目次

2.7 臨床概要....3
2.7.4 臨床的安全性....3
2.7.4.1 医薬品への曝露....3
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述....3
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況....5
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性....6
2.7.4.2 有害事象....8
2.7.4.2.1 有害事象の解析....8
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明....21
2.7.4.2.3 データ固定後に報告された重篤な有害事象....21
2.7.4.3 臨床検査値の評価....23
2.7.4.3.1 臨床検査値異常変動....23
2.7.4.3.2 重篤又は重要な臨床検査値異常変動....23
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目....24
2.7.4.4.1 バイタルサイン....24
2.7.4.4.2 12 誘導心電図....24
2.7.4.4.3 抗体検査....24
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性....27
2.7.4.5.1 内因性要因....27
2.7.4.5.2 外因性要因....28
2.7.4.5.3 薬物相互作用....28
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用....28
2.7.4.5.5 過量投与....28
2.7.4.5.6 薬物乱用....28
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象....28
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害....28
2.7.4.6 市販後データ....28
2.7.4.7 付録....29

用語の定義

用語	定義・解説
ADCC	抗体依存性細胞傷害（antibody-dependent cellular cytotoxicity）
CDC	補体依存性細胞傷害（complement-dependent cytotoxicity）
FAS	最大の解析対象集団（full analysis set）
IAR	投与関連反応（infusion-associated reaction）
ICH	医薬品規制調和国際会議（International Council for Harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use）
IDS	イズロン酸-2-スルファターゼ（iduronate-2-sulfatase）
MedDRA/J	ICH 国際医薬用語集日本語版（medical dictionary for regulatory activities/J）
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）
PT	基本語（preferred term）
SOC	器官別大分類（system organ class）
SS	安全性解析対象集団（safety analysis set）
TIBC	総鉄結合能（total iron binding capacity）
TSAT	トランスフェリン飽和度（transferrin saturation）
UIBC	不飽和鉄結合能（unsaturated iron binding capacity）

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

本剤の安全性は、本剤を投与した以下の臨床試験成績を用いて評価した。日本にて実施した JR-141-101 試験及び JR-141-301 試験とブラジルにて実施した JR-141-BR21 試験は、いずれもムコ多糖症 II 型患者を対象とした試験であり、3 試験をまとめた統合解析を実施した。

安全性評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.7.4.1-1 に示した。

表 2.7.4.1-1 安全性評価に用いた臨床試験の一覧

試験番号 実施国	試験の目的	デザイン 対照の種類	対象	投与期間	投与量	被験者数	添付資料番号
JR-141-101 日本	薬物動態、有効性及び安全性	第 1 期：用量漸増 第 2 期：無作為化	ムコ多糖症 II 型患者	4 週	第 1 期：0.01～2.0 mg/kg/週 第 2 期：1.0 mg/kg/週 2.0 mg/kg/週	第 1 期：2 名 第 2 期：6 名 6 名	5.3.5.2.1 (評価)
JR-141-301 日本	有効性及び安全性	単群、非対照	ムコ多糖症 II 型患者	52 週	2.0 mg/kg/週	28 名	5.3.5.2.2 (評価)
JR-141-BR21 ブラジル	薬物動態、有効性及び安全性	無作為化	ムコ多糖症 II 型患者	25 週	1.0 mg/kg/週 2.0 mg/kg/週 4.0 mg/kg/週	8 名 5 名 7 名	5.3.5.2.3 (参考*)

* 統合解析に含める安全性に関するデータのみ、評価対象とした。

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

本剤の安全性は、有害事象及び副作用の発現状況、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図、抗薬物抗体検査によって評価した。

1) 有害事象及び副作用の取扱い

本剤を投与された被験者に生じた全ての好ましくないあるいは意図しない疾病又はその徴候（臨床検査及び生理学的検査で認められた異常を含む）について、本剤との因果関係の有無は問わずに有害事象として収集した。また、本剤投与後に発現した有害事象のうち、本剤との因果関係が否定できないものを副作用とした。なお、全ての有害事象及び副作用は「ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）」に基づき、症例報告書に記録された医師報告の有害事象名より、器官別大分類（SOC：system organ class）と基本語（PT：preferred term）に読み替えた。

いずれの試験においても、有害事象と本剤との因果関係は、因果関係「関連あり（Related）」「関連なし（Unrelated）」のいずれかで判定した。また、各事象の重症度は「軽度（Mild）」「中等度（Moderate）」「重度（Severe）」の 3 段階で判定した。

JR-141-101 試験においては、初回投与時から 4 週後観察時までに新たに発現した事象を有害事象とした。ただし、4 週後観察時以降に発現した事象であっても、本剤との因果関係が否定できないものについては、副作用として収集した。また、JR-141-301 試験においては、初回投与時から 52 週後観察時までに新たに発現した事象を有害事象とした。ただし、52 週後観察時以降 28 日以内に発現した事象で、本剤との因果関係が否定できないものについては、副作用として収集した。JR-141-BR21 試験においては、スクリーニング時から 26 週後観察時までに新たに

発現した事象を有害事象とし、本剤との因果関係が否定できないものについては、副作用として収集した。

各試験にて収集した有害事象のうち、以下の重篤性分類に該当するものを重篤な有害事象と判定した。

(1) 死亡
(2) 死亡のおそれ
(3) 入院又は入院期間の延長（ただし、治験前より予定されていた療法又は検査のための入院は該当しないものとした）
(4) 障害（永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの）
(5) 後世代における先天性の疾病又は異常
(6) (1) から (5) に準じて重篤

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

合併症については、試験期間中に増悪又は発症頻度の上昇がない限り、有害事象として報告しないこととした。さらに、診断及び治療を目的とする非侵襲的及び侵襲的処置（手術など）は有害事象として報告しないこととした。ただし、こうした処置が実施された病態が有害事象の基準に該当する場合には報告を要すると規定した。

2) 臨床検査

JR-141-101 試験、JR-141-301 試験及び JR-141-BR21 試験では、臨床検査として血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査及び鉄関連検査を行った。鉄関連検査は、本剤の細胞内への取込み機構に、鉄輸送を担うトランスフェリン受容体 1（TfR : transferrin receptor 1）が関与していることから設定した。また、非臨床試験において、本剤は抗体依存性細胞傷害（ADCC : antibody-dependent cellular cytotoxicity） / 補体依存性細胞傷害（CDC : complement-dependent cytotoxicity）活性をもたないことが確認されているものの、ADCC/CDC 活性による溶血の有無を確認するため、ハプトグロビンの測定も行った。

3) バイタルサイン

JR-141-101 試験、JR-141-301 試験及び JR-141-BR21 試験では、バイタルサインとして体温、脈拍数、収縮期血圧及び拡張期血圧を測定した。

4) 12 誘導心電図

12 誘導心電図については、医師による異常所見の有無と、「有」の場合はその異常所見を記録した。

5) 抗体検査

JR-141-101 試験、JR-141-301 試験及び JR-141-BR21 試験では、抗 JR-141 抗体の他、抗イズロン酸-2-スルファターゼ（IDS : iduronate-2-sulfatase）抗体も測定した。本剤は遺伝子組換え融合タンパク質製剤であることから、本剤の投与により抗体産生の可能性があるため設定した。なお、抗体検査は集中検査とし、治験依頼者が業務を委託した機関にて測定を行った。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

本剤の安全性について検討した臨床試験は、本剤を週1回計4回反復投与したJR-141-101試験、本剤を週1回計52回反復投与したJR-141-301試験、本剤を週1回計26回反復投与したJR-141-BR21試験からなる。

2.7.4.1.2.1 JR-141-101試験

JR-141-101試験では、本剤が投与された14名全ての被験者が安全性解析対象集団（SS：safety analysis set）として採用された。本試験は、本剤を初めてヒトに投与する試験であったことから、第1期として16歳以上のムコ多糖症II型患者2名を対象に、0.01、0.1、1.0、2.0 mg/kg/週の4用量を順に投与して安全性を確認した。次に、第2期ではムコ多糖症II型患者12名を対象に、1.0、2.0 mg/kg/週の2用量に無作為に割り付けて4週間投与し、その安全性を確認した。

本試験の第1期の2名と第2期の12名の全ての被験者において、投与の中止及び治験の中止はなく、本剤の投与回数はいずれも4回であった。

次に、本試験の安全性解析対象集団における本剤の累積投与量を表 2.7.4.1-2 に示した。本試験において用量を漸増した第1期の被験者2名における累積投与量は、それぞれ147.2、213.6 mgであった。また、第2期の被験者における累積投与量（平均値±標準偏差、以下同様）は、1.0 mg/kg/週投与群で178.60±78.60 mg、2.0 mg/kg/週投与群で316.20±55.18 mgであった。いずれの被験者においても体重に応じた量の本剤が投与されており、過量投与はなかった。

表 2.7.4.1-2 JR-141の累積投与量［JR-141-101試験］

（5.3.5.2.1、表 12.1-2 引用）

解析対象：安全性解析対象集団

[mg]

Cumulative dose of JR-141	N	Mean	SD	Min	Median	Max
Part 1	2	180.40	46.95	147.2	180.40	213.6
Part 2: Group L	6	178.60	78.60	81.6	179.65	279.6
Part 2: Group H	6	316.20	55.18	236.8	347.50	357.6

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

Max＝最大値；Min＝最小値；SD＝標準偏差

2.7.4.1.2.2 JR-141-301試験

JR-141-301試験では、本剤を2.0 mg/kg/週の用量で投与された28名全ての被験者が安全性解析対象集団として採用された。

本試験の安全性解析対象集団における本剤の累積投与量を表 2.7.4.1-3 に、本剤の投与回数を表 2.7.4.7-1 に示した。

本試験の累積投与量は、3160.71±1484.27 mgであった。いずれの被験者においても体重に応じた量の本剤が投与されており、過量投与はなかった。

また、本試験の最大投与回数は52回であり、28名中16名の被験者に本剤が全52回投与された。残り12名の被験者のうち7名は本剤を1回休薬したことから、投与回数は51回であった。その他、2回の休薬により投与回数が50回となった被験者が2名、1回の休薬と投与量不明にもとづく投与回数の減数により投与回数が50回となった被験者が1名、5回の休薬により投与回数が47回となった被験者が1名、死亡により治験中止に至ったため投与回数が15回となった被験者が1名であった。

表 2.7.4.1-3 JR-141 の累積投与量［JR-141-301 試験］

（5.3.5.2.2、表 10.6-1 引用）

解析対象：FAS/SS

[mg]

	N	Mean	SD	Min	Median	Max
Cumulative dose of JR-141	28	3160.71	1484.27	1060.3	2696.05	6695.5

FAS＝ 最大の解析対象集団；Max＝ 最大値；Min＝ 最小値；SD＝ 標準偏差；SS＝ 安全性解析対象集団

2.7.4.1.2.3 JR-141-BR21 試験

JR-141-BR21 試験では、本剤を投与された 20 名全ての被験者が安全性評価対象集団として採用された。本試験では、1.0、2.0、4.0 mg/kg/週の 3 用量に無作為に割り付けて 25 週間（全 26 回）投与し、その安全性を確認した。

本試験の安全性評価対象集団における本剤の累積投与量を表 2.7.4.1-4 に、投与日数を含む投与状況を表 2.7.4.7-2 に示した。

本試験における本剤の累積投与量は、1.0 mg/kg/週投与群で 748.12±439.71 mg、2.0 mg/kg/週投与群で 2080.51±1073.86 mg、4.0 mg/kg/週投与群で 3714.36±2628.09 mg であった。いずれの被験者においても体重に応じた量の本剤が投与されており、過量投与はなかった。

試験中に死亡した 1 名の被験者は 4.0 mg/kg/週投与群で本剤を 2 回投与した後（投与日数は 8 日）試験が中止となり、それ以外の 19 名の被験者は 25 週間の試験を完了した。

表 2.7.4.1-4 JR-141 の累積投与量［JR-141-BR21 試験］

（JR-141-BR21; Table 14.3.1 Extent to Exposure (Safety Set) を改変）

	1.0 mg/kg/week (N=8)	2.0 mg/kg/week (N=5)	4.0 mg/kg/week (N=7)
Cumulative dose (mg)	748.12±439.71	2080.51±1073.86	3714.36±2628.09

Mean±SD

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

JR-141-101 試験、JR-141-301 試験及び JR-141-BR21 試験はいずれも男性ムコ多糖症 II 型患者を対象とした試験であり、これら試験に参加した被験者の人口統計学的特性（被験者の背景）を統合して表 2.7.4.1-5 及び表 2.7.4.7-3 に示した（JR-141-101 試験の第 1 期に参加した被験者を除く）。なお、JR-141-101 試験の第 2 期に参加した後、JR-141-301 試験に重複して参加した被験者も存在することから、両試験に参加した被験者については JR-141-301 試験参加時の情報にて集計した。各試験の被験者背景については 2.7.6 に示した。

日本において、JR-141-101 試験のみに参加した被験者は 2 名、JR-141-101 試験への参加後に JR-141-301 試験にも参加した被験者は 10 名、JR-141-301 試験のみに参加した被験者は 18 名であった。JR-141-101 試験及び JR-141-301 試験はいずれも、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）による治療を受けている患者も組み入れ可能であったため、大部分の被験者が既存酵素製剤による治療直後に本剤へ切り替えて投与を行った（Switched）。JR-141-301 試験にのみ、既存酵素製剤による治療を受けていない患者（Naïve）が 3 名参加しており、これら被験者は 5歳以下* といずれも低年齢であった。

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

＊新薬承認情報提供時に置き換えた

日本の臨床試験にはアジア人のみが参加し、ブラジルの臨床試験にはアジア人以外の人種が参加した。疾患重症度の割合については、日本とブラジルとの間で大きな違いはなかった。

表 2.7.4.1-5 被験者背景

(5.3.5.3.1、7.1-1 引用)

解析対象：FAS

		All
Characteristics		N(%)
Number of subjects		49
Age (years)	0 to 3 years	10 (20.4%)
	4 to 7 years	15 (30.6%)
	8 years and older	24 (49.0%)
	Mean	10.5
	SD	9.9
	Min	0
	Median	7.0
	Max	44
Weight (kg)	Mean	33.69
	SD	17.28
	Min	11.0
	Median	26.70
	Max	69.9
Race	Asian	30 (61.2%)
	White	13 (26.5%)
	Black or African American	3 (6.1%)
	American Indian or Alaska Native	1 (2.0%)
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0%)
	Other	2 (4.1%)
Duration of ERT (day)	Mean	2102.3
	SD	1427.1
	Min	272
	Median	1840.5
	Max	5374
Idursulfase-related IAR*1	No	12 (24.5%)
	Yes	15 (30.6%)
Complication	No	15 (30.6%)
	Yes	34 (69.4%)
MPS II-related medical history*1	No	7 (14.3%)
	Yes	23 (46.9%)
MPS II-related intellectual disability	No	15 (30.6%)
	Yes	34 (69.4%)
Disease phenotype*2	Severe	34 (69.4%)
	Attenuated	13 (26.5%)

*1 Exclude subjects that participated in JR-141-BR21 study since no data in this study

*2 Exclude subjects that participated in only JR-141-101 study

FAS = 最大の解析対象集団；Max = 最大値；Min = 最小値；SD = 標準偏差

次に、日本とブラジルで実施した臨床試験について、投与期間は考慮せずに、投与量群別に集計した被験者背景を表 2.7.4.7-4 に示した。

本剤の至適用量と想定している 2.0 mg/kg/週の投与量で本剤を投与した被験者が 39 名と最も多く、年齢も人種も幅広く投与された。なお、1.0 mg/kg/週の投与量群（14 名）には、日本で実施した JR-141-101 試験の被験者（6 名）とブラジルで実施した JR-141-BR21 試験の被験者（8 名）を含み、4.0 mg/kg/週の投与量群（7 名）には、ブラジルで実施した JR-141-BR21 試験の被験者のみが含まれている。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

JR-141-101 試験、JR-141-301 試験及び JR-141-BR21 試験における有害事象及び副作用の発現割合を表 2.7.4.2-1 に示した。

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

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

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

表 2.7.4.2-1 有害事象及び副作用の発現割合

（5.3.5.3.1、9.1.1 引用）

解析対象：SS

	JR-141-101			JR-141-301		
	N	Proportion (%)	Number of events	N	Proportion (%)	Number of events
Number of subjects	14	--	--	28	--	--
Adverse events	9	64.3	20	28	100.0	340
Serious adverse events	1	7.1	1	5	17.9	10
(Deaths)	0	0.0	0	1	3.6	2
Significant adverse events	4	28.6	8	17	60.7	61
(Infusion associated reaction)	4	28.6	8	14	50.0	51
Adverse drug reactions	7	50.0	11	15	53.6	59
Serious adverse drug reactions	1	7.1	1	0	0.0	0
(Deaths)	0	0.0	0	0	0.0	0
Significant adverse drug reactions	4	28.6	8	14	50.0	51
(Infusion associated reaction)	4	28.6	8	14	50.0	51

	JR-141-BR21			ALL		
	N	Proportion (%)	Number of events	N	Proportion (%)	Number of events
Number of subjects	20	--	--	62	--	--
Adverse events	20	100.0	202	57	91.9	562
Serious adverse events	7	35.0	7	13	21.0	18
(Deaths)	1	5.0	1	2	3.2	3
Significant adverse events	11	55.0	47	32	51.6	116
(Infusion associated reaction)	10	50.0	45	28	45.2	104
Adverse drug reactions	11	55.0	46	33	53.2	116
Serious adverse drug reactions	0	0.0	0	1	1.6	1
(Deaths)	0	0.0	0	0	0.0	0
Significant adverse drug reactions	10	50.0	45	28	45.2	104
(Infusion associated reaction)	10	50.0	45	28	45.2	104

SS = 安全性解析対象集団

次に、JR-141-101 試験、JR-141-301 試験及び JR-141-BR21 試験における有害事象及び副作用の事象名ごとの発現状況を表 2.7.4.2-2 に示した。

全ての臨床試験を通して高頻度（発現割合が 10%以上）に認められた有害事象は、「発熱」（38.7%）、

＊新薬承認情報提供時に置き換えた

「上咽頭炎」(25.8%)、「上気道の炎症」(22.6%)、「蕁麻疹」(21.0%)、「咽頭炎」「嘔吐」(各 17.7%)、「インフルエンザ」「上気道感染」(各 14.5%)、「胃腸炎」「下痢」(各 12.9%)、「悪心」(11.3%) であった。

また、発現割合が 5%以上であった副作用は、「発熱」(29.0%)、「蕁麻疹」(14.5%)、「注入に伴う反応」(6.5%) であった。

表 2.7.4.2-2 有害事象及び副作用の事象名ごとの発現状況

(5.3.5.3.1、9.1.2 引用)

解析対象：SS

MedDRA/J Ver.22.0

	JR-141-101/JR-141-301/JR-141-BR21					
	Adverse events			Adverse drug reactions		
Number of subjects	62			62		
Number of subjects expressed adverse events/reactions	57			33		
Proportion of subjects expressed adverse events/reactions(%)	91.9			53.2		
Number of adverse events/reactions	562			116		
Adverse events SOC(System Organ Class) PT(Preferred Terms)	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events
感染症および寄生虫症	45	72.6	158	0	0.0	0
上咽頭炎	16	25.8	28	0	0.0	0
咽頭炎	11	17.7	18	0	0.0	0
インフルエンザ	9	14.5	12	0	0.0	0
上気道感染	9	14.5	20	0	0.0	0
胃腸炎	8	12.9	14	0	0.0	0
気管支炎	5	8.1	6	0	0.0	0
手足口病	4	6.5	4	0	0.0	0
外耳炎	4	6.5	4	0	0.0	0
急性中耳炎	4	6.5	4	0	0.0	0
結膜炎	3	4.8	4	0	0.0	0
膿痂疹	3	4.8	4	0	0.0	0
鼻炎	3	4.8	4	0	0.0	0
ウイルス性胃腸炎	2	3.2	2	0	0.0	0
中耳炎	2	3.2	2	0	0.0	0
副鼻腔炎	2	3.2	2	0	0.0	0
扁桃炎	2	3.2	2	0	0.0	0
レンサ球菌感染	2	3.2	2	0	0.0	0
口腔ヘルペス	2	3.2	3	0	0.0	0
蜂巣炎	1	1.6	1	0	0.0	0
感染性皮膚炎	1	1.6	1	0	0.0	0
耳感染	1	1.6	2	0	0.0	0
伝染性紅斑	1	1.6	1	0	0.0	0
伝染性単核症	1	1.6	1	0	0.0	0
慢性中耳炎	1	1.6	2	0	0.0	0
爪囲炎	1	1.6	1	0	0.0	0
レンサ球菌性咽頭炎	1	1.6	1	0	0.0	0
膿疱性皮疹	1	1.6	1	0	0.0	0
皮膚感染	1	1.6	1	0	0.0	0
ウイルス性咽頭炎	1	1.6	1	0	0.0	0
歯感染	1	1.6	1	0	0.0	0
肛門膿瘍	1	1.6	1	0	0.0	0
感染性腸炎	1	1.6	1	0	0.0	0
アデノウイルス感染	1	1.6	1	0	0.0	0
肺感染	1	1.6	1	0	0.0	0
RSウイルス感染	1	1.6	1	0	0.0	0
細菌性結膜炎	1	1.6	1	0	0.0	0
細菌性扁桃炎	1	1.6	1	0	0.0	0
処置後感染	1	1.6	1	0	0.0	0
カンジダ感染	1	1.6	1	0	0.0	0

SS = 安全性解析対象集団

表 2.7.4.2-2 有害事象及び副作用の事象名ごとの発現状況（続き）

MedDRA/J Ver.22.0

	JR-141-101/JR-141-301/JR-141-BR21					
	Adverse events			Adverse drug reactions		
Number of subjects	62			62		
Number of subjects expressed adverse events/reactions	57			33		
Proportion of subjects expressed adverse events/reactions(%)	91.9			53.2		
Number of adverse events/reactions	562			116		
Adverse events SOC(System Organ Class) PT(Preferred Terms)	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events
血液およびリンパ系障害	5	8.1	8	0	0.0	0
脾腫	2	3.2	2	0	0.0	0
貧血	1	1.6	2	0	0.0	0
好酸球増加症	1	1.6	1	0	0.0	0
鉄欠乏性貧血	1	1.6	1	0	0.0	0
リンパ節症	1	1.6	1	0	0.0	0
小球性貧血	1	1.6	1	0	0.0	0
免疫系障害	2	3.2	2	1	1.6	1
アナフィラキシー反応	1	1.6	1	1	1.6	1
季節性アレルギー	1	1.6	1	0	0.0	0
精神障害	5	8.1	5	1	1.6	1
不眠症	2	3.2	2	0	0.0	0
激越	1	1.6	1	0	0.0	0
譫妄	1	1.6	1	1	1.6	1
言葉もれ	1	1.6	1	0	0.0	0
神経系障害	15	24.2	44	5	8.1	14
頭痛	4	6.5	21	2	3.2	8
傾眠	3	4.8	3	1	1.6	1
てんかん	2	3.2	2	0	0.0	0
痙攣発作	2	3.2	5	0	0.0	0
灼熱感	1	1.6	1	1	1.6	1
手根管症候群	1	1.6	1	0	0.0	0
浮動性めまい	1	1.6	1	1	1.6	1
熱性痙攣	1	1.6	1	0	0.0	0
嗜眠	1	1.6	1	0	0.0	0
精神運動亢進	1	1.6	2	0	0.0	0
てんかん重積状態	1	1.6	1	0	0.0	0
失神	1	1.6	1	1	1.6	1
振戦	1	1.6	2	1	1.6	2
起立不耐性	1	1.6	1	0	0.0	0
低酸素性虚血性脳症	1	1.6	1	0	0.0	0
眼障害	2	3.2	7	0	0.0	0
アレルギー性結膜炎	2	3.2	7	0	0.0	0
耳および迷路障害	8	12.9	10	0	0.0	0
耳痛	2	3.2	2	0	0.0	0
耳漏	2	3.2	3	0	0.0	0
耳垢分泌過多	2	3.2	2	0	0.0	0
乗物酔い	1	1.6	1	0	0.0	0
聴力低下	1	1.6	1	0	0.0	0
内耳障害	1	1.6	1	0	0.0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	29	46.8	50	1	1.6	1
上気道の炎症	14	22.6	25	0	0.0	0
アレルギー性鼻炎	5	8.1	7	0	0.0	0
喘息クリーゼ	4	6.5	4	0	0.0	0
咳嗽	2	3.2	2	0	0.0	0
呼吸障害	2	3.2	3	0	0.0	0
急性呼吸不全	1	1.6	1	0	0.0	0
喘息	1	1.6	1	0	0.0	0
鼻出血	1	1.6	1	0	0.0	0
誤嚥性肺炎	1	1.6	1	0	0.0	0
呼吸停止	1	1.6	1	0	0.0	0
鼻漏	1	1.6	1	0	0.0	0
咽喉刺激感	1	1.6	1	1	1.6	1
扁桃結石	1	1.6	1	0	0.0	0
口腔咽頭痛	1	1.6	1	0	0.0	0

表 2.7.4.2-2 有害事象及び副作用の事象名ごとの発現状況（続き）

MedDRA/J Ver.22.0

	JR-141-101/JR-141-301/JR-141-BR21					
	Adverse events			Adverse drug reactions		
Number of subjects	62			62		
Number of subjects expressed adverse events/reactions	57			33		
Proportion of subjects expressed adverse events/reactions(%)	91.9			53.2		
Number of adverse events/reactions	562			116		
Adverse events SOC(System Organ Class) PT(Preferred Terms)	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events
胃腸障害	25	40.3	53	4	6.5	9
嘔吐	11	17.7	15	3	4.8	6
下痢	8	12.9	9	0	0.0	0
悪心	7	11.3	7	3	4.8	3
腹痛	2	3.2	2	0	0.0	0
便秘	2	3.2	2	0	0.0	0
齲歯	2	3.2	2	0	0.0	0
嚥下障害	2	3.2	2	0	0.0	0
口内炎	2	3.2	2	0	0.0	0
軟便	2	3.2	2	0	0.0	0
下腹部痛	1	1.6	1	0	0.0	0
上腹部痛	1	1.6	2	0	0.0	0
口唇炎	1	1.6	1	0	0.0	0
腸炎	1	1.6	2	0	0.0	0
胃炎	1	1.6	1	0	0.0	0
舌痛	1	1.6	1	0	0.0	0
鼡径ヘルニア	1	1.6	1	0	0.0	0
流涎過多	1	1.6	1	0	0.0	0
肝胆道系障害	1	1.6	1	0	0.0	0
肝腫大	1	1.6	1	0	0.0	0
皮膚および皮下組織障害	31	50.0	73	14	22.6	25
蕁麻疹	13	21.0	27	9	14.5	11
発疹	5	8.1	9	1	1.6	4
湿疹	4	6.5	4	0	0.0	0
皮膚炎	3	4.8	3	0	0.0	0
接触皮膚炎	3	4.8	3	0	0.0	0
紅斑	3	4.8	7	3	4.8	7
皮膚乾燥	2	3.2	3	0	0.0	0
汗疹	2	3.2	4	0	0.0	0
そう痒症	2	3.2	2	0	0.0	0
ざ瘡	1	1.6	1	0	0.0	0
脱毛症	1	1.6	1	0	0.0	0
水疱	1	1.6	1	0	0.0	0
ざ瘡様皮膚炎	1	1.6	1	1	1.6	1
アトピー性皮膚炎	1	1.6	1	0	0.0	0
異汗性湿疹	1	1.6	1	0	0.0	0
皮下出血	1	1.6	1	0	0.0	0
多汗症	1	1.6	1	1	1.6	1
粃糠疹	1	1.6	1	0	0.0	0
睫毛眉毛脱落症	1	1.6	1	0	0.0	0
皮膚局面	1	1.6	1	1	1.6	1
筋骨格系および結合組織障害	2	3.2	5	0	0.0	0
関節痛	1	1.6	1	0	0.0	0
四肢痛	1	1.6	1	0	0.0	0
筋骨格系胸痛	1	1.6	3	0	0.0	0
腎および尿路障害	1	1.6	1	0	0.0	0
尿失禁	1	1.6	1	0	0.0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	2	3.2	2	0	0.0	0
包茎	2	3.2	2	0	0.0	0

表 2.7.4.2-2 有害事象及び副作用の事象名ごとの発現状況（続き）

MedDRA/J Ver.22.0

	JR-141-101/JR-141-301/JR-141-BR21					
	Adverse events			Adverse drug reactions		
Number of subjects	62			62		
Number of subjects expressed adverse events/reactions	57			33		
Proportion of subjects expressed adverse events/reactions(%)	91.9			53.2		
Number of adverse events/reactions	562			116		
Adverse events SOC(System Organ Class) PT(Preferred Terms)	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events
一般・全身障害および投与部位の状態	29	46.8	91	19	30.6	52
発熱	24	38.7	71	18	29.0	42
悪寒	3	4.8	3	3	4.8	3
活動性低下	2	3.2	2	0	0.0	0
疼痛	2	3.2	3	1	1.6	1
注入部位血管外漏出	2	3.2	2	0	0.0	0
疲労	1	1.6	5	1	1.6	5
末梢性浮腫	1	1.6	1	0	0.0	0
末梢腫脹	1	1.6	1	0	0.0	0
ヘルニア痛	1	1.6	1	0	0.0	0
注入部位蕁麻疹	1	1.6	1	1	1.6	1
血管穿刺部位腫脹	1	1.6	1	0	0.0	0
臨床検査	17	27.4	18	4	6.5	4
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3	4.8	3	0	0.0	0
体温上昇	2	3.2	2	2	3.2	2
尿中白血球エステラーゼ陽性	2	3.2	2	0	0.0	0
尿中蛋白陽性	2	3.2	2	0	0.0	0
血中ビリルビン増加	1	1.6	1	0	0.0	0
血中鉄減少	1	1.6	1	0	0.0	0
心電図QT延長	1	1.6	1	1	1.6	1
尿中血陽性	1	1.6	1	0	0.0	0
ハプトグロビン減少	1	1.6	1	1	1.6	1
眼圧上昇	1	1.6	1	0	0.0	0
酸素飽和度低下	1	1.6	1	0	0.0	0
不飽和鉄結合能減少	1	1.6	1	0	0.0	0
ポリメラーゼ連鎖反応陽性	1	1.6	1	0	0.0	0
傷害、中毒および処置合併症	22	35.5	34	4	6.5	9
皮膚擦過傷	6	9.7	8	0	0.0	0
挫傷	4	6.5	6	0	0.0	0
注入に伴う反応	4	6.5	9	4	6.5	9
頭蓋脳損傷	2	3.2	2	0	0.0	0
節足動物刺傷	1	1.6	1	0	0.0	0
第2度熱傷	1	1.6	1	0	0.0	0
異物誤嚥	1	1.6	1	0	0.0	0
頭部損傷	1	1.6	1	0	0.0	0
引っかき傷	1	1.6	1	0	0.0	0
硬膜下血腫	1	1.6	1	0	0.0	0
創傷	1	1.6	1	0	0.0	0
皮膚裂傷	1	1.6	1	0	0.0	0
各種物質毒性	1	1.6	1	0	0.0	0

投与量群別の有害事象の発現状況を表 2.7.4.7-5 に、副作用の発現状況を表 2.7.4.7-6 に示した。

1.0、2.0、4.0 mg/kg/週の投与量群別の有害事象発現割合はそれぞれ、92.9%（14 名中 13 名、84 件）、92.3%（39 名中 36 名、375 件）、100.0%（7 名中 7 名、98 件）であり、投与量群間の発現状況に大きな差異はみられなかった。一方、投与量群別の副作用発現割合はそれぞれ、50.0%（14 名中 7 名、13 件）、48.7%（39 名中 19 名、65 件）、85.7%（7 名中 6 名、35 件）であり、JR-141-BR21 試験のみで設定した 4.0 mg/kg/週の用量で本剤を投与した被験者において副作用の発現割合が高かった。その副作用の多くは IAR として評価された事象であり、4.0 mg/kg/週投与群では特に、これら IAR の発現後に本剤投与の中断や減速といった処置が取られた被験者が多くみられた。しかしながら、いずれの IAR も適切な処置により消失しており、本剤の投与中止に至った被験者はい

なかった。

発現時期別の有害事象の発現状況を表 2.7.4.7-7 に、副作用の発現状況を表 2.7.4.7-8 に示した。

JR-141-101 試験で発現した全ての有害事象の他、JR-141-301 試験と JR-141-BR21 試験の該当時期に発現した有害事象を含む、Week 1（投与開始日）～5 における有害事象発現割合は 71.0%（62 名中 44 名、104 件）であった。以降 4 週間おきに JR-141-301 試験及び JR-141-BR21 試験にて発現した有害事象のうち、Week 5～9、Week 9～13 の該当時期に発現した有害事象の発現割合はそれぞれ、63.8%（47 名中 30 名、90 件）、48.9%（47 名中 23 名、37 件）であり、投与開始早期より試験が進むにつれて発現割合が低下する傾向にあった。さらに、以降の 13 週間に該当する Week 13～26、Week 26～39、Week 39～53 における有害事象の発現割合はそれぞれ、89.4%（47 名中 42 名、171 件）、85.2%（27 名中 23 名、81 件）、88.9%（27 名中 24 名、79 件）であり、投与開始からの 12 週間に比べて極端に頻度が変わるような事象は認められなかった。次に、副作用の発現割合については Week 1～5、Week 5～9、Week 9～13 の時期でそれぞれ、37.1%（62 名中 23 名、46 件）、27.7%（47 名中 13 名、35 件）、10.6%（47 名中 5 名、8 件）であり、有害事象と同様に、投与開始早期より試験が進むにつれて発現割合が低下する傾向にあった。また、Week 13～26、Week 26～39、Week 39～53 における副作用の発現割合は、14.9%（47 名中 7 名、20 件）、14.8%（27 名中 4 名、5 件）、7.4%（27 名中 2 名、2 件）であった。副作用の多くが IAR として評価された事象であり、他酵素製剤において投与回数を重ねることでその発現が減少してきたという報告と同様に[1]、本剤においても投与回数が増えるにつれて、IAR の発現数が少なくなる傾向がみられた。

2.7.4.2.1.1 比較的よくみられる有害事象

2.7.4.2.1.1.1 JR-141-101 試験

JR-141-101 試験にて発現した有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.4.2-3 に示した。

第 1 期に組み入れられた 2 名の被験者のうち、1 名において 5 件の有害事象が認められた。そのうち、副作用に該当する事象は 3 件であり、いずれも IAR と判断された事象であった。

第 2 期に組み入れられた被験者のうち有害事象を発現した被験者は、1.0 mg/kg/週投与群、2.0 mg/kg/週投与群でそれぞれ、83.3%（6 名中 5 名、10 件）、50.0%（6 名中 3 名、5 件）であった。また、副作用を発現した被験者は、それぞれ、50.0%（6 名中 3 名、4 件）、50.0%（6 名中 3 件、4 件）であった。このうち、重篤な有害事象を発現した被験者は、1.0 mg/kg/週投与群の 1 名（16.7%、1 件）であり、事象は「譫妄」で本剤との因果関係は「関連あり」であった（2.7.4.2.1.3 参照）。重要な有害事象を発現した被験者は、1.0 mg/kg/週投与群、2.0 mg/kg/週投与群でそれぞれ、1 名（16.7%、2 件）、2 名（33.3%、3 件）であり、いずれの事象も IAR と判断された有害事象であった。

本試験において、死亡及び死亡に関連した有害事象は認められなかった。

表 2.7.4.2-3 有害事象及び副作用の発現状況［JR-141-101 試験］

（5.3.5.2.1、表 12.2.1-1 引用）

解析対象：安全性解析対象集団

	Part 1			Part 2 Group L (1.0 mg/kg/week)			Part 2 Group H (2.0 mg/kg/week)		
	N	Proportion (%)	Number of events	N	Proportion (%)	Number of events	N	Proportion (%)	Number of events
Number of subjects	2	--	--	6	--	--	6	--	--
Adverse events	1	50.0	5	5	83.3	10	3	50.0	5
Adverse drug reactions	1	50.0	3	3	50.0	4	3	50.0	4
Serious adverse events	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0
(Deaths)	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
Significant adverse events	1	50.0	3	1	16.7	2	2	33.3	3
(Infusion associated reaction)	1	50.0	3	1	16.7	2	2	33.3	3

次に、JR-141-101 試験における有害事象及び副作用の事象名ごとの発現状況を表 2.7.4.7-9 に示した（MedDRA/J Ver.20.1）。

第 1 期の 2 名のうち有害事象を発現した被験者は 1 名であり、事象は「紅斑」（2 件）、「上咽頭炎」「発熱」「血中ビリルビン増加」（いずれも 1 件）であった。このうち、副作用は、IAR と判断された「紅斑」（2 件）、「発熱」（1 件）であった。

第 2 期の 1.0 mg/kg/週投与群において、2 名以上の被験者で発現した有害事象は、「上気道の炎症」（6 名中 2 名）であった。また、2 名以上の被験者で発現した副作用はなかった。次に、第 2 期の 2.0 mg/kg/週投与群において、2 名以上の被験者で発現した有害事象は、「発熱」（6 名中 2 名）であり、発現した 2 件のうち 1 件は IAR と判断された。2 名以上の被験者で発現した副作用は、「発熱」のみであった。

また、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はなかった。

期別及び投与群別の有害事象の発現状況について、重症度別及び因果関係別に集計した表を表 2.7.4.7-10 に、重症度別の事象名一覧を表 2.7.4.7-11 に示した。

本試験中に発現した 20 件の有害事象のうち、「重度」の事象は 1 件（「譫妄」（1 名））であり、「関連あり」と判断された。

「中等度」の有害事象 3 件は「発熱」「咽喉刺激感」「蕁麻疹」で全て「関連あり」と判断されており、そのうち「咽喉刺激感」「蕁麻疹」は IAR に該当する有害事象と判断された。

「軽度」の有害事象については、「関連なし」が 9 件、「関連あり」が 7 件であった。

2.7.4.2.1.1.2 JR-141-301 試験

JR-141-301 試験にて発現した有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.4.2-4 に示した。

有害事象の発現割合は 100.0%（28 名中 28 名、340 件）であり、副作用の発現割合は 53.6%（28 名中 15 名、59 件）であった。

重篤な有害事象は 5 名（17.9%、10 件）において発現した。いずれの事象も本剤との因果関係は否定されたものの、1 名（3.6%）が 2 件の事象により死亡に至った。

重要な有害事象は、17 名（60.7%、61 件）において発現し、このうち IAR と判断された事象を発現した被験者は 14 名（50.0%、51 件）であった。IAR とされた事象はいずれも本剤との因果関係が否定されなかったため、全て副作用として評価した。IAR の発現により、2 名（2 件）が投与

の中断に至り、1名（2件）が投与速度の減速に至った。IAR以外の重要な有害事象は、7名（治験薬の休薬（6名（9件）、治験の中止：1名（1件））に発現した。

表 2.7.4.2-4 有害事象及び副作用の発現状況［JR-141-301試験］

（5.3.5.2.2、表 12.1.1-1 引用）

解析対象：SS

	Adverse events			Adverse drug reactions		
	N	Proportion (%)	Number of events	N	Proportion (%)	Number of events
Number of subjects	28	--	--	28	--	--
Adverse events / Adverse drug reactions	28	100.0	340	15	53.6	59
Serious adverse events	5	17.9	10	0	0.0	0
(Deaths)	1	3.6	2	0	0.0	0
Significant adverse events	17	60.7	61	14	50.0	51
(Infusion associated reaction)	14	50.0	51	14	50.0	51

