メプセヴィ点滴静注液 10mg

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）
2.5　臨床に関する概括評価

アミカス・セラピューティクス株式会社

目次

2.5　臨床に関する概括評価 6
2.5.1　製品開発の根拠 8
2.5.1.1　MPS における酵素補充療法の先例 8
2.5.1.2　MPS VII 型の希少性及び症状の不均一性 10
2.5.1.3　MPS VII 型患者におけるアンメットメディカルニーズ 10
2.5.1.4　MPS VII 型における ERT 開発の科学的根拠 11
2.5.1.5　臨床開発計画 12
2.5.1.6　規制当局との協議 14
2.5.1.6.1　米国規制当局 15
2.5.1.6.2　欧州規制当局 16
2.5.1.6.3　英国規制当局 17
2.5.1.6.4　日本の規制当局 17
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 18
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 19
2.5.3.1　UX003 の臨床薬物動態の要約 19
2.5.3.2　UX003 の臨床薬力学の要約 19
2.5.3.3　UX003 の免疫原性の要約 21
2.5.4　有効性の概括評価 22
2.5.4.1　臨床試験のデザイン及び被験者の特性 22
2.5.4.1.1　多施設共同無作為化プラセボ対照開始時盲検化シングルクロスオーバー第 III 相試験（ピボタル試験：UX003-CL301） 22
2.5.4.1.2　第 I/II 相用量設定試験（UX003-CL201） 23
2.5.4.1.3　5 歳未満を対象とした第 II 相試験（UX003-CL203） 24
2.5.4.1.4　長期継続投与試験（UX003-CL202 試験） 24
2.5.4.1.5　国内医師主導試験（SDG001 試験） 24
2.5.4.2　有効性の結果の概括評価 25
2.5.4.2.1　uGAG（DS 及び CS）の急速で顕著かつ持続的な減少 25
2.5.4.2.2　UX003-CL301 試験の重要な副次評価項目の要約 28
2.5.4.2.3　MDRI の事後解析によるランダム効果の検討 31
2.5.4.2.4　UX003-CL201 試験における有効性の概括評価 32
2.5.4.2.5　UX003-CL203 試験における有効性の概括評価 32
2.5.4.2.6　UX003-CL202 試験における有効性の概括評価 33
2.5.4.2.7　SDG001 試験における有効性の概括評価 34
2.5.4.2.8　早期アクセスプログラムで UX003 を投与された MPS VII 型患者 35

2.5.4.2.9　全臨床試験を通じた 6MWT に対する UX003 の効果 37
2.5.4.2.10　臨床プログラム全体を通じた肺機能に対する UX003 の効果 38
2.5.4.3　臨床試験及び早期アクセスプログラムで投与を行った全患者における有効性の結果の総合的な要約 39
2.5.5　安全性の概括評価 47
2.5.5.1　比較的よく見られる有害事象 47
2.5.5.2　死亡 48
2.5.5.3　重篤な有害事象 48
2.5.5.4　その他の安全性の結果 48
2.5.5.4.1　有害事象による中止 48
2.5.5.4.2　Infusion associated reactions（IAR） 49
2.5.5.5　副作用 50
2.5.5.6　臨床検査値の評価 50
2.5.5.7　バイタルサイン 50
2.5.5.8　特別な患者集団及び状況下における安全性 51
2.5.5.8.1　内因性要因 51
2.5.5.8.2　外因性要因 51
2.5.5.8.3　妊娠 51
2.5.5.8.4　授乳 51
2.5.5.8.5　受胎能 51
2.5.5.8.6　自動車運転及び機械操作能力 51
2.5.5.8.7　過量投与及び薬物乱用 51
2.5.5.9　市販後データ 51
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 54
2.5.6.1　治療の背景 54
2.5.6.2　ベネフィット 54
2.5.6.3　リスク 56
2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価 57
2.5.7　付録 60
2.5.8　参考文献 64

略語一覧

3MSCT	3-minute stair climb test（3 分間階段昇段試験）
6MWT	6-minute walk test（6 分間歩行試験）
ADA	anti-drug-antibody (anti-rhGUS [UX003] antibody)（抗薬物抗体［抗 rhGUS （UX003）抗体］）
AE	adverse event（有害事象）
APRG	Adverse Physiology Related Group（生理学的に同類の有害事象グループ）
BA	bioavailability（バイオアベイラビリティ）
BE	bioequivalence（生物学的同等性）
BLA	Biologics License Application（生物学的製剤承認申請）
BOT-2	Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency（Bruininks-Oseretsky 運動熟練度検査）
CGI	Clinical Global Impression（臨床全般印象）
CIM6PR	cation-independent mannose 6-phosphate receptor（カチオン非依存性マンノース 6 リン酸受容体）
CL	clearance（クリアランス）
C_{max}	maximum concentration（最高濃度）
CMC	Chemistry, Manufacturing, and Controls（化学、製造及び品質管理）
CS	chondroitin sulfate（コンドロイチン硫酸）
DART	developmental and reproductive toxicology（生殖発生毒性）
DMP	Drug Monitoring Program（医薬品モニタリングプログラム）
DS	dermatan sulfate（デルマタン硫酸）
eIND	emergency Investigational New Drug [application]［臨床試験用の新医薬品の緊急使用（申請）］
EMA	European Medicines Agency（欧州医薬品庁）
ER	exposure response（曝露－反応）
ERT	enzyme replacement therapy（酵素補充療法）
EU	European Union（欧州連合）
FDA	Food and Drug Administration（米国食品医薬品局）
FVC	forced vital capacity（努力肺活量）
GAG	glycosaminoglycan（グリコサミノグリカン）
GCP	Good Clinical Practice（医薬品の臨床試験の実施の基準）
GEE	Generalized Estimating Equation（一般化推定方程式）
GLP	Good Laboratory Practice（医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準）
GMP	Good Manufacturing Practice（医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準）
GUS	beta-glucuronidase（β-グルクロニダーゼ）
HS	heparan sulfate（ヘパラン硫酸）

HSCT	hematopoietic stem cell transplantation（造血幹細胞移植）
IAR	infusion associated reaction（投与関連反応）
ICH	International Conference on Harmonisation（日米 EU 医薬品規制調和国際会議）
ICR	individualized clinical response（個別の臨床効果）
IND	Investigational New Drug [application]［臨床試験用の新医薬品（申請）］
IV	intravenous(ly)［静脈内（投与）］
KS	keratan sulfate（ケラタン硫酸）
LC-MS/MS	liquid chromatography-mass spectrometry/mass spectrometry（液体クロマトグラフィータンデム質量分析法）
LS	least squares（最小二乗）
M6P	mannose-6-phosphate（マンノース 6 リン酸）
M6PR	mannose-6-phosphate receptor（マンノース 6 リン酸受容体）
MAA	Marketing Authorisation Application（販売承認申請）
MDRI	multi-domain responder index（複合ドメイン反応指数）
MHLW	[Japanese] Ministry of Health, Labor and Welfare［（日本）厚生労働省］
MHRA	Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency（英国医薬品医療製品規制庁）
MID	minimally important difference（最小重要差）
MPS	mucopolysaccharidoses（ムコ多糖症）
MPS VII	mucopolysaccharidosis VII, Sly syndrome（ムコ多糖症 VII 型、スライ症候群）
MPS HAQ	mucopolysaccharidoses Health Assessment Questionnaire（ムコ多糖症健康評価質問票）
MR	mannose receptor（マンノース受容体）
ODD	Orphan Drug Designation
OECD	Organization for Economic Co-operation and Development（経済協力開発機構）
PD	pharmacodynamics(s)［薬力学（の）］
PedsQL	Pediatric Quality of Life（小児の生活の質）
PGI-C	Physician Global Impression-Change（治験担当医師による全般改善度）
PIND	Pre-Investigational New Drug [application]［臨床試験用の新医薬品（申請）前］
PIP	Paediatric Investigational Plan（小児臨床試験計画）
PK	pharmacokinetic(s)（薬物動態）
QOW	every other week（隔週）
rhGUS	recombinant human GUS（遺伝子組換えヒト GUS）
SAE	serious adverse event（重篤な有害事象）
SOC	System Organ Class（器官別大分類）
$t_{1/2}$	half-life（半減期）
TEAE	treatment-emergent adverse event（試験治療下で発現した有害事象）

uGAG	urinary glycosaminoglycan（尿中グリコサミノグリカン）
ULN	upper limit of normal（基準値上限）
UK	United Kingdom（英国）
US	United States（米国）

2.5　臨床に関する概括評価

ムコ多糖症（MPS）VII 型は、ライソゾーム酵素である β-グルクロニダーゼの欠損が原因で生じる進行性かつ衰弱性で生命を脅かす疾患である。MPS の他の病型と同様、グリコサミノグリカン（GAG）と呼ばれる複合糖質の段階的分解に関与するライソゾーム酵素が遺伝的に欠損しているために、GAG が長年にわたって全身の細胞に蓄積し、組織の損傷、臓器・器官系の機能障害及び機能不全をもたらし、最終的に死に至る。

MPS VII 型に対する酵素補充療法（ERT）の開発は、ERT の安全性及び有効性を確立した他の MPS の 4 つの病型（MPS I、II、IV 及び VI 型）における数十年に及ぶ非臨床研究及び臨床研究の後に続くものである。1960 年代以降、治療戦略の一つとして欠損酵素を細胞内ライソゾームに補うことが可能なことが *in vitro* で示されたが、細胞内への効率的な取り込みにはマンノース 6 リン酸受容体（M6PR）への結合が必要であり、ERT を実際に MPS に適用するには、この結合を可能にする特定の糖鎖を含んだ遺伝子組換え酵素の大量生産が必要であった。そのため、1990 年代初期に酵素遺伝子のクローニングによる遺伝子組換え酵素の生産が可能になるのを待たねばならなかった。

1990 年代以降、MPS I 型、II 型、VI 型及び VII 型の動物モデルを用いた ERT の研究より、全身の多数の組織のライソゾームへ酵素を送達できること、それによって GAG の蓄積を減らし臨床アウトカムを改善しうることが明らかになってきた。また、尿中 GAG（uGAG）の減少が、組織の GAG 蓄積の減少及び病理所見の改善と関連することが動物モデルで示された。慢性的で不可逆性の組織損傷が生じる前の、出生後ごく早い段階で ERT を開始した場合、骨、他の結合組織、軟部組織及び中枢神経系の形成異常を抑制する効果があることが MPS の動物モデルにおいて示唆された（Vogler et al. 2005）。動物モデルにおける初期の研究から 30 年の間に、MPS I 型［アウドラザイム®（ラロニダーゼ）］、MPS VI 型［ナグラザイム®（ガルスルファーゼ）］、MPS II 型［エラプレース®（イデュルスルファーゼ）］及び MPS IVA 型［ビミジム®（エロスルファーゼ アルファ）］に対する酵素製剤が開発に成功し承認された。

MPS VII 型に対する ERT の開発は、動物モデルでは成功し、技術的には 1990 年代に可能であったが、本疾患が極めて稀な上に患者によって臨床像がかなり異なることもあり、臨床開発は思うように進んでいなかった。こうした課題により、典型的な開発戦略及び既存の臨床試験デザインによる医薬品開発は困難であり、開発を成功させるための新しいアプローチが必要であった。近年、新しい研究デザインや分析法によって ERT の開発に進歩がみられ、MPS VII 型に対する臨床開発が実現可能となった。取り込み効率が高く、ヒトへの使用に適した遺伝子組換えヒト β-グルクロニダーゼ（rhGUS）である UX003 が Ultragenyx 社により GMP 下で生産された。この rhGUS は、多数の組織への広範な分布を示し、MPS VII 型モデルマウスで過去に報告されていた酵素による強力な作用を再現し、GAG 蓄積を大幅に減少させることが組織学的に実証された。

動物における安全性、用量及び分布のデータに基づき、第 I/II 相臨床試験（UX003-CL201）を実施した。この試験により、適切な用量設定根拠が確立されたとともに、他の既承認 ERT と同様に UX003 による顕著な uGAG 減少効果が示された。この用量を用いて、特徴的な試験デザインの第 III 相開始時盲検化試験（UX003-CL301）を実施した。同試験では、臨床症状が複雑かつ多様で病状の進行した被験者が大部分を占める集団において、他の ERT と同程度又はそれ以上の uGAG 排泄量減少を示し、疾患の臨床症状に関しても有意義な効果が検証された。早期アクセス制度を利用した患者、及び幼児を対象とした UX003-CL203 試験に組み入れられた被験者では、

MPS I型及びMPS VI型の早期治療例で報告されているように（Laraway et al. 2013, Wraith et al. 2004, McGill et al. 2010）、早期の ERT による治療介入で疾患進行を遅延、場合によっては進展を抑制することが期待された。

これまでの臨床開発プログラム全体での結果を総括すると、MPS VII 型における UX003 のベネフィット・リスクプロファイルは良好であり、投与を受けたすべての被験者で、ベースライン値から 50%以上の顕著な uGAG 減少が急速かつ持続的に認められた。また、大部分の被験者において、ベースライン時に機能障害又は機能喪失が認められた身体機能の 1 つ以上で、UX003 投与による臨床効果が示されている。適切に抗ヒスタミン薬の前投薬を行い、投与速度を段階的に上げ、患者の慎重なモニタリングを行った結果、重要な安全性上の懸念は認められなかった。過敏症反応を発現した被験者では、投与継続による過敏症の再発は観察されず、有害事象（AE）による投与中止例はなかった。約半数の被験者において抗薬物抗体の産生が認められたが、抗体価は UX003 曝露期間が長期になるに伴い概ね低下し、免疫原性に関連した有効性の低下又は過敏症の増加は認められなかった。

したがって、MPS の治療薬として開発された 5 番目の ERT である UX003 は、既承認の MPS 治療薬と同様の安全性及び有効性を有することが MPS VII 型患者において示された。

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　MPS における酵素補充療法の先例

UX003 は、薬効分類としては酵素補充療法（ERT）に属する。MPS に対する ERT の開発は約 50 年前に開始された。その当時、MPS を含むライソゾーム病においては、原因となる欠損酵素を細胞に補充することによりライソゾームによる正常な分解作用を回復できるという理論が治療戦略の一つとして提唱されていた。適切に標的細胞に取り込まれる遺伝子組換えヒト酵素の生産、動物モデルにおける治療戦略の検証、さらに GAG の減少及び患者アウトカムの改善を示した臨床試験の成功など、数十年にわたる非臨床及び臨床研究を経て、現在、MPS I 型、MPS II 型、MPS IVA 型及び MPS VI 型に対して安全かつ有効な ERT が承認されている（表 2.5.1.1.1）。UX003 は MPS の治療薬として開発された 5 番目の ERT であり、他の MPS に対する既承認薬と同様の安全性及び有効性を MPS VII 型患者において示している。

表 2.5.1.1.1　MPS における酵素補充療法の科学的根拠

科学的発見	重要な知見	意義	適用可能性
酵素の欠損	MPS の各病型で特定のライソゾーム酵素が欠損している	ライソゾームにおける基質蓄積は多数の器官系に不均一で進行性の組織障害をもたらす	酵素の欠損により結合組織を含む多くの組織に慢性進行性の変化が生じる
酵素補充の機序	マンノース 6 リン酸受容体（M6PR）を介した取り込みにより、ライソゾーム酵素を補充可能なことが *in vitro* で示された	高親和性の受容体を介したエンドサイトーシスにより、酵素の全身的な取り込みが可能と考えられる	ナノモル濃度域で高親和性が認められた[a]ことから、酵素取り込みのために受容体を飽和させるレベルの送達が可能と考えられる
MPS 動物モデルにおける ERT の有効性	酵素の送達及び GAG 蓄積の減少が尿及び多様な組織で確認された	酵素の *in vivo* 組織内取り込み及び GAG 蓄積の減少が示され、ヒトにおいても相応の臨床的有効性を達成できると期待される	GMP 下での生産が可能になった後、取り込み効率が高い酵素の ERT としての可能性を検討する
ヒトにおける ERT の良好な PK/PD 関係	0.5～2.0 mg/kg の酵素投与で、通常の飽和濃度の数倍の水準となり、uGAG の 50%を超える低下とともに肝／脾臓サイズが減少した	ヒトにおいて、酵素は飽和濃度で有効に取り込まれ、ライソゾーム内の基質を減少させる	酵素を飽和濃度まで上げることにより、動物モデルで ERT の有効性が示されたのと同様、多くの組織に酵素を送達し、GAG 蓄積を低減する効果が得られる
ヒトにおける ERT の安全性及び有効性	第 I/II 相及び第 III 相試験より、MPS I、II、IVA 及び VI 型における臨床的ベネフィットが示された	GAG 蓄積の十分な減少は臨床的機能を改善させる	同程度の蓄積減少を達成できれば、臨床的ベネフィットが期待できる
早期治療介入の有効性	MPS 動物モデルを用いた試験及びヒトの同胞を対象とした事例研究により、治療介入を早期に行うと臨床アウトカムが大幅に改善されることが示された	MPS は慢性進行性の疾患であり、不可逆的な変化をもたらすが、早い段階で投与を開始すれば疾患による障害を軽減ないし防止することができる	当局による承認は、比較的進行した被験者における治療成績に基づいているが、最大限のベネフィットを得るために、早期（1 歳未満）の投与開始を目指すべきである
長期間の投与安全性及び有効性	MPS I、II 及び VI 型におけるデータでは、長期にわたり有効性が持続し、新たな安全性の問題は発生せず、抗体価は低下する傾向にあった	長期間の投与において有効性は維持され、また患者が酵素製剤に対して寛容化する（抗体価が減少する）ことから、安全性プロファイルは時間とともに向上する可能性がある	MPS VII 型に対する ERT も同様に、長期的なベネフィット及び安全性をもたらすと予想される

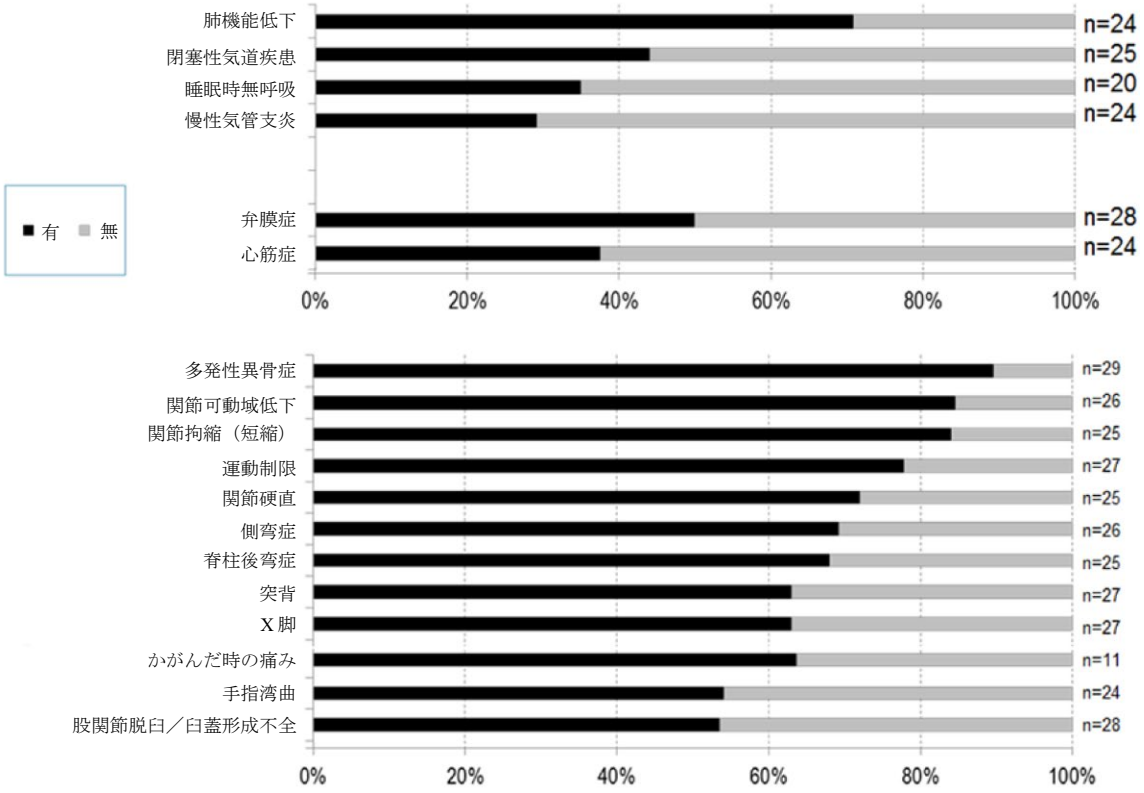
[a] Kakkis et al. 1994

2.5.1.2　MPS VII 型の希少性及び症状の不均一性

MPS は、デルマタン硫酸（DS）、コンドロイチン硫酸（CS）、ヘパラン硫酸（HS）、ケラタン硫酸（KS）など、GAG と総称される複合糖質の段階的分解に関与する酵素の 1 つが欠損しているために生じる遺伝性ライソゾーム病の 1 つである。1 つのライソゾーム酵素の欠損がどの代謝段階を障害するかによって、1 種類又は複数種類の GAG がライソゾーム内に蓄積する。

