要約統計量を算出し、経時的推移図を作成した。また、測定値の被験者ごとの経時的推移図（被験者重ね合わせ）を作成した。 肝臓及び脾臓容積（CT 検査）並びに心機能（心エコー検査）の値について、既存酵素製剤による治療を受けていた被験者と受けていなかった被験者を分けて、各検査時期における測定値及び変化量の要約統計量を算出した。また、肝臓及び脾臓容積、左室心筋重量係数（LVMI：left ventricular mass index）の変化量の要約統計量について、経時的推移図を作成した。 6 分間歩行試験における歩行距離及び関節可動域の値について、既存酵素製剤による治療期間が 12 ヵ月以上の被験者と 12 ヵ月未満の被験者に分けて、各検査時期における測定値の要約統計量を算出した。また、12 ヵ月以上の被験者について、経時的推移図を作成した。 発達評価（Vineland-II）の領域標準得点（コミュニケーション、日常生活スキル、社会性、運動スキル）と適応行動総合点について、各検査時期における値の要約統計量を算出した。また、運動スキルを除いた各領域の発達年齢より求めた適応行動相当年齢及び発達指数についても、各検査時期における値の要約統計量を算出した。領域別に縦軸を発達年齢又は発達指数、横軸を実年齢とした被験者ごとのプロット図（測定時期の経時的推移）を作成した。 発達評価（新版 K 式）の発達指数（姿勢・運動領域、認知・適応領域、言語・社会領域、全領域）及び発達年齢について、各検査時期における値の要約統計量を算出した。また、領域別に縦軸を発達年齢又は発達指数、横軸を生活年齢（14 歳 7 ヵ月以上の場合は、終末修正された生活年齢）とした被験者ごとのプロット図（測定時期の経時的推移）を作成した。

表 2.7.3.2-5 JR-141-301 試験の試験内容（続き）

有効性に関する統計学的手法	なお、脳脊髄液中 HS 濃度と発達年齢の関連性については、脳脊髄液中 HS 濃度と発達評価（Vineland-II 及び新版 K 式）で得られた発達年齢の初回投与時の値に対する差の百分率について、時点ごとにプロット図を作成した。
被験者数	目標症例数：計 20 名 有効性解析対象症例数：計 28 名

2.7.3.2.2.1 脳脊髄液中 HS 濃度［主要評価項目］

初回投与時及び 52 週後における測定値の要約統計量を表 2.7.3.2-6 に示した。

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 投与後の 52 週後の脳脊髄液中 HS 濃度は 2124±882.6 ng/mL であり、初回投与時と比較して有意に減少した（$p<0.001$）。

表 2.7.3.2-6 脳脊髄液中 HS 濃度の要約統計量

（5.3.5.2.2、表 11.1.1-1 引用）

解析対象：FAS†

† Subjects for whom data on CSF HS levels at the first dose are available and for whom data on CSF HS levels after JR-141 administration are available at least at one time point

[ng/mL]

concentration in CSF	weeks*	N	Mean	SD	Min	Median	Max	P value***
HS	0	27	5856	2614	2530	5280	15100	--
	52**	27	2124	882.6	1100	1920	5450	p<0.001

* 0 weeks (before JR-141 administration), 52 weeks (within 4 hours after JR-141 or Elaprase administration)

** If the value at 52 weeks were not available, it was complemented by the value at the closest collecting timepoint from 52 weeks.

*** P value: the paired t-test within group comparison of the HS concentration in CSF

0 weeks=初回投与時検査；CSF＝ 脳脊髄液；FAS＝ 最大の解析対象集団；HS＝ ヘパラン硫酸；Max＝ 最大値；Min＝ 最小値；SD＝ 標準偏差

2.7.3.2.2.2 脳脊髄液中 HS 及び DS 濃度

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要約統計量を表 2.7.3.2-7 に、平均値及び被験者ごとの経時的推移図を図 2.7.3.2-4 及び図 2.7.3.2-5 に示した。

本剤投与後の脳脊髄液中 HS 濃度は全被験者で減少した。初回投与時と 25 週後の値の差は−3499±1922 ng/mL、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（2.7.6.3.5.2 参照）。また、25 週後の脳脊髄液中 HS 濃度は、初回投与時との群内比較（対応のある t 検定）において有意に減少し（$p<0.001$）、52 週後の脳脊髄液中 HS 濃度については値を補完せずに解析を行い、主要評価項目と同様の結果が得られた（$p<0.001$）。

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 及び 52 週後でそれぞれ、−38.952±20.421 及び−44.416±25.798%であった（2.7.6.3.5.2 参照）。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（$p<0.001$）。

JR-141 投与後の脳脊髄液中 HS 濃度の減少の程度は、3 歳以下の被験者 1 名でその程度が大きかったものの、その他の被験者では同程度であり、年齢による脳脊髄液中 HS 濃度の減少に違いはみられなかった。また、JR-141 投与後の脳脊髄液中の DS 濃度の減少においても、年齢による違いはみられなかった。8 歳以上の被験者 1 名において、52 週後の時点で脳脊髄液中 DS 濃度の増加がみられたものの、その他の被験者においては減少していた。

表 2.7.3.2-7 脳脊髄液中 HS 及び DS 濃度の要約統計量

（5.3.5.2.2、表 11.1.1-3 引用）

解析対象：FAS

[ng/mL]

concentration in CSF	weeks*	N	Mean	SD	Min	Median	Max	P value**
HS	0	28	5948	2611	2530	5315	15100	--
	25	27	2358	1024	1290	2080	5980	p<0.001
	52	22	2139	968.1	1100	1890	5450	p<0.001
DS	0	28	1174	417.6	491	1080	2270	--
	25	27	685.4	241.6	284	697.0	1080	p<0.001
	52	22	593.4	277.7	274	548.0	1570	p<0.001

* 0 weeks (before JR-141 administration), 25 and 52 weeks (within 4 hours after JR-141 or Elaprase administration)

** P value: the paired t-test within group comparison of the HS and DS concentration in CSF

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；Max = 最大値；Min = 最小値；SD = 標準偏差

解析対象：FAS

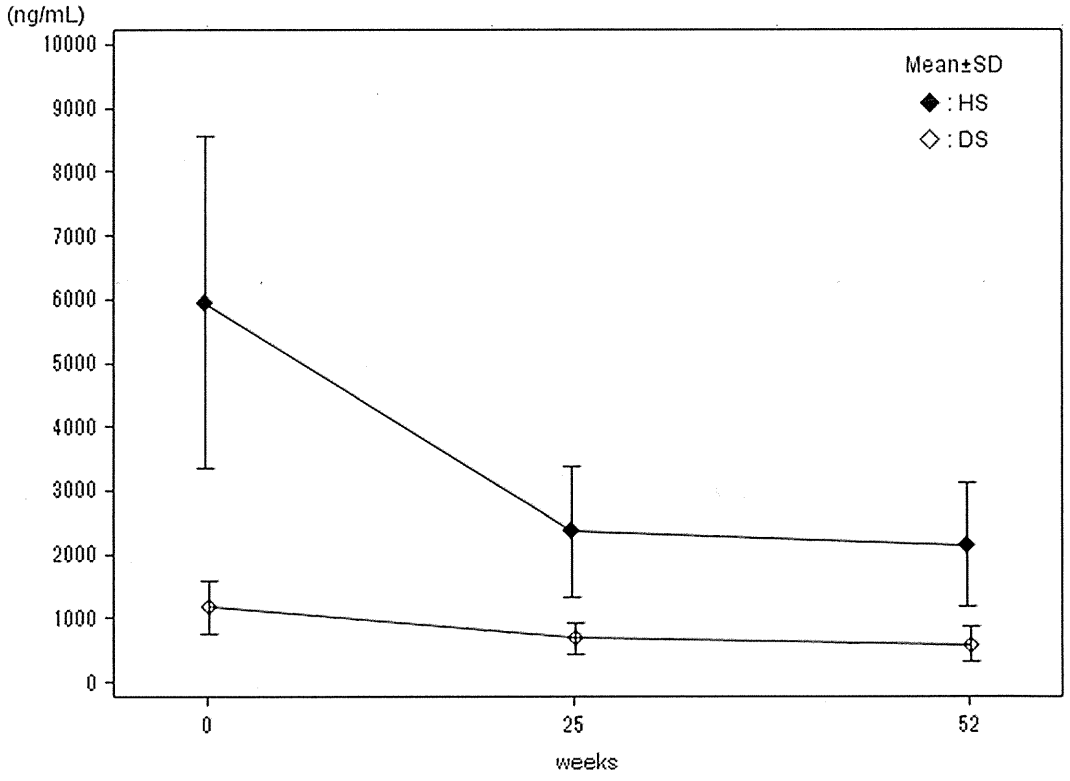


図 2.7.3.2-4 脳脊髄液中 HS 及び DS 濃度の経時的推移図

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）

解析対象：FAS

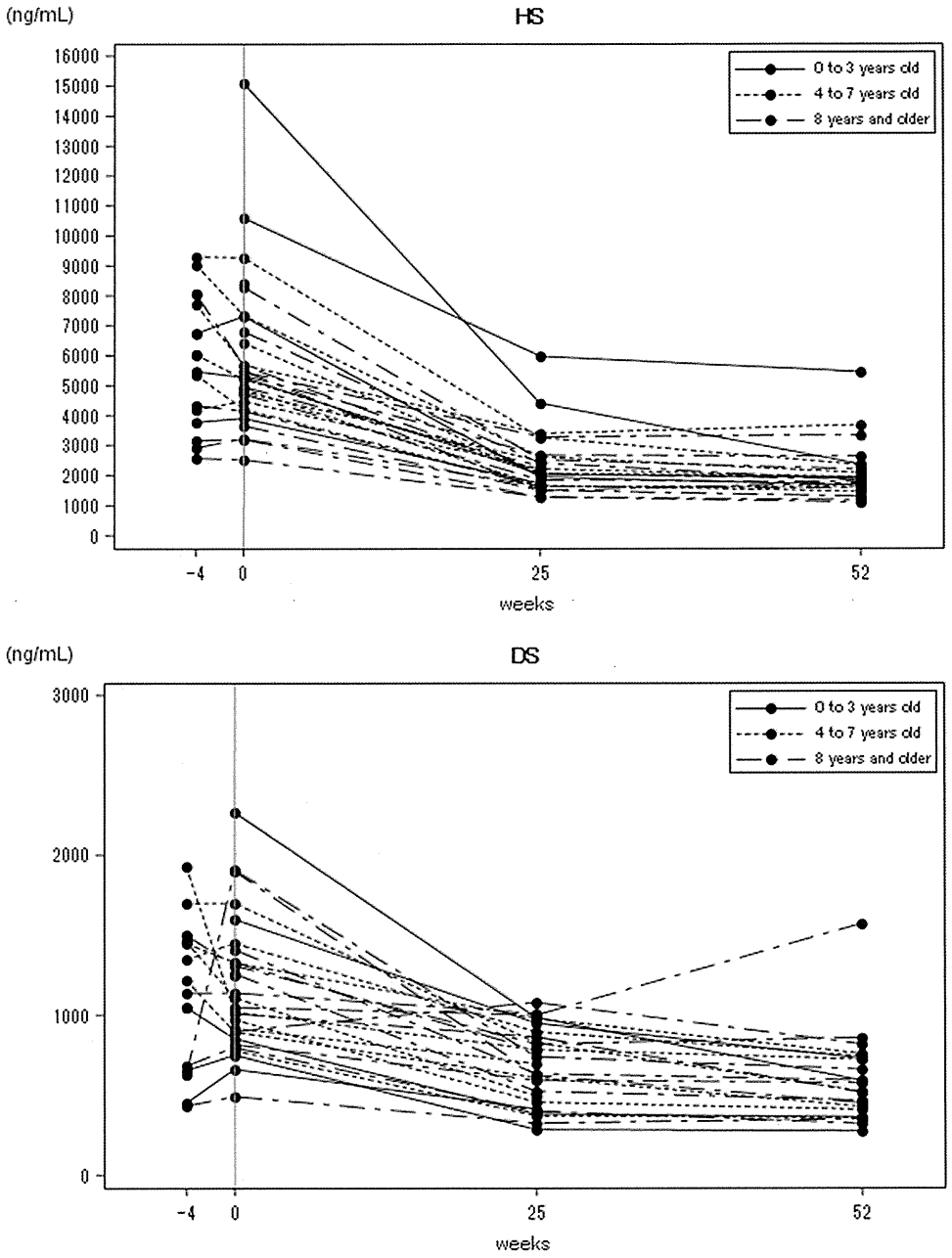


図 2.7.3.2-5 脳脊髄液中 HS 及び DS 濃度の被験者ごとの経時的推移図

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 11.1.1-2 引用）

また、疾患重症度別の脳脊髄液中 HS 濃度それぞれの各検査時期における測定値の要約統計量を表 2.7.3.2-8 に、疾患重症度別の平均値及び被験者ごとの経時的推移図を図 2.7.3.2-6 及び図 2.7.3.2-7 に示した。

初回投与時の脳脊髄液中 HS 濃度は、疾患重症度が軽症型の被験者の大半（8 名中 5 名）で 4000 ng/mL を下回っていたが、重症型の被験者では 20 名全員で 4000 ng/mL を上回っていた。本剤投与後の脳脊髄液中 HS 濃度は全被験者で減少し、初回投与時検査の値が 10000 ng/mL を超えていた 2 名（いずれも疾患重症度は重症型、年齢は 3 歳以下）以外は 25 週後に 4000 ng/mL を下

回り（図 2.7.3.2-5 参照）、52 週後の時点ではさらに 1 名が 4000 ng/mL を下回った。疾患重症度別に分けて集計した 52 週後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 であった。52 週後の脳脊髄液中 HS 濃度は、いずれの疾患重症度の集団においても初回投与時と比較して有意に減少した。（それぞれ p<0.001）。

表 2.7.3.2-8 脳脊髄液中 HS 濃度の要約統計量［部分集団：疾患重症度］

（5.3.5.2.2、表 11.1.2-1 引用）

解析対象：FAS†

† Subjects for whom data on CSF HS levels at the first dose are available and for whom data on CSF HS levels after JR-141 administration are available at least at one time point

[ng/mL]

concentration in CSF			N	Mean	SD	Min	Median	Max	P value***
	Disease phenotype	weeks*							
HS	Severe	0	19	6626	2700	4150	5680	15100	--
		25	19	2608	1062	1620	2310	5980	p<0.001
		52**	19	2294	909.9	1460	2080	5450	p<0.001
	Attenuated	0	8	4028	1098	2530	3785	5500	--
		25	8	1764	647.6	1290	1575	3290	p<0.001
		52**	8	1721	707.2	1100	1660	3340	p<0.001

* 0 weeks (before JR-141 administration), 25 and 52 weeks (within 4 hours after JR-141 or Elaprase administration)

** If the value at 52 weeks were not available, it was complemented by the value at the closest collecting timepoint from 52 weeks.

*** P value: the paired t-test within group comparison of the HS concentration in CSF

0 weeks＝ 初回投与時検査；CSF＝ 脳脊髄液；FAS＝ 最大の解析対象集団；HS＝ ヘパラン硫酸；Max＝ 最大値；Min＝ 最小値；SD＝ 標準偏差

解析対象：FAS†

† Subjects for whom data on CSF HS levels at the first dose are available and for whom data on CSF HS levels after JR-141 administration are available at least at one time point

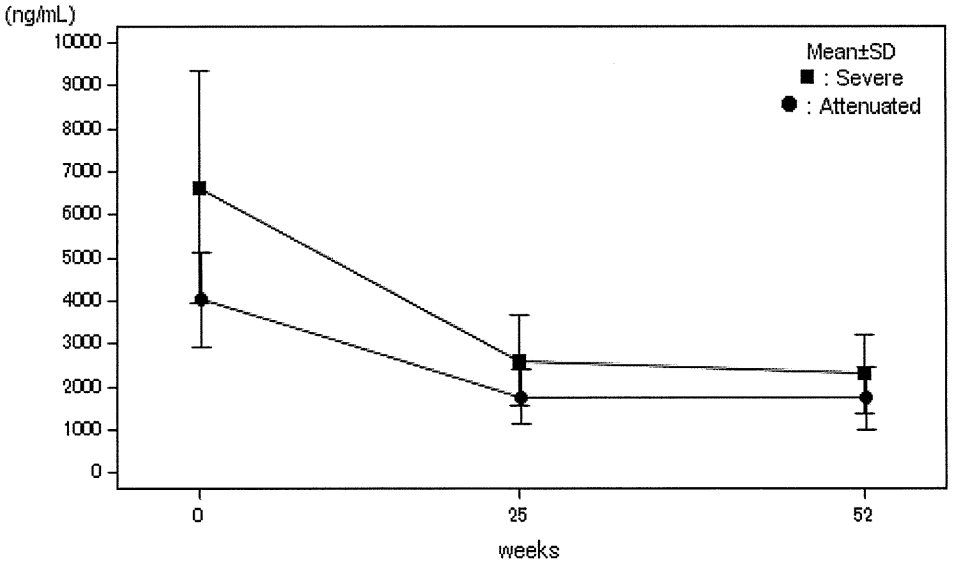


図 2.7.3.2-6 脳脊髄液中 HS 濃度の経時的推移図［部分集団：疾患重症度］

0 weeks＝ 初回投与時検査；図は平均値±標準偏差を示す。
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；SD＝ 標準偏差

（5.3.5.2.2、図 11.1.2-1 引用）

解析対象：FAS

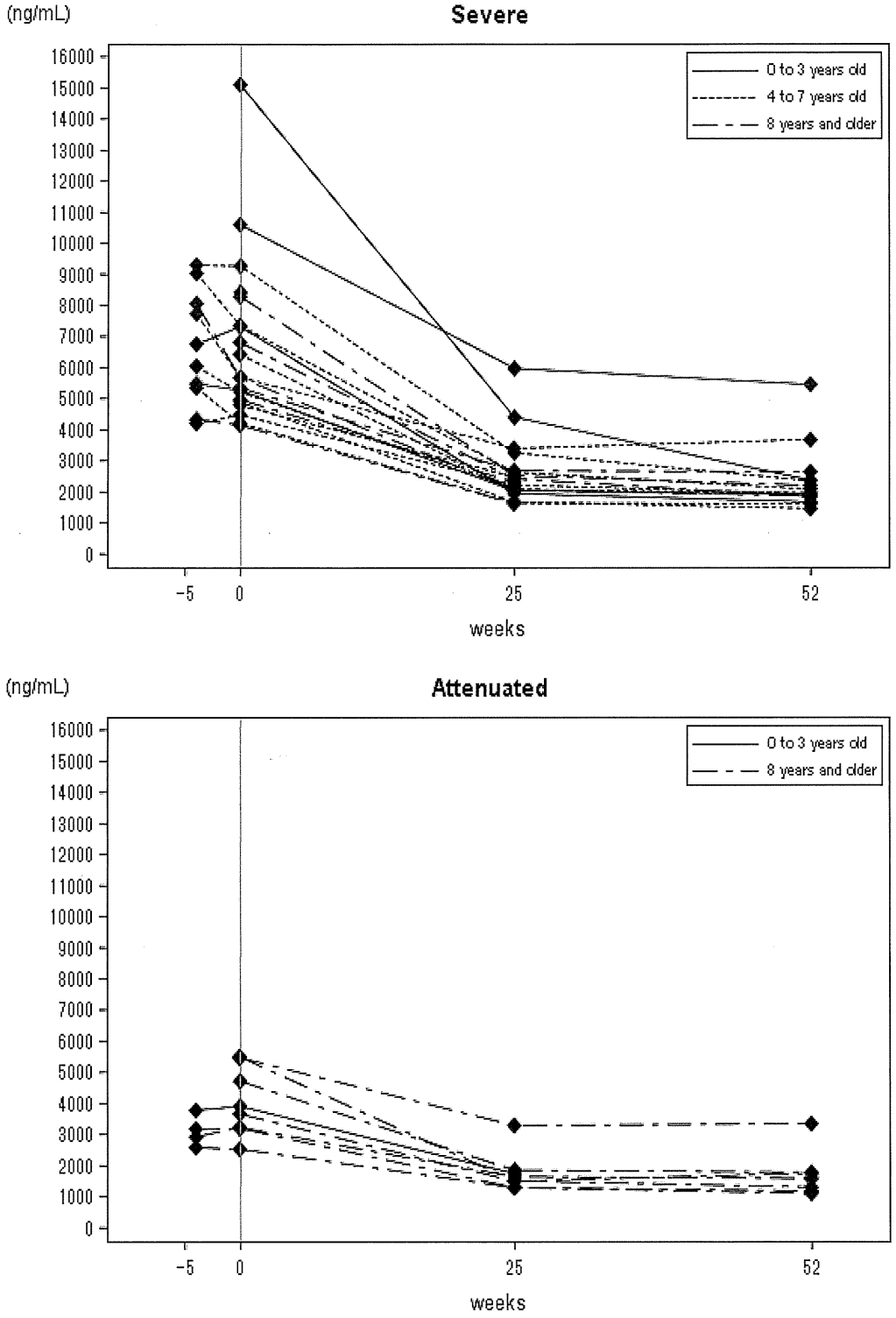


図 2.7.3.2-7 脳脊髄液中 HS 濃度の被験者ごとの経時的推移図［部分集団：疾患重症度］

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）

2.7.3.2.2.3 発達評価（新版 K 式、Vineland-II）

本治験における発達評価は、治験責任医師又は治験分担医師が実施可能と判断した被験者にのみ実施した。

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 2.7.3.2-8 に、領域別の被験者ごとの年齢別プロットを図 2.7.3.6-1 に示した。さらに、医学専門家の判断を経て分類した疾患重症度（軽症型（Attenuated type）8 名、重症型（Severe type）20 名）に分け、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

新版 K 式の結果において、52 週間の投与期間を通して全領域の発達年齢は数名の被験者で低下がみられたものの、概ね上昇又は維持する傾向にあった。疾患重症度が軽症型の被験者 8 名全員で発達年齢の上昇が認められた。重症型の被験者では発達年齢は維持傾向にあった。領域別の結果では、認知・適応領域（C-A）及び言語・社会領域（L-S）で、全領域と同様に、発達年齢は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、疾患重症度が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、疾患重症度が軽症型の被験者の大半に加え、重症型の被験者のうち生活年齢が低い被験者でも発達年齢の上昇が認められた。姿勢・運動領域（P-M）では、発達年齢の変化はみられなかった。

解析対象：FAS

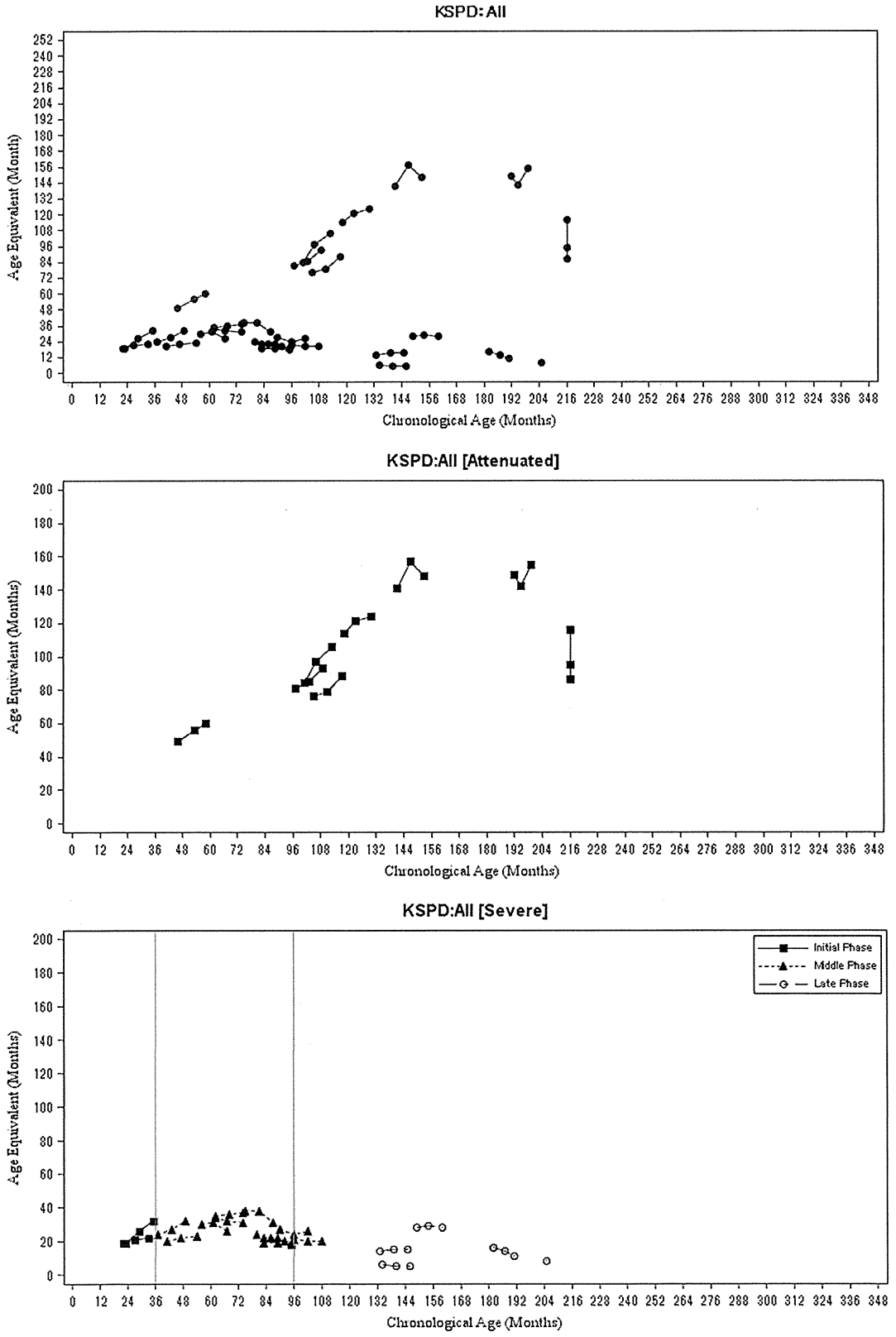


図 2.7.3.2-8 発達評価（KSPD）の被験者ごとの年齢別プロット図

Attenuated＝ 軽症型；FAS＝ 最大の解析対象集団；KSPD＝ 新版 K 式発達検査 2001；Severe＝ 重症型

（5.3.5.2.2、図 11.1.1-3 引用）

解析対象：FAS

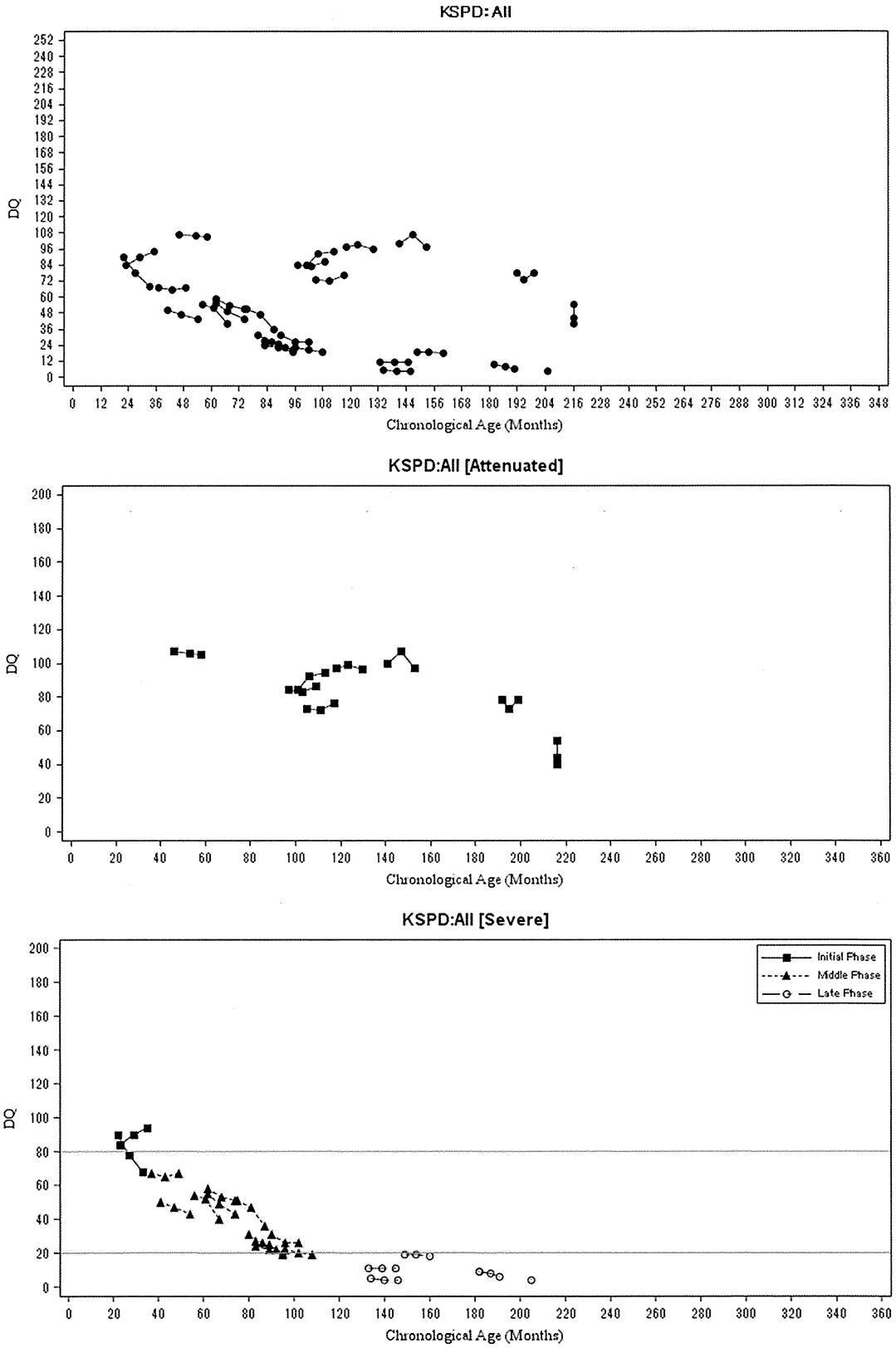


図 2.7.3.2-8 発達評価（KSPD）の被験者ごとの年齢別プロット図（続き）

Attenuated＝ 軽症型；DQ＝ 発達指数；FAS＝ 最大の解析対象集団；KSPD＝ 新版 K 式発達検査 2001；Severe＝ 重症型

さらに、新版K式の発達年齢又は発達指数を用いて、初回投与時からJR-141投与後の25及び52週後にかけた中枢神経系症状の臨床的な変化について検討するため、以下の判断基準を設定し、評価を行った。