SS＝安全性解析対象集団

次に、JR-141-301試験中に認められた有害事象及び副作用の事象名ごとの発現状況を表2.7.4.7-12に示した（MedDRA/J Ver.22.0）。

比較的高い割合で発現した有害事象（20%以上）は、「発熱」（50.0%）、「上咽頭炎」（46.4%）、「上気道の炎症」（42.9%）、「咽頭炎」（39.3%）、「胃腸炎」「嘔吐」「蕁麻疹」（各25.0%）、「皮膚擦過傷」（21.4%）であった。

また、本剤との因果関係が否定されなかった副作用は、「発熱」（39.3%）、「蕁麻疹」（10.7%）、「悪寒」（7.1%）、「浮動性めまい」「頭痛」「失神」「発疹」「紅斑」「疲労」「心電図QT延長」（各3.6%）であった。発現した副作用のうち、本剤投与直後の発現ではなかったことからIARに該当しないと判断された6件の「頭痛」及び1件の「疲労」（いずれも同一被験者で発現）、「心電図QT延長」1件以外は全てIARに該当した。

有害事象の発現状況について、重症度別及び因果関係別に集計した表を表2.7.4.7-13に、重症度別の事象名一覧を表2.7.4.7-14に示した。

本試験で発現した有害事象の重症度は、「軽度」が324件、「中等度」が12件及び「重度」が4件であった。

本剤との因果関係が否定されなかった副作用59件の重症度は、いずれも「軽度」であった。

「中等度」の有害事象12件は、「胃腸炎」「気管支炎」「ウイルス性胃腸炎」「レンサ球菌性咽頭炎」「RSウイルス感染」「処置後感染」「不眠症」「てんかん重積状態」「誤嚥性肺炎」「嚥下障害」「眼圧上昇」「硬膜下血腫」であり、いずれも本剤との因果関係は否定されている。

「重度」の有害事象4件は、「気管支炎」「低酸素性虚血性脳症」「上気道の炎症」「急性呼吸不全」（いずれも同一の被験者で発現）であり、このうち「気管支炎」以外は重篤な有害事象であり、「低酸素性虚血性脳症」と「急性呼吸不全」を原因として死亡に至った。

2.7.4.2.1.1.3 JR-141-BR21試験

JR-141-BR21試験にて発現した有害事象及び副作用の発現状況を表2.7.4.2-5に示した。

有害事象の発現割合は1.0 mg/kg/週投与群、2.0 mg/kg/週投与群、4.0 mg/kg/週投与群でそれぞれ、100.00%（8名中8名、74件）、100.00%（5名中5名、30件）、100.00%（7名中7名、98件）であった。また、副作用の発現割合はそれぞれ、50.00%（8名中4名、9件）、20.00%（5名中1名、2件）、85.71%（7名中6名、35件）であった。

重篤な有害事象はそれぞれ、3名（37.50%、3件）、1名（20.00%、1件）、3名（42.86%、3件）に発現した。いずれの事象も本剤との因果関係は否定されたものの、4.0 mg/kg/週投与群の1名が死亡に至った。

重要な有害事象はそれぞれ、4名（50.00%、10件）、1名（20.00%、2件）、6名（85.71%、35件）において発現し、特に4.0 mg/kg/週投与群で発現した重要な有害事象はいずれもIARと判断された事象であった。

表 2.7.4.2-5 有害事象及び副作用の発現状況［JR-141-BR21試験］

（JR-141-BR21; Table 14.3.2 Overall summary of TEAEs (Safety Set) を改変）

	1.0 mg/kg/week (N=8)	2.0 mg/kg/week (N=5)	4.0 mg/kg/week (N=7)
Adverse events	8 (100.00) [74]	5 (100.00) [30]	7 (100.00) [98]
Adverse drug reactions	4 (50.00) [9]	1 (20.00) [2]	6 (85.71) [35]
Serious adverse events	3 (37.50) [3]	1 (20.00) [1]	3 (42.86) [3]
Significant adverse events	4 (50.00) [10]	1 (20.00) [2]	6 (85.71) [35]

Number of subjects (percentage of subjects) [number of events]

次に、JR-141-BR21試験における有害事象及び副作用の事象名ごとの発現状況を表 2.7.4.7-15と表 2.7.4.7-16に示した（MedDRA/J Ver.22.0）。

1.0 mg/kg/週、2.0 mg/kg/週、4.0 mg/kg/週のいずれかの群で発現割合が25%以上であった有害事象はそれぞれ、「インフルエンザ」（25.00、60.00、14.29%）、「蕁麻疹」（0、0、57.14%）、「上気道感染」（50.00、40.00、28.57%）、「発熱」（25.00、20.00、42.86%）、「嘔吐」（12.50、0、42.86%）、「皮膚炎」（37.50、0、0%）、「上咽頭炎」「鼻炎」「体温上昇」（0、0、28.57%）、「外耳炎」（12.50、20.00、28.57%）、「喘息クリーゼ」（25.00、0、28.57%）、「下痢」「悪心」（12.50、20.00、28.57%）、「注入に伴う反応」（12.50、20.00、28.57%）、「急性中耳炎」（25.00、20.00、14.29%）、「呼吸障害」（25.00、0、0%）であった。

また、発現割合が15%以上であった副作用はそれぞれ、「蕁麻疹」（0、0、57.14%）、「発熱」（12.50、0、42.86%）、「悪心」「嘔吐」（12.50、0、28.57%）、「体温上昇」（0、0、28.57%）、「注入に伴う反応」（12.50、20.00、28.57%）であった。

2.7.4.2.1.2 死亡

ムコ多糖症II型患者を対象として安全性を検討した3つの臨床試験のうち、JR-141-301試験において1名、JR-141-BR21試験において1名の被験者が死亡した。

死亡に至った有害事象の一覧を表 2.7.4.2-6に、また、それらの発現状況を以下に示した。

表 2.7.4.2-6 死亡に至った有害事象の一覧

試験番号 被験者ID	年齢（歳）	週あたり投与量	有害事象名（PT）	発現までの投与日数（日）	重症度	因果関係
JR-141-301 E-01*	1[redacted]	2.0 mg/kg	低酸素性虚血性脳症	101	重度	関連なし
			急性呼吸不全	101	重度	関連なし
JR-141-BR21 T-07*	[redacted]	4.0 mg/kg	呼吸停止 (Respiratory arrest)	10	重度	関連なし

＊新薬承認情報提供時に置き換えた

JR-141-301 試験で認められた死亡例は、「低酸素性虚血性脳症」と「急性呼吸不全」の発現により死亡に至った 1 名（被験者識別コード： E-01* 、以下同様）であった。本被験者は、先行して実施した JR-141-101 試験と JR-141-301 試験のいずれにも参加した被験者であり、JR-141-301 試験の参加中に死亡した。

当該被験者（ E-01* ）の JR-141-301 試験開始時の背景情報は、以下のとおりであった。

- 年齢：1[redacted]歳
- 原疾患に関連する既往歴：アデノイド肥大症、右鼠径ヘルニア
- 原疾患の随伴症状：てんかん、気道狭窄

E-01* は JR-141-301 試験の参加中に、死亡に至った 2 件の有害事象「低酸素性虚血性脳症」「急性呼吸不全」の他、「上気道の炎症」を含む、計 3 件の重篤な有害事象を発現した。 E-01* は本試験において 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日より本剤の投与を開始し、5 回目の投与 2 日前に自宅にて痙攣の群発と意識障害を起こし、緊急搬送された。これらは上気道炎に起因した発熱及び気道分泌物による上気道の閉塞により誘発されて発現したと考えられ、「上気道の炎症」として診断された。当該被験者の気道分泌物が著明であり、誤嚥のリスクも高いことから、入院による加療が必要と判断され、重篤な有害事象として報告された。当該事象に対しては併用薬の投与に加え、酸素投与や気管内吸引による処置が行われ、事象の発現から 16 日後に回復した。なお、当該事象の発現については季節性の偶発的なものと考えられたことから、本剤との因果関係は否定されており、事象発現より 2 日後の 5 回目の投与も休薬することなく、本剤の投与は継続された。

その後、 E-01* は本試験にて本剤の投与を継続していたが、14 回目の投与 2 日前に「気管支炎」を偶発的に発現し、この事象により気道の浮腫が生じて、その影響により原疾患の随伴症状である気道狭窄が悪化していた。本剤投与については休薬することなく継続していたものの、15 回目の投与 3 日後に「気管支炎」により増加した分泌物が貯留したことにより、「急性呼吸不全」を発現した。その後、「急性呼吸不全」により一時的に心肺停止状態となった結果、同日に「低酸素性虚血性脳症」を発現した。これら事象の治療を優先するために、本剤の投与を一時中断したものの、重篤な有害事象の発現から 14 日後に被験者は死亡し、同日、治験中止となった。担当医師は、「急性呼吸不全」及び「低酸素性虚血性脳症」は「気管支炎」により誘発されたものと考え、いずれの事象も本剤との因果関係を「関連なし」と判断した。

JR-141-BR21 試験で認められた死亡例は、「呼吸停止」の発現により死亡に至った 1 名（T-07* ）であった。

当該被験者（ T-07* ）の JR-141-BR21 試験開始時の被験者背景は以下のとおりであった。

- 年齢：[redacted]歳
- 原疾患の随伴症状：Agitation（激越）

T-07* は JR-141-BR21 試験の参加中に、死亡に至った有害事象「呼吸停止」を発現した。

T-07* は本試験において 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日より本剤 4.0 mg/kg/週の投与を開始し、当該事象発現までに本剤を 2 回投与していた。本剤の投与開始から 10 日後に、被験者は自宅にて呼吸が止まっている状態で発見され、チアノーゼを起こしていたことが当該被験者の家族により報告された。救急隊を呼び、40 分間蘇生術が施されたものの、停止状態からの回復はみられず、死亡した。死亡証明書はなく、剖検は行われなかった。

＊新薬承認情報提供時に置き換えた

「呼吸停止」の転帰は死亡、本剤の投与に対する処置は該当なしであった。本事象は重篤な有害事象として報告され、担当医師は本事象の重症度を「重度（Severe）」と判断した。担当医師は、本剤投与前に実施した脳波検査にて認められた重度の「Epilepsy（てんかん）」を要因として考えた。本事象は本剤の最終投与の終了から48時間以上経過した後に発現しており、入手可能な全ての情報を考慮して、担当医師は本剤及び試験手順との因果関係を「関連なし（Unrelated）」と判断した。また、担当医師は、被験者が本剤の投与前にも同様な症状（「Respiratory failure（呼吸不全）」）を発現していたと述べた。さらに、被験者の地元の小児神経科医からも、当該事象は脳波検査の著しく異常な脳波パターンで確認された「Epilepsy（てんかん）」に関連するものと考えられ、抗痙攣薬による処置が行われていた旨報告されている。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

死亡を除く重篤な有害事象は、安全性を検討した3試験のいずれの試験でも発現した。日本で実施した各試験における死亡を除く重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.2-7、表 2.7.4.2-8 に、ブラジルで実施した試験における重篤な有害事象の一覧（死亡を含む）を表 2.7.4.7-17 に示した。

死亡を除く重篤な有害事象は、JR-141-101試験の1.0 mg/kg/週投与群で1名（1件）、JR-141-301試験（2.0 mg/kg/週）で5名（8件）、JR-141-BR21試験の1.0 mg/kg/週投与群で3名（3件）、2.0 mg/kg/週投与群で1名（1件）、4.0 mg/kg/週投与群で3名（3件）に認められた。この結果、投与量間において重篤な有害事象の発現状況の差異は認められなかった。なお、JR-141-101試験で認められた「譫妄」（1名1件）を除いて、いずれの事象も本剤との因果関係は否定された。

表 2.7.4.2-7 死亡を除くその他の重篤な有害事象一覧［JR-141-101試験］

（5.3.5.2.1、表 12.3.1-1 引用）

解析対象：安全性解析対象集団

MedDRA Ver.20.1

	Part 1			Part 2: Group L (1.0 mg/kg/week)			Part 2: Group H (2.0 mg/kg/week)		
Total N	2			6			6		
Number of subjects expressed events	0			1			0		
Proportion of subjects expressed events(%)	0.0			16.7			0.0		
Number of events	0			1			0		
Adverse events SOC(System Organ Class) PT(Prefferd Terms)	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events
精神障害	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0
譫妄	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0

表 2.7.4.2-8 死亡を除くその他の重篤な有害事象一覧［JR-141-301 試験］

（5.3.5.2.2、表 12.2.1-2 引用）

解析対象：SS

MedDRA/J Ver.22.0

	Adverse Events			Adverse Drug Reactions		
Number of subjects	28			28		
Number of subjects expressed events	5			0		
Proportion of subjects expressed events(%)	17.9			0.0		
Number of events	8			0		
Adverse events SOC(System Organ Class) PT(Preferred Terms)	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events
感染症および寄生虫症	2	7.1	3	0	0.0	0
気管支炎	1	3.6	2	0	0.0	0
レンサ球菌性咽頭炎	1	3.6	1	0	0.0	0
神経系障害	1	3.6	1	0	0.0	0
てんかん重積状態	1	3.6	1	0	0.0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	7.1	2	0	0.0	0
誤嚥性肺炎	1	3.6	1	0	0.0	0
上気道の炎症	1	3.6	1	0	0.0	0
臨床検査	1	3.6	1	0	0.0	0
眼圧上昇	1	3.6	1	0	0.0	0
傷害、中毒および処置合併症	1	3.6	1	0	0.0	0
硬膜下血腫	1	3.6	1	0	0.0	0

SS＝ 安全性解析対象集団

JR-141-101 試験において本剤との因果関係が否定されなかった「譫妄」は、本剤を 1.0 mg/kg/週の用量で 4 回投与した被験者（ e-02* ）において、最終投与であった 4 回目の投与から 7 週間以上経過した後（初回投与日より 78 日後）に発現した事象であった。担当医師は、本剤との因果関係を強く肯定するものではないが完全に否定できるものでもないと考え、本剤との因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者においては、本事象発現の原因が不明であり、本剤以外の積極的な原因を説明できないことから担当医師の判断に同意して本剤との因果関係を否定しなかったものの、当該被験者は原疾患の随伴症状としてててんかんを有しており、抗てんかん薬の併用も認められることを踏まえ、本剤との因果関係を示唆する事象ではないと判断している。なお、当該被験者は JR-141-101 試験の終了後、JR-141-301 試験にも参加し（JR-141-301 試験における被験者識別コード： E-01* ）、JR-141-301 試験の参加中に別事象により死亡した。

2.7.4.2.1.4 重要な有害事象

JR-141-101 試験、JR-141-301 試験及び JR-141-BR21 試験では、アナフィラキシー、アナフィラキシーショック、IAR を重要な有害事象として規定した。また、重篤な有害事象として報告されているもの以外で、著しい臨床検査値異常及び本剤の中止、休薬又は重要な併用療法の追加を含む処置をせざるを得なくなった全ての事象についても、重要な有害事象として評価した。

重要な有害事象は、安全性を検討した 3 試験のいずれの試験でも発現した。各試験で発現した重要な有害事象の一覧を表 2.7.4.7-18～表 2.7.4.7-20 に示した。

アナフィラキシー、アナフィラキシーショック、IAR 以外の事象として、本剤投与の中止、休薬に至った事象が一部認められたものの、感染症といった偶発的な事象発現による本剤投与の休薬が主な理由であり、特筆すべき事象の発現は認められなかった。

＊新薬承認情報提供時に置き換えた

2.7.4.2.1.4.1 アナフィラキシー

日本で実施した2試験においては、アナフィラキシー及びアナフィラキシーショックに関連する事象は認められなかった。

ブラジルで実施したJR-141-BR21試験において、「アナフィラキシー反応」が1名（1件）に発現した。当該事象を発現した被験者（ T-06* ）は、本剤を4.0 mg/kg/週の用量で9回目の投与を行った後に、「アナフィラキシー反応」を発現した。主な症状は、嘔吐、傾眠、発熱、震えであり、これら症状をまとめて「アナフィラキシー反応」として報告された。当該被験者は9回目の本剤投与後にこの事象を発現するまでに、IARと判断される事象を3回発現して投与の中断を行っていた。本剤投与直後の発現であることから本剤との因果関係は否定されず、当該事象はIARとも判断されたものの、適切な処置により症状は消失し、以降の本剤投与においては同様の事象の発現は認められていない。

2.7.4.2.1.4.2 IAR

本剤はタンパク質製剤であり、本剤の投与によりIARが発現する可能性があることから、本剤投与直後に発現するIARに特に注目して事象の特定を行った。いずれの試験においても、本剤を投与したことに起因して発生した生体に有害な反応（悪寒、発熱、体温変動感、悪心、高血圧等）をIARと定義し、担当医師により該当する有害事象について報告を受けた。

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

JR-141-301試験で認められた重要な有害事象（17名、61件）のうち、本剤との因果関係が否定されなかった副作用は14名、51件であり、全てIARに該当する事象であった。IARにより治験を中止した被験者はみられず、2名（2件）が投与の中断に、1名（2件）が投与速度の減速に至った。IAR以外の重要な有害事象は、7名（治験薬の休薬：6名（9件）、治験の中止：1名（1件））に発現した。

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

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

安全性を検討した3試験におけるPrimary SOC別の有害事象及び副作用の発現状況については、表 2.7.4.2-2に示した。

発現割合が特に高かったPrimary SOCは順に、「感染症および寄生虫症」（72.6%）、「皮膚および皮下組織障害」（50.0%）、「呼吸器、胸郭および縦郭障害」「一般・全身障害および投与部位の状態」（各46.8%）、胃腸障害（40.3%）であった。

「感染症および寄生虫症」は偶発的な発現によるものであることと、ムコ多糖症II型に特有の巨舌や気道粘膜の肥厚に伴う閉塞性の呼吸障害に起因する呼吸器関連器官への感染が多くみられたことから、「呼吸器、胸郭および縦郭障害」とともに、原疾患であるムコ多糖症II型に伴って発現

＊新薬承認情報提供時に置き換えた

したものと考えた。一方、「一般・全身障害および投与部位の状態」と「皮膚および皮下組織障害」については、本剤の投与後に発現するIARとして評価された事象も多く、酵素製剤である本剤に関連してその発現がみられたと推測する。「胃腸障害」は偶発的な発現による事象と、本剤の投与後に発現するIARとして評価された事象がみられた。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

JR-141-301試験及びJR-141-BR21試験において認められた、死亡に関連した有害事象の詳細については2.7.4.2.1.2に示した。

日本で実施した2試験におけるその他の重篤な有害事象の被験者別の叙述については、各臨床試験の総括報告書に記載した（5.3.5.2.1及び5.3.5.2.2参照）。

2.7.4.2.3 データ固定後に報告された重篤な有害事象

日本ではJR-141-301試験に引き続き、継続投与試験（JR-141-302試験）を、ブラジルにおいてはJR-141-BR21試験に引き続き、継続投与試験（JR-141-BR22試験）をそれぞれ実施中である。

本剤の投与を継続しているこれら2つの継続投与試験より、2020年12月31日までに報告された重篤な有害事象を以下に示した。

なお、2020年12月31日までに報告された重篤な有害事象のうち、死亡に至る有害事象を発現した被験者がJR-141-302試験及びJR-141-BR22試験でそれぞれ1名ずついたものの、いずれの事象も本剤との因果関係は否定された。

2.7.4.2.3.1 JR-141-302試験

JR-141-302試験で認められた死亡例は、「突然死」の1名（ F-01* ）であった。本被験者は当該事象の他に重篤な有害事象として、投与88週後*に「てんかん重積状態」が認められたものの回復しており、 98週後来院時* に「希死念慮を有するうつ病」が報告されたものの、入院加療により軽快、その後回復が認められている。これらの重篤な有害事象について、いずれも本剤との因果関係は否定された。その後、20[redacted]年[redacted]月の103週後投与のための来院中に原因不明の「突然死」に至った。患者家族の希望により剖検は行われず死因は明確にはならなかったが、全身状態は緩徐に悪化傾向にあり、原疾患の進行によるものと考えられ、本剤との因果関係は否定された。

JR-141-302試験にて報告された死亡を除く重篤な有害事象として「てんかん重積状態」「希死念慮を有するうつ病」（ F-01* ）の他に、「アデノイド肥大」（ G-03* ）、「鼡径ヘルニア」「臍ヘルニア」（ L-01* ）、「嵌頓鼡径ヘルニア」（ N-01* ）があった。いずれの事象も既に回復しており、本剤との因果関係は否定されている。

「てんかん重積状態」は自宅にて痙攣があったため経過観察目的で入院となったが、その後当該事象に対する治療が開始された。当該被験者（ F-01* ）は、投与41週後*にも痙攣重積を発現しており、その後の治験薬投与においてもてんかん発作の誘発は認められておらず、当該事象の症状悪化も認められていない。そのため「てんかん重積状態」はてんかんの発作によるものと考えられ、本剤との因果関係は否定された。

「希死念慮を有するうつ病」は、98週後来院時に発現が認められ、入院加療が必要と判断された。原疾患の症状によるQOLの低下が原因と考えられ、本剤との因果関係は否定された。99週後投与終了後、症状の軽快により自宅での療養に切替えとなり、その後 102週後来院時* に回復が確認された。

＊新薬承認情報提供時に置き換えた

「アデノイド肥大」は 69 週後来院時に耳鼻科にて、いびきの増強が認められ、アデノイド切除術による入院加療が必要と判断されたため、重篤な有害事象として報告された。本事象はムコ多糖症 II 型に伴うものと考えられたため、本剤との因果関係は否定された。投与86週後*に耳鼻科への入院及びアデノイド切除術が施行され、その後回復した。

「鼡径ヘルニア」「臍ヘルニア」は 54 週後来院の後に、他院にて入院加療が必要と判断されたため、重篤な有害事象として報告された。当該被験者（ L-01* ）はムコ多糖症 II 型に関連する既往歴として右鼠径ヘルニアがあり、当該被験者の素質としてヘルニアが発症しやすい状態であったと考えられることから、本剤との因果関係は否定された。

「嵌頓鼡径ヘルニア」は 96 週後来院の 2 日後に発現し、入院加療が必要と判断されたため、重篤な有害事象として報告された。当該被験者（ N-01* ）はムコ多糖症 II 型に関連する既往歴として左鼡径ヘルニアを有すること、ヘルニアは原疾患であるムコ多糖症 II 型の合併症として知られており、当該事象も関連する事象として考えられることから、本剤との因果関係は否定された。

2.7.4.2.3.2 JR-141-BR22 試験

JR-141-BR22 試験で認められた死亡例は、「肺炎」の発現により死亡に至った 1 名（ U-07* ）であった。当該被験者は本剤を 2.0 mg/kg/週の用量で投与していた。原疾患の進行及び偶発的な感染により発現した事象と考えられ、本剤との因果関係は否定された。

JR-141-BR22 試験にて報告された死亡を除く重篤な有害事象として、「頭痛」「回転性めまい」「片頭痛」「鼡径ヘルニア」「臍ヘルニア」（ T-01* ）、「呼吸不全」(2 件)「閉塞性気道障害」（ T-03* ）、「医療機器関連感染」（ T-05* ）、「呼吸障害」（ T-08* ）、「閉塞性気道障害」（ T-12* ）、「呼吸窮迫」（ U-05* ）、「痙攣発作」（ U-09* ）があった。いずれの事象も既に回復していることが確認されており、本剤との因果関係は否定されている。

「頭痛」「回転性めまい」「片頭痛」「鼡径ヘルニア」「臍ヘルニア」を発現した被験者（ T-01* ）は、本剤を JR-141-BR21 試験参加時（Week 1）以降 4.0 mg/kg/週の用量で投与し、至適用量を決定した 2020 年 2 月以降、2.0 mg/kg/週の用量で投与していた。これら事象の発現により入院したものの適切な処置により回復し、いずれの事象も本剤との因果関係は否定された。

「呼吸不全」(2 件)「閉塞性気道障害」を発現した被験者（ T-03* ）は本剤を 1.0 mg/kg/週の用量で投与しており、これら事象の発現により入院したものの適切な処置により全て回復し、いずれの事象もムコ多糖症 II 型に起因して偶発的に発現した事象として、本剤との因果関係は否定された。

「医療機器関連感染」を発現した被験者（ T-05* ）は本剤を 2.0 mg/kg/週の用量で投与しており、処置のために入院したものの回復し、偶発的に発現した事象として本剤との因果関係は否定された。

「呼吸障害」を発現した被験者（ T-08* ）は本剤を 1.0 mg/kg/週の用量で投与しており、事象の発現により入院したものの適切な処置により回復し、ムコ多糖症 II 型に起因して偶発的に発現した事象として、本剤との因果関係は否定された。

「閉塞性気道障害」を発現した被験者（ T-12* ）は本剤を 2.0 mg/kg/週の用量で投与しており、事象の発現により入院したものの適切な処置により回復した。当該事象はムコ多糖症 II 型患者でよく認められるアデノイド及び扁桃腺の肥大によって引き起こされた事象として、本剤との因果関係は否定された。

＊新薬承認情報提供時に置き換えた

「呼吸窮迫」を発現した被験者（ U-05* ）は、本事象発現時は本剤を 1.0 mg/kg/週の用量で投与しており、事象の発現により入院したものの適切な処置により回復し、本剤との因果関係は否定された。

「痙攣発作」を発現した被験者（ U-09* ）は本剤を 1.0 mg/kg/週の用量で投与しており、事象の発現により入院したものの適切な処置により回復し、ムコ多糖症 II 型に起因して偶発的に発現した事象として、本剤との因果関係は否定された。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 臨床検査値異常変動

2.7.4.3.1.1 JR-141-101 試験

試験期間中の臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、鉄関連検査）の測定値について、被験者ごとの一覧を示した（5.3.7.4.1 参照）。また、投与群ごとの投与前後の測定値の散布図を示した（5.3.7.5.1 参照）。

臨床検査に関連する有害事象は 2 件（「血中ビリルビン増加」「ハプトグロビン減少」）発現したものの、いずれの事象も軽度であり、その後の回復又は状態の安定を確認している（2.7.6.2.6.3 参照）。臨床検査値の推移については、いずれの検査項目も試験期間を通して顕著な変動はなかった。

2.7.4.3.1.2 JR-141-301 試験

試験期間中の臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、鉄関連検査、尿検査）の測定値について、被験者ごとの一覧を示した（5.3.7.4.2 参照）。また、投与群ごとの投与前後の測定値の散布図を示した（5.3.7.5.2 参照）。

臨床検査に関連する有害事象は 7 件（「血中クレアチンホスホキナーゼ増加（2 件）」「血清鉄減少（1 件）」「心電図 QT 延長（1 件）」「尿中血陽性（1 件）」「眼圧上昇（1 件）」「不飽和鉄結合能減少（1 件）」）発現したものの、いずれの事象も軽度であった（2.7.6.3.6.3 参照）。臨床検査値の推移については、いずれの検査項目も試験期間を通して問題となる変動はなかった。

2.7.4.3.1.3 JR-141-BR21 試験

試験期間中の臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、鉄関連検査、尿検査）の測定値について、被験者ごとの一覧を示した。

臨床検査に関連する有害事象は、1.0 mg/kg/週投与群で 4 件（「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」「尿中白血球エステラーゼ陽性」「尿中蛋白陽性」「ポリメラーゼ連鎖反応陽性」）、2.0 mg/kg/週投与群で 1 件（「尿中蛋白陽性」）、4.0 mg/kg/週投与群で 3 件（「体温上昇（2 件）」「尿中白血球エステラーゼ陽性」）であった。いずれの事象も軽度であり、4.0 mg/kg/週投与群でみられた「体温上昇（2 件）」以外は、本剤との因果関係を否定された。

臨床検査値の推移については、投与群間においていずれの検査項目も試験期間を通して問題となる変動はなかった。

2.7.4.3.2 重篤又は重要な臨床検査値異常変動

本剤の薬理学的特性から鉄関連の検査項目に対する注意が特に必要と考え、安全性を検討した 3 試験全てにおいて、血清鉄、UIBC、TIBC、フェリチン、TSAT の測定を行った。また、非臨床試験において、本剤は ADCC/CDC 活性をもたないことが確認されているものの、当該活性による

＊新薬承認情報提供時に置き換えた

溶血の有無を確認するため、ハプトグロビンの測定も行った。

本剤投与後にこれら鉄関連の検査項目にて異常変動を示した被験者も認められ、これらのうち担当医師により有害事象に該当すると判断された事象は、JR-141-101 試験の「ハプトグロビン減少」1 件と、JR-141-301 試験の「血中鉄減少」「不飽和鉄結合能減少」の各 1 件であった。

「ハプトグロビン減少」を発現した被験者（ b-03* ）は、軽度であり、4 週後の検査でハプトグロビンの現象（検査値：≦10 mg/dL）がみられ、その後回復とは判断されなかったものの、発現から 29 日で被験者の状態は安定しており安全性確保に問題ないと治験責任医師により判断され、治験としてのフォローは終了した。担当医師は治験薬との因果関係を「関連あり」と判断した。

「血中鉄減少」を発現した被験者（ C-01* ）は、38 週後の検査で血清鉄の低値（検査値：38 μg/dL）がみられたものの、他の血液検査項目にて大きな異常もみられておらず、52 週後の検査時（発現から 98 日後）には回復した。担当医師は治験薬との因果関係を「関連なし」と判断した。

「不飽和鉄結合能減少」を発現した被験者（ F-01* ）は、52 週後の検査で UIBC の低値（検査値：93 μg/dL）がみられたものであり、継続投与試験において引き続き経過観察中である。担当医師は治験薬との因果関係を「関連なし」と判断した。

本剤投与に関連して特筆すべき異常は認められなかった。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン

安全性を検討した 3 試験全てにおいて、試験期間中のバイタルサインの体温、脈拍数、収縮期血圧及び拡張期血圧のいずれの項目についても、試験期間を通して臨床的に問題となる変動は認められなかった。

2.7.4.4.2 12 誘導心電図

安全性を検討した 3 試験全てにおいて、本剤投与後に 12 誘導心電図の異常所見が認められた被験者のうち、担当医師により有害事象に該当すると判断された事象は、JR-141-301 試験の「心電図 QT 延長」1 件であった。当該事象は治験薬との因果関係について否定されなかったものの、軽度であり、継続投与試験において引き続き経過観察されており、本剤投与に関連して特筆すべき異常は認められなかった。

2.7.4.4.3 抗体検査

安全性を検討した 3 試験全てにおいて、試験期間中の抗 IDS 抗体及び抗 JR-141 抗体の発現について検討した。

各試験における初回投与時（Week 1）から各検査時期までの抗 JR-141 抗体発現の推移を、既存酵素製剤による治療歴の有無別に表 2.7.4.7-24 に示した。また、抗 JR-141 抗体と各試験期間を通じてみられた IAR との関係を表 2.7.4.7-25 に示した。

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

＊新薬承認情報提供時に置き換えた

いて、ムコ多糖症II型患者では抗体価1までの結果を抗JR-141抗体陰性（negative）、抗体価2以上を抗JR-141抗体陽性（positive）と判定し、抗体の有無についてもあわせて検討した。この場合の初回投与時（Week1）から各検査時期までの抗体の推移を表 2.7.4.4-1 に、抗JR-141抗体と、各試験期間中に発現したIARとの関係を表 2.7.4.4-2 に示した。

2.7.4.4.3.1 JR-141-101 試験

JR-141-101試験では、抗JR-141抗体及び抗IDS抗体のいずれにおいても、試験期間中に明らかな抗体価の上昇はみられず、投与群間においても明らかな差はみられなかった。抗JR-141抗体が陽性であった被験者において、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）及びトランスフェリン受容体に対する中和活性を有する抗体の治験薬投与開始後の新たな発現は認められなかった。また、抗IDS抗体が陽性であった被験者のうち、1名で治験薬投与開始後にM6PRに対する中和活性を有する中和抗体を発現したものの、その抗体価は1と低値であった。M6PR又はトランスフェリン受容体に対する中和抗体を発現した被験者4名のうち、2名が「上気道の炎症」（3件）を発現したが、いずれも中和抗体の発現との関連はなく、治験薬との因果関係は否定された。

抗JR-141抗体については、本剤の初回投与時（治験薬投与開始前）から試験終了時（Week 5）にかけて、1名の被験者で陽転を認めた。

初回投与時に抗IDS抗体が陽性であった7名のうち、抗JR-141抗体は3名で陰性、4名で陽性であったが、他方、抗IDS抗体が陰性であった7名では抗JR-141抗体は全て陰性であった。さらに、Week5に抗IDS抗体が陽性であった5名のうち、抗JR-141抗体は1名で陰性、4名で陽性であったのに対して、抗IDS抗体が陰性であった9名では、抗JR-141抗体は陰性であった。

2.7.4.4.3.2 JR-141-301 試験

JR-141-301試験では、既存酵素製剤による治療歴を有する被験者25名のうち、本剤の初回投与時に抗JR-141抗体が陽性であった被験者は5名であり、このうち1名がWeek53にかけて陰転した。一方、初回投与時に抗JR-141抗体が陰性であった被験者は20名で、このうち8名がWeek53にかけて陽転したものの、いずれの被験者においても抗体価の急激な上昇はみられなかった。本剤投与開始後に新たに抗JR-141抗体陽性を示した8名のうち、M6PRに対する中和活性を有する抗体が認められたのは2名で、その中和活性抗体価は低値であった。他方、TfRに対する中和活性を有する抗体は6名に認められたものの、1名（抗体価： 32）を除いて中和活性抗体価は低値であった。

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

本剤の投与期間を通して、抗JR-141抗体の抗体価は全体的に低く、抗体価の変動がみられた被験者においてもIARの発現が多くなかった。一方、IARの発現が多くみられた被験者において高い抗体価がみられることもなかったことから、IARの発現と抗JR-141抗体には明らかな関連はな

＊新薬承認情報提供時に置き換えた

いものと判断した。(2.7.6.3.6.4 参照)。

2.7.4.4.3.3 JR-141-BR21 試験

JR-141-BR21 試験では、既存酵素製剤による治療歴のある被験者 12 名のうち、本剤の初回投与時に抗 JR-141 抗体が陽性であった被験者は 5 名で、Week 26 にかけて陰転した者はなかった。一方、初回投与時に抗 JR-141 抗体が陰性であった被験者は 7 名で、このうち 4 名が Week 26 にかけて陽転したが、抗体価の急激な増加はみられなかった。また、既存酵素製剤による治療歴のない被験者 8 名全員で初回投与時に抗 JR-141 抗体は陰性で、このうち 7 名が Week 26 にかけて陽転したが、抗体価の急激な増加はみられなかった。

表 2.7.4.4-1 抗 JR-141 抗体発現のシフトテーブル

抗体価 2 以上で抗 JR-141 抗体発現が陽性（positive）と判定した場合

(5.3.5.3.1、9.2.1-2 引用)

解析対象：SS with switched subjects

	Antibody Reaction by Antibody Titer	Week 1					
		JR-141-101		JR-141-301		JR-141-BR21	
		negative	positive	negative	positive	negative	positive
		11	3	20	5	7	5
Week 4	negative	--	--	--	--	6	0
	positive	--	--	--	--	0	4
Week 5	negative	10	0	19	1	--	--
	positive	1	3	1	4	--	--
Week 13	negative	--	--	17	1	5	0
	positive	--	--	3	4	2	4
Week 26	negative	--	--	13	1	4	0
	positive	--	--	6	4	2	4
Week 39	negative	--	--	14	1	--	--
	positive	--	--	3	4	--	--
Week 53	negative	--	--	13	1	--	--
	positive	--	--	6	4	--	--

SS = 安全性解析対象集団

解析対象：SS with naïve subjects

	Antibody Reaction by Antibody Titer	Week 1			
		JR-141-301		JR-141-BR21	
		negative	positive	negative	positive
		3	0	8	0
Week 4	negative	--	--	5	0
	positive	--	--	3	0
Week 5	negative	2	0	--	--
	positive	1	0	--	--
Week 13	negative	0	0	2	0
	positive	3	0	6	0
Week 26	negative	1	0	1	0
	positive	2	0	7	0
Week 39	negative	0	0	--	--
	positive	3	0	--	--
Week 53	negative	1	0	--	--
	positive	2	0	--	--

SS = 安全性解析対象集団

表 2.7.4.4-2 IAR 発現の有無による抗 JR-141 抗体発現のシフトテーブル

抗体価 2 以上で抗 JR-141 抗体発現が陽性（positive）と判定した場合

（5.3.5.3.1、9.2.2-2 引用）

解析対象：SS with switched subjects

	Antibody Reaction by Antibody Titer	IAR					
		JR-141-101		JR-141-301		JR-141-BR21	
		No	Yes	No	Yes	No	Yes
		10	4	13	12	8	4
Week 4	negative	--	--	--	--	3	3
	positive	--	--	--	--	3	1
Week 5	negative	6	4	12	8	--	--
	positive	4	0	1	4	--	--
Week 13	negative	--	--	10	8	3	2
	positive	--	--	3	4	4	2
Week 26	negative	--	--	8	6	3	1
	positive	--	--	4	6	4	2
Week 39	negative	--	--	8	7	--	--
	positive	--	--	3	4	--	--
Week 53	negative	--	--	8	6	--	--
	positive	--	--	4	6	--	--

SS = 安全性解析対象集団

解析対象：SS with naïve subjects

	Antibody Reaction by Antibody Titer	IAR			
		JR-141-301		JR-141-BR21	
		No	Yes	No	Yes
		1	2	2	6
Week 4	negative	--	--	2	3
	positive	--	--	0	3
Week 5	negative	1	1	--	--
	positive	0	1	--	--
Week 13	negative	0	0	1	1
	positive	1	2	1	5
Week 26	negative	0	1	1	0
	positive	1	1	1	6
Week 39	negative	0	0	--	--
	positive	1	2	--	--
Week 53	negative	1	0	--	--
	positive	0	2	--	--

SS = 安全性解析対象集団

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

2.7.4.5.1.1 年齢

ムコ多糖症 II 型患者に対する治療は比較的低年齢より開始されることが想定されるため、JR-141-301 試験及び JR-141-BR21 試験においては年齢による組入れ制限を設けなかった。そこで、JR-141-301 試験における年齢（0～3 歳、4～7 歳、8 歳以上）別の有害事象の発現状況を表 2.7.4.7-21 に示した。

年齢別に発現割合の高い事象を確認したところ、Primary SOC「神経系障害」に関する事象が 8 歳以上の年齢層で特に多く認められた。これは、ムコ多糖症 II 型の不可逆的な進行に伴い、年齢

が上がるほど、神経系症状が出る傾向を捉えたものと考えた。その他の事象については、特定の年齢層において発現割合が高くなる傾向はみられず、小児に対する本剤投与の安全性が認められた。

2.7.4.5.2 外因性要因

2.7.4.5.2.1 既存酵素製剤による治療

JR-141-301 試験における既存酵素製剤による治療歴の有無による有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.4.7-22 及び表 2.7.4.7-23 に示した。

有害事象の発現状況については、既存酵素製剤の治療歴の有無によって特筆すべき傾向はみられなかった。一方、副作用については、既存酵素製剤による治療を受けていた被験者において特に多く発現する傾向がみられ、その副作用のほとんどが IAR として判断された事象であった。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

本剤において、該当するデータはない。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

本剤において、該当するデータはない。

2.7.4.5.5 過量投与

本剤において、該当するデータはない。

2.7.4.5.6 薬物乱用

本剤において、該当するデータはない。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

本剤において、該当するデータはない。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

本剤において、該当するデータはない。

2.7.4.6 市販後データ

本剤において、該当するデータはない。

2.7.4.7 付録

表 2.7.4.7-1 JR-141 の投与回数［JR-141-301 試験］
表 2.7.4.7-2: Table 14.3.1 Extent to Exposure［JR-141-BR21 試験］
表 2.7.4.7-3 被験者背景
表 2.7.4.7-4 投与量群別：被験者背景
表 2.7.4.7-5 投与量群別：事象名ごとの有害事象発現割合
表 2.7.4.7-6 投与量群別：事象名ごとの副作用発現割合
表 2.7.4.7-7 発現時期別：事象名ごとの有害事象発現割合
表 2.7.4.7-8 発現時期別：事象名ごとの副作用発現割合
表 2.7.4.7-9 有害事象（有害事象、副作用）の表示［JR-141-101 試験］
表 2.7.4.7-10 重症度別因果関係別の有害事象［JR-141-101 試験］
表 2.7.4.7-11 重症度別：事象名ごとの有害事象発現割合［JR-141-101 試験］
表 2.7.4.7-12 有害事象（有害事象、副作用）の表示［JR-141-301 試験］
表 2.7.4.7-13 重症度別因果関係別の有害事象［JR-141-301 試験］
表 2.7.4.7-14 重症度別：事象名ごとの有害事象発現割合［JR-141-301 試験］
表 2.7.4.7-15: Table 14.3.6 Incidence of TEAEs by SOC and PT［JR-141-BR21 試験］
表 2.7.4.7-16: Table 14.3.7 Incidence of ADRs by SOC and PT［JR-141-BR21 試験］
表 2.7.4.7-17: Table 14.3.12 Incidence of Serious TEAEs by SOC and PT［JR-141-BR21 試験］
表 2.7.4.7-18 重要な有害事象一覧表［JR-141-101 試験］
表 2.7.4.7-19 重要な有害事象一覧表［JR-141-301 試験］
表 2.7.4.7-20: Table 14.3.14 Incidence of ESI by SOC and PT［JR-141-BR21 試験］
表 2.7.4.7-21 年齢別：事象名ごとの有害事象発現割合［JR-141-301 試験］
表 2.7.4.7-22 既存酵素製剤による治療別：事象名ごとの有害事象発現割合［JR-141-301 試験］
表 2.7.4.7-23 既存酵素製剤による治療別：事象名ごとの副作用発現割合［JR-141-301 試験］
表 2.7.4.7-24 抗 JR-141 抗体発現のシフトテーブル
表 2.7.4.7-25 IAR の有無による抗 JR-141 抗体発現のシフトテーブル

表2.7.4.7-1 JR-141の投与回数［JR-141-301試験］
Analysis set: FAS / SS

Study Site	Subject ID	Start date of JR-141 administration	Last date of JR-141 administration	Number of doses
[redacted]	A-01*	20[redacted]	20[redacted]	52
	A-02*	20[redacted]	20[redacted]	50
	B-01*	20[redacted]	20[redacted]	51
	C-01*	20[redacted]	20[redacted]	51
	D-01*	20[redacted]	20[redacted]	52
	D-02*	20[redacted]	20[redacted]	52
	E-01*	20[redacted]	20[redacted]	15
	E-02*	20[redacted]	20[redacted]	51
	F-01*	20[redacted]	20[redacted]	52
	G-01*	20[redacted]	20[redacted]	50
	G-02*	20[redacted]	20[redacted]	52
	G-03*	20[redacted]	20[redacted]	51
	H-01*	20[redacted]	20[redacted]	52
	H-02*	20[redacted]	20[redacted]	52
	I-01*	20[redacted]	20[redacted]	52
	J-01*	20[redacted]	20[redacted]	52
	K-01*	20[redacted]	20[redacted]	52
	L-01*	20[redacted]	20[redacted]	52
	M-01*	20[redacted]	20[redacted]	52
	M-02*	20[redacted]	20[redacted]	52
	M-03*	20[redacted]	20[redacted]	52
	N-01*	20[redacted]	20[redacted]	51
	O-01*	20[redacted]	20[redacted]	51
	O-02*	20[redacted]	20[redacted]	51
	P-01*	20[redacted]	20[redacted]	52
	Q-01*	20[redacted]	20[redacted]	50
	R-01*	20[redacted]	20[redacted]	47
	S-01*	20[redacted]	20[redacted]	52

＊新薬承認情報提供時に置き換えた

表2.7.4.7-2
Table 14.3.1
Extent to Exposure［JR-141-BR21試験］
Safety Set

	1.0 mg/kg/wk (N=8)	2.0 mg/kg/wk (N=5)	4.0 mg/kg/wk (N=7)
Exposure (day)			
n	8	5	7
Mean(SD)	175.38(2.67)	176.80(0.84)	152.00(63.50)
Median	176.00	177.00	176.00
Min, Max	169.00, 177.00	176.00, 178.00	8.00, 176.00
Cumulative dose (mg)			
n	8	5	7
Mean(SD)	748.12(439.71)	2080.51(1073.86)	3714.36(2628.09)
Median	646.90	1535.60	3247.20
Min, Max	262.60, 1704.40	1062.80, 3697.76	232.80, 7482.20

SD = standard deviation, Min = minimum, Max = maximum.
Note: Exposure(day) = last administration date of the study drug - first administration date of the study drug + 1
Cumulative dose(mg) = sum of all administrated study drug
Data Source: Listing x.

