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）

添付資料 5.3.5.2.2

2.7.6.3.1 試験の概要

ムコ多糖症 II 型男性患者を対象として、本剤を静脈内投与した前後での脳脊髄液中の HS 濃度の変化量を指標とし、臨床症状との関連性を踏まえ、中枢神経系症状に対する効果を総合的に評価した。また、既存酵素製剤投与中のムコ多糖症 II 型患者を対象として、本剤を静脈内投与した前後での血清中の HS 及び DS 濃度を指標とし、臨床症状及びそれらとの関連性を踏まえ、投与開始前と比較することで既存酵素製剤に対し本剤の全身症状への効果が劣らないことを総合的に評価した。加えて、ムコ多糖症 II 型患者における本剤を週 1 回 52 週間反復投与したときの安全性を確認した。

本治験の概要を表 2.7.6.3-1 に示した。

ムコ多糖症 II 型患者に 1 回体重 1 kg あたり 2.0 mg の本剤を週 1 回計 52 回点滴静脈内投与した結果、本剤は脳脊髄液中 HS 及び DS 濃度に対して減少及び蓄積予防効果を有することが示された。臨床症状としての発達評価の結果においても、全般的に発達年齢（AE：age equivalent）の上昇又は維持傾向がみられたことを考慮すると、本剤はムコ多糖症 II 型患者の中枢神経系症状の発現並びに進行を抑制する可能性が示唆されたと判断した。また、血清中及び尿中の HS 及び DS 濃度で示される全身症状においても、既存酵素製剤に劣らない効果を有することが示された。また、安全性の面では、本剤の 52 週間にわたる投与の忍容性は良好であることが確認された。

これより、本剤は、既存の酵素補充療法にはないムコ多糖症 II 型患者における中枢神経系症状に対する有効性を有し、加えて、既存の酵素補充療法と同程度の全身症状に対する有効性も有する、有用な薬剤であると考える。本剤の投与により IAR に該当する有害事象の発現が認められたものの、特筆すべき事象の発現はみられなかったことから、既存の酵素補充療法と比べても本剤の安全性プロファイルに大きな差異はないと考える。

表 2.7.6.3-1　概要（JR-141-301）

（5.3.5.2.2、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 II/III 相試験	
治験実施医療機関・治験責任医師名： [redacted]、他　計 19 医療機関	
公表文献（引用文献）： Okuyama T, Eto Y, Sakai N, Nakamura K, Yamamoto T, Yamaoka M, et al. A phase 2/3 trial of pabinafusp alfa, IDS fused with anti-human transferrin receptor antibody, targeting neurodegeneration in MPS-II. Mol Ther. 2020; 29(2): 1-9.	
試験期間： 治験開始日：2018 年 8 月 10 日（被験者識別コード：　G-01*　） （最初の被験者の同意取得日） 治験終了日：2020 年 2 月 5 日（被験者識別コード：　A-02*　） （最後の被験者の観察終了日）	開発のフェーズ： 第 II/III 相
目的： ・　ムコ多糖症 II 型患者を対象として、JR-141 を静脈内投与した前後での脳脊髄液中の HS 濃度の変化量を指標とし、中枢神経系症状に対する効果を検証する。また、臨床症状との関連性を踏まえ、総合的に評価する。 ・　エラプレース（商品名：エラプレース点滴静注液）投与中のムコ多糖症 II 型患者を対象として、JR-141 を静脈内投与した前後での血清中の HS 及び DS 濃度を指標とし、投与開始前と比較することでエラプレースに対し JR-141 の全身症状への効果が劣らないことを、臨床症状及びそれらとの関連性を踏まえ、総合的に評価する。 ・　ムコ多糖症 II 型患者における JR-141 の投与 52 週間の安全性を確認する。	
治験方法： 1)　デザイン：非盲検、多施設共同、単群試験 2)　対象とした適応：ムコ多糖症 II 型 3)　試験期間：56 週間 4)　投与量：週に 1 回の間隔で 2.0 mg/kg	
被験者数（計画時及び解析時）： 1)　目標被験者数：20 名 2)　投与を開始した被験者数：28 名 3)　解析対象集団： ・　FAS：28 名 ・　SS：28 名 診断及び主要な組入れ基準： 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)　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しない） (2)　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、可能な限り本人による文書同意を得るものとする） (3)　白血球、血漿又は培養皮膚線維芽細胞の IDS 活性低下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 (4)　エラプレースによる治療を受けている場合は、観察期間を開始するまでに 8 週間以上エラプレースを継続的に投与されている者	

＊新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.6.3-1　概要（JR-141-301）（続き）

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既存の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登録時に判断された者 (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、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（BAP02B、BAP03A 及び BAP03C） 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 1 週間に 1 回体重 1 kg あたり JR-141 として 2.0 mg を点滴静注する。初回投与時は 8 mL/時を目安に投与を開始し、投与速度を段階的にあげ、被験者の安全性を確保しながら投与する。なお、被験者の安全性が十分に確認された場合、2 回目の投与以降は一定の速度で投与することも可とする。また、JR-141-101 試験にて本剤の投与経験がある被験者については、初回投与から一定の速度で投与することも可とする。ただし、いずれの場合も投与速度は 33 mL/時を超えないこととする。全ての投与において、IAR 及びアナフィラキシーショックの発現時に対応が可能となるよう、治験責任医師又は治験分担医師の管理のもとで、適時バイタルサインを確認する等、全身状態の確認が可能な状態で投与する。
試験期間： 観察期間：4 週間*（4 週前～本剤初回投与時まで） 本剤投与期間：52 週間（計 52 回、毎週投与） *：既存酵素製剤による治療歴がない被験者の場合は 2 週間（2 週前～本剤初回投与時まで）
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)　有効性に関する評価項目 (1)　主要評価項目 ・　脳脊髄液中 HS 濃度の初回投与時からの変化（52 週後） (2)　副次評価項目 ・　血清中 HS 及び DS 濃度の投与開始前からの変化（26/52 週時点） ・　尿中 HS、DS 及びウロン酸濃度の初回投与時からの変化（25/52 週後） ・　肝臓及び脾臓容積（CT 検査）の初回投与時からの変化（25/52 週後） ・　心機能（心エコー検査）の初回投与時からの変化（25/52 週後） ・　6 分間歩行試験における歩行距離の初回投与時からの変化（25/52 週後） ・　関節可動域の初回投与時からの変化（25/52 週後） ・　脳脊髄液中 HS 濃度の初回投与時からの変化（25 週後） ・　脳脊髄液中 DS 濃度の初回投与時からの変化（25/52 週後） ・　発達評価（Vineland-II 適応行動尺度（Vineland adaptive behavior scale, second edition）、新版 K 式発達検査 2001）（初回投与時、25/52 週後） ・　脳脊髄液中薬物濃度（初回投与時、25/52 週後）

表 2.7.6.3-1 概要（JR-141-301）（続き）

(3) その他の評価項目* 発達評価（Bayley scales of infant and toddler development, third edition（BSID-III）／Kaufman assessment battery for children, second edition（KABC-II）（初回投与時、25/52 週後） *：2.00.000 版（改訂日：2018 年 8 月 24 日）にて追加。 2) 安全性に関する評価項目 ・ 有害事象の発現状況 ・ 副作用の発現状況 ・ 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 JR-141 抗体、抗 IDS 抗体） ・ IAR
統計手法： 1) 有効性評価 [主要評価項目] 脳脊髄液中 HS 濃度について、初回投与時と 52 週後の値について群内比較（対応のある t 検定）を行った。 [副次評価項目] 脳脊髄液中 HS 及び DS 濃度について、初回投与時と 25、52 週後の値の差、比及び初回投与時の値に対する差の百分率とそれぞれの 95%信頼区間を算出した。各検査時期における測定値の要約統計量を算出し、経時的推移図を作成した。また、測定値の被験者ごとの経時的推移図（被験者重ね合わせ）を作成した。さらに、初回投与時と 25 週後、初回投与時と 52 週後の値について群内比較（対応のある t 検定）を行った。 脳脊髄液中薬物濃度について、各測定時点の測定値の要約統計量を算出した。なお、継続投与試験に参加しない被験者については 52 週後の測定は不要とされているため、その値を含まないこととした。 血清中 HS 及び DS 濃度について、既存酵素製剤による治療を受けていた被験者と受けていなかった被験者を分けて、投与開始前の値（2 週前、1 週前、初回投与時の平均値）と本剤投与後 26 週時点の値（24、25、26 週後の平均値）、52 週時点の値（50、51、52 週後の平均値）の差、比及び投与開始前の値に対する差の百分率とそれぞれの 95%信頼区間を算出した。各検査時期における測定値の要約統計量を算出し、経時的推移図を作成した。また、測定値の被験者ごとの経時的推移図（被験者重ね合わせ）を作成した。 尿中 HS、DS 及びウロン酸濃度について、既存酵素製剤による治療を受けていた被験者と受けていなかった被験者を分けて、初回投与時と 25 又は 52 週後の値の差、比及び初回投与時の値に対する差の百分率とそれぞれの 95%信頼区間を算出した。各検査時期における測定値の要約統計量を算出し、経時的推移図を作成した。また、測定値の被験者ごとの経時的推移図（被験者重ね合わせ）を作成した。 肝臓及び脾臓容積（CT 検査）並びに心機能（心エコー検査）の値について、既存酵素製剤による治療を受けていた被験者と受けていなかった被験者を分けて、各検査時期における測定値及び変化量の要約統計量を算出した。また、肝臓及び脾臓容積、左室心筋重量係数（LVMI：left ventricular mass index）の変化量の要約統計量について、経時的推移図を作成した。 6 分間歩行試験で得られた歩行距離及び関節可動域の値について、既存酵素製剤による治療期間が 12 ヵ月以上の被験者と 12 ヵ月未満の被験者に分けて、各検査時期における測定値の要約統計量を算出した。また、12 ヵ月以上の被験者について、経時的推移図を作成した。 発達評価（Vineland-II）の領域標準得点（コミュニケーション、日常生活スキル、社会性、運動スキル）と適応行動総合点について、各検査時期における値の要約統計量を算出した。また、運動スキルを除いた各領域の発達年齢より求めた適応行動相当年齢（adaptive behavior AE：adaptive behavior age equivalent）及び adaptive behavior AE に基づく発達指数（DQ：developmental quotient）についても、各検査時期における値の要約統計量を算出した。領域別に縦軸を adaptive behavior AE 又は発達指数、横軸を実年齢とした被験者ごとのプロット図（測定時期の経時的推移）を作成した。

表 2.7.6.3-1 概要（JR-141-301）（続き）

発達評価（新版 K 式発達検査 2001）の発達指数（姿勢・運動領域、認知・適応領域、言語・社会領域、全領域）及び発達年齢について、各検査時期における値の要約統計量を算出した。また、領域別に縦軸を発達年齢又は発達指数、横軸を生活年齢（14 歳 7 ヵ月以上の場合は、終末修正された生活年齢）とした被験者ごとのプロット図（測定時期の経時的推移）を作成した。
[その他の評価項目]
発達評価（BSID-III 又は KABC-II）の発達指数及び発達年齢について、各検査時期における値の要約統計量を算出した。また、縦軸を発達指数又は発達年齢、横軸を検査時年齢とした被験者ごとのプロット図（測定時期の経時的推移）を作成した。

なお、脳脊髄液中 HS 濃度と発達評価の関連性については、脳脊髄液中 HS 濃度と発達評価（Vineland-II 及び新版 K 式発達検査 2001）で得られた発達年齢の初回投与時の値に対する差の百分率について、時点ごとにプロット図を作成した。
2) 安全性評価
発現した有害事象、副作用、重篤な有害事象、重要な有害事象について、発現例数及び発現件数を集計し、発現割合を算出した。重篤な有害事象については、その内訳のうち、死亡に関連した有害事象についても集計した。また、重要な有害事象については、その内訳のうち、IAR に該当した有害事象についても集計した。なお、全ての有害事象については、「ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）Ver.22.0」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、SOC と PT に読み替えた。
臨床検査について、臨床検査項目の異常値の発現例数を集計し、発現割合を算出した。また、初回投与時からの異常変動を示した被験者数を集計した。
バイタルサインについて、測定値の検査時期別の要約統計量を算出した。また、初回投与時から 25 及び 52 週後（又は中止時）の変化量についても要約統計量を算出した。また、バイタルサインの項目ごとに、各検査時期の測定値について被験者ごとの経時的推移図（被験者重ね合わせ）を作成した。
12 誘導心電図について、異常所見の有無の検査時期別の頻度集計を行った。また、有害事象に該当する異常所見を示した被験者数も集計した。
抗体検査について、既存酵素製剤による治療を受けていた被験者と受けていなかった被験者を分けて、抗 JR-141 抗体の発現の有無について、初回投与時と各検査時期のシフトテーブルを作成した。また、初回投与時に測定した抗 IDS（エラプレース）抗体と抗 JR-141 抗体のクロス集計表を作成した。さらに、試験期間を通して発現した IAR の有無と抗 JR-141 抗体の発現の有無について、シフトテーブルを作成した。

要約・結論：
1) 有効性の結果
[中枢神経系症状]
本治験の主要評価項目として、本剤投与前である初回投与時の脳脊髄液中 HS 濃度は 5856±2614 ng/mL、本剤投与後の 52 週後の脳脊髄液中 HS 濃度は 2124±882.6 ng/mL であり、初回投与時と比較して有意に減少した（$p<0.001$）。
本治験期間を通して、本剤投与後の脳脊髄液中 HS 濃度は全被験者で減少したことが確認され、初回投与時と 25 週後の値の差は−3499±1922 ng/mL、52 週後の値の差は−3732±2326 ng/mL であり、初回投与時からの変化を示す百分率は 25 週後と 52 週後でそれぞれ、−58.442±9.503%、−61.290±12.063%であった。他方、本剤投与後の脳脊髄液中 DS 濃度は、HS 濃度ほど変化の程度は大きくなかったものの、25 及び 52 週後のいずれも初回投与時との群内比較において有意に減少した（$p<0.001$）。
本治験の副次評価項目である発達評価のうち、新版 K 式発達検査 2001 の結果をみると、本治験期間を通じての全領域の発達年齢は概ね上昇又は維持の傾向にあった。初回投与時から 25、52 週後にかけての発達年齢の傾きは、軽症型の被験者（8 名）では、標準的な児の発達に極めて近くなっており、重症型の被験者（20 名）では年齢の低い Initial phase の被験者でやや上昇傾向が、年齢が高い被験者で発達年齢の維持傾向が、一部の被験者で低下傾向がみられた。これらの傾向は、Vineland-II 及び BSID-III 又は KABC-II の結果でも同様であった。
さらに、脳脊髄液中 HS 濃度の変動と臨床症状との関連を明らかにするために、脳脊髄液中 HS

表 2.7.6.3-1 概要（JR-141-301）（続き）

濃度の減少の程度と神経発達の推移について検討したが、Initial phase の被験者の新版 K 式発達検査 2001 にて脳脊髄液中 HS 濃度の減少幅が大きいほど発達年齢が上昇するようみえるものの、Vineland-II と新版 K 式発達検査 2001 のいずれも、脳脊髄液中 HS 濃度の減少との関連を明確に示すことはできなかった。
なお、脳脊髄液中の薬物濃度については、25 週後に 1 名の被験者で、52 週後に 2 名の被験者で脳脊髄液中の JR-141 が検出された。その他の被験者では、初回投与時検査（本剤投与前）、25 及び 52 週後のいずれの時点でも脳脊髄液中の JR-141 濃度は検出限界以下であった。
本治験においては、JR-141 が静脈内投与後に脳脊髄液へ移行したことが確認された上、全被験者で 25 週後までに脳脊髄液中 HS 濃度の減少を認めた。また、HS 濃度の減少は 52 週後の時点でも維持されており、本剤による HS 濃度の抑制効果が治験期間を通して持続することが示唆された。
[全身症状]
既存酵素製剤による治療歴がある被験者では、投与開始前（ベースライン）と比べて、26 及び 52 週時点での血清中 HS 濃度は減少した（ベースラインとの差：それぞれ−320.7±497.0 及び −352.5±484.3 ng/mL）。血清中 DS 濃度では 26 及び 52 週時点にかけて大きな変動はみられなかった（ベースラインとの差：それぞれ 130.1±205.0 及び 28.17±147.7 ng/mL）。他方、既存酵素製剤による治療歴がない被験者では、投与開始前（ベースライン）と比べて、26 及び 52 週時点での血清中 HS 濃度はいずれも大きく減少した（ベースラインとの差：それぞれ−3895±1923 及び −4032±2053 ng/mL）。26 及び 52 週時点での血清中 DS 濃度についても、いずれも大きく減少した（ベースラインとの差：それぞれ−3174±2111 及び−3416±2206 ng/mL）。
また、既存酵素製剤による治療歴がある被験者における、尿中 HS 濃度の初回投与時と 25、52 週後の値の差はそれぞれ−22.19±84.84 及び−47.06±73.77 μg/mgCr であり、初回投与時と 25、52 週後の値の比及び 95%信頼区間は、それぞれ 0.8299［0.5778, 1.082］及び 0.6733［0.5697, 0.7769］であった。同様に、尿中 DS 濃度の初回投与時と 25、52 週後の値の差は−0.3875±46.14 及び −11.62±29.55 μg/mgCr、比及び 95%信頼区間は 1.125［0.7970, 1.452］及び 0.9680［0.7795, 1.157］であり、尿中ウロン酸濃度の初回投与時と 25、52 週後の値の差は−0.16±17.89 及び 1.61±18.56 mg/gCr、比及び 95%信頼区間は 1.04［0.90, 1.17］及び 1.17［0.94, 1.39］であった。尿中 HS 及び DS 濃度については変動の大きい一部の被験者の影響を受けたとみられるものの、尿中ウロン酸濃度も含めて本治験期間を通して顕著な変動はみられなかった。他方、既存酵素製剤による治療歴がない被験者における、尿中 HS、DS 及びウロン酸濃度の初回投与時と 25、52 週後の値の差は、それぞれ−591.7±568.8 及び−579.6±549.8 μg/mgCr（HS）、−142.6±197.6 及び −139.0±222.3 μg/mgCr（DS）、−198.03±40.64 及び−170.20±51.82 mg/gCr（ウロン酸）であった。いずれの濃度についても、初回投与後に大きく減少した後、52 週間の本治験期間を通して顕著な変動はみられなかった。
既存酵素製剤による治療歴がある被験者の肝臓及び脾臓容積については、本治験期間を通して、いずれも顕著な変動を認めなかった。他方、既存酵素製剤による治療歴がない被験者では、初回投与時、25 及び 52 週後の肝臓容積は 782.3233±155.6820、603.7467±26.5893 及び 640.6333±26.6759 cm^3 で、脾臓容積はそれぞれ 183.0533±67.4143、143.3700±55.3487 及び 150.4333±65.9687 cm^3 であった。いずれの容積も、初回投与時から 25 週後にかけて減少した後、52 週後まで顕著な変動はみられなかった。
心エコー検査の結果、本治験期間を通して LVMI に意味のある変動はみられなかった。
歩行試験の結果、既存酵素製剤による治療期間が 12 ヵ月以上の被験者では、本治験期間を通して、歩行開始 2 分及び 6 分時点のいずれの歩行距離にも大幅な変化はみられなかった。
既存酵素製剤による治療期間が 12 ヵ月以上の被験者では、いずれの関節の可動域にも本治験期間を通して顕著な変動はみられなかった。
これらの結果から、本剤の投与により、全身症状においても既存の酵素補充療法と同程度の効果が維持され、初めてムコ多糖症 II 型に対する治療を受けた被験者においても既存酵素製剤と同様の有効性が認められた。
2) 安全性の結果
本治験期間中に有害事象が認められた被験者は 28 名全員（100.0%、340 件）で、このうち副作

表 2.7.6.3-1 概要（JR-141-301）（続き）

用が認められた被験者は 15 名（53.6%、59 件）であった。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。副作用 59 件の重症度は、いずれも軽度であった。
重篤な有害事象は 5 名（17.9%、10 件）に認められた。いずれの事象も本剤との因果関係は否定されたが、1 名（3.6%）が 2 件の事象（事象名：「急性呼吸不全」「低酸素性虚血性脳症」）により死亡に至った。重要な有害事象は 17 名（60.7%、61 件）に認められ、このうち IAR に該当すると判断された事象が認められた被験者は 14 名（50.0%、51 件）であった。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、副作用として報告された事象は、「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。これら副作用のうち、治験薬投与直後の発現ではなかったことから IAR には該当しないと判断された 6 件の「頭痛」、1 件の「疲労」及び 1 件の「心電図 QT 延長」以外は全て IAR に該当した。
臨床検査、バイタルサインの結果、いずれの検査項目でも、試験期間を通して顕著な変動はみられなかった。個々の被験者でも、重要な異常が確認された被験者はいなかった。
12 誘導心電図の結果、52 週後の評価時点において、有害事象に該当する異常所見を示した被験者が 1 名認められ、「心電図 QT 延長」として報告された。
抗体検査の結果、既存酵素製剤による治療歴ありの被験者のうち、初回投与時に抗体価に基づく抗体反応ありとされた被験者は 5 名、抗体反応なしの被験者は 20 名であった。抗体反応がなかった被験者のうち、本剤投与開始後に新たに抗体反応を示した被験者は、4 週後で 1 名、12 週後で 3 名、25 週後で 6 名、38 週後で 3 名、52 週後で 6 名であった。他方、既存酵素製剤による治療歴なしの被験者は、3 名全員が初回投与時に抗体反応なしであり、本治験期間を通して抗体価が上昇した被験者 1 名を除いて、他 2 名は緩やかに推移した。
本剤の投与により IAR に該当する有害事象の発現が認められたものの、高頻度に発現した事象や特筆すべき事象はなかった。なお、IAR 発現の可能性を考慮した上で必要な患者には前処置を行い、本剤の投与中及び投与終了後には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、既存酵素製剤と同程度の発現が想定される IAR についても管理可能な薬剤であると考える。
3) 結論
ムコ多糖症 II 型患者に 1 回体重 1 kg あたり 2.0 mg の本剤を週 1 回計 52 回点滴静脈内投与した結果、本剤は脳脊髄液中 HS 及び DS 濃度に対して減少及び蓄積予防効果を有することが示された。臨床症状としての発達評価の結果においても、全般的に発達年齢の上昇又は維持傾向がみられたことを考慮すると、本剤はムコ多糖症 II 型患者の中枢神経系症状の発現並びに進行を抑制する可能性が示唆されたと判断した。また、血清中及び尿中の HS 及び DS 濃度で示される全身症状においても、既存酵素製剤に劣らない効果を有することが示された。また、安全性の面では、本剤の 52 週間にわたる投与の忍容性は良好であることが確認された。
これより、本剤は、既存の酵素補充療法にはないムコ多糖症 II 型患者における中枢神経系症状に対する有効性を有し、加えて、既存の酵素補充療法と同程度の全身症状に対する有効性も有する、有用な薬剤であると考える。本剤の投与により IAR に該当する有害事象の発現が認められたものの、特筆すべき事象の発現はみられなかったことから、既存の酵素補充療法と比べても本剤の安全性プロファイルに大きな差異はないと考える。

2.7.6.3.2 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.3-1 に示した。

本治験への登録が完了した被験者 28 名全員に本剤が投与された。

このうち、治験を完了した被験者は 27 名で、1 名（被験者識別コード： E-01* 、以下同様）は 14 週後の来院後に発現した重篤な有害事象（「急性呼吸不全」「低酸素性虚血性脳症」）により死亡したため、治験中止となった。

解析対象：登録が完了した被験者

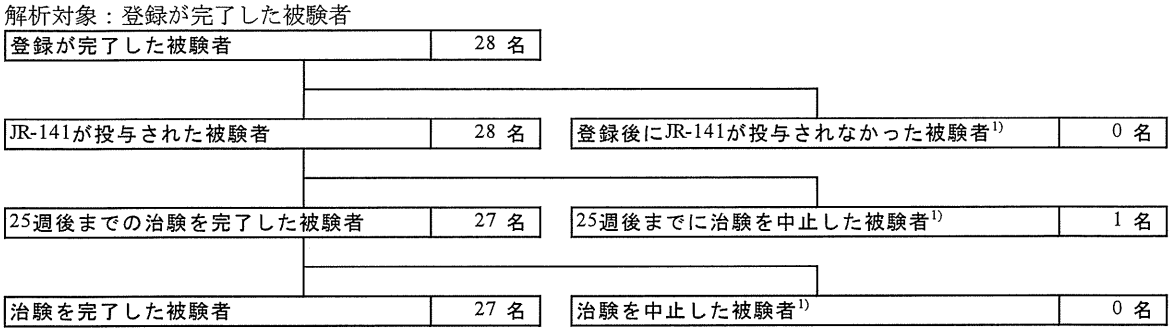


図 2.7.6.3-1 被験者の内訳

1) 中止理由は 5.3.5.2.2 の 16.2.1.1 参照

（5.3.5.2.2、図 10.1-1 引用）

2.7.6.3.3 解析したデータセット

有効性解析対象の構成を表 2.7.6.3-2 に、安全性解析対象の構成を表 2.7.6.3-3 に示した。

FAS 及び SS のいずれにも、登録が完了した被験者 28 名全員が採用された。ただし、14 週後の投与から 16 日後に治験を中止した 1 名（ E-01* ）は、本剤投与後の脳脊髄液中 HS 濃度のデータが得られていないことから、主要評価項目の解析からは除外することとした。

表 2.7.6.3-2 有効性解析対象の構成

（5.3.5.2.2、表 10.3-1 引用）

解析対象：登録が完了した被験者

		n	%
Number of subjects treated with JR-141		28	-
Full Analysis Set (FAS)	Included	28	100.0
	Excluded	0	0.0

FAS = 最大の解析対象集団

表 2.7.6.3-3 安全性解析対象の構成

（5.3.5.2.2、表 10.3-2 引用）

解析対象：登録が完了した被験者

		n	%
Number of subjects treated with JR-141		28	-
Safety Analysis Set (SS)	Included	28	100.0
	Excluded	0	0.0

SS = 安全性解析対象集団

＊新薬承認情報提供時に置き換えた

2.7.6.3.4 人口統計学的及び他の基準値の特性

FAS（SS と一致）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 2.7.6.3-4 に示した。

28 名の被験者全員が男性であり、全員がアジア人であった（うち、日本人は 27 名）。FAS 全体の年齢は 8.6±5.6 歳（平均値±標準偏差、以下同様）で、3 歳以下は 5 名（最年少 1 歳）、4 歳以上 7 歳以下は 9 名、8 歳以上は 14 名であった。本治験開始前の既存酵素製剤による治療歴の有無は、治療歴ありが 25 名、治療歴なしが 3 名であった。本治験開始前に造血幹細胞移植を実施した被験者はいなかった。

既存酵素製剤による治療歴ありの被験者における治療期間は 2077.2±1476.1 日であり、このうち 22 名が 12 ヵ月以上既存酵素製剤による治療を受けていた。また、治療歴ありの被験者のうち、既存酵素製剤投与により IAR を発現した経験のある被験者は 14 名（56.0%）であった。治療歴ありの被験者の年齢は 9.2±5.5 歳で、3 歳以下は 3 名、4 歳以上 7 歳以下は 8 名、8 歳以上は 14 名であった。他方、治療歴なしの被験者の年齢は 3.0±2.0 歳であり、3 歳以下は 2 名、4 歳以上 7 歳以下は 1 名であった。

スクリーニング検査時に背景情報として収集した遺伝子解析の結果及びムコ多糖症 II 型に伴う知的障害の有無の他、初回投与時の新版 K 式発達検査 2001 の結果を踏まえて、各被験者の臨床表現型として疾患重症度（Disease phenotype）の判定を行った。判定に必要な全ての情報を得た 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日及び[redacted]月[redacted]日に、医学専門家が全ての被験者の疾患重症度を重症型（Severe type）又は軽症型（Attenuated type）のいずれかで判定した。その結果、既存酵素製剤による治療歴ありの被験者 25 名のうち、重症型は 17 名、軽症型は 8 名で、既存酵素製剤による治療歴なしの被験者 3 名は全員が重症型であった。

先行試験として実施した JR-141-101 試験に参加した被験者についても本治験への参加を可能としたところ、両試験に参加した被験者は 10 名であった。

ムコ多糖症 II 型患者では心臓弁膜症や肝脾腫が現れることが知られているため、本治験では、全身症状に対する有効性評価を目的として、心機能、並びに肝臓及び脾臓容積の変化を確認した。初回投与時に発症していた合併症のうち、心機能の評価に影響を及ぼす可能性がある疾患として大動脈弁逆流と川崎病がそれぞれ 1 名で報告されているものの、肝腫大又は脾腫大等が報告された被験者はいなかった。

表 2.7.6.3-4 被験者背景

(5.3.5.2.2、表 10.4-1 引用)

解析対象：FAS/SS

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

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

2.7.6.3.5 有効性の評価

2.7.6.3.5.1 脳脊髄液中 HS 濃度［主要評価項目］

FAS を対象として、初回投与時及び 52 週後における脳脊髄液中 HS 濃度の要約統計量を表 2.7.6.3-5 に示した。なお、FAS のうち、本剤投与後の脳脊髄液中 HS 濃度のデータが得られなかった 1 名（ E-01* ）については解析対象より除外した。また、52 週後のデータが得られなかった被験者については、本剤投与後の脳脊髄液中 HS 濃度のデータのうち、52 週後に最も近いデータを 52 週後の値として補完した。

本剤投与前である初回投与時の脳脊髄液中 HS 濃度は 5856±2614 ng/mL、本剤投与後の 52 週後の脳脊髄液中 HS 濃度は 2124±882.6 ng/mL であり、初回投与時と比較して有意に減少した（$p<0.001$）。

＊新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.6.3-5 脳脊髄液中 HS 濃度の要約統計量

(5.3.5.2.2、表 11.1.1-1 引用)

解析対象：FAS†

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

[ng/mL]

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

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

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

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

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

2.7.6.3.5.2 脳脊髄液中 HS 及び DS 濃度

脳脊髄液中 HS 及び DS 濃度それぞれの各検査時期における測定値の要約統計量を表 2.7.6.3-6 に、平均値の経時的推移を図 2.7.6.3-2 に示した。また、脳脊髄液中 HS 及び DS 濃度それぞれの測定値の被験者ごとの経時的推移を図 2.7.6.3-3 に示した。脳脊髄液中 HS 及び DS 濃度それぞれの初回投与時と 25、52 週後の値の差、比及び初回投与時の値に対する差の百分率並びに各 95%信頼区間を表 2.7.6.3-7 に示した。

本剤投与後の脳脊髄液中 HS 濃度は全被験者で減少した。初回投与時と 25 週後の値の差は−3499±1922 ng/mL、52 週後の値の差は−3732±2326 ng/mL であり、初回投与時からの変化を示す百分率は 25 週後と 52 週後でそれぞれ、−58.442±9.503%、−61.290±12.063%であった。

また、25 週後の脳脊髄液中 HS 濃度は、初回投与時との群内比較（対応のある t 検定）において有意に減少し（p<0.001）、52 週後の脳脊髄液中 HS 濃度については値を補完せずに解析を行い、主要評価項目と同様の結果が得られた（p<0.001）。

次に、脳脊髄液中 DS 濃度の初回投与時と 25 週後の値の差は−486.1±361.2 ng/mL、52 週後の値の差は−562.4±453.7 ng/mL であり、初回投与時からの変化を示す百分率は 25 週後と 52 週後でそれぞれ、−38.952±20.421%、−44.416±25.798%であった。

25 及び 52 週後の脳脊髄液中 DS 濃度は、HS 濃度ほど変化の程度は大きくなかったものの、初回投与時との群内比較（対応のある t 検定）においていずれも有意に減少した（p<0.001）。