【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[13]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。

上記判断基準に基づく評価結果を表 2.7.3.2-9 に示し、本治験期間を通して得られた発達年齢の傾きを疾患重症度別に求めた結果を表 2.7.3.2-10 に示した。

軽症型の被験者8名については、25及び52週後のいずれの時点においても8名全員が「維持」又は「改善」に該当しており、「悪化」に該当する被験者はいなかった。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る。

次に、重症型の被験者20名において、最も生活年齢の低いInitial phase（3歳未満）の被験者2名のうち1名は「改善」、もう1名は「維持」となり、初回投与時から52週後にかけての発達年齢の傾きも0.6705と、軽症型の患者に比べると標準的な児の発達からのわずかな乖離がみられた。なお、生活年齢の進んだMiddle phase（8歳未満）の被験者11名並びにLate phase（8歳以上）の被験者4名においては、52週後にかけて「悪化」に該当する被験者が一部みられたものの、70%を超える被験者が「維持」又は「改善」に該当しており、重症型患者の自然歴において通常みられる発達遅滞を抑える可能性を示唆するものであった。

表 2.7.3.2-9 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 引用）

解析対象：FAS

Classification of Disease phenotype	25 weeks						
	N	Improved		Stabilized		Worsened	
		Number of subjects	Proportion (%)	Number of subjects	Proportion (%)	Number of subjects	Proportion (%)
Attenuated	8	2	25.0	6	75.0	0	0.0
Severe: Initial phase	2	1	50.0	1	50.0	0	0.0
Severe: Middle phase	11	0	0.0	11	100.0	0	0.0
Severe: Late phase	4	0	0.0	4	100.0	0	0.0

Classification of Disease phenotype	52 weeks						
	N	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 2.7.3.2-10 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

Vineland-II で得られた適応行動相当年齢及び発達指数について、被験者の年齢別プロットを図 2.7.3.6-1 に示した。

Vineland-II の結果においても、52 週間の投与期間を通して適応行動相当年齢は数名の被験者で低下がみられたものの、概ね上昇又は維持する傾向にあった。

2.7.3.2.2.4 脳脊髄液中 HS 濃度と発達評価の関連性

脳脊髄液中 HS 濃度の変化率と 2 種類の発達評価より得られた発達年齢の変化率の疾患重症度別プロットを図 2.7.3.2-9 に示した。また、年齢別に表示したプロットを図 2.7.3.6-2 に示した。

新版 K 式で得られた全領域の発達年齢において、発達年齢の上昇と脳脊髄液中 HS 濃度の減少との間にわずかながら関係性がみられた被験者は、3 歳未満、又は 4 歳以上で疾患重症度が軽症型の被験者であった。一方、Vineland-II で得られた適応行動相当年齢には、脳脊髄液中 HS 濃度の減少との明らかな関連性はみられなかった。

解析対象：FAS

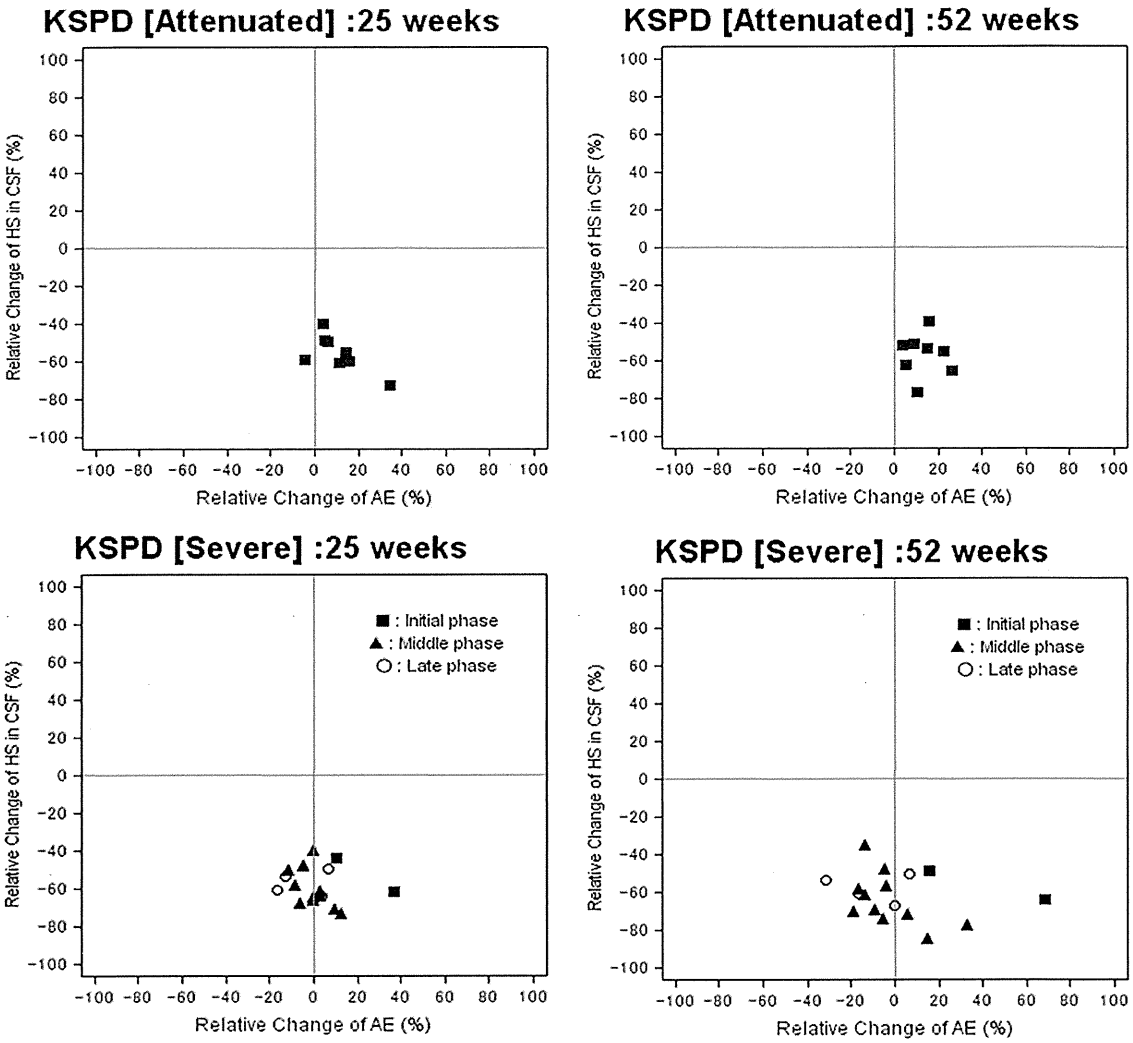


図 2.7.3.2-9 脳脊髄液中 HS 濃度と発達評価の変化のプロット図（疾患重症度別）

Attenuated＝ 軽症型；CSF＝ 脳脊髄液；AE＝ 発達年齢；FAS＝ 最大の解析対象集団；
KSPD＝ 新版 K 式発達検査 2001；Severe＝ 重症型；VABS-II＝Vineland-II 適応行動尺度

（5.3.5.2.2、図 11.1.1-7 及び図 11.1.1-8 改変）

解析対象：FAS

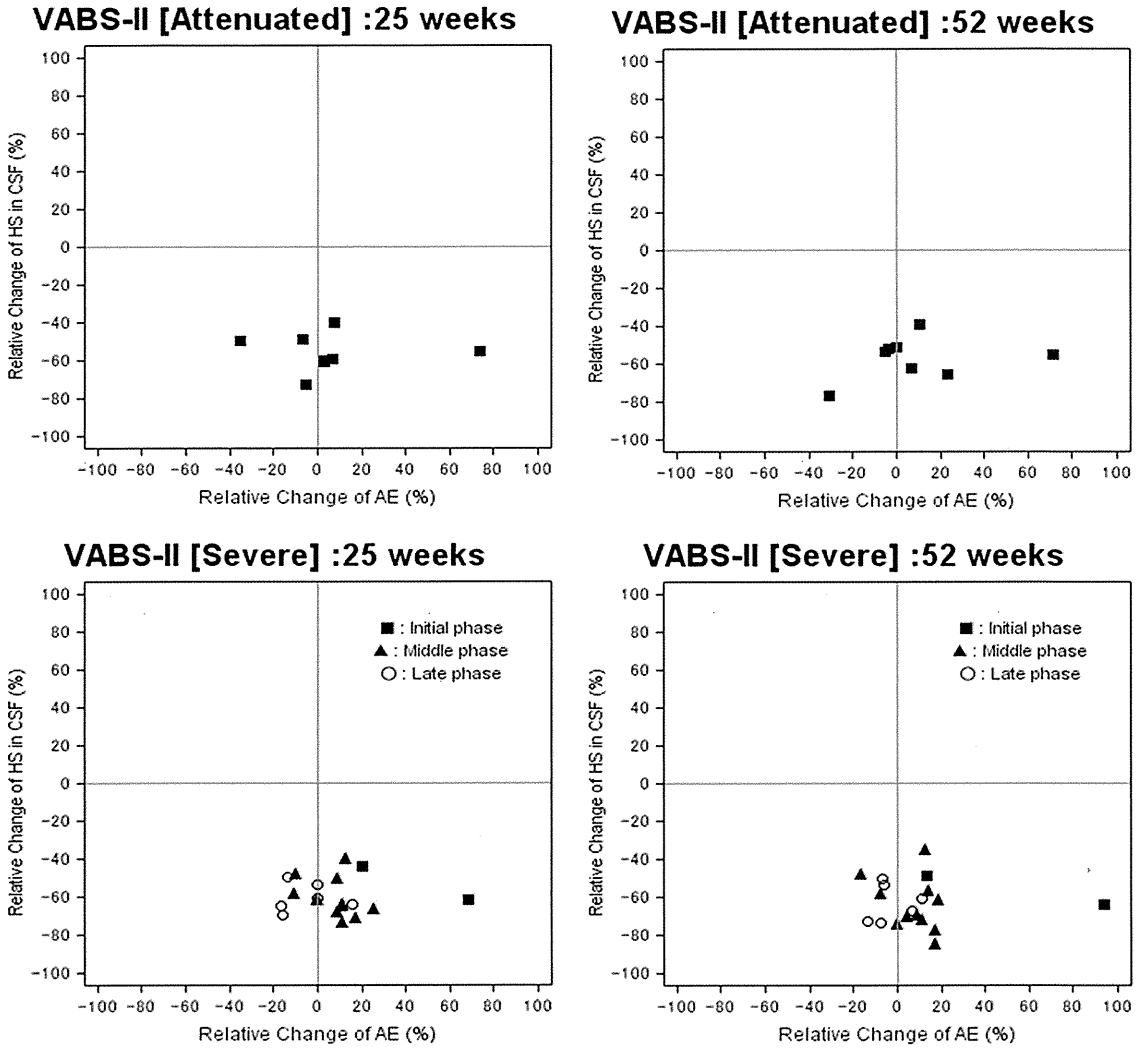


図 2.7.3.2-9 脳脊髄液中 HS 濃度と発達評価の変化のプロット図（疾患重症度別）（続き）

Attenuated＝ 軽症型；CSF＝ 脳脊髄液；AE＝ 発達年齢；FAS＝ 最大の解析対象集団；KSPD＝ 新版 K 式発達検査 2001；Severe＝ 重症型；VABS-II＝Vineland-II 適応行動尺度

2.7.3.2.2.5 臨床症状

本剤投与開始後の臨床症状（「言語」「運動」「活気・表情」「その他」）の変化について、25 及び 52 週後までにみられた被験者ごとの臨床症状の変化を、各治験責任医師から記述形式（症例調査票）にて聴取した（5.3.5.2.2 参照）。本調査票で収集した記述及び医学専門家並びに発達評価専門家の意見を参考に評価した各記述の変化（「言語」「活気・表情」）の一覧を表 2.7.3.6-1 に示した。

症例調査票は、JR-141-301 試験に参加した被験者 28 名のうち、26 名より収集した。「言語」の改善は 26 名中 13 名の被験者でみられ、これらの被験者では単語数の増加、会話数の増加、歌を歌うようになったなどの変化が報告された。残り 13 名では、明らかに改善と判断可能な変化は報告されなかった。疾患重症度別では、軽症型の被験者においては 8 名中 1 名で、重症型の被験者においては 18 名中 12 名で改善がみられた。さらに重症型の被験者について、0～2 歳では 2 名中 2 名で、3～7 歳では 10 名中 6 名で、8 歳以上でも 6 名中 4 名で改善がみられた。なお、いずれの

被験者においても明らかな悪化はみられなかった。

「運動」の項目では、関節が柔らかくなった、階段又は坂道を登れるようになった、長距離を歩けるようになった、力が強くなった、走るのが速くなったなどの変化が報告された。「運動」の改善がみられた被験者のうち、1名で自立歩行の回数が減ったことが併せて報告された。

「活気・表情」の改善は26名中12名の被験者で報告され、これらの被験者では活発になった、表情が豊かになったなどの変化が報告された。残り14名では、明らかな変化は報告されなかった。疾患重症度別では、軽症型の被験者においては8名中1名で、重症型の被験者においては18名中11名で改善がみられた。さらに重症型の被験者について、0～2歳では2名中1名で、3～7歳では10名中5名で、8歳以上でも6名中5名で改善がみられた。

「その他」については、1名で本剤投与開始以降排尿・排便時の困難が報告されているものの、落ち着きがみられるようになった、排尿・排便時の失敗回数が減った、睡眠状態が改善した、一人で靴の着脱ができるようになったなどの変化が報告された。

これら様々な臨床症状の変化は、Vineland-IIの「日常生活スキル」又は「社会性」の領域におけるスコアの維持又は改善と相関する傾向が認められた。新版K式又はVineland-II等の発達検査はバリデートされた調査票を用いることから、本剤の中枢神経系症状への有効性の評価として有用である。しかしながら、適切に評価するためには通常数年単位での継続的な実施が必要であり、臨床試験で対応することは困難である。また、ムコ多糖症II型患者の症状は個人差並びに年齢による差異が大きく、特に重症型で発達指数の低い（20以下）被験者では、発達検査により、変化を検出することは難しいとされている（Floor effect）。しかしながら、症例調査票から収集された被験者ごとの臨床症状の変化には、行動上の改善がみられていることから、本剤は、患者又は患者家族のQOL向上に寄与できる可能性が示唆された。

記述形式で収集する臨床症状の変化は、治験責任医師等の評価者の主観が含まれる可能性があるため、一般的に臨床試験の評価項目として設定されない。しかしながら近年、患者から得た記述的な情報の有用性が、特に希少疾患の治療法の評価において報告されている[14),15)]。また、FDA（Food and Drug Administration）が発出したdraft guidenceにおいて“patient experience data”を治療薬の開発に利用することについて説明されている[16)]。

このような状況を鑑みると、患者の重症度や背景の差が大きく、臨床試験で評価可能な被験者数が限られている本疾患の治療法開発において、被験者の臨床症状の変化を記述的に収集し、その詳細な分析を有効性の評価に用いることは適切であると考える。

2.7.3.2.2.6 血清中HS及びDS濃度

2.7.3.2.2.6.1 既存酵素製剤による治療歴がある被験者

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要約統計量を表 2.7.3.2-11 に、平均値及び被験者ごとの経時的推移図を図 2.7.3.2-10 及び図 2.7.3.2-11 に示した。

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、本治験期間を通してわずかな増加がみられたものの、被験者全体においては顕著な変動はみられなかった。

表 2.7.3.2-11 血清中 HS 及び DS 濃度の要約統計量［既存酵素製剤治療歴あり］

（5.3.5.2.2、表 11.1.1-8 引用）

解析対象：Switched subjects in FAS

[ng/mL]

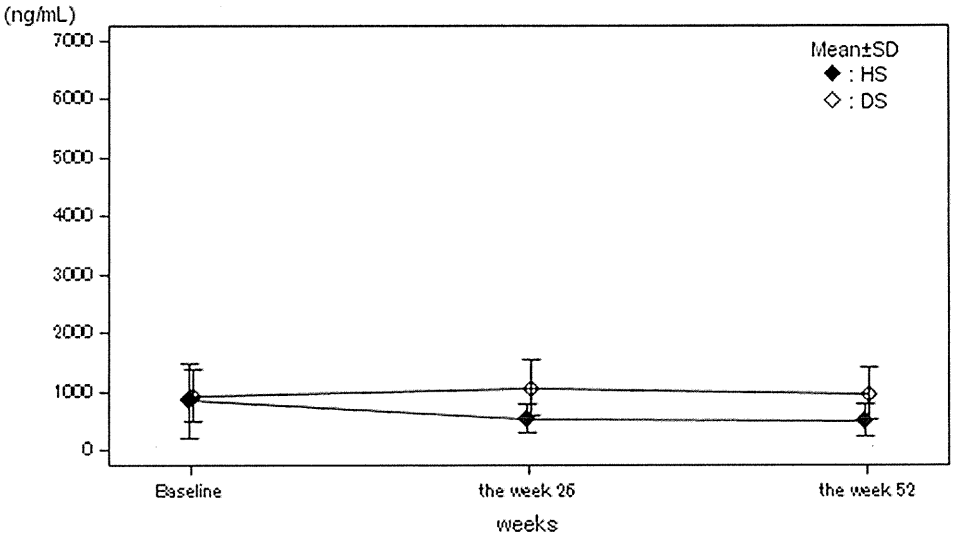
concentration in serum	weeks	N	Mean	SD	Min	Median	Max
HS	-4	24	950.8	1114	335	620.5	5800
	-2	24	950.3	1130	317	598.0	5900
	-1	25	811.2	585.1	220	600.0	2540
	0	24	725.7	417.1	299	631.0	2060
	Baseline*	25	847.0	631.1	347	607.7	2930
	4	25	582.9	335.2	251	527.0	1710
	8	25	521.9	267.9	196	415.0	1250
	12	25	538.6	292.7	166	460.0	1460
	24	24	526.7	217.8	235	512.0	1030
	25	24	525.4	261.7	156	492.5	1380
	26	24	564.8	305.5	226	497.0	1560
	the week 26*	24	539.0	241.9	220	501.2	1290
	38	22	536.6	298.8	201	463.0	1540
	50	24	510.1	304.7	146	441.0	1630
	51	24	507.0	272.1	142	443.5	1450
	52	24	504.6	283.3	215	433.5	1430
	the week 52*	24	507.2	276.8	168	438.5	1500
DS	-4	25	970.5	557.3	406	802.0	2850
	-2	25	960.4	489.0	404	850.0	2520
	-1	25	950.0	589.6	337	788.0	2970
	0	25	901.0	313.7	468	855.0	1750
	Baseline*	25	937.1	452.7	440	821.3	2390
	4	25	908.0	444.2	448	732.0	2510
	8	25	969.3	499.6	388	872.0	2620
	12	25	1008	515.9	496	875.0	2970
	24	24	1045	423.7	586	937.0	2210
	25	24	986.0	420.4	490	927.0	2350
	26	24	1153	660.2	485	1017	2950
	the week 26*	24	1061	473.7	527	958.0	2500
	38	22	990.3	506.4	511	905.0	2850
	50	24	953.2	491.5	469	823.0	2820
	51	24	976.2	470.1	533	882.0	2400
	52	24	948.9	421.2	459	834.5	2230
	the week 52*	24	959.4	443.7	538	859.3	2480

* The baseline values of HS and DS in serum were calculated as the means of the values at –2, –1 and 0 weeks before the first JR-141 infusion.

Similarly, the week 26 values were the means of the values at 24, 25 and 26 weeks, and the week 52 values were the means of the values at 50, 51 and 52 weeks.

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；Max＝ 最大値；Min＝ 最小値；SD＝ 標準偏差

解析対象：Switched subjects in FAS



* The week 26, 52 and baseline values of HS and DS in serum were calculated as the means of three values.

図 2.7.3.2-10 血清中 HS 及び DS 濃度の経時的推移図［既存酵素製剤治療歴あり］

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 11.1.1-9 引用）

解析対象：Switched subjects in FAS

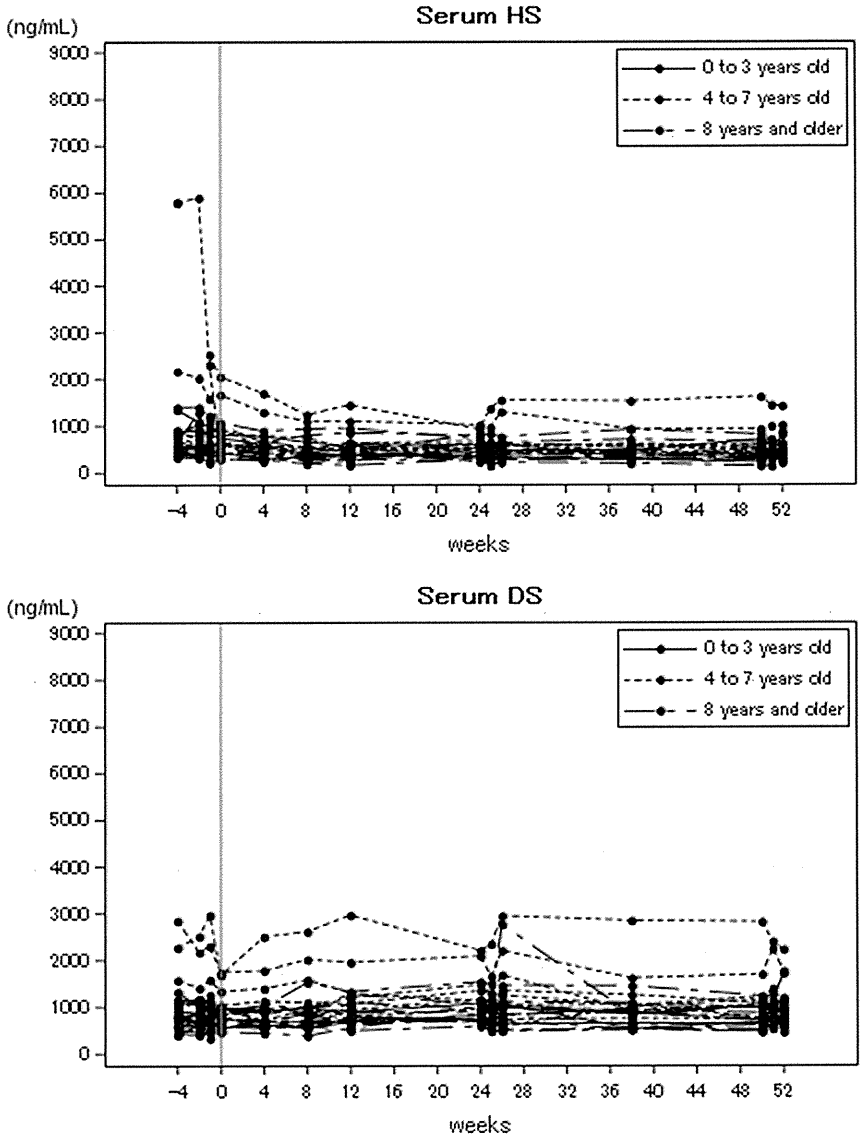


図 2.7.3.2-11 血清中 HS 及び DS 濃度の被験者ごとの経時的推移図
[既存酵素製剤治療歴あり]

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）

2.7.3.2.2.6.2 既存酵素製剤による治療歴のない被験者

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要約統計量を表 2.7.3.2-12 に、平均値及び被験者ごとの経時的推移図を図 2.7.3.2-12 及び図 2.7.3.2-13 に示した。

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 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。いずれの濃度も本治験期間を通して大きく減少した。

表 2.7.3.2-12 血清中 HS 及び DS 濃度の要約統計量［既存酵素製剤治療歴なし］

（5.3.5.2.2、表 11.1.1-8 引用）

解析対象：Naïve subjects in FAS

[ng/mL]

concentration in serum	weeks	N	Mean	SD	Min	Median	Max
HS	-2	3	4510	664.6	3920	4380	5230
	-1	3	5000	2293	3500	3860	7640
	0	2	6365	2539	4570	6365	8160
	Baseline*	3	4997	1766	3710	4270	7010
	4	3	1460	147.3	1330	1430	1620
	8	3	1169	417.3	903	954.0	1650
	12	3	1114	309.2	812	1100	1430
	24	3	1186	585.3	649	1100	1810
	25	3	998.3	483.8	495	1040	1460
	26	3	1121	520.1	582	1160	1620
	the week 26*	3	1102	527.3	575	1100	1630
	38	3	912.3	474.1	397	1010	1330
	50	3	993.0	371.9	671	908.0	1400
	51	3	1025	537.3	645	791.0	1640
	52	3	876.7	522.5	574	576.0	1480
	the week 52*	3	965.0	473.4	631	757.7	1510
DS	-2	3	4523	2692	2660	3300	7610
	-1	3	4567	1831	3050	4050	6600
	0	3	5440	1913	3960	4760	7600
	Baseline*	3	4843	2141	3220	4037	7270
	4	3	1653	456.3	1150	1770	2040
	8	3	1668	724.2	963	1630	2410
	12	3	1542	908.4	606	1600	2420
	24	3	1685	889.9	835	1610	2610
	25	3	1697	931.6	671	1930	2490
	26	3	1625	877.0	746	1630	2500
	the week 26*	3	1669	892.6	751	1723	2530
	38	3	1406	735.0	629	1500	2090
	50	3	1396	604.9	757	1470	1960
	51	3	1474	813.2	743	1330	2350
	52	3	1411	804.1	734	1200	2300
	the week 52*	3	1427	733.8	745	1333	2200

* The baseline values of HS and DS in serum were calculated as the means of the values at –2, –1 and 0 weeks before the first JR-141 infusion.