Report Generated by Program: F_14.3.1 Extent to Exposure 01.SAS

表2.7.4.7-3 被験者背景
Analysis set: FAS

		JR-141-101 only	JR-141-101 and JR-141-301	JR-141-301 only		JR-141-BR21 only		All
		Switched	Switched	Naïve	Switched	Naïve	Switched	
Characteristics		N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)
Number of subjects		2	10	3	15	8	12	50
Age (years)	0 to 3 years	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (66.7%)	3 (20.0%)	4 (50.0%)	1 (8.3%)	10 (20.0%)
	4 to 7 years	0 (0.0%)	1 (10.0%)	1 (33.3%)	7 (46.7%)	1 (12.5%)	6 (50.0%)	16 (32.0%)
	8 years and older	2 (100.0%)	9 (90.0%)	0 (0.0%)	5 (33.3%)	3 (37.5%)	5 (41.7%)	24 (48.0%)
	Mean	16.0	13.6	3.0	6.3	15.3	10.4	10.4
	SD	4.2	5.6	2.0	3.0	18.5	10.0	9.8
	Min	13	7	1	1	0	2	0
	Median	16.0	12.5	3.0	6.0	3.5	7.0	7.0
	Max	19	26	5	12	44	37	44
Weight (kg)	Mean	56.35	41.75	17.33	26.18	34.61	35.68	33.60
	SD	19.16	13.58	4.12	11.78	23.77	16.57	17.12
	Min	42.8	22.8	13.0	12.7	11.0	15.1	11.0
	Median	56.35	40.90	17.80	23.40	22.80	29.95	26.75
	Max	69.9	67.6	21.2	57.1	63.6	68.2	69.9
Race	Asian	2 (100.0%)	10 (100.0%)	3 (100.0%)	15 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	30 (60.0%)
	White	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (62.5%)	8 (66.7%)	13 (26.0%)
	Black or African American	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	2 (16.7%)	3 (6.0%)
	American Indian or Alaska Native	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (8.3%)	2 (4.0%)
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Other	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (8.3%)	2 (4.0%)
Duration of ERT (day)	Mean	3438.0	3260.9	--	1288.1	--	1823.8	2069.0
	SD	233.3	1024.8	--	1180.0	--	1354.4	1423.5
	Min	3273	1099	--	272	--	445	272
	Median	3438.0	3869.0	--	967.0	--	1421.0	1575.0
	Max	3603	4073	--	4058	--	5374	5374
Idursulfase-related IAR*1	No	1 (50.0%)	4 (40.0%)	-- (--)	7 (46.7%)	-- (--)	-- (--)	12 (24.0%)
	Yes	1 (50.0%)	6 (60.0%)	-- (--)	8 (53.3%)	-- (--)	-- (--)	15 (30.0%)
Complication	No	2 (100.0%)	2 (20.0%)	2 (66.7%)	7 (46.7%)	1 (12.5%)	1 (8.3%)	15 (30.0%)
	Yes	0 (0.0%)	8 (80.0%)	1 (33.3%)	8 (53.3%)	7 (87.5%)	11 (91.7%)	35 (70.0%)
MPS II-related medical history*1	No	0 (0.0%)	3 (30.0%)	1 (33.3%)	3 (20.0%)	-- (--)	-- (--)	7 (14.0%)
	Yes	2 (100.0%)	7 (70.0%)	2 (66.7%)	12 (80.0%)	-- (--)	-- (--)	23 (46.0%)
MPS II-related intellectual disability	No	1 (50.0%)	3 (30.0%)	0 (0.0%)	5 (33.3%)	4 (50.0%)	2 (16.7%)	15 (30.0%)
	Yes	1 (50.0%)	7 (70.0%)	3 (100.0%)	10 (66.7%)	4 (50.0%)	10 (83.3%)	35 (70.0%)
Disease phenotype*2	Severe	-- (--)	6 (60.0%)	3 (100.0%)	11 (73.3%)	5 (62.5%)	10 (83.3%)	35 (70.0%)
	Attenuated	-- (--)	4 (40.0%)	0 (0.0%)	4 (26.7%)	3 (37.5%)	2 (16.7%)	13 (26.0%)

*1 Exclude subjects that participated in JR-141-BR21 study since no data in this study

*2 Exclude subjects that participated in only JR-141-101 study

表2.7.4.7-4 投与量群別：被験者背景
Analysis set: SS

		1.0 mg/kg/week	2.0 mg/kg/week	4.0 mg/kg/week	All*1
Characteristics		N(%)	N(%)	N(%)	N(%)
Number of subjects		14	39	7	62
Age (years)	0 to 3 years old	2 (14.3%)	6 (15.4%)	2 (28.6%)	10 (16.1%)
	4 to 7 years old	5 (35.7%)	11 (28.2%)	2 (28.6%)	18 (29.0%)
	8 years or older	7 (50.0%)	22 (56.4%)	3 (42.9%)	34 (54.8%)
	Mean	9.9	9.9	17.0	11.9
	SD	7.6	7.2	18.2	11.5
	Min	0	1	2	0
	Median	7.5	8.0	5.0	8.0
	Max	29	37	44	63
Weight (kg)	Mean	35.64	33.20	39.77	35.31
	SD	18.54	14.47	23.39	16.87
	Min	11.0	12.7	15.7	11.0
	Median	28.65	27.00	29.30	29.50
	Max	69.9	68.2	66.0	69.9
Race	Asian	6 (42.9%)	34 (87.2%)	0 (0.0%)	42 (67.7%)
	White	6 (42.9%)	3 (7.7%)	4 (57.1%)	13 (21.0%)
	Black or African American	2 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	3 (4.8%)
	American Indian or Alaska Native	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (28.6%)	2 (3.2%)
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Other	0 (0.0%)	2 (5.1%)	0 (0.0%)	2 (3.2%)
Enzyme replacement therapy before the study	No [Naïve]	2 (14.3%)	4 (10.3%)	5 (71.4%)	11 (17.7%)
	Yes [Switched]	12 (85.7%)	35 (89.7%)	2 (28.6%)	51 (82.3%)
Duration of ERT (day)	Mean	2005.7	2308.4	1783.5	2265.5
	SD	1224.7	1443.8	1388.1	1371.0
	Min	445	272	802	272
	Median	1980.5	2235.0	1783.5	2235.0
	Max	3576	5374	2765	5374
Idursulfase-related IAR*2	No	3 (21.4%)	13 (33.3%)	-- (--)	17 (27.4%)
	Yes	3 (21.4%)	18 (46.2%)	-- (--)	22 (35.5%)
Complication	No	3 (21.4%)	13 (33.3%)	1 (14.3%)	18 (29.0%)
	Yes	11 (78.6%)	26 (66.7%)	6 (85.7%)	44 (71.0%)
MPS II-related medical history*2	No	1 (7.1%)	10 (25.6%)	-- (--)	11 (17.7%)
	Yes	5 (35.7%)	24 (61.5%)	-- (--)	31 (50.0%)
MPS II-related intellectual disability	No	5 (35.7%)	11 (28.2%)	3 (42.9%)	21 (33.9%)
	Yes	9 (64.3%)	28 (71.8%)	4 (57.1%)	41 (66.1%)
Disease phenotype*3	Severe	7 (50.0%)	24 (61.5%)	4 (57.1%)	35 (56.5%)
	Attenuated	1 (7.1%)	9 (23.1%)	3 (42.9%)	13 (21.0%)

*1 Include subjects that participated in part 1 of JR-141-101 study

*2 Exclude subjects that participated in JR-141-BR21 study since no data in this study

*3 Exclude subjects that participated in only JR-141-101 study

表2.7.4.7-5 投与量群別：事象名ごとの有害事象発現割合
Analysis set: SS

MedDRA/J Ver.22.0

	JR-141-101/JR-141-301/JR-141-BR21								
	1.0 mg/kg/week			2.0 mg/kg/week			4.0 mg/kg/week		
Number of subjects	14			39			7		
Number of subjects expressed adverse events	13			36			7		
Proportion of subjects expressed adverse events(%)	92.9			92.3			100.0		
Number of adverse events	84			375			98		
Adverse events SOC(System Organ Class) PT(Preferred Terms)	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events
感染症および寄生虫症	8	57.1	28	31	79.5	106	5	71.4	23
上咽頭炎	0	0.0	0	13	33.3	25	2	28.6	2
咽頭炎	0	0.0	0	11	28.2	18	0	0.0	0
インフルエンザ	2	14.3	4	6	15.4	6	1	14.3	2
上気道感染	4	28.6	8	3	7.7	4	2	28.6	8
胃腸炎	0	0.0	0	7	17.9	13	1	14.3	1
気管支炎	0	0.0	0	5	12.8	6	0	0.0	0
手足口病	0	0.0	0	4	10.3	4	0	0.0	0
外耳炎	1	7.1	1	1	2.6	1	2	28.6	2
急性中耳炎	2	14.3	2	1	2.6	1	1	14.3	1
結膜炎	0	0.0	0	3	7.7	4	0	0.0	0
膿痂疹	1	7.1	1	2	5.1	3	0	0.0	0
鼻炎	0	0.0	0	1	2.6	2	2	28.6	2
ウイルス性胃腸炎	0	0.0	0	2	5.1	2	0	0.0	0
中耳炎	1	7.1	1	1	2.6	1	0	0.0	0
副鼻腔炎	1	7.1	1	0	0.0	0	1	14.3	1
扁桃炎	0	0.0	0	1	2.6	1	1	14.3	1
レンサ球菌感染	0	0.0	0	2	5.1	2	0	0.0	0
口腔ヘルペス	1	7.1	1	1	2.6	2	0	0.0	0
蜂巣炎	1	7.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
感染性皮膚炎	0	0.0	0	1	2.6	1	0	0.0	0
耳感染	1	7.1	2	0	0.0	0	0	0.0	0
伝染性紅斑	0	0.0	0	1	2.6	1	0	0.0	0
伝染性単核症	0	0.0	0	0	0.0	0	1	14.3	1
慢性中耳炎	0	0.0	0	0	0.0	0	1	14.3	2
爪囲炎	0	0.0	0	1	2.6	1	0	0.0	0
レンサ球菌性咽頭炎	0	0.0	0	1	2.6	1	0	0.0	0
膿疱性皮疹	1	7.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
皮膚感染	1	7.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
ウイルス性咽頭炎	0	0.0	0	1	2.6	1	0	0.0	0
歯感染	1	7.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
肛門膿瘍	0	0.0	0	1	2.6	1	0	0.0	0
感染性腸炎	0	0.0	0	1	2.6	1	0	0.0	0
アデノウイルス感染	0	0.0	0	1	2.6	1	0	0.0	0
肺感染	1	7.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
RSウイルス感染	0	0.0	0	1	2.6	1	0	0.0	0
細菌性結膜炎	1	7.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
細菌性扁桃炎	0	0.0	0	1	2.6	1	0	0.0	0
処置後感染	0	0.0	0	1	2.6	1	0	0.0	0
カンジダ感染	1	7.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
血液およびリンパ系障害	3	21.4	3	1	2.6	2	1	14.3	3
脾腫	1	7.1	1	0	0.0	0	1	14.3	1
貧血	0	0.0	0	1	2.6	2	0	0.0	0
好酸球増加症	1	7.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
鉄欠乏性貧血	1	7.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
リンパ節症	0	0.0	0	0	0.0	0	1	14.3	1
小球性貧血	0	0.0	0	0	0.0	0	1	14.3	1
免疫系障害	0	0.0	0	1	2.6	1	1	14.3	1
アナフィラキシー反応	0	0.0	0	0	0.0	0	1	14.3	1
季節性アレルギー	0	0.0	0	1	2.6	1	0	0.0	0
精神障害	2	14.3	2	3	7.7	3	0	0.0	0
不眠症	1	7.1	1	1	2.6	1	0	0.0	0
激越	0	0.0	0	1	2.6	1	0	0.0	0
譫妄	1	7.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
言葉もれ	0	0.0	0	1	2.6	1	0	0.0	0

表2.7.4.7-5 投与量群別：事象名ごとの有害事象発現割合
Analysis set: SS

MedDRA/J Ver.22.0

	JR-141-101/JR-141-301/JR-141-BR21								
	1.0 mg/kg/week			2.0 mg/kg/week			4.0 mg/kg/week		
Number of subjects	14			39			7		
Number of subjects expressed adverse events	13			36			7		
Proportion of subjects expressed adverse events(%)	92.9			92.3			100.0		
Number of adverse events	84			375			98		
Adverse events SOC(System Organ Class) PT(Preferred Terms)	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events
神経系障害	3	21.4	7	8	20.5	32	4	57.1	5
頭痛	1	7.1	5	2	5.1	15	1	14.3	1
傾眠	1	7.1	1	1	2.6	1	1	14.3	1
てんかん	0	0.0	0	2	5.1	2	0	0.0	0
痙攣発作	0	0.0	0	2	5.1	5	0	0.0	0
灼熱感	0	0.0	0	0	0.0	0	1	14.3	1
手根管症候群	0	0.0	0	1	2.6	1	0	0.0	0
浮動性めまい	0	0.0	0	1	2.6	1	0	0.0	0
熱性痙攣	1	7.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
嗜眠	0	0.0	0	1	2.6	1	0	0.0	0
精神運動亢進	0	0.0	0	1	2.6	2	0	0.0	0
てんかん重積状態	0	0.0	0	1	2.6	1	0	0.0	0
失神	0	0.0	0	1	2.6	1	0	0.0	0
振戦	0	0.0	0	0	0.0	0	1	14.3	2
起立不耐性	0	0.0	0	1	2.6	1	0	0.0	0
低酸素性虚血性脳症	0	0.0	0	1	2.6	1	0	0.0	0
眼障害	0	0.0	0	2	5.1	7	0	0.0	0
アレルギー性結膜炎	0	0.0	0	2	5.1	7	0	0.0	0
耳および迷路障害	2	14.3	3	4	10.3	5	2	28.6	2
耳痛	1	7.1	1	0	0.0	0	1	14.3	1
耳漏	0	0.0	0	2	5.1	3	0	0.0	0
耳垢分泌過多	1	7.1	1	0	0.0	0	1	14.3	1
乗物酔い	0	0.0	0	1	2.6	1	0	0.0	0
聴力低下	0	0.0	0	1	2.6	1	0	0.0	0
内耳障害	1	7.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7	50.0	10	17	43.6	35	5	71.4	5
上気道の炎症	2	14.3	3	12	30.8	22	0	0.0	0
アレルギー性鼻炎	0	0.0	0	5	12.8	7	0	0.0	0
喘息クリーゼ	2	14.3	2	0	0.0	0	2	28.6	2
咳嗽	0	0.0	0	2	5.1	2	0	0.0	0
呼吸障害	2	14.3	3	0	0.0	0	0	0.0	0
急性呼吸不全	0	0.0	0	1	2.6	1	0	0.0	0
喘息	0	0.0	0	1	2.6	1	0	0.0	0
鼻出血	0	0.0	0	1	2.6	1	0	0.0	0
誤嚥性肺炎	0	0.0	0	1	2.6	1	0	0.0	0
呼吸停止	0	0.0	0	0	0.0	0	1	14.3	1
鼻漏	1	7.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
咽喉刺激感	1	7.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
扁桃結石	0	0.0	0	0	0.0	0	1	14.3	1
口腔咽頭痛	0	0.0	0	0	0.0	0	1	14.3	1
胃腸障害	2	14.3	4	18	46.2	32	5	71.4	17
嘔吐	1	7.1	1	7	17.9	7	3	42.9	7
下痢	1	7.1	1	5	12.8	6	2	28.6	2
悪心	1	7.1	1	4	10.3	4	2	28.6	2
腹痛	0	0.0	0	1	2.6	1	1	14.3	1
便秘	0	0.0	0	2	5.1	2	0	0.0	0
齲歯	1	7.1	1	1	2.6	1	0	0.0	0
嚥下障害	0	0.0	0	2	5.1	2	0	0.0	0
口内炎	0	0.0	0	1	2.6	1	1	14.3	1
軟便	0	0.0	0	2	5.1	2	0	0.0	0
下腹部痛	0	0.0	0	1	2.6	1	0	0.0	0
上腹部痛	0	0.0	0	0	0.0	0	1	14.3	2
口唇炎	0	0.0	0	1	2.6	1	0	0.0	0
腸炎	0	0.0	0	1	2.6	2	0	0.0	0
胃炎	0	0.0	0	0	0.0	0	1	14.3	1
舌痛	0	0.0	0	0	0.0	0	1	14.3	1
鼠径ヘルニア	0	0.0	0	1	2.6	1	0	0.0	0
流涎過多	0	0.0	0	1	2.6	1	0	0.0	0

表2.7.4.7-5 投与量群別：事象名ごとの有害事象発現割合
Analysis set: SS

MedDRA/J Ver.22.0

	JR-141-101/JR-141-301/JR-141-BR21								
	1.0 mg/kg/week			2.0 mg/kg/week			4.0 mg/kg/week		
Number of subjects	14			39			7		
Number of subjects expressed adverse events	13			36			7		
Proportion of subjects expressed adverse events(%)	92.9			92.3			100.0		
Number of adverse events	84			375			98		
Adverse events SOC(System Organ Class) PT(Preferred Terms)	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events
肝胆道系障害	1	7.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
肝腫大	1	7.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
皮膚および皮下組織障害	7	50.0	10	18	46.2	50	5	71.4	11
蕁麻疹	1	7.1	1	8	20.5	20	4	57.1	6
発疹	1	7.1	1	4	10.3	8	0	0.0	0
湿疹	0	0.0	0	4	10.3	4	0	0.0	0
皮膚炎	3	21.4	3	0	0.0	0	0	0.0	0
接触皮膚炎	1	7.1	1	1	2.6	1	1	14.3	1
皮膚乾燥	0	0.0	0	2	5.1	3	0	0.0	0
紅斑	0	0.0	0	1	2.6	4	1	14.3	1
汗疹	0	0.0	0	2	5.1	4	0	0.0	0
そう痒症	1	7.1	1	1	2.6	1	0	0.0	0
ざ瘡	0	0.0	0	1	2.6	1	0	0.0	0
脱毛症	0	0.0	0	0	0.0	0	1	14.3	1
水疱	0	0.0	0	1	2.6	1	0	0.0	0
ざ瘡様皮膚炎	1	7.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
アトピー性皮膚炎	0	0.0	0	1	2.6	1	0	0.0	0
異汗性湿疹	0	0.0	0	1	2.6	1	0	0.0	0
皮下出血	0	0.0	0	1	2.6	1	0	0.0	0
多汗症	0	0.0	0	0	0.0	0	1	14.3	1
粃糠疹	1	7.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
睫毛眉毛脱落症	0	0.0	0	0	0.0	0	1	14.3	1
皮膚局面	1	7.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0.0	0	1	2.6	1	1	14.3	4
関節痛	0	0.0	0	0	0.0	0	1	14.3	1
四肢痛	0	0.0	0	1	2.6	1	0	0.0	0
筋骨格系胸痛	0	0.0	0	0	0.0	0	1	14.3	3
腎および尿路障害	0	0.0	0	1	2.6	1	0	0.0	0
尿失禁	0	0.0	0	1	2.6	1	0	0.0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0.0	0	1	2.6	1	1	14.3	1
包茎	0	0.0	0	1	2.6	1	1	14.3	1
一般・全身障害および投与部位の状態	6	42.9	9	18	46.2	68	4	57.1	13
発熱	3	21.4	3	17	43.6	58	3	42.9	9
悪寒	1	7.1	1	2	5.1	2	0	0.0	0
活動性低下	0	0.0	0	2	5.1	2	0	0.0	0
疼痛	1	7.1	2	0	0.0	0	1	14.3	1
注入部位血管外漏出	1	7.1	1	0	0.0	0	1	14.3	1
疲労	0	0.0	0	1	2.6	5	0	0.0	0
末梢性浮腫	0	0.0	0	0	0.0	0	1	14.3	1
末梢腫脹	0	0.0	0	1	2.6	1	0	0.0	0
ヘルニア痛	1	7.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
注入部位蕁麻疹	0	0.0	0	0	0.0	0	1	14.3	1
血管穿刺部位腫脹	1	7.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
臨床検査	4	28.6	5	9	23.1	9	3	42.9	3
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	7.1	1	2	5.1	2	0	0.0	0
体温上昇	0	0.0	0	0	0.0	0	2	28.6	2
尿中白血球エステラーゼ陽性	1	7.1	1	0	0.0	0	1	14.3	1
尿中蛋白陽性	1	7.1	1	1	2.6	1	0	0.0	0
血中鉄減少	0	0.0	0	1	2.6	1	0	0.0	0
心電図QT延長	0	0.0	0	1	2.6	1	0	0.0	0
尿中血陽性	0	0.0	0	1	2.6	1	0	0.0	0
ハプトグロビン減少	1	7.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
眼圧上昇	0	0.0	0	1	2.6	1	0	0.0	0
酸素飽和度低下	0	0.0	0	1	2.6	1	0	0.0	0
不飽和鉄結合能減少	0	0.0	0	1	2.6	1	0	0.0	0
ポリメラーゼ連鎖反応陽性	1	7.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0

表2.7.4.7-5 投与量群別：事象名ごとの有害事象発現割合
Analysis set: SS

MedDRA/J Ver.22.0

	JR-141-101/JR-141-301/JR-141-BR21								
	1.0 mg/kg/week			2.0 mg/kg/week			4.0 mg/kg/week		
Number of subjects	14			39			7		
Number of subjects expressed adverse events	13			36			7		
Proportion of subjects expressed adverse events(%)	92.9			92.3			100.0		
Number of adverse events	84			375			98		
Adverse events SOC(System Organ Class) PT(Preferred Terms)	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events
傷害、中毒および処置合併症	2	14.3	2	15	38.5	22	5	71.4	10
皮膚擦過傷	0	0.0	0	6	15.4	8	0	0.0	0
挫傷	0	0.0	0	4	10.3	6	0	0.0	0
注入に伴う反応	1	7.1	1	1	2.6	2	2	28.6	6
頭蓋脳損傷	1	7.1	1	0	0.0	0	1	14.3	1
節足動物刺傷	0	0.0	0	1	2.6	1	0	0.0	0
第2度熱傷	0	0.0	0	1	2.6	1	0	0.0	0
異物誤嚥	0	0.0	0	0	0.0	0	1	14.3	1
頭部損傷	0	0.0	0	0	0.0	0	1	14.3	1
引っかき傷	0	0.0	0	1	2.6	1	0	0.0	0
硬膜下血腫	0	0.0	0	1	2.6	1	0	0.0	0
創傷	0	0.0	0	1	2.6	1	0	0.0	0
皮膚裂傷	0	0.0	0	1	2.6	1	0	0.0	0
各種物質毒性	0	0.0	0	0	0.0	0	1	14.3	1

表2.7.4.7-6 投与量群別：事象名ごとの副作用発現割合
Analysis set: SS

MedDRA/J Ver.22.0

	JR-141-101/JR-141-301/JR-141-BR21								
	1.0 mg/kg/week			2.0 mg/kg/week			4.0 mg/kg/week		
Number of subjects	14			39			7		
Number of subjects expressed adverse drug reactions	7			19			6		
Proportion of subjects expressed adverse drug reactions(%)	50.0			48.7			85.7		
Number of adverse drug reactions	13			65			35		
Adverse drug reactions SOC(System Organ Class) PT(Preferred Terms)	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events
免疫系障害	0	0.0	0	0	0.0	0	1	14.3	1
アナフィラキシー反応	0	0.0	0	0	0.0	0	1	14.3	1
精神障害	1	7.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
譫妄	1	7.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
神経系障害	2	14.3	2	1	2.6	9	2	28.6	3
頭痛	1	7.1	1	1	2.6	7	0	0.0	0
灼熱感	0	0.0	0	0	0.0	0	1	14.3	1
浮動性めまい	0	0.0	0	1	2.6	1	0	0.0	0
傾眠	1	7.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
失神	0	0.0	0	1	2.6	1	0	0.0	0
振戦	0	0.0	0	0	0.0	0	1	14.3	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	7.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
咽喉刺激感	1	7.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
胃腸障害	1	7.1	2	0	0.0	0	3	42.9	7
悪心	1	7.1	1	0	0.0	0	2	28.6	2
嘔吐	1	7.1	1	0	0.0	0	2	28.6	5
皮膚および皮下組織障害	3	21.4	3	5	12.8	13	5	71.4	7
蕁麻疹	1	7.1	1	4	10.3	5	4	57.1	5
紅斑	0	0.0	0	1	2.6	4	1	14.3	1
ざ瘡様皮膚炎	1	7.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
多汗症	0	0.0	0	0	0.0	0	1	14.3	1
発疹	0	0.0	0	1	2.6	4	0	0.0	0
皮膚局面	1	7.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1	7.1	2	13	33.3	40	4	57.1	9
発熱	1	7.1	1	13	33.3	33	3	42.9	7
悪寒	1	7.1	1	2	5.1	2	0	0.0	0
疲労	0	0.0	0	1	2.6	5	0	0.0	0
疼痛	0	0.0	0	0	0.0	0	1	14.3	1
注入部位蕁麻疹	0	0.0	0	0	0.0	0	1	14.3	1
臨床検査	1	7.1	1	1	2.6	1	2	28.6	2
体温上昇	0	0.0	0	0	0.0	0	2	28.6	2
心電図QT延長	0	0.0	0	1	2.6	1	0	0.0	0
ハプトグロビン減少	1	7.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
傷害、中毒および処置合併症	1	7.1	1	1	2.6	2	2	28.6	6
注入に伴う反応	1	7.1	1	1	2.6	2	2	28.6	6

表2.7.4.7-7 発現時期別：事象名ごとの有害事象発現割合
Analysis set: SS

MedDRA/J Ver.22.0

Period which AE occurred (week)	1<= <5			5<= <9			9<= <13			13<= <26			26<= <39			39<= <53		
Number of subjects	62			47			47			47			27			27		
Number of subjects expressed adverse events	44			30			23			42			23			24		
Proportion of subjects expressed adverse events(%)	71.0			63.8			48.9			89.4			85.2			88.9		
Number of adverse events	104			90			37			171			81			79		
Adverse events SOC(System Organ Class) PT(Preferred Terms)	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events
感染症および寄生虫症	9	14.5	10	17	36.2	24	13	27.7	17	34	72.3	67	13	48.1	21	13	48.1	19
上咽頭炎	3	4.8	3	2	4.3	2	0	0.0	0	8	17.0	9	5	18.5	7	5	18.5	7
咽頭炎	2	3.2	2	2	4.3	2	1	2.1	1	6	12.8	6	3	11.1	3	3	11.1	4
インフルエンザ	1	1.6	1	2	4.3	2	2	4.3	2	6	12.8	6	0	0.0	0	1	3.7	1
上気道感染	1	1.6	1	4	8.5	4	3	6.4	3	6	12.8	11	0	0.0	0	1	3.7	1
胃腸炎	1	1.6	1	4	8.5	4	1	2.1	1	3	6.4	4	4	14.8	4	0	0.0	0
気管支炎	1	1.6	1	0	0.0	0	1	2.1	1	2	4.3	3	1	3.7	1	0	0.0	0
手足口病	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	2	4.3	2	2	7.4	2	0	0.0	0
外耳炎	0	0.0	0	2	4.3	2	0	0.0	0	2	4.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0
急性中耳炎	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	4	8.5	4	0	0.0	0	0	0.0	0
結膜炎	0	0.0	0	0	0.0	0	3	6.4	3	1	2.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
膿痂疹	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	2	4.3	2	0	0.0	0	1	3.7	2
鼻炎	0	0.0	0	0	0.0	0	1	2.1	1	2	4.3	2	1	3.7	1	0	0.0	0
ウイルス性胃腸炎	0	0.0	0	0	0.0	0	1	2.1	1	0	0.0	0	1	3.7	1	0	0.0	0
中耳炎	0	0.0	0	1	2.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	3.7	1
副鼻腔炎	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	2	4.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0
扁桃炎	1	1.6	1	1	2.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
レンサ球菌感染	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	3.7	1	1	3.7	1
口腔ヘルペス	0	0.0	0	1	2.1	1	0	0.0	0	1	2.1	2	0	0.0	0	0	0.0	0
蜂巣炎	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	2.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
感染性皮膚炎	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	3.7	1
耳感染	0	0.0	0	1	2.1	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
伝染性紅斑	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	3.7	1	0	0.0	0
伝染性単核症	0	0.0	0	1	2.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
慢性中耳炎	0	0.0	0	0	0.0	0	1	2.1	1	1	2.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
爪囲炎	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	2.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
レンサ球菌性咽頭炎	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	2.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
膿疱性皮疹	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	2.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
皮膚感染	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	2.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
ウイルス性咽頭炎	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	2.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
歯感染	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	2.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
肛門膿瘍	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	2.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
感染性腸炎	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	3.7	1
アデノウイルス感染	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	2.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
肺感染	0	0.0	0	1	2.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
RSウイルス感染	0	0.0	0	0	0.0	0	1	2.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
細菌性結膜炎	0	0.0	0	0	0.0	0	1	2.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
細菌性扁桃炎	0	0.0	0	0	0.0	0	1	2.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
処置後感染	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	2.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
カンジダ感染	0	0.0	0	1	2.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0

表2.7.4.7-7 発現時期別：事象名ごとの有害事象発現割合
Analysis set: SS

MedDRA/J Ver.22.0

Period which AE occurred (week)	1<= <5			5<= <9			9<= <13			13<= <26			26<= <39			39<= <53		
Number of subjects	62			47			47			47			27			27		
Number of subjects expressed adverse events	44			30			23			42			23			24		
Proportion of subjects expressed adverse events(%)	71.0			63.8			48.9			89.4			85.2			88.9		
Number of adverse events	104			90			37			171			81			79		
Adverse events SOC(System Organ Class) PT(Preferred Terms)	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events
血液およびリンパ系障害	2	3.2	3	1	2.1	1	1	2.1	1	2	4.3	2	0	0.0	0	1	3.7	1
脾腫	1	1.6	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	2.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
貧血	1	1.6	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	3.7	1
好酸球増加症	0	0.0	0	0	0.0	0	1	2.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
鉄欠乏性貧血	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	2.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
リンパ節症	1	1.6	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
小球性貧血	0	0.0	0	1	2.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
免疫系障害	0	0.0	0	0	0.0	0	1	2.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	3.7	1
アナフィラキシー反応	0	0.0	0	0	0.0	0	1	2.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
季節性アレルギー	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	3.7	1
精神障害	1	1.6	1	0	0.0	0	0	0.0	0	2	4.3	2	0	0.0	0	2	7.4	2
不眠症	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	2.1	1	0	0.0	0	1	3.7	1
激越	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	2.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
譫妄	1	1.6	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
言葉もれ	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	3.7	1
神経系障害	8	12.9	13	3	6.4	5	3	6.4	3	8	17.0	12	2	7.4	4	3	11.1	7
頭痛	4	6.5	5	2	4.3	4	1	2.1	1	2	4.3	4	1	3.7	3	1	3.7	4
傾眠	1	1.6	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	2.1	1	0	0.0	0	1	3.7	1
てんかん	1	1.6	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	3.7	1	0	0.0	0
痙攣発作	1	1.6	1	0	0.0	0	1	2.1	1	2	4.3	3	0	0.0	0	0	0.0	0
灼熱感	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	2.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
手根管症候群	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	3.7	1
浮動性めまい	1	1.6	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
熱性痙攣	0	0.0	0	0	0.0	0	1	2.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
嗜眠	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	2.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
精神運動亢進	1	1.6	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
てんかん重積状態	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	3.7	1
失神	1	1.6	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
振戦	1	1.6	1	1	2.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
起立不耐性	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	2.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
低酸素性虚血性脳症	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	2.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
眼障害	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	2.1	2	2	7.4	3	1	3.7	2
アレルギー性結膜炎	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	2.1	2	2	7.4	3	1	3.7	2
耳および迷路障害	0	0.0	0	1	2.1	1	0	0.0	0	4	8.5	5	1	3.7	1	2	7.4	3
耳痛	0	0.0	0	1	2.1	1	0	0.0	0	1	2.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
耳漏	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	2.1	1	0	0.0	0	1	3.7	2
耳垢分泌過多	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	2	4.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0
乗物酔い	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	3.7	1	0	0.0	0
聴力低下	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	3.7	1
内耳障害	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	2.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0

表2.7.4.7-7 発現時期別：事象名ごとの有害事象発現割合
Analysis set: SS

MedDRA/J Ver.22.0

Period which AE occurred (week)	1<= <5			5<= <9			9<= <13			13<= <26			26<= <39			39<= <53		
Number of subjects	62			47			47			47			27			27		
Number of subjects expressed adverse events	44			30			23			42			23			24		
Proportion of subjects expressed adverse events(%)	71.0			63.8			48.9			89.4			85.2			88.9		
Number of adverse events	104			90			37			171			81			79		
Adverse events SOC(System Organ Class) PT(Preferred Terms)	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9	14.5	11	4	8.5	6	2	4.3	2	14	29.8	15	6	22.2	7	8	29.6	9
上気道の炎症	5	8.1	7	2	4.3	2	0	0.0	0	4	8.5	4	4	14.8	5	7	25.9	7
アレルギー性鼻炎	0	0.0	0	0	0.0	0	2	4.3	2	3	6.4	3	1	3.7	1	1	3.7	1
喘息クリーゼ	0	0.0	0	2	4.3	2	0	0.0	0	2	4.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0
咳嗽	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	2.1	1	1	3.7	1	0	0.0	0
呼吸障害	0	0.0	0	1	2.1	2	0	0.0	0	1	2.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
急性呼吸不全	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	2.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
喘息	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	2.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
鼻出血	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	2.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
誤嚥性肺炎	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	3.7	1
呼吸停止	1	1.6	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
鼻漏	1	1.6	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
咽喉刺激感	1	1.6	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
扁桃結石	1	1.6	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
口腔咽頭痛	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	2.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
胃腸障害	7	11.3	8	8	17.0	14	1	2.1	1	9	19.1	11	9	33.3	12	5	18.5	7
嘔吐	2	3.2	2	3	6.4	5	0	0.0	0	2	4.3	2	5	18.5	5	1	3.7	1
下痢	2	3.2	2	1	2.1	1	0	0.0	0	1	2.1	1	2	7.4	2	3	11.1	3
悪心	1	1.6	1	2	4.3	2	0	0.0	0	1	2.1	1	3	11.1	3	0	0.0	0
腹痛	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	2.1	1	0	0.0	0	1	3.7	1
便秘	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	2.1	1	1	3.7	1	0	0.0	0
齲歯	0	0.0	0	1	2.1	1	0	0.0	0	1	2.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
嚥下障害	1	1.6	1	1	2.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
口内炎	0	0.0	0	0	0.0	0	1	2.1	1	1	2.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
軟便	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	2.1	1	0	0.0	0	1	3.7	1
下腹部痛	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	3.7	1	0	0.0	0
上腹部痛	1	1.6	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	2.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
口唇炎	0	0.0	0	1	2.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
腸炎	0	0.0	0	1	2.1	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
胃炎	0	0.0	0	1	2.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
舌痛	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	2.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
鼠径ヘルニア	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	3.7	1
流涎過多	1	1.6	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
肝胆道系障害	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	2.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
肝腫大	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	2.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0