本剤投与後の脳脊髄液中 HS 濃度の減少の程度は、3 歳以下の被験者 1 名（ S-01* ）でその程度が大きかったものの、その他の被験者では同程度であり、年齢による脳脊髄液中 HS 濃度の減少に違いはみられなかった。また、本剤投与後の脳脊髄液中の DS 濃度の減少においても、年齢による違いはみられなかった。8 歳以上の被験者 1 名（ D-01* ）において、52 週後の時点で脳脊髄液中 DS 濃度の増加がみられたものの、その他の被験者においては減少していた。

＊新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.6.3-6 脳脊髄液中 HS 濃度及び DS 濃度の要約統計量

(5.3.5.2.2、表 11.1.1-3 引用)

解析対象：FAS

[ng/mL]

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

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

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

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

解析対象：FAS

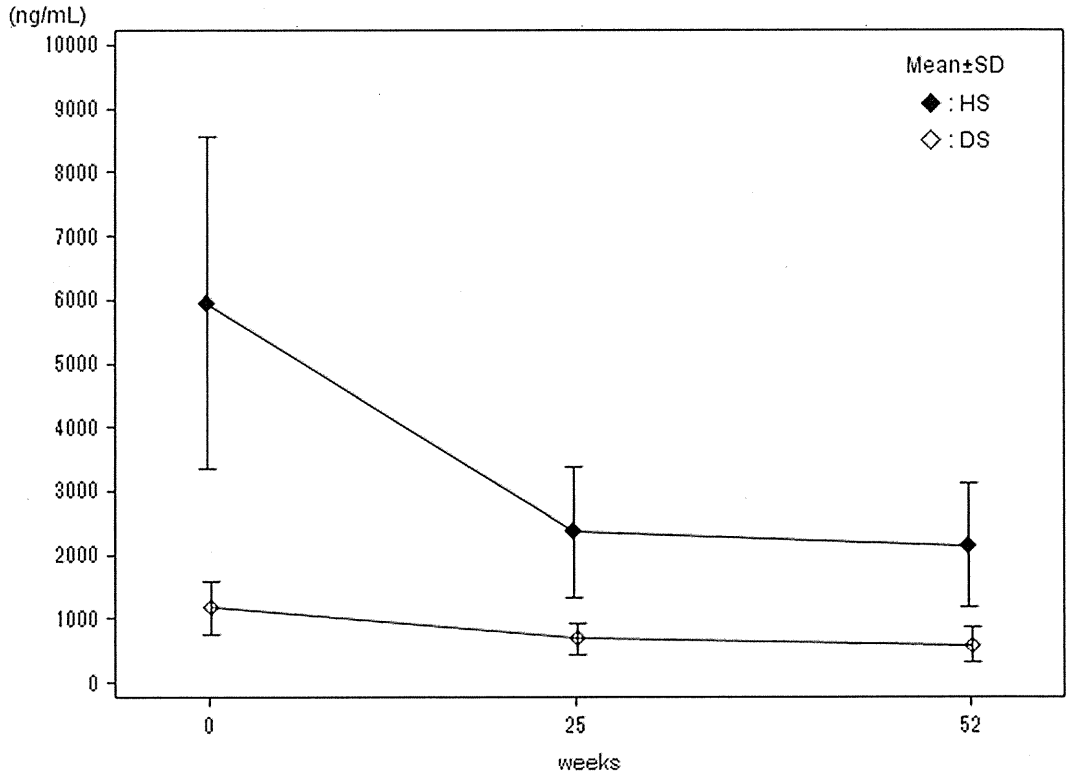
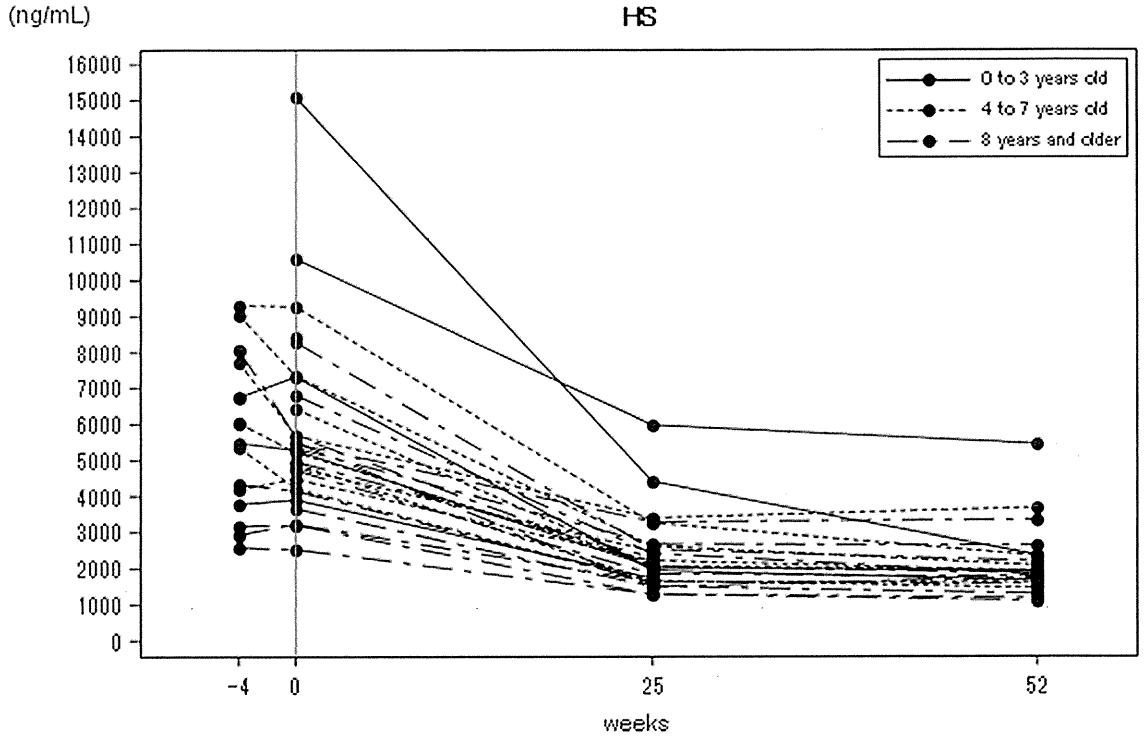


図 2.7.6.3-2 脳脊髄液中 HS 濃度及び DS 濃度の経時的推移図

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

(5.3.5.2.2、図 11.1.1-1 引用)

解析対象：FAS



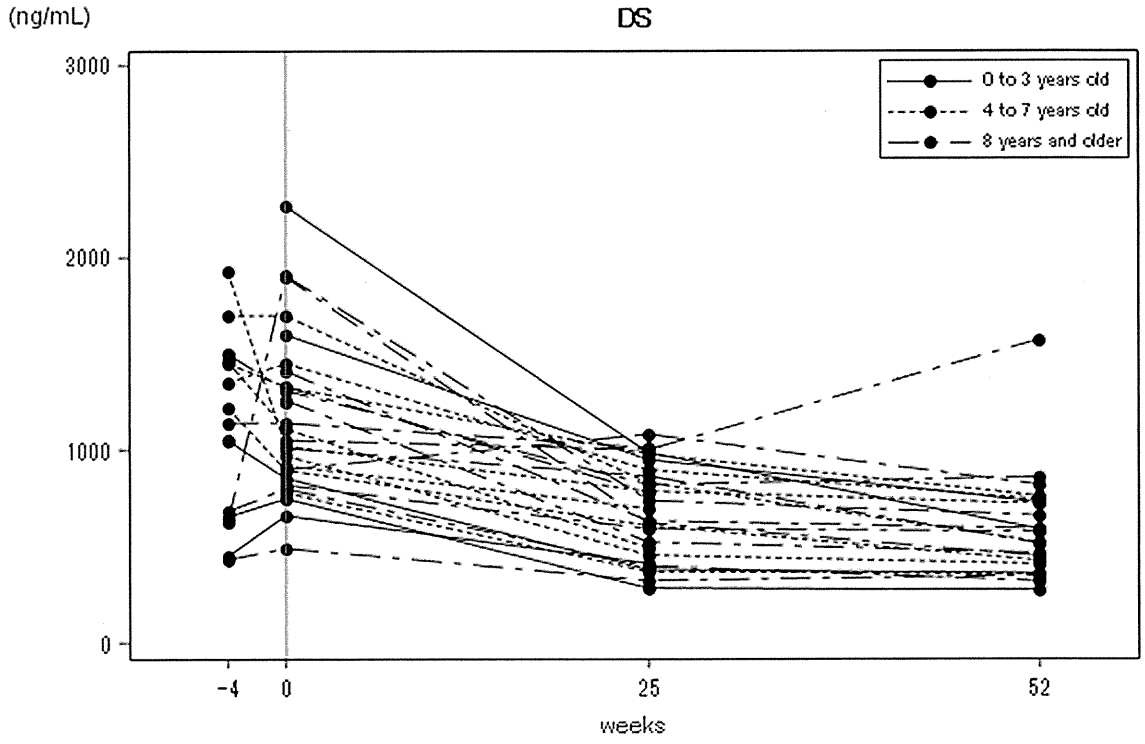


図 2.7.6.3-3 脳脊髄液中 HS 濃度及び DS 濃度の被験者ごとの経時的推移図

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

（5.3.5.2.2、図 11.1.1-2 引用）

表 2.7.6.3-7　脳脊髄液中 HS 濃度及び DS 濃度の差及び比と 95%信頼区間

（5.3.5.2.2、表 11.1.1-2 引用）

解析対象：FAS

[ng/mL]

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

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

2.7.6.3.5.3　発達評価（新版 K 式発達検査 2001、Vineland-II）

本治験における発達評価（新版 K 式発達検査 2001、Vineland-II）は、治験責任医師又は治験分担医師が実施可能と判断した被験者にのみ実施した。このうち新版 K 式発達検査 2001 については、被験者 2 名（ M-02* 、 M-03* ）において治験責任医師が実施不可能と判断したため、評価を実施しなかった。

新版 K 式発達検査 2001 について、全領域の発達年齢又は発達指数を被験者ごとの生活年齢別にプロットした図を図 2.7.6.3-4 に示した。さらに、医学専門家の判断を経て分類した臨床表現型としての疾患重症度（軽症型（Attenuated type）8 名、重症型（Severe type）20 名）に分け、さらに重症型については以下の定義に基づき分類して表示した。

Initial phase　：初回投与時の年齢が 3 歳未満かつ新版 K 式発達検査 2001 の全領域の発達指数が 80 以上

Middle phase　：Initial phase の被験者を除いて、初回投与時の年齢が 8 歳以下又は新版 K 式発達検査 2001 の全領域の発達指数が 20 以上

Late phase　：Initial phase 及び Middle phase の被験者を除いて、初回投与時の年齢が 8 歳超又は新版 K 式発達検査 2001 の全領域の発達指数が 20 未満

次に、新版 K 式発達検査 2001 の領域別（姿勢・運動領域（P-M）、認知・適応領域（C-A）、言語・社会領域（L-S））の被験者ごとの年齢別プロットを図 2.7.6.3-5 に示した。

新版 K 式発達検査 2001 の結果においては、本試験期間を通して全領域の発達年齢は数名の被験者で低下がみられたものの、概ね上昇又は維持する傾向にあった。このうち、疾患重症度が軽症型の被験者 8 名全員で発達年齢の上昇が認められた。他方、重症型の被験者 20 名では年齢の高い一部の被験者で低下がみられたものの、年齢の低い Initial phase の被験者ではやや上昇傾向が、年齢の高い被験者では発達年齢が維持する傾向がみられた。

＊新薬承認情報提供時に置き換えた

領域別の結果では、認知・適応領域（C-A）及び言語・社会領域（L-S）で、全領域と同様に、発達年齢が上昇又は維持する傾向にあった。特に、認知・適応領域（C-A）では、疾患重症度が軽症型の被験者の大半で発達年齢の上昇が認められ、言語・社会領域（L-S）では、疾患重症度が軽症型の被験者の大半に加え、重症型の被験者のうち年齢が低い被験者でも発達年齢の上昇が認められた。なお、姿勢・運動領域（P-M）においては、全体的に発達年齢の変化はみられなかった。

解析対象：FAS

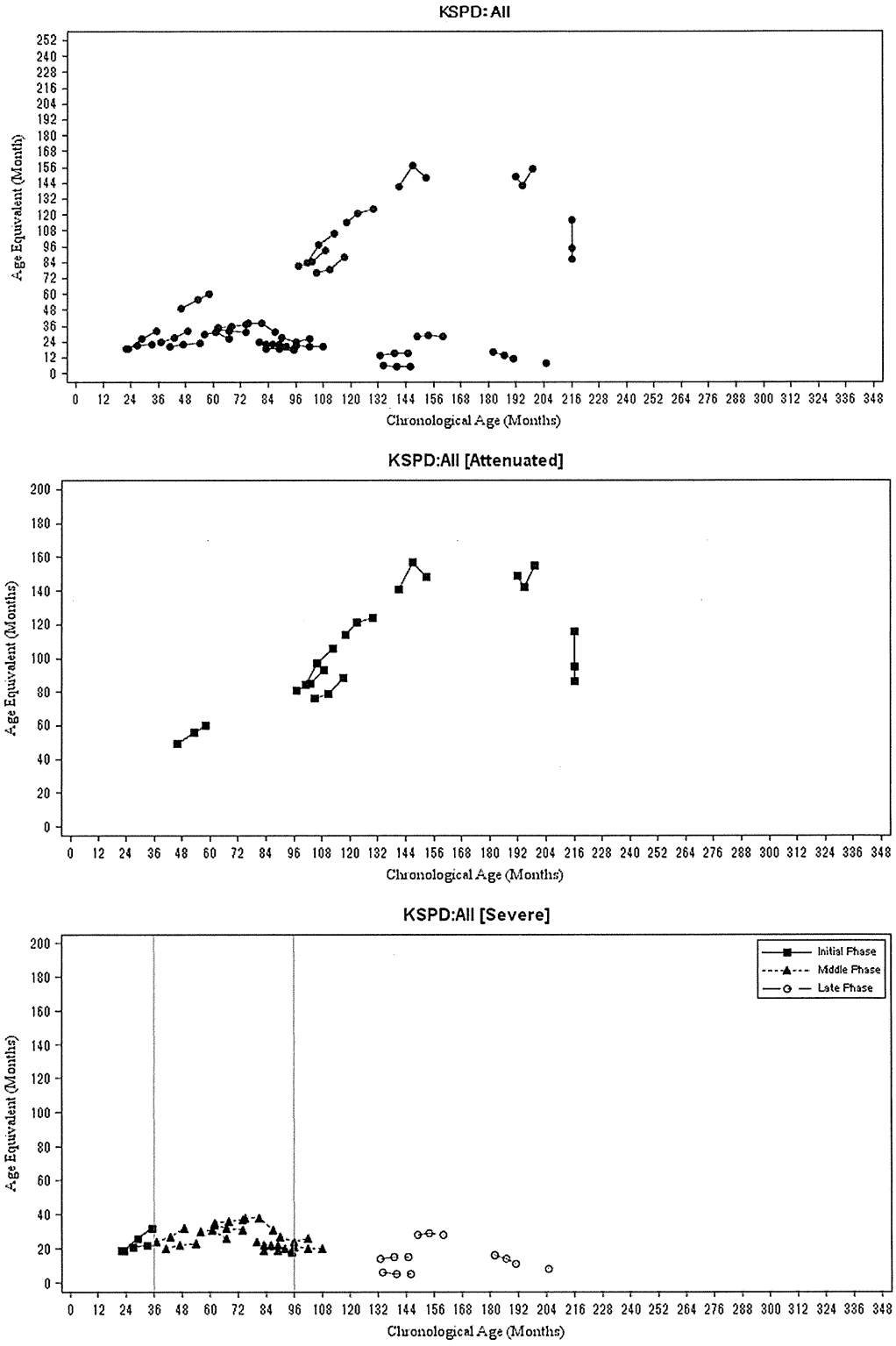


図 2.7.6.3-4 発達評価（KSPD）の被験者ごとの年齢別プロット図

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

（5.3.5.2.2、図 11.1.1-3 引用）

解析対象：FAS

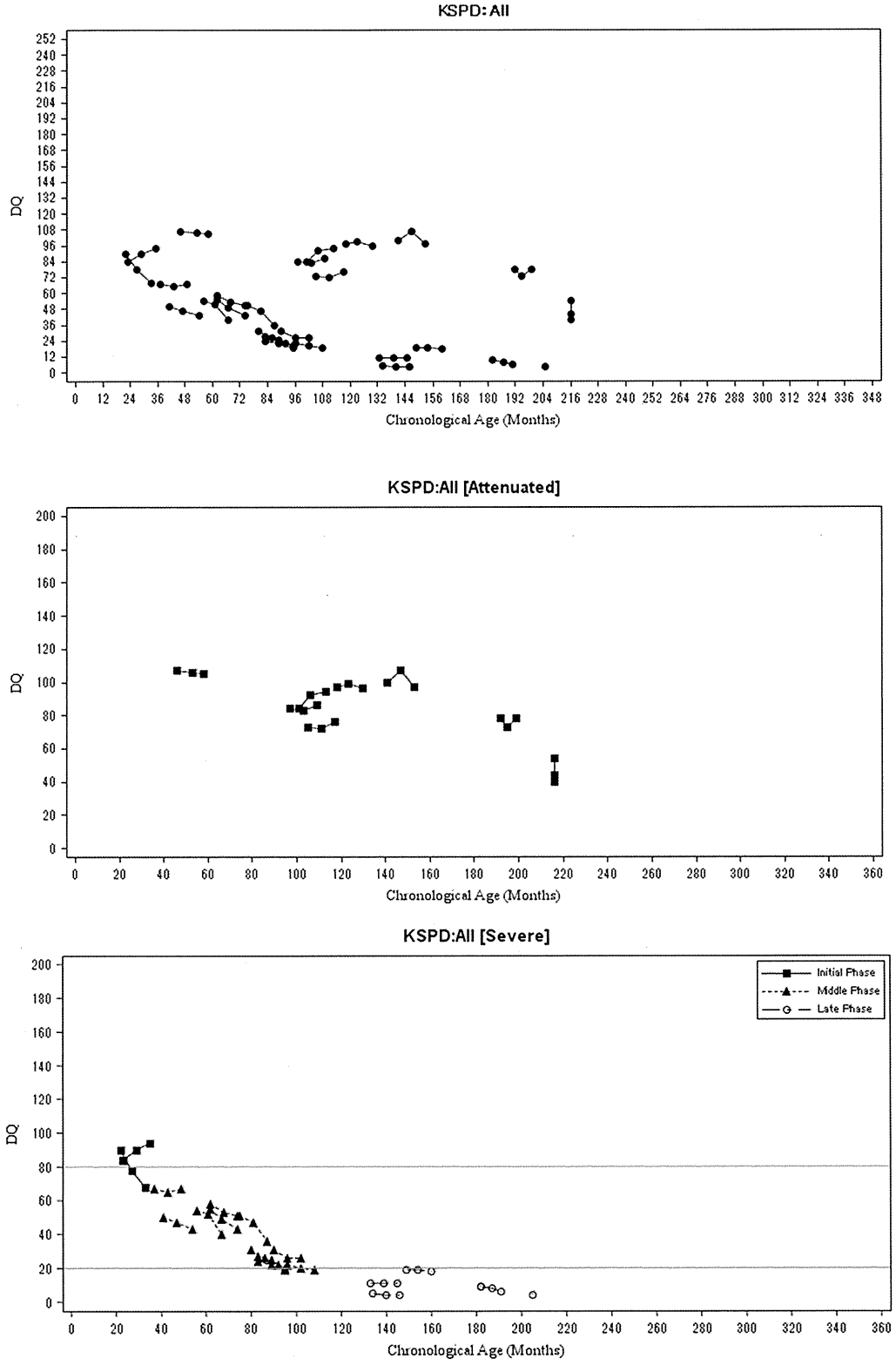


図 2.7.6.3-4 発達評価（KSPD）の被験者ごとの年齢別プロット図（続き）

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

解析対象：FAS

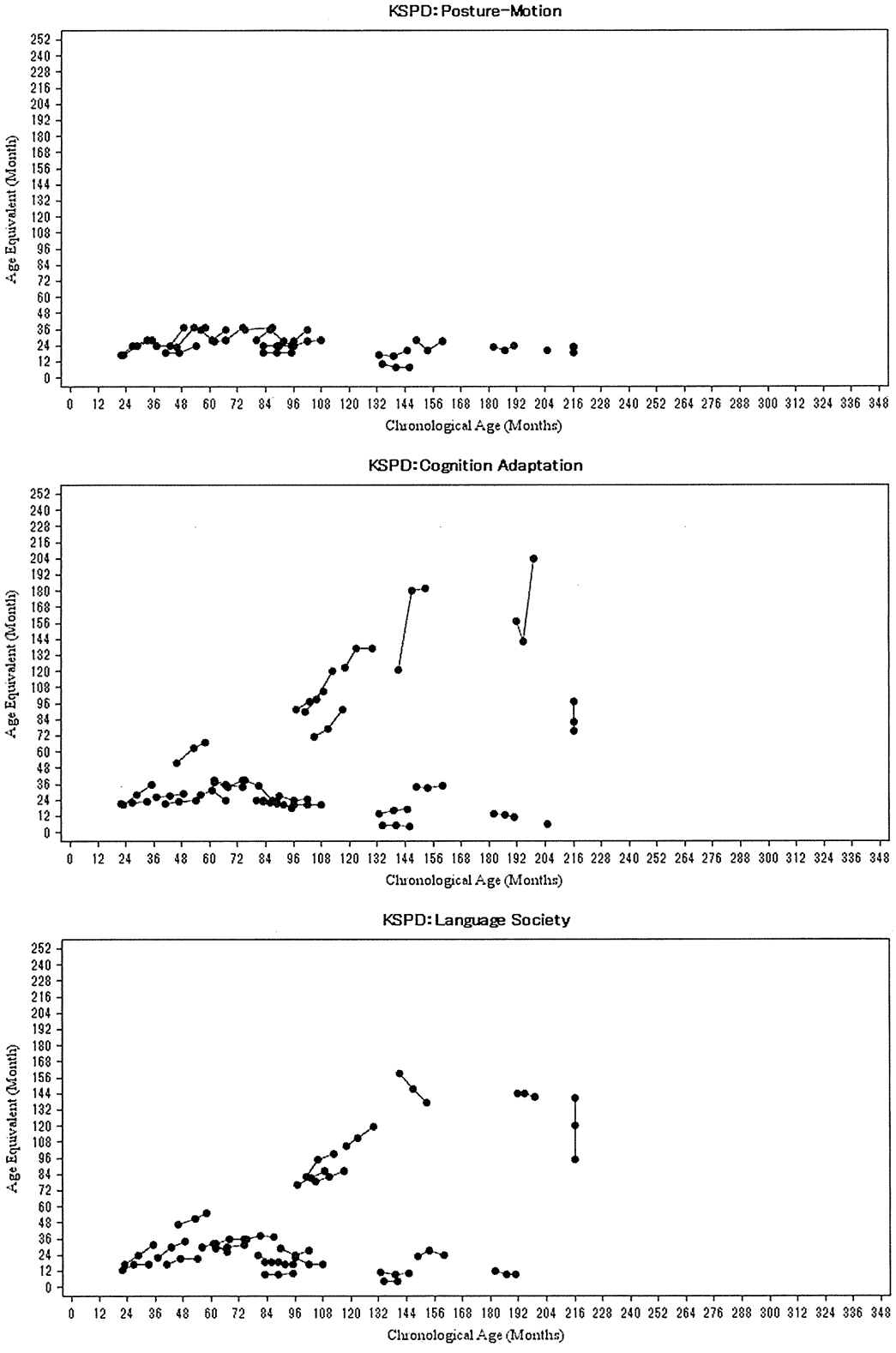


図 2.7.6.3-5 発達評価（KSPD）の被験者ごとの年齢別プロット図（領域別）

FAS＝ 最大の解析対象集団；KSPD＝ 新版 K 式発達検査 2001

（5.3.5.2.2、図 11.1.1-4 引用）

解析対象：FAS

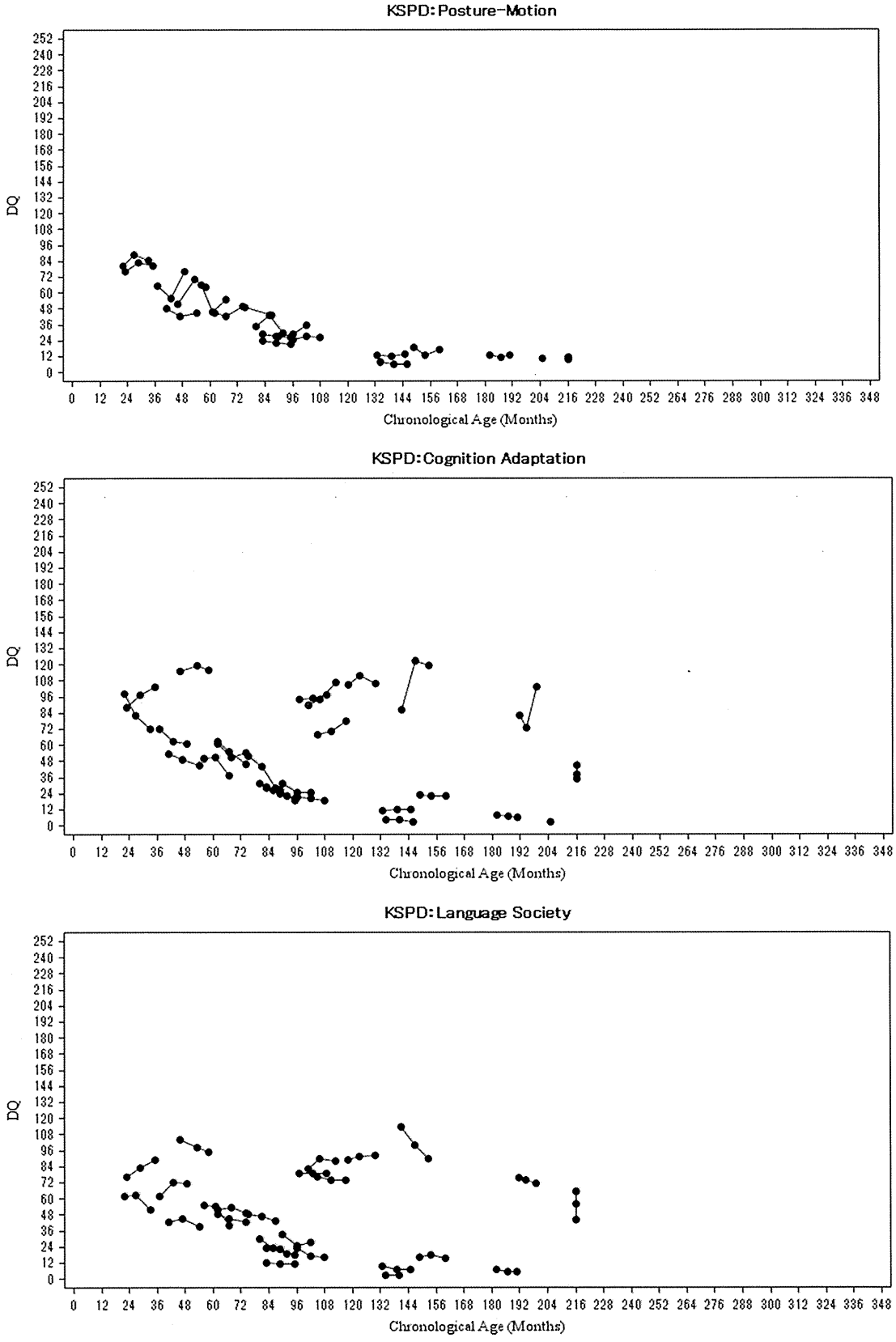


図 2.7.6.3-5 発達評価（KSPD）の被験者ごとの年齢別プロット図（領域別）（続き）

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

ここで、新版 K 式発達検査 2001 の発達年齢又は発達指数を用いて、初回投与時から本剤投与後の 25、52 週後にかけた中枢神経系症状の臨床的な変化について検討するため、本治験の医学専門家である奥山 虎之統括部長（国立成育医療研究センター）及び発達評価専門家である田中 恭子診療部長（同センター）、並びにムコ多糖症 II 型の発達評価に関する専門家である Elsa G. Shapiro 教授の意見を得た上で以下の判断基準を設定し、評価を行った。

【発達評価（新版 K 式発達検査 2001）の判断基準】

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

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

上記判断基準に基づく評価結果を表 2.7.6.3-8 に示し、本試験期間を通して得られた発達年齢の傾きを疾患重症度別に求めた結果を表 2.7.6.3-9 に示した。

軽症型の被験者 8 名については、25 週後と 52 週後のいずれの時点においても 8 名全員が「維持」又は「改善」に該当しており、「悪化」に該当する被験者はいなかった。また、生活年齢（実年齢）を横軸、発達年齢を縦軸とした場合における、初回投与時から 52 週後にかけての発達年齢の傾きは 0.9543 と算出され、標準的な児の発達年齢の推移の傾きが 1 であることを考えると、標準発達に極めて近いことが推測される。

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

表 2.7.6.3-8 発達評価（KSPD）の判断基準に基づく評価

（5.3.5.2.2、表 11.1.1-4 引用）

解析対象：FAS

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

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

FAS＝ 最大の解析対象集団；KSPD＝ 新版 K 式発達検査 2001

表 2.7.6.3-9 発達評価（KSPD）の疾患重症度別の傾き

（5.3.5.2.2、表 11.1.1-5 引用）

解析対象：FAS

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

FAS＝ 最大の解析対象集団；KSPD＝ 新版 K 式発達検査 2001

次に、Vineland-II については、adaptive behavior AE を被験者ごとの実年齢別にプロットした図を図 2.7.6.3-6 に示した。

Vineland-II の結果においても、本試験期間を通して、adaptive behavior AE は数名の被験者で低下がみられたものの、概ね上昇又は維持する傾向にあった。