Similarly, the week 26 values were the means of the values at 24, 25 and 26 weeks, and the week 52 values were the means of the values at 50, 51 and 52 weeks.

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；Max = 最大値；Min = 最小値；SD = 標準偏差

解析対象：Naïve subjects in FAS

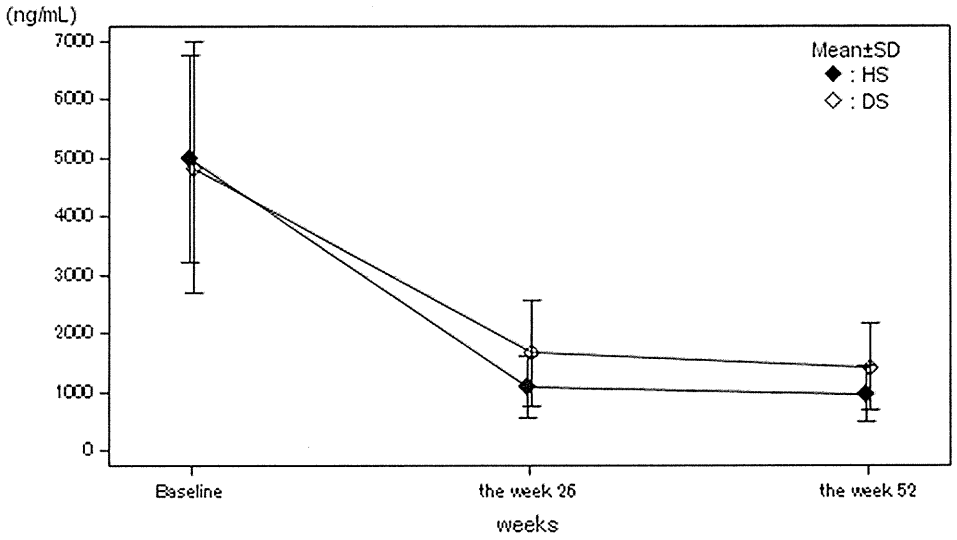


図 2.7.3.2-12 血清中 HS 及び DS 濃度の経時的推移図［既存酵素製剤治療歴なし］

* The week 26, 52 and baseline values of HS and DS in serum were calculated as the means of three values.
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 11.1.1-9 引用）

解析対象：Naïve subjects in FAS

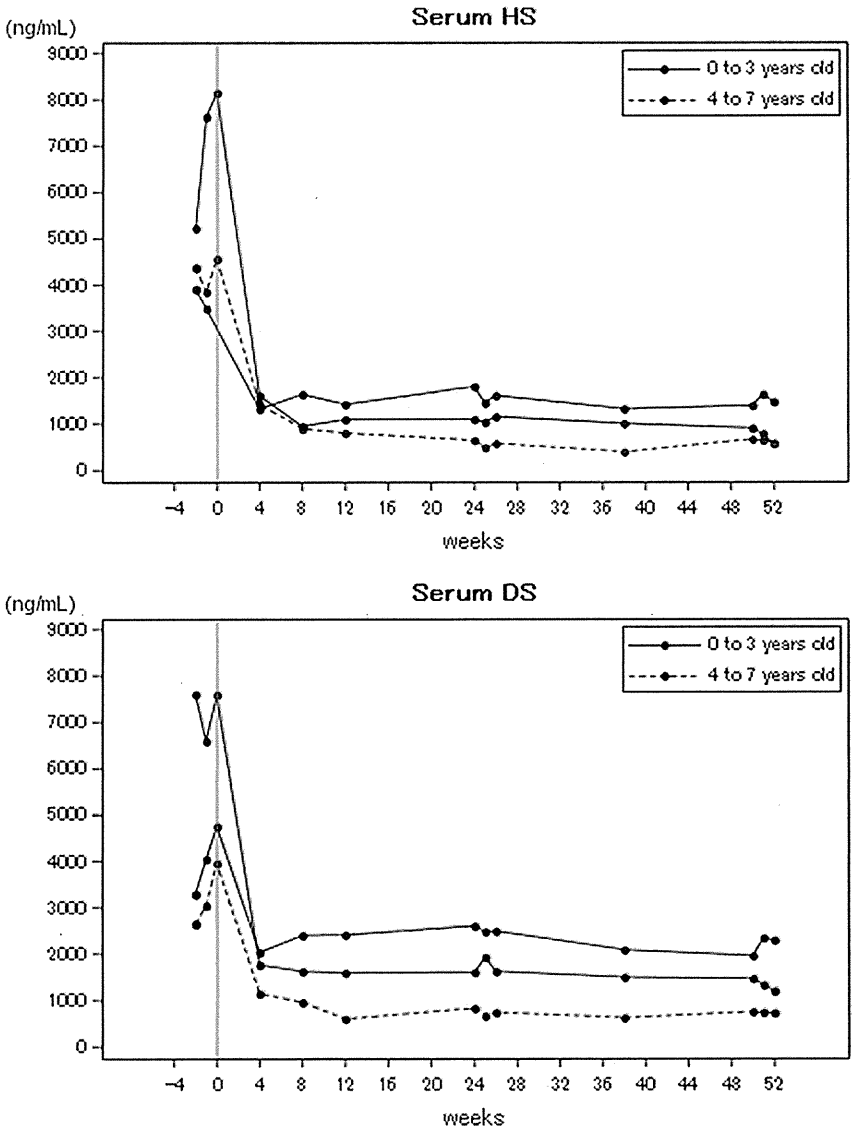


図 2.7.3.2-13 血清中 HS 及び DS 濃度の被験者ごとの経時的推移図

［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）

2.7.3.2.2.7 尿中 HS、DS 濃度及びウロン酸濃度

2.7.3.2.2.7.1 既存酵素製剤による治療歴がある被験者

尿中 HS、DS 及びウロン酸濃度それぞれの各検査時期における測定値の要約統計量を表 2.7.3.2-13 に、平均値及び被験者ごとの経時的推移図を図 2.7.3.2-14 及び図 2.7.3.2-15 に示した。

既存酵素製剤による治療歴がある被験者における、尿中 HS 濃度の初回投与時と 25 及び 52 週後の値の差はそれぞれ−22.19±84.84 及び−47.06±73.77 μg/mgCr であり、初回投与時と 25 及び 52 週後の値の比及び 95%信頼区間は、それぞれ 0.8299［0.5778～1.082］及び 0.6733［0.5697～0.7769］であった。同様に、尿中 DS 濃度の初回投与時と 25 及び 52 週後の値の差は−0.3875±46.14 及び−11.62±29.55 μg/mgCr、比及び 95%信頼区間は 1.125［0.7970～1.452］及び 0.9680［0.7795～1.157］であり、尿中ウロン酸濃度の初回投与時と 25 及び 52 週後の値の差は−0.16±17.89 及び 1.61±18.56 mg/gCr、比及び 95%信頼区間は 1.04［0.90～1.17］及び 1.17［0.94～1.39］であった。尿中 HS 及び DS 濃度については変動の大きい一部の被験者の影響を受けたとみられるものの、尿中ウロン酸濃度も含めて本治験期間を通して顕著な変動はみられなかった。

表 2.7.3.2-13 尿中 HS、DS 及びウロン酸濃度の要約統計量［既存酵素製剤治療歴あり］

（5.3.5.2.2、表 11.1.1-10 引用）

解析対象：Switched subjects in FAS

concentration in urine	weeks	N	Mean	SD	Min	Median	Max
HS (μg/mgCr)	-4	25	136.9	176.5	26.2	77.60	736
	0	25	109.5	86.92	31.1	91.90	414
	4	25	91.92	91.73	19.5	60.60	372
	8	25	81.52	59.47	22.9	58.30	285
	12	25	75.80	54.59	22.1	57.90	272
	25	24	90.60	98.64	18.2	61.80	451
	38	22	85.15	66.82	17.8	58.50	280
	52	24	65.73	38.46	18.4	54.30	171
DS (μg/mgCr)	-4	25	57.87	66.82	10.8	27.60	261
	0	25	51.39	42.18	14.6	37.20	184
	4	25	51.88	48.59	13.9	31.00	185
	8	25	47.13	34.77	14.4	30.20	131
	12	25	48.20	39.91	13.4	37.50	178
	25	24	52.29	50.80	12.0	32.25	235
	38	22	50.66	41.76	9.09	36.00	162
	52	24	41.06	25.07	9.28	36.65	118
Uronic acid (mg/gCr)	-4	25	47.86	23.51	10.2	41.60	114.0
	0	25	45.80	25.68	3.2	40.60	108.0
	4	25	45.02	20.82	13.2	42.80	87.3
	8	25	46.68	24.32	12.4	39.40	91.7
	12	25	42.33	18.75	16.0	40.00	90.9
	25	24	47.42	23.54	8.6	43.15	116.0
	38	22	39.89	19.90	13.2	44.35	78.1
	52	23	46.86	17.59	21.0	42.00	77.3

* Urine concentration was calculated by dividing by creatinine concentration in urine

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；Max＝ 最大値；Min＝ 最小値；SD＝ 標準偏差

解析対象：Switched subjects in FAS

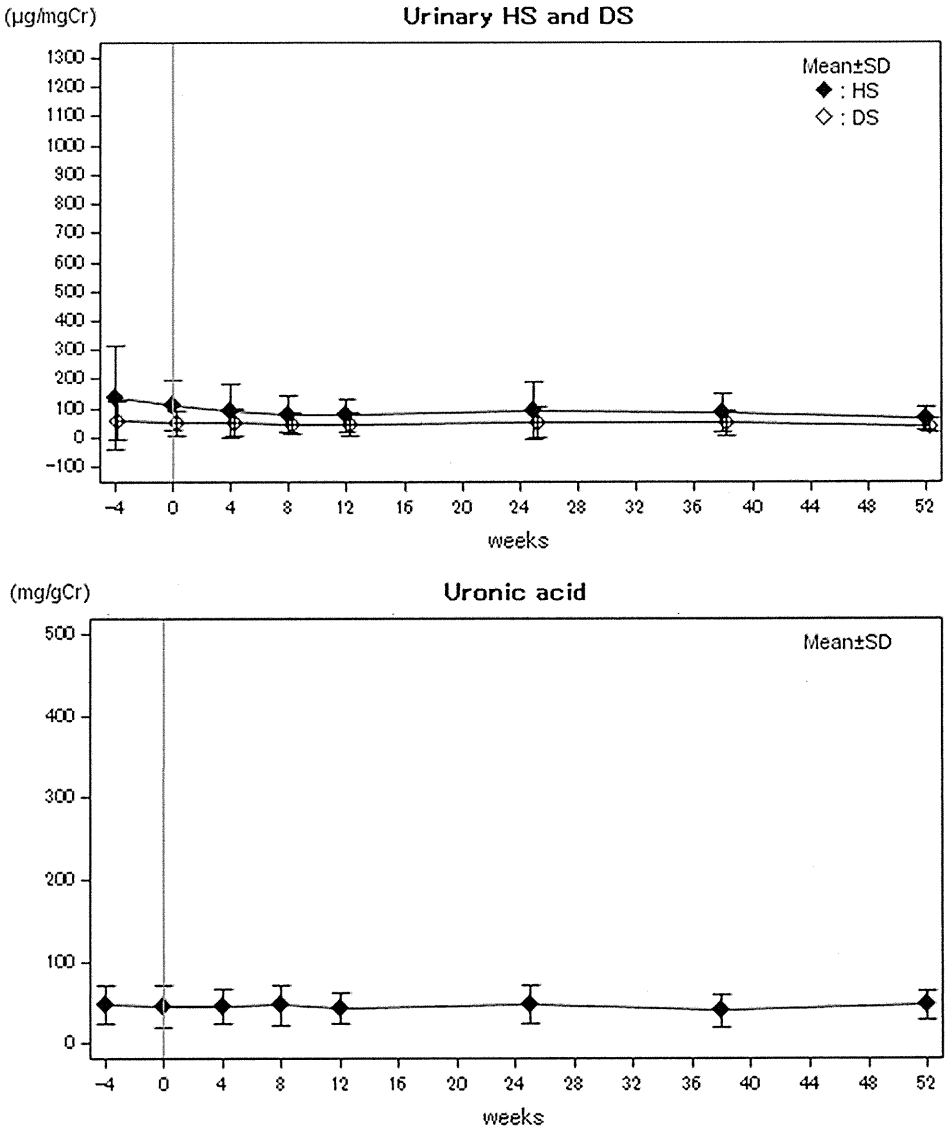


図 2.7.3.2-14 尿中 HS、DS 及びウロン酸濃度の経時的推移図

［既存酵素製剤治療歴あり］

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 11.1.1-11 引用）

解析対象：Switched subjects in FAS

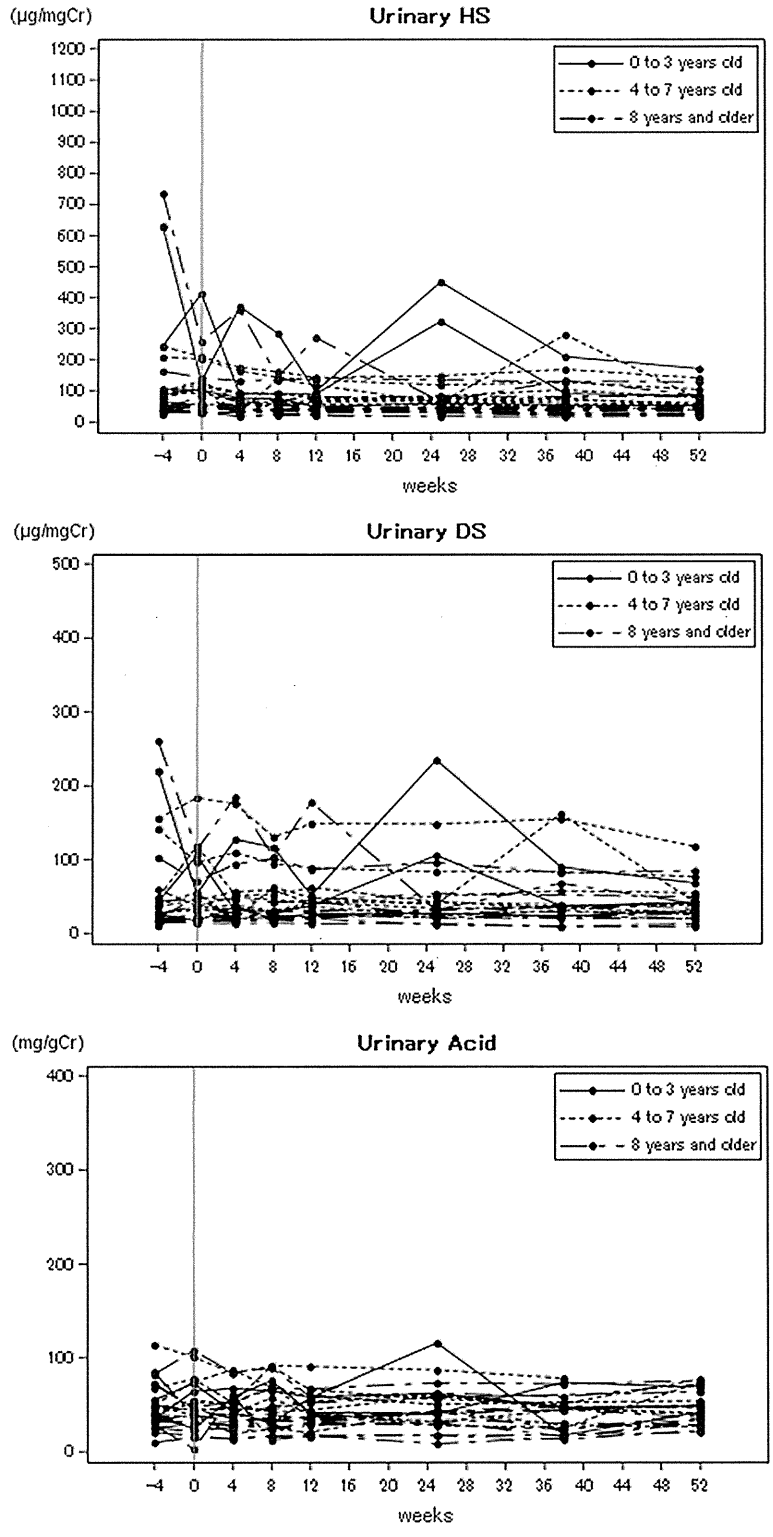


図 2.7.3.2-15 尿中 HS、DS 及びウロン酸濃度の被験者ごとの経時的推移図

［既存酵素製剤治療歴あり］

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 11.1.1-12 引用）

2.7.3.2.2.7.2 既存酵素製剤による治療歴のない被験者

尿中 HS、DS 及びウロン酸濃度それぞれの各検査時期における測定値の要約統計量を表 2.7.3.2-14 に、平均値及び被験者ごとの経時的推移図を図 2.7.3.2-16 及び図 2.7.3.2-17 に示した。

既存酵素製剤による治療歴がない被験者における、尿中 HS、DS 及びウロン酸濃度の初回投与時と 25 及び 52 週後の値の差は、それぞれ−591.7±568.8 及び−579.6±549.8 μg/mgCr（HS）、−142.6±197.6 及び−139.0±222.3 μg/mgCr（DS）、−198.03±40.64 及び−170.20±51.82 mg/gCr（ウロン酸）であった。いずれの濃度についても、初回投与後に大きく減少した後、52 週間の本治験期間を通して顕著な変動はみられなかった。

表 2.7.3.2-14 尿中 HS、DS 及びウロン酸濃度の要約統計量［既存酵素製剤治療歴なし］

（5.3.5.2.2、表 11.1.1-10 引用）

解析対象：Naïve subjects in FAS

concentration in urine	weeks	N	Mean	SD	Min	Median	Max
HS (μg/mgCr)	0	3	811.0	466.0	273	1070	1090
	4	3	336.3	141.2	204	320.0	485
	8	3	238.7	130.3	148	180.0	388
	12	3	500.3	346.3	211	406.0	884
	25	3	219.3	102.8	159	161.0	338
	38	3	176.4	121.2	71.2	149.0	309
	52	3	231.4	122.2	91.3	287.0	316
DS (μg/mgCr)	0	3	270.0	149.2	102	321.0	387
	4	3	124.1	28.39	91.4	139.0	142
	8	3	113.9	74.37	53.6	91.10	197
	12	3	247.7	183.2	104	185.0	454
	25	3	127.4	49.05	97.2	101.0	184
	38	3	99.97	64.88	41.9	88.00	170
	52	3	131.0	75.07	56.9	129.0	207
Uronic acid (mg/gCr)	0	3	288.00	31.75	252.0	300.00	312.0
	4	3	98.07	22.76	72.2	107.00	115.0
	8	3	107.60	45.49	78.3	84.50	160.0
	12	3	99.40	48.63	51.8	97.40	149.0
	25	3	89.97	54.61	57.0	59.90	153.0
	38	3	90.50	46.99	52.4	76.10	143.0
	52	3	117.80	70.87	68.4	86.00	199.0

* Urine concentration was calculated by dividing by creatinine concentration in urine

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；Max = 最大値；Min = 最小値；SD = 標準偏差

解析対象：Naïve subjects in FAS

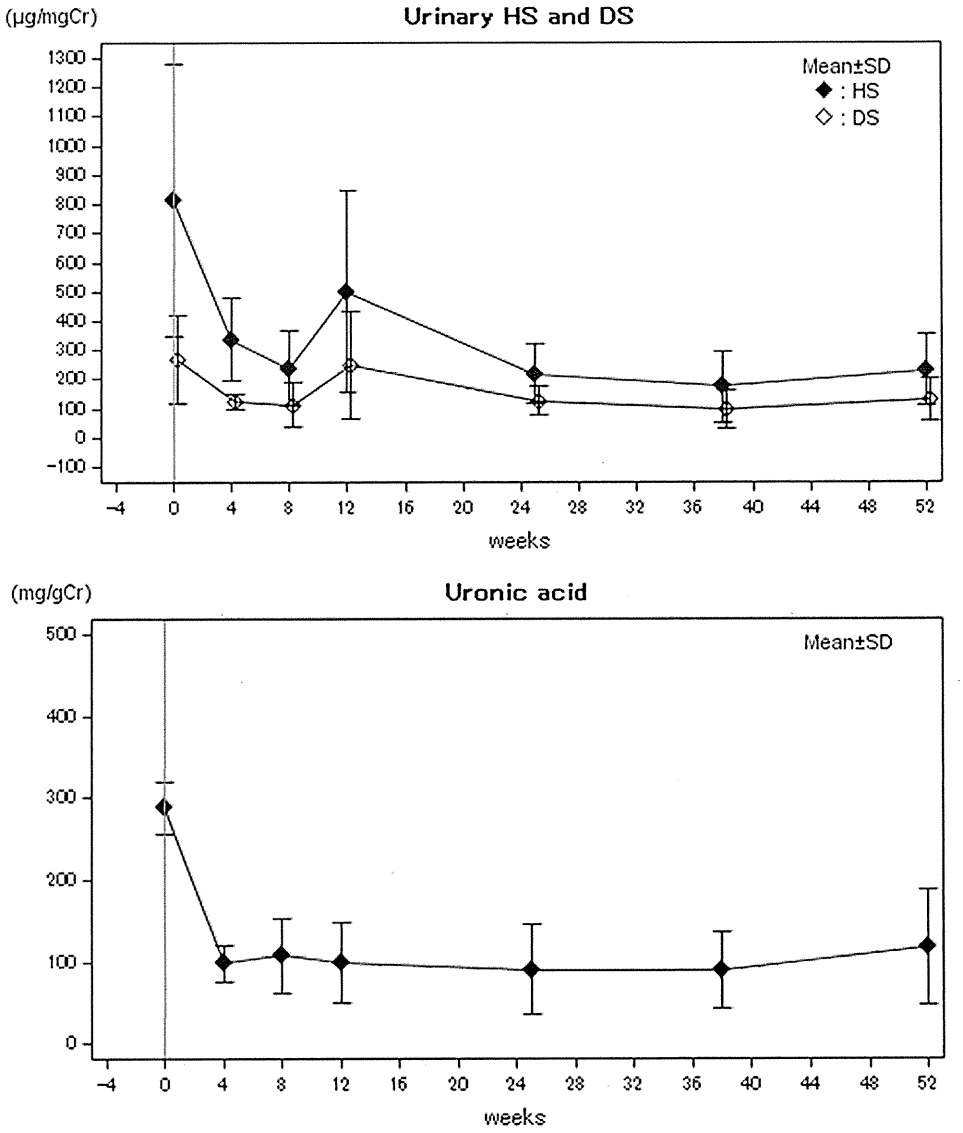


図 2.7.3.2-16 尿中 HS、DS 及びウロン酸濃度の経時的推移図［既存酵素製剤治療歴なし］

0 weeks＝ 初回投与時検査；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 11.1.1-11 引用）

解析対象：Naïve subjects in FAS

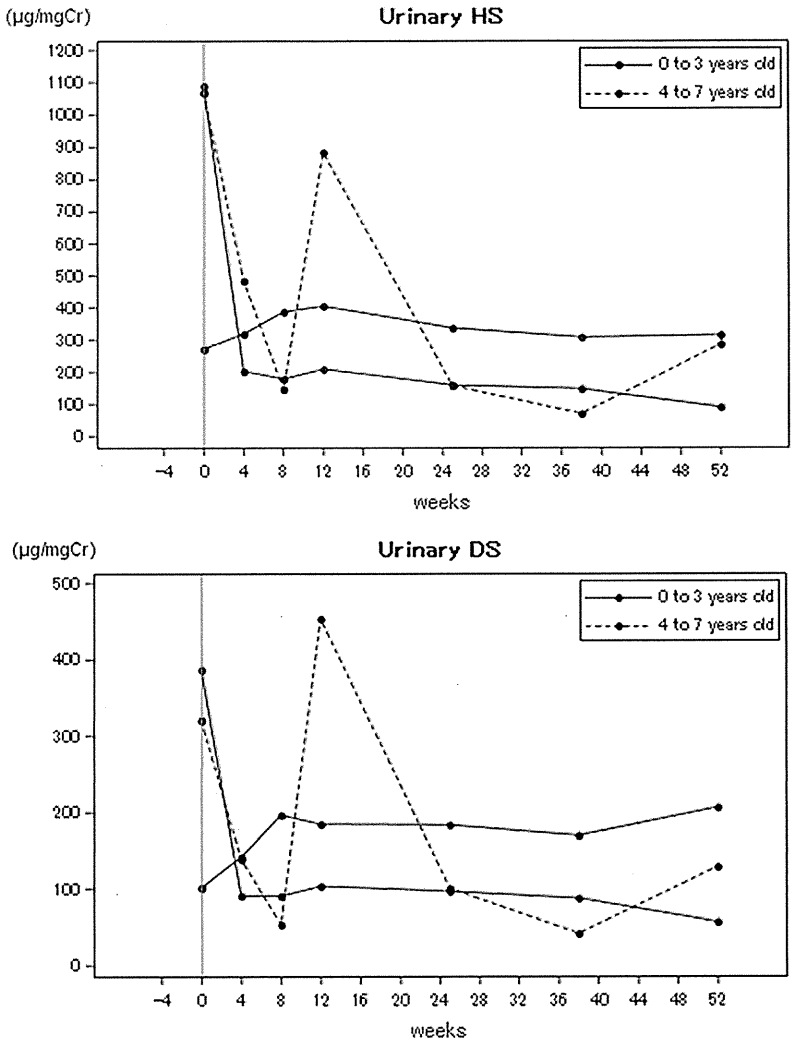


図 2.7.3.2-17 尿中 HS、DS 及びウロン酸濃度の被験者ごとの経時的推移図
［既存酵素製剤治療歴なし］

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 11.1.1-12 引用）

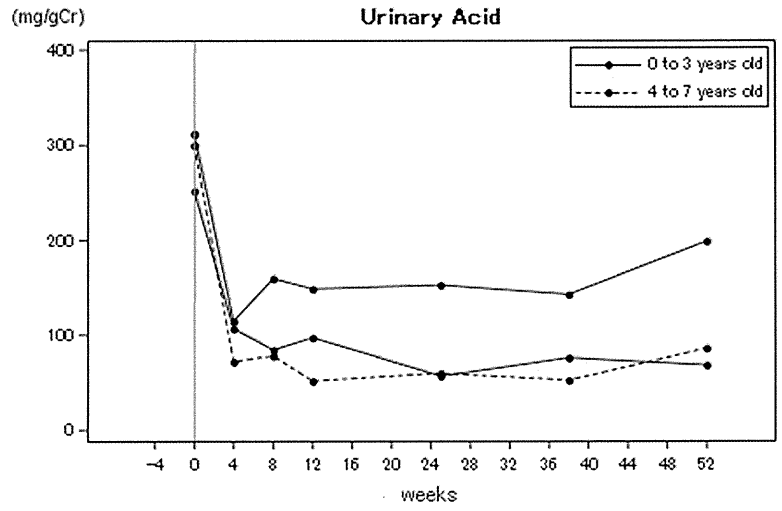


図 2.7.3.2-17 尿中 HS、DS 及びウロン酸濃度の被験者ごとの経時的推移図 [既存酵素製剤治療歴なし]（続き）

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

2.7.3.2.2.8 その他の全身症状

2.7.3.2.2.8.1 既存酵素製剤による治療歴がある被験者

CT 検査より得られた肝臓及び脾臓容積については、各検査時期における測定値より被験者の体重で除した値を算出し、それぞれの値の要約統計量とベースラインからの変化量を表 2.7.3.2-15 に示した。

52 週間の投与期間を通して、肝臓及び脾臓容積のいずれも顕著な変動はみられなかったものの、肝臓容積についてはわずかな減少がみられた。

表 2.7.3.2-15 肝臓及び脾臓容積の要約統計量 [既存酵素製剤治療歴あり]

（5.3.5.3.1、8.2.3-1 引用）

解析対象：Switched subjects in FAS

Test Name	weeks	N	Mean	SD	Min	Median	Max
Liver volume (cm^3/kg)	0	25	27.17	12.04	17.2	25.85	79.9
	25	24	25.99	9.52	15.4	24.48	65.0
	Difference	24	-1.12	4.22	-14.9	-0.14	5.0
	Relative change	24	-1.85	12.84	-23.9	-0.61	25.5
	52	24	24.99	8.62	15.9	23.00	58.9
	Difference	24	-2.11	5.19	-21.0	-1.21	3.8
	Relative change	24	-5.19	12.57	-34.9	-5.72	12.3
Spleen volume (cm^3/kg)	0	25	4.56	2.07	1.7	4.24	12.4
	25	24	4.58	1.57	1.6	4.29	8.1
	Difference	24	0.09	1.13	-4.2	0.34	1.7
	Relative change	24	5.61	17.33	-34.2	7.57	47.1
	52	24	4.34	1.56	1.3	4.09	7.7
	Difference	24	-0.15	1.14	-4.6	-0.09	1.4
	Relative change	24	-0.82	16.51	-37.4	-2.44	32.0

Difference: (value at 25 or 52 weeks)-(value at 0 weeks)

Relative change (%): Difference×100 / (value at 0 weeks)

The liver and spleen volumes were adjusted using body weight calculated back from dose, and expressed as the volume per kg body weight.