表2.7.4.7-7 発現時期別：事象名ごとの有害事象発現割合
Analysis set: SS

MedDRA/J Ver.22.0

Period which AE occurred (week)	1<= <5			5<= <9			9<= <13			13<= <26			26<= <39			39<= <53		
Number of subjects	62			47			47			47			27			27		
Number of subjects expressed adverse events	44			30			23			42			23			24		
Proportion of subjects expressed adverse events(%)	71.0			63.8			48.9			89.4			85.2			88.9		
Number of adverse events	104			90			37			171			81			79		
Adverse events SOC(System Organ Class) PT(Preferred Terms)	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events
皮膚および皮下組織障害	13	21.0	15	5	10.6	5	3	6.4	3	13	27.7	21	10	37.0	19	6	22.2	10
蕁麻疹	6	9.7	7	2	4.3	2	0	0.0	0	3	6.4	4	5	18.5	9	2	7.4	5
発疹	1	1.6	1	1	2.1	1	1	2.1	1	1	2.1	3	2	7.4	2	1	3.7	1
湿疹	0	0.0	0	0	0.0	0	1	2.1	1	2	4.3	2	1	3.7	1	0	0.0	0
皮膚炎	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	3	6.4	3	0	0.0	0	0	0.0	0
接触皮膚炎	1	1.6	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	2.1	1	1	3.7	1	0	0.0	0
紅斑	1	1.6	2	1	2.1	1	0	0.0	0	1	2.1	3	1	3.7	1	0	0.0	0
皮膚乾燥	0	0.0	0	1	2.1	1	0	0.0	0	1	2.1	1	1	3.7	1	0	0.0	0
汗疹	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	2	7.4	2	1	3.7	2
そう痒症	0	0.0	0	0	0.0	0	1	2.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	3.7	1
ざ瘡	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	2.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
脱毛症	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	2.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
水疱	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	3.7	1	0	0.0	0
ざ瘡様皮膚炎	1	1.6	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
アトピー性皮膚炎	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	3.7	1
異汗性湿疹	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	3.7	1	0	0.0	0
皮下出血	1	1.6	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
多汗症	1	1.6	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
粃糠疹	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	2.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
睫毛眉毛脱落症	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	2.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
皮膚局面	1	1.6	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0.0	0	1	2.1	1	0	0.0	0	1	2.1	3	1	3.7	1	0	0.0	0
関節痛	0	0.0	0	1	2.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
四肢痛	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	3.7	1	0	0.0	0
筋骨格系胸痛	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	2.1	3	0	0.0	0	0	0.0	0
腎および尿路障害	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	2.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
尿失禁	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	2.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	1	1.6	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	2.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
包茎	1	1.6	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	2.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0

表2.7.4.7-7 発現時期別：事象名ごとの有害事象発現割合
Analysis set: SS

MedDRA/J Ver.22.0

Period which AE occurred (week)	1<= <5			5<= <9			9<= <13			13<= <26			26<= <39			39<= <53		
Number of subjects	62			47			47			47			27			27		
Number of subjects expressed adverse events	44			30			23			42			23			24		
Proportion of subjects expressed adverse events(%)	71.0			63.8			48.9			89.4			85.2			88.9		
Number of adverse events	104			90			37			171			81			79		
Adverse events SOC(System Organ Class) PT(Preferred Terms)	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events
一般・全身障害および投与部位の状態	20	32.3	33	12	25.5	20	4	8.5	8	8	17.0	15	3	11.1	5	4	14.8	10
発熱	16	25.8	25	10	21.3	14	4	8.5	8	5	10.6	10	3	11.1	4	4	14.8	10
悪寒	0	0.0	0	2	4.3	2	0	0.0	0	1	2.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
活動性低下	2	3.2	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
疼痛	0	0.0	0	1	2.1	2	0	0.0	0	1	2.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
注入部位血管外漏出	2	3.2	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
疲労	1	1.6	3	1	2.1	1	0	0.0	0	1	2.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
末梢性浮腫	0	0.0	0	1	2.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
末梢腫脹	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	3.7	1	0	0.0	0
ヘルニア痛	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	2.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
注入部位蕁麻疹	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	2.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
血管穿刺部位腫脹	1	1.6	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
臨床検査	4	6.5	4	5	10.6	6	0	0.0	0	4	8.5	4	0	0.0	0	4	14.8	4
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0.0	0	2	4.3	2	0	0.0	0	1	2.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
体温上昇	0	0.0	0	2	4.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
尿中白血球エステラーゼ陽性	1	1.6	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	2.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
尿中蛋白陽性	0	0.0	0	1	2.1	1	0	0.0	0	1	2.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
血中ビリルビン増加	1	1.6	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
血中鉄減少	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	3.7	1
心電図QT延長	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	3.7	1
尿中血陽性	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	2.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
ハプトグロビン減少	1	1.6	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
眼圧上昇	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	3.7	1
酸素飽和度低下	1	1.6	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
不飽和鉄結合能減少	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	3.7	1
ポリメラーゼ連鎖反応陽性	0	0.0	0	1	2.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
傷害、中毒および処置合併症	4	6.5	5	6	12.8	7	1	2.1	1	8	17.0	9	7	25.9	8	4	14.8	4
皮膚擦過傷	1	1.6	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	2.1	1	4	14.8	4	2	7.4	2
挫傷	0	0.0	0	2	4.3	2	0	0.0	0	2	4.3	2	1	3.7	1	1	3.7	1
注入に伴う反応	2	3.2	3	3	6.4	4	0	0.0	0	1	2.1	2	0	0.0	0	0	0.0	0
頭蓋脳損傷	1	1.6	1	1	2.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
節足動物刺傷	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	2.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
第2度熱傷	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	3.7	1	0	0.0	0
異物誤嚥	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	2.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
頭部損傷	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	2.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
引っかき傷	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	3.7	1
硬膜下血腫	0	0.0	0	0	0.0	0	1	2.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
創傷	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	3.7	1	0	0.0	0
皮膚裂傷	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	3.7	1	0	0.0	0
各種物質毒性	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	2.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0

表2.7.4.7-8 発現時期別：事象名ごとの副作用発現割合
Analysis set: SS

MedDRA/J Ver.22.0

Period which ADR occurred (week)	1<= <5			5<= <9			9<= <13			13<= <26			26<= <39			39<= <53		
Number of subjects	62			47			47			47			27			27		
Number of subjects expressed adverse drug reactions	23			13			5			7			4			2		
Proportion of subjects expressed adverse drug reactions(%)	37.1			27.7			10.6			14.9			14.8			7.4		
Number of adverse drug reactions	46			35			8			20			5			2		
Adverse drug reactions SOC(System Organ Class) PT(Preferred Terms)	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events
免疫系障害	0	0.0	0	0	0.0	0	1	2.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
アナフィラキシー反応	0	0.0	0	0	0.0	0	1	2.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
精神障害	1	1.6	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
譫妄	1	1.6	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
神経系障害	3	4.8	6	3	6.4	5	0	0.0	0	2	4.3	3	0	0.0	0	0	0.0	0
頭痛	1	1.6	2	2	4.3	4	0	0.0	0	1	2.1	2	0	0.0	0	0	0.0	0
灼熱感	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	2.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
浮動性めまい	1	1.6	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
傾眠	1	1.6	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
失神	1	1.6	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
振戦	1	1.6	1	1	2.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1.6	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
咽喉刺激感	1	1.6	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
胃腸障害	2	3.2	2	2	4.3	6	0	0.0	0	1	2.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
悪心	0	0.0	0	2	4.3	2	0	0.0	0	1	2.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
嘔吐	2	3.2	2	2	4.3	4	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
皮膚および皮下組織障害	10	16.1	12	3	6.4	3	0	0.0	0	2	4.3	7	2	7.4	3	0	0.0	0
蕁麻疹	6	9.7	7	2	4.3	2	0	0.0	0	1	2.1	1	1	3.7	1	0	0.0	0
紅斑	1	1.6	2	1	2.1	1	0	0.0	0	1	2.1	3	1	3.7	1	0	0.0	0
ざ瘡様皮膚炎	1	1.6	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
多汗症	1	1.6	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
発疹	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	2.1	3	1	3.7	1	0	0.0	0
皮膚局面	1	1.6	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	10	16.1	20	9	19.1	15	4	8.5	7	5	10.6	7	2	7.4	2	1	3.7	1
発熱	10	16.1	17	8	17.0	12	4	8.5	7	3	6.4	3	2	7.4	2	1	3.7	1
悪寒	0	0.0	0	2	4.3	2	0	0.0	0	1	2.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
疲労	1	1.6	3	1	2.1	1	0	0.0	0	1	2.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
疼痛	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	2.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
注入部位蕁麻疹	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	2.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
臨床検査	1	1.6	1	2	4.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	3.7	1
体温上昇	0	0.0	0	2	4.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
心電図QT延長	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	3.7	1
ハプトグロビン減少	1	1.6	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
傷害、中毒および処置合併症	2	3.2	3	3	6.4	4	0	0.0	0	1	2.1	2	0	0.0	0	0	0.0	0
注入に伴う反応	2	3.2	3	3	6.4	4	0	0.0	0	1	2.1	2	0	0.0	0	0	0.0	0

表2.7.4.7-9 有害事象（有害事象、副作用）の表示［JR-141-101試験］
解析対象：安全性解析対象集団

MedDRA Ver.20.1

	Part 1					
	Adverse events			Adverse drug reactions		
Total N	2			2		
Number of subjects expressed adverse events/reactions	1			1		
Proportion of subjects expressed adverse events/reactions(%)	50.0			50.0		
Number of adverse events/reactions	5			3		
Adverse events SOC(System Organ Class) PT(Prefferd Terms)	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events
感染症および寄生虫症	1	50.0	1	0	0.0	0
上咽頭炎	1	50.0	1	0	0.0	0
精神障害	0	0.0	0	0	0.0	0
譫妄	0	0.0	0	0	0.0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0.0	0	0	0.0	0
上気道の炎症	0	0.0	0	0	0.0	0
咽喉刺激感	0	0.0	0	0	0.0	0
皮膚および皮下組織障害	1	50.0	2	1	50.0	2
蕁麻疹	0	0.0	0	0	0.0	0
紅斑	1	50.0	2	1	50.0	2
発疹	0	0.0	0	0	0.0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1	50.0	1	1	50.0	1
発熱	1	50.0	1	1	50.0	1
血管穿刺部位腫脹	0	0.0	0	0	0.0	0
臨床検査	1	50.0	1	0	0.0	0
血中ビリルビン増加	1	50.0	1	0	0.0	0
ハプトグロビン減少	0	0.0	0	0	0.0	0
酸素飽和度低下	0	0.0	0	0	0.0	0

作成日時：2017/11/15 10:33

表2.7.4.7-9 有害事象（有害事象、副作用）の表示［JR-141-101試験］
解析対象：安全性解析対象集団

MedDRA Ver.20.1

	Part 2 Group L (1.0 mg/kg/week)					
	Adverse events			Adverse drug reactions		
Total N	6			6		
Number of subjects expressed adverse events/reactions	5			3		
Proportion of subjects expressed adverse events/reactions(%)	83.3			50.0		
Number of adverse events/reactions	10			4		
Adverse events SOC(System Organ Class) PT(Prefferd Terms)	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events
感染症および寄生虫症	0	0.0	0	0	0.0	0
上咽頭炎	0	0.0	0	0	0.0	0
精神障害	1	16.7	1	1	16.7	1
譫妄	1	16.7	1	1	16.7	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	50.0	4	1	16.7	1
上気道の炎症	2	33.3	3	0	0.0	0
咽喉刺激感	1	16.7	1	1	16.7	1
皮膚および皮下組織障害	2	33.3	2	1	16.7	1
蕁麻疹	1	16.7	1	1	16.7	1
紅斑	0	0.0	0	0	0.0	0
発疹	1	16.7	1	0	0.0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2	33.3	2	0	0.0	0
発熱	1	16.7	1	0	0.0	0
血管穿刺部位腫脹	1	16.7	1	0	0.0	0
臨床検査	1	16.7	1	1	16.7	1
血中ビリルビン増加	0	0.0	0	0	0.0	0
ハプトグロビン減少	1	16.7	1	1	16.7	1
酸素飽和度低下	0	0.0	0	0	0.0	0

作成日時：2017/11/15 10:33

表2.7.4.7-9 有害事象（有害事象、副作用）の表示［JR-141-101試験］
解析対象：安全性解析対象集団

MedDRA Ver.20.1

	Part 2 Group H (2.0 mg/kg/week)					
	Adverse events			Adverse drug reactions		
Total N	6			6		
Number of subjects expressed adverse events/reactions	3			3		
Proportion of subjects expressed adverse events/reactions(%)	50.0			50.0		
Number of adverse events/reactions	5			4		
Adverse events SOC(System Organ Class) PT(Prefferd Terms)	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events
感染症および寄生虫症	0	0.0	0	0	0.0	0
上咽頭炎	0	0.0	0	0	0.0	0
精神障害	0	0.0	0	0	0.0	0
譫妄	0	0.0	0	0	0.0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0.0	0	0	0.0	0
上気道の炎症	0	0.0	0	0	0.0	0
咽喉刺激感	0	0.0	0	0	0.0	0
皮膚および皮下組織障害	1	16.7	2	1	16.7	2
蕁麻疹	1	16.7	2	1	16.7	2
紅斑	0	0.0	0	0	0.0	0
発疹	0	0.0	0	0	0.0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2	33.3	2	2	33.3	2
発熱	2	33.3	2	2	33.3	2
血管穿刺部位腫脹	0	0.0	0	0	0.0	0
臨床検査	1	16.7	1	0	0.0	0
血中ビリルビン増加	0	0.0	0	0	0.0	0
ハプトグロビン減少	0	0.0	0	0	0.0	0
酸素飽和度低下	1	16.7	1	0	0.0	0

作成日時：2017/11/15 10:33

表2.7.4.7-10 重症度別因果関係別の有害事象［JR-141-101試験］
解析対象：安全性解析対象集団

Number of adverse events											
Total N		20									
Part		Part 1			Part 2: Group L (1.0 mg/kg/week)			Part 2: Group H (2.0 mg/kg/week)			
Severity		Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe	N
Causality	No	2	0	0	6	0	0	1	0	0	9
	Yes	3	0	0	1	2	1	3	1	0	11
N		5	0	0	7	2	1	4	1	0	20

表2.7.4.7-11 重症度別：事象名ごとの有害事象発現割合［JR-141-101試験］
解析対象：安全性解析対象集団

MedDRA Ver.20.1

	Part 1								
Total N	2								
Severity	Mild			Moderate			Severe		
Number of subjects expressed adverse events	1			0			0		
Proportion of subjects expressed adverse events(%)	50.0			0.0			0.0		
Number of adverse events	5			0			0		
Adverse events SOC(System Organ Class) PT(Prefferd Terms)	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events
感染症および寄生虫症	1	50.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0
上咽頭炎	1	50.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0
精神障害	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
譫妄	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
上気道の炎症	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
咽喉刺激感	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
皮膚および皮下組織障害	1	50.0	2	0	0.0	0	0	0.0	0
蕁麻疹	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
紅斑	1	50.0	2	0	0.0	0	0	0.0	0
発疹	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1	50.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0
発熱	1	50.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0
血管穿刺部位腫脹	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
臨床検査	1	50.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0
血中ビリルビン増加	1	50.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0
ハプトグロビン減少	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
酸素飽和度低下	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0

表2.7.4.7-11 重症度別：事象名ごとの有害事象発現割合［JR-141-101試験］
解析対象：安全性解析対象集団

MedDRA Ver.20.1

	Part 2 Group L (1.0 mg/kg/week)								
Total N	6								
Severity	Mild			Moderate			Severe		
Number of subjects expressed adverse events	4			1			1		
Proportion of subjects expressed adverse events(%)	66.7			16.7			16.7		
Number of adverse events	7			2			1		
Adverse events SOC(System Organ Class) PT(Prefferd Terms)	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events
感染症および寄生虫症	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
上咽頭炎	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
精神障害	0	0.0	0	0	0.0	0	1	16.7	1
譫妄	0	0.0	0	0	0.0	0	1	16.7	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	33.3	3	1	16.7	1	0	0.0	0
上気道の炎症	2	33.3	3	0	0.0	0	0	0.0	0
咽喉刺激感	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0
皮膚および皮下組織障害	1	16.7	1	1	16.7	1	0	0.0	0
蕁麻疹	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0
紅斑	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
発疹	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2	33.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0
発熱	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0
血管穿刺部位腫脹	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0
臨床検査	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0
血中ビリルビン増加	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
ハプトグロビン減少	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0
酸素飽和度低下	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0

表2.7.4.7-11 重症度別：事象名ごとの有害事象発現割合［JR-141-101試験］
解析対象：安全性解析対象集団

MedDRA Ver.20.1

	Part 2 Group H (2.0 mg/kg/week)								
Total N	6								
Severity	Mild			Moderate			Severe		
Number of subjects expressed adverse events	2			1			0		
Proportion of subjects expressed adverse events(%)	33.3			16.7			0.0		
Number of adverse events	4			1			0		
Adverse events SOC(System Organ Class) PT(Prefferd Terms)	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events
感染症および寄生虫症	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
上咽頭炎	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
精神障害	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
譫妄	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
上気道の炎症	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
咽喉刺激感	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
皮膚および皮下組織障害	1	16.7	2	0	0.0	0	0	0.0	0
蕁麻疹	1	16.7	2	0	0.0	0	0	0.0	0
紅斑	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
発疹	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1	16.7	1	1	16.7	1	0	0.0	0
発熱	1	16.7	1	1	16.7	1	0	0.0	0
血管穿刺部位腫脹	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
臨床検査	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0
血中ビリルビン増加	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
ハプトグロビン減少	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
酸素飽和度低下	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0

表2.7.4.7-12 有害事象（有害事象、副作用）の表示［JR-141-301試験］
Analysis set: SS

MedDRA/J Ver.22.0

	Adverse events			Adverse drug reactions		
Number of subjects	28			28		
Number of subjects expressed adverse events/reactions	28			15		
Proportion of subjects expressed adverse events/reactions(%)	100.0			53.6		
Number of adverse events/reactions	340			59		
Adverse events SOC(System Organ Class) PT(Preferred Terms)	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events
感染症および寄生虫症	26	92.9	94	0	0.0	0
上咽頭炎	13	46.4	25	0	0.0	0
咽頭炎	11	39.3	18	0	0.0	0
胃腸炎	7	25.0	13	0	0.0	0
気管支炎	5	17.9	6	0	0.0	0
手足口病	4	14.3	4	0	0.0	0
結膜炎	3	10.7	4	0	0.0	0
インフルエンザ	3	10.7	3	0	0.0	0
膿痂疹	2	7.1	3	0	0.0	0
レンサ球菌感染	2	7.1	2	0	0.0	0
感染性皮膚炎	1	3.6	1	0	0.0	0
伝染性紅斑	1	3.6	1	0	0.0	0
ウイルス性胃腸炎	1	3.6	1	0	0.0	0
中耳炎	1	3.6	1	0	0.0	0
爪囲炎	1	3.6	1	0	0.0	0
レンサ球菌性咽頭炎	1	3.6	1	0	0.0	0
鼻炎	1	3.6	2	0	0.0	0
上気道感染	1	3.6	1	0	0.0	0
肛門膿瘍	1	3.6	1	0	0.0	0
感染性腸炎	1	3.6	1	0	0.0	0
アデノウイルス感染	1	3.6	1	0	0.0	0
RSウイルス感染	1	3.6	1	0	0.0	0
口腔ヘルペス	1	3.6	2	0	0.0	0
処置後感染	1	3.6	1	0	0.0	0
血液およびリンパ系障害	1	3.6	2	0	0.0	0
貧血	1	3.6	2	0	0.0	0
免疫系障害	1	3.6	1	0	0.0	0
季節性アレルギー	1	3.6	1	0	0.0	0
精神障害	3	10.7	3	0	0.0	0
激越	1	3.6	1	0	0.0	0
不眠症	1	3.6	1	0	0.0	0
言葉もれ	1	3.6	1	0	0.0	0
神経系障害	5	17.9	25	1	3.6	9
手根管症候群	1	3.6	1	0	0.0	0
浮動性めまい	1	3.6	1	1	3.6	1
てんかん	1	3.6	1	0	0.0	0
頭痛	1	3.6	14	1	3.6	7
痙攣発作	1	3.6	3	0	0.0	0
傾眠	1	3.6	1	0	0.0	0
てんかん重積状態	1	3.6	1	0	0.0	0
失神	1	3.6	1	1	3.6	1
起立不耐性	1	3.6	1	0	0.0	0
低酸素性虚血性脳症	1	3.6	1	0	0.0	0
眼障害	2	7.1	7	0	0.0	0
アレルギー性結膜炎	2	7.1	7	0	0.0	0
耳および迷路障害	4	14.3	5	0	0.0	0
耳漏	2	7.1	3	0	0.0	0
乗物酔い	1	3.6	1	0	0.0	0
聴力低下	1	3.6	1	0	0.0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	17	60.7	35	0	0.0	0
上気道の炎症	12	42.9	22	0	0.0	0
アレルギー性鼻炎	5	17.9	7	0	0.0	0
咳嗽	2	7.1	2	0	0.0	0
急性呼吸不全	1	3.6	1	0	0.0	0

表2.7.4.7-12 有害事象（有害事象、副作用）の表示［JR-141-301試験］
Analysis set: SS

MedDRA/J Ver.22.0

	Adverse events			Adverse drug reactions		
Number of subjects	28			28		
Number of subjects expressed adverse events/reactions	28			15		
Proportion of subjects expressed adverse events/reactions(%)	100.0			53.6		
Number of adverse events/reactions	340			59		
Adverse events SOC(System Organ Class) PT(Preferred Terms)	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events
喘息	1	3.6	1	0	0.0	0
鼻出血	1	3.6	1	0	0.0	0
誤嚥性肺炎	1	3.6	1	0	0.0	0
胃腸障害	16	57.1	28	0	0.0	0
嘔吐	7	25.0	7	0	0.0	0
下痢	4	14.3	5	0	0.0	0
悪心	3	10.7	3	0	0.0	0
便秘	2	7.1	2	0	0.0	0
軟便	2	7.1	2	0	0.0	0
腹痛	1	3.6	1	0	0.0	0
下腹部痛	1	3.6	1	0	0.0	0
口唇炎	1	3.6	1	0	0.0	0
齲歯	1	3.6	1	0	0.0	0
嚥下障害	1	3.6	1	0	0.0	0
腸炎	1	3.6	2	0	0.0	0
鼠径ヘルニア	1	3.6	1	0	0.0	0
口内炎	1	3.6	1	0	0.0	0
皮膚および皮下組織障害	17	60.7	48	4	14.3	11
蕁麻疹	7	25.0	18	3	10.7	3
湿疹	4	14.3	4	0	0.0	0
発疹	4	14.3	8	1	3.6	4
皮膚乾燥	2	7.1	3	0	0.0	0
汗疹	2	7.1	4	0	0.0	0
ざ瘡	1	3.6	1	0	0.0	0
水疱	1	3.6	1	0	0.0	0
アトピー性皮膚炎	1	3.6	1	0	0.0	0
接触皮膚炎	1	3.6	1	0	0.0	0
異汗性湿疹	1	3.6	1	0	0.0	0
紅斑	1	3.6	4	1	3.6	4
皮下出血	1	3.6	1	0	0.0	0
そう痒症	1	3.6	1	0	0.0	0
筋骨格系および結合組織障害	1	3.6	1	0	0.0	0
四肢痛	1	3.6	1	0	0.0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	15	53.6	64	11	39.3	38
発熱	14	50.0	55	11	39.3	31
悪寒	2	7.1	2	2	7.1	2
活動性低下	1	3.6	1	0	0.0	0
疲労	1	3.6	5	1	3.6	5
末梢腫脹	1	3.6	1	0	0.0	0
臨床検査	7	25.0	7	1	3.6	1
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	7.1	2	0	0.0	0
血中鉄減少	1	3.6	1	0	0.0	0
心電図QT延長	1	3.6	1	1	3.6	1
尿中血陽性	1	3.6	1	0	0.0	0
眼圧上昇	1	3.6	1	0	0.0	0
不飽和鉄結合能減少	1	3.6	1	0	0.0	0
傷害、中毒および処置合併症	14	50.0	20	0	0.0	0
皮膚擦過傷	6	21.4	8	0	0.0	0
挫傷	4	14.3	6	0	0.0	0
節足動物刺傷	1	3.6	1	0	0.0	0
第2度熱傷	1	3.6	1	0	0.0	0
引っかき傷	1	3.6	1	0	0.0	0
硬膜下血腫	1	3.6	1	0	0.0	0
創傷	1	3.6	1	0	0.0	0
皮膚裂傷	1	3.6	1	0	0.0	0

表2.7.4.7-13 重症度別因果関係別の有害事象［JR-141-301試験］
Analysis set: SS

Number of adverse events					
Total N		340			
Severity		Mild	Moderate	Severe	N
Causality	No	265	12	4	281
	Yes	59	0	0	59
	N	324	12	4	340

表2.7.4.7-14 重症度別：事象名ごとの有害事象発現割合［JR-141-301試験］
Analysis set: SS

MedDRA/J Ver.22.0

Number of subjects	28								
Severity	Mild			Moderate			Severe		
Number of subjects expressed adverse events	28			9			1		
Proportion of subjects expressed adverse events(%)	100.0			32.1			3.6		
Number of adverse events	324			12			4		
Adverse events SOC(System Organ Class) PT(Preferred Terms)	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events
感染症および寄生虫症	25	89.3	87	6	21.4	6	1	3.6	1
上咽頭炎	13	46.4	25	0	0.0	0	0	0.0	0
咽頭炎	11	39.3	18	0	0.0	0	0	0.0	0
胃腸炎	7	25.0	12	1	3.6	1	0	0.0	0
気管支炎	4	14.3	4	1	3.6	1	1	3.6	1
手足口病	4	14.3	4	0	0.0	0	0	0.0	0
結膜炎	3	10.7	4	0	0.0	0	0	0.0	0
インフルエンザ	3	10.7	3	0	0.0	0	0	0.0	0
膿痂疹	2	7.1	3	0	0.0	0	0	0.0	0
レンサ球菌感染	2	7.1	2	0	0.0	0	0	0.0	0
感染性皮膚炎	1	3.6	1	0	0.0	0	0	0.0	0
伝染性紅斑	1	3.6	1	0	0.0	0	0	0.0	0
ウイルス性胃腸炎	0	0.0	0	1	3.6	1	0	0.0	0
中耳炎	1	3.6	1	0	0.0	0	0	0.0	0
爪囲炎	1	3.6	1	0	0.0	0	0	0.0	0
レンサ球菌性咽頭炎	0	0.0	0	1	3.6	1	0	0.0	0
鼻炎	1	3.6	2	0	0.0	0	0	0.0	0
上気道感染	1	3.6	1	0	0.0	0	0	0.0	0
肛門膿瘍	1	3.6	1	0	0.0	0	0	0.0	0
感染性腸炎	1	3.6	1	0	0.0	0	0	0.0	0
アデノウイルス感染	1	3.6	1	0	0.0	0	0	0.0	0
RSウイルス感染	0	0.0	0	1	3.6	1	0	0.0	0
口腔ヘルペス	1	3.6	2	0	0.0	0	0	0.0	0
処置後感染	0	0.0	0	1	3.6	1	0	0.0	0
血液およびリンパ系障害	1	3.6	2	0	0.0	0	0	0.0	0
貧血	1	3.6	2	0	0.0	0	0	0.0	0
免疫系障害	1	3.6	1	0	0.0	0	0	0.0	0
季節性アレルギー	1	3.6	1	0	0.0	0	0	0.0	0
精神障害	2	7.1	2	1	3.6	1	0	0.0	0
激越	1	3.6	1	0	0.0	0	0	0.0	0
不眠症	0	0.0	0	1	3.6	1	0	0.0	0
言葉もれ	1	3.6	1	0	0.0	0	0	0.0	0
神経系障害	4	14.3	23	1	3.6	1	1	3.6	1
手根管症候群	1	3.6	1	0	0.0	0	0	0.0	0
浮動性めまい	1	3.6	1	0	0.0	0	0	0.0	0
てんかん	1	3.6	1	0	0.0	0	0	0.0	0
頭痛	1	3.6	14	0	0.0	0	0	0.0	0
痙攣発作	1	3.6	3	0	0.0	0	0	0.0	0
傾眠	1	3.6	1	0	0.0	0	0	0.0	0
てんかん重積状態	0	0.0	0	1	3.6	1	0	0.0	0
失神	1	3.6	1	0	0.0	0	0	0.0	0
起立不耐性	1	3.6	1	0	0.0	0	0	0.0	0
低酸素性虚血性脳症	0	0.0	0	0	0.0	0	1	3.6	1
眼障害	2	7.1	7	0	0.0	0	0	0.0	0
アレルギー性結膜炎	2	7.1	7	0	0.0	0	0	0.0	0
耳および迷路障害	4	14.3	5	0	0.0	0	0	0.0	0
耳漏	2	7.1	3	0	0.0	0	0	0.0	0
乗物酔い	1	3.6	1	0	0.0	0	0	0.0	0
聴力低下	1	3.6	1	0	0.0	0	0	0.0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	16	57.1	32	1	3.6	1	1	3.6	2
上気道の炎症	11	39.3	21	0	0.0	0	1	3.6	1
アレルギー性鼻炎	5	17.9	7	0	0.0	0	0	0.0	0
咳嗽	2	7.1	2	0	0.0	0	0	0.0	0
急性呼吸不全	0	0.0	0	0	0.0	0	1	3.6	1
喘息	1	3.6	1	0	0.0	0	0	0.0	0
鼻出血	1	3.6	1	0	0.0	0	0	0.0	0
誤嚥性肺炎	0	0.0	0	1	3.6	1	0	0.0	0
胃腸障害	15	53.6	27	1	3.6	1	0	0.0	0
嘔吐	7	25.0	7	0	0.0	0	0	0.0	0
下痢	4	14.3	5	0	0.0	0	0	0.0	0
悪心	3	10.7	3	0	0.0	0	0	0.0	0
便秘	2	7.1	2	0	0.0	0	0	0.0	0
軟便	2	7.1	2	0	0.0	0	0	0.0	0
腹痛	1	3.6	1	0	0.0	0	0	0.0	0
下腹部痛	1	3.6	1	0	0.0	0	0	0.0	0
口唇炎	1	3.6	1	0	0.0	0	0	0.0	0
齲歯	1	3.6	1	0	0.0	0	0	0.0	0
嚥下障害	0	0.0	0	1	3.6	1	0	0.0	0
腸炎	1	3.6	2	0	0.0	0	0	0.0	0
鼠径ヘルニア	1	3.6	1	0	0.0	0	0	0.0	0
口内炎	1	3.6	1	0	0.0	0	0	0.0	0

表2.7.4.7-14 重症度別：事象名ごとの有害事象発現割合［JR-141-301試験］
Analysis set: SS

MedDRA/J Ver.22.0

Number of subjects		28								
Severity		Mild			Moderate			Severe		
Number of subjects expressed adverse events		28			9			1		
Proportion of subjects expressed adverse events(%)		100.0			32.1			3.6		
Number of adverse events		324			12			4		
Adverse events SOC(System Organ Class)	PT(Preferred Terms)	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events
皮膚および皮下組織障害		17	60.7	48	0	0.0	0	0	0.0	0
	蕁麻疹	7	25.0	18	0	0.0	0	0	0.0	0
	湿疹	4	14.3	4	0	0.0	0	0	0.0	0
	発疹	4	14.3	8	0	0.0	0	0	0.0	0
	皮膚乾燥	2	7.1	3	0	0.0	0	0	0.0	0
	汗疹	2	7.1	4	0	0.0	0	0	0.0	0
	ざ瘡	1	3.6	1	0	0.0	0	0	0.0	0
	水疱	1	3.6	1	0	0.0	0	0	0.0	0
	アトピー性皮膚炎	1	3.6	1	0	0.0	0	0	0.0	0
	接触皮膚炎	1	3.6	1	0	0.0	0	0	0.0	0
	異汗性湿疹	1	3.6	1	0	0.0	0	0	0.0	0
	紅斑	1	3.6	4	0	0.0	0	0	0.0	0
	皮下出血	1	3.6	1	0	0.0	0	0	0.0	0
	そう痒症	1	3.6	1	0	0.0	0	0	0.0	0
筋骨格系および結合組織障害		1	3.6	1	0	0.0	0	0	0.0	0
	四肢痛	1	3.6	1	0	0.0	0	0	0.0	0
一般・全身障害および投与部位の状態		15	53.6	64	0	0.0	0	0	0.0	0
	発熱	14	50.0	55	0	0.0	0	0	0.0	0
	悪寒	2	7.1	2	0	0.0	0	0	0.0	0
	活動性低下	1	3.6	1	0	0.0	0	0	0.0	0
	疲労	1	3.6	5	0	0.0	0	0	0.0	0
	末梢腫脹	1	3.6	1	0	0.0	0	0	0.0	0
臨床検査		6	21.4	6	1	3.6	1	0	0.0	0
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	7.1	2	0	0.0	0	0	0.0	0
	血中鉄減少	1	3.6	1	0	0.0	0	0	0.0	0
	心電図QT延長	1	3.6	1	0	0.0	0	0	0.0	0
	尿中血陽性	1	3.6	1	0	0.0	0	0	0.0	0
	眼圧上昇	0	0.0	0	1	3.6	1	0	0.0	0
	不飽和鉄結合能減少	1	3.6	1	0	0.0	0	0	0.0	0
傷害、中毒および処置合併症		14	50.0	19	1	3.6	1	0	0.0	0
	皮膚擦過傷	6	21.4	8	0	0.0	0	0	0.0	0
	挫傷	4	14.3	6	0	0.0	0	0	0.0	0
	節足動物刺傷	1	3.6	1	0	0.0	0	0	0.0	0
	第2度熱傷	1	3.6	1	0	0.0	0	0	0.0	0
	引っかき傷	1	3.6	1	0	0.0	0	0	0.0	0
	硬膜下血腫	0	0.0	0	1	3.6	1	0	0.0	0
	創傷	1	3.6	1	0	0.0	0	0	0.0	0
	皮膚裂傷	1	3.6	1	0	0.0	0	0	0.0	0

表2.7.4.7-15

Table 14.3.6
Incidence of TEAEs by SOC and PT [JR-141-BR21試験]
Safety Set

	1.0 mg/kg/wk (N=8)	2.0 mg/kg/wk (N=5)	4.0 mg/kg/wk (N=7)
Subjects with TEAEs	8(100.00) [74]	5(100.00) [30]	7(100.00) [98]
Infections and infestations	8(100.00) [28]	5(100.00) [12]	5(71.43) [23]
Upper respiratory tract infection	4(50.00) [8]	2(40.00) [3]	2(28.57) [8]
Influenza	2(25.00) [4]	3(60.00) [3]	1(14.29) [2]
Otitis externa	1(12.50) [1]	1(20.00) [1]	2(28.57) [2]
Otitis media acute	2(25.00) [2]	1(20.00) [1]	1(14.29) [1]
Nasopharyngitis	0	0	2(28.57) [2]
Rhinitis	0	0	2(28.57) [2]
Sinusitis	1(12.50) [1]	0	1(14.29) [1]
Tonsillitis	0	1(20.00) [1]	1(14.29) [1]
Ear infection	1(12.50) [2]	0	0
Otitis media chronic	0	0	1(14.29) [2]
Candida infection	1(12.50) [1]	0	0
Cellulitis	1(12.50) [1]	0	0
Conjunctivitis bacterial	1(12.50) [1]	0	0
Gastroenteritis	0	0	1(14.29) [1]
Gastroenteritis viral	0	1(20.00) [1]	0
Impetigo	1(12.50) [1]	0	0
Infectious mononucleosis	0	0	1(14.29) [1]
Lung infection	1(12.50) [1]	0	0
Oral herpes	1(12.50) [1]	0	0
Otitis media	1(12.50) [1]	0	0
Rash pustular	1(12.50) [1]	0	0
Skin infection	1(12.50) [1]	0	0
Tonsillitis bacterial	0	1(20.00) [1]	0
Tooth infection	1(12.50) [1]	0	0
Viral pharyngitis	0	1(20.00) [1]	0

TEAEs = treatment-emergent adverse events, SOC = system organ class, PT = preferred term
MedDRA version: 22.0
Note: Denominator of percentage is the number of subjects in each group.
Adverse events are displayed as 'number of subjects(percentage of subjects) [number of events]'.
Data Source: Listing x.

Report Generated by Program: F_14.3.6 Incidence of TEAEs by SOC and PT 01.SAS

Table 14.3.6
Incidence of TEAEs by SOC and PT ［JR-141-BR21試験］
Safety Set

	1.0 mg/kg/wk (N=8)	2.0 mg/kg/wk (N=5)	4.0 mg/kg/wk (N=7)
Nervous system disorders	3(37.50) [7]	3(60.00) [7]	4(57.14) [5]
Headache	1(12.50) [5]	1(20.00) [1]	1(14.29) [1]
Somnolence	1(12.50) [1]	0	1(14.29) [1]
Psychomotor hyperactivity	0	1(20.00) [2]	0
Seizure	0	1(20.00) [2]	0
Tremor	0	0	1(14.29) [2]
Burning sensation	0	0	1(14.29) [1]
Epilepsy	0	1(20.00) [1]	0
Febrile convulsion	1(12.50) [1]	0	0
Lethargy	0	1(20.00) [1]	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	5(62.50) [8]	0	5(71.43) [11]
Urticaria	0	0	4(57.14) [6]
Dermatitis	3(37.50) [3]	0	0
Dermatitis contact	1(12.50) [1]	0	1(14.29) [1]
Alopecia	0	0	1(14.29) [1]
Dermatitis acneiform	1(12.50) [1]	0	0
Erythema	0	0	1(14.29) [1]
Hyperhidrosis	0	0	1(14.29) [1]
Madarosis	0	0	1(14.29) [1]
Pityriasis	1(12.50) [1]	0	0
Pruritus	1(12.50) [1]	0	0
Skin plaque	1(12.50) [1]	0	0

TEAEs = treatment-emergent adverse events, SOC = system organ class, PT = preferred term
MedDRA version: 22.0
Note: Denominator of percentage is the number of subjects in each group.
Adverse events are displayed as 'number of subjects(percentage of subjects) [number of events]'.
Data Source: Listing x.