解析対象：FAS

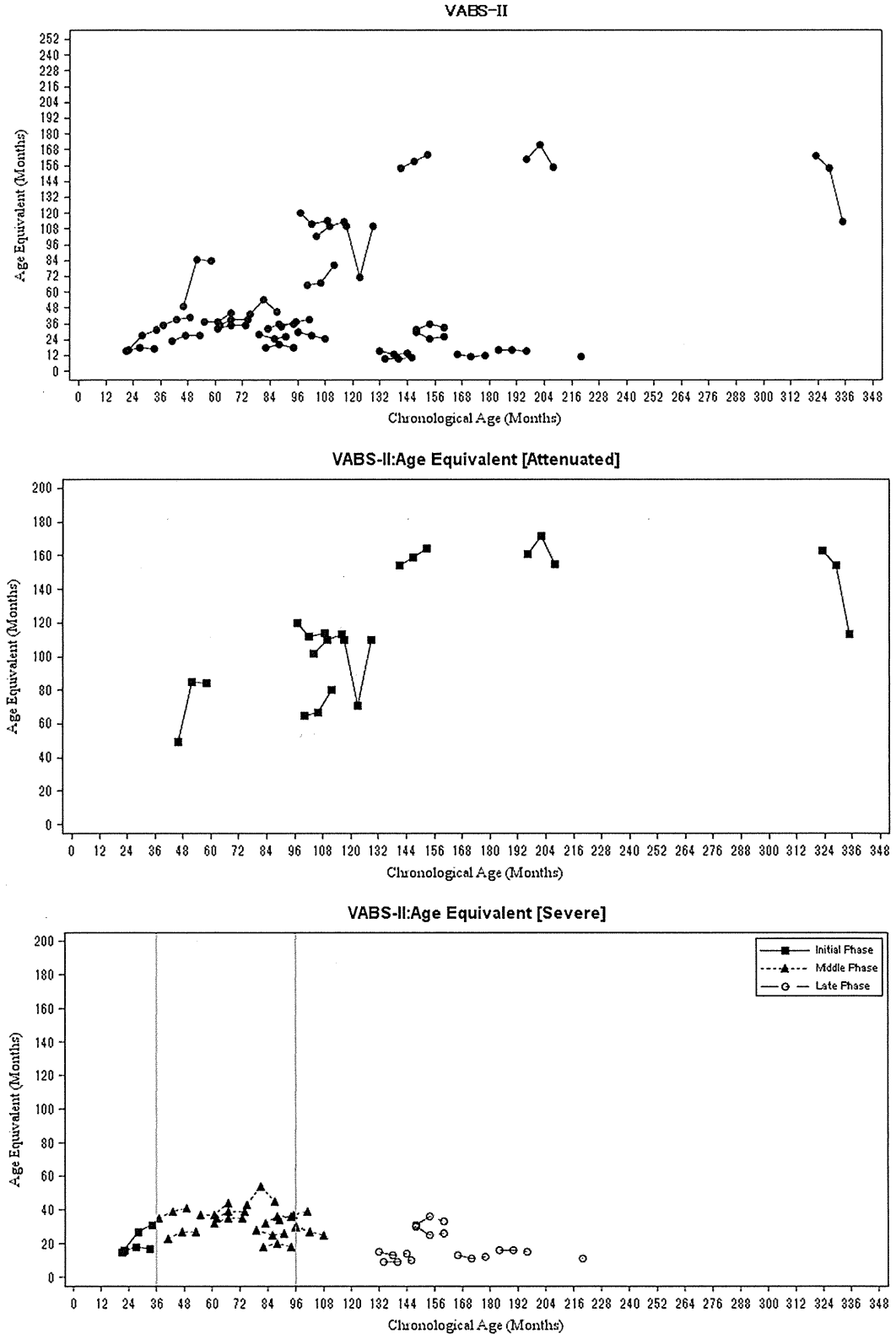


図 2.7.6.3-6 発達評価（VABS-II）の被験者ごとの年齢別プロット図

Attenuated = 軽症型；FAS = 最大の解析対象集団；Severe = 重症型；
VABS-II = Vineland-II 適応行動尺度

（5.3.5.2.2、図 11.1.1-5 引用）

2.7.6.3.5.4 発達評価（BSID-III/KABC-II）

当該発達評価（BSID-III 又は KABC-II）については、本治験において任意の評価項目とし、被験者（又は代諾者）から文書で同意が得られ、かつ治験責任医師が実施可能と判断した被験者にのみ実施した。BSID-III 又は KABC-II の実施は治験実施計画書の 1.00.000 版では計画されておらず、治験開始後に改訂した 2.00.000 版にて追加となったため、初回投与時検査時の当該発達評価結果が得られた被験者は 2 名（うち 1 名は参考値；いずれの被験者も KABC-II 実施対象）のみであった。なお、全ての被験者において、初回投与時に実施した Vineland-II の結果に基づいて BSID-III か KABC-II のうちいずれか 1 つの実施が定まり、BSID-III では「Cognitive」のみ、KABC-II では「非言語検査」のみをそれぞれ実施した。

BSID-III 又は KABC-II の被験者ごとの年齢別プロットを図 2.7.6.3-7 に示した。

BSID-III 又は KABC-II の結果においても、発達年齢は数名の被験者で低下がみられたものの、本試験期間を通して概ね上昇又は維持する傾向にあった。

解析対象：FAS

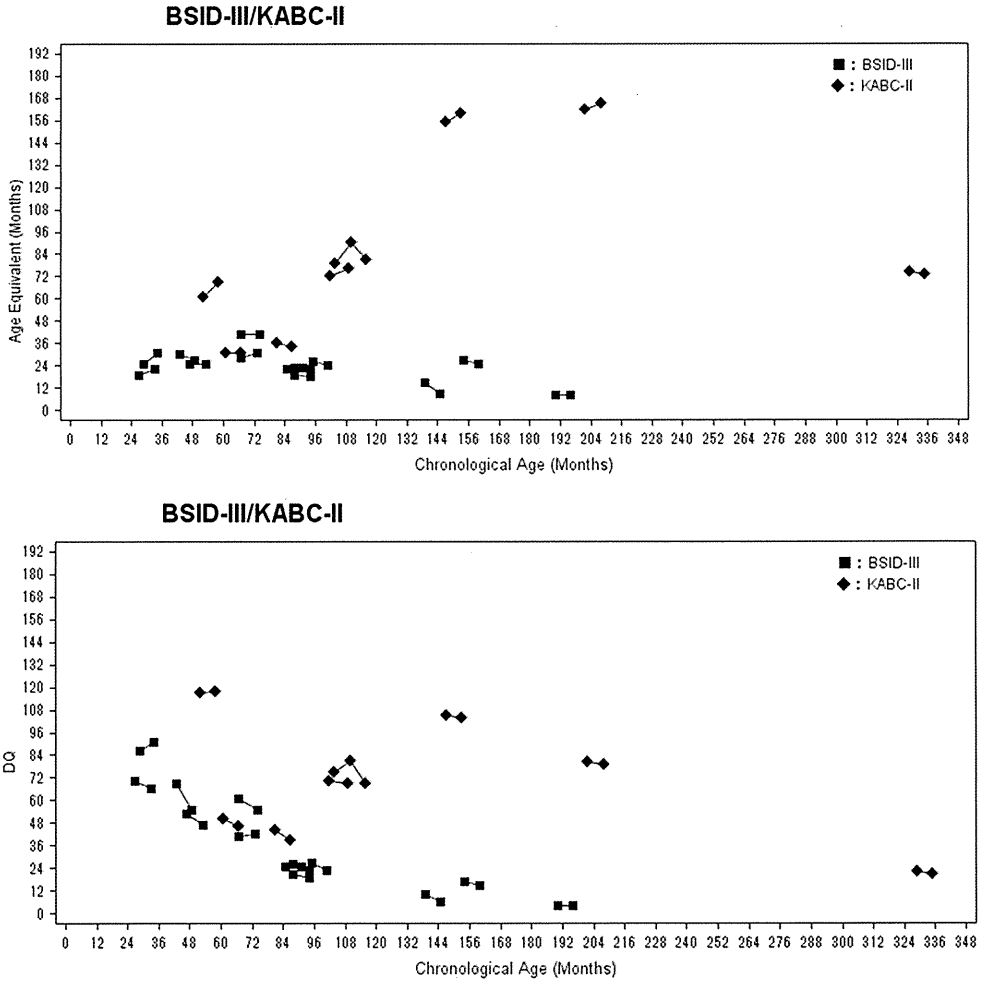


図 2.7.6.3-7 発達評価（BSID-III/KABC-II）の被験者ごとの年齢別プロット図

BSID-III = Bayley scales of infant and toddler development, third edition；DQ = 発達指数；
FAS = 最大の解析対象集団；KABC-II = Kaufman assessment battery for children, second edition

（5.3.5.2.2、図 11.1.1-6 引用）

2.7.6.3.5.5 脳脊髄液中 HS 濃度と発達評価の関連性

初回投与時から 25、52 週後にかけての脳脊髄液中 HS 濃度の変化を示す百分率と、発達評価（新版 K 式発達検査 2001、Vineland-II）で得られた発達年齢の変化の百分率のプロット（疾患重症度別）を図 2.7.6.3-8 及び図 2.7.6.3-9 に示した。

新版 K 式発達検査 2001 で得られた全領域の発達年齢においては、軽症型の被験者や重症型のうち特に Initial phase の被験者にて脳脊髄液中 HS 濃度の減少幅が大きいほど発達年齢が上昇するようにみえるものの、発達年齢の上昇と脳脊髄液中 HS 濃度の減少との関連を明確にするほどの結果は得られなかった。

Vineland-II で得られた adaptive behavior AE においても、脳脊髄液中 HS 濃度の減少との明らかな関連はみられなかった。

解析対象：FAS

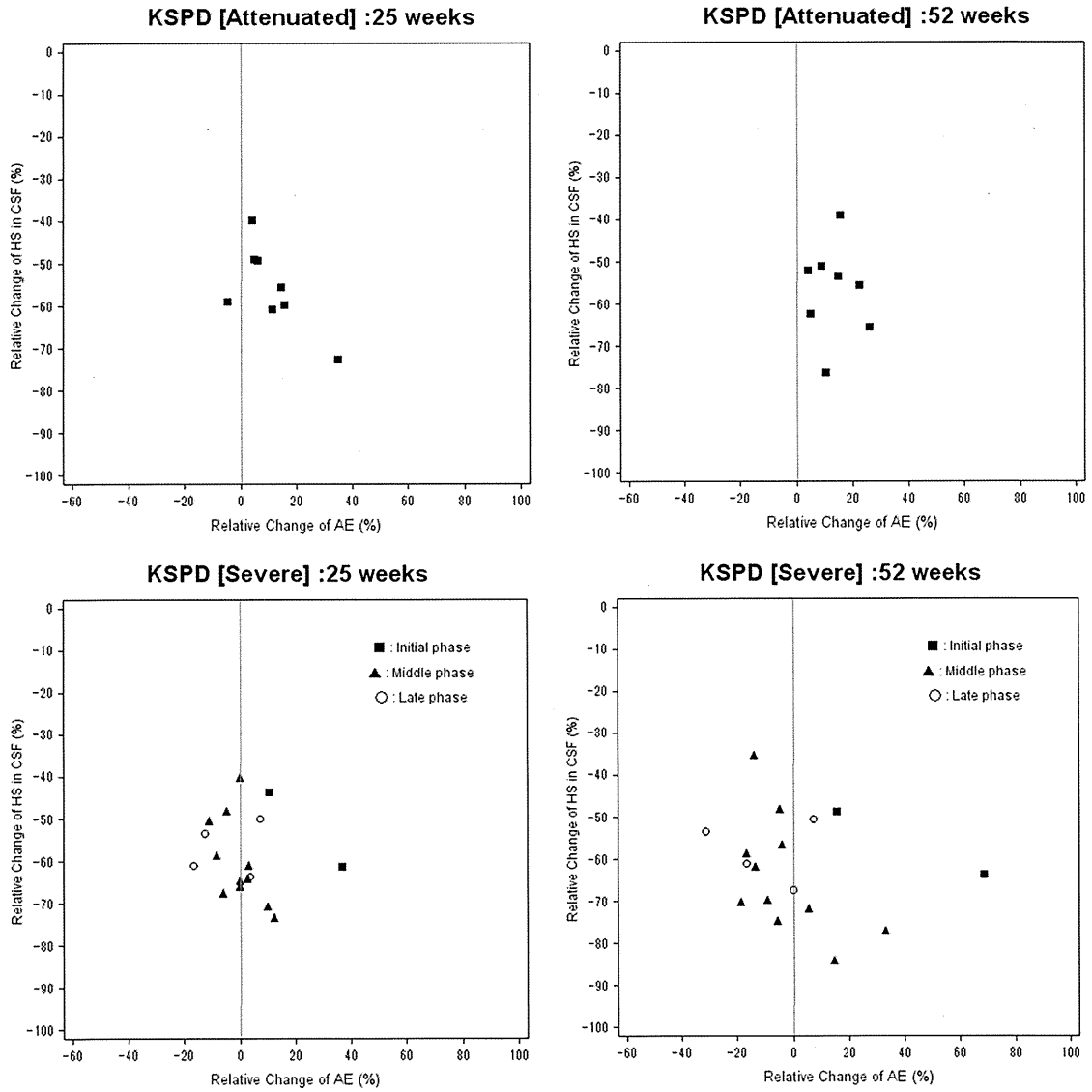


図 2.7.6.3-8 脳脊髄液中 HS 濃度と発達評価（KSPD）の変化のプロット図（疾患重症度別）

AE＝ 適応行動相当年齢；Attenuated＝ 軽症型；CSF＝ 脳脊髄液； FAS＝ 最大の解析対象集団；
KSPD＝ 新版 K 式発達検査 2001；Severe＝ 重症型

（5.3.5.2.2、図 11.1.1-7 引用）

解析対象：FAS

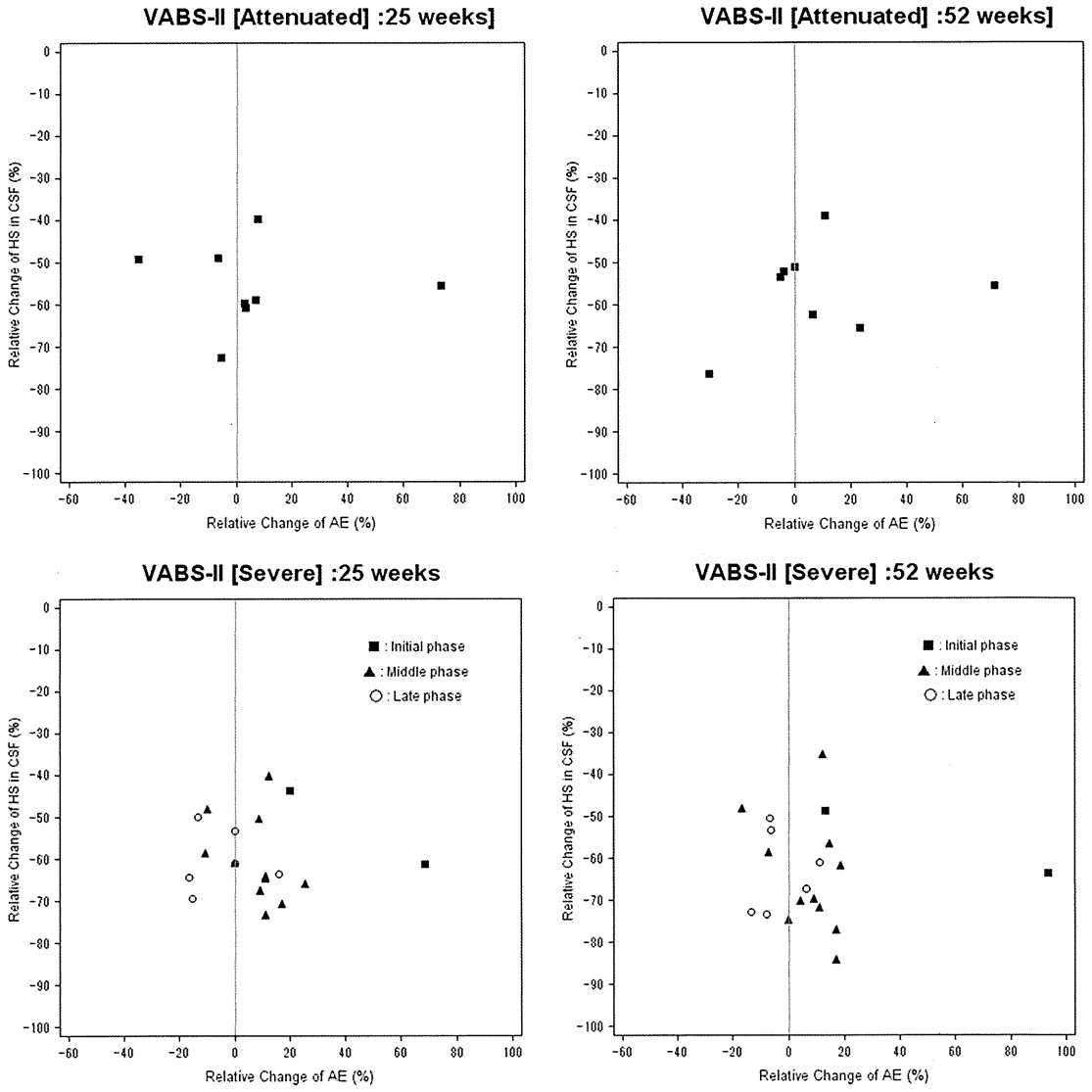


図 2.7.6.3-9 脳脊髄液中 HS 濃度と発達評価（VABS-II）の変化のプロット図（疾患重症度別）

AE＝ 適応行動相当年齢；Attenuated＝ 軽症型；CSF＝ 脳脊髄液； FAS＝ 最大の解析対象集団；Severe＝ 重症型度；
VABS-II＝Vineland-II 適応行動尺度

（5.3.5.2.2、図 11.1.1-8 引用）

2.7.6.3.5.6 脳脊髄液中薬物濃度

脳脊髄液中薬物濃度の要約統計量を表 2.7.6.3-10 に示した。

1 名の被験者（ C-01* ）で、25 週後に脳脊髄液中に JR-141 が検出された。当該被験者は、25 週後に本剤が投与された後、投与終了から 1 時間 40 分後に脳脊髄液の検体を採取した結果、1.44 ng/mL の JR-141 が検出された。

その後さらに 2 名の被験者（ B-01* 、 D-01* ）で、52 週後に脳脊髄液中に JR-141 が検出された。うち 1 名の被験者（ B-01* ）は、52 週後に本剤が投与された後、投与終了から 1 時間 22 分後に脳脊髄液の検体を採取した結果、3.10 ng/mL の JR-141 が検出された。また、1 名の被験者（ D-01* ）は、52 週後に本剤が投与された後、投与終了から 1 時間 55 分後に脳脊髄液の

＊新薬承認情報提供時に置き換えた

検体を採取した結果、1.47 ng/mL の JR-141 が検出された。

その他の被験者では、初回投与時検査（本剤投与前）、25 及び 52 週後のいずれの時点でも、脳脊髄液中の JR-141 濃度は検出限界以下であった。

表 2.7.6.3-10 脳脊髄液中薬物濃度の要約統計量

（5.3.5.2.2、表 11.1.1-6 引用）

解析対象：FAS

[JR-141(ng/mL)]

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

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

0 weeks = 初回投与時検査；FAS = 最大の解析対象集団；Max = 最大値；Min = 最小値；SD = 標準偏差

2.7.6.3.5.7 血清中 HS 及び DS 濃度

血清中 HS 及び DS 濃度については、測定値のばらつきを最小化するために、評価時期ごとに 3 時点（投与開始前（ベースライン）：2 週前、1 週前及び初回投与時、26 週時点：24、25 及び 26 週後、52 週時点：50、51 及び 52 週後）の値の平均値を用いて評価した。

血清中 HS 及び DS 濃度それぞれの各検査時期における測定値の要約統計量及び平均値の経時的推移について、既存酵素製剤による治療歴の有無別にそれぞれ表 2.7.6.3-11 及び図 2.7.6.3-10 に示した。また、血清中 HS 及び DS 濃度それぞれの測定値の被験者ごとの経時的推移を図 2.7.6.3-11 に示した。

既存酵素製剤による治療歴がある被験者では、血清中 HS 濃度の投与開始前（ベースライン）、26 及び 52 週時点の値はそれぞれ 847.0±631.1、539.0±241.9 及び 507.2±276.8 ng/mL であり、本試験期間を通して減少がみられた。血清中 DS 濃度ではそれぞれ 937.1±452.7、1061±473.7 及び 959.4±443.7 ng/mL であり、本試験期間を通してわずかな増加がみられたものの、被験者全体においては顕著な変動はみられなかった。

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

表 2.7.6.3-11 血清中 HS 濃度及び DS 濃度の要約統計量

(5.3.5.2.2、表 11.1.1-8 引用)

解析対象：Switched subjects in FAS

[ng/mL]

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

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

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

0 weeks = 初回投与時検査；DS = デルマタン硫酸；FAS = 最大の解析対象集団；HS = ヘパラン硫酸；Max = 最大値；Min = 最小値；SD = 標準偏差

表 2.7.6.3-11 血清中 HS 濃度及び DS 濃度の要約統計量（続き）

解析対象：Naïve subjects in FAS

[ng/mL]

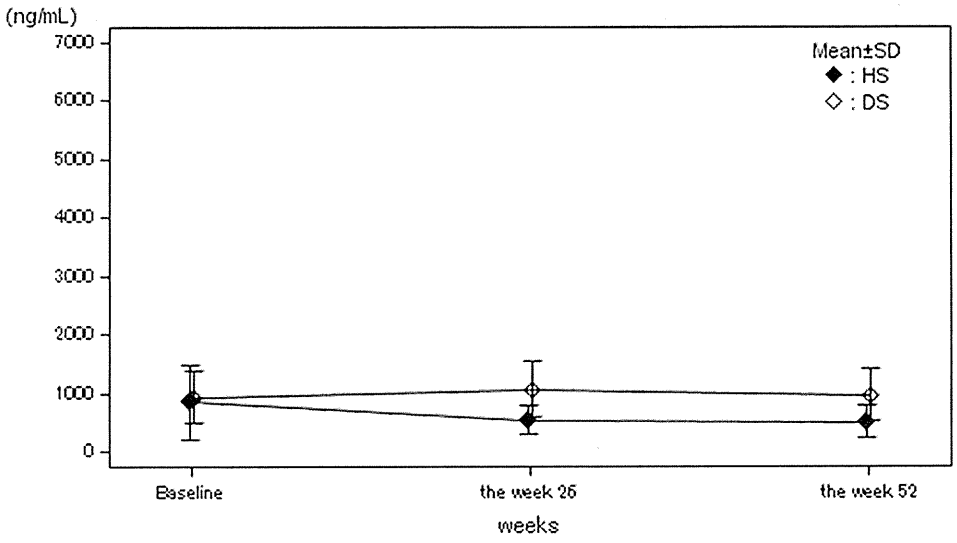
concentration in serum	weeks	N	Mean	SD	Min	Median	Max
HS	-2	3	4510	664.6	3920	4380	5230
	-1	3	5000	2293	3500	3860	7640
	0	2	6365	2539	4570	6365	8160
	Baseline*	3	4997	1766	3710	4270	7010
	4	3	1460	147.3	1330	1430	1620
	8	3	1169	417.3	903	954.0	1650
	12	3	1114	309.2	812	1100	1430
	24	3	1186	585.3	649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

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

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

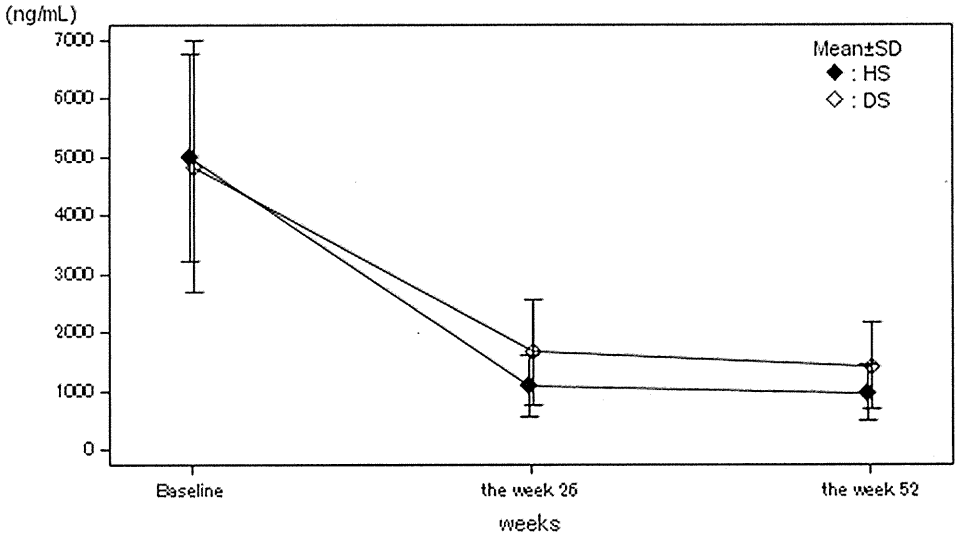
0 weeks = 初回投与時検査；DS = デルマタン硫酸；FAS = 最大の解析対象集団；HS = ヘパラン硫酸；Max = 最大値；Min = 最小値；SD = 標準偏差

解析対象：Switched subjects in FAS



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

解析対象：Naïve subjects in FAS



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

図 2.7.6.3-10 血清中 HS 濃度及び DS 濃度の経時的推移図

図は平均値±標準偏差を示す。
DS = デルマタン硫酸；FAS = 最大の解析対象集団；HS = ヘパラン硫酸；SD = 標準偏差
（5.3.5.2.2、図 11.1.1-9 引用）

解析対象：Switched subjects in FAS

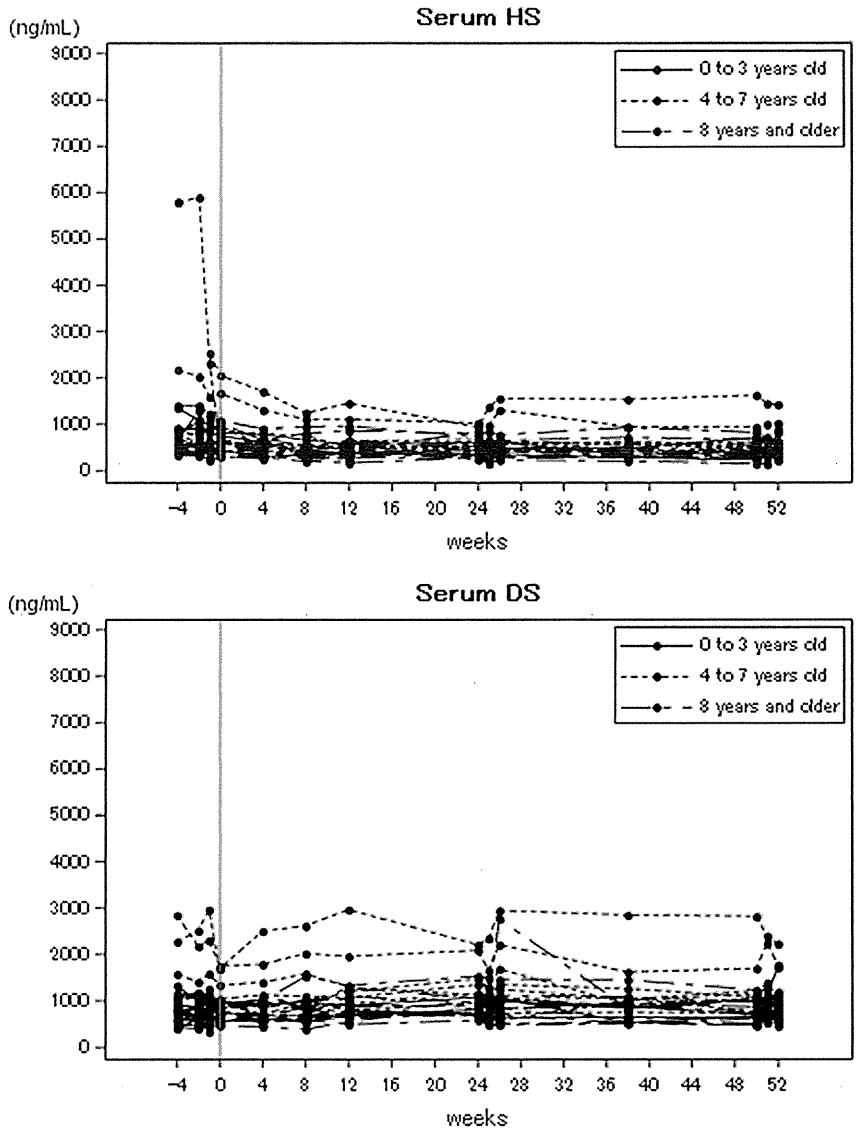


図 2.7.6.3-11 血清中 HS 濃度及び DS 濃度の被験者ごとの経時的推移図

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

（5.3.5.2.2、図 11.1.1-10 引用）

解析対象：Naïve subjects in FAS

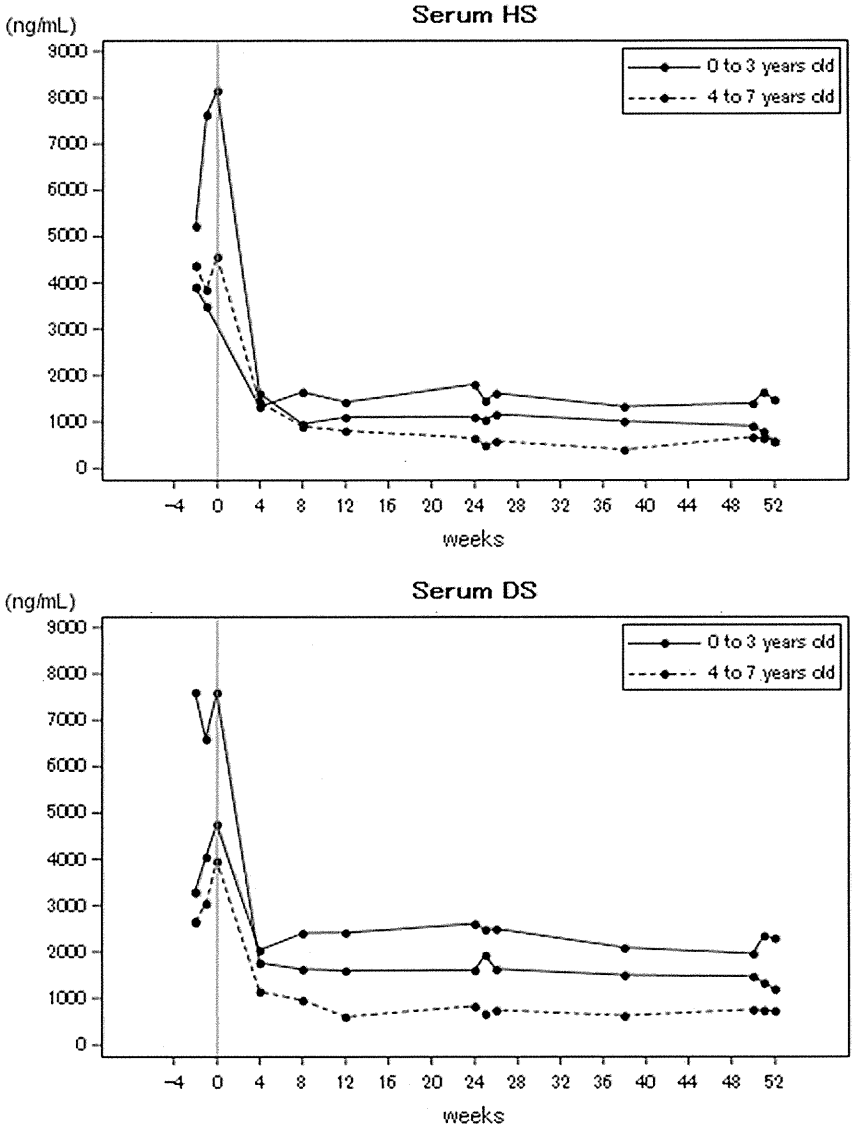


図 2.7.6.3-11 血清中 HS 濃度及び DS 濃度の被験者ごとの経時的推移図（続き）

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

血清中 HS 及び DS 濃度それぞれの投与開始前（ベースライン）と 26、52 週時点の値の差、比及び投与開始前（ベースライン）の値に対する差の百分率並びに各 95%信頼区間について、既存酵素製剤による治療歴の有無別に表 2.7.6.3-12 に示した。

既存酵素製剤による治療歴がある被験者では、投与開始前（ベースライン）と比べて、26 及び 52 週時点での血清中 HS 濃度は減少した（ベースラインとの差：それぞれ−320.7±497.0 及び −352.5±484.3 ng/mL）。血清中 DS 濃度では 26 及び 52 週時点にかけて大きな変動はみられなかった（ベースラインとの差：それぞれ 130.1±205.0 及び 28.17±147.7 ng/mL）。

他方、既存酵素製剤による治療歴がない被験者では、投与開始前（ベースライン）と比べて、26 及び 52 週時点での血清中 HS 濃度はいずれも大きく減少した（ベースラインとの差：それぞれ −3895±1923 及び−4032±2053 ng/mL）。26 及び 52 週時点での血清中 DS 濃度についても、いずれも大きく減少した（ベースラインとの差：それぞれ−3174±2111 及び−3416±2206 ng/mL）。

表 2.7.6.3-12 血清中 HS 濃度及び DS 濃度の差及び比と 95%信頼区間

(5.3.5.2.2、表 11.1.1-7 引用)

解析対象：Switched subjects in FAS

[ng/mL]

concentration in serum		Week*	N	Mean	SD	95% Confidence Interval	
						Lower	Upper
HS	Difference	26	24	-320.7	497.0	-530.6	-110.9
		52	24	-352.5	484.3	-557.0	-148.0
	Ratio	26	24	0.7351	0.2177	0.6431	0.8270
		52	24	0.6705	0.1881	0.5911	0.7499
	Relative change(%)	26	24	-26.494	21.773	-35.688	-17.301
		52	24	-32.947	18.807	-40.888	-25.006
DS	Difference	26	24	130.1	205.0	43.53	216.6
		52	24	28.17	147.7	-34.22	90.55
	Ratio	26	24	1.167	0.2094	1.079	1.256
		52	24	1.052	0.1488	0.9896	1.115
	Relative change(%)	26	24	16.736	20.937	7.895	25.576
		52	24	5.247	14.879	-1.036	11.530

Difference: (concentration at the week 26 or 52)-(concentration at baseline)
Ratio: (concentration at the week 26 or 52)/(concentration at baseline)
Relative change(%): (Difference/concentration at baseline)*100
* The week 26 or 52 and baseline values of HS and DS in serum were calculated as the means of three values.