Data on 52 weeks was adjusted using body weight calculated back from dose at 51 weeks.

また、心エコー検査の結果、LVMI に意味のある変動はみられなかった。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、歩行試験の結果、本治験期間を通して歩行距離に大幅な変化はみられなかった。関節可動域では、いずれの関節の可動域にも顕著な変動はみられなかった。

2.7.3.2.2.8.2 既存酵素製剤による治療歴のない被験者

CT 検査より得られた肝臓及び脾臓容積については、各検査時期における測定値より被験者の体重で除した値を算出し、それぞれの値の要約統計量とベースラインからの変化量を表 2.7.3.2-16 に示した。

52 週間の投与期間を通して、肝臓及び脾臓容積はいずれの容積も初回投与時から 25 週後にかけて減少した後、52 週後まで顕著な変動はみられなかった。

表 2.7.3.2-16 肝臓及び脾臓容積の要約統計量［既存酵素製剤治療歴なし］

（5.3.5.3.1、8.2.3-1 引用）

解析対象：Naïve subjects in FAS

Test Name	weeks	N	Mean	SD	Min	Median	Max
Liver volume (cm^3/kg)	0	3	45.97	1.60	44.9	45.26	47.8
	25	3	33.04	6.77	27.7	30.79	40.7
	Difference	3	-12.93	5.19	-17.2	-14.47	-7.1
	Relative change	3	-28.40	12.07	-38.3	-31.97	-14.9
	52	3	32.40	4.90	28.5	30.78	37.9
	Difference	3	-13.58	3.32	-16.3	-14.49	-9.9
	Relative change	3	-29.71	8.12	-36.4	-32.00	-20.7
Spleen volume (cm^3/kg)	0	3	10.55	2.80	8.0	10.05	13.6
	25	3	7.39	1.43	5.8	8.02	8.4
	Difference	3	-3.16	2.09	-5.5	-2.29	-1.6
	Relative change	3	-28.57	12.27	-40.9	-28.47	-16.4
	52	3	7.34	2.75	5.0	6.60	10.4
	Difference	3	-3.21	0.23	-3.5	-3.18	-3.0
	Relative change	3	-31.67	7.28	-37.2	-34.36	-23.4

Difference: (value at 25 or 52 weeks)-(value at 0 weeks)

Relative change (%): Difference×100 / (value at 0 weeks)

The liver and spleen volumes were adjusted using body weight calculated back from dose, and expressed as the volume per kg body weight.

Data on 52 weeks was adjusted using body weight calculated back from dose at 51 weeks.

また、心エコー検査の結果、LVMI の上昇が認められたが、この結果は LVMI が大幅に上昇した被験者 1 名の結果に大きく影響を受けたものであり、その他の被験者では顕著な変動はみられなかった。それ以外の検査項目でも、顕著な変動はみられなかった。

2.7.3.2.2.9 結論

［中枢神経系症状］

ムコ多糖症 II 型患者に 1 回体重 1 kg あたり 2.0 mg の本剤を週に 1 回 52 週間点滴静注したとき、本剤は脳脊髄液中の HS 及び DS 濃度に対し、減少及び蓄積予防効果を有することが示された。疾患重症度が軽症型の被験者の多くは中枢神経系症状を有さないと報告されていること[11),12)]、及び本治験に参加したほとんどの軽症型の被験者で本剤投与前の脳脊髄液中 HS 濃度が 4000 ng/mL を下回っていたことを鑑みると、ムコ多糖症 II 型患者では脳脊髄液中 HS 濃度を長期的に 4000 ng/mL 未満に抑えることが望ましいと考えた。マウスを用いた非臨床試験で脳脊髄液中 HS 濃度と脳内に蓄積した HS 濃度には相関が認められていることから、本剤は静脈内から脳内に

移行した後、中枢神経系でライソゾームに局在し、基質を減少させると考えられた[17]。また、本剤投与後の脳脊髄液中 HS 濃度が、投与前の値が高値であった 1 名を除き、中枢神経系症状を示さない軽症型の被験者と同等のレベルまで減少したことも、本剤の中枢神経系症状に対する有効性を示唆する重要な結果と考える。ムコ多糖症 II 型患者における発達は疾患重症度や年齢によって大きく異なるものの、25 及び 52 週後の新版 K 式の結果では、重症型で 2 歳未満の被験者及び軽症型の被験者では脳脊髄液中 HS 濃度の減少に伴い発達年齢が上昇したことが示唆された。一方、3 歳以上の重症型、特に 5～6 歳以上では自然歴では退行するが、本剤を投与されたほとんどの被験者で発達年齢が維持されていた。以上より、脳脊髄液中の基質濃度の抑制効果、神経発達の維持及び改善効果のいずれも、疾患の重症度に関わらず認められたものといえる。しかしながら、JR-141 による脳脊髄液中の基質減少効果と、中枢神経系症状、特に神経発達の退行に対する作用との関連を明確にするには、より長期的な評価が必要である。

[全身症状]

既存酵素製剤による治療歴があるムコ多糖症 II 型患者に 1 回体重 1 kg あたり 2.0 mg の本剤を週に 1 回 52 週間点滴静注したとき、本剤は血清中及び尿中の HS 及び DS 濃度並びに尿中ウロン酸濃度に対し、既存酵素製剤治療時と同様に蓄積抑制効果を有することが示された。肝臓容積及び脾臓容積については、本治験期間を通して、いずれも顕著な変動を認めなかった。さらに、LVMI、歩行開始 2 分及び 6 分時点の歩行距離並びに関節の可動域に関して、本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ムコ多糖症 II 型患者においては、本剤は血清中及び尿中の HS 及び DS 濃度並びに尿中ウロン酸濃度に対し、減少及び蓄積予防効果を有することが示された。肝臓容積及び脾臓容積については、初回投与時から 25 週後にかけて減少した後、52 週後まで顕著な変動はみられなかった。

さらに、心エコー検査の結果、いずれの被験者においても、本治験期間を通して LVMI に意味のある変動はみられなかった。

これらの結果から、JR-141 の投与により、全身症状においても既存の酵素補充療法と同程度の効果が維持され、初めてムコ多糖症 II 型に対する治療を受けた被験者においても既存酵素製剤と同様の有効性が認められた。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

JR-141-101 試験における有効性の解析対象である最大の解析対象集団（FAS：full analysis set）（安全性解析対象集団と一致）の被験者 14 名（第 1 期：2 名、第 2 期：12 名）の人口統計学的特性を表 2.7.3.3-1 に示した。

JR-141-101 試験は男性ムコ多糖症 II 型患者を対象としており、本剤が投与された被験者は全て男性であった。16 歳以上の被験者の組入れを規定した第 1 期では、組入れられた被験者の年齢は、3[redacted]及び 6[redacted]歳であった。6 歳以上の被験者の組入れを規定した第 2 期では、6 歳以上 16 歳未満が 9 名、16 歳以上 20 歳未満が 2 名、20 歳以上 60 歳未満が 1 名で、同意取得時の年齢は 12.9±5.3 歳（平均値±標準偏差）であった。

ムコ多糖症 II 型に伴う知的障害を有する被験者は計 7 名で、いずれも第 2 期の被験者であった。そのうち 3 名が 1.0 mg/kg/週投与群に、残りの 4 名が 2.0 mg/kg/週投与群に割り付けられ、群間に大きな偏りはなかった。

表 2.7.3.3-1 被験者背景（JR-141-101 試験）

（5.3.5.2.1、表 11.2-1 引用）

解析対象：安全性解析対象集団

Characteristics		Part 1 N(%)	Part 2 Group L N(%)	Part 2 Group H N(%)	Part 2 All N(%)
Number of subjects		2	6	6	12
Age (years)	>=6years,<16years	--	4 (66.7%)	5 (83.3%)	9 (75.0%)
	>=16years,<20years	0 (0.0%)	2 (33.3%)	0 (0.0%)	2 (16.7%)
	>=20years,<60years	1 (50.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	1 (8.3%)
	>=60years	1 (50.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Mean	--	12.0	13.8	12.9
	SD	--	5.2	5.8	5.3
	Min	33	6	9	6
	Median	--	12.0	12.5	12.5
	Max	63	19	25	25
Weight (kg)	Mean	--	44.82	39.33	42.08
	SD	--	19.47	6.86	14.21
	Min	47.5	21.1	29.7	21.1
	Median	--	44.90	43.00	43.00
	Max	69.8	69.9	44.7	69.9
Race	Asian(Japanese)	2 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	12 (100.0%)
	Other	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
MPS II-related intellectual disability	No	2 (100.0%)	3 (50.0%)	2 (33.3%)	5 (41.7%)
	Yes	0 (0.0%)	3 (50.0%)	4 (66.7%)	7 (58.3%)
Idursulfase-related infusion associated reaction	No	1 (50.0%)	3 (50.0%)	2 (33.3%)	5 (41.7%)
	Yes	1 (50.0%)	3 (50.0%)	4 (66.7%)	7 (58.3%)
Complication	No	1 (50.0%)	2 (33.3%)	2 (33.3%)	4 (33.3%)
	Yes	1 (50.0%)	4 (66.7%)	4 (66.7%)	8 (66.7%)
MPS II-related medical history	No	0 (0.0%)	1 (16.7%)	3 (50.0%)	4 (33.3%)
	Yes	2 (100.0%)	5 (83.3%)	3 (50.0%)	8 (66.7%)

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

Idursulfase＝イズロン酸-2-スルファターゼ；Max＝最大値；Min＝最小値；MPS II＝ムコ多糖症 II 型；SD＝標準偏差

JR-141-301 試験における有効性の解析対象である FAS の被験者 28 名の人口統計学的特性を表 2.7.3.3-2 に示した。

28 名全員が男性被験者であり、全員がアジア人であった（うち、日本人は 27 名）。FAS 全体の年齢（平均値±標準偏差、以下同様）は 8.6±5.6 歳で、3 歳以下は 5 名（最年少 1 歳）、4 歳以上 7 歳以下は 9 名、8 歳以上は 14 名であった。本治験開始前の既存酵素製剤による治療歴の有無は、治療歴ありが 25 名、治療歴なしが 3 名であった。

治療歴ありの被験者の年齢は 9.2±5.5 歳で、3 歳以下は 3 名、4 歳以上 7 歳以下は 8 名、8 歳以上は 14 名であった。一方、治療歴なしの被験者の年齢は 3.0±2.0 歳であり、3 歳以下は 2 名、4 歳以上 7 歳以下は 1 名であった。

表 2.7.3.3-2 被験者背景（JR-141-301 試験）

（5.3.5.2.2、表 10.4-1 引用）

解析対象：FAS/SS

		Enzyme replacement therapy before the JR-141-301 study		All
		No	Yes	
Characteristics		N(%)	N(%)	N(%)
Number of subjects		3	25	28
Age (years)	0 to 3 years old	2 (66.7%)	3 (12.0%)	5 (17.9%)
	4 to 7 years old	1 (33.3%)	8 (32.0%)	9 (32.1%)
	8 to 19 years old	0 (0.0%)	13 (52.0%)	13 (46.4%)
	20 years and older	0 (0.0%)	1 (4.0%)	1 (3.6%)
	Mean	3.0	9.2	8.6
	SD	2.0	5.5	5.6
	Min	1	1	1
	Median	3.0	8.0	7.5
	Max	5	26	26
Weight (kg)	Mean	17.33	32.41	30.79
	SD	4.12	14.51	14.53
	Min	13.0	12.7	12.7
	Median	17.80	26.20	25.45
	Max	21.2	67.6	67.6
Race	Asian	3 (100.0%)	25 (100.0%)	28 (100.0%)
	Other	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Duration of Enzyme replacement therapy (day)	Mean	--	2077.2	2077.2
	SD	--	1476.1	1476.1
	Min	--	272	272
	Median	--	1575.0	1575.0
	Max	--	4073	4073
Idursulfase-related infusion associated reaction	No	-- (--)	11 (44.0%)	11 (44.0%)
	Yes	-- (--)	14 (56.0%)	14 (56.0%)
Complication	No	2 (66.7%)	9 (36.0%)	11 (39.3%)
	Yes	1 (33.3%)	16 (64.0%)	17 (60.7%)
MPS II-related medical history	No	1 (33.3%)	6 (24.0%)	7 (25.0%)
	Yes	2 (66.7%)	19 (76.0%)	21 (75.0%)
Participation in the JR-141-101 study	No	3 (100.0%)	15 (60.0%)	18 (64.3%)
	Yes	0 (0.0%)	10 (40.0%)	10 (35.7%)
MPS II-related intellectual disability	No	0 (0.0%)	8 (32.0%)	8 (28.6%)
	Yes	3 (100.0%)	17 (68.0%)	20 (71.4%)
Disease phenotype	Severe	3 (100.0%)	17 (68.0%)	20 (71.4%)
	Attenuated	0 (0.0%)	8 (32.0%)	8 (28.6%)

FAS＝ 最大の解析対象集団；Idursulfase＝ イズロン酸-2-スルファターゼ；Max＝ 最大値；Min＝ 最小値；
MPS II＝ ムコ多糖症 II 型；SD＝ 標準偏差；SS＝ 安全性解析対象集団

なお、JR-141-101 試験にのみ参加した被験者は第 1 期の 2 名と第 2 期のうちの 2 名であり、JR-141-101 試験及び JR-141-301 試験の両方に参加した被験者は 10 名、JR-141-301 試験にのみ参加した被験者は 18 名であった（2.7.4.1.3 参照）。

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 脳脊髄液中 HS 及び DS 濃度

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、脳脊髄液中 HS 及び DS 濃度それぞれの 25 週後までの測定値の要約統計量を表 2.7.3.3-3 に、平均値の経時的

推移図を図 2.7.3.3-1 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）の脳脊髄液中 HS 及び DS 濃度は増加した。

表 2.7.3.3-3 脳脊髄液中 HS 及び DS 濃度の要約統計量

（5.3.5.3.1、8.1.1-2 引用）

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

[ng/mL]

concentration in CSF			N	Mean	SD	Min	Median	Max
	Study	Week						
HS	JR-141-101	1	9	5139	1588	2560	5090	7900
		4	10	3594	955.9	2350	3565	5120
		Difference	9	-1448	818.8	-2780	-1320	-210
	JR-141-301	1	10	5798	1561	3660	5410	8420
		26	9	2286	579.8	1500	2420	3290
		Difference	9	-3221	1234	-5760	-2670	-2160
DS	JR-141-101	1	9	1071	337.8	626	1010	1780
		4	10	825.4	156.5	639	822.0	1080
		Difference	9	-273.8	359.3	-1120	-272.0	142
	JR-141-301	1	10	1185	323.9	817	1150	1910
		26	9	767.3	185.5	523	739.0	1080
		Difference	9	-410.9	427.0	-1170	-225.0	181

Difference: (value at Week 4 or 26)-(value at Week 1) by the study

Week 1 = 初回投与時検査；Week 4 = 3 週後；Week 26 = 25 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；Max = 最大値；Min = 最小値；SD = 標準偏差

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

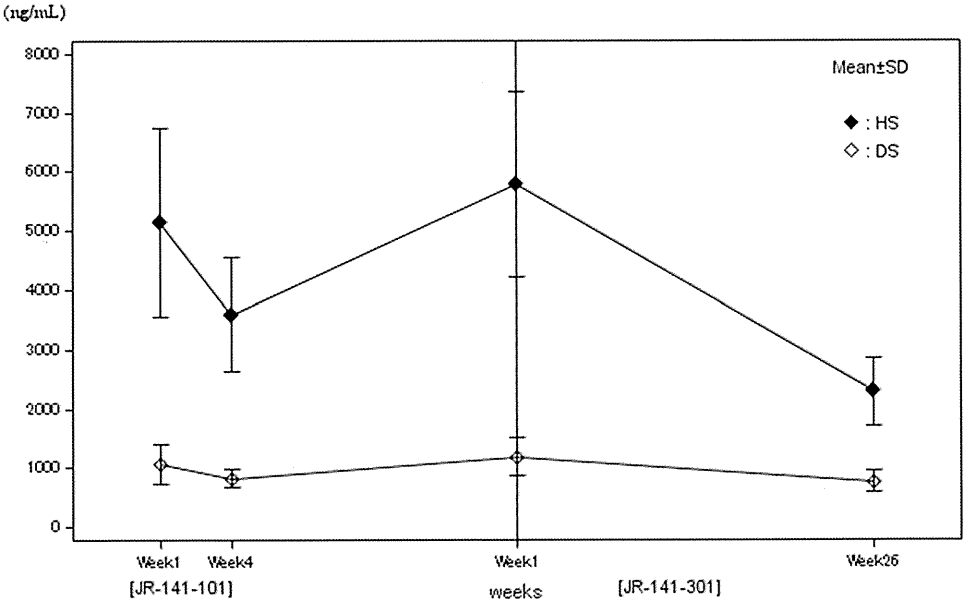


図 2.7.3.3-1 脳脊髄液中 HS 及び DS 濃度の経時的推移図

Week 1 = 初回投与時検査；Week 4 = 3 週後；Week 26 = 25 週後；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

（5.3.5.3.1、8.1.1-3 引用）

さらに、JR-141-301 試験の 52 週後までの被験者ごとの経時的推移図を図 2.7.3.3-2 に示した。この結果より、本剤投与を継続すると脳脊髄液中 HS 濃度は安定して推移することが確認できた。

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

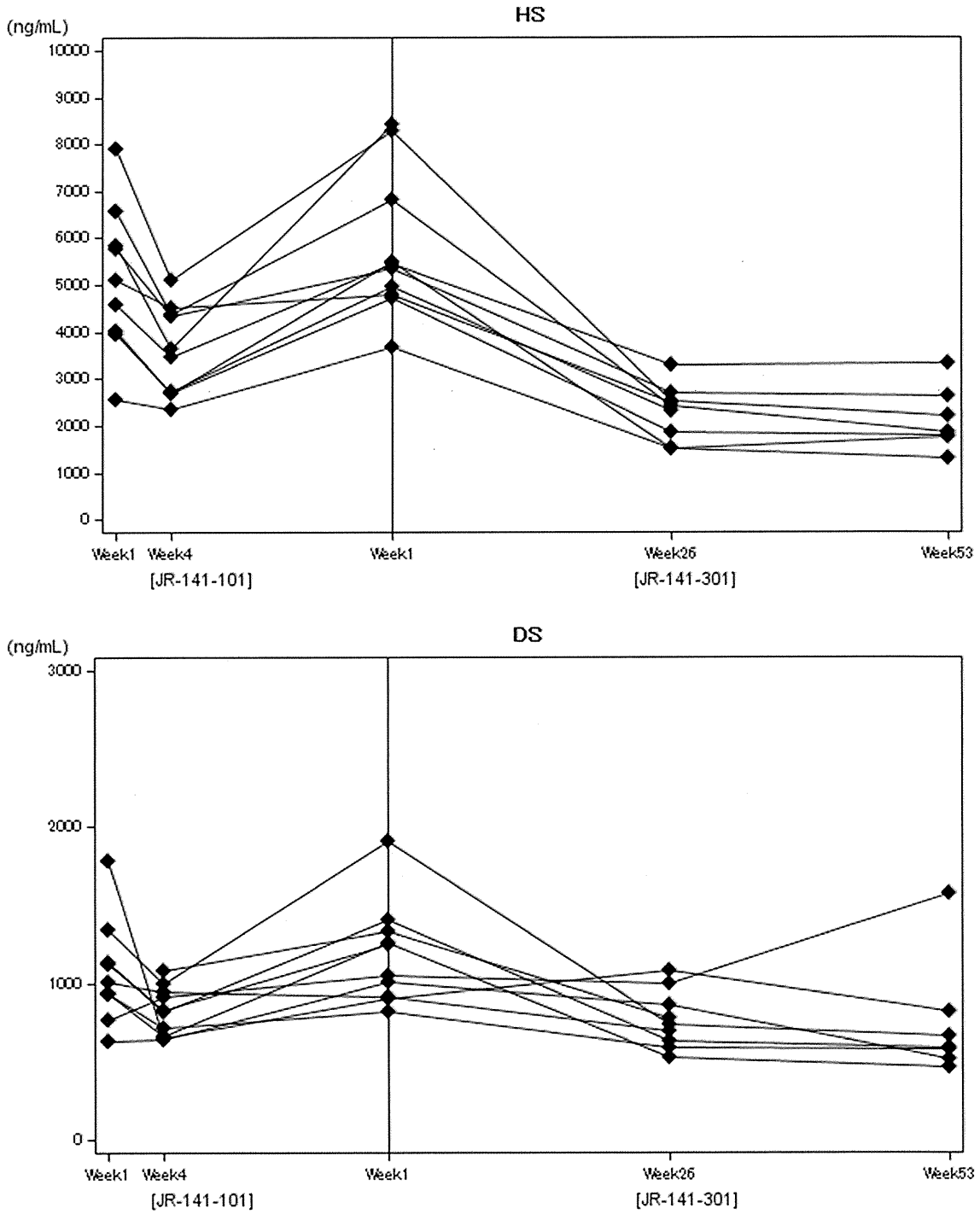


図 2.7.3.3-2 脳脊髄液中 HS 及び DS 濃度の被験者ごとの経時的推移図

Week 1 = 初回投与時検査；Week 4 = 3 週後；Week 26 = 25 週後；Week 53 = 52 週後
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）

既存酵素製剤による治療歴がある被験者のうち、JR-141-301 試験にのみ参加した FAS の被験者（15 名）を対象にした、本剤投与開始前の脳脊髄液中 HS 及び DS 濃度の要約統計量を表 2.7.3.3-4 に示した。

JR-141-301 試験における本剤投与開始前（4 週前から初回投与時まで、既存酵素製剤の投与期間）の脳脊髄液中 HS 及び DS 濃度の変化量は、それぞれ−515.7±940.3 及び−17.4±467.2 ng/mL であった。一方、JR-141-301 試験において、本剤 2.0 mg/kg/週を 26 週間投与した際の脳脊髄液中 HS 及び DS 濃度の変化量は、それぞれ−3498.5±1921.9 及び−486.1±361.2 ng/mL であり（2.7.3.2.2.2 参照）、本剤投与開始前の値と比べ、いずれも大幅に減少した。さらに、JR-141-101 試験の第 2 期において、2.0 mg/kg/週を 4 週間投与した際の脳脊髄液中 HS 及び DS 濃度の変化量は、それぞれ−1636±644.8 及び−191.6±135.2 ng/mL（n=5）であったことから（2.7.3.2.1.1 参照）、脳脊髄液中 HS 及び DS 濃度の減少の程度は、投与期間が長いほど大きいことが認められた。

表 2.7.3.3-4 JR-141 投与開始前の脳脊髄液中 HS 及び DS 濃度の要約統計量

（5.3.5.3.1、8.1.1-5 引用）

解析対象：FAS with switched subjects that participated in only the JR-141-301 study

[ng/mL]

concentration in CSF			N	Mean	SD	Min	Median	Max
	Study							
HS	JR-141-301	Screening	14	5625	2264	2580	5420	9300
		Week 1	15	5095	1800	2530	4900	9270
		Difference	14	-515.7	940.3	-2390	-120.0	570
DS	JR-141-301	Screening	14	1118	480.1	433	1180	1930
		Week 1	15	1079	396.8	491	1020	1900
		Difference	14	-17.36	467.2	-910	0.0000	1270

Difference: (value at Week 1)-(value at Screening)

Screening＝4 週前；Week 1＝ 初回投与時；Max＝ 最大値；Min＝ 最小値；SD＝ 標準偏差

次に、本剤投与開始前の脳脊髄液中 HS 及び DS 濃度について、測定時の年齢別にプロットした図を図 2.7.3.3-3 に示した。

本剤投与開始前である初回投与時の脳脊髄液中 HS 濃度は、疾患重症度が軽症型の被験者の大半（8 名中 5 名）で 4000 ng/mL を下回っていたが、重症型の被験者は全て 4000 ng/mL を上回っていた。