MPS VII 型（スライ症候群）は、極めて稀な、生命を脅かす進行性かつ衰弱性のライソゾーム病であり、MPS の中でも特に発症頻度の低いものの 1 つである［推定有病率は 100 万人当たり 1 人未満（Orphanet 2019）］。MPS VII 型患者では、β-グルクロニダーゼ（GUS）という 1 つの酵素が欠損している。臨床症状は胎児水腫として出生時に認められることもあれば、青年期又は成人になってから骨変形などの所見として現れることもある。MPS VII 型の症状には、特異顔貌、肺障害、心血管合併症、肝脾腫、関節拘縮、低身長、認知障害、及び多発性異骨症と呼ばれる特徴的な骨変形など、他の MPS でも一般的に認められる症状を呈する。MPS VII 型患者におけるこれらの症状の有無、重症度及び経過は極めて多様である（図 2.5.1.2.1）。MPS VII 型患者の多くは、合併症が原因で 10 代又は若年の年齢で死亡する。胎児水腫のために出生後 1 年以内に死亡する例もある（Montano et al. 2016）。

図 2.5.1.2.1　MPS VII 型における症状の不均一性



Montano et al. 2016 より転載

2.5.1.3　MPS VII 型患者におけるアンメットメディカルニーズ

約 20 年およぶ非臨床研究で MPS VII 型動物モデルにおける ERT の効果が実証され、他の MPS のうち 4 つの病型に対して ERT 製剤が承認されているが、本邦において MPS VII 型患者に対し承認された治療法はない。現在の治療は通常、対症療法及び支持療法で構成される。幹細胞又

は骨髄移植は、これまで数例の MPS VII 型患者に実施されたことがある（Montano et al. 2016）。これは MPS VII 型患者に対しいくつかの側面で改善をもたらす可能性があるが、合併症発生率及び死亡率が高い上に、骨及び結合組織には効果が比較的乏しく、MPS VII 型の治療法として確立したものではない。したがって、ほぼすべての MPS VII 型患者には治療法が存在しない。

MPS VII 型に対する治療法の開発がこれまで進んでこなかった背景には、本疾患が極めて稀であり、かつ不均一な疾患特性であるため、従来の臨床試験デザインでは安全性及び有効性の評価を行うことができなかったことにある。従来の試験デザインの場合、MPS VII 型では現実的に集積不可能な症例数が必要であり、評価項目の設定も MPS VII 型では検討が困難なものとなる。そのため、UX003 の開発においては、動物モデルにおけるデータ、及び他の MPS で既承認の ERT から得られた知見を踏まえ、MPS VII 型における ERT 製剤の静脈内（IV）投与の安全性及び有効性をヒトで検討するのに最適な計画を立案する必要があった。

2.5.1.4　MPS VII 型における ERT 開発の科学的根拠

UX003 による ERT は、MPS VII 型の病態に対して根本的な作用を示すことから、この進行性疾患の患者に対して初となる治療選択肢を提供するべく開発された。MPS VII 型に特有の開発上の困難さはあるものの、欠損酵素及びそれがもたらす病態は、MPS の他の病型と類似している。これは、ERT が本疾患の治療薬となりうる可能性を強力に裏付けている。

各種の GAG は通常、特定のタンパク質と結合したプロテオグリカン複合体の形で産生及び分泌され、全身の組織で特異的かつ固有の機能を発揮する。各 GAG は、その正常な生理機能を発揮するために固有の組織分布パターンを示す。例えば、DS は結合組織及び多くの軟部組織に豊富に存在し、HS はこれより量は少ないもののすべての細胞の表面に存在する。タンパク質に結合したこれらの GAG は、再利用されるためにエンドサイトーシスを受け、タンパク質部分が分解され、残りの GAG 部分は通常、ライソゾーム内で分解される。MPS 患者では、一連の GAG 分解プロセスのうち、欠損酵素が関与する特定の段階で分解が妨げられるため、GAG の分解が完結しない。特定の GAG 分解経路に影響する 1 つの酵素が欠損していることで、病型ごとに様々な組織において種々の GAG が蓄積する。MPS の特徴の多くはすべての病型を通じて似ているが、各病型はそれぞれ異なる酵素の欠損によって起こるため、GAG の蓄積パターンも各病型ごとに異なる。

分解が途中で停止した GAG はライソゾーム内に蓄積し、蓄積が著しくなると、細胞を溶解して様々な組織の細胞外マトリックスに放出され、血中に拡散する。特に MPS 患者の尿細管では、尿細管細胞の破壊により高分子の GAG が尿中に放出される。尿中 GAG は主に尿細管細胞内への蓄積とその破壊に由来すると考えられているが、MPS VII 型では他の蓄積臓器の細胞に由来する小さな GAG 断片が濾過されて放出したものもある。複数の動物モデルのデータに基づくと、ERT による uGAG の減少は、全身の組織における ライソゾーム内基質蓄積の変化を反映しており、治療困難な組織における基質減少パターンを最もよく予測する（uGAG, 2017）。

ヒト GUS は、GAG の段階的分解の過程を触媒するライソゾーム加水分解酵素であり、GAG（HS、DS 及び CS）の非還元末端から β-D-グルクロン酸残基を加水分解する。ライソゾーム加水分解酵素の働きは糖鎖末端の残基を順に切断するにとどまる。また、ライソゾームの低 pH 環境でのみ活性を示すため、GUS の活性もライソゾーム内に限定される。ライソゾームでの GAG の分解には、GUS 以外のライソゾーム加水分解酵素も必要である。

ERT が効果を発揮するには、酵素のライソゾームへの送達及び取り込みが重要であるが、他の

ライソゾーム酵素と同様、GUS でもライソゾームへの送達が可能である。内因性の GUS 酵素は、その N-結合型マンノース 6 リン酸残基がマンノース 6 リン酸受容体（M6PR）に結合することにより、細胞内で認識されライソゾームに運ばれる。外因性の rhGUS 酵素は、細胞培養と *in vivo* の両方で、マンノース 6 リン酸残基を介して細胞表面のカチオン非依存性マンノース 6 リン酸受容体（CIM6PR）により細胞及び組織へ取り込まれる。CIM6PR による取り込みはすべての組織で起こるが、このことは rhGUS 酵素が効果を最大限発揮するために重要なことである（Sly et al. 2006）。また、一定の高マンノース型 N-結合型オリゴ糖に末端マンノース残基があることで、酵素はマンノース受容体（MR）を介しても取り込まれる。MR を介したクリアランスは、主として脾臓や肝臓のクッパー細胞及び循環血漿中のマクロファージを含む細網内皮系の細胞の働きで生じると考えられる（Sly et al. 2006）。両タイプの取り込みはどちらも治療上有利に働き、rhGUS を含め投与されたライソゾーム酵素の組織分布及び血中からのクリアランスには両認識シグナルが重要である。rhGUS 製剤である UX003 は、取り込み効率の高い M6P が含まれた糖鎖を有すること、またシアル酸含量が改善されたことにより、血中での安定性が増し、重要組織への分布効率が高められている（UX003-PC005）。

MPS VII 型マウスモデルを用いた既報研究では、ERT として投与した遺伝子組換え GUS 酵素が多くの組織に分布し、投与期間を通じて GAG のライソゾーム内蓄積を有意に減少させた、もしくは蓄積を防止したことが示されている（O'Connor et al. 1998, Sands et al. 1994, Sands et al. 1997, Sands et al. 2001, Vogler et al. 1996, Vogler et al. 2005）。rhGUS の生体内分布は、脳、肝臓、脾臓、心臓、腎臓、骨、肺など、MPS VII 型において障害される多数の組織で観察されている（Vogler et al. 2005, Grubb et al. 2008, Sly et al. 2006）。

ERT による GAG のライソゾーム内蓄積の減少に伴って、骨発生、成長、認知能力、聴覚、免疫機能及び生存率に対して劇的な改善がみられるなど、有意義な病理学的改善及び臨床的ベネフィットが長期間認められた（Sands et al. 1997, Sands et al. 2001, Vogler et al. 1996）。また、MPS VII 型マウスに高用量の rhGUS を投与した場合、血液脳関門の通過を含め広範囲への酵素送達が認められ、これに伴い脳を含むほぼすべての組織でライソゾーム内 GAG 蓄積が減少した（Vogler et al. 2005）。酵素濃度の増加とそれに伴うライソゾーム内基質蓄積の減少は、用量及び投与期間の両方と関連していた（Vogler et al. 2005）。

ライソゾーム内基質蓄積よる組織異常の減少と uGAG 濃度の減少との比例的関係を確かめるために、免疫寛容 MPS VII 型マウス（不活性ヒト GUS タンパク質を遺伝子導入により発現させて免疫寛容を誘発したマウス）を用いた試験を実施した（UX003-PC001 試験）。8 週間の UX003 静脈内（IV）投与により、疾患特異的バイオマーカーの低下が血清及び尿で示され、これに伴い組織学的評価を行った種々の組織において細胞質空胞形成の比例的な減少が認められた。UX003 は最高試験用量の 20 mg/kg でも良好な忍容性を示したが、これは臨床での最高用量であり申請用量でもある 4 mg/kg に比べて、5 倍高い用量である。

同試験では、1～4 mg/kg の用量範囲での UX003 の投与が、最大限又は最大限に近い GAG 減少をほぼすべての組織においてもたらした。これらのデータから、1～4 mg/kg の UX003 を臨床試験において用いることが支持された。

2.5.1.5　臨床開発計画

UX003 の臨床開発計画は、潜在的に臨床試験への参加が可能なすべての患者に治療の機会を提供すると同時に、参加可能な限られた数の患者から、最大限の安全性及び有効性の情報を効率よく得られるようにデザインされた。MPS VII 型に対する臨床プログラムは、MPS における 4

つの既承認 ERT から得られた知見を踏まえたうえで、次の要素を含めたものとした。

1. 細胞内取り込み及び組織での飽和を達成するための至適用量を決定する（UX003-CL201 試験）
2. ライソゾーム内基質蓄積に対して十分な効果が得られることを、尿中 GAG 排泄量の変化及び組織内蓄積の評価（肝臓及び脾臓サイズ）に基づいて評価する
3. 不可逆的な障害を有する患者も含め、病像及び重症度が様々である参加可能な患者を対象とし、厳密に管理された試験（UX003-CL301 試験）において臨床上のベネフィットを評価する
4. 極めて若い患者における早期投与の効果及び安全性を評価する（UX003-CL203 試験及び早期アクセス患者）

これらのアプローチから得られた海外臨床試験データは、UX003 が MPS VII 型患者に安全に投与できること、及び UX003 が uGAG 排泄量を有意に減少させ、MPS VII 型の種々の臨床症状（歩行、運動機能、肝腫大、疲労／活力低下、呼吸、心機能など）に関して臨床的意義のある改善をもたらすことを示唆しており、既承認の他の 4 つの MPS に対する ERT 製剤で認められたデータと類似していた。これらの結果を踏まえ、UX003 は MPS VII 型に対する ERT 製剤として、2017 年 11 月に米国で、2018 年 8 月に欧州でそれぞれ承認された。

本邦においては、日本先天代謝異常学会及びムコ多糖症患者家族の会から、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議に対して本剤の開発要望書が提出され、当該小児ワーキンググループにおいて「医療上の必要性に係る基準」である「適応疾病の重篤性（病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患）」並びに「医療上の有用性（既存の療法が国内にない）」に該当すると判断された。2018 年 7 月に開催された第 35 回検討会議に報告された結果、医療上の必要性が高いという評価を得た。その後、本剤は開発企業の募集を行った医薬品のリストに掲載され、これを受けてアミカス・セラピューティクス株式会社は 2019 年 1 月に本剤の開発意思の申し出を行った。また、国内 MPS VII 型患者に対する UX003 の早期開発・早期承認が切望されていることを踏まえ、大阪市立大学医学部附属病院において医師主導治験の準備が行われ、2019 年 1 月より国内臨床試験が開始された。

MPS VII 型患者を対象とした UX003 の臨床開発プログラム、及び本邦での承認申請における評価資料／参考資料の別を表 2.5.1.5.1 に示す。なお、本邦における UX003 の予定される効能・効果は「ムコ多糖症 VII 型」である。

表 2.5.1.5.1　MPS VII 型 臨床開発計画

研究の識別子（海外/国内）	開発の相	資料の分類	目的	被験者数	投与期間	状況
UX003-CL201 用量設定試験 （海外）	1/2	評価資料	• 安全性及び PK の評価 • 用量の決定 • 予備的な有効性	3	118-132 週間	終了 最終 CSR
UX003-CL301 安全性及び有効性を評価する開始時盲検化検証試験 （海外）	3	評価資料	• uGAG 減少効果 • MDRI 及び他の評価項目による臨床的有効性 • 安全性	12	48 週間	終了 最終 CSR
UX003-CL203 5 歳未満の患者における安全性及び有効性の検討 （海外）	2	評価資料	• 若年患者における安全性 • uGAG 減少／臨床効果	8	44-136 週間	終了 最終 CSR
UX003-CL202 長期継続投与試験 （海外）	3	評価資料	• 長期安全性 • 長期有効性	10	2-147 週間（UX003-CL301 試験との通算：51-187 週間）	終了 最終 CSR
SDG001 日本人患者における安全性及び有効性の検討 （国内）	2	評価資料	• 安全性 • 有効性 • PK 評価	3	52 週間	終了 最終 CSR
早期アクセス患者 人道的使用／指定患者プログラム （海外）	NA	参考資料	• 重大なニーズ及び治験に参加できない患者のための早期アクセス • 胎児水腫の治療	5	無期限	医師サマリー／eIND 年次報告書
UX003-CL001 uGAG 及び臨床アウトカムを評価する後方視的研究 （海外）	NA	参考資料	• MPS に対する他の ERT 薬について uGAG と臨床エンドポイントとの関係を明らかにする	50	NA	終了 最終報告書
UX003-CL002 MPS VII 型の機能状態への影響の評価 （海外）	NA	参考資料	• 個別の臨床効果（ICR）を UX003-CL301 試験の評価項目とする選択を裏付ける	10	NA	終了 最終報告書

2.5.1.6　規制当局との協議

本製造販売承認申請で提示する UX003 の臨床、非臨床及び CMC 開発プログラムは、米国食品医薬品局（FDA）、欧州医薬品庁（EMA）及び英国医薬品医療製品規制庁（MHRA）から受けたガイダンスを踏まえて策定された。また、本邦における国内医師主導臨床試験の実施にあたり、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）との対面助言が実施された。これらの内容を以下の項に要約する。また、各国・地域の規制当局との協議の一覧を、第 2.5.7 項（付録）の

付録 1 の表に、国／地域ごとの年代順で要約する。

実施済み及び実施中の臨床試験は、ヘルシンキ宣言の原則、日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）の医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）ガイドライン、現行の FDA 規則、欧州連合（EU）臨床試験指令（2001/20/EC）並びに各地域の倫理的要件及び規制要件を遵守している。

医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）に準拠した非臨床試験を、米国 FDA GLP 規則（21 CFR Part 58）に従い、かつ欧州共同体各国の規制当局［経済協力開発機構（OECD）GLP 原則（ENV/MC/CHEM (98) 17）］及び日本の規制当局からも受け入れ可能な形で実施した。

UX003 の原薬及び製剤を製造するすべての段階で、現行の医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準（cGMP）を適用した。

2.5.1.6.1　米国規制当局

2.5.1.6.1.1　オーファンドラッグ指定

遺伝子組換えヒト β-グルクロニダーゼ（rhGUS）は、MPS VII 型の治療を適応として、米国におけるオーファンドラッグ指定（ODD）を受けた（ODD#11-3598、2012 年 2 月 16 日付）。（出典：FDA ODD 認定通知、2012 年 2 月 16 日付）

2.5.1.6.1.2　ファストトラック指定

MPS VII 型に対する酵素補充療法としての開発について、UX003 は 2015 年 7 月 15 日にファストトラック指定を受けた。（IND 123788、FDA Ref ID：3792773、2015 年 7 月 15 日付）

2.5.1.6.1.3　マイルストン・ミーティング

1. [redacted]
2. [redacted]
3. [redacted]
4. 2016 年 8 月 24 日、CMC に関する生物学的製剤承認申請（BLA）前のテレビ会議を行い、UX003 の BLA の CMC パッケージについて協議した。（IND 123788、FDA Ref ID 3974460、2016 年 8 月 19 日付；及び FDA Ref ID 3983110、2016 年 9 月 8 日付）

5. 2016 年 10 月 5 日、臨床／非臨床に関する Pre-BLA ミーティングを行い、UX003 の BLA の臨床／非臨床パッケージ、その他の薬事関連事項について協議した。（IND 123788、FDA Ref ID 3998956、2016 年 10 月 14 日付）

[redacted]

2.5.1.6.2　欧州規制当局

2.5.1.6.2.1　オーファンドラッグ指定

遺伝子組換えヒト β-グルクロニダーゼ（rhGUS）は、MPS VII 型の治療を適応として、EU における ODD を受けた（ODD# EU/3/12/973、2012 年 3 月 21 日付）。この ODD はその後、2016 年 9 月 26 日に申請者に移転された（出典：ODD の Ultragenyx Germany GmbH への移転を確認する EC 決定通知、2016 年 9 月 26 日）。

2.5.1.6.2.2　試験計画に対する助言（Protocol Assistance）

[redacted]UX003 の非臨床及び臨床開発について Protocol Assistance の手続きを通じて 2012 年に科学的助言を受けた（Procedure No. EMEA/H/SA/2342/1/2012/SME/III、[redacted]2012 年 6 月 21 日付）。[redacted]

Ultragenyx 社は、品質に関する科学的助言を、Protocol Assistance の手続きを通じて 2016 年に受けた。[redacted]

（Procedure No. EMEA/H/SA/2342/2/2016/SME/I、[redacted]2016 年 4 月 1 日付）。[redacted]

2.5.1.6.2.3　[redacted]

[redacted]

2.5.1.6.2.4　欧州小児臨床試験計画（PIP）

出生時から 18 歳に至るまでの小児 MPS VII 型患者の UX003 による治療について、PIP に対する意見（EMA/PDCO/590871/2013）及び合意決定（P/0151/2014）が、それぞれ EMA/PDCO 及び EMA により 2014 年 4 月 25 日及び 2014 年 6 月 13 日に、Ultragenyx 社に対し発行された。PIP 合意決定には、[redacted]

その後、2016 年 4 月 1 日に、合意された PIP の改訂案を EMA/PDCO に提出した。合意された PIP の改訂案について、改訂案に対する意見（EMA/PDCO/270305/2016）及び改訂承認決定（P/0202/2016）が、それぞれ EMA/PDCO 及び EMA により 2016 年 6 月 24 日及び 2016 年 7 月 28 日に発行された。

[redacted]PIP コンプライアンスの[redacted]に EMA/PDCO へ提出した（Procedure No. EMEA-C1-001540-PIP01-13-M01）。PDCO はこの手続きを 2017 年 1 月 27 日に最終確定し、同日までに終了する予定の PIP に含まれるすべての試験についてコンプライアンスを確認した。[redacted]

2.5.1.6.3 英国規制当局

[redacted]

2.5.1.6.4 日本の規制当局

本邦での医師主導治験の実施にあたり、[redacted] PMDA との対面助言が実施された[redacted]。本対面助言において、臨床試験では、[redacted]試験を計画・実施することが合意された。評価指標については、[redacted] PMDA 見解が示され、相談者は了解した。

なお、本剤は 2020 年 2 月 28 日開催の薬事・食品衛生審議会 医薬品第一部会において、希少疾病用医薬品の指定の 3 要件を満たしていることから、希少疾病用医薬品として指定することを可とされた。

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

UX003（遺伝子組換えヒト β-グルクロニダーゼ、rhGUS）製剤は、リン酸／ヒスチジン等張緩衝液で 2 mg/mL の濃度に調製した点滴静注用の無菌濃縮溶液であり［pH 6.0 製剤（第 2.7.1 項の表 2.7.1.1.1）］、以前は［pH ■ 製剤（第 2.7.1 項の表 2.7.1.1.2）］。この UX003 の濃度は、臨床現場で妥当な薬液量で IV 投与ができるように、また、効率的に投与可能となるように選択された。

UX003 の臨床試験では両方の製剤が使用された（UX003-CL201、UX003-CL301 及び UX003-CL203 では両製剤、UX003-CL202 及び SDG001 試験では pH 6.0 製剤のみ）。いずれの製剤でも rhGUS は安定であるが、最適な長期安定性を得るため、当初の pH ■ 製剤を pH 6.0 製剤に変更した。生化学的性能に差はみられなかった。

UX003 の生物薬剤学試験は実施しなかった。UX003 は MPS VII 型に対する酵素補充療法薬として静脈内投与されるため、そのバイオアベイラビリティ（BA）は 100%になると考えられる。したがって、相対的 BA の評価は不要である。また、本製造販売承認申請を裏付けるのに対照製品又は製剤との比較は不要であるため、本申請において生物学的同等性（BE）試験は実施されなかった。

UX003 の臨床試験で用いた GAG、GUS、抗薬物抗体（ADA）及び中和抗体の生物学的分析法を、それぞれ第 2.7.1.1.1 項、第 2.7.1.1.2.1 項、第 2.7.1.1.2.2 項及び第 2.7.1.1.2.3 項に記述する。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1　UX003 の臨床薬物動態の要約

海外臨床試験（UX003-CL201、UX003-CL301、及び UX003-CL203 試験）の小児及び成人 MPS VII 型被験者計 23 例について、UX003 の薬物動態（PK）データを解析した（UX003 PK-PD 報告書；第 2.7.2 項）。また、国内臨床試験（SDG001）の小児及び成人 MPS VII 型被験者 3 例についても評価した。