解析対象：Naïve subjects in FAS

[ng/mL]

concentration in serum		Week*	N	Mean	SD	95% Confidence Interval	
						Lower	Upper
HS	Difference	26	3	-3895	1923	-8671	881.7
		52	3	-4032	2053	-9131	1068
	Ratio	26	3	0.2437	0.1698	-0.1782	0.6655
		52	3	0.2206	0.1618	-0.1814	0.6227
	Relative change(%)	26	3	-75.633	16.983	-117.821	-33.445
		52	3	-77.937	16.185	-118.142	-37.732
DS	Difference	26	3	-3174	2111	-8418	2070
		52	3	-3416	2206	-8897	2065
	Ratio	26	3	0.3658	0.2267	-0.1973	0.9290
		52	3	0.3201	0.1969	-0.1692	0.8093
	Relative change(%)	26	3	-63.416	22.669	-119.728	-7.104
		52	3	-67.991	19.695	-116.915	-19.068

Difference: (concentration at the week 26 or 52)-(concentration at baseline)
Ratio: (concentration at the week 26 or 52)/(concentration at baseline)
Relative change(%): (Difference/concentration at baseline)*100
* The week 26 or 52 and baseline values of HS and DS in serum were calculated as the means of three values.
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

2.7.6.3.5.8 尿中 HS、DS 及びウロン酸濃度

尿中 HS、DS 及びウロン酸濃度については、尿中クレアチニン濃度にて補正した値を用いて評価した。

尿中 HS、DS 及びウロン酸濃度それぞれの各検査時期における測定値の要約統計量について、既存酵素製剤による治療歴の有無別に表 2.7.6.3-13 に示した。また、平均値及び被験者ごとの経時的推移について、既存酵素製剤による治療歴の有無別に図 2.7.6.3-12 及び図 2.7.6.3-13 に示した。尿中 HS、DS 及びウロン酸濃度それぞれの初回投与時と 25、52 週後の値の差、比及び初回投与時の値に対する差の百分率並びに各 95%信頼区間について、既存酵素製剤による治療歴の有無別に表 2.7.6.3-14 に示した。

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

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

表 2.7.6.3-13 尿中 HS 濃度、DS 濃度及びウロン酸濃度の要約統計量

(5.3.5.2.2、表 11.1.1-10 引用)

解析対象：Switched subjects in FAS

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

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

解析対象：Naïve subjects in FAS

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

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

0 weeks = 初回投与時検査；DS = デルマタン硫酸；FAS = 最大の解析対象集団；HS = ヘパラン硫酸；Max = 最大値；Min = 最小値；SD = 標準偏差

解析対象：Switched subjects in FAS

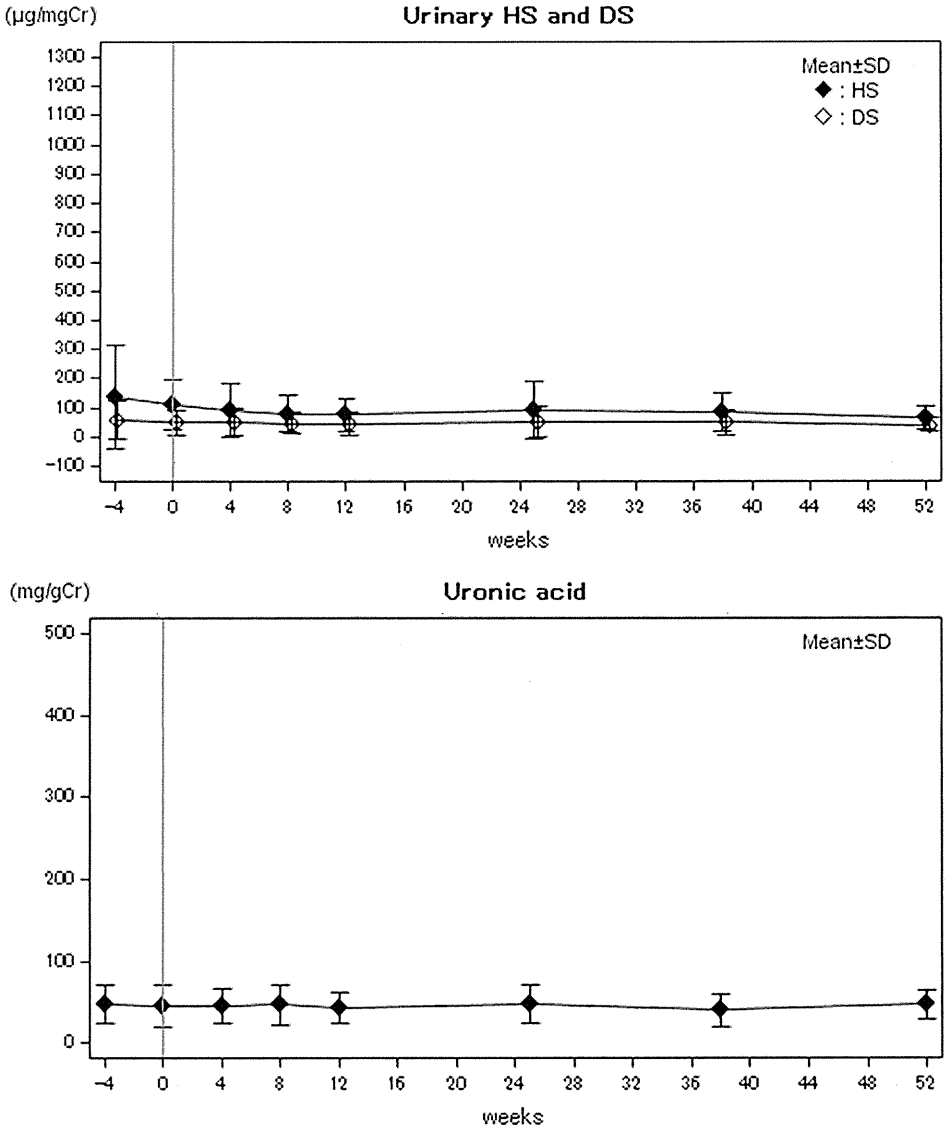


図 2.7.6.3-12 尿中 HS 濃度、DS 濃度及びウロン酸濃度の経時的推移図

0 weeks = 初回投与時検査；図は平均値±標準偏差を示す。
DS = デルマタン硫酸；FAS = 最大の解析対象集団；HS = ヘパラン硫酸；SD = 標準偏差
（5.3.5.2.2、図 11.1.1-11 引用）

解析対象：Naïve subjects in FAS

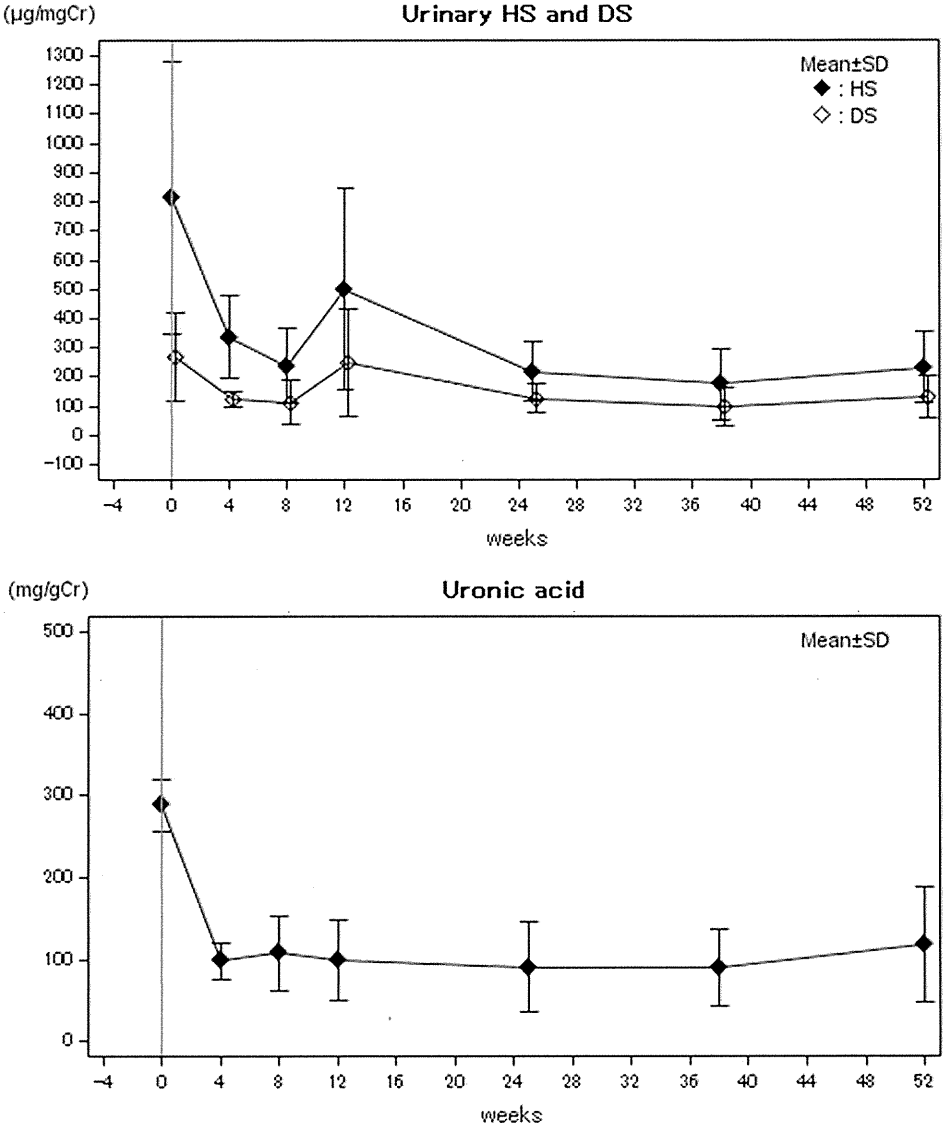


図 2.7.6.3-12 尿中 HS 濃度、DS 濃度及びウロン酸濃度の経時的推移図（続き）

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

解析対象：Switched subjects in FAS

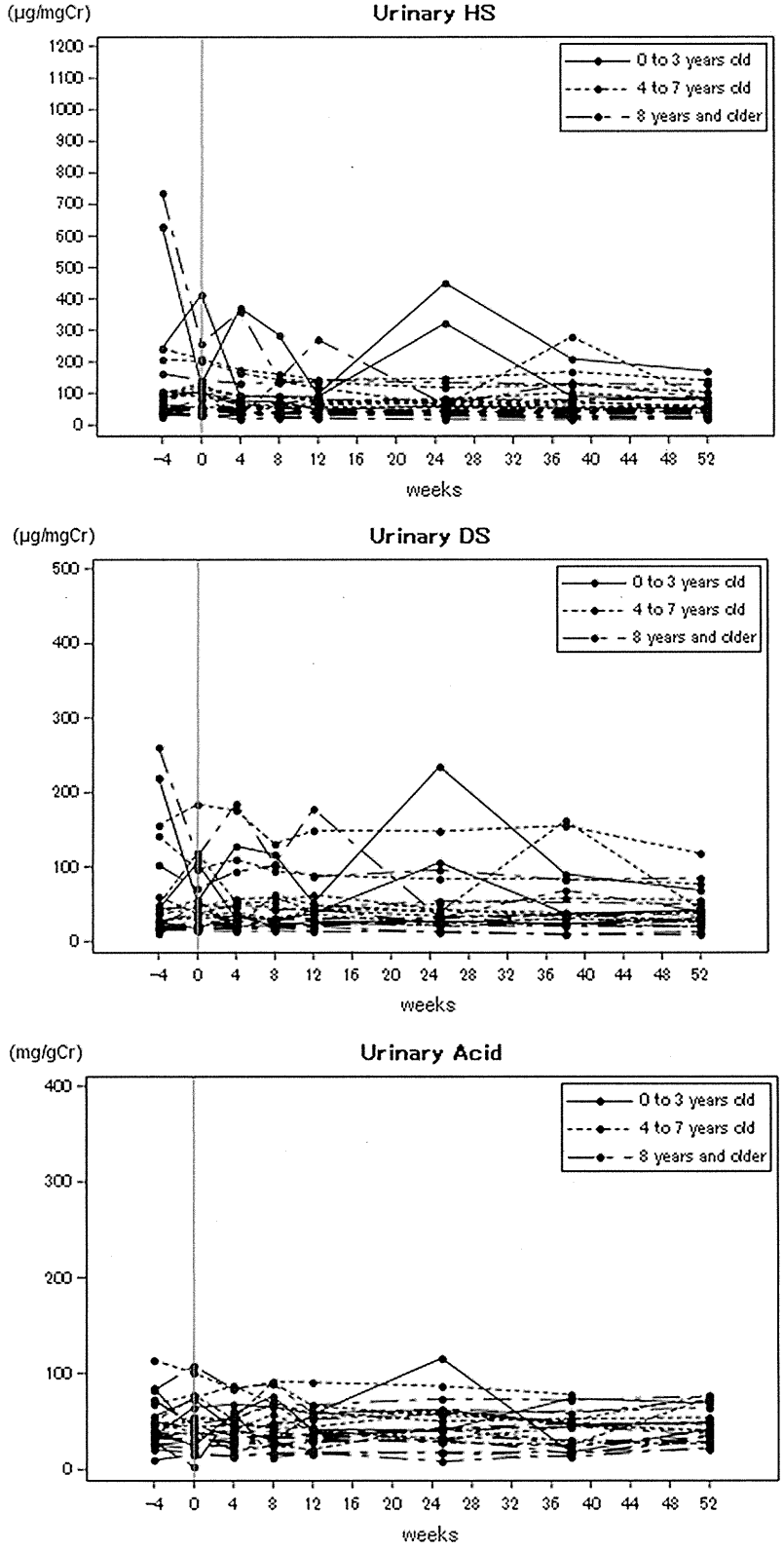
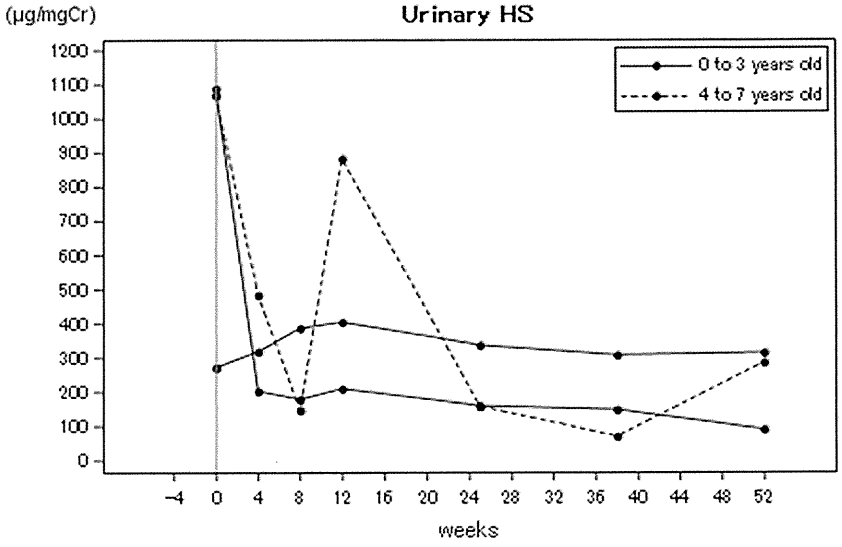


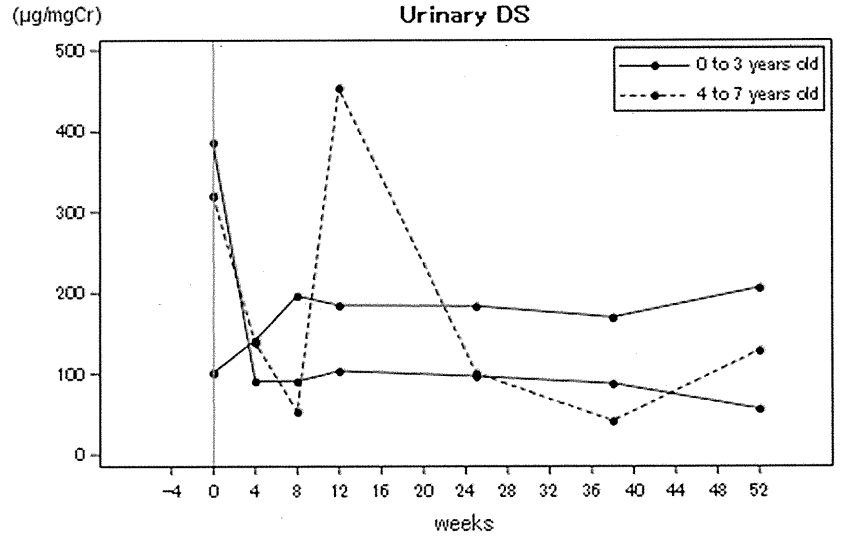
図 2.7.6.3-13 尿中 HS 濃度、DS 濃度及びウロン酸濃度の被験者ごとの経時的推移図

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

（5.3.5.2.2、図 11.1.1-12 引用）

解析対象：Naïve subjects in FAS





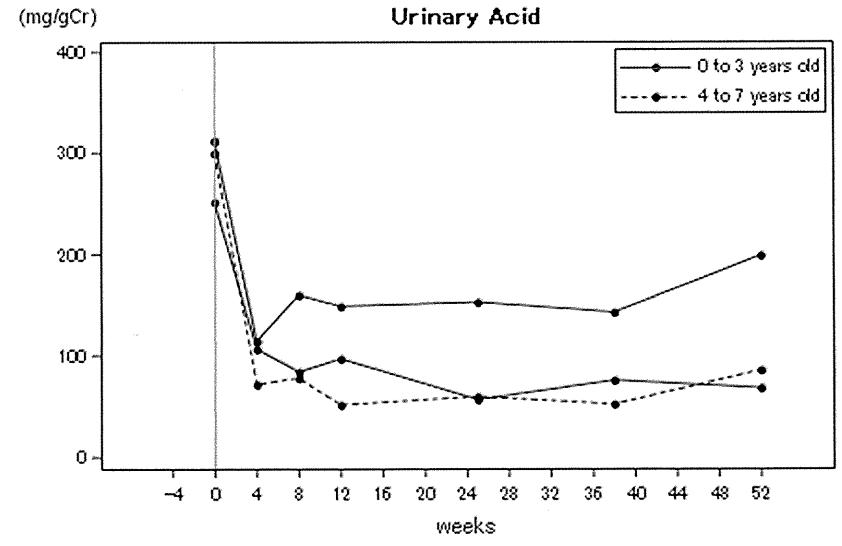


図 2.7.6.3-13 尿中 HS 濃度、DS 濃度及びウロン酸濃度の被験者ごとの経時的推移図（続き）

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

表 2.7.6.3-14 尿中 HS 濃度、DS 濃度及びウロン酸濃度の差及び比と 95%信頼区間

(5.3.5.2.2、表 11.1.1-9 引用)

解析対象：Switched subjects in FAS

concentration in urine		weeks	N	Mean	SD	95% Confidence Interval	
						Lower	Upper
HS (μg/mgCr)	Difference	25	24	-22.19	84.84	-58.02	13.64
		52	24	-47.06	73.77	-78.21	-15.91
	Ratio	25	24	0.8299	0.5970	0.5778	1.082
		52	24	0.6733	0.2453	0.5697	0.7769
	Relative change(%)	25	24	-17.013	59.700	-42.222	8.196
		52	24	-32.671	24.532	-43.030	-22.312
DS (μg/mgCr)	Difference	25	24	-0.3875	46.14	-19.87	19.10
		52	24	-11.62	29.55	-24.10	0.8582
	Ratio	25	24	1.125	0.7760	0.7970	1.452
		52	24	0.9680	0.4465	0.7795	1.157
	Relative change(%)	25	24	12.472	77.602	-20.296	45.241
		52	24	-3.202	44.646	-22.054	15.650
Uronic acid (mg/gCr)	Difference	25	24	-0.16	17.89	-7.71	7.40
		52	23	1.61	18.56	-6.42	9.63
	Ratio	25	24	1.04	0.32	0.90	1.17
		52	23	1.17	0.52	0.94	1.39
	Relative change(%)	25	24	3.752	31.604	-9.593	17.098
		52	23	16.570	51.544	-5.720	38.859

Difference: (concentration at 25 or 52 weeks)-(concentration at 0 weeks)
Ratio: (concentration at 25 or 52 weeks)/(concentration at 0 weeks)
Relative change(%): (Difference/concentration at 0 weeks)*100

解析対象：Naïve subjects in FAS

concentration in urine		weeks	N	Mean	SD	95% Confidence Interval	
						Lower	Upper
HS (μg/mgCr)	Difference	25	3	-591.7	568.8	-2005	821.2
		52	3	-579.6	549.8	-1945	786.3
	Ratio	25	3	0.5115	0.6293	-1.052	2.075
		52	3	0.5032	0.5741	-0.9231	1.929
	Relative change(%)	25	3	-48.853	62.928	-205.175	107.468
		52	3	-49.684	57.414	-192.307	92.940
DS (μg/mgCr)	Difference	25	3	-142.6	197.6	-633.5	348.3
		52	3	-139.0	222.3	-691.3	413.3
	Ratio	25	3	0.7899	0.8787	-1.393	2.973
		52	3	0.8594	1.021	-1.677	3.396
	Relative change(%)	25	3	-21.009	87.873	-239.299	197.281
		52	3	-14.056	102.121	-267.739	239.626
Uronic acid (mg/gCr)	Difference	25	3	-198.03	40.64	-298.98	-97.09
		52	3	-170.20	51.82	-298.92	-41.48
	Ratio	25	3	0.31	0.16	-0.09	0.70
		52	3	0.40	0.21	-0.12	0.91
	Relative change(%)	25	3	-69.459	16.074	-109.388	-29.529
		52	3	-60.136	20.728	-111.627	-8.646

Difference: (concentration at 25 or 52 weeks)-(concentration at 0 weeks)
Ratio: (concentration at 25 or 52 weeks)/(concentration at 0 weeks)
Relative change(%): (Difference/concentration at 0 weeks)*100

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

2.7.6.3.5.9 肝臓及び脾臓容積

肝臓及び脾臓容積それぞれの各検査時期の測定値及び初回投与時からの変化量の要約統計量について、既存酵素製剤による治療歴の有無別に表 2.7.6.3-15 に示した。初回投与時からの変化量の平均値の経時的推移について、図 2.7.6.3-14 に示した。

既存酵素製剤による治療歴がある被験者では、初回投与時、25 及び 52 週後の肝臓容積はそれ

ぞれ 814.2697±311.8610、798.8925±276.7172 及び 799.7083±289.9995 cm^3（初回投与時との差：−7.5551±108.5121 cm^3（25 週後）、−6.7393±102.6429 cm^3（52 週後））で、脾臓容積はそれぞれ 141.1125±66.1430 、 145.6054±64.8773 及び 142.4354±68.3754 cm^3（初回投与時との差：7.7799±29.9098 cm^3（25 週後）、4.6099±31.7502 cm^3（52 週後））であった。本試験期間を通して、いずれの容積も顕著な変動はみられなかった。

他方、既存酵素製剤による治療歴がない被験者では、初回投与時、25 及び 52 週後の肝臓容積は 782.3233±155.6820 、 603.7467±26.5893 及び 640.6333±26.6759 cm^3（初回投与時との差：−178.5767±136.0953 cm^3（25 週後）、−141.6900±129.4733 cm^3（52 週後））で、脾臓容積はそれぞれ 183.0533±67.4143 、 143.3700±55.3487 及び 150.4333±65.9687 cm^3（初回投与時との差：−39.6833±26.2603 cm^3（25 週後）、−32.6200±20.4586 cm^3（52 週後））であった。いずれの容積も、初回投与時から 25 週後にかけて減少した後、52 週後まで顕著な変動はみられなかった。

表 2.7.6.3-15 肝臓及び脾臓容積の要約統計量

（5.3.5.2.2、表 11.1.1-11 引用）

解析対象：Switched subjects in FAS

Test Name	weeks	N	Mean	SD	Min	Median	Max
Liver volume (cm^3)	0	25	814.2697	311.8610	372.000	750.3100	1893.000
	25	24	798.8925	276.7172	406.000	697.1450	1567.000
	Difference	24	-7.5551	108.5121	-326.000	0.2250	194.810
	52	24	799.7083	289.9995	443.000	728.2300	1642.000
	Difference	24	-6.7393	102.6429	-251.000	31.6165	144.870
Spleen volume (cm^3)	0	25	141.1125	66.1430	46.000	129.0000	292.900
	25	24	145.6054	64.8773	51.000	128.1150	299.940
	Difference	24	7.7799	29.9098	-96.900	11.1265	56.210
	52	24	142.4354	68.3754	52.000	117.5000	336.000
	Difference	24	4.6099	31.7502	-76.900	2.8150	92.270

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

解析対象：Naïve subjects in FAS

Test Name	weeks	N	Mean	SD	Min	Median	Max
Liver volume (cm^3)	0	3	782.3233	155.6820	630.970	774.0000	942.000
	25	3	603.7467	26.5893	573.240	616.0000	622.000
	Difference	3	-178.5767	136.0953	-326.000	-152.0000	-57.730
	52	3	640.6333	26.6759	617.900	634.0000	670.000
	Difference	3	-141.6900	129.4733	-272.000	-140.0000	-13.070
Spleen volume (cm^3)	0	3	183.0533	67.4143	106.160	211.0000	232.000
	25	3	143.3700	55.3487	81.110	162.0000	187.000
	Difference	3	-39.6833	26.2603	-70.000	-25.0500	-24.000
	52	3	150.4333	65.9687	82.300	155.0000	214.000
	Difference	3	-32.6200	20.4586	-56.000	-23.8600	-18.000

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

0 weeks = 初回投与時検査；FAS = 最大の解析対象集団； Max = 最大値；Min = 最小値；SD = 標準偏差

解析対象：FAS

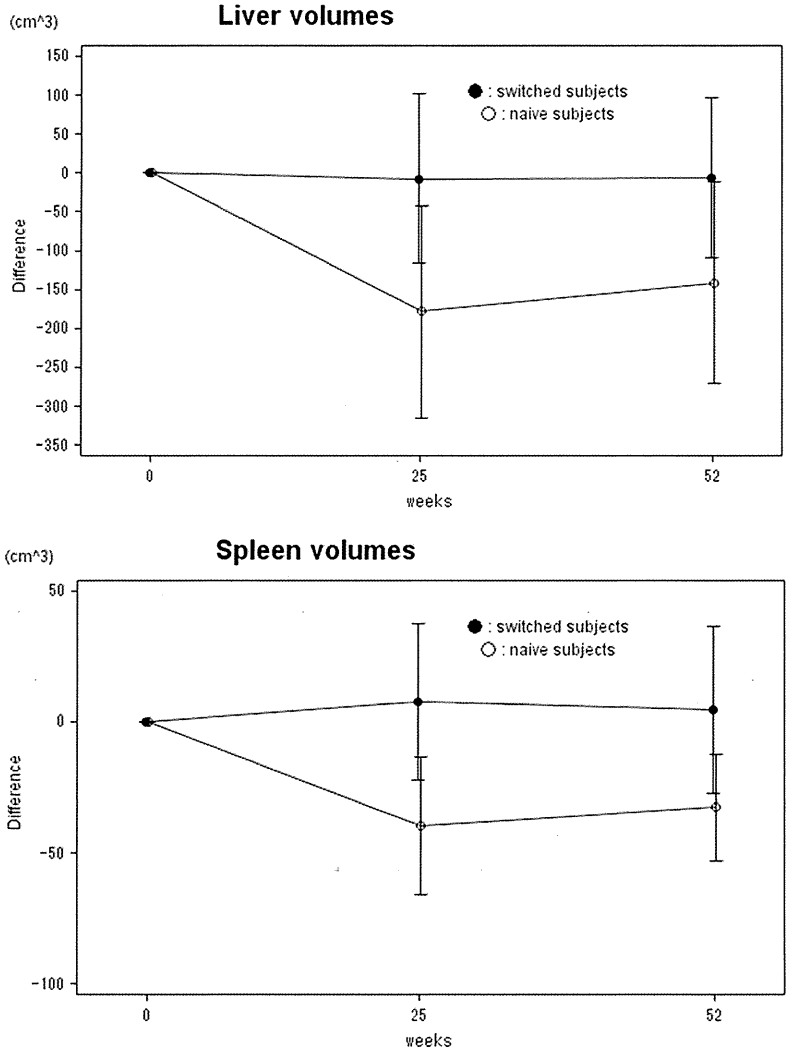


図 2.7.6.3-14 肝臓及び脾臓容積の変化量の経時的推移図

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

（5.3.5.2.2、図 11.1.1-13 引用）

2.7.6.3.5.10 心機能（心エコー）

心エコーを用いて測定した左室後壁厚（thickness of left ventricular wall）、心室中隔厚（thickness of septum）、LVMI、左室内径短縮率（fractional shortening of left ventricle）、左室駆出率（LVEF：left ventricular ejection fraction）及び E/A 比（E/A Ratio）それぞれの各検査時点の測定値並びに初回投与時からの変化量の要約統計量について、既存酵素製剤による治療歴の有無別に表 2.7.6.3-16 に示した。LVMI については、初回投与時からの変化量の平均値の経時的推移を図 2.7.6.3-15 に示した。

既存酵素製剤による治療歴がある被験者では、本試験期間を通していずれの検査項目にも顕著な変動はみられなかった。

他方、既存酵素製剤による治療歴がない被験者では LVMI の上昇が認められたが、この結果は 25 週後に LVMI が大幅に上昇した被験者 1 名（ H-02* ）の結果に影響を受けたものと考えら

＊新薬承認情報提供時に置き換えた

れ、その他の被験者では顕著な変動はみられなかった。なお、当該被験者において、12 誘導心電図を含む心機能に係る異常はみられていない。それ以外の検査項目でも、顕著な変動はみられなかった。