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

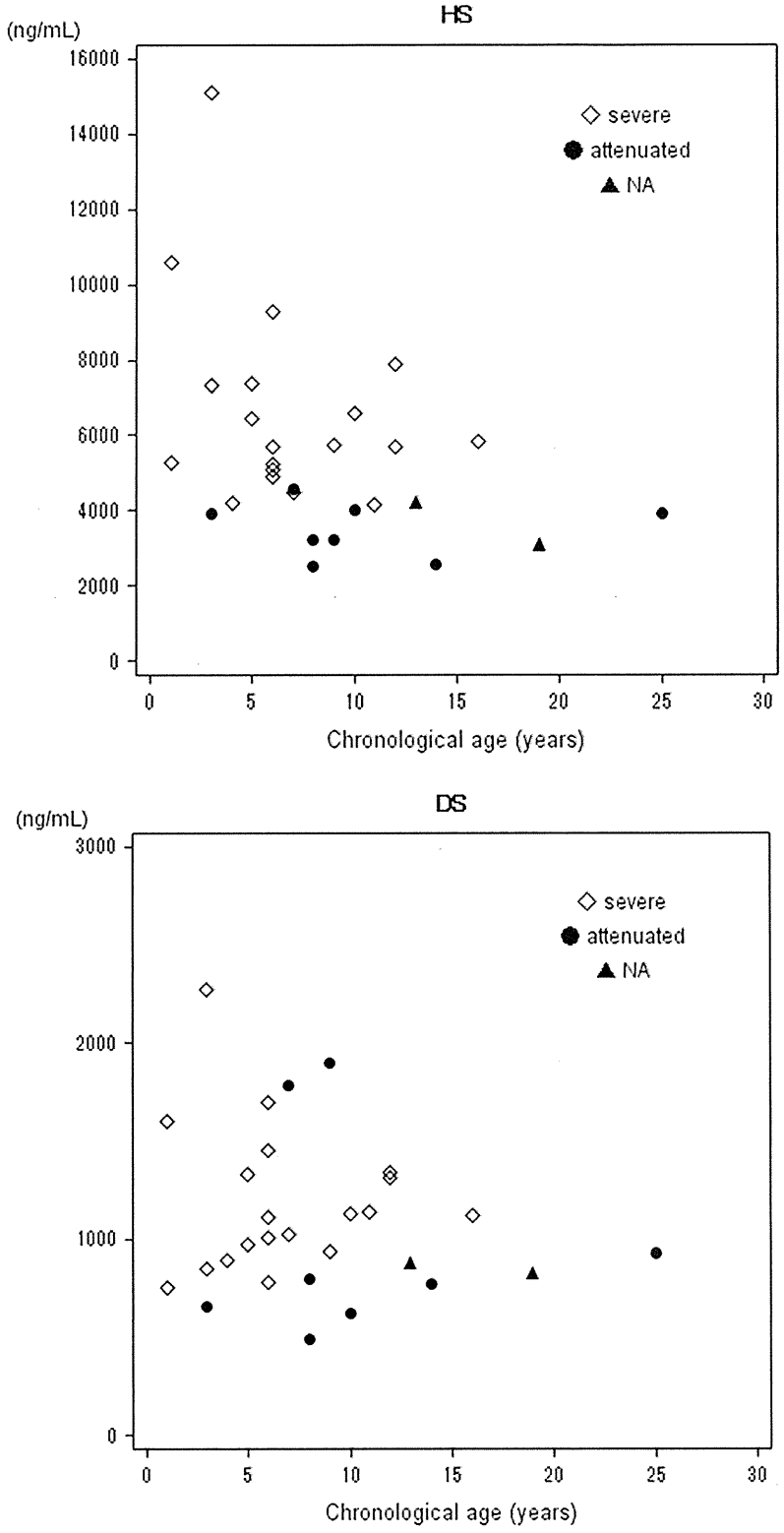


図 2.7.3.3-3 JR-141 投与開始前の脳脊髄液中 HS 及び DS 濃度のプロット図

NA=Not applicable（JR-141-101 試験にのみ参加した被験者の疾患重症度判定は行っていない。）
Attenuated = 軽症型；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；Severe = 重症型
（5.3.5.3.1、8.1.1-4 引用）

2.7.3.3.2.2 血清中 HS 及び DS 濃度

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 25 週後までの測定値の要約統計量を表 2.7.3.3-5 に、平均値の経時的推移図を図 2.7.3.3-4 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。

表 2.7.3.3-5 血清中 HS 及び DS 濃度の要約統計量

(5.3.5.3.1、8.1.2-2 引用)

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

[ng/mL]

concentration in serum			N	Mean	SD	Min	Median	Max
	Study	Week						
HS	JR-141-101	1	9	651.6	314.0	329	573.0	1260
		5	10	626.1	299.5	299	545.5	1110
		Difference	9	-79.2	187.1	-423	-43.0	142
	JR-141-301	1	10	634.6	287.7	299	645.0	1080
		5	10	487.1	233.9	251	414.5	901
		Difference	10	-147.5	111.6	-375	-111.0	-15
		9	10	473.4	266.8	196	371.0	951
		13	10	467.3	264.0	166	407.5	959
		26	9	414.2	204.2	156	350.0	839
		Difference	9	-215.8	156.9	-483	-191.0	-12
DS	JR-141-101	1	10	773.6	309.0	426	731.5	1260
		5	10	890.2	480.2	423	705.5	1770
		Difference	10	116.6	232.7	-150	39.0	554
	JR-141-301	1	10	831.5	241.7	468	799.5	1340
		5	10	827.4	293.6	448	818.5	1400
		Difference	10	-4.1	89.0	-149	-28.0	133
		9	10	899.6	392.4	388	761.0	1590
		13	10	899.2	317.8	496	828.5	1330
		26	9	827.8	335.1	490	697.0	1490
		Difference	9	14.3	255.5	-375	-24.0	529

Difference: (value at Week 5 or 26)-(value at Week 1) by the study

Week 1 = 初回投与時検査；Week 5 = 4 週後；Week 9 = 8 週後；Week 13 = 12 週後；Week 26 = 25 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；Max = 最大値；Min = 最小値；SD = 標準偏差

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

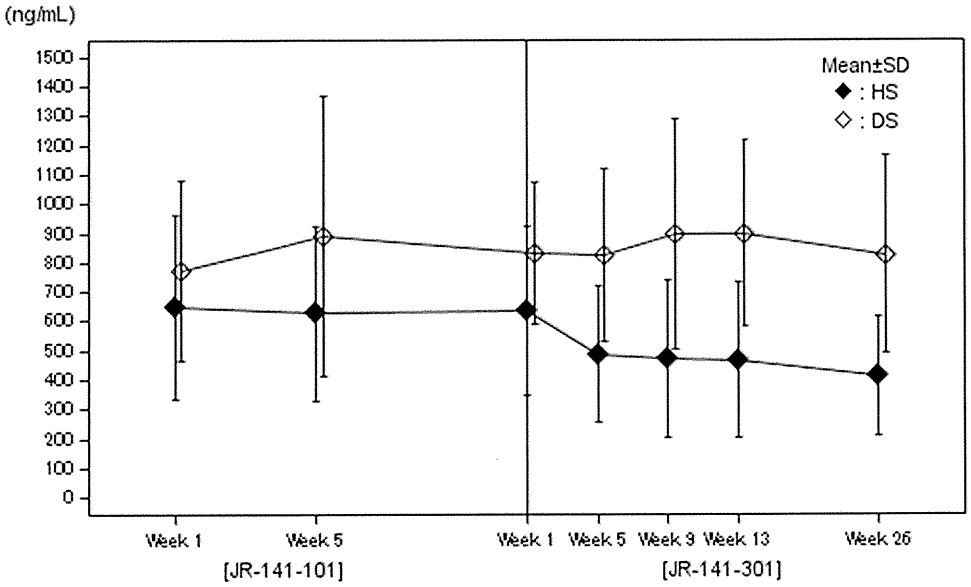


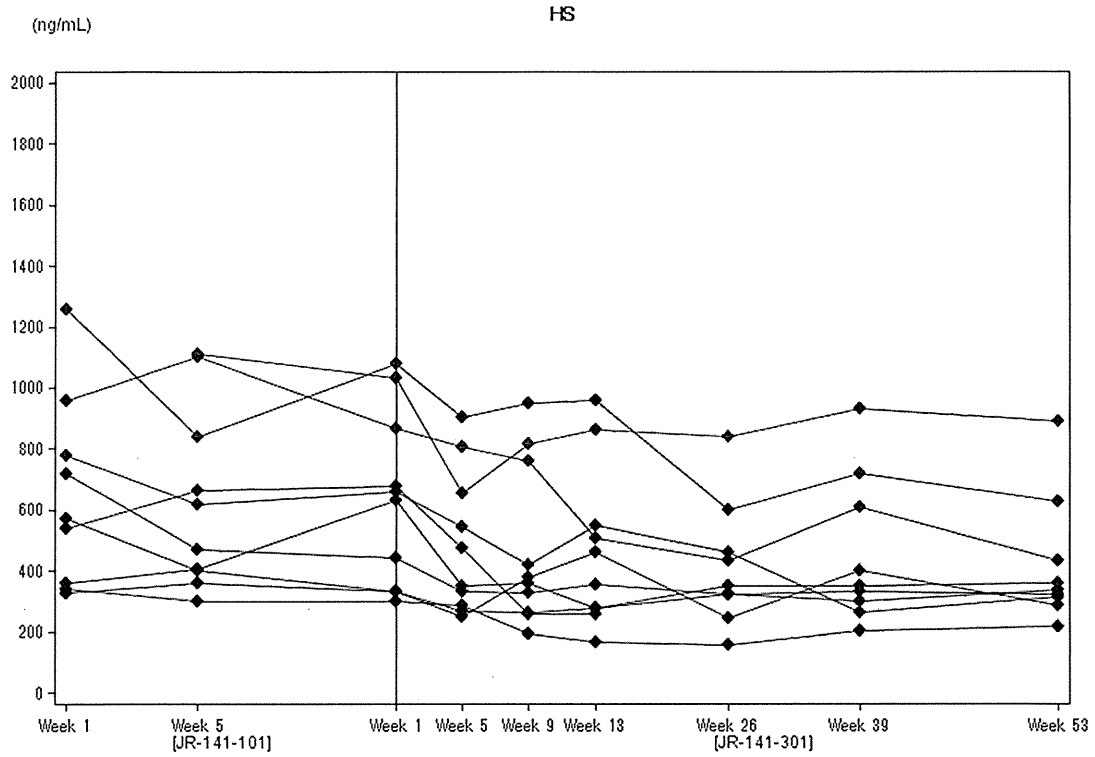
図 2.7.3.3-4 血清中 HS 及び DS 濃度の経時的推移図

Week 1 = 初回投与時検査；Week 5 = 4 週後；Week 26 = 25 週後；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

（5.3.5.3.1、8.1.2-3 引用）

さらに、JR-141-301 試験の 52 週後までの被験者ごとの経時的推移図を図 2.7.3.3-5 に示した。この結果より、本剤投与を継続すると血清中 HS 及び DS 濃度は安定して推移することが確認できた。

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



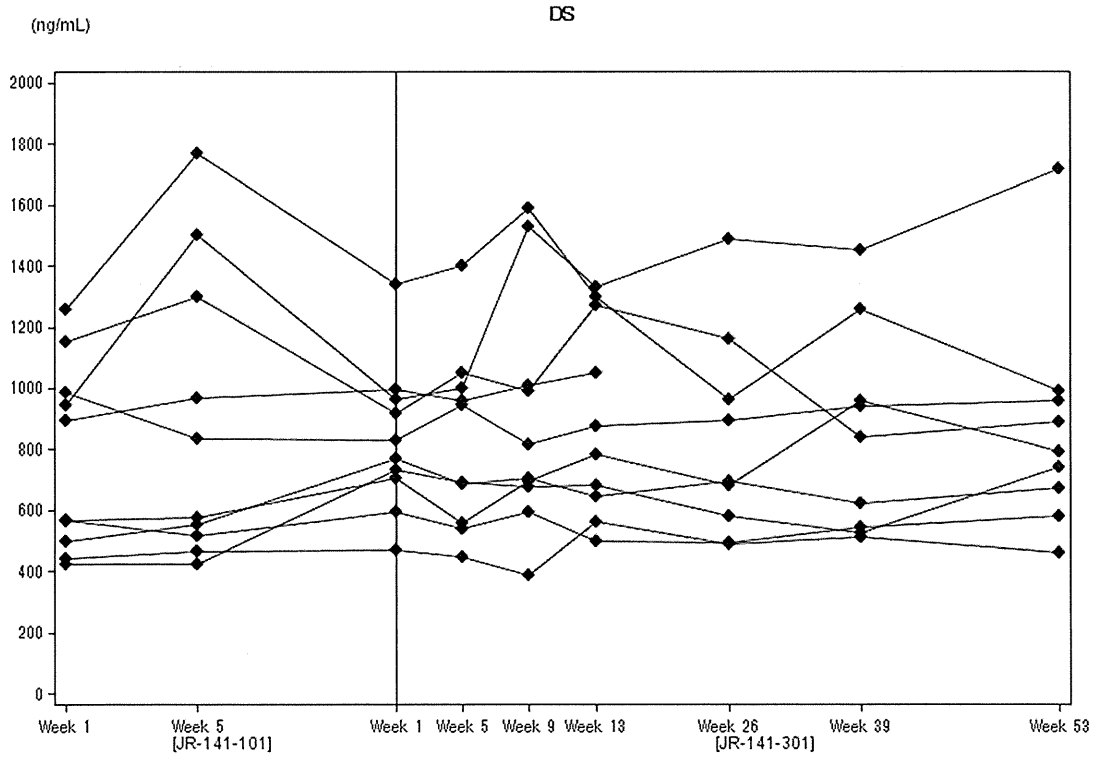


図 2.7.3.3-5 血清中 HS 及び DS 濃度の被験者ごとの経時的推移図

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）

2.7.3.3.2.3 尿中 HS 及び DS 濃度

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、尿中 HS 及び DS 濃度それぞれの 25 週後までの測定値の要約統計量を表 2.7.3.3-6 に、平均値の経時的推移図を図 2.7.3.3-6 に示した。

尿中 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。

表 2.7.3.3-6 尿中 HS 及び DS 濃度の要約統計量

(5.3.5.3.1、8.1.3-2 引用)

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

[ug/mgCr]

concentration in urine			N	Mean	SD	Min	Median	Max
	Study	Week						
HS	JR-141-101	1	10	74.68	47.01	25.0	64.55	162
		5	10	82.14	55.06	31.6	60.20	195
		Difference	10	7.460	22.93	-26.1	6.300	54.0
	JR-141-301	1	10	87.70	72.36	31.1	61.05	259
		5	10	81.96	103.1	19.5	39.50	361
		Difference	10	-5.740	44.19	-65.0	-11.50	102
		9	10	60.40	43.76	22.9	41.30	146
		13	10	73.64	77.43	22.1	45.70	272
		26	9	51.59	34.38	18.2	43.70	135
		Difference	9	-42.40	60.85	-193	-15.30	-1.90
DS	JR-141-101	1	10	30.63	19.79	12.9	21.85	61.2
		5	10	45.31	39.07	15.2	29.45	137
		Difference	10	14.68	22.86	-2.30	8.300	75.8
	JR-141-301	1	10	47.68	40.30	14.6	27.10	119
		5	10	46.56	54.58	13.9	21.30	185
		Difference	10	-1.120	34.64	-66.1	-1.150	71.0
		9	10	41.33	34.16	14.4	23.95	104
		13	10	47.58	51.48	13.4	23.80	178
		26	9	32.53	25.61	12.0	26.30	96.1
		Difference	9	-18.18	36.97	-81.7	-3.800	24.6

Difference: (value at Week 5 or 26)-(value at Week 1) by the study

Week 1 = 初回投与時検査；Week 5 = 4 週後；Week 9 = 8 週後；Week 13 = 12 週後；Week 26 = 25 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；Max = 最大値；Min = 最小値；SD = 標準偏差

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

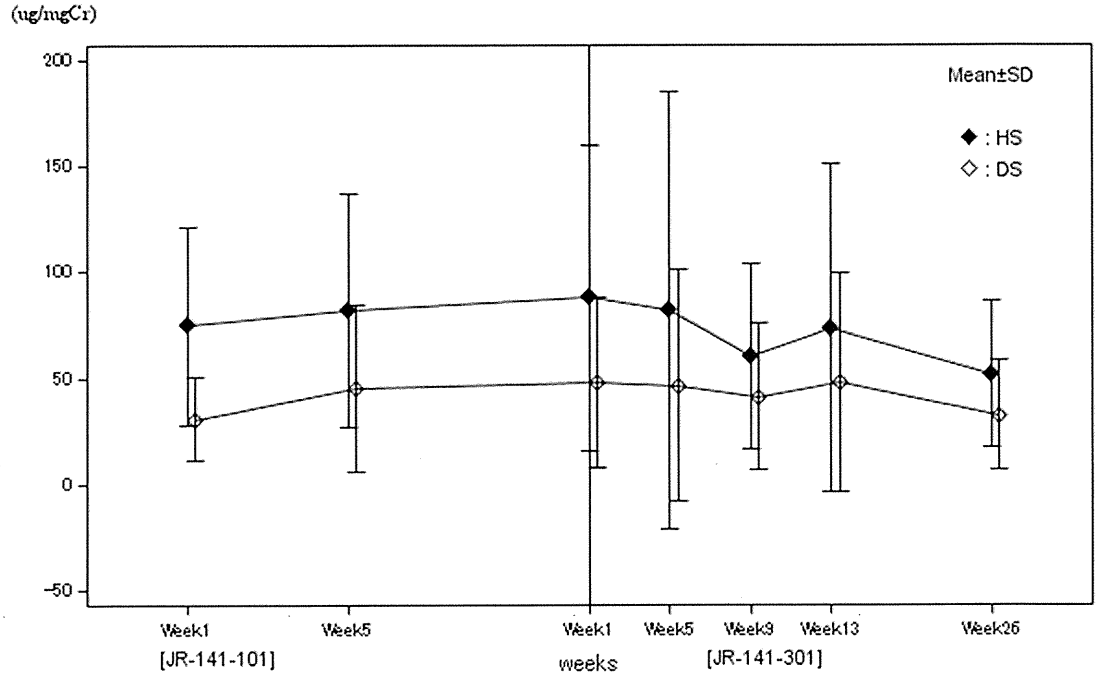


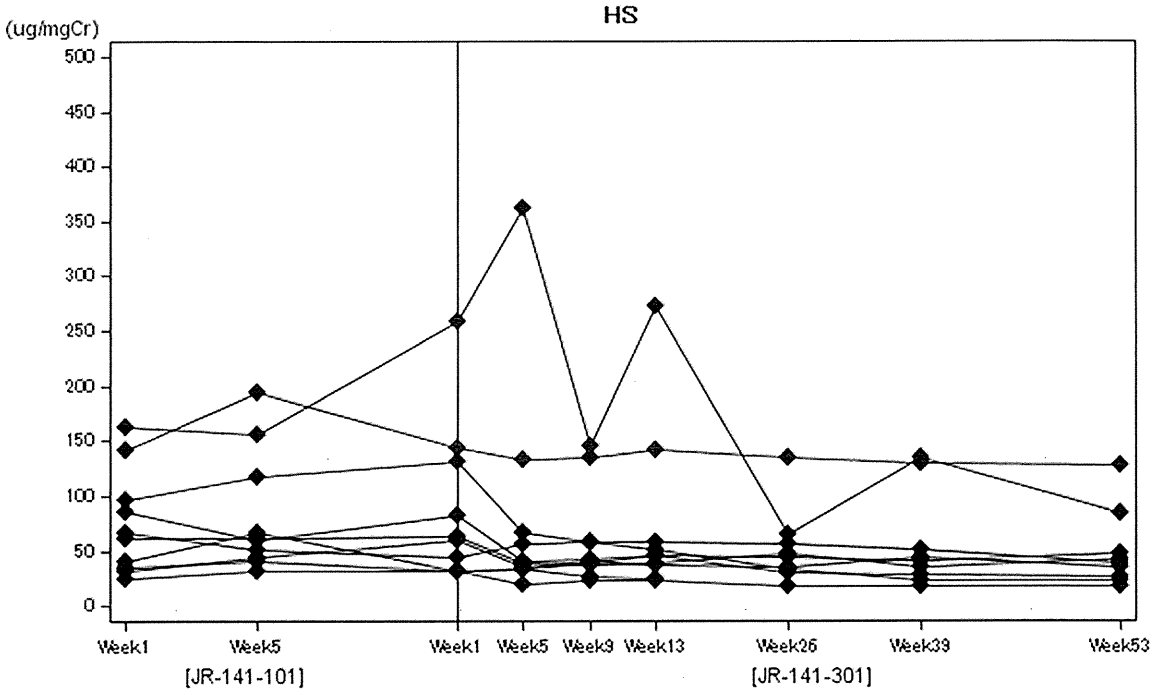
図 2.7.3.3-6 尿中 HS 及び DS 濃度の経時的推移図

Week 1 = 初回投与時検査；Week 5 = 4 週後；Week 26 = 25 週後；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

（5.3.5.3.1、8.1.3-3 引用）

さらに、JR-141-301 試験の 52 週後までの被験者ごとの経時的推移図を図 2.7.3.3-7 に示した。この結果より、本剤投与を継続すると尿中 HS 及び DS 濃度は安定して推移することが確認できた。

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



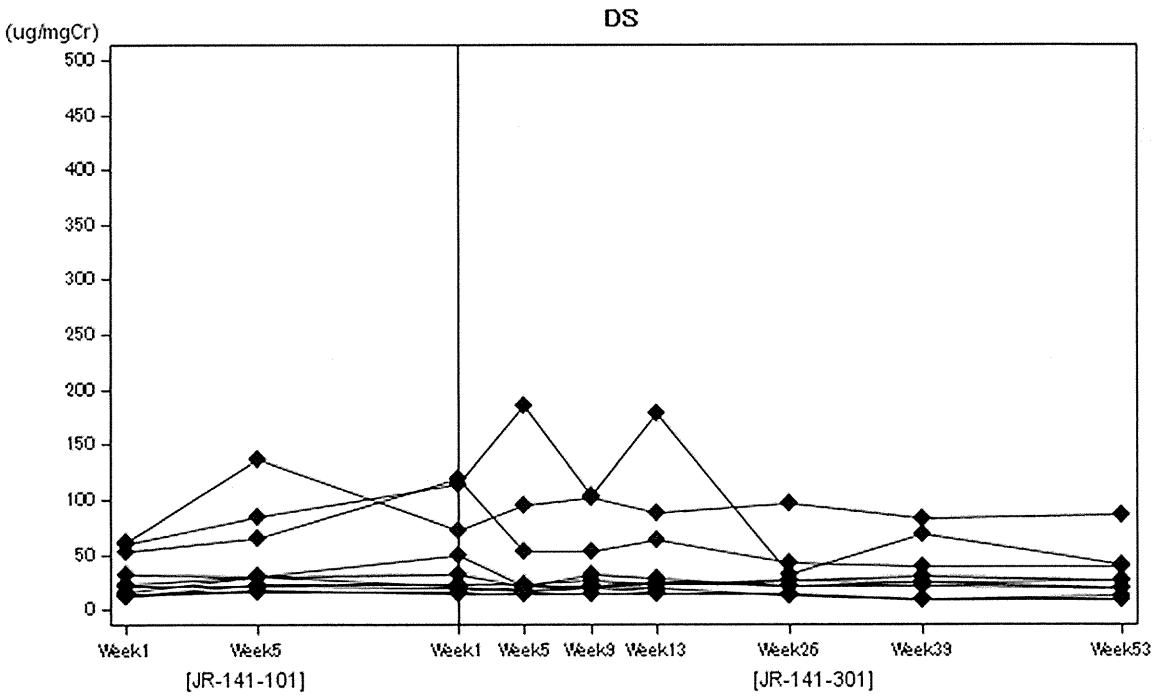


図 2.7.3.3-7 尿中 HS 及び DS 濃度の被験者ごとの経時的推移図

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、8.1.3-1 引用）

2.7.3.3.2.4 肝臓、脾臓容積、LVMI

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、肝臓及び脾臓容積と LVMI について、それぞれの 25 週後までの測定値の要約統計量を表 2.7.3.3-7 に、平均値の経時的推移図を図 2.7.3.6-3 に示した。

肝臓及び脾臓容積はいずれも、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。

表 2.7.3.3-7 肝臓及び脾臓容積、LVMI

(5.3.5.3.1、8.1.4-2 引用)

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

Test Name	Study	Week	N	Mean	SD	Min	Median	Max
Liver volume (cm^3)	JR-141-101	1	10	880.7	263.9	480	941.6	1228
		5	10	806.4	227.6	499	792.0	1154
		Difference	10	-74.3	98.4	-254	-49.5	41
	JR-141-301	1	10	863.6	207.1	554	896.0	1177
		26	9	886.6	214.3	563	1010.0	1143
		Difference	9	38.4	93.1	-79	20.0	195
Spleen volume (cm^3)	JR-141-101	1	10	168.6	80.7	76	160.7	324
		5	10	158.0	73.4	71	141.0	307
		Difference	10	-10.7	21.2	-54	-6.4	14
	JR-141-301	1	10	158.2	67.6	76	168.9	244
		26	9	167.3	79.2	73	128.2	300
		Difference	9	15.9	22.6	-9	10.4	56
Left Ventricular Mass Index (g/m^2)	JR-141-101	1	10	76.71	17.77	57.7	72.69	114.3
		5	10	76.75	16.29	55.0	77.60	108.9
		Difference	10	0.05	7.22	-8.4	-0.18	16.2
	JR-141-301	1	10	67.76	13.27	44.6	66.59	97.4
		26	9	72.67	15.94	50.9	69.20	97.6
		Difference	9	5.71	10.57	-2.3	0.20	29.4

Difference: (value at Week 5 or 26)-(value at Week 1) by the study

Week 1 = 初回投与時検査；Week 5 = 4 週後；Week 26 = 25 週後
Max = 最大値；Min = 最小値；SD = 標準偏差

さらに、JR-141-301 試験の 52 週後までの被験者ごとの経時的推移図を図 2.7.3.3-8 に示した。この結果より、本剤投与を継続するといずれの項目も安定して推移することが確認できた。

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

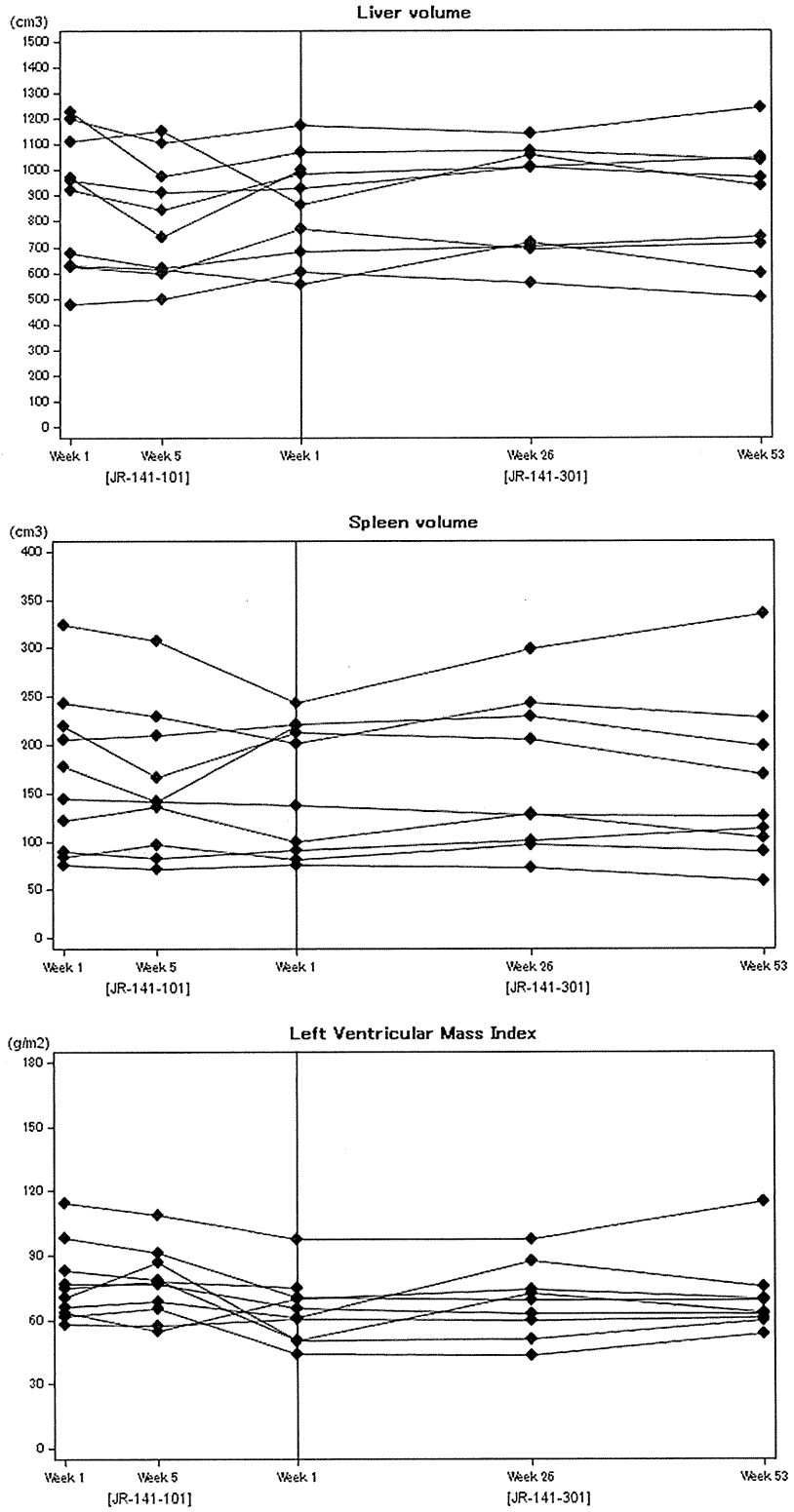


図 2.7.3.3-8 肝臓及び脾臓容積、LVMI の被験者ごとの経時的推移図

Week 1 = 初回投与時検査；Week 5 = 4 週後；Week 26 = 25 週後；Week 53 = 52 週後
FAS = 最大の解析対象集団

（5.3.5.3.1、8.1.4-1 引用）

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

2.7.3.3.3.1 JR-141-101 試験

脳脊髄液中 HS 及び DS 濃度、血清中 HS 及び DS 濃度、尿中 HS 及び DS 濃度、尿中 GAG 濃度について、年齢（16 歳未満、16 歳以上）と知的障害の有無による部分集団の解析を行った。その結果、いずれの部分集団解析においても、各集団の例数が少なく、特筆すべき情報は得られなかった。