UX003 を隔週（QOW）で反復静脈内投与したとき、明らかな全身性の蓄積は認められず、UX003 の血清 PK プロファイルは投与期間を通して類似していた。また、UX003 の体内動態は投与期間に依存しないことが示唆された。概して、血清中 UX003 濃度は点滴静注開始から時間とともに上昇し、投与終了時（投与開始後 4 時間）前後に最高濃度（C_{max}）に到達した。その後は、多次指数関数的な低下を示し、典型的な終末相消失半減期（$t_{1/2}$）は約 2.5 時間であった。UX003 の典型的な血清クリアランス（CL）値は約 0.07 L/hr/kg であり、MPS I 型におけるラロニダーゼ、MPS II 型におけるイデュルスルファーゼ、MPS VI 型におけるガルスルファーゼなど、MPS の他の病型に対する ERT で報告された値と同程度であった（Aldurazyme® 2013、Elaprase® 2013、Naglazyme® 2013）。定常状態における見かけの分布容積（V_{ss}）も、UX003 の典型的な値は約 0.23 L/kg であり、他の MPS に対する ERT と類似した値を示した。このことから、UX003 の分布はほぼ細胞外液に収まり、血管外分布は限定的であることが示唆された。

全身（体重による標準化なし）CL 及び V_{ss} 値は、体重の増加に対して線形的比例関係より小さい割合で増加し、相対成長率（allometric scaling）を踏まえて全被験者のデータを統合した CL 及び V_{ss} の推定値はそれぞれ 0.33 及び 0.36 であった。グラフを用いた解析により、体重がおよそ 40 kg より少ない被験者では、体重の比例に伴う全身 CL の増加は、体重比を考慮した時より顕著に小さくなることが明らかとなった。その理由として、低年齢の被験者ほど組織の活動性が高く、酵素が速く取り込まれるという可能性が想定されたが、酵素送達全体への実質的な影響はないと考えられる。すなわち、年齢にかかわらず、飽和濃度を大きく超過する濃度が点滴静注中に得られたことから、CL 値の高低を問わず、いずれの年齢においても 4 mg/kg の投与で効率的な酵素取り込みが得られるものと考えられた。

UX003 の組織内取り込みにおける飽和、用量、PK と有効性への影響の関係を探索的に検討するために、探索的な曝露―反応解析を実施した。この曝露―反応性の比較では、被験者ごとの血清 UX003 曝露量との関係はフラットであり、標的組織において UX003 の細胞内取り込みが試験用量で飽和している可能性が示唆された。観察されたデータによれば、UX003 の用量反応曲線は 4 mg/kg QOW 投与でプラトー域に到達していると考えられ、さらに高い用量を投与しても有効性の上乗せはないものと想定される。また、PK（曝露）と薬力学的反応（PD）との明らかな相関がみられなかったことから、個々の MPS VII 型患者の体重（又は年齢）により UX003 の用量を調整する必要はないと考えられる。

UX003 の PK に関して、明らかなな男女差及び人種差は認められなかった。共変量解析の結果、UX003 の体重で標準化した CL 及び V_{ss} 値は、男女間及び人種間で同程度にあった。

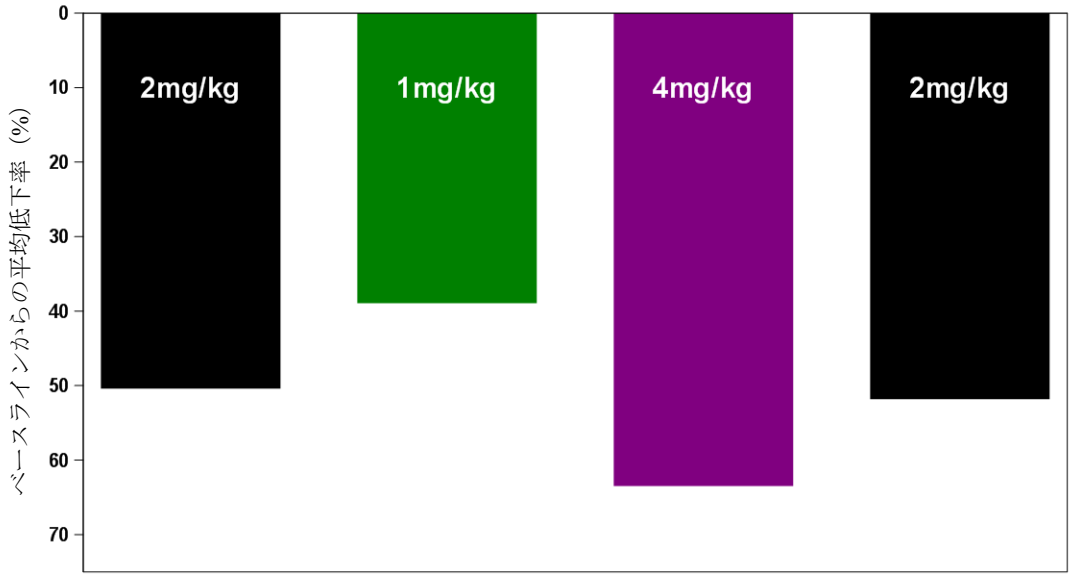
2.5.3.2　UX003 の臨床薬力学の要約

ヒトにおける UX003 の至適用量を検討するため、ヒトでは同じ用量でも急速静注するよりも長い時間をかけて投与する方が有効性が優れるという想定の下、MPS VII 型患者を対象とした UX003-CL201 試験の用量増減期間中に UX003 の 1、2 及び 4 mg/kg の隔週投与を評価した。その

結果、uGAG 排泄量の減少率は 4 mg/kg 投与で最も大きく、その平均減少率は約 60%減であり、一方で 2 mg/kg での減少率は約 50%であった（図 2.5.3.2.1）。

図 2.5.3.2.1　連続した各投与期の終了時における uGAG［デルマタン硫酸（LC-MS/MS-DS、A）及びコンドロイチン硫酸（LC-MS/MS-CS、B）］のベースラインからの平均変化率

A



B



出典：モジュール 2.7.3 図 2.7.3.2.2.2.3.1.1

注：　各投与期の終了時は用量を変更した最初の来院に相当する（14、22、30、38 週）。

また、強制用量増減期間中、用量を 4 mg/kg から 2 mg/kg に戻すと uGAG 減少率が小さくなった。これは、PD に用量反応性があり、2 mg/kg では uGAG 濃度の最大減少に到達していなかったことを示唆している。

2 mg/kg も有効な用量ではあるが、uGAG におけるこうした変化から、4 mg/kg の方がより適切な用量と判断できた。MPS の他の病型における ERT の臨床試験及び動物モデルでは、50%超の uGAG 減少が臨床的尺度に基づく実質的な有効性と関連しており、有効な用法用量と有効性の劣る用法用量とを uGAG の変化により区別することができた（uGAG, 2017）。UX003-CL201 試験で 3 例に 4 mg/kg を 8 週間、さらにその後の長期継続投与期を通して投与した結果、安全性の問題は認められなかった。用量増減期間のデータ、及び試験した 3 用量いずれにおいても認容可能な安全性プロファイルが観察されたことに基づき、第 III 相試験（UX003-CL301）及び以降の臨床試験の用量として 4 mg/kg QOW を選択した。

2.5.3.3 UX003 の免疫原性の要約

抗 UX003 中和抗体の存在、又は抗 UX003 抗体の総抗体価から、UX003 に対する比較的軽度な免疫応答が一部の被験者に認められたが、UX003 の血清 CL 又は $t_{1/2}$ に対する臨床的に重要な影響は認められなかった。したがって、ADA の発現によって MPS VII 型患者における UX003 の体内動態が大きく影響を受けることを示唆するデータは臨床試験では認められなかった。（第 2.7.2.4 項）

2.5.4　有効性の概括評価

2.5.4.1　臨床試験のデザイン及び被験者の特性

2.5.4.1.1　多施設共同無作為化プラセボ対照開始時盲検化シングルクロスオーバー第 III 相試験（ピボタル試験：UX003-CL301）

UX003-CL301 試験は、MPS VII 型患者 12 例を対象に UX003 の有効性及び安全性を評価した第 III 相臨床試験であった。

MPS の他の病型で ERT の有効性が示されていることから、本試験においても、UX003 が MPS VII 型被験者において、臨床的に許容できるベネフィット・リスクプロファイル、すなわち臨床上許容可能な安全性プロファイルのもとライソゾーム内基質蓄積の減少及び臨床機能の改善を達成できるものと予測された。UX003 の安全性及び有効性を実証するためには、一般的に非盲検デザインよりもプラセボ対照試験の方が、MPS VII 型のライソゾーム内基質蓄積及び臨床症状に対する治療効果について頑健な客観的データが得られると考えられるが、極めて稀で病態が複雑な MPS VII 型を対象とした場合には、効率的で実現可能な試験を計画することは困難と考えた。標準的なプラセボ対照無作為化並行群間比較試験では、[redacted]

このため、UX003 の第 III 相試験である UX003-CL301 試験は、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、開始時盲検化、シングルクロスオーバー試験としてデザインした。既承認 ERT から得られた広範な既存データ及び知見を踏まえ、少数の被験者で効率的かつ安全に試験を実施できるようにするために、試験デザインに多くの工夫を行った。この新しい試験デザインでは、プラセボを対照とすることで評価の客観性を保ちながら、すべての被験者で実薬投与時の有効性評価が可能となり、極めて稀でかつ生命を脅かす疾患における開発上の課題に対応できるようになり、「参加希望者全例」を対象とした試験の実施が可能になった。また、臨床的機能評価の尺度については、ベースライン時に評価不能であった項目の影響が小さい最小重要差（MID）の閾値を用いて複合ドメイン反応指数（MDRI）の解析を行うことで、被験者ごとに治療への反応を適切に評価することができた。

こうした試験デザイン上の工夫により、疾患病態の不均一性及び希少性に対応しつつ、臨床的ベネフィット及び安全性について頑健な評価が可能となった。本試験で取り入れた新規の試験デザイン要素は以下の通りである：（1）被験者内プラセボ対照シングルクロスオーバーデザイン（開始時盲検化）。このデザインでは、種々のプラセボ投与期間の後、最終的にはすべての被験者に UX003 が投与される。（2）MDRI による臨床的有効性の評価。（3）MPS の他病型において蓄積された臨床データに基づき、疾患過程を示す直接的な病態生理学的マーカーとして uGAG を測定する。（4）有害事象（AE）及び Infusion Associated Reaction（IAR）のパターンを明らかにするための、生理学的に同類の有害事象グループ（Adverse Physiology Related Group：APRG）に基づいた安全性報告。以上の試験デザインにより、非盲検の非比較試験よりも客観的に有効性及び安全性を評価できる小規模な無作為化試験が実現した。

欧州での主要評価項目（かつ、米国における副次評価項目）は、2012 年に EMA から受けた Protocol Assistance での協議を踏まえて、臨床的エビデンスの裏付けの下、UX003 投与開始 24 週後の uGAG のベースラインからの減少率［液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC-MS/MS）で測定した DS により評価］とした。米国では、[redacted]

[redacted]。そのため、MPS VII 型被験者における UX003 の有効性は、被験者ごとに臨床データの総合的評価に基づいて判定した。

重要な副次評価項目には、UX003 投与開始 24 週後について以下の項目が含まれた：MDRI［6 つの領域：6 分間歩行試験（6MWT）、努力肺活量（FVC）、肩関節屈曲、視力、Bruininks-Oseretsky 運動熟練度検査（BOT-2）の粗大運動機能及び微細運動機能］；並びに下記項目のベースラインからの変化：肺機能検査、6MWT 距離、肩関節屈曲及び伸展、視力、BOT-2 各項目のスコア、総疲労スコア［小児の生活の質に関する多次元疲労尺度（PedsQL 多次元疲労尺度）］、個々の被験者における臨床効果（ICR）（各被験者で最も影響が最も大きい単一の臨床的指標）、臨床的問題のスコア。本第 III 相試験で用いた評価の詳細を第 2.7.3.1.2.1 項に提示する。

2.5.4.1.1.1　MPS VII 型の症状の不均一性及び被験者の希少性を考慮した被験者登録（UX003-CL301）

12 例の被験者が登録され、48 週間の試験を完了した。12 例のうち、4 例が男性、8 例が女性であった。被験者の年齢は 8～25 歳（中央値 14.0 歳）であり、9 例が 18 歳未満であった。被験者の大半の人種は白人（75%）で、民族の 50%がヒスパニック系又はラテン系であった。4 例が試験参加のため[redacted]（1 例）、[redacted]（2 例）、[redacted]（1 例）から米国に移住した。

この疾患は希少であるため、被験者がすべての臨床評価を実施可能であること、又は一定レベルの疾患重症度を満たすことを保証するための選択基準を設定することはできなかった。したがって、臨床評価の実施可否や重症度に関する選択基準を設けていた他の MPS の第 III 相試験とは異なり、基本的に参加希望者全例を試験に登録する必要があった。そのため、被験者の病態はきわめて多様で、身体機能・認知機能の制限もさまざまであった。予想されたとおり、一部の被験者でベースライン時に測定不能な臨床的尺度がいくつかあった。以下にこれを列挙する：6MWT（3 例は全く歩行できず、大方の歩行試験を完了できたのは 7 例のみであった）、FVC（9 例が低年齢又は認知障害のために、この複雑な検査を実行できなかった）、BOT-2 微細運動（1 例が認知障害のために、微細運動の評価を実施できなかった）、BOT-2 粗大運動（1 例が認知障害、4 例が身体障害のために、粗大運動の評価を実施できなかった）、視力（5 例が視力表検査を理解できなかった）。試験デザイン及び解析計画は、予想される被験者集団の不均一性を考慮に入れたものであり、治療効果の評価におけるばらつきの影響に対処するために、開始時盲検化デザイン及び MDRI 評価を積極的に適用した。

2.5.4.1.2　第 I/II 相用量設定試験（UX003-CL201）

UX003-CL201 試験は、MPS VII 型患者 3 例において UX003 の安全性、用量、有効性及び PK を評価するための最初の試験である。至適用量決定のために、初期投与期間後に、3 つの異なる用量を評価する用量増減期間を設けた。用量増減期間のデータ、及び検討した 3 用量で同様の安全性プロファイルが同様であったことに基づき、第 III 相試験（UX003-CL301）及び以降すべての臨床試験の用量として 4 mg/kg QOW を選択した。

本試験の主要目的は、UX003 の有効性を uGAG 排泄量の減少で評価すること、及び UX003 の安全性及び忍容性の評価であった。副次目的は、UX003 の至適用量の決定、及び UX003 が歩行能力、階段昇降能力、肺機能、成長速度及び肩関節可動域に及ぼす影響の検討であった。

臨床評価として、安全性、PK、PD 及び免疫原性の評価を、また有効性評価として 6MWT、3 分間階段昇段試験（3MSCT）、肺活量測定、BOT-2、身体計測、肩関節可動域、肝臓及び脾臓サイズ、心エコー、変化に関する医師の臨床全般印象（PGI-C）、MPS 健康評価質問票（HAQ）及び視力を、ベースライン時及び投与開始から試験終了までの種々の時点で評価した。

3 例の被験者が本試験に登録された。3 例の内訳は、2[redacted].1 歳のアジア人男性、[redacted].5 歳の白人男性、及び [redacted].4 歳の白人女性であった。確定診断時の年齢は [redacted]～[redacted] 歳であり、小児の被験者は新生児期に胎児水腫の既往歴があった。全例がすべての適格基準を満たし、3 例全例が試験を継続して長期継続投与期間に進み、人道的使用へ移行する前の 118 週、124 週、及び 132 週の最終来院まで本試験にて投与を受けた。

2.5.4.1.3　5 歳未満を対象とした第 II 相試験（UX003-CL203）

本試験は、UX003-CL301 試験（5 歳以上が対象）への参加に不適格となる、5 歳未満の MPS VII 型患者から追加的な安全性及び有効性のデータを得るために実施した。

あらかじめ規定した主要評価項目は、48 週時点における uGAG 排泄量のベースラインからの平均変化率であった。

副次及び三次有効性評価項目には、発育状態、肝脾腫、臨床全般印象度（CGI）、心室心筋重量、肺機能、運動／機能発達が含まれた。

8 例がスクリーニングされ、8 例とも適格基準を満たしていたため、8 例全てが本試験に登録された。試験開始時の平均（SD）年齢は、3.25（1.2）歳だった（範囲：1.6-5.0 歳）。5 例の被験者は男性（62.5%）で、非ヒスパニック/ラテン系（50.0%）だった。3 例の被験者は乳幼児期に MPS VII 型と診断され、胎児水腫の既往歴があった。1 例の被験者は、42 週目の来院後に試験とは無関係の理由で治験実施施設以外の施設に移ることを決めたため、試験を中止した。他の 7 例すべての被験者は 48 週間の治療期間を完了した後、継続投与期間に移行し、さらに最大 88 週間試験を継続した。

2.5.4.1.4　長期継続投与試験（UX003-CL202 試験）

本試験は、UX003-CL301 試験に参加し当該試験の評価が完了したすべて被験者を対象に、UX003 長期投与時の安全性及び有効性を評価した非盲検継続投与試験である。長期投与時の有効性は、uGAG 排泄量の減少に基づき評価した。その他の有効性の評価として、UX003-CL301 試験でも実施した MDRI の評価等を実施した。

先行試験である UX003-CL301 試験を完了した 12 例全例が本試験に登録された。先行試験の組み入れタイミングに応じて、本試験参加前の UX003 曝露期間は異なっていた（24～48 週間）。被験者は先行試験の投与終了時来院（48 週時来院）から本試験の 0 週へ直接移行可能であったが、2 例の被験者では試験間の UX003-CL202 試験への参加の遅れに伴い移行に際して大きな時間的な差があった（両被験者ともに 61 週間）。12 例のうち、3 例は 144 週間の継続投与試験を完了し、8 例は 144 週経過前に市販のベストロニダーゼ アルファ（又は人道的使用）へと切り替えられた。1 例は UX003-CL202 試験での初回投与後、治験治療不遵守により UX003 投与を中止した。

2.5.4.1.5　国内医師主導試験（SDG001 試験）

本試験は日本人の MPS VII 型患者における UX003 の安全性、PK 及び有効性を評価する医師主導臨床試験である。本試験では有効性の主要評価指標として 24 週後までの uGAG の減少を評価

した。また、他の有効性評価指標として、発達、肝脾腫大、心機能、6 分間歩行試験・3 分間昇段試験、視力、及び呼吸機能を評価した。

3 例の日本人 MPS VII 型被験者が本試験に登録された。試験開始時の年齢及び性別は、[redacted] 歳男性、2[redacted] 歳男性及び 3[redacted] 歳女性であった。診断時期はそれぞれ、[redacted] 歳、2[redacted] 歳及び[redacted] 歳であった。いずれの被験者も、MPS VII 型に関連する複数の合併症状を有していた。

全症例が 50 週までの投与及び 52 週までの評価を完了した。3 例のうち 2 例（M[redacted] 及び M[redacted]）においては未投与はなく、50 週にわたりすべての投与来院にて UX003 投与を受け、52 週時評価を完了した。1 例（M[redacted]）は、42 週まではすべての投与来院にて UX003 投与を受けたものの、44 週以降は COVID-19 流行のため、感染リスクを懸念して被験者自身の意思により通院を中断し未投与となった。そのため、最終治験薬投与から最終評価時までに約 5 ヵ月の未投与期間があった。

2.5.4.2　有効性の結果の概括評価

MPS VII 型が病態として不均一な疾患であること、また UX003 開発プログラム内の試験デザインも多様であることから、以下の各項に提示する有効性の結果の概括評価では、試験間で評価項目が共通している部分については全試験を総合した結果を示したうえで、各試験個別の結果も示している。また、各国の早期アクセスプログラムの参加例から得られた結果の要約も提示した。

2.5.4.2.1　uGAG（DS 及び CS）の急速で顕著かつ持続的な減少

申請用法・用量である 4 mg/kg 隔週投与で UX003 を継続投与したとき、疾患の重症度、ベースライン時の uGAG 値又は抗体発現状況等の要因にかかわらず、すべての被験者で uGAG（DS）の 50%以上の減少が持続的に得られた（第 2.7.3.4 項参照）。多くの例で 60%以上の減少が達成され、これは他の MPS に対する ERT で認められたものと同等以上の減少に相当する。

uGAG 排泄量におけるこのレベルの減少は、GAG の組織内蓄積の大幅な減少を伴っており、有効性及び長期の臨床アウトカムの改善が見込まれるものである（uGAG, 2017）。MPS I 型及び VI 型の同胞症例における ERT の研究で認められたように、早い段階で治療を開始すれば、疾患による障害を軽減又は防止することで臨床転帰に大きな違いが得られる可能性がある。これらの研究では、早期の介入により、骨変形、心臓弁膜症や角膜混濁に対して顕著な効果が得られるなど、疾患の臨床的経過を変えられる可能性が示唆された（Laraway et al. 2013, Wraith et al. 2004, McGill et al. 2010）。同一の遺伝子変異を有し、uGAG 値が同程度に上昇している MPS I 型の同胞 3 例において、4 ヵ月齢から 6 歳までの異なる年齢で ERT が開始された場合、臨床症候、重症度及び疾患進行に関し、治療開始年齢に応じて異なる改善が観察された（Laraway et al. 2013）。3 例とも臨床的改善を示したが、治療開始が早いほど良好な臨床転帰が得られた。一番早く治療を開始した患児では、MPS I 型の徴候がほとんど現れず、正常な成長、顔貌及び心臓その他の臓器機能が認められた。