Report Generated by Program: F_14.3.6 Incidence of TEAEs by SOC and PT 01.SAS

Table 14.3.6
Incidence of TEAEs by SOC and PT ［JR-141-BR21試験］
Safety Set

	1.0 mg/kg/wk (N=8)	2.0 mg/kg/wk (N=5)	4.0 mg/kg/wk (N=7)
Gastrointestinal disorders	2(25.00) [4]	2(40.00) [4]	5(71.43) [17]
Vomiting	1(12.50) [1]	0	3(42.86) [7]
Diarrhoea	1(12.50) [1]	1(20.00) [1]	2(28.57) [2]
Nausea	1(12.50) [1]	1(20.00) [1]	2(28.57) [2]
Abdominal pain upper	0	0	1(14.29) [2]
Abdominal pain	0	0	1(14.29) [1]
Dental caries	1(12.50) [1]	0	0
Dysphagia	0	1(20.00) [1]	0
Gastritis	0	0	1(14.29) [1]
Glossodynia	0	0	1(14.29) [1]
Salivary hypersecretion	0	1(20.00) [1]	0
Stomatitis	0	0	1(14.29) [1]
General disorders and administration site conditions	4(50.00) [7]	1(20.00) [2]	4(57.14) [13]
Pyrexia	2(25.00) [2]	1(20.00) [1]	3(42.86) [9]
Pain	1(12.50) [2]	0	1(14.29) [1]
Infusion site extravasation	1(12.50) [1]	0	1(14.29) [1]
Chills	1(12.50) [1]	0	0
Decreased activity	0	1(20.00) [1]	0
Hernia pain	1(12.50) [1]	0	0
Infusion site urticaria	0	0	1(14.29) [1]
Oedema peripheral	0	0	1(14.29) [1]

TEAEs = treatment-emergent adverse events, SOC = system organ class, PT = preferred term
MedDRA version: 22.0
Note: Denominator of percentage is the number of subjects in each group.
Adverse events are displayed as 'number of subjects(percentage of subjects) [number of events]'.
Data Source: Listing x.

Report Generated by Program: F_14.3.6 Incidence of TEAEs by SOC and PT 01.SAS

Table 14.3.6
Incidence of TEAEs by SOC and PT [JR-141-BR21試験]
Safety Set

	1.0 mg/kg/wk (N=8)	2.0 mg/kg/wk (N=5)	4.0 mg/kg/wk (N=7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	4(50.00) [6]	0	5(71.43) [5]
Asthmatic crisis	2(25.00) [2]	0	2(28.57) [2]
Respiratory disorder	2(25.00) [3]	0	0
Oropharyngeal pain	0	0	1(14.29) [1]
Respiratory arrest	0	0	1(14.29) [1]
Rhinorrhoea	1(12.50) [1]	0	0
Tonsillolith	0	0	1(14.29) [1]
Injury, poisoning and procedural complications	2(25.00) [2]	1(20.00) [2]	5(71.43) [10]
Infusion related reaction	1(12.50) [1]	1(20.00) [2]	2(28.57) [6]
Craniocerebral injury	1(12.50) [1]	0	1(14.29) [1]
Foreign body aspiration	0	0	1(14.29) [1]
Head injury	0	0	1(14.29) [1]
Toxicity to various agents	0	0	1(14.29) [1]
Investigations	3(37.50) [4]	1(20.00) [1]	3(42.86) [3]
Body temperature increased	0	0	2(28.57) [2]
Protein urine present	1(12.50) [1]	1(20.00) [1]	0
Urine leukocyte esterase positive	1(12.50) [1]	0	1(14.29) [1]
Blood creatine phosphokinase increased	1(12.50) [1]	0	0
Polymerase chain reaction positive	1(12.50) [1]	0	0

TEAEs = treatment-emergent adverse events, SOC = system organ class, PT = preferred term
MedDRA version: 22.0
Note: Denominator of percentage is the number of subjects in each group.
Adverse events are displayed as 'number of subjects(percentage of subjects) [number of events]'.
Data Source: Listing x.

Report Generated by Program: F_14.3.6 Incidence of TEAEs by SOC and PT 01.SAS

Table 14.3.6
Incidence of TEAEs by SOC and PT［JR-141-BR21試験］
Safety Set

	1.0 mg/kg/wk (N=8)	2.0 mg/kg/wk (N=5)	4.0 mg/kg/wk (N=7)
Blood and lymphatic system disorders	3(37.50) [3]	0	1(14.29) [3]
Splenomegaly	1(12.50) [1]	0	1(14.29) [1]
Eosinophilia	1(12.50) [1]	0	0
Iron deficiency anaemia	1(12.50) [1]	0	0
Lymphadenopathy	0	0	1(14.29) [1]
Microcytic anaemia	0	0	1(14.29) [1]
Ear and labyrinth disorders	2(25.00) [3]	0	2(28.57) [2]
Ear pain	1(12.50) [1]	0	1(14.29) [1]
Excessive cerumen production	1(12.50) [1]	0	1(14.29) [1]
Inner ear disorder	1(12.50) [1]	0	0
Congenital, familial and genetic disorders	0	1(20.00) [1]	1(14.29) [1]
Phimosis	0	1(20.00) [1]	1(14.29) [1]
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	0	1(14.29) [4]
Musculoskeletal chest pain	0	0	1(14.29) [3]
Arthralgia	0	0	1(14.29) [1]
Hepatobiliary disorders	1(12.50) [1]	0	0
Hepatomegaly	1(12.50) [1]	0	0
Immune system disorders	0	0	1(14.29) [1]
Anaphylactic reaction	0	0	1(14.29) [1]
Psychiatric disorders	1(12.50) [1]	0	0
Insomnia	1(12.50) [1]	0	0
Renal and urinary disorders	0	1(20.00) [1]	0
Urinary incontinence	0	1(20.00) [1]	0

TEAEs = treatment-emergent adverse events, SOC = system organ class, PT = preferred term
MedDRA version: 22.0
Note: Denominator of percentage is the number of subjects in each group.
Adverse events are displayed as 'number of subjects(percentage of subjects) [number of events]'.
Data Source: Listing x.

Report Generated by Program: F_14.3.6 Incidence of TEAEs by SOC and PT 01.SAS

表2.7.4.7-16

Table 14.3.7
Incidence of ADRs by SOC and PT［JR-141-BR21試験］
Safety Set

	1.0 mg/kg/wk (N=8)	2.0 mg/kg/wk (N=5)	4.0 mg/kg/wk (N=7)
Subjects with ADRs	4(50.00) [9]	1(20.00) [2]	6(85.71) [35]
Skin and subcutaneous tissue disorders	2(25.00) [2]	0	5(71.43) [7]
Urticaria	0	0	4(57.14) [5]
Dermatitis acneiform	1(12.50) [1]	0	0
Erythema	0	0	1(14.29) [1]
Hyperhidrosis	0	0	1(14.29) [1]
Skin plaque	1(12.50) [1]	0	0
General disorders and administration site conditions	1(12.50) [2]	0	4(57.14) [9]
Pyrexia	1(12.50) [1]	0	3(42.86) [7]
Chills	1(12.50) [1]	0	0
Infusion site urticaria	0	0	1(14.29) [1]
Pain	0	0	1(14.29) [1]
Gastrointestinal disorders	1(12.50) [2]	0	3(42.86) [7]
Vomiting	1(12.50) [1]	0	2(28.57) [5]
Nausea	1(12.50) [1]	0	2(28.57) [2]
Injury, poisoning and procedural complications	1(12.50) [1]	1(20.00) [2]	2(28.57) [6]
Infusion related reaction	1(12.50) [1]	1(20.00) [2]	2(28.57) [6]
Nervous system disorders	2(25.00) [2]	0	2(28.57) [3]
Tremor	0	0	1(14.29) [2]
Burning sensation	0	0	1(14.29) [1]
Headache	1(12.50) [1]	0	0
Somnolence	1(12.50) [1]	0	0
Investigations	0	0	2(28.57) [2]
Body temperature increased	0	0	2(28.57) [2]
Immune system disorders	0	0	1(14.29) [1]
Anaphylactic reaction	0	0	1(14.29) [1]

ADRs= adverse drug reactions, SOC = system organ class, PT = preferred term
MedDRA version: 22.0
Note: Denominator of percentage is the number of subjects in each group.
Adverse events are displayed as 'number of subjects(percentage of subjects) [number of events]'.
Data Source: Listing x.

Report Generated by Program: F_14.3.7 Incidence of ADRs by SOC and PT 01.SAS

表2.7.4.7-17

Table 14.3.12
Incidence of Serious TEAEs by SOC and PT [JR-141-BR21試験]
Safety Set

	1.0 mg/kg/wk (N=8)	2.0 mg/kg/wk (N=5)	4.0 mg/kg/wk (N=7)
Subjects with Serious TEAEs	3(37.50) [3]	1(20.00) [1]	3(42.86) [3]
Nervous system disorders	1(12.50) [1]	1(20.00) [1]	0
Epilepsy	0	1(20.00) [1]	0
Febrile convulsion	1(12.50) [1]	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1(12.50) [1]	0	1(14.29) [1]
Respiratory arrest	0	0	1(14.29) [1]
Respiratory disorder	1(12.50) [1]	0	0
Gastrointestinal disorders	0	0	1(14.29) [1]
Vomiting	0	0	1(14.29) [1]
Infections and infestations	1(12.50) [1]	0	0
Lung infection	1(12.50) [1]	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	0	0	1(14.29) [1]
Foreign body aspiration	0	0	1(14.29) [1]

TEAEs = treatment-emergent adverse events, SOC = system organ class, PT = preferred term
MedDRA version: 22.0
Note: Denominator of percentage is the number of subjects in each group.
Adverse events are displayed as 'number of subjects(percentage of subjects) [number of events]'.
Data Source: Listing x.

Report Generated by Program: F_14.3.12 Incidence of Serious TEAEs by SOC and PT 01.SAS

表2.7.4.7-18 重要な有害事象一覧表［JR-141-101試験］
解析対象：安全性解析対象集団

MedDRA Ver.20.1

	Part 1			Part 2: Group L (1.0 mg/kg/week)			Part 2: Group H (2.0 mg/kg/week)		
Total N	2			6			6		
Number of subjects expressed events	1			1			2		
Proportion of subjects expressed events(%)	50.0			16.7			33.3		
Number of events	3			2			3		
Adverse events SOC(System Organ Class) PT(Prefferd Terms)	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0
咽喉刺激感	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0
皮膚および皮下組織障害	1	50.0	2	1	16.7	1	1	16.7	2
蕁麻疹	0	0.0	0	1	16.7	1	1	16.7	2
紅斑	1	50.0	2	0	0.0	0	0	0.0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1	50.0	1	0	0.0	0	1	16.7	1
発熱	1	50.0	1	0	0.0	0	1	16.7	1

作成日時：2017/11/15 10:34

表2.7.4.7-19 重要な有害事象一覧表 [JR-141-301試験]
Analysis set: SS

MedDRA/J Ver.22.0

	Adverse Events			Adverse Drug Reactions		
Number of subjects	28			28		
Number of subjects expressed events	17			14		
Proportion of subjects expressed events(%)	60.7			50.0		
Number of events	61			51		
Adverse events SOC(System Organ Class) PT(Preferred Terms)	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events
感染症および寄生虫症	3	10.7	3	0	0.0	0
気管支炎	1	3.6	1	0	0.0	0
胃腸炎	1	3.6	1	0	0.0	0
咽頭炎	1	3.6	1	0	0.0	0
神経系障害	1	3.6	3	1	3.6	3
浮動性めまい	1	3.6	1	1	3.6	1
頭痛	1	3.6	1	1	3.6	1
失神	1	3.6	1	1	3.6	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	14.3	5	0	0.0	0
上気道の炎症	4	14.3	5	0	0.0	0
皮膚および皮下組織障害	4	14.3	11	4	14.3	11
蕁麻疹	3	10.7	3	3	10.7	3
紅斑	1	3.6	4	1	3.6	4
発疹	1	3.6	4	1	3.6	4
一般・全身障害および投与部位の状態	11	39.3	38	11	39.3	37
発熱	11	39.3	32	11	39.3	31
悪寒	2	7.1	2	2	7.1	2
疲労	1	3.6	4	1	3.6	4
臨床検査	1	3.6	1	0	0.0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	3.6	1	0	0.0	0

表2.7.4.7-20

Table 14.3.14
Incidence of ESI by SOC and PT［JR-141-BR21試験］
Safety Set

	1.0 mg/kg/wk (N=8)	2.0 mg/kg/wk (N=5)	4.0 mg/kg/wk (N=7)
Subjects with ESI	4(50.00) [10]	1(20.00) [2]	6(85.71) [35]
Skin and subcutaneous tissue disorders	2(25.00) [2]	0	5(71.43) [7]
Urticaria	0	0	4(57.14) [5]
Dermatitis acneiform	1(12.50) [1]	0	0
Erythema	0	0	1(14.29) [1]
Hyperhidrosis	0	0	1(14.29) [1]
Skin plaque	1(12.50) [1]	0	0
General disorders and administration site conditions	1(12.50) [2]	0	4(57.14) [9]
Pyrexia	1(12.50) [1]	0	3(42.86) [7]
Chills	1(12.50) [1]	0	0
Infusion site urticaria	0	0	1(14.29) [1]
Pain	0	0	1(14.29) [1]
Gastrointestinal disorders	1(12.50) [2]	0	3(42.86) [7]
Vomiting	1(12.50) [1]	0	2(28.57) [5]
Nausea	1(12.50) [1]	0	2(28.57) [2]
Injury, poisoning and procedural complications	1(12.50) [1]	1(20.00) [2]	2(28.57) [6]
Infusion related reaction	1(12.50) [1]	1(20.00) [2]	2(28.57) [6]
Nervous system disorders	1(12.50) [1]	0	2(28.57) [3]
Tremor	0	0	1(14.29) [2]
Burning sensation	0	0	1(14.29) [1]
Headache	1(12.50) [1]	0	0
Investigations	0	0	2(28.57) [2]
Body temperature increased	0	0	2(28.57) [2]
Infections and infestations	1(12.50) [2]	0	0
Influenza	1(12.50) [2]	0	0
Immune system disorders	0	0	1(14.29) [1]
Anaphylactic reaction	0	0	1(14.29) [1]

ESI = events of special interest, SOC = system organ class, PT = preferred term
MedDRA version: 22.0
Note: Denominator of percentage is the number of subjects in each group.
Adverse events are displayed as 'number of subjects(percentage of subjects) [number of events]'.
Data Source: Listing x.

Report Generated by Program: F_14.3.14 Incidence of ESI by SOC and PT 01.SAS

表2.7.4.7-21 年齢別：事象名ごとの有害事象発現割合［JR-141-301試験］
Analysis set: SS

MedDRA/J Ver.22.0

Age	0 to 3 years			4 to 7years			8 years and older		
Number of subjects	5			9			14		
Number of subjects expressed adverse events	5			9			14		
Proportion of subjects expressed adverse events(%)	100.0			100.0			100.0		
Number of adverse events	74			89			177		
Adverse events SOC(System Organ Class) PT(Preferred Terms)	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events
感染症および寄生虫症	5	100.0	27	9	100.0	36	12	85.7	31
上咽頭炎	1	20.0	2	7	77.8	16	5	35.7	7
咽頭炎	3	60.0	6	2	22.2	2	6	42.9	10
胃腸炎	3	60.0	6	3	33.3	6	1	7.1	1
気管支炎	1	20.0	1	2	22.2	2	2	14.3	3
手足口病	3	60.0	3	1	11.1	1	0	0.0	0
結膜炎	2	40.0	3	1	11.1	1	0	0.0	0
インフルエンザ	1	20.0	1	1	11.1	1	1	7.1	1
膿痂疹	1	20.0	2	0	0.0	0	1	7.1	1
レンサ球菌感染	1	20.0	1	1	11.1	1	0	0.0	0
感染性皮膚炎	0	0.0	0	0	0.0	0	1	7.1	1
伝染性紅斑	0	0.0	0	1	11.1	1	0	0.0	0
ウイルス性胃腸炎	0	0.0	0	1	11.1	1	0	0.0	0
中耳炎	0	0.0	0	1	11.1	1	0	0.0	0
爪囲炎	0	0.0	0	0	0.0	0	1	7.1	1
レンサ球菌性咽頭炎	0	0.0	0	0	0.0	0	1	7.1	1
鼻炎	0	0.0	0	1	11.1	2	0	0.0	0
上気道感染	0	0.0	0	0	0.0	0	1	7.1	1
肛門膿瘍	0	0.0	0	0	0.0	0	1	7.1	1
感染性腸炎	1	20.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0
アデノウイルス感染	1	20.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0
RSウイルス感染	0	0.0	0	0	0.0	0	1	7.1	1
口腔ヘルペス	0	0.0	0	0	0.0	0	1	7.1	2
処置後感染	0	0.0	0	1	11.1	1	0	0.0	0
血液およびリンパ系障害	1	20.0	2	0	0.0	0	0	0.0	0
貧血	1	20.0	2	0	0.0	0	0	0.0	0
免疫系障害	0	0.0	0	1	11.1	1	0	0.0	0
季節性アレルギー	0	0.0	0	1	11.1	1	0	0.0	0
精神障害	1	20.0	1	1	11.1	1	1	7.1	1
激越	0	0.0	0	0	0.0	0	1	7.1	1
不眠症	1	20.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0
言葉もれ	0	0.0	0	1	11.1	1	0	0.0	0
神経系障害	0	0.0	0	1	11.1	1	4	28.6	24
手根管症候群	0	0.0	0	1	11.1	1	0	0.0	0
浮動性めまい	0	0.0	0	0	0.0	0	1	7.1	1
てんかん	0	0.0	0	0	0.0	0	1	7.1	1
頭痛	0	0.0	0	0	0.0	0	1	7.1	14
痙攣発作	0	0.0	0	0	0.0	0	1	7.1	3
傾眠	0	0.0	0	0	0.0	0	1	7.1	1
てんかん重積状態	0	0.0	0	0	0.0	0	1	7.1	1
失神	0	0.0	0	0	0.0	0	1	7.1	1
起立不耐性	0	0.0	0	0	0.0	0	1	7.1	1
低酸素性虚血性脳症	0	0.0	0	0	0.0	0	1	7.1	1
眼障害	0	0.0	0	1	11.1	1	1	7.1	6
アレルギー性結膜炎	0	0.0	0	1	11.1	1	1	7.1	6
耳および迷路障害	1	20.0	1	1	11.1	2	2	14.3	2
耳漏	1	20.0	1	1	11.1	2	0	0.0	0
乗物酔い	0	0.0	0	0	0.0	0	1	7.1	1
聴力低下	0	0.0	0	0	0.0	0	1	7.1	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	40.0	4	4	44.4	6	11	78.6	25
上気道の炎症	1	20.0	2	4	44.4	6	7	50.0	14
アレルギー性鼻炎	1	20.0	1	0	0.0	0	4	28.6	6
咳嗽	0	0.0	0	0	0.0	0	2	14.3	2
急性呼吸不全	0	0.0	0	0	0.0	0	1	7.1	1
喘息	0	0.0	0	0	0.0	0	1	7.1	1
鼻出血	1	20.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0
誤嚥性肺炎	0	0.0	0	0	0.0	0	1	7.1	1
胃腸障害	3	60.0	5	5	55.6	10	8	57.1	13
嘔吐	2	40.0	2	2	22.2	2	3	21.4	3
下痢	0	0.0	0	2	22.2	3	2	14.3	2
悪心	0	0.0	0	1	11.1	1	2	14.3	2
便秘	0	0.0	0	1	11.1	1	1	7.1	1
軟便	0	0.0	0	1	11.1	1	1	7.1	1
腹痛	0	0.0	0	0	0.0	0	1	7.1	1
下腹部痛	0	0.0	0	0	0.0	0	1	7.1	1
口唇炎	0	0.0	0	1	11.1	1	0	0.0	0
齲歯	1	20.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0
嚥下障害	0	0.0	0	0	0.0	0	1	7.1	1
腸炎	1	20.0	2	0	0.0	0	0	0.0	0
鼠径ヘルニア	0	0.0	0	1	11.1	1	0	0.0	0
口内炎	0	0.0	0	0	0.0	0	1	7.1	1

表2.7.4.7-21 年齢別：事象名ごとの有害事象発現割合［JR-141-301試験］
Analysis set: SS

MedDRA/J Ver.22.0

Age	0 to 3 years			4 to 7years			8 years and older		
Number of subjects	5			9			14		
Number of subjects expressed adverse events	5			9			14		
Proportion of subjects expressed adverse events(%)	100.0			100.0			100.0		
Number of adverse events	74			89			177		
Adverse events SOC(System Organ Class) PT(Preferred Terms)	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events
皮膚および皮下組織障害	4	80.0	13	6	66.7	10	7	50.0	25
蕁麻疹	3	60.0	5	1	11.1	1	3	21.4	12
湿疹	2	40.0	2	0	0.0	0	2	14.3	2
発疹	1	20.0	2	1	11.1	1	2	14.3	5
皮膚乾燥	1	20.0	1	1	11.1	2	0	0.0	0
汗疹	1	20.0	1	1	11.1	3	0	0.0	0
ざ瘡	0	0.0	0	0	0.0	0	1	7.1	1
水疱	1	20.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0
アトピー性皮膚炎	1	20.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0
接触皮膚炎	0	0.0	0	1	11.1	1	0	0.0	0
異汗性湿疹	0	0.0	0	1	11.1	1	0	0.0	0
紅斑	0	0.0	0	0	0.0	0	1	7.1	4
皮下出血	0	0.0	0	1	11.1	1	0	0.0	0
そう痒症	0	0.0	0	0	0.0	0	1	7.1	1
筋骨格系および結合組織障害	0	0.0	0	0	0.0	0	1	7.1	1
四肢痛	0	0.0	0	0	0.0	0	1	7.1	1
一般・全身障害および投与部位の状態	3	60.0	15	4	44.4	16	8	57.1	33
発熱	3	60.0	15	4	44.4	15	7	50.0	25
悪寒	0	0.0	0	0	0.0	0	2	14.3	2
活動性低下	0	0.0	0	0	0.0	0	1	7.1	1
疲労	0	0.0	0	0	0.0	0	1	7.1	5
末梢腫脹	0	0.0	0	1	11.1	1	0	0.0	0
臨床検査	2	40.0	2	0	0.0	0	5	35.7	5
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0.0	0	0	0.0	0	2	14.3	2
血中鉄減少	0	0.0	0	0	0.0	0	1	7.1	1
心電図QT延長	1	20.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0
尿中血陽性	1	20.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0
眼圧上昇	0	0.0	0	0	0.0	0	1	7.1	1
不飽和鉄結合能減少	0	0.0	0	0	0.0	0	1	7.1	1
傷害、中毒および処置合併症	2	40.0	4	5	55.6	5	7	50.0	11
皮膚擦過傷	0	0.0	0	1	11.1	1	5	35.7	7
挫傷	1	20.0	2	0	0.0	0	3	21.4	4
節足動物刺傷	0	0.0	0	1	11.1	1	0	0.0	0
第2度熱傷	1	20.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0
引っかき傷	0	0.0	0	1	11.1	1	0	0.0	0
硬膜下血腫	1	20.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0
創傷	0	0.0	0	1	11.1	1	0	0.0	0
皮膚裂傷	0	0.0	0	1	11.1	1	0	0.0	0

表2.7.4.7-22 既存酵素製剤による治療別：事象名ごとの有害事象発現割合［JR-141-301試験］
Analysis set: SS

MedDRA/J Ver.22.0

Enzyme replacement therapy before the JR-141-301 study	No			Yes		
Number of subjects	3			25		
Number of subjects expressed adverse events	3			25		
Proportion of subjects expressed adverse events(%)	100.0			100.0		
Number of adverse events	38			302		
Adverse events SOC(System Organ Class) PT(Preferred Terms)	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events
感染症および寄生虫症	3	100.0	12	23	92.0	82
上咽頭炎	2	66.7	3	11	44.0	22
咽頭炎	1	33.3	1	10	40.0	17
胃腸炎	2	66.7	3	5	20.0	10
気管支炎	0	0.0	0	5	20.0	6
手足口病	1	33.3	1	3	12.0	3
結膜炎	1	33.3	1	2	8.0	3
インフルエンザ	0	0.0	0	3	12.0	3
膿痂疹	0	0.0	0	2	8.0	3
レンサ球菌感染	1	33.3	1	1	4.0	1
感染性皮膚炎	0	0.0	0	1	4.0	1
伝染性紅斑	1	33.3	1	0	0.0	0
ウイルス性胃腸炎	0	0.0	0	1	4.0	1
中耳炎	0	0.0	0	1	4.0	1
爪囲炎	0	0.0	0	1	4.0	1
レンサ球菌性咽頭炎	0	0.0	0	1	4.0	1
鼻炎	0	0.0	0	1	4.0	2
上気道感染	0	0.0	0	1	4.0	1
肛門膿瘍	0	0.0	0	1	4.0	1
感染性腸炎	1	33.3	1	0	0.0	0
アデノウイルス感染	0	0.0	0	1	4.0	1
RSウイルス感染	0	0.0	0	1	4.0	1
口腔ヘルペス	0	0.0	0	1	4.0	2
処置後感染	0	0.0	0	1	4.0	1
血液およびリンパ系障害	0	0.0	0	1	4.0	2
貧血	0	0.0	0	1	4.0	2
免疫系障害	0	0.0	0	1	4.0	1
季節性アレルギー	0	0.0	0	1	4.0	1
精神障害	1	33.3	1	2	8.0	2
激越	0	0.0	0	1	4.0	1
不眠症	1	33.3	1	0	0.0	0
言葉もれ	0	0.0	0	1	4.0	1
神経系障害	0	0.0	0	5	20.0	25
手根管症候群	0	0.0	0	1	4.0	1
浮動性めまい	0	0.0	0	1	4.0	1
てんかん	0	0.0	0	1	4.0	1
頭痛	0	0.0	0	1	4.0	14
痙攣発作	0	0.0	0	1	4.0	3
傾眠	0	0.0	0	1	4.0	1
てんかん重積状態	0	0.0	0	1	4.0	1
失神	0	0.0	0	1	4.0	1
起立不耐性	0	0.0	0	1	4.0	1
低酸素性虚血性脳症	0	0.0	0	1	4.0	1
眼障害	0	0.0	0	2	8.0	7
アレルギー性結膜炎	0	0.0	0	2	8.0	7
耳および迷路障害	0	0.0	0	4	16.0	5
耳漏	0	0.0	0	2	8.0	3
乗物酔い	0	0.0	0	1	4.0	1
聴力低下	0	0.0	0	1	4.0	1

表2.7.4.7-22 既存酵素製剤による治療別：事象名ごとの有害事象発現割合［JR-141-301試験］
Analysis set: SS

MedDRA/J Ver.22.0

Enzyme replacement therapy before the JR-141-301 study	No			Yes		
Number of subjects	3			25		
Number of subjects expressed adverse events	3			25		
Proportion of subjects expressed adverse events(%)	100.0			100.0		
Number of adverse events	38			302		
Adverse events SOC(System Organ Class) PT(Preferred Terms)	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	33.3	3	16	64.0	32
上気道の炎症	1	33.3	3	11	44.0	19
アレルギー性鼻炎	0	0.0	0	5	20.0	7
咳嗽	0	0.0	0	2	8.0	2
急性呼吸不全	0	0.0	0	1	4.0	1
喘息	0	0.0	0	1	4.0	1
鼻出血	0	0.0	0	1	4.0	1
誤嚥性肺炎	0	0.0	0	1	4.0	1
胃腸障害	1	33.3	2	15	60.0	26
嘔吐	1	33.3	1	6	24.0	6
下痢	0	0.0	0	4	16.0	5
悪心	0	0.0	0	3	12.0	3
便秘	0	0.0	0	2	8.0	2
軟便	0	0.0	0	2	8.0	2
腹痛	0	0.0	0	1	4.0	1
下腹部痛	0	0.0	0	1	4.0	1
口唇炎	0	0.0	0	1	4.0	1
齲歯	1	33.3	1	0	0.0	0
嚥下障害	0	0.0	0	1	4.0	1
腸炎	0	0.0	0	1	4.0	2
鼡径ヘルニア	0	0.0	0	1	4.0	1
口内炎	0	0.0	0	1	4.0	1
皮膚および皮下組織障害	2	66.7	6	15	60.0	42
蕁麻疹	1	33.3	1	6	24.0	17
湿疹	1	33.3	1	3	12.0	3
発疹	0	0.0	0	4	16.0	8
皮膚乾燥	1	33.3	1	1	4.0	2
汗疹	1	33.3	1	1	4.0	3
ざ瘡	0	0.0	0	1	4.0	1
水疱	1	33.3	1	0	0.0	0
アトピー性皮膚炎	1	33.3	1	0	0.0	0
接触皮膚炎	0	0.0	0	1	4.0	1
異汗性湿疹	0	0.0	0	1	4.0	1
紅斑	0	0.0	0	1	4.0	4
皮下出血	0	0.0	0	1	4.0	1
そう痒症	0	0.0	0	1	4.0	1
筋骨格系および結合組織障害	0	0.0	0	1	4.0	1
四肢痛	0	0.0	0	1	4.0	1
一般・全身障害および投与部位の状態	2	66.7	10	13	52.0	54
発熱	2	66.7	10	12	48.0	45
悪寒	0	0.0	0	2	8.0	2
活動性低下	0	0.0	0	1	4.0	1
疲労	0	0.0	0	1	4.0	5
末梢腫脹	0	0.0	0	1	4.0	1
臨床検査	1	33.3	1	6	24.0	6
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0.0	0	2	8.0	2
血中鉄減少	0	0.0	0	1	4.0	1
心電図QT延長	1	33.3	1	0	0.0	0
尿中血陽性	0	0.0	0	1	4.0	1
眼圧上昇	0	0.0	0	1	4.0	1
不飽和鉄結合能減少	0	0.0	0	1	4.0	1
傷害、中毒および処置合併症	1	33.3	3	13	52.0	17
皮膚擦過傷	0	0.0	0	6	24.0	8
挫傷	1	33.3	2	3	12.0	4
節足動物刺傷	0	0.0	0	1	4.0	1
第2度熱傷	0	0.0	0	1	4.0	1
引っかき傷	0	0.0	0	1	4.0	1
硬膜下血腫	1	33.3	1	0	0.0	0
創傷	0	0.0	0	1	4.0	1
皮膚裂傷	0	0.0	0	1	4.0	1

表2.7.4.7-23 既存酵素製剤による治療別：事象名ごとの副作用発現割合［JR-141-301試験］
Analysis set: SS

MedDRA/J Ver.22.0

Enzyme replacement therapy before the JR-141-301 study	No			Yes		
Number of subjects	3			25		
Number of subjects expressed adverse drug reactions	3			12		
Proportion of subjects expressed adverse drug reactions(%)	100.0			48.0		
Number of adverse drug reactions	10			49		
Adverse drug reactions SOC(System Organ Class) PT(Preferred Terms)	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events
神経系障害	0	0.0	0	1	4.0	9
浮動性めまい	0	0.0	0	1	4.0	1
頭痛	0	0.0	0	1	4.0	7
失神	0	0.0	0	1	4.0	1
皮膚および皮下組織障害	1	33.3	1	3	12.0	10
蕁麻疹	1	33.3	1	2	8.0	2
紅斑	0	0.0	0	1	4.0	4
発疹	0	0.0	0	1	4.0	4
一般・全身障害および投与部位の状態	1	33.3	8	10	40.0	30
発熱	1	33.3	8	10	40.0	23
悪寒	0	0.0	0	2	8.0	2
疲労	0	0.0	0	1	4.0	5
臨床検査	1	33.3	1	0	0.0	0
心電図QT延長	1	33.3	1	0	0.0	0

表2.7.4.7-24 抗JR-141抗体発現のシフトテーブル
抗体価1以上で抗JR-141抗体発現が陽性(positive)と判定した場合
Analysis set: SS with switched subjects

	Anti-JR-141 Antibody	Week 1					
		JR-141-101		JR-141-301		JR-141-BR21	
		negative	positive	negative	positive	negative	positive
		9	5	14	11	4	8
Week 4	negative	--	--	--	--	3	2
	positive	--	--	--	--	0	5
Week 5	negative	9	1	14	3	--	--
	positive	0	4	0	8	--	--
Week 13	negative	--	--	6	3	3	1
	positive	--	--	8	8	1	6
Week 26	negative	--	--	3	3	3	0
	positive	--	--	10	8	1	6
Week 39	negative	--	--	2	4	--	--
	positive	--	--	10	6	--	--
Week 53	negative	--	--	2	4	--	--
	positive	--	--	11	7	--	--

Analysis set: SS with naïve subjects

	Anti-JR-141 Antibody	Week 1			
		JR-141-301		JR-141-BR21	
		negative	positive	negative	positive
		0	3	5	3
Week 4	negative	--	--	2	1
	positive	--	--	3	2
Week 5	negative	0	0	--	--
	positive	0	3	--	--
Week 13	negative	0	0	1	1
	positive	0	3	4	2
Week 26	negative	0	0	0	1
	positive	0	3	5	2
Week 39	negative	0	0	--	--
	positive	0	3	--	--
Week 53	negative	0	0	--	--
	positive	0	3	--	--

表2.7.4.7-25 IAR発現の有無による抗JR-141抗体発現のシフトテーブル
抗体価1以上で抗JR-141抗体発現が陽性(positive)と判定した場合
Analysis set: SS with switched subjects

	Anti-JR-141 Antibody	IAR					
		JR-141-101		JR-141-301		JR-141-BR21	
		No	Yes	No	Yes	No	Yes
		10	4	13	12	8	4
Week 4	negative	--	--	--	--	3	2
	positive	--	--	--	--	3	2
Week 5	negative	6	4	10	7	--	--
	positive	4	0	3	5	--	--
Week 13	negative	--	--	5	4	3	1
	positive	--	--	8	8	4	3
Week 26	negative	--	--	3	3	3	0
	positive	--	--	9	9	4	3
Week 39	negative	--	--	2	4	--	--
	positive	--	--	9	7	--	--
Week 53	negative	--	--	2	4	--	--
	positive	--	--	10	8	--	--

Analysis set: SS with naïve subjects

	Anti-JR-141 Antibody	IAR			
		JR-141-301		JR-141-BR21	
		No	Yes	No	Yes
		1	2	2	6
Week 4	negative	--	--	1	2
	positive	--	--	1	4
Week 5	negative	0	0	--	--
	positive	1	2	--	--
Week 13	negative	0	0	1	1
	positive	1	2	1	5
Week 26	negative	0	0	1	0
	positive	1	2	1	6
Week 39	negative	0	0	--	--
	positive	1	2	--	--
Week 53	negative	0	0	--	--
	positive	1	2	--	--

2.7 臨床概要

2.7.5 参考文献

2.7.5.1 「2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」の参考文献

該当なし

2.7.5.2 「2.7.2 臨床薬理試験」の参考文献

1) Elizabeth CM. de Lange. PBPK modeling approach for predictions of human CNS drug brain distribution. Blood-brain barrier in drug discovery: optimizing brain exposure of CNS drugs and minimizing brain side effects for peripheral drugs. John Wiley & Sons; 2015. p. 300.

2) Pardridge WM. Drug transport in brain via the cerebrospinal fluid. Fluids Barriers CNS. 2011 18; 8 (1): 7.

2.7.5.3 「2.7.3 臨床的有効性」の参考文献

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

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

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

4) 鈴木康之. ムコ多糖症 II 型（Hunter 病）. ムコ多糖症 UPDATE. 株式会社イーエヌメディックス; 2011. p. 106-10.

5) 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）

6) エラプレース点滴静注液 6 mg の申請資料概要. （M2.5）

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

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

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

10) Poulain FE, Yost HJ. Heparan sulfate proteoglycans: a sugar code for vertebrate development? Development. 2015; 142 (20): 3456-67.

11) Hendriksz CJ, Muenzer J, Vanderver A, Davis JM, Burton BK, Mendelsohn NJ, et al. Levels of glycosaminoglycans in the cerebrospinal fluid of healthy young adults, surrogate-normal children, and Hunter syndrome patients with and without cognitive impairment. Mol Genet Metab Rep. 2015; 5: 103-6.

12) Hendriksz CJ, Muenzer J, Burton BK, Pan L, Wang N, Naimy H, et al. A cerebrospinal fluid collection study in pediatric and adult patients with Hunter syndrome. J Inborn Errors Metab Screen. 2015; 1-5.

13) 新版 K 式発達検査研究会. 表 17「新 K 式 2001」全領域 DQ の平均と標準偏差. 新版 K 式発達検査法（2001 年版）標準化資料と実施法. 株式会社ナカニシヤ出版; 2008. p. 67.

14) Slade A, Isa F, Kyte D, Pankhurst T, Kerecuk L, Ferguson J, et al. Patient reported outcome measures in rare diseases: a narrative review. Orphanet J Rare Dis. 2018; 13 (1): 61.

15) Fioretti C, Mazzocco K, Riva S, Oilveri S, Masiero M, Pravettoni G. Research studies on patients' illness experience using the narrative medicine approach: a systematic review. BMJ Open. 2016; 6 (7): e011220.

16) U.S. Department of health and human services food and drug administration center for drug evaluation and research (CDER), center for biologics evaluation and research (CBER). Patient-focused drug development: collecting comprehensive and representative input. Guidance for industry, food and drug administration staff, and other stakeholders: draft guidance June 2018.

17) Tanaka N, Kida S, Kinoshita M, Morimoto H, Shibasaki T, Tachibana K, et al. Evaluation of cerebrospinal fluid heparan sulfate as a biomarker of neuropathology in a murine model of mucopolysaccharidosis type II using high-sensitivity LC/MS/MS. Mol Genet Metab. 2018; 125 (1-2): 53-8.