表 2.7.6.3-16 心機能（心エコー）の要約統計量

（5.3.5.2.2、表 11.1.1-12 引用）

解析対象：Switched subjects in FAS

Test Name	weeks	N	Mean	SD	Min	Median	Max
Thickness of left ventricular wall (mm)	0	25	6.10	1.44	3.6	6.00	9.5
	25	24	6.37	1.28	4.4	6.35	9.6
	Difference	24	0.32	0.81	-1.1	0.20	1.8
	52	24	6.79	1.30	4.0	6.60	9.8
	Difference	24	0.75	1.09	-1.1	0.60	3.0
Thickness of septum (mm)	0	25	6.62	1.39	4.8	6.40	10.9
	25	24	6.79	1.33	4.3	6.90	9.8
	Difference	24	0.17	0.95	-1.6	0.10	2.2
	52	24	6.81	1.32	4.8	6.70	9.7
	Difference	24	0.19	1.24	-3.2	0.25	3.2
Left Ventricular Mass Index (g/m^2)	0	25	67.059	20.923	43.00	61.100	135.00
	25	24	66.298	19.931	43.10	63.050	125.00
	Difference	24	-0.430	11.184	-22.23	-0.595	26.20
	52	24	68.310	19.546	41.60	63.200	121.90
	Difference	24	1.581	11.065	-22.00	0.400	23.40
Fractional Shortening of left ventricle (%)	0	25	37.07	6.18	28.0	38.00	57.2
	25	24	35.80	5.11	22.6	36.50	42.4
	Difference	24	-1.50	5.76	-16.3	-0.50	6.5
	52	24	38.35	6.19	21.9	38.55	51.6
	Difference	24	1.05	5.53	-8.6	1.90	10.5
Left Ventricular Ejection Fraction (%)	0	25	67.51	8.78	55.0	69.00	88.2
	25	24	66.83	6.91	50.6	68.05	78.0
	Difference	24	-1.03	7.34	-22.1	-0.50	13.0
	52	24	68.80	8.90	49.0	68.95	88.3
	Difference	24	0.94	6.88	-11.0	1.45	14.4
E/A Ratio	0	25	1.592	0.369	1.00	1.600	2.38
	25	24	1.476	0.428	0.88	1.400	2.66
	Difference	24	-0.104	0.394	-0.80	-0.100	0.60
	52	23	1.372	0.353	0.90	1.400	2.40
	Difference	23	-0.207	0.275	-0.80	-0.100	0.20

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

0 weeks = 初回投与時検査；FAS = 最大の解析対象集団；Max = 最大値；Min = 最小値；SD = 標準偏差

表 2.7.6.3-16 心機能（心エコー）の要約統計量（続き）

解析対象：Naïve subjects in FAS

Test Name	weeks	N	Mean	SD	Min	Median	Max
Thickness of left ventricular wall (mm)	0	3	5.07	1.70	3.1	6.00	6.1
	25	3	4.40	1.04	3.2	5.00	5.0
	Difference	3	-0.67	2.42	-2.9	-1.00	1.9
	52	3	4.73	0.64	4.0	5.00	5.2
	Difference	3	-0.33	1.07	-1.0	-0.90	0.9
Thickness of septum (mm)	0	3	4.77	1.50	3.1	5.20	6.0
	25	3	4.40	1.44	3.2	4.00	6.0
	Difference	3	-0.37	1.48	-2.0	0.00	0.9
	52	3	6.17	1.26	5.0	6.00	7.5
	Difference	3	1.40	1.23	0.0	1.90	2.3
Left Ventricular Mass Index (g/m^2)	0	3	49.000	26.365	18.90	60.100	68.00
	25	3	57.100	13.495	45.70	53.600	72.00
	Difference	3	8.100	24.805	-14.40	4.000	34.70
	52	3	66.833	12.608	52.40	72.400	75.70
	Difference	3	17.833	13.761	7.70	12.300	33.50
Fractional Shortening of left ventricle (%)	0	3	38.30	4.52	33.2	39.90	41.8
	25	3	33.80	4.70	28.4	36.00	37.0
	Difference	3	-4.50	0.52	-4.8	-4.80	-3.9
	52	3	35.60	9.97	25.3	36.30	45.2
	Difference	3	-2.70	5.70	-7.9	-3.60	3.4
Left Ventricular Ejection Fraction (%)	0	3	71.20	14.07	55.0	78.30	80.3
	25	3	65.63	10.02	55.0	67.00	74.9
	Difference	3	-5.57	5.65	-11.3	-5.40	0.0
	52	3	67.87	15.32	53.0	67.00	83.6
	Difference	3	-3.33	7.39	-11.3	-2.00	3.3
E/A Ratio	0	3	1.317	0.335	1.08	1.170	1.70
	25	2	1.475	0.290	1.27	1.475	1.68
	Difference	2	0.350	0.226	0.19	0.350	0.51
	52	2	1.300	0.226	1.14	1.300	1.46
	Difference	2	0.175	0.290	-0.03	0.175	0.38

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

0 weeks = 初回投与時検査；FAS = 最大の解析対象集団；Max = 最大値；Min = 最小値；SD = 標準偏差

解析対象：FAS

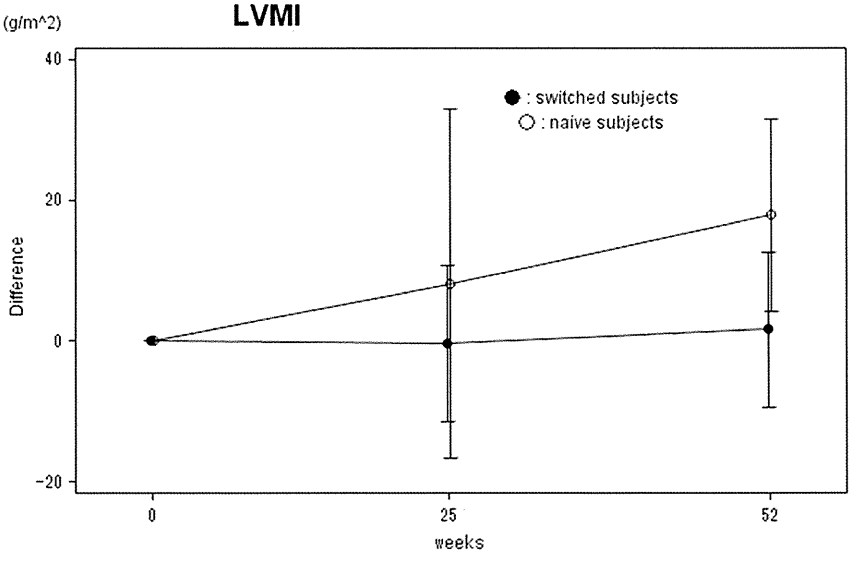


図 2.7.6.3-15 左室心筋重量係数（LVMI）の変化量の経時的推移図

図は平均値±標準偏差を示す。

0 weeks = 初回投与時検査；FAS = 最大の解析対象集団

（5.3.5.2.2、図 11.1.1-14 引用）

2.7.6.3.5.11 6 分間歩行試験

FAS の被験者を対象として、既存酵素製剤による治療期間別（12 ヵ月以上、12 ヵ月未満）に集計した。なお、本治験の 6 分間歩行試験は、治験責任医師又は治験分担医師が実施可能と判断した被験者にのみ実施した。

各検査時期の歩行開始 2 分及び 6 分時点でのそれぞれの歩行距離の要約統計量を、既存酵素製剤による治療期間別に表 2.7.6.3-17 に示した。既存酵素製剤による治療期間が 12 ヵ月以上の被験者について、歩行開始 2 分及び 6 分時点それぞれの歩行距離の平均値の経時的推移を図 2.7.6.3-16 に示した。

治験責任医師又は治験分担医師が歩行試験を実施可能と判断し、既存酵素製剤による治療期間が 12 ヵ月以上の被験者（14 名）においては、本試験期間を通して歩行距離に大幅な変化はみられなかった。

表 2.7.6.3-17 歩行試験の要約統計量

（5.3.5.2.2、表 11.1.1-13 引用）

解析対象：Subjects using Elaprace for >= 12 months in FAS

Test Name	weeks	N	Mean	SD	Min	Median	Max
2-minute walk test (m)	0	14	110.6	42.6	30	118.5	169
	25	14	123.7	41.3	62	126.5	192
	52	14	119.7	38.1	60	128.5	175
6-minute walk test (m)	0	13	343.8	165.1	35	375.0	590
	25	13	360.7	109.3	176	388.0	495
	52	14	354.5	136.1	120	335.0	544

解析対象：Subjects using Elaprace for < 12 months in FAS

Test Name	weeks	N	Mean	SD	Min	Median	Max
2-minute walk test (m)	0	5	109.8	29.4	63	111.0	143
	25	3	123.0	12.5	110	124.0	135
	52	2	124.0	46.7	91	124.0	157
6-minute walk test (m)	0	4	288.0	77.7	180	304.5	363
	25	3	325.7	53.7	265	345.0	367
	52	1	--	--	401	--	401

0 weeks = 初回投与時検査；FAS = 最大の解析対象集団；Max = 最大値；Min = 最小値；SD = 標準偏差

解析対象：Subjects using Elaprace for >= 12 months in FAS

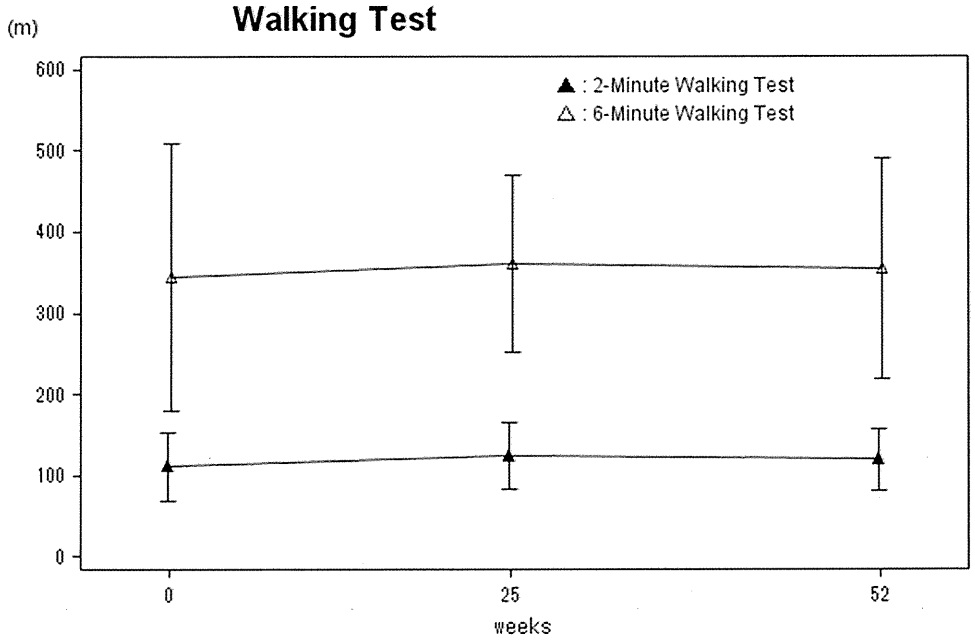


図 2.7.6.3-16 歩行試験の経時的推移図［治療期間 12 ヵ月以上］

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

（5.3.5.2.2、図 11.1.1-15 引用）

2.7.6.3.5.12 関節可動域

FAS の被験者を対象として、既存酵素製剤による治療期間別（12 ヵ月以上、12 ヵ月未満）に集計した。

各検査時期の関節可動域の要約統計量を、既存酵素製剤による治療期間別に表 2.7.6.3-18 に示した。既存酵素製剤による治療期間が 12 ヵ月以上の被験者について、関節可動域の平均値の経時的推移を図 2.7.6.3-17 に示した。

既存酵素製剤による治療期間が 12 ヵ月以上の被験者においては、いずれの関節可動域にも本治験期間を通して顕著な変動はみられなかった。また、既存酵素製剤による治療期間が 12 ヵ月未満の被験者においては、いずれの関節可動域も本試験期間を通して、改善傾向又は維持されていた。

表 2.7.6.3-18 関節可動域の要約統計量

(5.3.5.2.2、表 11.1.1-14 引用)

解析対象：Subjects using Elaprace for >= 12 months in FAS

Test Name	weeks	N	Mean	SD	Min	Median	Max
Shoulder Flexion (degrees)	0	22	123.8	26.6	70	119.0	176
	25	21	128.7	23.9	73	136.0	172
	52	21	127.1	24.4	73	132.0	172
Shoulder Extension (degrees)	0	22	44.3	16.6	10	47.5	80
	25	21	42.3	13.2	18	45.0	70
	52	21	46.6	13.6	21	45.0	68
Shoulder Abduction (degrees)	0	22	-0.6	2.8	-13	0.0	0
	25	21	-0.7	3.3	-15	0.0	0
	52	21	-0.6	2.6	-12	0.0	0
Knee Flexion (degrees)	0	22	137.7	12.2	110	138.5	160
	25	21	137.3	11.7	112	139.0	155
	52	21	137.9	16.9	85	140.0	162
Knee Extension (degrees)	0	22	-10.1	10.1	-28	-9.0	0
	25	21	-9.0	13.6	-41	-7.0	27
	52	21	-8.7	11.2	-27	-7.0	20
Hip Flexion (degrees)	0	22	107.5	20.7	75	111.0	140
	25	21	109.4	14.9	70	111.0	137
	52	21	110.7	15.6	75	111.0	145
Hip Extension (degrees)	0	22	12.1	11.0	-11	12.0	36
	25	21	15.0	9.7	-8	17.0	30
	52	21	12.3	12.3	-14	15.0	33
Elbow Flexion (degrees)	0	22	135.9	8.7	120	137.0	152
	25	21	136.9	11.3	120	138.0	165
	52	21	140.0	10.4	120	142.0	157
Elbow Extension (degrees)	0	22	-23.5	17.7	-54	-27.5	15
	25	21	-21.8	15.8	-48	-24.0	7
	52	21	-22.4	18.1	-57	-24.0	15

解析対象：Subjects using Elaprace for < 12 months in FAS

Test Name	weeks	N	Mean	SD	Min	Median	Max
Shoulder Flexion (degrees)	0	6	129.0	22.9	96	123.5	160
	25	6	121.8	16.2	102	116.5	143
	52	6	135.0	18.3	112	131.5	157
Shoulder Extension (degrees)	0	6	48.2	16.7	24	50.0	67
	25	6	43.5	14.2	32	36.0	67
	52	6	50.8	14.8	37	44.5	72
Shoulder Abduction (degrees)	0	6	-1.2	2.9	-7	0.0	0
	25	6	0.0	0.0	0	0.0	0
	52	6	0.0	0.0	0	0.0	0
Knee Flexion (degrees)	0	6	152.5	12.5	130	155.0	165
	25	6	148.5	14.7	126	149.5	163
	52	6	146.0	11.6	128	145.0	162
Knee Extension (degrees)	0	6	-13.3	5.0	-20	-13.0	-7
	25	6	-11.2	2.9	-16	-11.0	-8
	52	6	-12.0	6.8	-17	-15.0	0
Hip Flexion (degrees)	0	6	128.8	12.3	112	127.5	146
	25	6	123.3	17.2	100	122.0	142
	52	6	127.7	7.4	120	125.5	138
Hip Extension (degrees)	0	6	7.0	6.7	-3	10.5	12
	25	6	7.8	14.7	-12	8.5	27
	52	6	10.5	10.7	-10	12.5	22
Elbow Flexion (degrees)	0	6	139.0	10.3	122	138.0	152
	25	6	145.8	8.6	135	150.0	153
	52	6	141.7	8.5	127	144.5	149
Elbow Extension (degrees)	0	6	-11.3	7.6	-22	-11.5	0
	25	6	-12.8	3.3	-17	-12.5	-8
	52	6	-11.5	9.3	-27	-11.0	0

0 weeks = 初回投与時検査；FAS = 最大の解析対象集団；Max = 最大値；Min = 最小値；SD = 標準偏差

解析対象：Subjects using Elaprace for >= 12 months in FAS

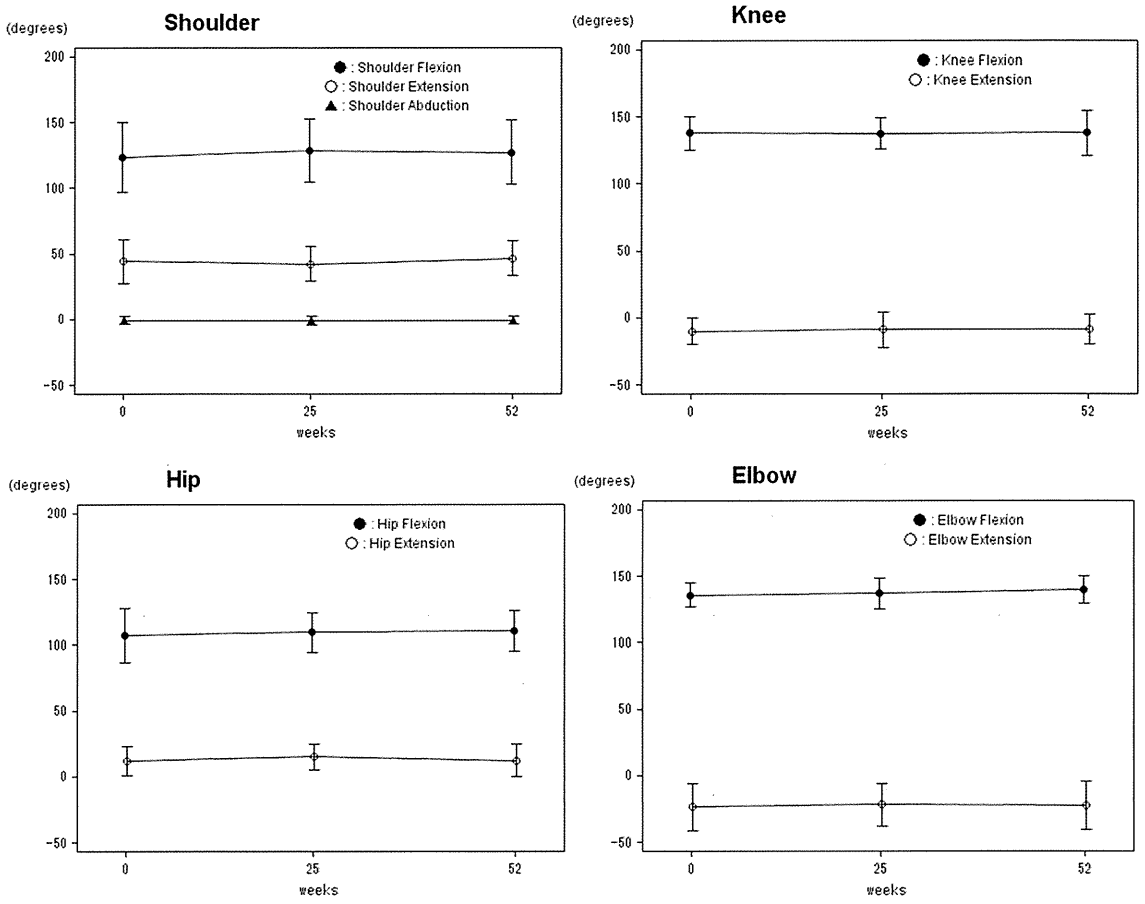


図 2.7.6.3-17 関節可動域の経時的推移図［治療期間 12 ヵ月以上］

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

（5.3.5.2.2、図 11.1.1-16 引用）

2.7.6.3.5.13 部分集団の検討

2.7.6.3.5.13.1 脳脊髄液中 HS 及び DS 濃度

各検査時期における脳脊髄液中 HS 濃度の測定値の疾患重症度別の要約統計量を表 2.7.6.3-19 に、疾患重症度別の平均値の推移を図 2.7.6.3-18 に示した。また、脳脊髄液中 HS 濃度の測定値の被験者ごとの経時的推移を疾患重症度別にしたものを図 2.7.6.3-19 に示した。

初回投与時の脳脊髄液中 HS 濃度は、疾患重症度が軽症型の被験者 8 名のうち 5 名が 4000 ng/mL を下回っており、4028±1098 ng/mL（最小値, 最大値：2530, 5500 ng/mL）であった。他方、重症型の被験者では 19 名全員が 4000 ng/mL を上回っており、6626±2700 ng/mL（最小値, 最大値：4150, 15100 ng/mL）であった。しかし、本剤投与後の脳脊髄液中 HS 濃度は疾患重症度によらず全被験者で減少し、初回投与時検査の値が 10000 ng/mL を超えていた疾患重症度が重症型の 2 名（いずれも年齢は 3 歳以下）以外は 25 週後に 4000 ng/mL を下回り、52 週後の時点において 4000 ng/mL を上回った被験者は 1 名のみで、軽症型で 1721±707.2 ng/mL、重症型で 2294±909.9 ng/mL であった。本治験で本剤を 52 週間投与した結果、25 及び 52 週後の脳脊髄液中 HS 濃度は、いずれの疾患重症度でも初回投与時と比較して有意に減少した（いずれも $p<0.001$）。

表 2.7.6.3-19 脳脊髄液中 HS 濃度の要約統計量［部分集団：疾患重症度］

（5.3.5.2.2、表 11.1.2-1 引用）

解析対象：FAS†

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

[ng/mL]

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

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

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

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

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

解析対象：FAS†

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

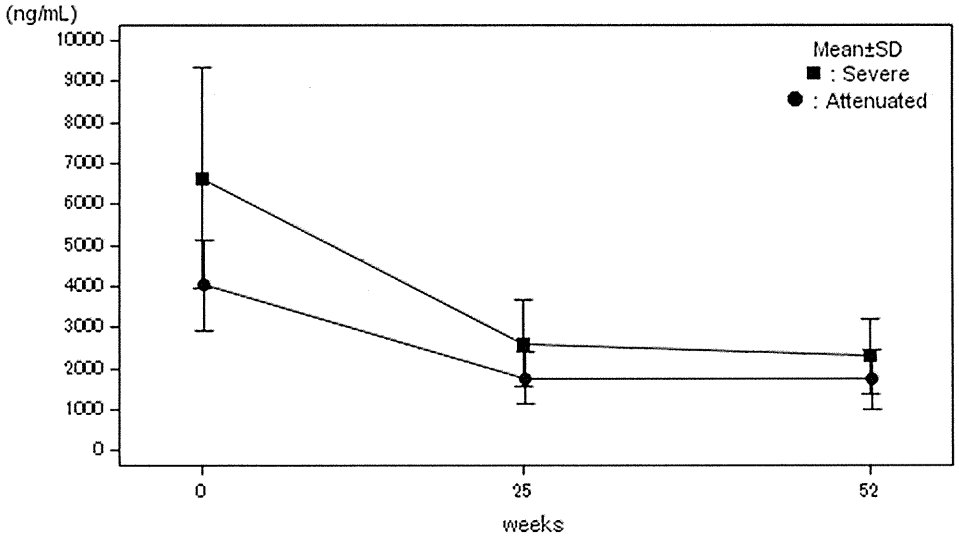


図 2.7.6.3-18 脳脊髄液中 HS 濃度の経時的推移図［部分集団：疾患重症度］

0 weeks = 初回投与時検査；図は平均値±標準偏差を示す。

Attenuated = 軽症型；FAS = 最大の解析対象集団；HS = ヘパラン硫酸；Severe = 重症型；SD = 標準偏差

（5.3.5.2.2、図 11.1.2-1 引用）

解析対象：FAS

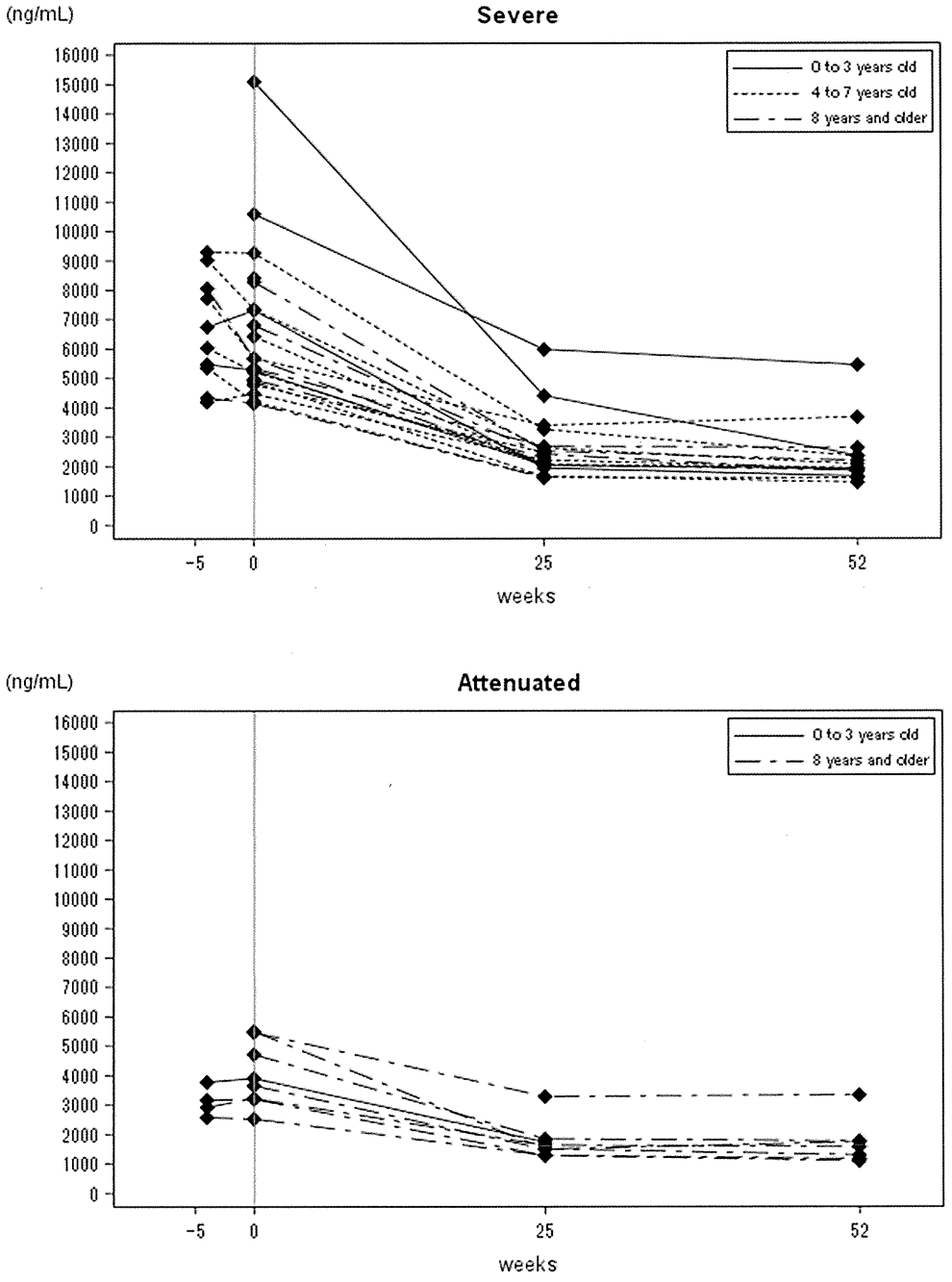


図 2.7.6.3-19 脳脊髄液中 HS 濃度の被験者ごとの経時的推移図［部分集団：疾患重症度］

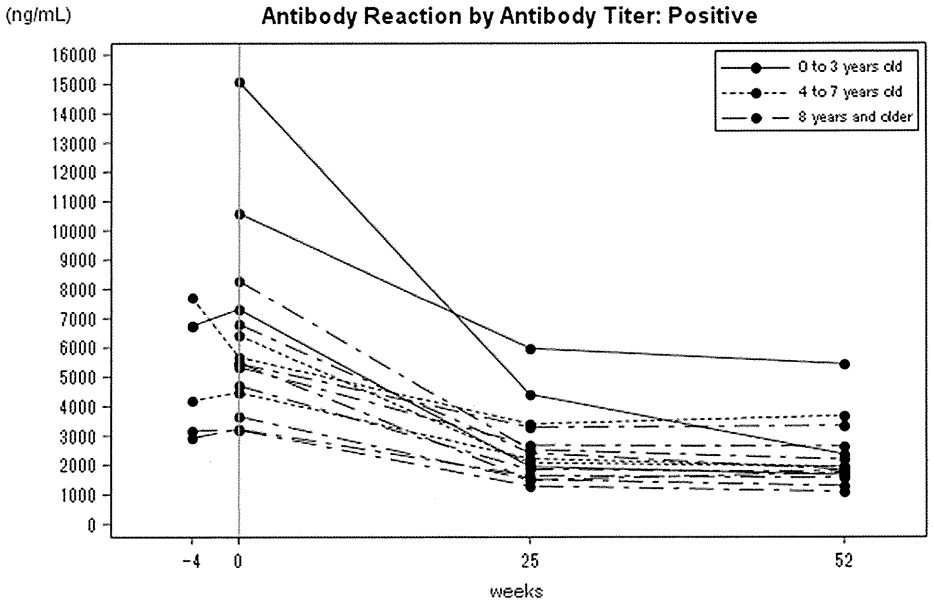
0 weeks＝ 初回投与時検査；Attenuated＝ 軽症型；FAS＝ 最大の解析対象集団；HS＝ ヘパラン硫酸；Severe＝ 重症型

（5.3.5.2.2、図 11.1.2-2 引用）

次に、脳脊髄液中 HS 濃度の測定値の被験者ごとの経時的推移について、抗体価による抗体反応の有無別に表したものを図 2.7.6.3-20 に示した。

脳脊髄液中の HS 濃度の減少の程度は、抗体反応なし（Negative）の被験者と抗体反応あり（Positive）の被験者との間で大きく異ならなかった。

解析対象：FAS



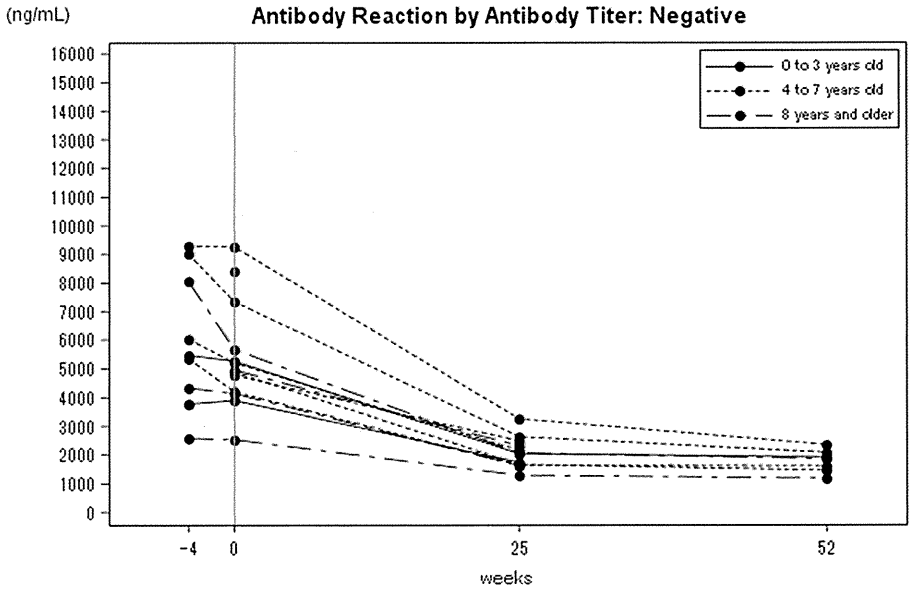


図 2.7.6.3-20 脳脊髄液中 HS 濃度の被験者ごとの経時的推移図
[部分集団：抗体価による抗体反応の有無]