UX003 の臨床試験 4 試験における uGAG（DS）の結果を表 2.5.4.2.1.1 に要約した。また、UX003 投与時の uGAG の減少パターンとして、4 mg/kg を 12 例に投与した第 III 相試験（UX003-CL301 試験）及び 3 用量で uGAG 減少への効果を評価した用量設定試験（UX003-CL201 試験）における推移を図 2.5.4.2.1.1 に示す。

表 2.5.4.2.1.1　全臨床試験における uGAG（DS）排泄量のベースラインからの変化率

UX003-CL301 試験 UX003 投与 24 週時 （N=12） LS 平均値（SE）	**UX003-CL201 試験 30 週時（N=3） 平均値（SD）**	**UX003-CL203 試験 48 週時（N=8） LS 平均値（SE）**	**SDG001 試験 [b] 24 週時（N=3）**
-64.82 (2.468)	-63.49 (6.889)	-61.00 (6.409)	-80.15%, -67.7%, -52.66%
p <0.0001[a]	NA	p <0.0001[a]	NA

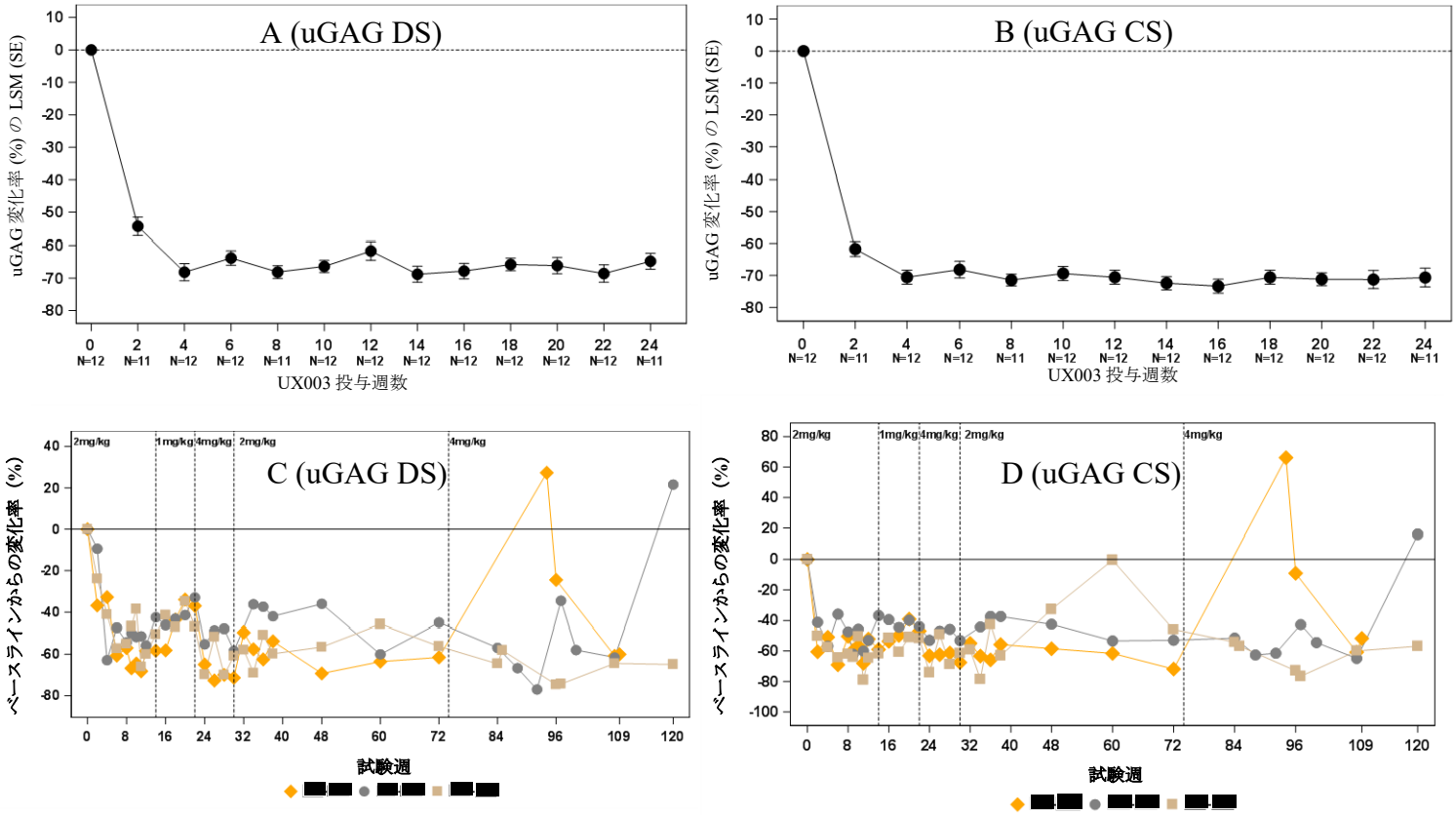
出典：第 2.7.3 項 表 2.7.3.4.2.1.1

UX003-CL202 試験に組み入れられた被験者は UX003-CL301 試験に組み入れられた被験者と同一であり、UX003 投与開始前値からの有効性評価は UX003-CL301 試験開始時との比較で行われた。そのため、本表には UX003-CL202 試験は含めていない。なお、UX003-CL202 試験の試験期間を通じて、UX003-CL301 試験で得られた uGAG DS の排泄量減少が持続した。

a　P 値は UX003 投与開始後の週数をカテゴリー変数とし、ベースライン値を含む一般化推定方程式（GEE）モデルから算出した。被験者内の共分散構造は交換可能と推定された。

b　SDG001 試験では症例数を勘案し平均値を算出しなかったため、被験者ごとの変化率を示す。

図 2.5.4.2.1.1　　UX003-CL301 試験（A、B）及び UX003-CL201 試験（C、D）における uGAG（DS 及び CS）の減少



UX003 の各投与時点における uGAG DS（A）及び CS（B）排泄量のベースラインからの変化率（LC-MS/MS、GEE による）（出典：UX003-CL301 CSR 図 14.2.1.1 及び 14.2.12.1）

各被験者の uGAG DS（C）及び CS（D）排泄量（LC-MS/MS）の 0 週（ベースライン）から 120 週までの変化率（出典：UX003-CL201 CSR 図 14.2.1.1 及び 14.2.1.2）

C 及び D の注：被験者 [redacted] は 118 週まで投与を受けたが、86 週に不完全な投与（2.5%完了）があり、88、90 及び 92 週は投与を受けなかった。被験者 [redacted] は 132 週まで投与を受けたが、74、96、118 及び 122 週は投与を受けなかった。被験者 [redacted] は 124 週まで投与を受けたが、112 及び 116 週は投与を受けなかった。（UX003-CL201 CSR 一覧表 16.2.5.1 及び一覧表 16.2.5.3）

UX003-CL203 試験でも、uGAG（DS）濃度は 4 週までに速やかに減少し、すべての被験者が 48 週間の治療期間中に uGAG が 50%以上減少した（第 2.7.3.2.3 項）。48 週以降の継続投与期間に移行した被験者では、uGAG がさらに減少し、最長 132 週まで持続的な有効性が認められた。

SDG001 試験では、UX003 投与開始後より、全例で uGAG DS 排出量減少が速やかに認められ、4 週時点では概ね 50%の減少を示し、その減少傾向は 24 週まで継続していた。24 週時点では 3 例とも 50%以上の uGAG DS の減少が認められた。24 週以降の uGAG 排泄量は、50 週まで隔週投与を継続した 2 例（M[redacted]、M[redacted]）では 52 週時点の評価で uGAG DS の 50%以上の減少を示し、UX003 の持続的な効果が確認された。COVID-19 流行のため感染リスクを懸念して被験者自身の意思により通院を中断した 1 例（M[redacted]）では、隔週投与を継続できていた 36 週時までは uGAG の持続的低下が確認されたものの、約 5 か月の未投与後の評価となった最終評価時の uGAG DS 排泄量は 36 週時に比べ増加が認められた。治験薬投与中断により uGAG 値が上昇したことから、UX003 の継続投与が uGAG 減少の維持に重要であることが示唆された（第 2.7.3.2.5 項）。

UX003-CL201 試験では、継続投与期間中に未投薬があった際に、uGAG が UX003 投与前の水準まで増加した例があった（UX003-CL201 CSR 図 10.1.1.1）。この結果は、持続的な uGAG 減少は継続的な rhGUS 投与に依存していることを示している。

2.5.4.2.2　UX003-CL301 試験の重要な副次評価項目の要約

UX003-CL301 試験の重要な副次評価項目の結果を表 2.5.4.2.2.1 に要約する。

表 2.5.4.2.2.1　UX003-CL301 試験の重要な副次評価項目の要約

評価項目	結果 LS 平均値 (±SE) 又は算術平均値 (±SD)	P 値（検定法[c]）	結論
MDRI UX003 投与 24 週時点の治療効果	+0.5 (0.8) ドメイン（補完あり[a]） +0.6 (0.7) ドメイン（観測値、補完なし）	p =0.0527（t 検定） p=0.0116（t 検定）	プラスのドメインの数がマイナスのドメインを 3：1 の比率で上回り、治療の臨床的に重要なベネフィットが示された
6MWT ベースラインから UX003 投与 24 週時までの変化	変化量：20.8 m (16.75 m)	p=0.2137（GEE）	プラセボから UX003 へクロスオーバー後の反応パターンは、概ね一貫して良好な治療効果を示した
改変 MDRI UX003 投与 24 週時の疲労を含めた事後解析	+0.8 (1.14) ドメイン（補完あり[a]） +0.8 (0.94) ドメイン（観測値、補完なし）	p=0.0433（t 検定） p=0.0105（t 検定）	疲労を含めた改変 MDRI 解析により、プラスのドメインがマイナスのドメインに比べて増加し、UX003 投与の更なる臨床的意義が裏付けられた
総合疲労スコア ベースラインから UX003 投与 24 週時までの変化	+3.4 (2.64)	p=0.1953 (GEE)	完了者[b]12 例中、MID 基準である総合スコアで 10 以上の増加を満たした例数は、24 週時点で 4 例（33.3%）であり、試験中のいずれかの時点で MID を満たしたのは 9 例（75%）であった
視力 ベースラインから UX003 投与 24 週時までの変化	左眼（裸眼視力）： 1.0 行 (0.63) 右眼（裸眼視力）： 0.9 行 (0.51)	p=0.1140 (GEE) p=0.0906 (GEE)	完了者[b]7 例のうち 1 例（14.3%）が、MID 基準である 3 行の改善（矯正視力[d]、両眼）を投与 24 週時に満たした
BOT-2 微細運動 ベースラインから UX003 投与 24 週時までの変化	精密性：-0.2 (0.23) 手指巧緻性：0.2 (0.21)	p=0.3528 (GEE) p=0.4094 (GEE)	手指及び手首の筋骨格変形（鷲手）が、微細運動の精密性及び手指巧緻性のスコアに影響したことが考えられる
BOT-2 粗大運動 ベースラインから UX003 投与 24 週時までの変化	平衡性：0.8 (0.46) ランニングスピード・敏捷性：0.2 (0.12)	p=0.0883 (GEE) p=0.1020 (GEE)	体幹及び下肢の変形が評価実施の妨げになったこと、また骨及び関節の疼痛が平衡性及びランニングスピード・敏捷性のスコアに影響を与えた可能性がある

出典：UX003-CL301 CSR 第 10.2 項

[a] MDRI のいずれかのドメインが UX003 投与 24 週時に欠測の場合（被験者[redacted]及び[redacted]）、UX003 投与 32 週のデータがあれば当該データを用いて補完した。当該ドメインが UX003 投与 32 週時も欠測の場合は、UX003 投与 16 週時のデータがあれば当該データを用いて補完した。

[b] 完了者は、UX003 投与期間中の 2 回以上の評価来院時に適切に検査を実施できた者と定義される。

[c] ベースライン値を共変量、UX003 投与開始後の週数をカテゴリー変数とする一般化推定方程式（GEE）モデルを用いて、ベースラインから UX003 投与 24 週までの変化量を解析した。被験者内の共分散構造は交換可能と推定された。

[d] 矯正視力の測定値が得られなかったときは、裸眼視力の測定値を用いた。

2.5.4.2.2.1　MDRI 解析により示された臨床的に重要なベネフィット

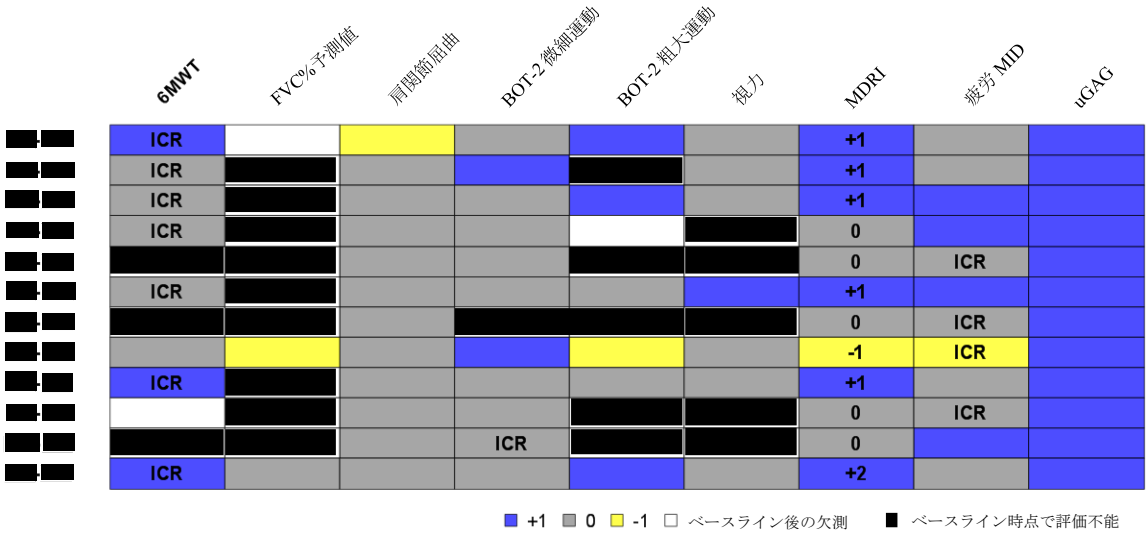
MDRI による評価で、UX003 投与 24 週時点の治療効果は良好であり、平均スコア（±SD）は +0.5 ドメイン（±0.8）であった（t 検定で p=0.0527、図 2.5.4.2.2.1.1）。12 例のうち 6 例は MDRI スコアが+1 以上であった。5 例ではスコアが 0 であり（変化がないことを示す）、MPS VII 型は進行性の疾患であるにもかかわらず、評価期間中の増悪を認めなかったことが示された。MDRI スコアが-1 となった 1 例（被験者[redacted]）では、UX003 投与 24 週の来院時（盲検は保持された状況での評価）に急性ウイルス性疾患が認められた。全体では、プラスのドメインの数がマ

イナスのドメインを 3：1 の比率で上回り、UX003 の治療による臨床的に重要なベネフィットが認められた。

本疾患の不均一な病態特性に加え、さまざまな身体的及び認知的制限があることから、必ずしもすべての被験者がすべての臨床評価を実施できるわけではないことが予想されていたが、実際に複数の被験者において評価不能となったドメインが少なくとも 1 つあった（例：FVC、6MWT、BOT-2 微細及び粗大運動、視力）。これにより、MDRI スコアの評価上の最大値は、ベースライン時に評価不能となったドメインの数（72 項目のうち 23 項目、32%）の分だけ減少した。

さらに、ほとんどの被験者ではベースライン時に目立った肩関節可動域制限を認めず、すべての被験者で少なくとも 110 度の可動域が認められていたため、肩関節屈曲などの一部のドメインではほとんど又は全く変化が認められなかった。これは、可動域の制限が臨床的問題となることが多い他の MPS の病型とは対照的である。関節障害について選択基準を設けなかった MPS I 型の第 III 相試験では、約半数の被験者においてベースライン時の肩関節屈曲可動域が 90 度未満であり、これらの可動域が 90 度未満の被験者のみが、関節拘縮の低減／可動性に関する有効性の実証に寄与していた（Wraith et al. 2004）。

図 2.5.4.2.2.1.1　　UX003 投与 24 週での MID 又は反応により判定される評価項目



uGAG= uGAG(LC-MS/MS-DS) 奏効例（50%以上減少）

出典：UX003-CL301 CSR 図 14.2.2.2.1 及び 14.2.2.2

ICR：個々の被験者における臨床効果

MDRI のいずれかのドメインが UX003 投与 24 週時に欠測の場合、UX003 投与 32 週時のデータがあればそれを用いて補完する。当該ドメインが UX003 投与 32 週時も欠測の場合は、UX003 投与 16 週時のデータがあればそれを用いる。欠測値は 0 としてカウントし、MDRI 総スコアを計算する。

uGAG 奏効例は、UX003 の投与開始後 24 週間に uGAG 排泄量がベースラインから 50%以上減少した被験者である。

ベースライン時点で評価不能：被験者が疾患や年齢・認知の問題によりベースライン来院時（UX003 投与前）に当該検査を実施できなかった場合と定義される。

欠測（ベースライン後）：ベースライン評価は受けたが、投与 24 週のドメインスコアが欠測となり、かつ補完できなかった場合

2.5.4.2.3 MDRI の事後解析によるランダム効果の検討

MDRI の結果の頑健性及びデータ補完の結果の影響を評価するため、UX003 投与 24 週時の MDRI に関する事後解析を、補完データに基づく一般化推定方程式（GEE）モデル、及び観測データ（投与 24 週のデータに対する補完なし）に基づく t 検定及び GEE モデルを用いて行った（UX003-CL301 CSR 第 10.2.1.2 項）。

補完データに基づく GEE モデルを用いた解析では、0.0233 という更に低い p 値が示された。これは、UX003 投与によるプラスの治療効果が投与 24 週時のみの評価に限定されたランダム効果ではないことを支持している。

観測データに基づく解析では、治療効果はより一層ポジティブであり、平均スコア（±SD）は+0.6（0.67）ドメイン（t 検定の p=0.0116）、GEE モデルによる LS 平均スコア（±SE）は+0.6 ドメイン（±0.18）（p=0.0016）であった。この事後解析の結果も、あらかじめ規定した解析である投与 24 週時の欠測ドメインを補完して t 検定を用いる解析と同様に、UX003 投与でプラスのドメインが上回っていることを示している。

2.5.4.2.3.1 MDRI のドメインに疲労を含めた事後解析

MDRI の当初の案は、軽度から重度の障害を有するさまざまな MPS VII 型被験者において評価できる重要な測定値として疲労を含んでいた。疲労は、これまで十分には研究されていないが、MPS の他の病型では高い割合で認められる（Hendriksz et al. 2016）。本試験の主たる MDRI 解析では、FDA との協議の結果、疲労を MDRI から除外した。疲労を含めた MDRI を評価するために、UX003 投与 24 週の改変 MDRI について別の事後解析を実施した（UX003-CL301 CSR 第 10.2.1.3 項）。その結果、投与 24 週時の欠測ドメインを補完した t 検定で、平均（SD）+0.8 ドメイン（±1.14；p=0.0433）の改善が認められた。観測データに基づく場合（補完なし）、平均（±SD）は+0.8（0.94）ドメイン（p=0.0105）、GEE モデルによる LS 平均（±SE）は+0.8（±0.26）ドメインであった（p=0.0013）。疲労を含めた改変 MDRI 解析において、疲労を含めない結果と比べてプラスのドメインが増加したことから、UX003 投与の臨床的意義がさらに裏付けられた。

2.5.4.2.3.2 総合疲労スコアの解析

UX003 投与 24 週時点で、PedsQL 多次元疲労尺度により測定した総合疲労スコアのベースラインからの変化の LS 平均（±SE）は 3.4（±2.64；p=0.1953）の改善であり、同様の変化が認知的疲労及び睡眠／休息時疲労のドメインでの LS 平均スコアでも認められた（UX003-CL301 CSR 第 10.2.7 項）。これらの平均変化量は全体としては統計的に有意ではなく、事前に定義された MID である 10 点以上の改善を示した被験者は 24 週時の評価で 4 例であったが、投与開始後のいずれかの時点でみると、12 例中 9 例が総合疲労スコアの MID を満たす改善が認められた。

2.5.4.2.3.3 個々の被験者レベルでの有効性の評価

MPS VII 型が患者集団全体としても本試験の被験者集団においても多様な症状及び重症度を呈することに鑑み、総合的な治療効果を個々の被験者レベルでも評価した。三次評価項目を含むすべての臨床評価データで得られた個々の所見を 3 つの主要な機能カテゴリー（移動性、疲労、微細運動能力及びセルフケア）に分類し、改善の有無を評価した。この機能評価ツールの結果と臨床ドメインの反応をグループ化することによって、個々の被験者において UX003 投与の結果もたらされた臨床的に重要で有意義のある改善について有用な情報を得ることが可能となった。ヒートマップ（UX003-CL301 CSR 第 10.4 項）を用いて、各被験者におけるプラセボ投与時と実

薬投与時の変化のパターン及び程度を視覚化した結果、4 例は移動性のカテゴリーで改善を示し、5 例は疲労のカテゴリーで改善を示し、3 例は微細運動能力及びセルフケアのカテゴリーで改善を示した。2 例は複数のカテゴリーで改善を示した。12 例中 2 例は、3 つのカテゴリーのいずれにおいても明らかな改善を示さなかった。