2.7.5.4 「2.7.4 臨床的安全性」の参考文献

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

目次

2.7 臨床概要 4
2.7.6 個々の試験のまとめ 4
2.7.6.1 臨床試験一覧表 4
2.7.6.2 JR-141 のムコ多糖症 II 型患者を対象とした第 I/II 相試験（治験実施計画書番号：JR-141-101） 5
2.7.6.2.1 試験の概要 5
2.7.6.2.2 被験者の内訳 11
2.7.6.2.3 解析したデータセット 12
2.7.6.2.4 人口統計学的及び他の基準値の特性 12
2.7.6.2.5 有効性の評価 13
2.7.6.2.6 安全性の評価 39
2.7.6.3 JR-141 のムコ多糖症 II 型患者を対象とした第 II/III 相試験（治験実施計画書番号：JR-141-301） 48
2.7.6.3.1 試験の概要 48
2.7.6.3.2 被験者の内訳 55
2.7.6.3.3 解析したデータセット 55
2.7.6.3.4 人口統計学的及び他の基準値の特性 56
2.7.6.3.5 有効性の評価 57
2.7.6.3.6 安全性の評価 99
2.7.6.4 JR-141 のムコ多糖症 II 型患者を対象としたブラジル第 II 相試験（治験実施計画書番号：JR-141-BR21） 108
2.7.6.4.1 試験の概要 108
2.7.6.4.2 被験者の内訳 117
2.7.6.4.3 解析したデータセット 117
2.7.6.4.4 人口統計学的及び他の基準値の特性 118
2.7.6.4.5 安全性の評価 120
2.7.6.4.6 有効性の評価 127

用語の定義

用語	定義・解説
adaptive behavior AE	適応行動相当年齢［VABS-IIにて用いる指標］（adaptive behavior age equivalent）
ADCC	抗体依存性細胞傷害（antibody-dependent cellular cytotoxicity）
ADRs	副作用（adverse drug reactions）
AE	発達年齢（age equivalent）
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）
$AUC_{0-\infty}$	投与後無限大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 infinity）
BMI	－（body mass index）
BSID-III	－（Bayley scales of infant and toddler development, third edition）
CHAQ	小児期の健康評価アンケート（childhood health assessment questionnaire）
CK（CPK）	クレアチンキナーゼ（creatine kinase）
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）
DTI	拡散テンソル画像（diffusion tensor imaging）
ERT	酵素補充療法（enzyme replacement therapy）
ESI	重要な有害事象（events of special interest）
FAS	最大の解析対象集団（full analysis set）
GAG	グリコサミノグリカン（glycosaminoglycan）
HS	ヘパラン硫酸（heparan sulfate）
IAR	投与関連反応（infusion-associated reaction）
ICH	医薬品規制調和国際会議（International Council for Harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use）
IDS	イズロン酸-2-スルファターゼ（iduronate-2-sulfatase）
IP	治験薬（investigational product）
KABC-II	－（Kaufman assessment battery for children, second edition）
k_{el}	消失速度定数（elimination rate constant）
KSPD	新版K式発達検査2001（Kyoto scale of psychological development 2001）
LVEF	左室駆出率（left ventricular ejection fraction）
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）
MedDRA/J	ICH国際医薬用語集日本語版（medical dictionary for regulatory activities/J）
mITT	－（modified intention to treat）
MPS II	ムコ多糖症II型（mucopolysaccharidosis type II）
MRI	核磁気共鳴画像法（magnetic resonance imaging）
MRT_{0-t}	投与後最終測定可能時間までの平均滞留時間（mean residence time from time zero to the last measurable point）
PT	基本語（preferred term）
QOL	生活の質（quality of life）
SADRs	重篤な副作用（serious adverse drug reactions）
SAE	重篤な有害事象（serious adverse events）
SOC	器官別大分類（system organ class）
SS	安全性解析対象集団（safety analysis set）
$t_{1/2}$	消失相の半減期（elimination half-life at terminal phase）
TEAEs	治験薬投与下で発現した有害事象（treatment-emergent adverse events）
TfR	トランスフェリン受容体1（transferrin receptor 1）
TIBC	総鉄結合能（total iron binding capacity）

用語	定義・解説
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間（time taken to reach the maximum plasma concentration）
TSAT	トランスフェリン飽和度（transferrin saturation）
UIBC	不飽和鉄結合能（unsaturated iron binding capacity）
VABS-II/Vineland-II	Vineland-II 適応行動尺度（Vineland adaptive behavior scale, second edition）
VAS	－（visual analogue scale）
WASO	中途覚醒時間（wake time after sleep onset）

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7.6.1 臨床試験一覧表

表 2.7.6.1-1 臨床試験一覧表

CTD 番号	治験実施計画書の識別コード	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
5.3.5.2.1	JR-141-101	安全性 薬物動態 有効性	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）	バイアル製剤 第 1 期：0.01、0.1、1.0 及び 2.0 mg/kg の JR-141（以下、本剤）を週 1 回計 4 回漸増投与 第 2 期：1.0 又は 2.0 mg/kg の本剤を週 1 回計 4 回反復投与 いずれの期も点滴静注	14 名 第 1 期：2 名 第 2 期：12 名	ムコ多糖症 II 型 男性患者	いずれの期も 4 週間	完了 総括報告書
5.3.5.2.2	JR-141-301	有効性 安全性	非盲検 多施設共同 単群試験	バイアル製剤 2.0 mg/kg の本剤を週 1 回投与 点滴静注	28 名	ムコ多糖症 II 型 男性患者	52 週間	完了 総括報告書
5.3.5.2.3	JR-141-BR21	安全性 薬物動態 有効性	非盲検 無作為化 並行群間 多施設共同	バイアル製剤 1.0、2.0 又は 4.0 mg/kg のいずれかの用量の本剤を週 1 回投与 点滴静注	20 名	ムコ多糖症 II 型 男性患者	25 週間	完了 総括報告書

2.7.6.2 JR-141 のムコ多糖症 II 型患者を対象とした第 I/II 相試験（治験実施計画書番号：JR-141-101）

添付資料 5.3.5.2.1

2.7.6.2.1 試験の概要

ムコ多糖症 II 型（MPS II：mucopolysaccharidosis type II）男性患者を対象として、JR-141（以下、本剤）を静脈内投与したときの安全性及び血漿中薬物濃度を確認した。また、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的に評価した。

本治験の概要を、表 2.7.6.2-1 に示した。

本治験でイズロン酸-2-スルファターゼ（IDS：iduronate-2-sulfatase）（遺伝子組換え）（商品名：エラプレース点滴静注液 6mg、以下、既存酵素製剤）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、本剤に切り替え週 1 回計 4 回反復投与した結果、本剤の全身症状に対する有効性がエラプレース（既存酵素製剤）に劣らないことが示唆された。さらに、静脈内に投与した本剤が脳内に移行して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。血漿中薬物濃度については、用量に依存した C_{max} を示し、被験者間で類似の薬物動態プロファイルで消失した。安全性については、投与関連反応（IAR：infusion-associated reaction）発現の可能性を考慮して本剤の投与中及び投与終了後に十分な観察を行うこと、また、必要に応じて適切な処置を行うことで、2.0 mg/kg/週までの用量において被験者の安全性を確保した投与が可能であると考えられた。

表 2.7.6.2-1　概要（JR-141-101）

（5.3.5.2.1、2. 概要　一部改変）

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	
治験実施医療機関・治験責任医師名： [redacted] 他　計 8 医療機関	
公表文献（引用文献）： Okuyama T, Eto Y, Sakai N, Minami K, Yamamoto T, Sonoda H, et al. Iduronate-2-sulfatase with anti-human transferrin receptor antibody for neuropathic mucopolysaccharidosis II: a phase 1/2 trial. Mol Ther. 2019;27(2):456-64.	
試験期間： 治験開始日：2017 年 3 月 10 日（被験者識別コード：　f-01*　） （最初の被験者の同意取得日） 治験終了日：2017 年 10 月 25 日（被験者識別コード：　b-03*　） （最後の被験者の観察終了日）	開発のフェーズ： 第 I/II 相
目的： ・　ムコ多糖症 II 型患者を対象として、JR-141 の安全性を確認する。 ・　ムコ多糖症 II 型患者を対象として、JR-141 を静脈内投与した際の血漿中薬物動態を確認する。 ・　ムコ多糖症 II 型患者を対象として、JR-141 のムコ多糖症 II 型の中枢神経系症状及び全身症状に対する有効性を探索する。	
治験方法： 1)　デザイン：非盲検、多施設共同 2)　対象とした適応：ムコ多糖症 II 型 3)　投与期間：4 週間 4)　投与量：［第 1 期］ 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］ 1.0 mg/kg/週（初回～4 回目投与） 2.0 mg/kg/週（初回～4 回目投与）	
被験者数（計画時及び解析時）： 1)　目標被験者数：計 12 名（第 1 期：2 名、第 2 期：各投与群 5 名） 2)　投与を開始した被験者数：14 名（第 1 期：2 名、第 2 期：各投与群 6 名） 3)　解析対象集団： ・　安全性解析対象集団（SS：safety analysis set）： 14 名（第 1 期 2 名、第 2 期 1.0 mg/kg/週投与群 6 名、第 2 期 2.0 mg/kg/週投与群 6 名） ・　薬物動態解析対象集団： 12 名（第 2 期 1.0 mg/kg/週投与群 6 名、第 2 期 2.0 mg/kg/週投与群 6 名） ・　最大の解析対象集団（FAS：full analysis set）： 12 名（第 2 期 1.0 mg/kg/週投与群 6 名、第 2 期 2.0 mg/kg/週投与群 6 名）	
診断及び主要な組入れ基準： 既存酵素製剤を投与されているムコ多糖症 II 型と診断された男性患者のうち、下記の選択基準を全て満たし、かつ除外基準に抵触しない者を対象とする。 1)　選択基準 (1)　同意取得時に 6 歳以上の者（ただし、第 1 期は 16 歳以上の者とする） (2)　本人による文書同意を得られる者（ただし、同意取得時に 20 歳未満の者又はムコ多糖症 II 型に伴う知的障害のために本人の意思確認が不可能な場合は必須とはしない） (3)　同意取得時に 20 歳未満の者又はムコ多糖症 II 型に伴う知的障害のために本人の意思確認が不可能な者については、代諾者による文書同意が得られる者（なお、可能な限り本人	

＊新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.6.2-1　概要（JR-141-101）（続き）

による文書同意も得るものとする） (4) 白血球、血漿又は培養皮膚線維芽細胞の酵素（IDS）活性測定や遺伝子解析等により、総合的にムコ多糖症 II 型と診断されている者 (5) 治験責任医師又は治験分担医師により、ムコ多糖症 II 型に伴う知的障害を有さない又は軽度（自覚症状を訴えることが可能な程度）であると診断されている者（第 1 期のみ） (6) JR-141 の初回投与時までに、12 週間以上イデュルスルファーゼ（エラプレース）0.5 mg/kg/週を継続的に投与され、かつ、初回投与 1 週前及び 2 週前のいずれの投与日も、エラプレース 0.5 mg/kg が投与されている者 2) 除外基準 (1) 過去に造血幹細胞移植を受けている者。ただし、造血幹細胞移植後も酵素補充療法が必要な患者は除く (2) 関節拘縮により腰椎穿刺の体位を取ることが困難である者や腰椎穿刺時に呼吸困難をきたす可能性の高い者等、治験責任医師又は治験分担医師により、腰椎穿刺が実施不可能と判断された者（第 2 期のみ） (3) 治験責任医師又は治験分担医師により、治験参加を不適と判断される重篤な薬物アレルギー又は過敏症を起こしたことがある者 (4) 登録前 4 ヵ月以内に他の治験薬を投与された者 (5) その他、治験責任医師又は治験分担医師が、被験者の安全性を考慮し、対象として不適格と判断した者
被験薬、用量及び投与方法、ロット番号： 1) 被験薬及びロット番号 JR-141　10 mg（BAM01） 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（性状：白色の塊又は粉末）である。用時、1 バイアルを日局注射用水 2.4 mL で溶解し、JR-141 として 5 mg/mL の溶液とする。患者の体重あたりで計算した必要量を採取し、日局生理食塩液で希釈して輸注液を調製する。 2) 用量及び投与方法 ［第 1 期］ 初回の投与は、体重 1 kg あたり JR-141 として 0.01 mg を点滴静注する。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 とする。投与時間は 3 時間とするが、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する。 ［第 2 期］ 1 週間に 1 回体重 1 kg あたり JR-141 として 1.0 mg 又は 2.0 mg を点滴静注する。投与時間は 3 時間とするが、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する。
試験期間： 4 週間（週 1 回投与、本剤の総投与回数：4 回）
対照薬、用量及び投与方法、ロット番号： 該当なし
評価基準： 1) 安全性に関する評価項目 ・ 有害事象の発現状況 ・ 臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、鉄関連検査、尿検査） ・ バイタルサイン（脈拍数、体温、血圧） ・ 12 誘導心電図 ・ 抗体検査（抗 IDS 抗体、抗 JR-141 抗体） ・ IAR 2) 薬物動態に関する評価項目 ・ 血漿中薬物濃度 ・ $AUC_{0\text{-}t}$：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

表 2.7.6.2-1　概要（JR-141-101）（続き）

・　C_{max}：最高血漿中濃度 ・　$AUC_{0-\infty}$：投与後無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 ・　t_{max}：最高血漿中濃度到達時間 ・　k_{el}：消失速度定数 ・　$t_{1/2}$：消失相の半減期 ・　MRT_{0-t}：投与後最終測定可能時間までの平均滞留時間 3)　探索的評価項目 ・　脳脊髄液中薬物濃度（第 2 期のみ） ・　脳脊髄液中ヘパラン硫酸（HS：heparan sulfate）及びデルマタン硫酸（DS：dermatan sulfate）濃度（第 2 期のみ） ・　尿中グリコサミノグリカン（GAG：glycosaminoglycan）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（コンピュータ断層撮影法（CT：computed tomography）検査） ・　心機能（心エコー検査）
統計手法： 1)　安全性評価 有害事象及び副作用について、観測された事象とその発現例数、発現件数及び発現割合を算出する。なお、全ての有害事象について、「ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）Ver.20.1」に基づき、症例報告書に記入された医師報告の有害事象名より、器官別大分類（SOC：system organ class）と基本語（PT：preferred term）に読み替える。 臨床検査について、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、被験者ごとの経時的推移図又はシフトテーブルを作成する。 バイタルサインについて、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、経時的推移図を作成する。 12 誘導心電図について、異常の有無を集計する。 抗体検査については、各検査時期における抗体発現の有無についてシフトテーブルを作成する。また、IAR 発現と抗体（抗 IDS 抗体又は抗 JR-141 抗体）発現の関連性について検討する。 2)　薬物動態に関する評価 ［第 1 期］ 第 1 期の被験者を対象として、被験者ごとの各検査時期の血漿中薬物濃度の推移図を作成する。また、被験者ごとに薬物動態パラメータをノンコンパートメントモデル解析により算出する。パラメータの推定に際しては、実際の採血時間を用いる。なお、薬物動態に関する評価項目の解析には、投与前の血漿中 IDS 濃度で調整した血漿中薬物濃度を用いる。 ［第 2 期］ 薬物動態解析対象集団を対象として、以下の解析を行う。 投与群ごとに各測定時点の血漿中薬物濃度の要約統計量、幾何平均値及び幾何変動係数を求める。また、投与群ごとの平均値と標準偏差の推移図及び被験者ごとの推移図を作成する。 被験者ごとに薬物動態パラメータをノンコンパートメントモデル解析により算出し、投与群ごとに要約統計量、幾何平均値及び幾何変動係数を求める。パラメータの推定に際しては、実際の採血時間を用いる。なお、薬物動態に関する評価項目の解析には、投与前の血漿中 IDS 濃度で調整した血漿中薬物濃度を用いる。 また、FAS を対象として、脳脊髄液中薬物濃度について、測定値の要約統計量を算出する。 3)　有効性評価 脳脊髄液中 HS 濃度及び脳脊髄液中 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する。また、それぞれの 95%信頼区間も併せて算出する。 尿中 GAG 濃度、尿中 HS 濃度、尿中 DS 濃度、血清中 HS 濃度及び血清中 DS 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する。また、それぞれの 95%信頼区間も併せて算出する。

表 2.7.6.2-1 概要（JR-141-101）（続き）

脳脊髄液中 HS 濃度、脳脊髄液中 DS 濃度、尿中 GAG 濃度、尿中 HS 濃度、尿中 DS 濃度、血清中 HS 濃度及び血清中 DS 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する。また、測定値の被験者ごとの経時的推移図を作成する。 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する。 第 1 期の被験者を対象として、被験者ごとに、尿中 GAG 濃度、尿中 HS 及び DS 濃度、血清中 HS 及び DS 濃度の推移図を作成する。 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、一覧表を作成する。
要約・結論： 1) 薬物動態及び有効性の結果 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、被験者間で類似の薬物動態プロファイルで消失した。脳脊髄液中薬物濃度は、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測定を行ったが、いずれの被験者においても脳脊髄液中に本剤は検出されなかった。 有効性については、脳脊髄液中 HS 及び DS 濃度により中枢神経系症状に対する有効性を、血清中及び尿中の HS 及び DS 濃度、尿中の GAG 濃度、肝臓及び脾臓容積及び心機能検査により全身症状に対する有効性を探索的に評価した。脳脊髄液中 HS 濃度は、第 2 期 1.0 mg/kg/週、2.0 mg/kg/週のいずれの投与群においても全被験者で減少し、初回投与時と 3 週後の値の差は、それぞれ−1228±818.6 ng/mL（平均値±標準偏差、以下同様）及び−1636±644.8 ng/mL、3 週後の初回投与時の値に対する差の百分率は、それぞれ−25.096±12.862%及び−31.531±3.917%であった。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。 血清中 HS 及び DS 濃度、尿中 HS 及び DS 濃度、尿中 GAG 濃度は、第 2 期 1.0 mg/kg/週、2.0 mg/kg/週のいずれの投与群においても、治験期間の前後において顕著な変動はなかった。また、肝臓及び脾臓容積（CT 検査）、心機能検査（心エコー検査）は、第 2 期 1.0 mg/kg/週、2.0 mg/kg/週いずれの投与群でも、各項目に顕著な変動はなかった。 2) 安全性の結果 有害事象の発現割合は、第 1 期では 2 名中 1 名（50.0%、5 件）、第 2 期 1.0 mg/kg/週投与群では 6 名中 5 名（83.3%、10 件）、2.0 mg/kg/週投与群では 6 名中 3 名（50.0%、5 件）であった。いずれかの期、投与群で 2 名以上の被験者で発現した有害事象は、「上気道の炎症」「発熱」であった。また、副作用の発現割合は、それぞれ、2 名中 1 名（50.0%、3 件）、6 名中 3 名（50.0%、4 件）、6 名中 3 件（50.0%、4 件）であった。いずれかの期、投与群で 2 名以上の被験者で発現した副作用は「発熱」であった。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はなかった。 本治験中に発現した 20 件の有害事象のうち、「重度」の事象は 1 件、「中等度」の事象は 3 件、「軽度」の事象は 16 件であった。死亡及び死亡に関連した有害事象はなく、死亡を除くその他の重篤な有害事象として、1.0 mg/kg/週投与群に割り付けられた被験者において「譫妄」（1 名 1 件）が認められ、本剤との因果関係は「関連あり」と判断された。 重篤を除く重要な有害事象は、「蕁麻疹」（2 名 3 件）、「発熱」（2 名 2 件）、「紅斑」（1 名 2 件）、「咽喉刺激感」（1 名 1 件）であり、全て IAR に該当する事象であった。IAR を発現した被験者 4 名は、いずれも治験開始前から既存酵素製剤投与に関連した IAR を発現していた。また、いずれの事象も次回の本剤投与までに回復し、治験の中止を要する事象はなかった。 本剤のトランスフェリン受容体 1（TfR：transferrin receptor 1）を介する薬理学的特性から、鉄関連検査に対する注意が特に必要と考え、これらの事象に関連する臨床検査項目（血清鉄、UIBC、TIBC、フェリチン、TSAT）の異常変動を、臨床的に重要な臨床検査値異常変動として定義した。SS の 14 名のうち、8 名でこれらのいずれかの項目が異常変動を示したが、有害事象と判断された臨床検査値異常変動はなかった。 抗体検査において、測定した抗 JR-141 抗体、抗 IDS 抗体のいずれについても、本剤投与開始後に新たに抗体陽性（positive）となった被験者はなかった。また、いずれの抗体についても試験期

表 2.7.6.2-1 概要（JR-141-101）（続き）

間中に抗体価の顕著な上昇を認めた被験者はなく、投与群間で抗体価の上昇幅に大きな違いはなかった。 初回投与時及び 4 週後のいずれの時点でも、抗 JR-141 抗体が陽性であった被験者のうち、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）又は TfR に対する中和活性を有する抗体が発現した被験者が複数認められたが、いずれの中和活性も本剤投与開始後に新たに認められた被験者はなかった。 初回投与時及び 4 週後のいずれの時点でも、抗 IDS 抗体が陽性であった被験者のうち、M6PR に対する中和活性を有する抗体が発現した被験者が複数認められた。本剤投与開始後に新たに抗 IDS 抗体に中和活性が認められた被験者が 1 名いたが、中和活性抗体価は 1 と低値であった。中和活性を有するいずれかの抗体を発現した被験者 4 名中 2 名で有害事象「上気道の炎症」が発現したが、いずれの事象も本剤との因果関係は「関連なし」と判断されており、中和活性の有無に起因するものではないと考えた。 3) 結論 既存酵素製剤を継続的に投与しているムコ多糖症 II 型患者を対象として本剤を週 1 回計 4 回反復投与した結果、ムコ多糖症 II 型患者において、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。さらに、静脈内に投与した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。また、安全性については、IAR 発現の可能性を考慮して本剤の投与中及び投与終了後に十分な観察を行うこと、また、必要に応じて適切な処置を行うことで、2.0 mg/kg/週までの用量において被験者の安全性を確保した投与が可能であると考えられた。

2.7.6.2.2　被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.2-1 に示した。

文書による同意を取得した 15 名（第 1 期 2 名、第 2 期 13 名）のうち、14 名（第 1 期 2 名、第 2 期 12 名）が登録された。同意取得後に登録されなかった第 2 期の被験者 1 名は、同意取得後に腰椎穿刺時の鎮静が困難であることが判明し、治験責任医師により不適格と判断された。

第 2 期に登録された被験者 12 名は、1.0 mg/kg/週投与群と 2.0 mg/kg/週投与群に 6 名ずつ割り付けられた。なお、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、その他の被験者は無作為に割り付けた。

第 1 期に登録された被験者（2 名）及び第 2 期に登録された被験者（12 名）は、全て本剤の投与を開始し、4 回の投与を完了した。治験を中止した被験者はいなかった。

解析対象：文書による同意を取得した被験者

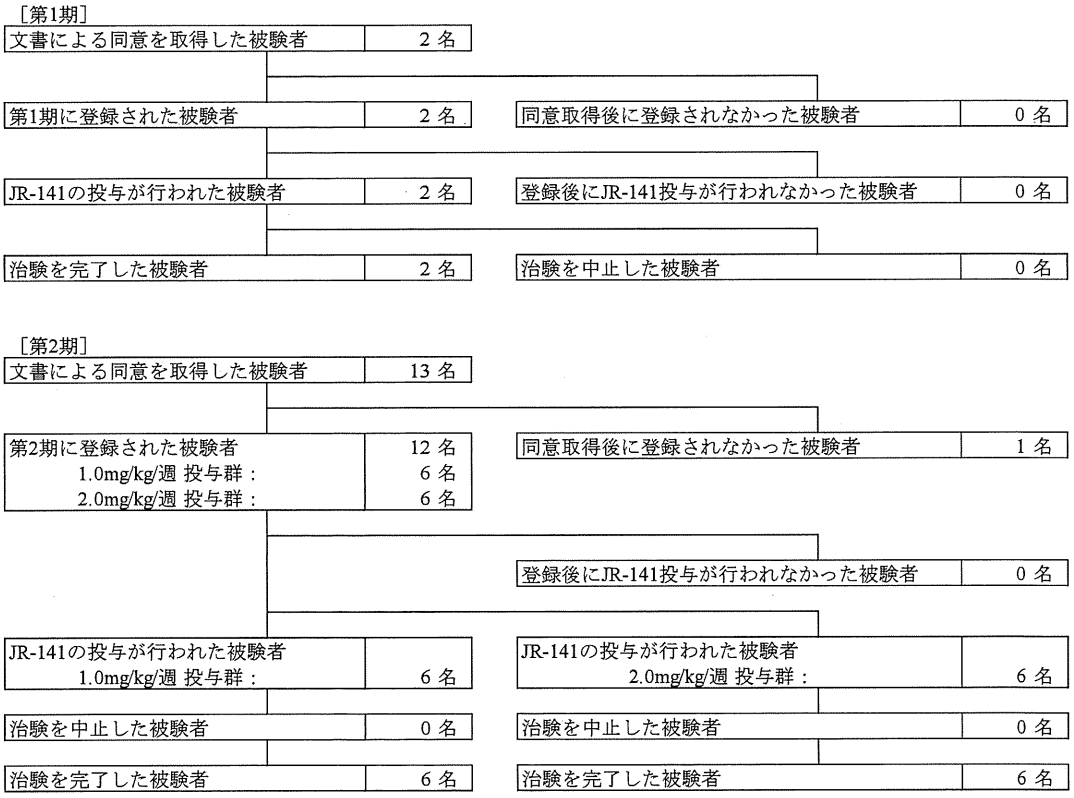


図 2.7.6.2-1　被験者の内訳

（5.3.5.2.1、図 10.1-1 引用）

2.7.6.2.3　解析したデータセット

有効性解析対象の構成を表 2.7.6.2-2 に、安全性解析対象の構成を表 2.7.6.2-3 に示した。

第 2 期に登録された全ての被験者が、薬物動態解析対象集団及び FAS に採用された。

また、本剤が投与された 14 名全ての被験者が、SS に採用された。

表 2.7.6.2-2　有効性解析対象の構成

（5.3.5.2.1、表 11.1-1 引用）

解析対象：第2期の登録が完了した被験者

			1.0mg/kg/週 投与群		2.0mg/kg/週 投与群	
			n	%	n	%
JR-141が投与された被験者数			6	-	6	-
第2期	薬物動態解析対象集団	採用	6	100.0	6	100.0
		除外	0	0.0	0	0.0
	最大の解析対象集団 (FAS)	採用	6	100.0	6	100.0
		除外	0	0.0	0	0.0

表 2.7.6.2-3　安全性解析対象の構成

（5.3.5.2.1、表 12.1-1 引用）

解析対象：登録が完了した被験者

		第1期		第2期 1.0mg/kg/週 投与群		第2期 2.0mg/kg/週 投与群	
		n	%	n	%	n	%
JR-141が投与された被験者数		2	-	6	-	6	-
安全性解析対象集団	採用	2	100.0	6	100.0	6	100.0
	除外	0	0.0	0	0.0	0	0.0

2.7.6.2.4　人口統計学的及び他の基準値の特性

SS における、被験者の人口統計学的変数及び他の基準値の特性（被験者背景）を表 2.7.6.2-4 に示した。

16 歳以上の被験者の組入れを規定した第 1 期の被験者は、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 期の被験者は、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、第 2 期の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。

既存酵素製剤投与に関連した IAR を発現した経験のある被験者は計 8 名で、第 1 期で 2 名中 1 名、第 2 期 1.0 mg/kg/週投与群で 6 名中 3 名、2.0 mg/kg/週投与群で 6 名中 4 名であり、群間に大きな偏りはなかった。

表 2.7.6.2-4 被験者背景

(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	3[redacted]	6	9	6
	Median	--	12.0	12.5	12.5
	Max	6[redacted]	19	25	25
Weight (kg)	Mean	--	44.82	39.33	42.08
	SD	--	19.47	6.86	14.21
	Min	4[redacted].5	21.1	29.7	21.1
	Median	--	44.90	43.00	43.00
	Max	6[redacted].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

2.7.6.2.5 有効性の評価

2.7.6.2.5.1 薬物動態

2.7.6.2.5.1.1 血漿中薬物動態

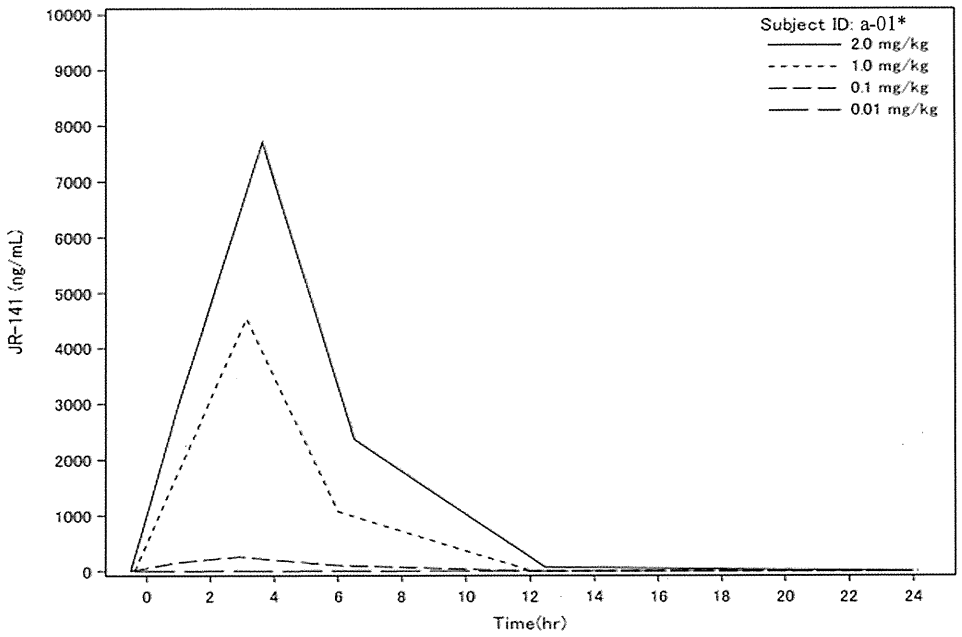
[第 1 期]

第 1 期に組み入れいられた被験者 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経時的推移図を図 2.7.6.2-2 に示した。

各被験者における血漿中薬物濃度は、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、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、全時点で血漿中に本剤は検出されなかった。また、二回目投与以降のいずれの用量においても、投与開始から約 24 時間後（投与終了 21 時間後頃）までに本剤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



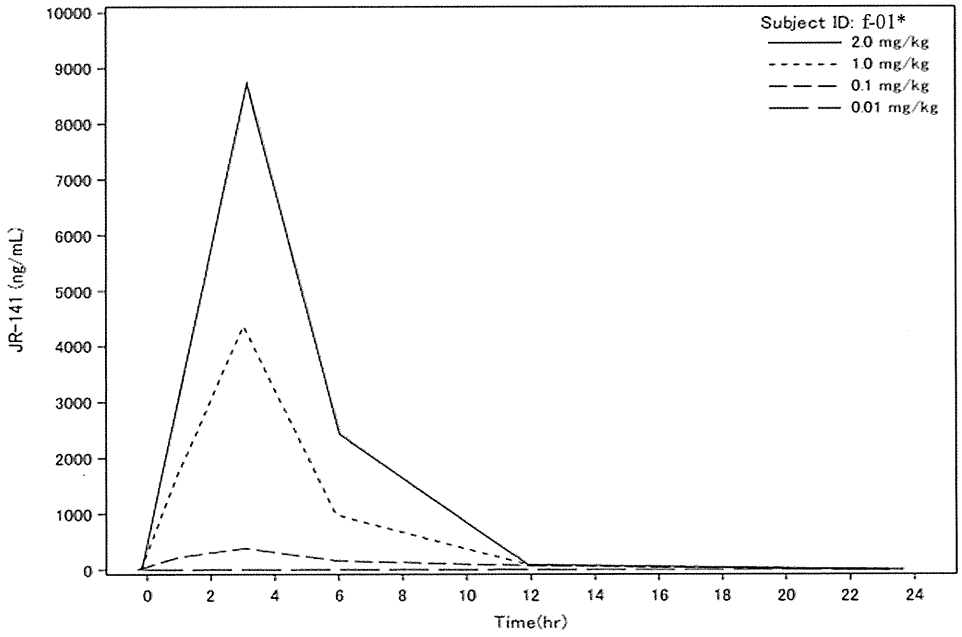


図 2.7.6.2-2 血漿中薬物濃度の被験者ごとの経時的推移図［第 1 期］

本剤投与開始前を 0 時間として表示した。

（5.3.5.2.1、図 11.4.1-1 引用）

［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）の血漿中薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.6.2-5、表 2.7.6.2-6 に、血漿中薬物濃度の投与群ごとの経時

＊新薬承認情報提供時に置き換えた

的推移図を図 2.7.6.2-3、図 2.7.6.2-4 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。

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

また、3 週後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濃度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る。

表 2.7.6.2-5 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 2.7.6.2-6　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

解析対象：薬物動態解析対象集団

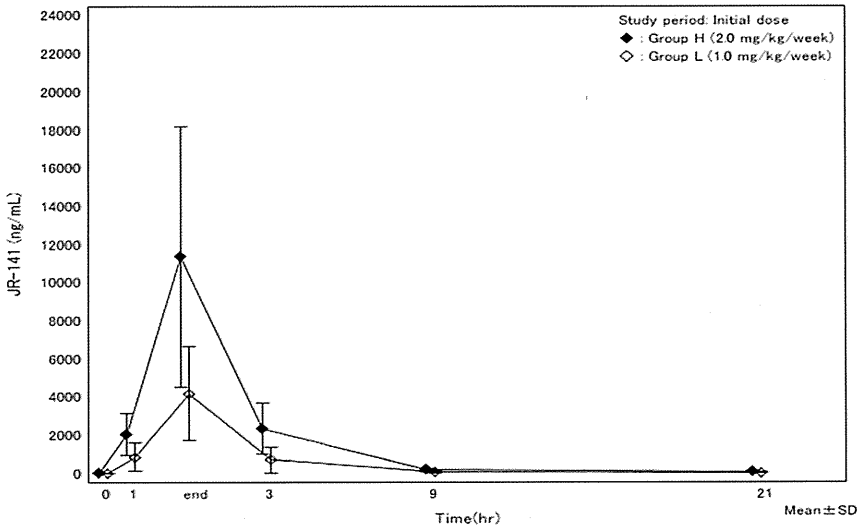


図 2.7.6.2-3　血漿中薬物濃度の群ごとの経時的推移図［第 2 期：初回投与時］

0 hr＝ 本剤投与開始前；1 hr＝ 本剤投与開始 1 時間後；end＝ 本剤投与終了時（投与開始から約 3 時間後）；3 hr ＝ 本剤投与終了 3 時間後（投与開始から約 6 時間後）；9 hr ＝ 本剤投与終了 9 時間後（投与開始から約 12 時間後）；21 hr＝ 本剤投与終了 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

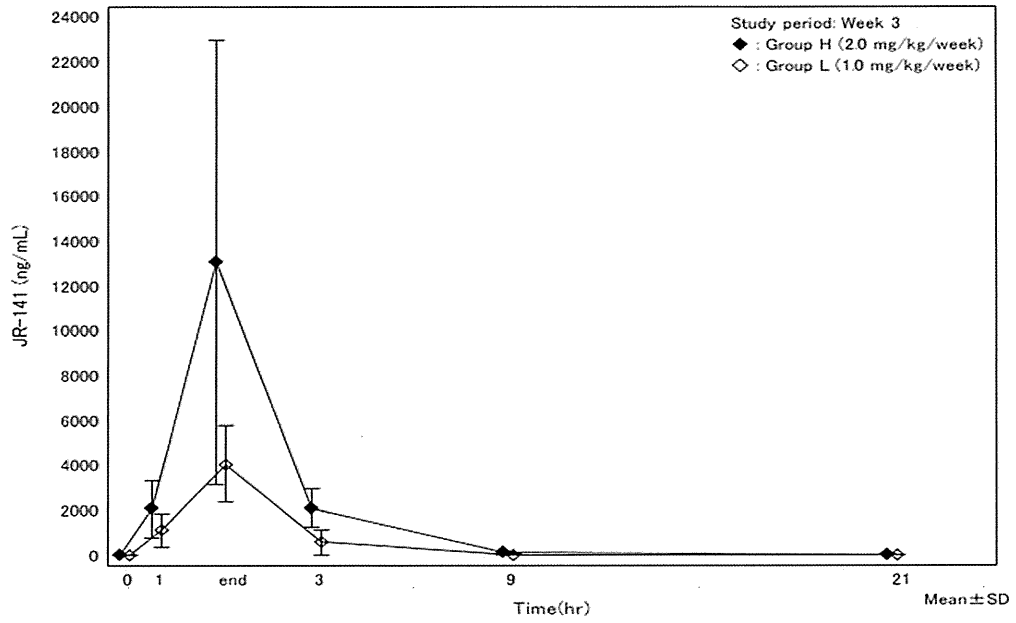


図 2.7.6.2-4 血漿中薬物濃度の群ごとの経時的推移図［第 2 期：3 週後］

0 hr＝ 本剤投与開始前；1 hr＝ 本剤投与開始 1 時間後；end＝ 本剤投与終了時（投与開始から約 3 時間後）；3 hr=本剤投与終了 3 時間後（投与開始から約 6 時間後）；9 hr＝ 本剤投与終了 9 時間後（投与開始から約 12 時間後）；21 hr＝ 本剤投与終了 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）

2.7.6.2.5.1.2 脳脊髄液中薬物濃度

脳脊髄液中薬物濃度は、第 2 期でのみ評価された。

FAS の被験者を対象として、初回投与前及び 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。その結果、血液混入により薬物濃度が適切に測定できなかった可能性がある 3 時点を除き、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。

2.7.6.2.5.2 探索的有効性

2.7.6.2.5.2.1 脳脊髄液中 HS 濃度及び DS 濃度

脳脊髄液中 HS 濃度及び DS 濃度は、第 2 期でのみ評価された。

第 2 期の FAS における、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 2.7.6.2-7 に示した。また、投与群ごと及び被験者ごとの経時的推移図を図 2.7.6.2-5～図 2.7.6.2-7 に示した。投与群ごとの各測定項目の初回投与時と 3 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、それぞれの 95%信頼区間を表 2.7.6.2-8 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%、−31.531±3.917%であった。

次に、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 2.7.6.2-7 脳脊髄液中 HS 濃度及び 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