2.7.3.3.3.2 JR-141-301 試験

2.7.3.3.3.2.1 疾患重症度

本剤を 25 週間投与した結果、25 週後の脳脊髄液中 HS 濃度はいずれの疾患重症度でも初回投与時と比較して有意に減少した（2.7.3.2.2.2 参照）。血清中 HS 及び DS 濃度の減少の程度は、疾患重症度による違いは認められなかった。

2.7.3.3.3.2.2 年齢

初回投与時の脳脊髄液中 HS 濃度は、年齢の低い被験者で高い傾向が認められ、本剤を 25 週間投与した結果、いずれの年齢群の被験者においても減少した（2.7.3.2.2.2 参照）。減少の程度は年齢の低い被験者において大きい傾向が認められた。

2.7.3.3.3.2.3 抗体の有無

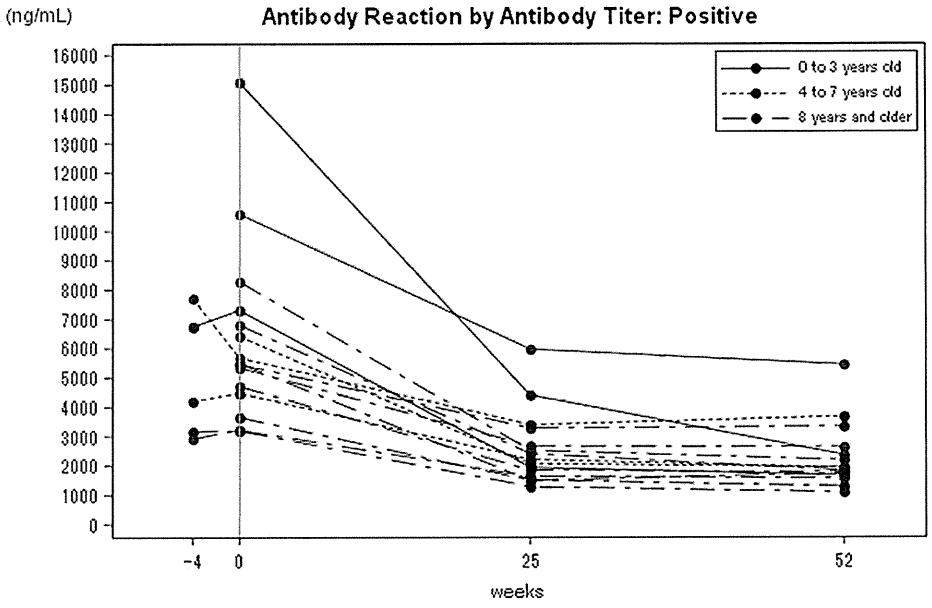
抗 JR-141 抗体の発現の有無別の脳脊髄液中 HS 濃度の測定値の被験者ごとの経時的推移図を図 2.7.3.3-9 に示した。

本剤を 25 週間投与した結果、脳脊髄液中 HS 濃度の減少の程度は、抗 JR-141 抗体の発現なしと発現ありの被験者とで異ならなかった。さらに、抗 JR-141 抗体を発現した被験者のうち、トランスフェリン受容体 1（TfR：transferrin receptor 1）に対する中和活性を有する抗体を発現し、かつその抗体価の変動が大きかった被験者についても、脳脊髄液中 HS 濃度の減少の程度は他の被験者と異ならなかった。

なお、52 週後の時点で脳脊髄液中 HS 濃度が 4000 ng/mL を上回っていた被験者 1 名は重症型であり、その濃度は JR-141 投与前に 10600 ng/mL と極めて高値であったものの、投与後は 25 週後で 5980 ng/mL、52 週後で 5450 ng/mL と大幅な減少を認めた。当該被験者では抗 JR-141 抗体の発現も認められ、その抗体価は初回投与時から 52 週後にかけて最大で 128 倍に達し、中和抗体の発現も認められた。他方、発達評価では、当該被験者は初回投与時に Initial phase（3 歳未満かつ新版 K 式の発達指数が 80 以上と定義される）に該当していたものの、同じく Initial phase に属する他被験者（ G-03* ）に比べると神経発達の遅れが目立った（新版 K 式（全領域）発達年齢：19 ヵ月［初回投与時］、21 ヵ月［25 週後］、22 ヵ月［52 週後］）。これらの結果から、当該被験者における JR-141 の投与に伴う抗体価の増大並びに中和抗体の発現による有効性の減弱が推測され、さらには、脳脊髄液中 HS 濃度の減少と神経発達の推移の関連性が推測された。

＊新薬承認情報提供時に置き換えた

解析対象：FAS



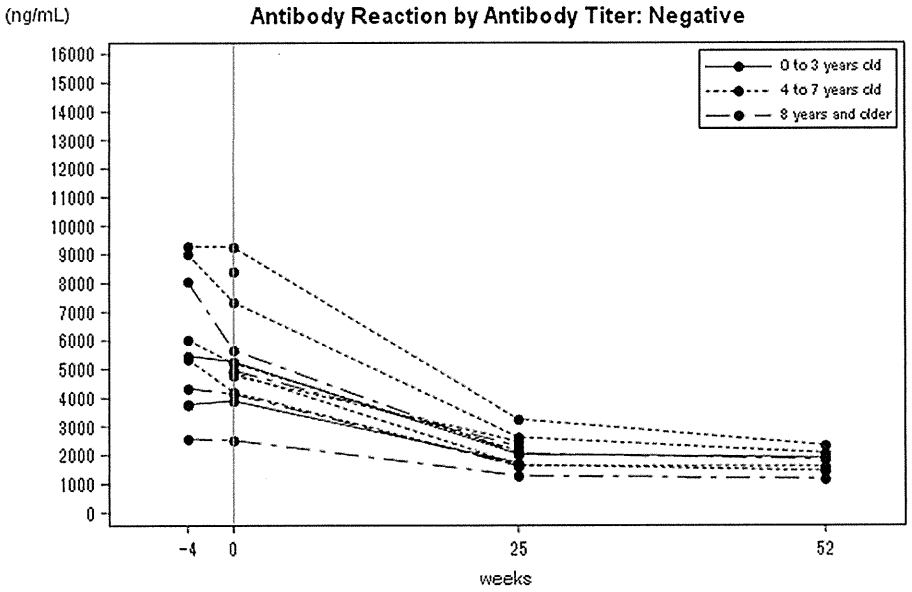


図 2.7.3.3-9 脳脊髄液中 HS 濃度の被験者ごとの経時的推移図

［部分集団：抗体価による抗体反応の有無］

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

（5.3.5.2.2、図 11.1.2-3 引用）

本剤を 52 週間投与した結果では、血清中 HS 及び DS 濃度の減少の程度に、抗 JR-141 抗体発現状況による違いは認められなかった。また、抗 JR-141 抗体を発現した被験者のうち、TfR 又は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）に対する中和活性を有する抗体を発現し、かつそれらの抗体価の変動が大きかった被験者についても、血清中 HS 及び DS 濃度の減少の程度は他の被験者と異ならなかった。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本剤の用法・用量を検討するにあたり、本剤を用いて実施した非臨床試験及び臨床試験の結果を以下に示す。

[非臨床試験]

1) 薬理試験

ムコ多糖症II型モデルであるhTfR KI/Ids KOマウスに、本剤を0.5、1、2、5又は10 mg/kg週1回、又はイデュルスルファーゼを0.5 mg/kg週1回、それぞれ12週間静脈内反復投与し、脳脊髄液（CSF：cerebrospinal fluid）、脳、血清、心臓、肝臓及び脾臓中のHS濃度、並びに血清、心臓、肝臓及び脾臓中のDS濃度を測定した。その結果、イデュルスルファーゼ投与群では脳及びCSF中の基質濃度の減少は認められなかったが、本剤投与群では脳及びCSF中の基質濃度の用量依存的な減少が認められた。また、本剤の1 mg/kg以上の投与量で、心臓、肝臓、脾臓、尿及び血清中基質について、イデュルスルファーゼの0.5 mg/kg投与群と同等以上の減少効果が認められた（2.6.2.2.4参照）。

hTfR KI/Ids KOマウスに本剤を2 mg/kg週1回又は4 mg/kg隔週1回、若しくはイデュルスルファーゼを0.5 mg/kg毎週1回で36週間静脈内反復投与した試験では、本剤投与群で中枢神経系（脳及びCSF）における基質濃度の著明な減少が認められ、モリス水迷路試験では本剤が学習能力の低下を抑制することが認められた。また、本剤が脳神経細胞の変性に対する抑制効果を有することも確認された（2.6.2.2.5参照）。

安全性薬理試験において、雌雄カニクイザルを用いて心血管系、呼吸系及び中枢神経系に及ぼす影響を検討した結果、本剤の30 mg/kgまでの反復静脈内投与では、心血管系、呼吸系及び中枢神経系への影響は認められなかった（2.6.2.4参照）。

2) 薬物動態試験

本剤をカニクイザルへ単回静脈内持続投与したときの薬物曝露量は、投与量比をやや上回る比率で増加したが、直線回帰したときの投与量と薬物曝露の関係には線形性が認められ、著しい性差もなかった（2.6.4.9.2参照）。

カニクイザル及びhTfR KI/Ids KOマウスを用いた各体内分布試験の結果、静脈内投与された本剤は中枢神経系組織へ移行することが確認された。また、これらの試験成績より、臨床上重要な全身の組織への分布もイデュルスルファーゼに劣らないと考えられた（2.6.4.9.3参照）。

幼若及び2～4歳齢のカニクイザルに対して本剤を反復投与した各毒性試験において中枢神経系組織の薬物濃度を測定した結果、最終投与後48時間で脳、脊髄又はCSFへの本剤の分布が確認された（2.6.4.4.5及び2.6.4.4.6参照）。高用量群の回復後の剖検時点（最終投与後4又は8週間）で本剤は検出されなかったことから、カニクイザルに30 mg/kgまでの用量で週1回26週間反復投与しても、中枢神経系組織に本剤が蓄積することはないと考えられた。さらに、各反復投与毒性試験のトキシコキネティクス結果において、血漿中への薬物の蓄積や薬物動態学的な特性に性差は認められなかったことから、新生児や小児を含むムコ多糖症II型患者に本剤を予定臨床用量で週1回反復静脈内投与したとき、本剤が血漿、全身及び中枢神経系組織に蓄積することに起因するリスクはないと推測される（2.6.4.9.3参照）。

3) 毒性試験

反復投与毒性試験における本剤の無毒性量は 30 mg/kg（週 1 回、4 週間又は 26 週間投与）と推定された（2.6.6.3.2、2.6.6.3.3 及び 2.6.6.3.4 参照）。

サルにおける無毒性量投与時とヒトにおける臨床用量（2 mg/kg）投与時の全身曝露量を比較すると、AUC で約 94～212 倍、C_{max} で約 45～65 倍の安全域が認められた（2.6.6.9 参照）。

[臨床試験]

1) JR-141-101 試験

第 1 期の結果、各被験者の血漿中薬物濃度はいずれも投与開始時刻から約 3 時間後（投与終了時刻頃）に用量に依存した C_{max} を示し、類似のプロファイルで消失した。また、第 2 期の結果、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 回反復投与したときの蓄積性はないと考えられた。

第 2 期で、初回投与時の投与前及び 3 週後投与終了 4～6 時間後に採取した脳脊髄液中の薬物濃度を評価した結果、いずれの被験者の評価時点でも本剤は検出されなかった。しかしながら、脳脊髄液中 HS 濃度は 1.0 mg/kg/週又は 2.0 mg/kg/週のいずれの投与群でも全被験者で減少したことから、静脈内投与した本剤が血液脳関門（BBB：blood-brain barrier）を通過して脳実質内に移行し、基質を分解したと考えられた。また、血清中 HS 及び DS 濃度、尿中 HS、DS 及び GAG 濃度、肝臓及び脾臓容積（CT 検査）並びに心機能検査（心エコー検査）には、1.0 mg/kg/週又は 2.0 mg/kg/週のいずれの投与群でも治験期間を通して顕著な変動はみられなかった。

これらの結果から、本剤は 1.0 mg/kg/週又は 2.0 mg/kg/週のいずれの投与群でもムコ多糖症 II 型において蓄積した基質を低減することが示唆された。また、いずれの投与群でも、本剤の全身症状に対する有効性が既存酵素製剤に劣らないことが示唆された。ただし、本剤の 1.0 mg/kg/週投与群と 2.0 mg/kg/週投与群の比較では、後者の方が脳脊髄液中 HS 濃度の減少の程度が大きく、また、血清中及び尿中の基質濃度値も安定して推移する傾向がみられた。

さらに、第 1 期及び第 2 期の安全性評価の結果、本剤の 2.0 mg/kg/週までの用量において被験者の安全性に問題はなく、投与群間で有害事象及び副作用の発現割合に大きな違いがないことが確認された（2.7.6.2 参照）。

2) JR-141-301 試験

ムコ多糖症 II 型患者に 1 回体重 1 kg あたり 2.0 mg の本剤を週に 1 回 52 週間点滴静注したとき、本剤は脳脊髄液中の HS 及び DS 濃度に対し、減少又は蓄積予防効果を有することが示された。本剤の投与により、脳脊髄液中 HS 濃度が長期間に渡り重症型と軽症型の境界、すなわち中枢神経症状発現の有無を分ける目安となる 4000 ng/mL 未満に抑えられることが確認され、さらに、発達評価の結果でも、全般的に発達年齢の上昇又は維持傾向が認められた。加えて、25 週後に 1 名、52 週後に 2 名の被験者で、本剤投与終了後 4 時間以内に採取した脳脊髄液から JR-141 が検出されたことから、静脈内投与された本剤が BBB を通過して脳へ分布し、蓄積した基質を分解することで中枢神経系症状に対する有効性を発揮すると考えられた。また、全身症状に対しては、本剤が既存酵素製剤に劣らない効果を有

することが確認された。

ムコ多糖症 II 型患者に 1 回体重 1 kg あたり 2.0 mg の本剤を週に 1 回 52 週間点滴静注したときの忍容性は良好であることが確認された（2.7.6.3 参照）。

3) JR-141-BR21 試験

ムコ多糖症 II 型患者に 1 回体重 1 kg あたり 1.0、2.0 又は 4.0 mg の本剤を週に 1 回 25 週間点滴静注したとき、4.0 mg/kg/週 投与群で副作用の発現割合が他の投与群に比べて高かったものの、安全性評価項目全般において 3 投与群間に大きな差異はなく、1.0 mg/kg/週及び 2.0 mg/kg/週 投与群では国内試験と同程度であった（2.7.4.2.1.1 参照）。

また、中枢神経系症状を評価するための脳脊髄液中 HS 濃度では、1.0 mg/kg/週 投与群に比して、2.0 mg/kg/週及び 4.0 mg/kg/週 投与群で初回投与時から 25 週後にかけて有意な減少がみられた。全身症状を評価する他項目においても、本剤が既存酵素製剤に劣らない効果を有することが確認された（2.7.6.4.6.3 参照）。

なお、JR-141-BR21 試験に引き続き実施している JR-141-BR22 試験において、JR-141-BR21 試験の安全性並びに探索的有効性評価項目のデータを総合的に検討し、至適用量として 2.0 mg/kg/週を選択した。

以上の結果から、本剤の至適用量は 2.0 mg/kg/週と判断し、用量・用量（案）を以下のとおり設定した。

用法・用量（案） 通常、パビナフスプ アルファ（遺伝子組換え）として、1 回体重 1 kg あたり 2.0 mg を 週 1 回、点滴静注する。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

2.7.3.5.1 抗体発現による効果への影響の検討

遺伝子組換えタンパク質製剤である本剤は抗体の発現を誘導する可能性があることから、抗体発現による効果への影響を検討するため、JR-141-301 試験では抗体検査を設定し、抗 JR-141 抗体発現の有無別に実施した部分集団解析により、本剤の有効性（脳脊髄液中 HS 濃度、並びに血清中 HS 及び DS 濃度）を評価した。なお、抗体検査では、抗 JR-141 抗体及び抗イズロン酸-2-スルファターゼ（IDS : iduronate-2-sulfatase）抗体を測定した（抗 IDS 抗体測定は初回投与時のみ）。また、抗 IDS 抗体又は抗 JR-141 抗体で陽性が確認された場合は、M6PR 又は TfR を介した薬物の取り込みを阻害する可能性があるかどうかを確認するため、それぞれの受容体との結合中和活性を評価した。

JR-141-301 試験の 52 週後までの脳脊髄液中 HS 濃度、並びに血清中 HS 及び DS 濃度の経時的推移を抗 JR-141 抗体発現の有無別に解析した結果、減少の程度に違い認められなかった。しかしながら、本剤投与後に TfR 又は M6PR に対する中和活性を有する抗体を発現し、かつそれらの抗体価の変動が大きかった被験者 1 名においては、脳脊髄液中 HS 濃度に関して、52 週後においても中枢神経症状発現の有無を分ける目安となる 4000 ng/mL を下回らなかったことから、抗 JR-141 抗体又は中和活性を有する抗体発現の影響により、本剤の基質分解能が低下する可能性を完全には否定できない。

以上のことから、現時点での有効性評価においては、抗 JR-141 抗体又は中和活性を有する抗体発現に起因すると考えられる効果への影響はわずかであると考える。ただし、投与中に抗 JR-141 抗体又は中和活性を有する抗体を発現する被験者に対しては、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ことから、添付文書にて注意喚起する予定である。

2.7.3.6 付録

表 2.7.3.6-1 症例調査票の記述一覧
図 2.7.3.6-1 発達評価（VABS-II、KSPD）の被験者ごとの年齢別プロット図
図 2.7.3.6-2 脳脊髄液中 HS 濃度と発達評価の変化の年齢別プロット図
図 2.7.3.6-3 肝臓及び脾臓容積、左室心筋重量係数（LVMI）の経時的推移図

表 2.7.2.8-1 症例調査票の記述一覧

被験者識別コード	重症度	エラプレース投与	症例調査票（25週後）						症例調査票（52週後）					
			「言語」	変化	「活気・表情」	変化	「運動」	「その他」	「言語」	変化	「活気・表情」	変化	「運動」	「その他」
A-01*	severe	switch	話す言葉が増えてきている 数字を数えることができるようになった	Positive	表情が豊かになった	Positive	階段の昇降が独りで可能となった。 ボールを投げるようになった。	・靴を独りでぬぎはきできるようになった。 ・排便を独りですることが可能となった。	長文が話せるようになった	Positive	特に変わりなし	No-change	ジャンプできるようになった。 キックボードで遊べるようになった。	協調えが上達した。
A-02*	severe	switch	会話が成り立つようになってきた。 単語が増えた。「お母さん」など。	Positive	落ち着きが出てきた印象あり 集中力が出てきた	Positive	不変。	-	時々二語文が出るようになった。	No-change	不変	No-change	不変	トイレが間に合わないことがある。
B-01*	severe	switch	DVD鑑賞の際にキャラクターの呼称（のんたん、バイキンマンなど）を口にするようになり、単語数が増えた。 こちらからの「このキャラクターは誰？」の問いかけにも返答が得られるようになった。	Positive	活気が良くなったせいか、処置室で点滴を確保する際に部屋を出て行ってしまうことが多くなった。	Positive	変化なし	なし	挨拶に対して「こんにちは」など返答することが増えた。 また聞き取りが難しいが、何か文章レベルで話しかけてくることが増えた。	Positive	一時期よりも興奮が落ち着いた。	Positive	変化なし	なし
C-01*	severe	switch	以前に歌えていた歌を母親が歌うと、一緒に口ずさむようになった きっかけを与えると意味のあるような言葉を言うようになった	Positive	小学生のころのような元気がある。エネルギーが有り余ってる様子	Positive	長距離（1.5km程度）の遠足を歩けるようになった	・学校でのトイレの失敗が減った ・現付きが良くなった	25週後と変わりなく、きっかけを与えると、歌の一部を口ずさんだり意味のあるような言葉を言う。 明らかな退行所見もない。	Positive	25週ごと変わりなく、元気があってエネルギーが有り余っている様子。 明らかな退行所見もない。	Positive	25週後と変わりなく、明らかな退行所見もない。 小さなボールを投げると手の甲で上手に打ち返す。 母親より、以前は靴下（右第５趾付近）によく穴が開いていたが、最近は穴が開かなくなったと報告があった。歩容異常が改善していると考えられる。	25週後と変わりなく、学校でのトイレの失敗は少ない。 明らかな退行所見もない。
D-01*	attenuated	switch	特に変化なし	No-change	特に変化なし	No-change	特に変化なし	なし	特に変化なし	No-change	特に変化なし	No-change	特に変化なし	特に変化なし
D-02*	attenuated	switch	特に変化なし	No-change	特に変化なし	No-change	特に変化なし	なし	特に変化なし	No-change	特に変化なし	No-change	特に変化なし	特に変化なし
E-01*	severe	switch	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
E-02*	attenuated	switch	不変	No-change	不変	No-change	不変	なし	年令相応の発達としてボキャブラリーは増えてきている。退行なし。	No-change	著変なく良好。	No-change	日常生活での運動量や内容は著変なく、走行可能。	関節可動域の改善（肩、股関節伸展）
F-01*	attenuated	switch	著変なし	No-change	著変なし	No-change	著変なし	通常通りの疾患進行が見られた。	著変なし。	No-change	SAEの影響が大きく、現時点で思児の変化に関して正確な評価が難がしい状況である。	No-change	SAEの影響が大きく、現時点で思児の変化に関して正確な評価が難がしい状況である。	SAEの影響が大きく、現時点で思児の変化に関して正確な評価が難がしい状況である。
G-01*	severe	naïve	当初は医療スタッフに話しかけることは少なかったが、治験開始数か月でアニメを見ながら医師らに話しかけることが増えてきた。病院の環境に慣れてきた影響が大きいと思われる。話している内容は理解できているが、会話は一方的なことが多い。	Positive	来院時はいつも活気良好であり、アニメの特定のシーンでは興奮する場合あり。	No-change	歩行（小走りになる）や関節の固さは特に変化なし。姿勢はやや前屈になる。	処置に対しては嫌がることなく、じっと我慢できている。発熱する回数が減ってきたが、扁桃摘出を行った影響が大きいと思われる。病室での遊びでは、おもちゃを使う様子は確認できず、ビデオを見る、布団にもぐる、床にちょっかいを出すのいずれか。	有意語は特に増えていない。２語文は可能だがはっきりとした語文は出ていない。治験開始時と比べ、言語水準の明らかな後退、進歩は認めない。治療開始前と比べ、話しかけてくる機会は増えているが、保護者によると家庭内での変化は特に認めず、病院の環境や医療者に慣れただけと考えられる。	No-change	病室では、お気に入りのアニメ（ディズニーやジブリ）を見ており、お気に入りのシーンを見つけると興奮して話しかけてくる。感情の表出は豊かである。	No-change	運動は活発であり、突然駆ぶ・走り出すなど、衝動性を伴う。治療開始前と比べて明らかな変化は認めない。関節の固さは改善していない。	処置に対しては協力的で、容刺時はじっとしている。保護者によると、兄弟との遊びの場において、協調性を示すことができたとのこと。ただし、小児期は年齢が上がることによって社会性が徐々に身についてくるため、自然歴を見ているのか薬物の効果な のかはっきりしない。
G-02*	severe	switch	学校では歌を歌う時間が増えてきているようだが、有意語の発現は見られない。話していることが亡くまで理解できているかも不明。	Positive	アニメの特定のシーンでは興奮して笑い声をあげたり、時折鼻歌を歌っている場合があるが、基本的に処置中も含め概ね医情変化に乏しい。	No-change	前傾姿勢で歩行可能だが、どんどん突っ走るので、手を引いておく必要あり。関節の固さも含め、治験開始時から特に変化なし。	軽度の窒素充作は残存している。関節を他動的に動かそうとすると嫌がり、力がさらに入る。	お気に入りの動画をみて喜び声を上げるが、病棟で観察する限では有意語は認めない。治験開始時からの明らかな変化は感じられない。	No-change	機嫌が良い、興心を示したときは笑顔を見せるが、それ以外は表情変化に乏しい。	No-change	独歩は可能だが、つま先立ち、前かがみの歩行であり安定性はない。転倒の危険性や、突然の進行方向転換があるため、基本的には手をつなぐ、脇を抱えるなどの介助が必要である。	治験開始時と比べ、全体的に症状が進行している印象はないものの、何か改善したような印象も伴わない。
G-03*	severe	switch	治験開始時と比べ、有意語が増えてきている。ただし、自然歴での発達なのか、投薬により発達の遅れが軽減しているかどうかは判断が困難。	Positive	平素から機嫌が良ければニコニコ顔で、活発に病棟内を動いている。処置の時は激く嫌がる様子あり。	No-change	自然歴相当で発達を認める。関節の動きも特に問題なし。	いやいや期にさしかかり、治験開始当初はじっとできている時期もあったが、最近は処置に対して激しく抵抗するようになった。	有意語が徐々に増えている。25週頃は「いや～」が目立っていたが、現在は自身の持ち物の説明をする、二語文もいなど言語発達はおおむね年齢相当の印象である。	Positive	機嫌の良いとき、いやな時と、その場に応じた表情を豊かに表す。活気は良好で、いやな時の抵抗もはっきりと示す。	Positive	明らかな関節拘縮はなく、運動能力は年齢相当と思われる。病棟では元気に走り回ることもあり。	同じ遺伝子型の兄は、ムコ多糖症と診断された3歳の段階で発達遅延や関節拘縮という症状を呈していたが、生後1か月から酵素投与、1歳11か月から本治験に参加している本児は、兄が診断された同年齢に達した時点では、明らかな遅れや症状を伴っていない。
H-01*	severe	switch	投与10回目頃より発する言葉が増加し、滑舌がよくなり聞き取りやすくなった関係・治験に関与している医療従事者が慣じられるようになった。さらに14回目ごろには治験薬についての情報を共有していない保育園の先生や同居していない祖父母にも同じ印象を持たれた	Positive	表情は豊かになってきた。医療関係者を見つけると顔がひきつり泣き叫んでいたが、にこにこするようになった	Positive	投与10回目頃より自転車に一人で乗りこいで移動できるようになった。またトランポリンで上手にバランスをとり飛べるようになった。17回目頃より走り方がスムーズになった。	中耳炎をくりかえさなくなり、慢性鼻炎が改善	活舌はよくなっており、聞き取りやすい。理解できる単語が増えている。発する単語、二語文は病院内ではあまり増えておらず、指さして意思表示をすることが多い。	Positive	表情は豊かであり、にこにこしていることが増えた	Positive	補助輪付き自転車に乗れるようになり、走り方もスムーズ。はさみも使えるようになり細かい指先の動きもある。	皮膚は硬く点滴挿入は困難（留置針が曲がることも）
H-02*	severe	naïve	11回目投与頃より喃語が増え、欲しいものは指でさして伝えようとする	Positive	医療従事者にもにこにこし表情豊か きげんが良い日はルート確保も泣かずに母に抱かれて座ってできる	No-change	指先の動きがスムーズになっており、小さい物をしっかりつかめる 走るのが速くなった 指示には従えず遊んでしまうため6MWTは行えなかった	慢性副鼻腔炎は改善しており、中耳炎に移行しなくなった いびき・鼻音呼吸が改善して口を閉じて眠ることができている	理解できる言葉は増えている。発話はほとんど増えていない。	Positive	表情は豊か、いつもにこにこしている	No-change	走り方はスムーズになり、速くなっている。指先の細かい作業もできるようになってきている。	皮膚はまだ硬い
I-01*	severe	switch	「いや」という単語をはっきり言ったり、DVDを一緒に見るよう他者に求める行動があったが、日によっての差が大きく、はっきりした変化はない。	No-change	特になし。	No-change	関節が少し柔らかくなったような印象がある。	特になし。	喜びの声はあがるが、「アー」や「イー」などの言葉は直近半年で減っている。	No-change	・笑顔で発笑みかけると笑顔で返せるようになった。 ・くすぐる素振りをすると、笑うようになった（予見） ・以前は怖がっていたオンプを自分から背中に乗るようになり、やりたがるようになった。	Positive	・ダイナミックに動くようになった。 ・今まで怖がっていたソファーの上り下りが出来るようになった。 ・手足の力が強くなった。 ・靴をハイカットに変更したのもあり、道路の縁石などバランスをとって歩ける。 ・手足の時に揃2関節のツッパリがたれてきて動くようになった。 ・歩くことが楽意になったから、歩行する機会も増えた。 ・手のひらなど肌質にしっとり感が出てきた。	・常時持っていた卓球のラケット（愛着のあるもの）を手放しても大丈夫になった。 ・歯の生え変わりがあるから、プラスチックのおもちゃなど、今まで噛んでいなかったものを噛むようになった。 ・フォークやスプーンを使って食べていた食事を手づかみでとろうとするようになった。ヨーグルトなど手でつかめないものはスプーンを使うが、ご飯などスプーンを使うのが逆にうっとうしいのか手づかみしようとする。