2.5.4.2.4　UX003-CL201 試験における有効性の概括評価

この第 I/II 相非盲検用量探索試験より、MPS VII 型患者に対する ERT として UX003 の臨床開発を進めることを支持する有効性のエビデンスが得られた。

2.5.4.2.4.1　肺機能の改善

ベースライン時及び全試験期間を通して、2[redacted] 歳の被験者 [redacted]-[redacted] のみが肺機能検査を完了することができた。他の 2 例の小児被験者は低年齢及び認知障害のため検査の指示に従うことができなかった。

被験者 [redacted]-[redacted] は UX003 投与により大幅な肺機能の改善を示し、120 週時点でベースラインから FVC が 21%増加し、MVV が 36%増加した（UX003-CL201 CSR 第 10.2.4 項）。FEV には明らかな変化を認めなかった。肺活量測定における改善に伴い、ベースラインに比べて 120 週時点では酸素飽和度が増し、3MSCT が 25 段改善し、3MSCT 検査後の心拍数がベースラインより大幅に低くなったこと、また 6MWT がベースラインより 105 m 改善した。そのため、肺活量測定値の改善は、呼吸及び持久力における臨床的に有意義な変化であると解釈できた。この結果から、本被験者は投与前に比べ、より少ない心血管系への負担で、より多くの階段昇降などの動作を実行できたと考えられる。

2.5.4.2.4.2　その他の有効性の評価項目

その他の有効性の評価には、血清 GAG、BOT-2、MPS HAQ、PGI-C、視力、肝脾腫及び心エコーが含まれていた。

ベースライン時の各項目の実施能力の状況が被験者ごとにばらついていたこと、及び症例数が 3 例と小さく年齢差が大きいことを踏まえ、有効性の結果は被験者ごとに評価された。その結果、症状及びベースライン時の障害の重症度等、それぞれの被験者の特性に応じた臨床効果が認められた。すべての被験者で、少なくとも 1 つの臨床的指標、及び 1 つ以上のドメインでの医師による評価及び患者／介護者報告アウトカムで改善が認められた（UX003-CL201 CSR 第 10.3.2 項）。

- ベースライン時に肝腫大がみられた 2 例で肝臓サイズが正常値まで縮小した。
- 1 例が BOT-2 評価で、微細運動機能に若干の改善がみられた。
- 2 例で MPS HAQ のセルフケア及び移動性の複合項目及び大半のドメインにおいて改善が報告された。これらの 2 例では介助者による介助スコアの改善も報告された。
- 3 例全例で PGI-C で持久力向上／疲労軽減が報告された。

2.5.4.2.5　UX003-CL203 試験における有効性の概括評価

本試験より、5 歳未満の小児における最長 2.6 年の投与のベネフィットリスクは良好であり、小児患者における酵素補充療法としての UX003 の長期使用の有用性が示された。

2.5.4.2.5.1 発育の改善

立位の身長/臥位の身長（cm）と発育速度をもとに成長を評価した。ベースラインでは、8 例全例で成長障害があり、平均（SD）立位身長 z スコアは-2.630（1.17）（n = 8）だった。48 週時には、中止となった 1 例を除き、身長の z スコアが平均（SD）で 0.196（0.30）（n = 7）向上した。全体として、継続期間も含め身長の z スコアの増加傾向が全期間を通して認められた。

2.5.4.2.5.2 肝脾腫大の改善

肝臓の超音波検査は 7 例の被験者で行われた。ベースラインでは、肝臓の平均（SD）測定値は 10.70（1.14）cm（範囲：9.20 cm～12.70 cm）であった。肝臓の大きさのベースラインからの有意な変化は 12 週時から観察でき、その有意な変化は試験期間を通して維持された。 48 週時では、ベースラインからの GEE LS 平均（SE）変化は-0.98（0.31）cm（p = 0.0016）であった。3 例の被験者がベースライン時に肝腫大を有していたが、3 例全例で試験終了前に年齢及び性別を考慮した際の正常範囲内に縮小した。身体診察では、6 例の被験者においてベースライン時に肝腫大が認められたが、 5 例の被験者において UX003 投与開始後 48 週時までに肝臓の大きさは正常化した。また、ベースライン時に肝臓の大きさが異常だった残りの 1 例の被験者では、48 週時の身体診察による評価結果は得られなかった。

脾腫については、本試験に組み入れられた被験者集団では顕著ではなかった。脾臓の超音波検査は 8 例すべての被験者に対して実施され、ベースラインにおける脾臓の大きさの平均（SD）測定値は 8.17（1.11）cm（範囲：7.00 cm～10.30 cm）であった。脾臓の大きさの平均値は、ベースライン値から有意な変化は認められなかった。標準的な大きさと比較して、3 例の被験者がベースラインで脾腫を有していた。 1 例の被験者は、ベースライン後 4 回の評価のうち 2 回で脾臓の大きさが正常範囲内に縮小した。他の 2 例の被験者では脾腫を有したままであった。身体診察では 2 例の被験者においてベースラインで脾腫が認められた。両被験者ともに、UX003 投与開始後 48 週時までに、脾臓サイズの正常化を認めた。

2.5.4.2.5.3 その他の有効性の評価項目

その他の有効性の評価には血清中 GAG レベル、補足的な uGAG 測定値、臨床全般印象度（CGI）、機能的発達指標及び運動能力（Bayley-III スコア、粗大運動機能尺度）、心室心筋重量（心エコー）、肺機能（パルスオキシメトリー）、骨代謝の生化学的マーカーが含まれていた。

uGAG レベルの低下は CGI の顕著な変化をもたらし、関節のこわばり、可動性、呼吸器症状、疲労/持久力、及び感染頻度において、すべての被験者で少なくとも 1 つの疾患固有の障害の改善が報告された。Bayley-III を完了した 2 例の被験者の機能発達においても一貫した改善が報告されており、粗大運動マイルストンチェックリストによる評価では 5 例の被験者について追加の運動マイルストンが達成された。

2.5.4.2.6 UX003-CL202 試験における有効性の概括評価

UX003-CL301 試験及びその継続投与試験である本試験より、UX003 の長期継続投与により許容可能な忍容性及び安全性プロファイルのもと、持続的な有効性が示された。

2.5.4.2.6.1 MDRI 評価における臨床効果の持続

本試験 0 週時点では、ベースライン（先行試験である UX003-CL301 試験のベースライン）から

の MDRI の平均（SD）改善度は+0.3（0.78）ドメインであり、これは UX003-CL301 試験での良好な結果を反映したものであった。継続投与試験である本試験でも持続的な改善が認められ、24 週時には+0.7（1.01）ドメイン及び 48 週時には+0.9（1.30）ドメインの改善が認められた。

48 週時点では、11 例中 6 例（55%）がベースラインに比べて MDRI スコアの改善が認められ、改善度は 2 例では+3 ドメイン、1 例では+2 ドメイン、3 例では+1 ドメインであった。4 例の被験者では 48 週時点で MDRI スコアはベースラインと比して変化はなく、1 例では 6MWT のスコア減少により MDRI スコアがベースラインに比べ減少した。MDRI スコアが減少した症例では、重度の筋骨格系の症状及び発達遅延があり、試験期間を通して 6MWT の結果にはばらつきがあった。他の MDRI ドメインでは悪化は認められなかった。

PedsQL 多次元疲労尺度により評価される疲労を含めた改変 MDRI 評価では、0 週時点でベースラインからの平均（SD）改善度が+0.8（0.97）ドメインであったが、その後さらなる改善が認められ、24 週時点では+1.2（1.11）ドメイン、48 週時点では+1.3（1.49）ドメインであった。

2.5.4.2.6.2　総合疲労スコアの解析

疲労スコアの持続的な改善が認められ、総合疲労スコアの平均（SD）は、ベースライン時が 65.8（15.98）であったのに対し 48 週時は 70.9（19.66）であった。

2.5.4.2.7　SDG001 試験における有効性の概括評価

SDG001 試験より、日本人 MPS VII 型被験者においても UX003 の有効性及び安全性が確認された。

2.5.4.2.7.1　6 分間歩行試験距離及び 3 分間昇段数の改善

6 分間歩行試験は全症例で実施した。3 分間昇段試験については、M[redacted] 及び M[redacted] は低身長のため試験を安全に実施できない恐れがあったため実施せず、M[redacted] のみで実施した。

6 分間歩行試験では全症例で歩行距離の延長が認められた。24 週評価時における 6 分間歩行距離の投与開始前からの延長距離は、それぞれ 76m、134m 及び 89m であった。52 週評価時には、投与開始時からそれぞれ 121m、69m 及び 50m の歩行距離延長が認められた。

3 分間昇段試験では、M[redacted] において投与開始時には昇段数は 93 段であったが、24 週評価時には 180 段となり、投与開始前と比べ 87 段増加し、52 週時には 173 段へと 80 段増加したた。

2.5.4.2.7.2　その他の有効性の副次評価項目

その他の有効性の副次評価として、発達年齢・発達指数評価、肝・脾臓容積評価、心機能検査、視力検査、呼吸機能検査が実施された。

発達検査は、小児被験者である M[redacted] では新版 K 式発達検査 2001 を用いて、成人被験者である M[redacted] 及び M[redacted] では WISC-IV を用いて実施された。M[redacted] は 52 週評価時点で発達指数スコアが維持できており、発達年齢は伸びていた。M[redacted] 及び M[redacted] では 52 週評価時点でスコアが維持できていた。

肝容積評価について、M[redacted] 及び M[redacted] では、投与開始前より肝腫大が認められていた。M[redacted] 及び M[redacted] では 52 週時までに大きな変化は認めなかったが、M[redacted] では 24 週時に 26.4%の肝容積の増大が認められた。M[redacted] においては、24 週評価時に重篤な有害事象である発熱が認められていたこと、また 52 週評価時にはベースラインと同程度となったことから、24 週時の肝容積の

増大は当該事象による急性変化の可能性が考えられた。脾臓容積については、いずれの症例においても投与開始前に脾腫は認められず、52 週評価においても大きな変化は認められなかった。

心機能検査については、3 症例とも数値上の大きな変化はみられなかったものの、M[redacted] については 24 週時に総合評価が「異常」から「正常」に改善し、52 週評価時には全例で「正常」を維持していた。

視力については、M[redacted] は視力測定時の指示内容が理解できなかったため、投与開始時の視力測定ができなかった。M[redacted] では、24 週評価時に比べ 52 週評価時では視力が改善した。M[redacted]、M[redacted] では投与開始前の時点で視力に異常はなく 52 週評価においてもいずれの症例でも視力の悪化は認められなかった。

呼吸機能検査は、小児被験者である M[redacted] ではスパイロメトリーでの呼吸機能検査が実施できなかった。検査を実施した他の 2 例では投与開始時と 24 週、52 週評価時とで大きな変化は認められなかった。

2.5.4.2.8　早期アクセスプログラムで UX003 を投与された MPS VII 型患者

UX003-CL201 試験の完了後に人道的使用へ移行した 3 例に加え、人道的使用の申請や指定患者プログラムなどの早期アクセスプログラムの下で、4 ヵ国（[redacted]）の患者 5 例に UX003 が投与された。

このうち[redacted]の 2 例は、臨床試験用の新医薬品の緊急使用（eIND）の下で投与を受けた。以下に、その有効性及び安全性の結果の要約を示す。この要約は、医師から Ultragenyx 社に提供された eIND の年次報告書に基づく（第 5.3.5.4 項）。

他の 3 例については担当医師に経過報告を求めた。この報告をモジュール 5.3.5.4 に含め、下記にも要約する。

eIND No.[redacted]：1[redacted] 歳男性（[redacted]）

患者はフィリピン系の 1[redacted] 歳男性であり、在胎 35 週で出生し、出生時に非免疫性胎児水腫及び肝脾腫を有していた。生後 1[redacted] ヵ月齢で MPS VII 型と診断された時の病状は重く、既に歩行できず、気管切開による機械的換気を必要としていた。20[redacted] 年 [redacted] 月、肺の状態が悪化して呼吸不全が切迫し、持続的な機械的換気で管理するも呼気終末 CO_2 値は 80 mmHg を超えていた。UX003 の緊急使用を申請し、eIND の承認を受けて 2 mg/kg で ERT を開始した。投与開始80週後*に用量を 4 mg/kg に増量し、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で 38 ヵ月間の投与を受けていた。UX003 の忍容性は良好で、投与に関連した SAE は発生なかった。

2 mg/kg 投与の最初の 24 週間に、uGAG 排泄量は約 50%減少し、肝臓及び脾臓サイズの大幅な減少が認められた。4 mg/kg に移行後の投与 96 週の時点では、uGAG 排泄量はベースラインから 80%減少し、患者の全身健康状態は改善した。人工呼吸器が必要な状態は続いていたが、呼吸器の問題は軽減し、人工呼吸器を必要とする時間は 1 日 24 時間であったのが 1 日に 14.5 時間程度となり、午前の 3.5 時間と午後の 6 時間は CO_2 貯留を来すことなく人工呼吸器を外すことができていた。患者は著しく元気になり、日中に睡眠をとることがなくなり、就学を再開し、レクリエーション活動への参加も増えている。上肢の使用範囲がある程度回復し、微細運動能力が改善したことで、タブレットコンピューターを使うことが可能となり、また電動車椅子を自ら操作できるようになった。

eIND No.[redacted]：[redacted] ヵ月齢男性（[redacted]）

*新薬承認情報提供時に置き換え

患者は在胎　30　週で出生した男児であり、出生前に非免疫性胎児水腫と診断された。[redacted] ヵ月齢時（20[redacted] 年 [redacted] 月）に、2 mg/kg の UX003 投与を認める eIND を取得した。この用量は投与開始4ヵ月後*に 4 mg/kg へ増量された。患者は投与開始時、機械的換気を必要とする慢性呼吸不全、利尿薬を必要とする極度の体液貯留（胎児水腫）、グレード　1　の脳室内出血、未熟児貧血及び胃瘻造設による経管栄養を必要とする成長障害といった深刻な医学的問題を有していた。

22 週時点で、uGAG はベースライン値から 70%減少したが、肺の状態は若干改善したものの依然として危機的であった。4 mg/kg へ増量後の 40 週時点では、uGAG はさらに減少してベースラインから 90%減となった。46 週（1[redacted] ヵ月齢）には、肺の状態がある程度改善して呼吸クリーゼの回数が減少し、鎮静薬及び麻痺薬の漸減が可能となったが、なお低酸素事象が発生することがあった。

投与開始14ヵ月後*、患者は 5 歳未満の MPS VII 患者を対象とする UX003-CL203 試験に登録され、被験者 [redacted]-[redacted] として 48 週間の投与を受けた。その有効性及び安全性の結果は UX003-CL203 試験の CSR に含まれている。試験参加11日後*には、小児集中治療センターから退院し長期治療施設に移動できるほどに安定しており、転院後は、新しい医師主導 IND [redacted] の下で UX003 投与を再開した。

人道的使用 UX003-[redacted]：1[redacted] 歳齢男児（[redacted]）

患者は、血縁関係のない健康な両親から正期産で出生した [redacted] 歳男児である。出生後 48 時間で退院したが、筋緊張低下及び哺乳拒否のため 12 時間後に再入院し、[redacted] ヵ月齢時に MPS VII 型と診断された。UX003 の人道的使用を請求し、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に 4 mg/kg の UX003 投与を開始した。医師による投与開始4ヵ月後*の報告時点で隔週投与が継続されていた。投与による副作用は報告されていない。投与開始以降、日常生活での活力が増し、いびきが減り、呼吸器感染症が少なくなったと患児の母が報告した。投与開始2ヵ月後*の腹部超音波検査では、軽微な肝肥大が依然として認められたが、脾臓の大きさは 9.58 cm から 8.8 cm に縮小していた。

指定患者プログラム UX003-[redacted]：[redacted] ヵ月齢男児（[redacted]）

患者は、血縁関係のない健康な両親の第一子として生まれた 2[redacted] ヵ月齢の男児である。妊娠は正常で、在胎 38 週で出生した。両側内反足、手足のリンパ浮腫、顔面異形、肝脾腫、わずかな筋緊張低下が診察で認められた。酵素測定により MPS VII 型と診断された。

[redacted]での指定患者への治療要請後、20[redacted] 年 [redacted] 月（[redacted] ヵ月齢）に UX003 の初回投与を行い、14 ヵ月間にわたり 2 週毎に UX003（4 mg/kg）を投与した。投与による副作用は認められなかった。臨床的改善として、 顔面異形の漸進的改善と肝脾腫の減少が認められた。リンパ浮腫は UX003　投与開始前に軽減した。骨関節症状は変化がなく、足の症状及び中等度の脊椎硬直がみられたが、重度の障害はなかった。生後　1　年を通して、心臓の異常、角膜病変及び感染は認められなかった。神経学的検査所見は正常に近い水準を保っていたが、全般的な筋緊張低下及びわずかな運動発達遅滞（座る・立ち上がる動作）がみられた。聴性誘発電位検査では両側性の低下及び部分的難聴が認められた。脳 MRI は正常であった。

両親を交えて集学的な協議を行った後、造血幹細胞移植（HSCT）を 1 歳時の 20[redacted] 年 [redacted] 月に実施した。移植後は、移植片対宿主病による重度の下痢を伴った重症消化器系合併症のために、非常に困難な時期であった。入院が続き、経口栄養が中止されて非経口栄養となった。この移植後期間に、複数の感染症及び発熱がみられた。生後 1 年間の成長は正常であったが、生後 2 年目は、主として HSCT 前後の期間に成長が停止した。

UX003 の投与は、HSCT 前から HSCT 後 6 ヵ月の間継続された（2 週に 1 回、1 回 4 mg/kg）後、HSCTの6ヵ月後に*両親の要請により中止された。それ以降の追跡データは入手していない。

指定患者プログラム UX003-[redacted]：[redacted] ヵ月齢女児（[redacted]）

患者は報告時点で 2[redacted] ヵ月齢の女児であり、2 ヵ月齢時に、両下肢の腫脹、顔貌粗造、肝臓及び脾臓の肥大、並びに軽度の難聴を呈していた。両親に血縁関係はなかった。酵素測定の結果、白血球中 β-グルクロニダーゼ値はムコ多糖症 VII 型（スライ症候群）に一致する 0.69 nmol/hr/mg.protein（正常値：129.9±45.8）であった。

[redacted] ヵ月齢時に、2 mg/kg の UX003 の隔週静脈内投与による酵素補充療法を開始した。投与開始から 4.5 ヵ月後、用量を 4 mg/kg 隔週投与に増量し、報告時点でこの用量を 12.5 ヵ月間にわたり継続していた。

尿中総 GAG 排泄量は、ベースライン時は 0.8 mg/dL per mg creatinine であったが、2 mg/kg 投与により 0.48 mg/dL per mg creatinine まで減少し、4 mg/kg 投与後には 0.22 mg/dL per mg creatinine まで減少した。これはベースライン値に対してそれぞれ 40%及び 72.5%の減少率であった。

1[redacted] ヵ月齢（投与 9 ヵ月）時点で、肝臓及び脾臓の容積は年齢に応じた正常範囲であった。また、報告時点で、顔貌粗造の特徴は軽減していた。患者の身長及び体重は、同年齢のそれぞれ 25 及び 10 パーセンタイル値に相当していた。12 ヵ月齢付近で頭囲成長の加速が認められ、その後は成長が鈍化したが、頭囲は依然として 90～95 パーセンタイル値の範囲にあり、将来的に減圧術の適応が考えられた。長骨及び脊椎には、軽度から中等度の変形進行が認められた。デンバー式発達スクリーニング検査では、「個人－社会」は年齢相応であり、「微細運動－適応」及び「言語」は 14 ヵ月齢に相当し、「粗大運動」は 12 ヵ月齢に相当した。15 ヵ月齢時には、患児は自力歩行可能であった。いびき及び無呼吸は観察されなかった。患児は社会的相互作用を示し、短文での会話を始めていた。

以上のように、MPS VII 型の診断を非常に早期に受け、UX003 による酵素補充療法を[redacted] ヵ月齢で開始したこの患児では、顕著な臨床的改善が得られていた。

2.5.4.2.9　全臨床試験を通じた 6MWT に対する UX003 の効果

6MWT は、MPS に対する ERT の承認根拠となった重要な臨床試験の多くで、主要有効性評価項目とされてきた。6MWT に対する ERT の効果は、関節の疼痛や硬直、心肺機能及び疲労に対する効果の組み合わせであると考えられる。MPS VII 型においては、多くの被験者が 6MWT を遂行できなかったが、本疾患の希少性を考慮し、6MWT の実施可否は試験への組入れ基準としなかった。UX003 臨床開発プログラム全体を通じて、変形性股関節症、低年齢又は身体／認知障害のために多くの被験者が 6MWT を実施できなかったが、6MWT の評価を実施できた被験者の約半数で、臨床的に意義のある効果が認められた。この割合は、6MWT が実施可能なことが被験者の選択基準とされた MPS I 型におけるラロニダーゼの試験で認められた割合と同程度である（Wraith et al.2004）。

UX003-CL301 試験では、UX003 投与 24 週時に 6WMT の結果が得られた 6 例のうち 3 例が、事前に定義された MID（ベースラインからの 23 m 及び 10%の増加）を満たした。UX003-CL301 CSR 表 10.2.2.1 に示すとおり、UX003 投与 24 週の 6MWT を完了した 6 例から算出した平均変化量は+34.3 m であり、これは試験の規模が大きく、歩行試験を完了できることを選択基準として採用していた他の MPS を対象とした ERT の主要な試験で観察された結果と同程度であった。UX003-CL301 試験で歩行距離が延長した 3 例では、それぞれ+65、+80 及び+83 m の延長が認め