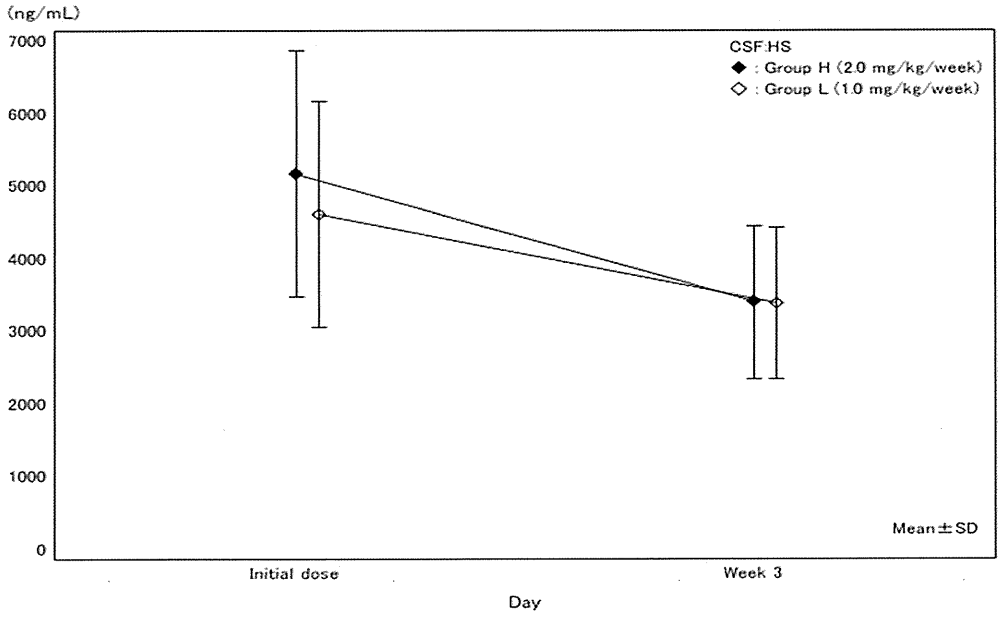
* L:1.0 mg/kg/week, H:2.0 mg/kg/week

** 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



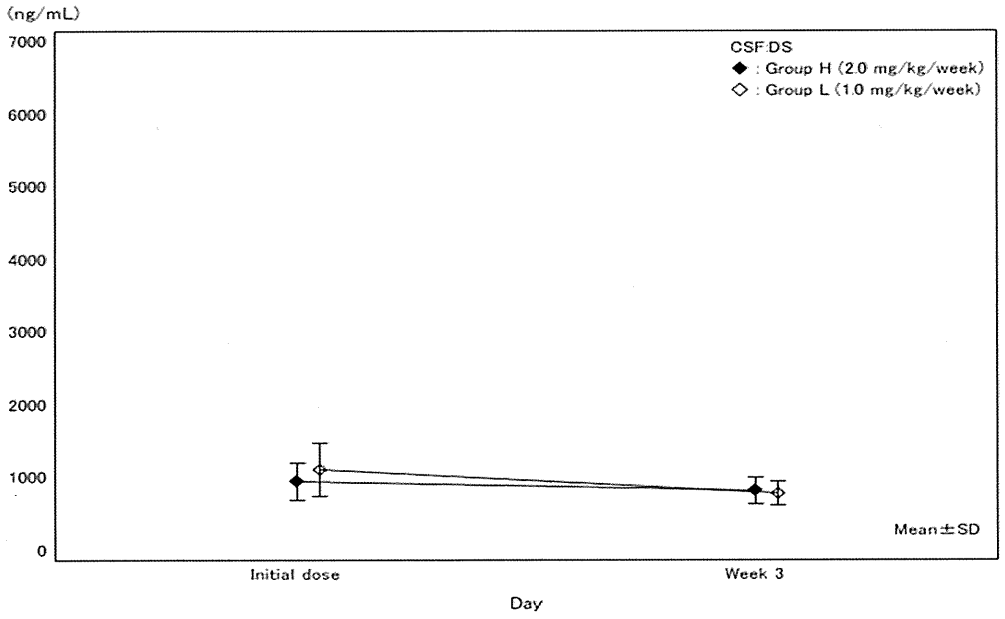
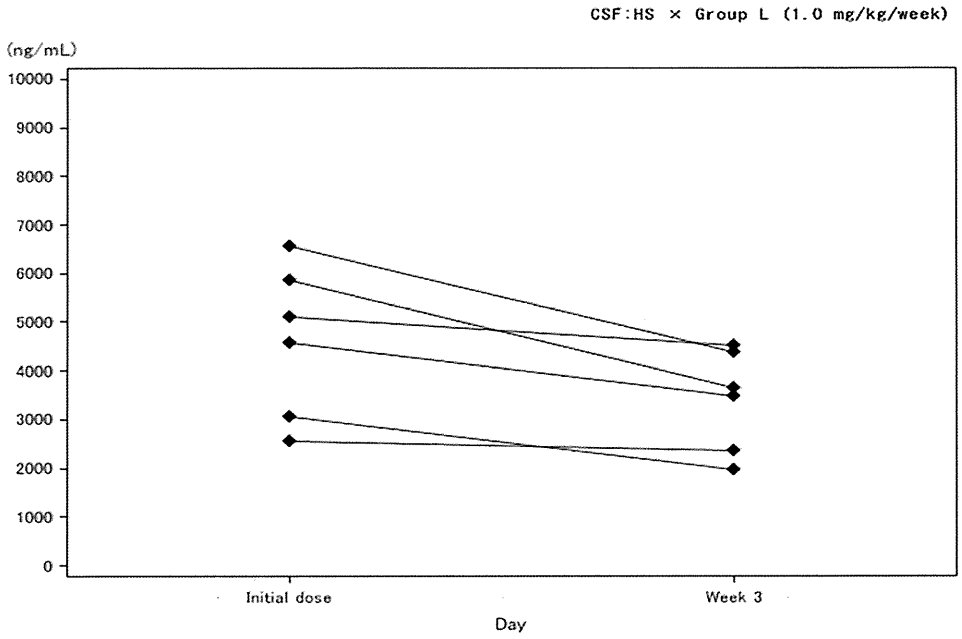


図 2.7.6.2-5 脳脊髄液中 HS 濃度及び DS 濃度の群ごとの経時的推移図［第 2 期］

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）

解析対象：FAS



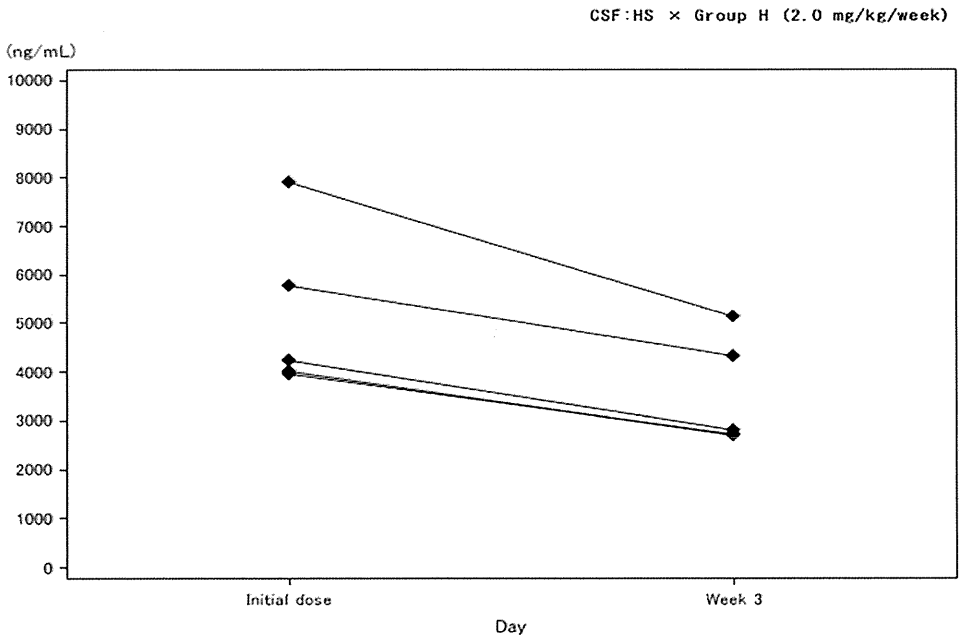
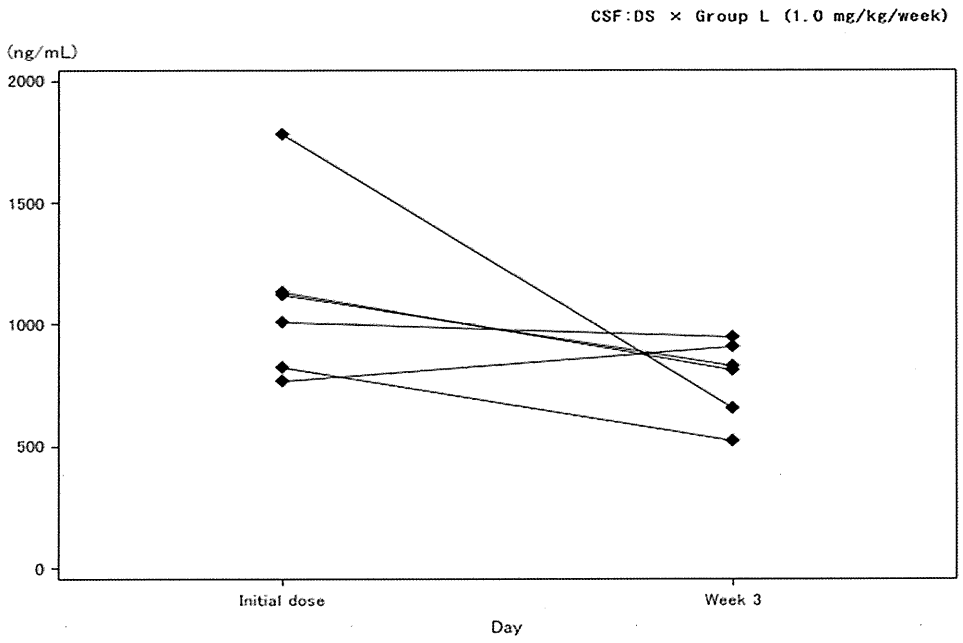


図 2.7.6.2-6 脳脊髄液中 HS 濃度の被験者ごとの経時的推移図［第 2 期］

Initial dose（JR-141 投与前）、Week 3（JR-141 投与 4～6 時間後）
CSF＝ 脳脊髄液；FAS＝ 最大の解析対象集団；HS＝ ヘパラン硫酸

（5.3.5.2.1、図 11.4.1-4 引用）

解析対象：FAS



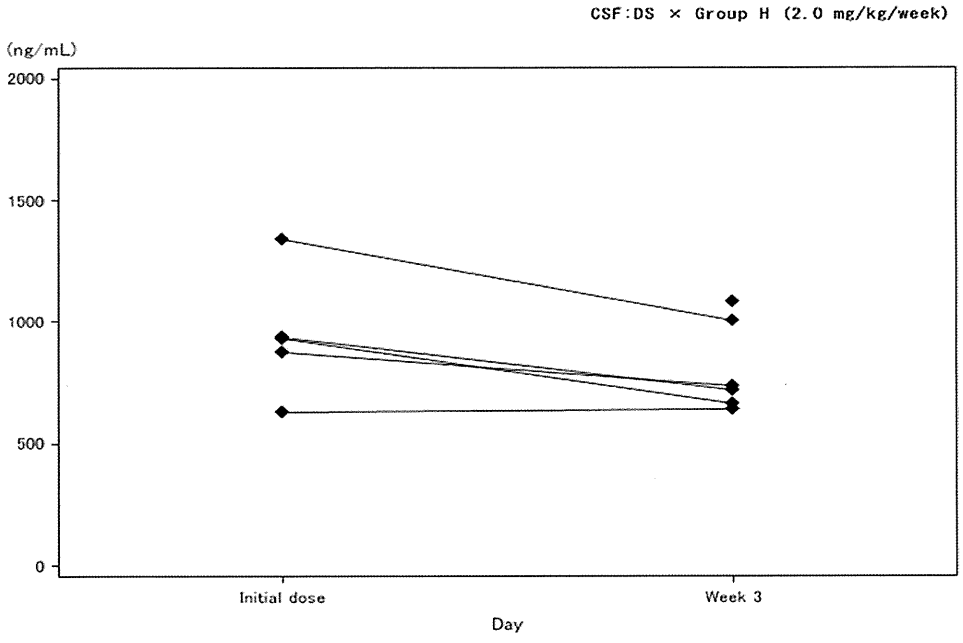


図 2.7.6.2-7 脳脊髄液中 DS 濃度の被験者ごとの経時的推移図［第 2 期］

Initial dose（JR-141 投与前）、Week 3（JR-141 投与 4～6 時間後）
CSF＝ 脳脊髄液；FAS＝ 最大の解析対象集団；DS＝ デルマタン硫酸

（5.3.5.2.1、図 11.4.1-5 引用）

表 2.7.6.2-8 脳脊髄液中 HS 濃度及び DS 濃度の差及び比と 95%信頼区間［第 2 期：投与群別］

(5.3.5.2.1、表 11.4.1-3 引用)

解析対象：FAS

[ng/mL]

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

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

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

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

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

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

2.7.6.2.5.2.2 血清中 HS 濃度及び DS 濃度

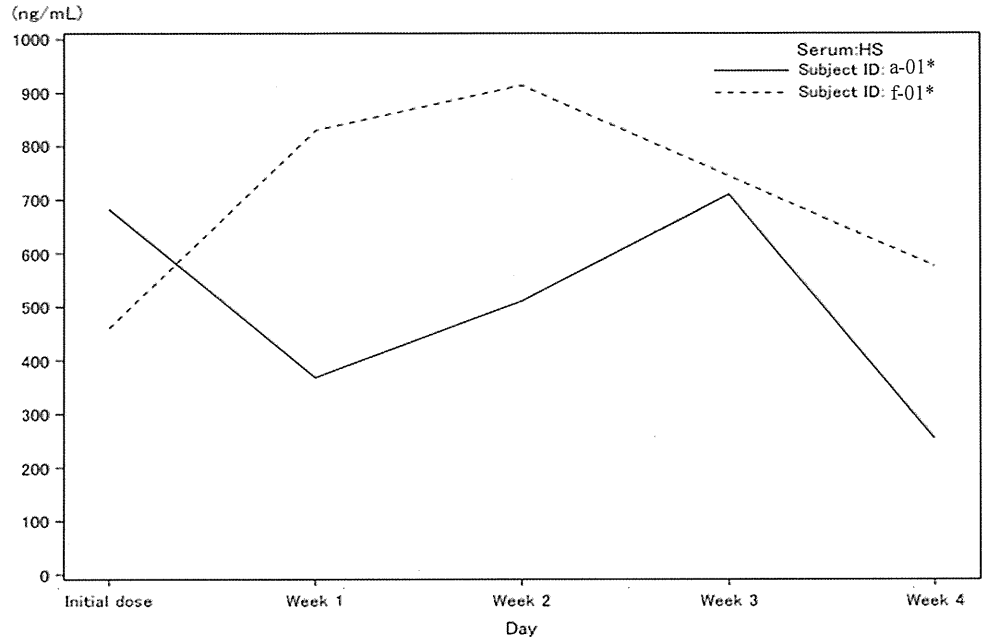
［第 1 期］

第 1 期に組み入れられた被験者 2 名（ a-01* 、 f-01* ）について、各測定項目の被験者ごとの経時的推移図を図 2.7.6.2-8 に示した。

各測定項目は、いずれの被験者においても、試験期間中に顕著な変動はなかった。

＊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



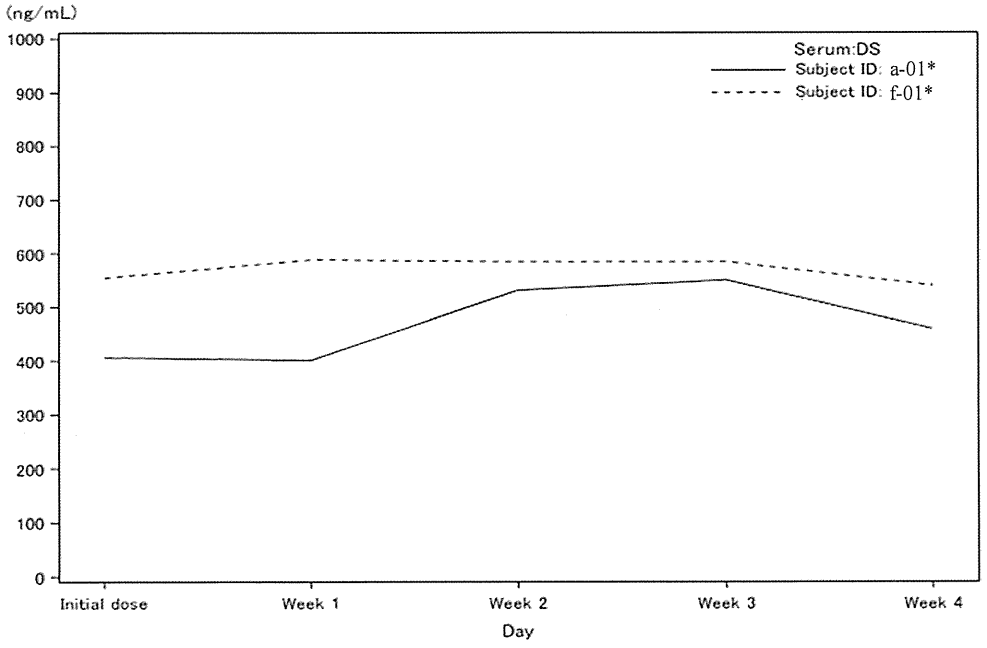


図 2.7.6.2-8 血清中 HS 濃度及び DS 濃度の被験者ごとの経時的推移図［第 1 期］

DS = デルマタン硫酸；HS = ヘパラン硫酸

（5.3.5.2.1、図 11.4.1-7 引用）

＊新薬承認情報提供時に置き換えた

[第 2 期]

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 2.7.6.2-9 に、被験者ごと及び投与群ごとの経時的推移図を図 2.7.6.2-9～図 2.7.6.2-11 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。なお、1.0 mg/kg/週投与群の 1 名で、3 週後の血清中 HS 濃度が高値（当該被験者の他の時点の値の約 2.5 倍）であったが、他の検査値の臨床的に意味のある変動や関連のある有害事象等の発現はなく、また 4 週後の値は 2 週後以前の値と同程度であった。

なお、被験者（ e-01* ）の初回投与時の血清中 HS 濃度については、平均値より標準偏差の 8 倍以上乖離していること、当該被験者の尿中 HS 濃度は全体データからの乖離がないことから、何らかの夾雑物による影響を受けている可能性が考えられる。科学的に値として疑わしい旨の見解を医学専門家から得ていることも踏まえ、当該データは集計には含めない（5.3.5.2.1 の一覧表には参考値として表示する）。

また、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 2.7.6.2-9 血清中 HS 濃度及び 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]

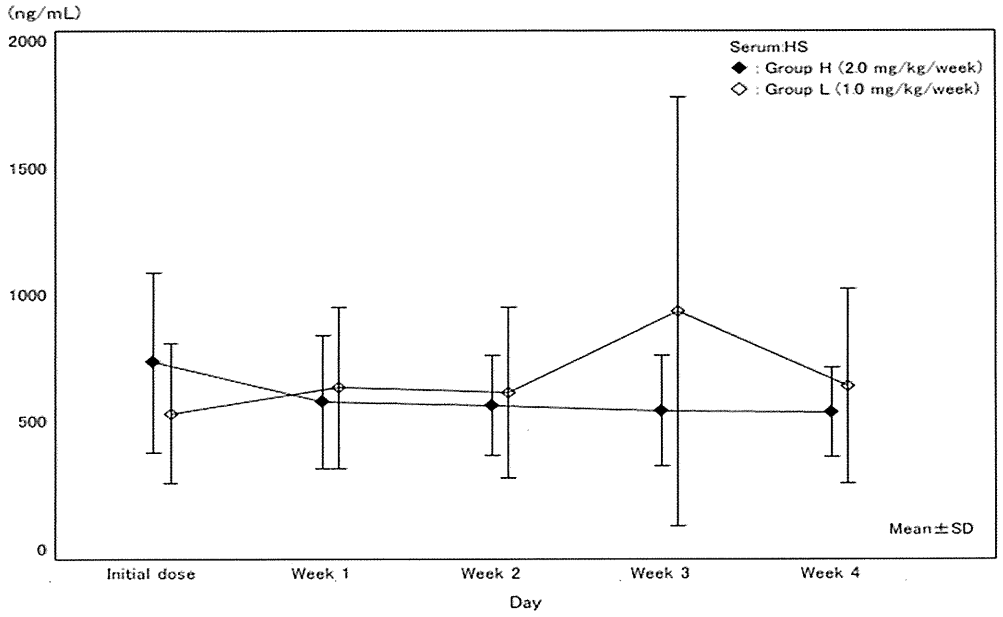
concentration in serum	Day	Group*	N	Mean	SD	Min	Median	Max
HS	Initial dose	L	5	532.2	274.1	247	541.0	958
		H	6	733.3	354.9	329	750.5	1260
	Week 1	L	6	634.7	317.9	298	517.0	1110
		H	6	578.7	262.7	275	545.0	986
	Week 2	L	6	612.3	335.4	277	513.5	1080
		H	6	563.5	195.8	342	530.0	907
	Week 3	L	6	933.2	844.9	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

＊新薬承認情報提供時に置き換えた

解析対象：FAS



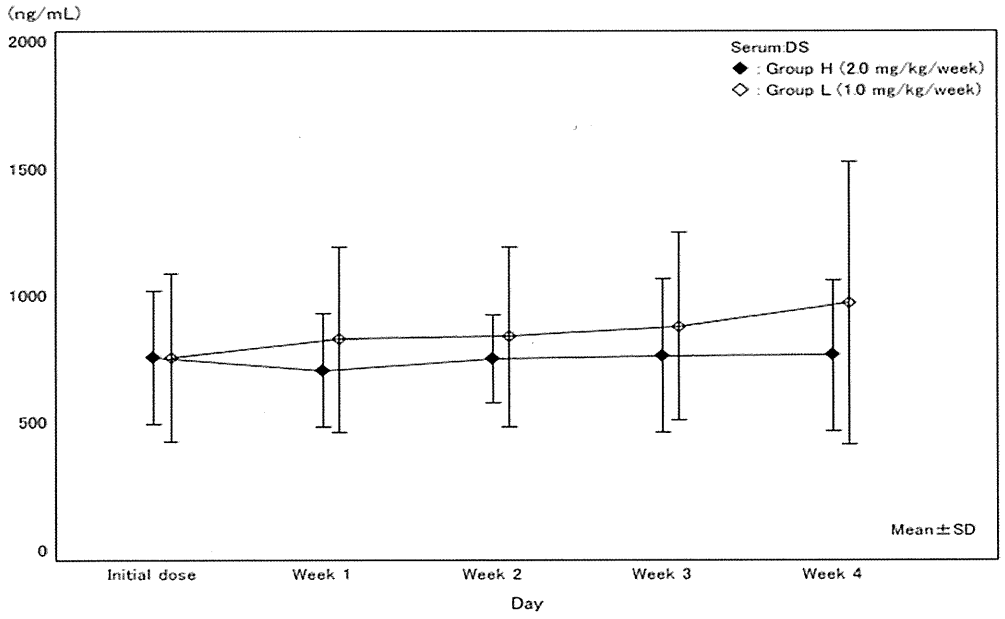
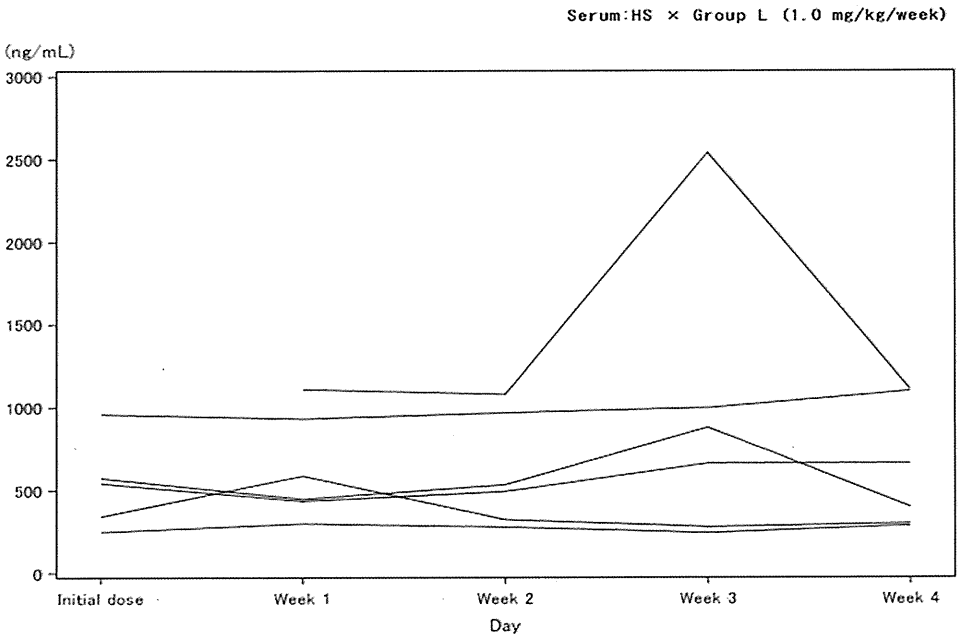


図 2.7.6.2-9 血清中 HS 濃度及び DS 濃度の群ごとの経時的推移図［第 2 期］

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）

解析対象：FAS



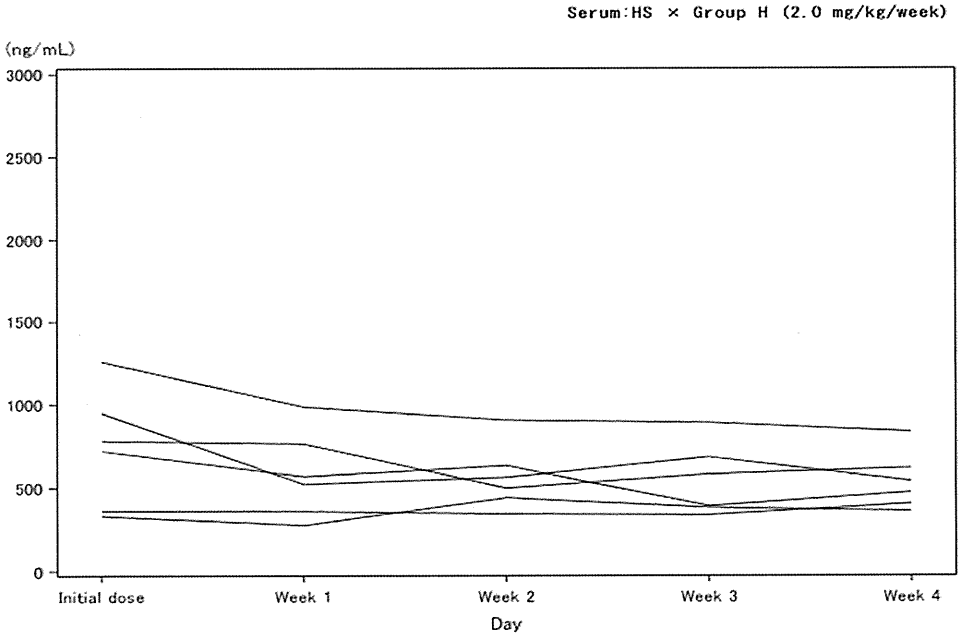


図 2.7.6.2-10 血清中 HS 濃度の被験者ごとの経時的推移図［第 2 期］

FAS = 最大の解析対象集団；HS = ヘパラン硫酸

（5.3.5.2.1、図 11.4.1-8 引用）

解析対象：FAS

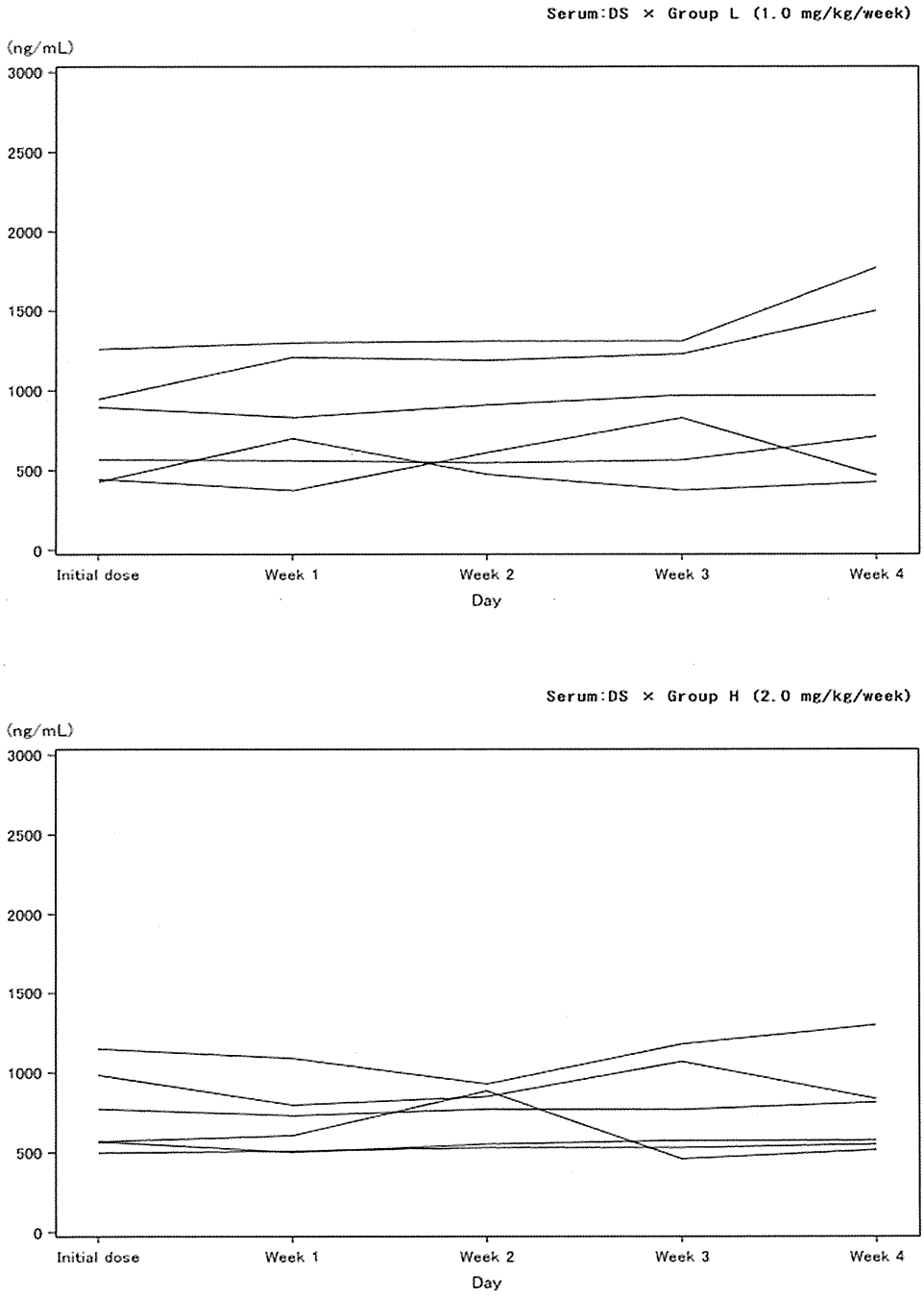


図 2.7.6.2-11 血清中 DS 濃度の被験者ごとの経時的推移図［第 2 期］

DS＝デルマタン硫酸；FAS＝最大の解析対象集団

（5.3.5.2.1、図 11.4.1-9 引用）

FAS における、投与群ごとの各測定項目の初回投与時と 4 週後の値の差及び比、それぞれの 95%信頼区間を表 2.7.6.2-10 に示した。

1.0 mg/kg/週投与群において、血清中 HS 濃度及び 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 濃度及び 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。

表 2.7.6.2-10　血清中 HS 濃度及び DS 濃度の差及び比と 95%信頼区間［第 2 期：投与群別］

（5.3.5.2.1、表 11.4.1-5 引用）

解析対象：FAS

[ng/mL]

concentration in serum		Group*	N	Mean	SD	95% Confidence Interval	
						Lower	Upper
HS	Difference	L	5	16.80	129.4	-143.9	177.5
		H	6	-195.0	205.1	-410.2	20.22
	Ratio	L	5	1.019	0.2246	0.7404	1.298
		H	6	0.8155	0.2369	0.5669	1.064
DS	Difference	L	6	216.8	249.7	-45.24	478.9
		H	6	8.500	101.9	-98.48	115.5
	Ratio	L	6	1.229	0.2317	0.9857	1.472
		H	6	1.011	0.1124	0.8926	1.128

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

Difference: (concentration at Week 4 or discontinuation)-(concentration at Initial dose)

Ratio: (concentration at Week 4 or discontinuation)/(concentration at Initial dose)

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

2.7.6.2.5.2.3　尿中 HS 濃度及び 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被験者 2 名（ a-01* 、 f-01* ）について、各測定項目の被験者ごとの経時的推移図を図 2.7.6.2-12～図 2.7.6.2-14 に示した。

各測定項目は、いずれの被験者においても試験期間中に顕著な変動はなかった。

＊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

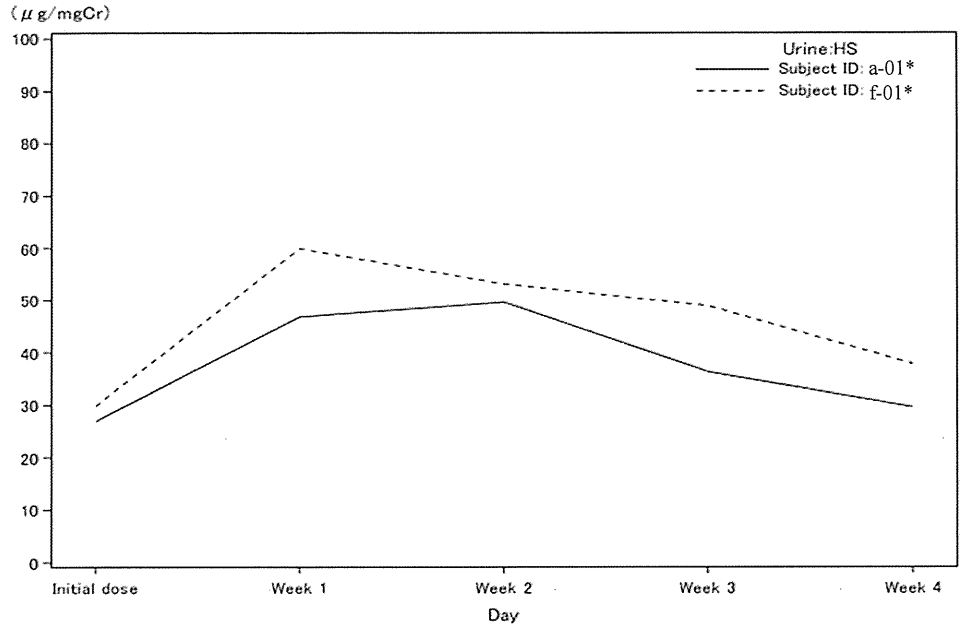


図 2.7.6.2-12 尿中 HS 濃度の被験者ごとの経時的推移図［第 1 期］

HS = ヘパラン硫酸

（5.3.5.2.1、図 11.4.1-11 引用）

解析対象：第1期に採用された被験者

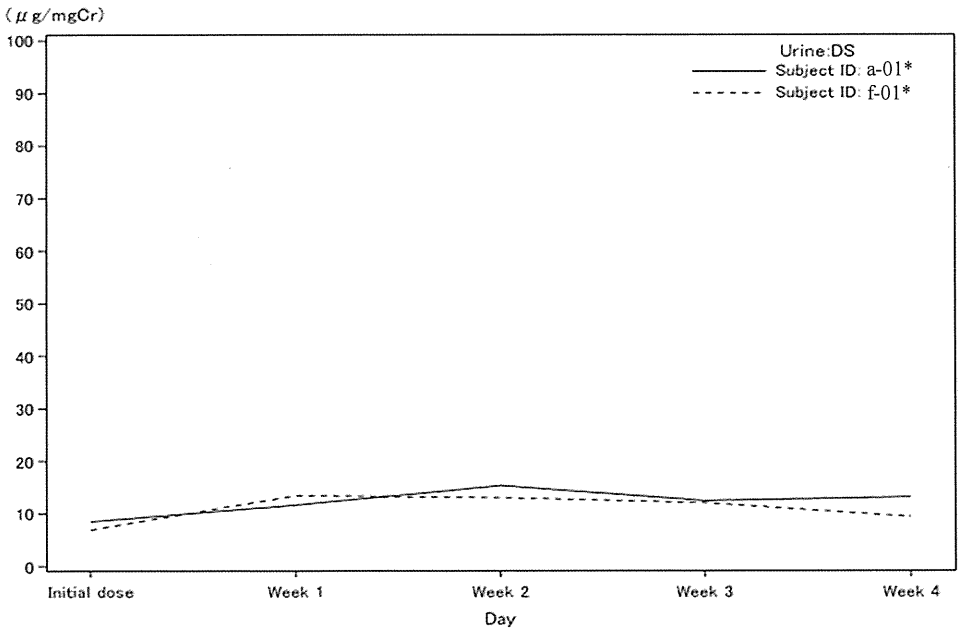


図 2.7.6.2-13 尿中 DS 濃度の被験者ごとの経時的推移図［第 1 期］

DS = デルマタン硫酸

（5.3.5.2.1、図 11.4.1-12 引用）

＊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

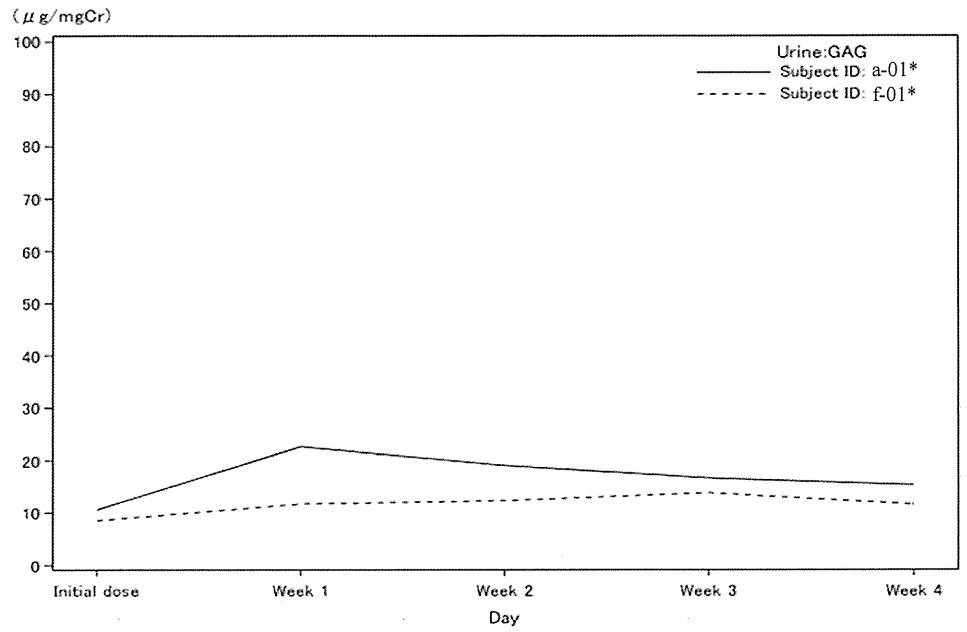


図 2.7.6.2-14 尿中 GAG 濃度の被験者ごとの経時的推移図［第 1 期］

GAG＝グリコサミノグリカン

（5.3.5.2.1、図 11.4.1-13 引用）

［第 2 期］

FAS における、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 2.7.6.2-11 に、投与群ごと及び被験者ごとの経時的推移図を図 2.7.6.2-15～図 2.7.6.2-18 に示した。また、投与群ごとの各測定項目の初回投与時と 4 週後の値の差及び比、それぞれの 95%信頼区間を表 2.7.6.2-12 に示した。

1.0 mg/kg/週投与群における、尿中 HS 濃度、DS 濃度及び 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 濃度、DS 濃度及び 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 週後の値の比及び 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。

＊新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.6.2-11 尿中 HS 濃度、DS 濃度及び 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

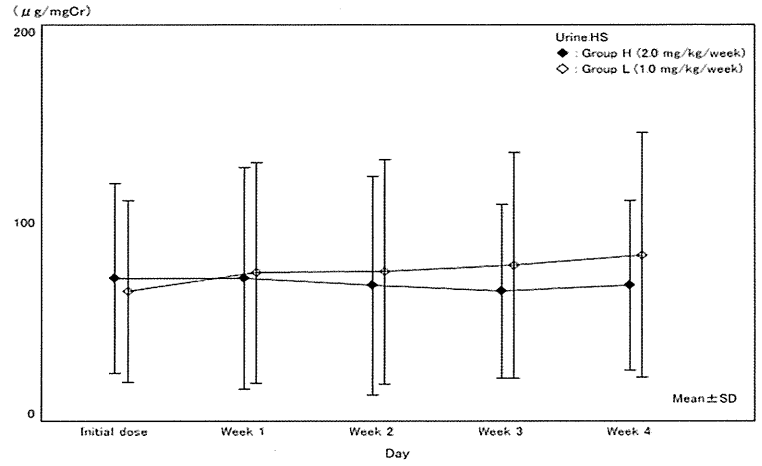
[μg/mgCr]