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

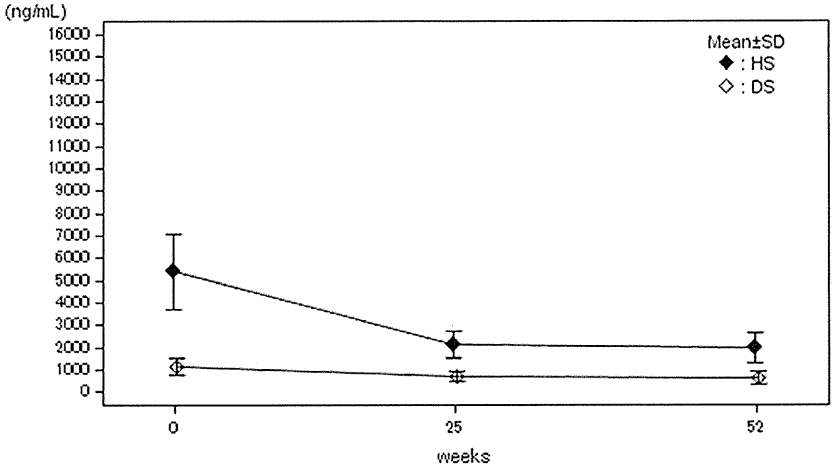
(5.3.5.2.2、図 11.1.2-3 引用)

また、脳脊髄液中 HS 濃度について、JR-141-101 試験への参加の有無別にも集計を行った(5.3.5.2.2、14.2 参照)。JR-141-101 試験に参加した被験者での脳脊髄液中 HS 及び DS 濃度は、JR-141-101 試験の 3 週後（検体採取時期：JR-141-101 試験での最終投与 4～6 時間後）から本治験の初回投与時検査（検体採取時期：本治験での初回投与 2 日前～初回投与当日の投与前）まで増加し、本治験での本剤投与開始以降は減少した。

さらに、脳脊髄液中 HS 濃度について、既存酵素製剤による治療歴の有無別に表したものを図 2.7.6.3-21 に示した。既存酵素製剤による治療歴があり、かつ JR-141-101 試験に参加しなかった被

験者での脳脊髄液中 HS 及び DS 濃度は、本治験での本剤投与前ではやや増加したが、投与開始以降は減少した。

解析対象：FAS in switched subjects



解析対象：FAS in naïve subjects

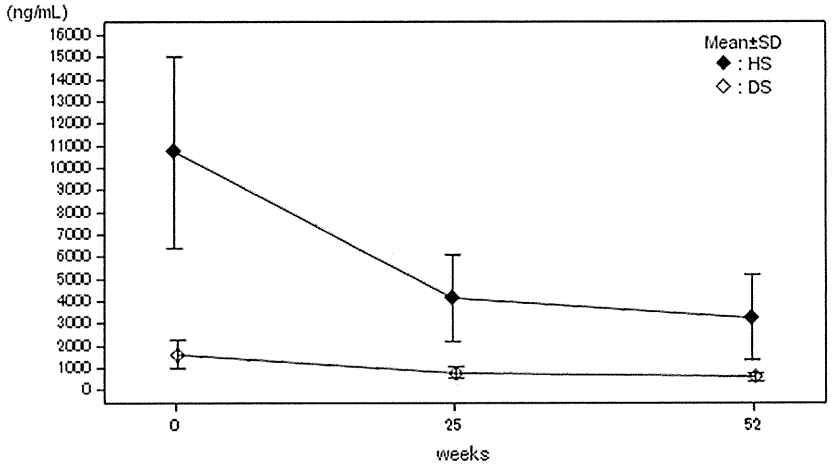


図 2.7.6.3-21 脳脊髄液中 HS 及び DS 濃度の経時的推移図
[部分集団：既存酵素製剤による治療歴の有無]

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

(5.3.5.2.2、図 14.2.1-2 引用)

2.7.6.3.5.13.2 血清中 HS 及び DS 濃度

血清中 HS 及び DS 濃度の減少の程度においては、疾患重症度及び抗体の発現状況による違いは認められなかった。

2.7.6.3.6 安全性の評価

2.7.6.3.6.1 有害事象

本試験期間中に発現した有害事象及び副作用の事象名ごとの発現件数及び発現割合を表 2.7.6.3-20 に、重症度及び因果関係別の有害事象の発現件数を表 2.7.6.3-21 に示した。

本試験期間中に発現した有害事象の発現割合は 100.0%（28 名、340 件）で、副作用の発現割合は 53.6%（15 名、59 件）であった。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、副作用として報告された事象は、「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。これら副作用のうち、治験薬投与直後の発現ではなかったことから IAR には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)、1 件の「心電図 QT 延長」以外は全て IAR に該当した。

表 2.7.6.3-20 有害事象（有害事象、副作用）の表示

（5.3.5.2.2、表 12.1.2-1 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 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

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 2.7.6.3-20 有害事象（有害事象、副作用）の表示（続き）

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
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
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

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 2.7.6.3-20 有害事象（有害事象、副作用）の表示（続き）

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
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

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；SS＝ 安全性解析対象集団

重度の有害事象は「上気道の炎症」「気管支炎」「急性呼吸不全」「低酸素性虚血性脳症」の 4 件で、いずれも同一の被験者（ E-01* ）で発現した。このうち、「気管支炎」以外は重篤な有害事象であり、「急性呼吸不全」「低酸素性虚血性脳症」は死亡の原因となった事象であった。その他の有害事象の重症度は、軽度が 324 件、中等度が 12 件であった。副作用 59 件の重症度は、いずれも軽度であった。

表 2.7.6.3-21 重症度別因果関係別の有害事象

（5.3.5.2.2、表 12.1.2-2 引用）

解析対象：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

SS＝ 安全性解析対象集団

2.7.6.3.6.2 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」に関する有害事象は 1 名に 2 件（事象名：「低酸素性虚血性脳症」「急性呼吸不全」）認められた。いずれの事象も担当医師により本剤との因果関係は「関連なし」と判断された。

死亡以外の重篤な有害事象は 5 名（17.9%）に 8 件認められた。いずれも本剤との因果関係は否定された。

本治験では、治験薬の特性から、アナフィラキシー、アナフィラキシーショック及び IAR を重要な有害事象と規定し、評価した。重要な有害事象は 17 名（60.7%）に 61 件認められ、うち副作用は 14 名（50.0%）に 51 件認められた。重要な有害事象のうち、因果関係ありと判断された事象は全て IAR であった。

＊新薬承認情報提供時に置き換えた

2.7.6.3.6.3 臨床検査値の評価

2.7.6.3.6.3.1 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、異常値を示した被験者数及び初回投与時からの異常変動を示した被験者数を表 2.7.6.3-22 に示した。

いずれの検査項目でも、試験期間を通して顕著な変動はみられなかった。

表 2.7.6.3-22 臨床検査項目の異常値及び異常変動を示した被験者数

(5.3.5.2.2、表 12.3.2-1 引用)

解析対象：SS

Test Name		Total N	Subjects with abnormal values		Abnormal change from initial dose	
			Number of subjects	Proportion (%)	Number of subjects	Proportion (%)
HEMATOLOGY	WBC	28	7	25.0	7	25.0
	NEUTLE	28	21	75.0	19	67.9
	EOSLE	28	11	39.3	11	39.3
	BASOLE	28	0	0.0	0	0.0
	LYMLE	28	13	46.4	12	42.9
	MONOLE	28	4	14.3	3	10.7
	RBC	28	9	32.1	8	28.6
	HGB	28	13	46.4	12	42.9
	HCT	28	13	46.4	13	46.4
	PLAT	28	5	17.9	4	14.3
	MCV	28	2	7.1	2	7.1
	MCH	28	3	10.7	3	10.7
	MCHC	28	7	25.0	7	25.0
	RETI	28	2	7.1	2	7.1
	PT	28	25	89.3	18	64.3
	APTT	28	12	42.9	11	39.3
BIOCHEMISTRY	PROT	28	6	21.4	5	17.9
	ALB	28	11	39.3	8	28.6
	ALBGLOB	28	12	42.9	10	35.7
	HAPTOG	28	0	0.0	0	0.0
	CK	28	10	35.7	8	28.6
	BILI	28	15	53.6	14	50.0
	AST(GOT)	28	12	42.9	10	35.7
	ALT(GPT)	28	17	60.7	15	53.6
	GGT	28	4	14.3	3	10.7
	ALP	28	3	10.7	1	3.6
	CHOL	28	14	50.0	12	42.9
	TRIG	28	23	82.1	21	75.0
	UREAN	28	9	32.1	7	25.0
	CREAT	28	10	35.7	9	32.1
	Na	28	2	7.1	2	7.1
	K	28	4	14.3	4	14.3
	Cl	28	7	25.0	5	17.9
	Ca	28	6	21.4	6	21.4
	P	28	4	14.3	4	14.3
IRON	IRON	28	18	64.3	16	57.1
	IBCU	28	17	60.7	16	57.1
	IBCT	28	8	28.6	6	21.4
	FERRITIN	28	7	25.0	6	21.4
	TFRRNSAT	28	0	0.0	0	0.0
URINALYSIS	Glucose	28	0	0.0	0	0.0
	Protein	28	0	0.0	0	0.0
	Occult Blood	28	8	28.6	8	28.6

SS = 安全性解析対象集団

2.7.6.3.6.3.2 個々の被験者の変化

臨床検査項目に関連する有害事象として、「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」が 2 名 2 件、及び「血中鉄減少」「心電図 QT 延長」「尿中血陽性」「眼圧上昇」「不飽和鉄結合能減少」がそれぞれ 1 名 1 件報告された。

12 週後の検査で CK（CPK）の高値（検査値：1000 U/L、基準値：51～260 U/L）がみられた被験者（ Q-01* ）は、軽度の「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」と診断された。当該被験者は当日予定していた投与を休薬し、発現から 8 日後に回復した。担当医師は、本剤との因果関係を「関連なし」と判断した。また、治験開始 4 週後に軽度の「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」を発現した別の被験者（ E-01* ）では、発現から 22 日後に処置なしで回復した。担当医師は、本剤との因果関係は「関連なし」と判断した。

次に、規定外の検査で尿潜血がみられた被験者（ A-01* ）は、軽度の「尿中血陽性」と診断され、発現から 13 日後に処置なしで回復した。「尿中血陽性」は前日から発現していた別の有害事象「発熱」に起因するものと考え、担当医師は本剤との因果関係を「関連なし」と判断した。

その他の臨床検査項目では、個々の被験者において、本試験期間を通して問題となる変動はなかった。

2.7.6.3.6.3.3 個々の臨床的に重要な異常

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、本治験では血清鉄、UIBC、TIBC、フェリチン、TSAT を設定した。また、非臨床試験の結果から、本剤は抗体依存性細胞傷害（ADCC：antibody-dependent cellular cytotoxicity）活性をもたないことが確認されているものの、ADCC による溶血がないことを確認するため、ハプトグロビンも測定することとした。

本剤投与後に異常変動を示した被験者は、血清鉄（IRON）で 16 名、UIBC（IBCU）で 16 名及び TIBC（IBCT）で 6 名、フェリチンでは 6 名で、TSAT（TFRRNSAT）及びハプトグロビン（HAPTOG）ではいなかった。これらの被験者で確認された異常変動のうち、「血中鉄減少」及び「不飽和鉄結合能減少」については有害事象として報告されたものの、その他の異常変動については担当医師により有害事象に該当しないと判断された。

「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。担当医師は本剤との因果関係を「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。担当医師は本剤との因果関係を「関連なし」と判断した。

2.7.6.3.6.4 抗体検査

抗 JR-141 抗体発現に関する初回投与時と各検査時期のシフトテーブルを表 2.7.6.3-23 に、抗体価に基づく抗体反応の有無について初回投与時と各検査時期のシフトテーブルを表 2.7.6.3-24 に示した。

初回投与時の抗体発現に関する抗 JR-141 抗体と抗 IDS 抗体のクロス集計表を表 2.7.6.3-25 に、IAR 発現の有無と抗 JR-141 抗体発現のシフトテーブルを表 2.7.6.3-26 に、それぞれ既存酵素製剤による治療歴の有無別に示した。

＊新薬承認情報提供時に置き換えた

既存酵素製剤による治療歴ありの被験者のうち、初回投与時の抗 JR-141 抗体検査で陽性（positive）を示した被験者は 11 名、陰性（negative）を示した被験者は 14 名であった。陰性を示した被験者のうち、本剤投与開始後に新たに陽性となった被験者は 4 週後で 0 名、12 週後で 8 名、25 週後で 10 名、38 週後で 10 名、52 週後で 11 名であった。52 週後まで完了した症例のうち、本剤投与開始後に新たに抗 JR-141 抗体陽性を示した被験者 11 名のなかで M6PR に対する中和活性を有する抗体が認められたのは 2 名であり、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 10 名に認められたものの、うち 1 名の中和活性抗体価は 16 であったが、それ以外の被験者は低値であった。また、既存酵素製剤による治療歴ありの被験者のうち、初回投与時に抗 IDS 抗体が陰性かつ抗 JR-141 抗体が陽性であった被験者は 3 名であり、いずれの被験者の抗 JR-141 抗体の抗体価も 1 と低値で、4 週後以降も大きく変動しなかった。

次に、既存酵素製剤による治療歴なしの被験者では、3 名全員が初回投与時の抗 JR-141 抗体検査で陽性を示したが、いずれの被験者でも抗体価は 1 と非常に低値であった。本試験期間を通して、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中和抗体が認められた。他方、2 名の被験者においては、同時に中和抗体も認められつつも、いずれの抗体価も低値で推移した。なお、3 名全員の初回投与時の抗 IDS 抗体は陰性であった。

本治験を含む臨床試験で実施した抗体検査に係る判定の閾値は、健康成人の血漿を用いたデータに基づいて設定されたものであることから、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。その結果、既存酵素製剤による治療を受けていない被験者 3 名全員や、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 名において、抗 JR-141 抗体が陽性との結果が得られたものと考えられた。そこで、ムコ多糖症 II 型患者の抗体反応の閾値は抗体価 1 であると推測し、抗体価に基づく抗体反応の有無について検討を行った。

その結果、既存酵素製剤による治療歴ありの被験者のうち、初回投与時の抗体反応ありを示した被験者は 5 名、抗体反応なしを示した被験者は 20 名であった。抗体反応なしを示した被験者のうち、本剤投与開始後に新たに抗体反応ありを示した被験者は、4 週後で 1 名、12 週後で 3 名、25 週後で 6 名、38 週後で 3 名、52 週後で 6 名であった。

次に、既存酵素製剤による治療歴なしの被験者は、3 名全員が初回投与時は抗体反応なしを示しており、本試験期間を通して抗体価が上昇した被験者 1 名を除いて、他 2 名は緩やかに推移した。

本試験期間を通した抗体価の変動は、既存酵素製剤による治療歴なしの被験者で最大 128 倍（ H-02* ）に達した。当該被験者においては、IAR の発現は多くみられなかったものの、中和抗体の発現もみられた。他方、IAR の発現が多かった被験者において急激な抗体価の上昇はみられなかった。また、既存酵素製剤による治療歴があり、かつ初回投与時の抗 IDS 抗体が陽性であった被験者において、IAR の発現がみられた被験者もみられたものの、本剤の投与中止に至るような事例はなかった。これらのことから、IAR の発現状況と抗 JR-141 抗体の発現状況の関連を明確に示すことはできないと判断した。

＊新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.6.3-23 抗 JR-141 抗体発現のシフトテーブル

(5.3.5.2.2、表 12.4.3-1 引用)

解析対象：Switched subjects in SS

weeks	Anti-JR-141 Antibody	0 weeks	
		negative	positive
		14	11
4	negative	14	3
	positive	0	8
12	negative	6	3
	positive	8	8
25	negative	3	3
	positive	10	8
38	negative	2	4
	positive	10	6
52	negative	2	4
	positive	11	7

解析対象：Naïve subjects in SS

weeks	Anti-JR-141 Antibody	0 weeks	
		negative	positive
		0	3
4	negative	0	0
	positive	0	3
12	negative	0	0
	positive	0	3
25	negative	0	0
	positive	0	3
38	negative	0	0
	positive	0	3
52	negative	0	0
	positive	0	3

0 weeks = 初回投与時検査；SS = 安全性解析対象集団

表 2.7.6.3-24 抗体価による抗体反応のシフトテーブル

(5.3.5.2.2、表 12.4.3-2 引用)

解析対象：Switched subjects in SS

weeks	Antibody Reaction by Antibody Titer	0 weeks	
		negative	positive
		20	5
4	negative	19	1
	positive	1	4
12	negative	17	1
	positive	3	4
25	negative	13	1
	positive	6	4
38	negative	14	1
	positive	3	4
52	negative	13	1
	positive	6	4

解析対象：Naïve subjects in SS

weeks	Antibody Reaction by Antibody Titer	0 weeks	
		negative	positive
		3	0
4	negative	2	0
	positive	1	0
12	negative	0	0
	positive	3	0
25	negative	1	0
	positive	2	0
38	negative	0	0
	positive	3	0
52	negative	1	0
	positive	2	0

0 weeks = 初回投与時検査；SS = 安全性解析対象集団

表 2.7.6.3-25 抗 JR-141 抗体と抗 IDS 抗体のクロス集計表（初回投与時）

(5.3.5.2.2、表 12.4.3-3 引用)

解析対象：Switched subjects in SS

		Anti-JR-141 Antibody	
		negative	positive
		14	11
Anti-IDS Antibody	negative	8	3
	positive	6	8

解析対象：Naïve subjects in SS

		Anti-JR-141 Antibody	
		negative	positive
		0	3
Anti-IDS Antibody	negative	0	3
	positive	0	0

IDS = イズロン酸-2-スルファターゼ；SS = 安全性解析対象集団

表 2.7.6.3-26 IAR の発現の有無による抗 JR-141 抗体発現のシフトテーブル

(5.3.5.2.2、表 12.4.3-4 引用)

解析対象：Switched subjects in SS

weeks	Anti-JR-141 Antibody	IAR	
		No	Yes
		13	12
4	negative	10	7
	positive	3	5
12	negative	5	4
	positive	8	8
25	negative	3	3
	positive	9	9
38	negative	2	4
	positive	9	7
52	negative	2	4
	positive	10	8

解析対象：Naïve subjects in SS

weeks	Anti-JR-141 Antibody	IAR	
		No	Yes
		1	2
4	negative	0	0
	positive	1	2
12	negative	0	0
	positive	1	2
25	negative	0	0
	positive	1	2
38	negative	0	0
	positive	1	2
52	negative	0	0
	positive	1	2

0 weeks = 初回投与時検査；IAR = 投与関連反応；SS = 安全性解析対象集団

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）

添付資料 5.3.5.2.3

2.7.6.4.1 試験の概要

3 つの年齢区分に分けられたムコ多糖症 II 型男性患者を対象として、異なる 3 用量（1.0、2.0 及び 4.0 mg/kg）の本剤を週 1 回静脈内投与したときの安全性、薬物動態及び有効性を評価した。また、ムコ多糖症 II 型患者に本剤を投与したときの神経認知機能、適応行動、生活の質（QOL : quality of life）、脳の核磁気共鳴画像法（MRI : magnetic resonance imaging）所見、脳脊髄液中 HS 及び DS 濃度、並びにアクチグラフィ所見に対する治療効果を探索的に評価した。

本治験の概要を表 2.7.6.4-1 に示した。

ムコ多糖症 II 型患者に 1 回体重 1 kg あたり 1.0、2.0 又は 4.0 mg の本剤を週 1 回計 26 回点滴静脈内投与した結果、4.0 mg/kg/週 投与群で副作用の発現割合が他の投与群に比べて高かったものの、安全性評価項目全般において 3 投与群間に大きな差異はなかった。

有効性については、肝臓及び脾臓容積は、いずれの用量の投与群でも既存の酵素補充療法による治療歴を問わず減少する傾向がみられた。

3 つの投与群において、2.0 mg/kg/週投与群及び 4.0 mg/kg/週投与群における有効性の結果は 1.0 mg/kg/週投与群と比較して良好であり、2.0 mg/kg/週投与群と 4.0 mg/kg/週投与群の有効性の結果は同等であった。4.0 mg/kg/週投与群では副作用による本剤の投与中断又は減速が認められた。2.0 mg/kg/週投与群では、脳脊髄液中、血清中及び尿中 HS 及び DS 濃度はベースラインと比較して減少し、中止、中断又は追加の重要な併用療法を必要とする重要な IAR は認められなかった。

以上の結果より、3 つの投与群の中で、ムコ多糖症 II 型患者に 2.0 mg/kg の本剤を週 1 回静脈内投与した場合に、最も優れた有効性及び安全性を示すことが示唆された。

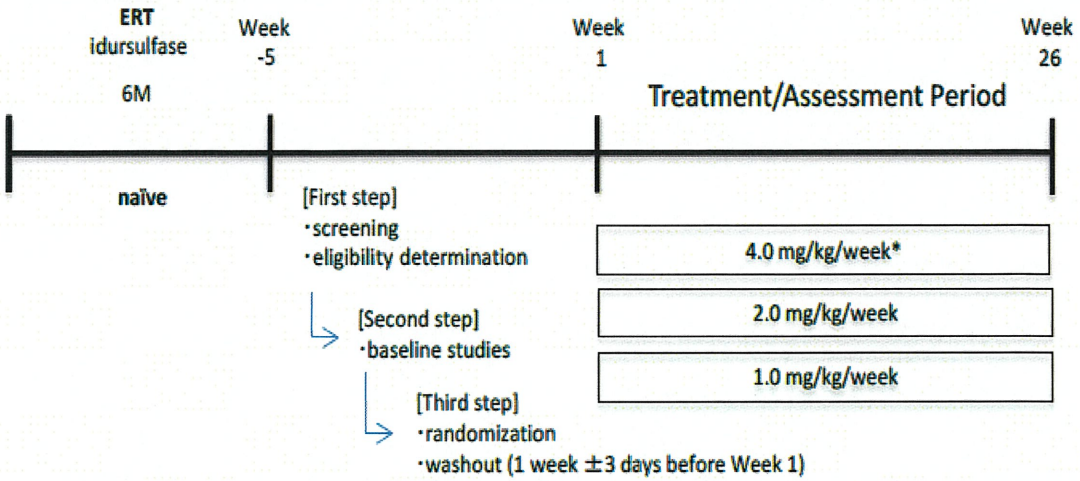
表 2.7.6.4-1　概要（JR-141-BR21）

（5.3.5.2.3、2. 概要　引用）

治験の標題： 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	
治験実施医療機関・治験責任医師名： [redacted] 公表文献（引用文献）： 該当なし	
試験期間： 治験開始日：2018 年 7 月 26 日（被験者識別コード：　T-01*　） （最初の被験者の同意取得日） 治験終了日：2019 年 9 月 19 日（被験者識別コード：　U-09*　） （最後の被験者の観察終了日）	開発のフェーズ： 第 II 相
目的： 1)　主目的 3 つの年齢区分に分けられたムコ多糖症 II 型患者を対象として、異なる 3 用量の JR-141 を静脈内投与したときの安全性を評価する。 2)　副次目的 (1)　JR-141 の薬物動態に関する追加のデータを取得する。 (2)　ムコ多糖症 II 型患者に対する JR-141 の有効性に関する予備的データを取得する。 ・　肝臓及び脾臓容積を評価する。既存の酵素補充療法を受けていたムコ多糖症 II 型患者では容積の維持を、受けていなかったムコ多糖症 II 型患者では容積の減少を評価する。 ・　本剤投与後の左室心筋重量を評価する。既存の酵素補充療法を受けていたムコ多糖症 II 型患者では重量の維持を、受けていなかったムコ多糖症 II 型患者では重量の低下を評価する。 ・　本剤投与後の血清中及び尿中の HS 及び DS 濃度を評価する。既存の酵素補充療法を受けていたムコ多糖症 II 患者では濃度の維持を、受けていなかったムコ多糖症 II 型患者では濃度の減少を評価する。 3)　探索的目的 (1)　神経認知検査により JR-141 のもつ効果を明らかにする。 (2)　適応行動に対する JR-141 の効果を明らかにする。 (3)　QOL の評価尺度により JR-141 のもつ効果を明らかにする。 (4)　脳 MRI（皮質灰白質容積、心室容積、拡散テンソル画像（DTI：diffusion tensor imaging）の所見に対する JR-141 の効果を明らかにする。 (5)　脳脊髄液中 HS 及び DS 濃度に対する JR-141 の効果を明らかにする。 (6)　アクチグラフィにより JR-141 のもつ効果を明らかにする。	
治験方法： 1)　デザイン：非盲検、無作為化、並行群間、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：25 週間 4)　投与量：1.0 mg/kg/週、2.0 mg/kg/週、4.0 mg/kg/週 以下の 3 つの年齢区分に分けられた被験者を 1.0 mg/kg/週投与群、2.0 mg/kg/週投与群又は 4.0 mg/kg/週投与群のいずれかに 1:1:1 の比で無作為に割り付ける。 年齢区分：0～3 歳 11 ヵ月（6 名前後、投与群あたり 2 名*） 4～7 歳 11 ヵ月（6 名前後、投与群あたり 2 名*） 8 歳以上（6 名前後、投与群あたり 2 名*） *：Electronic Data Capture の症例データに基づき被験者を割り付ける。	

＊新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.6.4-1 概要（JR-141-BR21）（続き）



*：4.0 mg/kg/週投与群で最初に投与を受ける被験者は 8 歳以上であることとし、2 例目が投与を受けるまでに 1 週間以上注意深く観察することとする。

本治験は以下の 4 期間で構成される。

(1) スクリーニング及び適格性の確認（−5～1 週時点）
(2) ベースライン検査（−5～1 週時点）
(3) 無作為化及びウォッシュアウト（−5～1 週時点）
既存の酵素補充療法は 1 週間ごとの薬剤投与であったため、実質的に治療の中断はなく、被験者が受けてきた既存の酵素補充療法がそのまま治験薬に置き換えられることとなる。
(4) 投与・評価期間（1～26 週時点）

被験者数	用量
1.0 mg/kg/週群：6 名	1.0 mg/kg/週
2.0 mg/kg/週群：6 名	2.0 mg/kg/週
4.0 mg/kg/週群：6 名	4.0 mg/kg/週

被験者数（計画時及び解析時）：
目標被験者数：18 名（各投与群 6 名）

	1.0 mg/kg/週	2.0 mg/kg/週	4.0 mg/kg/週	合計
0～3 年 11 ヵ月	2	2	2	6
4～7 年 11 ヵ月	2	2	2	6
8 歳以上	2	2	2	6
合計	6	6	6	18

投与を開始した被験者数：

	1.0 mg/kg/週	2.0 mg/kg/週	4.0 mg/kg/週	合計
SS	8	5	7	20
mITT	8	5	6	19
薬物動態解析対象集団	3	2	3	8

mITT = modified intention to treat；SS = 安全性解析対象集団

表 2.7.6.4-1　概要（JR-141-BR21）（続き）

診断及び主要な組入れ基準：
ムコ多糖症 II 型と診断された患者のうち、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)　白血球又は線維芽細胞における IDS 活性の欠損及び／又は *IDS* 遺伝子の変異に基づきムコ多糖症 II 型と確定診断された男性（乾燥血液スポット法又は血漿を用いた診断の場合、分子遺伝学的な手法による確認を必須とする）
(2)　以下の年齢区分に該当する者
・　0～3 歳 11 ヵ月（6 名、投与群あたり 2 名）
・　4～7 歳 11 ヵ月（6 名、投与群あたり 2 名）
・　8 歳以上（6 名、投与群あたり 2 名）
(3)　本人による同意文書を得られる者（ただし、同意取得時に 18 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）
(4)　同意取得時に 18 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、可能な限り本人による文書同意も得るものとする）
(5)　ムコ多糖症 II 型に対する治療を受けていなかった者又はエラプレースによる酵素補充療法を受けていた者。エラプレースによる治療を受けていた者は、直近の 6 ヵ月間に治療効果が安定しており、かつ最初の治験薬投与の 1 週間以上前に受けている治療を中断し、試験期間中にも治療を中断することに同意できる者
2)　除外基準
(1)　同意文書への署名に同意できない者
(2)　神経認知検査を除き、試験手順を遵守できない者
(3)　骨髄移植／造血幹細胞移植を受けたことのある者
(4)　26 週時の前に外科手術又は他の大きな医療行為を受ける予定のある者
(5)　過去 12 ヵ月以内に他の治験に参加し治験薬投与を受けた者
(6)　関節拘縮により腰椎穿刺を受ける姿勢をとることができない、腰椎穿刺の過程で呼吸困難となる可能性があるなど、治験責任医師又は治験分担医師により腰椎穿刺を受けることができないと判断された者
(7)　治験責任医師又は治験分担医師により、重篤な薬物アレルギー又は薬剤感受性の既往があるため治験に組み入れられないと判断された者
(8)　そのほか、治験責任医師又は治験分担医師により、安全性を考慮したうえで対象として不適格と判断された者

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（BAP01A、BAP02A）
1 バイアル中に JR-141 として 10 mg を含有する凍結乾燥注射剤である。用時、1 バイアルを注射用水 2.4 mL で溶解し、JR-141 として 5.0 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、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：
1 週間に 1 回体重 1 kg あたり JR-141 として 1.0、2.0 又は 4.0 mg を点滴静注する。投与時間は 3 時間とするが、IAR 及びその他の事象の発現を考慮し、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：
1 週時点から 26 週時点まで（週 1 回点滴静注）

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)　主要評価項目
以下の安全性に関する評価項目：

表 2.7.6.4-1 概要（JR-141-BR21）（続き）

・ 有害事象
・ バイタルサイン（脈拍数、呼吸数、体温、血圧）
・ 抗体検査（抗 JR-141 抗体）
・ 12 誘導心電図
・ 臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、肝機能検査、腎機能検査、鉄関連検査、尿検査）

2) 副次評価項目

以下の有効性に関する評価項目のベースラインから 26 週時点までの変化量：

・ 血清中及び尿中の HS 及び DS 濃度
・ 左室心筋重量
・ 肝臓及び脾臓容積

以下の探索的評価に関する評価項目のベースラインから 26 週時点までの変化量：

・ 皮質灰白質容積
・ 心室容積
・ DTI
・ 脳脊髄液中 HS 及び DS 濃度
・ 神経認知検査結果
・ 適応行動検査結果
・ QOL の評価尺度
・ アクチグラフィ結果

3) 薬物動態に関する評価項目

JR-141 初回投与時及び最終投与時の以下の薬物動態パラメータ：

・ AUC_{0-t}
・ C_{max}
・ $AUC_{0-\infty}$
・ t_{max}
・ k_{el}
・ $t_{1/2}$
・ MRT_{0-t}

統計手法：

1) 安全性評価

安全性解析集団を対象として以下の解析を行う。

(1) 有害事象

本治験で観測された有害事象は、MedDRA/J（Ver. 22.0）に基づき SOC と PT に読み替える。有害事象、副作用、重篤な有害事象、重要な有害事象について、発現例数及び発現件数を投与群ごとに集計し、発現割合を算出する。また、95%信頼区間も併せて算出する。

(2) 臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、肝機能検査、鉄関連検査、尿検査）

臨床検査について、各検査時期における測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量を算出する。また、ベースラインと各検査時期のシフトテーブルを作成する。

(3) その他の安全性評価

・ バイタルサイン

バイタルサインパラメータ（収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数、呼吸数、体温、体重）について、投与群ごとに各検査時期における測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量を算出する。

・ 身体検査

身体検査について、計量値では投与群ごとに各測定時期の要約統計量を算出し、計数値では投与群ごとに各測定時期の例数及び割合を示す。また、認められた異常所見の一覧表を作成する。