られ、歩行距離の改善は持続的であることが確認された。

UX003-CL201 試験では、組み入れられた 3 例の被験者のうち成人被験者である 1 例で、6MWT においてベースラインから 105 m 増加の改善が認められた。ERT による効果とともに、両側股関節形成術に続く股関節痛の軽減がこの改善の一因であったと考えられる。別の 1 例では、ベースライン時にも投与後にも 6 分間を通して歩行することができず、その後、ヘルニア修復術中の麻酔事故に続発した脊髄損傷のために歩行不能となった。また、他の 1 例では 6MWT において大きな変化は認められなかったが、UX003 投与後に歩行補助用具の使用頻度が減少したと報告されている。

SDG001 試験では、組み入れられた 3 例全例で 6MWT が実施され、いずれの症例においても歩行距離の延長が認められた。24 週評価時には、投与開始前に比べ歩行距離がそれぞれ 76m、134m 及び 89m 延長し、52 週評価時には投与開始時からそれぞれ 121m、69m 及び 50m の歩行距離延長が認められ、この延長は海外臨床試験で改善が認められた症例と同程度であった。

2.5.4.2.10　臨床プログラム全体を通じた肺機能に対する UX003 の効果

呼吸機能低下は、MPS VII 型を含む MPS における疾患進行及び死亡につながる重要な因子であり、他の MPS において過去に実施された複数の ERT の臨床試験では、MPS における肺機能の重要性を反映して、FVC を重要な有効性評価項目に含めていた（Wraith et al. 2004, Muenzer et al. 2006）。そのため、年齢に応じた肺機能の臨床的評価を UX003 のすべての臨床試験に取り入れ、第 III 相検証試験である UX003-CL301 試験においては、FVC を MDRI の臨床ドメインの一つとして選択した。しかし、被験者の多くが低年齢であったことや認知障害の程度から、厳密な肺機能検査（肺活量測定）は大半の被験者で実施不可能であった。それでもなお、2 例の早期アクセス患者を含む複数の症例において臨床的に意味のある改善が報告された。臨床プログラム全体を通じて報告された肺機能の改善を被験者別に表 2.5.4.2.10.1 に要約する。各被験者における肺機能改善の詳細については第 2.7.3.4.2.2 項に示す。

表 2.5.4.2.10.1　UX003 投与後の個々の被験者における肺機能の改善

試験／被験者番号	性別／UX003 投与開始時の年齢（歳）	ベースライン時の肺機能	投与後の肺機能
UX003-CL201/ [redacted]	M/2[redacted]	FVC：予測値の 68% MVV：77.1 L/min	FVC：予測値の 82% MVV：104.5 L/min
UX003-CL301/ [redacted]	F/1[redacted]	夜間の呼吸補助（CPAP）及び酸素療法が必要	呼吸が楽になり、夜間の酸素療法の必要性が低減（介護者及び治験担当医師による報告（CGI）に基づく）
eIND [redacted]	M/1[redacted]	人工呼吸器に 100%依存：人工呼吸器を外すと PCO_2 は 80 mmHg 以上まで上昇；FiO_2 を 35%とする酸素療法が必要	CO_2 上昇なしに 1 日 9 時間は人工呼吸器から離脱可能；FiO_2 は 26%に低下
eIND [redacted]	M/[redacted]	中等度から重度の気管・気管支軟化症；気管切開による持続的な機械的換気；蘇生を要する急性の酸素飽和度低下が頻発	酸素飽和度低下の頻度が低下；PICU 退室し長期ケア施設への転院が可能なほどに安定；持続的な機械的換気は依然として必要

2.5.4.3　臨床試験及び早期アクセスプログラムで投与を行った全患者における有効性の結果の総合的な要約

MPS VII 型は、患者集団全体においても臨床開発プログラムの対象集団においても症状や重症度が不均一であることから、有効性の結果は個々の被験者ごとに個別に評価することも重要である。表 2.5.4.3.1 に、臨床試験及び早期アクセスプログラムで投与を行った全患者の結果を要約する。このデータより、患者間で年齢、重症度、治療開始のタイミングのばらつきが大きい場合でも、uGAG 排泄量の減少及び臨床パラメータの改善が明らかであることが示された。

表 2.5.4.3.1　臨床試験及び早期アクセスプログラムで投与を行った全患者における有効性の結果の総合的な要約

被験者	年齢[c]／性別	uGAG への影響	運動／移動性／持久力				臓器／器官系に対する効果				医師／患者報告アウトカム		
被験者／患者番号	年齢[c]／性別	50%超の uGAG[d] 減少	6MWT	3MSC	微細運動	粗大運動	心臓（心エコー）[e]	肺／呼吸[f]	肝臓／脾臓[g]	視力[h]	PedsQL[i]	CGI/ PGIC	MPS HAQ[j]
第 III 相（CL301）試験[a]													
[redacted]	[redacted]/F	+	83 m↑	11 段↑	0	+	EF 6%↑	NA	0	0	5 点↑	歩行↑ 疲労↓ 移動↑	セルフケア -2 移動性 +1 介助度 -2
[redacted]	[redacted]/F	+	4 m↑	NA	+	NA	LVMI↓	NA	NA	OD 2 行↑ OS　0	6 点↓	歩行↑ 疲労↓	セルフケア 0 移動性 0 介助度 -1
[redacted]	[redacted]/F	+	29 m↓	54 段↓	0	+	0	NA	肝臓 0 脾臓 19%↑	OD 2 行↑ OS　0	11 点↑	0	セルフケア 0 移動性 0 介助度 -1
[redacted]	[redacted]/F	+	NA	NA	0	NA	SF 8%↑	NA	NA	NA	20 点↑	疲労↓ 移動↑ 呼吸↑ 食欲↑ 成長↑ 歩行↑ 前屈↑	セルフケア -1 移動性 -1 介助度 -9

被験者	年齢[c]／性別	uGAG への影響	運動／移動性／持久力				臓器／器官系に対する効果				医師／患者報告アウトカム		
被験者／患者番号	年齢[c]／性別	50%超の uGAG[d] 減少	6MWT	3MSC	微細運動	粗大運動	心臓（心エコー）[e]	肺／呼吸[f]	肝臓／脾臓[g]	視力[h]	PedsQL[i]	CGI/ PGIC	MPS HAQ[j]
[redacted]	1[redacted]/F	+	NA	NA	0	NA	EF 6%↓ SF 6%↓	酸素必要量↓	肝臓及び脾臓縁 5 cm↓	NA	7 点↑	疲労↓ 呼吸補助↓ 感染↓ 食欲↑ 前屈↑ 視力↑	セルフケア 0 移動性 0 介助度 +1
[redacted]	1[redacted]/M	+	3 m↑	11 段↑	0	0	LVMI↓	NA	肝臓 19%↓ 脾臓 0	OD 3 行↑ OS 5 行↑	18 点↑	歩行↑	セルフケア 0 移動性 -2 介助度 0
[redacted]	1[redacted]/F	+	NA	NA	NA	NA	LVMI↓ SF 6%↑	NA	NA	NA	3 点↓	歩行↑ 移動↑ 疲労↓	セルフケア +1 移動性 +2 介助度 +9
[redacted][n]	2[redacted]/F	+	NA	NA	NA	NA	EF 7%↑ LVMI↑	NA	肝臓 24%↓ 脾臓 0	0	10 点↓	疲労↑	セルフケア 0 移動性 +1 介助度 0
[redacted]	2[redacted]/F	+	80 m↑	1 段↓	0	0	EF 15%↓ LVMI↑ SF 12%↓	NA	0	0	0	歩行↓ 器具の使用↑	セルフケア 0 移動性 -2 介助度 -6
[redacted]	1[redacted]/M	+	NA	32 段↓	0	NA	SF 8%↑	NA	NA	NA	3 点↓	歩行↑ 疲労↓ 移動↑ 呼吸↑ 食欲↑	セルフケア 0 移動性 +1 介助度 +1
[redacted]	1[redacted]/M	+	NA	NA	0	NA	EF 4%↓ SF 4%↓	NA	肝臓 18%↑ 脾臓 53%↑	NA	10 点↑	歩行↑ 疲労↓	セルフケア -1 移動性 0 介助度 0
[redacted]	2[redacted]/M	+	65 m↑	21 段↑	0	+	EF 15%↑ SF 6%↑	0	肝臓 0 脾臓 15%↑	0	8 点↓	0	セルフケア 0 移動性 -1 介助度 0

被験者	年齢[c]／性別	uGAG への影響	運動／移動性／持久力				臓器／器官系に対する効果				医師／患者報告アウトカム		
被験者／患者番号	年齢[c]／性別	50%超の uGAG[d] 減少	6MWT	3MSC	微細運動	粗大運動	心臓（心エコー）[e]	肺／呼吸[f]	肝臓／脾臓[g]	視力[h]	PedsQL[i]	CGI/ PGIC	MPS HAQ[j]
第 I/II 相（CL201）試験[b]													
[redacted]	[redacted]/M	+	72 m↓	21 段↓	NA	NA	0	NA	肝臓 24%↓ 脾臓 28%↓	0[m]	NA	疲労↓ 食欲↑ 呼吸↓ 歩行↓ 移動↓	セルフケア -3 移動性 -2 介助度 -6
[redacted]	[redacted]/F	+	19 m↑	43 段↓	-	NA	EF 6%↓ SF 6%↑	NA	肝臓 53%↓ 脾臓 47%↓	0	NA	疲労↓ 食欲↑ 歩行↑ 呼吸↑ 機器の使用↑	セルフケア +1 移動性 +1 介助度 +3
[redacted]	2[redacted]/M	+	105 m↑	25 段↑	NA[l]	NA	LVMI↓ SF 4%↑	FVC 21%↑ MVV 36%↑	肝臓 49%↑ 脾臓 0	0	NA	疲労↓ 歩行↑ 移動↑ 機器の使用↓	セルフケア -1 移動性 -4 介助度 -13

被験者	年齢[c]／性別	uGAG への影響	運動／移動性／持久力				臓器／器官系に対する効果				医師／患者報告アウトカム		
被験者／患者番号	年齢[c]／性別	50%超の uGAG[d] 減少	6MWT	3MSC	微細運動	粗大運動	心臓（心エコー）[e]	肺／呼吸[f]	肝臓／脾臓[g]	視力[h]	PedsQL[i]	CGI/ PGIC	MPS HAQ[j]
第 II 相（CL203）試験[b]													
[redacted]	[redacted].9/M	+	NA	NA	NA	NA	0[m]	0	肝臓 0 脾臓 20%↓	NA	NA	0	NA
[redacted]	[redacted].7/M	+	NA	NA	NA	仰臥位↑ 腹臥位↑ 座位↑ 立位↑	0[m]	0	肝臓 31%↓ 脾臓 0	NA	NA	呼吸↑ 疲労↓ 関節拘縮↓ 腹部/胸部膨隆↓ 感染↓	NA
[redacted]	[redacted].6/M[k]	+	NA	NA	NA	座位↑	0[m]	0	肝臓 0 脾臓 25%↓	NA	NA	0	NA
[redacted]	[redacted].4/M	+	NA	NA	NA	立位↑	0[m]	0	NA	NA	NA	成長↑ 呼吸↑ 歩行↑ 疲労↓ 関節拘縮↓ 腹部/胸部膨隆↓ 感染↓	NA
[redacted]	[redacted].9/F	+	NA	NA	NA	仰臥位↑	0	0	肝臓 0 脾臓 24%↑	NA	NA	0	NA
[redacted]	[redacted].0/F	+	NA	NA	NA	仰臥位↑ 立位↑	0	0	0	NA	NA	疲労↓	NA

被験者	年齢[c]／性別	uGAG への影響	運動／移動性／持久力				臓器／器官系に対する効果				医師／患者報告アウトカム		
被験者／患者番号	年齢[c]／性別	50%超の uGAG[d] 減少	6MWT	3MSC	微細運動	粗大運動	心臓（心エコー）[e]	肺／呼吸[f]	肝臓／脾臓[g]	視力[h]	PedsQL[i]	CGI/ PGIC	MPS HAQ[j]
[redacted]	[redacted].0/F	+	NA	NA	NA	0	0[m]	0	0	NA	NA	視力↓ 疲労↓ 感染↓	NA
[redacted]	[redacted].7/M	+	NA	NA	NA	0	0[m]	0	0	NA	NA	成長↑	NA
第 II 相（SDG001）試験[b]													
M[redacted]	[redacted]/M	+	76m↑	NA	NA	NA	EF 7%↑ SF 5.3%↑	NA	肝臓 26.4%↑ 脾臓 0	NA	NA	NA	NA
M[redacted]	2[redacted]/M	+	134m↑	87 段↑	NA	NA	EF 9%↑ SF 3.7%↓	0	0	0[m]	NA	NA	NA
M[redacted]	3[redacted]/F	+	89m↑	NA	NA	NA	EF 4%↑ SF 3.7%↑	0	0	0[m]	NA	NA	NA
早期アクセス													
eIND [redacted]	1[redacted]/M	+	NA	NA	手首の回内が改善、車椅子を操作、タブレット PC を使用	NA	0	FiO_2↓ $ETCO_2$↓ 人工呼吸器使用時間 1 日 14 時間↓	肝臓、脾臓の大きさは UX003 投与後に正常化	角膜混濁が増悪	活力↑、日中の睡眠↓、通学再開、経口摂取量↑		

被験者	年齢[c]／性別	uGAG への影響	運動／移動性／持久力				臓器／器官系に対する効果				医師／患者報告アウトカム		
被験者／患者番号	年齢[c]／性別	50%超の uGAG[d] 減少	6MWT	3MSC	微細運動	粗大運動	心臓（心エコー）[e]	肺／呼吸[f]	肝臓／脾臓[g]	視力[h]	PedsQL[i]	CGI/ PGIC	MPS HAQ[j]
eIND [redacted]	[redacted]ヵ月/M[k]	+	NA	NA	全般的な発達遅延。寝返り、両手遊び、四肢の抗重力運動はできる。		軽度の僧帽弁及び三尖弁閉鎖不全（安定）	低酸素エピソード↓	肝臓の大きさの軽度の増加（安定） 脾臓↓	NA	視標追跡、社会的微笑、クーイング、把持、音／顔認知		
UX003- [redacted]	1[redacted]ヵ月/M	+	NA	NA	NA		0[m]	0[m]	肝臓の大きさの軽微な増加（安定） 脾臓↓	NA	活力↑、いびき↓、感染↓		
UX00- [redacted]	[redacted]ヵ月/F	+	NA	NA	15 ヵ月齢で歩行		0[m]	0[m]	肝臓の大きさは UX003 投与後に正常化	NA	顔面異形の消失、社会的相互作用、短文で話す		
UX003- [redacted]	[redacted]ヵ月/M	+	NA	NA	わずかな運動発達遅延、筋緊張低下		0[m]	0[m]	肝臓の大きさは UX003 投与後に正常化	NA	顔面異形の消失		

該当する場合、あらかじめ定義した MID を基準として（+）＝改善、（-）＝増悪、（0）＝変化なし、（NA）＝評価せず／ベースラインからの変化が不明、F＝女児、M＝男児、EF＝駆出率、SF＝左室内径短縮率、LVMI＝左室心筋重量係数、FiO2＝吸入酸素濃度、$ETCO_2$＝呼気終末二酸化炭素分圧、FVC＝努力肺活量、MVV＝最大随意換気、OS＝左眼、OD＝右眼、ICU＝集中治療室

a. UX003-CL301 試験については、UX003 投与第 24 週（心エコー、肝臓／脾臓及び CGIC/PGIC については最終評価時）におけるベースラインデータからの変化を示す。UX003-CL202 試験に組み入れられた被験者は UX003-CL301 試験に組み入れられた被験者と同一であり、有効性の主な評価は UX003-CL301 試験で行われたため、本表には UX003-CL202 試験は含めていない。

b. UX003-CL201 試験及び UX003-CL203 試験については、最終評価時におけるベースラインからの変化を示す。SDG001 試験は、24 週評価時における UX003 投与開始前からの変化を示す。

c. 臨床試験の被験者は同意取得時の年齢、早期アクセス患者は投与開始時の年齢。

d. 「UX003 投与の最初の 24 週間に少なくとも 1 回の評価で uGAG 排泄量が 50%以上減少」と定義。

e. SF 及び EF は絶対値で 3%を超える変化を記載。記載した LVMI の変化は臨床的判断に基づいている。

f. 該当する場合は、肺活量測定、酸素必要量及び呼吸補助を含む。

g. 絶対変化率が 15%以上の肝臓又は脾臓の大きさの変化を示し、それ以外は 0 とした。

h. 絶対変化が 2 行以上の視力の変化を示し、それ以外は 0 とした。UX003-CL301 試験では裸眼視力のみ、UX003-CL201 試験では矯正視力と裸眼視力の双方を測定。

i. PedsQL 多次元疲労尺度の評価ツールに基づく疲労の合計スコア。

j. MPS HAQ では、スコアが低いほど転帰が良好かつ機能的自立性が高いことを意味する。

k. [redacted]ヵ月齢時に eIND[redacted] の下で投与を開始し、その後 UX003-CL203 試験に被験者[redacted]-[redacted] として登録された患者。

l. BOT-2 の微細運動の合計スコアに改善がみられたが、年齢が 21 歳を超えていたためスコアが算出できない患者。

m. ベースライン時に正常範囲内であると臨床的に判断されたパラメータ。

n. （盲検下での）UX003 投与第 24 週の評価時に急性ウイルス性疾患が認められた患者。

2.5.5　安全性の概括評価

Ultragenyx 社が実施した UX003-CL301 試験、 UX003-CL201 試験、UX003-CL203 試験及び UX003-CL202 試験、国内で実施された医師主導臨床試験、並びに早期アクセスプログラムを通じて UX003 を投与された患者 5 例について Ultragenyx 社が入手した安全性データを本概括評価に含めた。

これらの試験は小規模であり、投与量、追跡調査期間、被験者の年齢など試験デザインが異なることから、安全性データの正式な統合は必ずしも有用でないと判断した。臨床試験の小児及び成人 MPS VII 型患者より収集された有害事象のデータを試験別に、必要に応じて同列比較で提示する。

2.5.5.1　比較的よく見られる有害事象

海外における臨床試験で UX003 を投与されたすべての被験者に少なくとも 1 件の有害事象が発現した。

各試験集団は小規模かつ病態や機能障害のある部位等も不均一であったが、海外臨床試験のうち継続投与試験を除く 3 試験（UX003-CL301 試験、UX003-CL201 試験、UX003-CL203 試験）で比較的よく見られた有害事象（UX003 を投与された患者 3 例以上に発現）の発現率は、3 試験を通して概ね同程度であった。表 2.5.5.1.1 に示すように、比較的よく見られる有害事象は、上気道感染などの小児でよく報告される事象、又は MPS VII 型の症状（四肢痛）や静脈カテーテル留置関連の事象（浸潤、注入部位血管外漏出、疼痛など）であり、これらの有害事象の大半は治験薬と関連なしと判断された（第 2.7.4 項 表 2.7.4.2.1.1.1.2）。

UX003-CL301 試験の継続試験である UX003-202 試験で比較的よく見られた有害事象は、上気道感染［7 例（58.3%）］、注入部位血管外漏出及び蕁麻疹［各 5 例（41.7%）］、咳嗽及び嘔吐［各 4 例（33.3%）］、並びに鼻炎、鼻閉及び胃食道逆流性疾患［各 3 例（25.0%）］であった（第 2.7.4 項 表 2.7.4.2.1.1.1.3）。

本邦における臨床試験（SDG001 試験）で有害事象の発現が認められたのは 3 例中 1 例のみであった（第 2.7.4 項 表 2.7.4.2.1.3）。

表 2.5.5.1.1　海外臨床試験 3 試験を通して 3 例以上の UX003 投与患者で認められた有害事象（UX003-CL301 試験、UX003-CL201 試験、UX003-CL203 試験）

基本語	UX003-CL301 UX003 (N=12) n (%)	UX003-CL201 UX003 (N=3) n (%)	UX003-CL203 UX003 (N=8) n (%)
上気道感染	5 (41.7%)	2 (66.7%)	3 (37.5%)
下痢	3 (25%)	2 (66.7%)	4 (50.0%)
嘔吐	3 (25%)	2 (66.7%)	4 (50.0%)
咳嗽	3 (25%)	2 (66.7%)	3 (37.5%)
発熱	1 (8.3%)	1 (33.3%)	5 (62.5%)
中耳炎	0 (0.0%)	2 (66.7%)	4 (50.0%)
関節痛	1 (8.3%)	3 (100%)	2 (25.0%)
四肢痛	4 (33.3%)	0 (0.0%)	2 (25.0%)
注入部位血管外漏出	4 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (12.5%)

基本語	UX003-CL301 UX003 (N=12) n (%)	UX003-CL201 UX003 (N=3) n (%)	UX003-CL203 UX003 (N=8) n (%)
鼻漏	1 (8.3%)	1 (33.3%)	3 (37.5%)
発疹	3 (25%)	1 (33.3%)	1 (12.5%)
耳感染	1 (8.3%)	1 (33.3%)	2 (25.0%)
胃腸炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (50.0%)
咽頭炎	0 (0.0%)	2 (66.7%)	2 (25.0%)
アナフィラキシー様反応	2 (16.7%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)
鼻閉	0 (0.0%)	1 (33.3%)	2 (25.0%)
アレルギー性鼻炎	0 (0.0%)	2 (66.7%)	1 (12.5%)
皮膚擦過傷	0 (0.0%)	1 (33.3%)	2 (25.0%)