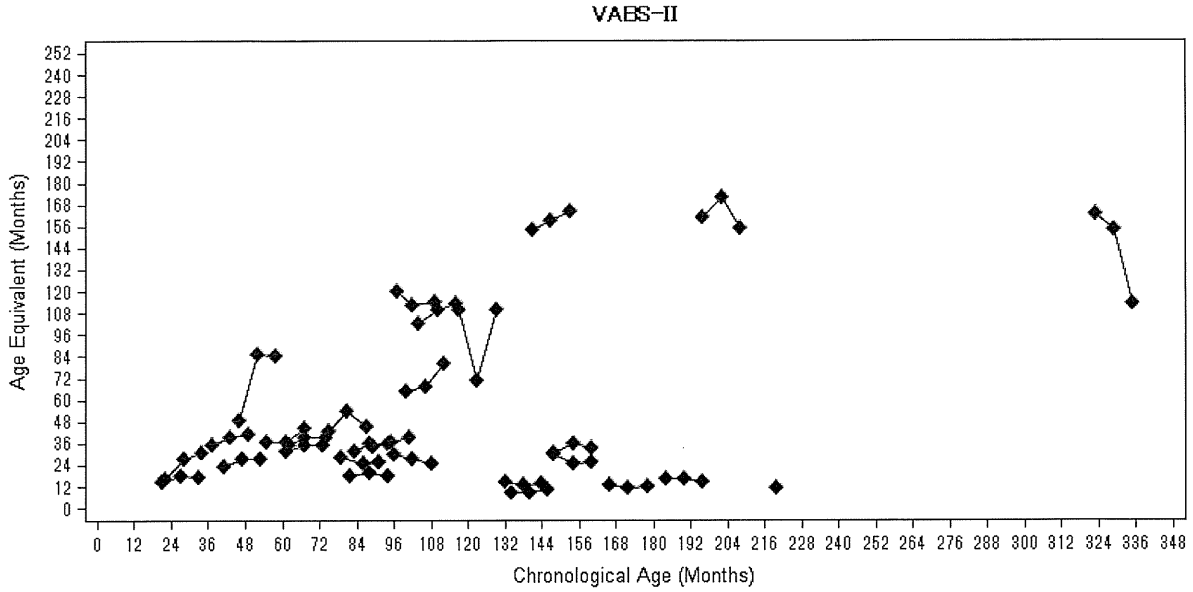
＊新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.3.8-1 症例調査票の記述一覧

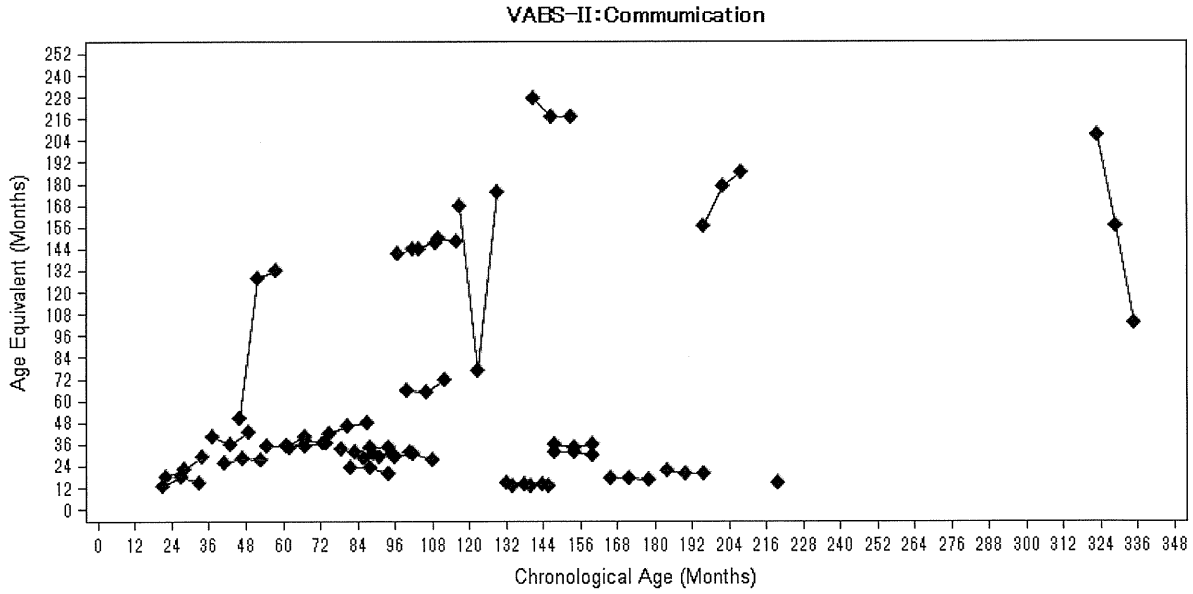
被験者識別コード	重症度	エラプレース投与	症例調査票（25週後）						症例調査票（52週後）					
			「言語」	変化	「活気・表情」	変化	「運動」	「その他」	「言語」	変化	「活気・表情」	変化	「運動」	「その他」
J-01*	severe	switch	言語療法で指示が通りやすくなった。 会話が少し多くなった。 語彙が増えた。	Positive	もともと活発で表情は豊かだったので、大きな変化はない。	No-change	特に変化はない	皮膚が柔らかい。 急に飛び出すなどの突発的な行動が減り落ち着きがみられる場面ができた。	三語文が増えた 欲求が増え言葉で伝えられるようになった 感情を表す言葉が増えた	Positive	もともと表情は豊かなため著変はない	No-change	動きは活発で著変はない 衝動性は強く改善はない	学校で授業を受けたり順番まったりできるようになった
K-01*	severe	switch	単語の語彙が増えてきている。 言葉で伝えようとする意欲が出てきている。 兄弟間でコミュニケーションができるようになった。妹に despite とても関むように促しても絶対に「イヤ」といって手が出たりしていたが、今は「貸して」と言えるようになり、妹が貸してくれると「あっと（ありがと）」と言えるようになった。一緒に絵本を読んだりして遊べるようになった。	Positive	視線が合い、話を聞いていると感じられることが増えた。 褒められるのがうれしいという感覚が出てきたようで、着替えが出来たりすると、「すいくん、できた、みて」と褒めることを要求してくるようになった。時から頭を撫でられると、とても喜んでいるが表情からわかると。	Positive	・喋る時に、上唇が良く動くようになっている。 ・両唇が地面に接地するようになってきた（治験開始前から？） ・以前は足底の皮下組織が厚く、足首も太かったが、足底が薄く軟らかくなり、足首も細くなり、手や手首も細くなった感じがある。両肘内側のしわが見えるようになった。 ・記憶を貯える力が強くなっている気がする。以前は全然覚えなかったが、今は字は書けないが、書って何かを描けるようになった。	保育園の先生より、お利口になり、落ち着きが出てきているといわれる。 ・言うことを聞けるようになってきている。 ・学校でも、イライラ・わがままが落ち着いてきた。着替えや、カバンからお便り帳を出して所定の位置に入れることなど、イヤイヤしてできなかったことができるようになった。教室から保健室まで50m 以上の距離を、以前は途中で座り込んでしまったり抱かなかったのが、一人でファイルを持って行けた。時の朝会で、以前は皆の前に立つと泣き出したりして全く参加できなかったが、振舞えて、お友達の写真を認識してお友達に寝すことができるようになった。 ・排尿、排便も、おむつをつけたうえではあるが、トイレでできるようになった。 ・今までは、母から離れることができなかったが、今は、お父さんと眠ってというと、「パパと言って、お父さんの所へ行くようになった。今までは、言うことが通じなかったのが、聞くようになったので、母はだいぶ楽になった。 ・絵カードに興味を示すようになった。	・少しずつ語彙は増えてきている、伝えようという意欲がみられる。 ・いうことを聞けるようになってきた。	Positive	口の周りの筋肉が以前に比べると動くようになった。	Positive	道路に飛び出すことが無くなった	・兄弟と姉、妹と遊ぶことが多くなってきた。 ・夜の眠りが良くなり、最は学校でもりトウトしていることが多い。（兄弟が寝ておきているせいか、と。）夜眠ってはいるがもぞもぞしたり、電気をつけたがったりする。 ・トイトレーニング中。成功するときもあれば しないときもある。
L-01*	severe	switch	外来診察室であいさつできるようになった	Positive	気分でよかったりわるかったりする	No-change	足どりはしっかりしてきている	なし	25週時点とかわりなく、あいさつ等できている	Positive	感情表現が少しふえた	Positive	かわりなし	6分間歩行にチャレンジしてみた
M-01*	attenuated	switch	自発的な発語が増えた。 語彙力も増えてきている。	Positive	笑顔が増えた。	Positive	走るのが速くなった。 ジャンプ力がついてきた。	なし。	発語が増えている。 話す内容が分かりやすくなった。	Positive	感情の表出が豊かになった。（怒る事が増えた） 幼稚園で友達と遊ぶ事が増えた。	Positive	幼稚園でマラソンや鬼ごっこに参加するようになった。 ケンケンはできない。	身長、体重、肝容積、胸容積はいずれも増加
M-02*	severe	switch	発語量増加あり。	Positive	笑うようになった。	Positive	数年前以降 自分で起き上がって座位をとることはなかったが、できるようになった。	なし。	変化なし	Positive	機嫌が良いことが増えた	Positive	変化なし	特になし
M-03*	severe	switch	発語増加あり。	Positive	特になし。	No-change	力が強くなった。	なし。	発語が増えた。 話を理解して言う通り動いてくれることが増えたように感じる。	Positive	機嫌が良いことが増えた。	Positive	力が強くなった。	特になし
N-01*	attenuated	switch	変化なし	No-change	当初は投与に伴って眠痛・活気低下がみられたが、現在は安定している。	Negative	変化なし	特になし	変化なし	No-change	最近は眠痛なく、活気低下は時折あるも目立つものではない	No-change	変化なし	特になし
O-01*	attenuated	switch	文章は苦手だが、学校ではテストをすると比較的できるほう。明らかな変化はない。	No-change	活気あり表情豊かであるが、治験開始以前からであり変化はない。	No-change	・以前は、頭の後ろに手をまわしたとき、えりあし～耳の後ろにも手が届かない状態であったが、2019年3月頃（春休み）には後頭部に届くようになっていた。	・学校の用意などの段取り、計画性がよくなってきた。母親が失念していたこと（学校の宿題にはんこを押したかな）を教えてくれるようにな り、忘れ物が少なくなった。ただし、母親としては同学年の他の子と比較してしまい、5年生になってようやくできるようになった、という印象。 ・点滴のための穿刺時に、穿刺部位に関するこだわり（どこに穿刺してほしいか）が非常に強かったが、医師の指示に従えるようになってきた。	暗記が得意で日本地図のパズルなどを実施してよく覚えているが、治験開始以前からであり、明らかな変化はない。	No-change	著変なし。	No-change	著変なし	・きょうだいが生まれたことで、大好きなゲームを止めてでも遊んであげるという気持ちが見えるようになった。今までは友達と遊んであげるということしかしなかったので、変化だと感じる。親と話す時とは声のトーンを変えて赤ちゃんに話しかける様子もみられる。 ・MRI所見に変化がない（悪化がない）。その他については著変なし。
O-02*	attenuated	switch	著変なし	No-change	著変なし	No-change	著変なし	・治験開始以前より言語・運動共に日常生活に大きな支障はなかった。 ・落ち着きのなさ・多動傾向は治験開始以前と比較して変化はない。	著変なし。	No-change	・自立した内服で、本人の意性が全面にでているが治験開始以前からであり変化はない。 ・落ち着きのなさは治験開始前と比較して変化はない。 ・自分の身に起こるも代を解決する能力は依然として高くない。	No-change	著変なし。	・きょうだいが生まれたことで、遊んであげるという気持ちが見えるようになったが、自分のことを差し置いてでも弟を構うという姿勢は見られない。 ・MRI所見に変化がない（悪化がない）。その他については著変なし。
P-01*	severe	switch	言語の増加や、過去歌っていた歌を再び歌っている様子が見られるとのことである。ただし、被験者の環境変化に伴う心理的要因の影響も考えられる。	Positive	特記事項なし	No-change	坂道を登れるようになったり、長い距離も歩けるようになるなど、体力がついた印象である。ただし、被験者の環境変化に伴う心理的要因の影響も考えられる。	排尿や排便コントロールに関して苦労する様子がみられている。ただし、被験者の環境変化に伴う心理的要因の影響も考えられる。	言葉が増えた気はしない。寧ろ減った気がする。ただ、意味は分かっているように思う。生活の中で、使用する言語が増面にあっているというエピソードを学校の先生から聞いている。 ただし、学校の先生の教育によるものと考えられる。	No-change	特記事項なし	No-change	体力がついたかもしれない。点滴開始1日より長くなっても少し余力がある。 歩くのが速くなったかもしれない。6分間歩行の距離が伸びた。道路の縁石の上などの不安定な場所も歩くようになった。以前は全く歩こうとしなかった。 ただし、学校での教育や経験によるものとも考えられる。	排尿や排便コントロールに関して苦労する様子が見られている。 ただし、被験者の環境変化に伴う心理的要因の影響も考えられる。
Q-01*	severe	switch	なし	No-change	視線が多く合うようになった。	Positive	体が傾いて歩く。時にそのまま転倒してしまう 事がななくなった。 二人で自立歩行はしなくなった。 自立歩行は可能だが、一人で歩行しようとする回数が激減した。	てんかん発作回数が減った。（抗てんかん薬の調整によるものか、選宜ダイアップ下坐使用のよるものか、本薬によるものかは不明） いろいろな介助の程度が強くなった。 食事、そしゃくがうまくできなくなってきた 疾患進行が、無治療例よりは緩徐だが、エラプレース投与例とは一致する程度と思われる。	変わらず発語なし	No-change	以前は無表情か、笑顔だけであった。 今は困った顔のような表情あり。少し表情が豊かになったと母は思っている。	Positive	1年前は見守りして、1人で歩くことがあったが、今はバランスが取れず、母が両手を持って、一緒に歩く。	てんかん大発作が7/18以降はなくなった。
R-01*	severe	switch	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
S-01*	severe	naïve	「助けて」「ありがとうございました」などの単語を言えるようになった。数字で「red」「green」「yellow」なども単語を使えるようになり、意味も分かっている。	Positive	活気あり、表情もにこやか 最近機嫌がよし	Positive	・数回ジャンプできるようになった ・しゃがむことができ、関節が柔らかくなった	-	短語の数が増えた	Positive	活気あり、よく体を動かしている	Positive	ジャンプできるようになった	

＊新薬承認情報提供時に置き換えた

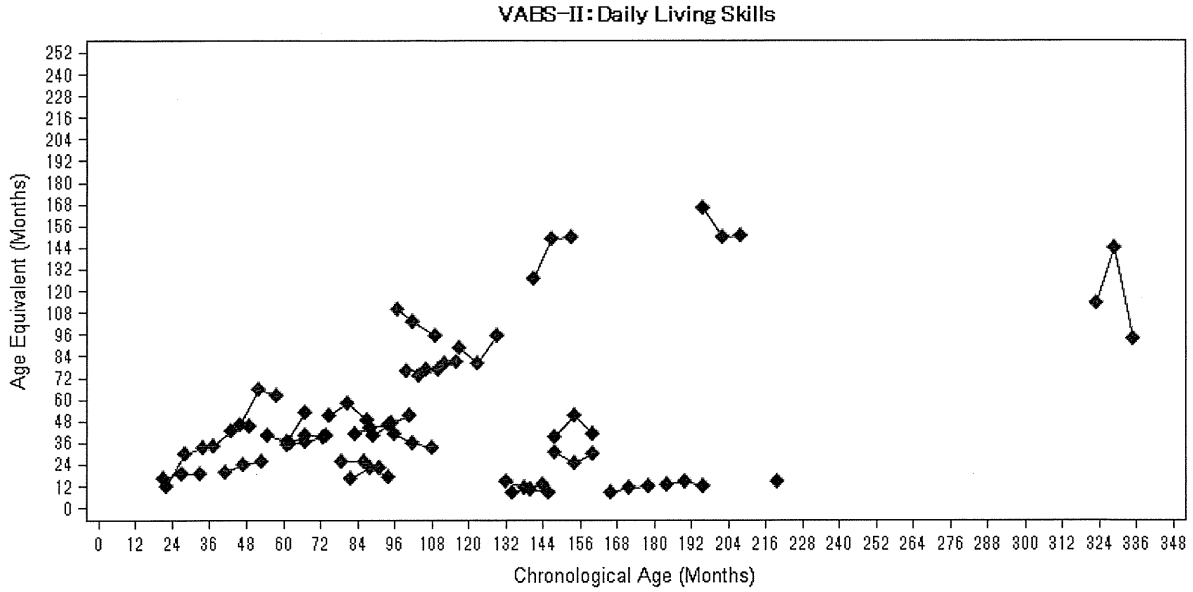
図2.7.3.6-1 発達評価（VABS-II、KSPD）の被験者ごとの年齢別プロット図
Analysis set: FAS in JR-141-301 study