・ 抗体検査（抗 JR-141 抗体）

抗体検査について、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

表 2.7.6.4-1 概要（JR-141-BR21）（続き）

する。また、IAR 発現と抗体（抗 JR-141 抗体）発現の関連性を示す。

・ 12 誘導心電図の結果（正常、臨床的に重要ではない異常、臨床的に重要な異常）について、投与群ごとのベースラインと 26 週時点のシフトテーブルを作成する。

2) 有効性評価

modified intention to treat（mITT）を対象として、以下の解析を行う。

(1) 肝臓と脾臓の容積（腹部 MRI）、皮質灰白質容積、心室容積及び DTI（脳 MRI）

肝臓及び脾臓容積、皮質灰白質容積、心室容積及び DTI について、投与群ごとにベースライン、13 及び 26 週時点の要約統計量を算出する。また、ベースラインからの変化量及び各来院時とベースライン値の比を算出する。また、それぞれの 95%信頼区間も併せて算出する。さらに、ベースライン、13 及び 26 週時点の肝臓及び脾臓容積、皮質灰白質容積、心室容積及び DTI の被験者ごとの推移図を作成する。

(2) 尿中、血清中、脳脊髄液中の HS 及び DS 濃度

尿、血清及び脳脊髄液中の HS 及び DS 濃度について、投与群ごとにベースライン、13 及び 26 週時点の要約統計量を算出する。また、ベースラインからの変化量及び各来院時とベースライン値の比を算出する。また、それぞれの 95%信頼区間も併せて算出する。さらに、尿中 HS 及び DS 濃度、及び血清中 HS 及び DS 濃度について、既存の酵素補充療法治療歴の有無別にベースライン、13 及び 26 週時点の被験者ごとの推移図を作成する。

(3) 心機能検査（心電図）

左室心筋重量について、投与群ごとにベースライン及び 26 週時点の要約統計量を算出する。また、ベースラインからの変化量及び各来院時とベースライン値の比を算出する。また、それぞれの 95%信頼区間も併せて算出する。その他、心室腔の大きさ、心臓弁特性、心室壁肥厚、心臓壁運動、心膜特性に関連する全ての項目について、投与群ごとに要約統計量を算出する。

(4) Vineland-II に基づく適応行動の評価、並びに BSID-III（42 ヵ月齢までの患者）、又は BSID-III 若しくは KABC-II（42 ヵ月齢を超える患者）に基づく神経認知機能の評価

Vineland-II の領域（及びその下位領域）であるコミュニケーション領域（受容言語、表出言語、読み書き）、日常生活スキル領域（身辺自立、家事、地域生活）、社会性領域（対人関係、遊びと余暇、コーピングスキル）及び運動スキル領域（粗大運動、微細運動）について、raw score、v-scaled score 及び age equivalent score を投与群別にベースライン、13 及び 26 週時点の要約統計量を算出する。また、生活年齢別、adaptive behavior composite standard score 及び adaptive behavior age equivalent score を投与群別に要約統計量を算出する。

BSID-III の領域である認知領域、言語領域（受容言語、表出言語）及び運動スキル領域（微細運動、粗大運動）について、age equivalent score、sum score（該当するものがある場合）及び composite score を投与群別にベースライン、13 及び 26 週時点の要約統計量を算出する。

KABC-II の領域である仲間さがし、顔さがし、物語の完成、模様の構成、積木さがし、パターン推理及び手の動作について、age equivalent score を投与群別にベースライン、13 及び 26 週時点の要約統計量を算出する。

(5) QOL の測定（小児期の健康評価アンケート（CHAQ：childhood health assessment questionnaire））

各領域及び CHAQ の各質問について、ベースライン、13 及び 26 週時の各カテゴリーにおける例数及び割合を投与群別に示す。

痛みの評価及び全般的 well-being の評価について、visual analogue scale（VAS）により測定する。

(6) アクチグラフィ

アクチグラフィで測定したスクリーニング時、1、13 及び 26 週時点における睡眠効率及び中途覚醒時間（WASO：wake time after sleep onset）の変動について、投与群別に要約統計量を算出する。

表 2.7.6.4-1　概要（JR-141-BR21）（続き）

3)　薬物動態に関する評価 薬物動態解析対象集団を対象として、投与群ごとに各測定時点の血漿中薬物濃度の推移図を作成する。なお、以下に示す項目の解析では、ベースラインの血漿中 IDS 濃度で調整した血漿中薬物濃度を用いる。$AUC_{0\text{-}t}$、C_{max}、$AUC_{0\text{-}\infty}$、t_{max}、k_{el}、$t_{1/2}$、$MRT_{0\text{-}t}$ また、薬物動態解析対象集団を対象として一覧表に示す。
要約・結論： 1)　安全性の結果 SS の 20 名のうち、有害事象は、1.0 mg/kg/週投与群 8 名（100.00%、74 件）、2.0 mg/kg/週投与群 5 名（100.00%、30 件）及び 4.0 mg/kg/週投与群 7 名（100.00%、98 件）に認められた。各投与群で多く認められた有害事象（PT）は、「上気道感染」、「皮膚炎」、「インフルエンザ」、「蕁麻疹」、「発熱」及び「嘔吐」であった。 副作用は、1.0 mg/kg/週投与群 4 名（50.00%、9 件）、2.0 mg/kg/週投与群 1 名（20.00%、2 件）及び 4.0 mg/kg/週投与群 6 名（85.71%、35 件）に発現した。 各投与群で多く認められた副作用は、1.0 mg/kg/週投与群では「ざ瘡様皮膚炎」、「皮膚局面」、「発熱」、「悪寒」、「嘔吐」、「悪心」、「注入に伴う反応」、「頭痛」及び「傾眠」がそれぞれ 1 名（12.50%、各 1 件）、2.0 mg/kg/週投与群では「注入に伴う反応」が 1 名（20.00%、2 件）並びに 4.0 mg/kg/週投与群では「蕁麻疹」が 4 名（57.14%、5 件）、「発熱」が 3 名（42.86%、7 件）、「注入に伴う反応」が 2 名（28.57%、6 件）、「嘔吐」が 2 名（28.57%、5 件）及び「悪心」が 2 名（28.57%、2 件）に認められた。1.0 mg/kg/週投与群及び 4.0 mg/kg/週投与群の両群に認められた副作用は「発熱」、「嘔吐」及び「悪心」、全ての投与群に認められた副作用は「注入に伴う反応」であった。本治験期間中に発現した副作用は、既存酵素製剤使用時に予想される事象と類似しており、既存酵素製剤使用時に予想されていない事象は認められなかった。 本治験では、4.0 mg/kg/週投与群の 1 名に死亡が認められた（「呼吸停止」、　T-07*　）。死亡は、てんかん及び原疾患であるムコ多糖症 II 型に起因すると考えられ、本剤との因果関係は「関連なし」と判断された。 その他の重篤な有害事象は、1.0 mg/kg/週投与群 3 名（37.50%、3 件）、2.0 mg/kg/週投与群 1 名（20.00%、1 件）及び 4.0 mg/kg/週投与群 3 名（42.86%、3 件）に認められた。 各投与群で認められた重篤な有害事象は、1.0 mg/kg/週投与群では「熱性痙攣」、「呼吸障害」及び「肺感染」がそれぞれ 1 名（12.50%、各 1 件）、2.0 mg/kg/週投与群では「てんかん」が 1 名（12.50%、1 件）、4.0 mg/kg/週投与群では、死亡となった「呼吸停止」を除き、「嘔吐」及び「異物誤嚥」がそれぞれ 1 名（14.29%、各 1 件）に認められた。本治験で認められた全ての重篤な有害事象は、本剤との因果関係は「関連なし」と判断された。 重要な有害事象は、1.0 mg/kg/週投与群 4 名（50.00%、10 件）、2.0 mg/kg/週投与群 1 名（20.00%、2 件）及び 4.0 mg/kg/週投与群 6 名（85.71%、35 件）に認められた。SS の 20 名のうち、本剤との「因果関係あり」と判断された重要な有害事象は、1.0 mg/kg/週投与群 3 名（37.50%、8 件）、2.0 mg/kg/週投与群 1 名（20.00%、2 件）及び 4.0 mg/kg/週投与群 6 名（85.71%、35 件）に認められた。しかしながら、本治験の各投与群で認められた全ての重要な有害事象は非重篤であり、重症度は軽度又は中等度であった。また、各投与群の有害事象の発現割合は、他の IDS 製剤で報告されている発現割合と同程度であった。 重篤な副作用、及び重篤かつ重要な有害事象は、本治験ではいずれの投与群でも認められなかった。

＊新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.6.4-1　概要（JR-141-BR21）（続き）

有害事象の要約

（5.3.5.2.3、Table 12.2.1、Table 12.2.2、Table 12.2.3 から作成）

解析対象：SS

	1.0 mg/kg/wk (N=8)	2.0 mg/kg/wk (N=5)	4.0 mg/kg/wk (N=7)
TEAEs	8(100.00) [74]	5(100.00) [30]	7(100.00) [98]
ADRs	4(50.00) [9]	1(20.00) [2]	6(85.71) [35]
SAEs	3(37.50) [3]	1(20.00) [1]	3(42.86) [3]
SADRs	0	0	0
ESI	4(50.00) [10]	1(20.00) [2]	6(85.71) [35]
Both ESI and ADRs	3(37.50) [8]	1(20.00) [2]	6(85.71) [35]

ADRs＝副作用；ESI＝重要な有害事象；SADRs＝重篤な副作用；SAEs＝重篤な有害事象；SS＝安全性解析対象集団；TEAEs＝治験薬投与下で発現した有害事象

被験者数（発現割合；%）[発現件数] の順に示す。発現割合の分母は各投与群の被験者数。

バイタルサイン、臨床検査項目、身体所見及び心電図のうち、臨床的に重要な変化が認められた項目はなかった。既存酵素製剤による治療歴がある被験者のうち、2.0 mg/kg/週群の 1 名のみが 13 及び 26 週後に抗 JR-141 抗体検査で陽性（positive）となった。既存酵素製剤による治療歴がない被験者のうち、4.0 mg/kg/週群の 4 名が 13 及び 26 週後に抗 JR-141 抗体検査で陽性となった。

2)　有効性及び薬物動態の結果

・　副次評価項目としての有効性の解析は、1 回以上の本剤投与を受け、ベースライン後に 1 回以上の有効性評価を受けた 19 名（95.00%）の mITT を対象に行われた。

・　薬物動態の解析結果として、血漿中薬物濃度は、1.0 mg/kg/週投与群の 2 名（1 週後）及び 3 名（26 週後）に検出された。また、2.0 mg/kg/週投与群では 1 及び 26 週後で 2 名ずつ、4.0 mg/kg/週投与群では 1 及び 26 週後で 3 名ずつに検出された。C_{max} は用量依存的に上昇した（1 週後：1.0 mg/kg/週投与群 331～6310 ng/mL、2.0 mg/kg/週投与群 5510～22300 ng/mL 及び 4.0 mg/kg/週投与群 21800～28900 ng/mL、26 週後：1.0 mg/kg/週投与群 138～10200 ng/mL、2.0 mg/kg/週投与群 8920～13800 ng/mL 及び 4.0 mg/kg/週投与群 10300～26400 ng/mL）。本治験では、血漿中薬物濃度プロファイルは、初回投与時と最終投与時で同程度であったことから、いずれの投与群でも薬物の蓄積がないと考えられた。

・　肝臓及び脾臓容積（腹部 MRI）は、既存酵素製剤による治療歴がある被験者では、4.0 mg/kg/週投与群の被験者 1 名を除き、1.0 mg/kg/週投与群及び 2.0 mg/kg/週投与群で 26 週後まで維持された。既存酵素製剤による治療歴がない被験者では、1.0 mg/kg/週投与群の 13 週後の脾臓容積を除き、いずれの投与群でも肝臓及び脾臓容積の減少がみられた。また、肝臓及び脾臓容積については、用量に依存した一定の減少はみられなかった。

・　心機能（心エコー検査）は、既存酵素製剤による治療歴がない被験者では、2.0 mg/kg/週投与群及び 4.0 mg/kg/週投与群で LVEF と LVMI の項目にて 26 週後にわずかな減少がみられた。

・　尿中 HS 及び DS 濃度は、既存酵素製剤による治療歴がある被験者では、いずれの投与群でも減少する傾向がみられた。既存酵素製剤による治療歴がない被験者では、1.0 mg/kg/週投与群を除き、13 及び 26 週後で減少した。

・　血清中 HS 濃度は、既存酵素製剤による治療歴がある被験者では、1.0 mg/kg/週投与群及び 4.0 mg/kg/週投与群で 13 及び 26 週後に減少した。血清中 DS 濃度は、2.0 mg/kg/週投与群及び 4.0 mg/kg/週投与群で 13 週後に減少し、全ての投与群で 26 週後に減少した。既存酵素製剤による治療歴がない被験者では、血清中 HS 及び DS 濃度は、いずれの投与群でも減少した。

表 2.7.6.4-1 概要（JR-141-BR21）（続き）

- 脳脊髄液中 HS 及び DS 濃度は、既存酵素製剤による治療歴の有無を問わず、全ての投与群でベースラインから減少し続けた。特に 2.0 mg/kg/週投与群では、HS 及び DS 濃度のいずれも、ベースラインからの統計学的に有意な減少がみられた。
- Vineland-II に基づく適応行動の評価、並びに BSID-III（42 ヵ月齢までの患者）、又は BSID-III 若しくは KABC-II（42 ヵ月齢を超える患者）に基づく神経認知機能の評価について、いずれの投与群でも大きな変動はみられなかった。
- 既存酵素製剤による治療歴がある被験者では、皮質灰質容積（脳 MRI）は全ての投与群でベースラインから 13 及び 26 週後まで減少し続け、心室容積は 1.0 mg/kg/週投与群及び 2.0 mg/kg/週投与群でベースラインから 13 及び 26 週後まで増加し続けた。心室容積の 4.0 mg/kg/週投与群のデータはなかった。DTI は全ての投与群で 26 週後までに変化はみられなかった。また、既存酵素製剤による治療歴がない被験者では、1.0 mg/kg/週投与群では皮質灰質容積はベースラインから 13 及び 26 週後まで減少する傾向がみられ、心室容積は増加する傾向がみられた。2.0 mg/kg/週投与群では皮質灰質容積は 13 週後まで減少し続け、心室容積は 26 週後までの結果はなかった。4.0 mg/kg/週投与群では皮質灰質容積は 13 週後に増加したが、26 週後ではベースラインから減少した。心室容積はベースラインから 13 及び 26 週後まで増加し続けた。既存酵素製剤による治療歴がない被験者の DTI は、全ての投与群で 13 週後まで変化がみられなかった。
- アクチグラフィ（睡眠効率／WASO）は、既存酵素製剤による治療歴の有無を問わず、いずれの投与群でも大きな変化はみられなかった。

3) 結論

ムコ多糖症 II 型患者に 1 回体重 1 kg あたり 1.0、2.0 又は 4.0 mg の本剤を週 1 回計 26 回静脈内投与した結果、安全性評価項目全般において 3 投与群間に大きな差異はなかった。4.0 mg/kg/週投与群における副作用及び本剤と因果関係ありの重要な有害事象の発現割合はいずれも 85.71%と最も高かった。それらの事象の重症度はほとんどが軽度から中等度であり、4.0 mg/kg/週投与群の 5 名を除く全ての副作用は本剤投与に影響を及ぼすものではなく、また、いずれも重篤な有害事象ではなかった。以上より、1.0、2.0 又は 4.0 mg/kg の用量で本剤を週 1 回投与したときの安全性に問題はないと考えられる。4.0 mg/kg/週投与群における副作用及び本剤と因果関係ありの重要な有害事象の発現割合が他の投与群よりも高かったことから、今後の臨床試験で高用量の本剤を投与する際には注意深く観察を行うことが求められる。

有効性については、肝臓及び脾臓容積は、いずれの用量の投与群でも既存の酵素補充療法による治療歴の有無を問わず減少する傾向がみられた。

3 つの投与群において、2.0 mg/kg/週投与群及び 4.0 mg/kg/週投与群における有効性の結果は 1.0 mg/kg/週投与群と比較して良好であり、2.0 mg/kg/週投与群と 4.0 mg/kg/週投与群の有効性の結果は同等であった。4.0 mg/kg/週投与群では副作用による本剤の投与中断又は減速が認められた。2.0 mg/kg/週投与群では、脳脊髄液中、血清中及び尿中 HS 及び DS 濃度はベースラインと比較して減少し、中止、中断又は追加の重要な併用療法を必要とする重要な IAR は認められなかった。

以上の結果より、3 つの投与群の中で、ムコ多糖症 II 型患者に 2.0 mg/kg の本剤を週 1 回静脈内投与した場合に、最も優れた有効性及び安全性を示すことが示唆された。

2.7.6.4.2 被験者の内訳

本治験でスクリーニングを受けた被験者の内訳を表 2.7.6.4-2 に示した。

治験実施施設 2 施設にて書面で同意を示した 20 名がスクリーニングを受け、いずれかの投与群に無作為に割り付けられた（1.0 mg/kg/週投与群 8 名、2.0 mg/kg/週投与群 5 名、4.0 mg/kg/週投与群 7 名）。

20 名全員が本剤の投与を受け、治験を中止した 1 名（5.00%）を除く 19 名（95.00%）の被験者が本治験を完了した。治験を中止した 1 名は 4.0 mg/kg/週投与群に割り付けられた被験者であり、中止理由は「死亡」であった。

表 2.7.6.4-2 被験者の内訳

（5.3.5.2.3、Table 10.1.1 引用）

解析対象：登録された被験者

	1.0 mg/kg/wk	2.0 mg/kg/wk	4.0 mg/kg/wk	Total
Screening				20
Screening Failure				0
Randomized, n(%)	8	5	7	20
Treated	8(100.00)	5(100.00)	7(100.00)	20(100.00)
Not treated	0	0	0	0
Status of Study Termination, n(%)				
Completed	8(100.00)	5(100.00)	6(85.71)	19(95.00)
Withdrawn	0	0	1(14.29)	1(5.00)
Primary Reason for Withdrawn				
Adverse event	0	0	0	0
Anaphylactic shock	0	0	0	0
Death	0	0	1	1
Lost to follow-up	0	0	0	0
Non-compliance with IP	0	0	0	0
Physician decision	0	0	0	0
Protocol deviation	0	0	0	0
Study termination by sponsor	0	0	0	0
Withdrawal by subject/legal representative	0	0	0	0
Other	0	0	0	0

IP = investigational product

Note: Denominator of percentage is the number of randomized subjects.

2.7.6.4.3 解析したデータセット

解析対象の構成を表 2.7.6.4-3 に示した。

本試験期間中に本剤投与を 1 回以上受けた被験者を SS と定義した。無作為割付けされた 20 名（100.00%）全員が本剤投与を 1 回以上受け、SS に採用された。

有効性の解析は、無作為割付けされた被験者のうち、1 回以上の本剤投与を受け、ベースライン後に 1 回以上の有効性評価を受けた mITT を対象に行われた。また、有効性の解析は、mITT のうち、既存酵素製剤による治療歴がある被験者及び治療歴がない被験者それぞれについて行われた。

本治験に登録された 20 名のうち、19 名（95.00%）が mITT に採用され、既存酵素製剤による治療歴がある被験者は 11 名（55.00%）、治療歴がない被験者は 8 名（40.00%）であった。

薬物動態解析対象集団は、薬物動態解析のための採血を 1 回以上受けた 8 歳以上の被験者と定

義した。本治験に登録された 20 名のうち、8 名（40.00%）が薬物動態解析対象集団に採用された。

表 2.7.6.4-3 解析対象の構成

（5.3.5.2.3、Table 11.1.1 引用）

解析対象：登録された被験者

	1.0 mg/kg/wk (N=8)	2.0 mg/kg/wk (N=5)	4.0 mg/kg/wk (N=7)	Total (N=20)
Safety Set, n(%)	8(100.00)	5(100.00)	7(100.00)	20(100.00)
Modified Intent to treat Set, n(%)	8(100.00)	5(100.00)	6(85.71)	19(95.00)
Reason for Exclusion from mITT, n(%)				
No post-baseline efficacy data	0	0	1(14.29)	1(5.00)
mITT Set with switched subjects, n(%)	6(75.00)	4(80.00)	1(14.29)	11(55.00)
mITT Set with naïve subjects, n(%)	2(25.00)	1(20.00)	5(71.43)	8(40.00)
Pharmacokinetics Set, n(%)	3(37.50)	2(40.00)	3(42.86)	8(40.00)
Reason for Exclusion from Pharmacokinetics Set, n(%)				
For under 8 years	5(62.50)	3(60.00)	4(57.14)	12(60.00)

mITT = modified intent to treat set

Note: Denominator of percentage is the number of subjects in each group.

2.7.6.4.4 人口統計学的及び他の基準値の特性

mITT における、19 名の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 2.7.6.4-4 に示した。

被験者の年齢は 13.27±14.01 歳（平均値±標準偏差）で、19 名（100.00%）全員が男性であった。スクリーニング時の体重は 35.57±19.64 kg（平均値±標準偏差、以下同順）、身長（立位）は 122.99±25.38 cm、及び body mass index（BMI）は 21.56±4.63 kg/m^2 であった。そのうち、18 名の座高は 64.06±11.78 cm であった。

人種は、白人が 13 名（68.42%）と過半数を占め、続いて黒人又はアフリカ系アメリカ人 3 名（15.79%）、その他が 2 名（10.53%）、アメリカンインディアン又はアラスカネイティブが 1 名（5.26%）であった。

スクリーニング時の抗体検査（抗 IDS 抗体）の結果、8 名（42.11%）が陽性（positive）、11 名（57.89%）が陰性（negative）であった。ムコ多糖症 II 型の重症度は、5 名（26.32%）が軽度、14 名（73.68%）が重症であった。既存酵素製剤による治療歴がある被験者は 11 名（57.89%）、既存酵素製剤による治療歴がない被験者は 8 名（42.11%）であった。

表 2.7.6.4-4 被験者背景

(5.3.5.2.3、Table 11.2.1 引用)

解析対象：mITT

	1.0 mg/kg/wk (N=8)	2.0 mg/kg/wk (N=5)	4.0 mg/kg/wk (N=6)	Total (N=19)
Age (years)				
n	8	5	6	19
Mean(SD)	8.76(8.95)	12.93(14.15)	19.56(18.82)	13.27(14.01)
Median	6.63	7.92	14.75	7.58
Min, Max	0.75, 29.50	3.25, 37.92	2.67, 44.33	0.75, 44.33
Sex, n(%)				
Male	8(100.00)	5(100.00)	6(100.00)	19(100.00)
Female	0	0	0	0
Weight (kg) at screening				
n	8	5	6	19
Mean(SD)	28.75(15.53)	39.34(19.01)	41.52(25.12)	35.57(19.64)
Median	25.75	32.80	43.95	27.00
Min, Max	11.00, 62.00	20.80, 68.20	15.70, 66.00	11.00, 68.20
Height standing (cm) at screening				
n	8	5	6	19
Mean(SD)	115.65(23.20)	128.00(18.76)	128.62(33.69)	122.99(25.38)
Median	117.75	132.00	128.60	120.00
Min, Max	76.50, 150.70	100.00, 148.00	91.60, 166.00	76.50, 166.00
Height sitting (cm) at screening				
n	8	4	6	18
Mean(SD)	59.81(10.92)	65.75(8.85)	68.60(14.20)	64.06(11.78)
Median	59.00	67.00	69.10	61.25
Min, Max	39.00, 77.00	54.00, 75.00	52.40, 84.00	39.00, 84.00
BMI (kg/m^2) at screening				
n	8	5	6	19
Mean(SD)	20.04(3.29)	23.01(6.72)	22.38(4.37)	21.56(4.63)
Median	18.99	20.80	22.62	19.49
Min, Max	16.73, 27.30	18.75, 34.80	16.59, 28.79	16.59, 34.80
Race, n(%)				
White	6(75.00)	3(60.00)	4(66.67)	13(68.42)
Black or African American	2(25.00)	0	1(16.67)	3(15.79)
Asian	0	0	0	0
American Indian or Alaska Native	0	0	1(16.67)	1(5.26)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0
Other	0	2(40.00)	0	2(10.53)
Anti-IDS antibody at screening, n(%)				
Positive	5(62.50)	2(40.00)	1(16.67)	8(42.11)
Negative	3(37.50)	3(60.00)	5(83.33)	11(57.89)
MPS II Type, n(%)				
Mild	1(12.50)	1(20.00)	3(50.00)	5(26.32)
Severe	7(87.50)	4(80.00)	3(50.00)	14(73.68)
ERT, n(%)				
Yes	6(75.00)	4(80.00)	1(16.67)	11(57.89)
No	2(25.00)	1(20.00)	5(83.33)	8(42.11)

BMI = body mass index ; ERT = 酵素補充療法 ; IDS = イズロン酸-2-スルファターゼ ; Max = 最大値 ; Min = 最小値 ;
mITT = modified intention to treat ; MPS = ムコ多糖症 ; SD = 標準偏差
Note: Denominator of percentage is the number of subjects in each group.

2.7.6.4.5 安全性の評価

2.7.6.4.5.1 有害事象

本試験期間中に発現した有害事象の事象名ごとの発現件数及び発現割合を表 2.7.6.4-5 に、副作用の事象名ごとの発現件数及び発現割合を表 2.7.6.4-6 に、重症度及び因果関係別の有害事象の発現件数を表 2.7.6.4-7 に示した。

SS の 20 名のうち、有害事象は、1.0 mg/kg/週投与群 8 名（100.00%、74 件）、2.0 mg/kg/週投与群 5 名（100.00%、30 件）及び 4.0 mg/kg/週投与群 7 名（100.00%、98 件）に認められた。

本治験では、1.0 mg/kg/週投与群の 8 名（100.00%、74 件）に有害事象が認められ、「Upper respiratory tract infection（上気道感染）」4 名（50.00%、8 件）が最も多く、続いて「Dermatitis（皮膚炎）」3 名（37.50%、3 件）、「Influenza（インフルエンザ）」2 名（25.00%、4 件）、「Respiratory disorder（呼吸障害）」2 名（50.00%、3 件）、「Otitis media acute（急性中耳炎）」、「Pyrexia（発熱）」、「Asthmatic crisis（喘息クリーゼ）」がそれぞれ 2 名（25.00%、各 2 件）であった。

2.0 mg/kg/週投与群では、5 名（100.00%、30 件）に有害事象が認められ、「Influenza（インフルエンザ）」3 名（60.00%、3 件）が最も多く、続いて「Upper respiratory tract infection（上気道感染）」2 名（40.00%、3 件）であった。その他の有害事象は、1 名ずつ（1 又は 2 件）に認められた。

4.0 mg/kg/週投与群では、7 名（100.00%、98 件）に有害事象が認められ、「Urticaria（蕁麻疹）」4 名（57.14%、6 件）が最も多く、「Pyrexia（発熱）」3 名（42.86%、9 件）、「Vomiting（嘔吐）」3 名（42.86%、7 件）、「Upper respiratory tract infection（上気道感染）」2 名（28.57%、8 件）、「Infusion related reaction（注入に伴う反応）」2 名（28.57%、6 件）、「Diarrhoea（下痢）」、「Nausea（悪心）」、「Otitis externa（外耳炎）」、「Nasopharyngitis（上咽頭炎）」、「Rhinitis（鼻炎）」、「Asthmatic crisis（喘息クリーゼ）」、「Body temperature increased（体温上昇）」がそれぞれ 2 名（28.57%、各 2 件）であった。

各投与群で多く認められた有害事象は、「Upper respiratory tract infection（上気道感染）」、「Dermatitis（皮膚炎）」、「Influenza（インフルエンザ）」、「Urticaria（蕁麻疹）」、「Pyrexia（発熱）」、「Vomiting（嘔吐）」であった。

表 2.7.6.4-5 有害事象の表示

（5.3.5.2.3、Table 12.2.4 引用）

解析対象：SS

	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
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

SS＝ 安全性解析対象集団；TEAEs＝ 治験薬投与下で発現した有害事象

表 2.7.6.4-5 有害事象の表示（続き）

解析対象：SS

	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]
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]
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
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]

SS＝ 安全性解析対象集団；TEAEs＝ 治験薬投与下で発現した有害事象

表 2.7.6.4-5 有害事象の表示（続き）
解析対象：SS

	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]
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

SS＝ 安全性解析対象集団；TEAEs＝ 治験薬投与下で発現した有害事象
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]'.

本治験では、副作用が 1.0 mg/kg/週投与群の 4 名（50.00%、9 件）に認められ、「Dermatitis acneiform（ざ瘡様皮膚炎）」、「Skin plaque（皮膚局面）」、「Pyrexia（発熱）」、「Chills（悪寒）」、「Vomiting（嘔吐）」、「Nausea（悪心）」、「Infusion related reaction（注入に伴う反応）」、「Headache（頭痛）」、「Somnolence（傾眠）」がそれぞれ 1 名（12.50%、各 1 件）に認められた。

2.0 mg/kg/週投与群では、副作用が 1 名（20.00%、2 件）にのみ認められ、いずれも「Infusion related reaction（注入に伴う反応）」であった。

4.0 mg/kg/週投与群では、副作用が 6 名（85.71%、35 件）に認められ、「Urticaria（蕁麻疹）」4 名（57.14%、5 件）が最も多く、続いて「Pyrexia（発熱）」3 名（42.86%、7 件）、「Infusion related reaction（注入に伴う反応）」2 名（28.57%、6 件）、「Vomiting（嘔吐）」2 名（28.57%、5 件）、「Nausea（悪心）」、「Body temperature increased（体温上昇）」がそれぞれ 2 名（28.57%、各 2 件）であった。

1.0 mg/kg/週投与群及び 4.0 mg/kg/週投与群に認められた副作用は「Pyrexia（発熱）」、「Vomiting（嘔吐）」、「Nausea（悪心）」、全ての投与群に認められた副作用は「Infusion related reaction（注入に伴う反応）」であった。

本試験期間中に発現した副作用は、既存酵素製剤使用時に発現が予想される有害事象と類似しており、既存酵素製剤使用時に予想されていない副作用は認められなかった。

表 2.7.6.4-6 副作用の表示

（5.3.5.2.3、Table 12.2.5 引用）

解析対象：SS

	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 = 副作用；SS = 安全性解析対象集団

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]'.

本治験で認められた有害事象の重症度別発現状況は、軽度が 1.0 mg/kg/週投与群 8 名（100.00%、65 件）、2.0 mg/kg/週投与群 5 名（100.00%、28 件）及び 4.0 mg/kg/週投与群 6 名（85.71%、89 件）であった。中等度の有害事象の発現状況は、1.0 mg/kg/週投与群 4 名（50.00%、9 件）、2.0 mg/kg/週投与群 1 名（20.00%、2 件）及び 4.0 mg/kg/週投与群 2 名（28.57%、8 件）であった。重度の有害事象の発現状況は、4.0 mg/kg/週投与群 1 名（14.29%、1 件）であり、1.0 mg/kg/週投与群及び 2.0 mg/kg/週投与群の被験者には、重度の有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.4-7 重症度別因果関係別の有害事象

(5.3.5.2.3、Table 12.2.1 から作成)

解析対象：SS

	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]
Exact 95% Confidence Interval	[63.06, 100.00]	[47.82, 100.00]	[59.04, 100.00]
Severity			
Mild	8(100.00) [65]	5(100.00) [28]	6(85.71) [89]
Moderate	4(50.00) [9]	1(20.00) [2]	2(28.57) [8]
Severe	0	0	1(14.29) [1]
Relationship			
Related	4(50.00) [9]	1(20.00) [2]	6(85.71) [35]
Unrelated	8(100.00) [65]	5(100.00) [28]	7(100.00) [63]

SS = 安全性解析対象集団；TEAEs = 治験薬投与下で発現した有害事象

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]'.