出典：UX003-CL301 CSR 表 14.3.1.1.3.1、 UX003-CL201 CSR 表 14.3.1.1.2.1 及び UX003-CL203 CSR 表 14.3.1.2

2.5.5.2 死亡

UX003 の臨床試験及び早期アクセスプログラムにおいて死亡例は報告されなかった。

2.5.5.3 重篤な有害事象

発現した SAE の大半は MPS VII 型の合併症に関連した事象で、UX003 との関連は認められなかった（第 2.7.4 項 表 2.7.4.2.1.3.1.1 及び表 2.7.4.2.1.3.1.2）。

UX003 との関連ありと判定された SAE はアナフィラキシー様反応、熱性痙攣、蕁麻疹及び気管支痙攣の各 1 件のみであった。アナフィラキシー様反応は、UX003-CL301 試験において投与開始後 1 時間に不注意で UX003 を急速静注した際に発現したものである（第 2.7.4.2.2.1.1）。蕁麻疹及び気管支痙攣は、UX003-CL202 試験の同一被験者から報告され、抗ヒスタミン剤及び気管支拡張剤の投与により回復し、以降はコルチコステロイド及びジフェンヒドラミンの予防投与で UX003 の投与は継続した。いずれの臨床試験でも 2 例以上から報告された SAE はなく、SAE により投与中止又は試験中止となった被験者はいなかった。

国内臨床試験において報告された SAE は、UX003 と関連ない発熱の 1 例 1 件であった。

早期アクセス患者では、UX003 と関連のある SAE は報告されていない。早期アクセス患者（eIND [redacted] 及び eIND [redacted]）で認められた SAE の要約は第 2.7.4.5.1.6.4 項に詳述する。患者 eIND [redacted] には、UX003 との因果関係なしと判断された 2 件の SAE が発現した。1 つは 2 mg/kg QOW 投与中に発現した気管炎（投与開始8ヵ月後発現*）、もう 1 つは 4 mg/kg QOW 投与中に発現したグレード 3 の大腿骨骨折（投与開始21ヵ月後発現*）であった。患者 eIND [redacted] には 7 件のSAE が発現した。いずれも UX003 との関連はなく、MPS VII 型の合併症に伴うものであった。内訳は 2 mg/kg QOW 投与中に発現した無呼吸、徐脈、及び低酸素症、並びに 4 mg/kg QOW 投与中に発現した頚髄圧迫、気管狭窄、緊張性気胸、及びカテーテル関連感染であった。

2.5.5.4 その他の安全性の結果

2.5.5.4.1 有害事象による中止

有害事象による中止例はなかった。

2.5.5.4.2　Infusion associated reactions（IAR）

他の MPS に対する ERT で観察されたように、一部の被験者で UX003 の投与に伴い Infusion associated reactions（IAR）が発現する可能性があった。したがって、各投与前に抗ヒスタミン薬の予防的投与を行うこととした。治験責任医師の判断で解熱薬を前投与することも認められた。IAR が起きるリスクを最小限に抑えるべく、最初の 1 時間は緩徐に UX003 を投与し、1 時間後に投与速度を上げる方法で各投与を行うこととした。IAR の管理又は軽減のために、投与速度を遅くすることも可とした。

また、UX003 に対する免疫応答を評価するため、抗 rhGUS 抗体の産生、並びに補体成分 C3、C4 及び CH50 の濃度を臨床的必要性に応じて評価した。

第 III 相試験では、安全性報告の目的及び最適な IAR 管理計画策定のために、Adverse Physiology Reporting Groups（APRG）を用いて（UX003-CL301 CSR 第 8.6.3 項）専用の症例報告書（CRF）に IAR 情報を収集し、それによって基礎症状の正確な特徴付け及び IAR のタイプ判定を行った。この APRG による報告は、標準の有害事象報告に追加して行われ、IAR を来した被験者の評価において症状とその時間順序のパターンを探り、過敏症反応の検出を強化することを意図していた。

APRG を用いた安全性報告は、症状及びその発現時期を収集する新たな手法であり、安全性にかかわる複数の症状を総合的に診断し、治験依頼者が事前に定義したグループの 1 つに分類するものである。これらの特異的なグループは、MPS における ERT の豊富な経験と、アナフィラキシー様反応、アナフィラキシー、蕁麻疹、免疫複合体型反応など、既知の有害な生理学的パターンに関する知見に基づいて設定された。本第 III 相試験では IAR の発現頻度が低かったため、この報告様式の有用性を適切に評価することはできなかったが、この手法は過敏症反応の検出を改善し、生理学的理解を深め、適切な治療管理方法の確立に役立つものと考えられる。

2.5.5.4.2.1　過敏症の有害事象

過敏症は、MedDRA 標準検索式（SMQ）の「過敏症（広域）」及び/又は「アナフィラキシー反応（広域）」で特定し、IAR に該当するかどうか更なる評価を行った後、IAR と特定された事象は、Adverse Physiology Reporting Groups（APRG）を用いて症状及びその発現タイミングにより安全性にかかわる複数の症状を総合的に診断し、事前に定義したグループ（アナフィラキシー様反応、アナフィラキシー、蕁麻疹、免疫複合体型反応）のいずれか 1 つに分類した。その後、Ultragenyx 社による詳細な医学的評価により臨床的に重大な過敏症と考えられる事象と定義した。

第 III 相試験である UX003-CL301 試験において、計 215 回の UX003 投与のうち、2 例における 2 回の投与（0.9%）で過敏症が発現したが、過敏症の再発はみられなかった（UX003 CL301 CSR 第 12.6.1 項）。1 例では、投与開始 1 時間後に不注意で急速静注にて UX003 を投与した後にグレード 3 のアナフィラキシー様反応が発現し、治験薬投与と関連ありと判断された。本事象は消失し、同日に UX003 の投与を再開したが、症状の再発はなく投与を完了した。同被験者はその後も投与を受けたが症状の再発はなく、試験を完了した。

別の 1 例では、UX003 の初回投与時に、投与に関連したグレード 1 の非重篤のアナフィラキシー様反応が発現した。当該被験者の症状は軽度の体温上昇（37.3℃）及び発汗であった。処置薬の投与は行わず、UX003 の投与を再開したが、さらなる合併症は認められなかった。その後の投与においても過敏症の反応は再発せず、被験者は試験を完了した。

UX003-CL201 試験では、過敏症の発現はみられなかった。UX003-CL203 試験ではアナフィラキ

シー様反応と一致する軽度（グレード 1）の非重篤な事象が認められた。ジフェンヒドラミンが投与され、症状は同日消失し、被験者は試験を継続した。

臨床試験 3 試験（UX003-CL301 試験、UX003-CL201 試験、UX003-CL203 試験）全体で 785 回の投与が行われた中で、報告された過敏症の事象（アナフィラキシー様反応）は 3 件のみであった（0.4%）。

UX003-CL301 試験の継続試験である UX003-CL202 試験では、アナフィラキシー反応の発現はなかったが、1 例で UX003 投与と関連のある重篤な過敏症（気管支痙攣及び蕁麻疹）が報告された。UX003 の投与は中断され、事象は同日回復した。コルチコステロイド及びジフェンヒドラミンの予防投与を追加して UX003 投与を継続したところ、事象の再発はみられなかった。国内臨床試験（SDG001 試験）では、1 例において 16 件の TEAE 有害事象が発現したが、過敏症（アナフィラキシー）は報告されなかった。

2.5.5.4.2.2　IAR

海外臨床試験において、治験責任（分担）医師による因果関係の評価に関係なく、治験薬の投与開始から投与終了後 4 時間までに発現した有害事象を IAR と定義した。UX003-CL301 試験、UX003-CL203 試験及び UX003-CL202 試験では、APRG による安全性報告を用いて IAR の情報を記録した。

UX003-CL301 試験では 12 例中 8 例で 12 件の IAR が報告された（UX003-CL301 CSR 第 12.6 項）。UX003-CL201 試験では IAR は報告されなかった。UX003-CL203 試験では、8 例中 4 例で IAR が報告された（UX003-CL203 CSR 第 12.6 項）。UX003-CL301 試験の継続試験である UX003-CL202 試験では、IAR が 12 例中 7 例で報告された。総投与回数 580 回に対し 78 件の IAR が報告された。

IAR により当該試験から脱落した症例、UX003 の投与を中止した症例はなかった。

国内臨床試験（SDG001 試験）では、治験責任（分担）医師により IAR として報告された事象はなかった。

2.5.5.5　副作用

副作用の特定は、他の酵素製剤及び静脈内投与されるたん白質製剤から予想される有害作用であるかどうかや、全臨床試験を通しての発現頻度、及び第 III 相試験において曝露期間で調整した発現率がプラセボと比較して UX003 投与で高いかどうかを基準として行った。臨床試験で最も多かった副作用は IAR であり、アナフィラキシー様反応、そう痒症、局所投与部位反応（投与部位血管外漏出及び投与部位腫脹など）、下痢、発疹並びに丘疹性皮疹がこれに含まれた。

2.5.5.6　臨床検査値の評価

ERT において一般的に予想されるように、臨床的に重要な臨床検査値の変化又は異常は全臨床試験を通して認められなかった（第 2.7.4.3）。

2.5.5.7　バイタルサイン

UX003-CL301 試験では、投与期間を通じてバイタルサインの臨床的に重大な変化は認められなかった（UX003-CL301 CSR 第 12.8 項）。不注意による急速静注後にアナフィラキシー様反応が発現した 1 例（UX003-CL301 CSR 第 12.4 項）では、当該事象発現中に発汗及び口周囲のチアノ

ーゼが認められ、酸素飽和度が 82%に低下した。当該事象は消失し、その後も被験者は投与を継続したが、事象の再発は認められなかった。

UX003-CL201 試験では、安全性上の重大な懸念を示唆するバイタルサインの変化はいずれの被験者にも認められず（UX003-CL201 CSR Section 第 12.8 項）、UX003-CL203 試験では、血圧上昇及び体温上昇が各 1 例報告されたものの、全般的にバイタルサインの目立った変化はなかった（UX003-CL203 CSR 第 12.8.1 項）。UX003-CL202 試験及び SDG001 試験においても、投与期間を通じてバイタルサインの臨床的に重大な変化は認められなかった（UX003-CL202 CSR 第 12.8 項、SDG001 CSR 第 12.5 項）。

2.5.5.8　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.8.1　内因性要因

MPS VII 型は極めて希少な疾患であり、症例数が少なく、試験対象集団が不均一であることから、性別、年齢及び人種に基づく部分集団解析は実施しなかった。性別、年齢又は人種による反応の差を示唆する安全性シグナルは認められなかった。

2.5.5.8.2　外因性要因

UX003 は酵素補充療法として開発中の遺伝子組換えヒトたん白質であるため、その作用機序と投与方法から、他剤、食習慣、喫煙・飲酒との相互作用などの外因性要因は、安全性全般に影響を及ぼさないものと考えられる。

2.5.5.8.3　妊娠

妊婦における UX003 の使用に関して臨床データは得られていない。

2.5.5.8.4　授乳

UX003 がヒトの乳汁分泌に及ぼす影響に関して臨床データは得られていない。UX003 がヒト又は動物の乳汁中に分泌されるかどうかは不明である。

2.5.5.8.5　受胎能

UX003 がヒトの受胎能に及ぼす影響に関して臨床データは得られていない。

実施した DART 試験（受胎能及び胚・胎児発生）については、第 2.6.6.6 項に記述する。受胎能及び発育中の胎児に対する UX003 の全般的なリスクは低いと考えられる。

2.5.5.8.6　自動車運転及び機械操作能力

正式な試験は実施していないが、同じ薬効分類に属する他の既承認 ERT における知見に基づくと、UX003 が自動車運転及び機械操作能力に及ぼす影響はない又は十分に小さいと予想される。

2.5.5.8.7　過量投与及び薬物乱用

いずれの臨床試験でも UX003 の過量投与は認められなかった。同種同効薬の知見から、UX003 が薬物乱用を起こす可能性は想定されない。

2.5.5.9　市販後データ

UX003 は、MPS VII 型の治療薬として、2017 年 11 月 15 日［国際誕生日（IBD）］、米国食品医

薬品局により承認された。また、2018 年 8 月 23 日に欧州医薬品庁よりムコ多糖症VII型（スライ症候群）の非神経学的症状の治療に対して承認された。

IBD から 2020 年 11 月 14 日までの製造販売後使用成績より得られた全世界の UX003 投与患者数は、臨床試験を除くと 27 人と推定された。当該期間において、世界各国の規制当局が講じた重要な安全性に関する措置はなかった。

本剤との因果関係が否定されていない有害事象（自発報告）において、死亡に至った事象は報告されていない。

その他本剤との因果関係が否定されていない重篤な有害事象（自発報告）が 9 件（6 例）報告され、報告された事象の内訳は、呼吸不全 2 件、腫脹、肺炎、挫傷、頭部損傷、急性呼吸不全、息詰まり、血液量減少性ショックが各 1 件であった。。

製造販売後の本剤との因果関係が否定されていない有害事象（自発報告）を表 2.5.5.9.1 に示す。

表 2.5.5.9.1　2017 年 11 月 15 日から 2020 年 11 月 14 日までに報告された製造販売後の有害事象（自発報告）

器官別大分類 基本語	報告件数合計	重篤	重篤でない
全ての有害事象	27	9	18
胃腸障害			
下痢	1	0	1
嘔吐	1	0	1
一般・全身障害および投与部位の状態			
注入部位蕁麻疹	1	0	1
注入部位小水疱	1	0	1
発熱	1	0	1
腫脹	1	1	0
感染症および寄生虫症			
肺炎	1	1	0
気道感染	1	0	1
皮膚感染	1	0	1
上気道感染	1	0	1
傷害、中毒および処置合併症			
挫傷	1	1	0
頭部損傷	1	1	0
誤用量投与	1	0	1
注入に伴う反応	1	0	1
製品投与の欠落の問題	1	0	1
代謝および栄養障害			
食欲減退	1	0	1
精神障害			
行動障害	1	0	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
急性呼吸不全	1	1	0
息詰まり	1	1	0
咳嗽	1	0	1

器官別大分類 基本語	報告件数合計	重篤	重篤でない
呼吸不全	2	2	0
咽喉絞扼感	1	0	1
皮膚および皮下組織障害			
発疹	2	0	2
蕁麻疹	1	0	1
血管障害			
血液量減少性ショック	1	1	0

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

MPS VII 型に対する ERT の開発は、ERT の安全性及び有効性を確立した他の 4 つの MPS における数十年に及ぶ非臨床研究及び多数の臨床研究の後に続くものである。MPS VII 型（スライ症候群）は、極めて稀な、生命を脅かす進行性かつ衰弱性のライソゾーム病であり、MPS の中でも最も発症頻度の低いものの一つである［推定有病率は 100 万人当たり 1 人未満（Orphanet 2019）］。MPS VII 型の患者は、β-グルクロニダーゼ（GUS）という 1 つの酵素が欠損している。臨床症状は胎児水腫として出生時に認められることもあれば、青年期又は成人になってから骨変形などの形で現れることもある。特異顔貌、肺障害、心血管合併症、肝脾腫、関節拘縮、低身長、認知障害、及び多発性異骨症と呼ばれる特徴的な骨変形など、他の MPS でも認められる症状を呈する。MPS VII 型患者におけるこれらの症状の有無、重症度及び経過は極めて多様である。MPS VII 型患者の多くは、合併症が原因で 10 代又は若年の年齢で死亡する。胎児水腫のために出生後 1 年以内に死亡する例もある（Montano et al. 2016）。

本邦では MPS VII 型の根本的な病因を標的とした承認された治療法は存在しない。現在の治療は通常、整形外科や耳鼻咽喉科などの手術や急性合併症に対する抗生剤及び気管支拡張薬などの対症療法と、酸素療法、支援機器、鎮痛剤、理学療法／作業療法などの支持療法から成る。幹細胞移植は、これまで数例の MPS VII 型患者に実施されたことがある（Montano et al. 2016）。これは MPS VII 型患者に対しいくつかの側面で改善をもたらす可能性があるが、合併症発生率及び死亡率が高い上に、結合組織及び骨には効果が比較的乏しく、MPS VII 型の治療法として確立したものではない。したがって、ほぼすべての MPS VII 型患者には治療法が存在しないことになる。

40 年にわたる研究により、MPS VII 型の特徴が明らかになり、遺伝子組換え酵素が生み出され、MPS VII 型動物モデルでは酵素の有効な取り込み及び分布と蓄積した GAG の減少が示されていたにも関わらず、臨床開発は近年になるまで進展していなかった。MPS VII 型に対する治療法の開発が進まなかったのは、本疾患が極めて稀であり、かつ不均一な病態を呈する疾患であるため、従来の臨床試験デザインでは安全性及び有効性の評価を行うことができなかったためである。従来の試験デザインの場合、MPS VII 型では現実的に集積不可能な症例数が必要であり、評価項目の設定も MPS VII 型では検討が困難なものとならざるを得なかった。UX003 は、同じ薬効分類に属する既承認の他の 4 つの酵素補充療法と同等の安全性及び有効性を特徴的な臨床開発プログラムの中で示しており、MPS VII 型患者に対する初の治療薬として有用であることが期待される。

2.5.6.2 ベネフィット

臨床試験のすべての被験者で一貫して、UX003 投与開始後に uGAG の急速で大幅かつ持続的な減少が認められた。すべての被験者が、尿中 GAG（DS）の 50%以上の低下を示し、奏効例と判定された。早期アクセス患者でも、同程度の uGAG 減少が報告された。第 III 相試験における uGAG 減少率の LS 平均値は 65%であり、MPS に対するすべての既承認 ERT と比較して減少率は同等又はそれ以上であった。

uGAG 排泄量におけるこのレベルの減少は、GAG の組織内蓄積の大幅な減少を伴っており、有効性及び長期の臨床的ベネフィットが期待されるものである（uGAG, 2017）。MPS I 型及び VI 型の同胞症例における ERT の研究で認められたように、早い段階で治療を開始すれば、臨床転

帰に大きな違いが得られる可能性がある（Laraway et al. 2013, Wraith et al. 2004, McGill et al. 2010）。

UX003 の臨床試験の被験者及び早期アクセスプログラムの下で投与を受けた患者の大部分において、疾患の重症度、年齢、性別又は人種にかかわらず、ベースライン時の症状又はベースライン時に機能障害又は機能喪失がみられた身体機能の 1 つ以上で、以下に要約するような臨床的改善を示した。

- **6MWT の改善：**6MWT の実施可否は第 III 相試験の被験者選択基準に設けなかった。ベースライン時に数例の被験者が歩行不能であったものの UX003 投与 24 週の 6MWT を評価できた 6 例から算出した平均変化量は+34.3 m であり、これは他の MPS に対する ERT の主要な臨床試験で観察された治療効果と同程度であった。この 6 例のうち 3 例では、それぞれ+65、+80 及び+83 m の歩行距離延長が認められ、歩行距離の改善は持続的であった。この改善の程度は、慢性閉塞性肺疾患（COPD）などの他疾患において臨床的に意義のある改善と考えられているレベルである。
- **肺機能評価可能例における肺機能の改善：**肺機能は患者の年齢や状態に応じて異なる方法で評価されたが、臨床試験及び早期アクセスプログラム全体で数例の患者が、人工呼吸器装着時間の減少、酸素吸入量の減少、酸素飽和度低下の頻度の減少、いびきの減少、肺活量測定結果の向上などの形で改善が認められた。
- **疲労の減少及び活力の増大：**疲労、活力及び活動性のレベルに関しては、就学の再開、レクリエーション活動への参加及びタブレットコンピューターの使用が可能になるなど、臨床試験及び早期アクセスプログラム全体いずれにおいても改善が認められた。数例の被験者では、食欲の向上、及び入浴や更衣動作などのセルフケア動作の向上もみられた。
- **幼児被験者における改善：**機能評価の多くが遂行できなかった幼児被験者では、親及び医師の報告による治療効果として、活力の増大、感染の減少、いびきの減少、呼吸の安定などが認められた。また、生後数ヵ月のうちに投与を開始した複数の患児で、特徴的な顔面異形、肝脾腫、及びリンパ浮腫並びに腹水などの浮腫病態の改善が報告された。

本疾患は極めて希少であることから、UX003 の臨床開発では参加希望のある患者を極力多く組み入れる必要があった。MDRI は病像が不均一な被験者集団における評価に有効であったが、予想された通り、認知又は身体機能障害のために多くの評価が実施できなかった。また、被験者の年齢中央値は 14 歳であったことから、一部の被験者では長期間にわたり症状が進行し、不可逆的な障害もあることが想定された。ほぼすべての被験者が発育遅延又は知的障害を有しており、いくつかの評価については理解し実施することが難しかった。例えば、過去の ERT の試験においては肺機能検査が重要な評価指標として多用されたが、UX003 の臨床試験でこの検査で信頼性のある評価を実施できたのは 3 例のみであった。肺機能障害は MPS の主要な徴候の一つであり、死因となることも多い。UX003 投与による肺機能への効果は、FVC の改善だけではなく、CO_2 貯留や酸素療法の必要性といった他の側面にも認められた。肝腫大は MPS I、II 及び VI 型ほど一様には認められなかったが、肝腫大があった症例においては、肝臓サイズは概ね減少した。骨の異常は概して重度で、極度の低身長、後側弯症、股関節及び膝関節形成不全、関節障害、頸髄及び胸髄圧迫、歩行時の疼痛、多数の整形外科手術の必要性、支援機器及び車椅子の使用などがあった。ただし、関節拘縮を伴う症例で認められるような肩関節可動域の顕著な制限は他の MPS の病型では多いが、UX003 の臨床試験の被験者では認められなかった。