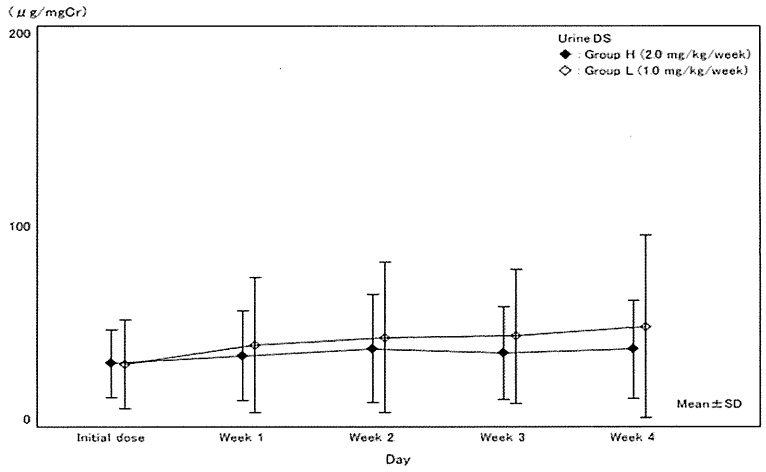
concentration in urine	Day	Group*	N	Mean	SD	Min	Median	Max
HS	Initial dose	L	6	63.97	47.76	9.34	51.15	141
		H	6	71.07	49.83	25.0	60.50	162
	Week 1	L	6	73.80	57.92	11.6	54.20	173
		H	6	70.78	58.40	27.4	53.80	188
	Week 2	L	6	74.37	59.06	13.4	52.65	165
		H	6	66.97	57.32	26.3	50.20	182
	Week 3	L	6	77.80	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





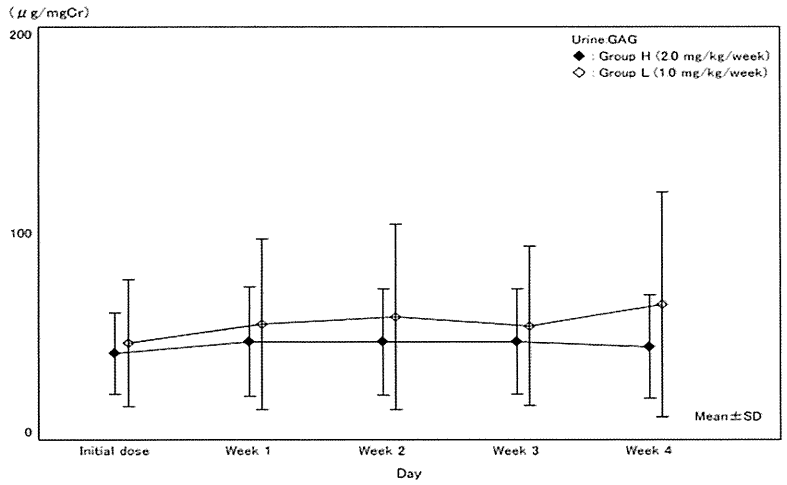


図 2.7.6.2-15 尿中 HS 濃度、DS 濃度及び GAG 濃度の群ごとの経時的推移図［第 2 期］

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

（5.3.5.2.1、図 11.4.1-17 引用）

解析対象：FAS

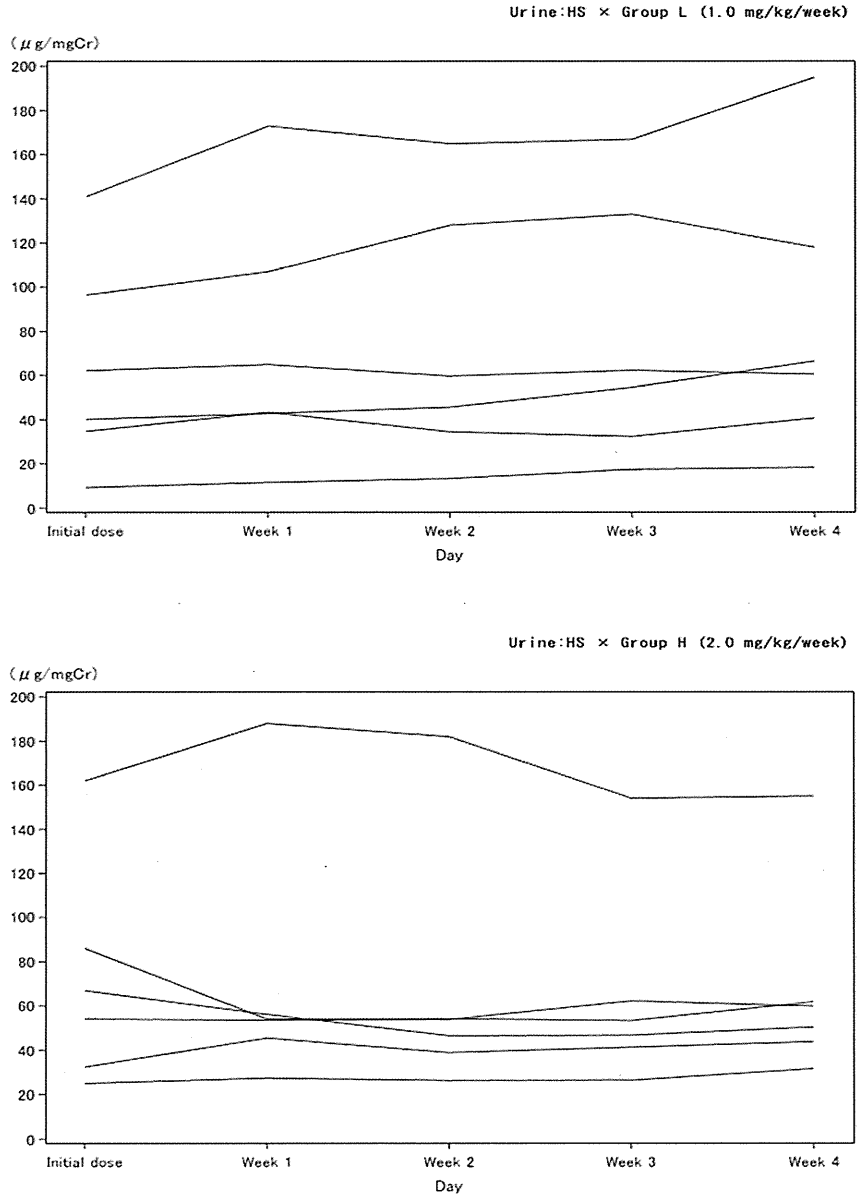
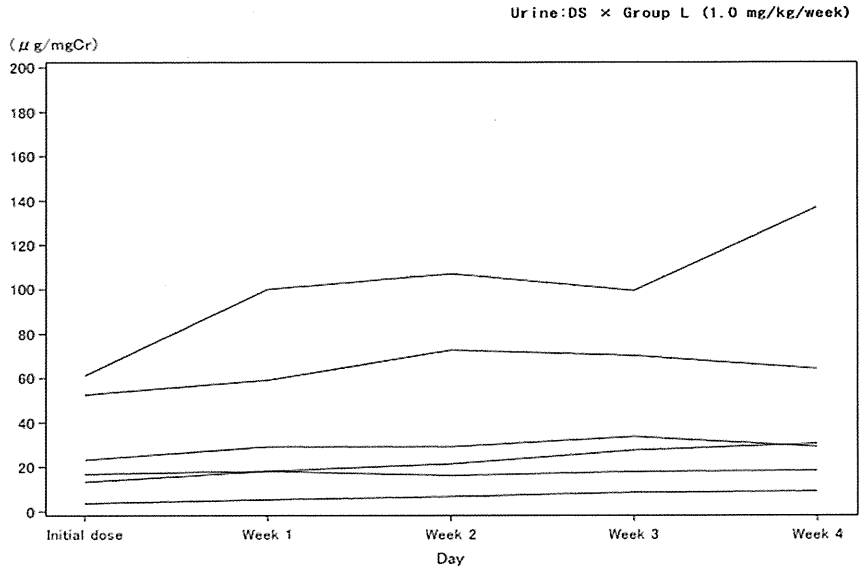


図 2.7.6.2-16 尿中 HS 濃度の被験者ごとの経時的推移図［第 2 期］

FAS = 最大の解析対象集団；HS = ヘパラン硫酸

（5.3.5.2.1、図 11.4.1-14 引用）

解析対象：FAS



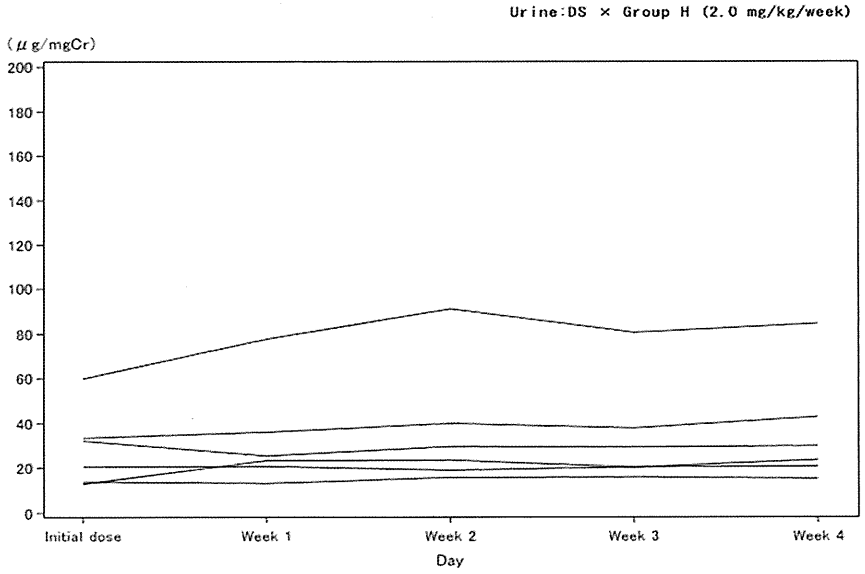


図 2.7.6.2-17 尿中 DS 濃度の被験者ごとの経時的推移図［第 2 期］

DS = デルマタン硫酸；FAS = 最大の解析対象集団

（5.3.5.2.1、図 11.4.1-15 引用）

解析対象：FAS

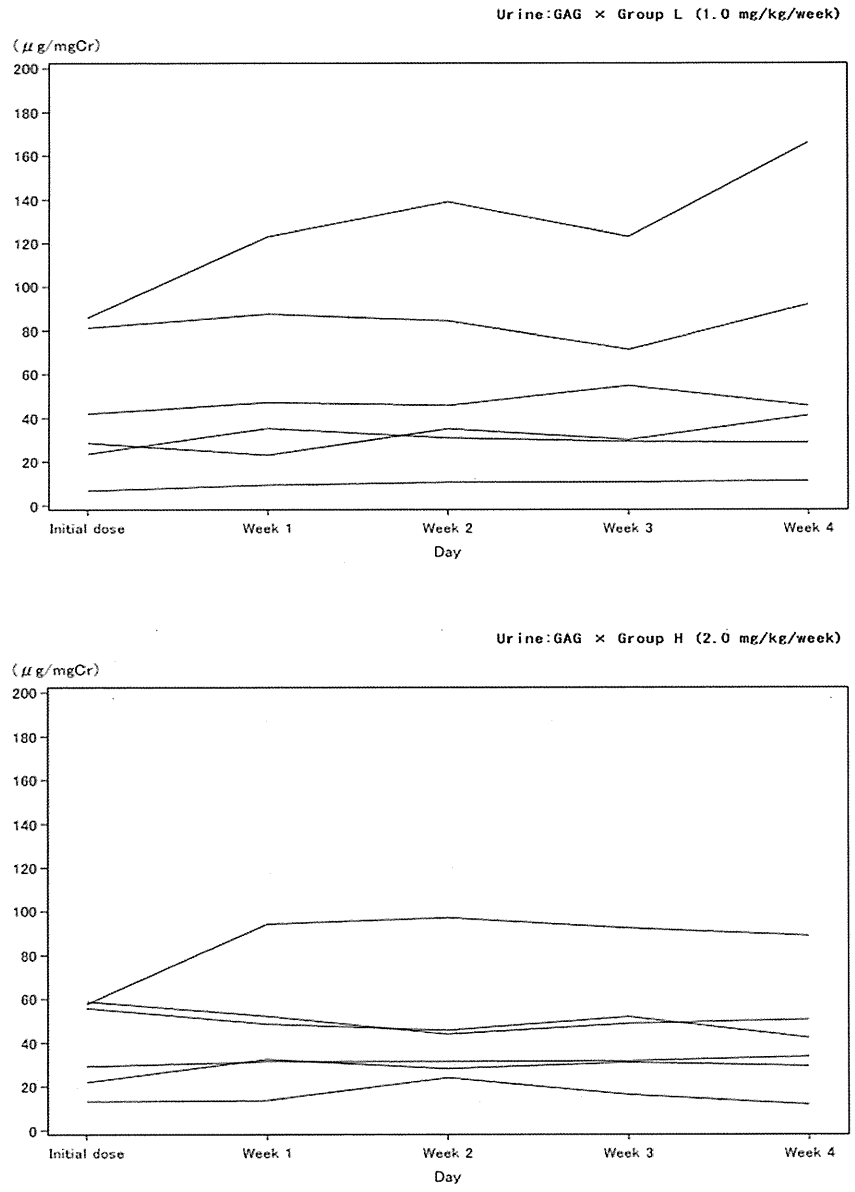


図 2.7.6.2-18 尿中 GAG 濃度の被験者ごとの経時的推移図［第 2 期］

FAS＝ 最大の解析対象集団；GAG＝ グリコサミノグリカン

（5.3.5.2.1、図 11.4.1-16 引用）

表 2.7.6.2-12 尿中 HS 濃度、DS 濃度及び GAG 濃度の差及び比と 95%信頼区間［第 2 期：投与群別］

（5.3.5.2.1、表 11.4.1-7 引用）

解析対象：FAS

[μg/mgCr]

concentration in urine		Group*	N	Mean	SD	95% Confidence Interval	
						Lower	Upper
HS	Difference	L	6	19.19	19.92	-1.712	40.10
		H	6	-3.983	15.10	-19.83	11.86
	Ratio	L	6	1.395	0.3592	1.018	1.772
		H	6	1.027	0.2698	0.7443	1.311
DS	Difference	L	6	19.60	27.77	-9.535	48.74
		H	6	7.333	9.926	-3.083	17.75
	Ratio	L	6	1.737	0.5435	1.167	2.308
		H	6	1.260	0.3301	0.9136	1.607
GAG	Difference	L	6	19.51	29.95	-11.92	50.94
		H	6	3.333	15.71	-13.16	19.82
	Ratio	L	6	1.416	0.3357	1.063	1.768
		H	6	1.092	0.3056	0.7709	1.412

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

Difference: (concentration at Week 4 or discontinuation)-(concentration at Initial dose)

Ratio: (concentration at Week 4 or discontinuation)/(concentration at Initial dose)

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

2.7.6.2.5.2.4 部分集団の検討

FAS を対象として、脳脊髄液中 HS 濃度及び DS 濃度の初回投与時と 3 週後の値の差及び比（95%信頼区間）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。また、血清中 HS 濃度及び DS 濃度、尿中 HS 濃度及び DS 濃度、尿中 GAG 濃度の初回投与時と 4 週後の値の差及び比（95%信頼区間）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。

2.7.6.2.5.2.5 肝臓及び脾臓容積（CT 検査）

FAS における、投与群ごとの各検査時期における各測定項目の測定値及び変化量の要約統計量を表 2.7.6.2-13 に示した。

いずれの投与群でも、肝臓及び脾臓容積に顕著な変動はなかった。

表 2.7.6.2-13 肝臓及び脾臓容積の要約統計量

(5.3.5.2.1、表 14.2.1-6 引用)

解析対象：FAS

Test Name	Day	Group*	N	Mean	SD	Min	Median	Max
Liver volume (cm^3)	Initial dose	L	6	1007.11	395.83	480.0	1087.13	1531.0
		H	6	855.83	183.56	622.7	882.00	1113.1
	Week 4	L	6	881.71	324.03	499.0	856.85	1359.0
		H	6	824.57	205.26	597.0	830.00	1154.3
	Difference	L	6	-125.40	113.18	-253.7	-134.51	19.0
		H	6	-31.25	40.80	-79.0	-34.86	41.2
Spleen volume (cm^3)	Initial dose	L	6	200.84	91.47	84.0	198.86	324.3
		H	6	149.02	64.87	76.1	140.00	243.3
	Week 4	L	6	181.34	78.51	96.0	153.51	307.5
		H	6	143.93	64.90	71.0	135.50	229.6
	Difference	L	6	-19.49	27.67	-54.2	-25.93	13.6
		H	6	-5.09	6.13	-13.7	-5.54	5.0

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

Difference: (value at Week 4)-(value at Initial dose)

FAS = 最大の解析対象集団；Max = 最大値；Min = 最小値；SD = 標準偏差

2.7.6.2.5.2.6 心機能（心エコー検査）

FAS における、投与群ごとの各検査時期における測定値及び変化量の要約統計量を表 2.7.6.2-14 に示した。

いずれの投与群でも、各項目に顕著な変動はなかった。

表 2.7.6.2-14 心機能（心エコー）の要約統計量

（5.3.5.2.1、表 14.2.1-7 引用）

解析対象：FAS

Test Name	Day	Group*	N	Mean	SD	Min	Median	Max
Thickness of left ventricular wall (mm)	Initial dose	L	6	7.22	2.63	4.7	6.95	11.7
		H	6	7.48	1.50	5.7	7.50	9.3
	Week 4	L	6	7.17	1.87	4.7	7.85	9.5
		H	6	7.32	1.33	5.6	7.55	8.9
	Difference	L	6	-0.05	1.32	-2.2	-0.05	1.9
		H	6	-0.17	0.70	-1.2	-0.05	0.9
Thickness of septum (mm)	Initial dose	L	6	7.02	2.02	4.9	6.60	10.4
		H	6	7.27	0.97	6.0	7.50	8.2
	Week 4	L	6	7.20	2.30	4.7	6.40	10.6
		H	6	7.13	1.09	5.9	7.20	8.8
	Difference	L	6	0.18	0.71	-0.7	0.00	1.2
		H	6	-0.13	0.45	-0.7	-0.15	0.6
Ventricular Mass Index of left ventricle (g/m^2)	Initial dose	L	6	76.83	26.76	57.7	68.50	130.0
		H	6	81.97	21.80	55.7	80.00	114.3
	Week 4	L	6	79.66	22.68	57.3	73.55	121.0
		H	6	77.43	21.15	54.0	77.70	108.9
	Difference	L	6	2.83	8.14	-9.0	2.96	16.2
		H	6	-4.53	3.19	-8.4	-5.00	0.0
Fractional Shortening of left ventricle (%)	Initial dose	L	6	35.70	5.43	29.2	34.55	43.0
		H	6	37.62	5.64	31.0	37.20	47.6
	Week 4	L	6	36.02	5.03	29.1	35.55	44.3
		H	6	39.88	5.44	30.3	41.00	46.8
	Difference	L	6	0.32	5.03	-6.8	0.85	8.4
		H	6	2.27	4.93	-3.7	1.35	10.0
Ejection Fraction of left ventricle (%)	Initial dose	L	6	68.57	7.01	59.5	67.70	79.5
		H	6	64.05	7.76	55.0	65.50	74.2
	Week 4	L	6	71.85	6.75	64.0	71.30	82.7
		H	6	67.18	11.10	55.0	65.40	80.3
	Difference	L	6	3.28	7.06	-7.9	2.75	11.2
		H	6	3.13	5.57	-1.9	1.00	13.0
E/A Ratio	Initial dose	L	6	1.97	0.62	1.5	1.83	3.2
		H	6	1.43	0.36	1.0	1.40	1.9
	Week 4	L	6	1.81	0.66	1.2	1.61	3.1
		H	6	1.28	0.30	0.9	1.25	1.7
	Difference	L	6	-0.17	0.20	-0.4	-0.12	0.1
		H	6	-0.15	0.09	-0.3	-0.12	-0.1

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

Difference: (value at Week 4)-(value at Initial dose)

FAS＝ 最大の解析対象集団；Max＝ 最大値；Min＝ 最小値；SD＝ 標準偏差

2.7.6.2.6 安全性の評価

2.7.6.2.6.1 有害事象

本治験における有害事象及び副作用の事象名ごとの発現割合及び発現件数を表 2.7.6.2-15 に示した。

有害事象の発現割合は、第 1 期で 50.0%（2 名中 1 名、5 件）、第 2 期 1.0 mg/kg/週投与群で 83.3%（6 名中 5 名、10 件）、第 2 期 2.0 mg/kg/週投与群で 50.0%（6 名中 3 名、5 件）であった。また、副作用の発現割合は、それぞれ 50.0%（2 名中 1 名、3 件）、50.0%（6 名中 3 名、4 件）、50.0%（6 名中 3 名、4 件）であった。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はなかった。

第 1 期の 2 名のうち有害事象を発現した被験者は 1 名であり、事象は「紅斑」（2 件）、「上咽頭炎」「発熱」「血中ビリルビン増加」（いずれも 1 件）であった。このうち、副作用は、IAR と判断された「紅斑」（2 件）、「発熱」（1 件）であった。

第 2 期の 1.0 mg/kg/週投与群において、2 名以上の被験者で発現した有害事象は、「上気道の炎症」（6 名中 2 名）であった。また、2 名以上の被験者で発現した副作用はなかった。次に、第 2 期の 2.0 mg/kg/週投与群において、2 名以上の被験者で発現した有害事象は、「発熱」（6 名中 2 名）であり、発現した 2 件のうち 1 件は IAR と判断された。「発熱」以外に、2 名以上の被験者で発現した副作用はなかった。

表 2.7.6.2-15 有害事象（有害事象、副作用）の表示

（5.3.5.2.1、表 12.2.2-1 引用）

解析対象：安全性解析対象集団

MedDRA/J Ver.20.1

	Part 1					
	Adverse events			Adverse drug reactions		
Total N	2			2		
Number of subjects expressed adverse events/reactions	1			1		
Proportion of subjects expressed adverse events/reactions(%)	50.0			50.0		
Number of adverse events/reactions	5			3		
Adverse events SOC(System Organ Class) PT(Prefferd Terms)	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events
感染症および寄生虫症	1	50.0	1	0	0.0	0
上咽頭炎	1	50.0	1	0	0.0	0
精神障害	0	0.0	0	0	0.0	0
譫妄	0	0.0	0	0	0.0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0.0	0	0	0.0	0
上気道の炎症	0	0.0	0	0	0.0	0
咽喉刺激感	0	0.0	0	0	0.0	0
皮膚および皮下組織障害	1	50.0	2	1	50.0	2
蕁麻疹	0	0.0	0	0	0.0	0
紅斑	1	50.0	2	1	50.0	2
発疹	0	0.0	0	0	0.0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1	50.0	1	1	50.0	1
発熱	1	50.0	1	1	50.0	1
血管穿刺部位腫脹	0	0.0	0	0	0.0	0
臨床検査	1	50.0	1	0	0.0	0
血中ビリルビン増加	1	50.0	1	0	0.0	0
ハプトグロビン減少	0	0.0	0	0	0.0	0
酸素飽和度低下	0	0.0	0	0	0.0	0

MedDRA/J＝ICH 国際医薬用語集日本語版；PT＝ 基本語；SOC＝ 器官別大分類

解析対象：安全性解析対象集団

MedDRA/J Ver.20.1

	Part 2 Group L (1.0 mg/kg/week)					
	Adverse events			Adverse drug reactions		
Total N	6			6		
Number of subjects expressed adverse events/reactions	5			3		
Proportion of subjects expressed adverse events/reactions(%)	83.3			50.0		
Number of adverse events/reactions	10			4		
Adverse events SOC(System Organ Class) PT(Prefferd Terms)	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events
感染症および寄生虫症	0	0.0	0	0	0.0	0
上咽頭炎	0	0.0	0	0	0.0	0
精神障害	1	16.7	1	1	16.7	1
譫妄	1	16.7	1	1	16.7	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	50.0	4	1	16.7	1
上気道の炎症	2	33.3	3	0	0.0	0
咽喉刺激感	1	16.7	1	1	16.7	1
皮膚および皮下組織障害	2	33.3	2	1	16.7	1
蕁麻疹	1	16.7	1	1	16.7	1
紅斑	0	0.0	0	0	0.0	0
発疹	1	16.7	1	0	0.0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2	33.3	2	0	0.0	0
発熱	1	16.7	1	0	0.0	0
血管穿刺部位腫脹	1	16.7	1	0	0.0	0
臨床検査	1	16.7	1	1	16.7	1
血中ビリルビン増加	0	0.0	0	0	0.0	0
ハプトグロビン減少	1	16.7	1	1	16.7	1
酸素飽和度低下	0	0.0	0	0	0.0	0

MedDRA/J＝ICH 国際医薬用語集日本語版；PT＝ 基本語；SOC＝ 器官別大分類

表 2.7.6.2-15 有害事象（有害事象、副作用）の表示（続き）

MedDRA Ver.20.1

	Part 2 Group H (2.0 mg/kg/week)					
	Adverse events			Adverse drug reactions		
Total N	6			6		
Number of subjects expressed adverse events/reactions	3			3		
Proportion of subjects expressed adverse events/reactions(%)	50.0			50.0		
Number of adverse events/reactions	5			4		
Adverse events SOC(System Organ Class) / PT(Prefferd Terms)	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events	Number of subjects	Proportion (%)	Number of events
感染症および寄生虫症	0	0.0	0	0	0.0	0
上咽頭炎	0	0.0	0	0	0.0	0
精神障害	0	0.0	0	0	0.0	0
譫妄	0	0.0	0	0	0.0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0.0	0	0	0.0	0
上気道の炎症	0	0.0	0	0	0.0	0
咽喉刺激感	0	0.0	0	0	0.0	0
皮膚および皮下組織障害	1	16.7	2	1	16.7	2
蕁麻疹	1	16.7	2	1	16.7	2
紅斑	0	0.0	0	0	0.0	0
発疹	0	0.0	0	0	0.0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2	33.3	2	2	33.3	2
発熱	2	33.3	2	2	33.3	2
血管穿刺部位腫脹	0	0.0	0	0	0.0	0
臨床検査	1	16.7	1	0	0.0	0
血中ビリルビン増加	0	0.0	0	0	0.0	0
ハプトグロビン減少	0	0.0	0	0	0.0	0
酸素飽和度低下	1	16.7	1	0	0.0	0

MedDRA/J＝ICH 国際医薬用語集日本語版； PT＝ 基本語；SOC＝ 器官別大分類

2.7.6.2.6.2 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡及び死亡に関連した有害事象は認められなかった。

死亡を除くその他の重篤な有害事象として、1.0 mg/kg/週投与群に割り付けられた被験者において「譫妄」（1 名 1 件）が認められた。本事象と本剤との因果関係について、治験責任医師の意見は、「JR-141 の最終投与から 7 週間以上経過した後に発現した事象であり、積極的に強く本剤との因果関係を肯定するものではないが、完全に否定できる情報も少ない」であった。また、治験依頼者は、本事象発現の原因が不明であり治験薬以外に原因を説明できないことから、本剤投与と有害事象発現との因果関係は「関連あり」と判断した。

重篤を除く重要な有害事象は、「蕁麻疹」（2 名 3 件）、「発熱」（2 名 2 件）、「紅斑」（1 名 2 件）、「咽喉刺激感」（1 名 1 件）であり、全て IAR に該当する事象であった。いずれの事象も次回の本剤投与までに回復し、治験の中止を要する事象はなかった。

2.7.6.2.6.3 臨床検査値の評価

2.7.6.2.6.3.1 試験期間を通しての臨床検査値

血液学的検査、血液生化学的検査、鉄関連検査、尿検査について、初回投与時からの異常変動を示した被験者を表 2.7.6.2-16 に示した。

いずれの検査項目についても、試験期間を通して顕著な変動はなかった。

表 2.7.6.2-16 臨床検査項目の異常値及び異常変動を示した被験者数

(5.3.5.2.1、表 12.4.2-1 引用)

解析対象：SS

Test Name		Total N	Subjects with abnormal values		Abnormal fluctuation from initial dose	
			Number of subjects	Proportion (%)	Number of subjects	Proportion (%)
HEMATOLOGY	WBC	14	1	7.1	1	7.1
	NEUTLE	14	5	35.7	3	21.4
	EOSLE	14	5	35.7	4	28.6
	BASOLE	14	0	0.0	0	0.0
	LYMLE	14	1	7.1	1	7.1
	MONOLE	14	1	7.1	1	7.1
	RBC	14	2	14.3	2	14.3
	HGB	14	6	42.9	6	42.9
	HCT	14	4	28.6	4	28.6
	PLAT	14	1	7.1	1	7.1
	MCV	14	1	7.1	1	7.1
	MCH	14	1	7.1	1	7.1
	MCHC	14	0	0.0	0	0.0
	RETI	14	0	0.0	0	0.0
	PT	14	12	85.7	9	64.3
	APTT	14	5	35.7	5	35.7
BIOCHEMISTRY	PROT	14	3	21.4	2	14.3
	ALB	14	2	14.3	2	14.3
	ALBGLOB	14	1	7.1	1	7.1
	HAPTOG	--	--	--	--	--
	CK	14	4	28.6	3	21.4
	BILI	14	5	35.7	5	35.7
	AST(GOT)	14	3	21.4	2	14.3
	ALT(GPT)	14	3	21.4	2	14.3
	GGT	14	1	7.1	0	0.0
	ALP	14	0	0.0	0	0.0
	CHOL	14	3	21.4	3	21.4
	TRIG	14	8	57.1	7	50.0
	UREAN	14	4	28.6	3	21.4
	CREAT	14	6	42.9	5	35.7
	Na	14	1	7.1	1	7.1
	K	14	1	7.1	1	7.1
	Cl	14	2	14.3	2	14.3
	Ca	14	2	14.3	2	14.3
	P	14	1	7.1	1	7.1
IRON	IRON	14	6	42.9	6	42.9
	IBCU	14	4	28.6	4	28.6
	IBCT	14	1	7.1	1	7.1
	FERRITIN	14	2	14.3	2	14.3
	TFRRNSAT	--	--	--	--	--
URINALYSIS	Glucose	14	0	0.0	0	0.0
	Protein	14	0	0.0	0	0.0
	Occult Blood	14	1	7.1	1	7.1

SS = 安全性解析対象集団

2.7.6.2.6.3.2 個々の被験者の変化

臨床検査において、有害事象「血中ビリルビン増加」(1 名 1 件)、「ハプトグロビン減少」(1 名 1 件) が発現した。

「血中ビリルビン増加」は、軽度、本剤との因果関係は「関連なし」と判断されており、発現から 14 日で回復した。

「ハプトグロビン減少」は、軽度、本剤との因果関係は「関連あり」と判断された。本事象は回復とは判断されなかったものの、発現から 29 日で被験者の状態は安定しており安全性確保に問題ないと治験責任医師により判断され、治験としてのフォローは終了した。

その他の臨床検査項目では、個々の被験者において、試験期間を通じて臨床的に問題となる変動はなかった。

2.7.6.2.6.3.3 個々の臨床的に重要な臨床検査値異常変動

本治験では、本剤の TfR を介する薬理学的特性から、鉄関連検査に対する注意が特に必要と考え、これらの事象に関連する臨床検査項目（血清鉄、UIBC、TIBC、フェリチン、TSAT）の異常変動を、臨床的に重要な臨床検査値異常変動として定義した。

安全性解析対象の 14 名のうち、8 名で血清鉄、UIBC、TIBC、フェリチン、TSAT のいずれかの項目が異常変動を示した。1 週後以降にいずれかの項目が異常変動を示した回数は、1 回が 4 名、2 回が 3 名、4 回が 1 名であった。全ての検査時（4 回中 4 回）にいずれかの項目が基準より高値を示した被験者 1 名は、スクリーニング検査時から UIBC 及び TIBC が基準より高値を示しており、有害事象とは判断されなかった。

なお、全ての被験者において、血清鉄、UIBC、TIBC、フェリチン、TSAT で有害事象と判断された臨床検査値異常変動はなかった。

2.7.6.2.6.4 抗体検査

抗体検査では、抗 IDS 抗体及び抗 JR-141 抗体について、初回投与時（本剤投与前）と 4 週後の抗体発現の有無を評価した。

抗 JR-141 抗体及び抗体 IDS 抗体発現に関する初回投与時と 4 週後のシフトテーブルをそれぞれ表 2.7.6.2-17 及び表 2.7.6.2-18 に示した。

いずれの抗体についても、本剤投与開始後に新たに抗体が陽性（positive）となった被験者はなかった。また、いずれの抗体についても、初回投与時に陽性であった被験者における初回投与時から 4 週後の抗体価の変動は最大 4 倍であり、試験期間中に顕著な上昇を認めた被験者はなかった。投与群間で、抗体価の上昇幅に大きな違いはなかった。

表 2.7.6.2-17 抗 JR-141 抗体発現のシフトテーブル

（5.3.5.2.1、表 12.5.3-1 引用）

解析対象：SS

Day	Anti-JR-141 Antibody	Initial dose					
		Part 1		Part 2: Group L		Part 2: Group H	
		negative	positive	negative	positive	negative	positive
		2	0	4	2	3	3
Week 4	negative	2	0	4	0	3	1
	positive	0	0	0	2	0	2

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

SS = 安全性解析対象集団

表 2.7.6.2-18 抗 IDS 抗体発現のシフトテーブル

(5.3.5.2.1、表 12.5.3-2 引用)

解析対象：SS

Day	Anti-IDS Antibody	Initial dose					
		Part 1		Part 2: Group L		Part 2: Group H	
		negative	positive	negative	positive	negative	positive
		1	1	3	3	3	3
Week 4	negative	1	0	3	1	3	1
	positive	0	1	0	2	0	2

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

IDS = イズロン酸-2-スルファターゼ ; SS = 安全性解析対象集団

IAR の発現は、いずれかの抗体が発現している被験者では 8 名中 3 名、いずれの抗体も発現していない被験者では 6 名中 1 名で認められた。また、抗体が陽性で IAR を発現した 3 名の被験者（ a-01* 、 c-02* 、 d-02* ）において、抗体価は a-01* の抗 IDS 抗体の抗体価 64 が最も大きかった。全被験者の抗体価を比較した際、抗体価が大きい被験者（ f-02* ：抗 IDS 抗体の抗体価 16384、等）において IAR の発現が多い傾向はなかった。

初回投与時における抗 IDS 抗体発現の有無と、抗 JR-141 抗体発現の有無のクロス集計表を表 2.7.6.2-19 に示した。

初回投与時に抗 IDS 抗体が陽性であった 7 名において、抗 JR-141 抗体は 3 名で陰性(negative)、4 名で陽性であった。また、抗 IDS 抗体が陰性であった 7 名において、抗 JR-141 抗体は 6 名で陰性、1 名で陽性であった。抗 IDS 抗体が陰性、抗 JR-141 抗体が陽性であった被験者の抗体価は 1 と低値であった。

＊新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.6.2-19 抗 JR-141 抗体と抗 IDS 抗体のクロス集計表［初回投与時］

（5.3.5.2.1、表 12.5.3-3 引用）

解析対象：SS

Day (Initial dose)	Part 1 (N=2)	Anti-IDS Antibody	
		negative	positive
Anti-JR-141 Antibody	negative	1	1
	positive	0	0

Day (Initial dose)	Part 2: Group L (1.0 mg/kg/week) (N=6)	Anti-IDS Antibody	
		negative	positive
Anti-JR-141 Antibody	negative	3	1
	positive	0	2

Day (Initial dose)	Part 2: Group H (2.0 mg/kg/week) (N=6)	Anti-IDS Antibody	
		negative	positive
Anti-JR-141 Antibody	negative	2	1
	positive	1	2

IDS = イズロン酸-2-スルファターゼ；SS = 安全性解析対象集団

抗 JR-141 抗体及び抗 IDS 抗体について、抗体検査にて陽性であった被験者の検体における中和活性発現の有無を表 2.7.6.2-20 及び表 2.7.6.2-21 に示した。

初回投与時に抗 JR-141 抗体が陽性であった 5 名のうち、M6PR に対する中和活性を有する抗体が 3 名で、TfR に対する中和活性を有する抗体が 4 名で認められた。また、4 週後に抗 JR-141 抗体が陽性であった 4 名のうち、M6PR に対する中和活性を有する抗体が 3 名で、TfR に対する中和活性を有する抗体が 4 名で認められた。いずれの中和活性も、本剤投与開始後に新たに認められた被験者はなかった。

初回投与時に抗 IDS 抗体が陽性であった 7 名のうち、M6PR に対する中和活性を有する抗体が 1 名で認められた。また、4 週後に抗 IDS 抗体が陽性であった 5 名のうち、M6PR に対する中和活性を有する抗体が 2 名で認められた。本剤投与開始後に新たに抗 IDS 抗体に中和活性が認められた被験者の中和活性抗体価は、1 と低値であった。

中和活性を有するいずれかの抗体を発現した被験者 4 名のうち、2 名で「上気道の炎症」(3 件) が発現した。いずれの事象も本剤との因果関係は「関連なし」と判断されており、中和活性の有無に起因するものではないと考えた。

表 2.7.6.2-20 抗 JR-141 抗体中和活性発現の集計

(5.3.5.2.1、表 12.5.3-4 引用)

解析対象：SS

Day	N*	Part 1	Anti-JR-141 Neutralizing Antibody	
			M6PR	TfR
Initial dose	0	negative	0	0
		positive	0	0
Week 4	0	negative	0	0
		positive	0	0

Day	N*	Part 2: Group L (1.0 mg/kg/week)	Anti-JR-141 Neutralizing Antibody	
			M6PR	TfR
Initial dose	2	negative	0	0
		positive	2	2
Week 4	2	negative	0	0
		positive	2	2

Day	N*	Part 2: Group H (2.0 mg/kg/week)	Anti-JR-141 Neutralizing Antibody	
			M6PR	TfR
Initial dose	3	negative	2	1
		positive	1	2
Week 4	2	negative	1	0
		positive	1	2

* Number of subjects whose anti-JR-141 antibody is positive

M6PR = カチオン非依存性マンノース-6-リン酸受容体；SS = 安全性解析対象集団；
TfR = トランスフェリン受容体 1

表 2.7.6.2-21 抗 IDS 抗体中和活性発現の集計

（5.3.5.2.1、表 12.5.3-5 引用）

解析対象：SS

Day	N*	Part 1	Anti-IDS Neutralizing Antibody
			M6PR
Initial dose	1	negative	1
		positive	0
Week 4	1	negative	1
		positive	0

Day	N*	Part 2: Group L (1.0 mg/kg/week)	Anti-IDS Neutralizing Antibody
			M6PR
Initial dose	3	negative	3
		positive	0
Week 4	2	negative	1
		positive	1

Day	N*	Part 2: Group H (2.0 mg/kg/week)	Anti-IDS Neutralizing Antibody
			M6PR
Initial dose	3	negative	2
		positive	1
Week 4	2	negative	1
		positive	1

* Number of subjects whose anti-IDS antibody is positive

IDS = イズロン酸-2-スルファターゼ；M6PR = カチオン非依存性マンノース-6-リン酸受容体；
SS = 安全性解析対象集団