2.7.6.4.5.2 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本治験では、4.0 mg/kg/週投与群の 1 名に死亡が認められた（PT：呼吸停止、 T-07* ）。死亡は、てんかん及び原疾患であるムコ多糖症 II 型に起因すると考えられ、本剤との因果関係は「関連なし」と判断された。

その他の重篤な有害事象は、1.0 mg/kg/週投与群では 3 名（37.50%、3 件）に認められ、その内訳は、「Febrile convulsion（熱性痙攣）」、「Respiratory disorder（呼吸障害）」、「Lung infection（肺感染）」がそれぞれ 1 名（12.50%、各 1 件）であった。

2.0 mg/kg/週投与群では、重篤な有害事象として「Epilepsy（てんかん）」が 1 名（20.00%、1 件）に認められた。

4.0 mg/kg/週投与群では、3 名（42.86%、3 件）に重篤な有害事象が認められ、その内訳は、「Respiratory arrest（呼吸停止）」、「Vomiting（嘔吐）」、「Foreign body aspiration（異物誤嚥）」がそれぞれ 1 名（14.29%、各 1 件）に認められた。

本治験で認められた全ての重篤な有害事象は、本剤との因果関係は「関連なし」と判断された。

また、重要な有害事象は、1.0 mg/kg/週投与群 4 名（50.00%、10 件）、2.0 mg/kg/週投与群 1 名（20.00%、2 件）及び 4.0 mg/kg/週投与群 6 名（85.71%、35 件）に認められた。SS の 20 名のうち、本剤との「因果関係あり」と判断された重要な有害事象は、1.0 mg/kg/週投与群 3 名（37.50%、8 件）、2.0 mg/kg/週投与群 1 名（20.00%、2 件）及び 4.0 mg/kg/週投与群 6 名（85.71%、35 件）に認められた。しかしながら、本治験の各投与群で認められた全ての重要な有害事象は非重篤であり、重症度は軽度又は中等度であった。また、各投与群の有害事象の発現割合は、他の IDS 製剤で報告されている発現割合と同程度であった。

2.7.6.4.5.3 臨床検査

2.7.6.4.5.3.1 個々の被験者の変化

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

＊新薬承認情報提供時に置き換えた

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。

2.7.6.4.5.3.2 個々の臨床的に重要な異常

本剤投与後 1、5、9、13、17、22 及び 26 週後の各臨床検査値のうち、各投与群においてベースラインと比較して「異常高値」又は「異常低値」と測定された項目を認めたが、いずれも臨床的に重要な異常が確認された被験者はいなかった。

2.7.6.4.5.4 抗体検査

抗 JR-141 抗体の発現に関するベースライン（本剤投与前）と 4、13 及び 26 週後のシフトテーブルを表 2.7.6.4-8（既存酵素製剤による治療歴がある被験者）及び表 2.7.6.4-9（既存酵素製剤による治療歴がない被験者）に示した。

SS の 20 名のうち、既存酵素製剤による治療歴がある被験者は 12 名（1.0 mg/kg/週投与群 6 名、2.0 mg/kg/週投与群 4 名、4.0 mg/kg/週投与群 2 名）、既存酵素製剤による治療歴がない被験者は 8 名（1.0 mg/kg/週投与群 2 名、2.0 mg/kg/週投与群 1 名、4.0 mg/kg/週投与群 5 名）であった。

既存酵素製剤による治療歴がある被験者のうち、ベースラインにおける抗 JR-141 抗体が陰性（negative）で本剤投与後に陽性（positive）となった被験者は、2.0 mg/kg/週投与群の 1 名（13 及び 26 週後）であった。

また、ベースラインにおける抗 JR-141 抗体が陽性で本剤投与後に陰性となった被験者は、1.0 mg/kg/週投与群及び 2.0 mg/kg/週投与群でそれぞれ 1 名であった（いずれも 4 週後）。

既存酵素製剤による治療歴がない被験者のうち、ベースラインにおける抗 JR-141 抗体が陰性で本剤投与後に陽性となった被験者は、4.0 mg/kg/週投与群では 3 名（4 週後）、4.0 mg/kg/週投与群では 4 名（13 及び 26 週後）、及び 1.0 mg/kg/週投与群では 1 名（26 週後）であった。また、ベースラインにおける抗 JR-141 抗体が陽性で本剤投与後に陰性となった被験者は、2.0 mg/kg/週投与群の 1 名（4、13 及び 26 週後）であった。

表 2.7.6.4-8 抗 JR-141 抗体発現のシフトテーブル（既存酵素製剤による治療歴がある被験者）

（5.3.5.2.3、Table 12.5.1 引用）

解析対象：SS

	1.0 mg/kg/wk (N=6)		2.0 mg/kg/wk (N=4)		4.0 mg/kg/wk (N=2)	
	Positive	**Negative**	**Positive**	**Negative**	**Positive**	**Negative**
Baseline	5	1	1	3	2	0
Week 4						
Positive	4	0	0	0	1	0
Negative	1	1	1	2	0	0
Week 13						
Positive	5	0	0	1	1	0
Negative	0	1	1	2	0	0
Week 26						
Positive	5	0	0	1	1	0
Negative	0	1	0	2	0	0

SS = 安全性解析対象集団

Note: Baseline presents the number of positive or negative patients on anti-JR-141.

表 2.7.6.4-9 抗 JR-141 抗体発現のシフトテーブル（既存酵素製剤による治療歴がない被験者）

（5.3.5.2.3、Table 12.5.2 引用）

解析対象：SS

	1.0 mg/kg/wk (N=2)		2.0 mg/kg/wk (N=1)		4.0 mg/kg/wk (N=5)	
	Positive	**Negative**	**Positive**	**Negative**	**Positive**	**Negative**
Baseline	1	1	1	0	1	4
Week 4						
Positive	1	0	0	0	1	3
Negative	0	1	1	0	0	1
Week 13						
Positive	1	0	0	0	1	4
Negative	0	1	1	0	0	0
Week 26						
Positive	1	1	0	0	1	4
Negative	0	0	1	0	0	0

SS = 安全性解析対象集団

Note: Baseline presents the number of positive or negative patients on anti-JR-141.

2.7.6.4.6 有効性の評価

2.7.6.4.6.1 血漿中薬物動態

薬物動態解析対象集団を対象とした、各検査時期の血漿中薬物濃度の 1.0 mg/kg/週投与群、2.0 mg/kg/週投与群及び 4.0 mg/kg/週投与群における被験者ごとの経時的推移図をそれぞれ図 2.7.6.4-1、図 2.7.6.4-2 及び図 2.7.6.4-3 に示す。検出下限は 50 ng/mL であった。

1.0 mg/kg/週投与群の 3 名の被験者のうち、血漿中薬物濃度が検出されたのは、1 週後 2 名、26

週後 3 名であった。1 週後では、いずれの被験者も投与開始約 3 時間後にピークに達し、投与終了から 21 時間以内（投与開始から約 24 時間後）に消失した。26 週後では、全ての被験者で投与開始約 3 時間後にピークに達した。2 名の被験者では投与終了 6 時間以内（投与開始から約 9 時間後）に消失したが、1 名の被験者では投与終了 21 時間後まで残存した。

2.0 mg/kg/週投与群では、1 及び 26 週後に 2 名の被験者で血漿中薬物濃度が検出された。1 週後では、投与開始約 1 時間後から約 3 時間後までの間にピークに達した。26 週後では、投与開始約 3 時間後にピークに達した。いずれの被験者でも、1 及び 26 週後において投与終了 21 時間後まで残存した。

4.0 mg/kg/週投与群では、3 名の被験者全員に 1 及び 26 週後に血漿中薬物濃度が検出された。1 週後では、いずれの被験者も投与開始約 3 時間後までにピークに達し、投与終了から 21 時間後まで残存した。26 週後では、投与開始約 3 時間後から約 6 時間後までの間にピークに達した。2 名の被験者では投与終了 21 時間後まで残存したが、1 名の被験者では投与終了 21 時間後までに消失した。C_{max} は、用量依存的に上昇した（1.0 mg/kg/週投与群：1 週後 331～6310 ng/mL、26 週後 138～10200 ng/mL、2.0 mg/kg/週投与群：1 週後 5510～22300 ng/mL、26 週後 8920～13800 ng/mL、4.0 mg/kg/週投与群：1 週後 21800～28900 ng/mL、26 週後 10300～26400 ng/mL）。

解析対象：薬物動態解析対象集団

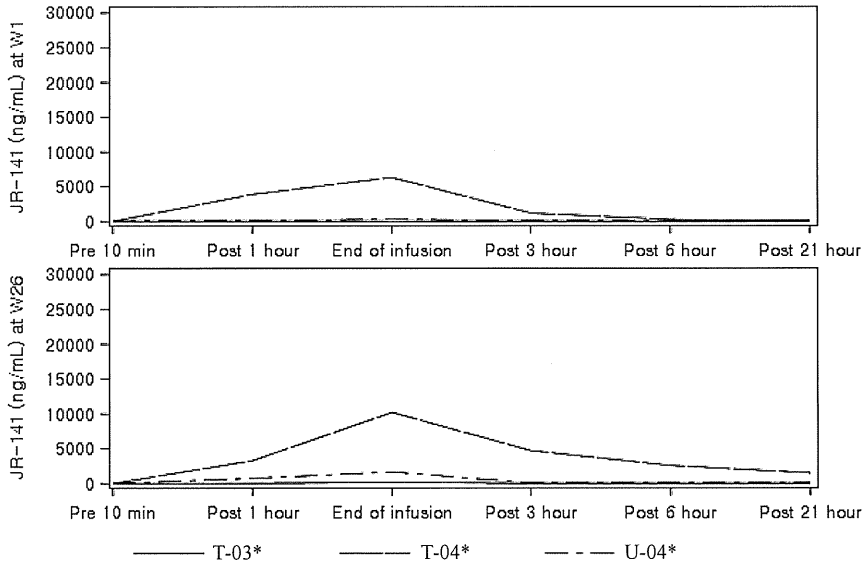


図 2.7.6.4-1 血漿中薬物濃度の被験者ごとの経時的推移図：1.0 mg/kg/週 投与群

Pre 10 min＝ 投与開始 10 分前；Post 1 hour＝ 投与開始 1 時間後；Post 3 hour＝ 投与終了 3 時間後；Post 6 hour＝ 投与終了 6 時間後；Post 21 hour＝ 投与終了 21 時間後；W＝Week

（5.3.5.2.3、Figure11.4.1 引用）

＊新薬承認情報提供時に置き換えた

解析対象：薬物動態解析対象集団

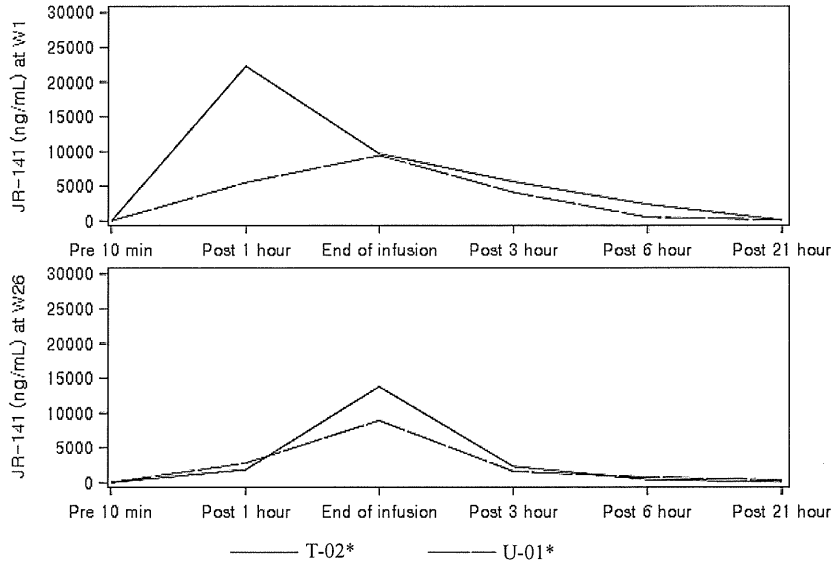


図 2.7.6.4-2 血漿中薬物濃度の被験者ごとの経時的推移図：2.0 mg/kg/週 投与群

Pre 10 min＝ 投与開始 10 分前；Post 1 hour＝ 投与開始 1 時間後；Post 3 hour＝ 投与終了 3 時間後；
Post 6 hour＝ 投与終了 6 時間後；Post 21 hour＝ 投与終了 21 時間後；W＝Week

（5.3.5.2.3、Figure11.4.2 引用）

解析対象：薬物動態解析対象集団

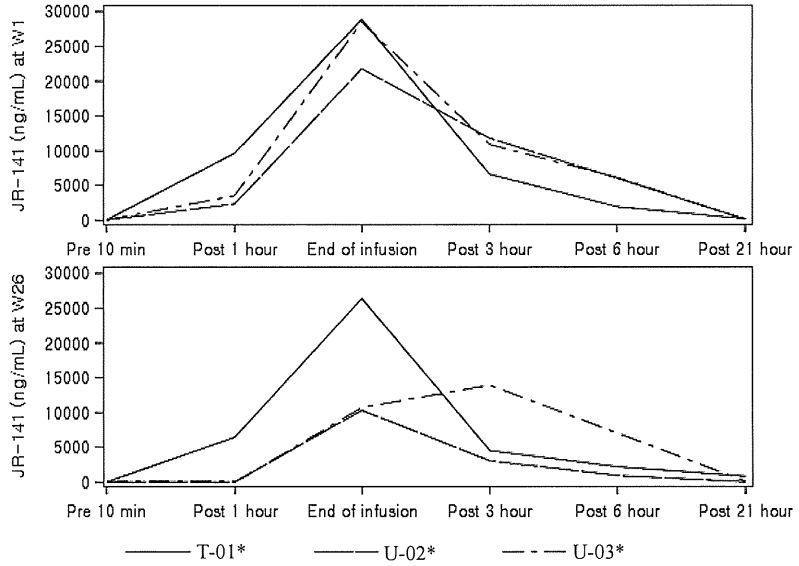


図 2.7.6.4-3 血漿中薬物濃度の被験者ごとの経時的推移図：4.0 mg/kg/週 投与群

Pre 10 min＝ 投与開始 10 分前；Post 1 hour＝ 投与開始 1 時間後；Post 3 hour＝ 投与終了 3 時間後；
Post 6 hour＝ 投与終了 6 時間後；Post 21 hour＝ 投与終了 21 時間後；W＝Week

（5.3.5.2.3、Figure 11.4.3 引用）

2.7.6.4.6.2 肝臓及び脾臓容積（腹部 MRI）

2.7.6.4.6.2.1 既存酵素製剤による治療歴がある被験者

4.0 mg/kg/週投与群の 1 名を除き、肝臓容積はベースラインから 26 週後まで維持されていた（ベ

＊新薬承認情報提供時に置き換えた

ースラインからの変化量の平均値（標準偏差）：1.0 mg/kg/週投与群が 13 週後−115.00（185.89）mL、26 週後−78.33（190.08）mL、2.0 mg/kg/週投与群が 13 週後 15.25（70.17）mL、26 週後−9.50（71.31）mL、4.0 mg/kg/週投与群が 13 週後 193.00（−）mL、26 週後が 75.00（−）mL）。

肝臓容積のベースラインに対する比は概ね 1 であった（1.0 mg/kg/週投与群が 13 週後 0.88、26 週後 0.93、2.0 mg/kg/週投与群が 13 週後 1.02、26 週後 0.99、4.0 mg/kg/週投与群が 13 週後 1.18、26 週後 1.07）。

4.0 mg/kg/週投与群の 1 名を除き、脾臓容積はベースラインから 26 週後まで維持されていた（ベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）：1.0 mg/kg/週投与群が 13 週後 21.60（43.60）mL、26 週後 2.08（18.33）mL、2.0 mg/kg/週投与群が 13 週後 −0.75（30.27）mL、26 週後 0.50（28.78）mL、4.0 mg/kg/週投与群が 13 週後 262.00（−）mL、26 週後 226.00（−）mL）。

脾臓容積のベースラインに対する比は概ね 1 であった（1.0 mg/kg/週投与群が 13 週後 1.27、26 週後 1.05、2.0 mg/kg/週投与群が 13 週後 1.03、26 週後 0.99、4.0 mg/kg/週投与群が 13 週後 1.47、26 週後 1.41）。

肝臓及び脾臓容積については、各投与群の被験者数が少なく、データにばらつきがあるため、本治験の結果の統計学的及び臨床的に意義のある解釈には限界がある。

4.0 mg/kg/週投与群の被験者 1 名は、ベースラインと比較して 13 週後に肝臓及び脾臓容積が増加する傾向であったが、本被験者の HS 及び DS 濃度はベースラインから 13 週後に減少した。また、本被験者に肝脾腫大は認められなかった。したがって、本被験者における肝臓及び脾臓容積の増加は、一時的な病態の進行によって引き起こされた増加であったと考えられた。

2.7.6.4.6.2.2 既存酵素製剤による治療歴がない被験者

肝臓容積はベースラインから 26 週後までに減少がみられた（ベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）：1.0 mg/kg/週投与群が 13 週後−52.00（82.02）mL、26 週後−61.00（62.23）mL、2.0 mg/kg/週投与群が 13 週後 217.00（−）mL、26 週後−281.00（−）mL、4.0 mg/kg/週投与群が 13 週後−349.33（167.26）mL、26 週後が−269.40（107.03）mL）。

肝臓容積のベースラインに対する比は 1 未満であった（1.0 mg/kg/週投与群が 13 週後 0.88、26 週後 0.88、2.0 mg/kg/週投与群が 13 週後 0.76、26 週後 0.70、4.0 mg/kg/週投与群が 13 週後 0.77、26 週後 0.78）。

脾臓容積についてもベースラインから 26 週後までに減少がみられた（ベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）：1.0 mg/kg/週投与群が 13 週後 2.00（36.77）mL、26 週後−36.00（18.38）mL、2.0 mg/kg/週投与群が 13 週後 15.00（−）mL、26 週後−43.0（−）mL、4.0 mg/kg/週投与群が 13 週後−67.00（48.75）mL、26 週後−54.80（29.47）mL）。

脾臓容積のベースラインに対する比も 1 未満であった（1.0 mg/kg/週投与群が 13 週後 0.99、26 週後 0.74、2.0 mg/kg/週投与群が 13 週後 0.88、26 週後 0.66、4.0 mg/kg/週投与群が 13 週後 0.82、26 週後 0.81）。

肝臓及び脾臓容積については、各投与群の被験者数が少なく、データにばらつきがあるため、本治験の結果の統計学的及び臨床的に意義のある解釈には限界がある。

既存酵素製剤による治療歴がない被験者について、1.0 mg/kg/週投与群の 13 週後の脾臓容積を除く全ての投与群において、肝臓及び脾臓容積の減少がみられた。また、用量依存的な一定の減少はみられなかった。

2.7.6.4.6.3 血清中 HS 及び DS 濃度

2.7.6.4.6.3.1 既存酵素製剤による治療歴がある被験者

血清中 HS 濃度のベースラインからの平均変化量（標準偏差）は、1.0 mg/kg/週投与群では 13 週後−865.83（915.92）ng/mL、26 週後−798.67（910.65）ng/mL、2.0 mg/kg/週投与群では 13 週後 478.00（1138.83）ng/mL、26 週後 78.33（590.34）ng/mL、4.0 mg/kg/週投与群では 13 週後−386.00（−）ng/mL、26 週後−415.00（−）ng/mL であった。血清中 HS 濃度のベースラインに対する比は、1.0 mg/kg/週投与群では 13 週後 0.72、26 週後 0.74、2.0 mg/kg/週投与群では 13 週後 1.53、26 週後 1.07、4.0 mg/kg/週投与群では 13 週後 0.61、26 週後 0.58 であった。

血清中 DS 濃度のベースラインからの平均変化量（標準偏差）は、1.0 mg/kg/週投与群では 13 週後 46.67（651.14）ng/mL、26 週後−48.33（766.51）ng/mL、2.0 mg/kg/週投与群では 13 週後−218.00（307.57）ng/mL、26 週後−83.67（363.41）ng/mL、4.0 mg/kg/週投与群では 13 週後−350.00（−）、26 週後−340.00（−）ng/mL であった。血清中 DS 濃度のベースラインに対する比は、1.0 mg/kg/週投与群では 13 週後 1.11、26 週後 1.03、2.0 mg/kg/週投与群では 13 週後 0.87、26 週後 1.02、4.0 mg/kg/週投与群では 13 週後 0.77、26 週後 0.77 であった。

2.7.6.4.6.3.2 既存酵素製剤による治療歴がない被験者

血清中 HS 及び DS 濃度の平均値について、全ての投与群かつ各来院時で、ベースラインからの減少がみられた。

血清中 HS 濃度のベースラインからの平均変化量（標準偏差）は、1.0 mg/kg/週投与群では 13 週後−1238.50（1642.61）ng/mL、26 週後−1321.50（1850.50）ng/mL、2.0 mg/kg/週投与群では 13 週後−4240.00（−）ng/mL、26 週後−4460.00（−）ng/mL、4.0 mg/kg/週投与群では 13 週後−3813.40（929.72）ng/mL、26 週後−4106.20（927.96）ng/mL であった。血清中 HS 濃度のベースラインに対する比は、1.0 mg/kg/週投与群では 13 週後 0.70、26 週後 0.72、2.0 mg/kg/週投与群では 13 週後 0.21、26 週後 0.17、4.0 mg/kg/週投与群では 13 週後 0.24、26 週後 0.18 であった。

血清中 DS 濃度のベースラインからの平均変化量（標準偏差）は、1.0 mg/kg/週投与群では 13 週後−580.00（806.10）ng/mL、26 週後−370.00（183.85）ng/mL、2.0 mg/kg/週投与群では 13 週後−2780.00（−）ng/mL、26 週後−2680.00（−）ng/mL、4.0 mg/kg/週投与群では 13 週後−2390.00（1348.39）、26 週後−2450.00（1510.08）ng/mL であった。血清中 DS 濃度のベースラインに対する比は、1.0 mg/kg/週投与群では 13 週後 0.82、26 週後 0.84、2.0 mg/kg/週投与群では 13 週後 0.34、26 週後 0.36、4.0 mg/kg/週投与群では 13 週後 0.43、26 週後 0.43 であった。

被験者数は 5 名と少なかったが、4.0 mg/kg/週投与群では、HS 及び DS 濃度ともにベースラインから統計学的に有意な減少がみられた。HS 濃度のベースラインに対する 13 週後の変化量の 95%信頼区間は［−4967.80, −2659.00］ng/mL、ベースラインに対する比の 95%信頼区間は［0.13, 0.34］、ベースラインに対する 26 週後の変化量の 95%信頼区間は［−5258.41, −2953.99］ng/mL、ベースラインに対する比の 95%信頼区間は［0.11, 0.25］、DS 濃度のベースラインに対する 13 週後の変化量の 95%信頼区間は［−4064.24, −715.76］ng/mL、ベースラインに対する比の 95%信頼区間は［0.28, 0.58］、ベースラインに対する 26 週後の変化量の 95%信頼区間は［−4325.02, −574.98］ng/mL、ベースラインに対する比の 95%信頼区間は［0.23, 0.62］であった。

2.7.6.4.6.4 脳脊髄液中 HS 及び DS 濃度

mITT における、各検査時期の脳脊髄液中 HS 濃度及び DS 濃度の 1.0 mg/kg/週投与群、2.0 mg/kg/週投与群及び 4.0 mg/kg/週投与群の経時的推移図を図 2.7.6.4-4 に示した。

脳脊髄液中 HS 濃度におけるベースラインからの平均変化量（標準偏差）は、1.0 mg/kg/週投与群では 13 週後−870.00（796.24）ng/mL、26 週後−1031.67（1707.94）ng/mL、2.0 mg/kg/週投与群では 13 週後−2535.00（838.03）ng/mL、26 週後−3287.50（1567.75）ng/mL、4.0 mg/kg/週投与群では 13 週後−1094.50（1287.74）ng/mL、26 週後−1409.17（1173.64）ng/mL であった。HS 濃度のベースラインに対する比は、1.0 mg/kg/週投与群では 13 週後 0.84、26 週後 0.82、2.0 mg/kg/週投与群では 13 週後 0.51、26 週後 0.38、4.0 mg/kg/週投与群では 13 週後 0.75、26 週後 0.68 であった。

脳脊髄液中 DS 濃度におけるベースラインからの平均変化量（標準偏差）は、1.0 mg/kg/週投与群では 13 週後−183.25（158.75）ng/mL、26 週後 119.17（538.43）ng/mL、2.0 mg/kg/週投与群では 13 週後−293.50（221.67）ng/mL、26 週後−518.25（332.41）ng/mL、4.0 mg/kg/週投与群では 13 週後−288.00（267.16）ng/mL、26 週後−234.67（329.48）ng/mL であった。DS 濃度のベースラインに対する比は、1.0 mg/kg/週投与群では 13 週後 0.84、26 週後 1.11、2.0 mg/kg/週投与群では 13 週後 0.73、26 週後 0.55、4.0 mg/kg/週投与群では 13 週後 0.69、26 週後 0.77 であった。

解析対象：mITT

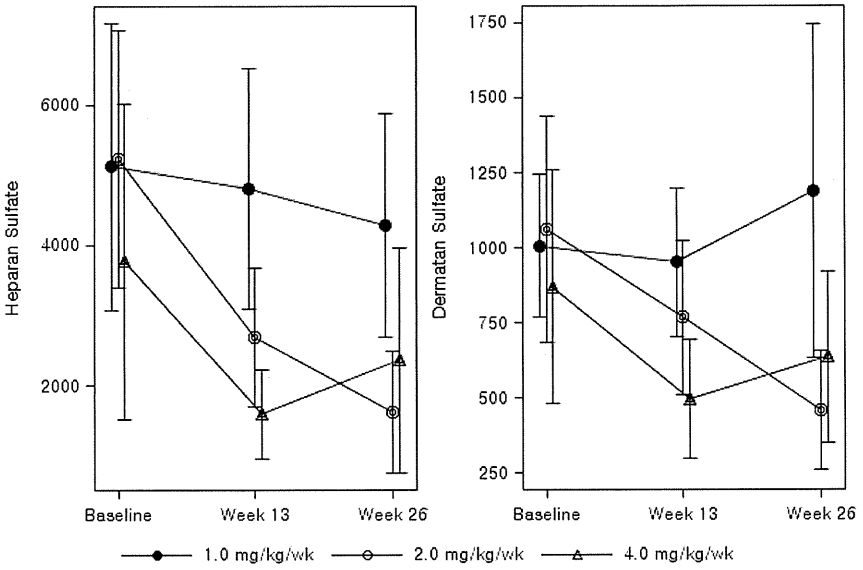


図 2.7.6.4-4 脳脊髄液中 HS 濃度及び DS 濃度の経時的推移図

mITT = modified intention to treat

（5.3.5.2.3、Figure 11.4.10 引用）

被験者数は 5 名と少なかったが、2.0 mg/kg/週投与群では、HS 及び DS 濃度ともに 26 週後にベースラインからの統計学的に有意な減少がみられた。HS 濃度のベースラインに対する 13 週後の変化量の 95%信頼区間は［−3868.50, −1201.50］ng/mL、ベースラインに対する比の 95%信頼区間は[0.49, 0.54]、ベースラインに対する 26 週後の変化量の 95%信頼区間は[−5782.13, −792.87] ng/mL、ベースラインに対する比の 95%信頼区間は［0.21, 0.55]、DS 濃度のベースラインに対する 13 週後の変化量の 95%信頼区間は［−646.22, 59.22］ng/mL、ベースラインに対する比の 95%信頼区間は[0.50, 0.96]、ベースラインに対する 26 週後の変化量の 95%信頼区間は[−1047.18, −10.68] ng/mL、

ベースラインに対する比の95%信頼区間は［0.31, 0.80］であった。

被験者数は6名と少なかったが、4.0 mg/kg/週投与群では、HS濃度はベースラインから26週後までに統計学的に有意な減少がみられた。HS 濃度のベースラインに対する 26 週後の変化量の95%信頼区間は[−2640.82, −177.51]ng/mL、ベースラインに対する比の95%信頼区間は[0.46, 0.90]であった。

2.7.6.4.6.5 神経認知検査（BSID-III：42ヵ月齢までの被験者、BSID-III又はKABC-II：42ヵ月齢を超える被験者）

2.7.6.4.6.5.1 乳幼児及び幼児の発達認知検査（BSID-III）

各投与群の平均生活年齢（標準偏差）は、1.0 mg/kg/週投与群ではベースライン 70.29（40.82）ヵ月、13週後 59.20（38.30）ヵ月、26週後 68.17（37.25）ヵ月、2.0 mg/kg/週投与群ではベースライン 80.50（31.94）ヵ月、13週後 83.75（31.51）ヵ月、26週後 86.75（31.51）ヵ月、4.0 mg/kg/週投与群ではベースライン 41.33（15.31）ヵ月、13週後 44.67（15.04）ヵ月、26週後 47.67（15.04）ヵ月であった。

各投与群の平均 age equivalent score（標準偏差）は、1.0 mg/kg/週投与群ではベースライン 11.33（8.24）ヵ月、13週後 12.00（3.39）ヵ月、26週後 13.67（2.42）ヵ月、2.0 mg/kg/週投与群ではベースライン 12.50（5.45）ヵ月、13週後 13.25（5.74）ヵ月、26週後 12.50（7.19）ヵ月、4.0 mg/kg/週投与群ではベースライン 22.00（4.36）ヵ月、13週後 22.00（3.61）ヵ月、26週後 21.33（5.51）ヵ月であった。

2.7.6.4.6.5.2 小児の発達認知検査（KABC-II）

各投与群の平均生活年齢（標準偏差）は、1.0 mg/kg/週投与群ではベースライン 355.00（−）ヵ月、13週後 358.00（−）ヵ月、2.0 mg/kg/週投与群ではベースライン 455.00（−）ヵ月、13週後 458.00（−）ヵ月、26週後 462.00（−）ヵ月、4.0 mg/kg/週投与群ではベースライン 429.00（120.83）ヵ月、13週後 432.00（120.83）ヵ月、26週後 435.00（120.83）ヵ月であった。

2.7.6.4.6.6 適応行動機能（VABS-II）

各投与群の平均生活年齢（標準偏差）は、1.0 mg/kg/週投与群ではベースライン 105.88（107.52）ヵ月、13週後 109.00（126.70）ヵ月、26週後 68.17（37.25）ヵ月、2.0 mg/kg/週投与群ではベースライン 155.40（169.75）ヵ月、13週後 158.60（169.58）ヵ月、26週後 161.80（170.02）ヵ月、4.0 mg/kg/週投与群ではベースライン 235.17（225.87）ヵ月、13週後 238.33（225.70）ヵ月、26週後 241.33（225.70）ヵ月であった。

各投与群の平均 adaptive behavior age equivalent score（標準偏差）は、1.0 mg/kg/週投与群ではベースライン 45.75（88.15）ヵ月、13週後 53.00（99.99）ヵ月、26週後 12.33（2.58）ヵ月、2.0 mg/kg/週投与群ではベースライン 63.00（110.75）ヵ月、13週後 63.60（111.56）ヵ月、26週後 63.60（111.57）ヵ月、4.0 mg/kg/週投与群ではベースライン 83.00（97.45）ヵ月、13週後 87.83（96.90）ヵ月、26週後 92.83（98.02）ヵ月であった。