UX003 投与のベネフィットを支持するエビデンスには、以下の強みがあると考えられる：

- 開始時盲検化デザインを採用することで、被験者全例に実薬治療を提供しつつ、少数の被験者数で治療効果を評価可能な検出力で、プラセボを対照とした頑健な結果を得ることができたこと
- 投与を受けたすべての MPS VII 型被験者で一貫して尿中 GAG の 50%以上の低下を示し、第 III 相試験ではその平均値が 65%であったこと、及び少なくとも 1 つの臨床症状において意義のある改善がみられたこと
- 文献や他の臨床試験の結果に基づく MID を事前に定義した厳格な複合ドメイン反応指標において、全体としてポジティブな結果（平均値：+0.5 ドメイン）が得られたこと、及び疲労スコアを含めた場合の結果は平均+0.8 となったこと
- 投与の欠落がほとんどなく、小児被験者で 3 年超、成人被験者で 2 年半に及ぶ長期追跡例を含め、追跡不能となった被験者がいなかった（データの完全性が確保されている）
- PK/PD と臨床成績の相関性があり、市販製剤の申請用量である 4 mg/kg の投与（他の MPS に対する ERT よりも利便性の良い隔週投与）により、uGAG の持続的減少及び臨床的改善が得られたこと
- 全世界で把握されている MPS VII 型患者の大部分（約 3 分の 1）を臨床試験又は患者アクセスプログラムに組み入れたことで、MPS VII 型患者全体への結果の一般化可能性が高い。本申請には代表的な患者集団として 7 ヵ国の 4 ヵ月齢から 36 歳までの患者が含まれている。疾患の重症度は、重篤な乳児や、生命を脅かす肺機能不全があり車椅子が必要な小児、比較的障害が軽く歩行可能な成人まで多岐にわたる。

UX003 投与のベネフィットについては、以下の限界が挙げられる：

- ベースラインの不均一性に起因する被験者間での反応のばらつきにより、単一の評価尺度ではデータの解釈が難しいこと
- 本疾患が極めて希少であるため、標準的な新薬承認申請で提出されるエビデンス構築のための開発プログラムの規模と比較し、臨床開発プログラム全体が小規模であること
- 本疾患は慢性進行性であるが、大多数の被験者で評価期間が限られていること
- 胎児水腫を伴う乳児患者を世界的に探索したものの、この種の重篤な患者に投与を行うことができた例数はわずかであったこと

Ultragenyx 社は、投与を行ったすべての患者を厳格な疾患モニタリングプログラム［Disease Monitoring Program（DMP）：UX003-CL401］を通じて継続的に追跡し、また ERT を行うかどうかを問わず新規の患者を登録することで、上述の限界に対応する計画である。この DMP は世界の数ヵ所の施設で開始され、MPS VII 型患者における UX003 投与の長期的な有効性及び安全性を検討し報告する目的で、最大 10 年間のデータを収集する計画である。

2.5.6.3　リスク

UX003 に関して予想されたリスクは主に、過敏症などの Infusion associated reactioni（IAR）であり、これは他の ERT でこれまでに報告されていたものである。5 件の介入臨床試験から得られた安全性データと、5 例の早期アクセス患者に関して Ultragenyx 社に提供された安全性情報を総合すると、UX003 の安全性プロファイルは許容できるものであった。いずれの試験においても過敏症反応の再発は認められず、有効性の結果と併せ、MPS VII 型患者に対する ERT として

UX003 を安全に使用できるものと考えられる。

UX003 のこれまでのリスクプロファイルは、患者の年齢及び疾患の重症度に関係なく、全臨床試験を通じて概ね類似している。いずれの試験においても死亡例は報告されず、AE により治験薬を中止又は試験を中止した症例はなかった。乳児を含む小児被験者と成人被験者との間で、有害事象の重症度及び発現頻度に明らかな差は認められなかった。

TEAE の大部分は、軽度又は中等度であり、UX003 との関連性はないと判断された。IAR については、特段の処置は不要であったか、又は投与速度の調節及び／又は解熱薬、抗ヒスタミン薬などの投薬によって管理可能であった。投与関連の蕁麻疹、血管浮腫、血圧又は心機能の変化は認められなかった。アナフィラキシーなどの過敏症の発現率は低いものと考えられ、過敏症の再発はみられなかった。

約半数の被験者に抗薬物抗体が認められたが、抗体価は UX003 曝露の長期化に伴い概ね減少し、免疫原性に関連した有効性の低下又は過敏症の増加は認められなかった。

乳児患者、及び人工呼吸器を必要とする重症患者を含む早期アクセス患者においても、UX003 の忍容性について同様の結果が報告された。早期アクセス患者の中で、AE による死亡例又は投与中止例はなく、治験薬と関連のある SAE は報告されていない。

以上より、UX003 のこれまでの投与において、予測できない安全性上の懸念は認められなかった。添付文書に記載する推奨に従い、適切に前投薬及び UX003 の投与を行った場合、過敏症の発現頻度は低く、発現しても管理可能であると考えられる。

2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価

MPS VII 型患者に対する UX003 を用いた治療のベネフィット・リスク評価にあたっては、進行性で致死的な本疾患による患者への影響、及びその臨床経過を変え得る既承認療法が存在しないことを考慮する必要がある。この極めて希少な疾患の患者は、病因が β-グルクロニダーゼの欠損によるものと特定されてからも数十年にわたり、重度の合併症に苦しみ、生命予後も不良であった。遺伝子組換え酵素の生産が成功し、動物モデルでは多数の組織において GAG の蓄積量減少が示されていたにもかかわらず、この治療法の臨床開発は最近になるまで進められていなかった。

特定された患者は少数であったものの、他の ERT における過去の臨床試験の経験をもとに特徴的な試験デザインを検証試験に導入したことで、効率的に可能な限り多くの被験者を組み入れることができ、UX003 を科学的かつ客観的に評価することができた。全臨床試験及び早期アクセスプログラムを総合した結果を表 2.5.6.4.1 に要約する。

表 2.5.6.4.1　UX003 開発プログラムの臨床成績の要約

研究の識別子	開発の相	被験者数	状況	重要な所見	結論
UX003-CL301 第 III 相ピボタル有効性及び安全性試験	3	12	終了	• uGAG 減少率 64.82%、p<0.001 • MDRI +0.5 ドメイン、p=0.0527 • mMDRI +0.8 ドメイン、p=0.0433 又は p=0.0105（補完なし） • プラス／マイナスドメインの比率が 3：1 • 歩行、疲労、運動機能に関して被験者レベルでの改善 • 重要な安全性の懸念事項なし • IAR としての過敏症の再発なし；AE による中止なし	• 大幅で持続的な uGAG 減少がすべての被験者で認められた • MDRI が全体でプラスとなり、不均一な集団での有効性が示された • 個々の患者ベースでも臨床的ベネフィットが示された • 許容できる安全性プロファイルであった
UX003-CL201 用量設定試験	1/2	3	終了	• 1～4 mg/kg QOW 投与により用量依存的な uGAG 減少が得られた • 4 mg/kg（至適用量）：uGAG 減少率 63.49% • C_{max} は K_{uptake} の約 40 倍 • IAR 及び治験薬と関連のある SAE なし • 1 例で肺機能が改善	• 至適用量の 4 mg/kg QOW により他の ERT と同等又はそれ以上の uGAG 減少が得られた • 最高用量でも安全性プロファイルは良好 • 非盲検試験で有効性が示された
UX003-CL203 5 歳未満の患者を対象とした第 II 相試験	2	8	終了	• uGAG 減少率 61% • 身長 z スコアが 0.196 向上 • 肝腫大が認められた 3 例で正常範囲まで縮小 • 治験薬と関連のある SAE なし	• uGAG 減少効果は他の年齢層の試験と同程度 • 他の年齢層の試験と同様の安全性プロファイル
UX003-CL202 長期継続投与試験	3	12	終了	• UX003-CL301 試験で認められた uGAG 減少が長期間持続 • MDRI +0.9 ドメイン（UX003-CL301 試験ベースラインと比べ） • 長期投与による特筆すべき有害事象なし	• UX003 の長期間投与により uGAG の減少や臨床的改善が持続することが示された • 長期投与時の安全性プロファイルは良好であった
SDG001 国内第 II 相試験	2	3	終了	• 24 週で uGAG 減少率 50%超 • すべての症例で 6 分間歩行距離が延長 • 有害事象の発現は 3 例中 1 例で、いずれの事象も治験薬との因果関係なし	• 日本人 MPS VII 型患者でも、大幅で持続的な uGAG 減少がすべての被験者で認められ、運動機能改善も示された • 安全性プロファイルは良好であった

研究の識別子	開発の相	被験者数	状況	重要な所見	結論
早期アクセス患者	NA	5	継続中	• 重度呼吸機能低下のある 1[redacted] 歳患者で大きな効果；現在では CO_2 貯留なく、人工呼吸器装着時間が 1 日に 14 時間に減少 • 乳児患者でも安全性プロファイルは良好、有害事象の報告なし • 各症例で有効性が得られたことが報告された	• 早期アクセス患者で良好な経過がみられた • HSCT を受けた 1 例は、ERT を 14 ヵ月間受け、その間有効性が認められていた

臨床試験の集計データによるエビデンスと個々の患者ベースのエビデンスより、UX003 が GAG の蓄積量減少と臨床的に意義のある症状改善をもたらすことが示され、これは他の MPS の病型に対する既承認 ERT の試験結果と一致する。このほか、ベネフィット・リスク評価における要素として、重要なアンメットメディカルニーズが存在すること、この治療法の発見から患者に対する臨床使用までに長いタイムラグがあったこと、及び早期乳児期の患者においても成人患者においても過敏症反応の発生がわずかであり過敏症の再発がないなど、許容できる安全性プロファイルが認められたことが挙げられる。以上より、本剤のベネフィット・リスクプロファイルは良好であり、極めて稀で複雑な、承認された治療法の存在しない進行性かつ致死性の遺伝病である MPS VII 型患者にとって、本剤は有効な治療選択肢になるものと考えられる。

2.5.7　付録

付録 1　UX003 開発プログラムに関する各国・地域の規制当局との協議の要約（国・地域ごとの年代順）

国・地域	機関／部門／委員会（該当する場合）	協議の種類／議論の範囲	実施日／科学的助言の交付日	公式の議事録／科学的助言の参照先
US	FDA/[redacted]	[redacted]	[redacted]	FDA [redacted]
US	FDA/[redacted]	[redacted]	[redacted]	FDA [redacted]
US	FDA/[redacted]	[redacted]	[redacted]	FDA [redacted]
US	FDA/[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
US	FDA/[redacted]	[redacted]	[redacted]	FDA [redacted]
US	FDA/OPQ	CMC に関する Pre-BLA ミーティング（テレビ会議に変更）／BLA の CMC パッケージ	協議実施日：2016 年 8 月 24 日、事前見解の提供日：2016 年 8 月 19 日、CMC に関するテレビ会議の議事録発行日：2016 年 9 月 8 日	FDA Ref ID 3974460, FDA Ref ID 3983110
US	FDA/DGIEP	臨床／非臨床に関する Pre-BLA ミーティング／BLA の臨床／非臨床パッケージ及び規制上の問題	協議実施日：2016 年 10 月 5 日、議事録発行日：2016 年 10 月 14 日	FDA Ref ID 3998956
EU	EMA/CHMP	Protocol Assistance／臨床及び非臨床開発	最終助言日：2012 年 6 月 21 日	EMA/CHMP/[redacted]
EU	EMA	[redacted]	[redacted]	EMA/[redacted]
EU	EMA/CHMP	Protocol Assistance／品質開発	最終助言日：2016 年 4 月 1 日	EMA/CHMP/[redacted]
EU	EMA/[redacted]	[redacted]	[redacted]	UX003 EMA/[redacted]

国・地域	機関／部門／委員会（該当する場合）	協議の種類／議論の範囲	実施日／科学的助言の交付日	公式の議事録／科学的助言の参照先
UK	MHRA	[redacted]	[redacted]	[redacted]
日本	PMDA	医薬品戦略相談（別に定める要件を満たす大学・研究機関、ベンチャー企業）	対面助言実施日：[redacted]	医薬品戦略相談（受付番号[redacted]）治験相談記録

[redacted]

略語：BLA = 生物学的製剤承認申請、CHMP = Committee for Medicinal Products for Human Use（ヒト用医薬品委員会）、CMC = 化学、製造及び品質管理、[redacted]DGIEP = Division of Gastroenterology and Inborn Errors Products、EMA = 欧州医薬品庁、EOP2 = 第 II 相終了時、EU = 欧州連合、FDA = 米国食品医薬品局、OPQ = Office of Pharmaceutical Quality、[redacted]MHRA = Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency、UK = 英国、US = 米国

付録 2　　実施しなかった臨床試験の非実施根拠

CTD モジュール 5 の見出し	非実施根拠
5.3.1 生物薬剤学試験報告書	
バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書	UX003 の生物薬剤学試験は実施しなかった。UX003 は MPS VII 型に対する酵素補充療法（ERT）として静脈内（IV）投与されるため、そのバイオアベイラビリティ（BA）は 100%になるものと考えられる。そのため、相対的 BA の評価は不要である。また、本製造販売承認申請を裏付けるのに対照製品又は製剤との比較は不要であるため、本申請において生物学的同等性（BE）試験の実施意義はない。*in vitro* と *in vivo* の関連を検討する試験は、IV 投与される製剤には適用されない。
比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書	
In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書	
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書	
血漿蛋白結合試験報告書	UX003 は酵素タンパク質を治療薬としたものであり、アルブミンなどの一般的な血漿タンパク質に結合することは予想されない。そのため、血漿蛋白結合試験は実施しなかった。
肝代謝及び薬物相互作用試験報告書	UX003 は酵素タンパク質を治療薬としたものであり、肝臓での代謝は予想されないため、肝代謝試験は実施しなかった。酵素補充療法が他の薬剤と薬力学的に相互作用することは予想されないため、薬物相互作用試験は実施しなかった。
他のヒト生体試料を用いた試験報告書	UX003 は酵素タンパク質を治療薬としたものであり、小さなペプチドや単一アミノ酸に分解されることが予想される。ICH S6 (R1)ガイドラインによれば、タンパク製剤の場合、ヒト組織における分布、代謝及びマスバランス試験を実施しないことが許容されている。
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書	
健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書	UX003 は遺伝子組換えヒト酵素であり、その作用機序は MPS VII 患者で欠損している酵素を補充することである。MPS VII 患者においては、内因性の酵素を補充するときの UX003 の薬理作用に関連した安全性のリスクは本質的に低い。重要な点として、健康被験者を対象とした試験を実施することによる潜在的な科学的ベネフィットは、隔週 IV 点滴投与による局所 infusion reaction などの有害作用及び不快感の可能性、あるいは異種タンパク質に対する重篤な過敏症のリスクといった、健康被験者に対する潜在的リスクを上回るものではない。そのため、初期忍容性及び PK 試験は健康被験者では実施せずに、MPS VII 型患者において実施した。このアプローチは、MPS に対する既承認の ERT 製剤と同様である。

CTD モジュール 5 の見出し	非実施根拠
患者における PK 及び初期忍容性試験報告書並びに関連情報	MPS VII 型患者における単回投与時の PK 及び初期忍容性は UX003-CL201 試験で報告された。 MPS VII 型患者における反復投与時の PK 及び忍容性は、UX003-CL201、UX003-CL301 及び UX003-CL203 試験で報告された。
5.3.3.3　内因性要因を検討した PK 試験報告書	年齢、性別、人種、民族、ベースライン体重、ヒト抗 GUS 抗体の産生などの内因性要因が PK に及ぼす影響を臨床試験の中で評価した。 UX003 が肝代謝、胆汁中排泄又は腎排泄を介して消失することは予想されない。内因性要因を検討する PK 試験を別途実施することはなかった。
5.3.3.4　外因性要因を検討した PK 試験報告書	UX003 は MPS VII 型に対する酵素補充療法として静脈内投与されるため、そのバイオアベイラビリティは 100%になると考えられる。したがって、UX003 の PK に食事の影響はないと予想される。UX003 が薬物相互作用を起こす可能性は、上のモジュール 5.3.2.2 で説明したように低い。外因性要因（薬物、漢方製剤、食事、喫煙及びアルコール摂取）を特に検討する試験は実施しなかった。
5.3.3.5　ポピュレーション PK 試験報告書及び関連情報	MPS VII 型は極めて希少な疾患であり、把握されている患者数は全世界で 100 例に満たない。Ultragenyx 社が実施した 3 件の介入臨床試験（UX003-CL201、UX003-CL301 及び UX003-CL203）において、PK データ解析に利用可能な患者は 23 例にとどまった。このデータセットは有用なポピュレーション PK 解析を行うには不十分であった。代わりに非コンパートメント解析（NCA）を行い、NCA による PK の結果に基づいて共変量解析を実施し、有用な結果が得られた。この結果は上記 3 試験の CSR に記載されているほか、モジュール 5.3.4.2（患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書及び関連情報）の独立した PK/PD 報告書にも提示されている。
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書	
5.3.4.1　健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書	UX003 は遺伝子組換えヒト酵素であり、その作用機序は、MPS VII 患者において欠損している酵素を補充することである。UX003 の主たる PD バイオマーカーは尿中 GAG（uGAG）である。健康被験者はこの酵素の欠損がなく、uGAG の高値を示さないため、健康被験者における PD（uGAG）の評価及び PK/PD 試験は実施しなかった。

2.5.8 参考文献

Grubb JH, Vogler C, Levy B, Galvin N, Tan Y, Sly WS. Chemically modified beta-glucuronidase crosses blood-brain barrier and clears neuronal storage in murine mucopolysaccharidosis VII. Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A. 2008;105(7):2616-2621.

Hendriksz CJ, Berger KI, Lampe C, et al. Health-related quality of life in mucopolysaccharidosis: looking beyond biomedical issues. Orphanet J Rare Dis. 2016;11(1):119.

Kakkis ED, Matynia A, Jonas AJ, Neufeld EF. Overexpression of the human lysosomal enzyme alpha-L-iduronidase in Chinese hamster ovary cells. Protein Expr Purif. 1994;5(3):225-232.

Laraway S, Breen C, Mercer J, Jones S, Wraith JE. Does early use of enzyme replacement therapy alter the natural history of mucopolysaccharidosis I? Experience in three siblings. Mol Genet Metab. 2013;109(3):315-316.

McGill JJ, Inwood AC, Coman DJ, Lipke ML, de Lore D, Swiedler SJ, Hopwood JJ. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI from 8 weeks of age--a sibling control study. Clin Genet. 2010;77(5):492-498.

Montano AM, Lock-Hock N, Steiner RD, et al. Clinical course of sly syndrome (mucopolysaccharidosis type VII). J Med Genet. 2016;53(6):403-418.

Muenzer J, Wraith JE, Beck M, et al. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). Genet.Med. 2006;8(8):465-473.

O'Connor LH, Erway LC, Vogler CA, et al. Enzyme replacement therapy for murine mucopolysaccharidosis type VII leads to improvements in behavior and auditory function. J.Clin.Invest. 1998;101(7):1394-1400.

Orphanet. 2019. Prevalence of rare diseases 2019 [cited January 2019]. Available from http://www.orpha.net.

Sands MS, Vogler C, Kyle JW, et al. Enzyme replacement therapy for murine mucopolysaccharidosis type VII. J.Clin.Invest. 1994;93(6):2324-2331.

Sands MS, Vogler C, Torrey A, et al. Murine mucopolysaccharidosis type VII: long term therapeutic effects of enzyme replacement and enzyme replacement followed by bone marrow transplantation. J.Clin.Invest. 1997;99(7):1596-1605.

Sands MS, Vogler CA, Ohlemiller KK, Roberts MS, Grubb JH, Levy B, Sly WS. Biodistribution, kinetics, and efficacy of highly phosphorylated and non- phosphorylated beta-glucuronidase in the murine model of mucopolysaccharidosis VII. J.Biol.Chem. 2001;276(46):43160-43165.

Sly WS, Vogler C, Grubb JH, et al. Enzyme therapy in mannose receptor-null mucopolysaccharidosis VII mice defines roles for the mannose 6-phosphate and mannose receptors. Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A. 2006;103(41):15172-15177.

Vogler C, Levy B, Grubb JH, et al. Overcoming the blood-brain barrier with high-dose enzyme replacement therapy in murine mucopolysaccharidosis VII. Proc Natl Acad Sci U.S.A. 2005;102(41):14777-14782.

Vogler C, Sands MS, Levy B, Galvin N, Birkenmeier EH, Sly WS. Enzyme replacement with recombinant

beta-glucuronidase in murine mucopolysaccharidosis type VII: impact of therapy during the first six weeks of life on subsequent lysosomal storage, growth, and survival. Pediatr.Res. 1996;39(6):1050-1054.

Wraith, JE Clarke LA, Beck M, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase). J Pediatr. 2004;144(5):581-588.