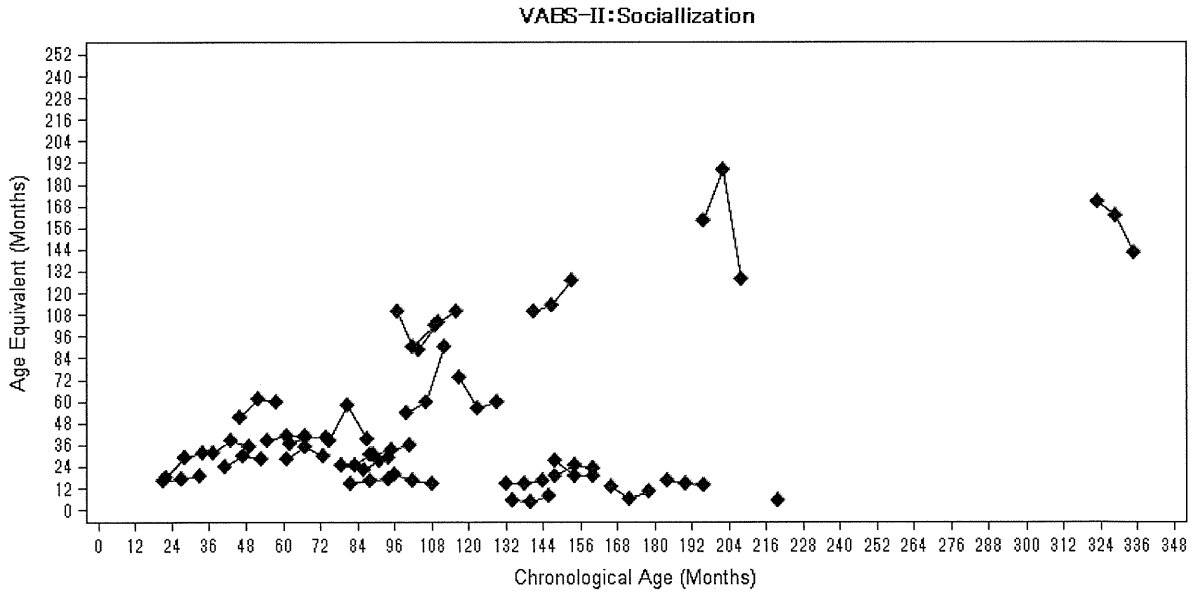
Analysis set: FAS in JR-141-301 study



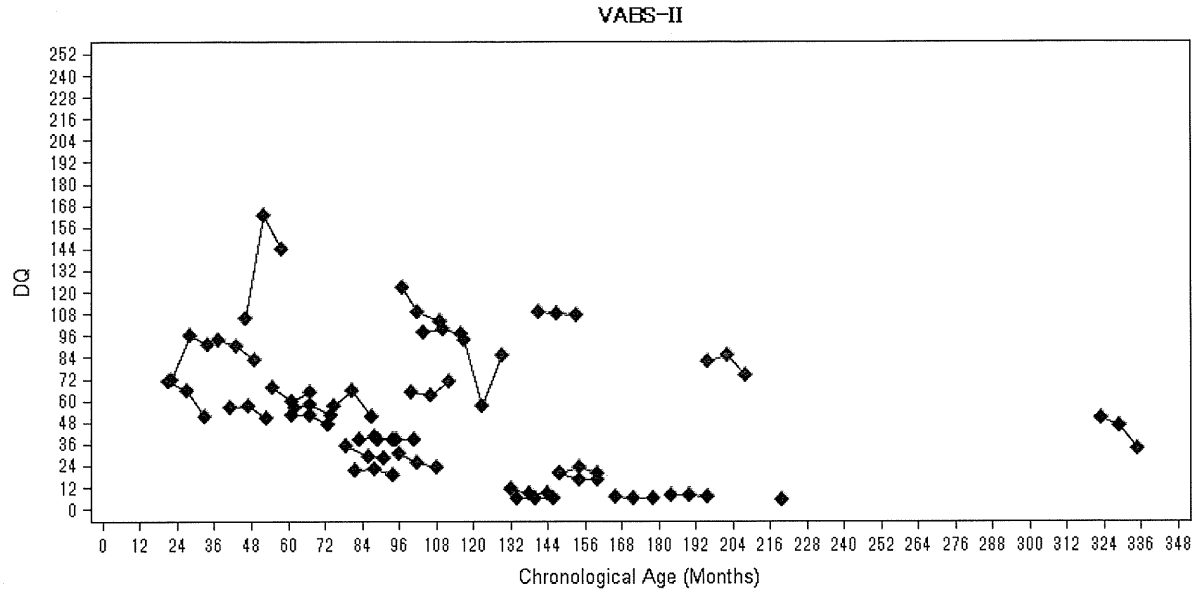
Analysis set: FAS in JR-141-301 study



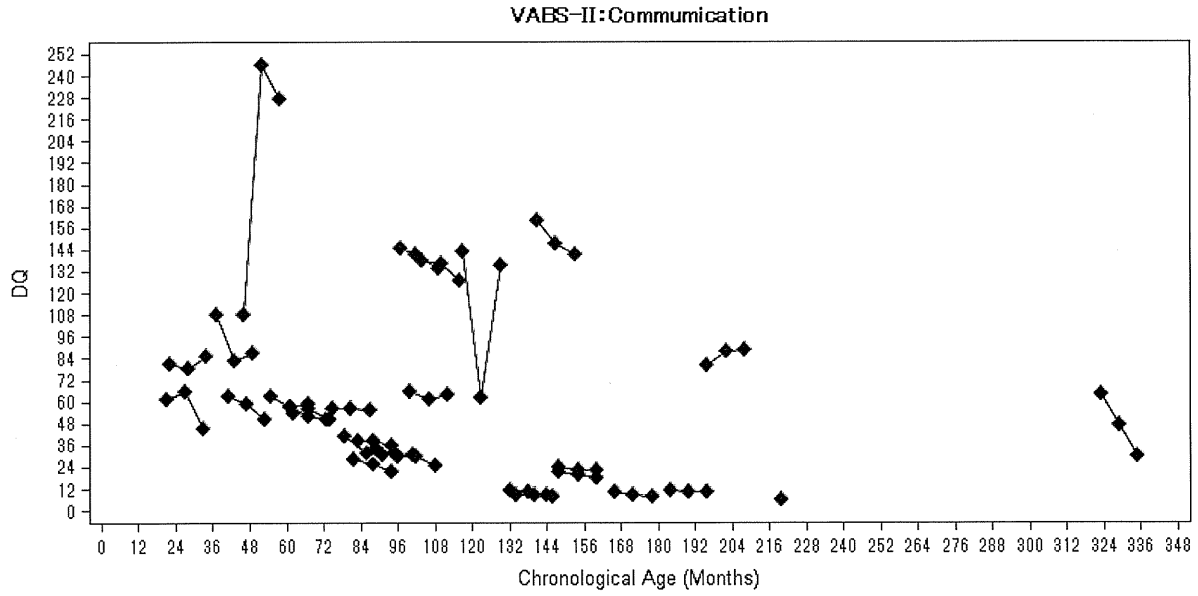
Analysis set: FAS in JR-141-301 study



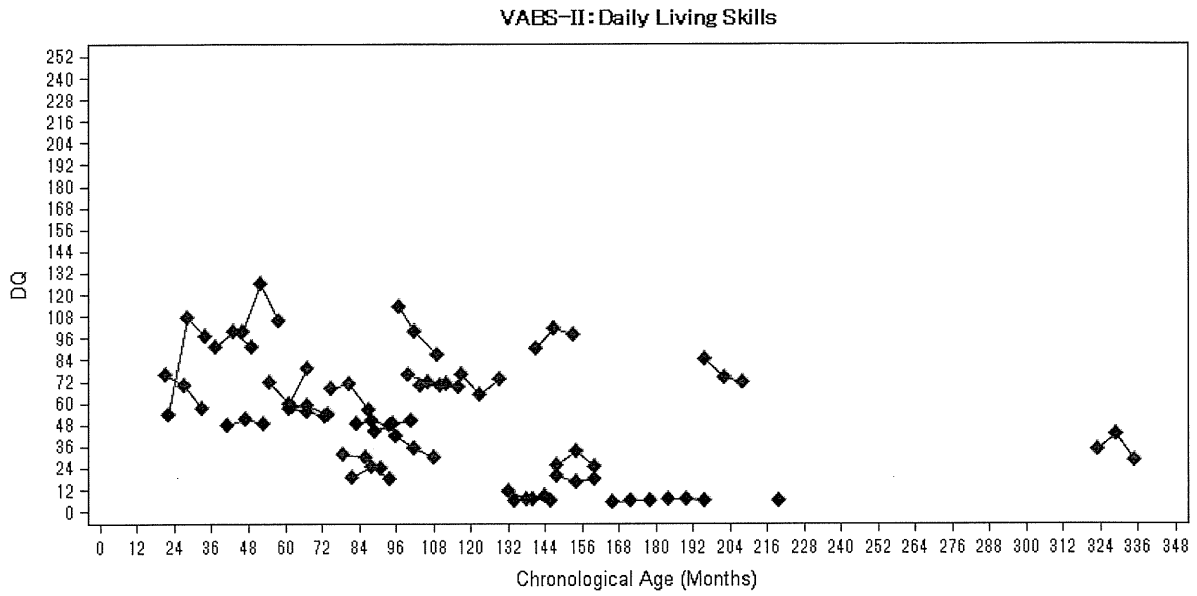
Analysis set: FAS in JR-141-301 study



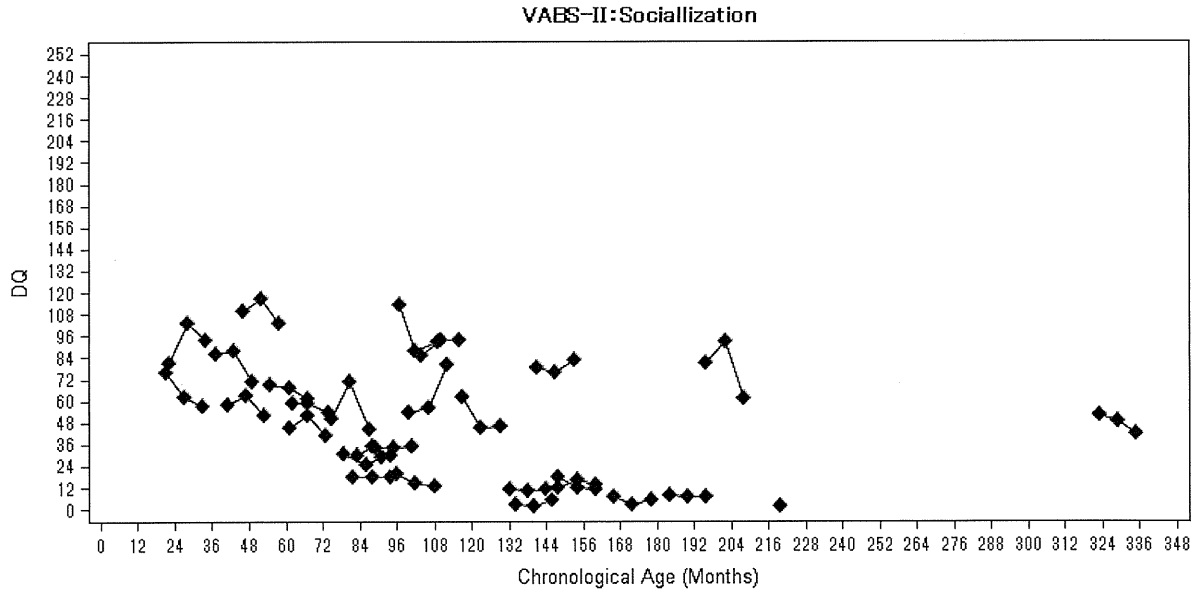
Analysis set: FAS in JR-141-301 study



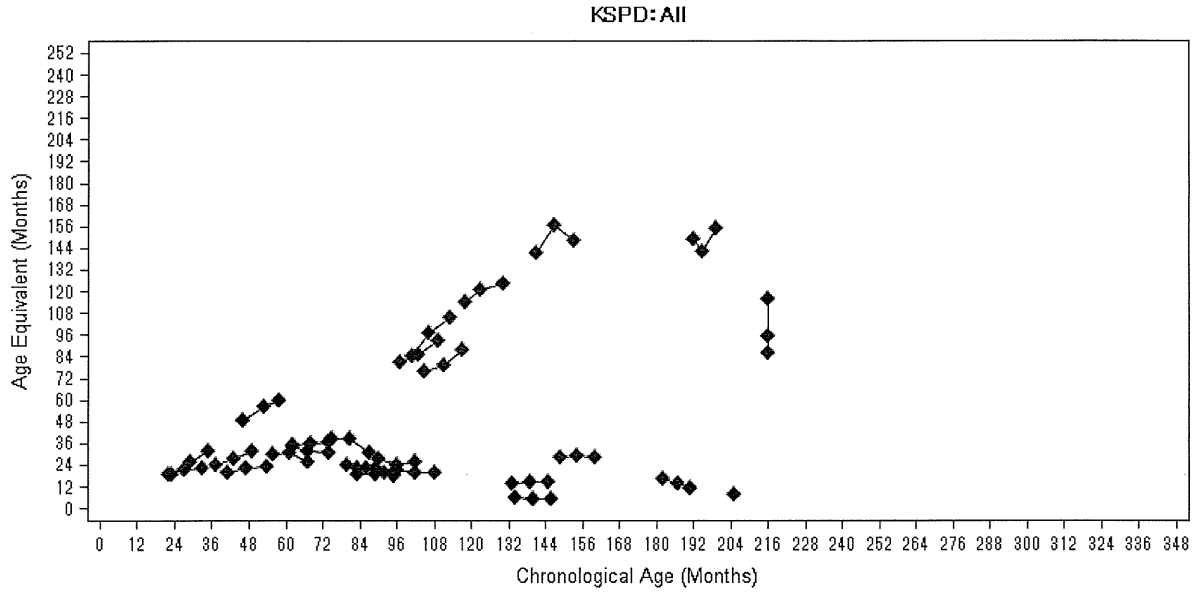
Analysis set: FAS in JR-141-301 study



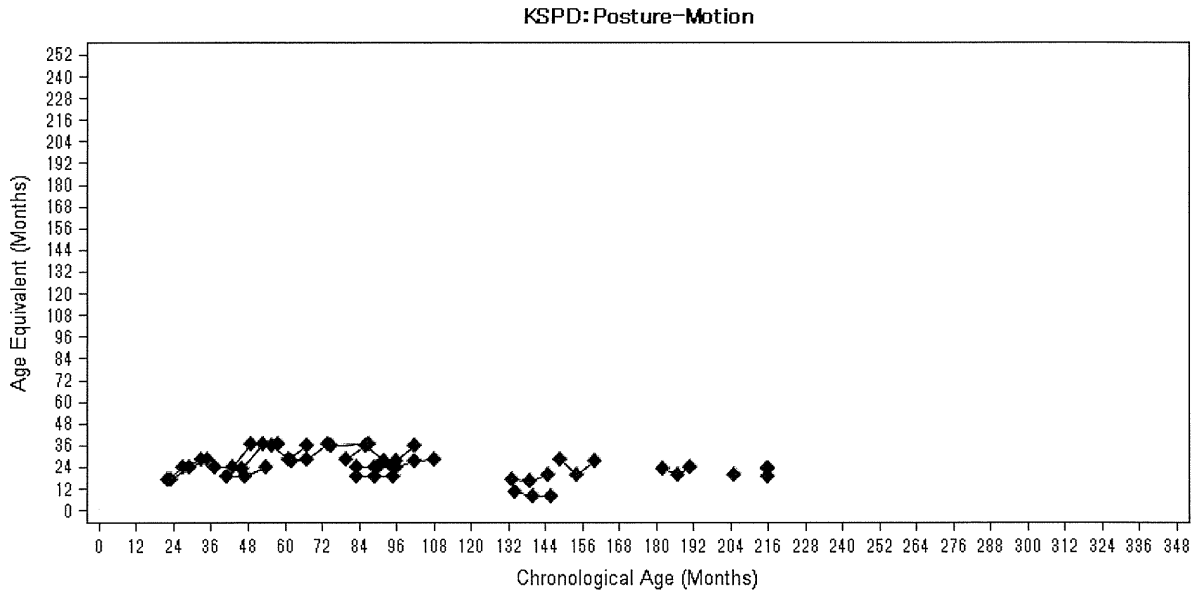
Analysis set: FAS in JR-141-301 study



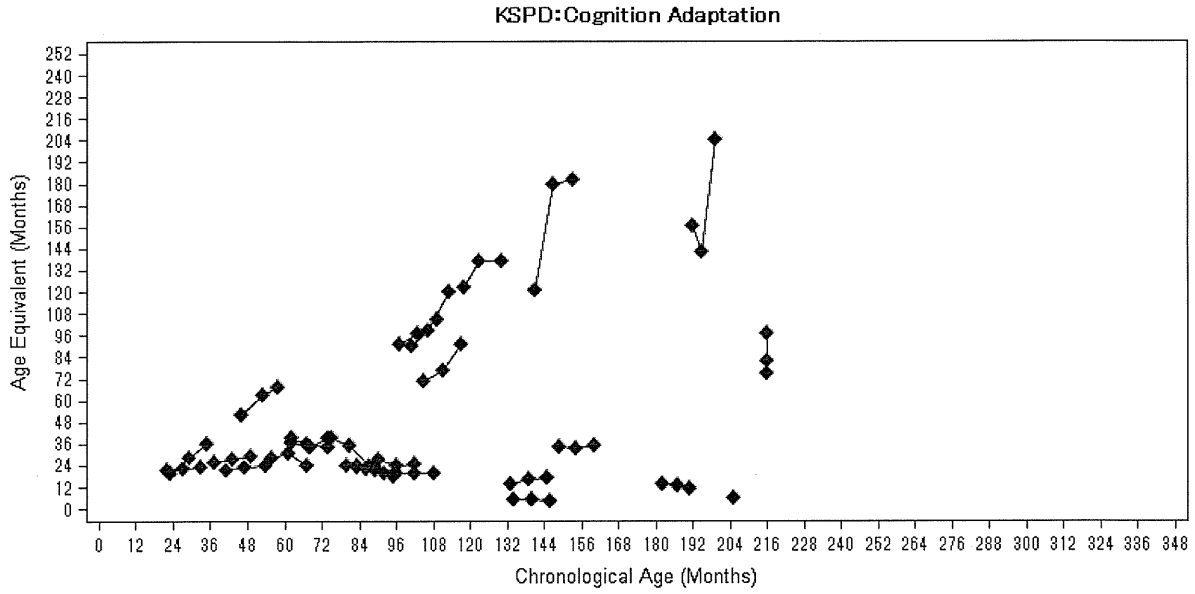
Analysis set: FAS in JR-141-301 study



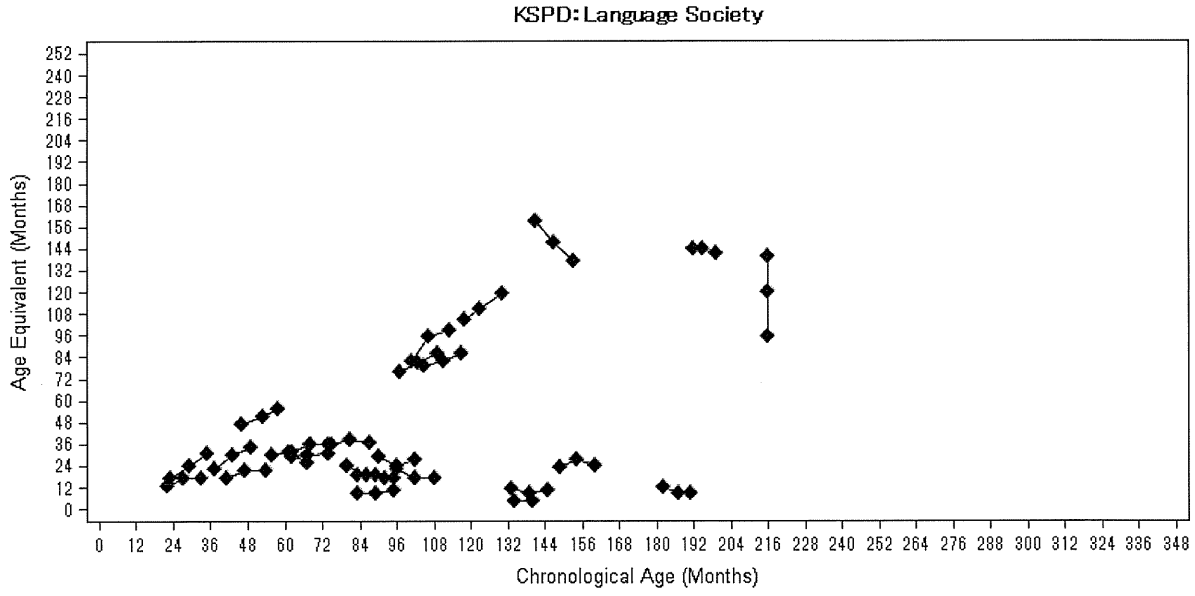
Analysis set: FAS in JR-141-301 study



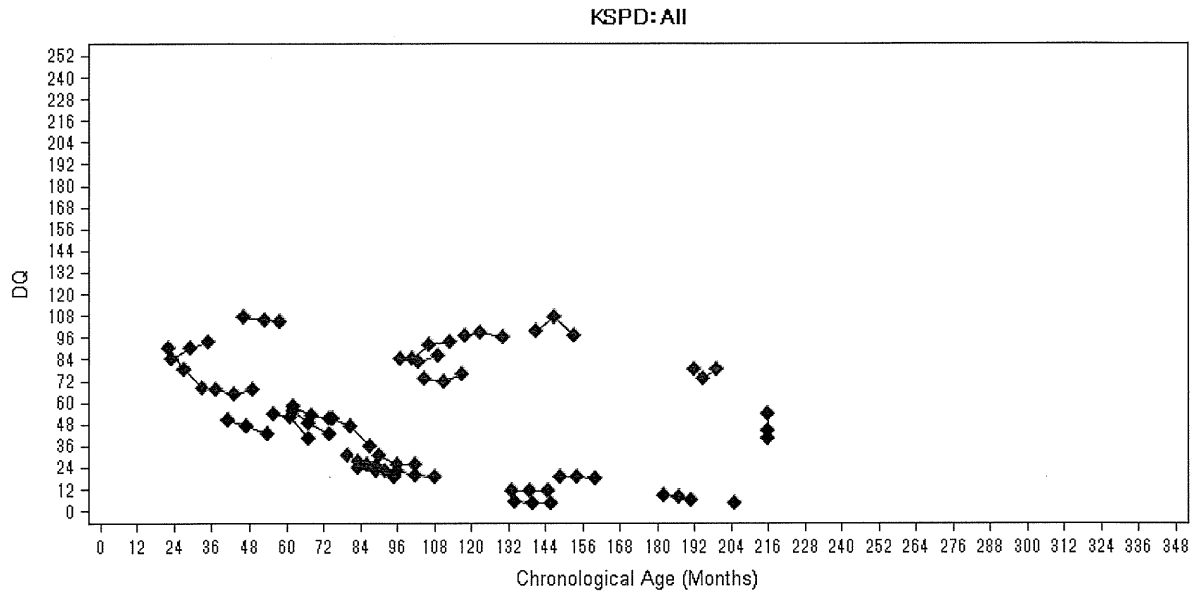
Analysis set: FAS in JR-141-301 study



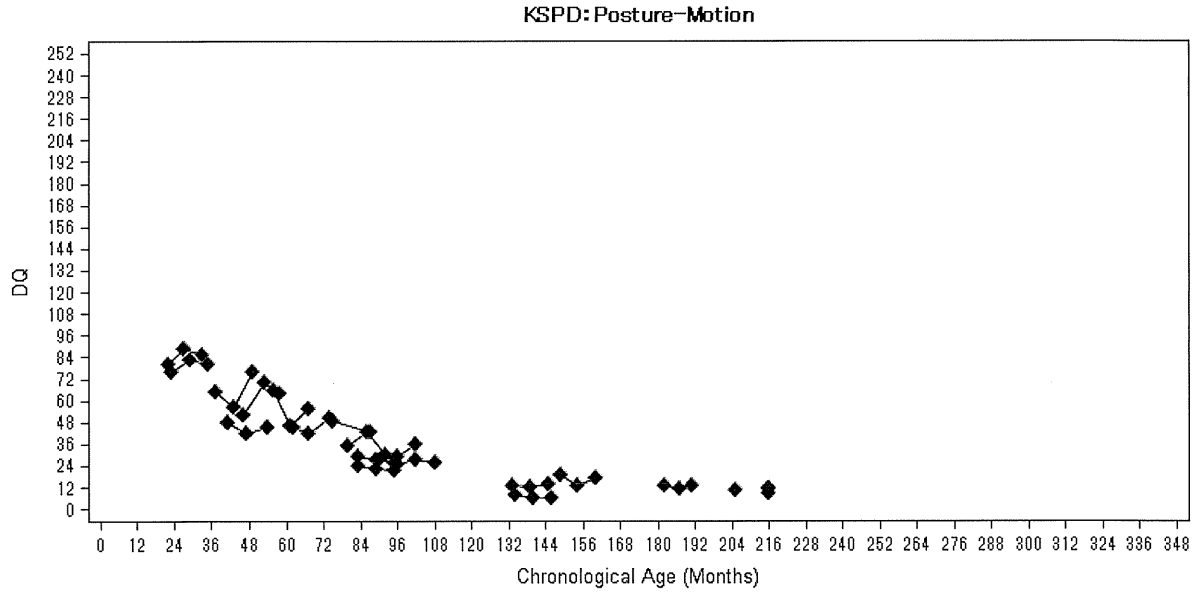
Analysis set: FAS in JR-141-301 study



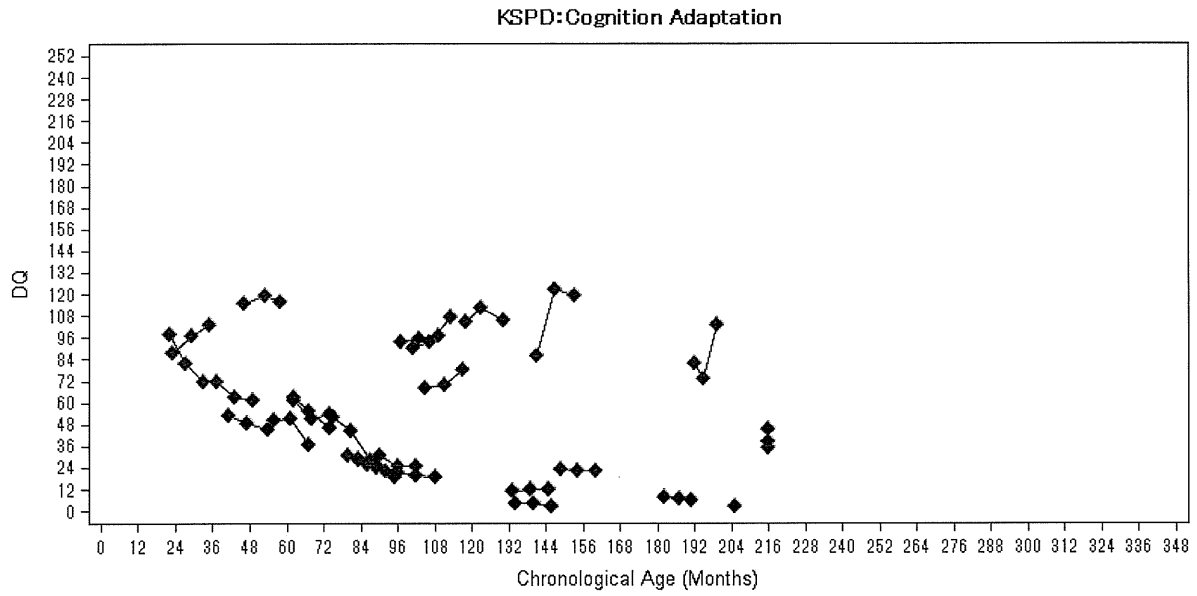
Analysis set: FAS in JR-141-301 study



Analysis set: FAS in JR-141-301 study



Analysis set: FAS in JR-141-301 study



Analysis set: FAS in JR-141-301 study

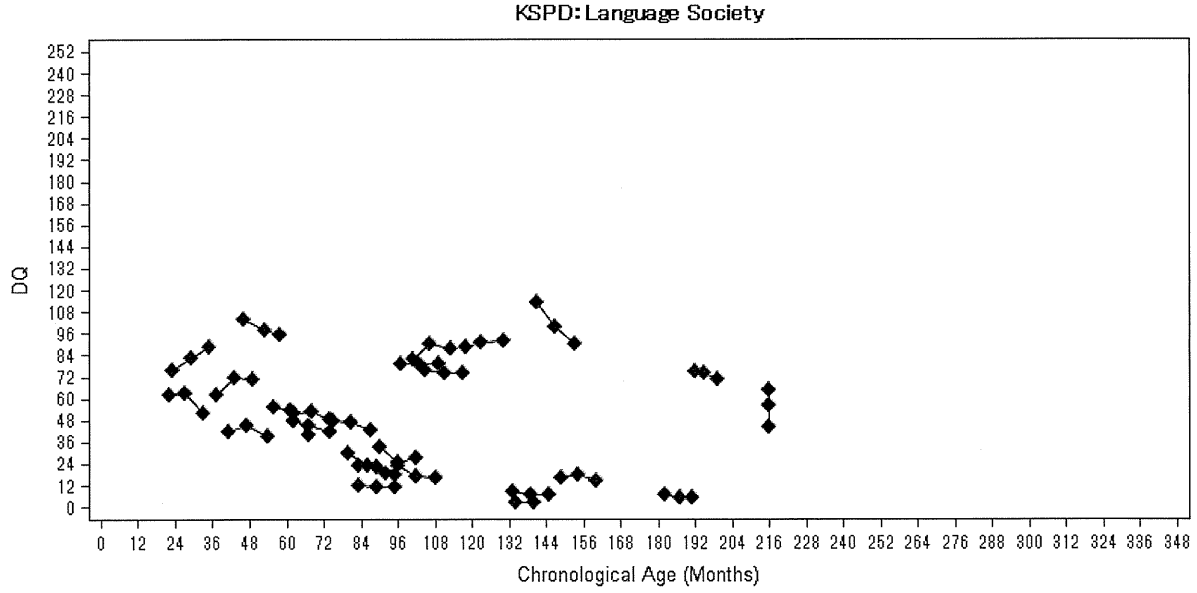
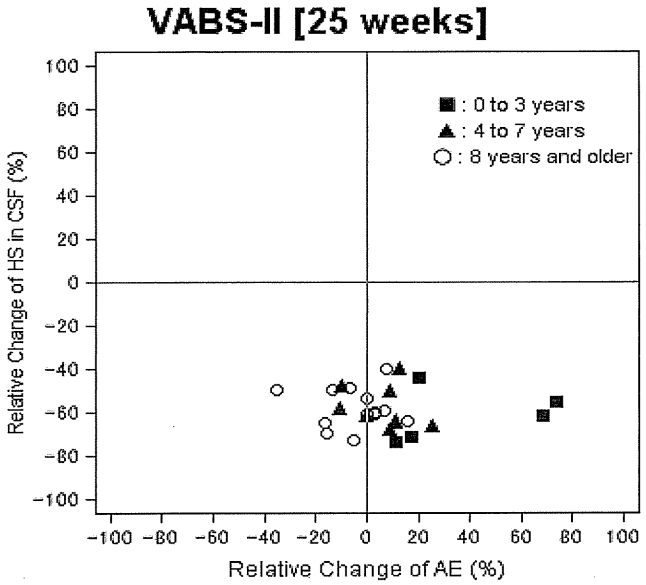
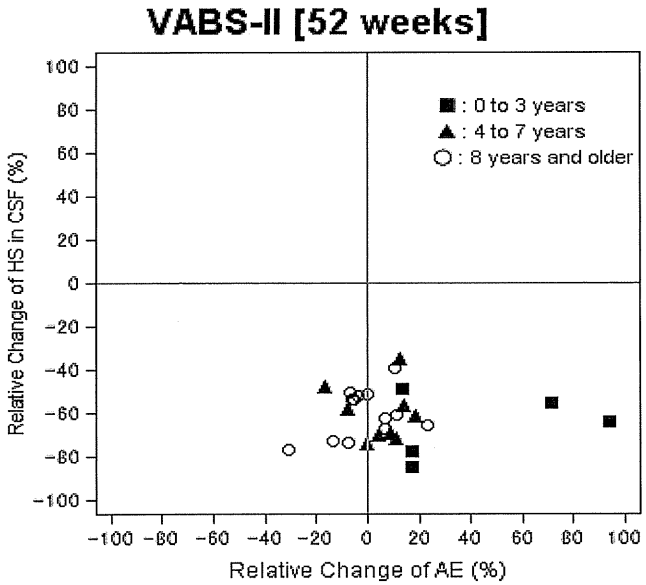


図2.7.3.6-2 脳脊髄液中HS濃度と発達評価の変化のプロット図

Analysis set: FAS

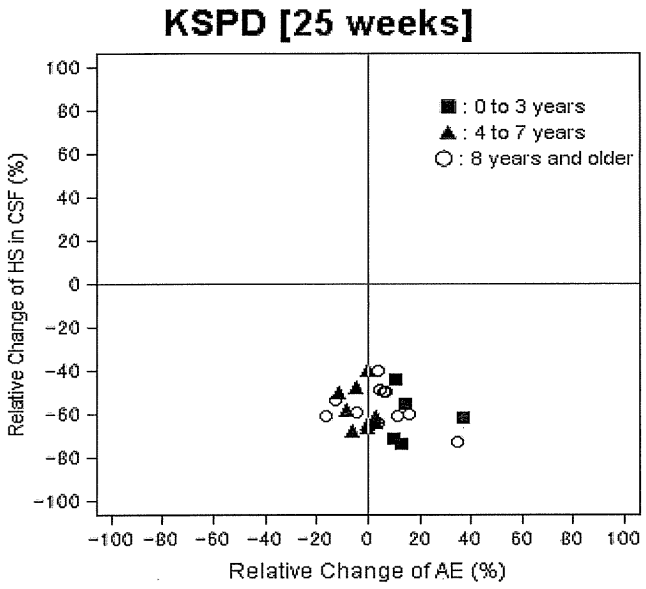


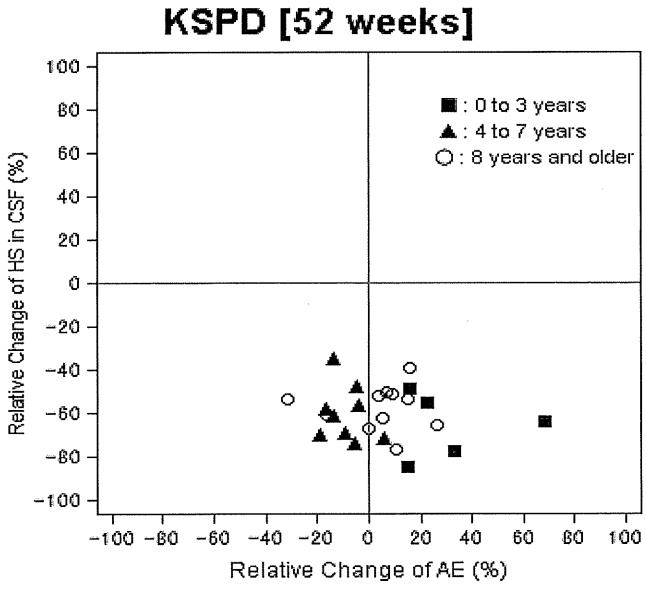


If the value at 52 weeks were not available, it was complemented by the value at the closest collecting timepoint from 52 weeks.

図2.7.3.6-2 脳脊髄液中HS濃度と発達評価の変化のプロット図

Analysis set: FAS





If the value at 52 weeks were not available, it was complemented by the value at the closest collecting timepoint from 52 weeks.

図2.7.3.6-3 肝臓及び脾臓容積、左室心筋重量係数（LVMI）の経時的推移図
Analysis set: FAS in subjects that participated in both JR-141-101 study and JR-141-301 study

